



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS DE
DIFENILESTAÑO (IV) DERIVADOS DE 2-AMINO-3-
HIDROXIPYRIDINA Y SU POSIBLE ACTIVIDAD
BIOLÓGICA. REEMPLAZO ISOSTÉRICO Y
BIOISOSTÉRICO.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

EDNA PAOLA CASTAÑEDA ALAMO



MÉXICO, D.F.

2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesora: Martha Yolanda González Quezada

VOCAL: Profesora: Elizabeth Gómez Pérez

SECRETARIO: Profesora: Paulina Del Valle Pérez

1er. SUPLENTE: Profesor: Antonio Elías Kuri Pineda

2° SUPLENTE: Profesora: Christy Hernández Salazar

El presente trabajo se desarrolló en el Laboratorio de Inorgánica 5 del Departamento de Química Inorgánica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) con financiamiento del proyecto **PAPIIT IN204417**.

El autor agradece a Antonio Nieto Camacho, Teresa Ramírez Apan por su dirección y apoyo para llevar a cabo las pruebas biológicas. A Simón Hernández Ortega, María del Carmen García y Rocío Patiño por la determinación de Rayos-X, Espectrometría de masas e IR.

ASESOR DEL TEMA

Dra. Elizabeth Gómez Pérez

SUPERVISOR TÉCNICO

Dr. José Miguel Galván Hidalgo

SUSTENTANTE:

Edna Paola Castañeda Alamo

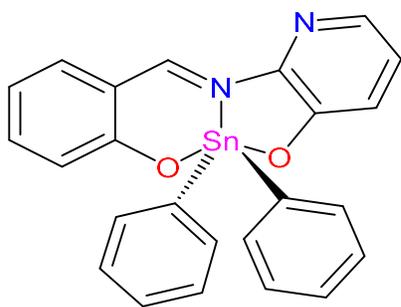
ÍNDICE

1. ÍNDICE DE COMPUESTOS	6
2. ABREVIATURAS	8
3. RESUMEN	10
4. INTRODUCCIÓN	11
5. ANTECEDENTES.....	13
5.1 Química inorgánica medicinal	13
5.2 Importancia de las bases de Schiff	17
5.3 Estaño.....	18
5.3.1 Mecanismo de acción del estaño.....	21
5.3.2 Aplicaciones de los compuestos orgánicos de estaño.....	21
5.4 Reemplazo bioisostérico e isostérico como estrategia de optimización de principios activos.....	28
5.4.1 Aplicaciones de isósteros en el diseño de medicamentos	30
6. JUSTIFICACIÓN	32
7. OBJETIVO GENERAL	33
8. OBJETIVOS PARTICULARES	33
9. HIPÓTESIS.....	35
10. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	36
10.1 <i>Síntesis de complejos de diorganoestaño (IV) tipo base de Schiff derivados de 2-amino-3-hidroxipiridina</i>	36
10.2 <i>Caracterización de complejos</i>	37
10.2.1 Determinación de la conductividad molar	37
10.2.2 Caracterización por espectroscopia electrónica	37
10.2.3 Caracterización por espectroscopia infrarroja	39
10.2.4 Caracterización por resonancia magnética nuclear	41

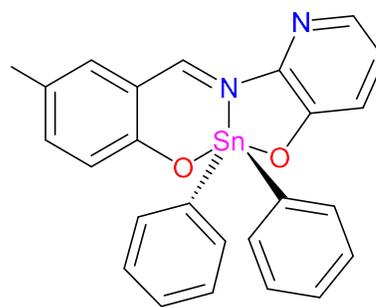
10.2.4.1	Caracterización por RMN de ^1H de los complejos derivados de 2-amino-3-hidroxi piridina, salicilaldehído sustituido en la posición 5 y difenilestaño (IV).....	41
10.2.4.2	Caracterización por RMN de ^{13}C de los complejos derivados de 2-amino-3-hidroxi piridina, salicilaldehído sustituido en la posición 5 y difenilestaño (IV).....	44
10.2.4.3	Caracterización por RMN de ^{119}Sn de los complejos derivados de 2-amino-3-hidroxi piridina, salicilaldehído sustituido en la posición 5 y difenilestaño (IV)	47
10.2.5	Espectrometría de masas	50
10.2.6	Difracción de rayos-X de monocristal	53
10.3	Actividad biológica	59
10.3.1	Determinación de la toxicidad en <i>Artemia salina</i>	59
10.3.1.1	Toxicidad de los complejos derivados de 2-amino-3-hidroxi piridina, salicilaldehído sustituido en la posición 5 y difenilestaño (IV)	59
10.3.2	Determinación de la citotoxicidad en líneas celulares humanas en cáncer	61
10.3.2.1	Relación estructura-actividad (SAR) de los complejos de difenilestaño (IV)	63
10.3.2.2	Relación estructura-actividad cuantitativa (2D-QSAR) de los complejos de difenilestaño (IV)	65
10.3.3	Evaluación de la capacidad antioxidante mediante la técnica 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH)	68
10.3.4	Evaluación de la capacidad antioxidante mediante la técnica de inhibición de la peroxidación de lípidos en cerebro de ratas (TBARS)	70
11.	CONCLUSIONES	75
11.1	Conclusiones generales.....	75
11.2	Conclusiones particulares	75
12.	PARTE EXPERIMENTAL	78

12.1 Procedimiento general para la obtención de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados de salicilaldehído y 2-amino-3-hidroxipiridina..	79
13. REFERENCIAS	87
14. ANEXO DE PRUEBAS BIOLÓGICAS	92
14.1 Procedimiento de ensayo de toxicidad en <i>Artemia salina</i>	92
14.2 Procedimiento de ensayo de citotoxicidad mediante la técnica de sulforrodamina	96
14.3 Procedimiento de actividad antioxidante mediante la técnica de difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH)	99
14.4 Procedimiento de actividad antioxidante mediante la técnica de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS).....	101

