



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“COMPLEJOS DE ESTAÑO(IV) QUE CONTIENEN BASES DE SCHIFF
DERIVADAS DE L-DOPA Y 1,2,4-TRIAZOL: SÍNTESIS,
CARACTERIZACIÓN Y SU POSIBLE ACTIVIDAD BIOLÓGICA”

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ERIKA ROCHA DEL CASTILLO

TUTOR

DRA. ELIZABETH GÓMEZ PÉREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2019



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 se realizó en el laboratorio 5 del Departamento de Química Inorgánica del Instituto de Química (IQ) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), bajo la tutoría de la Dra. Elizabeth Gómez Pérez y con el apoyo de la beca **605794** otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) y con el apoyo al proyecto PAPIIT **IN204417** concedido por DGAPA.

Parte de los resultados en el presente trabajo, han sido aceptados para su publicación

Dibutyltin(IV) Complexes Derived from L-DOPA: Synthesis, Molecular Docking, Cytotoxic and Antifungal Activity,

Erika Rocha-Del Castillo, Omar Gómez-García, Dulce Andrade-Pavón, Lourdes Villa-Tacana, Teresa Ramírez-Apan, Antonio Nieto-Camacho and Elizabeth Gómez*, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* Vol. 66, No. 12, 2018.

Así mismo parte de este trabajo se presentó en:

El Simposio Interno del Instituto de Química que se llevó a cabo del 13 al 15 de junio de 2018, con la participación de un cartel titulado:

“Complejos de estaño(IV) derivados de la L-DOPA y salicilaldehído: Síntesis, caracterización y evaluación biológica”.

El 52° Congreso Mexicano de Química de la Sociedad Química de México en Puerto Vallarta, Jalisco del 26 al 29 de septiembre de 2017, con el trabajo profesional en modalidad cartel titulado:

“Síntesis y Caracterización de organoestannanos con Bases de Schiff derivadas de la L-DOPA y Salicilaldehído”,

AGRADECIMIENTOS

A mi *alma mater* la Universidad Nacional Autónoma de México, por ser cuna de los conocimientos y acogerme en su recinto como mi segunda casa.

Al CONACyT por la beca **605794**, brindada para que este trabajo fuese posible.

Al programa de apoyo a los estudios de posgrado (PAEP) por la beca otorgada, para la asistencia del congreso Mexicano de Química de la Sociedad de México en Puerto Vallarta, Jalisco.

A la **Dra. Elizabeth Gómez Pérez** por todo lo que me ha brindado académicamente como personalmente, una musa de inspiración.

A los H. miembros del jurado por el tiempo, la paciencia y observaciones en este trabajo, para que fuese más enriquecedor su contenido.

Al Dr. Omar Gómez por la ayuda en los estudios de acoplamiento molecular y actividad antifúngica.

Al Instituto de Química y su personal: al M. en C. Antonio Nieto Camacho y a la M. en C. Teresa Ramírez Apan por su ayuda en las pruebas citotóxicas, tóxicas y antioxidantes, a la Q. María de la Paz Orta Pérez por su ayuda en las determinaciones de IR y polarimetría, al Dr. Francisco Javier Pérez Flores e Ing. Luis Velasco por la realización de masas, al M. en C. Simón Hernández Ortega por su enseñanza y ayuda en las determinaciones de rayos-X de monocristal. A todos ellos gracias por su apoyo y trabajo, porque sin ellos esto no sería posible.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dra. Silvia Elena Castillo Blum
Vocal	Dra. Teresa Mancilla Percino
Vocal	Dr. Pankaj Sharma
Vocal	Dra. Verónica García Montalvo
Secretario	Dr. Jesús Gracia Mora

ÍNDICE

Abreviaturas	iv
Índice de compuestos	v
Introducción	1
I. Antecedentes	3
I.I Química del estaño	3
I.I.I Generalidades	3
I.II Compuestos de organoestaño	4
I.II.I Generalidades	4
I.II.II Oxoorganoestaño	5
I.II.III Actividad Biológica de los organoestanos	7
I.II.IV Mecanismo de interacción	11
I.II.V Blancos moleculares en los sistemas biológicos	11
I.II.VI Importancia de los ligantes en la formación de complejos de estaño	12
I.III Bases de Schiff	14
I.III.I Generalidades	14
I.III.II Rutas sintéticas	16
I.III.III Aplicaciones biológicas	17
I.IV Organoestanos derivados de bases de Schiff	18
I.IV.I Síntesis de complejos de estaño(IV) a partir de bases de Schiff	19
I.IV.II Complejos de estaño(IV) sintetizados a partir de vitaminas y bases de Schiff	22
I.V Química medicinal y diseño de fármacos	23
I.V.I Estrategias para diseño de fármacos	24
I.V.II Variaciones en el diseño molecular basadas en el remplazo isostérico y bioisostérico	26
I.VI Moléculas con actividad biológica	28
I.VI.I 3,4-Dihidroxi-L-fenilalanina (L-DOPA)	28
I.VI.II 1,2,4-Triazoles	29

II. Justificación	31
III. Objetivos	32
III.I Objetivo general	32
III.II Objetivos particulares	32
IV. Hipótesis	34
V. Discusión de resultados derivados de L-DOPA	35
V.I Síntesis de los organoestranos	35
V.I.I Síntesis en dos pasos	35
V.I.II Síntesis en un paso	36
V.II Caracterización organoestranos derivados de L-DOPA	38
V.II.I Espectroscopía UV-visible	38
V.II.II Espectroscopía infrarroja	40
V.II.III Espectrometría de masas	42
V.II.IV Espectroscopía RMN	45
V.II.V Estabilidad y solubilidad	54
V.III Actividad biológica	56
V.III.I Toxicidad en <i>Artemia salina</i>	56
V.III.II Citotoxicidad	58
V.III.III Correlación entre toxicidad y citotoxicidad	64
V.III.IV Acoplamiento molecular	66
V.III.V Actividad antifúngica	72
V.III.VI Inhibición de la peroxidación de lípidos en cerebro de rata (TBARS)	73
VI. Discusión de resultados derivados del 1,2,4-triazol	76
VI.I Síntesis de las bases de Schiff	76
VI.II Caracterización de las bases de Schiff	78
VI.II.I Espectroscopía UV-visible	78
VI.II.II Espectroscopía infrarroja	81
VI.II.III Espectroscopía de resonancia magnética nuclear	83
VI.II.IV Espectrometría de masas	91

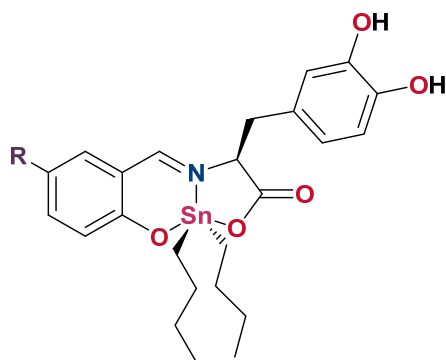
VI.III Síntesis de organoestanos derivados del 1,2,4-triazol	92
VI.III.I Difracción de Rayos-X	96
VI.IV Caracterización de los complejos de organoestaño(IV) derivados del 1,2,4-triazol	102
VI.IV.I Espectroscopía UV-visible	102
VI.IV.II Espectroscopía infrarroja	106
VI.IV.III Espectroscopía de resonancia magnética nuclear	109
VI.IV.IV Espectrometría de masas	119
VI.V Actividad biológica	123
VI.V.I Toxicidad en <i>Artemia salina</i>	123
VI.V.II Inhibición de la peroxidación de lípidos en cerebro de rata (TBARS)	128
VI.V.III Actividad atrapadora del radical libre DPPH	133
VII. Conclusiones	136
VII.I Conclusiones generales	136
VII.II Conclusiones particulares	138
VIII. Parte experimental	140
VIII.I Métodos y materiales	140
VIII.II Metodología general para los complejos derivados de L-DOPA.	142
VIII.III Metodología general para las bases de Schiff derivadas del 1,2,4-triazol.	151
VIII.IV Metodología general para los compuestos tipo escalera derivados de 1,2,4-triazol	162
Bibliografía	175
Anexo. Actividad biológica	181
Anexo. Publicación	192

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
BPT	Bipirámide trigonal
BHT	Butil hidroxitolueno
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CH₂Cl₂	Diclorometano
CI₅₀	Concentración inhibitoria media
CIM	Concentración Inhibitoria Mínima
CL₅₀	Concentración letal media
CLSI	Instituto de estándar para laboratorios clínicos
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPH	2,2,-difenil-1-picrilhidracilo
DRX	Difracción de rayos-X
EtOH	Etanol
FT-IR	Transformada de Fourier infrarrojo
IR	Infrarrojo
LOX	Lipooxigenasa
LPO	Peroxidación de lípidos
MeOH	Metanol
nm	Nanómetros
PBS	Buffer de fosfato salino
ppm	Partes por millón
SAR	Relación estructura actividad (de sus siglas en inglés)
TBARS	Especies reactivas del ácido tiobarbitúrico (de sus siglas en inglés)
SRB	Sulforodamina B
YPD	(1% extracto de levadura, 2% casina de peptona y 2% de dextrosa)

ÍNDICE DE COMPUESTOS

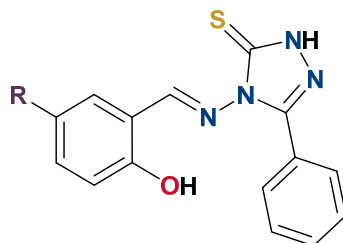
ORGANOESTANANOS DERIVADOS DE LA L-DOPA



4 a-h

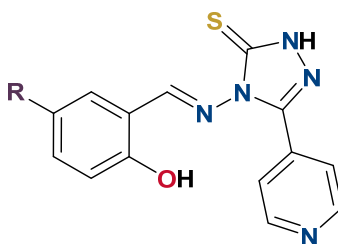
R = OCH₃ (a), OH (b), CH₃ (c), H (d), I (e), Br (f), Cl (g), NO₂ (h)

BASES DE SCHIFF DERIVADAS DE 1,2,4-TRIAZOL



6 a-h

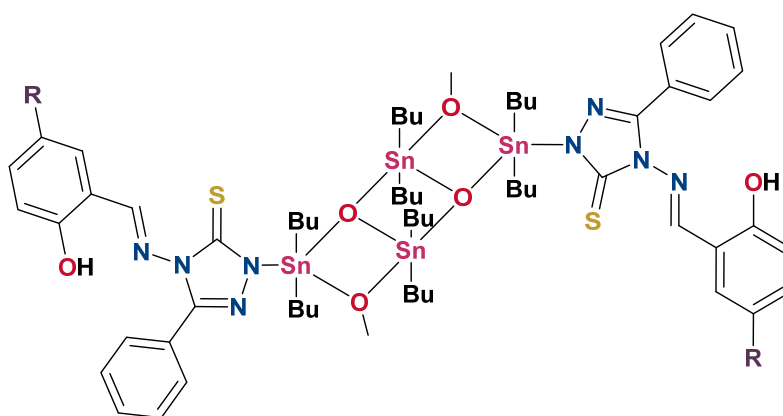
R = OCH₃ (a), CH₃ (b), H (c), I (d), Br (e), Cl (f), F (g), NO₂ (h)



8 a-h

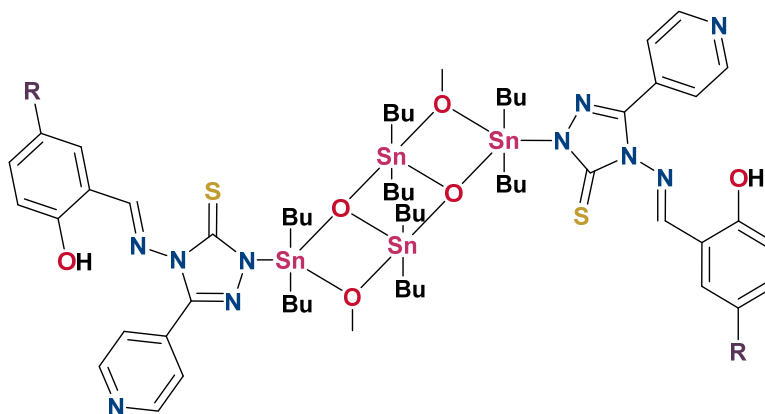
R = OCH₃ (a), CH₃ (b), H (c), F (d), I (e), Br (f), Cl (g), NO₂ (h)

ORGANOESTANANOS TIPO ESCALERA DERIVADOS DE 1,2,4-TRIAZOL



9 a-h

R = OCH₃ (a), CH₃ (b), H (c), F (d), I (e), Br (f), Cl (g), NO₂ (h)



10 a-h

R = OCH₃ (a), CH₃ (b), H (c), F (d), I (e), Br (f), Cl (g), NO₂ (h)

INTRODUCCIÓN

El uso de metales o compuestos metálicos con fines medicinales se remonta al mundo antiguo.¹ Sin embargo, el descubrimiento de la actividad antiproliferativa del *cis*-platino, en 1964 por Rosenberg,² marcó la importancia de los metales en la biología, y el estudio de la química inorgánica medicinal. Actualmente una gran variedad de compuestos metálicos son empleados como agentes terapéuticos, de diagnóstico (cáncer, desórdenes cardiovasculares, infecciones), biomiméticos, en trastornos bipolares, para problemas digestivos, antitumorales, citotóxicos, etc.^{3,4}

En las últimas décadas los compuestos organometálicos,^{5,6} han demostrado actividad biológica como posibles agentes citotóxicos, anticancerígenos, de diagnóstico y terapia.⁷ Dichos compuestos, presentan por lo menos un enlace covalente M-C, en donde los fragmentos orgánicos pueden ser: ciclopentadienilos, arilos, alquilos, arenos, carbonilos y carbenos.⁸ Asimismo, en las últimas décadas, los complejos de organoestaño(IV) han llamado la atención, por lo que, han sido muy estudiados y se ha descubierto su potencial actividad biológica.

Los primeros estudios realizados de su actividad biológica fueron en 1929, pero fue hasta 1972 cuando se descubrió que retardaba el crecimiento tumoral en ratones.⁹ A partir de lo anterior, se ha observado que las aplicaciones biológicas de los complejos de organoestaño(IV) pueden asociarse a la versatilidad en las geometrías que les es posible presentar (tetraédrica, bipirámide trigonal, pirámide base cuadrada y octaédrica) y al número de coordinación que puede adoptar el estaño (dependiendo del tipo de ligantes, número de átomos donadores y residuos orgánicos unidos al metal).¹⁰

Entre los ligantes que se han estudiado con este metal se encuentran: las porfirinas, aminoácidos, péptidos, carboxilatos, carbamatos, tiocarbamatos, bases de Schiff, etc.¹⁰ De ellos, las bases de Schiff ocupan un lugar privilegiado en la síntesis de complejos de estaño(IV), debido a su versatilidad y facilidad de síntesis.¹¹ También, son conocidas por su habilidad coordinante, conferida por los átomos donadores que contienen (N, O, S y Se); y sus aplicaciones biológicas como agentes

antiinflamatorios, analgésicos, antimicrobianos, anticonvulsivos, antituberculosos, anticancerígenos y antioxidantes.¹²

Una estrategia en el diseño de fármacos es el uso de moléculas biológicamente activas, con la premisa de que brindarán la actividad biológica a los compuestos derivados. Entre las moléculas que presentan actividad biológica, se encuentran los aminoácidos, los cuales, están involucrados en numerosos procesos biológicos, y cuyo mecanismo de transporte es conocido con detalle.¹³ Actualmente, se han informado complejos de organoestaño(IV) con bases de Schiff derivadas de aminoácidos, mostrando una gran variedad de aplicaciones biológicas, entre ellas, como posibles agentes citotóxicos.

Dentro de la familia de los heterociclos, se conoce que los triazoles poseen actividad biológica. Estos compuestos, están constituidos por cinco miembros, conformados por dos átomos de carbono y tres de nitrógeno. Estos compuestos han recibido bastante atención, ya que, se ha observado que sus derivados son biológicamente activos como agentes antibacterianos, antituberculosos, anticancerígenos, anticonvulsivos, analgésicos, antiinflamatorios, antidepresivos y antivirales.¹⁴

Con base en lo anterior, en este trabajo se describe la síntesis y caracterización de tres series de complejos de dibutilestaño(IV) derivados de bases de Schiff que contienen salicilaldehídos 5-R sustituidos. La primera serie trata de derivados de L-DOPA, mientras que la segunda y tercera corresponden a complejos que contienen 1,2,4-triazoles. En todos los complejos se evaluó la toxicidad y actividad antioxidante.

En el caso, de los derivados de L-DOPA se determinó, además, la actividad citotóxica frente a varias líneas celulares de cáncer humano, la actividad antifúngica y el acoplamiento molecular con la ADN topoisomerasa-I, empleada como blanco molecular.

I. ANTECEDENTES

I.I QUIMICA DEL ESTAÑO

I.I.I GENERALIDADES

El estaño ha sido conocido como un metal desde tiempo ancestral, su descubrimiento data de los años 3500 A.C., el cual era empleado para generar aleaciones en la edad del bronce; por lo que este elemento ha sido estudiado desde la antigüedad y tiene diversas aplicaciones.

El estaño pertenece al grupo 14 de la tabla periódica, con una configuración electrónica $[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^2 5p^2$, su estado de oxidación más estable es Sn^{4+} , aunque el Sn^{2+} está presente en varios compuestos inorgánicos y compuestos organometálicos, algunas de sus propiedades se encuentran en la **Tabla 1**. El estaño tiene 10 isótopos estables, más que cualquier otro elemento, generando un espectro muy característico de masas. Los isótopos ^{117}Sn y ^{119}Sn presentan el fenómeno de resonancia magnética nuclear debido a que tiene valor de spin de $\frac{1}{2}$. Además, se puede realizar espectroscopía en Mössbauer, ya que el isótopo $^{119\text{m}}\text{Sn}$ es γ -activo, éste se prepara al irradiar neutrones para enriquecer ^{118}Sn .¹⁵

Tabla 1. Propiedades físicas del estaño.

Propiedad	Valor	Propiedad	Valor
Número atómico	50	Electronegatividad	1.96 (Pauling)
Masa atómica	118.710	Radio atómico	1.45 pm
Temperatura de fusión	232 °C	Radio covalente	1.41 pm
Temperatura de ebullición	2625 °C	Radio de Van der Waals	2.17 pm
Densidad (estaño blanco)	5.769 g cm ⁻³		
Densidad (estaño verde)	7.280 g cm ⁻³		

Ambos estados de oxidación en el estaño, Sn^{2+} y Sn^{4+} , son estables. En el caso del Sn^{2+} los orbitales $5p$ son los que participan para la formación del enlace, por otra parte, los electrones $5s$ no son compartidos, generando un estado singulete; generalmente, los compuestos SnX_2 tienen un ángulo X-Sn-X en el intervalo de 90

a 100°. Este tipo de compuestos son más estables cuando se emplean ligantes electroattractores, dificultando la pérdida del par electrónico. También se puede utilizar sustituyentes voluminosos, que generan un impedimento estérico capaz de proteger al par electrónico del estaño. Aunque, la oxidación a Sn^{IV} es lenta.

Tanto los estanilenos (Sn^{II}) como los estananos (Sn^{IV}), poseen los orbitales 5d vacíos, por lo que pueden generar compuestos de coordinación aceptando uno o más ligantes en estos orbitales vacíos. Es importante hacer notar que dependiendo del ligante será la geometría que adopte el centro metálico, **Figura 1**. En el caso de los estanilenos pueden adoptar una geometría del tipo piramidal sp^3 , como los complejos :SnX₃, o una bipirámide trigonal sp^3d , en el caso de :SnX₄. Por otro lado, los estananos pueden tener una geometría del tipo bipirámide trigonal sp^3d , para complejos del tipo SnX₅, o una geometría octaédrica con una hibridación sp^3d^2 , para los compuestos SnX₆. No obstante, en la literatura se han descrito números de coordinación siete y ocho, que dependen del número de átomos donadores que presenta el ligante y la acidez del centro metálico.¹⁶

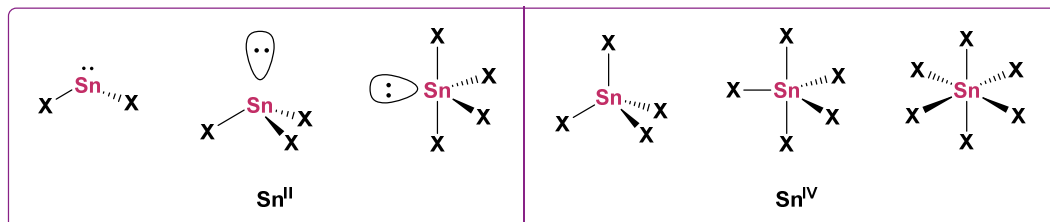


Figura 1. Diferentes geometrías para los compuestos de Sn^{II} y Sn^{IV}.

I.II COMPUESTOS DE ORGANOESTAÑO

I.II.I GENERALIDADES

Los compuestos de organoestaño presentan un enlace característico Sn-C. El estudio de estos compuestos comenzó hace 150 años, con el primer compuesto sintetizado por Frankland, el cual hizo reaccionar yoduro de etilo con estaño, obteniendo el yoduro de dietilestaño(II), (C₂H₅)₂SnI₂.¹⁷ Actualmente, existe una amplia variedad de estructuras de especies organometálicas de estaño, la cual

depende de la naturaleza del ligante y el número de sustituyentes orgánicos enlazados.

Para el estaño(IV), las geometrías de coordinación más frecuentes son: tetraédrica, bipirámide trigonal, octaédrica y bipirámide pentagonal, **Figura 2**. En la química organometálica de los complejos de estaño(IV), el número de coordinación depende de manera significativa de las asociaciones vía intramolecular o intermolecular. Además, el número de coordinación depende fuertemente en el número de sustituyentes orgánicos ligados al estaño y de la naturaleza de los átomos donadores del ligante.¹⁸

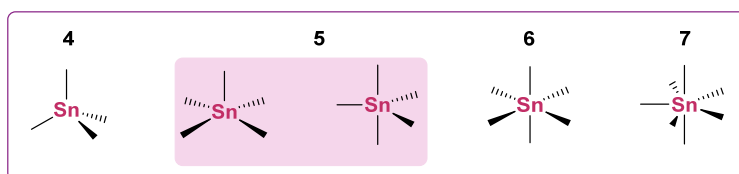


Figura 2. Geometrías y número de coordinación de los organoestaño(IV).

I.II.II OXOORGANOESTAÑO

Generalmente, los organoestannanos se presentan como estructuras monoméricas, pero hay algunos informes en los cuales se han caracterizado diversos tipos de estructuras poliméricas.¹⁹ Entre ellas se encuentran los oxo-clúster metálicos, los cuales, son agregados finitos polimetálicos, cuya arquitectura se basa en un arreglo metal-oxígeno. En esta área de estudio, existe una diversidad de especies que van desde compuestos puramente inorgánicos hasta polioxometalatos con un núcleo M_xO_y protegidos por grupos orgánicos.

Los derivados de mono-organoestaño presentan químicamente un clúster rico en oxígeno y una gran versatilidad en el tipo de arreglos. Este tipo de compuestos pueden ser clasificados en dos familias. La primera incluye todos los clúster-oxo, los cuales pueden poseer también ligantes multidentados. En este tipo de compuestos, el arreglo y la arquitectura del enlace metal-oxígeno está fuertemente influenciado por las características del ligante, así como, por la distancia entre el ligante y el estaño. La segunda familia corresponde a los oxo-clústers de mono-

organoestaño, estos presentan puentes oxo o hidroxilo, así como, diferentes grupos terminales y los fragmentos orgánicos enlazados al estaño, con una fórmula general $(R\text{Sn})_n\text{O}_x(\text{OH})_y\text{Cl}_z$.

Al considerar solo el arreglo estructural del clúster, existen los denominados tipo escalera o tipo tambor, **Figura 3**. Dichos compuestos, suelen ser generalmente caracterizados por difracción de rayos-X (DRX) para confirmar su disposición en el estado sólido. Aunque, la caracterización por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{119}Sn ayuda a distinguir las diferentes especies de estaño, evidenciando que su entorno químico no es equivalente dentro de estos arreglos.^{20,21}

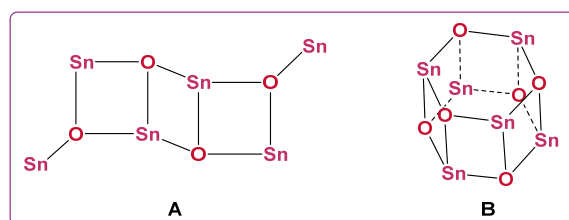


Figura 3. A) Estructura tipo escalera. **B)** Estructura tipo tambor

En el grupo de investigación de la Dra. Elizabeth Gómez, se ha logrado obtener este tipo de estructuras con una fórmula química $(\text{Bu}_2\text{Sn})_4\text{O}_4\text{L}_4$, **Figura 4**, utilizando como ligantes bases de Schiff derivadas del salicilaldehído y aminofenoles sustituidos en posición meta o para. En este caso, la elucidación de la estructura se logró mediante las técnicas de difracción de Rayos-X (DRX) y RMN de ^{119}Sn . En RMN de ^{119}Sn se observan dos señales atribuidas a los átomos de estaño en las posiciones *endo* y *exocíclicas*. Mientras que en RMN de ^1H , el espectro muestra las señales características de los butilos en la región alifática, así como las señales en la región aromática del ligante con un desplazamiento químico similar a la base de Schiff libre. Además, esta serie de compuestos presenta actividad antioxidante, la cual se evaluó mediante el ensayo de inhibición de especies reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS), demostrando ser activos y mucho más potentes que el α -tocoferol, sustancia de referencia, pero de una menor potencia que la quercetina.²²

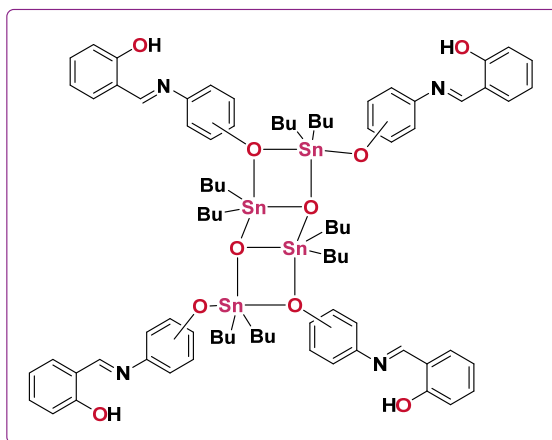


Figura 4. Estructura tipo escalera con Bases de Schiff derivadas de aminofenoles sustituidos en meta y para.

I.II.III ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS ORGANOESTANANO

Las aplicaciones terapéuticas, impacto ecológico y otros aspectos de los complejos de estaño han sido ampliamente investigados, no obstante de la existencia de una vasta diversidad de aplicaciones y de su potencial versatilidad terapéutica, el mecanismo de acción de este tipo de compuestos aún no ha sido elucidado.¹⁰ Sin embargo, la biblioteca de publicaciones nos permite comprender el posible mecanismo de acción de los organoestananos. Actualmente, existen complejos de estaño que se encuentran en pruebas clínicas en Fase I y II, para su posible uso como fármacos.^{23,24}

Uno de los objetivos más importantes en el desarrollo de nuevos fármacos es comprender y conocer su mecanismo de acción, por lo que la investigación de los organoestananos en este tema está aún en progreso; con la finalidad de conocer el blanco molecular y así poder mejorar las propiedades relacionadas con la absorción, distribución, metabolismo, eliminación y toxicidad (ADMET) de estos compuestos. A continuación se discutirá algunos de los principales factores, mecanismos e interacciones que pueden poseer los complejos de estaño.²⁵

Factores que modulan la actividad citotóxica de los organoestananos.

La actividad citotóxica de los organoestananos se ha asociado a varios factores, los cuales se pueden clasificar en: 1) factores de la estructura química y 2) factores en

la interacción de la molécula y el medio fisiológico. En el **Figura 5**, se muestra de manera resumida los causantes de la actividad citotóxica en organoestananos.

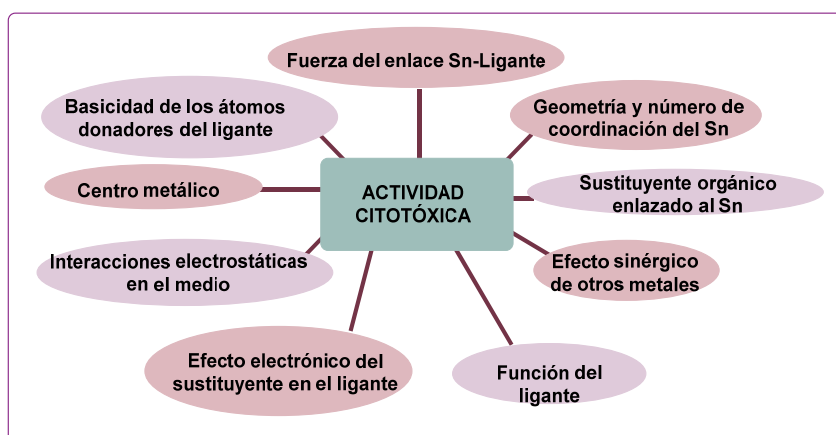


Figura 5. Factores que modulan la actividad citotóxica de los organoestananos.

1) Factores de la estructura química

La actividad biológica de los complejos de estaño es comúnmente modulada por una serie de parámetros. Los cuales generalmente, surgen en el centro metálico y es afectado por los sustituyentes orgánicos y el ligante.

Fuerza del enlace ligante- estaño

La fuerza del enlace del ligante con el estaño modula de manera significativa la actividad del complejo. Ya que la producción de las especies activas en la mayoría de los complejos es generada de acuerdo a la fuerza de este enlace. Es común que los complejos que poseen un enlace Sn-O, Sn-N y Sn-S difícilmente generen especies disociadas del tipo $[R_2Sn^{IV}]^{2+}/[R_3Sn^{IV}]^+$, contrario a los compuestos que contienen enlaces más débiles y largos.

Esta fuerza en el enlace Sn-Ligante, también, afecta la hidrólisis de los compuestos, así como la generación de especies Sn^{2+} . Sin embargo, la presencia de especies relativamente estables Sn-Ligante, como Sn-N y Sn-S, poseen una mayor actividad debido a que la descomposición por hidrólisis es lenta.

Geometría y número de coordinación del complejo

La habilidad de los organoestannanos para acomplejarse al ADN, como un posible blanco molecular, es ocasionada por la naturaleza y el número de grupos enlazados al centro metálico. Se ha demostrado, que los compuestos tetracoordinados con átomos donadores como N, O y S, presentan una mayor actividad biológica que sus análogos pentacoordinados.²⁶

Grupos orgánicos enlazados al Sn

Usualmente, el grupo orgánico enlazado al estaño, como arilos, alquilos o derivados, tienen un efecto importante en la actividad biológica de los organoestannanos. Pero no en todos los casos implica que es el principal causante de su actividad biológica; por lo que, dependiendo del efecto que provee esta variable es posible asociar la respuesta observada:

1. El sustituyente orgánico afecta al complejo de organoestaño de manera crucial. Esto de acuerdo al tamaño, la hidrofobicidad, la disposición de electrones π y la posibilidad de puentes de hidrógeno; repercutiendo en el ingreso intracelular, por el cambio en la lipofilia y el impedimento estérico de los compuestos.
2. El sustituyente orgánico no aparenta afectar la actividad biológica de los compuestos. En estos casos el ligante es el que brinda de manera dominante la actividad biológica, y el efecto en el cambio del sustituyente orgánico se ve opacado por éste.²⁷

Efecto sinérgico de algunos metales

Debido a la variedad y versatilidad de los organoestannanos, también existen complejos bimetálicos que poseen un átomo de estaño y otro metal. En estos casos, la presencia de otros iones metálicos que interactúan de manera diferente con el ADN, provee una mayor actividad que los complejos mononucleares.

En esta misma clasificación entran los compuestos poliméricos multinucleares, los cuales, presentan una mayor actividad que sus análogos mononucleares,

ocasionada por la presencia de un mayor número de átomos de estaño capaces de interactuar con el ADN y, por lo tanto, facilita la formación de aductos con éste.²⁸

El ligante

Como se ha mencionado, es conocido que la actividad biológica es modulada por el tipo de ligante enlazado al centro metálico. Se ha demostrado, que los ligantes representan una función vital en el transporte y distribución de la molécula al blanco molecular. Además, brinda la estabilidad en los complejos, para que los compuestos puedan llegar al blanco molecular.⁷

Efecto electrónico en los sustituyentes del ligante

El sustituyente en el esqueleto del ligante puede proveer y determinar la potencia citotóxica de los compuestos. En la mayoría de los casos depende del número, posición y naturaleza electrónica del sustituyente los que generan una diferencia en su actividad biológica.²⁹

Basicidad del átomo donador del ligante

El carácter básico de los ligantes en los complejos de oranoestaño(IV), han mostrado tener un impacto en la actividad biológica de los compuestos. Debido a que existe una relación entre la actividad y la basicidad de los átomos donadores del ligante. En este caso, es necesario tomar en cuenta los sustituyentes en el ligante, ya que pueden modificar la basicidad del átomo donador, en función del carácter electrónico del sustituyente (electroatractor o electrodonador).⁷

2) Interacción con el ambiente biológico y la molécula.

Si bien la contribución estructural y electrónica de los compuestos es importante, estos no son los únicos causantes de favorecer la actividad biológica. En diversos grupos de investigación se ha estudiado el efecto de la fuerza iónica y la alteración de la interacción entre los complejos y el ADN, especialmente cuando se trata de fuerzas electrostáticas. Ya que, se ha observado que a una mayor concentración de cationes como K^+ provoca un enmascaramiento del ADN y de los grupos fosfatos,

que como se ha mencionado son los principales sitios de unión con los complejos de estaño.³⁰

I.II.IV MECANISMO DE INTERACCIÓN

El mecanismo de la interacción los complejos de estaño en un sistema biológico se pueden clasificar en:

- 1) Una asociación de las especies activas de organoestaño con componentes de la célula, deteniendo su disponibilidad en la célula de manera intermitente o completa al metabolismo celular normal.²⁹
- 2) Una disociación de los complejos para producir especies activas capaces de interactuar con diversos componentes de las células.

De acuerdo a varios informes, se ha observado que la actividad de los organoestanoanos, generalmente, es un mecanismo mixto para aquellos que poseen una esfera de coordinación saturada y enlaces fuertes Sn-L.

I.II.V BLANCOS MOLECULARES EN LOS SISTEMAS BIOLÓGICOS

Los complejos de estaño son susceptibles a interactuar con algunas partes de los sistemas biológicos una vez dentro, causando cambios y anomalías en las células,

Figura 6.

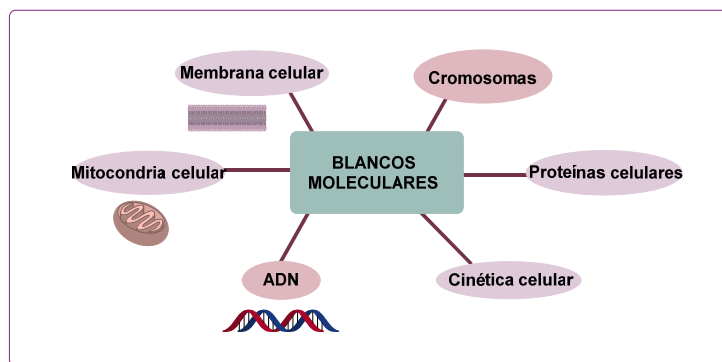


Figura 6. Blancos moleculares de los organoestanoanos.

1. Cromosomas: Algunos organoestanoanos son capaces de interferir y afectar en varias fases de la división celular, generando daño estructural, como lesiones, rupturas, fragmentaciones y aberraciones en los cromosomas.²⁹

2. Proteínas celulares: A diferencia de varios compuestos derivados del platino y otros metales que solo interactúan con el ADN, los organoestannanos han presentado actividad antiproliferativa, causada por su interacción con los grupos tioles de las proteínas.³¹
3. ADN: En la literatura se puede encontrar una vasta cantidad de información respecto de cómo los organoestannanos interactúan con el ADN.³² En algunos casos, éstos compuestos pueden afectar la síntesis de macromoléculas, inhibir el ADN y la síntesis de proteínas, pero son capaces de incrementar la síntesis de ARN. Los complejos de organoestaño(IV) inducen daño en el ADN, ya que se enlaza de manera efectiva al esqueleto de fosfato en el ADN, el cual provoca que se contraiga la cadena de ADN cambiando así su conformación. El grupo fosfato del ADN, usualmente sirve como un sitio de anclaje, para que el nitrógeno presente en el ADN pueda enlazarse al centro metálico, estabilizando el estaño como una especie octaédrica estable.¹⁰
4. Mitocondria celular: La mitocondria es la responsable de proveer energía en las células. Es por ello, que la interacción de los complejos de estaño con esta, obstaculiza la producción de energía en las rutas metabólicas.²⁹
5. Membrana celular: Se ha observado que los organoestannanos presentan, generalmente, una ruta de acción como agentes citotóxicos al enlazarse a la membrana celular, por lo tanto, cambia sus propiedades fisicoquímicas. Esta interacción provoca un incremento en la concentración intracelular de Ca^{2+} .³³
6. Daño oxidativo: Algunos complejos de triorganoestaño, son capaces de alterar algunos de los pasos oxidativos en el metabolismo de la célula. Se ha descrito, complejos hexacoordinados que generan especies activas a través de la descomposición de varios enlaces de la misma molécula.³⁴

I.II.VI LIGANTES EN LA FORMACIÓN DE COMPLEJOS DE ESTAÑO

Como se mencionó en la sección anterior, la naturaleza del ligante es uno de los responsables del tipo de respuesta que se obtiene en la actividad biológica. Asimismo, la diversidad estructural de los compuestos de organoestaño se debe a

la naturaleza del ligante, así como el número de coordinación y geometría molecular que puede adoptar el estaño.

Es por ello que los organoestannanos presenta una gran biblioteca de compuestos con diferentes ligantes, tales como: aminoácidos, carboxilatos, bases de Schiff, terpiridinas, oxamatos, glucósidos, ditiocarbamatos, entre otros, **Figura 7**.

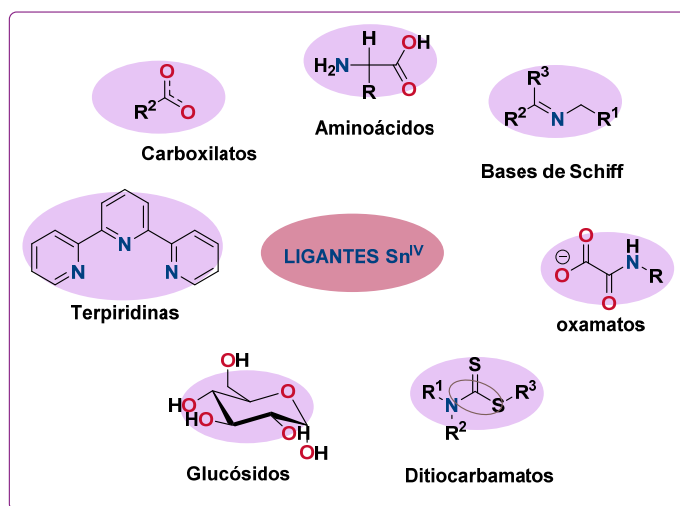


Figura 7. Ligantes frecuentemente utilizados en la síntesis de organoestannanos.

Aminoácidos y péptidos

Los aminoácidos son moléculas orgánicas que contienen dentro de su estructura un grupo amina (NH_2) y un ácido carboxílico (COOH), su importancia es debido a que son el principal componente de las proteínas. Este tipo de compuestos generan un gran interés en su uso farmacéutico, porque generalmente, están involucrados en numerosos procesos biológicos y es conocido a detalle el mecanismo de transporte de este tipo de moléculas.¹³

La mayoría de los complejos de organoestaño(IV) derivados de α -aminoácidos y péptidos han sido sintetizados por: **i)** reacciones de condensación de los óxidos o hidróxidos de organoestaño(IV) y los α -aminoácidos o péptidos. **ii)** Reacciones de reemplazo de los cloruros de organoestaño y las sales de sodio de los α -aminoácidos y péptidos.

Los derivados de los α -aminoácidos con organoestaño han sido de interés por su actividad biocida y como intermediarios en la síntesis de péptidos. Así como su amplio espectro de efecto biológico como: fungicidas, bactericidas, acaricidas y preservativos de madera. A partir de esto la biblioteca de organoestanos derivados de aminoácidos ha ido en aumento, y se ha propuesto que posiblemente la quiralidad de estos fragmentos contribuyen en la actividad biológica de los compuestos.³⁵

Un ejemplo reciente de este tipo de estructuras y sus posibles aplicaciones es la síntesis de complejos de estaño(IV) con derivados de bases de Schiff que contienen L-alanina, L-leucina, L-glutamina o L-isoleucina. Estos compuestos exhibieron fluorescencia y se estudiaron como posibles agentes fluoróforos para la detección de dietilclorofosfito, dando pauta a estudiarlos con otros organofosfatos. Ya que este tipo de compuestos son conocidos por ser inhibidores de la acetilcolinesterasa e interrumpir la regulación neurológica en sistemas biológicos causando incapacidad y a veces la muerte.³⁶

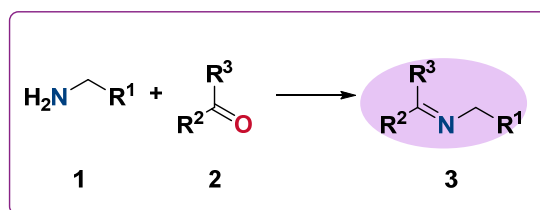
Otra serie de complejos de organoestaño(IV) son aquellos desarrollados por el grupo de Har Lal Singh, los cuales poseen como ligantes bases de Schiff derivadas de la fenilalanina, isoleucina y glicina. Dichos compuestos presentaron actividad antibacteriana en cepas bacterianas Gram-positivas (*B. cereus*, *Staphylococcus*) y Gram-negativas (*E. coli*, *Klebsiella*), considerándose como posibles agentes antibacterianos.³⁷

I.III BASES DE SCHIFF

I.III.I GENERALIDADES

Las bases de Schiff son una clase de compuestos muy populares, debido a la versatilidad de las estructuras que se pueden crear, así como su amplio espectro en la actividad biológica. Las bases de Schiff, por primera vez descritas en 1864 por Hugo Schiff, contienen un grupo imina o azometina (**3**), las cuales son el producto de una condensación entre una amina primaria (**1**) y un grupo carbonilo activado

(2), **Esquema 1**, en donde los sustituyentes R^1 , R^2 y R^3 pueden ser grupos alquilos, arilos, heteroalquilos, cicloalquilos, etc. ¹¹



Esquema 1. Síntesis y estructura general de una Base de Schiff.

La versatilidad en estas moléculas es debido a la amplia variedad de sustituyentes que se pueden incluir, esto permite que puedan ser N,N'-puenteados o sin puentear. Además, las bases de Schiff más comunes tienen como átomos donadores NO o N_2O_2 , sin embargo, el oxígeno puede ser remplazado por átomos de azufre, nitrógeno o selenio.

El enlace $\text{C}=\text{N}$ de la imina en la base de Schiff desempeña un papel importante en las aplicaciones biológicas de dichos compuestos, ya que el carácter electrofílico del carbono y en el caso del nitrógeno nucleofílico, crean una amplia gama de oportunidades para enlazarse a diferentes nucleófilos y electrófilos.

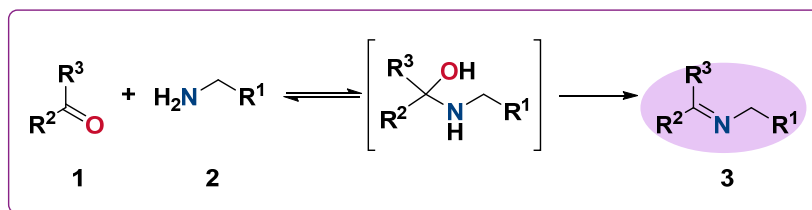
Desde su descubrimiento, este tipo de compuestos han sido estudiados de manera exhaustiva en la química de coordinación. A pesar de que el átomo de nitrógeno de la imina es capaz de actuar como base de Lewis (donador de densidad electrónica) con iones metálicos, la estabilidad de los complejos es conferida por otros grupos donadores de densidad electrónica en la molécula, los cuales favorecen su coordinación al metal ya que generan anillos quelatos de cinco o seis miembros. Debido a lo anterior, es posible encontrar diversas geometrías y estados de oxidación para un mismo ión metálico.³⁸

Entre las aplicaciones más relevantes de los compuestos de coordinación, se encuentra su uso como: pigmentos, intermediarios en la síntesis orgánica, estabilizadores de polímeros, antitumorales, antimicrobianos, antidepresivos, antiinflamatorios, etc. ³⁹

I.III.II RUTAS DE SINTÉTICAS

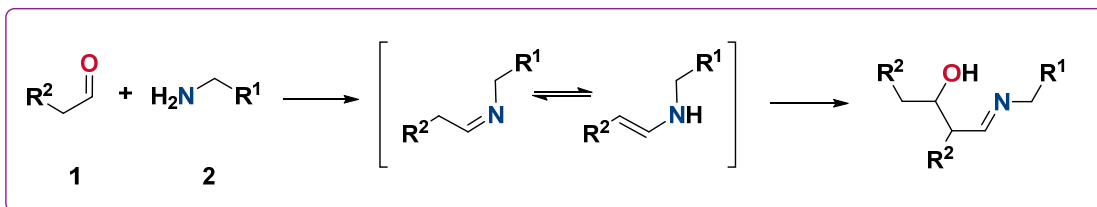
Reacción entre aldehídos y cetonas con aminas primarias.

La ruta sintética más conocida y empleada, es la descrita por Hugo Schiff, en donde se hace reaccionar un aldehído o cetona con una amina primaria. La reacción es clasificada como una condensación, en la cual se desprende una molécula de agua como producto. Generalmente, la formación de la imina se favorece a temperatura de reflujo con una trampa de Dean Stark, remover el agua del medio de reacción es de importancia ya que la conversión del aminal a amina es reversible, **Esquema 2**. Por ello, existen diferentes metodologías con uso de agentes desecantes como la malla molecular, sulfato de sodio, etc.



Esquema 2. Metodología general entre una cetona o un aldehído y una amina primaria.

En el caso de la formación de iminas a partir de aldehídos alifáticos, es conocido que existe una reacción competitiva la cual genera como subproducto al aldol, **Esquema 3**, debido a las condiciones de reacción.

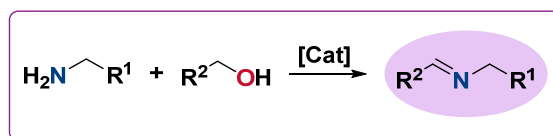


Esquema 3. Formación de un enol y una imina como subproducto en un aldehído alifático.

Finalmente, la reacción entre una cetona y una amina es más lenta que su aldehído análogo, por lo que se conllevan un mayor tiempo de reacción y una mayor temperatura.

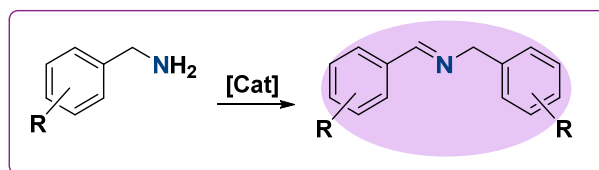
Síntesis mediada por oxidación aeróbica

Actualmente, la mayoría de las cetonas y aldehídos provienen de un alcohol que ha sufrido un proceso de oxidación. Una forma sencilla de obtener iminas es a partir de hacer reaccionar aminas y alcoholes mediante un proceso oxidativo tándem, **Esquema 4**.



Esquema 4. Síntesis oxidativa de iminas a partir de alcoholes.

Huang y Largers de manera análoga a la metodología anterior sintetizaron iminas a partir de la oxidación de aminas, resultando en un método eficiente, **Esquema 5**.



Esquema 5. Síntesis oxidativa de iminas a partir de aminas.

I.III.III APLICACIONES BIOLÓGICAS

La versatilidad de las bases de Schiff ha creado una gama de posibilidades en su uso en diversas áreas de la ciencia, entre los más destacables es la actividad biológica que han presentado.¹² En la **Figura 8** se muestra varios compuestos que demostraron poseer una gran variedad de aplicaciones biológicas, en el caso de los compuestos con actividad antimalaria, se muestra un derivado de la 5-nitroisoquinolina.⁴⁰

Las bases de Schiff derivadas del 2,4-dicloro-5-fluorfenilo han demostrado una inhibición del crecimiento de diferentes tipos de cepas como *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Trichophyton magrophytes* y *Penicillium marneffe*, en donde los valores de concentración inhibitoria mínima (MIC) de estos compuestos están en el intervalo de 6.3 a 12.5 µg/mL indicando que son más potentes que la referencia, el fluconazol.⁴¹

Se han descrito varias bases de Schiff que poseen actividad antibacterial, entre ellas se encuentran los derivados de péptidos los cuales presentan actividad inhibitoria a la proteína acarreadora β -cetoaci-acil sintasa III de *Escheria coli*, de acuerdo con las pruebas *in vitro* y simulación molecular.⁴²

Los compuestos derivados del benzimidazol se han evaluado como inhibidores de la lipooxigenasa (LOX) y la peroxidación de lípidos (LPO), obteniendo resultados alentadores de su posible actividad antioxidante.⁴³

Como agentes citotóxicos existe una gran variedad de compuestos, un ejemplo es la base de Schiff derivada del benzimidazol, que demostró ser un agente antiproliferativo en HeLa y MCF-7. En donde sus Cl_{50} se encuentran en concentraciones micromolares en el intervalo de 3.24 a 15.27.⁴⁴

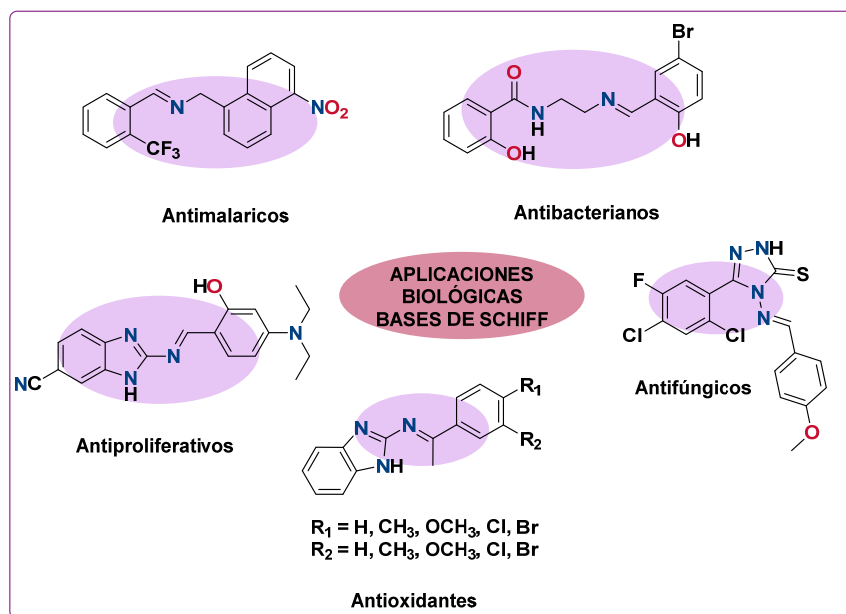


Figura 8. Actividad biológica de diferentes bases de Schiff.

I.IV ORGANOESTANANOS DERIVADOS DE BASES DE SCHIFF

Las bases de Schiff son ligantes versátiles, ampliamente utilizados en química de coordinación con diversos metales de transición y elementos representativos. La química de los complejos de organoestaño(IV) con bases de Schiff ha sido explorada por su actividad biológica como agentes antitumorales, antimicrobianos de amplio espectro, antiinflamatorios, etc.

Los organoestannanos con bases de Schiff presentan una amplia gama de posibles estructuras. Asimismo, se ha demostrado que su actividad biológica se encuentra influenciada por su estereoquímica y el número de coordinación que posee el átomo de estaño. En todos los casos, sea una base de Schiff alifática o aromática, en su forma neutra o desprotonada, han sido empleadas para quelatar o generar aductos en diferente relación estequiométrica y diferentes modos de coordinación.⁴⁵

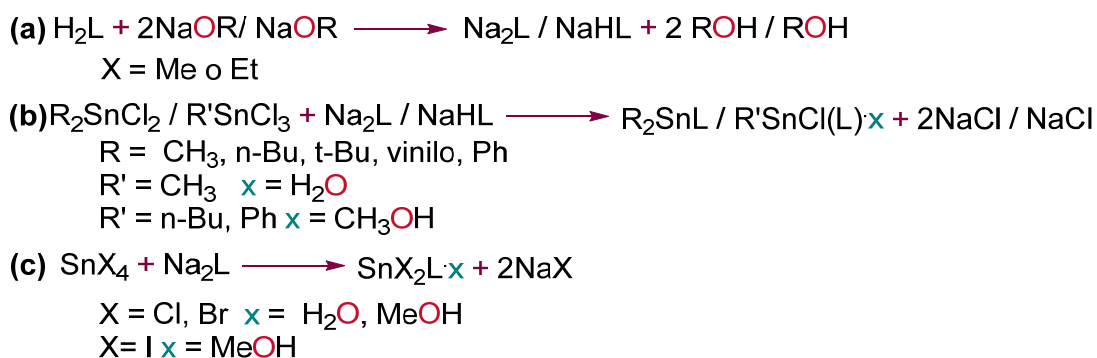
I.IV.I SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE ESTAÑO(IV) A PARTIR DE BASES DE SCHIFF

La versatilidad en la ruta sintética de los organoestannanos derivados de bases de Schiff, aporta diversas posibilidades para su obtención brindando diferentes bondades en cada una de ellas, pero la elección de una metodología u otra será considerada por la naturaleza de la base de Schiff. A continuación, se describirán las más relevantes:

a) Generando la sal de la base de Schiff

Una gran variedad de organoestannanos(IV) derivados de bases de Schiff, han sido sintetizados mediante la adición de metanol o etanol a la solución que posee el halogenuro de organoestaño(IV), a una solución de la sal de sodio o potasio de la base de Schiff, preparada *in situ* al hacer reaccionar la base de Schiff con metóxido de sodio/etóxido de sodio en metanol/etanol anhidro bajo atmósfera inerte,

Esquema 6.⁴⁶



Esquema 6. Ruta sintética para obtener organoestannanos a partir de la sal de sodio/potasio

de la base de Schiff. **a)** Síntesis de la sal de sodio de la base de Schiff. **b)** Partiendo de un cloruro de estaño y la sal de sodio. **c)** Empleando un halogenuro de estaño.

Sin embargo, en algunas ocasiones la ruta sintética al emplear sodio genera estructuras polinucleares de oxo-organoestaño con bases de Schiff, como es el caso del grupo de Chunlin Ma y colaboradores. Quienes al hacer reaccionar dicloruro de organoestaño, con una base de Schiff derivada de un triazol, obtuvieron un compuesto tipo escalera, **Figura 9**.⁴⁷

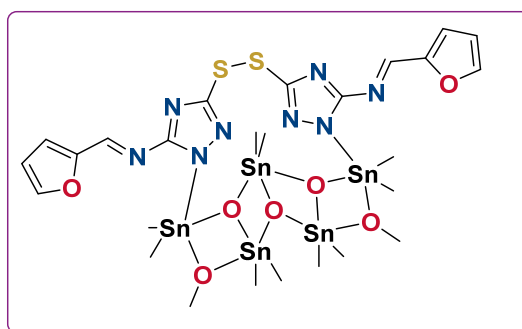
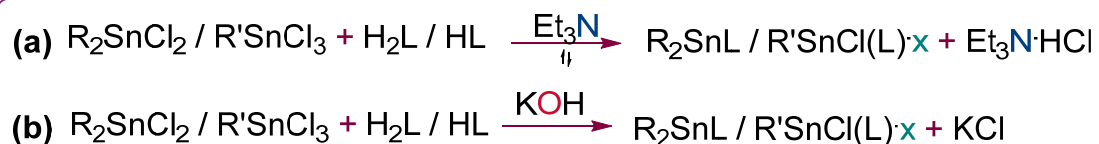


Figura 9. Oxoorganoestaño con una base de Schiff derivada del 1,2,4-triazol.

b) Uso de bases para desprotonar la base de Schiff

Otra metodología para la síntesis de los organoestannanos, es empleando una base en el medio de reacción, frecuentemente se utiliza trietilamina, la reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado a temperatura de reflujo, conforme avanza la reacción y se genera HCl, éste reacciona con la Et_3N produciendo la sal correspondiente, **Esquema 7(a)**.⁴⁸

Por otro lado, para la obtención de muchos de los complejos de estaño(IV) derivados de bases de Schiff con átomos donadores ONO, se emplea como base el hidróxido de potasio para la desprotonación de la base, **Esquema 7(b)**. Este tipo de metodología, es ampliamente utilizada para generar los organoestannanos deseados.⁴⁹



Esquema 7. Rutas sintéticas empleando bases para desprotonar la base de Schiff. **a)** Empleando trietilamina y obteniendo un aducto como subproducto. **b)** Empleando un hidróxido y obteniendo una sal como subproducto.

c) Uso de los óxidos de estaño(IV)

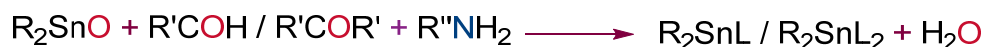
Otra de las metodologías empleadas, es la síntesis mediada por la condensación de un óxido de diorganoestaño(IV) con la base de Schiff, en un disolvente apropiado para generar el azeótropo con el agua liberada en la reacción y se desplace el equilibrio a la formación del producto, **Esquema 8**. Este tipo de reacciones se lleva en una estequiometría equimolar.⁵⁰



Esquema 8. Síntesis general empleando el óxido de diorganoestaño(IV).

d) Síntesis en un solo paso

Actualmente, la síntesis en un solo paso es una de las estrategias ampliamente utilizadas para la obtención de complejos derivados de bases de Schiff. En esta metodología, el ligante se genera *in situ*, el cual da lugar a la formación del complejo de estaño, **Esquema 9**. La reacción se lleva a temperatura de reflujo, obteniendo buenos rendimientos, en donde puede obtenerse el mismo producto que en la síntesis en dos pasos, sin embargo, los rendimientos son menores en esta última.^{51,52}



Esquema 9. Esquema general de la síntesis en un paso.

I.IV.II COMPLEJOS DE ESTAÑO(IV) SINTETIZADOS A PARTIR DE VITAMINAS Y BASES DE SCHIFF

Los complejos de estaño(IV) derivados de ligantes tipo bases de Schiff presentan una extensa variedad de aplicaciones como agentes citotóxicos, antifúngicos, antitumorales, cardiovasculares, antivirales, antiparasitarios, anti hiperténsicos, antiinflamatorios. Los complejos derivados de vitaminas no son la excepción debido a su capacidad de dirigirse al tumor.

En el caso de la vitamina B₆, ésta es absorbida por las células a través de una ruta de difusión mediada por el transportador de membrana (VTC); y debido a que las células cancerosas presentan una alta demanda de vitamina B₆, los compuestos que poseen estos fragmentos presentan mayor selectividad hacia las células cancerosas, que hacia las células normales. Además, algunas enzimas como la hidroximetiltransferasa es dependiente de la vitamina B₆ y está implicada en la biosíntesis del ADN. Igualmente, se ha correlacionado la vitamina B₆ en la biosíntesis de los nucleótidos para la proliferación de células tumorales.⁵³

La vitamina B₆ tiene un potencial enorme como agente biológicamente activo, es sabido que los complejos de estaño(IV) derivados del piridoxal, piridoxamina y tiamina, pertenecientes al grupo de las vitaminas B, presentan actividad citotóxica frente a diversas líneas celulares. En el grupo de trabajo de la Dra. Elizabeth Gómez, se ha diseñado y estudiado complejos de estaño(IV) de derivados de la vitamina B₆, **Figura 10(a)**, en donde los derivados de la piridoxamina presentaron una mayor actividad citotóxica que el *cis*-platino frente a las líneas celulares de leucemia (K-562), mama dependiente de estrógeno (MDA-MB251), mama no dependiente de estrógeno (MCF-7), pulmón (SKLU-1) y glioblastoma (U-251). Además, el remplazo bioisostérico del grupo metilo a yodo causa un incremento en la citotoxicidad en cinco de las siete líneas celulares.⁵²

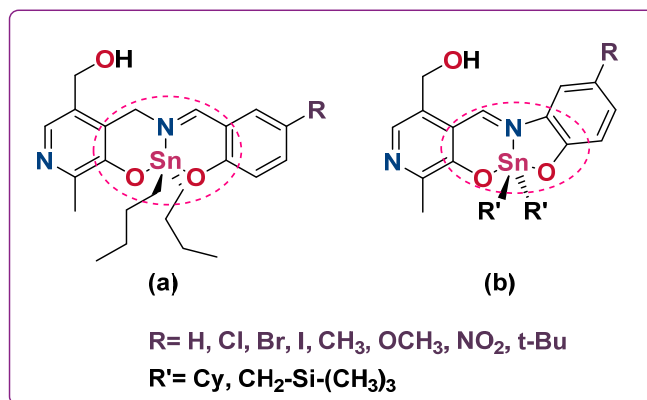


Figura 10. Complejos de estaño derivados de la piridoxamina.

En el caso de los complejos de la **Figura 10(b)**, se estudió la respuesta al cambiar el tamaño de los anillos de fusión con el centro metálico. Además, de realizar un estudio del efecto estérico y electrónico al remplazar los fragmentos orgánicos enlazados al estaño, en la actividad biológica de los análogos de la piridoxamina. Como resultado, se observó un aumento en la actividad citotóxica de todas las líneas celulares que sus análogos con *n*-butilo, en este caso todos los compuestos disminuyeron la Cl_{50} a mayor medida para los análogos con bis(trimetilsilil)metilo que los de ciclohexilo. Por lo tanto, para esta serie de compuestos la actividad se vio favorecida por el cambio del tamaño de los anillos en la fusión del centro metálico.⁵¹

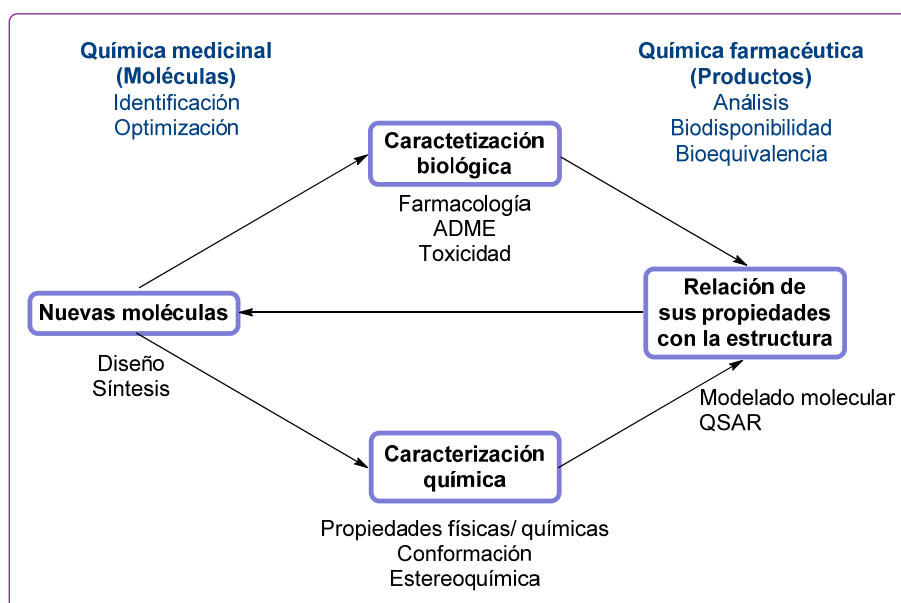
I.V QUÍMICA MEDICINAL Y DISEÑO DE FÁRMACOS

La química medicinal tiene como objetivo el desarrollo y diseño de nuevos compuestos que puedan usarse en la medicina como agentes de prevención, tratamiento y cura de enfermedades para humanos o animales. La IUPAC define la química medicinal como:

*La encargada del descubrimiento, desarrollo, identificación e interpretación del modo de acción de los compuestos biológicamente activos a nivel molecular. Aunque también es la encargada del estudio, identificación y síntesis de los productos metabólicos de los fármacos y compuestos relacionados.*⁵⁴

Como estrategia eficiente del diseño molecular, se ha recurrido al estudio de las relaciones estructura-actividad (SAR), de series de compuestos análogos, con el propósito de mejorar su respuesta y propiedades biológicas, se evalúa la actividad de los análogos mediante ensayos *in vitro* e *in vivo*. Después de analizar la relación estructura actividad (SAR) se obtiene un compuesto líder, el cual posee las mejores propiedades biológicas.

Para el desarrollo de nuevos fármacos es necesario que la investigación sea interdisciplinaria, con la finalidad de que los compuestos desarrollados no presenten problemas de toxicidad y selectividad una vez ingresados en la industria farmacéutica, **Esquema 10**.⁵⁵



Esquema 10. Proceso interactivo para el desarrollo de un nuevo fármaco.

I.V.I ESTRATEGIAS PARA EL DISEÑO DE FÁRMACOS

La química medicinal cuenta con métodos eficientes para la optimización de la potencia y el perfil biológico de una sustancia activa. Algunos de ellos pueden llegar a ser más o menos intuitivos como la síntesis de análogos, isómeros, isósteros o bien modificaciones en el anillo. El diseño de estos puede ser con la ayuda de un software para la identificación de un farmacóforo, como el modelado molecular, para optimizar la actividad.

A pesar de la gran versatilidad de opciones para el diseño de nuevos fármacos, existen cuatro tipos de rutas típicas con las que se pueden generar un compuesto líder, **Figura 11**.

I. Perfeccionamiento de un fármaco existente.

Esta estrategia parte de una molécula de actividad ya conocida, y se pretende que al realizar transformaciones en ésta se puede incrementar su potencia, mejorar su selectividad, facilitar su formulación, etc.

II. Cernimiento sistemático.

Consiste en el cernimiento de nuevas moléculas, las cuales, sin importar su procedencia, natural o sintética, son probadas en cualquier tipo de ensayo biológico sin tener hipótesis de su farmacología o potencial terapéutico. La tendencia general es realizar un mayor número de ensayos *in vitro* que *in vivo*. Este tipo de cernimiento se puede hacer de dos maneras:

A) Cernimiento extensivo.

A un número pequeño de moléculas realizarles una investigación exhaustiva de su farmacología.

B) Cernimiento Random.

Encontrar una posible actividad biológica a un gran número de moléculas.

III. Aprovechamiento de la información biológica.

Se basa en el aprovechamiento de la información biológica conocida, atribuida a nuevos principios activos de origen humano, animal, planta o bacteria, la química medicinal la aprovecha para el desarrollo de un nuevo agente terapéutico específico, así como el desarrollo de una línea de investigación.

IV. Investigación planeada y enfoques rotacionales.

Este tipo de diseño del fármaco se enfoca más al conocimiento disponible del blanco molecular ya sea una enzima, un receptor, un canal iónico, la señalización de una proteína o el ADN.

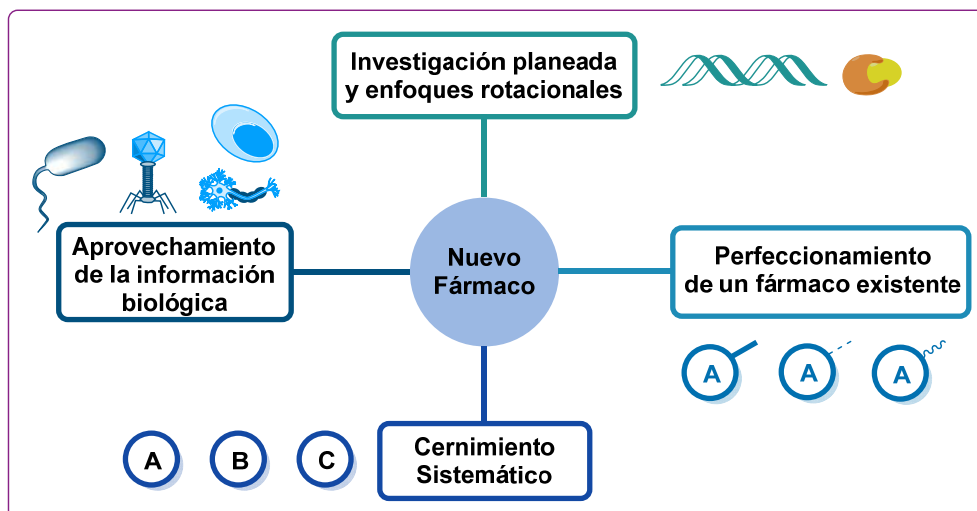


Figura 11. Estrategias en el desarrollo de nuevos fármacos.

I.V.II VARIACIONES EN EL DISEÑO MOLECULAR BASADAS EN EL REMPLAZO ISOSTÉRICO Y BIOISISTÉRICO

Una de las formas para el perfeccionamiento de un fármaco ya existente y más empleadas es el isosterismo. Este concepto fue introducido por Langmuir en 1919, y se refiere al reemplazo de un átomo o un conjunto de átomos en una molécula activa, que presenta una densidad electrónica comparable e impedimento estérico.⁵⁶ Por otro lado, el bioisosterismo, introducido por Friedman en 1951, se usa para describir que algunos compuestos presentan las mismas propiedades biológicas aunque sus estructuras químicas solo estén relacionadas o posean propiedades antagonistas.⁵⁷

Actualmente, el concepto de bioisosterismo es capaz de englobar lo que inicialmente se refería a un isótero, en la subclasificación de bioisósteros clásicos, mientras que, al no poseer un mismo número de electrones en la capa de valencia, pero la misma interacción con el receptor, ya sea de manera antagonista o agonista, son los bioisósteros no clásicos, **Figura 12**.

BIOISOSTEROS

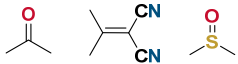
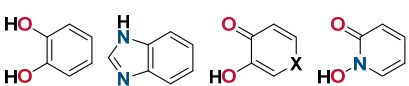
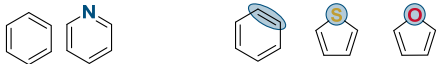
No clásicos	Clásicos
<p>Carbonilo</p>  <p>Ácido carboxílico</p> <p>CO₂H SO₂NHR SO₃H</p> <p>PO(OH)NH₂ PO(OH)OEt (b)</p> <p>Hidroxilo</p> <p>OH NHCOR NHSO₂R</p> <p>CH₂OH NHCONH₂ NHCH</p> <p>Catecol</p> 	<p>-NH₂, -CH₃, -OH -PH₂, -Cl, -SH -F, -Cl, -Br, -Propil -SR, -Si₃ -OH, NH₂ -CH₃, -OR</p> <p>Átomos o grupos univalentes</p> <hr/> <p>-CH₂- Átomos o grupos divalentes -O- -S- -Se- -Te- -COCH₂R-, -CONHR-, -COOR-, -COSR-</p> <hr/> <p>Átomos o grupos trivalentes -CH-, -N=, -P=, -As=, -Sb=</p> <hr/> <p>=C=, =Si=, =N⁺=, Átomos tetravalentes =P⁺=, =As⁺=</p> <hr/> <p>Anillos electrónicamente equivalentes</p> 

Figura 12. Clasificación y subclasificación de los bioisósteros.

Para el desarrollo de un compuesto líder, de un antagonista a un agonista conocido, es necesario un gran número de modificaciones sistemáticas en la estructura molecular. El concepto moderno de bioisosterismo puede ser un objetivo en el diseño de tales modificaciones. Al realizar un reemplazo bioisostérico es necesario buscar los parámetros a modificar,⁵⁸ los cuales pueden ser:

- Tamaño
- Forma (ángulos de enlace, hibridación).
- Distribución electrónica (polarizabilidad, efectos inductivos, carga, dipolos).
- Solubilidad lipídica.
- Solubilidad acuosa.
- pK_a
- Reactividad química
- Capacidad de formar puentes de hidrógeno.

Dependiendo del parámetro a modificar es posible que afecte desde las propiedades estructurales de los compuestos, su interacción con el receptor, su

farmacocinética o bien su metabolismo. Es por ello que es importante solo variar uno de los parámetros.

I.VI MOLÉCULAS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Uno de los modelos para el diseño de un fármaco más empleado, es el uso de la información disponible de varias sustancias con actividad biológica conocida. Por ello, se describirán algunas de las estructuras privilegiadas para su inclusión en un nuevo fármaco.

I.VI.I 3,4-DIHIDROXI-L-FENILALANINA (L-DOPA)

La L-DOPA es un aminoácido, **Figura 13(a)**, y es el precursor directo de la dopamina, **Figura 13(b)**. Actualmente, la L-DOPA se emplea para el tratamiento de Parkinson, en la cual, los niveles de dopamina en el cerebro son muy bajos. Este aminoácido es descarboxilado por la dopadescarboxilasa del cerebro, una vez que atraviesa la barrera hematoencefálica. Sin embargo, se ha observado que cerca del 95% de la L-DOPA administrada se descarboxila antes de atravesar la barrera hematoencefálica.⁵⁹ Es por ello, que se han diseñado profármacos derivados de la L-DOPA, **Figura 14**, que sean capaces de incrementar su biodisponibilidad.⁶⁰

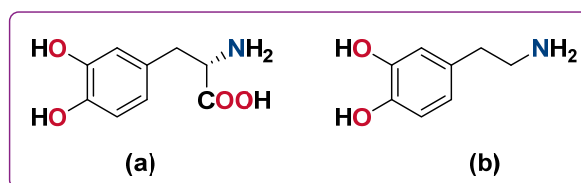


Figura 13. Estructura química de la **(a)** L-DOPA y **(b)** dopamina.

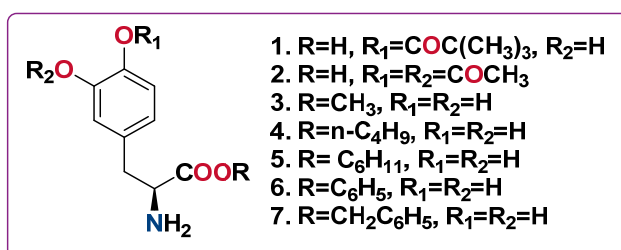


Figura 14. Profármacos derivados de esteres de la L-DOPA

I.VI.II TRIAZOLES

El triazol es un heterociclo de 5 miembros, conformado por dos átomos de carbono y tres de nitrógeno con una fórmula molecular $C_2H_3N_3$. Los triazoles pueden existir en dos tipos de isómeros los 1,2,3 y los 1,2,4-triazol.⁶¹ El 1,2,4-triazol posee dos formas tautoméricas el 1H-1,2,4-triazol y el 4H-1,2,4-triazol, **Figura 15**.

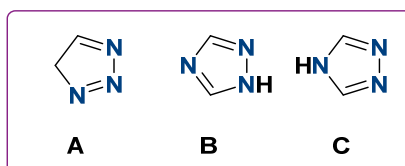


Figura 15. Isómeros de los triazoles. **A)** 1,2,3-triazol. **B)** 1H-1,2,4-triazol. **C)** 4H-1,2,4-triazol.

Estos compuestos y sus derivados, son de interés por su actividad biológica como agentes antibacterianos, antituberculosos, anticancerígenos, anticonvulsivos, analgésicos, antiinflamatorios, antidepresivos y antivirales.¹⁴

Actualmente, existen varios fármacos para el tratamiento de cáncer de mama en el mercado, que son derivados del 1,2,4-triazol como el Vorozol, Letrozol y Anastrozol, **Figura 16**. Otros compuestos como el Fluconazol es conocido por su actividad antifúngica,⁶² mientras que el Trazodon por sus propiedades antidepresivas.⁶³

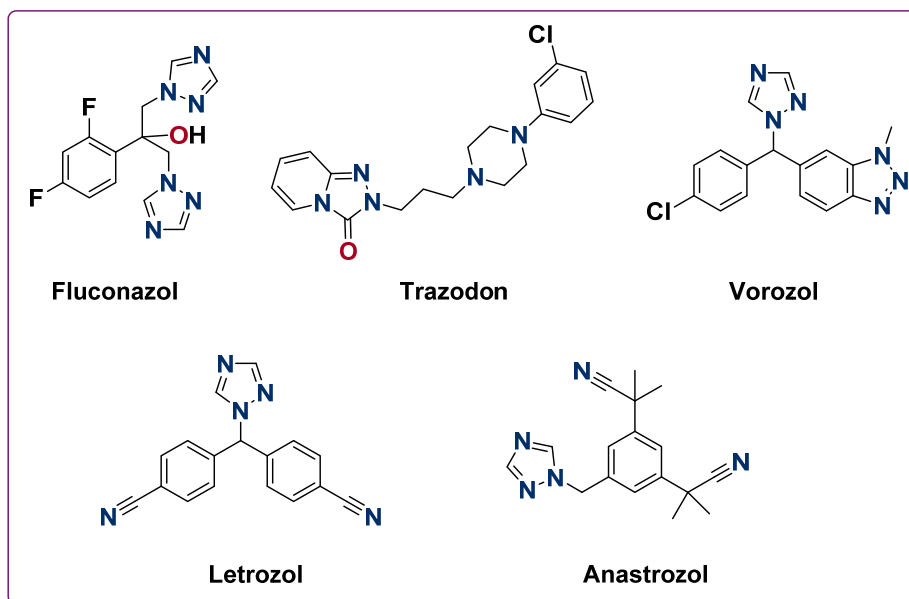


Figura 16. Fármacos derivados del 1,2,4-triazol.

