

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

---

FACULTAD DE QUÍMICA.

ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE Y  
ANTIINFLAMATORIA DE COMPLEJOS PENTACOORDINADOS DE  
Sn (IV) DERIVADOS DE BASES DE SCHIFF.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA.**

PRESENTA:

PATRICIA SANTANA AGUILAR



MÉXICO, D.F.

2009



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.

## *DEDICATORIA*

*Este trabajo está dedicado a mis Padres; María de la Luz y Felipe,  
a mis hermanas; Lily y Claris y a mi bella abuelita Josefina,  
con todo mi amor y agradecimiento a mi querida familia por que  
es un proyecto que realizamos juntos.  
Los amo...*

## AGRADECIMIENTOS

A Dios... por haberme dado la vida, por cuidar de ella cada momento, por la familia que me dio y por darme un destino único. Gracias.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por la formación que me dio y porque es un orgullo pertenecer a la comunidad universitaria. Orgullosamente UNAM.

A la Dra. Elizabeth Gómez Pérez por compartir conmigo su amor por la Química, por brindarme su asesoría y sobre todo por su amistad y su paciencia, gracias.

A M. en C. Antonio Nieto y M. en C. Teresa Ramirez-Apan, por su apoyo en la elaboración de las pruebas biológicas, gracias fue un placer trabajar con ustedes, aprendí mucho.

A mis profesores de la Facultad de Química, por la dedicación con la que siempre me compartieron sus conocimientos y vivencias.

A Arturo, porque sin tu apoyo no lo habría logrado, mil gracias sobre todo por los regaños, eres de las personas que se deben conservar en la vida.

A mis amigos del laboratorio de Inorgánica V; Armando, Obdulia, y los que en su momento hicieron feliz mi estancia en ese lugar. Gracias precioso por tu compañía, por tu ayuda, por esos ansiosos pero principalmente por alegrar el laboratorio.

A Lupita y a Miriam por que han compartido conmigo otras etapas de mi vida, gracias por su compañía, por sus consejos, por su tolerancia y por los buenos momentos, gracias hermanitas... las quiero a las dos.

A Victor y Claudia por que cuando entre a la Facultad alguien me dijo que ahí conocería a los grandes amigos que me acompañarían toda la vida y ustedes hicieron esto realidad. Gracias por lo vivido y por lo que todavía nos falta...

A mis amigos que iniciaron conmigo la carrera; Miriam, Armando, Rosario, Enrique, Jose Manuel, Uzziel, Andrea, Abraham, Adriana, Carlos, Salomón, Alejandra, Iris, Rosy, Mary y los que me falten, gracias por hacer de cada día una aventura, la presencia de cada uno de ustedes hizo que el tiempo que pasamos en la facultad fuera inolvidable.

A Cristy porque nunca te cansas de escucharme, por tus consejos, por caerte y levantarte conmigo y por compartirme tu vida, gracias te quiero mucho.

A mis inseparables amigos-hermanos; Sofía, R. Carlos, Ricardo, gracias por acompañarme toda la vida, por estar siempre en mis momentos especiales, por procurarme y por hacerme quererlos, gracias por aparecer en mi vida y nunca irse...

A Polet porque alegras mi vida con tu inocencia y cariño, gracias bebé te quiero mucho.

A Carlos, Jorge, Alejandra, por su apoyo en momentos difíciles y por las risas, por brindarme lo mejor de ustedes y llevar nuestra relación más allá del trabajo, gracias porque la vida siempre es mejor cuando se tiene amigos. Gracias Carlitos por llegar a mi vida y por el mañana...

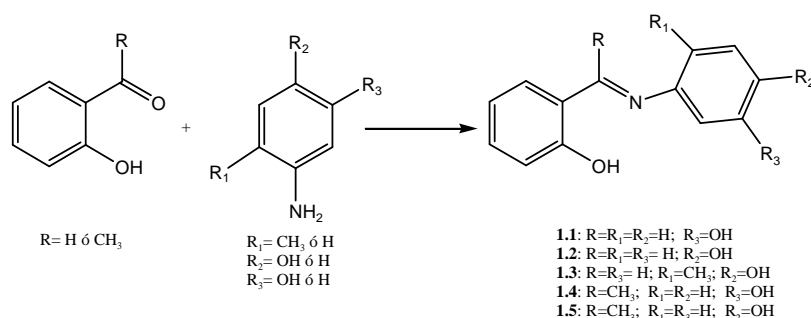
---

## ÍNDICE.

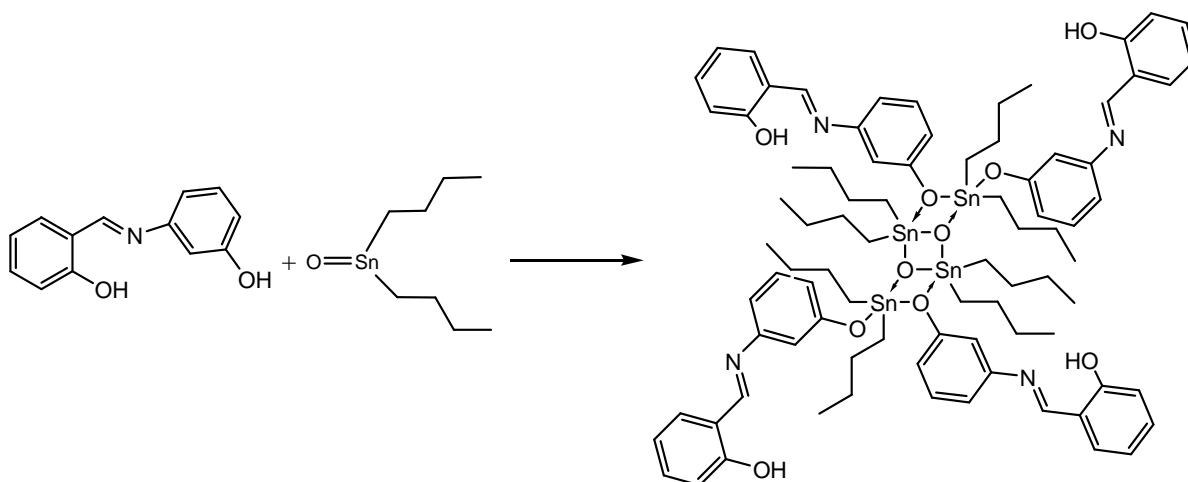
	PÁGINA
INDICE DE COMPUESTOS	
I. RESUMEN .....	1
II. INTRODUCCIÓN .....	3
III. ANTECEDENTES .....	5
IV. OBJETIVOS.....	18
V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	
V.I. SINTESIS DE BASES DE SCHIFF.....	20
V.II. REACTIVIDAD FRENTE A ÓXIDO DE DI N-BUTIL ESTAÑO.	29
V.III. ACTIVIDAD BIOLÓGICA.....	43
VI. CONCLUSIONES.....	55
VII. PARTE EXPERIMENTAL.....	56
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	70

## I. RESUMEN

En el presente trabajo se realizó la síntesis de cinco ligantes tipo bases de Schiff, los cuales se obtuvieron a partir de la reacción de salicilaldehído ó 2-hidroxiacetofenona con el correspondiente aminofenol. Estas bases se hicieron reaccionar con óxido de dibutil estaño y se obtuvieron cinco compuestos los cuales se caracterizaron por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{119}\text{Sn}$ , EM e IR y uno de los compuestos por difracción de rayos X. Para todos los casos se encontró que los complejos son tetranucleares y los desplazamientos químicos corresponden a especies pentacoordinadas.



Reacción para la obtención de ligantes.



Reacción para la obtención de compuestos de Sn(IV).

---

Para determinar la actividad biológica de los compuestos sintetizados se realizó una prueba de toxicidad sobre *Artemia salina*; se probaron también como antioxidantes a través de dos métodos; reducción de radical libre 2,2-difenil-1-picril hidracilo (DPPH) y por el método de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (SRATB) en la inhibición de peroxidación de lípidos en cerebro de rata, finalmente para determinar su actividad como antiinflamatorios se realizó el ensayo de edema inducido con TPA sobre oreja de ratones.

En general los cinco compuestos presentaron una toxicidad importante sobre las artemias, por otro lado se observó que la actividad como agentes antioxidantes para el método de DPPH es menor para los cinco compuestos comparados con el  $\alpha$ -tocoferol que se utilizó como estándar, mientras que en el método de SRATB los compuestos **2.2** y **2.3** fueron los más activos y su  $CI_{50}$  fue muy similar a la del estándar Quercetina ( $CI_{50}$  4.11 $\mu$ M). Los compuestos derivados de 2-hidroxiacetofenona **2.4** y **2.5** son los más activos como agentes antiinflamatorios ya que su  $CI_{50}$  es menor que la del estándar de referencia utilizado (Indometacina).



---

## II. INTRODUCCION

Las bases de Schiff desempeñan un papel importante como ligantes en la química de coordinación por su fácil preparación<sup>[1]</sup> y por que forman complejos estables con la mayoría de los metales de transición, así como con elementos del grupo principal.

El interés en los complejos de bases de Schiff se ha desarrollado ampliamente en diferentes áreas de la química como son; la síntesis, el análisis de sus propiedades espectroscópicas, sus propiedades magnéticas, difracción de rayos X en mono cristal y la catálisis, entre otras.<sup>[2]</sup>

Los compuestos de estaño (IV) derivados de bases de Schiff han llamado la atención debido a su potencial aplicación farmacológica, bioquímica, industrial<sup>[1]</sup> y desde el punto de vista de síntesis<sup>[3]</sup>, análisis estructural<sup>[4]</sup> y estereoquímica.<sup>[5]</sup>

Una de las áreas de mayor estudio esta relacionada con la síntesis, ya que los compuestos diorganoestaño fueron los primeros que se utilizaron como estabilizadores del PVC,<sup>[6]</sup> en catálisis para la producción de espumas de poliuretano,<sup>[7]</sup> en reacciones de tranesterificación<sup>[8]</sup> y en la reacción de vulcanización de siliconas.<sup>[9]</sup> También han sido utilizados en grandes cantidades en la agricultura como fungicidas, conservadores de madera y como antiensuciantes de pinturas debido a que presentan propiedades biocidas.<sup>[10]</sup>

Los organoestanos exhiben un amplio espectro de actividad biológica, la cual incluye efectos bactericidas, fungicidas,<sup>[11]</sup> antitumorales,<sup>[12]</sup> cardiovasculares y antiinflamatorios.<sup>[13]</sup>

Actualmente una de las áreas de mayor interés es la relacionada a su actividad citotóxica frente a ciertos tipos de cáncer, principalmente usando derivados de carboxilatos de estaño (IV). A la fecha se han descrito varios trabajos de

---

investigación que incluyen la actividad biológica de compuestos organometálicos que contienen enlaces  $N \rightarrow Sn$ ,  $O \rightarrow Sn$  y  $S \rightarrow Sn$ , dentro de los cuales se encuentran principalmente derivados de aminoalcoholes,<sup>[14]</sup> aminoácidos,<sup>[15]</sup> péptidos<sup>[16]</sup> y carboxilatos.<sup>[17]</sup>

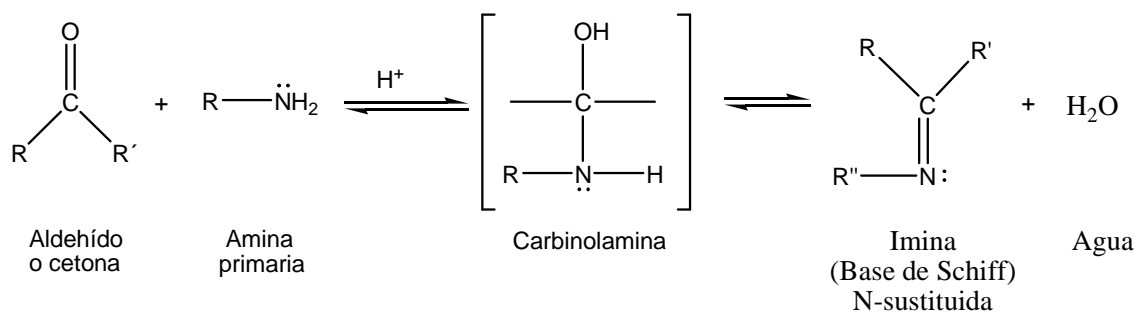
Estudios recientes se han enfocado a determinar la relación que existe entre actividad y estructura,<sup>[18]</sup> así por ejemplo, la actividad biológica de los compuestos de estaño (IV) depende del número y de la naturaleza de los sustituyentes unidos al átomo de estaño.

### III. ANTECEDENTES

#### A. Bases de Schiff.

Bajo las condiciones adecuadas, las aminas primarias reaccionan con aldehídos o cetonas para formar iminas. Estas son análogos nitrogenados de cetonas y aldehídos, con un doble enlace carbono nitrógeno en lugar del grupo carbonilo.

La formación de la imina se inicia con la adición nucleofílica de la amina al grupo carbonilo para dar un producto intermediario inestable llamado carbinolamina, la cual reacciona para formar una imina por pérdida de agua (Esquema 1).<sup>[19]</sup>

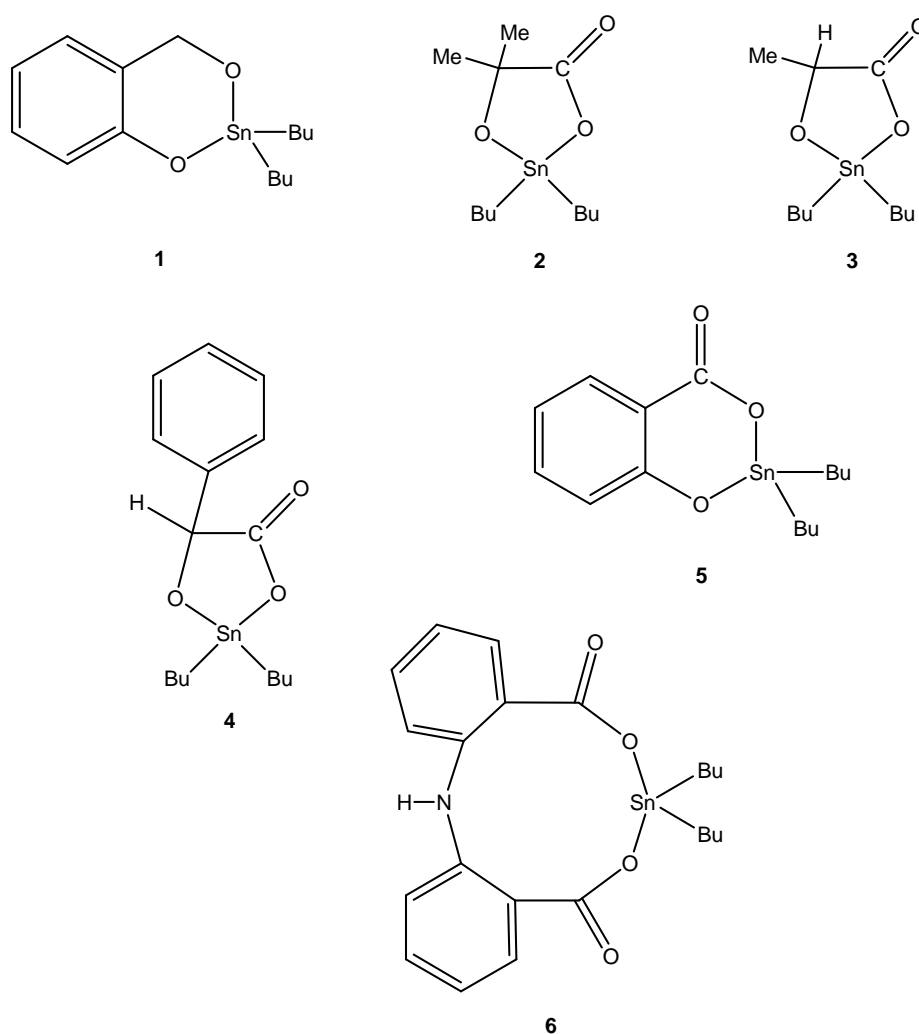


**Esquema 1.** Reacción de preparación de iminas.

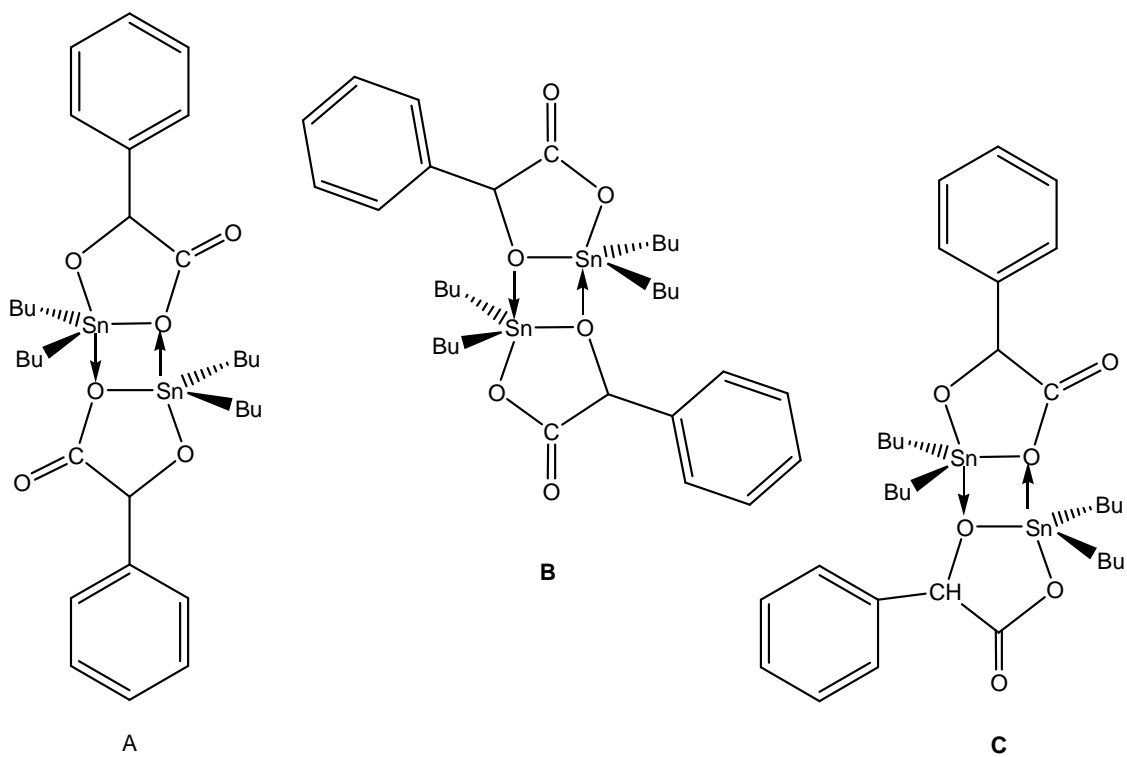
#### B. Complejos de estaño mononucleares y dinucleares derivados de ácidos.

Los complejos de estaño (IV) derivados de bases de Schiff han sido muy estudiados. El interés en estos compuestos puede atribuirse a sus diversas características estructurales, comportamiento y aplicaciones biológicas las cuales se han asociado a la multidentidad de los ligantes tipo bases de Schiff.<sup>[1]</sup>

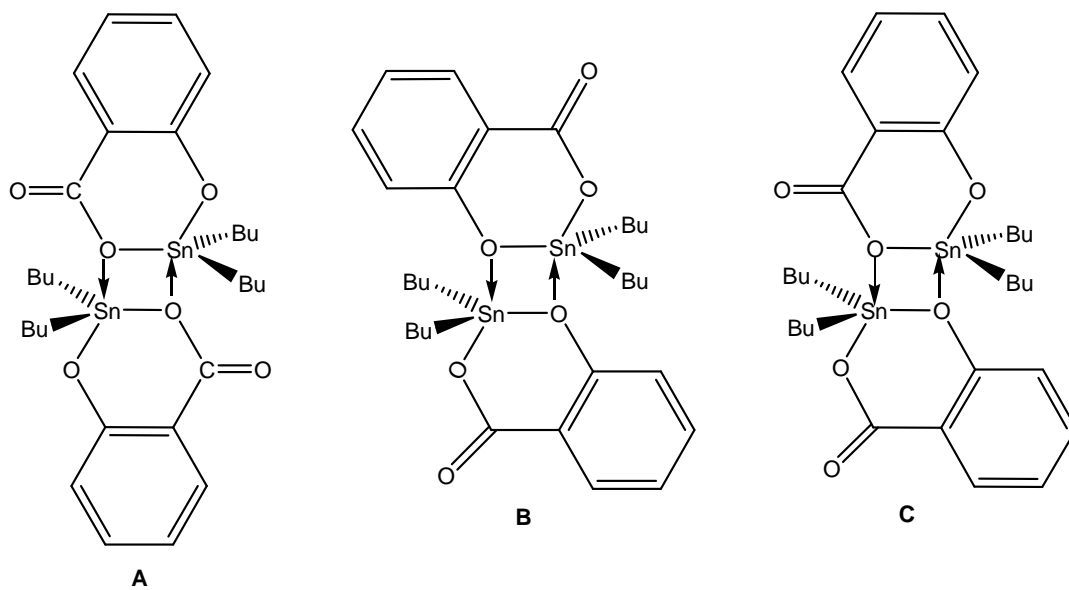
En 1988 Marcel Gielen y colaboradores sintetizaron los complejos **1** a **6** a partir de óxido de di-n-butil estaño y el correspondiente hidroxialquil fenol, ácido hidroxicarboxílico, carboxifenol ó diácido (Figura 1a). Los datos proporcionados por la RMN en solución, indicaron la presencia de dos de tres posibles estructuras diméricas para los compuestos **4** y **5** (Figura 1b). Los compuestos **1** y **5** fueron probados frente a las líneas celulares cancerigenas P388 y L1210 (leucemias de ratón), los cuales presentaron mayor actividad antitumoral que el *cis*-platino.<sup>[20]</sup> Los compuestos **2** y **3** son insolubles en los disolventes orgánicos comunes.



**Figura 1a.**



Posibles dímeros para el compuesto 4

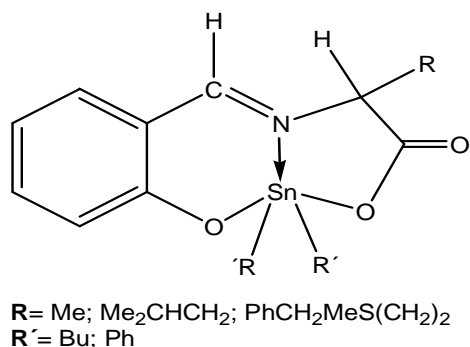


Posibles dímeros para el compuesto 5

Figura 1b.

