

Descriptores de reactividad química y predicción de mutagenicidad de acrilatos: Análisis
quimiotopológico

Ana Julieth Escorcía Cabrera

Trabajo de Grado para Optar el título de Magíster en Química

Directora

Martha Cecilia Daza Espinosa

Dra. En Química

Codirector

David Alejandro Rincón Daza

Dr. En Química

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Magíster en Química

Bucaramanga

2018

Tabla de Contenido

	Pág.
Introducción	18
1. Objetivos	23
1.1 Objetivo General	23
1.2 Objetivos Específicos.....	23
2. Marco teórico	24
2.1 Acrilatos	24
2.2 Descriptores de reactividad química	29
2.2.1 Función de Fukui.	29
2.2.2 Potencial químico, μ	31
2.2.3 Dureza, η :.....	32
2.2.4 Electrofilicidad, ω	32
2.2.5 Relación de las energías Homo-Lumo (E_H/E_L):.....	32
2.3 Índices del estado electrtotopológico (e-state).....	32
2.4 Descriptores qtaim propuestos	36
2.4.1 Descriptor D, (D)	40
2.4.2 Variación de D, (ΔD).....	40
2.4.3 Intersección de D, (D_n).....	41
2.4.4 Variación de D_n , (ΔD_n)	42

DESCRIPTORES DE REACTIVIDAD QUÍMICA Y PREDICCIÓN DE MUTAGENICIDAD

	6
2.5 Quimiotopología	42
2.5.1 Análisis de agrupamientos.....	43
2.5.2 Topología:	54
2.5.3 Propiedades topológicas de un conjunto.....	58
3. Metodología	59
3.1 Selección del conjunto de acrilatos.....	59
3.2 Cálculo de descriptores de reactividad química global y local.....	62
3.3 Cálculo de índices del estado electrotopológico (E-state)	62
3.4. Cálculo de los descriptores qtaim propuestos.....	63
3.5 Análisis quimiotopológico	63
4 Resultados	65
4.1 Descriptores de reactividad química global.....	65
4.2 Descriptores de reactividad química local	67
4.3 Índices del estado electrotopológico.....	69
4.4 Descriptores qtaim propuestos.....	70
4.5 Selección de los descriptores para el análisis quimiotopológico.....	75
4.6 Análisis quimiotopológico	78
4.6.1 Determinación de la base topológica Bn.	80
5. Conclusiones	97
Referencias bibliográficas.....	100
Apéndices.....	107

Lista de Tablas

Tabla 1. Símbolos para algunos tipos de átomos para el índice del estado E-State.....	34
Tabla 2. Matriz de semejanza entre n objetos de un conjunto. Y_1, Y_2, \dots, Y_n son los objetos del conjunto	46
Tabla 3. Parámetros ($\alpha_A, \alpha_B, \beta$, y γ) que se emplean en la ecuación (26) para cuatro metodologías de agrupamiento.....	47
Tabla 4. Matriz de distancias de los objetos 1, 2, ..., 6	49
Tabla 5. Primera matriz de reducción	50
Tabla 6. Segunda matriz de reducción.....	50
Tabla 7. Tercera matriz de reducción.....	51
Tabla 8. Cuarta matriz de reducción	52
Tabla 9. Cortes, extracción de agrupamientos y población del árbol de la figura 12	57
Tabla 10. Clases de acrilatos presentes en el subconjunto A de 56 acrilatos seleccionados. 60	
Tabla 11. Índices del estado electrotopológico, E-State, calculados mediante la ecuación (11) para los 66 acrilatos seleccionados	62
Tabla 12. Correlación entre la actividad mutagénica de los acrilatos del subconjunto de entrenamiento, A_E , y los descriptores de reactividad química.	77
Tabla 13. Cortes, agrupamiento, población y número de selección para el árbol de clasificación del subconjunto de entrenamiento, A_E , obtenido con la función de similitud distancia manhattan y la metodología de agrupamiento unión completa.	80

Tabla 14. Cortes, agrupamientos, población y número de selección del árbol de clasificación del conjunto de acrilatos, A, obtenido con la función de similitud distancia manhattan y la metodología de agrupamiento unión completa..... 86

Tabla 15. Cortes, agrupamientos, población y número de selección del árbol de clasificación del conjunto de acrilatos totales, A_T, obtenido utilizando la función de similitud distancia euclidiana y la metodología de agrupamiento unión completa 92

Lista de Figuras

- Figura 1.** Estructura de las sales del ácido acrílico ($X=H$: acrilatos, $X=CH_3$: metacrilatos). Cuando Y incluye más de una unidad de acrilato se denominan acrilatos bifuncionales, trifuncionales, etc..... 24
- Figura 2.** (a) Acrilato monofuncional con cadena Y alquilo (b) Acrilato bifuncional (diacrilato) (c) Acrilato trifuncional (triacrilato). 26
- Figura 3.** Estructura básica de acrilatos monofuncionales (color negro: átomos que pertenecen al fragmento acroleínico. Color rojo: átomos que no pertenecen al fragmento acroleínico) 39
- Figura 4.** Ejemplo de un acrilato multifuncional con dos fragmentos acroleínicos en su estructura. (Izquierda) En color negro los átomos que pertenecen al fragmento acroleínico A_i , y en rojo los que pertenecen a los sustituyentes. (Derecha) Los átomos en color negro pertenecen al fragmento acroleínico A_{i+1} y en color rojo los átomos que pertenecen al fragmento acroleínico A_{i+1} 39
- Figura 5.** Ejemplo de un acrilato multifuncional con dos fragmentos acroleínicos. En color negro los átomos pertenecen a los fragmentos acroleínicos y en color rojo los átomos que no pertenecen a los fragmentos acroleínicos. 40
- Figura 6.** Representación gráfica de un árbol de clasificación o dendrograma de 5 objetos etiquetados como A, B, C, D y E respectivamente..... 44
- Figura 7.** Métricas de Minkowski entre dos objetos 1 y 2: (a) distancia manhattan (b) distancia euclidiana..... 46

Figura 8. Representación gráfica de las metodologías de agrupamiento (a) Unión sencilla (b) Unión completa.....	48
Figura 9. Representación gráfica de las distancias entre los objetos 1-6 del ejemplo anterior (árbol de clasificación)	53
Figura 10. Representación gráfica de un (a) Grafo conexo y acíclico (b) Grafo inconexo (c) grafo cíclico	53
Figura 11. Representación gráfica de un árbol	54
Figura 12. Árbol de clasificación del ejemplo 1 y representación de la influencia de n en el tamaño de las ramas.....	56
Figura 13. Efecto del número de carbonos del sustituyente Y sobre los valores de: a) Potencial químico (μ) b) Dureza (η) c) Electrofilicidad (ω) y d) Relación de las energías H-L (E_H/E_L) de los acrilatos, metacrilatos, diacrilatos y dimetacrilatos.	67
Figura 14. Efecto del número de carbonos en el sustituyente Y sobre los valores de $f^+(C_\beta)$ de acrilatos, diacrilatos, metacrilatos y dimetacrilatos.....	68
Figura 15. Efecto del número de carbonos en el sustituyente Y sobre los valores de los índices del estado electrotopológico (a) dCH_2 (b) $dssC$ y (c) S de acrilatos, metacrilatos, diacrilatos y triacrilatos con grupos n-alquilo en el sustituyente Y.....	70
Figura 16. Efecto del número de carbonos en el sustituyente Y sobre $\Delta D_n(\rho)$ de acrilatos y metacrilatos.....	74
Figura 17. Árbol de clasificación del subconjunto de entrenamiento A_E . Función de similitud: distancia manhattan. Metodología de agrupamiento: unión completa.	82
Figura 18. Diagrama de Venn del subconjunto de entrenamiento A_E y del subconjunto M (números en color rojo)	83

Figura 19. Árbol de clasificación subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames. Función de similitud: distancia euclidiana. Metodología de agrupamiento: unión completa 87

Figura 20. Diagrama de Venn del subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames y del subconjunto M 88

Figura 21. Árbol de clasificación del conjunto de acrilatos totales A_T . Función de similitud: distancia euclidiana. Metodología de agrupamiento: unión completa..... 93

Figura 22. Diagrama de Venn del conjunto de acrilatos totales A_T y del subconjunto M_T ... 94

Lista de Apéndices

Apéndice 1. Conjunto de acrilatos evaluados con el test de Ames <i>Salmonella typhimurium</i> TA100 etiquetados del 1 al 56 y subconjunto de acrilatos de predicción etiquetados del 57 al 66. No CAS (entre paréntesis) y el nombre común. Los acrilatos mutagénicos se indican en negrita.	107
Apéndice 2. Descriptores de reactividad química global	113
Apéndice 3. Descriptores de reactividad química local	117
Apéndice 4. Índices del estado electrotopológico (E-State)	121
Apéndice 5. Descriptores QTAIM propuestos	125
Apéndice 6. Datos de mutagenicidad de los acrilatos seleccionados.....	131
Apéndice 7. Correlación entre los descriptores seleccionados para el análisis quimiopológico. Los valores con $r > 0,7$ se indican son sombreado azul.	133
Apéndice 8. Descriptores empleados en el análisis quimiopológico	134
Apéndice 9. Valores normalizados de los descriptores empleados en el análisis quimiopológico.....	136
Apéndice 10. Árbol de clasificación del subconjunto de entrenamiento A_E . (41 acrilatos) con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames. Función de similitud distancia euclidiana y metodología de agrupamiento unión completa.....	138
Apéndice 11. Árbol de clasificación del conjunto A_E . (41 acrilatos) con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames. Función de similitud distancia euclidiana y metodología de agrupamiento unión promedio ponderado.	139

Apéndice 12. Árbol de clasificación del conjunto A_E . (41 acrilatos) con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames. Función de similitud distancia euclidiana y metodología de agrupamiento unión promedio no ponderado. 140

Apéndice 13. Árbol de clasificación del conjunto A_E . (41 acrilatos) con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames. Función de similitud distancia manhattan y metodología de agrupamiento unión completa..... 141

Apéndice 14. Árbol de clasificación del conjunto A_E . (41 acrilatos) con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames. Función de similitud distancia manhattan y metodología de agrupamiento unión promedio ponderado. 142

Apéndice 15. Árbol de clasificación del conjunto A_E . (41 acrilatos) con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames. Función de similitud distancia manhattan y metodología de agrupamiento unión promedio no ponderado. 143

Apéndice 16. Árbol de clasificación del subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames (56 acrilatos). Función de similitud distancia euclidiana y metodología de agrupamiento unión completa. 144

Apéndice 17. Árbol de clasificación del subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames (56 acrilatos). Función de similitud distancia euclidiana y metodología de agrupamiento unión promedio ponderado..... 145

Apéndice 18. Árbol de clasificación del subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames (56 acrilatos). Función de similitud distancia euclidiana y metodología de agrupamiento unión promedio no ponderado..... 146

Apéndice 19. Árbol de clasificación del subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames (56 acrilatos). Función de similitud distancia manhattan y metodología de agrupamiento unión completa. 147

Apéndice 20. Apéndice 20. Árbol de clasificación del subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames (56 acrilatos). Función de similitud distancia manhattan y metodología de agrupamiento unión promedio no ponderado..... 148

Apéndice 21. Árbol de clasificación del conjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames (56 acrilatos). Función de similitud distancia manhattan y metodología de agrupamiento unión promedio ponderado. 149

Apéndice 22. Árbol de clasificación del conjunto de acrilatos totales A_T (66 Acrilatos). Función de similitud distancia euclidiana y metodología de agrupamiento unión completa. 150

Apéndice 23. Árbol de clasificación del conjunto de acrilatos totales A_T (61 acrilatos). Función de similitud distancia euclidiana y metodología de agrupamiento unión promedio no ponderado 151

Apéndice 24. Árbol de clasificación del conjunto de acrilatos totales A_T (61 acrilatos). Función distancia euclidiana y metodología de agrupamiento unión promedio ponderado. 152

Apéndice 25. Árbol de clasificación del conjunto de acrilatos totales A_T (61 acrilatos). Función de similitud distancia manhattan y metodología de agrupamiento unión completa..... 153

Apéndice 26. Árbol de clasificación del conjunto de acrilatos totales A_T (61 Acrilatos). Función de similitud distancia manhattan y metodología de agrupamiento unión promedio no ponderado. 154

Apéndice 27. Árbol de clasificación del conjunto de acrilatos totales A_T (61 Acrilatos). Función de similitud distancia manhattan y metodología de agrupamiento unión promedio ponderado.	155
Apéndice 28. Agrupamientos, población, número de selección para los diferentes valores de n . Subconjunto de entrenamiento A_E con datos de mutagenicidad evaluada con el test de Ames (41 acrilatos)	156
Apéndice 29. Agrupamientos, población, número de selección para los diferentes valores de n . Subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames (56 acrilatos)	159
Apéndice 30. Agrupamientos, población, número de selección para los diferentes valores de n . Conjunto de acrilatos totales A_T (61 acrilatos)	162

Resumen

TÍTULO: Descriptores de reactividad química y predicción de mutagenicidad de acrilatos: Análisis quimiotopológico

AUTOR: Ana Julieth Escorcía Cabrera**

PALABRAS CLAVE: acrilatos, mutagenicidad, quimiotopología

DESCRIPCIÓN:

Los acrilatos son compuestos carbonílicos α,β -insaturados que se emplean en la formulación de materiales poliméricos con aplicaciones médicas, dentales e industriales. La característica estructural de los acrilatos es el grupo éster carboxílico conjugado con un doble enlace entre los carbonos α y β ($C_{\beta}=C_{\alpha}(COOR)$). En general, el mecanismo de reacción que describe la reactividad de los acrilatos está dado por la adición de Michael, que consiste en la adición de un nucleófilo (donador de Michael) a la posición β del compuesto carbonílico α,β -insaturado (aceptor de Michael). Estos compuestos carbonílicos α,β -insaturados se pueden adicionar a grupos nucleofílicos de macromoléculas biológicas provocando efectos adversos tales como: mutagenicidad, toxicidad, reacciones alérgicas, e irritación, entre otros.

Este estudio inicia con una clasificación de 66 acrilatos con base en una medida de semejanza y su presentación en un árbol de clasificación o dendrograma. Cada acrilato se representa mediante un vector de descriptores de reactividad química y su semejanza se calcula mediante una función de similitud. Luego, se realiza un análisis de las relaciones de vecindad (topología) entre los agrupamientos del dendrograma. Finalmente, al subconjunto de acrilatos mutagénicos (según test de Ames) se les determina las propiedades topológicas clausura y exterior para predecir la mutagenicidad del resto de acrilatos del conjunto.

Esta metodología se aplicó inicialmente a los elementos químicos y reprodujo los patrones de vecindad de los elementos químicos definidos en la tabla periódica. También se ha aplicado a aminoácidos, esteroides, bencimidazoles, monohidruros de metales de transición y a β -radionucleidos emisores de positrones con una buena capacidad de predicción

*Trabajo de investigación

**Facultad de ciencias. Escuela de Química. Directora: Martha Cecilia Daza Espinosa, Dra en Química. Codirector: David Alejandro Rincón Daza, Dr en Química.

Abstract

TITLE: Descriptors of chemical reactivity and prediction of mutagenicity of acrylates: Chemotopological analysis.

AUTHOR: Ana Julieth Escorcía Cabrera**

KEYWORDS: acrylates, mutagenicity, chemotopology

DESCRIPCIÓN:

Acrylates are α , β -unsaturated carbonyl compounds that are used in the formulation of polymeric materials with medical, dental and industrial applications. The structural characteristic of the acrylates is the carboxylic ester group conjugated with a double bond between the α and β carbons ($C\beta = C\alpha$ (COOR)). In general, the reaction mechanism that describes the reactivity of the acrylates is given by the addition of Michael, which consists in the addition of a nucleophile (Michael donor) to the β position of the α , β -unsaturated carbonyl compound (acceptor of Michael). These α , β -unsaturated carbonyl compounds can be added to nucleophilic groups of biological macromolecules causing adverse effects such as: mutagenicity, toxicity, allergic reactions, and irritation, among others.

This study starts with a classification of 66 acrylates based on the measure of similarity and its presentation in a classification tree or dendrogram. Each acrylate is represented by a vector of chemical reactivity descriptors and its similarity is calculated by a similarity function. Then, an analysis of the neighborhood relations (topology) between the groupings of the dendrogram is made. Finally, the subset of mutagenic acrylates (according to the Ames test) determines the topological and external topological properties to predict the mutagenicity of the rest of the acrylates in the set.

This methodology was initially applied to the chemical elements and reproduced the neighborhood patterns of the chemical elements defined in the periodic table. It has also been applied to amino acids, steroids, benzimidazoles, transition metal monohydrides and positron emitters beta-radionuclides with a good prediction ability.

*Master's Thesis

**Facultad de ciencias. Escuela de Química. Directora: Martha Cecilia Daza Espinosa, Dra en Química. Codirector: David Alejandro Rincón Daza, Dr en Química.

Introducción

Los acrilatos son ésteres, sales y bases conjugadas del ácido acrílico, también conocidos como propenoatos que se emplean en la formulación de materiales poliméricos con aplicaciones médicas, dentales e industriales como productos de papel para contacto con alimentos. La característica estructural de los acrilatos es el grupo éster carboxílico conjugado con un doble enlace entre el carbono α y β ($C_{\beta}=C_{\alpha}(COOR)$). Los acrilatos con un grupo metilo enlazado al carbono α se denominan metacrilatos y los que poseen un triple enlace entre los carbonos α y β propiolatos (Blaschke, Eismann, Böhme, Paschke, & Schüürmann, 2012; Fujisawa & Kadoma, 2012).

Generalmente estos compuestos no polimerizan completamente en aire porque el oxígeno suprime la polimerización (Fujisawa & Kadoma, 2012) ,y a diferencia de los monómeros, los polímeros acrílicos tienen propiedades físicas y químicas diferentes y se consideran biológicamente inertes (Atofina Chemicals Inc., Basf Corporation, Celanese, Limited, The Dow Chemical Company, & Rohm and Haas Company, 2003). Por lo tanto, la toxicidad de los monómeros es una preocupación para el desarrollo de nuevos materiales médicos y dentales (Fujisawa & Kadoma, 2012).

En general, el mecanismo de reacción que describe la reactividad de estos compuestos está dado por la adición de Michael, que consiste en la adición de un nucleófilo (donador de Michael) a la posición β de un compuesto carbonílico α,β -insaturado (aceptor de Michael) (Blaschke et al., 2012; Koleva, Madden, & Cronin, 2008). Estos compuestos carbonílicos α,β -insaturados se pueden adicionar a grupos nucleofílicos de macromoléculas biológicas provocando efectos

adversos tales como: mutagenicidad, toxicidad, reacciones alérgicas, e irritación, entre otros(Chung, Roy, & Hecht, 1988; Koleva et al., 2008).

Hoy en día se conocen más de 500 acrilatos en las bases de datos, sin embargo, muchos no han sido caracterizados completamente, por lo que sus propiedades fisicoquímicas y su actividad biológica se desconocen(«ChemicalBook---Chemical Search Engine», s. f.; «<https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html>», s. f.; «PubChem Search», s. f.). Los ensayos empleados comúnmente para determinar la mutagenicidad son complejos y dispendiosos para ser aplicados a la gran cantidad de compuestos químicos existentes. Una manera de remediar esto es utilizar enfoques alternativos, como el modelamiento de relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR) que provee una utilidad particular en química farmacéutica y toxicología.

Hay estudios en los que se ha predicho la potencia mutagénica de algunos acrilatos mediante modelos QSAR. Estos modelos no son útiles para predecir la actividad mutagénica, es decir, para definir si el compuesto es mutagénico o no, sino solo para predecir su potencia(González, Moldes, Fall, Dias, & Helguera, 2005; Helguera, González, & Briones, 2004). La mutagenicidad es una propiedad cualitativa, es decir, el acrilato es mutagénico o no, debido a esto en los estudios QSAR de predicción de mutagenicidad se debe asignar un valor a dicha propiedad. Sin embargo, no es posible reproducir con exactitud el valor asignado a la mutagenicidad de los acrilatos(Pérez-Garrido, Helguera, Rodríguez, & Cordeiro, 2010).

Teniendo en cuenta lo anterior y dada la diversidad estructural de los acrilatos, otra alternativa para agruparlos, clasificarlos, compararlos y predecir algunas de sus propiedades es el uso de la Quimiotopología(G. Restrepo, Mesa, Llanos, & Villaveces, 2004).

La quimiología se fundamenta en la quimiometría y en la subsecuente aplicación de la topología. La técnica quimiométrica que se emplea es el análisis de agrupamientos y su objetivo es determinar clases o grupos en un conjunto de interés y mostrarlos en un objeto matemático denominado árbol de clasificación o dendrograma. La colección de las clases contiene información importante de los objetos y sobre sus relaciones de semejanza que se omiten normalmente. Para tener en cuenta esta información, Restrepo et al. (G. Restrepo et al., 2004) desarrollaron una aproximación matemática donde la colección de las clases se convierte en una base topológica. Esta base permite llevar a cabo estudios topológicos de diferentes subconjuntos de objetos y con ellos determinar las relaciones de vecindad entre los objetos del conjunto. Esta metodología se aplicó inicialmente a los elementos de la tabla periódica y se reprodujeron varios de los patrones de la tabla periódica (G. Restrepo et al., 2004). También se ha aplicado a aminoácidos, benzimidazoles, esteroides (Guillermo Restrepo & Villaveces, 2005), monohidruros del cuarto periodo (Daza, Restrepo, Uribe, & Villaveces, 2006; Uribe, 2010; Uribe, E., Daza, M., & Restrepo, G., 2005) y radionucleidos emisores de positrones (Quintero, Restrepo, & Cohen, 2013).

En esta tesis de maestría se aplicó un enfoque mecano-cuántico, por medio de la aplicación de la teoría cuántica de átomos en moléculas (por sus siglas en inglés, QTAIM) (Bader, 1985), y quimiología al estudio de la reactividad y la predicción de mutagenicidad de acrilatos. Lo primero que se hizo fue una exploración de las superficies de energía potencial de los 66 acrilatos seleccionados y la localización de puntos estacionarios (mínimo) utilizando el funcional UB3LYP, y la base 6-31G(d,p) implementados en Gaussian 09 (Frisch et al., 2016). Se emplearon algunos descriptores de reactividad química global y local, índices del estado

electrotológico y adicionalmente se propusieron cuatro descriptores aplicando la teoría de átomos y moléculas para describir la reactividad del conjunto de acrilatos.

Se realizaron análisis de agrupamiento de diferentes conjuntos de acrilatos. Esto inició con la selección de una función de similitud y una metodología de agrupamiento. Para cuantificar cuan semejantes o diferentes son los acrilatos estudiados se usó un coeficiente de semejanza; es decir, se usaron funciones matemáticas que permiten cuantificar la distancia entre los diferentes acrilatos. Cuanto mayor sea la distancia, menor será la semejanza y viceversa. En este trabajo se usaron las distancias euclidiana y manhattan como funciones de similitud y como metodologías de agrupamiento: unión completa, unión promedio ponderado y unión promedio no ponderado. Esto se hizo con el software libre RStudio(RStudio Team, 2016). Para cada conjunto de acrilatos se construyó una base topológica B_n a partir de los árboles de clasificación considerando los agrupamientos obtenidos a partir del corte de las ramas de cada árbol con base en el número de selección S que tiene en cuenta el número de agrupamientos en cada nivel y su población(G. Restrepo & Brüggemann, 2005). Puesto que estamos interesados en la formación de agrupamientos, se necesita generar una base cuyo cardinal y el cardinal de sus subconjuntos sea alto, es decir una base que tenga el mayor número de agrupamientos y que a su vez éstos estén altamente poblados. Para esto se seleccionó el valor de n que maximizó el valor de S .

Nuestros resultados indican que los acrilatos multifuncionales, es decir con más de un fragmento acroleínico son mejores aceptores de Michael que los acrilatos monofuncionales (con un fragmento acroleínico). Además, un grupo metilo en el carbono alfa reduce la reactividad de los acrilatos, es decir que los acrilatos son mejores aceptores de Michael que los metacrilatos. El análisis del efecto del sustituyente Y sobre los descriptores de reactividad química de los acrilatos con grupos n -alquilo en el sustituyente Y . indica que los los descriptores de reactividad

química global dureza (η) y electrofilicidad (ω) disminuyen linealmente con el número de carbonos en el sustituyente Y, mientras que los valores de los descriptores de reactividad química global dureza (μ) y el cociente de las energía Homo-Lumo (E_H/E_L) aumenta.

Aunque los descriptores de reactividad química global y local brindan información acerca de si la molécula está o no más propensa a modificar su densidad electrónica aceptando carga del entorno externo, dichos descriptores de reactividad no están altamente correlacionados con la actividad mutagénica de los acrilatos de estudio, mientras que los descriptores QTAIM propuestos sí. Finalmente, los resultados de los descriptores de reactividad química global y local y los descriptores QTAIM propuestos indican que la mutagenicidad de los acrilatos parece ser que no está relacionada con su reactividad como aceptores de Michael

Con base en las propiedades topológicas se encontraron similitudes entre acrilatos mutagénicos y no mutagénicos de acuerdo con el test de Ames. Algunos acrilatos no mutagénicos en dicho test son mutagénicos en el test Lymphoma de ratón (Cameron et al., 1991). También se encontraron similitudes entre algunos acrilatos mutagénicos en el test de Ames y otros acrilatos que son tóxicos para la vida acuática, irritantes y alergénicos ([«https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html»](https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html), s. f.; «PubChem Search», s. f.). Adicionalmente, se proponen el methyl α -fluoroacrylate y el methyl α -chloroacrylate como acrilatos potencialmente mutagénicos.

1. Objetivos

1.1 Objetivo General

Contribuir a la predicción de la actividad mutagénica de un conjunto de acrilatos industrialmente importantes con fórmula molecular $((C_{\beta}=C_{\alpha}(H)COOR), (C_{\beta}=C_{\alpha}(CH_3)COOR))$ utilizando la quimiología.

1.2 Objetivos Específicos

1. Construir una base de datos con propiedades fisicoquímicas y actividad biológica de 507 acrilatos.
2. Seleccionar y clasificar un conjunto de acrilatos que posea el mayor número de elementos con el mayor número de propiedades fisicoquímicas en común.
3. Realizar un estudio topológico de diferentes subconjuntos de acrilatos utilizando una base construida con las clases obtenidas en la clasificación del conjunto de acrilatos seleccionado en el objetivo 2.

2. Marco Teórico

2.1 Acrilatos

Los acrilatos son compuestos carbonílicos α,β -insaturados que se emplean en la formulación de materiales poliméricos con aplicaciones médicas, dentales e industriales (Fujisawa & Kadoma, 2012). Estas sales del ácido acrílico se denominan de manera genérica acrilatos cuando el sustituyente X es H y metacrilatos cuando el sustituyente X es el grupo metilo (*figura 1*). El grupo carbonilo adyacente al doble enlace C-C induce a que el carbono beta sea electrodeficiente y facilite su reacción con grupos nucleofílicos de aminoácidos, proteínas o ácidos nucleicos generando efectos adversos como: reacciones alérgicas, irritación, mutagenicidad, toxicidad y carcinogenicidad.

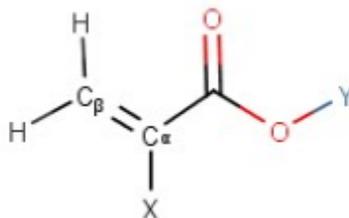
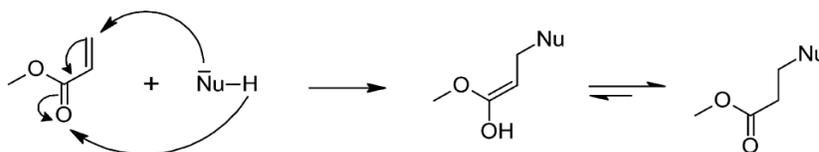


Figura 1. Estructura de las sales del ácido acrílico (X=H: acrilatos, X=CH₃: metacrilatos). Cuando Y incluye más de una unidad de acrilato se denominan acrilatos bifuncionales, trifuncionales, etc.

El acrilato de metilo se usa para fabricar resinas acrílicas con aplicación en la fijación de prótesis al tejido óseo en cirugías de cadera o rodilla (Alonso et al., 2006). También, el metacrilato de bisfenol A glicidilo (Bis-GMA), el dimetacrilato de trietilenglicol (TEGDMA), el

metacrilato de hidroxietilo (HEMA), y el dimetacrilato de uretano (UDMA) se utilizan para elaborar resinas dentales (Schweickl, Schmalz, & Rackebrandt, 1998). A su vez, el acrilato de butilo y el trimetacrilato de trimetilolproprano se emplean para elaborar adhesivos, sellantes, pinturas y recubrimientos, entre otras aplicaciones (US EPA, s. f.). Debido a que la mayoría de estos polímeros se preparan in situ, generalmente no polimerizan completamente en aire, porque el oxígeno suprime la polimerización (Fujisawa, S. & Kadoma, Y., 2012), y dado que el residuo libre del monómero no polimerizado puede ser tóxico (a diferencia del material polimérico) (Atofina Chemicals Inc. et al., 2003), existe una preocupación para el desarrollo de nuevos materiales médicos, dentales e industriales. Un ejemplo de estas aplicaciones es el de las resinas dentales, en el que, el residuo libre del monómero no polimerizado sobre la superficie de la resina se libera en la boca del paciente o se pone en contacto con las fosas nasales por inhalación (Fujisawa, S. & Kadoma, Y., 2012) causando irritación.

En general, el mecanismo de reacción que describe la reactividad de los compuestos carbonílicos α,β -insaturados está dado por la adición de Michael, (*esquema 1*), que consiste en la adición de un nucleófilo (donador de Michael) a la posición β de un compuesto carbonílico α,β -insaturado (aceptor de Michael) (Blaschke et al., 2012; Koleva et al., 2008).



Esquema 1. Adición de Michael: reacción de acrilato de metilo, como prototipo de acrilatos, con un nucleófilo (NuH). El enol que se forma inicialmente puede tautomerizar al éster como producto final (Blaschke et al., 2012).

La reactividad de los aceptores de Michael es importante para determinar su toxicidad. Los compuestos carbonílicos α,β -insaturados se pueden adicionar a grupos tiol de cisteínas endógenas e inducir estrés oxidativo y aterosclerosis (Böhme, Laqua, & Schüürmann, 2016; Macpherson et al., 2007; Uchida et al., 1994), activar los canales iónicos del sistema nervioso, inducir la actividad de enzimas que protegen contra la carcinogénesis (Dinkova-Kostova, Massiah, Bozak, Hicks, & Talalay, 2001; Macpherson et al., 2007)

A la fecha hay más de 500 acrilatos registrados en las bases de datos (Sigma Aldrich, Chemicalbook y DIPPR 801 database) («ChemicalBook---Chemical Search Engine», s. f.; «DIPPR 801 Database | AIChE», s. f.; <<https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html>>, s. f.). Según el sustituyente en el carbono α y las unidades de acrilatos presentes, 319 son acrilatos, 39 diacrilatos, 6 triacrilatos, 2 tetracrilatos, 1 pentacrilato, 113 metacrilatos, 18 dimetacrilatos, 1 trimetacrilato y 8 propiolatos. Los prefijos di-, tri-, tetra-, penta- indican las unidades de acrilato/metacrilato (*figura 2*).

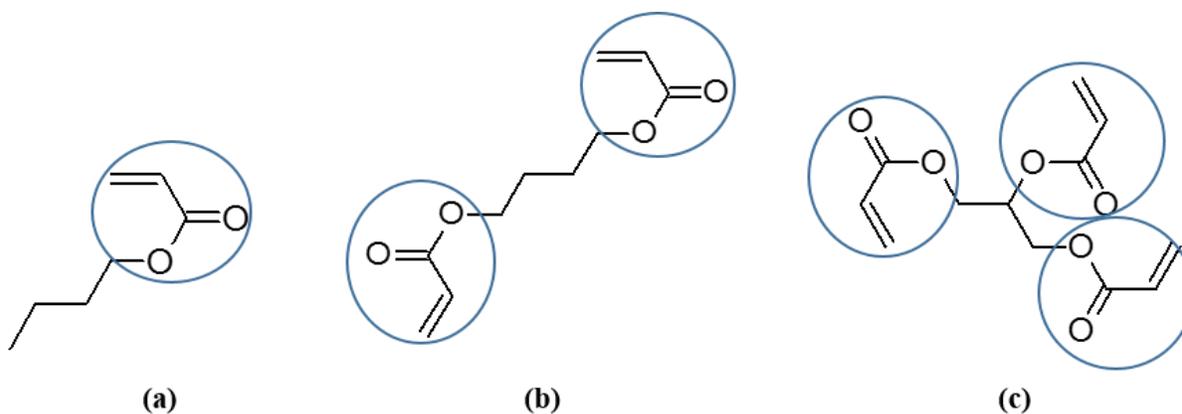


Figura 2. (a) Acrilato monofuncional con cadena Y alquilo (b) Acrilato bifuncional (diacrilato) (c) Acrilato trifuncional (triacrilato).

293 acrilatos tienen la estructura básica (*figura 1*), de los que 229 tienen reportado por lo menos una propiedad fisicoquímica, p.e temperatura de ebullición, temperatura de inflamabilidad, densidad, índice de refracción, etc. Y 56 tienen reporte de actividad mutagénica evaluada con el test de Ames (Cameron et al., 1991; Canter et al., 1986; Haworth, Lawlor, Mortelmans, Speck, & Zeiger, 1983; Waegemaekers & Bensink, 1984; Zeiger, Anderson, Haworth, Lawlor, & Mortelmans, 1988; Zeiger et al., 1987) de los que 6 son mutagénicos. Los 64 acrilatos restantes carecen de información sobre sus propiedades fisicoquímicas («ChemicalBook---Chemical Search Engine», s. f.; «DIPPR 801 Database | AIChE», s. f.; «<https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html>», s. f.). Debido a la cantidad de acrilatos que carecen de información sobre sus propiedades, y puesto que resulta impráctico evaluar cada uno para determinarlas, resulta eficiente emplear métodos teóricos que permitan hacer predicciones sobre sus propiedades y actividad biológica.

Se han realizado estudios teóricos para predecir la actividad biológica de algunos acrilatos (143) con fórmula molecular ($C_{\beta}=C_{\alpha}(H)(COOR)$). En estos estudios se han empleado el análisis de agrupamientos (Lawson, R. & Jurs, P., 1990) y la quimiotopología (Escorcía, 2014). Los resultados de estos trabajos indican que los agrupamientos encontrados están poblados en gran parte por acrilatos con atributos químicos similares, por ejemplo un agrupamiento constituido por acrilatos sencillos, otro agrupamiento constituido por acrilatos oligoméricos, acrilatos halogenados, acrilatos hidrofóbicos (Lawson, R. & Jurs, P., 1990), además se encontró que los acrilatos: tetracrilato de pentaeritritol, diacrilato de decametilenglicol, diacrilato de trimetilolpropano, acrilato de metilcabamoiloxietil, dipentaeritritolpentacrilato son disímiles a los otros 138 acrilatos estudiados (Escorcía, 2014).

Pérez Garrido y colaboradores, construyeron un modelo QSAR de compuestos carbonilos α,β -insaturados incluyendo acrilatos y metacrilatos para distinguir especies mutagénicas de no mutagénicas y obtener información sobre las características moleculares importantes en los efectos mutagénicos de estos compuestos. La alerta estructural obtenida de los modelos indica que la presencia de nitroaromáticos, iminas aromáticas, dobles enlaces primarios, aldehídos, halógenos en la insaturación adyacente al grupo carbonilo en la posición α o β fomentan la mutagenicidad de estas sustancias. Por lo que su presencia se debe evitar en el diseño de nuevos materiales. Mientras que, características tales la presencia de grupos alquilos en la insaturación adyacente al grupo carbonilo o anillos bencénicos en el grupo carbonilo reduce su mutagenicidad (Pérez-Garrido et al., 2010).