Los derivados de este heterociclo no solo se limitan a compuestos orgánicos, en los últimos años se ha expandido su uso como ligantes en la síntesis de compuestos de coordinación. Por ejemplo, el grupo de Tyagi sintetizó complejos de cobalto, níquel y cobre que demostraron poseer actividad citotóxica en las líneas celulares de MCF-7 (carcinoma de mama) y HepG2 (carcinoma de hepatocelular).⁶⁴ Mientras que el grupo de Mohamed sintetizó derivados con salicilaldehído y diferentes centros metálicos como: Cr^{II}, Mn^{II}, Fe^{II}, Co^{II}, Ni^{II}, Cu^{II} y Zn^{II}; lo cuales, tienen actividad antimicrobiana para *Aspergillus flavus*, *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *A. niger*, *Bacillus subtilis* y *Escherichia coli*,⁶⁵ **Figura 17.**

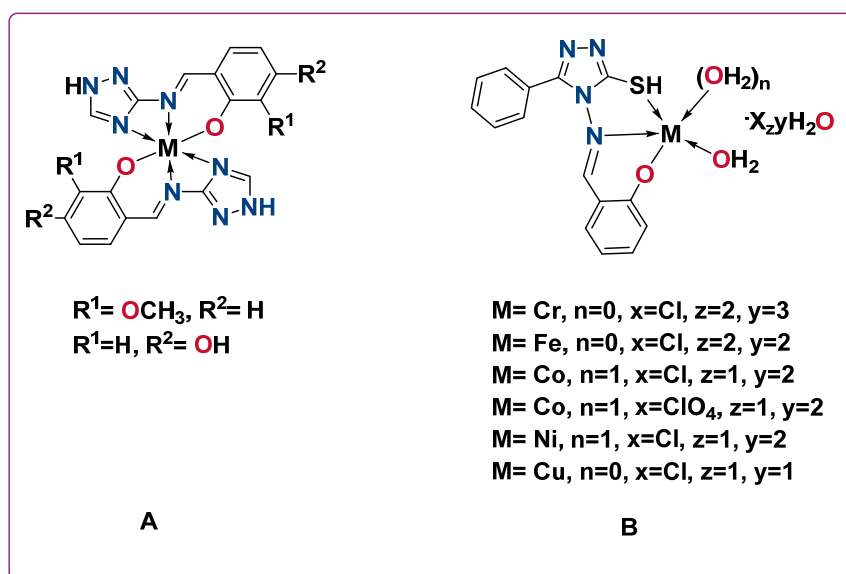


Figura 17. Derivados del 1,2,4-triazol. **A)** Agentes citotóxicos sintetizados por el grupo de Tyagi. **B)** Agentes antimicrobianos del grupo de Mohamed.

II. JUSTIFICACIÓN

Como se mencionó en los antecedentes, los complejos de organoestaño(IV) que poseen bases de Schiff como ligantes presentan una serie de virtudes tanto estructurales como biológicas. Actualmente, el estudio de bases de Schiff derivadas de aminoácidos ha sido ampliamente estudiado. Sin embargo, no existe en la literatura ningún informe que haga referencia a complejos de estaño derivados de L-DOPA, en donde las propiedades biológicas de la L-DOPA pueden ser un punto de interés en el diseño de este tipo de estructuras.

Por otro lado, los informes de bases de Schiff que poseen triazoles en su estructura han demostrado poseer una elevada actividad biológica como agentes citotóxicos, antifúngicos, antiinflamatorios, etc;⁶⁵ ya sea en su forma libre o bien coordinadas a un centro metálico. Considerando lo anterior, se propone hacer un estudio con este tipo de bases de Schiff coordinándolas a organoestano y evaluar su actividad biológica.

III. OBJETIVOS

III.I OBJETIVO GENERAL

Síntesis, caracterización y evaluación biológica de tres series de organoestanoos derivados de bases de Schiff que contienen salicilaldehído 5-R sustituido, **Figura 18**. La primera serie derivada de la L-DOPA, **4 a-h**, mientras que las otras dos son derivadas del 1,2,4-triazol 5-R sustituido, **9 a-h** y **10 a-h**.

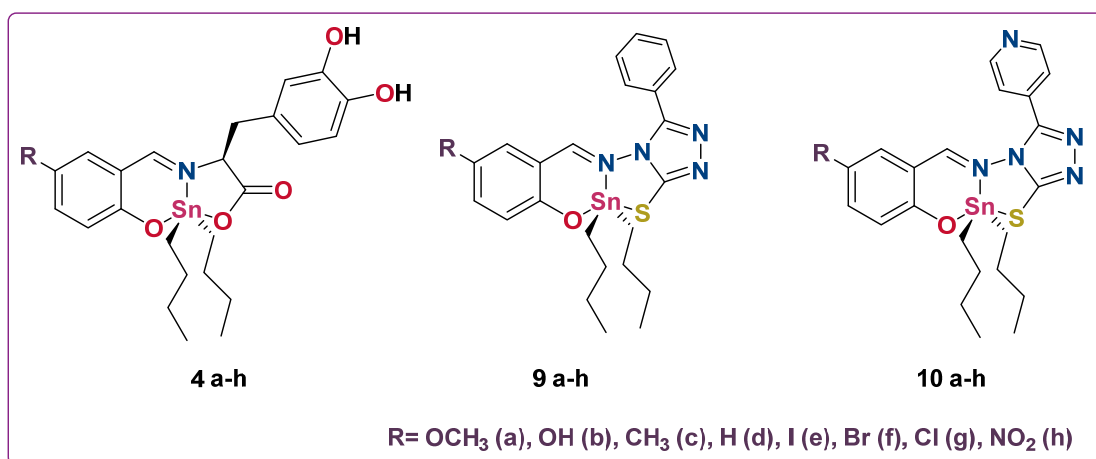


Figura 18. Objetivo general. **4.** Serie análoga derivada de la L-DOPA. **9 y 10.** Series análogas derivadas del 1,2,4-triazol 5-R sustituido.

III.II OBJETIVOS PARTICULARES

- i. Sintetizar las bases de Schiff derivadas de la L-DOPA y salicilaldehídos 5-R sustituidos, (R = sustituyentes electroattractores y electrodonadores).
- ii. Sintetizar los correspondientes complejos de estaño(IV) derivados de los ligantes tipo bases de Schiff obtenidos a partir de L-DOPA y salicilaldehídos 5-R sustituidos, a partir de la síntesis en un solo paso y en dos pasos.
- iii. Sintetizar las bases de Schiff derivadas del 1,2,4-triazol y salicilaldehídos 5-R sustituidos.
- iv. Sintetizar los correspondientes complejos de estaño(IV) derivados de los ligantes tipo bases de Schiff obtenidos a partir de 1,2,4-triazoles y salicilaldehídos 5-R sustituidos, a partir de la síntesis en un solo paso y en dos pasos.
- v. Evaluar la toxicidad en *Artemia salina*.

- vi. Evaluar la actividad citotóxica frente a varias líneas celulares de cáncer humano: U-251 (glioblastoma), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos), SKLU-1 (pulmón).
- vii. Hacer un estudio del modelado molecular de los complejos de estaño(IV) **4 a-h**, utilizando como blanco molecular ADN topoisomerasa-I.
- viii. Evaluar la actividad antifúngica de los complejos **4 a-h** (derivados de L-DOPA) frente a las cepas *C. glabrata* CBS138, *C. glabrata* 43, *C. albicans* ATCC 10235 y *C. albicans* 30.
- ix. Evaluar la actividad antioxidante mediante el ensayo de especies reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS).
- x. Evaluar la actividad atrapadora del radical 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH).
- xi. Establecer la relación actividad citotóxica y toxicidad de los compuestos objetivo.
- xii. Establecer la relación estructura-actividad cualitativa (SAR) de todos los compuestos.
- xiii. Establecer la relación de la actividad biológica con la sustitución del anillo aromático, de todos los compuestos.
- xiv. Establecer la relación de la actividad biológica con el reemplazo bioisostérico del anillo aromático por piridina en el triazol de los complejos **9 a-h** y **10 a-h**.

IV. HIPÓTESIS

De acuerdo con la literatura, se esperaría la obtención de las bases de Schiff tridentadas por reacción de salicilaldehídos 5-R sustituidos con L-DOPA o 1,2,4-triazoles, cuyos átomos donadores sean (O, N, O) o (O, N, S) y que éstas se coordinen con organoestaño(IV) originando la formación de especies pentacoordinadas.

Por otro lado, se esperaría que tanto las bases de Schiff como sus respectivos complejos de estaño, presenten actividad biológica, debido a que se parte de moléculas que son biológicamente activas. Además, inferirse para los complejos una mayor actividad que los ligantes libres.

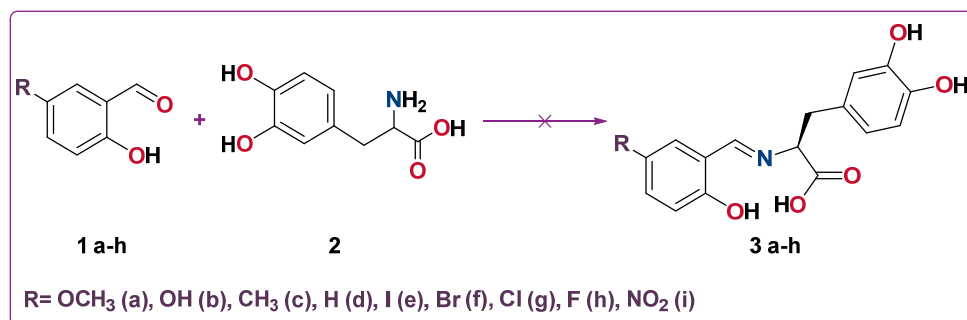
Finalmente, se espera que la respuesta biológica sea modulada por el sustituyente en el anillo aromático; y para el caso de los derivados del triazol, el reemplazo del anillo bencénico por piridina también genere un cambio en la respuesta biológica.

V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS DERIVADOS DE LA L-DOPA

V.I SINTESIS DE LOS ORGANOESTANANOS DERIVADOS DE LA L-DOPA

V.I.I SÍNTESIS EN DOS PASOS

Para obtener las bases de Schiff derivadas de la L-DOPA se emplearon varias metodologías con la finalidad de aislar las bases de Schiff, **Esquema 11**. Sin embargo, a pesar de las variaciones realizadas no se logró obtener el producto deseado.



Esquema 11. Ruta sintética para las bases de Schiff derivadas de la L-DOPA.

Inicialmente, se planteó realizar la síntesis en ausencia de catalizador, pero la reacción no procedió, posteriormente se utilizó una catálisis ácida empleado ácido acético como catalizador, pero resultó una mezcla de productos, de acuerdo con la espectroscopía de RMN de ¹H. Por lo que se procedió a hacer una catálisis en medio básico, empleando diferentes bases como se muestra en la **Tabla 2**, pero en este caso la condensación no se completó dejando una mezcla de reactivos y el alcohol.

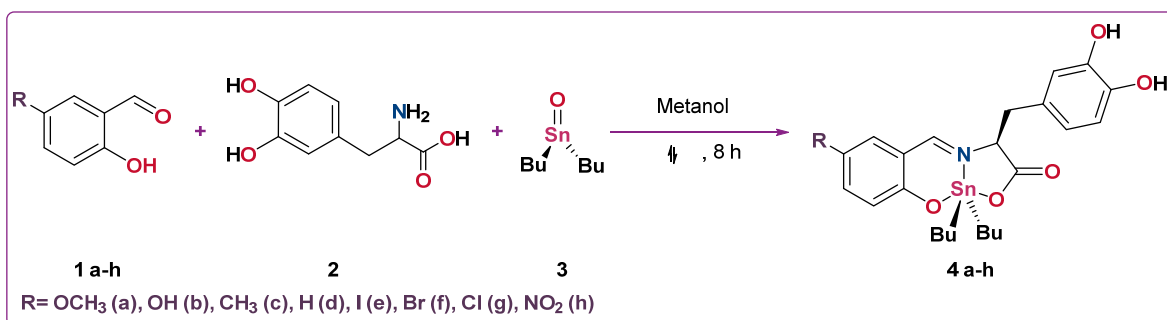
Tabla 2. Condiciones de reacción para las bases de Schiff derivadas de la L-DOPA.

Condiciones de reacción	Resultado	Condiciones de reacción	Resultado
MeOH	Solo se observa la materia prima.	n-Propanol	Solo se observa la materia prima.
MeOH, KOH	Solo se observa la materia prima	n-Propanol, HCl _{cat}	Mezcla de productos.
MeOH: n-Propanol (1:1)	Solo se observa la materia prima.	n-Propanol, ác. acético	Mezcla de productos.

SÍNTESIS EN UN PASO

Debido a los resultados anteriores, para preparar los complejos de estaño(IV) se decidió utilizar como estrategia la síntesis en un solo paso, sin aislar previamente la base de Schiff, ya que el metal puede servir como agente hormante y catalizador para que la reacción proceda.

En una relación estequiométrica 1:1:1, se hizo reaccionar 2-hidroxi-5-R-benzaldehído, L-DOPA y óxido de dibutilestaño(IV), empleando MeOH como disolvente (**Esquema 12**). En todos los casos, se obtuvieron sólidos amarillos cristalinos y de acuerdo con los datos espectroscópicos corresponden a los complejos **4 a-h** esperados, con rendimientos de moderados a buenos (56-84%), **Tabla 3**, solubles en metanol y DMSO.



Esquema 12. Síntesis en un solo paso de los derivados de L-DOPA.

Tabla 3. Propiedades físicas de los compuestos **4 a-h**.

Compuesto	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h
R	(OCH ₃)	(OH)	(CH ₃)	(H)	(I)	(Br)	(Cl)	(NO ₂)
Rendimiento (%)	78	84	56	65	82	62	69	85
Apariencia	Sólido naranja cristalino	Sólido naranja cristalino	Sólido amarillo cristalino	Sólido amarillo cristalino	Sólido amarillo cristalino	Sólido amarillo cristalino	Sólido amarillo cristalino	Sólido amarillo cristalino
Punto de fusión (°C)	112-115	209 _{des}	115-118	210 _{des}	175 _{des}	210 _{des}	108-111	195 _{des}

Conductividad

Como es conocido, la presencia de especies iónicas en los compuestos de organoestaño presentan una elevada toxicidad, por ello no es deseable este tipo de compuestos. Para corroborar que los compuestos obtenidos no eran especies iónicas, se procedió a realizar mediciones de conductividad. Las disoluciones se prepararon a una concentración de 1mM en metanol. Como se observa en la **Tabla 4**, los valores de conductividad son bajos y se encuentran en el intervalo correspondiente a las soluciones en donde no hay presencia de electrolitos, confirmando no ser especies iónicas.⁶⁶

Tabla 4. Conductividad en metanol de los compuestos **4a-h**.

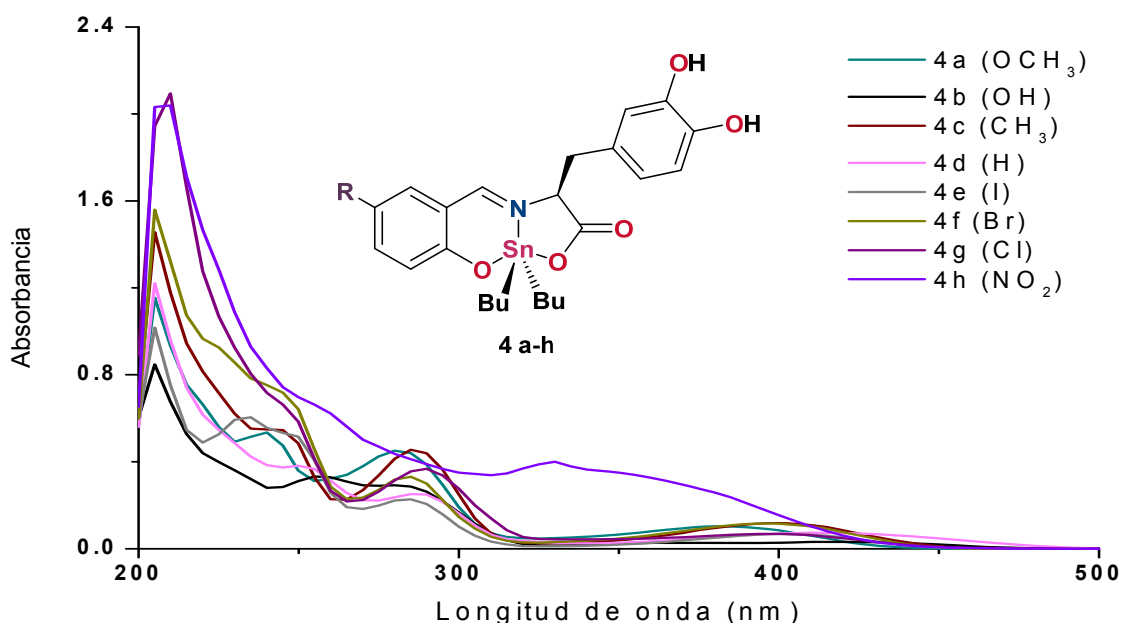
Compuesto	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h
R	(OCH ₃)	(OH)	(CH ₃)	(H)	(I)	(Br)	(Cl)	(NO ₂)
$\Delta_M (\mu\text{Scm}^{-1})$	8	7	6	5	4	9	14	14

La caracterización de los compuestos **4 a-h** se hizo mediante el empleo de diferentes técnicas espectroscópicas como UV-visible, infrarrojo, resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas.

V.II CARACTERIZACIÓN ORGANOESTANANOS DERIVADOS DE LA L-DOPA

V.II.I ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE

Los espectros UV-visible de los compuestos **4a-h** se obtuvieron en metanol grado HPLC. En la **Gráfica 1** se observan todos los espectros para los complejos derivados de la L-DOPA, en el cual, se observa que para toda la serie es constante la aparición de tres bandas.



Gráfica 1. Espectros de UV-visible de los compuestos **4a-h** en metanol.

En la **Tabla 5** se muestran enlistadas las transiciones electrónicas para los compuestos **4 a-h**. En donde la primera banda en 205 nm ($\epsilon_{\text{máx.}} = 22198\text{-}60223 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) se asoció a la transición de ($\pi\text{-}\pi^*$) de los anillos aromáticos presentes en todas las moléculas, la segunda y tercera bandas se asignaron a las transiciones del grupo azometino (C=N), la banda en el intervalo de 280-290 nm ($\epsilon_{\text{máx.}} = 4616\text{-}15215 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) se debe a la transición ($\pi\text{-}\pi^*$), mientras que la última en 340–430 nm ($\epsilon_{\text{máx.}} = 8150\text{-}1305 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) es una transición $n\text{-}\pi^*$. Sin embargo, la transferencia de carga de $p\pi\text{-}d\pi$, debida a la coordinación del átomo de nitrógeno, con su par electrónico en el orbital 2p, con el átomo de estaño, y los orbitales vacíos

5d, no se observó, debido a que, para esta transición se ha descrito que la transferencia de carga es parcial.^{67,68}

En el caso del compuesto **4h (NO₂)**, el espectro de UV-visible difiere de sus análogos. Este comportamiento es característico en los nitrobenzaldehídos, los cuales, una vez que alcanzan el estado excitado presentan un decaimiento muy rápido (< 100 fs), a través de la conversión interna y el entrecruzamiento de sistemas. Adicionalmente de acuerdo a la literatura, para los nitrobenzaldehídos en la región de la transición C=O existe un traslape con la transición del NO₂, por lo que es de esperarse el ensanchamiento de la banda C=N en el espectro.⁶⁹

Para los complejos **4a (OCH₃)** y **4b (OH)**, se observó un desplazamiento batocrómico para las transiciones π - π^* (C=N) y η - π^* (C=N), con respecto a sus análogos. Lo anterior puede indicar que estos sustituyentes favorecen una mayor donación del par electrónico del nitrógeno imínico al centro metálico, por lo que se genera una interacción más fuerte que en los demás compuestos.⁶⁷

Tabla 5. Transiciones electrónicas del espectro UV-visible [nm, (ϵ_{\max} / M⁻¹cm⁻¹)].

Compuesto	π - π^* , Aromático	π - π^* , C=N	η - π^* , C=N
4a (OCH₃)	205 (30125)	290 (6408)	425 (2232)
4b (OH)	205 (57045)	290 (14596)	430 (4823)
4c (CH₃)	205 (54006)	285 (15215)	400 (4745)
4d (H)	205 (50801)	285 (12665)	390 (3455)
4e (I)	205 (60223)	280 (4734)	390 (1305)
4f (Br)	205 (58265)	285 (10884)	400 (4118)
4g (Cl)	205 (22198)	285 (4616)	400 (1746)
4h (NO₂)	205 (40228)	280 (6774)	340 (8150)

V.II.II ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

Los espectros de IR para los complejos **4 a-h** se obtuvieron mediante la técnica de pastilla de bromuro de potasio (KBr).

En la **Tabla 6** se muestran los datos de los espectros de FT-IR de los compuestos **4 a-h**. Los espectros muestran las siguientes bandas: en la región de 3153-2955 cm^{-1} la $\nu(\text{OH})$, en 2955 cm^{-1} y 2890 la $\nu(\text{C-H})_{\text{alif}}$ y $\nu(\text{C-H})$ correspondientes a los butilos enlazados al estaño, en 1596-1614 cm^{-1} la $\nu(\text{C=N})$ confirmando la presencia de la base de Schiff, en la región de 1252-1262 cm^{-1} la $\nu(\text{C-O-fenolato})$ corroborando la desprotonación del ligante. Finalmente, la conectividad del centro metálico se corrobora con la presencia de las bandas en la región de 552-595 y 503-549 cm^{-1} asignadas a las vibraciones $\nu(\text{Sn-C})$ and $\nu(\text{Sn-O})$, respectivamente. La **Figura 19** muestra como ejemplo el espectro de FT-IR del compuesto **4c (CH₃)**.⁷⁰

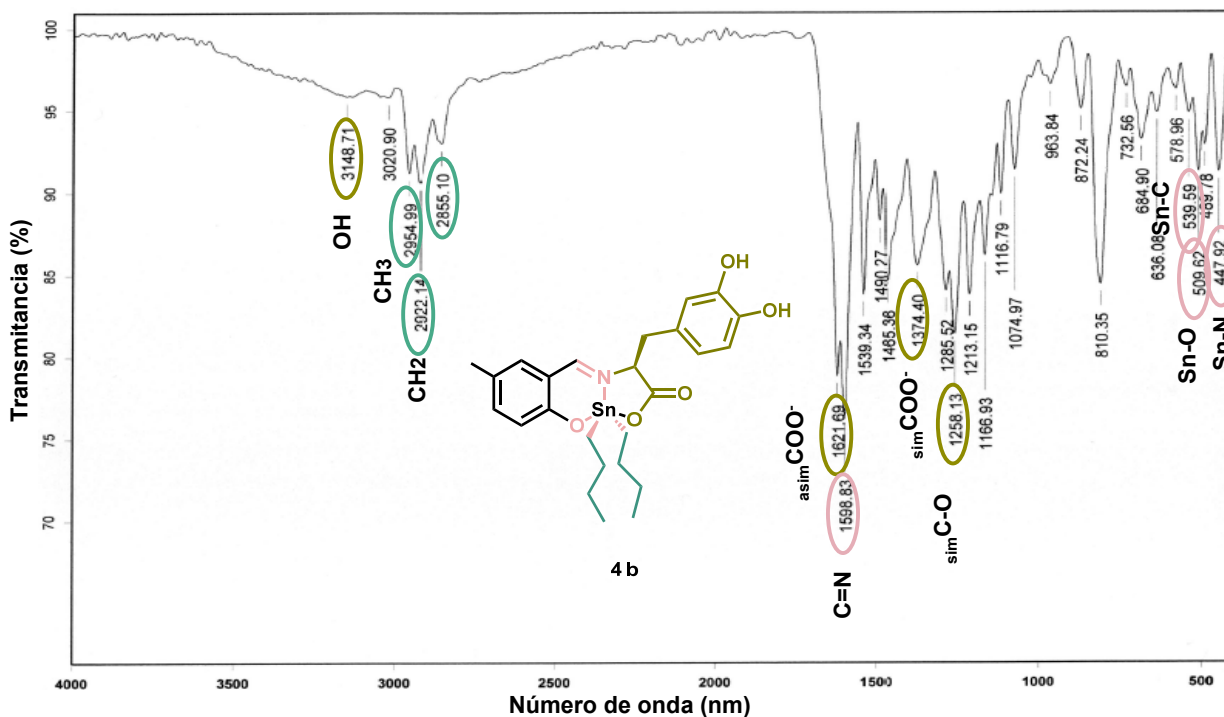


Figura 19. Espectro de FT-IR compuesto **4c (CH₃)**.

Tabla 6. Bandas vibracionales principales en los compuestos **4a-h**.

Compuesto R	4a (OCH ₃)	4b (OH)	4c (CH ₃)	4d (H)	4e (I)	4f (Br)	4g (Cl)	4h (NO ₂)
ν (OH _{arom})	3061	3153	3148	3050	2955	2955	2955	3083
ν_{asim} (COO ⁻)	1652	1628	1621	1647	1645	1649	1647	1615
ν (C=N)	1598	1606	1598	1609	1607	1612	1614	1596
ν_{sim} (COO ⁻)	1359	1375	1374	1345	1375	1354	1378	1348
ν_{sim} (C-O)	1257	1259	1258	1252	1258	1259	1258	1262
ν (Sn-C)	572	586	578	552	561	569	578	595
ν (Sn-O)	549	510	509	503	535	531	543	522
ν (Sn-N)	452	445	447	443	444	446	448	433

En los espectros de los complejos **4 a-h**, se aprecian dos diferentes bandas de absorción debidas a las vibraciones $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$ y $\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)$ del carboxilato, en la región de 1615 - 1652 cm⁻¹ y 1348 - 1378 cm⁻¹. En la **Tabla 7** se muestran los valores de la frecuencia de vibración de cada uno de los compuestos. De acuerdo con Deacon, es posible diferenciar el tipo de coordinación que presenta el carboxilato con el metal, en función de la diferencia obtenida entre los valores de las bandas de vibración asimétrica y simétrica, en este caso los valores de $\Delta\nu > 200$ cm⁻¹ son indicativos de una coordinación monodentada para **4 a-h**.⁷¹

La coordinación del nitrógeno de la imina puede confirmarse por la presencia de la banda $\nu(\text{Sn}\rightarrow\text{N})$ en la región de 433 - 452 cm⁻¹.

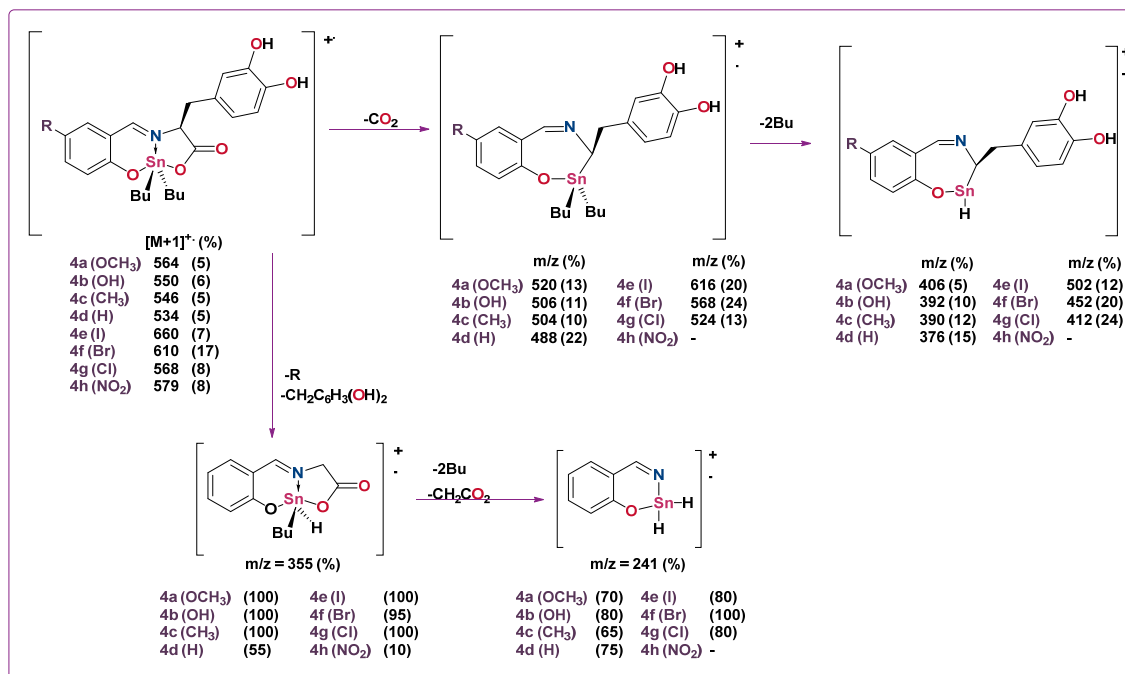
Tabla 7. Valores de las vibraciones $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$, $\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)$.

Compuesto	$\nu_{\text{asim}}\text{COO}^-$	$\nu_{\text{sim}}\text{COO}^-$	Δ ($\nu_{\text{asim}}\text{COO}^- - \nu_{\text{sim}}\text{COO}^-$)	$\nu\text{C}=\text{N}$
4a (OCH₃)	1652	1359	293	1598
4b (OH)	1628	1375	253	1606
4c (CH₃)	1621	1374	247	1598
4d (H)	1647	1345	302	1609
4e (I)	1645	1375	270	1607
4f (Br)	1649	1354	295	1612
4g (Cl)	1647	1378	269	1614
4h (NO₂)	1615	1348	267	1596

V.II.III ESPECTROMETRÍA DE MASAS

La espectrometría de masas de los complejos **4 a-h** se empleó como técnica de ionización FAB⁺, y DMSO como disolvente. En el **Esquema 13** se presenta un posible patrón general de fragmentación de los compuestos **4 a-h**, inicialmente en todos los espectros de masas se observó el ión molecular [M⁺+1] en una abundancia relativa en el intervalo del 2 al 12 %, y con la distribución isotópica esperada, confirmando la formación de especies monoméricas.

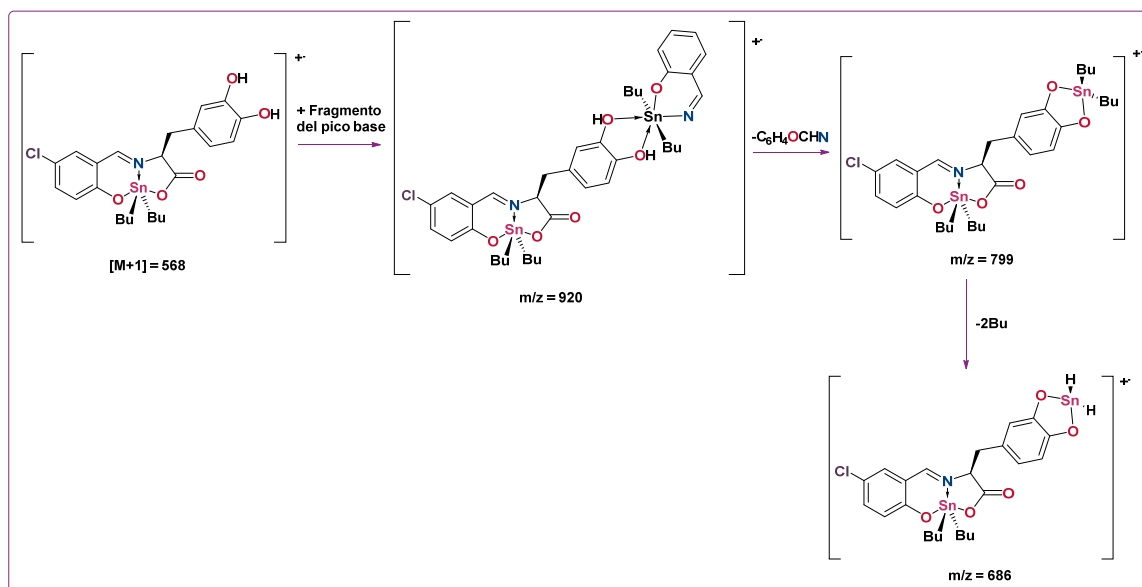
El patrón de fragmentación es similar para la mayoría de los complejos de la serie a excepción del compuesto **4h (NO₂)**, en el cual inicialmente se observa la pérdida de los *n*-butilos y posteriormente la pérdida del centro de estaño. Para los demás complejos una de las posibles fragmentaciones es la pérdida de CO₂, seguido de la pérdida de las cadenas alifáticas enlazadas al centro metálico del estaño. El pico base es ocasionado por la pérdida del sustituyente R y el fragmento del anillo aromático de L-DOPA, posteriormente el estaño sufre la pérdida de los butilos y se descarboxila.



Esquema 13. Posible patrón de fragmentación general de los compuestos **4 a-h**.

En la **Figura 20** se muestra como ejemplo el espectro de masas del complejo **4g (CI)**. En este caso se observan los fragmentos planteados y especies con una m/z mayor al ión molecular. Lo anterior puede deberse a la generación de especies más estables con las que reacciona la molécula y iones fragmento generados durante la ionización.

Se propone que las especies que se presentan en el espectro de masas puedan ser ocasionadas a las especies mostradas en el **Esquema 14**. La presencia de estas especies no significa que el compuesto presente éste arreglo molecular, ya que la RMN de ^{119}Sn mostraría la presencia de dos señales, y en RMN de ^1H no se observarían los hidrógenos que corresponden a los grupos OH, las señales en la región aromática cambiarían su integración al igual que las señales de la región alifática y en IR no se presentaría la banda que corresponde a la $\nu(\text{OH})$.



Esquema 14. Posible patrón de fragmentación para los iones fragmento con m/z mayores al ión molecular del compuesto **4g (CI)**.

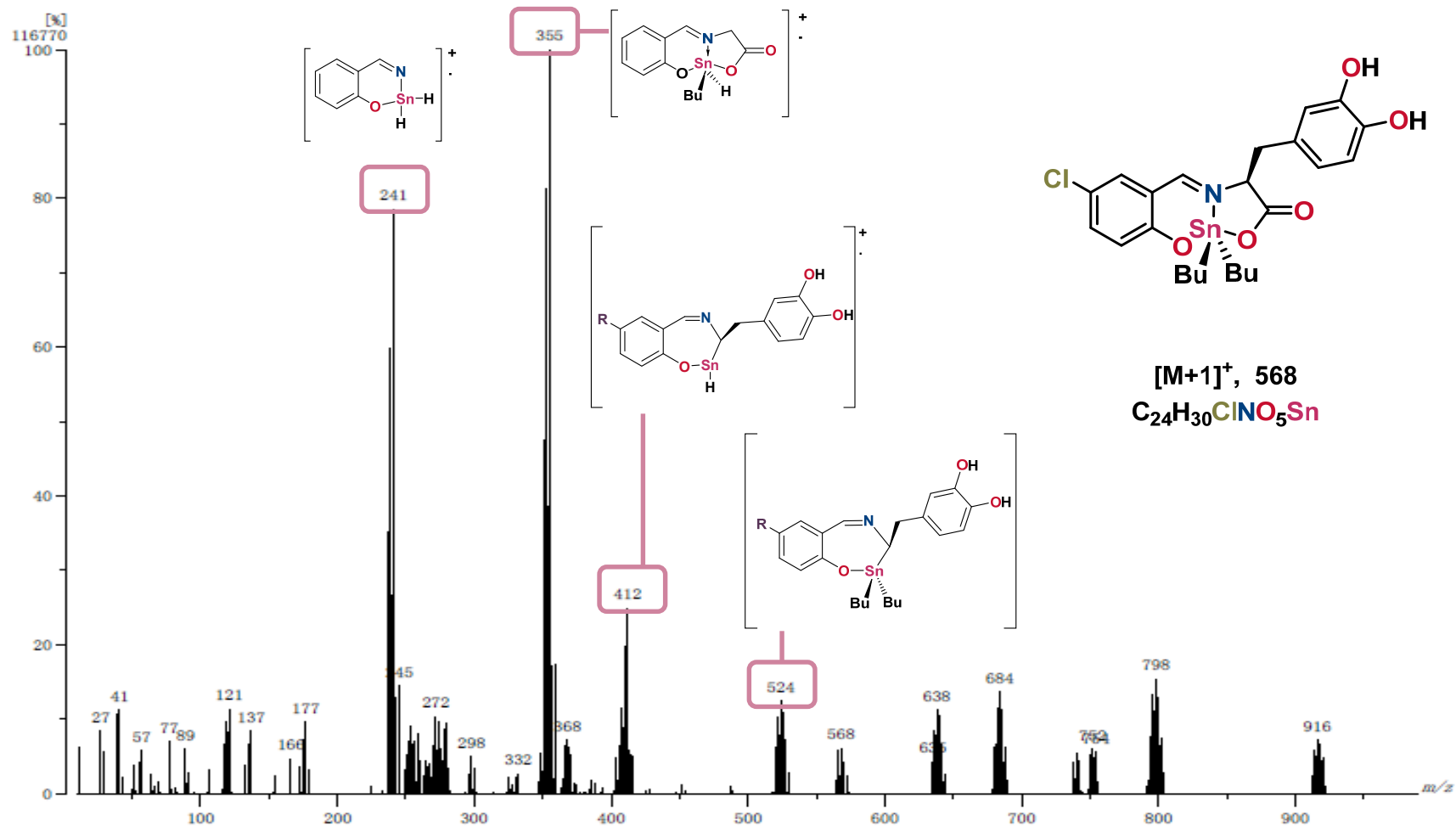


Figura 20. Espectro de masas FAB⁺ del compuesto **4g (Cl)**.

V.II.IV ESPECTROSCOPÍA RMN

La elucidación estructural de los compuestos **4 a-h**, se llevó a cabo a partir del análisis de sus espectros de RMN de ^{119}Sn , ^1H y ^{13}C . En donde, la asignación completa se hizo a través de experimentos bidimensionales como HSQC, HMBC y COSY.

En los espectros de RMN de ^{119}Sn en $\text{DMSO}-d_6$ se observó una señal simple en la región de -196 a -229 ppm, mientras que en CDCl_3 la señal se encuentra en el intervalo de -192 a -198 ppm. La **Figura 21** muestra el espectro del compuesto **4a** (OCH_3) en diferentes disolventes.

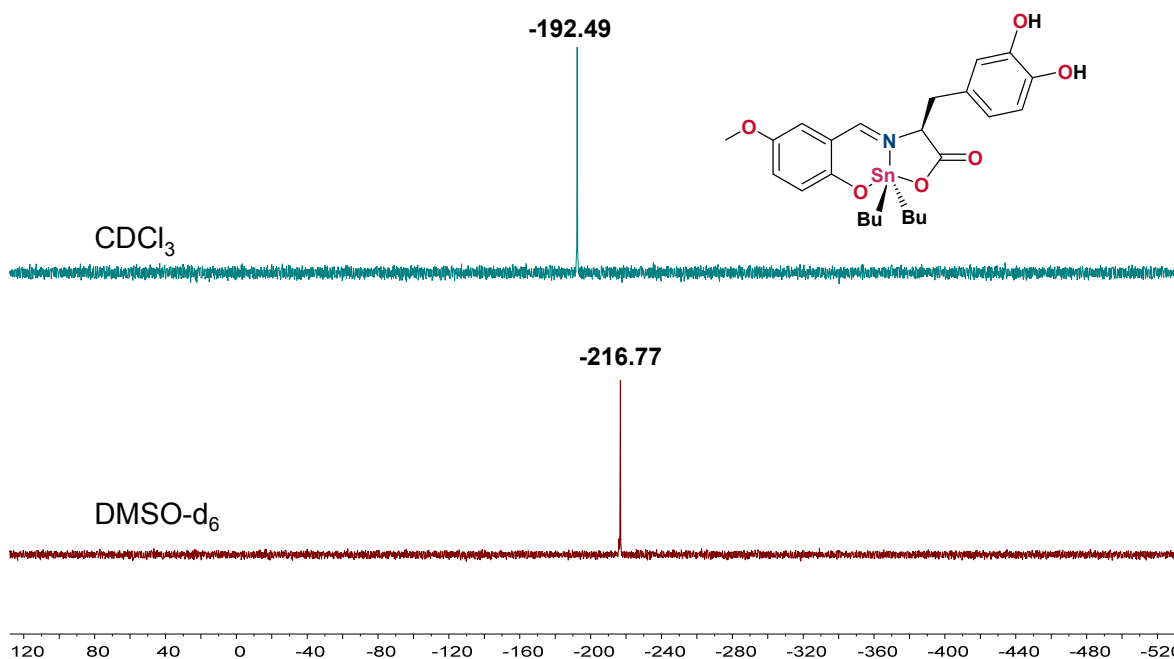


Figura 21. Espectros de RMN de ^{119}Sn del compuesto **4a** en $\text{DMSO}-d_6$ (vino) y CDCl_3 (azul).

En la **Tabla 8**, se muestran los desplazamientos químicos en CDCl_3 y DMSO de los compuestos **4 a-h**. De acuerdo con lo descrito en la literatura, en la RMN de ^{119}Sn el valor del desplazamiento químico de las señales puede asociarse al número de coordinación que posee el átomo de estaño. En donde las especies pentacoordinadas, se presentan en el intervalo de -90 a -190 ppm, mientras que los compuestos hexacoordinados, muestran un desplazamiento químico de -210 a -400 ppm.⁷² Por lo tanto, los compuestos **4 a-h** en CDCl_3 son especies pentacoordinadas

según su valor del desplazamiento químico, mientras que en un disolvente coordinante como el DMSO, el desplazamiento químico corresponde a una especie hexacoordinada. Sin embargo, el desplazamiento para el complejo **4h (NO₂)** en ambos disolventes es casi igual, indicando que el número de coordinación permanece invariable sin importar el disolvente en el que se encuentre.

Tabla 8. Datos de RMN de ¹¹⁹Sn [112.04 MHz] (ppm) de los compuestos **4a-h**.

	4a (OCH ₃)	4b (OH)	4c (CH ₃)	4d (H)	4e (I)	4f (Br)	4g (Cl)	4h (NO ₂)
CDCl ₃	-192.49	-193.40	-193.85	-194.60	-195.08	-194.99	-194.90	-198.03
DMSO-d ₆	-216.77	-213.99	-218.07	-220.79	-227.77	-229.92	-229.78	-196.31

En RMN de ¹H de los complejos **4 a-h** exhibieron señales correspondientes a la estructura esperada, **Tabla 9**. En general, todos los compuestos presentaron señales múltiples en la región alifática de 0.74-1.74 ppm, correspondientes a los butilos enlazados al estaño, se observaron dos señales triples en el intervalo de 0.73-0.85 ppm asignadas a los metilos de los butilos diasterotópicos. Las señales asignadas a los hidrógenos aromáticos provenientes del salicilaldehído y de la L-DOPA, se encuentran en la región de 7.50-6.26 ppm.

En el caso de los hidrógenos del anillo aromático **H-10**, **H-11** y **H-13**, varía su desplazamiento químico de acuerdo con la naturaleza del sustituyente en el **C-12**, siendo el compuesto **4h (NO₂)** el que sufre un desplazamiento a mayores frecuencias, esto ocasionado por la naturaleza electroattractora de dicho sustituyente.

En la **Figura 22** se muestra el espectro de RMN de ¹H, del compuesto **4c (CH₃)**.

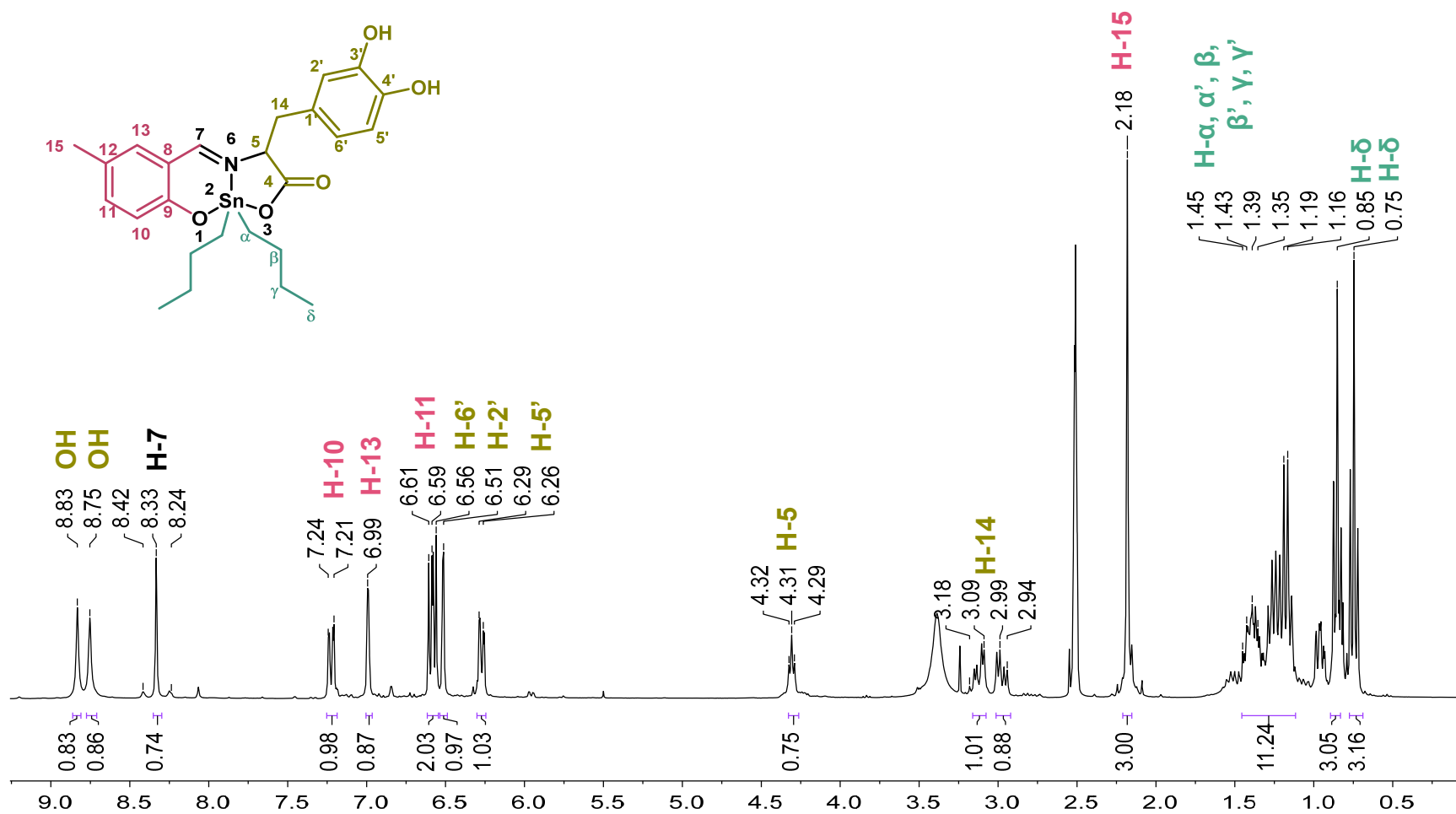


Figura 22. Espectro de RMN de ¹H compuesto **4c** (CH₃) [300 MHz, DMSO-d₆] (ppm).

Tabla 9. Datos RMN de ^1H [300 MHz, DMSO- d_6] (ppm) de los compuestos **4 a-h**.

R	4a (OCH ₃)	4b (OH)	4c (CH ₃)	4d (H)	4e (I)	4f (Br)	4g (Cl)	4h (NO ₂)
H-5	4.28 (t, $J = 5.1$ Hz)	4.26 (t, $J = 5.4$ Hz)	4.29 (t, $J = 5.5$ Hz)	4.31 (t, $J = 5.4$ Hz)	4.28 (t, $J = 6.0$ Hz)	4.28 (t, $J = 5.1$ Hz)	4.28 (t, $J = 6.0$ Hz)	4.31 (t, $J = 5.5$ Hz)
H-7	8.36 (s)	8.21 (s)	8.32 (s)	8.36 (s)	8.39 (s)	8.38 (s)	8.37 (s)	8.47 (s)
H-10	7.08 (dd, $J = 9.1,$ 3.2 Hz)	6.92 (dd, $J = 9.0,$ 3.1 Hz)	7.22 (dd, $J = 8.6,$ 2.4 Hz)	7.66 (dd, $J = 7.7,$ 1.8 Hz)	7.59 (d, $J = 7.9$ Hz)	7.47 (dd, $J = 8.9,$ 2.2 Hz)	7.38 (dd, $J = 9.0,$ 2.7 Hz)	8.14 (dd, $J = 9.3,$ 3.1 Hz)
H-11	6.62 (d, $J = 9.1$ Hz)	6.52 (m)	6.59 (d, $J = 8.5$ Hz)	7.51 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz)	6.50 (d, $J = 3.0$ Hz)	6.62 (d, $J = 8.9$ Hz)	6.67 (d, $J = 9.0$ Hz)	6.71 (d, $J = 9.3$ Hz)
H-12	-	-	-	7.39 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz)	-	-	-	-
H-13	6.74 (d, $J = 3.1$ Hz)	6.54 (m)	6.98 (d, $J = 2.4$ Hz)	7.19 (dd, $J = 7.9,$ 1.8 Hz)	7.57 (d, $J = 7.9$ Hz)	7.43 (d, $J = 2.2$ Hz)	7.30 (d, $J = 2.7$ Hz)	8.04 (d, $J = 2.8$ Hz)
H-14	3.04 (dd, $J = 13.7,$ 5.3 Hz)	3.01 (dd, $J = 15.0,$ 5.6 Hz)	3.03 (dd, $J = 13.8,$ 5.7 Hz)	3.04 (dd, $J = 13.7,$ 5.5 Hz)	3.06 (dd, $J =$ 13.5, 6.0 Hz)	3.05 (dd, $J =$ 13.9, 5.3 Hz)	3.05 (dd, $J =$ 15.0, 6.0 Hz)	3.09 (dd, $J =$ 13.8, 5.6 Hz)
H-15	-	-	2.18 (s)	-	-	-	-	-
H-16	3.68 (s)	-	-	-	-	-	-	-
H-2'	6.50 (d, $J = 2.0$ Hz)	6.50 (m)	6.51 (d, $J = 2.1$ Hz)	6.51 (d, $J = 2.0$ Hz)	6.49	6.49 (s)	6.50 (d, $J = 1.4$ Hz)	6.51 (d, $J = 1.7$ Hz)
H-5'	6.26 (dd, $J =$ 8.0, 2.1 Hz)	6.26 (dd, $J =$ 9.0, 3.0 Hz)	6.26 (dd, $J =$ 8.0, 2.1 Hz)	6.26 (dd, $J =$ 8.0, 2.1 Hz)	6.26 (dd, $J =$ 8.1, 1.8 Hz)	6.26 (d, $J = 8.1)$	6.26 (dd, $J =$ 8.0, 1.4 Hz)	6.29 (dd, $J =$ 8.0, 1.8 Hz)
H-6'	6.56 (d, $J = 8.0$ Hz)	6.56 (m)	6.56 (d, $J = 7.9$ Hz)	6.56 (d, $J = 8.0$ Hz)	6.56 (d, $J = 8.0$ Hz)	6.56 (d, $J = 8.0$ Hz)	6.57 (d, $J = 8.0$ Hz)	6.56 (d, $J = 8.0$ Hz)
H- $\alpha,$ $\alpha', \beta,$ $\beta', \gamma,$ γ'	1.59-1.08 (m)	1.51-1.08 (m)	1.61-0.91 (m)	1.59-0.89 (m)	1.58-0.87 (m)	1.69-1.04 (m)	1.61-0.88 (m)	1.74-0.91 (m)
H- δ'	0.84 (t, $J = 6.0$ Hz)	0.85 (t, $J = 6.0$ Hz)	0.84 (t, $J = 6.0$ Hz)	0.84 (t, $J = 7.2$ Hz)	0.82 (t, $J = 7.1$ Hz)	0.83 (t, $J = 6.0$ Hz)	0.83 (t, $J = 7.2$ Hz)	0.82 (t, $J = 7.1$ Hz)
H- δ	0.74 (t, $J = 6.0$ Hz)	0.74 (t, $J = 6.0$ Hz)	0.74 (t, $J = 6.0$ Hz)	0.73 (t, $J = 7.3$ Hz)	0.74 (t, $J = 7.2$ Hz)	0.74 (t, $J = 6.0$ Hz)	0.74 (t, $J = 7.2$ Hz)	0.73 (t, $J = 7.2$ Hz)
OH	8.83 (s)	8.82 (s)	8.83 (s)	8.75 (s)	8.83 (s)	8.84 (s)	8.83 (s)	9.02 (s)
OH	8.76 (s)	8.74 (s)	8.75 (s)	8.36 (s)	8.77 (s)	8.77 (s)	8.76 (s)	8.82 (s)

En la región aromática se aprecia una señal simple en el intervalo de 8.21 a 8.47 ppm asignada al grupo azometino, **Tabla 10**. Esta señal presenta dos señales satélites debidas al acoplamiento $^3J(^1\text{H}-^{119}\text{Sn}/^1\text{H}-^{117}\text{Sn})$, los valores de la constante de acoplamiento son de 33 a 51 Hz, por lo que concuerdan con los valores descritos en la literatura para sistemas similares.⁵¹ Este acoplamiento confirma la formación del enlace de coordinación del nitrógeno de la imina al centro metálico.

Tabla 10. Datos de la $^3J(^1\text{H}-^{117/119}\text{Sn})$ de los compuestos **4 a-h** en Hz.

Compuesto	4a (OCH ₃)	4b (OH)	4c (CH ₃)	4d (H)	4e (I)	4f (Br)	4g (Cl)	4h (NO ₂)
$^3J(^1\text{H}-^{117/119}\text{Sn})$	51.09	51.09	51.09	48.08	45.08	48.09	45.08	33.06

Los datos de RMN de ^{13}C se encuentran en la **Tabla 11**. En donde se observa en la región de 13.2 a 26.8 ppm las señales correspondientes a los ocho carbonos de los grupos butilo, unidos al átomo de estaño, confirmando su ambiente químico y magnético diferente.

Por otro lado, los carbonos aromáticos provenientes del anillo de salicilaldehído y la L-DOPA se encuentran en una región de 115.10 a 145.33 ppm, en donde el único carbono aromático que se desplaza a mayor frecuencia de 174.05 ppm es el **C-9**, debido al efecto electroatractor del estaño que se encuentra a dos enlaces de distancia. Además, los carbonos pertenecientes al anillo derivado del salicilaldehído, **C-10**, **C-11** y **C-13**, varía su desplazamiento químico en función del sustituyente del carbono **C-12**.

Las señales características de los grupos metino y metileno del fragmento del aminoácido se observaron en el intervalo de 67.7 a 68.4 ppm y de 39.2 a 40.4 ppm, respectivamente.

Por otro lado, la señal del **C-7** correspondiente al grupo azometino aparece en la región de 173.1 a 172.4 ppm. Cuyo desplazamiento químico está en función del carácter electrónico del sustituyente en el anillo aromático, siendo más evidente para el derivado con sustituyente nitro. Desafortunadamente no fue posible observar las señales satélites debido los acoplamientos $^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C}$. La **Figura 23** muestra el espectro del compuesto **4c (CH₃)** como ejemplo.

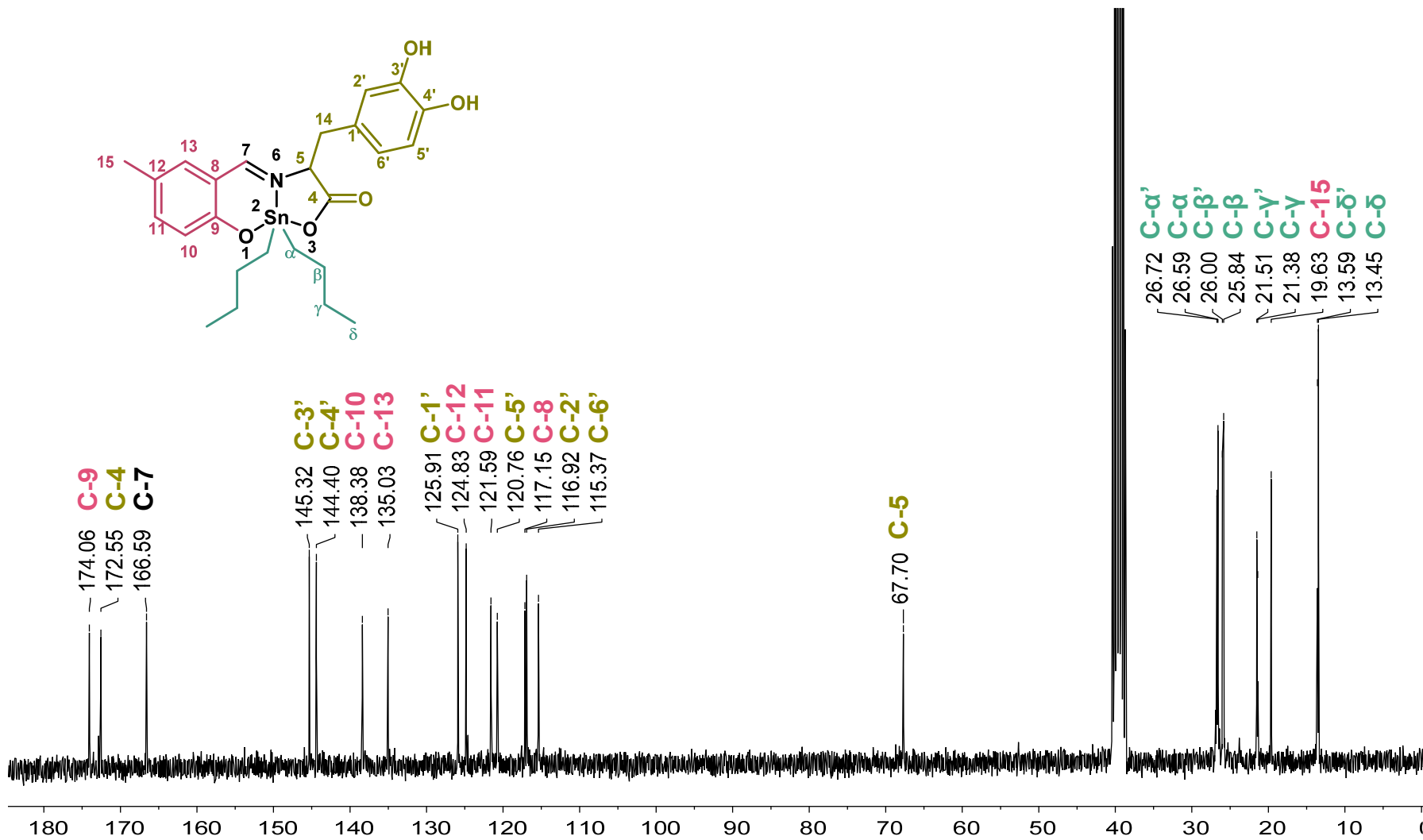
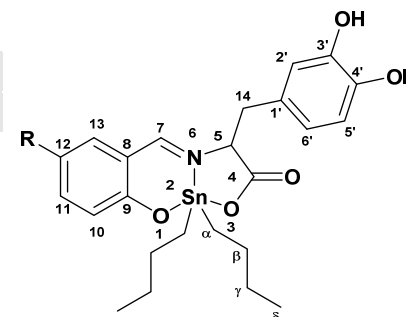


Figura 23. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto 4c (CH₃) [76 MHz, DMSO-d₆] (ppm).

Tabla 11. Datos de RMN de ^{13}C [76 MHz, DMSO- d_6] (ppm) de los compuestos **4 a-h**.

Compuesto	4a (OCH ₃)	4b (OH)	4c CH ₃)	4d (H)	4e (I)	4f (Br)	4g (Cl)	4h (NO ₂)
C-4	172.47	172.51	172.53	172.50	172.35	172.09	172.32	173.07
C-5	67.72	67.73	67.69	67.72	67.83	67.66	67.96	68.47
C-7	163.50	162.14	166.58	168.44	167.89	167.21	167.14	172.45
C-8	116.26	116.49	117.14	117.46	120.05	118.73	118.14	116.62
C-9	173.87	173.74	174.05	174.26	173.39	173.10	173.35	173.55
C-10	126.42	126.75	138.37	137.00	144.37	138.72	136.35	130.60
C-11	122.69	122.28	121.58	121.69	124.48	123.89	123.74	122.72
C-12	149.63	147.34	124.82	117.17	76.24	105.87	119.03	136.07
C-13	115.96	118.08	135.02	136.08	143.36	136.89	134.05	133.43
C-14	40.44	39.77	39.78	40.44	40.19	40.36	39.77	39.15
C-15	-	-	19.63	-	-	-	-	-
C-16	55.52	-	-	-	-	-	-	-
C-1'	125.89	125.95	125.90	125.91	125.78	125.53	125.79	125.92
C-2'	117.19	117.12	116.91	116.45	117.13	116.88	117.14	117.20
C-3'	145.33	145.29	145.31	145.33	145.32	145.07	145.33	145.34
C-4'	144.43	144.35	144.39	144.40	144.44	144.18	144.43	144.46
C-5'	120.80	120.76	120.75	120.78	120.76	120.51	120.76	120.79
C-6'	115.37	115.34	115.36	115.36	115.35	115.10	115.36	115.36
C-α'	26.71	26.73	26.72	26.71	26.65	26.40	26.77	26.73
C-α	26.60	26.58	26.59	26.58	26.57	26.32	26.58	26.64
C-β'	25.99	25.99	26.00	25.99	25.94	25.69	25.95	25.93
C-β	25.85	25.82	25.84	25.83	25.81	25.55	25.81	25.77
C-γ'	21.46	21.16	21.52	21.81	22.35	22.20	22.44	24.99
C-γ	21.36		21.39	21.59	22.12	22.02	22.29	24.83
C-δ'	13.59	13.56	13.56	13.58	13.57	13.31	13.57	13.59
C-δ	13.45	13.43	13.45	13.44	13.43	13.18	13.43	13.44



Como se mencionó al inicio, la asignación completa de los espectros de RMN se logró con la ayuda de experimentos bidimensionales. A continuación, como ejemplo se muestran dichos experimentos para el complejo **4c** (CH_3).

En la **Figura 24** se muestra el COSY del compuesto **4c**, en el espectro se observó la correlación homonuclear (^1H - ^1H) a dos y tres enlaces de distancia. Confirmando que existen dos sistemas que poseen correlación en la región aromática. La primera es del anillo aromático derivado del salicilaldehído (**H-13**, **H-11** y **H-10**), y la segunda corresponde a los hidrógenos de L-DOPA (**H-2'**, **H-5'** y **H-6'**).

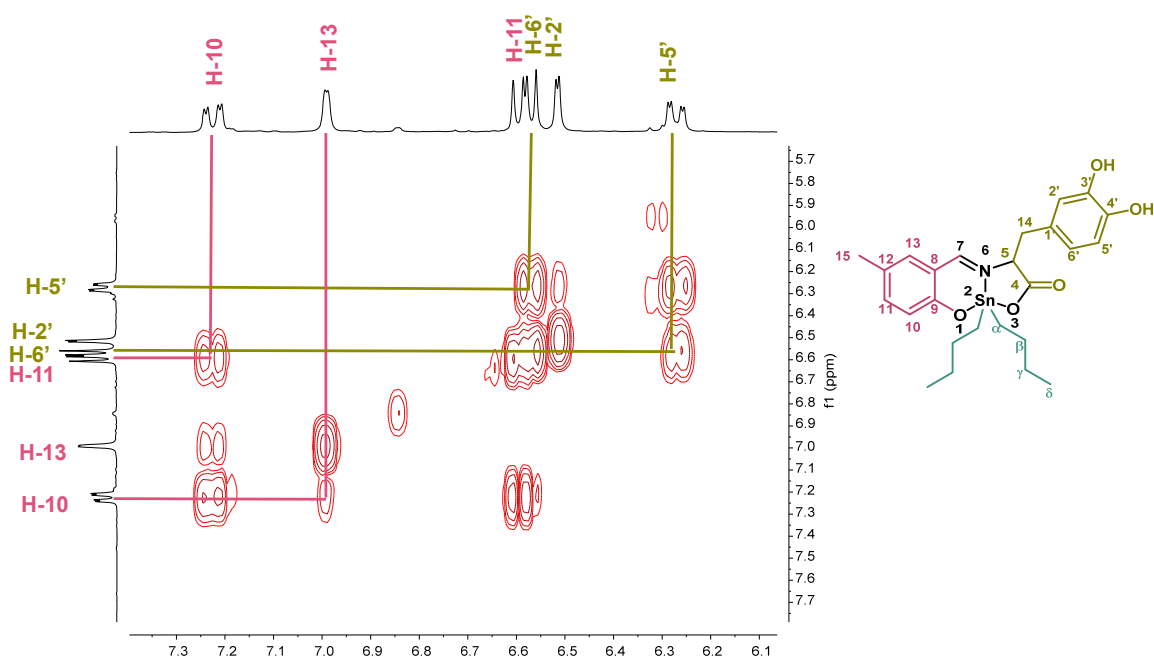


Figura 24. Espectro COSY del compuesto **4c** (CH_3).

Por otro lado, en la **Figura 25** se muestra el experimento heteronuclear HSQC del compuesto **4c**. Se observó la correlación ^1H - ^{13}C a un enlace de distancia, por lo que se logró asignar de manera inequívoca los carbonos correspondientes.

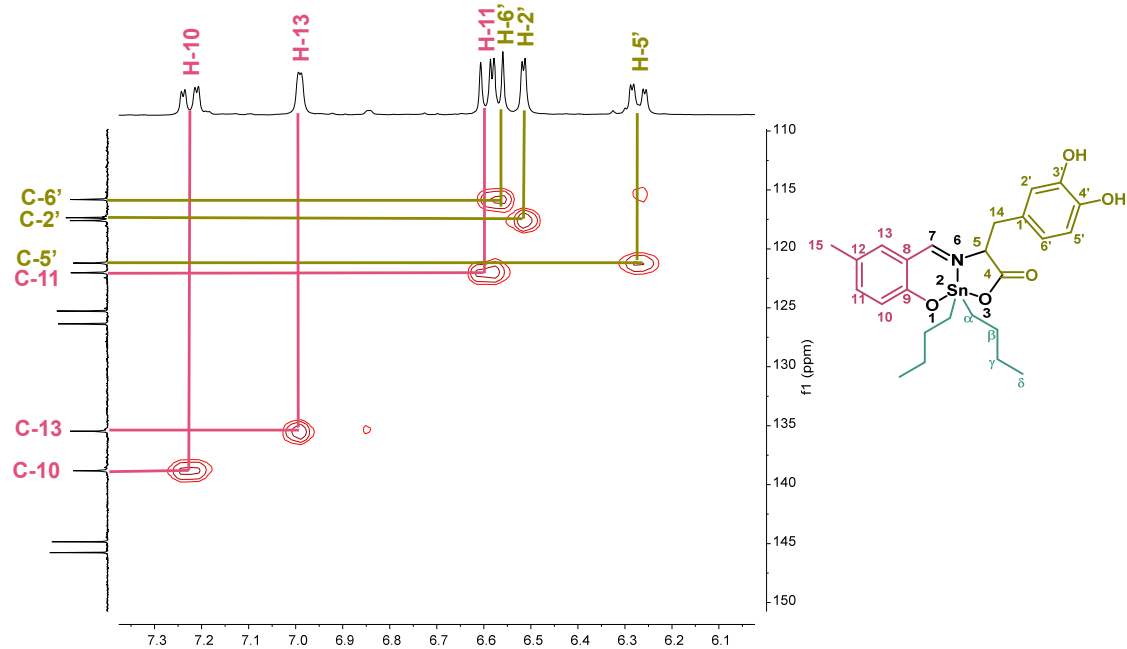


Figura 25. Espectro HSQC del compuesto **4c** (CH_3).

Finalmente, el espectro de HMBC de la región aromática se muestra en la **Figura 26**. Este experimento se observó las correlaciones ^1H - ^{13}C a dos y tres enlaces de distancia. Es por ello, que se logró la asignación de los carbonos cuaternarios y la confirmación de los carbonos previamente asignados.

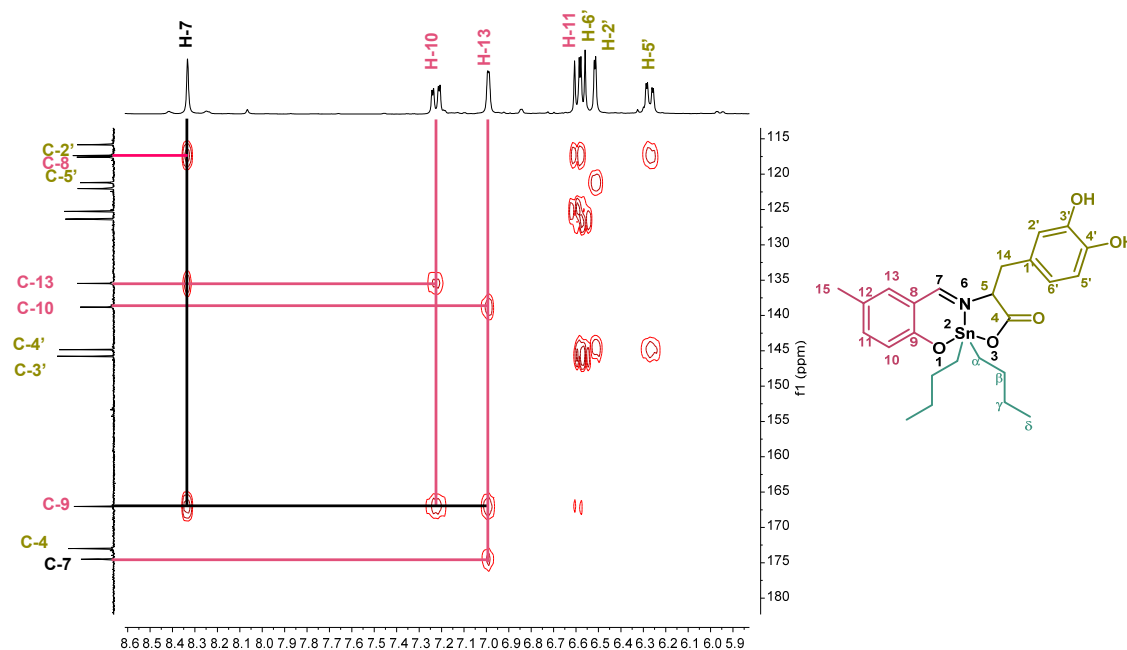
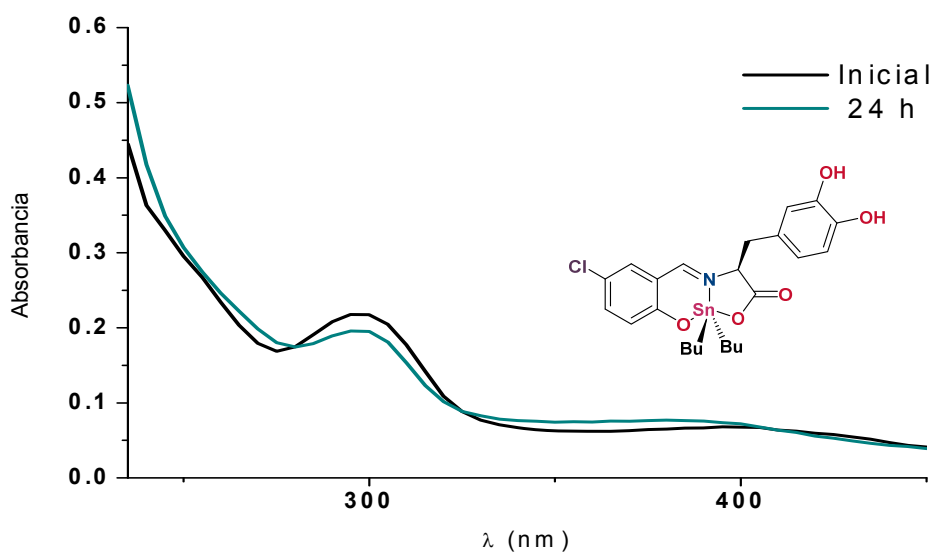


Figura 26. Espectro HMBC del compuesto **4c** (CH_3).

VI.II.V ESTABILIDAD Y SOLUBILIDAD

Todos los complejos resultaron ser solubles en metanol, etanol y DMSO, algunos de ellos parcialmente en diclorometano y cloroformo. Para realizar las pruebas biológicas fue necesario conocer la estabilidad de los compuestos en condiciones fisiológicas, para tal propósito se recurrió a la espectroscopía UV-vis en diferentes disolventes y la RMN de ^1H y ^{119}Sn .

Para corroborar la estabilidad en el ensayo de toxicidad en *Artemia salina*, se preparó una disolución de DMSO-solución salina (1:1 v/v) y se midió su absorbancia en UV-visible. Las mediciones se realizaron una vez que se prepararon las disoluciones y 24 horas después. Como se muestra en la **Gráfica 2**, el compuesto **4g (CI)** no presenta un desplazamiento significativo de las bandas de absorción, ni la aparición de nuevas bandas, confirmando así la estabilidad del compuesto.



Gráfica 2. Espectro UV-vis del compuesto **4g (CI)** al inicio y 24 h en DMSO-Solución salina.

Además, se recurrió a la RMN de ^1H y ^{119}Sn para confirmar la estabilidad de los compuestos en DMSO, un ejemplo se presenta en la **Figura 27** y **28** para el compuesto **4g**. En RMN de ^1H no se observaron nuevas señales, ni el desplazamiento de las ya existentes, indicando que no existen productos de descomposición.

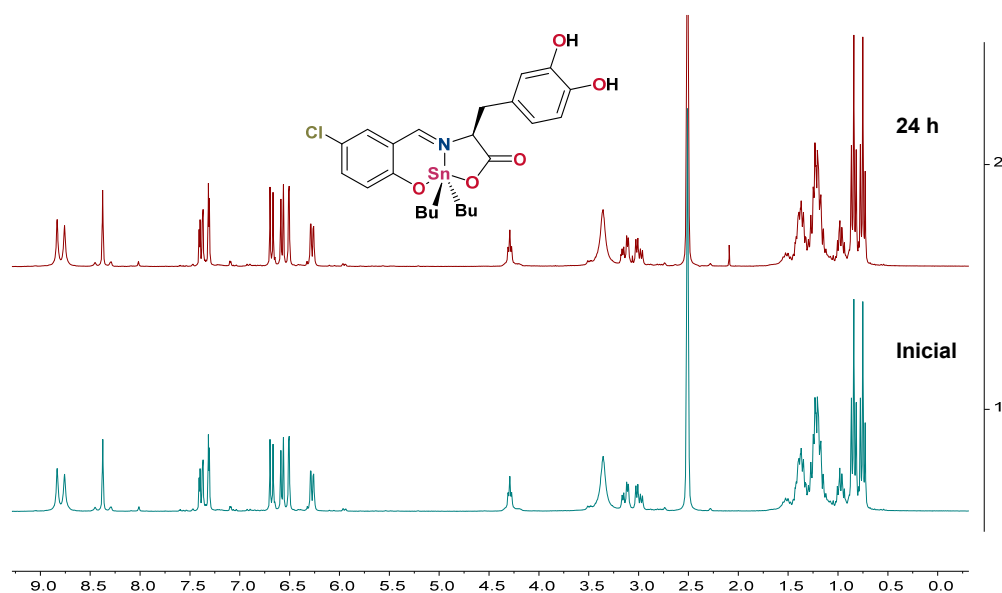


Figura 27. Espectro RMN de ^1H del compuesto **4g (CI)** [300 MHz, DMSO-d_6] (ppm).

En RMN de ^{119}Sn se observó que el desplazamiento químico de la señal no sufrió desplazamiento, ni la presencia de nuevas señales, indicando que el número de coordinación del estaño no cambia y no hay nuevas especies, confirmándose la estabilidad de los complejos bajo estas condiciones para su evaluación biológica.

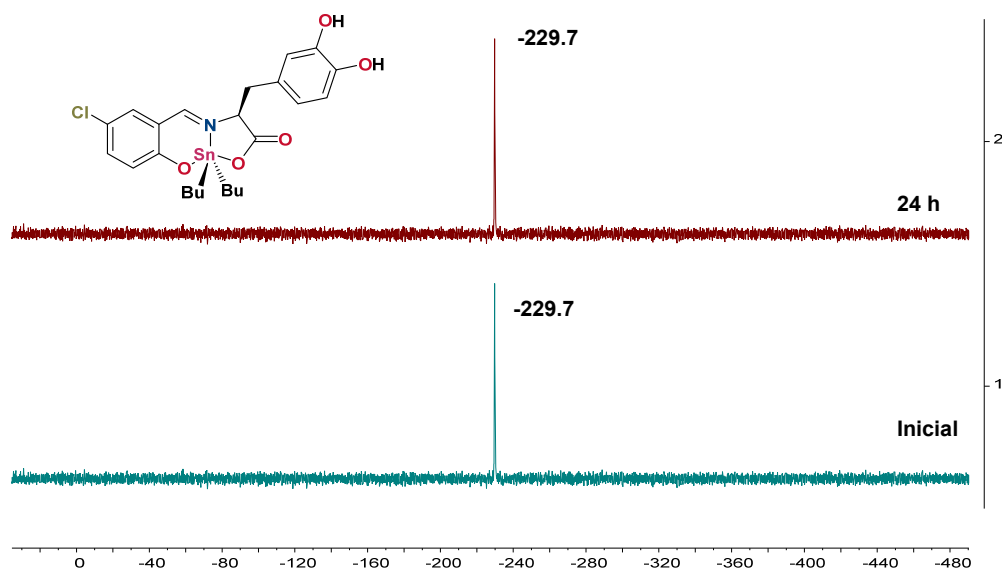


Figura 28. Espectro RMN de ^{119}Sn del compuesto **4g (CI)** [112 MHz, DMSO-d_6] (ppm).

Dado lo anterior, se puede confirmar la estabilidad de los complejos **4 a-h** en diferentes condiciones emulando los ensayos biológicos empleados.

V.III ACTIVIDAD BIOLÓGICA

V.III.I TOXICIDAD EN ARTEMIA SALINA

Existen varios protocolos para la evaluación de la toxicidad, como son los modelos *in vitro* en donde el ensayo más utilizado es el de cultivos celulares, debido a su accesibilidad y bajo costo. Sin embargo, correlacionar los resultados obtenidos por cultivos celulares con organismos vivos es difícil; y debido a la tendencia actual hacia la disminución de pruebas en ratones, los bioensayos de toxicidad con *Artemia salina* como modelo biológico es ampliamente utilizado, ya que ofrece ventajas como accesibilidad y fácil manejo en el laboratorio. Además, se ha descrito que existe una relación entre la toxicidad de *Artemia salina* y la toxicidad con ratones en compuestos orgánicos.⁷³ Por lo que el modelo en *Artemia salina* se utilizó para evaluar la toxicidad de los complejos **4 a-h**.

En este ensayo biológico los compuestos inicialmente se hicieron disoluciones madre a 20 mM en DMSO, posteriormente se realizaron diluciones con agua desionizada hasta llegar a las concentraciones ideales, ver **Anexo I**. Los grupos blanco no exhibieron un efecto tóxico en *Artemia salina*, estos fueron realizados con diferentes concentraciones de DMSO en una solución salina con agua destilada.

