



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

Síntesis de compuestos de organoestaño (IV) que contienen
péptidos

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Victor Hugo Gonzalez Reyna

Dra. Elizabeth Gómez Pérez

Instituto de Química, UNAM

México, D.F. enero 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

El presente trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio 5 de Química Inorgánica, Departamento de Química Inorgánica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección de la Dra. Elizabeth Gómez Pérez con el apoyo de la beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (299029) y el financiamiento del proyecto por parte de la DGAPA (IN204814)

Parte de este trabajo se presentó en el QUIMIUNAM 2015 en la modalidad de cartel, y en el Simposio Interno Anual del Instituto de Química UNAM 2015.

Jurado asignado

Presidente	Dr. Anatoly Yatsimirsky	Facultad de Quimica, UNAM
Vocal	Dra. Silvia Elena Castillo Blum	Facultad de Quimica, UNAM
Vocal	Dr. Pankaj Sharma	Instituto de Quimica, UNAM
Vocal	Dr. Víctor Barba López	UAEMorelos
Secretario	Dra. Verónica García Montalvo	Instituto de Quimica, UNAM

Tutor: Dra. Elizabeth Gómez Pérez

Sustentante: Q. Victor Hugo Gonzalez Reyna

Índice	
Lista de abreviaturas	7
Índice de compuestos	8
I. Introducción	9
II. Antecedentes	
Organoestananos	
Organoestananos hipercoordinados	11
Síntesis de complejo hipercoordinados de Sn(IV) a partir de ligantes polidentados	15
Estructuras multicéntricas, estanoxanos	17
Carboxilatos de di y triorganoestaño (IV)	20
Hidrólisis de dialquilestaño (IV) ²⁺	22
Actividad biológica de los compuestos organoestánicos	23
Péptidos como posibles agentes terapéuticos	
Nuevos agentes terapéuticos	25
Péptidos de penetración celular y la administración de fármacos	25
Actividad biológica de compuestos coordinados de organoestaño (IV) con aminoácidos y péptidos	
Actividad antifúngica de compuestos con aminoácidos	27
Actividad antileucémica y antitumoral de compuestos con aminoácidos	28
Actividad antileucémica y antitumoral de compuestos con dipéptidos	28
Actividad antimicrobiana y antiinflamatoria de compuestos con dipéptidos	29
Ligantes imínicos	
Formación de iminas con péptidos	30
Compuestos coordinados de estaño(IV) con ligantes derivados de aminoácidos y péptidos	
Compuestos con ligantes imínicos	32
Compuestos con ligantes oxima	33
III. Justificación	

IV. Objetivos

V. Síntesis de bases de Schiff

Bases de Schiff derivadas de salicilaldehídos 5-R-sustituídos, glicilglicina y glicil-L-alanina 1a-1d	36
Caracterización	
Espectroscopía de infrarrojo	37
Resonancia magnética	37
Espectrometría de masas	41

VI. Síntesis de complejos pentacoordinados de dioctil y dibutilestaño (IV)

Complejos derivados de salicilaldehídos 5-R-sustituídos y dipéptido glicilglicina 2a-2e	
Caracterización	
Espectroscopía de infrarrojo	42
Resonancia magnética nuclear	43
Espectrometría de masas	46
Complejo pentacoordinado de dibutilestaño (IV) derivado de glicilglicina	48
Propuesta de mecanismo para la ruptura del enlace peptídico	50

VII. Complejo hexacoordinado de dibutilestaño (IV) derivado de glicil-L-alanina y salicilaldehído

Caracterización	
Espectroscopía de infrarrojo	51
Resonancia magnética nuclear	51
Espectrometría de masas	51

VII.I Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxi-1-naftaldehído

Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxi-1-naftaldehído y los péptidos glicilglicina y glicil-L-alanina, 5a-5c	55
Caracterización	
Espectroscopía de infrarrojo	55

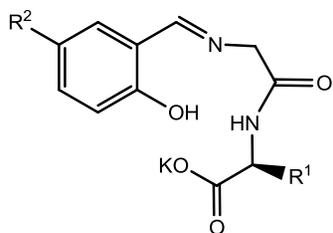
Resonancia magnética nuclear	55
Espectrometría de masas	59
IX. Síntesis de complejos hexacoordinados de diorganoestaño (IV) derivados de 2-hidroxi-1-naftaldehído 6a-6h	
Caracterización	
Espectroscopía de infrarrojo	61
Resonancia magnética nuclear	62
Espectrometría de masas	68
Influencia del disolvente en la reactividad de la base Schiff y el óxido de dibutilestaño (IV)	
Espectroscopía de infrarrojo	72
Resonancia magnética nuclear	72
Espectrometría de masas	77
X Conclusiones	
XI Experimental	
Metodología general para la obtención de los ligantes	80
Metodología de síntesis de los complejos 2a-2e y 4	82
Metodología de síntesis de los complejos 6a-6h	85

XII Bibliografía

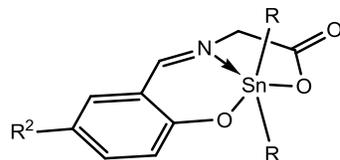
Lista de abreviaturas

Me	metilo
Ph	fenilo
Et	etilo
Oct	octil
Bu	butil
Pr	propil
Gly-Gly	glicilglicina
Gly-Leu	glicilleucina
Gly-Ile	glicilisoleucina
Ala-Phe	alanilfenilalanina
Phe-Leu	fenilalanilleucina
Phe-Phe	fenilalanilfenilalanina
Pen	Penisilamina
L-Tyr	L-tirosina
DL-Asp	DL-ácido aspártico
N-Bz-Gly	N-benzoil-glicina
N-Ac-Gly	N-acetil-L-glicina
CMI	concentración mínima inhibitoria
PPC	péptido de penetración celular

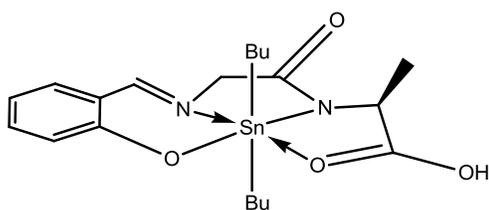
Índice de compuestos



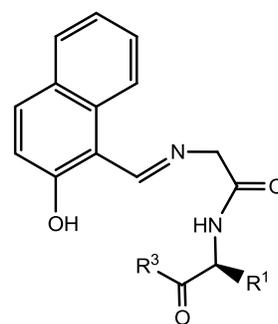
- 1a** $R_1 = H, R_2 = H$
1b $R_1 = H, R_2 = Cl$
1c $R_1 = H, R_2 = MeO$
1d $R_1 = CH_3, R_2 = H$



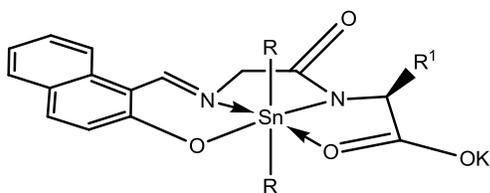
- 2c** $R^2 = MeO, R = Bu$
2d $R^2 = NO_2, R = Bu$
2e $R^2 = H, R = Oc$



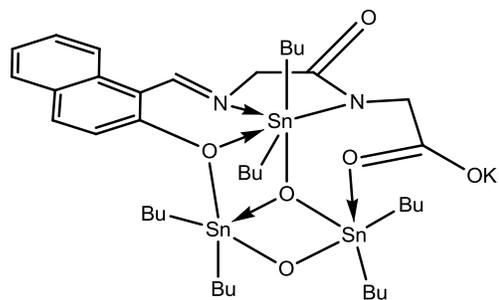
4



- 5a** $R^1 = H, R^3 = OK$
5b $R^1 = CH_3, R^3 = OK$
5c $R^1 = H, R^3 = OH$



- 6a** $R = Me, R^1 = H$
6b $R = Bu, R^1 = H$
6c $R = Oc, R^1 = H$
6d $R = Ph, R^1 = H$
6e $R = Me, R^1 = CH_3$
6f $R = Bu, R^1 = CH_3$
6g $R = Oc, R^1 = CH_3$
6h $R = Ph, R^1 = CH_3$



8

I. Introducción

Los péptidos son moléculas formadas por dos o más aminoácidos mediante enlaces peptídicos. El enlace peptídico es un enlace covalente formado por el átomo de nitrógeno del grupo amino ($-\text{NH}_2$) de un aminoácido y el carbono del ácido carboxílico ($-\text{COOH}$) de otra molécula de aminoácido, esto implica la unión covalente carbono-nitrógeno formando un enlace amida. Las proteínas pueden estar formadas por varios polipéptidos. Los péptidos, al igual que las proteínas son responsables de un gran número de funciones metabólicas. En los últimos años los péptidos como agentes terapéuticos han sido de interés como posibles fármacos.^[1, 2] Entre estos, los compuestos de organoestaño (IV), que contienen en su estructura aminoácidos o péptidos han mostrado actividad biológica importante.

La mayor parte de los enlaces formados por estaño son covalentes de carácter- ζ . Los principales átomos donadores empleados en la síntesis de compuestos coordinados de organoestaño (IV) son el oxígeno y el nitrógeno, ambos son capaces de formar dos tipos de enlaces, el covalente y covalente coordinado. En el caso del oxígeno es más común la formación del enlace covalente, este enlace es relativamente fácil de formar y sus productos son estables. La combinación de estos átomos donadores se encuentra presente en diversos ligandos biológicamente activos,^[3, 4] entre los que se encuentra aminoácidos y péptidos además de diversos compuestos tipo base de Schiff, utilizados en reacciones con estaño(IV).

Uno de los grupos funcionales más utilizados en la química de coordinación del Sn (IV) es el grupo imínico presente en los ligandos tipo base de Schiff, estas bases tanto aromáticas como alifáticas en forma neutra se han utilizado para obtener aductos y quelatos con estequiometría variable y diferentes modos de coordinación.

El desarrollo y las aplicaciones industriales, agrícolas y biológicas de los compuestos de organoestaño ha conducido a un aumento de su concentración en el medio ambiente y en los sistemas biológicos ocasionando problemas de contaminación y toxicológicos. La solución a estos problemas está en el conocimiento de los mecanismos de desintoxicación celular, un proceso que probablemente implica reacciones con ligandos biológicamente importantes tales como aminoácidos y péptidos. En este sentido el conocimiento de la selectividad del metal en las especies organometálicas a los sitios donadores en las estructuras biológicas incluso en moléculas simples es necesario, pues estos sirven para modelar interacciones con moléculas más complejas.

Debido a lo anteriormente mencionado en este trabajo se tiene como objetivo profundizar en el conocimiento de las formas de coordinación del Sn (IV) con

dipéptidos por lo se describe la síntesis y caracterización de ligantes tipo base Schiff derivados de aminoácidos y péptidos, con distintos aldehídos y distintas especies de diorganoestaños (IV).

II. Antecedentes

Organoestananos

Los compuestos orgánicos de estaño u organoestananos que contienen el fragmento diorganoestaño presentan un amplio campo de estudio en la química organometálica debido, entre otros motivos al tipo de estructuras que forman, a las distintas geometrías y números de coordinación que pueden presentar y a sus múltiples aplicaciones.^[9, 13] El campo de estudio de estos compuestos es diverso y se extiende al estudio de su posible actividad biológica.^[3, 4]

Organoestananos hipercoordinados

Los compuestos de estaño de la forma R_4Sn y R_nSnX_{4-n} (R = grupo orgánico) con número de coordinación cuatro y geometría tetraédrica se presentan en derivados con impedimento estérico o ligandos débilmente electronegativos y pobres donadores de densidad electrónica, en los que el estaño difícilmente alcanza números de coordinación más altos.^[5] Sin embargo, la presencia de elementos fuertemente electronegativos unidos covalentemente al estaño provoca que este sea susceptible de formar compuestos con números de coordinación mayores y distintas geometrías.^[3 - 14] Entre los números de coordinación altos los más comunes son cinco y seis, aunque se conocen ejemplos de siete y ocho. Para el número de coordinación de cinco existen dos posibles geometrías, la bipirámide trigonal y la pirámide de base cuadrada, siendo predominante la primera.^[5] Para el número de coordinación seis la geometría asociada es la octaédrica y para el número siete la de bipirámide pentagonal.^[5] Los compuestos de diorganoestaño (IV), son capaces de formar especies hipervalentes debido a: las interacciones con átomos donadores de pares de electrones y la expansión de la capa de valencia del metal hacia los orbitales d, que permite la formación de enlaces coordinados generando especies penta, hexa y heptacoordinadas,^[3, 12, 14, 15] figura 1. La distribución y orientación de los átomos donadores y sustituyentes orgánicos unidos al átomo central de estaño, son dependientes de una serie de factores, entre los que destacan la flexibilidad, basicidad y volumen, este último se manifiesta en forma de impedimento estérico el cual es factor limitante para los números de coordinación altos.^[3 - 15]

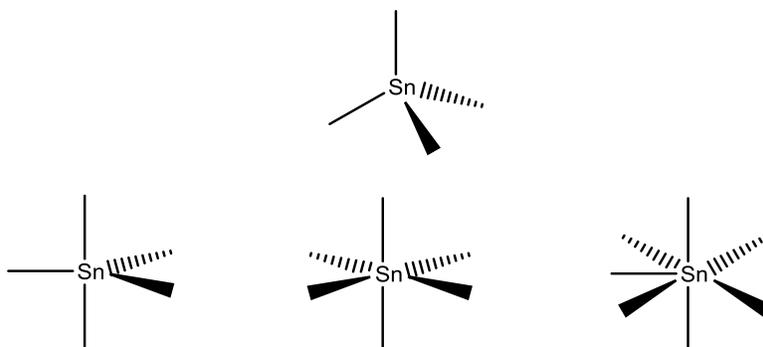


Figura 1. Geometrías de especies tetra, penta, hexa y hepta coordinadas de estaño (IV).

Los números de coordinación altos, pueden asociarse a la presencia de dos o más ligantes con distintos átomos donadores, a un ligante polidentado, o a la presencia en la esfera de coordinación de moléculas de disolvente en el que se encuentren los compuestos. El compuesto de dibutilestaño (IV) mostrado en la figura 2, muestra la asociación de dos ligantes bidentados idénticos para formar una especie hexa coordinada cuya geometría es la de un octaedro distorsionado con los sustituyentes butilo en posición *trans*.^[16]

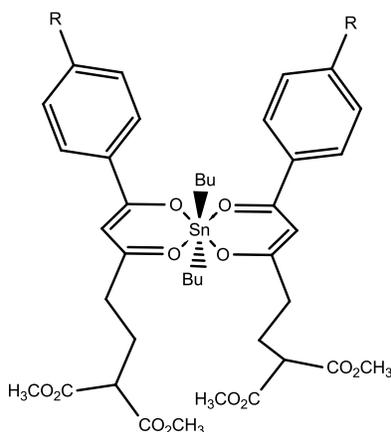


Figura 2. Compuesto monomérico de dibutilestaño (IV) con ligante bidentado en estequiometría 2:1, ligante:dibutilestaño (IV).

La asociación de dos ligantes polidentados diferentes a un sólo centro metálico genera especies monoméricas asimétricas con números de coordinación altos. Por ejemplo, el compuesto que se muestra en la figura 3, descrito por nuestro grupo de trabajo, en este caso un grupo carboxilato actúa como ligante monodentado, mientras que el anillo piridínico forma un enlace de coordinación a través del nitrógeno, en tanto que la base de Schiff se comporta como un ligante tridentado, originando un compuesto donde el estaño posee un número de coordinación siete.^[8]

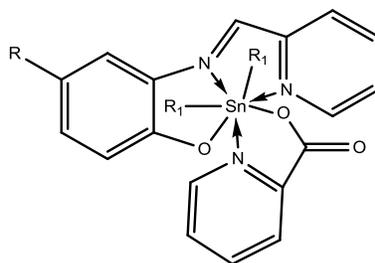


Figura 3. Compuesto heptacoordinado de diorganoestaño (IV) con ligante tipo base de Schiff y carboxilato.

También es conocido que la asociación de ligantes puede generar compuestos binucleares, como el caso que se muestra en la figura 4, el ligante tetradentado se asocia con el fragmento de dibutilestaño (IV), originando una especie dimérica, en la cual la flexibilidad del ligante permite la existencia en solución de dos isómeros geométricos. ^[17]

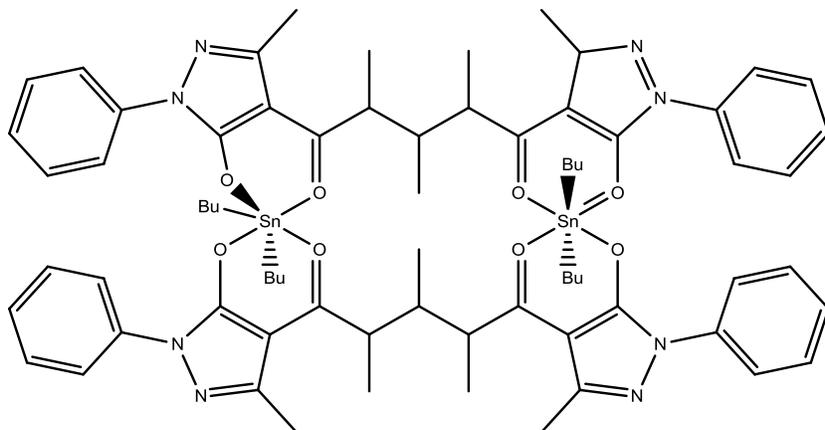
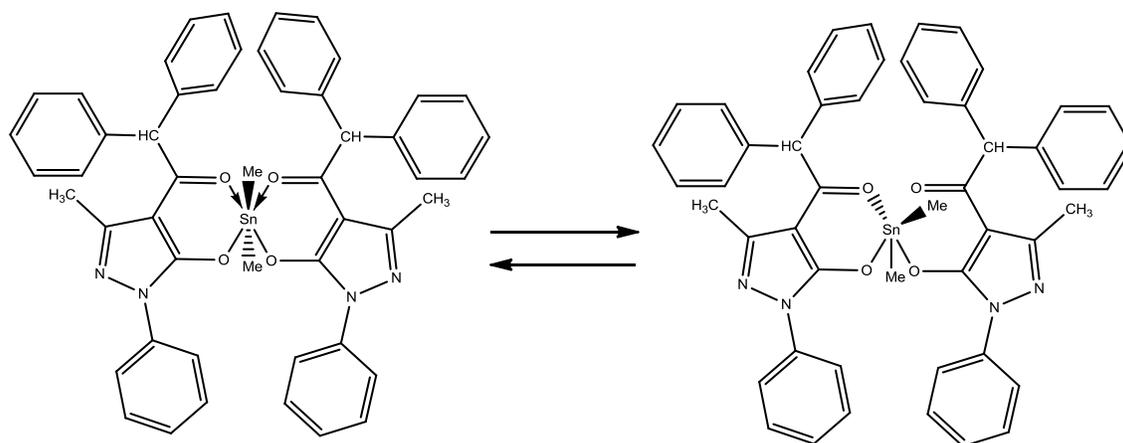


Figura 4. Compuesto dimérico de dibutilestaño (IV) con ligante tetradentado.

La formación de especies diméricas es favorecida, cuando representa una menor tensión en la molécula, en ocasiones esta tensión es aliviada por movimientos conformacionales que pueden estar acompañados de equilibrios de ruptura y formación de enlaces de coordinación. ^[11, 18] El impedimento estérico que se genera cuando dos o más moléculas del ligante con sustituyentes voluminosos se unen a un centro metálico, puede ser importante y provocar que las moléculas establezcan equilibrios de coordinación-descoordinación, un ejemplo de esto es el equilibrio dinámico mostrado en el esquema 1. El equilibrio coordinación-descoordinación de este compuesto presenta dos señales en el espectro de RMN ¹¹⁹Sn, las cuales corresponden a dos especies en solución, una pentacoordinada y otra hexacoordinada. ^[19]



Esquema 1. Equilibrio dinámico de coordinación-descoordinación en compuesto de dimetilestaño (IV), debido al impedimento estérico del ligante.

El disolvente y la temperatura son también factores que tienen una influencia importante en la asociación de los monómeros o especies discretas en compuestos coordinados de diorganoestaño (IV), y afectan el número de coordinación y el entorno químico del centro metálico, la evidencia de dichos cambios se encuentra en RMN de ^{119}Sn , un ejemplo de esto es la identificación de dos compuestos en solución a diferentes temperaturas figura 5, a baja temperatura se identificó el compuesto dimérico en el que el grupo hidroxilo actúa como un ligante puente, la formación de este compuesto se comprobó por espectrometría de masas. ^[20]

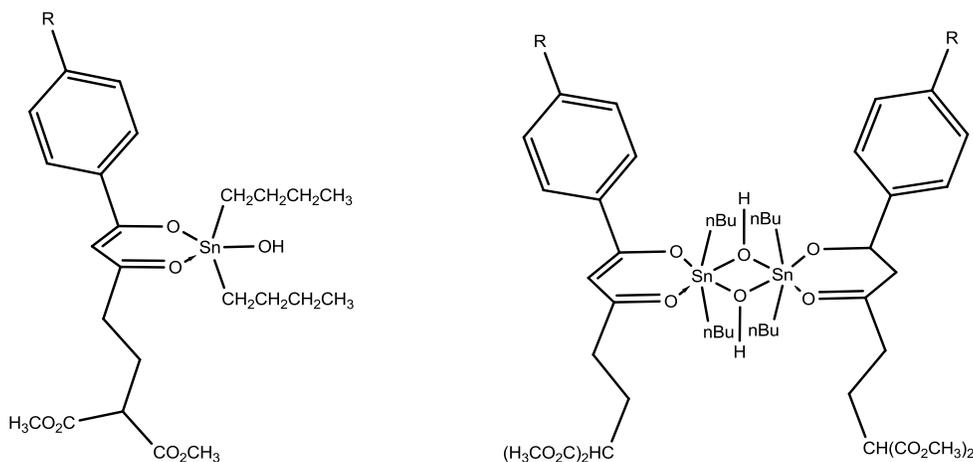


Figura 5. Compuesto de dibutilhidroxiestaño (IV) coordinado con 1,3-di-cetona malonato, y agregado identificado a baja temperatura.

Síntesis de complejo hipercoordinados de Sn(IV) a partir de ligantes polidentados

Los ligantes polidentados que son capaces de coordinar cinco posiciones donadoras, generalmente incluyen a átomos de oxígeno, azufre y nitrógeno, y son frecuentes los grupos imina y los anillos piridínicos. [7, 21, 22] El compuesto hipercoordinado de estaño (IV) que se muestra en la figuras 6 [7], es ejemplo de la heptacoordinación de una especie de diorganoestaño (IV) proveniente de un solo ligante. En este caso, los enlaces de coordinación se establecen con átomos de nitrógeno en hibridación sp^2 , el ligante contienen un anillo piridínico y dos grupos imínicos equivalentes. En este compuesto los grupos imínicos y el nitrógeno piridínico se coordinan al centro metálico, generando tres enlaces de coordinación que sumados a los cuatro covalentes, le confieren al metal un ambiente heptacoordinado. El ligante ocupa las posiciones ecuatoriales en una geometría de bipirámide de base pentagonal, en la cual las posiciones axiales están ocupadas por los sustituyentes orgánicos unidos al metal.

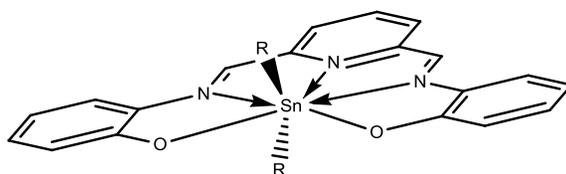


Figura 6. Compuesto heptacoordinado de diorganoestaño (IV) con ligante pentadentado tipo base de Schiff.

Otro ejemplo son los compuestos coordinados de dimetil, dibutil y difenilestaño (IV) con ligantes tipo salen N_3H_3 , que presenta la combinación de nitrógenos sp^3 y sp^2 como posiciones donadoras en un mismo ligante, figura 7. En general los sustituyentes orgánicos poco voluminosos unidos al átomo de estaño, presentan una mayor desviación de la geometría. El caso del sustituyente fenilo unido al átomo de estaño presenta la menor desviación de la geometría esperada. [11, 18] Para el compuesto mostrado en la figura 8 se ha encontrado evidencia de que el átomo de nitrógeno del grupo amina invierte su orientación mediante un equilibrio dinámico de coordinación-descoordinación en solución, que involucra a los tres átomos de nitrógeno. [11, 18] Este cambio en la conformación espacial del compuesto de coordinación, es generado por la tensión que se presenta cuando se enlazan las cinco posiciones donadoras al centro metálico y la flexibilidad del ligante, lo que conduce a una débil coordinación de los átomos donadores favoreciendo el equilibrio.

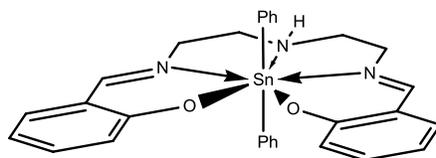


Figura 7. Compuesto heptacoordinado de difenilestano (IV) con ligante pentadentado tipo salen N_3H_3 .

La reducción del grupo funcional imina genera la amina secundaria correspondiente, formando un ligante del tipo amino alcohol para posteriormente obtener los compuestos coordinados de organoestaño (IV) presentados en la figura 8. Este compuesto presenta un equilibrio dinámico de coordinación-descoordinación de los tres nitrógenos. La orientación *cis* o *trans* de los sustituyentes orgánicos unidos al estaño depende de la distribución de los átomos de oxígeno y nitrógeno coordinados al centro metálico, determinando la estructura que adquirirá el compuesto. ^[11, 18]

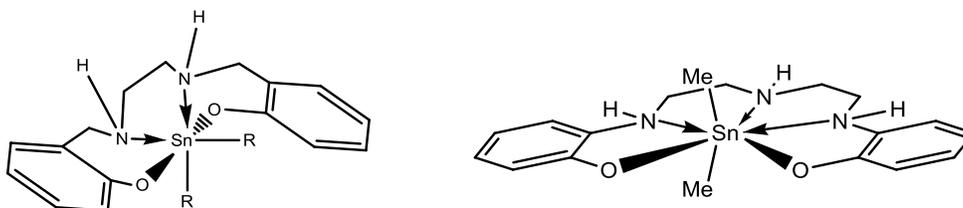
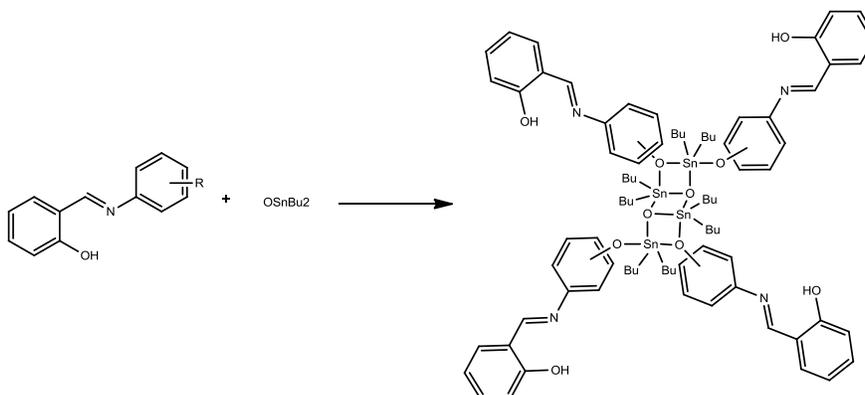


Figura 8. Compuestos coordinados de diorganoestaño (IV) con ligantes amino alcohol derivados de compuestos tipo Salen (H_2).

El compuesto mostrado al lado izquierdo en la figura 8 forma una especie hexacoordinada con los derivados de dimetil, dibutil y difenilestano (IV) y el ligante tetradentado de tipo amino alcohol derivado del compuesto tipo Salen (H_2), N, N bis (salicilaldehído) etilendiamina, estos complejos presentan una geometría de octaedro distorsionado con los átomos de nitrógeno en posiciones *trans* a cada uno de los grupos orgánicos, mientras que el ligante pentadentado de tipo amino alcohol de la derecha forma una especie heptacoordinada cuando se hace reaccionar con cloruro de dimetilestano (IV), el complejo posee una geometría de bipirámide de base pentagonal distorsionada con los sustituyentes orgánicos *trans* ocupando las posiciones axiales, mientras que los átomos de nitrógeno y oxígeno del ligante ocupan las posiciones ecuatoriales, las cuales sufren desviación respecto al plano. Se ha observado en compuestos análogos que la desviación del ligante respecto al plano es mayor cuando los sustituyentes orgánicos presentan un menor volumen. ^[11, 12]

Estructuras multicéntricas, estannoxanos

Aunque los complejos de organoestaño encontrados en la literatura en su mayoría presentan estructuras monómericas, existen numerosos compuestos que contienen más de un átomo metálico de estaño en su estructura debido a asociaciones de fragmentos organoestánicos. Se han encontrado estructuras denominadas tipo escalera o tipo tambor, estas estructuras a menudo son caracterizadas por difracción de rayos X para poder confirmar su disposición en el estado sólido, nuestro grupo de trabajo ha descrito compuestos con fórmula $(\text{Bu}_2\text{Sn})_4\text{O}_4\text{L}_4$ (L = bases de Schiff derivadas de salicilaldehído y *para*, *meta* amino fenoles), esquema 2. Estos compuestos de coordinación están formados por tres anillos (Sn_2O_2) de cuatro miembros, en una disposición tipo escalera, con cuatro centros de estaño unidos por átomos de oxígeno, descrita como una especie de tipo diestannoxano que contiene dos átomos de estaño pentacoordinados diferentes, y el ligante actúa de forma monodentada; este se une con el metal a través de los átomos de oxígeno de un grupo fenol, dejando ocho sitios de coordinación disponibles.^[23]



Esquema 2.

Si bien la difracción de rayos-x es la técnica que confirma la formación de este tipo de estructuras es posible encontrar evidencia de estas en la espectroscopia de RMN de ^{119}Sn , pues los compuestos que las generan presentan señales características que pueden asociarse a las mismas. Ejemplo de esto son los compuestos $(\text{Bu})_2\text{Sn}_4\text{O}_4\text{L}_4$ antes mencionados, para los que se describen dos diferentes señales correspondientes a los átomos de estaño no equivalentes exo y endo cíclicos del tetrabutildiestannoxano, en -173.4, y -173.9 ppm para ambos compuestos. Los espectros de RMN de ^1H de estos compuestos presentan entre otras señales dos triples en la región alifática que se atribuyen a grupos butilo de fragmentos de organoestaño no equivalentes. Estos triples se centran en 0.97 y 1.01 ppm para el complejo con el ligante derivado del *para* amino fenol, y en 0.86 y 0.91 ppm para el ligante derivado del *meta* amino fenol, lo que muestra que los

grupos orgánicos unidos al estaño no son equivalentes, debido a la disposición espacial de adquieren en solución. En la región aromática, el desplazamiento del protón imínico es similar a la del ligante libre, confirmando que el átomo de nitrógeno imínico no está coordinado al átomo metálico, lo cual se corrobora con los datos espectroscópicos de IR obtenidos. [23]

Los espectros de RMN de ^{13}C de ambos complejos no presentaron diferencias significativas respecto al ligante libre y muestran dos conjuntos de señales para los grupos butilo, lo que concuerda con la presencia de dos fragmentos de dibutilestaño (IV) diferentes. Los átomos de carbono base de oxígeno son los únicos que presentan diferencias, respecto a lo observado para el ligante libre, esto probablemente inducido por el enlace O-Sn. En la figura 9 se muestra la estructura obtenida por difracción de rayos X, para el compuesto con el grupo fenol en la posición *meta*. [23]

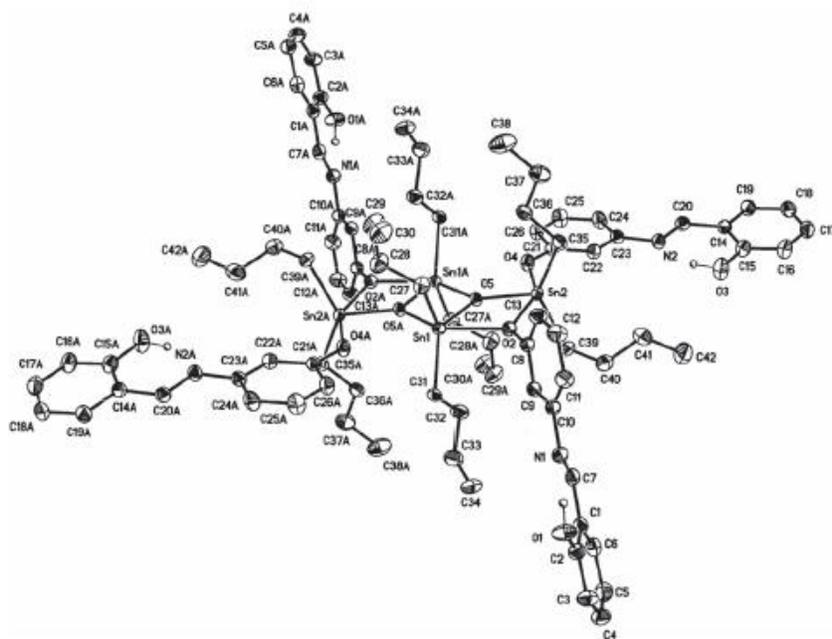


Figura 9. Estructura obtenida por difracción de rayos X de compuesto tetrabutildiestannoxano.