De acuerdo con un estudio de toxicidad bacteriana realizado por Blaschke et al. el orden de reactividad de las sales del ácido acrílico es propiolatos ($C_{\beta} \equiv C_{\alpha}(X)COOY$) > acrilatos ($C_{\beta} = C_{\alpha}(H)COOY$) > metacrilatos ($C_{\beta} = C_{\alpha}(CH_3)COOY$), reflejando el orden de reactividad de los aceptores de Michael (Blaschke et al., 2012).

Giraldo et al. realizaron un estudio teórico de 6 acrilatos de metilo α -sustituidos ($C_{\beta} = C_{\alpha}(X)COOCH_3$ con $X = F, Cl, CH_3, H, CN, NO_2$) utilizando la *función de Fukui*, $f^+(\mathbf{r})$, y la energía de activación para evaluar el efecto de los sustituyentes sobre la adición de metanotiol al carbono beta (Giraldo, Gómez, Weinhold, & Restrepo, 2016). Los autores proponen el siguiente orden en la reactividad de los seis acrilatos de metilo de acuerdo con: 1)

las energías de activación $\text{NO}_2 > \text{CN} > \text{H} > \text{Cl} > \text{CH}_3, > \text{F}$) y 2) y con los valores del descriptor de reactividad $f^+(\mathbf{r})$: $(\text{CN} > \text{H} > \text{NO}_2 > \text{CH}_3 > \text{Cl} > \text{F})$.

2.2 Descriptores de reactividad química

Los descriptores de reactividad química indican la capacidad de una molécula para reaccionar en presencia de otras. Se dividen en descriptores de reactividad química global y local. Los descriptores globales permiten medir la respuesta global de una molécula a diferentes perturbaciones. Entre estos se encuentran el potencial químico (μ), la dureza (η), la electrofilicidad (ω), la relación de las energías HOMO-LUMO (E_H/E_L). Mientras que los descriptores locales permiten medir una respuesta local, es decir, en un átomo específico de la molécula. Este es el caso de la *función de Fukui*.

2.2.1 Función de Fukui. Una reacción química en general involucra un cambio en la densidad electrónica que se puede cuantificar en términos de la función de Fukui. Esta función indica el cambio en la densidad electrónica en una posición dada cuando se modifica el número de electrones. Para un sistema con N electrones Parr y Yang definieron la función de Fukui en un punto \mathbf{r} como (ecuación 1) (Parr & Yang, 1989).

$$f(\mathbf{r}) = \left(\frac{\partial \mu}{\partial v(\mathbf{r})} \right)_N = \left(\frac{\partial \rho(\mathbf{r})}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} \quad (1)$$

Donde μ es el potencial químico, $\rho(\mathbf{r})$ es la densidad electrónica, N es el número de electrones y $v(\mathbf{r})$ es el potencial químico externo en ese punto. La *función de Fukui* refleja la propensión de una molécula a aceptar o donar electrones sobre el punto \mathbf{r} .

Debido a la discontinuidad de la derivada de la ecuación (1); **Error! No se encuentra el origen de la referencia.** en el valor de N considerado, la *función de Fukui* adquiere dos definiciones (ecuaciones 2 y 3) correspondientes a las derivadas izquierda y derecha de la densidad electrónica con respecto a N . De acuerdo con esto, Parr y Yang (Parr & Yang, 1989) asociaron diferentes índices de reactividad correspondientes a la adición o remoción de un electrón ($f^+_{(r)}$, $f^-_{(r)}$). En una aproximación de diferencias finitas, las *funciones de Fukui* se expresan de la siguiente manera:

$$f^+_{(r)} \approx \rho_{N+1}(\mathbf{r}) - \rho_N(\mathbf{r}) \quad (2)$$

$$f^-_{(r)} \approx \rho_N(\mathbf{r}) - \rho_{N-1}(\mathbf{r}) \quad (3)$$

Donde $\rho_N(\mathbf{r})$, $\rho_{N+1}(\mathbf{r})$ y $\rho_{N-1}(\mathbf{r})$ son las densidades electrónicas del sistema con N , $N+1$ y $N-1$ electrones respectivamente. $f^+_{(r)}$ mide la reactividad para un ataque nucleofílico en el punto \mathbf{r} . Valores altos de $f^+_{(r)}$ indican mayor susceptibilidad al ataque nucleofílico. De igual manera $f^-_{(r)}$ mide la reactividad para un ataque electrofílico en el punto \mathbf{r} y el promedio de los valores de $f^+_{(r)}$ y $f^-_{(r)}$ denotado como $f^o_{(r)}$ indica la reactividad local hacia especies radicales.

El cambio en la densidad electrónica para cada sitio atómico se puede cuantificar utilizando el cambio en las cargas atómicas (ecuación 4).

$$f_A^+ = AC(N) - AC(N + 1) \quad (4)$$

Donde AC es la carga atómica del átomo A en la molécula M

También se puede emplear poblaciones naturales (NPA):

$$f_A^+ = P_A(N + 1) - P_A(N) \quad (5)$$

Donde P representa la población del átomo A en la molécula M.

Adicionalmente, Parr y Yang demostraron que $f^+(\mathbf{r}) \approx \rho_{LUMO}(\mathbf{r})$; asociando f^+ a la densidad del orbital LUMO. Puesto que los orbitales moleculares (Ψ_μ) se escriben como una combinación lineal de los orbitales atómicos (ϕ_i), Giraldo y colaboradores proponen la siguiente ecuación (6)(Giraldo et al., 2016):

$$\psi_{LUMO} = \sum_i c_{i,LUMO} \phi_i \rightarrow f^+(\mathbf{r}) \approx \rho_{LUMO}(\mathbf{r}) \approx \sum_i |c_{i,LUMO}|^2 \quad (6)$$

2.2.2 Potencial químico, μ . Es un descriptor de reactividad global que mide la tendencia de escape de los electrones desde un sistema en equilibrio(Rincon, Zuloaga, & Chamorro, 2013). El potencial μ está dado por la primera derivada de la energía con respecto al número de electrones a un potencial externo fijo. En una aproximación de diferencias finitas está dado como el promedio del potencial de ionización (I) y la afinidad electrónica (A) (7):

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_{v(\mathbf{r})} \approx -\frac{1}{2}(I + A) = -\chi \quad (7)$$

2.2.3 Dureza, η . Es un descriptor de reactividad global. Está asociado con la resistencia al cambio de la nube electrónica en un proceso de transferencia de carga. Se expresa en términos del potencial de ionización y de la afinidad electrónica como (8):

$$\eta = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{v(r)} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \mu}{\partial N} \right)_{v(r)} \approx \frac{1}{2} (I - A) \quad (8)$$

2.2.4 Electrofilicidad, ω . Es una medida de la habilidad de una molécula para atraer electrones y se define como (9):

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (9)$$

2.2.5 Relación de las energías HOMO-LUMO (E_H/E_L). La relación de las energías de los orbitales HOMO-LUMO (E_H/E_L) brinda información acerca de la reactividad o estabilidad de la molécula. Cuanto más pequeña sea esta relación la molécula será más reactiva. Se define como (10):

$$E_H/E_L = \frac{\text{Energía del orbital HOMO}}{\text{Energía del orbital LUMO}} \quad (10)$$

2.3 Índices del estado electrotológico (e-state).

Los índices del estado electrotológico (E-State) Por sus siglas en inglés “*Electrotological state*” son valores numéricos calculados para cada uno de los átomos de una molécula y codifican información sobre el entorno topológico de dicho átomo y las interacciones electrónicas debidas al resto de los átomos en la molécula (Kier & Hall, 1999; Nandi & C. Bagchi, 2012).

El índice E-State del i -ésimo átomo, (S_i) (11), se obtiene mediante la suma del estado intrínseco del átomo i -ésimo (I_i) (12) y las perturbaciones (13) debidas a la presencia de los otros átomos en la molécula ($\sum_j \Delta I_{ij}$):

$$S_i = I_i + \sum_j \Delta I_{ij} \quad (11)$$

$$I = \frac{(2/N)^2 \delta^v}{\delta} + 1 \quad (12)$$

El estado intrínseco, I , codifica la disponibilidad del átomo o grupo para interacción intermolecular y el grupo de enlaces sobre los cuales los átomos adyacentes pueden influir y ser influenciados por su estado. En la ecuación (12), N es el número cuántico principal, δ^v y δ indican el número de electrones de valencia y el número de electrones sigma.

La perturbación sobre un átomo i surge de la presencia de todos los otros j -ésimos átomos en la molécula. Esta perturbación es función de la diferencia entre el estado intrínseco de los átomos i y j ($I_i - I_j$), y disminuye con la distancia. La dependencia de la disminución se toma como el cuadrado del conteo de átomos del camino más corto entre los átomos i y j (r_{ij}^2) (13). Las perturbaciones se suman en toda la molécula (Kier & Hall, 1999):

$$\Delta I_{ij} = \sum_j \frac{(I_i - I_j)}{r_{ij}^2} \quad (13)$$

La suma de los valores de ΔI_{ij} para todos los átomos en la molécula es cero. Todas las perturbaciones se confinan a la molécula y se derivan de los átomos dentro de la molécula. Algunos de los valores de $\sum \Delta I_{ij}$ son negativos, en este caso la perturbación de ese átomo en

particular produce una pérdida de accesibilidad electrónica reflejado en un valor bajo del índice E-state (Kier & Hall, 1999).

Como el índice del estado electrotopológico es un descriptor de los átomos, existen tantos índices como átomos haya en la molécula, sus símbolos se derivan del símbolo atómico y del tipo de enlaces que posee el átomo en cuestión: s para sencillo, d para doble, t para triple y a para aromático. Por ejemplo, SsssCH, SdsCH, StCH y SaaCH son los símbolos para el índice E-State de un carbono metínico con enlaces sencillos, dobles, triples y aromáticos respectivamente. Algunos símbolos se encuentran en la *tabla 1*.

Tabla 1. Símbolos para algunos tipos de átomos para el índice del estado E-State

Tipos de átomo	Símbolo E-state
-CH ₃	SsCH ₃
=CH ₂	SdCH ₂
-CH ₂ -	SssCH ₂
≡CH	StCH
=CH-	SdsCH
- -CH- -	SaaCH
>CH-	SsssCH
=C=	SddC
≡C-	StsC
=C<	SdssC
┆ -C-	SaasC

Tipos de átomo	Símbolo E-state
>C<	SssssC
-OH	SsOH
=O	SdO
-O-	SssO
-Cl	SsCl
-Br	SsBr

El índice E-State forma un patrón dentro del grafo químico que representa la estructura de una molécula. Si se altera dicha estructura introduciendo o cambiando un sustituyente se produce un cambio en todos los valores del índice E-State de cada molécula nueva, incluidos los átomos en la porción no alterada(Kier & Hall, 1999).

En muchos conjuntos de datos utilizados para análisis de estructura-actividad, las moléculas comparten un esqueleto molecular común con sustituyentes que varían en posiciones de sustitución produciendo un cambio gradual en el carácter electrotopológico de los átomos en la molécula. En esta situación, los átomos en el esqueleto molecular común se deben enumerar de la misma manera en cada molécula. Los valores del índice del estado electrotopológico, E-State, para cada posición atómica en el esqueleto se puede usar como una variable en el análisis de estructura actividad. Esta aproximación se basa en el principio de superposición topológica. Esto es, átomos en posiciones similares dentro de un esqueleto molecular común pueden jugar roles similares en las interacciones que dan lugar al valor de una propiedad(Kier & Hall, 1999)

Una vez seleccionados los acrilatos y de acuerdo con lo mencionado anteriormente y la estructura básica de los acrilatos, (*figura 1*), los sustituyentes que varían en cada acrilato son los denotados con las letras X e Y.

2.4 Descriptores QTAIM propuestos

Los descriptores mecano-cuánticos propuestos están basados en la teoría cuántica de átomos en moléculas. Esta teoría se basa en el análisis topológico de la densidad electrónica (Bader, 1985). La densidad electrónica es una función de tres coordenadas espaciales y se puede analizar en términos de su topología (máximos, mínimos y puntos de silla).

En la mayoría de los casos se encuentra que los máximos en la densidad electrónica se presentan en los núcleos (o muy cerca de ellos), lo cual es razonable, ya que son las únicas fuentes de carga positiva. Así, los núcleos actúan como atractores de la densidad electrónica. En cada punto del espacio, el gradiente de la densidad electrónica apunta en la dirección del atractor más fuerte. Esto constituye una manera rigurosa de dividir el espacio físico en espacios subatómicos: a partir de un punto dado en el espacio se puede tomar una serie de pasos infinitesimales en la dirección del gradiente hasta encontrar un atractor. La colección de todos estos puntos constituye la cuenca atómica asociada con el atractor (núcleo). Una vez que el volumen molecular se ha dividido, se puede integrar la densidad electrónica en cada uno de las cuencas atómicas para obtener las cargas atómicas o los momentos dipolares, cuadrupolos, etc (Jensen, 2007).

Como se mencionó en la sección 2.1, el mecanismo de reacción que describe la reactividad de los acrilatos está dado por la adición de Michael, (esquema 1), que consiste en la adición de un

nucleófilo (donador de Michael) al carbono β del acrilato (aceptor de Michael)(Blaschke et al., 2012; Koleva et al., 2008). La fuerza de un átomo o grupos de átomos para atraer electrones hacia si mismos(Muller, 1994) se conoce como electronegatividad,. La teoría QTAIM permite una partición disyunta de cualquier propiedad molecular, P, de un determinado sistema molecular, S, en sus contrapartes atómicas, P(Ω), donde Ω indica un átomo en el sistema (14):

$$P(S) = \sum_{\Omega \in S} P(\Omega) \quad (14)$$

Entonces, la población de la molécula, N, se puede dividir en unas poblaciones atómicas, N(Ω).

La electronegatividad de un grupo de átomos en una molécula se puede medir por medio de un cociente:

$$EN = \frac{\sum_{\Omega \in A} N(\Omega)}{\sum_{\Omega \in A} N(\Omega)} \quad (15)$$

Para los acrilatos, $\sum_{\Omega \in A} N(\Omega)$ es la sumatoria de la población atómica de los átomos que pertenecen al fragmento acroleínico y $\sum_{\Omega \notin A} N(\Omega)$ es la sumatoria de la población atómica de los átomos que no pertenecen al fragmento acroleínico, es decir los sustituyentes X e Y (*figura 1*). Cuando $EN > 1$, la dirección de transferencia electrónica va del fragmento acroleínico, A, a los sustituyentes.

Por otra parte, en QTAIM, la afinidad electrónica, AE, que es la capacidad de un ligando para aceptar precisamente un electrón de un donador(Parr, Szentpály, & Liu, 1999) se aplica a la variación de la población atómica como (ecuación (16)):

$$EA = \sum_{\Omega=1} ((N(\Omega)_{anión} - (N(\Omega)_{neutro})) \quad (16)$$

Los descriptores QTAIM propuestos en esta tesis de maestría permiten describir la redistribución de las propiedades atómicas: densidad electrónica ($\rho(\Omega)$ ecuación (17)), carga atómica ($q(\Omega)$ ecuación (18)) y población ($N(\Omega)$ ecuación (19)) entre los átomos que pertenecen al fragmento acroleínico y los átomos que no pertenecen a dicho fragmento como consecuencia de la adición de un electrón a la molécula neutra.

$$\rho(\vec{r}; x) = N \int d\tau' \psi^*(x; X) \psi(x, X), \quad (17)$$

N: número de electrones, $d\tau$ representa el volumen del elemento del sistema bajo consideración, x: coordenada electrónica, X: coordenada nuclear

La carga neta sobre un átomo $q(\Omega)$, está dada por la suma de la carga nuclear $Z_{\Omega}e$ y su carga electrónica promedio- $N(\Omega)e$:

$$q(\Omega) = (Z_{\Omega} - N(\Omega))e, q(\Omega): \text{carga neta sobre un átomo, } Z_{\Omega}: \text{carga nuclear} \quad (18)$$

$$N(\Omega) = \int_{\Omega} \rho(\vec{r}) d\tau, N(\Omega): \text{población electrónica de un átomo} \quad (19)$$

Para acrilatos monofuncionales los átomos que se consideran parte del fragmento acroleínico se indican con color negro, mientras, que los átomos que no se consideran como parte del fragmento acroleínico se indican con color rojo (*figura 3*).

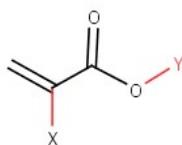


Figura 3. Estructura básica de acrilatos monofuncionales (color negro: átomos que pertenecen al fragmento acroleínico. Color rojo: átomos que no pertenecen al fragmento acroleínico)

Para acrilatos multifuncionales, es decir acrilatos con más de un fragmento acroleínico se tuvo en cuenta dos criterios:

1) Considerar por separado cada fragmento acroleínico: Se selecciona el fragmento acroleínico A_i y los fragmentos restantes se consideran como parte del sustituyente. Luego se elige el fragmento acroleínico A_{i+1} y los fragmentos acroleínicos restantes incluido A_i se consideran como parte del sustituyente, así hasta considerar todos los fragmentos acroleínicos (*figura 4*).



Figura 4. Ejemplo de un acrilato multifuncional con dos fragmentos acroleínicos en su estructura. (Izquierda) En color negro los átomos que pertenecen al fragmento acroleínico A_i , y en rojo los que pertenecen a los sustituyentes. (Derecha) Los átomos en color negro pertenecen al fragmento acroleínico A_{i+1} y en color rojo los átomos que pertenecen al fragmento acroleínico A_{i+1} .

2) Considerar todos los fragmentos acroleínicos a la vez (*figura 5*)

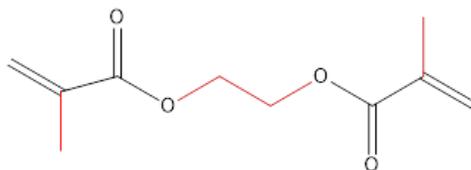


Figura 5. Ejemplo de un acrilato multifuncional con dos fragmentos acroleínicos. En color negro los átomos pertenecen a los fragmentos acroleínicos y en color rojo los átomos que no pertenecen a los fragmentos acroleínicos.

Los descriptores propuestos son:

2.4.1 Descriptor D, (D)

$$D = \sum_{i=1}^n \frac{\sum_{\Omega \in A_i} [P(\Omega)]_{Neutro}}{\sum_{\Omega \in A_i} [P(\Omega)]_{Neutro}} \quad (20)$$

D es la sumatoria sobre i, desde 1 hasta n (n: número total de fragmentos acroleínicos A_i) del cociente entre la $\sum_{\Omega \in A_i} [P(\Omega)]_{Neutro}$: sumatoria de la propiedad P en los sustituyentes de la molécula neutra y la $\sum_{\Omega \in A_i} [P(\Omega)]_{Neutro}$: sumatoria de la propiedad P en el fragmento acroleínico de la molécula neutra. Para acrilatos con más de un fragmento acroleínico se considera la configuración del acrilato como se indica en la **figura 4**. Cuando D es mayor que 1, la propiedad es mayor en los sustituyentes. Es decir, que el fragmento acroleínico es más electrofílico y por consiguiente mejor aceptor de Michael.

2.4.2 Variación de D, (ΔD)

$$\Delta D = \sum_{i=1}^n \frac{\sum_{\Omega \in A_i} [P(\Omega)_{Anión} - P(\Omega)_{Neutro}]}{\sum_{\Omega \in A_i} [P(\Omega)_{Anión} - P(\Omega)_{Neutro}]} \quad (21)$$

ΔD es la sumatoria sobre i , desde 1 hasta n , del cociente entre la $\sum_{\Omega \notin A_i} [P(\Omega)_{Anión} - P(\Omega)_{Neutro}]$: sumatoria de la diferencia de la propiedad P en los sustituyentes de la molécula después de la adición de un electrón y los sustituyentes de la molécula neutra. Y la $\sum_{\Omega \in A_i} [P(\Omega)_{Anión} - P(\Omega)_{Neutro}]$: sumatoria de la diferencia de la propiedad P en el fragmento acroleínico de la molécula después de la adición de un electrón y el fragmento acroleínico de la molécula neutra. Cuando $\sum_{\Omega \notin A_i} [P(\Omega)_{Anión} - P(\Omega)_{Neutro}] > 1$, la propiedad P es mayor en la molécula en su estado aniónico. Cuando $\sum_{\Omega \in A_i} [P(\Omega)_{Anión} - P(\Omega)_{Neutro}] > 1$, la propiedad P es mayor la molécula en su estado aniónico.

Para acrilatos con más de un fragmento acroleínico se consideró la configuración del acrilato como se indica en la **figura 4**. Cuando ΔD es mayor que 1, la propiedad P es mayor en los sustituyentes, es decir que son mejores aceptores de Michael.

2.4.3 Intersección de D , (D_n)

$$D_n = \frac{\sum_{\Omega \notin A} [P(\Omega)]_{Neutro}}{\sum_{\Omega \in A} [P(\Omega)]_{Neutro}} \quad (22)$$

D_n es el cociente entre la $\sum_{\Omega \notin A_i} [P(\Omega)]_{Neutro}$: sumatoria de la propiedad P en los sustituyentes de la molécula neutra. Y la $\sum_{\Omega \in A_i} [P(\Omega)]_{Neutro}$: sumatoria de la propiedad P en el fragmento acroleínico de la molécula neutra. Para acrilatos con más de un fragmento acroleínico se consideró la configuración del acrilato como se indica en la **figura 5**. Cuando D_n es mayor que 1, la propiedad P es mayor en los sustituyentes. Es decir, que el fragmento acroleínico es más electrofílico y por consiguiente mejor aceptor de Michael.

2.4.4 Variación de D_n , (ΔD_n)

$$\Delta D_n = \frac{\sum_{\Omega \in A} [P(\Omega)_{Anion} - P(\Omega)_{Neutral}]}{\sum_{\Omega \in A} [P(\Omega)_{Anion} - P(\Omega)_{Neutral}]} \quad (23)$$

ΔD_n es el cociente entre la $\sum_{\Omega \in A_i} [P(\Omega)_{Anion} - P(\Omega)_{Neutro}]$: Sumatoria para la diferencia de la propiedad P entre los sustituyentes de la molécula después de la adición de un electrón y los sustituyentes de la molécula neutra. Y la $\sum_{\Omega \in A_i} [P(\Omega)_{Anion} - P(\Omega)_{Neutro}]$: Sumatoria para la diferencia de la propiedad P entre el fragmento acroleínico de la molécula después de la adición de un electrón y el fragmento acroleínico de la molécula neutra. Para acrilatos con más de un fragmento acroleínico se consideró la configuración del acrilato como se indica en la **figura 5**. Cuando ΔD_n es mayor que 1, la propiedad atómica es mayor en los átomos que no pertenecen al fragmento acroleínico, es decir que son mejores aceptores de Michael.

2.5 Quimiología

Es una metodología quimiometría que se fundamenta en la quimiometría y en la subsecuente aplicación de la topología general. La técnica quimiométrica que se emplea en la quimiología es el análisis de agrupamientos, CA, por sus siglas en inglés *Cluster Anlaysis* y su objetivo es determinar clases o grupos en un conjunto de interés y representarlos en un objeto matemático denominado árbol de clasificación o dendrograma (**figura 6**). Posteriormente, el conjunto de interés se dota con una topología para estudiar las propiedades topológicas (clausura, interior y exterior) de un subconjunto de interés y con ellas determinar las relaciones de vecindad entre los objetos del conjunto.

Esta metodología se aplicó inicialmente a los elementos químicos y fue posible reproducir la organización de los elementos químicos en la tabla periódica (Restrepo, G., Mesa, H., Llanos, E., & Villaveces, J., 2004). También se aplicó con éxito a bencimidazoles, aminoácidos, esteroides (Restrepo, G. & Villaveces, J., 2005), monohidruros del cuarto periodo (Uribe, 2010; URIBE, E. et al., 2005) y a β -radionucleidos emisores de positrones (Quintero et al., 2013).

2.5.1 Análisis de agrupamientos. Hay varios sistemas químicos que se caracterizan por las relaciones de semejanza entre sus elementos, tales como: grupos de elementos químicos, alcanos, cetonas, ácidos, y bases, entre otros. Así, dos objetos de un conjunto de interés químico son muy semejantes si ellos están relacionados fuertemente. Una manera de poner esta semejanza en un sistema numérico es definir cada objeto (elemento) como un punto en un espacio matemático y calcular sus relaciones con los otros objetos por medio de una función de semejanza, comúnmente una función de distancia (p.e distancia euclidiana).

En este procedimiento cada objeto se define mediante varias características o propiedades de sí mismo. El número de estas características determina la dimensión del espacio en el que se considera el objeto como un punto. El análisis de agrupamientos, CA, por sus siglas en inglés (*Cluster Analysis*) permite encontrar semejanzas entre los objetos de un conjunto y agrupar los objetos que comparten características comunes. Estos grupos se pueden interpretar como grupos de objetos similares y una manera de visualizarlos, independiente de la dimensión del espacio es en una representación gráfica bidimensional llamada árbol de clasificación o dendrograma (*figura 6*).

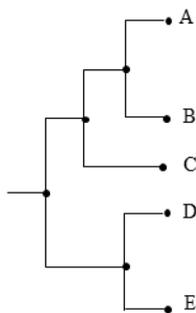


Figura 6. Representación gráfica de un árbol de clasificación o dendrograma de 5 objetos etiquetados como A, B, C, D y E respectivamente.

3.5.1.1 Metodología del análisis de agrupamiento. Para agrupar los objetos de un conjunto y representar gráficamente las relaciones de semejanza con base en sus propiedades es necesario: i) normalizar las propiedades, ii) obtener un coeficiente de semejanza, iii) construir una matriz de semejanza, iv) utilizar una metodología de agrupamiento, y v) representar gráficamente las semejanzas entre los objetos mediante un árbol de clasificación (*Otto, M., 1999*).

i) Normalización de propiedades

Puesto que los valores de las propiedades con las que se describen a los objetos pueden presentar diferentes unidades es necesario transformar cada una de las propiedades al mismo intervalo numérico. Con este fin se restringen los valores de las diferentes propiedades al intervalo [0,1] mediante la ecuación 24:

$$|x_{ij}| = \frac{x_{ij} - x_{i\text{mín}}}{x_{i\text{máx}} - x_{i\text{mín}}} \quad (24)$$

Donde x_{ij} representa el valor de la propiedad i para el objeto j , $x_{i\text{mín}}$ el valor mínimo de la propiedad i y $x_{i\text{máx}}$ el valor máximo de la propiedad i .

ii) Obtención de un coeficiente de semejanza

La semejanza normalmente se cuantifica a través de una métrica (función que define la distancia entre los objetos de un sistema) o de funciones no métricas.

Una familia de métricas es la de Minkowski (denominada también Lp-métrica) y se calcula mediante la ecuación 25:

$$d_{ij} = \left[\sum_{k=1}^k |x_{ik} - x_{jk}|^p \right]^{1/p} \quad (25)$$

Donde

k=número de variables.

i,j= índices para los objetos 1 y 2.

Las métricas de Minkowski más conocidas son la distancia manhattan (cuando p=1) y la distancia euclidiana (cuando p=2) (*figura 7*)(Otto, M., 1999):

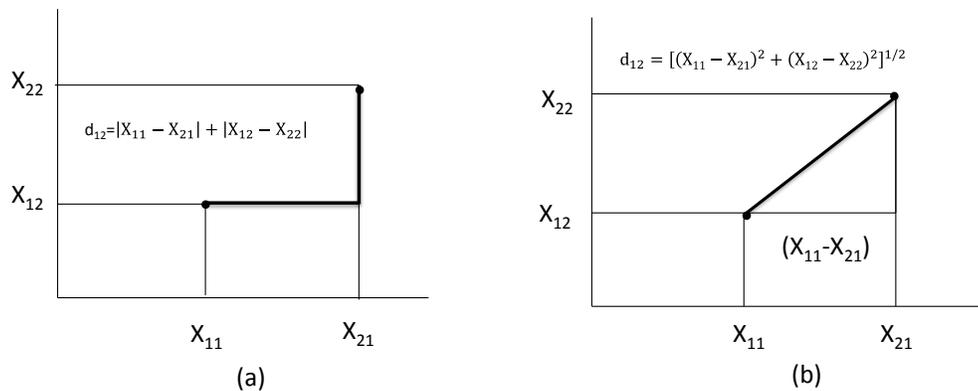


Figura 7. Métricas de Minkowski entre dos objetos 1 y 2: (a) distancia manhattan (b) distancia euclidiana.

Si comparamos dos objetos descritos por sus propiedades encontraremos que son más semejantes en la medida en que los valores de sus propiedades sean más cercanos. De esta manera mientras más semejantes sean los objetos menos distancia habrá entre sus propiedades.

iii) Construcción de una matriz de semejanza

Si organizamos los resultados obtenidos para los coeficientes de semejanza de todos los pares posibles de objetos en forma matricial obtenemos una matriz de semejanza (**tabla 2**) que es una matriz cuadrada que contiene los valores de semejanza, y su dimensión está dada por el número de objetos del conjunto. La primera fila y columna contienen los objetos (Y_1, Y_2, \dots, Y_n). La diagonal de la matriz representa cada objeto comparado consigo mismo, y puesto que $f(Y_1; Y_2) = f(Y_2; Y_1)$ la matriz es simétrica.

Tabla 2. Matriz de semejanza entre n objetos de un conjunto. Y_1, Y_2, \dots, Y_n son los objetos del conjunto

	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	...	Y_n
Y_1	$d(Y_1, Y_1)$					
Y_2	$d(Y_2, Y_1)$	$d(Y_2, Y_2)$				
Y_3	$d(Y_3, Y_1)$	$d(Y_3, Y_2)$	$d(Y_3, Y_3)$			
Y_4	$d(Y_4, Y_1)$	$d(Y_4, Y_2)$	$d(Y_4, Y_3)$	$d(Y_4, Y_4)$		
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
Y_n	$d(Y_n, Y_1)$	$d(Y_n, Y_2)$	$d(Y_n, Y_3)$	$d(Y_n, Y_4)$...	$d(Y_n, Y_n)$

iv) Metodología de agrupamiento

En la matriz de semejanza están contenidos los coeficientes de semejanza entre todos los pares de objetos. En este trabajo estamos interesados en estudiar la posibilidad de que se formen agrupamientos de acrilatos con características similares, relaciones de semejanza entre ellos y formación (si es que la hay) de grupos, familias, etc. Para ello es necesario emplear criterios de similitud entre más de dos objetos a la vez. Este es el caso de las metodologías de agrupamiento que en términos matemáticos implican la selección de una forma de calcular la distancia entre un punto y un conjunto. Algunas de ellas son: unión sencilla, unión completa, unión promedio ponderado, unión promedio no ponderado (*tabla 3*) (*figura 8*), entre otras, las cuales pueden ser vistas como casos particulares de la ecuación de Lance-Williams (ecuación 26)

$$d_{ki} = \alpha_A d_{Ai} + \alpha_B d_{Bi} + \beta d_{AB} + \gamma |d_{Ai} - d_{Bi}| \quad (26)$$

Donde k está formado por la fusión de los grupos A y B. d_{ki} , d_{Ai} , d_{Bi} , d_{AB} son las distancias entre los grupos k e i, A e i, B e i, A y B respectivamente

Tabla 3. *Parámetros (α_A , α_B , β , y γ) que se emplean en la ecuación 26 para cuatro metodologías de agrupamiento*

Metodología de agrupamiento	α_A	α_B	β	γ
Unión sencilla	0,5	0,5	0,0	-0,5
Unión completa	0,5	0,5	0,0	0,5
Unión promedio ponderado	0,5	0,5	0,0	0,0
Unión promedio no ponderado	$n_A/(n_A+n_B)^*$	$n_B/(n_A+n_B)$	0,0	0,0

* n_A , n_B es el número de objetos en los agrupamientos A y B respectivamente.

La unión sencilla también llamada vecino más cercano utiliza la menor distancia entre dos objetos en los dos agrupamientos (*figura 8a*), mientras que la unión completa también llamada vecino más lejano utiliza la mayor distancia (*figura 8b*) (Otto, M., 1999). La metodología unión promedio ponderado supone que los tamaños de las agrupaciones y sus ponderaciones son iguales, y con la unión promedio no ponderado el número de objetos en un agrupamiento se utiliza para la ponderación de las distancias del agrupamiento.

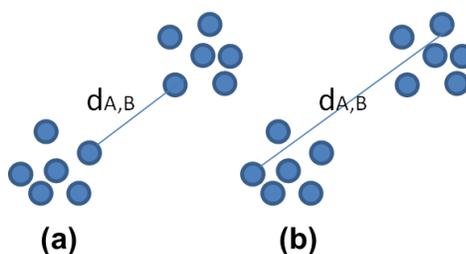


Figura 8. Representación gráfica de las metodologías de agrupamiento (a) Unión sencilla (b) Unión completa.

v) Representación gráfica de las semejanzas entre los objetos mediante un árbol de clasificación

La representación gráfica que se utiliza comúnmente para mostrar los agrupamientos obtenidos de los objetos de un conjunto es el árbol de clasificación o dendrograma, el cual es bidimensional independiente del número de propiedades consideradas.

Para comprender mejor las diferentes etapas del análisis de agrupamiento veamos un ejemplo (Otto, M., 1999) utilizando la matriz de distancias de seis objetos etiquetados de 1 a 6 (*tabla 4*) y la metodología de agrupamiento unión promedio no ponderado:

Ejemplo 1:

Tabla 4. Matriz de distancias de los objetos 1, 2,...,6

Objeto	1	2	3	4	5	6
1	0					
2	0,354	0				
3	1,063	0,711	0			
4	3,201	3,260	3,347	0		
5	2,704	2,658	2,774	1,031	0	
6	2,658	2,704	2,990	0,559	0,707	0

De acuerdo con los datos de la tabla anterior (*tabla 4*) la distancia más corta está entre los objetos 1 y 2, es decir que son muy semejantes. Estos dos objetos (1 y 2) se agregan a un nuevo objeto 1*, posteriormente se mide la distancia entre este nuevo objeto (1*) y el resto de los objetos para obtener una primera reducción de la matriz de distancias (

tabla 5). De acuerdo con la ecuación 26 se tiene:

$$d_{1^*3} = (0,5 * d_{13}) + (0,5 * d_{23}) + 0 + 0 = (0,5 * 1,603) + (0,5 * 0,711) = 0,887$$

$$d_{1^*4} = 3,231$$

Tabla 5. *Primera matriz de reducción*

Objeto	1*	3	4	5	6
1*	0				
3	0,887	0			
4	3,231	3,347	0		
5	2,681	2,169	1,031	0	
6	2,681	2,990	0,559	0,707	0

Esta vez se observa que la distancia más corta está entre los objetos 4 y 6 con un valor de 0,559. Estos objetos se agregan a un nuevo objeto 4*, y nuevamente se mide la distancia entre nuevo objeto (4*) y el resto de los objetos (*tabla 6*). La segunda matriz de reducción es:

$$d_{4*5} = \frac{d_{45} + d_{56}}{2} = \frac{1,031 + 0,707}{2} = 0,869$$

$$d_{4*3} = \frac{d_{43} + d_{36}}{2} = \frac{3,347 + 2,990}{2} = 3,169$$

Tabla 6. *Segunda matriz de reducción*

Objeto	1*	3	4*	5
--------	----	---	----	---

1*	0			
3	0,887	0		
4*	2,956	3,169	0	
5	2,681	2,774	0,869	0

La distancia más corta en la **tabla 6** está entre los objetos 4* y 5 con un valor de 0,869. Estos dos objetos se agregan a un nuevo objeto 5*, y se mide la distancia entre nuevo objeto (5*) y el resto de los objetos (**tabla 7**).

$$d_{1*5*} = \frac{d_{1*5} + d_{4*1*}}{2} = \frac{2,681 + 2,956}{2} = 2,819$$

$$d_{35*} = \frac{d_{35} + d_{4*3}}{2} = \frac{3,169 + 2,774}{2} = 2,972$$

Tabla 7. Tercera matriz de reducción

Objeto	1*	3	5*
1*	0		
3	0,887	0	
5*	2,819	2,972	0

La distancia más corta en la **tabla 7** está entre los objetos 1* y 3 con un valor de 0,887. Estos dos objetos se agregan a un nuevo objeto 3*, y se mide la distancia entre este nuevo objeto (3*) y el resto de los objetos (**tabla 8**).

$$d_{3*5*} = \frac{d_{35*} + d_{5*1*}}{2} = \frac{2,819 + 2,972}{2} = 2,895$$

Tabla 8. Cuarta matriz de reducción

Objeto	3*	5*
3*	0	
5*	2,895	0

Gráficamente, las distancias entre los agrupamientos pueden representarse mediante un árbol de clasificación o dendograma (*figura 9*):

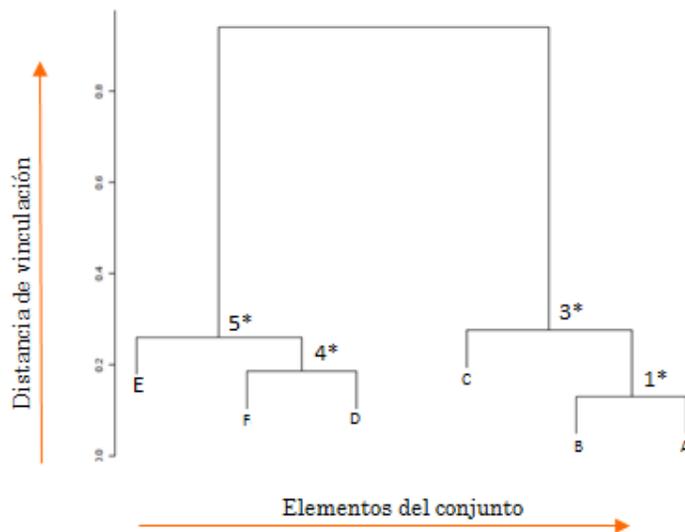


Figura 9. Representación gráfica de las distancias entre los objetos 1-6 del ejemplo anterior (árbol de clasificación)

En general, el árbol de clasificación se puede interpretar como un grafo conexo y acíclico (Restrepo, G. et al., 2004). Un grafo es una pareja de conjuntos $G=(V,A)$, donde V es el conjunto de vértices y A es el conjunto de aristas. Este último es un conjunto de pares de la forma (u,v) tal que $u,v \in V$ y pueden ser conexos, inconexos o cíclicos (**figura 10**) («Algoritmos de Grafos para Componentes Fuertemente Conexas, Definiciones», s. f.). En la (**figura 11**) los puntos negros corresponden a los vértices y las líneas a las aristas.

