

**ESTUDIO DEL MECANISMO Y LA RELACIÓN CUANTITATIVA
ESTRUCTURA - RENDIMIENTO DE LA REACCIÓN DE
CICLACIÓN DE HOMOALILAMINAS PARA OBTENER
TETRAHIDROQUINOLINAS**

DEYANIRA CABALLERO MÉNDEZ
Química, UIS

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
ESCUELA DE QUÍMICA
PROGRAMA MAESTRÍA EN QUÍMICA
Bucaramanga
2005

**ESTUDIO DEL MECANISMO Y LA RELACIÓN CUANTITATIVA
ESTRUCTURA - RENDIMIENTO DE LA REACCIÓN DE
CICLACIÓN DE HOMOALILAMINAS PARA OBTENER
TETRAHIDROQUINOLINAS**

DEYANIRA CABALLERO MÉNDEZ
Química, UIS

**Trabajo de investigación para optar al título de
Química, M. Sc.**

Director
Prof. Jairo René Martínez M.
Químico, Ph. D.

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
ESCUELA DE QUÍMICA
PROGRAMA MAESTRÍA EN QUÍMICA
Bucaramanga
2005

DEDICATORIA

Sin la bondad del Padre Dios y de la Madre de Amor y sin el apoyo incondicional de mi Madre, mis hermanos Leo, Peggy, Lida y Leidy, y mi amigo William, en la época talvez más crítica de mi vida, éste trabajo no hubiese sido posible.

Existen momentos en los cuales hay que aferrarse a la vida con ahinco y fortaleza para no perder la partida y es ahí cuando la familia no te suelta de la mano. Gracias a ella por sus cuidados.

Deyanira Caballero Méndez

RESÚMEN

TÍTULO: Estudio del Mecanismo y la Relación Cuantitativa Estructura-Rendimiento de la Reacción de Ciclación de Homoalilaminas para obtener Tetrahydroquinolinas .

Autor: Deyanira Caballero Méndez **

Palabras clave: homoalilaminas, tetrahydroquinolinas, QSAR, IRC

En éste trabajo de investigación se muestra una aplicación de la química computacional a través de: (i) El establecimiento de la relación cuantitativa entre la estructura de las homoalilaminas (HAAs) y una propiedad particular, para el caso, el rendimiento de la reacción de ciclación para obtener tetrahydroquinolinas (THQs), a través de un modelo matemático. El modelo matemático se obtuvo con un conjunto de entrenamiento de 41 HAAs sustituidas. (ii). El estudio de la etapa limitante de la reacción de ciclación, estableciendo el estado de transición (TS) involucrado, la coordenada intrínseca de reacción (IRC) y la frecuencia vibracional asociada con dicho TS.

Los datos experimentales del rendimiento de la reacción de ciclación de HAAs para producir THQs, bajo las condiciones experimentales reportadas, fueron proporcionados por el LQOBio de la UIS, como resultado de los proyectos de investigación desarrollados por los estudiantes Leonor Yamile Vargas, Juan Manuel Urbina, Wilson Rozo, Luz Dary Avellaneda, Claudia Carrillo, Guillermo Restrepo, Javier Silva y Jenny Maritza Sierra. Las herramientas empleadas para el desarrollo de la investigación incluyeron entre otros, los programas computacionales *Gaussian*, *Moldes*, *Statistica* y *Spartan*.

Se estableció la relación cuantitativa entre la estructura de 41 HAA y el rendimiento de la reacción de ciclación para obtener la respectiva THQ. Las ecuaciones propuestas exhibieron un coeficiente de correlación R^2 , mayor de 0.9. En el modelo 2, obtenido por MLR, el rendimiento calculado fue similar al registrado experimentalmente. Así mismo, el F calculado fue mayor del tabulado, lo que indica que el modelo es significativo. El R^2 , q^2 y $cv-q^2$ fue superior a 0.9, indicando una alta confiabilidad y capacidad de predicción del modelo. La validación del Modelo 2 cambiando aleatoriamente los valores del $y_{observado}$ y determinando los valores de F y R^2 para cada cambio, demostró la alta capacidad de predicción y confiabilidad del modelo y se concluye que el modelo de regresión se puede utilizar para predecir el rendimiento aproximado de reacciones y de moléculas con características estructurales similares a las utilizadas en el conjunto de entrenamiento.

* Trabajo de grado (M. Sc. Química).

** Universidad Industrial de Santander, Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Programa de Postgrado en Química. Director, Jairo René Martínez.

ABSTRACT

TITLE: Study of the Mechanism and the Quantitative Relationship Structure-Yield of the Reaction of Cyclación the Homoalilamines to obtain Tetrahydroquinolines*

Autor: Deyanira Caballero Méndez**

Key Words: homoalilamines, tetrahydroquinolines, QSAR, IRC

In this one work of investigation is an application of computacional chemistry through: (i) The establishment of the quantitative relation between the structure of homoalilamines (HAAs) and a particular property, for the case, the yield of the reaction of ciclación to obtain tetrahydroquinolines (THQs), through a mathematical model. The mathematical model was obtained with a set of training of 41 HAAs replaced. (ii). The study of the limit stage of the cyclation reaction, establishing the state of transition (TS) involved, the intrinsic coordinate of reaction (IRC) and the associated vibrational frequency with this TS. The experimental datas of the yield of the reaction of ciclación of HAAs to produce THQs, under the reported experimental conditions, were provided by LQOBio-UIS, like result of the projects of investigation developed by the students Leonor Yamile Vargas¹, Juan Manuel Urbina, Wilson Rozo, Luz Dary Avellaneda, Claudia Carrillo, Guillermo Restrepo, Javier Silva y Jenny Maritza Sierra. The tools used for the development of the investigation included among others, the computacionales programs *Gaussian*, *Moldes*, *Statistica* y *Spartan*.

The quantitative relation between the structure of 41 HAA and the yield of the ciclación reaction settled down to obtain the respective THQ. The propose equations exhibited a coefficient of 0.9 R^2 correlation, greater. In model 2, obtained by MLR, the calculated yield he was similar to the registered one experimentally. Also, the calculated F was greater of the tab, which indicates that the model is significant. The R^2 , q^2 and $cv-q^2$ were superior to 0.9 indicating a high trustworthiness and capacity of prediction of the model. The validation of Model 2 changing randomly the values of the $Y_{observed}$ one and determining the values of F and R^2 for each change, demonstrated the high capacity of prediction and trustworthiness of the model and concludes that the regression model can be used to predict the approximated yield of reactions and molecules with structural characteristics similar to the used ones in the training set.

* Degree Project (M. Sc. Chemistry).

** Universidad Industrial de Santander, Science Faculty, Department Chemistry. Directed by Jairo René Martínez.

CONTENIDO

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO REFERENCIAL	4
2.1. QUINOLINAS Y TETRAHIDROQUINOLINAS (THQs)	4
2.2. MODELAJE MOLECULAR	8
2.2.1. Métodos <i>ab initio</i>	12
2.2.2. Bases	13
2.3. MODELOS MATEMÁTICOS. LA APROXIMACIÓN QSAR/QSPR	15
2.4. MECANISMOS DE REACCIÓN Y MÉTODOS PARA SU DETERMINACIÓN	22
2.4.1. Requerimientos termodinámicos para una reacción	23
2.4.2. Requerimientos cinéticos para una reacción	25
2.4.3. Relaciones entre tamaño y facilidad de cierre de un anillo	29
2.4.4. Efectos torsionales y estereoelectrónicos sobre la reactividad	32
2.4.5. Evidencia referencial de estudios de mecanismos de reacción	33
2.4.6. Estados de transición	35
2.4.7. Coordenada intrínseca de reacción	38
3. METODOLOGÍA	40
3.1. FORMULACIÓN DEL MODELO MATEMÁTICO QSPR	41
3.1.1. Estructuras de partida	45
3.1.2. Generación de los descriptores moleculares	45
3.1.2.1. Descriptores Constitucionales	46
3.1.2.2. Descriptores Topológicos	47
3.1.2.3. Descriptores Topográficos	49
3.1.2.4. Descriptores Geométricos	50
3.1.2.5. Descriptores relacionados con la distribución de carga – CPSA	51

3.1.2.6.	Descriptores Cuánticos	53
3.1.3.	Tratamiento de Datos	55
3.1.3.1.	Escalamiento	55
3.1.3.2.	Reducción de datos	56
3.1.4.	Relación cuantitativa del rendimiento con la estructura química de las HAAs	59
3.1.4.1.	Análisis por Regresión Múltiple	59
3.1.4.2.	Comparación de modelos obtenidos por Regresión Múltiple	64
3.2.	ESTUDIO DE LA ETAPA LENTA DEL MECANISMO DE REACCIÓN	67
3.2.1.	Generación de las estructuras de partida y productos	70
3.2.2.	Obtención del TS a través del método de tránsito cuadrático sincronizado (QST3). Cálculo de la frecuencia imaginaria	70
3.2.3.	Determinación de la IRC para cada TS obtenido	72
4.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	73
4.1.	FORMULACIÓN DEL MODELO MATEMÁTICO	73
4.1.1.	Estructuras de partida	73
4.1.2.	Generación de los descriptores	74
4.1.3.	Tratamiento de datos	75
4.1.4.	Relación Cuantitativa del Rendimiento con la Estructura Química de las HAA	77
4.1.4.1.	Correlación del Rendimiento con la Estructura usando el Modelo 1.	80
4.1.4.2.	Correlación del Rendimiento con la Estructura usando el Modelo 2.	88
4.1.4.3.	Correlación del Rendimiento con la Estructura usando el Modelo 3.	95
4.1.4.4.	Correlación del Rendimiento con la Estructura usando el Modelo 4	99
4.2.	ESTUDIO DE LA ETAPA LENTA DEL MECANISMO DE REACCIÓN	110
4.2.1.	Generación de las estructuras de partida y productos	110
4.2.2.	Obtención del TS a través del Método de Tránsito Cuadrático Sincronizado (QST3). Cálculo de su Frecuencia Imaginaria	114

4.2.3.	Determinación de la IRC para cada TS obtenido	120
4.2.4.	Estudio de la Etapa Lenta en el Mecanismo de la Reacción de Ciclación	133
4.2.4.1.	Cálculo de la Ruta de Reacción para el Caso 1	135
4.2.4.2.	Cálculo de la Ruta de Reacción para el Caso 2	136
4.2.4.3.	Cálculo de la Ruta de Reacción para el Caso 3	137
4.2.4.4.	Cálculo de la Ruta de Reacción para el Caso 4	138
5.	CONCLUSIONES	144
6.	RECOMENDACIONES	146
7.	REFERENCIAS	147
8.	ANEXOS	160

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Clasificación de tipos de cierre de anillos	30
Tabla 2. Identificación y sustituyentes de las 41 HAA seleccionadas, junto con el rendimiento de la respectiva THQ	42
Tabla 3. Relación de los 15 descriptores seleccionados, para las 41 HAAs, por el método de matriz de correlación	76
Tabla 4. Relación de los 15 descriptores seleccionados, para las 41 HAAs, por el método de PCA	77
Tabla 5. Valores del rendimiento observado, calculado y residual para el modelo de regresión 1, obtenidos mediante MLR	81
Tabla 6. Coeficientes de regresión obtenidos con el modelo de regresión 1 (41 moléculas). Variable dependiente: Rendimiento	85
Tabla 7. Valores estadísticos obtenidos para el modelo de regresión 1. Variable dependiente: Rendimiento	86
Tabla 8. Valores del rendimiento observado, calculado y residual para el modelo de regresión 2 obtenidos mediante MLR, con la adición de 8 descriptores combinados	91
Tabla 9. Coeficientes de regresión obtenidos para el modelo de regresión 2 (41 moléculas). Variable dependiente: Rendimiento	92
Tabla 10. Valores estadísticos obtenidos para el modelo de regresión 2. Variable dependiente: Rendimiento	93
Tabla 11. Valores del rendimiento observado, calculado y residual para el modelo de regresión 2, obtenidos mediante MLR	96
Tabla 12. Coeficientes de regresión obtenidos para el modelo de regresión 2 (41 moléculas). Variable dependiente: Rendimiento	97
Tabla 13. Valores estadísticos obtenidos para el modelo de regresión 3. Variable dependiente: Rendimiento	98

Tabla 14.	Valores del rendimiento observado, calculado y residual para el modelo 4 obtenidos mediante MLR, con la adición de 8 descriptores combinados	102
Tabla 15.	Coefficientes de regresión obtenidos para el modelo de regresión 4 (41 moléculas). Variable dependiente: Rendimiento	103
Tabla 16.	Valores estadísticos obtenidos para el modelo de regresión 4. Variable dependiente: Rendimiento	104
Tabla 17.	Valores estadísticos obtenidos para los modelos de regresión 1–4. Variable dependiente: Rendimiento	108
Tabla 18.	Valores de F y R^2 para cada cambio aleatorio de los valores del rendimiento observado	109
Tabla 19.	Valores de energía para las estructuras moleculares involucradas en los Casos 1 – 4, propuestos para este estudio	113
Tabla 20.	Valores de ángulo diedro, distancia de separación y frecuencia imaginaria y energía obtenida para cada variación	117
Tabla 21.	Valores de la energía, de la distancia de separación de los carbonos C* – C** y de la frecuencia imaginaria para cada TS obtenido por el método QST3, para los Casos 1 – 4	120
Tabla 22.	Valores de la distancia entre los carbonos C* y C** junto con el valor de energía para las estructuras de los 10 puntos secuenciales a lo largo de la IRC para cada TS. Modo <i>standard</i>	133
Tabla 23.	Valores de energía para los diferentes sistemas moleculares presentes en el Caso 1	136
Tabla 24.	Valores de energía para los diferentes sistemas moleculares presentes en el Caso 2	137
Tabla 25.	Valores de energía para los diferentes sistemas moleculares presentes en el Caso 3	138
Tabla 26.	Valores de energía para los diferentes sistemas moleculares presentes en el Caso 4	139
Tabla 27.	Valores obtenidos de los diagramas de energía para cada caso	142

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructura química y numeración de la estructura quinolínic	4
Figura 2. Ruta de síntesis de la ciclación intramolecular de la HAA para producir la respectiva THQ, en condiciones de catálisis ácida	6
Figura 3. Ecuación QSPR que relaciona la propiedad de un sistema molecular con su estructura	16
Figura 4. Diagramas de energía potencial a). para reacciones de un paso y b). para reacciones de dos pasos	27
Figura 5. Cierre de un anillo <i>exo</i> y <i>endo</i> .	29
Figura 6. Formación exocíclica de un anillo	31
Figura 7. Formación de un anillo de cinco miembros	31
Figura 8. Formación de un anillo de cinco miembros	32
Figura 9. Estructuras de los 7 grupos básicos que conforman el conjunto de entrenamiento (41 HAAs) empleado en este estudio.	42
Figura 10. Mecanismo propuesto para la reacción de ciclación de HAA, en condiciones de catálisis ácida.	67
Figura 11. Estructura del carbocatión o estructura de partida.	68
Figura 12. Estructuras de los complejos de <i>Wheland</i> que difieren en la posición de los H de los carbonos C-4 y C-10, participantes en la reacción.	69
Figura 13. Relación entre los valores del rendimiento observado vs el calculado mediante MLR, para las 41 HAAs evaluadas. Modelo 1.	87
Figura 14. Variación de R^2 con la adición al modelo matemático 1, de cada nuevo descriptor combinado seleccionado.	89
Figura 15. Variación de $cv-q^2$ con la adición al modelo 1, de cada nuevo descriptor combinado seleccionado.	90

Figura 16.	Relación entre los valores del rendimiento observado vs el calculado mediante MLR, para las 41 HAAs evaluadas. Modelo 2.	94
Figura 17.	Relación entre los valores del rendimiento observado vs el calculado mediante MLR, para las 41 HAAs evaluadas. Modelo 3.	99
Figura 18.	Variación de R^2 con la adición al modelo matemático 3, de cada nuevo descriptor combinado seleccionado.	100
Figura 19.	Variación de $cv-q^2$ con la adición al modelo 3 de cada nuevo descriptor combinado seleccionado.	101
Figura 20.	Relación entre los valores del rendimiento observado vs el calculado mediante MLR, para las 41 HAAs evaluadas. Modelo 4.	105
Figura 21.	Caso 1. Estructura del carbocatión y el complejo de <i>Wheland</i> .	110
Figura 22.	Caso 2. Estructura del carbocatión y el complejo de <i>Wheland</i> .	111
Figura 23.	Caso 3. Estructura del carbocatión y el complejo de <i>Wheland</i> .	111
Figura 24.	Caso 4. Estructura del carbocatión y el complejo de <i>Wheland</i> .	112
Figura 25.	Caso 1. Estructura del carbocatión y su respectivo complejo de <i>Wheland</i> . H del C* y del C** en posición axial.	114
Figura 26.	Caso 2. Estructura del carbocatión y su respectivo complejo de <i>Wheland</i> . H del C* en posición axial y del C** en posición ecuatorial.	115
Figura 27.	Caso 3. Estructura del carbocatión y su respectivo complejo de <i>Wheland</i> . H del C* en posición ecuatorial y del C** en posición axial.	115

Figura 28.	Caso 4. Estructura del carbocatión y su respectivo complejo de <i>Wheland</i> . H del C* y del C** en posición ecuatorial.	116
Figura 29.	TS1 propuesto para el caso 1.	118
Figura 30.	TS2 propuesto para el caso 2.	118
Figura 31.	TS3 propuesto para el caso 3.	118
Figura 32.	TS4 propuesto para el caso 4.	119
Figura 33.	Estructuras de cada uno de los TS obtenidos por el método QST3, para los Casos 1 – 4.	119
Figura 34a.	Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 1, con 60 puntos a lo largo de la ruta. Modo <i>standard</i> .	121
Figura 34b.	Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 1, con 20 puntos a lo largo de la ruta. Método <i>forward</i> .	122
Figura 34c.	Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 1, con 20 puntos a lo largo de la ruta. Método <i>reverse</i> .	122
Figura 35a.	Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 2, con 45 puntos a lo largo de la ruta. Modo <i>standard</i> .	123
Figura 35b.	Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 2, con 20 puntos a lo largo de la ruta. Método <i>forward</i> .	123
Figura 35c.	Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 2, con 20 puntos a lo largo de la ruta. Método <i>reverse</i> .	124
Figura 36a.	Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 3, con 52 puntos a lo largo de la ruta. Modo <i>standard</i> .	124
Figura 36b.	Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 3, con 20 puntos a lo largo de la ruta. Método <i>forward</i> .	125
Figura 36c.	Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 3, con 20 puntos a lo largo de la ruta. Método <i>reverse</i> .	125
Figura 37a.	Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 4, con 60 puntos a lo largo de la ruta. Modo <i>standard</i> .	126
Figura 37b.	Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 4, con 20 puntos a lo largo de la ruta. Método <i>forward</i> .	126
Figura 37c.	Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 4, con 20 puntos a lo largo de la ruta. Método <i>reverse</i> .	127

Figura 38.	Estructuras correspondientes a 10 puntos secuenciales a lo largo de la IRC para el TS1. Modo <i>standard</i> .	129
Figura 39.	Estructuras correspondientes a 10 puntos secuenciales a lo largo de la IRC para el TS2. Modo <i>standard</i> .	130
Figura 40.	Estructuras correspondientes a 10 puntos secuenciales a lo largo de la IRC para el TS3. Modo <i>standard</i> .	131
Figura 41.	Estructuras correspondientes a 10 puntos secuenciales a lo largo de la IRC para el TS4. Modo <i>standard</i> .	132
Figura 42.	Diagrama de energía para el Caso 1.	137
Figura 43.	Diagrama de energía para el Caso 2.	138
Figura 44.	Diagrama de energía para el Caso 3.	139
Figura 45.	Diagrama de energía para el Caso 4.	140
Figura 46.	Comparación de los perfiles de los diagramas de energía obtenidos para los Casos 1 – 4.	141
Figura 47.	Estructuras de los complejos de <i>Wheland</i> para los Casos 2 y 3.	143

ACRÓNIMOS

<i>BIC</i>	<i>Bonding Information Content</i> (Contenido de Información de Enlace)
<i>CIC</i>	<i>Complementary Information Content</i> (Contenido de Complementario Información)
<i>CPSA</i>	<i>Charged Partial Surface Area</i> (Área Superficial Parcial Cargada)
<i>DFT</i>	<i>Density Functional Theory</i> (Teoría del Funcional de la Densidad)
<i>ESS</i>	Sum of Squares (Suma de Cuadrados)
<i>FNSA</i>	<i>Fractional Partial Negative Surface Area</i> (Fracción del Área Superficial Parcial Negativa)
<i>FPSA</i>	<i>Fractional Partial Positive Surface Area</i> (Fracción del Área Superficial Parcial Positiva)
<i>GTO</i>	<i>Gaussian Type Orbital</i> (Orbitales Tipo <i>Gaussianos</i>)
<i>HAAs</i>	Homoalilaminas
<i>HF</i>	<i>Hartree-Fock</i>
<i>HOMO</i>	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i> (OM ocupado mas alto)

<i>IC</i>	<i>Information Content</i> (Contenido de Información)
<i>IRC</i>	<i>Intrinsic Reaction Coordinate</i> (Coordenada Intrínseca de Reacción)
<i>LST</i>	<i>Linear Synchronous Transit</i> (Tránsito Lineal Sincronizado)
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital (<i>OM desocupado mas bajo</i>)
<i>MEE</i>	Métodos Estructurales Electrónicos
<i>MEP</i>	<i>Minimum Energy Path</i> (Ruta de mínima energía)
<i>MLR</i>	<i>Multiple Linear Regression</i> (Regresión Lineal Múltiple)
<i>MM</i>	<i>Molecular Mechanical</i> (mecánica molecular)
<i>OM</i>	Orbital molecular
PCA	<i>Principal Component Analysis</i> (Análisis de Componentes Principales)
<i>PES</i>	<i>Potential Energy Surface</i> (Superficie de energía potencial)
<i>PNSA</i>	<i>Partial Negative Surface Area</i> (Área Superficial Parcial Negativa)

<i>PPSA</i>	<i>Partial Positive Surface Area</i> (Área Superficial Parcial Positiva)
<i>QSAR</i>	<i>Quantitative Structure – Activity Relationship</i> (Relaciones Cuantitativas entre la Estructura y la Actividad)
<i>QSPR</i>	<i>Quantitative Structure – Properties Relationship</i> (Relaciones Cuantitativas entre la Estructura y una Propiedad)
<i>QST</i>	<i>Quadratic Synchronous Transit</i> (Tránsito Cuadrático Sincronizado)
RSS	Residual Sum of Squares (Suma de Cuadrados Residuales)
<i>SIC</i>	<i>Structural Information Content</i> (Contenido de Información Estructural)
<i>STO</i>	<i>Slater Type Orbital</i> (Orbitales Tipo <i>Slater</i>)
<i>TEE</i>	Teoría Estructural Electrónica
<i>THQs</i>	Tetrahydroquinolinas
<i>TMSA</i>	<i>Total Molecular Surface Area</i> (Área Superficial Total Molecular)
<i>TS</i>	<i>Transition State</i> (Estado de transición)
<i>TSS</i>	<i>Total Sum of Squares</i> (Suma total de Cuadrados)

1. INTRODUCCIÓN

La comunidad científica no ahorra esfuerzos en beneficio de la investigación, valiéndose de diversas herramientas que le permitan alcanzar sus objetivos. Es así como su constante búsqueda la ha llevado, entre otros, al descubrimiento de nuevas sustancias y al desarrollo de metodologías e instrumentación necesaria que le permitan su estudio. Un caso particular, es el desarrollo de metodologías sintéticas eficaces, para la preparación de compuestos con la estructura base de la quinolina, que presentan un potencial de aplicabilidad farmacobiológico, en química medicinal, ambiental y petroquímica. Las quinolinas son moléculas ampliamente conocidas por sus aplicaciones antipalúdicas, antiinflamatorias, antialérgicas y antivirales, entre otras^[1,2].

El Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) de la Universidad Industrial de Santander en su línea de investigación sobre síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados con potencial bioactividad, innovó una metodología para la síntesis de tetrahydroquinolinas (THQs) mediante la ciclación de *Friedel-Crafts* de homoalilaminas (HAAs) en condiciones de catálisis ácida. Las HAAs son compuestos útiles para la construcción de heterociclos nitrogenados, por medio de una ciclación intramolecular del fragmento alílico de los aminobutenos, por calentamiento con ácido sulfúrico.

Las THQs tienen aplicación entre otras, a nivel clínico (actividad biológica, fármacos, alcaloides, analgésicos, antidepresivos), agroindustrial (drogas

veterinarias, pesticidas), fotografía (fotosensibilizadores), industrial (como soporte estructural en la creación de sustancias colorantes, preservantes químicos) y de procesos sintéticos^[1-17]. Debido al amplio espectro de usos y aplicaciones es necesario continuar con el estudio y síntesis de nuevas moléculas que tengan como estructura base las THQs. Sin embargo, la búsqueda de nuevos compuestos implica consumo de tiempo y de reactivos químicos, además de la contaminación producida en el proceso de obtención y la poca garantía de que el producto a obtenerse presente el interés deseado.

Una de las herramientas empleadas para solucionar estos inconvenientes es el modelaje molecular, que permite entre otros, crear modelos para elucidar las propiedades físicas y químicas de una sustancia antes que sea sintetizada y estudiar los mecanismos a través de los cuales transcurre una reacción. Las dos grandes áreas en la química computacional dedicadas al estudio de la estructura molecular y su reactividad se conocen como mecánica molecular (MM) y los métodos estructurales electrónicos (MEE). La MM y los MEE usan para predecir las propiedades y estructuras de las moléculas, las leyes de la física clásica y de la mecánica cuántica, respectivamente. Dentro de los MEE se encuentran los métodos semi-empíricos y los *ab initio*. Los métodos *ab initio* son capaces de manejar cualquier tipo de átomos, calcular diversas propiedades moleculares y pueden servir como una herramienta para explorar áreas de interés químico, mecanismos de reacción, superficies de energía potencial y energías de excitación, entre otros^[18].

En el Laboratorio de Cromatografía de la Universidad Industrial de Santander se adelantan investigaciones sobre modelaje molecular y junto con la infraestructura disponible (*hardware* y *software*) se desarrolló éste trabajo de investigación donde se muestra una aplicación de la química computacional a través de: (i) El

establecimiento de la relación cuantitativa entre la estructura de las HAAs y una propiedad particular, para el caso, el rendimiento de la reacción de ciclación para obtener THQs, a través de un modelo matemático. El modelo matemático se obtuvo con un conjunto de entrenamiento de 41 HAAs sustituidas. (ii). El estudio de la etapa limitante de la reacción de ciclación, estableciendo el estado de transición (TS) involucrado, la coordenada intrínseca de reacción y la frecuencia vibracional asociada con dicho TS. Los datos experimentales del rendimiento de la reacción de ciclación de HAAs para producir THQs, bajo las condiciones experimentales reportadas, fueron proporcionados por el LQOBio de la UIS, como resultado de los proyectos de investigación desarrollados por los estudiantes Leonor Yamile Vargas^[19], Juan Manuel Urbina^[20], Wilson Rozo^[21, 22], Luz Dary Avellaneda^[23], Claudia Carrillo^[24], Guillermo Restrepo^[25], Javier Silva^[26] y Jenny Maritza Sierra^[27]. Las herramientas empleadas para el desarrollo de la investigación incluyen entre otros, los programas computacionales *Gaussian*, *Moldes*, *Statistica* y *Spartan*.

El proyecto de investigación se desarrolló en el Laboratorio de Cromatografía de la UIS y formó parte del proyecto "***Estudio de las relaciones cuantitativas entre estructura y actividad antioxidante de compuestos heterocíclicos nitrogenados***", del Grupo de Investigación en Biorreguladores de Bajo Peso Molecular, el cual contó con la cofinanciación de Colciencias (Código 1102-05-220-99). El trabajo fue presentado en calidad de ponencia oral en el "XIII Congreso Colombiano de Química", realizado en la ciudad de Cartagena en octubre del año 2004.

2. MARCO REFERENCIAL

2.1. QUINOLINAS y TETRAHIDROQUINOLINAS (THQs)

La quinolina (1-azanaftaleno), es un heterociclo de anillos fusionados que contiene un anillo bencénico y uno aromático heterocíclico (piridina). Este sistema anular se encuentra con facilidad en la naturaleza y muchos compuestos con este anillo tienen una actividad fisiológica pronunciada^[1,28]. En la **Figura 1** se observan la estructura química y la numeración de un anillo quinolínico.

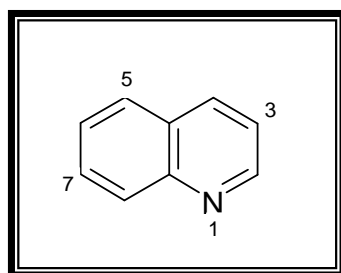


Figura 1. Estructura química y numeración de la estructura quinolínica.

En sistemas heterocíclicos fusionados como la quinolina, generalmente reacciona el anillo bencénico en las posiciones 5 y 8 más lentamente que el benceno y más rápido que la piridina^[29].

Los métodos usualmente seguidos para construir el ciclo quinolínico son las síntesis clásicas de *Skraup*, *Döebner-Miller*, *Combes*, *Friedlander* y *Pfitzeinger*^[1,30]. Se conocen algunos métodos sintéticos para obtener di-, tetra-, octa- y

decahidroquinolinas. Para producir las quinolinas hidrogenadas se recurre a las reacciones de ciclación inter- e intramoleculares^[2].

Los derivados hidrogenados de las quinolinas, las THQs, se comportan químicamente como una amina aromática secundaria. Dentro de las transformaciones químicas de este sistema heterocíclico se encuentran la oxidación, la N-acilación, N-alquilación, la N-aminación y sus reordenamientos y las reacciones de sustitución electrofílica^[2].

El método general para obtener THQs involucra una ciclación intramolecular iniciada de un derivado sustituido de la anilina o de un benceno monosustituido. Sin embargo, las THQs pueden obtenerse a través de la reacción de Diels-Alder, en una cicloadición intermolecular [4+2]. De la misma forma, la reacción intramolecular *Diels-Alder* de un sustrato apropiado es un método efectivo para sintetizar derivados hidrogenados de la quinolina^[1,2,31]. También se conocen varios métodos que involucran reordenamientos y condensaciones y son útiles para producir quinolinas saturadas^[2,32-34]. Recientemente, la atención se ha enfocado a la síntesis de compuestos heterocíclicos a través de N-heterociclaciones catalizadas por metales de transición^[35, 36].

En el LQOBio de la Universidad Industrial de Santander, se ha desarrollado una línea de investigación sobre síntesis de compuestos heterocíclicos nitrogenados con potencial bioactividad, incluyendo algunas THQs, mediante el uso de una ruta sintética sencilla y novedosa, patentada en 1991 por *Vladimir Kouznetsov*. El método involucra una ciclación intramolecular de un derivado de la anilina sustituida o de un benceno monosustituido. Para el caso particular de la reacción bajo estudio, se plantea la ciclación *Friedel-Crafts* en condiciones de catálisis ácida de una HAA sustituida.

En la **Figura 2** se ilustra la ruta de síntesis empleada en el LQOBio para la obtención de las THQs y reportada en las Ref. [19–27], correspondientes a trabajos de investigación desarrollados en el LSOF de la UIS.

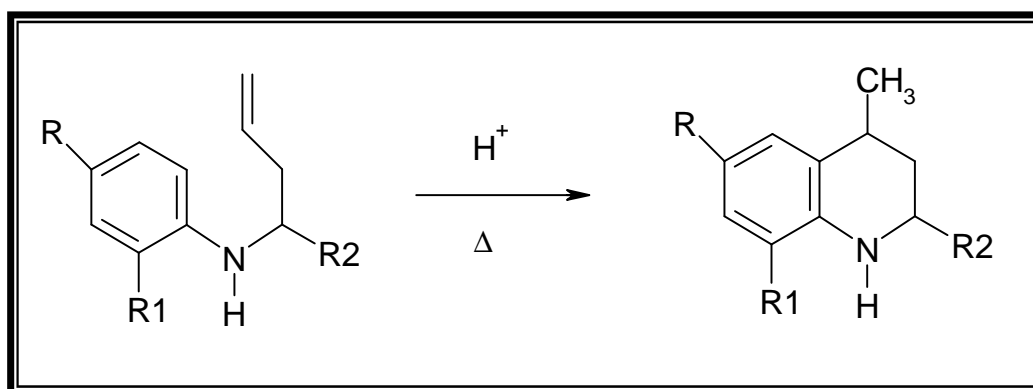


Figura 2. Ruta de síntesis de la ciclación intramolecular de la HAA para producir la respectiva THQ, en condiciones de catálisis ácida.

La quinolina y sus derivados hidrogenados pueden encontrarse como componentes en medicinas, pesticidas, preservantes químicos y como intermediarios en procesos sintéticos. Los derivados hidrogenados quinolínicos son de especial interés en medicina y cubren un amplio espectro de actividad biológica. Los anillos quinolínicos y tetrahydroquinolínicos son la unidad básica de una serie de alcaloides^[1-4,9,11,13]. Algunos compuestos que presentan esta característica estructural son hipertensivos y se han aplicado para tratar irregularidades nerviosas encefálicas^[2,16]. Se ha descubierto que los derivados de las THQs exhiben actividad analgésica^[2,5], anticancerígena, antiamébrica^[5,12], antibacteriana^[15], antibiótica^[17] y contraceptiva. Algunos reportes incluyen su uso como anticoagulantes, antiarrítmicos, inhibidores inmunosupresores o como virucidas^[2].

Así mismo, se han realizado numerosos estudios durante los últimos años para evaluar el potencial de varios derivados tetrahydroquinolínicos tales como pesticidas. Como resultado, se descubrieron sustancias con capacidad herbicida, fungicida, insecticida o reguladora del crecimiento^[2,3,10].

Algunos de los derivados del anillo tetrahydroquinolínico sirven como antioxidantes que estabilizan las drogas veterinarias^[2]; otros compuestos, son excelentes inhibidores de la polimerización de olefinas y gomas o están presentes en la estructura de algunos colorantes^[2,3]. Se presentan reportes de estos compuestos como agentes antirreumáticos^[3], antidepresivos y tranquilizadores^[4]. Como aplicación industrial se reporta su uso en la química de los colorantes, adhesivos y fotorreceptores^[5], entre otros.

El espectro de aplicaciones en los cuales los derivados hidrogenados de la quinolina, en especial las THQs, encuentran su uso potencial, es amplio. Por tanto, se hace necesario el estudio continuado de estas especies moleculares, para la creación de nuevos compuestos con potenciales aplicaciones. Sin embargo, la síntesis de nuevos compuestos por solo intuición, repercute en un aumento de costos, tiempo, esfuerzos, contaminación e incertidumbre en la cantidad de producto obtenido. Una herramienta alternativa es el empleo de métodos computacionales a través del modelaje molecular con el establecimiento de relaciones cuantitativas estructura – propiedad (QSPR) de las especies involucradas y el estudio de la etapa limitante de la reacción de ciclación involucrada, bajo estudio.

2.2. MODELAJE MOLECULAR

Las técnicas empleadas en el modelaje molecular y la química computacional se usan para estudiar fenómenos físicos, químicos y biológicos. El modelaje molecular concierne a las formas para simular el comportamiento de las moléculas y sistemas moleculares a través de modelos mecánicos o técnicas computacionales^[37].

La química computacional simula estructuras químicas y reacciones, basada en las leyes fundamentales de la física. Esto permite estudiar fenómenos químicos realizando cálculos sobre computadores más que por examen de las reacciones y de los compuestos experimentalmente. Algunos métodos pueden usarse para modelar no solamente moléculas estables, sino de vida corta, intermediarios inestables y estados de transición. De esta forma, ellos pueden proporcionar información acerca de las moléculas y reacciones, lo cual es imposible obtener a través de la observación. La química computacional es un área de investigación independiente y una herramienta útil para los estudios experimentales^[18].

Hay dos amplias áreas en la química computacional dedicadas al estudio de la estructura de las moléculas y su reactividad: la mecánica molecular (MM) y la teoría estructural electrónica (TEE)^[18,37,38]. Las dos áreas resuelven el mismo tipo básico de cálculo:

Calculan la energía de una estructura molecular particular (ordenamiento espacial de átomos o núcleos y electrones), así como predicen las propiedades relacionadas con la energía;

Resuelven optimizaciones de geometrías, lo cual localiza la energía más baja de una estructura molecular. La optimización de la geometría depende del gradiente

de la energía (primera derivada de la energía con respecto a las posiciones atómicas);

Calculan frecuencias vibracionales resultantes del movimiento interatómico en la molécula. Las frecuencias dependen de la segunda derivada de la energía con respecto a la estructura atómica.

La teoría estructural electrónica se usa además para estudiar las reacciones químicas^[18], permitiendo:

- Visualizar la densidad electrónica o el potencial electrostático. Puede ser un primer paso en la exploración de la reactividad de un sistema molecular;
- Calcular las entalpías de reacción;
- Estudiar las superficies de energía potencial;
- Predecir las energías de activación;
- Encontrar y optimizar los estados de transición^[39];
- Seguir la ruta de reacción a través de los mínimos de la superficie de energía potencial: Se puede verificar que una estructura de transición dada conecta las estructuras iniciales y finales.

Las cuatro aproximaciones más importantes para calcular las propiedades moleculares son a saber: los métodos *ab initio*, los métodos semiempíricos, el método del funcional de la densidad y el método de mecánica molecular^[18,37,38]:

- ◆ Los métodos semi-empíricos tales como AM1, MINDO/3 y PM3^[40,41] implementados en programas tales como MOPAC, AMPAC, *HyperChem* y *Gaussian* usan parámetros derivados de datos experimentales para simplificar el cálculo.
- ◆ Los métodos *ab initio*, por el contrario de la MM o métodos semi-empíricos, no usan parámetros experimentales en sus cálculos. En lugar de ello, sus cálculos se basan solamente en las leyes de la mecánica cuántica y sobre valores de

constantes físicas como la velocidad de la luz, masas y cargas de electrones y núcleos y constante de *Planck*.

♦ El método del funcional de la densidad (DFT) no intenta calcular la función de onda molecular, sino que calcula la densidad de probabilidad electrónica molecular, ρ , y calcula la energía electrónica molecular a partir de ρ ^[38].

La mecánica cuántica (QM) es la descripción matemática correcta del comportamiento de los electrones y así de la química. En teoría, la QM puede predecir con exactitud cualquier propiedad de átomos individuales o de moléculas. En la práctica, las ecuaciones QM han sido exactamente solucionadas para sistemas de un electrón. Muchas colecciones de métodos se han desarrollado para aproximar la solución para sistemas de múltiples electrones. Una formulación de la QM legada por *Schrödinger* se presenta en la **Ecuación 1** y se ha denominado "Ecuación de *Schrödinger*".

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (\text{Ec. 1})$$

Donde \hat{H} es el operador Hamiltoniano, Ψ es una función de onda y E es la energía. Una ecuación de ésta forma es llamada ecuación propia, entonces Ψ es llamada función propia y E un valor propio. El operador y función propia puede ser una matriz y un vector, respectivamente. La función de onda Ψ es una función de las posiciones de los electrones y los núcleos y como su nombre lo indica es la descripción de un electrón como una onda. Ésta es una descripción probabilística del comportamiento electrónico, que puede describir la probabilidad de encontrar los electrones en ciertas posiciones pero no puede predecir exactamente donde se localizan los electrones. La función de onda es también llamada una amplitud de probabilidad porque su cuadrado produce las probabilidades. Para obtener una solución física de la ecuación de *Schrödinger*

puede ser continua, univaluada, normalizable y antisimétrica con respecto al intercambio de los electrones. La formulación matemática correspondiente al operador Hamiltoniano (\hat{H}) está formada por dos términos, a saber: El primer término se refiere a la energía cinética de la partícula sin una formulación de onda, el segundo a la energía debida a la atracción o repulsión Coulómbica de las partículas. En los *software* disponibles actualmente, el Hamiltoniano previamente descrito nunca es usado. El problema se simplifica separando los movimientos electrónico y nuclear^[38,42]. A esto se le denomina la "*Aproximación de Born–Oppenheimer*", donde el Hamiltoniano para una molécula es una expresión formada por tres términos, a saber: el primer término corresponde a la energía cinética de los electrones, el segundo a la atracción de los electrones el núcleo y el tercero a la repulsión entre los electrones^[42]. Ésta aproximación introduce poco error para el estado electrónico fundamental de las moléculas diatómicas^[38].

Los métodos mecanocuánticos moleculares o semiempíricos usan un Hamiltoniano más simple que el Hamiltoniano molecular correcto y emplean parámetros cuyos valores se ajustan para concordar con los datos experimentales o con los resultados de los cálculos *ab initio*. En contraste, un cálculo *ab initio* usa el Hamiltoniano correcto y no emplea otros datos experimentales que no sean los valores de las constantes físicas fundamentales^[38].

Los métodos *ab initio* y semi-empíricos difieren en el trueque hecho entre el costo computacional y la exactitud de resultados. Los cálculos semi-empíricos son relativamente económicos y proporcionan descripciones razonables cualitativas de los sistemas moleculares y buenas predicciones cuantitativas en cuanto a exactitud de las energías y estructuras. En contraste, los cálculos *ab initio* proporcionan predicciones cuantitativas de alta calidad para un amplio rango de sistemas. No están limitados para ninguna clase específica de sistemas^[18,37].

El método del funcional de la densidad es computacionalmente menos intenso que otros métodos con exactitud similar. Ésta teoría se ha desarrollado más que otros métodos *ab initio*. La premisa del DFT es que la energía de una molécula puede determinarse de la densidad electrónica en lugar de una función de onda^[38].

2.2.1. Métodos *ab initio*

El término métodos *ab initio* está dado para los cálculos que se derivan directamente de principios teóricos sin la inclusión de datos experimentales. Son cálculos mecanocuánticos aproximados. El método mas común de un cálculo *ab initio* es el llamado cálculo de *Hartree-Fock* (HF), en el cual la primera aproximación es la aproximación del campo central. Esto significa que la repulsión Coulómbica electrón-electrón se toma en cuenta para integrar el término de repulsión, obteniéndose un efecto promedio de la misma sin especificar la interacción de la repulsión. La aproximación de HF es un cálculo variacional, lo que significa que las energías aproximadas calculadas son iguales o más grandes que la energía exacta. Las energías se calculan en unidades llamadas *Hartrees* (1 *Hartree* = 27.116 eV). Una de las ventajas de éste método es que divide la ecuación de *Schrödinger* de muchos electrones en muchas ecuaciones simples de un solo electrón. La ecuación para cada electrón se soluciona para producir una función de onda de un electrón llamada orbital y una energía llamada energía del orbital. Los orbitales describen el comportamiento de un electrón en el campo neto de todos los demás electrones^[42].

La segunda aproximación en los cálculos HF es debida al hecho que la función de onda puede describirse con alguna función matemática, la cual es conocida exactamente solo para unos pocos sistemas de un electrón. Las funciones más usadas con frecuencia son combinaciones lineales de orbitales tipo *Gaussianas*

$\exp(-ar^2)$, abreviadas como GTO. La función de onda se forma de combinaciones lineales de orbitales atómicos o dicho más correctamente de combinaciones lineales de funciones base^[42].

El DFT es un método formulado en estructura similar al método HF, donde la densidad electrónica se expresa como una combinación lineal de funciones base similares en su forma matemática a los orbitales HF. De éstas funciones se forma un determinante cuya densidad electrónica se usa calcular la energía. La densidad funcional es entonces usada para obtener la energía para la densidad electrónica. Un funcional es una función de una función, en este caso de la densidad electrónica. La densidad funcional exacta no es conocida. Por tanto, hay una lista completa de diferentes funcionales, algunas de los cuales fueron desarrollados de la mecánica cuántica fundamental y otros por funciones de parametrización para reproducir mejor los resultados experimentales. Así, hay en esencia versiones de DFT *ab initio* y semiempíricos^[38].

2.2.2. Bases

Las bases son conjuntos de funciones usadas para describir la forma de los orbitales en un átomo. Los orbitales moleculares y funciones de onda se crean tomando combinaciones lineales de funciones de base y funciones angulares. Cuando se realiza un cálculo por métodos *ab initio* o por la teoría del funcional de la densidad, se puede especificar una base y determinar así la calidad de los resultados. Los orbitales se caracterizan por tener forma funcional expresada mediante una ecuación matemática (**Ecuación 2**)^[42].

$$\varphi = Y_m \sum_i C_i \sum_j C_{ij} e^{-\zeta_j r^2} \quad (\text{Ec. 2})$$

En la **Ecuación 1** las funciones Y_m dan la simetría correcta del orbital (s , p , d , etc); $\exp(-r^2)$ es llamada función *Gaussiana* primitiva; los coeficientes C_{ij} y los exponentes ζ_i se leen de una base de datos de funciones estándar y no cambian con el desarrollo del cálculo. Este conjunto predefinido de coeficientes y exponentes se denomina "base". La elección de la base tiene efecto sobre la cantidad de tiempo requerido para la realización de un cálculo^[42].

Los orbitales tipo mencionados en la **Ecuación 1** son referidos como GTO desde que la función *Gaussiana* $\exp-\zeta r^2$ sea incorporada. La solución exacta a la ecuación de *Schrödinger* para el átomo de hidrógeno es un orbital tipo *Slater* o STO de la forma $\exp-\zeta r$. Las bases GTO requieren más primitivas para describir la función de onda que las necesarias para los cálculos STO. Sin embargo, las integrales con primitivas GTO pueden calcularse analíticamente mucho más rápido que las integrales numéricas con funciones STO. Adicionalmente, usando funciones GTO se obtienen resultados más exactos. Es así como muchos cálculos hoy día se realizan escogiendo bases GTO. Estas bases se identifican por un esquema de notación. Estas abreviaciones se usan para designar la base en el archivo de entrada de los programas químicos computacionales *ab initio*^[42].

Para el desarrollo del presente trabajo de investigación se emplearon cálculos *ab initio* con la aproximación HF. La base empleada fue 6-31g(d). La base indicada por la notación 6-31G (definida para los átomos comprendidos entre H y Zn) indica que cada orbital es descrito por un conjunto de 6 funciones primitivas gaussianas para los orbitales de capa interna y representa cada OA de la capa de valencia con un conjunto de 3 funciones primitivas y una gaussiana con una primitiva. La base 6-31g(d) (definida para los átomos comprendidos entre H y Zn) es una base polarizada que añade a la serie 6-31G seis funciones de polarización gaussianas cartesianas tipo d a cada uno de los átomos desde Li hasta

el Ca y diez funciones de polarización gaussianas cartesianas tipo f para cada uno de los átomos desde el Sc al Zn^[38].

2.3. MODELOS MATEMÁTICOS. LA APROXIMACIÓN QSAR/QSPR

El desarrollo de la teoría cuántica en el s XX ha resultado en métodos y técnicas que en principio mejoran la predicción de propiedades físicas y afinidad química de la materia molecular con precisión experimental. Sin embargo, los sistemas de la vida real, incluyendo los procesos en reactores químicos, interacciones droga – receptor en sistemas biológicos y la degradación de contaminantes ambientales, se caracterizan por una complejidad de las interacciones inter- e intramoleculares, que hace imposible su descripción teórica, aún usando los computadores más poderosos. Los diferentes “modelos aproximados” usados en la teoría cuántica *ab initio* la hacen aplicable para un gran número de sistemas químicos^[43].

Desde sus inicios con los trabajos de *Corwin Hansch*^[44] quien generó variables numéricas para describir características químicas tales como hidrofobicidad, propiedades estéricas, forma y topología moleculares, grado de ramificación, conectividad molecular, nivel de sustitución y simetría, las relaciones cuantitativas estructura-actividad/propiedad (QSAR/QSPR) han llegado a ser una herramienta teórica valiosa para la descripción y predicción de propiedades de los sistemas moleculares complejos en diferentes ambientes^[43].

La aproximación QSAR/QSPR procede de la suposición de la correspondencia entre cualquier propiedad física, afinidad química o actividad biológica de un compuesto químico y su estructura molecular. La última puede representarse por la

composición química, conectividad de átomos, superficies de energía potencial y función de onda electrónica de un compuesto (Véase **Figura 3**). Los descriptores moleculares físico-químicos que poseen información sobre la estructura pueden determinarse empíricamente o usando métodos teóricos y computacionales de diferente complejidad^[43].

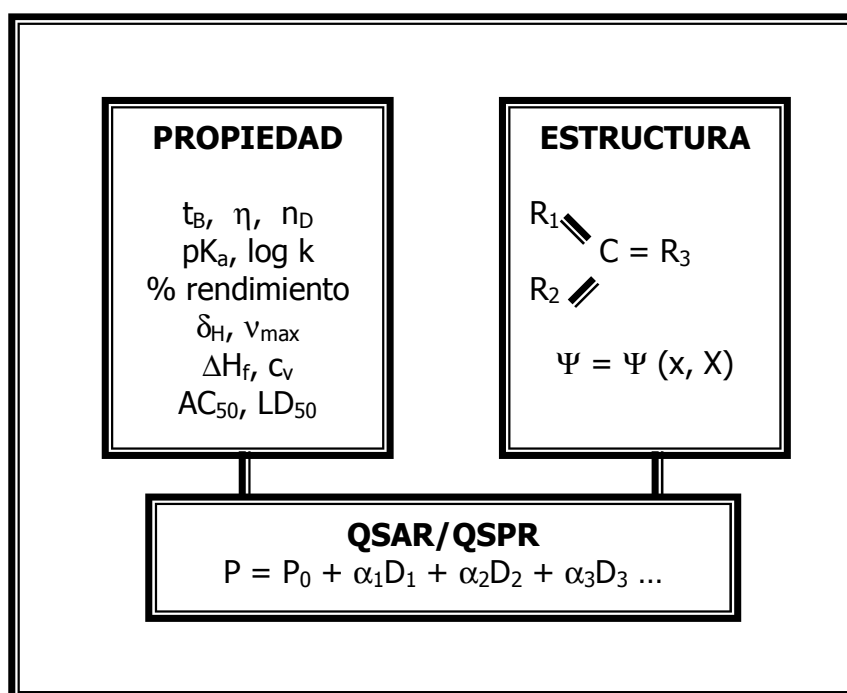


Figura 3. Ecuación QSPR que relaciona la propiedad de un sistema molecular con su estructura presentada por la constitución química, conectividad atómica y la función de onda molecular $\Psi(\mathbf{x}, \mathbf{X})$, donde \mathbf{x} y \mathbf{X} denotan las coordenadas electrónicas y nucleares del sistema. La propiedad P puede ser una constante física (punto de ebullición t_B , viscosidad η , índice de refracción n_D), algunas medidas de la reactividad química (constante de disociación ácida pK_a , constante de velocidad k , producto de una reacción química), una característica espectroscópica de una molécula (ambiente químico del protón δ_H en el espectro RMN, frecuencias de transición ν_{max} en el espectro electrónico o vibracional de un

compuesto), una función termodinámica (entalpía de formación ΔH_f , capacidad calorífica C_V) o actividad biológica (concentración activa AC_{50} , dosis letal media LD_{50}).

Las relaciones QSAR/QSPR se obtienen usando diversos métodos matemáticos. Por ejemplo, se puede usar la regresión lineal de mínimos cuadrados de valores P de las propiedades medidas experimentalmente contra un conjunto preseleccionado de descriptores moleculares ($D_1 + D_2 + D_3 \dots$):

$$P = P_0 + \alpha_1 D_1 + \alpha_2 D_2 + \alpha_3 D_3 \quad (\text{Ec. 3})$$

En la **Ecuación 3**, la propiedad **P** es una variable dependiente mientras los descriptores D_i representan las variables independientes. Los coeficientes α miden el peso de cada descriptor involucrado en las relaciones. El éxito de la aproximación QSAR/QSPR depende críticamente de la definición exacta y el uso apropiado de los descriptores moleculares^[43,45-47].

La variedad de descriptores moleculares clasificados en empíricos y teóricos desarrolla las limitaciones de la aplicabilidad de las relaciones QSAR/QSPR. Las ecuaciones QSAR/QSPR obtenidas usando descriptores derivados teóricamente pueden usarse para predecir las propiedades de cualquier estructura molecular. Por tanto, tales ecuaciones pueden aplicarse a compuestos aún sin sintetizar o para los cuales no se disponga de la información necesaria para la determinación de los descriptores empíricos. El uso de descriptores empíricos restringe el poder de predicción de las ecuaciones QSAR/QSPR, a los compuestos para los cuales esté disponible información experimental^[43].

Los descriptores empíricos se dividen en descriptores estructurales y de solvatación. Los descriptores estructurales reflejan las interacciones electrónicas

intramoleculares mientras los de solvatación proporcionan información acerca de las interacciones intermoleculares en fase condensada. Los descriptores estructurales se definen para cuantificar la inducción, mesomería o resonancia y los efectos estéricos en los compuestos químicos. Los descriptores de solvatación reflejan las interacciones del soluto con el volumen del solvente circundante (efecto macroscópico) y el enlazamiento tal como, puente de hidrógeno entre el soluto y las moléculas individuales del solvente (efecto microscópico). Los efectos macroscópicos del solvente se cuantifican usando escalas de polaridad y polarizabilidad. Los descriptores de los efectos microscópicos del solvente incluyen escalas de acidez y basicidad. Algunas escalas empíricas del efecto del solvente pueden involucrar los efectos macro y micro, un ejemplo representativo es el coeficiente de partición octanol – agua ($\log P$)^[43].

Los descriptores moleculares teóricos se dividen en diferentes clases dependiendo de su complejidad o método de cálculo. Los descriptores más simples son los descriptores *constitucionales*, que se construyen a partir de la información de la composición química de un compuesto. Algunos de los descriptores constitucionales son tipos de átomos y enlaces químicos, peso molecular y número de anillos en la molécula. Los descriptores *topográficos* (también llamados índices topológicos) describen la conectividad atómica en la molécula.

Los descriptores *geométricos* se derivan de las estructuras tridimensionales de las moléculas, definidas por las coordenadas del núcleo atómico y el tamaño de la molécula representada. Para muchos de los compuestos químicos, las moléculas poseen cierta flexibilidad conformacional y las respectivas superficies de energía potencial tienen múltiples mínimos locales. Dependiendo de la estructura de la molécula, el número de estos mínimos puede ser grande y por tanto, puede ser más difícil encontrar la energía global mínima, en las condiciones experimentales

dadas. Es así como, los descriptores geométricos pueden variar significativamente dependiendo de la conformación de la molécula^[43].

Los descriptores teóricos relacionados con la *distribución de carga* también dependen de la conformación. Estos descriptores se basan en la estructura tridimensional y la distribución de carga en la molécula; ésta puede representarse por las cargas atómicas parciales derivadas de algunos esquemas empíricos o de funciones sofisticadas basadas en la química cuántica y calculadas con la función de onda de la molécula. Un descriptor relacionado con la distribución de carga, es el campo electrostático molecular y ha sido aplicado con éxito a la investigación de la actividad biológica de los compuestos y al diseño molecular, ayudado por computador, de nuevos materiales y fármacos^[43].

En el desarrollo de las ecuaciones QSAR/QSPR se han empleado descriptores químicos cuánticos basados en la teoría del *orbital molecular*. Los más usados son las energías de los OM frontera, esto es, la energía calculada del orbital molecular ocupado más alto (ϵ_{HOMO}) y la energía del orbital molecular desocupado más bajo (ϵ_{LUMO}) y la diferencia entre estas energías^[43].

La aplicación de descriptores *termodinámicos* u otros *dependientes de la temperatura* puede ser necesaria para obtener un diagrama real de un sistema molecular^[43].

En la última década se ha desarrollado la teoría cuántica de la solvatación. Se han introducido numerosos métodos y algoritmos para calcular los efectos del solvente sobre la estructura molecular y las propiedades. Las contribuciones individuales calculadas teóricamente de la energía libre de solvatación y otras características, son algunos descriptores de *solvatación* de los compuestos^[43].

La multitud de descriptores moleculares disponibles para el desarrollo de las ecuaciones QSAR/QSPR hace posible el establecimiento de las relaciones entre las propiedades y las características moleculares de los compuestos^[43].

Numerosos estudios con QSAR/QSPR se han reportado como una herramienta muy valiosa, entre otros, para: el entendimiento de las interacciones químicobiológicas^[48]; la predicción de propiedades fisicoquímicas de solventes orgánicos^[49], hidrocarburos alifáticos^[50], compuestos acíclicos carbonílicos^[51], bencenos sustituidos^[52], propiedades termodinámicas de alcanos, alcoholes, polioles y éteres^[53]; el estudio de compuestos que imparten fragancia^[54]; la clasificación de actividad biológica de ciertos compuestos^[55]; el análisis conformacional e identificación de compuestos de interés biológico^[56]; establecer las relaciones estructura – actividad de sustancias antioxidantes^[57]. Se han reportado estudios sobre las relaciones estructura – actividad de derivados quinolínicos^[58] y tetrahydroquinolínicos^[59].

Las relaciones cuantitativas estructura – propiedad (QSPR) han demostrado ser una herramienta computacional efectiva para entender las interrelaciones entre la estructura de las moléculas y sus propiedades. Las técnicas QSPR son ahora usadas para predecir una gran variedad de propiedades de las moléculas. Es así como se descubren nuevos descriptores, se emplean técnicas estadísticas más efectivas y se usan modernas estaciones de trabajo, para construir modelos QSPR robustos y de alta capacidad de predicción^[60-64].

Con respecto al desarrollo del QSAR en el estudio de reacciones orgánicas, los primeros adelantos fueron desarrollados por *Hammett*^[65], quien estableció relaciones entre la energía libre y los efectos electrónicos de los grupos sustituyentes sobre la hidrólisis de ésteres aromáticos. En estos estudios

Hammett determinó un cambio cuantitativo proporcional en la energía libre, el cual ocurre como resultado de la perturbación electrónica de los centros de reacción por los grupos sustituyentes cercanos. Las ecuaciones tipo *Hammett* generadas con estos estudios se han empleado para la investigación de mecanismos y TS y para elucidar los efectos de la estructura sobre las velocidades de reacción y equilibrios.

Estudios similares fueron realizados por *Sullivan*^[66] quien expresó el efecto electrónico de los sustituyentes como el producto de dos factores, uno característico del sustituyente y otro característico del centro de reacción. *Sullivan* trabajó con un conjunto de entrenamiento de 150 moléculas con grupos sustituyentes *m*- y *p*-. Sus trabajos concluyen en que a través del uso del QSAR y empleando descriptores basados en energías de los orbitales de frontera y parámetros topológicos moleculares calculados de las estructuras del ácido benzoico sustituido, se pueden estimar constantes electrónicas de los sustituyentes sin la ayuda de parámetros empíricos.

En el desarrollo del presente trabajo se emplearon 94 descriptores teóricos constitucionales, topológicos, topográficos, geométricos, de distribución de carga y cuánticos, para las 41 HAAs que conforman el conjunto de entrenamiento. Para ello, se emplearon las herramientas: *Programa Gaussian* (R) 98W [*Version 5.0, Gaussian Inc., Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburgh, PA 15106 USA*] y el Programa computacional *Moldes* [*Tartu State Univesity, Taru, Estonia, Mati Karelson*]. Luego, el conjunto de los 94 descriptores fue reducido mas del 80% por eliminación de información redundante a través de análisis por matriz de correlación y de análisis por componentes principales (PCA). Finalmente, una vez seleccionado el conjunto final de descriptores se obtuvo el modelo utilizando el método de análisis de regresión lineal múltiple (MLR), empleando el *software* para

análisis de datos *Statistica* 6.0 (R) [*StatSoft, Inc., 2300 East 14 th Street, Tulsa OK74104 USA*] y el programa *Matlab* (Matrix Laboratory) R12 (R) [*The Language of Technical Computing, Versión 6.0.0.88 Release 12, 2000, The MathWorks, Inc.*]. El modelo propuesto relaciona el rendimiento de la reacción de ciclación con la estructura de las moléculas de HAAs reactantes.

2.4. MECANISMOS DE REACCIÓN Y MÉTODOS PARA SU DETERMINACIÓN

Muchas reacciones orgánicas transcurren en varias etapas que constituyen el mecanismo de reacción. El conocimiento del mecanismo detallado de las reacciones revela las relaciones estrechas entre ellas, que de otra manera pueden parecer no relacionarse. La consideración del mecanismo de reacción es también la base para el desarrollo de nuevas transformaciones y mejoras en los procedimientos existentes. Un mecanismo es el proceso por el cual una reacción sucede, indicando cuáles enlaces se rompen, en qué orden, cuántos pasos se involucran y la velocidad relativa de cada paso. La presentación completa de un mecanismo involucra especificar las posiciones de todos los átomos, incluyendo aquellos de las moléculas de solvente y la energía del sistema, en todos los puntos de proceso^[29,67].

En muchas reacciones de compuestos orgánicos uno o más enlaces covalentes se rompen, de esta forma se pueden dividir los mecanismos en tres tipos básicos^[29,67]:

- Mecanismo heterolítico. En este mecanismo el enlace se rompe de tal forma que ambos electrones permanecen con un fragmento. En las reacciones heterolíticas el reactante proporciona un par de electrones al

sustrato o toma un par de electrones de él. Un agente que da un par de electrones es llamado nucleófilo y la reacción es nucleofílica. El agente que toma un par de electrones es llamado electrófilo y la reacción es electrofílica. El grupo saliente que lleva fuera el par de electrones es llamado nucleófugo y electrófugo si llega sin él.

- Si el enlace se rompe en tal forma que cada fragmento recibe un electrón, se forma un radical y tal reacción se dice que toma lugar por un mecanismo homolítico o de radicales.
- Un tercer tipo de mecanismo en el cual los electrones se mueven en un anillo, no hay intermediarios, iones o radicales y es imposible predecir si los electrones son apareados o desapareados, se conoce como pericíclico.

Las reacciones orgánicas se organizan en seis categorías^[29,67]:

1. Sustituciones nucleofílicas, electrofílicas o por radicales;
2. Adiciones a dobles enlaces o triples enlaces. nucleofílica, electrofílica, de radicales o simultánea;
3. β -Eliminaciones;
4. Reordenamientos. Migraciones con un par de electrones, un electrón o sin él;
5. Oxidación y reducción;
6. Combinaciones.

2.4.1 Requerimientos termodinámicos para una reacción

Cualquier reacción tiene asociado un cambio en la entalpía (ΔH), en la entropía (ΔS) y en la energía libre (ΔG). Los principios termodinámicos aseguran que ΔH , ΔS y ΔG son independientes de la ruta de reacción^[29,67].

Para que una reacción tenga lugar espontáneamente, la energía libre de los productos debe ser más baja que para los reactantes. El ΔG será negativo. La energía libre tiene dos componentes, la entalpía H y la entropía S , y se relacionan entre sí por la **Ecuación 4**.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad \text{(Ec. 4)}$$

Además, el valor de ΔG se relaciona con la constante de equilibrio de la reacción (**Ecuación 5**).

$$\Delta G = -RT \ln K \quad \text{(Ec. 5)}$$

Por tanto, estas cantidades son características de los reactantes y productos, e independientes de la ruta de reacción. Sin embargo, la información acerca de ΔH , ΔS y ΔG indica la viabilidad de cualquier reacción específica^[29,67].

El cambio de la entalpía en una reacción es la diferencia en las energías de enlace (incluyendo las energías de resonancia, tensión y solvatación) entre los reactantes y productos. El cambio en la entalpía puede calcularse totalizando las energías de enlace obtenidas de la ruptura de enlaces, sustrayendo de éste, el total de las energías de enlace obtenidas de la formación de enlaces y adicionando cualquier cambio en las energías de resonancia o solvatación. La entalpía de una reacción dada puede estimarse de datos tabulados o de energía de enlace; sin embargo, su valor es aproximado debido a que los datos tabulados suponen que esta energía es independiente de la estructura del resto de moléculas. La estimación del ΔH asociada con una reacción permite el cálculo de la posición de equilibrio e indica la viabilidad de un proceso químico dado^[29,67].

Los cambios en la entropía se refieren al desorden o al azar del sistema. El poco orden del sistema representa una gran entropía. La tendencia natural es hacia el aumento de entropía, y en sistemas reaccionantes, la entalpía disminuye espontáneamente mientras la entropía aumenta. Para muchas reacciones los efectos de entropía son pequeños y es la entalpía la que determina si la reacción sucede espontáneamente^[29,67].

Una forma de determinar una estimación a los valores de ΔH , ΔS y ΔG es a través de los cálculos de orbital molecular (OM). La precisión y confiabilidad con la cual los diferentes métodos computacionales reproducen energías, difiere. Sin embargo, los cálculos se hacen sobre la base de reacciones isodésmicas para proporcionar la máxima cancelación de errores en el valor de las energías totales. Una reacción isodésmica se define como un proceso en el cual el número de enlaces de cada tipo se mantiene constante. Aunque esta situación no pueda corresponder a ningún proceso químico real, el cálculo puede proporcionar una prueba de la confiabilidad del método computacional debido a la aditividad de las entalpías de formación. Los métodos semiempíricos^{1,2,3} MINDO, MNDO, AM1 son los recomendados para estimar valores confiables de energía. Con el método *ab initio*^{1,2,3}, las bases 4-31G y 6-31G logran un nivel de exactitud que permite la comparación de datos de energía^[29,67].

2.4.2 Requerimientos cinéticos para una reacción

Los datos cinéticos son capaces de proporcionar una información detallada del mecanismo de reacción y de la composición del complejo activado por el paso determinante de la velocidad y los pasos precedentes a él y de la estructura del

¹ *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 6595 (1978);

² *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 5558 (1979);

³ *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 5306 (1975);

intermediario. La naturaleza de las constantes k_r se discute en términos de la teoría del estado de transición. Esta es una teoría general para analizar los componentes energéticos y entrópicos de una reacción. En la teoría del estado de transición, se asume que en una reacción se involucra la formación de un complejo activado que da un producto a una velocidad muy rápida. Las características cualitativas de los mecanismos de reacción se describen en el contexto de la teoría del estado de transición y se ilustran con diagramas de energía potencial. Los diagramas de energía potencial para una reacción hipotética bimolecular de un solo paso y de dos pasos se observan en la **Figura 4**. En la **Figura 4a** se ilustra un perfil de energía para una reacción de un solo paso que tiene un ΔG negativo. En la **Figura 4b** se muestra una reacción de dos pasos en el cual se involucra un intermediario que tiene un tiempo de vida finito. Por tanto, se involucran dos estados de transición. La energía de activación más alta del primer estado de transición implica que el primer paso será más lento y por tanto determinante de la velocidad.

Estos diagramas bidimensionales son herramientas útiles para la discusión cualitativa de los mecanismos de reacción. La línea dibuja la energía libre de la reacción como su progreso a lo largo de la coordenada de reacción de reactivos a productos. La coordenada de reacción (eje horizontal) es la ruta continua de energía más baja que conecta los reactantes y productos sobre la superficie de energía potencial de la reacción, indica el progreso de la reacción; así se describe la energía como una función del ordenamiento espacial de los átomos involucrados en la reacción^[29,67].

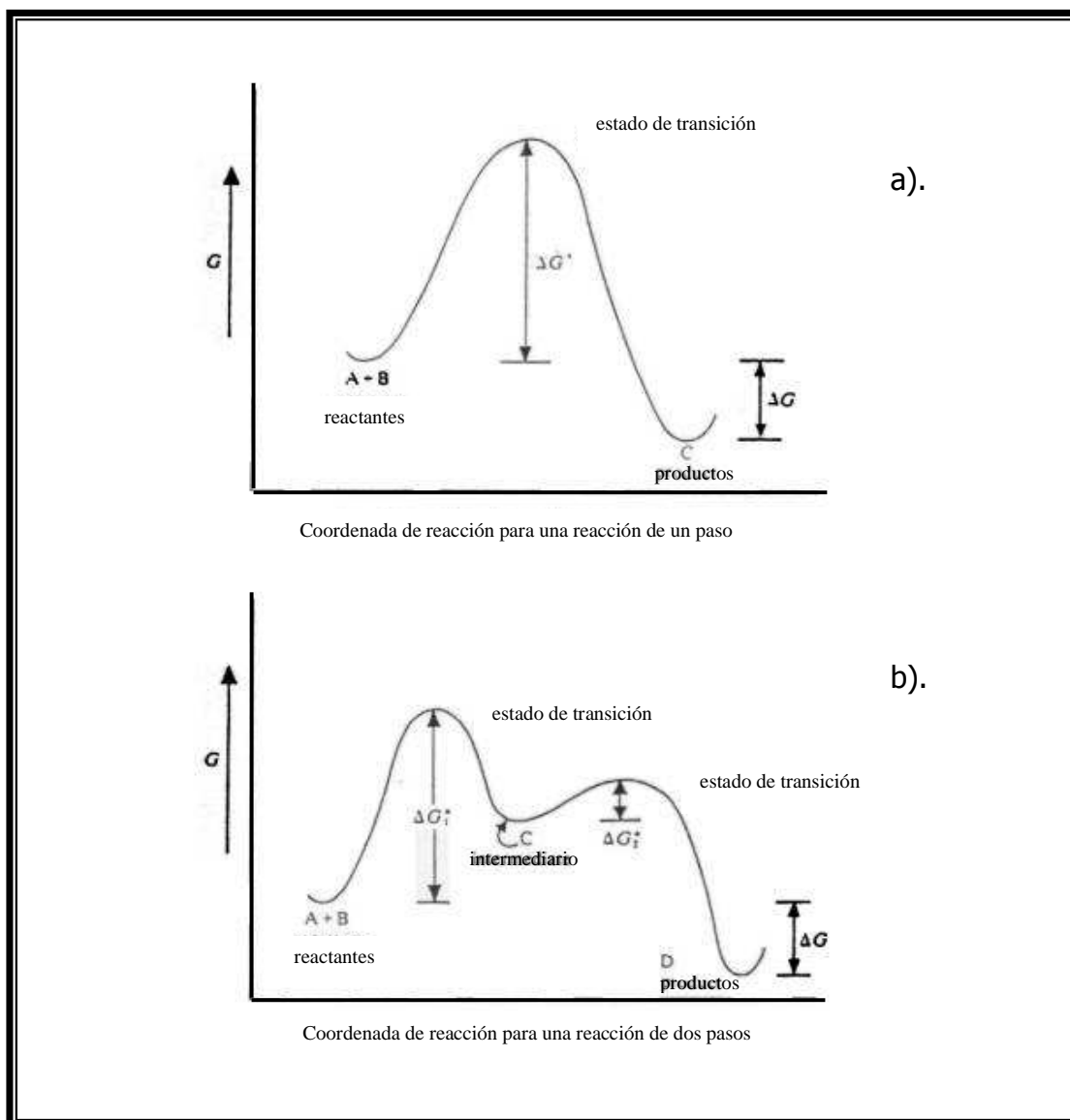


Figura 4. Diagramas de energía potencial a). Para reacciones de un paso y b). Para reacciones de dos pasos.

En estos diagramas de energía potencial se puede observar la diferencia entre un intermediario y un estado de transición. Un intermediario está situado en una depresión sobre la curva de energía potencial, tendrá un tiempo de vida finito que dependerá de la profundidad de la depresión. Una depresión poco profunda

implica una energía de activación baja para el subsiguiente paso y por tanto un tiempo de vida corto. En una depresión más profunda el tiempo de vida de un intermediario será más largo. La situación en el estado de transición (TS) es bastante diferente, debido a que tiene una existencia transitoria y representa el máximo de energía sobre la ruta de reacción^[29,67].

En los últimos años las descripciones teóricas de las moléculas se han aplicado para evaluar el estado de transición. Aplicando uno de los métodos de OM, pueden calcularse las estructuras para geometrías sucesivas, las cuales gradualmente transforman los reactantes en productos. La exploración de un rango de geometrías y el cálculo de la energía de los conjuntos resultantes pueden en principio localizar y describir la ruta de mínima energía^[29,67].

Con respecto a las reacciones que involucran la formación de anillos, la entropía de activación ΔS^\ddagger , es la diferencia de la entropía entre los compuestos de partida y el TS; es importante cuando dos moléculas reactantes pueden aproximarse en una orientación específica para que la reacción suceda. También es la responsable en la dificultad para formar un anillo de más de seis miembros. Considerando una reacción de cierre de un anillo en el cual los dos grupos que pueden interaccionar se sitúen sobre las terminaciones de una cadena de 10 carbonos que tiene muchas conformaciones, en solo unas pocas de estas, los finales de la cadena están cerca. Así, la formación del estado de transición requiere una gran pérdida de entropía. Este factor también se presenta en el cierre de anillos de seis miembros o menos; sin embargo, con anillos de este tamaño, la pérdida de entropía es menor que la producida de dos moléculas individuales reaccionantes semejantes^[29,67]. Las reacciones unimoleculares que tienen lugar por TS cíclicos tienen entropías de activación negativas debido a la pérdida del grado de libertad rotacional asociado con el TS altamente ordenado^[29,66].

2.4.3 Relaciones entre tamaño y facilidad de cierre de un anillo

J. Baldwin et al.^[68] han desarrollado un código sistemático para correlacionar la facilidad de cierre de un anillo con los requerimientos estereoelectrónicos del TS. Ellos clasifican el cierre de un anillo con respecto a tres factores, a saber: (a). Tamaño del anillo; (b). Hibridación del carbono en el sitio de la reacción; (c). Relaciones (endo o exocíclicas) del enlace reaccionante para la formación del anillo. Ciertos tipos son encontrados favorables, mientras otros desfavorables por razones estereoelectrónicas.