Los resultados RMN de ^{119}Sn permiten en algunos casos diferenciar entre la formación de las estructuras tipo escalera o tipo tambor, siendo este el caso de compuestos como: el hexámero de benzoato de oxobutilestaño, $[\text{n-BuSn}(\text{O})\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{NO}_2]_6 \cdot 3\text{C}_6\text{H}_6$, figura 10, y el dímero del ciclohexoatonato de oxometilestaño, $[(\text{MeSn}(\text{O})\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4)_2]_2$, figura 11, obtenidos por condensación del ácido estanoico con el respectivo ácido carboxílico. [24]

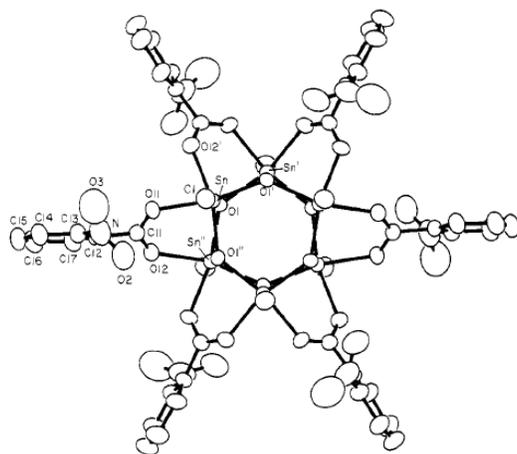


Figura 10. Estructura del benzoato del oxobutilestaño, $[\text{BuSn}(\text{O})\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_4\text{NO}_2^{-2}]_6$ hexamero de estructura tipo tambor.

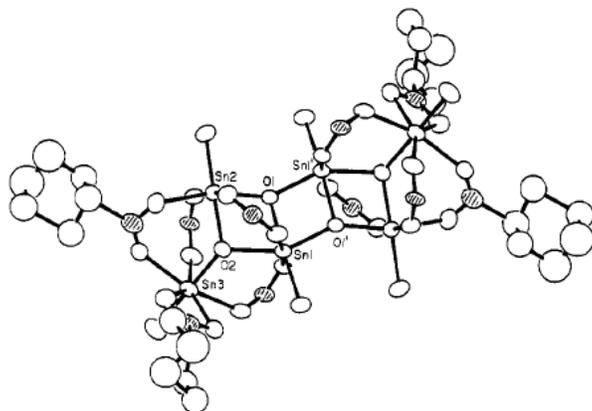


Figura 11. Estructura del ciclohexanoato del oxometilestaño, $[(\text{MeSn}(\text{O})\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_{11})_2]_2$ dimer de estructura tipo escalera.

Los datos de RMN de ^{119}Sn muestran que las estructuras tipo tambor y escalera se interconvierten de forma reversible. La evidencia de RMN muestra la conversión parcial de la estructura de escalera a la de tambor que se ha obtenido para el oxocarboxilato mixto en el tricarboxilato $[(\text{MeSn}(\text{O})\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_{11})_2]_2$. Para este compuesto se describen tres importantes señales RMN de ^{119}Sn en -500,9, -527,0 y -607,4 ppm las cuales corresponden a tres entornos magnéticos distintos para los átomos de estaño no equivalentes en esta estructura de escalera. El átomo de estaño más protegido, se encuentra en un número de coordinación siete. Al observar sucesivamente las señales a campo bajo estas corresponden a átomos de estaño situados progresivamente hacia el centro de la estructura de la escalera. Sin embargo, los autores hacen referencia a dos señales adicionales de baja intensidad en -465,9 y -515,6 ppm, la primer señal puede deberse a la estructura tipo tambor, $[\text{MeSn}(\text{O})\text{O}_2\text{CC}_6\text{H}_{11}]_6$, generada por la pérdida de ácido carboxílico, mientras que la segunda señal a -515,6 ppm puede ser debida a un

intermediario en la formación de la estructura de tambor. En la figuras 12 se muestran las estructuras tipo escalera y tambor. ^[24]

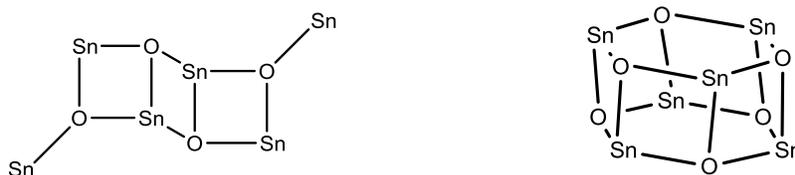


Figura 12. Estructura tipo escalera, izquierda, estructura tipo tambor, derecha.

Carboxilatos de di y triorganoestaño (IV)

El interés en la síntesis y la determinación de la estructura de los productos obtenidos, de la reacción entre compuestos coordinantes donadores de electrones a través del átomo de oxígeno con organoestaño (IV) es antiguo, tanto en la investigación como en la industria, ^[25] debido entre otros a la actividad catalítica y a los productos derivados de estos compuestos. ^[4, 13, 25] Entre los compuestos de triorganoestaño (IV) y diorganoestaño (IV), uno de los ligantes más estudiados son los carboxilatos. Las tendencias estructurales de estos compuestos están bien establecidas, pues han sido analizadas por difracción de rayos-x, espectroscopia Mössbauer, ^[15] así como por RMN en estado sólido, y sobre todo en solución. El átomo de estaño en los complejos de triorganoestaño (IV) presenta principalmente los números de coordinación cuatro y cinco, este último con mayor incidencia en el estado sólido. En este caso el átomo metálico está rodeado por tres átomos de carbono correspondientes a los sustituyentes orgánicos y los dos átomos de oxígeno del carboxilato. El carboxilato puede actuar como un ligante bidentado, bidentado-puente o aniso bidentado. ^[26, 27] Otra posibilidad es que el carboxilato actúe como puente entre dos átomos de estaño, figura 13 ^[26]. Los compuestos más comunes con enlace puente entre dos átomos de estaño, tienden a formar redes infinitas de polímeros en estado sólido, estas con frecuencia se fragmentan en oligómeros o monómeros en disolventes coordinantes. Dependiendo de la naturaleza de los ácidos carboxílicos utilizados y la estequiometría de los reactivos, los productos pueden ser monómeros, dímeros, tetrámeros, escaleras oligoméricas o estructuras hexaméricas, estas dos últimas también encontradas en especies de diorganoestaño (IV). ^[23, 26, 27]

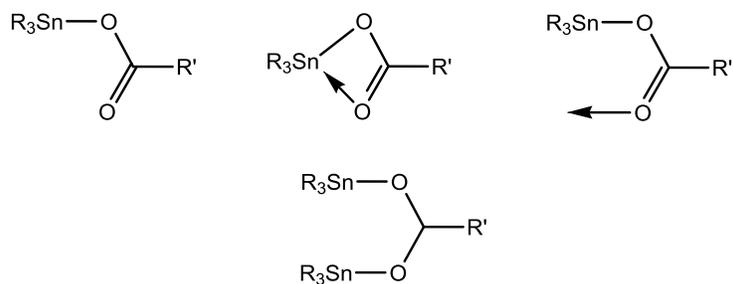


Figura 13. Formas de enlace para carboxilatos de triorganoestaño (IV)

Los carboxilatos de diorganoestaño también han sido objeto de diversas investigaciones, el producto más abundante de la reacción entre R_2SnO (o R_2SnX_2) y $R'COOH$ en estequiometría 1:2 es el dicarboxilato hexacoordinado de estaño mono nuclear con fórmula $[R_2Sn(OOCR')_2]$, en donde el centro metálico existe en una geometría octaédrica, figura 14.

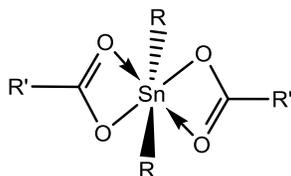


Figura 14. Dicarboxilato de diorganoestaño (IV).

Con el fin de modificar las propiedades de solubilidad, estabilidad o biodisponibilidad, y con ello la respuesta biológica de estos compuestos, se han utilizado carboxilatos asociados a distintos grupos funcionales, generalmente partiendo de un anillo aromático en el cual se encuentran anclados estos grupos. Un grupo comúnmente empleado es el de los anillos piridínicos, en algunos casos los grupos adicionales son posibles posiciones donadoras adicionales al carboxilato, las cuales pueden ser preferidas para coordinarse al átomo de estaño.^[15] La serie de compuestos mostrada en la figura 15^[15], ejemplifica la forma esperada de coordinación de dos unidades de carboxilato a un equivalente del diorganoestaño (IV), estos compuestos con carboxilatos distintos muestran en el primer caso (figura 15 izquierda superior) al derivado del ácido 5-metoxisalicílico,^[15] compuesto que presenta actividad citotóxica en las líneas celulares MCF-7 (cáncer de mama) y WiDr (cáncer de colon). Los otros dos compuestos se sintetizaron con el fin de evaluar su actividad antimicrobiana *in vitro*, mediante la reacción entre la sal sódica del ácido 2-amino-benzóico con el cloruro de diorganoestaño (IV) (R_2SnCl_2 R = CH₃, C₄H₉), en estequiometría 2:1.^[15]

En los compuestos de la figura 15, el número de coordinación es seis pero en el último caso el carboxilato se encuentra actuando como ligante monodentado debido a la adición de trifenilfosfina en estequiometría 2:1 respecto al metal.^[15]

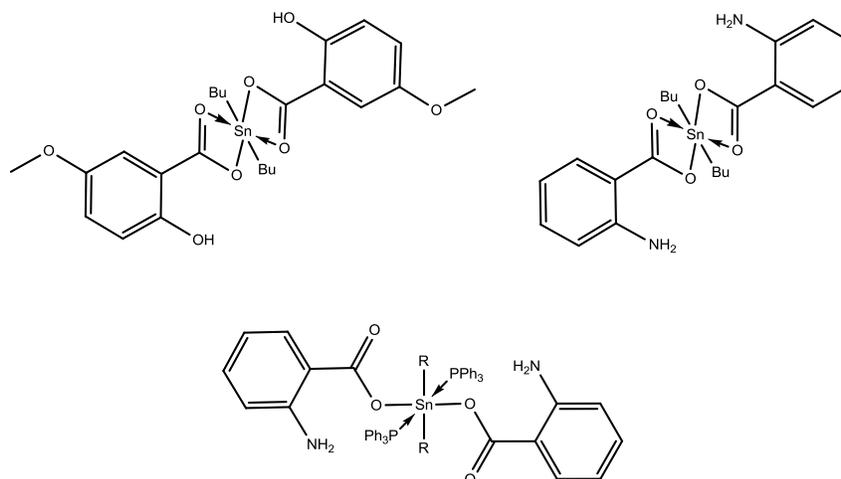


Figura 15. Compuestos de coordinación de diorganoestaño (IV) con distintos carboxilatos y trifenilfosfina.

La actividad antimicrobiana y antifúngica aumenta en los compuestos que contienen trifenilfosfina y el carboxilato actuando como ligante monodentado, respecto a la mostrada por los que solamente contienen al carboxilato actuando como ligante bidentado.

Hidrólisis de dialquilestaño (IV)²⁺

Los compuestos de organoestaño muestran un amplio espectro de efectos biológicos y se han utilizado como fungicidas, ^[15] bactericidas, ^[27] acaricidas, conservadores de la madera, y estudiado como agentes antitumorales, ^[28] antioxidantes y antiinflamatorios. ^[7, 29] Algunos resultados sobre líneas celulares cancerosas parecen apuntar a que sus efectos son dependientes de la relación entre solubilidad y lipofilia, las cuales se estudian con el fin de optimizar su eficacia. En este sentido se destaca la importancia de los estudios relacionados con la hidrólisis y formación de compuestos de coordinación de la especie organoestaño (IV)ⁿ⁺ en equilibrios acuosos, dado que el comportamiento biológico y químico de los compuestos de alquilestaño (IV) están estrechamente relacionados con la forma en que están presentes en el medio ambiente, por lo que la especiación en agua representa la base para la comprensión de su bioquímica.

Un equilibrio descrito en la literatura es la hidrólisis de la especie Me₂Sn (IV)²⁺, para el que se han establecido las principales estructuras formadas. En solución de etanol se forma la especie trans-dimetilestaño Me₂SnCl₂ (EtOH)₂. Esta especie tiene una estructura octaédrica en solución acuosa, la hidrólisis gradual de Me₂Sn (IV)²⁺ se ha evaluado utilizando las técnicas de titulación, potenciometría y mediciones espectroscópicas Mössbauer. Los resultados muestran que la

estructuras varían entre las geometrías y especies de un octaedro en el $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{H}_2\text{O})_4$ y un tetraedro en el $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{OH})_2$. Esta última especie se presenta a pH neutro y reacciona con fosfato acuoso y D-ribosa-fosfato, produciendo mayormente compuestos de coordinación 1:1 y 1:2 en donde el fragmento de la especie $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{IV})^{2+}$ está en el centro de una bipirámide trigonal o de un octaedro (probablemente distorsionado).

Los datos de la hidrólisis de los diorganoestaños (IV) son útiles para hacer comparaciones entre los compuestos de alquilestaño (IV), con el fin de establecer si hay alguna diferencia en su especiación en solución, a distintos valores de pH y temperatura; los dialquilestaño (IV) a menudo forman cinco especies hidrolíticas, siendo los mononucleares los que presentan mayores porcentajes de formación con respecto a los binucleares, que pueden llegar a formarse en cantidades mínimas o apenas perceptibles. Los datos que se conocen para la hidrólisis de compuestos de organoestaño hidrosolubles, pueden servir de modelo para sistemas cuyos datos no son accesibles debido a su baja solubilidad. Ésta información puede utilizarse para hacer simulaciones de las condiciones en fluidos naturales que pudieran contenerlos. [4]

Actividad biológica de los compuestos organoestánnicos

Como ya se ha mencionado los compuestos de organoestaño (IV) presentan una alta actividad biológica. La mayoría de los compuestos organoestánnicos son muy tóxicos, incluso a baja concentración. La toxicidad se determina en primer lugar por el número y la naturaleza de los grupos orgánicos unidos al átomo central de estaño. A menudo se considera que la que la naturaleza del ligante es de importancia secundaria sin embargo existen ejemplos en los que las propiedades electrónicas del ligante determinan la especificidad del compuesto. [3, 7 9]

Los derivados de triorganoestaño (IV) $\text{R}_3\text{Sn}(\text{IV})^+$ ejercen potente acción tóxica sobre el sistema nervioso central. Dentro de la serie de compuestos $\text{R}_3\text{Sn}(\text{IV})^+$, los homólogos inferiores (metil, Me; etil, Et) son los más tóxicos cuando se administra por vía oral, y la toxicidad disminuye progresivamente a partir de tripipilo a trioctilo, este último no ha mostrada ser tóxico. [3]

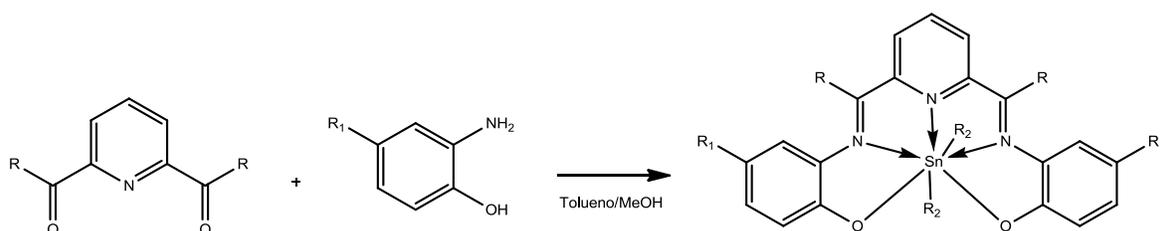
Los fragmentos $\text{R}_n\text{Sn}(\text{IV})^{(4-n)+}$ ($n = 2$ o 3) pueden unirse a la membrana celular, proteínas, glicoproteínas y proteínas celulares, por ejemplo, $\text{Et}_2\text{Sn}(\text{IV})^{2+}$ se une a ATP-asa y hexoquinasa, las especies $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{IV})^{2+}$ y $\text{Bu}_3\text{Sn}(\text{IV})^+$ se unen tanto a ATP-asa como a la membrana de acetilcolinesterasa de los eritrocitos humanos, mientras que $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{IV})^{2+}$ puede también estar unido a las membranas del músculo esquelético. [3]

Estudios de la correlación estructura-actividad de compuestos de organoestaño (IV) revelan que los compuestos activos presentan características estructurales

tales como: disponibilidad de posiciones de coordinación en el estaño, la presencia de enlaces ligante-Sn de baja estabilidad así como enlaces Sn-N y Sn-S susceptibles a descomposición hidrolítica. [3, 7]

La observación de las estructuras de compuestos de Sn que contienen un átomo N-donador, y las pruebas para la actividad antitumoral, han llevado a la hipótesis de que en los compuestos activos de estaño, la unión Sn-N en promedio presenta longitudes > 239 pm, mientras que los complejos inactivos tienen enlaces Sn-N < 239 pm, [3, 4, 7] aunque existen numerosos compuestos con actividad antitumoral que presentan enlaces Sn-N < 239 pm, [7] es el caso de los ligantes derivados de aminoácidos para los cuales se consideran distintos mecanismos de acción. [3, 4] Esto implica que la predisiociación del ligante puede ser un paso importante en el modo de acción de estos compuestos, y que el ligante coordinado puede favorecer el transporte de las especies activas al sitio de acción en las células donde son liberados por hidrólisis. [3]

En un trabajo presentado por nuestro grupo de investigación se describe una serie de compuestos heptacoordinados de estaño (IV) con ligantes tipo base de Schiff derivados de piridina, esquema 3. Esta serie de compuestos se evaluaron *in vitro* frente a diferentes líneas de células cancerosas; además de probar sus propiedades antiinflamatoria y antioxidante, observando selectividad hacia líneas celulares específicas por parte de algunos de los compuestos, estableciéndose una relación entre el carácter electrodonador del sustituyente en el fragmento aminofenol, y la citotoxicidad de estos compuestos ya que los complejos con un electroattractor presentaron mayor actividad en algunas línea celulares específicas, lo que condujo a concluir que los efectos del sistema electrónico alrededor del átomo de estaño podría estar implicado en el mecanismo de la inhibición. [7]



Esquema 3. Compuestos heptacoordinados de estaño (IV) con ligantes tipo base de Schiff derivadas de piridina.

Péptidos como posibles agentes terapéuticos

Nuevos agentes terapéuticos

Debido a la aceptación para comercializar agentes terapéuticos de origen peptídico en 2012, se ha generado atención hacia la investigación y desarrollo de este tipo de moléculas y sus derivadas. La comercialización de seis péptidos como agentes terapéuticos puede ser vista como el inicio de un amplio número de investigaciones y estudios encaminados al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos y farmacológicos, ^[1] ejemplo de su potencial son los nuevos medicamentos hipoglucemiantes relacionados con el efecto incretina: análogos de un péptido similar al glucagon tipo 1 e inhibidores de las dipeptidilpeptidasas tipo 4. Los cuales producen, de forma dependiente de la glucosa, una reducción de la glucemia, sin generar hipoglucemia ni aumento de peso, factores importantes en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. ^[2]

Por otro lado, un tercio de los anticuerpos en evaluación clínica en 2012 fueron de tipo peptídico. Esto implica una notable diversidad en los péptidos empleados y las áreas de estudio para estos, destacando esfuerzos importantes para modificar las propiedades moleculares y con ello mejorar la funcionalidad. ^[30]

Péptidos de penetración celular y la administración de fármacos

Una importante área de estudio de péptidos potencialmente terapéuticos es la de los péptidos de penetración celular (PPC), ^[30, 29] los cuales son péptidos anfipáticos catiónicos cortos que se internan rápidamente a través de las membranas celulares ^[29] estos han demostrado ser potentes herramientas en vectores de transporte que pueden ser utilizados para el suministro intracelular de una gran variedad de cargas moleculares a través de la membrana celular, tales como agentes de formación de imágenes (colorantes), fármacos, liposomas, ^[30] péptidos y proteínas, oligonucleótidos ADN/ARN, ^[29, 30] plásmidos de ADN, pequeños fragmentos de ARN de transferencia, agentes de contraste, medicamentos, ^[29] bacteriófagos ^[30] así como ser vehículos farmacéuticos de nanopartículas (por ejemplo liposomas, micelas), ^[29] esto se ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo*. Los PPC estudiados muestran que la carga y el tipo de enlace son factores importantes en su mecanismo de acción, ^[29, 30] así como la concentración, ya que esto afecta significativamente su eficacia. Aunque el mecanismo de captación por parte de la célula así como su posterior procesamiento aún se encuentran en estudio, es claro que los PPC pueden mediar en el suministro intracelular a través de las vías endocítica y no endocítica. Un ejemplo de estas consideraciones se da en la terapia génica, en la cual los péptidos catiónicos diseñados deben ser capaces de condensar firmemente el ADN en pequeñas partículas compactas; orientar el condensado a receptores

específicos de la superficie celular, inducir la formación de endosomas para su posterior transporte y dirigirla la carga de ADN al núcleo para la expresión génica si esta es la intención.^[30]

Una muestra de las aplicaciones de los PPC son los péptidos de penetración celular aptámeros los cuales pueden interrumpir las interacciones proteína-proteína cruciales para el crecimiento y la supervivencia de las células cancerosas. Pese a que estudios han demostrado que algunos péptidos de penetración celular pueden conjugarse con péptidos de localización de un tumor para ubicarlo como blanco con el fin de lograr una entrega específica *in vivo*,^[30] en general se consideran que presentan poca especificidad hacia determinadas células además de ser susceptibles a la descomposición proteolítica en condiciones fisiológicas.^[29] Esto ha llevado al diseño de las llamadas plataformas de entrega "inteligentes", ya que uno de los principales objetivos de las investigaciones enfocadas al tratamiento del cáncer es el desarrollo de estrategias moleculares y compuestos terapéuticos que puedan dirigirse de forma específica a los agentes genéticos y bioquímicos de la enfermedad.^[30] Basando estos diseños en las características fisiológicas o micro ambientales del tejido objetivo o tipo de célula, las plataformas de entrega emplean disparadores locales externos que pueden generar un aumento en la liberación de la carga. Los nanoportadores modificados a partir de PPC deben ser diseñados de tal manera que durante la primera fase de su entrega, la superficie del resto de péptido esté protegida estéricamente. Después de alcanzar su objetivo (ya sea de forma pasiva o activa), el péptido de penetración celular debe exponerse a las condiciones locales para mejorar la penetración a través de la membrana celular, seguido de la administración intracelular de su carga bioactiva. En este sentido el metabolismo de las células de cáncer y las condiciones patológicas adicionales proporcionan un entorno celular único que se puede utilizar como disparador para los PPC y a continuación se realice la entrega intracelular de los fármacos.

El hecho de que las tecnologías de plataformas de entrega estén mejorando el área terapéutica y la entrega basada en péptidos de penetración celular, proporciona agentes potencialmente útiles para una amplia gama de aplicaciones terapéuticas que eventualmente deberían conducir a su utilidad combinada en tratamientos clínicos.^[29] Actualmente se tienen las condiciones para que los péptidos de penetración celular puedan ser conjugados con fármacos contra el cáncer y probados *in vitro* para la eliminación de células cancerosas, e *in vivo* para la actividad contra los tumores y metástasis en ratones, lo cual serviría de base para posibles agentes quimioterapéuticos. La mejora de la tecnología de péptidos de penetración celular permitirá el suministro de compuestos citotóxicos de forma específica al interior de las células tumorales, lo que eliminaría la toxicidad

sistémica para dar como resultado la erradicación eficaz del cáncer. El uso de PPC para la entrega de drogas representa un enfoque novedoso y prometedor. El éxito de las estrategias mediadas por PPC para uso clínico dependerá no sólo de su eficacia y seguridad, sino también de sus costos, aplicaciones a gran escala y nuevas metodologías para aumentar el rendimiento y reducir dicho costo. ^[30]

Existe la idea de que los PPC podrían ser utilizados en medicina y biotecnología para aumentar la tasa de captación celular de las drogas y para mejorar la eficiencia de las terapias genéticas usando vectores no virales. Por lo anterior es claro que existe la necesidad de continuar la evolución de estas tecnologías de entrega, es necesario que las plataformas de entrega tengan mayor afinidad y especificidad para receptores conocidos que puedan proporcionar selectividad hacia tipos de células específicas. Así mismo realizar estudios para establecer de forma clara el mecanismo de acción de los PPC y la mejora de la eficiencia con la que se mueven en la membrana plasmática o de forma endomembranal y en compartimentos del citosol, establecer cómo la carga afecta a la eficacia, el mecanismo de acción de los PPC requiere de una mejor comprensión. Por lo cual la importancia potencial de las plataformas de entrega y los PPC para la entrega controlada y dirigida de agentes terapéuticos y de formación de imágenes es muy clara. ^[30]

Actividad biológica de compuestos coordinados de organoestaño (IV) con aminoácidos y péptidos

Actividad antifúngica de compuestos con aminoácidos

Se han descrito compuestos de organoestaño (IV) con diferentes aminoácidos mostrando algunos de ellos actividad biológica significativa; por ejemplo, el alaninato de triciclohexilestaño ha probado ser activo como fungicida y bactericida tanto para semillas como en plantas. ^[3, 4]

Los compuestos, R_3SnL , $R'_2Sn(L)_2$ ($R = Me, Ph$ y Bu , $R' = Bu$ y Ph , $HL =$ varios aminoácidos) son activos frente a un amplio espectro de bacterias y hongos. El orden de las actividades fungicida y bactericida de estos compuestos es: trifenil- > difenil- > dibutil- > trimetil-estaño en complejos con aminoácidos. ^[3]

Debido a la alta actividad antifúngica de los derivados Ph_3Sn (IV) con algunos aminoácidos, se han evaluado *in vivo* en contra de modelos de multi-infección por hongos en ratones. ^[3, 4] en la evaluación antifúngica de estos compuestos utilizando dosis de 100 y 50 $mg \cdot kg^{-1}$, durante 4 días, los compuestos resultaron tóxicos a 100 $mg \cdot kg^{-1}$, sin mostrar actividad prometedora, estableciéndose que estos compuestos son activos a dosis de 50 $mg \cdot kg^{-1}$, los derivados $Bu_2Sn(L-Tyr)$ y $Ph_2Sn(DL-Asp)$ han mostrado actividad similar. ^[3]

Actividad antileucémica y antitumoral de compuestos con aminoácidos

Los L-cisteinatos, $R_2Sn(L-Cys)$ han mostrado ser activos contra la leucemia murina P-388 cuando $R = Et$ y Ph , mientras que se muestran inactivos cuando $R = Me$ y Bu ; DL-penicilaminatos, los $R_2Sn(DL-Pen)$, son moderadamente activos cuando $R = Me$ y Bu , en dosis alta y baja, respectivamente, mientras que los $Ph_2Sn(DL-Pen)$ se muestran inactivos. Se cree que la quiralidad de los ligantes, puede contribuir de forma importante al efecto antitumoral de los complejos. Los glicinatos *N*-sustituídos, $Me_2Sn(N-Bz-Gly)_2$ y R_3SnL (donde, $R = Me$, $HL = N-Bz-Gly$; $R = Bu$, $HL = N-Ac-Gly$) han sido identificados como activos. Mientras que los penicilaminatos solubles en agua, $Me_2Sn(L-Pen)$, $Me_2Sn(D-Pen)$, $Me_2Sn(D-PenH)_2$ y $Me_2Sn(L-PenH)_2$ son esencialmente inactivos contra la leucemia linfocítica P-388 en ratones y no muestran ninguna relación entre la actividad antitumoral y la configuración del centro quiral. [3]

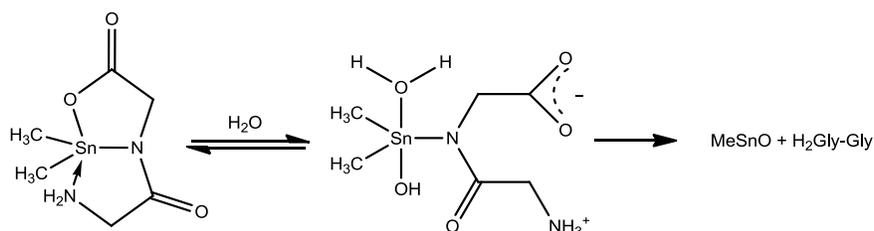
Además, el histidinato de dibutilestaño ha reducido significativamente la tasa de crecimiento tumoral en ratones cancerosos al suministrarse en el agua potable. Algunos compuestos de diorganoestaño (IV) con ácido mercaptoamino y dipéptidos han presentado una considerable actividad antitumoral y antileucémica contra leucemia linfática P-388. Compuestos generados a partir de fragmentos de organoestaño (IV)ⁿ⁺ con *N*-metilglicina (sarcosina) han sido probados para actividad citotóxica *in vitro* contra células humanas de adenocarcinoma, mostrando, en algunos casos, actividad fuerte, incluso a baja concentración. Compuestos de organoestaño (IV) con aminoácidos que contienen el enlace O-Sn carboxílico muestran actividad antitumoral significativa y potencial prometedor en otros campos como pesticidas y bactericidas. [3]

Actividad antileucémica y antitumoral de compuestos con dipéptidos

Se ha informado que algunos compuestos de diorganoestaño con dipéptidos poseen una potente actividades antitumoral y antileucémica contra las células de leucemia linfocítico P-388. Compuestos del tipo R_2SnL ($R = Me, Bu, Oct$ y Ph , $H_2L = Gly-Gly$) mostraron actividad en dosis bajas contra la leucemia de linfocitos P-388 en ratones. Los derivados de Bu_2Sn (IV), Oct_2Sn (IV) y Ph_2Sn (IV) que son prácticamente insolubles en sistemas acuosos son los más activos. Se ha propuesto que la actividad antileucémica depende de la estructura de bpirámide trigonal del R_2SnL en estado sólido la cual sufre alteraciones graduales cuando es atacada por agua. En consecuencia, parece probable que el péptido $Gly-Gly^{-2}$, cuando está coordinado a R_2Sn (IV) funciona como un eficaz transportador del fragmento organoestánico en las células, los complejos R_2SnL parecen comportarse como anti-metabolitos. [3, 4]

Se han estudiado diversos tumores tratados con el complejo Bu_2Sn (Gly-Gly), presentando actividad sólo contra la leucemia P-388. Basados en los estudios en solución y utilizando diversas técnicas espectroscópicas, es probable que las especies solvatadas en disolución acuosa o una mezcla de H_2O y disolvente orgánico y no solvatadas (principalmente en disolvente orgánico), se encuentren en equilibrio para contribuir al paso de los complejos de alquilestaño a través de la membrana celular, que a su vez produce la actividad biológica.

Por otro lado, la reacción de Me_2Sn (Gly-Gly) en solución acuosa parece consistir en un proceso hidrolítico que ocurre a través del mecanismo mostrado en el esquema 4. [3, 4]



Esquema 4. Proceso hidrolítico de Me_2Sn (Gly-Gly).