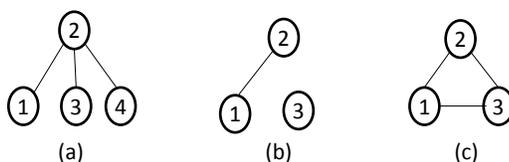


Figura 10. Representación gráfica de un (a) Grafo conexo y acíclico (b) Grafo inconexo (c) grafo cíclico

Definición 1. Un árbol es un grafo que muestra los agrupamientos de un conjunto de objetos y que posee las siguientes clases de vértices (Restrepo, G., 2005):

1. De grado 1 que corresponden a los objetos
2. Un único vértice de grado 2 llamado nodo raíz y
3. De grado 3 llamados nodos.

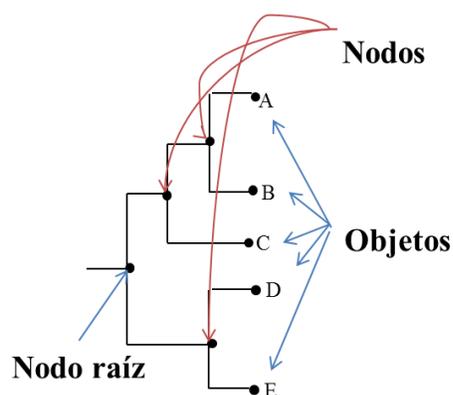


Figura 11. Representación gráfica de un árbol

2.5.2 Topología. Es el estudio de las relaciones matemáticas que existen entre puntos u objetos de un espacio n-dimensional. En química la topología se ha utilizado con la intención de formalizar el concepto de estructura molecular en términos topológicos y, también para dotar de una topología a conjuntos de interés químico (Quintero et al., 2013; Restrepo, G. et al., 2004; Guillermo Restrepo & Villaveces, 2005; Uribe, E., 2010). Restrepo et al. en 2004 propusieron una metodología para la construcción de topologías a partir de los dendrogramas para agrupar los elementos químicos con base en sus semejanzas (Restrepo, G. et al., 2004). Esta metodología se fundamenta en el uso de las ramas de los árboles (subgrafos del dendrograma) para construir una base topológica y por tanto una topología. A continuación, se presenta algunas definiciones básicas de esta metodología:

Definición 2. Un subgrafo **G** de un árbol **D** es denominado subárbol si:

1. **G** no contiene el nodo raíz;

2. Hay un vértice p en D de grado mayor que q tal que G corresponde a uno de los subgrafos conectados obtenidos al sustraer p de D .

Definición 3. Sea un n -subárbol un subárbol de cardinalidad menor o igual a n .

Lo anterior significa que cada n -subárbol contiene máximo n -objetos.

Definición 4. Un n -subárbol maximal es un n -subárbol tal que no hay otro n -subárbol que lo contenga.

El objetivo de esta metodología es dotar de una topología a un conjunto de interés químico Q . Esto se logra por medio del siguiente teorema:

Teorema 1. Sea Q un conjunto de objetos y $B_n = \{B \subseteq Q \mid B \text{ está formado por los objetos de algún } n\text{-subárbol maximal}\}$. Entonces B_n es una base topológica en Q .

La metodología quimiotopológica para dotar a un conjunto con una topología se basa en la selección de "ramas" del árbol. Cada selección de n determina el tamaño de las ramas, es decir, el tamaño de las vecindades de los objetos del conjunto (*figura 12*)(Restrepo, G., 2005).

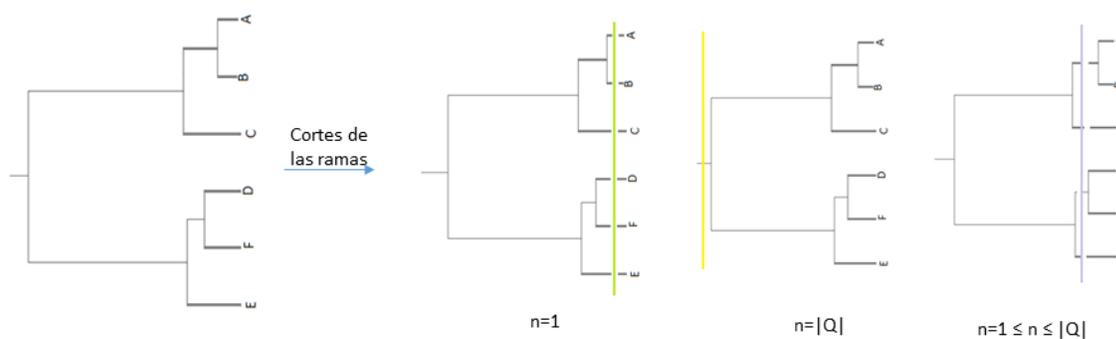


Figura 12. Árbol de clasificación del ejemplo 1 y representación de la influencia de n en el tamaño de las ramas.

Así el valor de n para los n -subárboles genera diferentes topologías. Cuando $n=1$ se tiene una base que es la colección de todos los objetos de Q , esto significa que la vecindad de cada objeto es el mismo objeto en sí mismo y ningún otro. Por otra parte si $n=|Q|$, donde $|Q|$ es la cardinalidad o número de objetos de Q , entonces la base es una colección de un solo conjunto, el conjunto Q total (Restrepo, G. & Villaveces, J., 2005). Puesto que estamos interesados en la formación de agrupamientos, necesitamos generar una base cuyo cardinal y el cardinal de sus subconjuntos sea alto. Para esto, seleccionamos el mejor valor de n comprendido en el intervalo $1 < n < |Q|$ por medio del número de selección (S), ecuación (27) (G. Restrepo & Brüggemann, 2005):

$$S = c \prod_i |C_i| \quad (27)$$

Donde C es el número de agrupamientos que se forman para un n dado y $\prod_i |C_i|$ es el producto de los cardinales o “poblaciones” de los agrupamientos generados. El valor de S aumenta a medida que incrementa el número de agrupamientos y su población, por este motivo el mejor valor para n es el que maximiza el valor de S .

Una vez seleccionado el valor de n construimos la base topológica B_n para el conjunto y a partir de ésta estudiar algunas propiedades topológicas del conjunto Q .

Ejemplo 2:

Supongamos que se tiene el árbol de clasificación de la *figura 12* para el conjunto Z formado por las letras del abecedario entre A y F ($Z=\{A, B, C, D, E, F\}$) y se quiere determinar cuál es el valor de n que maximiza el valor de S y la base topológica B_n .

Para extraer los agrupamientos y sus poblaciones se hacen cortes desde $n=1$ hasta $n=6$ debido a que 6 es el número total de objetos del conjunto Z . Se calcula el número de selección S (*tabla 9*).

Tabla 9. Cortes, extracción de agrupamientos y población del árbol de la figura 12

n	C	$\prod_i C_i $	S
1	6	$1 \times 1 \times 1 \times 1 \times 1 \times 1 = 1$	$6 \times 1 = 6$
2	4	$2 \times 1 \times 2 \times 1 = 4$	$4 \times 4 = 16$
3	2	$3 \times 3 = 9$	$2 \times 9 = 18$
4	2	$3 \times 3 = 9$	$2 \times 9 = 18$
5	2	$3 \times 3 = 9$	$2 \times 9 = 18$
6	1	6	$1 \times 6 = 6$

El máximo valor de S es 18 y corresponde al valor de $n=3=4=5$ como se muestra en la *tabla 9*. Con este valor de n construimos la base topológica B_n . Una vez dotado el conjunto con una topología se pueden estudiar algunas propiedades topológicas de este conjunto.

2.5.3 Propiedades topológicas de un conjunto. Las propiedades topológicas de un conjunto son clausura, frontera, interior, conjunto derivado y conjunto exterior. Debido a que el procedimiento quimiotopológico define los objetos del conjunto Q de acuerdo con las propiedades de cada objeto, si tenemos un conjunto Q y estamos interesados en un determinado subconjunto de Q llamado A , las propiedades topológicas se definen de la siguiente manera:

Clausura de (\bar{A}) A , : contiene todos los objetos de Q que tiene propiedades semejantes a las de los objetos de A .

Frontera de A , $b(A)$: contiene los objetos cuyas propiedades son semejantes a las propiedades de los objetos de A y a las propiedades del resto de los objetos que no pertenecen a A .

Interior de A , $Int(A)$: contiene los objetos de Q que según sus propiedades únicamente se parecen a los objetos de A y no a ningún otro objeto.

Conjunto derivado de A , contiene los objetos de Q que se relacionan con A no por ellos mismos sino por sus vecinos.

Exterior A , $Ext(A)$: contiene todos los objetos de Q cuyas vecindades no contienen objetos de A . Esto quiere decir, el conjunto de todos los objetos de Q que no tienen ninguna relación de semejanza con los objetos de A (Restrepo, G., Mesa, H., & Villaveces, J., 2005).

3. Metodología

3.1 Selección del conjunto de acrilatos

Actualmente hay más de 500 sales del ácido acrílico en las bases de datos («ChemicalBook---Chemical Search Engine», s. f.; «DIPPR 801 Database | AIChE», s. f.; «<https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html>», s. f.). Debido a que la mutagenicidad es una propiedad importante, tanto para la protección del medio ambiente como para el descubrimiento de nuevos fármacos, su identificación es importante para la protección de la salud humana y del medio ambiente (Basak & Majumdar, 2015). Por tal motivo, se seleccionaron acrilatos con la estructura básica de acrilatos (*figura 1*) y que además tuvieran datos de mutagenicidad reportada en la literatura.

Existen varios test para determinar la mutagenicidad de un compuesto químico; Sin embargo, el test de Ames se ha convertido en el test estándar. Utiliza cepas de *Salmonella typhimurium*. Algunas de las cepas que se usan comúnmente son TA98, TA100 y TA1535 (Maron & Ames, 1983).

Para esta investigación utilizamos un conjunto de 56 acrilatos con la estructura básica de acrilatos (*figura 1*) evaluados para mutagenicidad con la misma cepa (TA100) y 10 acrilatos sin evaluación para mutagenicidad, con el fin de predecir su mutagenicidad. Los 66 acrilatos constituyen el conjunto de acrilatos totales A_T (ver sección 4.6). Los 56 acrilatos con datos de mutagenicidad los denominamos subconjunto A (ver sección 4.6) y a los 10 acrilatos sin datos de mutagenicidad, subconjunto de predicción A_p . En el **apéndice I** se presenta la lista de los 66 acrilatos con su representación estructural, nombre común y No. CAS.

El subconjunto de los 56 acrilatos evaluados con el test de Ames, TA100, denominado subconjunto A se dividió en dos subconjuntos, uno denominado de entrenamiento, A_E , y el otro de validación, A_V , conformados por 41 y 15 acrilatos respectivamente. Para evitar un sesgo en la selección de cuáles acrilatos asignar a cuál subconjunto, los acrilatos se organizaron en 22 grupos, de acuerdo con las clases de acrilatos (i.e. acrilatos monofuncionales con sustituyente Y alquilo, Acrilatos bifuncionales con sustituyente Y alquilo, ..., **tabla 10**) y seleccionamos acrilatos de cada clase de manera aleatoria. El subconjunto de entrenamiento incluyó el 70% de los acrilatos de cada uno de los grupos definidos en la **tabla 10**. Cuando el grupo contenía un solo acrilato, este se incluyó en el conjunto de entrenamiento.

Tabla 10. Clases de acrilatos presentes en el subconjunto A de 56 acrilatos seleccionados.

Clase	No. De compuestos
Mutagénicos	6
Acrilatos monofuncionales, con sustituyente Y alquilo lineal	7
Acrilatos monofuncionales, con sustituyente Y alquilo ramificado	4
Acrilatos monofuncionales, con sustituyente Y alcohol alquílico	1
Acrilatos monofuncionales con sustituyente Y aminoalquilo	1
Diacrilatos con sustituyente Y alquilo lineal	4
Diacrilatos con sustituyente Y alquilo ramificado	2
Diacrilatos con sustituyente Y alquilo éter	2
Triacrilatos con sustituyente Y alquilo ramificado	1
Triacrilatos con sustituyente Y alcohol alquílico	1
Metacrilatos con sustituyente Y alquilo lineal	8
Metacrilatos con sustituyente Y alquilo ramificado	5
Metacrilatos con sustituyente Y cicloalquilo	1
Metacrilatos con sustituyente Y benceno	1
Metacrilatos con sustituyente Y alcohol alquílico	1
Dimetacrilatos con sustituyente Y alquilo lineal	4
Dimetacrilatos con sustituyente Y alquilo ramificado	1
Dimetacrilatos con sustituyente Y alquilo éter	2
Dimetacrilatos con sustituyente Y carbamato	1
Dimetacrilatos con sustituyente Y benceno	1
Dimetacrilato con sustituyente Y benceno y (OH)	1
Trimetacrilatos con sustituyente Y alquilo ramificado	1

3.2 Cálculo de descriptores de reactividad química global y local

Todas las geometrías de los acrilatos seleccionados en sus formas neutra y aniónica, esta última obtenida después de adicionar un electrón a la primera, se optimizaron usando el funcional UB3LYP y la base 6-31G(d,p) y Gaussian09(Frisch et al., 2016). La caracterización de los puntos estacionarios como mínimos se realizó por medio de un análisis de frecuencias vibracionales (confirmando la ausencia de frecuencias imaginarias).

Para cuantificar la reactividad de los acrilatos, se calcularon los índices de reactividad química μ , η , ω , E_H/E_L , $f^+(\mathbf{r})$ (r : C_β o $C_{C=O}$), usando las ecuaciones 2, y 7-10 presentadas en el capítulo 3.

3.3 Cálculo de índices del estado electrotopológico (E-state)

Dado que los dos centros reactivos de los acrilatos para que ocurra la adición nucleofílica son los carbonos β y carbono carbonílico, se calcularon los índices del estado electrotopológico asociados a estos átomos, y adicionalmente se calculó el índice del estado electrotopológico para la molécula (*tabla 11*). Estos índices se calcularon con el software E-Calc que hace parte del libro “Molecular Structure Description: The Electrotopological State”(Kier & Hall, 1999).

Tabla 11. Índices del estado electrotopológico, E-State, calculados mediante la ecuación (11) para los 66 acrilatos seleccionados

Símbolo	Grupo de átomo
dCH2	=CH2 (Corresponde al carbono β)
dssC	=C< (Corresponde al carbono carbonílico)

S

Corresponde a la molécula

3.4. Cálculo de los descriptores QTAIM propuestos

Los descriptores propuestos en este trabajo tienen en cuenta la variación de la densidad electrónica, la carga atómica y la población atómica después de adicionar un electrón a cada uno de los 66 acrilatos neutros. El cálculo de la densidad electrónica, la carga y la población atómica se realizó con las funciones de onda de los acrilatos en estado neutro y aniónico obtenidas con el nivel de teoría UB3LYP/6-31G(d,p) utilizando el software AIMALL.(Todd A., 2012)

3.5 Análisis quimi-topológico

Para agrupar los acrilatos de cada subconjunto mencionado en la sección 4.1 y representar gráficamente las relaciones de semejanza con base en los descriptores calculados previamente: i) se normalizaron los valores de los descriptores utilizando la ecuación 24, ii) se obtuvo un coeficiente de semejanza utilizando dos funciones de similitud: distancias euclidiana y manhattan, iii) se construyó una matriz de semejanza, iv) se utilizaron tres metodologías de agrupamientos: unión completa, unión promedio ponderado y unión promedio no ponderado, y v) se representaron gráficamente las semejanzas entre los acrilatos del conjunto mediante un árbol de clasificación.

Para extraer los agrupamientos de los árboles obtenidos se seleccionó un número n entre 1 y $|Q|$, donde $|Q|$ es el número total de acrilatos de cada conjunto (A_E , A y A_T). Para cada valor de n se calculó el número de agrupamientos C y su población $\prod_i |C_i|$. Con la multiplicación de C y

$\prod_i |C_i|$ se calculó el número de selección S (ecuación (27)) y se seleccionó el valor de n que maximiza el valor de S . Con dicho valor de n se construyó la base topológica B_n para los conjuntos A_E , A y A_T a partir de los árboles de clasificación respectivos.

Una vez determinada la base topológica, B_n , se seleccionaron dos subconjuntos para calcular las propiedades topológicas

Caso I:

Se consideró el subconjunto M ($M=\{19, 22, 38, 46\}$) con 4 acrilatos mutagénicos. Estos acrilatos mutagénicos hacen parte del subconjunto de 44 acrilatos de entrenamiento, A_E , y se empleó para determinar las relaciones de vecindad de los acrilatos de los subconjuntos: A_E y de los 56 acrilatos con evaluación de mutagenicidad, A .

Caso II:

Se consideró el subconjunto M_T ($M_T=\{17, 19, 22, 38, 44, 46\}$) constituido por 6 acrilatos mutagénicos. Este es el número total de acrilatos mutagénicos de acuerdo con el test de Ames, TA100 (sin activación metabólica) y se empleó para determinar las relaciones de vecindad de los acrilatos del conjunto de acrilatos totales A_T y predecir la actividad mutagénica de los acrilatos que no han sido evaluados para esta actividad.

4 Resultados

4.1 Descriptores de reactividad química global

Los descriptores de reactividad química global (μ , η , ω , E_H/E_L) se calcularon utilizando las ecuaciones 7-10 y los valores se presentan en los anexos (*apéndice 2*).

Los resultados indican que los valores para el potencial químico (μ) están en el intervalo numérico -4,64 y -3,57; para la dureza (η) en el intervalo 3,52 y 5,76.; para la electrofilicidad (ω) en el intervalo 1,26 y 2,32; y para la relación de energía H-L (E_H/E_L) en el intervalo 3,7 y 7,41.

Aunque estos descriptores de reactividad global presentan similitud dentro de una misma serie de acrilatos (acrilatos monofuncionales, diacrilatos, triacrilatos...), los diacrilatos y triacrilatos tienen valores mayores del descriptor ω y valores menores de los descriptores η y

E_H/E_L que los acrilatos monofuncionales, indicando que los acrilatos multifuncionales son más reactivos que los monofuncionales.

Efecto del sustituyente Y:

Teniendo en cuenta que el conjunto de acrilatos utilizado en esta tesis presenta una mayor diversidad de sustituyentes en la posición Y que en la posición X (**apéndice I**) se realizó un análisis del efecto de estos sustituyentes sobre los descriptores de reactividad química global de los acrilatos con grupos n-alquilo (**figura 13**). Se encontró que los valores de los descriptores η y ω disminuyen linealmente con el número de carbonos del sustituyente Y, mientras que los valores de los descriptores μ y E_H/E_L aumentan. Estos descriptores de reactividad química global diferencian el tipo del sustituyente Y en mono- o di sustituido, es decir que diferencian acrilatos monofuncionales, de acrilatos bifuncionales (diacrilatos). En las figuras mencionadas previamente se muestran las líneas de tendencia, ecuaciones y valores de R^2 respectivos.

En cuanto al efecto del sustituyente Y en la reactividad de los acrilatos se observa una mayor reactividad así: acrilatos > metacrilatos, diacrilatos > dimetacrilatos, diacrilatos > acrilatos y dimetacrilatos > metacrilatos.

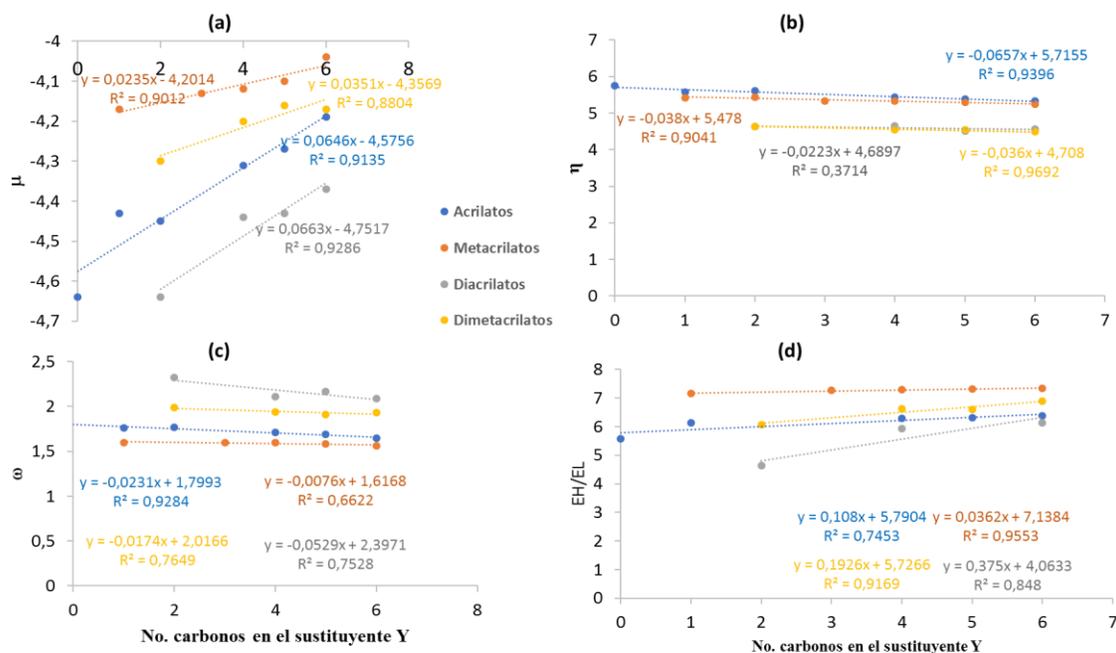


Figura 13. Efecto del número de carbonos del sustituyente Y sobre los valores de: a) Potencial químico (μ) b) Dureza (η) c) Electrofilicidad (ω) y d) Relación de las energías H-L (E_H/E_L) de los acrilatos, metacrilatos, diacrilatos y dimetacrilatos.

4.2 Descriptores de reactividad química local

Nosotros calculamos el descriptor de reactividad local f^+_r para el átomo de carbono carbonílico ($f^+_{C=O}$) y para el átomo de carbono β ($f^+_{C\beta}$) debido a que estos son los dos sitios preferidos para el ataque nucleofílico. Los valores de $f^+_{C\beta}$ están en el intervalo 0,1-0,32, mientras que los de $f^+_{C=O}$ están en el intervalo 0,05-0,18. Aunque estos descriptores de reactividad local presentan similitud dentro de una misma serie de acrilatos (acrilatos monofuncionales, diacrilatos, triacrilatos....) y dado que grandes valores de f^+_r en un mismo conjunto de moléculas indican una mayor susceptibilidad al ataque, nuestros resultados indican que el carbono β es el más susceptible para el ataque por nucleófilos (**apéndice 3**).

Efecto del sustituyente Y:

El efecto del sustituyente Y sobre los valores del descriptor de reactividad química local $f^+_{C\beta}$ de los acrilatos con grupos n-alquilo se presenta en la **figura 14**. De acuerdo con estos resultados es posible decir que la longitud de la cadena de los grupos n-alquilo no afecta en gran manera a los valores de $f^+_{C\beta}$, sin embargo, una sustitución α -metil afecta ligeramente los valores de este descriptor de reactividad química local. En este caso se puede establecer que: 1) los átomos de carbonos β de los acrilatos monofuncionales son mejores aceptores de Michael que el de los metacrilatos monofuncionales y 2) los átomos de carbono β de los diacrilatos son mejores aceptores de Michael que los de los dimetacrilatos. Este descriptor de reactividad química diferencia el tipo del sustituyente Y en mono- o di sustituido, es decir que diferencia acrilatos monofuncionales de acrilatos bifuncionales (diacrilatos).

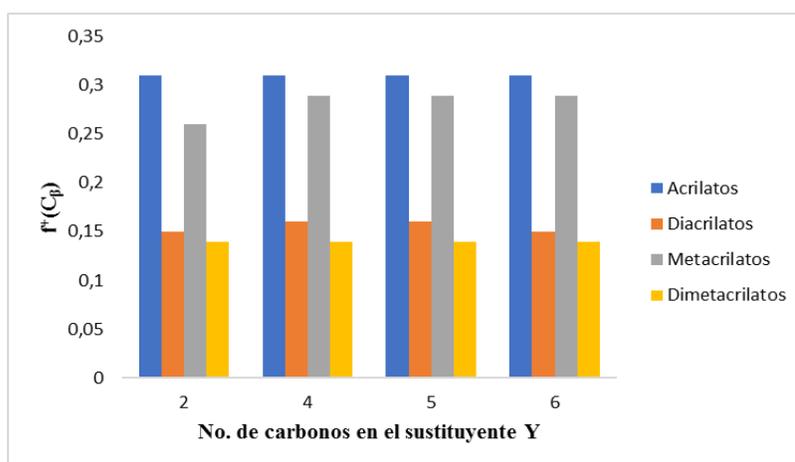


Figura 14. Efecto del número de carbonos en el sustituyente Y sobre los valores de $f^+(C\beta)$ de acrilatos, diacrilatos, metacrilatos y dimetacrilatos.

4.3 Índices del estado electrotopológico

Los valores para el índice del estado electrotopológico calculados utilizando la ecuación (11) se presentan en el **apéndice 4**. Nosotros calculamos los índices del estado electrotopológico de los átomos de carbono β (dCH₂) y carbonílico (dssC) y de la molécula de acrilato (S).

Los resultados indican que valores de dCH₂ (carbono β) están en el intervalo 2,96 y 3,64, mientras que los valores del índice dssC (carbono carbonílico) están en el intervalo -0,98 y -0,23. Puesto que un valor negativo del índice del estado electrotopológico de un átomo particular indica que éste tiene poca accesibilidad electrónica, nuestros resultados indican que el carbono β tiene mayor accesibilidad electrónica que el carbono carbonílico.

El índice dCH₂ correspondiente al átomo de carbono β permite diferenciar el sustituyente X (H o CH₃). Mientras que, los índices dSSC (carbono carbonílico) y S (toda la molécula), además de diferenciar el sustituyente X (H o CH₃) permite diferenciar si los acrilatos son mono-, bi- o tri- funcionales (ver **apéndice 4**).

Efecto del sustituyente Y:

Teniendo en cuenta que el conjunto de acrilatos utilizado en esta tesis presenta una mayor diversidad de sustituyentes en la posición Y que en la posición X (apéndices, apéndice 1) se realizó un análisis del efecto de estos sustituyentes sobre los valores de los índices del estado electrotopológico (dCH₂, dssC, S) de los acrilatos con grupos n-alquilo (**figura 15**). Los resultados indican que valores de los tres índices aumentan linealmente con el aumento en el

número de carbonos en el sustituyente Y. En la figura mencionada previamente se muestran las líneas de tendencia, ecuaciones y valores de R^2 respectivos.

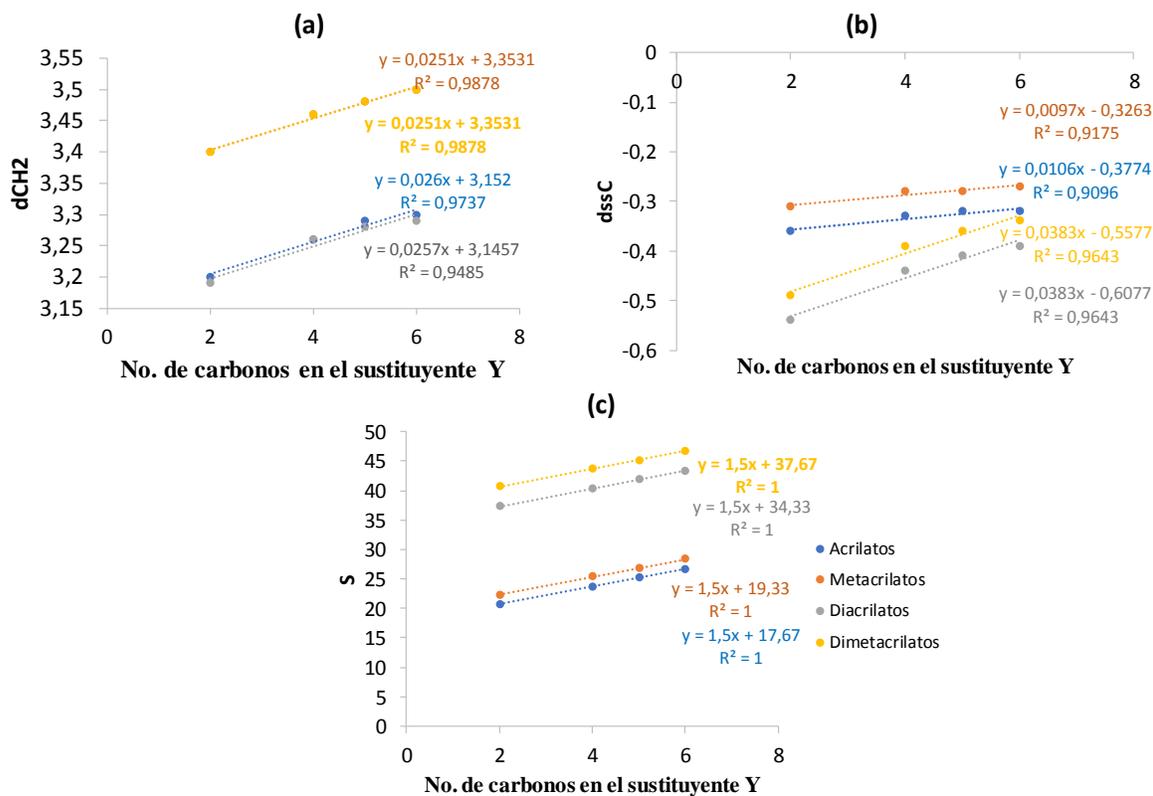


Figura 15. Efecto del número de carbonos en el sustituyente Y sobre los valores de los índices del estado electrotopológico (a) dCH2 (b) dssC y (c) S de acrilatos, metacrilatos, diacrilatos y triacrilatos con grupos n-alquilo en el sustituyente Y.

4.4 Descriptores QTAIM propuestos

Los descriptores QTAIM se calcularon empleando las siguientes propiedades:

a) $\rho(\bar{r})$: densidad electrónica.

b) $q(\Omega)$: carga atómica.

- c) $N(\Omega)$: población atómica igual al número atómico más la carga del átomo.

Dado que los descriptores QTAIM propuestos son 4, se tienen 12 descriptores en total, 4 con cada propiedad atómica. Estos descriptores se calcularon con base en las ecuaciones (17), (18) y (19) y los valores se presentan en el **apéndice 5**.

A continuación, se presenta un análisis de los resultados obtenidos con cada una de estas propiedades para los acrilatos monofuncionales:

- a) $\rho(\bar{r})$: densidad electrónica.

Los valores de los descriptores ΔD_n , están en el intervalo -0,08 y 0,22, para el descriptor D_n , (están en el intervalo 0,45 y 3,46. Los valores del descriptor ΔD están en el intervalo 0,08 y 7,40 y los valores del descriptor D están en el intervalo 0,45 y 15,02.

Los acrilatos con valores para el descriptor ΔD_n mayores que 0,1 tienen efectos adversos, tales como: alergenicidad e irritabilidad y se consideran tóxicos para la vida acuática. Este es el caso de los acrilatos de alilo y 2-hidroxietilo, del metacrilato de bencilo, y del triacrilato de trimetilopropano que es mutagénico en el test L5178Y TK^{+/-} y ligeramente mutagénico en el test de Ames, TA100, con activación metabólica (Cameron et al., 1991). A excepción del metacrilato de glicidilo, los acrilatos mutagénicos caracterizados como tal con el test de Ames, TA100, tienen valores para el descriptor ΔD_n mayores que 0,10.

Los acrilatos con valores mayores que 1,5 para el descriptor D_n presentan efectos adversos, tales como: alergenicidad e irritabilidad. Este es el caso del acrilato de 2-hidroxietilo, diacrilato de tetraetilenglicol, metacrilato de bencilo (<https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html>),

s. f.; «PubChem Search», s. f.), dimetacrilato de uretano que puede inducir inflamación y toxicidad en la pulpa dental (Chang et al., 2014). Los acrilatos mutagénicos tienen valores del descriptor D_n en el intervalo 1,45 y 88,98.

Todos los descriptores QTAIM propuestos, a excepción del descriptor ΔD , presentan una alta correlación con la mutagenicidad ($r \geq 0,62$) en comparación con los descriptores de reactividad global y local que presentan una correlación inferior a 0,2 (*tabla 12*).

b) $q(\Omega)$: carga atómica.

Los valores para el descriptor ΔD_n están en el intervalo 0,26 y 1, el descriptor D_n tiene valores de -1,00 el descriptor ΔD está en el intervalo 0,44 y 10,89. El descriptor D está en el intervalo, -, -3,00 y -1,00 (los acrilatos y metacrilatos monofuncionales tienen el valor de -1,00 para el descriptor D , los acrilatos y metacrilatos bifuncionales tienen el valor de -2,00 para el descriptor D y los acrilatos y metacrilatos trifuncionales tienen el valor de -3,00 para el descriptor D)

Los acrilatos con valores mayores que 0,5 para el descriptor ΔD_n presentan efectos adversos, tales como: alergenicidad e irritabilidad. Este es el caso de los acrilatos de alilo, 2-hidroxietilo, metacrilatos de bencilo y neopentilo ([«https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html»](https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html), s. f.; «PubChem Search», s. f.) y el diacrilato de etilenglicol que es mutagénico en el test L5178Y TK^{+/−} (Cameron et al., 1991). Los acrilatos mutagénicos tienen valores del descriptor ΔD_n en el intervalo 0,36 y 2,52.