J. E. *Baldwin*, ha proporcionado un conjunto específico de reglas para el cierre de anillos de 3 a 7 miembros. Estas reglas distinguen dos formas para el cierre de un anillo, llamadas *exo* y *endo* y tres clases de átomos en las posiciones involucradas, a saber: tetragonal (tet) para sp^3 , trigonal (trig) para sp^2 y digonal (dig) para sp (véase **Figura 5**).

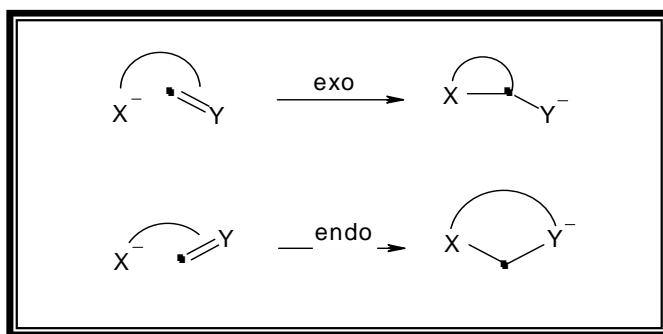


Figura 5. Cierre de un anillo *exo* y *endo*.

Las siguientes son las reglas de Baldwin para el cierre de anillos de 3 a 7 miembros:

Regla 1. Sistemas tetraédricos:

↪ De 3 a 7 – *exo* – tet, son todos los procesos favorecidos

↵ De 5 a 6 – endo – tet, es un proceso no favorecido

Regla 2. Sistemas trigonales:

↵ De 3 a 7 – exo – trig, es un proceso favorecido

↵ De 3 a 5 – endo – trig, es un proceso no favorecido

↵ De 6 a 7 – exo – trig, es un proceso favorecido

Regla 3. Sistemas digonales:

↵ De 3 a 4 – exo – dig, es un proceso no favorecido

↵ De 5 a 7 – exo – dig, es un proceso favorecido

↵ De 3 a 7 – endo – dig, es un proceso favorecido

Las rutas favorecidas son aquellas en las cuales la longitud y naturaleza de la cadena unida permiten a los átomos terminales alcanzar la geometría adecuada para la reacción. El caso desfavorecido requiere distorsiones severas de los ángulos de enlace y distancias^[67]. En la **Tabla 1** se resumen las relaciones previamente postuladas.

Tabla 1. Clasificación de tipos de cierre de anillos.

Tamaño del anillo	Enlaces exocíclicos			Enlaces endocíclicos	
	sp (dig)	sp ² (trig)	sp ³ (tet)	sp (dig)	sp ² (trig)
3	dfav	fav	fav	fav	dfav
4	dfav	fav	fav	fav	dfav
5	fav	fav	fav	fav	dfav
6	fav	fav	fav	fav	fav
7	fav	fav	fav	fav	fav

dfav: condición desfavorable

fav: condición favorable

↵ Si el átomo reactante es de hibridación sp³ (tet = tetraédrico) y el enlace reactante corresponde al del grupo saliente, la formación del anillo es exocíclica (véase **Figura 6**)^[67].

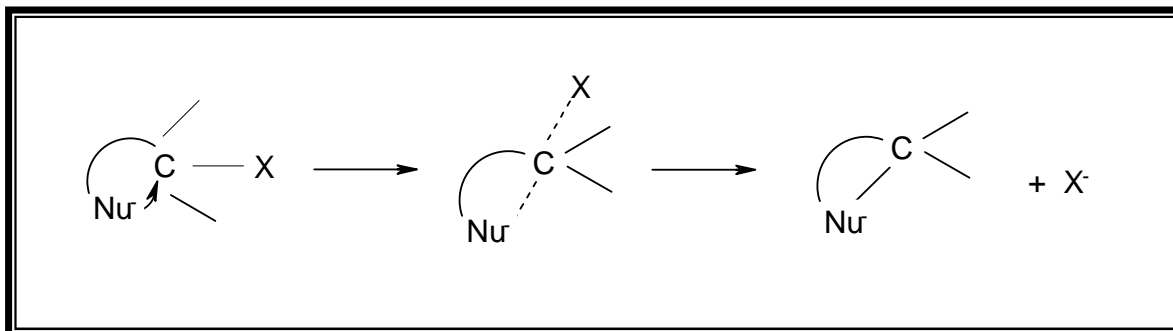


Figura 6. Formación exocíclica de un anillo

↪ Para el cierre desfavorable de anillos. La formación de un anillo de 5 miembros a través de un proceso *endo-trig* es difícil, debido a la trayectoria de la aproximación del Nu^- . Si Z es un grupo electroatrayente del tipo necesario para activar el doble enlace a un ataque nucleofílico, la reacción puede involucrar el LUMO del sistema conjugado, un orbital π^* . El nucleófilo no puede aproximarse en el plano nodal del sistema π y por tanto puede atacar por encima o por abajo (véase **Figura 7**)^[68].

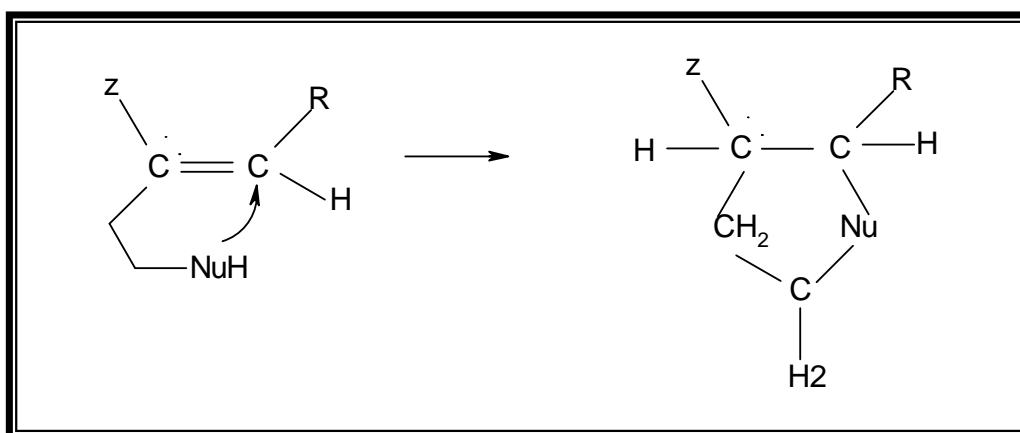


Figura 7. Formación de un anillo de cinco miembros.

Este requerimiento estereoelectrónico permite una distorsión grande de la geometría normal de un anillo de 5 miembros e introduce tensión. Es esta distorsión y tensión lo que desfavorece la ciclización 5-endo-trig. En contraste, la ciclización 5-endo-dig es favorable porque el sistema acetilénico proporciona un orbital, el cual está disponible para una aproximación en modo planar (véase **Figura 8**)^[68].

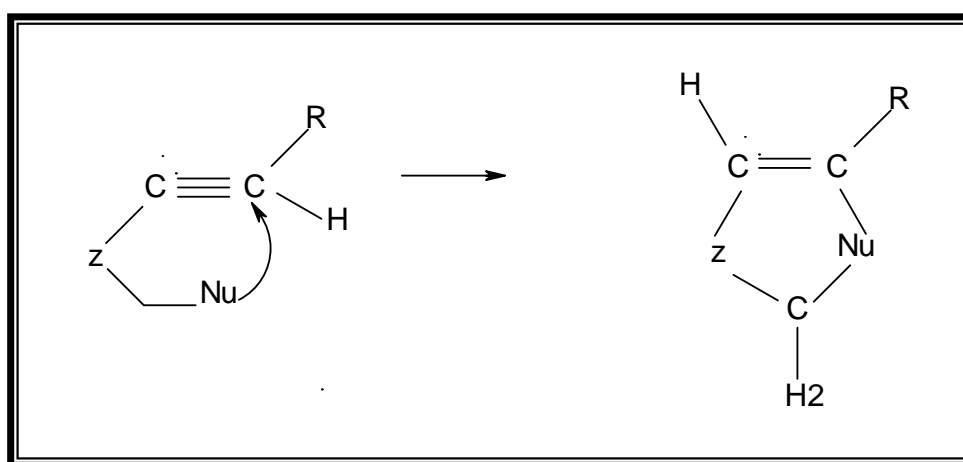


Figura 8. Formación de un anillo de cinco miembros.

2.4.4 Efectos torsionales y estereoelectrónicos sobre la reactividad

La tensión torsional se refiere al componente de la energía total molecular que resulta de un ordenamiento no óptimo de los enlaces vecinales. La preferencia por un ordenamiento escalonado alrededor de enlaces sencillos es general para todos los alcanos; cuando una geometría se obliga a un ordenamiento eclipsado, la molécula sufre tensión torsional. La tensión torsional que se desarrolla en un TS aumenta los requerimientos de energía de la reacción^[67].

Un caso en el cual los efectos torsionales son relevantes es en las reacciones que involucran cambios en la hibridación del átomo de un anillo. Se ha observado que las reacciones que convierten un carbono sp^2 a un sp^3 en un anillo de 6 miembros son más favorables que las correspondientes reacciones de un anillo de 5 miembros. La explicación para esta diferencia se encuentra en la tensión torsional relativa en los dos sistemas. Convertir un átomo sp^2 en un anillo de 5 miembros a sp^3 aumenta la tensión torsional debido al aumento en el número de interacciones eclipsadas. Un cambio similar en un anillo de 6 miembros permite un ordenamiento completamente escalonado y reduce la tensión torsional^[67].

Una relación importante entre la estereoquímica y la reactividad surge en el caso de una reacción en un carbono sp^2 adyacente a un centro quiral, donde puede observarse la formación de dos productos diastereoisoméricos. La estereoselectividad y la predictibilidad de tales reacciones son importantes en el control estereoquímico en síntesis^[67].

2.4.5 Evidencia referencial de estudios de mecanismos de reacción

En el curso de una reacción química, tres puntos sobre la superficie de energía potencial son de interés especial, a saber: Los mínimos correspondientes a reactantes y productos y el punto de silla correspondiente al TS. Aunque existan métodos computacionales eficientes para la determinación de las geometrías moleculares de reactantes y productos, la localización del TS es aún un problema mayor. El método más simple para obtener el punto de silla es seleccionando una apropiada coordenada de reacción y permitiendo optimizar la geometría a medida que la coordenada de reacción es atravesada. Sin embargo, este procedimiento no es del todo útil, debido a que la energía del sistema pasa a través de un máximo y su pendiente tiene un valor alto y en algún punto no determinado la

geometría sufre una repentina relajación a un producto de estructura semejante con una correspondiente caída en la energía. Sin embargo, en las aproximaciones modernas para determinar el punto de silla es necesario evaluar un número grande de funciones. *Dewar et al.*^[69] presentan un método relativamente simple para obtener una geometría en la región del punto de silla del cual el TS puede obtenerse por técnicas de minimización con gradiente tales como el método de *McIver-Komornick*^[70] o por el uso de una matriz *Hessiana*. *Dewar* demostró la aplicación de un método relativamente simple y económico para la localización de los TS y actualmente se aplica el procedimiento para un gran rango de reacciones, incluyendo las bimoleculares. El procedimiento es completamente automatizado, los reactantes y productos son caracterizados y no es necesaria la suposición de la geometría del TS o del mecanismo de reacción. Para una reacción dada de A para producir B, se involucra una deformación continua de la geometría del reactante A para dar el producto B a través de una coordenada de reacción R. Idealmente, cuando una reacción procede, R llega a ser tan pequeño hasta un cierto punto en que los reactantes y productos llegan a ser idénticos. En este mismo punto sobre la coordenada de reacción, la energía del sistema pasará a través de un máximo y se alcanzará el punto de silla. El problema es determinar las geometrías de A y B para alcanzar esta condición. En el artículo de *Dewar* se plantea reducir R en alguna cantidad arbitraria y usando A como punto de referencia, re-optimizar la geometría de B obligando a que R se mantenga constante.

Joshi et al.^[71] conducen cálculos con la teoría del funcional de la densidad para identificar el paso determinante de la velocidad y elucidar la ruta de reacción y los posibles mecanismos de ciclización (formación y expansión de un anillo) del hexadieno protonado en fase gaseosa como una medida para estudio de la aromatización de alcanos en condiciones de catálisis ácida, a través de intermediarios del tipo carbenio.

Prall et al.^[72] utilizaron el funcional de la densidad para estudiar reacciones que involucran el cierre de anillos.

Un método para localizar e identificar los TS para sistemas con muchos grados de libertad es descrito en el trabajo de *McIver*^[70]. La característica principal del método es localizar el punto de silla sobre la superficie de energía potencial con el empleo de la técnica de mínimos cuadrados para minimizar el gradiente de la función de energía potencial a través del uso de un método semiempírico.

La teoría del funcional de la densidad se ha aplicado para el estudio del mecanismo de reacción Diels – Alder del butadieno y etileno. *Goldstein*^[73] en su trabajo concluye un mecanismo concertado y las energías determinadas son similares a los datos experimentales a nivel del calor de reacción y altura de la barrera predicha.

DeTar y colaboradores^[74] detallan una evaluación cuantitativa de los efectos estéricos en las reacciones S_N2 de cierre de anillos. Las velocidades de ciclación varían marcadamente con el tamaño del anillo; los anillos de 5 y 6 miembros cierran rápidamente mientras que la formación de un anillo de 4 y de 7 miembros es mucho mas lenta y está en competencia con la polimerización. En este estudio se usaron diferentes aproximaciones teóricas para predecir las velocidades del cierre de anillos S_N2 .

2.4.6. Estados de transición

El curso de una reacción química está determinado por la función de energía potencial $U(q\alpha)$, donde $q\alpha$ indica las coordenadas de los N núcleos de las moléculas reactivas. Para obtener la superficie de energía potencial (PES) se debe resolver la ecuación de *Schrödinger* electrónica para un número de

configuraciones nucleares. Una vez que se obtiene U , se examina el camino de energía potencial mínima de U que conecta reactantes y productos. El punto de energía potencial máxima U sobre el camino de mínima energía se denomina estado de transición; éste es un punto de silla sobre la superficie U , debido a que es un punto máximo sobre el camino de mínima energía. El TS no es una molécula estable y la transición de los reactantes a los productos es suave. La diferencia de energía entre el TS y los reactantes se llama "altura de la barrera". Sobre la superficie de energía potencial se intenta localizar los puntos de la superficie en los cuales la primera derivada $\partial U/\partial q_\alpha$ (las componentes del gradiente) son cero. Éstos son los llamados puntos estacionarios. Un punto estacionario puede ser un mínimo local, un máximo local o un punto de silla. Para determinar la naturaleza de un punto estacionario se evalúan las derivadas segundas $\partial^2 U/\partial q_\alpha \partial q_\alpha$ (las componentes de la hesiana) en los puntos y se usan estas segundas derivadas para obtener las frecuencias vibracionales en los puntos estacionarios. En un mínimo local, todas las frecuencias vibracionales son números reales. Un TS es un punto de silla de primer orden y tiene solamente una frecuencia de vibración imaginaria^[38].

Un TS es la especie molecular que corresponde a la cima de la curva de un diagrama de energía potencial vs coordenada de reacción. La energía de esta especie es la necesaria para determinar la barrera energética de la reacción y por tanto la velocidad de la reacción. La geometría del TS es también una pieza de información importante para describir el mecanismo de una reacción. Un TS se define matemáticamente como la geometría que tiene cero la derivada de la energía con respecto al movimiento de cada uno de los núcleos y la segunda derivada de la energía, positiva, para todos los movimientos geométricos^[42].

Predecir una TS por simple observación es difícil por varias razones. Tal predicción puede basarse sobre un mecanismo propuesto incorrectamente. Debido a que la superficie de energía potencial alrededor de un TS es con frecuencia mucho más plana que la superficie alrededor de una geometría estable, pueden existir grandes diferencias en la geometría del TS para reacciones similares con barreras energéticas similares^[42].

Experimentalmente, ha sido posible examinar el mecanismo de una reacción usando la espectroscopia láser pulsada de femtosegundo^[42]. Computacionalmente, por muchos años ha sido posible determinar TS, aunque no siempre sea fácil. Para encontrar un TS, el programa primero calcula la matriz hesiana (la matriz de la segunda derivada de la energía con respecto al movimiento de los núcleos). El núcleo se mueve de forma tal que aumenta la energía en direcciones correspondientes a valores negativos de la matriz hesiana y disminuye la energía cuando hay valores positivos en la matriz hesiana. Desde que el cálculo del TS sea sensible a la geometría inicial, se han propuesto diferentes técnicas automatizadas para encontrar las geometrías adecuadas. La manera más simple de encontrar la forma de un TS es asumir que cada átomo está directamente entre la posición donde inicia y donde termina. Esta aproximación de movimiento lineal se llama tránsito lineal sincronizado (LST), es una buena aproximación pero tiene sus fallas. En el caso del movimiento de un átomo que cambia el ángulo de enlace con respecto al resto de la molécula, el punto medio entre las posiciones inicial y final sobre la línea que las conecta dará una longitud de enlace más corta que la esperada y por tanto un valor más alto de energía^[42].

La extensión de ésta técnica es el método tránsito cuadrático sincronizado (QST). El QST asume que las coordenadas de los átomos en la estructura de transición

estarán a lo largo de una parábola que conecta las geometrías de reactantes y productos, dando mejores resultados que los obtenidos con LST. La técnica QST3 requiere que el usuario proporcione las estructuras de los reactantes, productos y una aproximación a la geometría del TS. Esto ayuda a asegurarse que sea examinada la ruta deseada. Estas técnicas se han diseñado sobre la suposición que la reacción es de un solo paso con un movimiento concertado de todos los átomos. Para reacciones de múltiples pasos, estas técnicas se pueden usar individualmente para cada paso^[42].

2.4.7. Coordenada intrínseca de reacción

Después de encontrar un estado de transición (punto de silla de primer orden) sobre una PES, se debe determinar la naturaleza de los reactantes y productos para este estado de transición, siguiendo los caminos en declive desde el punto de silla a los reactantes y a los productos. El camino de mínima energía (MEP) usualmente empleado es la coordenada de reacción intrínseca (IRC) o camino de reacción, que se define como el camino que podría tomar una partícula deslizándose desde el estado de transición a cada uno de los mínimos por la pendiente con velocidad infinitesimal^[38]. En realidad, se conoce otras rutas cercanas a la ruta IRC que pueden también permitir una reacción y el porcentaje de tiempo para cada ruta se toma según la distribución de *Boltzmann*^[42].

El optimizar un TS no garantiza que se haya encontrado el verdadero TS, el que conecta los reactantes y productos de interés. Una forma de determinar que un TS conecta los reactantes y productos es examinar el modo correspondiente a la frecuencia imaginaria, determinando si el movimiento tiende a deformar el TS como se espera. Un cálculo IRC examina la ruta de reacción que conduce al TS sobre la superficie de energía potencial. Este cálculo inicia en el punto de silla y

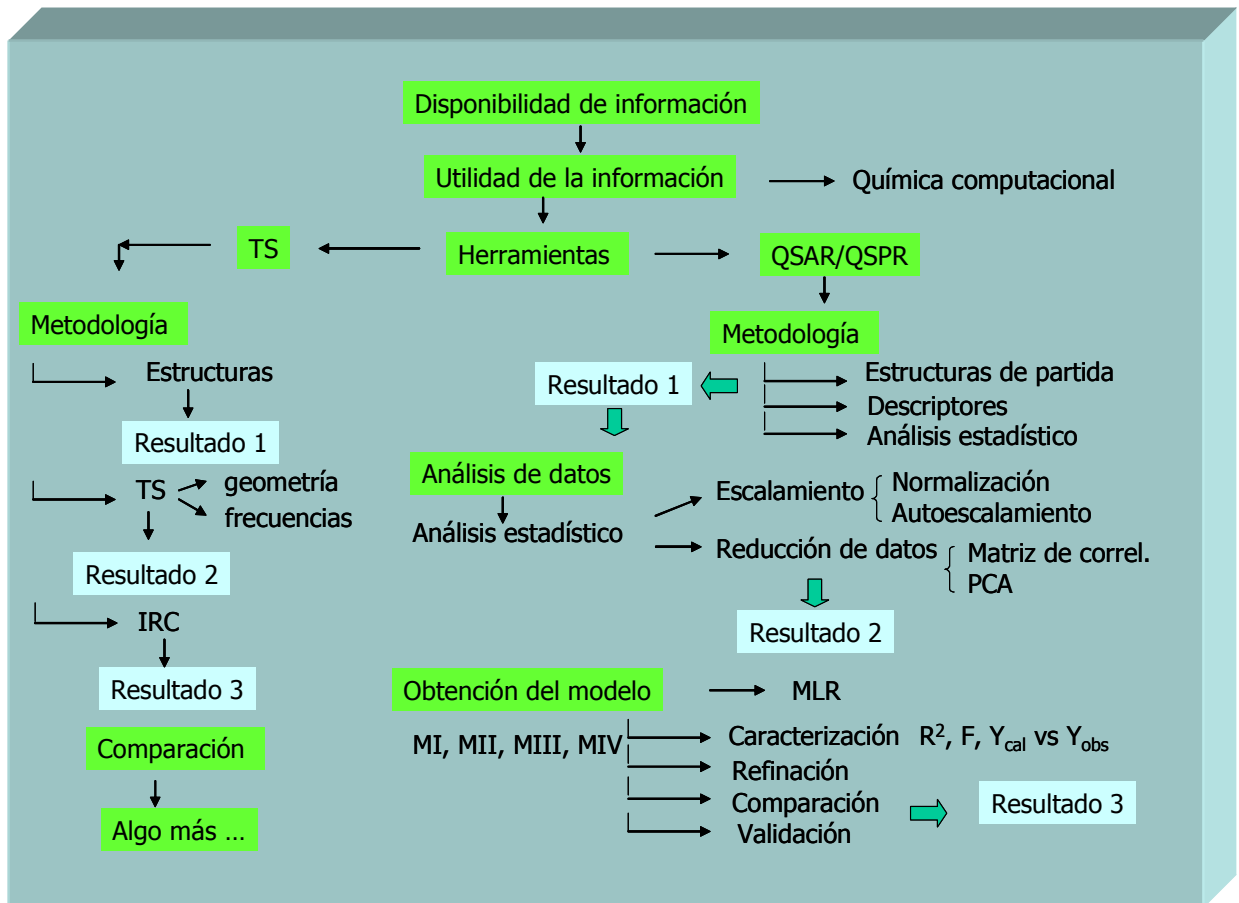
sigue la ruta en ambas direcciones del TS, optimizando la geometría del sistema molecular en cada punto a lo largo de la ruta. De esta forma, un cálculo IRC definitivamente conecta dos mínimos sobre la superficie de energía potencial por una ruta que pasa a través del TS entre ellos^[18].

En el desarrollo del presente trabajo se determinó el TS asociado con la etapa limitante de la reacción. Esta etapa corresponde a la ciclación intramolecular de un carbocatión secundario para formar un complejo de *Wheland*. Adicionalmente se realizó el procedimiento para correr cálculos IRC en tres pasos básicamente, a saber: (i). Optimización del TS, (ii). Cálculos de frecuencia sobre el TS optimizado y (iii). Realización del cálculo IRC. El cálculo de la frecuencia sobre un TS optimizado permite verificar que la estructura encontrada corresponde a un TS, determina el punto cero de energía del TS y genera datos de constante de fuerza necesarios para el cálculo IRC. El cálculo IRC verifica que se haya obtenido un TS correcto para la reacción bajo estudio. Para ello, se emplearon las herramientas:

- ❖ Software *Spartan* para Windows [*Wavefunction Inc. 18401 Von Karman Ave., Suite 370, Irving, CA92612*], *Gauss View 3.0* [*Gaussian Inc., Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburgh, PA 15106 USA*];
- ❖ *Gauss View 3.0* [*Gaussian Inc., Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburgh, PA 15106 USA*];
- ❖ *Hyperchem* [*Release 7.01 for Windows Molecular Modeling System, Hypercube, Inc., 2002*];
- ❖ Programa *Gaussian (R) 03W* [*Version 6.0, Gaussian Inc., Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburgh, PA 15106 USA*];

3. METODOLOGÍA

En el **Esquema 1** se ilustra el diseño metodológico empleado en el desarrollado y consecución del presente trabajo de investigación.



Esquema 1. Diseño metodológico empleado para el desarrollo de la investigación.

3.1. FORMULACIÓN DEL MODELO MATEMÁTICO QSPR

En el desarrollo del presente trabajo de investigación se emplearon métodos asistidos por computador para generar relaciones estadísticas entre las estructuras moleculares, basadas en parámetros estructurales (descriptores), y el rendimiento (variable dependiente) de la reacción de ciclación intramolecular, de un conjunto de diversas homoalilaminas, para obtener tetrahydroquinolinas, que tienen en su estructura molecular diferentes sustituyentes.

El desarrollo de modelos de regresión permite comparar los descriptores encontrados, en cada modelo. La construcción de los modelos matemáticos de regresión QSPR se realizó con un conjunto de datos conformado por 41 HAA, identificadas según se especifica en el **Anexo 1** y clasificadas en siete grupos básicos (véase **Figura 9**). Estos compuestos representan un conjunto heterogéneo de HAAs con diferentes sustituyentes. En la **Tabla 2** se relacionan la identificación y sustituyentes de las 41 HAA seleccionadas para la formulación del modelo, junto con el rendimiento de la respectiva THQ. El rendimiento de cada THQ reportado se obtuvo con el desarrollo de 10 tesis de investigación, según la metodología de síntesis y condiciones experimentales propuestas en el LSOF de la Universidad Industrial de Santander.

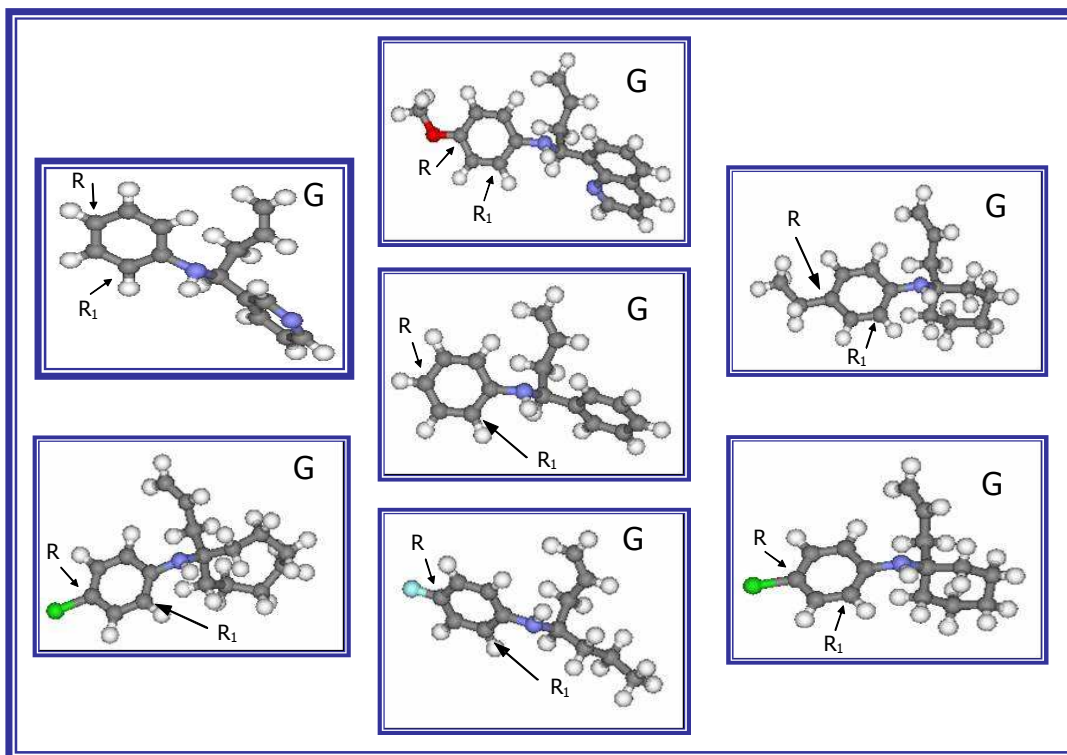


Figura 9. Estructuras de los 7 grupos básicos que conforman el conjunto de entrenamiento (41 HAAs) empleado para la construcción del modelo.

Tabla 2. Identificación y sustituyentes de las 41 HAA seleccionadas, junto con el rendimiento de la respectiva THQ.

Grupo	Identificación	Sustituyentes		Rendimiento, %
		R	R ₁	
1	HAA1	H	H	77
	HAA2	CH ₃	H	75
	HAA3	OCH ₃	H	48
	HAA4	F	H	52
	HAA5	Cl	H	56
	HAA6	Br	H	34
	HAA8	H	C ₃ H ₇	79
	HAA9	F	F	26
	HAA10	CH ₃	H	79
	HAA11	CH ₃	H	72

Continuación **Tabla 2.**

Grupo	Identificación	Sustituyentes		Rendimiento, %
		R	R ₁	
2	HAA12	CH ₃	CH ₃	76
	HAA13	OCH ₃	H	91
	HAA14	OC ₂ H ₅	H	35
	HAA15	CH ₃	H	89
3	HAA16	H	H	58
	HAA17	CH ₃	H	66
4	HAA20	H	H	73
	HAA21	F	H	21
	HAA23	H	CH ₃	58
5	HAA24	H	H	68
	HAA25	Cl	H	85
	HAA26	F	H	20
	HAA27	H	CH ₃	43
6	HAA29	H	H	65
	HAA30	CH ₃	H	68
	HAA31	Cl	H	45
	HAA32	F	H	89
	HAA33	Br	H	87
	HAA34	OCH ₃	H	67
	HAA36	H	C ₂ H ₅	71
	HAA37	H	C ₃ H ₇	70
	HAA38	C ₂ H ₅	H	94
	HAA39	H	C ₂ H ₅	89
	HAA40	C ₂ H ₅	H	98
	HAA45	H	F	33
	HAA46	Cl	H	24
7	HAA35	Cl	H	57
	HAA41	H	H	59
	HAA42	H	CH ₃	77
	HAA43	OCH ₃	H	41
	HAA44	H	F	20

La metodología usada para el establecimiento de las relaciones QSPR se desarrolló en tres etapas fundamentales, a saber: (i) generación de estructuras de partida, (ii) generación de los descriptores moleculares y (iii) análisis estadístico multivariable. Los cálculos y análisis de datos fueron realizados empleando las siguientes herramientas:

- ❖ Programa de dibujo *ChemOffice*. Versión ChemDraw Ultra 7.0 [*Chemical Structure Drawing Standard, Cambridge Soft Corporation, 100 CambridgePark Drive, Cambridge MA 02140 USA, 2002*]. Versión CS Chem3D Ultra 7.0. [*Molecular Modeling and Analysis, Cambridge Soft, 100 CambridgePark Dr., Cambridge MA 02140 – 2317 USA, 2002*];

- ❖ Programa *Gaussian* (R) 98W. [*Version 5.0, Gaussian Inc., Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburgh, PA 15106 USA*];

- ❖ Programa computacional *Moldes* [*Tartu State Univesity, Tartu, Estonia, Mati Karelson*];

- ❖ Software para análisis de datos *Statistica* 6.0 (R). [*StatSoft, Inc., 2300 East 14 th Street, Tulsa OK74104 USA*];

- ❖ Programa *Matlab* (Matrix Laboratory) R12 (R), para realizar cálculos numéricos con vectores y matrices. [*The Language of Technical Computing, Versión 6.0.0.88 Release 12, 2000, The MathWorks, Inc.*];

- ❖ *Microsoft*(R) Excel 2002. [*Microsoft Corporation*];

- ❖ *Texpad* [*Helios Software Solutions, Chorley, England*].

3.1.1. Estructuras de partida

La estructura de cada molécula fue dibujada en el programa de dibujo *ChemDraw Ultra* y editada en el *Chem3D Ultra*, para obtener una primera aproximación a su geometría. Luego, con el comando "*Minimize Energy Command*" de MOPAC se realizó el primer cálculo molecular con el fin de tomar las estructuras en una conformación de mínima energía. Finalmente, cada estructura molecular de mínima energía fue almacenada como una tabla de conexiones que contiene la posición espacial de cada uno de sus átomos, en un sistema de coordenadas cartesianas (x,y,z).

3.1.2 Generación de los descriptores moleculares

La metodología empleada para la obtención de los descriptores moleculares fue la siguiente:

Una vez obtenidas las moléculas de partida y teniendo en cuenta las coordenadas de posición de los átomos, tipos de átomos, carga neta y multiplicidad de *spin* de cada sistema molecular, se calcularon 86 descriptores teóricos (descriptores 1-86) con el programa *Moldes* (*Tartu State Univesity, Tartu, Estonia, Mati Karelson*) y 8 descriptores cuánticos (descriptores 87-94) con el programa *Gaussian/98W* (*Version 5.0, Gaussian Inc., Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburgh, PA 15106 USA*) mediante el formalismo *Hartree-Fock* (HF), usando la base 6-31G(d).

Los descriptores son representaciones numéricas de las estructuras moleculares, usados para encontrar relaciones entre la estructura de los compuestos y sus propiedades. Un ejemplo de descriptor es el término aromático, así como las cantidades peso molecular y volumen molecular^[75]. Los descriptores pueden

clasificarse en diferentes categorías, a saber: constitucionales, topológicos, topográficos, geométricos, de distribución de carga y cuánticos.

En este estudio se calcularon 94 descriptores para cada una de las 41 HAAs, a saber: 17 constitucionales, 24 topológicos, 24 topográficos, 5 geométricos, 16 de distribución de carga – CPSA y 8 cuánticos, descritos seguidamente. Por tanto, se obtuvo una matriz de datos de 94 (columnas–descriptores) x 41 (filas-moléculas).

3.1.2.1 Descriptores Constitucionales^[43]

Los descriptores constitucionales se caracterizan porque reflejan la composición química de los compuestos, sin tener en cuenta la geometría o estructura electrónica de la molécula.

1. Número de átomos;
2. Número de átomos de carbono;
3. Número de átomos de hidrógeno;
4. Número relativo de átomos de carbono;
5. Número relativo de átomos de hidrógeno;
6. Número de anillos;
7. Número de anillos bencénicos;
8. Número de enlaces;
9. Número de enlaces sencillos;
10. Número de enlaces dobles;
11. Número de enlaces triples;
12. Número de enlaces aromáticos;
13. Número relativo de enlaces sencillos;
14. Número relativo de enlaces dobles;

- 15. Número relativo de enlaces triples;
- 16. Número relativo de enlaces aromáticos;
- 17. Peso molecular;

3.1.2.2 Descriptores Topológicos^[43]

Los descriptores topológicos dependen solamente del tipo de átomos y de enlaces de la molécula.

18. Índice de *Wiener*⁴ [$W = \frac{1}{2} \sum_{(i,j)}^{N_{SA}} d_{ij}$], donde la distancia d_{ij} corresponde al número de enlaces en la ruta más corta que conecta un par de átomos i y j y N_{SA} es el número de átomos en la molécula. El índice de *Wiener* caracteriza el grado de compactación de una molécula, siendo más grande para cadenas lineales y más pequeño para compuestos ramificados;

19. Índice de *Randic*⁵ (orden 0) [$\chi = \sum_{\text{ejes } ij} (D_i D_j)^{-1/2}$], donde D_i y D_j son ejes. El índice de *Randic* o de conectividad molecular se define como la suma sobre pares de ejes i y j , en la molécula;

20. Índice de *Randic* (orden 1);

21. Índice de *Randic* (orden 2);

22. Índice de *Randic* (orden 3);

23. Índice de *Kier & Hall* (orden 0). Este índice de conectividad tiene en cuenta la presencia de heteroátomos y la hibridación de átomos en la molécula. La

definición de estos descriptores proviene de la conectividad [$\delta_i^v = \frac{Z_i^v - H_i}{Z_i - Z_i^v - 1}$], donde

Z_i es el número total de electrones en el i -ésimo átomo, Z_i^v es el número de electrones de valencia y H_i es el número de átomos de hidrógeno unidos

⁴ Wiener, H. *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 17 (1947)

⁵ Randic, M. *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 6609 (1975)

directamente al *i-ésimo* átomo] de los átomos de valencia con el *i-ésimo* átomo en el esqueleto molecular. Los diferentes órdenes de este índice se relacionan con los átomos (orden cero), una ruta de enlace (orden 1), dos fragmentos de enlace (orden 2), tres fragmentos de enlace contiguos (orden 3);

24. Índice de *Kier & Hall* (orden 1);

25. Índice de *Kier & Hall* (orden 2);

26. Índice de *Kier & Hall* (orden 3);

27. Índice de forma de *Kier* (orden 1). Este índice depende del número de átomos del esqueleto molecular, de las ramificaciones y de un parámetro especial α_i , calculado como la relación del radio atómico (r_i) y el radio del átomo de carbono en el estado de hibridación sp^3 (r_c). El primer orden se refiere al número de átomos en la molécula y el grado de ciclicidad, el segundo orden describe la ramificación y densidad de la molécula;

28. Índice de forma de *Kier* (orden 2);

29. Índice de forma de *Kier* (orden 3);

Otro grupo de descriptores moleculares basados en la constitución y topología de las moléculas son los índices de complejidad molecular:

30. Contenido de información (orden 0) [${}^kIC = -\sum_{i=1}^k \frac{n_i}{n} \log_2 \frac{n_i}{n}$], donde n_i es el número de átomos en la *i-ésima* clase y n es el número total de átomos en la molécula; la división de átomos en diferentes clases depende del tamaño de la esfera de coordinación cerca de un átomo dado, esto permite obtener índices de diferente orden k ;

31. Contenido complementario de información (orden 0) [${}^kCIC = \log_2 n - {}^kIC$];

32. Contenido de información estructural (orden 0) [${}^kSIC = {}^kIC / \log_2 n$];

- 33. Contenido de información de enlace (orden 0) [${}^*BIC = {}^*IC / \log_2 q$], donde q es el número de ejes de una molécula;
- 34. Contenido de información (orden 1);
- 35. Contenido complementario de información (orden 1);
- 36. Contenido de información estructural (orden 1);
- 37. Contenido de información de enlace (orden 1);
- 38. Contenido de información (orden 2);
- 39. Contenido complementario de información (orden 2);
- 40. Contenido de información estructural (orden 2);
- 41. Contenido de información de enlace (orden 2);

3.1.2.3 Descriptores Topográficos^[43]

Los descriptores topográficos se consideran como la combinación de la información geométrica con la topológica, codificada en una molécula. Se basan en la distancia geométrica que cubre las distancias cartesianas [l_{ij}] más cortas entre dos cualesquiera centros atómicos [i y j] en la molécula [$l_{ij} = \sqrt{(x_i - x_j)^2 + (y_i - y_j)^2 + (z_i - z_j)^2}$], donde x , y y z son las coordenadas de los respectivos centros.

- 42.3D – Índice de *Wiener*;
- 43.3D – Índice de *Randic* (orden 0);
- 44.3D – Índice de *Randic* (orden 1);
- 45.3D – Índice de *Randic* (orden 2);
- 46.3D – Índice de *Randic* (orden 3);
- 47.3D – Índice de *Kier & Hall* (orden 0);
- 48.3D – Índice de *Kier & Hall* (orden 1);
- 49.3D – Índice de *Kier & Hall* (orden 2);

- 50.3D – Índice de *Kier & Hall* (orden 3);
- 51.3D – Índice de forma de *Kier* (orden 1);
- 52.3D – Índice de forma de *Kier* (orden 2);
- 53.3D – Índice de forma de *Kier* (orden 3);
- 54.3D – Contenido de información (orden 0);
- 55.3D – Contenido complementario de información (orden 0);
- 56.3D – Contenido de información estructural (orden 0);
- 57.3D – Contenido de información de enlace (orden 0);
- 58.3D – Contenido de información (orden 1);
- 59.3D – Contenido complementario de información (orden 1);
- 60.3D – Contenido de información estructural (orden 1);
- 61.3D – Contenido de información de enlace (orden 1);
- 62.3D – Contenido de información (orden 2);
- 63.3D – Contenido complementario de información (orden 2);
- 64.3D – Contenido de información estructural (orden 2);
- 65.3D – Contenido de información de enlace (orden 2);

3.1.2.4 Descriptores Geométricos^[43]

Los descriptores geométricos se emplean para establecer diferencias entre moléculas topológicamente similares. Los descriptores geométricos representan en forma más avanzada la estructura molecular a partir de las coordenadas 3D del núcleo, las masas atómicas y/o radios atómicos en la molécula. Los descriptores que dependen solamente de las coordenadas y masas atómicas son los momentos de inercia de la molécula. Los momentos de inercia caracterizan la distribución de masa en la molécula y la susceptibilidad de la misma a diferentes transiciones rotacionales.

66. Momento de inercia A [$I_A = \sum_i m_i r_{ix}^2$];
67. Momento de inercia B [$I_B = \sum_i m_i r_{iy}^2$];
68. Momento de inercia C [$I_C = \sum_i m_i r_{iz}^2$], donde m_i son las masas atómicas y r_{ix} , r_{iy} y r_{iz} representan la distancia del *i-ésimo* núcleo a los ejes rotacionales x , y y z de la molécula;
69. Área superficial de la molécula;
70. Volumen molecular;

3.1.2.5 Descriptores relacionados con la distribución de carga – CPSA^[43]

Las interacciones químicas son por naturaleza de tipo electrostático (polares) o por orbitales (covalentes). Las cargas eléctricas en las moléculas manejan las fuerzas para las interacciones electrostáticas. De hecho, se ha establecido que las densidades o cargas electrónicas determinan el mecanismo y la velocidad de muchas reacciones químicas y propiedades fisico-químicas de los compuestos. Por tanto, los descriptores basados en las cargas se han empleado como índices de la reactividad o como medida de las interacciones intermoleculares en los tratamientos QSAR/QSPR. Es así, como de la distribución de carga en una molécula o las densidades electrónicas sobre un átomo en particular, se han derivado descriptores electrostáticos. Las atracciones y repulsiones electrostáticas entre las moléculas o entre diferentes fragmentos de una molécula son las responsables para determinar las interacciones y propiedades químicas y físicas de un compuesto. Los descriptores de distribución de carga se emplean para representar el ambiente electrónico de la molécula.

Los descriptores de área superficial parcial cargada (CPSA) han sido creados por Jurs et al^{6,7} en términos de área superficial de toda la molécula o de sus fragmentos y en términos de la distribución de carga en la molécula. Estos descriptores abarcan las características responsables de las interacciones polares entre las moléculas.

71. Área superficial total de la molécula (TMSA);
72. Área superficial parcial positiva (PPSA1). Se define como la suma de las áreas superficiales atómicas (S_A), en la molécula, cargadas positivamente y en contacto con el solvente [$PPSA1 = \sum_A S_A$];
73. Peso de la carga total del área superficial parcial cargada positivamente (PPSA2) [$PPSA2 = \sum_A q_A \cdot \sum_A S_A$], donde q_A es la carga parcial atómica y S_A es la respectiva área superficial atómica en contacto con solvente;
74. Peso de la carga atómica del área superficial parcial cargada positivamente (PPSA3) [$PPSA3 = \sum_A q_A \cdot S_A$];

Ecuaciones similares se han desarrollado para la descripción de la distribución de carga parcial negativa en la molécula, usando la suma sobre los átomos con carga parcial negativa:

75. PNSA1;
76. PNSA2;
77. PNSA3;

⁶ Stanton, D. T. and Jurs, P. C. *Anal. Chem.* 62, 2323 (1990)

⁷ Stanton, D. T., Egolf, L. M., Jurs, P. C. and Hicks, M. G. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 32, 306 (1992)

Los descriptores definidos como la diferencia entre los descriptores CPSA para los átomos con carga parcial positiva y átomos con carga parcial negativa, en la molécula, se han generado como una medida de la polaridad de un compuesto:

78. $DPSA1 = PPSA1 - PNSA1;$

79. $DPSA2 = PPSA2 - PNSA2;$

80. $DPSA3 = PPSA3 - PNSA3;$

81. Fracción del área superficial parcial positiva (FPSA1) [$FPSA1 = \frac{PPSA1}{TMSA}$];

82. Fracción del área superficial parcial positiva (FPSA2) [$FPSA2 = \frac{PPSA2}{TMSA}$];

83. Fracción del área superficial parcial positiva (FPSA3) [$FPSA3 = \frac{PPSA3}{TMSA}$];

84. Fracción del área superficial parcial negativa (FNPA1) [$FNPA1 = \frac{PNSA1}{TMSA}$];

85. Fracción del área superficial parcial negativa (FNPA2) [$FNPA2 = \frac{PNSA2}{TMSA}$];

86. Fracción del área superficial parcial negativa (FNPA3) [$FNPA3 = \frac{PNSA3}{TMSA}$];

3.1.2.6 Descriptores Cuánticos

Los cálculos mecano-cuánticos son una fuente de nuevos descriptores moleculares que, en principio, expresan las propiedades electrónicas y geométricas de las moléculas y sus interacciones, debido a que proporcionan descripciones detalladas más precisas de los efectos electrónicos que los métodos empíricos. Los métodos mecano-cuánticos pueden estimar cargas atómicas, energías de los OM y muchos otros descriptores electrónicos de gran valor en estudios QSAR/QSPR. La teoría químico-cuántica proporciona descripciones cuantitativas precisas de las estructuras moleculares y sus propiedades químicas^[75].

87. Energía total^[18,75]. La cantidad definida como energía total se refiere a la suma de la energía electrónica y energía de repulsión nuclear de la molécula en una configuración específica;

Los orbitales de frontera (HOMO y LUMO) determinan la forma como la molécula interacciona con otras especies. El HOMO es el orbital de la molécula que puede actuar como donador de electrones y su valor de energía se relaciona con el potencial de ionización, mientras que el LUMO actúa como aceptor de electrones y el valor de su energía se relaciona con la afinidad electrónica^[43]. Estos orbitales gobiernan muchas reacciones químicas y son los responsables de la formación de muchos complejos de transferencia de carga. De acuerdo con la teoría del OM, la formación de un estado de transición se debe a la interacción entre los orbitales de frontera HOMO y LUMO de las especies reaccionantes^[75].

88. Energía del orbital molecular ocupado más alto (HOMO);

89. Energía del orbital molecular desocupado más bajo (LUMO);

De acuerdo con la teoría química clásica todas las interacciones químicas son de naturaleza electrostática (polar) o entre orbitales (covalente). Las cargas eléctricas en la molécula son las que manejan la fuerza de las interacciones electrostáticas, así como también la densidad o cargas electrónicas son importantes en muchas reacciones químicas y propiedades físico-químicas de los compuestos. Es así como los descriptores basados en las cargas se han empleado como índices de reactividad o como medida de las interacciones intermoleculares^[75].

90. Carga del Nitrógeno;

91. Momento dipolar [$\mu = \sum_{i=1}^n \frac{q_i}{r_i}$], donde q_i es la carga atómica parcial asignada al átomo i y r_i es la posición del átomo i [43]. Este descriptor es una cantidad que describe la polaridad de la molécula [75];
92. Carga del C₁;
93. Carga del C₂;
94. Carga del C₃;

3.1.3. Tratamiento de Datos [76].

3.1.3.1. Escalamiento

El objetivo de los métodos de escalamiento es eliminar la distorsión que representan las diferentes escalas de las unidades usadas para expresar las variables. Una de las formas más comunes de realizar escalamientos es la llamada "normalización" o "rango de escalamiento", donde el mínimo valor de una variable se fija a cero y los valores de la variable se dividen por el rango de la variable (**Ecuación 6**).

$$x'_{ij} = \frac{x_{ij} - x_j(\min)}{x_j(\max) - x_j(\min)} \quad (\text{Ec. 6})$$

Donde, X'_{ij} es el nuevo valor escalado para la fila i (compuesto i) de la variable j . Los valores de las variables escaladas están en el rango $0 \leq X_j \leq 1$.

Otra forma de escalamiento es conocida como "autoescalamiento" en la cual el descriptor autoescalado se obtiene al sustraer de su valor original el valor del promedio de todos los valores de la misma variable y el resultado se divide por la desviación estándar (**Ecuación 7**).

$$x'_{ij} = \frac{x_{ij} - \bar{x}_j}{\sigma_j} \quad (\text{Ec. 7})$$

Donde, X'_{ij} representa el nuevo valor autoescalado para la fila i de la variable j , \bar{x}_j es el promedio de la variable j , y σ_j es la desviación estándar dada por la **Ecuación 8**.

$$\sigma_j = \sqrt{\left(\frac{\sum_{i=1}^N (x_{ij} - \bar{x}_j)^2}{N-1} \right)} \quad (\text{Ec. 8})$$

Las variables autoescaladas tienen un promedio de cero y una varianza de uno.

3.1.3.2. Reducción de datos

El objetivo de la reducción de datos es identificar la redundancia y eliminarla. Para ello, se eliminan variables seleccionadas del conjunto de datos que contengan información poco útil para la descripción de la propiedad dependiente.

Se dispone de diferentes métodos para la eliminación de información redundante, entre los que se encuentran, a saber: matriz de correlación y análisis de componentes principales (PCA).

❖ La matriz de correlación se construye calculando el coeficiente de correlación entre cada par de variables en el conjunto. La correlación entre un par de variables se encuentra en la intersección de una fila particular y cada una de las columnas que representan las variables independientes. La diagonal de la matriz es de unos, debido a que representa la correlación de cada variable consigo misma. La inspección de la matriz de correlación permite la identificación de pares de características correlacionadas. La remoción de una variable de cada uno

de estos pares reduce el tamaño del conjunto de datos sin la probabilidad de eliminar información útil.

La herramienta de análisis de correlación mide la relación entre dos conjuntos de datos medidos para que sean independientes de la unidad de medida. El cálculo de la correlación de población devuelve la covarianza de dos conjuntos de datos dividida por el producto de sus desviaciones estándar, basándose en las siguientes fórmulas (**Ecuación 9**):

$$\rho_{x,y} = \frac{\text{cov}(X,Y)}{\sigma_x \cdot \sigma_y}$$

donde **(Ec. 9)**

$$\sigma_x^2 = \frac{1}{n} \sum (X_i - \mu_x)^2 \quad \wedge \quad \sigma_y^2 = \frac{1}{n} \sum (Y_i - \mu_y)^2$$

Se puede utilizar la herramienta de análisis de correlación para determinar si dos conjuntos de datos varían conjuntamente, es decir, si los valores altos de un conjunto están asociados con los valores altos del otro (correlación positiva), si los valores bajos de un conjunto están asociados con los valores bajos del otro (correlación negativa) o si los valores de ambos conjuntos no están relacionados (correlación con tendencia a cero).

❖ **Análisis de Componentes Principales (PCA)^[77]**

Un conjunto de datos se colecta sobre variables que no solamente están correlacionadas sino también son numerosas. Por ello, la interpretación de los datos y determinación de su estructura resulta difícil. El análisis de componentes principales (PCA) transforma las variables originales en un número más pequeño de variables "no correlacionadas" o "representativas". El PCA es una técnica estadística de vieja data ya que fue propuesta a principios del siglo pasado por *Karl*

Pearson, como parte del análisis de factores. El PCA consiste en expresar un conjunto de variables en un conjunto de combinaciones lineales de factores no correlacionados entre sí. Este método permite representar los datos originales (variables y casos) en un espacio de dimensión inferior del espacio original, mientras limita al máximo la pérdida de información.

El objeto del análisis PCA es transformar el espacio de representación P en un nuevo espacio P', en el que los datos no están correlacionados (la matriz de covarianza en ese espacio será diagonal). Para ello, se encuentra un nuevo conjunto de ejes ortogonales en el que la varianza de los datos es máxima.

Desde que el número de variables sea mayor de 2 se tiene una situación de multivariantes y geoméricamente hablando se requiere de una línea o líneas (eje de factores) que pasa a través del centroide de la nube de puntos en el espacio multidimensional. A esta técnica se le denomina PCA. De esta forma, se obtiene un nuevo conjunto de ejes, llamado eje de factores, en un espacio de menor dimensión sobre el cual se puede proyectar el espacio original de variables. En PCA las líneas rectas son los mejores ajustes a la nube de puntos en el espacio vectorial, de variables y casos, de acuerdo con el criterio de mínimos cuadrados. De esta manera, se generan los componentes principales (factores) que resultan de la suma de los cuadrados para las proyecciones ortogonales. Por tanto, se obtiene un subespacio vectorial de menor dimensión que representa el espacio vectorial original^[47,77].

El análisis de datos se realizó para la selección de un grupo de descriptores que fuese capaz de representar conjuntamente todas las moléculas bajo estudio. En este análisis, realizado para los 94 descriptores de las 41 HAAs, inicialmente se realizó un autoescalamiento, según la **Ecuación 7**, para reducir los valores de las

variables a un mismo rango. Luego, se eliminó información redundante a través de: (i) Determinación de la matriz de correlación y (ii) Análisis de componentes principales. Con ello, se obtuvieron los descriptores que finalmente se usaron para la construcción del modelo matemático de regresión.

Con la determinación de la matriz de correlación, se eliminaron descriptores por encima de un umbral de 75% de correlación. De esta forma se seleccionó finalmente un conjunto de 15 descriptores que contiene la mayor cantidad de información para la descripción de las HAAs.

En el análisis de componentes principales, se seleccionaron 10 factores (componentes principales) que correspondían al 98% de la información acumulada. Posteriormente, en cada factor se seleccionaron las contribuciones que correspondían al 80% de la información. Luego, se eliminaron descriptores con frecuencia de 3 en la tabla de los 10 factores previamente seleccionados. De esta forma se seleccionó finalmente un conjunto de 15 descriptores que contiene la mayor cantidad de información para la descripción de las HAAs. Para ello, se emplearon los programas STATISTICA 6.0 (*StatSoft, Inc., 2300 East 14 th Street, Tulsa OK74104 USA*) y Excel 2002 (*Microsoft Corporation*).

3.1.4. Relación cuantitativa del rendimiento con la estructura química de las HAAs

3.1.4.1. Análisis por Regresión Múltiple^[76]

El análisis por regresión es uno de los métodos analíticos más usados en química, incluyendo todas sus subdivisiones especializadas. La razón para esta aplicación implica el hecho de que el método ajusta una línea o una curva a un conjunto de

puntos de datos representados por dos variables, calcula una ecuación para la línea ajustada y proporciona una estimación de cómo los puntos se ajustan en la línea.

La regresión lineal múltiple (MLR) es una extensión de la regresión lineal simple con la inclusión de variables independientes (**Ecuación 10**).

$$y = ax_1 + bx_2 + \dots + \text{constante} \quad (\text{Ec. 10})$$

Entre las técnicas empleadas para ajustar una línea a un conjunto de datos se encuentra el método de mínimos cuadrados (OLS), en el cual los cuadrados de las distancias entre los puntos y la línea son minimizados, incluyendo un punto adicional que corresponde al promedio de los datos de x (\bar{x}) y de y (\bar{y}) (**Ecuación 11**).

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}, \quad \bar{y} = \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{n} \quad (\text{Ec. 11})$$

Desde que el punto (\bar{x}, \bar{y}) pertenezca a la línea, la ecuación de la misma se escribe como,

$$y - \bar{y} = m (x - \bar{x}) \quad (\text{Ec. 12})$$

La **Ecuación 12** puede reordenarse,

$$y = \bar{y} + m (x - \bar{x}) \quad (\text{Ec. 13})$$

Así, se puede calcular un valor estimado de y (\hat{y}_i) para cualquier valor de x (x_i) (**Ecuación 14**),

$$\hat{y}_i = \bar{y} + m (x_i - \bar{x}) \quad (\text{Ec. 14})$$

El error en la predicción para el valor de y correspondiente al valor de x está dado por la **Ecuación 15**,

$$y_i - \hat{y}_i = y_i - \bar{y} - m (x_i - \bar{x}) \quad (\text{Ec. 15})$$

La **Ecuación 15** se usa para expresar un conjunto de errores en la predicción de los valores de y de un conjunto de datos y la suma de los cuadrados de estos errores está dada por la **Ecuación 16**.

$$U = \sum_{i=1}^n [y_i - \bar{y} - m (x_i - \bar{x})]^2 \quad (\text{Ec. 16})$$

La validación de un modelo de regresión se realiza a través de parámetros tales como la "suma total de cuadrados (TSS)" o en otras palabras la variación total en y , está dada por la sumatoria de las diferencias entre los valores del y observado y su promedio (**Ecuación 17**).

$$\text{TSS} = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 \quad (\text{Ec. 17})$$

La suma de cuadrados de la **Ecuación 17** se construye a partir de dos componentes, a saber: La varianza en y que se explica por la ecuación de regresión, conocida como la suma explicada de cuadrados (ESS) y el residual o

suma inexplicada de cuadrados RSS. El valor de ESS está dado por una comparación de los valores de y calculados (\hat{y}) con el promedio (**Ecuación 18**),

$$ESS = \sum_{i=1}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2 \quad (\text{Ec. 18})$$

y, el RSS por comparación del valor real de y con el calculado (**Ecuación 19**),

$$RSS = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (\text{Ec. 19})$$

La suma total de los cuadrados (**Ecuación 20**),

$$TSS = ESS + RSS \quad (\text{Ec. 20})$$

Cuando la validación se realiza para toda la muestra en el conjunto de datos, se calcula la suma "predictiva" de cuadrados (PRESS), para el modelo (**Ecuación 21**).

$$PRESS = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (\text{Ec. 21})$$

Una medida de la calidad del ajuste obtenido para un conjunto de datos es el coeficiente de correlación. El cuadrado del coeficiente de correlación (r^2) está dado por la división del ESS entre el TSS (**Ecuación 22**).

$$r^2 = \frac{ESS}{TSS} \quad (\text{Ec. 22})$$

El valor del coeficiente r^2 puede ser 0 cuando la regresión no explica varianza alguna en los datos y de 1 cuando la regresión explica la varianza en el conjunto, o tomar valores entre -1 y $+1$ para una correlación negativa o positiva.

El método de mínimos cuadrados se usa para estimar los coeficiente de regresión (a, b, c, \dots) de las variables independientes (x_1, x_2, x_3, \dots) y el valor del término constante en la **Ecuación 9**. La calidad del ajuste de la ecuación al conjunto de datos se obtiene calculando el coeficiente de correlación múltiple (R^2). Las ecuaciones de la regresión múltiple ajustan una superficie a los datos con una dimensionalidad igual al número de variables independientes en la ecuación. Es muy difícil chequear el ajuste de una regresión múltiple graficando el conjunto de datos con respecto a todos los parámetros de la ecuación. Para ello, se grafica el valor de y calculado vs el valor observado. Si la ecuación de regresión corresponde a un ajuste adecuado de los datos ($R^2 = 1$), entonces la gráfica del valor calculado vs el observado dará una línea recta con una pendiente de uno y un intercepto de cero.

El grado de significancia de un modelo de regresión se obtiene calculando la cantidad estadística llamada F (**Ecuación 23**). Esto es la relación de la media cuadrada explicada (MSE) sobre la media cuadrada residual (MSR)

$$F = \frac{MSE}{MSR} \quad (\text{Ec. 23})$$

El F estadístico se usa comparando el valor estándar de F de una tabla de F estadístico con el F calculado. Si el valor calculado es más grande que el valor tabulado, entonces la ecuación es significativa a cierto nivel de confianza.

El cuadrado del coeficiente de correlación da una medida de qué tan bien el modelo de regresión se ajusta a los datos y el valor del F estadístico proporciona una medida de la significancia del ajuste.

3.1.4.2. Comparación de modelos obtenidos por Regresión Múltiple

Una gráfica del valor calculado vs el valor observado no es una herramienta suficiente de verificación del ajuste de un modelo de regresión múltiple. Para ello, se emplea un método conocido como "validación cruzada". Este método involucra el dejar fuera un número de muestras del conjunto de datos (generalmente una a la vez), calcular el modelo de regresión y entonces predecir los valores para las muestras que fueron eliminadas. El método permite obtener el valor de PRESS que se define como el error total de predicción y está dado por la **Ecuación 21**.

Si dos ecuaciones de regresión contienen el mismo número de términos y se han ajustado con el mismo número de datos, su comparación es muy simple. Los valores de R^2 mostrarán cual ecuación representa el mejor ajuste y las F estadísticas se usan para evaluar su significado. Otro factor que puede influenciar la elección de un modelo de regresión es la viabilidad o facilidad de cálculo de los descriptores fisicoquímicos involucrados.

Una vez se seleccionó el conjunto de descriptores finales que contienen la mayor parte de la información estructural de las moléculas bajo estudio, se realizó una combinación que relaciona el rendimiento de la reacción de ciclación con la estructura molecular de las HAAs, por regresión múltiple (MR), empleando el programa STATISTICA 6.0 (*StatSoft, Inc., 2300 East 14 th Street, Tulsa OK74104 USA*). Los mejores descriptores, escogidos por matriz de correlación y por PCA, se correlacionaron con el rendimiento mediante la **Ecuación 24**, que es una

expresión matemática generalizada que establece la correlación entre el rendimiento y los descriptores moleculares.

$$\text{Rendimiento} = b_0 + \sum B_i \times D_i \quad (\text{Ec. 24})$$

La contribución de cada descriptor en la predicción del rendimiento estuvo dada por un factor de peso B_i .

En este estudio se propusieron cuatro modelos matemáticos debido a que se obtuvieron dos conjuntos de descriptores diferentes.

❖ Modelos 1 y 2

Los modelos 1 y 2 se obtuvieron con el conjunto de los 15 descriptores seleccionados por el método de matriz de correlación, con previa normalización de los mismos, empleando la **Ecuación 6**. Los modelos se obtuvieron por regresión lineal múltiple (MLR).

❖ Modelos 3 y 4

Los modelos 3 y 4 se obtuvieron con el conjunto de los 15 descriptores seleccionados por el método de análisis de componentes principales, con previa normalización de los mismos, empleando la **Ecuación 6**. Los modelos se obtuvieron por regresión lineal múltiple (MLR).

Se calcularon los coeficientes de regresión para la **Ecuación 24** con cada uno de los conjuntos de descriptores moleculares seleccionados para el conjunto de 41 moléculas. La capacidad de predicción de cada modelo se representó por medio del coeficiente de correlación múltiple R^2 y el grado de significancia del modelo por medio del factor F estadístico.

3.2. ESTUDIO DE LA ETAPA LENTA DEL MECANISMO DE REACCIÓN

En el mecanismo de reacción (véase **Figura 10**), propuesto^[4] para la reacción de ciclación de la HAA para producir la respectiva THQ en condiciones de catálisis ácida, la etapa lenta (etapa B) es la formación del complejo de *Wheland* a partir del carbocatión secundario.

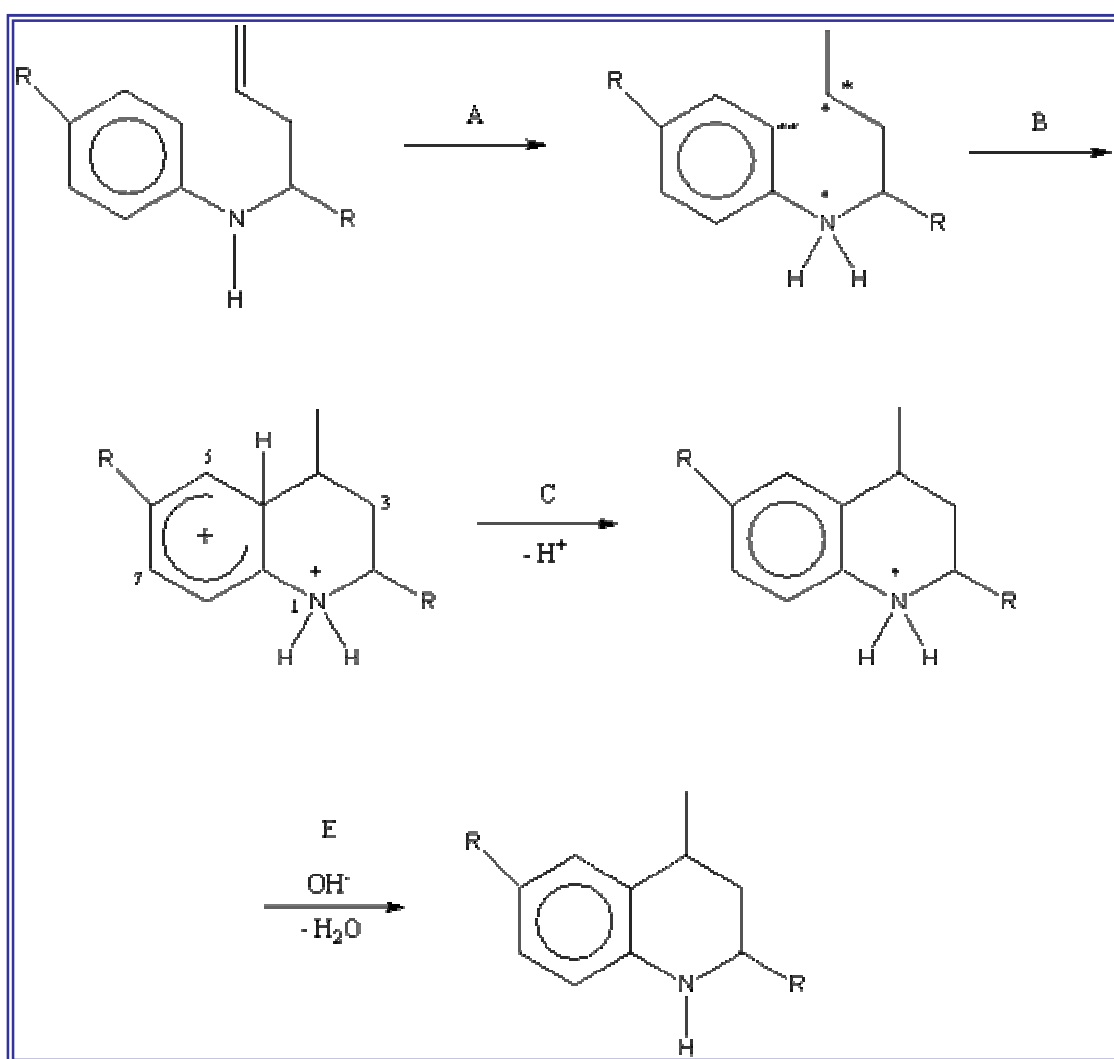


Figura 10. Mecanismo propuesto para la reacción de ciclación de HAA, en condiciones de catálisis ácida.

La reacción mencionada es una alquilación intramolecular de tipo *Friedel-Crafts* de un sustrato aromático, catalizada por un ácido de *Bronsted*, con la fracción insaturada del mismo sustrato. En el mecanismo postulado, el electrófilo reacciona con el núcleo aromático a través de un estado de transición de alta energía para formar el denominado complejo de *Wheland*. El paso final de la reacción es rápida, deprotonación y rearomatización del complejo para generar el compuesto sustituido^[84]. El paso determinante de la velocidad de reacción involucra la formación del estado de transición que generará el complejo^[67].

Para el estudio de la etapa B en el mecanismo propuesto en la **Figura 10**, se partió de un carbocatión (véase **Figura 11**) no sustituido como partícula de trabajo, que a través de un TS generó el complejo de *Wheland*. Para abordar el estudio se propusieron 4 moléculas cuya diferencia estructural se encuentra en la posición de los H de los carbonos C-4 y C-4a de los complejos de *Wheland* (véase **Figura 12**).

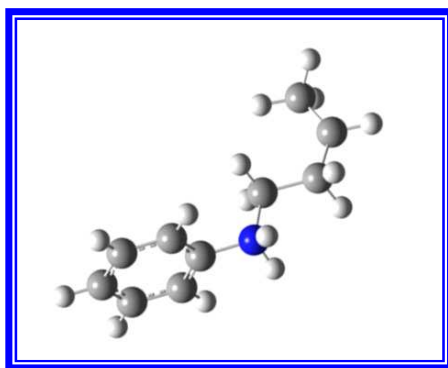


Figura 11. Estructura del carbocatión o estructura de partida.

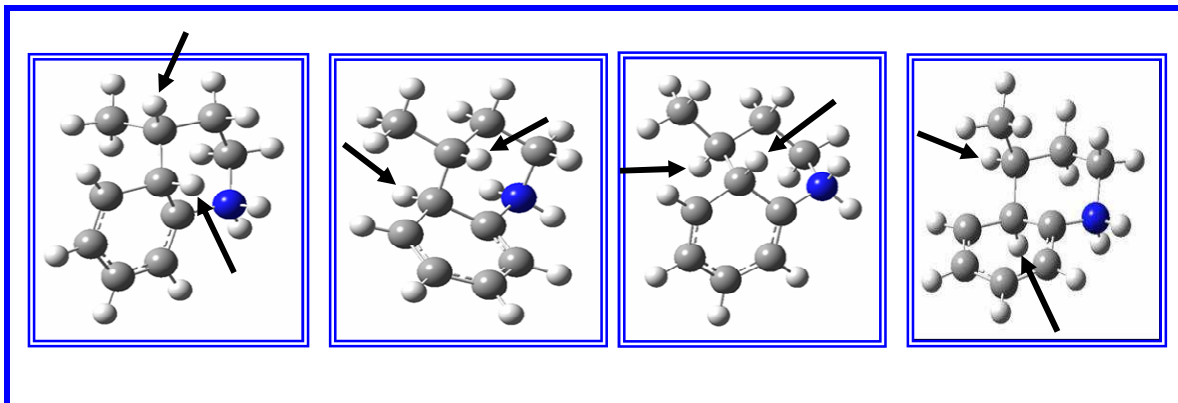


Figura 12. Estructuras de los complejos de *Wheland* que difieren en la posición de los H de los carbonos C-4 y C-4a, participantes en la reacción.

La metodología usada para el estudio de la etapa B del mecanismo de ciclación intramolecular se desarrolló en tres etapas fundamentales, a saber: (i) generación de las estructuras de partida y productos, (ii) obtención del TS a través del método de tránsito cuadrático sincronizado (QST3) y cálculo de su frecuencia imaginaria y (iii) determinación de la IRC para el TS encontrado. Este procedimiento se realizó para las cuatro estructuras de *Wheland* propuestas en la **Figura 12**. Los cálculos fueron realizados empleando las siguientes herramientas:

- ❖ Software *Spartan* para windows, [*Wavefunction Inc. 18401 Von Karman Ave., Suite 370, Irving, CA92612*];
- ❖ *Gauss View 3.0* [*Gaussian Inc., Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburgh, PA 15106 USA*];
- ❖ *Hyperchem* [*Release 7.01 for Windows Molecular Modeling System, Hypercube, Inc., 2002*];

❖ *Paquete computacional Gaussian (R) 03W [Version 6.0, Gaussian Inc., Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburgh, PA 15106 USA].*

3.2.1. Generación de las estructuras de partida y productos

La estructura molecular carbocatiónica (molécula de partida) y los complejos de *Wheland* (moléculas producto) fueron creadas en el programa *Spartan*, para especificar su geometría. En esta etapa se modificaron y se acotaron ángulos de enlace, distancias interatómicas, ángulos diédricos, hasta obtener las estructuras moleculares deseadas. Posteriormente, con el programa *HyperChem*, cada una de las moléculas (reactante y productos) fue minimizada previamente con un método semiempírico en el nivel de teoría PM3. Luego, cada una de las estructuras moleculares así obtenida fue almacenada como una tabla de conexiones que contiene la posición espacial de cada uno de sus átomos. Finalmente, cada estructura molecular fue modelada utilizando el paquete computacional *Gaussian (R) 03W [Version 6.0, Gaussian Inc., Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburgh, PA 15106 USA]* para que con la premisa QST3 y mediante el formalismo *Hartree-Fock* (HF) usando el conjunto de base 6-31G(d) se obtuvieran las geometrías optimizadas y los valores de energía total y energía con la corrección del punto cero, para cada una de ellas.

3.2.2. Obtención del TS a través del método de tránsito cuadrático sincronizado (QST3). Cálculo de la frecuencia imaginaria

Para la obtención de la estructura del TS que condujera del reactante (carbocación) al producto (complejo de *Wheland*) se realizó el cálculo con el método de tránsito cuadrático sincronizado (QST3). Para ello, se requirió de tres estructuras, a saber: la del reactante (carbocación), la del producto (complejo de

Wheland) obtenidas por *HyperChem* y una tercera estructura propuesta que correspondiera a la de un posible TS. Posteriormente, las estructuras así obtenidas fueron corridas utilizando el paquete computacional *Gaussian* (R) 03W [Version 6.0, *Gaussian Inc.*, *Carnegie Office Park, Building 6, Pittsburgh, PA 15106 USA*] para que con la premisa QST3 y mediante el formalismo *Hartree-Fock* (HF), usando el conjunto de base 6-31G(d) se pudiera obtener el TS adecuado para cada caso. Finalmente, a cada TS encontrado se le realizó el cálculo de frecuencias, bajo el mismo formalismo, para obtener la frecuencia negativa (imaginaria) característica de la vibración del estado de transición que condujo a la formación del ciclo de seis miembros. Para la obtención de cada uno de los TS se probaron varias rutas y configuraciones hasta obtener las estructuras deseadas.

Con el fin de observar teóricamente en cual de los cuatro casos se presentaba la sustitución electrofílica más favorable sobre el anillo bencénico se trabajaron entonces 12 estructuras moleculares, a saber: 4 carbocatiónicas que difieren en la posición de los H de los carbonos C* y C**, 4 complejos de *Wheland* que difieren en la posición de los H de los carbonos C-4 y C-4a y cuatro TS. Las cuatro estructuras correspondientes a los carbocationes teniendo en cuenta la posición de los hidrógenos, se describen a saber: (i) H del C* y del C** en posición axial, (ii) H del C* en posición axial y del C** en posición ecuatorial, (iii) H del C* en posición ecuatorial y del C** en posición axial, (iv) H del C* y del C** en posición ecuatorial. Con base en estas estructuras carbocatiónicas se obtuvieron los productos de sustitución *endo* para los casos i y iii y *exo* para los casos ii y iv.

