



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

SINTESIS DE IMINAS DERIVADAS DE BODIPYS COORDINADAS CON ESTAÑO

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUIMICO

PRESENTA

Ramírez García Pablo Román



MÉXICO, CIUDAD DE MEXICO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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:

PRESIDENTE: **Profesor:** M. C. José Manuel Méndez Stivalet

VOCAL: **Profesor:** M. C. Blas Flores Pérez

SECRETARIO: **Profesor:** Dr. José Norberto Farfán García

1er. SUPLENTE: **Profesor:** Dra.Cristina del Carmen Jiménez Curiel

2° SUPLENTE: **Profesor:** Dra.Martha Verónica Escárcega Bobadilla

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: FACULTAD DE QUÍMICA DEPARTAMENTO
QUÍMICA ORGÁNICA LAB 201 ÁREA DE POSGRADO

ASESOR DEL TEMA:

Dr. José Norberto Farfán García -----

SUPERVISOR TÉCNICO:

M. C. Alejandro Enríquez Cabrera -----

SUSTENTANTE (S):

Pablo Román Ramírez García -----

	Página
I.- INTRODUCCION	1
II.- ANTECEDENTES	2
1.- Óptica no lineal (ONL)	2
2.- BODIPYs	4
2.1.- Métodos de síntesis	7
2.2.- Química del BODIPY	10
2.3.- Propiedades	12
3.- Bases de Schiff	13
3.1.- Generalidades	13
3.2.- Síntesis	13
4.- Organoestaños	14
4.1.- Generalidades	14
4.2.- Síntesis	14
4.3.- Aplicaciones	15
5.- Bases de Schiff coordinadas con estaño	18
5.1.- Generalidades	18
5.2.- Síntesis	18
5.3.- Aplicaciones	19
III.- HIPÓTESIS	20
IV.- OBJETIVOS	20
V.- PARTE EXPERIMENTAL	21
1.- Síntesis	21
2.- Esquema general de síntesis	29
VI.- ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	30
VII.- CONCLUSIONES	56
VIII.- BIBLIOGRAFIA	57

Glosario:

BODIPYs	dipirrometano de boro
ONL	óptica no lineal
PDT	terapia fotodinámica
TPA	absorción de dos fotones
nm	longitud de onda en nanómetros
M	mol
DI ₅₀	dosis efectiva
MCF-7	adenocarcinoma de mama
HCT-15	adenocarcinoma de colon
HeLa	adenocarcinoma cérvico uterino
RMN	resonancia magnética nuclear
FT-IR	espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier
IR	espectroscopía de infrarrojo
UV-vis	ultravioleta visible
EM	espectrometría de masas
MHz	megahertz
δ	desplazamiento químico
ppm	partes por millón
λ_{\max}	longitud de onda máxima
TFA	ácido trifluoroacético
DDQ	5,6-diciano-2,3-dicloro-1,4-benzoquinona
DIPA	diisopropilamina
TBAF	floruro de tetrabutilamonio
THF	tetrahidrofurano

Resumen:

Los BODIPYs son fluoróforos que se han utilizado en el área de materiales y óptica, algunas de sus aplicaciones son: la terapia fotodinámica, marcadores fluorescentes, las celdas solares, y la absorción de dos fotones, esto debido a que tienen una alta estabilidad, excelentes propiedades ópticas y térmicas; la absorción de dos fotones ha recibido especial interés en el campo de la biomedicina con aplicaciones en la terapia fotodinámica, tales como en el tratamiento de tumores, debido a una mayor penetración en el tejido.

Es bien conocido que los compuestos de estaño presentan actividad antimicrobiana, antineoplásica, antitumoral y antiinflamatoria.

Este trabajo comprende la síntesis y caracterización espectroscópica de compuestos pentacoordinados de estaño conteniendo BODIPY y derivados de bases de Schiff.

I.-Introducción:

Recientemente, los complejos de organoestaño (IV) han obtenido considerable atención, gracias a su potencial aplicación en catálisis homogénea, química medicinal, donde se ha demostrado una mayor actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo*, así como una menor toxicidad en comparación a otros agentes neoplásicos como el *cis*-platino.

En los últimos años ha habido un aumento en el desarrollo de nuevos materiales con propiedades en el campo de la óptica, esto ha sido de gran importancia para la implementación de nuevas tecnologías; una de las áreas que mayor auge han tenido es el de la óptica no lineal (ONL), esto se debe a las posibles aplicaciones.

El boradiazaindaceno, comúnmente conocido como BODIPY, es un fluoróforo que se ha utilizado en el área de materiales y en óptica, algunas de sus aplicaciones son: la terapia fotodinámica, marcadores fluorescentes, las celdas solares y la absorción de dos fotones, esto debido a que tienen una alta estabilidad térmica y excelentes propiedades ópticas.

La absorción de dos fotones ha recibido especial interés en el campo de la biomedicina; con aplicaciones en la terapia fotodinámica, tales como en el tratamiento de tumores, ésta tiene ventajas considerables en lo que respecta a la absorción de un fotón, debido a la resolución espacial y a una mayor penetración en el tejido.

II.-Antecedentes:

1.- Óptica no lineal

La mayoría de los procesos ópticos siguen una proporcionalidad lineal, y no fue hasta 1960 que se publicó por primera vez unas variantes en la polarización, la formación de segundo y del tercer armónico, estos fenómenos ópticos fueron demostrados gracias al invento del rayo láser.¹

La ONL inicia en 1931, cuando Goëppert-Mayer predice la absorción de dos fotones en su tesis doctoral, sin embargo, fue hasta 1961 que Kaiser observó por primera vez este efecto de manera experimental; desde entonces la ONL se ha convertido en un gran campo de investigación.^{1,2}

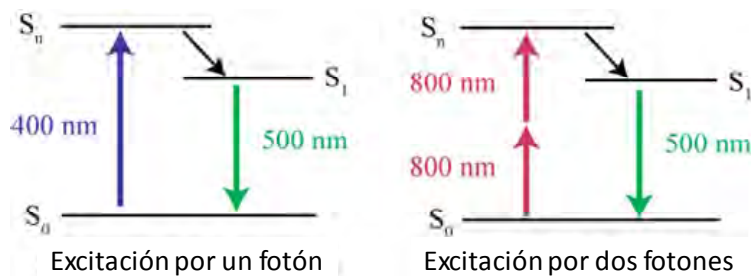


Imagen 1. Absorción de dos fotones

El desarrollo fue particularmente rápido a finales de 1970, cuando se desarrollaron varias herramientas para medir con precisión los fenómenos asociados a la ONL, así como la relación entre propiedad y estructura.^{1,2}

Los compuestos que presentan propiedades de ONL se pueden clasificar en tres diferentes grupos a) dipolares, A- π -D; b) cuadrupolares, A- π -A, D- π -D, D- π -A- π -D; c) octupolares, A- π -D- π -A donde A: electrotractor, D: electrodonador, π : espaciador conjugado.²

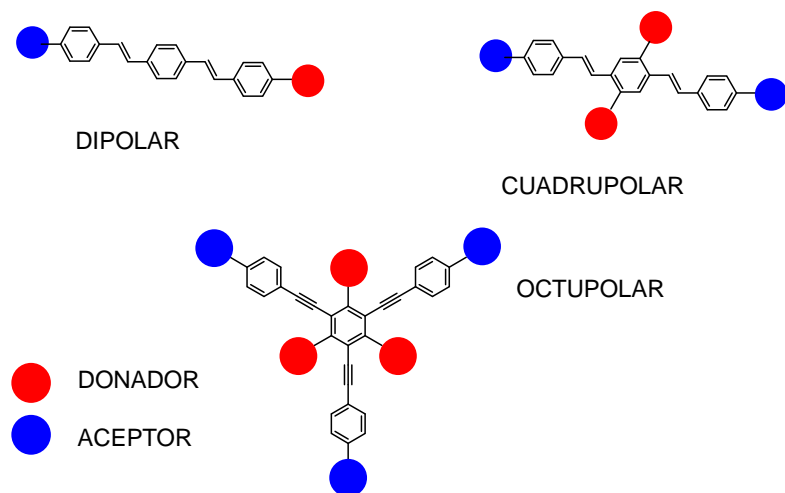


Imagen 2. Sistemas push-pull

La absorción de dos fotones (TPA) en PDT es uno de los enfoques prometedores para aumentar la penetración de la luz, ya que permite el uso de longitudes de onda en el intervalo de 750-1000 nm, a las cuales el tejido vivo es transparente. La terapia fotodinámica (PDT) es un tratamiento mediante el uso de un haz de luz para el tratamiento de cáncer, así como otras enfermedades. Su efecto terapéutico se activa por foto excitación de un fotosensibilizador, generando especies citotóxicas como el oxígeno singlete, esto conduce a la destrucción selectiva e irreversible de los tejidos malignos.^{3,4,5}

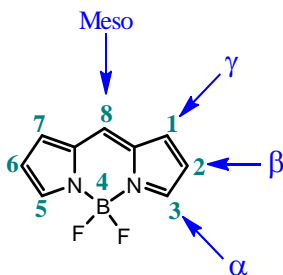
2.- BODIPY

Los BODIPYs, son fluoróforos que se han utilizado en el área de materiales y en óptica, algunas de sus aplicaciones son: en terapia fotodinámica,⁶ marcadores fluorescentes, en celdas solares⁷ y la absorción de dos fotones, esto debido a que tienen una alta estabilidad térmica y excelentes propiedades ópticas.

Los BODIPYs son compuestos que presentan ciertas ventajas frente a otro tipo de cromóforos, ya que estos pueden funcionalizarse fácilmente y de este modo desplazar el máximo de absorción hacia la frecuencia deseada, también presentan una alta estabilidad térmica (p.f. > 150°C) y excelentes propiedades ópticas como son: grandes coeficientes de absorción en el espectro visible, buena fluorescencia y en algunos casos con excelentes rendimientos cuánticos.

En los últimos años la química de los tintes fluorescentes se ha desarrollado, en gran medida a que se ha encontrado un alto interés en estos colorantes y a su aplicación en dispositivos optoelectrónicos como marcadores fluorescentes.^{8,9}

Los BODIPYs corresponden al grupo de colorantes que presentan su espectro de absorción hacia IR cercano. Los difluoro-boraindaceno, o comúnmente dipirrometano de boro (BODIPY), han generado un gran interés debido a su conformación estructural y el efecto que tiene es sus propiedades ópticas.⁹



Esquema 1. Posiciones, alfa, beta, gama, meso, (BODIPY).

El primer informe relacionado con este tipo de colorante fue realizado en 1968 por Treibs y Kruezer pero no fue hasta final de la década de los 90's que se pudo demostrar su gran aplicación en láseres.^{8,9,10}

Los colorantes BODIPY presentan intensas bandas de absorción y fluorescencia en el espectro visible.

Recientemente, se han encontrado aplicaciones de los colorantes de BODIPY en celdas solares y sistemas antena o en sistemas para el almacenamiento de información digital.^{8,9,10}

Pero también se les ha encontrado uso en el ámbito de la biomedicina y bioquímica como sondas fluorescentes o sensores químicos. Esto se debe a que en los BODIPYs, el cambio o la adición de determinados grupos funcionales promoverán determinados procesos de activación o desactivación.^{6,8,9}

Notables avances en la técnica de bio-imagen ha hecho posible la visualización de bio-componentes y bio-procesos, dada su transformación de información química y biológica en señales detectables, entre estas técnicas se encuentra la fluorescencia como una herramienta para el seguimiento de estos procesos en tiempo real especialmente la detección de analitos presentes en la célula. La evaluación de esta técnica se ha reflejado en diversas áreas de investigación que va desde la medicina, la bioquímica, la biología, el diagnóstico clínico, la administración e investigación de fármacos. Los colorantes fluorescente (BODIPY), con absorción y emisión presentes en la región del infrarrojo cercano (650-900 nm), son favorecidos dado al mínimo daño a tejidos biológicos, un mínimo en la auto-absorción y penetración de tejido profundo, lo que significa bajos niveles de ruido de fondo y alta proporción relación señal-ruido.¹¹

La incorporación de grupos electrodonadores o electroattractores pueden cambiar las propiedades fotolumincentes, es decir favorecer un desplazamiento batocrómico (desplazamiento al rojo).^{8,9}

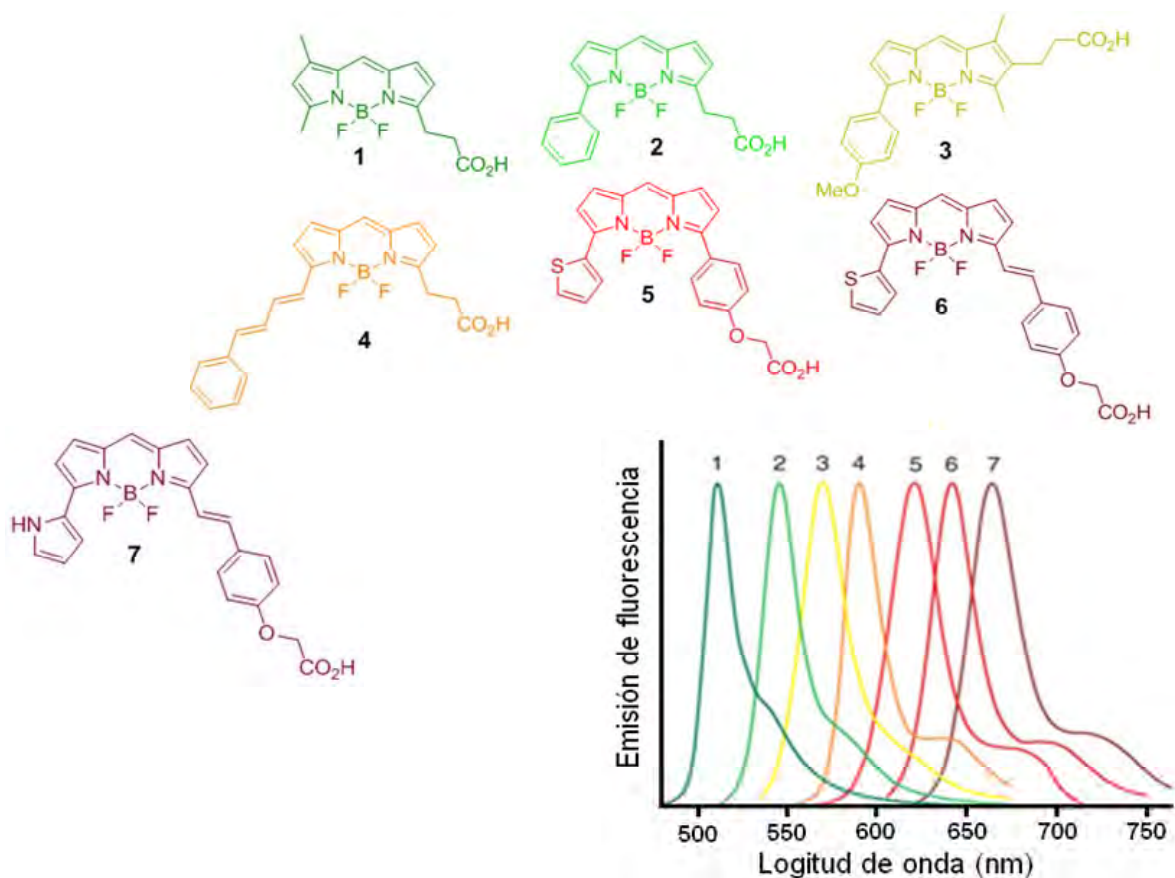
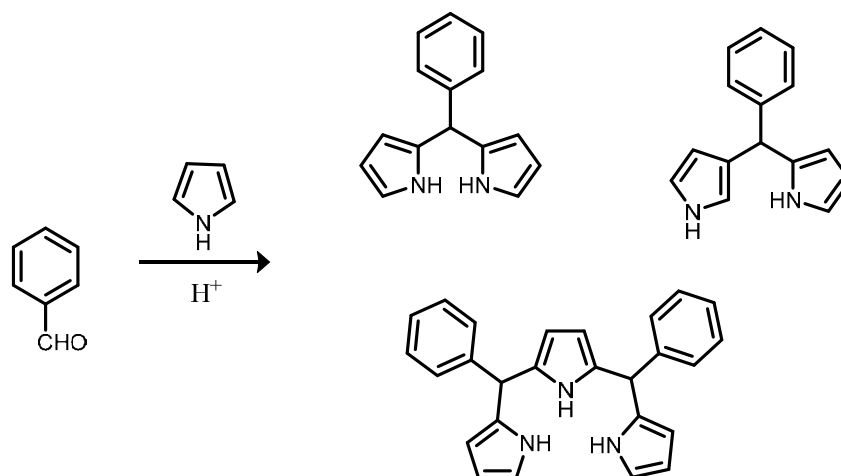


Imagen 3. Desplazamiento batocrómico dependiendo de la sustitución.

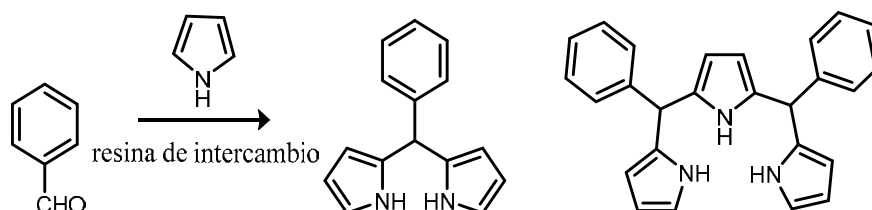
El conocimiento del comportamiento foto físico de colorantes BODIPY es esencial para entender la acción y diseñar nuevos sensores o dispositivos basados en BODIPYs. Una parte de los estudios experimentales y cálculos mecánicos cuánticos se han convertido en una poderosa herramienta para diseñar, estos sistemas.^{8,9,10}

2.1.- Métodos de síntesis de BODIPY



Esquema 2. Síntesis dipirrometanos empleando ácidos de Lewis o Brønsted.

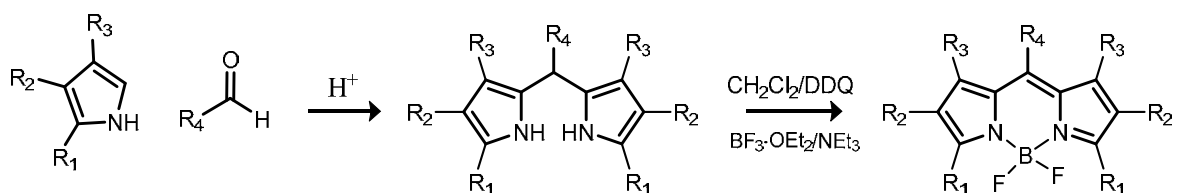
Los compuestos meso, u 8-sustituidos, dipirrometanos son precursores sintéticos de porfirinas y análogos. Debido a eso se han descrito diferentes métodos de síntesis, tales como la condensación de un aldehído y pirrol usando una combinación de diferentes ácidos a temperatura ambiente, obteniéndose rendimientos moderados (BF₃.eterato, trifluoroacético TFA, ácido propiónico etc.), dando como resultado el producto dipirrometano junto con oligómeros como subproductos, entre los cuales se encuentra el tripirrometano, esto trae consigo el problema para purificar la mezcla de productos^{12,13} (Esquema 2).



Esquema 3. Síntesis dipirrometanos empleando resinas de intercambio iónico.

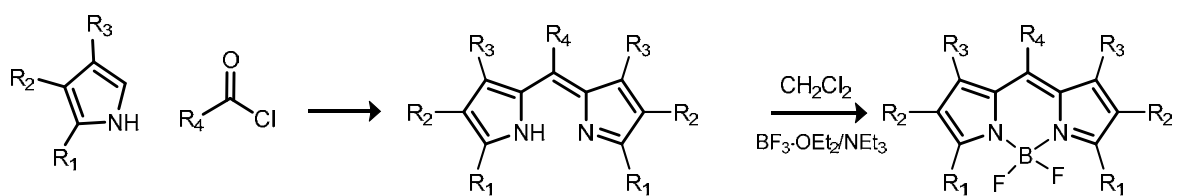
Tomando en cuenta este problema, se ha utilizado otro método de síntesis de dipirrometano con un rendimiento excelente, usando como medio ácido una resina de intercambio iónico (catálisis heterogénea). Por ejemplo, se han utilizado las resinas derivadas de copolímero de estireno que contiene ácido sulfónico¹⁴ (Esquema 3).

Una forma sencilla para sintetizar un BODIPY simétrico es a partir de un aldehído como electrófilo, el dipirrometano intermediario está formado por la condensación de 2 equivalentes de pirrol por uno de aldehído en presencia de ácido como catalizador (TFA, resina de intercambio, ácido acético etc), continuado con la oxidación del dipirrometano en presencia de 5,6-diciano-2,3-dicloro-1,4-benzoquinona (DDQ), posterior complejación con trifluoruro de boro en presencia de una base (triethylamina)^{8,15} (Esquema 4).



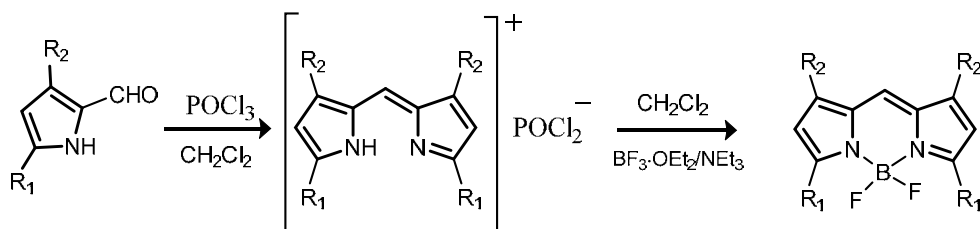
Esquema 4. Síntesis de BODIPYs simétricos, condensación de 2 equivalentes de pirrol por uno de aldehído en presencia de ácido como catalizador con subsecuente complejación con trifluoruro de boro en presencia de triethylamina.

Entre las rutas más usadas para la preparación de BODIPYs simétricos es la condensación de un equivalente de cloruro de ácido con dos equivalentes de pirrol, para obtener un intermediario del tipo dipirrometano, el cual se somete posteriormente con trifluoruro de boro en presencia de triethylamina como base en tolueno o diclorometano, para conducir al complejo de boro.^{8,15} (Esquema 5).



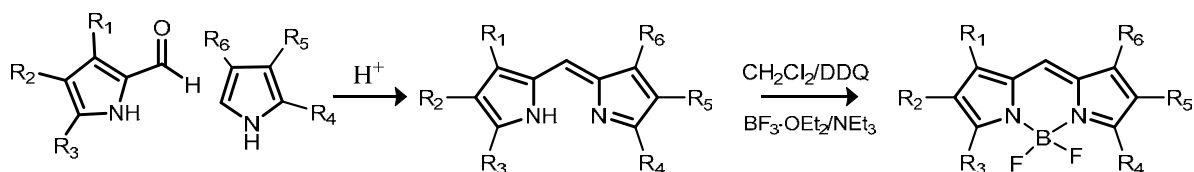
Esquema 5. Síntesis de BODIPYs simétricos, mediante la condensación de un equivalente de cloruro de ácido con subsecuente complejación con trifluoruro de boro en presencia de triethylamina.

