

32  
269



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"ESTUDIO TEORICO DE LA RELACION  
ESTRUCTURA-ACTIVIDAD DE HERBICIDAS  
DERIVADOS DE PIRIDINA"

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
**Q U I M I C O**  
P R E S E N T A :  
ELSA MERIT REYES REYES



MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Jurado Asignado**



EXAMENES PROFESIONALES  
FAC. DE QUÍMICA

**PRESIDENTE**

Dra. Sara Elvia Meza Galindo.

**VOCAL**

Dr. Blas Lotina Hennsen.

**SECRETARIO**

Dr. Germund Höjer.

**1er. SUPLENTE**

Dr. Alejandro Pisanty Baruch.

**2do. SUPLENTE**

Dr. Luis Alberto Vicente Hinestroza.

Sitio donde se desarrolló el tema:

Departamento de Física y Química Teórica.

División de Estudios de Posgrado.

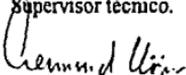
Facultad de Química.

UNAM.

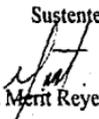
Asesor del Tema

  
Dra. Sara Elvia Meza Galindo.

Supervisor técnico.

  
Dr. Germund Höjer.

Sustente

  
Elsa Merit Reyes Reyes.

Agradezco al Dr. Blas Lotina Hennsen por la asesoría en la parte de bioquímica.

Agradezco especialmente a la Dra.Sara Elvia Meza Galindo y al Dr.Germund Höjer, por la paciencia y dedicación que me dieron desde que tuve la suerte de conocerlos.

**A mi esposo Marco Antonio y a mi madre Rosa María.**

# CONTENIDO

	Página
INTRODUCCIÓN	1.
ANTECEDENTES	3.
OBJETIVO	4.
CAPÍTULO I.	
-Métodos Semiempíricos	5.
-Tratamiento semiempírico de OM de moléculas planas	6.
a) Método OM del Electrón Libre	7.
b) Método OM Hückel	8.
c) Método Pariser-Parr-Pople	9.
-Tratamiento semiempírico de OM para moléculas no planas	9.
a) Método Hückel Extendido	10.
b) Métodos CNDO, INDO y NDDO	12.
c) Métodos MINDO, MNDO, AM1 y PM3	14.
-Método Mecánica Molecular	18.
CAPÍTULO II	
- Fotosíntesis.	20.
- Efecto de los herbicidas en las reacciones luminosa.	26.

### **CAPÍTULO III.**

- Procedimiento. 30.**
- Resultados y Análisis. 34.**
- Conclusiones 57.**

**REFERENCIAS. 59.**

## *INTRODUCCIÓN*

En México las investigaciones enfocadas a la producción de compuestos útiles, como herbicidas, están en fase inicial. Sin embargo la demanda de estos productos químicos, en la agricultura de México se ha generalizado; por ser económicos y proporcionarnos un mejor control de las malezas.

La síntesis de varios compuestos orgánicos con posible actividad herbicida, la evaluación de la acción herbicida de cada uno de los compuestos ensayados en función de sus efectos sobre la fotosíntesis "in vitro" y finalmente probarlos en el campo, son estudios que necesitan una gran inversión de capital; para encontrar un solo compuesto con actividad herbicida de uso mundial. En vista de este panorama surgió la idea de hacer estudios químico teóricos de las estructuras de nuevos herbicidas y relacionar con la actividad biológica de compuestos ya sintetizados con posible actividad herbicida; y que se puedan probar experimentalmente como tales y con base en estos resultados, predecir la estructura de otros compuestos que podrían presentar actividad biológica para posteriormente, sintetizar los que desde el punto de vista teórico, puedan presentar mayor poder herbicida y comprobarlos experimentalmente.

El sitio de ataque de los herbicidas comerciales es en un 60% en la fotosíntesis, estos compuestos son de una gran variedad estructural. Dentro de los inhibidores fotosintéticos, se ha encontrado que varios derivados de la piridina son buenos inhibidores. Por lo que en este trabajo se presenta los parámetros cuánticos calculados, con el método semiempírico PM3, de treinta y seis

moléculas derivadas de la piridina y un análisis de la relación de estos parámetros con la actividad biológica de aquellas moléculas, que se tiene información experimental y además se predice la actividad biológica de los compuestos que no se han sintetizado.

## ***ANTECEDENTES***

Debido al acelerado desarrollo mundial de la investigación científica, actualmente es necesario llevar a cabo trabajos interdisciplinarios ya que sería imposible para una área responder a todas las preguntas que surgen en el curso de una investigación. Por este motivo se relacionan diferentes áreas científicas que hacen posible la formación de grupos interdisciplinados que conjunen sus diferentes conocimientos, sacando así mayor beneficio reflejándose esto, en la realización de trabajos científicos bien fundamentados. Para mencionar algún ejemplo las áreas de bioquímica, farmacología, toxicología, química inorgánica, química orgánica etc; utilizan a la química cuántica como una herramienta de gran utilidad para la interpretación de resultados experimentales, para el diseño experimental de algún proyecto e incluso para elegir que compuestos, dentro de una serie sería conveniente sintetizar.

## **OBJETIVO**

Calcular los parámetros cuánticos tales como cargas netas, momentos dipolares, energías del Lumo y del Homo etc, de algunos derivados de piridina, con un método teórico semiempírico y encontrar la relación estructura-actividad herbicida en aquellos casos en los que se cuenta con datos experimentales y predecir la actividad biológica de los compuestos que no se han sintetizado. En caso de las p-OH piridinas calcular la diferencia de energía total entre la molécula neutra y el anión correspondiente como una estimación de la energía de desprotonación, ya que puede ser que sea el anión el que actúa mejor como inhibidor de la fotosíntesis.

# CAPÍTULO I

## MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS

Actualmente muchos científicos en las áreas de química y bioquímica utilizan los resultados de la química cuántica para apoyar y/o complementar sus trabajos experimentales, tanto en la planeación de los experimentos como la interpretación de los resultados, lo que ha conducido a la formación de grupos interdisciplinarios en los que participan químicos teóricos y experimentales. En este capítulo se dará una descripción breve de los métodos que emplea la química cuántica para el cálculo de la estructura electrónica de las moléculas.

Podemos dividir los cálculos mécano-cuánticos moleculares en dos clases: métodos *ab initio* y métodos semiempíricos. Los métodos semiempíricos emplean generalmente un Hamiltoniano más sencillo que el Hamiltoniano molecular correcto e incorporan a los cálculos datos experimentales o parámetros que se puedan ajustar de tal manera que exista una correlación entre los resultados teóricos y los experimentales. El ejemplo más característico de los métodos semiempíricos es el método de Orbitales Moleculares (OM) de Hückel para los hidrocarburos conjugados, que utiliza un Hamiltoniano monoeléctrico y considera a las integrales de enlace como ajustables, más que como cantidades que deban calcularse teóricamente.

Por el contrario, los métodos *ab initio* emplean el Hamiltoniano correcto para el sistema e intenta encontrar una solución *sin emplear datos experimentales*

Un cálculo Hartree Fock SCF ("self consistent field" o "campo autoconsistente") busca el producto antisimétrico  $\Phi$  de las funciones monoeléctricas que minimicen  $\int \Phi^* \hat{H} \Phi d\tau$  en donde  $\hat{H}$  es el Hamiltoniano verdadero sin introducir aproximaciones físicas adicionales en la solución de este problema y es por lo tanto un cálculo ab initio. En la práctica un cálculo ab initio SCF hace uso de una base finita para la expansión de las funciones monoeléctricas para calcular rigurosamente todas las integrales que ocurren sin tratar de sustituir con datos experimentales o reducir el tamaño del cálculo a través de consideraciones generales para eliminar ciertas clases de integrales

Debido a la dificultad de aplicar los métodos ab initio a moléculas medianas y grandes, los métodos semiempírico se desarrollaron para tratar tales moléculas. El primer método semiempírico fué aquel que solo trata a los electrones  $\pi$  de moléculas conjugadas.

## **TRATAMIENTO SEMIEMPÍRICO OM PARA MOLÉCULAS PLANAS CONJUGADAS**

Los orbitales moleculares canónicos de las moléculas orgánicas insaturadas planas pueden ser divididos en orbitales moleculares  $\sigma$  y  $\pi$ . El tratamiento semiempírico de las moléculas orgánicas insaturadas planas consiste en tratar por separado los electrones  $\pi$  de los electrones  $\sigma$ . Esto se justifica algunas veces con el argumento de que los orbitales moleculares  $\pi$ , tienen un nodo en el plano molecular y la densidad electrónica  $\pi$  esta separada de la densidad electrónica  $\sigma$ .

Realmente esto es falso, ya que hay una apreciable probabilidad de que parte de la densidad  $\sigma$  y  $\pi$  se sobrepongan. Coulson dio una justificación más aceptada, la separación  $\sigma$  y  $\pi$  se debe a la diferente simetría de estos orbitales, y a la gran polarizabilidad de los electrones  $\pi$ , quienes se hacen más susceptibles a perturbaciones tal como ocurre en una reacción química. Esto se debe a que los orbitales  $\pi$  en general tiene mayor energía que los orbitales  $\sigma$  ó en otra palabras estan ligados menos fuerte. Los principales métodos que tratan la teoría OM para electrones  $\pi$ - son: el método del electron libre, el método de Hückel y el método de Pariser-Parr-Pople.

### **MÉTODO OM DEL ELECTRÓN LIBRE.**

Quizás el método más simple que utilizó la teoría de los electrones  $\pi$  es el método OM del electron libre (FE MO), desarrollado en 1950 por Kuhn, Bayliss, Platt y Simpson (1,2,3). Aquí la repulsión electrónica  $1/r_{ij}$  se ignora, y el efecto de los electrones  $\sigma$  y de los núcleos se representa por una función de energía potencial del tipo que se utiliza para una partícula en una caja: el potencial  $V$  es cero dentro de la caja y fuera de la caja es infinito.

## MÉTODO OM HÜCKEL.

El método semiempírico más conocido dentro de la teoría de los electrones  $\pi$  es el método de Orbitales Moleculares de Hückel (HMO) (4) desarrollado en los años treinta. Aquí el Hamiltoniano para los electrones  $\pi$  se aproxima mediante la relación:  $\hat{H}_\pi = \sum_{i=1}^{n\pi} \hat{H}^{eff}(i)$ , donde  $\hat{H}^{eff}(i)$  incorpora de alguna manera el efecto de repulsión de los electrones  $\pi$  mediante un promedio. Esto parece muy ambiguo y de hecho el método Hückel no especifica la forma explícita para  $\hat{H}^{eff}(i)$ . El Hamiltoniano de Hückel para los electrones  $\pi$  es la suma de los Hamiltonianos monoelectrónicos, por lo que una separación de variables es posible como en el método FE MO. Los OM de Hückel satisfacen;

$$\hat{H}^{eff}(i)\phi_i = \epsilon_i \phi_i$$

Debido a la simplicidad del método HMO, el cálculo teórico de moléculas orgánicas insaturadas llega ser el pasatiempo favorito de los químicos orgánicos.

El método HMO se ha utilizado ampliamente para justificar y predecir las propiedades y reactividades de compuestos conjugados. En vista de las aproximaciones tan drásticas del HMO, hoy en día con los recursos modernos de cómputo será mejor optar por un método SCF cuando se pueda.

Aunque el método de Hückel pueda utilizarse para predecir el espectro UV de hidrocarburos aromáticos, no es adecuado para predecir el espectro electrónico completo de un hidrocarburo aromático, y se pueden obtener resultados desalentadores. Por ejemplo la teoría de Hückel que desprecia las repulsiones

electrónicas, no da la separación entre el singulete y el triplete que se deriva de la misma configuración.

### **MÉTODO PARISER-PARR-POPLE.**

Un método semiempírico para electrones  $\pi$  que toma en cuenta la repulsión electrónica interna y mejora de este modo al método Hückel, es el método de Pariser-Parr-Pople (PPP) (5,6). Aquí, el Hamiltoniano para electrones  $\pi$  que se usa incluye la repulsión electrónica, y la función de onda para los electrones  $\pi$  se escribe como un producto antisimétrico de los orbitales spin para los electrones  $\pi$ .

El método PPP no se usa frecuentemente para determinar el equilibrio geométrico, pero se utiliza para el cálculo de energías de ionización de los electrones  $\pi$  y la parte del espectro electrónico debido a los electrones  $\pi$ .