El acrilato alilo presenta un valor para el descriptor ΔD igual a 5,7, este acrilato como se mencionó anteriormente presenta efectos adversos, se considera alergénico, irritante y tóxico para la vida acuática. Los metacrilatos de etilo, neopentilo y bencilo presentan valores mayores que 0,5 del descriptor ΔD y presentan efectos adversos([«https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html»](https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html), s. f.; «PubChem Search», s. f.).

c) $N(\Omega)$: población atómica

Los valores para el descriptor ΔD_n , están en el intervalo 0,26 y 1,16, para el descriptor D_n están en el intervalo 0,38 y 1,20. Los valores para el descriptor ΔD está en el intervalo 0,31 y 10,89 y para el descriptor D en el intervalo 0,38 y 17,88.

El diacrilato de etilenglicol presenta un valor de 0,26 (bajo en comparación con los otros diacrilatos) del descriptor ΔD_n , y aunque no es mutagénico de acuerdo con el test de Ames TA100 es mutagénico en el test L5178Y TK^{+/−} (Cameron et al., 1991). El metacrilato de bencilo presenta un valor de 1,16 (bajo en comparación con los otros metacrilatos) del descriptor ΔD_n y como se mencionó anteriormente causa efectos adversos como alergenicidad e irritabilidad([«https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html»](https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html), s. f.; «PubChem Search», s. f.). Los acrilatos mutagénicos presentan valores del descriptor ΔD_n en el intervalo 0,36-2,52.

Los acrilatos con valores menores que 1 del descriptor D_n , presentan efectos adversos, este es el caso del acrilato de metilo, acrilato de etilo y el ácido acrílico([«https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html»](https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html), s. f.; «PubChem Search», s. f.). Los acrilatos mutagénicos presentan valores del descriptor D_n en el intervalo 1,47 y 4,01.

Los acrilatos mutagénicos presentan valores para el descriptor ΔD en el intervalo 0,31 a 10,89. Los acrilatos monofuncionales con valores mayores que 0,5 para el descriptor ΔD presentan efectos adversos, tales como el acrilato de alilo. Los metacrilatos monofuncionales con valores mayores que 1,16 presenta efectos adversos, este es el caso del metacrilato de bencilo («<https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html>», s. f.; «PubChem Search», s. f.).

El descriptor descriptor QTAIM propuesto $\Delta D_n(\rho)$ es el que tiene la mayor correlación con la actividad biológica mutagenicidad de los acrilatos, por tal motivo, se analizó el efecto del número de carbonos en el sustituyente Y sobre los valores de dicho descriptor (*figura 16*).

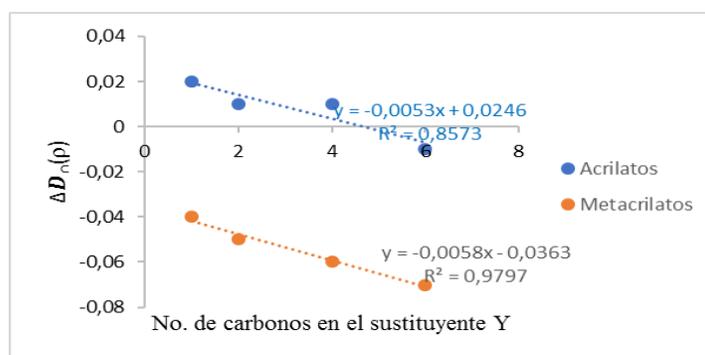


Figura 16. Efecto del número de carbonos en el sustituyente Y sobre $\Delta D_n(\rho)$ de acrilatos y metacrilatos

La *figura 16* muestra los valores del descriptor ΔD_n para el conjunto de acrilatos y metacrilatos con grupos n-alquilo en el sustituyente Y. El valor de este descriptor para cada molécula disminuye linealmente con el aumento del número de carbonos del sustituyente Y. Este descriptor diferencia acrilatos de metacrilatos, los metacrilatos presentan valores más bajos del descriptor ΔD_n .

4.5 Selección de los descriptores para el análisis quimi-topológico

Uno de nuestros intereses es predecir la actividad biológica mutagenicidad del subconjunto de acrilatos A_p , (ver sección 4.1). Puesto que los acrilatos que conforman el subconjunto A_p no cuentan con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames TA100, se deben seleccionar los descriptores que están correlacionados con dicha actividad biológica. Para conocer cuáles descriptores presentan esta característica se utilizó el subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada con el test de Ames, TA100, el cual está constituido por 56 acrilatos.

Definición 5: A es el subconjunto de 56 acrilatos con datos de mutagenicidad determinada mediante el test de Ames, TA100:

$$A = \left\{ \begin{array}{l} 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, \\ 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, \\ 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, \\ 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, \\ 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, \\ 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56 \end{array} \right\}$$

Los 56 acrilatos se organizaron en dos subconjuntos denominados así: 1) subconjunto de entrenamiento (A_E) y 2) subconjunto de validación (A_V). La asignación de los acrilatos a uno u otro subconjunto se realizó de manera aleatoria, teniendo en cuenta las clases de acrilatos y su población según la **tabla 10**. El subconjunto de entrenamiento (A_E) está constituido por el 70% de los acrilatos de cada una de las clases.

Definición 6: A_E es el subconjunto de 41 acrilatos, denominado subconjunto de entrenamiento, que contiene de manera aleatoria el 70% de acrilatos de cada de una las clases referenciadas en la **tabla 10**. El subconjunto A_E hace parte del subconjunto A .

$$A_E = \left\{ \begin{array}{l} 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, \\ 15, 16, 18, 21, 22, 24, 25, 26, \\ 28, 30, 31, 34, 35, 36, 37, 38 \\ 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 47, \\ 49, 53, 54, 55, 56 \end{array} \right\}$$

Definición 7: A_V es el subconjunto de 15 acrilatos, denominado subconjunto de validación, que contiene de manera aleatoria el 30% de acrilatos de cada de una de las clases referenciadas en la **tabla 10**. El subconjunto A_V hace parte del subconjunto A

$$A = A_E \cup \{A_V\}$$

$$A = A_E \cup \{12, 14, 17, 20, 23, 27, 29, 32, 33, 37, 44, 48, 50, 51, 52\}$$

El subconjunto de entrenamiento, A_E , se empleó para evaluar la correlación entre la actividad mutagénica de los acrilatos con los descriptores de reactividad química μ , η , ω , E_H/E_L , dCH_2 , $dssC$, S , $f^+(C_\beta)$, $f^+(C_\beta)$, ΔD_n , D_n , ΔD y D (**tabla 12**). Los resultados indican que los descriptores QTAIM $\Delta D_n(\rho)$, $D_n(\rho)$ y $D(\rho)$ presentan los valores de correlación con la actividad biológica mutagenicidad más altos. Los descriptores ω , $dssC$, $f^+(C_\beta)$ y $f^+(C=O)$ tienen una correlación con la actividad biológica mutagenicidad muy baja, casi cero, y por tal razón no se tuvieron en cuenta para el análisis quimiopológico de los acrilatos (ver sección 4.6).

Tabla 12. *Correlación entre la actividad mutagénica de los acrilatos del subconjunto de entrenamiento, A_E , y los descriptores de reactividad química.*

Descriptor	Correlación Mutagenicidad
μ	-0,24
η	0,13
ω	0,09
E_H/E_L	-0,16
dCH2	-0,15
dssC	0,08
S	-0,22
$f^+_{(C\beta)}$	0,04
$f^+_{(C=O)}$	0,04
$\Delta D_n(\rho)$	0,70
$D_n(\rho)$	0,67
$\Delta D(\rho)$	-0,17
$D(\rho)$	0,62
$\Delta D_n(q)$	0,50
$D_n(q)$	-0,03
$\Delta D(q)$	-0,15
$D(q)$	0,25
$\Delta D_n(N)$	0,50
$D_n(N)$	0,26

Descriptor	Correlación Mutagenicidad
$\Delta D(N)$	-0,15
$D(N)$	-0,18

Los descriptores de reactividad química global y local brindan información acerca de la tendencia de los acrilatos para modificar su densidad electrónica aceptando carga del entorno, sin embargo, no se correlacionan con la actividad biológica mutagenicidad de los acrilatos.

Posteriormente, se evaluó la dependencia lineal entre los descriptores de reactividad química y se seleccionaron aquellos descriptores altamente correlacionados con la actividad mutagénica y que fueran linealmente independientes. Se seleccionaron descriptores con un valor de $r \leq 0,7$. De esta manera se redujo el número de descriptores a 4. Así, el número de descriptores de reactividad química global y local, índices del estado electrotopológico y descriptores QTAIM propuestos que se emplearon en la siguiente etapa (**sección 4.6**) fueron: dos descriptores de reactividad química global (μ y E_H/E_L), el índice del estado electrotopológico (S), y el descriptor QTAIM ($\Delta D_{\rho}(p)$) propuesto en esta tesis (**apéndice 8**).

Los valores calculados para los 4 descriptores seleccionados se normalizaron utilizando la ecuación 24 y se presentan en el **apéndice 9**.

4.6 Análisis quimiopológico

Se realizaron tres análisis quimiopológicos: 1) Al subconjunto de entrenamiento A_E , 2) Al subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames (el

subconjunto A incluye los acrilatos del subconjunto A_E y los acrilatos del subconjunto de validación A_V , ver sección 3,5) y 3) Al conjunto de acrilatos totales A_T . En cada uno de los análisis quimi-topológicos los acrilatos están definidos por los 4 descriptores con valores altos de correlación con la propiedad biológica mutagenicidad (μ , E_H/E_L , S , ΔD_{\cap}): Los valores de los descriptores fueron previamente normalizados ver **apéndice 9)**

Para buscar las semejanzas entre los acrilatos de cada subconjunto (subconjunto A_E y subconjunto A) y del conjunto de acrilatos totales A_T se realizaron análisis de agrupamientos utilizando 2 funciones de similitud (distancias euclidiana y manhattan) y tres metodologías de agrupamiento (unión completa, unión promedio ponderado y unión promedio no ponderado. Como resultado se obtuvieron 6 árboles de clasificación, 3 con cada función de similitud para cada subconjunto (**apéndice 10**). Esto se realizó con el software libre RStudio (RStudio Team, 2016).

Posteriormente se determinó la base topológica B_n para los subconjuntos de entrenamiento A_E , y de acrilatos A y para el conjunto de acrilatos totales A_T .

Luego se determinaron las propiedades topológicas clausura, interior y exterior de los subconjuntos M y M_T (ver sección 4.5), que permitieron encontrar relaciones de semejanza entre acrilatos mutagénicos de acuerdo con el test de Ames, TA100 y acrilatos que ocasionan efectos adversos como alergenidad, irritabilidad y toxicidad.

A continuación, se explica con más detalle cómo se determinó la base topológica y cómo se realizó el cálculo de las propiedades topológicas:

4.6.1 Determinación de la base topológica B_n . Para cada uno de los árboles obtenidos y de acuerdo con lo descrito en la metodología, se extrajeron los agrupamientos (C) y la población en cada uno de estos agrupamientos ($\prod_i |C_i|$). Con la multiplicación de C y $\prod_i |C_i|$ se calculó el número de selección S (27) y se seleccionó el valor de n para el cual S es máximo (**apéndice 11**). Con dicho valor de n se construyeron las bases topológicas B_n para cada uno de los árboles seleccionados en cada subconjunto:

Subconjunto de entrenamiento A_E (41 acrilatos) con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames, TA100:

Los agrupamientos y la población correspondientes al árbol de clasificación obtenido con la función de similitud distancia manhattan y la metodología de agrupamiento unión completa (**figura 17**) se indican en la **tabla 13**. El valor de n para el cual S es máximo es 5 (**tabla 13**). Con este valor de n se construyó la siguiente base topológica B_5 con 15 agrupamientos de acuerdo con el árbol de clasificación representado en la (**figura 17**):

$$B_5 = \left\{ \begin{array}{l} \{38,53\} \{13,15\} \{9,6,8,21\} \{47,1,2,3\} \{19,22\} \\ \{5,7,46,4,18\} \{30\} \{10\} \{54,35,55\} \{39,41,36,49\} \\ \{42,11,26\} \{56\} \{16,24\} \{28,31,25,34\} \{43,40,45\} \end{array} \right\}$$

Los números sombreados con color amarillo corresponden a acrilatos mutagénicos.

Tabla 13. Cortes, agrupamiento, población y número de selección para el árbol de clasificación del subconjunto de entrenamiento, A_E , obtenido con la función de similitud distancia manhattan y la metodología de agrupamiento unión completa.

DISTANCIA MANHATTAN-UNIÓN COMPLETA

n	C	$\prod C_i $	(S)
1	41	1	41
3	21	1,40E5	2,94E6
4	16	4,42E5	7,08E6
5	15	5,53E5	8,29E6
6	13	3,11E5	4,04E6
⋮			
41	1	41	41

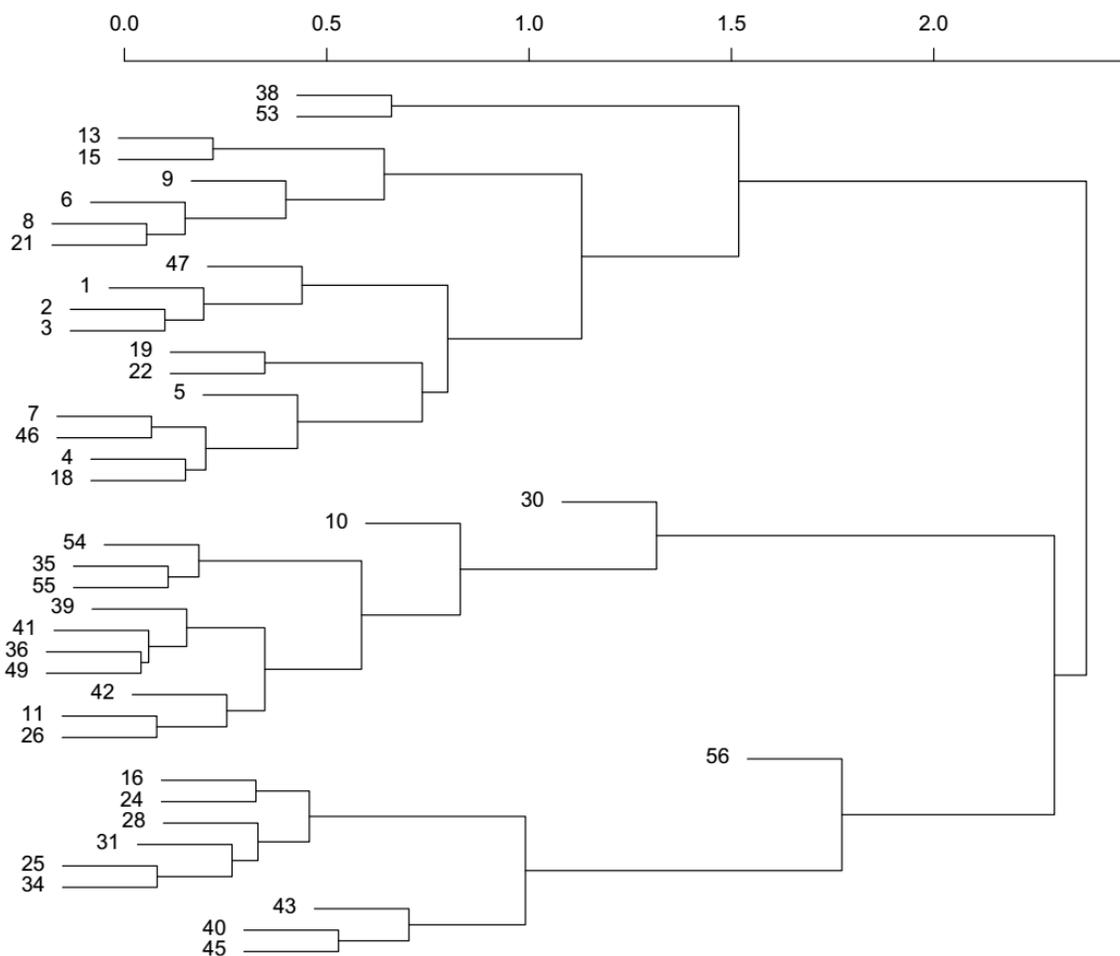


Figura 17. Árbol de clasificación del subconjunto de entrenamiento A_E . Función de similitud: distancia manhattan. Metodología de agrupamiento: unión completa.

Haciendo uso de la base topológica, se calcularon las propiedades topológicas clausura, interior y exterior (**figura 18**) del subconjunto de acrilatos mutagénicos de acuerdo con el test de Ames, TA100 y que hacen parte del subconjunto de acrilatos mutagénicos A_E . La razón para seleccionar este subconjunto, llamado M, es que, de acuerdo con las relaciones de semejanza, es posible encontrar acrilatos con propiedades semejantes a los acrilatos de este subconjunto.

$$M = \{19, 22, 38, 46\}$$

Propiedades topológicas del subconjunto M en el subconjunto de entrenamiento A_E con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames:

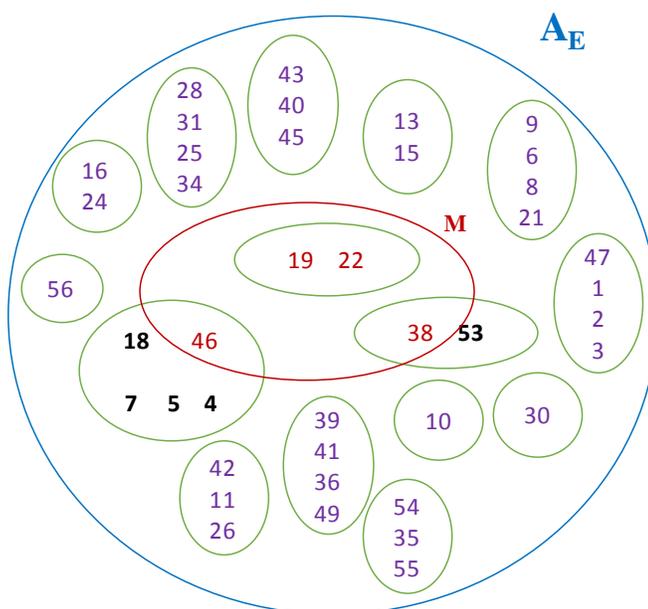


Figura 18. Diagrama de Venn del subconjunto de entrenamiento A_E y del subconjunto M (números en color rojo)

- Clausura de M

$$\bar{M} = M \cup \{4, 5, 7, 18, 53\}$$

$$\bar{M} = \{4, 5, 7, 18, 19, 22, 38, 46, 53\}$$

- Interior de M

$$Int(M) = \{19, 22\}$$

- Exterior de M

$$Ext(M) = \left\{ \begin{array}{l} 13, 15, 9, 6, 8, 21, 47, 1, 2, 3, 30, 10, 54, \\ 35, 55, 39, 41, 36, 49, 42, 11, 26, 56, 16, \\ 24, 28, 31, 25, 34, 43, 40, 45 \end{array} \right\}$$

A_E contiene acrilatos que cuentan con datos de mutagenicidad de acuerdo con el test de Ames, TA100 reportada en las bases de datos y su subconjunto M contiene los acrilatos que son mutagénicos de acuerdo con este test: {19, 22, 38, 46}.

La clausura de M está constituida por los acrilatos que constituyen el subconjunto M y algunos acrilatos que no pertenecen a este subconjunto, estos son los acrilatos 4, 5, 7, 18 y 53. Este resultado indica que los acrilatos 4, 5, 7, 18 y 53 tienen propiedades semejantes a las de los acrilatos del subconjunto M 19, 22, 38, y 46. Si bien los acrilatos 4, 5, 7, 18 y 53 no son mutagénicos de acuerdo con el test de Ames, TA100 sin activación metabólica, sí presentan efectos adversos como alergenidad, irritabilidad, toxicidad, en incluso son tóxicos para la vida acuática («<https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html>», s. f.; «PubChem Search», s. f.).

El acrilato 53 (metacrilato de bencilo) muestra semejanza directamente con el acrilato 38 (metacrilato de 2,3-dibromopropilo) porque ellos están en un mismo agrupamiento en la base topológica B_5 . El acrilato 53 es irritante para la piel, ojos, y el sistema respiratorio, es alergénico para la piel y además tóxico para la vida acuática («<https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html>», s. f.; «PubChem Search», s. f.). Mientras que los acrilatos 4, 5, 7 y 18 muestran

semejanza directa con el acrilato 46 por que ellos están en un mismo agrupamiento. Este resultado indica que 4, 5, 7, 18 y 46 tienen propiedades semejantes. Los acrilatos 4, 5, 7 y 18 producen efectos adversos como alergenicidad, irritabilidad, son tóxicos en contacto con la piel y tóxico para la vida acuática([«https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html»](https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html), s. f.; «PubChem Search», s. f.)

El interior de M está constituido por los acrilatos 19 (acrilato de 2-bromoetilo) y 22 (acrilato de 2-cloroetilo), es decir que estos acrilatos no comparten relaciones de vecindad con ningún otro acrilato, por lo tanto solo son semejantes a ellos mismos y no a ningún otro acrilato.

El exterior de M está constituido por 32 acrilatos, el resultado de esta propiedad topológica indica que estos 32 acrilatos no son semejantes a los acrilatos del subconjunto M, es decir que no son mutagénicos. Dichos resultados están de acuerdo con los datos experimentales, pues de acuerdo con el test de Ames, TA100 sin activación metabólica los 32 acrilatos que constituyen el exterior de M no son mutagénicos.

Subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames,

TA100:

Los agrupamientos y la población correspondientes al árbol de clasificación obtenido con la función de similitud distancia manhattan y la metodología de agrupamiento unión completa (*figura 19*) se indican en la **tabla 14**. El valor de n para el cual S es máximo es 5 (**tabla 14**). Con este valor de n se construyó la siguiente base topológica B₄ con 19 agrupamientos de acuerdo con el árbol de clasificación representado en la (*figura 20*):

$$B_4 = \left\{ \begin{array}{l} \{19, 22, \mathbf{17}, 38\} \{9, 47\} \{8, 21\} \{\mathbf{20}, \mathbf{14}, 6, \mathbf{51}\} \{7, 46, 4, 18\} \\ \{1, \mathbf{48}\} \{2, 3, \mathbf{12}\} \{24\} \{\mathbf{32}, 34, 25, \mathbf{29}\} \{28, 31\} \{16, 13, 15\} \\ \{56, 45, 40, 43\} \{\mathbf{27}, 30\} \{54, 35, \mathbf{37}, 55\} \{\mathbf{50}, \mathbf{44}, 11, 26\} \\ \{42, \mathbf{52}\} \{\mathbf{33}, 39\} \{36, 49, \mathbf{23}, 41\} \{10, 5, 53\} \end{array} \right\}$$

Los números en negrita constituyen el conjunto A_v .

Tabla 14. Cortes, agrupamientos, población y número de selección del árbol de clasificación del conjunto de acrilatos, A, obtenido con la función de similitud distancia manhattan y la metodología de agrupamiento unión completa.

DISTANCIA MANHATTAN-UNIÓN COMPLETA			
n	C	$\prod C_i $	(S)
1	56	1	56
2	36	1,05E6	3,77E7
3	28	2,69E7	7,52E8
4	22	8,49E7	1,87E9
5	19	7,37E7	1,40E9
⋮	⋮	⋮	⋮
56	1	56	56

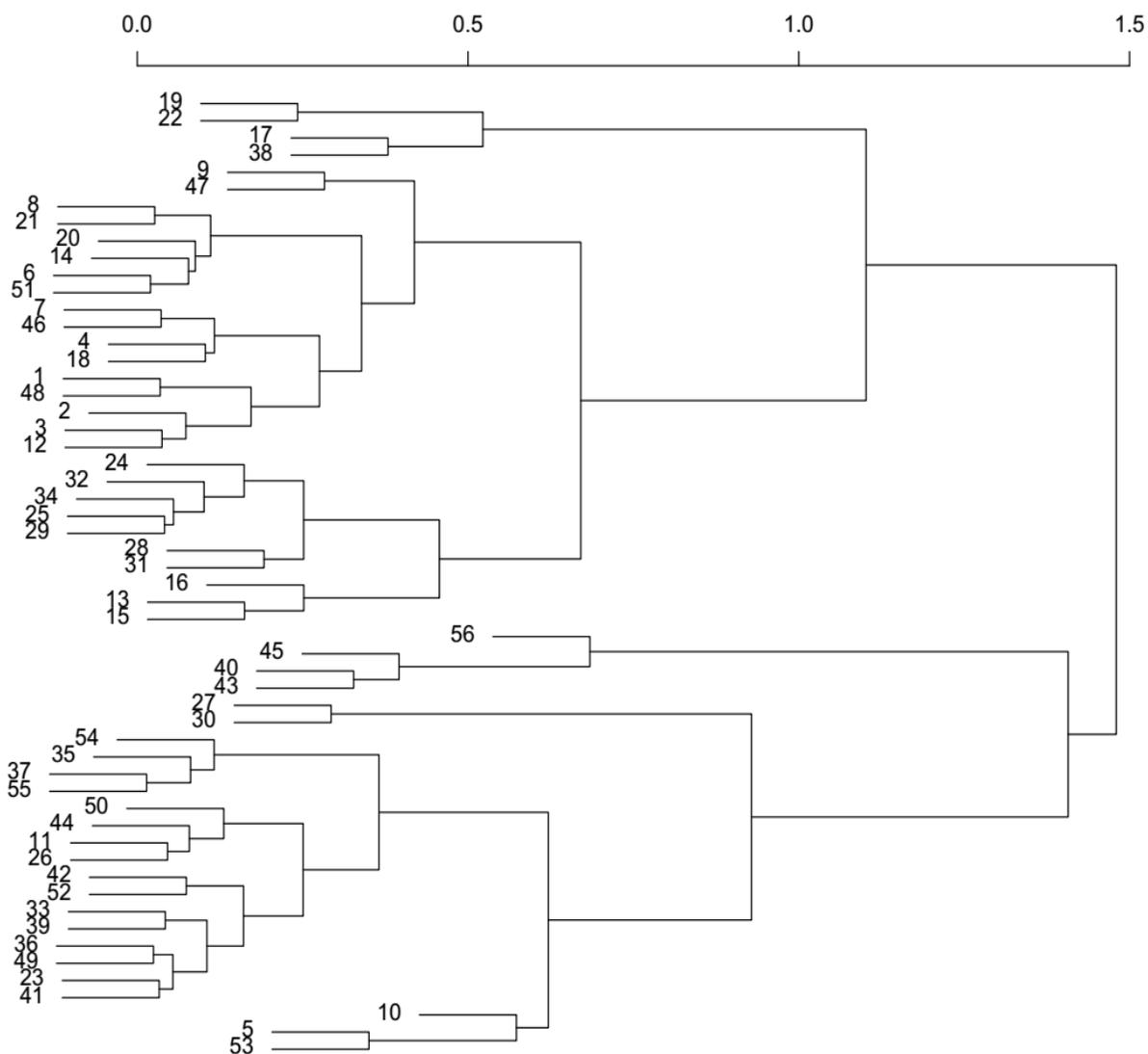


Figura 19. *Árbol de clasificación subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames. Función de similitud: distancia euclidiana. Metodología de agrupamiento: unión completa*

Haciendo uso de la base topológica, se calcularon las propiedades topológicas clausura, interior y exterior (**figura 20**) de los acrilatos que son mutagénicos de acuerdo con el test de Ames, TA100 y que hacen parte del subconjunto A. La razón para seleccionar este subconjunto,

llamado M, es que, de acuerdo con las relaciones de semejanza, es posible encontrar acrilatos con propiedades semejantes a los acrilatos de este subconjunto.

$$M = \{19, 22, 38, 46\}$$

Propiedades topológicas del subconjunto M en el subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames:

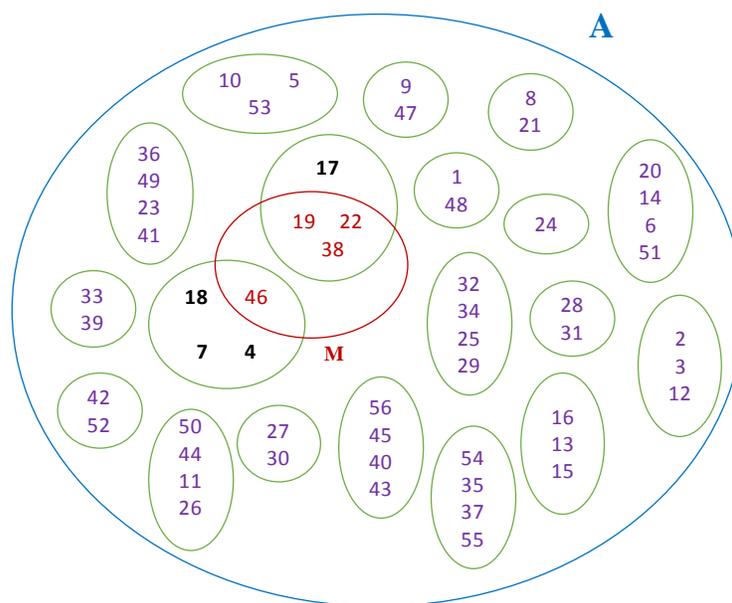


Figura 20. Diagrama de Venn del subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames y del subconjunto M

- Clausura de M

$$\bar{M} = M \cup \{4, 7, 17, 18\}$$

$$\bar{M} = \{4, 7, 17, 18, 19, 22, 38, 46\}$$

- Interior de M

$$Int(M) = \{\emptyset\}$$

- Exterior de M

$$Ext(M) = \left\{ \begin{array}{l} 9, 47, 8, 21, 20, 14, 6, 51, 1, 48, 2, 3, 12, 24, \\ 32, 34, 25, 29, 28, 31, 16, 13, 15, 56, 45, 40, \\ 43, 27, 30, 54, 35, 37, 55, 50, 44, 11, 26, 42, \\ 52, 33, 39, 36, 49, 23, 41, 10, 5, 3 \end{array} \right\}$$

El subconjunto M {19, 22, 38, 46} contiene los acrilatos que son mutagénicos de acuerdo con el test de Ames, TA100. La clausura de M está constituida por los acrilatos que constituyen a M y algunos acrilatos que no pertenecen a M, estos son los acrilatos: 4, 7, 17 y 18. Este resultado indica que los acrilatos 4, 7, 17 y 18 tienen propiedades semejantes a los acrilatos que constituyen a M. Estos acrilatos tienen efectos adversos en el ser humano, algunos de estos efectos son alergenidad, irritabilidad, toxicidad, y son tóxicos para la vida acuática («<https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html>», s. f.; «PubChem Search», s. f.).

El acrilato 17 (acrilato de 2,3-dibromopropilo) tiene semejanza directa con los acrilatos 19 (acrilato de 2-bromoetilo), 22 (acrilato de 2-cloroetilo) y 38 (metacrilato de 2,3-dibromopropilo) porque ellos están en un mismo agrupamiento en la base topológica B₄. Además todos los acrilatos de este agrupamiento son halogenados. El acrilato 17 es mutagénico de acuerdo con el test de Ames, TA100, es decir que se predijo de manera correcta la mutagenicidad de este

acrilato. La característica de este agrupamiento es que todos los acrilatos que lo constituyen son halogenados y mutagénicos de acuerdo con el test de Ames TA100.

Los acrilatos 4 (acrilato de 2-hidroxietilo), 7 (acrilato de tert-butilo) y 18 (acrilato de neopentilo) tienen semejanza directa con el acrilato 46 (acrilato de glicidilo). Todos con efectos adversos en el ser humano, como toxicidad oral, dérmica aguda, pueden provocar lesiones oculares graves, y son tóxicos para la vida acuática([«https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html»](https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html), s. f.; «PubChem Search», s. f.).

De acuerdo con estos resultados se puede decir que los descriptores empleados en el análisis quimiopológico permiten encontrar relaciones de semejanza entre los acrilatos de acuerdo con su reactividad química ya que se reprodujo la mutagenicidad de un acrilato, además, algunos acrilatos que se agrupan con los acrilatos mutagénicos resultaron tener efectos adversos, no solo en el ser humano, sino que también para la vida acuática

El exterior de M está constituido por 48 acrilatos, el resultado de esta propiedad topológica indica que estos 48 acrilatos no son semejantes a los acrilatos del subconjunto de M, es decir que no son mutagénicos. Dichos resultados están de acuerdo con los datos experimentales pues de acuerdo con el test de Ames, TA100 sin activación metabólica los 48 acrilatos que constituyen el exterior de M no son mutagénicos.

Subconjunto de acrilatos A totales A_T:

Definición 8: A_T es el conjunto de 66 acrilatos, 56 de ellos cuentan con datos de mutagenicidad reportados en las bases de datos, los 10 restantes corresponden al subconjunto de acrilatos de predicción A_P :

$$A_T = A \cup \{A_p\}$$

$$A_T = A \cup \{57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66\}$$

$$A_T = \left\{ \begin{array}{l} 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, \\ 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, \\ 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, \\ 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, \\ 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, \\ 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, \\ 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66 \end{array} \right\}$$

Los agrupamientos y la población correspondientes al árbol de clasificación obtenido con la función de similitud distancia euclidiana y la metodología de agrupamiento unión completa (*figura 21*) se indican en la *tabla 15*. El valor de n para el que S es máximo es 5 (*tabla 15*). Con este valor de n se construyó la siguiente base topológica B_5 con 23 agrupamientos de acuerdo con el árbol de clasificación representado en la (*figura 21*):

$$B_5 = \left\{ \begin{array}{l} \{58\} \{57, 59, 60, 61, 62\} \{37, 40\} \{12, 53\} \{43, 39, 35, 46\} \\ \{29, 34, 7, 30\} \{9, 31, 17, 42\} \{19, 16, 18\} \{55, 21, 38\} \{66\} \\ \{10, 65\} \{22, 64\} \{11\} \{23, 31, 25\} \{26, 32\} \{5, 24, 8, 20\} \\ \{47, 49, 50, 51\} \{2\} \{48, 56, 27, 41\} \{45, 33, 54\} \{44, 52, 63\} \\ \{6, 4, 15\} \{28, 14, 13, 36\} \end{array} \right\}$$

Los números en negrita constituyen el subconjunto A_P

Tabla 15. Cortes, agrupamientos, población y número de selección del árbol de clasificación del conjunto de acrilatos totales, A_T , obtenido utilizando la función de similitud distancia euclidiana y la metodología de agrupamiento unión completa

DISTANCIA EUCLIDIANA-UNIÓN COMPLETA

n	C	$\prod C_i $	(S)
1	66	1	66
3	33	4,84E8	1,60E10
4	24	2,04E9	4,89E10
5	23	2,55E9	5,86E10
6	20	1,53E9	3,06E10
⋮	⋮	⋮	⋮
66	1	66	66

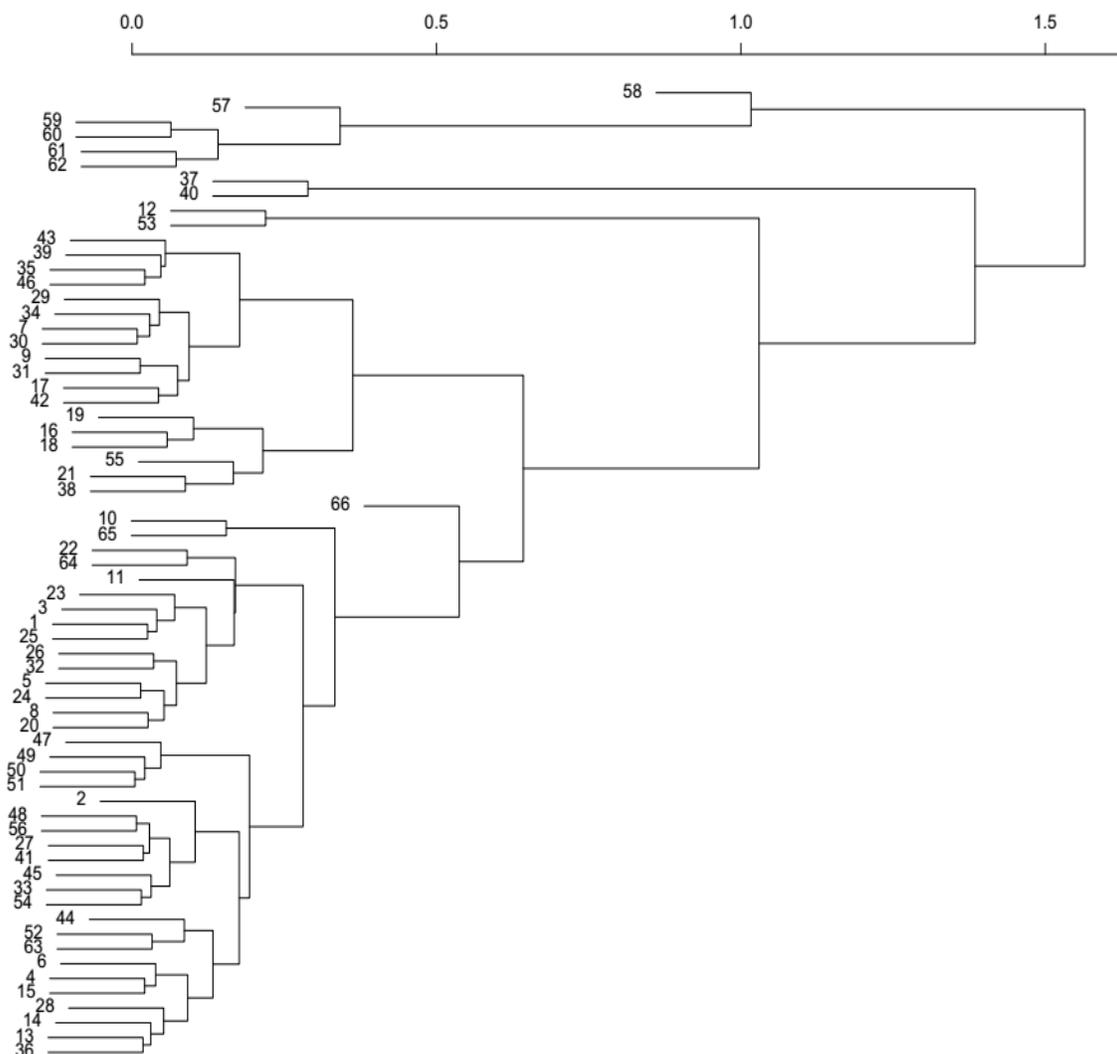


Figura 21. Árbol de clasificación del conjunto de acrilatos totales A_T . Función de similitud: distancia euclidiana. Metodología de agrupamiento: unión completa.