Otro método de síntesis de BODIPYs es a partir de un derivado del 2-pirrolcarbaldehído y usando un exceso de oxiclورو de fósforo en diclorometano. El intermediario dipirrometano sin aislar, se trata con una base y trifluoruro de boro para generar el sistema BODIPY simétrico no sustituido en la posición meso con altos rendimientos^{8,15} (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de BODIPYs simétricos, usando un derivado de 2-pirrol carbaldehído y oxiclورو de fósforo, con subsecuente complejación con trifluoruro de boro en presencia de trietilamina.

Una estrategia para sintetizar BODIPYs asimétricos se basa en utilizar el acoplamiento de MacDonald a través de la condensación de un pirrol carbonílico con un pirrol no sustituido en posición alfa, usando un catalizador ácido en diclorometano, NEt_3 y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. El primer uso de esta estrategia es la posibilidad de funcionalizar el BODIPY lo cual le permite unirse a otras macromoléculas^{8,15} (Esquema 7).



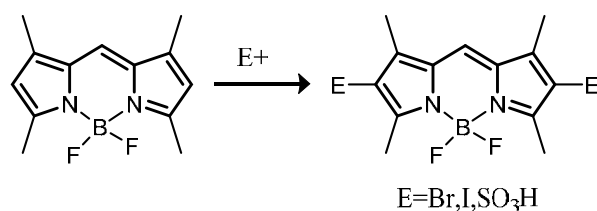
Esquema 7. Síntesis de BODIPYs asimétricos, condensación de un pirrol carbonílico con un pirrol no sustituido en posición alfa subsecuente complejación con trifluoruro de boro en presencia de trietilamina.

2.2.- Química del BODIPY

Sustituciones electrofílicas

Los BODIPYs libres en posición alfa y beta pueden sufrir reacciones de sustitución electrofílica, esta propiedad fue usada por Boyer y colaboradores, quienes sintetizaron análogos solubles en agua.

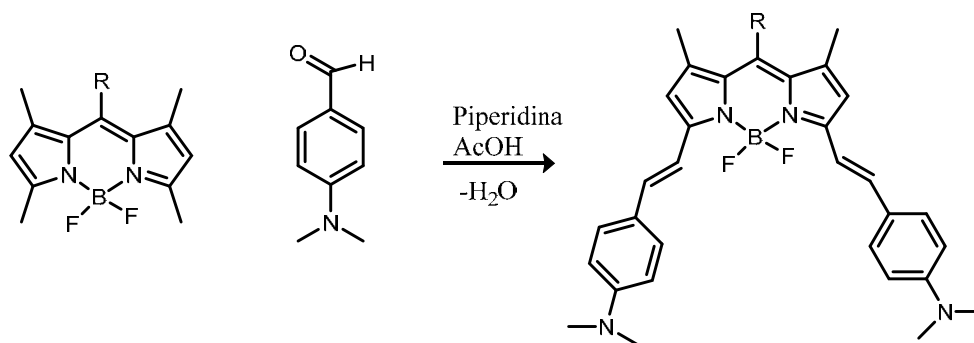
La introducción de un electrófilo al sistema BODIPY en las posiciones alfa y beta permite llevar a cabo modificaciones estructurales relevantes¹⁶ (Esquema 8).



Esquema 8. Sustituciones electrofílicas sobre el sistema BODIPY.

Activación por grupos metilo.

Una de las propiedades conferidas a los grupos metilo en el sistema BODIPY en posición 3,5 (alfa), es la acidez de los átomos de hidrógeno, la desprotonación bajo condiciones suaves, genera un carbanión que eventualmente puede reaccionar con especies electrofílicas. Por ejemplo, la reacción con un aldehído aromático genera un enlace doble, al deshidratarse el alcohol intermedio. Uno de los usos de este procedimiento sintético es extender la conjugación en el sistema π -electrónico, para tener un gran desplazamiento batocrómico tanto en la absorción y fluorescencia¹⁶ (Esquema 9).

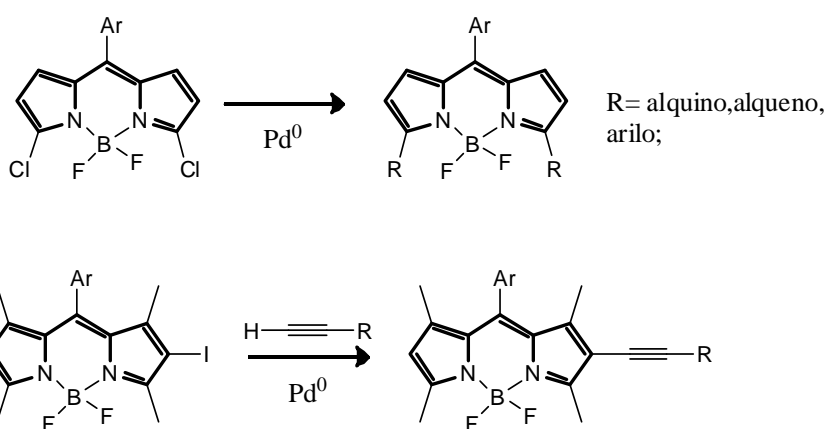


Esquema 9. Activación por grupos metilo.

Acoplamiento cruzado por catálisis metálica.

La existencia de grupos haluro en el sistema BODIPY permite extender la longitud de la conjugación, construyendo estructuras más complejas mediante reacciones de acoplamiento.

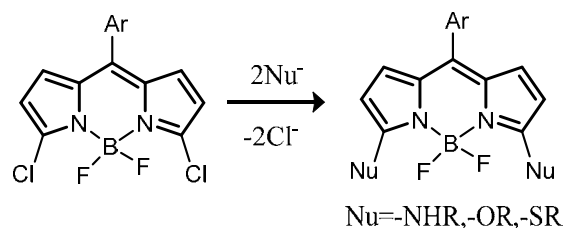
Dentro de este tipo de reacciones de acoplamiento están las de Sonogashira, de Heck, de Stille, o de Suzuki, las cuales han sido usadas para la introducción de etino, eteno y grupos arilo en los sistemas BODIPY¹⁶ (Esquema 10).



Esquema 10. Ejemplo de acoplamiento cruzado.

Sustituciones nucleofílicas

La presencia de grupos haluros en posiciones 3,5 (alfa) del núcleo BODIPY permite llevar a cabo reacciones de sustitución nucleofílica, lo cual permite modificar las propiedades ópticas del BODIPY, introduciendo mejores electrodonadores al sistema BODIPY¹⁶ (Esquema 11).



Esquema 11. Ejemplo de sustitución nucleofílica sobre el sistema BODIPY.

2.3.- Propiedades

En el espectro de absorción del BODIPY los primeros estados excitados ($S_0 \rightarrow S_1$) se suelen caracterizar por tener una transición con un alto coeficiente de absorción molar ($\epsilon \sim 10^5 \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$).

La banda de absorción corresponde a la transición permitida del sistema no sustituido del cromóforo, que corresponde a la excitación de un electrón del orbital molecular HOMO al LUMO.

Esta banda es independiente de la concentración del BODIPY, indicando la ausencia de las interacciones intermoleculares en el sistema.

La propiedad fluorescente del BODIPY es la consecuencia del sistema cromóforo. El grupo BF_2 actúa como puente, ya que proporciona un sistema π deslocalizado rígido. El grupo BF_2 no participa en el sistema π del sistema aromático, pero evita cualquier flujo cíclico de electrones alrededor del anillo.

En los BODIPYs la banda de absorción puede ser desplazada hacia el rojo mediante el aumento de la conjugación, la forma de conseguir esto es mediante la introducción de grupos arilo en la posición alfa del sistema, pero el bloqueo de la rotación en esta posición aumenta en gran medida el desplazamiento batocrómico. Otra forma de aumentar la conjugación en el sistema y tener un desplazamiento batocrómico, es la extensión de la conjugación con sistemas aromáticos más complejos, alquenos y/o alquinos.

Los sistemas BODIPY sustituidos en posición *meso* pueden tener efectos similares, pero no iguales, teniendo en cuenta el efecto que tiene la rotación en esta posición en los sistemas push-pull.^{9,17}

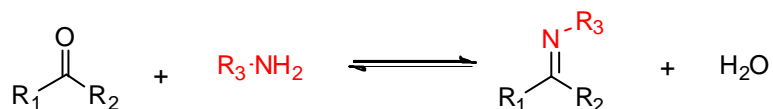
3.- Bases de Schiff

3.1.- Generalidades

Las bases de Schiff o iminas llamadas así por Hugo Schiff se forman cuando una amina primaria reacciona con un aldehído o una cetona bajo condiciones específicas. Estructuralmente, una base de Schiff (imina) es un análogo nitrogenado de un alqueno en la que se ha remplazado un carbono por un nitrógeno (Esquema 12).

Las bases de Schiff son de los compuestos orgánicos más utilizados y su uso viene desde pigmentos, colorantes, catalizadores e intermediarios en síntesis orgánica.

En el ámbito biológico se ha demostrado que presenta una amplia gama, de propiedades biológicas, entre ellas, antifúngicos, antibacteriano, antineoplásico, antiinflamatorio, antiviral etc.¹⁸

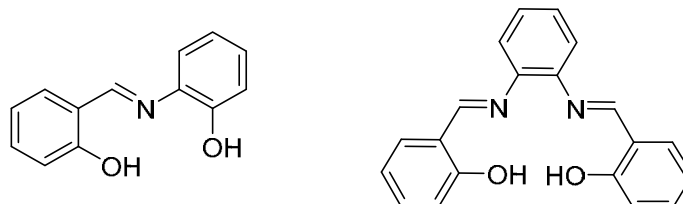


Esquema 12. Síntesis general de base de Schiff.

3.2.- Síntesis

La primera síntesis de iminas está descrita en el siglo XIX por Hugo Schiff (1864), la cual consiste en la condensación de un carbonilo con una amina bajo destilación azeotrópica.

Las iminas, en algunos casos pueden conducir a ligantes multidentados y esto se puede aprovechar para llevar a cabo la formación de complejos metálicos.^{18,19}



Esquema 13. Ejemplo de iminas como ligantes multidentados.

4.- Organoestaños

4.1.- Generalidades

Tanto el Sn (II) y Sn (IV) son estados oxidados estables, el Sn (II) utiliza principalmente los orbitales 5p, quedando libre el par de electrones en el orbital 5s, manteniendo el estaño el carácter p. Los compuestos de Sn (II) tienen un ángulo de enlace de 90 a 100°, presentan una gran estabilidad cuando están presentes grupos electroattractores como ligantes. El estado oxidado Sn (IV) presenta una hibridación sp^3 con varias formas estructurales y orbitales 5d vacantes, permitiendo la complejación con uno o más ligandos. La simetría del SnX_3 es piramidal, la del SnX_4 es tetraédrica, la del SnX_5 es bipiramidal trigonal con hibridación sp^3d , la simetría del SnX_6 es octaédrica con hibridación sp^3d^2 .

Los grupos sustituyentes de estaño pueden actuar como grupos puentes, lo que resulta en interacciones intramoleculares o asociación intermolecular, para dar oligómeros o polímeros.^{20,21}

4.2.- Síntesis

Las principales rutas de síntesis de organoestaño (IV) son a partir de sustituciones nucleofílicas sobre tetracloruro de estaño por reactivos organometálicos alquilados, principalmente por reactivos de Grignard u organolitios.

Cuando el grupo R es un alquilo, alilo, arilo, alqueno o alquino, su síntesis industrial se lleva a cabo con alquilaluminios con disolventes como el éter a través de reacciones de Ziegler entre Et_3Al y el etileno.^{20,22}

4.3.- Aplicaciones

Propiedades biológicas de los compuestos de organoestaño.

Una de las ramas más estudiada en la investigación sobre los organoestaños es la bioinorgánica y su actividad citotóxica o antineoplásica.²⁰ Entre los compuestos que han demostrado ser activos para algunas líneas celulares son los organoestaños derivados de ligantes tipo benzoatos y fenilacetatos, especialmente algunos derivados han demostrado ser activos para líneas celulares tumorales, induciendo apoptosis, entre los cuales se encuentra los complejos de tiosemicarbazonas de estaño (IV).¹⁹ Los compuestos organoestaños tienen una amplia gama de actividades biológicas como antioxidantes antiinflamatorias y antimicrobiana.²⁰

Actividad anti-inflamatoria de organoestaño

Con lo observado en los estudios sobre los organoestaños la propiedad anti-inflamatoria está influenciada por el sistema metal-ligante, así como la naturaleza del ligante orgánico

Los complejos de estaño (IV) que presentan la geometría tetraédrica o pentacoordinada fueron estudiados y presentaron actividad antineoplásica y antiviral.

Los dialquilestaños (IV) mostraron mayor actividad antineoplásica que los derivados mono- y tri-alquilados.²⁰

Mecanismos biológicos de los compuestos organoestaños

La forma de influir en la propiedad citotóxica es la naturaleza del ligante de organoestaño y su coordinación. Se ha observado que la toxicidad sigue la tendencia $R_3SnX > R_2SnX_2 > RSnX_3$. En el caso del R_3SnX se ha demostrado una correlación sobre la superficie molecular (sustitución), tomando como ejemplo *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, fenilo, y ciclohexilo, respecto a su actividad antifúngica, ésta debe ser mayor que los compuestos organoestánicos como etil- y metil estaño. Pero si los efectos son intracelulares, se debe observar una relación sobre el transporte en la membrana celular (lipofilicidad) y su toxicidad.²⁰

Mecanismo de absorción de los organoestaños.

La forma de actuar de los organoestaños es presentando características catiónicas en solución, la absorción biológica de los organoestaños es el resultado de interacciones lipofílicas.²⁰

Los organoestaños pueden interactuar de diferentes formas en la membrana celular, la captación puede producirse por difusión en lugar de la absorción de ion metálico libre.

Relación estructura-actividad.

La forma de estudio sobre la bioactividad de los organoestaños viene relacionada con el estudio de sus características estructura-actividad. Artículos recientes han encontrado una gran relación sobre la toxicidad del organoestaño en función del número de ligantes orgánicos coordinados al Sn, así como la naturaleza del ligante. Se ha observado que los triorganoestaños tienen mejor actividad como biocidas, en este sentido los trimetilestaños son tóxicos para insectos y mamíferos, mientras que los trifenilestaños son altamente tóxicos hacia pescado, hongos y moluscos, lo que demuestra que los grupos alquilo con respecto a los grupos arilo, como ligantes en organoestaños, tienen mejor actividad citotóxica.²⁰

En el caso de los derivados R_3SnX el grupo X puede ayudar a la actividad biológica e igualmente al transporte de la molécula al sitio activo.^{20,22}

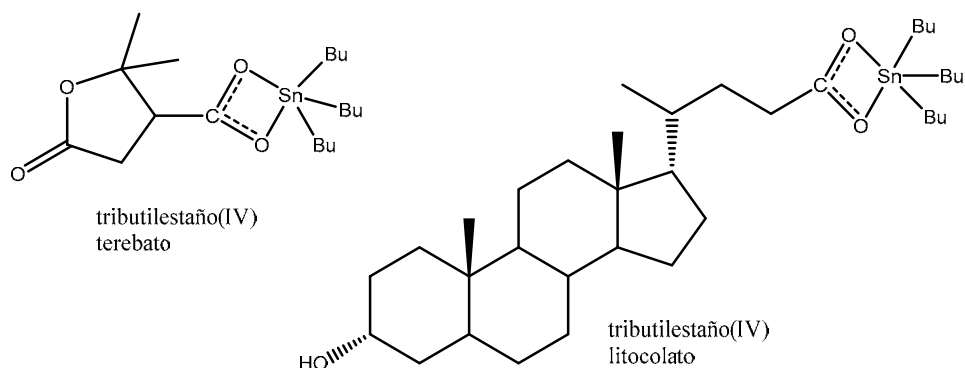
Propiedad antineoplásica de los organoestaños.

Después de los primeros estudios en actividad citotóxica en derivados de organoestaño (IV), fue hasta 1972 que se logró mostrar que el acetato de trifenilestaño retarda el crecimiento tumoral en ratones. A partir de ese momento un gran número de derivados de estaño fueron sintetizados y probados *in vitro* e *in vivo*, contra diferentes líneas celulares de cáncer humano.²⁰

La gran posibilidad de variación a partir del cambio estructural del ligante en los organoestaños ha dado lugar a varios derivados di y triorganoestaños, observando la mejora en la actividad *in vitro* contra varios cánceres hematológicos.²³

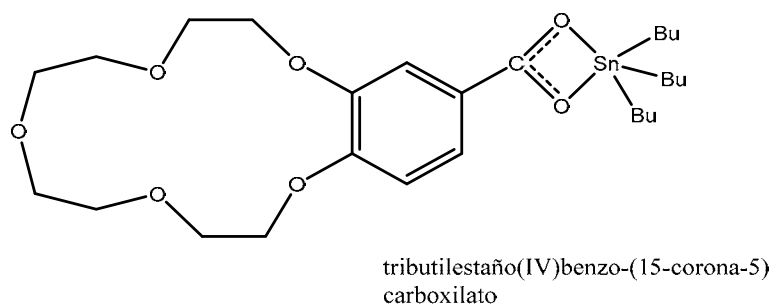
Los compuestos diorganoestaños pueden ser considerados como los agentes responsables de la propiedad citotóxica final, la mejor actividad vista en los triorganoestaños puede estar relacionada en consideraciones farmacocinéticas.²³

Los triorganoestaños terebato y litocolato probados contra siete líneas celulares de cáncer humano, resultaron ser altamente activos y más potentes que el *cis*-platino con valores de DI_{50} (dosis media efectiva) en el intervalo de $<3-134$ ng / ml ($<4.5-245$ nM).²³



Esquema 14. Triorganoestaño terebato y litocolato.

En ambos casos, los derivados de tributilo demostraron ser más eficaces que los derivados de trifenilo y dibutilo. Además, se encontró una impresionante citotoxicidad contra la misma línea celular de cáncer exhibida por polioxaalcanoato dibutilestano y benzo (15-corona-5) carboxilatos con DI_{50} no superiores a 3.3 ng / ml (5,5 nM) e inferiores a 1 ng / ml.²³



Esquema 15. Triorganoestaño benzo (15- corona-5) carboxilatos.

Se probaron dos tipos de compuestos contra líneas celulares de cáncer de mama, colon y próstata y cinco glioblastoma, leucemia mielógena crónica, observándose en el primer caso citotoxicidad comparable y en la segunda mayor que *cis*-platino.²³

5.- Bases de Schiff coordinadas con estaño

5.1.- Generalidades

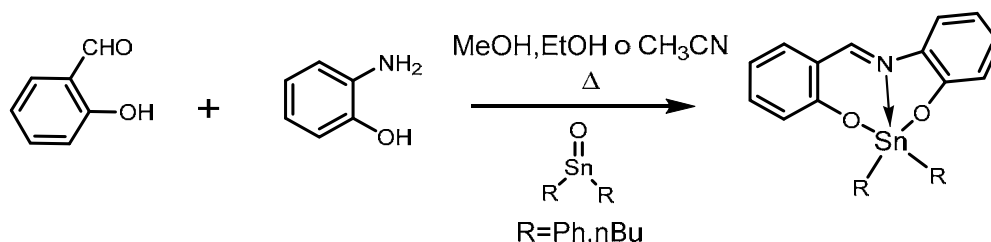
Las bases de Schiff se han utilizado para la preparación de varios compuestos que poseen un amplio espectro de actividades biológicas, pero cuando se administra como un complejo metálico, la actividad antineoplásica aumenta en comparación con el ligante libre.¹⁹

Algunos de los informes de complejos de iminas coordinadas con estaño derivadas de salicilaldehído pueden influir en el DNA, el espectro más grande en aplicaciones de estos organoestaños van desde su actividad biológica hasta la industrial.¹⁹

Las propiedades citotóxicas de los organoestaños parece aumentar con respecto a la longitud de la cadena de los grupos alquilo, comparándolo a los grupos arilo que son menos activos. Algunos de los factores que se deben tomar en cuenta en la síntesis de nuevos complejos de estaño son la solubilidad y lipofilicidad para obtener mejor eficacia como antineoplásicos.^{19,23}

5.2.-Síntesis

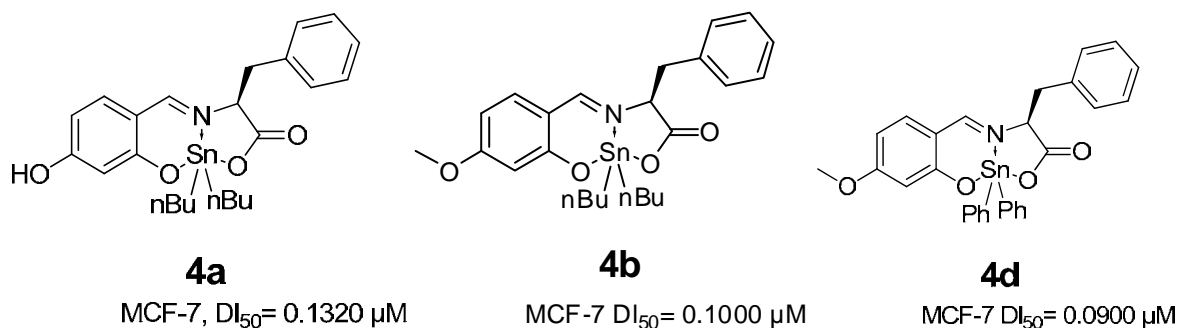
La síntesis de los diorganoestaños a partir de bases de Schiff es en un solo paso, que implica la reacción equimolar de un Ar-NH₂ con salicilaldehído, en presencia de un óxido de di-*n*-butil o difenil estaño (IV), conduciendo a la obtención de un solo producto con buenos rendimientos (Esquema 16).^{24,25}



Esquema 16. Síntesis de complejos de estaño (IV).

5.3.- Aplicaciones

Las bases de Schiff actúan como ligandos tridentados en donde el nitrógeno de la imina forma un enlace de coordinación Sn-N que estabiliza los compuestos pentacoordinados. En 2010, se sintetizaron una serie de complejos diorganoestaños (IV) de base de Schiff derivados de aminoácidos. Estos compuestos se prepararon a partir de isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina y ácido aminofenilacético con 2,4-dihidroxibenzaldehído y 2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído, como una estrategia para modificar la actividad citotóxica de estas moléculas mediante la introducción de un fragmento de aminoácido. Dando como resultado un estudio con 17 compuestos, poniéndolos a prueba con 3 diferentes líneas celulares de cáncer: MCF-7 (adenocarcinoma de mama), HCT-15 (adenocarcinoma de colon) y HeLa (adenocarcinoma cérvico uterino). Todos los compuestos probados exhibieron una alta actividad en todas las líneas celulares. En particular, el compuestos **4d** mostró una excelente actividad anti-proliferativa contra MCF-7.²⁶



Esquema 17. Complejos diorganoestaños (IV) derivados de aminoácidos.