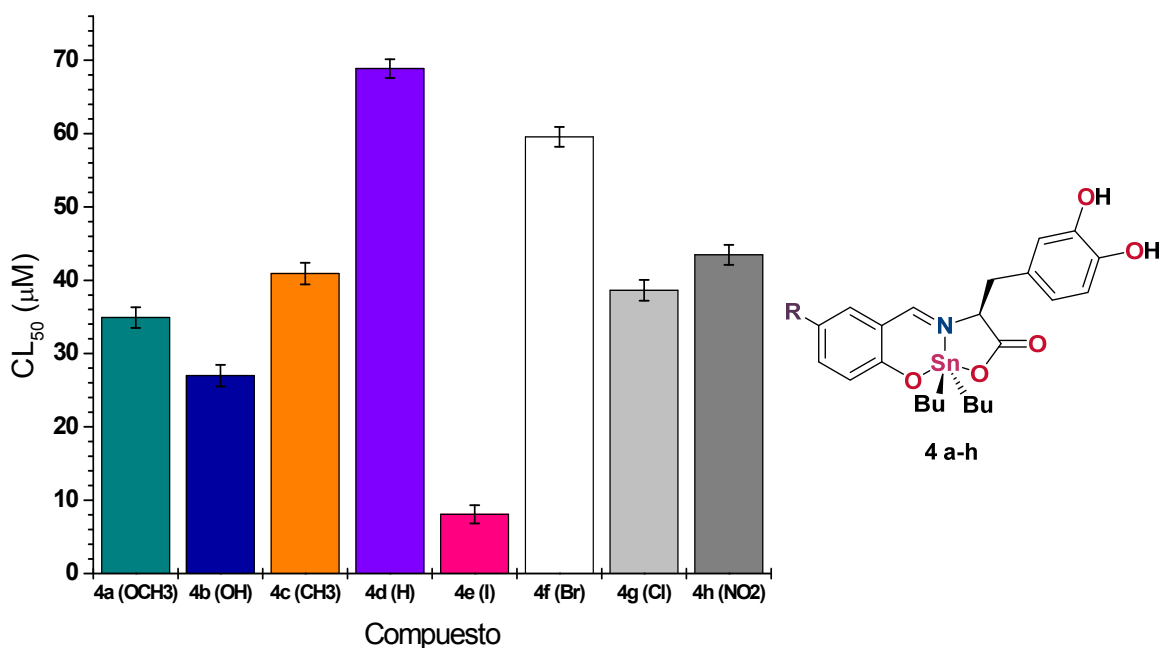
En la **Tabla 12** se muestran los valores de la concentración letal media en *Artemia salina* (CL₅₀) para los derivados de L-DOPA (**4a-h**). Se observó que los compuestos presentaron la siguiente tendencia: **I > OH > OCH₃ > Cl > CH₃ > NO₂ > Br > H**, siendo el **4e (I)** el más tóxico.

Tabla 12. CL₅₀ en *Artemia salina* de los organoestranos **4 a-h**.

Compuesto	CL ₅₀ (μM)	Límites de confianza al 95%	
		Límite inferior (μM)	Límite superior (μM)
Control Positivo K ₂ Cr ₂ O ₇	162.18	201.37	130.62
4a (OCH ₃)	34.91	38.51	41.31
4b (OH)	26.98	25.50	28.46

4c (CH₃)	40.92	39.44	42.40
4d (H)	68.87	67.60	70.14
4e (I)	8.08	6.85	9.31
4f (Br)	59.57	58.22	60.92
4g (Cl)	38.64	37.22	40.06
4h (NO₂)	43.46	42.09	44.83

En la **Gráfica 3** muestra que la CL₅₀ del compuesto **4e (I)**, es aproximadamente un orden de magnitud más tóxico que **4d (H)**, el compuesto menos tóxico. Asimismo, al comparar los valores de Cl₅₀ obtenidos para los compuestos halogenados se observa que la tendencia es **I >> Cl > Br**, por lo que el reemplazo isostérico entre halógenos resultó favorable al disminuir la toxicidad en el compuesto con **Br**. Por otra parte, al comparar el intercambio bioisostérico de **I-CH₃**, la toxicidad se ve disminuida en el grupo metilo, siendo un cambio favorable.



Gráfica 3. CL₅₀ de los compuestos derivados de L-DOPA.

Finalmente, se puede decir que los complejos **4 a-h** presentaron una mayor toxicidad en *Artemia salina* que el control positivo de dicromato de potasio (K₂CrO₇), sin embargo, esta se ve modulada por la naturaleza del sustituyente en **R-5**.

V.III.II CITOTOXICIDAD

La citotoxicidad de los compuestos **4a-h** se determinó *in vitro* utilizando el ensayo de la Sulforodamina B (SRB), y como control positivo *cis*-platino y topotecan, en líneas celulares de cáncer humano U-251 (glioblastoma), K-562 (leucemia mieloide crónica), HCT-15 (colorectal humano), MFC-7 (mama no dependiente de estrógenos), MDA-MB-231 (mama dependiente de estrógeno) y SKLU-1 (células no pequeñas de pulmón).^{74,75}

En la **Tabla 13** se encuentran enlistados los valores de CI_{50} de los complejos **4 a-h**, los cuales exhibieron un mayor efecto inhibitorio en todas las líneas celulares probadas que el *cis*-platino. Por otro lado, la mayoría de los compuestos presentaron una mayor citotoxicidad en las líneas celulares de K-562, MCF-7 y MDA-MB-231 que el control de topotecan.

Tabla 13. Concentración Inhibitoria media CI_{50} (μ M) para los complejos **4a-h**.

Compuesto	U-251	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	MDA-MB-231
<i>cis</i> -platino	9.09±0.80	15.20±1.40	13.83±0.70	13.03±1.30	7.13±0.20	13.03±1.30
topotecan	0.03±0.003	0.5±0.07	0.5±0.05	0.47±0.02	0.1±0.02	2.0±0.1
4a (OCH₃)	0.18±0.02	0.13±0.02	0.90±0.01	0.29±0.05	0.27±0.01	0.29±0.01
4b (OH)	0.21±0.005	0.11±0.007	0.86±0.03	0.33±0.05	0.33±0.01	0.34±0.07
4c (CH₃)	0.33±0.01	0.15±0.02	0.95±0.08	0.76±0.04	0.26±0.02	0.21±0.04
4d (H)	0.53±0.01	0.53±0.02	2.7±0.3	1.26±0.03	0.76±0.01	1.28±0.06
4e (I)	0.41±0.01	0.37±0.02	0.72±0.02	0.59±0.01	0.42±0.01	0.42±0.03
4f (Br)	0.15±0.02	0.18±0.01	1.12±0.07	0.73±0.04	0.37±0.05	0.36±0.03
4g (Cl)	0.18±0.01	0.18±0.04	1.12±0.12	0.71±0.07	0.5±0.05	0.45±0.01
4h (NO₂)	0.49±0.02	0.34±0.01	1.0±0.03	0.66±0.08	0.47±0.03	0.44±0.01
Derivado A**		1.66±0.05	0.47±0.06	0.40±0.03	0.32±0.04	
Derivado B**		0.21±0.007	0.55±0.20	0.39±0.008	0.43±0.05	

*Los datos anteriores son el promedio de tres repeticiones \pm el error estándar ($x \pm ES$).

** Compuestos previamente informados en el grupo de trabajo.

Comparando los valores con otros compuestos previamente sintetizados, en el grupo de investigación de la Dra. Elizabeth Gómez, derivados de tirosina (**A**) y fenilalanina (**B**) (**Figura 29**), los compuestos **4 a-h** presentaron una mayor actividad citotóxica en las líneas celulares de K-562, MCF-7 y SKLU-1.⁷⁶

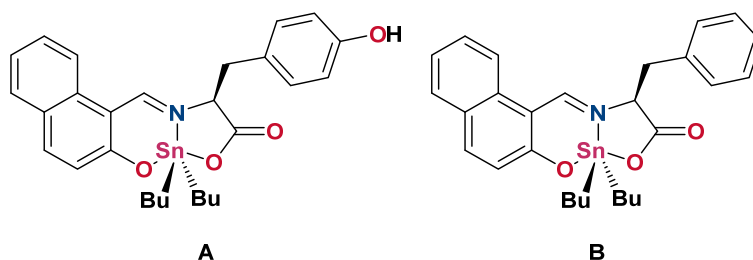
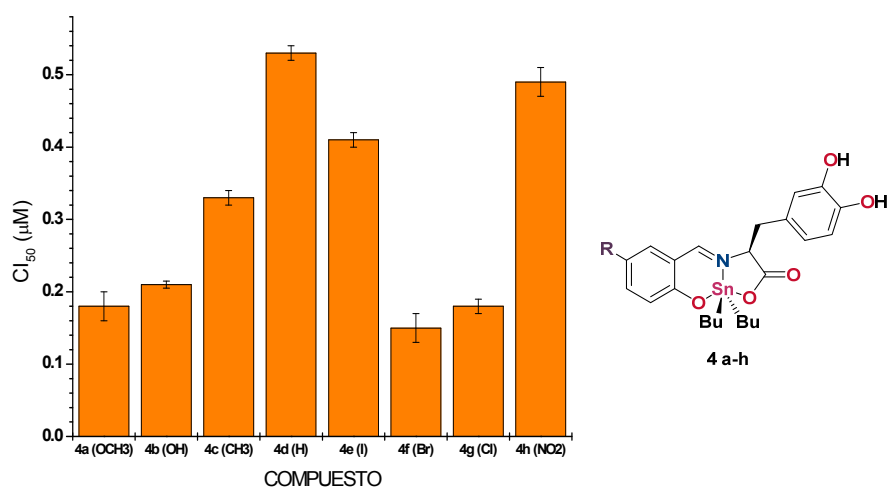


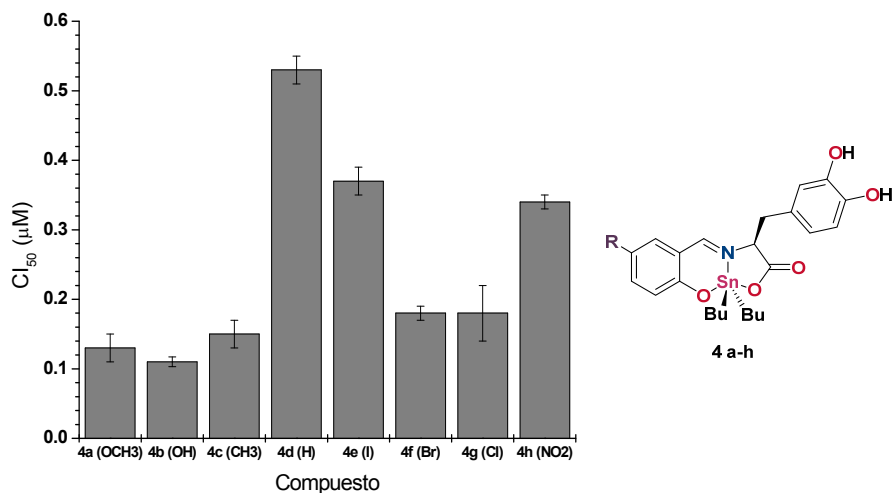
Figura 29. A) Derivado de la tirosina. B) Derivado de la fenilalanina.

En la **Gráfica 4** muestra que el compuesto más citotóxico para la línea U-251 (glioblastoma) fue el **4f (Br)** 0.15 ± 0.02 , aunque los compuestos **4a (OCH₃)** 0.18 ± 0.02 , **4b (OH)** 0.21 ± 0.005 y **4g (Cl)** 0.18 ± 0.007 mostraron una actividad similar. El análisis comparativo indicó la siguiente tendencia **Br > OCH₃ = Cl > OH > CH₃ > I > NO₂ > H**, en donde **4f (Br)** es el más potente. Además, se observó que en esta línea celular el intercambio de los halógenos influye en la respuesta citotóxica. Por otra parte, el reemplazo bioisostérico **I** por **CH₃** o **OH** mostró la siguiente tendencia en la respuesta **OH > CH₃ > I**.



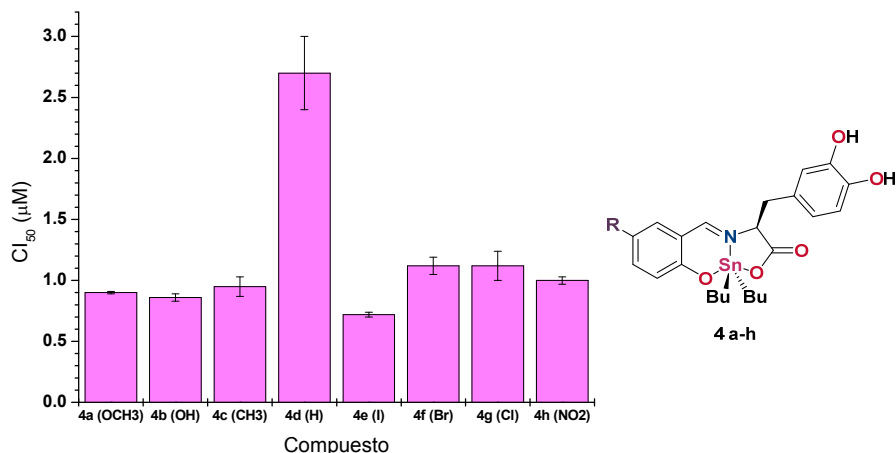
Gráfica 4. Cl₅₀ en µM para U-251 de los compuestos **4a-h**.

En el caso de la línea K-562 (leucemia), el complejo más potente fue **4b (OH)** 0.11 ± 0.007 seguido por **4a (OCH₃)** 0.13 ± 0.02 y **4c (CH₃)** 0.15 ± 0.02 . En la **Gráfica 5** se observa que la potencia de los compuestos presenta la siguiente tendencia **OH > OCH₃ > CH₃ > Br = Cl > NO₂ > I > H**. De acuerdo con estos resultados la inhibición de la replicación celular es favorecida por la presencia de grupos electrodonadores como metoxilo, metilo e hidroxilo.



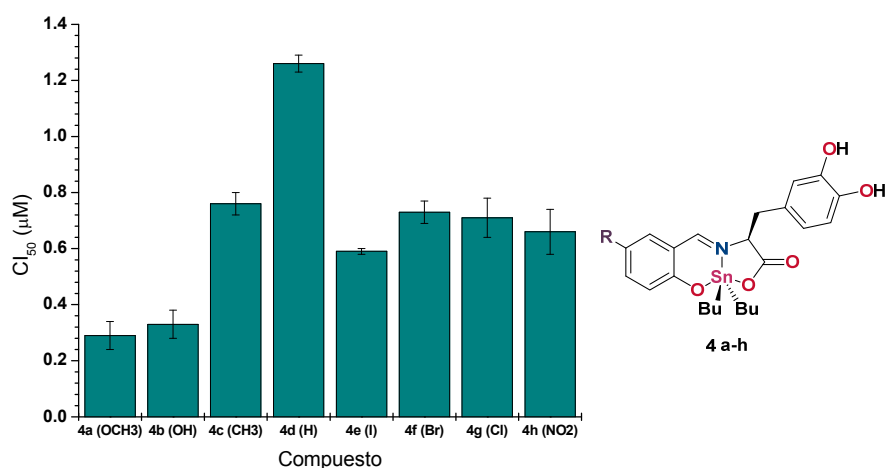
Gráfica 5. Cl₅₀ en µM para K-562 de los compuestos **4 a-h**.

Para la línea celular HCT-15 (colon), el compuesto más citotóxico es **4e (I)** con una Cl₅₀ de 0.72 ± 0.02 . En la **Gráfica 6** se observa la siguiente tendencia de acuerdo con la potencia **I > OH ≈ OCH₃ ≈ CH₃ ≈ NO₂ ≈ Br = Cl >> H**, en este caso es evidente que con excepción del compuesto **4e (H)**, todos los compuestos presentan un comportamiento similar en la respuesta. Para esta línea los valores de Cl₅₀ de los complejos **4 a-h** presentan un efecto citotóxico menor en comparación con las otras líneas celulares evaluadas.



Gráfica 6. Cl₅₀ en µM para HCT-15 de los compuestos **4 a-h**.

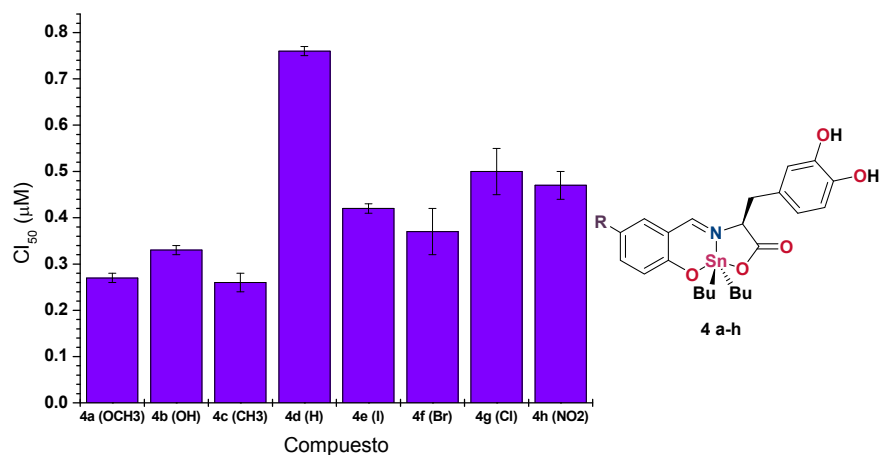
En la **Gráfica 7** se representa la Cl₅₀ en la línea celular MCF-7 (mama no dependiente de estrógenos). En donde el compuesto con mayor citotoxicidad es **4a (OCH₃)** con una Cl₅₀ de 0.29±0.05. La tendencia general para esta línea fue **OCH₃ ≈ OH > I > NO₂ ≈ Cl ≈ Br ≈ CH₃ >>H**. En este caso los complejos que contienen grupos electroattractores poseen una Cl₅₀ parecida. Por otro lado, no se observó un cambio en la actividad por el reemplazo isostérico entre halógenos. Sin embargo, el reemplazo bioisostérico **I-CH₃** la actividad aumenta en el grupo electrodonador.



Gráfica 7. Cl₅₀ en µM para MCF-7 de los compuestos **4 a-h**.

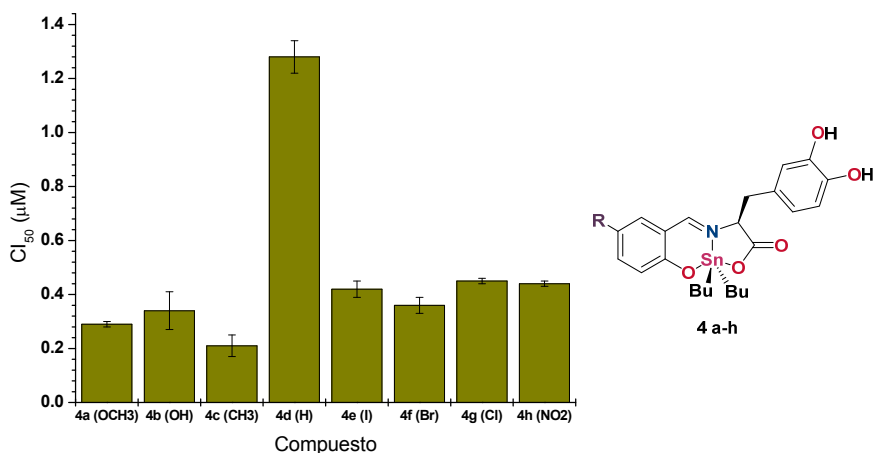
Para la línea celular de pulmón SKLU-1 el compuesto más citotóxico es **4a (OCH₃)** con una Cl₅₀ de 0.27±0.01, al analizar la **Gráfica 8** se puede observar que la

inhibición en la proliferación celular muestra la tendencia $\text{OCH}_3 \approx \text{CH}_3 > \text{OH} > \text{Br} > \text{I} > \text{Cl} > \text{NO}_2 > \text{H}$. Donde los compuestos más citotóxicos, son aquellos que presentan un grupo donador de densidad electrónica como lo es el I por CH_3 o OH ; por otro lado, los compuestos con grupos electroattractores la citotoxicidad se ve disminuida.



Gráfica 8. Cl_{50} en μM para SKLU-1 de los compuestos 4 a-h.

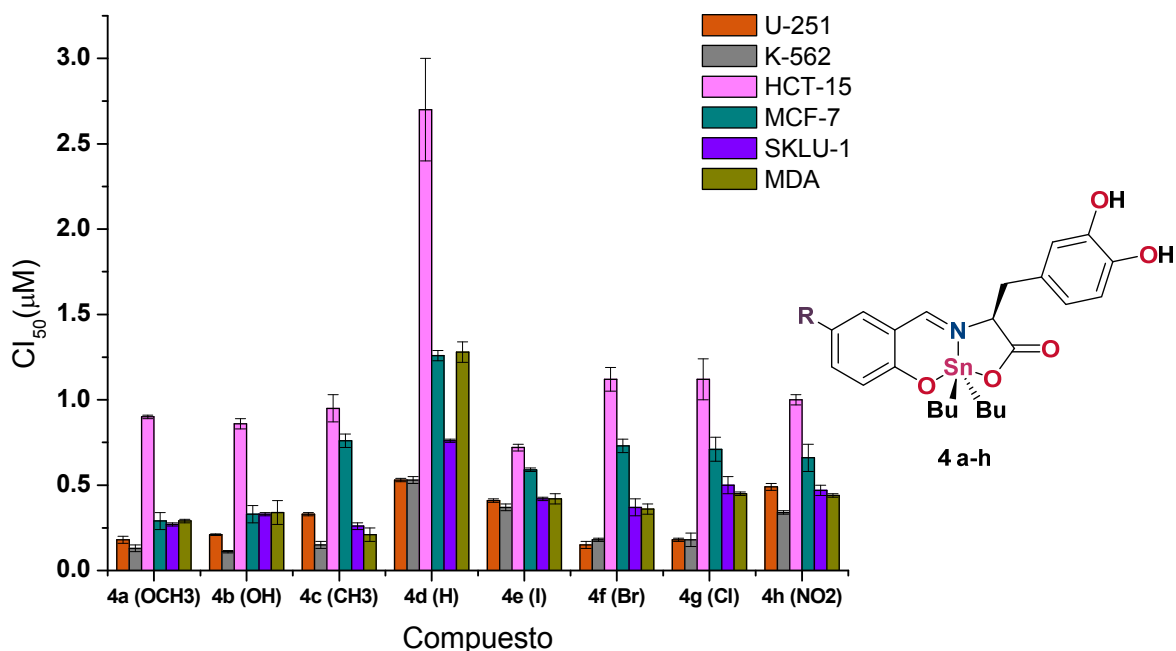
Finalmente, para la línea celular MDA-MB-231 (mama dependiente de estrógeno), **Gráfica 9**, el compuesto **4c (CH₃)** presentó una mayor citotoxicidad, seguido del **4a (OCH₃)**, la tendencia en la respuesta de los compuestos es parecida a la línea celular de pulmón. Sin embargo, el valor de la Cl_{50} para compuesto **4d (H)** indica que la citoselectividad es menor para MDA-MB-231 que para SKLU-1.



Gráfica 9. Cl_{50} en μM para MDA-MB-231 de los compuestos 4 a-h.

Al analizar de manera conjunta los datos de la CI_{50} en las diferentes líneas celulares, **Gráfica 10**, se observó que todos los compuestos presentaron una menor citoselectividad hacia líneas celulares U-251 y K-562.

En el caso de las líneas celulares de cáncer de mama, MCF-7 y MDA-MB-231, se observa que los compuestos presentan una mayor citoselectividad hacia células MDA-MB-231. Además, los compuestos más citotóxicos son **4c (CH₃)** y **4f (Br)**.



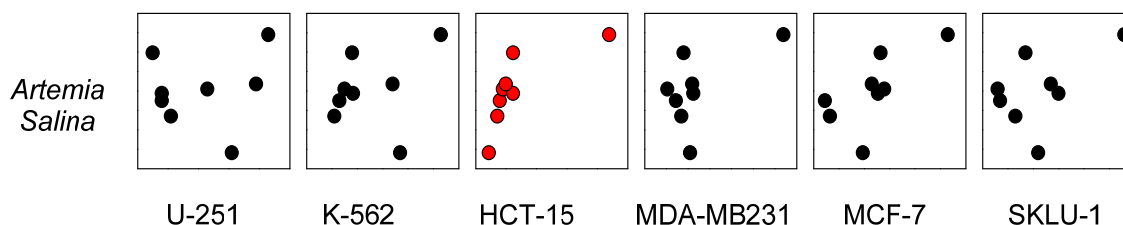
Gráfica 10. Concentración Inhibitoria media CI_{50} (μM) para los complejos **4 a-h**, en diferentes líneas celulares.

Todos los compuestos evaluados comparten una estructura similar, la diferencia reside en la sustitución en el anillo aromático derivado del salicilaldehído. Los resultados muestran que la naturaleza electroattractora o electrodonadora del sustituyente influye en la selectividad y en la respuesta inhibitoria para cada línea celular. En general, el compuesto **4a (OCH₃)** es el más citotóxico para la mayoría de las líneas celulares, mientras que los compuestos con sustituyentes electroattractores presentan mayor selectividad hacia las líneas U-251 y K-562. Adicionalmente, el compuesto **4d (H)** es el menos activo en todas las líneas celulares evaluadas.

V.III.III CORRELACIÓN ENTRE TOXICIDAD Y CITOTOXICIDAD

Al comparar los datos de toxicidad y citotoxicidad, se observó que el compuesto **4d (H)** que posee una menor toxicidad en *Artemia salina*, presenta menor efecto citotóxico. Por otro lado, el compuesto **4a (OCH₃)** con mayor efecto citotóxico resultó ser el tercer compuesto más tóxico en *Artemia salina*.

Los datos obtenidos en la citotoxicidad en diferentes líneas celulares y la toxicidad en *Artemia salina*, se trataron por línea celular en una gráfica CL₅₀ y CI₅₀, obteniéndose las **Gráficas 11**. Con este método se pudo calcular el coeficiente de correlación de Pearson, lo que se observa en general es que; para la línea celular de colon HCT-15 (los datos que se encuentran de color rojo), la correlación es positiva, mientras que para las líneas celulares U-251, K-562, MDA-MB-231, MCF-7 y SKLU-1 no hay correlación.



Gráficas 11. Gráficas de correlación de Pearson entre la CL₅₀ en *Artemia salina* y CI₅₀ de líneas celulares de cáncer humano.

Un método matemático para conocer la correlación entre dos respuestas biológicas es mensurando el coeficiente de correlación de Pearson. La **Tabla 14** muestra los valores obtenidos para el coeficiente de correlación y el valor de P, este valor debe ser menor de 0.05 para considerar que existe una correlación entre estas dos respuestas biológicas. Por lo tanto, para la línea celular de colon (HCT-15) presentó un valor de P menor a 0.05, indicando una correlación positiva entre la toxicidad y citotoxicidad.

Tabla 14. Parámetros obtenidos en la Correlación de Pearson entre la CL₅₀ en *Artemia salina* y la CI₅₀ en diferentes líneas celulares de cáncer humano.

Línea Celular	U-251	K-562	HCT-15	MDA-MB231	MCF-7	SKLU-1
Coefficiente de correlación	0.142	0.290	0.753	0.572	0.692	0.505
Valor de P	0.738	0.486	0.0311	0.139	0.0571	0.202
Número de muestras	8	8	8	8	8	8

Lo anterior es de suma importancia, ya que los compuestos con elevada citotoxicidad en líneas celulares no son necesariamente los más tóxicos para *Artemia salina*.

V.III.IV ACOPLAMIENTO MOLECULAR

En los últimos años, se ha utilizado como blanco terapéutico la topoisomerasa-I para la búsqueda de nuevos agentes anticancerígenos.⁷⁷ Por otro lado, un inhibidor de la topoisomerasa-I es el topotecan (**Figura 30**), el cual estabiliza el complejo covalente formado entre la enzima y la hebra mellada de ADN; generando un rompimiento en las hebras del ADN y desencadenando la apoptosis celular.^{78,79} El topotecan es ampliamente utilizado como agente quimioterapéutico en tratamiento de cáncer de pulmón, carcinoma metastásico de ovario y en combinación con *cis*-platino para el tratamiento de carcinoma de cervix.⁸⁰

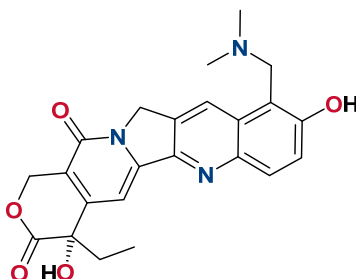


Figura 30. Estructura química topotecan.

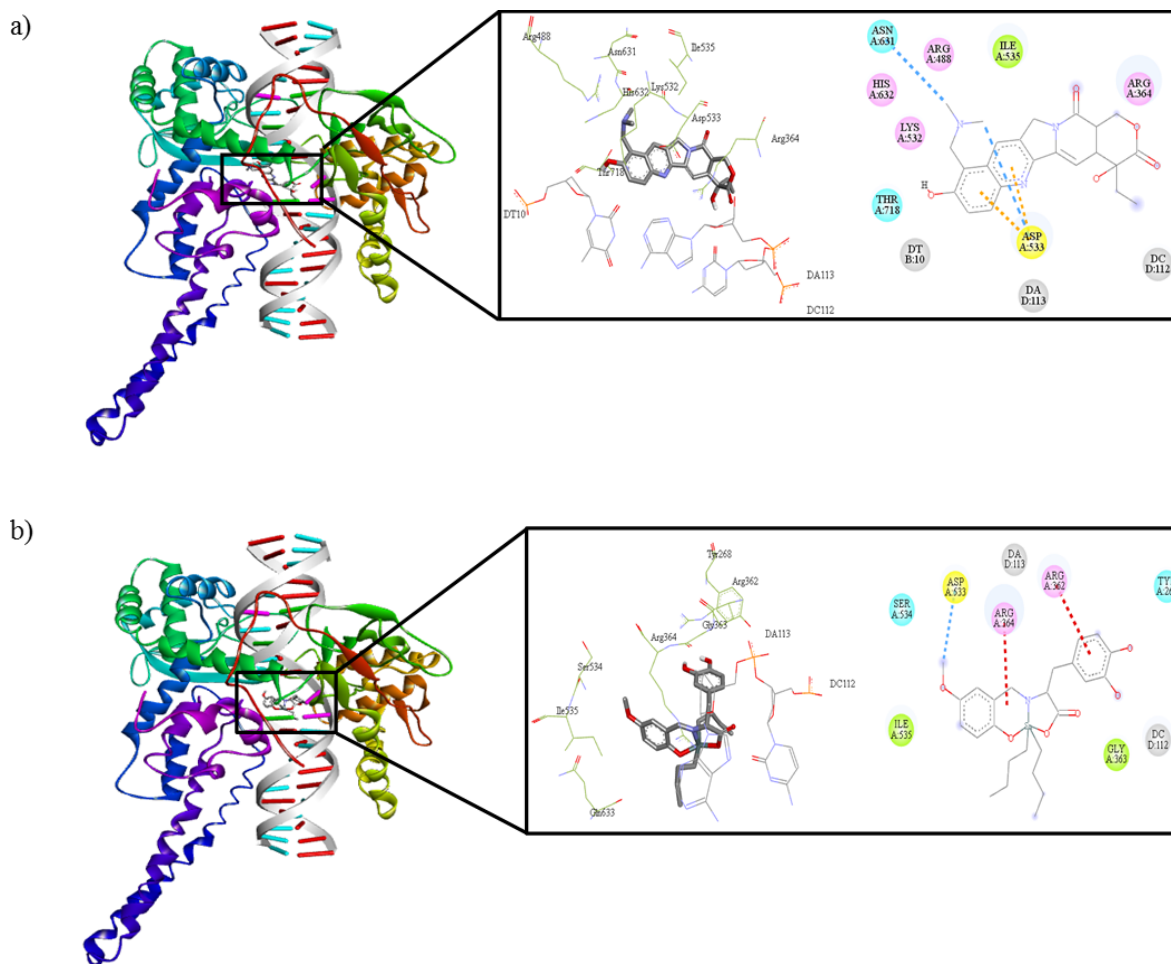
En la literatura, se han estudiado algunos de complejos de organoestaño(IV) y su interacción con diferentes enzimas. Un ejemplo son los compuestos heterobimetálicos de Cu-Sn₂/Zn-Sn₂, los cuales, presentaron ser inhibidores de la actividad catalítica de la topoisomerasa-I y II.⁸¹

Dado lo anterior, se realizaron los estudios de acoplamiento molecular de los complejos **4 a-h** con el propósito de predecir la unión al sitio activo de la enzima ADN topoisomerasa-I, y se empleó como control el topotecan. Para ello se utilizó el software Autodock versión 4.0.⁸² La estructura del ligante fue modelada en un editor químico MedChem Designer 3.0 y convertida en mol2 en el programa Open Babel GUI.⁸³

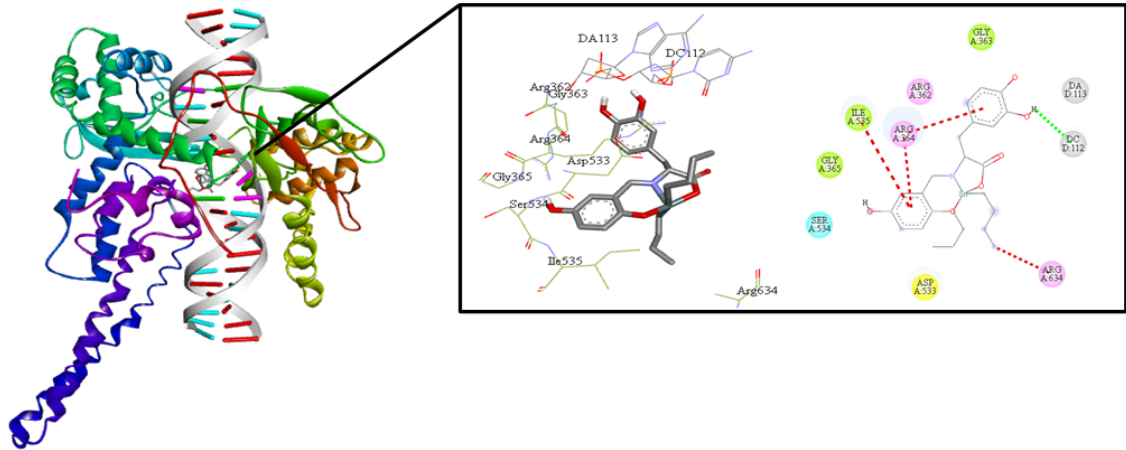
Los resultados indicaron que los complejos **4 a-h**, se unen a las cadenas de aminoácidos de la enzima tales como *Ile535*, *Arg364* y *Asp533*, al igual que el topotecan. No se observó ninguna interacción entre el centro metálico y la

topoisomerasa-I, de los complejos **4 a-h**. Todos los complejos de estaño(IV) mostraron interacciones hidrofílicas, hidrofóbicas y π -catión-anión con los aminoácidos presentes, **Figura 31**. Además, en la mayoría de los complejos de estaño(IV) existe una interacción hidrofóbica entre el residuo de *Arg364* y el anillo bencénico del catecol, así como las interacciones hidrofílicas presentes en los grupos hidroxilo del catecol.

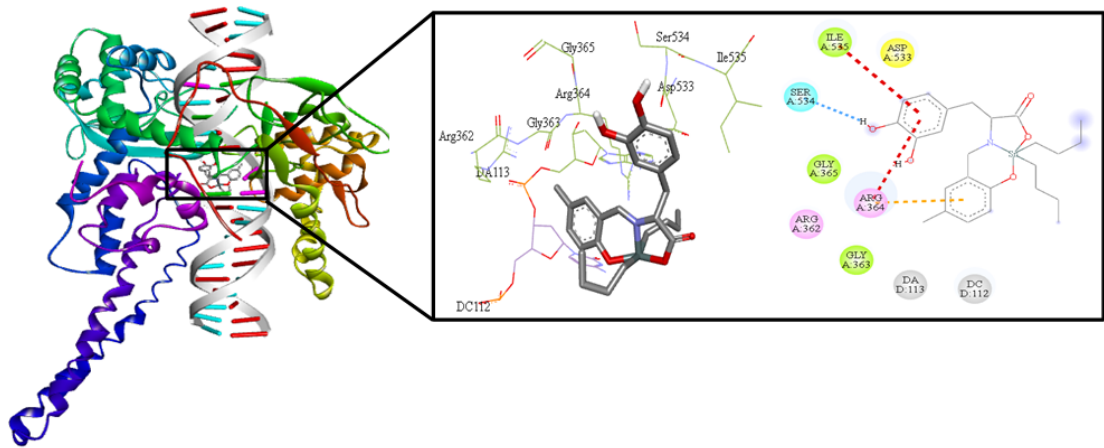
El topotecan y el compuesto **4a (OCH₃)** comparten una interacción π -catión entre el residuo de *Asp533* y el anillo bencénico del ligante (en este caso el anillo del derivado es correspondiente al de la L-DOPA). Adicionalmente, se evaluó la interacción de los complejos **4 a-h** con la estructura de ADN, y se encontró que los complejos presentan interacciones con algunas regiones del ADN con las que interacciona el topotecan (DA113, DC112 y DT10).



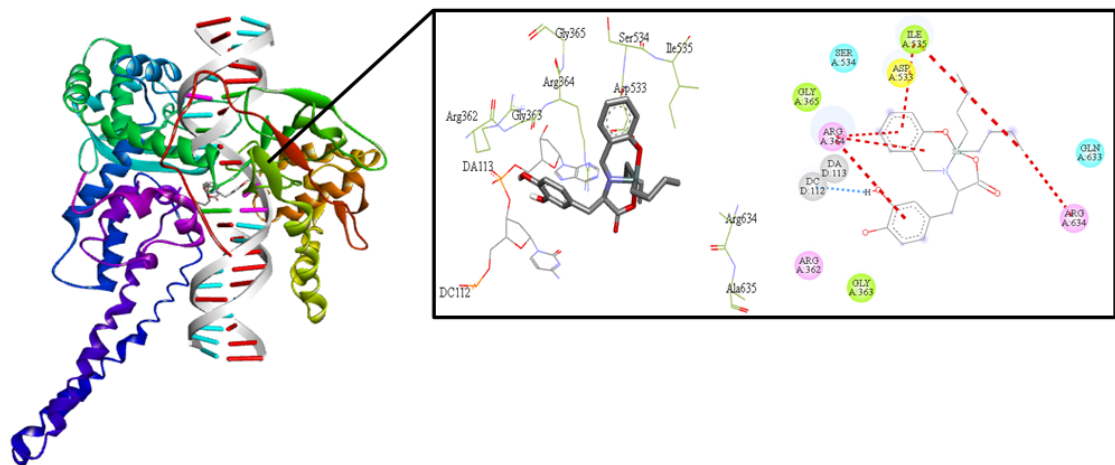
c)



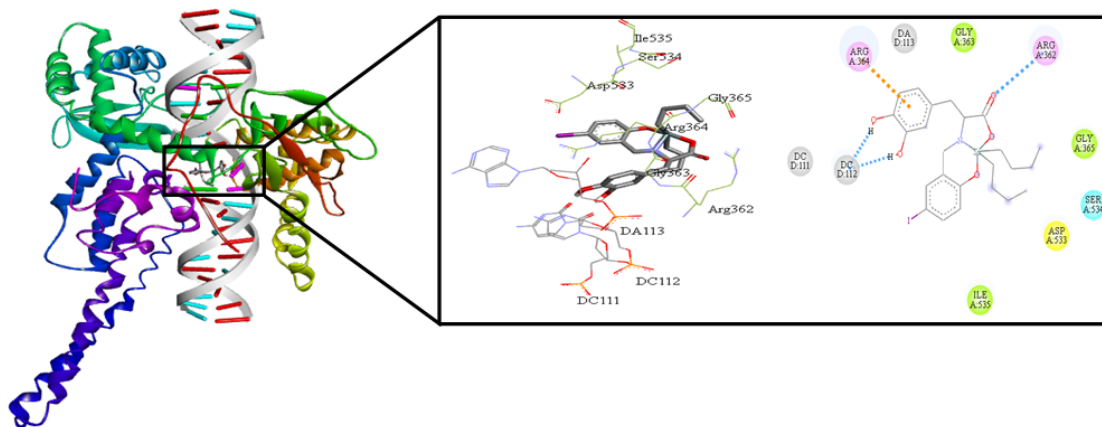
d)



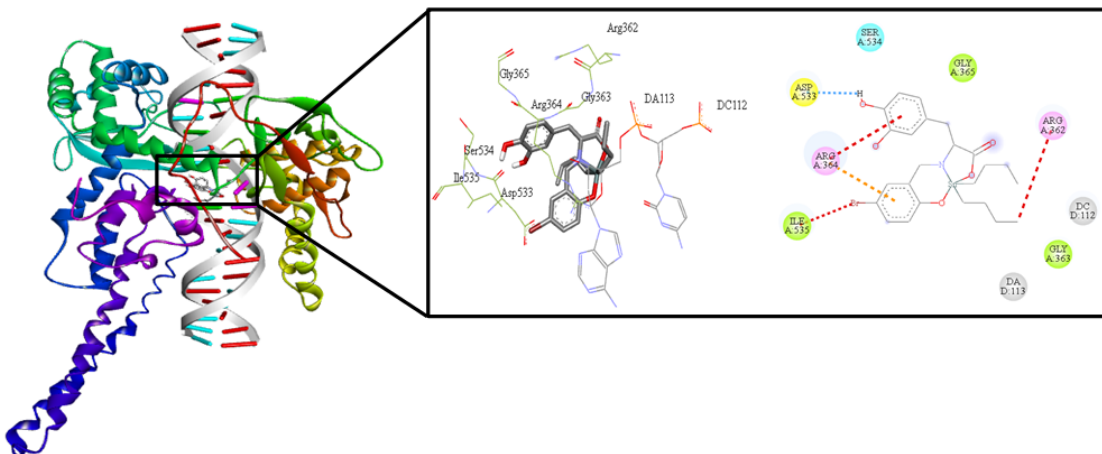
e)



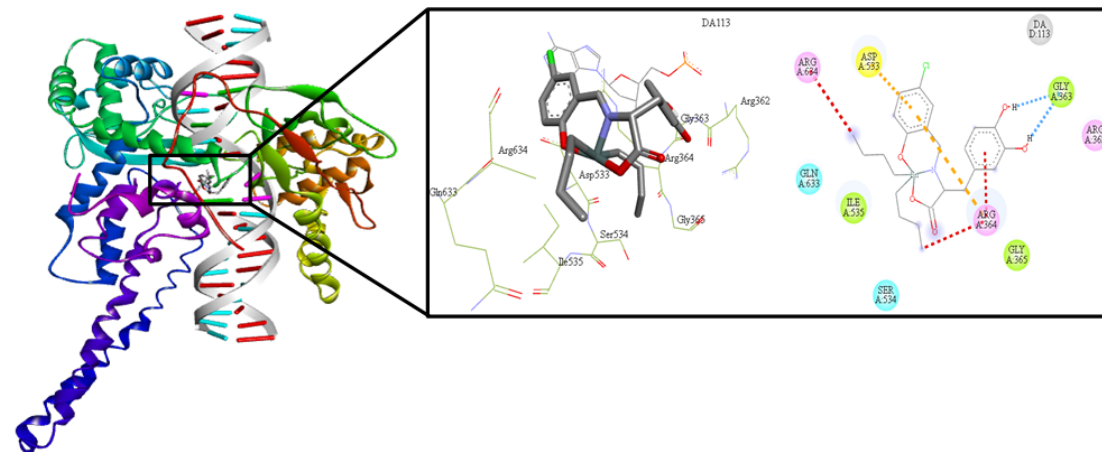
f)



g)



h)



i)

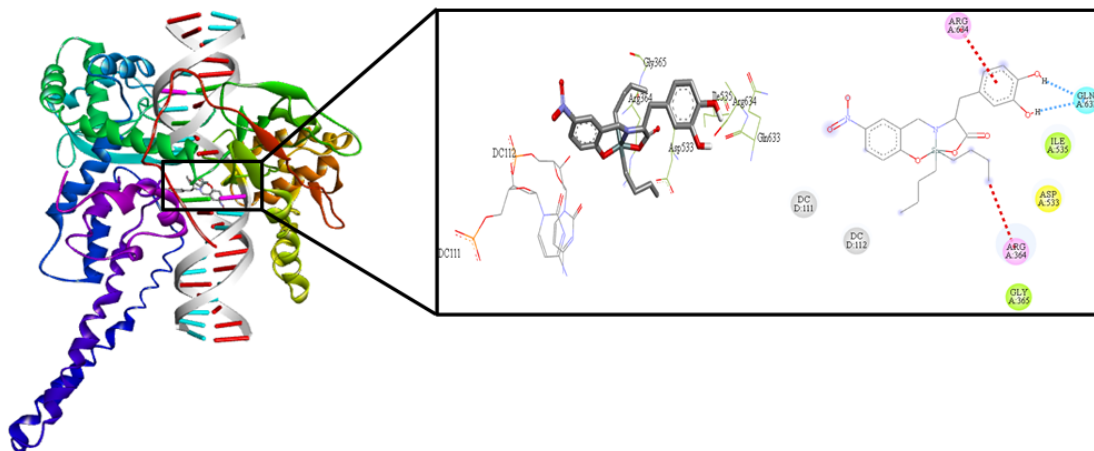


Figura 31. Predicción del modo de interacción de los complejos **4 a-h** con el sitio activo de la enzima ADN topoisomerasa-I. **a)** topotecan, **b)** 4a (OCH₃), **c)** 4b (OH), **d)** 4c (CH₃), **e)** 4d (H), **f)** 4e (I), **g)** 4f (Br), **h)** 4g (Cl), **i)** 4h (NO₂).

*La proteína está representada en listones, mientras que los compuestos en bastones con la intención de remarcar el modo de unión de los compuestos. Los compuestos están representados en 3D y 2D mostrando las interacciones con los residuos de la enzima y el ADN. En la representación 2D, se muestran como líneas punteadas los puentes de hidrógeno (verde), enlaces con carbonos (amarillo) e interacciones hidrofóbicas (gris). En azul se observan los disolventes accesibles en la superficie del ligante y en los residuos de la enzima. En círculos se muestran los aminoácidos polares (turquesa), no polares (verde), ácidos (amarillo), básicos (rosa) y las interacciones con el complejo de ADN (gris).

En la **Tabla 15** se muestran los valores de ΔG entre el sitio activo de la enzima y los compuestos. Se observó que el modo de unión de los compuestos **4a** (OCH₃), **4f** (Br) y el topotecan es casi idéntica (-9.20, -9.19 y -9.21, respectivamente). En donde el compuesto **4a** (OCH₃) resultó uno de los más activos como agentes citotóxicos en las diferentes líneas celulares evaluadas y posee una energía equiparable a la del topotecan, compuesto de referencia.

Todos los complejos mostraron un valor mayor que el ΔG reportado en la literatura para el *cis*-platino (-4.0). Lo anterior puede atribuirse al diferente mecanismo de acción del *cis*-platino, el cual se explica mediante la inhibición de la síntesis del ADN produciendo enlaces cruzados dentro y entre las bases purinas del ADN.²

Tabla 15. ΔG de los compuestos **4 a-h** en el sitio activo de la ADN topoisomerasa-I.

Compuesto	ΔG (kcal/mol)
topotecan	-9.21
<i>cis</i> -platino	-4.0*
4a (OCH ₃)	-9.20
4b (OH)	-8.96
4c (CH ₃)	-8.87
4d (H)	-8.74
4e (I)	-8.88
4f (Br)	-9.19
4g (Cl)	-7.91
4h (NO ₂)	-8.29

Los compuestos **4a** (OCH₃), **4b** (OH) y **4f** (Br), poseen mayor valor de ΔG , mientras que en las pruebas de citotoxicidad también es posible observar que estos presentaron los valores más bajos de Cl_{50} en la mayoría de las líneas celulares evaluadas.

Los complejos **4a-h** y el topotecan comparten afinidad por algunos aminoácidos en el sitio activo de la enzima topoisomerasa-I, así como algunas regiones del ADN.

V.III.V ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA

Los compuestos **4 a-h** se evaluaron en cuatro cepas, dos correspondientes a *C. glabrata* y las otras dos a *C. albicans*. Los resultados indican que todos los compuestos presentaron actividad antifúngica para las especies probadas de *Candida*. El ensayo que se empleó fue una modificación del método por arrastre de agar, ver **Anexo**.⁸⁴

La concentración inhibitoria mínima (CIM) para todos los organoestannanos **4 a-h** fue menor que los valores obtenidos para el fluconazol, compuesto empleado como fungicida. Como se observa en la **Tabla 16**, todos presentaron la misma respuesta antifúngica, por lo que la naturaleza del sustituyente en la posición **R-5** no es un factor que influye en la respuesta antifúngica.

Tabla 16. Susceptibilidad antifúngica para *Candida*.

Inhibidor	<i>C. glabrata</i> CBS138 [µg/mL] CIM	<i>C. albicans</i> ATCC 10235 [µg/mL] CIM	<i>C. glabrata</i> 43 [µg/mL] CIM	<i>C. albicans</i> 30 [µg/mL] CIM
Fluconazol	≥80	≥10	≥1,280	≥20
4 a-h	≥3.12	≥3.12	≥3.12	≥3.12
[(n-Bu)Sn(2AC4oFPh)Cl ₂] tiosemicarbazona	7.49	3.74	14.98	14.98

Por otro lado, los complejos **4 a-h** presentaron una mayor potencia para *C. albicans* que los organoestaños(IV) derivados de tiosemicarbazonas, **Figura 32**.⁸⁵ De acuerdo a este estudio, los complejos **4 a-h** podrían ser posibles agentes antifúngicos contra *Candida*, ya que presentan una mayor potencia que el fármaco de referencia, fluconazol.

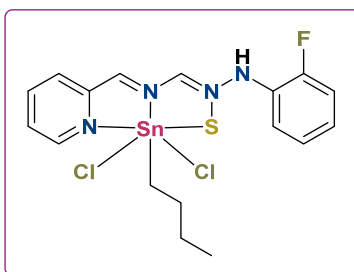


Figura 32. Organoestannano derivada de tiosemicarbazona.

V.III.VI INHIBICIÓN DE LA PEROXIDACIÓN DE LÍPIDOS EN CEREBRO DE RATA (TBARS)

Existen varios métodos para evaluar la actividad antioxidante, ya sea *in vitro* o *in vivo*. Una de las estrategias más aplicadas en ensayos *in vitro* de la capacidad antioxidante de un compuesto, es mediante el ensayo biológico TBARS (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico, de sus siglas en inglés). En el cual se observa la inhibición de la peroxidación de lípidos en el cerebro de rata. Las determinaciones de la capacidad antioxidante permiten tener una idea aproximada de lo que ocurre *in vivo*.

La metodología empleada se encuentra descrita en el **Anexo**. En la **Figura 33** se muestran la estructura del α -tocoferol y del butilhidroxitolueno (BHT), dichos compuestos se emplearon como referencia debido a sus propiedades antioxidantes y uso como aditivos en la industria alimenticia. Por un lado, el α -tocoferol es de origen natural y pertenece al grupo de la vitamina E, mientras que el BHT es de origen sintético.

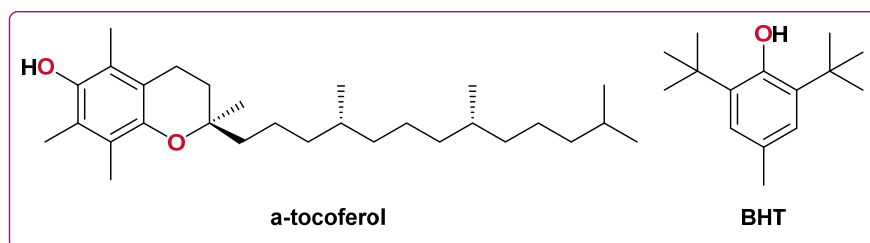


Figura 33. Compuestos antioxidantes de referencia.

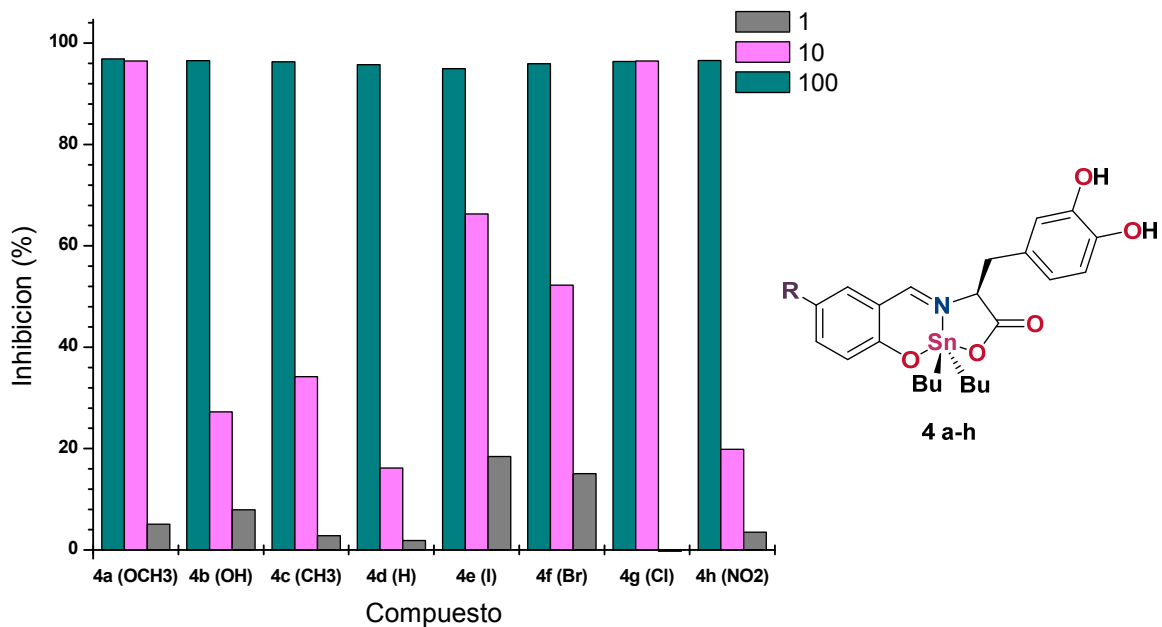
Para el ensayo de la actividad antioxidante TBARS de los complejos **4 a-h**, se realizó solo un cernimiento primario a tres concentraciones, **Tabla 17**. Al comparar los valores con los compuestos de referencia, BHT y α -tocoferol, todos los compuestos **4 a-h** presentaron una mayor actividad biológica que el α -tocoferol y probablemente los compuestos **4a** (OCH₃), **4e** (I), **4f** (Br) y **4g** (Cl) una mejor actividad que el BHT.

Tabla 17. Ensayo de cernimiento para la actividad antioxidante de los compuestos **4 a-h** mediante el protocolo de TBARS. * Valor de CI_{50} (μM)

Compuesto	% Inhibición		
	100 μM	10 μM	1 μM
BHT		12.86*	
α -tocoferol		596.09*	
4a (OCH₃)	96.90	96.46	5.05
4b (OH)	96.50	27.23	7.94
4c (CH₃)	96.34	34.20	2.80
4d (H)	95.76	16.16	1.85
4e (I)	94.47	66.31	18.41
4f (Br)	95.96	52.24	15.05
4g (Cl)	96.36	96.46	0.0
4h (NO₂)	96.60	19.89	3.47

En todos los casos los compuestos fueron activos al inhibir la oxidación casi al 100% a una concentración 100 μM . Por otro lado, a una concentración de 10 μM se observó que la respuesta está en función del sustituyente unido al anillo aromático, en este caso los compuestos más activos son el **4a (OCH₃)** y el **4g (Cl)**, mientras que el menos activo es el **4d (H)**. La tendencia que se observó para esta concentración es **OCH₃ = Cl > I > Br > CH₃ > OH > NO₂ > H**. En el caso de la concentración a 1 μM , el porcentaje de inhibición se ve disminuido, además de que la tendencia cambia a esta concentración de manera apreciable.

Los resultados obtenidos en la determinación de la actividad antioxidante para los complejos **4 a-h** indican que es dependiente de la concentración y de la naturaleza de los sustituyentes, **Gráfica 12**. Con la metodología aplicada y los resultados preliminares se podría inferir que los compuestos con mayor actividad antioxidante serían **4a (OCH₃)** y **4g (Cl)**.

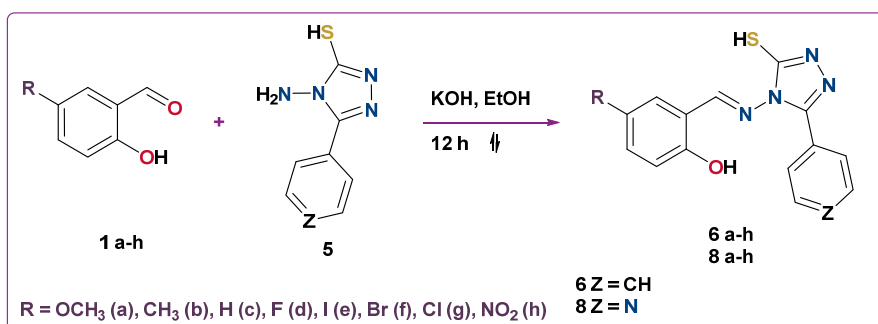


Gráfica 12. Porcentaje de inhibición en TBARS de los compuestos **4 a-h** a 100, 10 y 1 μM .

VI. DISCUSIÓN DE RESULTADOS DERIVADOS DEL 1,2,4-TRIAZOL

VI.I SÍNTESIS DE LAS BASES DE SCHIFF DERIVADAS DEL 1,2,4-TRIAZOL-3-TIOL

Para la síntesis de las bases de Schiff (**6 a-h** y **8 a-h**) se empleó una condensación en medio básico, utilizando salicilaldehído sustituido en la posición cinco y 5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiol- o 5-piridin-1,2,4-triazol-3-tiol, **Esquema 15**, en la cual se obtuvieron sólidos color amarillo claro en rendimientos de moderados a buenos, **Tabla 18**.



Esquema 15. Ruta sintética de las bases de Schiff derivadas del triazol.

Es importante mencionar, que el compuesto con el sustituyente **R = OH** no se logró sintetizar a pesar de los numerosos intentos, ya que en los espectros de RMN de ^1H siempre se observó las señales características de los reactivos y el producto intermedio de la condensación. Por lo que, se decidió emplear como sustituyente **F**, ya que se puede comparar el reemplazo bioisostérico **F-H**, en el caso de presentar actividad biológica.⁵⁶

Tabla 18. Propiedades físicas de los compuestos **6 a-h** y **8 a-h**.

Compuesto	6a	6b	6c	6d	6e	6f	6g	6h
R	(OCH ₃)	(CH ₃)	(H)	(F)	(I)	(Br)	(Cl)	(NO ₂)
Rendimiento (%)	88	72	60	80	85	75	95	77
Apariencia	Sólido amarillo	Sólido amarillo	Sólido amarillo	Sólido amarillo	Sólido amarillo	Sólido amarillo	Sólido amarillo	Sólido amarillo
Punto de fusión (°C)	212-215	216-217	158-160	225-228	218-220	212-215	250-252	209-211

Compuesto	8a	8b	8c	8d	8e	8f	8g	8h
R	(OCH ₃)	(CH ₃)	(H)	(F)	(I)	(Br)	(Cl)	(NO ₂)
Rendimiento (%)	72	23	46	46	25	91	13	88
Apariencia	Sólido amarillo	Sólido amarillo	Sólido amarillo	Sólido amarillo	Sólido amarillo	Sólido amarillo	Sólido amarillo	Sólido amarillo
Punto de fusión (°C)	209-211	226-229	239-240	215-217	229-220	222-224	213-215	224-226

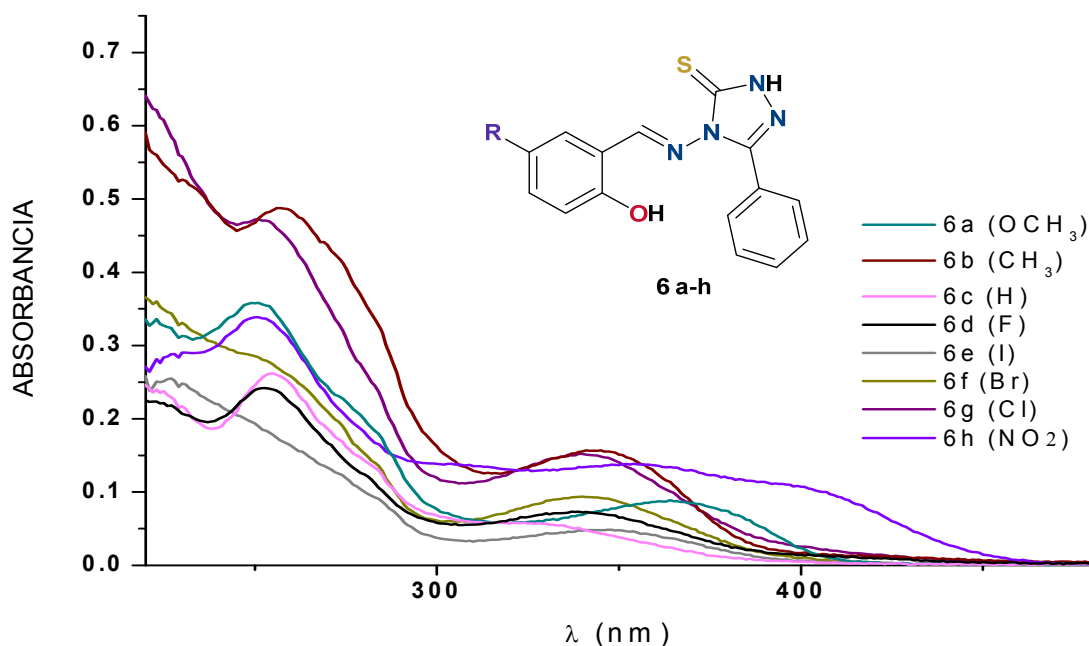
Como se mencionó en los antecedentes, las bases de Schiff **6d (H)**, **6e (I)**, **6f (Br)**, **6g (Cl)**, **6h (NO₂)**, **8c (H)** y **8f (Br)** se encuentran descritas en la literatura.

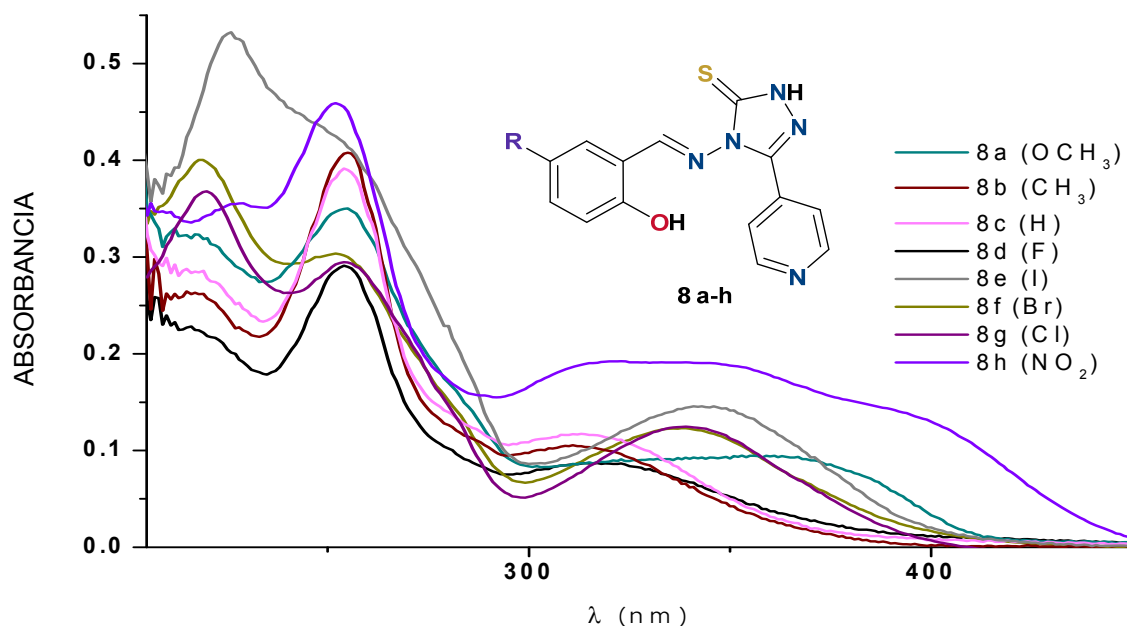
VI.II CARACTERIZACIÓN DE LAS BASES DE SCHIFF DERIVADAS DEL 1,2,4-TRIAZOL

VI.II.I ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE

En la **Tabla 19** se encuentran los datos de las transiciones electrónicas de las bases de Schiff (**6 a-h** y **8 a-h**), empleando como disolvente metanol grado HPLC.

En las **Gráficas 13** y **14** se muestran los espectros de UV-visible de las bases de Schiff, en donde se observaron en la mayoría de los compuestos tres bandas de transiciones electrónicas. La primera banda se asoció a una transición de ($\pi-\pi^*$) en 211-229 nm ($\epsilon_{\max} = 7344 - 38232 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) debida a los anillos aromáticos presentes en todas las moléculas, la segunda y tercera banda corresponden al grupo imina ($\text{C}=\text{N}$). La banda que se encuentra en el intervalo de 248-256 nm ($\epsilon_{\max} = 9535-30185 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) es debida a una transición ($\pi-\pi^*$). Finalmente, la banda que aparece en 312-365 nm ($\epsilon_{\max} = 2831-13685 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) es atribuida una transición $\eta-\pi^*$.⁶⁵





Gráfica 14. Espectro UV- visible [nm] de los compuestos **8 a-h**.

En ambas **Gráficas 13** y **14**, se observa que los espectros con el sustituyente **R=NO₂** (**6h** y **8h**) difieren de sus demás análogos. Como se había discutido en los complejos derivados de L-DOPA, los nitrobenzaldehídos presentan este comportamiento, debido al traslape de las transiciones del **NO₂** y **C=N** provocando un ensanchamiento en dicha región del espectro.⁶⁹

En la **Tabla 19** se observa que la banda correspondiente a la transición $\eta\text{-}\pi^*$ (**C=N**), en ambas series (**6 a-h** y **8 a-h**), presenta un efecto batocrómico para los compuestos **6a** (**OCH₃**), **6h** (**NO₂**), **8a** (**OCH₃**) y **8h** (**NO₂**). Esto indica que el cambio del sustituyente en el anillo bencénico influye la energía de las transiciones electrónicas del grupo imina, favoreciendo la transición $\eta\text{-}\pi^*$ a una menor energía para sustituyentes voluminosos como metoxi y nitro.

Finalmente, se observa que la transición $\pi\text{-}\pi^*$ del grupo imínico para la serie **8 a-h**, es la de mayor intensidad que las otras transiciones, esto es debido a la inclusión de la piridina en la molécula, ocasionando que para dicha región exista un traslape de la señal de la piridina con la señal del grupo azometino de la base de Schiff.

Con este estudio se confirmó la presencia del grupo azometino en ambas series de bases de Schiff, así como la presencia de uno o más anillos aromáticos.

Tabla 19. Datos de los espectros UV-visible [nm, (ϵ_{\max} / $M^{-1}cm^{-1}$)] de los compuestos **6 a-h** y **8 a-h**.

Compuesto	$\pi-\pi^*$, Aromático	$\pi-\pi^*$, C=N	$\eta-\pi^*$, C=N
6 a (OCH₃)		249 (21003)	365 (9941)
6b (CH₃)	211 (33248)	256 (23012)	343 (7362)
6c (H)		255 (20229)	324 (4732)
6d (F)	222 (19116)	252 (21411)	338 (6463)
6e (I)	226 (13224)		347 (2830)
6f (Br)	220 (29848)	250 (22556)	339 (7521)
6g (Cl)	218 (29136)	251 (20939)	339 (6612)
6h (NO₂)		251 (27660)	360 (13685)
Compuesto	$\pi-\pi^*$, Aromático	$\pi-\pi^*$, C=N	$\eta-\pi^*$, C=N
8a (OCH₃)	217 (21412)	253 (22589)	347 (6946)
8b (CH₃)	216 (18505)	255 (29895)	312 (7775)
8c (H)	217 (20925)	254 (26884)	318 (9374)
8d (F)	219 (15663)	253 (20785)	323 (7382)
8e (I)	226 (33218)	253 (24935)	343 (9336)
8f (Br)	219 (38232)	254 (30185)	339 (13605)
8g (Cl)	219 (27630)	248 (21442)	339 (9526)
8h (NO₂)	229 (7344)	252 (9535)	350 (4409)

VI.II.II ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

En la **Tabla 20** se muestran los datos de los espectros de FT-IR de los compuestos **6 a-h** y **8 a-h**. Los espectros muestran las siguientes bandas: en la región de 3472-3432 cm^{-1} la $\nu(\text{OH})$, en 1611-1598 cm^{-1} la $\nu(\text{C}=\text{N})$, indicando la formación de la base de Schiff, así como la ausencia de una banda intensa en la región de 1650 cm^{-1} causada por el aldehído precursor.⁸⁶ En la **Figura 34**, como ejemplo, se muestra el espectro de IR del compuesto **6f**.

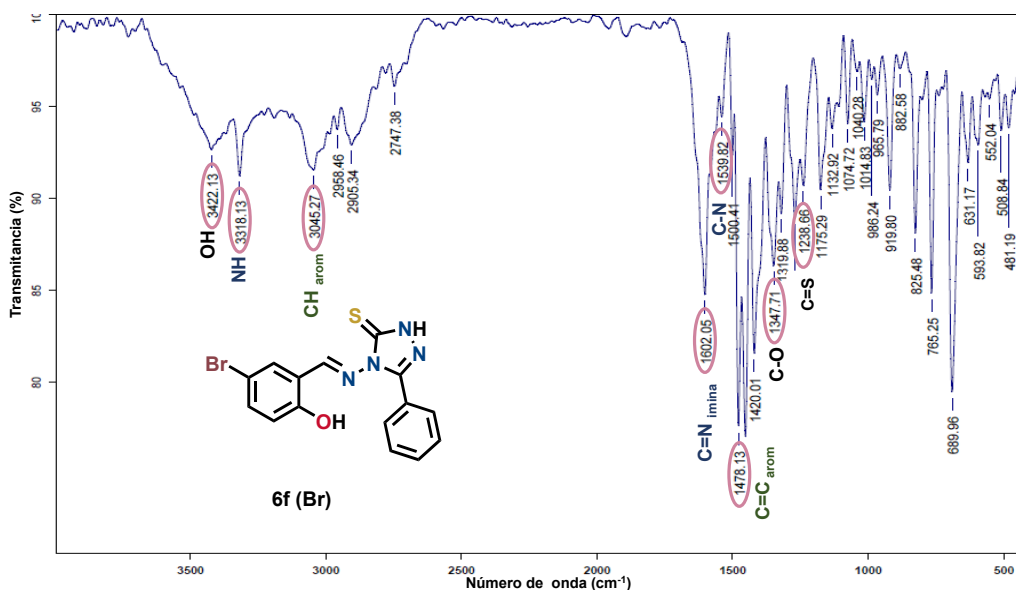


Figura 34. Espectro de TF-IR del compuesto **6f (Br)**.

Los espectros de IR mostraron que las moléculas presentan el equilibrio tautomérico tiona-tiol, **Figura 35**. Por lo tanto, se observaron dos bandas en la región de 1259-1211 cm^{-1} y en 1577-1539 cm^{-1} correspondientes a los estiramientos $\text{C}=\text{S}$ y $\text{C}=\text{N}$, los cuales se encuentran combinados. Además, la formación de la tiona se confirma por la presencia de una banda en la región de 3386-3196 cm^{-1} correspondiente al $\nu(\text{N}-\text{H})$.

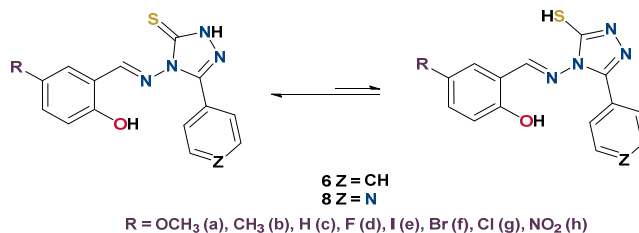


Figura 35. Equilibrio tautomérico tiona-tiol

En el caso de los compuestos con sustituyente **R = NO₂** (**6h** y **8h**), muestran una banda intensa en la región de 1300 cm⁻¹ del $\nu(\text{O-N=O})$. Esta banda logra traslapar las demás bandas en dicha región, por lo que no se pudieron asignar.

En conclusión, ambas series de compuestos, **6 a-h** y **8 a-h**, se encuentra en su forma tautomérica de tiona. Además, al comparar los valores de las bandas de estiramiento, la serie **8 a-h** se encuentran ligeramente a un menor número de onda.

Tabla 20. Bandas vibracionales principales de las bases de Schiff **6 a-h** y **8 a-h** en cm⁻¹.

*Se traslapa con otra banda.

Compuesto	6a (OCH ₃)	6b (CH ₃)	6c (H)	6d (F)	6e (I)	6f (Br)	6g (Cl)	6h (NO ₂)
$\nu(\text{OH}_{\text{Al, arom}})$	3472	3439	3414	3432	3420	3422	3466	3432
$\nu(\text{NH})$	3326	3386	3277	3324	3293	3318	3116	3196
$\nu(\text{CH}_{\text{arom}})$	3059	3060	3064	3064	3060	3045	3083	3091
$\nu(\text{C=N})$	1608	1602	1604	1611	1598	1602	1599	1598
$\nu(\text{C-N})$	1574	1577	1545	1575	1551	1539	1562	1546
$\nu_{\text{sim}}(\text{C=C})$	1471	1451	1456	1454	1451	1478	1476	1448
	1349	1350	1365	1344	1345	1347	1349	*
$\nu_{\text{sim}}(\text{C=S})$	1211	1219	1211	1249	1244	1238	1234	1252
Compuesto	8a (OCH ₃)	8b (CH ₃)	8c (H)	8d (F)	8e (I)	8f (Br)	8g (Cl)	8h (NO ₂)
$\nu(\text{OH}_{\text{Al, arom}})$	3383	3419	3418	3411	3432	3392	3440	3436
$\nu(\text{NH})$	3235	3239	3233	3233	3216	*	*	*
$\nu(\text{CH}_{\text{arom}})$	3158	3041	3041	3043	3173	3046	3064	*
$\nu(\text{C=N})$	1604	1602	1602	1604	1606	1602	1602	1602
$\nu(\text{C-N})$	1573	1556	1516	1574	1549	*	1584	1544
$\nu_{\text{sim}}(\text{C=C})$	1438	1458	1458	1441	1472	1474	1480	1443
$\nu(\text{C-O})$	1337	1355	1355	1357	1347	1338	1342	1327
$\nu_{\text{sim}}(\text{C=S})$	1209	1217	1216	1219	1220	1244	1215	1248

VI.IV.III ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

La elucidación estructural de los compuestos **6 a-h** y **8 a-h**, se llevó a cabo a partir del análisis de sus espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , y el uso de experimentos bidimensionales como HSQC, HMBS y COSY. Se empleó como disolvente DMSO- d_6 .

Los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **6 a-h** y **8 a-h**, exhibieron las señales esperadas, **Tabla 21**. En ambas series, se observa que el intervalo del desplazamiento químico del **H-7** asignado a la imina va de 9.40 a 10.47 ppm, por lo que éste se ve modulado de acuerdo con el sustituyente en el anillo aromático. Además, difieren en la multiplicidad de las señales al remplazar el anillo aromático por piridina (**6 a-h** y **8 a-h**). Sin embargo, ambas series de compuestos presenta señales y desplazamientos químicos similares. En el caso de los hidrógenos pertenecientes al anillo aromático (**H-3**, **H-5** y **H-6**) se desplazan a diferentes frecuencias dependiendo del sustituyente en el **C-4**.

Los hidrógenos del anillo aromático sustituido presentaron tres señales, la primera es una señal doble del **H-3**, debida al acoplamiento con el hidrógeno en posición para (**H-6**). Una señal doble para el **H-5** por el acoplamiento con el **H-6**. Y finalmente, una señal doble de doble asignada al **H-6** causada por el acoplamiento con el **H-5** y su acoplamiento con el hidrógeno en la posición para (**H-3**). En el caso particular del compuesto **6c (H)** se observó dos señales dobles (**H-3** y **H-6**) y dos señales triples (**H-4** y **H-5**).

Las señales del anillo aromático del núcleo triazólico para los compuestos **6 a-h** se observan tres señales, la primera es una señal doble del **H-11**, la cual se acopla al **H-12**. Las otras dos señales son triples y corresponden a los **H-12** y **H-13**. Sin embargo, para los compuestos **8 a-h**, solo se observan dos señales dobles asignadas a los **H-11** y **H-12**.

En la **Figura 36** se muestra como ejemplo el espectro del compuesto **6e (I)**. En donde se observa una señal simple en la región de 10.17 ppm asignada al **H-7** perteneciente grupo azometino, los hidrógenos que corresponden al fenilo del anillo

del triazol permanecen invariables en todos los compuestos, **Tabla 21**. Lo anterior confirma la estructura y conectividad de las bases de Schiff (**6 a-h** y **8 a-h**).

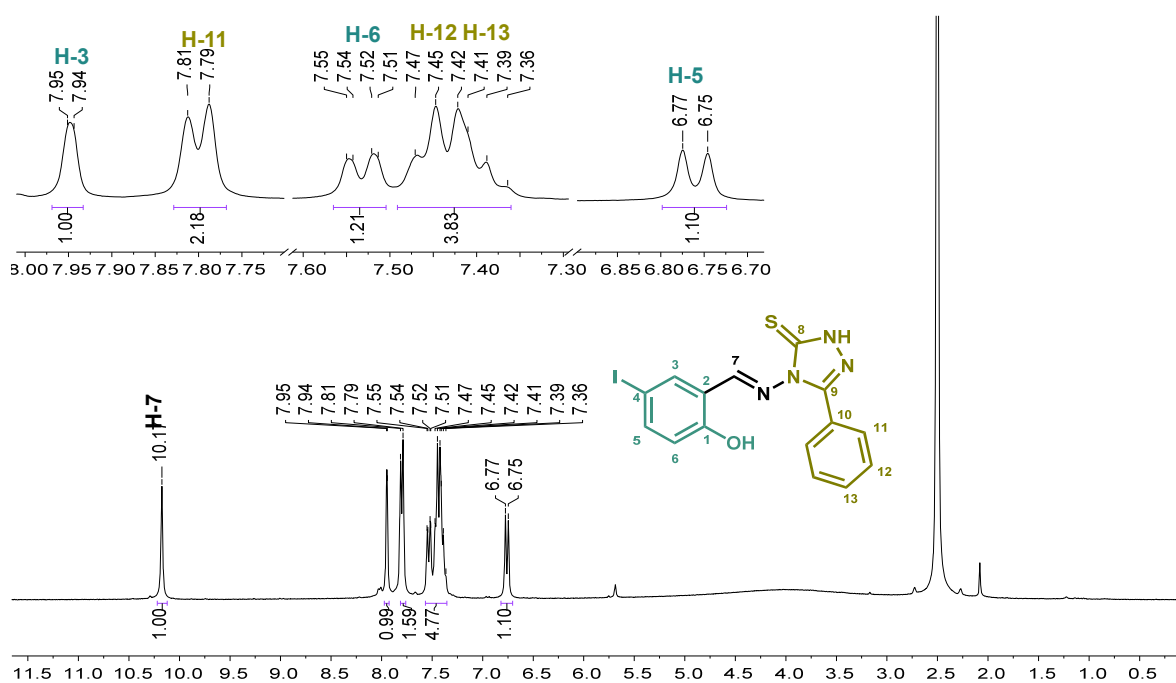
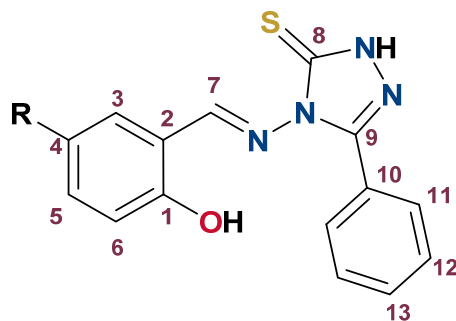


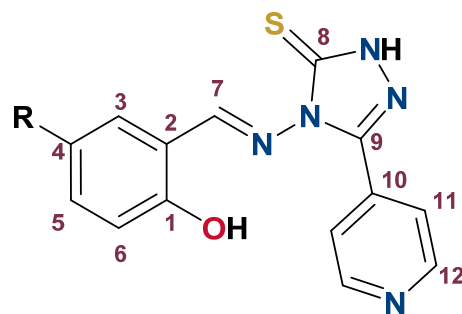
Figura 36. Espectro de RMN de ^1H para el compuesto **6e (I)** [300 MHz, DMSO-d_6] (ppm).