Cada una de las estructuras de los TS encontrados fue estudiada bajo el formalismo *Hartree-Fock* (HF), usando el conjunto de base 6-31G(d) para optimizar su geometría y obtener los valores de mínima energía.

3.2.3. Determinación de la IRC para cada TS obtenido

Para la determinación de la coordenada intrínseca de reacción (IRC), cada una de las estructuras de los TS obtenidas fue calculada bajo el formalismo *Hartree-Fock* (HF), usando el conjunto de base 6-31G(d) en los modos *forward* y *reverse*, con el cálculo de 30 pasos en cada dirección, para obtener el perfil de energía total (*Hartree*) a lo largo de la IRC. Finalmente, se compararon los perfiles obtenidos para cada caso.

4. ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1. FORMULACIÓN DEL MODELO MATEMÁTICO

4.1.1. Estructuras de partida

En el **Anexo 2** se adjuntan las estructuras 3D de las 41 HAAs del conjunto de entrenamiento para la formulación del modelo matemático de regresión. Las 41 HAAs forman un conjunto heterogéneo de moléculas que contienen diferentes sustituyentes, que incluyen halógenos, grupos metilo, etoxi y metoxi, con cadenas laterales hidrocarbonadas, fenilos, piridilos, quinolinas, ciclohexanos, cicloheptanos y ciclooctanos en su estructura molecular.

La reactividad del anillo aromático se ve afectada por la presencia de sustituyentes. Un sustituyente en el anillo tiene dos efectos, a saber: (i) Afecta la reactividad, activando el anillo haciéndolo más reactivo o desactivándolo, volviéndolo menos reactivo. (ii). Afecta la orientación de la reacción, la naturaleza del sustituyente presente en el anillo determina la posición del segundo sustituyente.

Una asociación entre los efectos inductivos y de resonancia regula la reactividad y la orientación en las sustituciones electrofílicas aromáticas. Por ejemplo, los halógenos atraen inductivamente electrones a través del enlace σ con el anillo aromático; los grupos alquilo son donadores inductivos de electrones. Por el

contrario, los grupos halógenos donan electrones que fluyen por resonancia al anillo aromático; los grupos etoxi y metoxi tienen un efecto de resonancia donador de electrones debido al par de electrones no compartido disponible para donar al anillo.

La característica común de todos los grupos activantes es que donan electrones al anillo, con lo cual estabilizan el carbocatión intermediario de la adición electrofílica y hacen que se forme en mayor %. Es así como se observa en la **Tabla 2** que se obtuvieron rendimientos mayores al 60% en las THQs que tienen grupos sustituyentes metilo y etoxi. Sin embargo, se presentan THQs (3, 14, 43) con grupos etoxi y metoxi cuyos rendimientos son inferiores al 40%. Por el contrario, los grupos desactivantes atraen electrones del anillo con lo que desestabilizan el carbocatión intermediario y hacen que se forme con más lentitud. Es así como en la **Tabla 2** se observa que las THQs con grupos halógenos tienen los menores porcentajes de rendimiento. Sin embargo, se presentan THQs (25, 32 y 33) con grupos halógenos que reportan rendimientos superiores al 70%.

4.1.2. Generación de los descriptores

En el **Anexo 3** se relacionan los valores de los 94 descriptores calculados para cada una de las 41 HAAs. Como se observa en el **Anexo 3** los valores de los descriptores son de diferente magnitud y por tanto se hizo necesario un procedimiento de normalización o de autotescalamiento de los mismos para luego calcular la correlación entre ellos.

4.1.3. Tratamiento de datos

En el **Anexo 4** se adjuntan los 94 descriptores autoescalados, para cada HAA. Los promedios y desviaciones de cada descriptor (representado por las columnas) para las 41 moléculas, son 1 y 0, respectivamente.

En el **Anexo 5** se anexa la matriz de correlación obtenida del conjunto de datos inicial (94 descriptores x 41 moléculas) y los descriptores seleccionados por debajo de un umbral de correlación del 75%. En el **Anexo 6** se incluyen los 10 factores (componentes principales) con las respectivas contribuciones y los descriptores seleccionados.

Con la determinación de la matriz de correlación, con un proceso previo de autoescalamiento de las variables, se eliminaron descriptores por encima de un umbral de 75% de correlación. De esta forma se seleccionó finalmente un conjunto de 15 descriptores que contiene la mayor cantidad de información para la descripción de cada HAA, a saber: 5 descriptores constitucionales, 2 descriptores topológicos, 2 descriptores geométricos, 2 descriptores CPSA y 5 descriptores cuánticos. En la **Tabla 3** se relacionan los 15 descriptores seleccionados.

Tabla 3. Relación de los 15 descriptores seleccionados, para las 41 HAAs, por el método de matriz de correlación.

Descriptor	Tipo de descriptor	Identificación
d1	constitucional	Número de átomos
d4	constitucional	Número relativo de átomos de carbono
d6	constitucional	Número de anillos
d7	constitucional	Número de anillos bencénicos
d10	constitucional	Número de enlaces dobles
d28	geométrico	Índice de <i>Kier</i> (orden 2)
d29	geométrico	Índice de <i>Kier</i> (orden 3)
d66	geométrico	Momento de inercia
d74	CPSA	PPSA – 3
d77	CPSA	PNSA – 3
d87	cuántico	Energía
d88	cuántico	Energía del orbital de frontera HOMO
d90	cuántico	Carga total sobre al átomo de N
d91	cuántico	Momento dipolar
d92	cuántico	Carga sobre el átomo de carbono C ₁

Con el PCA, inicialmente se seleccionaron 10 factores que correspondían al 98% de la varianza. Posteriormente, en cada factor se seleccionaron los componentes principales que contenían hasta el 80% de la información. Luego, se eliminaron descriptores con frecuencia de 3 en la tabla de los componentes principales de los 10 factores previamente seleccionados. De esta forma se seleccionó finalmente un conjunto de 15 descriptores que contiene la mayor cantidad de información para la descripción de cada HAA. En la **Tabla 4** se relacionan los 15 descriptores seleccionados.

Tabla 4. Relación de los 15 descriptores seleccionados, para las 41 HAAs, por el método de PCA.

Descriptor	Tipo de descriptor	Identificación
d4	constitucional	Número relativo de átomos de carbono
d6	constitucional	Número de anillos
d10	constitucional	Número de enlaces dobles
d17	constitucional	Peso molecular
d28	topológico	Índice de <i>Kier</i> (orden 2)
d29	topológico	Índice de <i>Kier</i> (orden 3)
d39	topológico	Contenido complementario de información (orden 2)
d40	topológico	Contenido de información estructural (orden 2)
d66	geométrico	Momento de inercia
d69	geométrico	Área superficial de la molécula
d87	cuántico	Energía
d88	cuántico	Energía del orbital de frontera HOMO
d90	cuántico	Carga total sobre al átomo de N
d91	cuántico	Momento dipolar
d92	cuántico	Carga sobre el átomo de carbono C ₁

4.1.4. Relación cuantitativa del rendimiento con la estructura química de las HAA

El establecimiento de la relación cuantitativa entre la estructura química y propiedades físicas o químicas consiste en desarrollar modelos matemáticos que relacionen cualquier propiedad con las características físicas, químicas y electrónicas de un conjunto de moléculas^[46,47,49,53,75,79,80]. La relación que se establece permite predecir la propiedad de un compuesto sin la evaluación experimental previa, usando métodos estadísticos tales como regresión lineal múltiple (MLR), mínimos cuadrados parciales (PLS) y análisis de componentes principales (PCA). Esto conduce a un ahorro de tiempo y minimización de costos en la síntesis de nuevos compuestos^[75].

Los estudios QSAR/QSPR se han realizado, entre muchas aplicaciones, para el estudio de las reactividades químicas. Por ejemplo, *Karelson et al.* ^[75] reportaron modelos QSPR para calcular la acidez en fase gaseosa de ácidos benzoicos sustituidos. Se determinó que la acidez se relaciona con la carga neta sobre los átomos de oxígeno, las energías de los HOMO de los correspondientes aniones benzoato y con la diferencia en los calores de formación entre los ácidos y sus aniones.

Zhou y Parr ^[78] desarrollaron el concepto de la activación como un excelente índice en la predicción de la orientación de la sustitución electrofílica aromática, teniendo en cuenta solamente los efectos electrónicos.

Xu et al. ^[79] desarrollaron modelos QSAR para explicar las reacciones entre aminobencenos y biomacromoléculas. Los resultados de estos modelos sugieren que estas reacciones no solo se basan en los parámetros estéricos, electrostáticos y químico-cuánticos sino también en la forma y tamaño de la estructura molecular.

Eagan et al. ^[58] compararon 19 aminoquinolinas para soportar la hipótesis que las cloroquinonas forman complejos. El estudio sugiere, entre otros, que las aminoquinolinas tienen una fuerte afinidad por los complejos férricos y que los grupos unidos, en especial la presencia de cloro, a la cadena lateral del grupo amino tienen una relativa influencia sobre la fuerza de formación de dichos complejos.

En la presente investigación se determinó la relación QSPR entre el rendimiento de la reacción de ciclación de 41 HAAs y sus descriptores moleculares (constitucionales, topológicos, topográficos, geométricos, de distribución de carga y cuánticos) usando la metodología de regresión múltiple (MR).

Como se mencionó en la Metodología, la siguiente ecuación fue empleada como modelo base:

$$\text{Rendimiento} = b_0 + \sum B_i * D_i \quad (\text{Ec. 23})$$

Donde los descriptores D_i contribuyen al rendimiento con una proporción indicada por el coeficiente del modelo de regresión B_i .

Con el fin de obtener las mejores combinaciones de los descriptores de manera que explicaran en forma adecuada los datos, éstos fueron normalizados usando la **Ecuación 6**.

Para caracterizar los modelos de MLR se usaron los siguientes parámetros:

B = coeficientes del modelo de regresión;

β = valor que indica el peso de cada variable en el modelo;

R = coeficiente de regresión simple, indica la regresión (signo) y grado (magnitud) de una correlación entre dos variables;

R^2 : coeficiente de correlación múltiple, ésta es una medida de cuánto se ajusta un modelo de regresión a un conjunto de datos;

$F (v_1, v_2)$: medida de la significancia total de un modelo de regresión, este F se debe comparar con el F reportado en tablas estadísticas con cierto valor de confianza.

v_1 : p o grados de libertad de MSE, número de variables independientes;

v_2 : $n-p-1$ grados de libertad de MSR; donde, n es el número de casos a estudiar.

Los valores de R^2 y F se obtuvieron empleando las **Ecuaciones 22 y 23**.

4.1.4.1. Correlación del rendimiento con la estructura usando el Modelo 1.

Los procesos de reducción de datos pueden permitir la selección de otros descriptores diferentes a los obtenidos, que porten la misma información al modelo y los procedimientos de regresión no están guiados por la leyes de la física o la química, sino exclusivamente por los principios matemáticos que conducen a una minimización del error total. Es así como, por ejemplo, el hecho que en el modelo aparezca el descriptor "número de enlaces dobles", no constituye ninguna demostración de que el mecanismo de la reacción involucra enlaces dobles. Los descriptores obtenidos por los dos métodos empleados corresponden a dos conjuntos que contienen la mayor parte de la información para la descripción de cada HAA; sin embargo, pueden obtenerse otros conjuntos con diferentes descriptores de los seleccionados que proporcionen también información relevante.

Con los 15 descriptores seleccionados por el método de matriz de correlación se obtuvo el modelo matemático 1, mediante regresión lineal múltiple (MLR). En la **Tabla 5** se relacionan los valores del rendimiento observado, calculado y residual mediante MLR, para este modelo. Todos los valores se encuentran normalizados. Como se observa en la **Tabla 5** hay un error notorio en la predicción del valor de la variable dependiente rendimiento cuyos residuales son mayores a ± 0.1 . El modelo permite predecir en forma precisa los valores cuyos residuales no superan ± 0.09 .

Tabla 5. Valores del rendimiento observado, calculado y residual para el modelo de regresión 1, obtenidos mediante MLR. Valores normalizados.

Identificación	Valor observado	Valor calculado	Residual
HAA1	0.73	0.69	<u>0.04</u>
HAA2	0.71	0.57	0.13
HAA3	0.36	0.47	-0.11
HAA4	0.41	0.34	<u>0.07</u>
HAA5	0.46	0.42	<u>0.04</u>
HAA6	0.18	0.33	-0.15
HAA8	0.76	0.66	0.10
HAA9	0.08	0.02	<u>0.06</u>
HAA10	0.76	0.66	0.10
HAA11	0.67	0.77	-0.10
HAA12	0.72	1.05	-0.33
HAA13	0.91	0.53	0.38
HAA14	0.19	0.55	-0.35
HAA15	0.88	0.79	0.10
HAA16	0.49	0.49	<u>0.00</u>
HAA17	0.59	0.56	<u>0.03</u>
HAA20	0.68	0.40	0.28
HAA21	0.01	0.29	-0.28
HAA23	0.49	0.69	-0.21
HAA24	0.62	0.51	0.11
HAA25	0.83	0.36	0.47
HAA26	0.00	0.31	-0.31
HAA27	0.29	0.47	-0.18
HAA29	0.58	0.66	<u>-0.09</u>
HAA30	0.62	0.71	-0.10
HAA31	0.32	0.52	-0.20
HAA32	0.88	0.48	0.41
HAA33	0.86	0.72	0.13
HAA34	0.60	0.41	0.19
HAA35	0.47	0.44	<u>0.03</u>
HAA36	0.65	0.63	<u>0.02</u>
HAA37	0.64	0.79	-0.15
HAA38	0.95	0.76	0.19
HAA39	0.88	0.78	0.10
HAA40	1.00	0.94	<u>0.06</u>
HAA41	0.50	0.59	<u>-0.09</u>
HAA42	0.73	0.56	0.17
HAA43	0.27	0.33	<u>-0.06</u>

Continuación **Tabla 5**.

Identificación	Valor observado	Valor calculado	Residual
HAA44	0.00	0.22	-0.22
HAA45	0.17	0.39	-0.23
HAA46	0.05	0.13	<u>-0.08</u>

En la **Tabla 6** se describen los coeficientes de regresión, B , y los factores de peso, β , de cada descriptor que aportan a la predicción del rendimiento, obtenidos con el modelo de regresión 1. La **Tabla 6** muestra que el rendimiento de las THQs está asociado con los descriptores número de átomos, número de anillos bencénicos y número de enlaces dobles (descriptores constitucionales). Esto se observa por los valores más altos que se registran del valor β . En la reacción de ciclación para la formación del anillo tetrahydroquinolínico, a partir de la HAA, en condiciones de catálisis ácida, se forma inicialmente un carbocatión, luego el complejo de *Wheland* y finalmente la THQ. La estabilidad de los carbocationes es debida a efectos tales como la hiperconjugación y el efecto de campo. El efecto de campo se explica debido a que el efecto electrodonante de los grupos alquilo aumenta la densidad electrónica en el carbono que soporta la carga, reduciendo así su carga neta y difundiéndola sobre los carbonos α . Así mismo, cuando el carbono cargado positivamente está en conjugación con dobles enlaces, la estabilidad es más grande debido al aumento de la deslocalización por el efecto de resonancia. El complejo de *Wheland* es un carbocatión deslocalizado conocido como complejo σ y se forma por el ataque de electrófilos al sistema π de electrones del benceno. De acuerdo con los datos obtenidos, el rendimiento está asociado con los descriptores número de anillos bencénicos y número de enlaces dobles, que permiten la estabilización de las especies generadas por dispersión o deslocalización de la carga, para la formación de las THQs.

En el **Anexo 1** se observa para el descriptor d90 (carga sobre el átomo de nitrógeno), para las moléculas HAA1, HAA2 y HAA3 con R = H, CH₃ y OCH₃ valores de -0.7698, -0.8525 y -0.7718, respectivamente. Los grupos CH₃ (HAA2) y OCH₃ (HAA3) son activantes del anillo, cediéndole carga por efecto inductivo y mesomérico y estabilizando el carbocatión formado. Este efecto se observa en los valores d9 para estas moléculas, en las cuales el valor de la carga sobre el nitrógeno aumenta con los sustituyentes en orden CH₃ > OCH₃ > H. Sin embargo, se esperaría un mayor efecto con el sustituyente OCH₃. Esto podría deberse a que la transferencia de carga en la HAA3 sobre el carbono que soporta el sustituyente se ve más acentuada que en la HAA1. Este carbono para compensar su deficiencia retira carga de los carbonos adyacentes y los deja menos susceptible al ataque electrofílico. Así podría explicarse el 48 % de rendimiento para la THQ3. La presencia de un átomo de bromo en la HAA6 disminuye el valor a -0.4804 y por tanto una disminución en el rendimiento debido a que el bromo desactiva el anillo desestabilizando el carbocatión formado. El mismo efecto se observa en las moléculas HAA21 y HAA26, donde el átomo de flúor disminuye el valor de la carga sobre el nitrógeno, con respecto a las moléculas HAA20 y HAA24, respectivamente. Es así como los porcentajes de recuperación son bajos (21 y 20 %). En las moléculas HAA1 y HAA20 se esperaría que el cambio del grupo piridilo por una cadena hidrocarbonada disminuyera el valor de la carga, sin embargo, los valores corresponden a -0.7698 y -0.8076. Esto podría explicarse debido a que en el diagrama de distribución de cargas atómicas para cada molécula, la concentración de la carga se localiza sobre el grupo piridilo y sobre la cadena hidrocarbonada, ocasionando que los rendimientos sean muy similares 77 y 73%. Adicionalmente, el grupo alquílico dona densidad de carga y por tanto la carga sobre el nitrógeno aumenta. En las moléculas HAA16 y HAA17, la posición del CH₃ en el carbono *para* con respecto al sitio de sustitución favorece la ciclación y por tanto el producto es mayor, 66%. En las moléculas HAA1 y HAA16 no se observa una

marcada diferencia en el valor de la carga sobre el nitrógeno (-0.769 y -0.771) debido a que la densidad electrónica se concentra sobre el grupo piridilo y fenilo. Sin embargo, podría pensarse en el efecto estérico sobre la ciclación para explicar la diferencia en los rendimientos, 77 y 58 %. En las moléculas HAA34 y HAA38 se observa en la última un aumento de la carga sobre el nitrógeno debido a que el grupo C_2H_5 dona densidad de carga por efecto inductivo y mesomérico y el grupo OCH_3 puede donar por efecto inductivo o retirar densidad de carga por efecto mesomérico. Esto se ve reflejado en los rendimientos 67 y 94%, respectivamente.

El descriptor d28 (índice de forma de *Kier*, orden 2) describe la ramificación y densidad de la molécula. Es así como para las moléculas HAA1-11, el menor valor del índice (véase **Anexo 1**) se observa para la HAA1 en donde el R es un átomo de H. La adición de un grupo CH_3 aumenta el valor de este descriptor como un índice del aumento de la ramificación en la molécula. Es así como las moléculas HAA2, HAA9 y HAA10 presentan el mismo valor (6.12). La presencia del grupo OCH_3 en la molécula HAA3 aumenta el valor a 6.82. El valor más alto se observa para la HAA8 (7.01) que tiene un grupo C_3H_7 aumentando el grado de ramificación de la misma. Los átomos de halógenos (HAA4-6) aumentan la densidad de la molécula y se observan valores de 6.07, 6.33 y 6.47 correspondiente al orden creciente del tamaño del átomo de halógeno. Sin embargo, estos valores no superan el valor observado para la HAA6 que tiene el mayor grado de ramificación.

Tabla 6. Coeficientes de regresión obtenidos con el modelo de regresión 1 (41 moléculas). Variable dependiente: Rendimiento.

Descriptor	β	B	Error estándar de B
Intercepto		0.015	0.546
d1	1.437	1.445	0.913
d4	-0.108	-0.091	0.511
d6	-0.817	-1.126	0.701
d7	1.125	0.960	0.498
d10	1.036	1.008	0.642
d28	-0.166	-0.210	0.704
d29	-0.548	-0.684	0.468
d66	0.352	0.449	0.692
d74	-0.195	-0.243	0.578
d77	0.388	0.476	0.736
d87	-0.194	-0.269	0.301
d88	-0.020	-0.025	0.353
d90	-0.242	-0.381	0.400
d91	0.426	0.458	0.320
d92	0.029	0.047	0.451

En la **Tabla 7** se relacionan los valores estadísticos obtenidos del análisis por regresión lineal múltiple, para el modelo de regresión 1. Un valor mayor de F (valor estadístico que señala el nivel de confianza del modelo QSPR) indica una alta capacidad de predicción de la ecuación obtenida, así mismo, para que el modelo sea significativo el $F_{\text{calculado}}$ debe ser mayor que el F_{tabulado} . En la **Tabla 7** se reporta un valor de $F_{\text{calculado}}$ de 1.92 que es menor que el F_{tabulado} ⁸ (2.09; $v_1=15$, $v_2=25$, 95% de confianza). Esto indica que el modelo tiene una capacidad de predicción o nivel de confianza bajo, debido a que el factor $F_{\text{calculado}}$ no es significativo. El valor de $R^2 = 0.536$ indica que el modelo no es confiable (se considera que un modelo es probablemente confiable cuando el R^2 es superior

⁸ Perry, R. H., Green, D. W. and Maloney, J. O., Manual del Ingeniero Químico, Tomo I, Sexta Edición, McGraw Hill, Inc., México, 1992

a 0.9). El valor del error estimado con este modelo es alto indicando una diferencia entre el valor calculado y el valor observado.

Tabla 7. Valores estadísticos obtenidos para el modelo de regresión 1. Variable dependiente: Rendimiento.

Dato estadístico	Valor
R ²	0.536
F (15, 25)	1.923
Error estándar estimado	0.248
PRESS	1.539
cv - q ²	0.536
SD	3.316

En la **Figura 13** se observa la relación del rendimiento observado vs el calculado, utilizando MLR para el conjunto de 41 moléculas, correspondiente al modelo de regresión 1, para el cual se obtuvo un $R^2 = 0.536$. En la **Figura 13** se observa una dispersión de los datos con respecto a la línea de tendencia (línea sólida) que representa una correlación exacta entre el valor observado y el calculado del rendimiento, indicando que el modelo 1 tiene baja capacidad de predicción, en el cual la ecuación de regresión no corresponde a un ajuste adecuado de los datos, es decir no contiene la suficiente información para predecir los rendimientos con el menor error. Esta gráfica es una herramienta indicadora de la calidad del modelo obtenido. Cuando el modelo se ajusta a los datos y contiene la mayor parte de la información inicial, $R^2 > 0.9$, todos los puntos sobre esta gráfica convergen a la línea de tendencia o se encuentran dentro del rango de la misma (línea punteada).

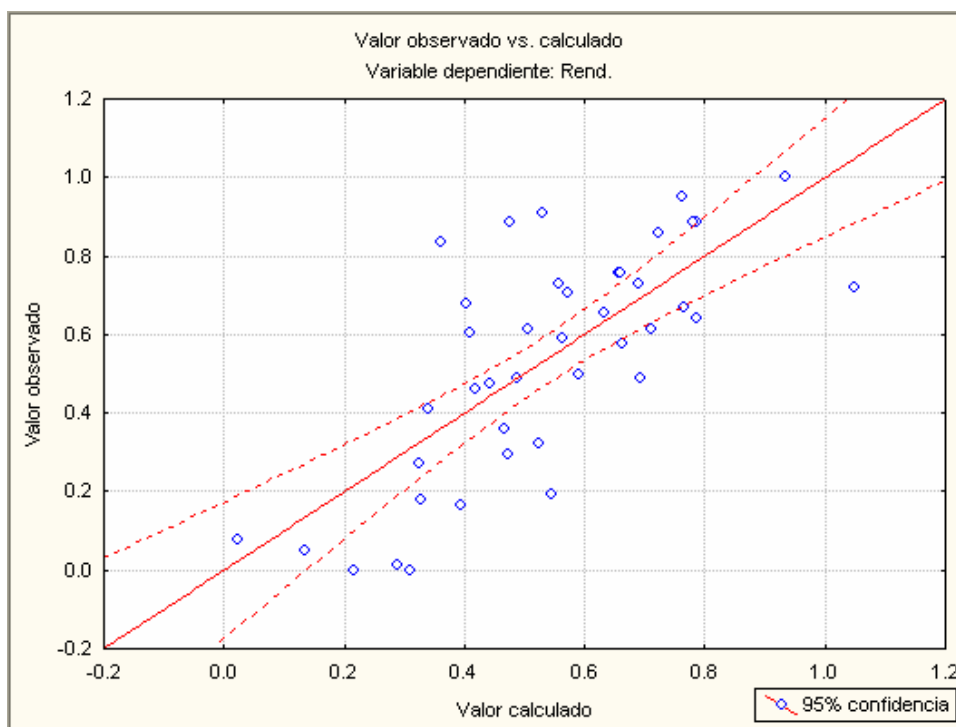


Figura 13. Relación entre los valores del rendimiento observado vs el calculado mediante MLR, para las 41 HAAs evaluadas. Modelo 1.

Los compuestos que presentaron mayor correlación entre el rendimiento observado y el calculado para este modelo fueron, a saber: HAAs 1, 4, 5, 9, 16, 17, 29, 35, 36, 40, 41, 43 y 46. Estas moléculas tienen en su estructura dobles enlaces, 1 anillo bencénico adicional, átomos de Cl y F y grupos CH_3 , que concuerdan con los descriptores que más peso aportan (mayores valores del coeficiente β) a la predicción del rendimiento en el modelo 1. En el conjunto de las 41 moléculas de trabajo se observan moléculas con características estructurales similares a las mencionadas.

4.1.4.2. Correlación del rendimiento con la estructura usando el Modelo 2.

El modelo 1 formulado presenta un F no representativo y un $R^2 < 0.9$. Por lo tanto, para mejorar los parámetros estadísticos F y R^2 , se introdujeron términos no-lineales a través de la combinación binaria y ternaria de los 15 descriptores seleccionados inicialmente por el método de matriz de correlación. De esta forma se obtuvo el modelo de regresión 2. En el **Anexo 7** se adjunta la rutina realizada para la obtención de 8 descriptores combinados.

En la **Figura 14** se muestra la variación de R^2 con la adición al modelo matemático de regresión 1, de cada nuevo descriptor combinado seleccionado binario o ternario. Se observa un aumento de R^2 desde 0.53 hasta 0.95 con la adición al modelo 1 de 8 términos correspondientes a la combinación binaria y ternaria de los 15 descriptores seleccionados inicialmente. La selección inicia con la combinación binaria y ternaria de todos los 15 descriptores. Se selecciona la combinación de descriptores que presente el mayor valor de R^2 y F. Los términos que involucran estos descriptores, así seleccionados, en el modelo de regresión se denominan no-lineales. La inclusión de los términos no-lineales aumenta la capacidad de predicción del modelo.

Aunque los descriptores d28 y d29, correspondientes a índice de forma de *Kier* (orden 2) e índice de forma de *Kier* (orden 3) respectivamente, no mostraron ser importantes en el modelo 1, la combinación de ellos con otros descriptores en términos no-lineales mejora la capacidad de predicción del modelo de regresión 2. Los descriptores d28 y d29 fueron los que más se repitieron en la selección de los nuevos descriptores combinados seleccionados. Estos índices dependen del número de átomos del esqueleto molecular, de las ramificaciones y de un

parámetro especial α_i calculado como la relación del radio atómico (r_i) y el radio del átomo de carbono en el estado de hibridación sp^3 (r_c); el segundo orden describe la ramificación y la densidad de la molécula. Estos descriptores son de relevancia en la formulación del modelo debido a los cambios en el sistema de hibridación de los carbonos involucrados en la reacción de ciclación.

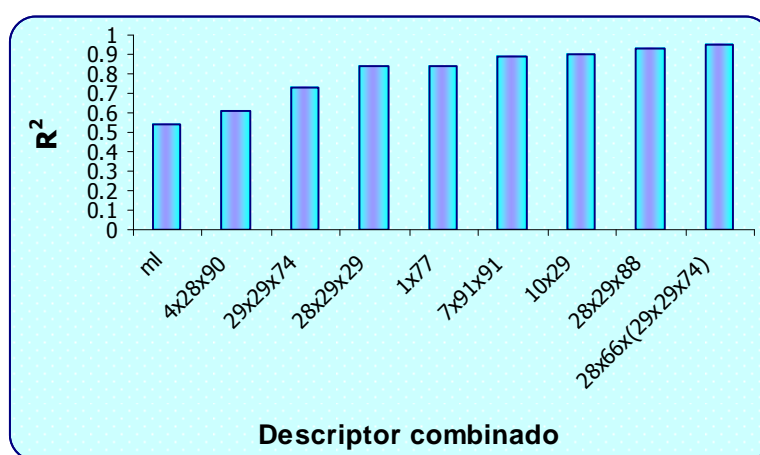


Figura 14. Variación de R^2 con la adición al modelo matemático 1, de cada nuevo descriptor combinado seleccionado.

En la **Figura 15** se muestra la variación de $cv-q^2$ con la adición de cada nuevo descriptor combinado seleccionado. Se observa un aumento en $cv-q^2$ desde 0.02 hasta 0.78 con la adición al modelo 1 de 8 términos correspondientes a la combinación binaria y ternaria de los 15 descriptores seleccionados inicialmente.

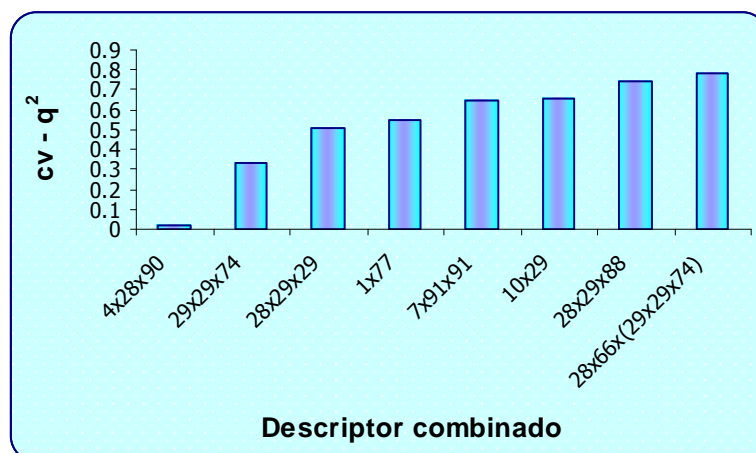


Figura 15. Variación de $cv-q^2$ con la adición al modelo 1, de cada nuevo descriptor combinado seleccionado.

Cuando en el modelo se obtuvo un valor de R^2 de 0.95 no se seleccionaron nuevos descriptores combinados binarios y/o ternarios. En la **Tabla 8** se relacionan los valores del rendimiento observado, calculado y residual mediante MLR, para el modelo 2, con la adición de 8 descriptores combinados binarios y ternarios. En la **Tabla 9** se describen los coeficientes de regresión, B , y los factores de peso, β , de cada descriptor que aportan a la predicción del rendimiento, obtenidos para el modelo de regresión 2. La **Tabla 9** muestra que el rendimiento de las THQs está asociado con los descriptores número de anillos bencénicos, número de enlaces dobles (constitucionales), índice de forma de *Kier* (orden 2), índice de forma de *Kier* (orden 3) (topológicos), PPSA-3, PNSA-3 (CPSA). Podría sugerirse que la capacidad de predicción del modelo 2 aumenta debido a que los descriptores número de anillos bencénicos, número de enlaces dobles se relacionan con la estabilidad de los carbocationes (alílico y de *Wheland*) formados en la reacción bajo estudio; los descriptores índice de forma de *Kier* (orden 2), índice de forma de *Kier* (orden 3) se relacionan con el impedimento estérico, el grado de ramificación, la densidad de las moléculas, los cambios en los estados de

hibridación de los carbonos involucrados en la reacción de ciclación y los descriptores PPSA-3, PNSA-3 se relacionan con la distribución de carga o la naturaleza de las interacciones químicas moleculares presentes. Los rendimientos de las THQs varían debido a que el proceso de alquilación electrofílica intramolecular es muy sensible a los efectos electrónicos de los sustituyentes. Por ejemplo, los buenos rendimientos de la reacción se dan cuando en el anillo bencénico hay grupos electrodonantes como el metilo, isopropilo o metoxi, así como la presencia de halógenos disminuye el rendimiento.

Tabla 8. Valores del rendimiento observado, calculado y residual para el modelo de regresión 2 obtenidos mediante MLR, con la adición de 8 descriptores combinados. Valores normalizados.

Identificación	Valor observado	Valor calculado	Residual
HAA1	0.73	0.75	<u>-0.02</u>
HAA2	0.71	0.67	<u>0.03</u>
HAA3	0.36	0.37	<u>-0.01</u>
HAA4	0.41	0.38	<u>0.03</u>
HAA5	0.46	0.47	<u>-0.01</u>
HAA6	0.18	0.18	<u>0.00</u>
HAA8	0.76	0.78	<u>-0.02</u>
HAA9	0.08	0.07	<u>0.00</u>
HAA10	0.76	0.74	<u>0.01</u>
HAA11	0.67	0.56	<u>0.11</u>
HAA12	0.72	0.82	<u>-0.10</u>
HAA13	0.91	0.90	<u>0.01</u>
HAA14	0.19	0.15	<u>0.04</u>
HAA15	0.88	0.86	<u>0.03</u>
HAA16	0.49	0.48	<u>0.00</u>
HAA17	0.59	0.67	<u>-0.08</u>
HAA20	0.68	0.66	<u>0.02</u>
HAA21	0.01	0.04	<u>-0.03</u>
HAA23	0.49	0.49	<u>0.00</u>
HAA24	0.62	0.58	<u>0.03</u>
HAA25	0.83	0.81	<u>0.02</u>
HAA26	0.00	0.01	<u>-0.01</u>
HAA27	0.29	0.40	<u>-0.11</u>

Continuación **Tabla 8.**

Identificación	Valor observado	Valor calculado	Residual
HAA29	0.58	0.59	-0.01
HAA30	0.62	0.64	-0.02
HAA31	0.32	0.47	-0.15
HAA32	0.88	0.83	0.05
HAA33	0.86	0.84	0.02
HAA34	0.60	0.73	-0.13
HAA35	0.47	0.43	0.05
HAA36	0.65	0.66	-0.01
HAA37	0.64	0.65	-0.01
HAA38	0.95	0.78	0.17
HAA39	0.88	0.84	0.04
HAA40	1.00	1.06	-0.06
HAA41	0.50	0.60	-0.10
HAA42	0.73	0.56	0.17
HAA43	0.27	0.28	-0.01
HAA44	0.00	-0.03	0.03
HAA45	0.17	0.14	0.03
HAA46	0.05	0.06	-0.01

Tabla 9. Coeficientes de regresión obtenidos para el modelo de regresión 2 (41 moléculas). Variable dependiente: Rendimiento.

Descriptor	β	B	Error estándar de B
Intercepto		-2.379	0.348
d1	0.911	0.916	0.950
d4	0.451	0.380	0.258
d6	-0.679	-0.936	0.388
d7	1.442	1.230	0.263
d10	3.082	2.998	0.502
d28	-0.732	-0.922	0.518
d29	1.996	2.492	0.741
d66	-0.557	-0.710	0.416
d74	1.539	1.924	0.339
d77	1.268	1.554	0.346
d87	-0.328	-0.456	0.131
d88	0.434	0.540	0.249

Continuación **Tabla 9**.

Descriptor	β	B	Error estándar de B
d90	0.652	1.026	0.301
d91	0.771	0.828	0.164
d92	0.054	0.087	0.249
d4*28*90	-1.127	-1.582	0.391
d29*29*74	-2.804	-3.168	0.588
d28*29*29	1.771	2.320	0.433
d1*77	0.226	0.229	0.616
d7*91*91	-0.647	-0.910	0.190
d10*29	-1.994	-2.024	0.459
d28*29*88	-1.624	-1.702	0.584
d28*66*d17c	1.152	1.141	0.446

En la **Tabla 10** se relacionan los valores estadísticos obtenidos del análisis por regresión lineal múltiple, para el modelo 2. El valor de $F_{\text{calculado}}$ para el modelo 2 fue de 14.05 que es mayor que el F_{tabulado}^9 (2.19; $v_1=23$, $v_2=17$; 95% de confianza). Esto indica que el modelo tiene una capacidad de predicción alta, debido a que el factor F es significativo. El valor de $R^2 = 0.95$ asimismo indica que el modelo es confiable.

Tabla 10. Valores estadísticos obtenidos para el modelo de regresión 2. Variable dependiente: Rendimiento.

Dato estadístico	Valor
R^2	0.950
F (23, 17)	14.048
Error estándar estimado	0.099
PRESS	0.166
$cv - q^2$	0.780
SD	3.316

En la **Figura 16** se observa la relación del rendimiento observado vs el calculado, utilizando MLR para el conjunto de 41 moléculas, correspondiente al modelo de regresión 2, para el cual se obtuvo un $R^2 = 0.95$. Los datos no muestran dispersión con respecto a la línea de tendencia (línea sólida), indicando una muy buena coherencia entre los valores del rendimiento observado y calculado. Es así como puede decirse que el modelo 2 tiene una alta capacidad de predicción y que contiene la mayor cantidad de información de los datos que se involucran en la predicción del rendimiento.

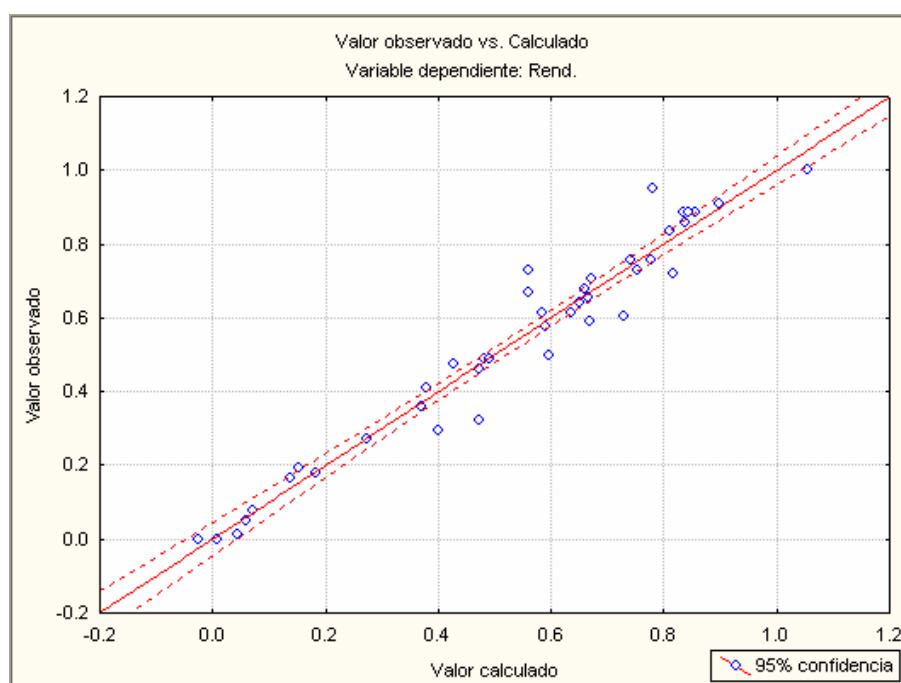


Figura 16. Relación entre los valores del rendimiento observado vs el calculado mediante MLR, para las 41 HAAs evaluadas. Modelo 2.

⁹ Perry, R. H., Green, D. W. and Maloney, J. O., Manual del Ingeniero Químico, Tomo I, Sexta Edición, McGraw Hill, Inc., México, 1992

La mayoría de los compuestos presentaron una mayor correlación entre el rendimiento observado y el calculado para este modelo, excepto las HAAS 11, 12, 27, 31, 34, 38, 41, 42.

4.1.4.3. Correlación del rendimiento con la estructura usando el Modelo 3.

Con los 15 descriptores seleccionados por el método de análisis de componentes principales y después de normalizarlos, empleando la **Ecuación 6**, se obtuvo el modelo matemático 3, mediante regresión lineal múltiple (MLR). En la **Tabla 11** se relacionan los valores del rendimiento observado, calculado y residual mediante MLR, para el modelo 3. En la **Tabla 12** se describen los coeficientes de regresión, B , y los factores de peso, β , de cada descriptor que aportan a la predicción del rendimiento, obtenidos para el modelo de regresión 3. La **Tabla 12** muestra que el rendimiento de las THQs está asociado con los descriptores índice de forma de *Kier* (orden 2), contenido complementario de información (orden 2) (topológicos) y momento dipolar (cuántico). Los 2 descriptores topológicos describen el grado de ramificación y complejidad molecular de los sistemas bajo estudio. El tipo de átomos y carácter de los sustituyentes de la HAA influyen en el rendimiento de la THQ formada en la reacción de ciclación. El descriptor cuántico, momento dipolar, describe la polaridad de la molécula y es una medida de la naturaleza electrostática de las interacciones químicas presentes en los sistemas moleculares y se relaciona con las interacciones intramoleculares que se presentan en la formación de la THQ.

Tabla 11. Valores del rendimiento observado, calculado y residual para el modelo de regresión 3, obtenidos mediante MLR. Valores normalizados.

Identificación	Valor observado	Valor calculado	Residual
HAA1	0.73	0.73	<u>0.00</u>
HAA2	0.71	0.47	0.24
HAA3	0.36	0.46	-0.10
HAA4	0.41	0.32	<u>0.09</u>
HAA5	0.46	0.46	<u>0.00</u>
HAA6	0.18	0.39	-0.21
HAA8	0.76	0.56	0.19
HAA9	0.08	-0.04	0.11
HAA10	0.76	0.64	0.12
HAA11	0.67	0.77	-0.10
HAA12	0.72	0.93	-0.21
HAA13	0.91	0.64	0.27
HAA14	0.19	0.49	-0.30
HAA15	0.88	0.70	0.18
HAA16	0.49	0.70	-0.21
HAA17	0.59	0.61	<u>-0.02</u>
HAA20	0.68	0.44	0.24
HAA21	0.01	0.13	-0.11
HAA23	0.49	0.67	-0.18
HAA24	0.62	0.51	0.11
HAA25	0.83	0.37	0.46
HAA26	0.00	0.36	-0.36
HAA27	0.29	0.60	-0.31
HAA29	0.58	0.62	<u>-0.04</u>
HAA30	0.62	0.65	<u>-0.03</u>
HAA31	0.32	0.51	-0.19
HAA32	0.88	0.49	0.39
HAA33	0.86	0.63	0.22
HAA34	0.60	0.42	0.18
HAA35	0.47	0.42	<u>0.05</u>
HAA36	0.65	0.80	-0.15
HAA37	0.64	0.83	-0.18
HAA38	0.95	0.76	0.19
HAA39	0.88	0.67	0.21
HAA40	1.00	0.95	<u>0.05</u>
HAA41	0.50	0.55	<u>-0.05</u>
HAA42	0.73	0.69	<u>0.04</u>
HAA43	0.27	0.36	<u>-0.09</u>

Continuación **Tabla 11.**

Identificación	Valor observado	Valor calculado	Residual
HAA44	0.00	0.22	-0.22
HAA45	0.17	0.26	-0.09
HAA46	0.05	0.27	-0.21

Tabla 12. Coeficientes de regresión obtenidos para el modelo de regresión 3 (41 moléculas). Variable dependiente: Rendimiento.

Descriptor	β	B	Error estándar de B
Intercepto		1.707	1.415
d4	0.625	0.526	0.515
d6	-0.206	-0.284	0.913
d10	-0.456	-0.444	0.369
d17	-1.859	-2.332	1.385
d28	0.637	0.802	0.809
d29	-0.810	-1.011	0.586
d39	0.968	0.925	0.639
d40	0.340	0.377	0.808
d66	-0.211	-0.269	0.891
d69	0.777	0.949	0.909
d87	-0.804	-1.118	0.646
d88	0.172	0.214	0.338
d90	-0.133	-0.209	0.402
d91	0.668	0.718	0.345
d92	0.026	0.042	0.439

En la **Tabla 13** se relacionan los valores estadísticos obtenidos del análisis por regresión de componentes principales, para el modelo 3. En la **Tabla 13** se reporta un valor de $F_{\text{calculado}}$ de 1.87 que es menor que el F_{tabulado} ¹⁰ (2.09; $v_1=15$, $v_2=25$, 95% de confianza). Esto indica que el modelo tiene una capacidad de

¹⁰ Perry, R. H., Green, D. W. and Maloney, J. O., Manual del Ingeniero Químico, Tomo I, Sexta Edición, McGraw Hill, Inc., México, 1992

predicción baja, debido a que el factor $F_{\text{calculado}}$ no es significativo. El valor de $R^2 = 0.529$, asimismo, indica que el modelo no es confiable.

Tabla 13. Valores estadísticos obtenidos para el modelo de regresión 3. Variable dependiente: Rendimiento.

Dato estadístico	Valor
R^2	0.529
F (15, 25)	1.873
Error estándar estimado	0.250
PRESS	1.561
$cv - q^2$	0.529
SD	3.316

En la **Figura 17** se observa la relación del rendimiento observado vs el calculado, utilizando MLR para el conjunto de 41 moléculas, correspondiente al modelo de regresión 3, para el cual se obtuvo un $R^2 = 0.529$. Como se observa hay una gran dispersión de los datos (valor observado y calculado del rendimiento) con respecto a la línea de tendencia, mostrando así una baja capacidad de predicción del modelo 3.

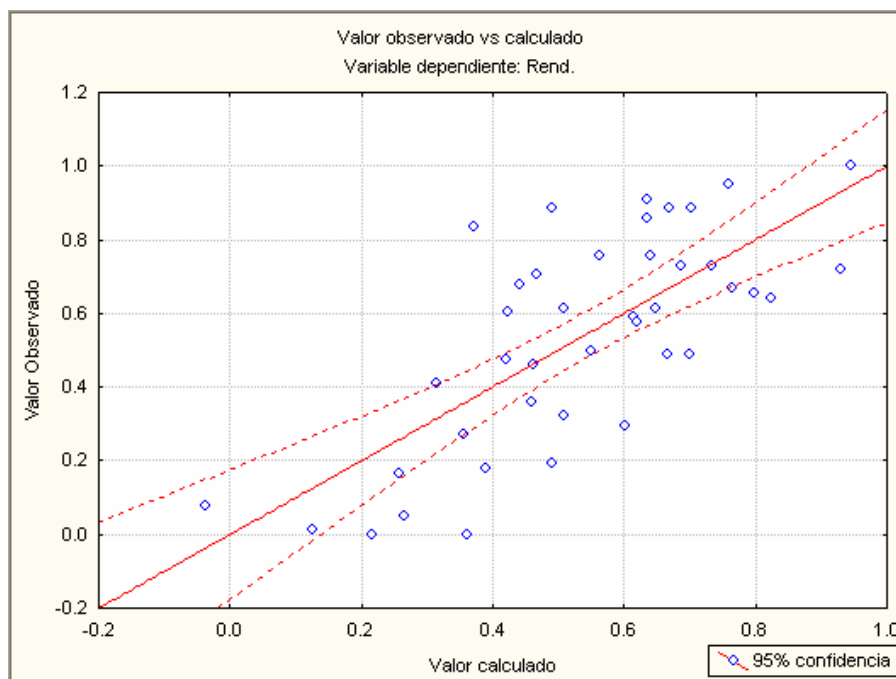


Figura 17. Relación entre los valores del rendimiento observado vs el calculado mediante MLR, para las 41 HAAs evaluadas. Modelo 3.

Los compuestos que presentaron mayor correlación entre el rendimiento observado y el calculado para este modelo fueron, a saber: HAAs 1, 4, 5, 17, 29, 30, 35, 40, 41, 42, 43 y 45.

4.1.4.4. Correlación del rendimiento con la estructura usando el Modelo 4.

El modelo 3 formulado presenta un F no representativo y un $R^2 < 0.9$. Por lo tanto, para mejorar estos parámetros, se introdujeron términos no-lineales a través de la combinación binaria y ternaria de los 15 descriptores seleccionados inicialmente por el método de análisis de componentes principales. De esta forma

se obtuvo el modelo 4. En el **Anexo 8** se adjunta la rutina realizada para la obtención de 8 descriptores combinados.

En la **Figura 18** se muestra la variación de R^2 con la adición al modelo matemático 3, de cada nuevo descriptor combinado seleccionado binario o ternario. Se observa un aumento de R^2 desde 0.53 hasta 0.81 con la adición al modelo 3 de 8 términos correspondientes a la combinación binaria y ternaria de los 15 descriptores seleccionados inicialmente.

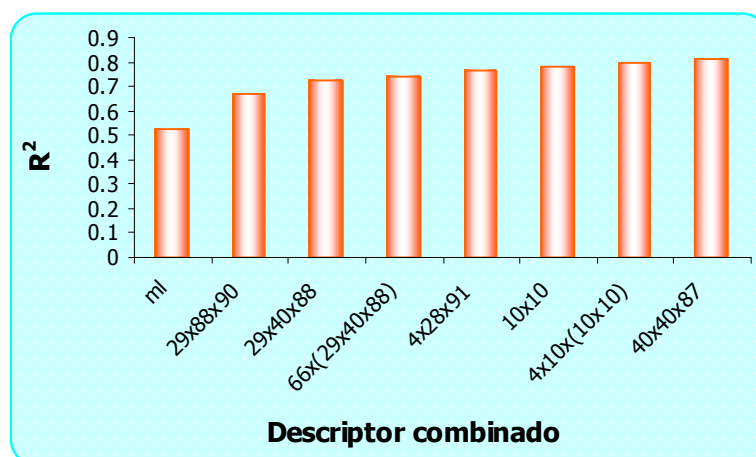


Figura 18. Variación de R^2 con la adición al modelo matemático 3, de cada nuevo descriptor combinado seleccionado.

En la **Figura 19** se muestra la variación de $cv-q^2$ con la adición de cada nuevo descriptor combinado seleccionado. Se observa un aumento en $cv-q^2$ desde 0.12 hasta 0.61 con la adición al modelo 3 de 8 términos correspondientes a la combinación binaria y ternaria de los 15 descriptores seleccionados inicialmente.

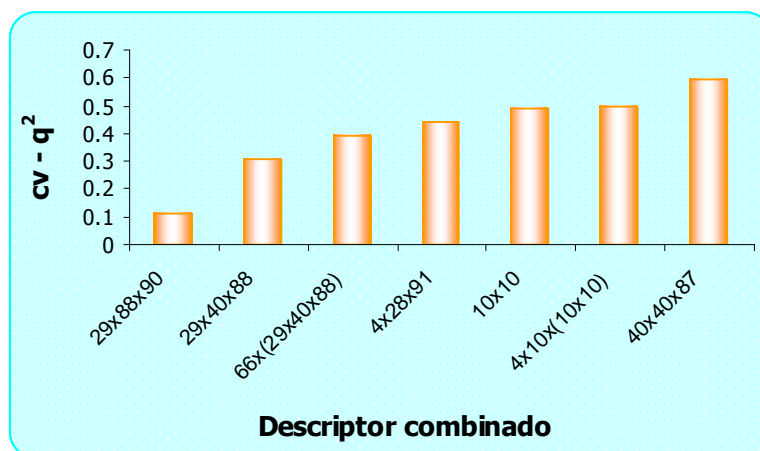


Figura 19. Variación de $cv - q^2$ con la adición al modelo 3 de cada nuevo descriptor combinado seleccionado.

Los descriptores 10 y 40, correspondientes a número de enlaces dobles y contenido de información estructural (orden 2) respectivamente, fueron los que más se repitieron en los nuevos descriptores combinados seleccionados. Con estos índices se incluye en el modelo formulado una parte de la información relacionada con la estabilidad de los carbocationes formados y la complejidad de las estructuras moleculares.

Cuando en el modelo se obtuvo un valor de R^2 de 0.81 no se seleccionaron nuevos descriptores combinados binarios y/o ternarios. En la **Tabla 14** se relacionan los valores del rendimiento observado, calculado y residual mediante MLR, para el modelo 4, con la adición de 8 descriptores combinados binarios y ternarios. En la **Tabla 15** se describen los coeficientes de regresión, B , y los factores de peso, β , de cada descriptor que aportan a la predicción del rendimiento, obtenidos para el modelo de regresión 4. La **Tabla 15** muestra que el rendimiento de las THQs está asociado con los descriptores número de enlaces dobles (constitucional), índice de forma de *Kier* (orden 2), contenido de información estructural (orden 2) (topológicos), HOMO, carga total sobre el nitrógeno y momento dipolar

(cuánticos). La capacidad de predicción del modelo 2 aumenta debido a que el descriptor índice de forma de *Kier* (orden 2) se relaciona con el impedimento estérico, el grado de ramificación, la densidad de las moléculas, los cambios en los estados de hibridación de los carbonos involucrados en la reacción de ciclación; el descriptor contenido de información estructural (orden 2) se relaciona con la complejidad molecular y los descriptores HOMO, carga total sobre el nitrógeno, momento dipolar se relacionan con la forma como la molécula interacciona con otras especies y la medida de las interacciones intermoleculares.

Tabla 14. Valores del rendimiento observado, calculado y residual para el modelo 4 obtenidos mediante MLR, con la adición de 8 descriptores combinados.

Identificación	Valor observado	Valor calculado	Residual
HAA1	0.73	0.79	-0.06
HAA2	0.71	0.72	<u>-0.01</u>
HAA3	0.36	0.42	<u>-0.06</u>
HAA4	0.41	0.39	<u>0.02</u>
HAA5	0.46	0.44	<u>0.03</u>
HAA6	0.18	0.18	<u>0.00</u>
HAA8	0.76	0.74	<u>0.02</u>
HAA9	0.08	0.07	<u>0.00</u>
HAA10	0.76	0.76	<u>0.00</u>
HAA11	0.67	0.66	<u>0.00</u>
HAA12	0.72	0.75	<u>-0.03</u>
HAA13	0.91	0.84	<u>0.07</u>
HAA14	0.19	0.19	<u>0.00</u>
HAA15	0.88	0.90	<u>-0.02</u>
HAA16	0.49	0.48	<u>0.00</u>
HAA17	0.59	0.60	<u>-0.01</u>
HAA20	0.68	0.67	<u>0.01</u>
HAA21	0.01	0.01	<u>0.01</u>
HAA23	0.49	0.47	<u>0.02</u>
HAA24	0.62	0.56	<u>0.06</u>
HAA25	0.83	0.48	<u>0.35</u>
HAA26	0.00	0.39	<u>-0.39</u>
HAA27	0.29	0.32	<u>-0.03</u>
HAA29	0.58	0.60	<u>-0.02</u>
HAA30	0.62	0.70	<u>-0.09</u>

Continuación **Tabla 14.**

Identificación	Valor observado	Valor calculado	Residual
HAA31	0.32	0.58	-0.26
HAA32	0.88	0.49	0.39
HAA33	0.86	0.86	<u>0.00</u>
HAA34	0.60	0.61	<u>-0.01</u>
HAA35	0.47	0.50	<u>-0.03</u>
HAA36	0.65	0.77	-0.11
HAA37	0.64	0.67	<u>-0.03</u>
HAA38	0.95	0.85	0.10
HAA39	0.88	0.89	<u>0.00</u>
HAA40	1.00	1.00	<u>0.00</u>
HAA41	0.50	0.58	<u>-0.08</u>
HAA42	0.73	0.50	0.23
HAA43	0.27	0.32	<u>-0.05</u>
HAA44	0.00	0.00	<u>0.00</u>
HAA45	0.17	0.14	<u>0.02</u>
HAA46	0.05	0.10	<u>-0.05</u>

Tabla 15. Coeficientes de regresión obtenidos para el modelo de regresión 4 (41 moléculas). Variable dependiente: Rendimiento.

Descriptor	β	B	Error estándar de B
Intercepto		-0.043	1.268
d4	1.081	0.911	0.906
d6	0.194	0.267	1.467
d10	-2.724	-2.650	1.186
d17	-1.502	-1.885	1.589
d28	1.448	1.823	0.971
d29	-0.725	-0.905	1.552
d39	0.594	0.567	0.844
d40	1.292	1.435	0.980
d66	0.293	0.374	1.038
d69	0.608	0.744	0.869
d87	-0.789	-1.098	0.703
d88	1.209	1.507	0.606
d90	0.818	1.286	2.733
d91	0.891	0.957	0.345

Continuación **Tabla 15**.

Descriptor	β	B	Error estándar de B
d92	-0.002	-0.003	0.409
d29*88*90	-1.201	-1.686	2.588
d29*40*88	-0.322	-0.412	0.554
d66*d17c	-0.482	-0.502	0.298
d4*28*91	-0.953	-1.020	0.460
d10*10	5.521	5.073	2.702
d4*10*d20c	-3.341	-2.828	1.681
d40*40*87	-0.847	-0.941	0.838

En la **Tabla 16** se relacionan los valores estadísticos obtenidos del análisis por regresión lineal múltiple, para el modelo 4. El valor de $F_{\text{calculado}}$ para el modelo 4 fue de 3.56 que es mayor que el F_{tabulado} ¹¹ (2.19; $v_1=23$, $v_2=17$; 95% de confianza). Esto indica que el modelo tiene una capacidad de predicción aceptable, debido a que el factor F es medianamente significativo. El valor de $R^2 = 0.81$ indica que el modelo es aceptable en confiabilidad.

Tabla 16. Valores estadísticos obtenidos para el modelo de regresión 4. Variable dependiente: Rendimiento.

Dato estadístico	Valor
R^2	0.813
F (23, 17)	3.560
Error estándar estimado	0.186
PRESS	0.620
cv – q^2	0.610
SD	3.316

En la **Figura 20** se muestra la relación del rendimiento observado vs el calculado, utilizando MLR para el conjunto de 41 moléculas, correspondiente al modelo de regresión 4, para el cual se obtuvo un $R^2 = 0.81$. Como se observa, algunos

¹¹ Perry, R. H., Green, D. W. and Maloney, J. O., Manual del Ingeniero Químico, Tomo I, Sexta Edición, McGraw Hill, Inc., México, 1992

datos presentan dispersión con respecto a la línea de tendencia, indicando que el modelo tiene una capacidad de predicción aceptable.

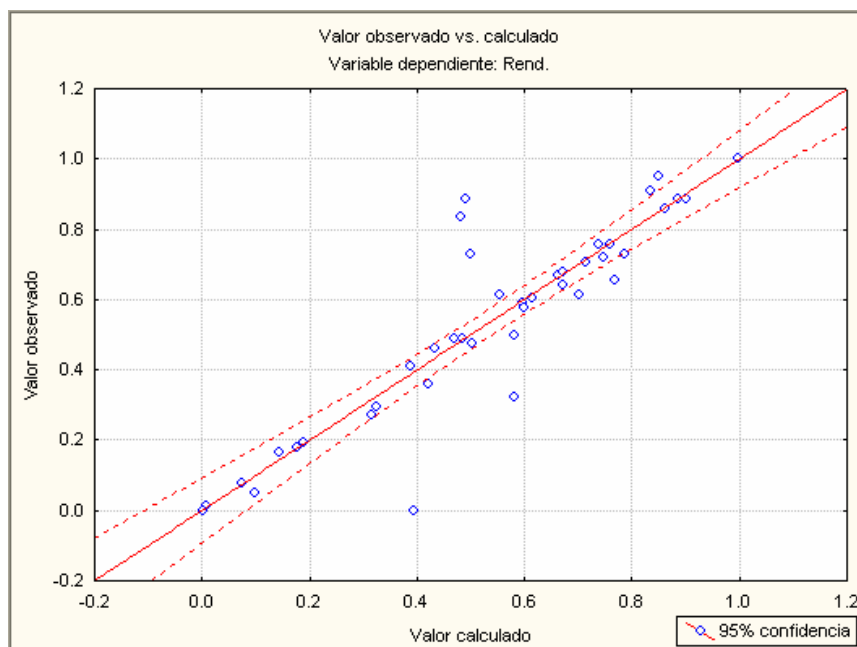


Figura 20. Relación entre los valores del rendimiento observado vs el calculado mediante MLR, para las 41 HAAs evaluadas. Modelo 4.

La mayoría de los compuestos presentaron una mayor correlación entre el rendimiento observado y el calculado para este modelo, excepto las HAAS 1, 13, 25, 26, 30, 31, 32, 36, 38, 42.

En conclusión, para los modelos obtenidos en este trabajo se observa que los descriptores comunes a todos ellos fueron, a saber: número de enlaces dobles, índice de forma de *Kier* (orden 2), contenido de información estructural, momento dipolar.

En resumen, un proceso QSAR/QSPR se realiza en pasos sucesivos que incluyen la preparación, reducción, modelamiento de datos y predicción. En el proceso de

construcción de un modelo QSAR/QSPR para un conjunto de compuestos se inicia por recolectar y organizar los datos experimentales y teóricos para estos compuestos. La información experimental se refiere a las propiedades que corresponden a las variables dependientes en el procesamiento de datos. Los otros datos son descriptores fisicoquímicos que se pueden determinar empíricamente o por métodos computacionales. Estas características estructurales representan las variables independientes. La preparación de datos finaliza con la organización de los datos en una matriz donde las moléculas y los descriptores corresponden a las filas y las columnas de los datos, respectivamente. El segundo paso es reducir los datos seleccionando adecuadamente los descriptores de un conjunto grande que describe la propiedad de interés. El último paso en un estudio QSAR/QSPR es el modelamiento de datos y predicción. La calidad del modelo se estima con la relación que se establece entre los descriptores y la propiedad de interés en el conjunto de prueba. Esta relación se expresa por el coeficiente de correlación R^2 entre la propiedad medida experimentalmente y la calculada teóricamente (**Ecuación 24**).

$$R^2 = \frac{\sum(\hat{Y}_i - \bar{Y})^2}{\sum(Y_i - \bar{Y})^2} \quad (\text{Ec. 24})$$

Donde Y_i y \hat{Y}_i son los valores de la propiedad observada y calculada para el compuesto i y \bar{Y} es el promedio de la propiedad sobre los N compuestos en el conjunto de entrenamiento^[43,81].

La validación del modelo se realiza por la técnica de validación cruzada que consiste en remover uno o un grupo (uno a la vez) de compuestos del conjunto de datos en forma sistemática o aleatoria, luego se calcula el modelo de regresión con los compuestos remanentes y finalmente se predice el valor para el(os)

compuesto(s) removido(s)^[81]. La validación cruzada da una medida de la eficiencia del modelo de regresión, valora qué tan robusto o estable es el mismo y si el modelo se ajusta bien a los datos del conjunto de entrenamiento entonces la omisión de uno o más puntos (compuestos) no causará disturbios en el coeficiente de regresión^[76]. La calidad del modelo se expresa por medio del coeficiente de correlación q^2 , de la validación cruzada (**Ecuación 25**). El criterio q^2 es un indicador de la capacidad de predicción de un modelo sobre el conjunto de entrenamiento y si no se realizan predicciones reales sobre un conjunto de prueba no se garantiza que estos modelos puedan generalizarse^[81]. El coeficiente de correlación q^2 , al igual que el coeficiente de regresión R^2 , representa la fracción de la variable dependiente (rendimiento, para el caso bajo estudio) descrita por el conjunto de variables independientes, en el caso de una correlación perfecta entonces el valor del coeficiente será igual a 1 y si no existe correlación entre la propiedad y el conjunto de variables independientes entonces el valor será 0. Los valores más pequeños de q^2 indican una baja capacidad de predicción del respectivo modelo de regresión^[43].

$$q^2 = 1 - \frac{\sum(\hat{y}_i - Y_i)^2}{\sum(Y_i - \bar{Y})^2} \quad \text{(Ec. 25)}$$

El Modelo 2 obtenido por MLR y reportado en el presente trabajo, se puede emplear para conocer el rendimiento aproximado de reacciones y de moléculas con características estructurales similares a las utilizadas. Para ello, se propone una molécula de estructura molecular similar a las contenidas en el conjunto de entrenamiento, luego se le determinan los descriptores seleccionados en el modelo 2 y finalmente estos valores se llevan al modelo de regresión. De esta manera, se puede predecir el rendimiento de una THQ en la reacción de ciclación, aún antes de realizarse la síntesis. El modelo 2 puede usarse para tal fin porque

presenta el F más representativo, tiene el R^2 más alto, de los cuatro modelos matemáticos de regresión propuestos (Véase **Tabla 17**) y en la gráfica de valor observado vs calculado, los datos se ajustan adecuadamente en la línea de tendencia. Como se mencionó en la Metodología (# 4.1.4.2), el valor de PRESS se obtiene al realizar el procedimiento de "validación cruzada" a cada modelo y da indicativo del error total en la predicción o del poder de predicción de una ecuación de regresión. Para la elección del mejor modelo de regresión, se escoge aquel con el valor más pequeño de PRESS ^[43]. En la **Tabla 17** se observa que el modelo 2 reporta el menor valor de PRESS. Otro parámetro estadístico empleado para validar la calidad de un modelo es el valor de q^2 equivalente al R^2 de predicción. Un valor de $q^2 < 0.9$ indica que el modelo es confiable. En la **Tabla 17** se observa que el modelo 2 reporta el mayor valor de q^2 . Con base en las especificaciones anteriores, se puede postular el modelo 2 para la predicción del rendimiento de una THQ en la reacción de ciclación.

Tabla 17. Valores estadísticos obtenidos para los modelos de regresión 1–4. Variable dependiente: Rendimiento.

Dato estadístico	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
R^2	0.536	0.950	0.529	0.813
q^2	0.535	0.986	0.529	0.822
F (23, 17)	1.923	14.048	1.873	3.560
Error estándar estimado	0.248	0.099	0.250	0.186
PRESS	1.539	0.166	1.561	0.620
cv – q^2	0.536	0.780	0.529	0.610
SD	3.316	3.316	3.316	3.316

Un segundo procedimiento realizado para la validación del modelo 2 consistió en hacer un cambio aleatorio de los valores del $y_{\text{observado}}$ y calcular los valores de F y R^2 para cada cambio. En la **Tabla 18** se reportan los valores de F y R^2 para cada

cambio aleatorio de los valores del rendimiento observado. Se asume que el modelo se obtuvo con un conjunto de entrenamiento donde cada molécula de HAA tiene un único valor de rendimiento asociado. Si se cambia el valor del observado, entonces el modelo falla y los parámetros estadísticos F y R^2 cambian con respecto a los valores originales.

En la **Tabla 18** se observa que los cambios aleatorios de los valores del rendimiento afectan notablemente los valores estadísticos F, R^2 y $cv - q^2$ que determinan la calidad del modelo. Ningún valor de R^2 está por encima de 0.9 y los valores de algunos parámetros de F son menores que el F_{tabulado} . En conclusión, no es casual la relación entre el rendimiento de la reacción y los descriptores moleculares empleados y el modelo de regresión 2 se puede utilizar para predecir el rendimiento aproximado de reacciones y de moléculas con características estructurales similares a las utilizadas en el conjunto de entrenamiento.

Tabla 18. Valores de F y R^2 para cada cambio aleatorio de los valores del rendimiento observado.

Modelo	Valores estadísticos		
	F	R^2	$cv - q^2$
Modelo 2 sin cambio	14.048	0.950	0.950
M2 con cambio aleatorio 1	5.285	0.877	0.877
M2 con cambio aleatorio 2	5.386	0.879	0.879
M2 con cambio aleatorio 3	0.811	0.523	0.523
M2 con cambio aleatorio 4	1.247	0.628	0.628
M2 con cambio aleatorio 5	1.232	0.625	0.625
M2 con cambio aleatorio 6	0.576	0.438	0.438
M2 con cambio aleatorio 7	0.935	0.558	0.558

4.2. ESTUDIO DE LA ETAPA LENTA DEL MECANISMO DE REACCIÓN

4.2.1. Generación de las estructuras de partida y productos

En las **Figuras 11** y **12** se muestran respectivamente la estructura de partida (carbocatión) y los 4 productos (complejos de *Wheland*) tenidas en cuenta para abordar el estudio de la etapa B del mecanismo propuesto^[4] de la reacción de ciclación intramolecular tipo *Friedel – Crafts* de una HAA para producir la respectiva THQ, en condiciones de catálisis ácida.

En las **Figuras 21 – 24** (Casos 1 – 4) se observan la estructura del carbocatión y de los complejos de *Wheland* obtenidas mediante *Gaussian* bajo el formalismo HF y el conjunto de base 6-31G(d). Las **Figuras 21** y **23** indican un ataque por la parte inferior del plano del anillo y las **Figuras 22** y **24** el ataque por la parte superior.

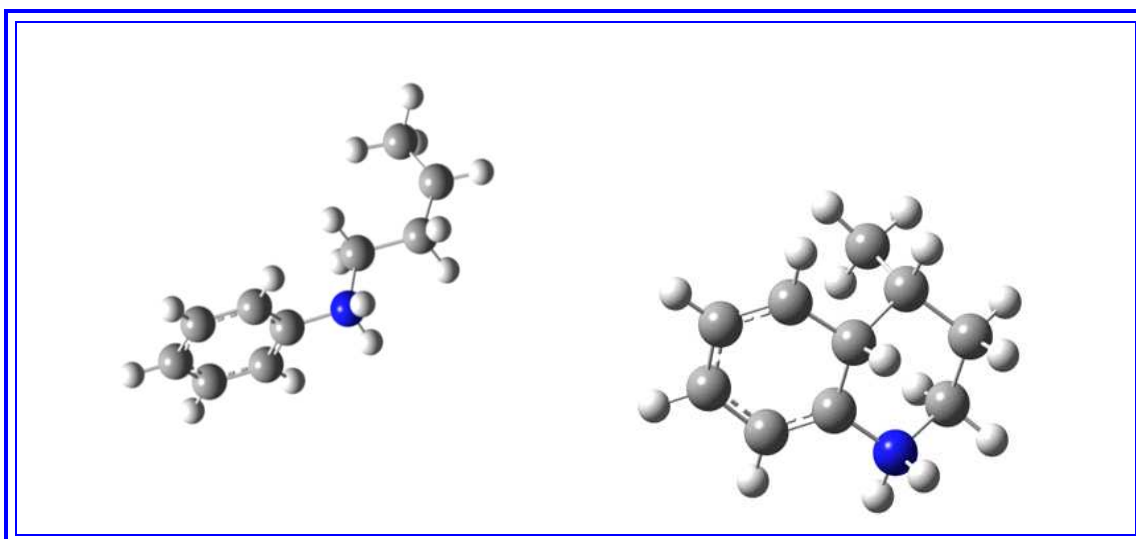


Figura 21. Caso 1. Estructura del carbocatión y el complejo de *Wheland*.

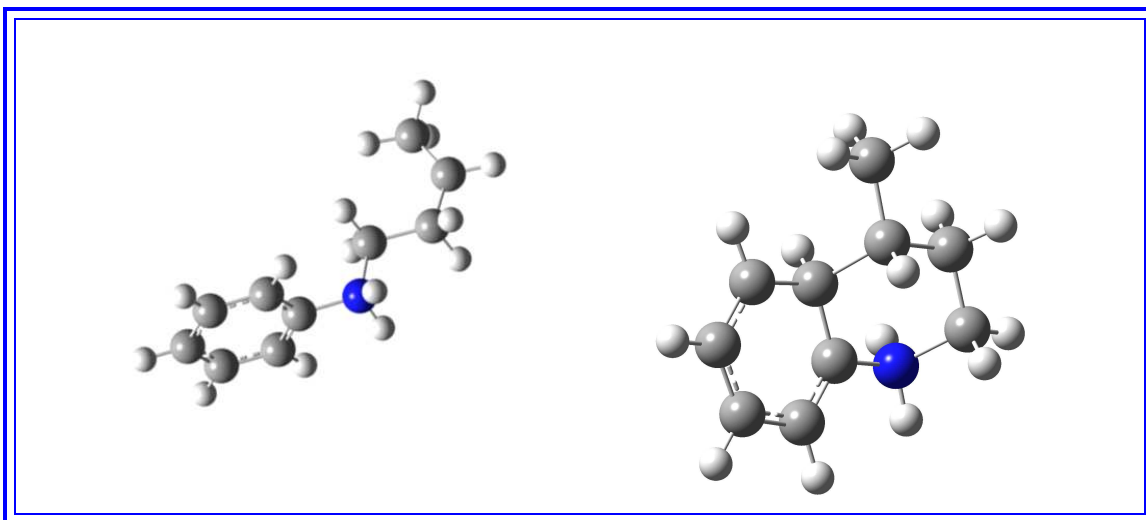


Figura 22. Caso 2. Estructura del carbocatión y el complejo de *Wheland*.