V.- PARTE EXPERIMENTAL

Reactivos:

p-bromobenzaldehído, pirrol, ácido trifluoroacético (TFA), trietilamina, dietil éter-trifluoruro de boro, DDQ (5,6-diciano-2,3-dicloro-1,4-benzoquinona), etiniltrimetilsilano, cloruro de bis(trifenilfosfina) Pd(II), ioduro de cobre, diisopropilamina, fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF), 5-bromosalicilaldehído, carbonato de potasio, hidróxido de potasio, 2-amino-5-nitrofenol, óxido de difenilestaño(IV), 2-aminofenol, 3-metoxifenol, ácido propiónico, nitrito de sodio, ácido nítrico y Pd/C fueron adquiridos comercialmente de marca Aldrich.

Instrumentación:

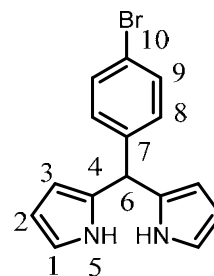
Los espectros de IR se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 400 FT-IR/FT-FIR. Las señales se encuentran en número de onda ν (cm^{-1}). Para los espectros de masas (EM) se utilizó un espectrómetro de la marca Thermo Electron modelo: DFS (Double Focus Sector). La detección de iones positivos e introducción directa fue por impacto electrónico (IE), utilizando una sonda con una velocidad de calentamiento de $100^\circ\text{C}/\text{min}$. El punto de fusión se determinó en un equipo Electrothermal Mel-Temp. En los análisis de UV-vis se utilizó un espectrómetro modelo Perkin Elmer lambda 2. Para los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , ^{11}B , ^{19}F se utilizaron los espectrómetros VARIAN Unity Inova, Jeol eclipse 270, Jeol Eclipse 400 y las señales están descritas en δ (ppm), referido a $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ usando CDCl_3 o Acetona- d_6 como disolvente.

1.- Síntesis

meso-(4-bromofenil)dipirrometano **1**

Método A

En un matraz bola de 50 ml se colocó una disolución de 4-bromobenzaldehído (4.0 g, 21 mmol) en pirrol (26 ml, 374 mmol) a la cual se adicionó, como catalizador, ácido trifluoroacético (0.1 equivalentes, 0.1978 mmol) bajo agitación magnética en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Terminada la reacción, la mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio al 5 %, se extrajo con acetato de etilo, se secó con Na_2SO_4 y se llevó a evaporación con etanol hasta obtener un aceite. El



compuesto fue purificado por cromatografía flash en columna en sílice, utilizando un sistema hexano/acetato de etilo (95/05). El producto se obtuvo como un sólido color blanco (3.3 g, 50.76 %).

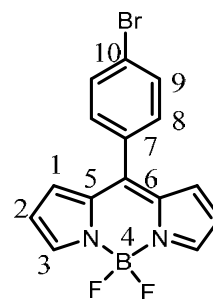
Método B

En un matraz bola de 50 ml se colocó una disolución conteniendo 4-bromobenzaldehído (4.0 g , 21 mmol) y pirrol (26 ml , 374 mmol), a la cual se adicionó 13 g de resina de intercambio como catalizador, bajo agitación magnética durante 2 días. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla se disolvió en diclorometano y se llevó a evaporación con etanol hasta obtener un aceite. El compuesto fue purificado por cromatografía en columna flash en sílice, utilizando un sistema hexano/acetato de etilo (95/05). El producto se obtuvo como un sólido color blanco (3.0 g, 46.15%).

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): ppm 7.91 (s, 2H, H-5); 7.43 (d, 2 H, $J = 8.74$, H-9); 7.08 (d, 2 H, $J = 8.74$, H-8); 6.70 (ddd, 2H, $J = 4.2, 2.7, 1.6$ Hz, H-1); 6.16 (dd, 2 H, $J = 6.0, 2.7$ Hz, H-3); 5.88 (m, 2H, H-2); 5.43 (s, 1H, H-6). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): ppm 141, 132.0, 131.8, 130.3, 121.10, 117.6, 108.7, 107.6, 43.6. EM (m/z) 300.026 $[\text{M}^+ + \text{H}]^+$ descrito en la literatura.²⁷

meso-(4-bromofenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno **2**

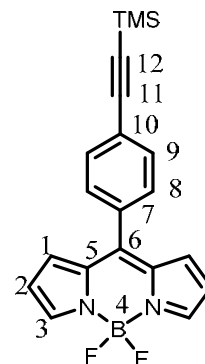
En un matraz de 250 ml se preparó una disolución del compuesto **1** (3 g, 9.96 mmol) en CH_2Cl_2 (200 ml), luego se adicionó DDQ (5,6-diciano-2,3-dicloro-1,4-benzoquinona) (2.26 g, 9.96 mmol) en agitación magnética a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Se adicionó el eterato de trifluoruro de boro (9.83 ml, 80 mmol), se mantuvo la agitación durante 10 minutos y se adicionó lentamente y controladamente la trietilamina (6.94 ml, 50 mmol), luego se llevó a calentamiento a reflujo durante 1 hora en baño de arena. Pasado el tiempo de reacción, la mezcla se extrajo con salmuera y CH_2Cl_2 , se secó con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. El compuesto fue purificado por cromatografía flash en sílica gel, utilizando un sistema hexano/acetato de etilo (90/10). El producto se obtuvo como un sólido color verde (1.2 g, 43.3%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): ppm 7.96 (s, 2H, H-3); 7.70 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, H-9); 7.43 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz, H-8); 6.90 (d, 2H, $J = 3.9$ Hz, H-1); 6.5 (d, 2 H, $J = 3.9$ Hz, H-2). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): ppm 146.0, 144.8, 134.9, 132.8, 132.0, 131.5, 125.7, 119.0; IR $\nu(\text{cm}^{-1})$ 3133 , 3109, 1569,



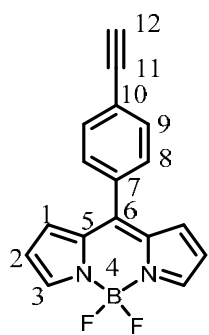
1541, 1414, 1398, 1384, 1260, 1155, 1117, 1082, 1048, 977; EM (m/z): 346.0088 [M⁺+H]⁺, descrito en la literatura.²⁸

meso-(4-(trimetilsilil)etnil)fenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno **3**

En un matraz bola de 50 ml, se adicionó el producto **2** (1 g, 2.88 mmol), 0.101 g (0.144 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina) Pd(II) y 54.8 mg (0.288 mmol) de CuI, se utilizó un sistema cerrado a vacío durante 3 horas, después de las tres horas se cambió a un sistema inerte de nitrógeno. Se disolvió el producto **2** y los catalizadores en THF anhidro (25 ml), a continuación se fue adicionando lentamente 1.61 ml de DIPA (11.52 mmol) y 1.63 ml de etniltrimetilsilano (11.52 mmol). Al término de la adición, se llevó a calentamiento a reflujo y agitación durante 2 horas. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Terminada la reacción se extrajo el crudo de reacción con NH₄Cl y acetato de etilo y se secó con Na₂SO₄. El compuesto fue purificado por cromatografía flash en sílica gel, utilizando un sistema hexano/acetato de etilo (95/05). El producto se obtuvo como un sólido color verde (0.6 g, 60 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): ppm 7.96 (s, 2H, H-3); 7.70 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, H-9); 7.53 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, H-8); 6.91 (d, 2H, *J* = 3.9 Hz, H-1); 6.5 (d, 2 H, *J* = 3.9 Hz, H-2). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): ppm 146.0, 144.5, 134.9, 133.8, 132.0, 131.5, 126.7, 118.5, 103.9, 97.8. IR ν (cm⁻¹) 2157, 1556, 1474, 1386, 1256, 1081, 840, descrito en la literatura.²⁹



meso-(4-etnilfenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno **4**

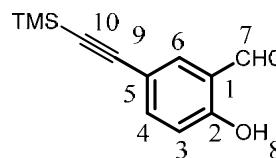


En un matraz de 50 ml se adicionó el producto **3** (0.6 g, 1.647 mmol) disuelto en 25 ml de THF, bajo atmósfera inerte, se adicionó 1.97 ml de TBAF (1.976 mmol), después de 10 minutos en agitación se adicionó agua. La mezcla de reacción se extrajo con 25 ml de acetato de etilo y una solución de cloruro de sodio saturada, la mezcla se secó con Na₂SO₄. El compuesto fue purificado por cromatografía flash en sílica gel, utilizando un sistema hexano/acetato de etilo (85/15). El producto se obtuvo como un sólido color verde (0.3 g, 60%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): ppm 7.96 (s, 2H, H-3); 7.70 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, H-9); 7.53 (d, 2 H, *J* = 8.5 Hz, H-8); 6.91 (d, 2H, *J* = 3.9 Hz, H-1); 6.50 (d, 2 H, *J* = 3.9 Hz, H-2); 3.26 (s, H, H-12) RMN ¹³C (75

MHz, CDCl₃): ppm 146.0, 144.5, 134.9, 134.0, 132.0, 131.5, 124.7, 118.5, 82.5, 80.0; IR v(cm⁻¹) 3298, 1385, 1080, 743, descrito en la literatura.²⁹

2-hidroxi-5-[(trimetilsilil)etnil]benzaldehído **5**

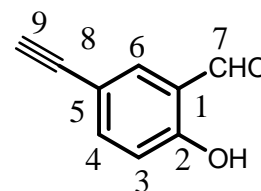
En un matraz bola de 25 ml, se adicionó 1 g (4.98 mmol) de 5-bromosalicilaldehído, 0.174 g (0.248 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina) Pd(II) y 46 mg (0.497mmol) de CuI, se colocó en la línea de vacío durante 3 horas. Después de las tres horas se cambió a un sistema inerte de nitrógeno, el 5-bromosalicilaldehído



y los catalizadores se disolvieron en trietilamina (13 ml). Posteriormente, se fue adicionando lentamente 2.8 ml de etiniltrimetilsilano (19.9 mmol), terminada la adición la mezcla se llevó a calentamiento a reflujo con agitación durante 3 horas. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Terminada la reacción se extrajo el crudo de reacción con NH₄Cl y 25 ml de acetato de etilo y se secó con Na₂SO₄. El compuesto fue purificado por cromatografía flash en sílica gel, utilizando un sistema hexano/acetato de etilo (90/10). El producto se obtuvo como un sólido color amarillo (0.7 g, 70%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): ppm 11.09 (s, 1 H, OH); 9.83 (s, 1 H, CHO); 7.68 (d, 1 H, *J* = 1.9 Hz, H-6); 7.58 (dd, 1H, *J* = 8.7, 1.9 Hz, H-4); 6.92 (d, 1 H, *J* = 8.7 Hz, H-3); 0.23 (s, 9 H, CH₃). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): ppm 196.0, 161.5, 140.1, 137.3, 120.3, 117.9, 115.1, 103.2, 93.2, -0.1 ppm. EM (m/z) 218 [M⁺ + H]⁺. IR v (cm⁻¹): 3427, 3206, 2957, 2878, 2150, 1668, 1475, 1377, 1285, 1245, 1149, 843, 757, 693, 584, descrito en la literatura.³⁰

5-etinil-salicilaldehído **6**

En un matraz bola de 10 ml se disolvió el producto **5** en 5 ml de diclorometano, en otro matraz se disolvió 0.308 g (5.490 mmol) de KOH en 2.5 ml de metanol, ya disuelto el KOH se adicionó a la solución que contiene el producto **5** y se mantiene en agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Terminada la reacción se concentró el crudo y se adicionaron unas gotas de agua, se extrajo con diclorometano



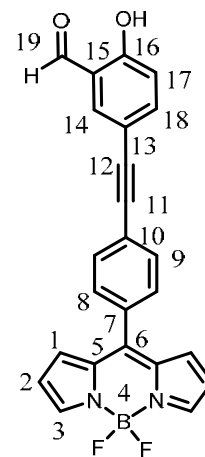
y se secó con Na₂SO₄. El producto deseado se purificó por cromatografía flash en sílica gel utilizando un sistema hexano/acetato de etilo (90/10). El producto se obtuvo como un sólido color amarillo naranja (0.25 g, 62%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): ppm 11.11 (s, 1H, OH); 9.85 (s, 1H, O=CH); 7.70 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, H-6); 7.60 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.0 Hz, H-4);

6.94 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz, H-3); 3.02 (s, 1H, etinil). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): ppm 196.0, 161.8, 140.2, 137.5, 120.4, 118.2, 114.0, 81.9, 76.8. EM (m/z) 146 $[\text{M}^+ + \text{H}]^+$. IR ν (cm^{-1}): 3427, 3273, 3010, 2886, 1663, 1580, 1477, 1377, 1290, 1201, 1140, 910, 847, 766, 720, 643, 579, 453, descrito en la literatura.³⁰

meso-(4-(5-salicil)-etinilfenil)-4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno **7**

Procedimiento 1

En un matraz bola de 100 ml, se adicionó el 5-bromosalicilaldehído (0.187 g, 0.934 mmol), 0.032 g (0.046 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina) Pd(II) y 17.78 mg (0.093 mmol) de CuI, colocando en la línea vacío durante 3 horas. Después se cambió a un sistema inerte de nitrógeno, el 5-bromosalicilaldehído y los catalizadores se disolvieron en THF anhidro (25 ml), luego se adicionó 0.523 ml de DIPA (3.73 mmol), la mezcla se llevó a calentamiento y reflujo en baño de arena y agitación. En otro matraz bola de 50 ml con atmósfera inerte de nitrógeno, se adicionó el producto **4** (0.3 g, 1.027 mmol) y se disolvió en 30 ml de THF anhidro, ya disuelto el producto **4** se adicionó lentamente con intervalos de 2 minutos durante 4 horas. Al término de la adición se dejó con calentamiento a reflujo durante 24 horas. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Terminada la reacción se extrajo el crudo de reacción con NH_4Cl y 25 ml de acetato de etilo y se secó con Na_2SO_4 . El compuesto fue purificado por cromatografía flash en sílica gel utilizando un sistema hexano/acetato de etilo (85/15). El producto se obtuvo como un sólido color café (0.1 g, 23 %).



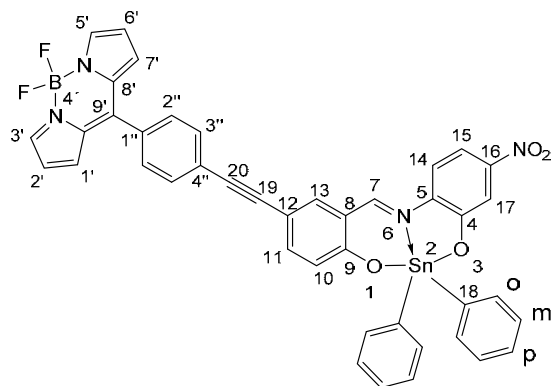
Procedimiento 2

En un matraz bola de 100 ml, se adicionó el producto **2** (0.250 g, 0.720 mmol), 0.025 g (0.036 mmol) de cloruro de bis(trifenilfosfina) Pd(II) y 13.72 mg (0.072 mmol) de CuI, colocando el matraz en la línea de vacío durante 3 horas y luego se cambió a un sistema inerte de nitrógeno, el producto **2** y los catalizadores se disolvieron en THF anhidro (25 ml), luego se adicionó 0.4 ml de DIPA (2.88 mmol), entonces la mezcla se llevó a calentamiento a reflujo y agitación. En otro matraz bola se disolvió el producto **6** (0.126 g, 0.864 mmol), en 30 ml de THF anhidro todo esto bajo atmósfera inerte de nitrógeno, se adicionó lentamente el producto **6a** a la mezcla con intervalos de 2 minutos durante 4 horas. Terminada la adición se dejó la mezcla con calentamiento en reflujo durante 24 horas y la

reacción se siguió por cromatografía en capa fina. Terminada la reacción se extrajo el crudo con NH_4Cl y 25 ml de acetato de etilo y se secó con Na_2SO_4 . El compuesto fue purificado por cromatografía flash en sílica gel, utilizando un sistema de elución de hexano/acetato de etilo (85/15). El producto se obtuvo como un sólido de color café (0.1 g, 25 %), p.f. = 204-207 °C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3312 (OH), 3126 (C-H arilo), 2205 (C-C, etinil), 1657 (C=O), 1385 (B-N), 1076 (B-F). UV-Vis (λ , nm): 258, 285, 381, 505. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 11.18 (s, 1H, H-16); 9.92 (s, 1H, H-19); 7.96 (s, 2 H, H-3); 7.81 (d, 1H, $J = 2.06$ Hz, H-14); 7.71 (dd, 1 H, $J = 2.09, 8.65$ Hz, H-18); 7.67 (d, 2H, $J = 8.33$ Hz, H-8); 7.58 (d, 2H, $J = 8.33$ Hz, H-9); 7.03 (d, 1H, $J = 8.65$ Hz, H-17); 6.94 (d, 2 H, $J = 4.0$ Hz, H-1); 6.56 (d, 2H, $J = 4.0$ Hz, H-2). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): ppm 195.97 (C-19); 161.79 (C-16); 146.28 (C-6); 144.56 (C-3); 139.84 (C-14); 137.08 (C-18); 134.70 (C-5); 133.56 (C-7); 131.34 (C-1); 131.34 (C-8), 130.58 (C-9); 125.81 (C-15); 120.56 (C-10); 118.72 (C-17); 118.32 (C-2); 114.57 (C-13); 90.42 (C-12); 87.90 (C-11). RMN ^{19}F (282.2 MHz, CDCl_3): ppm -144.98 (q, $J = 28.74$ Hz), EM (m/z) 413.12 [$\text{M}^+ + \text{H}$] $^+$.

2,2-Difenil-6-aza-1,3-dioxa-16-nitro-12-(meso-(4''-etinilfenil)-4',4'-difluoro-4'-bora-3a',4a'-diazas-indaceno)-2-stana-[d,h]dibenzociclononeno **8**

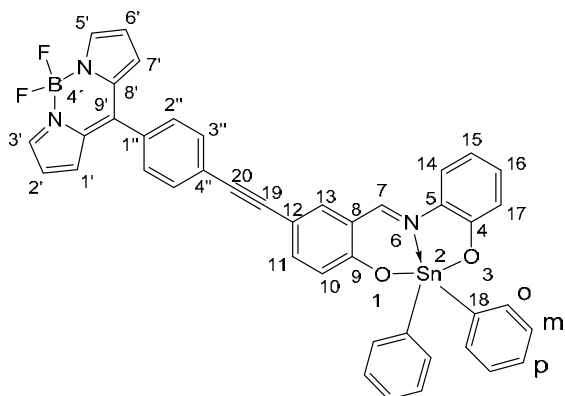


El compuesto **8** fue sintetizado a partir de 0.05 g (0.1213 mmol) del compuesto **7**, 18 mg (0.1213 mmol) del 2-amino-5-nitrofenol y 35 mg (0.123 mmol) de óxido de difenilestaño, utilizando 30 ml de metanol como disolvente, se dejó reaccionar 48 horas con calentamiento a reflujo y agitación, utilizado un sistema con una trampa (Dean-Stark). Terminada la reacción la mezcla se concentró, se filtró y se lavó con metanol frío. El producto **8** se obtuvo como un sólido rojo (0.050 g, 50%) pf : 216-220 °C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3050 (C-H arilo), 2208 (C-C etinil), 1603 (C=N), 1516 (N-O), 1387 (B-N), 1076 (B-F). UV-Vis (λ , nm): 311, 421, 506. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 8.75 (s, 1H, $J_{\text{Sn-H7}} = 52$ Hz, H-7); 7.96 (s, 2H, H-3'); 7.90 (m, 4H, H-orto); 7.73 (dd 1H, $J = 2.41, 8.81$ Hz, H-15); 7.58 (m, 1 H, H-13); 7.67 (d, 2H, $J = 7.19$ Hz H-2'); 7.58 (m, 1H, H-11); 7.58 (m 1H, H-17); 7.56 (d, $J = 7.19$ Hz, 2H, H-3''); 7.44 (m, 4H, H-meta); 7.44 (m, 2H, H-para);

7.44 (m, 1H, H-14); 7.18 (d, $J = 8.58$ Hz, 1 H, H-10); 6.94 (d, $J = 4.13$ Hz, 2H, H-1'); 6.56 (dd, $J = 4.13$ Hz, 2 H, H-2'). RMN 13 C (100 MHz, CDCl_3): ppm 170.93 (C-7); 163.77 (C-4); 159.18 (C-9); 148.92 (C-16); 146.45 (C-9'); 144.45 (C-3'); 141.20 (C-11); 139.54 (C-13); 138.49 (C-18); 136.50 (C-orto); 134.78 (C-8'); 133.50 (C-1'); 131.48 (C-para); 131.02 (C-1'); 130.74 (C-2'); 130.74 (C-3'); 129.15 (C-meta); 126.17 (C-8); 123.87 (C-5); 118.88 (C-4'), 117.78 (C-2'); 115.19 (C-12); 114.14 (C-15); 112.49 (C-14); 112.16 (C-10); 99.99 (C-17); 91.02 (C-20); 87.99 (C-19). RMN 19 F (282.2 MHz, CDCl_3): ppm -145 (q, $J = 28.8$ Hz). RMN 11 B (128 MHz, CDCl_3): ppm 0.26 (t, $J = 28.8$ Hz). RMN 119 Sn (100.50 MHz, CDCl_3): ppm -326.16. EM (m/z) 821.11 $[\text{M}^+ + \text{H}]^+$.

2,2-Difenil-6-aza-1,3-dioxa-12-(meso-(4'-
 etinilfenil)-4',4'-difluoro-4'-bora-3a',4a'-diazas-
 indaceno)-2-stana-
 [d,h]dibenzociclononeno **9**



El compuesto **9** fue sintetizado a partir de 0.05 g (0.1213 mmol) del compuesto **7**, 13 mg (0.1213 mmol) del 2-amino-fenol y 35 mg (0.123 mmol) de óxido de difenilestaño, utilizando 30 ml de metanol como disolvente

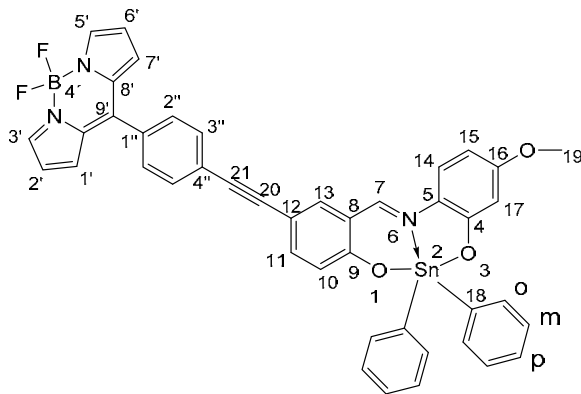
y se dejó reaccionar por 48 horas con calentamiento a reflujo y agitación utilizado un sistema con una trampa (Dean-Stark). Terminada la reacción la mezcla se concentró, se filtró y se lavó con metanol frío. El producto **9** se obtuvo como un sólido naranja (0.060 g, 63%) pf : 218-220 °C.

