



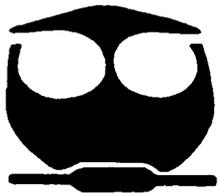
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"NUEVAS BISMUTINAS CONTENIENDO HETEROCICLOS AROMATICOS. SINTESIS Y ACTIVIDAD BIOLOGICA"

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
Q U I M I C A
P R E S E N T A :
ANA ADELA LEMUS SANTANA

ASESOR: DR. PANKAJ SHARMA



MÉXICO, D. F.

2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



EXAMEN DE TITULACION
FACULTAD DE QUIMICA



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:

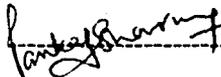
Presidente Armando Cabrera Ortíz
Vocal Erika Martin Arrieta
Secretario Pankaj Sharma
1er Suplente Martha Menes Arzate
2º. Suplente Fernando Cortés Guzmán

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Instituto de Química, UNAM

NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL ASESOR DEL TEMA:

Dr. Pankaj Sharma



NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL SUPERVISOR TÉCNICO:

Dr. Carlos Leonardo Céspedes Acuña



NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DE LA SUSTENTANTE:

Ana Adela Lemus Santana



AGRADECIMIENTOS

Hubo un tiempo en el que el tiempo no era sucesión y tránsito, sino manar continuo de un presente fijo(...) El hombre, desprendido de esa eternidad en la que todos los tiempos son uno, ha caído en el tiempo cronométrico y se ha convertido en prisionero del reloj, del calendario y de la sucesión. Pues apenas el tiempo se divide en ayer, hoy y mañana, en horas minutos y segundos, el hombre deja de ser uno con el tiempo, cesa de coincidir con el fluir de la realidad.

El tiempo mítico, por el contrario, se halla impregnado de todas las particularidades de nuestra vida. (...) Tiempo y vida se funden y forman un solo bloque, una unidad imposible de escindir.

Octavio Paz

Tratar de hallar un sentido a la vida, es una prerrogativa del hombre, y también lo es preguntarse si este sentido existe realmente o no. Esta búsqueda es la manifestación de una profunda sinceridad y honestidad intelectual.

Este preguntarse acerca del sentido de la vida constituye el desafío de la juventud; pero en todo caso, esta valentía debe venir acompañada de paciencia, que más pronto o más tarde, se encontrará lo que se anda buscando.

Existen tres caminos que nos llevan a dar sentido a la vida:

1.- Cumpliendo un trabajo. 2.- Experimentando algo o encontrando a alguien. 3.- Dando lo mejor, elevándonos y creciendo más allá de nosotros mismos cuando nos enfrentamos a un destino que no podemos cambiar...

Viktor E. Frankl

.....

La tesis aquí expuesta se logró gracias a la orientación y correcciones de los Doctores: Pankaj Sharma, Carlos Céspedes, Armando Cabrera y Erika Martín, investigadores de la UNAM; con quienes quedo en deuda por la amistad y el apoyo brindados.

Ninguna meta es susceptible de ser alcanzada de manera individual, por lo que deseo hacer patente mi gratitud a quienes de un modo u otro son parte de esto:

Mis padres:

Leo y Cecy. Gracias por la confianza depositada en mí. Porque ustedes son el puerto al que siempre volveré después de cruzar océanos.

Papi: gracias por enseñarme a valorar el amor, el conocimiento y la verdad.

Mami: Creo profundamente que todo lo que soy, lo soy gracias a la libertad y la responsabilidad de ella que me has inculcado. Gracias por procurar siempre mi felicidad. Gracias por dejarme equivocarme y rectificar mientras permaneces inamovible en tu cariño hacia mí. Eres mi base y mi firmamento.

Mis abuelos: (q.v.p.d.)

Vale y Tivi. Ustedes son mi más grande ejemplo de integridad, honestidad y valentía.

Donde quiera que estén, mi vida y mis logros son fruto del cariño y múltiples sacrificios con que me enseñaron a valorar la oportunidad de salir adelante. Me hubiese gustado mucho poner en sus manos este escrito. Se que dondequiera que estén, hay una sonrisa en su rostro por este nuevo paso. Los extraño.

Mis hermanos:

Héctor y Elía. Gracias por ser mi mundo más íntimo y amor, donde madurar significa seguir adelante, esforzándonos por no cometer los mismos errores. Gordito: Te quiero mucho; vuelve pronto. Chaparrita: eres un gran corazón que me da fuerzas con su latido.

Mis tíos:

Lupe y Ascensión: Por el ejemplo de valor y amor a la familia que me dan.

Satu y Esther: Gracias por sus cuidados, por las puertas abiertas de su casa y su corazón.

José: gracias por tus consejos, tu apoyo y tu amistad.

Adele: Tú sabes cuanto te admiro y te quiero. Gracias por las noches que me ayudaste con mi tarea.

Mary: eres genial tía. Te quiero muchísimo, gracias por ser tan tierna conmigo.

Mis primos:

Chuy: mi gran amigo y confidente, mi instructor personal en el combate diario de lo trascendente y lo trivial. Cecy y Cris: con quienes he compartido la aventura de crecer y de ser mujer. De Uds. he aprendido a salir adelante a pesar de todo. Chely, Manolo y Leo: Gracias por darme tanto en tan poco tiempo. Nilda, Naty, Carmen, Irais, Daniel, Vale: los llevo en mi corazón, no se rindan aunque se vea difícil.

Mis amigos: (Gracias por andar el sendero conmigo)

Mary Silva, Kay Corona: Finalmente, este año amigas, ¡lo logramos! Gracias por su amistad que ha resistido la prueba del tiempo y la distancia.

Cecy Castillo, Sil Terrazas, Kary Bustos, Ile Terrón, Clau Martínez, Clau García, Male Hernández, Jair Ramos, David Sánchez.

Maryceruz García (güerita), Lety Aguilar, Claudia Silva, Ana Sedeño, Mireya Téllez (chiquita), Nadeshda Tejada (flaquita), Efra Alfaro, Juan Manuel Germán, Luis Villanueva, Elizabeth Hernández (la más impredecible, desconcertante y divertida de mis amigas, sin tus regaños esto hubiera tardado más aún), Josefina (Chips) Aldeco: compartir el salón de clases y nuestras vidas, ha hecho la mía muy divertida. ¡Químicos!

Ramur Landázuri: porque en tu amistad encontré aliento y fortaleza.

Mis maestras:

Dra. Rocío Pozas: Gracias por escucharme cuando lo necesité. Por su amor a la poesía y su dedicación a la ciencia. Por ser un ejemplo de la riqueza espiritual e intelectual de la Universidad.

Dra. Erika Martin: Gracias por sus correcciones. Respeto su profesionalismo y dedicación a la Química.

Dr. Armando Cabrera: gracias por ser el roble a cuya sombra muchas plantitas hemos echado raíces.

Dr. Pankaj Sharma: por la oportunidad de trabajar con usted.

Dr. Carlos Céspedes por su amistad, sus regaños, sus bromas y su tiempo.

Dr. Ronan Le Lagadec: por su amistad, sus correcciones, su apoyo y algunos Tom Collins.

Mis amigos del laboratorio:

a quienes agradezco su compañía en las horas de trabajo, consejos, chistes, comida, hospedaje, que me escuchan, que me echan porras, que apagaran mi reacción, que me invitaran a Puebla, que me celebraran mi cumple, que me soportaran feliz, enojada, triste e incluso cantando: Lucy, Laura, Gina, Raúl, Jesús, Javier, Adjaci Uchoa, Rosa M. Barrón y Mariana. Especialmente a Dante C., por convertirse en el amigo incondicional que nunca imagine y a Rosmarygo de quien he aprendido lo sencillo de ser una gran mujer, gracias por tu ayuda y por el privilegio de tu amistad.

Mi mejor amigo:

Eduardo V. Gómez: Cerrar este capítulo juntos, me hace saber que tarde o temprano se encontrará lo que se anda buscando. O tal vez, se encontrará lo que no se creía que pudiera existir. Todo tiene sentido cuando estamos juntos. Eres mi fortaleza (y mi debilidad).

LISTA DE ACRONIMOS

A	Amstrong
a	Afinada (descripción de una banda)
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CD₃CN	Acetonitrilo deuterado
d	Débil (descripción de una banda)
DMSO	Dimetilsulfóxido (disolvente)
δ (ppm)	Desplazamiento químico en partes por millón
EMIE	Espectrometría de Masas por Impacto Electrónico
EMIQ	Espectrometría de Masas por Ionización Química
f	Fuerte (descripción de una banda)
HETCOR	Heteronuclear Chemical Shift Correlation
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento en Hertz
m	Mediana (descripción de una banda)
m/e	Relación de masa/carga
MeOD	Metanol deuterado
μL	microlitro (volumen)
μM	micromolar (concentración)
M⁺	Ion Molecular
Ph	Fenilo
RMN-¹H	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
RMN-¹³C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
RPECV	Repulsión de Pares Electrónicos de la Capa Valencia
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano (referencia)
uma	unidades de masa atómica

ÍNDICE

CAPITULO I. Introducción	1
La química del bismuto	1
CAPITULO II. Antecedentes	4
Características y tendencias generales de los compuestos organometálicos del grupo 15	4
Estabilidad oxidativa	5
Estabilidad térmica	5
Carácter ácido-base de Lewis del bismuto	5
Estructura	7
Compuestos de Bismuto en Medicina, Microbiología y Farmacología	10
CAPITULO III. Metodología	11
Material y equipo	11
Síntesis de los compuestos	12
Ensayos biológicos	13
CAPITULO IV. Resultados y discusión	16
Análisis de los estudios de caracterización	17
Espectrometría de masas	17
Espectroscopía de IR y Raman	23
Resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C	28
Difracción de Rayos-X	34
Análisis de los resultados de las pruebas biológicas	37
Toxicidad en <i>Artemia salina</i> Leach	37
Actividad herbicida frente a semillas de <i>Lactuca Sativa</i> y <i>Lolium multiflorum</i>	38
Conclusiones y perspectivas	42
Referencias	44

INTRODUCCION

La Química del Bismuto

El bismuto, con número atómico 83, el elemento estable más pesado de la tabla periódica fue descubierto en el siglo XV y su existencia como elemento se estableció en 1739 por Potts y Bergmann ⁽¹⁾.

En la naturaleza se encuentra como el óxido Bi_2O_3 , el carbonato $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ y el sulfuro Bi_2S_3 además de ser obtenido como subproducto en la extracción minera de plomo, zinc y cobre.

De los dos estados de oxidación principales del bismuto (III y V aunque también se conocen II y IV), el estado 3+ es el más estable y el más común, en contraste con el arsénico y el antimonio.

Las configuraciones electrónicas son:

Bi : $(\text{Xe}) 4f^{14} 5d^{10} 6s^2 6p^3$, Bi(III): $(\text{Xe})4f^{14} 5d^{10} 6s^2$ y Bi(V): $(\text{Xe})4f^{14} 5d^{10}$.

La primera síntesis de compuestos de organobismuto data de la primera mitad del siglo XVIII. El lento desarrollo de la química correspondiente se puede atribuir a la disponibilidad limitada de muchos compuestos, así como a la sensibilidad térmica y/o química de los compuestos de organobismuto.

El amplio campo de usos medicinales o antimicrobianos de los compuestos de bismuto, además de farmacia y otras áreas⁽²⁻⁷⁾ indica una gran relevancia biológica del elemento, la cual, probablemente válida, no ha sido demostrada inequívocamente en términos de una base de datos coherente y comprensible. Por lo que existe una selección extensa de compuestos y complejos de bismuto que se ha investigado en cuanto a su bioactividad potencial sin otra justificación que su contenido de bismuto.

Algunos de tales compuestos de bismuto han sido aprobados por la Federal Food Drug and Cosmetic Act desde hace más de 30 años. Pero después de un extensivo uso en los tratamientos de sífilis y otras infecciones bacterianas, se ha declinado su uso debido a su clasificación como metal pesado además del advenimiento de los antibióticos así como de los incidentes de encefalopatía reversible por bismuto en Francia y Australia en los años sesentas y principios de los setentas.

Sin embargo algunos compuestos de bismuto permanecen como componentes importantes de los remedios estomacales, tal es el caso del subsalicilato de bismuto, BSS (Pepto Bismol), del subcitratato de bismuto coloidal, CBS (De-Nol) y los derivados del CBS como el citrato de bismuto, RCB (Ranisen); el cual se encuentra actualmente en desarrollo.