Tabla 21. Datos de RMN de ^1H [300 MHz, DMSO- d_6] para los compuestos **6 a-h** y **8 a-h**, (ppm).

R	6a (OCH ₃)	6b (CH ₃)	6c (H)	6d (F)	6e (I)	6f (Br)	6g (Cl)	6h (NO ₂)
H-3	7.25 (d, $J = 2.7$ Hz)	7.80 (d, $J = 7.7$ Hz)	8.04 (d, $J = 7.8$ Hz)	7.06 (d, $J = 4$ Hz)	7.95 (d, $J = 2.3$ Hz)	7.87-7.78 (m)	7.70 (d, $J = 2.7$ Hz)	8.55 (d, $J = 3.3$ Hz)
H-4			7.47-7.29 (m)					
H-5	6.98 (s)	6.90 (d, $J = 8.3$ Hz)	6.87 (t, $J = 7.3$ Hz)	7.15 (dd, $J = 8.6, 3$ Hz)	7.53 (dd, $J = 8.7,$ 2.3 Hz)	7.53-7.43 (m)	7.27 (dd, $J = 9.0,$ 2.4 Hz)	6.20 (d, $J = 9.7$ Hz)
H-6	8.03 (d, $J = 6.9$ Hz)	7.20 (d, $J = 8.3$ Hz)	7.73 (d, $J = 7.7$ Hz)	8.03 (d, $J = 8.1$ Hz)	6.76 (d, $J = 8.7$ Hz)	6.95 (d, $J = 8.9$ Hz)	7.10 (d, $J = 8.8$ Hz)	7.91 – 7.77 (m)
H-7	10.37 (s)	10.21 (s)	10.30 (s)	10.41 (s)	10.17 (s)	10.11 (s)	10.22 (s)	9.40 (s)
H-11	7.83 (d, $J = 7.6$ Hz)	7.61 – 7.33 (m)	7.84 (d, $J = 7.5$ Hz)	7.84 (d, $J = 7.0$ Hz)	7.80 (d, $J = 7.4$ Hz)	7.87-7.78 (m)	7.87 (d, $J = 7.3$ Hz)	7.91 – 7.77 (m)
H-12	7.49-7.34 (m)	7.61 – 7.33 (m)	7.47-7.29 (m)	7.47-7.32 (m)	7.49-7.38 (m)	7.53-7.43 (m)	7.51-7.35 (m)	7.58 – 7.48 (m)
H-13	7.49-7.34 (m)	7.61 – 7.33 (m)	7.47-7.29 (m)	7.47-7.32 (m)	7.49-7.38 (m)	7.53-7.43 (m)	7.51-7.35 (m)	7.58 – 7.48 (m)
H-14		2.26 (s)						
H-15	3.71 (s)							



R	8a (OCH ₃)	8b (CH ₃)	8c (H)	8d (F)	8e (I)	8f (Br)	8g (Cl)	8h (NO ₂)
H-3	7.33 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz)	7.57 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz)	7.81 (dd, <i>J</i> = 7.8)	7.10 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz)	8.07 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz)	7.88 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz)	7.50-7.32 (m)	8.59 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz)
H-4			7.37 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz)					
H-5	7.01-6.93 (m)	6.93 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz)	6.92 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz)	7.23 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.3 Hz)	6.85 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz)	7.02 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz)	7.18 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz)	6.34 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 2H)
H-6	8.04 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz)	7.19 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.8 Hz)	7.10 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz)	7.54 (dd, <i>J</i> = 9.4, 3.2 Hz)	7.69 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.2 Hz)	7.48 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.6 Hz)	6.87 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz)	7.93 (dd, <i>J</i> = 9.6, 3.2 Hz)
H-7	10.35 (s)		10.24 (s)	10.48 (s)	10.12 (s)	10.31 (s)	10.29 (s)	9.57 (s)
H-11	7.87 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz)	7.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz)	7.86 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz)	8.07 – 7.99 (m)	7.83 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz)	7.84 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz)	7.50-7.32 (m)	7.86 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz)
H-12	8.63 (dd, <i>J</i> = 9.6, 6.0 Hz)	8.63 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz)	8.03 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz)	8.60 (dd, <i>J</i> = 6.3, 1.8 Hz)	8.70 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz)	8.62 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz)	7.78 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz)	8.03 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz)
H-14		2.27 (s)						
H-15	3.71 (s)							



En la **Tabla 22** se enlistan los datos de los espectros de RMN de ^{13}C para las bases de Schiff (**6 a-h** y **8 a-h**). Se observó que las señales correspondientes al anillo del triazol permanecen sin cambios en el desplazamiento. Por otro lado, el **C-7** perteneciente al grupo imina aparece en la región de 166 a 156 ppm, lo cual se encuentran dentro de los valores descritos en la literatura.⁷⁶ Además, el desplazamiento de este carbono está de acuerdo con naturaleza electrodonadora o electroattractora del sustituyente en el **C-4**.

También, se observó que los carbonos aromáticos correspondientes al anillo aromático están fuertemente influenciados por el tipo de sustituyente. Así como, los carbonos del anillo triazólico presentaron cambios en los desplazamientos, debidos al cambio del anillo aromático (**6 a-h**) por piridina (**8 a-h**).

A manera de ejemplo, la **Figura 37** se muestra el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **6e (I)**. En donde, en color turquesa se muestran los carbonos pertenecientes al anillo aromático derivado del salicilaldehído, en color verde los correspondientes al anillo del triazol y finalmente en negro al grupo azometino.

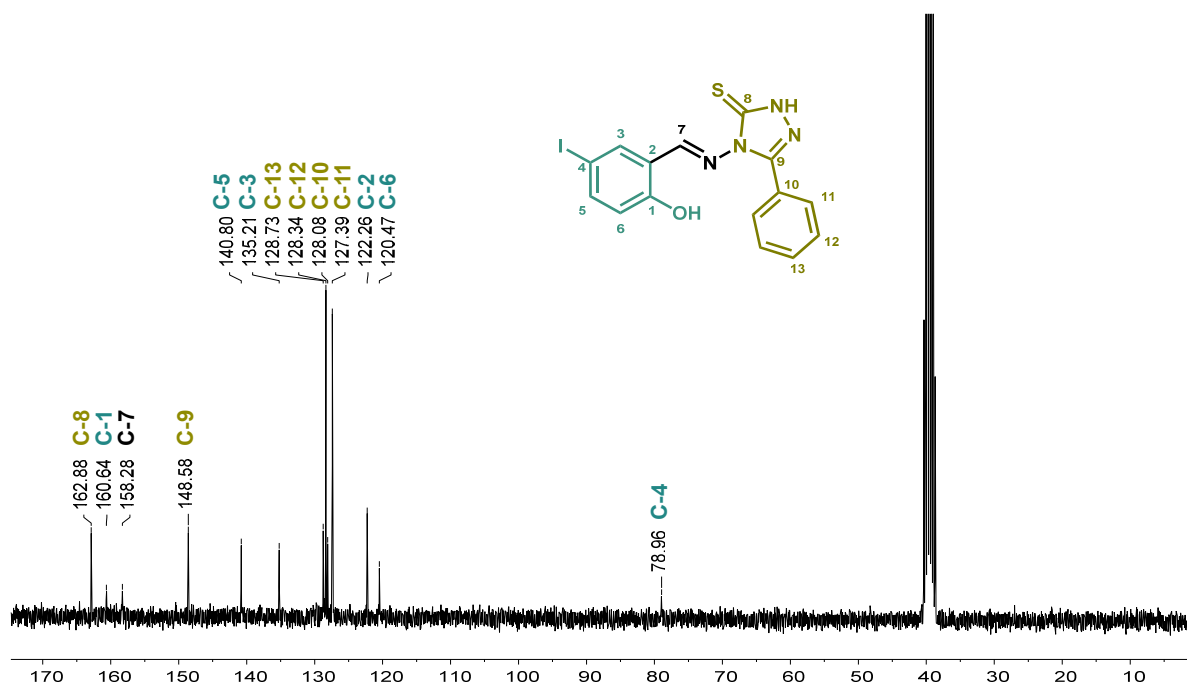
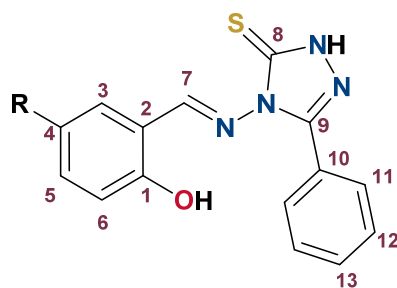


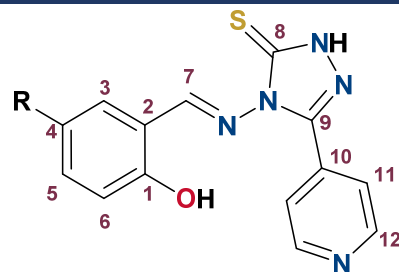
Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C compuesto **6e (I)**, [76 MHz, DMSO- d_6] (ppm).

Tabla 22. Datos de RMN de ^{13}C [76 MHz, DMSO-d_6] de los compuestos **6 a-h** y **8 a-h**, (ppm).

R	6a (OCH ₃)	6b (CH ₃)	6c (H)	6d (F)	6e (I)	6f (Br)	6g (Cl)	6h (NO ₂)
C-1	162.89	161.67	163.04	162.97	160.64	160.14	161.16	163.15
C-2	110.88	118.70	118.69	112.06	122.26	121.44	121.10	118.75
C-3	117.93	128.92	132.82	118.53	135.2	130.20	125.42	126.32
C-4	152.25	146.20	117.15	119.60	78.96	110.00	120.22	125.62
C-5	119.33	117.03	119.34	120.39	140.8	120.10	120.06	123.29
C-6	120.31	134.57	128.77	126.67	120.47	136.33	132.23	130.92
C-7	158.87	156.83	159.33	156.81	158.28	159.61	158.83	167.10
C-8	152.74	163.22	166.68	156.32	162.88	163.04	163.06	163.15
C-9	148.86	148.99	148.62	148.68	148.58	149.17	148.65	148.72
C-10	128.47	129.51	128.22	128.19	128.08	129.35	128.14	129.16
C-11	127.48	127.96	128.06	127.19	127.39	127.23	127.42	126.32
C-12	128.74	128.28	128.35	128.79	128.73	128.97	128.77	128.50
C-13	128.50	128.13	128.53	128.49	128.34	128.40	128.37	129.27
C-14		20.45						
C-15	55.59							



R	8a (OCH ₃)	8b (CH ₃)	8c (H)	8d (F)	8e (I)	8f (Br)	8g (Cl)	8h (NO ₂)
C-1	152.87	156.63	165.11	164.56	158.28	159.24	160.07	163.66
C-2	120.94	119.29	119.64	119.74	120.01	122.15	119.00	118.72
C-3	110.61	128.41	128.24	120.43	135.94	129.29	129.54	126.98
C-4	152.66	128.61	117.71	118.20	81.91	110.13	127.51	125.39
C-5	118.16	117.02	119.90	118.12	119.88	120.00	116.92	125.05
C-6	120.68	134.13	133.78	112.05	142.16	135.80	133.89	129.92
C-7	158.87	159.96	159.30	156.23	157.41	157.94	156.61	166.35
C-8	164.96	164.29	168.71	168.26	163.24	164.87	163.43	168.67
C-9	146.77	146.26	146.05	146.41	142.16	146.92	148.97	146.77
C-10	135.73	136.04	135.94	135.40	135.52	135.41	128.41	133.51
C-11	120.79	120.73	120.77	120.59	121.81	121.19	128.61	122.12
C-12	150.68	150.16	150.30	149.83	150.51	150.45	128.77	150.63
C-13		20.53						
C-14	55.88							



La asignación completa se realizó con ayuda de experimentos bidimensionales. Como ejemplo en la **Figura 38** se muestra el HSQC del compuesto **6e (I)**, con el cual se pudo correlacionar cada hidrógeno previamente asignado en el espectro de RMN de ^1H con su respectivo carbono.

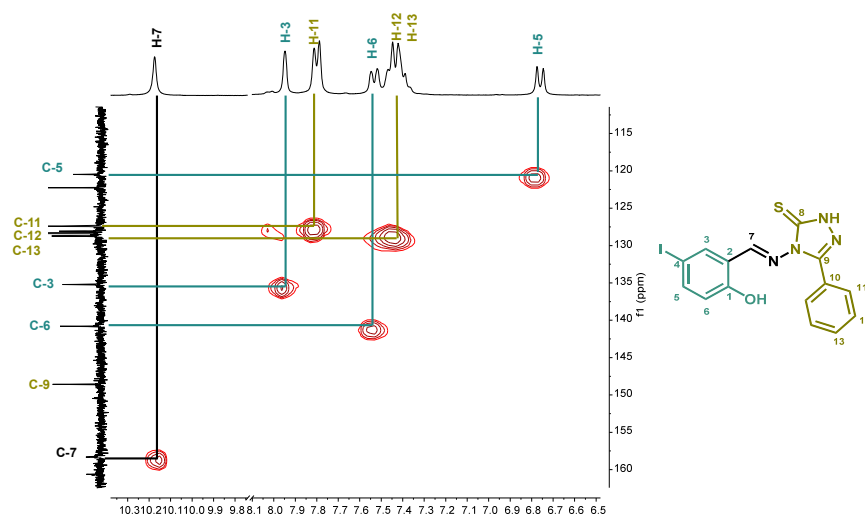


Figura 38. Espectro HSQC (^1H - ^{13}C) del compuesto **6e (I)**.

En el espectro de HMBC, **Figura 39**, se observa la correlación ^1H - ^{13}C a dos y tres enlaces de distancia. De acuerdo con este espectro el **H-7** está correlacionado con el **C-6** y **C-3**, como se esperaba. De manera análoga se observaron las demás correlaciones entre los hidrógenos del sistema aromático con los carbonos cercanos.

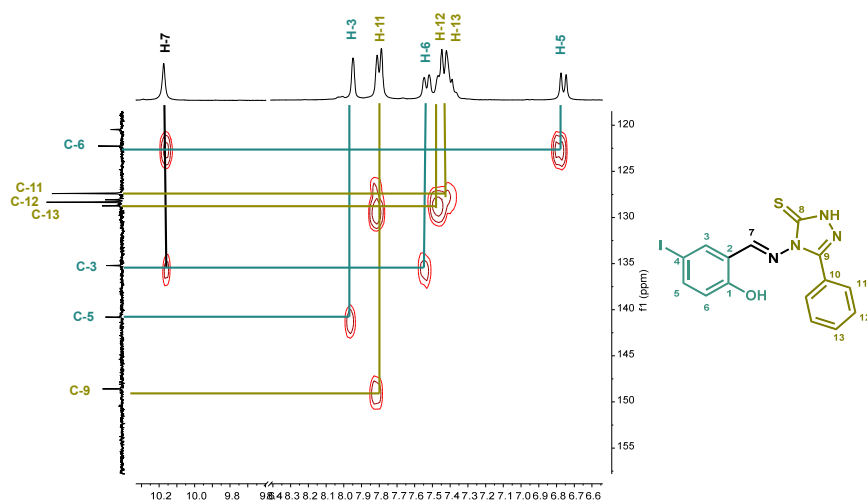
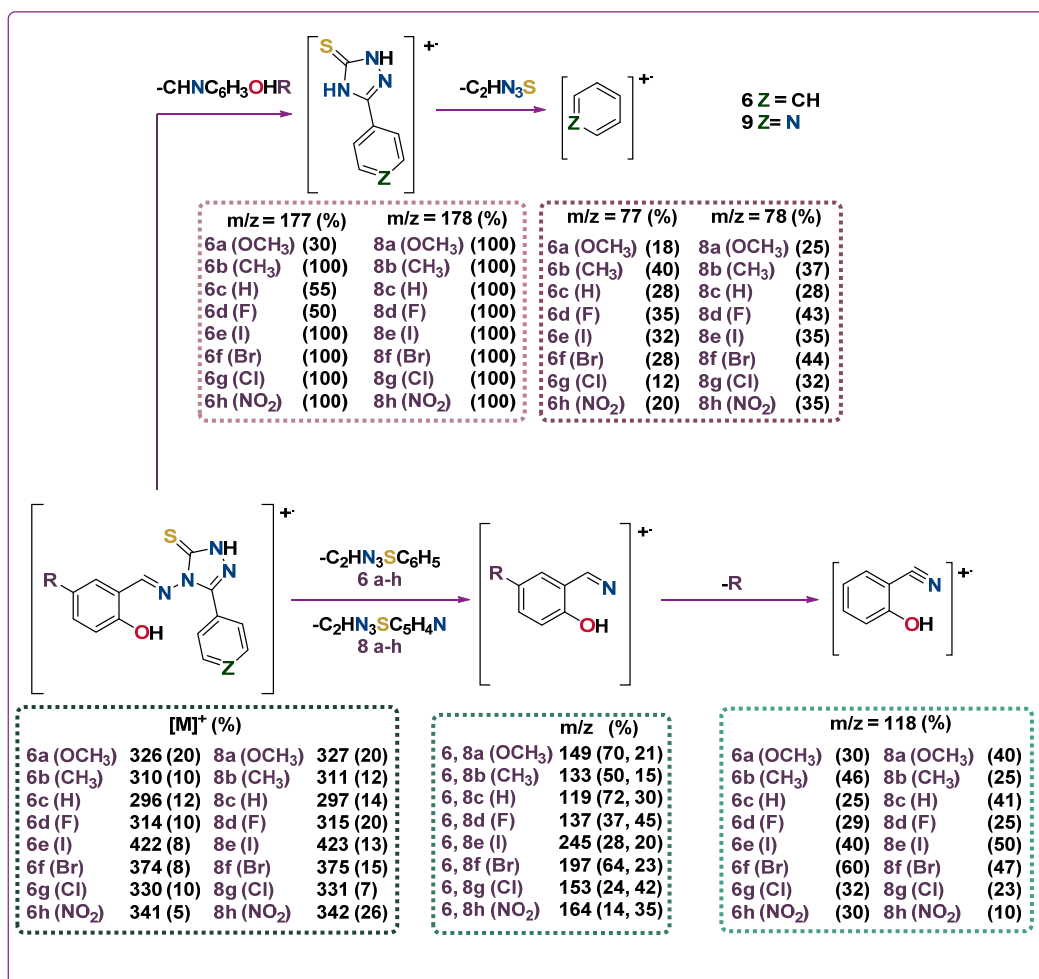


Figura 39. Espectro HMBC (^1H - ^{13}C) del compuesto **6e (I)**.

VI.II.IV ESPECTROMETRÍA DE MASAS

El análisis por espectrometría de masas se realizó mediante la técnica de impacto electrónico, en ambas series de compuestos se observó un patrón de fragmentación similar.

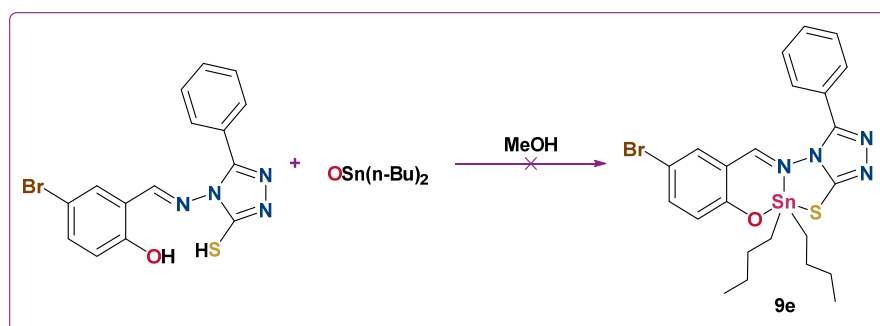
Todos los compuestos de las series **6 a-h** y **8 a-h** presentaron la fragmentación descrita en el **Esquema 16**, en donde el ión molecular de las bases de Schiff fue observable en todos los casos confirmando la masa molecular de los compuestos. Las diferencias observadas en cada espectro son debidas al sustituyente que posee el anillo derivado del salicilaldehído. Por ejemplo, en los compuestos **6f**, **8f (Br)** y **6g**, **8g (Cl)** mostraron la pérdida del halógeno y presentaron el patrón isotópico esperado para bromo (1:1) y cloro (3:1).



Esquema 16. Posible patrón de fragmentación de los compuestos **6 a-h** y **8 a-h**.

VI.III SÍNTESIS DE ORGANOESTANANOS DERIVADOS DEL 1,2,4-TRIAZOL

Una vez caracterizados y aislados los ligantes (**6 a-h** y **8 a-h**). Se inició la síntesis de los complejos de estaño(IV) propuestos, mediante el uso de la metodología descrita en el **Esquema 17**. Sin embargo, al caracterizar por RMN de ^1H se observó que la reacción no procedió, un indicador fue la ausencia de las señales correspondientes a los grupos butilos unidos al estaño. Es por ello, que decidió explorar otras condiciones de reacción, pero los resultados no fueron satisfactorios (**Tabla 23**).



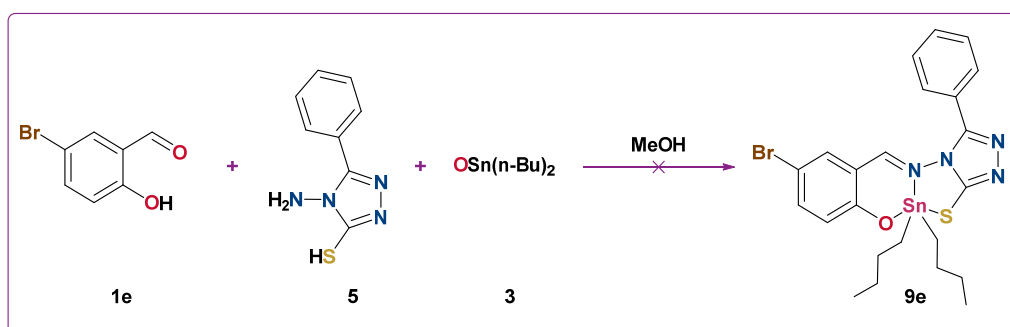
Esquema 17. Metodología en dos pasos para la síntesis del compuesto **9e (Br)**.

Tabla 23. Condiciones de reacción y observaciones para el compuesto **9e (Br)**.

Ruta sintética	Disolvente	Tiempo de reacción (h)	Observaciones en RMN de ^1H
Dos pasos	Metanol	24	No se muestran las señales características de la cadena alifática de los butilos.
	Tolueno: metanol	48	Se observó una mezcla de señales en el espectro, atribuidas al producto y al ligante.
	Benceno	12	No hay señales en la región alifática características de los butilos enlazados al estaño.

Debido a que los resultados no fueron los esperados mediante la síntesis en dos pasos. Se decidió explorar como estrategia sintética la metodología en un paso, como se había planteado en los objetivos. Inicialmente se realizó un ensayo empleando la metodología descrita en el **Esquema 18**. Pero, la RMN de ^1H

evidenció la presencia de la señal característica del hidrógeno perteneciente al aldehído precursor.



Esquema 18. Ruta sintética prueba para la síntesis del compuesto **9e (Br)**.

Tabla 24. Condiciones de reacción y observaciones para el compuesto **9e (Br)**.

Ruta sintética	Disolvente	Tiempo de reacción (h)	Observaciones en RMN de ¹ H
Un paso	Metanol	12	Solo se observa las señales características de la base de Schiff y un poco de materia prima
		10	No hay una conversión total de la materia prima.
	Tolueno: metanol	24	Las integrales de los butilos con respecto a la señal de la imina son mucho menores a la esperada.
		48	Se ven las señales características a los butilos y la inclusión de la base de Schiff. El espectro de RMN solo muestra un solo producto, sin embargo, la integración de las señales correspondientes a las cadenas de butilo es mayor a la esperada.

Con base en lo anterior, se realizó una serie de cambios en la metodología para encontrar las condiciones de reacción óptimas para obtener el producto deseado, **Tabla 24**. Con los resultados obtenidos, se decidió que las mejores condiciones de reacción son: como disolvente una mezcla tolueno: metanol (80:20) y 48 horas de calentamiento en un solo paso.

En la **Figura 40** se muestra el seguimiento de la reacción mediante RMN de ^1H . Se observó que, al aumentar el tiempo de reacción, el área bajo la curva de las señales de los butilos incrementa. Además, las señales correspondientes a la base de Schiff permanecen invariables, pero en el caso de la señal de la imina es muy ancha y no presenta las señales satélites, debidas al acoplamiento a tres enlaces de distancia con el estaño.

Después de 48 horas de reacción, se observó que la integración de las señales alifáticas correspondía a 32 hidrógenos, doble del valor esperado, infiriendo que el compuesto formado podría ser una especie que posee dos átomos de estaño.

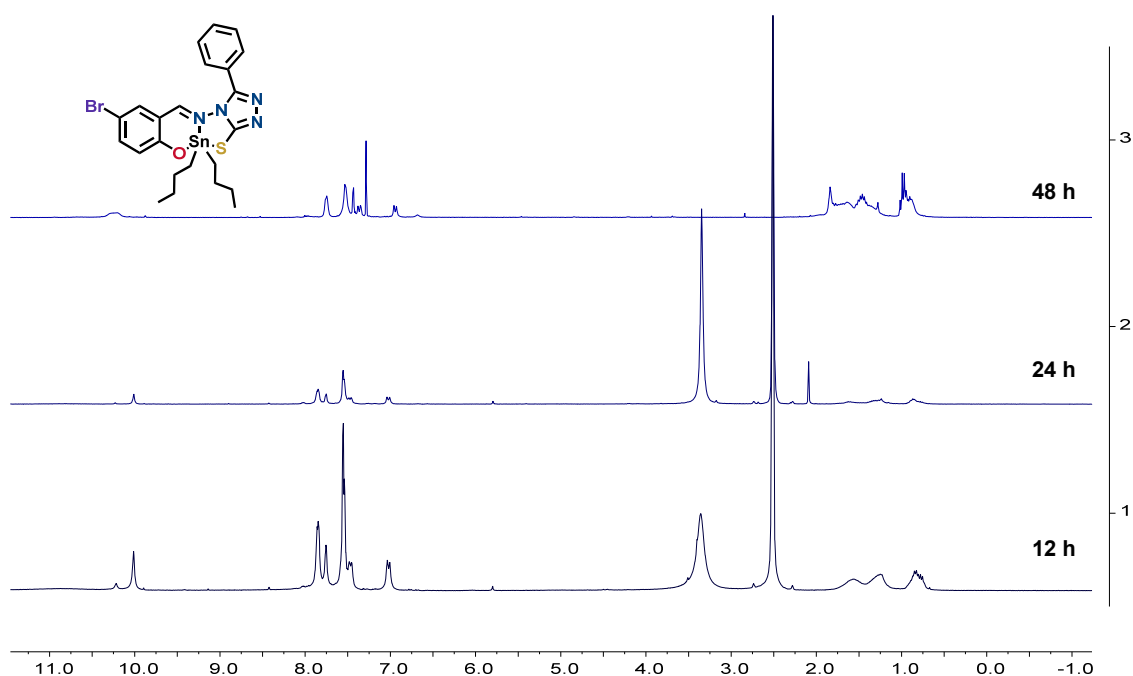


Figura 40. Espectro de RMN de ^1H [300 MHz, DMSO-d_6] del compuesto **9e (Br)** a 24 (1), 48 (2) y 72 (3) horas de refluxo en Tolueno: Metanol (80:20), (ppm).

La RMN de ^{119}Sn permitió corroborar la presencia del estaño en la molécula y conocer el número de coordinación. En la **Figura 41** se presenta el espectro para el compuesto **9e (Br)**, en el cual se aprecian dos señales en -157 y -187 ppm, revelando que la molécula contiene dos átomos de estaño no equivalentes.⁷² Los valores de desplazamiento químico se encuentran en el intervalo esperado para especies pentacoordinadas, lo cual concuerda con la integración de la región alifática del espectro.

Con la información obtenida de la RMN, se propuso que el compuesto sintetizado podría ser un dímero con dos átomos de estaño pentacoordinados diferentes. En donde el nitrógeno de la imina no participa en la coordinación con el centro metálico, ya que no presenta un desplazamiento químico como se esperaría observar en la RMN de ^1H y tampoco se observaron las señales satélites debidas al acoplamiento a tres enlaces de distancia con el estaño.

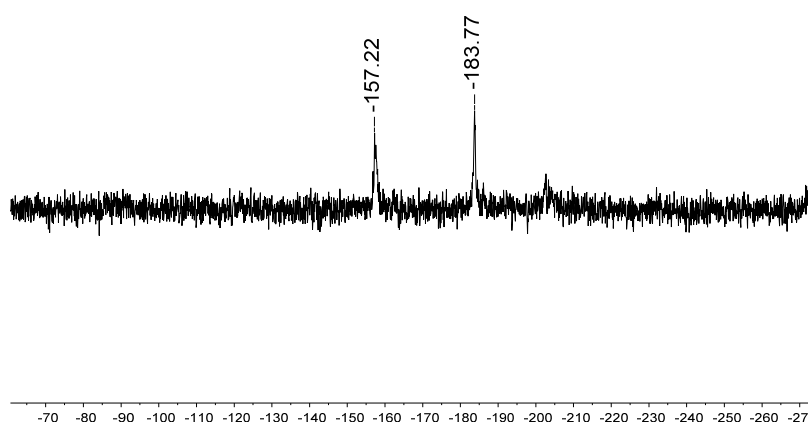


Figura 41. Espectro de RMN de ^{119}Sn [112 MHz, DMSO-d_6] del compuesto **9e (Br)**.

La espectrometría de masas, por la técnica FAB^+ , mostró el ión en m/z 1003, indicando que se trataba de una estructura polinuclear, que contenía más de dos átomos de estaño como se había sugerido anteriormente.

A partir de estos datos se planteó la posibilidad de que el compuesto obtenido, en las condiciones de reacción empleadas, podía deberse a una estructura del tipo escalera. Explicando así la presencia de dos estaños químicamente no equivalentes en RMN de ^{119}Sn y el patrón de fragmentación de masas.

Para el compuesto, **9b (CH₃)**, se obtuvieron cristales adecuados para realizar su estudio por DRX de monocristal. El refinamiento de los datos mostró la formación de una estructura multinuclear de tipo escalera, lo cual explica los datos obtenidos en la RMN de ^{119}Sn y ^1H .

VI.III.I DIFRACCIÓN DE RAYOS-X

El compuesto **9b** (CH₃), se logró cristalizar en una mezcla CH₂Cl₂-metanol. Con la cual se pudo confirmar la formación de la estructura tipo escalera, **Figura 42**. En la **Tabla 25**, se resumen los datos cristalográficos para el análisis del compuesto **9b**.

Tabla 25. Datos cristalográficos del compuesto **9b**.

Compuesto	9b (CH ₃)	
Fórmula empírica	C ₆₆ H ₁₀₄ N ₈ O ₆ S ₂ Sn ₄	
Temperatura	100 (2) K	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo espacial	P2 ₁ /n	
Dimensiones de la celda unitaria	a = 21.013(9) Å	α = 90°
	b = 19.131(9) Å	β = 117.43(3)°
	c = 21.605(7) Å	γ = 90°
Z	4	
Volumen	7709 (6) Å ³	
Densidad calculada (g/cm ³)	1.417	
Coefficiente de Absorción	1.384 mm ⁻¹	
Número de reflexiones colectadas	79426	
Reflexiones independientes (R _{int})	16823 (0.0594)	
Datos	16823	
Número de parámetros	1034	
Índices finales [$I > 2\sigma(I)$]	R ₁ =0.0537, wR ₂ =0.1290	
Índices finales (todos los datos)	R ₁ =0.0669, wR ₂ =0.1407	
GOF	1.105	

Como se observa en la **Figura 42**, el compuesto **9b** representa una estructura oxo-organocluster de estaño, con cuatro centros metálicos de estaño alternados con oxígenos en el esqueleto de la estructura, generando un compuesto tipo escalera con tres anillos de cuatro miembros de Sn₂O₂.nLa estructura posee átomos de estaño exocíclicos y endocíclicos puenteados con átomos de oxígeno. Además, se observa que el ligante se enlazan al átomo de estaño en posiciones exocíclicas por medio del nitrógeno del triazol, confirmando que las bases de Schiff se comportan como ligantes monodentados, dejando libre el nitrógeno del grupo azometino (C=N). Este último al no coordinarse al centro metálico, queda disponible para interactuar con OH del anillo bencénico y generar un puente de hidrógeno intramolecular a una distancia de 1.92 Å, **Tabla 26**. Los átomos de estaño son pentacoordinados y

poseen dos enlaces organometálicos provenientes de los grupos butilo. Sin embargo, poseen un ambiente electrónico diferente ya que las posiciones exocíclicas se encuentran enlazadas de manera covalente con un átomo de nitrógeno de la base de Schiff, mientras que los átomos de estaño endocíclicos solo interactúan con átomos de oxígeno.

La **Figura 42** es la representación en ORTEP, los grupos butilo están desordenados y solamente se ha representado la contribución mayoritaria para mayor claridad.

Tabla 26. Puentes de hidrógeno [\AA y $^\circ$] para **9b**.

D-H...A	d (D-H)	d (H...A)	d (D...A)	\angle (DHA)
O(5)-H(5)...N(6)	0.849 (10)	1.92 (4)	2.673 (6)	147 (7)
O(6)-H(6A)...N(51)	0.850 (10)	1.95 (4)	2.702 (6)	147 (6)

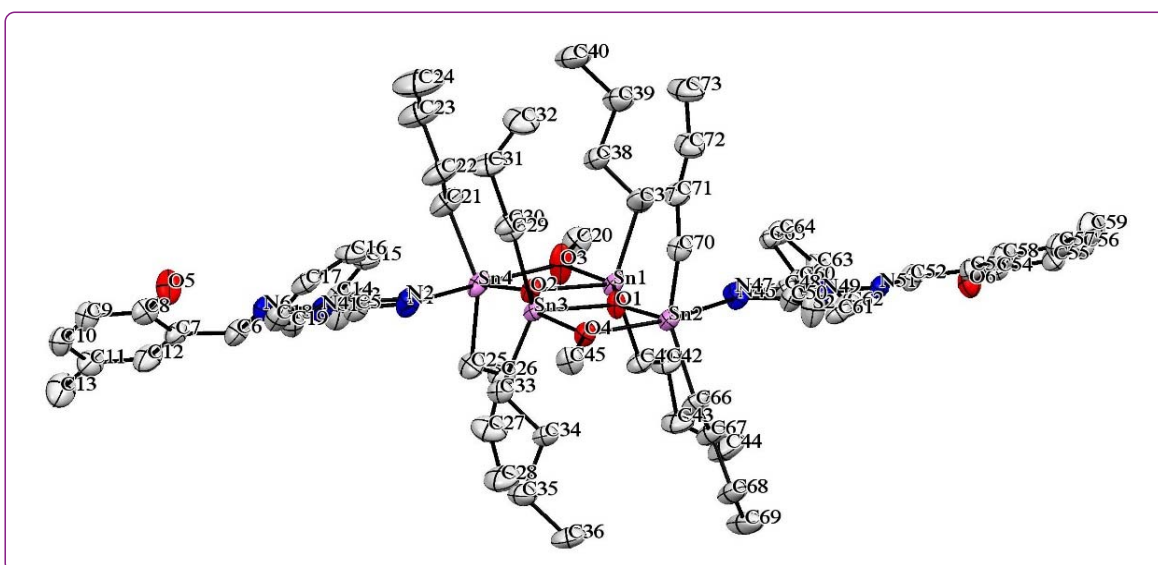


Figura 42. Representación en el modelo ORTEP del compuesto **9b** con elipsoides con un 40% de probabilidad de la ubicación de las posiciones atómicas. Los átomos se encuentran coloreados de acuerdo con el sistema CPK.

Como se observa en la **Tabla 27** para los enlaces Sn-O las distancias de enlace se encuentran dentro del intervalo descrito en la literatura.⁸⁷ Se observó que en los estaños exocíclicos uno de los enlaces Sn-O son más largos que los otros dos. Por ejemplo, el enlace Sn(1)-O(2) de 2.103 \AA es más corto que Sn(1)-O(3) de 2.230 \AA ,

lo anterior puede deberse a que el oxígeno 3 proviene del metoxilo, por lo que puede estar en equilibrio el enlace coordinado y covalente, haciéndolo un poco más largo.

En el caso de las distancias del enlace Sn-C, los valores mostrados en la **Tabla 27** concuerdan con lo descrito en informes previos. Pero se aprecia un ligero incremento de este enlace en los Sn(2)-C(66) 2.184 Å y Sn(4)-C(25) 2.185 Å, con respecto a los demás enlaces Sn-C, posiblemente debido al impedimento estérico que genera la unión con la base de Schiff a este centro metálico. El enlace Sn-N presenta distancias de enlace similares en ambos átomos y corresponde a un enlace covalente. Finalmente, las distancias de los enlaces S(1)-C(5) 1.715 Å y S(2)-C(50) 1.720 Å, confirman que se trata de un enlace doble, por lo que la base de Schiff está en su forma tautomérica tiona como se había discutido en la sección de IR en los ligantes, favoreciendo la formación de este tipo de estructuras.

Tabla 27. Distancia de enlaces [Å] seleccionados para **9b**.

Enlace	Distancia	Enlace	Distancia	Enlace	Distancia
Sn(1)-O(2)	2.103 (3)	Sn(4)-O(2)	2.064 (3)	Sn(4)-C(21)	2.179 (6)
Sn(1)-O(1)	2.156 (3)	Sn(4)-O(3)	2.186 (4)	Sn(4)-C(25)	2.185 (8)
Sn(1)-O(3)	2.230 (4)	Sn(1)-C(37)	2.146 (6)	Sn(2)-N(46)	2.292 (4)
Sn(2)-O(1)	2.066 (3)	Sn(1)-C(41)	2.171 (5)	Sn(4)-N(1)	2.289 (5)
Sn(2)-O(4)	2.205 (3)	Sn(2)-C(70)	2.164 (6)	S(1)-C(5)	1.715 (6)
Sn(3)-O(1)	2.097 (3)	Sn(2)-C(66)	2.184 (5)	S(2)-C(50)	1.720 (5)
Sn(3)-O(2)	2.157 (3)	Sn(3)-C(33)	2.154 (5)		
Sn(3)-O(4)	2.224 (3)	Sn(3)-C(29)	2.162 (5)		

Considerando que los átomos de estaño presentan las geometrías planteadas en la **Figura 43 B y C**, los ángulos de enlace O-Sn-O enlistados en la **Tabla 28**, presentan valores en el intervalo de 71-75 ° debido a la formación del anillo de cuatro miembros de Sn₂O₂. Esto conlleva a la distorsión de la geometría del estaño, al analizar los ángulos C-Sn-C que se encuentran en las posiciones ecuatoriales, el ángulo es mayor al esperado y se encuentra en el intervalo de 131-140°.

Por otro lado, el ángulo que es debido a O-Sn-N varía dependiendo al átomo de oxígeno que se observe. En uno de los casos el ángulo es cercano a 90°, ya que es que se encuentra en posición ecuatorial. En el otro que se presume se encuentra en la posición axial, el ángulo es cercano a 160°. Finalmente, para los ángulos debido a C-Sn-O, al considerar que los oxígenos se encuentran en posición axial y ecuatorial, también se encuentran seccionados en dos grupos y sus valores varían de 90-114°.

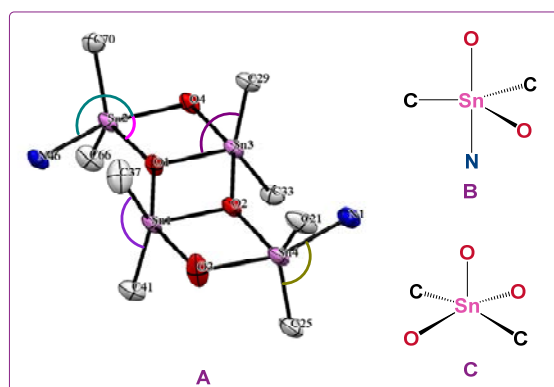


Figura 43. A) Representación de los ángulos de enlaces seleccionados para **9b**. B) Arreglo de los átomos en los estaños exocíclicos. C) Arreglo de los átomos en los estaños endocíclicos.

Tabla 28. Ángulos de enlaces [°] seleccionados para **9b**.

Enlace	Ángulo	Enlace	Ángulo
O(1)-Sn(1)-O(2)	75.38 (12)	O(1)-Sn(1)-C(37)	99.3 (2)
O(2)-Sn(1)-O(3)	71.13 (13)	O(2)-Sn(1)-C(41)	108.38 (19)
O(1)-Sn(2)-O(4)	73.22 (12)	O(1)-Sn(1)-C(41)	97.02 (18)
O(1)-Sn(3)-O(2)	75.48 (12)	O(3)-Sn(1)-C(41)	95.2 (2)
O(1)-Sn(3)-O(4)	72.26 (12)	O(3)-Sn(1)-C(37)	90.5 (2)
O(2)-Sn(4)-O(3)	72.74 (13)	O(1)-Sn(2)-C(70)	111.56 (18)
C(37)-Sn(1)-C(41)	140.8 (2)	O(1)-Sn(2)-C(66)	116.3 (2)
C(70)-Sn(2)-C(66)	131.8 (2)	O(4)-Sn(2)-C(70)	92.48 (18)
C(33)-Sn(3)-C(29)	140.4 (2)	O(4)-Sn(2)-C(66)	95.12 (19)
C(21)-Sn(4)-C(25)	140.3 (3)	O(1)-Sn(3)-C(33)	114.82 (18)
O(1)-Sn(2)-N(46)	85.89 (13)	O(2)-Sn(3)-C(33)	98.33 (17)
O(4)-Sn(2)-N(46)	159.11 (13)	O(1)-Sn(3)-C(29)	104.49 (18)

O(2)-Sn(4)-N(1)	87.56 (14)	O(2)-Sn(3)-C(29)	95.48 (16)
O(3)-Sn(4)-N(1)	160.02 (15)	O(4)-Sn(3)-C(33)	91.71 (18)
N(46)-Sn(2)-C(70)	94.98 (19)	O(4)-Sn(3)-C(29)	96.16 (17)
N(46)-Sn(2)-C(70)	93.38 (19)	O(2)-Sn(4)-C(21)	113.2 (2)
N(1)-Sn(4)-C(25)	89.5 (3)	O(2)-Sn(4)-C(25)	106.5 (3)
N(1)-Sn(4)-C(21)	90.4 (2)	O(3)-Sn(4)-C(21)	94.2 (2)
O(2)-Sn(1)-C(37)	110.1 (2)	O(3)-Sn(4)-C(25)	99.1 (3)

Una manera de cuantificar la distorsión de las geometrías que presentan cada estaño es mediante el cálculo del parámetro τ . Cuando su valor tiende a la unidad indica una geometría BPT, en caso de que se aproxime a cero el compuesto posee una geometría más parecida a una pirámide de base cuadrada. En la **Tabla 29**, se expresan los valores reportados para esta estructura, en donde se observa que los estaños en posiciones exocíclicas son más parecidas a una BPT con una ligera distorsión. En el caso de los estaños endocíclicos, pueden ser considerados pirámide base cuadrada por la cercanía al cero, lo cual concuerda con lo planteado en la **Figura 43**.

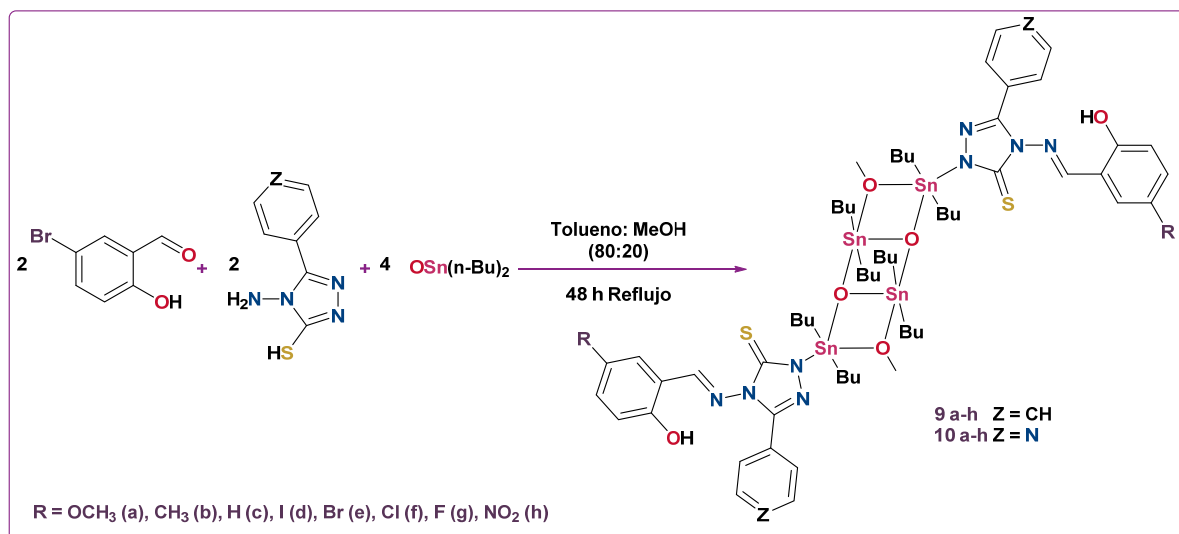
Tabla 29. Valores de τ para cada Sn del compuesto **9b**.

	Exocíclicos		Endocíclicos	
	Sn (2)	Sn (4)	Sn (1)	Sn (3)
τ	0.79	0.89	0.09	0.12

A partir de este resultado, se revaloró la estequiometría de la reacción, así como las condiciones para obtener las series **9 a-h** y **10 a-h**. Se optó por la metodología en un solo paso, porque los rendimientos de la síntesis de las bases de Schiff (**6 a-h**) son bajos. La síntesis de los organoestanoos derivados del 1,2,4-triazol-3-tiona se llevó a cabo como se presenta en el **Esquema 19**, y presentó rendimientos de moderados a buenos, **Tabla 30**. Obteniéndose sólidos cristalinos de color amarillo, solubles en CHCl_3 y CH_2Cl_2 .

Al comparar los rendimientos, es posible concluir que los compuestos con piridina como sustituyente (**10 a-h**) presentan mejores rendimientos. Con base en lo

anterior, es posible afirmar que sintéticamente el cambio de fenilo a piridina genera un cambio en la reactividad.



Esquema 19. Ruta sintética en un solo paso de los compuestos **9 a-h** y **10 a-h**.

Tabla 30. Propiedades físicas de los compuestos **9 a-h** y **10 a-h**.

Compuesto	9a (OCH ₃)	9b (CH ₃)	9c (H)	9d (F)	9e (I)	9f (Br)	9g (Cl)	9h (NO ₂)
Rendimiento (%)	79	66	62	68	57	64	83	66
Apariencia	Sólido amarillo cristalino	Sólido amarillo cristalino	Sólido amarillo cristalino	Sólido amarillo cristalino	Sólido amarillo cristalino	Sólido amarillo cristalino	Sólido amarillo cristalino	Sólido amarillo cristalino
Punto de fusión (°C)	74-76	129-131	45	129-130	105-107	135-138	109-112	130-132

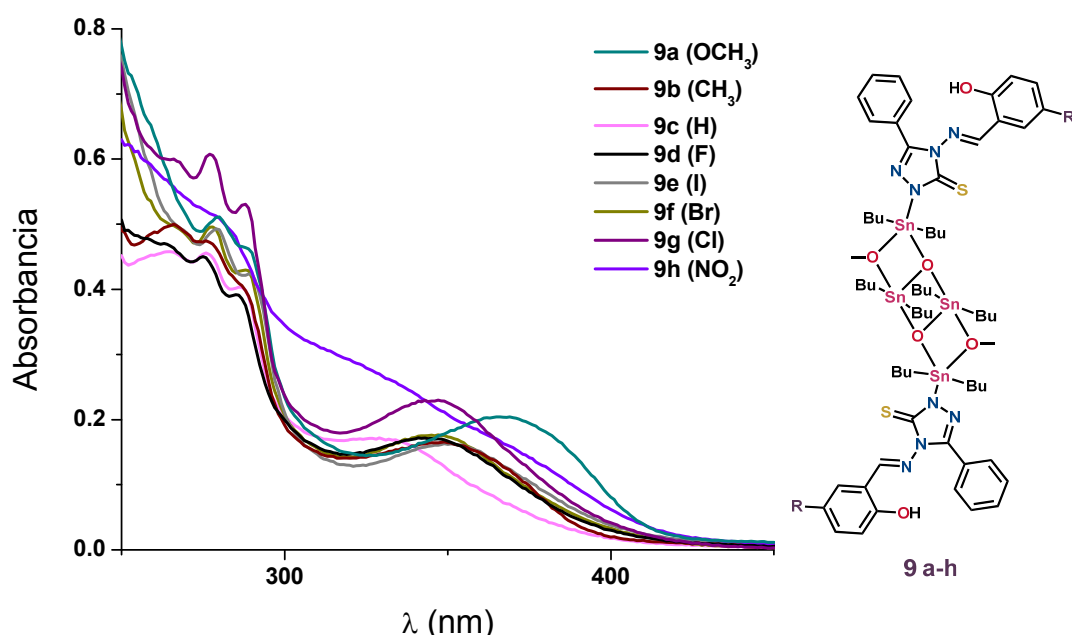
Compuesto	10a (OCH ₃)	10b (CH ₃)	10c (H)	10d (F)	10e (I)	10f (Br)	10g (Cl)	10h (NO ₂)
Rendimiento (%)	42	66	80	73	82	76	88	70
Apariencia	Sólido amarillo cristalino	Sólido amarillo cristalino	Sólido naranja cristalino	Sólido naranja cristalino	Sólido naranja cristalino	Sólido amarillo cristalino	Sólido amarillo cristalino	Sólido amarillo cristalino
Punto de fusión (°C)	94-99	84-87	79-81	94-95	101-105	107-110	95-98	138-140

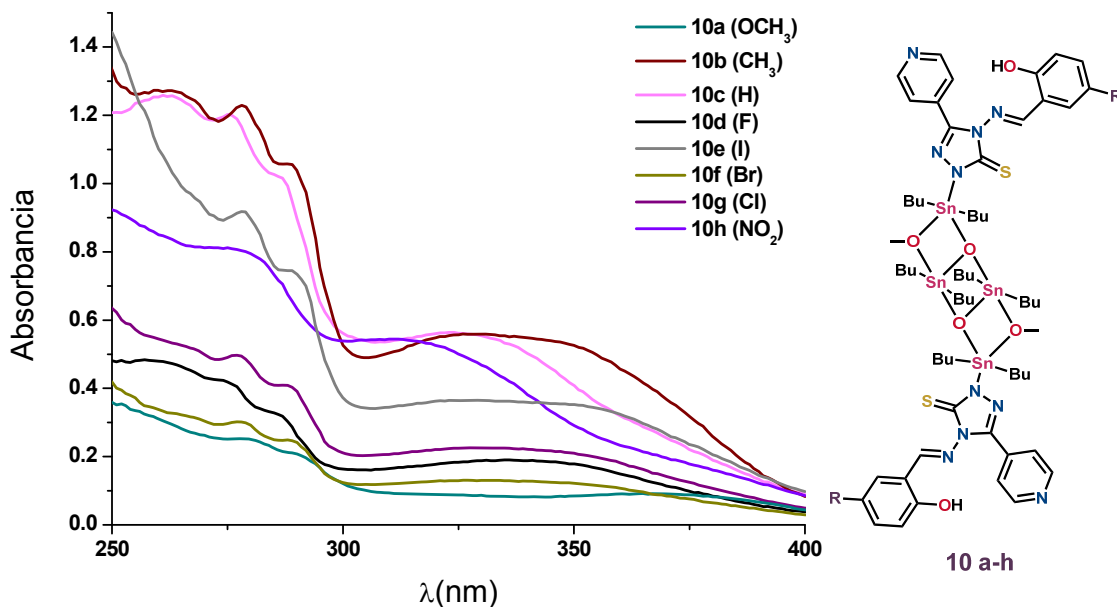
VI.IV CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS DE ORGANOESTAÑO(IV) DERIVADOS DEL 1,2,4-TRIAZOL

VI.IV.I ESPECTROSCOPIA UV-VISIBLE

Para la caracterización de espectroscopía UV-visible se empleó como disolvente cloroformo HPLC. Sin embargo, en varios de los compuestos no se logró asignar la señal correspondiente a la transición electrónica $\pi\text{-}\pi^*$, ocasionada por el anillo aromático, debido al uso de este disolvente.

En la **Tabla 31** se muestran los datos de las transiciones electrónicas de los compuestos **9 a-h** y **10 a-h**. Además, en las **Gráfica 15** y **16** se muestran los espectros de UV-visible, los cuales exhiben cuatro señales en la mayoría de los compuestos. La primera se asignó a la transición $\pi\text{-}\pi^*$ del anillo aromático en el intervalo de 253-278 nm ($\epsilon_{\text{max}} = 29215 - 46205 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) la banda que aparece en 288-327 nm ($\epsilon_{\text{max}} = 27474 - 40946 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) no se observó en los ligantes libres **6 a-h**, por lo que se asoció a una transferencia de carga metal-ligante $d\pi\text{-}p\pi$. Finalmente, las bandas que aparecen en 275-288 nm ($\epsilon_{\text{max}} = 20977 - 71375 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) y 328-370 nm ($\epsilon_{\text{max}} = 9749 - 34800 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) se atribuyen al grupo cromóforo imina (C=N), la primera debida a una transición electrónica $\pi\text{-}\pi^*$ y la segunda a la transición $\eta\text{-}\pi^*$.^{86,35}





Gráfica 16. Espectro UV- visible de los compuestos **10 a-h** en cloroformo.

Se observó que la última banda, correspondiente a la transición $\eta\text{-}\pi^*$ (C=N), presenta un efecto batocrómico para los compuestos **9a** (OCH₃), **9h** (NO₂), **10a** (OCH₃) y **10 h** (NO₂). Por lo que se puede inferir que el cambio del sustituyente en el anillo bencénico de la base de Schiff influye en las transiciones electrónicas del grupo imina, favoreciendo la transición $\eta\text{-}\pi^*$ a una menor energía para sustituyentes como metoxi y nitro.

Tabla 31. Datos de UV-visible [nm, ($\epsilon_{\text{max}}/ \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)] de los compuestos **9 a-h** y **10 a-h**.

Compuesto	$\pi\text{-}\pi^*$, Aromático	$\pi\text{-}\pi^*$, C=N	$d\pi\text{-}p\pi$, M-L	$\eta\text{-}\pi^*$, C=N
9 a (OCH ₃)		280 (36208)	288 (33056)	366 (12208)
9b (CH ₃)	267 (29215)	277 (28796)	289 (24480)	347 (9749)
9c (H)	265 (36669)	276 (37545)	287 (33699)	328 (13999)
9d (F)	263 (33672)	275 (33680)	286 (29263)	344 (12474)
9e (I)		279 (46699)	290 (40946)	350 (14769)
9f (Br)	267 (42443)	278 (44210)	289 (39012)	346 (15618)
9g (Cl)	266 (29834)	277 (30928)	288 (27474)	344 (11783)
9h (NO ₂)	253 (46205)	280 (38236)	327 (20887)	370 (1705)

Compuesto	$\pi-\pi^*$, Aromático	$\pi-\pi^*$, C=N	$d\pi-p\pi$, M-L	$\eta-\pi^*$, C=N
10 a (OCH₃)		279 (20977)	291 (17048)	368 (7954)
10b (CH₃)	262 (41127)	278 (45843)	289 (39564)	325 (20893)
10c (H)		275 (71375)	292 (74159)	324 (34800)
10d (F)	258 (89021)	273 (79302)		336 (36215)
10e (I)		278 (46258)	288 (38222)	336 (18467)
10f (Br)	267 (37782)	278 (36899)	289 (30746)	326 (16471)
10g (Cl)	266 (40897)	277 (39407)	288 (32785)	334 (18272)
10h (NO₂)		276 (81981)	308 (56557)	370 (20098)

Al comparar los valores obtenidos en las transiciones electrónicas de los ligantes libres (**6 a-h** y **8 a-h**) con los complejos tipo escalera (**9 a-h** y **10 a-h**) se observa un efecto batocrómico en todas las transiciones electrónicas, indicando que la presencia del centro metálico modifica las energías de los orbitales en los ligantes.

En el caso de los compuestos **10d (F)**, **10e (I)** y **10h (NO₂)** no se logró identificar la señal correspondiente a la transferencia de carga metal-ligante, debido a que las bandas en estos espectros son muy anchas provocando un traslape en las señales.

En ambas series de compuesto se observó que el compuesto con sustituyente **NO₂**, presenta un espectro de absorción diferente que sus análogos. Como se había discutido en los complejos derivados de L-DOPA, los nitrobenzaldehídos presentan este comportamiento, debido al traslape de las transiciones del **NO₂** y **C=N** provocando un ensanchamiento en dicha región del espectro.⁶⁹

En la **Tabla 31** se muestran los datos espectroscópicos de ambas series, al comparar los datos de cada transición electrónica con los compuestos análogos **9 a-h**, en todos los casos los coeficientes de absorción molar fueron mayores para los compuestos **10 a-h**, una explicación es cambio del sustituyente del anillo de triazol. Además, todas las bandas del compuesto **10 a-h** sufrieron un efecto hipsocrómico con respecto a los complejos **9 a-h**, indicando un aumento en la energía necesaria para la transición.

También al comparar las **Gráficas 15 y 16**, es apreciable que las bandas en los complejos **10 a-h** son más anchas, indicando que es posible que dichos compuestos sufran un entrecruzamiento de sistemas. Los resultados obtenidos en la espectroscopía UV-visible son comparables a los descritos en la literatura.⁷⁰

VI.IV.II ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

Los espectros de IR para los complejos **4 a-h** se obtuvieron mediante la técnica de pastilla de bromuro de potasio (KBr).

Los datos de los espectros de IR de los complejos tipo escalera (**9 a-h** y **10 a-h**) se encuentran enlistados en la **Tabla 32**. Los espectros muestran las siguientes bandas: en la región de $34034\text{--}3378\text{ cm}^{-1}$ la $\nu(\text{OH})$, indicando que no hubo una desprotonación para coordinarse al estaño. En la región de $1609\text{--}1597\text{ cm}^{-1}$ la $\nu(\text{C}=\text{N})$, comparándola con la de los ligantes libre no se observan cambios en el desplazamiento, confirmando que no se coordina el nitrógeno. Sin embargo, la conectividad del centro metálico se corrobora con la presencia de las bandas en la región de $570\text{--}539\text{ cm}^{-1}$, $507\text{--}452\text{ cm}^{-1}$ y $424\text{--}410\text{ cm}^{-1}$ asignadas a las $\nu(\text{Sn-C})$, $\nu(\text{Sn-O})$ y $\nu(\text{Sn-N})$, respectivamente. En la **Figura 44** se muestra el espectro de IR del compuesto **9e (Br)**.

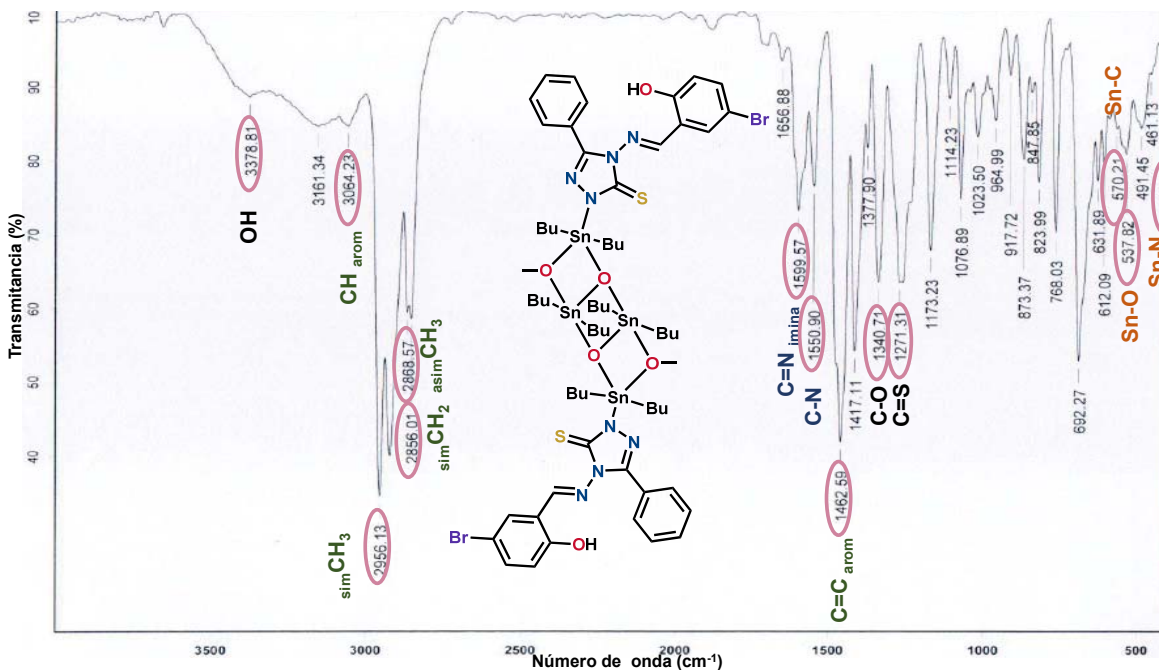


Figura 44. Espectro de FT-IR del compuesto **9e (Br)**.

Otra característica de los espectros de FT-IR es la presencia de las bandas de estiramiento simétricas y asimétricas de los grupos metilo y metilenos, en la región de $2956\text{--}2848\text{ cm}^{-1}$ debidas a la presencia de los butilos enlazados al centro metálico

del estaño. Además, la $\nu(\text{NH})$ desaparece, indicando a que ésta se desprotona para generar un enlace de covalente con el estaño, explicando así la banda en 424-410 cm^{-1} debida a la $\nu(\text{Sn-N})$.

La comparación de los compuestos tipo escalera (**9 a-h** y **10 a-h**) con sus bases de Schiff precursoras (**6 a-h** y **8 a-h**) indica que existen diferencias, la banda de intensidad fuerte para C-N, se observó para los complejos con una intensidad media o baja, indicando que este grupo disminuye su polaridad por la cercanía al centro metálico del estaño. En la **Figura 45**, se observa un ejemplo de los cambios cualitativos entre ligantes y complejos de estaño.

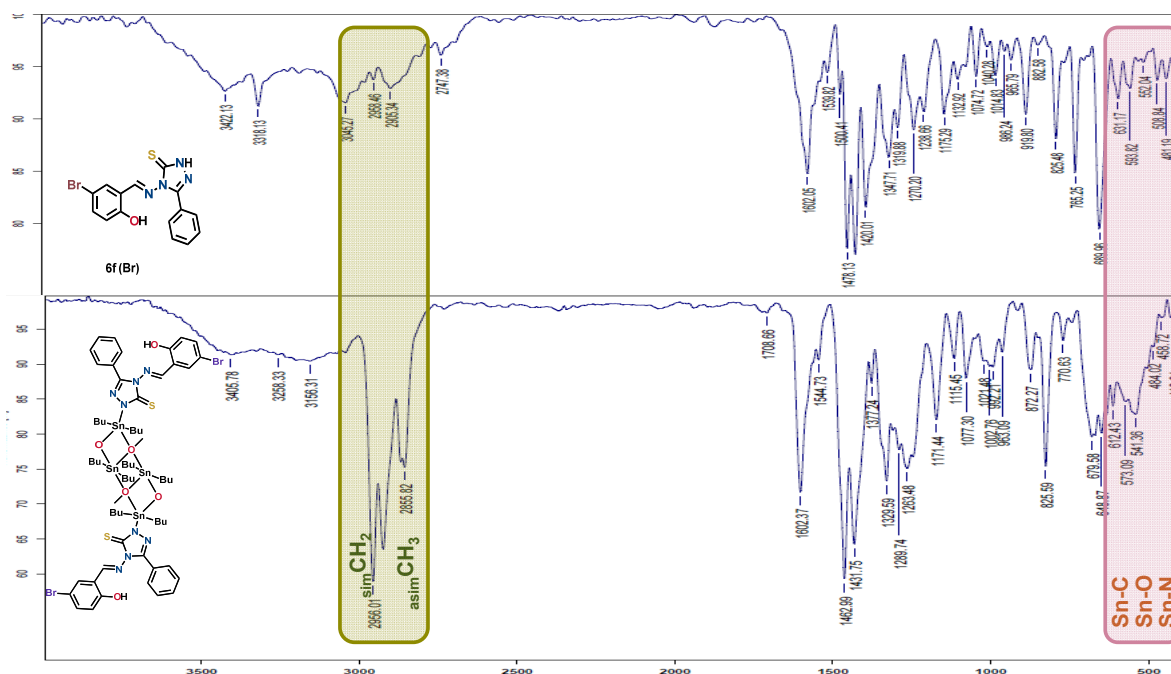


Figura 45. Comparación de los espectros de FT-IR del ligante **6e (Br)** y su complejo **9e**.

Aunado a lo anterior, se puede concluir que los organoestananos se sintetizaron de manera satisfactoria y las bandas de vibración concuerdan con la estructura planteada.

Tabla 32. Bandas vibracionales de los complejos **9 a-h** y **10 a-h**.

Compuesto	9a (OCH ₃)	9b (CH ₃)	9c (H)	9d (F)	9e (I)	9f (Br)	9g (Cl)	9h (NO ₂)
v (OH _{Al} , arom)	3418	*	3403	3436	3378	*	3434	3426
v (CH _{Arom})	3064	3030	3065	3065	3064	3066	3066	3067
v _{sim} (CH ₃)	2956	2956	2955	2955	2956	2956	2956	2956
v _{asim} (CH ₂)	2923	2924	2924	2923	2921	2922	2925	2925
v _{asim} (CH ₃)	2865	2861	2869	2862	2868	2868	2869	2869
v _{sim} (CH ₂)	2854	*	2855	2855	2856	2856	2848	2856
v (C=N)	1607	1602	1602	1597	1599	1599	1599	1609
v (C-N)	1575	1576	1551	1578	1550	1552	1532	1578
v(C=C _{Arom})	1452	1451	1450	1462	1462	1462	1477	1452
v (C-O)	1332	1352	1355	1338	1340	1338	1376	1378
v (C=S)	1271	1276	1277	1273	1271	1259	1311	1261
v (Sn-C)	539	563	560	539	570	589	568	570
v (Sn-O)	502	452	500	507	491	480	505	500
v (Sn-N)	419	423	411	420	410	414	411	424

Compuesto	10 a (OCH ₃)	10b (CH ₃)	10c (H)	10d (F)	10e (I)	10f (Br)	10g (Cl)	10h (NO ₂)
v (OH _{Al} , arom)	3395	3384	3398	3391	3405	3405	3412	3418
v (CH _{Arom})	3035	3042	3068	3159	3156	3180	3191	3170
v _{sim} (CH ₃)	2955	2955	2956	2955	2956	2956	2955	2956
v _{asim} (CH ₂)	2925	2925	2925	2925	2925	2925	2925	2925
v _{asim} (CH ₃)	2869	2869	2869	2868	2869	2869	2870	2870
v _{sim} (CH ₂)	2855	2856	2855	2855	2855	2856	2856	2856
v (C=N)	1604	1603	1603	1601	1602	1602	1601	1604
v (C-N)	1574	1577	1544	1560	1544	*	1531	1570
v(C=C _{Arom})	1431	1433	1431	1431	1431	1433	1442	1441
v (C-O)	1329	1330	1329	1329	1329	1330	1339	1330
v (C=S)	1271	1258	1261	1273	1263	1261	1216	1262
v (Sn-C)	552	563	574	573	573	541	568	570
v (Sn-O)	492	505	506	501	484	504	503	502
v (Sn-N)	412	409	409	413	416	418	412	407

VI.IV.III ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

La asignación completa de RMN de ^{119}Sn , ^1H y ^{13}C para los complejos **9 a-h** y **10 a-h**, se logró por el empleo de experimentos monodimensionales y bidimensionales (HSQC, HMBC y COSY). Todos los compuestos fueron disueltos en CDCl_3 .

Para la determinación de la RMN de ^{119}Sn se utilizó CDCl_3 como disolvente, se observó en ambas series de compuestos la presencia de dos señales simples, **Figura 46**. En la **Tabla 33** se muestran los valores del desplazamiento para todos los complejos tipo escalera.

La primera señal se encuentra en el intervalo de -152.6 a -161.8 ppm y se asignó a los estaños endocíclicos de la molécula y la segunda señal que aparece en el intervalo de -182.0 a -201.5 ppm, correspondiente a los estaños exocíclicos. Inicialmente, se puede decir que el número de coordinación de ambas especies corresponden a especies pentacoordinadas, además, estos valores son muy cercanos a los descritos en la literatura para estructuras similares.²² La asignación de la señales, es de acuerdo a que los estaño endocíclicos se encuentran más protegidos que los estaños exocíclicos, eso genera las dos diferentes señales en el espectro, a pesar que ambas son especies pentacoordinadas, el ambiente electrónico y químico difiere en cada uno de estos estaños.

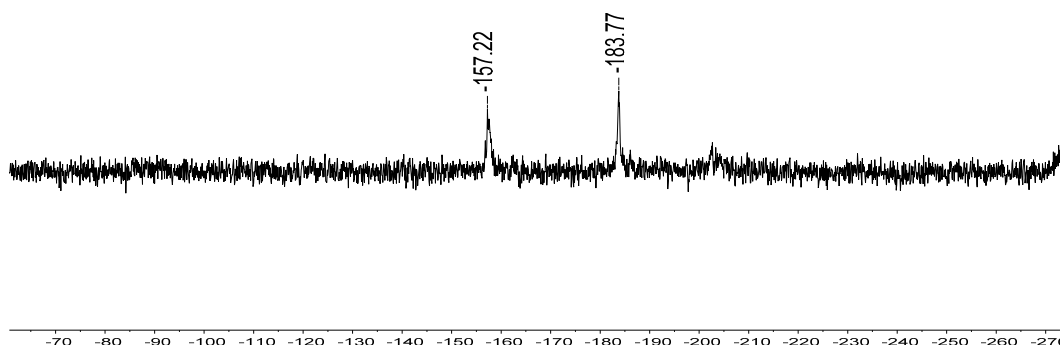


Figura 46. Espectro de RMN de ^{119}Sn del compuesto **9e (Br)**. [112.04 MHz, CDCl_3] (ppm).

Tabla 33. Datos de RMN de ^{119}Sn [112.04 MHz] (ppm) de los compuestos **9 a-h** y **10 a-h**.

Compuesto	9a (OCH ₃)	9b (CH ₃)	9c (H)	9d (F)	9e (I)	9f (Br)	9 g (Cl)	9h (NO ₂)
Sn endocíclico	-157.5	-157.22	-157.25	-161.8	-156.3	-153.8	-156.9	-156.1
Sn exocíclico	-188.5	-183.7	-183.53	-191.2	-201.5	-185.8	-187.3	--187.2

Compuesto	10 a (OCH ₃)	10b (CH ₃)	10c (H)	10d (F)	10e (I)	10f (Br)	10g (Cl)	10h (NO ₂)
Sn endocíclico	-152.6	-154.6	-154.24	-157.3	-153.7	-157.0	-153.5	-157.6
Sn exocíclico	-182.0	-186.7	-185.08	-183.5	-186.5	-187.6	-186.1	-189.6

En la **Tabla 34** se muestran los valores de los desplazamientos en RMN de ¹H para los complejos **9 a-h** y **10 a-h**. En donde, la señal correspondiente al grupo azometino **H-7**, aparece como una señal ancha de 10.57 a 9.97 ppm, éste fenómeno podría deberse a la libertad de movimiento que posee este tipo de moléculas.

En general, los espectros presentaron señales anchas para la mayoría de los complejos, en especial para los de la serie **10 a-h** (derivados con piridina). Al comparar los espectros con los de sus ligantes libres, se observó que las señales se desplazan ligeramente a mayores frecuencias. Los protones que presentaron un desplazamiento mayor fueron los correspondientes al anillo de triazol.

Del análisis del cambio en el sustituyente en el anillo aromático para los complejos tipo escalera (**9 a-h** y **10 a-h**), se observó que las señales del **H-7** y **H-3** se desplazan de acuerdo con la naturaleza electrónica de sustituyente en el **C-4**.

Como ejemplo la **Figura 47** muestra el espectro de RMN de ¹H del compuesto **9b** (**CH₃**), en el cual se aprecia de manera significativa el ensanchamiento de la señal del butilo.

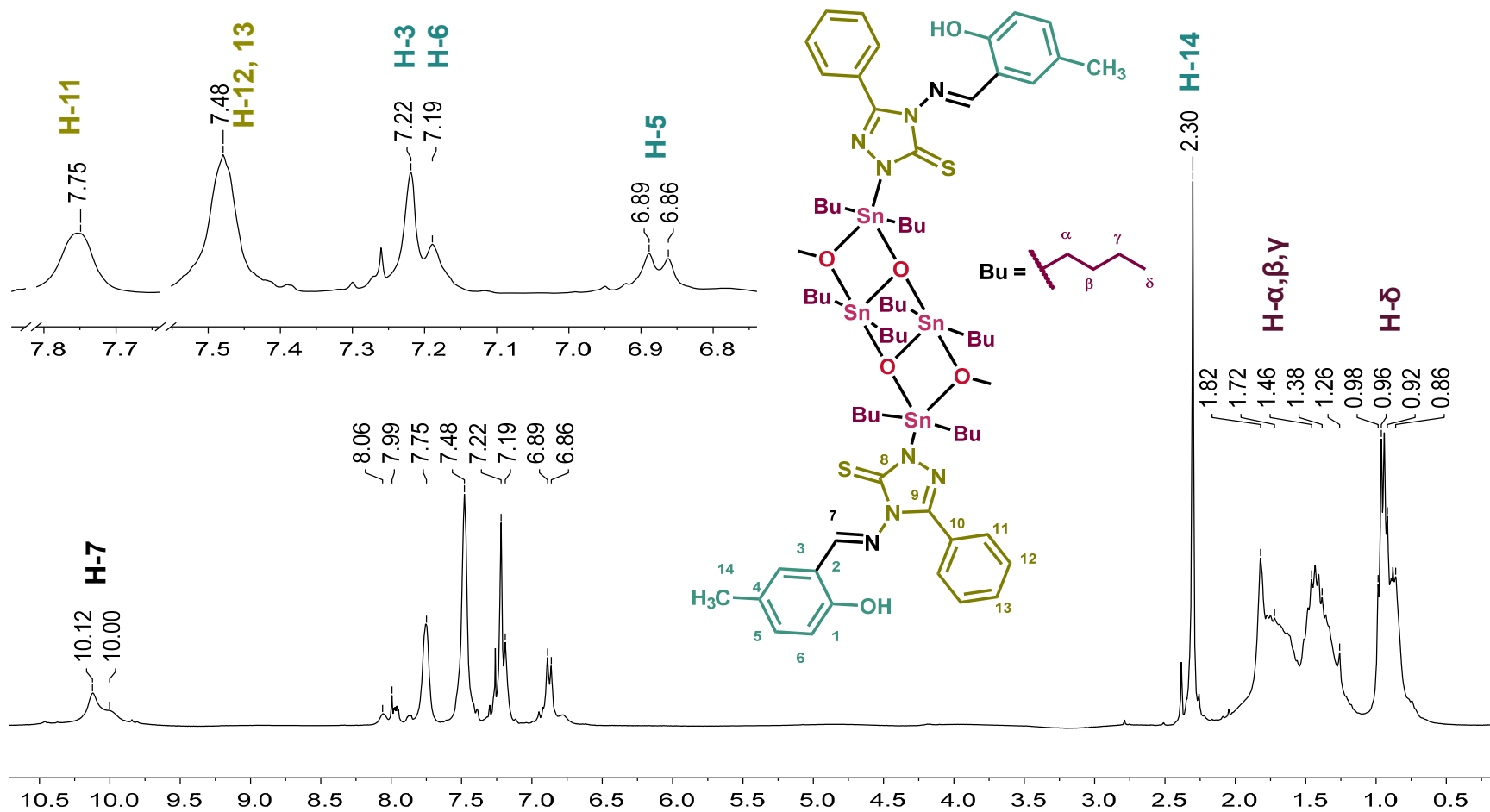
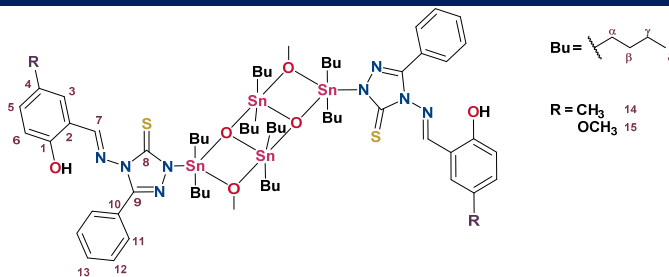


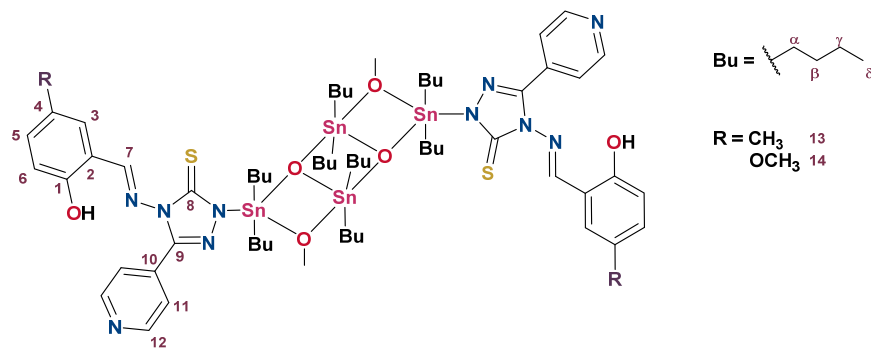
Figura 47. Espectro de RMN de ^1H del compuesto **9b** (CH_3). [300 MHz, CDCl_3] (ppm).