IR (ATR) ν (cm^{-1}): 3050 (C-H arilo), 2208 (C-C etinil), 1601 (C=N), 1387 (B-N), 1074 (B-F). UV-Vis (λ , nm): 261, 317, 388, 506. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): ppm 8.69 (s, 1H, $J_{\text{Sn-H}7} = 55.7$ Hz, H-7); 7.96 (s, 2H, H-3'); 7.90 (m, 4H, H-orto); 7.66 (dd, 2H, $J = 7.19$ Hz, H-2'); 7.64 (d, 1 H, H-13); 7.55 (d, 2H, $J = 7.19$ Hz, H-3''); 7.56 (dd, 1H, $J = 2.41$ y 8.81 Hz, H-11); 7.41 (m 4H, H-meta); 7.41 (d, 1 H, H-para); 7.35 (d, 1H, $J = 7.41$ Hz, H-14); 7.35 (d, 1H, $J = 7.41$ Hz, H-17); 7.14 (d, 1H, $J = 8.58$ Hz, H-15); 7.14 (d, 1H, $J = 8.58$ Hz, H-10); 6.95 (d, 2H, $J = 4.13$ Hz, H-1'); 6.74 (t, 2 H, $J = 7.81$ Hz, H-16); 6.57 (d, 2H, $J = 4.13$ Hz, H-2'). RMN 13 C (100 MHz, CDCl_3): ppm 169.82 (C-7); 160.74 (C-4); 159.18 (C-9); 146.58 (C-9'); 144.37 (C-3'); 139.67 (C-13); 139.35 (C-11); 139.05 (C-18); 136.63 (C-orto); 134.80 (C-8'); 133.29 (C-1'); 131.42 (C-para); 130.94 (C-2'); 130.73 (C-1'); 130.63 (C-3'); 128.91 (C-meta); 126.46 (C-8); 123.50 (C-5); 119.54 (C-14), 118.77 (C-4'); 118.04 (C-2'); 117.29

(C-15); 117.29 (C-16); 114.84 (C-12); 111.64 (C-10); 100 (C-17); 91.69 (C-20); 87.55 (C-19). RMN ¹⁹F (282.2 MHz, CDCl₃): ppm -144.99 (q, *J* = 28.8 Hz). RMN ¹¹B (128 MHz, CDCl₃): ppm 0.24 (t, *J* = 28.8 Hz). RMN ¹¹⁹Sn (100.50 MHz, CDCl₃): ppm -319.55. EM (m/z) 776.13 [M⁺ + H]⁺.

2,2-Difenil-6-aza-1,3-dioxa-16-metoxi-12-(meso-(4''-etinilfenil)-4',4'-difluoro-4'-bora-3a',4a'-diazas-indaceno)-2-stana-[d,h]dibenzociclononeno **10**

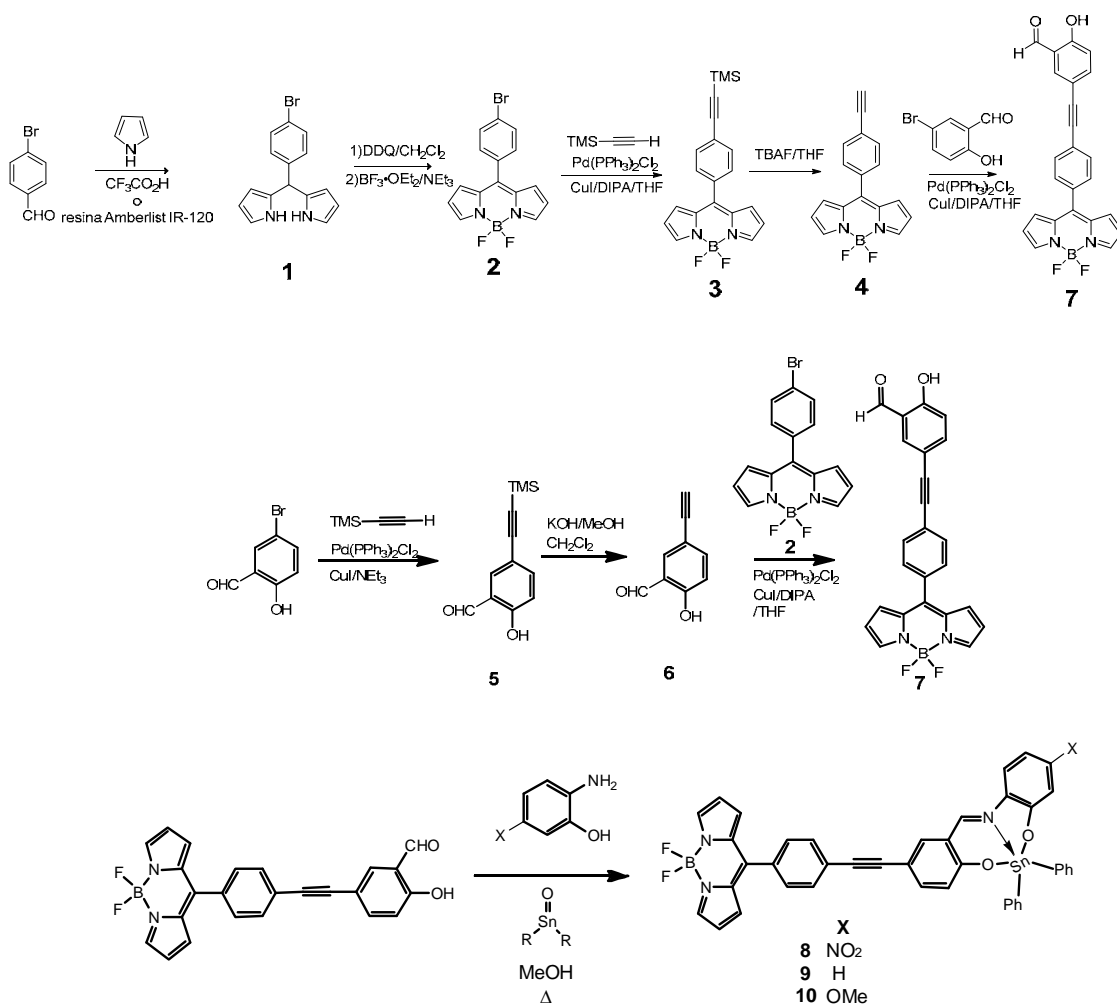
El compuesto **10** fue sintetizado a partir de 0.05 g (0.1213 mmol) del compuesto **7**, 17 mg (0.1213 mmol) del 2-amino-5-metoxifenol y 35 mg (0.123 mmol) de óxido de difenilestaño, utilizando 30 ml de metanol como disolvente, la mezcla se dejó reaccionar por 48 horas con calentamiento a reflujo y agitación utilizado un sistema con una trampa (Dean-Stark). Terminada la reacción la mezcla se concentró, se filtró y se lavó con metanol frío. El producto **12** se obtuvo como un sólido rojo (0.050 g, 51%) pf : 218-221 °C.



IR (ATR) ν (cm⁻¹): 3050 (C-H arilo), 2208 (C-C etinil), 1603 (C=N), 1516 (N-O), 1387 (B-N), 1076 (B-F). UV-Vis (λ , nm): 265, 321, 388, 506. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): ppm 8.56 (s, 1H, *J*_{Sn-H7} = 56.77 Hz, H-7); 7.95 (s, 2H, H-3'); 7.95 (m, 4H, H-orto); 7.65 (d, 1H, *J* = 7.31 Hz, H-2''); 7.61 (d, 1H, H-11); 7.57 (d, 2H, *J* = 7.31 Hz H-3''); 7.51 (d, 1H, H-13); 7.41 (m, 4H, H-meta); 7.41 (d, 2H, H-para); 7.41 (d, 1H, H-14); 7.12 (d, 1H, *J* = 8.22 Hz, H-10); 6.95 (d, 2H, *J* = 3.74 Hz, H-1'); 6.66 (s, 1H, H-17); 6.56 (d, 2H, *J* = 3.74 Hz, H-2'); 6.34 (d, 1H, *J* = 9.00, 2.75 Hz, H-15); 3.85 (s, 3H, H-19). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): ppm 169.04 (C-7); 162.46 (C-16); 160.66 (C-4); 157.85 (C-9); 146.61 (C-8'); 144.35 (C-3'); 139.49 (C-13); 138.95 (C-11); 138.54 (C-18); 136.60 (C-orto); 134.81 (C-4'); 133.23 (C-1''); 131.49 (C-para); 130.71 (C-1'); 130.60 (C-2''); 130.60 (C-3''); 128.90 (C-meta); 126.52 (C-8); 124.69 (C-14); 123.22 (C-5); 118.80 (C-4'); 118.72 (C-2'); 115.66 (C-12); 111.50 (C-10); 105.52 (C-15); 102.53 (C-17); 91.88 (C-21); 87.42 (C-20); 55.59 (C-19). RMN ¹⁹F (282.2 MHz, CDCl₃): ppm -145.03 (q, *J* = 28.8 Hz). RMN ¹¹B (128 MHz, CDCl₃): ppm 0.25 (t, *J* = 28.8 Hz). RMN ¹¹⁹Sn (100.50 MHz, CDCl₃): ppm -325.96. EM (m/z) 806.14 [M⁺ + H].

2.- Esquema general de síntesis

En el esquema 17 se muestra la ruta de síntesis de los compuestos 7 a 10.

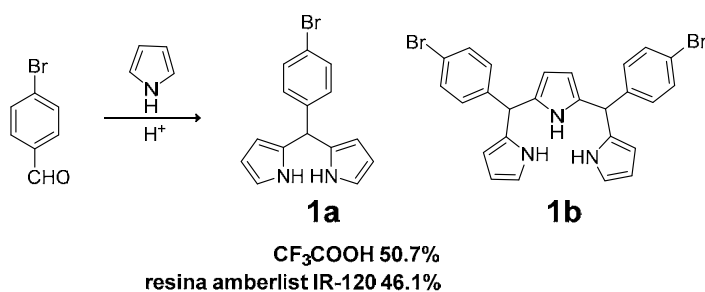


VI.- ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS.

Síntesis y análisis de BODIPY7

La síntesis del BODIPY7 se llevó a cabo por dos rutas diferentes, como se muestra en el esquema 17, la primera ruta está compuesta por 5 pasos, los intermediarios fueron caracterizados por RMN de ^1H y RMN de ^{19}F .

En el primer paso se llevó a cabo la reacción de sustitución electrofílica aromática entre el sistema pirrol y el 4-bromobenzaldehído en catálisis ácida, empleando ácido trifluoroacético (0.1 equivalentes), obteniendo el dipirrometano **1a**, el tripirano **1b** y otros productos de polimerización. En el caso de la catálisis ácida proveniente de resina amberlist IR-120, no se observan los productos de polimerización. Comparando los rendimientos de **1a** obteniendo 50.7% con ácido trifluoroacético y 46.1 % con resina amberlist IR-120, se puede decir que el ácido trifluoroacético es el mejor catalizador ácido para esta reacción.



Esquema 18. Síntesis del dipirrometano **1a**.

En la figura 1 se muestra el espectro de RMN de ^1H del dipirrometano **1a**.

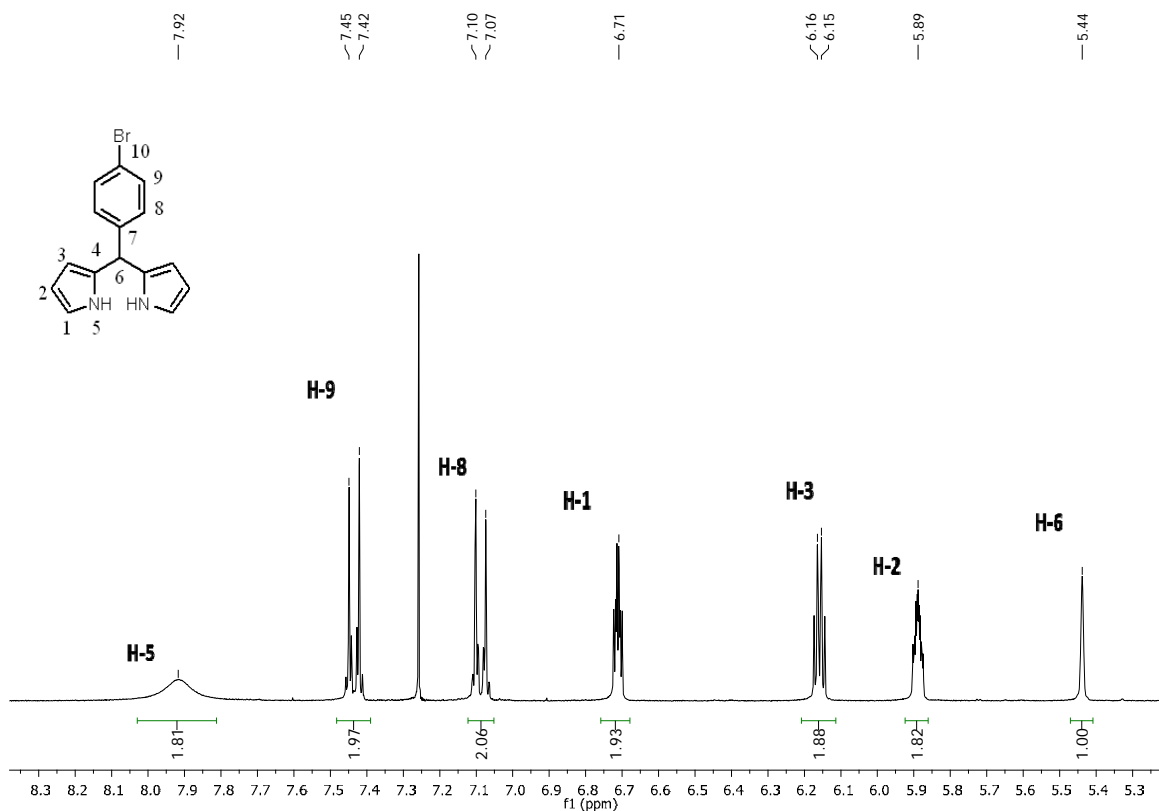
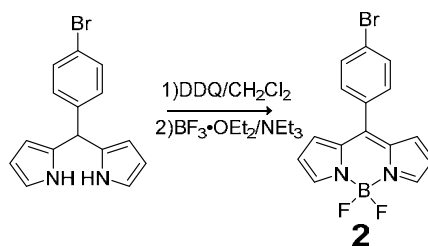


Figura 1. Espectro de RMN de ^1H [300 MHz en CDCl_3] dipirrometano **1a**.

El espectro de RMN de ^1H (Figura 1) del dipirrometano **1a** presenta 7 señales, en primer lugar se encuentra la señal simple correspondiente a H-6 en 5.44 ppm con una integración de 1, las tres señales que pertenecen al sistema pirrónico en 5.89, 6.15 y 6.71 ppm correspondientes a los H-2, H-3 y H-1 respectivamente, con integración para dos hidrógenos en cada caso, pero presentando una multiplicidad en forma de dobles de dobles con $J = 2.70, 4.43$ Hz para los hidrógenos 1 y 3, $J = 2.70, 6.03$ Hz para el hidrógeno 2, para los H-8 y H-9 se observan dos señales dobles en 7.10 y 7.40 ppm con $J = 8.74$ Hz integrando para dos hidrógenos cada uno, y la señal H-5 en 7.92 ppm.

El segundo paso de la síntesis fue la obtención del BODIPY**2**, para lo cual en primer lugar se llevó a cabo la oxidación del dipirrometano **1a**, utilizando DDQ como especie oxidante a temperatura ambiente, subsecuentemente utilizando eterato de trifluoruro de boro en presencia de trietilamina como base se formó el BODIPY**2** con un rendimiento de 43.3%.



Esquema 19. Síntesis del BODIPY**2**.

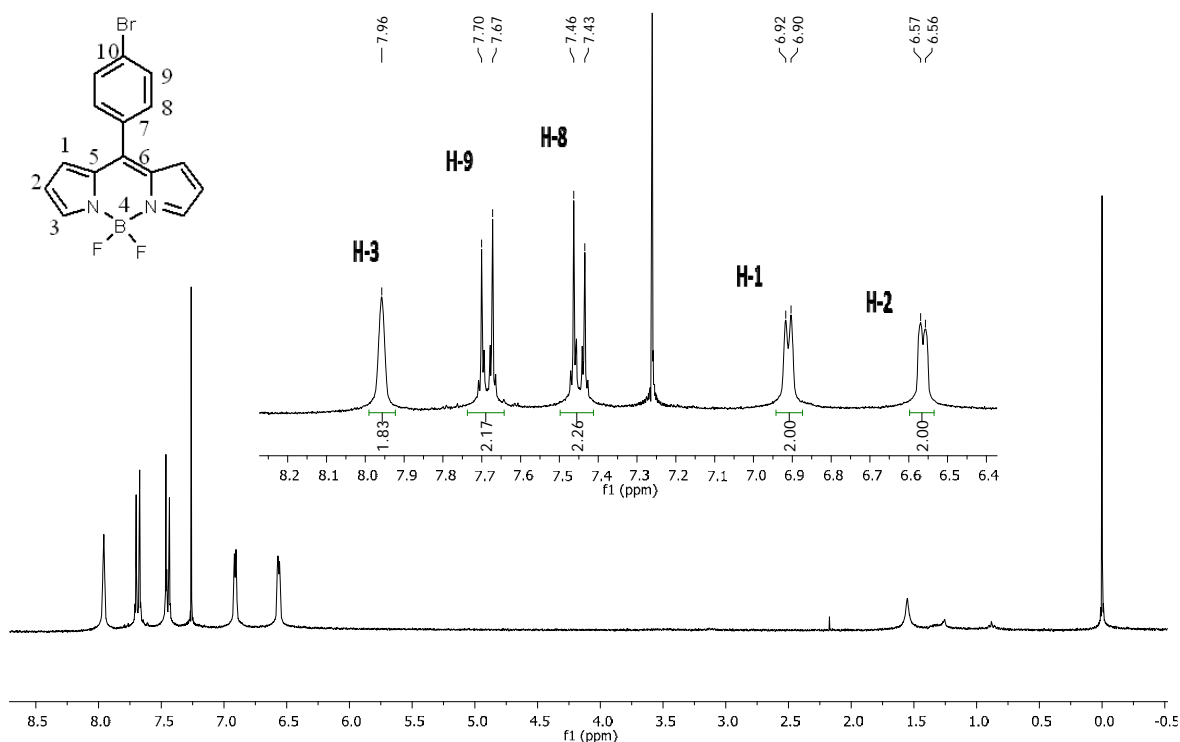
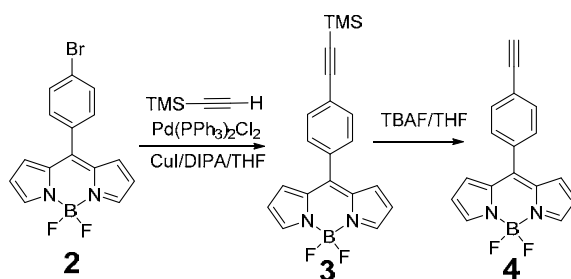


Figura 2. Espectro de RMN de ^1H [300 MHz en CDCl_3] BODIPY**2**.

En la figura 2 se muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto **2**, donde se observa la desaparición de 2 señales, el H-6 meso y la señal correspondiente a los hidrógenos que se encuentran sobre el nitrógeno (N-H) del pirrol. De las 5 señales del espectro, tres corresponden al sistema heterocíclico del pirrol y las 2 restantes al sistema aromático. Las señales en 6.57 y 6.90 ppm corresponden a los hidrógenos H-2 y H-1 con una multiplicidad doble e integración de dos para cada uno, con acoplamientos de $J = 3.7$ Hz y $J = 4.1$ Hz respectivamente; el H-3 se encuentra en 7.96 ppm como una señal ancha

integrando para dos hidrógenos, mientras que las dos señales provenientes del fenilo H-8 y H-9 se encuentran en 7.43 y 7.7 ppm, observándose como señales dobles e integrando para dos protones. De manera general se puede observar en estas 5 señales presentan un desplazamiento hacia frecuencias mayores, debido a la formación del enlace N-B en el sistema.

El paso siguiente de esta primera ruta de síntesis para obtener el compuesto **7**, es el acoplamiento de Sonogashira entre el etiniltrimetilsilano y el BODIPY **2**, en presencia de cloruro de bis(trifenilfosfina) Pd(II), ioduro de cobre y diisopropilamina (DIPA), con su posterior desprotección con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) dando como resultado el compuesto **4** con un rendimiento de 60%.



Esquema 20. Síntesis del BODIPY **4**.

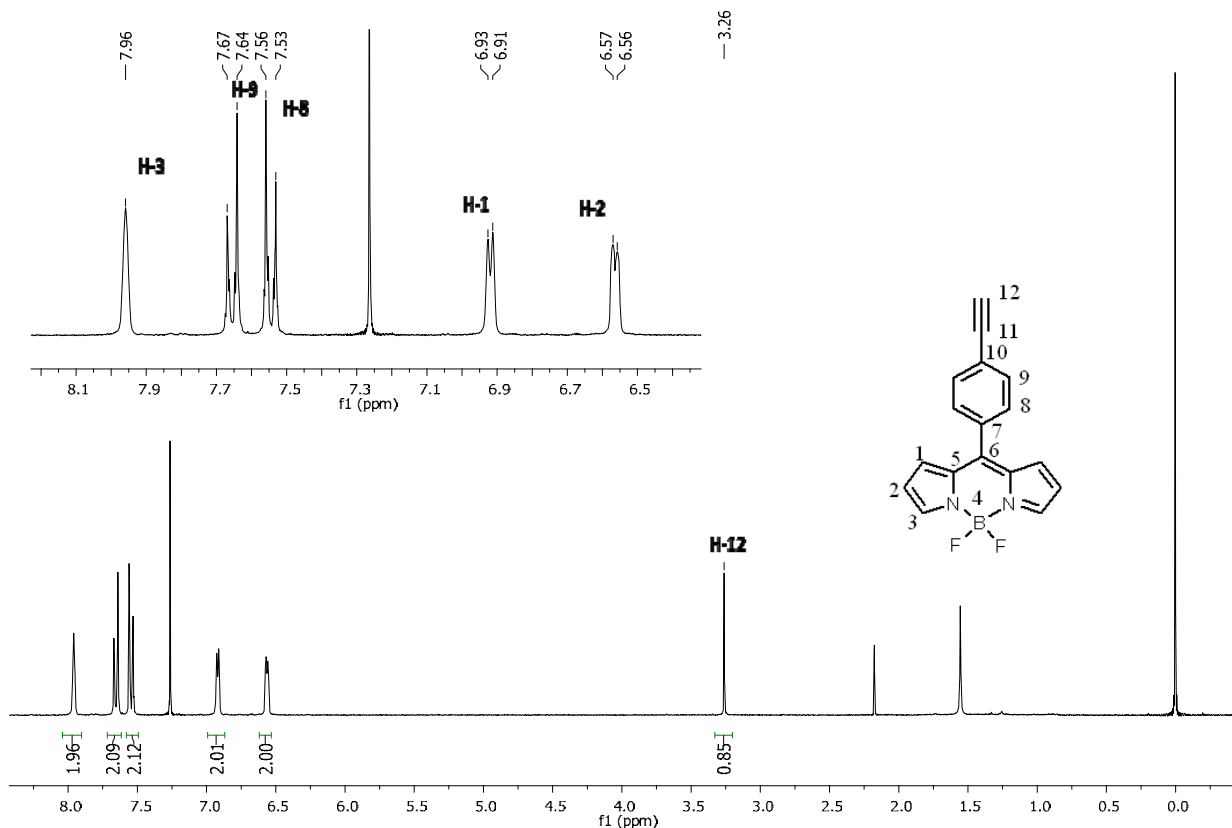
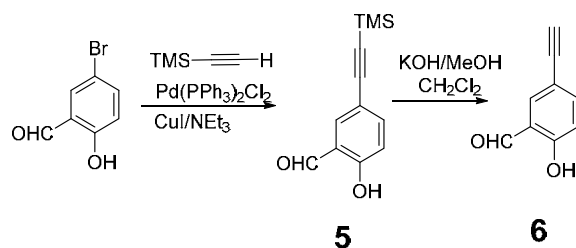


Figura 3. Espectro de RMN ^1H [300 MHz en CDCl_3] BODIPY4.