Por esta razón, la investigación básica alrededor de los compuestos de bismuto se ha retomado intensamente desde 1970 y en particular han recibido una creciente atención debido a sus aplicaciones, entre las cuales se pueden citar:

- Bioactividad (que se extiende al tratamiento de sífilis⁽⁸⁻¹²⁾ y a una gran variedad de desórdenes gastrointestinales ⁽¹³⁻¹⁷⁾, actividad antitumoral⁽¹⁸⁻²⁰⁾, antimicrobial y antibacterial ^(16,21,22) tratamiento en terapia de radioisótopos ^{212 Bi} ^(20,23) y en la reducción de la toxicidad renal del cisplatino⁽²⁴⁾).
- Usos en síntesis orgánica (por ejemplo: agente de fenilación o como agentes oxidantes de fuerza media).⁽²⁵⁻²⁷⁾
- Usos industriales como precursores en la ciencia de materiales avanzados (por ejemplo: superconductores, sistemas fotorefractivos, procesos sol-gel y técnicas de deposición de vapor) ⁽²⁸⁻⁴⁰⁾, catalizadores (por ejemplo materiales de Bi-molibdato en el proceso SOHIO de síntesis de acrilonitrilo y más generalmente para catalizar reacciones de aminación y oxidación).⁽⁴¹⁾
- Química de cúmulos heterometálicos, en particular compuestos que contienen enlaces bismuto-metales de transición.⁽⁴²⁻⁴⁴⁾

En comparación con las fosfinas y las arsinas, las bismutinas son menos conocidas, puesto que mientras existe un gran número de reportes acerca de compuestos con anillos

aromáticos heterocíclicos unidos directamente al átomo de P y As ⁽⁴⁵⁻⁵³⁾, los homólogos correspondientes a antimonio y bismuto ⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾ son escasos.

El reporte más próximo de la síntesis de *tristienilbismutinas* y de *trisfulirbismutinas*, se publicó a principios de los años cuarentas y la caracterización de tales bismutinas se llevó a cabo sólo por medio de análisis elemental ⁽⁵⁷⁻⁵⁸⁾, sin que hasta la fecha se haya retomado la línea de investigación.

Con la experiencia de haber reportado recientemente estibinas con anillos heterocíclicos aromáticos con fórmula general $(2-C_4H_3X)_3Sb$, donde X = S, O, NCH₃, perfectamente caracterizadas ⁽⁵⁹⁾ y probadas como ligantes con Ag(I), y en vista de los escasos reportes de bismutinas unidas directamente a anillos aromáticos heterocíclicos, nuestro grupo se interesó en la preparación, caracterización y evaluación de posible aplicación biológica de una serie de compuestos análoga a la del antimonio, en esta ocasión con el bismuto como metal central, contribuyendo así al conocimiento de los aspectos estructurales y aplicaciones potenciales de los compuestos de bismuto.

Por las razones expuestas anteriormente se realizó el siguiente trabajo ⁽⁶⁰⁾ de investigación, que consiste en:

1°. Síntesis de tres bismutinas terciarias de fórmula general $(2-C_4H_3X)_3Bi$, donde X = S, O, NCH₃.

2°. Caracterización de estos compuestos por métodos fisicoquímicos convencionales como Infrarrojo, Espectrometría de masas, Resonancia Magnética Nuclear de ¹H y ¹³C.

La estructura molecular en estado cristalino de $(2-C_4H_3O)_3Bi$, (1), se determinó por Rayos-X de monocristal y corresponde a una estructura piramidal con simetría C₃.

3°. Determinación de actividad biológica de las tres bismutinas frente a larvas de *Artemia salina* y frente a semillas de *Lactuca sativa* y *Lolium multiflorum*.

ANTECEDENTES

Características y Tendencias Generales de los compuestos Organometálicos del grupo 15.

El grupo 15 constituye la 3ª columna del bloque p de la tabla periódica y comprende los elementos: nitrógeno, fósforo, arsénico, antimonio y bismuto, también llamados pnictógenos.

A pesar de estar en el mismo grupo las propiedades de los elementos cambian en un grado considerable al descender en la tabla periódica. Así, mientras el nitrógeno y el fósforo son no-metales típicos, el arsénico y el antimonio se describen con mayor frecuencia como metaloides o semi-metales, y el bismuto tiene muchas propiedades asociadas con el carácter metálico. Las propiedades físicas de los elementos más pesados de este grupo fueron resumidas por N.C. Norman⁽⁶¹⁾.

Tal como se espera de la configuración electrónica ($ns^2 np^3$) de estos elementos, los estados de oxidación que se encuentran con mayor frecuencia son +III y +V, con compuestos que tienen ligantes orgánicos y/o inorgánicos.

Como tendencia general, las energías de enlace covalente de los elementos del grupo 15 con carbono, hidrógeno e incluso de los enlaces elemento-elemento se hacen más débiles en la secuencia $M = N > P > As > Sb > Bi$, sin embargo, muchas de las propiedades físicas y químicas del grupo 15 al descender en el mismo no presentan una tendencia lineal, sino más bien con comportamiento de disminución – aumento, por ejemplo, se puede citar la tendencia del arsénico y el bismuto a ser trivalentes mientras que el fósforo y el antimonio son tanto trivalentes como pentavalentes.

Los compuestos As, Sb y Bi del tipo R_3M se obtienen de manera relativamente sencilla; los métodos de preparación más extensamente utilizados son las reacciones de transmetalación que involucran reactivos de Grignard o compuestos organolitados y los halogenuros metálicos en disolventes de mediana polaridad (por ejemplo: eter etílico)⁽⁶²⁻⁶³⁾

Los números de coordinación ⁽⁶⁴⁾ que se conocen para el estado de oxidación +III, para M= As, Sb y Bi son:

N.C. = 2 (por ejemplo, los heterobencenos, C₅H₅M),

N.C. = 3 (por ejemplo, R₃M) y

N.C. = 4 (por ejemplo RSbCl₃);

mientras que en el estado de oxidación +V el número de coordinación puede ser:

N.C. = 4 (por ejemplo las sales de bismutonio R₄ Bi⁺ X⁻; los iluros R₃Bi⁺---C⁻R'₂)

N.C. = 5 (por ejemplo R₅M) y

N.C. = 6 (por ejemplo: M⁺Ph₆Sb⁻).

Estabilidad Oxidativa

Todos los compuestos trialkilmetalicos (III) de arsénico, antimonio y bismuto son inestables al oxígeno y los derivados de la trialkilestibina y bismutina son pirofóricos.

Los compuestos triarilmetalicos Ar₃M^{III}, de los mismos elementos, son mucho más estables al aire y a la oxidación por oxígeno. Sin embargo, otros reactivos incluyendo los halógenos y radicales libres⁽⁶⁵⁾ pueden oxidar los R₃M^{III} a los derivados del metal con estado de oxidación (V).

Estabilidad Térmica

Para los compuestos Ph₃M la estabilidad térmica decrece en el orden de As > Sb > Bi y es similar para lo derivados alquilos.

Carácter ácido base de Lewis

Los compuestos triorganometalicos(III) de antimonio, arsénico y bismuto normalmente actúan como bases de Lewis o donadores de pares electrónicos (donadores suaves o clase b) y se conoce un vasto número de complejos, particularmente con especies de metales de transición, donde se reporta la habilidad de coordinación del As y Sb, pero se conocen muy pocos compuestos donde el Bi actúe como ligante.

Se observa que el arsénico y especialmente el bismuto exhiben una baja basicidad comparados con el fósforo y el antimonio. Por lo tanto, los compuestos de AsR₃ y BiR₃ son

ligantes más débiles que los compuestos de PR_3 y SbR_3 . Se propone que la primera anomalía en el cuarto periodo (As) es causada por el efecto post-metal de transición (contracción d), causado por un incremento de la carga nuclear efectiva hacia los electrones 4s debido a la primera capa llena d (3d). Una interpretación semejante es posible para la segunda anomalía en el sexto periodo (Bi). Este efecto se conoce comúnmente como contracción lantánida debida al efecto de la capa llena 4f. Sin embargo, cálculos más recientes, muestran que para el segundo mínimo (Bi), los efectos relativísticos y la contracción lantánida son de igual importancia. El principal efecto relativista sobre los orbitales atómicos responsable de la resistencia del bismuto a alcanzar su estado de oxidación más alto y el cual explica su baja basicidad ('par s inerte') es la contracción radial relativística y la estabilización energética de las capas s (o p) en la química de los elementos pesados (los efectos relativistas se incrementan como Z^2).

Una discusión detallada de los efectos relativistas en la química estructural, esta reportada en la literatura.⁽⁶⁶⁾

La acidez de Lewis en el estado de oxidación III es quizá menos apreciada debido a que la presencia de un par solitario de electrones conduce a la suposición de un comportamiento de base de Lewis, pero como estos compuestos tienen orbitales d vacíos disponibles, también son ácidos de Lewis potenciales. Por lo que, cuando R en R_3M es un grupo fuertemente electroattractor, se pueden obtener ácidos de Lewis razonablemente fuertes; de esta manera, se han aislado los complejos de $(\text{CF}_3)_3\text{M}$ ($\text{M} = \text{As}, \text{Sb}$) con piridina.⁽⁶⁷⁾

El reemplazo progresivo de los enlaces M-C por enlaces M-halógenos en R_3M conlleva a un ácido de Lewis más fuerte. Este carácter está bien establecido por los derivados que tienen uno o dos grupos orgánicos. Por ejemplo, un compuesto como RMX_2 , donde R es un grupo alquilo o arilo, M es un elemento del grupo 15 y X es un halógeno, aceptará hasta dos iones halógeno para producir aniones con las fórmulas $[\text{RMX}_3]^-$ y $[\text{RMX}_4]^{2-}$, mientras que los monohalógenuros R_2MX aceptarán un halógeno más generando el anión $[\text{R}_2\text{MX}_2]^-$.

Los halógenuros de diorganobismutos (III) tienen carácter anfotérico de Lewis: existen sitios ácidos en los átomos de bismuto, y centros básicos en los átomos de halógenos.

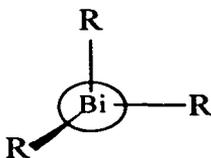
Estructura

En general los compuestos de bismuto tienen baja solubilidad en la mayoría de los disolventes, por lo que la asignación de las fórmulas definidas, está basada en estudios de difracción de rayos X de muestras cristalinas que han sido aisladas en pequeñas cantidades.

Además de la cristalografía de rayos X, se ha establecido por una gran variedad de técnicas, que las estructuras de los compuestos R_3M^{III} (R= alquilo o arilo) son piramidales con un ángulo de enlace de valencia promedio que disminuye de As a Bi, llegando a medir cerca de 90° , por ejemplo: $\angle CMC$ en $(p\text{-Cl C}_6\text{H}_4)_3M$ es $102, 97$ y 93° para $M= As, Sb$ y Bi respectivamente.⁽⁶⁸⁾

En general, las estructuras de red cristalina de los compuestos de bismuto III son similares a aquellas de los compuestos de arsénico y antimonio, pero más complicadas, puesto que el número de coordinación del bismuto varía desde 3 hasta 10, debido principalmente a su potencial para formar tanto enlaces covalentes normales como de coordinación, éstos últimos como resultado de la acidez de Lewis del bismuto.

Una característica general de las bismutinas terciarias del tipo R_3Bi y de los compuestos relacionados es la estructura pirámide trigonal del átomo de bismuto:



Esquema 1. Estructura molecular del bismuto (III)

Esta estructura se puede describir como resultado de tres enlaces covalentes Bi-R logrados usando los orbitales p de la capa de valencia. El orbital en el cual se localiza el par electrónico remanente tiene básicamente contribución de orbital s.

Lo anterior está apoyado no sólo por la medición de los ángulos alrededor del átomo metálico central (generalmente cercanos a 90°) sino también por la reducida disponibilidad

del par solitario en enlaces dativos, como por ejemplo en los complejos de metales de transición.

Una inspección más detallada de las estructuras revela interesantes variaciones de los parámetros geométricos.

En la tabla 1 se proporciona una lista de bismutinas con estructura cristalina o molecular conocida, junto con los ángulos de enlace C-Bi-C y las longitudes del enlace Bi-C y se observa que los parámetros geométricos son consecuencia de los diferentes requerimientos estéricos de los ligantes.

Tabla 1. Parámetros dimensionales comparativos (distancias interatómicas, Å, y ángulos, grados) de algunas triorganobismutinas.

	Bi-C	C-Bi-C	Referencia
1) Me ₃ Bi	2.264	96.7	(69)
2) Ph ₃ Bi	2.237-2.273	92.7-94.7	(70)
3) (4-MeC ₆ H ₄) ₃ Bi	2.25(prom)	93.9-95.3	(71)
4) (C ₆ F ₅) ₃ Bi	2.24-2.27	93.4-98.3	(72)
5) (η ¹ -C ₅ H ₅) ₃ Bi	2.34-2.41	91.7	(73)
6) [(Me ₃ Si) ₂ CH] ₃ Bi	2.306-2.347	102.7-103.0	(74)
7) [2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂] ₃ Bi	2.31-2.32	94.7-107.6	(75)
8) [2,4,6-(CF ₃) ₃ C ₆ H ₂] ₃ Bi	2.356-2.379	105.3-106.5	(76)
9) [2,4,6-Ph ₃ C ₆ H ₂] ₃ Bi	2.337-2.379	103.7-109.4	(77)

En la Tabla 1, se puede apreciar que a medida que el efecto estérico de los ligantes es más importante, el valor del ángulo C-Bi-C aumenta, así como las distancias de enlace Bi-C.

En muchos casos, estos ligantes se alejan de la base de la pirámide trigonal a lo largo del eje de enlace C-Bi.