### **TRATAMIENTO SEMIEMPÍRICO OM PARA MOLÉCULAS NO PLANAS.**

Los métodos semiempíricos que utilizan la teoría de orbitales moleculares caen dentro de dos categorías; aquellos que usan un Hamiltoniano que es la suma de los términos monoeléctricos y aquellos cuyo Hamiltoniano incluye el término de la repulsión de dos electrones así como los términos monoeléctricos. El método de Hückel es una teoría monoeléctrica, mientras el método Pariser-Parr-Pople es una teoría bielectrónica.

Para el tratamiento de las moléculas no planas, la aproximación de tratar a los electrones  $\pi$  por separado no es válida y se consideran todos los electrones de valencia.

Los métodos semiempíricos tratados en esta sección son aplicables a compuestos planares y no planares.

### MÉTODO HÜCKEL EXTENDIDO.

El método semiempírico OM monoeléctrico empleado para el cálculo de moléculas no planas es el método Hückel Extendido. Una versión inicial fue usada por Wolfsberg y Helmholz (7) en el tratamiento de complejos iónicos inorgánicos; el método fue rápidamente desarrollado y aplicado ampliamente por Hoffmann (8,9,10)

El método Hückel Extendido (EH) empieza con la aproximación de tratar los electrones de valencia por separado del resto. El Hamiltoniano de los electrones de valencia se toma como la suma de los Hamiltonianos monoeléctricos:  $\hat{H}_{\text{val}} = \sum_i \hat{H}_{\text{eff}}(i)$ , donde  $\hat{H}_{\text{eff}}(i)$  no se especifica explícitamente. Los orbitales moleculares se aproximan como una combinación lineal de los orbitales atómicos de valencia  $f_r$  de los átomos.

$$\phi_i = \sum_r c_{ri} f_r$$

En la teoría simple de Hückel para hidrocarburos planos, cada OM  $\pi$  contiene contribuciones de un OA  $2p\pi$  sobre cada átomo de carbono. En el Hückel

Extendido para el tratamiento de hidrocarburos no planos, cada OM de valencia contiene contribución de cuatro OAs sobre cada átomo de carbono (un 2s y tres 2p) y un OA 1s sobre cada átomo de hidrógeno.

Todo es similar a la teoría simple de Hückel. Sin embargo el método Hückel Extendido no desprecia el traslape. Todas las integrales de traslape se evalúan explícitamente usando las formas encontradas para los OAs y las distancias internucleares con las que se inició el cálculo.

La energía total de los electrones de valencia está dada como la suma de la energía de los orbitales. El método EH se utiliza para predecir la geometría molecular, se hace una serie de cálculos variando la distancia de enlace y ángulos y se busca la configuración de mínima energía. Ya que se omiten las repulsiones electrón-electrón y núcleo-núcleo se podría pensar que no es adecuado para predecir geometrías moleculares, sin embargo este no es el caso.

Allen and Russel (11, 12) hicieron los cálculos de 12 moléculas pequeñas con el método semiempírico EH y un método ab initio SCF. Comparando los resultados encontraron que tanto el método OM SCF como el Hückel Extendido reproducen generalmente los ángulos de enlace experimentales muy bien para compuestos de baja polaridad. El método EH falla en los casos donde se presentan enlaces que son muy polares ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Li}_2\text{O}$ ,  $\text{LiOH}$ ,  $\text{FOH}$ ).

Allen y Russell encontraron que el orden de energía de los OM predichos por el método EH es bastante confiable para los compuestos de baja polaridad. Para la longitud de enlace se estableció que las fórmulas empíricas que involucran el radio de los enlaces son más confiable que el EH. Los coeficientes de los OM calculados mediante EH se desvían significativamente de los calculados

con el método ab initio. El método Hückel Extendido no da predicciones aceptables de las propiedades tales como momento dipolares y barreras rotacionales, como las que se obtienen con un método SCF.

El método EH ha sido ampliamente utilizado para predecir la conformación de compuestos orgánicos. Pullman (13) encontró una gran discordancia en la predicción obtenida por método EH de la conformación de varias moléculas biológicamente activas con la predicción obtenida con método SCF ab initio y los resultados experimentales. Pullman concluyó que está discrepancia descalificaba el método EH, como una herramienta válida para estudios de conformación.

Jug (14) concluyó que el método EH es obsoleto porque da predicciones pobres para las propiedades moleculares, como longitudes de enlaces, momentos dipolar energías y barreras rotacionales. Sin embargo este juicio es severo, ya que Hoffmann (15) lo ha utilizado para dar una evaluación cualitativa pero significativa en estudio de enlaces químicos. Gimarc (16) cita " El valor real del método EH no se basa en la obtención de datos cuantitativos los que nunca han sido impresionantes, sino que son los resultados cualitativos los que pueden proporcionar gran ayuda en la interpretación de las tendencias de las propiedades de una serie de moléculas semejante".

## **METODOS CNDO, INDO Y NDDO**

Varios métodos semiempíricos bielectrónicos fueron generalizados, a partir del método PPP, para moléculas no planas. El método CNDO (complete neglect of

differential overlap) fué propuesto por Pople, Santry y Segal en 1965 (17,18). El método INDO ( intermediate neglect of differential overlap ) fue propuesto por Pople, Beveridge y Dabosh en 1967 (19). Ambos métodos solo tratan explícitamente los electrones de valencia. El Hamiltoniano de valencia tiene la forma:

$$\hat{H}_{val} = \sum_{i=1}^{n_{val}} \left( -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_i \right) + \sum_{i=1}^{n_{val}} \sum_{j \neq i}^{n_{val}} 1/r_{ij}$$

donde  $n_{val}$  es el número de electrones de valencia en la molécula y  $V_i$  es la energía potencial del electrón de valencia  $i$  en el campo de los núcleos y de los electrones del "core". Ambos métodos son métodos SCF que resuelven iterativamente las ecuaciones de Roothaan usando ciertas aproximaciones para las integrales.

El método CNDO usa una base mínima de OAs de valencia de Slater con el exponente de los orbitales fijo, en cada átomo.

En el método PPP para los hidrocarburos conjugados hay un solo OA para cada átomo, el OA  $2p_x$ , en comparación el método CNDO utiliza todos los OAs de valencia básicos sobre todos los átomos. En CNDO se igualan a cero todas las integrales de repulsión electrónica que contiene distribuciones de traslape para uno o para los dos electrones involucrados, para integrales monocéntricos como los policéntricos.

El método INDO es una mejora al CNDO, aquí el traslape entre OAs sobre el mismo átomo no se desprecia en las integrales de repulsión electrónica centradas en un átomo, pero desprecia las integrales de repulsión electrónica de dos centros.

Los métodos CNDO y INDO dan muy buenos resultados para calcular la longitud de enlace y los ángulos de enlace, no dan muy buenos resultados en momentos dipolares y pobres en energía de enlace.

Las versiones de CNDO e INDO parametrizadas para predecir el espectro electrónico se denominan CNDO/S e INDO/S respectivamente.

El método NDDO ( neglect of diatomic differential overlap ) sugerido por Polpe, Santry y Segal en 1965 (17,18) es una mejora del INDO en el cual el traslape se desprecia solamente entre OAs centrados sobre diferentes átomos. El hecho de despreciar el traslape en NDDO es más justificable que en CNDO e INDO.

### **MÉTODOS MINDO, MNDO, AM1 Y MNDO-PM3**

El objetivo de los métodos CNDO e INDO de Pople (17,18,19) y colaboradores fue reproducir tan bien como fuera posible los resultados de cálculos ab initio con una base mínima; con teorías que requieren mucho menos esfuerzos computacionales que los tratamientos ab initio. Estos métodos predicen una buena geometría molecular y dan pobres resultados para las energías de enlace. Dewar (20,21,22,23,24,25,26) y colaboradores desarrollaron varias teorías semiempíricas a partir del método OM SCF las cuales se parecen a la teoría del método INDO. Sin embargo la intención de Dewar no es la de reproducir los resultados de cálculos ab initio SCF con una base mínima, pero si una teoría que daría energías de enlace suficientemente exactas (dentro de 1 kcal/mol) para tener

realmente valor predictivo en el estudio de sistemas químicos y que sería aplicable a moléculas grandes, sin necesidad de mucho tiempo de cómputo. Las diferencias de energías que determinan las reacciones químicas son mucho más pequeñas que los errores obtenidos en las energías calculadas a nivel Hartree Fock. Esto tal vez parezca inverosímil, que se pueda desarrollar una teoría SCF que involucre aproximaciones en el procedimiento ab initio Hartree-Fock pero que tenga éxito en una área en donde la teoría Hartree-Fock falla.

Actualmente se pueden obtener mejores resultados con teorías semiempíricas SCF que con los cálculos ab initio SCF, por que al escoger parámetros adecuados se pueden compensar en parte, el no tomar en cuenta la correlación de los electrones como en la teoría ab initio SCF.

En 1969, Bair y Dewar (20) publicaron la teoría MINDO/1 ( primera versión de la modificación INDO). En estas teorías los parámetros que se escogieron fue para reproducir los calores de formación experimentales, pero se obtuvieron geometrías moleculares muy pobres. Posteriormente Dewar y Hasselbach (21) desarrollaron la teoría MINDO/2. MINDO/2 se parametrizó para dar valores muy aceptables de calor de formación y geometría molecular; pero da graves errores en momentos dipolares y longitud de enlace de puentes de hidrógeno, una versión mejorada, MINDO/2', fué publicada en 1972 (22).

El trabajo de Dewar (23,24,25,26) con la teoría MINDO se culminó con el método MINDO/3 publicado en 1975. El método MINDO/3 ha sido parametrizado para compuestos que contienen los átomos C, H, O, N, B, F, Cl, Si, P y S. Este método puede dar grandes errores en valores de calor de formación para compuestos que contienen triples enlaces, compuestos cíclicos pequeños,

compuestos aromáticos, compuestos con boro y moléculas que tengan átomos adyacentes con pares no compartidos.

El método MINDO/3 ha sido ampliamente usado para calcular las propiedades de estado fundamental de moléculas orgánicas y las superficies de potencial en una reacción química.

Dewar (27,28,29) encontró una gran dificultad para mejorar y extender el MINDO/3 con el objeto de incluir elementos metálicos, por lo que él y sus colaboradores desarrollaron un nuevo método, el MNDO (modified neglect of diatomic overlap), publicado en 1977. El método MNDO fué parametrizado para reproducir valores del  $\Delta H_{f,298}^{\circ}$  en los compuestos que contienen los siguientes átomos H, Li, Be, B, C, N, O, F, Al, Si, Ge, Sn, Pb, P, S, Cl, Br, I y Hg. Para compuestos que contienen solo H, B, C, N, O y F, el número de parámetros en el MNDO es de 31, comparado con el MINDO/3 que tiene 61. La diferencia se debe a que en MNDO todos los parámetros son atómicos (los parámetros corresponden a cada átomo en forma individual), mientras que en MINDO/X hay parámetros aparte de los atómicos que dependen de los enlaces presentes. Por lo tanto es muy difícil de parametrizar MINDO/X para uso general, por que el número de parámetros sería muy grande. Los resultados que se obtienen con MNDO son mejores que los que se obtienen con MINDO/3, los errores promedio absolutos en el MNDO son de 9 kcal/mol en energía de formación para 67 moléculas, 3° en ángulos de enlace para 66 moléculas, 0.025 Å en longitud de enlace para 142 moléculas, 0.35 D en momentos dipolares para 49 moléculas y 0.5eV en potenciales de ionización para 67 moléculas (30).

En 1985, Dewar (31,32) y colaboradores publicaron una versión mejorada del MNDO llamada AM1 (Austin Model 1, nombre de la Universidad de Texas en Austin). AM1 se ha parametrizado para H, B, C, Si, N, O, S, F, Cl, Br, I, Hg y Zn. El MNDO no reproduce los puentes de hidrógeno intermoleculares importantes en compuestos biológicos y AM1 corrige en parte esta falla.

En 1989, Stewart (33,34) reparametrizó el MNDO para dar el MNDO-PM3 (MNDO parametric method 3; 1 y 2 son MNDO y AM1 respectivamente) el cual reduce substancialmente los errores de MNDO y AM1 en el cálculo de calor de formación, momentos dipolares y da una geometría molecular más exacta. El MNDO-PM3 también llamado simplemente PM3 fué parametrizado para H, C, Si, Ge, Sn, Pb, N, P, As, Bi, O, S, Se, Te, F, Cl, Br, I, Al, Be, Mg, Zn, Cd, y Hg.