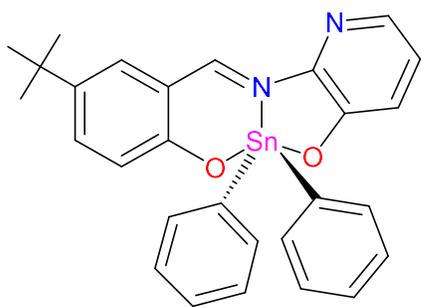
1. ÍNDICE DE COMPUESTOS



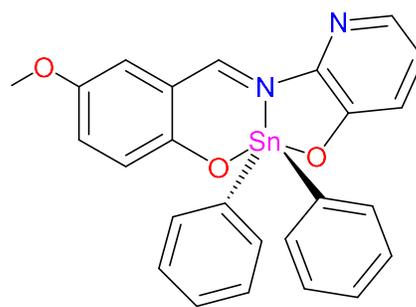
1a



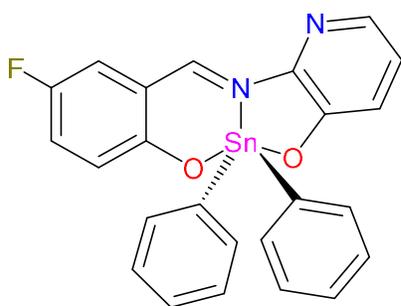
1b



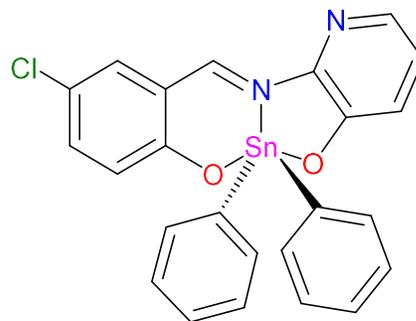
1c



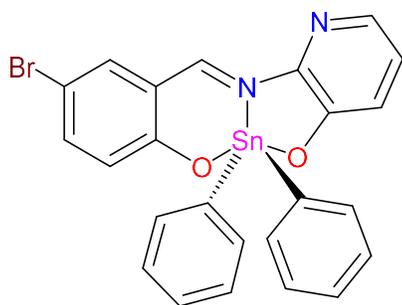
1d



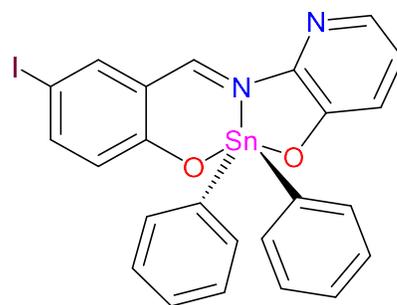
1e



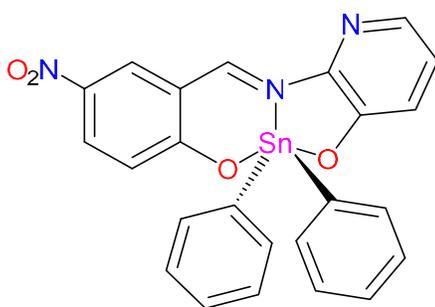
1f



1g



1h



1i

2. ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
<i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -butilo
¹³ C	Carbono-13
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CI ₅₀ (μM)	Concentración inhibitoria 50 (micromolar)
CL ₅₀ (μM)	Concentración letal 50 (micromolar)
(d)	Señal doble
(dd)	Señal doble de dobles
DART ⁺	Direct analysis in real time (Análisis directo en tiempo real)
DEPT-135	Distortion less Enhancement by Polarization Transfer
DMSO- _{d6}	Sulfóxido de dimetilo deuterado
δ	Desplazamiento químico
DPPH	Radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo
EM	Espectometría de masas
EM-AR	Espectometría de masas de alta resolución
FAB ⁺	Bombardeo de átomos acelerados
g	gramos
¹ H	Protón
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KBr	Bromuro de potasio
Λ _M	Conductividad molar expresada en μS cm ⁻¹
λ _{máx}	Lambda máxima de absorción
(m)	Señal múltiple
ml	Mililitro
[M+H] ₊	Ion molecular
[<i>m/z</i>]	Relación masa-carga
μL	Microlitro
nm	Nanómetro
<i>n</i> -π* (C=N)	Transición electrónica de los electrones no enlazantes
v(C-Br _{arom})	Vibración armónica del enlace carbono-bromo
v(C-C _{arom})	Vibración armónica carbono-carbono aromático
v(C-CH _{3arom})	Vibración armónica del enlace carbono-metilo
v(C-Cl _{arom})	Vibración armónica del enlace carbono-cloro

$\nu(\text{C-F}_{\text{arom}})$	Vibración armónica del enlace carbono-flúor
$\nu(\text{C-I}_{\text{arom}})$	Vibración armónica del enlace carbono-iodo
$\nu(\text{C=N})$	Vibración del grupo imina
$\nu(\text{C-NO}_{2\text{arom}})$	Vibración armónica del grupo nitro
$\nu(\text{C-OCH}_{3\text{arom}})$	Vibración armónica del enlace carbono-metoxi
$\nu(\text{C-t-Bu}_{\text{arom}})$	Vibración armónica del enlace carbono-ter-butil
$\nu(\text{Sn-O})$	Vibración armónica el enlace Sn-O
p.f.	Punto de fusión
ppm	Partes por millón
$\pi-\pi^*$ (aromático)	Transición electrónica en sistemas aromáticos
$\pi-\pi^*$ (C=N)	Transición electrónica del doble enlace amínico
RMN	Resonancia magnética nuclear
(s)	Señal simple
Sn	Estaño
^{119}Sn	Estaño con masa atómica 119
(t)	Señal triple
(td)	Señal triple de dobles
TBARS	Especies reactivas del ácido tiobarbitúrico (de sus siglas en ingles)
UV-Vis	Espectroscopia electrónica

3. RESUMEN

El presente trabajo comprende la síntesis de compuestos de organoestaño (IV) tipo base de Schiff derivados de 2-amino-3-hidroxipiridina y salicilaldehídos con sustituyentes electrodonadores y electroattractores en la posición cinco para posteriormente realizar el reemplazo bioisostérico e isostérico del sustituyente en el anillo aromático.

Todos los compuestos sintetizados se caracterizaron por conductimetría, espectroscopia de UV-Vis, infrarroja, resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn , así como espectrometría de masas, y en el caso de los compuestos **1d**, **1e**, **1h**, y **1i** se obtuvieron cristales adecuados, por lo tanto, se realizó el correspondiente estudio de difracción de rayos-X de monocristal.

Posteriormente, para todos los complejos, se realizó la evaluación de la toxicidad utilizando el bioensayo de *Artemia salina*, determinándose la CL_{50} (μM), donde el compuesto **1f** mostró la CL_{50} menor, siendo el compuesto más tóxico de la serie.

También se evaluó la actividad citotóxica para los complejos de organoestaño (IV) hacia tres líneas celulares humanas cancerosas K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon) y SKLU-1 (pulmón) y una línea celular COS-7 (riñón de mono) y se obtuvo la CI_{50} . Después se establecieron relaciones estructura-actividad cualitativa (SAR) y cuantitativamente (2D-QSAR) en función de los descriptores hidrofóbico π de Hansch y estérico E_s .

Por último, se llevó a cabo la evaluación de su actividad antioxidante sobre dos modelos diferentes, el radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) y sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) mostrando una actividad prooxidante para los compuestos **1a-1i**.

4. INTRODUCCIÓN

La química inorgánica medicinal ha surgido como un campo reciente que cubre el diseño y la síntesis de nuevos fármacos, basados en el conocimiento relacionado con la función de los metales a nivel celular y molecular. Esta nueva perspectiva ha permitido el desarrollo de compuestos de coordinación de metales que actúan como metalofármacos con un blanco específico y aumentando a través de la coordinación la posibilidad de alcanzar las dianas celulares y moleculares.¹

La introducción de iones metálicos o componentes de unión a iones metálicos en un sistema biológico para el tratamiento de enfermedades es una de las principales subdivisiones en el campo de la química bioinorgánica. Esta introducción de iones metálicos en el sistema biológico humano ha demostrado ser útil tanto para fines diagnósticos como terapéuticos.¹

Los elementos inorgánicos desempeñan un papel crucial en los procesos biológicos y biomédicos, y es evidente que muchos compuestos orgánicos utilizados en medicina no tienen un modo de acción puramente orgánico; algunos están activados o biotransformados por iones metálicos, incluidas las metaloenzimas, otros tienen un efecto directo o indirecto sobre el metabolismo de los canales de calcio.²

En la literatura se tiene información sobre los complejos organometálicos los cuales han mostrado un potencial terapéutico comprobado, mostrando notables actividades biológicas, incluidas entre otras, anticancerígena, antiangiogénico, inhibidor enzimático, conjugación péptido-organometálico, antiparasitaria, antiviral, antioxidante y antibacteriana.³

Los iones metálicos han jugado un rol importante en el diseño de compuestos activos controlando la toxicidad o teniendo mayor selectividad del metal a tejidos, órganos o células específicas, un claro ejemplo son los complejos con metales como Fe, Cu, Zn y Se que se han utilizado como suplementos minerales, el Gd y Mn para compuestos que actúan como agentes de diagnóstico con imagen por resonancia magnética, el Pt, Au y Bi utilizados en compuestos contra el cáncer y el

Cr ha sido considerado como un micronutriente ya que actúa como un activador de insulina.²

Por otra parte, es conocido que los compuestos de organoestaño y sus derivados han sido de gran importancia en diversas investigaciones, debido a sus potenciales actividades biológicas, incluidas antimicrobiana, antituberculosa, cardiovascular, antiviral, antiparasitaria, antihipertensiva, biocida, antifúngica, antiinflamatoria, antioxidante y citotóxica.⁴ La actividad biológica de los complejos de organoestaño (IV) se ha asociado a la estructura molecular, número de coordinación, a la naturaleza de los grupos orgánicos unidos al átomo de estaño y tipo de ligante.