Hay preguntas específicas que se formulan al inspeccionar arilbismutinas terciarias homolépticas: algunos de estos compuestos muestran distorsiones considerables de la geometría pirámide trigonal regular con simetría C_{3v} de la unidad central BiC₃. Las razones de estas distorsiones no son siempre bien comprendidas. Se podría esperar que el responsable de tales distorsiones fuese la rotación de los ligantes arilo alrededor del eje Bi-

C al empaquetarse en estado sólido, debido a que los anillos arílicos muestran requerimientos estéricos reforzados principalmente en dos dimensiones, con lo que podrían presentar interacciones intermoleculares no presentes en los compuestos en disolución; las repulsiones estéricas entre los ligantes arílicos serán diferentes, dependiendo de los ángulos entre los planos del anillo. Por el contrario, un arreglo de hélice de los anillos arílicos, preservaría la simetría C_{3v} de la pirámide central BiC_3 .

Con respecto a las estructuras que presentan los derivados mono o diorgánicos, mediante la aproximación del conteo de electrones del modelo RPECV, se pueden predecir las geometrías de estas especies. Un ión monomérico $[RMX_3]^-$ tendría una geometría *pseudo*-bipirámide trigonal, el ión $[RMX_4]^{2-}$, monomérico, sería *pseudo* octaédrico y para el derivado diorgánico $[R_2MX_2]^-$, se presentaría nuevamente la geometría *pseudo* bipirámide trigonal todos ellos con el par electrónico ocupando un sitio de coordinación.

Sin embargo esta primera aproximación en la práctica requiere ciertas modificaciones: En primera instancia, el elemento del grupo 15 puede no estar coordinativamente saturado, en particular con las especies $[RMX_3]^-$ pueden aceptar aún más densidad electrónica de un átomo de halógeno dentro de la capa de valencia del elemento central. Si esto ocurre, el producto más simple sería un dímero con dos grupos halógeno puente, y tales especies son conocidas.

Una segunda dificultad se presenta con la posible no-actividad estereoquímica del par electrónico solitario, asociado con los elementos del grupo 15 y este es un fenómeno común entre los elementos más pesados del grupo principal.⁽⁷⁸⁾

Compuestos de bismuto en Medicina, Microbiología y Farmacología.

Con mayor frecuencia los compuestos de bismuto se usan para el tratamiento de desórdenes gastrointestinales. Se ha estudiado en extenso el papel desempeñado por CBS/TDB y BSS (Subcitrato de Bismuto Coloidal / Bismutato Dicitrato Tripotásico y Subsalicilato de Bismuto por sus siglas en inglés) en la terapia de úlcera duodenal y gástrica y la erradicación de la *Helicobacter pilory* (una bacteria asociada con la patogénesis de la úlcera gastroduodenal).

La actividad antiulcerativa de los compuestos de organobismuto se relaciona con varias actividades farmacológicas demostradas en estudios experimentales. El primer efecto esta relacionado con la alta afinidad de los compuestos a las glucoproteínas de la mucosa.

El efecto benéfico adicional es su actividad antibacterial, lo que previene el crecimiento de microbios.

En otros estudios, enfocados a la actividad antitumoral, se han probado tres compuestos de organobismuto (III): $\text{MeBi}(\text{SMe})_2^{(79)}$, $\text{MeBi}(\text{SC}_6\text{H}_4\text{NH}_2-4)_2$ y $\text{MeBi}(\text{SC}_6\text{H}_4\text{NH}_2^+\text{Me}-4)_2 2\text{I}^-^{(80)}$. Los resultados obtenidos mostraron que los tres compuestos fueron 100% efectivos en dosis de 5.2 a 160 mg/Kg.

Como un metal pesado, la toxicidad que se asume para el bismuto no está completamente confirmada, sin embargo, hay asociación con osteoartropatia, gingivitis, estomatitis, colitis y hepatitis y casos de encefalopatía (el cual es uno de los efectos peligrosos más serios). Los efectos de intoxicación neurológica por bismuto incluyen problemas para caminar, levantarse, escribir, deterioro de la memoria, etc.⁽⁸¹⁾

A pesar de que la mayoría de los estudios experimentales referentes a su utilidad terapéutica están impedidos por la complejidad del compuesto de bismuto o que el conocimiento químico básico disponible para el bismuto es aún superficial; la indudable actividad antimicrobiana de algunos compuestos de bismuto en bajas concentraciones, la citotoxicidad relativamente baja del elemento hacia las células humanas y las propiedades citoprotectoras de ciertas sales de bismuto destacan la química del bismuto⁽⁸²⁾ como un foco importante para el desarrollo o descubrimiento de nuevos agentes farmacéuticos.

METODOLOGÍA

Material y Equipo

Los espectros de IR lejano se obtuvieron en un espectrómetro Vector 22 (Bruker) de 60 Hz, y en otro Nicolet FTIR Magna 750 utilizando la técnica de pastillas bromuro de cesio. Los espectros de Raman se llevaron a cabo en un equipo Pelkin-Elmer FT Raman Sistema 2000.

Los espectros correspondientes a espectrometría de masas para las técnicas de impacto electrónico (IE) e ionización química (IQ) se obtuvieron en un espectrómetro de masas modelo Jeol JMS-AX505HA.

Todos los compuestos se analizaron por espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), en cloroformo, acetonitrilo o una mezcla de cloroformo /metanol (disolventes, todos ellos deuterados) con tetrametilsilicio como referencia interna. Las técnicas fueron mononucleares: RMN ^1H , RMN ^{13}C ; y en un caso de correlación: HETCOR. Se usaron equipos modelo: Jeol Eclipse 300 y Varian 300 MHz (^1H : 300 MHz; ^{13}C : 75 MHz).

Los puntos de fusión reportados no están corregidos y se obtuvieron de un aparato Fisher modelo: MELT-TEMP II con placa calefactora.

La determinación estructural del compuesto (1) se realizó mediante difracción de Rayos X en monocristal con un difractómetro Siemens P4/Pc a 293 K usando radiación monocromática Mo-K α ($\lambda = 0.7107\text{Å}$).

El sistema usado para los cálculos fue Siemens SHELXTL PLUS (versión PC); la determinación de la estructura se hizo por métodos directos y el refinamiento por un procedimiento completo de matriz de mínimos cuadrados.

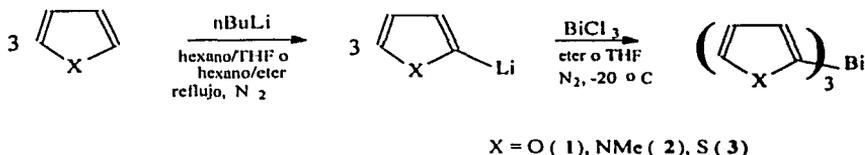
Los rendimientos citados no fueron optimizados.

La centrifuga utilizada fue Fisher Scientific Centrifuge Model 228. El sonicador: Ultrasonic Processor. El monitor de oxígeno biológico fue el modelo: YSI 5300.

Los reactivos químicos y los disolventes grado reactivo se adquirieron de Fisher y Aldrich, y fueron utilizados sin ulterior purificación.

Síntesis de los compuestos

La síntesis de los compuestos se llevó a cabo siguiendo el esquema general 1:



Esquema 2. Síntesis general de los compuestos bismutínicos

Síntesis de Tris(2-furil)bismutina (1) y Tris(1-metil-2-pirrolil)bismutina (2)

La preparación de 2-furilitio y 1-metil-2-pirrolillitio se realizó de acuerdo a la reportada en la literatura.⁽⁸³⁻⁸⁵⁾ Se colocaron 18.75 mL de solución 1.6 M de n-butilitio en hexano (1.92 g, 30.0 mmol) en un matraz Schlenk previamente colocado en un baño externo de hielo seco y provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, a continuación se añadió gota a gota una disolución de 30 mmol del heterociclo aromático correspondiente (furano 2.18 mL, 2.04 g; 1-metilpirrol recién destilado 2.66 mL, 2.43 g) en éter seco. Una vez terminada la adición, se retiró el baño de hielo seco y se añadieron 20 mL más de éter; la reacción se mantuvo a reflujo durante 1.5 horas para la tris(2-furil)bismutina, y tres horas para la tris(1-metil-2-pirrolil)bismutina. Posteriormente se enfrió la reacción hasta -20°C y se adicionó gota a gota una disolución de tricloruro de bismuto, BiCl_3 (3.15 g ; 10.0 mmol) en THF (10 mL) con agitación constante. Una vez agregado el tricloruro, se retiró el baño de hielo seco y se dejó a la mezcla alcanzar la temperatura ambiente. Luego se añadió hielo para eliminar los reactivos que no hubiesen reaccionado. La mezcla resultante fue filtrada y separada. La fase acuosa fue sometida a tres extracciones sucesivas, cada una con 5 mL de diclorometano. Se reunieron las fases orgánicas y el agua aun presente se eliminó con Na_2SO_4 para ser filtradas nuevamente. Por último esta disolución fue concentrada a vacío hasta la precipitación completa del producto. Rendimiento (1)=55%, p.f. 115°C . Rendimiento (2)= 19%, p.f. $109-110^\circ\text{C}$.

Síntesis de Tris(2-tienil)bismutina (3)

Se colocaron 20 mL de 2-tienillitio en THF 1M (1.8 g, 20 mmol) en un Schlenk provisto de agitación magnética, atmósfera de nitrógeno y temperatura de -20°C . A continuación se adicionó gota a gota una disolución de 2 g (6.3 mmol) de tricloruro de bismuto en 10 mL de THF. Una vez terminada la adición, y que la mezcla de reacción alcanzó la temperatura ambiente, se hidrolizó la mezcla con hielo. La mezcla resultante fue filtrada y separada. La fase acuosa fue sometida a tres extracciones sucesivas, cada una con 5 mL de diclorometano. Se reunieron las fases orgánicas y el agua aun presente se eliminó con Na_2SO_4 para ser filtradas nuevamente. Por último esta disolución fue concentrada con vacío hasta la precipitación completa del producto. Rendimiento (3)=37%, p.f. 136-137°C.

Ensayos biológicos

Los compuestos sintetizados se sometieron a los siguientes ensayos biológicos:

1. Toxicidad en *Artemia salina* Leach.

Se obtienen las larvas del crustáceo *Artemia salina* preparando 500mL de una disolución de agua salada conteniendo los componentes del agua de mar (preparada con Instant Ocean marca Acuatic Systems) a una concentración de 37.5 g/L; vertiéndose 250 mL a un recipiente de incubación. Los huevos de *A. Salina* se colocaron dentro del recipiente y se incubaron a una temperatura de $24-25^{\circ}\text{C}$, por un período de 48 de horas.

Posteriormente se preparó una disolución patrón (stock) 20mM en DMSO de cada uno de los compuestos. Se hicieron diluciones a 2000 y 1000 μM en agua de mar.

En microplacas NUNC de 96 pozos se colocan 100 μL de la disolución donde están las larvas, con 10 larvas por pozo y 100 μL de las diluciones de los compuestos. Lo anterior da como resultado concentraciones finales de 1000 y 500 μM . Se dejaron en incubación por 24 horas y se procedió a medir el porcentaje de mortalidad.

La evaluación del porcentaje de mortalidad de las larvas fue una curva concentración-respuesta por el método Reed-Muench.⁽⁸⁶⁾ Con el programa PROBIT

ANALYSIS se calculó la CL_{50} empleando los datos proporcionados en la relación muertos totales de la tabla Reed-Muench.(Tabla 11)

CL_{50} es la concentración letal: 50 indica la concentración en la que el 50% de las larvas mueren.

La tabla 12 es de tipo acumulativo, con la finalidad de eliminar errores experimentales, dado que se hace la consideración de que a mayor dosis, mayor será el número de organismos muertos. De acuerdo al método Reed-Muench, la tabla 12 se construye de la siguiente forma: en la primera columna se colocan las concentraciones a las cuales se realizará la curva, colocadas hacia abajo de mayor a menor, se añaden dos columnas en las que se capturan los datos de los "organismos vivos" y los "organismos muertos" para cada concentración de la curva. Como se observa, la suma de ambas columnas da como resultado 30 microorganismos pues las pruebas se hacen por triplicado.

A continuación se añade la columna de "organismos muertos acumulados" cuyo valor mínimo corresponderá al valor de la columna de "organismos muertos" en la dosis menor de la curva. Este valor se colocará en la casilla inferior de la columna de "organismos muertos acumulados". La siguiente concentración (mayor que la primera y por lo tanto en la celda superior) incluirá los organismos muertos por la concentración mínima y los organismos muertos debido a la concentración mayor inmediata a la mínima. Este proceso se repite para las siguientes concentraciones, de tal manera que para la concentración más alta, esta última columna muestra el total de microorganismos muertos en toda la curva.

De manera análoga, se hace una columna de organismos vivos acumulados, cuyo valor mínimo se toma de la columna de "organismos vivos" a la concentración mayor. Esta vez, la columna se llena en orden decreciente de concentraciones añadiendo al nuevo valor, el de la concentración anterior. Finalmente, la menor concentración de la curva en esta columna, muestra el número total de organismos vivos de la curva.

La columna de "relación de muertos totales" es el cociente de "organismos muertos acumulados" entre la suma de "organismos muertos acumulados" más "organismos vivos acumulados". Esta última columna, es la que se utiliza en el programa de cálculo.