### C. Complejos de estaño derivados de bases de Schiff.

En 1992 Ji-Tao Wang y colaboradores describieron una nueva síntesis para la obtención de organoestananos pentacoordinados a partir de salicilaldehído y bases de Schiff derivadas de aminoácidos. Estos compuestos fueron designados como bicicloazaestanoóxidos **7** (figura 2) y de su estructura de rayos X se observó que el átomo de Sn está situado en el centro de una bipirámide trigonal y que los átomos de C, N y C ocupan el plano ecuatorial y los dos átomos de oxígeno las posiciones axiales. [21]



7

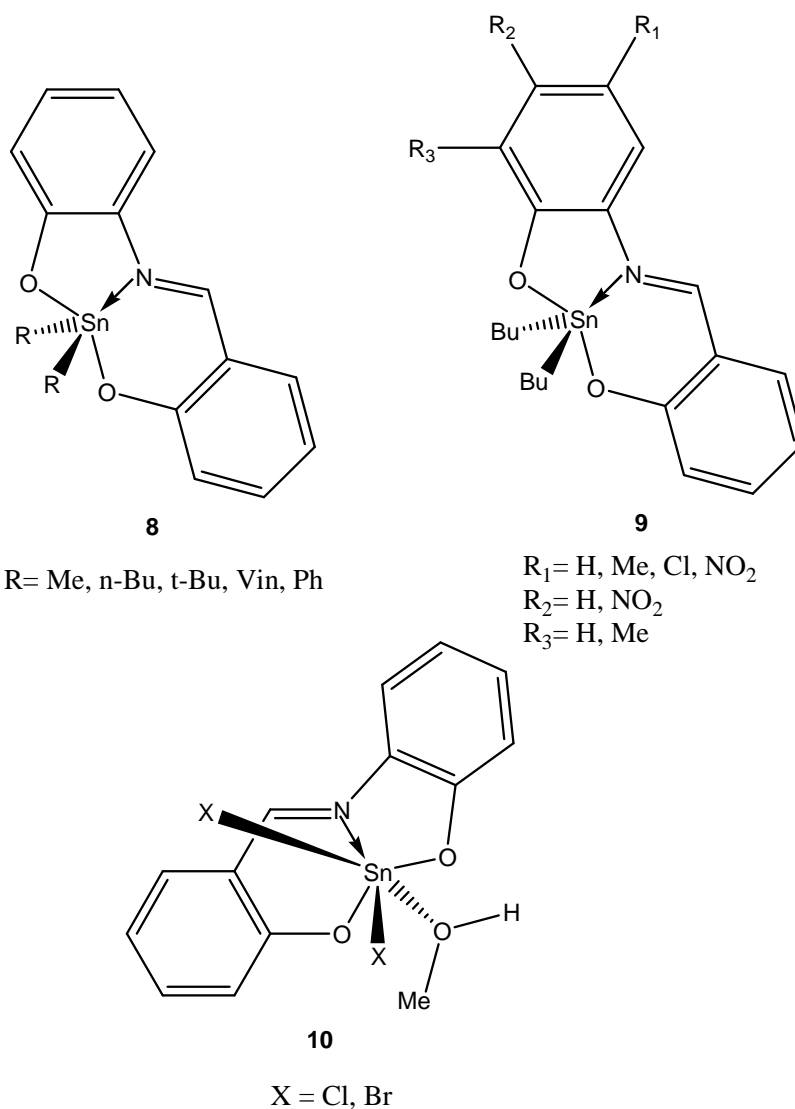
**Figura 2.**

Los compuestos de estaño (IV) con número de coordinación cinco son los que más se han estudiado debido a su capacidad para formar especies monoméricas con ligantes tridentados que presentan átomos donadores ONO. El desplazamiento químico de RMN de <sup>119</sup>Sn indica que los compuestos sintetizados a partir de bases de Schiff tridentadas corresponden a compuestos pentacoordinados para **8** y **9** mientras que **10** es hexacoordinado (Figura 3) y que el desplazamiento químico se incrementa en el siguiente orden:



Mediante el análisis de difracción de rayos X se determinó que la geometría es una bipirámide trigonal distorsionada para el compuesto tipo **8** y **9** donde los grupos más electronegativos se encuentran en las posiciones axiales y el átomo de nitrógeno junto con los grupos unidos al átomo de estaño (IV) adoptan las

posiciones ecuatoriales. Los compuestos de tipo **8** incrementan su número de coordinación de cinco a seis por coordinación de una molécula de disolvente ( $H_2O$ ,  $CH_3OH$ ), originando la formación de especies con geometría octaédrica distorsionada de tipo **10** y se incrementa cuando los grupos R son sustituidos por grupos más electronegativos como halogenuros.<sup>[4]</sup>

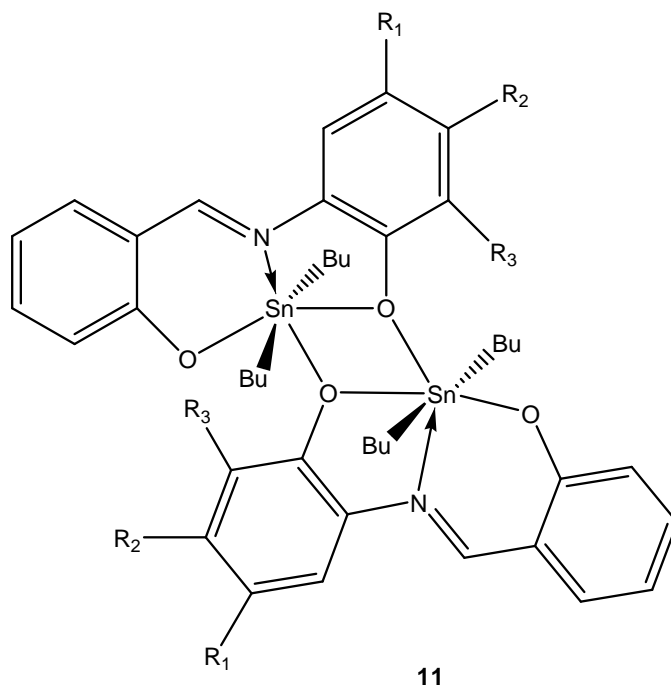


**Figura 3.**

Por otro lado los compuestos de tipo **9** (figura 3) forman arreglos dinucleares debido al autoensamblamiento del átomo de estaño (IV) con los átomos donadores de oxígeno, esto ocurre a través de la formación de un anillo de cuatro

---

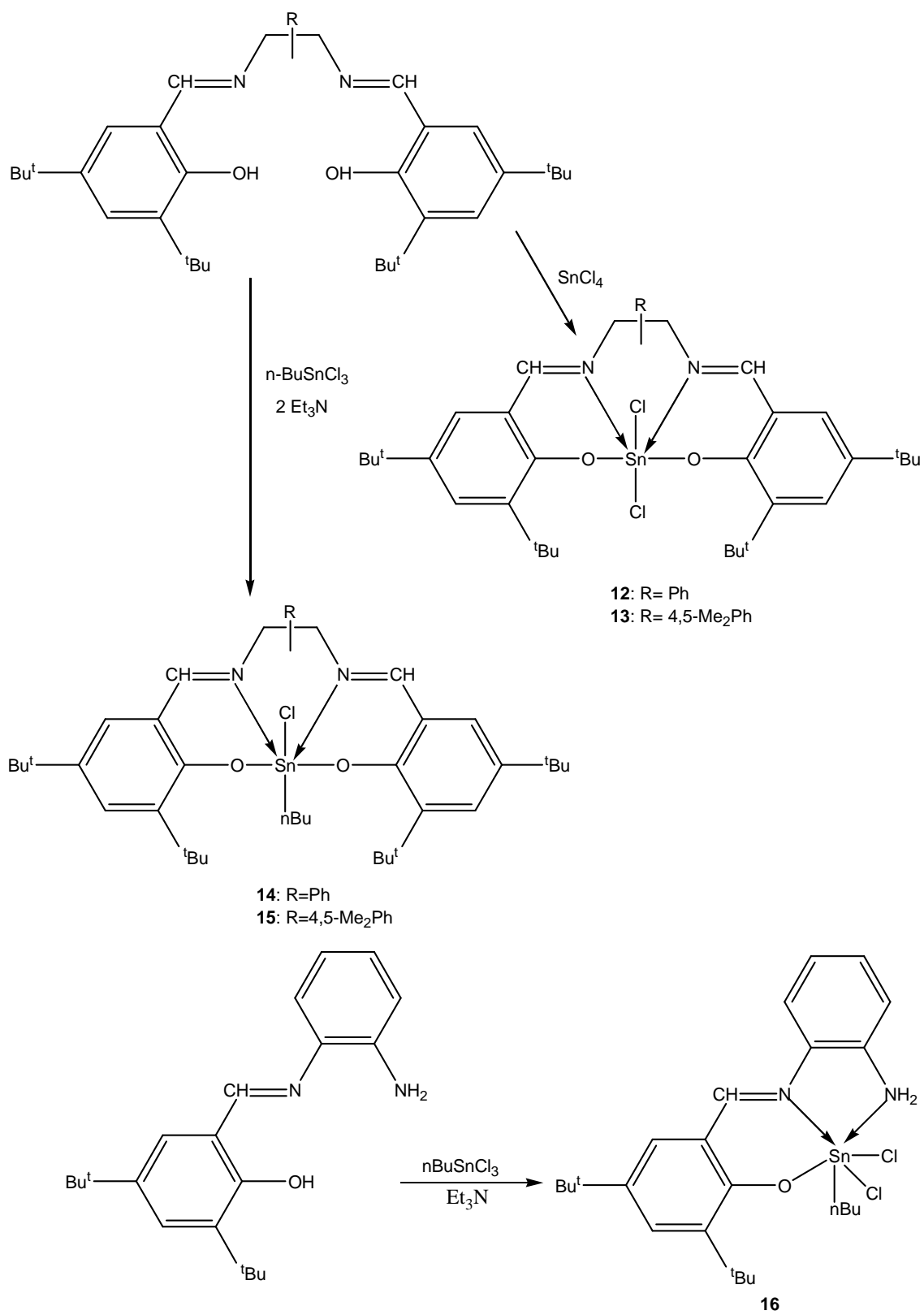
miembros  $\text{Sn}_2\text{O}_2$ , obteniéndose una estructura de tipo **11** en donde el átomo de estaño (IV) posee una geometría octaédrica distorsionada debido a la formación de puentes intermoleculares O...Sn. (Figura 4) <sup>[22]</sup>



**Figura 4.**

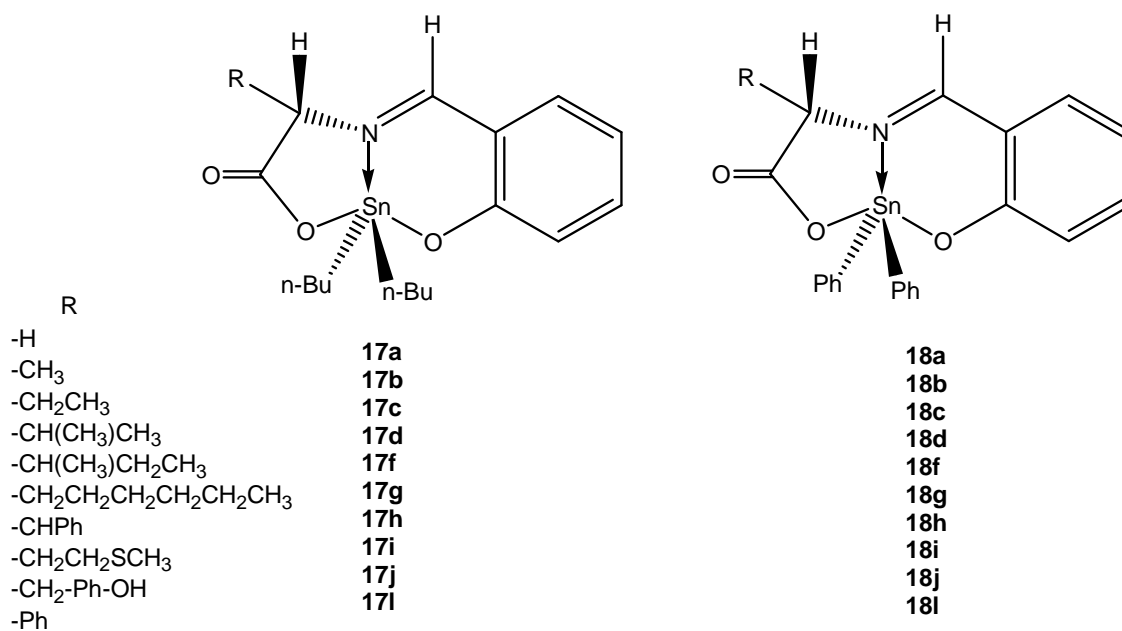
En trabajos recientes B. Yearwood y colaboradores llevaron a cabo la síntesis de compuestos de estaño a partir de bases de Schiff tetradentadas. Los compuestos **12** a **16** se prepararon por reacción de la correspondiente base de Schiff y tetracloruro de estaño ó triclوروبutil estaño. El desplazamiento químico presente en la RMN  $^{119}\text{Sn}$  de todos los complejos corresponde a complejos hexacoordinados y de acuerdo con los estudios realizados por difracción de rayos- X, el arreglo simétrico y la disposición *trans* de los grupos alquilo sobre el estaño sugieren una estructura octaédrica alrededor del átomo central de Sn (Esquema 2). <sup>[23]</sup>





**Esquema 2**

Por su parte Hiram Beltrán y colaboradores hicieron reaccionar aminoácidos con salicilaldehído para preparar bases de Schiff y obtuvieron rendimientos bajos debido a la insolubilidad de los aminoácidos y la formación de especies imino-zwitterionicos, por lo que realizaron una síntesis de un solo paso mediante la adición de cantidades equimolares de  $\alpha$ -aminoácidos, salicilaldehído y óxido de *n*-butilestaño u óxido de difenilestaño, mejorando así los rendimientos. En todos los casos los desplazamientos químicos de  $^{119}\text{Sn}$  son característicos de átomos de estaño pentacoordinados en disolución. Las estructuras de los compuestos se establecieron mediante estudios de difracción de rayos-X y se encontró que los átomos de estaño en los compuestos **17d**, **f**, **18a**, **b**, *b*-racémico, **c**, **d**, **g** y **l** presentaron geometría de bipirámide trigonal distorsionada en posición axial están el oxígeno fenólico y el del carboxilato y el nitrógeno imínico, mientras que los dos átomos de carbono de los fenilos o *n*-butilos en las posiciones ecuatoriales. Los compuestos **17a** y **18f** presentan geometría octaédrica distorsionada debido a la coordinación intermolecular del oxígeno carbonílico con el átomo de estaño en posición *trans* al enlace  $\text{N}\rightarrow\text{Sn}$ , lo que conduce a una estructura trinuclear para el compuesto **17a** y una estructura polimérica para el compuesto **18f** (Figura 5).<sup>[3]</sup>

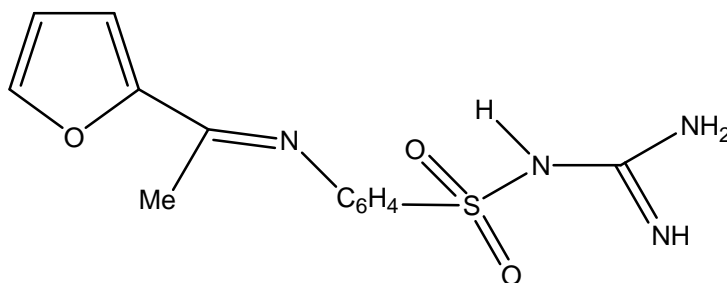


**Figura 5.**

---

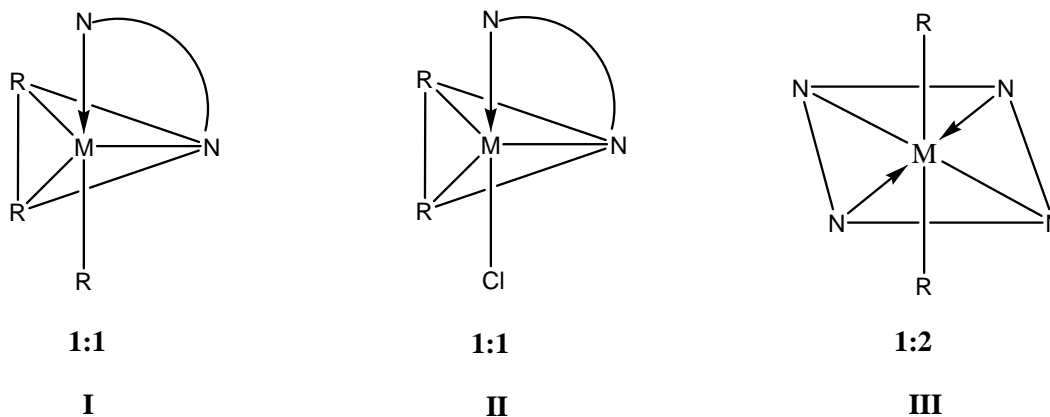
También se ha trabajado con complejos de di y triorganoestaño y di y triorganosilanos derivados del ligante sulfonamida imina (figura 6), en los cuales se estudió su estereoquímica y aspectos bioquímicos mediante pruebas *in vitro* como: fungicidas contra; *Aspergillus niger*, *Fusarium oxysporum*, *Macrophomina phaseulina* y *Alternatia alternata*, y bactericidas frente a; *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogeneous*, *Pseudomona cepacicola* y *Staphylococcus aureus*. Del estudio analítico y datos de los espectros se sugirió que los derivados de organometales (IV) en proporciones estequiométricas 1:1 y 1:2 tienen una estructura geométrica de bipirámide trigonal y geometría octaédrica hexacoordinada respectivamente. (Figura 7)

Los resultados de la actividad biológica se compararon con fármacos conocidos como la Bavistina para el caso de los hongos y estreptomycin para las bacterias, encontrando un porcentaje de inhibición de crecimiento de los hongos menor al obtenido con el estándar y en el caso de las bacterias se obtuvo mayor actividad bactericida con los complejos probados que con el estándar pero solo para el caso de las bacterias Gram(-), esto debido a la composición de la pared celular de este tipo de bacterias. El ligante y los complejos sintetizados fueron probados también frente a nematodos (*Meloidogyne incognita*) y frente a la pupa de insectos (*Trogoderma granarium*) obteniendo una mayor actividad con los complejos que con el ligante.<sup>[24]</sup>



19

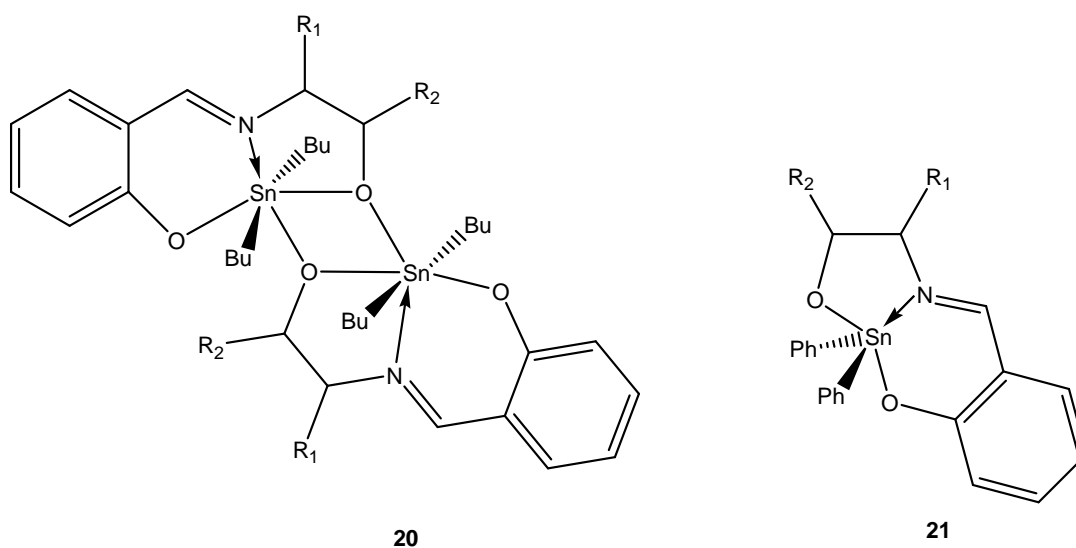
Figura 6.