Las longitudes de enlace, los ángulos de enlace, el calor formación y los momentos dipolares calculados con los métodos semiempíricos MNDO, AM1 y PM3 son generalmente muy satisfactorias. En un estudio (33) de compuestos que contenían todos los elementos con que fueron parametrizados estos métodos, se encontraron los siguientes errores absolutos:

	Longitud de enlace	Ángulo de enlace
MNDO	0.054 Å	4.3°
AM1	0.050 Å	3.3°
PM3	0.036 Å	3.9°

Para 713 compuestos, se obtuvieron errores promedio absolutos para  $\Delta H_{f,298}^{\circ}$  en kcal/mol, 22.5 para MNDO, 13.8 para AM1, y 8.2 para PM3. En el

cálculo de los momentos dipolares de 125 compuestos, el error absoluto encontrado fue: 0.45D para MNDO, 0.35D para AM1 y 0.38D para PM3 (34). El potencial de ionización obtenido por estos métodos da un error absoluto en el rango de 0.5 a 0.8 ev. Por lo anterior se podría decir que los métodos semiempíricos AM1 y PM3 son más confiables que el método MNDO.

Los métodos MINDO/3, MNDO y AM1 han tenido sus limitaciones al aplicarlos en sistemas biológicos, los métodos MINDO/3 y MNDO no pueden reproducir el enlace de hidrógeno que es muy común en los sistemas biológicos y el AM1 no siempre reproduce los enlaces de hidrógeno intermoleculares entre moléculas neutras. En comparación, el método PM3 predice satisfactoriamente enlaces de hidrógeno intermoleculares entre moléculas neutras, y esta es una de las principales diferencias entre AM1 y PM3 (35). De hecho Kollman (36) reporta que el método PM3 es superior al método AM1 al aplicarlo en sistemas biológicos pequeños, obteniendo del método PM3 datos muy útiles para el área de bioquímica.

Los métodos MINDO/3, MNDO, AM1, y PM3 forman parte del paquete llamado MOPAC. MINDO/3, MNDO y AM1 se encuentran en el paquete AMPAC.

## **MÉTODO DE MECÁNICA MOLECULAR.**

El método de mecánica molecular (MM), es diferente de los métodos semiempíricos tratados anteriormente. El método de mecánica molecular no es un

método de la mecánica cuántica, puesto que este método no trata con un Hamiltoniano electrónico o una función de onda. El método fue desarrollado por Westheimer, Hendrickson, Wilberg, Allinger y Warshel (37), es aplicable al estado fundamental de compuestos orgánicos y organometálicos .

La mecánica molecular trata con la contribución de la energía electrónica de una molécula debida al alargamiento y doblamiento, la atracción de Van der Waals y la repulsión entre dos átomos no enlazados, la interacción electrostática debida a una unión polar y los cambios de energía debidos a la rotación interna sobre un enlace simple. Todas estas interacciones se describen a través de potenciales clásicos. Se determina los parámetros para todos los tipos de unión que pueden ocurrir en las moléculas de interés. Por eso es imposible de tener un método totalmente general, una nueva molécula puede contener enlaces no contemplados en la parametrización. Pero dentro de su área de aplicación la mecánica molecular es el método mas eficiente computacionalmente y puede ser utilizado para estudiar sistemas biológicos muy grandes que no se pueden estudiar con métodos cuánticos, ni siquiera con métodos semiempíricos.

Una técnica nueva muy interesante es un híbrido entre MM y métodos cuánticos. En sistemas muy grandes una región pequeña (una molécula ó un fragmento de la molécula) esta tratada por métodos cuánticos mientras el resto del sistema esta tratado por MM. En esta forma se puede incorporar el efecto del entorno total en una forma bastante realista , sobre la parte estudiada en mas detalle.

## CAPÍTULO II

### FOTOSÍNTESIS.

Toda la energía libre consumida por los sistemas biológicos heterótrofos proviene de la energía solar, que es atrapada por el proceso de la fotosíntesis. La ecuación básica de la fotosíntesis es simple:



En esta ecuación,  $(\text{CH}_2\text{O})_n$  representa un carbohidrato. El mecanismo de la fotosíntesis es complejo, requiere la intervención de muchas proteínas y moléculas pequeñas. La fotosíntesis en plantas verdes toma lugar en los cloroplastos figura(1). La conversión de la energía se lleva a cabo en la membrana tilacoide, que es una parte integral del cloroplasto.

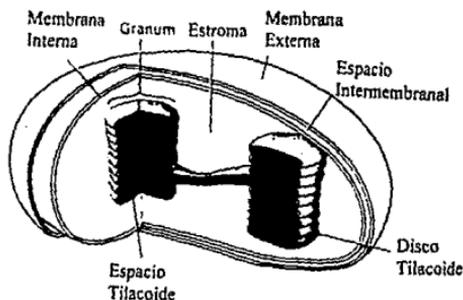


Figura 1. Diagrama de un cloroplasto

En general, la fotosíntesis se divide artificialmente en dos fases principales: la fase luminosa y la fase oscura. En la fase luminosa se da el transporte de electrones fotoinducidos cuyas reacciones se catalizan en la membrana tilacoide del cloroplasto. En plantas verdes esta fase la conforman dos tipos de reacciones luminosas. Fotosistema I, generador del poder reductor en forma de NADPH. Fotosistema II, transferencia de los electrones del agua a un aceptor primario de electrones, una quinona y conjuntamente desprendimiento de oxígeno. El flujo de electrones entre los dos fotosistemas genera un gradiente protónico que es utilizado para la síntesis de ATP. En la fase oscura el NADPH y el ATP formados por la acción de la luz, reduce  $\text{CO}_2$  transformándolo en 3-fosfoglicerato por una serie de reacciones oscuras llamadas ciclo de Calvin, llevadas a cabo en el estroma del cloroplasto (parte soluble no membranosa).

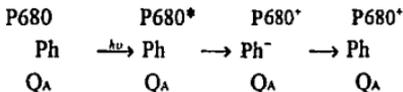
La investigación sobre la dependencia de la velocidad fotosintética y longitud de onda en la luz incidente permitió descubrir que los cloroplastos contenían dos tipos de fotosistemas. El fotosistema I, que es excitado por luz de longitud de onda corta de 700nm, produciendo un medio oxidante. El fotosistema II que requiere luz de longitud de onda corta de 680nm., formándose un medio reductor.

El primer paso en la fotosíntesis es la absorción de la luz por fotoreceptores. El principal fotoreceptor en los cloroplastos de plantas verdes es la clorofila. Hay dos tipos de clorofila a y b, la absorción espectral de cada una es diferente. La luz que no es absorbida por la clorofila a es capturada por la clorofila b.

Hans Gaffron propuso que la luz es absorbida en forma de fotones por cientos de moléculas de clorofila, las cuales transfieren su energía de excitación al

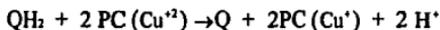
sitio donde se lleva a cabo una reacción química. Este sitio es llamado centro de reacción.

La energía electrónica de excitación pasa de la clorofila antena a la clorofila del centro de reacción llamada P680. El estado excitado de este centro de reacción, P680\*, tiene un fuerte poder reductor. Un electrón es trasferido del P680\* a la feofitina (Ph). En el centro de reacción queda la forma catiónica de P680' que es un oxidante fuerte que oxida al agua y libera oxígeno y deposita 2H/H<sub>2</sub>O en el interior del tilacoide. Mucha de la energía de los fotones absorbidos es conservada en esta separación de carga:



El electrón después de reducir a la feofitina va a una plastoquinona enlazada a una apoproteína en un sitio llamado Q<sub>A</sub>, y finalmente a una segunda plastoquinona enlazada en un sitio Q<sub>B</sub>, es decir la plastoquinona sobre Q<sub>A</sub> alternadamente acepta un electrón de la feofitina reducida y después lo dona a Q<sub>B</sub>. En la plastoquinona sobre Q<sub>B</sub>, la energía de dos fotones es restaurada en el potencial reducido de QH<sub>2</sub>.

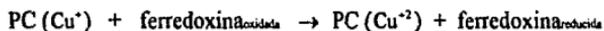
El flujo de electrones del fotosistema II al fotosistema I se da a través del complejo citocrómico bf, el cual cataliza la trasferencia de electrones de plastoquinol (QH<sub>2</sub>) a la plastocianina (PC) y conjuntamente la bomba de protones a través de la membrana tilacoide.



El complejo citocrómico bf contiene cuatro subunidades: un citocromo f, un citocromo b<sub>558</sub>, una proteína Fe-S y una cadena polipéptica.

La acción del fotosistema II y el complejo citocrómico da como resultado un gradiente de protones a través de la membrana tilacoide y la reducción de la plastocianina. Los siguientes pasos de la fotosíntesis son mediante el fotosistema I, un complejo transmembránico conformado aproximadamente de menos de 13 cadenas polipeptídicas. La luz es enfocada en el centro de reacción en un accesorio antena protéico que contiene 70 moléculas de clorofila a y b e internamente con 130 moléculas de clorofila a, P700. Como se describió para el fotosistema II, el evento primario en el centro de reacción es la separación de carga inducida por la luz. Un electrón es transferido del centro de reacción P700\*, el estado excitado de la clorofila, a un aceptor clorofílico llamado A<sub>0</sub> formando el par A<sub>0</sub><sup>-</sup> y P700<sup>•</sup>. A<sub>0</sub><sup>-</sup> es un poderoso reductor (E<sub>0</sub>'=-1.1V), ciertamente la biomolécula más reductora que se conoce. Simultáneamente, P700<sup>•</sup> captura un electrón de la plastocianina reducida retornando a su forma P700, que puede ser excitada nuevamente.

El electrón de alto potencial de A<sub>0</sub><sup>-</sup> es transferido a la clorofila A<sub>1</sub> y después a una serie de centros de hierro y azufre dentro del fotosistema I. El paso final es la reducción del centro hierro-azufre llamado ferredoxina. Esta reducción ocurre sobre un lado del estroma de la membrana tilacoide. Así, la reacción catalizada por el fotosistema I es:



Los electrones de alto potencial de dos moléculas de ferredoxina son después transferidos al NADP<sup>•</sup> para formar el NADPH. Esta reacción es catalizada por la ferredoxina-NADP<sup>•</sup> reductasa y una flavoproteína (Fd) con un grupo prostético FAD.

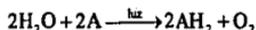
En la reducción del NADP<sup>•</sup> se consume un protón que contribuye a la generación de un gradiente protónico (gradiente de pH) a través de la membrana tilacoide.



El gradiente protónico formado se disipa a través de la membrana tilacoide, por la síntesis de ATP, este proceso es llamado la fotofosforilación no cíclica. El ATP es generado simultáneamente con la formación de NADPH.

Aunque el agua es donador natural en la cadena transportadora de electrones, cierto donadores artificiales pueden realizar la misma función. Los donadores pueden reducir aceptores de electrones en varias enzimas a lo largo de la cadena reductora-oxidante y el punto de reducción depende del potencial redox del par enzima-aceptor y de la accesibilidad del aceptor en terminos de lipofilicidad (37, 38, 39).

De la misma forma hay aceptores artificiales que pueden substituir  $\text{NADP}^+$ . Esta observación fue reportada por R. Hill en 1937 (40). El demostró que el desprendimiento de oxígeno ocurre cuando una suspensión de cloroplastos aislados es iluminada en presencia de un aceptor de electrones artificial en acorde con la siguiente ecuación:



Esta reacción es conocida universalmente como reacción de Hill

Así, el ATP y NADPH, productos de la fase luminosa de la fotosíntesis, son apropiadamente utilizados para las subsecuentes reacciones de la fase oscura, en donde  $\text{CO}_2$  es utilizado para la síntesis de carbohidratos.

En general, muchos de los compuestos químicos usados como herbicidas inhiben las reacciones luminosas de la fotosíntesis, incluyendo los derivados de piridina estudiados en este trabajo, debido a esto solo se mencionó el evento principal de la fase luminosa de la fotosíntesis.

## **EFFECTO DE LOS HERBICIDAS EN LAS REACCIONES LUMINOSAS.**

El cultivo de plantas para propósitos alimenticios u ornamentarios requieren una incesante lucha contra las malezas, insectos, contaminación y clima. Las malezas no solo reducen la producción por la competencia de luz, agua y nutrientes de suelo; sino también reducen la calidad del producto.

La definición de una maleza es "una planta que crece en un lugar no deseado por el hombre"; aunque esta definición no es quizá científica, pero es la más conveniente.

Una forma de control de las malezas son los herbicidas. Los herbicidas son frecuentemente agentes químicos principalmente orgánicos, para matar o inhibir el crecimiento de plantas no deseadas. Muchos compuestos químicos de propiedades variadas se han utilizados como un efectivo control químico de malezas.