Las bases de Schiff son compuestos que contienen un enlace doble carbono-nitrógeno (imina o azometina), son ligantes versátiles, debido a su flexibilidad sintética y estabilidad estructural, son capaces de coordinarse a una variedad de metales. La actividad biológica de estos compuestos se debe a su excelente capacidad quelante con metales y se han estudiado extensamente en vista de sus promisorios perfiles farmacológicos. Además, estas fracciones muestran dominio en el desarrollo de la química organometálica.⁵

5. ANTECEDENTES

5.1 Química inorgánica medicinal

La química inorgánica medicinal es una disciplina de creciente importancia tanto en la medicina terapéutica como en la diagnóstica. Los compuestos inorgánicos se han usado en medicina durante siglos, pero a menudo, con pocos intentos de hacer un diseño racional de compuestos y con poca o ninguna comprensión de las bases moleculares de su mecanismo de acción. Los principios activos son moléculas utilizadas como componentes de medicamentos para diagnosticar, curar, tratar o prevenir enfermedades. La química médica implica el aislamiento de compuestos de la naturaleza o la síntesis de nuevas moléculas, investigaciones de las relaciones entre la estructura de los compuestos naturales y/o sintéticos y sus actividades biológicas, elucidaciones de sus interacciones con receptores de diversos tipos, incluidas las enzimas y el ADN, y la determinación de sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.⁶

A fines de la década de 1960, el descubrimiento y desarrollo del compuesto antitumoral *cis*-platino jugó un papel importante en el establecimiento del campo de la química inorgánica medicinal, este compuesto y sus alternativas de segunda generación: carboplatino y oxaliplatino (Figura 5.1.1.), siguen siendo parte de los agentes quimioterapéuticos para el cáncer, ya sea solos o en combinación, mejorando las tasas de supervivencia de los pacientes alrededor del mundo. El éxito del *cis*-platino ha despertado un gran interés en el desarrollo de nuevos complejos metálicos para diagnosticar y/o tratar enfermedades de importancia mundial como la diabetes, Alzheimer y cáncer.⁶

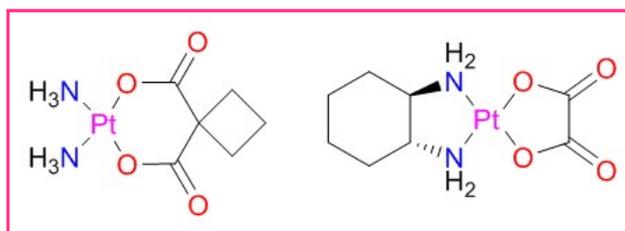


Figura 5.1.1. Moléculas de carboplatino y oxaliplatino.

Los elementos inorgánicos desempeñan papeles cruciales en los procesos biológicos y biomédicos debido a que presentan características propias como estados de oxidación particulares y varias geometrías, es evidente que los compuestos orgánicos utilizados en medicina; son activados o biotransformados por iones metálicos o biomoléculas asociadas a los mismos, incluidas las metaloenzimas, otros tienen un efecto directo o indirecto sobre el metabolismo de los iones metálicos. De hecho, muchas proteínas necesitan unirse a uno o más iones metálicos para realizar sus funciones (metaloproteínas), ya sea porque el ion metálico está involucrado en el mecanismo catalítico o porque estabiliza y/o determina la proteína terciaria importante para la estructura y función. Los iones metálicos también son cruciales por su distribución entre los distintos compartimentos celulares y su incorporación a las metaloproteínas está estrechamente controlada.² El comportamiento de un complejo metálico es dependiente del entorno en el que se encuentra, entonces predecir y controlar ese comportamiento es uno de los desafíos para avanzar en el diseño racional de los productos farmacéuticos inorgánicos. Por lo que, se necesita diseñar agentes terapéuticos potenciales para lograr aumentar la selectividad hacia: tejidos, órganos o células específicos donde se necesita actividad farmacológica (Figura 5.1.2.) y disminuir la toxicidad y efectos secundarios. Los iones metálicos pueden introducirse en un sistema biológico ya sea por efecto terapéutico o como ayuda para diagnóstico de enfermedades. Alternativamente, estos pueden eliminarse de un sistema biológico mediante agentes quelantes.^{6,8}

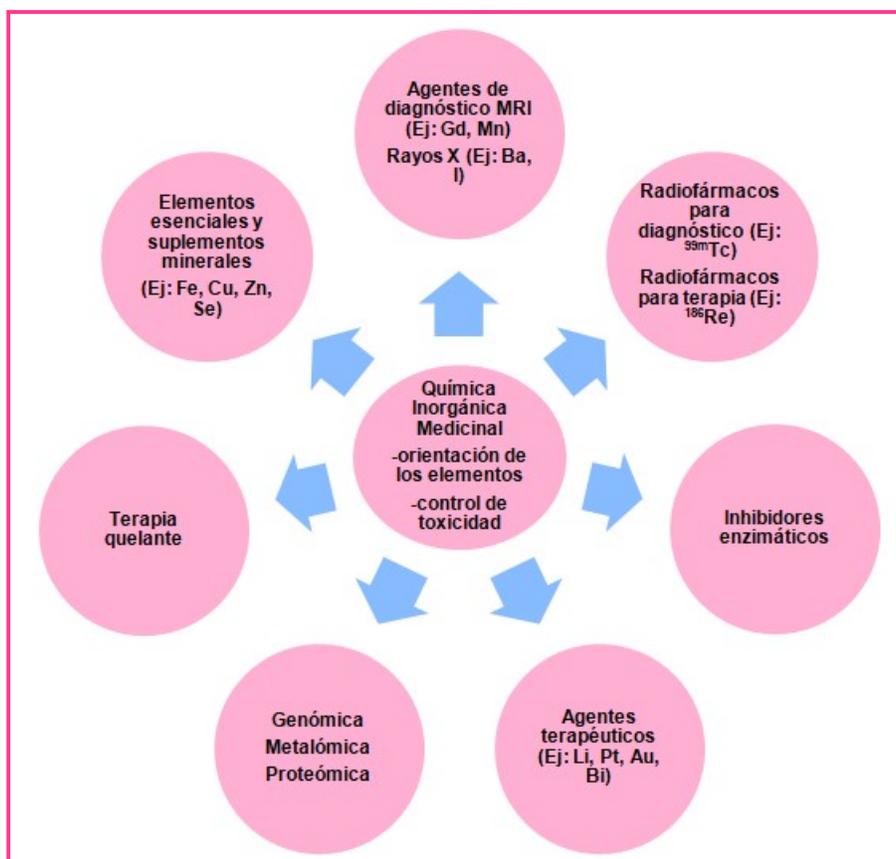


Figura 5.1.2. Algunas de las áreas de la Química Inorgánica Medicinal.

Es importante saber qué partes del compuesto activo son esenciales para la actividad: el metal en sí o cualquier otra parte del compuesto. Muchos metalofármacos son profármacos, es decir, no poseen actividad biológica perse pero cuando son administrados adquieren actividad biológica por el metabolismo y se someten a una sustitución de ligandos y/o reacciones redox antes de que alcancen el sitio de acción objetivo.⁸

Un claro ejemplo de profármacos son los complejos de Pt (IV) como el satraplatino (Figura 5.1.3.), el cual es activo por vía oral y se encuentra en ensayos clínicos de fase de III para el tratamiento de cáncer de próstata hormonorrefractario.⁸

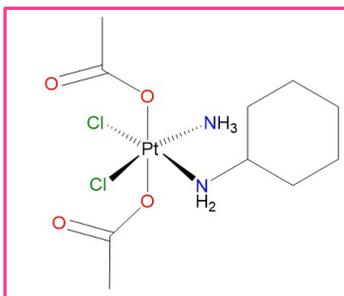


Figura 5.1.3. Estructura del profármaco satraplatino.

Actualmente se están explorando compuestos biológicamente activos, basados en distintos metales como posibles fármacos antimicrobianos o anticancerígenos. El uso de complejos de metales de transición (Ti, Au, Ag, Cu, Ru, Co, Ni, Zn) como metalofármacos ha demostrado que tienen un gran potencial terapéutico debido a que pueden ayudar a evitar o solucionar los problemas de salud asociados donde los compuestos de platino juegan un papel muy importante como agentes terapéuticos.⁴⁶

En particular, los complejos organometálicos, ofrecen mucho potencial para la exploración como agentes anticancerosos. El dicloruro de titanoceno (Figura 5.1.4.), es un ejemplo de complejo anticancerígeno organometálico, el cual se dejó de estudiar porque se creía que el fragmento *cis* (TiCl₂) reaccionaría con el ADN de manera similar al *cis*-platino y conduciría a la formación de enlaces cruzados multifuncionales que a su vez podrían inducir la apoptosis y la muerte de las células cancerosas. Sin embargo, el complejo se une solo débilmente a las bases de ADN y más fuertemente a los grupos fosfato.⁶

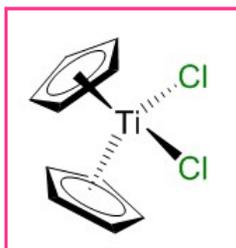


Figura 5.1.4. Estructura de dicloruro de titanoceno.