R = Ph, Me  
 M = Sn, Si

**Figura 7.**

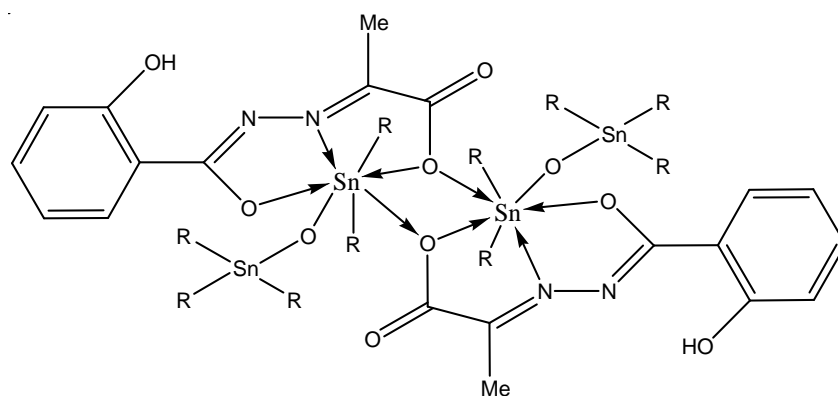
Con el propósito de identificar la relación que existe entre actividad y estructura, L. Zamudio y colaboradores sintetizaron compuestos de di-n butil y difenil estaño (IV) derivados de salicilaldehído y  $\beta$ -aminoalcoholes y probaron su toxicidad y su actividad biocida frente a bacterias Gram (+) (*Bacillus subtilis*), Gram (-) (*Pseudomona aeruginosa*) y sulfatoreductoras (*Desulfovibrio longus* y *Desulfomicrobium aspheronum*). La serie de compuestos con n-butil estaño (IV) en estado sólido presentan estructuras dinucleares debido a la formación de anillos de cuatro miembros  $\text{Sn}_2\text{O}_2$  y para los compuestos sustituidos con difenil estaño (IV) se obtuvieron monómeros, en general la toxicidad y la actividad antimicrobiana encontrada fue mayor para los compuestos tipo **20** en comparación con los tipo **21**. (Figura 8)<sup>[18]</sup>

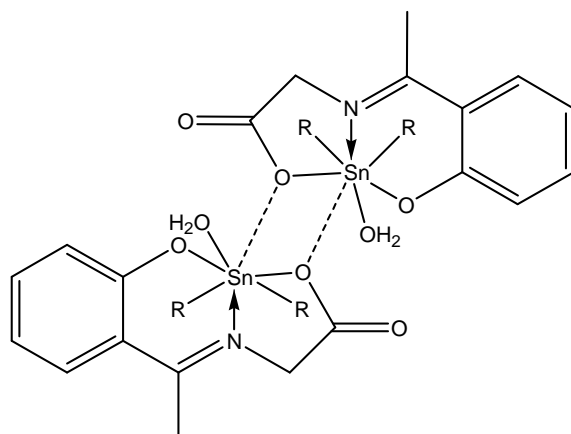


**Figura 8.**

Los compuestos de estaño (IV) con número de coordinación siete son poco comunes, sin embargo en la literatura se han descrito complejos como el tipo **22** (Figura 9) los cuales exhiben estructuras dinucleares con dos tipos de átomos de estaño, uno de los átomos de estaño es heptacoordinado con una geometría de bipirámide pentagonal distorsionada y el otro se encuentra tetra-coordinado con una geometría tetraédrica distorsionada. <sup>[25]</sup>

Los complejos del tipo **23** (Figura 9) son especies dinucleares con centros simétricos en donde los dos átomos de estaño se auto ensamblan por dos puentes asimétricos Sn-O...Sn y además uno de los sitios de coordinación está ocupado por una molécula de disolvente ( $H_2O$ ). <sup>[26]</sup>





23

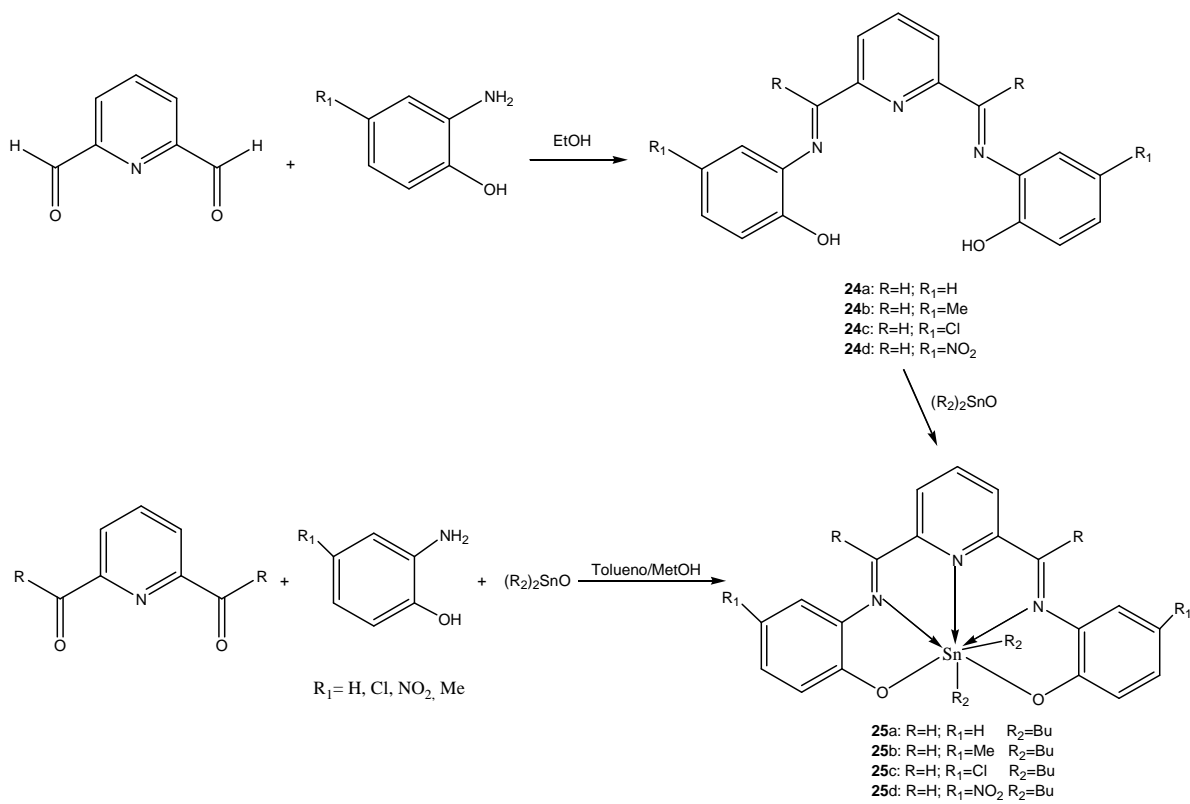
**Figura 9**

También se han sintetizado compuestos de estaño (IV) derivados de bases de Schiff sintetizadas a partir de 2,6-piridincarboxialdehído y *o*-aminofenol sustituido. La combinación de Espectrometría de masas, RMN y técnicas de difracción de rayos-X evidenciaron la formación de especies mononucleares heptacoordinadas, con una geometría de bipirámide pentagonal distorsionada, en donde el ligante (dos átomos de oxígeno y tres de nitrógeno) ocupa las posiciones ecuatoriales y los grupos butilo unidos al átomo de estaño las posiciones axiales.

Los compuestos **25a-25d** (esquema 3) se evaluaron frente a las líneas celulares HCT-15 (cáncer de colon), MCF-7 (cáncer de mama), K-562 (leucemia mieloblástica crónica), U-251 (cáncer de glioma del sistema nervioso central), PC-3 (cáncer de próstata) y SKLU-1 (cáncer de pulmón) mostrando una actividad citotóxica mayor que la presentada por el *cis*-platino usado como referencia.

Se evaluó la actividad antiinflamatoria y antioxidante de los compuestos **25a-25d** y se encontró que la actividad antiinflamatoria de estos compuestos decrece en el siguiente orden; **25c>25b>25a>25d**, además de que el compuesto **25c** es más activo que la indometacina utilizada como referencia.

Como agentes antioxidantes el compuesto **25b** y **25c** mostraron mayor actividad en la inhibición de lipoperoxidación para el ensayo de SRATB en comparación con la Quercetina usada como referencia. <sup>[27]</sup>

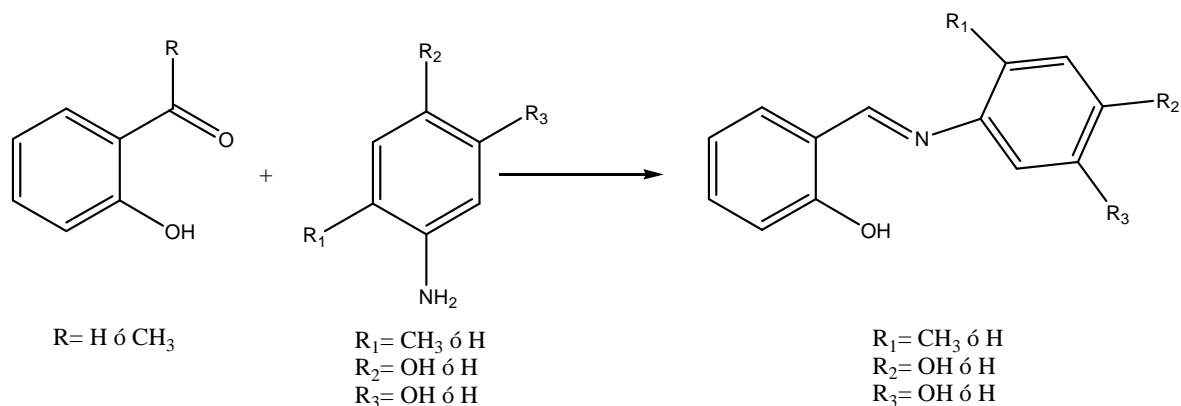


Esquema 3

#### IV. OBJETIVOS

Dado que los compuestos de estaño IV son interesantes desde el punto de vista químico, por la diversidad estructural que presentan y por que además muestran una amplia actividad biológica, principalmente los complejos de estaño con sustituyentes butilo que han resultado ser los más activos y menos tóxicos; en este trabajo se pretende evaluar la reactividad de bases de Schiff frente a óxidos de estaño y determinar su posible actividad biológica como agentes antioxidantes, antiinflamatorios, así como evaluar su toxicidad, para lo cual se fijaron los siguientes objetivos:

- 1.- Sintetizar ligantes tridentados tipo bases de Schiff derivados de salicilaldehído y 2-hidroxiacetofenona con aminofenoles.



- 2.- Obtener complejos de estaño (IV) pentacoordinados por reacción de los ligantes sintetizados con óxido de dibutilestaño.
- 3.- Caracterizar los complejos sintetizados por Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de  $^1H$ ,  $^{13}C$  y  $^{119}Sn$ ; Espectrometría de Masas (EM) y Espectroscopia de infrarrojo (IR) y en el caso de obtener cristales caracterizar por difracción de rayos-X.



4.- Evaluar la actividad biológica de los complejos sintetizados:

4.1.- Toxicidad que presentan sobre *Artemia salina*.

4.2.- Actividad como agentes antioxidantes

4.2.1 Atrapadores de radicales libres frente a DPPH (2,2-difenil-1-picril hidracilo).

4.2.2 Inhibidores de la peroxidación de lípidos en cerebro de ratón SRATB (sustancias reactivas al ácido tiobarbiturico)

4.3.- Actividad antiinflamatoria sobre el edema inducido con TPA (13-acetato de 12-O-tetradecanoilforbol) en la oreja de ratón.

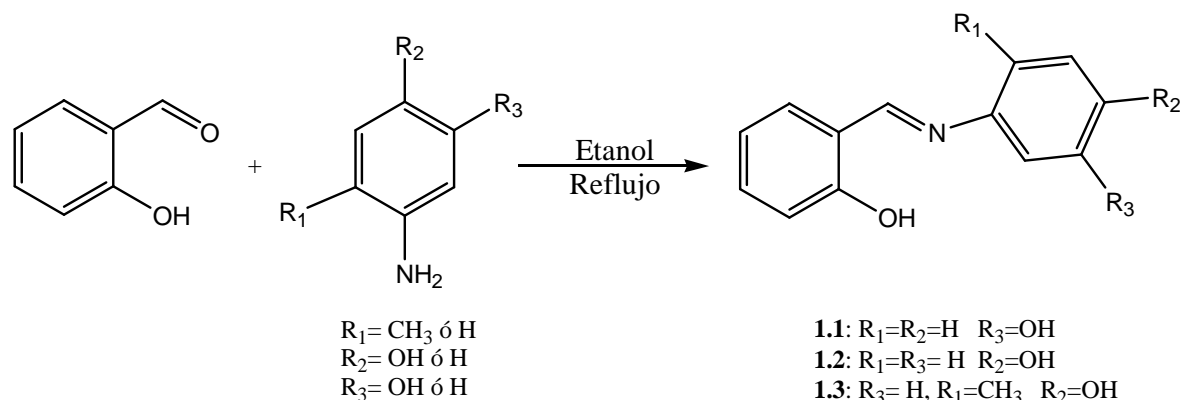
## V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### V.I Síntesis de Bases de Schiff.

#### Bases de Schiff derivadas de salicilaldehído.

El 3-(2-hidroxibencilimino)-fenol. **(1.1)**, 4-(2-hidroxibencilimino)-fenol. **(1.2)** y 4-(2-hidroxibencilimino)-5-metilfenol. **(1.3)** se sintetizaron por reacción del salicilaldehído con el respectivo aminofenol, la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por seis horas utilizando como disolvente etanol; obteniéndose los compuestos **1.1-1.3** con rendimientos del 52 al 99%.

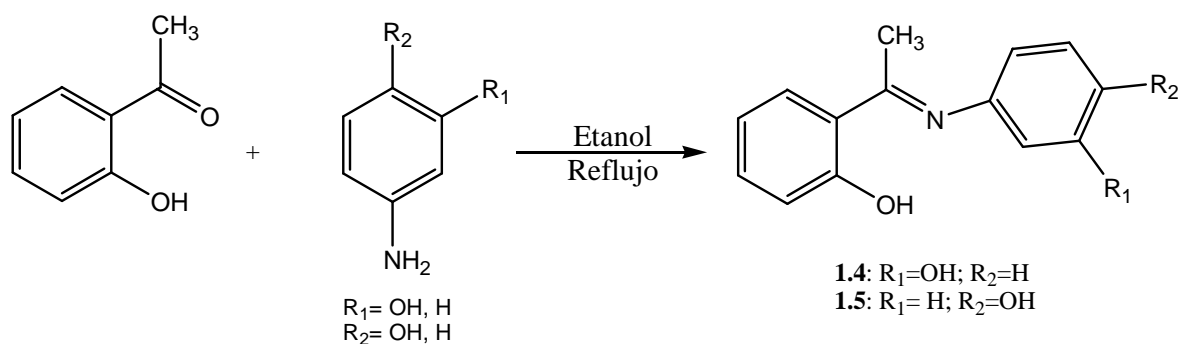
La metodología para la preparación del compuesto **1.2** se encuentra descrita en la literatura, las propiedades físicas y la caracterización espectroscópica del compuesto preparado coinciden con lo publicado.<sup>[32]</sup>



Esquema 4.

#### Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxiacetofenona.

El 4-[1-(4-hidroxifenil imino)-etil]-fenol **(1.4)**, y el 2[1-(4-hidroxi-fenilimino)-etil]-fenol **(1.5)** se prepararon por reacción de 2-hidroxiacetofenona con el respectivo aminofenol, la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por seis horas utilizando como disolvente etanol. Los compuestos **1.4** y **1.5** se aislaron con rendimientos del 53 y 57% respectivamente.



Esquema 5.

### Espectrofotometría de Infrarrojo.

En la espectrofotometría de infrarrojo de **1.1-1.5** se pueden observar bandas características para la vibración  $\nu_{C=N}$  en el intervalo de frecuencias de 1596-1624  $\text{cm}^{-1}$  y la desaparición de la banda de vibración  $C=O$  del aldehído en 1695-1715  $\text{cm}^{-1}$  ó de la cetona en 1680-1700 $\text{cm}^{-1}$ , lo cual confirmó la formación de las bases de Schiff (Tabla 1).

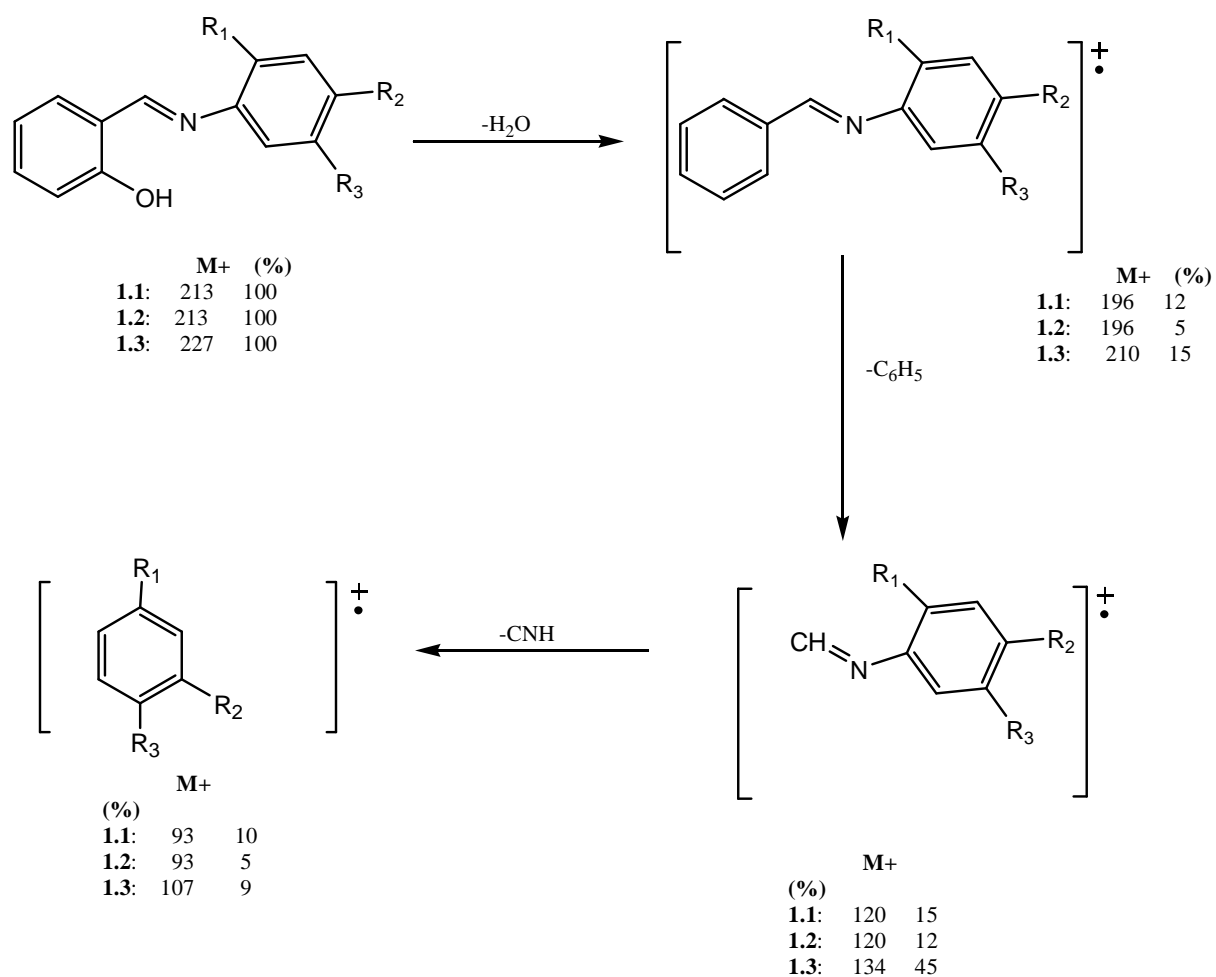
Tabla 1. Datos de los espectros de IR de las bases de Schiff **1.1-1.5**

Compuesto	$\nu_{C=N}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
<b>1.1</b>	1596
<b>1.2</b>	1621
<b>1.3</b>	1617
<b>1.4</b>	1624
<b>1.5</b>	1598

### Espectrometría de Masas.

De la espectrometría de masas se obtuvieron los iones moleculares  $m/z$  de cada uno de los compuestos sintetizados (**1.1-1.5**).

Los espectros de masas de los compuestos **1.1-1.3** mostraron un patrón de fragmentación similar (Esquema 6), mientras que las bases de Schiff **1.4** y **1.5** mostraron un patrón de fragmentación en el cual se observa el ion  $m/z=227$  [ $M^+$ ] que corresponde a la masa molecular esperada, adicionalmente se logró detectar el ion  $m/z=212$  correspondiente a la pérdida del grupo metilo, así como el ion  $m/z=121$  que corresponde al pico base para el compuesto **1.4**, mientras que para **1.5** se observó el ion  $m/z=120$  correspondiente a la pérdida del fragmento  $C_6H_4OH$ .



Esquema 6. Posible fragmentación de los compuestos **1.1-1.3**.

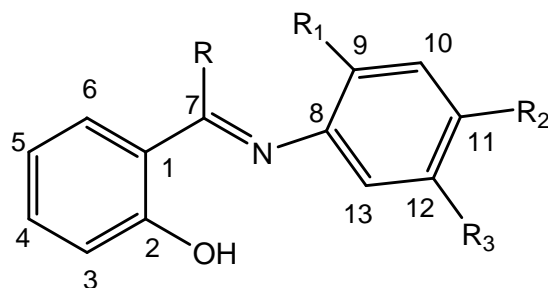
### **Caracterización de los compuestos 1.1-1.5 por RMN de $^1\text{H}$ .**

En el espectro de RMN de protón del compuesto **1.2** (figura10) presenta en la región aromática una señal múltiple en 6.91-6.95 ppm que corresponde a los protones H-3, H-5, H-10 y H-12; una señal múltiple de 7.31-7.35 ppm correspondiente a los protones H-4, H-9 y H-13; así como un doble de dobles en 7.5 ppm del protón H-6 y una señal simple en 8.8 ppm para el protón imínico H-7. Para los compuestos **1.1** y **1.4** los desplazamientos son similares.

Adicionalmente en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las bases de Schiff **1.3-1.5** se observa en la región alifática un singulete en 2.28, 2.33 y 2.35 ppm respectivamente correspondiente al metilo.

Los datos de los espectros de RMN de protón de las bases de Schiff **1.1-1.5** se encuentran resumidos en la tabla 2.

Tabla 2. Datos de RMN de  $^1\text{H}$  de los compuestos **1.1** – **1.5**.



- 1.1:** R=R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>=OH  
**1.2:** R=R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>=OH  
**1.3:** R=R<sub>3</sub>=H; R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>=OH  
**1.4:** R=CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>=OH  
**1.5:** R=CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>=OH

Desplazamientos químicos = $\delta$ (ppm)											
Compuesto	CH <sub>3</sub>	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-9	H-10	H-11	H-12	H-13
<b>1.1</b>	-	7.38 dd J= 7.2, 1.8	7.41 td J=8.2, 1.6	7.27 td J=8.3, 1.6	7.58 dd J=7.5, 1.9	8.84 s	6.80 ddd J=7.9, 1.6, 0.8	6.96 td J=7.5, 1.1	6.79 dd J=7.7, 1.2	-	6.80 ddd J=7.9, 1.6, 0.8
<b>1.2</b>	-	6.91-6.95 m	7.31–7.35 m	6.91-6.95 m	7.52 dd J=7.9, 1.6	8.83 s	7.31 –7.35 m	6.91-6.95 m	-	6.91-6.95 m	7.31 – 7.35 m
<b>1.3</b>	2.28 (s)	6.71-6.73 m	7.36 td J=8.4, 1.6	6.71-6.73 m	7.58 dd J=7.9,1.5	8.83 s	-	6.71-6.73 m	-	7.28 d J=8.4	7.28 d J=8.4
<b>1.4</b>	2.33 (s)	6.66 dd J= 8.1, 0.8	7.47 td J=7.1, 1.7	6.99 td J=8.2, 1.2	7.62 dd J=7.9, 1.6	-	6.67 dd J=8.1, 0.8	7.37 td J=7.1, 1.6	6.46 dd J=7.7, 0.9	-	6.47 dd J=7.7, 0.9
<b>1.5</b>	2.35 (s)	6.40-6.49 m	7.36 td J=8.2, 1.5	6.40-6.49 m	7.72 dd, J=8.3,1.6	-	6.83 – 6.91 m	6.40-6.49 m	-	6.40-6.49 m	6.83 – 6.91 m

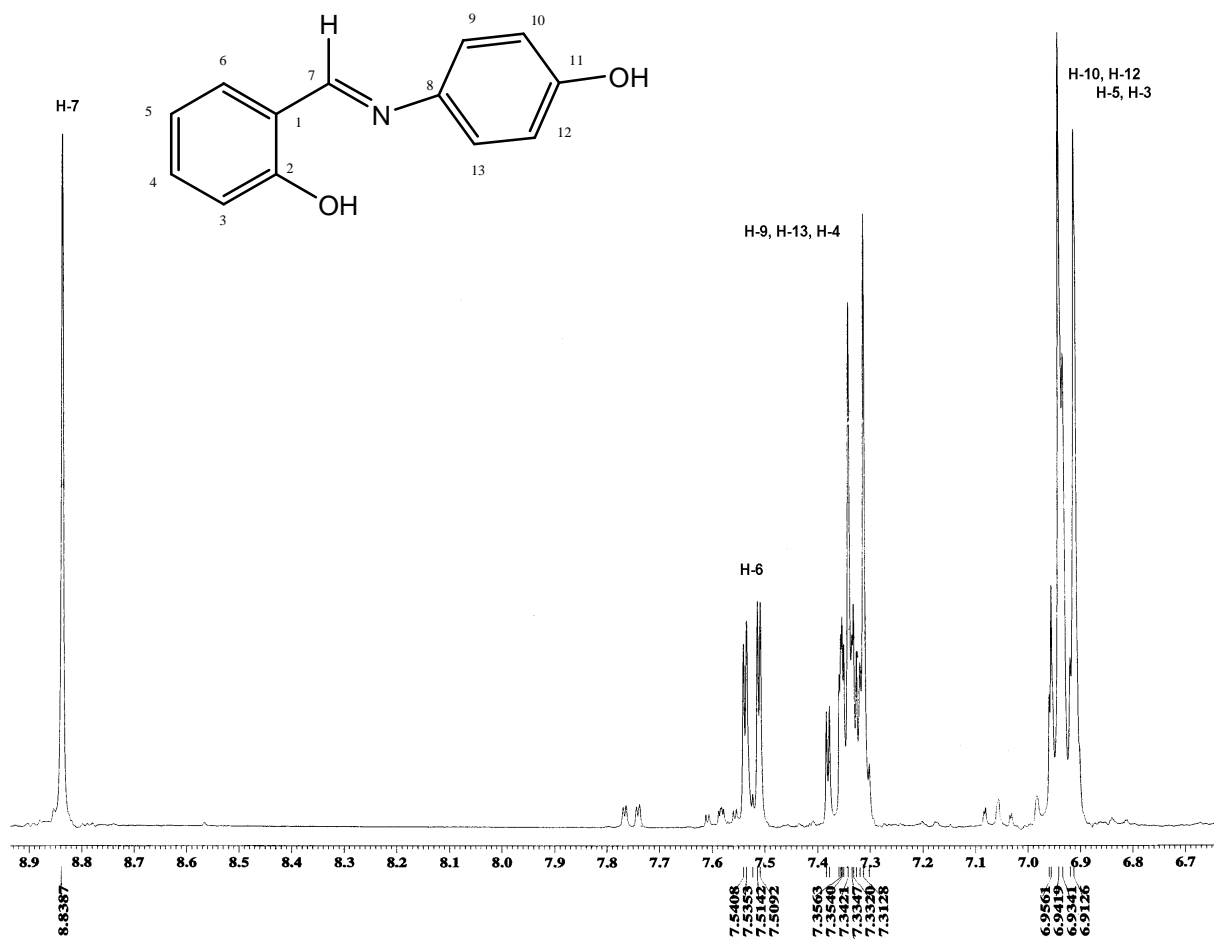


Figura 10. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) para el compuesto 1.2.