Las malezas son un producto de la sociedad humana. El hombre primitivo recolectaba y cazaba, no consideraba a las malezas un problema, como en la época moderna. Pero hay que tomar en cuenta que la población del hombre primitivo era poco menos de un millón y por lo tanto podía vivir de acuerdo a los productos proporcionados por la naturaleza. En nuestro presente hay aproximadamente seis billones de personas, demandando comida, vestimenta, recreación y un lugar donde vivir. Para cubrir la demanda alimenticia de la población mundial se requiere de muchas áreas cultivables, por lo que el desgaste de tierra cultivable debido a las malezas no puede ser tolerado. Con los grandes avances científicos las malezas no deben presentarse como un factor limitante en el desarrollo de la agricultura, eso tiene que quedar en el pasado.

Los herbicidas que inhiben específicamente el proceso de la fotosíntesis son preferidos por considerarse poco tóxicos a mamíferos. Se piensa que los

herbicidas inhiben a la fotosíntesis por interferir en los procesos como: a) reproducción, desarrollo, estructuración e integración de cloroplastos, b) en muchos pasos biosintéticos que intervienen en la reproducción de metabolitos esenciales para poder llevar el proceso; y c) en pasos de la inducción fotoquímica que están involucrados en la conversión de energía radiante a energía química.

En general, como se había mencionado anteriormente, muchos de los compuestos químicos usados como herbicidas, incluyendo a los derivados de piridina, inhiben las reacciones luminosas de la fotosíntesis. La mayoría actúan sobre el sitio reductor del fotosistema II y pocos inhiben las reacciones del fotosistema I.

El tipo de acción de los herbicidas en la fotosíntesis se investiga midiendo efectos en fluorescencia de clorofila, transporte de electrones, cambio de absorbancia de aceptores de electrones y fotofosforilación.

Los herbicidas que afectan las reacciones luminosas de los cloroplastos aislados pueden dividirse en clases dependiendo de los efectos que producen sobre la fotosíntesis. Por lo que da como resultado la siguiente clasificación: a) inhibidores del transporte de electrones, b) desacoplantes, c) inhibidores de la transferencia de energía, d) inhibidores-desacoplantes; y e) aceptores de electrones.

Los herbicidas que inhiben las reacciones luminosas en cloroplastos son comúnmente llamadas inhibidores de la reacción de Hill.

a) *Inhibidores del transporte de electrones.*

La inhibición del transporte de electrones resulta del desplazamiento o inactivación de uno o más intermediarios portadores del transporte de electrones. Inhiben el transporte de electrones basal, acoplado y desacoplado teniendo como donador de electrones al agua y como aceptor al ferricianuro de potasio o

metilviologeno o al NADP<sup>+</sup>. La fotofosforilación cíclica y la fotoreducción del NADP<sup>+</sup> no se inhiben cuando se adiciona un donador de electrones que actúe en el fotosistema I en experimentos en vitro, algunos ejemplos de este tipo de herbicidas son: fenilureas cloradas, difeniléteres, 1,2,4-triazinonas, ciclopropancarboxamidas, p-alquilanilidas, p-a-alkiltioanilidas, aminotriazinonasm, biscarbamatos y ureas carbamatos.

b) *Desacoplantes.*

Son compuestos que separan el transporte de electrones de la formación de ATP, por lo tanto, inhiben la fosforilación pero no el transporte de electrones. Disipan el gradiente electroquímico y por eso evitan tanto la fotofosforilación cíclica como la no cíclica, estimulando el transporte de electrones. Como ejemplo son: dinitrofenoles, la perfluidona, bencimidazoles, etc.

c) *Inhibidores de la transferencia de energía.*

Estos herbicidas actúan directamente sobre la enzima que fosforila el ADP llamada H<sup>+</sup>-ATPasa. Inhiben la asociación del transporte de electrones fosforilante que esta acoplado a la formación de ATP. Son compuestos que se considera que actúan por la utilización del intermediario de alta energía y así inhiben el flujo de electrones fosforilante por cambiar pasos normales seguidos al ser utilizados los intermediarios de alta energía. Los herbicidas de este tipo son los 1,2,3'-tiadiazolil-fenilureas, piquerol, Dio-9 etc.

d) *Inhibidores-desacoplantes.*

Son compuestos no específicos que a concentraciones bajas se comportan como inhibidores y a concentraciones altas como desacoplantes. Los herbicidas

que expresan este tipo de acción son: los N-fenilcarbamatos, acilánilidas, benzonitrilos halogenados, imidazoles sustituidos, piridinoles y 1,2,4-tiadiazoles sustituidos.

*e) Aceptores de electrones.*

Los compuestos clasificados como aceptores de electrones pueden competir con algun componente enzimático en la trayectoria del flujo de electrones y subsecuentemente sufrir la reducción. Esto sucede por que estas substancias tienen potenciales redox semejantes a la enzima en donde se acepta los electrones de la cadena con los cuales puede competir. Las sales de bupiridilio, tales como paraquat y diaquat, que tienen un potencial redox en el rango de -300 a -500 mv, pueden aceptar electrones compitiendo con el aceptor del fotosistema I (Fd), desviando la cadena transportadora de electrones. Mantienen la fotofosforilación no-cíclica y cíclica e inhibe la fotoreducción del NADP<sup>+</sup>.

Existen otras clasificaciones de los efectos de diferentes compuestos en las reacciones luminosas de la fotosíntesis, sin embargo, sólo están basadas en los efectos conocidos en los dos principales eventos de las reacciones fotoinducidas: el transporte de electrones y la fotofosforilación, pero no contemplan los efectos en las otras reacciones tal como lo hace la clasificación propuesta por Moreland y Hilton (41).

### **CAPITULO III**

#### **PROCEDIMIENTO.**

Para estudiar la relación estructura-actividad, con un enfoque teórico, se escogió una serie de 36 derivados de la piridina, estos se presenta en la figura 3. Con el objeto de obtener la estructura de mínima energía, los compuestos estudiados se sometieron al método de mecánica molecular MM (37). La geometría obtenida sirvió para calcular los parámetros cuánticos que se relacionarán con la actividad herbicida, empleando los métodos semiempíricos CNDO, MNDO, AM1 y PM3.

Para determinar cuales serían los métodos más adecuado para calcular la geometría y parámetros cuánticos con alguno de los métodos semiempíricos mencionados, se procedió de la siguiente manera:

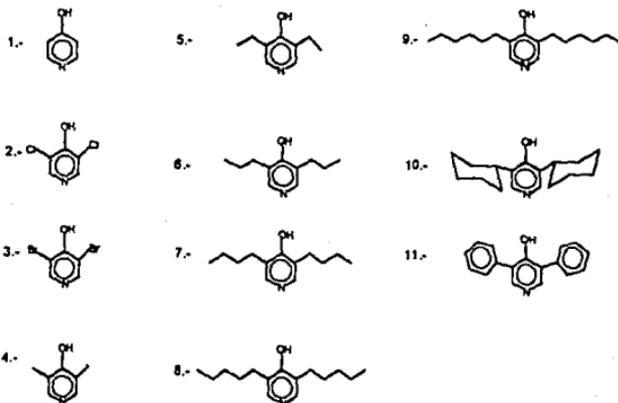
a) Se escogieron aquellos derivados de la piridina de los cuales se tenía información experimental sobre sus estructuras. Estos derivados fueron: la piridina, la N-oxido-piridina y la p-nitro-N-oxido-piridina (moléculas 36, 12 y 23 de la figura 3).

b) Se optimizó la geometría con los métodos de mecánica molecular y PM3, se compararon resultados obtenidos con MM, PM3 y la información experimental.

c) Era importante decidir cual de los métodos semiempíricos CNDO, MNDO, AM1 y PM3 era el más adecuado para el cálculo de los parámetros cuánticos y saber si hay mucha diferencia entre los valores obtenidos mediante los 4 métodos. Los parámetros escogidos fueron: momento dipolar, energía del HOMO, energía del LUMO y carga sobre algunos de los átomos que pudieran tener relación con la actividad herbicida. Para esta comparación se escogieron las 11 hidroxipiridinas (moléculas 1 a la 11 de la figura 3).

# COMPUESTOS DERIVADOS DE PIRIDINA ESTUDIADOS

## HIDROXIPIRIDINAS



## N-OXIDOS DE PIRIDINA

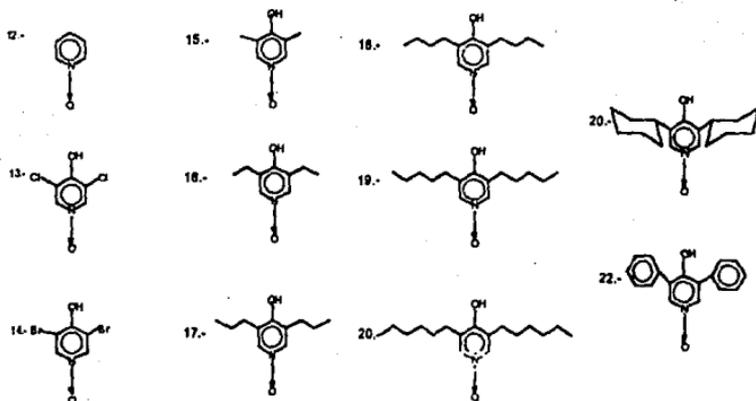


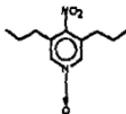
FIGURA 3

## N- OXIDOS DE PIRIDINA

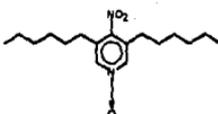
23.-



26.-



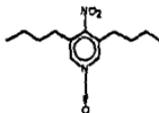
29.-



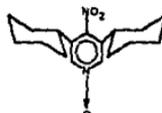
24.-



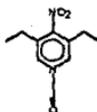
27.-



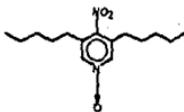
30.-



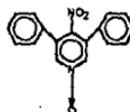
25.-



28.-



31.-



32.-



## OTROS DERIVADOS DE PIRIDINA

33.-



35.-



34.-



36.-



FIGURA 3

d) Se optimizó su geometría con MM y los parámetros cuánticos se calcularon con los métodos CNDO, MNDO, AM1 y PM3.

e) Otros parámetros que se creyó convenientemente relacionar con la actividad herbicida de los compuestos fué la diferencia entre la energía de la molécula neutra y la energía del anión (ET<sub>n</sub>-ET<sub>a</sub>), ya que probablemente el anión sea la especie que actúa como herbicida. En aquellas moléculas que tiene el grupo -OH en la posición para al N de la piridina figura 3 (moléculas 1 a la 22 excepto la 13).

f) Otro parámetro a relacionar con la actividad fue la diferencia de energía entre el HOMO y LUMO (H-L).

## ANÁLISIS Y RESULTADOS

### A) COMPARACIÓN DE LA OPTIMIZACIÓN DE LA GEOMETRÍA CON LOS MÉTODOS PM3 Y MM Y LA GEOMETRÍA EXPERIMENTAL

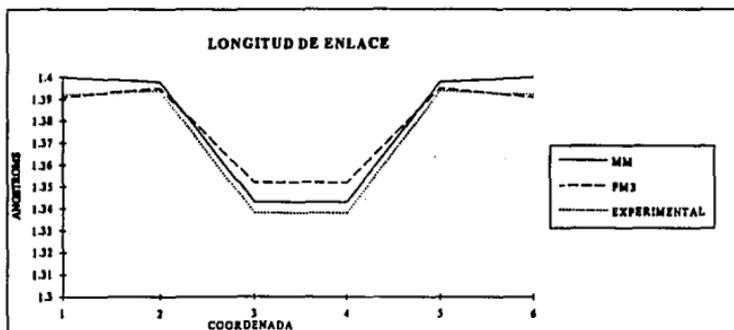
En las gráficas 1 a 6 se observa que los valores obtenidos para la longitud de enlace con los métodos MM y PM3 son muy semejantes y aunque en valor absoluto no son iguales a los experimentales, la tendencia con respecto a estos es la misma. Con base en estos resultados se decidió optimizar las 36 moléculas solo con MM.