Haciendo uso de la base topológica, se calcularon las propiedades topológicas clausura, interior y exterior (**figura 22**) de los acrilatos que son mutagénicos de acuerdo con el test de Ames, TA100 y que hacen parte del conjunto A_T . La razón para seleccionar este subconjunto, llamado M_T , es que, de acuerdo con las relaciones de semejanza, es posible encontrar acrilatos con propiedades semejantes a los acrilatos de este subconjunto.

$$M_T = \{17, 19, 22, 38, 44, 46\}$$

Propiedades topológicas del subconjunto M_T en el conjunto de acrilatos totales A_T :

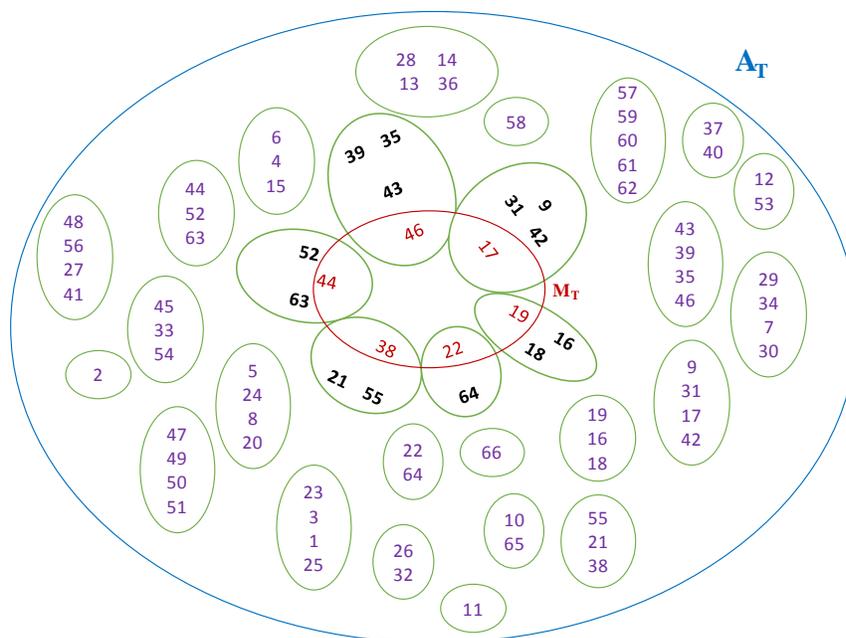


Figura 22. Diagrama de Venn del conjunto de acrilatos totales A_T y del subconjunto M_T

- Clausura de M_T

$$\bar{M}_T = M_T \cup \{9, 31, 42, 16, 18, 64, 21, 55, 52, 63, 35, 39, 43\}$$

$$\bar{M}_T = \{9, 16, 17, 18, 19, 21, 22, 31, 35, 38, 39, 42, 43, 46, 52, 53, 55, 63, 64\}$$

- Interior de M_T

$$Int(M_T) = \{\emptyset\}$$

- Exterior de M_T

$$Ext(M_T) = \left\{ \begin{array}{l} 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20 \\ 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 36, \\ 37, 40, 41, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 54, 56, \\ 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66 \end{array} \right\}$$

Este subconjunto M_T contiene los acrilatos que son mutagénicos de acuerdo con el test de Ames, TA100. En la clausura de M_T se encuentran los acrilatos que constituyen al subconjunto M_T y algunos que no constituyen este subconjunto, estos acrilatos son: 9, 16, 18, 21, 31, 35, 39, 42, 43, 52, 55, 63 y 64. Este resultado indica que estos acrilatos tienen propiedades semejantes a los acrilatos que constituyen al subconjunto M_T .

El acrilato 64 (Methyl- α -chloroacrylate) tiene semejanza directa con el acrilato 22 (acrilato de 2-cloroetilo), ambos son acrilatos monofuncionales clorados, el acrilato 22 es mutagénico (Zeiger et al., 1987), por lo tanto, el acrilato 64 se puede considerar como un acrilato potencialmente mutagénico.

El acrilato 66 (Methyl- α -cyanoacrylate) tiene semejanza directa con los acrilatos 44 (metacrilato de glicidilo) y 52 (metacrilato de isobutilo) porque se encuentran en un mismo agrupamiento. El acrilato 44 es mutagénico de acuerdo con el test de Ames (Canter et al., 1986) (Canter et al., 1986) (Canter et al., 1986), mientras que el acrilato 52 es tóxico para la vida acuática (<https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html>), s. f.; «PubChem Search», s. f.). De acuerdo con esto, se puede decir que el acrilato 63 puede presentar alguna de estas dos características.

El resto de los acrilatos del subconjunto de predicción A_P se agrupan con acrilatos no mutagénicos de acuerdo con el test de Ames, por tal motivo los acrilatos del subconjunto A_P 57, 58, 59, 60, 61, 62, 65 y 66 se pueden considerar como no mutagénicos (Test de Ames, TA100 sin activación metabólica).

Adicionalmente, el resto de acrilatos mutagénicos de acuerdo con el test de Ames se agrupan con acrilatos que en su mayoría causan irritación en la piel, ojos, vías respiratorias y algunos además son tóxicos para la vida acuática, como es el caso de los acrilatos 21, 55, 52 y 43(«<https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html>», s. f.; «PubChem Search», s. f.). Adicionalmente, los acrilatos 9 y 16 son mutagénicos en el test Mouse Lymphoma(Andrews & Clary, 1986; Cameron et al., 1991).

5. Conclusiones

De acuerdo con los valores de los descriptores de reactividad química global los acrilatos multifuncionales, es decir con más de un fragmento acroleínico son mejores aceptores de Michael que los acrilatos monofuncionales (con un fragmento acroleínico). También se evidencia que un grupo metilo en el carbono alfa reduce la reactividad de los acrilatos. Los acrilatos son mejores aceptores de Michael que los metacrilatos.

Los valores de los descriptores de reactividad química local, *función de Fukui*, y de los índices del estado electrotopológico indican que el carbono β de los acrilatos de estudio es más susceptible a la adición de Michael que el carbono carbonílico.

Teniendo en cuenta el análisis del efecto del sustituyente Y sobre los descriptores de reactividad química global de los acrilatos con grupos n-alquilo en el sustituyente Y, se concluye que los valores de los descriptores de reactividad química global dureza (η) y electrofilicidad (ω) disminuyen linealmente con el número de carbonos en el sustituyente Y, mientras que los valores de los descriptores de reactividad química global dureza (μ) y el cociente de las energía Homo-Lumo (E_H/E_L) aumentan. Estos descriptores de reactividad química global diferencian el tipo del sustituyente Y en mono- o di sustituido (uno o dos fragmentos acroleínicos).

De acuerdo con el análisis del efecto del sustituyente Y sobre los descriptores de reactividad química local (*función de Fukui*) de los átomos de carbono β y carbonílico de los acrilatos con grupos n-alquilo en el sustituyente Y, es posible decir que: 1) los átomos de carbonos β de los acrilatos monofuncionales son mejores aceptores de Michael que el de los metacrilatos monofuncionales y 2) los átomos de carbono β de los acrilatos con dos fragmentos acroleínicos

son mejores aceptores de Michael que el de los metacrilatos con dos fragmentos acroleínicos. Este descriptor de reactividad química local diferencial el tipo del sustituyente Y en mono- o di sustituido (uno o dos fragmentos acroleínicos).

Aunque los descriptores de reactividad química global y local brindan información acerca de si la molécula está o no más propensa a modificar su densidad electrónica aceptando carga del entorno externo, dichos descriptores de reactividad no están altamente correlacionados con la actividad mutagénica de los acrilatos de estudio, mientras que los descriptores QTAIM propuestos sí. Además, los resultados de estos descriptores QTAIM indican que la mutagenicidad de los acrilatos parece ser que no está relacionada con su reactividad como aceptores de Michael. Dado que el descriptor ΔD_n es el que presenta una mayor correlación con la actividad mutagénica de los acrilatos, se estudió el efecto del sustituyente Y para el conjunto de acrilatos y metacrilatos con grupos n-alquilo sobre dicho descriptor. Los resultados indican que el valor de ΔD_n para cada molécula disminuye linealmente con el aumento del número de carbonos del sustituyente Y. Este descriptor diferencia acrilatos de metacrilatos. Éste último presenta valores más bajos de ΔD_n .

De acuerdo con el análisis quimiotopológico se concluye que:

Las clasificaciones obtenidas dan cuenta de dos aspectos: el primero relacionado con los grupos funcionales que describen al conjunto de moléculas y el segundo con el actividad bioquímica asociada con mutagenicidad, toxicidad, alergenicidad e irritabilidad.

Con base en las propiedades topológicas se encontró similitudes entre los acrilatos mutagénicos de acuerdo con el test de Ames y otros no mutagénicos en este test pero sí en el test

de mouse Lymphoma. También se encontró similitudes entre los acrilatos mutagénicos (Test de Ames) y otros acrilatos que son tóxicos para la vida acuática, irritantes y alergénicos.

De acuerdo con el conjunto Ap se concluye que los acrilatos 63 (Methyl- α -fluoroacrylate) y 64 (Methyl- α -chloroacrylate) son potencialmente mutagénicos

Referencias Bibliográficas

- Algoritmos de Grafos para Componentes Fuertemente Conexas, Definiciones. (s. f.).
Recuperado 29 de julio de 2014, de <http://eapd2g6.wikispaces.com/Definiciones>
- Alonso, L. M., García-Menocal, J. A. D., Mijares, E. M., Davidenko, N., Farias, A. Q., Ginebra, M. P., ... Planell, J. A. (2006). Cementos óseos acrílicos modificados con hidroxiapatita. Parte II. Propiedades mecánicas estáticas y comportamiento bioactivo. *Revista CENIC. Ciencias Químicas*, 37(3), 155-161.
- Andrews, L. S., & Clary, J. J. (1986). Review of the toxicity of multifunctional acrylates. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 19(2), 149-164.
- Atofina Chemicals Inc., Basf Corporation, Celanese, Limited, The Dow Chemical Company, & Rohm and Haas Company. (2003). *Ésteres de Acrilato, Resumen de Seguridad y Manejo* (3ª Edición). Recuperado de <http://es.scribd.com/doc/80367533/manejo-de-acrilatos>
- Bader, R. F. W. (1985). Atoms in molecules. *Accounts of Chemical Research*, 18(1), 9-15.
- Basak, S., & Majumdar, S. (2015). Prediction of Mutagenicity of Chemicals from Their Calculated Molecular Descriptors: A Case Study with Structurally Homogeneous versus Diverse Datasets. *Current Computer Aided-Drug Design*, 11(2), 117-123.
- Blaschke, U., Eismann, K., Böhme, A., Paschke, A., & Schüürmann, G. (2012). Structural Alerts for the Excess Toxicity of Acrylates, Methacrylates, and Propiolates Derived from Their Short-Term and Long-Term Bacterial Toxicity. *Chemical Research in Toxicology*, 25(1), 170-180.

- Böhme, A., Laqua, A., & Schüürmann, G. (2016). Chemoavailability of Organic Electrophiles: Impact of Hydrophobicity and Reactivity on Their Aquatic Excess Toxicity. *Chemical Research in Toxicology*, 29(6), 952-962.
- Cameron, T. P., Seifried, H. E., Rogers-Back, A. M., Lawlor, T. E., Harbell, J. W., Dunkel, V. C., & Skopek, E. R. (1991). Genotoxicity of multifunctional acrylates in the salmonella/mammalian-microsome assay and mouse lymphoma tk+/-assay. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 17(4), 264-271.
- Canter, D. A., Zeiger, E., Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., & Speck, W. (1986). Comparative mutagenicity of aliphatic epoxides in Salmonella. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 172(2), 105-138.
- Chang, H.-H., Chang, M.-C., Wang, H.-H., Huang, G.-F., Lee, Y.-L., Wang, Y.-L., ... Jeng, J.-H. (2014). Urethane dimethacrylate induces cytotoxicity and regulates cyclooxygenase-2, hemeoxygenase and carboxylesterase expression in human dental pulp cells. *Acta Biomaterialia*, 10(2), 722-731.
- ChemicalBook---Chemical Search Engine. (s. f.). <http://www.chemicalbook.com/>
- Chung, F. L., Roy, K., & Hecht, S. S. (1988). Study of reactions of .alpha.,beta.-unsaturated carbonyl compounds with deoxyguanosine. *The Journal of Organic Chemistry*, 53(1), 14-17.
- Daza, M. C., Restrepo, G., Uribe, E. A., & Villaveces, J. L. (2006). Quantum chemical and chemotopological study of fourth row monohydrides. *Chemical Physics Letters*, 428(1-3), 55-61.
- Dinkova-Kostova, A. T., Massiah, M. A., Bozak, R. E., Hicks, R. J., & Talalay, P. (2001). Potency of Michael reaction acceptors as inducers of enzymes that protect against

carcinogenesis depends on their reactivity with sulfhydryl groups. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(6), 3404-3409.

DIPPR 801 Database | AIChE. (s. f.). <http://www.aiche.org/dippr/events-products/801-database>

Escorcia, A. (2014). *Estudio quimi-topológico de acrilatos*. Universidad Industrial de Santander.

Frisch, M., Trucks, G., Schlegel, H., Scuseria, G., Robb, M., & Cheeseman, J. (2016). Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016 (Versión Revisión C.01). Recuperado de http://www.gaussian.com/g_tech/g_ur/m_citation.htm

Fujisawa, S., & Kadoma, Y. (2012). Mechanisms of Action of (Meth)acrylates in Hemolytic Activity, in Vivo Toxicity and Dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) Liposomes Determined Using NMR Spectroscopy. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(12), 758-773.

Giraldo, C., Gómez, S., Weinhold, F., & Restrepo, A. (2016). Insight into the Mechanism of the Michael Reaction. *ChemPhysChem*, 17(13), 2022-2034. doi:10.1002/cphc.201600166

González, M. P., Moldes, M. del C. T., Fall, Y., Dias, L. C., & Helguera, A. M. (2005). A topological sub-structural approach to the mutagenic activity in dental monomers. 3. Heterogeneous set of compounds. *Polymer*, 46(8), 2783-2790.

Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W., & Zeiger, E. (1983). Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environmental Mutagenesis*, 5(S1), 3-49.

Helguera, A. M., González, M. P., & Briones, J. R. (2004). TOPS-MODE approach to predict mutagenicity in dental monomers. *Polymer*, 45(6), 2045-2050.

<https://www.sigmaaldrich.com/us-export.html>.

Jensen, F. (2007). *Introduction to computational chemistry* (2nd ed). Chichester, England ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.

- Kier, L. B., & Hall, L. H. (1999). *Molecular structure description: the electrotopological state*. San Diego: Academic Press.
- Koleva, Y. K., Madden, J. C., & Cronin, M. T. D. (2008). Formation of Categories from Structure–Activity Relationships To Allow Read-Across for Risk Assessment: Toxicity of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. *Chemical Research in Toxicology*, 21(12), 2300-2312.
- Lawson, R., & Jurs, P. (1990). Cluster analysis of acrylates to guide sampling for toxicity testing. *Journal of chemical information and computer sciences*, 30(2), 137-144.
- Macpherson, L. J., Dubin, A. E., Evans, M. J., Marr, F., Schultz, P. G., Cravatt, B. F., & Patapoutian, A. (2007). Noxious compounds activate TRPA1 ion channels through covalent modification of cysteines. *Nature*, 445(7127), 541-545.
- Maron, D. M., & Ames, B. N. (1983). Revised methods for the Salmonella mutagenicity test. *Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects*, 113(3-4), 173-215.
- Muller, P. (1994). Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC Recommendations 1994). *Pure and Applied Chemistry*, 66(5).
- Nandi, S., & C. Bagchi, M. (2012). Importance of Kier-Hall Topological Indices in the QSAR of Anticancer Drug Design. *Current Computer Aided-Drug Design*, 8(2), 159-170.
- Otto, M. (1999). *Chemometrics, Statistics and computer application in analytical chemistry* (2a Edición). Wiley-VCH.
- Parr, R. G., Szentpály, L. v., & Liu, S. (1999). Electrophilicity Index. *Journal of the American Chemical Society*, 121(9), 1922-1924.

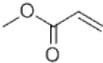
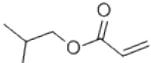
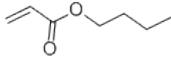
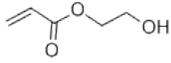
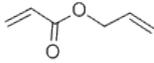
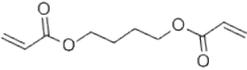
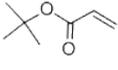
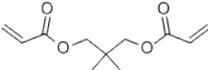
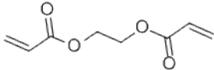
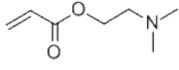
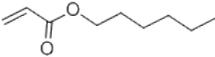
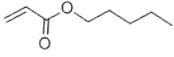
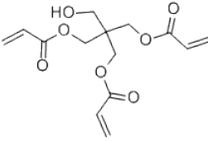
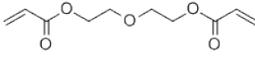
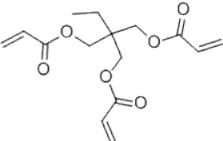
- Parr, R. G., & Yang, W. (Eds.). (1989). *Density-functional theory of atoms and molecules*. New York : Oxford [England]: Oxford University Press ; Clarendon Press.
- Pérez-Garrido, A., Helguera, A. M., Rodríguez, F. G., & Cordeiro, M. N. D. S. (2010). QSAR models to predict mutagenicity of acrylates, methacrylates and α,β -unsaturated carbonyl compounds. *Dental Materials*, 26(5), 397-415.
- PubChem Search. (s. f.). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/#collection=compounds>
- Quintero, N. Y., Restrepo, G., & Cohen, I. M. (2013). Chemotopological study of positron emitter radionuclides used in PET diagnostic imaging: physical, physico-chemical, dosimetric, quantum and nuclear properties. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, 295(2), 823-833.
- Restrepo, G. (2005). Química matemática y la universidad de pamplona. *Bistua : Revista de la Facultad de Ciencias Básicas*, 3(1), 61-76.
- Restrepo, G., & Brüggemann, R. (2005). Ranking regions through cluster analysis and posets. *WSEAS Transactions on Information Science and Applications*, 2(7), 976-981.
- Restrepo, G., Mesa, H., Llanos, E. J., & Villaveces, J. L. (2004). Topological Study of the Periodic System. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 44(1), 68-75.
- Restrepo, G., Mesa, H., Llanos, E., & Villaveces, J. (2004). Topological Study of the Periodic System. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 44(1), 68-75.
- Restrepo, G., Mesa, H., & Villaveces, J. (2005). On the Topological Sense of Chemical Sets. *Journal of Mathematical Chemistry*, 39(2), 363-376.
- Restrepo, G., & Villaveces, J. (2005). From Trees (Dendrograms and Consensus Trees) to Topology*. *Croatica Chemica Acta*, 78(2), 275-281.

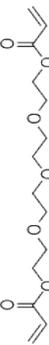
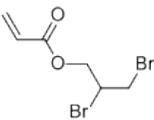
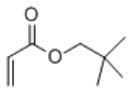
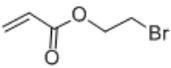
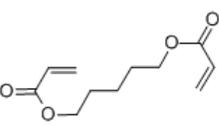
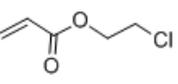
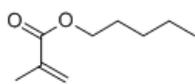
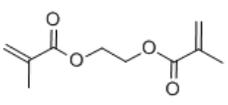
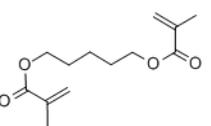
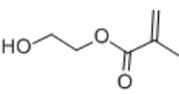
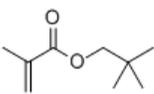
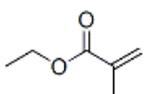
- Restrepo, Guillermo, & Villaveces, J. L. (2005). From Trees (Dendrograms and Consensus Trees) to Topology. *Croatica Chemica Acta*, 78(2), 275-281.
- Rincon, E., Zuloaga, F., & Chamorro, E. (2013). Global and local chemical reactivities of mutagen X and simple derivatives. *Journal of Molecular Modeling*, 19(6), 2573-2582.
- RStudio Team. (2016). *RStudio: Integrated Development for R*. RStudio, Inc., Boston, MA.
- Schweikl, H., Schmalz, G., & Rackebrandt, K. (1998). The mutagenic activity of unpolymerized resin monomers in Salmonella typhimurium and V79 cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 415(1-2), 119-130.
- Todd A., K. (2012). AIMALL (Versión 13.02.26). Overland Park KS, USA,.
- Uchida, K., Toyokuni, S., Nishikawa, K., Kawakishi, S., Oda, H., Hiai, H., & Stadtman, E. R. (1994). Michael Addition-Type 4-Hydroxy-2-nonenal Adducts in Modified Low-Density Lipoproteins: Markers for Atherosclerosis. *Biochemistry*, 33(41), 12487-12494.
- Uribe, E. (2010). *Quimiotopología de las interacciones entre elementos del cuarto periodo y el hidrógeno. Estructura y enlace químico*. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga.
- Uribe, E. (2010). *Quimiotopología de las interacciones entre elementos del cuarto periodo y el hidrógeno. Estructura y enlace químico*. Universidad Industrial de Santander.
- Uribe, E., Daza, M., & Restrepo, G. (2005). Chemotopological study of the fourth period monohydrides. *World Scientific and Engineering Academy and Society*, 2, 1085-1090.
- US EPA, O. (s. f.). Chemical Data Reporting under the Toxic Substances Control Act <https://www.epa.gov/chemical-data-reporting>

- Waegemaekers, T. H. J. M., & Bensink, M. P. M. (1984). Non-mutagenicity of 27 aliphatic acrylate esters in the Salmonella-microsome test. *Mutation Research/Genetic Toxicology*, 137(2-3), 95-102.
- Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., & Mortelmans, K. (1988). Salmonella mutagenicity tests: IV. Results from the testing of 300 chemicals. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 11(S12), 1-18.
- Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., & Speck, W. (1987). Salmonella Mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals. *Environmental Mutagenesis*, 9(S9), 1-60.

Apéndices

Apéndice 1. Conjunto de acrilatos evaluados con el test de Ames Salmonella typhimurium TA100 etiquetados del 1 al 56 y subconjunto de acrilatos de predicción etiquetados del 57 al 66. No CAS (entre paréntesis) y el nombre común. Los acrilatos mutagénicos se indican en **negrita**.

1-(96-33-3)	2-(106-63-8)	3-(4823-47-6)	4-(818-61-1)	5-(999-55-3)
				
Methyl acrylate	Isobutyl acrylate	Butyl acrylate	2-hydroxyethyl acrylate	Allyl acrylate
6-(1070-70-8)	7-(1663-39-4)	8-(2223-82-7)	9-(2274-11-5)	10-(2439-35-2)
				
1,4-butanediol diacrylate	T-butyl acrylate	Neopentandiol diacrylate	Ethyleneglycol diacrylate	2-(Dimethylamino)ethyl acrylate
11-(2499-95-8)	12-(2998-23-4)	13-(3524-68-3)	14-(4074-88-8)	15-(15625-89-5)
				
Hexyl acrylate	Pentyl acrylate	Pentaerythritol diacrylate	Diethyleneglycol diacrylate	Trimethylolpropane triacrylate

		triacrylate		ne triacrylate
16-(17831-71-9)	17-(19660-16-3)	18-(4513-36-4)	19-(4823-47-6)	20-(13048-33-4)
				
Tetraethyleneglycol diacrylate	2,3-dibromopropyl acrylate	Neopentyl acrylate	2-Bromoethyl acrylate	1,6-hexanediol diacrylate
21-(13675-34-8)	22-(2206-89-5)	23-(2849-98-1)	24-(97-90-5)	25-(36840-85-4)
				
1,5-Pentanediol diacrylate	2-Chloroethyl acrylate	Pentyl methacrylate	Ethyleneglycol diacrylate	1,5-Pentanediol dimethacrylate
26-(868-77-9)	27-(2397-76-4)	28-(109-16-0)	29-(6606-59-3)	30-(97-63-2)
				
2-Hydroxyethyl methacrylate	Neopentyl methacrylate			Ethyl methacrylate

(HEMA)

methacrylate



Triethyleneglycol
dimethacrylate
(TEGDMA)

1,6-Hexanediol
dimethacrylate

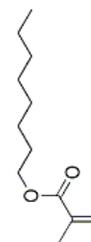
31-(1985-51-9)

32-(2358-84-1)

33-(142-09-6)

34-(2082-81-7)

35-(688-84-6)



Neopentandiol
dimethacrylate

Diethyleneglycol
dimethacrylate

Hexyl
methacrylate

1,4-butanediol
dimethacrylate

Octyl
methacrylate

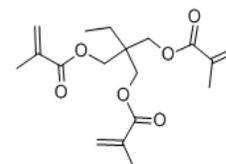
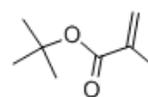
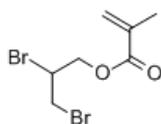
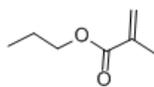
36-(2210-28-8)

37-(3179-47-3)

38-(3066-70-4)

39-(585-07-9)

40-(3290-92-4)



Propyl

T-butyl

methacrylate



Decyl

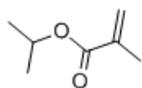
methacrylate

methacrylate

**2,3-
dibromopropyl
methacrylate**

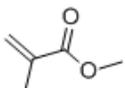
Trimethylolpropane
trimethacrylate

41-(4655-34-9)



Isopropyl
methacrylate

42-(80-62-6)



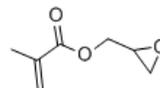
Methyl
methacrylate

43-(72869-86-4)



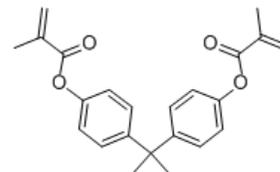
Urethane
dimethacrylate

44-(106-91-2)



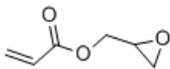
**Glycidyl
methacrylate**

45-(3253-39-2)

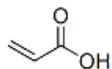


Bisphenol A
dimethacrylate

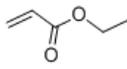
46-(106-90-1)



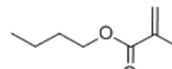
47-(79-10-7)



48-(140-88-5)



49-(97-88-1)



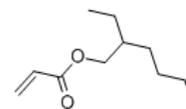
50-(103-11-7)

**Glycidyl
acrylate**

Acrylic acid

Ethyl acrylate

Butyl
methacrylate



2-ethylhexyl
acrylate

51-(1189-08-8)

52-(97-86-9)

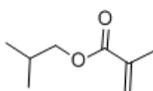
53-(2495-37-6)

54-(7534-94-3)

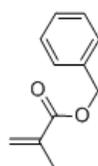
55-(29964-84-9)



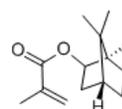
1,3-butanediol
diacrylate



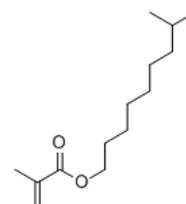
Isobutyl
methacrylate



Benzyl
methacrylate



Isobornyl
methacrylate



Isodecyl
methacrylate

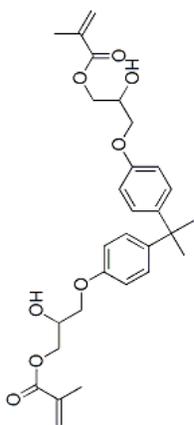
56-(24447-72-1)

57-(7347-19-5)

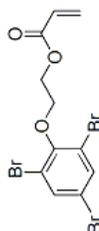
58-(3741-77-3)

59-(24910-84-7)

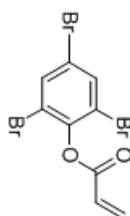
60-(3326-90-7)



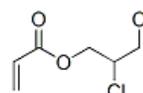
Bisphenol A



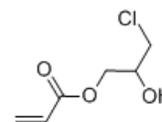
2-(2,4,6-
tribromophenoxy)-
ethyl acrylate



2,4,6-tribromophenyl
acrylate



2,3-
dichloropropyl
acrylate

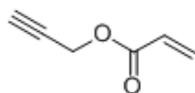


2-hydroxy-3-
chloropropyl
acrylate

diglycidyl

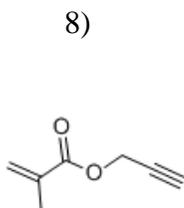
dimethacrylate (Bis-GMA)

61-(10477-47-1)



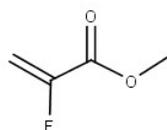
Propargyl
acrylate

62-(13861-22-8)



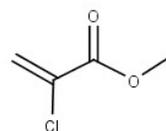
Propargyl
methacrylate

63-(2343-89-7)



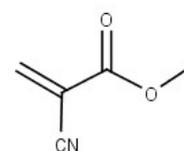
Methyl α -
fluoroacrylate

64-(80-63-7)



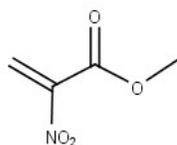
Methyl α -
chloroacrylate

65-(137-05-3)



Methyl α -
cyanoacrylate

66



Methyl α -
nitroacrylate

Apéndice 2. Descriptores de reactividad química global

1) Mutagénicos				
Etiqueta)-Nombre acrilato	μ	η	ω	E_H/E_L
19)-2-bromoethyl acrylate	-4,45	5,23	1,89	5,32
22)-2-chloroethyl acrylate	-4,57	5,41	1,93	5,30
17)-2,3-dibromopropyl acrylate	-4,53	4,93	2,09	5,42
38)-2,3-dibromopropyl methacrylate	-4,20	4,78	1,84	6,19
44)-Glycidyl methacrylate	-4,16	5,16	1,67	6,19
46)-Glycidyl acrylate	-4,30	5,24	1,76	5,53
2) Acrilatos monofuncionales, Y alquilo lineal				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
47)-H	-4,64	5,76	1,87	5,58
1)-Methyl	-4,43	5,58	1,76	6,13
48)-Ethyl	-4,45	5,61	1,77	6,30
5)-Allyl	-4,13	5,17	1,65	6,11
3)-Butyl	-4,31	5,44	1,71	6,29
12)-Pentyl	-4,27	5,39	1,69	6,30
11)-Hexyl	-4,19	5,33	1,65	6,38
3) Acrilatos monofuncionales, Y alquilo ramificado				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
2)-Isobutyl	-4,33	5,42	1,73	6,06
7)-T-butyl	-4,32	5,34	1,75	5,80
18)-Neopentyl	-4,42	5,31	1,84	5,29
50)-2-ethylhexyl	-4,25	5,31	1,70	6,11
4) Acrilatos monofuncionales, Y alquilo (OH)				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
4)-2-hydroxyethyl	-4,36	5,28	1,80	5,34
5) Acrilatos monofuncionales Y aminoalquilo				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
10)-2-(Dimethylamino)ethyl	-3,57	4,66	1,36	4,99
6) Diacrilatos Y alquilo lineal				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
9)-Ethyleneglycol	-4,64	4,63	2,32	4,63

6)-1,4-butanediol	-4,44	4,66	2,11	5,93
21)-1,5-pentanediol	-4,43	4,52	2,17	5,13
20)-1,6-hexanediol	-4,37	4,57	2,09	6,13
7) Diacrilatos Y alquilo ramificado				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
51)-1,3-butanediol	-4,46	4,70	2,11	5,85
8)-Neopentanediol	-4,46	4,66	2,13	5,22
8) Diacrilatos Y alquilo, éter				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
14)-Diethyleneglycol	-4,43	4,57	2,15	5,63
16)-Tetraethyleneglycol	-4,36	4,39	2,16	5,52
9) Triacrilatos Y alquilo ramificado				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
15)-Trimethylolpropane	-4,47	4,46	2,24	4,97
10) Triacrilatos Y alquilo ramificado (OH)				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
13)-Pentaerythritol	-4,46	4,43	2,24	4,88
11) Metacrilatos Y alquilo lineal				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
42)-Methyl	-4,17	5,42	1,60	7,16
30)-Ethyl	-3,70	5,44	1,26	14,62
36)-Propyl	-4,13	5,34	1,60	7,26
49)-Butyl	-4,12	5,33	1,60	7,30
23)-Pentyl	-4,10	5,30	1,58	7,32
33)-Hexyl	-4,04	5,24	1,56	7,34
35)-Octyl	-3,96	5,16	1,52	7,35
37)-Decyl	-3,88	5,08	1,48	7,35
12) Metacrilatos Y alquilo ramificado				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
41)-Isopropyl	-4,09	5,28	1,58	7,29
52)-Isobutyl	-4,14	5,31	1,62	7,11
55)-Isodecyl	-3,89	5,09	1,49	7,34
39)-T-butyl	-4,02	5,21	1,55	7,41

27)-Neopentyl	-3,76	5,32	1,33	11,56
13) Metacrilatos Y alquilo cíclico				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
54)-Isobornyl	-3,92	5,01	1,53	7,17
14) Metacrilatos Y benceno				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
53)-Benzyl	-3,82	4,70	1,55	6,50
15) Metacrilatos Y alquilo (OH)				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
26)-2-Hydroxyethyl	-4,14	5,22	1,64	6,46
16) Dimetacrilatos Y alquilo lineal				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
24)-Ethyleneglycol	-4,30	4,64	1,99	6,07
34)-1,4-butanediol	-4,20	4,55	1,94	6,63
25)-1,5-Pentanediol	-4,16	4,54	1,91	6,59
29)-1,6-hexanediol	-4,17	4,49	1,93	6,89
17) Dimetacrilatos Y alquilo ramificado				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
31)-Neopentanediol	-4,12	4,62	1,83	5,55
18) Dimetacrilatos Y alquilo éter				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
32)-Diethyleneglycol	-4,22	4,49	1,99	6,34
28)-Triethyleneglycol	-4,13	4,38	1,94	6,31
19) Dimetacrilatos Y carbamato				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
43)-Urethane	-4,02	4,12	1,96	5,87
20) Dimetacrilatos Y benceno				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
45)-Bisphenol A	-3,75	3,76	1,87	4,81
21) Dimetacrilato Y benceno (OH)				

Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
56)-Bisphenol A diglycidyl (Bis-GMA)	-3,53	3,52	1,78	3,70
22) Trimetacrilatos Y alquilo ramificado				
Etiqueta)-Y	μ	η	ω	E_H/E_L
40)-Trimethylolpropane	-4,10	4,42	1,90	6,59

Apéndice 3. Descriptores de reactividad química local

1) Mutagénicos		
Etiqueta)-Nombre acrilato	f⁺(C_β)	f⁺(Cca_{rb})
19)-2-bromoethyl acrylate	0,24	0,10
22)-2-chloroethyl acrylate	0,26	0,12
17)-2,3-dibromopropyl acrylate	0,22	0,09
38)-2,3-dibromopropyl methacrylate	0,16	0,14
44)-Glycidyl methacrylate	0,26	0,16
46)-Glycidyl acrylate	0,29	0,13
2) Acrilatos monofuncionales, Y alquilo lineal		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(Cca_{rb})
47)-H	0,31	0,13
1)-Methyl	0,31	0,13
48)-Ethyl	0,31	0,13
5)-Allyl	0,28	0,13
3)-Butyl	0,31	0,13
12)-Pentyl	0,31	0,13
11)-Hexyl	0,31	0,14
3) Acrilatos monofuncionales, Y alquilo ramificado		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(Cca_{rb})
2)-Isobutyl	0,30	0,13
7)-T-butyl	0,30	0,11
18)-Neopentyl	0,30	0,12
50)-2-ethylhexyl	0,30	0,13
4) Acrilatos monofuncionales, Y alquilo (OH)		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(Cca_{rb})
4)-2-hydroxyethyl	0,27	0,12
5) Acrilatos monofuncionales Y aminoalquilo		

Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(Cc_a rb)
10)-2-(Dimethylamino)ethyl	0,32	0,14
6) Diacrilatos Y alquilo lineal		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(Cc_a rb)
9)-Ethyleneglycol	0,15	0,05
6)-1,4-butanediol	0,16	0,06
21)-1,5-pentenediol	0,16	0,05
20)-1,6-hexanediol	0,15	0,06
7) Diacrilatos Y alquilo ramificado		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(Cc_a rb)
51)-1,3-butanediol	0,16	0,06
8)-Neopentenediol	0,15	0,06
8) Diacrilatos Y alquilo, éter		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(Cc_a rb)
14)-Diethyleneglycol	0,16	0,06
16)-Tetraethyleneglycol	0,16	0,06
9) Triacrilatos Y alquilo ramificado		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(Cc_a rb)
15)-Trimethylolpropane	0,12	0,05
10) Triacrilatos Y alquilo ramificado (OH)		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(Cc_a rb)
13)-Pentaerythritol	0,12	0,05
11) Metacrilatos Y alquilo lineal		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(Cc_a rb)
42)-Methyl	0,29	0,16

30)-Ethyl	0,26	0,15
36)-Propyl	0,28	0,17
49)-Butyl	0,29	0,17
23)-Pentyl	0,29	0,17
33)-Hexyl	0,29	0,17
35)-Octyl	0,29	0,17
37)-Decyl	0,29	0,17
12) Metacrilatos Y alquilo ramificado		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(C_{ca} rb)
41)-Isopropyl	0,29	0,17
52)-Isobutyl	0,28	0,16
55)-Isodecyl	0,29	0,17
39)-T-butyl	0,28	0,18
27)-Neopentyl	0,26	0,16
13) Metacrilatos Y alquilo cíclico		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(C_{ca} rb)
54)-Isobornyl	0,27	0,17
14) Metacrilatos R benceno		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(C_{ca} rb)
53)-Benzyl	0,21	0,13
15) Metacrilatos R alquilo (OH)		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(C_{ca} rb)
26)-2-Hydroxyethyl	0,27	0,16
16) Dimetacrilatos R alquilo lineal		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(C_{ca} rb)
24)-Ethyleneglycol	0,14	0,08
34)-1,4-butanediol	0,14	0,08

25)-1,5-Pentanediol	0,14	0,08
29)-1,6-hexanediol	0,14	0,08
17) Dimetacrilatos Y alquilo ramificado		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(C_{ca} rb)
31)-Neopentanediol	0,16	0,09
18) Dimetacrilatos Y alquilo éter		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(C_{ca} rb)
32)-Diethyleneglycol	0,15	0,08
28)-Triethyleneglycol	0,15	0,09
19) Dimetacrilatos Y carbamato		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(C_{ca} rb)
43)-Urethane	0,14	0,08
20) Dimetacrilatos Y benceno		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(C_{ca} rb)
45)-Bisphenol A	0,14	0,10
21) Dimetacrilato Y benceno (OH)		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(C_{ca} rb)
56)-Bisphenol A diglycidyl (Bis-GMA)	0,13	0,08
22) Trimetacrilatos R alquilo ramificado		
Etiqueta)-Y	f⁺(C_β)	f⁺(C_{ca} rb)
40)-Trimethylolpropane	0,10	0,08

Apéndice 4. Índices del estado electrotopológico (E-State)

1) Mutagénicos			
Etiqueta)-Nombre acrilato	dCH 2	dssC	S
19)-2-bromoethyl acrylate	3,22	-0,37	22,92
22)-2-chloroethyl acrylate	3,20	-0,43	24,28
17)-2,3-dibromopropyl acrylate	3,26	-0,38	27,00
38)-2,3-dibromopropyl methacrylate	3,46	-0,34	28,67
44)-Glycidyl methacrylate	3,44	-0,34	26,67
46)-Glycidyl acrylate	3,24	-0,38	25,00
2) Acrilatos monofuncionales, Y alquilo lineal			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
47)-H	2,96	-0,98	19,67
1)-Methyl	3,16	-0,39	19,17
48)-Ethyl	3,20	-0,36	20,67
5)-Allyl	3,20	-0,41	23,67
3)-Butyl	3,26	-0,33	23,67
12)-Pentyl	3,29	-0,32	25,17
11)-Hexyl	3,3	-0,32	26,67
3) Acrilatos monofuncionales, Y alquilo ramificado			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
2)-Isobutyl	3,26	-0,34	22
7)-T-butyl	3,27	-0,37	24,42
18)-Neopentyl	3,29	-0,35	25,92
50)-2-ethylhexyl	3,35	-0,31	30
4) Acrilatos monofuncionales, Y alquilo (OH)			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
4)-2-hydroxyethyl	3,16	-0,5	26,17
5) Acrilatos monofuncionales Y aminoalquilo			

Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
10)-2-(Dimethylamino)ethyl	3,27	-0,36	26,17
6) Diacrilatos Y alquilo lineal			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
9)-Ethyleneglycol	3,19	-0,54	37,33
6)-1,4-butanediol	3,26	-0,44	40,33
21)-1,5-pentenediol	3,28	-0,41	41,83
20)-1,6-hexanediol	3,29	-0,39	43,33
7) Diacrilatos Y alquilo ramificado			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
51)-1,3-butanediol	3,25	-0,48	40,67
8)-Neopentenediol	3,28	-0,49	42,58
8) Diacrilatos Y alquilo, éter			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
14)-Diethyleneglycol	3,24	-0,49	43,83
16)-Tetraethyleneglycol	3,27	-0,47	56,83
9) Triacrilatos Y alquilo ramificado			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
15)-Trimethylolpropane	3,29	-0,61	60,75
10) Triacrilatos Y alquilo ramificado (OH)			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
13)-Pentaerythritol	3,23	-0,72	64,75
11) Metacrilatos Y alquilo linea			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
42)-Methyl	3,35	-0,35	20,83

30)-Ethyl	3,40	-0,31	22,33
36)-Propyl	3,43	-0,29	23,83
49)-Butyl	3,46	-0,28	25,33
23)-Pentyl	3,48	-0,28	26,83
33)-Hexyl	3,50	-0,27	28,33
35)-Octyl	3,52	-0,27	31,33
37)-Decyl	3,54	-0,26	34,33
12) Metacrilatos Y alquilo ramificado			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
41)-Isopropyl	3,43	-0,31	24,17
52)-Isobutyl	3,46	-0,3	25,67
55)-Isodecyl	3,54	-0,26	34,67
39)-T-butyl	3,46	-0,33	26,08
27)-Neopentyl	3,48	-0,31	27,58
13) Metacrilatos Y alquilo cíclico			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
54)-Isobornyl	3,64	-0,23	34,5
14) Metacrilatos R benceno			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
53)-Benzyl	3,49	-0,34	32
15) Metacrilatos R alquilo (OH)			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
26)-2-Hydroxyethyl	3,35	-0,45	27,83
16) Dimetacrilatos R alquilo lineal			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
24)-Ethyleneglycol	3,4	-0,49	40,67
34)-1,4-butanediol	3,46	-0,39	43,67

25)-1,5-Pentenediol	3,48	-0,36	45,17
29)-1,6-hexanediol	3,5	-0,34	46,67
17) Dimetacrilatos Y alquilo ramificado			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
31)-Neopentenediol	3,48	-0,44	45,92
18) Dimetacrilatos Y alquilo éter			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
32)-Diethyleneglycol	3,44	-0,44	47,17
28)-Triethyleneglycol	3,46	-0,43	53,67
19) Dimetacrilatos Y carbamato			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
43)-Urethane	3,46	-0,53	87,58
20) Dimetacrilatos Y benceno			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
45)-Bisphenol A	3,57	-0,44	65,58
21) Dimetacrilato Y benceno (OH)			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
56)-Bisphenol A diglycidyl (Bis-GMA)	3,49	-0,55	93,25
22) Trimetacrilatos R alquilo ramificado			
Etiqueta)-Y	dCH 2	dssC	S
40)-Trimethylolpropane	3,51	-0,56	65,75

Apéndice 5. Descriptores QTAIM propuestos

1) Mutagénicos												
Etiqueta)-Nombre	ρ				q(Ω)				N(Ω)			
	D_n^Δ	D_r	D^Δ	D	D_n^Δ	D_r	D^Δ	D	D_n^Δ	D_r	D^Δ	D
19)-2-bromoethyl acrylate	0,31	4,472	0,31	4,472	0,63	1,00	0,63	1,00	0,63	2,20	0,63	2,20
22)-2-chloroethyl acrylate	0,19	5,51	0,19	5,51	0,37	1,00	0,37	1,00	0,37	1,54	0,37	1,54
17)-2,3-dibromopropyl acrylate	0,48	8,80	0,48	8,80	1,42	1,00	1,42	1,00	1,42	3,73	1,42	3,73
38)-2,3-dibromopropyl methacrylate	0,36	8,98	0,36	8,98	2,52	1,00	2,52	1,00	2,52	4,01	2,52	4,01
44)-Glycidyl methacrylate	0,03	1,64	0,03	1,64	0,44	1,00	0,44	1,00	0,44	1,76	0,44	1,76
46)-Glycidyl acrylate	0,09	1,45	0,09	1,45	0,36	1,00	0,36	1,00	0,36	1,47	0,36	1,47
2) Acrilatos monofuncionales, Y alquilo lineal												
Etiqueta)-Y	ρ				q(Ω)				N(Ω)			
	D_n^Δ	D_r	D^Δ	D	D_n^Δ	D_r	D^Δ	D	D_n^Δ	D_r	D^Δ	D
47)-H	0,00	0,45	0,00	0,45	0,31	1,00	0,31	1,00	0,31	0,38	0,31	0,38
1)-Methyl	0,02	0,64	0,02	0,64	0,36	1,00	0,36	1,00	0,36	0,67	0,36	0,67
48)-Ethyl	0,01	0,82	0,01	0,82	0,36	1,00	0,36	1,00	0,36	0,96	0,36	0,96
5)-Allyl	0,11	1,00	0,11	1,00	0,57	1,00	0,57	1,00	0,57	1,18	0,57	1,18
3)-Butyl	0,01	1,19	0,01	1,19	0,37	1,00	0,37	1,00	0,37	1,54	0,37	1,54
12)-Pentyl	0,01	1,37	0,01	1,37	0,37	1,00	0,37	1,00	0,37	1,83	0,37	1,83
11)-Hexyl	0,01	1,55	0,01	1,55	0,37	1,00	0,37	1,00	0,37	2,13	0,37	2,13
3) Acrilatos monofuncionales, Y alquilo ramificado												
Etiqueta)-Y	ρ				q(Ω)				N(Ω)			
	D_n^Δ	D_r	D^Δ	D	D_n^Δ	D_r	D^Δ	D	D_n^Δ	D_r	D^Δ	D
2)-Isobutyl	-	1,	-	1,	0	-	0,	-	0	1	0,	1,

	0,02	19	0,02	19	,32	1,00	32	1,00	,32	,54	32	54
7)-T-butyl	0,08	1,19	0,08	1,19	0,39	-1,00	0,39	-1,00	0,39	1,55	0,39	1,55
18)-Neopentyl	0,08	1,37	0,08	1,37	0,37	-1,00	0,37	-1,00	0,37	1,84	0,37	1,84
50)-2-ethylhexyl	0,02	1,92	0,02	1,92	0,33	-1,00	0,33	-1,00	0,33	2,71	0,33	2,71
4) Acrilatos monofuncionales, Y alquilo (OH)												
	ρ				q(Ω)				N(Ω)			
Etiqueta)-Y	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D
4)-2-hydroxyethyl	0,13	1,27	0,13	1,27	0,36	-1,00	0,36	-1,00	0,36	1,25	0,36	1,25
5) Acrilatos monofuncionales Y aminoalquilo												
	ρ				q(Ω)				N(Ω)			
Etiqueta)-Y	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D
10)-2-(Dimethylamino)ethyl	0,04	1,48	0,04	1,48	0,37	-1,00	0,37	-1,00	0,37	1,84	0,37	1,84
6) Diacrilatos Y alquilo lineal												
	ρ				q(Ω)				N(Ω)			
Etiqueta)-Y	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D
9)-Ethyleneglycol	0,07	0,63	0,27	4,54	0,26	-1,00	3,05	-2,00	0,26	0,64	3,05	4,55
6)-1,4-butanediol	0,04	0,82	0,15	2,27	0,33	-1,00	3,31	-2,00	0,33	0,93	3,31	5,71
21)-1,5-pentanediol	0,05	0,91	0,20	2,64	0,32	-1,00	3,28	-2,00	0,32	1,07	3,28	6,29
20)-1,6-hexanediol	0,04	1,00	0,16	2,01	0,35	-1,00	3,38	-2,00	0,35	1,22	3,38	6,87
7) Diacrilatos Y alquilo ramificado												
	ρ				q(Ω)				N(Ω)			
Etiqueta)-Y	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D
51)-1,3-butanediol	0,04	0,82	0,16	2,27	0,32	-1,00	3,28	-2,00	0,32	0,93	3,28	5,70
8)-Neopentenediol	0	0	2	5	0	-	3	-	0	1	3	6

	,06	91	,23	64	,31	1,00	24	2,00	,31	,07	24	29	
8) Diacrilatos Y alquilo, éter													
	ρ				q(Ω)				N(Ω)				
Etiqueta)-Y	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	
14)-Diethyleneglycol	0,00	1,04	2,01	6,17	0,33	-	3,34	-	2,00	0,33	1,07	3,34	6,29
16)-Tetraethyleneglycol	0,02	1,86	1,92	9,44	0,36	-	3,43	-	2,00	0,36	1,94	3,43	9,78
9) Triacrilatos Y alquilo ramificado													
	ρ				q(Ω)				N(Ω)				
Etiqueta)-Y	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	
15)-Trimethylolpropane	0,10	0,82	7,40	1,3,36	0,30	-	9,21	-	3,00	0,30	0,91	9,21	1,4,23
10) Triacrilatos Y alquilo ramificado (OH)													
	ρ				q(Ω)				N(Ω)				
Etiqueta)-Y	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	
13)-Pentaerythritol	0,02	0,91	6,57	1,4,16	0,30	-	9,37	-	2,99	0,30	0,91	9,37	1,4,23
11) Metacrilatos Y alquilo lineal													
	ρ				q(Ω)				N(Ω)				
Etiqueta)-Y	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	D_n^Δ	D_n	D^Δ	D	
42)-Methyl	0,04	0,82	0,04	0,82	0,48	-	0,48	-	1,00	0,48	0,96	0,48	0,96
30)-Ethyl	0,05	1,00	0,05	0,00	0,52	-	0,52	-	1,00	0,52	0,25	0,52	0,25
36)-Propyl	0,06	1,19	0,06	0,19	0,44	-	0,44	-	1,00	0,44	0,54	0,44	0,54
49)-Butyl	0,06	1,37	0,06	0,37	0,44	-	0,44	-	1,00	0,44	0,83	0,44	0,83
23)-Pentyl	0,07	1,55	0,07	0,55	0,44	-	0,44	-	1,00	0,44	0,12	0,44	0,12
33)-Hexyl	0,07	1,74	0,07	0,74	0,44	-	0,44	-	1,00	0,44	0,41	0,44	0,41
35)-Octyl	0,08	2,11	0,08	0,11	0,44	-	0,44	-	1,00	0,44	0,99	0,44	0,99

37)-Decyl	-	2,	-	2,	0	-	0,	-	0	3	0,	3,
	0,08	47	0,08	47	,44	1,00	44	1,00	,44	,57	44	57
12) Metacrilatos Y alquilo ramificado												
	ρ				q(Ω)				N(Ω)			
Etiqueta)-Y	D_{ρ}^{Δ}	D_{ρ}	D^{Δ}	D	D_{ρ}^{Δ}	D_{ρ}	D^{Δ}	D	D_{ρ}^{Δ}	D_{ρ}	D^{Δ}	D
41)-Isopropyl	-	1,	-	1,	0	-	0,	-	0	1	0,	1,
	0,07	19	0,07	19	,45	1,00	45	1,00	,45	,54	45	54
52)-Isobutyl	-	1,	-	1,	0	-	0,	-	0	1	0,	1,
	0,04	37	0,04	37	,45	1,00	45	1,00	,45	,83	45	83
55)-Isodecyl	-	2,	-	2,	0	-	0,	-	0	3	0,	3,
	0,08	47	0,08	47	,44	1,00	44	1,00	,44	,57	44	57
39)-T-butyl	-	1,	-	1,	0	-	0,	-	0	1	0,	1,
	0,07	37	0,07	37	,46	1,00	46	1,00	,46	,83	46	83
27)-Neopentyl	-	1,	-	1,	0	-	0,	-	0	2	0,	2,
	0,04	55	0,04	55	,51	1,00	51	1,00	,51	,12	51	12
13) Metacrilatos Y alquilo cíclico												
	ρ				q(Ω)				N(Ω)			
Etiqueta)-Y	D_{ρ}^{Δ}	D_{ρ}	D^{Δ}	D	D_{ρ}^{Δ}	D_{ρ}	D^{Δ}	D	D_{ρ}^{Δ}	D_{ρ}	D^{Δ}	D
54)-Isobornyl	-	2,	-	2,	0	-	0,	-	0	3	0,	3,
	0,03	47	0,03	47	,46	1,00	46	1,00	,46	,43	46	43
14) Metacrilatos Y benceno												
	ρ				q(Ω)				N(Ω)			
Etiqueta)-Y	D_{ρ}^{Δ}	D_{ρ}	D^{Δ}	D	D_{ρ}^{Δ}	D_{ρ}	D^{Δ}	D	D_{ρ}^{Δ}	D_{ρ}	D^{Δ}	D
53)-Benzyl	0	1,	0	1,	1	-	1,	-	1	2	1,	2,
	,22	92	,22	92	,16	1,00	16	1,00	,16	,41	16	41
15) Metacrilatos Y alquilo (OH)												
	ρ				q(Ω)				N(Ω)			
Etiqueta)-Y	D_{ρ}^{Δ}	D_{ρ}	D^{Δ}	D	D_{ρ}^{Δ}	D_{ρ}	D^{Δ}	D	D_{ρ}^{Δ}	D_{ρ}	D^{Δ}	D
26)-2-Hydroxyethyl	-	1,	-	1,	0	-	0,	-	0	1	0,	1,
	0,01	45	0,01	45	,44	1,00	44	1,00	,44	,54	44	54
16) Dimetacrilatos Y alquilo lineal												
	ρ				q(Ω)				N(Ω)			
Etiqueta)-Y	Δ	D_{ρ}	D^{Δ}	D	Δ	D_{ρ}	D^{Δ}	D	Δ	D_{ρ}	D^{Δ}	D

	D_n				D_n				D_n			
24)-Ethyleneglycol	0,02	0,82	1,91	5,27	0,41	1,00	3,65	2,00	0,41	0,92	3,65	5,69
34)-1,4-butanediol	0,02	1,00	1,93	6,01	0,44	1,00	3,76	1,99	0,44	1,21	3,76	6,85
25)-1,5-Pentanediol	0,00	1,09	1,99	6,38	0,45	1,00	3,82	2,00	0,45	1,36	3,82	7,43
29)-1,6-hexanediol	0,01	1,19	1,94	6,74	0,45	1,00	3,81	2,00	0,45	1,50	3,81	8,01

17) Dimetacrilatos Y alquilo ramificado

	ρ				$q(\Omega)$				$N(\Omega)$			
Etiqueta)-Y	D_n^Δ	D_n^Δ	D_n^Δ	D	D_n^Δ	D_n^Δ	D_n^Δ	D	D_n^Δ	D_n^Δ	D_n^Δ	D
31)-Neopentandiol	0,02	1,09	2,26	6,38	0,43	1,00	3,94	2,00	0,43	1,36	3,94	7,43

18) Dimetacrilatos Y alquilo éter

	ρ				$q(\Omega)$				$N(\Omega)$			
Etiqueta)-Y	D_n^Δ	D_n^Δ	D_n^Δ	D	D_n^Δ	D_n^Δ	D_n^Δ	D	D_n^Δ	D_n^Δ	D_n^Δ	D
32)-Diethyleneglycol	0,05	1,23	1,82	6,91	0,44	1,00	3,77	2,00	0,44	1,36	3,77	7,43
28)-Triethyleneglycol	0,07	1,64	1,74	8,54	0,45	1,00	3,80	1,99	0,45	1,79	3,80	9,17

19) Dimetacrilatos Y carbamato

	ρ				$q(\Omega)$				$N(\Omega)$			
Etiqueta)-Y	D_n^Δ	D_n^Δ	D_n^Δ	D	D_n^Δ	D_n^Δ	D_n^Δ	D	D_n^Δ	D_n^Δ	D_n^Δ	D
43)-Urethane	0,04	3,21	1,84	1,484	0,45	1,00	3,79	2,01	0,45	3,61	3,79	1,643

20) Dimetacrilatos Y benceno

	ρ				$q(\Omega)$				$N(\Omega)$			
Etiqueta)-Y	D_n^Δ	D_n^Δ	D_n^Δ	D	D_n^Δ	D_n^Δ	D_n^Δ	D	D_n^Δ	D_n^Δ	D_n^Δ	D
45)-Bisphenol A	0,00	2,01	2,00	1,003	0,60	1,00	4,40	2,00	0,60	2,52	4,40	1,208

21) Dimetacrilato Y benceno (OH)

	ρ				$q(\Omega)$				$N(\Omega)$			
Etiqueta)-Y	D_n^Δ	D_n^Δ	D_n^Δ	D	D_n^Δ	D_n^Δ	D_n^Δ	D	D_n^Δ	D_n^Δ	D_n^Δ	D
56)-Bisphenol A diglycidyl (Bis-GMA)	0,06	3,46	2,25	1,584	0,45	-1,00	3,80	-2,00	0,45	3,97	3,80	1,788
22) Trimetacrilatos Y alquilo ramificado												
	ρ				$q(\Omega)$				$N(\Omega)$			
Etiqueta)-Y	D_n^Δ	D_n^Δ	D_n^Δ	D	D_n^Δ	D_n^Δ	D_n^Δ	D	D_n^Δ	D_n^Δ	D_n^Δ	D
40)-Trimethylolpropane	0,03	1,00	6,95	1,502	0,45	-1,00	1,089	-3,01	0,45	1,20	1,089	1,680

Apéndice 6. Datos de mutagenicidad de los acrilatos seleccionados.

Etiqueta, Nombre, No. CAS y mutagenicidad (0: no mutagénico, 1: mutagénico) de los acrilatos usados para el análisis de descriptores de reactividad global y local. Los acrilatos mutagénicos de acuerdo con el test de Ames se resaltan en negrita.

Etiqueta	Nombre	Número CAS	Mutagenicidad
1	Methyl acrylate	96-33-3	0
2	Isobutyl acrylate	106-63-8	0
3	Butyl acrylate	4823-47-6	0
4	2-hydroxyethyl acrylate	818-61-1	0
5	Allyl acrylate	999-55-3	0
6	1,4-butanediol diacrylate	1070-70-8	0
7	T-butyl acrylate	1663-39-4	0
8	Neopentenediol diacrylate	2223-82-7	0
9	Ethyleneglycol diacrylate	2274-11-5	0
10	2-(Dimethylamino)ethyl acrylate	2439-35-2	0
11	Hexyl acrylate	2499-95-8	0
12	Pentyl acrylate	2998-23-4	0
13	Pentaerythritol triacrylate	3524-68-3	0
14	Diethyleneglycol diacrylate	4074-88-8	0
15	Trimethylolpropane triacrylate	15625-89-5	0
16	Tetraethyleneglycol diacrylate	17831-71-9	0
17	2,3-dibromopropyl acrylate	19660-16-3	1
18	Neopentyl acrylate	4513-36-4	0
19	2-Bromoethyl acrylate	4823-47-6	1
20	1,6-hexanediol diacrylate	13048-33-4	0
21	1,5-Pentenediol diacrylate	13675-34-8	0
22	2-Chloroethyl acrylate	2206-89-5	1
23	Pentyl methacrylate	2849-98-1	0
24	Ethyleneglycol diacrylate	97-90-5	0
25	1,5-Pentenediol dimethacrylate	36840-85-4	0
26	2-Hydroxyethyl methacrylate (HEMA)	868-77-9	0
27	Neopentyl methacrylate	2397-76-4	0
28	Triethyleneglycol dimethacrylate (TEGDMA)	109-16-0	0
29	1,6-Hexanediol dimethacrylate	6606-59-3	0
30	Ethyl methacrylate	97-63-2	0
31	Neopentenediol dimethacrylate	1985-51-9	0
32	Diethyleneglycol dimethacrylate	2358-84-1	0

Etiqueta	Nombre	Número CAS	Mutagenicidad
33	Hexyl methacrylate	142-09-6	0
34	1,4-butanediol dimethacrylate	2082-81-7	0
35	Octyl methacrylate	688-84-6	0
36	Propyl methacrylate	2210-28-8	0
37	Decyl methacrylate	3179-47-3	0
38	2,3-dibromopropyl methacrylate	3066-70-4	1
39	T-butyl methacrylate	585-07-9	0
40	Trimethylolpropane trimethacrylate	3290-92-4	0
41	Isopropyl methacrylate	4655-34-9	0
42	Methyl methacrylate	80-62-6	0
43	Urethane dimethacrylate	72869-86-4	0
44	Glycidyl methacrylate	106-91-2	1
45	Bisphenol A dimethacrylate	3253-39-2	0
46	Glycidyl acrylate	106-90-1	1
47	Acrylic acid	79-10-7	0
48	Ethyl acrylate	140-88-5	0
49	Butyl methacrylate	97-88-1	0
50	2-ethylhexyl acrylate	103-11-7	0
51	1,3-butanediol diacrylate	1189-08-8	0
52	Isobutyl methacrylate	97-86-9	0
53	Benzyl methacrylate	2495-37-6	0
54	Isobornyl methacrylate	7534-94-3	0
55	Isodecyl methacrylate	29964-84-9	0
56	Bisphenol A diglycidyl dimethacrylate (Bis-GMA)	24447-72-1	0

Apéndice 7. Correlación entre los descriptores seleccionados para el análisis quimi-topológico. Los valores con $r > 0,7$ se indican son sombreado azul.

	μ	η	$\frac{E_H}{E_L}$	$\frac{dC}{H_2}$	S	ΔD_n	D_n	ΔD	D	M
μ	1									
η	-	1,0								
$\frac{E_H}{E_L}$	0,22	0	1,00							
$\frac{dC}{H_2}$	0,4	0,3		1,00						
S	0,7	-	0,35		1,00					
ΔD_n	0,2	-	-	0,31		1,00				
D_n	0	0,91	0,33		-		1,00			
ΔD	-	-	-	-	-	1,00				
D	0,36	0,06	0,34	0,33	0,09					
M	-	-	-	-	-	0,79	1,00			
	0,15	0,01	0,10	0,03	0,12					
	-	-	-	0,00	0,72	0,06	-	1,00		
	0,21	0,66	0,31			0,10				
	-	-	-	0,00	0,10	0,78	0,97	0,12	1,00	
	0,16	0,21	0,18		-					
	-	0,1	-	-	-	0,70	0,67	-	0,62	1
	0,24	3	0,16	0,15	0,22			0,17		

Apéndice 8. Descriptores empleados en el análisis quimi-topológico

Etiqueta	Nombre	μ	E_H/E_L	S	ΔD_n
1	Methyl acrylate	-4,43	6,13	19,17	0,02
2	Isobutyl acrylate	-4,33	6,06	22,00	-0,02
3	Butyl acrylate	-4,31	6,29	23,67	0,01
4	2-hydroxyethyl acrylate	-4,36	5,34	26,17	0,13
5	Allyl acrylate	-4,13	6,11	23,67	0,11
6	1,4-butanediol diacrylate	-4,44	5,93	40,33	0,04
7	T-butyl acrylate	-4,32	5,80	24,42	0,08
8	Neopentandiol diacrylate	-4,46	5,22	42,58	0,06
9	Ethylene glycol diacrylate	-4,64	4,63	37,33	0,07
10	2-(Dimethylamino)Ethyl acrylate	-3,57	4,99	26,17	-0,04
11	Hexyl acrylate	-4,19	6,38	26,67	-0,01
12	Pentyl acrylate	-4,27	6,30	25,17	0,01
13	Pentaerythritol triacrylate	-4,46	4,88	64,75	0,02
14	Diethylene glycol diacrylate	-4,43	5,63	43,83	0,00
15	Trimethylolpropane triacrylate	-4,47	4,97	60,75	0,10
16	Tetraethylene glycol diacrylate	-4,36	5,52	56,83	-0,02
17	2,3-dibromopropyl acrylate	-4,53	5,42	27,00	0,48
18	Neopentyl acrylate	-4,42	5,29	25,92	0,08
19	2-bromoethyl acrylate	-4,45	5,32	22,92	0,31
20	1,6-hexanediol diacrylate	-4,37	6,13	43,33	0,04
21	1,5-pentanediol diacrylate	-4,43	5,13	41,83	0,05
22	2-chloroethyl acrylate	-4,57	5,30	24,28	0,19
23	Pentyl methacrylate	-4,10	7,32	26,83	-0,07
24	Ethylene glycol diacrylate	-4,30	6,07	40,67	-0,02
25	1,5-Pentanediol dimethacrylate	-4,16	6,59	45,17	0,00
26	2-Hydroxyethyl methacrylate	-4,14	6,46	27,83	-0,01
27	Neopentyl methacrylate	-3,76	11,56	27,58	-0,04
28	Triethylene glycol dimethacrylate	-4,13	6,31	53,67	-0,07
29	1,6-hexanediol dimethacrylate	-4,17	6,89	46,67	-0,01
30	Ethyl methacrylate	-3,70	14,62	22,33	-0,05
31	Neopentandiol dimethacrylate	-4,12	5,55	45,92	0,02
32	Diethylene glycol dimethacrylate	-4,22	6,34	47,17	-0,05

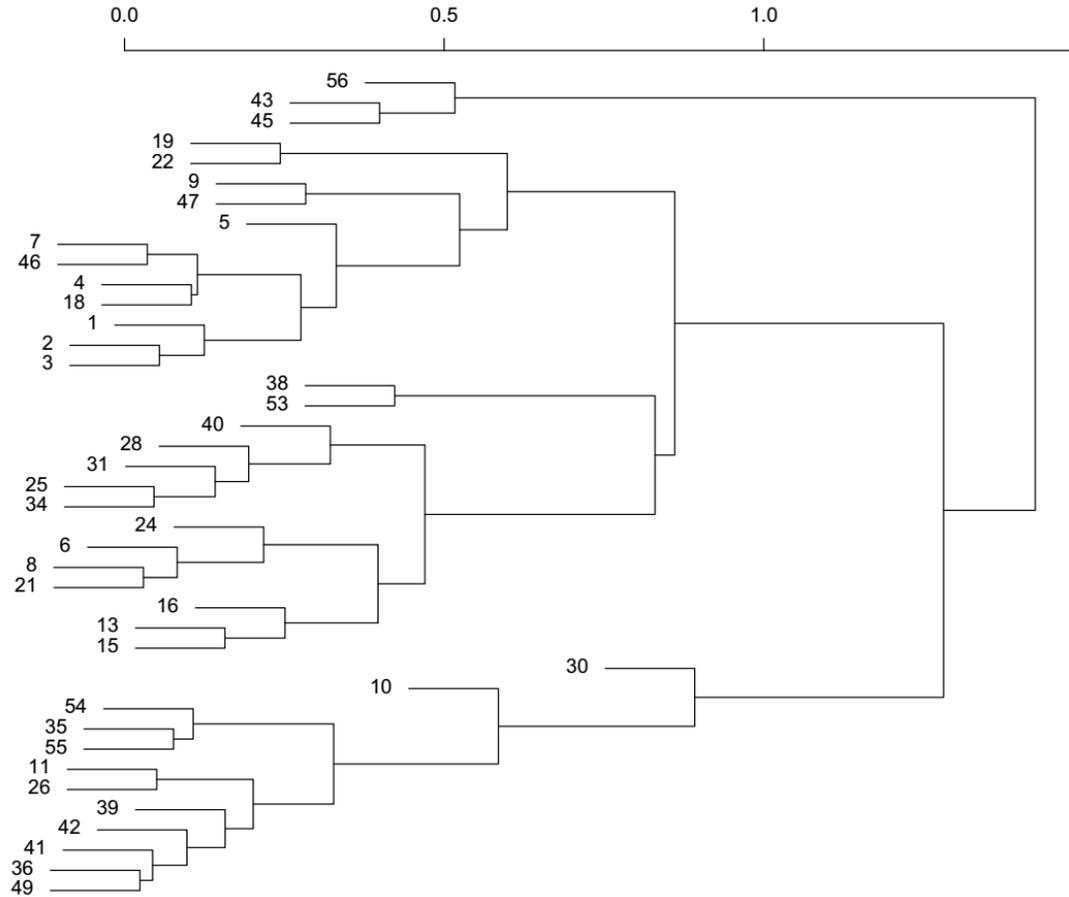
Etiqueta	Nombre	μ	E_H/E_L	S	ΔD_n
33	Hexyl methacrylate	-4,04	7,34	28,33	-0,07
34	1,4-butanediol dimethacrylate	-4,20	6,63	43,67	-0,02
35	Octyl methacrylate	-3,96	7,35	31,33	-0,08
36	Propyl methacrylate	-4,13	7,26	23,83	-0,06
37	Decyl methacrylate	-3,88	7,35	34,33	-0,08
38	2,3-dibromopropyl methacrylate	-4,20	6,19	28,67	0,36
39	T-butyl methacrylate	-4,02	7,41	26,08	-0,07
40	Trimethylolpropane trimethacrylate	-4,10	6,59	65,75	0,03
41	Isopropyl methacrylate	-4,09	7,29	24,17	-0,07
42	Methyl methacrylate	-4,17	7,16	20,83	-0,04
43	Urethane dimethacrylate	-4,02	5,87	87,58	-0,04
44	Glycidyl methacrylate	-4,16	6,19	26,67	0,03
45	Bisphenol A dimethacrylate	-3,75	4,81	65,58	0,00
46	Glycidyl acrylate	-4,30	5,53	25,00	0,09
47	Acrylic acid	-4,64	5,58	19,67	0,00
48	Ethyl acrylate	-4,45	6,30	20,67	0,01
49	Butyl methacrylate	-4,12	7,30	25,33	-0,06
50	2-ethylhexyl acrylate	-4,25	6,11	30,00	-0,02
51	1,3-butanediol diacrylate	-4,46	5,85	40,67	0,04
52	Isobutyl methacrylate	-4,14	7,11	25,67	-0,04
53	Benzyl methacrylate	-3,82	6,50	32,00	0,22
54	Isobornyl methacrylate	-3,92	7,17	34,50	-0,03
55	Isodecyl methacrylate	-3,89	7,34	34,67	-0,08
56	Bisphenol A diglycidyl dimethacrylate (Bis-GMA)	-3,53	3,70	93,25	0,06