5.2 Importancia de las bases de Schiff

Las bases de Schiff desempeñan un papel importante en la química de la coordinación, incluso a más de un siglo desde su descubrimiento, ya que poseen propiedades farmacológicas relevantes (antifúngica, antivírica, antiparasitaria, antibacteriana, antiinflamatoria, citotóxica, anti-VIH) (Figura 5.2.1.).^{9,42}

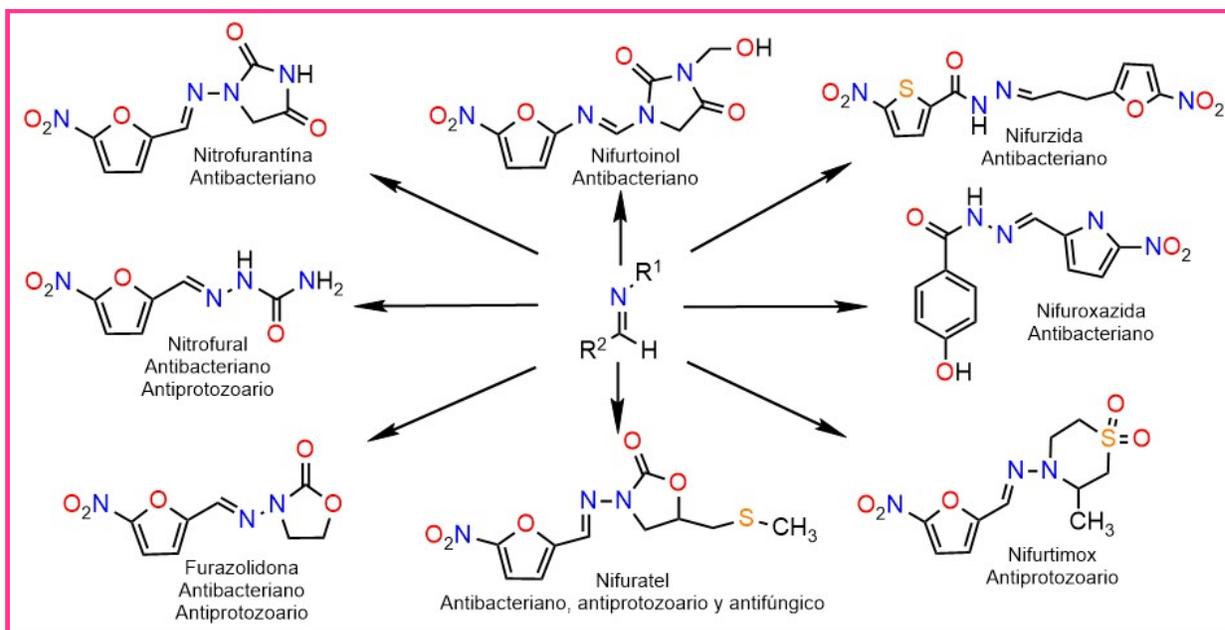
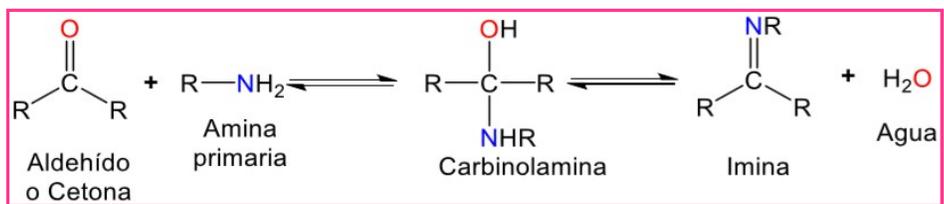


Figura 5.2.1. Fármacos tipo base de Schiff

Las bases de Schiff poseen ese nombre en honor a Hugo Schiff, y son iminas sustituidas, que se forman a partir de una amina primaria y una cetona o un aldehído. Estos compuestos son análogos a un aldehído o una cetona en el que el grupo carbonilo ($C=O$) es reemplazado por el grupo $C=N-R$, haciendo que estos compuestos tengan una fórmula general para las cetiminas $(R^1R^2)-C=N-R^3$ con el doble enlace carbono-nitrógeno que caracteriza a las cetiminas, mientras que la aldimina muestra la fórmula general $R^1-CH=N-R^2$, la cual tiene un grupo azometina conocido ($CH=N$), y son conocidas como aldiminas secundarias.⁹

La síntesis de las bases de Schiff se realiza por medio de la condensación de un aldehído o cetona con una amina primaria, donde R puede ser un arilo o alquilo. (Esquema 5.2.1.).⁹



Esquema 5.2.1. Reacción general para la formación de una base de Schiff.

Se consideran ligandos privilegiados y son de los más utilizados en química de coordinación debido a que pueden proporcionar complejos con gran diversidad estructural.

El interés de la síntesis de bases de Schiff ha aumentado con el paso de los años, debido a su utilidad en el diseño de nuevos agentes citotóxicos para combatir el cáncer, un importante problema de salud a nivel mundial.

Se ha informado que los complejos de metales básicos (Cu, Sn, Zn, Pt, Al, Ni) de bases de Schiff derivados del salicilaldehído pueden escindir el ADN. Muchos compuestos de organoestaño muestran una potente actividad anticancerígena, por lo que el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) ha probado alrededor de 2000 compuestos a base de estaño, el mayor número jamás probado entre complejos metálicos. En general, la actividad bioquímica de los compuestos de organoestaño (IV) está muy influenciada por la estereoquímica del compuesto y el número de coordinación del átomo de estaño.⁵

Recientemente, la química de los complejos de organoestaño (IV) de las bases de Schiff también se deriva de su importante actividad antitumoral, antimicrobiana, antioxidante, anticonvulsiva, antihipertensiva, antidepresiva y actividades antiinflamatorias. Además, los complejos de organoestaño (IV) de las bases de Schiff presentan una amplia variedad de posibilidades estructurales.⁴⁷

5.3 Estaño

El estaño es un metal que fue descubierto aproximadamente hace 3500 a.C., su abundancia de estaño en la superficie de la tierra es de aproximadamente 2 ppm,

significativamente menor que la de los depósitos de zinc (94 ppm) y cobre (63 ppm) y se obtiene del mineral de casiterita (SnO_2).¹⁰

Este metal se encuentra en el grupo 14 de la tabla periódica, con la configuración electrónica $[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^2 5p^2$; su estado de valencia principal es Sn (IV), aunque para la mayoría de los compuestos inorgánicos es más común Sn (II). Las propiedades de este metal se observan en la tabla 5.3.1.

Tabla 5.3.1. Propiedades físicas y químicas del estaño.

Propiedad	Valor
Número atómico	50
Masa atómica	118.710
Punto de fusión	232 °C
Punto de ebullición	2625 °C
Densidad (estaño blanco)	5.769 g cm ⁻³
Densidad (estaño gris)	7.280 g cm ⁻³
Electronegatividad	1.96 (Pauling)
Radio atómico (distancia que existe entre el núcleo y el orbital más externo de un átomo)	1.45 pm
Radio covalente (Es la mitad de la distancia entre dos átomos iguales que forman un enlace covalente)	1.41 pm

En la tabla 5.3.2 se muestran los 10 isótopos estables disponibles del estaño, el cual es el número máximo de isótopos que puede poseer cualquier elemento, y gracias a esto nos da como resultado espectros de masas muy característicos. Los isótopos ^{117}Sn y ^{119}Sn , cada uno con espín $\frac{1}{2}$ por lo que son magnéticamente activos, tienen abundancia alta natural, y por lo tanto son útiles para RMN.