La última columna es el cociente descrito anteriormente, en términos de porcentaje.

2. Actividad herbicida frente a semillas de *Lactuca sativa* y *Lolium multiflorum*.

Se seleccionaron éstas dos especies de semilla pues se consideran semillas modelo de plantas de maleza, considerando que *Lactuca sativa* pertenece al tipo de las dicotiledóneas y *Lolium multiflorum* al tipo de las monocotiledóneas.

Se preparó una disolución patrón de cada uno de los compuestos sintetizados colocando 6 mg del compuesto en 6 mL de DMSO, de donde se tomaron alícuotas de 0, 10, 50, 100, 500 y 1000 μL para impregnar discos de papel filtro colocados en una caja petri y posteriormente dejar evaporar el disolvente. Con esto se alcanzaron concentraciones de 0, 10, 50, 100, 500 y 1000 μg de soluto retenido en el papel filtro. Se agregaron 10 mL de agua esterilizada para humedecer el papel filtro y dar lugar a la germinación.

Se colocaron 20 semillas de *Lactuca sativa* sobre el papel filtro en cajas petri. El ensayo se hizo por duplicado para cada una de las concentraciones con cada uno de los compuestos sintetizados.

Se dejaron en incubación durante 48 horas en oscuridad. A la mitad de este tiempo (24 horas), se verificó su crecimiento por simple inspección de las cajas petri.

Se analizaron las dimensiones alcanzadas por las plántulas utilizando una regla con divisiones milimétricas.

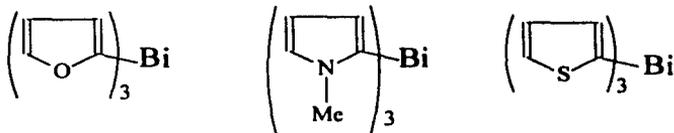
Se hizo un promedio con los valores obtenidos del original y el duplicado y se encontró que las concentraciones de los compuestos mayores a 500 μg de soluto eran excesivas para la germinación de las semillas; por lo que se procedió a disminuirlas de 0 a 375 μg (Tabla 13). En esta tabla se aprecia que a partir de concentraciones de 125 μg de compuesto nuevamente no hay germinación de las semillas.

Estos datos condujeron a una subsiguiente disminución de las concentraciones de 0-100 μg de las bismutinas, sin embargo, se advirtió que las semillas de *Lactuca sativa* presentaban deterioro debido a la falta de un correcto almacenaje y por lo tanto no podrían más, ser de utilidad.

Se repitió el procedimiento con las semillas de *Lolium multiflorum* y las concentraciones a las que se encontró cierto grado de inhibición (sin llegar a ser total) de la germinación, fue de 0-200 μg de compuesto (Tabla 14).

RESULTADOS Y DISCUSION

A continuación se muestran las estructuras y algunas propiedades de los compuestos sintetizados:



	(1)	(3)
	Tris(2-furil) bismutina	Tris(2-tienil) bismutina
	blanco	blanco
	55%	37%
	115°C	136-137°C
	410 g/mol	458 g/mol

Tabla 2. Propiedades físicas y rendimiento de las bismutinas sintetizadas.

Los tres compuestos son solubles en acetonitrilo, diclorometano, DMSO y tolueno; son parcialmente solubles en etanol e insolubles en éter y pentano.

Al igual que otras triarilbismutinas, son térmicamente estables y funden sin descomponerse. Son sensibles al aire, por lo que presentan un grado lento de descomposición a temperatura ambiente y atmósfera simple. No fue posible aislar los productos de descomposición debido a su insolubilidad en los disolventes comunes.

La mezcla de productos de descomposición del compuesto (2) es de color café oscuro y su espectro de masas muestra fragmentos de diferentes pesos, los cuales parecen ser del tipo $[(C_5H_6N)_n]^+Bi_x$ {687 m/e (0.1%) con $n=2$, $m=3$ y $x=1$; 368 m/e (5%) con $n=1$, $m=2$, $x=1$; 576 m/e (3%) con $n=1$, $m=1$ y $x=2$ } o del tipo $[(C_5H_6N)_n]^+BiO$ {463 m/e (8%) con

n= 1 y 2; 305 m/e(6%) con n= 1} en donde se aprecian enlaces Bi-O consecuencia de la oxidación por la atmósfera. Se pueden detectar asimismo algunos iones del tipo $(C_5H_6N)_3^+$ {239 m/e (7%)}. Los picos de 687 y 239 m/e sugieren naturaleza polimérica para algunos de los productos de descomposición.

El pico base en 212 (100%) podría atribuirse (con cierta reserva) al hidruro de bismuto, BiH_3 .

Análisis de los estudios de caracterización

Espectrometría de masas (EM)

Tabla 3. Fragmentos m/e de *Trisheteroarilbismutinas* observadas por Espectrometría de Masas.

Fragmentos	$(2-C_4H_3-O)_3Bi$	$(2-C_4H_3-NCH_3)_3Bi$	$(2-C_4H_3-S)_3Bi$
M/e (%)	R=2-C ₄ H ₃ -O	R=2-C ₄ H ₃ -NCH ₃	R=2-C ₄ H ₃ -S
$[M-R_3]^+$	----- 411(2.12%)*	449(0.7%) 450(7.80%)*	----- 459(3.54%) *
$[M-R_2]^+$	343(6.38%) 343(46.09%) *	369(3.5%) 369(21.98%) *	375(2.82%) 375(95.74%) *
$[M-R]^+$	276(97.87%) 276(4.96%) *	289(59.57%) 289(7.02%) *	292 (100%)
$[Bi]^+$	209(66.66%)	209(19.85%)	209(42.55%)
$[R-R]^+$	134(100%) 135(100%) *	160(100%)	166(41.84%) 167(91.48%) *
$[R]^+$	67 (2.15%)	80(20.56%)	84(6.38%)

*Los valores de m/e se obtuvieron al realizar la técnica de Ionización Química(IQ+), y en general se observa aumento en el porcentaje, con respecto a los obtenidos por Impacto Electrónico (IE+).

Los espectros de masas de los tres compuestos muestran algunas propiedades comunes:

No fue posible observar el ion molecular $[M]^+$ de los compuestos (1) y (3) por la técnica de impacto electrónico (IE⁺), y para el compuesto (2) el pico observado para el ion molecular tiene un porcentaje de abundancia muy pequeño; por lo que se usó la técnica de ionización química (IQ⁺) para analizar los tres compuestos de bismuto. En los espectros resultantes se observan con claridad los tres picos $[M]^+$ del ion molecular.

De la misma manera, los picos correspondientes a los fragmentos $[M-R]^+$, de los tres compuestos por IE⁺ aparecen con un porcentaje de abundancia inferior al 7%, pero con IQ⁺, aumenta considerablemente. Por el contrario, los picos correspondientes a $[M-2R]^+$ por impacto electrónico tienen una abundancia mayor a 50% y por ionización disminuye a una abundancia menor a 8%.

El pico base (100% abundancia relativa) en el espectro del compuesto (1), así como en el espectro del compuesto (2) corresponde al dímero del anillo heterocíclico (134 y 160 m/e respectivamente), mientras que el pico base del espectro del compuesto (3) se presenta en el valor del bismuto monosustituido (209 e/m).

Las señales observadas para la fragmentación de los sustituyentes heterocíclicos coinciden con las reportadas en la literatura⁽⁹⁸⁾, como se observa en la siguiente tabla:

Tabla 4. Fragmentos m/e (%) adicionales en los espectros de las triheteroarilbismutinas.

COMPUESTO	m/e (%)	Fragmento
(1)	105 (10%)	$[C_7H_3O]^+$
	107 (3%)*	$[C_7H_4O]^+$
	78 (19%)	$[C_5H_2O]^+$
	39 (8%)	$[C_3H_3]^+$
	29 (1%)	$[HC\equiv O]^+$
(2)	658 (0.5%)	$[C_{29}H_{30}N_3Bi]^+$
	527 (0.01%)	$[C_{20}H_{21}N_4Bi]^+$
	145 (15%)	$[C_9H_9N_2]^+$
	118 (14%)	$[C_7H_6N_2]^+$
	41 (6%)	$[C_2H_2NH]^+$
	53 (6%)	$[C_4H_3]^+$
	28 (12%)	$[HC=NH]^+$
(3)	487(4%)	$[M-R_3-H_2C=CH_2]^+$
	134 (4%)	$[C_8H_8S]^+$
	121 (5%)	$[C_7H_7S]^+$
	84 (4%)	$[C_4H_4S]^+$
	58 (3%)	$[C_2HS]^+$
	45 (3%)	$[HC=S]^+$

*Los valores de m/e se obtuvieron al realizar la técnica de Ionización Química(IQ+).

Los valores superiores al ion molecular (449 e/m) que aparecen en el espectro del compuesto (2), sugieren la presencia de anillos N-metil-pirrolil extra, en el caso del pico en 527 e/m, se podría pensar en un cuarto anillo polimerizado; mientras que para el pico en 658, la masa concuerda bien con una estructura en la que dos dímeros del heterociclo están unidos al bismuto y un tercer dímero se ha fragmentado y perdido un fragmento de $m/e = 28$ (que pudiese ser $[N=CH_2]^+$); del mismo modo, el pico que aparece en 738 e/m tiene congruencia en peso con dos dímeros unidos al átomo de bismuto más un trímero (también unido a Bi) cuyo extremo final ha perdido un fragmento de 28 m/e. La base para estas propuestas estructurales encuentra fundamento en la propensión de los anillos de N-metilpirrolil a polimerizarse. De cualquier manera los tres picos antes señalados tienen un porcentaje de abundancia relativa menor a 0.5%, lo que indica una estabilidad muy baja. A continuación se muestra en la figura 1 el espectro de masas por Impacto Electrónico del producto de descomposición de (2).

En las figuras 2, 3 y 4 se presentan los espectros de masas para las bismutinas (1), (2) y (3) respectivamente.

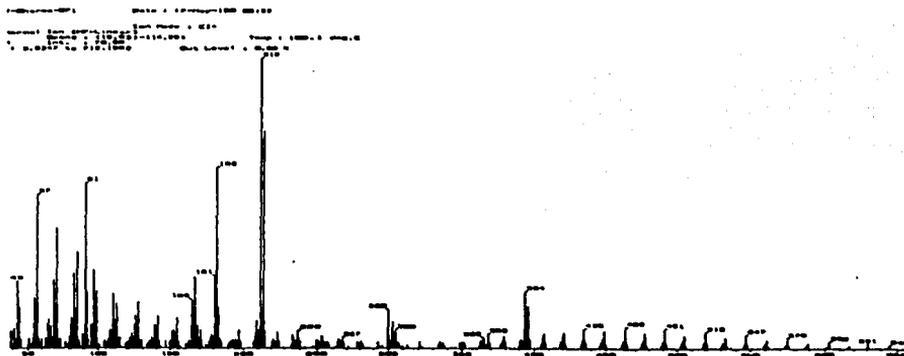
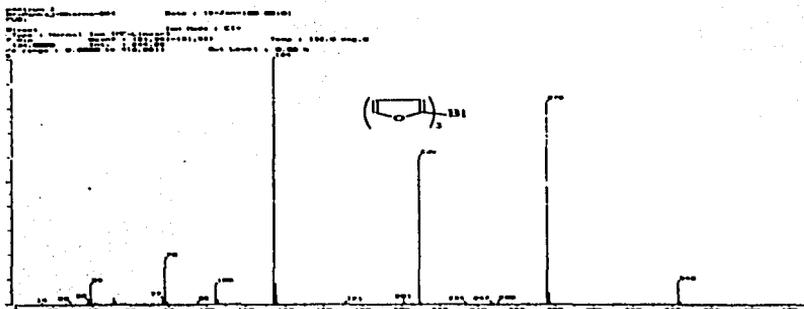
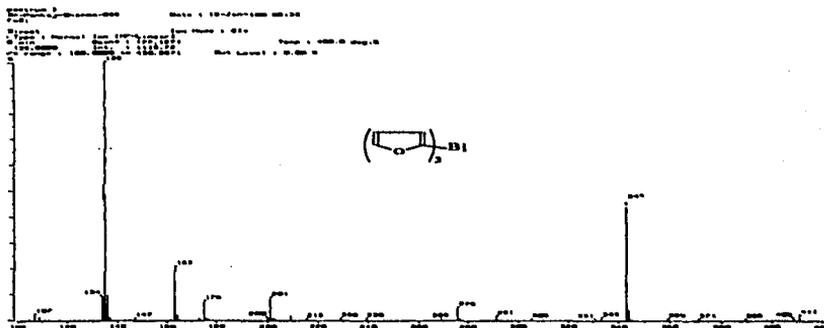


Figura 1. EMIE de la mezcla de descomposición del compuesto (2).