La segunda especie libera lentamente al resto R_2Sn (IV), en el medio acuoso, el cual es responsable de la actividad antitumoral.

Actividad antimicrobiana y antiinflamatoria de compuestos con dipéptidos

Las actividades antimicrobianas de R_2SnL ($\text{R} = \text{Bu}$ y Ph ; $\text{HL} = \text{Ala-Phe}$, Phe-Leu , Phe-Phe , Gly-Leu y Gly-Ile) han sido estudiadas con base en los valores de CMI (concentración mínima inhibitoria), encontrando que los compuestos coordinados de dibutilestaño son más activos que el Bu_2SnO , mientras que los derivados de difenilestaño son menos activos que Ph_2SnCl_2 , excepto para Ph_2Sn (Gly-Ile) contra *P. putida* y *V. dalia*, y Ph_2Sn (Phe-Leu) contra *A. pullulans*. [3]

Adicionalmente se han realizado estudios en ratas contra el edema inducido por carragenina en dosis de $50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ administrado por vía oral evaluando la toxicidad (LD_{50}). De la serie estudiada se encontró que en general los compuestos de dibutilestaño son más activos que los compuestos de difenilestaño. Sin embargo, el compuesto $\text{Ph}_2\text{Sn}(\text{Gly-Ile})$, que posee un grupo metileno cerca de grupo NH_2 y el grupo 1-metilpropil en posición-2, presenta una actividad antiinflamatoria comparable con el medicamento estándar (fenilbutazona). [3]

Ligantes imínicos

Formación de iminas con péptidos

La formación de compuestos tipo base Schiff entre aldehídos o cetonas con péptidos se ha estudiado, las bases de Schiff derivadas del dipéptido glicilglicina son sintetizadas por condensación con aldehídos para formar ligantes quelatantes, ejemplos de estos son los ligantes denominados cumi-gg y pcb-gg, figura 16 ^[31], que se sintetizan mediante la condensación de cuminaldehído (p-isopropilbenzaldehído), compuesto para el cual se conoce una fuerte y variada actividad biológica, ^[32] y el p-clorobenzaldehído respectivamente con la sal de potasio de glicilglicina. ^[31]

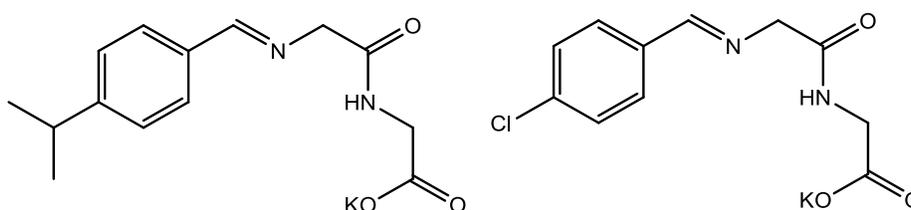


Figura 16. Bases de Schiff derivadas del dipéptido glicilglicina con cuminaldehído, izquierda, y p-clorobenzaldehído, derecha.

Estos ligantes se han caracterizado por análisis elemental, espectrometría de masas, RMN ¹H y ¹³C, IR y UV-Vis. Con estos ligantes se han sintetizado y caracterizado compuestos con los metales Co (II), Ni (II), Cu (II), Zn (II) y Ru (II) estos compuestos se han caracterización por análisis elemental, espectrometría de masas, RMN ¹H y ¹³C, conductancia molar, IR, UV-Vis, momento magnético, y análisis térmicos. A partir de los espectros de IR y RMN se ha establecido que los ligantes se coordinan a los iones metálicos en forma tridentada, pues se encuentra evidencia de coordinación para los átomos de nitrógeno del azometino, del nitrógeno del péptido desprotonado y un oxígeno del carboxilato. Las geometrías de estos complejos se suponen octaédricas, con formula $[ML (H_2O)_3] \cdot xH_2O$ (L = cumi-gg; x = 0 para M = Co (II), Ni (II), Cu (II) y Zn(II); x = 1 para Ru (II) y para L = pcb-gg; x = 0 con M = Co (II) y Ni (II); x = 1 para Zn (II); x = 2 para el Cu (II) y Ru (II)), figura 17. El comportamiento térmico de estos complejos indica la presencia de dos tipos de moléculas de agua, ya que en el análisis térmico de estos quelatos muestran una primer pérdida correspondiente a moléculas de agua de hidratación, y una segunda con mayor energía, correspondiente a moléculas de agua que se encuentran coordinadas al centro metálico, registrándose posteriormente la descomposición del ligante. ^[31]

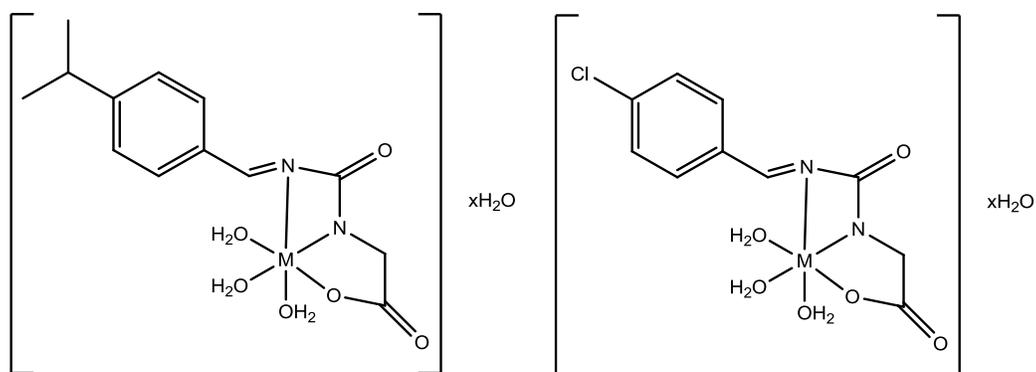
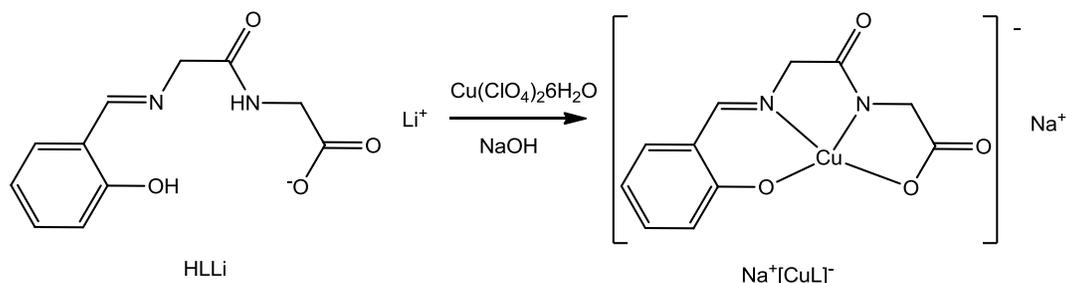


Figura 17. Compuestos tri coordinados con ligantes cumi-gg y pcb-gg.

Otros ligantes tipo base de Schiff derivados de aminoácidos y péptidos sencillos tales como glicina y glicilglicina, se han sintetizado por condensación con salicilaldehidos en medio básico empleando alcoholes como disolventes. Los ligantes derivados de glicilglicina se han utilizado en las síntesis de compuestos de coordinación heteronucleares, la obtención de estos compuestos se realiza en dos pasos. En el primer paso se obtiene un compuesto $M[CuL]$ (donde generalmente $M = Na$) en el que L es el ligante tipo base de Schiff producto de la condensación del dipéptido glicilglicina con salicilaldehído, esquema 5. En el segundo paso se sintetizan los compuestos de coordinación heteronucleares, el núcleo $[CuL]^-$ con el grupo terminal carboxílico desempeña el papel de un ligante metálico que tiende a enlazarse con otros iones metálicos duros (ácido de Lewis). Al añadir MCl_2 ($M = Ba, Ca$) a la solución de $[CuL]^-$, el compuesto heteronuclear definitivo precipita. Este método permite obtener compuestos polinucleares en altos rendimientos. Se han aislado compuestos hexámicos con moléculas de agua que actúan como puentes para unir de forma adyacente unidades del ligante metálico $[Cu(L)]^-$ en una red. ^[33]



Esquema 5.

Ligantes análogos se han sintetizado con algunas variaciones tales como el empleo de pH neutro y la mezcla etanol-agua como medio de reacción para lograr la condensación del aldehído y el dipéptido, ejemplo de esto es el ligante tetradentado producto de la condensación del 2,4-di-hidroxibenzaldehído y el

dipéptido glicilalanina este ligante presenta el sistema donador ONNO, cuyos sitios de unión son los átomos de oxígeno del carboxilato, el nitrógeno imínico, nitrógeno de la amida y el oxígeno fenólico, [34] es importante destacar que las reacciones de los aminoácidos y péptidos muestran cambios relacionados con el pH en medio acuoso, en algunos casos modificando la velocidad y constante de reacción.

Compuestos coordinados de estaño (IV) con ligantes derivados de aminoácidos y péptidos

Compuestos con ligantes imínicos

Los complejos de organoestaño (IV) con ligantes derivados de aminoácidos han sido motivo de estudios, siendo uno de los grupos funcionales más estudiados el grupo imínico, formado por la condensación del aminoácido y aldehídos o cetonas. Los compuestos diorganoestaño (IV) con el ligante imínico producto de la condensación de 3,5-dibromosalicilaldehído y distintos aminoácidos, $R_2Sn(2-O-3,5-Br_2C_6H_2CH=NCHRCOO)$ (donde $R = H, Me, i-Pr, Bz$; $R' = Bu, Cy$), figura 18, los bioensayos indican que los compuestos poseen mayor actividad antitumoral *in vitro* que *cis*-platino frente a tres líneas de células tumorales humanas, HeLa, CoLo205 y MCF-7, y una actividad antibacteriana moderada contra dos bacterias, *E. coli* y *S. aureus*. [28]

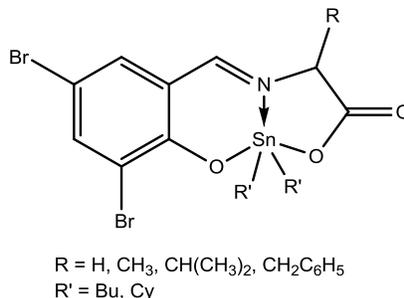


Figura 18. Compuestos diorganoestaño (IV) con ligante imínico.

La síntesis de estos compuestos se ha realizado con cloruro de diorganoestaño (IV) formando *in situ* la sal de potasio del ligante, estos compuestos se han caracterizado por análisis elemental, espectros de IR y RMN 1H , ^{13}C y ^{119}Sn . Las estructuras cristalinas de algunos de estos compuestos se determinaron por difracción rayos X de mono cristal, y muestran que los átomos de estaño están en una geometría bipiramidal trigonal distorsionada formando anillos de cinco y seis miembros con el ligante tridentado. [28]

Compuestos con ligantes oxima

Se encuentran descrito en la literatura compuestos de Bu_2Sn (IV) formados con ligantes oximas, derivados de amino ácidos y péptidos, con relaciones ligante metal de 1:1 y 1:2, obtenidos por distintos métodos sintéticos, figura 19.

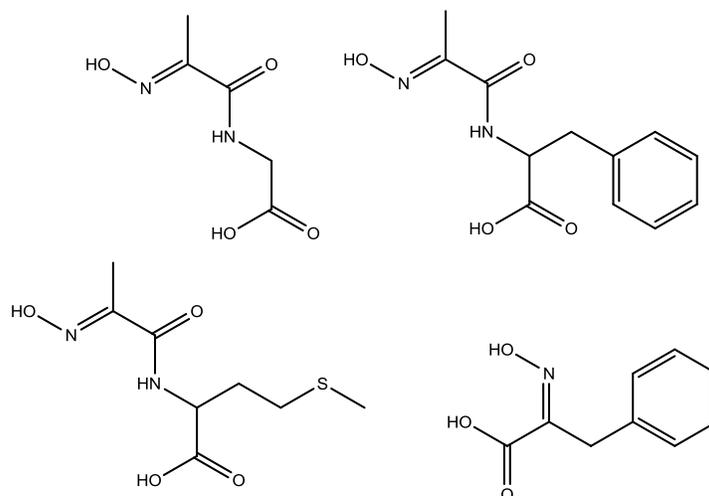


Figura 19. Ligantes oxima derivados de amino ácidos y péptidos.

Los espectros de IR y Raman muestran que los fragmentos organostánicos forman enlaces con el carboxilato, el péptido y la oxima a través de los átomos de O y N, de los ligantes. Encontrando que el grupo $-\text{COO}^-$ se coordina de forma mono dentada al átomo central. La formación de estos complejos está acompañada por una reorganización de la red de puentes de hidrógeno provenientes de los ligantes. Se cree que la mayoría de los compuestos exhiben estructuras monoméricas. La comparación de los valores experimentales en espectroscopia Mössbauer con los calculados sobre la base de carga puntual muestra que los fragmentos de organoestaño (IV) indican dos geometrías, una octaédrica con número de coordinación seis, y otra de bipirámide trigonal con número de coordinación cinco, en el caso de la geometría octaédrica se considera la coordinación de una molécula de agua para alcanzar el número de coordinación seis, en figura 20 se muestran las estructuras propuestas para los compuestos de dibutilestaño (IV) formados con la oxima.^[35]

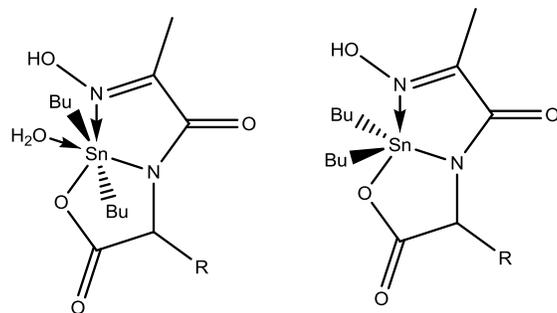


Figura 20. Compuestos de Bu_2Sn (IV) formados con ligantes oximas.

III. Justificación

Existen diversos estudios de complejos de organoestaño (IV) a partir de dipéptidos como glicilglicina y glicilalanina sin embargo, a pesar de que se conocen ligantes iminícos derivados de dipéptidos no se ha explorado su reactividad con diorganoestaño (IV) frente a ligantes derivados de salicilaldehídos 5-R-sustituidos (R = H, Cl, MeO) y 2-hidroxi-1-naftaldehído, por lo que en este trabajo se plantea la síntesis y caracterización de complejos de organoestaño (IV) con ligantes iminícos derivados de dipéptidos.

IV. Objetivos

1. Sintetizar ligantes tipo base Schiff con 2-hidroxi-benzaldehídos 5-R-sustituidos (R = H, Cl, MeO) y los dipéptidos glicilglicina y L-glicilalanina.
2. Sintetizar ligantes tipo base Schiff con 2-hidroxi-1-naftaldehído y los péptidos glicilglicina y glicil-L-alanina.
3. Estudiar la reactividad de óxidos de diorganoestaño (IV) (R_2SnO , R = Me, Bu, Ph, Oc) frente a ligantes derivados de 2-hidroxi-1-naftaldehído y los péptidos glicilglicina y glicil-L-alanina.
4. Caracterizar los productos obtenidos mediante las técnicas espectroscópicas tradicionales (infrarrojo, resonancia magnética nuclear de 1H , ^{13}C y ^{119}Sn , espectrometría de masas y análisis elemental).

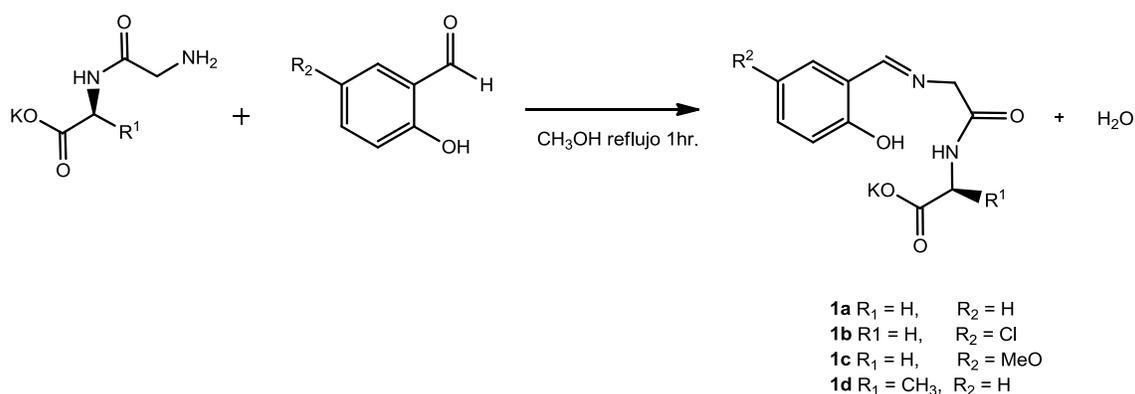
V. Síntesis de bases de Schiff

Uno de los grupos funcionales más utilizados en la síntesis de compuestos de coordinación con distintos metales es el grupo imina el cual se forma por la condensación de una amina primaria con una cetona o aldehído, estas reacciones se han realizado tanto en medio ácido como básico generalmente en alcoholes. [7-12]

Los ligantes tridentados derivados de compuestos carbonílicos y aminas primarias, que contiene el grupo imina en sus estructuras (C=N) se les conoce también como base de Schiff, la reactividad de este tipo de ligantes se han explorado ampliamente en sistemas que involucran metales de transición debido las propiedades que presentan (fotocrómicas y termocrómicas). [36, 37] La síntesis de los compuestos de coordinación en los que se utiliza como ligante una base de Schiff puede llevarse a cabo mediante dos estrategias de síntesis: La reacción en un solo paso o multicomponentes que presenta ventajas tales como alta eficiencia, son relativamente fáciles de realizar en el laboratorio y económicas en comparación con las metodologías tradicionales, en las cuales normalmente se requiere de la separación y purificación de los intermediarios de reacción. [7, 23]

Bases de Schiff derivadas de salicilaldehídos 5-R-sustituidos glicilglicina y glicil-L-alanina 1a-1d

Las bases de Schiff derivadas de los salicilaldehídos 5-R-sustituidos (R = H, Cl, MeO, NO₂), y los péptidos glicilglicina o glicil-L-alanina, compuestos **2a-2d**, se obtuvieron por reacción de condensación entre la sal del péptido y el aldehído correspondiente, esquema 6.



Esquema 6. Síntesis de los compuestos imínicos **1a-1d**.

Caracterización

Espectroscopia de infrarrojo

En los espectros de IR de los ligantes **1a-1d**, fue posible identificar la banda característica de grupo imínico alrededor de 1585 cm^{-1} para todos los compuestos de la serie. En la mayoría de los casos las bandas de los grupos carboxilato y amida se encuentra traslapadas con la banda del grupo imínico, con excepción del compuesto **1a** para el que se observaron las tres bandas originadas por los grupos carboxilato, imínico y amida, en la Tabla 1 de muestran los datos de IR para los ligantes **1a-1d**.

Tabla 1. IR (KBr), compuestos **2a-2d**.

	$\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$	$\nu_{\text{as}}(\text{C=N})$	$\nu_{\text{as}}(\text{COOK})$
1a	2930-2880	1585	1620
1b	2936-2837	1586	---
1c	2930-2833	1585	---
d	2928-2834	1585	---

Resonancia magnética nuclear de ^1H

Los espectros de RMN de ^1H de los compuesto **1a-1d**, indican la formación del grupo imínico debido a la señal simple entre δ : 8.52 y 8.59 observada en todos los ligantes. En la región aromática se observaron el número de señales y la multiplicidad esperados en cada caso. En la región aromática aparece la señal del N-H del grupo amida en el intervalo de δ : 7.61 y 7.81.

En la región alifática la señal para los protones H-8 aparece como señal simple en el intervalo de δ : 3.96 a 4.3 mientras que la señal doble en el intervalo de δ : 3.38 a 3.49 se asignó a los metilenos H-10 con constante de acoplamiento entre 3.0 y 3.5 Hz para los ligantes **1a-1c**. Para el compuesto **1d** derivado de glicil-L-alanina esta señal apareció como un quintuplete centrado en δ : 3.38, en la tabla 2 se muestran los datos de RMN de ^1H para los compuesto **1a-1d**.

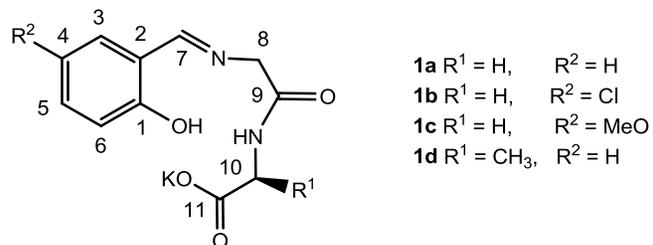
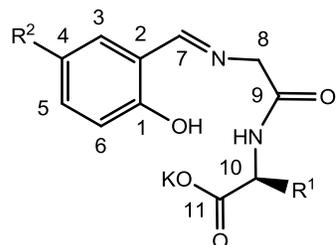


Tabla 2. RMN de ¹H (DMSO, 300 MHz, [δ] ppm, [J] Hz), compuestos **1a-1d**.

	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	H-10	-NH	-CH3	-OCH3
1a	7.53 (d) <i>J</i> =7.3	7.34 (t) <i>J</i> =7.4	6.89 (t) <i>J</i> =7.5	6.95 (d) <i>J</i> =7.9	8.59 (s)	4.3 (s)	3.49 (d) <i>J</i> =3.0	7.72 (s)	---	---
1b	7.63 (s)	---	7.35 (dd) <i>J</i> =9.0 <i>J</i> =1.5	6.98 (d) <i>J</i> =9.0	8.57 (s)	4.26 (s)	3.41 (d) <i>J</i> =4.5	7.61 (s)	---	---
1c	7.08 (s)	---	6.96 (d) <i>J</i> =7.9	6.74 (d) <i>J</i> =7.9	8.52 (s)	4.28 (s)	3.46 (s)	7.73 (s)	---	3.72 (s)
1d	7.51 (dd) <i>J</i> =7.5 <i>J</i> =0.9	6.90 (t) <i>J</i> =7.8	7.35 (dd) <i>J</i> =7.8 <i>J</i> =1.5	6.93 (d) <i>J</i> =7.8	8.58 (s)	4.26 (s)	3.85 (m) <i>J</i> =6.6	7.81 (d) <i>J</i> =6.6	1.22 (d) <i>J</i> =6.6	---

Resonancia magnética nuclear de ^{13}C

En los espectros de RMN de ^{13}C de los compuestos **1a-1d**, se observaron cuatro señales entre δ : 156.7 y 172.6 ppm para cada uno de los ligantes de la serie, correspondiendo a los carbonos del carboxilato, de amida, del grupo imínico y el carbono *ipso* base de oxígeno del anillo aromático en este orden decreciente en desplazamiento químico. Además se presentaron las restantes cinco señales esperadas para el anillo aromático para todos los ligantes de la serie. En la región alifática se apreciaron las señales correspondientes al C-8 entre δ : 50.5 y 62.1 ppm y la del C-10 entre δ : 43.8 y 50.3 ppm confirmado la formación del base esperada en cada caso, en la tabla 3 se muestran los desplazamientos químicos de ^{13}C para los compuestos **1a-1d**.



- 1a** R¹ = H, R² = H
1b R¹ = H, R² = Cl
1c R¹ = H, R² = MeO
1d R¹ = CH₃, R² = H

Tabla 3. RMN de ¹³C (DMSO 75 MHz, [δ] ppm), compuestos **1a-1d**.

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	-CH₃	-OCH₃
1a	160.8	119.6	131.6	119.0	133.0	117.1	167.7	61.6	168.0	44.4	171.8	---	---
1b	159.8	119.3	129.3	121.1	132.6	122.3	165.5	61.9	167.8	44.2	171.3	---	---
1c	168.3	120.0	114.7	154.4	125.0	117.7	167.6	62.0	172.5	43.8	173.5	---	55.8
1d	160.7	119.5	131.7	119.1	133.0	117.0	167.4	62.1	167.9	50.3	174.5	19.6	---

Espectrometría de masas

En los espectros de masas obtenidos por bombardeo de átomos acelerados (FAB⁺) se identificó el ion (M + H)⁺ para los compuestos **1a-1d**, con abundancias relativas de 10 a 25%, para los ligantes **1a**, **1c** y **1d** se observó el ion (M - K + 2H)⁺, es probable que una de las protonaciones se de en el carboxilato tras la pérdida del ion potasio, en la tabla 4 se muestran los resultados de la EM.

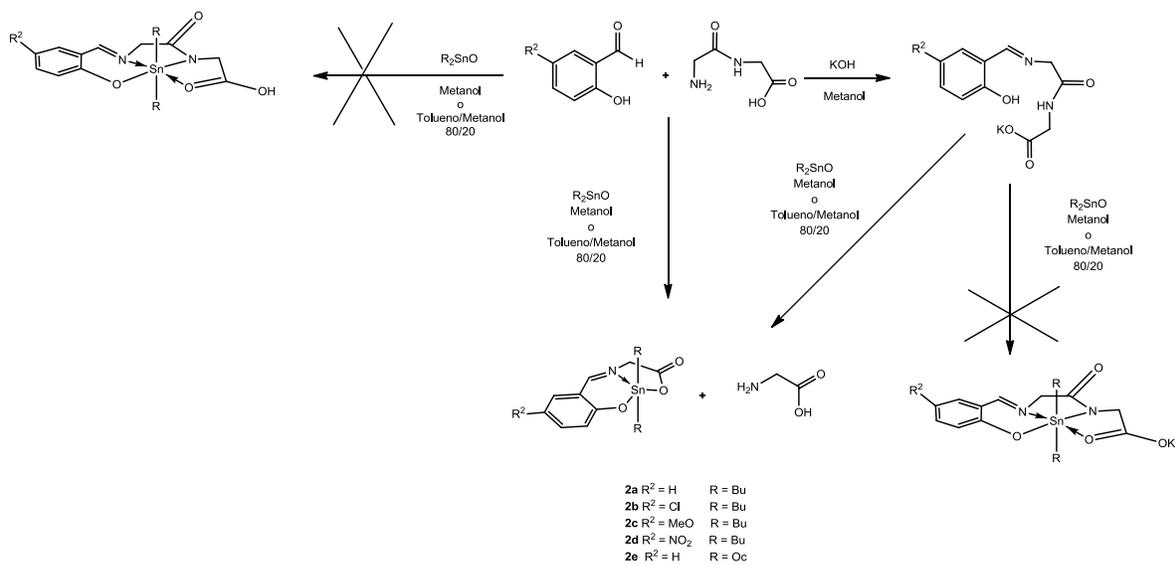
Tabla 4. EM (FAB⁺), compuestos **1a-1d**.

	(M + H) ⁺	(M - K + 2H) ⁺
1a	275 (10)	237 (10)
1b	309 (25)	---
1c	306 (10)	267 (10)
1d	289 (20)	251 (10)

VI. Síntesis de complejos pentacoordinados de dioctil y dibutilestano (IV)

Complejos derivados de salicilaldehídos 5-R-sustituídos y dipéptido glicilglicina **2a-2e**

Como se mencionó anteriormente para la preparación de los complejos de estaño (IV) se dispone de dos estrategias sintéticas la primera es la metodología tradicional en la cual es necesario aislar el ligante y posteriormente coordinarlo al centro metálico o bien la reacción en un solo paso o multicomponentes. Para los compuesto **2a-2e** se utilizó en primer lugar la metodología tradicional esquema 7. Los datos de RMN ¹H, ¹³C, ¹¹⁹Sn y espectrometría de masas indicaron que no se obtuvo el compuesto hexacoordinado esperado, esquema 7. También se exploró la síntesis en un paso sin embargo, el producto de la reacción resultó ser igual al obtenido por reacción del ligante con el correspondiente óxido de estaño(IV), la evidencia espectroscópica indica que ambas metodologías tanto en metanol como en la mezcla tolueno/metanol (80/20) conducen a la formación de los complejos pentacoordinados **2a-2e**.



Esquema 7. Estrategias de síntesis para la obtención de complejos derivados del péptido glicilglicina.

Uno de los campos más amplios de investigación es el estudio de los aminoácidos con diversos ligantes y metales entre los que se encuentra el estaño. Por lo que es de esperar que los complejos **2a** y **2b** se encuentren descritos en la literatura. [38, 39] Los resultados espectroscópicos obtenidos en este trabajo corresponden con lo informado por lo que únicamente se presentará la espectroscopia de **2c-2e**. En todos los casos los productos que se obtuvieron son sólidos de colores naranja o amarillo con rendimientos mayores al 95%.

Caracterización

Espectroscopia de infrarrojo

En los espectros de IR de los compuestos **2c-2e** se identificó la banda característica del grupo imínico alrededor de 1583 cm^{-1} de intensidad fuerte. La banda de vibración asimétrica del carboxilato se observó en el intervalo de 1624 a 1631 cm^{-1} . La diferencia entre las señales de la vibración asimétrica y simétrica del carboxilato ($\Delta v_{\text{as}}-v_{\text{s}}$) sugiere que este grupo se encuentra coordinado de forma monodentada, pues en todos los casos es mayor a 200 cm^{-1} , [8, 40] en la tabla 5 se muestran los resultados de IR para los compuestos **2c-2e**.

Tabla 5. IR (KBr), compuestos **2c-2e**.

	$\nu(\text{C-H})$ alifático	$\nu_{\text{as}}(\text{C=N})$	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$	$\Delta v_{\text{as}}-v_{\text{s}}(\text{OCO})$
2c	2856-2955	1583	1631	1400	231
2d	2858-2955	1584	1626	1397	229
2e	2851-2954	1583	1624	1395	229

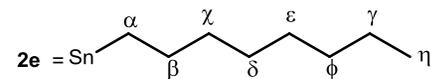
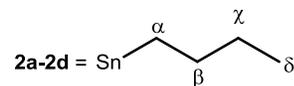
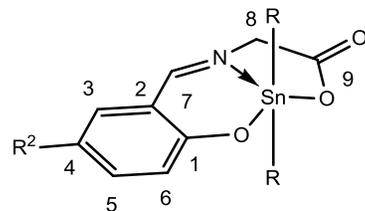
Resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C

Los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **2c-2e** mostraron las señales esperadas de acuerdo con la estructura propuesta. La señal simple del protón imínico se observó entre δ : 8.32 y 8.54 ppm para los complejos de la serie, para **2c** y **2e** se observaron las señales satélite debidas al acoplamiento con el estaño $^3J_{(H-^{117/119}Sn)}$ 42.1 y 45.1 Hz respectivamente. El número y multiplicidad de señales correspondientes al anillo en la zona aromática están de acuerdo a lo esperado. En la región alifática la señal simple ancha en δ : 4.36 y 4.52 ppm para **2c** y **2e** respectivamente, se debe a los H-8 del carbono alfa del aminoácido. Para el compuesto **2e** la señal de H-8 se presentó como un doble de dobles. Las señales de los sustituyentes orgánicos unidos al centro metálico son equivalentes, en la tabla 6 se muestran los resultados de RMN de ^1H de los compuestos **2c-2e**.

En los espectros de RMN de ^{13}C de los compuestos **2c-2e** se observó un grupo de tres señales correspondientes a los carbonos de carboxilato, carbono *ipso* base de oxígeno y carbono imínico entre δ : 167.4 y 174.5 ppm. En la región alifática solamente aparecieron señales para el aminoácido glicina en el intervalo de δ : 57.6 a 58.4 ppm para **2c-2e** que se asignó al C-8 carbono alfa del aminoácido glicina, en tabla 7 se muestran los resultados de RMN de ^{13}C de los compuestos **2c-2e**.

Resonancia magnética nuclear de ^{119}Sn

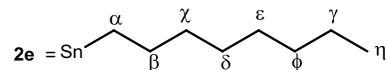
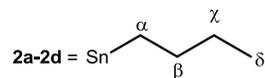
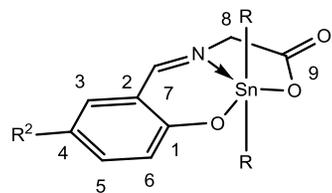
En los espectros de RMN de ^{119}Sn los desplazamientos se encontraron entre δ : -190.0 y -192.3 ppm que corresponden a especies pentacoordinadas ^[38, 39, 41] en las que el ligante actúa de forma tridentada, y el centro metálico se enlaza al oxígeno fenólico, el nitrógeno imínico y el oxígeno de carboxilato en la tabla 8 se muestran los desplazamientos para los compuestos **2c** y **2d**.