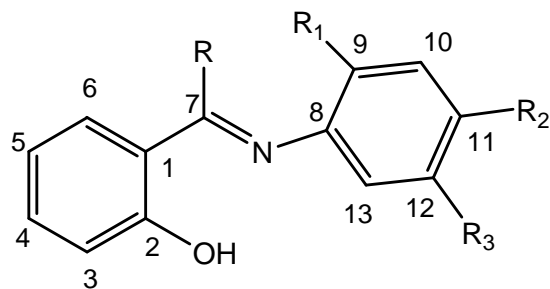
### Caracterización de los compuestos 1.1-1.5 por RMN de $^{13}\text{C}$ .

La RMN  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **1.1-1.5** presenta una señal para cada núcleo equivalente de carbono. En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **1.2** (figura 11) las señales para los carbonos de los anillos aromáticos se observan en el intervalo de 116.1-161.0 ppm. La señal para el carbono C-10 se traslapa con la señal de C-12, mientras que los carbonos C-1, C-3 y C-5 aparecen en 116.6, 118.9 y 119.7 ppm respectivamente, para los carbonos C-9 y C-13 aparece una señal en 122.6 ppm, las señales correspondientes a los carbonos C-4, C-6, C-7, C-8 y C-11 se observan en 132.4, 132.5, 140.3, 157.1 y 160.6 ppm respectivamente. Finalmente el desplazamiento del carbono imínico se observa en 161.1 ppm.

Los compuestos **1.3-1.5** presentan desplazamientos químicos similares a los presentados para el compuesto **1.1** y sus datos espectroscópicos se encuentran resumidos en la tabla 3.



Tabla 3. Datos de RMN de  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **1.1** – **1.5**.



- 1.1:** R=R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>=OH  
**1.2:** R=R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>=OH  
**1.3:** R=R<sub>3</sub>=H; R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>=OH  
**1.4:** R=CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H; R<sub>3</sub>=OH  
**1.5:** R=CH<sub>3</sub>; R<sub>1</sub>=R<sub>3</sub>=H; R<sub>2</sub>=OH

Desplazamientos químicos = $\delta$ (ppm)														
Compuesto	CH <sub>3</sub>	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13
<b>1.1</b>	-	119.4	163.6	116.8	132.9	119.1	133.2	163.6	149.9	130.3	108.3	158.5	112.5	114.1
<b>1.2</b>	-	119.7	161.0	116.6	132.3	118.9	132.4	160.6	140.3	122.6	116.0	157.0	116	122.6
<b>1.3</b>	18.5	119.4	160.8	117.6	132.7	119.0	133.0	160.2	138.5	120.1	114.3	157.2	117	134.3
<b>1.4</b>	17.1	118.4	156.7	118.2	130.4	119.0	133.2	161.9	147.9	129.0	108.5	156.3	111.9	113.7
<b>1.5</b>	17.2	120.1	172.1	118.0	141.1	123.4	148.7	162.1	138.0	118.5	115.8	155.4	116.0	116.1

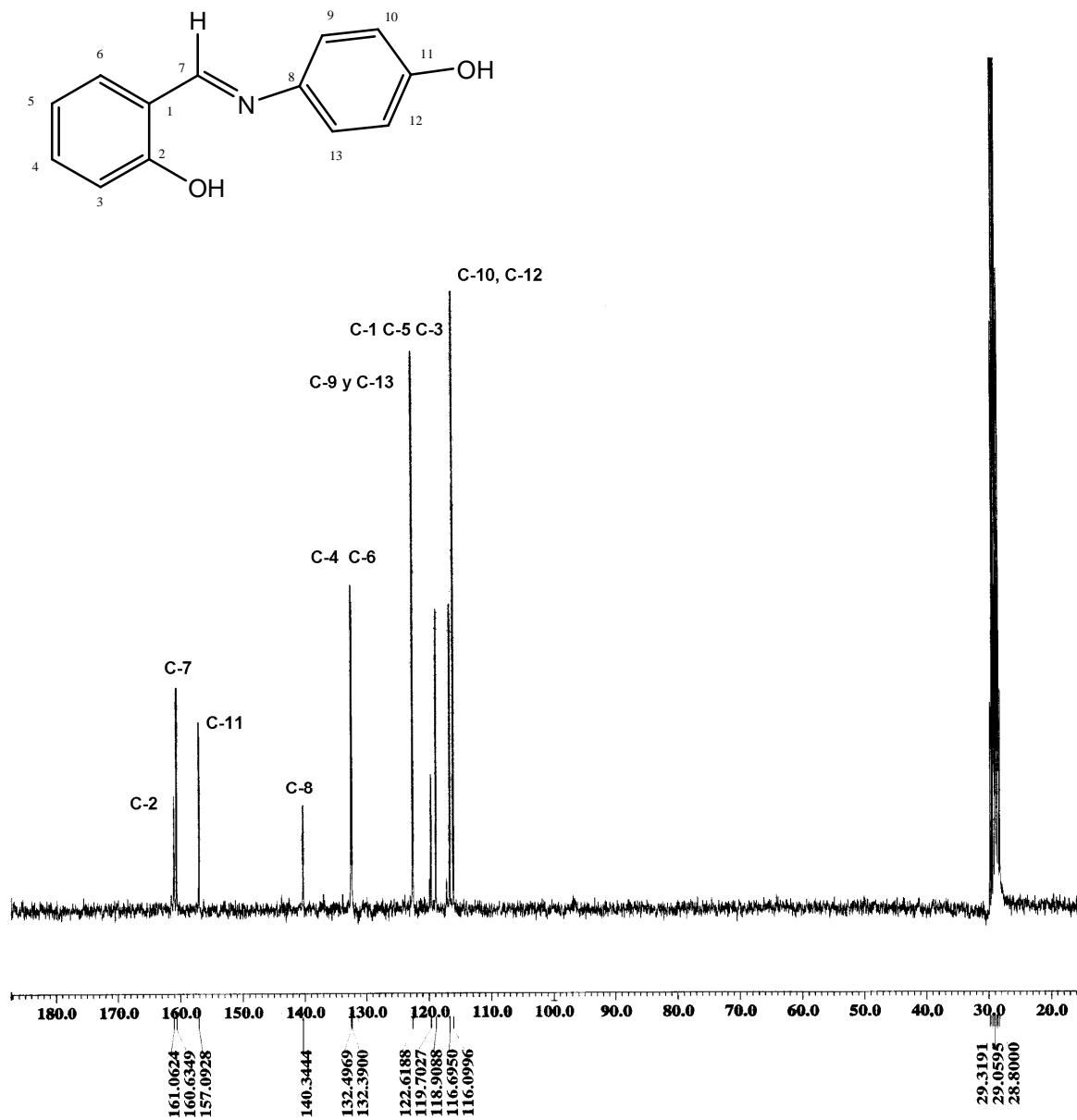
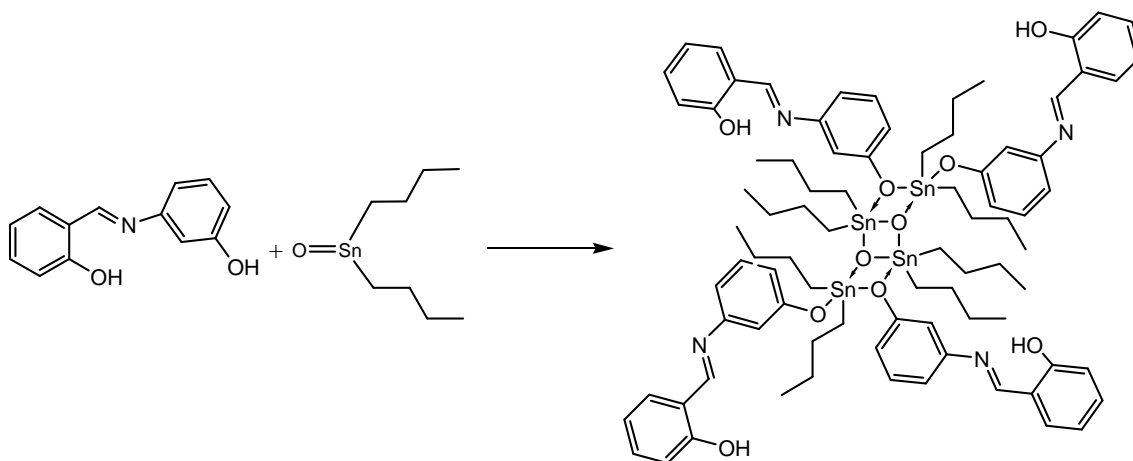


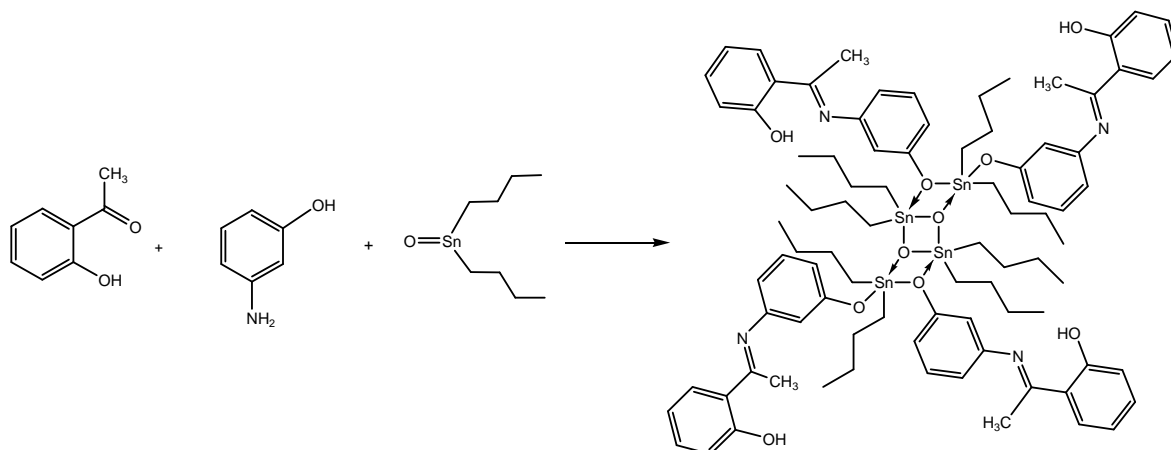
Figura 11. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 1.2.

## V.2 Reactividad frente a óxido de dibutil estaño.

Una vez sintetizados y caracterizados los ligantes, se procedió a preparar los complejos, para lo cual el ligante correspondiente se hizo reaccionar con óxido de di-butil estaño obteniéndose los compuestos **2.1-2.2** (Esquema 7), mientras que la síntesis de los compuestos **2.3-2.5** se llevo a cabo en un solo paso haciendo reaccionar salicilaldehído ó 2-hidroxiacetofenona con la respectiva amina y óxido de di-butil estaño (Esquema 8). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo por aproximadamente 8 horas usando como disolvente tolueno/metanol (4:1). Posteriormente el disolvente se evaporó a presión reducida para aislar el producto de la reacción. En general para ambas metodologías de síntesis se obtuvieron rendimientos similares.



Esquema 7. Síntesis del compuesto **2.1**.

Esquema 8. Síntesis del compuesto **2.4**.

Todos los complejos se caracterizaron por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{119}\text{Sn}$ , espectrofotometría de Infrarrojo, espectrometría de Masas y en el caso del complejo **2.1** por difracción de rayos X.

### Caracterización de los complejos **2.1-2.5** por Espectrofotometría de Infrarrojo.

Los espectros de IR para **2.1-2.5** muestran las bandas de absorción debidas a la vibración  $\nu_{\text{C=N}}$  las cuales se encuentran resumidas en la tabla 4. Para los compuestos **2.1** y **2.5** estas bandas se desplazan 11 y 23  $\text{cm}^{-1}$  a frecuencias altas con respecto a las bases de Schiff **1.1** y **1.5** (1596 y 1598  $\text{cm}^{-1}$ ) respectivamente. Para los compuestos **2.2-2.4** las bandas se desplazan 4, 2 y 9  $\text{cm}^{-1}$  a frecuencias bajas con respecto a los desplazamientos encontrados para las bases de Schiff **1.2-1.4** (1621, 1617 y 1624) respectivamente.

Tabla 4. Datos de los espectros de IR de los complejos **2.1-2.5**

Compuesto	$\nu_{C=N}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
<b>2.1</b>	1619
<b>2.2</b>	1617
<b>2.3</b>	1615
<b>2.4</b>	1615
<b>2.5</b>	1609

### Espectrometría de Masas.

Se realizó la espectrometría de Masas por el método de FAB<sup>+</sup> para los complejos **2.1-2.5**, sin embargo en los espectros obtenidos se observa el ion correspondiente a especies dinucleares debido a que el peso molecular esperado para la especie tetranuclear es alto (1812 y 1872 g/mol). La fragmentación para los complejos **2.1-2.5** es similar en donde el pico base corresponde al peso molecular de especies monoméricas, seguido de la pérdida de los grupos butilo y después el fragmento Sn-O.

Se realizó Espectrometría de Masas por la técnica de Electrospray para los compuestos **2.1-2.5** y en los espectros obtenidos no se observa el ion molecular correspondiente a especies tetranucleares, sin embargo se observa una señal correspondiente al fragmento m/z: 1795 ( $M^+ - C_4H_9O$ ) para **2.5**. (Figura 12)

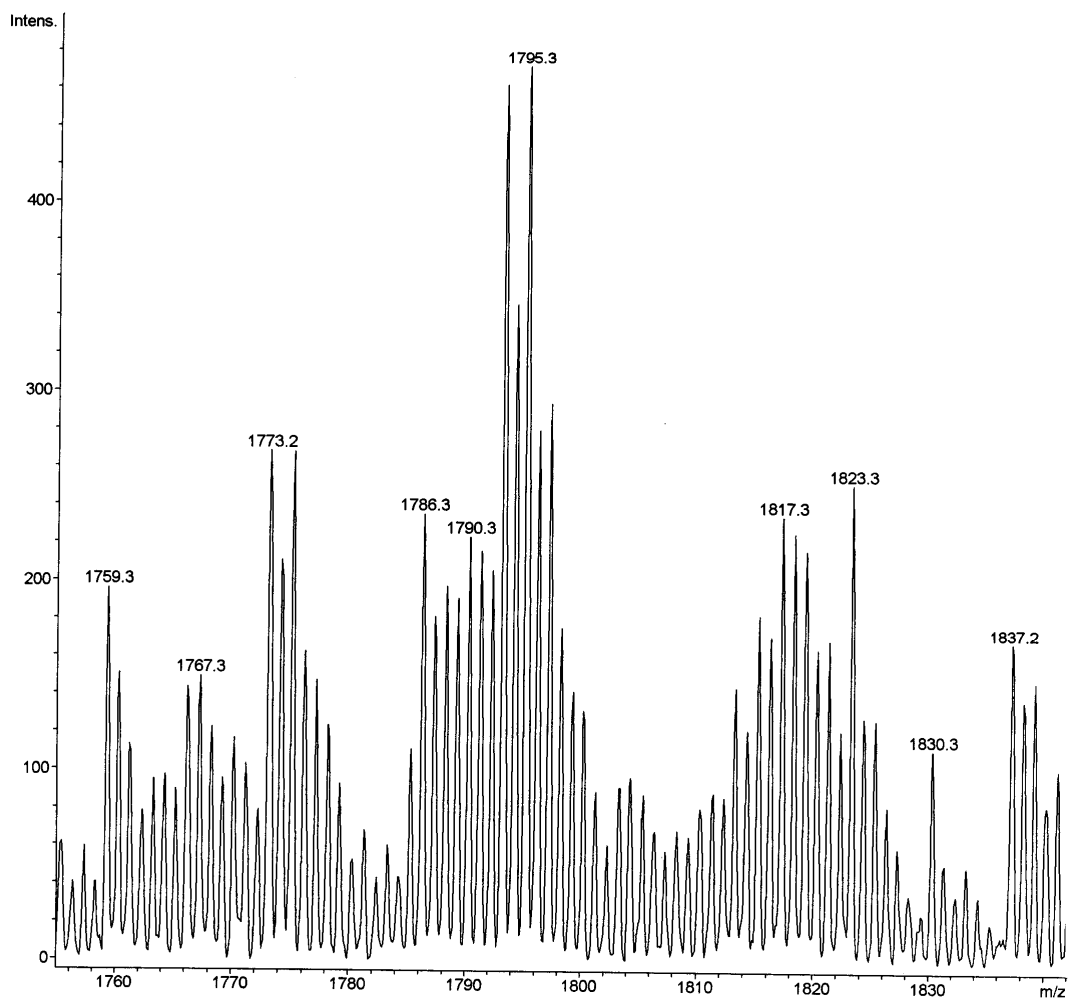


Figura 12. Espectro de electrospray del compuesto **2.5**.

### Caracterización de los complejos **2.1-2.5** por RMN $^1\text{H}$ .

Se realizó un análisis comparativo de los desplazamientos químicos de los complejos **2.1-2.5** con respecto a las bases de Schiff **1.1-1.5**.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los compuestos **2.1-2.5** en la región alifática presentan las señales correspondientes a los protones de los grupos butilo entre 0.79 y 1.86 ppm, los complejos **2.3-2.5** presentan una señal simple en 2.37, 2.31 y 2.37 ppm, respectivamente la cual corresponde a los protones del grupo metilo, para el caso del complejo **2.3** el metilo está unido al anillo aromático y la señal se desplaza  $\Delta\delta = 0.09$  hacia campo bajo con respecto del ligante **1.3** y para **2.4** y **2.5** el metilo está unido al carbono imínico y la señal se desplaza  $\Delta\delta = 0.02$  hacia campo alto con respecto del ligante **1.4** y **1.5** respectivamente.

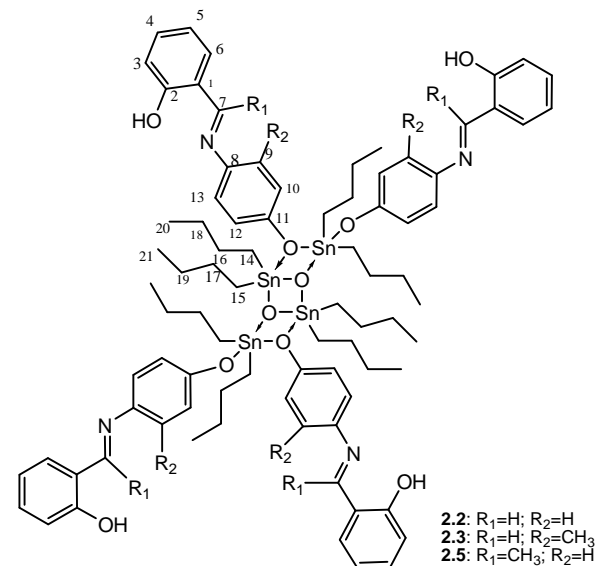
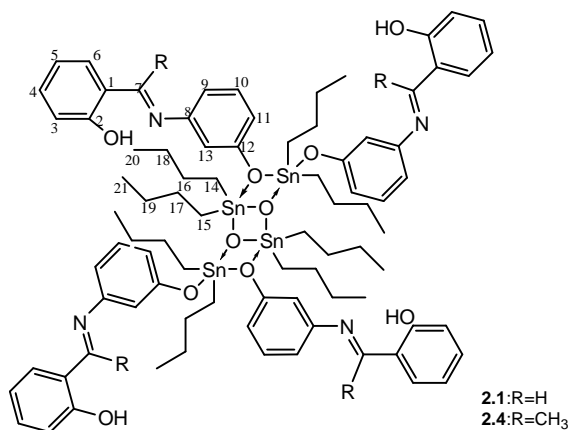
Los complejos **2.1-2.3** muestran una señal simple en 8.51, 8.61, 8.58 ppm, respectivamente, la cual corresponde al protón imínico H-7. Esta señal presenta un desplazamiento hacia campo alto  $\Delta\delta = 0.33$ , 0.22 y 0.25 respectivamente con respecto al ligante de partida (figura 13).

En general se observa que para los compuestos **2.1-2.5** los protones más cercanos al oxígeno unido al átomo de estaño tienden a desprotegerse y las señales se desplazan hacia campo alto.

Este análisis comparativo indica que las diferencias en desplazamiento químico de los complejos **2.1-2.5** con respecto a las bases de Schiff **1.1-1.5** son poco significativas indicando que la coordinación  $\text{N} \rightarrow \text{Sn}$  no está presente.

Los datos obtenidos de la RMN  $^1\text{H}$  de los complejos **2.1-2.5** se encuentran resumidos en la Tabla 5.

Tabla 5. Datos de RMN de  $^1\text{H}$  de los complejos **2.1** – **2.5**.