En el espectro de RMN de ^1H (figura 3) del compuesto **4** se observa la presencia del protón del alquino H-12 en 3.26 ppm como una señal simple, cabe mencionar que el sistema heterocíclico del pirrol no se ve afectado por el etinilo, por lo que sus señales permanecen en el mismo desplazamiento que el compuesto **2**, las dos señales de H-8 y H-9 están en 7.53 y 7.64 ppm como señales dobles integrando para dos hidrógenos.

En la segunda ruta de síntesis, para la obtención del compuesto **7**, primero se procedió al acoplamiento tipo Sonogashira entre el etiniltrimetilsilano y el 5-bromosalicilaldehído en presencia de cloruro de bis(trifenilfosfina) Pd(II) y yoduro de cobre, seguido de la desprotección con KOH en CH_2Cl_2 dando como resultado el 5-etinil-salicilaldehído **6** con un rendimiento de 62%, descrito en la literatura.²⁹



Esquema 21. Síntesis del 5-etinil-salicilaldehído**6**.

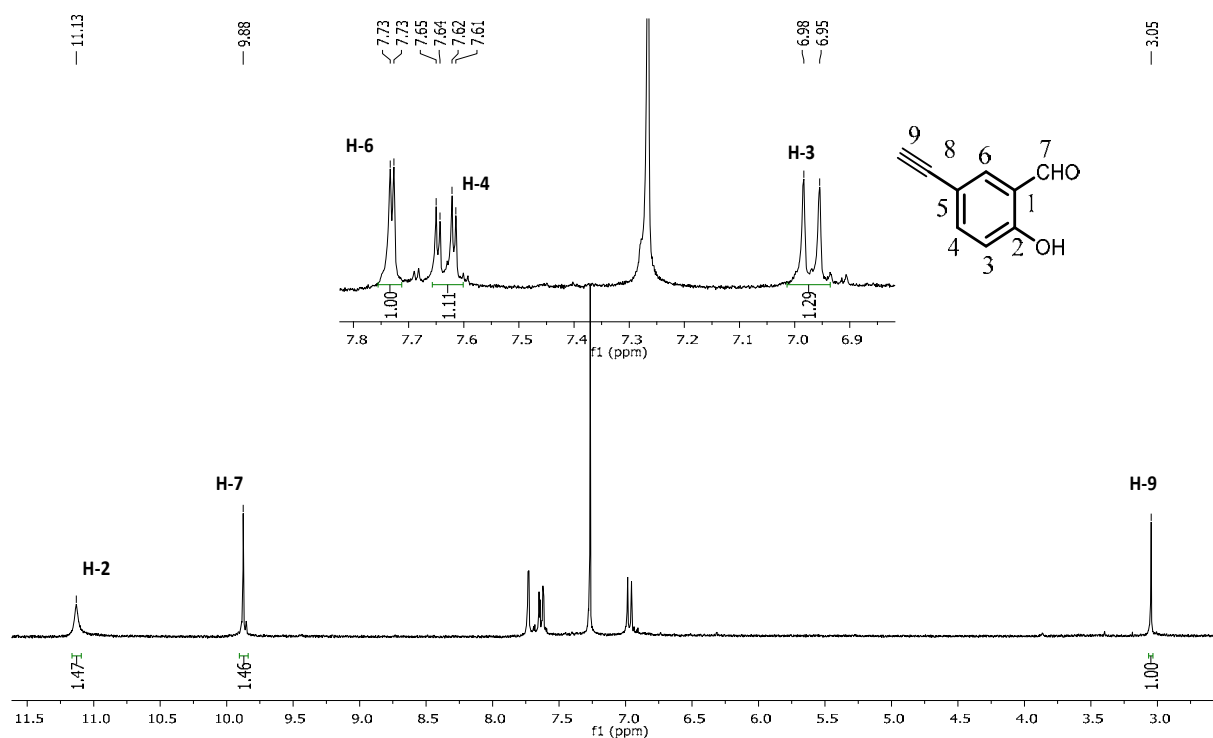
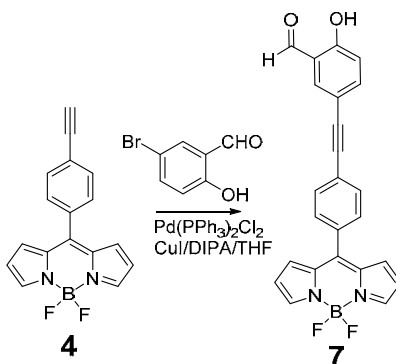


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H [300 MHz en CDCl_3] 5-etinil-salicilaldehído**6**.

El espectro de RMN de ^1H (figura 4) del compuesto **6** presenta 6 señales, de las cuales tres corresponden a los hidrógenos aromáticos, además se observan las señales provenientes del aldehído y el alcohol, además en 3.05 ppm se observa el H etinílico. Las dos señales sencillas con desplazamientos de 9.89 y 11.13 ppm se asignaron a H-7 y H-2, respectivamente. Las últimas tres señales en la región aromática, corresponden a H-3 en forma de un doble y con desplazamiento de 6.96 ppm e integración de uno y $J=8.6$ Hz; H-4 presentan un doble de dobles con desplazamiento de 7.63 ppm e integración de 1 y $J=2.00$ y 8.62 Hz, por último el H-6 se observa como una señal doble con un desplazamiento de 7.73 ppm e integración de 1 y $J=2.00$ Hz.

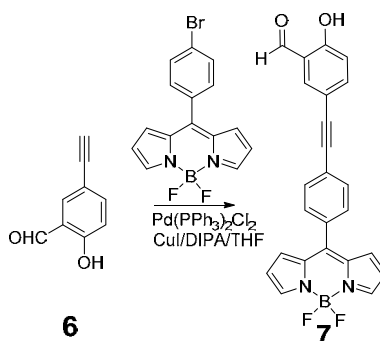
La síntesis del BODIPY7 se llevó a cabo por dos rutas diferentes:

En la primera ruta se utilizó un acoplamiento tipo Sonogashira entre el BODIPY4 y el 5-bromosalicilaldehído, en presencia de dicloro bis(trifenilfosfina) de paladio, ioduro de cobre y DIPA, obteniéndose el BODIPY7 con un rendimiento de 23%, y como subproducto el compuesto de homocoplamiento. Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{19}F e IR se muestran en las figuras 5 a 8.



Esquema 22. Síntesis del BODIPY7(ruta 1).

La segunda ruta fue el acoplamiento tipo Sonogashira del 5-etinil-salicilaldehído con el BODIPY2, obteniendo el BODIPY7 con un rendimiento de 25%.



Esquema 23. Síntesis del BODIPY7(ruta 2).

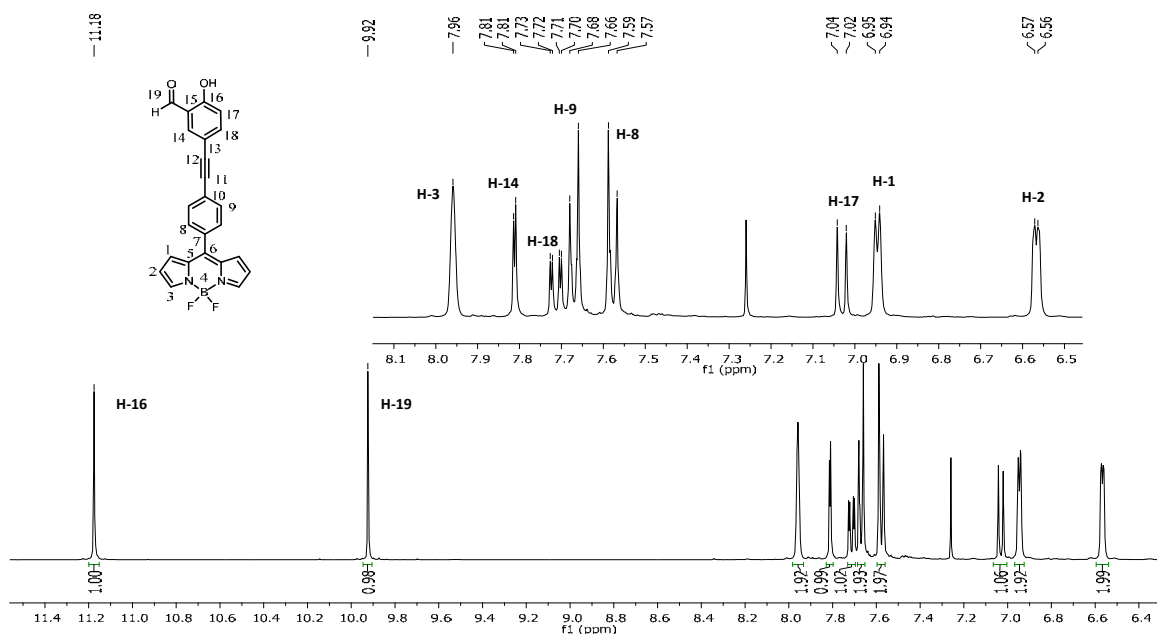


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H [400 MHz en CDCl_3]BODIPY 7.

En el espectro RMN de ^1H (figura 5) se observan las tres señales provenientes del heterociclo del BODIPY, donde H-2 y H-1 son señales dobles en 6.56 ppm con $J=3.94$ Hz y en 6.94 ppm con $J=3.94$ Hz, respectivamente; H-3 se observa como una señal ancha en 7.96 ppm; los hidrógenos H-8 y H-9, con un desplazamiento de 7.58 ppm y 7.67 ppm, respectivamente, se observan como señales dobles con $J=8.33$ Hz. Las tres señales restantes pertenecen a tres hidrógenos aromáticos, con H-17 como señal doble en 7.03 ppm y $J=8.65$ Hz. H-18 presenta un desplazamiento en 7.71 ppm con una multiplicidad doble de dobles con $J=2.09$ y 8.65 Hz, lo cual indica que este hidrógeno tiene acoplamiento *orto* y *meta*, mientras que H-14 se encuentra en 7.81 ppm como una señal doble con $J=2.09$ Hz, lo que indica solo acoplamiento *meta*. H-19 se observa como una señal sencilla en 9.92 ppm, que corresponde al aldehído y en 11.18 ppm tenemos H-16 que corresponde al OH.

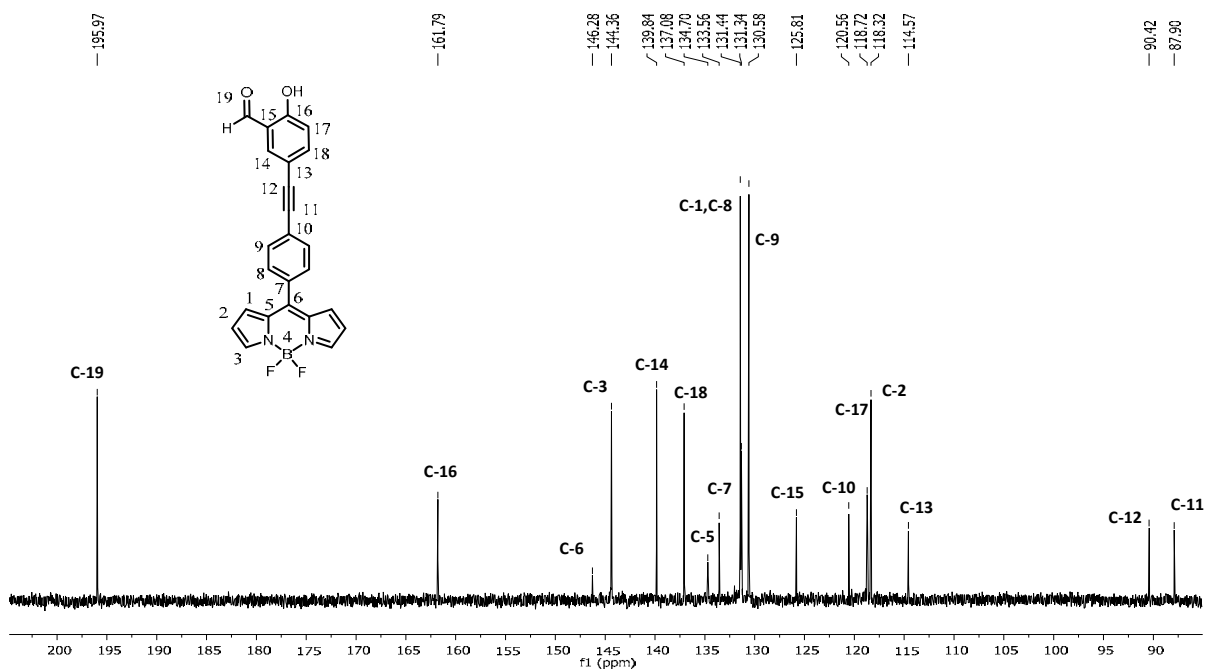


Figura 6. Espectro de RMN de ¹³C [100 MHz en CDCl₃] BODIPY7.

En el espectro de RMN de ¹³C (figura 6) se encuentran 18 señales: las señales C-5 y C-6 en 134.70 ppm y 146.28 ppm, respectivamente; los C-1, C-2, C-3 del anillo heterociclo se encuentran en 131.34 ppm, 118.32 ppm y 144.56 ppm; el C-7, C-8 y C-9 pertenecen al sistema aromático y se encuentra en 133.56 ppm, 131.34 y 130.58 ppm, los dos carbonos con hibridación sp C-11 y C-12 aparecen en 87.90 ppm y 90.42 ppm; C-10 y C-13 son dos carbonos vecinos al alquino y se observan en 120.56 ppm y 114.57 ppm respectivamente; los tres carbonos C-14, C-18 y C-17 se encuentran en 139.84 ppm, 137.08 ppm y 118.72 ppm, respectivamente, el C-15 está en 125.81 ppm, el C-16 en 161.79 ppm y la señal del carbonilo del aldehído está en 195.97 ppm.

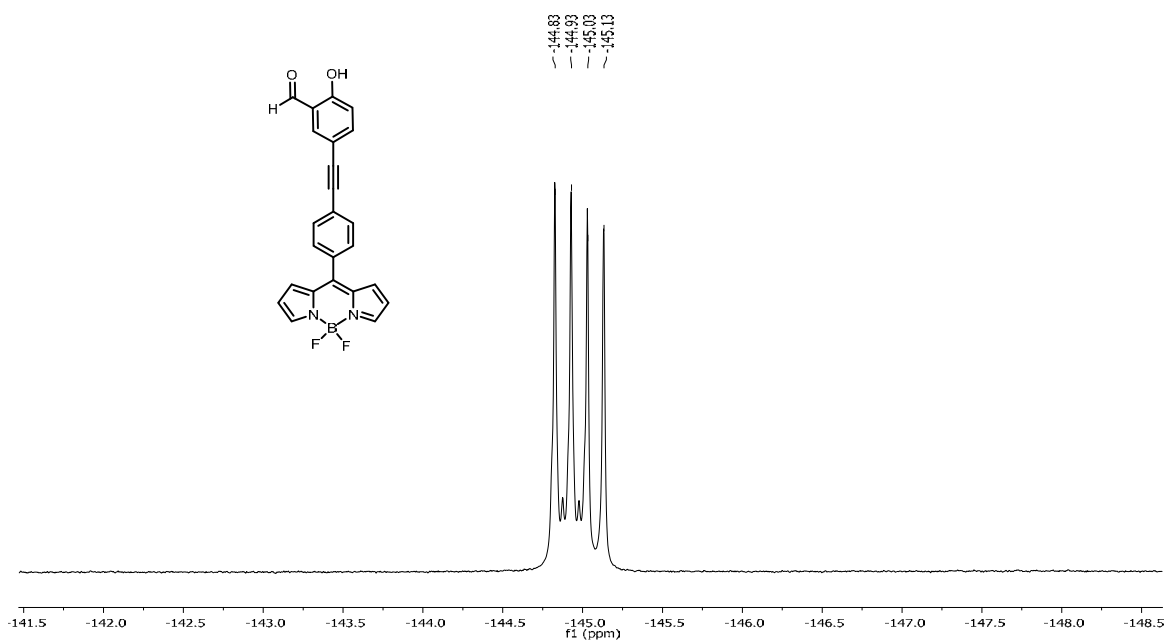


Figura 7. Espectro de RMN de ^{19}F [282.2MHz en CDCl_3] BODIPY7.

En el espectro de RMN de ^{19}F (figura 7) se presenta una señal cuádruple con un desplazamiento de -144.9 ppm y $J=28.74\text{ Hz}$, debido al acoplamiento con el átomo de ^{11}B .

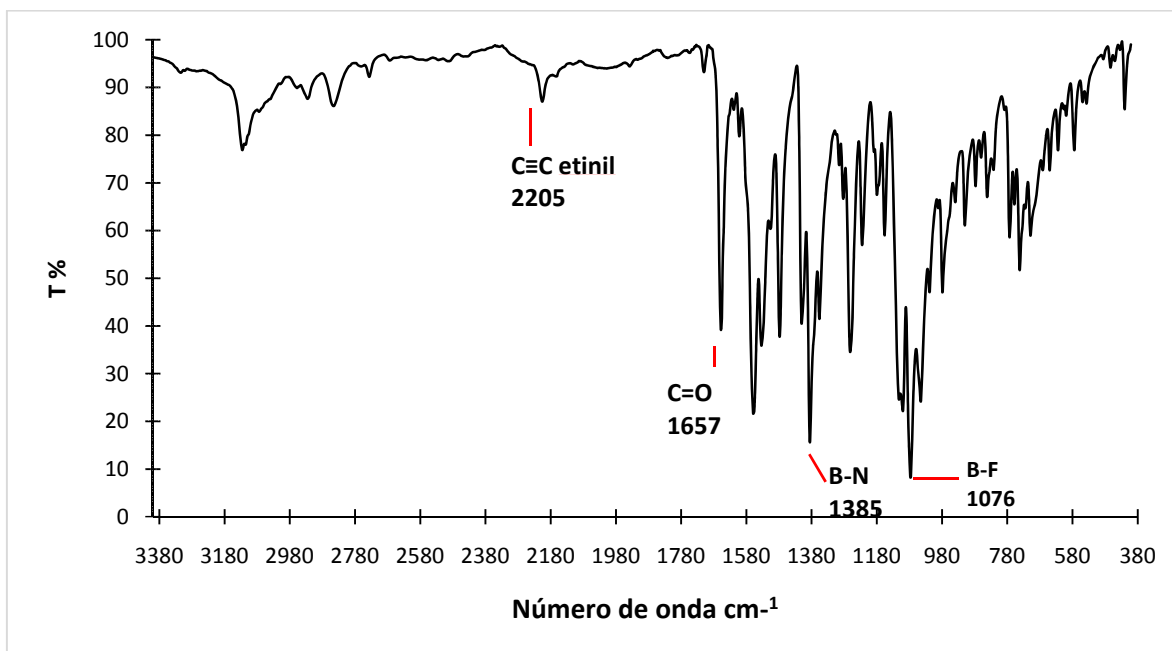


Figura 8. Espectro de IR del BODIPY7.

En el espectro de IR (figura 8) se puede observar la presencia de las bandas correspondientes al enlace B-F y B-N en 1076 cm^{-1} y 1385 cm^{-1} , también se observa la presencia del grupo carbonilo del aldehído con la banda en 1657 cm^{-1} y la presencia de un grupo etinilo en 2205 cm^{-1} .

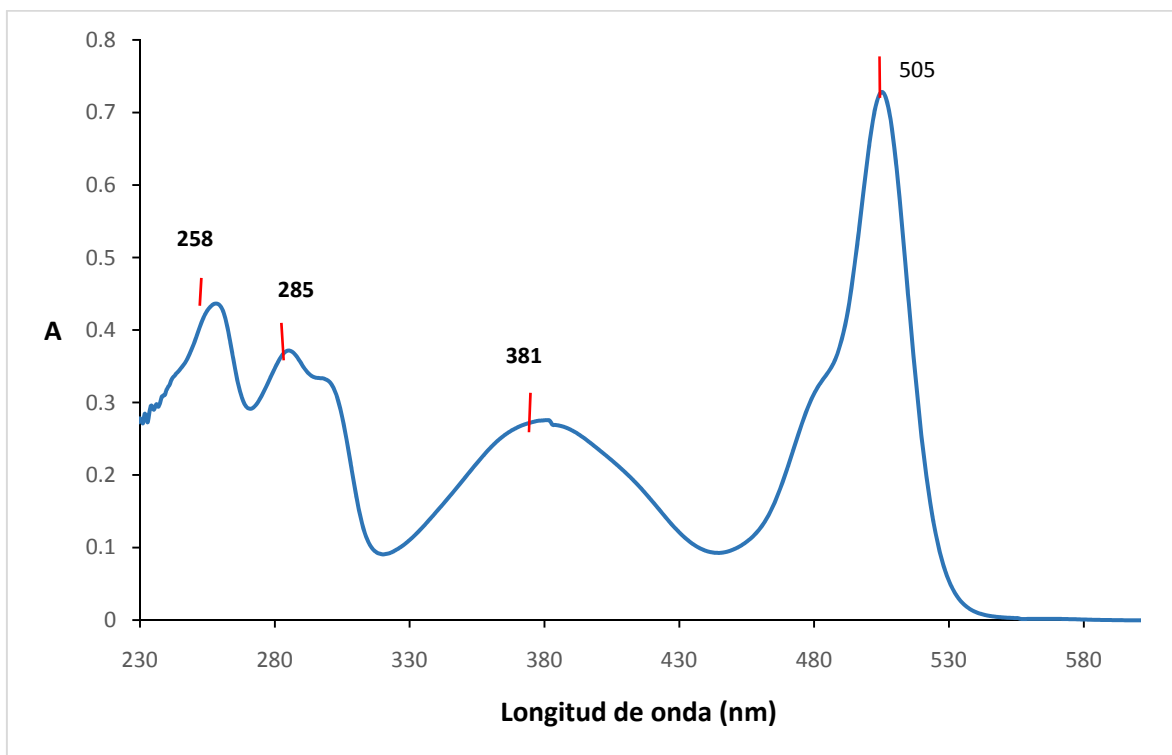
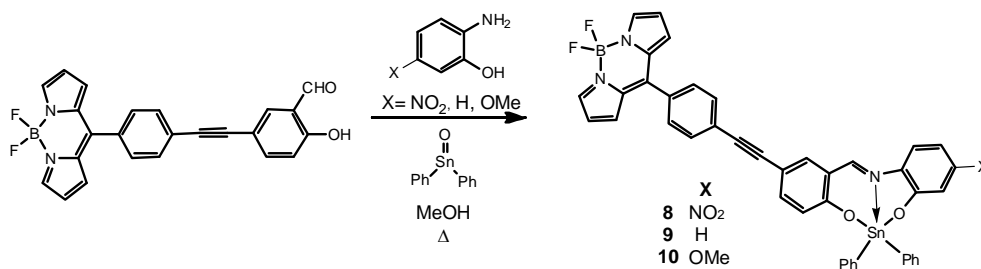


Figura 9. Espectro de UV-Vis del BODIPY7.