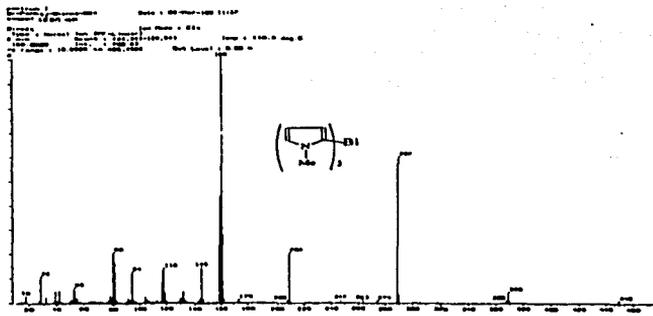


a) EMIE DEL COMPUESTO (1): TRIS(2-FURIL)BISMUTO

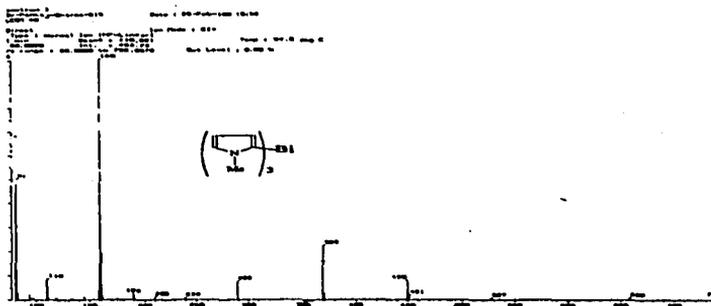


b) EMIQ DEL COMPUESTO (1) : TRIS(2-FURIL)BISMUTO

Figura 2. Espectros de masas del compuesto (1).



a) EMIE DEL COMPUESTO (2): TRIS(1-METIL-2-PIRROLIL)BISMUTO



b) EMIQ DEL COMPUESTO (2): TRIS(1-METIL-2-PIRROLIL)BISMUTO

Figura 3. Espectros de masas del compuesto (2).

Espectroscopía de Infrarrojo (IR) y Raman.

La finalidad del presente análisis es hallar las frecuencias características de los modos de vibración de los compuestos sintetizados. Los datos sobre las frecuencias proceden de dos fuentes, la absorción en el infrarrojo y la espectroscopía de dispersión Raman, las cuales son complementarias y con cuya utilización se puede obtener toda la información necesaria, dado que, como se sabe, el que una vibración de origen a una absorción infrarroja y a una dispersión Raman, o a una dispersión Raman, depende de las propiedades de simetría del vector de vibración. Como las reglas de selección para los espectros de IR y Raman tienen bases físicas diferentes*, no es necesario que exista entre ellas relación alguna. Por lo tanto el modo activo IR podrá ser o no activo en Raman y a la inversa. Cuanto más simétrica sea la molécula, menor será el número de modos activos en ambos espectros, y para tales sistemas es obligado realizar un estudio de ambos espectros, infrarrojo y Raman, si se desea obtener el número máximo de datos vibracionales.

En lo que a la parte orgánica se refiere, la caracterización no presentó mayor dificultad, como se observa en los espectros de IR de las bismutinas sintetizadas.

Tabla 5. Bandas principales en los espectros de IR de las bismutinas sintetizadas.

Compuesto	Banda (cm-1)	Asignación/Comentarios
(1) Tris(2-furil) bismutina	3136 m 1541 m 885 m 1732 p, 1355 m, 1197 a, 885 m, 816 m	v CH aromático v C=C banda característica de furano Bandas que coinciden en el espectro del furano y en el de la bismutina
(2) Tris(1-metil- 2-pirrolil) bismutina	3094 f 1577 m, 1506 m 1282 a, 1086 m, 724 f, 673 m	v CH aromático v C=C Bandas que coinciden en el espectro del N-metilpirrol y en el de la bismutina
(3) Tris(2-tienil) bismutina	3100 f 1532 a, 1042 m 695 f 1792d, 1718 d, 1261 f, 1070 m	v CH característica de aromáticos v C=C v C-S (de las bandas más fuertes) Bandas que coinciden en el espectro del tiofeno y en el de la bismutina

Las bandas observadas en las bismutinas coinciden muy bien con las bandas de los heterociclos reportadas por Nakanishi K.⁽⁸⁸⁾ con la única excepción del compuesto (2), en cuyo espectro, la señal esperada en 3490 cm^{-1} (ν NH) está ensanchada con otras y no se observa con claridad.

El enlace Bi-C y algunos modos vibracionales M-arilo presentan bandas características en el intervalo de $1480\text{--}76\text{ cm}^{-1}$,⁽⁸⁹⁾ por lo que estas bandas se pueden observar por medio de IR, IR lejano y Raman.

De los mismos espectros analizados anteriormente (IR), se observan :

Las bandas del compuesto (1) atribuibles al enlace Bi-C (cm^{-1}) en 1436 m, y 994 m.

La banda del compuesto (2) atribuible al enlace Bi-C (cm^{-1}) en 724 f.

Las bandas del compuesto (3) atribuibles al enlace Bi-C (cm^{-1}) en 1261 f, 739f, 695 f, 450 f, 216 f.

En los espectros obtenidos por Raman se observan con claridad las siguientes bandas:

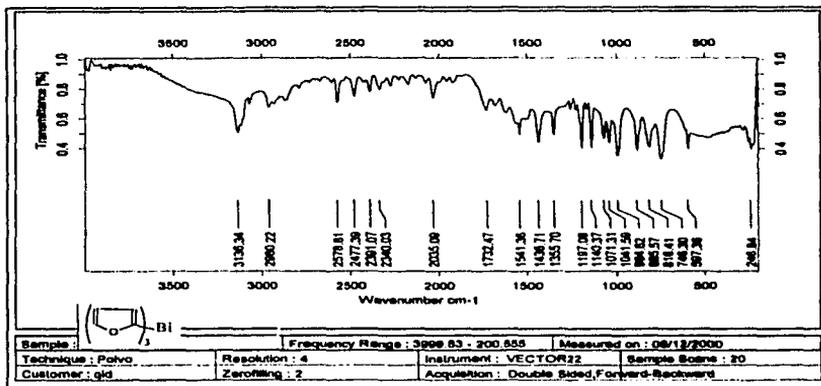
Tabla 6. Bandas del enlace C-Bi y modos vibracionales activos en Raman (cm^{-1})

Compuesto	$(2\text{-C}_4\text{H}_3\text{-O})_3\text{Bi}$	$(2\text{-C}_4\text{H}_3\text{-NCH}_3)_3\text{Bi}$	$(2\text{-C}_4\text{H}_3\text{-S})_3\text{Bi}$
$\nu_{\text{C-Bi}}$	1437f, 1199m, 996 m 615d	1201d, 1017d, 619d	1489d, 914m 620m
$(\text{C}_4\text{H}_3\text{X})_3\text{Bi}$	236f, t*	221f, t*	220f, t*

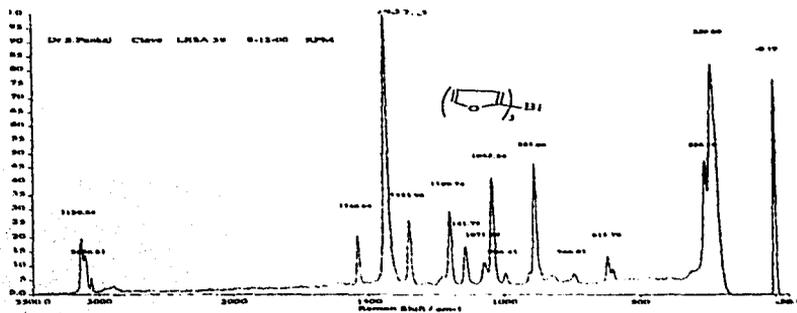
* Modo vibracional

En las figuras 5, 6 y 7 se presentan los espectros de IR y Raman de los compuestos (1), (2) y (3) respectivamente.

*Si se irradia una muestra con una radiación infrarroja, se produce una absorción de la radiación a frecuencias que corresponden a las de los modos de vibración de la molécula, mientras que en Raman las moléculas son irradiadas con radiaciones correspondientes a la región ultravioleta (o más comunmente) en la región visible del espectro. El campo electromagnético asociado a esta radiación produce una perturbación de la molécula e induce transiciones vibracionales. Con ello se toma o se cede energía de o a la radiación incidente, la cual sufre una dispersión a una frecuencia modificada. Además la luz incidente se encuentra frecuentemente polarizada en un plano (láser) y es posible determinar si la radiación Raman dispersada sigue estando polarizada o si se ha despolarizado.

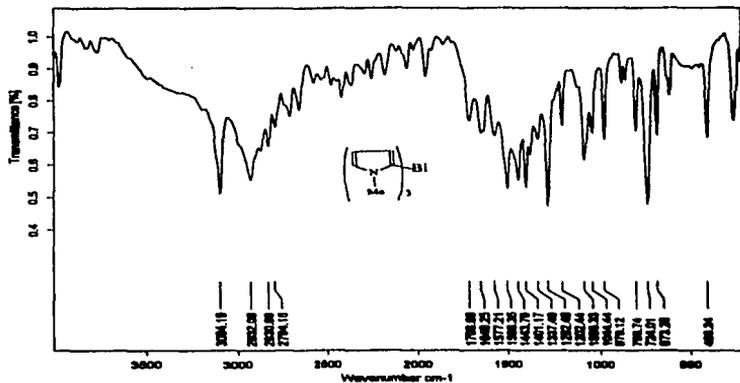


a) ESPECTROSCOPIA DE IR DEL COMPUESTO (1) : TRIS(2-FURIL)BIMUTO

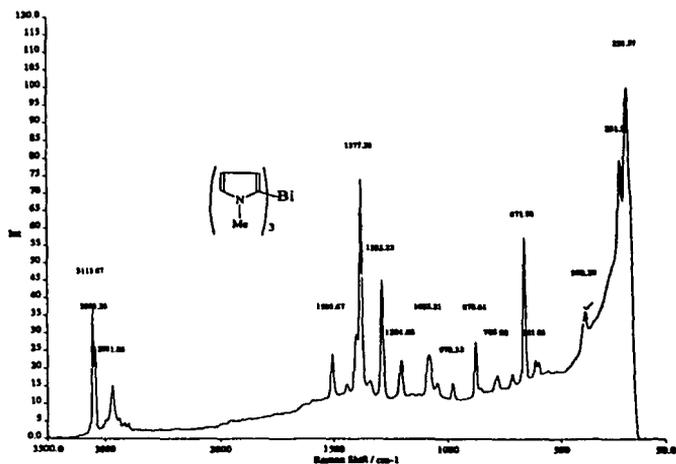


b) ESPECTROSCOPIA RAMAN DEL COMPUESTO (1) TRIS(2-FURIL)BISMUTO

Figura 5. Espectroscopia IR y Raman del compuesto (1).

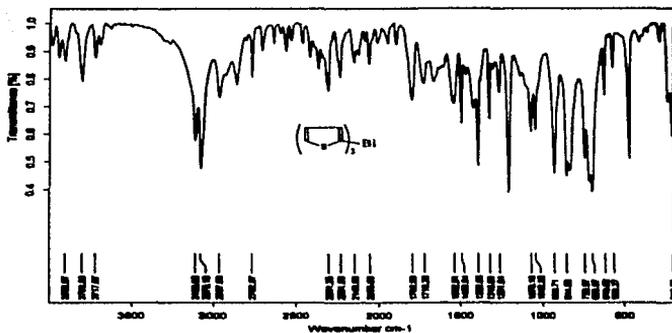


a) ESPECTROSCOPIA DE IR DEL COMPUESTO (2): TRIS(1-METIL-2-PIRROLIL)BIMUTO

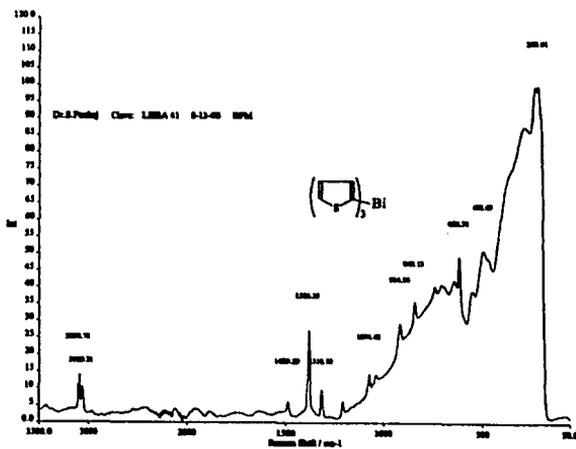


b) ESPECTROSCOPIA DE RAMAN DEL COMPUESTO (2):
TRIS(1-METIL-2-PIRROLIL)BIMUTO

Figura 6. Espectroscopía IR y Raman del compuesto (2).



a) ESPECTROSCOPIA DE IR DEL COMPUESTO (3): TRIS(2-TIENIL)BISMUTO

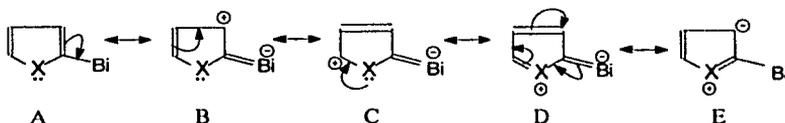


ESPECTROSCOPIA DE RAMAN DEL COMPUESTO (3): TRIS(2-TIENIL)BISMUTO

Figura 7. Espectroscopía IR y Raman del compuesto (3).

Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de Protón (^1H) y de Carbono (^{13}C).

Para heterociclos de cinco miembros sustituidos por bismuto en la posición dos, se espera que las señales de H_3 y H_5 aparezcan a menor campo que las del anillo no sustituido como una consecuencia de la interacción $\pi\text{-d}\pi$. Esto es fácil de entender al considerar las estructuras de resonancia del esquema 3:

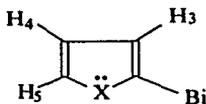


Esquema 3. Estructuras canónicas de resonancia para el anillo heterocíclico de los compuestos sintetizados.

Las estructuras resonantes B,C,D, muestran la pérdida de aromaticidad del anillo debido a la interacción $\pi\text{-d}\pi$, y la deslocalización de una carga parcial positiva en los átomos de carbono 3 y 5 del anillo. Por su parte, la estructura E es una estructura contribuyente en donde el átomo de carbono en la posición 3 soporta una carga parcial negativa. De este modo, con base en las estructuras canónicas presentadas, el átomo de hidrógeno que aparecerá a campo más bajo, por presentar mayor desprotección será el 5, mientras que el que presentará una señal a campo más alto será el hidrógeno 4. El hidrógeno 3 se espera en valores intermedios a los anteriores.

Los espectros de RMN ^1H de bismutinas sintetizadas muestran un patrón característico de tres señales múltiples en la región de protones aromáticos. Se hizo la asignación de los desplazamientos químicos al protón correspondiente con base en los valores de δ y J reportados en la literatura⁽⁹⁰⁾ para heterociclos no sustituidos.

Los valores mostrados en la tabla 6 describen cada protón con un número, de acuerdo a la numeración propuesta en el esquema 4:



Esquema 4. Numeración propuesta para los protones de los anillos heterocíclicos.

Tabla 7. Desplazamientos Químicos (δ /ppm) y Constantes de Acoplamiento Protón-Protón ($J_{H_i-H_j}$ / Hz)

COMPUESTO	DISOLVENTE	δ_{H_3}	δ_{H_4}	δ_{H_5}	δ_{ME}	J_{34}	J_{35}	J_{45}
Tris(2-furil) bismutina	$CDCl_3$ + MeOD	6.67	6.48	7.69	-----	3.3	0.9	1.8
Tris(1-metil-2-pirrolil)bismutina	CD_3CN	6.15	6.10	6.82	3.56	3.5	1.6	2.7
Tris(2-tienil) bismutina	$CDCl_3$	7.45	7.19	7.69	-----	3.3	0.84	4.68

Los desplazamientos químicos para furano (H_3 7.38, $H_{3,4}$ 6.30), 1-metilpirrol (H_3 6.62, $H_{3,4}$ 6.05) y tiofeno (H_3 7.20, $H_{3,4}$ 6.96) se tomaron de la literatura⁽⁹⁰⁾

Exitosamente, los desplazamientos de los protones aparecieron en las posiciones relativas esperadas en cada uno de los espectros.

En el espectro de RMN de 1H del compuesto (1), además de las señales de protones aromáticos, se observa una señal en 7.3 ppm aproximadamente, la cual corresponde a cloroformo y otra en 3.4 ppm que corresponde a metanol. Los picos satélites de la señal en 7.69 ppm muestran un patrón similar a la señal y lo mismo sucede con los picos satélites de la señal en 6.67 ppm, por lo que se sugiere la presencia de compuestos de polimerización por descomposición de la Tris(2-furil) bismutina.

En el espectro de RMN de 1H del compuesto (2) se observa además de las señales de protones aromáticos una señal en 3.5 ppm que corresponde a los hidrógenos de metilo del N-metilpirrolil.

En el espectro de RMN de 1H del compuesto (1), además de las señales de protones aromáticos, se observa una señal en 7.3 ppm aproximadamente, la cual corresponde a cloroformo, el disolvente. Este es el más limpio y claro de los tres espectros.

RMN DE ^{13}C

En los espectros de RMN- ^{13}C aparecen claramente tres señales correspondientes a los átomos de carbono en las posiciones 3,4 y 5 pero el carbono en la posición 2 (cuaternario) es relativamente difícil de ubicar debido a la ausencia de interacción con protón. Como experimento de análisis auxiliar en la determinación de estos desplazamientos se utilizó la espectroscopía de correlación bidimensional ^{13}C (HETCOR) con el compuesto (3) pero no dio mayor información.

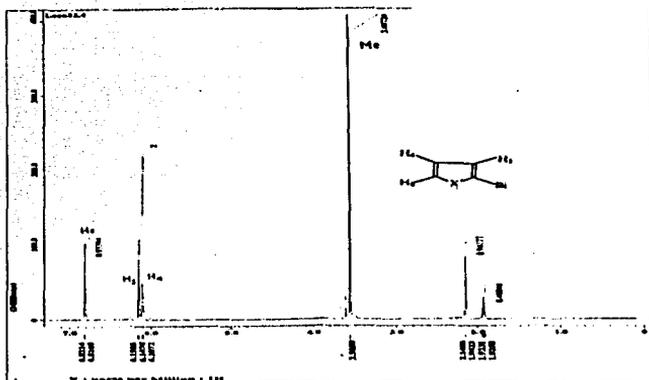
Después de recrystalizar y aumentar el tiempo de análisis de la muestra dentro del equipo de resonancia, el mismo compuesto (3) mostró una señal en 145 ppm, que aunque muy débil, al estar en campo más bajo corresponde muy bien con el desplazamiento esperado; además de que en trabajos del mismo grupo de investigación (aún no publicados), el desplazamiento del carbono ipso coincide en valor con compuestos análogos con antimonio.

De este modo, en el espectro de RMN del compuesto (1) no se observó la señal del carbono ipso, y sí las de los disolventes cloroformo deuterado (77ppm) y metanol deuterado (38ppm).

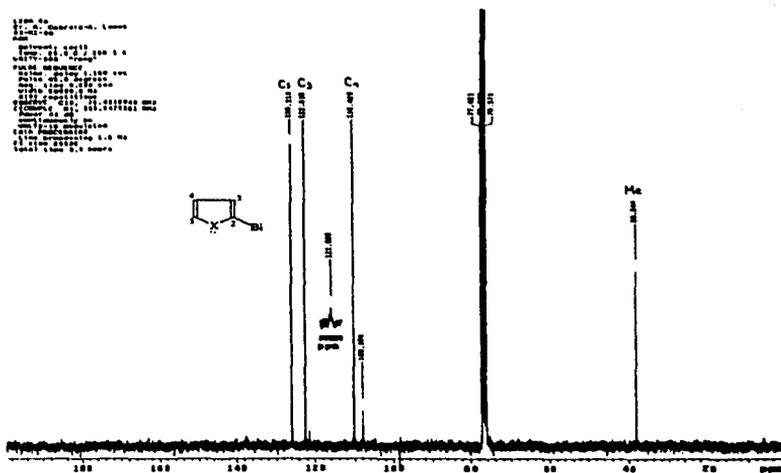
Finalmente, en el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto (2) la señal que correspondería al carbono ipso es la de 138 ppm y el pico que aparece en 38 ppm es de metilo del N-metilpirrolil. Los resultados de esta asignación se resumen en la tabla 8 y los espectros de protón y carbono de los compuestos (1), (2) y (3) se muestran en las figuras 8, 9 y 10.

Tabla 8. Desplazamientos Químicos (δ /ppm) de RMN ^{13}C para los compuestos sintetizados.

Compuesto	(2-C ₄ H ₃ O) ₂ Bi	(2-C ₄ H ₃ NCH ₃) ₂ Bi	(2-C ₄ H ₃ S) ₂ Bi
Disolvente	CDCl ₃ + MeOD	CDCl ₃	CDCl ₃
$\delta_{\text{C}2}$	-----	138.45	145.65
$\delta_{\text{C}3}$	124.496	122.619	129.30
$\delta_{\text{C}4}$	111.031	110.343	133.04
$\delta_{\text{C}5}$	147.995	126.12	137.91
δ_{Me}	---	38.344	---

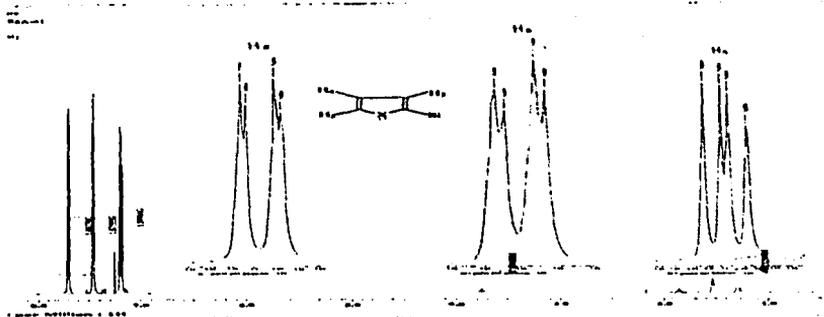


a) RMN-¹H DEL COMPUESTO (2): TRIS(1-METIL-2-PIRROLIL)BIMUTO

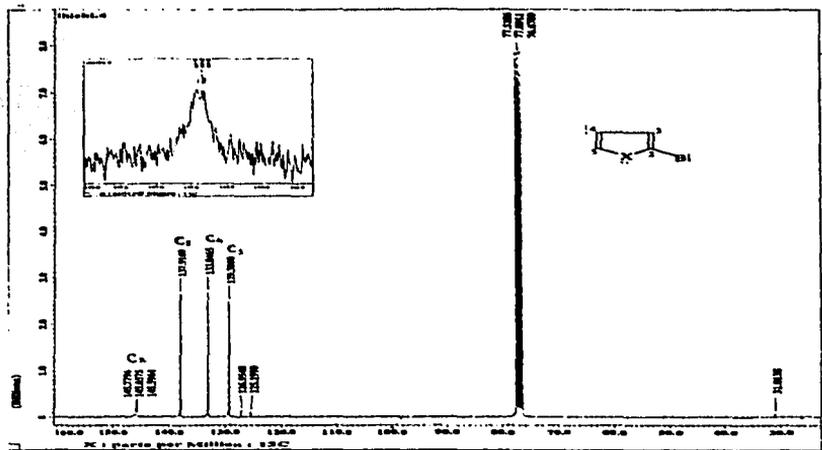


b) RMN-¹³C DEL COMPUESTO (2): TRIS(1-METIL-2-PIRROLIL)BIMUTO

Figura 9. Espectros de RMN del compuesto (2).



a) RMN-¹H DEL COMPUESTO (3): TRIS(2-TIENIL)BISMUTO



b) RMN-¹³C DEL COMPUESTO (3): TRIS(2-TIENIL)BISMUTO

Figura 10. Espectros de RMN del compuesto (3).

Difracción de Rayos X

En la tabla 9 se reportan los datos cristalográficos y de refinamiento del trifurilbismuto. La Tabla 10 contiene las longitudes y los ángulos de enlace de mayor relevancia.

La estructura molecular con el sistema de numeración, así como la celda unitaria del compuesto (1) se muestran en la figura 11.

Tabla 9. Datos cristalográficos y refinamiento de la estructura de Trisfurilbismuto.

Compuesto	(1)	Temperatura (K)	293(2)
Fórmula empírica	C ₁₂ H ₉ BiO ₃	Z	2
Nombre	Tris(2-furil)bismuto	D _{calc} (g/cm ³)	2.299
Peso fórmula	410.17	[MoKα] λ (Å)	0.71073
Sistema cristalino	Monoclínico	Tamaño de cristal (mm)	0.36 x 0.20 x 0.16
Grupo espacial	P1	2θ (°)	2.30 a 25.00
a (Å)	8.5328(13)	Reflexiones colectadas	2194
b (Å)	8.7824(11)	Reflexiones independientes	2046
c (Å)	8.9007(14)	R _{int}	0.0504
α (°)	88.471(10)	R[I>2σ(I)]	0.0801
β (°)	85.129(13)	Sistema de solución	SHELXS-97
γ (°)	63.078(13)	Max/Min Δρ (eÅ ⁻³)	0.1995 y 0.0754
V(Å ³)	592.52(15)	S (Goodness-of-fit)	1.005
Método de solución	Matriz de mín.cuadrados en F ²	Intervalo de índice	0 ≤ h ≤ 9, -9 ≤ k ≤ 10, -10 ≤ l ≤ 10

Tabla 10. Longitudes de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) selectos del compuesto (1).