Complejo	Desplazamientos químicos = $\delta$ (ppm)											
	H-butilos	CH <sub>3</sub>	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-9	H-10	H-11	H-12	H-13
<b>2.1</b>	0.84-1.86	-	7.36	7.22	7.22	7.36	8.51	7.02	6.93	6.72	-	6.54
			d J= 7.3	t J=7.8	t J=7.8	d J=7.3	s	d J=8.7	t J=7.4	d J=7.4		s
<b>2.2</b>	0.85-1.86	-	7.00	7.30–7.37	6.92	7.30–7.37	8.61	7.22	6.65	-	6.65	7.22
			d J= 8.1	m	td J=7.5, 1.0	m	s	dd J=8.7, 2.5	d J=6.8		d J=6.8	dd J=8.7, 2.5
<b>2.3</b>	0.83-1.84	2.37	7.08	6.91	6.91	7.36	8.58	-	7.01	-	7.01	7.31
		(s)	d J= 8.4	td J=7.5, 0.9	td J=7.5, 0.9	dd J=7.4, 1.4	s		d J=8.1		d J=8.1	dd J=8.1, 1.6
<b>2.4</b>	0.79-1.76	2.31	6.30	7.35	6.42	7.59	-	7.00	7.15	6.94	-	6.14
		(s)	d J= 7.5	td J=8.4, 1.3	sa	d J=7.1		d J=7.2	t J=7.9	d J=8.2		s
<b>2.5</b>	0.84-1.85	2.37	6.78	7.33	6.85	7.60	-	6.98	6.78	-	6.78	6.98
		(s)	d J= 8.2	td J=7.7, 1.6	td J=8.1, 1.1	dd J=8.1, 1.5		dd J=8.3, 1.1	d J=8.2		d J=8.2	dd J=8.3, 1.1



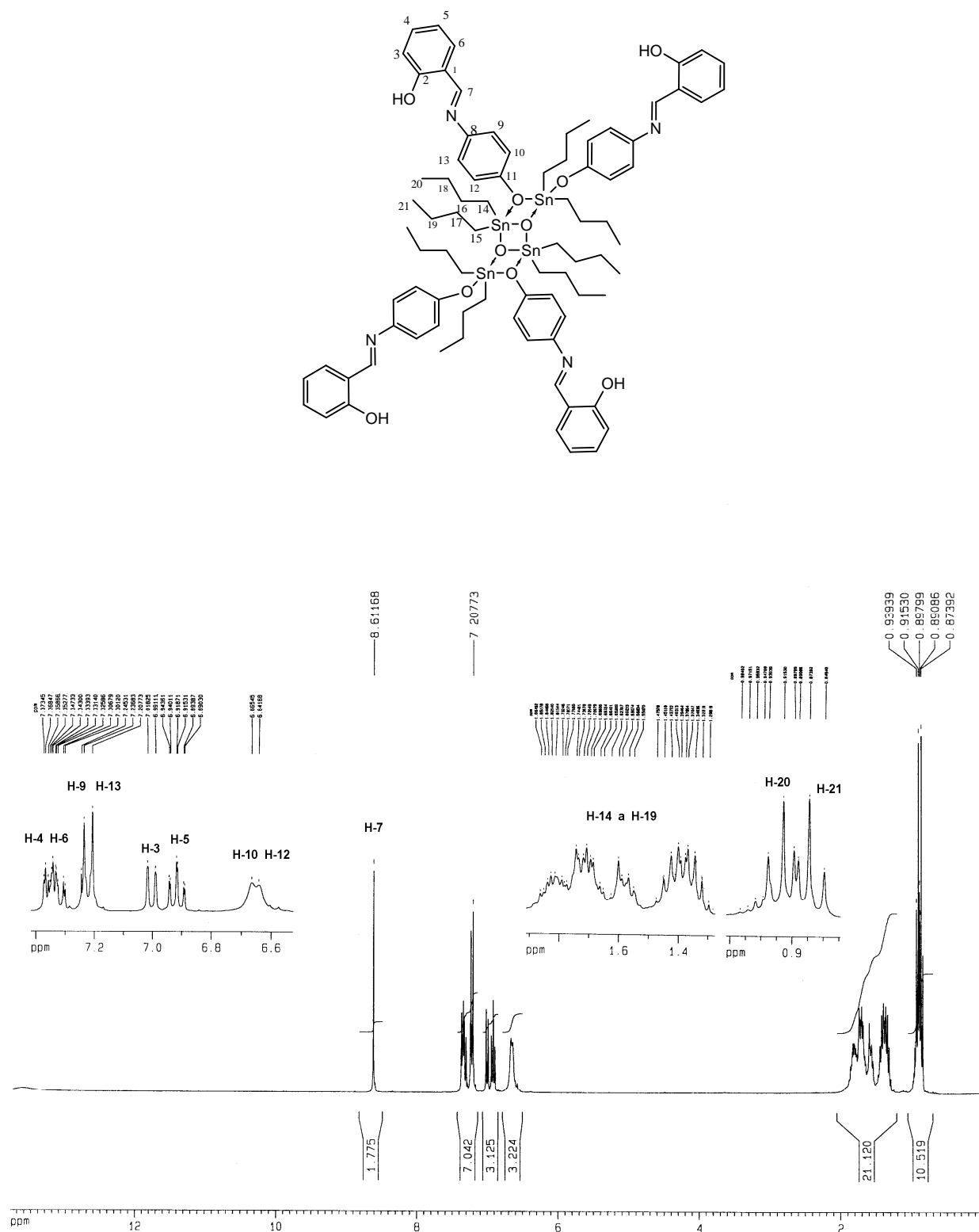


Figura 13. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) para el compuesto 2.2

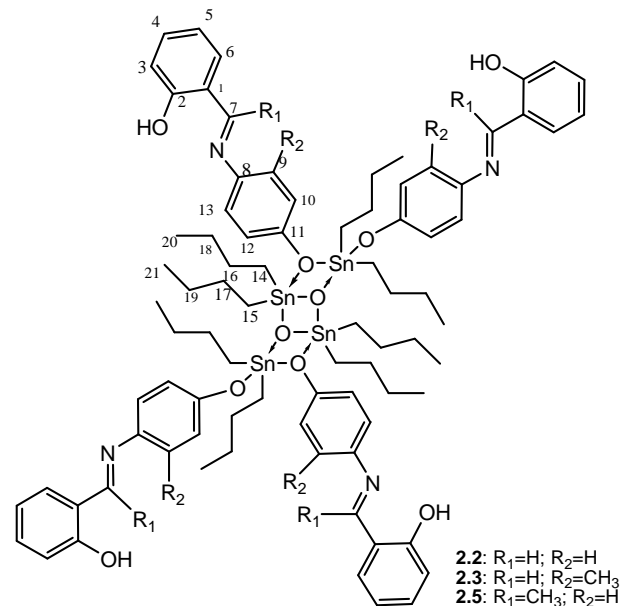
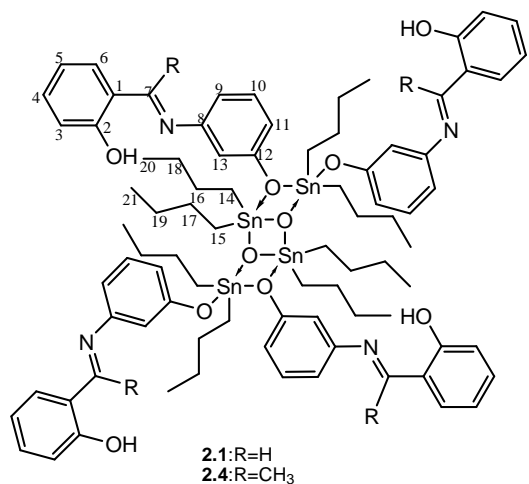
### Caracterización de los complejos 2.1-2.5 por RMN $^{13}\text{C}$ .

Los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  (figura 14) de los complejos **2.1-2.5** presentan en 13.5 y 13.7 ppm dos señales correspondientes a los metilos de los grupos butilo, un multiplete entre 23.1 y 27.5 ppm perteneciente a los metilenos de los grupos butilo unidos al centro metálico C-14 a C-19.

Adicionalmente, se observan señales en 18.5, 16.8 y 16.6 que corresponden al grupo metilo del anillo aromático para **2.3** y el metilo unido al carbono imínico de los complejos **2.4** y **2.5** respectivamente.

Los datos de RMN de  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **2.2** y **2.3** muestran que las señales para el C-11 están desplazadas hacia campo bajo  $\Delta\delta=1.8$ , 1.4 respectivamente, para el compuesto **2.1** la señal para C-12 esta desplazada a frecuencias bajas  $\Delta\delta=2.7$ , mientras que en el caso de los compuestos **2.4** y **2.5** las señales de los carbonos C-12 y C-11 se encuentran desplazadas hacia campo alto  $\Delta\delta=8$  y 19 respectivamente comparados con los ligantes **1.1-1.5**, estas diferencias en desplazamientos químicos se ven atribuidos a la presencia del enlace O-Sn. Las asignaciones para las señales de los carbonos aromáticos (C-1 a C-13) son similares a la de los ligantes **1.1-1.5**, los datos se encuentran resumidos en la tabla 6.

Tabla 6. Datos de RMN de  $^{13}\text{C}$  de los compuestos **2.1** – **2.5**.



Compuesto	Desplazamientos químicos = $\delta$ (ppm)															
	CH <sub>3</sub>	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14 -C-19	C-20-C-21
<b>2.1</b>	-	119.3	162.1	117.7	132.2	119.0	133.0	161.5	149.9	130.2	110.7	112.2	161.2	117.3	23.5-27.5	13.6, 13.7
<b>2.2</b>	-	119.4	161.0	118.8	131.6	119.6	132.3	161.0	139.1	122.5	117.1	158.8	117.1	122.5	23.5-27.4	13.4, 13.5
<b>2.3</b>	18.5	119.7	171.8	118.0	131.6	118.8	132.3	161.1	136.5	122.6	117.0	158.6	115.9	134.4	23.4-27.2	13.4, 13.5
<b>2.4</b>	16.8	115.1	170.6	118.2	132.8	118.2	129.8	162.1	130.0	128.8	111.3	119.8	148.3	117.9	23.5-27.4	13.4, 13.5
<b>2.5</b>	16.6	118.7	170.5	115.9	128.6	122.7	132.5	162.3	130.5	119.7	117.6	136.2	118.1	116.6	23.1-27.3	13.3, 13.5

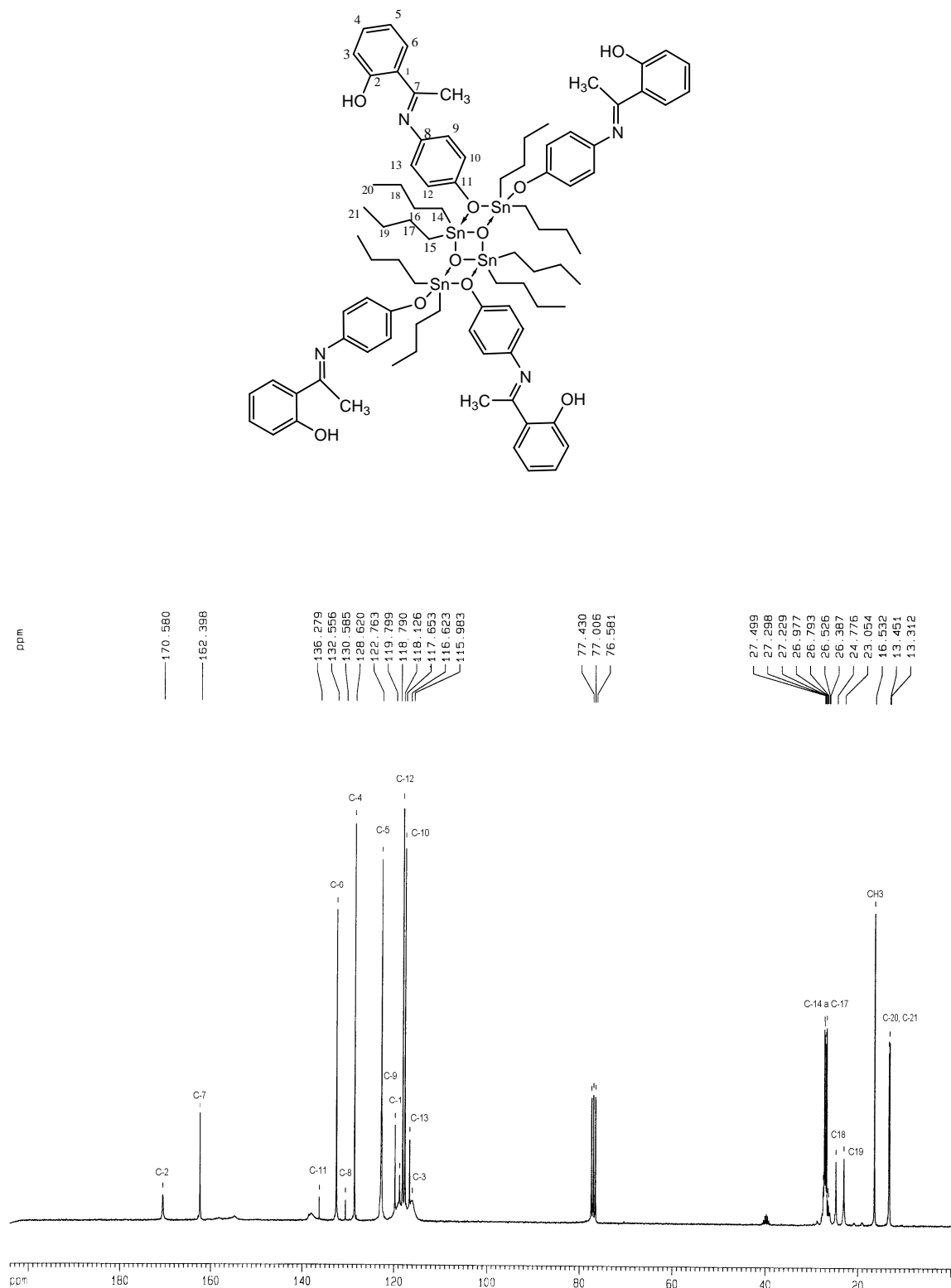


Figura 14. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto 2.5.

## Caracterización de los complejos 2.1-2.5 por RMN $^{119}\text{Sn}$ .

El espectro de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  de **2.2** (figura 15) muestra dos señales con un desplazamiento químico en -176 y -175 ppm, los cuales son muy similares a los encontrados para los complejos **2.1**, **2.3-2.5** indicando que en todos los casos existe una preferencia hacia la formación de complejos con geometrías pentacoordinadas en donde los dos átomos de estaño presentan ambientes químicos diferentes. Los datos obtenidos se encuentran resumidos en la tabla 7.

Tabla 7. Datos de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  de los compuestos **2.1-2.5**

Compuesto	$\delta$ : ppm
<b>2.1</b>	-173, -174
<b>2.2</b>	-175, -176
<b>2.3</b>	-176, -177
<b>2.4</b>	-176, -177
<b>2.5</b>	-177, -178

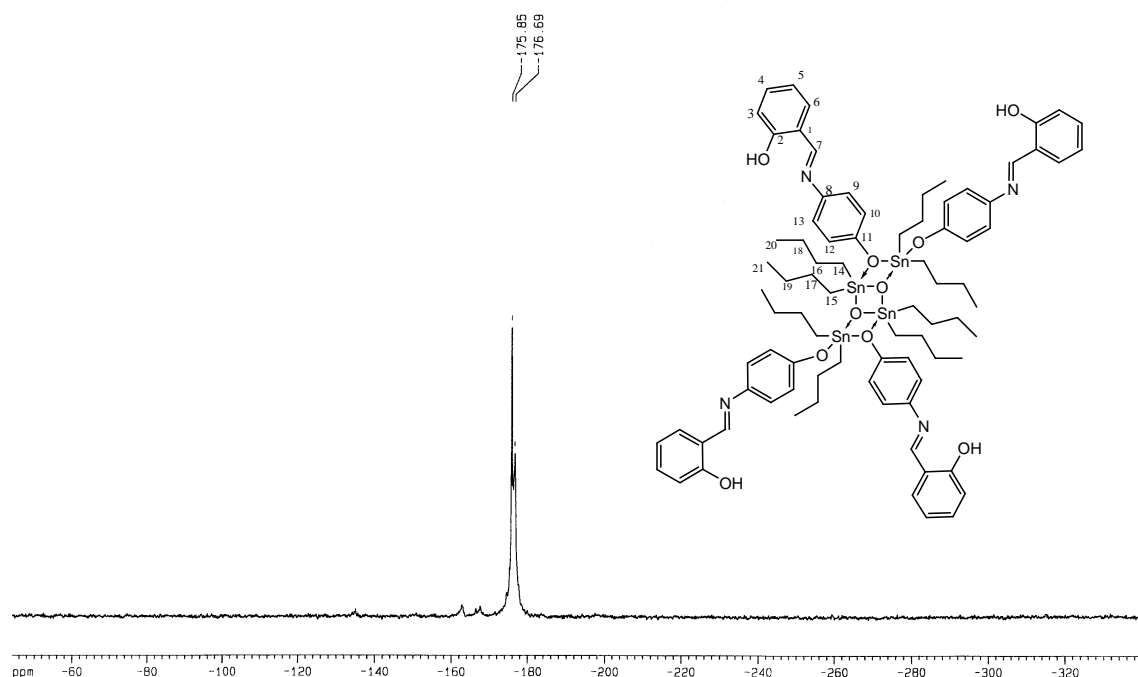


Figura 15. Espectro de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) para el compuesto **2.2**.

## Difracción de Rayos-X para el complejo 2.1.

Se logro obtener cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos-X del complejo **2.1**. El complejo **2.1** cristalizó en una solución de hexano confirmando la formación de la especie tetranuclear, en donde los átomos de estaño son pentacoordinados (Figura 16). Los datos cristalográficos se muestran en la tabla 8.

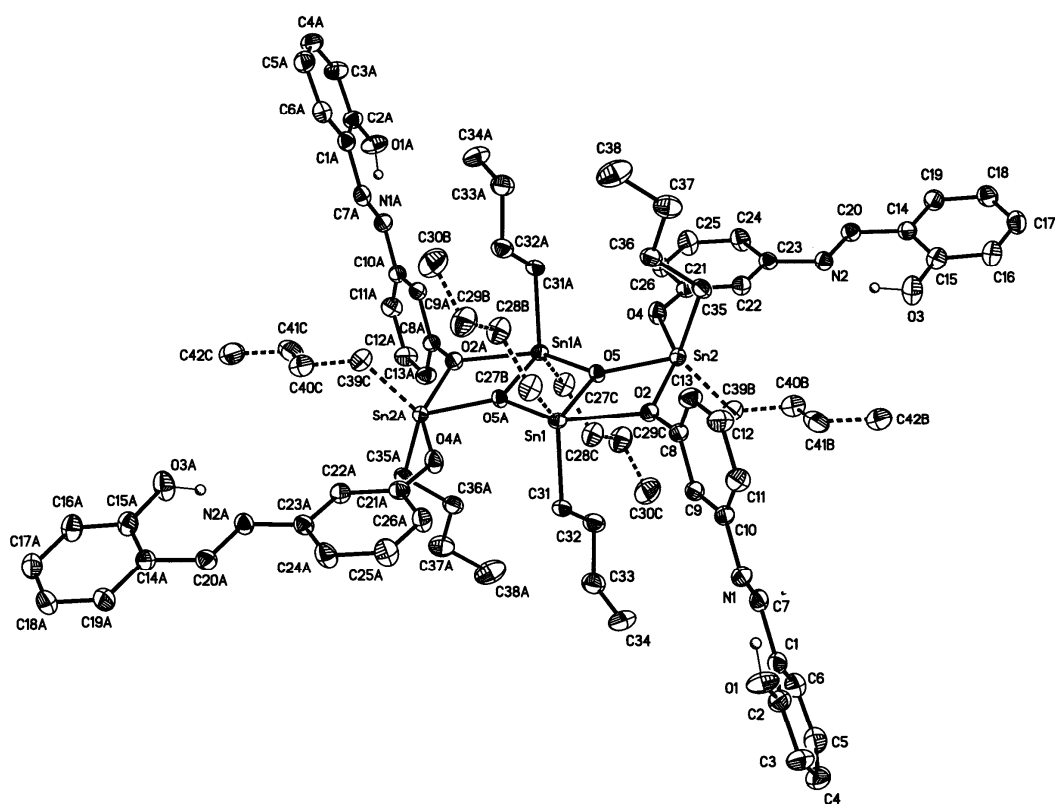


Figura 16. Perspectiva molecular del complejo **2.1**. Los átomos de hidrógeno fueron omitidos para una mejor apreciación de la estructura.

Tabla 8. Datos cristalográficos para el complejo 2.1

Complejo 2.1	
Fórmula	$C_{84}H_{112}N_4O_{10}Sn_4$
Peso molecular ( $g\text{mol}^{-1}$ )	1812.54
Sistema cristalino	Triclinico
Grupo espacial	p-1
a (Å)	11.318(1)
b (Å)	11.531(1)
c (Å)	16.684(2)
$\alpha$ (°)	89.713(2)
$\beta$ (°)	73.978(2)
$\gamma$ (°)	78.072(2)
Volumen (Å) <sup>3</sup>	2044.6(4)
Z	1
Densidad (calculada $Mg/m^3$ )	1.472
Coeficiente de absorción ( $mm^{-1}$ )	1.266
F(000)	924
No. de Reflexiones Colectadas.	28313
No. de Reflexiones Independientes( $R_{int}$ ).	7513 (0.0443)
Parámetros	546
Goodness-of-fit on $F^2$	0.946
R final [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1=0.0268, wR2=0.0594
R (todos los datos)	R1=0.0325, wR2=0.0613

La figura 16 muestra que en estado sólido la molécula presenta dos átomos de estaño diferentes, tal como se observó por RMN  $^{119}\text{Sn}$  para ambos centros metálicos la geometría alrededor del átomo de estaño es una bipirámide trigonal distorsionada en donde los butilos y el oxígeno ocupan las posiciones ecuatoriales. El oxígeno del fenol y el oxígeno proveniente del óxido de Sn que forma el ángulo  $O(5)\text{-Sn}(1)\text{-O}(2) = 143.2^\circ$  se encuentran en las posiciones axiales.

Para el Sn-2 las posiciones axiales están ocupadas por dos oxígenos de los fenoxidos y forman el ángulo O(2)-Sn(2)-O(4) = 148.8 ° y las posiciones ecuatoriales están ocupadas por grupos butilo y un átomo de oxígeno.

Algunos datos de longitudes y ángulos de enlace se encuentran resumidos en la tabla 9.

Tabla 9. Longitudes y ángulos de enlace selectos de **2.1**.