2a R² = H
 2b R² = Cl
 2c R² = MeO
 2d R² = NO₂
 2e R² = H

Tabla 6. RMN de ¹H (CDCl₃ 300 MHz, [δ] ppm, [J] Hz) compuestos **2c-2e**.

	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	-CH ₃
2c	6.63 (s)	---	7.09 (dd) <i>J</i> =2.3 <i>J</i> =9.2	6.78 (d) <i>J</i> =9.0	8.4 (s) <i>J</i> _(H-Sn) =42.0	4.36 (s)	3.75 (s)
2d	8.27 (s)	---	8.23 (d) <i>J</i> =9.4	6.9 (d) <i>J</i> =9.4	8.54 (s)	4.52 (s)	---
2e	7.16 (d) <i>J</i> =7.6	6.74 (t) <i>J</i> =7.9	7.43 (t) <i>J</i> =7.9	6.79 (d) <i>J</i> =8.2	8.38 (s) <i>J</i> _(H-Sn) =45.1	4.35 (dd) <i>J</i> =9.0	---
2c	1.49-1.6 (m, H _α , H _β), 1.32 (sext, <i>J</i> =7.01, H _χ), 0.86 (t, <i>J</i> =7.21, H _δ)						
2d	1.52-1.57 (m, H _α , H _β), 1.3 (sext, <i>J</i> =7.06, H _χ), 0.83 (t, <i>J</i> =7.21, H _δ)						
2e	1.63 (t, <i>J</i> =6.6, H _α), 1.52 (t, 7.9, H _β), 1.22-1.25 (m, H _χ , H _δ , H _ε , H _φ , H _γ), 0.86 (t, <i>J</i> =6.6, H _ε)						



2a R² = H
2b R² = Cl
2c R² = MeO
2d R² = NO₂
2e R² = H

Tabla 7. RMN de ¹³C (CDCl₃ 75 MHz, [δ] ppm) compuestos **2c-2e**.

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	-OCH₃
2c	167.4 <i>J</i> =27.21	120.7	133.5	124.6	136.8	118.2	170.9	58.2	173.6	55.9
2d	171.0	131.2	132.7	116.5	137.6	124.3	173.5	58.4	174.5	---
2e	169.5	117.2	135.4	122.7	138.0	117.0	171.0	57.6	172.7	---
2c 27.3 (C α , ¹ <i>J</i> _{C-Sn} =41.6), 26.6 (C β , C χ), 13.6 (C δ) 2d 27.4 (C α), 26.4 (C β , C χ), 13.6 (C δ) 2e 33.6 (C α , ² <i>J</i> _(C-Sn) = 88.9), 31.8 (C β), 29.2 (C γ), 29.0 (C δ), 24.8 (C ϵ , ¹ <i>J</i> _(C-Sn) =34.5), 22.6 (C δ , C γ), 14.1 (C ϵ)										

Tabla 8. RMN de ¹¹⁹Sn (CDCl₃ 112 MHz, [δ] ppm), compuestos **2c** y **2d**.

	Sn
2c	-190.3
2d	-190.0

Espectrometría de masas

Los espectros de masas de los compuestos **2c** y **2e** se obtuvieron por análisis directo en tiempo real (DART⁺), para estos compuestos se identificó el ion (M + H)⁺. Adicionalmente, para **2c** se identificó un pico correspondiente a una estructura dimérica en la m/z 882, que es muy común que se forme debido a la asociación de dos moléculas a través de los átomos de oxígeno, [42, 43, 44] con base en estos trabajos y en las estructuras conocidas para los compuestos de dibutilestaño (IV) es posible proponer la estructura dimérica mostrada en la figura 21 para el compuesto **2c**. En el caso del compuesto **2d** no fue posible identificar el ion (M + H)⁺ sin embargo se observó el fragmento correspondiente a la pérdida de uno de los grupos butilo y el grupo nitro, en la tabla 9 se muestran los datos de EM de los compuestos **2c** y **2e**.

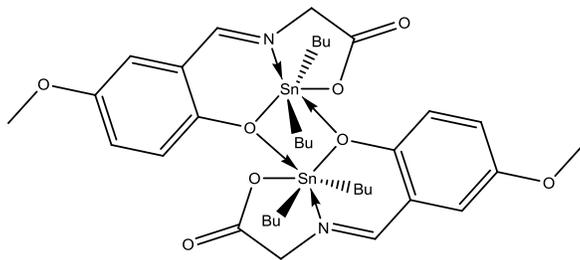


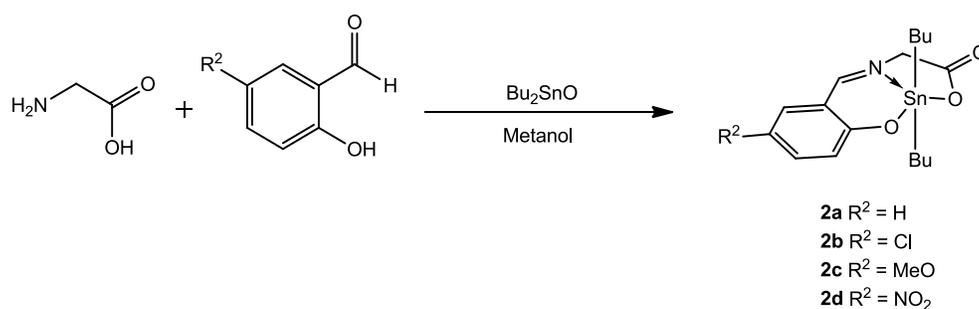
Figura 21. Probable estructura dimérica identificada en EM (DART⁺) compuesto **2c**.

Tabla 9. EM (DART⁺) compuestos **2c** y **2e**.

	(M + H) ⁺	%
2c	442	5
2e	524	5

Debido a que la reacción del péptido con el correspondiente óxido de estaño(IV) conduce a la formación de las especies pentacoordinadas producto de la fragmentación del péptido y con el propósito de realizar una comparación de los resultados espectroscópicos obtenidos se prepararon los complejos **2a-2d**, utilizando como material de partida el aminoácido en lugar del péptido como se describe a continuación.

Se hizo reaccionar el correspondiente salicilaldehído 5-R-sustituido (R = H, Cl, MeO, NO₂), el aminoácido glicina y el óxido de dibutilestaño (IV) como se muestra en el esquema 8. Como ya se ha mencionado los complejos **2a** y **2b** se encuentran descritos en la literatura y los resultados espectroscópicos obtenidos en este trabajo concuerdan con lo informado. [38, 39]



Esquema 8. Síntesis de los compuestos **2a-2d**

La comparación de los resultados obtenidos a partir del péptido glicilglicina con los obtenidos del aminoácido glicina indica la formación de los complejos pentacoordinados **2a-2d**. En ambos casos se obtienen sólidos de colores naranja o amarillo en rendimientos de mayores al 90% sin que los puntos de fusión de ambas síntesis presenten cambios. La figura 22 presenta una comparación de los espectros de RMN de ¹H de compuesto **2a** derivado de glicilglicina abajo y derivado de glicina arriba. En estos se puede observar que no hay diferencias significativas entre el número y multiplicidad de las señales, estos resultados corroboran que la reacción de la base de Schiff derivada del péptido glicilglicina conduce al compuesto pentacoordinado proveniente de la ruptura del péptido glicilglicina.

Los resultados espectroscópicos presentados anteriormente sugieren que bajo las condiciones de reacción utilizadas se produce el rompimiento del enlace peptídico, este comportamiento se ha observado para otros metales como el cerio(IV) y el zirconio(IV) con los dipéptidos glicilglicina y glicilfenilalanina en condiciones catalíticas y medio básico.^[45]

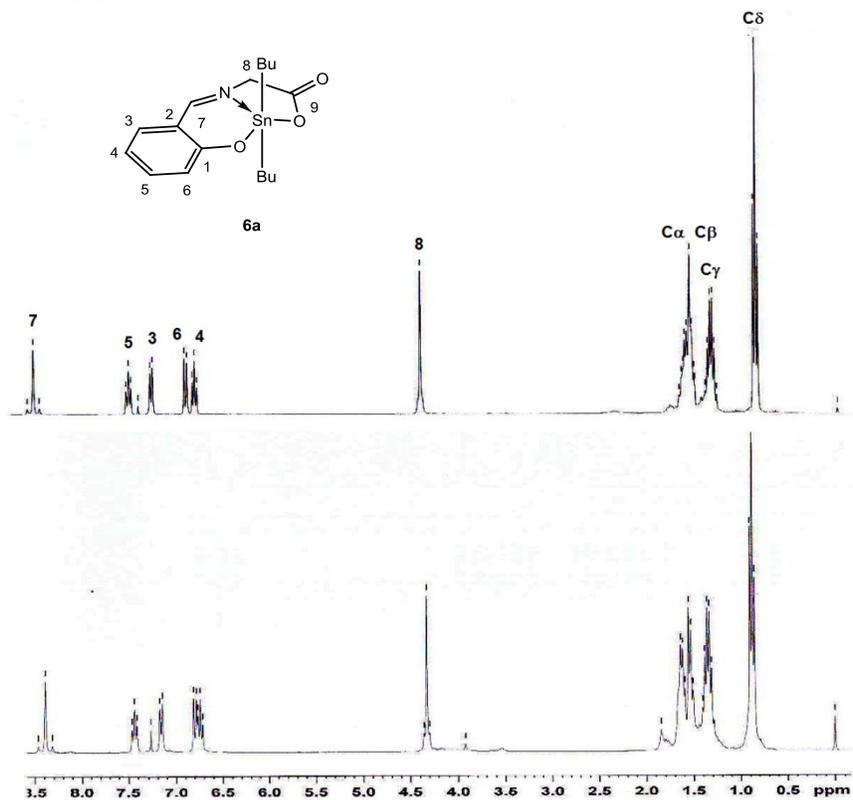
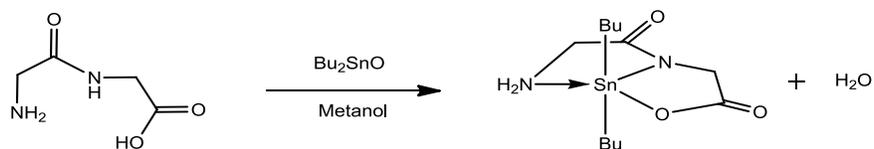


Figura 22. Espectros de RMN de ^1H , CDCl_3 300 MHz, del compuesto **2a** obtenido a partir del aminoácido glicina arriba, y a partir del péptido glicilglicina abajo.

Complejo pentacoordinado de dibutilestaño (IV) derivado de glicilglicina

Con el fin de evaluar la influencia de la base de Schiff en la ruptura del péptido se preparó el complejo **3** a partir de péptido glicilglicina y el óxido de dibutilestaño (IV) bajo las condiciones de reacción utilizadas para la preparación de **2a-2e** reflujo de metanol, esquema 9. El producto de la reacción corresponde con lo esperado y no se observa la ruptura del péptido. En la figura 23 se muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto **3** mismo que presenta dos señales en δ : 3.48 y 3.22 ppm correspondientes a los H-1 y H-3 pertenecientes a los carbonos alfa de los dos aminoácidos que constituyen al dipéptido. Este compuesto se encuentra informado en la literatura y los resultados espectroscópicos obtenidos en este trabajo concuerdan con lo descrito.^[46]



Esquema 9. Síntesis del compuesto **3**.

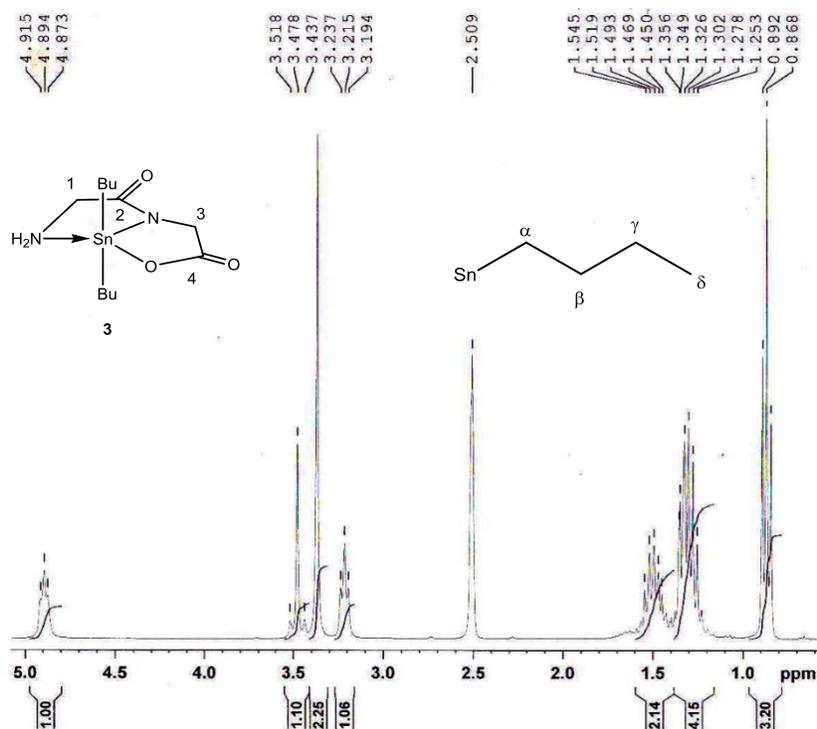


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **3** DMSO, 300 MHz.

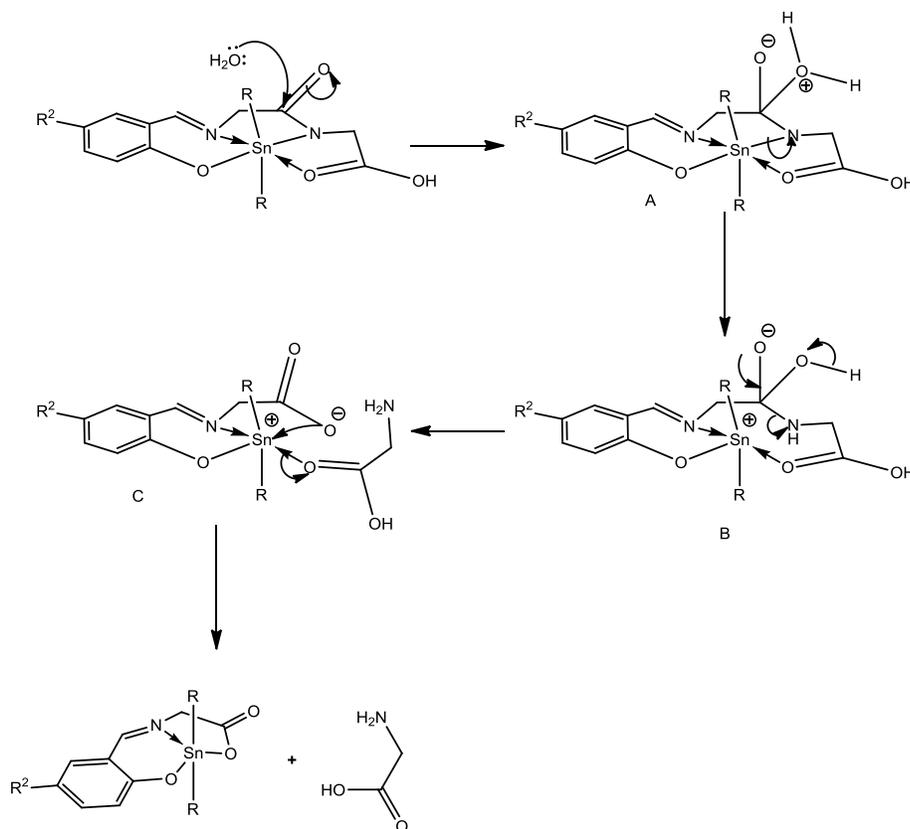
Con estos resultados se puede establecer que el fragmento metálico en presencia del péptido glicilclicina no genera la ruptura del enlace peptídico, por lo que el fragmento aromático en el ligante debe favorecer la ruptura del péptido, ya que al reproducir las condiciones de reacción pero en ausencia del aldehído la ruptura no se produce.

Es probable que esta ruptura se lleve a cabo después de que se ha formado el complejo de coordinación con el fragmento de organoestaño (IV) y se establece el enlace N-Sn proveniente del enlace péptido, la presencia del centro metálico y el anillo aromático de la base de Schiff contribuyen a un aumento en el carácter electrofílico del carbonilo de la amida y con esto al ataque nucleofílico del agua que se forma durante la reacción tal como se muestra en el esquema 6. Es

importante mencionar que de acuerdo a la literatura la hidrólisis de péptidos en presencia de metales tales como Ce (IV) y Zr (IV) se favorece cuando el medio es polar y básico. [45]

Propuesta de mecanismo para la ruptura del enlace peptídico

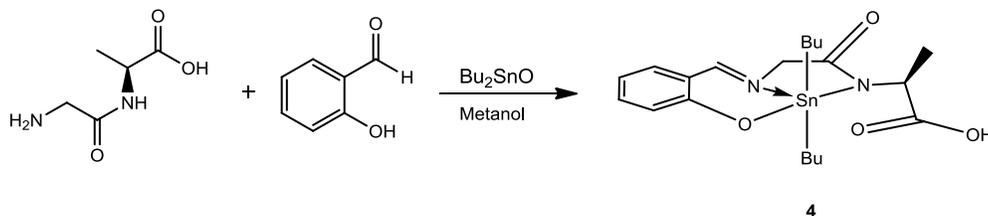
En este caso el medio de reacción es neutro y se propone que una vez formado el complejo con el estaño(IV), el agua del medio se adicione nucleofilicamente al carbonilo originando el intermediario A, posteriormente la protonación del nitrógeno y la ruptura del enlace Sn-N conducen al intermediario B, la formación del carbonilo y la ruptura del enlace C-N originan el intermediario C, finalmente la formación del enlace O-Sn genera el complejo pentacoordinado y el aminoácido glicina esquema 10.



Esquema 10. Mecanismo de ruptura del péptido glicilglicina por formación del grupo imínico y coordinación a organoestaño (IV).

VII. Complejo hexacoordinado de dibutilestaño (IV) derivado del péptido glicil-L- alanina y salicilaldehído

Variando las condiciones del proceso se utilizó el péptido glicil-L-alanina, con este se realizó la reacción en un solo paso entre salicilaldehído, glicil-L-alanina y el óxido de dibutilestaño (IV) en reflujo de metanol, consiguiendo identificar en la mezcla de reacción como producto mayoritario el compuesto hexacoordinado **4** que no presenta la ruptura del enlace péptidico esquema 11.



Esquema 11. Síntesis del compuesto **4**.

Caracterización

Espectroscopia de infrarrojo

El espectro de IR del complejo **8** mostro la banda del grupo imínico en 1583 cm^{-1} sin cambios significativos de la frecuencia de absorción en comparación con el ligante lo que implica una débil coordinación del nitrógeno imínico. Las bandas de las vibraciones asimétrica y simétrica del carboxilato se encontraron en 1614 y 1395 cm^{-1} , la diferencia es de $\Delta v_{as-v_s} = 219\text{ cm}^{-1}$ que corresponde a una coordinación monodentada. [8, 40]

Resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn

La espectroscopia de RMN de ^1H en la región alifática las señales esperadas para el aminoácido L-alanina, la señal cuádruple, en δ : 4.17 ppm para H-10, y la señal doble del $-\text{CH}_3$ en δ : 0.94 ppm. En RMN de ^{13}C se encontraron tres señales asociadas al aminoácido L-alanina, C-10, en δ : 57.6, $-\text{CH}_3$ en δ : 26.9 ppm y la señal del grupo amida en δ : 172.8 ppm, en la tabla 10 se muestran los resultados de RMN de ^1H y ^{13}C . En RMN de ^{119}Sn se observó una sola señal en δ : -199.0 ppm.

Espectrometría de masas

El espectro de masa del compuesto **4** obtenido por bombardeo de átomos acelerados, el ion $(M + H)^+$ de este complejo como pico base del espectro en la relación m/z 483 lo que confirma la formación del complejo pentacoordinado **4**. En el espectro también es posible observar los picos $(M + H)^+$ de los dos complejos

pentacoordinados de los aminoácidos generados en la ruptura del enlace peptídico, glicina en m/z 412 y L-alanina en m/z 426, en el espectro también se observa en m/z 713 que puede deberse a una molécula compuesta 4 unida a un fragmento de dibutilestano (IV), en la figura 24 se muestra el espectro del producto de esta reacción.

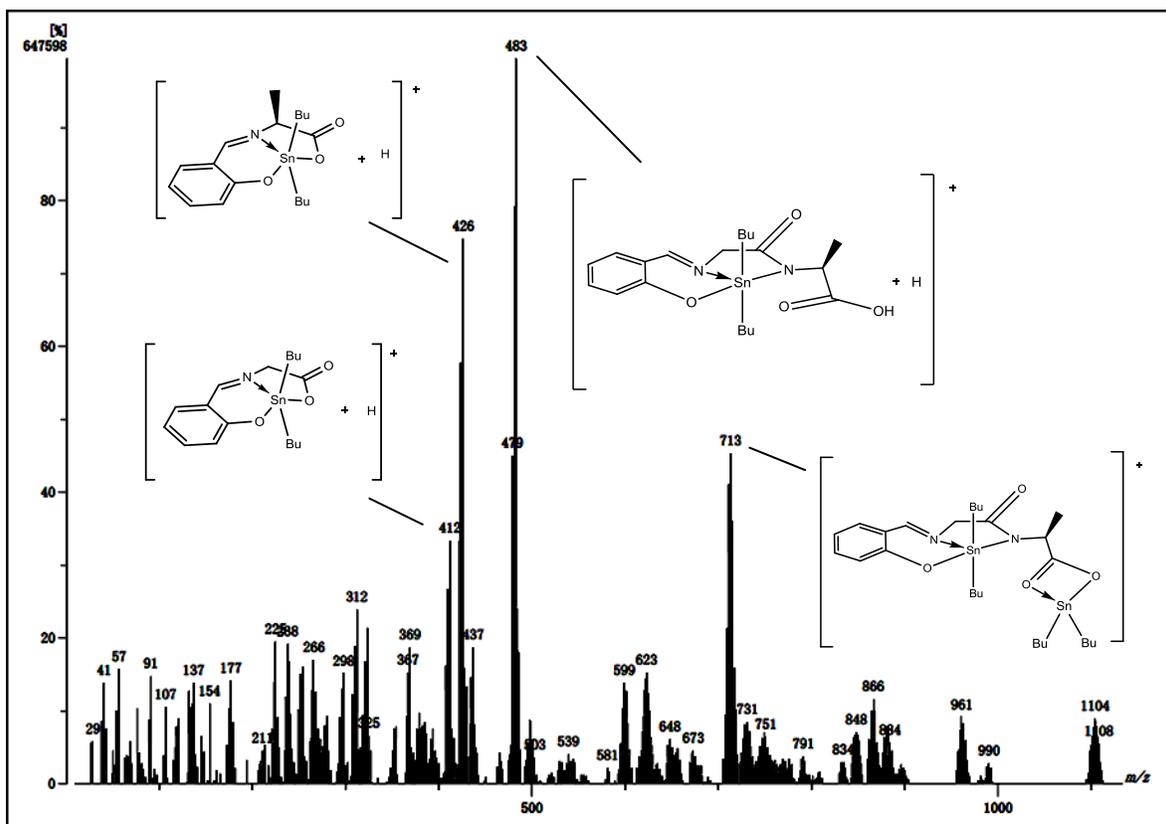
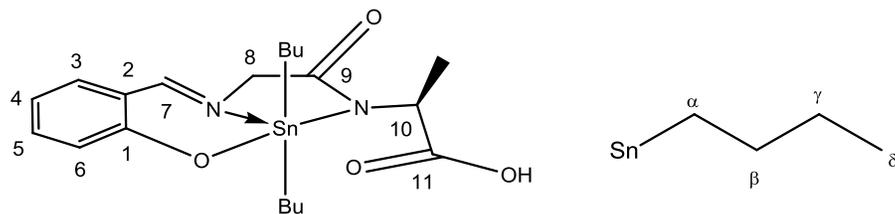


Figura 24. Espectro de masas (FAB⁺), compuesto 4.



7

Tabla 10. RMN de ^1H y ^{13}C (CCl_3D , ^1H 300 MHz, ^{13}C 75 MHz, [δ] ppm, [J] Hz) compuesto 4.

	1	2	3	4	5	6	7	9	8	10	11	-CH ₃
H	---	---	7.18 (dd) $J=7.8$ $J=1.3$	6.74 (td) $J=7.7$ $J=1.1$	7.44 (td) $J=7.8$ $J=1.4$	6.80 (d) $J=8.7$	8.35 (s) $^3J_{(H-^{117/119}\text{Sn})}=46.3$	---	4.33 (s) $J=8.4$	4.17 (c) $J=7.2$	---	0.94 (d) $J=7.2$
C	169.4	135.4	138.0	122.6	138.1	117.3	172.2	172.8	63.8	57.6	174.5	26.9

Tabla 11. RMN de ^{119}Sn (CDCl_3 112 MHz, [δ] ppm), compuesto 4.

	Sn
4	-199.0

De acuerdo con los resultados espectroscópicos el péptido glicil-L-alanina forma como producto mayoritario el complejo hexacoordinado a diferencia de lo encontrado en la reacción de los 2-hidroxi-benzaldehidos 5-Rsustituidos con el péptido glicilglicina en el que se favorece la formación del complejo pentacoordinado, una posible explicación a la diferente reactividad entre los péptidos utilizados es la presencia del grupo metilo en posición alfa al nitrógeno de la amida, el cual actúa como un grupo electrodonador haciendo menos susceptible al ataque nucleofílico al grupo carbonilo.

VII. Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxi-1-naftaldehído

El 2-hidroxi-1-naftaldehído es un compuesto utilizado en la síntesis de diversos ligantes de uso en detección de distintas especies químicas, algunos ejemplos de esto son los ligantes utilizados para determinación de los iones metálicos aluminio(III) y selenio(IV). En el caso del aluminio(III) un ligante tipo hidrazona en presencia de este metal forma complejos fluorescentes fácilmente detectables a nivel celular, ^[47] mientras que para el segundo caso un ligante tipo base Schiff forma complejos estables coloridos con Se (IV) lo cual permite su detección en muestras como hígado bovino, sangre humana, orina y cabello. ^[48]

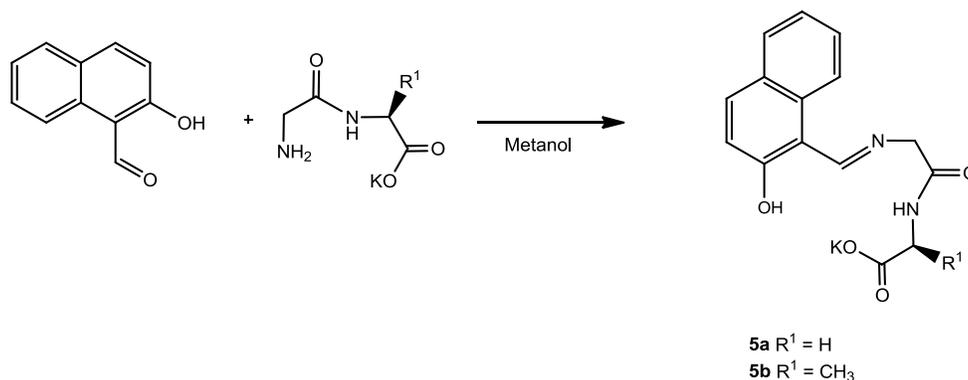
Las hidrazonas derivadas de 2-hidroxi-1-naftaldehído son también importantes en el reconocimiento de ácidos dicarboxílicos utilizando técnicas de colorimetría y fluorescencia tanto en condiciones fisiológicas como en aditivos para alimentos, ^[49] de igual forma las oximas derivadas de 2-hidroxi-1-naftaldehído han sido empleadas como detectores de cianuro en agua. ^[50]

Por otro lado los complejos con ligantes derivados del 2-hidroxi-1-naftaldehído presentan variada actividad biológica ejemplo de esto son los complejos de cobre(II) con ligantes tipo base de Schiff derivados de 2-hidroxi-1-naftaldehído que presentan actividad citotóxica y antiinflamatoria. ^[51] Mientras que complejos con ligantes tipo base Schiff y cobalto(II) presentan actividad catalítica en epoxidaciones. ^[52]

Tomando en consideración que el sistema aromático de la base de Schiff derivada de salicilaldehído y péptidos tiene una influencia importante en la reactividad con estaño(IV), se decidió evaluar la reactividad del 2-hidroxi-1-naftaldehído.

VIII. Bases de Schiff derivadas de 2-hidroxi-1-naftaldehído y los péptidos glicilglicina y glicil-L-alanina, 3a-3c

Los compuestos imínicos derivados del 2-hidroxi-1-naftaldehído **5a** y **5b** se obtuvieron por reacción de la sal de potasio de los péptidos glicilglicina y glicil-L-alanina, con un equivalente de 2-hidroxi-1-naftaldehído, esquema 12.



Esquema 12. Síntesis de los compuestos **5a-5b**.

Caracterización

Espectroscopia de infrarrojo

En los espectros de IR de los compuestos **5a-5b** se identificaron las bandas de vibración correspondientes al grupo imínico $\nu(\text{C}=\text{N})$ en el intervalo de 1585 a 1642 cm^{-1} , la banda de vibración asimétrica del carboxilato $\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O})$ se encontró entre 1560 y 1668 cm^{-1} , en la tabla 12 se muestran los datos de IR para los compuestos **5a-5b**.

Tabla 12. IR (KBr), compuestos **5a-5c**.

	$\nu_{\text{as}}(\text{N-H})$	$\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$	$\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{N})$	$\nu_{\text{as}}(\text{COOK})$
5a	3601	2942	1642	---
5b	3383	2875-2986	1585	1636
5c	3363	2947	1636	1668

Resonancia magnética nuclear de ¹H

La RMN de ¹H de los compuestos **5a-5c** mostró una señal simple en el intervalo de δ : 9.04 a 9.08 ppm la cual se asignó al protón imínico. En la figura 25 se muestra el espectro del RMN de ¹H del compuesto **5a**, en este se observa la señal del protón imínico en δ : 9.08 ppm seguida por una señal triple correspondiente al protón del grupo amida en δ : 8.25 ppm que presenta un acoplamiento con H-14 con $J = 6.4$ Hz, en la tabla 13 se resumen los valores de los desplazamientos químicos de los protones de los ligantes **5a-5c**.