PIRIDINA

#### LONGITUD DE ENLACE

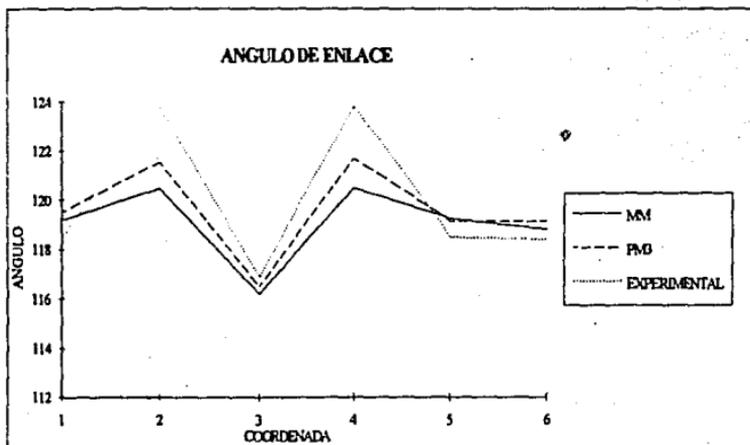
COORDENADA ENLACE	MM	PM3	EXPERIMENTAL	
1	1C-2C	1.400	1.391	1.392
2	2C-3C	1.398	1.395	1.394
3	3C-4N	1.343	1.352	1.338
4	4N-5C	1.343	1.352	1.338
5	5C-6C	1.398	1.395	1.394
6	6C-1C	1.400	1.391	1.392



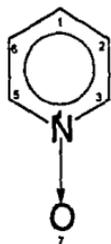
GRAFICA 1

## ANGULOS DE ENLACE

COORDENADA	No.ATOMO	MM	PM3	EXPERIMENTAL
1	1,2,3	119.20	119.52	118.50
2	2,3,4	120.48	121.54	123.80
3	3,4,5	116.20	116.50	116.90
4	4,5,6	120.48	121.68	123.80
5	5,6,1	119.26	119.14	118.50
6	6,1,2	118.82	119.14	118.40



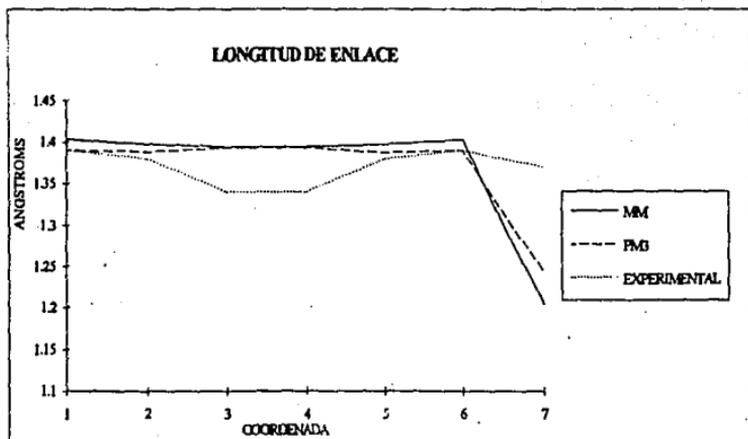
GRAFICA 2



N-OXIDO DE PIRIDINA

### LONGITUD DE ENLACE

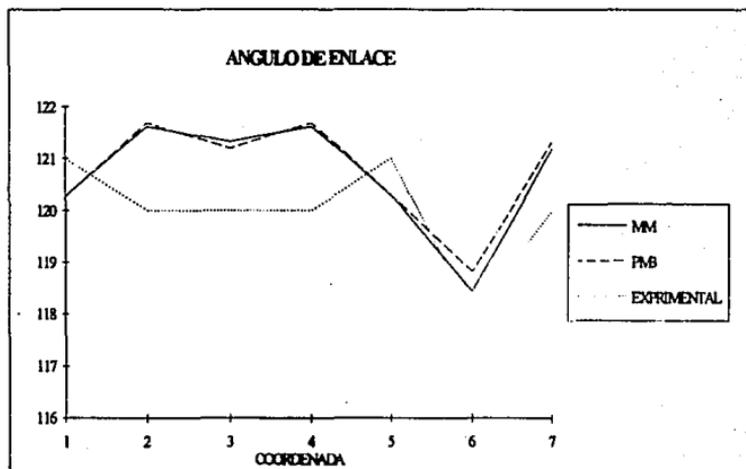
COORDENAD	No. ATOMO	MM	PM3	EXPERIMENTAL
1	1C-2C	1.40	1.39	1.39
2	2C-3C	1.40	1.39	1.38
3	3C-4N	1.39	1.39	1.34
4	4N-5C	1.39	1.39	1.34
5	5C-6C	1.40	1.39	1.38
6	6C-1C	1.40	1.39	1.39
7	4C-7O	1.20	1.24	1.37



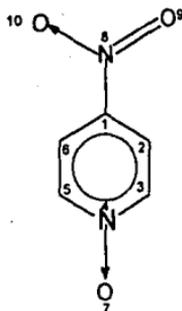
GRAFICA 3

## ANGULOS DE ENLACE

COORDENADA	No.ATOMO	MM	PM3	EXPERIMENTAL
1	1,2,3	120	120	121
2	2,3,4	122	122	120
3	3,4,5	121	121	120
4	4,5,6	122	122	120
5	5,6,1	120	120	121
6	6,1,2	118	119	118
7	3,4,7	121	121	120



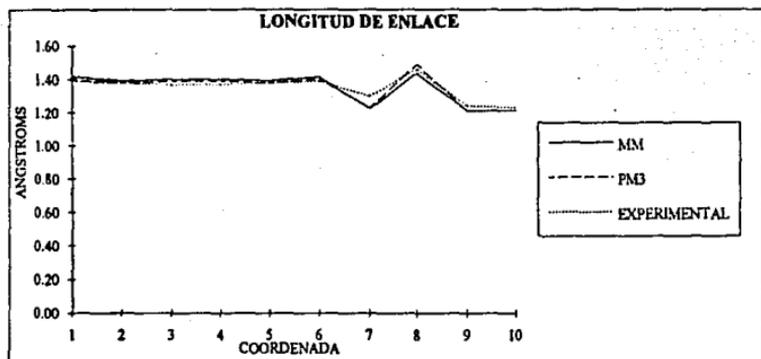
GRAFICA 4



P-NITRO N-OXIDO DE PIRIDINA

**LONGITUD DE ENLACE**

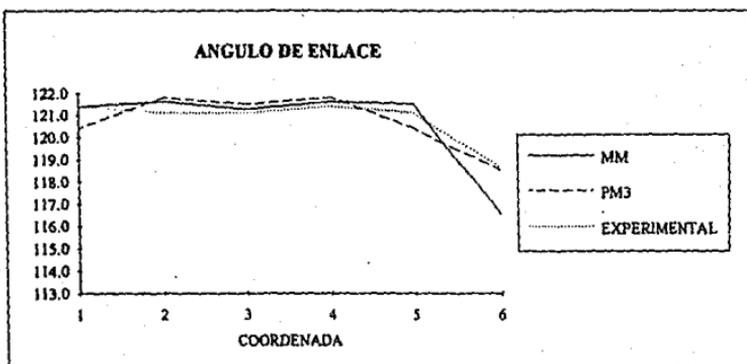
COORDENADA	ENLACE	MM	PM3	EXPERIMENTAL
1	1C-2C	1.42	1.40	1.39
2	2C-3C	1.39	1.38	1.38
3	3C-4N	1.40	1.39	1.37
4	4N-5C	1.40	1.39	1.37
5	5C-6C	1.39	1.38	1.38
6	6C-1C	1.41	1.40	1.39
7	4C-7O	1.22	1.23	1.30
8	1C-8N	1.44	1.49	1.46
9	8N-9O	1.21	1.21	1.24
10	8N-10O	1.21	1.21	1.23



GRAFICA 5

## ANGULOS DE ENLACE

COORDENADA	ANGULO	MM	PM3	EXPERIMENTAL
1	1,2,3	121.4	120.4	121.4
2	2,3,4	121.6	121.8	121.1
3	3,4,5	121.3	121.5	121.1
4	4,5,6	121.6	121.8	121.4
5	5,6,1	121.5	120.4	121.1
6	6,1,2	116.5	118.5	118.6



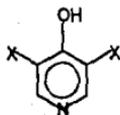
GRAFICA 6

## **B) COMPARACIÓN DE LOS MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS CNDO, MNDO, AM1 Y PM3.**

En las gráficas 7 a 13 se muestra los cálculos cuánticos con los métodos semiempíricos CNDO, MNDO, AM1 y PM3 para las 11 moléculas escogidas (figura 4). Los datos indican que los parámetros cuánticos no son los mismos, aunque la tendencia es la misma para los cuatro métodos empleados.

Estos resultados muestran que se podría utilizar cualquiera de los cuatro métodos semiempíricos para el cálculo de los parámetros cuánticos para los 36 derivados.

Sin embargo, de los métodos semiempíricos la literatura recomienda AM1 y PM3 como más confiables a comparación de los métodos MNDO y CNDO (33, 34) en base a una comparación de datos de los cuatro métodos mencionados arriba. También se ha reportado que el método AM1 ha tenido sus limitaciones en la aplicación de sistemas biológicos, por que no siempre reproduce los puentes de hidrógeno entre moléculas neutras, que son muy comunes en los sistemas biológicos. A comparación con el método PM3 que reproduce satisfactoriamente el enlace de hidrógeno intramoleculares entre moléculas neutras. Por este motivo se decidió utilizar el método PM3 que es una versión mejorada del AM1.



SUSTITUYENTE

No. DE LA MOLECULA

H

I

Cl

II

Br

III

-CH<sub>3</sub>

IV

-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

V

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

VI

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

VII

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

VIII

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

IX



X

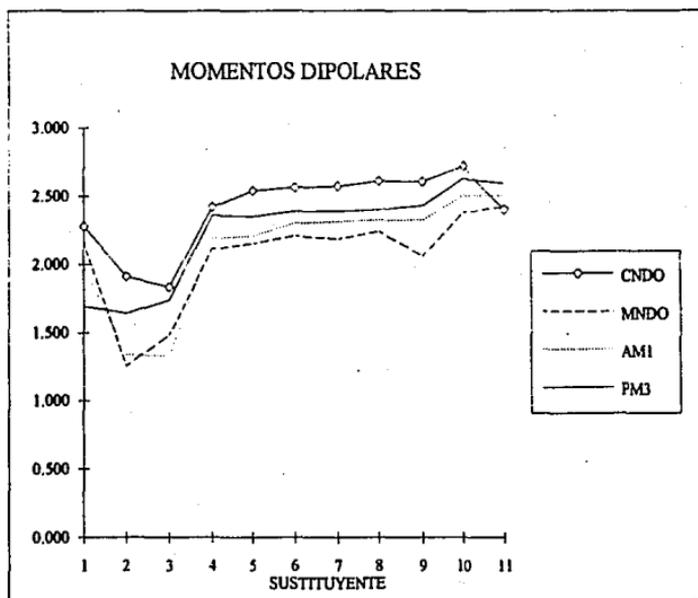


XI

FIGURA 4

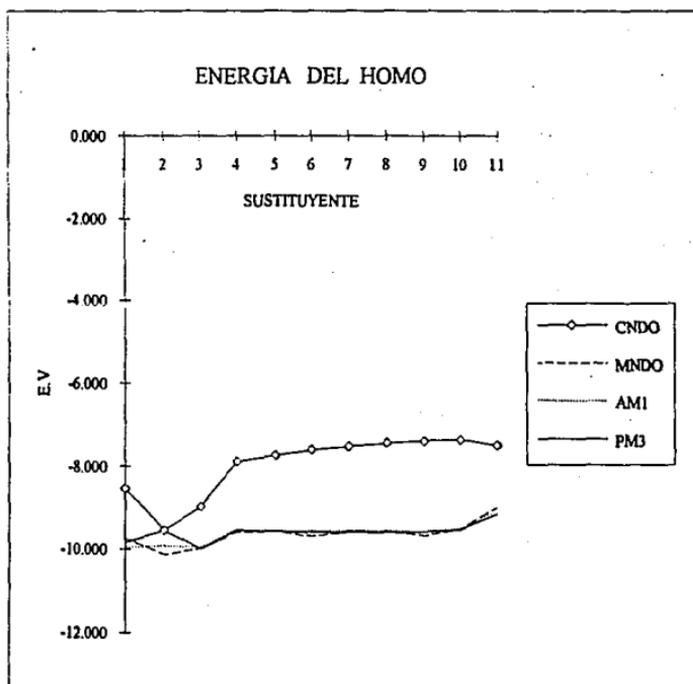
## MOMENTOS DIPOLARES

SUSTITUYENTE	CNDO	MNDO	AM1	PM3
1 H	2.280	2.157	1.986	1.694
2 Cl	1.913	1.256	1.336	1.644
3 Br	1.836	1.482	1.329	1.742
4 CH <sub>3</sub>	2.420	2.112	2.191	2.359
5 CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	2.541	2.154	2.208	2.351
6 CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	2.564	2.208	2.302	2.390
7 CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	2.573	2.185	2.313	2.391
8 CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	2.611	2.240	2.324	2.401
9 CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	2.606	2.059	2.325	2.431
10 CICLOHEXIL	2.719	2.380	2.504	2.629
11 FENIL	2.404	2.422	2.506	2.595