Longitudes (Å)		Ángulos (°)	
Sn(1)-O(5)	2.044(2)	O(5)-Sn(1)-O(5A)1	72.8 (1)
Sn(1)-O(5A)	2.101(2)	O(5)-Sn(1)-C(27B)	121.3 (14)
Sn(1)-C(27B)	2.100(1)	O(5A)1-Sn(1)-C(27B)	108.1 (12)
Sn(1)-C(31)	2.125(2)	O(5)-Sn(1)-C(31)	115.9 (1)
Sn(1)-O(2)	2.245(2)	O(5A)1-Sn(1)-C(31)	100.8 (1)
Sn(2)-O(5)	2.002(2)	C(27B)-Sn(1)-C(31)	121.0 (11)
Sn(2)-O(4)	2.089(2)	O(5)-Sn(1)-C(27)	111.5 (2)
Sn(2)-C(39B)	2.115(1)	O(5A)1-Sn(1)-C(27)	102.6 (2)
Sn(2)-C(35)	2.120(3)	C(31)-Sn(1)-C(27)	131.4 (1)
Sn(2)-O(2)	2.299(2)	O(5)-Sn(1)-O(2)	70.5 (1)
		O(5A)1-Sn(1)-O(2)	143.23 (6)
		C(27B)-Sn(1)-O(2)	91.6 (16)
		C(31)-Sn(1)-O(2)	94.5 (1)
		C(27)-Sn(1)-O(2)	91.5 (2)
		O(5)-Sn(2)-O(4)	78.9 (6)
		O(5)-Sn(2)-C(39B)	117.6 (4)
		O(4)-Sn(2)-C(39B)	97.8 (6)
		O(5)-Sn(2)-C(35)	116.9 (1)
		O(4)-Sn(2)-C(35)	98.6 (1)
		C(39B)-Sn(2)-C(35)	125.0 (4)
		O(5)-Sn(2)-C(39)	110.7 (2)
		O(4)-Sn(2)-C(39)	103.2 (3)
		C(35)-Sn(2)-C(39)	130.4 (2)
		O(5)-Sn(2)-O(2)	70.0 (1)
		O(4)-Sn(2)-O(2)	148.8 (1)
		C(39B)-Sn(2)-O(2)	98.7 (6)
		C(35)-Sn(2)-O(2)	93.4 (1)
		C(39)-Sn(2)-O(2)	90.3 (3)
		C(8)-O(2)-Sn(1)	128.2 (2)
		C(8)-O(2)-Sn(2)	131.3 (2)
		Sn(1)-O(2)-Sn(2)	100.3 (1)
		C(21)-O(4)-Sn(2)	133.0 (2)
		Sn(2)-O(5)-Sn(1)	119.2 (1)
		Sn(2)-O(5)-Sn(1A)	133.6 (1)
		Sn(1)-O(5)-Sn(1A)	107.2 (1)



### V.III. ACTIVIDAD BIOLÓGICA.

#### Toxicidad en *Artemia salina*

Entre los bioensayos utilizados destaca por su sencillez y economía la determinación de la letalidad producida por distintos compuestos en *Artemia Salina*.<sup>[29]</sup> Este es un crustáceo perteneciente a la Subclase *Braquiopoda*, el cual vive en medio acuático de alta salinidad, posee un ciclo de vida dependiente de las temperaturas y la habilidad de producir quistes los cuales eclosionan en larvas después de permanecer 48 h a una temperatura entre 22 y 28 °C.<sup>[30]</sup> Debido a su hábitat limitado, no existe gran diversidad de especies, pero la sencilla capacidad de cultivo y su corto ciclo de vida la han hecho adecuada para numerosos estudios como la determinación de la calidad del agua, toxicidad de mezclas químicas, metales, aceites, dispersantes y micotoxinas.<sup>[29]</sup> En el campo de la toxicología se han realizado estudios para comparar el efecto tóxico de compuestos sobre ésta y otras especies con fines predictivos.<sup>[31]</sup>

Este ensayo requiere que el compuesto este en solución, el codisolvente puede influir en el resultado del ensayo, la CL<sub>50</sub> para compuestos orgánicos comunes a sido estimada; benceno (66 ppm) y ácido acético (42ppm) han resultado ser más tóxicos que el etanol y el metanol (10,000ppm), y el butanol y la acetona son relativamente tóxicos (3000 ppm y 2100 ppm respectivamente). La larva de artemia salina puede tolerar un 11% de acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfoxido, dioxano, etanol, 2-propanol, metanol y tetrahidrofurano. Sin embargo utilizando acetonitrilo y dioxano después de una hora las larvas pueden ser anestesiadas y se recuperan después de 6 horas.<sup>[32]</sup>

#### Resultados.

En la realización del ensayo para la evaluación de toxicidad en *artemia salina* se utilizaron los compuestos **2.1- 2.5**.

El ensayo se realizó en MeOH al 5% que es el medio en el cual los compuestos fueron solubles. Inicialmente se llevo a cabo un cernimiento para determinar las concentraciones a las cuales los complejos presentaban toxicidad. Para la evaluación del porcentaje de mortalidad de las larvas se realizó una curva

concentración-respuesta utilizando cinco concentraciones (Figura 17). Con los datos obtenidos se calculó la  $CL_{50}$  para cada uno de los compuestos y los resultados se muestran en la Tabla 10 .

Se observa que el compuesto **2.1** derivado de aldehído es el más tóxico y que la presencia de un grupo metilo compuesto **2.4** (derivado de cetona) disminuye su toxicidad. El compuestos **2.3** derivado de una amina sustituida con un grupo metilo a las concentraciones de trabajo no alcanza el 100% de mortalidad y el compuesto **2.4** resulto ser el menos tóxico.

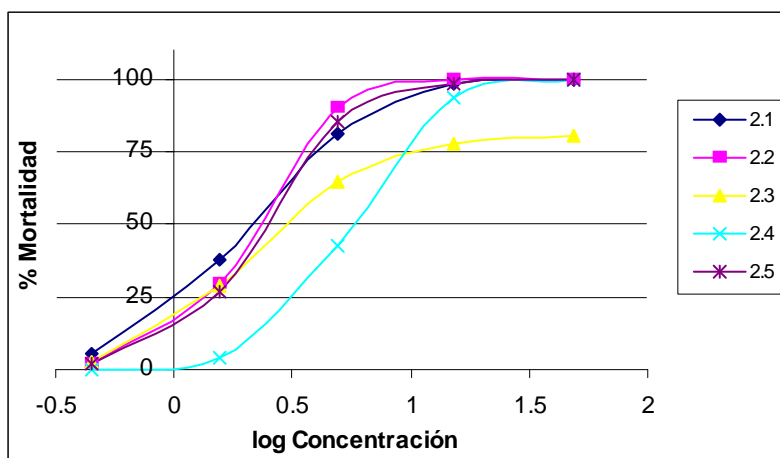


Figura 17 . Curva concentración-respuesta en Artemia salina.

Tabla 10. Valores de  $CL_{50}$  de los compuestos **2.1-2.5**.

COMPUESTO	$CL_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
<b>2.1</b>	2.06
<b>2.2</b>	2.16
<b>2.3</b>	2.88
<b>2.4</b>	5.50
<b>2.5</b>	2.34

#### Actividad como agentes antioxidantes.

Un antioxidante se define como un compuesto químico que a bajas concentraciones con respecto a las de un sustrato oxidable, retarda o previene la oxidación de dicho sustrato. <sup>[33]</sup> En el efecto antioxidante las especies químicas

involucradas son los radicales libres, los cuales pueden ser un átomo o molécula que contienen uno o más electrones no apareados y son producidos continuamente en las células como productos del metabolismo y también existen fuentes exógenas. La reacción más importante de los radicales libres en células aerobias involucra al oxígeno molecular y sus radicales derivados anión superóxido y radical hidroxilo, peróxido y metales de transición.<sup>[34]</sup>

Se ha observado la intervención de radicales libres derivados del oxígeno, como mediadores importantes de la lesión y daño celular y se involucran directa o indirectamente en varios desordenes clínicos como la aterosclerosis, cáncer, inflamación, ulceración gástrica entre otros.<sup>[32]</sup>

Existen varios métodos para evaluar la actividad antioxidante de moléculas, extractos o fracciones y en este caso se utilizaron dos métodos; el ensayo de SRATB (sustancias reactivas al ácido tiobarbiturico) y el de atrapador del radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH).

#### **A) Ensayo SRATB (sustancias reactivas al ácido tiobarbiturico)**

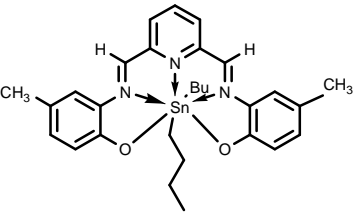
En este ensayo se determinó la inhibición de la peroxidación de lípidos en homogenizado de cerebro de rata utilizando un filtro de 540 nm para determinar la concentración del cromóforo formado con el ácido tiobarbiturico.

### **Resultados.**

Se realizó primero un cernimiento utilizando como vehículo etanol y distintas concentraciones de los complejos **2.1-2.5**. Basándose en los resultados obtenidos se determinaron las  $Cl_{50}$ , los resultados se encuentran resumidos en la tabla 11.

Tabla 11. Resultados de  $CI_{50}$  de los complejos **2.1- 2.5** para el ensayo de SRATB

Compuesto	Concentración ( $\mu$ M)	SRATB ( $\mu$ mol/mg prot)	Inhibición (%)	$CI_{50}$ ( $\mu$ M)
<b>2.1</b>	0	7.62 $\pm$ 0.33	-	18.99 $\pm$ 0.55
	4.91	5.95 $\pm$ 0.33**	18.86 $\pm$ 3.26	
	8.73	5.43 $\pm$ 0.27**	28.50 $\pm$ 0.67	
	15.53	4.23 $\pm$ 0.19**	43.52 $\pm$ 2.35	
	27.61	3.09 $\pm$ 0.09**	59.91 $\pm$ 0.88	
	49.11	1.78 $\pm$ 0.07**	78.11 $\pm$ 1.55	
<b>2.2</b>	0	8.85 $\pm$ 0.66	-	6.11 $\pm$ 0.32
	2.75	6.27 $\pm$ 0.56**	29.37 $\pm$ 1.64	
	4.91	5.04 $\pm$ 0.45**	43.29 $\pm$ 1.11	
	8.73	3.63 $\pm$ 0.44**	59.39 $\pm$ 1.92	
	15.53	2.16 $\pm$ 0.40**	76.18 $\pm$ 2.58	
	27.61	0.87 $\pm$ 0.16**	90.42 $\pm$ 1.03	
<b>2.3</b>	0	8.64 $\pm$ 0.42	-	5.43 $\pm$ 0.81
	1.55	6.48 $\pm$ 0.62*	25.55 $\pm$ 4.37	
	2.75	5.62 $\pm$ 0.57**	35.48 $\pm$ 3.77	
	4.90	4.69 $\pm$ 0.51**	46.26 $\pm$ 5.53	
	8.72	3.26 $\pm$ 0.61**	62.97 $\pm$ 5.24	
	15.50	1.28 $\pm$ 0.54**	85.96 $\pm$ 5.26	
<b>2.4</b>	0	7.34 $\pm$ 0.16	-	17.08 $\pm$ 0.62
	4.90	6.17 $\pm$ 0.28*	16.04 $\pm$ 2.02	
	8.72	5.81 $\pm$ 0.38**	21.06 $\pm$ 3.57	
	15.50	4.51 $\pm$ 0.24**	38.68 $\pm$ 2.02	
	27.57	1.37 $\pm$ 0.25**	81.25 $\pm$ 3.59	
	49.03	0.49 $\pm$ 0.04**	93.32 $\pm$ 0.42	
<b>2.5</b>	0	8.87 $\pm$ 0.51	-	10.51 $\pm$ 0.71
	2.75	6.80 $\pm$ 0.35**	23.24 $\pm$ 1.14	
	4.90	6.02 $\pm$ 0.40**	32.27 $\pm$ 1.46	
	8.72	5.10 $\pm$ 0.43**	42.82 $\pm$ 2.33	
	15.50	4.05 $\pm$ 0.43**	54.81 $\pm$ 2.76	

	27.57	1.98±0.35**	78.09±3.08	
BHT	0	8.84±0.59	-	12.86±0.64
	7.50	7.65±0.42	8.16±1.78	
	10	5.86±0.78*	23.98±6.41	
	13.34	3.90±0.71*	54.99±7.25	
	17.78	1.09±0.21*	82.15±6.98	
	23.71	0.79±0.18*	90.27±2.51	
Quercetina	0	9.52±0.19	-	4.11±0.26
	1	8.33±0.33	11.70±2.14	
	1.78	7.64±0.47*	19.29±3.32	
	3.16	6.21±0.24*	34.16±3.05	
	5.62	3.20±0.55*	66.05±5.62	
	10	1.27±0.29*	86.61±2.92	
	0	8.60±0.09	-	1.77±0.06
	1	6.67±0.15**	22.49±1.80	
	1.78	5.09±0.39**	40.94±4.20	
	3.16	1.10±0.26**	87.20±3.06	
	5.62	0.53±0.10**	93.86±1.12	
	10	0.42±0.06**	95.17±0.69	

Los valores representan el promedio de tres o cuatro experimentos independientes ( $n=3-5$ )  $\pm$  error estándar de la media. Con los datos se realizó un análisis de varianza (ANOVA) seguida de una prueba de Dunnett para aislar grupos con diferencia significativa. Los valores de  $p \leq 0.05$  (\*) y  $p \leq 0.001$  (\*\*) se consideran como diferencia significativa con respecto al control (concentración 0).

En la tabla 11 se observa que los compuestos **2.1-2.5** presentan actividad dependiente de la concentración y se calculó la concentración inhibitoria al 50% ( $CI_{50}$ ).

Los resultados obtenidos en este ensayo muestran que aunque los compuestos **2.1-2.5** tienen actividad antioxidante esta es menor que la de la Quercetina uno de los estándares contra los cuales fueron comparados. También se han probado compuestos heptacoordinados de Sn(IV) derivados de piridina <sup>[27]</sup> como el que se muestra en la Tabla 11 y se observa que este tiene mayor actividad que los compuestos probados.

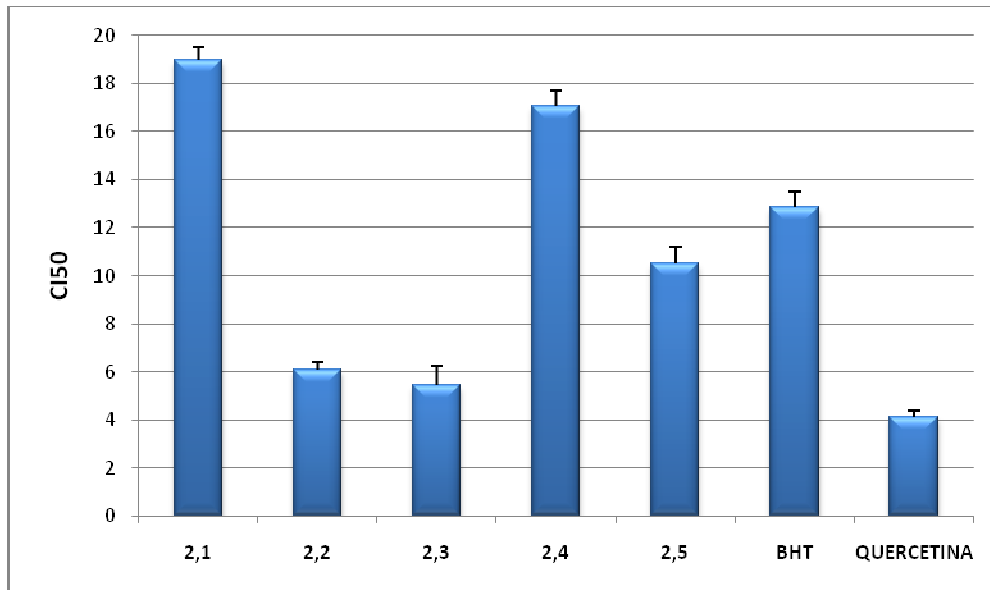


Figura 18. Gráfica de la  $CI_{50}$  de los compuestos **2.1-2.5** y de los fármacos de referencia en el ensayo SRATB

En la figura 18 se observa que entre los compuestos probados el **2.3** es el que tiene mayor actividad como antioxidante y que su  $CI_{50}$  ( $5.43\mu\text{M}$ ) es ligeramente menor que la de la Quercetina ( $4.11\mu\text{M}$ ) el más activo de los dos estándares de comparación utilizados. El compuesto **2.2** presenta una actividad menor al de la Quercetina pero es dos veces más activo que el BHT. Por su parte el complejo **2.5** tiene una  $CI_{50}$  ( $10.51\mu\text{M}$ ) menor que la del BHT, pero es dos veces menos activo que la Quercetina. Los otros compuestos **2.1** y **2.4** mostraron  $CI_{50}$  mayores que las de los dos estándares, por lo que resultaron ser los menos activos.

Los compuestos que resultaron ser más activos como agentes antioxidantes son aquellos obtenidos a partir de 4-aminofenol (**2.2**, **2.3** y **2.5**).

### B) Método del DPPH.

En este modelo químico se utiliza el radical libre estable DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidracilo) que posee un color violeta y presenta un máximo de absorbancia a 515 nm. Sin embargo si el radical es reducido por una molécula donadora de un átomo de hidrógeno el DPPH pasa a su forma reducida DPPH-H perdiendo la coloración violeta y por consiguiente ya no absorbe a esa longitud de onda. <sup>[35]</sup>

## Resultados.

Se evaluaron los compuestos **2.1-2.5** a tres concentraciones diferentes usando DMSO como vehículo, sin embargo debido a que resultaron parcialmente solubles en este disolvente se observó un efecto mínimo sobre el radical DPPH. Por lo tanto se hizo un segundo cernimiento utilizando como disolvente diclorometano, los resultados obtenidos se resumen en la tabla 12.

Tabla 12. Porcentaje de reducción del radical DPPH.

COMPUESTO	CONCENTRACIÓN ( $\mu\text{M}$ )	D.O. (515 nm)	% Reducción del DPPH
DPPH	-	0.805	-
<b>2.1</b>	0.49	0.736	8.57
	4.91	0.745	7.45
	49.11	0.658	18.22
<b>2.2</b>	0.49	0.752	6.54
	4.91	0.688	14.54
	49.11	0.599	25.63
<b>2.3</b>	0.49	0.726	9.81
	4.90	0.618	23.19
	49.03	0.409	49.19
<b>2.4</b>	0.49	0.743	7.66
	4.90	0.722	10.27
	49.03	0.576	28.49
<b>2.5</b>	0.49	0.740	8.12
	4.90	0.729	9.48
	49.03	0.642	20.21
$\alpha$ -tocoferol	4.9	0.731	6.04
	49	0.410	75.94

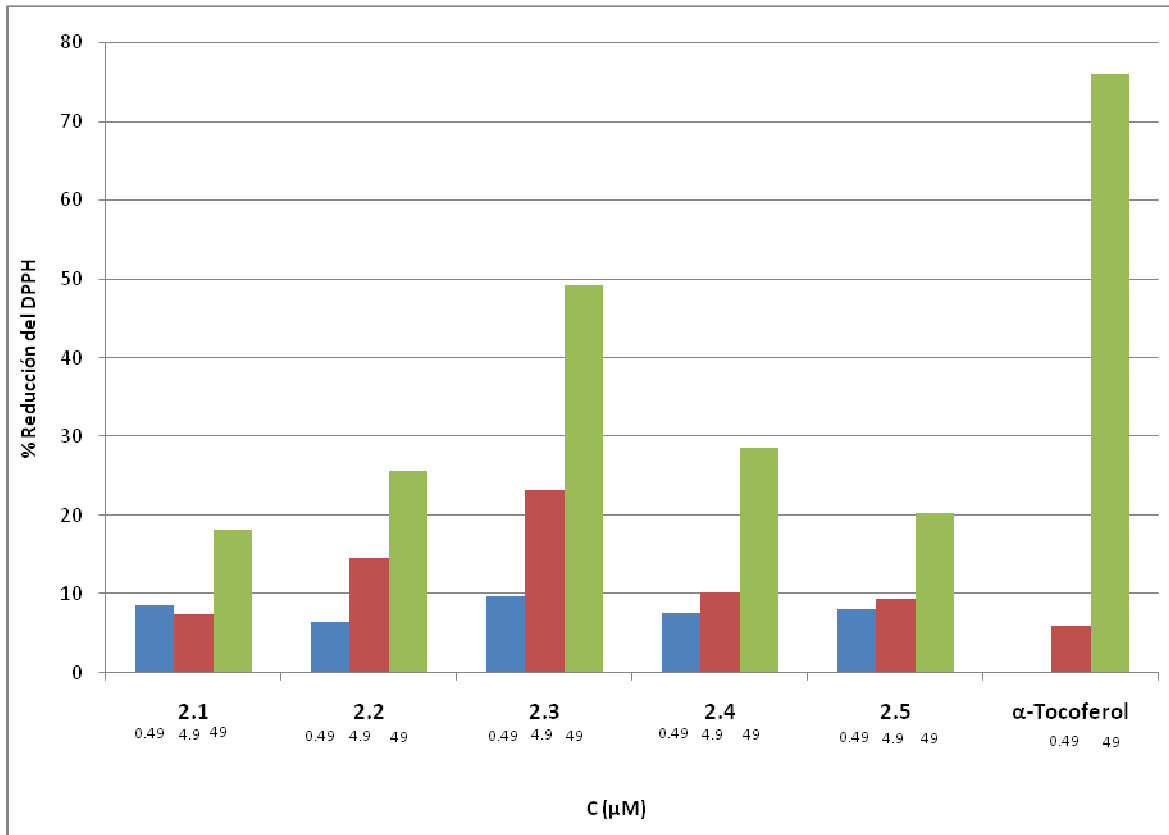


Figura 19. Gráfica de concentración-respuesta de reducción del radical DPPH

En la figura 19 se observa que a las concentraciones probadas los compuestos **2.1-2.5** presentan actividad dependiente de la concentración, pero esta es menor que la del  $\alpha$ -tocoferol que se utilizó como referencia, por lo tanto no se determinó su  $CI_{50}$ .

### C) Actividad antiinflamatoria

La inflamación es una respuesta fisiológica de defensa del organismo que se desencadena durante la invasión de microorganismos, traumatismo mecánico, isquemia y neoplasias, dicha respuesta está localizada especialmente en el tejido conectivo y vascular producida por diversas sustancias irritantes que se generan durante el proceso con el fin de destruir al agente patógeno o reconstituir el tejido dañado. La inflamación es uno de los procesos más comunes en la enfermedad,



es una reacción elemental frente a una agresión al organismo o cualquier estímulo perjudicial al tejido, también participa en el mecanismo inmunológico del hospedero.<sup>[36]</sup>

La dermatitis es una inflamación de la piel, la cual se hace evidente por edema y eritema, infiltración de neutrófilos, aumento en la actividad de la enzima Mieloperoxidasa (MOP) involucrada en la síntesis de HClO y HIO a partir de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>[36]</sup>; e hiperplasia de la epidermis asociada al incremento de poliaminas, prostaglandinas y leucotrienos. A partir de estos fenómenos se han implementado desde hace dos décadas modelos de inflamación en el tejido cutáneo empleando animales de experimentación. Cada uno se basa en el uso de un agente irritante aplicado directamente sobre la piel (*in situ*), o bien inyectando aquel en una parte específica del organismo. Estos modelos *in vivo* han servido para identificar el potencial tópico y sistémico de los fármacos antiinflamatorios, así como fármacos involucrados en reacciones de hipersensibilidad temprana (antialergénicos).