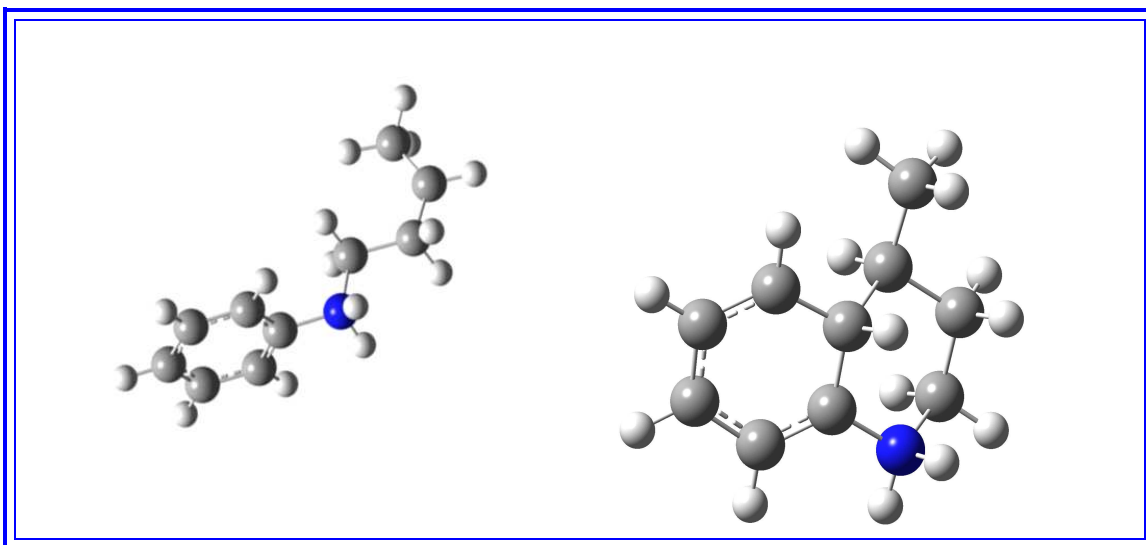


Figura 23. Caso 3. Estructura del carbocatión y el complejo de *Wheland*.

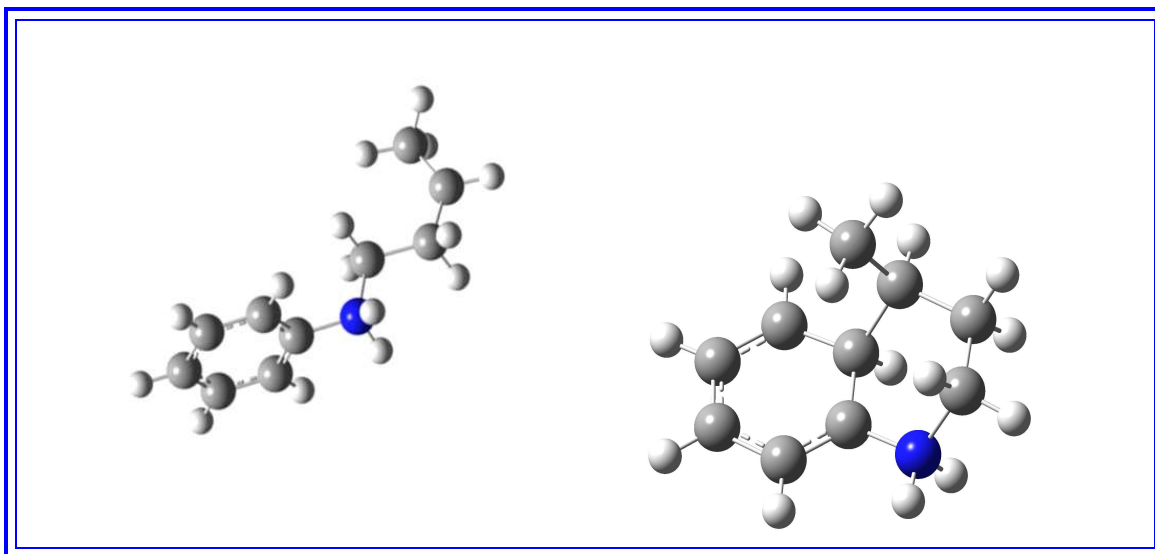


Figura 24. Caso 4. Estructura del carbocatión y el complejo de *Wheland*.

En la **Tabla 19** se reportan los valores de energía (energía total y con la corrección del punto cero) obtenidas bajo el mismo formalismo para las estructuras moleculares involucradas en cada caso. La energía del punto cero es una corrección a la energía electrónica de la molécula que tiene en cuenta los efectos de las vibraciones moleculares. En todos los Casos 1 – 4 se observa que el complejo de *Wheland* es la estructura más estable debido a que en esta estructura se presenta una deslocalización de la carga positiva presente. El benceno es susceptible a un ataque electrofílico a causa de sus electrones π expuestos. La reacción de alquilación de *Friedel-Crafts* es una sustitución electrofílica aromática en la cual el electrófilo es un carbocatión. El electrófilo ataca al sistema π del benceno formando un complejo (carbocatión deslocalizado) y utilizando dos de sus electrones para formar un enlace σ a un carbono del anillo bencénico. Esto interrumpe el sistema cíclico de electrones π debido a que en la formación del complejo un carbono se hibrida a sp^3 . Los 4 electrones π restantes

del complejo están deslocalizados en los carbonos sp^2 restantes y estabilizan la carga positiva presente en el complejo. El complejo formado es un híbrido de tres estructuras de resonancia.

En la **Tabla 19** se observa que de los cuatro complejos de *Wheland*, las estructuras con menor energía corresponden a CWH2 y CWH3, indicando que es factible el ataque por la parte superior e inferior del plano del anillo. Los valores energéticos (la búsqueda de la estructura más estable) para las estructuras CWH2 y CWH3 son similares, lo cual indica que la probabilidad del ataque es dirigida hacia la formación de los productos exo y endo, respectivamente. La barrera energética para que la reacción transcurra desde el carbocatión a cada uno de los complejos de *Wheland* para es menor para los casos 2 y 3 y por tanto, es mayor la probabilidad que la ciclación ocurra de esta forma.

Tabla 19. Valores de energía para las estructuras moleculares involucradas en los Casos 1 – 4, propuestos para este estudio.

Estructura	Valor de energía, Hartree	Valor de energía (E°)*, Hartree
CCT	-441.22709	-440.97977
CWH1	-441.24292	-440.98967
CWH2	-441.24496	-440.99176
CWH3	-441.24496	-440.99176
CWH4	-441.24292	-440.98967

* Energía con la corrección del punto cero.

4.2.2. Obtención del TS a través del método de tránsito cuadrático sincronizado (QST3). Cálculo de su frecuencia imaginaria

Para el desarrollo de esta etapa se trabajaron, a saber: 4 estructuras moleculares que difieren en la posición de los H de los carbonos C* y C** (de los carbocationes), 4 estructuras correspondientes a los respectivos complejos de *Wheland* que difieren en la posición de los H de los carbonos C-4 y C-4a y cuatro TS, con el fin de observar teóricamente en cuál de los cuatro casos se presenta la sustitución electrofílica más favorable sobre el anillo bencénico. Las cuatro estructuras correspondientes a los carbocationes teniendo en cuenta la posición de los hidrógenos se describen, a saber: (i) H del C* y del C** en posición axial, (ii) H del C* en posición axial y del C** en posición ecuatorial, (iii) H del C* en posición ecuatorial y del C** en posición axial, (iv) H del C* y del C** en posición ecuatorial. De esta forma se obtuvieron los productos (complejos de *Wheland*) de adición *endo* para los casos i y iii y *exo* para los casos ii y iv, correspondientes a los ataques por la parte inferior y superior del plano del anillo, respectivamente (véanse **Figuras 25–28**).

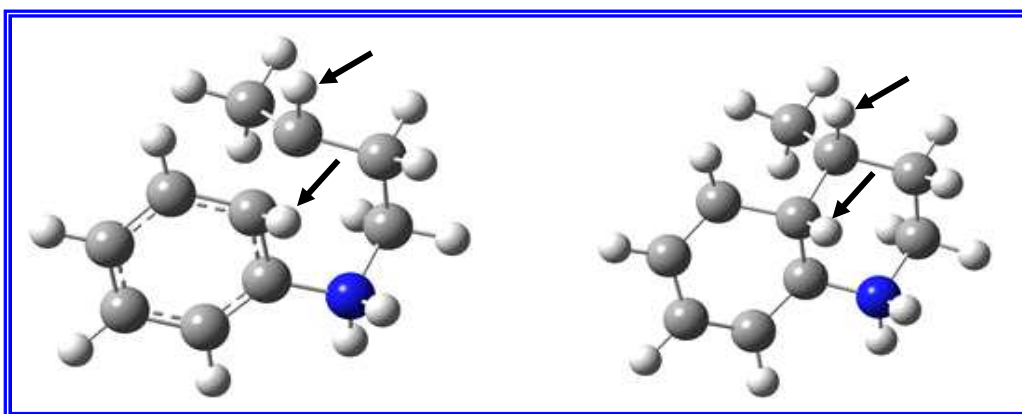


Figura 25. Caso 1. Estructura del carbocatión y su respectivo complejo de *Wheland*. H del C* y del C** en posición axial.

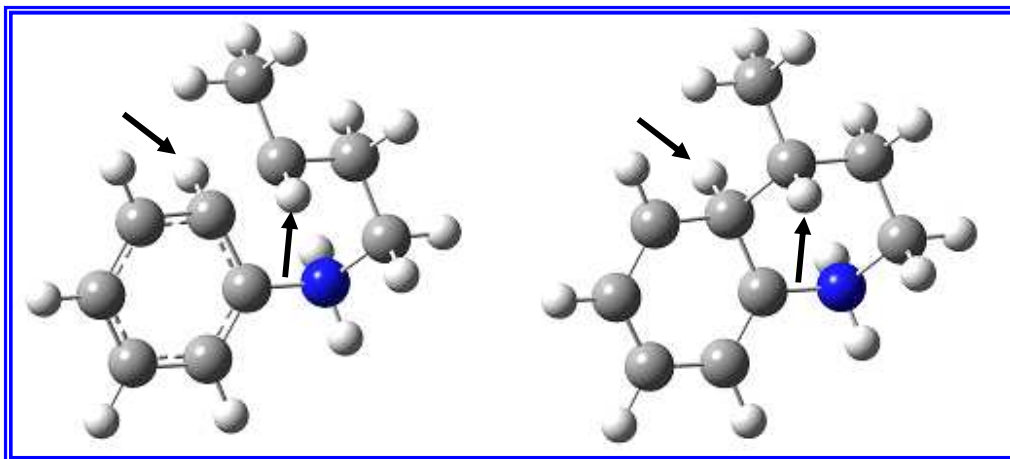


Figura 26. Caso 2. Estructura del carbocatión y su respectivo complejo de *Wheland*. H del C* en posición axial y del C** en posición ecuatorial.

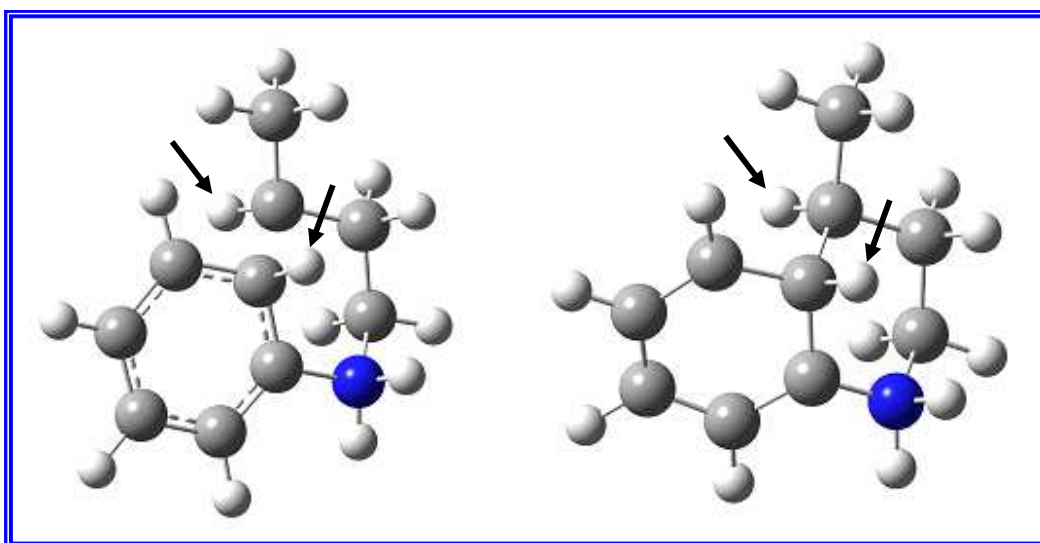


Figura 27. Caso 3. Estructura del carbocatión y su respectivo complejo de *Wheland*. H del C* en posición ecuatorial y del C** en posición axial.

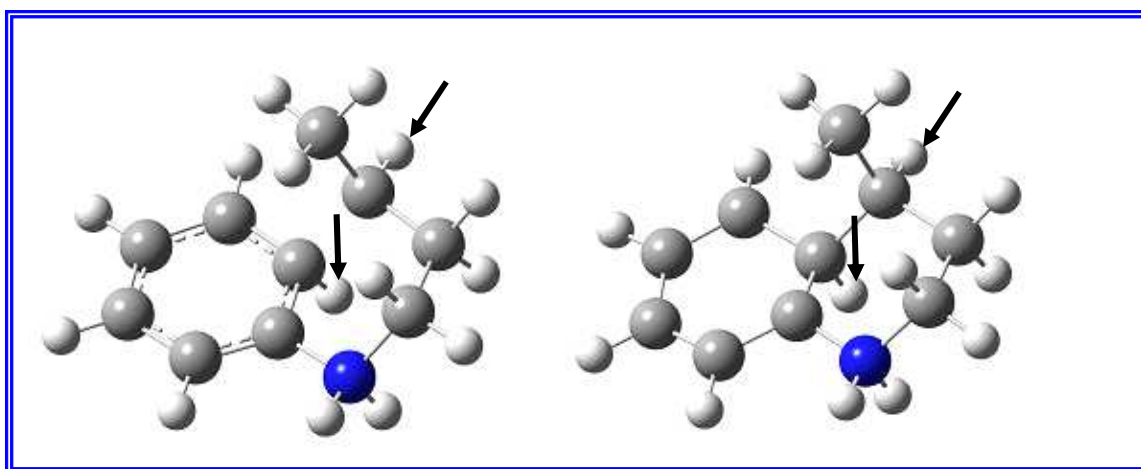


Figura 28. Caso 4. Estructura del carbocatión y su respectivo complejo de *Wheland*. H del C* y del C** en posición ecuatorial.

Para considerar la etapa bajo estudio, la formación de complejo de *Wheland*, se sugirió que la ruta que conecta el reactante y el producto es a través de un TS con la orientación adecuada de manera que permita formar el ciclo de seis miembros. Para ello, se propusieron 4 estructuras moleculares correspondientes a TS con diferentes orientaciones espaciales, denominadas TS1 – TS4. Para la generación de cada uno de los TS que condujeran a la formación del producto se tuvo en cuenta la estructura molecular (localización espacial de los átomos que conforman la molécula), carga y multiplicidad de *spin*^[18]. Para todas las estructuras moleculares bajo estudio la carga fue 2 por la carga positiva sobre el nitrógeno y la del carbocatión para las estructuras de partida y por la carga positiva sobre el nitrógeno y la deslocalizada en el complejo de *Wheland* para las estructuras producto. La multiplicidad de *spin* para todas las moléculas fue 1.

Los TS se calcularon empleando el método QST3, lo cual involucró proponer un TS para que en la superficie de energía potencial se llegara desde el carbocatión hasta

el complejo de *Wheland*, pasando por el respectivo TS. Para ello, se inició variando el ángulo diédrico (C2–C3–C4) y la distancia entre los carbonos C4 – C4a involucrados en la formación del ciclo. En la **Tabla 20** se muestra la variación del ángulo diédrico, la distancia de separación, la frecuencia imaginaria y la energía obtenida para cada variación con el TS1. Se observa que al aumentar la distancia de separación o los ángulos diedros no se registraron cambios significativos en la frecuencia imaginaria. Los valores de energía fueron similares para las cuatro variaciones. Debido a que no se presentan diferencias significativas en la frecuencia y energía obtenidas para las estructuras TS1a-d, se seleccionó la distancia de separación C4 – C4a de 1.73 Å y un ángulo diedro de 110.16° para la obtención de cada uno los cuatro TS por medio del método QST3. Adicionalmente, al aumentar la distancia de separación y el ángulo diedro aumentó el tiempo de cálculo, por tanto, se escogió la condición correspondiente a TS1a. De esta forma se propusieron los TS para los cuatro casos. En las **Figuras 29 – 32** se muestran los TS propuestos para cada caso.

Tabla 20. Valores de ángulo diedro, distancia de separación y frecuencia imaginaria y energía obtenida para cada variación.

Estructura	Ángulo diedro	Distancia, Å	Frecuencia imaginaria, cm⁻¹	Energía, Hartree
TS1a	110.76	1.73	-218.264	-441.225
TS1b	117.76	2.00	-218.268	-441.225
TS1c	130.04	2.10	-218.216	-441.225
TS1d	160.70	3.50	-218.321	-441.225

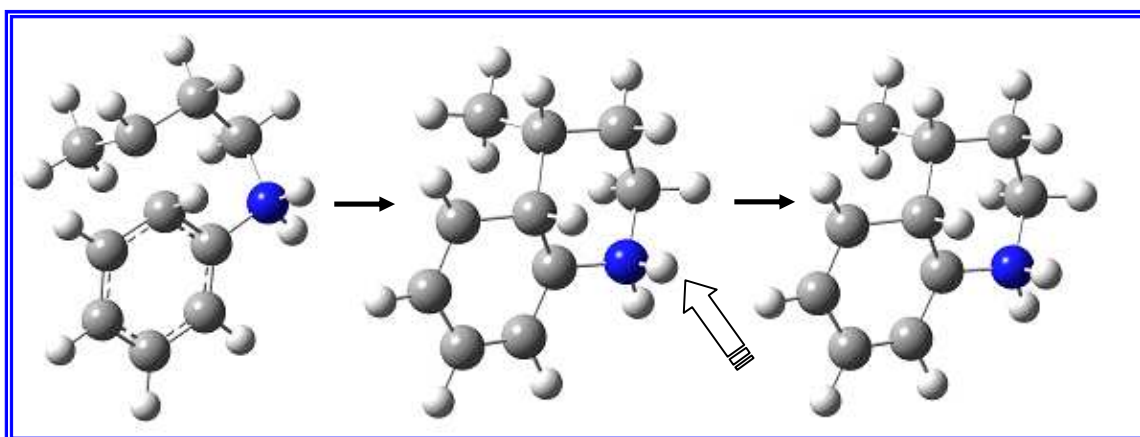


Figura 29. TS1 propuesto para el caso 1.

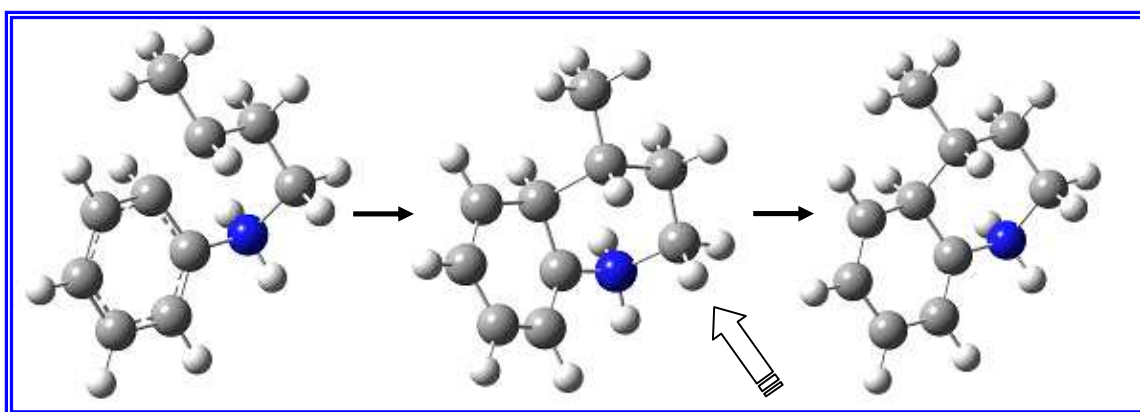


Figura 30. TS2 propuesto para el caso 2.

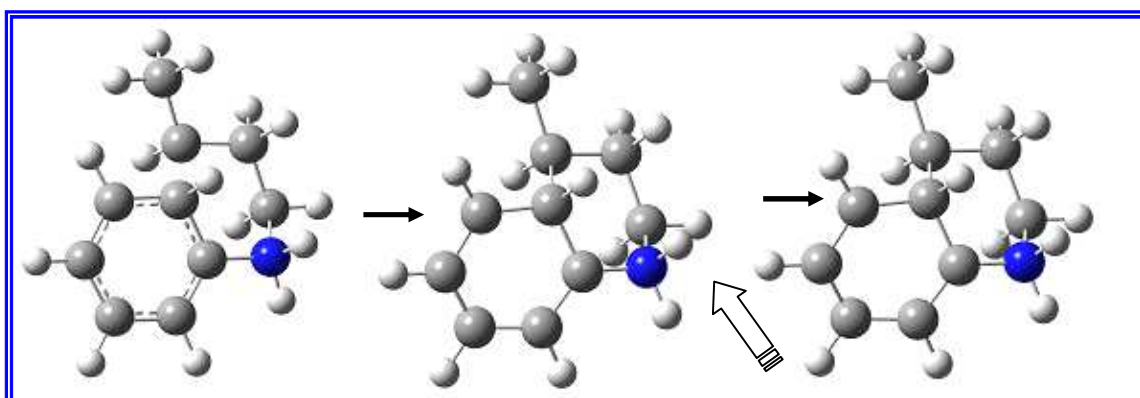


Figura 31. TS3 propuesto para el caso 3.

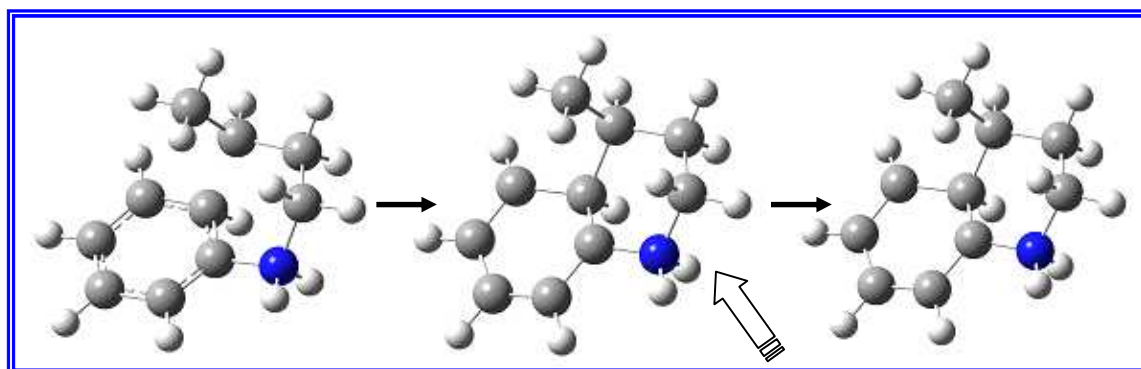


Figura 32. TS4 propuesto para el caso 4.

En la **Figura 33** se muestran los cuatro TS obtenidos por el método QST3. Se observa que los 4 TS obtenidos son estructuras abiertas donde aún no se ha formado el enlace, pero con la orientación adecuada para inducir la formación del ciclo.

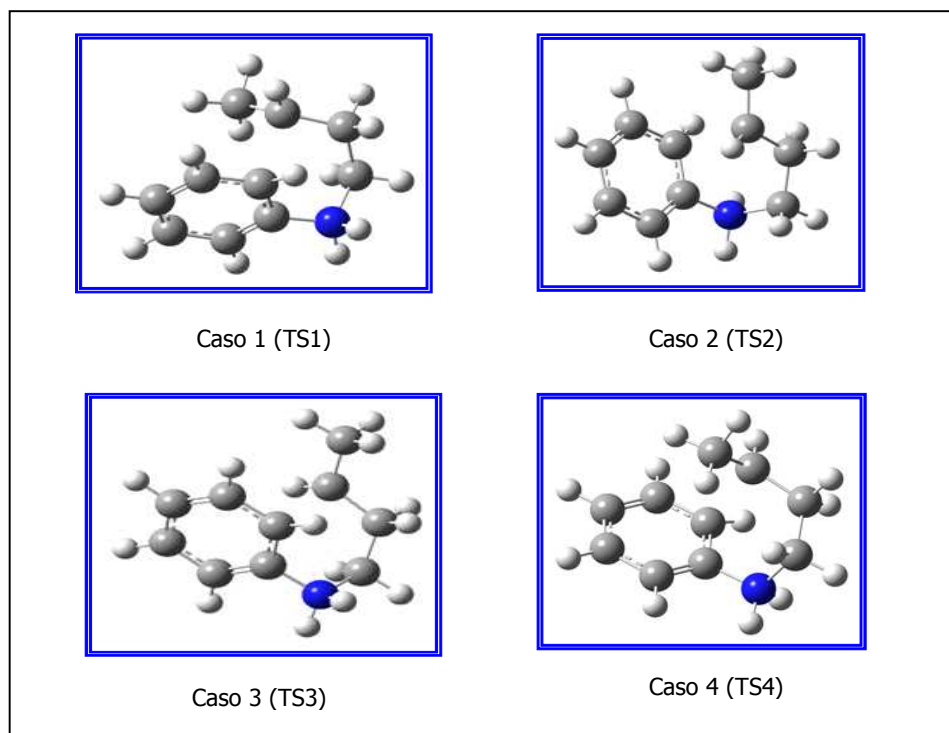


Figura 33. Estructuras de cada uno de los TS obtenidos por el método QST3, para los Casos 1 – 4.

En la **Tabla 21** se reportan los valores de la energía, de la energía con la corrección del punto cero, de la frecuencia negativa para cada TS obtenido por el método QST3 y de la distancia de separación de los carbonos involucrados en el ataque electrofílico para la formación del ciclo. Se observa que las estructuras TS1 y TS4 reportan valores similares de energía y son 1.61 kcal/mol menos estables que las estructuras TS2 y TS3, cuyos valores de energía son similares. Con los valores de energía que incluyen la corrección del punto cero, las estructuras TS1 y TS4 son 1.78 kcal/mol menos estables que las estructuras TS2 y TS3. Los valores de las frecuencias imaginarias son mayores para las estructuras TS1 y TS4. La distancia de separación de los carbonos C* – C ** involucrados en la generación del ciclo es menor para las estructuras TS1 y TS4, mostrando un mayor acercamiento para la formación del enlace. Las estructuras de los 4 TS encontrados se asemejan más a los productos que al reactivo de acuerdo con el postulado de *Hammond*^[42] “...que la estructura de transición será semejante a los reactantes para una reacción exotérmica y a los productos para una reacción endotérmica”.

Tabla 21. Valores de la energía, de la distancia de separación de los carbonos C* – C ** y de la frecuencia imaginaria para cada TS obtenido por el método QST3, para los Casos 1 – 4.

Estructura	Energía, Hartree	Energía (E°)*, Hartree	Frecuencia imaginaria, cm ⁻¹	D entre los carbonos C* y C**, Å
TS1	-441.22525	-440.97441	-218.264	2.221
TS2	-441.22782	-440.97725	-208.817	2.242
TS3	-441.22782	-440.97725	-208.981	2.241
TS4	-441.22525	-440.97441	-218.906	2.221

* Energía con la corrección del punto cero.

4.2.3. Determinación de la IRC para cada TS obtenido

Una vez obtenidos los TS y su frecuencia imaginaria correspondientes a cada caso, se determinó la IRC en los modos *standard*, *forward* y *reverse*. Para correr el cálculo IRC se realizó el procedimiento, a saber: (i). Optimización de la estructura de transición, (ii). Cálculo de las frecuencias del TS optimizado (para verificar que la estructura propuesta corresponde a un TS, para determinar la energía en el punto cero del TS y para generar los datos de constante de fuerza necesarios en el cálculo IRC) y (iii). Ejecución del cálculo IRC para verificar que se tenga el TS correcto para la reacción.

En las **Figuras 34a – 37a** se observan las gráficas del valor de la energía total vs la IRC para los Casos 1 – 4, obtenidas con el cálculo IRC en el modo *standard*. Se observa un perfil correspondiente a la variación de la energía con respecto a la coordenada de reacción desde un valor de energía, pasando por un máximo valor de la misma hasta un valor mínimo de energía para los Casos 1 y 2 y viceversa para los Casos 3 y 4. Las gráficas de los Casos 1 y 2 indican que la coordenada de la reacción transcurre por disminución de la energía. Por el contrario, en los Casos 3 y 4 la coordenada de reacción transcurre por aumento de la energía. La IRC para todos los casos indica la ruta del TS que conecta el reactante con el producto, para el caso bajo estudio corresponde a la estructura del TS que va desde el carbocatión para cerrar el ciclo y formar el complejo de *Wheland*. Las **Figuras 34b – 37b** y **34c – 37c** muestran las gráficas de energía vs coordenada IRC en los modos *forward* y *reverse*, respectivamente. Se observa, para todos los casos, una disminución de la energía a lo largo de la IRC en el modo *forward* y un aumento de energía en el modo *reverse*.

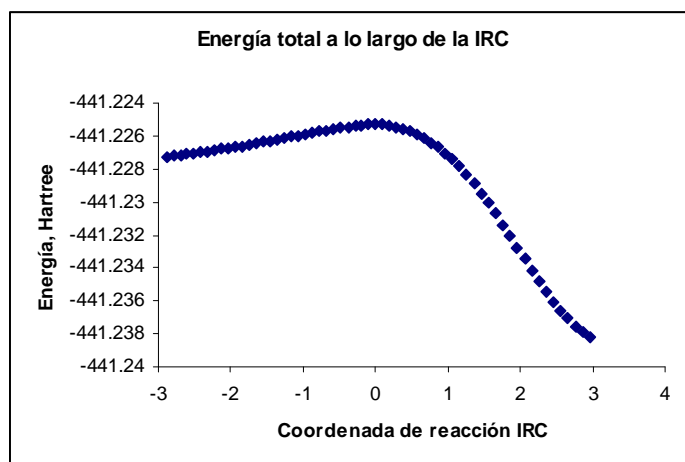


Figura 34a. Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 1, con 60 puntos a lo largo de la ruta. Modo *standard*.

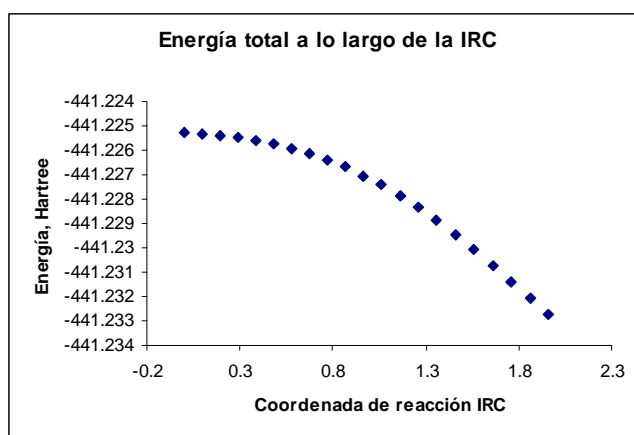


Figura 34b. Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 1, con 20 puntos a lo largo de la ruta. Método *forward*.

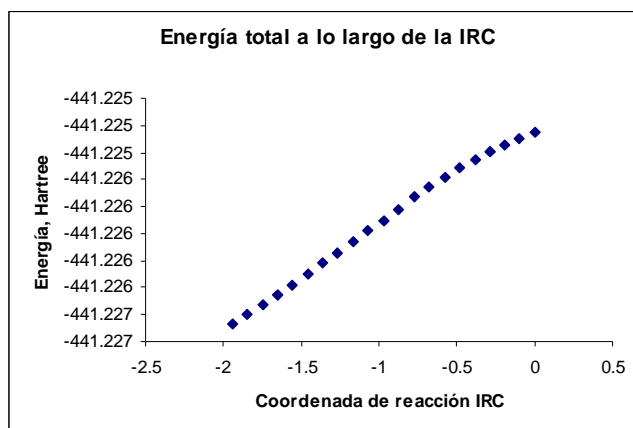


Figura 34c. Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 1, con 20 puntos a lo largo de la ruta. Método *reverse*.

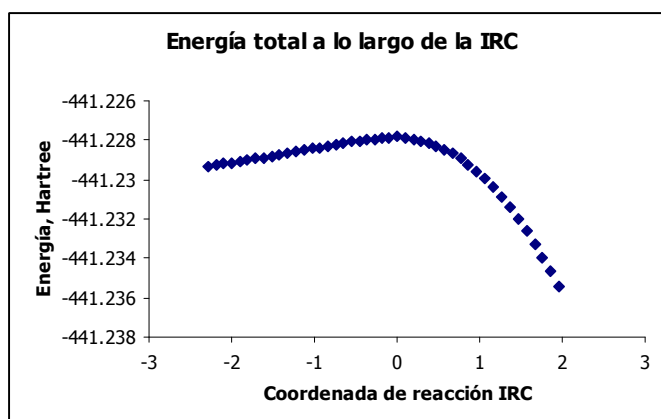


Figura 35a. Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 2, con 45 puntos a lo largo de la ruta. Modo *standard*.

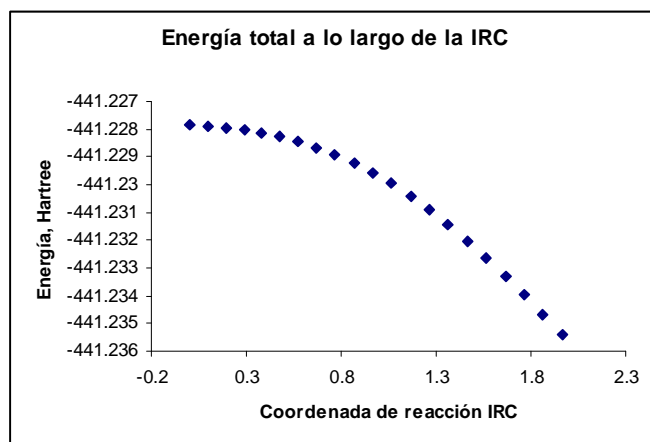


Figura 35b. Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 2, con 20 puntos a lo largo de la ruta. Método *forward*.

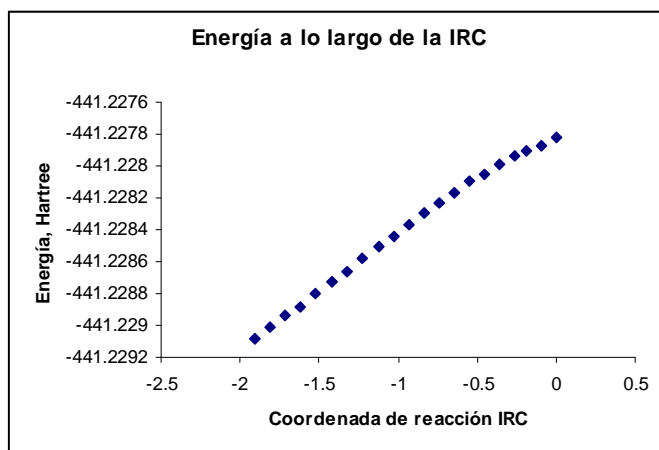


Figura 35c. Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 2, con 20 puntos a lo largo de la ruta. Método *reverse*.

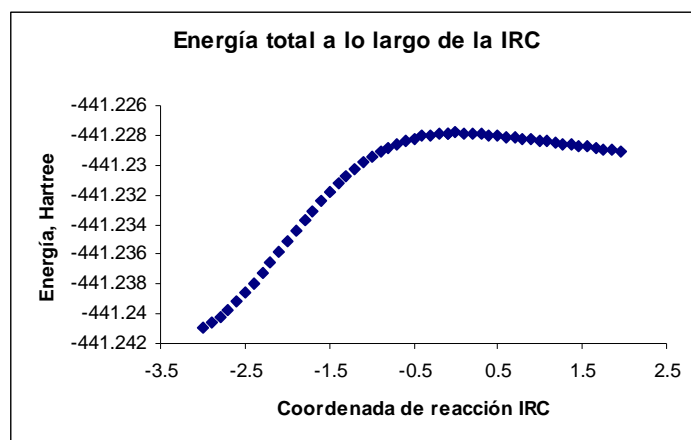


Figura 36a. Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 3, con 52 puntos a lo largo de la ruta. Modo *standard*.

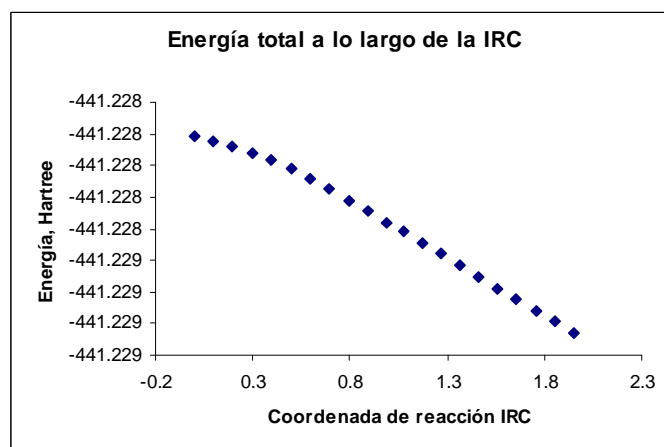


Figura 36b. Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 3, con 20 puntos a lo largo de la ruta. Método *forward*.

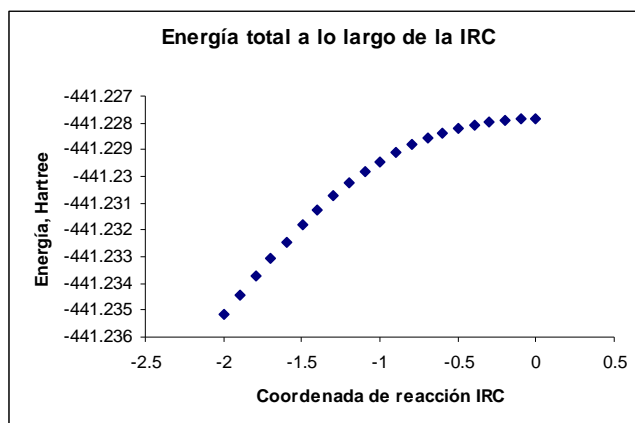


Figura 36c. Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 3, con 20 puntos a lo largo de la ruta. Método *reverse*.

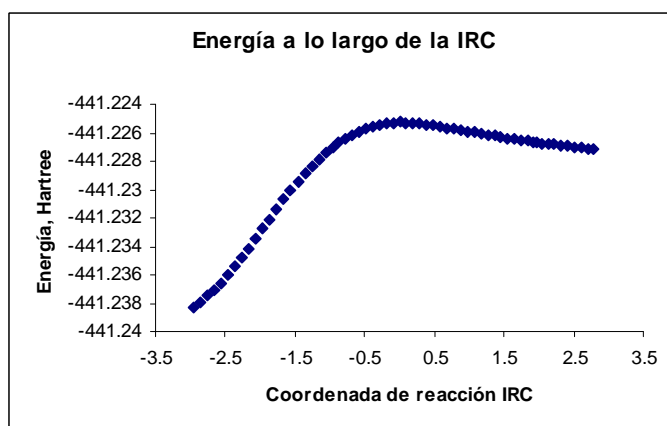


Figura 37a. Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 4, con 60 puntos a lo largo de la ruta. Modo *standard*.

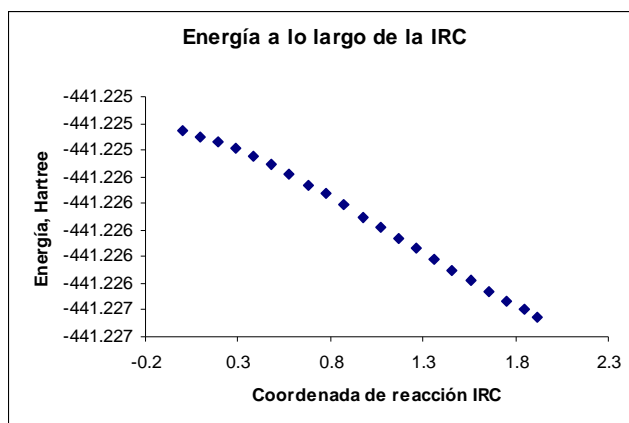


Figura 37b. Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 4, con 20 puntos a lo largo de la ruta. Método *forward*.

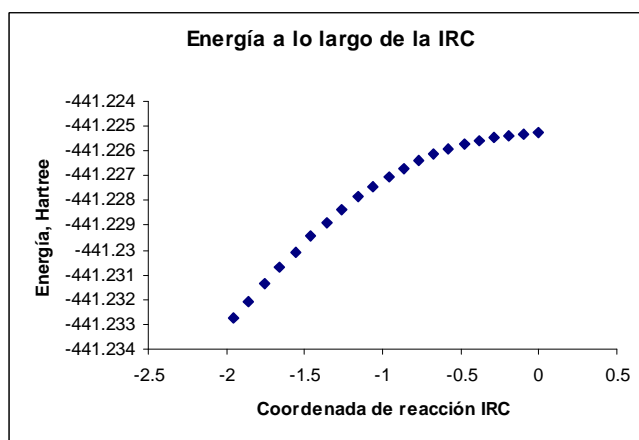


Figura 37c. Gráfica de la energía total vs IRC para el TS del caso 4, con 20 puntos a lo largo de la ruta. Método *reverse*.

En las **Figuras 38 – 41** se muestran las estructuras correspondientes a 10 puntos secuenciales a lo largo de la IRC para cada caso. En la **Tabla 22** se reportan los valores de la distancia entre los carbonos C* y C**, junto con el valor de energía para las estructuras de los 10 puntos secuenciales a lo largo de la IRC para cada TS en el modo *standard*. Se observa, para los Casos 1 y 2, una disminución de la distancia entre los carbonos C* y C** involucrados en la reacción para la formación del ciclo a medida que aumenta la coordenada de reacción y disminuye el valor de la energía molecular. Por el contrario, para los Casos 3 y 4, se observa, un aumento en la distancia a medida que aumenta la IRC y aumenta el valor de la energía. Los valores de la **Tabla 22** indican la energía y parámetros geométricos optimizados (en coordenadas cartesianas) para cada punto, el primer y el último valor corresponden a los puntos finales sobre cada lado de la ruta de reacción. Por ejemplo, en el Caso 1, el primer punto corresponde a una estructura en la cual el ángulo diedro involucrado en la formación del ciclo es de 117.717°, mientras que en el último punto este mismo ángulo es de 114.379°, la distancia entre los carbonos C* y C** para el primer punto es de 2.641 mientras para el último es de 1.658 Å.

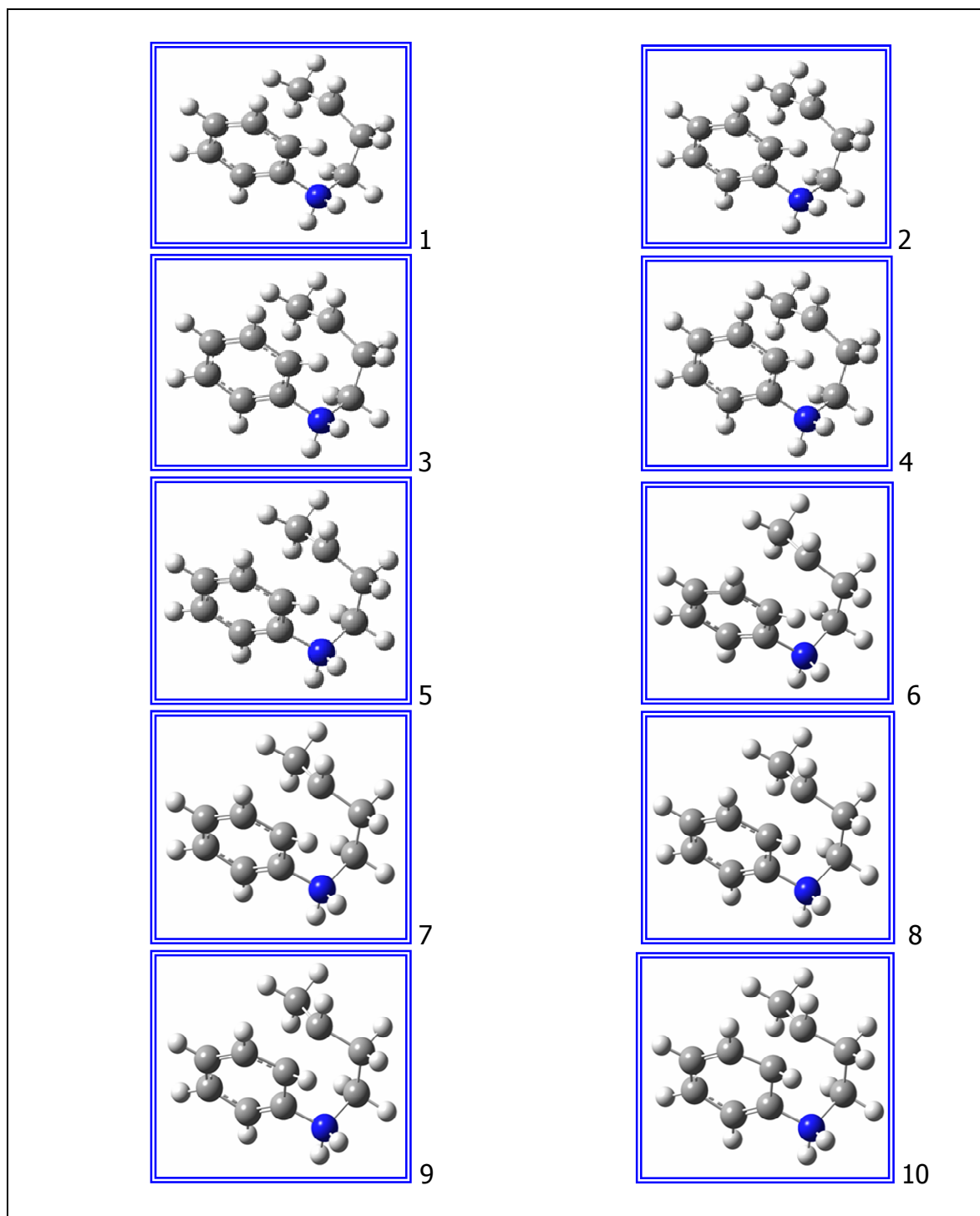


Figura 38. Estructuras correspondientes a 10 puntos secuenciales a lo largo de la IRC para el TS1. Modo *standard*.

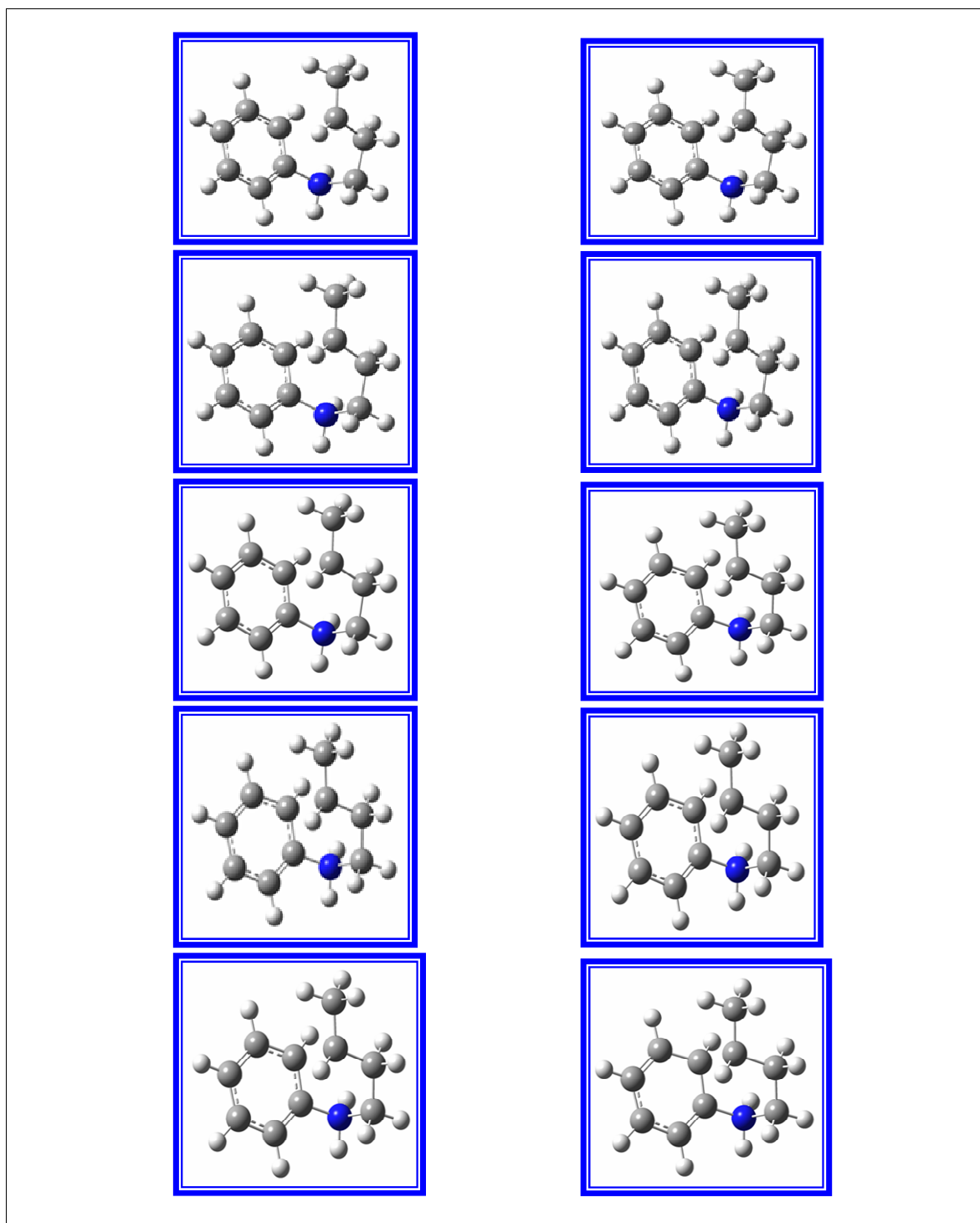


Figura 39. Estructuras correspondientes a 10 puntos secuenciales a lo largo de la IRC para el TS2. Modo *standard*.

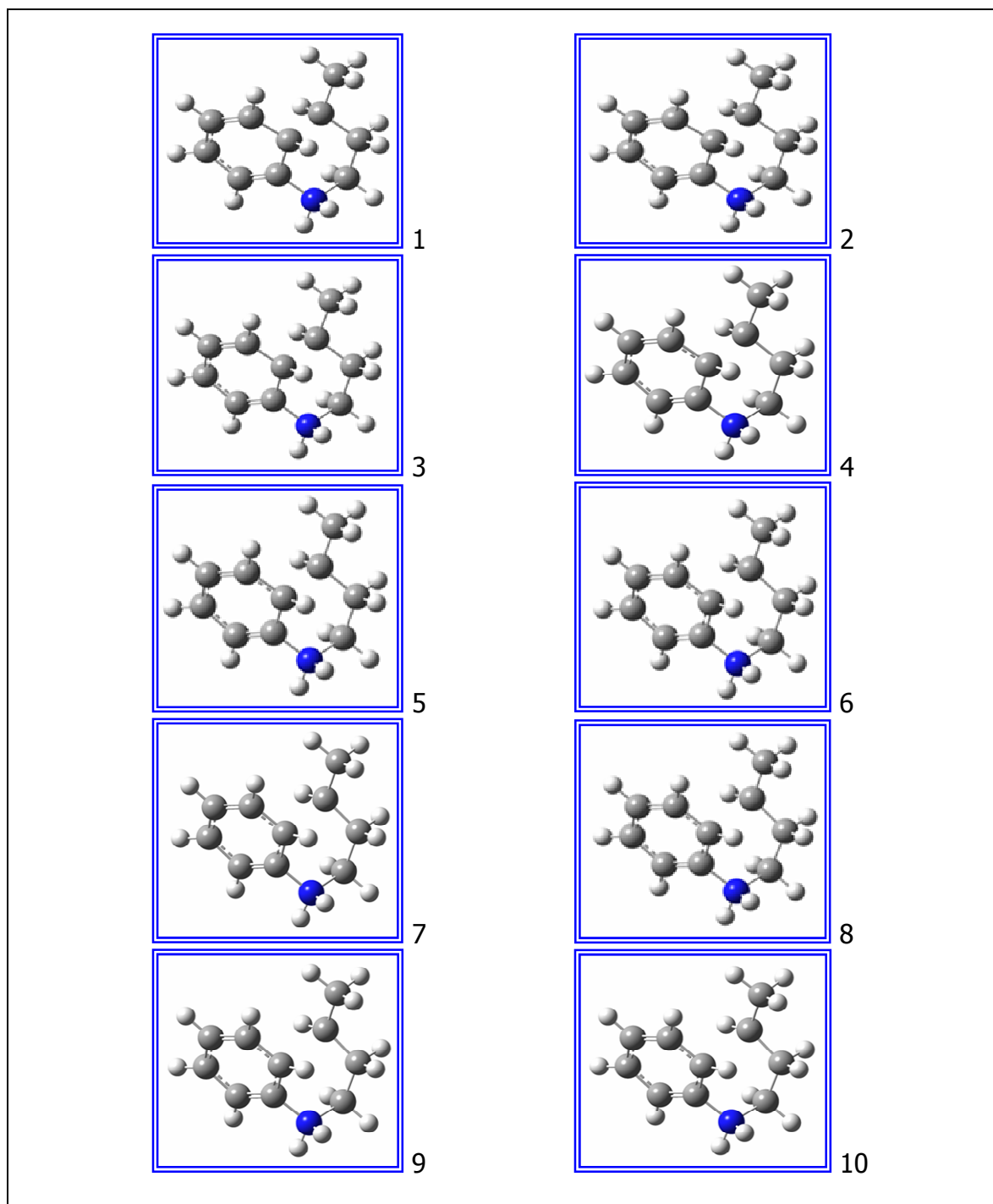


Figura 40. Estructuras correspondientes a 10 puntos secuenciales a lo largo de la IRC para el TS3. Modo *standard*.

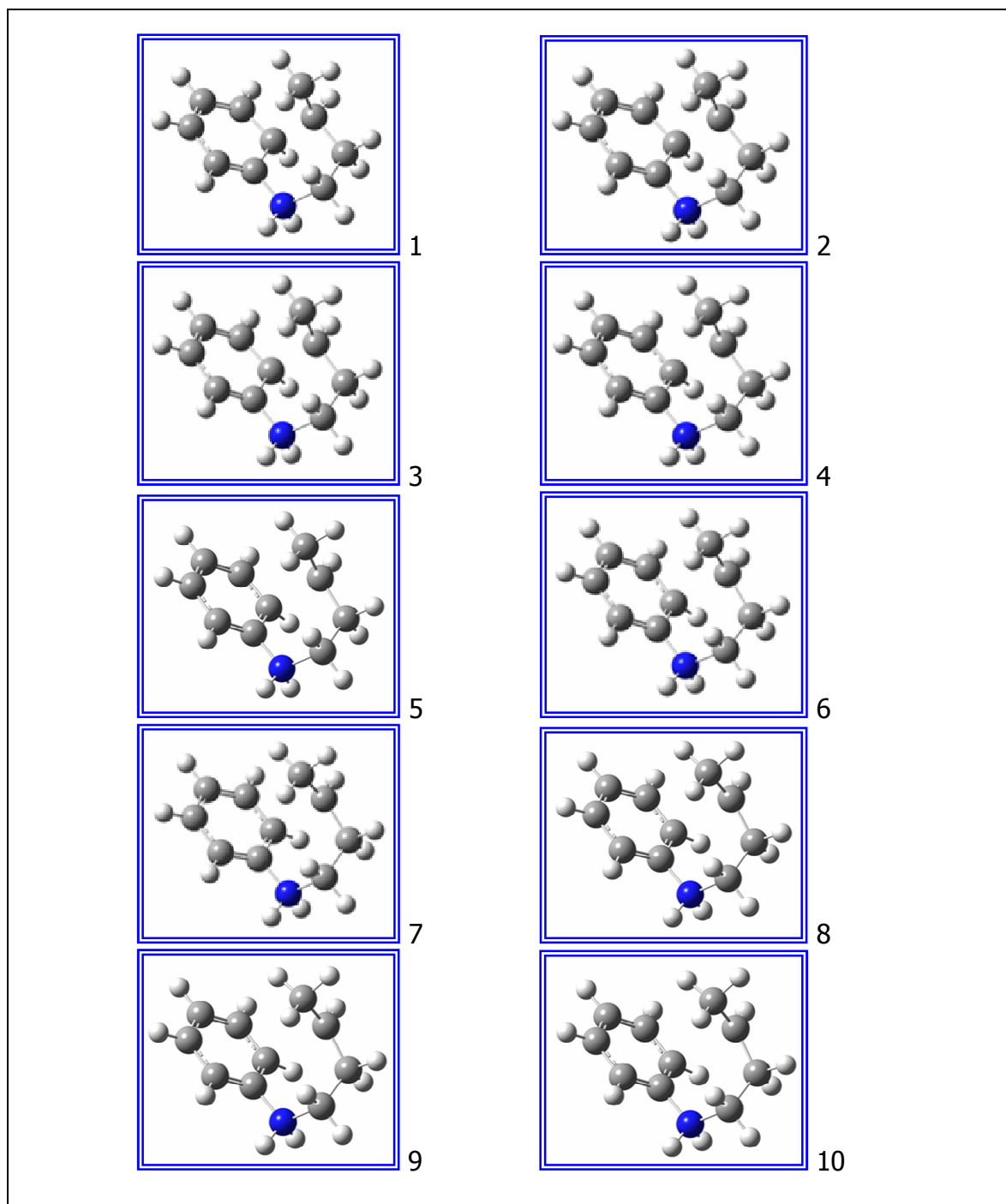


Figura 41. Estructuras correspondientes a 10 puntos secuenciales a lo largo de la IRC para el TS4. Modo *standard*.

Tabla 22. Valores de la distancia entre los carbonos C* y C** junto con el valor de energía para las estructuras de los 10 puntos secuenciales a lo largo de la IRC para cada TS. Modo *standard*.

Estructura	Energía, Hartree	Coordenada IRC	Distancia C* – C**, Å
TS1	-441.227	-2.886	2.641
	-441.227	-2.423	2.591
	-441.227	-1.845	2.522
	-441.226	-1.266	2.447
	-441.226	-0.676	2.361
	-441.225	-0.098	2.268
	-441.226	0.480	2.085
	-441.227	1.061	1.971
	-441.231	1.659	1.855
	-441.238	2.957	1.658
TS2	-441.229	-2.285	2.591
	-441.229	-1.810	2.536
	-441.229	-1.323	2.474
	-441.228	-0.837	2.404
	-441.228	-0.361	2.332
	-441.228	0.098	2.193
	-441.228	0.574	2.102
	-441.230	1.066	2.006
	-441.233	1.565	1.906
	-441.235	1.964	1.826
TS3	-441.2409	-2.9942	1.661
	-441.2380	-2.3958	1.756
	-441.2338	-1.7961	1.872
	-441.2303	-1.1966	1.993
	-441.2284	-0.5968	2.111
	-441.2279	-0.0978	2.274
	-441.2280	0.4955	2.357
	-441.2284	1.0802	2.444
	-441.2288	1.5604	2.508
	-441.2291	1.9517	2.5445

Continuación **Tabla 22.**

Estructura	Energía, Hartree	Coordenada IRC	Distancia C* – C **, Å
TS4	-441.2383	-2.957	1.659
	-441.2360	-2.458	1.726
	-441.2321	-1.858	1.836
	-441.2284	-1.259	1.953
	-441.2261	-0.673	2.066
	-441.2253	-0.098	2.174
	-441.2255	0.479	2.346
	-441.2260	1.070	2.434
	-441.2265	1.654	2.510
	-441.2268	2.131	2.562
	-441.2272	2.791	2.627

4.2.4. Estudio de la etapa lenta en el mecanismo de la reacción de ciclación

El estudio del mecanismo de reacción consiste en determinar la(s) ruta(s) de reacción que conecta los reactantes y productos a través de un estado de transición. En la superficie de energía potencial, la presencia de dos mínimos indica que puede haber más de una ruta de reacción que conecta reactantes y productos, con diferentes estructuras de TS a través de los cuales la reacción sucede^[18,38,42]. Los cálculos de ruta de reacción permiten verificar que un TS conecta las estructuras de partida y productos, y posteriormente calcular la energía de activación para la reacción, comparando las energías de los reactantes y el TS.

Una aplicación de las técnicas computacionales es el estudio de los mecanismos de reacción, entre los cuales se encuentran los involucrados en las reacciones que

presentan la formación de anillos. Por ejemplo, *Prall et al.* [72] realizaron un estudio computacional de ciertas reacciones de cierre de anillos, conocidas como ciclaciones de *Bergman*, *Myers-Satio* y *Schmittel* de algunos sistemas poliinsaturados importantes en medicina y química orgánica. Se determinó que aunque solo se conocen tres formas de ciclación experimentalmente, es posible la presencia de otras formas de ciclación, en especial la formación de un anillo de cinco miembros. Para ello, emplearon el método DFT con la base BLYP/6-31G*.

Norrby et al. [82] aplicaron los métodos computacionales para el estudio de alilaciones intramoleculares catalizadas con Pd de carbaniones estabilizados por resonancia obtenidos de amidas y cetonas, con el propósito de entender la selectividad endo vs exo en la ciclación. Para ello, emplearon cálculos DFT con el nivel de teoría BP86/LACVP*+. Se determinó la preferencia exo-ciclación de los reactantes que contenían nitrógeno debido a la preferencia de la planaridad del átomo de N en la amida. El oxígeno y el nitrógeno permiten muy poco las ciclaciones endo, mientras que el carbono favorece la ciclación endo.

Alabugin et al. [83] estudiaron la reacción de cicloaromatización de Bergman, la cual tiene un gran número de aplicaciones prácticas, tales como en el desarrollo de drogas anticancerígenas, en el diseño de secuencias específicas de DNA, en la búsqueda de materiales poliméricos y en la síntesis de compuestos policíclicos. Ellos estudiaron las razones de los cambios energéticos de las ciclaciones C1 – C5 y C1 – C6 de los enediinos, por el método DFT. Una característica importante de estas ciclaciones es que los radicales aniónicos reactantes son desestabilizados por pérdida de aromaticidad. A medida que la reacción procede, el cruce de los OM en y por fuera del plano en la vecindad de los TS, restaura la aromaticidad. Como resultado la eficiencia de la ciclación C1 – C6 aumenta y aún la ruta C1 – C5 llega a ser viable.

En la presente investigación se determinaron la geometría, valor de la energía y frecuencia imaginaria del TS y la coordenada de reacción IRC que conecta el reactante (HAA) con el producto (THQ). Se determinó el TS mediante el método QST3 y el formalismo *Hartree-Fock* (HF) usando el conjunto de base 6-31G(d). La IRC se determinó en los modos *standard, forward* y *reverse*.

4.2.4.1. Cálculo de la ruta de reacción para el Caso 1

Una vez se verificó que el TS1 conectaba el reactante y el producto para la reacción de interés, se realizó el cálculo de la energía de activación para la reacción (véase **Tabla 23** y **Figura 42**).

Tabla 23. Valores de energía para los diferentes sistemas moleculares presentes en el Caso 1.

Sistema	Energía (Hartrees)	Energía de activación (kcal mol ⁻¹)
TS	-440.97441	
Reactante: carbocatión	-440.97977	3.36 (<i>forward</i>)
Producto: complejo de <i>Wheland</i>	-440.98967	9.57 (<i>reverse</i>)

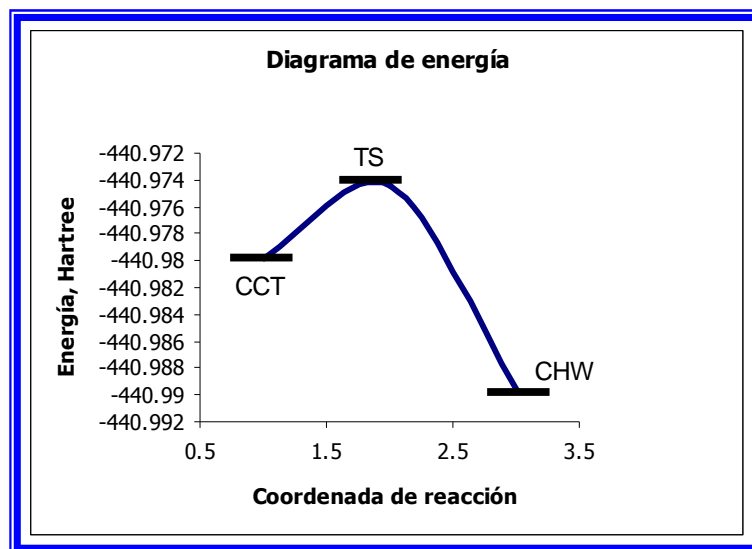


Figura 42. Diagrama de energía para el Caso 1.

4.2.4.2. Cálculo de la ruta de reacción para el Caso 2

Una vez se verificó que el TS2 conectaba el reactante y el producto para la reacción de interés, se realizó el cálculo de la energía de activación para la reacción (véase **Tabla 24** y **Figura 43**).

Tabla 24. Valores de energía para los diferentes sistemas moleculares presentes en el Caso 2.

Sistema	Energía (Hartrees)	Energía de activación (kcal mol ⁻¹)
TS	-440.97725	
Reactante: carbocatión	-440.97977	1.58 (<i>forward</i>)
Producto: complejo de <i>Wheland</i>	-440.99176	9.10 (<i>reverse</i>)

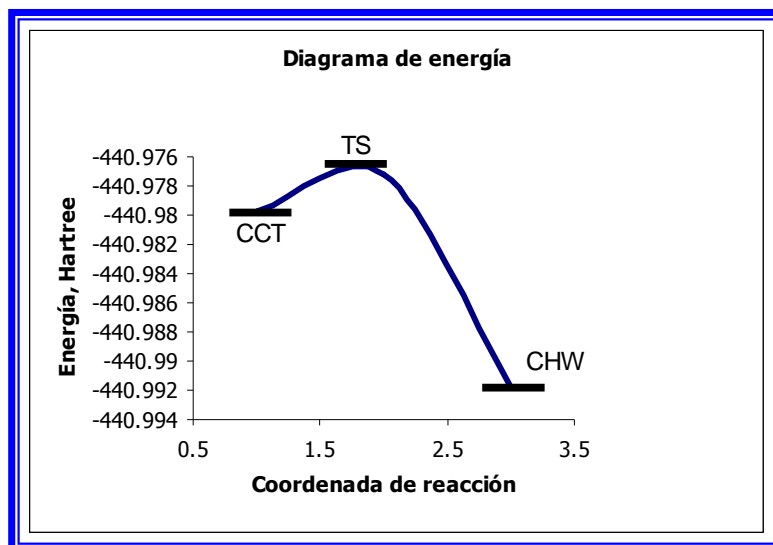


Figura 43. Diagrama de energía para el Caso 2.

4.2.4.3. Cálculo de la ruta de reacción para el Caso 3

Una vez se verificó que el TS3 conectaba el reactante y el producto para la reacción de interés, se realizó el cálculo de la energía de activación para la reacción (véase **Tabla 25** y **Figura 44**).

Tabla 25. Valores de energía para los diferentes sistemas moleculares presentes en el Caso 3.

Sistema	Energía (Hartrees)	Energía de activación (kcal mol ⁻¹)
TS	-440.97725	
Reactante: carbocatión	-440.97977	1.58 (<i>forward</i>)
Producto: complejo de <i>Wheland</i>	-440.99176	9.11 (<i>reverse</i>)

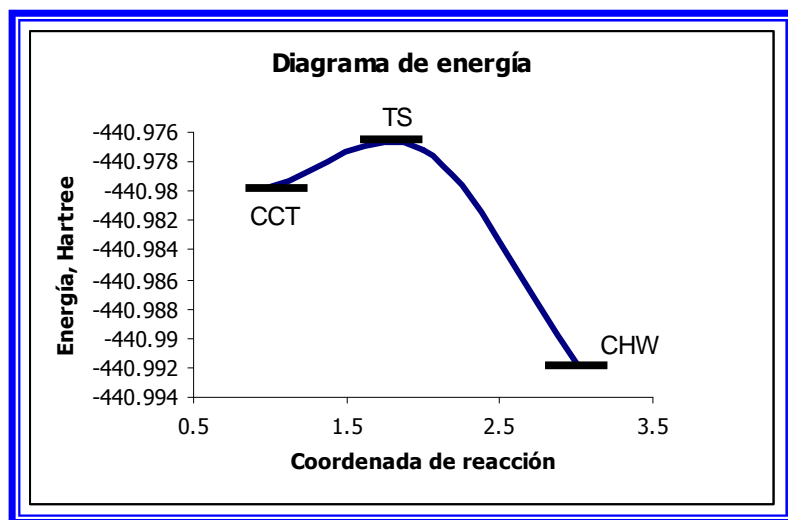


Figura 44. Diagrama de energía para el Caso 3.

4.2.4.4. Cálculo de la ruta de reacción para el Caso 4

Una vez se verificó que el TS3 conectaba el reactante y el producto para la reacción de interés, se realizó el cálculo de la energía de activación para la reacción (véase **Tabla 26** y **Figura 45**).

Tabla 26. Valores de energía para los diferentes sistemas moleculares presentes en el Caso 4.

Sistema	Energía (Hartrees)	Energía de activación (kcal mol ⁻¹)
TS	-440.97441	
Reactante: carbocatión	-440.97977	3.36 (<i>forward</i>)
Producto: complejo de <i>Wheland</i>	-440.98967	9.58 (<i>reverse</i>)

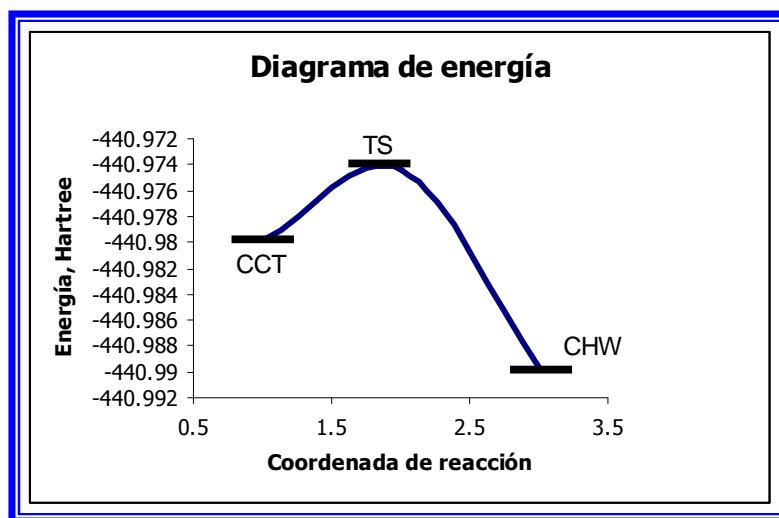


Figura 45. Diagrama de energía para el Caso 4.

En conclusión, para los 4 casos estudiados en este trabajo se observa que los perfiles del diagrama de energía son similares.

En resumen, el estudio del mecanismo, para este caso de una etapa del mismo, se realiza en pasos sucesivos que incluyen la determinación de la geometría y valores de energía total y con la corrección del punto cero para TS, reactantes y productos; la determinación del TS por el método QST3; la verificación de que el TS lleva del reactante al producto a través de la obtención de una frecuencia imaginaria, geometría y valores de energía; la determinación de la coordenada intrínseca de reacción IRC y la generación de los diagramas de energía.

De los cuatro TS obtenidos por el método QST3 las estructuras TS1 y TS4 reportaron valores similares de energía y fueron mayores que las reportadas para las estructuras TS2 y TS3. Con los valores de las frecuencias imaginarias, la tendencia fue inversa. Para las estructuras correspondientes a los complejos de

Wheland 1 y 4 los valores de energía fueron similares y mayores que las de los reportados para los complejos de *Wheland* 2 y 3. Los resultados indican que las estructuras correspondientes a los TS2 y TS3 y a los complejos de *Wheland* 2 y 3 son las más estables.

Los resultados obtenidos de la IRC para el TS1 y TS2 en los puntos inicial y final muestran que el avance de la coordenada de reacción se realiza desde un punto de menor estabilidad a un punto mayor o menos energético. Para el TS3 y TS4 se muestra un efecto contrario, los puntos inicial y final a lo largo de la IRC corresponden desde un punto de mayor estabilidad a un punto de mayor energía. El avance de la reacción para el TS1 y TS2 corresponde al acercamiento de los carbonos involucrados en la formación del enlace y generación del anillo. Por el contrario, la IRC para el TS3 y TS4 corresponde al alejamiento de los carbonos (véase **Figura 46**).

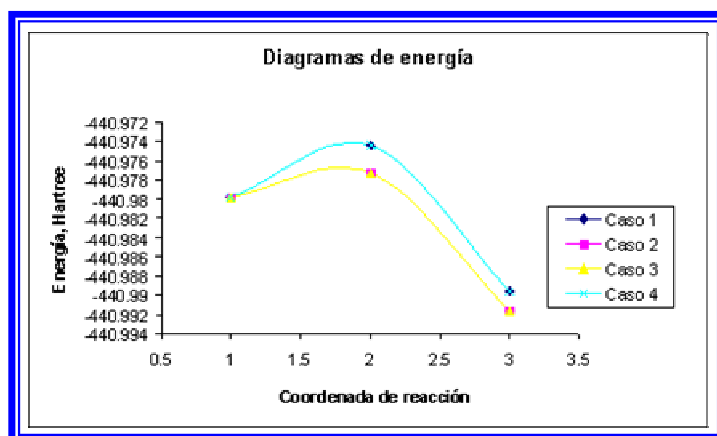


Figura 46. Comparación de los perfiles de los diagramas de energía obtenidos para los Casos 1 – 4.