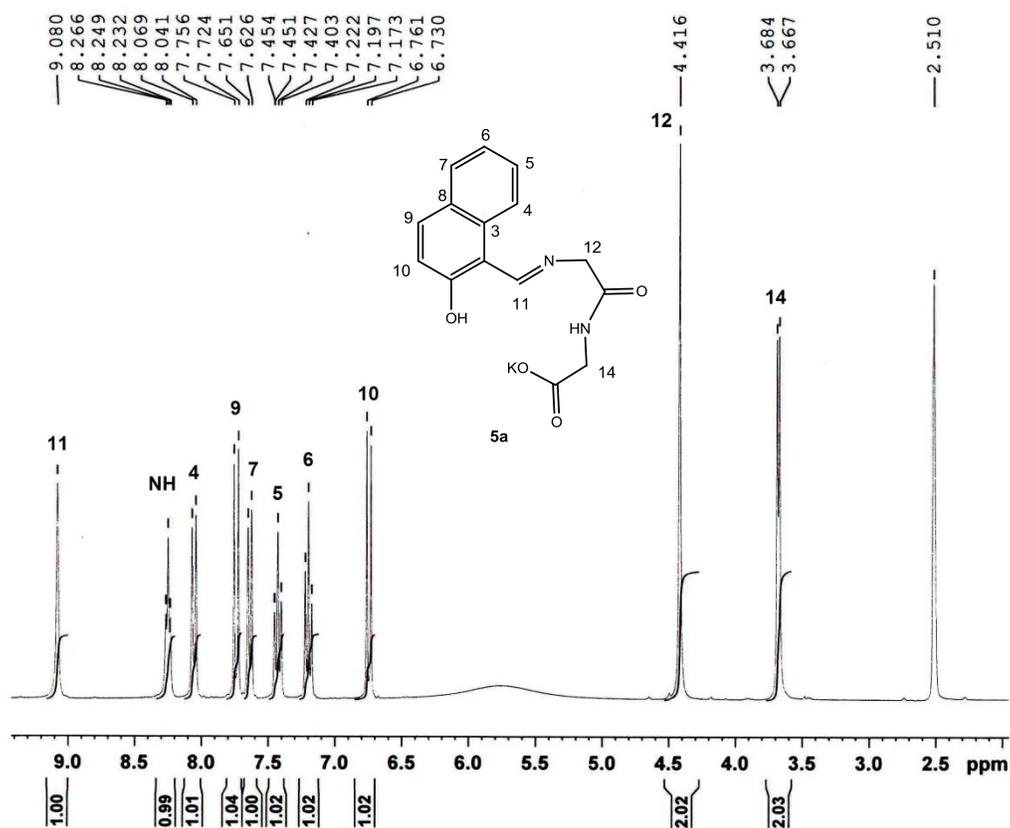


Figura 25. Espectro de RMN de ¹H del compuesto **5a**, DMSO, 300 MHz.

Resonancia magnética nuclear de ¹³C

La espectroscopia de RMN de ¹³C confirmó la formación de la correspondiente imina debido a la señal en 160 ppm. Para los compuestos **5a** derivado de glicilglicina en la región alifática se observaron las dos señales esperadas, en el caso del compuesto **5b** derivado de glicil-L-alanina en esta región se observaron tres señales confirmando la presencia del péptido en la base obtenida. En la figura 26 se presenta el espectro DEPT-Q del compuesto **5a** que muestra las señales esperadas para este ligante, en la tabla 14 se muestran los resultados de RMN de ¹³C para los compuestos **5a-5**.

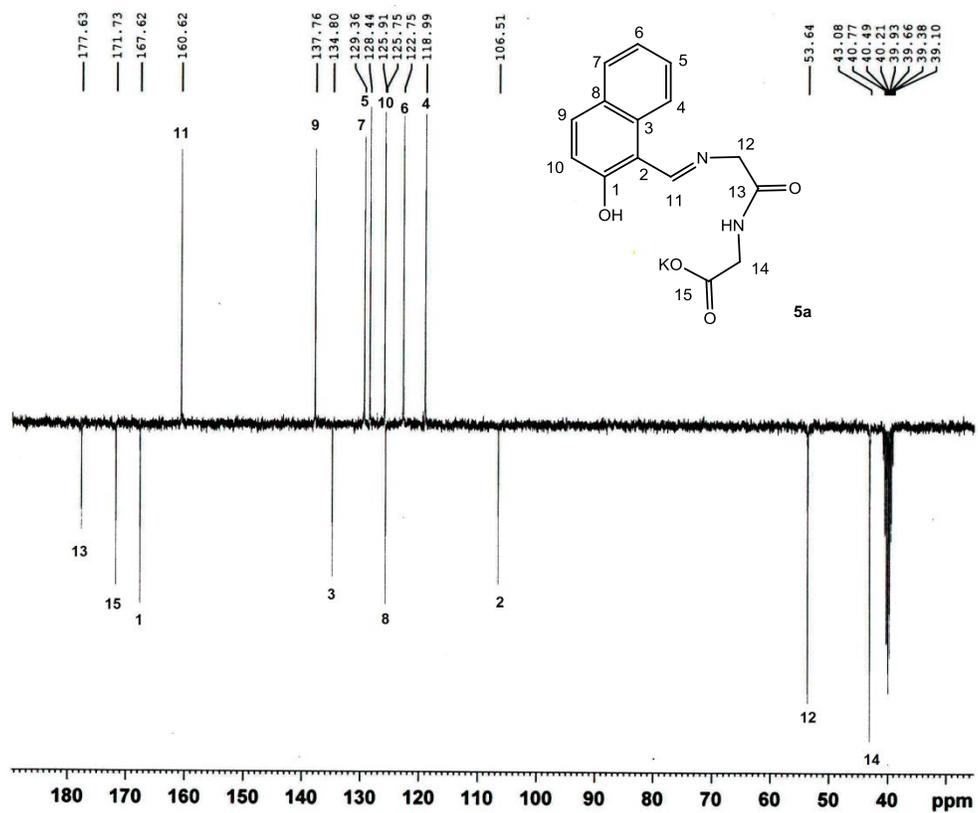
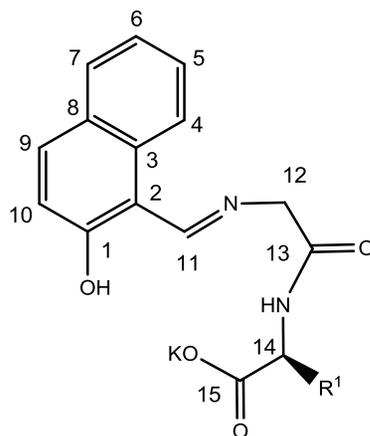


Figura 26. Espectro DEPT-Q compuesto **5a**, DMSO, 75 MHz.



5a R¹ = H
5b R¹ = CH₃

Tabla 13. RMN de ¹H (DMSO, 300 MHz, [δ] ppm, [J] Hz), **5a-5b**.

	H-4	H-5	H-6	H-7	H-9	H-10	H-11	H-12	H-14	-NH	-CH ₃
5a	8.05 (d) J=8.0	7.39 (t) J=7.7	7.2(t) J=7.7	7.58 (d) J=7.4	7.66 (d) J=9.3	6.75 (d) J=9.3	9.08 (s)	4.42 (s)	3.68 (d) J=5.1	8.25 (t) J=5.1	---
5b	8.02 (d) J=7.9	7.66 (t) J=9.3	7.18 (t) J=7.6	7.39 (d) J=7.5	7.18 (t) J=9.3	6.74 (d) J=9.3	9.04 (s)	4.36 (s)	3.99 (qui) J=6.5	7.97 (d) J=6.5	1.28 (d) J=6.5

Tabla 14. RMN de ¹³C (DMSO, 75 MHz, [δ] ppm), compuestos **5a-5b**.

	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-15	-CH ₃
5a	167.6	106.5	134.8	119.0	128.4	122.8	129.4	125.8	137.8	125.9	160.6	53.6	177.6	43.1	171.7	---
5b	166.5	106.7	134.6	118.9	128.2	122.7	129.2	125.9	137.4	125.4	160.7	54.5	176.7	50.4	174.7	19.4

Espectrometría de masas

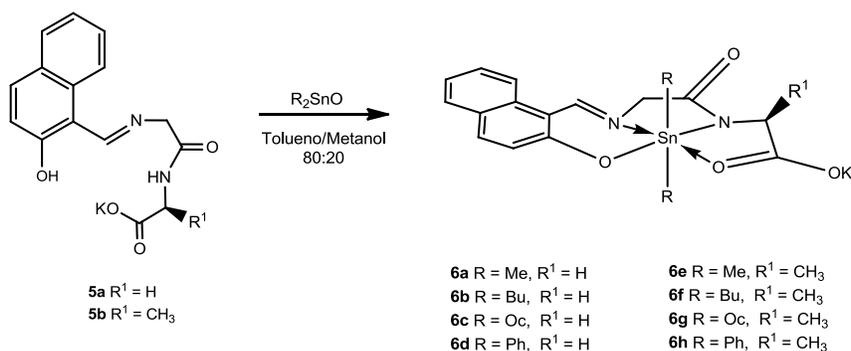
En los espectros de masas de los compuestos **5a-5b** obtenidos por bombardeo de átomos acelerados (FAB⁺), se identificó el pico correspondiente al ion (M + H)⁺ en los dos casos. También se observó la pérdida del ion potasio (M - K + 2H)⁺, en la tabla 15 se muestran los datos de EM de los compuestos **5a-5b**.

Tabla 15. EM (FAB⁺) compuestos **5a-5c**.

	(M + H) ⁺	(M - K + 2H) ⁺
5a	325 (10)	287 (10)
5b	339 (15)	301 (25)

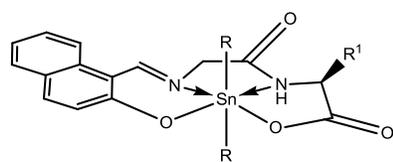
IX. Síntesis de complejos hexacoordinados de diorganoestaño (IV) derivados de 2-hidroxi-1-naftaldehído **6a-6h**

Se sintetizaron ocho complejos de estaño **6a-6h** a partir de los ligantes **5a** y **5b**, esquema 13. Estos compuestos se obtuvieron por reacción entre el ligante imínico y el óxido de diorganoestaño (IV) (R₂SnO, R = Me, Bu, Ph, Oc) en la mezcla de disolventes tolueno/metanol 80:20.

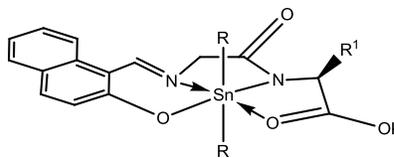


Esquema 13. Síntesis de los compuestos **6a-6h**.

Debido a que la serie de compuestos **6a-6h** pueden presentar dos posibles modos de coordinación al centro metálico, figura 31, y para corroborar los resultados espectroscópicos obtenidos se realizó la optimización de las dos posibles geometrías utilizando el programa Gaussian View 5.0 (2013) con el método RHF (Hartree-Fock) y un nivel de teoría de 3-21G. Considerando en un primer caso el enlace de coordinación N→Sn proveniente del grupo amida y la presencia de un enlace covalente O-Sn originado por el carboxilato terminal estructuras **6a'** y **6e'**, en el segundo caso se propone la formación de un enlace covalente N-Sn que proviene del átomo de nitrógeno del grupo amida y el un enlace de coordinación O→Sn que se deriva del carboxilato terminal estructuras **6a** y **6e**.



6a' R = Me, R¹ = H
6e' R = Me, R¹ = CH₃



6a R = Me, R¹ = H
6e R = Me, R¹ = CH₃

Figura 27. Posibles modos de coordinación compuestos **6a** y **6e**

En el primer caso las energías asociadas a las estructuras son -1.772×10^7 KJ/mol y -1.782×10^7 KJ/mol, correspondientes a **6a'** y **6e'**. Mientras que en el segundo son -1.929×10^7 KJ/mol y -1.938×10^7 KJ/mol, correspondientes a **6a** y **6e**. Estos resultados indican que las estructuras **6a** y **6e** que presentan el enlace covalente entre el nitrógeno del grupo amida y el átomo de estaño, son termodinámicamente más estables, estos resultados están de acuerdo con lo observado en las espectroscopias de IR, RMN y EM discutidas anteriormente.

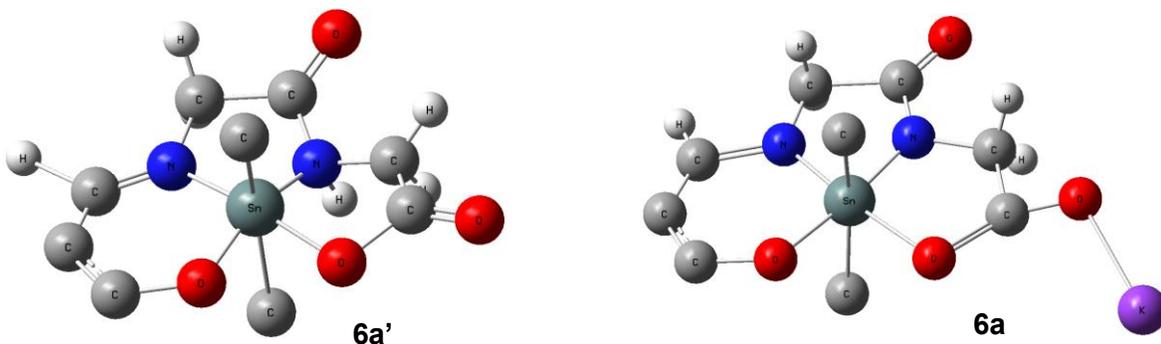


Figura 28. Izquierda **6a'** con enlace covalente Sn-O al carboxilato -1.772×10^7 KJ/mol, derecha **6a** con enlace covalente Sn-N al nitrógeno de amida -1.929×10^7 KJ/mol.

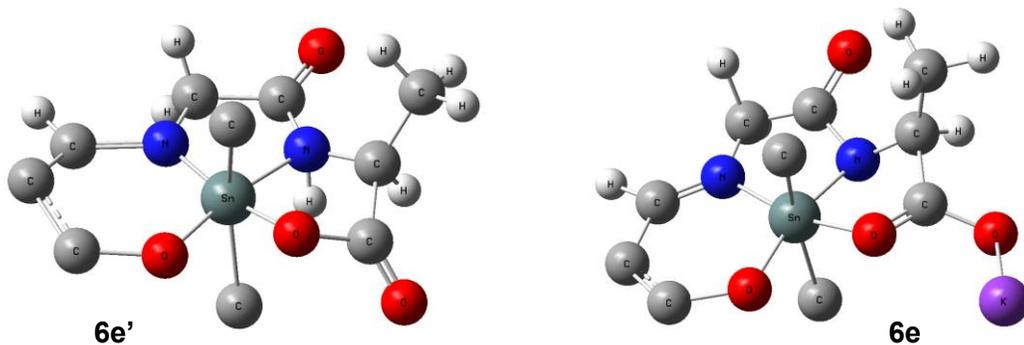


Figura 29. Izquierda **6e'** enlace covalente Sn-O con el carboxilato -1.782×10^7 KJ/mol, derecha **6e** enlace covalente Sn-N con el nitrógeno de amida -1.938×10^7 KJ/mol.

Caracterización

Espectroscopia de infrarrojo

En los espectros de IR se identificó la banda características para el grupo funcional imínico $\nu(\text{C}=\text{N})$ en el intervalo de 1583 a 1597 cm^{-1} , para todos los compuestos de la serie. Para los complejos **6a-6d** se observó un desplazamiento de la banda de vibración $\nu(\text{C}=\text{N})$ a menor frecuencia alrededor de 55 cm^{-1} en comparación con el ligante libre confirmando la coordinación del nitrógeno al metal. En los complejos **6e-6h** esta banda de vibración no presenta cambios significativos lo que podría deberse a una coordinación $\text{Sn} \rightarrow \text{N}$ más débil en comparación con los complejos **6a-6d**. La banda de vibración asimétrica del carboxilato $\nu(\text{C}=\text{O})$ no se pudo identificar debido a que se encuentra traslapada con la del grupo imínico $\nu(\text{C}=\text{N})$ observándose una sola banda ancha. La banda de vibración simétrica se observó en el intervalo de 1344 a 1395 cm^{-1} .

La banda de vibración asociada al enlace Sn-C se observó en el intervalo de 622 a 696 cm^{-1} , las bandas a mayor frecuencia corresponden a los compuestos **6d** y **6h** en los que $\text{R} = \text{Ph}$ lo que puede asociarse a la mayor densidad electrónica de este sustituyente en comparación con Me, Bu y Oc. La banda asociada al enlace Sn-N aparece entre 413 y 420 cm^{-1} , las bandas a menor frecuencia se observaron para los compuestos **6e-6h** derivados de glicil-L-alanina esto probablemente debido a que el grupo metilo unido al carbono alfa del aminoácido L-alanina es un grupo electro donador originando que nitrógeno de la amida sea una base más débil en comparación con la amida de glicilglicina, en la tabla 16 se muestran los resultados para esa serie.

Tabla 16. IR (KBr) compuestos **6a-6h**.

	$\nu(\text{C-H})$ aromático	$\nu(\text{C-H})$ alifático	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{Sn-C})$	$\nu_s(\text{C}=\text{O})$	$\nu(\text{Sn-N})$	$\nu(\text{Sn} \rightarrow \text{N})$
6a	---	2919	1586	---	1390	451	---
6b	3058	2856-2955	1586	677	1388	438	414
6c	3054	2851-2955	1597	677	1387	437	415
6d	3051	2953	1585	696	1363	449	420
6e	3054	2926	1588	622	1350	458	413
6f	3061	2857-2955	1586	675	1344	442	413
6g	3058	2851-2954	1583	672	1395	433	---
6h	3048	2925-2980	1585	695	1392	448	420

Resonancia magnética nuclear de ^1H

En los espectros de RMN de ^1H de los complejos **6a-6h** la señal simple del protón imínico se observó en el intervalo de δ : 8.72 a 9.15 ppm. Para los complejos **6a-6c** y **6e-6g** la señal presenta un $\Delta\delta$: 0.2 aproximadamente a menor frecuencia en comparación con el ligente confirmando la coordinación de nitrógeno al centro metálico $\text{Sn}\rightarrow\text{N}$, mientras que para **6d** y **6h** no se presentó diferencia en este desplazamiento químico. Sin embargo la coordinación del nitrógeno imínico al estaño se confirma por la presencia de señales satélite debidas al acoplamiento del protón imínico con el átomo de estaño $^3J_{(\text{H}-^{117/119}\text{Sn})}$ 28.0 y 28.6 Hz para **6d** y **6h**. Estas señales satélite también se observaron para los compuestos **6a** y **6e** $^3J_{(\text{H}-^{117/119}\text{Sn})}$ 24.9 Hz, y **6f** $^3J_{(\text{H}-^{117/119}\text{Sn})}$ 19.8 Hz. En la región aromática se destaca la ausencia de la señal del protón de la amida debido a la formación de enlace Sn-N , las señales de los anillos del naftaleno no presentan cambios significativos en su desplazamiento con respecto al ligante. Los espectros de los compuestos **6a-6d** presentan en la región alifática dos señales para los metilenos H-12 y H-14 en el intervalo δ : 4.19 a 4.21 y δ : 3.51 a 3.68 ppm respectivamente, estas señales se presentan como singuletes anchos, adicionalmente para los compuestos **6e-6h** se registró un doble proveniente del metilo de la L-alanina.

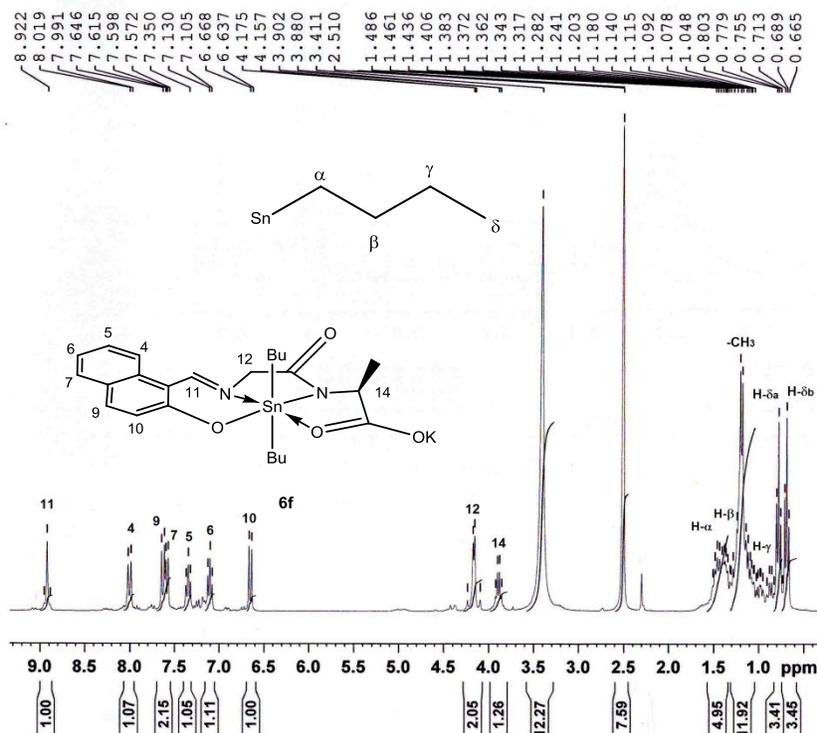


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **6f**, DMSO, 300 MHz.

Para los compuestos **6f-6h** la señal simple del H-12 se presentó como un sistema AB con valores de J_{AB} entre 18.33 y 18.78 Hz, figura 28, el cual se debe a la coordinación del ligante con el centro metálico, para el resto de los compuestos de la serie el sistema no se resolvió presentándose como una señal ancha, los datos de RMN de ^1H de los complejos **6a-6H** se resumen en la tabla 17.

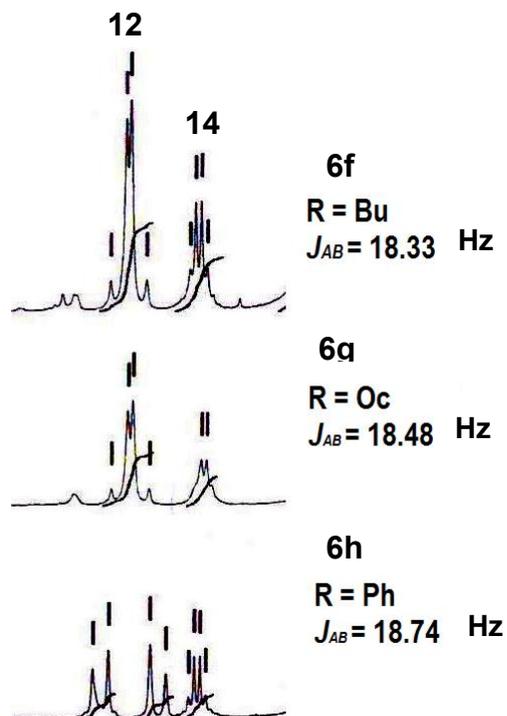


Figura 31. Sistema AB compuestos **6f-6h**.

En los compuestos **6a-6d** las señales asociadas a los distintos sustituyentes orgánicos (R = Me, Bu, Oc, Ph) unidos al átomo de estaño son equivalentes, mientras que para los complejos **6e-6h** no lo son debido al carbono alfa de L-alanina.

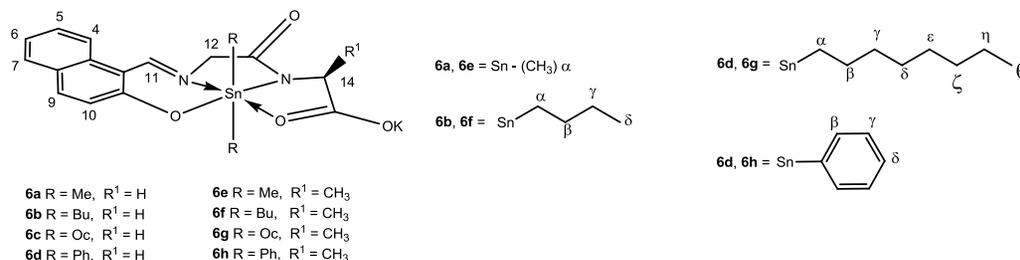


Tabla 17. RMN de ¹H (DMSO, 300 MHz, [δ] ppm, [J] Hz) compuestos **6a-6h**.

	H-4	H-5	H-6	H-7	H-9	H-10	H-11	H-12	H-14	-CH ₃
6a	8.04 (d) J=8.1	7.38 (t) J=7.8	7.15 (t) J=7.8	7.62 (d) J=7.6	7.82 (dd) J=9.3 J=1.8	6.69 (dd) J=9.2 J=1.8	8.96 (s) ³ J _(H-117/119 Sn) =24.9	4.25 (s)	3.52 (d)	---
6b	8.03 (d) J=7.7	7.37 (t) J=7.4	7.12 (t) J=7.5	7.60 (d) J=7.6	7.65 (d) J=9.2	6.67 (d) J=9.2	8.98 (s)	4.21 (s)	3.52 (s)	---
6c	8.01 (d) J=8.41	7.36 (t) J=7.5	7.12 (t) J=7.5	7.59 (d) J=7.8	7.64 (d) J=9.0	6.66 (d) J=9.0	8.98 (s)	4.19 (s)	3.51 (s)	---
6d	8.04 (d) J=8.0	7.36 (t) J=8.0	7.23 (t) J=7.8	7.61 (d) J=7.8	7.64 (d) J=9.3	6.81 (d) J=9.3	9.13 (s) ³ J _(H-117/119 Sn) =28.0	4.26 (s)	3.68 (s)	---
6e	7.83 (d) J=7.8	7.17 (t) J=7.6	6.93 (t) J=7.6	7.40 (d) J=7.5	7.45 (d) J=9.3	6.47 (d) J=9.3	8.72 (s) ³ J _(H-117/119 Sn) =24.9	4.03 (s)	3.72 (q) J=6.7	0.96 (d) J=6.6
6f	8.01 (d) J=7.9	7.35 (t) J=7.9	7.11 (t) J=7.7	7.59 (d) J=7.7	7.63 (d) J=9.3	6.65 (d) J=9.3	8.92 (s) ³ J _(H-117/119 Sn) =19.8	4.17 (AB) J _{AB} =18.3	3.89 (q) J=6.9	1.19 (d) J=6.9
6g	7.99 (d) J=7.9	7.34 (t) J=7.6	7.10 (t) J=7.7	7.59 (d) J=7.7	7.62 (d) J=9.3	6.64 (d) J=9.3	8.92 (s)	4.15 (AB) J _{AB} =18.5	3.88 (q) J=6.9	1.18 (d) J=6.9
6h	8.04 (d) J=8.0	7.36 (t) J=8.0	7.10-7.28 (m)	7.58 (d) J=7.8	7.69-7.71 (m)	6.65 (d) J=9.01	9.15 (s) ³ J _(H-117/119 Sn) =28.6	4.23 (AB) J _{AB} =18.8	3.97 (q) J=6.6	1.14 (d) J=6.6
6a 0.45 (s, ² J _(H-117/119 Sn) =96.2, H _a). 6b 1.38-1.4 (m, H _a), 0.71-1.18 (m, H _β , H _γ), 0.73 (t, J=9.6, H _δ) 6c 1.22 (m, H _a , H _β , H _γ), 1.11-1.17 (m, H _δ , H _ε , H _δ , H _ε), 0.79 (t, J=6.8, H _ζ) 6d 7.7 (d, J=9.8, H _β), 7.14 (t, J=9.6, H _γ), 7.18 (t, J=9.6, H _δ) 6e 0.16 (s, H _a), 0.35 (s, H _a) 6f 1.37-1.51 (m, H _a), 1.10-1.36 (m, H _β , H _γ), 0.78 (t, J=7.2, H _δ _a), 0.69 (t, J=7.4, H _δ _b). 6g 1.39-1.45 (m, H _a), 1.17-1.23 (m, H _β , H _γ , H _δ , H _ε), 0.98-1.08 (m, H _δ , H _ε), 0.82 (t, J=6.6, H _ζ _a), 0.79 (t, J=6.8, H _ζ _b) 6h 7.61-7.69 (m, H _β), 7.1-7.28 (m, H _γ , H _δ)										

Resonancia magnética nuclear de ^{13}C

En los espectros de RMN de ^{13}C de los compuestos **6a-6h** se identificó la señal del carbono imínico entre δ : 163.8 y 165.1 ppm, el complejo **6f** se muestra como ejemplo, para este la señal del carbón imínico aparece desplazada 3.2 ppm a mayor frecuencia en comparación con el ligante, el carbono *ipso* base de oxígeno presenta un desplazamiento de 4.2 ppm a mayor frecuencia respecto del ligante, en la figura 29 se muestra el espectro DEPT-Q del compuesto **6f**. Los carbonos provenientes del fragmento peptídico C-12 y C-14 también presentan desplazamientos a mayor frecuencia 6.7 y 2.5 ppm respectivamente lo que confirma la coordinación del metal.

Para los complejos **6a-6d** las señales correspondientes a los sustituyentes orgánicos del estaño presentan patrones característicos siendo equivalentes entre sí. Mientras que para los compuestos **6e-6h** se observan dos grupos de señales para los sustituyentes orgánicos lo que evidencia su no equivalencia debida al carbono alfa del aminoácido L-alanina, la tabla 18 muestra los resultados de RMN de ^{13}C para los compuestos **6a-6h**.

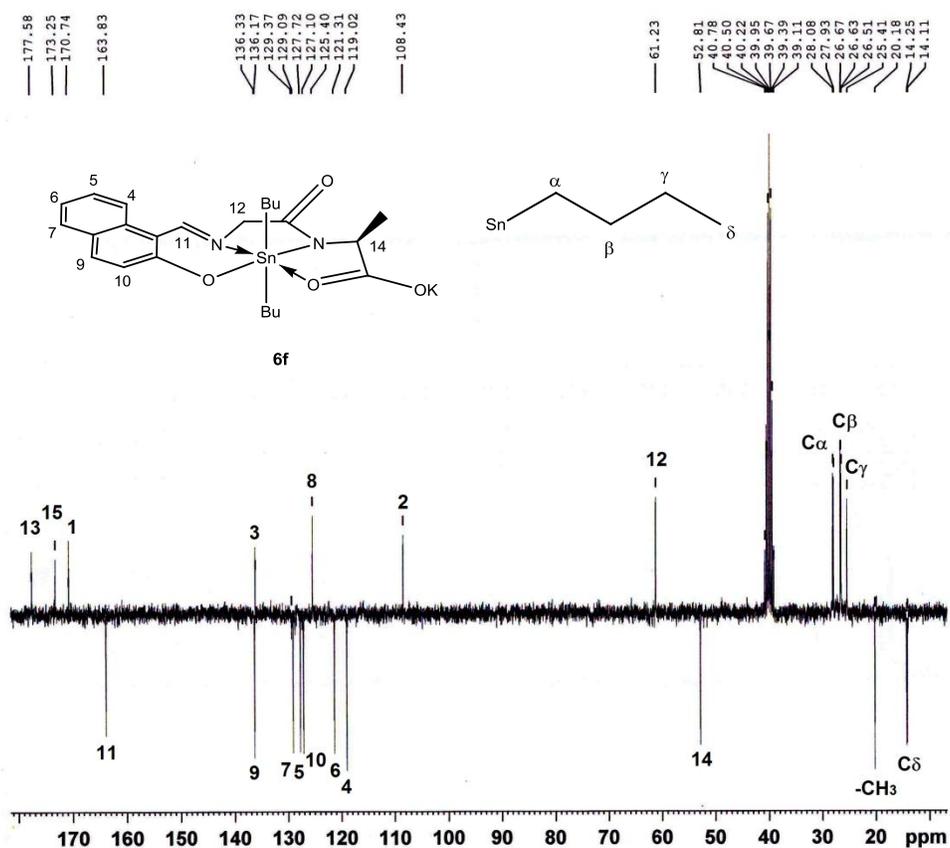


Figura 32. Espectro de DEPT-Q del compuesto **6f**, DMSO, 75 MHz.

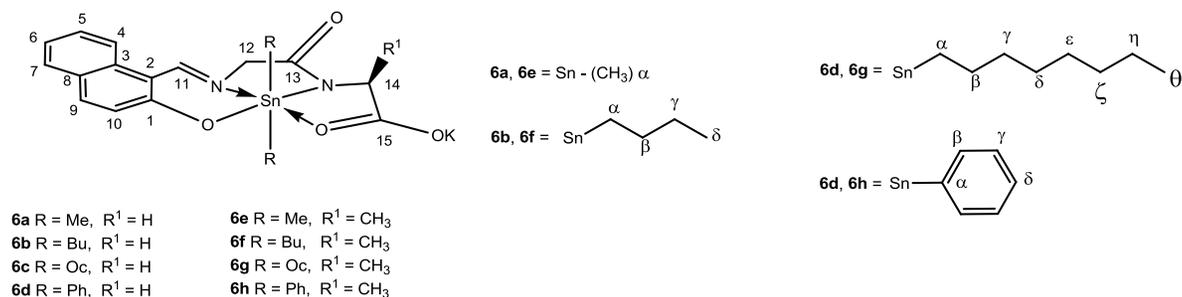


Tabla 18. RMN de ¹³C (DMSO 75 MHz, [δ] ppm) compuestos **6a-6h**.