El TPA (13-acetato de 12-O-tetradecanoiforbol) es un promotor de tumores y activador de la proteínacinas C, el mecanismo de acción por el cual se lleva a cabo el efecto inflamatorio aún no está dilucidado, pero se ha reportado que este compuesto genera radicales libres del tipo ROS en modelos de carcinogénesis en piel.<sup>[37]</sup>

Este es un ensayo *in vivo* en el cual el TPA es el agente irritante que produce una inflamación aguda de tipo vascular, la cual se presenta como un edema al ser aplicado tópicamente sobre la oreja de un ratón.

## **Resultados.**

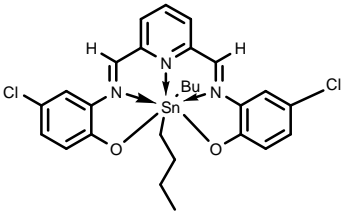
Para este ensayo se utilizaron los compuestos **2.1-2.5** y los resultados del cernimiento primario se encuentran resumidos en la tabla 13.

Tabla 13. Actividad antiinflamatoria de los compuestos **2.1-2.5**.

Compuesto	Dosis ( $\mu\text{mol/oreja}$ )	Edema Promedio (mg) $\pm$ ESM	Inhibición (%)
<b>2.1</b>	0.15	11.53 $\pm$ 1.52	24.09
<b>2.2</b>	0.15	12.45 $\pm$ 1.48	18.00
<b>2.3</b>	0.15	9.98 $\pm$ 1.76	34.30
<b>2.4</b>	0.15	8.95 $\pm$ 1.66	41.05
<b>2.5</b>	0.15	6.88 $\pm$ 1.55	54.72

Con base en el cernimiento se realizó una curva para calcular la  $CI_{50}$  de los compuestos **2.4** y **2.5** los cuales fueron los más activos. Los resultados se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14. Valores de  $CI_{50}$  de los compuestos **2.4** y **2.5**.

Compuesto	Dosis ( $\mu\text{mol}/\text{oreja}$ )	Edema Promedio (mg)	Inhibición (%)	$CI_{50}$ ( $\mu\text{M}/\text{oreja}$ )
<b>2.4</b>	0	14.72 $\pm$ 0.84	-	0.074
	0.015	9.78 $\pm$ 1.57*	33.56	
	0.049	7.12 $\pm$ 1.82**	51.63	
	0.15	6.40 $\pm$ 1.02**	56.52	
	0.49	5.44 $\pm$ 0.96**	63.04	
<b>2.5</b>	0	15.38 $\pm$ 0.41	-	0.136
	0.05	13.40 $\pm$ 1.68	12.85	
	0.09	8.65 $\pm$ 2.20*	43.74	
	0.15	7.97 $\pm$ 0.98*	48.18	
	0.49	3.33 $\pm$ 1.39**	78.37	
Indometacina	0	16.24 $\pm$ 0.86	-	0.272
	0.13	10.53 $\pm$ 1.04*	35.14	
	0.24	8.18 $\pm$ 0.34*	48.18	
	0.42	7.10 $\pm$ 1.34*	56.28	
	0.75	4.97 $\pm$ 1.70*	69.42	
	1.3	1.57 $\pm$ 0.33*	89.19	
	0	15.62 $\pm$ 0.42	-	0.11
	0.031	12.20 $\pm$ 0.82*	21.91	
	0.1	10.24 $\pm$ 1.19**	34.47	
	0.31	2.55 $\pm$ 0.64**	83.68	
	1	12.96 $\pm$ 0.92**	86.39	

Los datos representan el promedio de 3-7 animales  $\pm$  error estándar de la media (ESM). Los resultados se analizaron mediante una prueba de Dunnett y los valores de  $p \leq 0.05$  (\*) y  $p \leq 0.01$  (\*\*) se consideran como diferencia significativa con respecto al control (concentración 0).

Los resultados obtenidos muestran que los complejos **2.1-2.5** poseen actividad antiinflamatoria dependiente de la concentración. Sin embargo en el cernimiento primario se observó que los compuestos **2.1-2.3** poseen baja actividad

antiinflamatoria ya que a la concentración máxima utilizada no alcanzaban el 50 % de inhibición por lo tanto no se realizó la curva para determinar su  $CI_{50}$ .

El compuesto **2.4** mostró ser el más activo, ya que su  $CI_{50}$  ( $0.074 \mu\text{M}$ ) es casi cuatro veces menor que la  $CI_{50}$  ( $0.272 \mu\text{M}$ ) de la indometacina la cual se utilizó como estándar y el compuesto **2.5** es dos veces más activo que el estándar.

Los compuestos derivados de 2-hidroxi acetofenona resultaron ser más activos como antiinflamatorios que los obtenidos a partir de salicilaldehído.

Los resultados obtenidos se compararon con un compuesto heptacoordinado de Sn(IV) derivado de piridina y se observa que su actividad antiinflamatoria es similar a la de los compuestos más activos.

## VI. CONCLUSIONES.

- Se sintetizaron cinco complejos tetranucleares de estaño, los cuales se caracterizaron por espectrometría de masas (FAB+ y electrospray), espectroscopia de IR y RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{119}\text{Sn}$  y para el caso del compuesto **2.1** por difracción de rayos-X.
- Los datos de RMN de  $^{119}\text{Sn}$ , para todos los complejos de estaño sugieren que la geometría alrededor del átomo de estaño es pentacoordinada.
- Los datos de difracción de rayos X para el complejo **2.1**, muestran que corresponde a una especie tetranuclear con geometría de bipirámide trigonal distorsionada .
- En el ensayo de *artemia salina* el compuesto **2.1** resultó ser el más tóxico mientras que el **2.4** fue el menos tóxico.
- En el ensayo de SRATB los complejos **2.2** y **2.3** resultaron ser los más activos con una  $\text{CI}_{50}$  similar a la de la Quercetina la cual fue utilizada como estándar de comparación.
- La actividad como agentes atrapadores del radical libre DPPH para los complejos **2.1-2.5** fue menor que la del  $\alpha$ -tocoferol estándar de comparación.
- Los compuestos derivados de 2-hidroxiacetofenona (**2.4** y **2.5**) son más activos como agentes antiinflamatorios ya que su  $\text{CI}_{50}$  es menor que la del estándar de referencia utilizado (Indometacina).

## VII. PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos utilizados son productos comerciales de Aldrich Chemical Company. En las reacciones para la obtención de los ligandos y para la síntesis de los complejos los disolventes se utilizaron tal como se compraron.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher Johns y no están corregidos.

Los espectros de masas EM se determinaron en un aparato JEOL JMS-AX505HA utilizando las técnicas de  $IE^+$  y  $FAB^+$ , los valores entre paréntesis indican la intensidad relativa al 100% del pico base, los datos están expresados en unidades de masa / carga ( $m/z$ ). Para la espectrometría de electrospray se utilizó el equipo Bruker Daltonics modelo esquire6000 y trampa de iones con fuente de electrospray.

Los espectros de infrarrojo IR se determinaron en un aparato Bruker Tensor 27 Nicolet FT-1 Magna 750, empleando la técnica de pastilla de KBr, las absorciones están dadas en  $cm^{-1}$ .

Los espectros de RMN de  $^1H$ ,  $^{13}C$  y  $^{119}Sn$  se obtuvieron en un espectrómetro JEOL ECLIPSE+300 de 300MHz utilizando  $CDCl_3$ ,  $DMSO-d_6$  ó acetona- $d_6$  como disolvente, los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están descritos en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). Para el caso de RMN  $^1H$  las señales obtenidas se encuentran indicadas utilizando las abreviaturas de simple ancha (sa), doble ancha (da), singulete (s), doblete (d), triplete (t), doble de dobles (dd), triple de dobles (td) y multiplete (m).

Los estudios de cristalografía de rayos-X se realizaron en un difractómetro Siemens P4/PC. Las estructuras se resolvieron por métodos directos utilizando SHELXL-NT y los átomos diferentes de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente utilizando el programa

SHELXL-2006. Las distancias interatómicas están expresadas en Amstrongs (Å) y los ángulos en grados (°), los números entre paréntesis corresponden a la desviación estándar de la última cifra significativa.

### **Procedimiento de los bioensayos.**

#### ➤ Toxicidad en *Artemia Salina*

Para el experimento se emplearon quistes de *Artemia salina* (Brine shrimp) comerciales. El medio para incubar los quistes fue agua de mar artificial Instant Ocean utilizando 38g/L de agua destilada, se filtro y se conservo en refrigeración hasta su uso.

En un recipiente se colocaron alrededor de 100 mL de la solución de agua de mar artificial y 5 mg de quistes de *Artemia Salina*, la mitad del recipiente se cubrió con papel aluminio para proporcionar oscuridad y se mantuvo en incubación a una temperatura de 28 °C durante 48 horas. Terminado el tiempo, las larvas eclosionadas se colectaron con una pipeta Pasteur y se transfirieron a una caja petri para facilitar su observación.

Con una micropipeta Eppendorf se colectaron 10 larvas en un volumen de 100µL y se depositaron en cada pozo de una microplaca de 96 pozos. Los compuestos a ser evaluados se disolvieron en metanol para obtener una concentración de 20mM, a partir de esta solución se preparó una serie de diluciones a las concentraciones de; 1, 10 y 100µM usando solución salina como disolvente.

Se prepararon tres grupos experimentales, cada uno formado de tres pozos con 10 larvas cada uno, el blanco se adiciono con 100µL de solución salina, el control con 100µL de disolvente que en este caso fue metanol, las muestras problema adicionando 100µL de cada una de las diluciones.

La placa se incubó a 25 °C por 24 horas. Terminado el tiempo de incubación se contaron las larvas muertas en cada pozo empleando un Microscopio Nikon DIAPHOT 300, considerándose muertas al encontrar inmóviles los apéndices (antenas, antenulas y mandíbulas). Una vez contadas las *artemias*, se agregaron 100mL de metanol en cada pozo y ya muertas se contaron el total de larvas para confirmar el numero total de estas en cada pozo.

Para calcular el % de mortalidad a determinada concentración se utilizó el método de Red Muthén<sup>[38]</sup> aplicando la fórmula:

$$\% \text{mortalidad} = \text{muertas acumuladas} \times 100 / \text{Total acumulado}$$

Se graficó el logaritmo de la concentración contra % de muerte y se calculó la ecuación de la recta de los puntos significativos entre el 20 y el 50% de mortalidad y se despejó el valor de concentración al cual se obtenía el 50% de mortalidad (Dosis letal 50 DL<sub>50</sub>).

Para obtener el error estándar (ES) se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{ES DL}_{50} = \sqrt{0.79 h R / n}$$

Donde:

h: promedio del intervalo entre las dosis

R: rango del intercuantil (DL<sub>75</sub> –DL<sub>25</sub>)

n: número de animales ó el promedio.

Para determinar el intervalo de confianza al 95% se aplicó la siguiente fórmula:

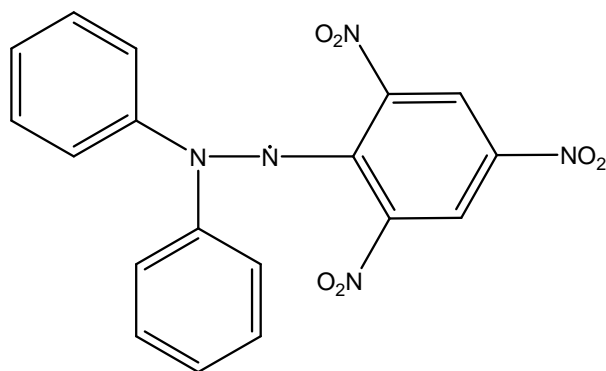
$$\log \text{DL}_{50} \pm 2 \text{ES DL}_{50}$$

Se reportó la DL<sub>50</sub> con su respectivo intervalo de confianza al 95%.

- Actividad antioxidante por el método atrapador del radical 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH).

El DPPH es un radical estable de color violeta con un pico de absorción a 515nm, que en presencia de atrapadores de radicales libres se reduce provocando la desaparición de su color violeta y por consiguiente la disminución de la absorbancia a 515nm.





2,2-difenil-1-picrilhidracilo  
(DPPH)

Para determinar la actividad atrapadora (antioxidante) de los compuestos sobre el radical libre, se midió de manera indirecta la reducción del radical libre DPPH mediante una técnica espectrofotométrica. En un tubo Eppendorf se pesó alrededor de 1mg de complejo y se adicionaron los  $\mu\text{L}$  necesarios de DMSO para obtener una solución 20 mM (Solución Stock), para obtener las concentraciones 1 $\mu\text{M}$  se tomaron 10 $\mu\text{L}$  de la solución Stock y se le adicionaron 50 $\mu\text{L}$  de EtOH, para la 10 $\mu\text{M}$  se tomó 50 $\mu\text{L}$  de la solución 1 $\mu\text{M}$  y se adicionaron 90  $\mu\text{L}$  de EtOH y para la concentración 100 $\mu\text{M}$  se tomó 50 $\mu\text{L}$  de la solución 10 $\mu\text{M}$  y se adicionaron 90  $\mu\text{L}$  de EtOH.

En una placa de 96 pozos se agregó para el blanco del disolvente 200 $\mu\text{L}$  de EtOH, y para restar la interferencia debida a la coloración de los compuestos a evaluar se colocaron 150 $\mu\text{L}$  de EtOH mas 50 $\mu\text{L}$  de cada una de las diluciones.

En los siguientes pozos se agregó por triplicado 50 $\mu\text{L}$  de las diluciones a distinta concentración, además de un blanco en el cual se adicionó 50 $\mu\text{l}$  de etanol. Posteriormente a estos pozos se agregaron 150  $\mu\text{L}$  de una solución etanólica de DPPH para obtener una concentración final de 133.33 $\mu\text{M}$ .

Se cubrió la placa para protegerla de la luz y se incubó a 37°C con agitación por 30 minutos. Terminado el tiempo se leyó la placa a 515nm en un lector de microplacas EL340 de BIO-TEK™. La actividad sobre el DPPH se expresa como porcentaje de reducción y se calculó con la fórmula:

$$\% \text{ de Reducción} = (C - E / C) 100$$

en donde;

C= DO del control (DPPH 100  $\mu$ M)

E= DO del experimental (mezcla DPPH 100  $\mu$ M + compuesto problema)

➤ Inhibición de la Peroxidación de lípidos en cerebro de rata (SRATB)

*Homogenado de cerebro y cuantificación de proteínas.*

Se anestesió a la rata con éter y se sacrificó por dislocación cervical. Se extrajo el cerebro completo y se colocó en solución PBS (fria, manteniendolo en un recipiente con hielo hasta su uso. Se lavó el cerebro con agua destilada para quitar los restos de sangre, se pesó y se agregaron 10 mL de solución PBS por cada gramo de cerebro (10 mL/g).

Se homogenizó durante 60 segundos con un homogenizador de teflón Politron. Se centrifugó a 3000 rpm por 10 min y se recupero el sobrenadante.

Se tomaron 30 $\mu$ L de sobrenadante y se llevo a 3 mL con H<sub>2</sub>O desionizada. Se midió la absorbancia a 280 y 205 nm. Para la cuenta de proteínas se aplicó la formula:

$$\text{Proteína (mg/ml)} = A_{205} / [ 27 + 120 (A_{280} / A_{205}) ]$$

El resultado se multiplico por 100 para obtener la concentración de proteínas en el sobrenadante (mg prot/mL). El contenido de proteínas en el sobrenadante se ajustó a 2.3529 mg/mL con solución PBS aplicando la fórmula:

$$V_2 = C_1 V_1 / C_2$$

en donde:

C<sub>1</sub>= concentración de proteina del sobrenadante.

V<sub>1</sub>= volumen del sobrenadante.

C<sub>2</sub>= concentración que se sea obtener.

V<sub>2</sub>= volumen al que se debe llevar el sobrenadante para obtener la C<sub>2</sub>.

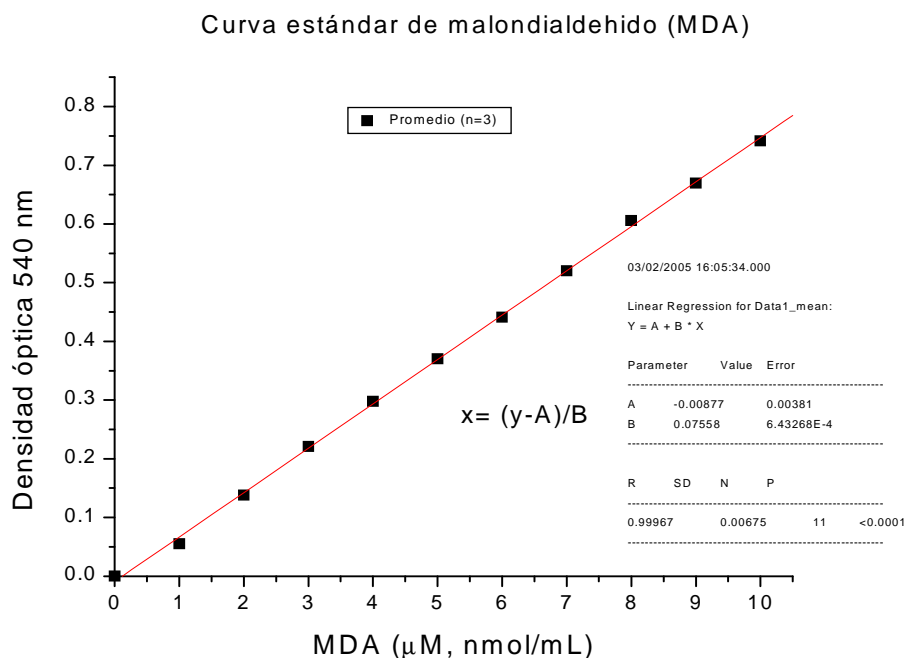
*Determinación de la concentración de MDA inducido con FeSO<sub>4</sub>*

Se colocaron 425  $\mu\text{L}$  del homogenizado (2.3529 mg/mL) en tubos Eppendorf de 2 mL y se les adicionaron 25  $\mu\text{L}$  del compuesto a probar (a una concentración 20 veces mayor a la deseada en 500  $\mu\text{L}$ ).

Los tubos se incubaron 30 min a 37 °C con agitación. Terminado el tiempo se les agregaron 50  $\mu\text{L}$  de FeSO<sub>4</sub> 100  $\mu\text{M}$  (concentración final 10  $\mu\text{M}$ ). Posteriormente se incubaron 60 minutos a 37 °C con agitación.

Se les adicionaron 500  $\mu\text{L}$  de reactivo TBA (mezcla de Ácido tiobarbitúrico 1% en NaOH 0.05 N y Ácido tricloroacético 30% en relación 1:1) y se incubaron en baño de hielo durante 10 minutos. Se centrifugaron 5 min a 10,000 rpm a temperatura ambiente y posteriormente se incubaron 30 minutos en baño de agua a 90 °C cuidando que los tubos estuvieran bien tapados, se enfriaron en un baño de hielo y se destaparon para liberar la presión. De cada tubo se tomaron por duplicado 100 $\mu\text{L}$  de solución y se colocaron en pozos de una microplaca de 96 pozos.

La absorbancia se midió a 540nm en un lector para microplacas ELx808 de BIO-TEK™ y los resultados obtenidos se interpolaron en la curva estándar empleando como precursor de MDA tetrametoxipropano (TMP) para obtener la concentración de MDA ( $\mu\text{M}/\text{mL}$ )



A los complejos que resultaron activos en el cernimiento primario se les realizó una curva concentración respuesta con la finalidad de calcular la concentración inhibitoria 50 (CI<sub>50</sub>), para ello se realizaron al menos tres experimentos independientes, se gráfico el % de inhibición contra el log de la concentración y se calculó la ecuación de la recta de los puntos significativos entre el 20 y el 50% de inhibición y de esta se despejo el valor de concentración al cual se obtenía el 50% de inhibición de la siguiente forma:

$$CI_{50} = (50 - b) / m$$

Se calculó el promedio y la desviación estándar ( $\sigma$ ) de los valores obtenidos de las distintas gráficas y posteriormente se calculo el error estándar (ES) con la siguiente fórmula:

$$ES = \sigma / \sqrt{n}$$

Donde:

$\sigma$ : desviación estándar de los valores obtenidos de  $CI_{50}$ .

n: número total de datos.

➤ Actividad antiinflamatoria (TPA)

Se emplearon grupos de 5 ratones macho cuyo peso osciló entre 20-25g los cuales fueron anestesiados por vía intraperitoneal con pentobarbital sódico a una dosis de 3.5mg/kg. En la oreja derecha (tratada) del ratón se aplicó tópicamente con una jeringa Hamilton 10 $\mu$ L de una solución etanólica de TPA (0.25mg/mL) distribuido en ambas caras de la oreja 5 $\mu$ L y 5 $\mu$ L (agente promotor de la inflamación). Después de 10 minutos, en la misma oreja se aplicaron 20 $\mu$ L de la solución del compuesto a probar a distintas concentraciones. La oreja izquierda (control) recibió solamente los vehículos 10 $\mu$ L de etanol y 20 $\mu$ L del vehículo que en este caso fue una mezcla de acetona-diclorometano 1:1.

Después de 4 horas los animales se anestesiaron con éter y se sacrifican por dislocación cervical y se tomó de la porción central de cada oreja una muestra de tejido de 7mm de diámetro con la ayuda de un sacabocado. Cada una de las orejas control y tratadas fueron depositadas en tubos Eppendorff previamente pesados, la diferencia en peso de las orejas representa el edema para cada ratón.

Los compuestos con un porcentaje de inhibición  $\geq 30\%$  se consideraron como candidatos para realizar una curva dosis respuesta y calcular su  $CI_{50}$ .

La medida de la respuesta antiinflamatoria se obtuvo por diferencia de peso entre la oreja tratada con el agente de prueba y el peso de la oreja control. El porcentaje de inhibición del edema se obtuvo de la siguiente manera:

$$\% \text{ Inhibición} = [ (C/E) / C ] 100$$

Donde;

C: edema del grupo tratado con TPA

E: edema del grupo tratado con TPA y el complejo.

La indometacina se tomo como estándar de la prueba a las dosis de 0.13, 0.24, 0.42, 0.75 y 1.3  $\mu\text{mol/oreja}$ .

Con los datos obtenidos se calculó el promedio de 5 animales  $\pm$  error estándar de la media (ESM). Los resultados se analizaron mediante una prueba de Dunnett y los valores de  $p \leq 0.05$  y  $p \leq 0.01$  se consideraron como diferencia significativa con respecto al control.

Para determinar la  $CI_{50}$  se graficó el log de la concentración vs el % de inhibición del edema y se calculo la ecuación de la recta de los puntos significativos entre 20 y 50% de inhibición para obtener la concentración a la cual se obtenía el 50% de respuesta, el resultado se reporta en  $\mu\text{mol/oreja}$ .