En la **Tabla 27** se reportan los valores obtenidos de los diagramas de energía. Se observa que los Casos 2 y 3 reportan valores similares de energía de activación y menores que las reportadas para los Casos 1 y 4.

Tabla 27. Valores obtenidos de los diagramas de energía para cada caso.

Dato	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Energía del TS	-440.974	-440.977	-440.977	-440.974
Energía del CWH	-440.989	-440.992	-440.992	-440.989
E. Activación <i>forward</i>	3.36	1.58	1.58	3.36
E. Activación <i>reverse</i>	9.57	9.10	9.11	9.58

Se concluye que la reacción de ciclación de la HAA para producir la respectiva THQ, en condiciones de catálisis ácida, en su etapa lenta del mecanismo, es decir la formación del complejo de *Wheland*, transcurre más favorablemente por los Casos 2 y 3, que corresponden a los productos de adición electrofílica exo o endo, respectivamente. Sin embargo, los estudios reportados acerca de la reglas de *Baldwin* sugieren que la formación del ciclo para el caso bajo estudio se favorece a través de una ciclación 6-exo-trig correspondiente a la formación de un anillo a partir de un enlace doble, un sistema trigonal – sp^2 . La posición del grupo CH_3 es axial para los Casos 2 y 3 (véase **Figura 49**).

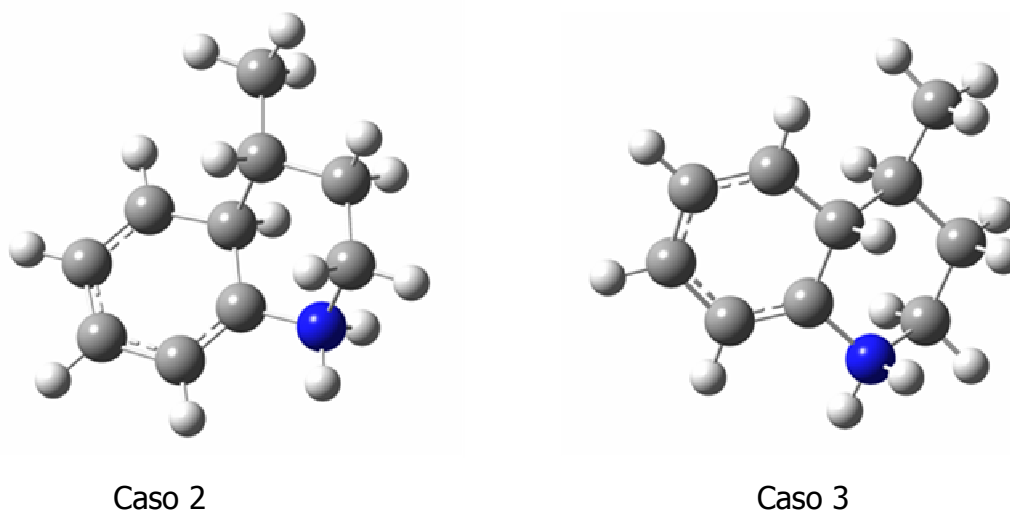


Figura 47. Estructuras de los complejos de *Wheland* para los casos 2 y 3.

Para dar una aproximación a la descripción de un sistema real, es necesario determinar qué configuraciones pueden existir y la probabilidad de su existencia. La probabilidad de la existencia de una configuración es función de la energía de la misma. Esta energía es la suma de la energía potencial debida a las fuerzas intermoleculares de atracción o de repulsión y de la energía cinética debida al movimiento molecular. Para un gas molecular, la energía cinética se compone del movimiento traslacional, rotacional y vibracional. Hay una diferencia entre la energía del sistema compuesto por todas las moléculas y la energía de las moléculas individuales. Las moléculas individuales tendrán más o menos energía, dependiendo de su movimiento e interacción con las otras moléculas. Hay alguna probabilidad de encontrar moléculas con una energía determinada. Esta probabilidad depende de la T del sistema. La función que da la relación del número de moléculas, N_i , con el número de moléculas en el estado j es la "Distribución de *Boltzmann*", la cual se expresa por medio de la **Ecuación 26**^[43].

$$\frac{N_i}{N_j} = e^{\frac{-(E_i - E_j)}{kT}} \quad (\text{Ec. 26})$$

Donde k es la constante de *Boltzmann*. $1.308066 \cdot 10^{-23}$ J.

El cociente de *Boltzmann* se determinó para los Casos bajo estudio teniendo en cuenta las energías de activación y de cada una de las moléculas, con el fin de determinar la proporción en que se presentan las formas axial y ecuatorial del metilo. Con base en las energías de activación, obtenidas con los cálculos realizados, la proporción determinada fue de 2, favoreciendo la forma ecuatorial del metilo y con base en las energías moleculares del producto, la proporción fue de 9, favoreciendo la forma ecuatorial del metilo. Si se realiza un control cinético de la reacción, los productos estarán en una proporción determinada por las energías de activación, E_a y si se realiza un control termodinámico, los productos estarán en una proporción determinada por las ΔH de reacción, ΔH_{rxn} . Cuando la composición del producto se determina por la termodinámica del sistema se dice que el producto está gobernado por un control termodinámico y cuando se determina por la velocidad de formación de los productos se dice que está gobernado por un control cinético^[67].

5. CONCLUSIONES

- Se estableció la relación cuantitativa entre la estructura de 41 HAA y el rendimiento de la reacción de ciclación para obtener la respectiva THQ. Las ecuaciones propuestas exhibieron un coeficiente de correlación R^2 , mayor de 0.9. En el modelo 2, obtenido por MLR, el rendimiento calculado fue similar al registrado experimentalmente. Así mismo, el F calculado fue mayor del tabulado, lo que indica que el modelo es significativo. El R^2 , q^2 y $cv-q^2$ fue superior a 0.9, indicando una alta confiabilidad y capacidad de predicción del modelo.
- El Modelo 2 reporta los valores más altos de R^2 y q^2 de los 4 modelos propuestos. Esto indica que el Modelo 2 representa una mayor fracción de la variable dependiente (rendimiento, para el caso bajo estudio) descrita por el conjunto de variables independientes. El Modelo 2 presenta el menor valor de PRESS indicando que es el modelo que tienen el menor error en la predicción.
- El modelo QSPR denominado Modelo 2 y obtenido por el método de regresión consta de 23 descriptores que incluyen términos lineales y no – lineales. Los términos lineales se obtuvieron de la combinación binaria y ternaria de los 15 descriptores seleccionados por el método de matriz de correlación. La inclusión de términos no-lineales en el modelo aumenta la capacidad de predicción y confiabilidad.

- La validación del Modelo 2 cambiando aleatoriamente los valores del $Y_{\text{observado}}$ y determinando los valores de F y R^2 para cada cambio, demostró la alta capacidad de predicción y confiabilidad del modelo y se concluye que el modelo de regresión se puede utilizar para predecir el rendimiento aproximado de reacciones y de moléculas con características estructurales similares a las utilizadas en el conjunto de entrenamiento.
- La obtención de los diagramas de energía para los cuatro casos propuestos para el estudio de la etapa lenta del mecanismo de ciclación de HAAs para obtener THQs, en condiciones de catálisis ácida, se observó que los Casos 2 y 3 reportaron los menores valores de energía de activación, las estructuras correspondientes a el TS2, TS3, complejo de *Wheland* 2 y 3 arrojaron los menores valores de energía total y de energía con la corrección del punto cero indicando una mayor estabilidad de estas especies moleculares.
- En este estudio se observó que la reacción de ciclación transcurre por la vía del Caso 2 y 3 indicando una formación del anillo exo y endo respectivamente. Sin embargo, las reglas de *Baldwin* para la formación de anillos de seis miembros sugieren que se favorece a través de una ciclación 6-exo-trig correspondiente a la formación de un anillo a partir de un enlace doble, un sistema trigonal – sp^2 . La posición del grupo CH_3 es axial para los Casos 2 y 3.
- Las IRC encontradas para cada caso indicaron que el TS obtenido para cada uno de ellos era la estructura adecuada que permitía conectar las estructuras de los reactantes (carbocatión) con las de los productos (complejos de *Wheland*) a través de una coordenada de reacción.

6. RECOMENDACIONES

- Para darle continuidad a este trabajo de investigación, que tenía como objetivo base mostrar una aplicación de la química teórica a través del modelaje molecular desarrollada por técnicas computacionales, se recomienda en la parte del estudio del mecanismo involucrar moléculas con diferentes sustituyentes uno a la vez para observar el comportamiento generado. A su vez complementar el estudio con datos experimentales de cinética de reacción.

7. REFERENCIAS

- [1]. Kouznetsov, V., Palma, A. Las iminas, sustratos versátiles en la construcción de heterociclos nitrogenados. Ediciones UIS, Bucaramanga, 2000.
- [2]. Kouznetsov, V., Palma A. and Ewert C., Some Aspects of Reduced Quinoline Chemistry, *J. Heterocyclic Chem.*, **35**, (1998), 761 – 785.
- [3]. Palma A., Silva J., Stashenko E.E. and Martínez, J.R., Synthesis and Spectral Data of Unknown Lilolidine Spiro Derivatives, *J. Heterocyclic Chem.*, **36**, (1999), 675 – 679.
- [4]. Palma A., Silva J., Carrillo, C., Kouznetsov, V., Stashenko E.E., Bashsas, A. and Amaro-Luis J., Studies Directed to the Synthesis of New C-5 Spiroannulated Julolidines, *Tetrahedron*, **58**, (2002), 8719 – 8727.
- [5]. Palma A., Vargas L.Y., Silva J. and Kouznetsov V., Synthesis of New Halosubstituted 3,4-Dihydrospiro-[1H-quinoline-2,1'-cyclohexanes] by Intramolecular Electrophilic Cyclization of Accessible Ketimines, *Heterocyclic Communications*, **4**, 5 (1998), 455 – 462.
- [6]. Urbina J.M., Cortés J.C.G., Palma A., López S.N., Zacchino, S.A., Enriz, R.D., Ribas, J.C. and Kouznetsov, V., Inhibitors of the Fungal Cell Wall. Síntesis of 4-Aryl-4-N-arylamine-1-butenes and Related Compounds with Inhibitory Activities

on $\beta(1-3)$ Glucan and Chitin Synthases, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **8** (2000), 691-698.

[7]. Staub, G.M., Gloer J.B., Wicklow D.T. and Dowd, P.F., Aspernomine: A cytotoxic Antiinsectan Metabolite with a Novel Ring System from the Sclerotia of *Aspergillus Nomius*, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, (1992), 1015-1017.

[8]. Nagata, R., Tanno, N., Kodo T., Ae N., Yamaguchi H., Nishimura T., Antoku, F., Tatsuno, T., Kato, T., Tanaka, Y. and Nakamura M., Tricyclic Quinoxalinediones: 5,6-Dihydro-1H-pyrrolo[1,2,3-*de*]quinoxaline-2,3-diones and 6,7-Dihydro-1*H*,5*H*-pyrido[1,2,3-*de*]quinoxaline-2,3-diones as potent antagonists for the Glycine Binding Site of the NMDA Receptor, *J. Med. Chem.*, **37**, (1994), 3956-3968.

[9]. Overman, L.E., Robertson, G.M. and Robichaud A.J., Total Synthesis of (\pm)-Meloscine and (\pm)-Epimeloscine, *J. Org. Chem.*, **54**, (1989), 1236-1238.

[10]. Bass R.J., Koch R.C., Richards H.C. and Thorpe, J.E., Tricyclic Amides: A new Class of Systemic Fungicides Active against Rice Blast Disease, *J. Agric. Food Chem.*, **29**, (1981), 576-579.

[11]. Overman, L.E., Robertson, G.M. and Robichaud, A.J., Use of Aza-Cope Rearrangement – Mannich Cyclization Reactions to Achieve a General Entry to *Melodinus* and *Aspidosperma* Alkaloids. Stereocontrolled Total Syntheses of (\pm)-Deoxoapodine, (\pm)-Meloscine, and (\pm)-Epimeloscine and a Formal Synthesis of (\pm)-1-Acetylaspidospermidine, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, (1991), 2598-2610.

- [12]. Bailey, D.M., Mount E.M., Siggins J. and Carlson, J.A., 1-(Dichloroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol Esters. New Potent Antiamebic Agents, *J. Med. Chem.*, **22**, 5, (1979), 599-601.
- [13]. Beck, J.R., Booher, R.N., Brown, A.C., Kwok, R. and Pohland, A., Three Bicyclic Nonatrienes from Bicyclo[5.1.0]octa-2,4-dien-8-yl Carbene, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 15, (1967), 3934-3935.
- [14]. Conley, R.T. and Knopka, W.N., The Cyclization of N-Phenylcinnamamides to 3,4-Dihydro-4-phenylcarbostyrils with Polyphosphoric Acid, *J. Org. Chem.*, **29**, (1964), 496-467.
- [15]. Johson, J.V., Rauckman B.S., Baccanari, D.P. and Roth, B., 2,4-Diamino-5-benzylpyrimidines and Analogues as Antibacterial Agents. 12. 1,2-Dihydroquinolylmethyl Analogues with High Activity and Specificity for Bacterial Dihydrofolate Reductase, *J. Med. Chem.*, **32**, (1989), 1942-1949.
- [16]. Carling R.W., Leeson, P.D., Moseley A.M., Baker R., Foster A.C., Grimwood, S., Kemp J.A. and Marshall G.R., 2-Carboxytetrahydroquinolines. Conformational and Stereochemical Requirements for Antagonism of the Glycines Site on the NMDA Receptor, *J. Med. Chem.*, **35**, (1992), 1942-1953.
- [17]. Konishi, M., Ohkuma H., Tsuno, T. and Oki, T., Crystal and Molecular Structure of Dynemicin A: A Novel 1,5-Diyn-3-ene Antitumor Antibiotic, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, (1990), 3715-3716.
- [18]. Foresman, J.B. and Frisch, Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods. Second Edition, *Gaussian Inc.*, Pittsburg, 1996.

- [19]. Vargas, L.Y., Síntesis de 2-Piridil-4-metilquinolinas funcionalizadas y sus intermedios como promisorios agentes antiparasitarios y funguicidas. Tesis. Bucaramanga, UIS, Escuela de Química, 2001.
- [20]. Urbina, J.M., Preparación de 4-N-Arilamino-1-butenos (heptenos) como precursores en la síntesis de (tetrahidro)lepinas 2,6-disustituidas, potencial agentes antifúngicos y leishmanicidas. Tesis. Bucaramanga, UIS, Escuela de Química, 2001.
- [21]. Rozo, W.E., Síntesis y estudio de derivados del 4-metil-1,2,3,4-thespiro(quinolina-2-ciclooctanos). Tesis. Bucaramanga, UIS, Escuela de Química, 1997.
- [22]. Rozo, W.E., Síntesis de nuevos derivados del espiro[pirido(jk)benz-1-azepina-3,1'-ciclohexano] y la octahidroacridina a partir de precursores imínicos y enamínicos de fácil acceso. Tesis. Bucaramanga, UIS, Escuela de Química, 2000.
- [23]. Avellaneda, L.D., 1-alil-1-N-arilaminociclohexanos y cicloheptanos como unidades estructurales de sustancias alcaloidales. Tesis. Bucaramanga, UIS, Escuela de Química, 2002.
- [24]. Carrillo, C., Análisis de la ciclación intramolecular de los n-carboximetilespiro(tetrahydroquinolina-2-ciclohexanos) promovida por el ácido polifosfórico. Un primer intento de síntesis de nuevos espiro derivados de la 1-Lilolidina. Tesis. Bucaramanga, UIS, Escuela de Química, 2001.

- [25]. Restrepo, G., N-acil tetrahydroquinolinas como precursoras en la preparación de nuevos derivados indolinónicos. Tesis. Bucaramanga, UIS, Escuela de Química, 1998.
- [26]. Silva, J., Obtención de nuevos derivados de la espiro[pirrolo (3,2,1,-ij)quinolina-2-ciclohexano]. Tesis. Bucaramanga, UIS, Escuela de Química, 1998.
- [27]. Sierra, G.M., Síntesis, estructura y algunas transformaciones químicas de derivados de 3,4-dihidro-1-metilespiro[1H-quinolina-2-1'-cicloheptano]. Tesis. Bucaramanga, UIS, Escuela de Química, 1998.
- [28]. McMurry, J., Química Orgánica. Quinta edición, International Thomson editores, México, 2000.
- [29]. March J., Advanced Organic Chemistry. Fourth edition, John Wiley & Sons Inc., New York, 1992.
- [30]. Joule J.A, Smith G.F., Heterocyclic Chemistry. Ed. International offices, Toronto, 1975.
- [31]. Cheng D., Zhou J., Saiah, E. and Beaton, G., Ketene Dithioacetals in the Aza-Diels-Alder Reaction with N-Arylimines: A Versatile Approach to Tetrahydroquinolines 2,3-Dihydroquinolines and 4-Quinolones, *Org. Letters*, **4**, 25, (2002), 4411–4414.

- [32]. Zografos, A.L., Mitsos C.A. and Igglessi-Markopoulou O., One – Step Sintesis for the Preparation of Quinoline Alkaloid Analogues, *Org. Letters*, **1**, 12, (1999), 1953–1955.
- [33]. Crousse, B., Bégué, J-P. and Bonnet-Delpon, D., Synthesis of 2-CF₃-Tetrahydroquinoline and Quinoline Derivatives from CF₃-N-Aryl-aldimine, *J. Org. Chem.*, **65**, (2000), 5009-5013.
- [34]. Bunce, R.A., Herron, D.M., Johnson, L.B. and Kotturi, S.V., Diastereoselective Synthesis of Substituted Tetrahydroquinoline-4-carboxylic Esters by a Tandem Reduction-Reductive Amination Reaction. *J. Org. Chem.*, **66**, (2001), 2822–2827.
- [35]. Fujita, K., Yamamoto, K., Yamaguchi, R., Oxidative Cyclization of Amino Alcohols Catalyzed by a Cp*Ir Complex. Synthesis of Indoles, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines and 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzazepine, *Org. Letters*, **4**, 16, (2002), 2691–2694.
- [36]. Gallou-Dagommer I., Gastaud, P. and RajanBabu, T.V., Asymmetric Síntesis of Functionalized 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines, *Org. Letters*, **3**, 13, (2001), 2053–2056.
- [37]. Leach A.R., Molecular Modelling. Principles and Applications. Longman Singapore Publishers, Singapore, 1996.
- [38]. Levine, I.N., Química Cuántica, 5ª edición, Prentice may Inc., Madrid, 2001.

- [39]. McIver, J.W., The Structure of Transition States: Are they Symmetric?, *Accounts of Chemical Research*, **7**, (1974), 72-77.
- [40]. Bingham, R.C., Dewar M.J.S. and Donald H.L., Ground States of Molecules. XXV. MINDO/3. An Improved Version of the MINDO Semiempirical SCF-MO Method, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6, (1975), 1285-1293.
- [41]. Dewar, M.S., Zoebisch, E.G., Eamonn F.H. and Stewart, J.J.P., AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, (1985), 3902-3909.
- [42]. Young, D., Computational Chemistry, Wiley-InterScience Inc., New York, 2001.
- [43]. Karelson, M., Molecular Descriptors in QSAR/QSPR, Ed. Wiley – Interscience, New York, 2000.
- [44]. Hansch, C., Muir, R.M., Fujita T., Maloney P.P., Geiger, F. and Streich, M., The Correlation of Biological Activity of Plant Growth Regulators and Chloromycetin Derivatives with Hammett Constants and Partition Coefficients, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, (1963), 2817-2824.
- [45]. Benigni, R., Gallo, G., Giorgi, F. and Giuliani, A., On the Equivalence between Different Descriptions of Molecules: Value for Computational Approaches, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**, (1999), 575-578.

- [46]. Katrizky, A.R., Maran U., Lobannov, V.S. and Karelson, M., Structurally Diverse Quantitative Structure-Property Relationship Correlations of Technologically Relevant Physical Properties, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **40**, (2000), 1-18.
- [47]. Katrizky, A.R., Petrukhin R. and Tatham D., Interpretation of Quantitative Structure – Property and Activity Relationships, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **41**, (2001), 679-685.
- [48]. Hansch C., Hoekman, D. and Gao H., Comparative QSAR: Toward a Deeper Understanding of Chemicobiological Interactions, *Chem. Rev.*, **96**, (1996), 1045-1075.
- [49]. Cocchi, M., De Benedetti, G.P., Seeber, R., Tassi, L. and Ulrici, A., Development of Quantitative Structure – Property Relationship Using Calculated Descriptors for the Prediction of the Physicochemical Properties (n_D , ρ , bp, ϵ , η), of a Series of Organic Solvents, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**, (1999), 1190-1203.
- [50]. Espinosa, G., Yaffe, D., Come, Y., Arenas A. and Giralt F., Neural Network Based Quantitative Structural Property Relations (QSPRs) for Predicting Boiling Points of Aliphatic Hydrocarbons, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **40**, (2000), 859-879.
- [51]. Balaban, A.T., Mills, D. and Basak, S.C., Correlation between Structure and Normal Boiling Points of Acyclic Carbonyl Compounds, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**, (1999), 758-764.

- [52]. Katrizky, A.R., Maran, U., Karelson, M. and Lobanov, S., Prediction of Melting Points for the Substituted Benzenes: A QSPR Approach, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **37**, (1997), 913-919.
- [53]. Dyekjaer, J.D. and Jónsdóttir, S.O., QSPR Models Based on Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations. 2. Thermodynamic Properties of Alkanes, Alcohols, Polyols, and Ethers, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **42**, (2003), 4241-4259.
- [54]. Anker, L.S., Jurs, P.C. and Edwards P.A., Quantitative Structure – Retention Relationship Studies of Odor-Active Aliphatic Compounds with Oxygen – Containing Functional Groups, *Anal. Chem.*, **62**, (1990), 2676-2684.
- [55]. Niño, M., Daza, E.E. and Telo, M., A Criteria to Classify Biological Activity of Benzimidazoles from a Model of Structural Similarity, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **41**, (2001), 495-504.
- [56]. Holzgrabe, U. and Hopfinger, A.J., Conformational Analysis, Molecular Shape Comparison, and Pharmacophore Identification of Different Allosteric Modulators of Muscarinic Receptors, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **36**, (1996), 1018-1024.
- [57]. Foti, M., Plattelli, M., Baratta, M.T. and Ruberto, G., Flavonoids, Coumarins and Cinnamic Acids as Antioxidant in a Micellar System. Structure – Activity Relationships, *J. Agric. Food Chem.*, **44**, (1996), 497-501.
- [58]. Eagan, T.J., Hunter, R., Kaschula, C.H., Marques, H.M., Misplon, A. and Walden, J., Structure – Function Relationships in Aminoquinolines: Effect of Amino and Chloro Groups on Quinoline-Hematin Complex Formation Inhibition of

β -Hematin Formation and Antiplasmodial Activity, *J. Med. Chem.*, **43**, (2000), 283-291.

[59]. Leeson, P.D., Carling R.W., Moore. K.W., Moseley, A.M., Smith J.D., Stevenson, G., Chan, T., Baker, R., Foster, A.C., Kemp, J., Grimwood S., Marshall, G.R. and Hoogateen, K., 4-Amido-2-carboxytetrahydroquinolines. Structure – Activity Relationship for Antagonism at the Glycine Site of the NMDA Receptor, *J. Med. Chem.*, **35**, (1992), 1954-1968.

[60]. Fishtik, I., and Datta, R., A Stoichiometric Approach to Quantitative Structure – Property Relationships (QSPR), *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **43**, (2003), 1259-1268.

[61]. Cramer, R., BC(DEF) Parameters. 2. An Empirical Structure-Based Scheme for the Prediction of some Physical Properties, *J. of Am. Chem. Soc.*, **102** (6), (1980), 1849-1859.

[62]. Gakh, A., Gakh E.G., Sumpter, B.G., and Noid, D., Neural Network-Graph Theory Approach to the Prediction of the Physical Properties of Organic Compounds, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **34**, (1994), 832-839.

[63]. Luke, B.T., Evolutionary Programming Applied to the Development of Quantitative Structure-Activity Relationships and Quantitative Structure-Property Relationships, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **34**, (1994), 1279-1287.

[64]. Rogers, D. and Hopfinger, A.J., Applications of Genetic Function Approximation to Quantitative Structure-Activity Relationships and Quantitative Structure-Property Relationships, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **34**, (1994), 854-866.

- [65]. Hammett, L. P., Some Relations Between Reaction Rates and Equilibrium Constants. 125 – 135.
- [66]. Sullivan, J.J., Jones, A.D. and Kenneth K.T., QSAR Treatment of Electronic Substituent Effects Using Frontier Orbital Theory and Topological Parameters, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **40**, (2000), 1113-1127.
- [67]. Carey, F.A., *Advanced Organic Chemistry, Part A: Structure and Mechanisms*, Third edition, Plenum Press, New York, 1993.
- [68]. Baldwin, J.E., Thomas R.C., Kruse L.I. and Silberman, L., Rules for Ring Closure: Ring Formation by Conjugate Addition of Oxygen Nucleophiles, *J. Org. Chem.*, **42**, 24, (1977), 3846-3852.
- [69]. Dewar, M.J.S, Healy E.F. and Stewart, J.P., Location of Transition States in Reaction Mechanisms, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, **80**, (1984), 227-233.
- [70]. McIver, J.W. and Komornicki, A., Structure of Transition States in Organic Reactions. General Theory and an Application to the Cyclobutene-Butadiene Isomerization Using a Semiempirical Molecular Orbital Method, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 8, (1972), 2625-2633
- [71]. Joshi, Y.V., Bhan A. and Thomson, K.T., DFT-Based Reaction Pathway Analysis of Hexadiene Cyclization via Carbenium Ion Intermediates: Mechanistic Study of Light Alkane Aromatization Catalysis, *J. Phys. Chem. B*, **108**, (2004), 971-980.

- [72]. Prall, M., Wittkopp, A. and Schreiner, P.R., Can Fulvenes Form from Enediynes? A systematic High-Level Computational Study on Parent and Benzannelated Eneidyne and Enyne – Allene Cyclizations, *J. Phys. Chem. A*, **105**, (2001), 9265-9274
- [73]. Goldstein E., Beno B. and Houk, K.N., Density Functional Theory Prediction of the Relative Energies and Isotope Effects for the Concerted and Stepwise Mechanisms of the Diels-Alder Reaction of Butadiene and Ethylene, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, (1996), 6036-6043.
- [74]. DeTar, D.F. and Luthra, N.P., Quantitative Evaluation of Steric Effects in S_N2 Ring Closure reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 13, (1980), 4505-4512.
- [75]. Karelson, M. and Lobanov. V. S., Quantum-Chemical Descriptors in QSAR/QSPR Studies, *Chem. Rev.*, **96**, 1996, 1027-1043.
- [76]. Livinstone, D., Data Analysis for Chemists, Oxford University Press, 1995, 238p.
- [77]. Manual de ayuda del *software* para análisis de datos *Statistica* 6.0 (R) [StatSoft, Inc., 2300 East 14 th Street, Tulsa OK74104 USA].
- [78]. Zhou, Z. and Parr, R. G., Activation Hardness: New Index for Describing the Orientation of Electrophilic Aromatic Substitution, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, (1990), 5270-5274.

- [79]. Xu, L., Yang, JA and Wu, YP. Effective Descriptions of Molecular Structures and the Quantitative Structure-Activity Relationship Studies, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 42, (2002), 602-606.
- [80]. Stanton, D. T., Evaluation and Use of BCUT Descriptors in QSAR and QSPR Studies, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 39, (1999), 11-20.
- [81]. Yasri, A and Hartsough, D., Toward an Optimal Procedure for Variable Selection and QSAR Model Building, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 41, (2001), 1218-1227.
- [82]. Norrby, P. O., Mader, M. M., Vitale, M., Prestat, G. and Poli, G., Rationalizing Ring-Size Selectivity in Intramolecular Pd-Catalyzed Allylations of Resonance-Stabilized Carbanions, *Organometallics*, 22, (2003), 1849-1855
- [83]. Alabugin, I. V. and Manoharan, M., Radical-Anionic Cyclizations of Eneidyne: Remarkable Effects of Benzannulation and Remote Substituents on Cyclo rearomatization Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, (2003), 4495-4509.
- [84]. Darbeau, R. W. and Whire, E. H., A Study of N-Nitrosamide-Mediated Friedel-Crafts Type BEnzylation of Benzene-Toluene and Benzene-Anisole, *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 1121 – 1131.

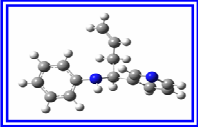
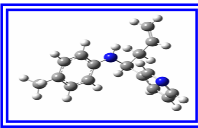
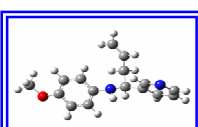
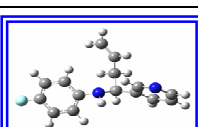
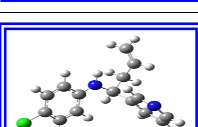
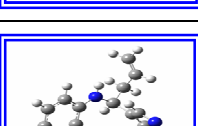
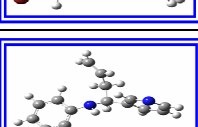
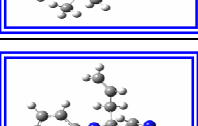
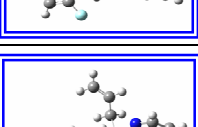
ANEXO 1

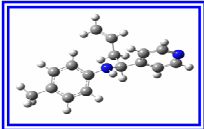
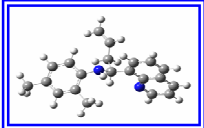
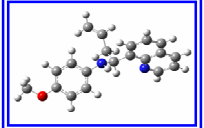
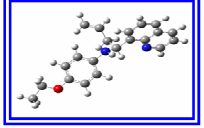
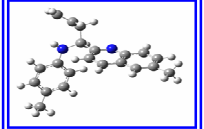
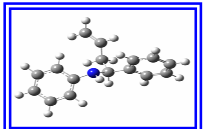
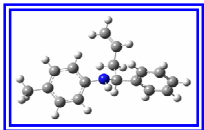
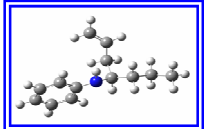
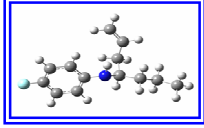
Identificación de las 41 HAAs empleadas en el estudio.

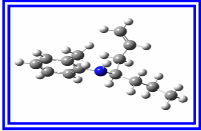
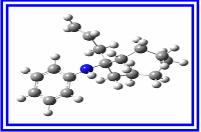
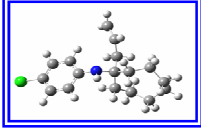
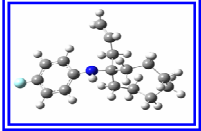
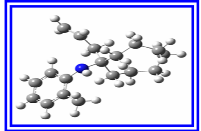
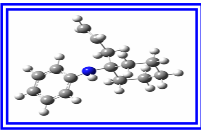
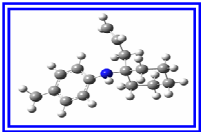
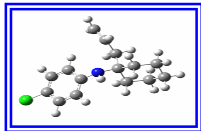
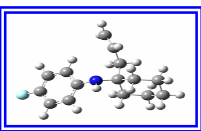
Identificación	Nombre IUPAC
HAA1	4-N-(Fenil)amino-4-(3-piridil)-1-buteno
HAA2	4-N-(4-Metilfenil)amino-4-(3-piridil)-1-buteno
HAA3	4-N-(Metoxifenil)amino-4-(3-piridil)-1-buteno
HAA4	4-N-(Fluorofenil)amino-4-(3-piridil)-1-buteno
HAA5	4-N-(4-Clorofenil)amino-4-(3-piridil)-1-buteno
HAA6	4-N-(4-Bromofenil)amino-4-(3-piridil)-1-buteno
HAA8	4-N-(2-Isopropilfenil)amino-4-(3-piridil)-1-buteno
HAA9	4-N-(2,4-Difluorofenil)amino-4-(3-piridil)-1-buteno
HAA10	4-N-(4-Metilfenil)amino-4-(2-piridil)-1-buteno
HAA11	4-N-(4-Metilfenil)amino-4-(4-piridil)-1-buteno
HAA12	4-N-(2,4-Dimetilfenil)amino-4-(8-quinolinil)-1-buteno
HAA13	4-N-(4-Metoxifenil)amino-4-(8-quinolinil)-1-buteno
HAA14	4-N-(Etoxifenil)amino-4-(8-quinolinil)-1-buteno
HAA15	4-N-(Metilfenil)amino-4-(6-metilquinolin-2-il)-1-buteno
HAA16	4-Fenil-4-N-fenilamino-1-buteno
HAA17	4-Fenil-4-N-(4'-metilfenil)amino-1-buteno
HAA20	4-N-Fenilamino-1-hepteno
HAA21	4-N-(4'-Fluorofenil)amino-1-hepteno
HAA23	4-N-(2'-Metilfenil)amino-1-hepteno
HAA24	1-Alil-1-N-fenilaminociclooctano
HAA25	1-Alil-1-N-p-clorofenilaminociclooctano
HAA26	1-Alil-1-N-p-fluorofenilaminociclooctano
HAA27	1-Alil-1-N-o-metilfenilaminociclooctano
HAA29	1-Alil-1-N-fenilaminociclohexano
HAA30	1-Alil-1-N-p-metilfenilaminociclohexano
HAA31	1-Alil-1-N-p-clorofenilaminociclohexano
HAA32	1-Alil-1-N-p-fluorofenilaminociclohexano
HAA33	1-Alil-1-N-p-bromofenilaminociclohexano
HAA34	1-Alil-1-(p-metoxifenilamino)ciclohexano
HAA35	1-Alil-1-(p-clorofenilamino)cicloheptano
HAA36	1-Alil-1-(o-etilfenilamino)ciclohexano
HAA37	1-Alil-1-(o-isopropilfenilamino)ciclohexano
HAA38	1-Alil-1-(p-etilfenilamino)ciclohexano
HAA39	N-(1-alilciclohexil)-N-(2-etilfenil)alilamina
HAA40	N-(1-alilciclohexil)-N-(4-etilfenil)alilamina
HAA41	1-Alil-1-fenilaminocicloheptano
HAA42	1-Alil-1-(o-metilfenilamino)cicloheptano
HAA43	1-Alil-1-(p-metoxifenilamino)cicloheptano
HAA44	1-Alil-1-(o-fluorfenilamino)cicloheptano

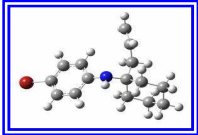
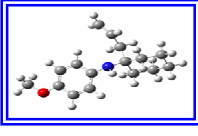
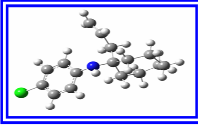
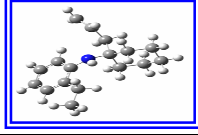
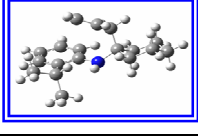
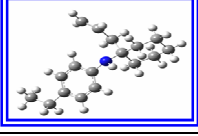
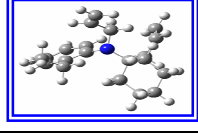
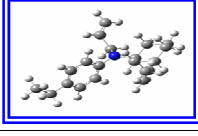
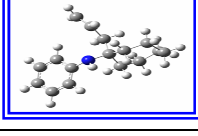
Anexo 2

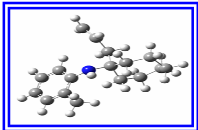
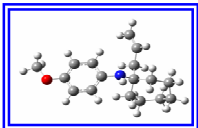
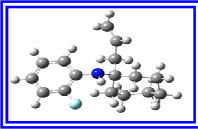
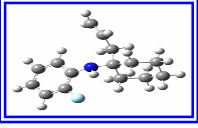
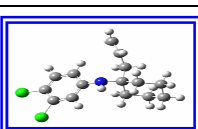
**Estructuras 3D de las 41 HAAs del conjunto de
entrenamiento para la formulación del modelo
matemático de regresión.**

Identificación	HAA	F. Empírica	P.M., g/mol	Rend. THQ
HAA1		$C_{15}H_{16}N_2$	224	77
HAA2		$C_{16}H_{18}N_2$	238	75
HAA3		$C_{16}H_{18}N_2O$	254	48
HAA4		$C_{15}H_{15}FN_2$	242	52
HAA5		$C_{15}H_{15}ClN_2$	259	56
HAA6		$C_{15}H_{15}BrN_2$	303	34
HAA8		$C_{18}H_{22}N_2$	266	79
HAA9		$C_{15}H_{14}F_2N_2$	260	26
HAA10		$C_{16}H_{18}N_2$	238	79

Identificación	HAA	F. Empírica	P.M., g/mol	Rend. THQ
HAA11		$C_{16}H_{18}N_2$	238	72
HAA12		$C_{21}H_{22}N_2$	302	76
HAA13		$C_{20}H_{20}N_2O$	304	91
HAA14		$C_{21}H_{22}N_2O$	318	35
HAA15		$C_{21}H_{22}N_2$	302	89
HAA16		$C_{16}H_{17}N$	223	58
HAA17		$C_{17}H_{19}N$	237	66
HAA20		$C_{13}H_{19}N$	189	73
HAA21		$C_{13}H_{18}NF$	208	21

Identificación	HAA	F. Empírica	P.M., g/mol	Rend. THQ
HAA23		$C_{14}H_{21}N$	203	58
HAA24		$C_{17}H_{25}N$	243	68
HAA25		$C_{17}H_{24}ClN$	277	85
HAA26		$C_{17}H_{24}FN$	261	20
HAA27		$C_{18}H_{27}N$	257	43
HAA29		$C_{15}H_{21}N$	215	65
HAA30		$C_{15}H_{23}N$	229	68
HAA31		$C_{15}H_{20}NCl$	249	45
HAA32		$C_{15}H_{20}NF$	233	89

Identificación	HAA	F. Empírica	P.M., g/mol	Rend. THQ
HAA33		$C_{15}H_{20}NBr$	294	87
HAA34		$C_{16}H_{23}NO$	245	67
HAA35		$C_{15}H_{22}NCl$	263	57
HAA36		$C_{17}H_{25}N$	243	71
HAA37		$C_{18}H_{27}N$	257	70
HAA38		$C_{17}H_{25}N$	243	94
HAA39		$C_{20}H_{29}N$	283	89
HAA40		$C_{20}H_{29}N$	283	98
HAA41		$C_{16}H_{23}N$	229	59

Identificación	HAA	F. Empírica	P.M., g/mol	Rend. THQ
HAA42		$C_{17}H_{25}N$	243	77
HAA43		$C_{17}H_{25}NO$	259	41
HAA44		$C_{16}H_{22}NF$	247	20
HAA45		$C_{15}H_{20}FN$	233	33
HAA46		$C_{15}H_{19}Cl_2N$	284	24

Anexo 3

Valores de los 94 descriptores calculados para cada una de las 41 HAAs.

Identificación	Descriptor									
	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7	d8	d9	d10
HAA1	33,00000	15,00000	16,00000	0,45455	0,48485	2,00000	0,00000	34,00000	21,00000	9,00000
HAA2	36,00000	16,00000	18,00000	0,44444	0,50000	2,00000	1,00000	37,00000	24,00000	5,00000
HAA3	37,00000	16,00000	18,00000	0,43243	0,48649	2,00000	1,00000	38,00000	25,00000	5,00000
HAA4	33,00000	15,00000	15,00000	0,45455	0,45455	2,00000	0,00000	34,00000	21,00000	9,00000
HAA5	33,00000	15,00000	15,00000	0,45455	0,45455	2,00000	0,00000	34,00000	21,00000	9,00000
HAA6	33,00000	15,00000	15,00000	0,45455	0,45455	2,00000	0,00000	34,00000	21,00000	9,00000
HAA8	42,00000	18,00000	22,00000	0,42857	0,52381	2,00000	0,00000	43,00000	30,00000	7,00000
HAA9	33,00000	15,00000	14,00000	0,45455	0,42424	2,00000	0,00000	34,00000	21,00000	9,00000
HAA10	36,00000	16,00000	18,00000	0,44444	0,50000	2,00000	1,00000	37,00000	24,00000	6,00000
HAA11	36,00000	16,00000	18,00000	0,44444	0,50000	2,00000	1,00000	37,00000	24,00000	5,00000
HAA12	45,00000	21,00000	22,00000	0,46667	0,48889	3,00000	2,00000	47,00000	29,00000	3,00000
HAA13	43,00000	20,00000	20,00000	0,46512	0,46512	3,00000	2,00000	45,00000	27,00000	3,00000
HAA14	46,00000	21,00000	22,00000	0,45652	0,47826	3,00000	2,00000	48,00000	30,00000	3,00000
HAA15	45,00000	21,00000	22,00000	0,46667	0,48889	3,00000	2,00000	47,00000	29,00000	3,00000
HAA16	34,00000	16,00000	17,00000	0,47059	0,50000	2,00000	0,00000	35,00000	22,00000	8,00000
HAA17	37,00000	17,00000	19,00000	0,45946	0,51351	2,00000	1,00000	38,00000	25,00000	4,00000
HAA20	33,00000	13,00000	19,00000	0,39394	0,57576	1,00000	1,00000	33,00000	26,00000	1,00000
HAA21	33,00000	13,00000	18,00000	0,39394	0,54546	1,00000	0,00000	33,00000	26,00000	5,00000
HAA23	36,00000	14,00000	21,00000	0,38889	0,58333	1,00000	1,00000	36,00000	29,00000	1,00000
HAA24	43,00000	17,00000	25,00000	0,39535	0,58140	2,00000	0,00000	44,00000	37,00000	5,00000
HAA25	43,00000	17,00000	24,00000	0,39535	0,55814	2,00000	0,00000	44,00000	37,00000	5,00000
HAA26	43,00000	17,00000	24,00000	0,39535	0,55814	2,00000	0,00000	44,00000	37,00000	5,00000
HAA27	46,00000	18,00000	27,00000	0,39130	0,58696	2,00000	0,00000	47,00000	40,00000	3,00000
HAA29	37,00000	15,00000	21,00000	0,40541	0,56757	2,00000	0,00000	38,00000	31,00000	5,00000
HAA30	40,00000	16,00000	23,00000	0,40000	0,57500	2,00000	1,00000	41,00000	34,00000	1,00000
HAA31	37,00000	15,00000	20,00000	0,40541	0,54054	2,00000	0,00000	38,00000	31,00000	5,00000
HAA32	37,00000	15,00000	20,00000	0,40541	0,54054	2,00000	0,00000	38,00000	31,00000	5,00000
HAA33	37,00000	15,00000	20,00000	0,40541	0,54054	2,00000	0,00000	38,00000	31,00000	5,00000
HAA34	41,00000	16,00000	23,00000	0,39024	0,56098	2,00000	1,00000	42,00000	35,00000	1,00000
HAA35	40,00000	16,00000	22,00000	0,40000	0,55000	2,00000	0,00000	41,00000	34,00000	5,00000
HAA36	43,00000	17,00000	25,00000	0,39535	0,58140	2,00000	0,00000	44,00000	37,00000	3,00000

Identificación	Descriptor									
	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7	d8	d9	d10
HAA37	46,00000	18,00000	27,00000	0,39130	0,58696	2,00000	0,00000	47,00000	40,00000	3,00000
HAA38	43,00000	17,00000	25,00000	0,39535	0,58140	2,00000	1,00000	44,00000	37,00000	1,00000
HAA39	50,00000	20,00000	29,00000	0,40000	0,58000	2,00000	0,00000	51,00000	43,00000	4,00000
HAA40	50,00000	20,00000	29,00000	0,40000	0,58000	2,00000	1,00000	51,00000	43,00000	2,00000
HAA41	40,00000	16,00000	23,00000	0,40000	0,57500	2,00000	0,00000	41,00000	34,00000	5,00000
HAA42	43,00000	17,00000	25,00000	0,39535	0,58140	2,00000	0,00000	44,00000	37,00000	3,00000
HAA43	44,00000	17,00000	25,00000	0,38636	0,56818	2,00000	1,00000	45,00000	38,00000	1,00000
HAA44	40,00000	16,00000	22,00000	0,40000	0,55000	2,00000	0,00000	41,00000	34,00000	4,00000
HAA45	37,00000	15,00000	20,00000	0,40541	0,54054	2,00000	0,00000	38,00000	31,00000	5,00000
HAA46	37,00000	15,00000	19,00000	0,40541	0,51351	2,00000	0,00000	38,00000	31,00000	4,00000

Identificación	Descriptor									
	d12	d13	d14	d16	d17	d18	d19	d20	d21	d22
HAA1	4,00000	0,61765	0,26471	0,11765	224,30539	542,00000	11,92444	8,39818	6,68658	5,33679
HAA2	8,00000	0,64865	0,13514	0,21622	238,33220	643,00000	12,79468	8,79203	7,30844	5,74747
HAA3	8,00000	0,65790	0,13158	0,21053	254,33119	762,00000	13,50179	9,33003	7,47755	6,15572
HAA4	4,00000	0,61765	0,26471	0,11765	242,29550	643,00000	12,79468	8,79203	7,30844	5,74747
HAA5	4,00000	0,61765	0,26471	0,11765	258,75049	643,00000	12,79468	8,79203	7,30844	5,74747
HAA6	4,00000	0,61765	0,26471	0,11765	303,20151	643,00000	12,79468	8,79203	7,30844	5,74747
HAA8	6,00000	0,69767	0,16279	0,13954	266,38580	817,00000	14,37203	9,71955	8,13495	6,40564
HAA9	4,00000	0,61765	0,26471	0,11765	260,28558	726,00000	13,66493	9,20271	7,83813	6,19061
HAA10	7,00000	0,64865	0,16216	0,18919	238,33220	643,00000	12,79468	8,79203	7,30844	5,74747
HAA11	8,00000	0,64865	0,13514	0,21622	238,33220	643,00000	12,79468	8,79203	7,30844	5,74747
HAA12	15,00000	0,61702	0,06383	0,31915	302,41879	1168,00000	16,23384	11,18587	9,74320	8,10980
HAA13	15,00000	0,60000	0,06667	0,33333	304,39099	1216,00000	16,07070	11,31319	9,38261	8,07491
HAA14	15,00000	0,62500	0,06250	0,31250	318,41779	1402,00000	16,77781	11,81319	9,76303	8,19448
HAA15	15,00000	0,61702	0,06383	0,31915	302,41879	1254,00000	16,23384	11,15220	9,92187	8,01343

Identificación	Descriptor									
	d12	d13	d14	d16	d17	d18	d19	d20	d21	d22
HAA16	5,00000	0,62857	0,22857	0,14286	223,31729	542,00000	11,92444	8,39818	6,68658	5,33679
HAA17	9,00000	0,65790	0,10526	0,23684	237,34410	643,00000	12,79468	8,79203	7,30844	5,74747
HAA20	6,00000	0,78788	0,03030	0,18182	189,30010	336,00000	10,22577	6,86370	5,18311	3,78526
HAA21	2,00000	0,78788	0,15152	0,06061	207,29019	410,00000	11,09601	7,25755	5,80498	4,19594
HAA23	6,00000	0,80556	0,02778	0,16667	203,32689	394,00000	11,09601	7,27439	5,70090	4,31905
HAA24	2,00000	0,84091	0,11364	0,04546	243,39150	602,00000	12,68395	8,84607	7,22593	5,64098
HAA25	2,00000	0,84091	0,11364	0,04546	277,83661	710,00000	13,55419	9,23991	7,84779	6,05166
HAA26	2,00000	0,84091	0,11364	0,04546	261,38159	710,00000	13,55419	9,23991	7,84779	6,05166
HAA27	4,00000	0,85106	0,06383	0,08511	257,41830	686,00000	13,55419	9,25675	7,74371	6,17887
HAA29	2,00000	0,81579	0,13158	0,05263	215,33789	439,00000	11,26974	7,84607	6,51882	5,14098
HAA30	6,00000	0,82927	0,02439	0,14634	229,36470	528,00000	12,13998	8,23991	7,14068	5,55166
HAA31	2,00000	0,81579	0,13158	0,05263	249,78299	528,00000	12,13998	8,23991	7,14068	5,55166
HAA32	2,00000	0,81579	0,13158	0,05263	233,32799	528,00000	12,13998	8,23991	7,14068	5,55166
HAA33	2,00000	0,81579	0,13158	0,05263	294,23401	528,00000	12,13998	8,23991	7,14068	5,55166
HAA34	6,00000	0,83333	0,02381	0,14286	245,36369	634,00000	12,84709	8,77792	7,30978	5,95991
HAA35	2,00000	0,82927	0,12195	0,04878	263,80978	610,00000	12,84709	8,73991	7,49424	5,80166
HAA36	4,00000	0,84091	0,06818	0,09091	243,39150	594,00000	12,84709	8,79475	7,22765	5,98062
HAA37	4,00000	0,85106	0,06383	0,08511	257,41830	682,00000	13,71733	9,16743	7,96719	6,21392
HAA38	6,00000	0,84091	0,02273	0,13636	243,39150	634,00000	12,84709	8,77792	7,30978	5,95991
HAA39	4,00000	0,84314	0,07843	0,07843	283,45609	844,00000	15,13154	10,27031	8,18484	6,99255
HAA40	6,00000	0,84314	0,03922	0,11765	283,45609	896,00000	15,13154	10,25348	8,25726	7,02127
HAA41	2,00000	0,82927	0,12195	0,04878	229,36470	512,00000	11,97684	8,34607	6,87237	5,39098
HAA42	4,00000	0,84091	0,06818	0,09091	243,39150	588,00000	12,84709	8,75675	7,39016	5,92887
HAA43	6,00000	0,84444	0,02222	0,13333	259,39050	726,00000	13,55419	9,27792	7,66334	6,20991
HAA44	3,00000	0,82927	0,09756	0,07317	247,35480	588,00000	12,84709	8,75675	7,39016	5,92887
HAA45	2,00000	0,81579	0,13158	0,05263	233,32799	508,00000	12,13998	8,25675	7,03660	5,67887
HAA46	3,00000	0,81579	0,10526	0,07895	284,22809	610,00000	13,01022	8,65060	7,64843	6,12301

Identificación	Descriptor									
	d23	d24	d25	d26	d27	d28	d29	d30	d31	d32
HAA1	9,71228	5,72319	3,87369	2,60384	11,55233	5,96692	3,26137	52,35929	114,10571	10,37970
HAA2	10,63493	6,13388	4,37369	2,88162	12,52493	6,12487	3,51308	58,19805	127,91925	11,25704
HAA3	11,04318	6,24625	4,23616	2,92007	13,46140	6,82753	3,74416	64,83052	127,91925	12,44478
HAA4	10,01289	5,82286	4,01455	2,67427	12,45675	6,07438	3,47737	57,75593	108,70907	11,44953
HAA5	10,76882	6,20082	4,45099	2,92625	12,80756	6,33514	3,66245	57,75593	108,70907	11,44953
HAA6	11,59889	6,61586	4,93023	3,20294	12,99285	6,47386	3,76154	57,75593	108,70907	11,44953
HAA8	12,21228	7,08324	5,24961	3,40168	14,47851	7,01385	3,78397	68,65448	157,82286	12,73191
HAA9	10,31351	5,92851	4,13183	2,75002	13,36374	6,20083	3,46623	61,05632	105,40868	12,10380
HAA10	10,63493	6,14394	4,34193	2,83962	12,52493	6,12487	3,51308	58,19805	127,91925	11,25704
HAA11	10,63493	6,13388	4,36787	2,90331	12,52493	6,12487	3,51308	58,19805	127,91925	11,25704
HAA12	13,71228	7,97129	5,96204	4,15335	15,44587	6,75828	3,32584	71,53902	175,59436	13,02639
HAA13	13,19788	7,66700	5,37216	3,87263	15,40739	7,18101	3,48172	72,64907	160,68031	13,38841
HAA14	13,90499	8,25453	5,60105	3,94793	16,37067	7,86291	3,88863	78,48949	175,59436	14,20994
HAA15	13,71228	7,96939	6,01960	4,01809	15,44587	6,75828	3,66201	71,53902	175,59436	13,02639
HAA16	9,84242	5,87346	3,99801	2,71900	11,62031	6,01896	3,29728	48,18390	124,78983	9,47111
HAA17	10,76507	6,28415	4,49801	2,99678	12,59313	6,17546	3,54893	53,98130	138,76848	10,36218
HAA20	8,86988	5,28946	3,52034	2,23290	10,99740	6,38534	4,13196	50,14475	116,32026	9,94069
HAA21	9,17049	5,38912	3,66121	2,30333	11,92220	6,35536	4,28789	55,79672	110,66829	11,06113
HAA23	9,79253	5,70613	3,96924	2,59302	11,99184	6,41231	3,88266	54,36886	131,74844	10,51637
HAA24	11,32806	7,28784	5,53192	4,02903	13,35397	6,74608	3,95723	64,70366	168,62573	11,92416
HAA25	12,38460	7,76547	6,10923	4,35144	14,61561	7,11543	4,36252	70,76096	162,56842	13,04045
HAA26	11,62868	7,38751	5,67279	4,09946	14,26315	6,85497	4,17027	70,76096	162,56842	13,04045
HAA27	12,25071	7,70451	5,98082	4,39064	14,33166	6,90543	3,95527	68,48261	185,60124	12,39827
HAA29	9,91385	6,28784	4,82482	3,52903	11,40673	5,30934	2,94389	56,85963	135,89015	10,91470
HAA30	10,83650	6,69852	5,32482	3,80680	12,37884	5,50324	3,19494	60,83520	152,04192	11,43105
HAA31	10,97039	6,76547	5,40212	3,85144	12,66134	5,70121	3,33525	62,65973	130,09006	12,02808
HAA32	10,21446	6,38751	4,96568	3,59946	12,31069	5,45574	3,16142	62,65973	130,09006	12,02808
HAA33	11,80046	7,18050	5,88136	4,12813	12,84656	5,83195	3,42842	62,65973	130,09006	12,02808
HAA34	11,24475	6,81090	5,18729	3,84526	13,31492	6,16578	3,42664	67,61771	152,04193	12,62101

Identificación	Descriptor									
	d23	d24	d25	d26	d27	d28	d29	d30	d31	d32
HAA35	11,67750	7,26547	5,75567	4,10144	13,63726	6,39811	3,85292	66,76963	146,10750	12,54614
HAA36	11,54361	7,26517	5,46949	4,14383	13,35397	6,19382	3,24114	64,70366	168,62573	11,92416
HAA37	12,41385	7,64788	6,20074	4,32837	14,33166	6,38288	3,48928	68,48261	185,60124	12,39827
HAA38	11,54361	7,25918	5,50927	4,11742	13,35397	6,19382	3,44587	64,70366	168,62573	11,92416
HAA39	13,48238	8,34511	6,15935	4,85613	16,03785	7,60657	3,47642	74,87280	207,32002	13,26625
HAA40	13,48238	8,33912	6,19708	4,84908	16,03785	7,60657	3,65175	74,87280	207,32002	13,26625
HAA41	10,62096	6,78784	5,17837	3,77903	12,37884	6,01681	3,45455	60,83520	152,04192	11,43105
HAA42	11,54361	7,20451	5,62726	4,14064	13,35397	6,19382	3,44587	64,70366	168,62573	11,92416
HAA43	11,95185	7,31090	5,54084	4,09526	14,29251	6,87658	3,93504	71,58926	168,62573	13,11295
HAA44	10,92157	6,89349	5,29219	3,86943	13,28563	6,14477	3,41225	66,76963	146,10750	12,54614
HAA45	10,21446	6,39349	4,93864	3,61943	12,31069	5,45574	2,96150	62,65973	130,09006	12,02808
HAA46	12,02693	7,24908	5,90208	4,41387	13,92075	6,09631	3,51083	66,38767	126,36211	12,74369

Identificación	Descriptor									
	d33	d34	d35	d36	d37	d38	d39	d40	d41	d42
HAA1	10,29183	105,93568	60,52932	21,00068	20,82289	145,71011	20,75489	28,88556	28,64102	775,11908
HAA2	11,17162	122,55378	63,56352	23,70514	23,52527	165,36241	20,75488	31,98546	31,74276	915,69373
HAA3	12,35355	131,18625	61,56352	25,18234	24,99773	171,99489	20,75489	33,01592	32,77387	1083,85840
HAA4	11,35260	114,14659	52,31841	22,62841	22,43684	148,95523	17,50978	29,52886	29,27889	916,29993
HAA5	11,35260	114,14659	52,31841	22,62841	22,43684	148,95523	17,50978	29,52886	29,27889	919,02673
HAA6	11,35260	114,14659	52,31841	22,62841	22,43684	148,95523	17,50978	29,52886	29,27889	921,53870
HAA8	12,65225	143,20430	83,27303	26,55710	26,39095	196,96756	29,50977	36,52744	36,29892	1177,90662
HAA9	12,00133	119,73595	46,72905	23,73644	23,53550	155,71011	10,75489	30,86795	30,60663	1031,88306
HAA10	11,17162	122,55378	63,56352	23,70514	23,52527	163,36241	22,75489	31,59860	31,35884	914,13672
HAA11	11,17162	118,55377	67,56352	22,93143	22,75743	157,36241	28,75489	30,43805	30,20709	921,15961
HAA12	12,87927	151,31986	95,81354	27,55351	27,24231	206,11383	41,01955	37,53084	37,10695	1672,37109
HAA13	13,22852	148,06241	85,26698	27,28625	26,96037	198,92302	34,40636	36,65929	36,22148	1731,24951
HAA14	14,05372	160,32666	93,75720	29,02595	28,70685	217,67748	36,40637	39,40890	38,97564	1995,71289
HAA15	12,87927	149,93303	97,20036	27,30099	26,99264	195,21724	51,91615	35,54670	35,14522	1773,22559

Identificación	Descriptor									
	d33	d34	d35	d36	d37	d38	d39	d40	d41	d42
HAA16	9,39389	100,50349	72,47025	19,75513	19,59406	139,36411	33,60963	27,39364	27,17029	778,24616
HAA17	10,28621	116,61081	76,13896	22,38446	22,22035	162,38525	30,36452	31,17127	30,94274	923,08759
HAA20	9,94069	95,63609	70,82892	18,95889	18,95889	131,34558	35,11942	26,03793	26,03793	487,46207
HAA21	11,06113	107,59424	58,87077	21,32947	21,32947	141,71013	24,75488	28,09260	28,09260	591,86829
HAA23	10,51637	108,36010	77,75720	20,95970	20,95970	154,60753	31,50978	29,90518	29,90518	572,03748
HAA24	11,85172	118,92301	114,40637	21,91618	21,78304	151,66190	81,66750	27,94959	27,77980	889,66791
HAA25	12,96123	126,02642	107,30296	23,22526	23,08416	154,41678	78,91261	28,45729	28,28441	1050,20398
HAA26	12,96123	126,02642	107,30296	23,22526	23,08416	154,41678	78,91261	28,45729	28,28441	1043,12134
HAA27	12,32902	129,31537	124,76848	23,41159	23,28082	173,66147	80,42239	31,44012	31,26450	1013,36987
HAA29	10,83468	107,36570	85,38408	20,60978	20,45869	138,02072	54,72905	26,49428	26,30004	643,12207
HAA30	11,35504	115,01263	97,86449	21,61108	21,46738	152,14807	60,72906	28,58890	28,39880	771,77930
HAA31	11,93990	114,46910	78,28067	21,97334	21,81225	140,77560	51,97417	27,02311	26,82499	775,16730
HAA32	11,93990	114,46910	78,28067	21,97334	21,81225	140,77560	51,97417	27,02311	26,82499	768,71075
HAA33	11,93990	114,46910	78,28067	21,97334	21,81225	140,77560	51,97417	27,02311	26,82499	777,59778
HAA34	12,53964	121,79515	97,86448	22,73336	22,58679	158,93057	60,72906	29,66477	29,47352	919,10846
HAA35	12,46271	120,41290	92,46423	22,62580	22,47536	147,85757	65,01955	27,78271	27,59797	898,78723
HAA36	11,85172	125,82651	107,50288	23,18842	23,04755	173,84544	59,48394	32,03777	31,84314	871,56055
HAA37	12,32902	135,35721	118,72664	24,50542	24,36854	187,84502	66,23884	34,00795	33,81799	1001,70508
HAA38	11,85172	122,58139	110,74800	22,59038	22,45314	166,60033	66,72907	30,70258	30,51606	926,64160
HAA39	13,19943	145,89838	136,29443	25,85083	25,72063	210,70886	71,48396	37,33420	37,14617	1240,75647
HAA40	13,19943	142,65326	139,53955	25,27585	25,14855	203,46375	78,72907	36,05048	35,86892	1309,98987
HAA41	11,35504	113,30949	99,56764	21,29106	21,14949	145,10268	67,77445	27,26506	27,08377	753,28162
HAA42	11,85172	123,92637	109,40302	22,83825	22,69950	166,80006	66,52932	30,73939	30,55264	864,97595
HAA43	13,03554	127,56686	112,64813	23,36633	23,22838	166,44055	73,77444	30,48679	30,30681	1056,89685
HAA44	12,46271	122,41289	90,46423	23,00161	22,84866	153,85757	59,01955	28,91012	28,71789	860,99652
HAA45	11,93990	113,71421	79,03556	21,82844	21,66841	144,02072	48,72906	27,64603	27,44335	740,57245
HAA46	12,65027	115,85592	76,89385	22,23955	22,07651	144,02072	48,72906	27,64603	27,44335	897,88727

Identificación	Descriptor									
	d43	d44	d45	d46	d47	d48	d49	d50	d51	d52
HAA1	11,92444	8,39818	6,68658	5,33679	9,71228	5,72319	3,87369	2,60384	11,55233	5,96692
HAA2	12,79468	8,79203	7,30844	5,74747	10,63493	6,13388	4,37369	2,88162	12,52493	6,12487
HAA3	13,50179	9,33003	7,47755	6,15572	11,04318	6,24625	4,23616	2,92007	13,46140	6,82753
HAA4	12,79468	8,79203	7,30844	5,74747	10,01289	5,82286	4,01455	2,67427	12,45675	6,07438
HAA5	12,79468	8,79203	7,30844	5,74747	10,76882	6,20082	4,45099	2,92625	12,80756	6,33514
HAA6	12,79468	8,79203	7,30844	5,74747	11,59889	6,61586	4,93023	3,20294	12,99285	6,47386
HAA8	14,37203	9,71955	8,13495	6,40564	12,21228	7,08324	5,24961	3,40168	14,47851	7,01385
HAA9	13,66493	9,20271	7,83813	6,19061	10,31351	5,92851	4,13183	2,75002	13,36374	6,20083
HAA10	12,79468	8,79203	7,30844	5,74747	10,63493	6,14394	4,34193	2,83962	12,52493	6,12487
HAA11	12,79468	8,79203	7,30844	5,74747	10,63493	6,13388	4,36787	2,90331	12,52493	6,12487
HAA12	16,23384	11,18587	9,74320	8,10980	13,71228	7,97129	5,96204	4,15335	15,44587	6,75828
HAA13	16,07070	11,31319	9,38261	8,07491	13,19788	7,66700	5,37216	3,87263	15,40739	7,18101
HAA14	16,77781	11,81319	9,76303	8,19448	13,90499	8,25453	5,60105	3,94793	16,37067	7,86291
HAA15	16,23384	11,15220	9,92187	8,01343	13,71228	7,96939	6,01960	4,01809	15,44587	6,75828
HAA16	11,92444	8,39818	6,68658	5,33679	9,84242	5,87346	3,99801	2,71900	11,62031	6,01896
HAA17	12,79468	8,79203	7,30844	5,74747	10,76507	6,28415	4,49801	2,99678	12,59313	6,17546
HAA20	10,22577	6,86370	5,18311	3,78526	8,86988	5,28946	3,52034	2,23290	10,99740	6,38534
HAA21	11,09601	7,25755	5,80498	4,19594	9,17049	5,38912	3,66121	2,30333	11,92220	6,35536
HAA23	11,09601	7,27439	5,70090	4,31905	9,79253	5,70613	3,96924	2,59302	11,99184	6,41231
HAA24	12,68395	8,84607	7,22593	5,64098	11,32806	7,28784	5,53192	4,02903	13,35397	6,74608
HAA25	13,55419	9,23991	7,84779	6,05166	12,38460	7,76547	6,10923	4,35144	14,61561	7,11543
HAA26	13,55419	9,23991	7,84779	6,05166	11,62868	7,38751	5,67279	4,09946	14,26315	6,85497
HAA27	13,55419	9,25675	7,74371	6,17887	12,25071	7,70451	5,98082	4,39064	14,33166	6,90543
HAA29	11,26974	7,84607	6,51882	5,14098	9,91385	6,28784	4,82482	3,52903	11,40673	5,30934
HAA30	12,13998	8,23991	7,14068	5,55166	10,83650	6,69852	5,32482	3,80680	12,37884	5,50324
HAA31	12,13998	8,23991	7,14068	5,55166	10,97039	6,76547	5,40212	3,85144	12,66134	5,70121
HAA32	12,13998	8,23991	7,14068	5,55166	10,21446	6,38751	4,96568	3,59946	12,31069	5,45574
HAA33	12,13998	8,23991	7,14068	5,55166	11,80046	7,18050	5,88136	4,12813	12,84656	5,83195
HAA34	12,84709	8,77792	7,30978	5,95991	11,24475	6,81090	5,18729	3,84526	13,31492	6,16578
HAA35	12,84709	8,73991	7,49424	5,80166	11,67750	7,26547	5,75567	4,10144	13,63726	6,39811

Identificación	Descriptor									
	d43	d44	d45	d46	d47	d48	d49	d50	d51	d52
HAA36	12,84709	8,79475	7,22765	5,98062	11,54361	7,26517	5,46949	4,14383	13,35397	6,19382
HAA37	13,71733	9,16743	7,96719	6,21392	12,41385	7,64788	6,20074	4,32837	14,33166	6,38288
HAA38	12,84709	8,77792	7,30978	5,95991	11,54361	7,25918	5,50927	4,11742	13,35397	6,19382
HAA39	15,13154	10,27031	8,18484	6,99255	13,48238	8,34511	6,15935	4,85613	16,03785	7,60657
HAA40	15,13154	10,25348	8,25726	7,02127	13,48238	8,33912	6,19708	4,84908	16,03785	7,60657
HAA41	11,97684	8,34607	6,87237	5,39098	10,62096	6,78784	5,17837	3,77903	12,37884	6,01681
HAA42	12,84709	8,75675	7,39016	5,92887	11,54361	7,20451	5,62726	4,14064	13,35397	6,19382
HAA43	13,55419	9,27792	7,66334	6,20991	11,95185	7,31090	5,54084	4,09526	14,29251	6,87658
HAA44	12,84709	8,75675	7,39016	5,92887	10,92157	6,89349	5,29219	3,86943	13,28563	6,14477
HAA45	12,13998	8,25675	7,03660	5,67887	10,21446	6,39349	4,93864	3,61943	12,31069	5,45574
HAA46	13,01022	8,65060	7,64843	6,12301	12,02693	7,24908	5,90208	4,41387	13,92075	6,09631

Identificación	Descriptor									
	d53	d54	d55	d56	d57	d58	d59	d60	d61	d62
HAA1	3,26137	52,35929	114,10571	10,37970	10,29183	105,93568	60,52932	21,00068	20,82289	145,71011
HAA2	3,51308	58,19805	127,91925	11,25704	11,17162	122,55378	63,56352	23,70514	23,52527	165,36241
HAA3	3,74416	64,83052	127,91925	12,44478	12,35355	131,18625	61,56352	25,18234	24,99773	171,99489
HAA4	3,47737	57,75593	108,70907	11,44953	11,35260	114,14659	52,31841	22,62841	22,43684	148,95523
HAA5	3,66245	57,75593	108,70907	11,44953	11,35260	114,14659	52,31841	22,62841	22,43684	148,95523
HAA6	3,76154	57,75593	108,70907	11,44953	11,35260	114,14659	52,31841	22,62841	22,43684	148,95523
HAA8	3,78397	68,65448	157,82286	12,73191	12,65225	143,20430	83,27303	26,55710	26,39095	196,96756
HAA9	3,46623	61,05632	105,40868	12,10380	12,00133	119,73595	46,72905	23,73644	23,53550	155,71011
HAA10	3,51308	58,19805	127,91925	11,25704	11,17162	122,55378	63,56352	23,70514	23,52527	163,36241
HAA11	3,51308	58,19805	127,91925	11,25704	11,17162	118,55377	67,56352	22,93143	22,75743	157,36241
HAA12	3,32584	71,53902	175,59436	13,02639	12,87927	151,31986	95,81354	27,55351	27,24231	206,11383
HAA13	3,48172	72,64907	160,68031	13,38841	13,22852	148,06241	85,26698	27,28625	26,96037	198,92302
HAA14	3,88863	78,48949	175,59436	14,20994	14,05372	160,32666	93,75720	29,02595	28,70685	217,67748

Identificación	Descriptor									
	d53	d54	d55	d56	d57	d58	d59	d60	d61	d62
HAA15	3,66201	71,53902	175,59436	13,02639	12,87927	149,93303	97,20036	27,30099	26,99264	195,21724
HAA16	3,29728	48,18390	124,78983	9,47111	9,39389	100,50349	72,47025	19,75513	19,59406	139,36411
HAA17	3,54893	53,98130	138,76848	10,36218	10,28621	116,61081	76,13896	22,38446	22,22035	162,38525
HAA20	4,13196	50,14475	116,32026	9,94069	9,94069	95,63609	70,82892	18,95889	18,95889	131,34558
HAA21	4,28789	55,79672	110,66829	11,06113	11,06113	107,59424	58,87077	21,32947	21,32947	141,71013
HAA23	3,88266	54,36886	131,74844	10,51637	10,51637	108,36010	77,75720	20,95970	20,95970	154,60753
HAA24	3,95723	64,70366	168,62573	11,92416	11,85172	118,92301	114,40637	21,91618	21,78304	151,66190
HAA25	4,36252	70,76096	162,56842	13,04045	12,96123	126,02642	107,30296	23,22526	23,08416	154,41678
HAA26	4,17027	70,76096	162,56842	13,04045	12,96123	126,02642	107,30296	23,22526	23,08416	154,41678
HAA27	3,95527	68,48261	185,60124	12,39827	12,32902	129,31537	124,76848	23,41159	23,28082	173,66147
HAA29	2,94389	56,85963	135,89015	10,91470	10,83468	107,36570	85,38408	20,60978	20,45869	138,02072
HAA30	3,19494	60,83520	152,04192	11,43105	11,35504	115,01263	97,86449	21,61108	21,46738	152,14807
HAA31	3,33525	62,65973	130,09006	12,02808	11,93990	114,46910	78,28067	21,97334	21,81225	140,77560
HAA32	3,16142	62,65973	130,09006	12,02808	11,93990	114,46910	78,28067	21,97334	21,81225	140,77560
HAA33	3,42842	62,65973	130,09006	12,02808	11,93990	114,46910	78,28067	21,97334	21,81225	140,77560
HAA34	3,42664	67,61771	152,04193	12,62101	12,53964	121,79515	97,86448	22,73336	22,58679	158,93057
HAA35	3,85292	66,76963	146,10750	12,54614	12,46271	120,41290	92,46423	22,62580	22,47536	147,85757
HAA36	3,24114	64,70366	168,62573	11,92416	11,85172	125,82651	107,50288	23,18842	23,04755	173,84544
HAA37	3,48928	68,48261	185,60124	12,39827	12,32902	135,35721	118,72664	24,50542	24,36854	187,84502
HAA38	3,44587	64,70366	168,62573	11,92416	11,85172	122,58139	110,74800	22,59038	22,45314	166,60033
HAA39	3,47642	74,87280	207,32002	13,26625	13,19943	145,89838	136,29443	25,85083	25,72063	210,70886
HAA40	3,65175	74,87280	207,32002	13,26625	13,19943	142,65326	139,53955	25,27585	25,14855	203,46375
HAA41	3,45455	60,83520	152,04192	11,43105	11,35504	113,30949	99,56764	21,29106	21,14949	145,10268
HAA42	3,44587	64,70366	168,62573	11,92416	11,85172	123,92637	109,40302	22,83825	22,69950	166,80006
HAA43	3,93504	71,58926	168,62573	13,11295	13,03554	127,56686	112,64813	23,36633	23,22838	166,44055
HAA44	3,41225	66,76963	146,10750	12,54614	12,46271	122,41289	90,46423	23,00161	22,84866	153,85757
HAA45	2,96150	62,65973	130,09006	12,02808	11,93990	113,71421	79,03556	21,82844	21,66841	144,02072
HAA46	3,51083	66,38767	126,36211	12,74369	12,65027	115,85592	76,89385	22,23955	22,07651	144,02072