## ENERGIA DEL HOMO

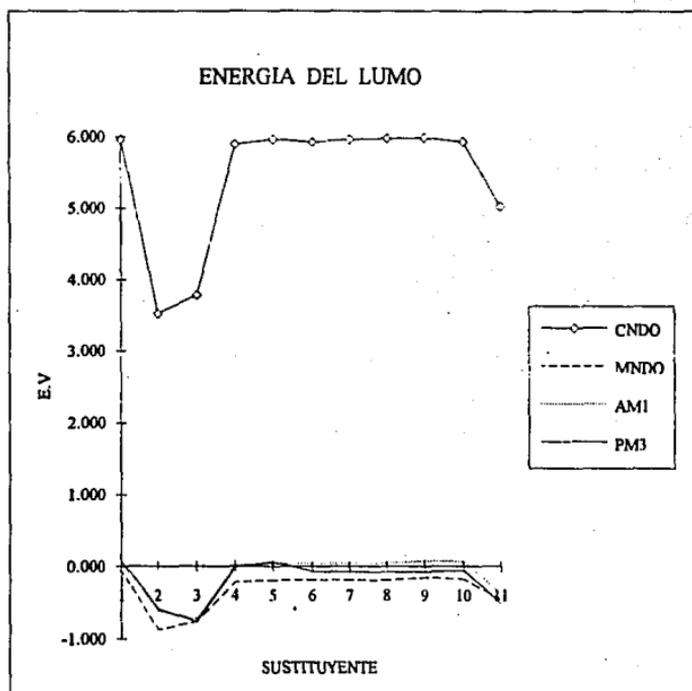
SUSTITUYENTE	CNDO	MNDO	AMI	PM3
1 H	-8.540	-9.750	-9.955	-9.844
2 CL	-9.550	-10.135	-9.929	-9.553
3 Br	-8.980	-9.985	-9.960	-10.004
4 CH3	-7.880	-9.581	-9.527	-9.546
5 CH2-CH3	-7.730	-9.570	-9.560	-9.580
6 CH2-CH2-CH3	-7.600	-9.690	-9.560	-9.590
7 CH2-CH2-CH2-CH3	-7.510	-9.570	-9.550	-9.590
8 CH2-CH2-CH2-CH2-CH3	-7.430	-9.563	-9.560	-9.596
9 CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH3	-7.380	-9.658	-9.563	-9.584
10 CICLOHEXIL	-7.350	-9.519	-9.494	-9.524
11 FENIL	-7.480	-8.980	-9.076	-9.142



GRAFICA 8

## ENERGIA DEL LUMO

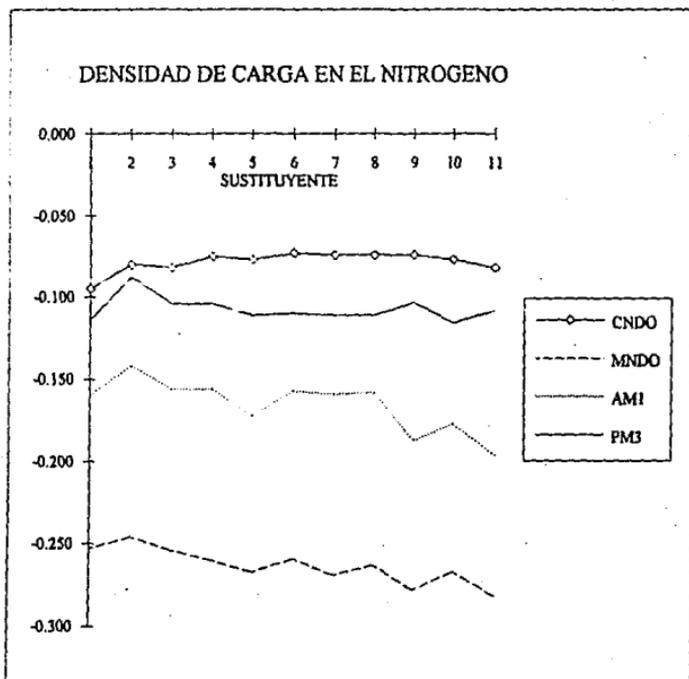
SUSTITUYENTE	CNDO	MNDO	AMI	PM3
1 H	5.960	-0.067	0.016	0.072
2 CL	3.520	-0.872	-0.609	-0.578
3 Br	3.780	-0.757	-0.724	-0.763
4 CH3	5.890	-0.220	0.020	-0.016
5 CH2-CH3	5.960	-0.191	0.036	0.059
6 CH2-CH2-CH3	5.920	-0.188	0.040	-0.068
7 CH2-CH2-CH2-CH3	5.960	-0.185	0.042	-0.071
8 CH2-CH2-CH2-CH2-CH3	5.970	-0.190	0.039	-0.077
9 CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH3	5.980	-0.152	0.078	-0.069
10 CICLOHEXIL	5.930	-0.176	0.067	-0.054
11 FENIL	5.020	-0.458	-0.385	-0.518



GRAFICA 9

### DENSIDAD DE CARGA EN EL NITROGENO

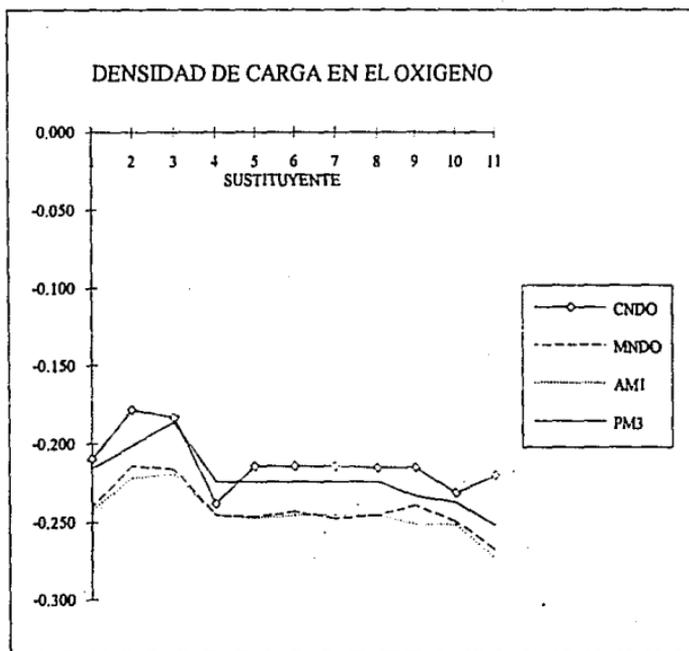
SUSTITUYENTE	CNDO	MNDO	AM1	PM3
1 H	-0.095	-0.253	-0.160	-0.114
2 CL	-0.080	-0.246	-0.142	-0.088
3 Br	-0.082	-0.254	-0.156	-0.104
4 CH3	-0.075	-0.260	-0.156	-0.104
5 CH2-CH3	-0.077	-0.267	-0.172	-0.111
6 CH2-CH2-CH3	-0.073	-0.259	-0.157	-0.110
8 CH2-CH2-CH2-CH3	-0.074	-0.269	-0.159	-0.111
9 CH2-CH2-CH2-CH2-CH3	-0.074	-0.263	-0.158	-0.111
10 CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH3	-0.074	-0.278	-0.187	-0.103
11 CICLOHEXIL	-0.077	-0.267	-0.177	-0.116
12 FENIL	-0.082	-0.282	-0.196	-0.108



GRAFICA 10.

### DENSIDAD DE CARGA EN EL OXIGENO

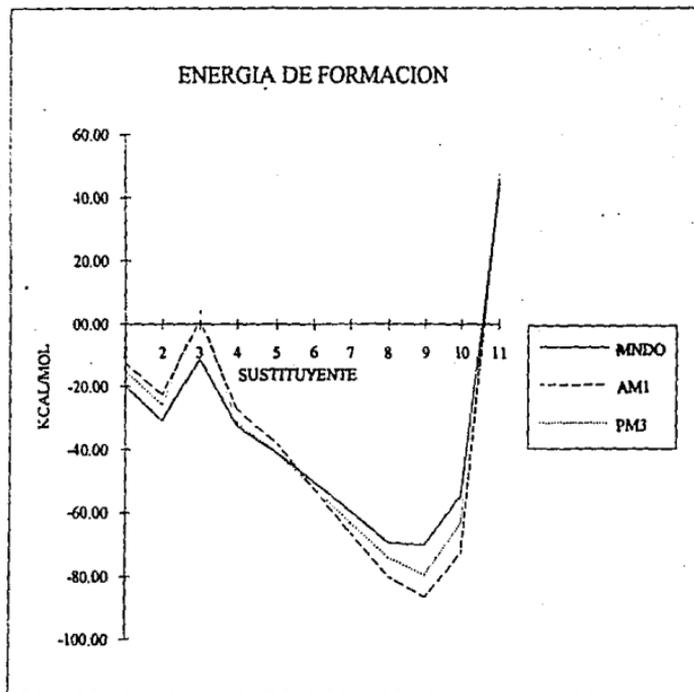
SUSTITUYENTE	CNDO	MNDO	AM1	PM3
1 H	-0.210	-0.240	-0.242	-0.216
2 CL	-0.178	-0.214	-0.222	-0.201
3 Br	-0.183	-0.216	-0.219	-0.186
4 CH3	-0.238	-0.245	-0.245	-0.224
5 CH2-CH3	-0.214	-0.246	-0.247	-0.224
6 CH2-CH2-CH3	-0.214	-0.243	-0.245	-0.224
7 CH2-CH2-CH2-CH3	-0.214	-0.247	-0.245	-0.224
8 CH2-CH2-CH2-CH2-CH3	-0.215	-0.245	-0.245	-0.224
9 CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH3	-0.215	-0.239	-0.251	-0.233
10 CICLOHEXIL	-0.231	-0.249	-0.251	-0.237
11 FENIL	-0.220	-0.267	-0.273	-0.252



GRAFICA 11

## ENERGIA DE FORMACION

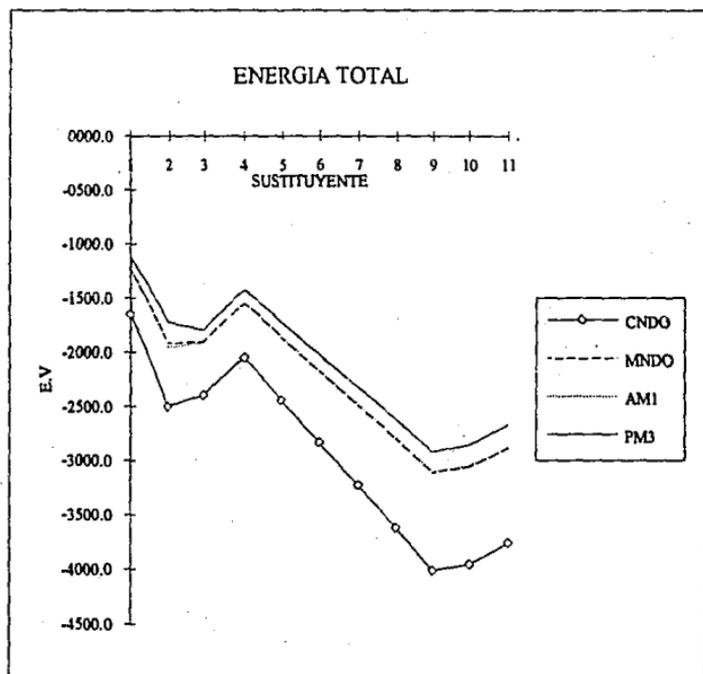
SUSTITUYENTE	MNDO	AM1	PM3
1 H	-19.94	-12.67	-15.16
2 CL	-30.87	-22.57	-25.71
3 Br	-11.21	01.15	04.50
4 CH3	-32.47	-27.23	-31.52
5 CH2-CH3	-40.96	-38.06	-41.01
6 CH2-CH2-CH3	-50.31	-52.35	-52.08
7 CH2-CH2-CH2-CH3	-59.31	-66.08	-62.86
8 CH2-CH2-CH2-CH2-CH3	-69.30	-79.76	-73.75
9 CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH3	-69.92	-86.58	-79.40
10 CICLOHEXIL	-54.40	-72.59	-62.87
11 FENIL	44.42	47.58	43.19



GRAFICA 12

## ENERGIA TOTAL

SUSTITUYENTE	CNDO	MNDO	AM1	PM3
1 H	-1654.7	-1239.2	-1235.9	-1125.0
2 CL	-2504.7	-1920.1	-1956.0	-1727.7
3 Br	-2395.8	-1906.1	-1915.0	-1800.8
4 CH3	-2047.4	-1552.2	-1547.7	-1424.3
5 CH2-CH3	-2440.1	-1865.0	-1859.2	-1723.3
6 CH2-CH2-CH3	-2832.6	-2177.9	-2170.9	-2022.1
7 CH2-CH2-CH2-CH3	-3225.2	-2490.8	-2482.6	-2321.5
8 CH2-CH2-CH2-CH2-CH3	-3617.8	-2803.7	-2794.2	-2620.6
9 CH2-CH2-CH2-CH2-CH2-CH3	-4010.4	-3116.2	-3105.6	-2919.4
10 CICLOHEXIL	-3954.2	-3058.9	-3050.4	-2857.4
11 FENIL	-3756.3	-2884.6	-2881.3	-2668.8



GRAFICA 13

## C) CALCULOS TEÓRICOS Y CORRELACIÓN CON LA ACTIVIDAD EXPERIMENTAL.

En la tabla No.1 se muestran los valores de los parámetros cuánticos, para las 36 moléculas, calculados con el método PM3, en esta tabla también se presentan los valores de ETm-ETa, H-L y la actividad de 8 derivados de la piridina mostrados en la figura 5.