Tabla 5.3.2. Isótopos de estaño.

Isótopo	Masa	Abundancia (%)	Spin
112	111.90494	0.95	0
114	113.90296	0.65	0
115	114.90353	0.34	½
116	115.90211	14.24	0
117	116.90306	7.57	½
118	117.90179	24.01	0
119	118.90339	8.58	½
120	119.90213	32.97	0
122	121.90341	4.17	0
124	123.90524	5.98	0

El estaño inorgánico lo podemos encontrar en dentríficos, perfumes, jabones, colorantes, aditivos para alimentos y en tinturas. Al combinarlo y formar compuestos organometálicos se usan para fabricar plásticos, desinfectantes, fungicidas, cañerías de plástico (PVC), plaguicidas, biocidas industriales, catalizadores industriales, preservativos para madera y sustancias para repeler ratones y ratas.¹⁰

El estaño metálico no es muy tóxico debido a que es pobremente absorbido en el tracto gastrointestinal. Los estudios de seres humanos y animales han demostrado que la ingestión de grandes cantidades de compuestos inorgánicos de estaño puede producir dolores de estómago, anemia, alteraciones del hígado y los riñones. Respirar o tragar ciertos compuestos orgánicos de estaño (por ejemplo, trimetilestaño y trietilestaño) puede interferir con el funcionamiento del sistema nervioso y el cerebro, en casos graves, puede causar la muerte. Otros compuestos orgánicos de estaño (por ejemplo, dibutilestaño y tributilestaño) afectan el sistema inmunitario en animales, pero esto no se ha evaluado en seres humanos. Sin embargo, no hay ninguna evidencia de que el estaño o los compuestos de estaño produzcan cáncer en seres humanos y los estudios en animales han sido negativos. En general, se sabe que los compuestos

organometálicos de estaño aumentan su toxicidad de acuerdo con el número de sustituyentes orgánicos unidos al metal y la longitud de las cadenas.¹¹

5.3.1 Mecanismo de acción de los compuestos de organoestaño

Un factor muy importante para el mecanismo de acción de los compuestos de organoestaño es la lipofilia, así como su solubilidad en agua, la cual disminuye al aumentar el número y la longitud del sustituyente orgánico unido al átomo de estaño. Este tipo de compuestos tienen una gran capacidad de atravesar la membrana biológica, lo cual permite penetrar fácilmente al interior de las células e interactúa con la membrana celular para así aumentar la concentración de iones Ca^{2+} . Tanto el daño oxidativo como el aumento de la concentración de iones calcio en el interior de la célula son las principales causas de apoptosis. El daño oxidativo es el que genera especies reactivas de oxígeno (ROS) y produce apoptosis por una ruptura nuclear y fragmentación del ADN. El número de coordinación y la naturaleza de los grupos unidos al átomo de estaño son factores que determinan la capacidad de unión de este tipo de compuestos con el ADN. Otro factor en el que influyen es en la síntesis de macromoléculas, inhibición de la replicación de ADN, así como en la síntesis de proteínas.

Particularmente, los complejos de organoestaño (IV) generan daño al ADN por medio de la unión específica a los grupos fosfato generando un cambio conformacional en el mismo. Por lo tanto, el fragmento orgánico (R), el ligante (L), el número de átomos de estaño y el número de coordinación tienen influencia en la acción antiproliferativa de los compuestos hacia células cancerosas.^{12a, 12b}

5.3.2 Aplicaciones de los compuestos de organoestaño.

El primer compuesto de organoestaño, diyoduro de dietilestaño, fue sintetizado por Frankland en 1849 por reacción de yoduro de etilo con estaño metálico, y este evento se tomó como el comienzo de la síntesis de compuestos de organoestaño.

La primera aplicación de los compuestos de organoestaño fue aproximadamente en 1943, cuando estos fueron usados por primera vez en la estabilización de PVC y otra variedad fue utilizada en aplicaciones industriales y biológicas.⁸

El estudio de los complejos organometálicos de Sn (IV) se fundamenta en las estructuras novedosas que son capaces de formar, con diversos ligantes como hidrazonas, carbazonas, tiosemicarbazonas, carboxilatos, aminoácidos (fenilalanina, isoleucina, tirosina, triptófano, histidina, glutamina, asparagina, serina y treonina), iminas, ligantes fisiológicamente activos, etcétera y a la actividad biológica principalmente antibacteriana, antifúngica y antivirales.⁴

Dado el gran número de ejemplos que se presentan en la literatura, solo se presentarán a continuación algunos ejemplos representativos de complejos de diorganoestaño.

Uno de los hallazgos más interesantes es el complejo tributilestaño (IV) formado por sulfuro de lupinina y el monoanión del ácido de fumárico (Figura 5.3.2.1), el cual inhibe tanto la leucemia mielomonocítica murina P388 como el melanoma B16-F10, el cual es implantado subcutáneamente en ratones BDF1.⁸

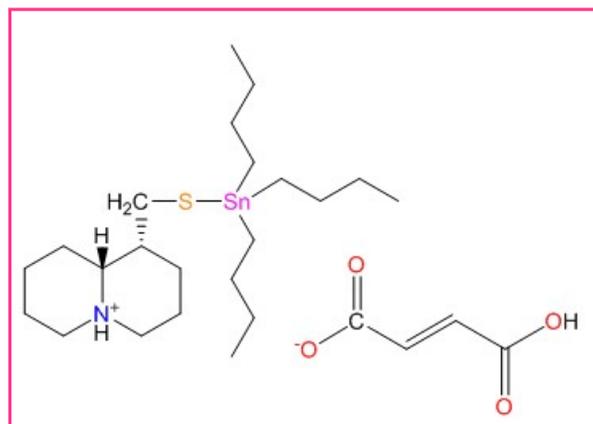


Figura 5.3.2.1. Estructura del complejo fumarato de hidrogeno lupinilsulfuro de tri-*n*-butilestaño (IV).

Como anteriormente se mencionó, la inhibición de la síntesis macromolecular, el metabolismo de la energía mitocondrial y la reducción de la síntesis de ADN, así como la interacción directa con la membrana celular, se han relacionado con la

citotoxicidad inducida por organoestaño. El daño oxidativo y el aumento de la concentración de iones de calcio intracelulares parecen ser los principales factores que contribuyen a la apoptosis inducida por triorganoestaño en muchas líneas celulares.⁸

También se tienen registros en la literatura que los complejos derivados de piridoxamina y salicilaldehídos sustituidos (Figura 5.3.2.2) tienen actividad citotóxica en líneas celulares humanas de cáncer como K-562 (leucemia mielógena crónica), PC-3 (próstata), MDA-MB-251 (mama no dependiente de estrógenos), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), siendo en las líneas celulares HCT-15 y MCF-7 en las que se obtuvo una actividad citotóxica mayor al *cis*-platino, usado como referencia.¹³

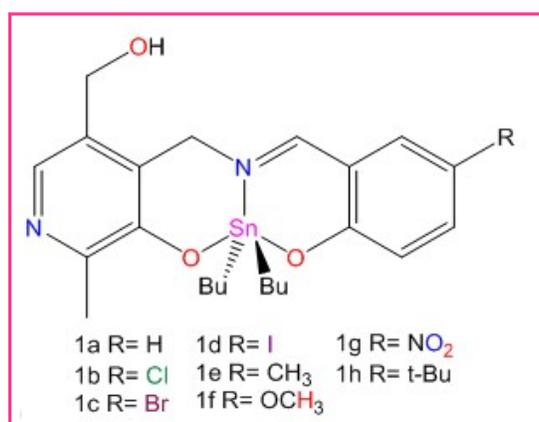


Figura 5.3.2.2. Compuestos derivados de piridoxal y salicilaldehído activos frente a líneas celulares como HCT-15 y MCF-7.