Apéndice 9. Valores normalizados de los descriptores empleados en el análisis quimiotoxicológico

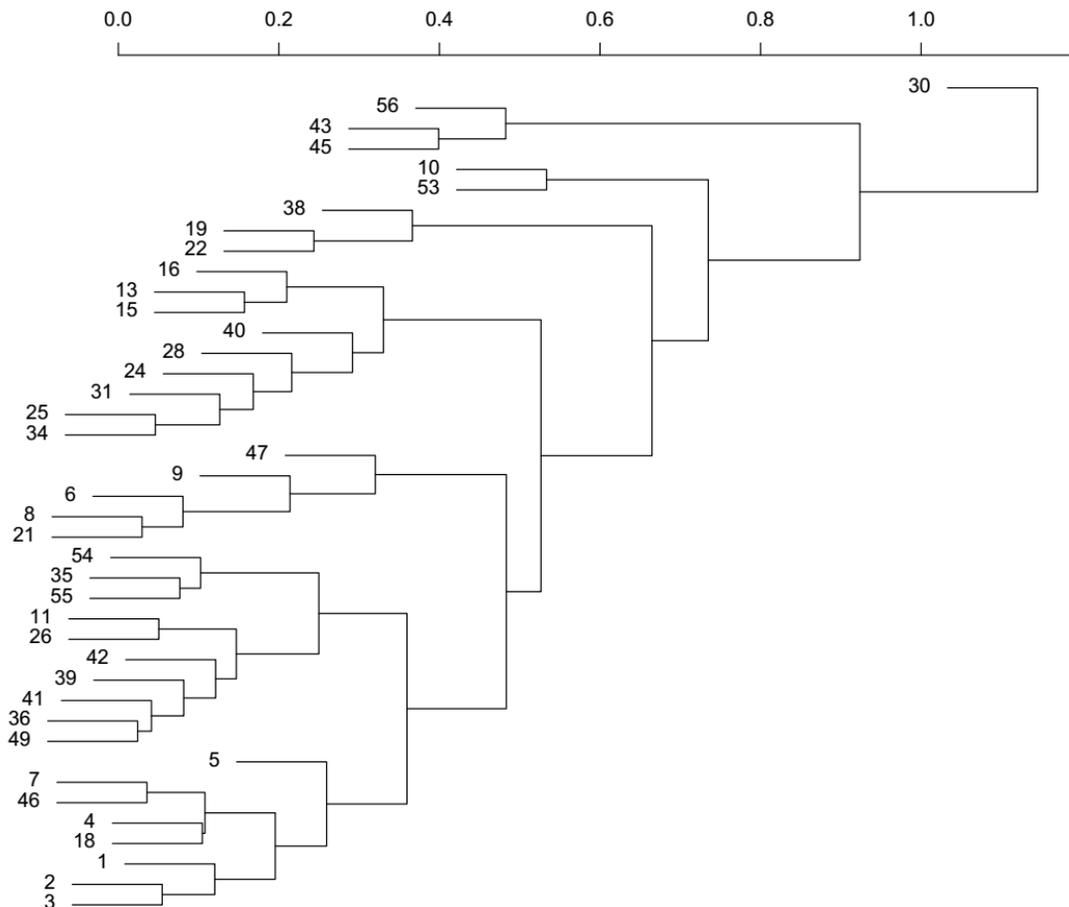
Etiqueta	Nombre	μ	$\frac{E_H}{E_L}$	S	ΔD_n
1	Methyl acrylate	0,19	0,22	0,00	0,17
2	Isobutyl acrylate	0,28	0,22	0,04	0,12
3	Butyl acrylate	0,30	0,24	0,06	0,16
4	2-hydroxyethyl acrylate	0,25	0,15	0,09	0,38
5	Allyl acrylate	0,47	0,22	0,06	0,34
6	1,4-butanediol diacrylate	0,19	0,20	0,29	0,21
7	T-butyl acrylate	0,29	0,19	0,07	0,28
8	Neopentandiol diacrylate	0,17	0,14	0,32	0,24
9	Ethyleneglycol diacrylate	0,00	0,08	0,25	0,26
10	2-(Dimethylamino)ethyl acrylate	0,97	0,12	0,09	0,08
11	Hexyl acrylate	0,41	0,25	0,10	0,12
12	Pentyl acrylate	0,33	0,24	0,08	0,15
13	Pentaerythritol triacrylate	0,17	0,11	0,62	0,18
14	Diethyleneglycol diacrylate	0,19	0,18	0,33	0,15
15	Trimethylolpropane triacrylate	0,16	0,12	0,56	0,33
16	Tetraethyleneglycol diacrylate	0,26	0,17	0,51	0,11
17	2,3-dibromopropyl acrylate	0,10	0,16	0,11	1,00
18	Neopentyl acrylate	0,20	0,15	0,09	0,29
19	2-bromoethyl acrylate	0,17	0,15	0,05	0,70
20	1,6-hexanediol diacrylate	0,24	0,22	0,33	0,21
21	1,5-pentanediol diacrylate	0,19	0,13	0,31	0,23
22	2-chloroethyl acrylate	0,07	0,15	0,07	0,48
23	Pentyl methacrylate	0,49	0,33	0,10	0,02
24	Ethyleneglycol diacrylate	0,31	0,22	0,29	0,10
25	1,5-Pentanediol dimethacrylate	0,43	0,26	0,35	0,14
26	2-Hydroxyethyl methacrylate	0,45	0,25	0,12	0,13
27	Neopentyl methacrylate	0,80	0,72	0,11	0,07
28	Triethyleneglycol dimethacrylate	0,47	0,24	0,47	0,03
29	1,6-hexanediol dimethacrylate	0,43	0,29	0,37	0,12
30	Ethyl methacrylate	0,85	1,00	0,04	0,06
31	Neopentandiol dimethacrylate	0,48	0,17	0,36	0,17
32	Diethyleneglycol dimethacrylate	0,38	0,24	0,38	0,06
33	Hexyl methacrylate	0,54	0,33	0,12	0,01

Etiqueta	Nombre	μ	$\frac{E_H}{E_L}$	S	ΔD_n
34	1,4-butanediol dimethacrylate	0,40	0,27	0,33	0,11
35	Octyl methacrylate	0,62	0,33	0,16	0,00
36	Propyl methacrylate	0,46	0,33	0,06	0,04
37	Decyl methacrylate	0,69	0,33	0,20	0,00
38	2,3-dibromopropyl methacrylate	0,40	0,23	0,13	0,78
39	T-butyl methacrylate	0,56	0,34	0,09	0,03
40	Trimethylolpropane trimethacrylate	0,49	0,26	0,63	0,19
41	Isopropyl methacrylate	0,50	0,33	0,07	0,03
42	Methyl methacrylate	0,43	0,32	0,02	0,07
43	Urethane dimethacrylate	0,56	0,20	0,92	0,07
44	Glycidyl methacrylate	0,44	0,23	0,10	0,19
45	Bisphenol A dimethacrylate	0,80	0,10	0,63	0,14
46	Glycidyl acrylate	0,31	0,17	0,08	0,30
47	Acrylic acid	0,00	0,17	0,01	0,14
48	Ethyl acrylate	0,17	0,24	0,02	0,17
49	Butyl methacrylate	0,47	0,33	0,08	0,03
50	2-ethylhexyl acrylate	0,36	0,22	0,15	0,10
51	1,3-butanediol diacrylate	0,17	0,20	0,29	0,21
52	Isobutyl methacrylate	0,45	0,31	0,09	0,08
53	Benzyl methacrylate	0,74	0,26	0,17	0,53
54	Isobornyl methacrylate	0,65	0,32	0,21	0,10
55	Isodecyl methacrylate	0,68	0,33	0,21	0,00
56	Bisphenol A diglycidyl dimethacrylate (Bis-GMA)	1,00	0,00	1,00	0,25

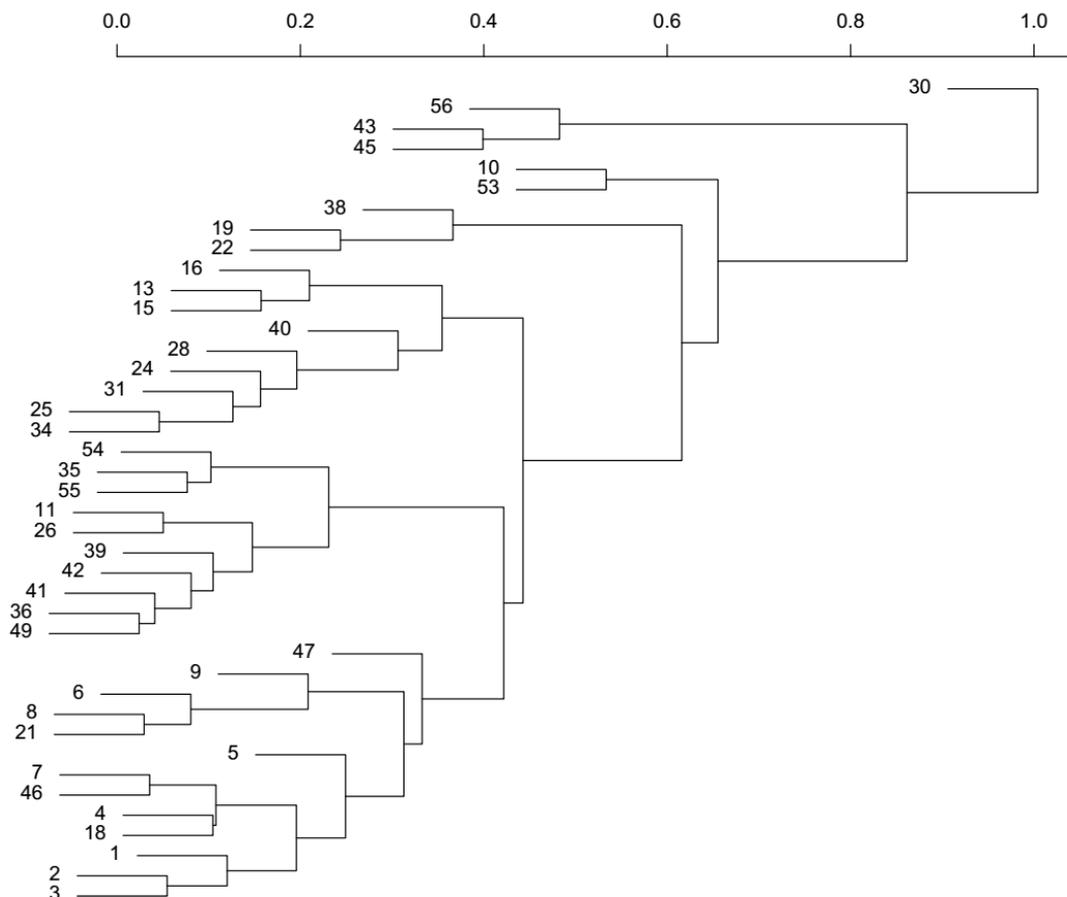
Apéndice 10. Árbol de clasificación del subconjunto de entrenamiento A_E . (41 acrilatos) con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames. Función de similitud distancia euclidiana y metodología de agrupamiento unión completa



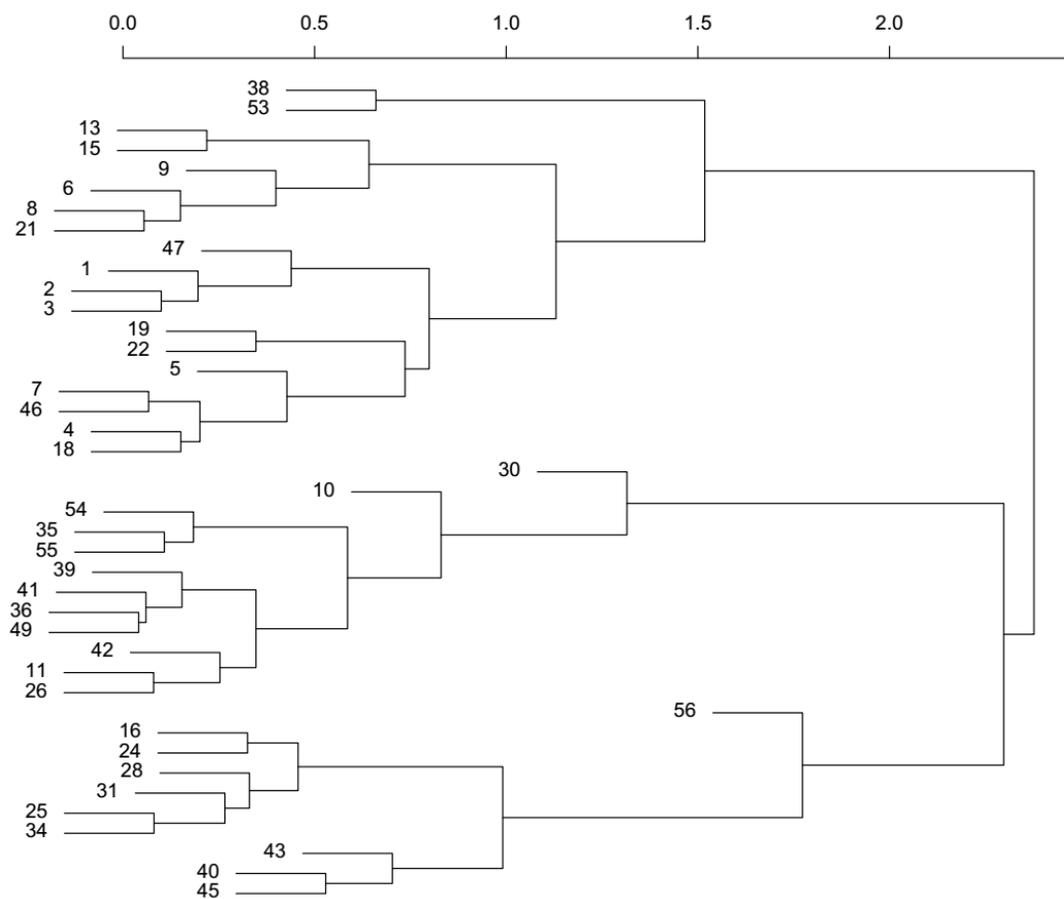
Apéndice 11. Árbol de clasificación del conjunto A_E. (41 acrilatos) con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames. Función de similitud distancia euclidiana y metodología de agrupamiento unión promedio ponderado.



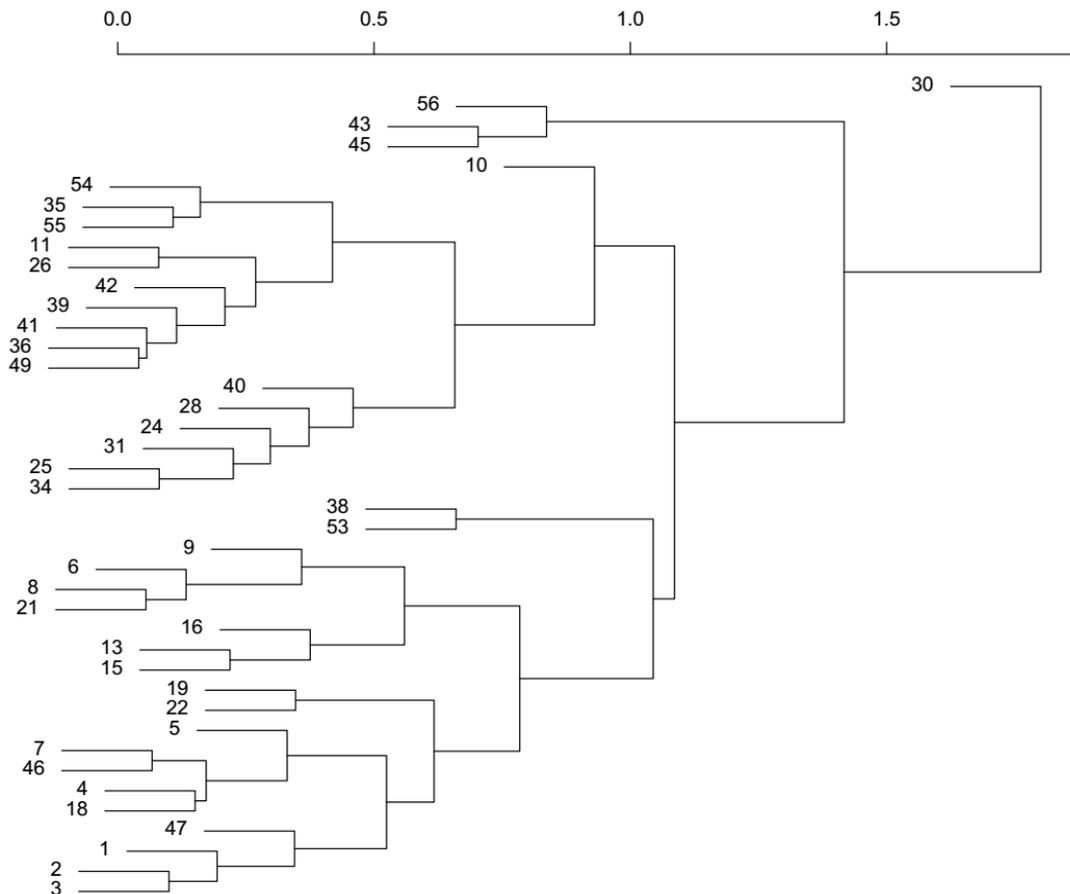
Apéndice 12. Árbol de clasificación del conjunto A_E. (41 acrilatos) con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames. Función de similitud distancia euclidiana y metodología de agrupamiento unión promedio no ponderado.



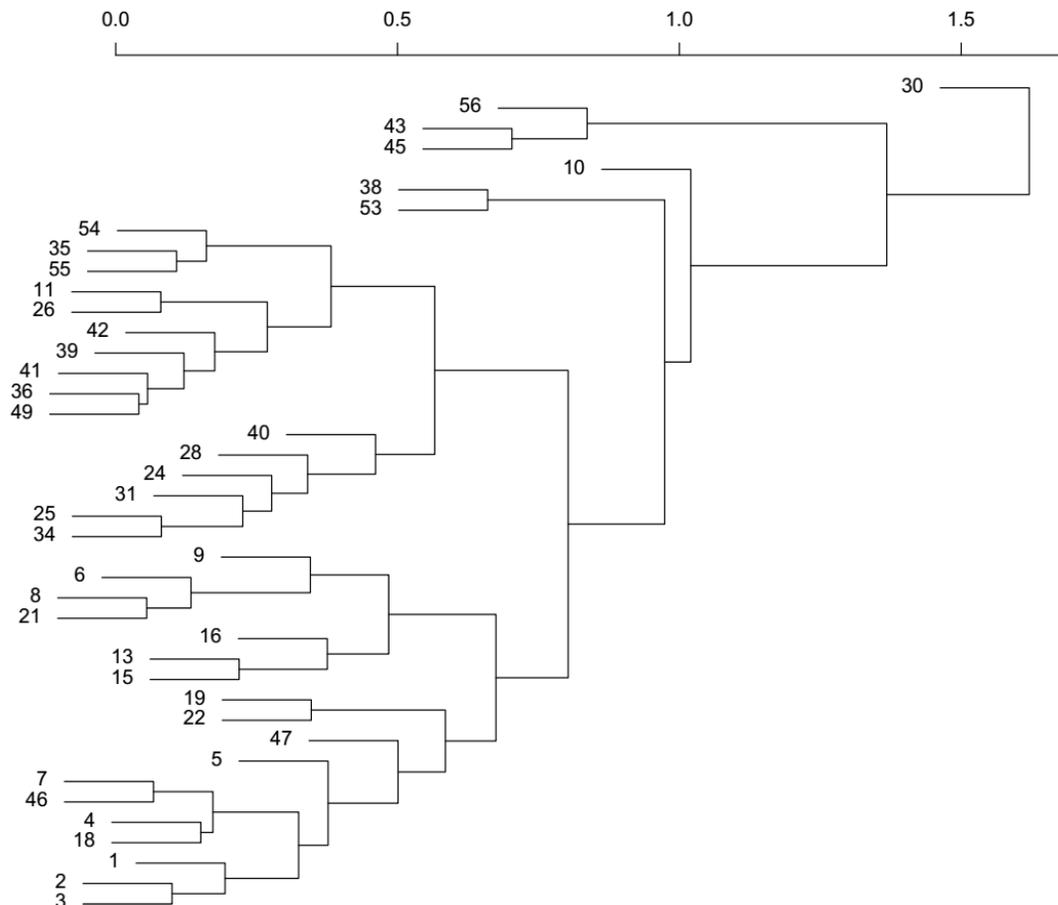
Apéndice 13. Árbol de clasificación del conjunto A_E . (41 acrilatos) con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames. Función de similitud distancia manhattan y metodología de agrupamiento unión completa.



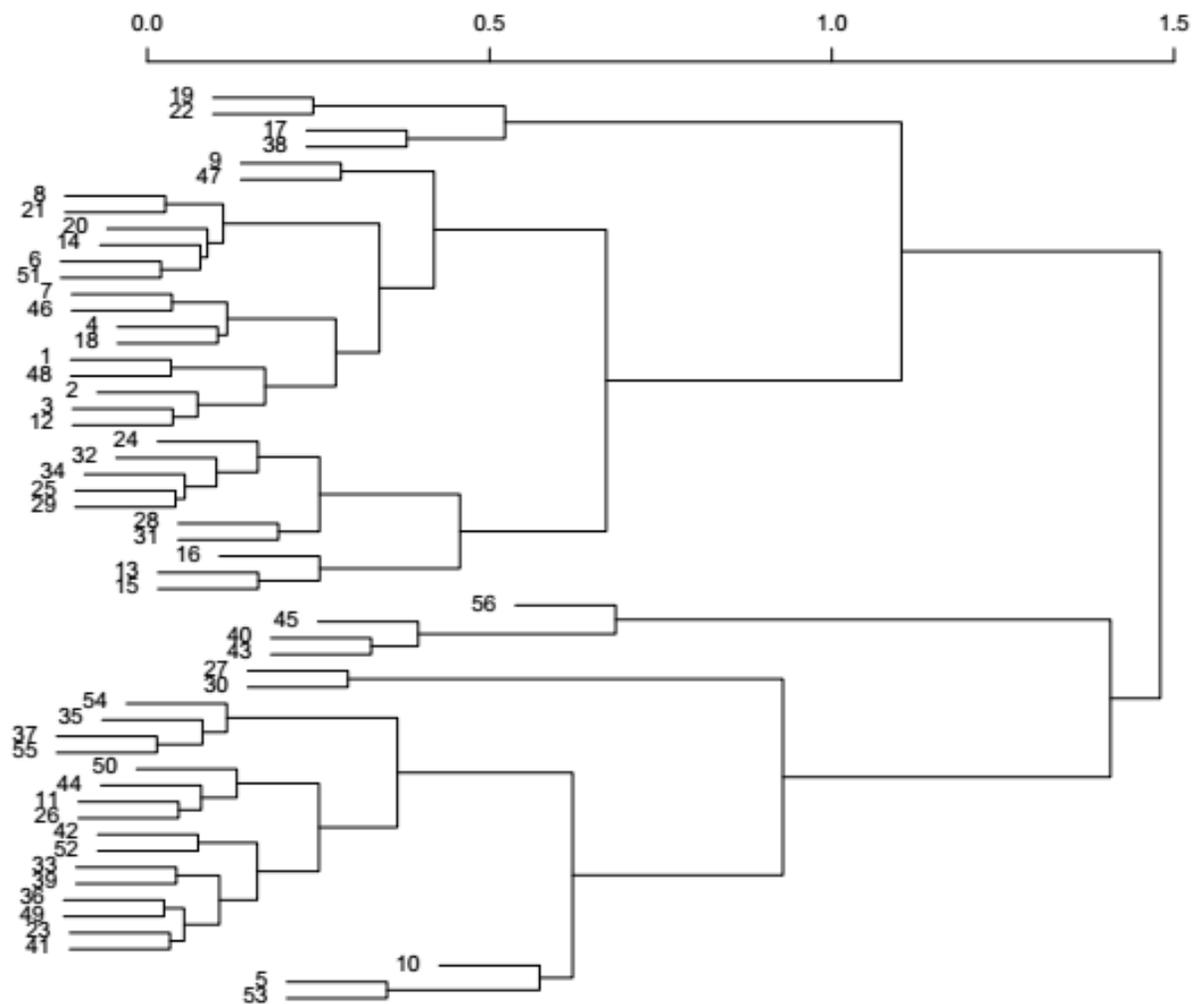
Apéndice 14. Árbol de clasificación del conjunto A_E . (41 acrilatos) con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames. Función de similitud distancia manhattan y metodología de agrupamiento unión promedio ponderado.



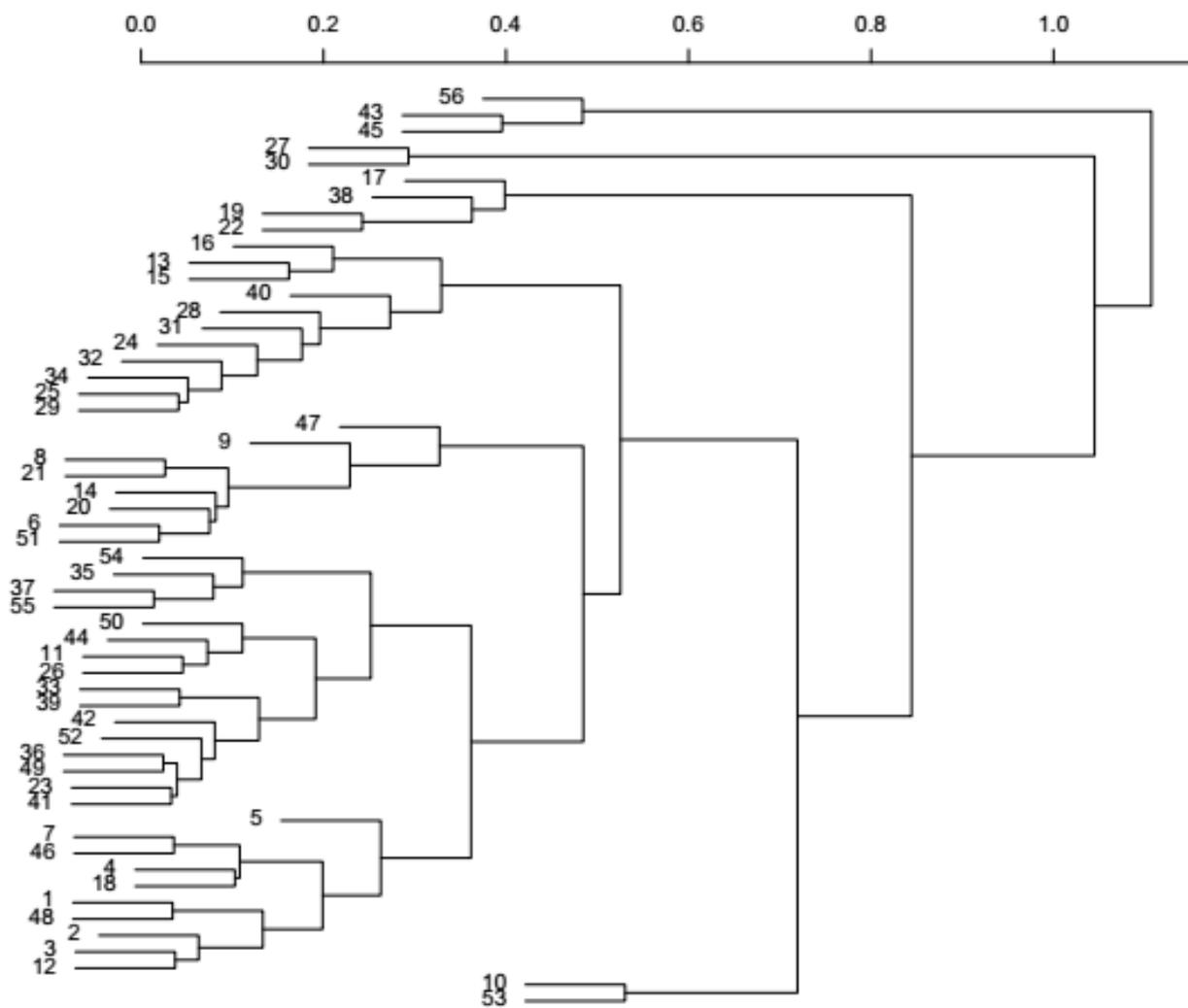
Apéndice 15. Árbol de clasificación del conjunto A_E . (41 acrilatos) con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames. Función de similitud distancia manhattan y metodología de agrupamiento unión promedio no ponderado.



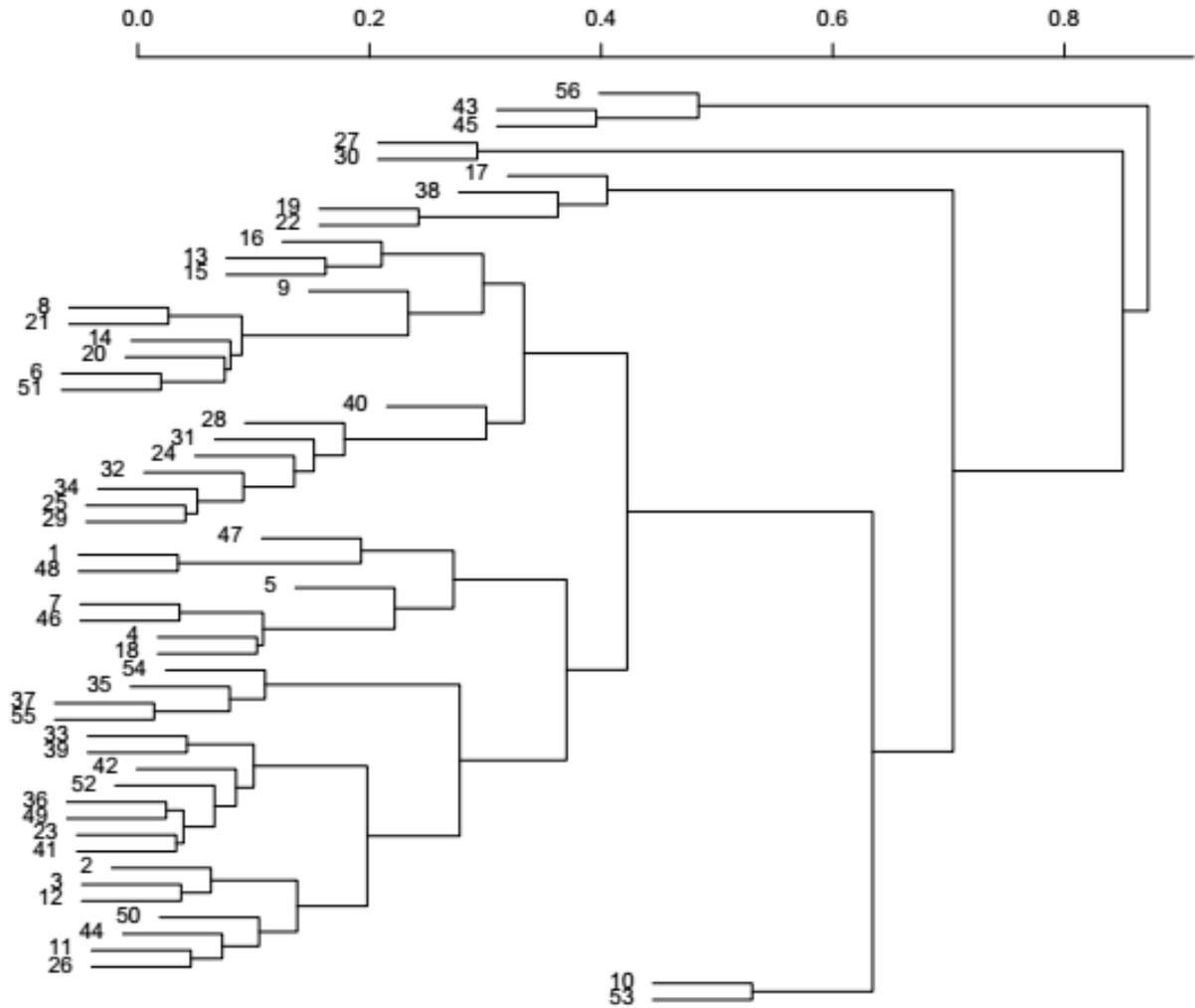
Apéndice 16. Árbol de clasificación del subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames (56 acrilatos). Función de similitud distancia euclidiana y metodología de agrupamiento unión completa.



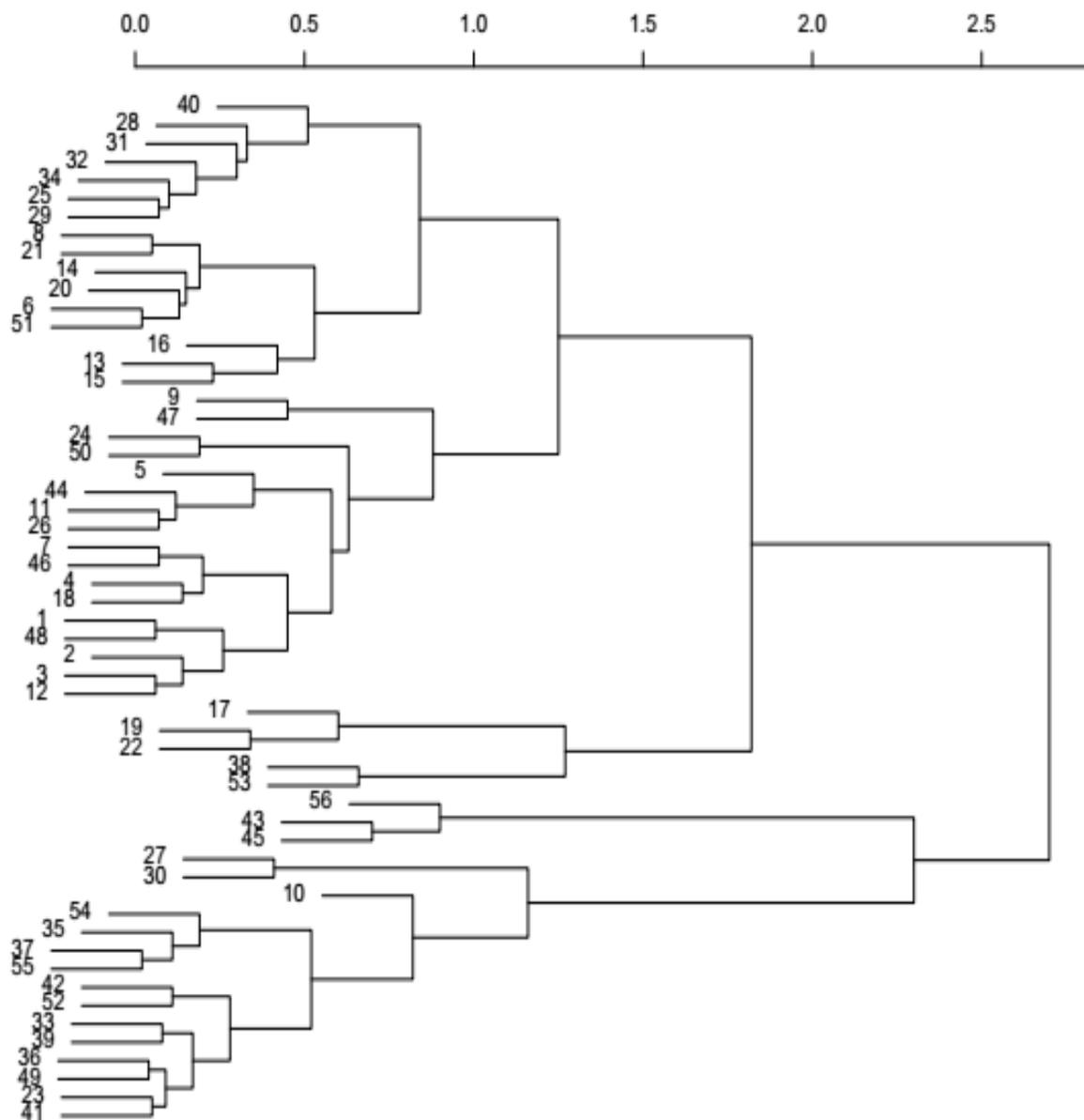
Apéndice 17. Árbol de clasificación del subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames (56 acrilatos). Función de similitud distancia euclidiana y metodología de agrupamiento unión promedio ponderado.