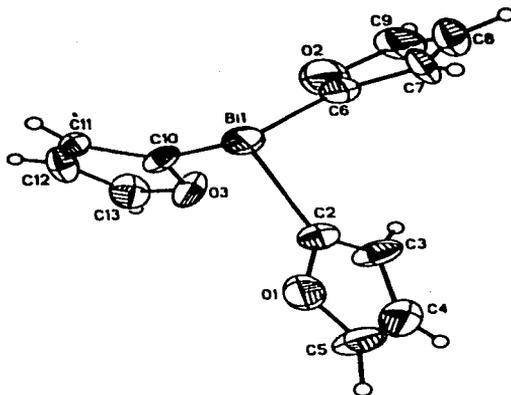
Bi (1) – C (10) 2.20(3)	O (2) – C (9) 1.46(4)
Bi (1) – C (6) 2.21(3)	O (3) – C (10) 1.33(3)
Bi (1) – C (2) 2.22(2)	O (3) – C (13) 1.35(3)
O (1) – C (2) 1.35(3)	C (10) – Bi (1) – C (6) 90.0(10)
O (1) – C (5) 1.36(4)	C (10) – Bi (1) – C (2) 92.4(9)
O (2) – C (6) 1.32(4)	C (6) – Bi (1) – C (2) 91.3(9)

El compuesto (1), trifurilbismuto, tiene una estructura piramidal con simetría C_3 . Los ángulos de enlace C – Bi – C miden en promedio 91.23° , lo que sugiere que los anillos aromáticos ocupan orbitales p puros y el bismuto conserva su par electrónico en el orbital s, sin dar lugar a hibridación entre ambos tipos de orbitales. Lo que puede atribuirse a alta estabilidad del orbital 6s, lograda mediante la contracción del mismo por efectos relativistas.⁽⁹¹⁾ Otra posible explicación a los ángulos obtenidos se basa en una pobre hibridación sp^3 (tan pobre que básicamente es "p") con un par solitario voluminoso y la consecuente disminución del ángulo de enlace (de 109° a 90°).

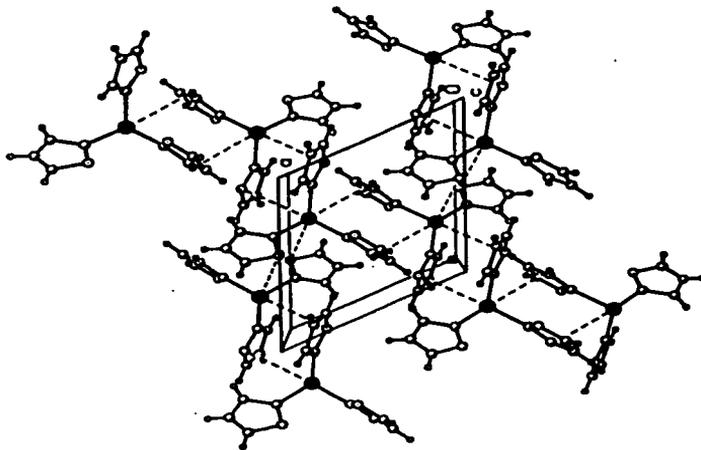
La molécula estrictamente no tiene simetría a causa de las desiguales rotaciones de los grupos furilos sobre su respectivo enlace Bi – C.

El promedio de las distancias de enlace Bi – C de 2.21 Å, es un valor ligeramente menor que el encontrado para otras bismutinas terciarias con anillos aromáticos sustituidos, por ejemplo: 2.23 Å en Ph_3Bi ; 2.24 Å en $(4-Me_2N-C_6H_4)_3Bi$; 2.26 Å en $(2,6-F_2C_6H_3)_3Bi$, o 2.26 Å en $(2,4,6-mesitol)_3Bi$. Este resultado indica una mayor interacción $\pi\pi-d\pi$ en las bismutinas terciarias que contienen anillos heterocíclicos. Se obtuvieron resultados similares en el caso de estibinas conteniendo los mismos anillos heterocíclicos⁽⁵⁹⁾.

En la red cristalina, se observa número de coordinación 6 para el átomo de bismuto, pues además de los enlaces Bi-C ya descritos, tiene tres interacciones con los átomos de oxígeno furílico de las moléculas vecinas en las que la distancia de enlace Bi --- O es 3.53 Å, la cual es ligeramente menor a la suma de radios de Van der Waals de Bi y O (3.60).



a) ESTRUCTURA DE RAYOS-X DEL COMPUESTO (1): TRIS(2-FURIL)BISMUTO



b) CELDA UNITARIA DEL COMPUESTO (1): TRIS(2-FURIL)BISMUTO

Figura 11. Estructura de rayos-X y celda unitaria del compuesto (1).

Análisis de los resultados de las pruebas biológicas

1. Toxicidad en *Artemia salina* Leach

Al medir como parámetro de actividad, la toxicidad que tienen los compuestos sobre las larvas de *Artemia salina*, se reporta la siguiente CL_{50} .

Tabla 11. CL_{50} de los compuestos sintetizados sobre larvas de *Artemia salina*.

COMPUESTO	(2-C ₄ H ₃ -S) ₃ Bi	(2-C ₄ H ₃ -NCH ₃) ₃ Bi	(2-C ₄ H ₃ -O) ₃ Bi
CL_{50} (μ M)	> 1000	598.3	99.04

Para la Tris(2-tienil) bismutina no se observó actividad tóxica, dado que desde la concentración más alta (1000 μ M) su efecto sobre las larvas es nulo.

Por el contrario, para la Tris(2-furil)bismutina se observó que las concentraciones iniciales de 1000 y 500 μ M eran letales al 100%. Por lo tanto fue necesario disminuirlas (200,100,20 μ M) para hacer una curva concentración-respuesta que permitiera hacer el cálculo de la concentración letal. Se ejemplifica como obtener la CL_{50} en el caso de la tris(2-furil)bismutina con la tabla 12.

Tabla 12. Tabla de Reed- Muench para el compuesto tris(2-furil)bismutina. (O. = organismos)

Concentración (μ M)	O. muertos	O. vivos	O. muertos acumulados	O. vivos acumulados	Relación muertos totales	% de mortalidad
200	12	18	40	18	40/58	68.96
100	21	9	28	27	28/55	50.90
20	7	23	7	50	7/57	12.28
$CL_{50}=99.0\mu$ M						

La Tris(1-metil-2-pirrolil)bismutina por su parte, exhibió actividad tóxica en un nivel intermedio a los dos compuestos anteriores. El procedimiento para obtener su CL_{50} fue análogo al anterior.

2. Actividad herbicida frente a semillas de *Lactuca sativa* y *Lolium multiflorum*.

Una curva de concentraciones de 0,10,50,100,500 y 1000 µg realizada previamente, permitió rechazar las concentraciones de 500 y 1000 µg por su alta actividad herbicida, esto es, no se observó germinación de las semillas en las cajas petri que contenían tales dosis de los compuestos, ni a las 24 horas ni a las 48 horas. En consecuencia se repitió el experimento a concentraciones menores (0,50,125,250,375 µg), obteniéndose los resultados de la tabla 13:

Tabla 13. Longitud promedio (mm) de los germinados de *Lactuca sativa* en presencia de distintas dosis de los compuestos sintetizados.

Compuesto	0 µg	50 µg	125 µg	250 µg	375 µg
$((2-C_4H_5O)_3Bi)$ (1)					
Tallo/ Raíz	27/19	11/7	0	0	0
$(2-C_4H_5CH_3N)_3Bi$ (2)					
Tallo/ Raíz	31/18	9/11	0	0	0
$(2-C_4H_5S)_3Bi$ (3)					
Tallo/ Raíz	31/18	9/5	0	0	0

Como se observa en la tabla 13, las concentraciones superiores a 50 µg son totalmente letales para el desarrollo de la planta, al igual que lo fueron 500 y 1000 µg.

Nuevamente se hizo patente la necesidad de una curva de concentraciones de mayor susceptibilidad a la actividad de interés.

Como ya se explicó, fue necesario cambiar de semillas de experimentación y se repitió el procedimiento para encontrar actividad herbicida en las semillas de *Lolium multiflorum*.

Las concentraciones que se encontraron fueron: 0,10,20,60,100,150,200 µg de los compuestos sintetizados y el promedio de longitud (en mm) de las plantas a las 48 horas de germinación se resume en la siguiente tabla:

Tabla 14. Longitud promedio (mm) de las plantas de *Lolium multiflorum* en presencia de distintas dosis de los compuestos sintetizados

Compuesto Longitudes (mm)	0 µg	10 µg	20 µg	60 µg	100 µg	150 µg	200 µg
(2-C ₄ H ₃ O) ₃ Bi (1) Tallo/ Raíz	45/50	37/39	34/35	36/43	25/33	24/22	11/15
(2-C ₄ H ₃ CH ₃ N) ₃ Bi (2) Tallo/ Raíz	45/50	42/56	38/39	37/38	30/23	29/30	13/17
(2-C ₄ H ₃ S) ₃ Bi (3) Tallo/ Raíz	45/50	38/35	37/44	32/26	34/38	21/25	17/15

Existen en la tabla 14 algunos valores que llaman la atención debido a que representan una actividad de los compuestos contradictoria; es decir que, aunque la tendencia general tanto de tallos como de raíces es a disminuir su longitud en presencia de mayores concentraciones de los compuestos, los promedios resaltados en negro aumentan en longitud con respecto al anterior.

El promedio de las longitudes tallo/ raíz en los controles es de 45/50 mm, lo que nos da una longitud promedio total de la planta de 95 mm, al comparar este valor con el promedio total de la planta para cada compuesto en su concentración más alta, se observa a grandes rasgos que el que tiene mayor efecto inhibitorio de crecimiento es el compuesto (1), secundado por el (2) y finalmente por el (3). Esto coincide con los resultados hallados en la prueba con Artemias.

Al tomar como referencia la máxima longitud total de la planta, esto es, la alcanzada en ausencia de los compuestos, (controles), se puede señalar esta longitud como la correspondiente al 100% de crecimiento, y de esta manera, las longitudes alcanzadas para cada concentración en cada compuesto, revelarán el porcentaje de inhibición de crecimiento. (Tabla 15).

Tabla 15. Porcentaje de longitud promedio alcanzadas por las plantas de *Lolium multiflorum* en presencia de distintas dosis de los compuestos sintetizados

Compuesto	0 µg	10 µg	20 µg	60 µg	100 µg	150 µg	200 µg
(2-C ₄ H ₃ O) ₂ Bi (1) Tallo/ Raíz	100/100	82/78	75/70	79/86	55/66	53/44	24/30
(2-C ₄ H ₃ CH ₃ N) ₂ Bi (2) Tallo/ Raíz	100/100	93/112	84/78	82/76	66/46	64/60	28/34
(2-C ₄ H ₃ S) ₂ Bi (3) Tallo/ Raíz	100/100	84/70	82/88	71/52	75/76	46/50	37/30

Nótese que se conservan los valores contradictorios de la tendencia en negritas.

Sin embargo, estos porcentajes no dan información acerca del número de semillas germinadas. Al cuantificar las semillas que alcanzaron esta etapa, se muestra una tendencia con mayor aplicación, como se aprecia en la tabla 16; en donde el 100% de germinación lo representa el número total de semillas (20) colocadas en la caja petri.

Tabla 16. Por ciento de semillas que germinaron a las 48 horas de incubación en diferentes concentraciones de las bismutinas.

CONCENTRACIÓN	0 µg	10 µg	20 µg	60 µg	100 µg	150 µg	200 µg
(2-C ₄ H ₃ O) ₂ Bi (1)	92%	95%	95%	70%	80%	35%	35%
(2-C ₄ H ₃ CH ₃ N) ₂ Bi (2)	90%	85%	85%	80%	76%	65%	60%
(2-C ₄ H ₃ S) ₂ Bi (3)	90%	90%	80%	85%	90%	60%	70%

En esta tabla 16 se aprecia claramente que a medida que aumenta la concentración, el número de semillas germinadas disminuye en porcentaje. Se resaltó en negritas el único valor contrario a la tendencia (100 µg del compuesto (3)).

En el resto de los casos anómalos de la tabla 15 se observa que a pesar de que en la misma se describe una mayor longitud, en la tabla 16 los valores de porcentaje de semillas germinadas, correspondientes a los valores resaltados en negro muestran un número menor o en su defecto, igual que su concentración antecesora.

Se plantea así, una actividad biorreguladora de los compuestos al tener un menor número de semillas, que en promedio alcanzan mayores dimensiones. Es decir, la tendencia general al aumentar la concentración de los compuestos, es inhibir la germinación de un mayor

número de semillas, pero las longitudes de las semillas en las concentraciones de los compuestos resaltadas no disminuyen con respecto a la concentración anterior, llegando en algunos casos, incluso a ser superiores, esto se cumple para el compuesto **(2)** en concentraciones 10 y 150 μg , para el compuesto **(3)** a 20 y 100 μg y para el compuesto **(1)** a 60 μg . (Tabla 15).

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

1. Las tres bismutinas sintetizadas fueron estables térmicamente y fueron caracterizadas exitosamente. Presentaron un lento grado de descomposición en atmósfera libre.
2. La estructura molecular al estado sólido de $(2-C_4H_3O)_3Bi$ se examinó por difracción de rayos-X de monocristal, y se determinó como estructura piramidal con simetría C_3 .
3. El orbital s tiene contribución mínima al enlace, pues el valor de los ángulos de enlace C-Bi es muy cercano a 90° , que es el valor del ángulo entre los orbitales p puros.
4. En la red cristalina se observan tres interacciones intermoleculares débiles además de las tres clasificadas como "enlaces"; con lo que el número de coordinación del bismuto es de 6.
5. Del estudio biológico con *Artemia salina* Leach se obtuvo que para compuestos puros las concentraciones letales medias menores a $200 \mu\text{g/mL}$ indican una buena actividad. Por esta razón el compuesto tris(2-furil)bismutina es un candidato a pruebas citotóxicas que refuercen y orienten su actividad biológica. Lo anterior se concluye con base en los resultados que se exponen a continuación.
 - a) La tritienilbismutina no presentó actividad tóxica en la máxima concentración usada normalmente ($1000 \mu\text{M}$, $458 \mu\text{g/mL}$) para el ensayo con *Artemia salina* Leach.
 - b) El compuesto tris(1-metil-2-pirrolil)bismutina presentó una concentración letal de $598.3 \mu\text{M}$ ($268 \mu\text{g/mL}$).
 - c) La concentración letal que la tris(2-furil)bismutina exhibió fue $99 \mu\text{M}$ ($40.6 \mu\text{g/mL}$). Este es el resultado que sugiere una mayor aplicación biológica de la tris(2-furil)bismutina de entre los tres compuestos sintetizados.