Por otra parte, existe una gran variedad de organoestano con importante actividad antiviral, los cuales poseen una mayor potencia que fármacos antivirales como lo son citarabina y vidarabina pero presentan menor potencia que aciclovir y 5-yodo-2-desoxiuridina. Para ejemplificar esta aplicación, los siguientes compuestos organoestaño poseen posibles propiedades antivirales, los cuales han demostrado una importante actividad contra el virus del herpes simple HSV-1 y HSV-2, más frecuentes en la población. En la figura 5.3.2.3 se muestran este tipo de compuestos poliméricos.¹²

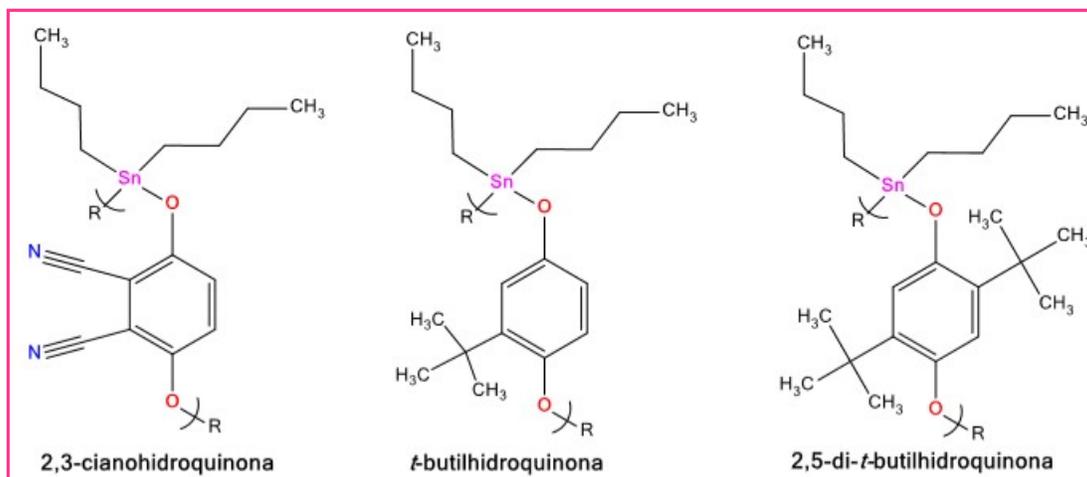


Figura 5.3.2.3. Compuestos poliméricos de organoestananos con actividad antiviral en herpes simple tipo HSV-1 y HSV-2, donde R=Et o Ph y todos los casos R representa la extensión de la cadena.

Otro ejemplo de compuestos de organoestananos con actividad biológica son los derivados de la L-Dopa (Figura 5.3.2.4.), los cuales poseen actividad citotóxica frente a líneas celulares como U-251 (Glioblastoma), K-562 (Leucemia), MCF-7 (mama no dependiente de estrógenos) y HCT-15 (colon), siendo moléculas promisorias para ser agentes antioxidantes y citotóxicos.^{14, 43}

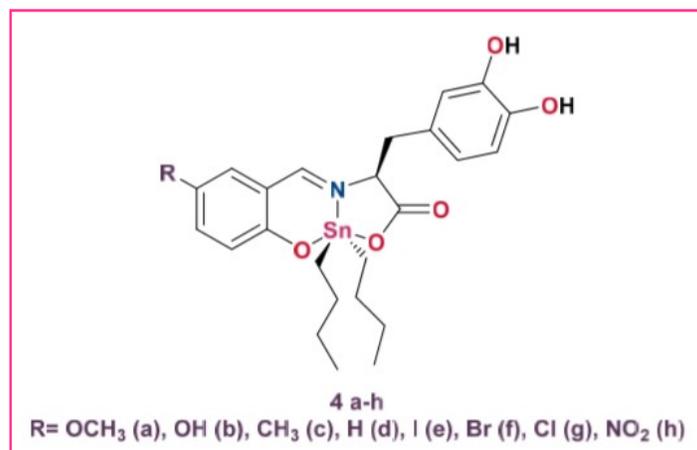


Figura 5.3.2.4. Compuestos organoestananos derivados de la L-Dopa.

De igual manera, los complejos sintetizados a partir de *o*-aminofenoles sustituidos y salicilaldehído (Figura 5.3.2.5) poseen la misma actividad citotóxica frente a las líneas celulares U-251, MCF-7 y SKLU-1 aunque la concentración inhibitoria (CI₅₀)

fueron menos citotóxicas comparando con el *cis*-platino (referencia), obteniendo que el compuesto **4b** fue el más potente frente a las dos primeras líneas celulares, mientras que el compuesto **4f** mostró la mejor actividad la línea celular SKLU-1, mostrando que los niveles de actividad citotóxica están relacionados con el grupo fenilo unido al átomo de estaño.¹⁵

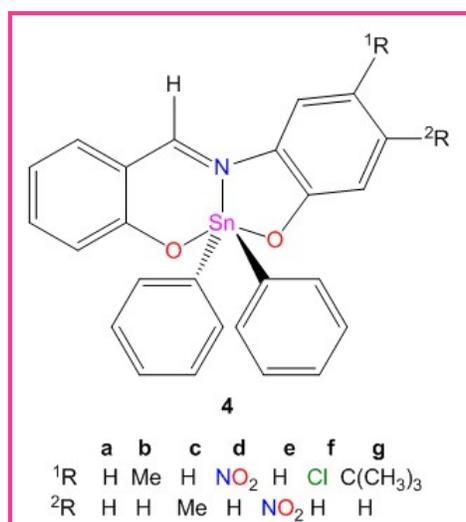


Figura 5.3.2.5. Complejos complejos de *o*-aminofenol-salicilaldehído de difenilestaño (IV).

Otro tipo de complejos de organoestaño (IV) con la misma actividad citotóxica son los complejos obtenidos a partir de *o*-aminofenoles sustituidos y 3,5-diclorosalicilaldehído tipo base de Schiff (Figura 5.3.2.6), los cuales exhibieron actividad significativa en las líneas celulares cancerosas humanas MCF-7 (mama), Colon-205 (colon), NCI-H460 (carcinoma de pulmón), HeLa (cáncer cérvico-uterino) y HepG2 (Hepatocarcinoma caucásico) en comparación con el carboplatino por lo que estos complejos pueden ser grandes candidatos potenciales en la terapia contra el cáncer donde el grupo butilo unido al átomo de estaño mejoró la actividad citotóxica.¹⁶

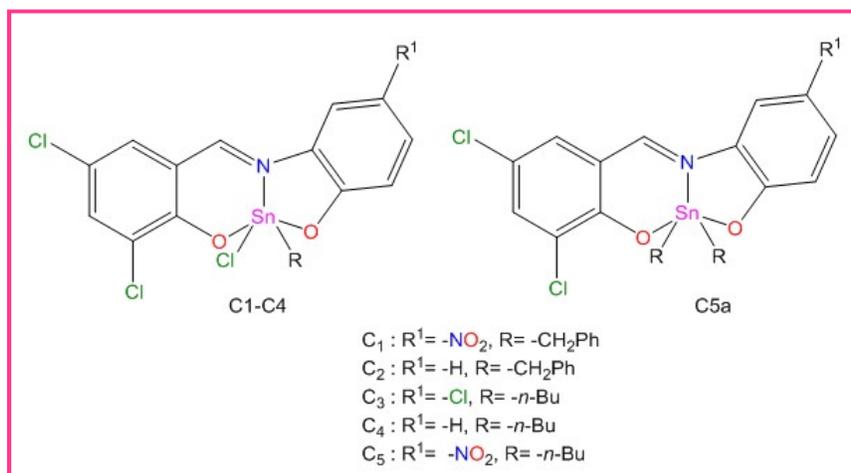


Figura 5.3.2.6. Complejos basados en *o*-aminofenol y salicilaldehído sustituidos de organoestaño (IV) tipo base de Schiff.

Otro campo medicinal en el cual se tienen registros de la aplicación de compuestos con estaño es en la Cardiología, ya que se han estudiado los efectos cardiovasculares de los compuestos de organoestaño derivados de L-prolina (Figura 5.3.2.7), como la hipertensión. Debido a que este tipo de compuestos interfieren en el sistema cardiovascular, ya que causan la disminución de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. El proceso se ha asociado con un efecto inhibitor sobre la oclusión carotídea sin influir en la respuesta de noradrenalina.¹⁷



Figura 5.3.2.7. Complejos de di-*n*-butil y difenilestaño derivados de L-prolina.