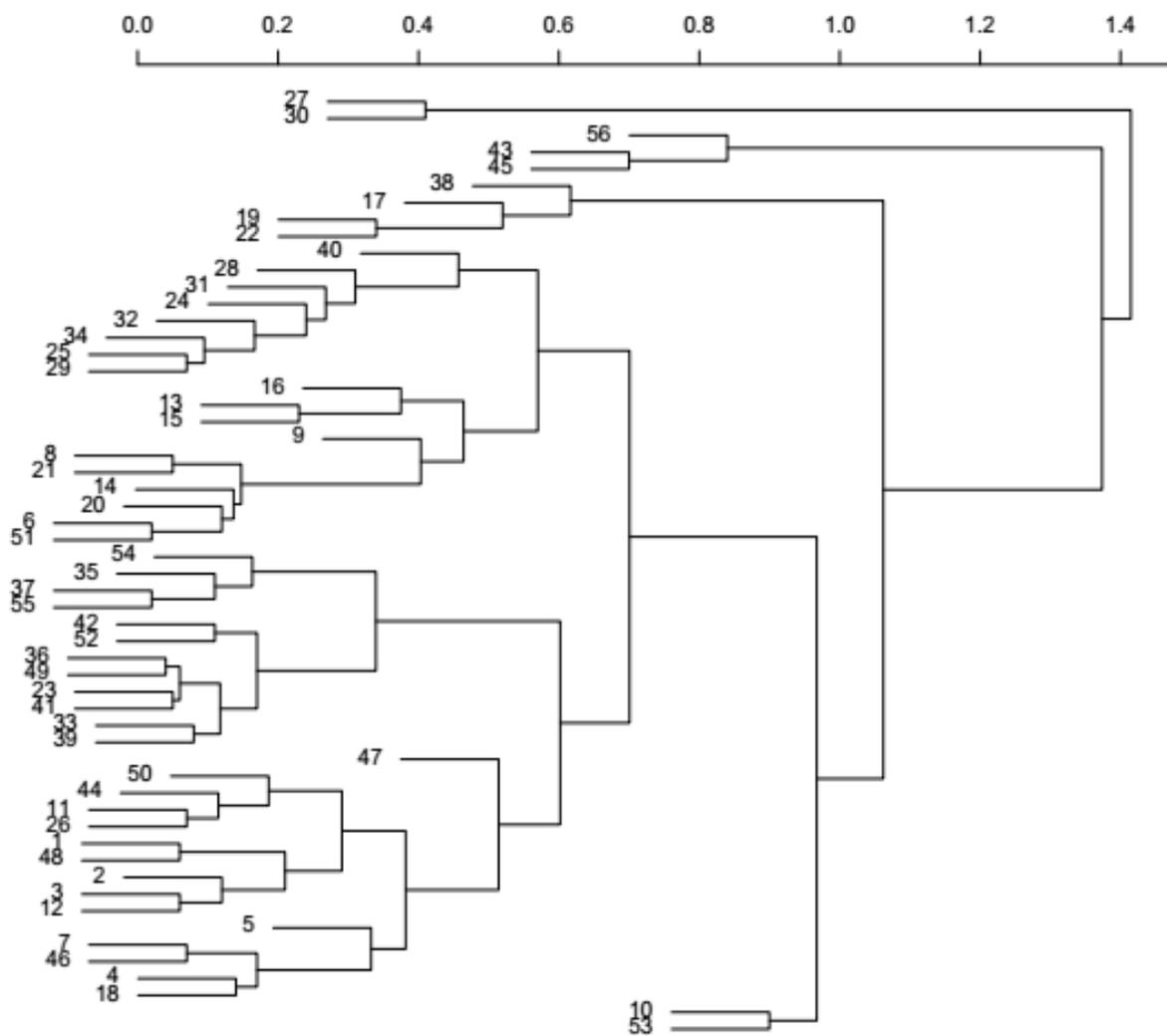
Apéndice 18. Árbol de clasificación del subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames (56 acrilatos). Función de similitud distancia euclidiana y metodología de agrupamiento unión promedio no ponderado.



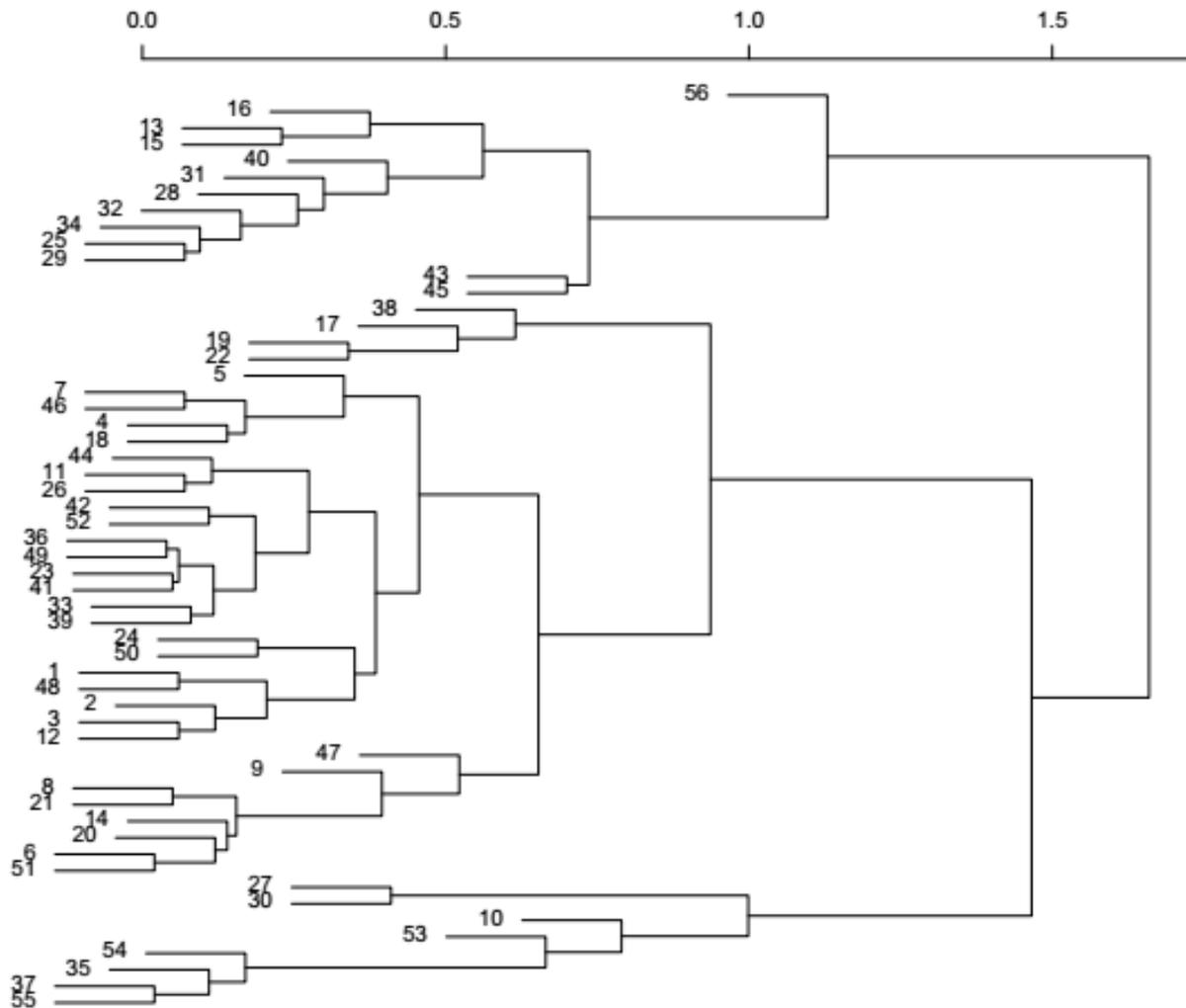
Apéndice 19. Árbol de clasificación del subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames (56 acrilatos). Función de similitud distancia manhattan y metodología de agrupamiento unión completa.



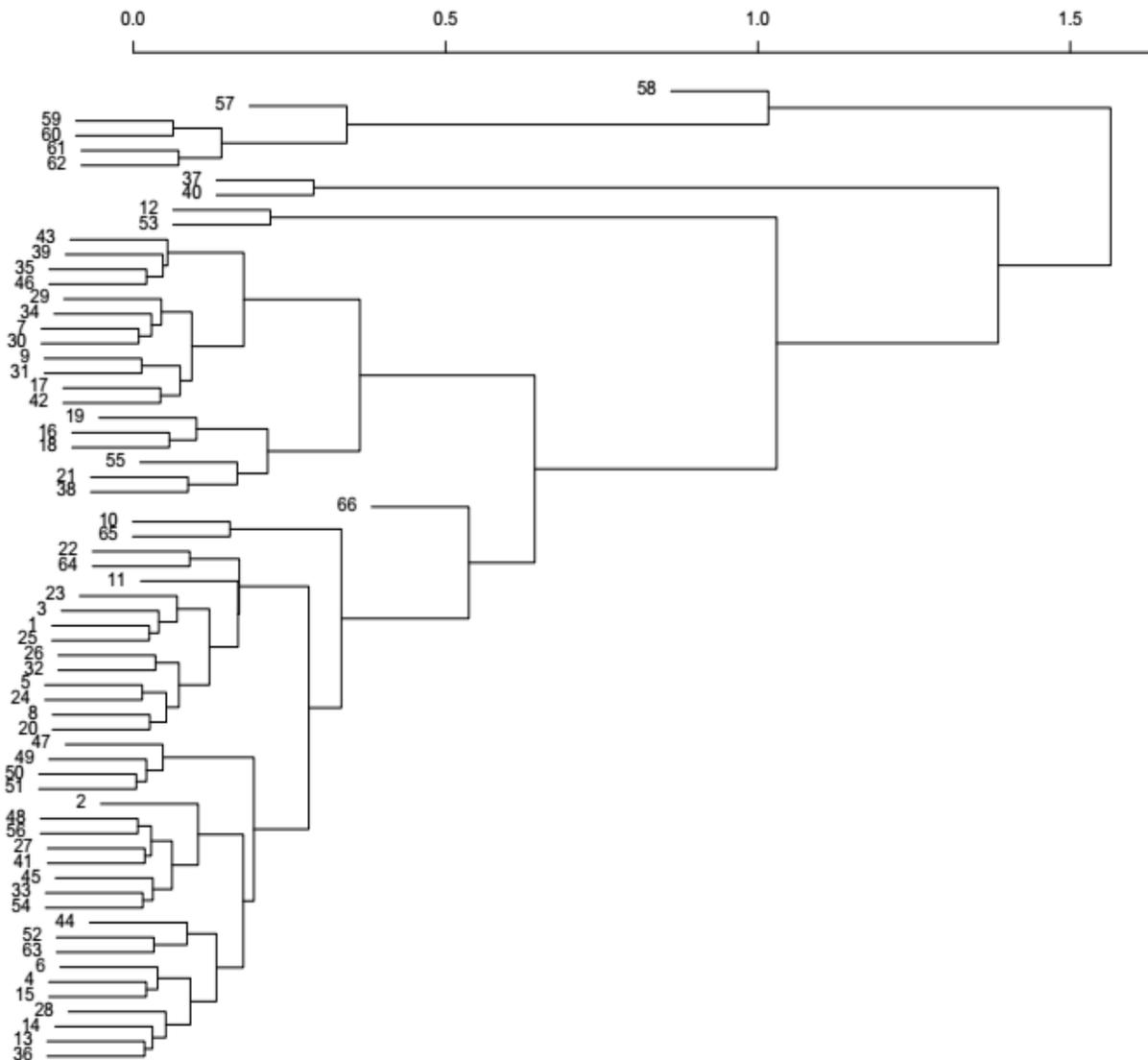
Apéndice 20. Apéndice 20. Árbol de clasificación del subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames (56 acrilatos). Función de similitud distancia manhattan y metodología de agrupamiento unión promedio no ponderado.



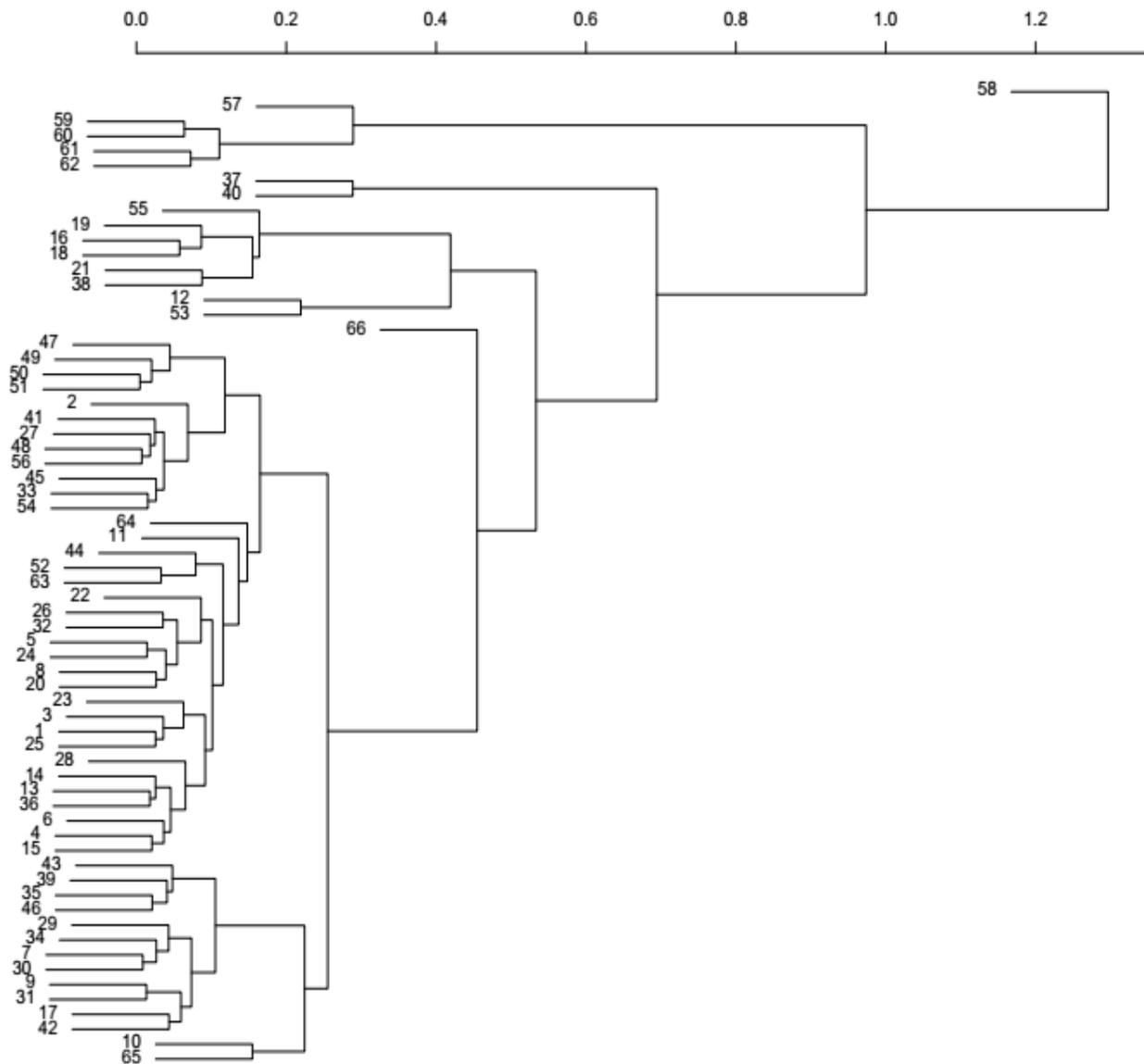
Apéndice 21. Árbol de clasificación del conjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames (56 acrilatos). Función de similitud distancia manhattan y metodología de agrupamiento unión promedio ponderado.



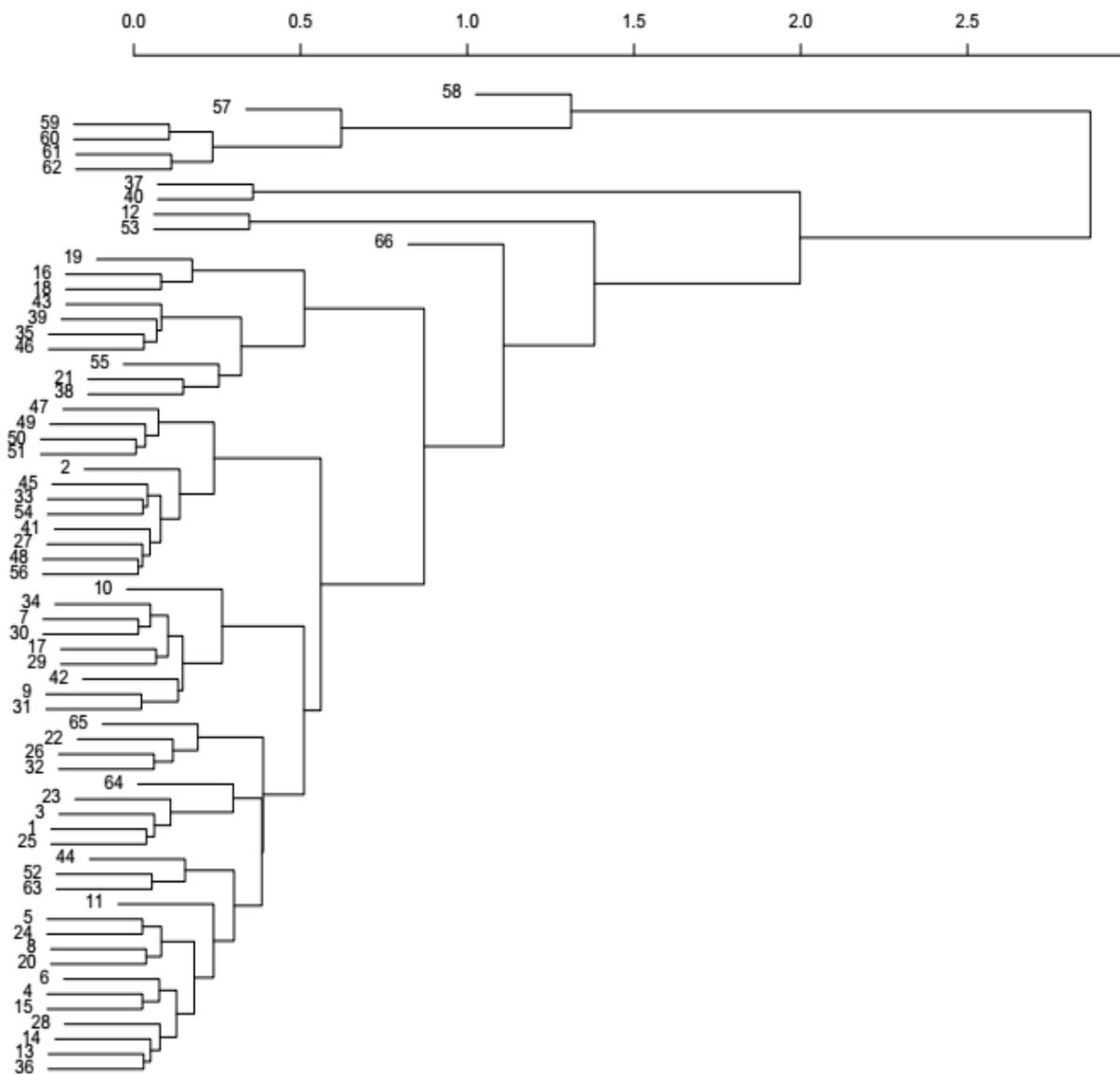
Apéndice 22. Árbol de clasificación del conjunto de acrilatos totales A_T (66 Acrilatos). Función de similitud distancia euclidiana y metodología de agrupamiento unión completa.



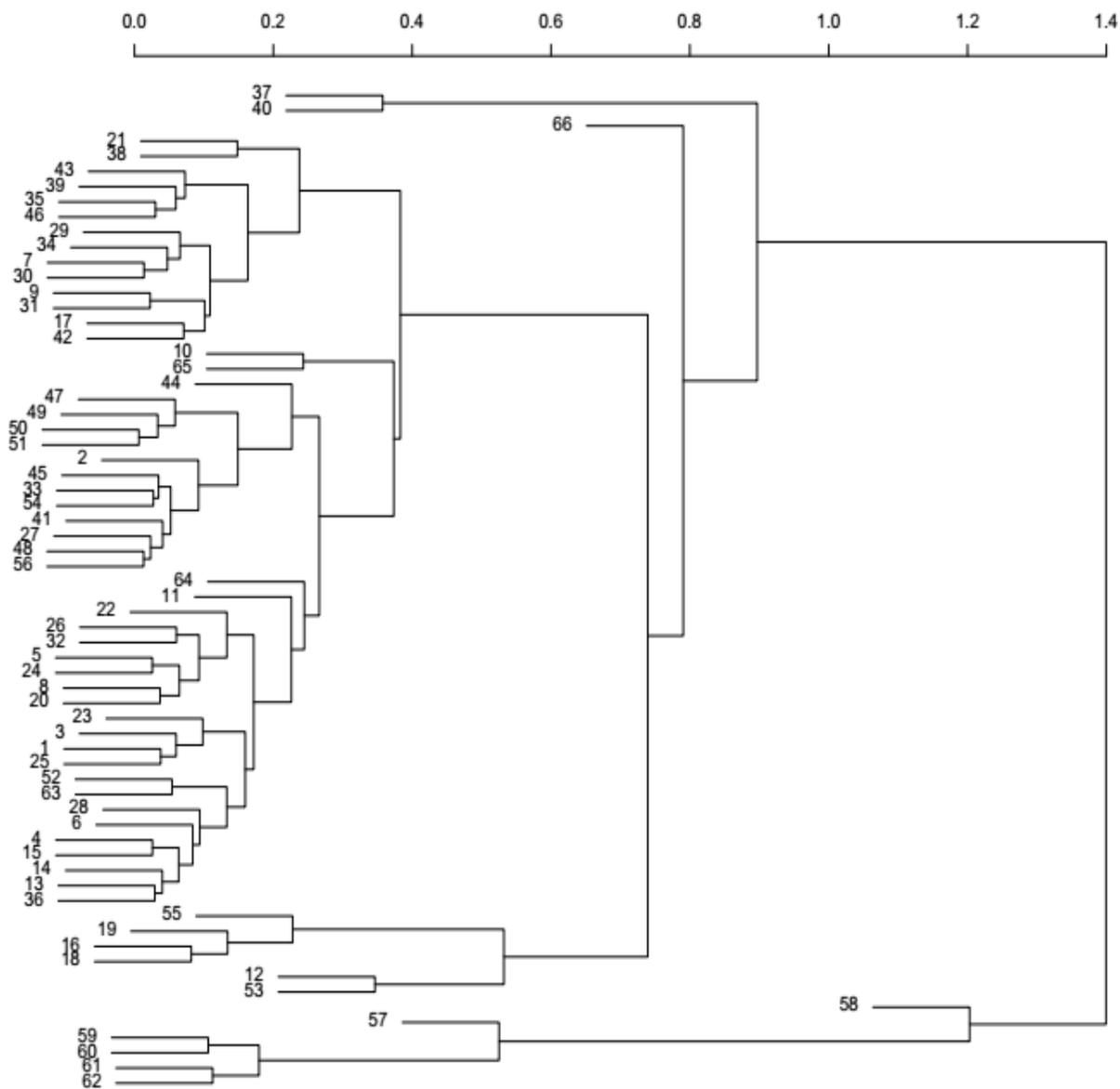
Apéndice 23. Árbol de clasificación del conjunto de acrilatos totales A_T (61 acrilatos). Función de similitud distancia euclidiana y metodología de agrupamiento unión promedio no ponderado



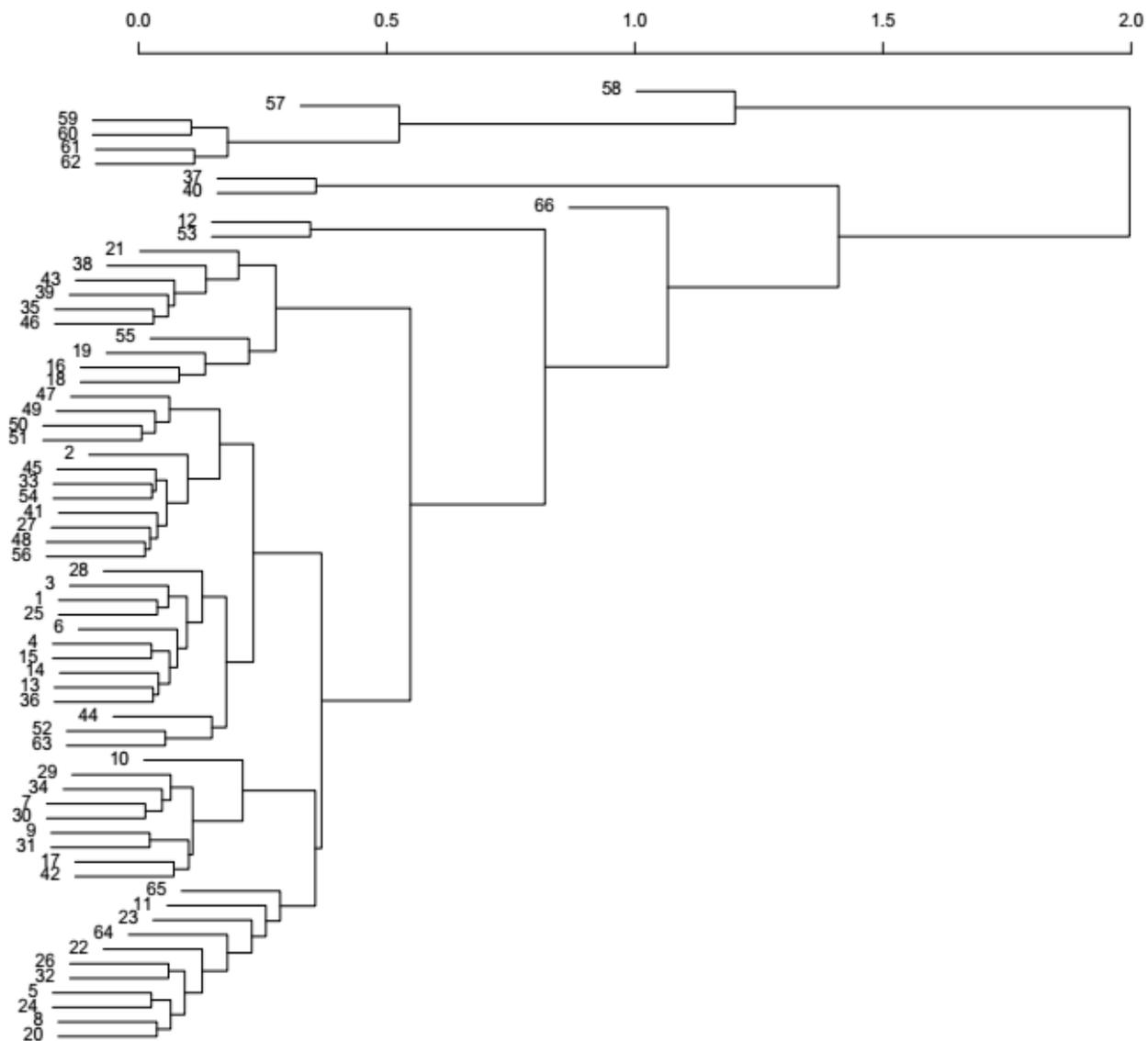
Apéndice 25. Árbol de clasificación del conjunto de acrilatos totales A_T (61 acrilatos). Función de similitud distancia manhattan y metodología de agrupamiento unión completa.



Apéndice 26. Árbol de clasificación del conjunto de acrilatos totales A_T (61 Acrilatos). Función de similitud distancia manhattan y metodología de agrupamiento unión promedio no ponderado.



Apéndice 27. Árbol de clasificación del conjunto de acrilatos totales A_T (61 Acrilatos). Función de similitud distancia manhattan y metodología de agrupamiento unión promedio ponderado.



Apéndice 28. Agrupamientos, población, número de selección para los diferentes valores de n. Subconjunto de entrenamiento A_E con datos de mutagenicidad evaluada con el test de Ames (41 acrilatos)

DISTANCIA EUCLIDIANA-UNIÓN COMPLETA

n	C	$\prod_i c_i $	(S)
1	41	1	41
2	28	8192	2,29E5
3	21	1,40E5	2,94E6
4	17	3,32E10	5,64E6
5	15	5,18E5	7,78E6
6	15	5,18E5	7,78E6
7	12	1,23E5	1,48E6
⋮			
41	1	41	41

DISTANCIA EUCLIDIANA-UNIÓN PROMEDIO PONDERADO

n	C	$\prod_i c_i $	(S)
1	41	1	41
3	21	1,05E5	2,70E6
4	17	2,49E5	4,23E6
5	14	4,86E5	6,80E6
6	13	5,83E5	7,58E6
7	11	2,38E5	2,62E6
⋮			
41	1	41	41

DISTANCIA EUCLIDIANA-UNIÓN PROMEDIO NO PONDERADO

n	C	$\prod_i c_i $	(S)
1	41	1	41
3	21	1,05E5	2,20E6
4	17	2,49E5	4,23E6
5	15	3,89E5	5,83E6
6	14	4,67E5	6,53E6
7	12	1,91E5	2,29E6
⋮			
41	1	41	41

DISTANCIA MANHATTAN-UNIÓN COMPLETA

n	C	$\prod_i c_i $	(S)
1	41	1	41
3	21	1,40E5	2,94E6
4	16	4,42E5	7,08E6
5	15	5,53E5	8,29E6
6	13	3,11E5	4,04E6
⋮			
41	1	41	41

DISTANCIA MANHATTAN-UNIÓN PROMEDIO PONDERADO

n	C	$\prod_i c_i $	(S)
1	41	1	41
3	22	7,00E4	1,54E6
4	17	2,21E5	3,76E6
5	14	4,32E5	6,05E6
6	13	5,18E5	6,74E6
7	11	2,21E5	2,33E6
⋮			
41	1	41	41

DISTANCIA EUCLIDIANA-UNIÓN PROMEDIO NO PONDERADO

n	C	$\prod_i c_i $	(S)
1	41	1	41
3	22	7,00E4	1,54E6
4	18	1,66E5	2,99E6
5	16	2,59E5	4,15E6
6	15	3,11E5	4,67E6
7	12	7,41E4	8,89E5
⋮			
41	1	41	41

Apéndice 29. Agrupamientos, población, número de selección para los diferentes valores de n. Subconjunto de acrilatos A con datos de mutagenicidad evaluada por el test de Ames (56 acrilatos)

DISTANCIA EUCLIDIANA-UNIÓN COMPLETA

n	C	$\prod_i c_i $	(S)
1	56	1	56
2	44	4096	1,80E5
3	36	1,05E5	3,78E6
4	32	3,32E5	1,06E7
5	29	4,32E5	1,52E7
6	27	6,22E5	1,68E7
7	25	5,08E5	1,26E7
⋮			
56	1	56	56

DISTANCIA EUCLIDIANA-UNIÓN PROMEDIO PONDERADO

n	C	$\prod_i c_i $	(S)
1	56	1	56
2	39	1,31E5	5,11E6
3	31	3,36E6	1,04E8
4	24	1,42E7	3,40E8
5	21	1,84E7	3,87E8
6	18	1,997	3,58E8
⋮			
41	1	56	56

DISTANCIA EUCLIDIANA-UNIÓN PROMEDIO NO PONDERADO

n	C	$\prod_i c_i $	(S)
1	56	1	56
2	39	1,31E5	5,11E6
3	30	5,04E6	1,51E8
4	23	2,12E7	4,88E8
5	20	4,15E7	8,29E8
6	17	4,48E7	7,61E8
⋮			
56	1	56	56

DISTANCIA MANHATTAN-UNIÓN COMPLETA

n	C	$\prod_i c_i $	(S)
1	56	1	56
2	36	1,05E6	3,77E7
3	28	2,69E7	7,52E8
4	22	8,49E7	1,87E9
5	19	7,37E7	1,40E9
⋮			
56	1	56	56

DISTANCIA MANHATTAN-UNIÓN PROMEDIO PONDERADO

n	C	$\prod_i c_i $	(S)
1	56	1	56
2	38	2,62E5	9,96E6
3	31	4,48E6	1,39E8
4	25	1,42E7	3,54E8
5	21	2,30E7	4,84E8
6	17	1,87E7	3,17E8
⋮			
56	1	56	56

DISTANCIA EUCLIDIANA-UNIÓN PROMEDIO NO PONDERADO

n	C	$\prod_i c_i $	(S)
1	56	1	56
2	38	2,62E5	9,96E6
3	30	6,72E6	2,02E8
4	23	2,83E7	6,51E8
5	20	3,69E7	7,37E8
6	17	2,49E7	4,23E8
⋮			
56		56	56

Apéndice 30. Agrupamientos, población, número de selección para los diferentes valores de n. Conjunto de acrilatos totales AT (61 acrilatos)

DISTANCIA EUCLIDIANA-UNIÓN COMPLETA

n	C	$\prod_i c_i $	(S)
1	66	1	66
3	33	4,84E8	1,60E10
4	24	2,04E9	4,89E10
5	23	2,55E9	5,86E10
6	20	1,53E9	3,06E10
⋮			
66	1	66	66

DISTANCIA EUCLIDIANA-UNIÓN PROMEDIO PONDERADO

n	C	$\prod_i c_i $	(S)
1	66	1	66
3	35	1,21E8	4,23E7
4	26	6,79E8	1,77E10
5	25	8,49E8	2,12E10
6	22	5,10E8	1,12E10
⋮			
66	1	66	66

DISTANCIA EUCLIDIANA-UNIÓN PROMEDIO NO PONDERADO

n	C	$\prod_i c_i $	(S)
1	66	1	66
3	35	1,21E8	4,23E9
4	27	5,10E8	1,38E10
5	25	5,31E8	1,33E10
⋮			
66	1	66	66

DISTANCIA MANHATTAN-UNIÓN COMPLETA

n	C	$\prod_i c_i $	(S)
1	66	1	66
3	33	2,04E8	6,73E9
4	25	1,15E9	2,87E10
5	22	1,49E9	3,28E10
6	21	1,79E9	3,76E10
7	18	3,56E8	6,40E9
⋮			
66	1	66	66

DISTANCIA MANHATTAN-UNIÓN PROMEDIO PONDERADO

n	C	$\prod_i c_i $	(S)
1	66	1	66
3	38	2,02E7	7,66E8
4	30	8,49E7	2,55E9
5	27	1,11E8	2,99E9
6	23	1,43E8	3,29E9
7	21	9,75E7	2,05E9
⋮			
66	1	66	66

DISTANCIA MANHATTAN-UNIÓN PROMEDIO NO PONDERADO

n	C	$\prod_i c_i $	(S)
1	66	1	66
3	37	5,37E7	1,99E9
4	28	3,02E8	8,46E9
5	26	3,15E8	8,18E9
⋮			
66	1	66	66