	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-15	-CH ₃
6a	170.6	108.6	135.9	119.3	127.9	121.7	129.2	126.7	136.6	125.6	164.3	60.7	172.6	47.4	174.3	--
6b	170.8	108.4	136.1	119.1	127.8	121.5	129.1	127.0	136.5	125.5	164.3	61.1	173.1	48.2	174.5	--
6c	170.1	108.4	136.1	119.0	127.7	121.4	129.1	126.9	136.5	125.5	164.2	61.1	173.1	48.1	174.5	--
6d	170.4	108.3	135.5	119.1	127.9	121.9	129.2	126.8	137.0	125.8	165.1	60.0	172.5	48.1	173.8	--
6e	170.3	108.5	129.4	119.2	127.8	121.8	128.7	125.5	136.0	126.9	163.8	60.9	171.2	52.4	172.8	20.7
6f	170.7	108.4	136.2	119.0	127.7	121.3	129.1	127.1	136.3	125.4	163.8	61.2	173.2	52.8	177.5	20.2
6g	170.1	108.5	136.2	119.0	127.7	121.3	129.1	127.1	136.3	125.4	163.8	61.3	173.3	52.8	177.5	20.2
6h	170.3	108.3	136.7	119.1	127.8	121.8	129.2	126.9	137.8	125.7	165.0	60.1	172.8	52.8	177.3	19.6
6a 6.5 (Cα) 6b 27.9 (Cα), 26.5 (Cβ), 25.4 (Cγ), 14.2 (Cδ) 6c 33.4 (Cα), 31.7 (Cβ), 29.2 (Cγ), 29.1 (Cδ), 29.0 (Cε), 22.6 (Cδ), 22.5 (Cε), 14.4 (Cζ) 6d 128.1-135.5 (Cα, Cβ, Cγ, Cδ) 6e 7.7 (Cα _a), 6.4 (Cα _b) 6f 28.1(Cα _a), 27.9 (Cα _b), 26.7 (Cβ _a), 26.7 (Cβ _b), 26.5 (Cγ _a), 25.4 (Cγ _b), 14.3 (Cδ _a), 14.1 (Cδ _b) 6g 33.5 (Cα _a), 33.6 (Cα _b), 31.8 (Cβ _a), 31.7 (Cβ _b), 29.2 (Cγ), 29.0 (Cδ), 26.8 (Cε _a), 25.6 (Cε _b), 25.7 (Cδ _a), 25.8 (Cδ _b), 22.5 (Cε _a), 22.6 (Cε _b), 14.4 (Cζ). 6h 135.8 (Cα), 135.0 (Cβ), 128.1 (Cγ), 128.0 (Cδ),																

Resonancia magnética nuclear de ^{119}Sn

Los espectros de RMN de ^{119}Sn de los compuestos **6a-6h** muestran una sola señal en el intervalo de δ : -304.4 a -463.3 ppm, estos valores corresponden a especies hexacoordinadas ^[41] por lo que el ligante actúa de forma tetradentada, las señales de las especies más protegidas son las de difenilestano debido a la densidad electrónica de los sustituyentes, en la figura 30 se muestra el espectro del compuesto **6f**, en la tabla 19 se muestran los datos para los compuestos **6a-6h**.

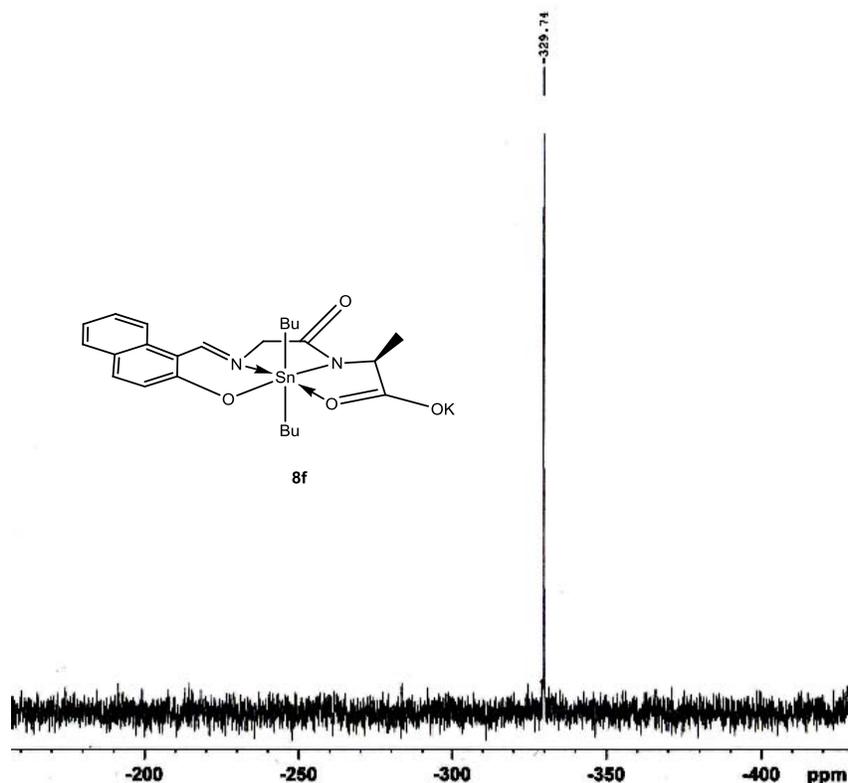


Figura 33. Espectro de RMN de ^{119}Sn del compuesto **6f**, DMSO, 112 MHz.

Tabla 19. RMN de ^{119}Sn (DMSO 112 MHz, $[\delta]$ ppm) ^{119}Sn compuestos **6a-6h**.

	^{119}Sn
6a	-304.4
6b	-321.0
6c	-321.0
6d	-456.3
6e	-312.6
6f	-321.0
6g	-329.7
6h	-463.3

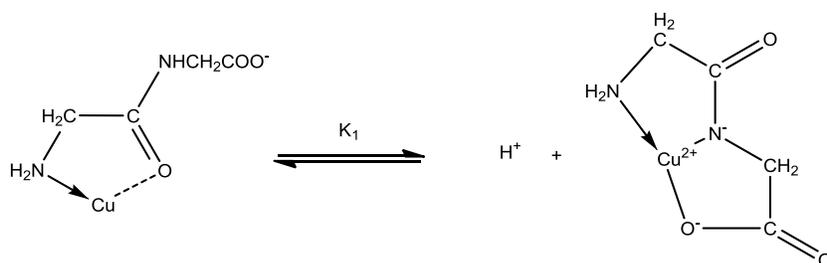
Espectrometría de masas

En los espectros de masas de los compuestos **6a-6c**, **6g** y **6h** obtenidos por bombardeo de átomos acelerados (FAB⁺) se identificó el pico correspondiente al ion (M + H)⁺, para los compuestos **6a-6c** y **6f-6h** se observó la pérdida del potasio (M – K + 2H)⁺. Mientras que en los compuesto **6b**, **6c** y **6e** la perdida es el pico base, mientras que para los compuestos **6d** y **6e** no se observaron ninguno de estos fragmentos, en la tabla 20 se muestran los resultados para los compuestos **6a-6c** y **6f-6h**.

Tabla 20. EM (FAB⁺) compuestos **6a-6c** y **6f-6h**.

	(M + H) ⁺	(M – K + 2H) ⁺
6a	473 (10%)	435 (10%)
6b	557 (10%)	519 (100%)
6c	669 (5%)	631 (100%)
6f	---	533 (10%)
6g	683 (5%)	645 (10%)
6h	611 (10%)	573 (10%)

Otra evidencia que sustenta la formación de las estructuras propuestas para los complejos **6a-6h** es que en la literatura se ha descrito que de forma general el grupo amida forma un enlace covalente entre el nitrógeno y distintos centros metálicos tales como plata(I) y cobre(II) entre otros. ^[42] La formación de este enlace se ha asociado con una disminución en la rotación de enlace C-N de grupo amida la cual se explica por la deslocalización del par electrónico del átomo de nitrógeno hacia el del carbonilo. Otro trabajo que presenta evidencia de la formación de este enlace covalente es la síntesis del complejo formado entre cobre(II) y el péptido gilclilglicina en la cual se observó la desprotonación del nitrógeno del grupo amida en un equilibrio que conduce a la formación del complejo mostrado en el esquema 14. También se ha establecido que esta desprotonación no se produce con glicilsarcosina (glicina N-metilglicina), con lo que se ha demostrado que el protón que se elimina proviene del nitrógeno del enlace péptidico. ^[53]



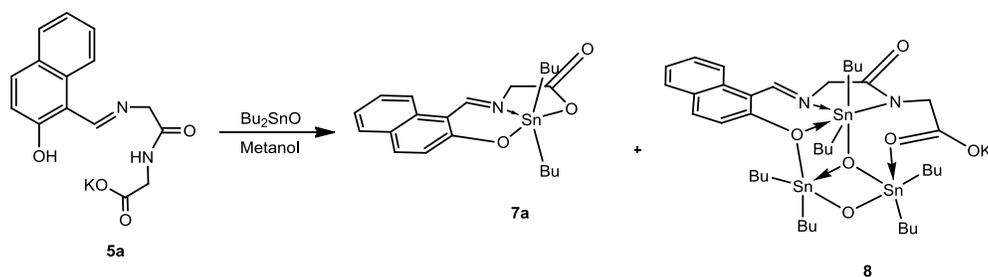
Esquema 14. Equilibrio de reacción del grupo amida.

Para que se lleve a cabo la desprotonación de nitrógeno del grupo amida y la consecuente unión al centro metálico es necesario que se establezca un sitio de coordinación primario o de anclaje en este caso pueden ser el grupo amina el cual favorece la unión del metal al oxígeno de amida.

Los resultados espectroscópicos observados en el presente trabajo concuerdan con lo antes mencionado por lo que se propone que en los compuestos **6a-6h** y **7** los enlaces covalentes que establecen las distintas especies de diorganoestaño (IV) el oxígeno del carboxilato terminal forma un enlace de coordinación $O \rightarrow Sn$ y en el producto final se conserva el ion potasio proveniente de la sal del péptido de los ligandos **5a** y **5b**. La permanencia de potasio en la estructura del ligante se explica con el valor de la energía requerida para la formación del enlace $Sn-O$ cuya ΔH_f es de 548 KJ/mol, en tanto que para el enlace $K-O$ es de 239 KJ/mol. [54]

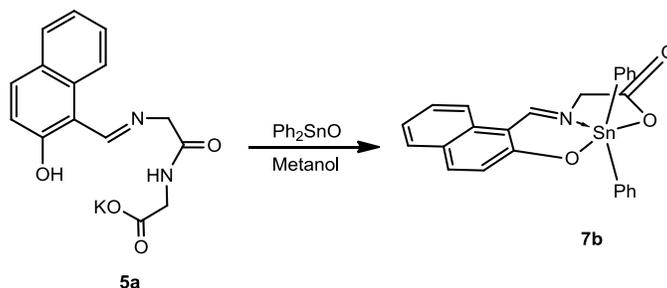
Influencia del disolvente en la reactividad de la base Schiff y el óxido de dibutilestaño (IV)

A diferencia de lo observado para la reacción en la mezcla tolueno/metanol la base de Schiff **5a** en presencia de metanol conduce a la formación de dos productos de reacción, los complejos **7a** y **8**, figura 14. Estos dos productos se separaron por recristalizaciones sucesivas en el sistema diclorometano/hexano, el producto mayoritario corresponde al complejo pentacoordinado **7a** en el que actúa de forma tridentada debido a la ruptura del enlace peptídico descrito anteriormente, sección 6, para los complejos derivados de salicilaldehído, este compuesto se encuentra descrito en la literatura y los resultados espectroscópicos de IR y RMN de 1H y ^{13}C concuerdan con lo observado en ese trabajo. [53] En la RMN de ^{119}Sn se observó una señal en δ : -234 ppm que corresponde a la especie hexacoordinada, este número de coordinación puede ser debido a la coordinación del DMSO al centro metálico. En EM (FAB) $^+$ el pico base correspondió a $(M + H)^+$ en m/z 462.



Esquema 15. Reacción de complejación entre dibutil estaño (IV) y el ligante **5a** en metanol.

Se lograron obtener cristales adecuados para difracción de rayos X del complejo **7b** de una solución de éter etílico para el cual al ruptura del enlace peptídico ocurrió en el proceso de cristalización. Los datos cristalográficos y las distancias y ángulos de enlace se encuentran resumidos en las tablas 21 y 22. Es importante mencionar que la estructura de este complejo se ha descrito en la literatura los datos colectados corresponden con lo presentado por Smith F. y colaboradores. [55]

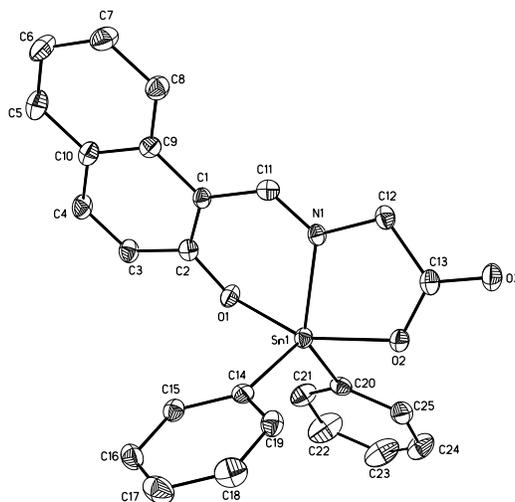


Esquema 16. Reacción de complejación entre oxido de difenilestaño (IV) y el ligante **5a** en metanol.

En la perspectiva molecular, figura 31, se puede observar que el átomo de estaño presenta un número de coordinación de cinco corroborando lo obtenido en solución mediante RMN, en este caso el ligante actúa en forma tridentada a través del oxígeno fenólico, el nitrógeno imínico y el carboxilato. Los dos grupos fenilo y el nitrógeno imínico ocupan las posiciones ecuatoriales y los oxígenos las posiciones axiales en una geometría de bipirámide trigonal distorsionada. El átomo de estaño forma dos anillos con el ligante uno de cinco y otro de seis miembros. [55]

Tabla 21. Datos cristalográficos complejo **7b**.

Formula	C ₂₅ H ₁₉ NO ₃ Sn
Masa molar	500.1
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	P 2 ₁ /c
Dimensiones de la celda unitaria	a = 26.3732(12) Å b = 18.9962(9) Å c = 16.8093(8) Å α = 90° β = 100.64(10)° γ = 90°
Z	16
No. De reflexiones colectadas	72571
GOF	0.955

**Figura 34.** Perspectiva molecular complejo **7b**, nivel de probabilidad 40%.**Tabla 22.** Distancia de enlaces [Å] y ángulos [°] seleccionados para **7b**.

Sn(1)-O(1)	2.084(2)	Sn(1)-C(14)	2.122(3)
Sn(1)-C(20)	2.116(3)	Sn(1)-O(2)	2.126(2)
		Sn(1)-N(1)	2.141(3)
O(1)-Sn(1)-O(2)	155.8(9)	C(20)-Sn(1)-N(1)	130.71(11)
C(20)-Sn(1)-O(2)	93.64(11)	C(14)-Sn(1)-N(1)	109.33(10)
C(14)-Sn(1)-O(2)	97.42(11)	O(2)-Sn(1)-N(1)	76.21(9)
O(1)-Sn(1)-N(1)	82.20(9)	C(2)-O(1)-Sn(1)	125.8(2)
		C(13)-O(2)-Sn(1)	119.9(2)

A continuación se muestra la espectroscopia del producto minoritario **8** cuya espectroscopia indica que la estructura puede asociarse a una tipo escalera.

Espectroscopia de infrarrojo

En espectroscopia de IR se identificó la banda correspondiente al grupo imínico $\nu(\text{C}=\text{N})$ en 1586 cm^{-1} lo que representa un desplazamiento de 56 cm^{-1} a menor frecuencia en comparación con el ligante libre confirmando la coordinación del par electrónico del nitrógeno imínico al átomo de estaño. Las bandas asociadas a las vibraciones asimétrica y simétrica del carboxilato $\nu(\text{COO}^-)$ se registraron en 1607 y 1394 cm^{-1} , con $\Delta\nu_{\text{as}}-\nu_{\text{s}}= 214\text{ cm}^{-1}$, lo que indica un modo de coordinación monodentado de este grupo a uno de los átomos de estaño. Además se observó un aumento en número e intensidad para las bandas correspondientes a enlaces carbono-hidrogeno de tipo alifático, en la tabla 23 se muestran los resultados de IR del compuesto **8**.

Tabla 23. IR (KBr) de compuesto **8**.

	$\nu(\text{C-H})$ aromático	$\nu(\text{C-H})$ alifático	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$	$\nu(\text{Sn-N})$	$\Delta\nu_{\text{as}}-\nu_{\text{s}}(\text{OCO})$
8	3027	2853-2955	1587	1607	1394	435	214

Resonancia magnética nuclear de ^1H

En el espectro de RMN de ^1H del compuesto **8** se registraron las señales satélite debidas al acoplamiento con el átomo de estaño $^3J_{(\text{H}-^{117/119}\text{Sn})}$ 27.6 Hz en la señal del protón imínico, confirmando la formación del enlace de coordinación $\text{N}\rightarrow\text{Sn}$. Las señales de los metilenos H-12 y H-14 se observan como señales simples anchas de forma análoga a los compuestos **6a-6h**, en la figura 24 se presenta el espectro de RMN ^1H del complejo **8**.

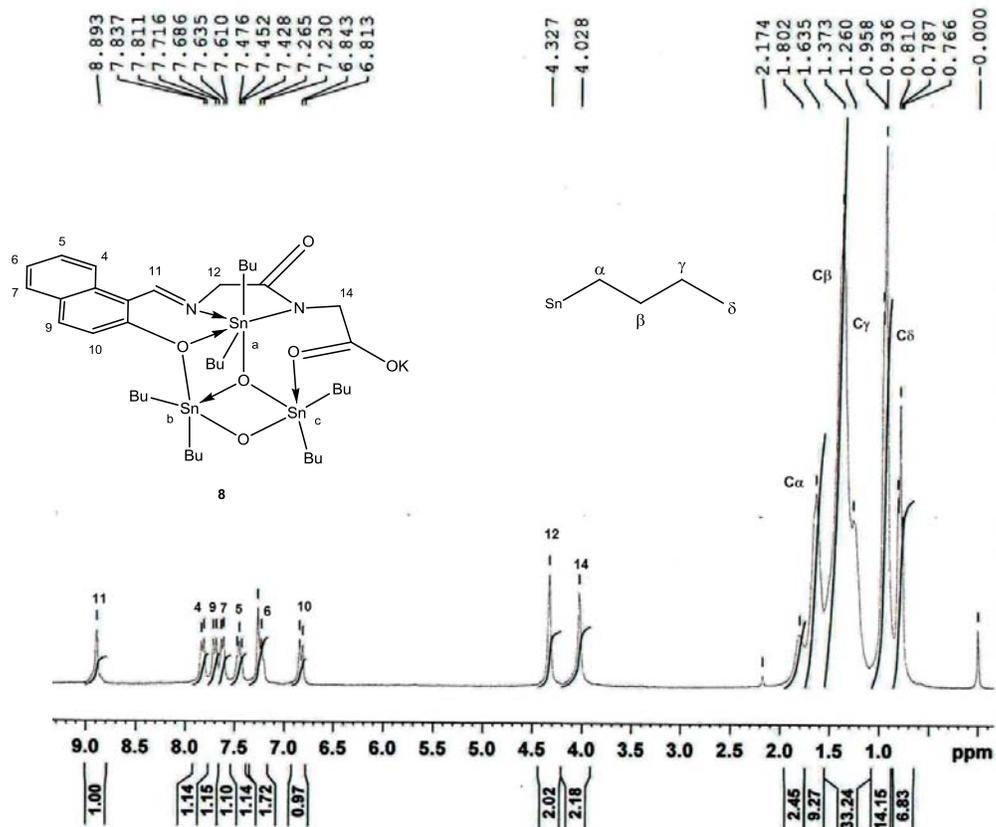


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **8**, CDCl_3 , 300 MHz.

En la región alifática se presentaron dos señales triples en δ : 0.94 y 0.79 ppm que corresponde a los metilos de los sustituyentes butilo y que integran para cuatro y dos metilos respectivamente, en la tabla 18 se muestran los resultados de RMN de ^1H del compuesto **8**.

Resonancia magnética nuclear de ^{13}C

En el espectro de RMN de ^{13}C también se observaron las señales correspondientes al ligante y las señales asociadas a los sustituyentes orgánicos unidos al estaño, destacando las señales de carbono imínico y carbono *ipso* que se desplazan 3.8 y 4.1 ppm a mayor frecuencia respectivamente en comparación con el ligante libre, confirmando la coordinación al metal, también se observó un aumento en el número de señales correspondientes a los sustituyentes orgánicos, figura 33, en la tabla 18 se muestran los resultados de RMN de ^{13}C del compuesto **8**.

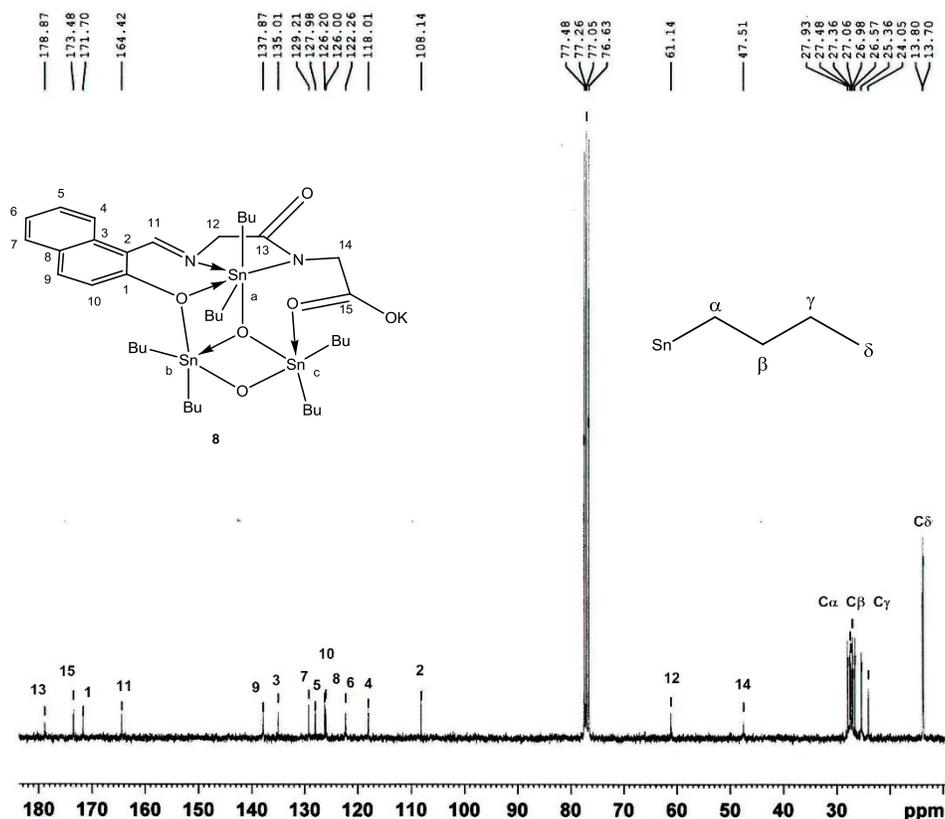


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **8**, CDCl_3 , 75 MHz.

Resonancia magnética nuclear de ^{119}Sn

En el espectro de RMN de ^{119}Sn se identificaron tres señales en δ : -283.6, -198.4 y -168.4 ppm la primera corresponde a una especie hexacoordinada mientras que las dos últimas se encuentran en el intervalo esperado para especies pentacoordinadas, estos resultados están de acuerdo con los datos de IR discutidos anteriormente y son congruentes con la estructura propuesta para el compuesto **8**, en la figura 34 se muestra el espectro y en la tabla 25 se presentan los resultados de RMN de ^{119}Sn del compuesto **8**.^[41]

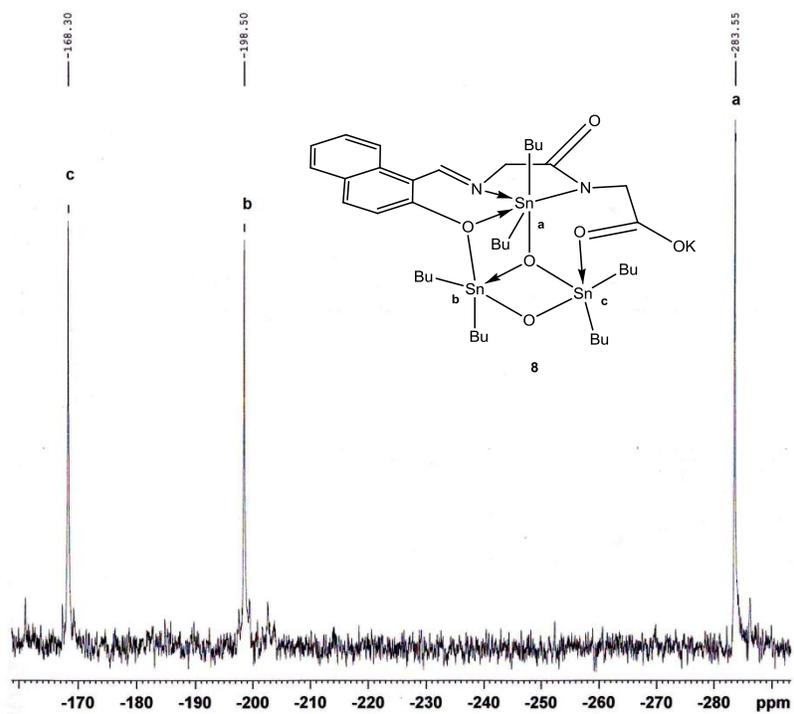


Figura 37. Espectro de RMN de ^{119}Sn del compuesto **8**, CDCl_3 , 112 MHz.

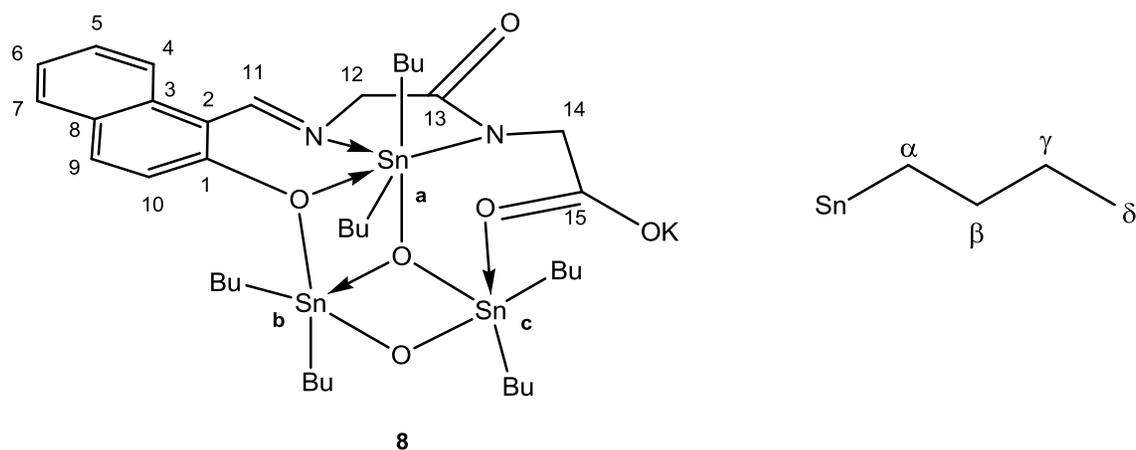


Tabla 24. RMN ^1H y ^{13}C (CDCl_3 300 MHz ^1H y 75 MHz ^{13}C , [δ] ppm, [J] Hz) compuesto **8**.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
H	---	---	---	7.82 (d) $J=7.8$	7.45 (t) $J=7.8$	7.23 (t) $J=7.8$	7.62 (d) $J=7.8$	---	7.70 (d) $J=9.3$	6.83 (d) $J=9.3$	8.89 (s) $^3J_{\text{H-C}}$ $^{117/119}\text{Sn}=27.6$	4.33 (s)	---	4.0 (s)	---
C	171.7	108.1	135.0	118.0	128.0	122.3	129.2	126.2	137.8	126.0	164.4	61.1	173.5	47.5	178.9
<p>7 1.64 (t, $J=7.1$, $\text{H}\alpha_a$), 1.37 (t, $J=6.8$, $\text{H}\alpha_b$), 1.24-1.66 (m, $\text{H}\beta$, $\text{H}\chi$), 0.94 (t, $J=7.2$, $\text{H}\delta_a$), 0.79 (t, $J=7.2$, $\text{H}\delta_b$)</p> <p>7 26.6-27.9 ($\text{C}\alpha$, $\text{C}\beta$), 25.4 ($\text{C}\gamma_a$), 24.1 ($\text{C}\gamma_b$), 13.8 ($\text{C}\delta_a$), 13.7 ($\text{C}\delta_b$).</p>															

Tabla 25. RMN de ^{119}Sn (CDCl_3 112.07 MHz, [δ] ppm) compuesto **8**.

	a	b	c
7	-283.6	-198.5	-168.3

Espectrometría de masas

En espectrometría de masas por bombardeo de átomos acelerados (FAB⁺) se observó el ion (M + H)⁺ en m/z 1054 correspondiente a la estructura tipo escalera propuesta. Adicionalmente se identificaron los fragmentos correspondientes a las pérdidas de uno y tres sustituyentes butilo m/z 997 (M - Bu)⁺ y 883 (M - 3Bu)⁺ respectivamente, además se observaron las sucesivas pérdidas de uno y dos de los centros metálicos con sus respectivos sustituyentes orgánicos en m/z 749 (M - Bu₂Sn)⁺ y 555 (M - Bu₄Sn₂)⁺, en la figura 35 se muestra el espectro de masas de compuesto **8**.

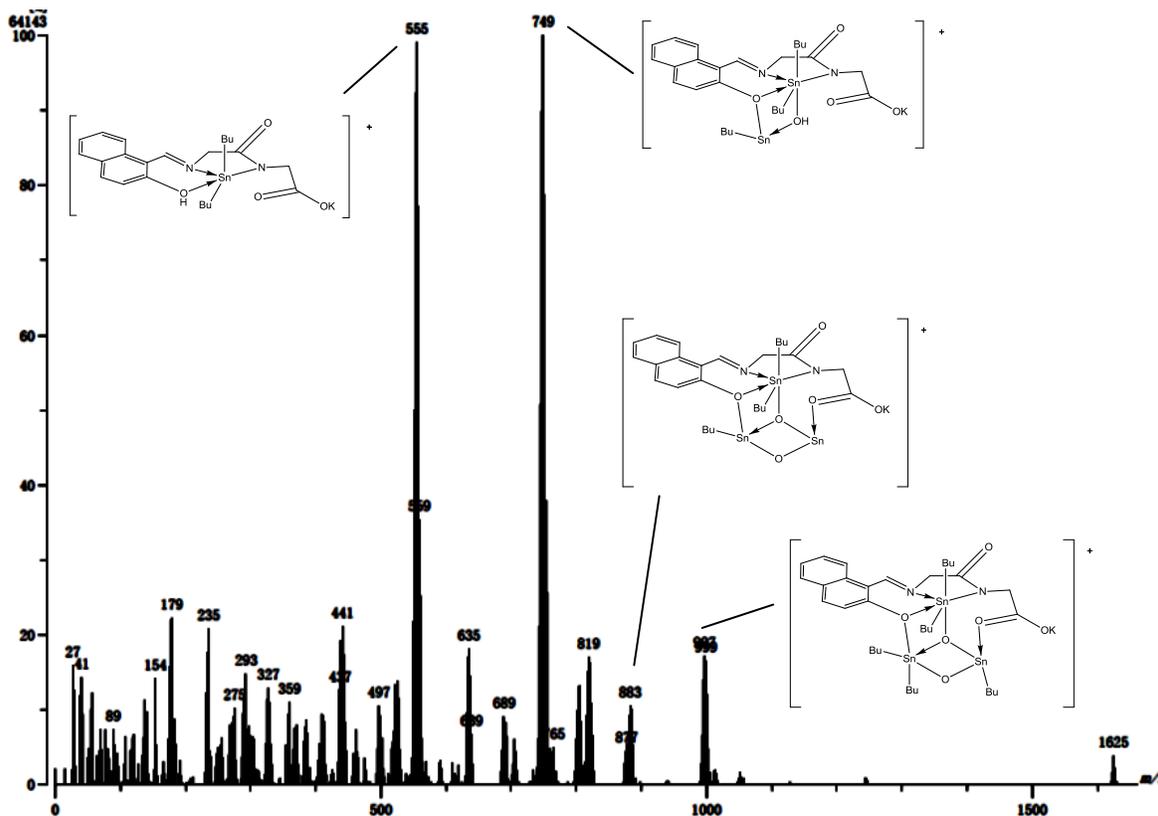


Figura 38. Espectro de masas compuesto **8**, (FAB⁺).