Tabla 34. Datos de los compuestos **9 a-h** y **10 a-h** en RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (ppm).

R	9a (OCH ₃)	9b (CH ₃)	9c (H)	9d (F)	9e (I)	9f (Br)	9g (Cl)	9h (NO ₂)
H-3	7.11-6.80 (m)	7.20 (d, $J = 9.0$ Hz)	7.51 – 7.45 (m)	7.15 – 7.05 (m)	7.77 – 7.38 (m)	7.57 (s)	7.40 (s)	8.44 (s)
H-4			7.47 – 7.31 (m)					
H-5	7.11-6.80 (m)	6.88 (d, $J = 8.0$ Hz)	6.95 (td, $J = 7.3, 3.1$ Hz)	6.89 (dd, $J = 9.0,$ 4.4 Hz)	7.58 (d, $J = 7.9$ Hz)	6.88 (d, $J = 8.2$ Hz)	6.88 (d, $J = 8.7$ Hz)	6.89 (s)
H-6	7.11-6.80 (m)	7.20 (d, $J = 9.0$ Hz)	7.47 – 7.31 (m)	7.15 – 7.05 (m)	6.71 (d, $J = 6.3$ Hz)	7.47 (d, $J = 8.2$)	7.30 (dd, $J = 8.8,$ 2.2 Hz)	8.17 (s)
H-7	10.03 (s)	10.12 (s)	10.32 (s)	10.22 (s)	10.39 (s)	10.29 (s)	10.31 (s)	10.57 (s)
H-11	7.73 (s)	7.75 (s)	7.72 (s)	7.69 (s)	7.71 (s)	7.68 (s)	7.69 (s)	7.72 (s)
H-12	7.63 – 7.37 (m)	7.48 (s)	7.51 – 7.45 (m)	7.54 – 7.42 (m)	7.77 – 7.38 (m)	8.82 – 8.64 (m)	7.53-7.43 (m)	7.52 (s)
H-13	7.63 – 7.37 (m)	7.48 (s)	7.51 – 7.45 (m)	7.54 – 7.42 (m)	7.77 – 7.38 (m)	8.82 – 8.64 (m)	7.53-7.43 (m)	7.52 (s)
H-14		2.30 (s)						
H-15	3.76 (s)							
H- $\alpha,$ $\alpha', \beta,$ $\beta', \gamma,$ γ'	2.01 – 1.15 (m)	1.99 – 1.20 (m)	1.91 – 1.13 (m)	1.84 – 1.07 (m)	1.92 – 1.06 (m)	1.77 – 1.19 (m)	1.88 – 1.20 (m)	1.96 – 1.11 (m)
H- $\delta,$ δ'	1.18 – 0.67 (m)	1.05 – 0.75 (m)	0.93 (td, $J = 7.5,$ 6.5, 3.4 Hz)	1.00 – 0.83 (m)	1.00 – 0.67 (m)	0.96 – 0.63 (m)	1.02 – 0.78 (m)	1.08 – 0.70 (m)



R	10a (OCH ₃)	10b (CH ₃)	10c (H)	10d (F)	10e (I)	10f (Br)	10g (Cl)	10h (NO ₂)
H-3	6.91 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz)	7.26 – 7.16 (m)	7.73 (m)	7.18 – 7.08 (m)	7.81 – 7.56 (m)	7.62 – 7.32 (m)	7.43 (s)	8.89 – 8.64 (m)
H-4			7.43 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz)					
H-5	6.99 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz)	6.88 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz)	7.43 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz)	6.94 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz)	6.75 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz)	6.82 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz)	6.94 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz)	7.02 (s)
H-6	8.77 – 8.64 (m)	7.26 – 7.16 (m)	7.00 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz)	7.18 – 7.08 (m)	7.81 – 7.56 (m)	7.62 – 7.32 (m)	7.35 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz)	8.24 (s)
H-7	9.97 (s)	10.14 (s)	10.31 (s)	10.11 (s)	10.29 (s)	10.26 (s)	10.24 (s)	10.45 (s)
H-11	7.71 (s)	7.71 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz)	7.73 (m)	7.70 (s)	7.81 – 7.56 (m)	7.62 – 7.32 (m)	7.68 (s)	7.71 (s)
H-12	8.77 – 8.64 (m)	8.70 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz)	8.75 (s)	8.73 (s)	8.72 (s)	7.86 – 7.59 (m)	8.75 (s)	8.89 – 8.64 (m)
H-14		2.27 (s)						
H-15	3.78 (s)							
H-α, α', β, β', γ, γ'	1.79 – 1.19 (m)	1.91 – 1.16 (m)	2.03 – 1.07 (m)	1.86 – 1.18 (m)	1.89 – 1.17 (m)	1.85-1.14 (m)	1.83 – 1.21 (m)	1.85 – 1.18 (m)
H-δ, δ'	1.05 – 0.73 (m)	1.05 – 0.66 (m)	1.02 – 0.75 (m)	0.97 – 0.84 (m)	1.08 – 0.74 (m)	1.02-0.79 (m)	1.04 – 0.75 (m)	1.04 – 0.70 (m)



Los datos de RMN de ^{13}C enlistados en la **Tabla 35**, indicaron que en ambas series los carbonos del anillo aromático presentan desplazamientos similares, comparando solamente el intercambio en el sustituyente del anillo del triazol.

Comparando los complejos de estaño con sus bases precursoras, se observó que el desplazamiento del **C-7**, perteneciente al grupo azometino no mostró un cambio en el desplazamiento asociado a la inclusión del centro metálico. Además, aparecen las señales de los carbonos alifáticos en el intervalo de 13.64 a 28.21, por la inclusión de los butilos enlazados al estaño. Dichos carbonos son anisocronos presentan ambientes químicos y magnéticos diferentes, por lo que se observan dos señales para cada uno. Esto concuerda con la estructura tipo escalera, ya que muestra la no equivalencia de los butilos en el núcleo tetranuclear de estaño.

Por otra parte, los carbonos correspondientes al anillo triazólico (**C-8**, **C-9**, **C-10**, **C-11**, **C-12** y **C-13**) permanecen en el mismo desplazamiento químico sin importar la variación del sustituyente en el **C-4**, del anillo aromático.

Los carbonos del anillo aromático (**C-1**, **C-2**, **C-3**, **C-4**, **C-5** y **C-6**), sufren un cambio en el desplazamiento químico, ocasionado por la cercanía del sustituyente en el **C-4**, indicando el cambio en el ambiente químico y electrónico de estos núcleos.

Como ejemplo de este tipo de complejos se muestra en la **Figura 48** el espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto **9b (CH₃)**.

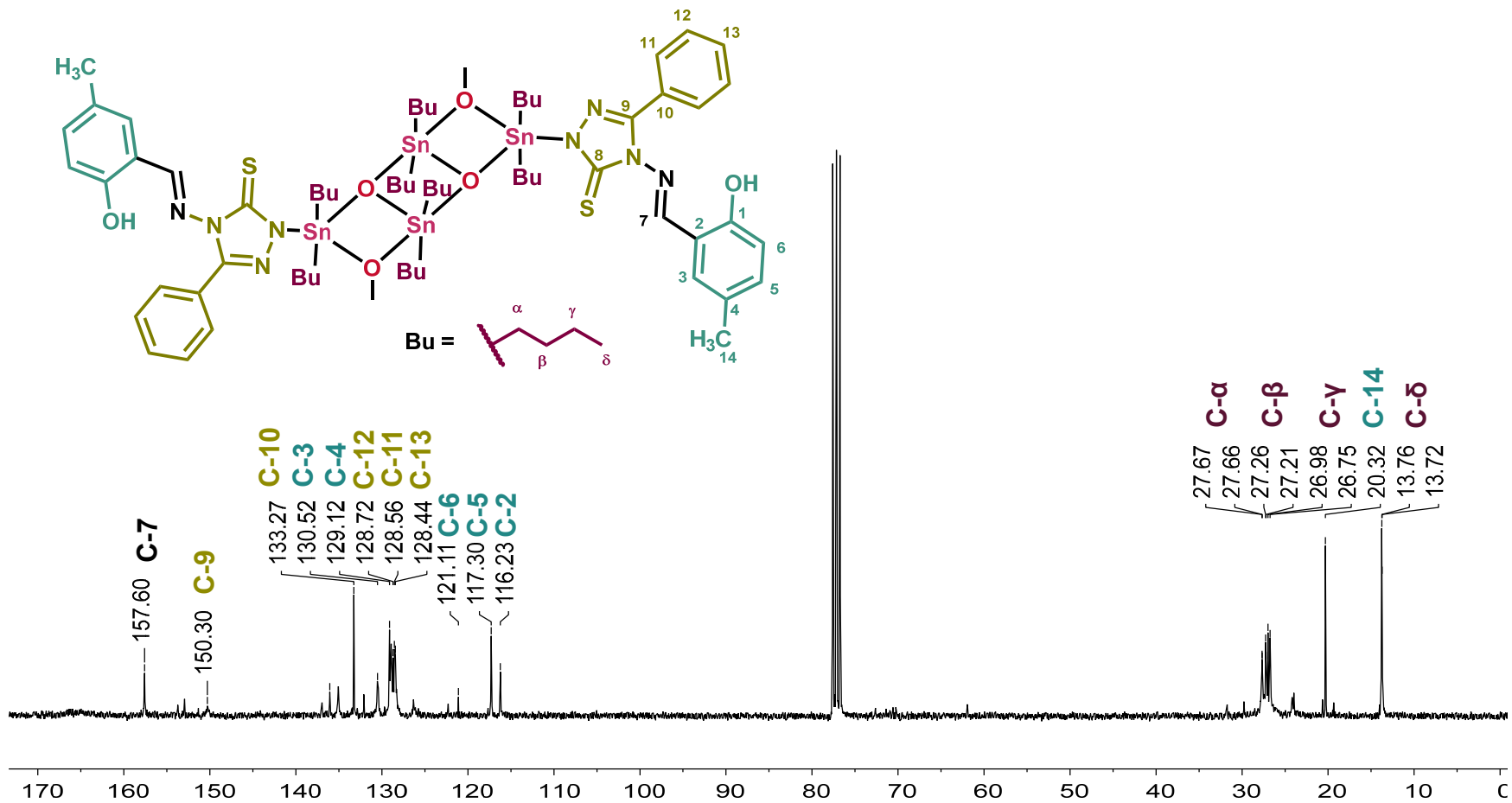
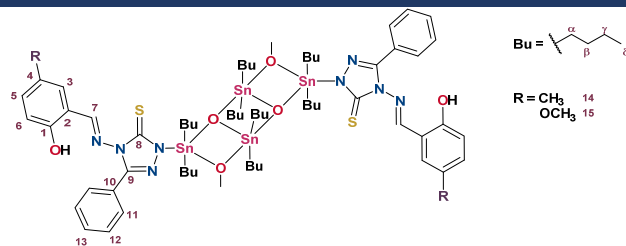


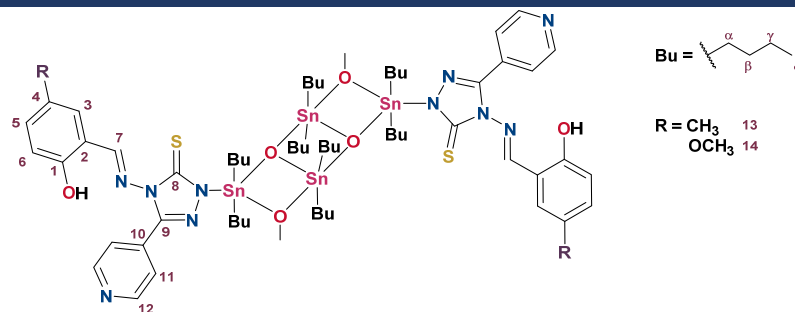
Figura 48. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto **9b** (CH₃). [76 MHz, CDCl₃] (ppm).

Tabla 35. Datos de RMN de ^{13}C [76 MHz, CDCl_3] (ppm) de 9 a-h y 10 a-h.

R	9a (OCH ₃)	9b (CH ₃)	9c (H)	9d (F)	9e (I)	9f (Br)	9g (Cl)	9h (NO ₂)
C-1	163.95	163.02	163.04	163.46	160.64	164.72	161.16	164.98
C-2	116.34	116.23	121.35	116.68	119.22	123.98	124.52	118.57
C-3	115.88	133.27	133.24	118.12	130.57	135.05	132.04	130.84
C-4	152.70	129.12	116.78	120.84	80.55	111.63	120.22	126.38
C-5	118.47	117.30	119.81	118.31	141.01	119.53	118.97	117.06
C-6	121.60	121.11	126.92	120.48	119.78	136.82	132.02	130.64
C-7	157.78	157.60	159.66	157.44	161.72	158.79	158.83	158.29
C-8	165.12	165.63	166.68	155.67	159.27	165.67	163.06	164.98
C-9	149.31	150.30	150.08	151.18	141.94	150.24	148.65	149.20
C-10	128.78	128.94	128.37	128.53	128.95	122.04	128.14	128.94
C-11	128.35	128.56	128.54	126.02	128.43	121.68	127.42	128.41
C-12	128.56	128.72	128.81	128.79	128.72	123.16	128.77	128.90
C-13	128.48	128.44	128.68	128.60	128.59	121.95	128.37	128.54
C-14		20.32						
C-15	55.96							
C- α ,	28.16	27.67	28.21	28.15	28.21	28.23	28.24	
C- α'	27.63	27.66	27.64	27.57	27.69	27.61	27.68	27.61
C- β ,	27.18	27.26	27.25	27.12	27.20	27.25	27.22	27.23
C- β'	27.09	27.21	27.20	27.05	27.06	27.15	27.16	27.04
C- γ ,	26.92	26.98	26.96	26.89	26.70	26.94	26.99	26.93
C- γ'	26.68	26.75	26.71	26.65	26.41	26.70	26.74	26.66
C- δ ,	13.76	13.76	13.76	13.71	13.72	13.76	13.78	13.70
C- δ'	13.65	13.72	13.72	13.64	13.68	13.71	13.74	13.67



	10a (OCH ₃)	10b (CH ₃)	10c (H)	10d (F)	10e (I)	10f (Br)	10g (Cl)	10h (NO ₂)
C-1	165.27	165.41	165.61	164.94	164.52	161.57	165.09	164.42
C-2	122.00	121.52	120.10	121.98	119.85	119.33	117.52	118.27
C-3	115.38	129.21	133.47	134.13	133.55	129.30	132.20	128.33
C-4	153.35	116.05	127.47	118.02	80.84	111.31	124.87	123.18
C-5	120.68	117.32	119.90	118.75	118.87	118.47	119.18	115.89
C-6	118.38	133.23	117.61	121.68	140.92	138.09	132.20	128.75
C-7	157.90	157.69	159.88	157.61	159.38	157.94	158.35	157.79
C-8	166.60	167.30	167.17	165.47	164.52	163.06	163.03	163.53
C-9	149.12	147.44	150.48	147.64	142.44	146.92	148.97	149.32
C-10	133.73	135.34	135.95	133.56	134.12	136.17	134.09	130.34
C-11	121.88	121.99	121.47	121.98	121.64	121.19	121.69	121.45
C-12	150.26	150.36	150.18	150.45	150.33	151.00	150.34	150.07
C-13		20.26						
C-14	55.89							
C-α,	28.11	28.17	28.23	28.18	28.14	28.19	28.27	28.16
C-α'	27.94	27.55	27.62	27.59	27.53	27.63	27.64	27.60
C-β,	27.50	27.19	27.26	27.20	27.16	27.32	27.29	27.15
C-β'	27.04	27.16	27.15	27.12	27.08	27.06	27.19	27.09
C-γ,	26.84	26.91	26.96	26.91	26.88	26.94	26.97	26.92
C-γ'	26.60	26.67	26.73	26.68	26.64	26.68	26.76	26.66
C-δ,	13.68	13.80	13.79	13.73	13.71	13.76	13.79	13.79
C-δ'	13.59	13.74	13.72	13.68	13.67	13.67	13.74	13.65



Como se mencionó al inicio, la asignación completa de los carbonos se empleó como herramienta el uso de experimentos bidimensionales. En la **Figura 49** se muestra el espectro del experimento heteronuclear HSQC (^1H - ^{13}C) del compuesto **9e (I)**. Con éste, se asignaron los carbonos correspondientes a los hidrógenos asignados. Posteriormente se utilizó la correlación HMBC (^1H - ^{13}C) en el cual se elucidaron los carbonos aromáticos cuaternarios del esqueleto de la base de Schiff como se ilustra en la **Figura 50**.

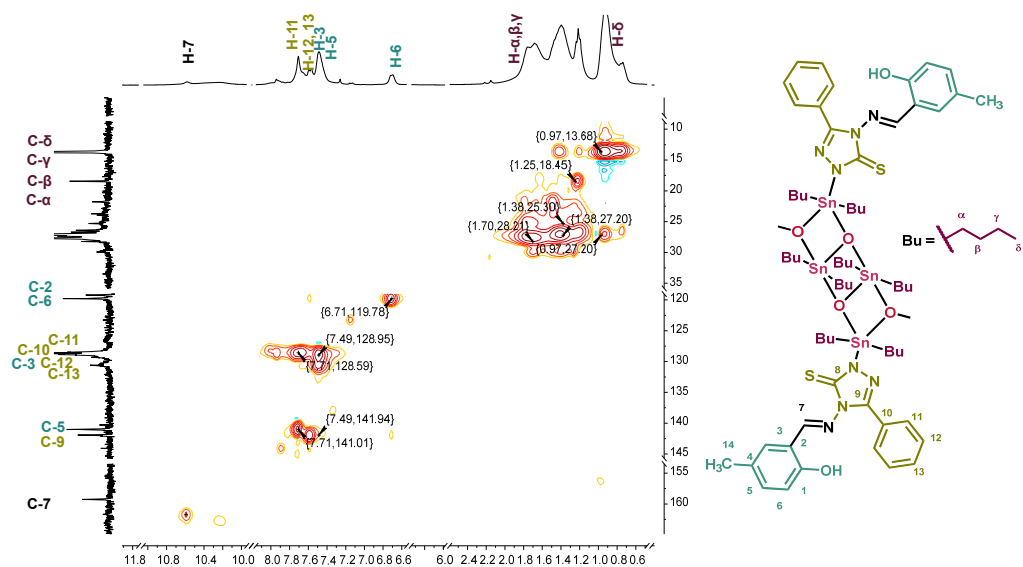


Figura 49. Espectro HSQC del compuesto **9e (I)**.

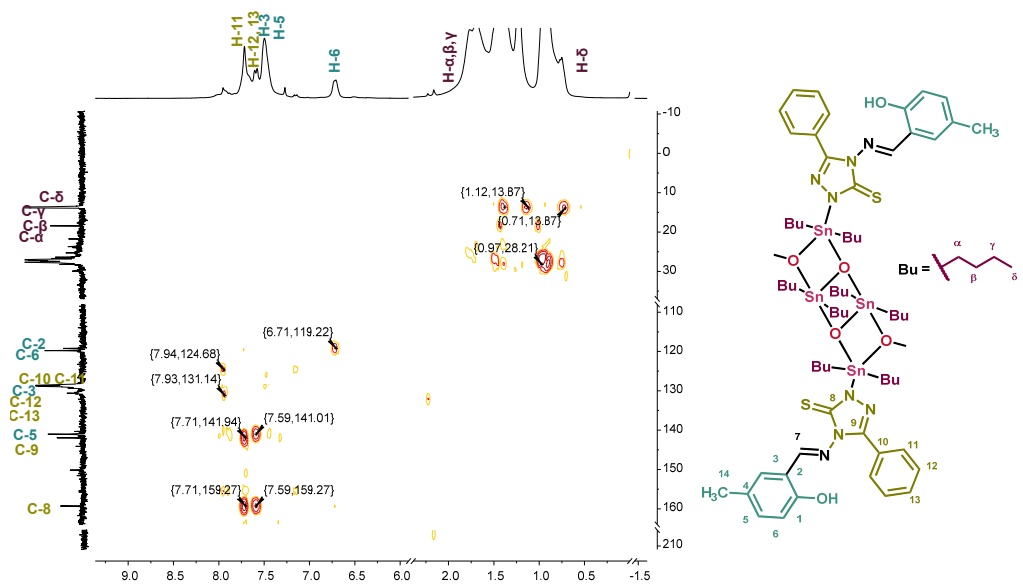


Figura 50. Espectro HMBC (^1H - ^{13}C) del compuesto **9e (I)**.

VI.IV.IV ESPECTROMETRÍA DE MASAS

La espectrometría de masas para las series de organoestannanos tipo escalera (**9 a-h** y **10 a-h**) se realizó mediante la técnica de ionización FAB⁺ y MALDI-TOF. Todos los compuestos presentaron un patrón de fragmentación similar, sin embargo, en ningún caso se logró identificar el ión molecular.

Asimismo, en todos los espectros se observó que para cada ión fragmento aparecían una gran cantidad de señales, debido al número de isótopos que posee el estaño, y al considerar que son cuatro núcleos de estaño es de esperar que la contribución isotópica de cada uno de ellos se manifieste. A manera de ejemplo se muestran los espectros de masas del compuesto **9b (CH₃)**, en la **Figura 51** es el correspondiente a la técnica de FAB⁺, mientras que la **Figura 52** es con la técnica de MALDI-TOF.

Como se observa en el **Esquema 20**, las moléculas presentaron fragmentos que pueden ser asociados a la pérdida de los ligantes y solo conservando el esqueleto tetranuclear tipo escalera, y la segunda corresponde a otro fragmento observado que puede explicarse por la ruptura de la escalera formando una especie dinuclear. Además, en todos los casos fue posible observar el patrón de fragmentación debido al ligante.

Aunado a lo anterior, se puede argumentar que todos los compuestos (**9 a-h** y **10 a-h**) presentan el esqueleto tetranuclear tipo escalera, confirmando así la presencia de este tipo de estructuras.

Dado que la espectrometría de masas no mostró los iones moleculares, se realizó el análisis elemental para corroborar la composición de los compuestos, los resultados concuerdan con lo esperado y se encuentran descritos en la sección experimental.

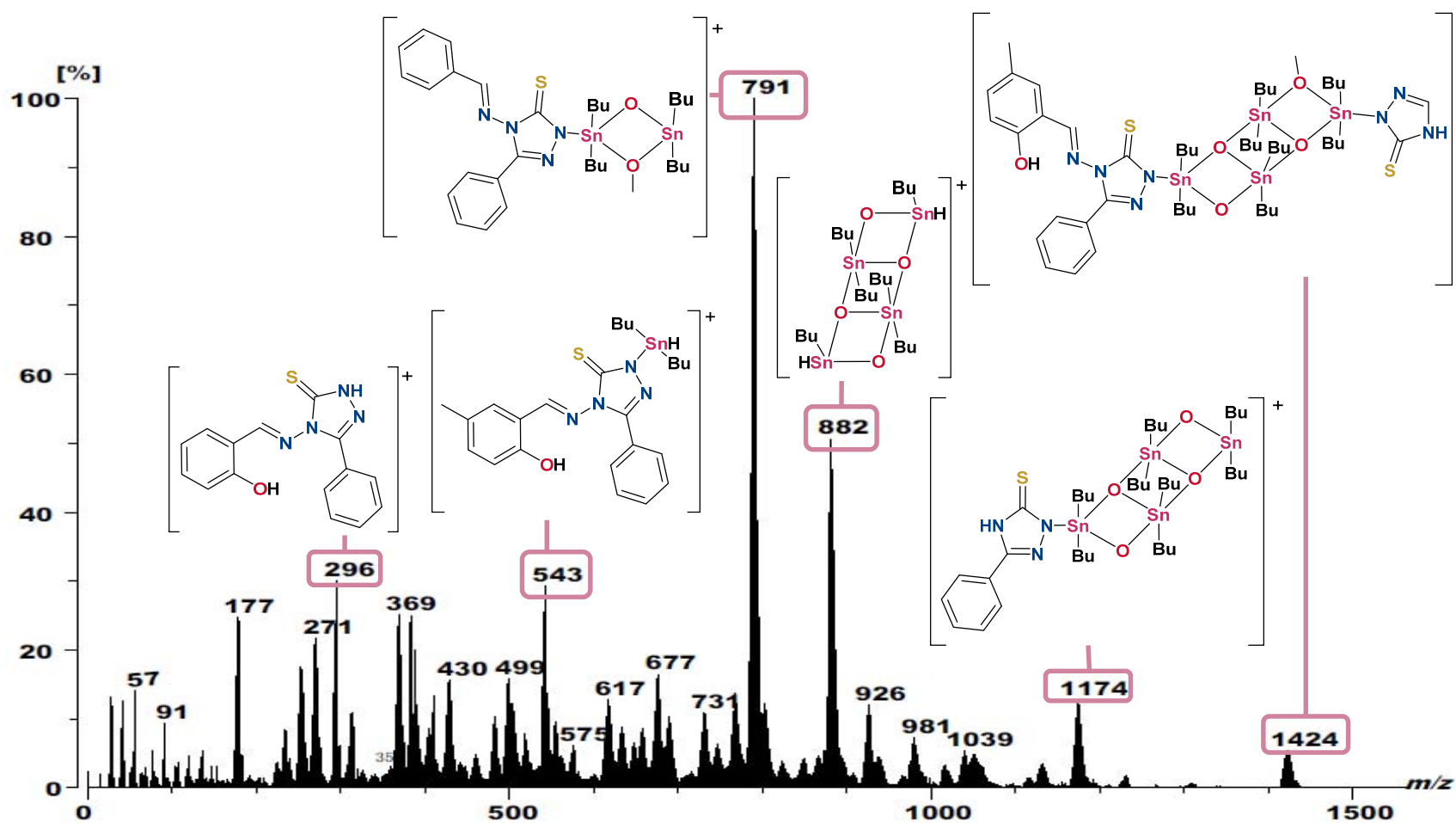


Figura 51. Espectro de masas FAB⁺ del compuesto **9b** (CH₃).

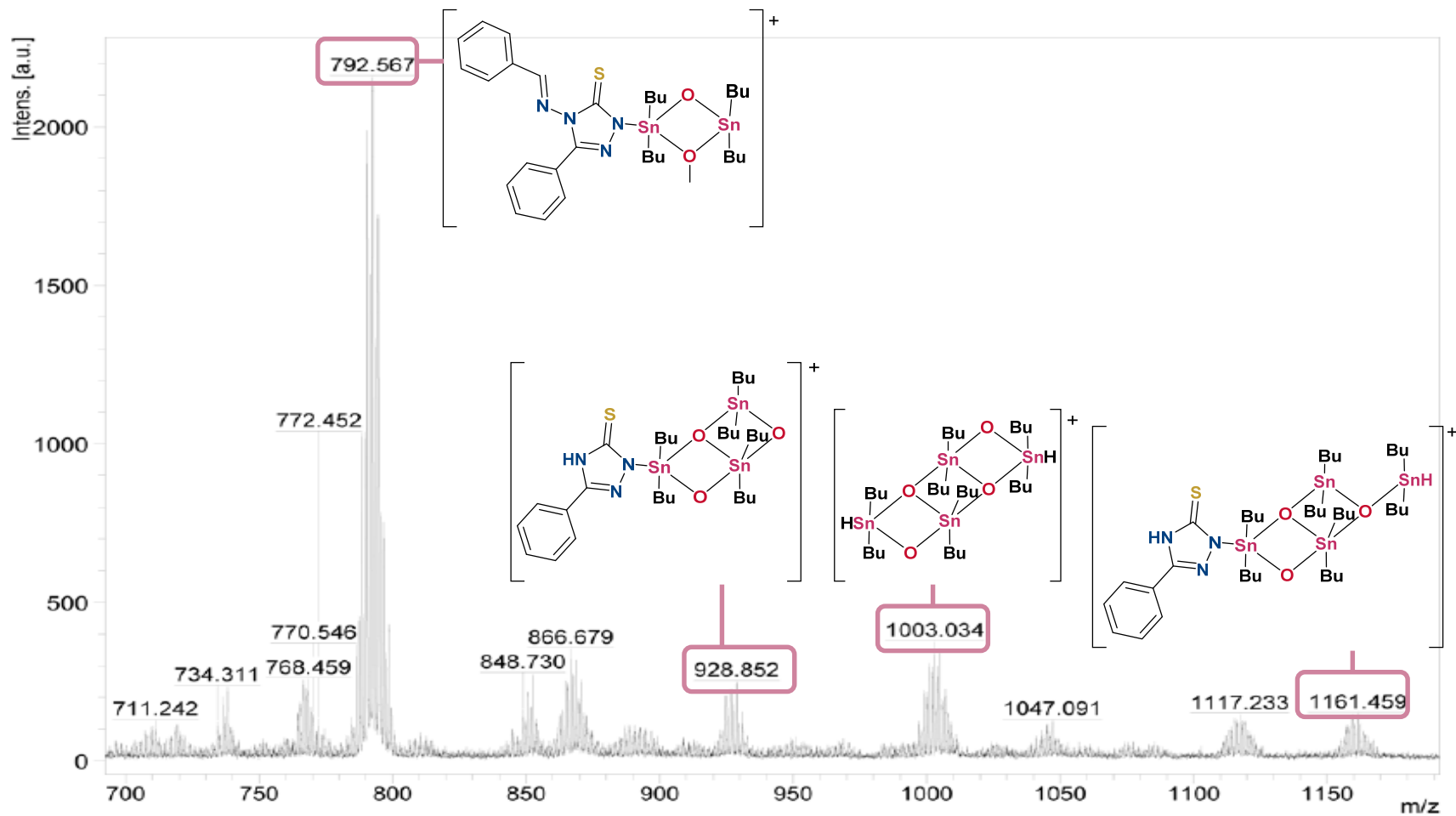
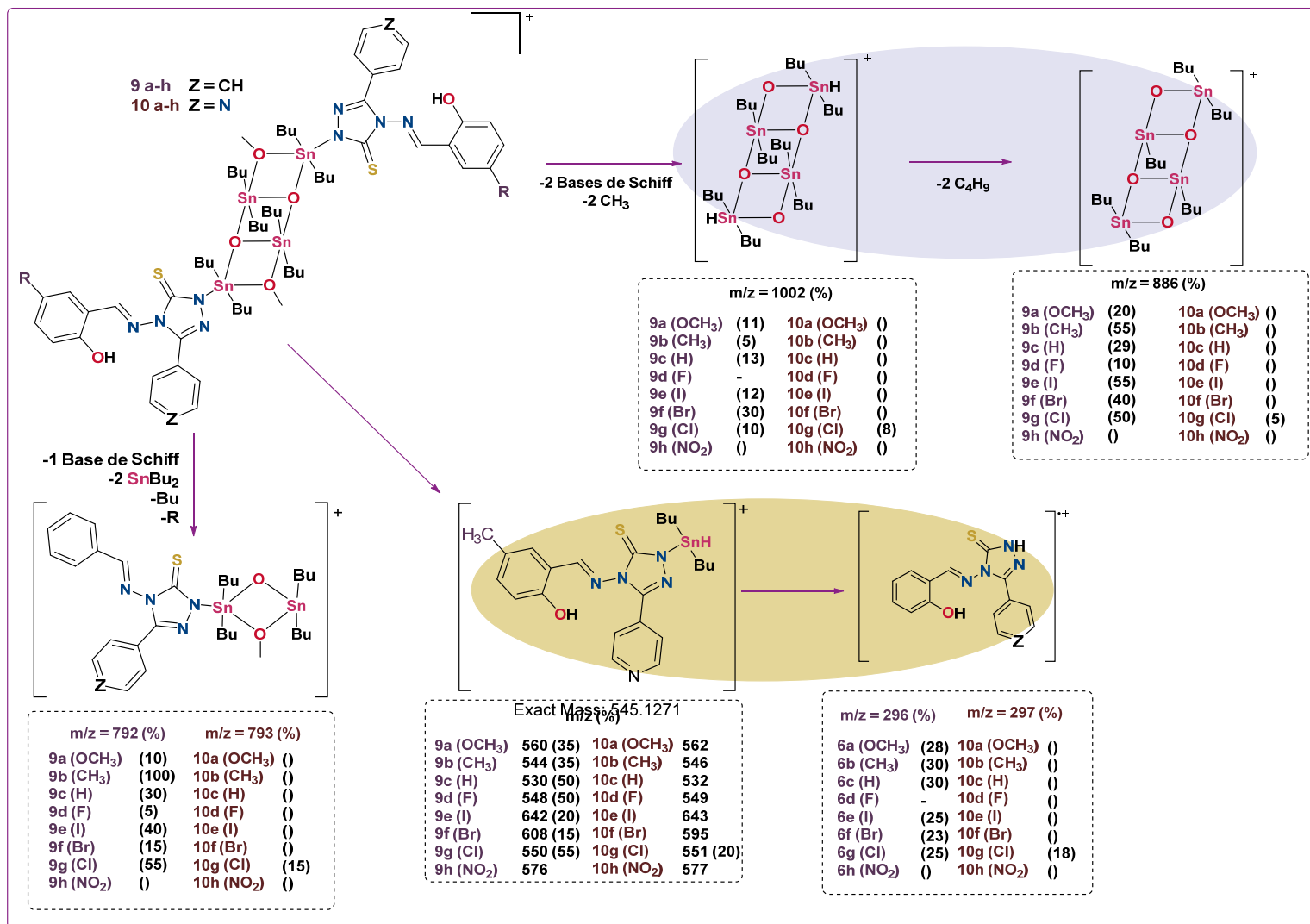


Figura 52. Espectro de masas MALDI-TOF del compuesto **9b** (CH₃).



Esquema 20. Posible patrón de fragmentación general de los compuestos 9 a-h y 10 a-h.

VI.V ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS DERIVADOS DE 1,2,4-TRIAZOL

En todos los ensayos biológicos se evaluaron en conjunto las bases de Schiff (**6 a-h** y **8 a-h**) y los compuestos tipo escalera (**9 a-h** y **10 a-h**). Con la finalidad de hacer un análisis del efecto que genera la inclusión del centro metálico de estaño en la actividad biológica de este tipo de compuestos. Además de conocer si las bases de Schiff presentan actividad biológica.

VI.V.I TOXICIDAD EN ARTEMIA SALINA

Con la finalidad de evaluar la toxicidad de los compuestos derivados del 1,2,4-triazol se empleó el ensayo de toxicidad en *Artemia salina*, ya que como se había comentado en los derivados de L-DOPA es un ensayo que presenta diversas bondades. En el caso de las bases de Schiff (**6 a-h** y **8 a-h**) presentaron un bajo porcentaje de mortalidad a la concentración de 100 μM , por lo que a la mayoría no se les considera muestras tóxicas. Sin embargo, cuatro compuestos presentaron un porcentaje en la mortalidad mayor al 40 por ciento.

Al comparar los porcentajes de mortalidad en ambas series de compuestos se observó que los ligantes derivados con piridina (**8 a-h**), presentaron una menor toxicidad que sus análogos con el anillo bencénico (**6 a-h**). Por lo que se puede pensar que el reemplazo bioisostérico, entre piridina y benceno, resultó benéfico en la disminución de la toxicidad de los ligantes.

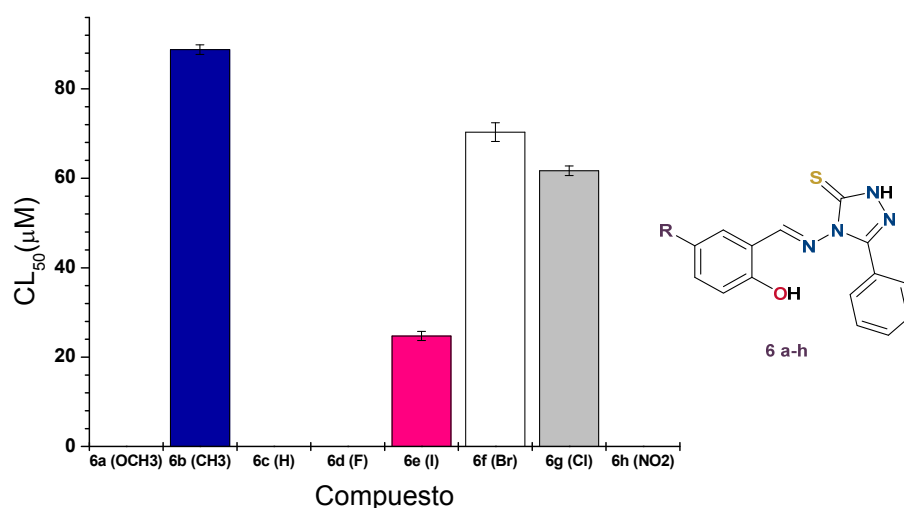
Con los datos anteriores, se calculó la CL_{50} , para los compuestos que resultaron poseer una inhibición mayor o igual al 40 por ciento. En este caso la CL_{50} de las bases de Schiff que demostraron poseer toxicidad fueron los compuestos **6b (CH₃)**, **6e (I)**, **6f (Br)** y **6g (Cl)**. Los valores de la CL_{50} de las bases de Schiff indican que el compuesto más tóxico fue **6e (I)**, **Tabla 36**.

La toxicidad de los compuestos **6 a-h**, presentan la siguiente tendencia **I >> Cl > Br > CH₃**. Por lo tanto, el ligante más tóxico es el que posee yodo como sustituyente. Para el remplazo bioisostérico yodo-metilo, se observó que la toxicidad disminuyó

en la presencia de un grupo electrodonador como metilo, mientras que el yodo potenció la toxicidad, **Gráfica 17**.

Tabla 36. CL₅₀ en *Artemia salina* de las bases de Schiff **6 a-h** y **8 a-h**.

Clave	CL ₅₀ (μM)	Límites de confianza al 95%		Clave	CL ₅₀ (μM)
		Límite inferior (μM)	Límite superior (μM)		
Control K ₂ Cr ₂ O ₇	162.18	130.62	201.37		
6a (OCH ₃)		No tóxico		8a (OCH ₃)	No tóxico
6b (CH ₃)	88.79	76.59	102.94	8b (CH ₃)	
6c (H)		No tóxico		8c (H)	
6d (F)		No tóxico		8d (F)	
6e (I)	24.75	22.72	26.97	8e (I)	
6f (Br)	70.34	66.16	74.2	8f (Br)	
6g (Cl)	61.68	53.06	71.71	8g (Cl)	
6h (NO ₂)		No tóxico		8h (NO ₂)	



Gráfica 17. CL₅₀ (μM) en *Artemia salina* de las bases de Schiff **6 a-h**.

Por otra parte, la mayoría de los compuestos tipo escalera (**9 a-h** y **10 a-h**) mostraron 100% en la mortalidad en todas las concentraciones empleadas. De manera que la inclusión del centro metálico incrementa la toxicidad. Los valores de CL₅₀ para los compuestos tipo escalera están en la **Tabla 37**.

Para los compuestos tipo escalera con fenilo, como sustituyente en el triazol (**9 a-h**), se observa que la tendencia de la toxicidad es: **NO₂ > F > I > Cl > OCH₃ > Br > H > CH₃**. Dado lo anterior, se puede suponer que la presencia de sustituyentes electrodonadores favorecen la disminución de la toxicidad.

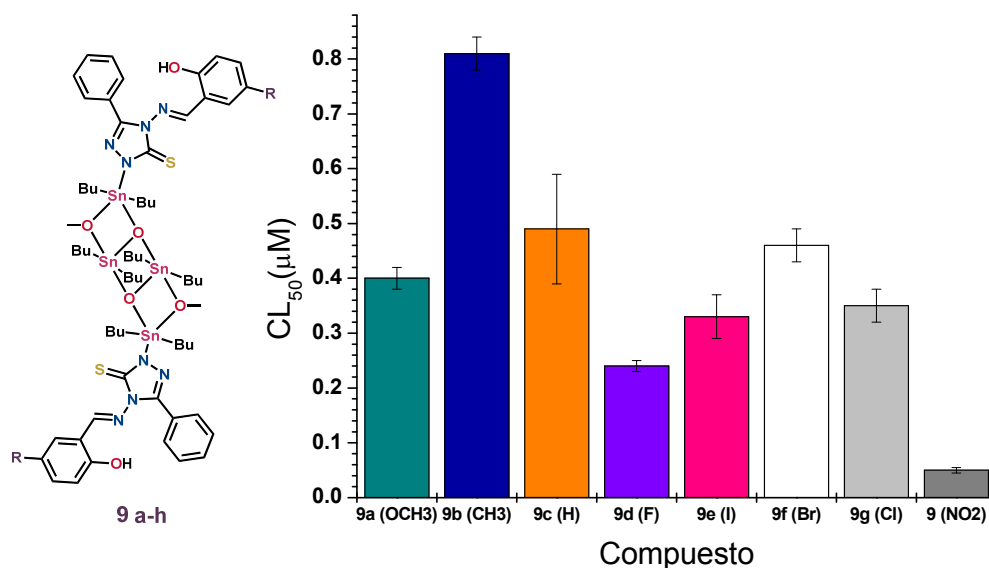
Al comparar la toxicidad de los compuestos sustituidos con halógenos, es posible afirmar que el derivado de **Br** es el menos tóxico. Por otra parte, el reemplazo bioisostérico **F-H**, la toxicidad se ve incrementada para **F**. En el caso del reemplazo **I-CH₃**, el uso del sustituyente electrodonador tuvo un efecto positivo al disminuir su toxicidad, tal como se observó para los ligantes.

En los compuestos tipo escalera con piridina en el anillo de triazol (**10 a-h**), la toxicidad sigue la tendencia: **I >> Br, NO₂ > F > Cl > H > OCH₃ >> CH₃**, siendo el más tóxico el **I**. Lo anterior indica que la presencia de un sustituyente electrodonador la toxicidad disminuye, mientras un sustituyente electroattractor aumenta la toxicidad. No se observó que el reemplazo isostérico entre grupos halógeno favoreciera la toxicidad de los compuestos. Sin embargo, el reemplazo bioisostérico **I-CH₃** disminuyó la toxicidad en el compuesto con metilo.

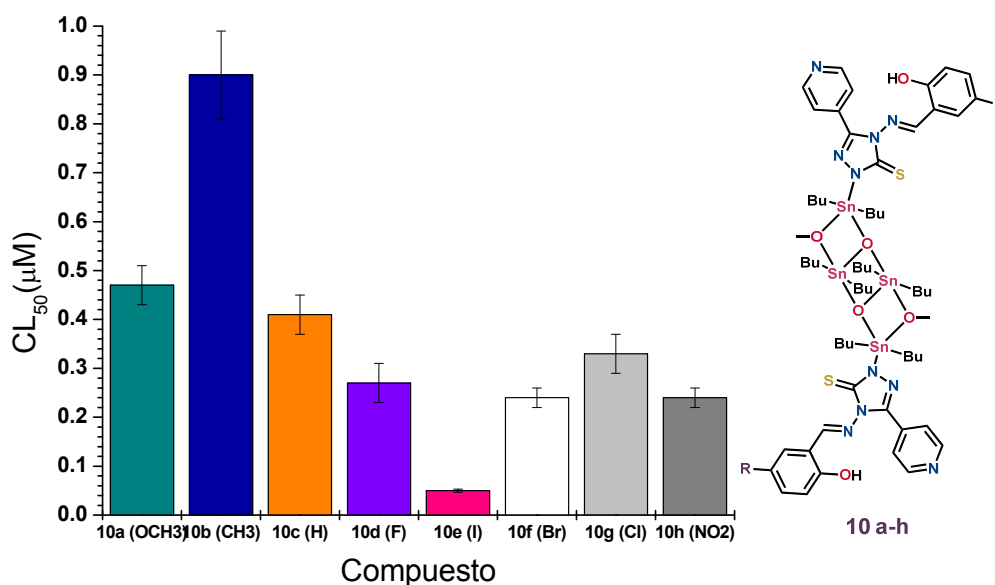
Tabla 37. CL₅₀ en *Artemia salina* de los complejos **9 a-h** y **10 a-h**.

Compuesto	CL ₅₀ (μM)	Límites de confianza al 95%		Compuesto	CL ₅₀ (μM)	Límites de confianza al 95%	
		Límite inferior (μM)	Límite superior (μM)			Límite inferior (μM)	Límite superior (μM)
Control K₂Cr₂O₇	162.18	201.37	130.62				
9a (OCH₃)	0.40	0.36	0.44	10a (OCH₃)	0.47	0.38	0.58
9b (CH₃)	0.81	0.74	0.89	10b (CH₃)	0.90	0.71	1.14
9c (H)	0.49	0.25	0.97	10c (H)	0.41	0.32	0.54
9d (F)	0.24	0.17	0.29	10d (F)	0.27	0.19	0.37
9e (I)	0.32	0.27	0.40	10e (I)	0.05	0.044	0.058
9f (Br)	0.46	0.39	0.54	10f (Br)	0.24	0.19	0.30
9g (Cl)	0.35	0.28	0.43	10g (Cl)	0.33	0.25	0.43
9h (NO₂)	0.05	0.04	0.07	10h (NO₂)	0.24	0.19	0.30

En las **Gráficas 18 y 19** se muestran las CL_{50} de los compuestos tipo escalera (**9 a-h** y **10 a-h**). En ambas series los compuestos con $R = CH_3$, fue el menos tóxico. Adicionalmente, los sustituyentes electroattractores para los compuestos con piridina, **10 e-h**, presentaron una mayor toxicidad que sus análogos con fenilo, **9 e-h**, pero en el caso del compuesto sustituido con CH_3 la toxicidad disminuyó con el derivado de piridina.



Gráfica 18. CL_{50} (μM) en *Artemia salina* de los compuestos **9 a-h**.



Gráfica 19. CL_{50} (μM) en *Artemia salina* de los compuestos **10 a-h**.

Al comparar ambas series de organoestananos (**9 a-h** y **10 a-h**) con sus bases de Schiff libres (**6 a-h** y **8 a-h**), la toxicidad aumentó al incorporar el centro metálico de estaño. Indicando que el centro metálico polinuclear es el causante de la toxicidad.

VI.V.II INHIBICIÓN DE LA PEROXIDACIÓN DE LÍPIDOS EN CEREBRO DE RATA (TBARS)

Como se comentó en la sección de los compuestos derivados de la L-DOPA, el ensayo TBARS permite evaluar la actividad antioxidante, en el cual se cuantifica la inhibición de la peroxidación de lípidos del cerebro de rata por la presencia de los compuestos a evaluar. Para las bases de Schiff (**6 a-h** y **8 a-h**) y los compuestos tipo escalera (**9 a-h** y **10 a-h**), solo se realizó un ensayo de cernimiento a las concentraciones de 1, 10 y 100 μM . La metodología se encuentra descrita en el **Anexo**.

En el caso de las bases de Schiff derivadas del triazol (**6 a-h** y **8 a-h**) mostraron inhibición solo a la concentración de 100 μM , **Tabla 38**. En todos los casos, ningún compuesto presentó mayor actividad que los controles de BHT y quercetina, sin embargo, prometen ser más potentes que el α -tocoferol.

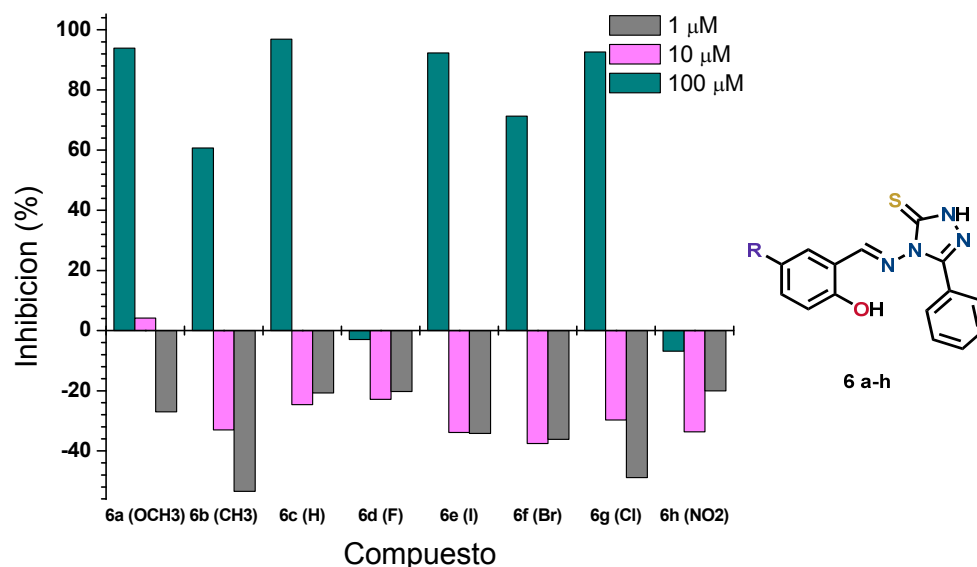
Para los derivados con fenilo (**6 a-h**) solo una especie no presento inhibición; mientras que la serie que posee piridina (**8 a-h**) tres compuestos no presentaron actividad antioxidante. Además, la mayoría de los compuestos **6 a-h** fueron más potentes que sus análogos con piridina, **8 a-h**.

Tabla 38. Datos de los ligantes **6 a-h** y **8 a-h** en el ensayo de cernimiento TBARS.

* Valores de la CI_{50} (μM).

Compuesto	% Inhibición			Compuesto	% Inhibición		
	100 μM	10 μM	1 μM		100 μM	10 μM	1 μM
6a (OCH₃)	93.9	4.15	-26.97	8a (OCH₃)	16.67	-3.29	-9.49
6b (CH₃)	60.73	-33.06	-53.45	8b (CH₃)	-17.27	-16.64	-25.24
6c (H)	96.92	-24.59	-20.71	8c (H)	-23.69	-24.35	-23.69
6d (F)	-2.97	-22.87	-20.23	8d (F)	-23.81	-27.82	-31.44
6e (I)	92.34	-33.87	-34.14	8e (I)	93.23	-32.99	-8.26
6f (Br)	71.25	-37.54	-36.19	8f (Br)	2.1	-9.82	-12.89
6g (Cl)	92.61	-29.72	-48.87	8g (Cl)	52.37	-8.95	-15.1
6h (NO₂)	-6.9	-33.66	-20.06	8h (NO₂)	97.35	-14.67	-16.29
BHT		12.86*		Quercetina		4.11*	
α-tocoferol		596.09*					

En el caso de las bases de Schiff que poseen el grupo fenilo, **6 a-h**, todos los compuestos presentaron un incremento en el porcentaje de inhibición al aumentar la concentración, **Gráfica 20**. Sin embargo, los compuestos **6g (Cl)** y **6h (NO₂)** no presentaron inhibición a ninguna concentración. Al analizar la concentración de 100 μ M el compuesto más activo fue el **6c (H)** con 96.92 % de inhibición, **Tabla 38**, y al ordenar los compuestos de acuerdo con los que poseen de mayor a menor porcentaje de inhibición la tendencia que se observa es **H > OCH₃ > Cl \approx I >> Br > CH₃ >> F > NO₂**. Con lo anterior se puede aseverar que los sustituyentes electrodonadores como **OCH₃**, **H** y **CH₃** podrían ser potenciales agentes antioxidantes.



Gráfica 20. Porcentaje de inhibición de las bases de Schiff derivadas del 5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiona (**6 a-h**) a 100, 10 y 1 μ M.

Por otra parte, para las bases de Schiff con piridina (**8 a-h**), cinco compuestos presentaron una actividad antioxidante a la concentración de 100 μ M en donde los compuestos más activos fueron **8h (NO₂)** y **8e (I)**. Al considerar solo los compuestos activos, la tendencia respecto a su grupo funcional fue **NO₂ > I >> Cl >> OCH₃ > Br >> CH₃ > H \approx F**. En este tipo de compuestos, la actividad es atribuida por la presencia de grupos electroattractores, contrario a sus análogos **6 a-h**.

Para los compuestos tipo escalera (**9 a-h** y **10 a-h**), siete de los ocho compuestos en ambas series presentaron un incremento en su actividad biológica, **Tabla 39**. En

el caso de los compuestos con grupo nitro (**9h** y **10h**) no exhibieron actividad antioxidante, este comportamiento puede deberse a que se ha demostrado que los compuestos que presentan como sustituyente el grupo nitro son propensos a generar radicales libres causantes del proceso de peroxidación lipídica.

Tabla 39. Datos de los complejos **9 a-h** y **10 a-h** en el ensayo de cernimiento TBARS.

*Valores de la Cl_{50} (μM).

Compuesto	% Inhibición			Compuesto	% Inhibición		
	100 μM	10 μM	1 μM		100 μM	10 μM	1 μM
9a (OCH₃)	97.38	0.25	-2.86	10a (OCH₃)	92.14	-0.57	0.53
9b (CH₃)	94.39	7.07	-2.64	10b (CH₃)	22.38	10.15	9
9c (H)	97.34	-1.8	-5.77	10c (H)	82.89	7.54	9.73
9d (F)	92.28	-0.04	1.02	10d (F)	95.27	13.42	7.88
9e (I)	90.9	-5.12	-8.41	10e (I)	96.08	17.07	12.88
9f (Br)	97.52	-1.34	-5.32	10f (Br)	91	-5.73	-9.16
9g (Cl)	97.27	0.24	-2.36	10g (Cl)	94.35	6.46	-2.99
9h (NO₂)	-16.94	-16.46	-8.33	10h (NO₂)	-17.59	-16.69	-8.92
BHT		12.86*		Quercetina		4.11*	
α-tocoferol		596.09*					
Complejo 2.1		6.11*		Complejo 2.2		18.99*	

Por otro lado, al comparar los valores del porcentaje de la inhibición con los controles se observó que la mayoría de los compuestos no presentaron una mayor potencia para BHT y quercetina. Sin embargo, para el control de α -tocoferol la mayoría son más potentes.

En la **Figura 53** se muestran las estructuras de los complejos 2.1 y 2.2, los cuales son estructuras parecidas previamente informadas. Los valores de la Cl_{50} de dichos compuestos se compararon con los complejos **9 a-h** y **10 a-h**, siendo menos potentes que el complejo 2.1, pero más activos que el complejo 2.2.²²

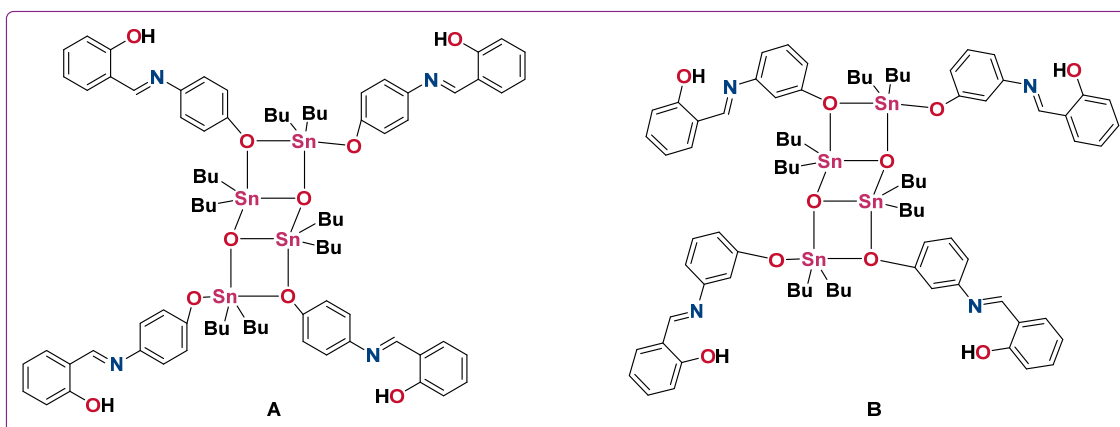
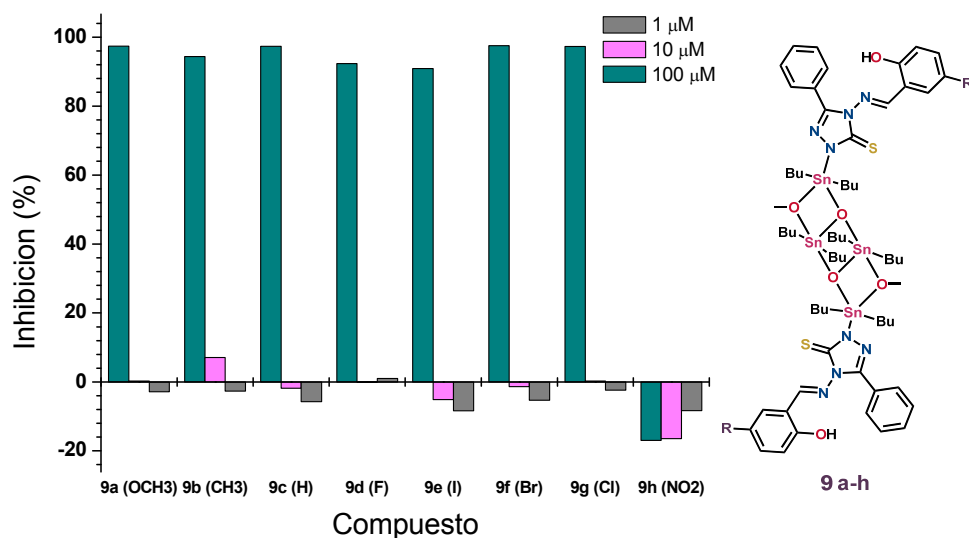


Figura 53. A) Complejo 2.1. B) Complejo 2.2.

En el caso particular de los complejos **9 a-h** que poseen el anillo bencénico, **Gráfica 21**, todos los compuestos presentaron un incremento en la actividad antioxidante al aumentar la concentración de la muestra y a la concentración de 100 μM los compuestos **9 a-g** presentaron una inhibición del radical casi al 100%. En este caso no se puede observar una tendencia de la influencia en la actividad biológica debida al sustituyente, ya que los valores de inhibición son muy parecidos a 100 μM .



Gráfica 21. Porcentaje de inhibición de los compuestos tipo escalera derivados de bases de Schiff con 5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiona (**9 a-h**) a 100, 10 y 1 μM .

Para los compuestos escalera con piridina (**10 a-h**) presentaron un menor porcentaje inhibición que sus análogos con el anillo bencénico, **9 a-h**. En la **Tabla**

39 se observa que a una concentración de 100 μM , los compuestos **10 a-h** presentan un porcentaje de inhibición muy parecido. Considerando los valores obtenidos de sus ligantes libres, se puede aseverar que para esta serie de compuestos la inclusión de un halógeno confiere a la estructura la actividad biológica. Además, se observa que para los sustituyentes electrodonadores se ve favorecida la actividad biológica, sin embargo, son menos potentes que sus análogos halogenados.

Finalmente, la comparación preliminar de ambas series de compuestos tipo escalera, **9 a-h** y **10 a-h**, el reemplazo bioisostérico del anillo bencénico por piridina no potenció la actividad biológica en este ensayo.

En general, la inclusión del centro metálico a las bases de Schiff libres (**6 a-h** y **8 a-h**) modula la actividad biológica. Por lo que se puede proponer como posibles agentes antioxidantes los compuestos **9 a-h** y **10 a-h**.

Comparando la ventana biológica de los compuestos tipo escalera con la CI_{50} de otros organoestanoanos de la misma naturaleza se concluye que la actividad antioxidante es similar.²²

VI.V.III ACTIVIDAD ATRAPADORA DEL RADICAL LIBRE DPPH

Esta técnica cuantifica la actividad atrapadora de los compuestos del radical libre 2,2-difenil-1-picrihidrazil (DPPH), sirve para conocer de manera somera si los compuestos son capaces de detener la peroxidación de lípidos cuando se genera la oxidación inducida a través de estrés oxidativo. La metodología se encuentra descrita en la sección de **Anexo I**.

Inicialmente se realizó un ensayo de cernimiento a tres concentraciones, 1, 10 y 100 μM . Los resultados muestran que las bases de Schiff, compuestos **6 a-h** y **8 a-h**, no son considerados como posibles agentes antioxidantes, porque presentaron un porcentaje de inhibición menor o igual a 50% a la concentración 100 μM . En cambio, los compuestos tipo escalera, **9 a-h** y **10 a-h**, presentaron un porcentaje de inhibición cercano al 80% a una concentración de 100 μM , considerándolos posibles agentes antioxidantes.

De acuerdo con los ensayos de cernimiento, se decidió obtener la CI_{50} de los compuestos escalera (**9 a-h** y **10 a-h**). En la **Tabla 40** se muestran enlistados los valores de la CI_{50} , en donde los compuestos **10 a-e** presentaron una mayor actividad que sus análogos **9 a-e**, indicando que el cambio del anillo bencénico y piridina, aumenta su capacidad inhibitoria.

Tabla 40. Concentración inhibitoria media (CI_{50}) de los complejos **9 a-h** y **10 a-h**.

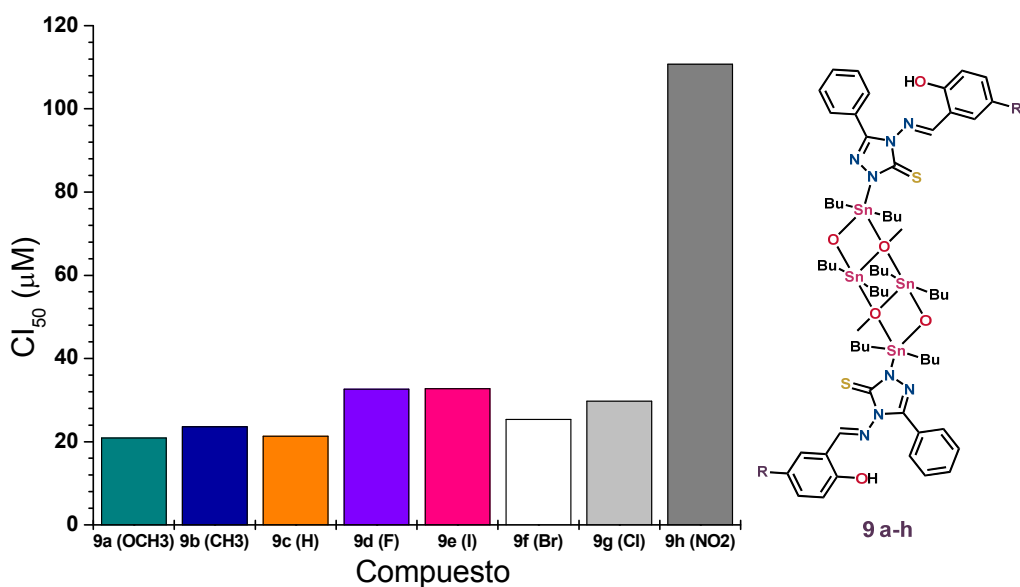
Compuesto	CI_{50} (μM)	Compuesto	CI_{50} (μM)
9a (OCH_3)	20.86	10a (OCH_3)	26.06
9b (CH_3)	23.61	10b (CH_3)	26.51
9c (H)	21.35	10c (H)	19.17
9d (F)	32.61	10d (F)	19.09
9e (I)	32.74	10e (I)	23.35
9f (Br)	25.35	10f (Br)	38.41
9g (Cl)	29.71	10g (Cl)	36.96
9h (NO_2)	110.73	10h (NO_2)	70.64
α-Tocoferol	41.15	Quercetina	10.87

Los valores representan el promedio de tres experimentos independientes (n=3).

Al comparar las Cl_{50} de los compuestos tipo escalera (**9 a-g** y **10 a-g**) con las referencias, se observó que todos son más potentes que el α -tocoferol, sin embargo, menos potentes que la quercetina.

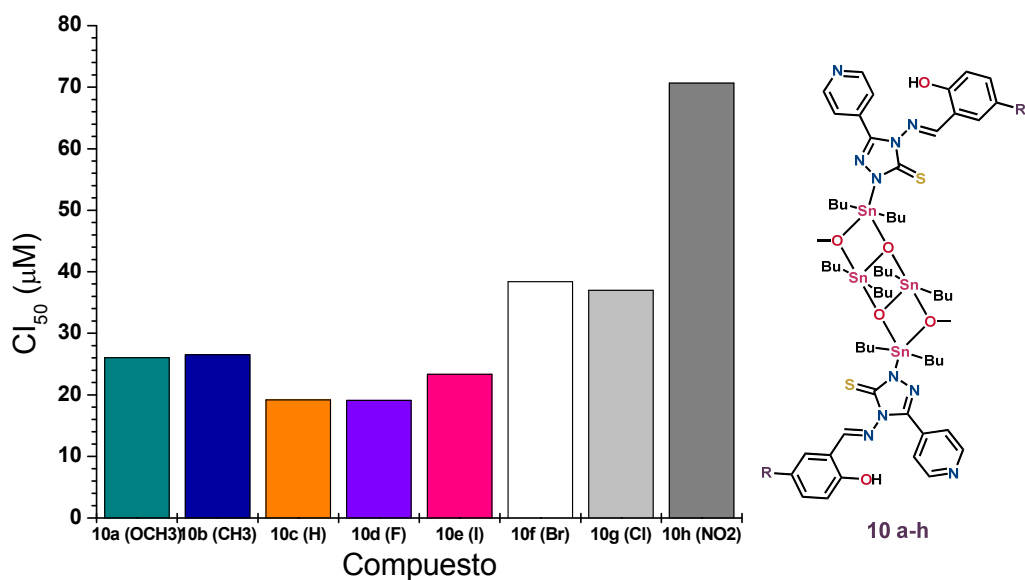
En la **Grafica 22** se muestran los valores de los compuestos **9 a-h**. Siendo el compuesto **9a** (OCH_3) el más activo con una Cl_{50} de 20.68 μM . Además, la tendencia es: $OCH_3 > H > CH_3 > Br > Cl > F \approx I \gg NO_2$. Estos resultados demuestran que el cambio en el sustituyente por grupos de diferente naturaleza electrónica y estérica repercute de manera evidente la actividad antioxidante.

Al agrupar los compuestos por su naturaleza electrónica, se puede observar que los compuestos con sustituyentes electrodonadores presentan una mayor actividad biológica que sus análogos electroattractores.



Grafica 22. Cl_{50} de los compuestos **9 a-h**.

La Cl_{50} de los compuestos derivados con piridina (**10 a-h**) están representados en la **Grafica 23**. Siendo el compuesto más activo el **10d** (**F**) con una Cl_{50} de 19.09 μM . La tendencia general es: $F \approx H > I > OCH_3 \approx CH_3 > Cl > Br \gg NO_2$.



Gráfica 23. IC₅₀ de los compuestos **10 a-h**.

Los obtenidos en esta prueba indican que los ligantes tipo de Schiff libres presentan actividad atrapadora del radical DPPH, sin embargo, esta actividad se ve potenciada por la presencia del estaño. También el cambio del anillo bencénico por piridina en el anillo del triazol, es responsable de modular la respuesta biológica que se obtiene en este ensayo.

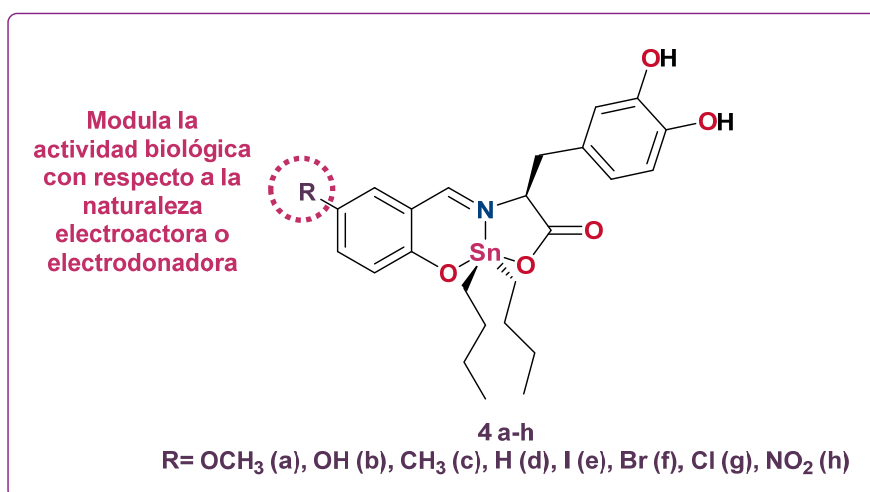
Finalmente, los compuestos tipo escalera son posibles agentes antioxidantes con una mayor potencia que la referencia α -tocoferol, pero no lo suficientemente como la quercetina.

VII. CONCLUSIONES

VII.I CONCLUSIONES GENERALES

DERIVADOS DE LA L-DOPA

En general, los compuestos mostraron que la actividad biológica está modulada por el sustituyente en el anillo aromático. En todos los ensayos biológicos realizados se observó que los compuestos más activos el **4a (OCH₃)** y **4f (Br)**, por otro lado, el menos potente fue **4d (H)**. La toxicidad en *Artemia salina*, mostró que el compuesto menos tóxico es el **4d (H)**.



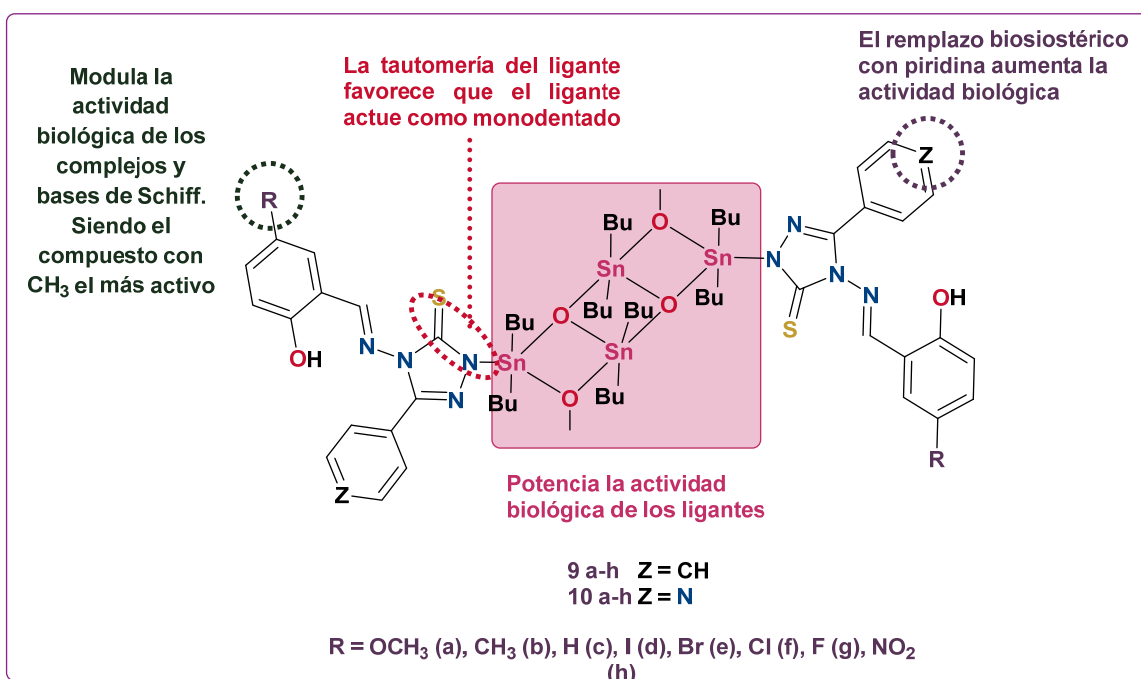
DERIVADOS DE 1,2,4-TRIAZOLES

Los derivados de 1,2,4-triazoles mostraron que tanto las bases de Schiff como los complejos presentan actividad biológica, y ésta es modulada de acuerdo con la naturaleza del sustituyente en el anillo aromático. Así como, en el reemplazo bioisostérico piridina-fenilo en el anillo triazólico. Además, se observó que la inclusión de cuatro átomos de estaño potencia la respuesta biológica.

La formación de estructuras tipo escaleras se encuentra influenciada por la tautomería que existe en las bases de Schiff precursoras, siendo más accesible su coordinación por el nitrógeno del anillo de triazol.

En cuanto a la actividad antioxidante en los ensayos TBARS y DDPH, en general todos los compuestos mostraron actividad. Por otro lado, el ensayo de toxicidad en

Artemia salina, reveló que todos los compuestos tipo escalera presentan toxicidad a bajas concentraciones.



VII.II CONCLUSIONES PARTICULARES

DERIVADOS DE LA L-DOPA

Se logró aislar y caracterizar, con rendimientos de moderados a buenos en una síntesis de un solo paso, los organoestannanos con bases de Schiff tridentadas derivadas de L-DOPA (**4 a-h**). Los complejos presentaron ser especies pentacoordinadas, en disolventes no coordinantes.

La toxicidad en el modelo de *Artemia Salina* está influenciada por la naturaleza electrónica del sustituyente en **R-5** del anillo aromático. Siendo el compuesto menos tóxico el **4c (H)** y el compuesto más tóxico el **4d (I)**. Todos los compuestos presentaron una mayor actividad citotóxica en las líneas celulares de cáncer humano (U251, K562, MCF7, MDA-MB-251 y SKLU-1) que el *cis*-platino. En donde los compuestos más potentes fueron **4a (OCH₃)**, **4b (CH₃)**, **4e (Br)** y **4f (Cl)**. Por otro lado, se evaluó su acoplamiento molecular con la ADN-topoisomerasa-I, mostrando una interacción similar al topotecan (compuesto de referencia) con algunos residuos de aminoácidos (*Ile535*, *Arg364* y *Asp533*) y regiones del ADN (DA113, DC112 y DT10).

En cuanto a la actividad antifúngica los valores de la CIM (concentración inhibitoria mínima) mostraron que los compuestos son más activos que el fluconazol en cuatro cepas de *Candida*.

Por otro lado, todos los compuestos mostraron una mayor actividad antioxidante en el ensayo de TBARS que el α -tocoferol.

DERIVADOS DE 1,2,4-TRIAZOLES

La caracterización de los complejos derivados de 1,2,4-triazoles (**9 a-h** y **10 a-h**), evidenció que se obtienen especies tetranucleares tipo escalera (oxoorganoestaño), utilizando la estrategia de síntesis en un solo paso. Su formación es atribuible a la forma tautomérica tiona de los ligantes, los cuales actúan como ligantes monodentados favoreciendo la formación del enlace N-Sn proveniente del anillo de triazol.

Los complejos presentaron mayor toxicidad en el ensayo de *Artemia salina*, que los ligantes los cuales no resultaron ser tóxicos. En el caso de los complejos se observó que la toxicidad disminuye en presencia de sustituyentes electrodonadores como **CH₃**. Además, el reemplazo bioisostérico del anillo aromático por piridina resultó favorable en términos de toxicidad, siendo menos tóxicos los derivados de piridina.

Los complejos tetranucleares mostraron mayor actividad antioxidante, tanto en el ensayo de TBARS como de DPPH, que sus ligantes precursores. Los compuestos tipo escalera que contienen anillo aromático **9 a-h** en el triazol presentan mayor actividad antioxidante que sus análogos con piridina **10 a-h**.

De acuerdo a lo anterior, la presencia del estaño potencia la actividad biológica de las bases de Schiff precursoras. Además, la actividad biológica es modulada por la sustitución en **5-R** del anillo aromático. Finalmente, el reemplazo en el anillo triazólico, representa un factor que también modula la actividad que presentan los compuestos.

VIII. PARTE EXPERIMENTAL

VIII.I MÉTODOS Y MATERIALES

SÍNTESIS

Los reactivos 2,4-dihidroxi-L-fenilalanina, 5-bromosalicilaldehído, 5-clorosalicilaldehído, salicilaldehído, 5-nitrosalicilaldehído, 5-metilsalicilaldehído, 5-yodosalicilaldehído, 5-hidroxisalicilaldehído, 5-metoxisalicilaldehído, 5-fluorosalicilaldehído, 4-amino-5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiol, 4-amino-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol-3-tiol, óxido de dibutilestaño(IV), se obtuvieron de la casa Sigma-Aldrich; los disolventes empleados fueron de grado analítico y se obtuvieron de J.T. Baker.

MEDICIONES FÍSICAS

Los puntos de fusión se midieron en un equipo Fisher Scientific y no se encuentran corregidos. La conductividad se midió con un conductímetro Hanna Instruments HI9033 utilizando como disolvente metanol absoluto, todos los compuestos fueron medidos a una concentración 10^{-3}M a 24.5°C y los valores obtenidos se encuentran en μScm^{-1} . Los espectros de IR se obtuvieron en un equipo Bruker Tensor 27 empleando la técnica de pastilla (KBr), las absorciones se dan en cm^{-1} .

Los experimentos de RMN (Resonancia Magnética Nuclear) se realizaron en un espectrómetro Bruker Avancee III a 20°C , todos los desplazamientos químicos están descritos en ppm con respecto al TMS usando como referencia al disolvente (DMSO-d_6), fijadas en $\delta = 2.5$ ppm para ^1H y 39.52 ppm para ^{13}C . Las constantes de acoplamiento (J) están descritas en Hertz (Hz), las señales de multiplicidad reportadas como: señal simple (s), señal doble (d), señal doble de doble (dd), señal doble de doble de dobles (ddd), señal triple (t), señal cuádruple (q), señal múltiple (m).

Los espectros de masas se obtuvieron por la técnica de bombardeo rápido de átomos (FAB^+) en un equipo JOEL JMS-SX 102-A mass spectrometer utilizando como matriz alcohol 3-nitrobencílico, con una corriente de ionización de $100 \mu\text{A}$, las muestras se bombardearon con átomos de Xe. Los datos están expresados en

unidades de masa/carga (m/z) y los valores entre paréntesis indican la intensidad relativa al 100%.

Los espectros de UV-vis se obtuvieron en un espectrofotómetro Cary 50 Varian, a una concentración 2.0435 μM para las muestras determinadas en metanol absoluto, mientras que para las absorbancias obtenidas en DMSO se utilizó una concentración de 20.435 μM , los resultados se encuentran en absorbancia y nm, como longitud de onda.

Para el análisis elemental se utilizó un analizador elemental, marca Thermo Scientific, modelo Flash 2000, con una temperatura en el horno de 950 °C. Se utilizó el material de referencia metionina como estándar de verificación, marca Thermo Scientific con número de certificado 232092.