Identificación	Descriptor									
	d63	d64	d65	d66	d67	d68	d69	d70	d71	d72
HAA1	20,75489	28,88556	28,64102	0,03090	0,00872	0,00761	301,16000	252,31200	498,75992	273,53574
HAA2	20,75488	31,98546	31,74276	0,01930	0,00907	0,00706	261,51999	258,78400	510,79944	348,88290
HAA3	20,75489	33,01592	32,77387	0,03066	0,00552	0,00508	318,56000	267,12000	541,34082	364,26834
HAA4	17,50978	29,52886	29,27889	0,03080	0,00668	0,00602	308,39999	256,75201	503,30374	332,38510
HAA5	17,50978	29,52886	29,27889	0,01907	0,00685	0,00560	275,72000	264,27200	516,65900	268,87393
HAA6	17,50978	29,52886	29,27889	0,01886	0,00471	0,00408	278,76001	268,49200	519,10559	263,67606
HAA8	29,50977	36,52744	36,29892	0,01623	0,00782	0,00597	319,07999	291,97601	538,97211	375,12500
HAA9	10,75489	30,86795	30,60663	0,02559	0,00660	0,00574	312,23999	261,17600	504,59259	314,20898
HAA10	22,75489	31,59860	31,35884	0,03171	0,00671	0,00640	312,72000	259,97601	538,11987	348,76889
HAA11	28,75489	30,43805	30,20709	0,03071	0,00680	0,00611	310,51999	258,81201	534,78125	392,41269
HAA12	41,01955	37,53084	37,10695	0,01652	0,00469	0,00433	342,00000	308,34799	607,22174	429,73688
HAA13	34,40636	36,65929	36,22148	0,01945	0,00393	0,00372	348,60001	300,46399	590,54749	424,33377
HAA14	36,40637	39,40890	38,97564	0,01901	0,00323	0,00308	365,28000	317,38800	617,91357	459,32391
HAA15	51,91615	35,54670	35,14522	0,01193	0,00487	0,00384	326,28000	308,26401	615,40765	442,29990
HAA16	33,60963	27,39364	27,17029	0,03047	0,00871	0,00757	301,72000	251,41200	497,59363	271,20053
HAA17	30,36452	31,17127	30,94274	0,03007	0,00685	0,00613	304,92001	257,68399	528,41791	349,19534
HAA20	35,11942	26,03793	26,03793	0,04039	0,01144	0,01009	243,48000	209,52000	474,47006	356,54334
HAA21	24,75488	28,09260	28,09260	0,03864	0,00882	0,00775	264,44000	223,20799	473,53583	379,90247
HAA23	31,50978	29,90518	29,90518	0,03211	0,01035	0,00976	259,16000	225,15601	490,68256	383,03986
HAA24	81,66750	27,94959	27,77980	0,02244	0,00860	0,00724	281,76001	274,13199	500,91760	369,96637
HAA25	78,91261	28,45729	28,28441	0,02121	0,00535	0,00477	300,32001	286,85199	528,46619	362,20697
HAA26	78,91261	28,45729	28,28441	0,02185	0,00666	0,00571	290,07999	278,99600	521,30182	437,13831
HAA27	80,42239	31,44012	31,26450	0,01903	0,00806	0,00693	282,72000	280,97199	527,09174	427,66724
HAA29	54,72905	26,49428	26,30004	0,02696	0,01218	0,00962	248,52000	241,47600	478,24393	337,96692
HAA30	60,72906	28,58890	28,39880	0,02626	0,00925	0,00771	256,07999	248,11200	496,99793	408,10504
HAA31	51,97417	27,02311	26,82499	0,02587	0,00702	0,00611	270,60001	253,65601	499,56210	327,77136
HAA32	51,97417	27,02311	26,82499	0,02653	0,00903	0,00753	259,51999	245,35201	478,41946	396,17545
HAA33	51,97417	27,02311	26,82499	0,02544	0,00486	0,00441	278,64002	257,48001	503,52167	324,88895
HAA34	60,72906	29,66477	29,47352	0,02588	0,00730	0,00630	270,39999	256,10800	513,02612	423,69553

Identificación	Descriptor									
	d63	d64	d65	d66	d67	d68	d69	d70	d71	d72
HAA35	65,01955	27,78271	27,59797	0,02367	0,00612	0,00552	284,35999	270,34399	515,41394	348,21771
HAA36	59,48394	32,03777	31,84314	0,01824	0,01015	0,00786	265,35999	263,86401	516,93134	421,46466
HAA37	66,23884	34,00795	33,81799	0,01964	0,00824	0,00756	299,07999	280,24399	525,74060	446,30701
HAA38	66,72907	30,70258	30,51606	0,02515	0,00725	0,00630	279,35999	264,26401	532,85718	444,11243
HAA39	71,48396	37,33420	37,14617	0,01230	0,00818	0,00784	300,51999	308,44400	552,85144	448,50165
HAA40	78,72907	36,05048	35,86892	0,01406	0,00618	0,00586	329,72000	308,94800	582,06250	478,56082
HAA41	67,77445	27,26506	27,08377	0,02487	0,01018	0,00860	265,12000	257,76001	483,03922	350,88117
HAA42	66,52932	30,73939	30,55264	0,02085	0,00956	0,00806	270,32001	263,90799	505,17349	406,41925
HAA43	73,77444	30,48679	30,30681	0,02360	0,00635	0,00571	283,95999	272,96399	532,64685	443,53986
HAA44	59,01955	28,91012	28,71789	0,02113	0,00974	0,00798	264,56000	259,85999	487,39591	372,18753
HAA45	48,72906	27,64603	27,44335	0,02266	0,01167	0,00891	252,36000	246,06400	474,24008	344,58420
HAA46	48,72906	27,64603	27,44335	0,01958	0,00585	0,00496	268,23999	261,00000	515,69299	345,59982

Identificación	Descriptor									
	d73	d74	d75	d76	d77	d78	d79	d80	d81	d82
HAA1	106,10316	5,57754	225,22421	-87,36336	-7,54129	48,31152	193,46652	13,11883	0,54843	0,21273
HAA2	143,79941	6,39169	161,91658	-66,73731	-6,47854	186,96632	210,53671	12,87023	0,68301	0,28152
HAA3	187,26665	8,60505	177,07245	-91,03114	-8,92485	187,19589	278,29779	17,52990	0,67290	0,34593
HAA4	158,62882	7,03384	170,91856	-81,56989	-12,60309	161,46654	240,19870	19,63693	0,66041	0,31518
HAA5	114,67632	5,64354	247,78514	-105,68180	-12,34439	21,08879	220,35812	17,98793	0,52041	0,22196
HAA6	107,19980	5,29117	255,42954	-103,84709	-11,03316	8,24652	211,04689	16,32433	0,50794	0,20651
HAA8	174,63644	6,61838	163,84717	-76,27773	-6,79755	211,27783	250,91419	13,41593	0,69600	0,32402
HAA9	190,74831	7,82383	190,38361	-115,57704	-17,16416	123,82538	306,32535	24,98799	0,62270	0,37802
HAA10	144,04608	6,41565	189,35103	-78,20443	-4,78783	159,41786	222,25052	11,20348	0,64813	0,26768
HAA11	161,58023	7,12911	142,36862	-58,62184	-6,00416	250,04407	220,20207	13,13327	0,73378	0,30214
HAA12	205,08568	8,01809	177,48483	-84,70205	-3,23844	252,25205	289,78772	11,25652	0,70771	0,33774
HAA13	235,64945	9,95942	166,21384	-92,30517	-5,17972	258,11993	327,95462	15,13914	0,71854	0,39904

Identificación	Descriptor									
	d73	d74	d75	d76	d77	d78	d79	d80	d81	d82
HAA14	265,41885	10,17243	158,58966	-91,64053	-4,13192	300,73425	357,05939	14,30435	0,74335	0,42954
HAA15	212,07794	8,16864	173,10791	-83,00336	-3,23220	269,19199	295,08130	11,40084	0,71871	0,34461
HAA16	99,30093	5,58691	226,39304	-82,89454	-4,16901	44,80750	182,19547	9,75592	0,54502	0,19956
HAA17	136,33612	6,73210	179,22253	-69,97373	-3,39374	169,97281	206,30985	10,12584	0,66083	0,25801
HAA20	128,85069	6,24484	117,92670	-42,61737	-2,80832	238,61664	171,46806	9,05316	0,75146	0,27157
HAA21	171,20396	6,83911	93,63335	-42,19610	-8,04796	286,26910	213,40006	14,88707	0,80227	0,36154
HAA23	147,58580	6,24969	107,64270	-41,47489	-2,49415	275,39716	189,06068	8,74383	0,78063	0,30078
HAA24	169,08661	6,36720	130,95123	-59,84897	-2,71481	239,01514	228,93558	9,08201	0,73858	0,33755
HAA25	179,51415	6,61663	166,25919	-82,40007	-7,95285	195,94778	261,91422	14,56948	0,68539	0,33969
HAA26	238,80034	7,90950	84,16351	-45,97692	-7,82448	352,97479	284,77725	15,73398	0,83855	0,45809
HAA27	205,67490	7,00444	99,42445	-47,81548	-2,23132	328,24280	253,49037	9,23575	0,81137	0,39021
HAA29	134,95329	6,03158	140,27701	-56,01389	-2,92979	197,68991	190,96719	8,96137	0,70668	0,28219
HAA30	172,86763	7,04807	88,89293	-37,65381	-2,08988	319,21210	210,52144	9,13795	0,82114	0,34782
HAA31	143,52739	6,20895	171,79071	-75,22522	-8,00071	155,98065	218,75261	14,20966	0,65612	0,28731
HAA32	193,55463	7,38553	82,24399	-40,18095	-7,66531	313,93146	233,73557	15,05084	0,82809	0,40457
HAA33	135,78655	5,93500	178,63278	-74,65914	-6,80261	146,25617	210,44568	12,73761	0,64523	0,26967
HAA34	222,64076	8,89239	89,33055	-46,94083	-4,20859	334,36499	269,58160	13,10098	0,82588	0,43398
HAA35	162,53156	6,45152	167,19624	-78,03929	-7,96054	181,02147	240,57085	14,41206	0,67561	0,31534
HAA36	189,89607	6,86879	95,46664	-43,01367	-2,03993	325,99802	232,90974	8,90873	0,81532	0,36735
HAA37	212,87373	7,17974	79,43356	-37,88719	-1,70742	366,87344	250,76093	8,88716	0,84891	0,40490
HAA38	200,31924	7,41612	88,74471	-40,02877	-2,13977	355,36774	240,34802	9,55589	0,83346	0,37593
HAA39	226,13168	7,42291	104,34977	-52,61249	-2,27590	344,15189	278,74417	9,69882	0,81125	0,40903
HAA40	241,55022	7,83800	103,50170	-52,24175	-2,22090	375,05911	293,79196	10,05889	0,82218	0,41499
HAA41	150,23787	6,13580	132,15807	-56,58653	-2,77960	218,72310	206,82440	8,91541	0,72640	0,31103
HAA42	183,72720	6,73273	98,75424	-44,64317	-2,20728	307,66501	228,37036	8,94001	0,80451	0,36369
HAA43	245,87070	9,09468	89,10699	-49,39533	-4,39741	354,43286	295,26602	13,49209	0,83271	0,46160
HAA44	195,33983	6,58897	115,20841	-60,46626	-6,72459	256,97913	255,80609	13,31355	0,76363	0,40078
HAA45	170,90634	6,19745	129,65584	-64,30650	-6,74008	214,92836	235,21283	12,93753	0,72660	0,36038
HAA46	175,70865	6,91069	170,09316	-86,47817	-12,96850	175,50667	262,18683	19,87919	0,67017	0,34072

Identificación	Descriptor									
	d83	d84	d85	d86	d87	d88	d89	d90	d91	d92
HAA1	0,0112	0,4516	-0,1752	-0,0151	-686,2029	-0,3242	0,1221	-0,7698	3,1233	-0,2046
HAA2	0,0125	0,3170	-0,1307	-0,0127	-725,2451	-0,2731	0,1215	-0,8526	2,3593	-0,2590
HAA3	0,0159	0,3271	-0,1682	-0,0165	-800,0827	-0,3029	0,1235	-0,7719	2,4872	-0,1847
HAA4	0,0140	0,3396	-0,1621	-0,0250	-785,0538	-0,3282	0,1191	-0,7710	2,9172	-0,1869
HAA5	0,0109	0,4796	-0,2045	-0,0239	-1145,1092	-0,2861	0,1150	-0,8619	4,7511	-0,2597
HAA6	0,0102	0,4921	-0,2001	-0,0213	-3255,5166	-0,2848	0,1148	-0,4804	4,7975	-0,0515
HAA8	0,0123	0,3040	-0,1415	-0,0126	-803,3033	-0,3178	0,1215	-0,7822	3,1299	-0,1978
HAA9	0,0155	0,3773	-0,2291	-0,0340	-883,9048	-0,3369	0,1205	-0,7645	2,0865	0,0660
HAA10	0,0119	0,3519	-0,1453	-0,0089	-725,2487	-0,2670	0,1191	-0,4292	2,8756	-0,0708
HAA11	0,0133	0,2662	-0,1096	-0,0112	-725,2416	-0,3169	0,1247	-0,7708	3,0902	-0,1962
HAA12	0,0132	0,2923	-0,1395	-0,0053	-916,9289	-0,2971	0,0849	-0,7880	3,0549	-0,1972
HAA13	0,0169	0,2815	-0,1563	-0,0088	-952,7368	-0,2951	0,0864	-0,7792	1,9200	-0,1851
HAA14	0,0165	0,2567	-0,1483	-0,0067	-991,7768	-0,2942	0,0866	-0,7792	1,8010	-0,1852
HAA15	0,0133	0,2813	-0,1349	-0,0053	-916,9428	-0,2694	0,0905	-0,8648	2,4530	-0,2692
HAA16	0,0112	0,4550	-0,1666	-0,0084	-670,2108	-0,3190	0,1409	-0,7706	1,1939	-0,2071
HAA17	0,0127	0,3392	-0,1324	-0,0064	-709,2477	-0,3104	0,1427	-0,7708	1,2469	-0,1981
HAA20	0,0132	0,2485	-0,0898	-0,0059	-557,7742	-0,2797	0,1521	-0,8076	1,4091	-0,2636
HAA21	0,0144	0,1977	-0,0891	-0,0170	-656,6237	-0,2895	0,1347	-0,7876	2,7991	-0,2563
HAA23	0,0127	0,2194	-0,0845	-0,0051	-596,8097	-0,2750	0,1568	-0,8304	1,5129	-0,2609
HAA24	0,0127	0,2614	-0,1195	-0,0054	-712,7173	-0,2968	0,1508	-0,7906	1,5422	-0,2320
HAA25	0,0125	0,3146	-0,1559	-0,0150	-1171,6178	-0,3028	0,1347	-0,7918	3,5312	-0,2234
HAA26	0,0152	0,1614	-0,0882	-0,0150	-811,5680	-0,3043	0,1358	-0,7864	2,8359	-0,2117
HAA27	0,0133	0,1886	-0,0907	-0,0042	-751,7513	-0,2882	0,1555	-0,8150	1,7234	-0,2270
HAA29	0,0126	0,2933	-0,1171	-0,0061	-634,6733	-0,2987	0,1504	-0,7814	1,5847	-0,2322
HAA30	0,0142	0,1789	-0,0758	-0,0042	-673,7100	-0,2920	0,1493	-0,7803	1,4321	-0,2225
HAA31	0,0124	0,3439	-0,1506	-0,0160	-1093,5738	-0,3046	0,1342	-0,7823	3,4747	-0,2234
HAA32	0,0154	0,1719	-0,0840	-0,0160	-733,5241	-0,3056	0,1355	-0,7783	2,8083	-0,2119
HAA33	0,0118	0,3548	-0,1483	-0,0135	-3203,9810	-0,3025	0,1338	-0,7833	3,5012	-0,2272
HAA34	0,0173	0,1741	-0,0915	-0,0082	-748,5523	-0,2857	0,1470	-0,7772	0,7820	-0,2084
HAA35	0,0125	0,3244	-0,1514	-0,0154	-1132,5939	-0,3033	0,1345	-0,7880	3,5097	-0,2237

Identificación	Descriptor									
	d83	d84	d85	d86	d87	d88	d89	d90	d91	d92
HAA36	0,0133	0,1847	-0,0832	-0,0039	-712,7385	-0,2861	0,1571	-0,8180	1,8769	-0,2298
HAA37	0,0137	0,1511	-0,0721	-0,0032	-751,7725	-0,2745	0,1558	-0,8686	1,6279	-0,2505
HAA38	0,0139	0,1665	-0,0751	-0,0040	-712,7423	-0,2911	0,1502	-0,7803	1,4611	-0,2256
HAA39	0,0134	0,1887	-0,0952	-0,0041	-828,6307	-0,3132	0,1459	-0,6966	0,7398	-0,2070
HAA40	0,0135	0,1778	-0,0898	-0,0038	-828,6343	-0,3072	0,1470	-0,7019	0,7412	-0,2086
HAA41	0,0127	0,2736	-0,1171	-0,0058	-673,6934	-0,2974	0,1506	-0,7867	1,5587	-0,2323
HAA42	0,0133	0,1955	-0,0884	-0,0044	-712,7276	-0,2895	0,1553	-0,8090	1,7537	-0,2267
HAA43	0,0171	0,1673	-0,0927	-0,0083	-787,5723	-0,2842	0,1467	-0,7841	0,8141	-0,2101
HAA44	0,0135	0,2364	-0,1241	-0,0138	-772,5458	-0,3085	0,1416	-0,7809	0,9836	-0,2191
HAA45	0,0131	0,2734	-0,1356	-0,0142	-733,5259	-0,3090	0,1419	-0,7773	1,0016	-0,2211
HAA46	0,0134	0,3298	-0,1677	-0,0251	-1552,4681	-0,3126	0,1217	-0,7859	4,2637	-0,2217

Identificación	Descriptor		
	d93	d94	Rend.
HAA1	-0,10579	-0,40848	77
HAA2	-0,15192	-0,39892	75
HAA3	-0,10444	-0,40867	48
HAA4	-0,10623	-0,40930	52
HAA5	-0,15310	-0,39927	56
HAA6	0,04915	-0,03280	34
HAA8	-0,10665	-0,40839	79
HAA9	0,08866	-0,06309	26
HAA10	0,06995	-0,04684	79
HAA11	-0,10414	-0,40803	72
HAA12	-0,10030	-0,41338	76
HAA13	-0,09925	-0,41302	91
HAA14	-0,09925	-0,41295	35

Identificación	Descriptor		
	d93	d94	Rend.
HAA15	-0,15034	-0,40239	89
HAA16	-0,10270	-0,41076	58
HAA17	-0,10219	-0,41058	66
HAA20	-0,14041	-0,40155	73
HAA21	-0,14021	-0,40415	21
HAA23	-0,13945	-0,40174	58
HAA24	-0,09197	-0,41585	68
HAA25	-0,09468	-0,41622	85
HAA26	-0,09332	-0,41703	20
HAA27	-0,08872	-0,41479	43
HAA29	-0,09397	-0,41711	65
HAA30	-0,09374	-0,41750	68
HAA31	-0,09675	-0,41735	45
HAA32	-0,09572	-0,41833	89
HAA33	-0,09684	-0,41714	87
HAA34	-0,09251	-0,41881	67
HAA35	-0,09645	-0,41673	57
HAA36	-0,08415	-0,41577	71
HAA37	-0,13231	-0,39695	70
HAA38	-0,09326	-0,41745	94
HAA39	-0,11970	-0,41021	89
HAA40	-0,11887	-0,40962	98
HAA41	-0,09365	-0,41642	59
HAA42	-0,08995	-0,41559	77
HAA43	-0,09253	-0,41852	41
HAA44	-0,09409	-0,41828	20
HAA45	-0,09403	-0,41878	33
HAA46	-0,09812	-0,41714	24

Anexo 4

Valores de los 94 descriptores autoescalados, para cada HAA.

Identificación	Descriptor									
	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7	d8	d9	d10
HAA1	-1,34255	-0,75841	-1,35721	1,22368	-1,03106	-0,05841	-0,72230	-1,29288	-1,51089	1,90571
HAA2	-0,72638	-0,26484	-0,82977	0,87267	-0,70117	-0,05841	0,75841	-0,70171	-1,04278	0,21632
HAA3	-0,52099	-0,26484	-0,82977	0,45525	-0,99540	-0,05841	0,75841	-0,50466	-0,88675	0,21632
HAA4	-1,34255	-0,75841	-1,62094	1,22368	-1,69082	-0,05841	-0,72230	-1,29288	-1,51089	1,90571
HAA5	-1,34255	-0,75841	-1,62094	1,22368	-1,69082	-0,05841	-0,72230	-1,29288	-1,51089	1,90571
HAA6	-1,34255	-0,75841	-1,62094	1,22368	-1,69082	-0,05841	-0,72230	-1,29288	-1,51089	1,90571
HAA8	0,50596	0,72230	0,22513	0,32108	-0,18278	-0,05841	-0,72230	0,48063	-0,10656	1,06102
HAA9	-1,34255	-0,75841	-1,88466	1,22368	-2,35057	-0,05841	-0,72230	-1,29288	-1,51089	1,90571
HAA10	-0,72638	-0,26484	-0,82977	0,87267	-0,70117	-0,05841	0,75841	-0,70171	-1,04278	0,63867
HAA11	-0,72638	-0,26484	-0,82977	0,87267	-0,70117	-0,05841	0,75841	-0,70171	-1,04278	0,21632
HAA12	1,12214	2,20301	0,22513	1,64492	-0,94308	2,33623	2,23913	1,26885	-0,26260	-0,62837
HAA13	0,71135	1,70944	-0,30232	1,59103	-1,46066	2,33623	2,23913	0,87474	-0,57467	-0,62837
HAA14	1,32753	2,20301	0,22513	1,29238	-1,17447	2,33623	2,23913	1,46591	-0,10656	-0,62837
HAA15	1,12214	2,20301	0,22513	1,64492	-0,94308	2,33623	2,23913	1,26885	-0,26260	-0,62837
HAA16	-1,13716	-0,26484	-1,09349	1,78118	-0,70117	-0,05841	-0,72230	-1,09583	-1,35486	1,48337
HAA17	-0,52099	0,22873	-0,56604	1,39444	-0,40694	-0,05841	0,75841	-0,50466	-0,88675	-0,20602
HAA20	-1,34255	-1,74556	-0,56604	-0,88239	0,94823	-2,45304	0,75841	-1,48994	-0,73071	-1,47306
HAA21	-1,34255	-1,74556	-0,82977	-0,88239	0,28847	-2,45304	-0,72230	-1,48994	-0,73071	0,21632
HAA23	-0,72638	-1,25199	-0,03859	-1,05788	1,11315	-2,45304	0,75841	-0,89877	-0,26260	-1,47306
HAA24	0,71135	0,22873	1,01630	-0,83339	1,07096	-0,05841	-0,72230	0,67768	0,98570	0,21632
HAA25	0,71135	0,22873	0,75258	-0,83339	0,56465	-0,05841	-0,72230	0,67768	0,98570	0,21632
HAA26	0,71135	0,22873	0,75258	-0,83339	0,56465	-0,05841	-0,72230	0,67768	0,98570	0,21632
HAA27	1,32753	0,72230	1,54375	-0,97396	1,19205	-0,05841	-0,72230	1,26885	1,45381	-0,62837
HAA29	-0,52099	-0,75841	-0,03859	-0,48394	0,76992	-0,05841	-0,72230	-0,50466	0,04948	0,21632
HAA30	0,09518	-0,26484	0,48885	-0,67177	0,93173	-0,05841	0,75841	0,08651	0,51759	-1,47306
HAA31	-0,52099	-0,75841	-0,30232	-0,48394	0,18149	-0,05841	-0,72230	-0,50466	0,04948	0,21632
HAA32	-0,52099	-0,75841	-0,30232	-0,48394	0,18149	-0,05841	-0,72230	-0,50466	0,04948	0,21632
HAA33	-0,52099	-0,75841	-0,30232	-0,48394	0,18149	-0,05841	-0,72230	-0,50466	0,04948	0,21632

Identificación	Descriptor									
	d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7	d8	d9	d10
HAA34	0,30057	-0,26484	0,48885	-1,01079	0,62640	-0,05841	0,75841	0,28357	0,67362	-1,47306
HAA35	0,09518	-0,26484	0,22513	-0,67177	0,38743	-0,05841	-0,72230	0,08651	0,51759	0,21632
HAA36	0,71135	0,22873	1,01630	-0,83339	1,07096	-0,05841	-0,72230	0,67768	0,98570	-0,62837
HAA37	1,32753	0,72230	1,54375	-0,97396	1,19205	-0,05841	-0,72230	1,26885	1,45381	-0,62837
HAA38	0,71135	0,22873	1,01630	-0,83339	1,07096	-0,05841	0,75841	0,67768	0,98570	-1,47306
HAA39	2,14909	1,70944	2,07120	-0,67177	1,04059	-0,05841	-0,72230	2,05708	1,92192	-0,20602
HAA40	2,14909	1,70944	2,07120	-0,67177	1,04059	-0,05841	0,75841	2,05708	1,92192	-1,05072
HAA41	0,09518	-0,26484	0,48885	-0,67177	0,93173	-0,05841	-0,72230	0,08651	0,51759	0,21632
HAA42	0,71135	0,22873	1,01630	-0,83339	1,07096	-0,05841	-0,72230	0,67768	0,98570	-0,62837
HAA43	0,91674	0,22873	1,01630	-1,14562	0,78329	-0,05841	0,75841	0,87474	1,14173	-1,47306
HAA44	0,09518	-0,26484	0,22513	-0,67177	0,38743	-0,05841	-0,72230	0,08651	0,51759	-0,20602
HAA45	-0,52099	-0,75841	-0,30232	-0,48394	0,18149	-0,05841	-0,72230	-0,50466	0,04948	0,21632
HAA46	-0,52099	-0,75841	-0,56604	-0,48394	-0,40694	-0,05841	-0,72230	-0,50466	0,04948	-0,20602

Identificación	Descriptor									
	d12	d13	d14	d16	d17	d18	d19	d20	d21	d22
HAA1	-0,36966	-1,36890	2,05103	-0,16695	-0,98446	-0,59548	-0,82443	-0,54613	-0,83173	-0,68295
HAA2	0,69393	-1,05348	0,25953	1,02610	-0,51095	-0,14981	-0,22045	-0,16833	-0,18582	-0,24072
HAA3	0,69393	-0,95941	0,21036	0,95723	0,02913	0,37528	0,27031	0,34775	-0,01018	0,19889
HAA4	-0,36966	-1,36890	2,05103	-0,16695	-0,37716	-0,14981	-0,22045	-0,16833	-0,18582	-0,24072
HAA5	-0,36966	-1,36890	2,05103	-0,16695	0,17832	-0,14981	-0,22045	-0,16833	-0,18582	-0,24072
HAA6	-0,36966	-1,36890	2,05103	-0,16695	1,67887	-0,14981	-0,22045	-0,16833	-0,18582	-0,24072
HAA8	0,16213	-0,55470	0,64191	0,09798	0,43606	0,61797	0,87430	0,72139	0,67265	0,46800
HAA9	-0,36966	-1,36890	2,05103	-0,16695	0,23014	0,21643	0,38354	0,22562	0,36436	0,23646
HAA10	0,42803	-1,05348	0,63322	0,69897	-0,51095	-0,14981	-0,22045	-0,16833	-0,18582	-0,24072
HAA11	0,69393	-1,05348	0,25953	1,02610	-0,51095	-0,14981	-0,22045	-0,16833	-0,18582	-0,24072
HAA12	2,55522	-1,37527	-0,72636	2,27197	1,65244	2,16678	2,16647	2,12797	2,34309	2,30307

Identificación	Descriptor									
	d12	d13	d14	d16	d17	d18	d19	d20	d21	d22
HAA13	2,55522	-1,54844	-0,68714	2,44365	1,71902	2,37858	2,05325	2,25010	1,96856	2,26550
HAA14	2,55522	-1,29409	-0,74475	2,19149	2,19253	3,19931	2,54401	2,72973	2,36370	2,39426
HAA15	2,55522	-1,37527	-0,72636	2,27197	1,65244	2,54625	2,16647	2,09567	2,52868	2,19930
HAA16	-0,10377	-1,25776	1,55142	0,13819	-1,01782	-0,59548	-0,82443	-0,54613	-0,83173	-0,68295
HAA17	0,95983	-0,95941	-0,15349	1,27575	-0,54431	-0,14981	-0,22045	-0,16833	-0,18582	-0,24072
HAA20	0,16213	0,36305	-1,18992	0,60976	-2,16615	-1,50446	-2,00338	-2,01808	-2,39335	-2,35367
HAA21	-0,90146	0,36305	0,48601	-0,85735	-1,55885	-1,17793	-1,39940	-1,64028	-1,74743	-1,91144
HAA23	0,16213	0,54289	-1,22483	0,42638	-1,69264	-1,24854	-1,39940	-1,62413	-1,85554	-1,77887
HAA24	-0,90146	0,90257	-0,03772	-1,04074	-0,34016	-0,33073	-0,29730	-0,11649	-0,27153	-0,35540
HAA25	-0,90146	0,90257	-0,03772	-1,04074	0,82261	0,14583	0,30668	0,26130	0,37438	0,08683
HAA26	-0,90146	0,90257	-0,03772	-1,04074	0,26713	0,14583	0,30668	0,26130	0,37438	0,08683
HAA27	-0,36966	1,00589	-0,72636	-0,56081	0,13334	0,03993	0,30668	0,27745	0,26628	0,22381
HAA29	-0,90146	0,64700	0,21036	-0,95387	-1,28718	-1,04997	-1,27882	-1,07575	-1,00598	-0,89381
HAA30	0,16213	0,78414	-1,27167	0,18036	-0,81367	-0,65725	-0,67484	-0,69795	-0,36007	-0,45157
HAA31	-0,90146	0,64700	0,21036	-0,95387	-0,12440	-0,65725	-0,67484	-0,69795	-0,36007	-0,45157
HAA32	-0,90146	0,64700	0,21036	-0,95387	-0,67988	-0,65725	-0,67484	-0,69795	-0,36007	-0,45157
HAA33	-0,90146	0,64700	0,21036	-0,95387	1,37615	-0,65725	-0,67484	-0,69795	-0,36007	-0,45157
HAA34	0,16213	0,82550	-1,27969	0,13819	-0,27359	-0,18952	-0,18408	-0,18187	-0,18443	-0,01196
HAA35	-0,90146	0,78414	0,07724	-1,00049	0,34910	-0,29543	-0,18408	-0,21832	0,00716	-0,18237
HAA36	-0,36966	0,90257	-0,66619	-0,49058	-0,34016	-0,36603	-0,18408	-0,16572	-0,26974	0,01034
HAA37	-0,36966	1,00589	-0,72636	-0,56081	0,13334	0,02228	0,41991	0,19178	0,49840	0,26156
HAA38	0,16213	0,90257	-1,29467	0,05960	-0,34016	-0,18952	-0,18408	-0,18187	-0,18443	-0,01196
HAA39	-0,36966	0,92524	-0,52448	-0,64161	1,01231	0,73711	1,40143	1,24972	0,72447	1,10000
HAA40	0,16213	0,92524	-1,06668	-0,16695	1,01231	0,96656	1,40143	1,23357	0,79969	1,13093
HAA41	-0,90146	0,78414	0,07724	-1,00049	-0,81367	-0,72785	-0,78806	-0,59612	-0,63876	-0,62460
HAA42	-0,36966	0,90257	-0,66619	-0,49058	-0,34016	-0,39250	-0,18408	-0,20217	-0,10095	-0,04539
HAA43	0,16213	0,93854	-1,30165	0,02291	0,19992	0,21643	0,30668	0,29776	0,18280	0,25724
HAA44	-0,63556	0,78414	-0,25998	-0,70527	-0,20637	-0,39250	-0,18408	-0,20217	-0,10095	-0,04539
HAA45	-0,90146	0,64700	0,21036	-0,95387	-0,67988	-0,74550	-0,67484	-0,68180	-0,46817	-0,31460
HAA46	-0,63556	0,64700	-0,15349	-0,63536	1,03837	-0,29543	-0,07085	-0,30400	0,16731	0,16367

Identificación	Descriptor									
	d23	d24	d25	d26	d27	d28	d29	d30	d31	d32
HAA1	-1,27347	-1,36812	-1,57306	-1,43650	-1,36073	-0,72209	-0,99114	-1,57977	-1,19957	-1,57403
HAA2	-0,54715	-0,86758	-0,93326	-1,03871	-0,63352	-0,45158	-0,22209	-0,75777	-0,68938	-0,71330
HAA3	-0,22578	-0,73062	-1,10923	-0,98365	0,06668	0,75186	0,48395	0,17597	-0,68938	0,45196
HAA4	-1,03682	-1,24665	-1,39280	-1,33564	-0,68450	-0,53805	-0,33120	-0,82001	-1,39889	-0,52445
HAA5	-0,44175	-0,78599	-0,83434	-0,97480	-0,42220	-0,09144	0,23429	-0,82001	-1,39889	-0,52445
HAA6	0,21168	-0,28015	-0,22111	-0,57857	-0,28365	0,14613	0,53704	-0,82001	-1,39889	-0,52445
HAA8	0,69454	0,28949	0,18757	-0,29396	0,82717	1,07097	0,60556	0,71431	0,41508	0,73365
HAA9	-0,80018	-1,11788	-1,24274	-1,22717	-0,00634	-0,32148	-0,36523	-0,35537	-1,52078	0,11743
HAA10	-0,54715	-0,85531	-0,97389	-1,09885	-0,63352	-0,45158	-0,22209	-0,75777	-0,68938	-0,71330
HAA11	-0,54715	-0,86758	-0,94069	-1,00765	-0,63352	-0,45158	-0,22209	-0,75777	-0,68938	-0,71330
HAA12	1,87534	1,37185	1,09919	0,78246	1,55046	0,63324	-0,79415	1,12041	1,07145	1,02256
HAA13	1,47041	1,00098	0,34439	0,38045	1,52170	1,35726	-0,31791	1,27668	0,52062	1,37773
HAA14	2,02704	1,71706	0,63727	0,48828	2,24194	2,52513	0,92533	2,09891	1,07145	2,18371
HAA15	1,87534	1,36953	1,17284	0,58876	1,55046	0,63324	0,23294	1,12041	1,07145	1,02256
HAA16	-1,17102	-1,18497	-1,41397	-1,27159	-1,30990	-0,63297	-0,88142	-2,16759	-0,80496	-2,46543
HAA17	-0,44471	-0,68443	-0,77417	-0,87380	-0,58253	-0,36493	-0,11256	-1,35142	-0,28867	-1,59122
HAA20	-1,93661	-1,89675	-2,02520	-1,96770	-1,77565	-0,00548	1,66880	-1,89154	-1,11778	-2,00473
HAA21	-1,69996	-1,77528	-1,84494	-1,86683	-1,08418	-0,05682	2,14521	-1,09584	-1,32652	-0,90550
HAA23	-1,21029	-1,38892	-1,45079	-1,45200	-1,03211	0,04071	0,90710	-1,29685	-0,54795	-1,43995
HAA24	-0,00152	0,53886	0,54881	0,60442	-0,01364	0,61236	1,13492	0,15811	0,81407	-0,05880
HAA25	0,83019	1,12099	1,28753	1,06612	0,92968	1,24494	2,37324	1,01087	0,59035	1,03636
HAA26	0,23513	0,66033	0,72907	0,70528	0,66614	0,79885	1,78584	1,01087	0,59035	1,03636
HAA27	0,72479	1,04669	1,12322	1,12226	0,71737	0,88527	1,12895	0,69012	1,44105	0,40633
HAA29	-1,11479	-0,67993	-0,35600	-0,11160	-1,46960	-1,84831	-1,96114	-0,94620	-0,39498	-1,04916
HAA30	-0,38848	-0,17939	0,28380	0,28619	-0,74275	-1,51624	-1,19410	-0,38651	0,20157	-0,54259
HAA31	-0,28308	-0,09780	0,38272	0,35010	-0,53152	-1,17717	-0,76541	-0,12964	-0,60920	0,04315
HAA32	-0,87815	-0,55846	-0,17574	-0,01074	-0,79371	-1,59758	-1,29652	-0,12964	-0,60920	0,04315
HAA33	0,37035	0,40804	0,99595	0,74633	-0,39304	-0,95325	-0,48076	-0,12964	-0,60920	0,04315
HAA34	-0,06710	-0,04244	0,10783	0,34125	-0,04285	-0,38152	-0,48619	0,56835	0,20157	0,62485
HAA35	0,27356	0,51160	0,83512	0,70811	0,19817	0,01640	0,81622	0,44896	-0,01761	0,55140

Identificación	Descriptor									
	d23	d24	d25	d26	d27	d28	d29	d30	d31	d32
HAA36	0,16816	0,51123	0,46893	0,76883	-0,01364	-0,33349	-1,05295	0,15811	0,81407	-0,05880
HAA37	0,85322	0,97768	1,40463	1,03309	0,71737	-0,00969	-0,29481	0,69012	1,44105	0,40633
HAA38	0,16816	0,50393	0,51982	0,73101	-0,01364	-0,33349	-0,42745	0,15811	0,81407	-0,05880
HAA39	1,69437	1,82745	1,35167	1,78887	1,99309	2,08610	-0,33408	1,58974	2,24321	1,25788
HAA40	1,69437	1,82016	1,39995	1,77877	1,99309	2,08610	0,20160	1,58974	2,24321	1,25788
HAA41	-0,55815	-0,07054	0,09641	0,24641	-0,74275	-0,63665	-0,40093	-0,38651	0,20157	-0,54259
HAA42	0,16816	0,43729	0,67081	0,76425	-0,01364	-0,33349	-0,42745	0,15811	0,81407	-0,05880
HAA43	0,48953	0,56696	0,56023	0,69926	0,68810	0,83587	1,06715	1,12748	0,81407	1,10748
HAA44	-0,32151	0,05823	0,24205	0,37587	-0,06475	-0,41750	-0,53017	0,44896	-0,01761	0,55140
HAA45	-0,87815	-0,55117	-0,21035	0,01786	-0,79371	-1,59758	-1,90736	-0,12964	-0,60920	0,04315
HAA46	0,54864	0,49162	1,02246	1,15553	0,41013	-0,50049	-0,22895	0,39519	-0,74689	0,74521

Identificación	Descriptor									
	d33	d34	d35	d36	d37	d38	d39	d40	d41	d42
HAA1	-1,60626	-1,18542	-1,13847	-1,01937	-1,05069	-0,75292	-1,25460	-0,50720	-0,52477	-0,64137
HAA2	-0,72821	-0,02918	-1,00891	0,24376	0,24053	0,12286	-1,25460	0,38719	0,38468	-0,20119
HAA3	0,45138	0,57145	-1,09431	0,93369	0,94407	0,41842	-1,25460	0,68450	0,68700	0,32538
HAA4	-0,54759	-0,61413	-1,48907	-0,25913	-0,27953	-0,60830	-1,40649	-0,32159	-0,33774	-0,19929
HAA5	-0,54759	-0,61413	-1,48907	-0,25913	-0,27953	-0,60830	-1,40649	-0,32159	-0,33774	-0,19075
HAA6	-0,54759	-0,61413	-1,48907	-0,25913	-0,27953	-0,60830	-1,40649	-0,32159	-0,33774	-0,18289
HAA8	0,74950	1,40763	-0,16733	1,57577	1,60977	1,53129	-0,84482	1,69764	1,72056	0,61987
HAA9	0,09986	-0,22523	-1,72773	0,25838	0,24541	-0,30728	-1,72265	0,06476	0,05156	0,16263
HAA10	-0,72821	-0,02918	-1,00891	0,24376	0,24053	0,03373	-1,16099	0,27557	0,27211	-0,20607
HAA11	-0,72821	-0,30749	-0,83811	-0,11760	-0,12635	-0,23365	-0,88016	-0,05927	-0,06559	-0,18408
HAA12	0,97606	1,97229	0,36813	2,04115	2,01655	1,93888	-0,30610	1,98714	1,95748	2,16816
HAA13	1,32462	1,74565	-0,08219	1,91633	1,88184	1,61843	-0,61564	1,73568	1,69785	2,35253

Identificación	Descriptor									
	d33	d34	d35	d36	d37	d38	d39	d40	d41	d42
HAA14	2,14819	2,59896	0,28033	2,72886	2,71631	2,45419	-0,52203	2,52900	2,50539	3,18063
HAA15	0,97606	1,87580	0,42735	1,92321	1,89726	1,45329	0,20391	1,41468	1,38229	2,48397
HAA16	-2,50242	-1,56338	-0,62860	-1,60110	-1,63783	-1,03572	-0,65293	-0,93764	-0,95599	-0,63157
HAA17	-1,61186	-0,44267	-0,47195	-0,37307	-0,38297	-0,00982	-0,80482	0,15228	0,15011	-0,17804
HAA20	-1,95670	-1,90204	-0,69868	-1,97299	-1,94132	-1,39305	-0,58226	-1,32879	-1,28800	-1,54210
HAA21	-0,83848	-1,07002	-1,20929	-0,86580	-0,80864	-0,93117	-1,06738	-0,73598	-0,68557	-1,21517
HAA23	-1,38216	-1,01673	-0,40285	-1,03850	-0,98532	-0,35642	-0,75121	-0,21301	-0,15411	-1,27727
HAA24	-0,04945	-0,28179	1,16203	-0,59178	-0,59192	-0,48768	1,59643	-0,77724	-0,77728	-0,28268
HAA25	1,05786	0,21244	0,85872	0,01963	0,02976	-0,36492	1,46749	-0,63076	-0,62933	0,22000
HAA26	1,05786	0,21244	0,85872	0,01963	0,02976	-0,36492	1,46749	-0,63076	-0,62933	0,19782
HAA27	0,42690	0,44128	1,60448	0,10666	0,12373	0,49269	1,53815	0,22985	0,24445	0,10466
HAA29	-1,06448	-1,08592	-0,07719	-1,20193	-1,22470	-1,09558	0,33557	-1,19713	-1,21115	-1,05468
HAA30	-0,54515	-0,55387	0,45571	-0,73427	-0,74274	-0,46602	0,61640	-0,59279	-0,59579	-0,65182
HAA31	0,03855	-0,59169	-0,38050	-0,56508	-0,57796	-0,97281	0,20663	-1,04455	-1,05723	-0,64122
HAA32	0,03855	-0,59169	-0,38050	-0,56508	-0,57796	-0,97281	0,20663	-1,04455	-1,05723	-0,66143
HAA33	0,03855	-0,59169	-0,38050	-0,56508	-0,57796	-0,97281	0,20663	-1,04455	-1,05723	-0,63360
HAA34	0,63710	-0,08196	0,45571	-0,21011	-0,20788	-0,16377	0,61640	-0,28238	-0,28067	-0,19050
HAA35	0,56033	-0,17813	0,22512	-0,26035	-0,26113	-0,65722	0,81722	-0,82539	-0,83059	-0,25413
HAA36	-0,04945	0,19853	0,86726	0,00242	0,01227	0,50089	0,55813	0,40228	0,41411	-0,33938
HAA37	0,42690	0,86165	1,34650	0,61753	0,64345	1,12476	0,87429	0,97072	0,99314	0,06813
HAA38	-0,04945	-0,02725	1,00582	-0,27689	-0,27174	0,17802	0,89724	0,01705	0,02500	-0,16691
HAA39	1,29559	1,59508	2,09663	1,24591	1,28948	2,14365	1,11979	1,93041	1,96898	0,81667
HAA40	1,29559	1,36929	2,23519	0,97736	1,01614	1,82078	1,45890	1,56003	1,59448	1,03345
HAA41	-0,54515	-0,67237	0,52843	-0,88374	-0,89463	-0,77999	0,94616	-0,97474	-0,98136	-0,70975
HAA42	-0,04945	0,06633	0,94839	-0,16112	-0,15403	0,18692	0,88789	0,02767	0,03573	-0,36000
HAA43	1,13202	0,31962	1,08696	0,08552	0,09867	0,17090	1,22700	-0,04521	-0,03635	0,24095
HAA44	0,56033	-0,03898	0,13972	-0,08483	-0,08276	-0,38984	0,53639	-0,50011	-0,50223	-0,37246
HAA45	0,03855	-0,64421	-0,34827	-0,63276	-0,64669	-0,82820	0,05474	-0,86482	-0,87593	-0,74954
HAA46	0,74751	-0,49520	-0,43972	-0,44075	-0,45170	-0,82820	0,05474	-0,86482	-0,87593	-0,25695

Identificación	Descriptor									
	d43	d44	d45	d46	d47	d48	d49	d50	d51	d52
HAA1	-0,82443	-0,54613	-0,83173	-0,68295	-1,27347	-1,36812	-1,57306	-1,43650	-1,36073	-0,72209
HAA2	-0,22045	-0,16833	-0,18582	-0,24072	-0,54715	-0,86758	-0,93326	-1,03871	-0,63352	-0,45158
HAA3	0,27031	0,34775	-0,01018	0,19889	-0,22578	-0,73062	-1,10923	-0,98365	0,06668	0,75186
HAA4	-0,22045	-0,16833	-0,18582	-0,24072	-1,03682	-1,24665	-1,39280	-1,33564	-0,68450	-0,53805
HAA5	-0,22045	-0,16833	-0,18582	-0,24072	-0,44175	-0,78599	-0,83434	-0,97480	-0,42220	-0,09144
HAA6	-0,22045	-0,16833	-0,18582	-0,24072	0,21168	-0,28015	-0,22111	-0,57857	-0,28365	0,14613
HAA8	0,87430	0,72139	0,67265	0,46800	0,69454	0,28949	0,18757	-0,29396	0,82717	1,07097
HAA9	0,38354	0,22562	0,36436	0,23646	-0,80018	-1,11788	-1,24274	-1,22717	-0,00634	-0,32148
HAA10	-0,22045	-0,16833	-0,18582	-0,24072	-0,54715	-0,85531	-0,97389	-1,09885	-0,63352	-0,45158
HAA11	-0,22045	-0,16833	-0,18582	-0,24072	-0,54715	-0,86758	-0,94069	-1,00765	-0,63352	-0,45158
HAA12	2,16647	2,12797	2,34309	2,30307	1,87534	1,37185	1,09919	0,78246	1,55046	0,63324
HAA13	2,05325	2,25010	1,96856	2,26550	1,47041	1,00098	0,34439	0,38045	1,52170	1,35726
HAA14	2,54401	2,72973	2,36370	2,39426	2,02704	1,71706	0,63727	0,48828	2,24194	2,52513
HAA15	2,16647	2,09567	2,52868	2,19930	1,87534	1,36953	1,17284	0,58876	1,55046	0,63324
HAA16	-0,82443	-0,54613	-0,83173	-0,68295	-1,17102	-1,18497	-1,41397	-1,27159	-1,30990	-0,63297
HAA17	-0,22045	-0,16833	-0,18582	-0,24072	-0,44471	-0,68443	-0,77417	-0,87380	-0,58253	-0,36493
HAA20	-2,00338	-2,01808	-2,39335	-2,35367	-1,93661	-1,89675	-2,02520	-1,96770	-1,77565	-0,00548
HAA21	-1,39940	-1,64028	-1,74743	-1,91144	-1,69996	-1,77528	-1,84494	-1,86683	-1,08418	-0,05682
HAA23	-1,39940	-1,62413	-1,85554	-1,77887	-1,21029	-1,38892	-1,45079	-1,45200	-1,03211	0,04071
HAA24	-0,29730	-0,11649	-0,27153	-0,35540	-0,00152	0,53886	0,54881	0,60442	-0,01364	0,61236
HAA25	0,30668	0,26130	0,37438	0,08683	0,83019	1,12099	1,28753	1,06612	0,92968	1,24494
HAA26	0,30668	0,26130	0,37438	0,08683	0,23513	0,66033	0,72907	0,70528	0,66614	0,79885
HAA27	0,30668	0,27745	0,26628	0,22381	0,72479	1,04669	1,12322	1,12226	0,71737	0,88527
HAA29	-1,27882	-1,07575	-1,00598	-0,89381	-1,11479	-0,67993	-0,35600	-0,11160	-1,46960	-1,84831
HAA30	-0,67484	-0,69795	-0,36007	-0,45157	-0,38848	-0,17939	0,28380	0,28619	-0,74275	-1,51624
HAA31	-0,67484	-0,69795	-0,36007	-0,45157	-0,28308	-0,09780	0,38272	0,35010	-0,53152	-1,17717
HAA32	-0,67484	-0,69795	-0,36007	-0,45157	-0,87815	-0,55846	-0,17574	-0,01074	-0,79371	-1,59758
HAA33	-0,67484	-0,69795	-0,36007	-0,45157	0,37035	0,40804	0,99595	0,74633	-0,39304	-0,95325
HAA34	-0,18408	-0,18187	-0,18443	-0,01196	-0,06710	-0,04244	0,10783	0,34125	-0,04285	-0,38152

Identificación	Descriptor									
	d43	d44	d45	d46	d47	d48	d49	d50	d51	d52
HAA35	-0,18408	-0,21832	0,00716	-0,18237	0,27356	0,51160	0,83512	0,70811	0,19817	0,01640
HAA36	-0,18408	-0,16572	-0,26974	0,01034	0,16816	0,51123	0,46893	0,76883	-0,01364	-0,33349
HAA37	0,41991	0,19178	0,49840	0,26156	0,85322	0,97768	1,40463	1,03309	0,71737	-0,00969
HAA38	-0,18408	-0,18187	-0,18443	-0,01196	0,16816	0,50393	0,51982	0,73101	-0,01364	-0,33349
HAA39	1,40143	1,24972	0,72447	1,10000	1,69437	1,82745	1,35167	1,78887	1,99309	2,08610
HAA40	1,40143	1,23357	0,79969	1,13093	1,69437	1,82016	1,39995	1,77877	1,99309	2,08610
HAA41	-0,78806	-0,59612	-0,63876	-0,62460	-0,55815	-0,07054	0,09641	0,24641	-0,74275	-0,63665
HAA42	-0,18408	-0,20217	-0,10095	-0,04539	0,16816	0,43729	0,67081	0,76425	-0,01364	-0,33349
HAA43	0,30668	0,29776	0,18280	0,25724	0,48953	0,56696	0,56023	0,69926	0,68810	0,83587
HAA44	-0,18408	-0,20217	-0,10095	-0,04539	-0,32151	0,05823	0,24205	0,37587	-0,06475	-0,41750
HAA45	-0,67484	-0,68180	-0,46817	-0,31460	-0,87815	-0,55117	-0,21035	0,01786	-0,79371	-1,59758
HAA46	-0,07085	-0,30400	0,16731	0,16367	0,54864	0,49162	1,02246	1,15553	0,41013	-0,50049

Identificación	Descriptor									
	d53	d54	d55	d56	d57	d58	d59	d60	d61	d62
HAA1	-0,99114	-1,57977	-1,19957	-1,57403	-1,60626	-1,18542	-1,13847	-1,01937	-1,05069	-0,75292
HAA2	-0,22209	-0,75777	-0,68938	-0,71330	-0,72821	-0,02918	-1,00891	0,24376	0,24053	0,12286
HAA3	0,48395	0,17597	-0,68938	0,45196	0,45138	0,57145	-1,09431	0,93369	0,94407	0,41842
HAA4	-0,33120	-0,82001	-1,39889	-0,52445	-0,54759	-0,61413	-1,48907	-0,25913	-0,27953	-0,60830
HAA5	0,23429	-0,82001	-1,39889	-0,52445	-0,54759	-0,61413	-1,48907	-0,25913	-0,27953	-0,60830
HAA6	0,53704	-0,82001	-1,39889	-0,52445	-0,54759	-0,61413	-1,48907	-0,25913	-0,27953	-0,60830
HAA8	0,60556	0,71431	0,41508	0,73365	0,74950	1,40763	-0,16733	1,57577	1,60977	1,53129
HAA9	-0,36523	-0,35537	-1,52078	0,11743	0,09986	-0,22523	-1,72773	0,25838	0,24541	-0,30728
HAA10	-0,22209	-0,75777	-0,68938	-0,71330	-0,72821	-0,02918	-1,00891	0,24376	0,24053	0,03373
HAA11	-0,22209	-0,75777	-0,68938	-0,71330	-0,72821	-0,30749	-0,83811	-0,11760	-0,12635	-0,23365
HAA12	-0,79415	1,12041	1,07145	1,02256	0,97606	1,97229	0,36813	2,04115	2,01655	1,93888
HAA13	-0,31791	1,27668	0,52062	1,37773	1,32462	1,74565	-0,08219	1,91633	1,88184	1,61843

Identificación	Descriptor									
	d53	d54	d55	d56	d57	d58	d59	d60	d61	d62
HAA14	0,92533	2,09891	1,07145	2,18371	2,14819	2,59896	0,28033	2,72886	2,71631	2,45419
HAA15	0,23294	1,12041	1,07145	1,02256	0,97606	1,87580	0,42735	1,92321	1,89726	1,45329
HAA16	-0,88142	-2,16759	-0,80496	-2,46543	-2,50242	-1,56338	-0,62860	-1,60110	-1,63783	-1,03572
HAA17	-0,11256	-1,35142	-0,28867	-1,59122	-1,61186	-0,44267	-0,47195	-0,37307	-0,38297	-0,00982
HAA20	1,66880	-1,89154	-1,11778	-2,00473	-1,95670	-1,90204	-0,69868	-1,97299	-1,94132	-1,39305
HAA21	2,14521	-1,09584	-1,32652	-0,90550	-0,83848	-1,07002	-1,20929	-0,86580	-0,80864	-0,93117
HAA23	0,90710	-1,29685	-0,54795	-1,43995	-1,38216	-1,01673	-0,40285	-1,03850	-0,98532	-0,35642
HAA24	1,13492	0,15811	0,81407	-0,05880	-0,04945	-0,28179	1,16203	-0,59178	-0,59192	-0,48768
HAA25	2,37324	1,01087	0,59035	1,03636	1,05786	0,21244	0,85872	0,01963	0,02976	-0,36492
HAA26	1,78584	1,01087	0,59035	1,03636	1,05786	0,21244	0,85872	0,01963	0,02976	-0,36492
HAA27	1,12895	0,69012	1,44105	0,40633	0,42690	0,44128	1,60448	0,10666	0,12373	0,49269
HAA29	-1,96114	-0,94620	-0,39498	-1,04916	-1,06448	-1,08592	-0,07719	-1,20193	-1,22470	-1,09558
HAA30	-1,19410	-0,38651	0,20157	-0,54259	-0,54515	-0,55387	0,45571	-0,73427	-0,74274	-0,46602
HAA31	-0,76541	-0,12964	-0,60920	0,04315	0,03855	-0,59169	-0,38050	-0,56508	-0,57796	-0,97281
HAA32	-1,29652	-0,12964	-0,60920	0,04315	0,03855	-0,59169	-0,38050	-0,56508	-0,57796	-0,97281
HAA33	-0,48076	-0,12964	-0,60920	0,04315	0,03855	-0,59169	-0,38050	-0,56508	-0,57796	-0,97281
HAA34	-0,48619	0,56835	0,20157	0,62485	0,63710	-0,08196	0,45571	-0,21011	-0,20788	-0,16377
HAA35	0,81622	0,44896	-0,01761	0,55140	0,56033	-0,17813	0,22512	-0,26035	-0,26113	-0,65722
HAA36	-1,05295	0,15811	0,81407	-0,05880	-0,04945	0,19853	0,86726	0,00242	0,01227	0,50089
HAA37	-0,29481	0,69012	1,44105	0,40633	0,42690	0,86165	1,34650	0,61753	0,64345	1,12476
HAA38	-0,42745	0,15811	0,81407	-0,05880	-0,04945	-0,02725	1,00582	-0,27689	-0,27174	0,17802
HAA39	-0,33408	1,58974	2,24321	1,25788	1,29559	1,59508	2,09663	1,24591	1,28948	2,14365
HAA40	0,20160	1,58974	2,24321	1,25788	1,29559	1,36929	2,23519	0,97736	1,01614	1,82078
HAA41	-0,40093	-0,38651	0,20157	-0,54259	-0,54515	-0,67237	0,52843	-0,88374	-0,89463	-0,77999
HAA42	-0,42745	0,15811	0,81407	-0,05880	-0,04945	0,06633	0,94839	-0,16112	-0,15403	0,18692
HAA43	1,06715	1,12748	0,81407	1,10748	1,13202	0,31962	1,08696	0,08552	0,09867	0,17090
HAA44	-0,53017	0,44896	-0,01761	0,55140	0,56033	-0,03898	0,13972	-0,08483	-0,08276	-0,38984
HAA45	-1,90736	-0,12964	-0,60920	0,04315	0,03855	-0,64421	-0,34827	-0,63276	-0,64669	-0,82820
HAA46	-0,22895	0,39519	-0,74689	0,74521	0,74751	-0,49520	-0,43972	-0,44075	-0,45170	-0,82820

Identificación	Descriptor									
	d63	d64	d65	d66	d67	d68	d69	d70	d71	d72
HAA1	-1,25460	-0,50720	-0,52477	1,09028	0,54122	0,64308	0,41766	-0,59330	-0,61041	-1,85351
HAA2	-1,25460	0,38719	0,38468	-0,71560	0,70547	0,31927	-0,96369	-0,32051	-0,28455	-0,49945
HAA3	-1,25460	0,68450	0,68700	1,05323	-0,95667	-0,85582	1,02400	0,03084	0,54208	-0,22296
HAA4	-1,40649	-0,32159	-0,33774	1,07534	-0,41479	-0,29521	0,66995	-0,40616	-0,48743	-0,79593
HAA5	-1,40649	-0,32159	-0,33774	-0,75094	-0,33477	-0,54325	-0,46886	-0,08920	-0,12596	-1,93728
HAA6	-1,40649	-0,32159	-0,33774	-0,78285	-1,33571	-1,44780	-0,36292	0,08867	-0,05974	-2,03069
HAA8	-0,84482	1,69764	1,72056	-1,19315	0,12147	-0,32895	1,04212	1,07851	0,47797	-0,02785
HAA9	-1,72265	0,06476	0,05156	0,26439	-0,45316	-0,46452	0,80377	-0,21969	-0,45255	-1,12257
HAA10	-1,16099	0,27557	0,27211	1,21651	-0,40075	-0,07499	0,82049	-0,27027	0,45490	-0,50150
HAA11	-0,88016	-0,05927	-0,06559	1,06039	-0,35677	-0,24371	0,74383	-0,31933	0,36454	0,28282
HAA12	-0,30610	1,98714	1,95748	-1,14707	-1,34506	-1,30040	1,84082	1,76857	2,32522	0,95357
HAA13	-0,61564	1,73568	1,69785	-0,69117	-1,70211	-1,66092	2,07081	1,43627	1,87391	0,85647
HAA14	-0,52203	2,52900	2,50539	-0,75950	-2,02733	-2,03742	2,65207	2,14960	2,61460	1,48528
HAA15	0,20391	1,41468	1,38229	-1,86214	-1,26224	-1,58633	1,29302	1,76503	2,54678	1,17934
HAA16	-0,65293	-0,93764	-0,95599	1,02319	0,53607	0,61822	0,43717	-0,63123	-0,64198	-1,89547
HAA17	-0,80482	0,15228	0,15011	0,96124	-0,33337	-0,23305	0,54868	-0,36688	0,19231	-0,49383
HAA20	-0,58226	-1,32879	-1,28800	2,56742	1,81122	2,11179	-1,59233	-2,39695	-1,26784	-0,36178
HAA21	-1,06738	-0,73598	-0,68557	2,29519	0,58661	0,72596	-0,86193	-1,82001	-1,29313	0,05800
HAA23	-0,75121	-0,21301	-0,15411	1,27877	1,30256	1,91584	-1,04593	-1,73790	-0,82903	0,11438
HAA24	1,59643	-0,77724	-0,77728	-0,22592	0,48319	0,42523	-0,25838	0,32639	-0,55201	-0,12056
HAA25	1,46749	-0,63076	-0,62933	-0,41753	-1,03669	-1,03519	0,38839	0,86253	0,19362	-0,26000
HAA26	1,46749	-0,63076	-0,62933	-0,31807	-0,42228	-0,47991	0,03155	0,53141	-0,00029	1,08658
HAA27	1,53815	0,22985	0,24445	-0,75779	0,23097	0,24349	-0,22493	0,61470	0,15642	0,91638
HAA29	0,33557	-1,19713	-1,21115	0,47701	2,15984	1,83237	-1,41670	-1,05003	-1,16570	-0,69562
HAA30	0,61640	-0,59279	-0,59579	0,36805	0,79016	0,70050	-1,15326	-0,77033	-0,65810	0,56483
HAA31	0,20663	-1,04455	-1,05723	0,30797	-0,25476	-0,24489	-0,64728	-0,53665	-0,58870	-0,87884
HAA32	0,20663	-1,04455	-1,05723	0,41023	0,68347	0,59513	-1,03338	-0,88666	-1,16095	0,35044
HAA33	0,20663	-1,04455	-1,05723	0,24057	-1,26505	-1,24830	-0,36710	-0,37547	-0,48153	-0,93064

Identificación	Descriptor									
	d63	d64	d65	d66	d67	d68	d69	d70	d71	d72
HAA34	0,61640	-0,28238	-0,28067	0,30875	-0,12420	-0,12946	-0,65425	-0,43330	-0,22428	0,84500
HAA35	0,81722	-0,82539	-0,83059	-0,03416	-0,67778	-0,59179	-0,16778	0,16673	-0,15965	-0,51140
HAA36	0,55813	0,40228	0,41411	-0,88060	1,21178	0,79048	-0,82988	-0,10639	-0,11858	0,80491
HAA37	0,87429	0,97072	0,99314	-0,66206	0,31660	0,61526	0,34517	0,58401	0,11985	1,25135
HAA38	0,89724	0,01705	0,02500	0,19512	-0,14572	-0,13360	-0,34201	-0,08953	0,31246	1,21191
HAA39	1,11979	1,93041	1,96898	-1,80502	0,28946	0,77983	0,39535	1,77262	0,85363	1,29079
HAA40	1,45890	1,56003	1,59448	-1,53060	-0,64970	-0,39111	1,41290	1,79386	1,64426	1,83098
HAA41	0,94616	-0,97474	-0,98136	0,15263	1,22395	1,22974	-0,83824	-0,36367	-1,03591	-0,46354
HAA42	0,88789	0,02767	0,03573	-0,47341	0,93148	0,90947	-0,65703	-0,10454	-0,43682	0,53453
HAA43	1,22700	-0,04521	-0,03635	-0,04567	-0,56641	-0,48050	-0,18172	0,27716	0,30677	1,20162
HAA44	0,53639	-0,50011	-0,50223	-0,42951	1,01899	0,86448	-0,85775	-0,27516	-0,91799	-0,08064
HAA45	0,05474	-0,86482	-0,87593	-0,19246	1,92118	1,41088	-1,28289	-0,85665	-1,27407	-0,57670
HAA46	0,05474	-0,86482	-0,87593	-0,67109	-0,80038	-0,92390	-0,72952	-0,22711	-0,15210	-0,55845

Identificación	Descriptor									
	d73	d74	d75	d76	d77	d78	d79	d80	d81	d82
HAA1	-1,71851	-1,30333	1,69837	-0,98153	-0,48549	-1,90202	-1,20643	0,08094	-1,90335	-1,84406
HAA2	-0,79993	-0,57895	0,36415	-0,00931	-0,19264	-0,46660	-0,79207	0,01320	-0,42919	-0,82691
HAA3	0,25927	1,39037	0,68357	-1,15441	-0,86673	-0,46422	0,85279	1,28305	-0,53997	0,12561
HAA4	-0,43857	-0,00761	0,55387	-0,70845	-1,88028	-0,73058	-0,07204	1,85725	-0,67681	-0,32920
HAA5	-1,50960	-1,24461	2,17385	-1,84497	-1,80900	-2,18384	-0,55366	1,40787	-2,21031	-1,70767
HAA6	-1,69178	-1,55813	2,33495	-1,75849	-1,44768	-2,31679	-0,77968	0,95450	-2,34685	-1,93611
HAA8	-0,04850	-0,37725	0,40484	-0,45900	-0,28055	-0,21491	0,18807	0,16191	-0,28692	-0,19843
HAA9	0,34411	0,69529	0,96410	-2,31139	-3,13710	-1,12026	1,53314	3,31553	-1,08986	0,60019
HAA10	-0,79392	-0,55763	0,94234	-0,54982	0,27324	-0,75179	-0,50772	-0,44103	-0,81134	-1,03148
HAA11	-0,36665	0,07717	-0,04782	0,37322	-0,06192	0,18642	-0,55745	0,08488	0,12692	-0,52191
HAA12	0,69348	0,86812	0,69226	-0,85608	0,70018	0,20927	1,13170	-0,42657	-0,15867	0,00454

Identificación	Descriptor									
	d73	d74	d75	d76	d77	d78	d79	d80	d81	d82
HAA13	1,43826	2,59541	0,45472	-1,21446	0,16525	0,27002	2,05817	0,63152	-0,04001	0,91090
HAA14	2,16367	2,78492	0,29404	-1,18313	0,45398	0,71118	2,76467	0,40402	0,23169	1,36199
HAA15	0,86387	1,00208	0,60001	-0,77602	0,70190	0,38464	1,26019	-0,38724	-0,03818	0,10613
HAA16	-1,88426	-1,29499	1,72300	-0,77089	0,44376	-1,93829	-1,48003	-0,83552	-1,94068	-2,03884
HAA17	-0,98179	-0,27607	0,72888	-0,16186	0,65739	-0,64252	-0,89467	-0,73471	-0,67215	-1,17456
HAA20	-1,16420	-0,70961	-0,56294	1,12760	0,81870	0,06811	-1,74043	-1,02703	0,32051	-0,97404
HAA21	-0,13214	-0,18086	-1,07492	1,14745	-0,62510	0,56143	-0,72256	0,56282	0,87709	0,35649
HAA23	-0,70766	-0,70529	-0,77968	1,18145	0,90527	0,44888	-1,31338	-1,11133	0,64004	-0,54211
HAA24	-0,18374	-0,60074	-0,28844	0,31538	0,84447	0,07224	-0,34545	-1,01917	0,17944	0,00173
HAA25	0,07036	-0,37881	0,45568	-0,74758	-0,59889	-0,37361	0,45509	0,47627	-0,40312	0,03330
HAA26	1,51504	0,77151	-1,27450	0,96924	-0,56352	1,25200	1,01007	0,79362	1,27452	1,78410
HAA27	0,70784	-0,03376	-0,95288	0,88258	0,97770	0,99597	0,25060	-0,97727	0,97681	0,78034
HAA29	-1,01549	-0,89935	-0,09190	0,49615	0,78523	-0,35558	-1,26710	-1,05205	-0,16992	-0,81704
HAA30	-0,09160	0,00506	-1,17483	1,36156	1,01667	0,90248	-0,79244	-1,00393	1,08381	0,15360
HAA31	-0,80656	-0,74154	0,57225	-0,40939	-0,61208	-0,78737	-0,59263	0,37822	-0,72380	-0,74132
HAA32	0,41250	0,30531	-1,31496	1,24244	-0,51966	0,84781	-0,22893	0,60745	1,15996	0,99275
HAA33	-0,99519	-0,98528	0,71645	-0,38271	-0,28194	-0,88805	-0,79428	-0,02295	-0,84302	-1,00205
HAA34	1,12126	1,64603	-1,16561	0,92381	0,43285	1,05935	0,64121	0,07608	1,13568	1,42757
HAA35	-0,34347	-0,52571	0,47542	-0,54203	-0,60101	-0,52814	-0,06301	0,43337	-0,51030	-0,32673
HAA36	0,32335	-0,15445	-1,03629	1,10892	1,03043	0,97273	-0,24898	-1,06639	1,02006	0,44239
HAA37	0,88326	0,12221	-1,37419	1,35056	1,12206	1,39589	0,18435	-1,07227	1,38801	0,99766
HAA38	0,57734	0,33253	-1,17795	1,24961	1,00292	1,27678	-0,06842	-0,89003	1,21870	0,56928
HAA39	1,20633	0,33857	-0,84907	0,65647	0,96541	1,16066	0,86362	-0,85108	0,97550	1,05866
HAA40	1,58205	0,70789	-0,86695	0,67395	0,98057	1,48063	1,22890	-0,75295	1,09521	1,14683
HAA41	-0,64304	-0,80662	-0,26301	0,46915	0,82661	-0,13783	-0,88218	-1,06457	0,04609	-0,39055
HAA42	0,17302	-0,27551	-0,96700	1,03211	0,98432	0,78294	-0,35917	-1,05787	0,90169	0,38824
HAA43	1,68733	1,82601	-1,17032	0,80811	0,38082	1,26710	1,26468	0,18266	1,21053	1,83611
HAA44	0,45600	-0,40342	-0,62023	0,28628	-0,26044	0,25821	0,30682	0,13401	0,45381	0,93674
HAA45	-0,13939	-0,75177	-0,31575	0,10527	-0,26471	-0,17712	-0,19307	0,03153	0,04828	0,33926
HAA46	-0,02237	-0,11717	0,53648	-0,93980	-1,98097	-0,58523	0,46170	1,92327	-0,56991	0,04859

Identificación	Descriptor									
	d83	d84	d85	d86	d87	d88	d89	d90	d91	d92
HAA1	-1,39444	1,90335	-1,22126	-0,54028	0,44113	-1,61322	-0,54552	0,03469	0,79628	0,02999
HAA2	-0,58699	0,42919	-0,08430	-0,20275	0,37125	1,55095	-0,57510	-0,99400	0,09365	-0,87279
HAA3	1,46683	0,53997	-1,04240	-0,72962	0,23731	-0,29327	-0,47784	0,00882	0,21128	0,36038
HAA4	0,30059	0,67681	-0,88682	-1,91439	0,26420	-1,86110	-0,69491	0,01989	0,60673	0,32496
HAA5	-1,55228	2,21031	-1,97196	-1,75539	-0,38025	0,74968	-0,90195	-1,10988	2,29331	-0,88498
HAA6	-1,99547	2,34685	-1,85706	-1,38987	-4,15760	0,82652	-0,91248	3,63253	2,33599	2,57358
HAA8	-0,72845	0,28692	-0,36200	-0,19291	0,23154	-1,21910	-0,57560	-0,11979	0,80235	0,14352
HAA9	1,22945	1,08986	-2,59787	-3,15747	0,08727	-2,39714	-0,62774	0,10070	-0,15724	4,52660
HAA10	-0,94579	0,81134	-0,45920	0,32163	0,37125	1,93082	-0,69441	4,26908	0,56847	2,25408
HAA11	-0,09038	-0,12692	0,45305	-0,00108	0,37126	-1,16084	-0,41468	0,02197	0,76584	0,17024
HAA12	-0,16688	0,15867	-0,31006	0,81526	0,02817	0,06740	-2,41139	-0,19133	0,73337	0,15308
HAA13	2,05511	0,04001	-0,73956	0,33908	-0,03593	0,19257	-2,33569	-0,08211	-0,31036	0,35390
HAA14	1,81106	-0,23169	-0,53525	0,62773	-0,10580	0,24897	-2,32567	-0,08157	-0,41980	0,35272
HAA15	-0,12499	0,03818	-0,19215	0,82648	0,02814	1,78520	-2,13216	-1,14625	0,17982	-1,04333
HAA16	-1,36712	1,94068	-1,00234	0,39352	0,46976	-1,29284	0,39694	0,02469	-0,97813	-0,01097
HAA17	-0,44918	0,67215	-0,12946	0,66443	0,39989	-0,75928	0,48567	0,02186	-0,92939	0,13821
HAA20	-0,19298	-0,32051	0,95877	0,73410	0,67101	1,14195	0,95590	-0,43543	-0,78022	-0,95009
HAA21	0,58471	-0,87709	0,97695	-0,79998	0,49408	0,53775	0,08512	-0,18679	0,49812	-0,82900
HAA23	-0,45100	-0,64004	1,09405	0,84989	0,60114	1,43755	1,19552	-0,71906	-0,68476	-0,90437
HAA24	-0,46679	-0,17944	0,20115	0,80321	0,39368	0,08351	0,89223	-0,22380	-0,65781	-0,42404
HAA25	-0,58274	0,40312	-0,72982	-0,53045	-0,42769	-0,28645	0,08663	-0,23914	1,17141	-0,28118
HAA26	1,02790	-1,27452	1,00028	-0,52491	0,21675	-0,37941	0,14027	-0,17165	0,53196	-0,08727
HAA27	-0,11588	-0,97681	0,93590	0,96762	0,32381	0,61707	1,12634	-0,52727	-0,49117	-0,34176
HAA29	-0,52689	0,16992	0,26131	0,70543	0,53337	-0,03114	0,87067	-0,10930	-0,61873	-0,42753
HAA30	0,42565	-1,08381	1,31788	0,97150	0,46350	0,38406	0,81754	-0,09575	-0,75907	-0,26668
HAA31	-0,63799	0,72380	-0,59339	-0,66425	-0,28801	-0,40110	0,06257	-0,12015	1,11945	-0,28276
HAA32	1,18817	-1,15996	1,10780	-0,66521	0,35644	-0,45811	0,12623	-0,07099	0,50658	-0,09151
HAA33	-1,02775	0,84302	-0,53443	-0,31729	-4,06535	-0,26848	0,04201	-0,13329	1,14382	-0,34561
HAA34	2,33923	-1,13568	0,91593	0,41775	0,32954	0,77323	0,70223	-0,05671	-1,35695	-0,03220
HAA35	-0,58456	0,51030	-0,61456	-0,58530	-0,35785	-0,31496	0,07660	-0,19197	1,15164	-0,28755
HAA36	-0,11649	-1,02006	1,12765	1,00737	0,39364	0,74968	1,20655	-0,56461	-0,35000	-0,38797

Identificación	Descriptor									
	d83	d84	d85	d86	d87	d88	d89	d90	d91	d92
HAA37	0,10692	-1,38801	1,41237	1,10405	0,32377	1,46419	1,14339	-1,19322	-0,57900	-0,73152
HAA38	0,26598	-1,21870	1,33428	0,99767	0,39363	0,44045	0,86215	-0,09543	-0,73240	-0,31890
HAA39	-0,03210	-0,97550	0,82223	0,98368	0,18621	-0,93341	0,64759	0,94415	-1,39576	-0,01017
HAA40	-0,00843	-1,09521	0,96050	1,02537	0,18620	-0,56098	0,70173	0,87908	-1,39447	-0,03555
HAA41	-0,47225	-0,04609	0,26072	0,75695	0,46353	0,05004	0,88321	-0,17511	-0,64264	-0,42919
HAA42	-0,09221	-0,90169	0,99578	0,94878	0,39366	0,53589	1,11882	-0,45268	-0,46330	-0,33601
HAA43	2,18260	-1,21053	0,88430	0,41041	0,25970	0,86866	0,68870	-0,14291	-1,32742	-0,06061
HAA44	0,02375	-0,45381	0,08412	-0,35704	0,28659	-0,63968	0,43153	-0,10362	-1,17154	-0,21081
HAA45	-0,25005	-0,04828	-0,21064	-0,41452	0,35643	-0,67376	0,44406	-0,05792	-1,15499	-0,24317
HAA46	-0,04789	0,56991	-1,03049	-1,92921	-1,10936	-0,89190	-0,56507	-0,16574	1,84507	-0,25374

Identificación	Descriptor	
	d93	d94
HAA1	-0,23964	-0,24107
HAA2	-1,15780	-0,14173
HAA3	-0,21269	-0,24301
HAA4	-0,24840	-0,24953
HAA5	-1,18137	-0,14536
HAA6	2,84467	3,65938
HAA8	-0,25662	-0,24013
HAA9	3,63113	3,34490
HAA10	3,25868	3,51361
HAA11	-0,20679	-0,23631
HAA12	-0,13030	-0,29185
HAA13	-0,10943	-0,28813
HAA14	-0,10929	-0,28742
HAA15	-1,12638	-0,17776

Identificación	Descriptor	
	d93	d94
HAA16	-0,17805	-0,26469
HAA17	-0,16782	-0,26280
HAA20	-0,92868	-0,16908
HAA21	-0,92465	-0,19604
HAA23	-0,90953	-0,17100
HAA24	0,03550	-0,31756
HAA25	-0,01846	-0,32134
HAA26	0,00873	-0,32983
HAA27	0,10014	-0,30655
HAA29	-0,00437	-0,33058
HAA30	0,00025	-0,33467
HAA31	-0,05969	-0,33309
HAA32	-0,03920	-0,34326
HAA33	-0,06138	-0,33093
HAA34	0,02487	-0,34832
HAA35	-0,05374	-0,32668
HAA36	0,19129	-0,31666
HAA37	-0,76745	-0,12127
HAA38	0,00977	-0,33420
HAA39	-0,51654	-0,25896
HAA40	-0,49987	-0,25286
HAA41	0,00212	-0,32344
HAA42	0,07579	-0,31481
HAA43	0,02434	-0,34528
HAA44	-0,00672	-0,34275
HAA45	-0,00550	-0,34798
HAA46	-0,08694	-0,33096

Anexo 5

Matriz de correlación obtenida del conjunto de datos inicial (94 descriptores x 41 moléculas) y los descriptores seleccionados por debajo de un umbral de correlación del 75%.

Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana PDF de Adobe

Escriba una pregunta

Arial 10

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1																	
2		d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7	d8	d9	d10	d12	d13	d14	d16	d17	d18
3	d1	1,000															
4	d2	0,842	1,000														
5	d3	0,910	0,562	1,000													
6	d4	-0,310	0,248	-0,637	1,000												
7	d5	0,480	-0,015	0,797	-0,895	1,000											
8	d6	0,461	0,782	0,108	0,539	-0,411	1,000										
9	d7	0,276	0,535	0,050	0,390	-0,223	0,489	1,000									
10	d8	0,997	0,872	0,882	-0,253	0,427	0,524	0,305	1,000								
11	d9	0,836	0,418	0,967	-0,757	0,825	0,031	-0,114	0,805	1,000							
12	d10	-0,572	-0,306	-0,676	0,539	-0,661	0,013	-0,512	-0,548	-0,629	1,000						
13	d12	0,280	0,858	-0,032	0,609	-0,413	0,646	0,927	0,322	-0,222	-0,297	1,000					
14	d13	0,406	-0,136	0,715	-0,970	0,920	-0,411	-0,407	0,356	0,836	-0,542	-0,603	1,000				
15	d14	-0,671	-0,401	-0,756	0,548	-0,688	-0,057	-0,488	-0,648	-0,703	0,987	-0,298	-0,567	1,000			
16	d16	0,104	0,513	-0,189	0,675	-0,492	0,539	0,911	0,144	-0,379	0,978	-0,693	-0,200	1,000			
17	d17	0,513	0,709	0,185	0,326	-0,351	0,756	0,308	0,554	0,166	0,028	0,448	-0,242	-0,047	0,330	1,000	
18	d18	0,579	0,886	0,197	0,499	-0,393	0,851	0,657	0,625	0,071	-0,124	0,801	-0,440	-0,191	0,691	0,810	1,000
19	d19	0,690	0,926	0,329	0,387	-0,294	0,822	0,537	0,729	0,222	-0,132	0,688	-0,313	-0,216	0,561	0,847	0,970
20	d20	0,663	0,929	0,292	0,443	-0,330	0,867	0,552	0,707	0,178	-0,094	0,710	-0,363	-0,178	0,588	0,836	0,978
21	d21	0,639	0,894	0,274	0,418	-0,331	0,910	0,506	0,688	0,189	-0,089	0,662	-0,318	-0,174	0,532	0,866	0,950
22	d22	0,666	0,914	0,304	0,409	-0,309	0,910	0,531	0,713	0,213	-0,129	0,680	-0,308	-0,209	0,549	0,854	0,953
23	d23	0,835	0,906	0,573	0,091	0,011	0,724	0,405	0,861	0,501	-0,308	0,502	0,008	-0,403	0,343	0,884	0,833
24	d24	0,921	0,848	0,753	-0,158	0,263	0,630	0,233	0,935	0,719	-0,394	0,285	0,282	-0,499	0,101	0,770	0,677
25	d25	0,845	0,672	0,765	-0,332	0,394	0,513	0,043	0,853	0,788	-0,399	0,060	0,469	-0,499	-0,121	0,671	0,458
26	d26	0,857	0,630	0,814	-0,420	0,474	0,451	-0,004	0,859	0,954	-0,442	-0,017	0,561	-0,536	-0,198	0,586	0,383
27	d27	0,833	0,887	0,561	0,067	-0,019	0,644	0,385	0,852	0,497	-0,280	0,479	0,003	-0,374	0,324	0,838	0,851
28	d28	0,640	0,696	0,428	0,083	-0,025	0,310	0,372	0,640	0,317	-0,197	0,446	-0,101	-0,269	0,355	0,594	0,698
29	d29	0,121	0,019	0,127	-0,194	0,103	-0,280	0,057	0,093	0,107	-0,102	0,007	0,084	-0,120	0,005	0,105	0,100
30	d30	0,862	0,779	0,664	-0,187	0,166	0,593	0,283	0,876	0,658	-0,391	0,307	0,249	-0,488	0,131	0,747	0,720
31	d31	0,991	0,822	0,932	-0,325	0,537	0,403	0,260	0,984	0,843	-0,589	0,261	0,425	-0,683	0,093	0,430	0,517
32	d32	0,740	0,690	0,515	-0,128	0,028	0,596	0,255	0,759	0,539	-0,283	0,284	0,172	-0,373	0,122	0,783	0,715
33	d33	0,744	0,682	0,528	-0,151	0,048	0,575	0,246	0,761	0,553	-0,295	0,271	0,192	-0,384	0,108	0,772	0,702
34	d34	0,785	0,925	0,479	0,205	-0,104	0,729	0,528	0,813	0,366	-0,276	0,647	-0,154	-0,369	0,507	0,771	0,913
35	d35	0,825	0,619	0,985	-0,558	0,736	0,198	0,063	0,904	0,950	-0,631	-0,002	0,662	-0,711	-0,164	0,250	0,256
36	d36	0,626	0,857	0,275	0,367	-0,306	0,748	0,555	0,662	0,161	-0,133	0,703	-0,338	-0,215	0,591	0,787	0,936
37	d37	0,633	0,856	0,287	0,352	-0,292	0,733	0,552	0,668	0,172	-0,143	0,697	-0,326	-0,225	0,585	0,781	0,930
38	d38	0,763	0,912	0,490	0,232	-0,061	0,607	0,557	0,782	0,332	-0,310	0,685	-0,194	-0,386	0,568	0,640	0,850
39	d39	0,741	0,342	0,887	-0,717	0,800	0,070	-0,161	0,716	0,939	-0,551	-0,287	0,825	-0,623	-0,436	0,121	0,002
40	d40	0,625	0,851	0,321	0,373	-0,218	0,595	0,588	0,649	0,152	-0,200	0,742	-0,356	-0,263	0,654	0,620	0,854
41	d41	0,628	0,846	0,330	0,359	-0,205	0,579	0,584	0,650	0,161	-0,209	0,735	-0,345	-0,271	0,647	0,611	0,845
42	d42	0,607	0,898	0,230	0,471	-0,364	0,851	0,643	0,653	0,108	-0,139	0,784	-0,408	-0,209	0,669	0,820	0,999
43	d43	0,690	0,926	0,329	0,387	-0,294	0,822	0,537	0,729	0,222	-0,132	0,688	-0,313	-0,216	0,561	0,847	0,970
44	d44	0,663	0,929	0,292	0,443	-0,330	0,867	0,552	0,707	0,178	-0,094	0,710	-0,363	-0,178	0,588	0,836	0,978
45	d45	0,639	0,894	0,274	0,418	-0,331	0,910	0,506	0,688	0,189	-0,089	0,662	-0,318	-0,174	0,532	0,866	0,950
46	d46	0,666	0,914	0,304	0,409	-0,309	0,910	0,531	0,713	0,213	-0,129	0,680	-0,308	-0,209	0,549	0,854	0,953
47	d47	0,835	0,906	0,573	0,091	0,011	0,724	0,405	0,861	0,501	-0,308	0,502	0,008	-0,403	0,343	0,884	0,833

Anexo 1 Anexo 2 Anexo 3 Anexo 4 Anexo 5 Anexo 6

NUM

Inicio tesis maestría anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros...

08:36 a.m.

Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana PDF de Adobe

Escriba una pregunta

Arial 10

B1

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1		d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7	d8	d9	d10	d12	d13	d14	d16	d17	d18
2																	
47	d47	0,835	0,906	0,573	0,091	0,011	0,724	0,405	0,861	0,501	-0,308	0,502	0,008	-0,403	0,343	0,884	0,833
48	d48	0,921	0,848	0,753	-0,158	0,263	0,630	0,233	0,935	0,719	-0,394	0,285	0,282	-0,499	0,101	0,770	0,677
49	d49	0,845	0,672	0,765	-0,332	0,394	0,513	0,043	0,853	0,788	-0,399	0,060	0,469	-0,499	-0,121	0,671	0,458
50	d50	0,857	0,630	0,814	-0,420	0,474	0,451	-0,004	0,859	0,854	-0,442	-0,017	0,561	-0,536	-0,198	0,586	0,383
51	d51	0,833	0,887	0,561	0,067	-0,019	0,644	0,385	0,852	0,497	-0,280	0,479	0,003	-0,374	0,324	0,838	0,851
52	d52	0,640	0,696	0,428	0,083	-0,025	0,310	0,372	0,640	0,317	-0,197	0,446	-0,101	-0,269	0,355	0,594	0,698
53	d53	0,121	0,019	0,127	-0,194	0,103	-0,280	0,057	0,093	0,107	-0,102	0,007	0,084	-0,120	0,005	0,105	0,100
54	d54	0,862	0,779	0,664	-0,187	0,166	0,593	0,283	0,876	0,658	-0,391	0,307	0,249	-0,488	0,131	0,747	0,720
55	d55	0,991	0,822	0,932	-0,325	0,537	0,403	0,260	0,984	0,843	-0,589	0,261	0,425	-0,683	0,093	0,430	0,517
56	d56	0,740	0,690	0,515	-0,128	0,028	0,596	0,255	0,759	0,539	-0,283	0,284	0,172	-0,373	0,122	0,783	0,715
57	d57	0,744	0,682	0,528	-0,151	0,048	0,575	0,246	0,761	0,553	-0,295	0,271	0,192	-0,384	0,108	0,772	0,702
58	d58	0,785	0,925	0,479	0,205	-0,104	0,729	0,528	0,813	0,366	-0,276	0,647	-0,154	-0,369	0,507	0,771	0,913
59	d59	0,925	0,619	0,985	-0,558	0,736	0,198	0,063	0,904	0,950	-0,631	-0,002	0,662	-0,711	-0,164	0,250	0,256
60	d60	0,626	0,867	0,275	0,367	-0,306	0,748	0,555	0,662	0,161	-0,133	0,703	-0,338	-0,215	0,591	0,787	0,936
61	d61	0,633	0,856	0,287	0,352	-0,292	0,733	0,552	0,668	0,172	-0,143	0,697	-0,326	-0,225	0,585	0,781	0,930
62	d62	0,763	0,912	0,490	0,232	-0,061	0,607	0,557	0,782	0,332	-0,310	0,685	-0,194	-0,386	0,568	0,640	0,850
63	d63	0,741	0,342	0,887	-0,717	0,800	0,070	-0,161	0,716	0,939	-0,551	-0,287	0,825	-0,623	-0,436	0,121	0,002
64	d64	0,625	0,851	0,321	0,373	-0,218	0,595	0,588	0,649	0,152	-0,200	0,742	-0,356	-0,263	0,654	0,620	0,854
65	d65	0,628	0,846	0,330	0,359	-0,205	0,579	0,584	0,650	0,161	-0,209	0,735	-0,345	-0,271	0,647	0,611	0,845
66	d66	-0,707	-0,740	-0,501	-0,054	-0,014	-0,635	-0,082	-0,731	-0,475	0,082	-0,229	-0,064	0,182	-0,083	-0,749	-0,619
67	d67	-0,227	-0,496	0,097	-0,466	0,530	-0,601	-0,429	-0,267	0,125	-0,103	-0,508	0,441	-0,074	-0,460	-0,829	-0,713
68	d68	-0,212	-0,500	0,127	-0,496	0,570	-0,679	-0,395	-0,260	0,143	-0,153	-0,498	0,458	-0,117	-0,443	-0,860	-0,731
69	d69	0,374	0,732	0,013	0,623	-0,510	0,680	0,530	0,415	-0,126	0,124	0,696	-0,586	0,066	0,640	0,659	0,856
70	d70	0,771	0,933	0,458	0,275	-0,157	0,783	0,357	0,804	0,364	-0,072	0,509	-0,176	-0,179	0,366	0,857	0,885
71	d71	0,615	0,891	0,270	0,450	-0,297	0,763	0,714	0,653	0,121	-0,223	0,816	-0,396	-0,281	0,718	0,782	0,948
72	d72	0,841	0,666	0,790	-0,364	0,480	0,279	0,478	0,830	0,713	-0,772	0,391	0,388	-0,818	0,254	0,279	0,493
73	d73	0,789	0,675	0,639	-0,246	0,223	0,429	0,394	0,793	0,621	-0,551	0,359	0,269	-0,606	0,210	0,486	0,632
74	d74	0,531	0,607	0,294	0,087	-0,111	0,530	0,654	0,553	0,240	-0,464	0,628	-0,098	-0,481	0,538	0,473	0,726
75	d75	-0,508	-0,087	-0,717	0,778	-0,795	0,267	-0,005	-0,465	-0,742	0,732	0,176	-0,764	0,740	0,261	0,281	0,160
76	d76	0,331	-0,089	0,633	-0,761	0,874	-0,448	-0,083	0,280	0,632	-0,669	-0,277	0,752	-0,658	-0,318	-0,507	-0,406
77	d77	0,589	0,424	0,707	-0,330	0,686	0,055	0,348	0,569	0,562	-0,706	0,254	0,388	-0,733	0,180	-0,156	0,081
78	d78	0,734	0,426	0,807	-0,592	0,667	0,030	0,278	0,707	0,775	-0,804	0,139	0,599	-0,934	0,018	0,023	0,205
79	d79	0,616	0,718	0,311	0,147	-0,228	0,658	0,435	0,645	0,293	-0,204	0,500	-0,119	-0,265	0,373	0,745	0,838
80	d80	-0,420	-0,233	-0,609	0,353	-0,713	0,108	-0,144	-0,394	-0,482	0,556	-0,059	-0,414	0,578	-0,013	0,299	0,142
81	d81	0,631	0,267	0,769	-0,688	0,734	-0,110	0,162	0,596	0,763	-0,788	-0,001	0,682	-0,807	-0,105	-0,124	0,036
82	d82	0,686	0,447	0,642	-0,459	0,370	0,212	0,183	0,676	0,679	-0,555	0,104	0,466	-0,598	-0,031	0,271	0,373
83	d83	0,325	0,252	0,230	-0,169	0,044	0,218	0,411	0,330	0,251	-0,471	0,314	0,124	-0,459	0,255	0,139	0,363
84	d84	-0,631	-0,267	-0,769	0,688	-0,734	0,110	-0,162	-0,596	-0,763	0,788	0,001	-0,682	0,807	0,105	0,124	-0,036
85	d85	0,484	0,113	0,718	-0,689	0,842	-0,288	0,098	0,440	0,879	-0,764	-0,082	0,688	-0,766	-0,148	-0,351	-0,197
86	d86	0,621	0,479	0,712	-0,290	0,652	0,109	0,395	0,604	0,598	-0,709	0,311	0,350	-0,742	0,233	-0,095	0,147
87	d87	0,165	0,100	0,233	-0,125	0,269	-0,111	0,166	0,149	0,151	-0,281	0,122	0,104	-0,283	0,124	-0,535	-0,031
88	d88	0,187	0,091	0,252	-0,213	0,302	-0,049	0,383	0,176	0,176	-0,509	0,257	0,150	-0,482	0,244	-0,038	0,043
89	d89	0,071	-0,398	0,453	-0,788	0,816	-0,685	-0,524	0,011	0,528	-0,318	-0,684	0,789	-0,300	-0,675	-0,628	-0,734
90	d90	-0,147	-0,054	-0,193	0,197	-0,228	-0,010	-0,013	-0,142	-0,193	0,276	-0,036	-0,209	0,281	0,002	0,148	-0,009
91	d91	-0,423	-0,243	-0,530	0,325	-0,515	0,069	-0,221	-0,400	-0,464	0,576	-0,112	-0,363	0,571	-0,068	0,298	-0,002

Anexo 1 / Anexo 2 / Anexo 3 / Anexo 4 / Anexo 5 / Anexo 6 /

Listo NUM

Inicio tesis maestría anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros... 08:36 a.m.

Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana ? PDF de Adobe

Escriba una pregunta

Arial 10

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1																	
2																	
90	d90	-0,147	-0,054	-0,193	0,197	-0,228	-0,010	-0,013	-0,142	-0,193	0,276	-0,036	-0,209	0,281	0,002	0,148	-0,009
91	d91	-0,423	-0,243	-0,530	0,325	-0,515	0,069	-0,221	-0,400	-0,464	0,576	-0,112	-0,363	0,571	-0,068	0,298	-0,002
92	d92	-0,238	-0,035	-0,401	0,404	-0,556	0,150	-0,033	-0,216	-0,368	0,457	0,047	-0,424	0,469	0,093	0,242	0,150
93	d93	-0,218	-0,126	-0,291	0,205	-0,344	0,077	-0,138	-0,203	-0,231	0,365	-0,110	-0,212	0,374	-0,075	0,150	-0,016
94	d94	-0,336	-0,170	-0,425	0,335	-0,462	-0,030	-0,052	-0,324	-0,409	0,430	-0,012	-0,386	0,459	0,058	0,129	-0,005
95																	
96																	
97																	
98																	
99																	
100																	
101																	
102																	
103																	
104																	
105																	
106																	
107																	
108																	
109																	
110																	
111																	
112																	
113																	
114																	
115																	
116																	
117																	
118																	
119																	
120																	
121																	
122																	
123																	
124																	
125																	
126																	
127																	
128																	
129																	
130																	
131																	
132																	
133																	
134																	

NUM

Inicio tesis maestría anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros... 08:37 a.m.

Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana PDF de Adobe

A1

	A	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF
1																	
2		d18	d19	d20	d21	d22	d23	d24	d25	d26	d27	d28	d29	d30	d31	d32	d33
3	d1																
4	d2																
5	d3																
6	d4																
7	d5																
8	d6																
9	d7																
10	d8																
11	d9																
12	d10																
13	d12																
14	d13																
15	d14																
16	d16																
17	d17																
18	d18	1,000															
19	d19	0,970	1,000														
20	d20	0,978	0,991	1,000													
21	d21	0,950	0,971	0,970	1,000												
22	d22	0,953	0,977	0,982	0,986	1,000											
23	d23	0,833	0,905	0,882	0,889	0,894	1,000										
24	d24	0,677	0,779	0,756	0,775	0,784	0,849	1,000									
25	d25	0,458	0,586	0,552	0,632	0,620	0,840	0,945	1,000								
26	d26	0,383	0,524	0,494	0,562	0,569	0,781	0,923	0,975	1,000							
27	d27	0,851	0,932	0,898	0,875	0,883	0,957	0,902	0,753	0,714	1,000						
28	d28	0,698	0,732	0,712	0,579	0,599	0,710	0,627	0,391	0,362	0,820	1,000					
29	d29	0,100	0,084	0,047	-0,019	-0,085	0,125	0,098	0,016	-0,054	0,245	0,612	1,000				
30	d30	0,720	0,813	0,778	0,790	0,796	0,890	0,912	0,834	0,820	0,929	0,669	0,178	1,000			
31	d31	0,517	0,628	0,604	0,571	0,602	0,784	0,881	0,807	0,825	0,772	0,609	0,102	0,786	1,000		
32	d32	0,715	0,798	0,761	0,788	0,785	0,842	0,839	0,768	0,745	0,895	0,625	0,183	0,979	0,642	1,000	
33	d33	0,702	0,788	0,748	0,774	0,771	0,837	0,838	0,769	0,748	0,894	0,629	0,196	0,980	0,648	1,000	1,000
34	d34	0,913	0,959	0,938	0,913	0,921	0,909	0,811	0,634	0,575	0,936	0,742	0,111	0,870	0,728	0,835	0,829
35	d35	0,256	0,384	0,359	0,339	0,372	0,618	0,797	0,797	0,850	0,600	0,452	0,104	0,678	0,948	0,527	0,537
36	d36	0,936	0,957	0,940	0,917	0,918	0,842	0,689	0,495	0,417	0,879	0,703	0,098	0,785	0,558	0,787	0,778
37	d37	0,930	0,954	0,935	0,911	0,912	0,842	0,690	0,496	0,419	0,882	0,712	0,110	0,789	0,565	0,789	0,781
38	d38	0,850	0,897	0,876	0,803	0,838	0,834	0,719	0,506	0,467	0,867	0,762	0,072	0,737	0,739	0,667	0,663
39	d39	0,002	0,124	0,105	0,142	0,147	0,414	0,664	0,768	0,829	0,377	0,194	-0,113	0,555	0,752	0,439	0,450
40	d40	0,854	0,879	0,861	0,781	0,815	0,758	0,595	0,359	0,308	0,801	0,733	0,056	0,634	0,598	0,586	0,581
41	d41	0,845	0,872	0,853	0,770	0,805	0,754	0,592	0,357	0,307	0,799	0,737	0,065	0,633	0,603	0,583	0,578
42	d42	0,899	0,976	0,983	0,965	0,959	0,852	0,705	0,490	0,417	0,869	0,710	0,106	0,743	0,546	0,735	0,723
43	d43	0,970	1,000	0,991	0,971	0,977	0,905	0,779	0,586	0,524	0,932	0,732	0,084	0,813	0,628	0,798	0,788
44	d44	0,978	0,991	1,000	0,970	0,982	0,882	0,756	0,552	0,494	0,898	0,712	0,047	0,778	0,604	0,761	0,748
45	d45	0,950	0,971	0,970	1,000	0,986	0,889	0,775	0,632	0,552	0,875	0,579	-0,019	0,790	0,571	0,788	0,774
46	d46	0,953	0,977	0,982	0,986	1,000	0,894	0,784	0,620	0,569	0,883	0,599	-0,085	0,796	0,602	0,785	0,771
47	d47	0,833	0,905	0,882	0,889	0,894	1,000	0,949	0,840	0,781	0,957	0,710	0,125	0,890	0,784	0,842	0,837

Lista NUM

Inicio tesis maestría anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros... 08:37 a.m.

Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana ? PDF de Adobe

Escriba una pregunta

Arial 10

	A	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF
1																	
2		d18	d19	d20	d21	d22	d23	d24	d25	d26	d27	d28	d29	d30	d31	d32	d33
47	d47	0,833	0,905	0,882	0,883	0,894	1,000	0,949	0,840	0,781	0,957	0,710	0,125	0,890	0,784	0,842	0,837
48	d48	0,677	0,773	0,756	0,775	0,784	0,849	1,000	0,945	0,923	0,902	0,627	0,098	0,912	0,881	0,839	0,838
49	d49	0,458	0,586	0,552	0,632	0,620	0,840	0,945	1,000	0,975	0,753	0,391	0,016	0,834	0,807	0,768	0,769
50	d50	0,383	0,524	0,494	0,552	0,569	0,781	0,923	0,975	1,000	0,714	0,362	-0,054	0,820	0,825	0,745	0,748
51	d51	0,851	0,932	0,898	0,875	0,883	0,957	0,902	0,753	0,714	1,000	0,820	0,245	0,929	0,772	0,895	0,894
52	d52	0,698	0,732	0,712	0,579	0,599	0,710	0,627	0,391	0,362	0,820	1,000	0,612	0,669	0,609	0,625	0,629
53	d53	0,100	0,084	0,047	-0,019	-0,085	0,125	0,098	0,016	-0,054	0,245	0,612	1,000	0,178	0,102	0,183	0,196
54	d54	0,720	0,813	0,778	0,790	0,796	0,890	0,912	0,834	0,820	0,929	0,669	0,178	1,000	0,786	0,979	0,980
55	d55	0,517	0,628	0,604	0,571	0,602	0,784	0,881	0,807	0,825	0,772	0,609	0,102	0,786	1,000	0,642	0,648
56	d56	0,715	0,798	0,761	0,788	0,785	0,842	0,839	0,768	0,745	0,895	0,625	0,183	0,979	0,642	1,000	1,000
57	d57	0,702	0,788	0,748	0,774	0,771	0,837	0,838	0,769	0,748	0,894	0,629	0,196	0,980	0,648	1,000	1,000
58	d58	0,913	0,959	0,938	0,913	0,921	0,909	0,811	0,634	0,575	0,936	0,742	0,111	0,870	0,728	0,835	0,829
59	d59	0,256	0,384	0,359	0,339	0,372	0,618	0,797	0,797	0,850	0,600	0,452	0,104	0,678	0,948	0,527	0,537
60	d60	0,936	0,957	0,940	0,917	0,918	0,842	0,689	0,495	0,417	0,879	0,703	0,098	0,785	0,558	0,787	0,778
61	d61	0,930	0,954	0,935	0,911	0,912	0,842	0,690	0,496	0,419	0,882	0,712	0,110	0,789	0,565	0,789	0,781
62	d62	0,850	0,897	0,876	0,803	0,838	0,834	0,719	0,506	0,467	0,867	0,762	0,072	0,737	0,739	0,667	0,663
63	d63	0,002	0,124	0,105	0,142	0,147	0,414	0,664	0,768	0,829	0,377	0,194	0,113	0,585	0,752	0,439	0,450
64	d64	0,854	0,879	0,861	0,781	0,815	0,758	0,595	0,359	0,308	0,801	0,733	0,056	0,634	0,598	0,586	0,581
65	d65	0,845	0,872	0,853	0,770	0,805	0,754	0,592	0,357	0,307	0,799	0,737	0,065	0,633	0,603	0,583	0,578
66	d66	-0,619	-0,736	-0,714	-0,752	-0,756	-0,833	-0,831	-0,793	-0,754	-0,784	-0,470	0,093	-0,751	-0,665	-0,715	-0,709
67	d67	-0,713	-0,691	-0,688	-0,702	-0,669	-0,647	-0,468	-0,345	-0,244	-0,634	-0,542	-0,304	-0,499	-0,147	-0,567	-0,556
68	d68	-0,731	-0,705	-0,708	-0,746	-0,706	-0,654	-0,481	-0,377	-0,268	-0,625	-0,474	-0,233	-0,518	-0,123	-0,598	-0,585
69	d69	0,856	0,829	0,846	0,779	0,780	0,634	0,448	0,209	0,136	0,683	0,669	0,146	0,482	0,333	0,482	0,469
70	d70	0,885	0,952	0,949	0,926	0,929	0,941	0,870	0,710	0,653	0,940	0,751	0,114	0,834	0,721	0,795	0,786
71	d71	0,948	0,933	0,931	0,892	0,902	0,857	0,692	0,479	0,403	0,845	0,728	0,148	0,680	0,573	0,648	0,637
72	d72	0,493	0,554	0,508	0,486	0,510	0,616	0,670	0,584	0,609	0,668	0,518	0,161	0,737	0,830	0,637	0,645
73	d73	0,632	0,699	0,658	0,642	0,663	0,682	0,713	0,603	0,632	0,795	0,604	0,187	0,879	0,730	0,847	0,851
74	d74	0,726	0,700	0,692	0,650	0,681	0,564	0,486	0,312	0,325	0,669	0,554	0,146	0,694	0,463	0,701	0,698
75	d75	0,160	0,077	0,130	0,124	0,104	-0,055	-0,247	-0,312	-0,401	-0,125	-0,040	-0,074	-0,335	-0,527	-0,242	-0,260
76	d76	-0,406	-0,343	-0,379	-0,382	-0,361	-0,157	0,046	0,149	0,233	-0,156	-0,154	0,010	0,020	0,395	-0,106	-0,087
77	d77	0,081	0,082	0,098	0,038	0,088	0,244	0,353	0,317	0,349	0,147	0,159	-0,074	0,171	0,669	-0,017	-0,011
78	d78	0,205	0,281	0,229	0,219	0,243	0,381	0,507	0,490	0,548	0,446	0,318	0,129	0,589	0,737	0,486	0,499
79	d79	0,838	0,873	0,851	0,836	0,847	0,760	0,686	0,524	0,509	0,873	0,681	0,181	0,866	0,524	0,898	0,893
80	d80	0,142	0,133	0,115	0,162	0,122	-0,069	-0,200	-0,218	-0,246	0,060	0,012	0,118	0,044	-0,520	0,231	0,225
81	d81	0,038	0,114	0,059	0,060	0,080	0,228	0,385	0,408	0,478	0,296	0,184	0,110	0,476	0,640	0,378	0,394
82	d82	0,373	0,462	0,413	0,416	0,433	0,471	0,568	0,528	0,587	0,607	0,416	0,159	0,771	0,631	0,747	0,756
83	d83	0,363	0,347	0,332	0,308	0,339	0,219	0,217	0,127	0,187	0,363	0,273	0,102	0,495	0,263	0,523	0,526
84	d84	-0,036	-0,114	-0,059	-0,060	-0,080	-0,228	-0,385	-0,408	-0,478	-0,296	-0,184	-0,110	-0,476	-0,640	-0,378	-0,394
85	d85	-0,197	-0,142	-0,179	-0,191	-0,168	0,032	0,203	0,259	0,326	0,029	0,009	0,054	0,178	0,540	0,041	0,057
86	d86	0,147	0,147	0,163	0,100	0,149	0,303	0,396	0,345	0,370	0,204	0,214	-0,053	0,215	0,697	0,029	0,034
87	d87	-0,031	-0,034	-0,028	-0,091	-0,063	-0,215	-0,147	-0,226	-0,144	-0,077	0,007	-0,055	-0,038	0,210	-0,120	-0,115
88	d88	0,043	-0,012	-0,025	-0,013	-0,031	0,124	0,109	0,120	0,059	0,032	0,074	0,229	0,060	0,209	0,003	0,008
89	d89	-0,734	-0,626	-0,650	-0,665	-0,634	-0,394	-0,152	0,015	0,128	-0,391	-0,303	-0,025	-0,245	0,149	-0,347	-0,328
90	d90	-0,009	0,003	0,018	-0,026	-0,003	-0,003	-0,067	-0,108	-0,105	-0,026	0,046	-0,032	-0,093	-0,151	-0,062	-0,065
91	d91	-0,002	-0,030	-0,037	0,056	-0,028	-0,011	-0,132	-0,064	-0,183	-0,080	-0,107	0,174	-0,136	-0,479	-0,007	-0,015

Lista NUM

Inicio tesis maestria anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros... 08:38 a.m.

Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana ? PDF de Adobe

Escriba una pregunta

Arial 10

	A	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF
1																	
2																	
47	d47	0,833	0,905	0,882	0,883	0,894	1,000	0,949	0,840	0,781	0,957	0,710	0,125	0,890	0,784	0,842	0,837
48	d48	0,677	0,773	0,756	0,775	0,784	0,849	1,000	0,945	0,923	0,902	0,627	0,098	0,912	0,881	0,839	0,838
49	d49	0,458	0,586	0,552	0,632	0,620	0,840	0,945	1,000	0,975	0,753	0,391	0,016	0,834	0,807	0,768	0,769
50	d50	0,383	0,524	0,494	0,552	0,569	0,781	0,923	0,975	1,000	0,714	0,362	-0,054	0,820	0,825	0,745	0,748
51	d51	0,851	0,932	0,898	0,875	0,883	0,957	0,902	0,753	0,714	1,000	0,820	0,245	0,929	0,772	0,895	0,894
52	d52	0,698	0,732	0,712	0,579	0,599	0,710	0,627	0,391	0,362	0,820	1,000	0,612	0,669	0,609	0,625	0,629
53	d53	0,100	0,084	0,047	-0,019	-0,085	0,125	0,098	0,016	-0,054	0,245	0,612	1,000	0,178	0,102	0,183	0,196
54	d54	0,720	0,813	0,778	0,790	0,796	0,890	0,912	0,834	0,820	0,929	0,669	0,178	1,000	0,786	0,979	0,980
55	d55	0,517	0,628	0,604	0,571	0,602	0,784	0,881	0,807	0,825	0,772	0,609	0,102	0,786	1,000	0,642	0,648
56	d56	0,715	0,798	0,761	0,788	0,785	0,842	0,839	0,768	0,745	0,895	0,625	0,183	0,979	0,642	1,000	1,000
57	d57	0,702	0,788	0,748	0,774	0,771	0,837	0,838	0,769	0,748	0,894	0,629	0,196	0,980	0,648	1,000	1,000
58	d58	0,913	0,959	0,938	0,913	0,921	0,909	0,811	0,634	0,575	0,936	0,742	0,111	0,870	0,728	0,835	0,829
59	d59	0,256	0,384	0,359	0,339	0,372	0,618	0,797	0,797	0,850	0,600	0,452	0,104	0,678	0,948	0,527	0,537
60	d60	0,936	0,957	0,940	0,917	0,918	0,842	0,689	0,495	0,417	0,879	0,703	0,098	0,785	0,558	0,787	0,778
61	d61	0,930	0,954	0,935	0,911	0,912	0,842	0,690	0,496	0,419	0,882	0,712	0,110	0,789	0,565	0,789	0,781
62	d62	0,850	0,897	0,876	0,803	0,838	0,834	0,719	0,506	0,467	0,867	0,762	0,072	0,737	0,739	0,667	0,663
63	d63	0,002	0,124	0,105	0,142	0,147	0,414	0,664	0,768	0,829	0,377	0,194	0,113	0,585	0,752	0,439	0,450
64	d64	0,854	0,879	0,861	0,781	0,815	0,758	0,595	0,359	0,308	0,801	0,733	0,056	0,634	0,598	0,586	0,581
65	d65	0,845	0,872	0,853	0,770	0,805	0,754	0,592	0,357	0,307	0,799	0,737	0,065	0,633	0,603	0,583	0,578
66	d66	-0,619	-0,736	-0,714	-0,752	-0,756	-0,833	-0,831	-0,793	-0,754	-0,784	-0,470	0,093	-0,751	-0,665	-0,715	-0,709
67	d67	-0,713	-0,691	-0,688	-0,702	-0,669	-0,647	-0,468	-0,345	-0,244	-0,634	-0,542	-0,304	-0,499	-0,147	-0,567	-0,556
68	d68	-0,731	-0,705	-0,708	-0,746	-0,706	-0,654	-0,481	-0,377	-0,268	-0,625	-0,474	-0,233	-0,518	-0,123	-0,598	-0,585
69	d69	0,856	0,829	0,846	0,779	0,780	0,634	0,448	0,209	0,136	0,683	0,669	0,146	0,482	0,333	0,482	0,469
70	d70	0,885	0,952	0,949	0,926	0,929	0,941	0,870	0,710	0,653	0,940	0,751	0,114	0,834	0,721	0,795	0,786
71	d71	0,948	0,933	0,931	0,892	0,902	0,857	0,692	0,479	0,403	0,845	0,728	0,148	0,680	0,573	0,648	0,637
72	d72	0,493	0,554	0,508	0,486	0,510	0,616	0,670	0,584	0,609	0,668	0,518	0,161	0,737	0,830	0,637	0,645
73	d73	0,632	0,699	0,658	0,642	0,663	0,682	0,713	0,603	0,632	0,795	0,604	0,187	0,879	0,730	0,847	0,851
74	d74	0,726	0,700	0,692	0,650	0,681	0,564	0,486	0,312	0,325	0,669	0,554	0,146	0,694	0,463	0,701	0,698
75	d75	0,160	0,077	0,130	0,124	0,104	-0,055	-0,247	-0,312	-0,401	-0,125	-0,040	-0,074	-0,335	-0,527	-0,242	-0,260
76	d76	-0,406	-0,343	-0,379	-0,382	-0,361	-0,157	0,046	0,149	0,233	-0,156	-0,154	0,010	0,020	0,395	-0,106	-0,087
77	d77	0,081	0,082	0,098	0,038	0,088	0,244	0,353	0,317	0,349	0,147	0,159	-0,074	0,171	0,669	-0,017	-0,011
78	d78	0,205	0,281	0,229	0,219	0,243	0,381	0,507	0,490	0,548	0,446	0,318	0,129	0,589	0,737	0,486	0,499
79	d79	0,838	0,873	0,851	0,836	0,847	0,760	0,686	0,524	0,509	0,873	0,681	0,181	0,866	0,524	0,898	0,893
80	d80	0,142	0,133	0,115	0,162	0,122	-0,069	-0,200	-0,218	-0,246	0,060	0,012	0,118	0,044	-0,520	0,231	0,225
81	d81	0,038	0,114	0,059	0,060	0,080	0,228	0,385	0,408	0,478	0,296	0,184	0,110	0,476	0,640	0,378	0,394
82	d82	0,373	0,462	0,413	0,416	0,433	0,471	0,568	0,528	0,587	0,607	0,416	0,159	0,771	0,631	0,747	0,756
83	d83	0,363	0,347	0,332	0,308	0,339	0,219	0,217	0,127	0,187	0,363	0,273	0,102	0,495	0,263	0,523	0,526
84	d84	-0,036	-0,114	-0,059	-0,060	-0,080	-0,228	-0,385	-0,408	-0,478	-0,296	-0,184	-0,110	-0,476	-0,640	-0,378	-0,394
85	d85	-0,197	-0,142	-0,179	-0,191	-0,168	0,032	0,203	0,259	0,326	0,029	0,009	0,054	0,178	0,540	0,041	0,057
86	d86	0,147	0,147	0,163	0,100	0,149	0,303	0,396	0,345	0,370	0,204	0,214	-0,053	0,215	0,697	0,029	0,034
87	d87	-0,031	-0,034	-0,028	-0,091	-0,063	-0,215	-0,147	-0,226	-0,144	-0,077	0,007	-0,055	-0,038	0,210	-0,120	-0,115
88	d88	0,043	-0,012	-0,025	-0,013	-0,031	0,124	0,109	0,120	0,059	0,032	0,074	0,229	0,060	0,209	0,003	0,008
89	d89	-0,734	-0,626	-0,650	-0,665	-0,634	-0,394	-0,152	0,015	0,128	-0,391	-0,303	-0,025	-0,245	0,149	-0,347	-0,328
90	d90	-0,009	0,003	0,018	-0,026	-0,003	-0,003	-0,067	-0,108	-0,105	-0,026	0,046	-0,032	-0,093	-0,151	-0,062	-0,065
91	d91	-0,002	-0,030	-0,037	0,056	-0,028	-0,011	-0,132	-0,064	-0,183	-0,080	-0,107	0,174	-0,136	-0,479	-0,007	-0,015

Lista

Inicio tesis maestría anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros... 08:38 a.m.

Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana PDF de Adobe

Escriba una pregunta

Arial 10

	A	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN	AO	AP	AQ	AR	AS	AT	AU
1																	
2		d33	d34	d35	d36	d37	d38	d39	d40	d41	d42	d43	d44	d45	d46	d47	d48
3	d1																
4	d2																
5	d3																
6	d4																
7	d5																
8	d6																
9	d7																
10	d8																
11	d9																
12	d10																
13	d12																
14	d13																
15	d14																
16	d16																
17	d17																
18	d18																
19	d19																
20	d20																
21	d21																
22	d22																
23	d23																
24	d24																
25	d25																
26	d26																
27	d27																
28	d28																
29	d29																
30	d30																
31	d31																
32	d32																
33	d33	1,000															
34	d34	0,829	1,000														
35	d35	0,537	0,491	1,000													
36	d36	0,778	0,375	0,285	1,000												
37	d37	0,781	0,376	0,294	1,000	1,000											
38	d38	0,663	0,349	0,435	0,318	0,322	1,000										
39	d39	0,450	0,214	0,306	0,004	0,010	0,131	1,000									
40	d40	0,581	0,314	0,323	0,323	0,326	0,361	-0,061	1,000								
41	d41	0,578	0,311	0,330	0,318	0,322	0,382	-0,057	1,000	1,000							
42	d42	0,723	0,323	0,290	0,338	0,333	0,857	0,038	0,854	0,846	1,000						
43	d43	0,788	0,359	0,384	0,357	0,354	0,837	0,124	0,879	0,872	0,376	1,000					
44	d44	0,748	0,338	0,359	0,340	0,335	0,876	0,105	0,861	0,853	0,383	0,391	1,000				
45	d45	0,774	0,313	0,339	0,317	0,311	0,803	0,142	0,781	0,770	0,355	0,371	0,370	1,000			
46	d46	0,771	0,321	0,372	0,318	0,312	0,838	0,147	0,815	0,805	0,359	0,377	0,382	0,386	1,000		
47	d47	0,837	0,309	0,318	0,342	0,342	0,834	0,414	0,758	0,754	0,352	0,305	0,382	0,383	0,394	1,000	

NUM

Inicio tesis maestría anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros... 08:39 a.m.

Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana ? PDF de Adobe

Escriba una pregunta

Arial 10

	A	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN	AO	AP	AQ	AR	AS	AT	AU
1																	
2																	
47	d47	0.837	0.909	0.618	0.842	0.842	0.834	0.414	0.758	0.754	0.852	0.905	0.882	0.883	0.894	1.000	
48	d48	0.838	0.811	0.797	0.689	0.690	0.719	0.664	0.595	0.592	0.705	0.779	0.756	0.775	0.784	0.849	1.000
49	d49	0.763	0.634	0.797	0.495	0.496	0.506	0.768	0.359	0.357	0.490	0.586	0.552	0.632	0.620	0.840	0.945
50	d50	0.748	0.575	0.850	0.417	0.419	0.467	0.829	0.308	0.307	0.417	0.524	0.494	0.552	0.569	0.781	0.923
51	d51	0.894	0.936	0.600	0.879	0.882	0.867	0.377	0.801	0.799	0.869	0.932	0.898	0.875	0.883	0.957	0.902
52	d52	0.629	0.742	0.452	0.703	0.712	0.762	0.194	0.733	0.737	0.710	0.732	0.712	0.579	0.599	0.710	0.627
53	d53	0.196	0.111	0.104	0.098	0.110	0.072	0.113	0.056	0.065	0.106	0.084	0.047	-0.019	-0.085	0.125	0.098
54	d54	0.980	0.870	0.678	0.785	0.789	0.737	0.555	0.634	0.633	0.743	0.813	0.778	0.790	0.796	0.890	0.912
55	d55	0.648	0.728	0.948	0.568	0.569	0.739	0.752	0.598	0.603	0.546	0.628	0.604	0.571	0.602	0.784	0.881
56	d56	1.000	0.835	0.527	0.787	0.789	0.667	0.439	0.586	0.583	0.735	0.798	0.761	0.788	0.785	0.842	0.839
57	d57	1.000	0.829	0.537	0.778	0.781	0.663	0.450	0.581	0.578	0.723	0.788	0.748	0.774	0.771	0.837	0.838
58	d58	0.829	1.000	0.491	0.975	0.976	0.949	0.214	0.914	0.911	0.923	0.959	0.938	0.913	0.921	0.909	0.811
59	d59	0.537	0.491	1.000	0.285	0.294	0.495	0.906	0.323	0.330	0.290	0.384	0.359	0.339	0.372	0.618	0.797
60	d60	0.778	0.975	0.285	1.000	1.000	0.918	0.004	0.923	0.918	0.938	0.957	0.940	0.917	0.918	0.842	0.689
61	d61	0.781	0.976	0.294	1.000	1.000	0.922	0.010	0.926	0.922	0.933	0.954	0.935	0.911	0.912	0.842	0.690
62	d62	0.863	0.949	0.495	0.918	0.922	1.000	0.131	0.981	0.982	0.857	0.897	0.876	0.803	0.838	0.834	0.719
63	d63	0.450	0.214	0.906	0.004	0.010	0.131	1.000	-0.061	-0.057	0.038	0.124	0.105	0.142	0.147	0.414	0.664
64	d64	0.581	0.914	0.323	0.923	0.926	0.981	-0.061	1.000	1.000	0.854	0.879	0.861	0.781	0.815	0.758	0.595
65	d65	0.578	0.911	0.330	0.918	0.922	0.982	-0.057	1.000	1.000	0.846	0.872	0.853	0.770	0.805	0.754	0.592
66	d66	-0.709	-0.731	-0.548	-0.669	-0.667	-0.656	-0.403	-0.584	-0.579	-0.638	-0.736	-0.714	-0.752	-0.756	-0.833	-0.831
67	d67	-0.556	-0.578	0.034	-0.648	-0.642	-0.455	0.126	-0.484	-0.475	-0.712	-0.691	-0.688	-0.702	-0.669	-0.647	-0.468
68	d68	-0.585	-0.589	0.063	-0.666	-0.658	-0.434	0.128	-0.463	-0.452	-0.728	-0.705	-0.708	-0.746	-0.706	-0.654	-0.481
69	d69	0.469	0.746	0.074	0.802	0.797	0.738	-0.193	0.782	0.775	0.850	0.829	0.846	0.779	0.780	0.634	0.448
70	d70	0.786	0.921	0.522	0.883	0.881	0.855	0.294	0.805	0.799	0.899	0.952	0.949	0.926	0.929	0.941	0.870
71	d71	0.637	0.893	0.320	0.899	0.896	0.872	0.036	0.871	0.865	0.949	0.933	0.931	0.892	0.902	0.857	0.692
72	d72	0.645	0.685	0.763	0.556	0.566	0.685	0.577	0.578	0.584	0.512	0.554	0.508	0.486	0.510	0.616	0.670
73	d73	0.851	0.766	0.640	0.680	0.686	0.688	0.495	0.597	0.599	0.649	0.699	0.658	0.642	0.663	0.682	0.713
74	d74	0.698	0.710	0.310	0.700	0.701	0.644	0.140	0.621	0.618	0.727	0.700	0.692	0.650	0.681	0.564	0.486
75	d75	-0.260	-0.107	-0.645	0.048	0.034	-0.125	-0.648	0.001	-0.012	0.139	0.077	0.130	0.124	0.104	-0.055	-0.247
76	d76	-0.087	-0.155	0.557	-0.315	-0.302	-0.072	0.582	-0.187	-0.173	-0.388	-0.343	-0.379	-0.382	-0.361	-0.157	0.046
77	d77	-0.011	0.230	0.685	0.067	0.074	0.358	0.529	0.253	0.260	0.095	0.082	0.098	0.038	0.088	0.244	0.353
78	d78	0.499	0.447	0.756	0.297	0.310	0.456	0.651	0.332	0.342	0.226	0.281	0.229	0.219	0.243	0.381	0.507
79	d79	0.893	0.842	0.351	0.840	0.839	0.722	0.193	0.691	0.686	0.847	0.873	0.851	0.836	0.847	0.760	0.686
80	d80	0.225	-0.010	-0.582	0.148	0.142	-0.156	-0.490	-0.060	-0.068	0.129	0.133	0.115	0.162	0.122	-0.069	-0.200
81	d81	0.394	0.293	0.704	0.141	0.155	0.303	0.651	0.178	0.189	0.056	0.114	0.059	0.060	0.080	0.228	0.385
82	d82	0.756	0.557	0.622	0.456	0.465	0.468	0.564	0.364	0.368	0.393	0.462	0.413	0.416	0.433	0.471	0.568
83	d83	0.526	0.386	0.218	0.368	0.371	0.312	0.171	0.281	0.281	0.365	0.347	0.332	0.308	0.339	0.219	0.217
84	d84	-0.394	-0.293	-0.704	-0.141	-0.155	-0.303	-0.651	-0.178	-0.189	-0.056	-0.114	-0.059	-0.080	-0.080	-0.228	-0.385
85	d85	0.057	0.050	0.647	-0.115	-0.102	0.129	0.608	0.010	0.022	-0.179	-0.142	-0.179	-0.191	-0.168	0.032	0.203
86	d86	0.034	0.289	0.693	0.131	0.137	0.413	0.521	0.310	0.317	0.161	0.147	0.163	0.100	0.149	0.303	0.396
87	d87	-0.115	0.035	0.210	-0.018	-0.013	0.132	0.115	0.112	0.118	-0.033	-0.034	-0.028	-0.091	-0.063	-0.215	-0.147
88	d88	0.008	0.113	0.191	0.071	0.077	0.136	0.143	0.109	0.114	0.041	-0.012	-0.025	-0.013	-0.031	0.124	0.109
89	d89	-0.328	-0.497	0.403	-0.645	-0.633	-0.397	0.524	-0.498	-0.484	-0.715	-0.626	-0.650	-0.665	-0.634	-0.394	-0.152
90	d90	-0.065	-0.029	-0.185	0.022	0.020	-0.007	-0.215	0.037	0.036	-0.015	0.003	0.018	-0.026	-0.003	-0.067	-0.067
91	d91	-0.015	-0.113	-0.526	0.013	0.007	-0.242	-0.399	-0.165	-0.173	-0.011	-0.030	-0.037	0.056	-0.028	-0.011	-0.132

NUM

Inicio tesis maestría anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros...

08:40 a.m.

Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana ? PDF de Adobe

Escriba una pregunta

Arial 10

	A	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL	AM	AN	AO	AP	AQ	AR	AS	AT	AU
1																	
2		d33	d34	d35	d36	d37	d38	d39	d40	d41	d42	d43	d44	d45	d46	d47	d48
90	d90	-0,065	-0,029	-0,185	0,022	0,020	-0,007	-0,215	0,037	0,036	-0,015	0,003	0,018	-0,026	-0,003	-0,003	-0,067
91	d91	-0,015	-0,113	-0,526	0,013	0,007	-0,242	-0,399	-0,165	-0,173	-0,011	-0,030	-0,037	0,056	-0,028	-0,011	-0,132
92	d92	0,045	0,056	-0,365	0,166	0,161	0,039	-0,404	0,124	0,119	0,138	0,167	-0,171	0,163	0,161	-0,013	-0,126
93	d93	-0,011	-0,066	-0,267	0,006	0,001	-0,110	-0,221	-0,061	-0,066	-0,022	0,008	0,017	0,041	0,032	-0,066	-0,106
94	d94	-0,133	-0,082	-0,417	0,027	0,024	-0,073	-0,436	0,018	0,016	-0,020	-0,007	-0,013	-0,008	-0,032	-0,111	-0,228
95																	
96																	
97																	
98																	
99																	
100																	
101																	
102																	
103																	
104																	
105																	
106																	
107																	
108																	
109																	
110																	
111																	
112																	
113																	
114																	
115																	
116																	
117																	
118																	
119																	
120																	
121																	
122																	
123																	
124																	
125																	
126																	
127																	
128																	
129																	
130																	
131																	
132																	
133																	
134																	

NUM

Inicio tesis maestría anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros... 08:40 a.m.

Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana ? PDF de Adobe

Escriba una pregunta

Arial 10

	A	AU	AV	AW	AX	AY	AZ	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH	BI	BJ
1																	
2		d48	d49	d50	d51	d52	d53	d54	d55	d56	d57	d58	d59	d60	d61	d62	d63
3	d1																
4	d2																
5	d3																
6	d4																
7	d5																
8	d6																
9	d7																
10	d8																
11	d9																
12	d10																
13	d12																
14	d13																
15	d14																
16	d16																
17	d17																
18	d18																
19	d19																
20	d20																
21	d21																
22	d22																
23	d23																
24	d24																
25	d25																
26	d26																
27	d27																
28	d28																
29	d29																
30	d30																
31	d31																
32	d32																
33	d33																
34	d34																
35	d35																
36	d36																
37	d37																
38	d38																
39	d39																
40	d40																
41	d41																
42	d42																
43	d43																
44	d44																
45	d45																
46	d46																
47	d47																

Anexo 1 / Anexo 2 / Anexo 3 / Anexo 4 / Anexo 5 / Anexo 6 /

Inicio tesis maestría anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros... 08:41 a.m.

Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana PDF de Adobe

Escriba una pregunta

Arial 10

	AU	AV	AW	AX	AY	AZ	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH	BI	BJ	
1																	
2																	
47	d47																
48	d48	1,000															
49	d49	0,945	1,000														
50	d50	0,923	0,975	1,000													
51	d51	0,902	0,753	0,714	1,000												
52	d52	0,627	0,391	0,362	0,820	1,000											
53	d53	0,098	0,016	-0,054	0,245	0,612	1,000										
54	d54	0,912	0,834	0,820	0,329	0,669	0,178	1,000									
55	d55	0,881	0,807	0,825	0,772	0,609	0,102	0,786	1,000								
56	d56	0,839	0,768	0,745	0,895	0,625	0,183	0,379	0,642	1,000							
57	d57	0,838	0,769	0,748	0,894	0,629	0,196	0,380	0,648	1,000	1,000						
58	d58	0,811	0,634	0,575	0,936	0,742	0,111	0,870	0,728	0,835	0,829	1,000					
59	d59	0,797	0,797	0,850	0,600	0,452	0,104	0,678	0,948	0,527	0,537	0,491	1,000				
60	d60	0,689	0,495	0,417	0,879	0,703	0,098	0,785	0,558	0,787	0,778	0,375	0,285	1,000			
61	d61	0,690	0,496	0,419	0,882	0,712	0,110	0,789	0,565	0,789	0,781	0,376	0,294	1,000	1,000		
62	d62	0,719	0,506	0,467	0,867	0,762	0,072	0,737	0,739	0,667	0,663	0,349	0,495	0,918	0,922	1,000	
63	d63	0,664	0,768	0,829	0,377	0,194	0,113	0,555	0,752	0,439	0,450	0,214	0,906	0,004	0,010	0,131	1,000
64	d64	0,595	0,359	0,308	0,801	0,733	0,056	0,634	0,598	0,586	0,581	0,914	0,323	0,923	0,926	0,981	-0,061
65	d65	0,592	0,357	0,307	0,799	0,737	0,065	0,633	0,603	0,583	0,578	0,911	0,330	0,918	0,922	0,982	-0,057
66	d66	-0,831	-0,793	-0,754	-0,784	-0,470	0,093	-0,751	-0,685	-0,715	-0,709	-0,731	-0,548	-0,669	-0,667	-0,656	-0,403
67	d67	-0,468	-0,345	-0,244	-0,634	-0,542	-0,304	-0,499	-0,147	-0,567	-0,556	-0,578	0,034	-0,648	-0,642	-0,455	0,126
68	d68	-0,481	-0,377	-0,268	-0,625	-0,474	-0,233	-0,518	-0,123	-0,598	-0,585	-0,589	0,063	-0,666	-0,658	-0,434	0,128
69	d69	0,448	0,209	0,136	0,683	0,669	0,146	0,482	0,333	0,482	0,469	0,746	0,074	0,802	0,797	0,738	-0,193
70	d70	0,870	0,710	0,653	0,940	0,751	0,114	0,834	0,721	0,795	0,786	0,921	0,522	0,883	0,881	0,855	0,294
71	d71	0,692	0,479	0,403	0,845	0,728	0,148	0,680	0,573	0,648	0,637	0,893	0,320	0,899	0,896	0,872	0,036
72	d72	0,670	0,584	0,609	0,668	0,518	0,161	0,737	0,830	0,637	0,645	0,685	0,763	0,556	0,566	0,685	0,577
73	d73	0,713	0,603	0,632	0,795	0,604	0,187	0,879	0,730	0,847	0,851	0,766	0,640	0,680	0,686	0,688	0,495
74	d74	0,486	0,312	0,325	0,669	0,554	0,146	0,694	0,463	0,701	0,698	0,710	0,310	0,700	0,701	0,644	0,140
75	d75	-0,247	-0,312	-0,401	-0,125	-0,040	-0,074	-0,335	-0,527	-0,242	-0,260	-0,107	-0,645	0,048	0,034	-0,125	-0,648
76	d76	0,046	0,149	0,233	-0,156	-0,154	0,010	0,020	0,395	-0,106	-0,087	-0,155	0,557	-0,315	-0,302	-0,072	0,582
77	d77	0,353	0,317	0,349	0,147	0,159	-0,074	0,171	0,669	-0,017	-0,011	0,230	0,685	0,067	0,074	0,358	0,529
78	d78	0,507	0,490	0,548	0,446	0,318	0,129	0,589	0,737	0,486	0,499	0,447	0,756	0,297	0,310	0,456	0,651
79	d79	0,686	0,524	0,509	0,873	0,681	0,181	0,866	0,524	0,898	0,893	0,842	0,351	0,840	0,839	0,722	0,193
80	d80	-0,200	-0,218	-0,246	0,060	0,012	0,118	0,044	-0,520	0,231	0,225	-0,010	-0,582	0,148	0,142	-0,156	-0,480
81	d81	0,385	0,408	0,478	0,296	0,184	0,110	0,476	0,640	0,378	0,394	0,293	0,704	0,141	0,155	0,303	0,651
82	d82	0,568	0,528	0,587	0,607	0,416	0,159	0,771	0,631	0,747	0,756	0,557	0,622	0,456	0,465	0,468	0,564
83	d83	0,217	0,127	0,187	0,363	0,273	0,102	0,495	0,263	0,523	0,528	0,386	0,218	0,368	0,371	0,312	0,171
84	d84	-0,385	-0,408	-0,478	-0,296	-0,184	-0,110	-0,476	-0,640	-0,378	-0,394	-0,293	-0,704	-0,141	-0,155	-0,303	-0,651
85	d85	0,203	0,259	0,326	0,029	0,009	0,054	0,178	0,540	0,041	0,057	0,050	0,647	-0,115	-0,102	0,129	0,608
86	d86	0,396	0,345	0,370	0,204	0,214	-0,053	0,215	0,697	0,029	0,034	0,289	0,693	0,131	0,137	0,413	0,521
87	d87	-0,147	-0,226	-0,144	-0,077	0,007	-0,055	-0,038	0,210	-0,120	-0,115	0,035	0,210	-0,018	-0,013	0,132	0,115
88	d88	0,109	0,120	0,059	0,032	0,074	0,229	0,060	0,209	0,003	0,008	0,113	0,191	0,071	0,077	0,136	0,143
89	d89	-0,152	0,015	0,128	-0,391	-0,303	-0,025	-0,245	0,149	-0,347	-0,328	-0,497	0,403	-0,645	-0,633	-0,397	0,524
90	d90	-0,067	-0,108	-0,105	-0,026	0,046	-0,032	-0,093	-0,151	-0,062	-0,065	-0,029	-0,185	0,022	0,020	-0,007	-0,215
91	d91	-0,132	-0,064	-0,183	-0,080	-0,107	0,174	-0,136	-0,479	-0,007	-0,015	-0,113	-0,526	0,013	0,007	-0,242	-0,399

Anexo 1 Anexo 2 Anexo 3 Anexo 4 Anexo 5 Anexo 6

NUM

Inicio tesis maestría anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros... 08:41 a.m.

Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana ? PDF de Adobe

Escriba una pregunta

Arial 10

	AU	AV	AW	AX	AY	AZ	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH	BI	BJ	
1																	
2																	
90	d90	-0,067	-0,108	-0,105	-0,026	0,046	-0,032	-0,093	-0,151	-0,062	-0,065	-0,029	-0,185	0,022	0,020	-0,007	-0,215
91	d91	-0,132	-0,064	-0,183	-0,080	-0,107	0,174	-0,136	-0,479	-0,007	-0,015	-0,113	-0,526	0,013	0,007	-0,242	-0,399
92	d92	-0,126	-0,189	-0,203	0,057	0,036	-0,091	-0,036	-0,277	0,054	0,045	0,056	-0,365	0,166	0,161	0,039	-0,404
93	d93	-0,106	-0,096	-0,106	-0,054	-0,113	-0,113	-0,074	-0,246	-0,004	-0,011	-0,066	-0,267	0,006	0,001	-0,110	-0,221
94	d94	-0,228	-0,252	-0,303	-0,093	-0,045	0,015	-0,203	-0,351	-0,128	-0,133	-0,082	-0,417	0,027	0,024	-0,073	-0,436
95																	
96																	
97																	
98																	
99																	
100																	
101																	
102																	
103																	
104																	
105																	
106																	
107																	
108																	
109																	
110																	
111																	
112																	
113																	
114																	
115																	
116																	
117																	
118																	
119																	
120																	
121																	
122																	
123																	
124																	
125																	
126																	
127																	
128																	
129																	
130																	
131																	
132																	
133																	
134																	

NUM

Inicio tesis maestría anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros... 08:41 a.m.

Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana ? PDF de Adobe

Escriba una pregunta

Arial 10

A1

	A	BJ	BK	BL	BM	BN	BO	BP	BQ	BR	BS	BT	BU	BV	BW	BX	BY
1																	
2		d63	d64	d65	d66	d67	d68	d69	d70	d71	d72	d73	d74	d75	d76	d77	d78
3	d1																
4	d2																
5	d3																
6	d4																
7	d5																
8	d6																
9	d7																
10	d8																
11	d9																
12	d10																
13	d12																
14	d13																
15	d14																
16	d16																
17	d17																
18	d18																
19	d19																
20	d20																
21	d21																
22	d22																
23	d23																
24	d24																
25	d25																
26	d26																
27	d27																
28	d28																
29	d29																
30	d30																
31	d31																
32	d32																
33	d33																
34	d34																
35	d35																
36	d36																
37	d37																
38	d38																
39	d39																
40	d40																
41	d41																
42	d42																
43	d43																
44	d44																
45	d45																
46	d46																
47	d47																

NUM

Inicio

tesis maestría anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros...

08:41 a.m.

Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana ? PDF de Adobe

Escriba una pregunta

Arial 10

	A	BJ	BK	BL	BM	BN	BO	BP	BQ	BR	BS	BT	BU	BV	BW	BX	BY
1																	
2		d63	d64	d65	d66	d67	d68	d69	d70	d71	d72	d73	d74	d75	d76	d77	d78
47	d47																
48	d48																
49	d49																
50	d50																
51	d51																
52	d52																
53	d53																
54	d54																
55	d55																
56	d56																
57	d57																
58	d58																
59	d59																
60	d60																
61	d61																
62	d62																
63	d63	1,000															
64	d64	-0,061	1,000														
65	d65	-0,057	1,000	1,000													
66	d66	-0,403	-0,584	-0,579	1,000												
67	d67	0,126	-0,484	-0,475	0,336	1,000											
68	d68	0,128	-0,463	-0,452	0,423	0,973	1,000										
69	d69	-0,193	0,782	0,775	-0,329	-0,750	-0,707	1,000									
70	d70	0,294	0,805	0,799	-0,820	-0,653	-0,669	0,770	1,000								
71	d71	0,036	0,871	0,865	-0,584	-0,740	-0,725	0,854	0,874	1,000							
72	d72	0,577	0,578	0,584	-0,394	-0,143	-0,106	0,285	0,510	0,537	1,000						
73	d73	0,495	0,597	0,599	-0,490	-0,342	-0,329	0,422	0,632	0,579	0,888	1,000					
74	d74	0,140	0,621	0,618	-0,257	-0,512	-0,490	0,582	0,544	0,662	0,717	0,867	1,000				
75	d75	-0,648	0,001	-0,012	0,007	-0,408	-0,440	0,331	0,083	0,148	-0,754	-0,590	-0,326	1,000			
76	d76	0,582	-0,187	-0,173	0,161	0,591	0,633	-0,513	-0,299	-0,326	0,554	0,251	-0,002	-0,904	1,000		
77	d77	0,529	0,253	0,260	-0,109	0,312	0,357	-0,035	0,142	0,196	0,586	0,242	0,119	-0,535	0,669	1,000	
78	d78	0,651	0,332	0,342	-0,230	0,118	0,155	0,002	0,253	0,237	0,947	0,801	0,573	-0,926	0,763	0,601	1,000
79	d79	0,193	0,691	0,686	-0,571	-0,645	-0,654	0,684	0,784	0,745	0,599	0,867	0,864	-0,123	-0,265	-0,103	0,405
80	d80	-0,480	-0,060	-0,068	0,029	-0,465	-0,503	0,213	0,027	0,009	-0,360	0,026	0,189	0,429	-0,662	-0,953	-0,418
81	d81	0,651	0,178	0,189	-0,121	0,257	0,291	-0,160	0,090	0,056	0,872	0,713	0,468	-0,978	0,843	0,577	0,983
82	d82	0,564	0,364	0,368	-0,357	-0,121	-0,115	0,163	0,406	0,294	0,834	0,948	0,756	-0,749	0,419	0,199	0,848
83	d83	0,171	0,281	0,281	0,010	-0,217	-0,197	0,232	0,182	0,256	0,619	0,781	0,892	-0,527	0,209	0,033	0,616
84	d84	-0,651	-0,178	-0,189	0,121	-0,257	-0,291	0,160	-0,090	-0,056	-0,872	-0,713	-0,468	0,978	-0,843	-0,577	-0,983
85	d85	0,608	0,010	0,022	0,044	0,445	0,493	-0,339	-0,116	-0,106	0,710	0,400	0,164	-0,915	0,974	0,752	0,859
86	d86	0,521	0,310	0,317	-0,148	0,247	0,293	0,029	0,203	0,266	0,609	0,273	0,164	-0,506	0,627	0,897	0,599
87	d87	0,115	0,112	0,118	0,203	0,477	0,499	-0,005	-0,104	-0,054	0,349	0,239	0,224	-0,451	0,413	0,357	0,422
88	d88	0,143	0,109	0,114	-0,069	0,062	0,075	-0,209	-0,038	0,145	0,302	0,084	0,065	-0,241	0,337	0,484	0,292
89	d89	0,524	-0,498	-0,484	0,251	0,702	0,744	-0,698	-0,483	-0,650	0,077	-0,119	-0,384	-0,596	0,740	0,394	0,337
90	d90	-0,215	0,037	0,036	0,080	-0,217	-0,165	0,154	0,046	0,070	-0,213	-0,171	-0,139	0,304	-0,239	-0,125	-0,272
91	d91	-0,399	-0,165	-0,173	-0,028	-0,435	-0,479	0,067	0,001	0,019	-0,509	-0,404	-0,318	0,611	-0,560	-0,649	-0,593

Anexo 1 Anexo 2 Anexo 3 Anexo 4 Anexo 5 Anexo 6

NUM

Inicio tesis maestría anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros... 08:42 a.m.

Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana ? PDF de Adobe

Escriba una pregunta

Arial 10

	A	BJ	BK	BL	BM	BN	BO	BP	BQ	BR	BS	BT	BU	BV	BW	BX	BY
1																	
2																	
90	d90	-0,215	0,037	0,036	0,080	-0,217	-0,165	0,154	0,046	0,070	-0,213	-0,171	-0,139	0,304	-0,239	-0,125	-0,272
91	d91	-0,399	-0,165	-0,173	-0,028	-0,435	-0,479	0,067	0,001	0,019	-0,509	-0,404	-0,318	0,611	-0,560	-0,649	-0,593
92	d92	-0,404	0,124	0,119	0,027	-0,331	-0,315	0,335	0,109	0,097	-0,267	-0,018	0,103	0,388	-0,536	-0,505	-0,345
93	d93	-0,221	-0,061	-0,066	0,052	-0,199	-0,197	0,123	0,000	-0,040	-0,277	-0,094	-0,051	0,294	-0,380	-0,367	-0,304
94	d94	-0,436	0,018	0,016	0,069	-0,208	-0,186	0,124	-0,041	0,004	-0,355	-0,225	-0,152	0,420	-0,441	-0,402	-0,411
95																	
96																	
97																	
98																	
99																	
100																	
101																	
102																	
103																	
104																	
105																	
106																	
107																	
108																	
109																	
110																	
111																	
112																	
113																	
114																	
115																	
116																	
117																	
118																	
119																	
120																	
121																	
122																	
123																	
124																	
125																	
126																	
127																	
128																	
129																	
130																	
131																	
132																	
133																	
134																	

NUM

Inicio tesis maestría anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros... 08:42 a.m.

Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana ? PDF de Adobe

Escriba una pregunta

Arial 10

	A	BY	BZ	CA	CB	CC	CD	CE	CF	CG	CH	CI	CJ	CK	CL	CM	CN
1																	
2		d78	d79	d80	d81	d82	d83	d84	d85	d86	d87	d88	d89	d90	d91	d92	d93
3	d1																
4	d2																
5	d3																
6	d4																
7	d5																
8	d6																
9	d7																
10	d8																
11	d9																
12	d10																
13	d12																
14	d13																
15	d14																
16	d16																
17	d17																
18	d18																
19	d19																
20	d20																
21	d21																
22	d22																
23	d23																
24	d24																
25	d25																
26	d26																
27	d27																
28	d28																
29	d29																
30	d30																
31	d31																
32	d32																
33	d33																
34	d34																
35	d35																
36	d36																
37	d37																
38	d38																
39	d39																
40	d40																
41	d41																
42	d42																
43	d43																
44	d44																
45	d45																
46	d46																
47	d47																

NUM

Inicio tesis maestría anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros... 08:42 a.m.

Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana ? PDF de Adobe

Escriba una pregunta

Arial 10

	A	BY	BZ	CA	CB	CC	CD	CE	CF	CG	CH	CI	CJ	CK	CL	CM	CN
1																	
2		d78	d79	d80	d81	d82	d83	d84	d85	d86	d87	d88	d89	d90	d91	d92	d93
47	d47																
48	d48																
49	d49																
50	d50																
51	d51																
52	d52																
53	d53																
54	d54																
55	d55																
56	d56																
57	d57																
58	d58																
59	d59																
60	d60																
61	d61																
62	d62																
63	d63																
64	d64																
65	d65																
66	d66																
67	d67																
68	d68																
69	d69																
70	d70																
71	d71																
72	d72																
73	d73																
74	d74																
75	d75																
76	d76																
77	d77																
78	d78	1,000															
79	d79	0,405	1,000														
80	d80	-0,418	0,367	1,000													
81	d81	0,983	0,276	-0,427	1,000												
82	d82	0,848	0,729	0,035	0,816	1,000											
83	d83	0,616	0,671	0,241	0,589	0,813	1,000										
84	d84	-0,983	-0,276	0,427	-1,000	-0,816	-0,589	1,000									
85	d85	0,859	-0,103	-0,694	0,902	0,509	0,292	-0,902	1,000								
86	d86	0,599	-0,051	-0,936	0,563	0,208	0,048	-0,563	0,725	1,000							
87	d87	0,422	0,025	-0,285	0,443	0,299	0,328	-0,443	0,424	0,342	1,000						
88	d88	0,292	-0,090	-0,458	0,286	0,046	0,000	-0,286	0,405	0,491	-0,002	1,000					
89	d89	0,337	-0,500	-0,507	0,456	0,107	-0,096	-0,456	0,609	0,341	0,244	0,071	1,000				
90	d90	-0,272	-0,047	0,081	-0,291	-0,221	-0,218	0,291	-0,239	-0,115	-0,361	0,027	-0,136	1,000			
91	d91	-0,593	-0,114	0,544	-0,601	-0,466	-0,419	0,601	-0,577	-0,628	-0,566	-0,074	-0,489	0,179	1,000		

NUM

Inicio tesis maestría anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros... 08:42 a.m.

Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana ? PDF de Adobe

Escriba una pregunta

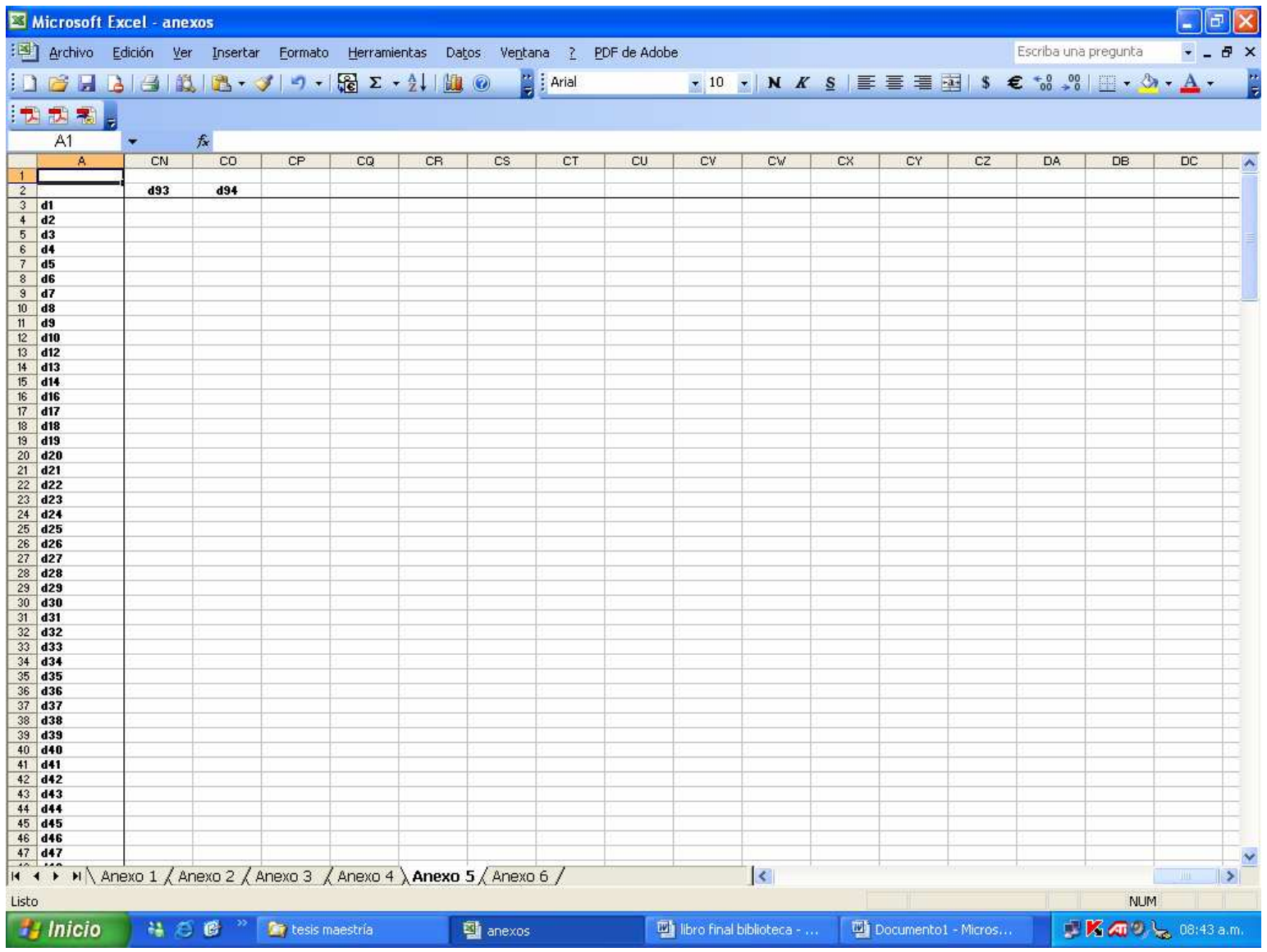
Arial 10

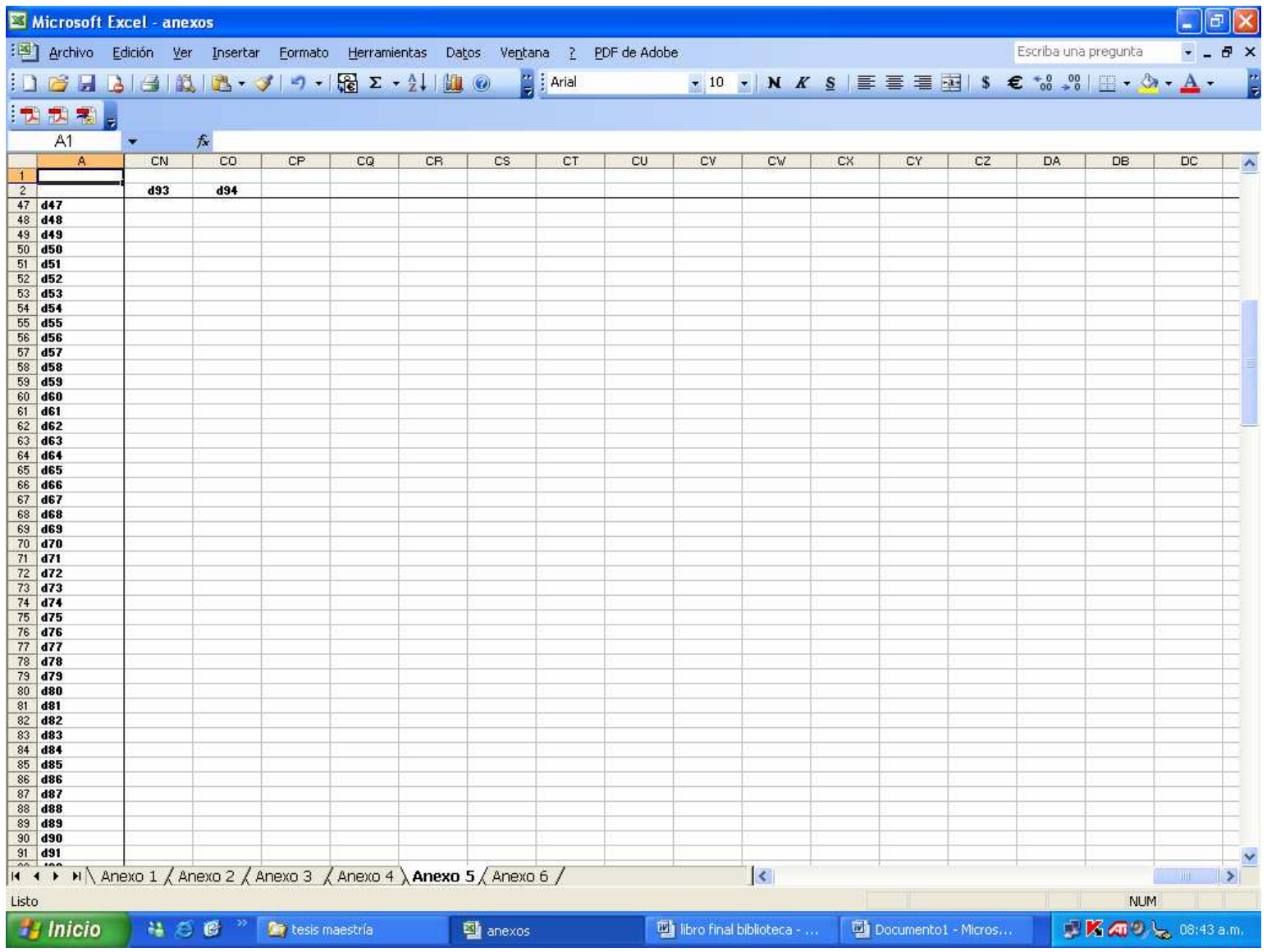
A1

	A	BY	BZ	CA	CB	CC	CD	CE	CF	CG	CH	CI	CJ	CK	CL	CM	CN
1																	
2		d78	d79	d80	d81	d82	d83	d84	d85	d86	d87	d88	d89	d90	d91	d92	d93
90	d90	-0,272	-0,047	0,081	-0,291	-0,221	-0,218	0,291	-0,239	-0,115	-0,361	0,027	-0,136	1,000			
91	d91	-0,593	-0,114	0,544	-0,601	-0,466	-0,419	0,601	-0,577	-0,628	-0,566	-0,074	-0,489	0,179	1,000		
92	d92	-0,345	0,258	0,531	-0,372	-0,051	0,079	0,372	-0,549	-0,489	-0,263	-0,331	-0,294	0,639	0,161	1,000	
93	d93	-0,304	0,102	0,348	-0,303	-0,083	-0,035	0,303	-0,415	-0,361	-0,308	-0,144	-0,120	0,737	0,165	0,924	1,000
94	d94	-0,411	0,003	0,351	-0,419	-0,255	-0,190	0,419	-0,466	-0,393	-0,357	0,067	-0,224	0,753	0,278	0,866	0,896
95																	
96																	
97																	
98																	
99																	
100																	
101																	
102																	
103																	
104																	
105																	
106																	
107																	
108																	
109																	
110																	
111																	
112																	
113																	
114																	
115																	
116																	
117																	
118																	
119																	
120																	
121																	
122																	
123																	
124																	
125																	
126																	
127																	
128																	
129																	
130																	
131																	
132																	
133																	
134																	

NUM

Inicio tesis maestría anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros... 08:43 a.m.





Microsoft Excel - anexos

Archivo Edición Ver Insertar Formato Herramientas Datos Ventana ? PDF de Adobe

Escriba una pregunta

Arial 10

	A	CN	CO	CP	CQ	CR	CS	CT	CU	CV	CW	CX	CY	CZ	DA	DB	DC
1																	
2		d93	d94														
90	d90																
91	d91																
92	d92																
93	d93	1,000															
94	d94	0,896	1,000														
95																	
96																	
97																	
98																	
99																	
100																	
101																	
102																	
103																	
104																	
105																	
106																	
107																	
108																	
109																	
110																	
111																	
112																	
113																	
114																	
115																	
116																	
117																	
118																	
119																	
120																	
121																	
122																	
123																	
124																	
125																	
126																	
127																	
128																	
129																	
130																	
131																	
132																	
133																	
134																	

NUM

Inicio tesis maestría anexos libro final biblioteca - ... Documento1 - Micros... 08:43 a.m.

Identificación	Descriptor									
	d1	d4	d6	d7	d10	d28	d29	d66	d74	d77
HAA1	-1,34255	1,22368	-0,05841	-0,72230	1,90571	-0,72209	-0,99114	1,09028	-1,30333	-0,48549
HAA2	-0,72638	0,87267	-0,05841	0,75841	0,21632	-0,45158	-0,22209	-0,71560	-0,57895	-0,19264
HAA3	-0,52099	0,45525	-0,05841	0,75841	0,21632	0,75186	0,48395	1,05323	1,39037	-0,86673
HAA4	-1,34255	1,22368	-0,05841	-0,72230	1,90571	-0,53805	-0,33120	1,07534	-0,00761	-1,88028
HAA5	-1,34255	1,22368	-0,05841	-0,72230	1,90571	-0,09144	0,23429	-0,75094	-1,24461	-1,80900
HAA6	-1,34255	1,22368	-0,05841	-0,72230	1,90571	0,14613	0,53704	-0,78285	-1,55813	-1,44768
HAA8	0,50596	0,32108	-0,05841	-0,72230	1,06102	1,07097	0,60556	-1,19315	-0,37725	-0,28055
HAA9	-1,34255	1,22368	-0,05841	-0,72230	1,90571	-0,32148	-0,36523	0,26439	0,69529	-3,13710
HAA10	-0,72638	0,87267	-0,05841	0,75841	0,63867	-0,45158	-0,22209	1,21651	-0,55763	0,27324
HAA11	-0,72638	0,87267	-0,05841	0,75841	0,21632	-0,45158	-0,22209	1,06039	0,07717	-0,06192
HAA12	1,12214	1,64492	2,33623	2,23913	-0,62837	0,63324	-0,79415	-1,14707	0,86812	0,70018
HAA13	0,71135	1,59103	2,33623	2,23913	-0,62837	1,35726	-0,31791	-0,69117	2,59541	0,16525
HAA14	1,32753	1,29238	2,33623	2,23913	-0,62837	2,52513	0,92533	-0,75950	2,78492	0,45398
HAA15	1,12214	1,64492	2,33623	2,23913	-0,62837	0,63324	0,23294	-1,86214	1,00208	0,70190
HAA16	-1,13716	1,78118	-0,05841	-0,72230	1,48337	-0,63297	-0,88142	1,02319	-1,29499	0,44376
HAA17	-0,52099	1,39444	-0,05841	0,75841	-0,20602	-0,36493	-0,11256	0,96124	-0,27607	0,65739
HAA20	-1,34255	-0,88239	-2,45304	0,75841	-1,47306	-0,00548	1,66880	2,56742	-0,70961	0,81870
HAA21	-1,34255	-0,88239	-2,45304	-0,72230	0,21632	-0,05682	2,14521	2,29519	-0,18086	-0,62510
HAA23	-0,72638	-1,05788	-2,45304	0,75841	-1,47306	0,04071	0,90710	1,27877	-0,70529	0,90527
HAA24	0,71135	-0,83339	-0,05841	-0,72230	0,21632	0,61236	1,13492	-0,22592	-0,60074	0,84447
HAA25	0,71135	-0,83339	-0,05841	-0,72230	0,21632	1,24494	2,37324	-0,41753	-0,37881	-0,59889
HAA26	0,71135	-0,83339	-0,05841	-0,72230	0,21632	0,79885	1,78584	-0,31807	0,77151	-0,56352
HAA27	1,32753	-0,97396	-0,05841	-0,72230	-0,62837	0,88527	1,12895	-0,75779	-0,03376	0,97770
HAA29	-0,52099	-0,48394	-0,05841	-0,72230	0,21632	-1,84831	-1,96114	0,47701	-0,89935	0,78523
HAA30	0,09518	-0,67177	-0,05841	0,75841	-1,47306	-1,51624	-1,19410	0,36805	0,00506	1,01667
HAA31	-0,52099	-0,48394	-0,05841	-0,72230	0,21632	-1,17717	-0,76541	0,30797	-0,74154	-0,61208
HAA32	-0,52099	-0,48394	-0,05841	-0,72230	0,21632	-1,59758	-1,29652	0,41023	0,30531	-0,51966
HAA33	-0,52099	-0,48394	-0,05841	-0,72230	0,21632	-0,95325	-0,48076	0,24057	-0,98528	-0,28194
HAA34	0,30057	-1,01079	-0,05841	0,75841	-1,47306	-0,38152	-0,48619	0,30875	1,64603	0,43285
HAA35	0,09518	-0,67177	-0,05841	-0,72230	0,21632	0,01640	0,81622	-0,03416	-0,52571	-0,60101
HAA36	0,71135	-0,83339	-0,05841	-0,72230	-0,62837	-0,33349	-1,05295	-0,88060	-0,15445	1,03043

Identificación	Descriptor									
	d1	d4	d6	d7	d10	d28	d29	d66	d74	d77
HAA37	1,32753	-0,97396	-0,05841	-0,72230	-0,62837	-0,00969	-0,29481	-0,66206	0,12221	1,12206
HAA38	0,71135	-0,83339	-0,05841	0,75841	-1,47306	-0,33349	-0,42745	0,19512	0,33253	1,00292
HAA39	2,14909	-0,67177	-0,05841	-0,72230	-0,20602	2,08610	-0,33408	-1,80502	0,33857	0,96541
HAA40	2,14909	-0,67177	-0,05841	0,75841	-1,05072	2,08610	0,20160	-1,53060	0,70789	0,98057
HAA41	0,09518	-0,67177	-0,05841	-0,72230	0,21632	-0,63665	-0,40093	0,15263	-0,80662	0,82661
HAA42	0,71135	-0,83339	-0,05841	-0,72230	-0,62837	-0,33349	-0,42745	-0,47341	-0,27551	0,98432
HAA43	0,91674	-1,14562	-0,05841	0,75841	-1,47306	0,83587	1,06715	-0,04567	1,82601	0,38082
HAA44	0,09518	-0,67177	-0,05841	-0,72230	-0,20602	-0,41750	-0,53017	-0,42951	-0,40342	-0,26044
HAA45	-0,52099	-0,48394	-0,05841	-0,72230	0,21632	-1,59758	-1,90736	-0,19246	-0,75177	-0,26471
HAA46	-0,52099	-0,48394	-0,05841	-0,72230	-0,20602	-0,50049	-0,22895	-0,67109	-0,11717	-1,98097

Anexo 6

Factores (componentes principales) con las respectivas contribuciones y los descriptores seleccionados.

Descriptor	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5	Factor 6	Factor 7	Factor 8	Factor 9	Fact.10
d1	0,020143	0,046342	0,064760	0,118471	0,237344	0,213763	0,140161	0,095438	0,231327	0,159256
d2	0,020143	0,041473	0,059499	0,077142	0,237344	0,196888	0,087406	0,075373	0,171739	0,082754
d3	0,020075	0,040688	0,053354	0,069752	0,095613	0,196000	0,086137	0,048382	0,062900	0,065984
d4	0,020075	0,039166	0,047193	0,056853	0,095613	0,177232	0,072199	0,040052	0,043795	0,061277
d5	0,019437	0,037061	0,034323	0,043627	0,045159	0,024489	0,053244	0,035734	0,037123	0,050234
d6	0,019437	0,036095	0,033717	0,042845	0,030684	0,017261	0,040963	0,035734	0,029795	0,044462
d7	0,018889	0,033290	0,030385	0,042634	0,026001	0,010824	0,039809	0,029539	0,029795	0,031452
d8	0,018889	0,031688	0,030385	0,035799	0,018471	0,009196	0,039521	0,024282	0,029696	0,030540
d9	0,018881	0,030877	0,029994	0,032129	0,014326	0,009196	0,031235	0,024282	0,025672	0,030540
d10	0,018486	0,030877	0,029786	0,032129	0,013695	0,008619	0,029322	0,023419	0,022561	0,030218
d12	0,018486	0,030422	0,029786	0,026165	0,012689	0,008619	0,028336	0,023419	0,020065	0,030157
d13	0,018469	0,030422	0,022431	0,024321	0,012689	0,007033	0,028228	0,023147	0,016799	0,028337
d14	0,018021	0,028220	0,020006	0,024321	0,011931	0,007033	0,019827	0,022881	0,015820	0,027251
d16	0,018021	0,024708	0,019937	0,020056	0,008994	0,006962	0,019827	0,022807	0,014892	0,027190
d17	0,017880	0,024412	0,017682	0,019059	0,008160	0,005186	0,015020	0,022807	0,014892	0,022400
d18	0,017880	0,024412	0,017682	0,019020	0,008160	0,005051	0,015020	0,021542	0,014887	0,019823
d19	0,017540	0,022657	0,017468	0,019020	0,007370	0,005051	0,014088	0,021542	0,014887	0,019823
d20	0,017540	0,021786	0,017190	0,017800	0,005068	0,004780	0,014088	0,017475	0,013400	0,017515
d21	0,017511	0,020368	0,017190	0,017800	0,004965	0,004570	0,014037	0,016784	0,011983	0,015675
d22	0,017511	0,019789	0,017116	0,014168	0,004965	0,004015	0,012281	0,016706	0,011983	0,014543
d23	0,017494	0,017618	0,017116	0,012519	0,004881	0,003734	0,011894	0,015596	0,010880	0,013940
d24	0,017494	0,017368	0,016985	0,012139	0,004817	0,003255	0,011894	0,015596	0,010880	0,013677
d25	0,017423	0,015919	0,015571	0,011809	0,004791	0,003156	0,010229	0,013962	0,010620	0,009745
d26	0,017423	0,015529	0,015060	0,010347	0,004463	0,003128	0,009731	0,013187	0,008420	0,009745
d27	0,017321	0,015428	0,014836	0,009958	0,004362	0,003128	0,009458	0,013187	0,007456	0,009565
d28	0,017321	0,015207	0,014836	0,009958	0,004362	0,003035	0,008684	0,011949	0,007456	0,008145
d29	0,017284	0,012303	0,014756	0,009468	0,004332	0,002699	0,008684	0,011949	0,006116	0,007961
d30	0,017143	0,012290	0,014756	0,009468	0,003999	0,002373	0,008323	0,011681	0,005638	0,007490
d31	0,016525	0,012212	0,014671	0,007768	0,003882	0,002344	0,007873	0,011056	0,005638	0,006663
d32	0,016478	0,011975	0,013640	0,007768	0,003859	0,002313	0,007560	0,011056	0,005281	0,005539
d33	0,016478	0,011975	0,012138	0,007625	0,003619	0,002157	0,006939	0,010395	0,004645	0,005479
d34	0,016390	0,009898	0,012138	0,007625	0,003500	0,002157	0,006674	0,010360	0,004319	0,005324

d35	0,016337	0,009898	0,011594	0,006882	0,003298	0,002145	0,006524	0,010360	0,004080	0,005324
d36	0,016337	0,009681	0,011297	0,006882	0,003298	0,002034	0,004745	0,010103	0,004080	0,004844
d37	0,016226	0,009540	0,011297	0,006803	0,002942	0,002011	0,004027	0,009855	0,004036	0,004582
d38	0,015796	0,008821	0,010799	0,006618	0,002637	0,002011	0,004027	0,009304	0,004036	0,004582
d39	0,014842	0,008352	0,010619	0,006618	0,002388	0,001775	0,003577	0,008401	0,003834	0,004230
d40	0,014842	0,008026	0,010297	0,006431	0,002014	0,001740	0,003567	0,007641	0,003151	0,004173
d41	0,014825	0,007817	0,009344	0,006431	0,001865	0,001613	0,003567	0,007641	0,003090	0,004173
d42	0,014746	0,007454	0,009190	0,006101	0,001865	0,001613	0,003228	0,007298	0,003063	0,003437
d43	0,014746	0,007288	0,008890	0,004747	0,001741	0,001586	0,003117	0,007294	0,003063	0,002994
d44	0,014459	0,006662	0,008665	0,004210	0,001616	0,001454	0,003117	0,007294	0,002872	0,002994
d45	0,014459	0,006077	0,008665	0,003871	0,001616	0,001454	0,002524	0,007120	0,002792	0,002867
d46	0,013196	0,006077	0,007701	0,003688	0,001226	0,001384	0,002374	0,007120	0,002784	0,002529
d47	0,012399	0,006058	0,007663	0,003550	0,001226	0,001384	0,002251	0,007063	0,002435	0,002529
d48	0,012223	0,006058	0,007663	0,003543	0,001157	0,001319	0,002220	0,006858	0,002017	0,002202
d49	0,012165	0,005934	0,006644	0,003301	0,001157	0,001292	0,002220	0,006829	0,002017	0,002202
d50	0,012165	0,005749	0,006015	0,003301	0,001110	0,001292	0,002217	0,006829	0,001972	0,001939
d51	0,012081	0,005749	0,005434	0,002975	0,001110	0,001259	0,002217	0,006194	0,001869	0,001939
d52	0,012081	0,005745	0,004744	0,002353	0,001102	0,001222	0,001922	0,005430	0,001574	0,001865
d53	0,011492	0,005745	0,004384	0,002353	0,001102	0,001222	0,001888	0,005064	0,001430	0,001708
d54	0,011025	0,005497	0,004384	0,002330	0,001100	0,001070	0,001888	0,004521	0,001430	0,001708
d55	0,011007	0,005332	0,004346	0,002317	0,001100	0,001010	0,001830	0,004291	0,001346	0,001650
d56	0,011007	0,005332	0,003590	0,002076	0,001018	0,000982	0,001830	0,004291	0,001334	0,001518
d57	0,009874	0,004960	0,003506	0,002068	0,001016	0,000781	0,001768	0,003905	0,001334	0,001353
d58	0,008791	0,004960	0,003202	0,002068	0,001016	0,000715	0,001558	0,003614	0,001279	0,001353
d59	0,008705	0,004956	0,002929	0,002052	0,000989	0,000610	0,001558	0,003194	0,001042	0,001250
d60	0,008705	0,004956	0,002715	0,001902	0,000897	0,000604	0,001492	0,003143	0,001041	0,001250
d61	0,007870	0,004488	0,002715	0,001902	0,000897	0,000554	0,001395	0,003133	0,001041	0,001149
d62	0,007119	0,003536	0,002496	0,001545	0,000875	0,000554	0,001395	0,002859	0,001003	0,001149
d63	0,007106	0,003519	0,002128	0,001339	0,000776	0,000494	0,001338	0,002503	0,001003	0,001116
d64	0,007053	0,003519	0,002004	0,001267	0,000673	0,000470	0,001338	0,002425	0,000978	0,001116
d65	0,006186	0,003438	0,002004	0,001204	0,000673	0,000470	0,001164	0,002315	0,000978	0,000993
d66	0,005711	0,003200	0,001879	0,001204	0,000461	0,000469	0,001164	0,002315	0,000922	0,000993
d67	0,005321	0,003200	0,001879	0,001200	0,000415	0,000437	0,001142	0,001971	0,000922	0,000818

d68	0,004909	0,002503	0,001467	0,001200	0,000415	0,000422	0,001101	0,001926	0,000767	0,000761
d69	0,003931	0,002219	0,001467	0,001182	0,000336	0,000422	0,001101	0,001926	0,000767	0,000761
d70	0,003708	0,002219	0,001152	0,001060	0,000327	0,000411	0,001012	0,001590	0,000743	0,000733
d71	0,003434	0,002137	0,001148	0,001060	0,000291	0,000411	0,000873	0,001545	0,000743	0,000733
d72	0,003434	0,001993	0,001148	0,001026	0,000291	0,000397	0,000873	0,001396	0,000550	0,000651
d73	0,003212	0,001124	0,000908	0,001026	0,000289	0,000397	0,000709	0,001396	0,000547	0,000571
d74	0,003208	0,001091	0,000718	0,001024	0,000233	0,000363	0,000645	0,001269	0,000520	0,000571
d75	0,003208	0,001091	0,000718	0,000890	0,000233	0,000363	0,000568	0,000999	0,000471	0,000541
d76	0,003172	0,001032	0,000581	0,000835	0,000204	0,000291	0,000538	0,000999	0,000471	0,000490
d77	0,002636	0,001032	0,000581	0,000835	0,000202	0,000291	0,000477	0,000976	0,000441	0,000366
d78	0,001857	0,000616	0,000471	0,000789	0,000176	0,000270	0,000477	0,000886	0,000439	0,000366
d79	0,000928	0,000616	0,000345	0,000657	0,000136	0,000250	0,000451	0,000886	0,000415	0,000337
d80	0,000715	0,000485	0,000338	0,000652	0,000104	0,000250	0,000416	0,000814	0,000360	0,000337
d81	0,000560	0,000485	0,000264	0,000652	0,000099	0,000214	0,000377	0,000814	0,000273	0,000328
d82	0,000432	0,000173	0,000264	0,000526	0,000050	0,000214	0,000311	0,000665	0,000273	0,000237
d83	0,000388	0,000173	0,000198	0,000420	0,000050	0,000162	0,000311	0,000665	0,000202	0,000228
d84	0,000388	0,000150	0,000198	0,000420	0,000021	0,000131	0,000208	0,000458	0,000186	0,000194
d85	0,000282	0,000138	0,000190	0,000299	0,000012	0,000080	0,000208	0,000454	0,000126	0,000152
d86	0,000207	0,000115	0,000163	0,000251	0,000010	0,000070	0,000171	0,000274	0,000126	0,000136
d87	0,000113	0,000115	0,000095	0,000156	0,000010	0,000064	0,000171	0,000172	0,000099	0,000110
d88	0,000098	0,000084	0,000086	0,000113	0,000009	0,000064	0,000051	0,000172	0,000099	0,000058
d89	0,000096	0,000084	0,000086	0,000113	0,000009	0,000057	0,000040	0,000130	0,000054	0,000058
d90	0,000073	0,000084	0,000084	0,000062	0,000006	0,000057	0,000022	0,000083	0,000054	0,000012
d91	0,000019	0,000084	0,000084	0,000036	0,000000	0,000057	0,000005	0,000006	0,000033	0,000012
d92	0,000006	0,000025	0,000062	0,000026	0,000000	0,000012	0,000005	0,000001	0,000025	0,000007
d93	0,000002	0,000025	0,000062	0,000000	0,000000	0,000002	0,000000	0,000001	0,000009	0,000007
d94	0,000000	0,000011	0,000056	0,000000	0,000000	0,000002	0,000000	0,000001	0,000000	0,000005

Descriptor	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5	Factor 6	Factor 7	Factor 8	Factor 9	Fact.10
d1	0,016390	0,009540	0,000163	0,003871	0,000461	0,001586	0,002374	0,001971	0,000550	0,000110
d2	0,018881	0,000150	0,002496	0,014168	0,000289	0,000131	0,001922	0,009855	0,002872	0,005539
d3	0,007870	0,028220	0,000471	0,004210	0,002388	0,003255	0,002251	0,000458	0,000033	0,000005
d4	0,000113	0,039166	0,009344	0,011809	0,004332	0,000494	0,000538	0,013962	0,001869	0,014543
d5	0,000019	0,046342	0,000056	0,002052	0,004791	0,000781	0,000051	0,000454	0,001279	0,000541
d6	0,011025	0,008026	0,000345	0,012519	0,045159	0,006962	0,009731	0,017475	0,029696	0,009565
d7	0,005321	0,002503	0,059499	0,000299	0,000021	0,004780	0,087406	0,009304	0,000547	0,013940
d8	0,017284	0,007454	0,000190	0,004747	0,000010	0,000982	0,001492	0,002859	0,001346	0,000328
d9	0,005711	0,031688	0,008890	0,000251	0,000204	0,002145	0,001012	0,000083	0,000415	0,001518
d10	0,003212	0,021786	0,019937	0,002330	0,000010	0,003156	0,072199	0,000001	0,015820	0,061277
d12	0,007106	0,008821	0,053354	0,001267	0,000327	0,005186	0,029322	0,003133	0,000025	0,004230
d13	0,000000	0,041473	0,015571	0,002076	0,000104	0,000162	0,000451	0,002425	0,003090	0,007490
d14	0,004909	0,022657	0,014671	0,000890	0,000099	0,003035	0,053244	0,000006	0,008420	0,044462
d16	0,003708	0,012212	0,064760	0,000789	0,000012	0,004015	0,031235	0,003194	0,000202	0,006663
d17	0,013196	0,007817	0,020006	0,001339	0,000875	0,001070	0,014037	0,001590	0,020065	0,002867
d18	0,016525	0,008352	0,002929	0,000036	0,000202	0,002373	0,000568	0,005064	0,006116	0,000136
d19	0,018889	0,004956	0,000084	0,000113	0,000415	0,000002	0,001395	0,000814	0,001430	0,000337
d20	0,018021	0,006077	0,000264	0,001026	0,001226	0,000064	0,001101	0,007120	0,004036	0,000366
d21	0,017321	0,005749	0,000581	0,001204	0,008160	0,002011	0,000873	0,000999	0,014887	0,009745
d22	0,017880	0,004960	0,000062	0,001902	0,012689	0,000470	0,000171	0,002315	0,002017	0,000007
d23	0,019437	0,000115	0,004384	0,006431	0,001865	0,000422	0,003567	0,000886	0,005638	0,000733
d24	0,017540	0,002219	0,012138	0,007625	0,000233	0,000250	0,001338	0,000665	0,000471	0,000058
d25	0,012165	0,006058	0,030385	0,009958	0,000897	0,001613	0,008684	0,001396	0,000054	0,001250
d26	0,011007	0,009898	0,029786	0,006882	0,004965	0,000214	0,003117	0,000172	0,004080	0,001353
d27	0,020143	0,000173	0,002715	0,000420	0,004362	0,000057	0,002217	0,000001	0,001334	0,002994
d28	0,012081	0,000485	0,000718	0,003301	0,095613	0,001292	0,019827	0,011949	0,003063	0,019823
d29	0,000388	0,000084	0,000198	0,032129	0,237344	0,005051	0,000005	0,011056	0,029795	0,005324
d30	0,018486	0,001091	0,008665	0,006618	0,000291	0,000363	0,000000	0,001926	0,000978	0,002202
d31	0,014459	0,011975	0,000086	0,009468	0,001110	0,003128	0,004027	0,004291	0,000273	0,000571
d32	0,016478	0,000025	0,014756	0,017800	0,001102	0,001384	0,000311	0,006829	0,001041	0,004173

d33	0,016337	0,000084	0,014836	0,019020	0,000673	0,001222	0,000208	0,007641	0,000767	0,004582
d34	0,020075	0,001032	0,001148	0,000000	0,000000	0,000411	0,001830	0,010360	0,000922	0,000761
d35	0,008705	0,024412	0,001467	0,007768	0,001100	0,002157	0,002220	0,015596	0,000099	0,000012
d36	0,017423	0,005745	0,001879	0,000652	0,000050	0,000291	0,001558	0,021542	0,001003	0,001116
d37	0,017494	0,005332	0,002004	0,000835	0,000000	0,000397	0,001888	0,023419	0,000743	0,000993
d38	0,017511	0,000616	0,011297	0,002068	0,001016	0,007033	0,011894	0,013187	0,007456	0,001149
d39	0,003434	0,030877	0,017116	0,002353	0,000009	0,000554	0,001164	0,035734	0,014892	0,002529
d40	0,014842	0,003519	0,017190	0,001200	0,001157	0,008619	0,014088	0,022807	0,010880	0,001708
d41	0,014746	0,003200	0,017682	0,001060	0,001616	0,009196	0,015020	0,024282	0,011983	0,001939
d42	0,017143	0,007288	0,002128	0,000062	0,000136	0,002313	0,000416	0,005430	0,005281	0,000152
d43	0,018889	0,004956	0,000084	0,000113	0,000415	0,000002	0,001395	0,000814	0,001430	0,000337
d44	0,018021	0,006077	0,000264	0,001026	0,001226	0,000064	0,001101	0,007120	0,004036	0,000366
d45	0,017321	0,005749	0,000581	0,001204	0,008160	0,002011	0,000873	0,000999	0,014887	0,009745
d46	0,017880	0,004960	0,000062	0,001902	0,012689	0,000470	0,000171	0,002315	0,002017	0,000007
d47	0,019437	0,000115	0,004384	0,006431	0,001865	0,000422	0,003567	0,000886	0,005638	0,000733
d48	0,017540	0,002219	0,012138	0,007625	0,000233	0,000250	0,001338	0,000665	0,000471	0,000058
d49	0,012165	0,006058	0,030385	0,009958	0,000897	0,001613	0,008684	0,001396	0,000054	0,001250
d50	0,011007	0,009898	0,029786	0,006882	0,004965	0,000214	0,003117	0,000172	0,004080	0,001353
d51	0,020143	0,000173	0,002715	0,000420	0,004362	0,000057	0,002217	0,000001	0,001334	0,002994
d52	0,012081	0,000485	0,000718	0,003301	0,095613	0,001292	0,019827	0,011949	0,003063	0,019823
d53	0,000388	0,000084	0,000198	0,032129	0,237344	0,005051	0,000005	0,011056	0,029795	0,005324
d54	0,018486	0,001091	0,008665	0,006618	0,000291	0,000363	0,000000	0,001926	0,000978	0,002202
d55	0,014459	0,011975	0,000086	0,009468	0,001110	0,003128	0,004027	0,004291	0,000273	0,000571
d56	0,016478	0,000025	0,014756	0,017800	0,001102	0,001384	0,000311	0,006829	0,001041	0,004173
d57	0,016337	0,000084	0,014836	0,019020	0,000673	0,001222	0,000208	0,007641	0,000767	0,004582
d58	0,020075	0,001032	0,001148	0,000000	0,000000	0,000411	0,001830	0,010360	0,000922	0,000761
d59	0,008705	0,024412	0,001467	0,007768	0,001100	0,002157	0,002220	0,015596	0,000099	0,000012
d60	0,017423	0,005745	0,001879	0,000652	0,000050	0,000291	0,001558	0,021542	0,001003	0,001116
d61	0,017494	0,005332	0,002004	0,000835	0,000000	0,000397	0,001888	0,023419	0,000743	0,000993
d62	0,017511	0,000616	0,011297	0,002068	0,001016	0,007033	0,011894	0,013187	0,007456	0,001149
d63	0,003434	0,030877	0,017116	0,002353	0,000009	0,000554	0,001164	0,035734	0,014892	0,002529
d64	0,014842	0,003519	0,017190	0,001200	0,001157	0,008619	0,014088	0,022807	0,010880	0,001708
d65	0,014746	0,003200	0,017682	0,001060	0,001616	0,009196	0,015020	0,024282	0,011983	0,001939

d66	0,012399	0,000011	0,017468	0,020056	0,002942	0,000080	0,006524	0,040052	0,037123	0,028337
d67	0,007053	0,015919	0,006644	0,003688	0,014326	0,004570	0,040963	0,016706	0,062900	0,031452
d68	0,007119	0,017618	0,010619	0,002317	0,004463	0,010824	0,039809	0,006858	0,022561	0,027251
d69	0,009874	0,015207	0,004346	0,000026	0,002637	0,001740	0,007560	0,048382	0,025672	0,050234
d70	0,018469	0,002137	0,003202	0,006803	0,001018	0,000270	0,006939	0,003614	0,001574	0,005479
d71	0,016226	0,005934	0,005434	0,002975	0,003859	0,000437	0,006674	0,003143	0,002435	0,004844
d72	0,012223	0,012290	0,011594	0,010347	0,000336	0,000604	0,002524	0,001269	0,001972	0,030218
d73	0,014825	0,003536	0,000338	0,042634	0,004817	0,000715	0,000040	0,001545	0,000439	0,000237
d74	0,011492	0,000138	0,010799	0,056853	0,008994	0,001010	0,008323	0,023147	0,004645	0,003437
d75	0,000928	0,036095	0,004744	0,026165	0,004881	0,002034	0,000022	0,007298	0,000186	0,022400
d76	0,000073	0,040688	0,010297	0,001024	0,000176	0,001259	0,000645	0,010395	0,003834	0,065984
d77	0,001857	0,019789	0,033717	0,042845	0,000989	0,002699	0,007873	0,006194	0,000000	0,000651
d78	0,006186	0,024708	0,009190	0,019059	0,002014	0,001319	0,000709	0,003905	0,001042	0,030157
d79	0,015796	0,001993	0,001152	0,035799	0,003882	0,000070	0,000377	0,008401	0,002784	0,013677
d80	0,000096	0,020368	0,022431	0,077142	0,003619	0,003734	0,003577	0,000976	0,000441	0,001865
d81	0,003208	0,030422	0,007663	0,024321	0,003298	0,001454	0,000477	0,007294	0,000126	0,030540
d82	0,008791	0,009681	0,000095	0,069752	0,011931	0,001775	0,001142	0,000130	0,003151	0,000194
d83	0,003931	0,001124	0,007701	0,118471	0,026001	0,000469	0,004745	0,022881	0,002792	0,007961
d84	0,003208	0,030422	0,007663	0,024321	0,003298	0,001454	0,000477	0,007294	0,000126	0,030540
d85	0,000432	0,037061	0,016985	0,000657	0,000006	0,000610	0,003228	0,010103	0,004319	0,082754
d86	0,002636	0,017368	0,034323	0,043627	0,001741	0,002344	0,009458	0,007063	0,000009	0,000490
d87	0,000006	0,005497	0,047193	0,006101	0,013695	0,000057	0,086137	0,029539	0,171739	0,008145
d88	0,000282	0,003438	0,015060	0,003543	0,030684	0,000012	0,140161	0,095438	0,231327	0,015675
d89	0,003172	0,033290	0,000908	0,000526	0,000776	0,017261	0,010229	0,002503	0,010620	0,017515
d90	0,000098	0,004488	0,003506	0,001545	0,007370	0,196888	0,039521	0,000274	0,013400	0,027190
d91	0,000715	0,015428	0,029994	0,000156	0,018471	0,024489	0,012281	0,075373	0,000520	0,159256
d92	0,000002	0,015529	0,006015	0,012139	0,005068	0,177232	0,001768	0,016784	0,000360	0,001650
d93	0,000207	0,006662	0,013640	0,003550	0,003999	0,213763	0,028336	0,011681	0,016799	0,000228
d94	0,000560	0,012303	0,003590	0,001182	0,003500	0,196000	0,028228	0,004521	0,043795	0,000818

Identificación	Descriptor									
	d4	d6	d10	d17	d28	d29	d39	d40	d66	d69
HAA1	0,4545	2,0000	9,0000	224,3054	5,9669	3,2614	20,7549	28,8856	0,0309	301,1600
HAA2	0,4444	2,0000	5,0000	238,3322	6,1249	3,5131	20,7549	31,9855	0,0193	261,5200
HAA3	0,4324	2,0000	5,0000	254,3312	6,8275	3,7442	20,7549	33,0159	0,0307	318,5600
HAA4	0,4545	2,0000	9,0000	242,2955	6,0744	3,4774	17,5098	29,5289	0,0308	308,4000
HAA5	0,4545	2,0000	9,0000	258,7505	6,3351	3,6625	17,5098	29,5289	0,0191	275,7200
HAA6	0,4545	2,0000	9,0000	303,2015	6,4739	3,7615	17,5098	29,5289	0,0189	278,7600
HAA8	0,4286	2,0000	7,0000	266,3858	7,0139	3,7840	29,5098	36,5274	0,0162	319,0800
HAA9	0,4545	2,0000	9,0000	260,2856	6,2008	3,4662	10,7549	30,8680	0,0256	312,2400
HAA10	0,4444	2,0000	6,0000	238,3322	6,1249	3,5131	22,7549	31,5986	0,0317	312,7200
HAA11	0,4444	2,0000	5,0000	238,3322	6,1249	3,5131	28,7549	30,4380	0,0307	310,5200
HAA12	0,4667	3,0000	3,0000	302,4188	6,7583	3,3258	41,0196	37,5308	0,0165	342,0000
HAA13	0,4651	3,0000	3,0000	304,3910	7,1810	3,4817	34,4064	36,6593	0,0195	348,6000
HAA14	0,4565	3,0000	3,0000	318,4178	7,8629	3,8886	36,4064	39,4089	0,0190	365,2800
HAA15	0,4667	3,0000	3,0000	302,4188	6,7583	3,6620	51,9161	35,5467	0,0119	326,2800
HAA16	0,4706	2,0000	8,0000	223,3173	6,0190	3,2973	33,6096	27,3936	0,0305	301,7200
HAA17	0,4595	2,0000	4,0000	237,3441	6,1755	3,5489	30,3645	31,1713	0,0301	304,9200
HAA20	0,3939	1,0000	1,0000	189,3001	6,3853	4,1320	35,1194	26,0379	0,0404	243,4800
HAA21	0,3939	1,0000	5,0000	207,2902	6,3554	4,2879	24,7549	28,0926	0,0386	264,4400
HAA23	0,3889	1,0000	1,0000	203,3269	6,4123	3,8827	31,5098	29,9052	0,0321	259,1600
HAA24	0,3953	2,0000	5,0000	243,3915	6,7461	3,9572	81,6675	27,9496	0,0224	281,7600
HAA25	0,3953	2,0000	5,0000	277,8366	7,1154	4,3625	78,9126	28,4573	0,0212	300,3200
HAA26	0,3953	2,0000	5,0000	261,3816	6,8550	4,1703	78,9126	28,4573	0,0219	290,0800
HAA27	0,3913	2,0000	3,0000	257,4183	6,9054	3,9553	80,4224	31,4401	0,0190	282,7200
HAA29	0,4054	2,0000	5,0000	215,3379	5,3093	2,9439	54,7291	26,4943	0,0270	248,5200
HAA30	0,4000	2,0000	1,0000	229,3647	5,5032	3,1949	60,7291	28,5889	0,0263	256,0800
HAA31	0,4054	2,0000	5,0000	249,7830	5,7012	3,3353	51,9742	27,0231	0,0259	270,6000
HAA32	0,4054	2,0000	5,0000	233,3280	5,4557	3,1614	51,9742	27,0231	0,0265	259,5200
HAA33	0,4054	2,0000	5,0000	294,2340	5,8320	3,4284	51,9742	27,0231	0,0254	278,6400
HAA34	0,3902	2,0000	1,0000	245,3637	6,1658	3,4266	60,7291	29,6648	0,0259	270,4000

HAA35	0,4000	2,0000	5,0000	263,8098	6,3981	3,8529	65,0196	27,7827	0,0237	284,3600
HAA36	0,3953	2,0000	3,0000	243,3915	6,1938	3,2411	59,4839	32,0378	0,0182	265,3600
HAA37	0,3913	2,0000	3,0000	257,4183	6,3829	3,4893	66,2388	34,0080	0,0196	299,0800
HAA38	0,3953	2,0000	1,0000	243,3915	6,1938	3,4459	66,7291	30,7026	0,0251	279,3600
HAA39	0,4000	2,0000	4,0000	283,4561	7,6066	3,4764	71,4840	37,3342	0,0123	300,5200
HAA40	0,4000	2,0000	2,0000	283,4561	7,6066	3,6518	78,7291	36,0505	0,0141	329,7200
HAA41	0,4000	2,0000	5,0000	229,3647	6,0168	3,4545	67,7744	27,2651	0,0249	265,1200
HAA42	0,3953	2,0000	3,0000	243,3915	6,1938	3,4459	66,5293	30,7394	0,0209	270,3200
HAA43	0,3864	2,0000	1,0000	259,3905	6,8766	3,9350	73,7744	30,4868	0,0236	283,9600
HAA44	0,4000	2,0000	4,0000	247,3548	6,1448	3,4122	59,0196	28,9101	0,0211	264,5600
HAA45	0,4054	2,0000	5,0000	233,3280	5,4557	2,9615	48,7291	27,6460	0,0227	252,3600
HAA46	0,4054	2,0000	4,0000	284,2281	6,0963	3,5108	48,7291	27,6460	0,0196	268,2400

Identificación	Descriptor					
	d87	d88	d90	d91	d92	Rend.
HAA1	-686,2029	-0,3242	-0,7698	3,1233	-0,2046	77
HAA2	-725,2451	-0,2731	-0,8526	2,3593	-0,2590	75
HAA3	-800,0827	-0,3029	-0,7719	2,4872	-0,1847	48
HAA4	-785,0538	-0,3282	-0,7710	2,9172	-0,1869	52
HAA5	-1145,1092	-0,2861	-0,8619	4,7511	-0,2597	56
HAA6	-3255,5166	-0,2848	-0,4804	4,7975	-0,0515	34
HAA8	-803,3033	-0,3178	-0,7822	3,1299	-0,1978	79
HAA9	-883,9048	-0,3369	-0,7645	2,0865	0,0660	26
HAA10	-725,2487	-0,2670	-0,4292	2,8756	-0,0708	79
HAA11	-725,2416	-0,3169	-0,7708	3,0902	-0,1962	72
HAA12	-916,9289	-0,2971	-0,7880	3,0549	-0,1972	76
HAA13	-952,7368	-0,2951	-0,7792	1,9200	-0,1851	91
HAA14	-991,7768	-0,2942	-0,7792	1,8010	-0,1852	35
HAA15	-916,9428	-0,2694	-0,8648	2,4530	-0,2692	89
HAA16	-670,2108	-0,3190	-0,7706	1,1939	-0,2071	58
HAA17	-709,2477	-0,3104	-0,7708	1,2469	-0,1981	66
HAA20	-557,7742	-0,2797	-0,8076	1,4091	-0,2636	73
HAA21	-656,6237	-0,2895	-0,7876	2,7991	-0,2563	21
HAA23	-596,8097	-0,2750	-0,8304	1,5129	-0,2609	58
HAA24	-712,7173	-0,2968	-0,7906	1,5422	-0,2320	68
HAA25	-1171,6178	-0,3028	-0,7918	3,5312	-0,2234	85
HAA26	-811,5680	-0,3043	-0,7864	2,8359	-0,2117	20
HAA27	-751,7513	-0,2882	-0,8150	1,7234	-0,2270	43
HAA29	-634,6733	-0,2987	-0,7814	1,5847	-0,2322	65
HAA30	-673,7100	-0,2920	-0,7803	1,4321	-0,2225	68
HAA31	-1093,5738	-0,3046	-0,7823	3,4747	-0,2234	45
HAA32	-733,5241	-0,3056	-0,7783	2,8083	-0,2119	89
HAA33	-3203,9810	-0,3025	-0,7833	3,5012	-0,2272	87
HAA34	-748,5523	-0,2857	-0,7772	0,7820	-0,2084	67

HAA35	-1132,5939	-0,3033	-0,7880	3,5097	-0,2237	57
HAA36	-712,7385	-0,2861	-0,8180	1,8769	-0,2298	71
HAA37	-751,7725	-0,2745	-0,8686	1,6279	-0,2505	70
HAA38	-712,7423	-0,2911	-0,7803	1,4611	-0,2256	94
HAA39	-828,6307	-0,3132	-0,6966	0,7398	-0,2070	89
HAA40	-828,6343	-0,3072	-0,7019	0,7412	-0,2086	98
HAA41	-673,6934	-0,2974	-0,7867	1,5587	-0,2323	59
HAA42	-712,7276	-0,2895	-0,8090	1,7537	-0,2267	77
HAA43	-787,5723	-0,2842	-0,7841	0,8141	-0,2101	41
HAA44	-772,5458	-0,3085	-0,7809	0,9836	-0,2191	20
HAA45	-733,5259	-0,3090	-0,7773	1,0016	-0,2211	33
HAA46	-1552,4681	-0,3126	-0,7859	4,2637	-0,2217	24

Anexo 7

Rutina realizada para la obtención de 8 descriptores combinados.

```
x=wk1read('modelo');
size(x)
xn=normalizex(x);
b=solvemodel(xn)
b =
```

```
0.0151  1.5394
1.4449  0.5358
-0.0911 0.5358
-1.1265 3.3159
0.9596   0
1.0075   0
-0.2096  0
-0.6841  0
0.4488   0
-0.2434  0
0.4760   0
-0.2692  0
-0.0254  0
-0.3811  0
0.4582   0
0.0470   0
```

```
b2=binary(xn)
```

j	10	1	1	13	6
k	13	11	13	14	15
PRESS	1.4441	1.4024	1.423	1.4215	1.2672
R2	0.5645	0.5771	0.5708	0.5713	0.6179
Cv-q2	-0.1815	-0.18	-0.1585	-0.0814	-0.0193
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	3.9178	3.9128	3.8413	3.5859	3.38

```
b3=ternary(xn) SELECCIONADO
```

i	2	7	7	5	2
j	7	8	12	12	6
k	15	9	13	13	13
PRESS	1.3338	1.094	1.2902	1.2853	1.2982
R2	0.5977	0.6701	0.6109	0.6124	0.6085
Cv-q2	-0.0465	-0.0391	-0.0327	-0.0073	0.0179
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	3.4702	3.4457	3.4242	3.34	3.2564

```
x2=zeros(41,17);
```

```

x2(1:41,1:15)=xn(1:41,1:15);
x2(1:41,16)=(xn(1:41,2).*xn(1:41,6)).*xn(1:41,13);
x2(1:41,17)=xn(1:41,16);
x2n=normalize(x2);
x2n=normalizex(x2);
b2=solvemodel(x2n)
b2 =

```

```

-0.6541  1.2982
 0.2817  0.6085
 0.1175  0.6085
-0.6737  3.3159
 0.6009   0
 0.6831   0
 0.6831   0
-0.7886   0
 0.1295   0
 0.1108   0
 1.2803   0
-0.3762   0
-0.0019   0
 0.6271   0
 0.7121   0
 0.5063   0
-1.6095   0

```

```
b22=binary(x2n)
```

j	9	5	5	4	7
k	14	12	8	14	9
PRESS	1.2857	1.2726	1.2174	1.1611	0.7956
R2	0.6123	0.6162	0.6329	0.6498	0.7601
Cv-q2	-0.0042	-0.0027	0.0212	0.0626	0.3103
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	3.3299	3.3248	3.2457	3.1084	2.2871

```
b32=ternary(x2n) SELECCIONADO
```

i	7	7	7	7	7
j	9	9	9	9	7
k	10	12	9	11	9
PRESS	0.975	0.9407	0.9619	0.694	0.8827
R2	0.706	0.7163	0.7099	0.7907	0.7338
Cv-q2	0.1785	0.1947	0.2167	0.3286	0.3323
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	2.724	2.6702	2.5973	2.2261	2.214

```

x3=zeros(41,18);
x3(1:41,1:16)=x2n(1:41,1:16);
x3(1:41,17)=(x2n(1:41,7).*x2n(1:41,7)).*x2n(1:41,9);
x3n=normalizex(x3);
b3=solvemodel(x3n)
b3 =

```

```

-1.2721  0.8827
-0.0237  0.7338
-0.1854  0.7338
-0.2871  3.3159
 0.6350   0
 1.0592   0
 0.5225   0
 0.2562   0
 0.0514   0
 0.9790   0
 1.5164   0
-0.3695   0
-0.1108   0
 0.7567   0
 0.5561   0
 0.2345   0
-1.5888   0
-1.1055   0

```

```
b23=binary(x3n)
```

j	10	11	13	4	6
k	13	17	17	14	7
PRESS	0.8799	0.579	0.8736	0.7333	0.5845
R2	0.7346	0.8254	0.7365	0.7789	0.8237
Cv-q2	0.3241	0.325	0.3278	0.3456	0.4976
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	2.2411	2.2381	2.229	2.1698	1.6657

```
b33=ternary(x3n) SELECCIONADO
```

i	8	11	1	4	6
j	8	11	6	14	7
k	9	17	7	14	7
PRESS	0.8138	0.5804	0.6966	0.6776	0.5442
R2	0.7546	0.825	0.7899	0.7956	0.8359
Cv-q2	0.343	0.3653	0.3924	0.449	0.5107

SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	2.1787	2.1047	2.0146	1.8269	1.6226

```

x4=zeros(41,19);
x4(1:41,1:17)=x3n(1:41,1:17);
x4(1:41,18)=(x3n(1:41,6).*x3n(1:41,7)).*x3n(1:41,7);
x4(1:41,19)=x3n(1:41,18);
x4n=normalizex(x4);
b4=solvemodel(x4n)
b4 =

```

```

-1.0850  0.5442
 0.1234  0.8359
 0.2694  0.8359
-0.7252  3.3159
 0.4214   0
 0.9189   0
 0.3367   0
-0.4745   0
 0.1621   0
 1.6031   0
 1.4605   0
-0.5357   0
 0.0921   0
 0.9556   0
 0.5581   0
 0.1787   0
-1.9003   0
-1.8250   0
 1.5106   0

```

b24=binary(x4n) **SELECCIONADO**

j	12	8	12	12	1
k	18	10	12	14	10
PRESS	0.5212	0.5037	0.517	0.5023	0.5208
R2	0.8428	0.8481	0.8441	0.8485	0.8429
Cv-q2	0.5183	0.5192	0.5204	0.5376	0.5466
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	1.5973	1.5943	1.5903	1.5333	1.5033

b34=ternary(x4n)

i	1	3	4	5	6
j	4	3	14	12	12
k	14	14	14	18	14

PRESS	0.4233	0.4704	0.3998	0.4454	0.4451
R2	0.8723	0.8581	0.8794	0.8657	0.8658
Cv-q2	0.5542	0.558	0.5689	0.5928	0.6193
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	1.4783	1.4655	1.4294	1.3501	1.2625

```

x5=zeros(41,20);
x5(1:41,1:18)=x4n(1:41,1:18);
x5(1:41,19)=x4n(1:41,1).*x4n(1:41,10);
x5(1:41,20)=x4n(1:41,19);
x5n=normalizex(x5);
b5=solvemodel(x5n)
b5 =

```

```

-1.1570  0.5208
 0.9722  0.8429
 0.3426  0.8429
-0.9123  3.3159
 0.4301   0
 0.9945   0
 0.3665   0
-0.5561   0
 0.2880   0
 1.5711   0
 1.4584   0
-0.5825   0
 0.2043   0
 0.8309   0
 0.5207   0
 0.2609   0
-1.8705   0
-1.8470   0
 1.4532   0
-0.6664   0

```

```
b25=binary(x5n)
```

j	5	5	1	5	4
k	18	7	10	6	14
PRESS	0.4761	0.4765	0.5208	0.4993	0.3926
R2	0.8564	0.8563	0.8429	0.8494	0.8816
Cv-q2	0.5408	0.5419	0.5466	0.549	0.5831
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	1.5227	1.5191	1.5033	1.4955	1.3824

b35=ternary(x5n) **SELECCIONADO**

i	6	3	4	14	4
j	10	6	11	19	14
k	14	14	14	19	14
PRESS	0.4474	0.4515	0.3989	0.4392	0.3602
R2	0.8651	0.8639	0.8797	0.8675	0.8914
Cv-q2	0.58	0.5819	0.5888	0.5896	0.648
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	1.3928	1.3862	1.3636	1.3607	1.1671

```
x6=zeros(41,21);  
x6(1:41,1:19)=x5n(1:41,1:19);  
x6(1:41,20)=(x5n(1:41,4).*x5n(1:41,14)).*x5n(1:41,14);  
x6(1:41,21)=x5n(1:41,20);  
x6n=normalizex(x6);  
b6=solvemodel(x6n)  
b6 =
```

```
-1.5815  0.3602  
 1.5942  0.8914  
 0.3682  0.8914  
-0.9405  3.3159  
 0.8477   0  
 1.1690   0  
 0.2866   0  
-0.5663   0  
 0.4956   0  
 1.3386   0  
 1.4417   0  
-0.4874   0  
 0.2551   0  
 0.7773   0  
 0.7469   0  
 0.4289   0  
-1.9338   0  
-1.8108   0  
 1.2971   0  
-0.8730   0  
-0.6306   0
```

b26=binary(x6n) **SELECCIONADO**

j	5	7	6	1	5
k	6	18	7	10	7
PRESS	0.339	0.3486	0.3512	0.3602	0.3159
R2	0.8978	0.8949	0.8941	0.8914	0.9047
Cv-q2	0.643	0.6438	0.6461	0.648	0.656
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	1.1837	1.181	1.1735	1.1671	1.1406

b36=ternary(x6n)

i	15	7	11	5	5
j	17	12	14	6	6
k	20	18	14	12	7
PRESS	0.3462	0.3421	0.315	0.3242	0.3215
R2	0.8956	0.8968	0.905	0.9022	0.903
Cv-q2	0.6508	0.6514	0.6696	0.6696	0.6753
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	1.1579	1.156	1.0957	1.0956	1.0768

```
x7=zeros(41,22);  
x7(1:41,1:20)=x6n(1:41,1:20);  
x7(1:41,21)=x6n(1:41,5).*x6n(1:41,7);  
x7(1:41,22)=x6n(1:41,21);  
x7n=normalizex(x7);  
b7=solvemodel(x7n)
```

b7 =

-1.7237	0.3159
1.8064	0.9047
0.3638	0.9047
-1.1433	3.3159
0.9078	0
1.7236	0
-0.1719	0
0.0748	0
0.3267	0
1.6021	0
1.4514	0
-0.4877	0
0.1962	0
0.7530	0
0.7840	0
0.3047	0

```

-1.7140  0
-1.9826  0
 1.3711  0
-0.8583  0
-0.6304  0
-0.5423  0

```

b27=binary(x7n)

j	1	5	7	6	7
k	10	7	17	7	18
PRESS	0.3159	0.3159	0.3034	0.2904	0.2816
R2	0.9047	0.9047	0.9085	0.9124	0.9151
Cv-q2	0.656	0.656	0.6614	0.6861	0.6936
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	1.1406	1.1406	1.1228	1.041	1.0159

b37=ternary(x7n) **SELECCIONADO**

i	8	6	7	1	6
j	9	8	7	7	7
k	18	17	18	19	12
PRESS	0.2487	0.2487	0.2792	0.2523	0.2295
R2	0.925	0.925	0.9158	0.9239	0.9308
Cv-q2	0.69	0.69	0.6943	0.6945	0.7468
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	1.0281	1.0281	1.0136	1.0129	0.8395

```

x8=zeros(41,23);
x8(1:41,1:21)=x7n(1:41,1:21);
x8(1:41,22)=(x7n(1:41,6).*x7n(1:41,7)).*x7n(1:41,12);
x8(1:41,23)=x7n(1:41,22);
x8n=normalizex(x8);
b8=solvemodel(x8n)
b8 =

```

```

-2.0835  0.2295
 0.1836  0.9308
 0.1530  0.9308
-0.6919  3.3159
 0.9510  0
 2.3827  0
-0.0808  0
 1.5311  0

```

```

-0.0991    0
 1.6997    0
 1.3652    0
-0.4745    0
 0.7124    0
 0.7078    0
 0.6986    0
-0.0006    0
-1.2848    0
-1.7873    0
 2.3887    0
 0.4258    0
-0.6312    0
-1.5149    0
-1.7372    0

```

b28=binary(x8n)

j	7	10	4	1	5
k	20	14	7	10	7
PRESS	0.2161	0.2221	0.2094	0.2295	0.2295
R2	0.9348	0.933	0.9368	0.9308	0.9308
Cv-q2	0.7378	0.7385	0.7446	0.7468	0.7468
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	0.8695	0.867	0.8468	0.8395	0.8395

b38=ternary(x8n)

i	2	10	16	8	6
j	2	14	20	9	8
k	11	20	20	18	17
PRESS	0.2084	0.1996	0.2103	0.1657	0.1657
R2	0.9371	0.9398	0.9366	0.95	0.95
Cv-q2	0.7532	0.7532	0.7636	0.7802	0.7802
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	0.8183	0.8182	0.7839	0.7287	0.7287

```

x9=zeros(41,24);
x9(1:41,1:22)=x8n(1:41,1:22);
x9(1:41,23)=(x8n(1:41,6).*x8n(1:41,8)).*x8n(1:41,17);
x9(1:41,24)=x7n(1:41,23);
x9(1:41,24)=x8n(1:41,23);
x9n=normalizex(x9);

```

b9=solvemodel(x9n)

b9 =

-2.3792	0.1657
0.9163	0.9500
0.3797	0.9500
-0.9358	3.3159
1.2299	0
2.9981	0
-0.9217	0
2.4915	0
-0.7105	0
1.9243	0
1.5544	0
-0.4556	0
0.5402	0
1.0261	0
0.8280	0
0.0870	0
-1.5822	0
-3.1681	0
2.3200	0
0.2291	0
-0.9099	0
-2.0236	0
-1.7024	0
1.1414	0

Anexo 8

**Rutina realizada para la obtención de 8 descriptores
combinados.**

```
x=wk1read('modelo2');
size(x)
xn=normalizex(x);
b=solvemodel(xn)
b =
```

```
1.7066 1.5614
0.5264 0.5291
-0.2843 0.5291
-0.4440 3.3159
-2.3325 0
0.8023 0
-1.0110 0
0.9254 0
0.3775 0
-0.2688 0
0.9490 0
-1.1178 0
0.2143 0
-0.2092 0
0.7178 0
0.0425 0
```

```
b2=binary(xn)
```

j	12	5	13	6	1
k	15	15	14	15	13
PRESS	1.3219	1.2941	1.3272	1.2755	1.1999
R2	0.6013	0.6097	0.5998	0.6153	0.6381
Cv-q2	-0.6253	-0.6189	-0.5505	-0.2789	-0.1413
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	5.3894	5.3682	5.1413	4.2408	3.7844

```
b3=ternary(xn) SELECCIONADO
```

i	1	3	1	7	6
j	12	12	1	13	12
k	12	15	13	13	13
PRESS	1.2465	1.2203	1.2098	1.192	1.0981
R2	0.6241	0.632	0.6351	0.6405	0.6688
Cv-q2	-0.106	-0.076	-0.022	-0.0113	0.1135
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	3.6674	3.5679	3.3889	3.3533	2.9395

```
x2=zeros(41,17);
x2(1:41,1:15)=xn(1:41,1:15);
```

```

x2(1:41,16)=(xn(1:41,6).*xn(1:41,12)).*xn(1:41,13);
x2(1:41,17)=xn(1:41,16);
x2n=normalizex(x2);
b2=solvemodel(x2n)
b2 =

```

```

0.6663  1.0981
-0.0001  0.6688
1.1946  0.6688
-0.4188  3.3159
-3.6538  0
0.7930  0
0.9953  0
0.3571  0
0.1378  0
-0.5403  0
1.0671  0
-1.8337  0
1.7047  0
5.6683  0
0.7535  0
0.2016  0
-6.0611  0

```

```
b22=binary(x2n)
```

j	4	13	1	6	5
k	7	14	16	8	15
PRESS	1.0566	1.0775	1.0152	0.9831	0.9995
R2	0.6814	0.675	0.6938	0.7035	0.6986
Cv-q2	0.1939	0.1939	0.2011	0.2127	0.2131
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	2.6729	2.6728	2.649	2.6106	2.6093

```
b32=ternary(x2n) SELECCIONADO
```

i	6	1	5	2	6
j	8	2	6	6	8
k	9	16	15	15	12
PRESS	0.9361	1.0092	1.0037	0.9716	0.9212
R2	0.7177	0.6957	0.6973	0.707	0.7222
Cv-q2	0.2459	0.2559	0.2575	0.2777	0.31
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	2.5006	2.4672	2.4622	2.395	2.288

```

x3=zeros(41,18);
x3(1:41,1:16)=x2n(1:41,1:16);
x3(1:41,17)=(x2n(1:41,6).*x2n(1:41,8)).*x2n(1:41,12);
x3(1:41,18)=x2n(1:41,17);
x3n=normalizex(x3);
b3=solvemodel(x3n)
b3 =

```

```

0.4937 0.9212
-0.1966 0.7222
1.3030 0.7222
-0.2990 3.3159
-3.3335 0
0.5399 0
1.2952 0
0.0637 0
0.2733 0
-0.7334 0
1.5010 0
-1.7211 0
2.1362 0
5.4923 0
0.4792 0
-0.0052 0
-5.8596 0
-0.9108 0

```

```
b23=binary(x3n)
```

j	2	8	5	3	9
k	17	9	9	6	17
PRESS	0.8966	0.8925	0.8546	0.873	0.8614
R2	0.7296	0.7308	0.7423	0.7367	0.7402
Cv-q2	0.3597	0.372	0.374	0.3784	0.3931
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	2.1232	2.0824	2.0758	2.0613	2.0123

```
b33=ternary(x3n) SELECCIONADO
```

i	2	8	4	6	3
j	12	9	7	8	5
k	17	14	17	9	12
PRESS	0.8819	0.847	0.8601	0.8553	0.8403
R2	0.734	0.7446	0.7406	0.7421	0.7466
Cv-q2	0.3934	0.4024	0.4077	0.4101	0.4212
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	2.0113	1.9814	1.9642	1.956	1.9193

```

x4=zeros(41,19);
x4(1:41,1:17)=x3n(1:41,1:17);
x4(1:41,18)=(x3n(1:41,3).*x3n(1:41,5)).*x3n(1:41,12);
x4(1:41,19)=x3n(1:41,18);
x4n=normalizex(x4);
b4=solvemodel(x4n)
b4 =

```

```

0.0260 0.8403
-0.1641 0.7466
1.5029 0.7466
0.1168 3.3159
-3.2729 0
0.6929 0
1.5141 0
0.0878 0
0.4970 0
-0.7504 0
1.2675 0
-1.7276 0
2.4387 0
5.5487 0
0.5160 0
-0.1940 0
-5.6793 0
-1.0520 0
-0.6584 0

```

b24=binary(x4n) **SELECCIONADO**

	9	5	1	4	2
j					
k	17	9	17	17	14
PRESS	0.8207	0.8126	0.8354	0.8283	0.7531
R2	0.7525	0.7549	0.7481	0.7502	0.7729
Cv-q2	0.4137	0.4158	0.4202	0.4247	0.4332
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	1.944	1.9371	1.9225	1.9077	1.8794

b34=ternary(x4n)

	10	4	6	3	8
i					
j	14	17	8	4	9
k	15	18	9	9	14
PRESS	0.733	0.8311	0.8271	0.8327	0.8119
R2	0.779	0.7494	0.7506	0.7489	0.7551

Cv-q2	0.4214	0.4216	0.4227	0.4232	0.4353
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	1.9184	1.9178	1.9141	1.9125	1.8726

```

x5=zeros(41,20);
x5(1:41,1:18)=x4n(1:41,1:18);
x5(1:41,19)=x4n(1:41,2).*x4n(1:41,14);
x5(1:41,20)=x4n(1:41,19);
x5n=normalizex(x5);
b5=solvemodel(x5n)
b5 =

```

```

-0.3066  0.7531
 0.0099  0.7729
 2.3444  0.7729
 0.0744  3.3159
-3.7005   0
 0.9865   0
 1.6045   0
 0.1294   0
 0.5087   0
-0.9907   0
 1.3099   0
-1.8992   0
 2.7583   0
 5.7204   0
 1.8064   0
-0.1311   0
-5.8645   0
-1.2977   0
-0.9827   0
-1.2843   0

```

```
b25=binary(x5n)
```

j	9	10	2	5	3
k	18	18	18	18	9
PRESS	0.7018	0.7029	0.7261	0.6647	0.7134
R2	0.7883	0.788	0.781	0.7995	0.7849
Cv-q2	0.4374	0.4443	0.4496	0.4618	0.4965
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	1.8655	1.8425	1.8252	1.7846	1.6697

b35=ternary(x5n) **SELECCIONADO**

i	6	3	8	3	10
j	9	9	18	4	18
k	17	11	18	17	18
PRESS	0.7186	0.7151	0.7103	0.7102	0.6517
R2	0.7833	0.7843	0.7858	0.7858	0.8035
Cv-q2	0.4864	0.492	0.4966	0.5009	0.5043
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	1.7029	1.6845	1.6691	1.6549	1.6435

x6=zeros(41,21);

x6(1:41,1:19)=x5n(1:41,1:19);

x6(1:41,20)=(x5n(1:41,10).*x5n(1:41,18)).*x5n(1:41,18);

x6(1:41,21)=x5n(1:41,20);

x6n=normalizex(x6);

b6=solvemodel(x6n)

b6 =

-0.7927	0.6517
0.3153	0.8035
2.1583	0.8035
0.3027	3.3159
-3.3327	0
0.7024	0
1.7502	0
0.4946	0
0.9901	0
-0.9497	0
1.1656	0
-1.7664	0
2.9511	0
5.2497	0
2.2593	0
-0.2974	0
-5.5730	0
-1.7732	0
-1.9413	0
-1.8299	0
0.9336	0

b26=binary(x6n)

j	6	14	8	2	14
k	8	14	14	14	19
PRESS	0.6389	0.6287	0.6294	0.6517	0.6285
R2	0.8073	0.8104	0.8102	0.8035	0.8105
Cv-q2	0.4897	0.4961	0.4965	0.5043	0.5052
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	1.6922	1.671	1.6697	1.6435	1.6408

b36=ternary(x6n) **SELECCIONADO**

i	7	9	14	8	8
j	12	14	19	13	14
k	18	15	19	19	14
PRESS	0.6206	0.6273	0.6141	0.6243	0.6205
R2	0.8128	0.8108	0.8148	0.8117	0.8129
Cv-q2	0.5116	0.5147	0.5166	0.5212	0.5234
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	1.6196	1.6091	1.6029	1.5876	1.5803

x7=zeros(41,22);

x7(1:41,1:20)=x6n(1:41,1:20);

x7(1:41,21)=(x6n(1:41,8).*x6n(1:41,14)).*x6n(1:41,14);

x7(1:41,22)=x6n(1:41,21);

x7n=normalizex(x7);

b7=solvemodel(x7n)

b7 =

-0.2361	0.6205
0.2679	0.8129
1.9701	0.8129
0.3110	3.3159
-3.5012	0
0.3911	0
1.8633	0
0.3670	0
1.3293	0
-1.2464	0
1.2911	0
-1.7909	0
2.7601	0
4.6375	0
2.0002	0
-0.4470	0

```

-4.8581    0
-2.0290    0
-2.0284    0
-1.3701    0
 1.1597    0
-0.3872    0

```

b27=binary(x7n)

j	14	12	12	7	2
k	19	19	21	8	14
PRESS	0.6188	0.6168	0.6203	0.618	0.6205
R2	0.8134	0.814	0.8129	0.8136	0.8129
Cv-q2	0.4962	0.4963	0.4995	0.5129	0.5234
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	1.6704	1.6702	1.6598	1.6151	1.5803

b37=ternary(x7n) **SELECCIONADO**

i	3	6	6	8	10
j	5	8	12	14	18
k	12	12	13	14	18
PRESS	0.6205	0.6205	0.6205	0.6205	0.6205
R2	0.8129	0.8129	0.8129	0.8129	0.8129
Cv-q2	0.5234	0.5234	0.5234	0.5234	0.5234
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	1.5803	1.5803	1.5803	1.5803	1.5803

x8=zeros(41,23);

x8(1:41,1:21)=x7n(1:41,1:21);

x8(1:41,22)=(x7n(1:41,10).*x7n(1:41,18)).*x7n(1:41,18);

x8(1:41,23)=x7n(1:41,22);

x8n=normalizex(x8);

b8=solvemodel(x8n)

b8 =

```

-0.2361    0.6205
 0.2679    0.8129
 1.9701    0.8129
 0.3110    3.3159
-3.5012     0
 0.3911     0
 1.8633     0
 0.3670     0

```

1.3293	0
-1.2464	0
1.2911	0
-1.7909	0
2.7601	0
4.6375	0
2.0002	0
-0.4470	0
-4.8581	0
-2.0290	0
-2.0284	0
-1.3701	0
1.1597	0
-0.3872	0
0	0

b28=binary(x8n)

j	14	12	12	7	2
k	19	19	21	8	14
PRESS	0.6188	0.6168	0.6203	0.618	0.6205
R2	0.8134	0.814	0.8129	0.8136	0.8129
Cv-q2	0.4962	0.4963	0.4995	0.5129	0.5234
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	1.6704	1.6702	1.6598	1.6151	1.5803

b38=ternary(x8n)

i	3	6	6	8	10
j	5	8	12	14	18
k	12	12	13	14	18
PRESS	0.6205	0.6205	0.6205	0.6205	0.6205
R2	0.8129	0.8129	0.8129	0.8129	0.8129
Cv-q2	0.5234	0.5234	0.5234	0.5234	0.5234
SD	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159	3.3159
CV-press	1.5803	1.5803	1.5803	1.5803	1.5803