6. De los estudios de actividad herbicida de los tres compuestos frente a semillas de *Lactuca sativa* y *Lolium multiflorum* se plantea una actividad biorreguladora, en concentraciones de 0-200 μg pues por una parte los compuestos reducen el porcentaje de semillas que germinan, pero por el otro dan lugar a una mayor longitud de las plántulas. Aunque los tres compuestos exhiben comportamiento similar, la tris(2-furil)bismutina destaca nuevamente con resultados de mediciones que enfatizan su actividad reguladora de crecimiento.

De las dos conclusiones anteriores se abre un amplio campo de investigación tan sólo en el área de aplicación biológica, aunque cabe recordar que la química del bismuto abarca un marco muy amplio de áreas, como se mencionó en la introducción de este trabajo.

Quedan en perspectiva –y de hecho ya están en marcha- ensayos de intercambio mitocondrial y celular de oxígeno en presencia de las tres bismutinas, con el objeto de localizar su nivel de interacción celular.

En combinación con el punto anterior, la investigación básica en torno al bismuto conducirá a propuestas de nuevas síntesis cuyo enfoque enriquezca simultáneamente a la investigación básica y a la aplicada.

REFERENCIAS

1. J.R. Partington, A History of Chemistry, Macmillan, London, 1961.
2. Baran, E. J.; Tobon Zapata, G.E. *Acta Farm. Bonacrense* . 1995 **14**, 133-138; *Chem. Abstr.* 1996, 124, 277656s.
3. Duran, M.I.; Milinkovic, S. U. *Hem. Pregl.* 1995, 36, 98-100; *Chem Abstr.* 1996, 124, 249374c.
4. Volwiler, E.H. *Ind. Eng.Chem.* 1923, **15**, 906-910; *Chem Abstr.* 1923, **17**, 3567.
5. Schmidt, H. *Chem Zentr.* 1934,1934, 2001; *Chem. Abstr.* 1935, **29**, 6949-6950.
6. Pyman, F.L. *Chem. Ind.* 1935, 1935, 580-585; *Chem. Abstr.* 1935, 29,5927 (7).
7. Wesotowski, M.; Arznein.-Forsch. 1977, 27, 1123-1127; *Chem Abstr.* 1977, 87 58435h.
8. Kolmer, J. A.; Brown, H. *Am. J. Syph.* 1939, **23** 7-40.
9. Lehman, R.A.; Fassett, D.W. *Am. J. Syph. Gonorrhoea, Vener. Dis.* 1947, 31, 640-656.
10. Mignot, R. *Presse Med.* 1929, 37, 1545-1547; *Chem. Abstr.* 1930, **24**, 4856.
11. Basu, U. P. *Indian J. Pharm.* 1939, 1, 157-162.
12. Clausen, N.M.; Longley, B.J. *J. Pharmacol.* 1942, **76**, 338-342.
13. Baxter, C.F. *Chem Br.* 1992, **28**, 445.
14. Sadler, P. J.; Sun, H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1995, 1395.
15. Asato, E.; Katsura, K.; Mikuriya, M.; Turpeinen, U. *J Inorg. Chem.* 1995, **34**, 2447.
16. Burford, N.; Veldhuyzen van Zamen, S.O.J.; Best, L.; *J.M.Gastroenterology* 1994, 106, A59.
17. LeBlanc, R.; Veldhuyzen van Zamen, S.O.J.; Agocs, L.; Leddin, D.J. *Gastroenterology* 1995, **108**, A860.
18. Köpf-Maier, P.; Klapötke, T. *Inorg. Chim. Acta* 1988, **152**, 49.
19. Köpf-Maier, P. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1994, 47,1-16. Klapötke, T. *Biol. Met.* 1988, 169,76; *Chem Abstr* 1989,111, 8959e.
20. Van der Werff, *J. Th. Acta Radiol.* 1965, Suppl. 243, 3-87.
21. Klapötke, T. *J. Organomet. Chem.* 1987, 42, 940.
22. Zhou, M. S.; Tan, A.L.; Xu, Y.; T.S.A. *Polyhedron* 1987, **16**, 2381.
23. Macklis, R.M.; Kaplan, W. D.; Coleman, C. N. *Int. Radiat. Oncol., Biol., Phys.* 1989, **16**,1377-1387.
24. Sasaki, T. Igaku no Ayumi 1993, **164**, 367-370; *Chem Abstr.* 1993, 118, 182569c.
25. Suzuki, H.; Ikegami, T. *J. Chem. Res.* 1996, 24.
26. Suzuki, H.; Ikegami, T. Matano, Y. *Tetrahedron Lett.* 1994, **35**, 8197.
27. Arnauld, T.; Barton, D.H. R.; Doris, E. *Tetrahedron* 1997, **53**, 4137.
28. Maeda, H.; Tamaka, Y.; Fukutomi, M.; Asano, T. *Jpn. J. Appl. Phys.* 1988, **27**, L209.
29. Asaka, T.; Okazawa, Y.; Hirayama, T.; *Jpn. J. Appl. Phys.* 1990, **29**, L280.
30. Katayama, S.; Sekine, M. *J. Mater Res.* 1991, **6**, 36.
31. Vaarstra, B. A.; Huffman, J.C.; Streib, W.E.; *Inorg. Chem.* 1991, **30**, 3068.
32. Rogers, R.D.; Bond, A.H.; Aguinaga, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, **114**, 2960.
33. Rogers, R.D.; Bond, A.H.; Aguinaga, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, **114**, 2967.
34. Breeze, S.R.; Wang, S.; Thompson, L. K. *Inorg. Chim. Acta* 1996, **250**, 163.
35. Moya, E.; Contreras, L.; Zaldo, C. *J. Opt. Soc. Am.* 1988, **B5**, 1737.
36. Wang, S.; Mitzi, D.B.; Landrum, G.A.; Genin, H.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, **119**, 724.
37. Majewski, P. *Adv. Mater* 1994, **6**, 460.

38. Scott, J. F.; Ross, F. M.; Paz de Araujo, C.A. *Mater Res. Soc. Bull.* 1996, **21**, 33.
39. Ekstrand, A.; Nygren, M.; Westin, G. *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 1997, **8**, 697.
40. Soares-Carvalho, F.; Thomas, P.; Mercurio, J. P.; *J. Sol-Gel Sci Technol.* 1997, **8**, 759.
41. Coin, C.; Zevaco, T.; Dunach, E.; Postel, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1996, 133, 913.
42. Norman, N.C. *Chem. Soc. Rev.* 1988, **17**, 269.
43. Compton, N.A.; Errington, R.J.; Norman, N.C. *Adv. Organomet. Chem.* 1990, **31**, 91.
44. Whitmire, K. H. *Adv. Organomet. Chem.* 1988, **42**, 1.
45. Ebdon, A. P.; Huckerby, T. N.; Thorpe F.G. *Tetrahedron Lett.* 1971, 2971.
46. Niwa, E.; Aoki, H.; Munakata, K. *Chem. Ber.* 1966, **99**, 712.
47. Kemp, R. H.; Thomas, W.A.; Gordon, M. *J. Chem. Soc. (B)*, 1969, 527.
48. Allen, D. W. *J. Chem. Soc. (B)* 1970, 1490.
49. Redmore, D. *Chem. Rev.* 1971, **71**, 334.
50. Allen, D. W.; Hutley, B.G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1972, 63.
51. Allen, D. W.; Ashford, D.F., *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1976, **8**, 1953.
52. Allen, D. W.; Taylor, B.F. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1982, 51.
53. Moore, S.S.; Whitesides, G.M. *J. Org. Chem.* 1982, **47**, 1489.
54. Al-Soudani, A.R.; Massey, A.G. *Appl. Organomet. Chem.* 1988, **2**, 553.
55. Sharma, P.; Jha, N.K. *J. Organomet. Chem* 1996, 506, 19.
56. Schewhuk, E.; Wild, S.B.; *J. Organomet. Chem.* 1981, 210, 181.
57. Patente: Brit. 824,944, Dec. 9, 1959.
58. Étienne, A. *Bull. Soc. Chim.*, 1946, 50.
59. Vela, J.; Sharma, P.; Cabrera A.; *J. Organomet. Chem.* 2001, 634, 5.
60. Lemus, A; Sharma, P.; Cabrera A; *Main Group Metal Chemistry*, 2001, **24**, 835.
61. Norman, N.C. Chemistry of As, Sb & Bi. Blackie Academic & Professional. London (1988).
62. Dyke, W.J.C.; Davies, W. C. *J Chem. Soc.*, 1930, 463.
63. Hiers, G.S. *Org Synth., Coll Vol. 1*, 1941, 550.
64. Comprehensive Organometallic Chemistry, Chapter 13. J.L. Wardell.
65. Ang, H. G.; Lien, W. S. *J. Fluorine Chem.* 1973, **3**, 235; 1979, **9**, 73.
66. Pyykkö, P. *Chem. Rev.*, 1988, **88**, 563; Pitzter, K.S. *Acc. Chem. Res.*, 1979, **12**, 271; Pyykkö, P.; Desclaux, J.P. *Acc. Chem. Res.*, 1979, **12**, 276.
67. Cullen, W. R. *Can. J. Chem.*, 1963, **41**, 317.
68. Claeys, E. G.; van der Kelen, G. P.; de Kelelaere, R. F. *J. Mol. Struct.*, 1977, **40**, 89.
69. Begley, B.; Mc Aloon, K. T. *J Mol. Struct.* 1973, **17**, 429.
70. Jones, P.G.; Blaschette, A.; Weitze, A. *Z. Kristallogr.* 1995, **210**, 377.
71. Sobolev, A. N.; Belskii, V.K.; Romm, I.D. *Koord. Khim.* 1983, **9**, 262.
72. Schmuck, A.; Leopold, D.; Seppelt, K. *Chem. Ber.* 1990, **123**, 761.
73. Lorberth, J.; Massa, W.; Wocadlo, S.; *J. Organomet. Chem.* 1995, **485**, 149.
74. Murray, B.; Hvoslef, J.; Hope, H. *Inorg. Chem.* 1983, **22**, 3421.
75. Ogawa, T.; Ikegami, T.; Ono, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1994, 3479.
76. Whitmire, K. H.; Labahn, D.; Roesky, H.W. *J. Organomet. Chem.* 1991, **402**, 55.
77. Li, X. W.; Lorberth, J.; Massa, W.; Wocadlo, S. *J. Organomet. Chem.* 1995, **485**, 141.
78. Nagase, S., General and Theoretical Aspects in The Chemistry of Organic Arsenic, Antimony and Bismuth Compounds. Editores: Patai, S. Rappoport, The Chemistry of Functional Groups Series. John Wiley & Sons. England, 1994 pp 1-24.
79. Koff Mair, P.; Klapötke T. *Inorg. Chim Acta* 1988, **84** 85.
80. Klapötke, T.; Gorvik, P.; *Z Nature Forsh B.* 1987, **42B** 940.

81. Stikkerveer, A.; Adewolff, R.F. *Med. Toxicology Adverse Drug Exp.* 1989, **4** 303.
82. Briand, G.G.; Burford, N. *Chem. Rev.* 1999, **99**, 2601-2657.
83. Ramanathan, V.; Levine, R., *J. Org. Chem.* 1962, **27**, 1216.
84. Chadwick, D. J.; Cliffe, I.A.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1979, **2845**.
85. Wakefield, B.J.; The Chemistry of Organolithium Compounds, Pergamon Press. Great Britain, 1976 pp. 44-48.
86. Colegate, S.M.; Molyneux, R.J. 1993. Bioactive Natural Products. CRC. Boca Raton, Florida. pp. 442-456.
87. Silverstein, R.M.; Webster, F.X. Spectrometric Identification of Compounds, 6 th ed. John Wiley & Sons. New York, 1997.
88. Nakanishi, K. IR Absorption Spectroscopy -Practical- Naukodo Company Limited. Tokio 1962.
89. Parret, F.W. *Spectrochim. Acta*, **26 A** (1970) 1271.
90. Tablas Para La Elucidación Estructural De Compuestos Orgánicos Por Métodos Espectroscópicos. Dr. E. Pretsch, Dr. T Clerc. Versión en Español J. Castells. Ed. Alhambra (1988).
91. Huheey, J.E. Química Inorgánica. Pricipios de Estructuras y Reactividad. 4 ed. Oxford University Press 1993.