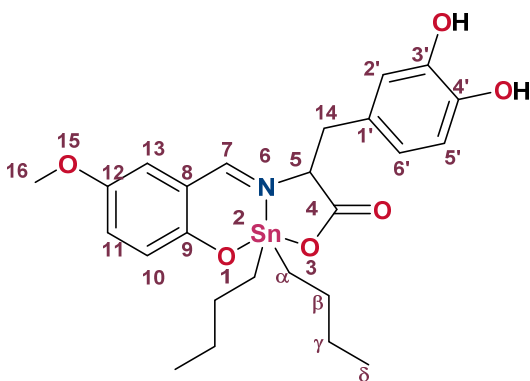
La rotación específica se encuentra en $^{\circ}\text{gml}^{-1}\text{dm}^{-1}$, los valores experimentales fueron obtenidos en un polarímetro Perkin Elmer Instruments, modelo 343 con una apertura normal a una temperatura de 20°C y a una longitud de onda de 589nm. Todos los compuestos fueron disueltos en metanol a una concentración 0.001 gml^{-1} .

El estudio de DRX de monocristal se realizó en un difractómetro BRUKER SMART APEX CCD con una longitud de onda $\lambda_{(\text{Mo-K}\alpha)} = 0.71073 \text{ \AA}$ (monocromador de grafito), a $T=298 \text{ K}$ para el complejo 9e. La estructura se resolvió por métodos indirectos y los átomos diferentes a hidrógeno se refinaron anisotrópicamente usando la técnica full-matrix least-squares. Los átomos de hidrógeno fueron colocados en posiciones ideales basándose en la hibridación con parámetros térmicos, corregidos 1.2 veces (para C-H) y 1.5 veces (para $-\text{CH}_3$) el valor del átomo fijado. La estructura y refinamiento se desarrolló utilizando el programa computacional SHELXT v6.10. Las distancias interatómicas están expresadas en Angstroms (\AA) y los ángulos en grados ($^{\circ}$); los números entre paréntesis corresponden a la desviación estándar de la última cifra significativa.

VIII.II METODOLOGÍA GENERAL PARA LOS COMPLEJOS DERIVADOS DE L-DOPA

A una disolución de 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina en MeOH (20 mL) se añadió el salicilaldehído correspondiente en una relación estequiométrica 1:1, la mezcla de reacción se refluxo durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió el óxido de dibutilestaño(IV) y se llevó a temperatura de reflujo durante 8 horas, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniendo un sólido amarillo, que se lavó con hexano.

(4a) (5S)-2,2-di-*n*-butil-6-aza-1,3-dioxa-5-(3',4'-dihidroxibencil)-12-metoxi-2-estanabenzociclodonona-6,8-dien-4-ona.

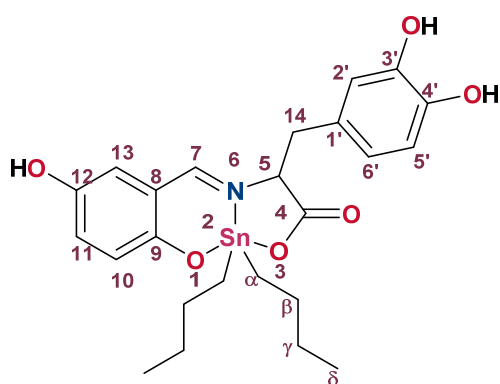


(0.803 mmol, 0.1 mL) de 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído, (0.803 mmol, 0.200 g) de óxido de dibutilestaño(IV) y (0.803 mmol, 0.1583 g) de 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina. El crudo se recristalizó en MeOH y se obtuvo un sólido cristalino de color amarillo-anaranjado (**0.3514 g, 78%**). **Punto de fusión (°C):** 112-115. **Conductividad**

molar, Δ_M [1×10^3 M, Metanol, μScm^{-1}]: 8 (no electrolito). **Rotación específica ($^\circ\text{mlg}^{-1}\text{dm}^{-1}$):** -26.6. **UV-vis [Metanol, λ / nm, ($\epsilon/M^{-1} \text{cm}^{-1}$):** 205 (30125), π - π^* (aromático), 290 (6408), π - π^* (C=N), 425 (2232), n - π^* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3061 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 1652 $\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)$, 1598 $\nu(\text{N}=\text{C})$, 1359 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$, 1257 $\nu_{\text{Arom}}(\text{C}-\text{O})$, 572 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 549 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 452 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 8.83 (s, 1H, OH'), 8.76 (s, 1H, OH'), 8.36 (s, $^3J(^1\text{H}-^{119}\text{Sn}) = 51.1$ Hz, 1H, H-7), 7.08 (dd, $J = 9.1, 3.2$ Hz, 1H, H-10), 6.74 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-13), 6.62 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H-11), 6.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-2'), 6.26 (dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz, 1H, H-5'), 4.28 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-5), 3.68 (s, 3H, H-16), 3.04 (dd, $J = 13.7, 5.3$ Hz, 2H, H-14), 1.59 – 1.08 (m, 12H, H- $\alpha, \beta, \gamma, \alpha', \beta', \gamma'$), 0.84 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H, H- δ'), 0.74 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H, H- δ). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 173.87 (C-9), 172.47 (C-4), 163.50 (C-7), 149.63 (C-12), 145.33 (C-3'),

144.43 (C-4'), 126.42 (C-10), 125.89 (C-1'), 122.69 (C-11), 120.80 (C-5'), 117.19 (C-2'), 116.26 (C-8), 115.96 (C-13), 115.37 (C-6'), 67.72 (C-5), 55.52 (C-16), 40.44 (C-14), 26.71, 26.60 (C- α' , C- α), 25.99, 25.85 (C- β' , C- β), 21.46, 21.36 (C- γ' , C- γ), 13.59, 13.45 (C- δ' , C- δ). **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** -216.77. **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, CDCl_3] (ppm):** -192.49. **EM (FAB $^+$) [m/z] (%):** [(M $^+$ +1), 564] (5), [M $^+$ - CO $_2$, 520] (13), [M $^+$ -2Bu, 444] (8), [M $^+$ - CHC $_6\text{H}_3(\text{OH})_2$, 441] (3), [M $^+$ -C $_3\text{H}_7$, 520] (12), [M $^+$ -Bu-OCH $_3$ -CH $_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$, 355] (100). **HR-EM (FAB $^+$) m/z:** 564.1408 (Calculado para C $_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_6\text{Sn}$), observado: 564.1413. **Análisis elemental** calculado para la fórmula C $_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{Sn}$: %C = 53.41, %H = 5.92, %N = 2.49; análisis elemental encontrado: %C = 46.51, %H = 5.52, %N = 3.01.

(4b) (5S)-2,2-di-*n*-butil-6-aza-1,3-dioxa-5-(3',4'-dihidroxibencil)-12-hidroxi-2-estanabenzociclodonona-6,8-dien-4-ona.

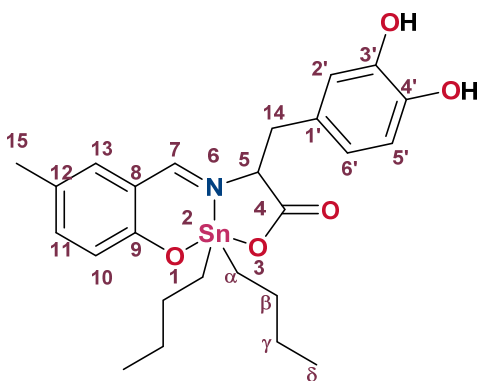


(0.803 mmol, 0.1109 g) de 2,5-dihidroxibenzaldehído, (0.803 mmol, 0.200 g) de óxido de dibutilestano(IV) y (0.803 mmol, 0.1583 g) de 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina. El crudo se le realizaron lavados con hexano y se obtuvo un sólido cristalino de color naranja (0.3670 g, 84 %). **Punto de fusión (°C):** Descompone a 209. **Conductividad molar Δm**

[1 x 10 3 M, Metanol, μScm^{-1}]: 7 (no electrolito). **Rotación específica (°mlg $^{-1}$ dm $^{-1}$):** -230. **UV-vis [Metanol, λ / nm, ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$):** 205 (57045), π - π^* (aromático), 290 (14596), π - π^* (C=N), 430 (4824), n - π^* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3153 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}}$, Arom), 1628 $\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)$, 1606 $\nu(\text{N}=\text{C})$, 1375 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$, 1259 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 586 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 510 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 445 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 8.92 (s, 1H, OH), 8.82 (s, 1H, OH), 8.74 (s, 1H, OH), 8.21 (s, $^3J(^1\text{H}-^{119}\text{Sn}) = 51.1$ Hz, 1H, H-7), 6.92 (dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz, 1H, H-10), 6.59 – 6.49 (m, 4H, H-6', 13, 11, 2'), 6.26 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H, H-5'), 4.26 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-5), 3.01 (dd, $J = 15.0, 5.6$ Hz, 2H, H-14), 1.51 – 1.08 (m, 12H, H- $\alpha, \beta, \gamma, \alpha', \beta', \gamma'$), 0.85 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H, H- δ'), 0.74 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H, H- δ). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 173.74 (C-9), 172.51

(C-4), 162.14 (C-7), 147.34 (C-12), 145.29 (C-3'), 144.35 (C-4'), 126.75 (C-10), 125.95 (C-1'), 122.28 (C-11), 120.76 (C-5'), 118.08 (C-13), 117.12 (C-2'), 116.49 (C-8), 115.34 (C-6'), 67.73 (C-5), 39.77 (C-14), 26.73, 26.58 (C- α' , C- α), 25.99, 25.82 (C- β' , C- β), 21.16 (C- γ' , C- γ), 13.56, 13.43 (C- δ' , C- δ). **RMN-¹¹⁹Sn [112.04 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** -214.0. **RMN-¹¹⁹Sn [112.04 MHz, CDCl₃] (ppm):** -193.40. **EM (FAB+) [m/z] (%):** [(M⁺+1), 550] (6), [M⁺-CO₂, 506] (11), [M⁺-2Bu, 435] (3), [M⁺-CHC₆H₃(OH)₂-H₂O, 410] (13), [M⁺-C₃H₇, 506] (11), [M⁺-Bu-OH-CH₂C₆H₃(OH)₂, 355] (100); **HR-EM (FAB+) m/z:** 550.1252 (Calculado para C₂₄H₃₂NO₆Sn), observado: 550.1253. **Análisis elemental:** calculado para la fórmula C₂₄H₃₁NO₆Sn: %C = 52.58, %H = 5.70, %N = 2.55; análisis elemental encontrado: %C = 49.94, %H = 5.86, %N = 2.69.

(4c) (5S)-2,2-di-*n*-butil-6-aza-1,3-dioxa-5-(3',4'-dihidroxi-bencil)-12-metil-2-estanabenzociclodonona-6,8-dien-4-ona.

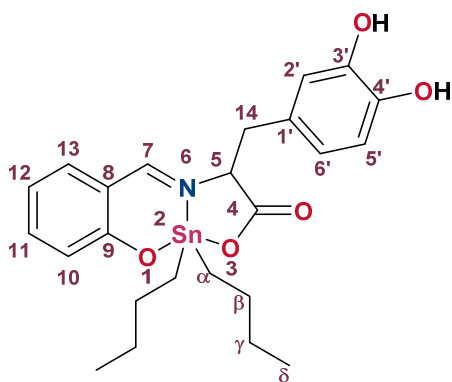


(0.803 mmol, 0.1093 g) de 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído, (0.803 mmol, 0.200 g) de óxido de dibutilestaño(IV) y (0.803 mmol, 0.1583 g) de 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina. Se le realizaron lavado al crudo con hexano y se obtuvo un sólido cristalino de color amarillo (0.2445 g, 56%). **Punto de fusión (°C):** 115-120. **Conductividad molar Δ_M [1 x 10³ M,**

Metanol, μScm^{-1}]: 6 (no electrolito). **Rotación específica (°mlg⁻¹dm⁻¹):** -26.6. **UV-vis [Metanol, λ/nm , ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$):** 205 (54006), $\pi-\pi^*$ (aromático), 285 (15215), $\pi-\pi^*$ (C=N), 400 (4745), $n-\pi^*$ (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm⁻¹):** 3148 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 1621 $\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)$, 1598 $\nu(\text{N}=\text{C})$, 1374 $\nu_{\text{sym}}(\text{COO}^-)$, 1258 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 578 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 509 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 447 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN-¹H [300.52 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 8.83 (s, 1H, OH), 8.75 (s, 1H, OH), 8.32 (s, $^3J(^1\text{H}-^{117}\text{Sn}) = 51.09$ Hz, 1H, H-7), 7.22 (dd, $J = 8.6$, 2.4 Hz, 1H, H-10), , 6.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H-13), 6.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-11), 6.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-6'), 6.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-2'), 6.26 (dd, $J = 8.0$, 2.1 Hz, 1H, H-5'), 4.29 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-5), 3.03 (dd, $J = 13.8$, 5.7 Hz, 2H, H-14),

2.18 (s, 3H, H-15), 1.61 – 0.91 (m, 12H, H- α , β , γ , α' , β' , γ'), 0.84 (t, J = 6.0 Hz, 3H, H- δ'), 0.74 (t, J = 6.0 Hz, 3H, H- δ). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 174.05 (C-9), 172.53 (C-4), 166.58 (C-7), 145.31 (C-3'), 144.39 (C-4'), 138.37 (C-10), 135.02 (C-13), 125.90 (C-1'), 124.82 (C-12), 121.58 (C-11), 120.75 (C-5'), 117.14 (C-8), 116.91 (C-2'), 115.36 (C-6'), 67.69 (C-5), 39.78 (C-14), 26.72, 26.59 (C- α' , C- α), 26.00, 25.84 (C- β' , C- β), 21.52, 21.39 (C- γ' , C- γ), 19.63 (C-15), 13.56, 13.45 (C- δ' , C- δ). **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** -218.0. **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, CDCl_3] (ppm):** -193.85. **EM (FAB $^+$) [m/z] (%):** [(M^+ +1), 546] (5), [M^+ - CO_2 , 504] (10), [M^+ -2Bu-H $_2\text{O}$, 414] (18), [M^+ - $\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$, 411] (15), [M^+ - $\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2\text{-CO}_2$, 368] (10), [M^+ -2Bu- CO_2 -(OH) $_2$, 355] (100). **HR-EM (FAB $^+$) m/z:** 548.1459 (Calc. Para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{Sn}$), observado: 548.1470. **Análisis elemental** calculado para la fórmula $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Sn}$: %C = 54.97, %H = 6.09, %N = 2.56; análisis elemental encontrado: %C = 49.15, %H = 5.37, %N = 2.98.

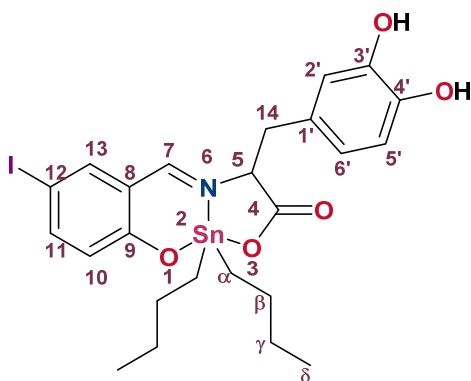
(4d) (5S)-2,2-di-*n*-butil-6-aza-1,3-dioxa-5-(3',4'-dihidroxi-bencil)-2-estanabenzociclodonona-6,8-dien-4-ona.



(0.803 mmol, 0.08 mL) de salicilaldehído, (0.803 mmol, 0.200 g) de óxido de dibutilestaño(IV) y (0.803 mmol, 0.1583 g) de 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina. Se le relizaron lavados con hexano y CH_2Cl_2 , se obtuvo un sólido cristalino de color amarillo (**0.2760 g, 65 %**). **Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$):** Descompone a 210. **Conductividad molar Δ_M [1 x 10^3 M, Metanol, μScm^{-1}]:** 5 (no electrolito). **Rotación específica ($^{\circ}\text{mlg}^{-1}\text{dm}^{-1}$):** -140.3. **UV-vis [Metanol, λ / nm, ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$):** 205 (50801), π - π^* (aromático), 285 (12665), π - π^* (C=N), 390 (3455), n - π^* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3050 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}}$, Arom), 1647 $\nu_{\text{asim}}(\text{COO}^-)$, 1609 $\nu(\text{N}=\text{C})$, 1345 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$, 1252 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 552 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 503 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 443 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 8.84 (s, 1H, OH'), 8.75 (s, 1H, OH'), 8.36 (s, 1H, $^3J(^1\text{H}-^{119}\text{Sn}) = 48.1$, H-7), 7.66 (dd, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, H-10), 7.51 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, H-11), 7.39 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H, H-12), 7.19 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H, H-13), 6.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.51 (d, $J =$

2.0 Hz, 1H, H-2'), 6.26 (dd, $J = 8.0, 2.1$ Hz, 1H, H-5'), 4.31 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-5), 3.04 (dd, $J = 13.7, 5.5$ Hz, 2H, H-14), 1.59 – 0.89 (m, 12H, H- $\alpha, \beta, \gamma, \alpha', \beta', \gamma'$), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H- δ'), 0.73 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H- δ). **RMN-¹³C [75.56 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 174.26 (C-9), 172.50 (C-4), 168.44 (C-7), 145.33 (C-3'), 144.40 (C-4'), 137.00 (C-10), 136.08 (C-13), 125.92 (C-1'), 121.69 (C-11), 120.80 (C-5'), 117.46 (C-8), 117.17 (C-12), 116.42 (C-2'), 115.36 (C-6'), 67.72 (C-5), 40.44 (C-14), 26.71, 26.58 (C- α' , C- α), 25.99, 25.83 (C- β' , C- β), 21.81, 21.59 (C- γ' , C- γ), 13.58, 13.44 (C- δ' , C- δ). **RMN-¹¹⁹Sn [112.04 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** -220.79. **RMN-¹¹⁹Sn [112.04 MHz, CDCl₃] (ppm):** -194.60. **EM (FAB⁺) [m/z] (%):** [(M⁺+1), 534] (5), [M⁺- CO₂, 490] (22), [M⁺-Bu-2H₂O, 440] (8), [M⁺- C₂H₄C₆H₃(OH)₂, 411] (15), [M⁺- C₂H₄C₆H₃(OH)₂-CO₂, 353] (40), [M⁺-2Bu, 418] (15). **HR-EM (FAB⁺) m/z:** 534.1302 (Calculado para C₂₄H₃₂NO₅Sn), observado: 534.1302.

(4e) (5S)-2,2-di-*n*-butil-6-aza-1,3-dioxa-5-(3',4'-dihidroxibencil)-12-yodo-2-estanabenzociclodonona-6,8-dien-4-ona.

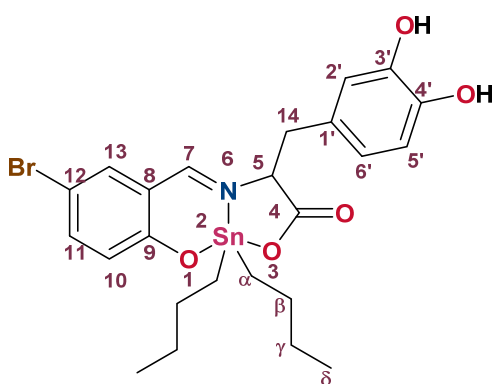


(0.803 mmol, 0.1992 g) de 5-yodosalicilaldehído, (0.803 mmol, 0.200 g) de óxido de dibutilestano(IV) y (0.803 mmol, 0.1583 g) de 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina. Se recristalizó en etanol y se obtuvo un sólido cristalino de color amarillo (0.4348 g, 82 %). **Punto de fusión (°C):** Descompone en 175. **Conductividad molar Δm [1 x 10³ M, Metanol, μScm^{-1}]:** 4 (no electrolito).

Rotación específica (°mlg⁻¹dm⁻¹): -26.6. **UV-vis [Metanol, λ/nm , ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$):** 205 (60223), $\pi\text{-}\pi^*$ (aromático), 280 (4734), $\pi\text{-}\pi^*$ (C=N), 390 (1305), $n\text{-}\pi^*$ (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm⁻¹):** 2955 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 1645 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$, 1607 $\nu(\text{N}=\text{C})$, 1375 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$, 1258 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 561 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 535 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 444 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN-¹H [300.52 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 8.83 (s, 1H, OH), 8.77 (s, 1H, OH), 8.39 (s, $^3J(^1\text{H}-^{119}\text{Sn}) = 45.08$ Hz, 1H, H-7), 7.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H-10, H-13), 6.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.50 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-5'), 6.52 – 6.47 (m, 2H, H-11, H-2'), 6.26 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H, H-5'), 4.28 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-5), 3.06 (dd, $J = 13.5, 6.0$ Hz, 2H, H-14),

1.58 – 0.87 (m, 12H, H- $\alpha,\beta, \gamma, \alpha', \beta', \gamma'$), 0.82 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H- δ'), 0.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H- δ). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 173.39 (C-9), 172.35 (C-4), 167.89 (C-7), 145.32 (C-3'), 144.44 (C-4'), 144.37 (C-10), 143.36 (C-13), 125.78 (C-1'), 124.48 (C-11), 120.76 (C-5'), 120.05 (C-8), 117.13 (C-2'), 115.35 (C-6'), 76.24 (C-12), 67.83 (C-5), 40.19 (C-14), 26.65, 26.57 (C- α' , C- α), 25.94, 25.81 (C- β' , C- β), 22.35, 22.12 (C- γ' , C- γ), 13.57, 13.43 (C- δ' , C- δ). **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** -227.77. **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, CDCl_3] (ppm):** -194.08. **EM (FAB $^+$) [m/z] (%):** [($\text{M}^+ + 1$), 660] (5), [$\text{M}^+ - \text{CO}_2$, 616] (20), [$\text{M}^+ - 2\text{Bu}$, 544] (8), [$\text{M}^+ - 2\text{Bu} - \text{CO}_2$, 498] (12), [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 - \text{I}$, 412] (23), [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 - \text{CO}_2 - \text{I}$, 355] (100). **HR-EM (FAB $^+$) m/z:** 660.0269 (Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{SnI}$), observado: 660.0261. **Análisis elemental** calculado para la fórmula $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{INO}_5\text{Sn}$: %C = 43.80, %H = 4.59, %N = 2.13; análisis elemental encontrado: %C = 42.49, %H = 4.76, %N = 2.55.

(4f) (5S)-2,2-di-*n*-butil-6-aza-1,3-dioxa-5-(3',4'-dihidroxibencil)-12-bromo-2-estanabenzociclodonona-6,8-dien-4-ona.

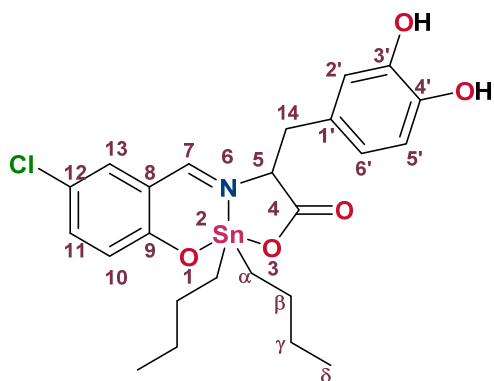


(0.803 mmol, 0.1258 g) de 5-bromosalicilaldehído, (0.803 mmol, 0.200 g) de óxido de dibutilestaño(IV) y (0.803 mmol, 0.1583 g) de 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina. Se recristalizó en metanol y se obtuvo un sólido cristalino de color amarillo (**0.3018 g, 62%**). **Punto de fusión (°C):** Descompone a 210.

Conductividad molar Δ_M [$1 \times 10^3 \text{ M}$, Metanol, μScm^{-1}]: 9 (no electrolito). **Rotación específica ($^\circ\text{mlg}^{-1}\text{dm}^{-1}$):** -122. **UV-vis [Metanol, λ/nm , ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$):** 205 (58265), $\pi-\pi^*$ (aromático), 285 (10884), $\pi-\pi^*$ (C=N), 400 (4118), $n-\pi^*$ (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 2955 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 1649 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$, 1612 $\nu(\text{N}=\text{C})$, 1354 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$, 1259 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 569 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 531 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 446 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 8.84 (s, 1H, OH), 8.77 (s, 1H, OH), 8.38 (s, $^3J(^1\text{H}-^{117}\text{Sn}) = 48.09$ Hz, 1H, H-7), 7.47 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H, H-10), 7.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-13), 6.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-11), 6.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.49

(s, 1H, H-2'), 6.26 (d, $J = 8.1$, 1H, H-5'), 4.28 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, H-5), 3.05 (dd, $J = 13.9, 5.3$ Hz, 2H, H-14), 1.69 – 1.04 (m, 12H, H- $\alpha, \beta, \gamma, \alpha', \beta', \gamma'$), 0.83 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H, H- δ), 0.74 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H, H- δ'). **RMN-¹³C [75.56 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 173.10 (C-9), 172.09 (C-4), 167.21 (C-7), 145.07 (C-3'), 144.18 (C-4'), 138.72 (C-10), 136.89 (C-13), 125.53 (C-1'), 123.89 (C-11), 120.51 (C-5'), 118.73 (C-8), 116.88 (C-2'), 115.10 (C-6'), 105.87 (C-12), 67.66 (C-5), 40.36 (C-14), 26.40, 26.32 (C- α' , C- α), 25.69, 25.55 (C- β' , C- β), 22.20, 22.02 (C- γ' , C- γ), 13.31, 13.18 (C- δ' , C- δ). **RMN-¹¹⁹Sn [112.04 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** -229.92. **RMN-¹¹⁹Sn [112.04 MHz, CDCl₃] (ppm):** -194.99. **EM (FAB⁺) [m/z] (%):** [(M⁺+1), 612] (17), [M⁺- CO₂, 668] (24), [M⁺-2Bu, 496] (17), [M⁺-2Bu-CO₂, 450] (25), [M⁺- CH₂C₆H₃(OH)₂-Br, 412] (22), [M⁺-C₂H₄C₆H₃(OH)₂-CO₂-Br, 355] (98). **HR-EM (FAB⁺) m/z:** 612.0408 (Calculado para C₂₄H₃₁BrNO₅Sn), observado: 612.0405.

(4g) (5S)-2,2-di-*n*-butil-6-aza-1,3-dioxa-5-(3',4'-dihidroxibencil)-12-cloro-2-estanabenzociclodonona-6,8-dien-4-ona.

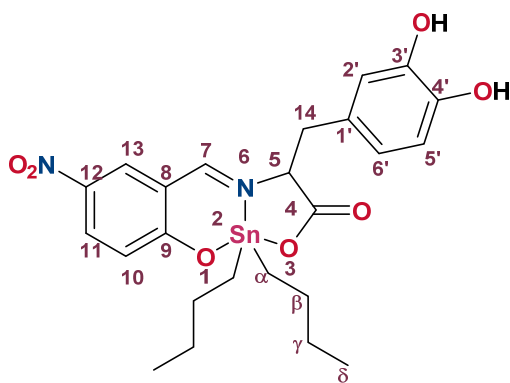


(0.803 mmol, 0.1583 g) de 5-clorosalicilaldehído, (0.803 mmol, 0.200 g) de óxido de dibutilestano(IV) y (0.803 mmol, 0.1583 g) de 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina. Se le realizaron lavados con hexano y se obtuvo un sólido cristalino de color amarillo (**0.3141 g, 69%**). **Punto de fusión (°C):** 108-111.

Conductividad molar Δ_M [1 x 10³ M, Metanol, μScm^{-1}]: 14 (no electrolito). **Rotación específica ($^\circ\text{mlg}^{-1}\text{dm}^{-1}$):** -197.6. **UV-vis [Metanol, λ/nm , ($\epsilon/M^{-1}\text{cm}^{-1}$):** 205 (22198), $\pi\text{-}\pi^*$ (aromático), 285 (4616), $\pi\text{-}\pi^*$ (C=N), 400 (1746), $n\text{-}\pi^*$ (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 2955 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 1647 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$, 1614 $\nu(\text{N}=\text{C})$, 1378 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$, 1258 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 578 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 543 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 448 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN-¹H [300.52 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 8.83 (1H, OH'), 8.76 (1H, OH'), 8.37 (s, 1H, $^3J(^1\text{H}-^{117}\text{Sn}) = 45.08$ Hz, H-7), 7.38 (dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz, 1H, H-11), 7.30 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-13), 6.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-10), 6.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5'), 6.50 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-2'), 6.26 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H, H-6'), 4.28 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, H-5), 3.05 (dd, $J =$

15.0, 6.0 Hz, 2H, H-14), 1.61–0.88 (m, 12H, H- $\alpha,\beta,\gamma,\alpha',\beta',\gamma'$), 0.83 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, H- δ), 0.74 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, H- δ'). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 173.35 (C-9), 172.32 (C-4), 167.14 (C-7), 145.33 (C-3'), 144.43 (C-4'), 136.35 (C-10), 134.05 (C-13), 125.79 (C-1'), 123.74 (C-11), 120.76 (C-5'), 119.03 (C-12), 118.14 (C-8), 117.14 (C-2'), 115.36 (C-6'), 67.96 (C-5), 39.77 (C-14), 26.67, 26.58 (C- α' , C- α), 25.95, 25.81 (C- β' , C- β), 22.44, 22.29 (C- γ' , C- γ), 13.57, 13.43 (C- δ' , C- δ). **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** -229.78. **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, CDCl_3] (ppm):** -194.90. **EM (FAB $^+$) [m/z] (%):** [(M^++1), 568] (8), [M^+-CO_2 , 524] (13), [M^+-2Bu , 544] (8), [$\text{M}^+-2\text{Bu}-\text{CO}_2$, 410] (20), [$\text{M}^+-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2-\text{Cl}$, 412] (28), [$\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2-\text{CO}_2-\text{Cl}$, 355] (100). **HR-EM (FAB $^+$) m/z:** 568.0913 (Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClNO}_5\text{Sn}$), observado: 568.0917. **Análisis elemental** calculado para la fórmula $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{ClNO}_5\text{Sn}$: %C = 50.87, %H = 5.34, %N = 2.47; análisis elemental encontrado: %C = 49.22, %H = 5.28, %N = 2.87.

(4h) (5S)-2,2-di-*n*-butil-6-aza-1,3-dioxa-5-(3',4'-dihidroxibencil)-12-nitro-2-estanabenzociclodonona-6,8-dien-4-ona.



(0.803 mmol, 0.1342 g) de 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído, (0.803 mmol, 0.200 g) de óxido de dibutilestaño(IV) y (0.803 mmol, 0.1583 g) de 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina. Se recristalizó en metanol y se obtuvo un sólido cristalino de color amarillo (**0.3917 g, 85 %**).

Punto de fusión (°C): Descompone a 195.

Conductividad molar Δ_M [1×10^3 M, Metanol, μScm^{-1}]: 14 (no electrolito). **Rotación específica ($^\circ\text{mlg}^{-1}\text{dm}^{-1}$):** -49.6. **UV-vis [Metanol, λ/nm , ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$):** 205 (40228), $\pi-\pi^*$ (aromático), 280 (6774), $\pi-\pi^*$ (C=N), 340 (8150), $n-\pi^*$ (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3083 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 1615 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$, 1596 $\nu(\text{N}=\text{C})$, 1525 $\nu_{\text{sim}}(\text{O}-\text{N}=\text{O})$, 1348 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$, 1262 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 595 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 522 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 433 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 9.02 (s, 1H, OH'), 8.82 (s, 1H, OH'), 8.47 (s, $^3J(^1\text{H}-^{117}\text{Sn}) = 33.06$ Hz, 1H, H-7), 8.14 (dd, $J = 9.3, 3.1$ Hz, 1H, H-10), 8.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-13), 6.71 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-11), 6.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6'),

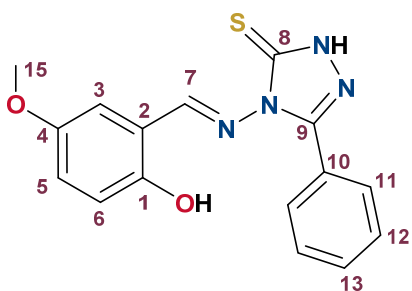
6.51 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-2'), 6.29 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H, H-5'), 4.31 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, H-5), 3.09 (dd, $J = 13.8, 5.6$ Hz, 2H, H-14), 1.74 – 0.91 (m, 12H, H- $\alpha, \beta, \gamma, \alpha', \beta', \gamma'$), 0.82 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H- δ'), 0.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H- δ). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 173.55 (C-9), 173.07 (C-4), 172.45 (C-7), 145.34 (C-3'), 144.46 (C-4'), 136.07 (C-12), 133.43 (C-13), 130.60 (C-10), 125.92 (C-1'), 122.72 (C-11), 120.79 (C-5'), 117.20 (C-2'), 116.62 (C-8), 115.36 (C-6'), 68.47 (C-5), 39.15 (C-14), 26.73, 26.64 (C- α' , C- α), 25.93, 25.77 (C- β' , C- β), 24.99, 24.83 (C- γ' , C- γ), 13.59, 13.44 (C- δ' , C- δ). **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** -196.31. **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, CDCl_3] (ppm):** -198.03. **EM (FAB $^+$) [m/z] (%):** [($\text{M}^+ + 1$), 579] (8), [($\text{M}^+ - \text{Bu}$), 522] (6), [$\text{M}^+ - \text{CO}_2$, 524] (13), [$\text{M}^+ - 2\text{Bu}$, 465] (5), [$\text{M}^+ - \text{NO}_2 - \text{CO}_2$, 489] (9), [$\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$, 456]. **HR-EM (FAB $^+$) m/z:** 579.1153 (Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_7\text{Sn}$), observado: 579.1150. **Análisis elemental** calculado para la fórmula $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{Sn}$: %C = 49.94, %H = 5.24, %N = 4.85; análisis elemental encontrado: %C = 48.28, %H = 5.32, %N = 4.82.

VIII.III METODOLOGÍA GENERAL PARA LAS BASES DE SCHIFF DERIVADAS DEL 1,2,4-TRIAZOL

A una disolución de KOH (1 eq.) en etanol (40 mL) se le añadió 1,2,4-triazol correspondiente (1 eq.) y posteriormente se adicionó el salicilaldehído 5-R sustituido correspondiente (1 eq.), posteriormente, la reacción se llevó a temperatura de reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniendo un sólido amarillo mate. El cual se purificó de acuerdo a la naturaleza del compuesto.

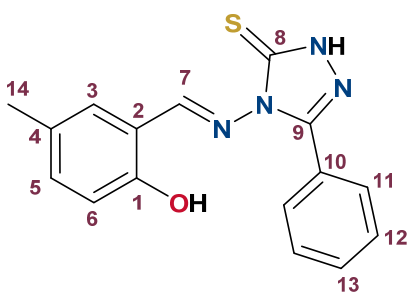
DERIVADOS DEL 5-FENIL-3-TION-1, 2, 4-TRIAZOL

(6a) 2-[(2-hidro-5-fenil-3-tion-1,2,4-triazol)iminoiliden]-4-metoxifenol



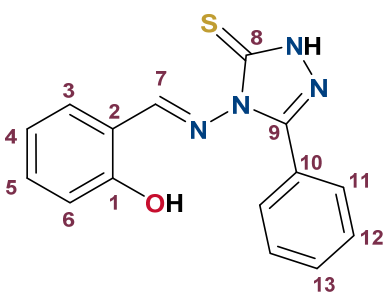
(2 mmol, 0.1122 g) de KOH, (2 mmol, 0.3845 g) de 4-amino-5-fenil-3-tion-2H-1, 2, 4-triazol y (2 mmol, 0.25 mL) de 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído. El sólido filtrado se lavó con CH₂Cl₂ y hexano para obtener un sólido mate de color amarillo (**0.5729 g, 88 %**). **Punto de fusión (°C):** 212-215. **UV-vis [Metanol, λ nm, (ε/M⁻¹ cm⁻¹):** 249 (21003), π-π* (C=N), 365 (9941), n-π* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm⁻¹):** 3472 v (OH_{Alcohol, Arom}), 3448 v(NH), 1608 v(N=C), 1574 v (N-C), 1267 v (C-O-C), 1211 v_{sim}(C=S). **RMN-¹H [300.52 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 10.37 (s, 1H, H-7), 8.03 (d, J = 6.9 Hz, 1H, H-6), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H-11), 7.49-7.34 (m, 3H, H-12, H-13), 7.25 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-3), 6.98 (s, 1H, H-5), 3.71 (s, 3H, H-15). **RMN-¹³C [75.56 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 162.89 (C-1), 158.87 (C-7), 152.74 (C-9), 152.25 (C-4), 148.86 (C-8), 128.74 (C-13), 128.50 (C-12), 128.47 (C-11), 127.48 (C-10), 120.31 (C-6), 119.33 (C-5), 117.93 (C-3), 110.88 (C-2), 55.59 (C-15). **EM (IE) [m/z] (%):** [M⁺, 326] (20), [M⁺-H-CH₃, 310] (5), [M⁺-C₂HN₃C₆H₅, 149] (70), [M⁺-C₂HN₃C₆H₅-OCH₃, 118] (30), [M⁺-CHNC₆H₃OCH₃OH, 177] (30), [M⁺-CHNC₆H₃OCH₃OH-C₂HN₃S, 77] (18).

(6b) 2-[(2-hidro-5-fenil-3-tion-1,2,4-triazol)iminoiliden]-4-metilfenol



(2 mmol, 0.1122 g) de KOH, (2 mmol, 0.3845 g) de 4-amino-5-fenil-3-tion-2H-1, 2, 4-triazol y (2 mmol, 0.2730 g) de 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído. El sólido filtrado se lavó con CH₂Cl₂ y hexano para obtener un sólido mate de color amarillo (**0.44 g, 72 %**). **Punto de fusión (°C):** 216-217. **UV-vis [Metanol, λ / nm, (ε/M⁻¹ cm⁻¹):** 211 (33248), π-π* (aromático), 256 (23012), π-π* (C=N), 343 (7362), n-π* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm⁻¹):** 3439 ν (OH_{Alcohol}, Arom), 3386 ν (NH), 3060 ν (CH_{Arom}), 1602 ν (N=C), 1577 ν (N-C), 1451 ν_{sim} (C=C), 1276 ν_{sim} (C-O), 1219 ν (C=S). **RMN-¹H [300.52 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 10.21 (s, 1H, H-7), 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-3), 7.61 – 7.33 (m, 5H, H-11, H-12, H-13), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-6), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-5), 2.26 (s, 3H, H-14). **RMN-¹³C [75.56 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 163.22 (C-8), 161.67 (C-1), 156.83 (C-7), 148.99 (C-9), 146.20 (C-4), 134.57 (C-6), 129.51 (C-10), 128.92 (C-3), 128.28 (C-12), 128.13 (C-13), 127.96 (C-11), 118.70 (C-2), 117.03 (C-5), 20.45 (C-14). **EM (IE) [m/z] (%):** [M⁺, 310] (10), [M⁺-C₆H₅, 236] (4), [M⁺-C₂HN₃C₆H₅, 133] (50), [M⁺-C₂HN₃C₆H₅-CH₃, 118] (46), [M⁺-CHNC₆H₃CH₃OH, 177] (100), [M⁺-CHNC₆H₃CH₃OH-C₂HN₃S, 77] (40).

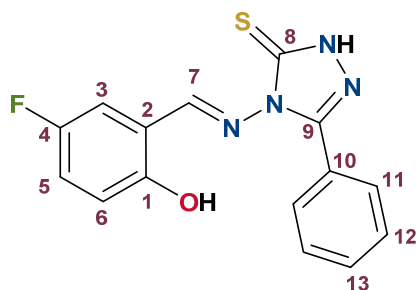
(6c) 2-[(2-hidro-5-fenil-3-tion-1,2,4-triazol)iminoiliden]fenol.



(2 mmol, 0.1122 g) de KOH, (2 mmol, 0.3845 g) de 4-amino-5-fenil-3-tion-2H-1, 2, 4-triazol y (2 mmol, 0.21 mL) de salicilaldehído. El sólido filtrado se lavó con CH₂Cl₂ y hexano para obtener un sólido mate de color amarillo (**0.3522 g, 60 %**). **Punto de fusión (°C):** 158-160. **UV-vis [Metanol, λ / nm, (ε/M⁻¹ cm⁻¹):** 255 (20229), π-π* (C=N), 324 (4732), n-π* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm⁻¹):** 3414 ν (OH_{Alcohol}, Arom), 3277 ν (NH), 3064 ν (CH_{Arom}), 1604 ν (N=C), 1545 ν (N-C), 1456 ν_{sim} (C=C), 1365 ν (C-O), 1211 ν_{sim} (C=S). **RMN-¹H [300.52 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 10.30 (s, 1H, H-7), 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-3), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-11), 7.73 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-6), 7.47-7.29 (m, 4H, H-4, H-12, H-13), 6.87 (t, J = 7.3 Hz, 1H, H-5). **RMN-¹³C**

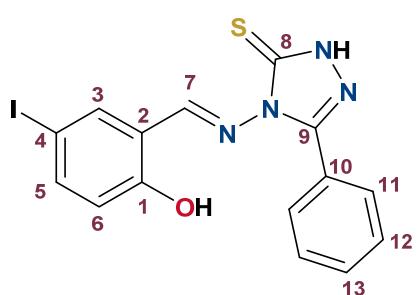
[75.56 MHz, DMSO-d₆] (ppm): 166.68 (C-8), 163.04 (C-1), 159.33 (C-7), 148.68 (C-9), 132.82 (C-3), 128.77 (C-6), 128.53 (C-13), 128.35 (C-12), 128.22 (C-10), 128.06 (C-11), 119.34 (C-5), 118.69 (C-2), 117.15 (C-4). **EM (IE) [m/z] (%):** [M⁺, 296] (12), [M⁺- C₆H₅, 213] (2), [M⁺-C₂HN₃C₆H₅, 119] (72), [M⁺-C₂HN₃C₆H₅, 118] (25), [M⁺-CHNC₆H₄OH, 177] (55), [M⁺- CHNC₆H₄OH-C₂HN₃S, 77] (28).

(6d) 4-fluor-2-[(2-hidro-5-fenil-3-tion-1,2,4-triazol)iminoiliden]fenol.



(2 mmol, 0.1122 g) de KOH, (2 mmol, 0.3845 g) de 4-amino-5-fenil-3-tion-2H-1,2,4-triazol y (2 mmol, 0.2802 g) de 5-Fluorosalicilaldehído. El sólido filtrado se lavó con CH₂Cl₂ y hexano para obtener un sólido mate de color amarillo (**0.5008 g, 80 %**). **Punto de fusión (°C):** 225-228. **UV-vis [Metanol, λ / nm, (ε/M⁻¹ cm⁻¹):** 222 (19116), π-π* (aromático), 252 (21411), π-π* (C=N), 338 (6463), n-π* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm⁻¹):** 3432 ν(OH_{Alcohol, Arom}), 3324 ν(NH), 3064 ν(CH_{Arom}), 1611 ν(N=C), 1575 ν(N-C), 1454 ν_{sim}(C=C), 1334 ν(C-O), 1249 ν_{sim}(C=S). **RMN-¹H [300.52 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 10.41 (s, 1H, H-7), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-6), 7.84 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H-11), 7.47-7.32 (m, 3H, H-12, H-13), 7.15 (dd, J = 8.6, 3 Hz, 1H, H-5), 7.06 (d, J = 4 Hz, 1H, H-3). **RMN-¹³C [75.56 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 162.97 (C-1), 156.81 (C-7), 156.32 (C-8), 148.68 (C-9), 128.79 (C-12), 128.49 (C-13), 128.19 (C-10), 127.19 (C-11), 126.67 (C-6), 120.39 (C-5), 119.60 (C-4), 118.53 (C-3), 112.06 (C-2). **EM (IE) [m/z] (%):** [M⁺, 330] (10), [M⁺-Cl, 298] (5), [M⁺-Cl, 296] (5), [M⁺-C₂HN₃C₆H₅, 137] (37), [M⁺-CHNC₆H₃FOH, 177] (50), [M⁺- CHNC₆H₃FOH-C₂HN₃S, 77] (35).

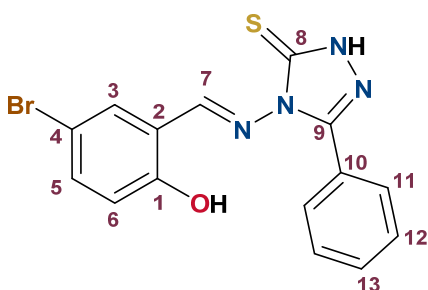
(6e) 2-[(2-hidro-5-fenil-3-tion-1,2,4-triazol)iminoiliden]-4-yodofenol.



(2 mmol, 0.1122 g) de KOH, (2 mmol, 0.3845 g) de 4-amino-5-fenil-3-tion-2H-1,2,4-triazol y (2 mmol, 0.4961 g) de 5-yodosalicilaldehído. El sólido filtrado se lavó con CH₂Cl₂ y hexano para obtener un sólido mate de color amarillo (**0.7172 g, 85 %**). **Punto de fusión (°C):** 218-220. **UV-vis [Metanol, λ / nm, (ε/M⁻¹ cm⁻¹):**

$^1\text{ cm}^{-1}$): 226 (13224), $\pi\text{-}\pi^*$ (aromático), 347 (2830), $n\text{-}\pi^*$ (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3420 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3293 $\nu(\text{NH})$, 3060 $\nu(\text{CH}_{\text{Arom}})$, 1598 $\nu(\text{N=C})$, 1551 $\nu(\text{N-C})$, 1451 $\nu_{\text{sim}}(\text{C=C})$, 1345 $\nu(\text{C-O})$, 1244 $\nu_{\text{sim}}(\text{C=S})$, 688 $\nu(\text{C-I}_{\text{Arom}})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 10.17 (s, 1H, H-7), 7.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H, H-3), 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 2H, H-11), 7.53 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H, H-5), 7.49-7.38 (m, 3H, H-12, H-13), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-6). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 162.88 (C-8), 160.64 (C-1), 158.28 (C-7), 148.58 (C-9), 140.8 (C-5), 135.2 (C-3), 128.73 (C-12), 128.34 (C-13), 128.08 (C-10), 127.39 (C-11), 122.26 (C-2), 120.47 (C-6), 78.96 (C-4). **EM (IE) [m/z] (%):** [M^+ , 422] (8), [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5$, 346] (2), [$\text{M}^+ - \text{I}$, 294] (15), [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{HN}_3\text{C}_6\text{H}_5$, 245] (28), [$\text{M}^+ - \text{CHNC}_6\text{H}_3\text{IOH}$, 177] (100), [$\text{M}^+ - \text{CHNC}_6\text{H}_3\text{IOH} - \text{C}_2\text{HN}_3\text{S}$, 77] (32).

(6f) 4-bromo-2-[(2-hidro-5-fenil-3-tion-1,2,4-triazol)iminoiliden]fenol. CAS 219612-08-5.



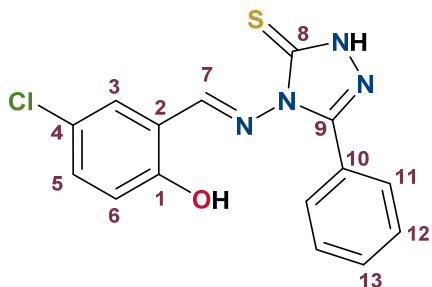
(2 mmol, 0.1122 g) de KOH, (2 mmol, 0.3845 g) 4-amino-5-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol y (2 mmol, 0.4020 g) de 5-bromosalicilaldehído. El sólido filtrado se lavó con CH_2Cl_2 y hexano para obtener un sólido mate de color amarillo (**0.5612 g, 75 %**).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 210-212. **UV-vis [Metanol,**

λ / nm , ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 220 (29848), $\pi\text{-}\pi^*$ (aromático), 250 (22556), $\pi\text{-}\pi^*$ (C=N), 339 (6612), $n\text{-}\pi^*$ (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3422 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3118 $\nu(\text{NH})$, 3045 $\nu(\text{CH}_{\text{Arom}})$, 1602 $\nu(\text{N=C})$, 1539 $\nu(\text{N-C})$, 1478 $\nu_{\text{sim}}(\text{C=C})$, 1347 $\nu(\text{C-O})$, 1238 $\nu_{\text{sim}}(\text{C=S})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 10.11 (s, 1H, H-7), 7.87-7.78 (m, 3H, H-3, H-11), 7.53-7.43 (m, 4H, H-5, H-12, H-13), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-6). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 163.04 (C-8), 160.14 (C-1), 159.61 (C-7), 149.17 (C-9), 136.33 (C-6), 130.20 (C-3), 129.35 (C-10), 128.97 (C-12), 128.40 (C-13), 127.23 (C-11), 121.44 (C-2), 120.10 (C-5), 110.00 (C-4). **EM (IE) [m/z] (%):** [M^+ , 376] (8), [$\text{M}^+ - \text{Br}$, 294] (6), [$\text{M}^+ - \text{Br} - \text{C}_6\text{H}_5$, 199] (70), [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{HN}_3\text{C}_6\text{H}_5$, 197] (64), [$\text{M}^+ - \text{CHNC}_6\text{H}_3\text{BrOH}$, 177] (100), [$\text{M}^+ - \text{CHNC}_6\text{H}_3\text{BrOH} - \text{C}_2\text{HN}_3\text{S}$, 77] (28).

(6g) 4-cloro-2-[(2-hidro-5-fenil-3-tion-1,2,4-triazol)iminoiliden]fenol. CAS

219612-07-4.

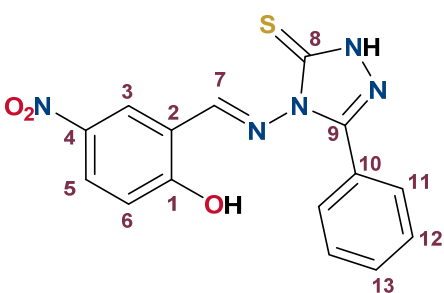


(2 mmol, 0.1122 g) de KOH, (2 mmol, 0.3845 g) de 4-amino-5-fenil-3-tion-2H-1,2,4-triazol y (2 mmol, 0.3131 g) de 5-clorosalicilaldehído. El sólido filtrado se lavó con CH₂Cl₂ y hexano para obtener un sólido mate de color amarillo (**0.6251 g, 94 %**). **Punto de fusión (°C):** 250-252. **UV-vis**

[Metanol, λ / nm, (ε/M⁻¹ cm⁻¹): 218 (29136), π-π* (aromático), 251 (20939), π-π* (C=N), 339 (6612), n-π* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm⁻¹):** 3466 ν(OH_{Alcohol, Arom}), 3116 ν(NH), 3083 ν(C-H_{Arom}), 1599 ν(N=C), 1562 ν(N-C), 1476 ν(C=C_{Arom}), 1349 ν(C-O), 1234 ν_{sim}(C=S). **RMN-¹H [300.52 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 10.22 (s, 1H, H-7), 7.87 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H-11), 7.70 (d, J = 2.7 Hz, 1H, H-3), 7.51 – 7.35 (m, 3H, H-12, H-13), 7.27 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H, H-5), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H, H-6). **RMN-¹³C [75.56 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 163.06 (C-8), 161.16 (C-1), 158.83 (C-7), 148.65 (C-9), 132.23 (C-6), 128.77 (C-12), 128.37 (C-13), 128.14 (C-10), 127.42 (C-11), 125.42 (C-3), 121.10 (C-2), 120.22 (C-4), 120.06 (C-5). **EM (IE) [m/z] (%):** [M⁺, 330] (10), [M⁺-Cl, 298] (5), [M⁺-Cl, 296] (5), [M⁺-Cl-OH-C₆H₃, 203] (3), [M⁺-C₂HN₃SC₆H₅, 153] (24), [M⁺-CHNC₆H₃ClOH, 177] (100), [M⁺-CHNC₆H₃ClOH-C₂HN₃S, 77] (12).

(6h) 2-[(2-hidro-5-fenil-3-tion-1,2,4-triazol)iminoiliden]-4-nitrofenol. CAS

219612-10-9.



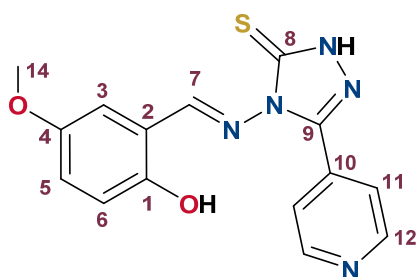
(2 mmol, 0.1122 g) de KOH, (2 mmol, 0.3845 g) de 4-amino-5-fenil-3-tion-2H-1,2,4-triazol y (2 mmol, 0.3343 g) de 5-nitrosalicilaldehído. El sólido filtrado se lavó con CH₂Cl₂ y hexano para obtener un sólido mate de color amarillo (**0.5276 g, 77%**).

Punto de fusión (°C): 201-211. **UV-vis [Metanol, λ / nm, (ε/M⁻¹ cm⁻¹):** 251 (27660), π-π* (C=N), 360 (13685), n-π* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm⁻¹):** 3432 ν(OH_{Alcohol, Arom}), 3196 ν(NH), 3091 ν(C-H_{Arom}), 1598 ν(N=C), 1546 ν(N-C), 1448 ν(C=C_{Arom}), 1302 ν(NO₂), 1252 ν(C=S). **RMN-¹H [300.52 MHz, DMSO-**

d₆ (ppm): 9.40 (s, 1H, H-7), 8.55 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-3), 7.91 – 7.77 (m, 3H, H-6, H-11), 7.58 – 7.48 (m, 3H, H-12, H-13), 6.20 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-5). **RMN-¹³C [75.56 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 167.10 (C-7), 163.15 (C-1, C-8), 148.72 (C-9), 130.92 (C-6), 129.27 (C-13), 129.16 (C-10), 128.50 (C-12), 126.32 (C-11), 126.32 (C-3), 125.62 (C-4), 123.29 (C-5), 118.75 (C-2). **EM (IE) [m/z] (%):** [M⁺, 341] (3), [M⁺-C₂HN₃SC₆H₅, 164] (14), [M⁺-CHNC₆H₃NO₂OH, 177] (100), [M⁺-CHNC₆H₃NO₂OH-C₂HN₃S, 77] (20).

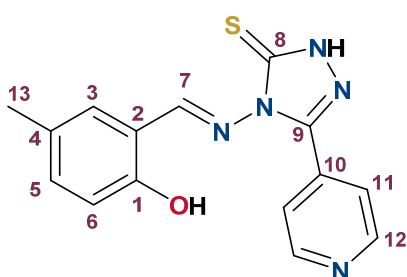
DERIVADOS DEL 5-(4-PIRIDIN)-3-TION-1, 2, 4-TRIAZOL

(8a) 2-[(2-hidro-5-(4-piridin)-3-tion-1,2,4-triazol)iminoiliden]-4-metoxifenol



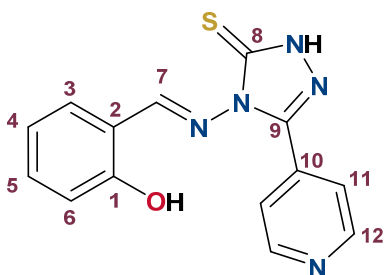
(0.5 mmol, 0.0280 g) de KOH, (0.5 mmol, 0.0966 g) de 4-amino-5-(4-piridin)-3-tion-2H-1,2,4-triazol y (0.5 mmol, 0.06 mL) de 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído. El sólido filtrado se lavó con hexano para obtener un sólido mate de color anaranjado (0.1171 g, 72 %). **Punto de fusión (°C):** 209-211. **UV-vis [Metanol, λ / nm, (ε/M⁻¹ cm⁻¹):** 217 (21412), π-π* (aromático), 253 (22589), π-π* (C=N), 347 (6946), n-π* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm⁻¹):** 3383 ν (OH_{Alcohol, Arom}), 3235 ν (NH), 3158 ν (C-H_{Arom}), 1604 ν (N=C), 1573 ν (N-C), 1438 ν (C=C_{Arom}), 1337 ν (C-O-C), 1209 ν (C=S). **RMN-¹H [300.52 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 10.35 (s, 1H, H-7), 8.63 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-12), 8.04 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-6), 7.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-11), 7.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-3), 7.01-6.93 (m, 1H, H-5), 3.71 (s, 3H, H-15). **RMN-¹³C [75.56 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 164.96 (C-8), 158.87 (C-7), 152.87 (C-1), 152.66 (C-4), 150.68 (C-12), 146.77 (C-9), 135.73 (C-10), 120.94 (C-2), 120.68 (C-6), 120.79 (C-11), 118.16 (C-5), 110.61 (C-3), 55.88 (C-14). **EM (IE) [m/z] (%):** [M⁺, 327] (20), [M⁺-H-CH₃, 311] (10), [M⁺-C₂HN₃SC₅H₄N, 149] (21), [M⁺-CHNC₆H₃OCH₃OH, 177] (100), [M⁺-CHNC₆H₃OCH₃OH-C₂HN₃S, 77] (25).

(8b) 2-[(2-hidro-5-(4-piridin)-3-tion-1,2,4-triazol)iminoiliden]-4-metilfenol



(0.5 mmol, 0.0280 g) de KOH, (0.5 mmol, 0.0966 g) de 4-amino-5-(4-piridin)-3-tion-2H-1,2,4-triazol y (0.5 mmol, 0.0681 g) de 5-metilsalicilaldehído. El sólido filtrado se lavó con hexano para obtener un sólido mate de color amarillo (**0.0361 g, 20%**). **Punto de fusión (°C):** 226-229. **UV-vis [Metanol, λ / nm, ($\epsilon/M^{-1} \text{ cm}^{-1}$):** 216 (18505), π - π^* (aromático), 255 (29895), π - π^* (C=N), 312 (7775), n - π^* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3419 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3239 $\nu(\text{NH})$, 3041 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 1602 $\nu(\text{N=C})$, 1556 $\nu(\text{N-C})$, 1458 $\nu(\text{C=C}_{\text{Arom}})$, 1355 $\nu(\text{C-O})$, 1217 $\nu(\text{C=S})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 8.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-12), 7.83 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, H-11), 7.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-3), 7.19 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H, H-6), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5), 2.27 (s, 3H, H-13). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 164.29 (C-8), 156.63 (C-1), 159.96 (C-7), 150.16 (C-12), 146.26 (C-9), 136.04 (C-10), 134.13 (C-6), 128.61 (C-4), 128.41 (C-3), 120.73 (C-11), 119.29 (C-2), 117.02 (C-5), 20.53 (C-13). **EM (IE) [m/z] (%):** [M^+ , 311] (12), [$\text{M}^+ - \text{H} - \text{CH}_3$, 295] (5), [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{HN}_3\text{SC}_5\text{H}_4\text{N}$, 133] (15), [$\text{M}^+ - \text{CHNC}_6\text{H}_3\text{CH}_3\text{OH}$, 177] (100), [$\text{M}^+ - \text{CHNC}_6\text{H}_3\text{CH}_3\text{OH} - \text{C}_2\text{HN}_3\text{S}$, 77] (37).

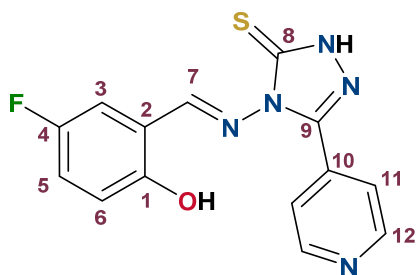
(8c) 2-[(2-hidro-5-(4-piridin)-3-tion-1,2,4-triazol)iminoiliden]fenol.



(0.5 mmol, 0.0280 g) de KOH, (0.5 mmol, 0.0966 g) de 4-amino-5-(4-piridin)-3-tion-2H-1,2,4-triazol y (0.5 mmol, 0.05 mL) de salicilaldehído. El sólido filtrado se lavó con hexano para obtener un sólido mate de color anaranjado (**0.0679 g, 46%**). **Punto de fusión (°C):** 239-240. **UV-vis [Metanol, λ / nm, ($\epsilon/M^{-1} \text{ cm}^{-1}$):** 217 (20925), π - π^* (aromático), 254 (26884), π - π^* (C=N), 318 (9374), n - π^* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3418 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3233 $\nu(\text{NH})$, 3041 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 1602 $\nu(\text{N=C})$, 1516 $\nu(\text{N-C})$, 1458 $\nu(\text{C=C}_{\text{Arom}})$, 1355 $\nu(\text{C-O})$, 1216 $\nu(\text{C=S})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 10.24 (s, 1H, H-7), 8.03 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-12), 7.86 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-11), 7.81 (d, $J = 7.8$, 1H, H-3), 7.37 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-4), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-6),

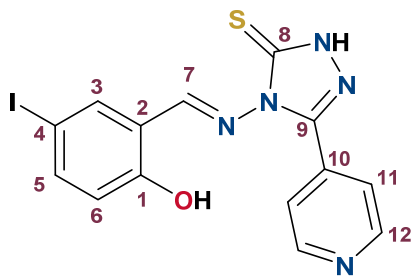
6.92 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-5). **RMN-¹³C [75.56 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 168.71 (C-8), 165.11 (C-1), 159.30 (C-7), 150.30 (C-12), 146.05 (C-9), 135.94 (C-10), 133.78 (C-6), 128.24 (C-3), 120.77 (C-11), 119.64 (C-2), 119.90 (C-5), 117.71 (C-4). **EM (IE) [m/z] (%):** [M⁺, 297] (14), [M⁺-C₂HN₃SC₅H₄N, 119] (30), [M⁺-CHNC₆H₄OH, 177] (100), [M⁺-CHNC₆H₄OH-C₂HN₃S, 77] (28).

(8d) 4-fluor-2-[(2-hidro-5-(4-piridin)-3-tion-1,2,4-triazol)iminoiliden]fenol



(0.5 mmol, 0.0280 g) de KOH, (0.5 mmol, 0.0966 g) de 4-amino-5-(4-piridin)-3-tion-2H-1,2,4-triazol y (0.5 mmol, 0.0701 g) de 5-fluorosalicilaldehído. El sólido filtrado se lavó con hexano para obtener un sólido mate de color amarillo (**0.0725 g, 46%**). **Punto de fusión (°C):** 215-217. **UV-vis [Metanol, λ / nm, (ϵ /M⁻¹ cm⁻¹):** 219 (15663), π - π^* (aromático), 253 (20785), π - π^* (C=N), 323 (7382), n - π^* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm⁻¹):** 3411 ν (OH_{Alcohol, Arom}), 3233 ν (NH), 3043 ν (C-H_{Arom}), 1604 ν (N=C), 1574 ν (N-C), 1441 ν (C=C_{Arom}), 1357 ν (C-O), 1219 ν (C=S). **RMN-¹H [300.52 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 10.48 (s, 1H, H-7), 8.60 (dd, $J = 6.3, 1.8$ Hz, 2H, H-12), 8.07 – 7.99 (m, 2H, H-11), 7.54 (dd, $J = 9.4, 3.2$ Hz, 1H, H-6), 7.23 (dd, $J = 9.0, 3.3$ Hz, 1H, H-5), 7.10 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, H-3). **RMN-¹³C [75.56 MHz, DMSO-d₆] (ppm):** 168.26 (C-8), 164.56 (C-1), 156.23 (C-7), 149.83 (C-12), 146.41 (C-9), 135.40 (C-10), 120.59 (C-11), 120.43 (C-3), 119.74 (C-2), 118.20 (C-4), 118.12 (C-5), 112.05 (C-6). **EM (IE) [m/z] (%):** [M⁺, 315] (20), [M⁺-C₂HN₃SC₅H₄N, 137] (45), [M⁺-CHNC₆H₄FOH, 177] (100), [M⁺-CHNC₆H₄FOH-C₂HN₃S, 77] (43).

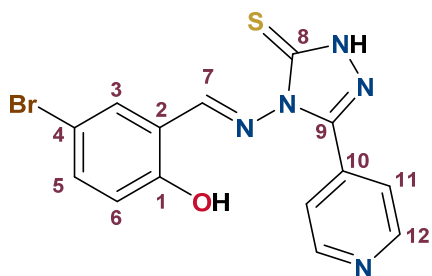
(8e) 2-[(2-hidro-5-(4-piridin)-3-tion-1,2,4-triazol)iminoiliden]-4-yodofenol.



(0.5 mmol, 0.0280 g) de KOH, (0.5 mmol, 0.0966 g) de 4-amino-5-(4-piridin)-3-tion-2H-1,2,4-triazol y (0.5 mmol, 0.1240 g) de 5-yodosalicilaldehído. El sólido filtrado se lavó con hexano para obtener un sólido mate de color amarillo (**0.0516 g, 25%**). **Punto de fusión (°C):** 219-222. **UV-vis [Metanol, λ / nm, (ϵ /M⁻¹ cm⁻¹):** 226 (33218), π - π^* (aromático), 253 (24935), π - π^* (C=N), 343 (9336), n - π^*

(C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3432 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3261 $\nu(\text{NH})$, 3173 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 1606 $\nu(\text{N=C})$, 1549 $\nu(\text{N-C})$, 1472 $\nu(\text{C=C}_{\text{Arom}})$, 1347 $\nu(\text{C-O})$, 1220 $\nu(\text{C=S})$, 678 $\nu(\text{C-I})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 10.12 (s, 1H, H-7), 8.70 (d, $J = 5.3$ Hz, H-12), 8.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-3), 7.83 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, H-11), 7.69 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H, H-6), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-5). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 163.24 (C-8), 158.28 (C-1), 157.41 (C-7), 150.51 (C-12), 142.16 (C-6), 142.16 (C-9), 135.94 (C-3), 135.52 (C-10), 121.81 (C-11), 120.01 (C-2), 119.88 (C-5), 81.91 (C-4). **EM (IE) [m/z] (%):** [M^+ , 423] (13), [$\text{M}^+ - \text{I}$, 295] (18), [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{HN}_3\text{SC}_5\text{H}_4\text{N}$, 245] (20), [$\text{M}^+ - \text{CHNC}_6\text{H}_4\text{IOH}$, 177] (100), [$\text{M}^+ - \text{CHNC}_6\text{H}_4\text{IOH} - \text{C}_2\text{HN}_3\text{S}$, 77] (35).

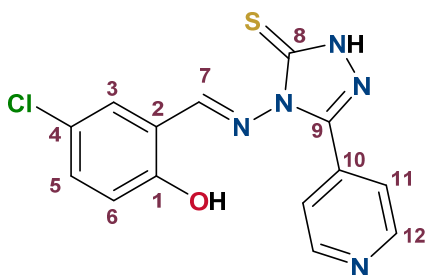
(8f) 4-bromo-2-[(2-hidro-5-(4-piridin)-3-tion-1,2,4-triazol)iminoiliden]fenol. CAS 498535-49-2.



(0.5 mmol, 0.0280 g) de KOH, (0.5 mmol, 0.0966 g) de 4-amino-5-(4-piridin)-3-tion-2H-1,2,4-triazol y (0.5 mmol, 0.1005 g) de 5-bromosalicilaldehído. El sólido filtrado se lavó con hexano para obtener un sólido mate de color amarillo (**0.1714 g, 91%**).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 222-224. **UV-vis [Metanol, λ / nm, ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$):** 219 (38232), $\pi - \pi^*$ (aromático), 254 (30185), $\pi - \pi^*$ (C=N), 339 (13605), $n - \pi^*$ (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3392 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3046 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 1602 $\nu(\text{N=C})$, 1436 $\nu(\text{C=C}_{\text{Arom}})$, 1338 $\nu(\text{C-O})$, 1244 $\nu(\text{C=S})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 10.31 (s, 1H, H-7), 8.67 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-12), 7.88 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-3), 7.84 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, H-11), 7.48 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H, H-6), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-12). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 164.87 (C-8), 159.24 (C-1), 157.94 (C-7), 150.45 (C-12), 146.92 (C-9), 135.80 (C-6), 135.41 (C-10), 129.29 (C-3), 122.15 (C-2), 121.19 (C-11), 120.00 (C-5), 110.13 (C-4). **EM (IE) [m/z] (%):** [M^+ , 375] (13), [$\text{M}^+ - \text{Br}$, 295] (23), [$\text{M}^+ - \text{C}_2\text{HN}_3\text{SC}_5\text{H}_4\text{N}$, 197] (23), [$\text{M}^+ - \text{CHNC}_6\text{H}_4\text{BrOH}$, 177] (100), [$\text{M}^+ - \text{CHNC}_6\text{H}_4\text{BrOH} - \text{C}_2\text{HN}_3\text{S}$, 77] (44).

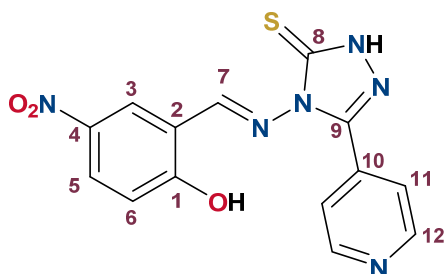
(8g) 4-cloro-2-[(2-hidro-5-(4-piridin)-3-tion-1,2,4-triazol)iminoiliden]fenol



(0.5 mmol, 0.0280 g) de KOH, (0.5 mmol, 0.0966 g) de 4-amino-5-(4-piridin)-3-tion-2H-1,2,4-triazol y (0.5 mmol, 0.1245 g) de 5-clorosalicilaldehído. El sólido filtrado se lavó con hexano para obtener un sólido mate de color amarillo (**0.0215 g, 13%**).

Punto de fusión (°C): 213-215. **UV-vis [Metanol, λ / nm, ($\epsilon/M^{-1} \text{ cm}^{-1}$):** 219 (27630), π - π^* (aromático), 248 (21442), π - π^* (C=N), 339 (9526), n - π^* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3440 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3064 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 1602 $\nu(\text{N=C})$, 1584 $\nu(\text{N-C})$, 1480 $\nu(\text{C=C}_{\text{Arom}})$, 1342 $\nu(\text{C-O})$, 1215 $\nu(\text{C=S})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 10.29 (s, 1H, H-7), 7.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-12), 7.50-7.32 (m, 3H, H-3, H-11), 7.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-5), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-6). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 163.43 (C-8), 160.07 (C-1), 156.61 (C-7), 148.97 (C-9), 133.89 (C-6), 129.54 (C-3), 128.77 (C-12), 128.41 (C-10), 128.61 (C-11), 127.51 (C-4), 119.00 (C-2), 116.92 (C-5). **EM (IE) [m/z] (%):** [M^+ , 331] (7), [M^+ -Cl, 295] (10), [M^+ - $\text{C}_2\text{HN}_3\text{SC}_5\text{H}_4\text{N}$, 153] (42), [M^+ - $\text{CHNC}_6\text{H}_4\text{ClOH}$, 177] (100), [M^+ - $\text{CHNC}_6\text{H}_4\text{ClOH-C}_2\text{HN}_3\text{S}$, 77] (32).

(8h) 2-[(2-hidro-5-(4-piridin)-3-tion-1,2,4-triazol)iminoiliden]-4-nitrofenol



(0.5 mmol, 0.0280 g) de KOH, (0.5 mmol, 0.0966 g) de 4-amino-5-(4-piridin)-3-tion-2H-1,2,4-triazol y (0.5 mmol, 0.0835 g) de 5-nitrosalicilaldehído. El sólido filtrado se lavó con hexano para obtener un sólido mate de color anaranjado (**0.1509 g, 88%**).

Punto de fusión (°C): 224-226. **UV-vis [Metanol, λ / nm, ($\epsilon/M^{-1} \text{ cm}^{-1}$):** 229 (7344), π - π^* (aromático), 252 (9535), π - π^* (C=N), 350 (4409), n - π^* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3436 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 1602 $\nu(\text{N=C})$, 1544 $\nu(\text{N-C})$, 1443 $\nu(\text{C=C}_{\text{Arom}})$, 1327 $\nu(\text{O-N=O})$, 1248 $\nu(\text{C=S})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 9.57 (s, 1H, H-7), 8.59 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-3), 8.03 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-12), 7.93 (dd, $J = 9.6, 3.2$ Hz, 1H, H-6), 7.86 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H, H-11), 6.34 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H, H-5). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, DMSO- d_6] (ppm):** 168.67 (C-8), 166.35 (C-7), 163.66 (C-1), 150.63 (C-

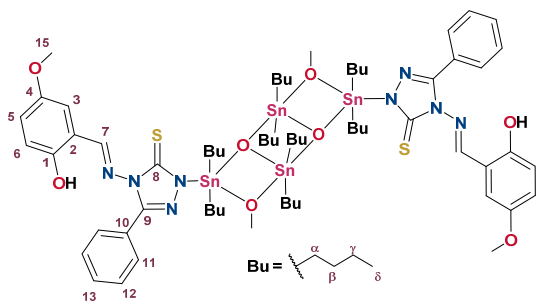
12), 146.77 (C-9), 133.51 (C-10), 129.92 (C-6), 126.98 (C-3), 125.39 (C-4), 125.05 (C-5), 118.72 (C-2), 122.12 (C-11). **EM (IE) [m/z] (%)**: [M⁺, 342] (26), [M⁺-NO, 311] (18), [M⁺-C₂HN₃SC₅H₄N, 164] (35), [M⁺-CHNC₆H₄NO₂OH, 177] (100), [M⁺-CHNC₆H₄NO₂OH-C₂HN₃S, 77] (35).

VIII.IV METODOLOGÍA GENERAL PARA LOS COMPUESTOS TIPO ESCALERA DERIVADAS DEL 1,2,4-TRIAZOL

A una disolución del 1,2,4-triazol-3-tiol correspondiente (1 eq.) en 40 mL de una mezcla Tolueno: Metanol (80:20), se le adicionó el salicilaldehído 5-R sustituido correspondiente (1 eq.), posteriormente se adicionó el óxido de dibutilestaño(IV) (2 eq.). La reacción se llevó a temperatura de reflujo durante 48 horas, después se retiró el calentamiento y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniendo un sólido el cual se recrystalizó en CH₂Cl₂.

DERIVADOS DEL 5-FENIL-1,2,4-TRIAZOL-3-TIONA

Compuesto 9a (OCH₃)



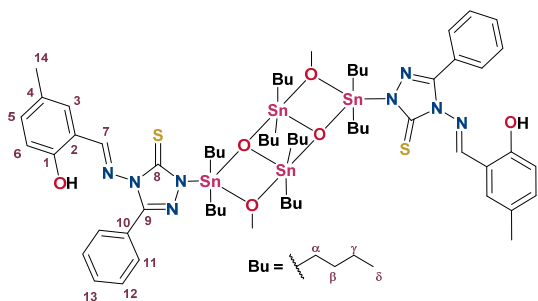
(1 mmol, 0.1922 g) del 4-amino-5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiol, (1 mmol, 0.13 mL) de 5-metoxisalicilaldehído y (2 mmol, 0.4978 g) del óxido de dibutilestaño(IV). Se obtuvo un sólido amarillo cristalino (**0.6642 g, 79%**).

Punto de fusión (°C): 74-76. **UV-vis**

[Metanol, λ / nm, ($\epsilon/M^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 280 (36208), $\pi\text{-}\pi^*$ (C=N), 288 (33056), $d\pi\text{-}p\pi$ (M-L), 366 (12208), $n\text{-}\pi^*$ (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3418 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3064 $\nu(\text{CH}_{\text{Arom}})$, 2956 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2923 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 2865 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2854 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 1607 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1575 $\nu(\text{C}-\text{N})$, 1452 $\nu(\text{C}=\text{C}_{\text{Arom}})$, 1332 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 1271 $\nu_{\text{sim}}(\text{C}=\text{S})$, 539 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 502 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 419 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN-¹H [300.52 MHz, CDCl₃] (ppm):** 10.03 (s, 1H, H-7), 7.73 (s, 2H, H-11), 7.63 –7.37 (m, 3H, H-12, H-13), 7.11-6.80 (m, 3H, H-3, H-5, H-6), 3.76 (s, 3H, H-15), 2.01 –1.15 (m, 60H, H- α , H- β , H- γ), 1.18 –0.67 (m, 12H, H- δ). **RMN-¹³C [75.56 MHz, CDCl₃] (ppm):** 165.12 (C-8), 163.95 (C-1), 157.78 (C-7), 152.70 (C-4), 128.78 (C-10), 149.31 (C-9), 128.56 (C-12), 128.35 (C-11), 128.48 (C-13), 121.60 (C-6), 118.47 (C-5), 116.34 (C-2), 115.88 (C-3), 55.96 (C-15), 28.16, 27.63 (C- α), 27.18, 27.09 (C- β), 26.92, 26.68 (C- γ), 13.76, 13.65 (C- δ). **RMN-¹¹⁹Sn [112.04 MHz, CDCl₃] (ppm):** -157.5, -188.5. **EM (FAB⁺) [m/z] (%):** [M⁺-2C₁₅H₁₃N₅O₂S, 999] (10), [M⁺-2C₁₅H₁₃N₅O₂S-2C₄H₉, 884] (55), [M⁺-C₁₅H₁₃N₅O₂S-2Sn-3C₄H₉-OCH₃, 735] (52), [M⁺-C₁₅H₁₃N₅O₂S-3Sn-6C₄H₉, 559] (30). **Análisis**

elemental calculado para la fórmula $C_{66}H_{104}N_8O_8S_2Sn_4$: %C = 47.28, %H = 6.25, %N = 6.68, %S = 3.82; análisis elemental encontrado: %C = 47.75, %H = 6.15, %N = 6.31, %S = 3.57.

Compuesto 9b (CH₃)

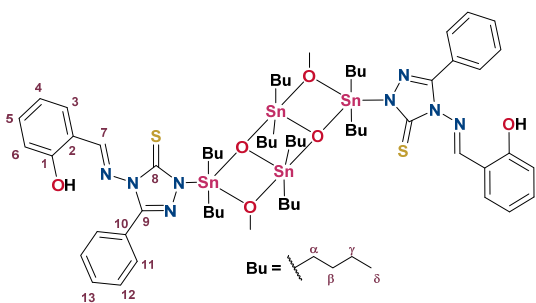


(1 mmol, 0.1922 g) del 4-amino-5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiol, (1 mmol, 0.1361 g) de 5-metilsalicilaldehído y (2 mmol, 0.4978 g) del óxido de dibutilestaño(IV). Se obtuvo un sólido amarillo cristalino (**0.6642 g, 66%**).