En el espectro de UV-Vis del BODIPY7 se puede observar la λ_{max} en 505nm, el cual corresponde al sistema de BODIPY (figura 9).

La síntesis de los compuestos pentacoordinados **8-10** se llevó a cabo por medio de la reacción entre el BODIPY **7**, el óxido de difenil estaño (IV) y tres diferentes aminofenoles (2-amino-5-nitrofenol, 2-amino-fenol, 2-amino-5-metoxifenol) en metanol sin aislar la imina libre correspondiente, los compuestos **8 a 10** fueron obtenidos con un rendimiento del 50, 63 y 51% respectivamente.



Esquema 24. Síntesis de los compuestos pentacoordinados **8** al **10**.

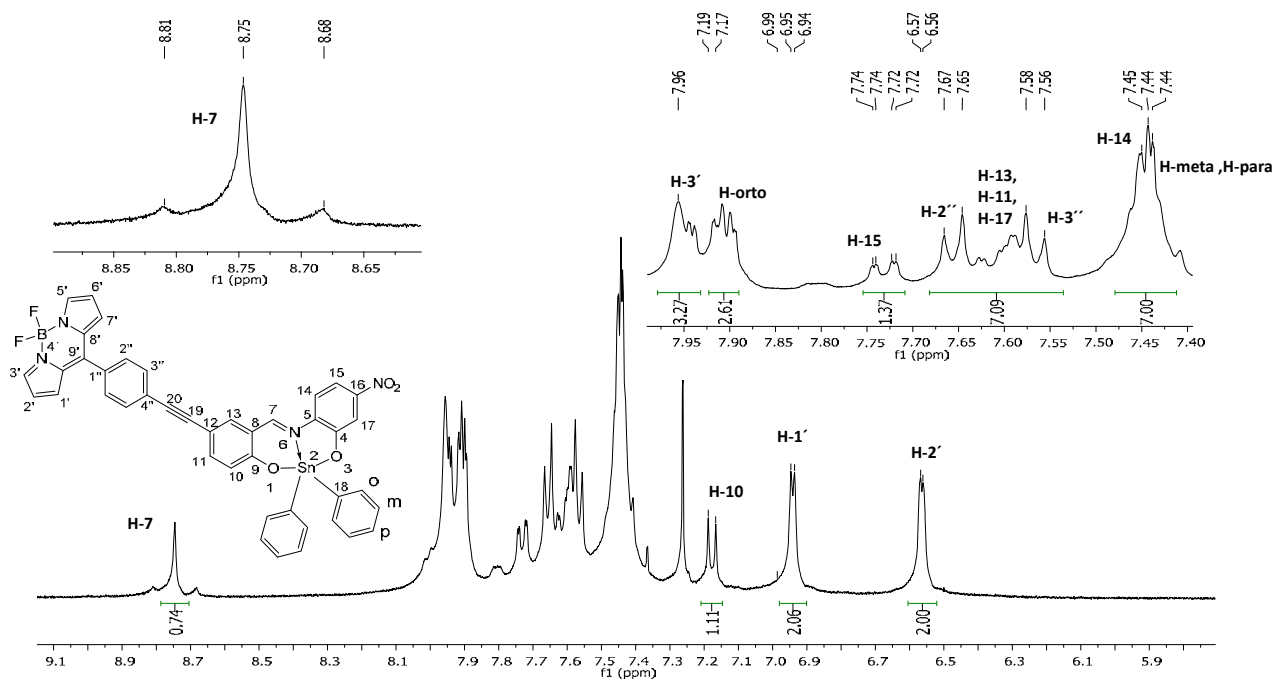


Figura 10. Espectro de RMN de ¹H [400 MHz en CDCl₃] compuesto **8**.

El espectro de RMN ¹H (figura 10) del compuesto **8** se observan las señales del sistema del BODIPY; H-2' se ve como una señal doble en 6.56 ppm ($J=4.13$ Hz); H-1' como señal doble en 6.94 ppm ($J=4.13$ Hz); H-3' señal ancha en 7.96 ppm; los hidrógenos aromáticos H-3'' y H-2'' presentan desplazamiento en 7.57 y 7.66, respectivamente y se encuentran como señales dobles con integración de dos ($J=7.19$ Hz); las señales H-14 se encuentra en 7.44 ppm; H-15 en 7.73 ppm como señal doble de dobles ($J=2.41$ y 8.81 Hz); H-17 está en 7.58 ppm; H-10 en 7.18 ppm como señal doble con $J=8.58$ Hz; H-13 y H-11 aparecen en 7.58 ppm. Los hidrógenos aromáticos del fenilestaño presentan desplazamientos en 7.44 ppm para H-*meta* y H-*para*; en 7.90 ppm para H-*orto*, mientras que las señales en 8.75 ppm, pertenecen al hidrógeno de la imina H-7 y presenta un acoplamiento con el ¹¹⁹Sn(IV) con un valor de $J=52$ Hz.

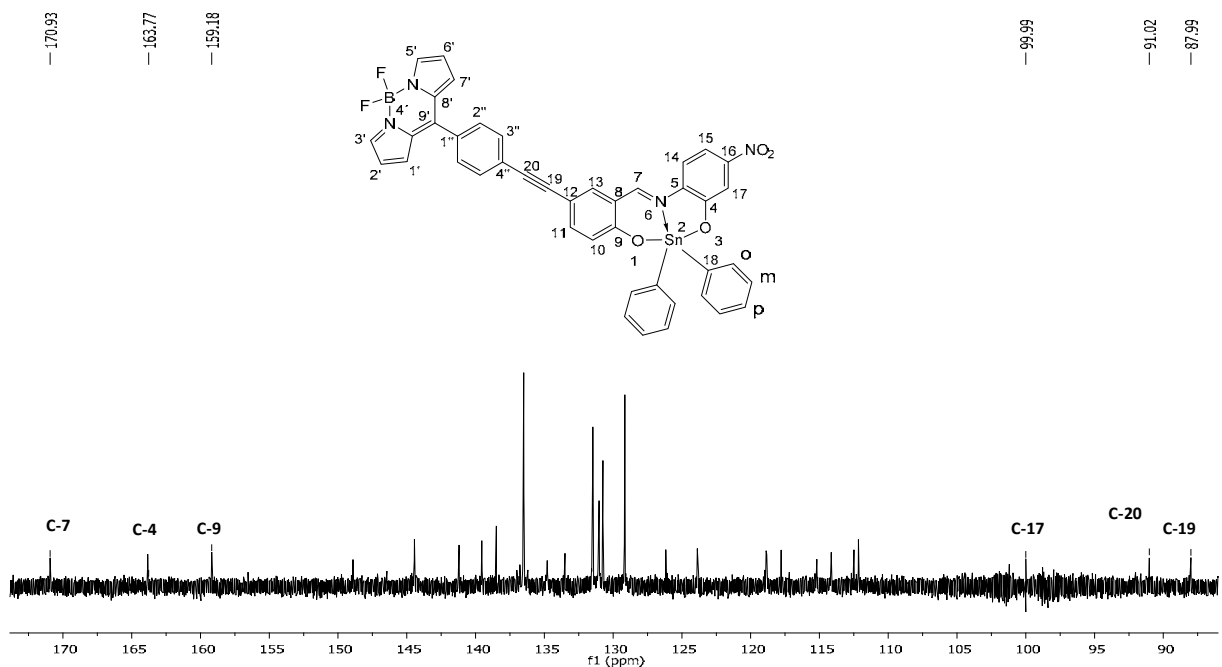
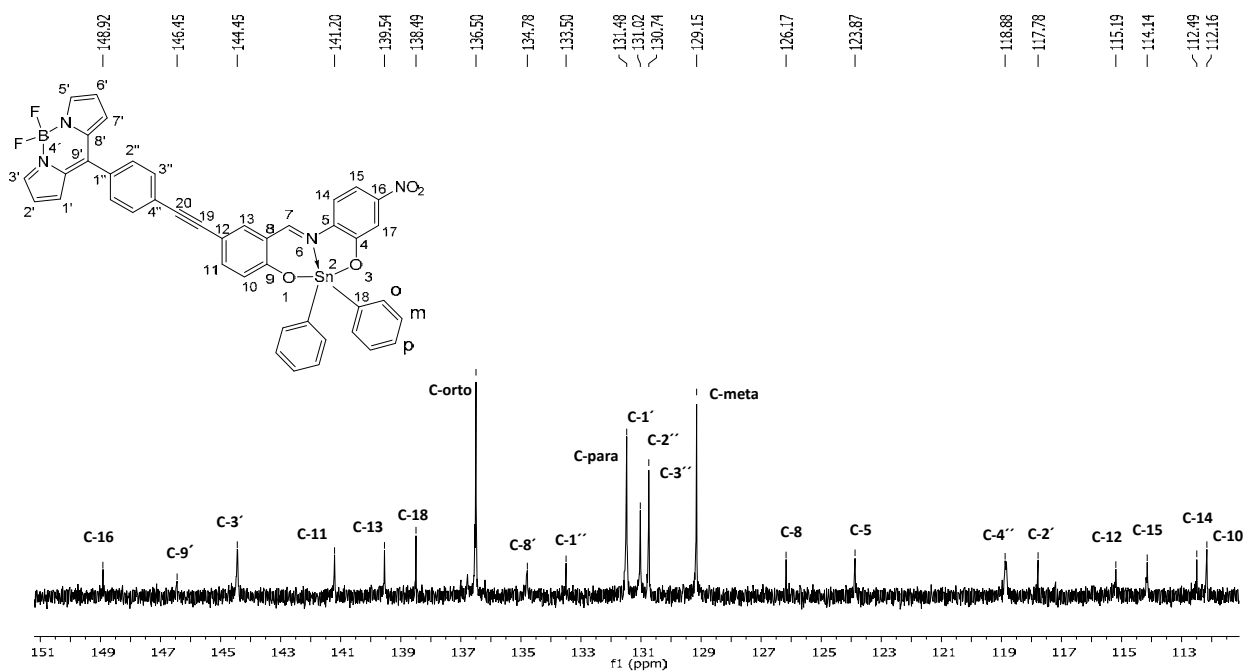


Figura 11 y 12. Espectro de RMN de ^{13}C [100 MHz en CDCl_3] compuesto **8**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (figura 11 y 12) se puede observar 28 señales correspondientes al compuesto **8**, los tres carbonos provenientes del sistemas pirrolinico C-1', C-2' y C-3' se observan con desplazamientos similares respecto al compuesto **7** y se

encuentran en 131.02 ppm, 117.78 ppm y 144.45 ppm respectivamente, los dos carbonos cuaternarios C-8' y C-9' presentan un desplazamiento en 134.78 ppm y 146.45 ppm, el C-1'' se encuentra en 133.50 ppm, para los C-2'' y C-3'' solo se observa una sola señal en 130.74 ppm, los dos carbonos del alquino (C-20 y C-19) tienen un desplazamiento de 91.02 ppm y 87.99 ppm respectivamente, C-4'' y C-12 son dos carbonos vecinos al alquino y presenta desplazamientos de 118.88 ppm y 115.19 ppm respectivamente, los carbonos C-10, C-11, C-13 se encuentran en 112.16 ppm, 141.20 ppm y 139.54 ppm respectivamente, C-9 y C-4 se encuentran adyacentes al enlace O-Sn y presentan un desplazamiento de 159.18 ppm y 163.77 ppm, C-8 en 126.17 ppm, C-5 en 123.87 ppm, C-16 enlazado al grupo NO₂ está en 148.92 ppm, C-14, C-15, C-17 en 112.49 ppm, 114.14 ppm y 99.99 ppm respectivamente, C-18 138.49 ppm, C-orto, C-meta, C-para del fenilestaño con desplazamiento en 136.50 ppm, 129.15 ppm y 131.48 ppm, el C-7 corresponde al carbono de la imina se encuentra en 170.93 ppm.

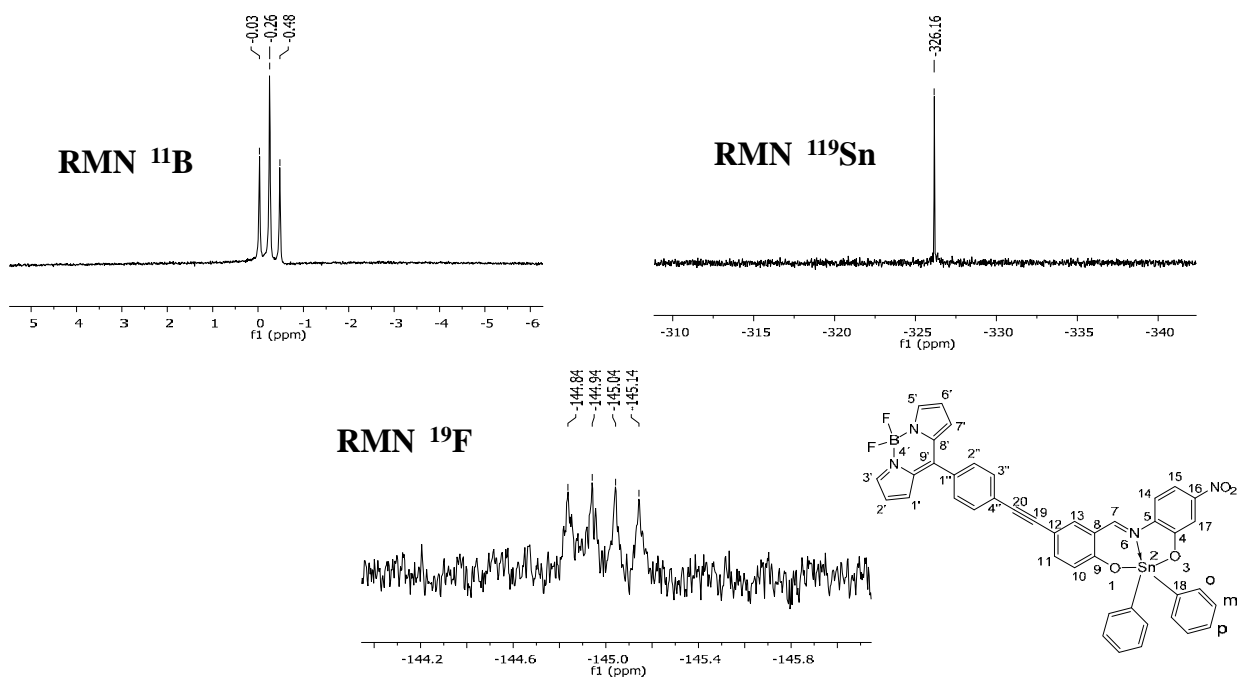


Figura 13. Espectros de RMN de ¹¹B [128 MHz en CDCl₃], RMN de ¹⁹F [282.2 MHz en CDCl₃], RMN de ¹¹⁹Sn [100 MHz en CDCl₃] del compuesto **8**.

En el espectro de RMN de ¹¹B se observa una señal triple con un desplazamiento de 0.26 ppm, debido al acoplamiento con los dos ¹⁹F $J=28.79$ Hz. En el espectro de RMN de

^{119}Sn se observa una señal simple con desplazamiento de -326.16 ppm, señal característica de átomos de estaño pentacoordinados. El espectro RMN de ^{19}F muestra una señal cuádruple con desplazamiento de -145.0 ppm y $J=28.8$ Hz, debido al acoplamiento con el átomo de ^{11}B .

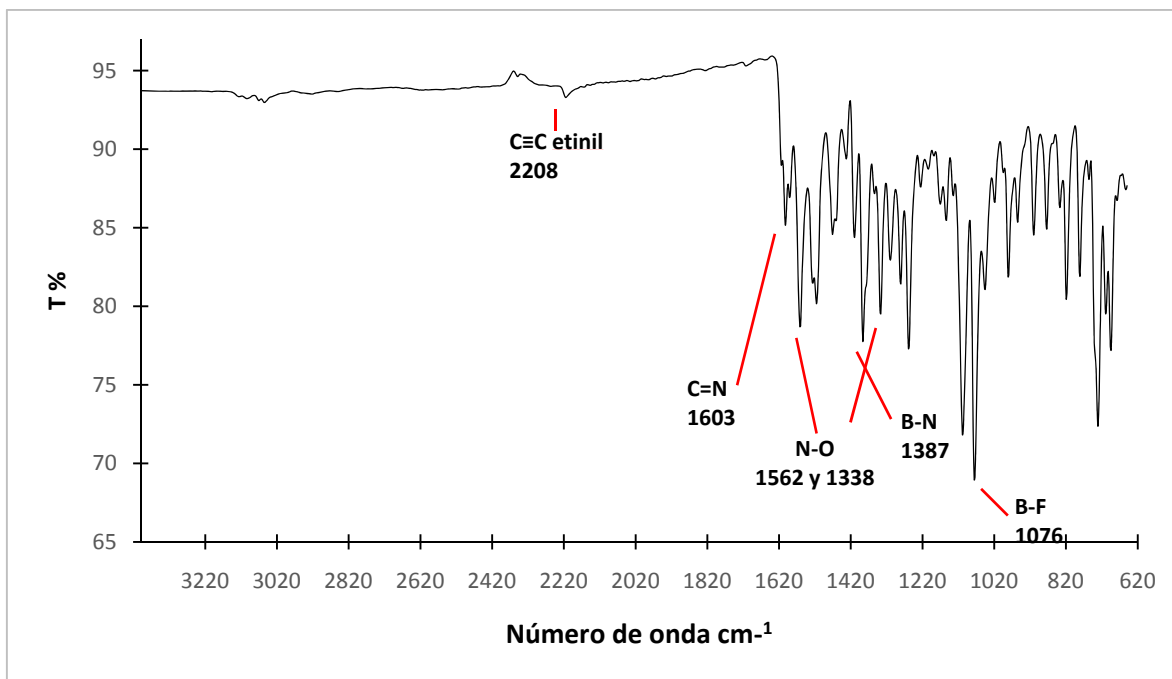


Figura 14. Espectro de IR del compuesto **8**.

En el espectro de IR del compuesto **8** se puede observar la presencia de las bandas correspondientes a los enlaces B-F y B-N en 1076 cm^{-1} y 1387 cm^{-1} , respectivamente. También se observa la presencia del grupo nitro en 1562 y 1338 cm^{-1} , con las características bandas del estiramiento simétrico y la presencia del grupo etinilo como una banda poco intensa a 2208 cm^{-1} y finalmente la banda más característica (C=N) imina en 1603 cm^{-1} .

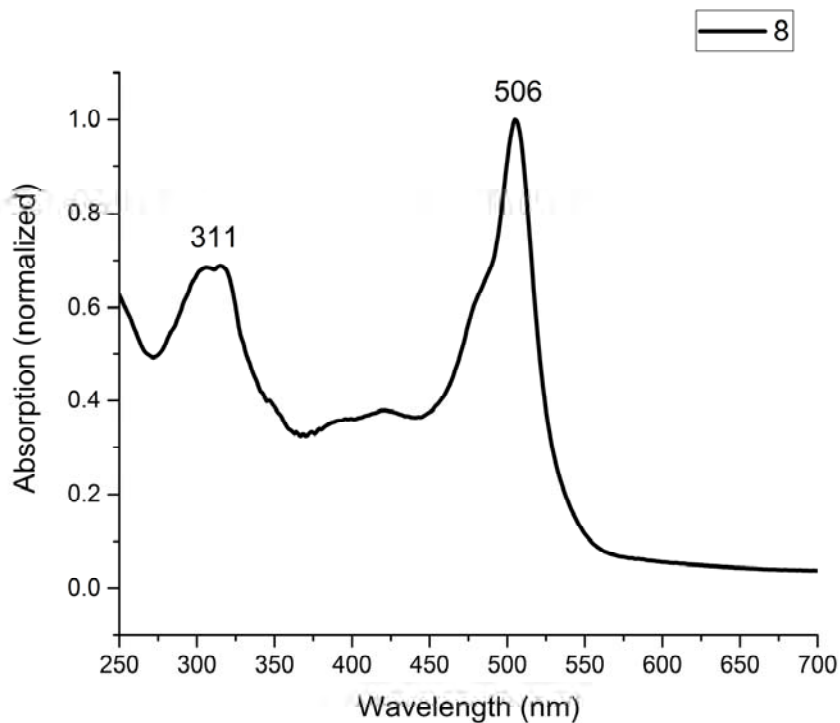


Figura 15. Espectro de UV-Vis compuesto **8**.

En el espectro de UV-Vis del compuesto **8** se puede observar la λ_{\max} en 506nm presente para sistemas BODIPY.