X. Conclusiones

La reacción de los ligantes tetradentados derivados de dipéptido glicilglicina con óxidos de diorganoestaño(IV) conduce a la formación de compuestos pentacoordinados inesperados los cuales se originan por ruptura del enlace peptídico, proceso que probablemente se origina por un ataque nucleofílico al carbonilo de amida el cual aumenta su carácter electrofílico por la presencia del centro metálico y el anillo aromático de la base de Schiff.

La estrategia de síntesis en un solo paso o aquella que implica el aislamiento previo del ligante conducen a la formación de complejos pentacoordinados de estaño(IV) como únicos productos.

Una reactividad diferente se observó al realizar la reacción de complejación en un solo paso entre salicilaldehído, glicil-L-alanina y óxido de dibutilestaño(IV) generando como producto mayoritario el complejo pentacoordinado que no presenta la ruptura del péptido, probablemente debido a que el metilo en posición alfa al nitrógeno de la amida desfavorece el ataque nucleofílico al carbonilo del enlace peptídico.

Las reacciones de las bases derivadas de los péptidos (glicilglicina y glicil-L-alanina) y 2-hidroxi-1-naftaldehído con óxidos de diorganostaño(IV) generan complejos hexacoordinados.

El disolvente y el tiempo de reacción son factores que influyen en la reactividad de la base de Schiff obtenida de glicilglicina y 2-hidroxi-1-naftaldehído, con el óxido de dibutil estaño. En presencia de metanol se forman dos productos, el minoritario que es un compuesto multicéntrico de dibutilestaño(IV) y un complejo pentacoordinado. Sin embargo, al utilizar la mezcla metanol/tolueno se obtiene como único producto el complejo hexacoordinado.

XI. Experimental

Los aldehídos: salicilaldehído, 2-hidroxi-5-clorobenzaldehído, 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído, 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído, 2-hidroxi-1-naftaldehído, el aminoácido glicina, los péptidos: glicilglicina y glicilalanina y los óxidos de dibutil y difenilestano (IV), se compraron a Aldrich Chemical Company. El óxido de dimetilestano (IV) se adquirió en Strem Chemicals y el óxido de dioctilestano (IV) en Merck Schuchardt.

Los puntos de fusión se midieron en un aparato Fisher-Johns MEL-TEMP II y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo IR se obtuvieron en un aparato Nicolet FT-1 Magna 750, utilizando las técnicas de pastilla de KBr y película, las absorciones se muestran en cm^{-1} .

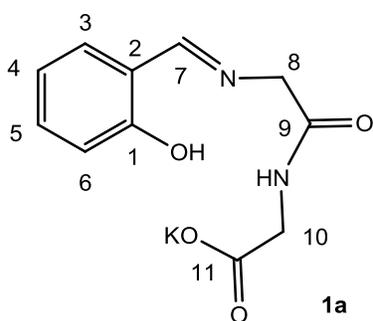
Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear RMN de ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , HMBC, COSY, HSQC y DEPTQ se realizaron en un espectrómetro Bruker Advance de 300 MHz utilizando CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$ y metanol- d_4 . Los desplazamientos químicos están dados en ppm relativos al TMS, las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hertz (Hz), la multiplicidad de las señales de RMN ^1H se muestran como singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (c), quinteto (q) y multiplete (m).

Los espectros de masas se determinaron por impacto electrónico (IE) en un aparato JEOL JMS-AX505HA, por bombardeo de átomos acelerados (FAB^+) y por análisis directo en tiempo real (DART^+) en un aparato JEOL-JMS-X 103 de doble sector de geometría inversa, los valores en paréntesis indican la intensidad relativa al 100% del pico base, los datos se expresan en unidades masa/carga (m/z). El análisis elemental se llevó a cabo en un analizador elemental, marca Thermo Scientific modelo Flash 2000 y una micro balanza marca Mettler Toledo, modelo XP6.

Metodología general para la obtención de los ligantes

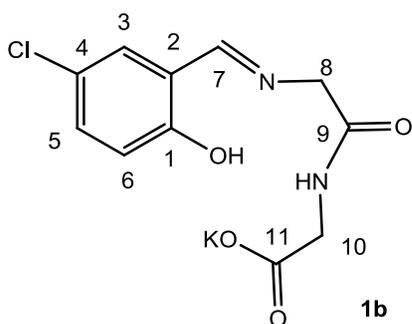
En un matraz se adicionaron en relación (1:1) el correspondiente dipéptido (glglicilglicina y glicilalanina) y el hidróxido de potasio en 20 mL de metanol, la mezcla de reacción se mantuvo en reflujo y agitación durante una hora, posteriormente se adicionó gota a gota un equivalente del aldehído (salicilaldehídos 5-R-sustituídos, R = H, Cl, MeO,) previamente solubilizado en 10 mL de metanol, con la excepción de del 2-hidroxi-1-naftaldehído que se agregó en estado sólido. Después de la adición, la mezcla de reacción se reflujo durante una hora, posteriormente se filtró y evaporó el disolvente con calentamiento y presión reducida.

Ligante 1a



0.2 g (1.51 mmol) del péptido glicilglicina, 0.08 g (1.43 mmol) de hidróxido de potasio y 0.16 mL (1.5 mmol) de salicilaldehído se hicieron reaccionar. Se obtuvieron 0.39 g (1.43 mmol) de un sólido amarillo lo que representa 99% de rendimiento. **C₁₂H₁₂KNO₄**, P.M. = 273.33 g/mol, p.f. = 193°C. **IR** (KBr cm⁻¹): 3085 ν_{as} (C-H, aromático), 2880-2930 ν_{as} (C-H, alifático), 1620 ν_{as} (-COOK), 1585 ν_{as} (C=N), 1549 ν_{as} (-CONH-), 1394 ν_s (-COOK). **RMN ¹H** (300 MHz, DMSO) δ : 8.59 (s, 1H, H-7), 7.72 (s, 1H, -NH), 7.53 (d, 1H, J = 7.3 Hz, H-3), 7.34 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H-4), 6.95 (d, 1H, J = 7.9 Hz, H-6), 6.89 (t, 1H, J = 7.6, H-5), 4.3 (s, 2H, H-8), 3.49 (d, 2H, J = 3 Hz, H-10). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO) δ : 171.8 (C-11), 168.0 (C-9), 167.7 (C-7), 160.8 (C-1), 133.0 (C-5), 131.6 (C-3), 119.6 (C-2), 119.0 (C-4), 117.1 (C-6), 61.9 (C-8), 44.4 (C-10). **EM** (FAB⁺) [m/z] (%): [(M + H)⁺, 275] (>10), [(M - K + H)⁺, 237] (>10), [(M - CKO₂)⁺, 192] (30), [(M - C₄H₅KNO₃)⁺, 120] (10), [(M - C₃H₃KNO₄)⁺, 120] (10), [(M - C₄H₃KNO₄)⁺, 136] (20), [(K)⁺, 39] (15). **EM** (DART⁺) [m/z] (%): [(M - K + H)⁺, 237.07] (4), [(M - C₂KNO₄)⁺, 133.05] (1.2), [(M - C₄NO₃)⁺, 123.04] (1.1).

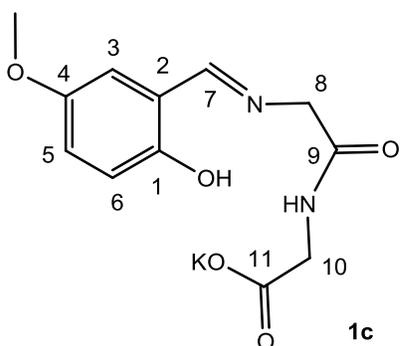
Ligante 1b



0.2 g (1.51 mmol) del péptido glicilglicina, 0.09 g (1.6 mmol) hidróxido de potasio y 0.24 g (1.51 mmol) de 2-hidroxi-5-clorobenzaldehído se hicieron reaccionar. Se obtuvo 0.46 g (1.5 mmol) de un sólido amarillo lo que representa 99.34% de

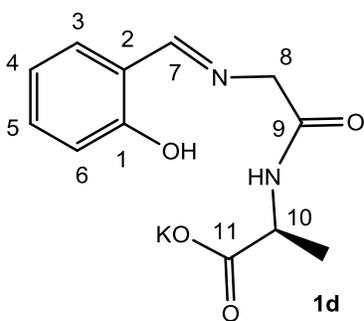
rendimiento. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClKN}_2\text{O}_4$, P.M. = 308.76 g/mol, p.f. 220-222°C. IR (KBr cm^{-1}): 3064 $\nu_{\text{as}}(-\text{CH}, \text{aromático})$, 2936-2837 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H}, \text{alifático})$, 1586 $\nu_{\text{as}}(\text{C=N})$, 1391 $\nu_{\text{s}}(-\text{COOK})$. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8.57 (s, 1H, H-7), 7.63 (s, 1H, H-3), 7.61 (s, 1H, -NH), 7.35 (dd, 1H, J = 9.0, 1.5 Hz, H-5), 6.98 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H-6), 4.26 (s, 2H, H-8), 3.41 (d, 2H, J = 4.5 HZ, H-10). RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ : 171.3 (C-11), 167.8 (C-9), 165.5 (C-7), 159.8 (C-1), 132.6 (C-5), 129.8 (C-3), 122.3 (C-6), 121.1 (C-4), 119.3 (C-2), 61.9 (C-8), 44.2 (C-10). EM (FAB $^+$) [m/z] (%): [(M) $^+$, 307] (25), [(K) $^+$, 39] (>10).

Ligante 1c



0.2 g (1.51 mmol) del péptido glicilglicina, 0.08 g (1.43 mmol) de hidróxido de potasio y 0.2 mL (1.6 mmol) de 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído se hicieron reaccionar. Se obtuvo 0.43 g (1.41 mmol) de un sólido rojo lo que representa 99.01% de rendimiento. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{KN}_2\text{O}_5$, P.M. = 304.34 g/mol, p.f. 175-176°C. IR (KBr cm^{-1}): 2930 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H}, \text{alifático})$, 1585 $\nu_{\text{as}}(\text{C=N})$, 1384 $\nu_{\text{s}}(-\text{COOK})$. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO/ CD_3OD) δ : 8.52 (s, 1H, H-7), 7.73 (s, 1H, -NH), 7.08 (s, 1H, H-3), 6.96 (d, 1H, J = 7.9 Hz, H-5), 6.74 (d, 1H, J = 7.9 Hz, H-6), 4.28 (s, 2H, H-8), 3.72 (s, 3H, - OCH_3), 3.46 (s, 2H, H-10). RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ : 173.5 (C-11), 172.5 (C-9), 168.3 (C-1), 167.7 (C-7), 154.4 (C-4), 125.0 (C-5), 120.0 (C-2), 117.7 (C-6), 114.7 (C-3), 62.0 (C-8), 55.8 (- OCH_3), 43.8 (C-10). EM (FAB $^+$) [m/z] (%): [(M + H) $^+$, 135] (>10), [(M - HO) $^+$, 289] (15), [(M - K + H) $^+$, 267] (>10), [(M - $\text{C}_2\text{H}_3\text{KO}_3$) $^+$, 192] (40), [(M - $\text{C}_3\text{H}_3\text{KNO}_3$) $^+$, 165] (>10), [(M - $\text{C}_4\text{H}_7\text{KNO}_4$) $^+$, 136] (65), [(K) $^+$, 39] (15).

Ligante 1d



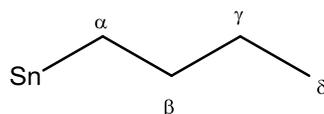
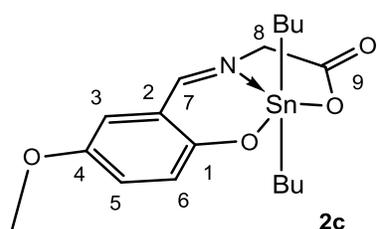
0.27 g (1.88 mmol) del péptido glicil-L-alanina, 0.1 g (1.78 mmol) de hidróxido de potasio y 0.2 mL (1.88 mmol) de salicilaldehído se hicieron reaccionar. Se obtuvo 0.51 g (1.73mmol) de un sólido giroscópico naranja, lo que representa 97.31% de rendimiento. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{KN}_2\text{O}_4$, P.M. = 288.3 g/mol, p.eb. 172-174°C. IR (KBr cm^{-1}): 2928-2834 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H}, \text{alifático})$, 1585 $\nu_{\text{as}}(\text{C=N})$, 1389 $\nu_{\text{s}}(-\text{COOK})$. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 8.58 (s, 1H, H-7), 7.81 (d, 1H, J = 6.6 Hz -NH), 7.51 (dd, 1H, J = 7.5, 0.9 Hz, H-3), 7.35 (td, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz, H-5), 6.93 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H-6), 6.90 (t,

1H, J = 7.8 Hz, H-4), 4.26 (s, 2H, H-8), 3.85 (q, 1H, J = 6.6 Hz, H-10), 1.22 (d, 3H, J = 6.6 Hz, -CH₃). **RMN de ¹³C** (75 MHz, DMSO) δ: 174.5 (C-11), 167.9 (C-9), 167.4 (C-7), 160.7 (C-1), 133.0 (C-5), 131.7 (C-3), 119.5 (C-2), 119.1 (C-4), 117.0 (C-6), 62.1 (C-8), 50.3 (C-10), 19.6 (-CH₃). **EM** (FAB⁺) [m/z] (%): [(M + H)⁺, 289] (20), [(M - K + 2H)⁺, 251] (>10), [(M - C₂HKO₂)⁺, 192] (100), [(M - C₄H₇KNO₃)⁺, 149] (>10), [(M - C₅H₈KNO₃)⁺, 136] (45), [(K)⁺, 39] (95).

Metodología de síntesis de los complejos 2a-2e y 4

En un matraz se adicionaron en cantidades estequiometricas (1:1:1) el aldehído (salicilaldehídos 5-R-sustituido, R = H, Cl, MeO, NO₂), el aminoácido o dipéptido (glicina, glicilglicina y glicilalanina) y el óxido de estaño (IV) (dibutil y dioctilestaño (IV)) correspondiente en cada caso, la mezcla se mantuvo en reflujo de metanol hasta que el óxido se disolvió completamente, posteriormente se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida, los complejos **2a** y **2b** se encuentran descritos en la literatura.

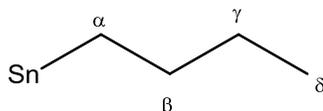
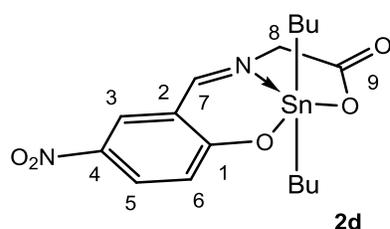
Complejo 2c



0.21 g (1.6 mmol) del péptido glicilglicina, 0.2 mL (1.6 mmol) de 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído y 0.4 g (1.61 mmol) de óxido de dibutilestaño (IV) se

hicieron reaccionar. Se obtuvieron 0.7 g (1.59 mmol) de un sólido amarillo lo que representa un rendimiento de 99.37%. **C₁₈H₂₇NO₄Sn**, P.M. = 440.12 g/mol, p.f. 175-176°C. **IR** (KBr cm⁻¹): 2856-2955 *v*_{as}(C-H, alifático), 1631 *v*_{as}(COO⁻), 1583 *v*_{as}(C=N), 1400 *v*_s(COO⁻). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.4 (s, 1H, ³J_(H-7, ^{117/119}Sn) = 21.0 Hz, H-7), 7.09 (dd, 1H, J = 9.1, 2.3 Hz, H-5), 6.78 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H-6), 6.63 (s, 1H, H-3), 4.36 (s, 2H, H-8), 3.75 (s, 3H, -OCH₃), 1.49-1.6 (m, 8H, H_α, H_β), 1.32 (sexteto, 4H, J = 7.0 Hz, H_γ), 0.86 (t, 6H, J = 7.2 Hz, H_δ). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ: 173.6 (C-9), 170.9 (C-7), 167.4 (J_{C-Sn} = 27.2 Hz, C-1), 136.8 (C-5), 133.5 (C-3), 124.6 (C-4), 120.7 (C-2), 118.2 (C-6), 58.2 (C-8), 55.9 (-OCH₃), 27.3 (J_{C-Sn} = 41.6 Hz, C_α), 26.6 (C_β), 26.5 (C_γ), 13.6 (C_δ). **RMN de ¹¹⁹Sn** (112 MHz, CDCl₃) δ: -190.3. **EM** (DART⁺) [m/z] (%): [(M + H)⁺, 442] (5).

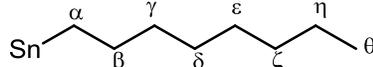
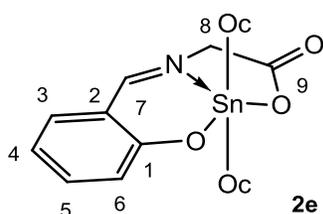
Complejo 2d



0.1 g (0.76 mmol) del péptido glicilglicina, 0.13 g (0.78 mmol) de 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído y 0.19

g (0.76 mmol) de óxido de dibutilestaño (IV) se hicieron reaccionar. Se obtuvieron 0.34 g (0.75 mmol) de un sólido naranja lo que representa un rendimiento de 98.68%. $C_{17}H_{24}N_2O_5Sn$, P.M. = 455.09 g/mol, p.f. 135°C. IR (KBr cm^{-1}): 3067 $\nu_{as}(C-H, \text{aromático})$, 2858-2955 $\nu_{as}(C-H, \text{alifático})$, 1626 $\nu_{as}(COO^-)$, 1584 $\nu_{as}(C=N)$, 1397 $\nu_s(COO^-)$. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.54 (s, 1H, H-7), 8.27 (s, 1H, H-3), 8.23 (d, 1H, J = 9.5 Hz, H-5), 6.9 (d, 1H, J = 9.5 Hz, H-6), 4.52 (s, 2H, H-8), 1.52-1.57 (m, 8H, H α , H β), 1.3 (sexteto, 4H, J = 7.1, H γ), 0.83 (t, 6H, J = 7.2 Hz, H δ). RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 174.5 (C-9), 173.5 (C-7), 171.0 (C-1), 137.6 (C-5), 132.7 (C-3), 131.2 (C-2), 124.3 (C-6), 116.5 (C-4), 58.4 (C-8), 27.3 (C α), 26.9 (C β), 26.4 (C γ), 13.6 (C δ). EM (DART $^+$) [m/z] (%): [(M - C $_4$ H $_{16}$ NO $_2$) $^+$, 356] (1.5), [(M - C $_{10}$ H $_{17}$ NO $_3$) $^+$, 239] (8.5).

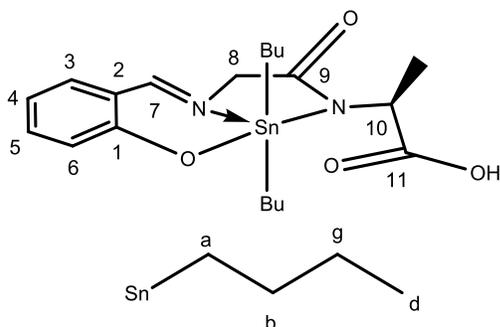
Complejo 2e



0.25 g (1.89 mmol) del péptido glicilglicina, 0.2 mL (1.88 mmol) de salicilaldehído y 0.68 g (1.88 mmol) de óxido de dioctilestaño (IV) se

hicieron reaccionar. Se obtuvieron 0.93 g (1.78 mmol) de un sólido amarillo lo que representa un rendimiento de 94.68%. $C_{25}H_{41}NO_3Sn$, P.M. = 522.31 g/mol, p.f. 99°C. IR (KBr cm^{-1}): 3037-30.50 $\nu_{as}(C-H, \text{aromático})$, 2851-2954 $\nu_{as}(C-H, \text{alifático})$, 1624 $\nu_{as}(COO^-)$, 1583 $\nu_{as}(C=N)$, 1395 $\nu_s(COO^-)$. RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.38 (s, 1H, J $_{(H-Sn)}$ = 45.1 Hz, H-7), 7.43 (t, 1H, J = 7.9 Hz, H-4), 7.16 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H-3), 6.79 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H-6), 6.74 (t, 1H, J = 8.0 Hz, H-5), 4.35 (s, 2H, H-8), 1.63 (t, 4H, J = 6.6 Hz, H α), 1.52 (t, 4H, J = 7.9 Hz, H β), 1.22-1.25 (16H, m, H γ , H δ , H ϵ , H δ , H ϵ), 0.86 (6H, t, J = 6.6 Hz, H ζ). RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 172.7 (C-9), 171.0 (C-7), 169.5 (C-1), 138.0 (C-5), 135.4 (C-3), 122.7 (C-4), 117.2 (C-2), 117.0 (C-6), 57.6 (C-8), 33.6 (J $_{C-Sn}$ = 88.9 Hz, C α), 31.8 (C β), 29.2 (C γ), 29.0 (C δ), 24.8 (C ϵ , J $_{C-Sn}$ = 34.5 Hz), 22.6 (C δ , C ϵ), 14.1 (C ζ). EM (DART $^+$) [m/z] (%): [(M + H) $^+$, 524] (5), [(M + C $_{18}$ H $_{33}$ O $_2$ Sn) $^+$, 122] (0.9).

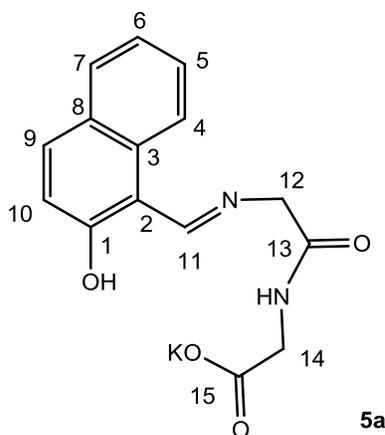
Compuesto 4



0.14 g (0.96 mmol) del péptido glicilalanina, 0.1 mL (0.94 mmol) de salicilaldehído y 0.24 g (0.96 mmol) de óxido de dibutilestaño (IV) se hicieron reaccionar. Al retirar el disolvente se obtuvieron 0.23 g (0.47 mmol) de un sólido amarillo lo que representa un rendimiento de 51%. $C_{20}H_{30}N_2O_4Sn$, P.M. =

481.17 g/mol, p.f. 172-174°C. **IR** (KBr cm^{-1}): 2857-2955 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H, alifático})$, 1614 $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, 1583 $\nu_{\text{as}}(\text{C=N})$, 1395 $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$. **RMN de ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (s, 1H, $J_{\text{H-Sn}} = 46.3$ Hz, H-7), 7.44 (td, 1H, $J = 7.8, 1.4$ Hz, H-5), 7.18 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.3$ Hz, H-3), 6.80 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H-6), 6.74 (td, 1H, $J = 7.7, 1.1$ Hz, H-4), 4.33 (s, 2H, H-8), 4.17 (c, 2H, $J = 7.2$ Hz, H-10), 1.40-1.59 (m, 8H, $\text{H}\alpha, \text{H}\beta$), 1.32 (sexteto, 4H, $J = 7.51$ Hz, $\text{H}\gamma$), 0.94 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz, $-\text{CH}_3$), 0.90 (t, 3H, $J = 7.9$ Hz, $\text{H}\delta_{\text{a}}$), 0.83 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, $\text{H}\delta_{\text{b}}$). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ : 174.5 (C-11), 172.8 (C-9), 172.2 (C-7), 169.4 (C-1), 138.1 (C-5), 138.0 (C-3), 135.4 (C-2), 122.6 (C-4), 117.3 (C-6), 63.8 (C-8), 57.6 (C-10), 27.0 (C α), 26.9 ($-\text{CH}_3$), 26.7 (C β), 22.5 (C γ_{a}), 22.0 (C γ_{b}), 13.6 (C δ_{a}), 13.5 (C δ_{b}). **RMN de ^{119}Sn** (112 MHz, CDCl_3) δ : -199.0. **EM** (FAB $^+$) [m/z] (%): [(M + H) $^+$, 483] (100), [(M - C $_4\text{H}_9$) $^+$, 426] (75), [(M - C $_8\text{H}_{16}$) $^+$, 369] (20), [(M - C $_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2$) $^+$, 312], (20), [(M - C $_{11}\text{H}_{19}\text{O}_2$) $^+$, 298] (15).

Ligante 5a

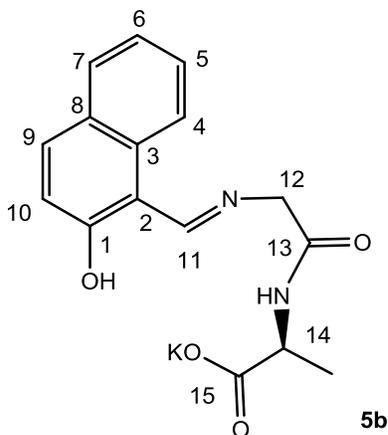


0.5 g (3.78 mmol) del péptido glicilglicina, 0.21 g (3.74 mmol) de hidróxido de potasio y 0.65 g (3.78 mmol) de 2-hidroxi-1-naftaldehído se hicieron reaccionar. Se obtuvo 1.2 g (3.71 mmol) de un sólido amarillo lo que representa 99% de rendimiento.

C $_{15}\text{H}_{13}\text{KN}_2\text{O}_4$, P.M. = 324.37 g/mol, p.f. 195°C. **IR** (KBr cm^{-1}): 2942 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H, alifático})$, 1642 $\nu_{\text{as}}(\text{COOK})$, 1560 $\nu_{\text{as}}(\text{C=N})$, 1357 $\nu_{\text{s}}(\text{COOK})$. **RMN de ^1H** (300 MHz, DMSO) δ : 9.08 (s, 1H, H-11), 8.25 (t, 1H, $J = 5.1$ Hz, $-\text{NH}$), 8.05 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-4), 7.74 (d, 1H, $J = 9.4$ Hz, H-9), 7.64 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-7),

7.43 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, H-5), 7.2 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, H-6), 6.75 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-10), 4.42 (s, 2H, H-12), 3.68 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz, H-14). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, DMSO) δ : 177.6 (C-13), 171.7 (C-15), 167.6 (C-1), 160.6 (C-11), 137.8 (C-9), 134.8 (C-3), 129.4 (C-7), 128.4 (C-5), 125.9 (C-10), 125.8 (C-8), 122.8 (C-6), 119.0 (C-4), 106.5 (C-2), 53.6 (C-12), 43.1 (C-14). **EM** [m/z] (%): [(M + H) $^+$, 325] (6), [(M-HO) $^+$, 307] (25), [(M - K + H) $^+$, 287] (12), [(K) $^+$, 39] (15).

Ligante 5b



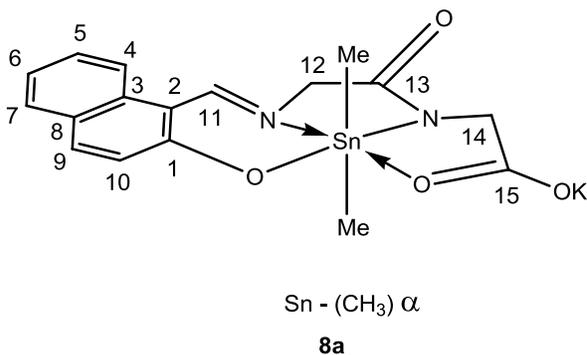
1.16 g (3.42 mmol) del péptido glicil-L-alanina, 0.19 g (3.39 mmol) de hidróxido de potasio y 0.6 g (3.48 mmol) de 2-hidroxi-1-naftaldehído se hicieron reaccionar. Se obtuvo 1.06 g (3.13 mmol) de un sólido amarillo lo que representa 92.5% de rendimiento. **C**₁₆**H**₁₅**KN**₂**O**₄, P.M. = 338.40 g/mol, p.f. 254°C. **IR** (KBr cm⁻¹): 3320 ν_{as} (-OH), 2875-2986 ν_{as} (C-H, alifático), 1636 ν_{as} (-COOK), 1585 ν_{as} (C=N), 1340 ν_s (-COOK). **RMN** de ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 9.04 (s, 1H, H-11), 8.02 (d, 1H, J = 7.9 Hz, H-4), 7.97 (t, 1H, J = 6.5 Hz, -NH), 7.66 (d, 1H, J = 9.3 Hz, H-9),

7.58 (d, 1H, J = 7.35 Hz, H-7), 7.39 (t, 1H, J = 7.7 Hz, H-5), 7.18 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H-6), 6.74 (d, 1H, J = 9.3 Hz, H-10), 4.36 (s, 2H, H-12), 3.99 (q, 1H, J = 6.5 Hz, H-14), 1.28 (3H, d, J = 6.5 Hz, -CH₃). **RMN** de ¹³C (75 MHz, DMSO) δ : 177.6 (C-13), 171.7 (C-15), 167.6 (C-1), 160.6 (C-11), 137.8 (C-9), 134.8 (C-3), 129.4 (C-7), 128.4 (C-5), 125.9 (C-8), 125.8 (C-10), 122.8 (C-6), 119.0 (C-4), 106.5 (C-2), 53.6 (C-12), 43.1 (C-14), 19.3 (-CH₃). **EM** [m/z] (%): [(M+ H)⁺, 339] (15), [(M - K + 2H)⁺, 301] (15), [(K)⁺, 39] (25).

Metodología de síntesis de los complejos 6a-6h

En un matraz bola se adicionaron en cantidades estequiométricas (1:1) del ligante (**5a** o **5b**) y el óxido de diorgnoestaño (IV) (óxidos de dimetil, dibutil, dioctil y difenil) en 40 mL de tolueno/metanol (80/20), la mezcla de reacción se mantuvo en reflujo de 1 a 2 horas posteriormente se filtró evaporó el disolvente bajo presión reducida.

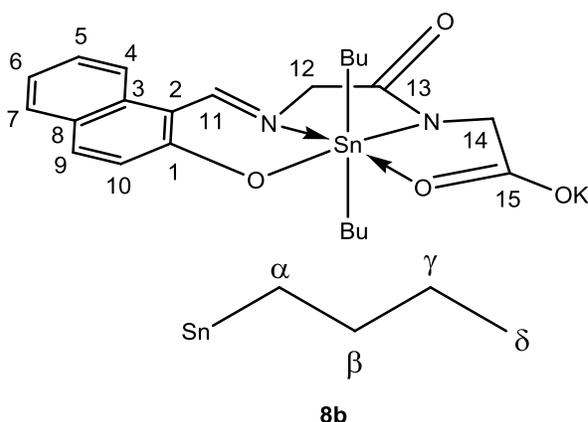
Complejo 6a



0.25 g (0.77 mmol) del ligante **5a** y 0.13 g (0.79 mmol) de óxido de dimetilestaño (IV) se hicieron reaccionar por una hora. Se obtuvieron 0.33 g (0.70 mmol) de un sólido amarillo lo que representa 90.88% de rendimiento. **C**₁₇**H**₁₇**KN**₂**O**_{4**Sn**, P.M. = 471.14 g/mol, p.f. 290°C (des). **IR** (KBr cm⁻¹): 2920 ν_{as} (C-H, alifático), 1584}

$\nu_{as}(C=N)$, 1388 $\nu_s(COOK)$. **RMN de 1H** (300 MHz, DMSO) δ : 8.96 (s, 1H, $^3J_{(H-117/119)Sn} = 24.9$ Hz, H-11), 8.04 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H-4), 7.82 (dd, 1H, J = 9.3, 1.8 Hz, H-9), 7.62 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H-7), 7.38 (t, 1H, J = 7.8 Hz, H-5), 7.15 (t, 1H, J = 7.8 Hz, H-6), 6.69 (dd, 1H, J = 9.2, 1.8 Hz, H-10), 4.25 (s ancho, 2H, H-12), 3.52 (s ancho, 2H, H-14), 0.45 (s, 6H, $J_{H-Sn} = 96.2$ Hz, H α). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, DMSO) δ : 174.3 (C-15), 172.6 (C-13), 170.6 (C-1), 164.3 (C-11), 136.6 (C-9), 135.9 (C-3), 129.2 (C-7), 127.9 (C-5), 126.7 (C-8), 125.6 (C-10), 121.7 (C-6), 119.3 (C-4), 108.6 (C-2), 60.7 (C-12), 47.4 (C-14), 6.5 (C α). **RMN de ^{119}Sn** (112 MHz, DMSO) δ : -304.4. **EM** (FAB $^+$) [m/z] (%): [(M + H) $^+$, 473] (2), [(M - K + H) $^+$, 435] (3), [(M - CH $_3$) $^+$, 457] (2), [(M - C $_4$ H $_7$ O $_2$) $^+$, 345] (15), [(M - C $_6$ H $_9$ NO $_3$) $^+$, 290] (15), [(K) $^+$, 39] (30).