Punto de fusión (°C): 129-131. **UV-vis**

[Metanol, λ / nm, ($\epsilon/M^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 267 (29215), π - π^* (aromático), 277 (28796), π - π^* (C=N), 289 (24480), $d\pi$ - $p\pi$ (M-L), 347 (9749), n - π^* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3030 $\nu(\text{CH}_{\text{Arom}})$, 2956 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2924 $\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_2)$, 2861 $\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_3)$, 1602 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1576 $\nu(\text{C}-\text{N})$, 1451 $\nu(\text{C}=\text{C}_{\text{Arom}})$, 1352 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 1276 $\nu_{\text{sim}}(\text{C}=\text{S})$, 563 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 452 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 423 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN-¹H [300.52 MHz, CDCl₃] (ppm):** 10.12 (s, 1H, H-7), 7.75 (s, 2H, H-11), 7.48 (s, 3H, H-12, H-13), 7.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H-3, H-6), 6.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-5), 2.30 (s, 3H, H-14), 1.99 – 1.20 (m, 60H, H- α , H- β , H- γ), 1.05 – 0.75 (m, 12H, H- δ). **RMN-¹³C [75.56 MHz, CDCl₃] (ppm):** 165.63 (C-8), 163.02 (C-1), 157.60 (C-7), 150.30 (C-9), 133.27 (C-3), 129.12 (C-4), 128.94 (C-10), 128.56 (C-11), 128.72 (C-12), 128.44 (C-13), 121.11 (C-6), 117.30 (C-5), 116.23 (C-2), 27.67, 27.66 (C- α), 27.26, 27.21 (C- β), 26.98, 26.75 (C- γ), 20.32 (C-14), 13.76, 13.72 (C- δ). **RMN-¹¹⁹Sn [112.04 MHz, CDCl₃] (ppm):** -157.22, -183.7. **Análisis elemental** calculado para la fórmula $C_{66}H_{104}N_8O_6S_2Sn_4$: %C = 48.20, %H = 6.37, %N = 6.81, %S = 3.90; análisis elemental encontrado: %C = 47.78, %H = 6.24, %N = 6.79, %S = 3.82.

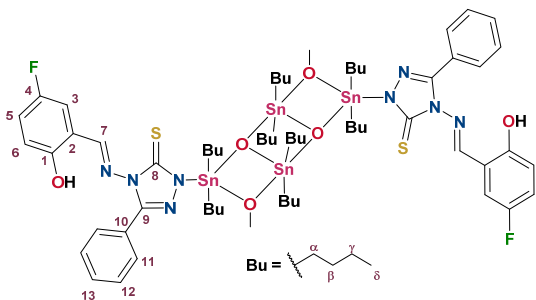
Compuesto 9c (H).



(1 mmol, 0.1922 g) del 4-amino-5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiol, (1 mmol, 0.1 mL) de salicilaldehído y (2 mmol, 0.4978 g) del óxido de dibutilestaño(IV). Se obtuvo un sólido amarillo cristalino (**0.5029 g, 62%**). **Punto de fusión (°C): 45. UV-vis [Metanol, λ / nm,**

($\epsilon/M^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 265 (36669), π - π^* (aromático), 276 (37545), π - π^* (C=N), 287 (33699), $d\pi$ - $p\pi$ (M-L), 328 (13999), n - π^* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3403 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}}$), 3065 $\nu(\text{CH}_{\text{Arom}}$), 2955 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2924 $\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_2)$, 2869 $\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_3)$, 2855 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 1602 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1551 $\nu(\text{C}-\text{N})$, 1450 $\nu(\text{C}=\text{C}_{\text{Arom}})$, 1355 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 1277 $\nu_{\text{sim}}(\text{C}=\text{S})$, 560 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 500 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 411 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, CDCl_3] (ppm):** 10.32 (s, 1H, H-7), 7.72 (s, 2H, H-11), 7.51 – 7.45 (m, 4H, H-3, H-12, H-13), 7.47 – 7.31 (m, 2H, H-4, H-6), 6.95 (td, $J = 7.3, 3.1$ Hz, 1H, H-5), 1.91 – 1.13 (m60H, H- α , H- β , H- γ), 0.93 (td, $J = 7.5, 6.5, 3.4$ Hz, 12H, H- δ). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, CDCl_3] (ppm):** 166.68 (C-8), 163.04 (C-1), 159.66 (C-7), 150.08 (C-9), 133.24 (C-3), 128.81 (C-12), 128.68 (C-13), 128.54 (C-11), 128.37 (C-10), 126.92 (C-6), 121.35 (C-2), 119.81 (C-5), 116.78 (C-4), 28.21, 27.64 (C- α), 27.25, 27.20 (C- β), 26.96, 26.71 (C- γ), 13.76, 13.72 (C- δ). **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, CDCl_3] (ppm):** -157.25, -183.53. **Análisis elemental** calculado para la fórmula $\text{C}_{64}\text{H}_{100}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}_2\text{Sn}_4$: %C = 47.55, %H = 6.24, %N = 6.93, %S = 3.97; análisis elemental encontrado: %C = 47.21, %H = 6.16, %N = 6.98, %S = 3.87.

Compuesto 9d (F)



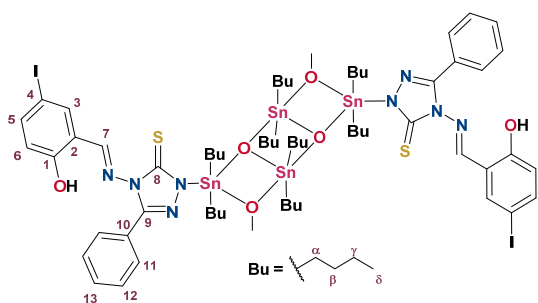
(1 mmol, 0.1922 g) del 4-amino-5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiol, (1 mmol, 0.1401 g) de 5-fluorsalicilaldehído y (2 mmol, 0.4978 g) del óxido de dibutilestaño(IV). Se obtuvo un sólido amarillo cristalino (**0.5333 g, 68 %**).

Punto de fusión (°C): 129-130. UV-vis

[Metanol, λ / nm, ($\epsilon/M^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 263 (33672), π - π^* (aromático), 275 (33680), π - π^*

(C=N), 286 (29263), $d\pi\text{-}p\pi$ (M-L), 344 (12474), $n\text{-}\pi^*$ (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3436 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3065 $\nu(\text{CH}_{\text{Arom}})$, 2955 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2923 $\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_2)$, 2862 $\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_3)$, 2855 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 1597 $\nu(\text{C=N})$, 1578 $\nu(\text{C-N})$, 1462 $\nu(\text{C=C}_{\text{Arom}})$, 1338 $\nu(\text{C-O})$, 1273 $\nu_{\text{sim}}(\text{C=S})$, 539 $\nu(\text{Sn-C})$, 507 $\nu(\text{Sn-O})$, 420 $\nu(\text{Sn-N})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, CDCl_3] (ppm):** 10.22 (s, 1H, H-7), 7.69 (s, 2H, H-11), 7.54 – 7.42 (m, 3H, H-12, H-13), 7.15 – 7.05 (m, 2H, H-3, H-6), 6.89 (dd, $J = 9.0, 4.4$ Hz, 1H, H-5), 1.84 – 1.07 (m, 60H, H- α , H- β , H- γ), 1.00 – 0.83 (m, 12H, H- δ). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, CDCl_3] (ppm):** 163.46 (C-1), 157.44 (C-7), 155.67 (C-8), 151.18 (C-9), 120.84 (C-4), 128.79 (C-12), 128.60 (C-13), 128.53 (C-10), 126.02 (C-11), 120.48 (C-6), 118.31 (C-5), 118.12 (C-3), 116.68 (C-2), 28.15, 27.57 (C- α), 27.12, 27.05 (C- β), 26.89, 26.65 (C- γ), 13.71, 13.64 (C- δ). **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, CDCl_3] (ppm):** -161.8, -191.2. **Análisis elemental** calculado para la fórmula $\text{C}_{64}\text{H}_{98}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_6\text{S}_2\text{Sn}_4$: %C = 46.52, %H = 5.98, %N = 6.78, %S = 3.88; análisis elemental encontrado: %C = 45.73, %H = 6.27, %N = 6.10, %S = 3.44.

Compuesto 9e (I)



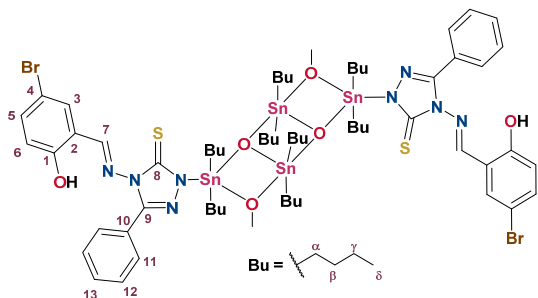
(1 mmol, 0.1922 g) del 4-amino-5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiol, (1 mmol, 0.2480 g) de 5-yodosalicilaldehído y (2 mmol, 0.4978 g) del óxido de dibutilestaño(IV). Se obtuvo un sólido amarillo cristalino (**0.5333 g, 57%**).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 105-107. **UV-vis**

[Metanol, λ / nm, ($\epsilon/M^{-1} \text{cm}^{-1}$): 279 (46699), $\pi\text{-}\pi^*$ (C=N), 290 (40946), $d\pi\text{-}p\pi$ (M-L), 350 (14769), $n\text{-}\pi^*$ (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3378 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3064 $\nu(\text{CH}_{\text{Arom}})$, 2956 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2921 $\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_2)$, 2868 $\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_3)$, 2856 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 1599 $\nu(\text{C=N})$, 1550 $\nu(\text{C-N})$, 1462 $\nu(\text{C=C}_{\text{Arom}})$, 1340 $\nu(\text{C-O})$, 1271 $\nu_{\text{sim}}(\text{C=S})$, 570 $\nu(\text{Sn-C})$, 491 $\nu(\text{Sn-O})$, 410 $\nu(\text{Sn-N})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, CDCl_3] (ppm):** 10.39 (s, 1H, H-7), 7.71 (s, 2H, H-11), 7.77 – 7.38 (m, 4H, H-3, H-12, H-13), 7.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-5), 6.71 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, H-6), 1.92 – 1.06 (m, 60H, H- α , H- β , H- γ), 1.00 – 0.67 (m, 12H, H- δ). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, CDCl_3] (ppm):** 161.72 (C-7), 160.64 (C-1), 159.27 (C-8), 141.01 (C-5), 141.94 (C-9), 130.57 (C-3), 128.95 (C-10), 119.78 (C-

6), 128.72 (C-12), 128.59 (C-13), 128.43 (C-11), 119.22 (C-2), 80.55 (C-4), 28.21, 27.64 (C- α), 27.25, 27.05 (C- β), 26.89, 26.65 (C- γ), 13.71, 13.64 (C- δ). **RMN-¹¹⁹Sn [112.04 MHz, CDCl₃] (ppm):** -156.3, -201.5. **Análisis elemental** calculado para la fórmula C₆₄H₉₈l₂N₈O₆S₂Sn₄: %C = 41.14, %H = 5.29, %N = 6.00, %S = 3.43; análisis elemental encontrado: %C = 40.81, %H = 5.25, %N = 6.08, %S = 3.34.

Compuesto 9f (Br)

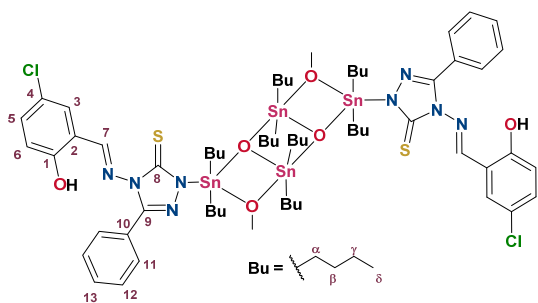


(1 mmol, 0.1922 g) del 4-amino-5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiol, (1 mmol, 2010 g) de 5-bromosalicilaldehído y (2 mmol, 0.4978 g) del óxido de dibutilestaño(IV). Se obtuvo un sólido amarillo cristalino (**0.5630 g, 64 %**).

Punto de fusión (°C): 135-138. **UV-vis**

[Metanol, λ / nm, (ϵ /M⁻¹ cm⁻¹): 267 (42443), π - π^* (aromático), 278 (44210), π - π^* (C=N), 289 (39012), $d\pi$ - $p\pi$ (M-L), 346 (15618), n - π^* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm⁻¹):** 3066 ν (CH_{Arom}), 2956 ν_{sim} (CH₃), 2922 ν_{asim} (CH₂), 2868 ν_{asim} (CH₃), 2856 ν_{sim} (CH₂), 1599 ν (C=N), 1552 ν (C-N), 1462 ν (C=C_{Arom}), 1338 ν (C-O), 1259 ν_{sim} (C=S), 589 ν (Sn-C), 480 ν (Sn-O), 414 ν (Sn-N). **RMN-¹H [300.52 MHz, CDCl₃] (ppm):** 10.29 (s, 1H, H-7), 8.82 – 8.64 (m, 3H, H-12, H-13), 7.68 (s, 2H, H-11), 7.57 (s, 1H, H-3), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-5), 7.47 (d, J = 8.2, 1H, H-6), 1.77 – 1.19 (m, 60H, H- α , H- β , H- γ), 0.96 – 0.63 (m, 12H, H- δ). **RMN-¹³C [75.56 MHz, CDCl₃] (ppm):** 165.67 (C-8), 164.72 (C-1), 158.79 (C-7), 150.24 (C-9), 136.82 (C-6), 135.05 (C-3), 123.98 (C-2), 123.16 (C-12), 122.04 (C-10), 121.95 (C-13), 121.68 (C-11), 119.53 (C-5), 111.63 (C-4), 2819, 27.63 (C- α), 27.32, 27.06 (C- β), 26.94, 26.68 (C- γ), 13.76, 13.67(C- δ). **RMN-¹¹⁹Sn [112.04 MHz, CDCl₃] (ppm):** -153.8, -185.8. **Análisis elemental** calculado para la fórmula C₆₄H₉₈Br₂N₈O₆S₂Sn₄: %C = 43.32, %H = 5.57, %N = 6.32, %S = 3.61; análisis elemental encontrado: %C = 43.01, %H = 5.38, %N = 6.34, %S = 3.56.

Compuesto 9g (Cl)

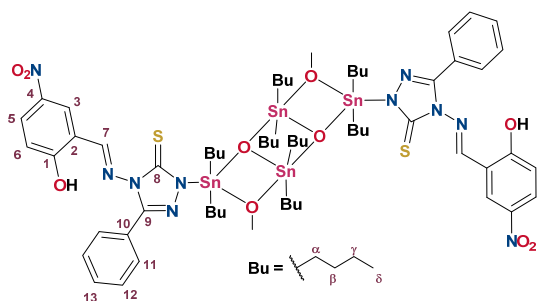


(1 mmol, 0.1922 g) del 4-amino-5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiol, (1 mmol, 0.2348 g) de 5-clorosalicilaldehído y (2 mmol, 0.4978 g) del óxido de dibutilestaño(IV). Se obtuvo un sólido amarillo cristalino (**1.0477 g, 83 %**).

Punto de fusión (°C): 109-112. **UV-vis**

[Metanol, λ / nm, ($\epsilon/M^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 266 (29834), $\pi\text{-}\pi^*$ (aromático), 277 (30928), $\pi\text{-}\pi^*$ (C=N), 288 (27474), $d\pi\text{-}p\pi$ (M-L), 344 (11783), $n\text{-}\pi^*$ (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3434 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3066 $\nu(\text{CH}_{\text{Arom}})$, 2956 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2925 $\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_2)$, 2869 $\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_3)$, 2848 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 1599 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1535 $\nu(\text{C}-\text{N})$, 1477 $\nu(\text{C}=\text{C}_{\text{Arom}})$, 1376 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 1311 $\nu_{\text{sim}}(\text{C}=\text{S})$, 568 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 505 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 411 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, CDCl_3] (ppm):** 10.31 (s, 1H, H-7), 7.69 (s, 2H, H-11), 7.53-7.43 (m, 3H, H-12, H-13), 7.40 (s, 1H, H-3), 7.30 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz, 1H, H-6), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-5), 1.88 – 1.20 (m, 60H, H- α , H- β , H- γ), 1.02 – 0.78 (m, 12H, H- δ). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, CDCl_3] (ppm):** 163.06 (C-8), 161.16 (C-1), 158.83 (C-7), 148.65 (C-9), 132.04 (C-3), 132.02 (C-6), 128.77 (C-12), 128.37 (C-13), 128.14 (C-10), 127.42 (C-11), 124.52 (C-2), 120.22 (C-4), 118.97 (C-5), 28.19, 27.64 (C- α), 27.29, 27.19 (C- β), 26.97, 26.76 (C- γ), 13.79, 13.74 (C- δ). **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, CDCl_3] (ppm):** -156.9, -187.3. **Análisis elemental** calculado para la fórmula $\text{C}_{64}\text{H}_{98}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_6\text{S}_2\text{Sn}_4$: %C = 45.61, %H = 5.86, %N = 6.65, %S = 3.80; análisis elemental encontrado: %C = 45.03, %H = 5.71, %N = 6.55, %S = 3.70.

Compuesto 9h (NO_2)



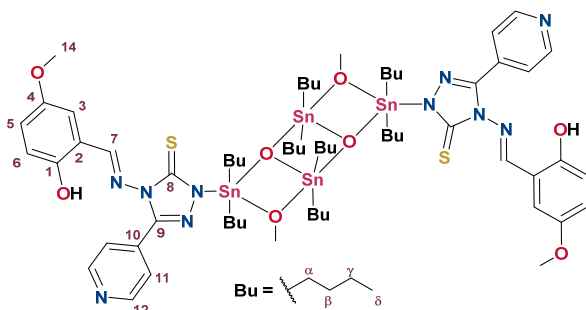
(1 mmol, 0.1922 g) del 4-amino-5-fenil-1,2,4-triazol-3-tiol, (1 mmol, 0.16712 g) de 5-nitrosalicilaldehído y (2 mmol, 0.4978 g) del óxido de dibutilestaño(IV). Se obtuvo un sólido amarillo cristalino (**0.5598 g, 66 %**).

Punto de fusión (°C): 130-132. **UV-vis**

[Metanol, λ / nm, ($\epsilon/M^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 253 (46205), $\pi\text{-}\pi^*$ (aromático), 280 (38236), $\pi\text{-}\pi^*$

(C=N), 327 (20887), $d\pi\text{-}p\pi$ (M-L), 370 (1705), $n\text{-}\pi^*$ (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3426 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3067 $\nu(\text{CH}_{\text{Arom}})$, 2956 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2925 $\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_2)$, 2869 $\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_3)$, 2856 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 1609 $\nu(\text{C=N})$, 1578 $\nu(\text{C-N})$, 1452 $\nu(\text{C=C}_{\text{Arom}})$, 1378 $\nu(\text{C-O})$, 1261 $\nu_{\text{sim}}(\text{C=S})$, 570 $\nu(\text{Sn-C})$, 500 $\nu(\text{Sn-O})$, 424 $\nu(\text{Sn-N})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, CDCl_3] (ppm):** 10.57 (s, 1H, H-7), 8.44 (s, 1H, H-3), 8.17 (s, 1H, H-6), 7.72 (s, 2H, H-11), 7.52 (s, 3H, H-12, H-13) 6.89 (s, 1H, H-5), 1.96 – 1.11 (m, 60H, H- α , H- β , H- γ), 1.08 – 0.70 (m, 12H, H- δ). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, CDCl_3] (ppm):** 164.98 (C-1), 164.98 (C-8), 158.29 (C-7), 149.20 (C-9), 130.84 (C-3), 130.64 (C-6), 126.38 (C-4), 128.94 (C-10), 128.41 (C-11), 128.90 (C-12), 118.57 (C-2), 128.54 (C-13), 117.06 (C-5), 28.16, 27.63 (C- α), 27.18, 27.09 (C- β), 26.92, 26.68 (C- γ), 13.76, 13.65 (C- δ). **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, CDCl_3] (ppm):** -156.1, -187.2. **Análisis elemental** calculado para la fórmula $\text{C}_{64}\text{H}_{98}\text{N}_{10}\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Sn}_4$: %C = 45.05, %H = 5.79, %N = 8.21, %S = 3.76; análisis elemental encontrado: %C = 44.36, %H = 5.89, %N = 7.20, %S = 3.22.

Compuesto 10a (OCH_3)

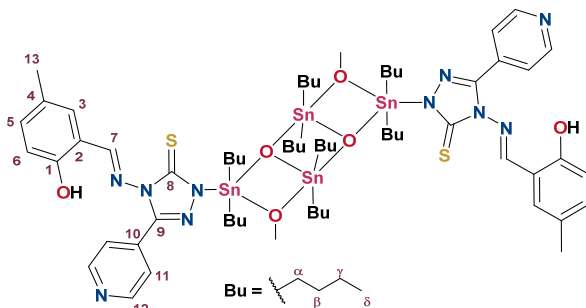


(1 mmol, 0.1932 g) del 4-amino-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol-3-tiol, (1 mmol, 0.13 mL) de 5-metoxisalicilaldehído y (2 mmol, 0.4978 g) del óxido de dibutilestaño(IV). Se obtuvo un sólido amarillo cristalino (**0.3481 g, 42 %**).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 94-99. **UV-vis [Metanol, λ / nm, ($\epsilon/M^{-1} \text{cm}^{-1}$):** 279 (41127), $\pi\text{-}\pi^*$ (C=N), 291 (45843), $d\pi\text{-}p\pi$ (M-L), 368 (20893), $n\text{-}\pi^*$ (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3398 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3068 $\nu(\text{CH}_{\text{Arom}})$, 2956 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2925 $\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_2)$, 2869 $\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_3)$, 2855 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 1604 $\nu(\text{C=N})$, 1574 $\nu(\text{C-N})$, 1431 $\nu(\text{C=C}_{\text{Arom}})$, 1329 $\nu(\text{C-O})$, 1271 $\nu_{\text{sim}}(\text{C=S})$, 552 $\nu(\text{Sn-C})$, 492 $\nu(\text{Sn-O})$, 412 $\nu(\text{Sn-N})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, CDCl_3] (ppm):** 9.97 (s, 1H, H-7), 8.77 – 8.64 (m, 3H, H-6, H-12), 7.71 (s, 2H, H-11), 6.99 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H, H-5), 6.91 (d, $J = 2.9\text{ Hz}$, 1H, H-3), 3.78 (s, 3H, H-14), 1.79 – 1.19 (m, 60H, H- α , H- β , H- γ), 1.05 – 0.73 (m, 12H, H- δ). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, CDCl_3] (ppm):** 166.60 (C-8), 165.27 (C-1), , 157.90 (C-7), 153.35 (C-4), 149.12 (C-9), 150.26 (C-12), 133.73 (C-10), 122.00 (C-2), 120.68 (C-5), 115.38 (C-3), 118.38

(C-6), 121.88 (C-11), 28.16, 27.63 (C- α), 27.18, 27.09 (C- β), 26.92, 26.68 (C- γ), 13.76, 13.65 (C- δ). **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, CDCl_3] (ppm):** -152.6, -182.0. **Análisis elemental** calculado para la fórmula $\text{C}_{64}\text{H}_{102}\text{Cl}_2\text{N}_{10}\text{O}_8\text{S}_2\text{Sn}_4$: %C = 45.80, %H = 6.13, %N = 8.34, %S = 3.82; análisis elemental encontrado: %C = 45.97 %H = 6.05, %N = 8.42, %S = 3.97.

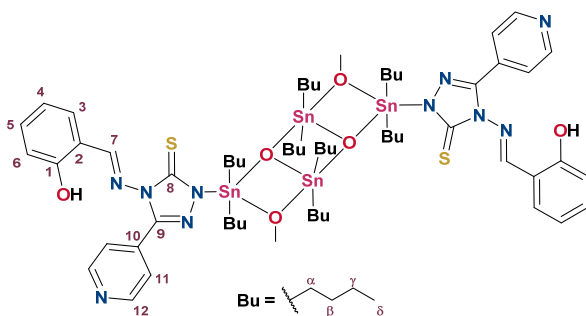
Compuesto 10b (CH_3)



(1 mmol, 0.1932 g) del 4-amino-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol-3-tiol, (1 mmol, 0.1361) de 5-metilsalicilaldehído y (2 mmol, 0.4978 g) del óxido de dibutilestano(IV). Se obtuvo un sólido amarillo cristalino (**0.5450 g, 66 %**).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 84-87. **UV-vis [Metanol, λ / nm, ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$):** 262 (41127), π - π^* (aromático), 278 (45843), π - π^* (C=N), 289 (39564), $d\pi$ - $p\pi$ (M-L), 325 (20893), n - π^* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3384 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3042 $\nu(\text{CH}_{\text{Arom}})$, 2955 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2925 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 2869 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2856 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 1603 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1577 $\nu(\text{C}-\text{N})$, 1433 $\nu(\text{C}=\text{C}_{\text{Arom}})$, 1330 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 1258 $\nu_{\text{sim}}(\text{C}=\text{S})$, 563 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 505 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 409 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, CDCl_3] (ppm):** 10.14 (s, 1H, H-7), 8.70 (d, J = 5.3 Hz, 2H, H-12), 7.71 (d, J = 5.3 Hz, 2H, H-11), 7.26 – 7.16 (m, 2H, H-3, H-6), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-5), 2.27 (s, 3H, H-13), 1.91 – 1.16 (m, 60H, H- α , H- β , H- γ), 1.05 – 0.66 (m, 12H, H- δ). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, CDCl_3] (ppm):** 167.30 (C-8), 165.41 (C-1), 157.69 (C-7), 150.36 (C-12), 147.44 (C-9), 135.34 (C-10), 133.23 (C-6), 129.21 (C-3), 121.99 (C-11), 121.52 (C-2), 117.32 (C-5), 116.05 (C-4), 28.16, 27.63 (C- α), 27.18, 27.09 (C- β), 26.92, 26.68 (C- γ), 20.26 (C-13), 13.76, 13.65 (C- δ). **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, CDCl_3] (ppm):** -154.6, -186.7. **Análisis elemental** calculado para la fórmula $\text{C}_{64}\text{H}_{102}\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_2\text{Sn}_4$: %C = 46.69, %H = 6.24, %N = 8.51, %S = 3.89; análisis elemental encontrado: %C = 45.72, %H = 6.06, %N = 8.42, %S = 3.83.

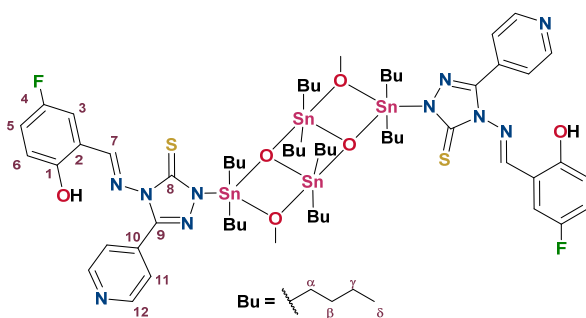
Compuesto 10c (H)



(1 mmol, 0.1932 g) del 4-amino-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol-3-tiol, (1 mmol, 0.1 mL) de salicilaldehído y (2 mmol, 0.4978 g) del óxido de dibutilestaño(IV). Se obtuvo un sólido amarillo cristalino (**0.6473 g, 80 %**). **Punto de fusión (°C):**

79-81. UV-vis [Metanol, λ / nm, ($\epsilon/M^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 275 (71375), π - π^* (C=N), 292 (74159), $d\pi$ - $p\pi$ (M-L), 324 (34800), n - π^* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3391 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3064 $\nu(\text{CH}_{\text{Arom}})$, 2955 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2925 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 2868 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2855 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 1601 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1560 $\nu(\text{C}-\text{N})$, 1431 $\nu(\text{C}=\text{C}_{\text{Arom}})$, 1329 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 1273 $\nu_{\text{sim}}(\text{C}=\text{S})$, 573 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 501 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 413 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, CDCl_3] (ppm):** 10.31 (s, 1H, H-7), 8.75 (s, 2H, H-12), 7.73 (m, 3H, H-3, H-11), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-5, H-4), 7.00 (d, J = 7.1 Hz, 1H, H-6), 2.03 – 1.07 (m, 60H, H- α , H- β , H- γ), 1.02 – 0.75 (m, 12H, H- δ). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, CDCl_3] (ppm):** 167.17 (C-8), 165.61 (C-1), 159.88 (C-7), 150.48 (C-9), 150.18 (C-12), 135.95 (C-10), 133.47 (C-3), 127.47 (C-4), 121.47 (C-11), 120.10 (C-2), 119.90 (C-5), 117.61 (C-6), 28.16, 27.63 (C- α), 27.18, 27.09 (C- β), 26.92, 26.68 (C- γ), 13.76, 13.65 (C- δ). **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, CDCl_3] (ppm):** -154.24, -185.08. **Análisis elemental** calculado para la fórmula $\text{C}_{62}\text{H}_{98}\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_2\text{Sn}_{44}$: %C = 46.01, %H = 6.10, %N = 8.65, %S = 3.96; análisis elemental encontrado: %C = 46.32, %H = 5.97, %N = 8.81, %S = 4.04.

Compuesto 10d (F)

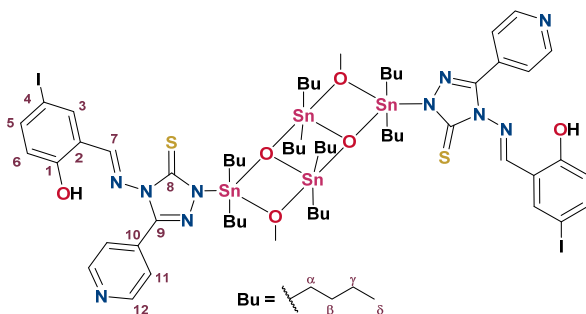


(1 mmol, 0.1932 g) del 4-amino-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol-3-tiol, (1 mmol, 0.1401 g) de 5-fluorsalicilaldehído y (2 mmol, 0.4978 g) del óxido de dibutilestaño(IV). Se obtuvo un sólido anaranjado cristalino (**0.6044 g, 73 %**).

Punto de fusión (°C): 94-95. **UV-vis [Metanol, λ / nm, ($\epsilon/M^{-1} \text{ cm}^{-1}$):** 258 (89021),

π - π^* (aromático), 273 (79302), π - π^* (C=N), 336 (36215), n - π^* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3398 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3068 $\nu(\text{CH}_{\text{Arom}})$, 2956 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2925 $\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_2)$, 2869 $\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_3)$, 2855 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 1603 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1544 $\nu(\text{C}-\text{N})$, 1431 $\nu(\text{C}=\text{C}_{\text{Arom}})$, 1329 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 1261 $\nu_{\text{sim}}(\text{C}=\text{S})$, 574 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 506 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 409 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, CDCl_3] (ppm):** 10.11 (s, 1H, H-7), 8.73 (s, 2H, H-12), 7.70 (s, 2H, H-11), 7.18 – 7.08 (m, 2H, H-3, H-6), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-5), 1.86 – 1.18 (m, 60H, H- α , H- β , H- γ), 0.97 – 0.84 (m, , 12H, H- δ). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, CDCl_3] (ppm):** 165.47 (C-8), 164.94 (C-1), 157.61 (C-7), 150.45 (C-12), 147.64 (C-9), 134.13 (C-3), 133.56 (C-10), 121.98 (C-2), 121.98 (C-11), 121.68 (C-6), 118.75 (C-5), 118.02 (C-4), 28.16, 27.63 (C- α), 27.18, 27.09 (C- β), 26.92, 26.68 (C- γ), 13.76, 13.65 (C- δ). **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, CDCl_3] (ppm):** -157.3, -183.5. **Análisis elemental** calculado para la fórmula $\text{C}_{62}\text{H}_{96}\text{F}_2\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_2\text{Sn}_4$: %C = 45.01, %H = 5.85, %N = 8.47, %S = 3.88; análisis elemental encontrado: %C = 44.39, %H = 5.59, %N = 8.49, %S = 3.94.

Compuesto 10e (I)

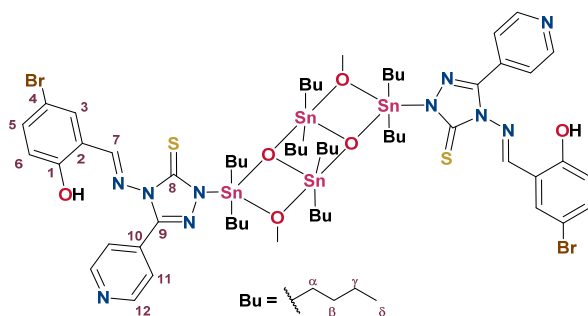


(1 mmol, 0.1932 g) del 4-amino-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol-3-tiol, (1 mmol, 0.1361 g) de 5-yodosalicilaldehído y (2 mmol, 0.4978 g) del óxido de dibutilestaño(IV). Se obtuvo un sólido naranja cristalino (**0.7623 g, 82 %**).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 101-105. **UV-vis [Metanol, λ / nm, ($\epsilon/M^{-1} \text{cm}^{-1}$):** 278 (46258), π - π^* (C=N), 288 (38222), $d\pi$ - $p\pi$ (M-L), 336 (18467), n - π^* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3398 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3068 $\nu(\text{CH}_{\text{Arom}})$, 2956 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2925 $\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_2)$, 2869 $\nu_{\text{asim}}(\text{CH}_3)$, 2855 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 1603 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1544 $\nu(\text{C}-\text{N})$, 1431 $\nu(\text{C}=\text{C}_{\text{Arom}})$, 1329 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 1261 $\nu_{\text{sim}}(\text{C}=\text{S})$, 574 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 506 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 409 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, CDCl_3] (ppm):** 10.29 (s, 1H, H-7), 8.72 (s, 2H, H-12), 7.81-7.56 (m, 4H, H-3, H-6, H-11), 6.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-5), 1.89 – 1.17 (m, 60H, H- α , H- β , H- γ), 1.08 - 0.74 (m, 12H, H- δ). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, $\text{CDCl}_3\text{MSO}-d_6$] (ppm):** 164.51 (C-1), 164.52 (C-8), 159.38 (C-7), 150.33 (C-12), 142.44 (C-9), 140.92 (C-6), 134.12 (C-10), 133.55 (C-3), 121.64 (C-11), 119.85 (C-2), 118.87 (C-5), 80.84 (C-4) , 28.16, 27.63

(C- α), 27.18, 27.09 (C- β), 26.92, 26.68 (C- γ), 13.76, 13.65 (C- δ). **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, CDCl_3] (ppm):** -153.7, -186.5. **Análisis elemental** calculado para la fórmula $\text{C}_{62}\text{H}_{96}\text{I}_2\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_2\text{Sn}_4$: %C = 39.82, %H = 5.17, %N = 7.49, %S = 3.43; análisis elemental encontrado: %C = 39.63, %H = 5.05, %N = 7.74, %S = 3.47.

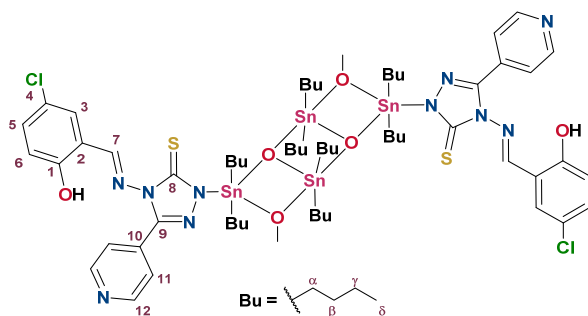
Compuesto 10f (Br)



(1 mmol, 0.1932 g) del 4-amino-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol-3-tiol, (1 mmol, 0.2010 g) de 5-bromosalicilaldehído y (2 mmol, 0.4978 g) del óxido de dibutilestaño(IV). Se obtuvo un sólido amarillo cristalino (**0.6781 g, 76 %**).

Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$): 107-110. **UV-vis [Metanol, λ / nm, ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$):** 267 (37782), π - π^* (aromático), 278 (36899), π - π^* (C=N), 289 (30746), $d\pi$ - $p\pi$ (M-L), 326 (16471), n - π^* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3405 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3156 $\nu(\text{CH}_{\text{Arom}})$, 2956 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2925 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 2869 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2856 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 1602 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1433 $\nu(\text{C}=\text{C}_{\text{Arom}})$, 1330 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 1261 $\nu_{\text{sim}}(\text{C}=\text{S})$, 541 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 504 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 418 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, CDCl_3] (ppm):** 10.29 (s, 1H, H-7), 8.72 (s, 2H, H-12), 7.81 – 7.56 (m, 4H, H-3, H-6, H-11), 6.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H-5), 1.89 – 1.17 (m, 60H, H- α , H- β , H- γ), 1.08 – 0.74 (m, 12H, H- δ). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, CDCl_3] (ppm):** 163.06 (C-8), 161.57 (C-1), 157.94 (C-7), 151.00 (C-12), 146.92 (C-9), 138.09 (C-6), 136.17 (C-10), 129.30 (C-3), 121.19 (C-11), 119.33 (C-2), 118.47 (C-5), 111.31 (C-4), 2819, 27.63 (C- α), 27.32, 27.06 (C- β), 26.94, 26.68 (C- γ), 13.76, 13.67 (C- δ). **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, CDCl_3] (ppm):** -157.0, -187.6. **Análisis elemental** calculado para la fórmula $\text{C}_{62}\text{H}_{96}\text{Br}_2\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_2\text{Sn}_{44}$: %C = 41.92 %H = 5.45, %N = 7.89, %S = 3.61; análisis elemental encontrado: %C = 41.43, %H = 5.26, %N = 7.69, %S = 3.55.

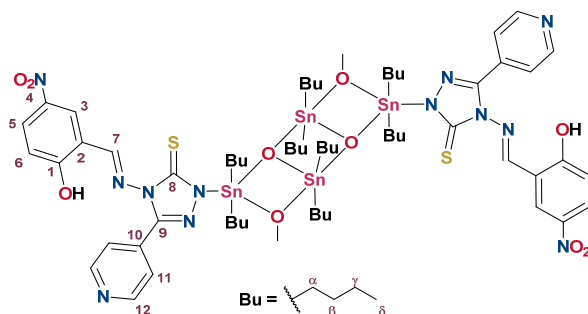
Compuesto 10g (Cl)



(1.5 mmol, 0.2898 g) del 4-amino-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol-3-tiol, (1.5 mmol, 0.2489 g) de 5-clorosalicilaldehído y (3 mmol, 0.7467 g) del óxido de dibutilestaño(IV). Se obtuvo un sólido amarillo cristalino (**1.1132 g, 88 %**).

Punto de fusión (°C): 95-98. **UV-vis [Metanol, λ / nm, ($\epsilon/M^{-1} \text{ cm}^{-1}$):** 266 (40897), π - π^* (aromático), 277 (39407), π - π^* (C=N), 288 (32785), $d\pi$ - $p\pi$ (M-L), 334 (18272), n - π^* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3412 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3191 $\nu(\text{CH}_{\text{Arom}})$, 2955 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2925 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 2870 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2856 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 1601 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1531 $\nu(\text{C}-\text{N})$, 1442 $\nu(\text{C}=\text{C}_{\text{Arom}})$, 1339 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 1216 $\nu_{\text{sim}}(\text{C}=\text{S})$, 568 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 503 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 412 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, CDCl_3] (ppm):** 10.24 (s, 1H, H-7), 8.75 (s, 2H, H-12), 7.68 (s, 2H, H-11), 7.43 (s, 1H, H-3), 7.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-6), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-5), 1.83 – 1.21 (m, 60H, H- α , H- β , H- γ), 1.04 – 0.75 (m, 12H, H- δ). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, CDCl_3] (ppm):** 163.03 (C-8), 163.95 (C-1), 158.35 (C-7), 150.34 (C-12), 148.97 (C-9), 134.09 (C-10), 132.20 (C-3), 132.20 (C-6), 124.87 (C-4), 121.69 (C-11), 119.18 (C-5), 117.52 (C-2), 28.19, 27.64 (C- α), 27.29, 27.19 (C- β), 26.97, 26.76 (C- γ), 13.79, 13.74 (C- δ). **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, CDCl_3] (ppm):** -153.5, -186.1. **Análisis elemental** calculado para la fórmula $\text{C}_{62}\text{H}_{96}\text{Cl}_2\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_2\text{Sn}_4$: %C = 44.13, %H = 5.73 %N = 8.30, %S = 3.80; análisis elemental encontrado: %C = 43.45, %H = 5.55, %N = 8.04, %S = 3.70.

Compuesto 10h (NO_2)



(1 mmol, 0.1932 g) del 4-amino-5-(4-piridil)-1,2,4-triazol-3-tiol, (1 mmol, 0.671 g) de 5-nitrosalicilaldehído y (2 mmol, 0.4978 g) del óxido de dibutilestaño(IV). Se obtuvo un sólido amarillo cristalino (**0.5996 g, 70 %**).

Punto de fusión (°C): 138-140. **UV-vis [Metanol, λ / nm, ($\epsilon/M^{-1} \text{ cm}^{-1}$):** 276 (81981), π - π^* (C=N), 308 (56557), $d\pi$ - $p\pi$ (M-L), 370 (20098), n - π^* (C=N). **IR (KBr) ($\bar{\nu}$, cm^{-1}):** 3418 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol, Arom}})$, 3064 $\nu(\text{CH}_{\text{Arom}})$, 2956 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2925 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 2870 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_3)$, 2856 $\nu_{\text{sim}}(\text{CH}_2)$, 1604 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1570 $\nu(\text{C}-\text{N})$, 1441 $\nu(\text{C}=\text{C}_{\text{Arom}})$, 1330 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 1262 $\nu_{\text{sim}}(\text{C}=\text{S})$, 570 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 502 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 407 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. **RMN- ^1H [300.52 MHz, CDCl_3] (ppm):** 10.45 (s, 1H, H-7), 8.89 – 8.64 (m, 3H, H-3, H-12), 8.24 (s, 1H, H-6), 7.71 (s, 2H, H-11), 7.02 (s, 1H, H-5), 1.85 – 1.18 (m, 60H, H- α , H- β , H- γ), 1.04 – 0.70 (m, 12H, H- δ). **RMN- ^{13}C [75.56 MHz, CDCl_3] (ppm):** 164.42 (C-1), 163.53 (C-8), 157.79 (C-7), 150.07 (C-12), 149.32 (C-9), 130.34 (C-10), 128.75 (C-6), 128.33 (C-3), 123.18 (C-4), 121.45 (C-11), 118.27 (C-2), 115.89 (C-5), 28.16, 27.63 (C- α), 27.18, 27.09 (C- β), 26.92, 26.68 (C- γ), 13.76, 13.65 (C- δ). **RMN- ^{119}Sn [112.04 MHz, CDCl_3] (ppm):** -157.6, -189.6. **Análisis elemental** calculado para la fórmula $\text{C}_{62}\text{H}_{96}\text{N}_{12}\text{O}_{10}\text{S}_2\text{Sn}_4$: %C = 43.59, %H = 5.66, %N = 9.84, %S = 3.75; análisis elemental encontrado: %C = 42.89, %H = 5.53, %N = 9.72, %S = 3.72.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) In *Medicinal Applications of Coordination Chemistry*, Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2007**; pp 1–14.
- (2) Dasari, S.; Bernard Tchounwou, P. *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, *740*, 364.
- (3) Barry, N. P. E.; Sadler, P. J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5106.
- (4) Seng, H.-L.; Tiekink, E. R. T. In *Comprehensive Inorganic Chemistry II*; Elsevier, 2013; pp 951–974.
- (5) Leon, I.; Cadavid-Vargas, J.; Di Virgilio, A.; Etcheverry, S. *Curr. Med. Chem.* **2017**, *24*, 112.
- (6) Jaouen, G., Metzler-Nolte, N., In *Medicinal Organometallic Chemistry*, Springer, London, **2006**; pp ix-xv.
- (7) Alama, A.; Tasso, B.; Novelli, F.; Sparatore, F. *Drug Discov. Today* **2009**, *14*, 500.
- (8) Martins, P.; Marques, M.; Coito, L.; Pombeiro, A. J. L.; Baptista, P. V.; Fernandes, A. R. *Anti-Cancer Agents Med. Chemistry* **2014**, *14*, 1199–1212.
- (9) Alama, Angela; Tasso, Bruno; Novelli, Federica; Sparatore, F. *Discov. Antitumour Agents* **2009**, *14*, 50.
- (10) Arjmand, F.; Parveen, S.; Tabassum, S.; Pettinari, C. *Inorganica Chim. Acta* **2014**, *423*, 26.
- (11) Qin, W.; Long, S.; Panunzio, M.; Biondi, S. *Molecules* **2013**, *18*, 12264.
- (12) Anand, P.; Patil, V. M.; Sharma, V. K.; Khosa, R. L.; Masand, N. *Int. J. Drug Des. Discov.* **2012**, *3*, 851.
- (13) Souba, W. W.; Pacitti, a. J. *J. Parenter. Enter. Nutr.* **1992**, *16*, 569.
- (14) Malani, A. H.; Makwana, A. H.; Makwana, H. *Moroccan J. Chem.* **2017**, *5*, 41.
- (15) Davies, A.; Pannell, K.; Tiekink, E. *Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers, and Applications*, Fisrt.; Gielen, M., Davies, A., Pannell, K., Tiekink, E., Eds.; Wiley: West Sussex, United Kingdom, 2008.
- (16) Holt, M. S.; Wilson, W. L.; Nelson, J. H. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 11.
- (17) Frankland, E. *Philos. Trans. R. Soc. London* **1852**, *142*, 417.
- (18) Shahzadi, S.; Ali, S. *J. Iran. Chem. Soc.* **2008**, *5*, 16.
- (19) Carraher, C. E.; Roner, M. R. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *751*, 67.

- (20) Chandrasekhar, V.; Day, R. O.; Holmes, R. R. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 1970.
- (21) Holmes, R. R.; Schmid, C. G.; Chandrasekhar, V.; Day, R. O.; Holmes, J. M. *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **1995**, *99*, 49.
- (22) Gómez, E.; Morales-Morales, N. N.; Santana, P.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Toscano, R. A. *Zeitschrift für Anorg. und Allg. Chemie* **2010**, *636*, 1474.
- (23) Photodynamic Therapy Clinical Trial For Cutaneous AIDS-Related Kaposi's Sarcoma Study Summary
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00002167?term=tin> (accessed Sep 17, 2018).
- (24) Phase II Randomized Study of Tin Mesoporphyrin for Neonatal Hyperbilirubinemia <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00004381> (accessed Sep 17, 2018).
- (25) Pagliarani, A.; Nesci, S.; Ventrella, V. *Toxicol. Vitr.* **2013**, *27*, 978.
- (26) Wu, X.; Kang, W.; Zhu, D.; Zhu, C.; Liu, S. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2981.
- (27) Hansch, C.; Verma, R. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 260.
- (28) Shang, X.; Cui, J.; Wu, J.; Pombeiro, A. J. L.; Li, Q. *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 901.
- (29) Hadjikakou, S. K.; Hadjiliadis, N. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 235.
- (30) Arjmand, F.; Sayeed, F. *J. Mol. Struct.* **2010**, *965*, 14.
- (31) Basu Baul, T. S.; Paul, A.; Pellerito, L.; Scopelliti, M.; Pellerito, C.; Singh, P.; Verma, P.; Duthie, A.; de Vos, D.; Verma, R. P.; Englert, U. *J. Inorg. Biochem.* **2010**, *104*, 950.
- (32) Liu, K.; Yan, H.; Chang, G.; Li, Z.; Niu, M.; Hong, M. *Inorganica Chim. Acta* **2017**, *464*, 137.
- (33) Gennari, A.; Viviani, B.; Galli, C. L.; Marinovich, M.; Pieters, R.; Corsini, E. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2000**, *169*, 185.
- (34) Xanthopoulou, M. N.; Kourkoumelis, N.; Hadjikakou, S. K.; Hadjiliadis, N.; Kubicki, M.; Karkabounas, S.; Bakas, T. *Polyhedron* **2008**, *27*, 3318.
- (35) Nath, M.; Pokharia, S.; Yadav, R. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *215*, 99.

- (36) Singh, N.; Kumar, K.; Srivastav, N.; Singh, R.; Kaur, V.; Jasinski, J. P.; Butcher, R. J. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 8756.
- (37) Singh, H. L.; Singh, J. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2014**, *2014*, 1.
- (38) McCleverty, J. A.; Meyer, T. J. In *Comprehensive Coordination Chemistry II*; Hernandez-Molina, R., Mederos, A., Eds.; Elsevier, **2003**; pp 411–443.
- (39) Hameed, A.; al-Rashida, M.; Uroos, M.; Abid Ali, S.; Khan, K. M. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2017**, *27*, 63.
- (40) Rathelot P Gasquet M, Delmas F, Crozet MP, V. P.; Timon-David, P. *Eur J Med Chem* **1995**, *30*, 503.
- (41) Karthikeyan, M. S.; Prasad, D. J.; Poojary, B.; Subrahmanya Bhat, K.; Holla, B. S.; Kumari, N. S. *Bioorganic Med. Chem.* **2006**, *14*, 7482.
- (42) Cheng, K.; Zheng, Q. Z.; Qian, Y.; Shi, L.; Zhao, J.; Zhu, H. L. *Bioorganic Med. Chem.* **2009**, *17*, 7861.
- (43) Neochoritis, C. G.; Zarganes-Tzitzikas, T.; Tsoleridis, C. a.; Stephanidou-Stephanatou, J.; Kontogiorgis, C. a.; Hadjipavlou-Litina, D. J.; Choli-Papadopoulou, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 297.
- (44) Hranjec, M.; Starčević, K.; Pavelić, S. K.; Lučin, P.; Pavelić, K.; Karminski Zamola, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2274
- (45) Nath, M.; Savita, G. **1996**, *19*, 75.
- (46) Zhang, L.; Zhou, Y.; Zeng, X.; Vittal, J. J.; You, X. *J. Chem. Crystallogr.* **2000**, *30*, 259.
- (47) Ma, C.; Sun, J.; Zhang, R.; Wang, D. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4029.
- (48) Gericke, R.; Wagler, J. *Main Gr. Met. Chem.* **2014**, *37*, 1.
- (49) Barba, V.; Vega, E.; Luna, R.; Höpfl, H.; Beltrán, H. I.; Zamudio-Rivera, L. S. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 731.
- (50) Gómez-García, O.; Gómez, E.; Monzón-González, C.; Ramírez-Apan, T.; Álvarez-Toledano, C. *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 248.
- (51) Galván-Hidalgo, J. M.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Hernández-Ortega, S.; Gómez, E. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *848*, 332.
- (52) Galván-Hidalgo, J. M.; Gómez, E.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Hernández-Ortega, S. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 3621.

- (53) Mooney, S.; Leuendorf, J. E.; Hendrickson, C.; Hellmann, H. *Molecules* **2009**, *14*, 329.
- (54) Timmerman, H. In *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*; Elsevier, 2013.
- (55) Lombardino, J. G.; Lowe, J. A. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 853.
- (56) Langmuir, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 1543.
- (57) Friedman, H. L. *First Symposium on Chemical-Biological Correlation, May 26-27, 1950*; National Academies Press: Washington, D.C., 1951.
- (58) Thornber, C. W. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, *8*, 563.
- (59) Stansley, B.; Yamamoto, B. *Toxics* **2015**, *3*, 75.
- (60) Haddad, F.; Sawalha, M.; Khawaja, Y.; Najjar, A.; Karaman, R. *Molecules* **2018**, *23*, 40.
- (61) Kumudha, D.; Reddy, R. R.; Lakavathi, T. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2012**, *3*, 4562.
- (62) Niwa, T.; Shiraga, T.; Takagi, A. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 1805.
- (63) Marek, G. J.; McDougale, C. J.; Price, L. H.; Seiden, L. S. *Psychopharmacology*. 1992, pp 2–11.
- (64) Tyagi, P.; Tyagi, M.; Agrawal, S.; Chandra, S.; Ojha, H.; Pathak, M. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2017**, *171*, 246.
- (65) Altalbawy, F. M. A.; Mohamed, G. G.; Abou El-Ela Sayed, M.; Mohamed, M. I. A. *Monatshefte für Chemie - Chem. Mon.* **2012**, *143*, 79.
- (66) Geary, W. J. *Coord. Chem. Rev.* **1970**, *7*, 81.
- (67) Saxena, A.; Tandon, J. P.; Molloy, K. C.; Zuckerman, J. J. *Inorganica Chim. Acta* **1982**, *63*, 71.
- (68) Saxena, A.; Koacher, J. K.; Tandon, J. P. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1981**, *43*, 309.
- (69) Leyva, V.; Corral, I.; Schmierer, T.; Gilch, P.; González, L. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 4269.
- (70) Nath, M.; Saini, P. K. *Dalt. Trans.* **2011**, *40*, 7077.
- (71) Deacon, G. *Coord. Chem. Rev.* **1980**, *33*, 227.
- (72) Holeček, J.; Nádvorník, M.; Handlří, K.; Lyčka, A. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *315*, 299.

- (73) Kanwar, A. S. *J. Chinese Clin. Med.* **2007**, 2, 236.
- (74) Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 757.
- (75) Gómez, E.; Contreras-Ordoñez, G.; Ramírez-Apan, T. *Chem Pharm Bull* **2006**, 54, 54.
- (76) Galván Hidalgo, J. M. Síntesis de complejos de di-n-butil y difenilestaño derivados de 2-hidroxi-1-naftaldehído y L-aminoácidos alifáticos, aromáticos, básicos y polares, Universidad Nacional Autónoma de México, 2011.
- (77) Singh, S.; Das, T.; Awasthi, M.; Pandey, V. P.; Pandey, B.; Dwivedi, U. N. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **2016**, 63, 125.
- (78) Wang, J. C. *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, 65, 635.
- (79) Tse-Dinh, Y. C. *Biochemistry of Bacterial Type I DNA Topoisomerases*; Elsevier Masson SAS, **1994**; 29A, 21.
- (80) Mancini, G.; D'Annessa, I.; Coletta, A.; Sanna, N.; Chillemi, G.; Desideri, A. *PLoS One* **2010**, 5, 1
- (81) Arjmand, F.; Muddassir, M. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2010**, 101, 37
- (82) Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J. *J. Comput. Chem.* **2009**, 30, 2785.
- (83) O'Boyle, N. M.; Banck, M.; James, C. A.; Morley, C.; Vandermeersch, T.; Hutchison, G. R. *J. Cheminform.* **2011**, 3, 33.
- (84) Clinical and Laboratory Standards Institute. *M44-A2: Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Guideline—Second Edition*; 2009; Vol. M44-A2.
- (85) Parrilha, G. L.; da Silva, J. G.; Gouveia, L. F.; Gasparoto, A. K.; Dias, R. P.; Rocha, W. R.; Santos, D. A.; Speziali, N. L.; Beraldo, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1473.
- (86) Sumrra, S. H.; Suleman, a.; Chohan, Z. H.; Zafar, M. N.; Raza, M. a.; Iqbal, T. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, 87, 1281.
- (87) Shankar, R.; Jain, A.; Kociok-Köhn, G.; Mahon, M. F.; Molloy, K. C. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 4708.

- (88) COTELLE, N. *Free Radic. Biol. Med.* **1996**, 20, 35.
- (89) Gamez, E. J. C.; Luyengi, L.; Lee, S. K.; Zhu, L.-F.; Zhou, B.-N.; Fong, H. H. S.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 706.
- (90) Cavin, A.; Hostettmann, K.; Dyatmyko, W.; Potterat, O. *Planta Med.* **1998**, 64, 393.
- (91) Nccls. *Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Guideline. NCCLS Document MA44-A; 2004; Vol. 24.*

ANEXO. ACTIVIDAD BIOLÓGICA

TOXICIDAD EN ARTEMIA SALINA

Para el experimento se emplearon quistes de *Artemia salina* comerciales. El medio para incubar los quistes fue una solución salina (Instant Ocean) preparada con agua destilada, filtrada y conservada en refrigeración hasta su uso. En un recipiente se colocaron aproximadamente 100 mL de la solución de agua salina y 10 mg de quistes de *Artemia* (Eclosionazul), la mitad del recipiente fue cubierta con papel aluminio y mantenida en incubación a una temperatura de 24°C durante 48 horas, posteriormente las larvas eclosionadas se colectaron con una micropipeta Eppendorf y se transfirieron a una placa de Petri para facilitar su observación. Con ayuda de una micropipeta Eppendorf de 100 μ L se colectaron 10 larvas en 100 μ L, posteriormente se depositaron en los pocillos de una microplaca de 96 pozos. De los compuestos **4a-h**, **6 a-h**, **8 a-h**, **9 a-h** y **10 a-h** se preparó una solución madre 20 mM en DMSO de cada uno.

Inicialmente para cada compuesto se hizo un ensayo de cernimiento a concentraciones finales de 1, 10 y 100 μ M, para ello se hicieron diluciones de los compuestos a 200, 20 y 2 μ M en agua desionizada. Se tomó una alícuota de 100 μ L y se depositó en el pocillo y se diluyó al 50% con los 100 μ L previamente depositados con las larvas. Las concentraciones empleadas para la obtención de las curvas dosis respuesta se consideraron los intervalos de acuerdo a lo obtenido en este ensayo.

El grupo blanco llevó únicamente solución salina, además se realizó otro grupo blanco con solución salina, agua destilada y DMSO. Transcurridas 24 horas se procedió a contar el número de larvas muertas en cada pocillo empleando un microscopio Nikon DIAPHOT 300, considerándose muertas aquellas que *Artemias* que no presentaron desplazamiento horizontal. Una vez contadas se fijaron agregando 100 μ L de etanol en cada pozo empleando una multipipeta; posteriormente se contó el número total de larvas para confirmar el número de estas en cada pozo.

La evaluación del porcentaje de mortalidad de las larvas fue una curva de concentración-respuesta de tipo cuantil, analizada por el método de Reed-Muench. Con el programa Origin, se calculó la CL₅₀ empleando los datos proporcionados en la relación muertos-totales de la tabla de Reed-Muench.

CITOTOXICIDAD

Los ensayos de actividad citotóxica, se llevaron a cabo de la unidad de pruebas biológicas del Instituto de Química de la UNAM utilizando el ensayo de Sulforrodamina B (SRB) y las líneas celulares humanas de cáncer utilizadas son: U-251, K-562, PC-3, HTC-15, MCF-7, SKLU-1, MDA-MB-231.

Todas las líneas celulares humanas de cáncer pertenecen al panel del NCI (National Cancer Institute, USA), las cuales se adaptaron al medio de cultivo RPM1-1640 (Medio Roswell Park Memorial Institute), adicionado con suero fetal bovino al 10%, una solución de antibióticos-antimicóticos (100x, Gibco) al 1% y 2mM de glutamina. Cada línea tiene un tiempo de duplicación y con base en ello se estableció la densidad de inóculo, la cual se indica en la **Tabla 41**.

Tabla 41. Tiempo de duplicación de las líneas celulares utilizadas.

*Leucemia mielógena crónica.

Línea celular	Procedencia	Células/pozo	Tiempo de duplicación (h)
U-251	Glioblastoma	7500	25.4
PC-3	Próstata	7500	28.7
K-562	lmc*	5000	19.0
HCT-15	Colon	10000	18.1
MCF-7	Mama	5000	25.6
SKLU-1	Pulmón	10000	24.5
MDA-MB-231	Mama	10000	39.5

Con excepción de la línea celular K-562, las restantes se adhieren a las botellas de cultivo y para su cosecha se adicionó 1 mL de tripsina-EDTA al 0.25 %.

Una vez que se desprendieron del sustrato plástico de la botella de cultivo, se les adicionó 5 mL de medio de cultivo para inactivar la tripsina. Las células en suspensión se depositaron en tubos cónicos y se sometieron a centrifugación durante 3 minutos, una vez formado el paquete celular se adicionó medio de cultivo para la resuspensión del mismo. El conteo de células se llevó mediante un contador de células BIO-RAD TC20 automatizado, mezclando 10 μ L de la suspensión celular antes mencionada con 10 μ L de azul de tripano. El contador proporcionó el número de células viables por mL y de esta manera se ajustó el volumen de células que se depositaron en 100 μ L/pozo a la densidad referida en líneas anteriores.

Se emplearon microplacas de 96 pozos, en cada placa se inoculó con dos líneas celulares por triplicado y se preincubó durante 24 h a 37 °C en una atmósfera de 5% de CO₂ y 100% de humedad relativa para permitir la estabilización de las células antes de adicionar los compuestos de prueba. Para realizar un cernimiento primario de los compuestos, se utilizó una concentración de 1 μ M, disolviendo todas las muestras en DMSO 100 veces más concentradas que la concentración final. Inmediatamente después de la preparación de las muestras a probar y en el caso de las curvas dosis-respuesta graduales, se agregaron 100 μ L de medio con su respectiva concentración de compuesto, incubando las microplacas por 48 h en las condiciones anteriormente descritas. Al finalizar el tiempo de incubación, se procedió a la fijación de los cultivos *in situ*, añadiendo 50 μ L de ácido tricloroacético (TCA) frío al 50%, y se introdujeron al refrigerador durante 60 min.

Posteriormente, se procedió a desechar el sobrenadante lavando las placas cinco veces con agua destilada y dejando secar las mismas a la intemperie. El tñido de las células fijadas al sustrato del pozo se realizó con 100 μ L de una solución al 0.4% de Sulforrodamina B y se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente, la SRB no unida se removió con lavados de ácido acético al 1% y la placa se dejó secar a la intemperie durante 24 h. A las placas tñidas se les agregó 100 μ L de una solución amortiguadora de (hidroximetil)aminometano (*tris*) y se agitaron durante 10 min para favorecer la disolución del complejo, finalmente se midió la densidad óptica (DO) en un lector de microplacas a la longitud de onda de 515 nm.

Los datos se procesaron al obtener el promedio de la DO de los tres pozos por línea celular humana de cáncer tratados con el compuesto (DOt), los tres pozos tratados con DMSO (ODc) y dos pozos testigo, que corresponden a aquellos que no contenían células, solo el medio de cultivo con el compuesto (DOb). Adicionalmente tres pozos que no contienen células, pero sí el compuesto con DMSO (DObg). El porcentaje de inhibición de la proliferación celular (% IC) se calculó con la ecuación:

$$\% IC = 100 - \left(\frac{DOt - DObg}{DOc - DObg} \right) * 100$$

Los resultados de las CI_{50} (μM) se expresan como el promedio de tres réplicas \pm desviación estándar de la media.

INHIBICIÓN DE LA PEROXIDACIÓN DE LÍPIDOS EN CEREBRO DE RATA (TBARS)

DISECCIÓN Y HOMOGENEIZADO DEL CEREBRO

Inicialmente se sacrificó a la rata en una cámara de CO₂, posteriormente se extrajo el cerebro completo y se colocó en una solución salina 0.9% fría. Se lavó el cerebro con agua destilada para eliminar los restos de sangre y se pesó. Después se le agregó 10 mL de un buffer de fosfatos (9.5 mM, pH=7.4) por cada gramo de cerebro (10 mL/g) y se homogeneizó durante 60 segundos. Finalmente se centrifugó por 10 min a 3000 rpm y se recuperó el sobrenadante.

CUENTA DE PROTEÍNAS POR EL MÉTODO DE LOWRY Y AJUSTE A LA CONCENTRACIÓN DESEADA

Se empleó una placa de 96 micropozos y en uno de ellos se añadió por duplicado 5 μL de sobrenadante, 20 μL de H₂O destilada, 150 μL de una mezcla (Na₂CO₃ 2% en NaOH 0.1 N: Tartrato de Na/K 2%: CuSO₄ 1%, 49: 0.5: 0.5). La plaza se incubó durante 10 min a temperatura ambiente.

Posteriormente se adicionó en cada pocillo 25 μL de reactivo de Folin disuelto en agua (1:1), se incubaron nuevamente durante 30 min a temperatura ambiente y al

terminar se midió la absorbancia a 540 nm. La concentración de proteína se ajustó a 2.6 mg proteína/mL.

INDUCCIÓN DEL ESTRÉS OXIDATIVO CON FeSO₄ 10 µM

En un baño de hielo se colocaron tubos de 1.5 mL y en cada uno de ellos se adicionó por duplicado 375 µL de sobrenadante, 50 µL de EDTA 20 µM disuelto en solución salina al 0.9% (concentración final de 2 µM) y 25 µL de la muestra (20 veces más concentrada). Estos tubos se incubaron durante 30 min a 37°C con agitación constante. Después de este tiempo se agregó en cada tubo 50 µL de FeSO₄ 100 µM fresco (concentración final de 10 µM) y se incubó nuevamente por 1 hora a 37 °C con agitación.

Una vez finalizado el tiempo de incubación se agregó en cada tubo 500 µL de reactivo TBA y se incubó nuevamente en un baño de hielo durante 10 min, después se centrifugó durante 5 min a 12 000 rpm a temperatura ambiente. Se volvió a incubar en un baño de agua a 70-80 °C y se enfrió posteriormente para tomar por duplicado una alícuota de 200 µL de cada tubo y colocarlos en un pozo de una placa de 96 micropozos.

Finalmente se midió la absorbancia a 540 nm e interpolaron los datos con los obtenidos en la curva estándar.

MÉTODO PARA EVALUAR LA CAPACIDAD ATRAPADORA DEL RADICAL 2,2-DIFENIL-1-PICRILHIDRACILO (DPPH)

El radical 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH), **Figura 54**, es un radical estable de color violeta con un pico de absorción a 517 nm, que en presencia de atrapadores de radicales libres se reduce provocando la desaparición de su color violeta y por consiguiente la disminución de la absorbancia a 517 nm.

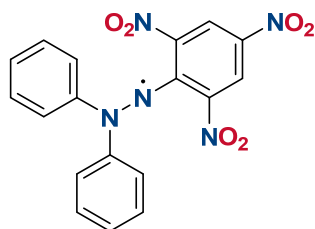


Figura 54. 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH)

Para determinar la actividad atrapadora de los compuestos sobre el radical libre, se midió la manera indirecta la reducción del radical libre DPPH mediante una técnica espectrofotométrica^{88, 89, 90}. Inicialmente se preparó una disolución madre de cada compuesto a 20 mM en DMSO, de esta se realizaron tres diluciones a 400, 40 y 4 μM en etanol.

En una placa de 96 micropozos se adicionaron por cuadruplicado 50 μL de cada concentración y 150 μL de una solución etanólica de DPPH para obtener una concentración final de 100 μM de DPPH y 100, 10 y 1 μM de los compuestos.

Posteriormente se incubó la placa a 37°C con agitación durante 30 min, terminado el tiempo se midió la absorbancia de cada pozo a 515 nm en un lector de microplacas SYNERGY HT de BIO-TEK™. La actividad sobre el DPPH se expresa como porcentaje de inhibición y se calculó con la fórmula:

$$\% \text{ Inhibición} = \left(C - \frac{E}{C} \right) * 100$$

En donde:

C = DO del control (DPPH 100 μM)

E = DO del experimental (mezcla DPPH 100 μM + Compuesto)

La concentración inhibitoria media (CI_{50}) se obtuvo al realizar por triplicado una curva de concentraciones con 5 o 6 concentraciones.

ACTIVIDA ANTIFÚNGICA DIFUSION EN AGAR

MICROORGANISMOS Y COMPUESTOS EMPLEADOS

En este trabajo las cepas de *Candida* probadas fueron *C.glabrata* CBS138, *C.glabrata* 43, *C.albicanis* ATCC 10235 y *C. albicanis* 30. *Candida* spp, fueron almacenadas en criotubos a -70°C conteniendo 50% de glicerol. Todas las cepas de *Candida* fueron previamente incubadas en medio YPD (1% extracto de levadura, 2% casina de peptona y 2% de dextrosa) para corroborar su pureza. Los compuestos empleados en este ensayo así como la referencia (fluconazol) fueron preparados de acuerdo al documento M44-A⁹¹ de la CLSI para levaduras.

SUSCEPTIBILIDAD DE LOS COMPUESTOS DE ESTAÑO EN CANDIDA SSP.

Para la evaluación de la susceptibilidad de la *C. glabrata* y *C. albicans* por los compuestos organoestananos, el método de difusión de halos fue modificado del método descrito en CLSI.

Dos capas de medio agar Mueller Hinton (MHA) (carne de infusión 0.3%, caseína de peptona 1.75%, almidón 0.15% y agar 1.5%) suplementado con 2% de dextrosa y 0.5 µg/mL de azul de metileno (pH 7.2-7.4) fueron agregadas en platos petri de 100 * 15 mm. La primera capa depositada fue de 15 mL, una vez solidificada los penicilindos fueron puestos en MHA y la segunda capa fue agregada y equilibrada con células de *C. glabrata* y *C. albicanis* en una OD_{530nm} = 0.5. Una vez que la segunda capa solidificó, se adicionó un equivalente del compuesto a diferente concentración en cada orificio. Los platos fueron incubados a 30°C durante 16 horas, cada plato se realizó por triplicado. Se empleó como vehículo DMSO, en el cual se disolvieron todos los compuestos, así como el control para descartar el efecto inhibitorio de este disolvente.

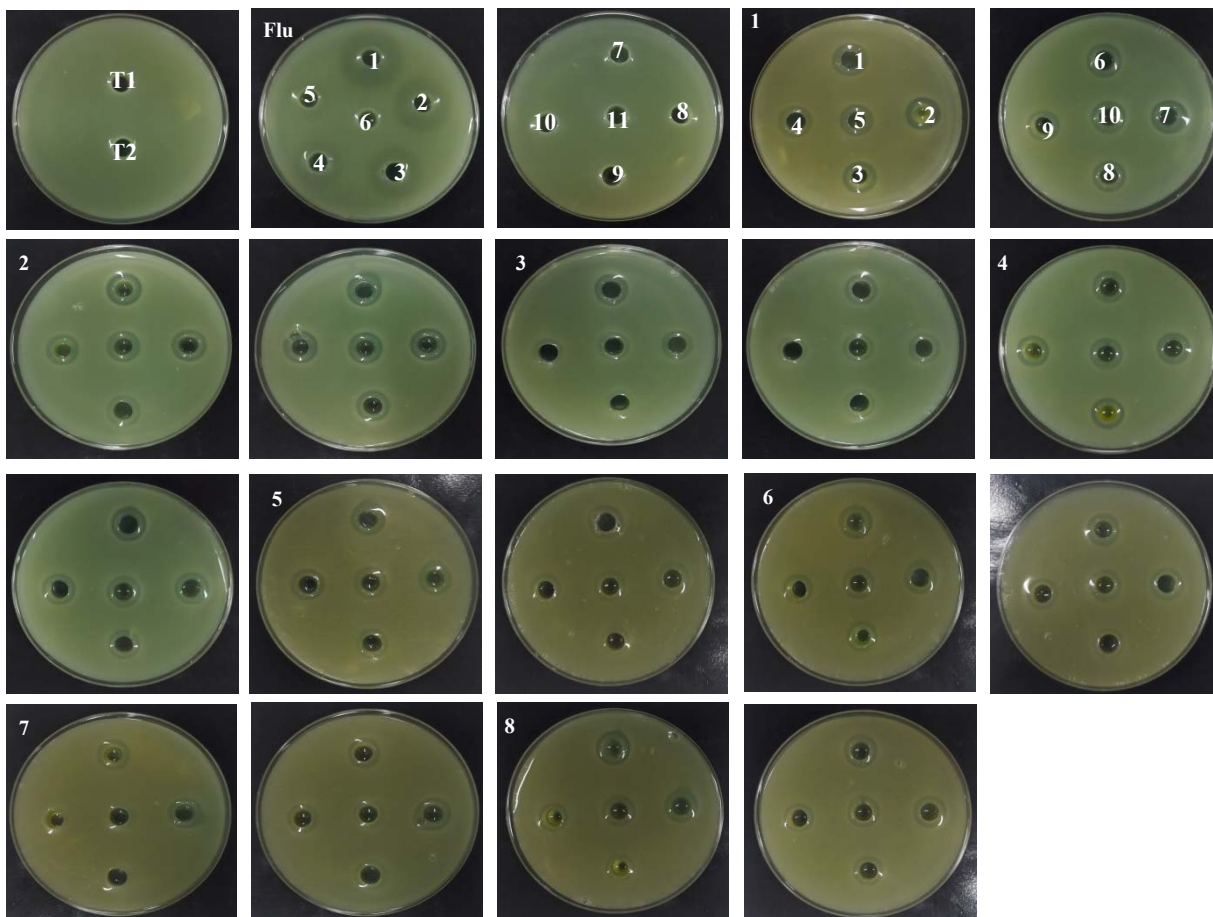


Figura 55. Inhibición en la cepa de *Candida glabrata* CBS138 por los organoestanoanos derivados de la L-DOPA, **4 a-h**.

Concentraciones del control (Fluconazol) disuelto en RMPI ($\mu\text{g/ml}$). **1)** 1,280, **2)** 640, **3)** 320, **4)** 160, **5)** 80, **6)** 40, **7)** 20, **8)** 10, **9)** 5, **10)** 2.5 y **11)** 1.25.

Concentraciones de los compuestos 4a-h disueltos en DMSO ($\mu\text{g/ml}$). **1)** 1,600, **2)** 800, **3)** 400, **4)** 200, **5)** 100, **6)** 50, **7)** 25, **8)** 12.5, **9)** 6.25 y **10)** 3.12.

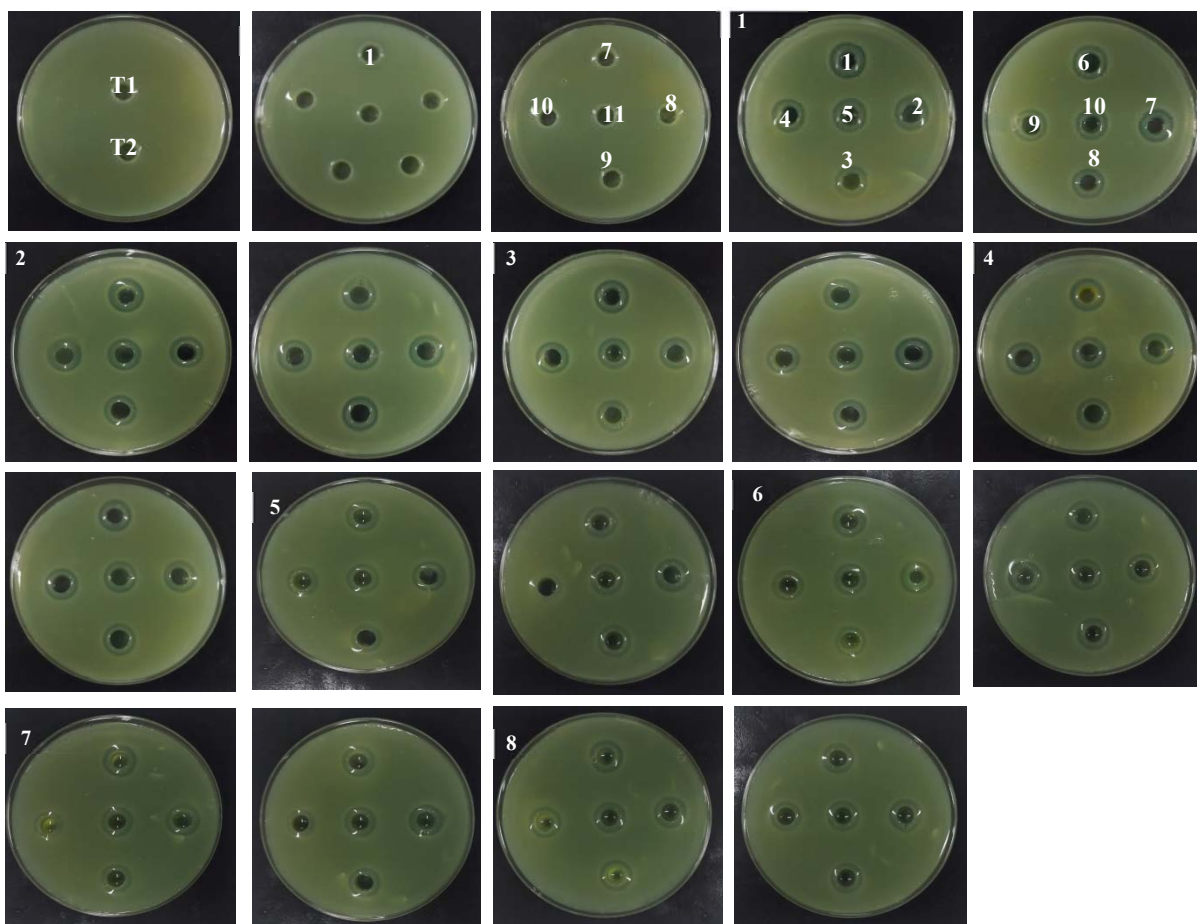


Figura 56. Inhibición en la cepa de *Candida glabrata* 43 por los organoestanoanos derivados de la L-DOPA, **4 a-h**.

Concentraciones del control (Fluconazol) disuelto en RMPI ($\mu\text{g/ml}$). 1) 1,280, 2) 640, 3) 320, 4) 160, 5) 80, 6) 40, 7) 20, 8) 10, 9) 5, 10) 2.5 y 11) 1.25.

Concentraciones de los compuestos 4a-h disueltos en DMSO ($\mu\text{g/ml}$). 1) 1,600, 2) 800, 3) 400, 4) 200, 5) 100, 6) 50, 7) 25, 8) 12.5, 9) 6.25 y 10) 3.12.

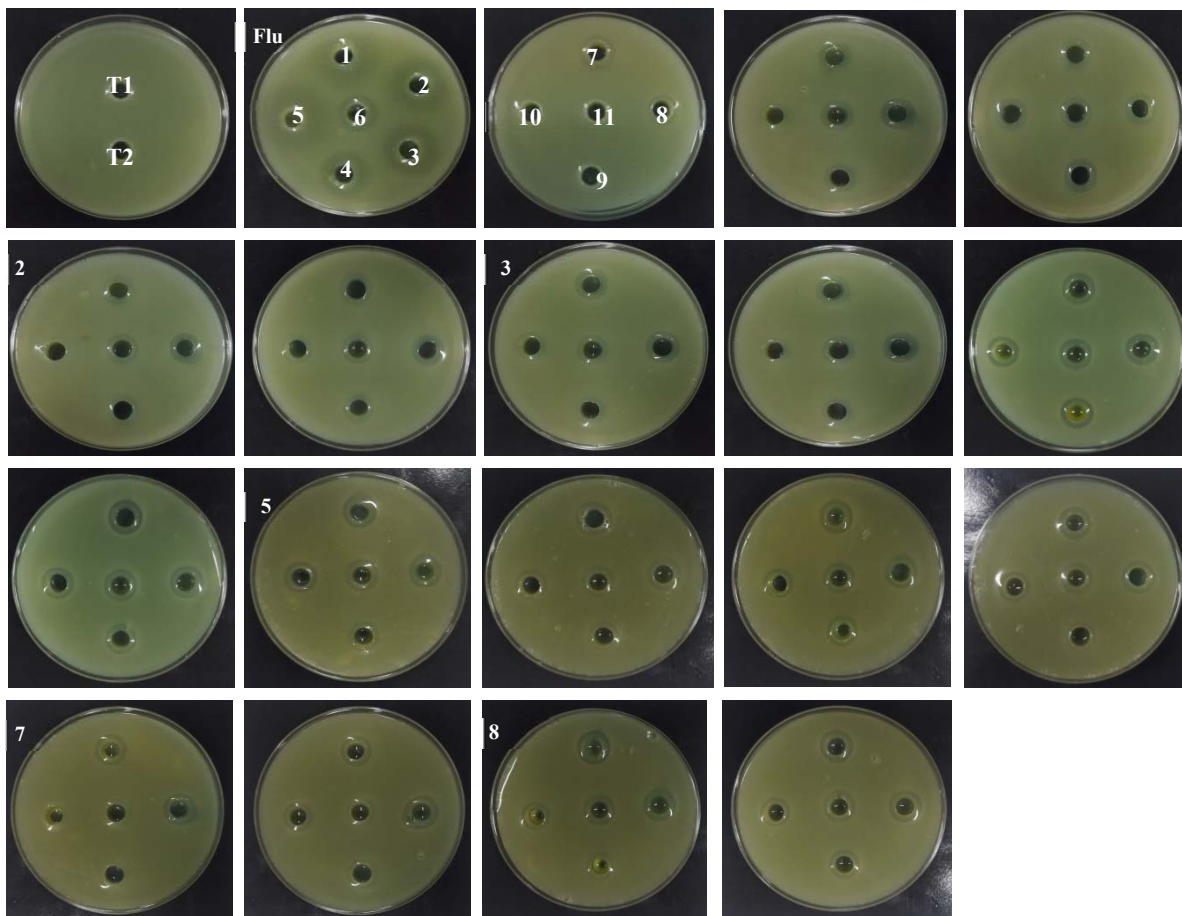


Figura 57. Inhibición en la cepa de *Candida albicans* ATCC 10235 por los organoestanoanos derivados de la L-DOPA, **4 a-h**.