La actividad antibacteriana también ha sido estudiada en los compuestos organometálicos de estaño, como lo son los compuestos de organoestaño (IV) tipo base de Schiff tridentada derivados de 2-amino-3-hidroxipiridina (Figura 5.3.2.8), los cuales han mostrado una importante actividad frente a diferentes cepas bacterianas Gram positivas (*Bacillus subtilis* y *Staphylococcus aureus*) y Gram

negativas (*Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*), incluso una mayor actividad inhibitoria que vancomicina, colistina, ácido nalidíxico y eritromicina.¹⁸

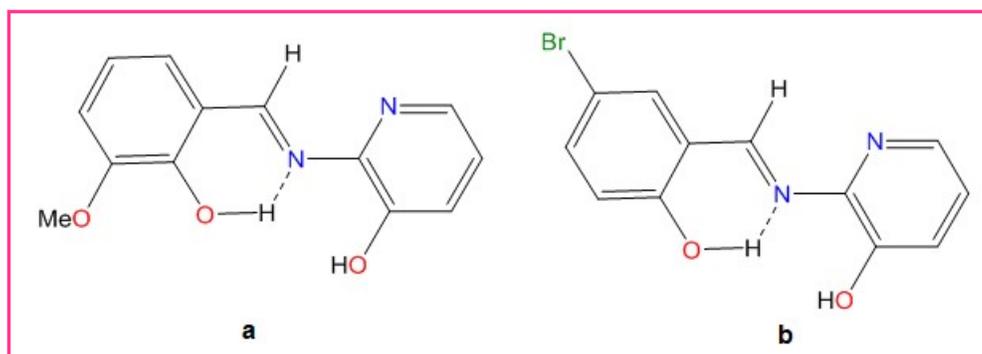


Figura 5.3.2.8. Estructura de ligantes tipo base de Schiff derivados de 2-amino-3-hidroxipiridina para la síntesis de SnPh_2L_a y SnPh_2L_b .

Otro ejemplo claro de la actividad antibacterial y antifúngica que poseen los complejos de organoestaño, son los complejos de dimetilestaño (IV) tipo base de Schiff con átomos donadores de pares electrónicos donantes tipo ONO (Figura 5.3.2.9), como el Me_2SnL_3 , el cual se encontró efectivo contra cepas bacterianas y mostró una mayor actividad contra *Staphylococcus aureus* que el fármaco de elección, gentamicina. De igual manera, los complejos exhibieron actividad antifúngica contra *Aspergillus spp*, por lo que el cambio del sustituyente en el ligante puede conducir a una mayor actividad biológica.¹⁹

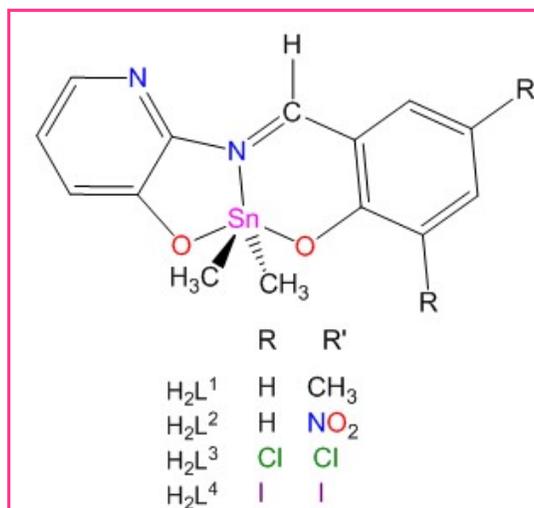


Figura 5.3.2.9 Complejos de dimetilestaño (IV) tipo base de Schiff con sustituyentes tipo donadores y atractores.

5.4 Reemplazo bioisotérico e isotérico como estrategia de optimización de principios activos.

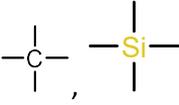
La industria farmacéutica tiene una necesidad continua de medicamentos nuevos y seguros con un beneficio biomédico genuino, una posición de propiedad intelectual (IP) y viabilidad comercial. La modificación estructural de un modelo tiene como objetivo optimizar su actividad biológica principal, con el fin de crear fármacos más selectivos y menos tóxicos, con mejor farmacocinética por problemas de solubilidad y/o estabilidad.²⁰

Las propiedades similares entre fármacos (*me too*) y la capacidad de unión por medio de enlaces químicos también son esenciales para el desarrollo sin problemas de los principios activos. La introducción de bioisómeros, es una estrategia clave utilizada por los químicos farmacéuticos durante el proceso de optimización de ciertos compuestos.²¹

El concepto de isosterismo, originalmente fue contemplado por James Moir en 1909, quien tenía una noción aún más refinada por la ley de desplazamiento de hidruros de H. G. Grimm, la cual describe la similitud entre grupos que tienen el mismo número de electrones de valencia, pero diferentes números de átomos. Irving Langmuir, quién también acuñó el término isómero para describir la similitud

de las moléculas de iones que tienen el mismo número de átomos y electrones de valencia, por ejemplo, O, F y Ne (Tabla 5.4.1).²²

Tabla 5.4.1. Ejemplos de isosterismo clásico.

Isosterismo clásico				
Átomos y grupos univalentes	Átomos y grupos bivalentes	Átomos y grupos trivalentes	Átomos y grupos tetravalentes	Anillos equivalentes
F, OH, SH, I, Br, NH ₂ , PH ₂ , Bu [†] , Pr ⁱ , Me, Cl	O, CO ₂ R, S, COSR, Se, COCH ₂ R, CH ₂ , CONHR, -NH-	-N=, -CH=, -P=, -As=		-CH=CH-, =CH-, -O-, -S-, -CH ₂ -, -NH-, =N-

El término bioisómero o isosterismo no clásico fue introducido por Harris Friedman en 1950, quien lo definió como grupos funcionales o moléculas que tienen similitudes químicas y físicas que ejercen un efecto agonista o antagonista, pero sin cumplir con todos los requerimientos del isosterismo.²² Con base a lo anterior se puede establecer si existe una relación entre la estructura y la actividad biológica, denominada SAR y si existe una tendencia se debe explorar si es posible plantear que dicha relación es cuantitativa, conocida como QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*).

La introducción de los bioisómeros a menudo introduce cambios estructurales que pueden afectar la distribución, el tamaño, ángulos de enlace o hibridación, distribución electrónica (polaridad, efectos inductivos, carga), la lipofilidad, solubilidad, reactividad química, formación de puentes de hidrógeno y el pKa, propiedades importantes en el reconocimiento molecular y el mimetismo (en particular para agentes farmacodinámicos). La utilidad establecida de los bioisómeros tiene como objetivo aumentar la potencia y selectividad, modificando las propiedades fisicoquímicas, reduciendo o redireccionando el metabolismo, eliminando o modificando los toxicóforos y adquiriendo una propiedad intelectual novedosa.²²

El bioisosterismo H-F, es el reemplazo bioisostérico más utilizado en el diseño de fármacos y se basa en que ambos átomos tienen un tamaño parecido (Figura 5.4.1). Por esta misma razón son isómeros CH_3 y CF_3 , también se consideran isómeros los grupos $-\text{CF}_2-$ y $-\text{O}-$ debido a su similitud en características electrónicas.²³

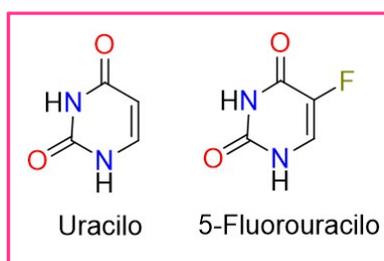


Figura 5.4.1. Isosterismo H-F, el 5-Fluorouracilo es un antitumoral por antagonismo hacia uracilo.