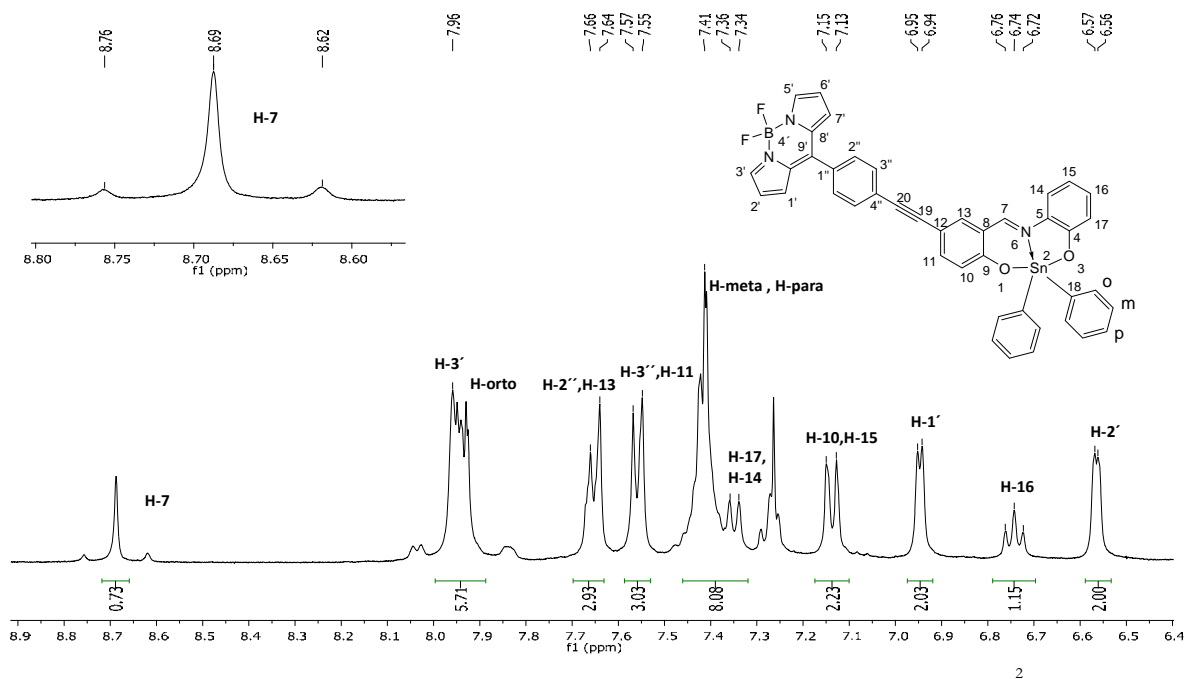
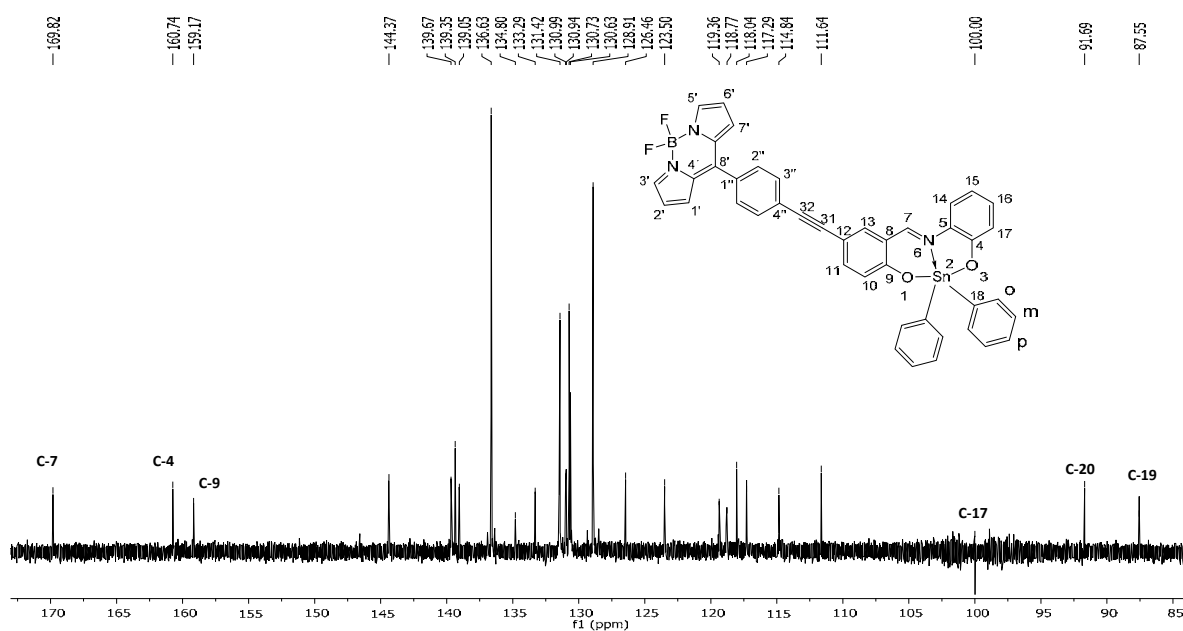


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H [400 MHz en CDCl_3] del compuesto **9**.

El espectro de RMN de ^1H (figura 16) del compuesto **9** se observan las señales del sistema del BODIPY: H-2' como señal doble con un desplazamiento de 6.57 ppm ($J=4.13$ Hz); H-1' como señal doble en 6.95 ppm ($J=4.13$ Hz); y H-3' señal ancha en 7.96 ppm; los hidrógenos H-3'' y H-2'' presentan un desplazamiento en 7.56 y 7.65 ppm ($J=7.19$ Hz), respectivamente, y se observan como señales dobles con integración de 2. Los hidrógenos H-14 en 7.35 ppm ($J=7.41$ Hz), H-15 en 7.14 ppm ($J=8.58$ Hz), H-17 en 7.35 ppm ($J=7.41$ Hz), H-10 en 7.14 ppm ($J=8.58$ Hz), H-13 en 7.65 ppm ($J=7.19$ Hz), H-11 en 7.56 ppm ($J=7.19$ Hz) y H-16 como señal triple en 6.74 ppm. Los hidrógenos aromáticos del fenilestaño con desplazamientos en 7.41 ppm (*meta* y *para*) y 7.90 ppm (*orto*), mientras que H-7 pertenece al hidrógeno de la imina con desplazamiento de 8.69 ppm y presenta un acoplamiento con el ^{119}Sn (IV) con un valor de $J=55.7$ Hz.



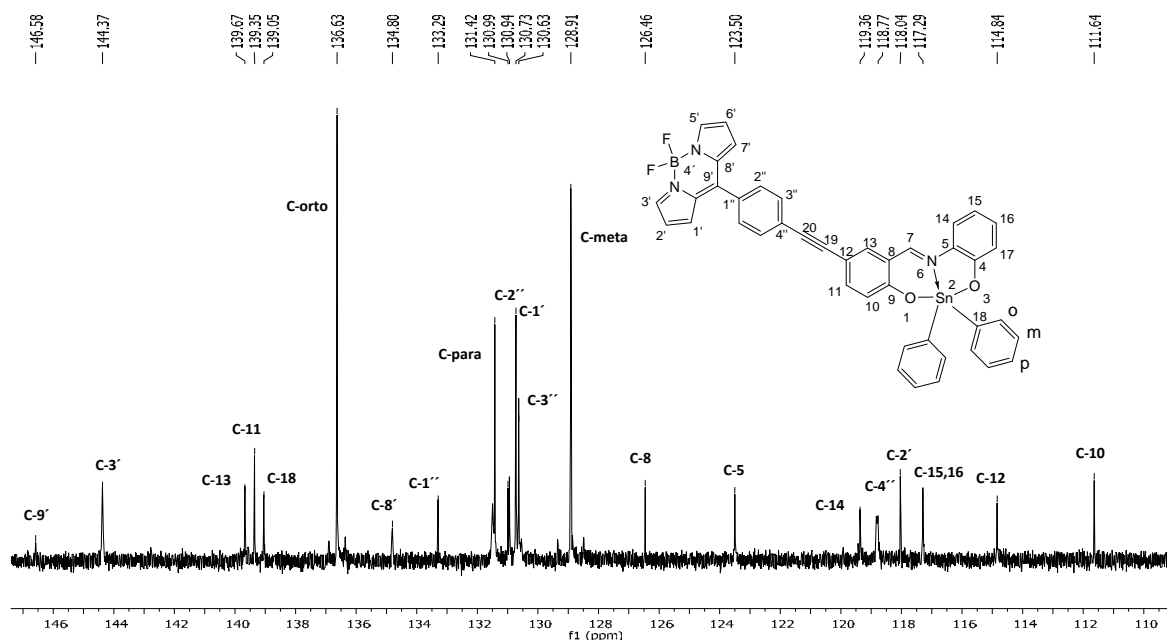


Figura 17 y 18. Espectro de RMN de ^{13}C [100 MHz en CDCl_3] del compuesto **9**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (figura 17 y 18) se pueden observar 28 señales correspondientes al compuesto **9**: tres carbonos provenientes del sistema pirrol del BODIPY C-1', C-2', C-3' aparecen sin cambios en el desplazamiento, con respecto al compuesto **7**, en 130.73 ppm, 118.04 ppm y 144.37 ppm, respectivamente; mientras que los dos carbonos cuaternarios vecinos C-8' y C-9' presentan un desplazamiento de 134.80 ppm y 146.58 ppm. El C-1'' se encuentra en 133.29 ppm, C-2'' y C-3'' en 130.94 y 130.63 ppm cada uno. Las señales de los dos carbonos del alquino C-20 y C-19 se observan en 91.69 ppm y 87.55 ppm, respectivamente. Las señales de C-4'' y C-12 aparecen en 118.77 ppm y 114.84 ppm respectivamente. Los tres carbonos C-10, C-11 y C-13 se encuentran en 111.64 ppm, 139.35 ppm y 139.67 ppm, respectivamente; mientras que C-9 y C-4 en 159.18 ppm y 160.74 ppm; C-8 en 126.46 ppm, C-5 en 123.50 ppm; C-16 en 117.29 ppm; C-14, C-15 y C-17 en 117.29 ppm, 114.14 ppm y 100.0 ppm, respectivamente. La señal C-18 corresponde al carbono del fenilo del estaño en 139.05 ppm; C-orto, C-meta y C-para se encuentran en 136.63 ppm, 128.91 ppm y 131.42 ppm, respectivamente. La señal del carbono de la imina C-7 aparece en 169.82 ppm.

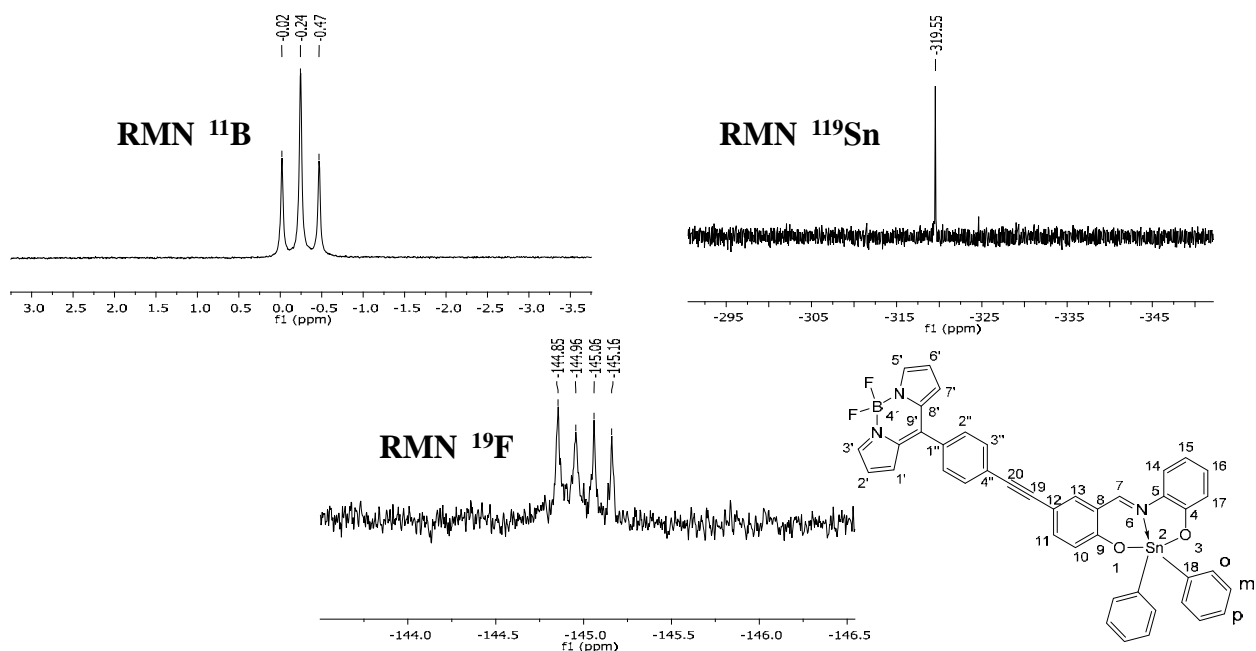


Figura 19. Espectros de RMN de ^{11}B [128 MHz en CDCl_3], RMN de ^{19}F [282.2 MHz en CDCl_3], RMN de ^{119}Sn [100 MHz en CDCl_3] del compuesto **9**.

En la figura 19 se muestra el espectro de RMN de ^{11}B para el compuesto **9**, donde se observa una señal triple en 0.24 ppm y con una constante de acoplamiento B-F de $J=28.8$ Hz. Esta constante de acoplamiento B-F también se observa en el espectro de RMN de ^{19}F , donde se observa una señal cuádruple en -145.01 ppm. Por último, se adquirió el espectro de RMN de ^{119}Sn del compuesto **9**, mostrando una señal simple con un desplazamiento de -319.55 ppm, este desplazamiento es característico de un átomo de estaño pentacoordinado.

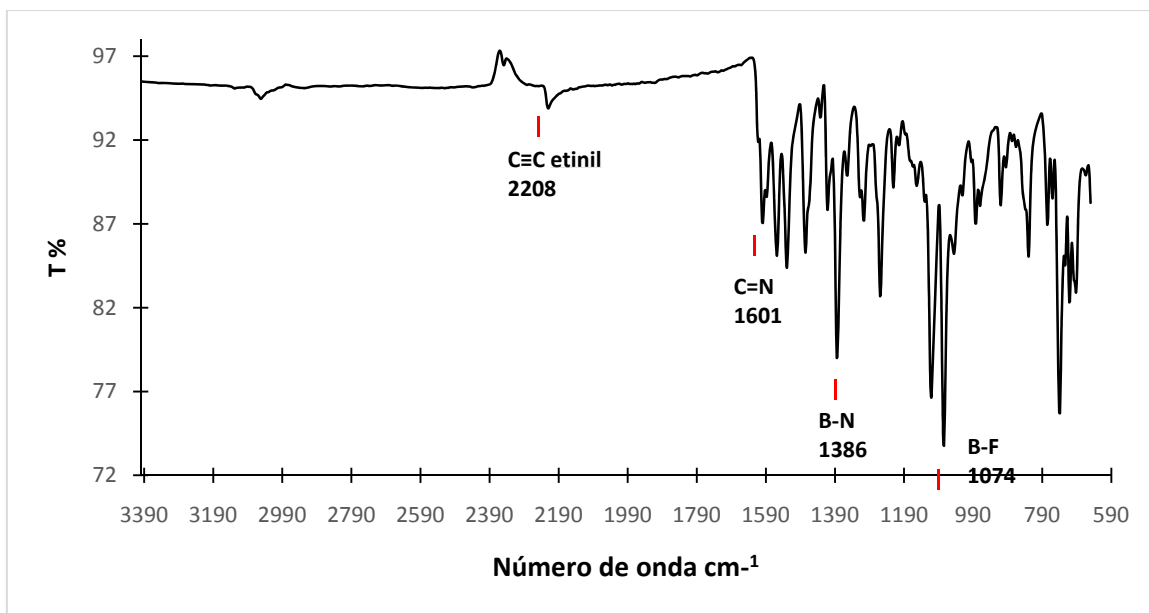


Figura 20. Espectro de IR del compuesto **9**.

En el espectro de IR para el compuesto **9** se puede observar la presencia de las bandas de los enlaces B-F y B-N en 1074 cm⁻¹ y 1386 cm⁻¹, mientras que la banda del grupo etinil se observa en 2208 cm⁻¹ y la banda del grupo (C=N) imina en 1601 cm⁻¹.

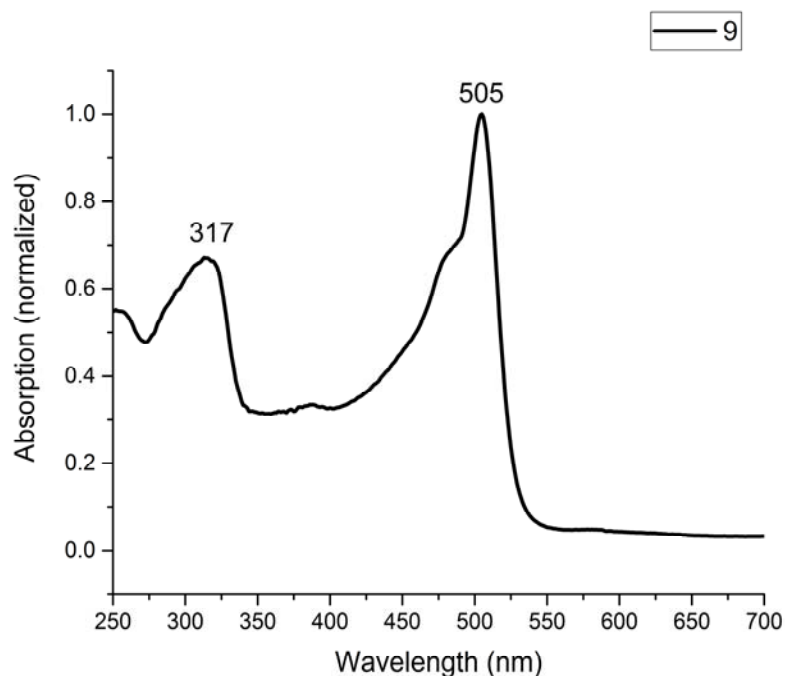


Figura 21. Espectro de UV-Vis compuesto **9**.

En el espectro de UV-Vis del compuesto **9** se puede observar la λ_{\max} en 506 nm presente para sistemas BODIPY.

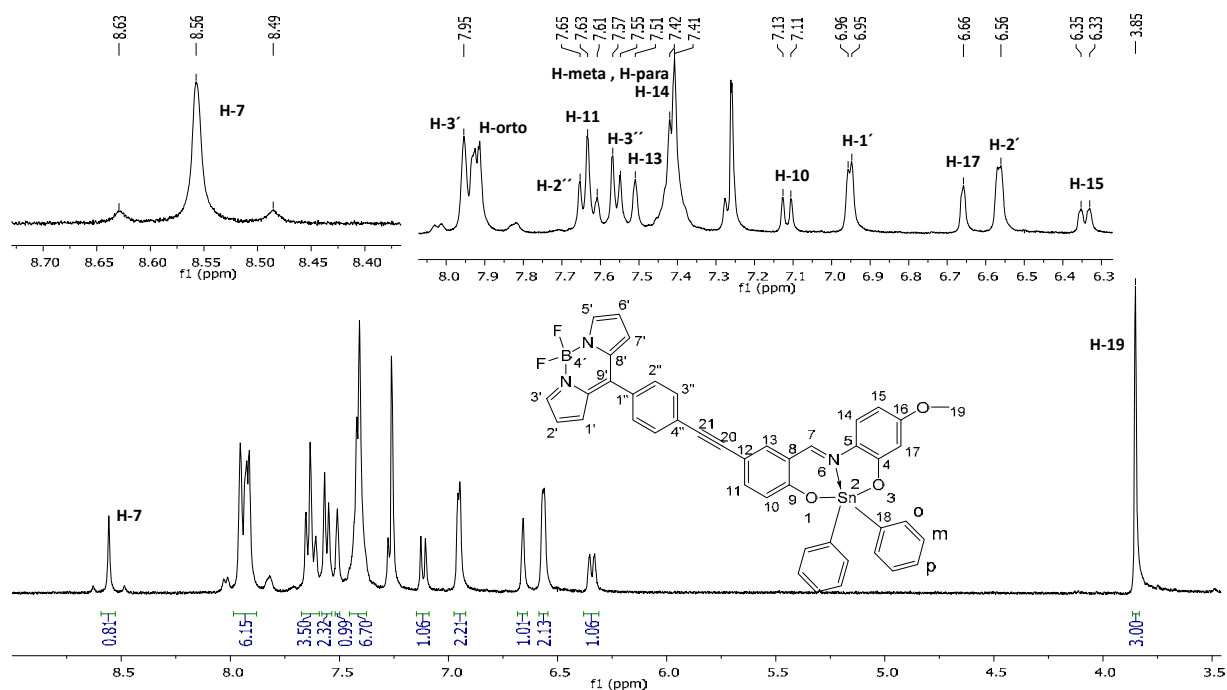


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H [400 MHz en CDCl_3] del compuesto **10**.

En el espectro de RMN de ^1H (figura 22) del compuesto **10** se observan las señales del sistema pirrol del BODIPY: H-2' como señal doble en 6.56 ppm ($J=3.74$ Hz); H-1' como señal doble en 6.95 ppm ($J=3.74$ Hz) y H-3' como una señal ancha en 7.95 ppm. Los hidrógenos H-3'' y H-2'' presentan desplazamientos en 7.57 ppm y 7.65 ppm, respectivamente, y se observan como señales dobles con integración de 2 ($J=7.31$ Hz). La señal de H-14 se encuentra en 7.41 ppm; H-15 en 6.34 ppm ($J=2.75$ y 9.00 Hz) como señal doble de dobles; H-17 en 6.66 ppm, H-10 en 7.12 ppm ($J=8.22$ Hz); H-13 en 7.51 ppm y H-11 en 7.61 ppm. Los hidrógenos H-orto, H-meta, H-para con desplazamientos en 7.41 ppm (meta y para), 7.95 ppm (orto), mientras que el grupo metoxilo con integración de 3 en 3.85 ppm. La señal H-7 pertenece al hidrógeno de la imina con desplazamiento de 8.56 ppm y presenta un acoplamiento con el $^{119}\text{Sn}(\text{IV})$ con un valor de $J=56.77$ Hz.