Complejo 6b

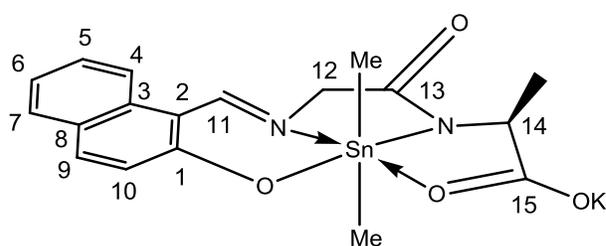


0.5 g (1.54 mmol) del ligante **5a** y 0.38 g (1.53 mmol) de óxido de dibutilestano (IV) se hicieron reaccionar por una hora. Se obtuvieron 0.76 g (1.37mmol) de un sólido amarillo, compuesto **6b** esto representa 89.54% de rendimiento. **C $_{23}$ H $_{29}$ KN $_2$ O $_4$ Sn**, P.M. = 555.3 g/mol, p.f. 165°C. **IR** (KBr cm $^{-1}$): 3058 $\nu_{as}(C-H, \text{aromático})$, 2856-2955 $\nu_{as}(C-H, \text{alifático})$, 1586 $\nu_{as}(C=N)$, 1388

$\nu_s(COOK)$. **RMN de 1H** (300 MHz, DMSO) δ : 8.98 (s, 1H, H-11), 8.03 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H-4), 7.65 (d, 1H, J = 9.2 Hz, H-9), 7.6 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H-7), 7.37 (t, 1H, J = 7.4 Hz, H-5), 7.12 (t, 1H, J = 7.5 Hz, H-6), 6.67 (d, 1H, J = 9.2 Hz, H-10), 4.21 (s ancho, 2H, H-12), 3.52 (s ancho, 1H, H-14), 1.38-1.4 (m, 4H, H α), 0.71-1.18 (m, 8H, H β , H γ), 0.73 (t, 6H, J = 9.6 Hz, H δ). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, DMSO) δ : 174.5 (C-15), 173.1 (C-13), 170.8 (C-1), 164.3 (C-11), 136.5 (C-9), 136.1 (C-3), 127.0 (C-8), 127.8 (C-5), 129.1 (C-7), 125.5 (C-10), 121.5 (C-6), 119.1 (C-4), 108.4 (C-2), 61.1 (C-12), 48.2 (C-14), 27.9 (C α), 26.5 (C β), 25.4 (C γ), 14.2 (C δ). **RMN de ^{119}Sn** (112 MHz, DMSO) δ : -321.0. **EM** (FAB $^+$) [m/z] (%): [(M - K + H) $^+$, 519] (25), [(M - C $_4$ H $_9$) $^+$, 499] (20), [(M - C $_8$ H $_{16}$ K) $^+$, 405] (10), [(M - C $_{15}$ H $_{20}$ KN $_2$ O $_4$ Sn) $^+$, 57] (30), [(K) $^+$, 39] (25).

de ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 9.13 (s, 1H, $J_{\text{H-Sn}} = 28.0$ Hz, H-11), 8.04 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-4), 7.7 (d, 4H, $J = 9.8$ Hz, H β), 7.64 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-9), 7.61 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-7), 7.36 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz, H-5), 7.23 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-6), 7.14 (t, 4H, $J = 9.6$, H γ), 7.18 (t, 2H, $J = 9.6$, H δ), 6.81 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-10), 4.26 (s, 2H, H-12), 3.68 (s, 1H, H-14). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, DMSO) δ : 170.4 (C-1), 173.8 (C-15), 172.5 (C-13), 165.1 (C-11), 137.0 (C-9), 135.5 (C-3), 128.1-135.5 (C α , C β , C γ , C δ), 129.2 (C-7), 127.9 (C-5), 126.8 (C-8), 125.8 (C-10), 121.9 (C-6), 119.1 (C-4), 108.3 (C-2), 60.0 (C-12), 48.1 (C-14). **RMN de ^{119}Sn** (112 MHz, DMSO) δ : -456.3. **EM (FAB $^+$)** [m/z] (%); [(M - C $_3$ KNO $_3$ + H) $^+$, 460] (>10), [(M - K) $^+$, 39] (>10).

Complejo 6e

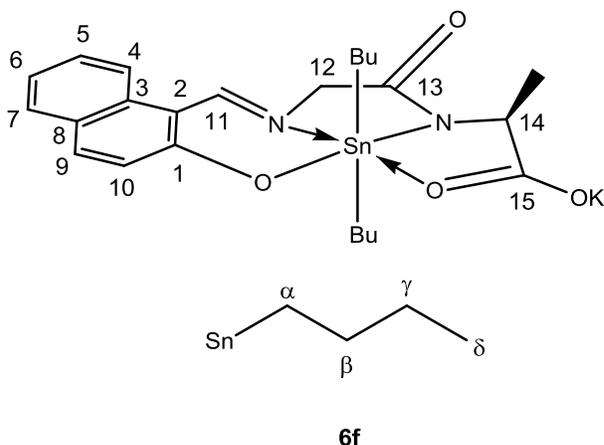


Sn - (CH $_3$) α
6e

0.25 g (0.74 mmol) del compuesto **5b** y 0.12 g (0.73 mmol) de óxido de dimetilestaño (IV) se hicieron reaccionar por una hora. Se obtuvieron 0.32 g (0.66 mmol) de un sólido naranja lo que representa 90.36% de rendimiento. **C $_{18}$ H $_{19}$ KN $_2$ O $_4$ Sn**, P.M. = 485.16 g/mol, p.f. 254°C (des). **IR** (KBr cm $^{-1}$):

3054 ν_{as} (C-H, aromático), 2926 ν_{as} (C-H, alifático), 1588 ν_{as} (C=N), 1350 ν_{s} (COOK). **RMN de ^1H** (300 MHz, DMSO) δ : 8.72 (s, 1H, $J_{\text{H-Sn}} = 24.9$ Hz, H-11), 7.83 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz, H-4), 7.45 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-9), 7.17 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-5), 7.4 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz, H-7), 6.93 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H-6), 6.47 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-10), 4.03 (2H, AB, $J_{\text{AB}} = 18.64$, Hz, H-12), 3.72 (c, 1H, $J = 6.7$ Hz, H-14), 0.96 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, -CH $_3$), 0.16 (s, 3H, H α_{a}), 0.35 (s, 3H, H α_{b}). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl $_3$) δ : 172.8 (C-15), 171.2 (C-13), 170.3 (C-1), 163.8 (C-11), 136.0 (C-9), 129.4 (C-3), 128.7 (C-7), 127.8 (C-5), 126.9 (C-10), 125.5 (C-8), 121.8 (C-6), 119.2 (C-4), 108.5 (C-2), 60.9 (C-12), 52.4 (C-14), 7.7 (C α_{b}), 6.4 (C α_{a}). **RMN de ^{119}Sn** (112 MHz, DMSO) δ : -312.6. **AE** calculado para [C $_{18}$ H $_{19}$ KN $_2$ O $_4$ Sn] 4(H $_2$ O): C, 38.80; H, 4.88; N, 5.03. Obtenido: C, 38.89; H, 3.67; N, 4.93.

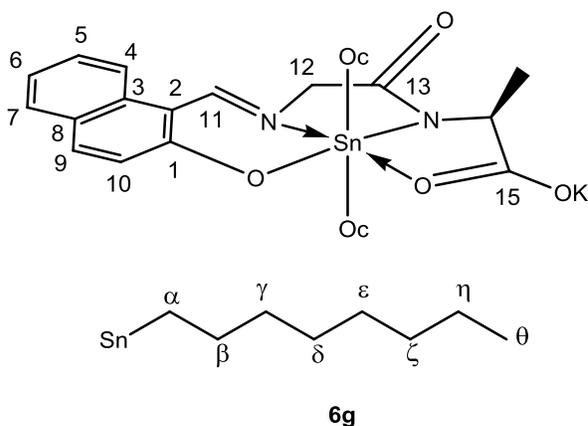
Complejo 6f



0.25 g (0.74 mmol) del ligante **5b** y 0.18 g (0.72 mmol) de óxido de dibutilestaño (IV) se hicieron reaccionar por un hora. Se obtuvieron 0.39 g (0.69 mmol) de un sólido naranja lo que representa 95.83% de rendimiento. **C₂₄H₃₁KNO₄Sn**, P.M. = 569.32 g/mol, p.f. 212-213°C. **IR** (KBr cm⁻¹): 3061 ν_{as} (C-H, aromático), 2955-2857 ν_{as} (C-H, alifático), 1586 ν_{as} (C=N), 1344

ν_s (COOK). **RMN de ¹H** (300 MHz, DMSO) δ : 8.92 (s, 1H, $J_{H-Sn} = 19.8$ Hz, H-11), 8.01 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-4), 7.63 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-9), 7.59 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, H-7), 7.35 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-5), 7.11 (t, 1H, $J = 7.7$ Hz, H-6), 6.65 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-10), 4.17 (AB, 2H, $J_{AB} = 18.3$ Hz, H-12), 3.89 (q, 1H, $J = 6.9$ Hz, H-14), 1.19 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, -CH₃), 1.37-1.51 (m, 4H, H α), 1.1-1.36 (m, 8H, H β , H γ), 0.78 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H δ_a), 0.69 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, H δ_b). **RMN de ¹³C** (75 MHz, DMSO) δ : 177.5 (C-13), 173.2 (C-15), 170.7 (C-1), 163.8 (C-11), 136.3 (C-9), 136.2 (C-3), 129.1 (C-7), 127.7 (C-5), 127.1 (C-8), 125.4 (C-10), 121.3 (C-6), 119.0 (C-4), 108.4 (C-2), 61.2 (C-12), 52.8 (C-14), 28.1 (C α_a), 27.9 (C α_b), 26.7 (C β_a), 26.7 (C β_b), 26.5 (C γ_a), 25.4 (C γ_b), 14.3 (C δ_a), 14.1 (C δ_b). **RMN de ¹¹⁹Sn** (112 MHz, DMSO) δ : -329.7. **EM** (FAB⁺) [m/z] (%): [(M - K + H)⁺, 533] (>10), [(M - C₄H₇K)⁺, 476] (>10), [(M - C₄H₇KO)⁺, 460] (>10), [(M - C₈H₁₆KO)⁺, 401] (>10). **AE** calculado para: [C₂₄H₃₁KNO₄Sn] 4(H₂O): C, 44.94; H, 6.13; N, 4.37. Obtenido: C; 44.62, H, 4.8; N, 4.13.

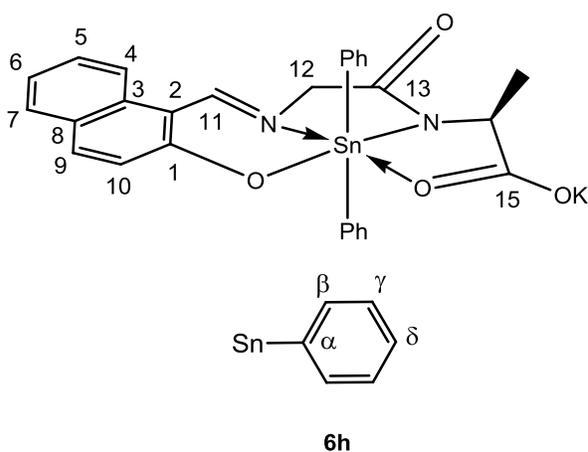
Complejo 6g



0.25 g (0.74 mmol) del ligante **5b** y 0.27 g (0.75 mmol) de óxido de dioctilestaño (IV) se hicieron reaccionar por una hora. Se obtuvieron 0.48 g (0.7 mmol) lo que representa 94.59% de rendimiento. **C₃₂H₄₇KN₂O₄Sn**, P.M. = 681.53 g/mol, p.f. 210-211°C. **IR** (KBr cm⁻¹): 3060

$\nu_{\text{as}}(\text{C-H, aromático})$, 2851-2954 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H, alifático})$, 1583 $\nu_{\text{as}}(\text{C=N})$, 1395 $\nu_{\text{s}}(\text{COOK})$. **RMN de ^1H** (300 MHz, DMSO) δ : 8.92 (s, 1H, H-11), 7.99 (d, 1H, J = 7.9 Hz, H-4), 7.62 (d, 1H, J = 9.3 Hz, H-9), 7.59 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H-7), 7.34 (t, 1H, J = 7.6 Hz, H-5), 7.10 (t, 1H, J = 7.7 Hz, H-6), 6.64 (d, 1H, J = 9.3 Hz, H-10), 4.15 (AB, 2H, $J_{\text{AB}} = 18.5$ Hz, H-12), 3.88 (q, 1H, J = 6.9 Hz, H-14), 1.18 (d, 3H, J = 6.9 Hz, $-\text{CH}_3$), 1.39-1.45 (m, 4H, $\text{H}\alpha$), 1.17-1.23 (m, 16H, $\text{H}\beta$, $\text{H}\gamma$, $\text{H}\delta$, $\text{H}\epsilon$), 0.98-1.08 (8H, m, $\text{H}\delta$, $\text{H}\epsilon$), 0.82 (3H, t, J = 6.6 Hz, $\text{H}\zeta_a$), 0.79 (3H, t, J = 6.8 Hz, $\text{H}\zeta_b$). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, DMSO) δ : 177.5 (C-15), 173.3 (C-13), 170.1 (C-1), 163.8 (C-11), 136.3 (C-4), 136.2 (C-5), 129.1 (C-9), 127.7 (C-7), 127.1 (C-3), 125.4 (C-10), 121.3 (C-8), 119.0 (C-6), 108.5 (C-2), 61.3 (C-12), 52.8 (C-14), 33.5 ($\text{C}\alpha_a$), 33.6 ($\text{C}\alpha_b$), 31.8 ($\text{C}\beta_a$), 31.7 ($\text{C}\beta_b$), 29.2 ($\text{C}\gamma$), 29.0 ($\text{C}\delta$), 26.8 ($\text{C}\epsilon_a$), 25.6 ($\text{C}\epsilon_b$), 25.7 ($\text{C}\delta_a$), 25.8 ($\text{C}\delta_b$), 22.5 ($\text{C}\epsilon_a$), 22.6 ($\text{C}\epsilon_b$), 20.2 ($-\text{CH}_3$), 14.4 (C θ). **RMN de ^{119}Sn** (112 MHz, DMSO) δ : -329.7. **EM** (FAB $^+$) [m/z] (%): [(M + H) $^+$, 683] (>10), [(M - K + 2H) $^+$, 645] (25), [(M - C $_{16}$ H $_{31}$ K) $^+$, 419] (>10).

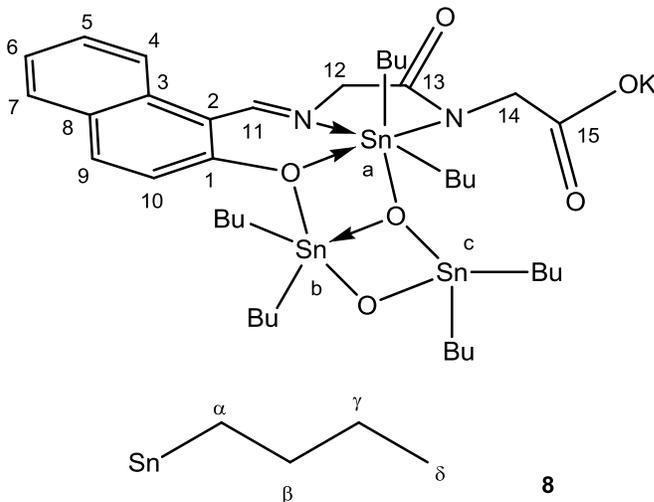
Complejo 6h



0.25 g (0.74 mmol) del ligante **5b** y 0.21 g (0.74 mmol) de óxido de difenilestano (IV) se hicieron reaccionar por dos horas. Al retirar el disolvente se obtuvieron 0.45 g (0.74 mmol) de un sólido amarillo lo que representa un 99.97% de rendimiento de reacción. **C $_{28}$ H $_{23}$ KN $_2$ O $_4$ Sn**, P.M. = 609.3 g/mol, p.f. 223-224°C (des). **IR** (KBr cm^{-1}): 3048 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H, aromático})$, 2925-2980 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H, alifático})$, 1585

$\nu_{\text{as}}(\text{C=N})$, 1391 $\nu_{\text{s}}(\text{COOK})$. **RMN de ^1H** (300 MHz, DMSO) δ : 9.15 (s, 1H, $^3J_{\text{C-}^{117/119}\text{Sn}} = 28.6$ Hz, H-11), 8.04 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H-4), 7.58 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H-7), 7.61-7.69 (m, 4H, $\text{H}\beta$), 7.36 (t, 1H, J = 8.0 Hz, H-5), 7.1-7.28 (7H, m, $\text{H}\delta$, $\text{H}\epsilon$, $\text{H}\delta$), 6.65 (d, 1H, J = 9.01 Hz, H-10), 4.23 (AB, 2H, $J_{\text{AB}} = 18.8$ Hz, H-12), 3.97 (q, 1H, J = 6.6 Hz, H-14), 1.14 (d, 3H, J = 6.6 Hz, $-\text{CH}_3$). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, DMSO) δ : 177.3 (C-15), 172.8 (C-13), 170.3 (C-1), 165.0 (C-11), 137.8 (C-9), 136.7 (C-3), 135.8 (C α), 135.0 (C β), 129.2 (C-9), 128.1 (C γ), 128.0 (C δ), 127.8 (C-5), 126.9 (C-8), 125.7 (C-10), 121.8 (C-6), 119.1 (C-6), 108.3 (C-2), 60.1 (C-12), 52.8 (C-14), 19.6 ($-\text{CH}_3$). **RMN de ^{119}Sn** (112 MHz, DMSO) δ : -463.3. **EM** (FAB $^+$) [m/z] (%): [(M + H) $^+$, 611] (>10), [(M - K + 2H) $^+$, 573] (>10). **AE** calculado para [C $_{28}$ H $_{23}$ KN $_2$ O $_4$ Sn] 3(H $_2$ O): C, 50.7; H, 4.41; N, 4.22. Obtenido: C, 50.69; H 3.79; N, 4.93.

Complejo 8



El compuesto **9** se obtuvo colocando 0.19 g (0.59 mmol) del ligante **5a** y 0.15 g (0.60 mmol) de óxido de dibutilestano (IV) en 30 ml de metanol en un matraz bola, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación y reflujo por una hora, al término la mezcla se filtró y se retiró el disolvente a presión reducida, se obtuvo un sólido amarillo que se recristalizó por par de disolventes empleando el sistema CH₂Cl₂/hexano, se

obtuvieron 0.065 g del compuesto **8**. **C**₃₉**H**₆₅**KN**₂**O**₆**Sn**₃, P.M. = 1054 g/mol, p.f. 203-204°C. **IR** (KBr cm⁻¹): 3027 ν_{as} (C-H, aromático), 2853-2955 ν_{as} (C-H, alifático), 1607 ν_{as} (COOK), 1587 ν_s (C=N), 1394 ν_s (COOK). **RMN de ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.89 (s, 1H, J_{H-Sn} = 27.6 Hz, H-11), 7.82 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H-4), 7.70 (d, 1H, J = 9.3 Hz, H-9), 7.62 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H-7), 7.45 (t, 1H, J = 7.8 Hz, H-5), 7.23 (t, 1H, J = 7.8 Hz, H-6), 6.83 (d, 1H, J = 9.3 Hz, H-10), 4.33 (s ancho, 2H, H-12), 4.03 (s, 2H, H-12), 1.64 (t, 8H, J = 7.1 Hz, H α_a), 1.37 (t, 4H, J = 6.8, H α_b), 1.24-1.66 (m, 24H, H β , H γ), 0.94 (t, 12H, J = 7.2 Hz, H δ_a), 0.79 (t, 6H, J = 7.2 Hz, H δ_b). **RMN de ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ : 178.9 (C-13), 173.5 (C-15), 171.7 (C-1), 164.4 (C-11), 137.8 (C-9), 135.0 (C-3), 129.2 (C-7), 128.0 (C-5), 126.2 (C-8), 126.0 (C-10), 122.3 (C-6), 118.0 (C-4), 108.1 (C-2), 61.1 (C-12), 47.5 (C-14), 26.6-27.9 (C α , C β), 25.4 (C γ_a), 24.1 (C γ_b), 13.8 (C δ_a), 13.7 (C δ_b). **RMN de ¹¹⁹Sn** (112 MHz, CDCl₃) δ : -283.6 (Sn_a), -198.5 (Sn_b), -168.3 (Sn_c). **EM** (FAB⁺) [m/z] (%): [(M)⁺, 1054] (2), [(M - C₄H₈)⁺, 999] (20), [(M - C₁₂H₂₇)⁺, 883] (10).

XII. Bibliografía

1. Kaspar, A., Reichert, J., *Drug Discovery Today*, **2013**, 18, 807-816.
2. Ascaso J., *Med. Clin. (Barc)*, **2014**, 3, 117-123.
3. Nath, M., Pokharia, S., Yadav, R., *Coord. Chem. Rev.*, **2001**, 215, 99-149.
4. El-Sherif, A., *J. Solution. Chem.*, **2012**, 41, 1522–1554.
5. P.G. Harrison, *Chemistry of tin*, Edited by Peter J. Smit, First Published **1989**, p. 26-29.
6. Gómez, E., Contreras-Ordoñez, G., Ramirez-Apan, T., *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, 54(1), 54-57.
7. González, A., Gómez, E., Cortés-Lozada, A., Hernández, S., Ramírez-Apan, T., y Nieto-Camacho, A., *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57(1), 5-15.
8. Ramírez-Jiménez, A., Gómez, E., Hernández, S., *J. Organomet. Chem.*, **2009**, 697, 2965-2975.
9. Nath, M., Saini, P., *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 7077.
10. Tabassum, S., Ahnmad, R., Arjmand, F., Sen, S., Kayal, J., Juvekar, A., Zingde, S., *J. Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 1600-1608.
11. Luna-García, R., Damian-Murillo, B., Barba, V., Höpfl, H., Beltran, H., Zamudio-Rivera, L., *J. Organomet. Chem.*, **2009**, 694, 3965-3972.
12. Garcia-Zarraciano, R., Ramos-Quiñones, J., Höpfl, H., *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 664, 188-200.
13. Meneghetti, M., Meneghetti, S., *Catal. Sci. Technol.*, **2015**, 5, 765-771.
14. Gielen, M., *Coord. Chem. Rev.*, **1996**, 151, 41-51.
15. Mohsin-Amin, M., Ali, S., Shahzadi, S., Sharma, S., Qanungo, K., *J. Coord. Chem.*, **2011**, 337-350.
16. Nieto-Álvarez, D., Jiménez-Cruz, F., Mancilla, T., *Polyedron*, **2005**, 24, 1054-1062.
17. Effendy, Marchetti, F., Marinelli, A., Pettinari, C., Skelton, B., White, A., *Inorg. Chim. Acta.*, **2011**, 366, 388-393.

18. Cortés-Lozada, A., Gómez, E., Hernández, S., *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, **2012**, 42, 1143-1153.
19. Caruso, F., Di-Nicola, C., Hanna, J., Marchetti, F., Pettinari, R., Rossi, M., Rees, G., Skelton, B., White, A., *Inorg. Chim. Act.*, **2011**, 367, 73-84.
20. Nieto-Álvarez, D., Jiménez-Cruz, F., Mancilla, T., *Polyhedron*, **2002**, 21, 417-420.
21. Casas, J., Castellano, E., Ellana, J., García-Tasende, M., Sánchez, A., Sordo, J., Vidarte, M., *Inorg. Chim. Acta.*, **2004**, 357, 2324-2330.
22. De-Sousa, G., Deflon, V., Niquet, E., Abras, A., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2001**, 4, 493-498.
23. Gómez, E., Morales-Morales, N., Santana, P., Ramírez-Apan, T., Nieto-Camacho, A., y Toscano, R., *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2010**, 636, 1474–1477.
24. Holmes, R., Schmid, Ch., Chandrasekhar, V., Day, R., Holmes, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 1408-1414.
25. Schenck, H., Ryner, M., Albertsson, A., Svensson, M., **2002**, *Macromol.*, 35, 1556-1562.
26. TIN CHEMISTRY. Davies, A., Gielen, M., Pannell, K., E.R.T. Tiekink. Ed. John Wiley, Sons. (**2008**).
27. Li, M., Zhang, D., Zhang, L., Niu, J., Ji, B., *J. Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 852-858.
28. Lai-Jin, T., Yu-Xi, S., Xiao-Liang, Z., Xi-Jie, L., You, Y., Xue-Li, L., Bo-Chu, Q., *Chinese Journal of Chemistry*, **2007**, 25, 312—318.
29. Koren, E., y Torchilin, V., *Trends in Molecular Medicine*, **2012**, 18, 385-393.
30. Bolhassani, A., *Biochimica et Biophysica Acta*, **2011**, 1816, 232-246.
31. Arish, D., Sivasankaran, M., *J. Mol. Struct.*, **2010**, 983, 112–121.
32. Mukhopadhyay, R., Banerjee A., Miró, *Ars. Pharmaceutica*, **2003**, 44, 257-269
33. Hu, Ch., Ren, X., Lu, Ch., Zou, Y., Zhang, W., Duan, Ch., Meng, Q., *Trans. Meta.l Chem.*, **2003**, 28: 350–355.

34. Guangbin, W., Shikum, M., Jinling, W., *Inorg. Met.-Org. Chem.* 1999, 29(6), 1023-1031.
35. Szorecsik, A., Nagy, L., Pellerito, L., Lampeka, R., *J. Radioanal. Nucl. Chem.*, **2003**, 257, 285-291.
36. Avadanei, M., Cozan, V., Shova, S., Paixão, *Chem. Phys.*, **2014**, 444, 43-51.
37. Li, Z., Ma, Ch., Chen, W., Ou-Yang, Z., Feng, W., Dong, W., *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectros*, **2015**, 136, 1982-1987.
38. Basu, T., Dutta, S., Rivarola, E., Scopelliti, M., Choudhuri, S., *Appl. Organometal. Chem.*, 2001, 15, 947-953.
39. Basu, T., Dutta, S., Rivarola, E., Butcher, R., Smith, E., *J. Organomet. Chem.*, 2002, 654, 100-108.
40. Deacon, G., B., *Coord. Chem. Rev.*, 1980, 33, 227-250.
41. Holček, J., Nádvorník, M., Handlíř, K., Lyčka, A., *J. Organomet. Chem.*, **1986**, 315, 299-308.
42. Rîmbu, C., Damac, R., Pui, A., *Chem. Pharm. Bull.*, 2014, 62(1), 12-15.
43. Offong, O., Nfor, E., Ayi, A., *Transition Met. Chem.*, **2000**, 25, 369-373.
44. Zou, B., Hao, L., Fan, L., Gao, Z., Chen, S., Li, H., Hu, Ch., *J. Catal.*, **2015**, 329, 119-129.
45. Takarada, T., Yashiro, M., Komiyama, M., *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6(21), 3906-3913.
46. Ruisi, G., Silvestri, A., Lo, M., Barbieri, R., *J. Inorg. Biochem.* , 1985, 25, 229-245.
47. Yu, F., Hou, L., Qin, L., Chao, J., Wang, Y., Jin, W., *J. Photochem. Photobiol.* , **2015**, 315, 8-13.
48. Jamaluddin, M., Tazul, M., Jannatul, M., *Anal. Methods.*, **2015**, 7, 7811-7823.
49. Samanta, S., Kar, C., Das, G., *Anal. Chem.*, **2015**, 87, 9002-9008.
50. Wang, S., Chir, J., Jhong, Y., Wu, A., *JOL*, **2015**, 167, 413-417.

51. Gou, Y., Qi, J., Ajayi, J., Zhang, Y., Zhou, Z., Wu, X., Yang, F., Liang, H., *Mol. Pharm.*, aceptado: 9 septiembre **2015**.
52. Das, M., Nath, B., Bauzá, A., Rissanen, K., Frontera, A., Chattopadhyay, S., *R. Soc. Chem. Adv.*, **2015**, 5, 73028-73039.
53. Singel, H., Bruce, R., *Chem. Rev.* **1982**, 82, 385-426.
54. Dean, J., *Lange's Handbook of Chemistry*, 15d e.d., McGraw-Hill, **1999**, sección 4, p. 4.41-4.53.
55. Smith, F., Hynes, R., Eng, G., *Can. J. Chem.*, 70, **1992**, 1114-1120.
56. Smith, F., Khoo, L., Khang, N., Hynes, R., Eng, G., *Can. J. Chem.*, **1996**, 2041-2047.
57. Crugeiras, J., Rios, A., Riveiros, E., Richard, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 3173-3183.
58. Demirelli, H., Köseoğlu, F., *J. Solution Chem.*, **2005**, 34(5), 561-577.
59. Baul, T., Dutta, S., Rivarola, E., Butcher, R., Smith, F., *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 654, 100-108.
60. Li, A., Liu, Y., Yuan, L., Ma, Z., Zhao, Ch., Xie, Ch., Bao, W., Xu, J., *J. Inorg. Biochemistry*, **2015**, 146, 52-60.
61. Baul, T., Dutta, S., Rivarola, E., Scopelliti, M., Choudhuri S., *Applied. Organomet. Chem.*, **2001**, 15, 947-953.
62. Natsch, A., Gfeller, H., Haupt, T., y Brunner, G., *Chem. Res. Toxicol.*, **2012**, 25, 2203-2215.
63. Chen, T., Zou, Y., Yu, Ch., Zhou, X., Li, Y., *J. Inorg. Organomet. Polym.*, **2012**, 22, 1200-1205.
64. Wang Guangbin, W., Shikun, M., *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.*, **1999**, 1023-1031.

65. Kuritsyn, L., Kalinina, N., y Kochetova, L., *Russian. J. General Chemistry*, **2012**, 82, 11, 1810–1814.
66. Blank, B., Michilik, A., Wang, S., Kempe, R., *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 3790-3799.
67. Harris, M., Braga, A., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2004**, 6, 971-975.
68. Tian, L., Liu, X., Zheng, X., Sun, Y., Yan, D., Tu, L., *Applied. Organomet. Chem.*, **2010**, 25, 298-304.
69. Deák, A., Radics, L., Kálmán, A., Párkány, L., Haiduc, I., *Europ. Journ. Inorg. Chem.*, **2001**, 2849-2856.
70. Zhang, R., Ren, Y., Wang, Q., Ma, Ch., *Inorg. Chim. Acta.*, **2010**, 363, 1597-1600.
71. Deák, A., Kárpáti, S., Vankó, G., Kálmán, A., Haiduc, I., *Inorg. Chim. Acta.*, **2005**, 358 1012-1018.
72. Pettinari, C., Marchetti, F., Pettinari, R., Eartini, D., Drozdov, A., Troyanov, S., *Inorg. Chem. Act.*, **2001** 325, 103-114.
73. Svec, P., Padelková, Z., Ruzicka, A., Weidlich, T., Dusek, L., Plasseraud, L., *J. Organomet. Chem.*, **2011**, 696, 676-686.