Concentraciones del control (Fluconazol) disuelto en RMPI ($\mu\text{g/ml}$). 1) 1,280, 2) 640, 3) 320, 4) 160, 5) 80, 6) 40, 7) 20, 8) 10, 9) 5, 10) 2.5 y 11) 1.25.

Concentraciones de los compuestos 4a-h disueltos en DMSO ($\mu\text{g/ml}$). 1) 1,600, 2) 800, 3) 400, 4) 200, 5) 100, 6) 50, 7) 25, 8) 12.5, 9) 6.25 y 10) 3.12.

ESTUDIO DE DOCKING MOLECULAR

Para la interacción proteína-ligante fue empleado el software Autodock versión 4.0⁸². La estructura del ligante fue modelada en un editor químico MedChem Designer 3.0 (<http://www.simulations-plus.com/software/medchem-designer>) y convertida en mol2 en el programa Open Babel GUI⁸³. La estructura cristalina de la DNA Topoisomerasa humana I (70 Kda) en el complejo con un par de 22 bases ADN dúplex (PDB: 1sc7) fue descargado de la base de datos de proteínas (<http://www.rcsb.org./pdb>). La preparación del acoplamiento molecular fue siguiendo los parámetros estimados en AutoDock Tools (ADT). Las dimensiones de la red fueron 90 x 90 x 90 Å³ separadas por puntos de 0.350 Å, y siguiendo el centro de la red en: X= 85.385, Y=-10.629 y Z=10.945. Partiendo de una posición, orientación y torsión aleatoria fueron establecidas para todos los ligantes. Los valores de los pasos de translación, quaternation y torsión fueron por defecto y empleados para la simulación. El híbrido del Algoritmo Lamarckian Genetic fue utilizado para la minimización, usando parámetros por defecto. Cada acoplamiento se corrió por 100 veces. El modelo acoplado fue considerado con la menor energía de enlace para todos los estudios de interacción. Los resultados del acoplamiento molecular fueron analizados en AutodockTools, y editados en Discovery 4.0 Client.

ANEXO. PUBLICACIÓN

Regular Article

Highlighted Paper selected by Editor-in-Chief

Dibutyltin(IV) Complexes Derived from L-DOPA: Synthesis, Molecular Docking, Cytotoxic and Antifungal Activity

Erika Rocha-Del Castillo,^a Omar Gómez-García,^b Dulce Andrade-Pavón,^c Lourdes Villa-Tanaca,^c Teresa Ramírez-Apan,^a Antonio Nieto-Camacho,^a and Elizabeth Gómez*^a

^aInstituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria; 04510 Ciudad de México, México; ^bDepartamento de Química Orgánica-Laboratorio de Síntesis de Fármacos Heterocíclicos, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-Instituto Politécnico Nacional; Prolongación de Carpio y Plan de Ayala S/N, Colonia Santo Tomás 11340, Ciudad de México, México; and ^cDepartamento de Microbiología-Laboratorio de Biología Molecular de Bacterias y Levaduras, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas-Instituto Politécnico Nacional; Prolongación de Carpio y Plan de Ayala S/N, Colonia Santo Tomás 11340, Ciudad de México, México.

Received June 7, 2018; accepted September 19, 2018

A series of organotin(IV) complexes was herein prepared and characterized. A one-pot synthetic strategy afforded reasonable to high yields, depending on the nature of the ligand. All new complexes were fully characterized by spectroscopic techniques, consisting of IR, MS and NMR (¹H, ¹³C and ¹¹⁹Sn). The *in vitro* cytotoxicity tests demonstrated that the organotin complexes produced a greater inhibition, versus cisplatin (the positive control), of the growth of six human cancer cell lines: U-251 (glioblastoma), K-562 (chronic myelogenous leukemia), HCT-15 (colorectal), MCF-7 (breast), MDA-MB-231 (breast) and SKLU-1 (non-small cell lung). The potency of this cytotoxic activity depended on the nature of the substituent bonded to the aromatic ring. All complexes exhibited excellent IC₅₀ values. The test compounds were also screened *in vitro* for their antifungal effect against *Candida glabrata* and *Candida albicans*, showing minimum inhibitory concentration (MIC) values lower than those obtained for fluconazole. A brine shrimp bioassay was performed to examine the toxic properties. Molecular docking studies demonstrated that the organotin(IV) complexes bind at the active site of topoisomerase I in a similar manner to topotecan, sharing affinity for certain amino acid side chains (Ile535, Arg364 and Asp533), as well as for similar DNA regions (DA113, DC112 and DT10).

Key words organotin(IV); cytotoxicity; antifungal; toxicity; molecular docking; multinuclear NMR

Schiff bases are useful ligands and important organic fragments. The azomethine (C=N) functional group is a versatile pharmacophore for the design of bioactive compounds with a broad range of effects, including anti-inflammatory,^{1,2} antibacterial,^{3,4} antifungal,³ analgesic,^{2,5} antimicrobial,^{3,6,7} anticonvulsant,⁵ antitubercular, anticancer,^{5,8} antioxidant,⁹ anthelmintic,¹⁰ antiglycation¹¹ and antidepressant.¹²

Schiff bases are extensively employed as chelating ligands in the field of coordination chemistry. The metallic complexes of these compounds have been widely studied due to their structural diversity, physical and chemical properties, and pharmacological activities. What makes metal-based compounds particularly interesting are the properties that can be modified to improve the therapeutic effect, especially the ligand exchange rate, coordination affinity, variability of the oxidation state, bioavailability and biodistribution.

Among Schiff bases, the organotin(IV) complexes containing Nitrogen Sulfur (NS), Nitrogen Oxygen (NO), Oxygen Nitrogen Oxygen (ONO) and Oxygen Nitrogen Sulfur (ONS) donor atoms have shown great appeal due to their structural features, which can provide antimicrobial, antifungal, antibacterial, antioxidant and carcinostatic activity.^{9,13–16} The amino acids and their derivatives have been the subject of intense research efforts because of their coordination properties and potential for generating effective and less toxic metal-based drugs. Additionally, their physico-chemical properties and specific mechanism of transport facilitate facile biological uptake.¹⁷

L-3,4-Dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) is a bioactive amino acid that produces dopamine in the body after oral ingestion. Commonly administered for symptom management in patients with Parkinson's disease (PD), it is always accompanied by a peripheral DOPA decarboxylase inhibitor (e.g., carbidopa) to reduce its rapid conversion into dopamine in peripheral tissues.¹⁸ L-DOPA derivatives may have promise for other pharmacological effects, evidenced by the fact that various amino acids used as building blocks to generate Schiff base ligands and their organotin(IV) complexes have demonstrated antiproliferative, antibacterial and antimicrobial activity.^{19–24} Indeed, the biological activity of these compounds is generally enhanced by carefully choosing the organic ligands associated with the metal.²⁵ Therefore, it is essential to understand the properties of both the ligands and metal for the synthesis of biologically active compounds.

The urgency for the development of new antifungal agents has increased in the last few years as a result of the greater incidence in hospitals of *Candida* infections, especially *C. albicans* and *C. glabrata*.^{26,27} Although new drugs have been introduced to combat fungal diseases, resistance to such agents has been outpacing development, particularly in patients who require long term-treatment. Hence, it is necessary to seek alternatives for treating patients with diseases provoked by *Candida* species.²⁸

We have undertaken the one-pot synthesis of new organotin(IV) complexes derived from L-3,4-dihydroxyphenylalanine Schiff bases as donor ligands. In the present study,

* To whom correspondence should be addressed. e-mail: eligom@iquimica.unam.mx

a series of pentacoordinated diorganotin(IV) complexes were prepared and then characterized by means of UV-visible (UV-Vis), IR, and ^1H , ^{13}C and ^{119}Sn -NMR spectrometry, as well as MS. The complexes were tested on six human cancer cell lines and their toxicity was evaluated using the brine shrimp lethality assay. Finally, they were screened *in vitro* for antifungal activity against *Candida glabrata* and *Candida albicans*.

Experimental

Materials All reagents and solvents were obtained from Sigma-Aldrich (U.S.A.) and used without further purification.

Physical Measurements The melting points of the complexes were measured with a Fischer-Johns MEL-TEMP II apparatus and are uncorrected. The IR spectra of the ligands and complexes were recorded on a BRUKER TENSOR 27 spectrometer utilizing KBr. Molar conductivity measurements were recorded by using a Hanna HI9033 apparatus with anhydrous methanol as solvent. The UV-Vis absorption spectra were obtained on a Cary 50 Varian spectrometer in methanol at $2.0435\ \mu\text{M}$ for all complexes. ^1H , ^{13}C and ^{119}Sn spectra were recorded with a Bruker Advance III spectrometer at 300.0, 75.4 and 111.8 MHz, respectively, in chloroform-*d* or dimethyl sulfoxide (DMSO-*d*₆). The ^1H and ^{13}C signals were completely assigned by means of correlation spectroscopy (COSY), heteronuclear single quantum coherence (HSQC) and heteronuclear multiple bond correlation (HMBC) experiments. The FAB-MS were recorded on a JEOL-JMS-X103 spectrometer, and poly (ethylene glycol) 600 served as the matrix for precise mass spectra.

General Procedure for the Synthesis of Complexes 3a–3h

To a solution of 0.803 mmol of L-DOPA in 20 mL of methanol, 0.803 mmol of the corresponding 5-R-salicylaldehyde (R=H, CH₃, OH, OCH₃, Cl, Br, I, NO₂) were added. After the reaction mixture was refluxed for 30 min, dibutyltin oxide was added in a stoichiometric ratio and the reaction was refluxed for another 8 h under constant stirring. Subsequently, the reaction mixture was filtered and the solvent removed under reduced pressure to afford the resulting compound as a solid. All compounds were purified by crystallization from methanol and have an intense bright yellow or orange color. The majority of the compounds are soluble in most common organic solvents.

(5*S*)-2,2-Di-*n*-butyl-6-aza-1,3-dioxo-5-(3',4'-dihydroxybenzyl)-12-methoxy-2-stannabenzocyclodone-6,8-dien-4-one (**3a**)

The general procedure with 0.1 mL (0.803 mmol) 5-methoxysalicylaldehyde gave compound **3a** as an orange powder in 78% yield (0.3514 g); mp 112–115°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.6$ (C=1, Methanol). Molar conductance Λ_{M} ($1 \times 10^{-3}\ \text{M}$, Methanol): $8.0\ \Omega^{-1}\ \text{cm}^2\ \text{mol}^{-1}$ (non-electrolyte). UV-Vis (Methanol) $[\lambda_{\text{max}}/\text{nm} (\log \epsilon/\text{mol L}^{-1})^{-1}\ \text{cm}^{-1}]$: 205 (30125), $\pi-\pi^*$ (aromatic), 290 (6408), $\pi-\pi^*$ (C=N), 425 (2232) $n-\pi^*$ (C=N); IR (KBr, cm^{-1}): 3061 $\nu(\text{OH}_{\text{alcohol}})$, 1652 $\nu_{\text{asym}}(\text{COO}^-)$, 1598 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1359 $\nu_{\text{sym}}(\text{COO}^-)$, 1257 $\nu_{\text{arom}}(\text{CO})$, 572 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 549 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 452 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. ^1H -NMR (300.52 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.83 (s, 1H, OH), 8.76 (s, 1H, OH), 8.36 (s, $^3J^{\text{H}}\text{H}-^{119}\text{Sn}=51.1\ \text{Hz}$, 1H, H-7), 7.08 (dd, $J=9.1, 3.2\ \text{Hz}$, 1H, H-10), 6.74 (d, $J=3.3\ \text{Hz}$, 1H, H-13), 6.62 (d, $J=9.1\ \text{Hz}$, 1H, H-11), 6.56 (d, $J=8.0\ \text{Hz}$, 1H, H-6'), 6.50 (d, $J=2.0\ \text{Hz}$, 1H, H-2'), 6.26 (dd, $J=8.0, 2.0\ \text{Hz}$, 1H, H-5'), 4.28 (t, $J=5.1\ \text{Hz}$, 1H, H-5), 3.68 (s, 3H, H-16), 3.04 (dd, $J=12.0, 6.0\ \text{Hz}$, 2H, H-14), 1.59–0.88 (m,

12H, H- $\alpha, \beta, \gamma, \alpha', \beta', \gamma'$), 0.84 (t, $J=6.0\ \text{Hz}$, 3H, H- δ), 0.74 (t, $J=6.0\ \text{Hz}$, 3H, H- δ'). ^{13}C -NMR (75.57 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 173.9 (C-9), 172.5 (C-4), 163.5 (C-7), 149.6 (C-12), 145.3 (C-3'), 144.4 (C-4'), 126.4 (C-10), 125.9 (C-1'), 122.7 (C-11), 120.8 (C-5'), 117.2 (C-2'), 116.3 (C-8), 116.0 (C-13), 115.4 (C-6'), 67.7 (C-5), 55.5 (C-16), 40.4 (C-14), 26.7, 26.6 (C- $\alpha, \text{C}-\alpha'$), 26.0, 25.9 (C- $\beta, \text{C}-\beta'$), 21.5, 21.4 (C- $\gamma, \text{C}-\gamma'$), 13.6, 13.5 (C- $\delta, \text{C}-\delta'$). ^{119}Sn -NMR (112.07 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -216.77. ^{119}Sn -NMR (112.07 MHz, chloroform-*d*) δ : -192.5. FAB-MS m/z (%): $[(\text{M}^++1), 564]$ (5), $[\text{M}^+-\text{CO}_2, 520]$ (13), $[\text{M}^- - 2\text{Bu}, 444]$ (8), $[\text{M}^- - \text{CHC}_6\text{H}_3(\text{OH})_2, 441]$ (3), $[\text{M}^- - \text{C}_3\text{H}_7, 520]$ (12), $[\text{M}^+ - \text{Bu} - \text{OCH}_3 - \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2, 355]$ (100). HR-MS (FAB⁺) m/z : 564.1408 (Calcd for C₂₅H₃₄NO₆Sn); observed: 564.1413.

(5*S*)-2,2-Di-*n*-butyl-6-aza-1,3-dioxo-5-(3',4'-dihydroxybenzyl)-12-hydroxy-2-stannabenzocyclodone-6,8-dien-4-one (**3b**)

The general procedure with 0.1109 g (0.803 mmol) 5-hydroxysalicylaldehyde furnished compound **3b** as an orange powder in 84% yield (0.3670 g); mp_{dec} 209°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -230$ (C=1, Methanol). Molar conductance Λ_{M} ($1 \times 10^{-3}\ \text{M}$, Methanol): $7.0\ \Omega^{-1}\ \text{cm}^2\ \text{mol}^{-1}$ (non-electrolyte). UV-Vis (methanol) $[\lambda_{\text{max}}/\text{nm} (\log \epsilon/\text{mol L}^{-1})^{-1}\ \text{cm}^{-1}]$: 205 (57045), $\pi-\pi^*$ (aromatic), 290 (14596), $\pi-\pi^*$ (C=N), 430 (4824), $n-\pi^*$ (C=N); IR (KBr, cm^{-1}): 3153 $\nu(\text{OH}_{\text{alcohol}})$, 1628 $\nu_{\text{asym}}(\text{COO}^-)$, 1606 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1375 $\nu_{\text{sym}}(\text{COO}^-)$, 1259 $\nu_{\text{arom}}(\text{CO})$, 1258 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$, 586 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 510 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 445 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. ^1H -NMR (300.52 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.92 (s, 1H, OH), 8.82 (s, 1H, OH), 8.74 (s, 1H, OH), 8.21 (s, $^3J^{\text{H}}\text{H}-^{119}\text{Sn}=51.1\ \text{Hz}$, 1H, H-7), 6.92 (dd, $J=9.0, 3.0\ \text{Hz}$, 1H, H-10), 6.58–6.49 (m, 4H, H-6', H-13, H-11, H-2'), 6.26 (dd, $J=9.0, 3.0\ \text{Hz}$, 1H, H-5'), 4.26 (t, $J=5.4\ \text{Hz}$, 1H, H-5), 3.01 (dd, $J=13.8, 5.6\ \text{Hz}$, 2H, H-14), 1.51–1.08 (m, 12H, H- $\alpha, \beta, \gamma, \alpha', \beta', \gamma'$), 0.85 (t, $J=6.0\ \text{Hz}$, 3H, H- δ), 0.74 (t, $J=6.0\ \text{Hz}$, 3H, H- δ'). ^{13}C -NMR (75.57 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 173.7 (C-9), 172.5 (C-4), 162.1 (C-7), 147.3 (C-12), 145.3 (C-3'), 144.4 (C-4'), 126.8 (C-10), 126.0 (C-1'), 122.9 (C-11), 120.8 (C-5'), 118.1 (C-13), 117.1 (C-2'), 116.5 (C-8), 115.3 (C-6'), 67.7 (C-5), 39.9 (C-14), 26.7, 26.6 (C- $\alpha, \text{C}-\alpha'$), 26.0, 25.8 (C- $\beta, \text{C}-\beta'$), 21.2 (C- $\gamma, \text{C}-\gamma'$), 13.6, 13.4 (C- $\delta, \text{C}-\delta'$); ^{119}Sn -NMR (112.07 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -214.0. ^{119}Sn -NMR (112.07 MHz, chloroform-*d*) δ : -193.4. FAB-MS m/z (%): $[(\text{M}^++1), 550]$ (6), $[\text{M}^+-\text{CO}_2, 506]$ (11), $[\text{M}^- - 2\text{Bu}, 435]$ (3), $[\text{M}^- - \text{CHC}_6\text{H}_3(\text{OH})_2 - \text{H}_2\text{O}, 410]$ (13), $[\text{M}^- - \text{C}_3\text{H}_7, 506]$ (11), $[\text{M}^+ - \text{Bu} - \text{OH} - \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2, 355]$ (100); HR-MS (FAB⁺) m/z : 550.1252 (Calcd for C₂₄H₃₂NO₆Sn); observed: 550.1253.

(5*S*)-2,2-Di-*n*-butyl-6-aza-1,3-dioxo-5-(3',4'-dihydroxybenzyl)-12-methyl-2-stannabenzocyclodone-6,8-dien-4-one (**3c**)

The general procedure with 0.1109 g (0.803 mmol) 5-methylsalicylaldehyde provided compound **3c** as a yellow powder in 56% yield (0.2445 g); mp 115–120°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26.6$ (C=1, Methanol). Molar conductance Λ_{M} ($1 \times 10^{-3}\ \text{M}$, methanol): $6.0\ \Omega^{-1}\ \text{cm}^2\ \text{mol}^{-1}$ (non-electrolyte). UV-Vis (methanol) $[\lambda_{\text{max}}/\text{nm} (\log \epsilon/\text{mol L}^{-1})^{-1}\ \text{cm}^{-1}]$: 205 (54006), $\pi-\pi^*$ (aromatic), 285 (15215), $\pi-\pi^*$ (C=N), 400 (4745), $n-\pi^*$ (C=N). IR (KBr, cm^{-1}): 3148 $\nu(\text{OH}_{\text{alcohol}})$, 1621 $\nu_{\text{asym}}(\text{COO}^-)$, 1598 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1374 $\nu_{\text{sym}}(\text{COO}^-)$, 1258 $\nu_{\text{arom}}(\text{C}-\text{O})$, 578 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 509 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 447 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. ^1H -NMR (300.52 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8.83 (s, 1H, OH), 8.75 (s, 1H, OH), 8.32 (s, $^3J^{\text{H}}\text{H}-^{119}\text{Sn}=51.1\ \text{Hz}$, 1H, H-7), 7.22 (dd, $J=8.6, 2.4\ \text{Hz}$, 1H, H-10), 6.98 (d, $J=2.4\ \text{Hz}$, 1H, H-13), 6.59 (d, $J=8.5\ \text{Hz}$, 1H, H-11), 6.59 (d, $J=8.5\ \text{Hz}$, 1H, H-11), 6.51 (d, $J=2.1\ \text{Hz}$, 1H, H-2'), 6.26 (dd, $J=8.0, 2.1\ \text{Hz}$,

1H, H-5'), 4.29 (t, $J=5.5$ Hz, 1H, H-5), 3.03 (dd, $J=13.8$, 5.7 Hz, 2H, H-14), 2.18 (s, 3H, H-15), 1.61–0.91 (m, 12H, H- α , β , γ , α' , β' , γ'), 0.84 (t, $J=6.0$ Hz, 3H, H- δ), 0.74 (t, $J=6.0$ Hz, 3H, H- δ'). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.57 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 174.0 (C-9), 172.5 (C-4), 166.6 (C-7), 145.3 (C-3'), 144.4 (C-4'), 138.4 (C-10), 135.0 (C-13), 125.9 (C-1'), 124.8 (C-12), 121.6 (C-11), 120.8 (C-5'), 117.1 (C-8), 116.9 (C-2), 115.4 (C-6'), 67.7 (C-5), 39.8 (C-14), 26.7, 26.6, (C- α , C- α'), 26.0, 25.8 (C- β , C- β'), 21.5, 21.4 (C- γ , C- γ'), 19.6 (C-15) 13.6, 13.45 (C- δ , C- δ'); $^{119}\text{Sn-NMR}$ (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -218.0; $^{119}\text{Sn-NMR}$ (112.07 MHz, chloroform- d) δ : -193.9. FAB-MS m/z (%): $[(\text{M}^++1)$, 546] (5), $[\text{M}^+-\text{CO}_2$, 504] (10), $[\text{M}^+-2\text{Bu}-\text{H}_2\text{O}$, 414] (18), $[\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$, 411] (15), $[\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2-\text{CO}_2$, 368] (10), $[\text{M}^+-2\text{Bu}-\text{CO}_2-(\text{OH})_2$, 355] (100). HR-MS (FAB $^+$) m/z : 548.1459 (Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{Sn}$); observed: 548.1470.

(5*S*)-2,2-Di-*n*-butyl-6-aza-1,3-dioxo-5-(3',4'-dihydroxybenzyl)-2-stannabenzocyclodone-6,8-dien-4-one (**3d**)

The general procedure with 0.1109 g (0.803 mmol) salicylaldehyde delivered compound **3d** as a yellow powder in 65% yield (0.2760 g); mp_{dec} 210°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-140.3$ (C=1, Methanol). Molar conductance Λ_{M} (1×10^{-3} M, Methanol): $5.0 \Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (non-electrolyte). UV-Vis (Methanol) $[\lambda_{\text{max}}/\text{nm} (\log \epsilon/\text{mol L}^{-1})^{-1} \text{cm}^{-1}]$: 205 (50801), $\pi-\pi^*$ (aromatic), 285 (12665), $\pi-\pi^*$ (C=N), 390 (3455), $n-\pi^*$ (C=N). IR (KBr, cm^{-1}): 3050 $\nu(\text{OH}_{\text{alcohol}})$, 1647 $\nu_{\text{asym}}(\text{COO}^-)$, 1609 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1345 $\nu_{\text{sym}}(\text{COO}^-)$, 1252 $\nu_{\text{arom}}(\text{C}-\text{O})$, 552 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 503 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 444 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. $^1\text{H-NMR}$ (300.52 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.84 (s, 1H, OH), 8.75 (s, 1H, OH), 8.36 (s, $^3J_{\text{H-}^{119}\text{Sn}}=48.1$ Hz, 1H, H-7), 7.66 (dd, $J=7.7$, 1.8 Hz, 1H, H-10), 7.51 (td, $J=7.7$, 1.8, 1H, H-11), 7.39 (td, $J=7.75$, 1.53 Hz, 1H, H-12), 7.19 (dd, $J=7.9$, 1.8 Hz, 1H, H-13), 6.56 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.51 (d, $J=2.0$ Hz, 1H, H-2'), 6.26 (dd, $J=8.0$, 2.1 Hz, 1H, H-5'), 4.31 (t, $J=5.4$, 1H, H-5), 3.04 (dd, $J=13.7$, 5.5 Hz, 2H, H-14), 1.59–0.89 (m, 12H, H- α , β , γ , α' , β' , γ'), 0.84 (t, $J=6.0$ Hz, 3H, H- δ), 0.73 (t, $J=6.0$ Hz, 3H, H- δ'). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.57 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 174.3 (C-9), 172.5 (C-4), 168.4 (C-7), 145.3 (C-3'), 144.4 (C-4'), 137.0 (C-10), 136.4 (C-13), 125.9 (C-1'), 121.7 (C-11), 120.8 (C-5'), 117.5 (C-8), 117.2 (C-12), 116.4 (C-2'), 67.7 (C-5), 40.4 (C-14), 26.7, 26.6 (C- α , C- α'), 26.0, 25.8 (C- β , C- β'), 21.8, 21.6 (C- γ , C- γ'), 13.6, 13.4 (C- δ , C- δ'); $^{119}\text{Sn-NMR}$ (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -221.34; $^{119}\text{Sn-NMR}$ (112.07 MHz, chloroform- d) δ : -194.60; FAB-MS m/z (%): $[(\text{M}^++1)$, 534] (5), $[\text{M}^+-\text{CO}_2$, 490] (22), $[\text{M}^+-\text{Bu}-2\text{H}_2\text{O}$, 440] (8), $[\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2$, 411] (15), $[\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2-\text{CO}_2$, 353] (40), $[\text{M}^+-2\text{Bu}$, 418] (15); HR-MS (FAB $^+$) m/z : 534.1302 (Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{Sn}$); observed: 534.1302.

(5*S*)-2,2-Di-*n*-butyl-6-aza-1,3-dioxo-5-(3',4'-dihydroxybenzyl)-12-Iodo-2-stannabenzocyclodone-6,8-dien-4-one (**3e**)

The general procedure with 0.1109 g (0.803 mmol) 5-iodosalicylaldehyde produced compound **3e** as a yellow powder in 82% yield (0.4348 g); mp_{dec} 175°C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-26.6$ (C=1, Methanol). Molar conductance Λ_{M} (1×10^{-3} M, Methanol): $4.0 \Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (non-electrolyte). UV-Vis (Methanol) $[\lambda_{\text{max}}/\text{nm} (\log \epsilon/\text{mol L}^{-1})^{-1} \text{cm}^{-1}]$: 205 (60223), $\pi-\pi^*$ (aromatic), 280 (4734), $\pi-\pi^*$ (C=N), 390 (1305) $n-\pi^*$ (C=N). IR (KBr, cm^{-1}): 2955 $\nu(\text{OH}_{\text{alcohol}})$, 1645 $\nu_{\text{asym}}(\text{COO}^-)$, 1607 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1375 $\nu_{\text{sym}}(\text{COO}^-)$, 1258 $\nu_{\text{arom}}(\text{C}-\text{O})$, 561 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 535 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 444 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. $^1\text{H-NMR}$ (300.52 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.83 (s, 1H, OH), 8.77 (s, 1H, OH), 8.39 (s, $^3J_{\text{H-}^{119}\text{Sn}}=45.08$ Hz, 1H, H-7), 7.59 (d, $J=7.9$ Hz, 2H, H-10, H-13), 6.56 (d, $J=8.0$ Hz, 1H,

H-6'), 6.50 (d, $J=3.0$ Hz, 1H, H-5'), 6.52–6.47 (m, 2H, H-11, H-2'), 6.26 (dd, $J=8.1$, 1.8 Hz, 1H, H-5'), 4.28 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, H-5), 3.06 (dd, $J=13.5$, 6.0 Hz, 2H, H-14), 1.58–0.87 (m, 12H, H- α , β , γ , α' , β' , γ'), 0.82 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, H- δ), 0.74 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, H- δ'). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.57 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 173.4 (C-9), 172.3 (C-4), 167.9 (C-7), 145.3 (C-3'), 144.4 (C-4'), 144.3 (C-10), 143.4 (C-13), 125.8 (C-1'), 124.5 (C-11), 120.8 (C-5'), 120.0 (C-8), 117.1 (C-2'), 115.4 (C-6'), 67.8 (C-5), 40.2 (C-14), 26.7, 26.6 (C- α , C- α'), 25.9, 25.8 (C- β , C- β'), 22.4, 22.1 (C- γ , C- γ'), 13.6, 13.4 (C- δ , C- δ'); $^{119}\text{Sn-NMR}$ (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -227.77; $^{119}\text{Sn-NMR}$ (112.07 MHz, Chloroform- d) δ : -194.08; FAB-MS m/z (%): $[(\text{M}^++1)$, 660] (5), $[\text{M}^+-\text{CO}_2$, 616] (20), $[\text{M}^+-2\text{Bu}$, 544] (8), $[\text{M}^+-2\text{Bu}-\text{CO}_2$, 498] (12), $[\text{M}^+-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2-\text{I}$, 412] (23), $[\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2-\text{CO}_2-\text{I}$, 355] (100); HR-MS (FAB $^+$) m/z : 660.0269 (Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{SnI}$); observed: 660.0261.

(5*S*)-2,2-Di-*n*-butyl-6-aza-1,3-dioxo-5-(3',4'-dihydroxybenzyl)-12-bromo-2-stannabenzocyclodone-6,8-dien-4-one (**3f**)

The general procedure with 0.1109 g (0.803 mmol) 5-bromosalicylaldehyde generated compound **3f** as a yellow powder in 62% yield (0.3018 g); mp_{dec} 210°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-122$ (C=1, Methanol). Molar conductance Λ_{M} (1×10^{-3} M, Methanol): $9.0 \Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (non-electrolyte). UV-Vis (Methanol) $[\lambda_{\text{max}}/\text{nm} (\log \epsilon/\text{mol L}^{-1})^{-1} \text{cm}^{-1}]$: 205 (58265), $\pi-\pi^*$ (aromatic), 285 (10884), $\pi-\pi^*$ (C=N), 400 (4118) $n-\pi^*$ (C=N). IR (KBr, cm^{-1}): 2955 $\nu(\text{OH}_{\text{alcohol}})$, 1649 $\nu_{\text{asym}}(\text{COO}^-)$, 1612 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1354 $\nu_{\text{sym}}(\text{COO}^-)$, 1259 $\nu_{\text{arom}}(\text{C}-\text{O})$, 569 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 531 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 446 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. $^1\text{H-NMR}$ (300.52 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.84 (s, 1H, OH), 8.77 (s, 1H, OH), 8.38 (s, $^3J_{\text{H-}^{119}\text{Sn}}=48.09$ Hz, 1H, H-7), 7.47 (dd, $J=8.9$, 2.2 Hz, 1H, H-10), 7.43 (d, $J=2.2$ Hz, H-13), 6.62 (d, $J=8.9$ Hz, 1H, H-11), 6.56 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.49 (s, 1H, H-2'), 6.26 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, H-5'), 4.28 (t, $J=5.1$ Hz, 1H, H-5), 3.05 (dd, $J=13.9$, 5.3 Hz, 2H, H-14), 1.69–1.04 (m, 12H, H- α , β , γ , α' , β' , γ'), 0.83 (t, $J=6.0$ Hz, 3H, H- δ), 0.74 (t, $J=6.0$ Hz, 3H, H- δ'). $^{13}\text{C-NMR}$ (75.57 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 173.1 (C-9), 172.1 (C-4), 167.2 (C-7), 145.1 (C-3'), 144.2 (C-4'), 138.7 (C-10), 136.9 (C-13), 125.5 (C-1'), 123.9 (C-11), 120.5 (C-5'), 118.7 (C-8), 116.9 (C-2'), 115.1 (C-6'), 105.9 (C-12), 67.7 (C-5), 40.4 (C-14), 26.4, 26.3 (C- α , C- α'), 25.7, 25.6 (C- β , C- β'), 22.2, 22.0 (C- γ , C- γ'), 13.3, 13.2 (C- δ , C- δ'); $^{119}\text{Sn-NMR}$ (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -229.92; $^{119}\text{Sn-NMR}$ (112.07 MHz, Chloroform- d) δ : -194.9. FAB-MS m/z (%): $[(\text{M}^++1)$, 612] (17), $[\text{M}^+-\text{CO}_2$, 668] (24), $[\text{M}^+-2\text{Bu}$, 496] (17), $[\text{M}^+-2\text{Bu}-\text{CO}_2$, 450] (25), $[\text{M}^+-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2-\text{Br}$, 412] (22), $[\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_3(\text{OH})_2-\text{CO}_2-\text{Br}$, 355] (98); HR-MS (FAB $^+$) m/z : 612.0408 (Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{BrNO}_5\text{Sn}$); observed: 612.0405.

(5*S*)-2,2-Di-*n*-butyl-6-aza-1,3-dioxo-5-(3',4'-dihydroxybenzyl)-12-chloro-2-stannabenzocyclodone-6,8-dien-4-one (**3g**)

The general procedure with 0.1109 g (0.803 mmol) 5-chlorosalicylaldehyde resulted in compound **3g** as a yellow powder in 69% yield (0.3141 g); mp 108–111°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}=-197.6$ (C=1, Methanol). Molar conductance Λ_{M} (1×10^{-3} M, methanol): $14.0 \Omega^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (non-electrolyte). UV-Vis (Methanol) $[\lambda_{\text{max}}/\text{nm} (\log \epsilon/\text{mol L}^{-1})^{-1} \text{cm}^{-1}]$: 205 (22198), $\pi-\pi^*$ (aromatic), 285 (4616), $\pi-\pi^*$ (C=N), 400 (1746), $n-\pi^*$ (C=N). IR (KBr, cm^{-1}): 2955 $\nu(\text{OH}_{\text{alcohol}})$, 1647 $\nu_{\text{sym}}(\text{COO}^-)$, 1614 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1378 $\nu_{\text{asym}}(\text{COO}^-)$, 1258 (C-O_{arom}), 578 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 543 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 448 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. $^1\text{H-NMR}$ (300.52 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.83 (s, 1H,

OH), 8.76 (s, 1H, OH), 8.37 (s, $^3J^H-^{119}Sn=45.08$ Hz, 1H, H-7), 7.38 (dd, $J=9.0, 2.7$ Hz, 1H, H-11), 7.31 (d, $J=2.7$ Hz, H-13), 6.67 (d, $J=9.0$ Hz, 1H, H-10), 6.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-5'), 6.50 (d, $J=1.4$ Hz, 1H, H-2'), 6.26 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1H, H-6'), 4.28 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, H-5), 3.07 (dd, $J=15.0, 6.0$ Hz, 2H, H-14), 1.61–0.88 (m, 12H, H- $\alpha, \beta, \gamma, \alpha', \beta', \gamma'$), 0.83 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, H- δ), 0.74 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, H- δ'). ^{13}C -NMR (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.4 (C-9), 172.3 (C-4), 167.1 (C-7), 145.3 (C-3'), 144.4 (C-4'), 136.4 (C-10), 134.1 (C-13), 125.8 (C-1'), 123.7 (C-11), 120.8 (C-5'), 119.0 (C-12), 118.1 (C-8), 117.1 (C-2'), 115.4 (C-6'), 68.0 (C-5), 39.8 (C-14), 26.7, 26.6 (C- $\alpha, C-\alpha'$), 25.9, 25.8 (C- $\beta, C-\beta'$), 22.44, 22.3 (C- $\gamma, C-\gamma'$), 13.6, 13.4 (C- $\delta, C-\delta'$). ^{119}Sn -NMR (112.07 MHz, DMSO- d_6) δ : -229.78; ^{119}Sn -NMR (112.07 MHz, Chloroform- d) δ : -194.90. FAB-MS m/z (%): [(M⁺+1), 668] (8), [M⁺-CO₂, 524] (13), [M⁺-2Bu, 544] (8), [M⁻-2Bu-CO₂, 410] (20), [M⁻-CH₂C₆H₃(OH)₂-Cl, 412] (28), [M⁺-C₂H₄C₆H₃(OH)₂-CO₂-Cl, 355] (100). HR-MS (FAB⁺) m/z : 568.0913 (Calcd for C₂₄H₃₀ClNO₅Sn); observed: 568.0917.

(5S)-2,2-Di-*n*-butyl-6-aza-1,3-dioxo-5-(3',4'-dihydroxybenzyl)-12-nitro-2-stannabenzocyclododecane-6,8-dien-4-one (**3h**)

The general procedure with 0.1109 g (0.803 mmol) 5-nitrosalicylaldehyde afforded compound **3h** as a yellow powder in 85% yield (0.3917 g); mp_{dec} 195°C. [α]_D²⁰ = -49.6 (C=1, Methanol). Molar conductance Λ_M (1×10⁻³ M, Methanol): 14.0 Ω⁻¹ cm² mol⁻¹ (non-electrolyte). UV-Vis (Methanol) [λ_{max}/nm (log $\epsilon/mol L^{-1} cm^{-1}$): 205 (40228), $\pi-\pi^*$ (aromatic), 280 (6774), $\pi-\pi^*$ (C=N), 340 (8150), $n-\pi^*$ (C=N)]. IR (KBr, cm⁻¹): 3083 $\nu(OH_{alcohol})$, 1615 ν_{asym} (COO⁻), 1596 $\nu(C=N)$, 1525 $\nu_{asym}(O-N=O)$, 1348 $\nu_{sym}(COO^-)$, 1262 $\nu(C-O_{arom})$, 595 $\nu(Sn-C)$, 522 $\nu(Sn-O)$, 433 $\nu(Sn-N)$; 1H -NMR (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.02 (s, 1H, OH'), 8.82 (s, 1H, OH'), 8.47 (s, $^3J^H-^{119}Sn=33.06$ Hz, 1H, H-7), 8.14 (dd, $J=9.3, 3.1$ Hz, 1H, H-10), 8.04 (d, $J=2.8$ Hz, 1H, H-13), 6.71 (d, $J=9.3$ Hz, 1H, H-11), 6.56 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-6'), 6.51 (d, $J=1.7$ Hz, 1H, H-2'), 6.29 (dd, $J=8.0, 1.8$ Hz, 1H, H-5'), 4.31 (t, $J=5.5$ Hz, 1H, H-5), 3.09 (dd, $J=13.8, 5.6$ Hz, 2H, H-14), 1.74–0.91 (m, 12H, H- $\alpha, \beta, \gamma, \alpha', \beta', \gamma'$), 0.82 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, H- δ'), 0.73 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, H- δ). ^{13}C -NMR (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.55 (C-9), 173.07 (C-4), 172.45 (C-7), 145.34 (C-3'), 144.46 (C-4'), 136.07 (C-12), 133.43 (C-13), 130.60 (C-10), 125.92 (C-1'), 122.72 (C-11), 120.79 (C-5'), 117.20 (C-2'), 116.62 (C-8), 115.36 (C-6'), 68.47 (C-5), 39.15 (C-14), 26.73, 26.64 (C- $\alpha', C-\alpha$), 25.93, 25.77 (C- $\beta', C-\beta$), 24.99, 24.83 (C- $\gamma', C-\gamma$), 13.59, 13.44 (C- $\delta', C-\delta$). ^{119}Sn -NMR (112.07 MHz, DMSO- d_6) δ : -196.3; ^{119}Sn -NMR (112.07 MHz, Chloroform- d) δ : -198.0; FAB-MS m/z (%): [(M⁺+1), 579] (8), [(M⁺-Bu), 522] (6), [M⁺-CO₂, 524] (13), [M⁺-2Bu, 465] (5), [M⁺-NO₂-CO₂, 489] (9), [M⁻-CH₂C₆H₃(OH)₂, 456] (10). HR-MS (FAB⁺) m/z : 579.1153 (Calcd for C₂₄H₃₁N₂O₇Sn); observed: 579.1150.

Cytotoxic Activity Assay The cytotoxic activity of the compounds (and cisplatin as the reference) was evaluated by the sulforhodamine B assay,^{29,30} carried out on the following human cancer cell lines: U-251 (glioblastoma), K-562 (chronic myelogenous leukemia), HCT-15 (colorectal), MCF-7 (breast), MB-231 (breast) and SKLU-1 (non-small cell lung).

Solubility and Stability All the complexes were soluble in methanol, ethanol and dimethyl sulfoxide, and some of them, showed partial solubility in dichloromethane and chloroform. To examine the biological activity of the complexes and

their stability under physiological conditions UV-Vis spectra were obtained in different solutions. The first solution used was DMSO–Artificial Seawater (1:1 v/v) and the second solution used was DMSO–phosphate buffered saline (PBS) (1:1 v/v), after 24 and 72 h respectively, the UV-vis spectra do not show significant shift of the absorption bands or appearance of any new peaks. In both cases the UV-vis spectra confirmed that the complexes under physiological condition are not degraded. Additionally, in the 1H and ^{119}Sn -NMR in DMSO after 48 h no-decomposed products or changes in the coordination number were observed.

In Vitro Toxicity Bioassay (Artemia salina) The toxicity of all complexes was measured by the brine shrimp lethality test. Brine shrimp cysts (*Artemia salina*) were hatched in a shallow container filled with artificial seawater (Instant Ocean). Approximately 50 mg of cysts were sprinkled into the large compartment, and the contents darkened while the compartment was exposed to ordinary light and incubated at 20–30°C.^{31,32} After 2 d, nauplii were collected from the lighted side by means of a pipette. A sample for testing at 20 mm was prepared in DMSO. From this stock solution, aliquots were taken and diluted with deionized water to prepare the desired concentrations. To each well of 96-well microplates were added 0.1 mL of seawater containing 10 larvae and 0.1 mL of test solution. Sample concentrations were tested in triplicate. An equivalent solution of DMSO was used as the negative control. Deionized water (0.1 mL) was examined to corroborate the osmotic stress produced by the inoculum of seawater as the control. After 24 h, dead larvae were counted in a Nikon inverted microscope (4×). Ethanol (0.1 mL) was added to kill the shrimp and a count was again made for the total larvae per well. The LC₅₀ value was estimated by means of the Reed–Muench method.³³

Microorganisms and Compounds The *Candida* strains presently tested were *C. glabrata* CBS138, *C. glabrata* 43, *C. albicans* ATCC 10235 and *C. albicans* 30. *Candida* spp. were stored at -70°C in cryotubes containing 50% glycerol. All strains of *Candida* were previously incubated in YPD medium (1% yeast extract, 2% casein peptone and 2% dextrose) to corroborate their purity. All compounds used in the current study (including the reference compound, fluconazole) were prepared according to CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) document M44-A for yeasts.³⁴

Susceptibility of Candida spp. to the Tin Compounds To evaluate the susceptibility of *C. glabrata* and *C. albicans* to organotin compounds, the disk diffusion method was carried out as described in the CLSI, with some modifications.³⁴ Two layers of Mueller–Hinton agar medium (MHA) (meat infusion 0.3%, casein peptone 1.75%, starch 0.15% and 1.5% agar) supplemented with 2% dextrose and 0.5 μ g/mL methylene blue (pH 7.2–7.4) were placed in 100×15 mm petri plates. At first a layer of 15 mL was deposited and left to solidify. Then penicilindros were placed on the MHA and the second layer was added and adjusted by adding cells of *C. glabrata* and *C. albicans* to an OD_{530nm} = 0.5. Once the second layer had solidified, an equivalent amount of compound at different concentrations was added to each orifice. The plates were incubated at 30°C for 16 h. The assays were performed in triplicate. The DMSO solvent (used to dissolve the compounds) was tested alone as a control to discard any possible inhibitory effect.

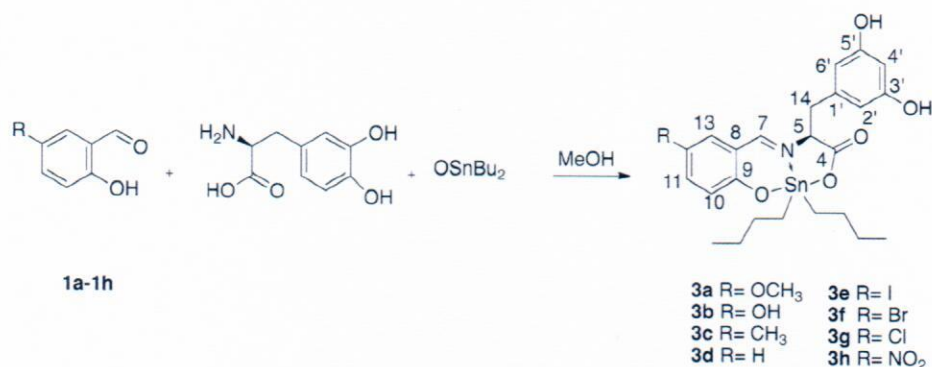


Chart 1. Synthesis of Dibutyltin (IV) Complexes via One-Pot Reaction

Docking Studies The protein–ligand interaction was simulated by using molecular docking software Autodock version 4.0.³⁵⁾ The structure of the ligands were sketched in editor chemical MedChem Designer 3.0 (<http://www.simulations-plus.com/software/medchem-designer>) and converted in mol² in the Open Babel GUI program.³⁶⁾ The crystal structure of human DNA topoisomerase I (70 kDa) in complex with a 22 Base pair DNA Duplex (PDB:1sc7) was downloaded from the protein data bank (<http://www.rcsb.org/pdb>). For the preparation of docking, the following parameters were estimated in AutoDock Tools (ADT)³⁵⁾: grid dimensions of 90×90×90 Å³ with points separated by 0.350 Å, and a grid center of X=85.385, Y=−10.629 and Z=10.945. Random starting positions, orientations and torsion were established for all ligands. Default values of translation, quaternation and torsion steps were used for the simulation. The hybrid Lamarckian Genetic Algorithm was applied for minimization, also with default parameters. The number of docking runs was 100, considering the docked model with the lowest binding energy for all further studies. The results of docking were analyzed in AutodockTools and edited in Discovery 4.0 Client.³⁷⁾

Results and Discussion

Synthesis The organotin(IV) complexes **3a–3h** were synthesized with a one-pot strategy (Chart 1). Thus, L-DOPA, the corresponding 5-R-salicylaldehyde (R=H, CH₃, OH, OCH₃, Cl, Br, I, NO₂) and dibutyltin oxide were reacted in a 1:1:1 M ratio to afford the complexes in yields ranging from 56 to 84%. All the complexes were soluble in DMSO and methanol, having low conductivity in the latter (in the range of 4 to 14 Ω^{−1} cm² mol^{−1}), indicating a non-electrolytic nature.

Electronic Absorption Spectra The UV-Vis absorption spectra of complexes **3a–3h**, recorded in a dry methanol solution, exhibited two bands associated with the aromatic ring (π – π^*) charge transfer transitions in the range of 205–209 nm and 240–249 nm. The azomethine C=N group showed two bands in the range of 280–290 and 395–409 nm, which could be due to the π – π^* and n – π^* transitions of the chromophore (C=N), respectively. The $d\pi$ – $p\pi$ transition, caused by the charge transfer and bonds between the oxygen and nitrogen of the ligands and the vacant 5d orbitals of tin were not observed.

Fourier Transform (FT)-IR The analysis of the FT-IR spectra revealed broad stretching OH bands at around 3156–2955 cm^{−1}, attributable to the phenolic bands of the aromatic ring from the L-DOPA moiety. However, the ab-

Table 1. Assignment of Characteristic FT Vibrations (cm^{−1})

Compound	$\nu_{\text{asym}}\text{COO}^-$	$\nu_{\text{sym}}\text{COO}^-$	$\Delta\nu$	$\nu\text{C}=\text{N}$
3a	1652	1359	293	1598
3b	1628	1375	253	1606
3c	1621	1374	247	1598
3d	1647	1345	302	1609
3e	1645	1375	270	1607
3f	1649	1354	295	1612
3g	1647	1378	269	1614
3h	1615	1348	267	1596

sence of carboxylic acid and the presence of strong bands at 1252–1262 cm^{−1}, corresponding to $\nu(\text{C}=\text{O}$ –phenolate), reflects the deprotonation of the ligand and the formation of a Sn–O bond. The spectra of complexes **3a–h** displayed two different absorption bands in the range of 1615–1652 and 1348–1375 cm^{−1} (Table 1), which correspond to the $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ and $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ vibrational modes of the carboxyl groups, respectively. Deacon has proposed that the energy difference between the asymmetric and symmetric carboxylate stretching vibrations $\Delta\nu > 200$ cm^{−1} are associated with an unidentate coordination.³⁸⁾ (Table 1).

Involvement of nitrogen in the coordination was supported by the appearance of the bands corresponding to $\nu(\text{C}=\text{N})$ and $\nu(\text{Sn}-\text{N})$ in the regions 1596–1614 and 433–448 cm^{−1}, which confirms coordination through the azomethine nitrogen to the organotin moiety. Additionally, bands at 552–595 and 510–535 cm^{−1} were assigned to $\nu(\text{Sn}-\text{C})$ and $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, respectively, the observed wavelengths band ranges for the complexes can be explained by the strengths of the bond involved and the mass of the component atoms, additionally, the electronegativity of halogen substituents, have an impact on the spectrum of neighboring group frequencies. In this case, all the absorption bands described above for complexes are consistent with those detected in numerous organotin(IV) derivatives.^{39,40)}

Mass Spectra The molecular species were established by mass spectrometry. The spectra showed the expected peaks for the molecular ions $M^+ + 1$. In the first stage, the butyl group was lost to form the $[M^+ - 2\text{Bu}]$ ion. Also detected were the fragment ions $[M^+ - 2\text{Bu}]$ and $[M^+ - 2\text{Bu} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_3 - (\text{OH})_2]$, corresponding to the base peak. For all complexes, there was a similar fragmentation pattern with a characteristic profile in which ¹²⁰Sn is the most abundant isotope.

NMR Spectroscopy The evidence that the pentacoordinated tin heterocyclic ring species had formed was provided by ^{119}Sn -, ^1H -, and ^{13}C -NMR spectroscopy. According to the data in literature, the region of ^{119}Sn -NMR chemical shifts defines the coordination number of the tin atom. For diorganotin(IV) carboxylate complexes, values in the range of -90 to -190 ppm and -210 to -400 ppm are linked to five and six-coordinated complexes, respectively.⁴¹⁾ For complexes **3a–3h**, the values are summarized in Table 2. Typical signals attributable to hexacoordinate tin atoms, in the range of -198 to -229 ppm, were observed in the ^{119}Sn -NMR spectra when $\text{DMSO}-d_6$ was used. This is a consequence of the coordination of the nitrogen atom to the metal center and the formation of Sn-O bonds. The coordinated character of DMSO could explain the filling of the sixth coordination site. For comparison purpose, therefore, the ^{119}Sn -NMR for all complexes was obtained in chloroform. The resulting chemical shifts were found in the range of -192 to -198 , as is expected for pentacoordinated complexes (Table 2). In the case of complex **3h**, no significant change was detected in the chemical shift when comparing the spectra of the two solvents, indicating that the coordinative solvent did not influence the coordination number. Additionally, the chemical shifts for **3a–3h** are lower than those described for hexacoordinated tin compounds derived from phenylalanine, isoleucine and glycine.²¹⁾

The ^1H -NMR for complexes **3a–3h** showed signals in the range of 0.73 – 1.74 ppm, attributable to the butyl groups bonded to the tin atom, and two triple signals in the range of 0.73 – 0.83 ppm corresponding to the methyl groups bonded to the butyl groups (due to the asymmetry of the molecule). For the azomethine proton, there was a single signal between 8.21 and 8.47 ppm and characteristic satellites due to $^3J(^1\text{H}-^{119}\text{Sn}/^1\text{H}-^{117}\text{Sn})$ coupling. The J values were in the range of

33 – 51 Hz, in agreement with previous reports.⁴⁰⁾

The ^{13}C -NMR spectra for **3a–3h** revealed two signals in the aliphatic region from 13.1 – 26.8 ppm, implying the presence of the butyl groups. As evidenced in the ^1H -NMR, the methylene and methyne groups from the L-DOPA moiety were represented by signals from 67.7 – 68.4 and 39.2 – 40.4 ppm, respectively. In the aromatic region, signals for both aromatic rings were identified. The azomethine carbon appeared from 163.5 – 172 ppm, and the carbonyl group produced chemical shifts in the range from 173.1 – 174.2 ppm. Unfortunately, and despite all efforts, the satellite signals due to $^{119}/^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C}$ coupling could not be perceived in the ^{13}C -NMR data.

Cytotoxicity and Structure–Activity Relationship (SAR)

An *in vitro* determination was made of the effect of all the synthesized complexes on the growth human cancer cell lines: U-251 (glioblastoma), K-562 (chronic myelogenous leukemia), HCT-15 (colorectal), MCF-7 (breast), MDA-MB-231 (breast) and SKLU-1 (non-small cell lung). The sulforhodamine B (SRB) cytotoxicity assay was performed for this purpose. All compounds exhibited an inhibitory effect against all the tumor cells. The complexes share the common amino acid (L-DOPA) and phenolate moiety; the main structural differences are the substitution on the aromatic ring with substituents that possess different electronic character. The results were analyzed by means of cell inhibition curves and expressed as IC_{50} values ranging from 0.11 to $2.7 \mu\text{M}$ (for the IC_{50} values, see Table 3). The complexes **3a–3h** were substantially more cytotoxic than cisplatin and significantly more effective than topotecan in inhibiting the growth of leukemia, breast and lung cancer cell lines, which were used as positive controls. An analysis of the substituents on the aromatic ring indicates that the presence of electron-donating groups **3a** (MeO), **3b** (OH) and **3c** (CH_3), increase the activity against the tested cell lines while, the opposite effect was observed for the electron withdrawing substituent **3h** (NO_2). Meanwhile, complex **3d** (H) with no substituent on the aromatic ring showed the lower inhibitory effect.

Furthermore, it was generally observed that the presence of the halogenated substituents **3f** (Br) or **3g** (Cl) on the aromatic ring produce an improvement on the activity in comparison to iodine **3e**(I).

For the two breast cancer cell lines, MCF-7 and MDA-MB231, the IC_{50} values were lower for the latter cells, indicating a higher selectivity on these cells.

The results suggest that the nature of the substituents on the aromatic ring could possibly be associated with the specificity

Table 2. ^{119}Sn -NMR (112.04 MHz) Data for Complexes **3a–3h**

Compound	CDCl_3	$\text{DMSO}-d_6$
3a	-192.5	-216.8
3b	-193.4	-214.0
3c	-193.9	-218.1
3d	-194.6	-220.8
3e	-195.1	-227.8
3f	-195.0	-229.9
3g	-194.9	-229.8
3h	-198.0	-196.3

Table 3. Inhibitory Concentration (IC_{50}) (μM) for Complexes **3a–3h**

Compound	U-251	K-562	HCT-15	MDA-MB231	MCF-7	SKLU-1
3a	0.18 ± 0.022	0.13 ± 0.02	0.90 ± 0.01	0.29 ± 0.01	0.29 ± 0.05	0.27 ± 0.01
3b	0.21 ± 0.005	0.11 ± 0.007	0.86 ± 0.03	0.34 ± 0.07	0.33 ± 0.05	0.33 ± 0.01
3c	0.33 ± 0.007	0.15 ± 0.02	0.95 ± 0.08	0.21 ± 0.04	0.76 ± 0.04	0.26 ± 0.02
3d	0.53 ± 0.01	0.53 ± 0.02	2.7 ± 0.3	1.28 ± 0.06	1.26 ± 0.03	0.76 ± 0.01
3e	0.41 ± 0.01	0.37 ± 0.02	0.72 ± 0.02	0.42 ± 0.03	0.59 ± 0.03	0.42 ± 0.01
3f	0.15 ± 0.019	0.18 ± 0.01	1.12 ± 0.07	0.36 ± 0.03	0.73 ± 0.04	0.37 ± 0.05
3g	0.18 ± 0.007	0.184 ± 0.04	1.12 ± 0.12	0.45 ± 0.009	0.71 ± 0.067	0.5 ± 0.05
3h	0.49 ± 0.02	0.34 ± 0.01	1.0 ± 0.03	0.44 ± 0.01	0.66 ± 0.08	0.47 ± 0.03
<i>cis</i> -Platin	9.09 ± 0.80	15.20 ± 1.40	13.83 ± 0.70	13.03 ± 1.30	13.03 ± 1.30	7.13 ± 0.20
Topotecan	0.03 ± 0.003	0.5 ± 0.07	0.5 ± 0.05	$0.473 \pm 0.023^{50)}$	0.1 ± 0.02	2.0 ± 0.1

Data represent the average of three or four independent assays and are expressed as the mean \pm standard error (S.E.).

of growth inhibition of tumor cells.

Toxicity Multiple biological models are employed for toxicity evaluations. *In vitro* techniques, such as cell culture systems, are often preferred because of the cost and time. However, direct translation to whole organisms is often difficult to infer. Taking this in mind, we decided to evaluate the toxicity of the synthesized organotin(IV) complexes **3a–3h** not only using a cell culture but also a biological model involving a whole organism with the aim to make a comparative analysis of the results from both assays, and establish a possible correlation between them. The toxicological evaluation is usually carried out in mice, however, the current tendency is the use of alternative methodologies to reduce animal testing. For this purpose, *Artemia salina* lethality assay was performed, this biological model is widely used due to the easy accessibility of naupili hatched from cysts, rapid hatching, and feasibility of handling under laboratory conditions. Additionally, among the invertebrates screened and assessed to investigate their sensitivity to chemical substances, *Artemia salina*, are outstanding sensitive to toxicity, being the most frequently used species for toxicity testing.

Environmentally, *Artemia salina*, at larva stage, have been employed to evaluate toxicity of hazardous substances, organic compounds including agrochemicals and pharmaceuticals in wastewater, seawater and marine discharges.^{42,43} Furthermore, *Artemia salina* assay, has been described as an appropriate method to correlate the toxicological effects of plant extracts with oral acute toxicity test in mice.⁴⁴

For complexes **3a–3h** the median lethal concentration (LC₅₀) was determined by means of the *In vitro* brine shrimp lethality assay (*Artemia salina*) (Table 4). Accordingly, the least toxic complex was **3d** (H), which also demonstrated the lowest cytotoxicity towards the cancer cell lines evaluated. In contrast, the highest toxicity was produced by **3e**(I). The complexes **3a–3c** and **3f–3h** were all less toxic than the iodine derivative. Among the halogenated derivatives, the bromine derivative showed the lowest toxic effect on brine shrimp and the highest cytotoxic effect on MDA-MB-231 cell line. For HCT-15, a correlation between toxicity and the cyto-

toxic effect was observed. However, for U251, K-562, MCF-7, MDA-MB-251 and SKLU, the level of toxicity on brine shrimp did not predict the cytotoxic.

Antifungal Activity The organotin(IV) compounds were evaluated on two strains of *C. glabrata* and two of *C. albicans*, finding that all the test complexes induced antifungal activity against the *Candida* species herein examined. There was a much lower MIC value found for all the organotin(IV) compounds (**3a–3h**) than for fluconazole, the reference drug (Table 5). The MIC values indicated a very similar antifungal activity by all the test compounds, suggesting that the distinct nature of the substituents bonded to the aromatic ring does not lead to selectivity against the strains evaluated. In accordance with the experimental results, on the other hand, complexes **3a–3h** were more active against *C. albicans* than the previously reported organotin(IV) complexes derived from thiosemicarbazones.⁴⁵ The organotin(IV) compounds tested presently can be considered as candidates for antifungal agents against *Candida* spp.

Molecular Docking A molecular docking study was carried out to predict the binding mode of the organotin(IV) compounds at the active site of the DNA topoisomerase enzyme. DNA topoisomerase has been used as a therapeutic target in the search of new anticancer agents,⁴⁶ and topotecan (an inhibitor of topoisomerase I) as the control. The latter compound has been extensively studied and administered in anticancer therapy⁴⁷ and acts by forming a stable covalent complex with de DNA/topoisomerase I. This process leads to breaks in the DNA strand resulting in apoptosis a cell death. The current results reveal that an organic moiety of the organotin(IV) complexes bind to important amino acids side chains of the topoisomerase I enzyme (*e.g.* Ile535, Arg364 and Asp533), to which the reference compound (topotecan) also binds, in no case a metallic(tin)-topoisomerase I interaction with the organotin(IV) complexes **3a–3h** was observed, however, **3a–3h** displayed hydrophilic, hydrophobic and pi-cation-anion interactions with amino acids (Figs. 1a–1i). Most of the organotin(IV) derivatives exhibited a hydrophobic interaction between residue Arg364 and the benzene ring of catechol. Additionally, topotecan and compound **3a** share an interaction with residue Asp533. In order to express the binding of organotin complex **3a–3h** to topo-I–DNA complex the molecular docking simulation experiment was analyzed. The binding of the complexes **3a–3h** to topo-I–DNA complex at molecular level are shown in Figs. 1b–1i. The results showed that the binding of **3a–3h** to topo-I–DNA complex is similar to topotecan Fig. 1a. The organotin(IV) complexes bind through Van der Waals type interactions which are surrounded by residues including DA113, DC112 and DT10.

The evidence of a comparable binding mode coincides with the identical binding energy values obtained for compound **3a** and topotecan (–9.20 and –9.21, respectively). Compound

Table 4. Median Lethal Concentration (LC₅₀) of **3a–3h** in the Brine Shrimp Lethality Assay

Compound	CL ₅₀ μM
3a	34.91 ± 1.40
3b	26.98 ± 1.48
3c	40.92 ± 1.48
3d	68.87 ± 1.27
3e	8.08 ± 1.23
3f	59.57 ± 1.35
3g	38.64 ± 1.42
3h	43.46 ± 1.37

Table 5. Susceptibility of *Candida* spp. to Antifungal Agents, Evaluated by CLSI-M44-A

Inhibitor	<i>C. glabrata</i> CBS138	<i>C. glabrata</i> 43	<i>C. albicans</i> ATCC 10235	<i>C. albicans</i> 30
	[μg/mL] MIC	[μg/mL] MIC	[μg/mL] MIC	[μg/mL] MIC
Fluconazole	≥80	≥1280	≥10	≥20
3a–3h	≥3.12	≥3.12	≥3.12	≥3.12

MIC: minimum inhibitory concentration.

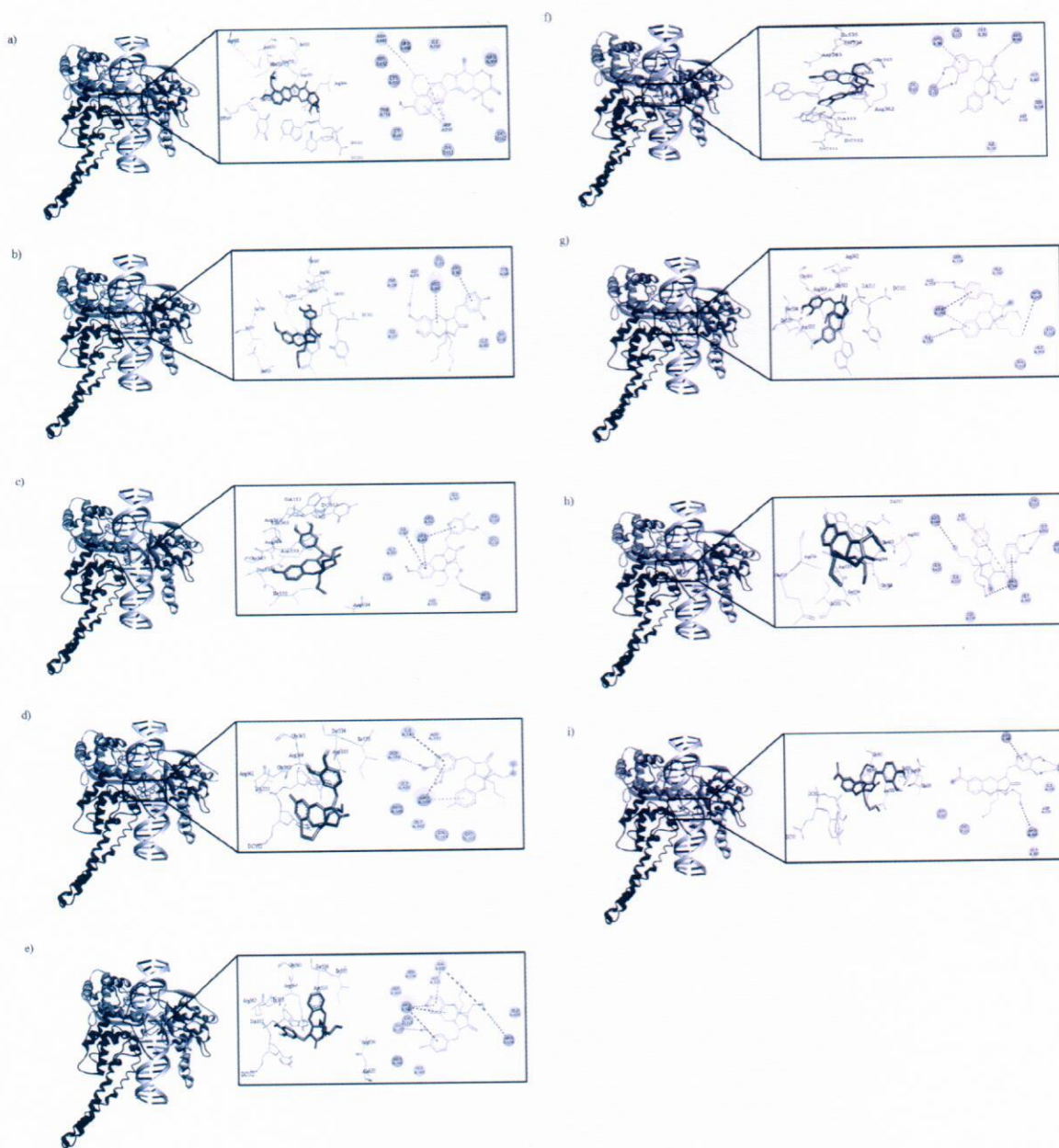


Fig. 1. a–i: Prediction of the Binding Mode of Tin(IV) Complexes at the Active Site of the DNA Topoisomerase I Enzyme

The protein is represented as a flat ribbon and the complex in a stick model: a) Topotecan, b) **3a**, c) **3b**, d) **3c**, e) **3d**, f) **3e**, g) **3f**, h) **3g** and i) **3h**. The compounds are depicted in 3D and 2D, showing their interactions with enzyme residues and DNA regions. In the 2D representation, the dotted lines portray hydrogen bonds and hydrophobic interactions. The accessible surface of the ligand and residues of the enzyme are illustrated.

3a is an organotin(IV) derivative and one of the most active against the growth of the human cancer cell lines herein evaluated. According to docking studies (Table 6) and the results of cytotoxic activity, the binding energies of the test compounds are similar to the value detected for topotecan and substantially better than the -4.0 value for *cis*-platin, this result could be associated to a distinct mechanism of cisplatin toxicity. Its mode of action has been linked to its ability to crosslinking purine bases of the ADN; interfering with DNA repairs mechanism, causing DNA damage and subsequently inducing apoptosis in cells.⁴⁸⁾ Derivatives **3a**, **3f** and **3b** had the best binding energies and had the greatest activity in most of the cell lines. These observations coincide with the idea that in their binding mode, the newly synthesized complexes

and topotecan share affinity for certain amino acid residues at the active site of the topoisomerase enzyme I, and have also DNA regions in common. Therefore, the current results suggest that the test organotin(IV) compounds could possibly be an alternative for anticancer therapy. Other studies have proposed organotin(IV) compounds as anticancer agents as well.⁴⁹⁾

Conclusion

The one-pot reaction proved to be an excellent strategy for the synthesis of organotin(IV) complexes, which were isolated in good yields. The level of toxicity found in the brine shrimp lethality assay showed no correlation with the cytotoxic effect of the test compounds on the U251, K-562, MCF-7,

Table 6. Results of Molecular Docking of the Tin(IV) Complexes on the Active Site of DNA Topoisomerase I

Compound	Binding energy (kcal/mol)
Topotecan	-9.21
<i>cis</i> -Platin	-4.0
3a	-9.20
3b	-8.96
3c	-8.87
3d	-8.74
3e	-8.88
3f	-9.19
3g	-7.91
3h	-8.29

MDA-MB-251 and SKLU-1 cancer cell lines, indicating that *in vitro* studies of the biological activity of cytotoxic compounds do not predict the toxicity level on brine shrimp. The organotin(IV) complexes exhibited pronounced inhibitory activity against the growth of the six human cancer cell lines tested. The potency of the cytotoxic activity against the cancer cell lines depended on the nature of the substituent bonded to the aromatic ring. We modify the substitution of the aromatic ring with electron-donating and electron-withdrawing substituents on the aromatic ring and carried out a cytotoxic test on cancer cell lines to establish the possible structure activity for this system, in general the best analogues with the lower CI_{50} value were the electron-donating groups **3a** (MeO), **3b** (OH), **3c** (CH₃) in the five position on aromatic ring, the halo substituents bromine and chloride also have favorable cytotoxic activity; for all evaluated cell lines **3f** (Br) had equal or better activity than **3g** (Cl). The docking studies indicate that the binding mode of the organotin(IV) complexes is comparable to that of topotecan, these results are in good agreement with the cytotoxic activity assay. Additionally, the *in silico* prediction showed a remarkable inhibitory effect for complexes **3a** (OCH₃) and **3f** (Br) as observed from the cytotoxic test. The test compounds have affinity for some of the same amino acid side chains (Ile535, Arg364 and Asp533) and DNA regions (DA113, DC112 and DT10).

Consequently, these compounds are possible candidates for anticancer therapy due to their high cytotoxic effect. The susceptibility of *C. glabrata* and *C. albicans* to these compounds points to the importance of further research on their antifungal activity. The current findings open new possibilities for the design of organometallic derivatives with diverse pharmacological activities.

Acknowledgments The authors wish to thank PAPIIT IN204417 for financial assistance, and María de la Paz Orta, María del Carmen García, Luis Velasco and Javier Pérez for IR spectroscopy and mass spectrometry technical support. Erika Rocha is grateful to CONACyT for the MS fellowship.

Conflict of Interest The authors declare no conflict of interest.

References

- Kajal A., Bala S., Sharma N., Kamboj S., Saini V., *Int. J. Med. Chem.*, **2014**, 11 (2014).
- Sondhi S. M., Singh N., Kumar A., Lozach O., Meijer L., *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 3758–3765 (2006).
- Krátký M., Dzurková M., Janoušek J., Konečná K., Trejtnar F., Stolaříková J., Vinšová J., *Molecules*, **22**, 1573 (2017).
- Devi J., Devi S., Kumar A., *Med. Chem. Commun.*, **7**, 932–947 (2016).
- Aly M. M., Mohamed Y. A., El-Bayouki K. A. M., Basyouni W. M., Abbas S. Y., *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 3365–3373 (2010).
- Ahmad M., Perveen Z., Bortoluzzi A. J., Hameed S., Shah M. R., Tariq M., ud Din G., Anwar M., *J. Struct. Chem.*, **58**, 297–303 (2017).
- Panneerselvam P., Nair R. R., Vijayalakshmi G., Subramanian E. H., Sridhar S. K., *Eur. J. Med. Chem.*, **40**, 225–229 (2005).
- Dao V.-T., Dowd M. K., Martin M.-T., Gaspard C., Mayer M., Michelot R. J., *Eur. J. Med. Chem.*, **39**, 619–624 (2004).
- Al Zoubi W., Al-Hamdani A. A. S., Kaseem M., *Appl. Organomet. Chem.*, **30**, 810–817 (2016).
- Prabhakara C. T., Patil S. A., Kulkarni A. D., Naik V. H., Manjunatha M., Kinnal S. M., Badami P. S., *J. Photochem. Photobiol. B*, **148**, 322–332 (2015).
- Khan K. M., Khan M., Ali M., Taha M., Rasheed S., Perveen S., Choudhary M. I., *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 7795–7801 (2009).
- Thomas A. B., Nanda R. K., Kothapalli L. P., Hamane S. C., *Arab. J. Chem.*, **9**, S79–S90 (2016).
- Li W., Zhang Z.-W., Ren S.-M., Sibiril Y., Parent Massin D., Jiang T., *Chem. Biol. Drug Des.*, **73**, 682–686 (2009).
- Hussain M., Ahmad M. S., Siddique A., Hanif M., Ali S., Mirza B., *Chem. Biol. Drug Des.*, **74**, 183–189 (2009).
- Prabhakaran R., Krishnan V., Pasumpon K., Sukanya D., Wendel E., Jayabalakrishnan C., Bertagnolli H., Natarajan K., *Appl. Organomet. Chem.*, **20**, 203–213 (2006).
- Singh H. L., Varshney A. K., *Appl. Organomet. Chem.*, **15**, 762–768 (2001).
- Souba W. W., Pacitti A. J., *J. Parenter. Enteral Nutr.*, **16**, 569–578 (1992).
- Fahn S., *J. Neural Transm. Suppl.*, **71**, 1–15 (2006).
- Hernández-Altamirano R., Mena-Cervantes V. Y., Chávez-Miyauchi T. E., Nieto-Álvarez D. A., Domínguez-Aguilar M. A., Zamudio-Rivera L. S., Barba V., Fernández-Perrino F. J., Pérez-Miranda S., Beltrán H. I., *Polyhedron*, **52**, 301–307 (2013).
- Basu Baul T. S., Kehie P., Duthie A., Guchhait N., Raviprakash N., Mokhamatam R. B., Manna S. K., Armata N., Scopelliti M., Wang R., Englert U., *J. Inorg. Biochem.*, **168**, 76–89 (2017).
- Singh H. L., Singh J., *Bioinorg. Chem. Appl.*, **2014**, 12 (2014).
- Basu Baul T. S., Masharing C., Ruisi G., Jirásko R., Holčápek M., de Vos D., Wolstenholme D., Linden A., *J. Organomet. Chem.*, **692**, 4849–4862 (2007).
- Tian L., Sun Y., Qian B., Yang G., Yu Y., Shang Z., Zheng X., *Appl. Organomet. Chem.*, **19**, 1127–1131 (2005).
- Mala N., Rakesh Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **70**, 1331–1337 (1997).
- Nath M., Saini P. K., *Dalton Trans.*, **40**, 7077–7121 (2011).
- Pfäller M. A., Diekema D. J., *Clin. Microbiol. Rev.*, **20**, 133–163 (2007).
- Pfäller M. A., Diekema D. J., *J. Clin. Microbiol.*, **42**, 4419–4431 (2004).
- Pasqualotto A. C., Denning D. W., *J. Antimicrob. Chemother.*, **61** (Suppl. 1), i19–i30 (2008).
- Monks A., Scudiero D., Skehan P., Shoemaker R., Paull K., Vistica D., Hose C., Langley J., Cronise P., Vaigro-Wolff A., Gray-Goodrich M., Campbell H., Mayo J., Boyd M., *J. Natl. Cancer Inst.*, **83**, 757–766 (1991).
- Gómez E., Contreras-Ordóñez G., Ramírez-Apan T., *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 54–57 (2006).
- Meyer B. N., Ferrigni N. R., Putnam J. E., Jacobsen L. B., Nichols D. E., McLaughlin J. L., *Planta Med.*, **45**, 31–34 (1982).
- Soñis P. N., Wright C. W., Anderson M. M., Gupta M. P., Phillipson J. D., *Planta Med.*, **59**, 250–252 (1993).

- 33) Reed L. J., Muench H., *Am. J. Epidemiol.*, **27**, 493–497 (1938).
- 34) "Approved standard M44-A," Clinical and Laboratory standards Institute, Wayne, PA., Volume 24, 2004.
- 35) Morris G. M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M. F., Belew R. K., Goodsell D. S., Olson A. J., *J. Comput. Chem.*, **30**, 2785–2791 (2009).
- 36) O'Boyle N. M., Banck M., James C. A., Morley C., Vandermeersch T., Hutchison G. R., *J. Cheminform.*, **3**, 33 (2011).
- 37) Dassault Systèmes BIOVIA D. S. M. E., Release 2017, San Diego: Dassault Systèmes, 2016.
- 38) Deacon G. B., Phillips R. J., *Coord. Chem. Rev.*, **33**, 227–250 (1980).
- 39) Gielen M., *Appl. Organomet. Chem.*, **16**, 481–494 (2002).
- 40) Galván-Hidalgo J. M., Gómez E., Ramírez-Apan T., Nieto-Camacho A., Hernández-Ortega S., *Med. Chem. Res.*, **24**, 3621–3631 (2015).
- 41) Holeček J., Nádvořník M., Handlíř K., Lyčka A., *J. Organomet. Chem.*, **315**, 299–308 (1986).
- 42) Varó I., Taylor A. C., Ferrando M. D., Amat F., *J. Environ. Sci. Health B*, **32**, 363–375 (1997).
- 43) Xu X., Lu Y., Zhang D., Wang Y., Zhou X., Xu H., Mei Y., *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **95**, 728–733 (2015).
- 44) Lagarto Parra A., Silva Yhebra R., Guerra Sardiñas I., Iglesias Bucla L., *Phytomedicine*, **8**, 395–400 (2001).
- 45) Parrilha G. L., da Silva J. G., Gouveia L. F., Gasparoto A. K., Dias R. P., Rocha W. R., Santos D. A., Speziali N. L., Beraldo H., *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 1473–1482 (2011).
- 46) Singh S., Das T., Awasthi M., Pandey V. P., Pandey B., Dwivedi U. N., *Biotechnol. Appl. Biochem.*, **63**, 125–137 (2016).
- 47) Mancini G., D'Annessa I., Coletta A., Sanna N., Chillemi G., Desideri A., *PLOS ONE*, **5**, e10934 (2010).
- 48) Dasari S., Bernard Tchounwou P., *Eur. J. Pharmacol.*, **740**, 364–378 (2014).
- 49) Tabassum S., Afzal M., Arjmand F., *Eur. J. Med. Chem.*, **74**, 694–702 (2014).
- 50) Rodríguez-Berna G., Mangas-Sanjuán V., Gonzalez-Alvarez M., Gonzalez-Alvarez I., Garcia-Giménez J. L., Díaz Cabañas M. J., Bermejo M., Corma A., *Eur. J. Med. Chem.*, **83**, 366–373 (2014).