TABLA No 1

### PARÁMETROS CUÁNTICOS CALCULADOS CON PM3

MOLÉCULA	MOMENTO DIPOLAR	ENERGIA HOMO	ENERGIA LUMO	CARGA NITRÓGENO	CARGA CARBON 1	CARGA CARBON 2	ETm-ETa	H-L	ACTIVIDAD EXPERIMENTAL
1	2.11	-9.81	-0.08	-0.118	-0.024	-0.019	-17.52	-9.73	1.812
2	1.68	-9.64	-0.57	-0.907	-0.027	-0.018	-17.43	-9.06	1.698
3	1.76	-9.94	-0.89	-0.102	-0.012	-0.012	-17.53	-9.05	1.845
4	2.31	-9.53	-0.05	-0.099	-0.030	-0.040	-17.44	-9.47	
5	2.49	-9.54	-0.25	-0.105	-0.021	-0.031	-17.39	-9.29	
6	2.38	-9.58	-0.06	-0.103	-0.031	-0.022	-17.51	-9.52	
7	2.52	-9.55	-0.04	-0.110	-0.022	-0.110	-7.40	-9.51	
8	2.42	-9.59	-0.07	-0.103	-0.020	-0.031	-35.49	-9.52	
9	2.43	-9.58	-0.07	-0.103	-0.021	-0.031	-17.51	-9.52	
10	2.74	-9.49	-0.02	-0.109	-0.028	-0.025	-17.46	-9.47	
11	2.60	-9.14	-0.52	-0.108	-0.010	-0.017	0.48	-8.62	
12	3.73	-9.27	-0.59	1.073	-0.473	-0.473	-----	-8.68	1.778
13	3.33	-9.08	-1.16	1.074	-0.451	-0.455	-17.24	-7.92	1.690
14	3.31	-9.18	-1.18	1.048	-0.417	-0.401	-18.12	-8.00	2.000
15	4.31	-8.64	-0.63	1.072	-0.458	-0.454	-17.02	-8.02	
16	4.29	-8.64	-0.63	1.069	-0.453	-0.450	-17.05	-8.01	
17	4.32	-8.64	-0.64	1.069	-0.454	-0.450	-17.06	-8.00	
18	4.33	-8.64	-0.64	1.069	-0.454	-0.450	-17.06	-8.00	
19	4.34	-8.65	-0.65	1.069	-0.453	-0.450	-17.06	-8.00	
20	4.36	-8.65	-0.65	1.069	-0.454	-0.449	-17.06	-8.00	
21	4.60	-8.59	-0.62	1.066	-0.452	-0.453	-17.12	-7.98	
22	4.52	-8.61	-0.97	1.063	-0.443	-0.447	-17.11	-7.64	
23	2.78	-10.30	-1.73	1.131	-0.508	-0.509	-----	-8.57	
24	1.77	-10.06	-1.36	1.139	-0.519	0.520	-----	-8.70	
25	1.44	-10.00	-1.23	1.132	-0.508	0.509	-----	-8.76	
26	1.37	-9.56	-1.23	1.132	-0.507	-0.509	-----	-8.34	
27	1.30	-9.99	-1.23	1.132	-0.508	-0.508	-----	-8.76	
28	1.31	-9.99	-1.23	1.132	-0.508	-0.509	-----	-8.76	
29	1.28	-10.00	-1.24	1.133	-0.508	-0.509	-----	-8.76	
30	0.82	-9.93	-1.18	1.133	-0.515	0.515	-----	-8.75	
31	1.30	-9.93	-1.38	1.131	-0.510	-0.511	-----	-8.55	
32	2.90	-8.78	-0.79	1.072	-0.458	-0.454	-----	-8.00	
33	1.60	-9.21	-0.39	-0.080	-0.046	-0.050	-----	-8.82	1.698
34	1.78	-9.37	-1.03	-0.034	-0.094	-0.099	-----	-8.33	
35	2.15	-9.60	0.00	-0.069	-0.074	-0.074	-----	-9.61	
36	1.895	-10.068	-0.010	-0.070	-0.060	-0.060	-----	-10.06	0.100

# DERIVADOS DE PIRIDINA CON ACTIVIDAD EXPERIMENTAL DETERMINADA

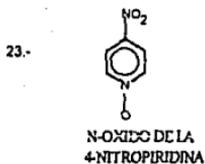
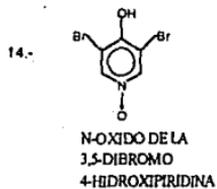
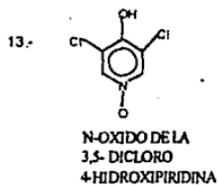
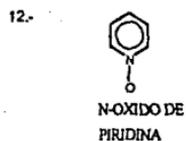
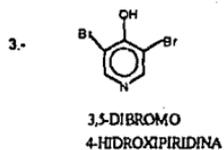
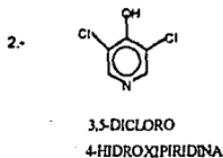
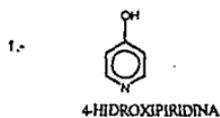


FIGURA 5

Para facilitar el análisis de los resultados, en la tabla No.2 se presenta los parámetros cuánticos de aquellas moléculas a las que se les ha determinado la actividad herbicida.

**TABLA No. 2**

**RESULTADOS PM3 DE LAS MOLECULAS CON ACTIVIDAD EXPERIMENTAL**

	M.DIPOLAR	HOMO	LUMO	CARGA "N"	CARGA "C1"	CARGA "C2"	ETm-ETA	H.L	ACTIVIDAD
1	2.107	-9.807	-0.081	-0.118	-0.024	-0.019	-17.520	-9.728	1.812
2	1.680	-9.637	-0.575	-0.091	-0.027	-0.018	-17.430	-9.063	1.698
3	1.760	-9.939	-0.891	-0.102	-0.012	-0.012	-17.530	-9.047	1.845
12	3.734	-9.267	-0.591	1.073	-0.473	-0.473	-----	-8.676	1.778
13	3.328	-9.079	-1.182	1.074	-0.451	-0.455	-17.240	-7.917	1.690
14	3.313	-9.178	-1.177	1.048	-0.417	-0.401	-18.120	-8.001	2.000
23	2.780	-10.296	-1.726	1.131	-0.508	-0.509	-----	-8.570	-2.000
36	1.895	-10.068	-0.010	-0.070	-0.060	-0.060	-----	-10.058	0.100

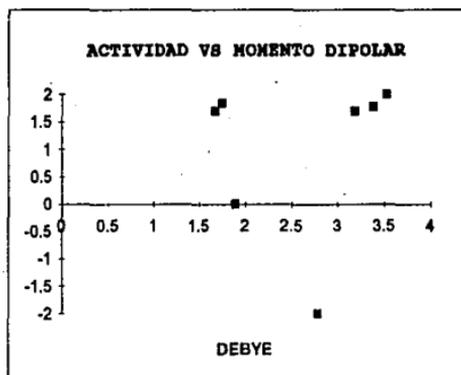
A continuación se presenta un análisis estadístico para tratar de encontrar una relación entre los parámetros cuánticos y la actividad herbicida (graficas 14, 15, 16, 17, 18, 19 20 y 21 ).

\* El C-1 y C-2 son los carbonos adyacentes al Nitrogeno de la Piridina

No.	MOMENTO DIPOLAR	ACTIVIDAD
1	2.11	1.81
2	1.68	1.70
3	1.76	1.85
12	3.38	1.78
13	3.19	1.70
14	3.53	2.00
23	2.78	-2.00
36	1.90	0.00

**Regresión Estadística**

Multiple R	0.371
R Cuadrada	0.137
Ajuste R cuadrada	-0.035
Error estandar	0.702
Observaciones	7

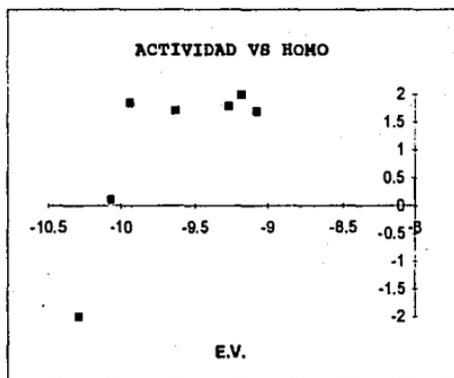


**GRAFICA 14**

No.	HOMO	ACTIVIDAD
1	-9.807	1.812
2	-9.637	1.698
3	-9.939	1.845
12	-9.267	1.778
13	-9.079	1.690
14	-9.178	2.000
23	-10.296	-2.000
36	-10.068	0.100

### Regresión Estadística

Multiple R	0.555
R Cuadrada	0.307
Ajuste R cuadrada	0.189
Error estandar	0.595
Observaciones	7

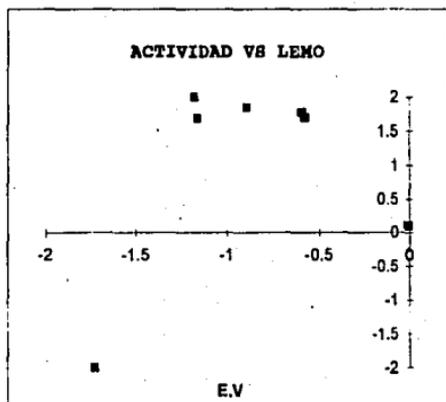


GRAFICA 15

No.	LUMO	ACTIVIDAD
1	-0.081	1.812
2	-0.575	1.698
3	-0.891	1.845
12	-0.591	1.778
13	-1.162	1.690
14	-1.177	2.000
23	-1.726	-2.000
36	-0.010	0.100

### Regresión Estadística

Multiple R	0.6138
R Cuadrada	0.3767
Ajuste R cuadrada	0.2521
Error estandar	0.5642
Observaciones	7

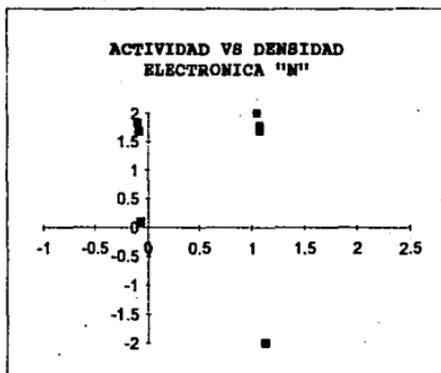


GRAFICA 16

No.	CARGA "N"	ACTIVIDAD
1	-0.118	1.812
2	-0.091	1.698
3	-0.102	1.845
12	1.073	1.778
13	1.074	1.690
14	1.048	2.000
23	1.131	-2.000
36	-0.070	0.100

### Regresión Estadística

Múltiple R	0.358
R Cuadrada	0.127
Ajuste R cuadrada	-0.048
Error estandar	0.668
Observaciones	7