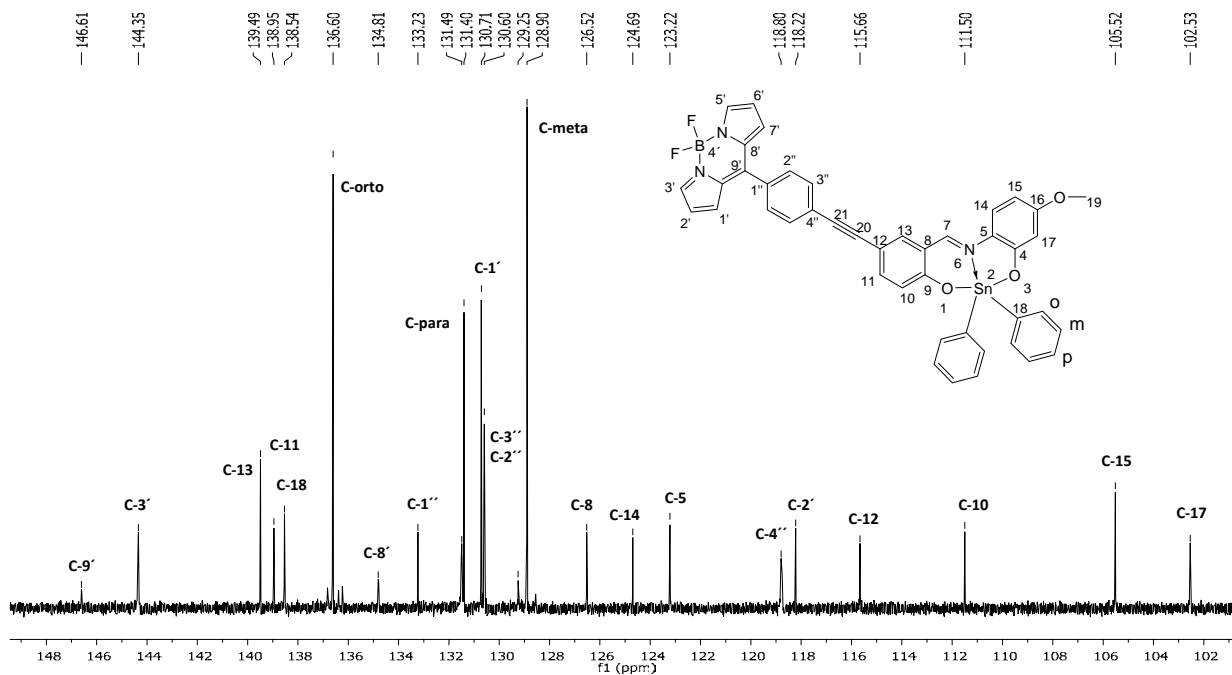
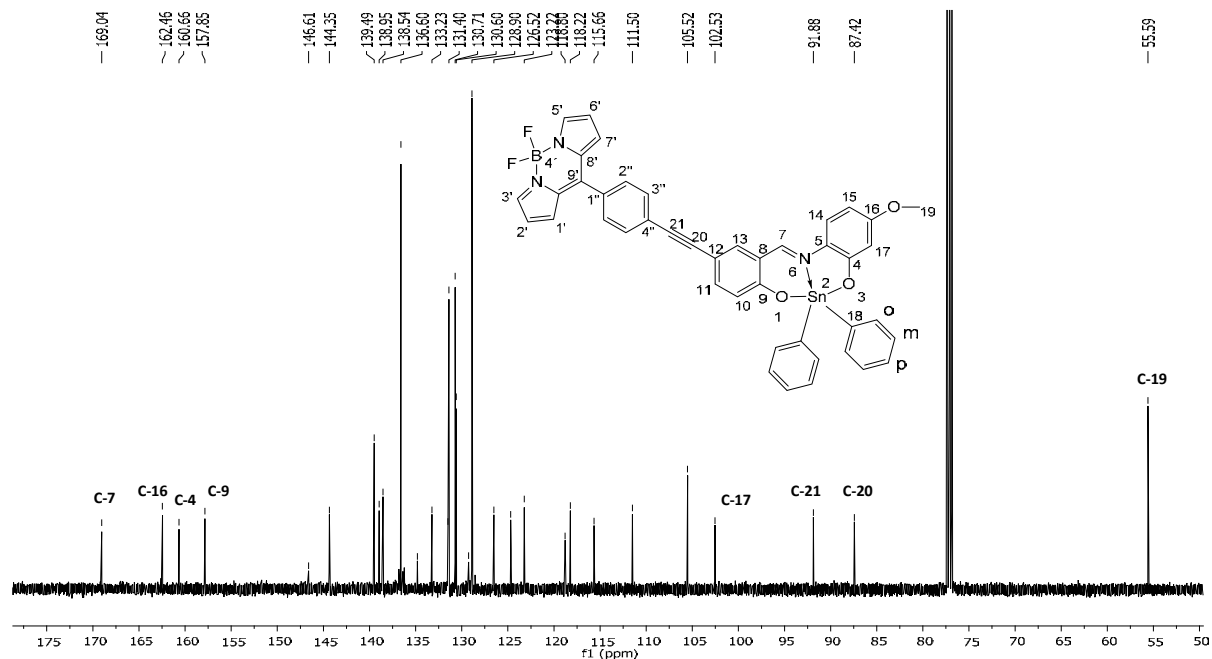


Figura 23 y 24. Espectro de RMN de ^{13}C [100 MHz en CDCl_3] del compuesto **10**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 23 y 24) para el compuesto **10** se pueden observar 29 señales, la única señal de la región alifática es la que corresponde al grupo metoxilo que se encuentra en 55.59 ppm. Los tres carbonos provenientes del sistema del pirrol del

BODIPY C-1', C-2' y C-3' presentan desplazamientos similares al compuesto **7** y se encuentran en 130.7, 118.72 y 144.35 ppm, respectivamente; mientras que C-8' y C-9' en 134.81 ppm y 146.61 ppm, C-1' se encuentra en 133.23 ppm. Las señales de C-2'' y C-3'' se observan como una sola señal en 130.60 ppm. Por otro lado, los dos carbonos del alquino C-21 y C-20 tienen un desplazamiento de 91.88 ppm y 87.42 ppm, respectivamente; mientras que C-4'' y C-12, dos carbonos vecinos al alquino, presentan un desplazamiento de 118.80 ppm y 115.66 ppm, respectivamente. Los carbonos C-10, C-11 y C-13 se encuentran en 111.50 ppm, 138.95 ppm y 139.49 ppm, respectivamente; mientras que C-9 y C-4 presentan un desplazamiento de 157.85 ppm y 160.66 ppm. La señal de C-8, C-5 y C-16 aparecen en 126.52 ppm, 123.22 ppm y 162.46 ppm, respectivamente; mientras que C-14, C-15 y C-17 aparecen en 124.69 ppm, 105.52 ppm y 102.53 ppm respectivamente. La señal de C-18 aparece en 138.54 ppm, C-orto, C-meta y C-para son tres señales diferentes y con un desplazamiento de 136.60 ppm, 128.90 ppm y 131.49 ppm, mientras que C-7 es el carbono de la imina que se encuentra en 169.04 ppm.

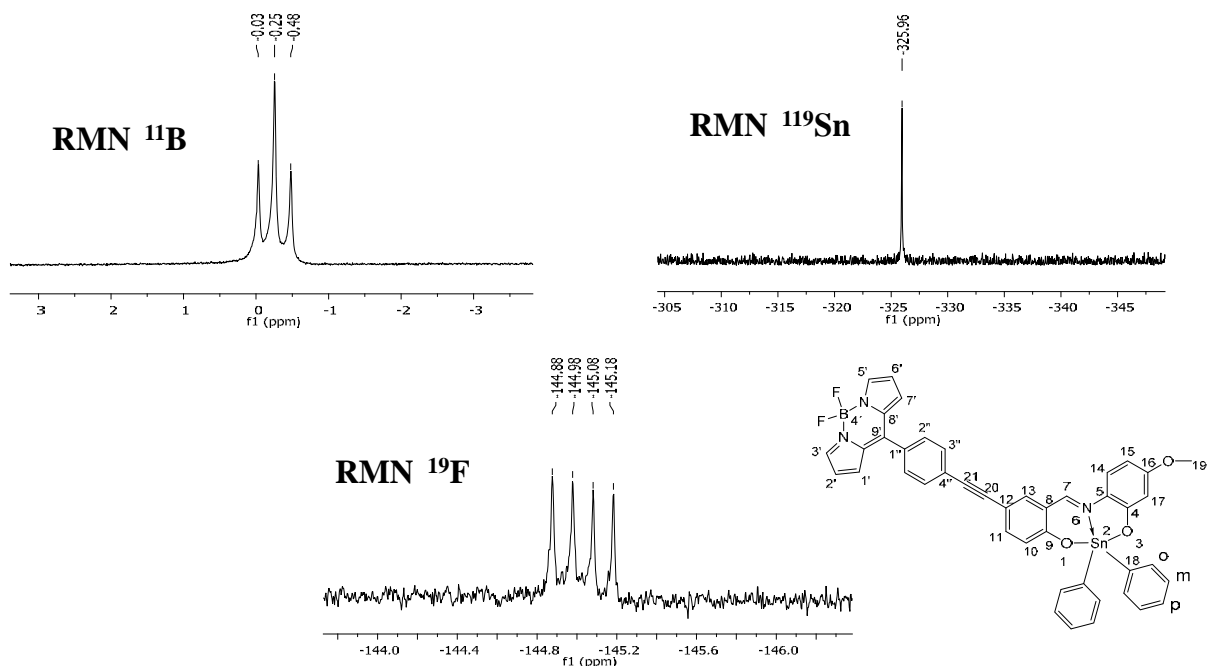


Figura 25. Espectros de RMN de ^{11}B [128 MHz en CDCl_3], RMN de ^{19}F [282.2 MHz en CDCl_3], RMN de ^{119}Sn [100 MHz en CDCl_3] del compuesto **10**.

En la figura 25 se muestra el espectro de RMN de ^{11}B para el compuesto **10**, donde se observa una señal triple en 0.25 ppm y con una constante de acoplamiento B-F de

$J = 28.8$ Hz. Esta constante de acoplamiento B-F también se observa en el espectro de RMN de ^{19}F , donde se observa una señal cuádruple en -145.03 ppm. Por otro lado, el espectro de RMN de ^{119}Sn del compuesto **10**, muestra una señal simple con un desplazamiento de -325.96 ppm, valor característico de un átomo de estaño pentacoordinado.

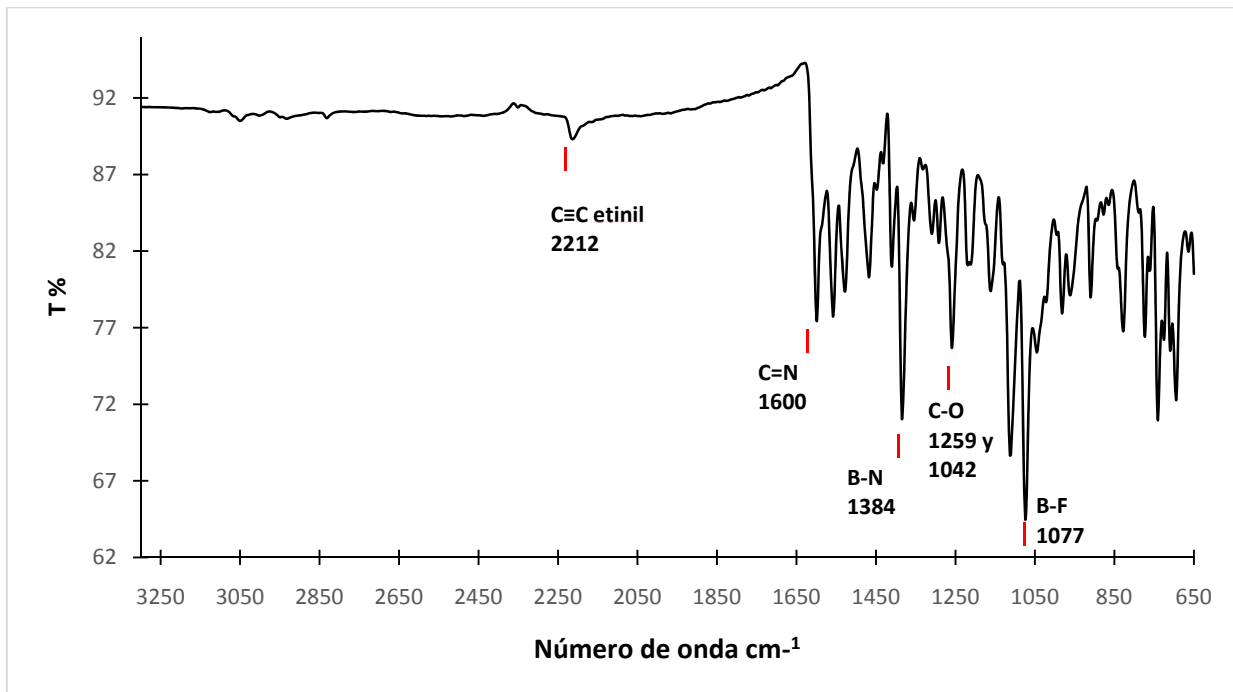


Figura 26. Espectro de IR del compuesto **10**.

En el espectro de IR del compuesto **10** se puede observar la presencia de las bandas correspondientes al enlace B-F y B-N en 1077 cm^{-1} y 1384 cm^{-1} , también se observa la presencia de la banda correspondiente al enlace C-O de un alquil aril éter en 1259 y 1042 , la presencia del grupo etinil como una banda poca intensa en 2212 cm^{-1} y finalmente la banda más característica (C=N) de la imina en 1600 cm^{-1} .

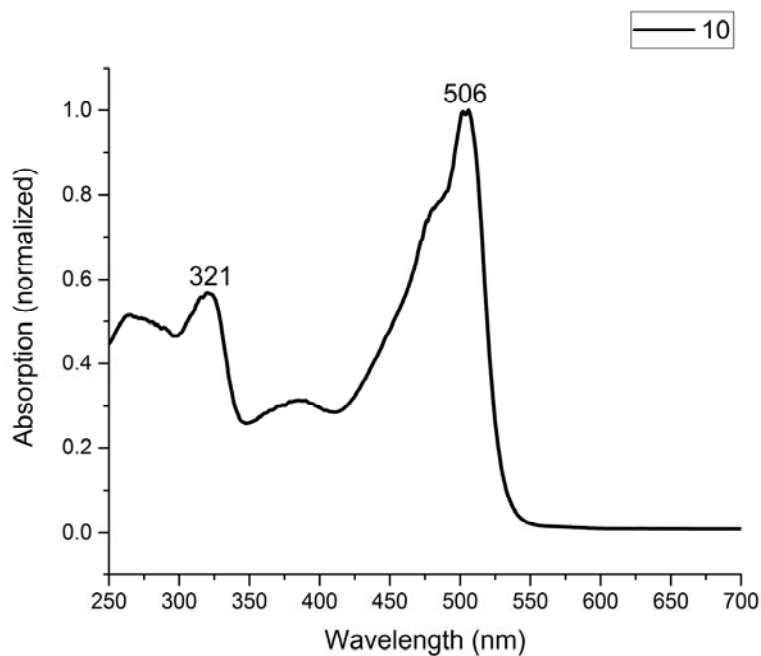


Figura 27. Espectro de UV-Vis del compuesto **10**.

En el espectro de UV-Vis compuesto **10** se puede observar la λ_{\max} en 506 nm presente para sistemas BODIPY.

Tabla 1. Datos de espectrometría de masas de alta resolución de los compuestos **7**, **8**, **9** y **10**.

Compuesto	Formula	Masa calculada	Masa obtenida	Error ppm
7	$C_{24}H_{15}BF_2N_2O_2$	413.1268 uma	413.1267 uma	0.132753
8	$C_{42}H_{27}BF_2N_4O_4Sn$	821.1195 uma	821.1188 uma	0.800209
9	$C_{42}H_{28}BF_2N_3O_2Sn$	776.1340 uma	776.1337 uma	0.332823
10	$C_{43}H_{30}BF_2N_3O_3Sn$	806.1446 uma	806.1443 uma	0.345590

Los compuestos **7-10** fueron caracterizados por espectrometría de masas, donde es posible observar el ion molecular en su forma M+1 para cada compuesto.

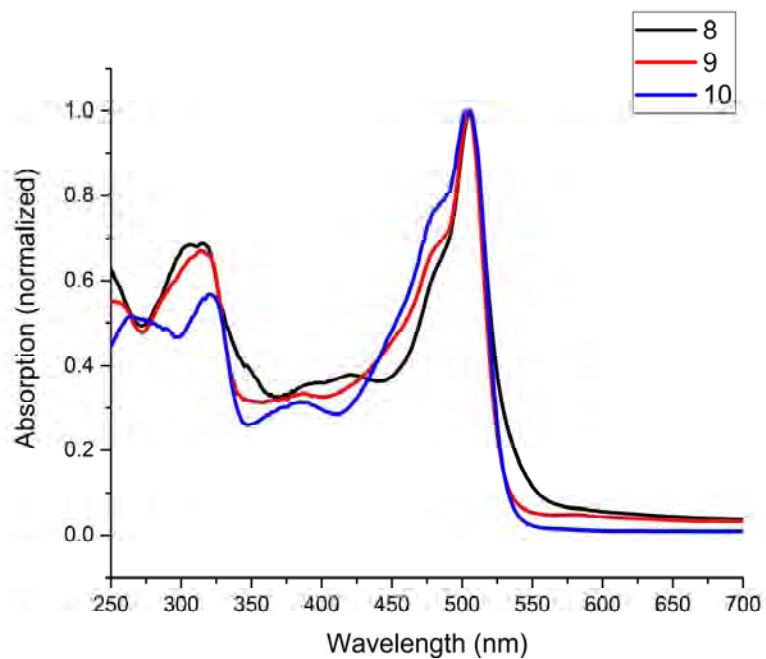


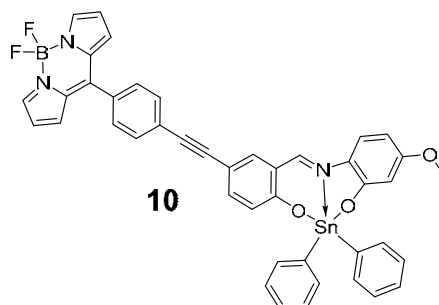
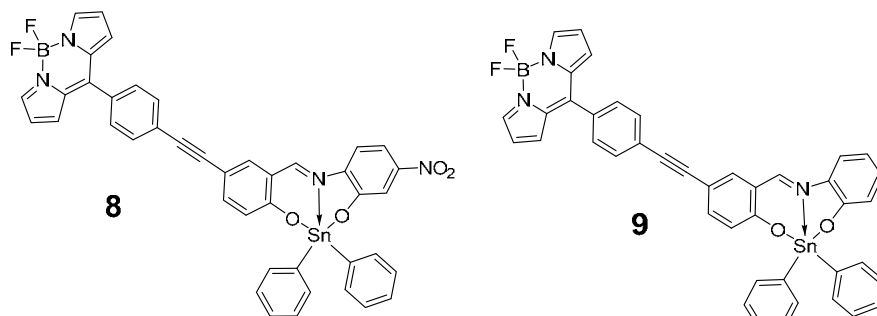
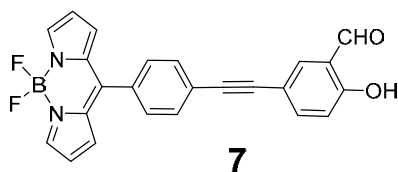
Figura 28. Espectro de UV-Vis de los compuestos **8, 9** y **10**.

Como se puede observar en la figura 28 no se encuentra algún desplazamiento batocrómico en la λ_{max} de los 4 BODIPYs caracterizados, ya que como se observa en el UV-Vis los compuestos **8-10** tienen su máximo de absorción en 505-506 nm.

VII.- CONCLUSIONES:

Se sintetizaron y caracterizaron cuatro compuestos nuevos, el BODIPY7 y tres compuestos pentacoordinados de estaño IV derivados de BODIPY8, 9 y 10.

A pesar de haber modificado la naturaleza electrónica del aminofenol (donador, aceptor), no se observa cambios significativos en las bandas de absorción del BODIPY, lo que indica que no existe conjugación con el grupo alquino.



VII.-BIBLIOGRAFIA

- 1- A.H. Reshak . Linear and Nonlinear Optical Properties. Thesis. *Institute of Physical Biology*. Czech Republic. *Nove Hradý, May 2007*.
- 2- W.-J. Shia, P.-C. Lo, A. Singh, I.L.-Rak, D. K. P. Ng *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8712-8718.
- 3- S. Kim, T.Y. Ohulchansky, H.E. Pudavar, R.K. Pandey, P.N. Prasad, *J.Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 2669-2675.
- 4- A. Karotki, M. Khurana, J. R. Lepock, B. C. Wilson. *Photochemistry and Photobiology* **2006**, *82*, 443-452.
- 5- I. J. Macdonald, T. J. Dougherty *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2001**, *5*, 105–129.
- 6-A. Kamkaew, S. Hui Lim, H. Boon Lee, L. Voon Kiew, L. Y. Chung, K. Burgess, *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 77-88.
- 7 – S. Erten-Ela, M. Deniz Yilmaz, B. Icli, Y. Dede, S. Icli, E.U. Akkaya, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3299–3302.
- 8-L. Yang, BODIPY as a versatile fluorophore Thesis., *Department of Chemistry Brock University, Canada, St. Catharines*, March, **2013**.
- 9- J. Bañuelos, F.L. Arbeloa, T. Arbeloa, V. Martinez, BODIPY laser dyes applied in sensing and monitoring environmental properties. Applied Science Innovations Pvt. Ltd, India, **2012**, 641-677.
- 10- F.Li, S. Ik Yang, Y. Ciringh, J. Seth, C. H. Martin III, D. L. Singh, D. Kim, R. R. Birge, D. F. Bocian, D. Holten, J. S. Lindsey. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10001-10017.
- 11-Y. Ni, J.Wu, *Org Biomol Chem*, **2014**, *12*, 3774-91
- 12- R. Naik, P. Joshi, S. P. Kaiwar, R. K. Deshpande. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2207–2213.
- 13- J. Littler, M. A. Miller, C.-H. Hung, R. W. Wagner, D. F. O’Shea, P. D. Boyle, J. S. Lindsey *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1391-1396.
- 14- K. Singh, S. Sharma, A. Sharma. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2011**, *347*, 34–37.
- 15- V. Leen. Synthesis and application of reactive BODIPY dyes. Thesis, *Katholieke Universiteit, Belgium, Leuven*, **2010**.
- 16-G. Ulrich, R. Ziessel, A. Harriman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184–1201.

- 17- S. P Chinna Ayya, P. Thilagar . *Inorg. Chim. Acta***2014**,*411*, 97–101.
- 18- C. M. da Silva , D. L. da Silva , L. V. Modolo , R. B. Alves , M. A. de Resende , C. V.B. Martins, A. de Fatima . *J. Adv Res.* **2011**,*2*, 1–8.
- 19- M. Nath, P. K. Saini *Dalton Trans.*, **2011**, *40*, 7077-7121.
- 20- G.J.M van der Kerk, Organotin Chemistry: Past , Present, and Future, in Organotin Compounds, New Chemistry and Applications, J.J.Zuckerman(Ed), Advances in Chemistry series 157, American Chemical Society, Washigton, DC, 1976.
- 21- S. Shahzadi, S. Ali. *J. Iran. Chem. Soc.*,**2008**,*5*, 16-28.
- 22- E. R. Tiekink , M. Gielen. Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents – the use of metals in medicine *John Wiley & Sons Ltd* **2005**.
- 23- A. Alama, B. Tasso, F. Novelli, F. Sparatore. *Drug Discovery Today* **2009**,*14*, 500-508.
- 24- M. Munoz-Flores, R. Santillan, , N. Farfán , V. Alvarez-Venicio, M. Jimenez-Perez, M. Rodríguez , G. Morales-Saavedra, P. G. Lacroix , C. Lepetit , K. Nakatani. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *769*, 64-71.
- 25- H. Reyes, C. Garcia, N Farfán, R. Santillan, P. G. Lacroix, C. Lepetit , K. Nakatani *J. Organomet. Chem.* **2004**,*689*, 2303–2310.
- 26- N. Kobakhidze, N. Farfán, M. Romero, J. M Méndez-Stivalet, M. G Ballinas-López, H. García-Ortega, O. Domínguez, R. Santillan, F. Sánchez-Bartéz, I. Gracia-Mora,*J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1189–1199.
- 27- L. Zoli, P. G. Cozzi , *Chem Sus Chem* **2009**, *2*, 218–220.
- 28- E. Peña-Cabrera, A. Aguilar-Aguilar, M. González-Domínguez, E. Lager, R. Zamudio Vázquez, J. Godoy-Vargas, F. Villanueva-García *Org. Lett.***2007**, *9*, 3985–3988.
- 29- M. Benstead, G. A. Rosser, A. Beeby, G. H. Mehl, R. W. Boyle *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2011**, *10*, 992–999.
- 30- B. Djukic, P. A. Dube, F. Razavi, T. Seda, H. A. Jenkins, J. F. Britten, M. T. Lemaire *Inorg.Chem.* **2009**, *48*, 699–707.

Agradecimientos:

-Agradezco al Programa de Apoyo a la Investigación y el Posgrado (PAIP) de la Facultad de Química de la UNAM y al PAPIIT IN216616