### **Procedimiento para la obtención de las bases de Schiff.**

Las reacciones de formación de las bases de Schiff se llevaron a cabo en un matraz bola provisto de una trampa de Dean-Stark, en el cual se adicionaron cantidades estequiométricas de salicilaldehído ó 2-hidroxiacetofenona con la correspondiente amina y se mantuvieron a reflujo por 6 horas utilizando como medio de reacción etanol. Después de completada la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida.

#### **3-(2-hidroxibencil imino)-fenol. (1.1 )**

Para la obtención del compuesto se hicieron reaccionar 1g (8.2 mmol) de salicilaldehído y 0.89g (8.2mmol) de 3-aminofenol. Se obtuvieron 1.73g (99%) de un sólido naranja con p.f.= 138°C; RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, Acetona-D6)  $\delta$ : 6.79 (1H, dd, J=7.7, 1.2, H-11), 6.80 (2H, ddd, J=7.9, 1.6, 0.8, H-9, H-13), 6.96 (1-H, td, J=7.5, 1.1 H-10), 7.27 (1H, td, J=8.3, 1.6, H-5), 7.38 (1H, dd, J=7.2, 1.8, H-3), 7.41 (1H, td, J=8.2, 1.6, H-4), 7.58 (1H, dd, J=7.5, 1.9, H-6), 8.84 (1H, s, H-7) ; RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz, acetona-D6)  $\delta$ ; 108.3 (C-10), 112.5 (C-11), 114.1 (C-13), 116.8 (C-3), 119.1 (C-5), 119.4 (C-1), 130.3 (C-9), 132.9 (C-4), 133.2 (C-6), 149.9 (C-8), 158.5 (C-12), 163.6 (C-2, C-7) ; EM ( $\text{EI}^+$ ), m/z (%),  $[\text{M}^+$ , 213] (100), 212 (65), 196 (12), 120 (15), 93 (10) ; IR ( $\text{cm}^{-1}$ );v 1596 (C=N).

**4-(2-hidroxi-bencilimino)-fenol. (1.2)**

Se hicieron reaccionar 1g (8.2mmol) de salicilaldehído con 0.89g (8.2mmol) de 4-aminofenol. Se obtuvieron 1.7g (97%) de un sólido de color naranja con p.f.=140°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, Cloroformo-D) δ: 6.91-6.95 (4H, m, H-10, H-12, H-5, H-3), 7.31-7.35 (3H, m, H-9, H-13, H-4), 7.52 (1H, dd, J= 7.9, 1.6, H-6), 8.83 (1H, s, H-7) ; RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, Cloroformo-D) δ; 116.0 (C-10, C-12), 116.6 (C-3), 118.9 (C-5), 119.7 (C-1), 122.6 (C-9, C-13), 132.3 (C-4), 132.4 (C-6), 140.3 (C-8), 157.0 (C-11), 160.6 (C-7), 161.0 (C-2) ; EM (EI<sup>+</sup>), m/z (%), [M<sup>+</sup>, 213] (100), 196 (5), 120 (12), 93 (5) ; IR (cm<sup>-1</sup>);v 1621 (C=N).

**4-(2-hidroxi-bencilimino)-5-metilfenol. (1.3)**

Se adicionó 1g (8.2mmol) de salicilaldehído con 1.008g (8.2mmol) de 4-amino-3-metilfenol. Se obtuvieron 0.98g (52%) de un sólido de color café con punto de fusión de 80°C; RMN <sup>1</sup>H (300MHz, DMSO-D6) δ:2.28 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 6.61-6.73 (3H, m, H-3, H-5, H-10), 7.28 (2H, d, J=8.4, H-12, H-13), 7.36 (1H, td, J= 8.4, 1.6, H-4), 7.58 (1H, dd, J=7.9, 1.5, H-6), 8.83 (1H, s, H-7); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz,DMSO-D6) δ: 18.5 (CH<sub>3</sub>), 114.3 (C-10), 117.0 (C-12), 117.6 (C-3), 119.0 (C-5), 119.4 (C-1), 120.1 (C-9), 132.7 (C-4), 133.0 (C-6), 134.3 (C-13), 138.5 (C-8), 157.2 (C-11), 160.2 (C-7), 160.8 (C-2) ; EM (EI<sup>+</sup>), m/z (%), [M<sup>+</sup>, 227] (100), 210 (15), 134 (45), 107 (9), 77 (19) ; IR (cm<sup>-1</sup>);v 1617 (C=N).

**4-[1-(4-hidroxi-fenilimino)etil]-fenol (1.4)**

Se hicieron reaccionar 1g (7.3 mmol) de 2-hidroxiacetofenona con 0.8 g (7.3 mmol) de 3-aminofenol en un medio de disolución de Tolueno. Se obtuvieron 0.89 g (53.5%) de un sólido de color amarillo con punto de fusión de 115 °C. RMN <sup>1</sup>H (300MHz, Cloroformo-D) δ: 2.33 (CH<sub>3</sub>), 6.46 (1H, dd, J=78.1, 0.8, H-11), 6.47 (1H, dd, J=7.7, 0.9, H-13), 6.66 (1H, dd, J=8.1, 0.8, H-3), 6.67 (1H, DD, J=8.1, 0.8, H-9), 6.99 (1H, td, J=8.2, 1.2, H-5), , 7.37 (1H, td, J=7.1, 1.6, H-10), 7.47 (1H, td, J=7.1, 1.7, H-4), 7.62 (1H, dd, J=7.9, 1.6, H-6) ; RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, Cloroformo-D) δ: 17.1 (CH<sub>3</sub>), 108.5 (C-10), 111.9 (C-11), 113.7 (C-13), 118.2 (C-3), 118.4 (C-1), 119.0(C-5), 129.0 (C-9),130.4 (C-4), 133.2 (C-6), 156.3 (C-12), 156.7 (C-2), 161.9 (C-7) ; EM (EI<sup>+</sup>), m/z (%), [M<sup>+</sup>, 227] (35), 226 (32), 212 (25), 121 (100) ; IR (cm<sup>-1</sup>);v 1624 (C=N).

### 2-[1-(4-Hidroxi-fenilimino)-etil]-fenol (**1.5**)

Para la preparación del compuesto se hicieron reaccionar 1g (7.3mmol) de 2-hidroxiacetofenona con 0.8g (7.3mmol) de 4-aminofenol y se obtuvieron 0.9 g (57 %) de un sólido de color verde con p.f.= 155°C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-D6) δ: 2.35 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 6.40-6.49 (4H, m, H-3, H-5, H-10, H-12), 6.83-6.91 (2H, m, H-9, H-13), 7.36 (1H, td, J= 8.2, 1.5, H-4), 7.72 (1H, dd, J= 8.3, 1.6, H-6) ; RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-D6) δ: 17.2 (CH<sub>3</sub>), 115.8 (C-10), 116.0 (C-12), 116.7 (C-13), 118.0 (C-3), 118.5 (C-9), 120.1 (C-1), 123.4 (C-5), 138.0 (C-8), 141.1 (C-4), 148.7 (C-6), 155.4 (C-11), 162.1 (C-7), 172.1 (C-2); EM (EI<sup>+</sup>), m/z (%), [M<sup>+</sup>, 227] (30), 212 (30), 120 (8), 109 (100); IR (cm<sup>-1</sup>); ν 1598 (C=N).

### Síntesis de los complejos de estaño.

Las reacciones para la obtención de los complejos se llevaron a cabo en un matraz bola con una trampa de Dean-Stark, bajo atmósfera de nitrógeno y se mantuvieron a reflujo por aproximadamente 8 horas, utilizando como medio de reacción una mezcla de tolueno/metanol (4:1). Se hicieron reaccionar cantidades estequiométricas de los ligantes sintetizados y de óxido de dibutil estaño para el caso de los complejos **2.1** y **2.2** , y se adicionó salicilaldehído ó 2-hidroxiacetofenona con la respectiva amina y óxido de dibutil estaño para el caso de los complejos **2.3**, **2.4**, y **2.5**.

### Complejo (**2.1**)

Para la obtención del complejo **2.1** se utilizaron 0.48g (2.27mmol) del ligante **1.1** y 0.56g (2.27 mmol) de óxido de dibutil estaño y se cristalizó en Hexano. Se obtuvieron 0.18g (4.36%) de cristales amarillos con p.f.=110°C; RMN <sup>1</sup>H (300MHz, Cloroformo-D) δ:0.84-0.94 (6H, m, J= 7.4, H-20, H-21), 1.30-1.83 (12H, m, H14 a H-19), 6.54 (1H, s, H-13), 6.72 (1H, d, J=7.4, H-11), 6.93 (1H, t, J=7.4, H-10), 7.02 ( 1H, d, J=8.7, H-9), 7.22 (2H, t, J=7.8, H-5, H-4), 7.36 (2H, D, J= 7.3, H-3, H-6), 8.51 (1H, s, H-7) ; RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, Cloroformo-D) δ ;13.6 (C-20), 13.7 (C-21), 23.5 (C-18), 25.1 (C-19), 27.1 (C-16), 27.2 (C-17), 27.4 (C-14), 27.5 (C-15), 110.7 (C-10), 112.2 (C-11), 117.3 (C-13),



117.7 (C-3), 119.0 (C-5), 119.3 (C-1), 130.2 (C-9), 132.2 (C-4), 133.0 (C-6), 149.9 (C-8), 161.2 (C-12), 161.5 (C-7), 162.1 (C-2); RMN  $^{119}\text{Sn}$  (112 MHz, Cloroformo-D)  $\delta$ : -173, -174; EM (FAB<sup>+</sup>), m/z (%), 829 (25), 564 (15), 446 (100), 332 (45); IR (cm<sup>-1</sup>); $\nu$  1619.7 (C=N).

### Complejo (2.2)

Para la obtención del complejo **2.2** se utilizaron 0.5g (2.34mmol) del ligante **1.2** y 0.58g (2.34 mmol) de oxido de dibutil estaño. Se obtuvieron 0.78g (18.39%) de un sólido de color amarillo con p.f.=132°C; RMN  $^1\text{H}$  (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :0.87 (3H,t, J= 7.4, H-21), 0.92 (3H,t, J=7.2, H-20), 1.29-1.86 (12H, m, H-14 a H-19), 6.65 (2H, d, J= 6.8, H-10, H-12), 6.92 (1H, td, J=7.5, 1.0, H-5), 7.00 (1H, d, J= 8.1, H-3), 7.22 (2H, dd, J= 8.7, 2.5, H-9, H-13), 7.30-7.37 (2H, m, H-4, H-6), 8.61 (1H, s, H-7) ; RMN  $^{13}\text{C}$  (300 MHz, Cloroformo-D)  $\delta$  ;13.4 (C-21), 13.5 (C-20), 23.5 (C-19), 25.2 (C-18), 26.9 (C-17), 27.1 (C-16), 27.3 (C-15), 27.4 (C-14), 117.1 (C-10, C-12), 118.8 (C-3), 119.4 (C-1), 119.6 (C-5), 122.5 (C-9, C-13), 131.6 (C-4), 132.3 (C-6), 139.1 (C-8), 158.8 (C-11),161.0 (C-7, C-2); RMN  $^{119}\text{Sn}$  (112 MHz, Cloroformo-D)  $\delta$ :-176, -175 ; EM (FAB<sup>+</sup>), m/z (%), 890 (7), 829 (25), 564 (10), 446 (100), 332 (35), 177 (8) ; IR (cm<sup>-1</sup>); $\nu$  1617(C=N).

### Complejo (2.3)

Para la preparación del complejo **2.3** se hicieron reaccionar 0.5g (4 mmol) de salicilaldehido con 0.5g (4 mmol) de 4-amino-3-metilfenol y 1.02g (4 mmol) de oxido de dibutil estaño. Se obtuvieron 1.9g (24.81%) de un sólido de color café con p.f.120=°C; RMN  $^1\text{H}$  (300MHz,Cloroformo-D)  $\delta$ : 0.83-0.96 (6H, m, H-20, H-21), 1.27-1.46 (4H, m J= 7.2, H-18, H-19), 1.54-1.84 (8H, m, H-14 a H-17), 2.37 (1H, s, CH<sub>3</sub>), 6.91 (2H, td,J= 7.5, 0.9, H-5, H-4), 7.01 (2H, d, J= 8.1, H-10, H-12), 7.08 (1H, d, J= 8.4, H-3), 7.31 (1H, dd, J=8.1, 1.6, H-13), 7.36 (1H,dd, J= 7.4, 1.4, H-6), 8.58 (1H, s, H-7) ; RMN  $^{13}\text{C}$  (300 MHz, Cloroformo-D)  $\delta$ : 13.4 (C-21), 13.5 (C-20), 18.5 (CH<sub>3</sub>), 23.4 (C-19), 25.1 (C-18), 26.7 (C-17), 26.9 (C-16), 27.1 (C-15), 27.2 (C-14), 115.9 (C-12), 117.0 (C-10), 118.0 (C-3), 118.8 (C-5), 119.7 (C-1), 122.6 (C-9), 131.6 (C-4), 132.3 (C-6), 134.4 (C-13), 136.5 (C-8), 158.6 (C-11), 161.1 (C-7), 171.8 (C-2); RMN  $^{119}\text{Sn}$  (112 MHz, Cloroformo-D)  $\delta$ :-176,

-177 ; EM (FAB<sup>+</sup>), m/z (%), 917 (6), 803 (5), 460 (100), 346 (41), ; IR (cm<sup>-1</sup>); $\nu$  1615 (C=N).

#### Complejo (2.4)

Para la preparación del complejo **2.4** se hicieron reaccionar 0.25g (1.8 mmol) de 2-hidroxiacetofenona con 0.19g (1.8 mmol) de 3-aminofenol y 0.45g (1.8 mmol) de óxido de dibutil estaño. Se obtuvieron 0.51g (13.49%) de un sólido de color café con p.f.=112°C; RMN <sup>1</sup>H (300MHz, Cloroformo-D)  $\delta$ : 0.79-0.89 (6H, m, H-20, H-21), 1.26-1.37 (4H, m, H-18, H-19), 1.66-1.76(8H, m, H-14 a H-17), 2.31 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 6.14 (1H, s, H-13), 6.30 (1H, d, J= 7.5, H-3), 6.42 (1H, s, H-5), 6.94 (1H, D, J=8.2, H-11), 7.00 (1H, d, J= 7.2, H-9), 7.15 (1H, t, J= 7.9, H-10), 7.35 (1H, td, J= 8.4, 1.3, H-4), 7.59 (1H, d, J= 7.1, H-6); RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, Cloroformo-D)  $\delta$ :13.4 (C-21), 13.5 (C-20), 16.8 (CH<sub>3</sub>), 23.5 (C-19), 25.2 (C-18), 26.9 (C-17), 27.0 (C-16), 27.3 (C-15), 27.4 (C-14), 111.3 (C-10), 115.1 (C-1), 117.9 (C-13), 118.2 (C-3, C-5), 119.8 (C-11), 128.8 (C-9), 129.8 (C-6), 130.0 (C-8), 132.8 (C-4), 148.3 (C-12), 162.1 (C-7), 170.6 (C-2); RMN <sup>119</sup>Sn (112 MHz, Cloroformo-D)  $\delta$ ; -176, -177; EM (FAB<sup>+</sup>), m/z (%), 576(10), 460 (100),346 (45); IR (cm<sup>-1</sup>); $\nu$  1615(C=N).

#### Complejo (2.5)

Para la preparación del complejo **2.5** se hicieron reaccionar 0.5g (3.6 mmol) de 2-hidroxiacetofenona con 0.4g (3.6 mmol) de 4-aminofenol y 0.9g (3.6 mmol) de óxido de dibutil estaño. Se obtuvieron 0.54g (3.92%) de un sólido de color mostaza con p.f.=130°C; RMN <sup>1</sup>H (300MHz, Cloroformo-D)  $\delta$ :0.84-0.94 (6H, m, H-20, H-21), 1.31-1.46 (4H, m, H-18, H-19), 1.54-1.85 (8H, m, H-14 a H-17), 2.37 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 6.78 (3H, d, J=8.2, H-3, H-10, H-12), 6.85 (1H, td, J=8.1, 1.1, H-5), 6.98 (2H, dd, J=8.3, 1.1, H-9, H-13), 7.33 (1-H, td, J=7.7, 1.6, H-4), 7.6 (1H, dd, J=8.1, 1.5, H-6); RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, Cloroformo-D) :  $\delta$ ;13.3 (C-21), 13.5 (C-20), 16.6 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (C-19), 24.9 (C-18), 26.8 (C-17), 27.0 (C-16), 27.2 (C-15), 27.3 (C-14), 115.9 (C-3), 116.6 (C-13), 117.6 (C-10), 118.1 (C-12), 118.7 (C-1), 119.7 (C-9), 122.7 (C-5), 128.6 (C-4), 130.5 (C-8), 132.5 (C-6), 136.2 (C-11), 162.3 (C-7), 170.5 (C-2); RMN <sup>119</sup>Sn (112 MHz, Cloroformo-D)  $\delta$ ; -177,

-178 ; EM (FAB<sup>+</sup>), m/z (%), 917 (5), 576 (5), 460 (100), 346 (32) ; EM (ESI), m/z: 1795 (M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O); IR (cm<sup>-1</sup>);v 1609 (C=N).

**VIII. BIBLIOGRAFIA**

1. Nath, M.; Goyal, S. *Main Group Met Chem.* **1996**, 19, 75.
2. Tuna, F.; Pascual, G. I.; Sulter, J. P.; Andruch, M.; Gulhen, S.; Guillevic, J.; Pritzkow, H. *Inorg. Chim. Acta.* **2003**, 342, 131.
3. Farfán, N.; Beltran, H.; Zamudio-Rivera, L.S.; Mancilla, T.; Santillan, R.; *Chem Eur. J.* **2003**, 9, 2291.
4. Pettinari, C.; Marchetti, F.; Pettinari, R.; Martini, D.; Drozov, A.; Tyoyanov, S.; *Inorg. Chim Acta.* **2001**, 325, 103.
5. Soon-Beng, T. Hui-Shan, T. Seng-Tong, C. Liang-Ming, Y; Thiekink, E. R.; *J.Coord. Chem.* **2000**, 49, 269.
6. Chandrasekar, V.; Nagendran, S.; Baskar, V.; *Coord.Chem.* **2002**, 235, 1.
7. Evans, C. J.; Karpel, S.; *J. Organomet. Chem.* **1985**, 16, 1.
8. Angiolini, L.; Caretti, D.; Mazzocchetti, L.; Salatelli, E.; Willem, R.; Biesemans, M.; *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 1965.
9. Gross, C. D.; *Inorg. Chem.* **1989**, 28, 2355.
10. Omae, I.; *Appl. Organomet. Chem.* **2003**, 17, 81.
11. Khan, M. I.; Baloch, M. I.; Ashfaq, M.; *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3370.
12. Mukta, J.; Shweta, G; V. P. Singh.; *J. Organomet. Chem.* **2004**, 18, 73, 82.
13. Nath, M.; Pokharia, S.; Eng, G.; Song, X.; Kumar, A.; *Spectrochim. Acta. Part A.* **2006**, 63, 66.
14. Gómez, E.; Contreras-Ordoñez, G.; Ramirez-Apan, T.; *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 54.
15. Nath, M.; Pokharia, S.; Yadav, R.; *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 215, 99.
16. Nath, M.; Pokharia, S.; Eng, G.; Gielen, M.; Nath, M.; Pokharia, S.; Kemmer, M.; Biesemans, M.; Willem, R.; De Vos D.; *J. Organomet. Chem.* **2003**, 17, 305.
17. Gielen, M.; Biessemans, M.; Willem, R.; *Appl. Organomet. Chem.* **2005**, 19, 440.

18. Zamudio-Rivera, L.; George-Tellez, R.; López-Mendoza, G.; Morales-Pacheco A.; Flores, E.; Hopfl, H.; Barba, V.; Fernández, F.; Cabirol, N.; Beltrán, H.; *Inorg. Chem.*, **2005**, 44, 5370.
19. Wade, L.G.; Química Orgánica. Ed. Prentice Hall, México, **1993**, 851-852.
20. Gielen, M.; Vanbellunghen, C.; Gelan, J.; Willem, R.; *Bull. Soc. Chim. Belg*, **1988**, 97 (11-12), 873.
21. Wang, J.; Zhang, Y.; Xu, Y.; Wang, Z.; *Heteroatom Chem.*, **1992**, 3, 5/6, 599.
22. Farfán, N.; Mancilla, T.; Santillán, R.; Gutierrez, A.; Zamudio-Rivera, S.; Beltrán, H.; *J. Organomet. Chem.*, **2004**, 689, 3481.
23. Yearwood, B.; Parkin, S.; Atwood, D.; *Inorg. Chim. Acta*, **2002**, 333, 124.
24. Jain, M.; Gaur, S.; Singh, V.; Singh, R.; *Appl. Organomet. Chem.*, **2004**, 18, 73.
25. Yin, H.; Hung, M.; Xu, H.; Gao, Z.; Li, G.; Wang, D.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4572.
26. Basu Baul, T.S.; Masharing, C.; Willem, R.; Biesemans, M.; Holcapek, M.; Jurásko, R.; Linden, A.; *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 3080.
27. González A.; Gómez E.; Córtes A.; Hernández S.; Ramírez T.; Nieto A.; *Chem. Pharm. Bull.* 2009, 57 (1), 5.
28. Sánchez M.; Hopfl H.; Ochoa M.; Farfán N.; Santillán R.; Rojas S.; *Chem Eur. J.*, 2002, 8 No.3, 612.
29. Meyer, B.; Ferrigni, N.; Putnam, J.; Jacobsen, L.; Nichol森, D.; McLaughlin, *J. Planta Médica*. **1982**, 45, 31.
30. Dexter, R.; Ward and Whipple *Freshwater Biology*, Ed. Wiley, New York, **1959**, 342, 131.
31. Sorgeloos, P.; Bengsston, D.; Dedeir, W.; Jaspers, E. *Artemia, Research and its Applications*. **1987**. Universa press, Weltteren, Belgium, Vol 1-3.
32. Balz, Frei, *Natural antioxidants in Human Health and Disease*, Academic Press. California. **1994**.

33. Fuchs, D.; Baier-Bitterlich, G.; Wede, L.; Wachtr, H. Reactive oxygen and apoptosis, In: oxidative Strees and the Molecular Biology or antioxidant defenses. Cold Spring Harbo; Laboratory press. North Carolina. **1997**. 40.
34. Loeckie, L.; Meerman, J.; Comandeur, J.; Vermeulen, N; **1999**. *Free Radical Biology and Medicine*, 26 (112); 202-226.
35. Prakash, A. *Antioxidant activity analytical progress*. **2001**, 19,1.
36. Litter, M. Farmacología experimental y clínica 7ª Edición. Edit. Librería "El ateneo", Argentina, **1988**, 1260.
37. Roitt, I.; Brostoff, J.; Male, D. K. Inmunología. 3a Edición. Trad. Fontan, F. F. Edit. Ediciones científicas y técnicas S. A. **1989**, 15.
38. Steven M., Russel J.; Bioactive Natural Products, Detection, Isolation and Structural Determination. Ed. CRC Press, **1993**, pág. 442-453.