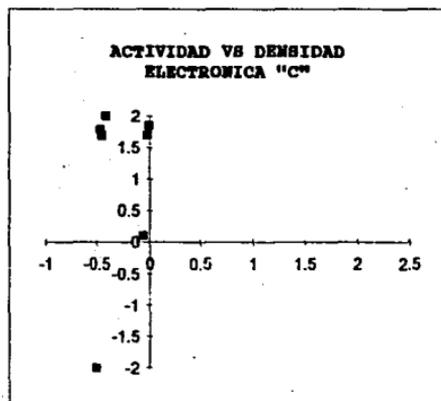


GRAFICA 17

No.	CARGA "C"	ACTIVIDAD
1	-0.024	1.812
2	-0.027	1.698
3	-0.012	1.845
12	-0.473	1.778
13	-0.451	1.690
14	-0.417	2.000
23	-0.508	-2.000
36	-0.060	0.100

### Regresión Estadística

Múltiple R	0.3085
R Cuadrada	0.0951
Ajuste R cuadrada	-0.0858
Error estandar	0.6798
Observaciones	7

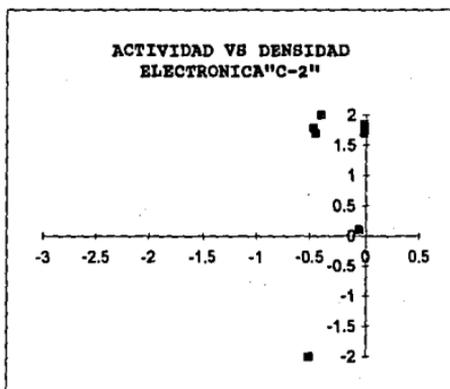


GRAFICA 18

No.	CARGA C 2**	ACTIVIDAD
1	-0.019	1.812
2	-0.018	1.698
3	-0.012	1.845
12	-0.473	1.778
13	-0.455	1.690
14	-0.401	2.000
23	-0.509	-2.000
36	-0.080	0.100

### Regresión Estadística

Múltiple R	0.2977
R Cuadrada	0.0886
Ajuste R cuadrada	-0.0938
Error estándar	0.6822
Observaciones	7

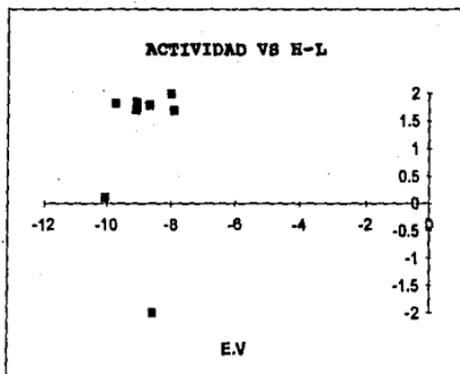


GRAFICA 19

No.	H-L	ACTIVIDAD
1	-9.726	1.812
2	-9.083	1.698
3	-9.047	1.845
12	-8.676	1.778
13	-7.917	1.690
14	-8.001	2.000
23	-8.570	-2.000
36	-10.058	0.100

### Regresión Estadística

Múltiple R	0.119
R Cuadrada	0.014
Ajuste R cuadrada	-0.150
Error estándar	1.497
Observaciones	8

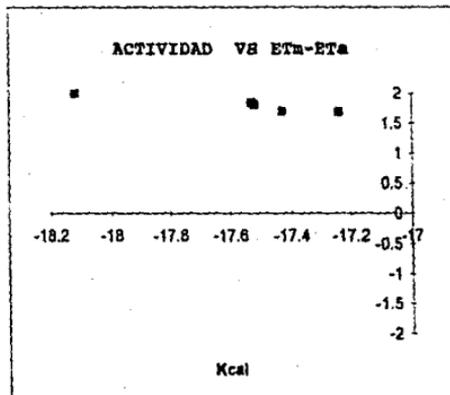


GRAFICA 20

No.	ETm-ETA	ACTIVIDAD
1	-17.52	1.812
2	-17.43	1.698
3	-17.53	1.845
12		1.778
13	-17.24	1.690
14	-18.12	2.000
23		-2.000
38		0.100

### Regresión Estadística

Múltiple R	0.9465
R Cuadrada	0.8958
Ajuste R cuadrada	0.8811
Error estándar	0.0472
Observaciones	5



GRAFICA 21

En la gráfica 21 se muestra la regresión lineal ETm-ETA que mostró un coeficiente de correlación aceptable. La ecuación No.1 es derivada de dicha regresión, con la que se predice las actividades teóricas mostradas en la tabla No.3 y la gráfica 22.

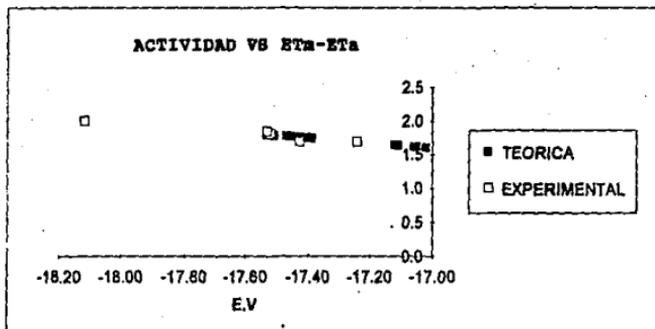
Ecuación No 1.

$$acT = -0.363(ETm - ETA) - 4.58$$

acT= Actividad Teórica

TABLA No. 3

MOLECULA	ETm-ETs	ACTIVIDAD	
		TEORICA	EXPERIMENTAL
1	-17.52	1.792	1.812
2	-17.43	1.759	1.898
3	-17.53	1.795	1.845
4	-17.44	1.762	
5	-17.39	1.744	
6	-17.51	1.788	
7	-17.40	1.749	
8	-17.52	1.790	
9	-17.51	1.788	
10	-17.46	1.770	
11	-17.47	1.774	
13	-17.24	1.690	1.890
14	-18.12	2.010	2.000
15	-17.02	1.610	
16	-17.05	1.621	
17	-17.06	1.624	
18	-17.06	1.624	
19	-17.06	1.624	
20	-17.06	1.624	
21	-17.12	1.646	
22	-17.11	1.642	



GRAFICA 22

## CONCLUSIONES

**TABLA No. 4**

Resultados de la regresión lineal de la actividad vs parámetro cuántico

Parámetro cuántico	Coefficiente de correlación
Momento Dipolar	0.137
Energía del Homo	0.307
Energía del Lumo	0.376
Densidad de carga "N"	0.127
Densidad de carga "C-1"	0.095
Densidad de carga "C-2"	0.088
ETm-ETa	0.895
HOMO-LUMO	0.119

En la tabla No. 4 , se muestran un resumen de los resultados de la regresión lineal. Para la correlación de la actividad vs ETm-ETa se obtiene un coeficiente de correlación igual a 0.895, el cual es aceptable, esto nos indica que existe una relación lineal estructura química y actividad biológica.

Como se puede observar en en la tabla No.3, el valor de la actividad experimental determinada para algunas p.OH piridinas coincide con los valores calculados. Sin embargo, los valores de las actividades teóricas muestran que solo la molécula No.14 (3,5-Dibromo-4-hidroxido-N-oxidopiridina) presenta una actividad significativa todos los otros compuestos tienen actividad teóricas menores a 2.00 por lo que no se justifican que se sinteticen para posteriormente determinar experimentalmente su actividad herbicida..

Para los otros coeficientes de correlación se observó que no existe una relación lineal entre la actividad y los parámetros cuánticos: momento dipolar, energía del HOMO, energía del LUMO, HOMO-LUMO y densidad de carga en los átomos de nitrógeno y carbonos adyacentes al nitrógeno de la piridina. Pero esta conclusión es precoz, ya que los valores experimentales son insuficientes y pertenecen a diferentes familias.

## REFERENCIAS

- (1) W.T. Simpson; *J. Chem. Phys.*, **16**, 1124 (1948).
- (2) N.S. Bayliss; *J. Chem. Phys.*, **16**, 287 (1948).
- (3) H. Kuhn; *J. Chem. Phys.*, **16**, 840 (1948).
- (4) E. Hückel; *Z. Physik.*, **70**, 240 (1930).
- (5) R. Pariser, R.G. Parr; *J. Chem. Phys.*, **21**, 466, 767 (1953).
- (6) J.A. Pople; *Tran. Faraday Soc.*, **49**, 1375 (1953).
- (7) M Wolfsberg, L. Helmholz; *J. Chem. Phys.*, **20**, 837 (1952).
- (8) R Hoffmann; *J. Chem Phys.*, **39**, 1397 (1963).
- (9) R. Hoffmann; *J. Chem Phys.*, **40**, 2745, 2474, 2480 (1964).
- (10) R. Hoffmann; *Tetrahedron*, **22**, 521, 539 (1964).
- (11) L.C. Allen, J.D. Russell; *J. Chem. Phys.*, **46**, 1029 (1967).
- (12) S.D. Pererimhoff, R.J. Buenker, L.C. Allen; *J. Chem. Phys.*, **45**, 734 (1966).
- (13) B. Pullman; *Advances in Quantum Chemistry*, Volumen 10, Academic Press, New York, 1977 pag 251-328.
- (14) K. Jug; *Theor. Chim Acta.*, **54**, 263 (1980).
- (15) P.J. Hay, J.C. Thibeault, R. Hoffmann; *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4884 (1975).
- (16) B.M. Gimarc; *Molecular Structure and Bonding*, Academic Press, New York, 1979, pag 216.
- (17) J.A. Pople, D.P. Santry, G.A. Segal; *J. Chem. Phys.*, **43** (10), Pt. 2, S129-S135 (1965).
- (18) J.A. Pople, G.A. Segal; *J. Chem. Phys.*, **43** (10), Pt. 2, S136-S149, S150-S151 (1965).

- (19) J.A Pople, D.L. Bevendge, P.A. Dobosh; *J. Chem. Phys.*, **47**, 2026-33 (1967).
- (20) N.C. Baird, M.J.S. Dewar; *J. Am. chem. Phys.*, **50**, 1262 (1969).
- (21) M.J.S. Dewar, E. Hasselbach; *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 590 (1970).
- (22) M.J.S. Dewar, D.H. Lo; *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 7201 (1972).
- (23) M.J.S. Dewar; *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6591 (1975).
- (24) R.C Bingham, M.J.S. Dewar, D.H. Lo; *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1285, 1294, 1302, 1307 (1975).
- (25) M.J.S. Dewar; *J. Am. Chem.*, **97**, 1311 (1975).
- (26) M.J.S. Dewar; *Science*, **187**, 1037 (1975).
- (27) M.J.S. Dewar, W. Thiel; *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4899, 4907 (1977).
- (28) M.J.S. Dewar, H.S. Rzepa; *J. Am. Soc.*, **100**, 777, 784 (1978).
- (29) M.J.S. Dewar, M.L. Mckee; *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5231 (1977).
- (30) D.N. Nanda, K. Jug; *Theor. Chem. Acta*, **57**, 95 (1980).
- (31) M.J.S. Dewar, E.G. Zebisch, E.F. Healy, J.J.P Stewart; *J. Am. chem. Soc.*, **107**, 3092 (1985).
- (32) M.J.S. Dewar, E.G. Zebisch; *THEOCHEM*, **49**, 1 (1988).
- (33) J.J.P. Stewart; *J. Comput. Chem.*, **10**, 209 (1989).
- (34) J.J.P. Stewart; *J. Comput. Chem.*, **11**, 543 (1990).
- (35) M.W. Jurema, G.C. Shields; *J. Comput. Chem.*, **14**, 89 (1993).
- (36) P. Kollman, S. Schröder, V. Daggett; *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 8922 (1992).
- (37) N.L. Allinger; *Molecular Mechanics* ACS Monograph No.177, American Chemical Society, Washington, D.C. (1982).
- (38) G. Hauska; *Encyclopedia of plant physiology*. New York, **5**, 253 (1977).
- (39) S. Izawa; *Methods in Enzymology.*, **24**, 355 (1980).

- (40) A. Trebst; *Methods in Enzymology*, 24, 146 (1972).
- (41) R. Hill; *Nature Lond.*, 139, 881 (1937).
- (42) L.J. Audus; *Herbicides*. Vol.1. Academic Press. New York 493-504 (1979).
- (43) I.N. Levine; *Quantum Chemistry*. Fourt edition. Prentice Hall. U.S.A. 545-605 (1991).
- (44) F.M. Ashton, A.S. Crafts; *Mode of Action of Herbicides*. Wiley-Interscience.USA, 1-24 (1973).
- (45) M.D. Gonzalez; *Tesis de licenciatura*, U.N.A.M., México (1983).
- (46) A.L. Lehninger, D.L. Nelson, M.M .Cox; *Principles of Biochemistry*. Worth Publishers., U.S.A. (1993).