5.4.1 Aplicaciones del bioisosterismo en el diseño de fármacos

Las propiedades únicas del flúor han llevado a su aplicación generalizada en el diseño de fármacos como bioisótero para el hidrógeno, ya que la incorporación de este halógeno puede modular de manera benéfica propiedades de interés para los químicos farmacéuticos.²²

Una de las aplicaciones del reemplazo bioisostérico de H por F es el bloqueo metabólico, una táctica que se basa en la propiedad de atracción de electrones de F y la fuerza del enlace C-F que es aproximadamente 108 kcal/mol, el cual es el más fuerte conocido entre C y cualquier otro átomo, esto hace que el enlace C-F sea químicamente inerte en la mayoría de las condiciones biológicas.²²

Un ejemplo de lo anterior fue el desarrollo y optimización de ezetemiba, comercializado como Zetia®, donde la introducción de dos átomos de flúor fue un paso importante hacia la estabilidad metabólica (Figura 5.4.1.1).²²

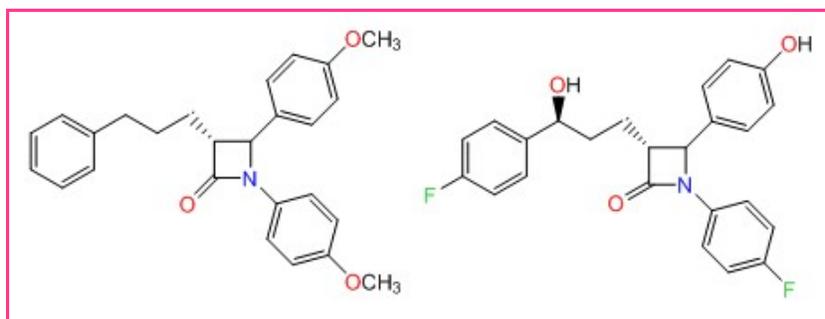


Figura 5.4.1.1. Compuestos bioisósteros donde al agregar átomos de flúor mejora su eficacia.

6. JUSTIFICACIÓN

Diversos trabajos han dado a conocer las potenciales aplicaciones de compuestos nuevos basados en la función de los metales a nivel celular y molecular.

En la literatura se tiene información sobre los complejos organometálicos los cuales han mostrado un potencial terapéutico comprobado, notables actividades biológicas, incluidas entre otras, anticancerígena, antiangiogénica, inhibidor enzimático, conjugación péptido-organometálico, antiparasitaria, antiviral, antioxidante y antibacteriana.

La actividad biológica de estos compuestos se debe a que son considerados como ligantes versátiles debido a su flexibilidad sintética y estabilidad estructural y, por lo tanto, se están estudiando extensamente en vista de sus promisorios perfiles farmacológicos.

Los complejos de organoestaño han presentado diferentes tipos de actividades biológicas, entre las que destacan la actividad citotóxica. Las bases de Schiff contienen átomos donadores de pares electrónicos, entre los que se encuentran O, N y S, que de igual manera, las hacen biológicamente activas, debido a que pueden mejorar propiedades fisicoquímicas de los complejos.

7. OBJETIVO GENERAL

El presente trabajo tiene como objetivo realizar la síntesis de compuestos de organoestaño (IV) derivados de 2-amino-3-hidroxipiridina y salicilaldehídos sustituidos en la posición cinco con sustituyentes electrodonadores y electroattractores, mediante una reacción multicomponente, y posteriormente determinar su potencial actividad tóxica, citotóxica y antioxidante.

8. OBJETIVOS PARTICULARES

- ◆ Llevar a cabo la síntesis de complejos organometálicos de estaño a partir de 2-amino-3-hidroxipiridina y salicilaldehídos sustituidos mediante una reacción multicomponente, con el propósito de evaluar la influencia del sustituyente en la posible respuesta biológica.
- ◆ Realizar la caracterización de los compuestos propuestos mediante conductividad, espectroscopía electrónica (UV-Vis), infrarroja, resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn , así como espectrometría de masas, y en caso de obtener cristales adecuados, realizar el correspondiente estudio difracción de rayos-X de monocristal.
- ◆ Determinar la posible actividad tóxica de los complejos obtenidos derivados de 2-amino-3-hidroxipiridina en el modelo de *Artemia salina* y obtener CL_{50} .
- ◆ Determinar la posible actividad citotóxica de los compuestos sintetizados hacia las líneas celulares humanas de cáncer K-562 (leucemia mieloide múltiple), HCT-15 (colon), SKLU-1 (pulmón) y COS-7 (la línea celular sana de riñón de mono) y obtener Cl_{50} de los compuestos anteriormente mencionados.

- ◆ Establecer la posible relación estructura-actividad (SAR), evaluando el isosterismo presente y la estructura-actividad cuantitativa bidimensional (2D-QSAR), evaluando el efecto del reemplazo isostérico y bioisostérico en los complejos de 2-amino-3-hidroxipiridina.
- ◆ Evaluar la actividad antioxidante mediante dos ensayos, el primero de especies reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS) y el segundo con la técnica 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) de los compuestos de diorganoestaño (IV) derivados de 2-amino-3-hidroxipiridina y salicilaldehídos sustituidos.

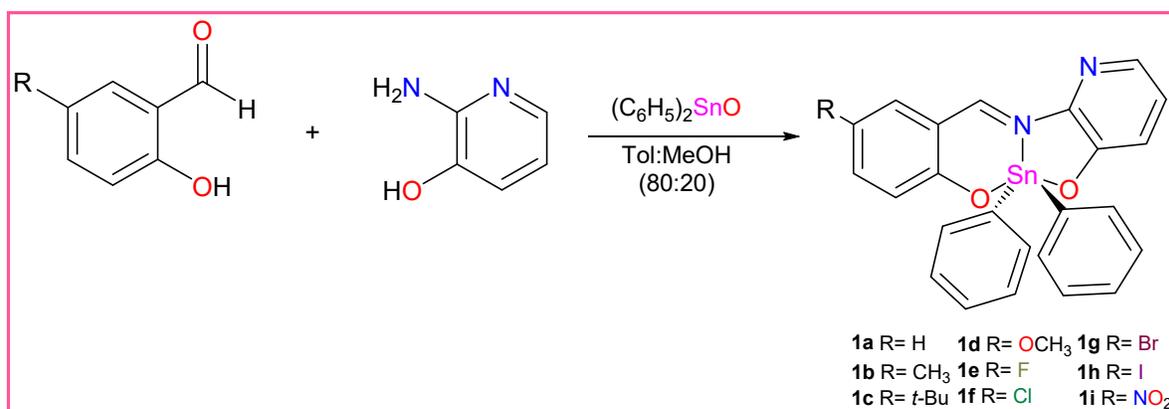
9. HIPÓTESIS

De acuerdo con lo descrito en la literatura la reacción de oxido de estaño (IV) con salicilaldehídos sustituidos y 2-amino-3-hidroxipiridina origina la formación de especies de coordinación de los complejos de estaño (IV), dado que se sabe de la actividad biológica asociada a los complejos organometálicos de estaño es de esperar que los complejos sintetizados presenten actividad biológica, y que esta sea influenciada por el sustituyente que se encuentra unido al anillo aromático del residuo de salicilaldehído.

10. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

10.1 Síntesis de los complejos de diorganoestaño (IV) tipo base de Schiff derivados de 2-amino-3-hidroxipiridina.

Se realizó la síntesis de nueve complejos de difenilestaño (IV) mediante una reacción multicomponente, haciendo reaccionar óxido de difenilestaño, 2-amino-3-hidroxipiridina y el correspondiente salicilaldehído sustituido en posición cinco en relación estequiométrica (1:1:1), utilizando una mezcla tolueno:metanol (80:20) como disolvente (Esquema 10.1.1). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por dieciséis horas, para después eliminar el disolvente a presión reducida y así obtener los complejos como sólidos amorfos color café rojizo, con rendimientos entre 34-88%. (Tabla 10.1.1)



Esquema 10.1.1. Síntesis de los compuestos de difenilestaño (IV).

Tabla 10.1.1. Propiedades físicas de los complejos obtenidos.

Compuesto	Rendimiento (%)	Color	T _{Fus} (°C)	Compuesto	Rendimiento (%)	Color	T _{Fus} (°C)
1a	88	Café	186-188	1f	59	Café	189-191
1b	79	Café	118-120	1g	59	Naranja	179-181
1c	37	Naranja	68-70	1h	67	Rojo	190-192
1d	57	Naranja	198-200	1i	83	Café	204-206
1e	34	Café	187-189				

10.2 Caracterización espectroscópica de complejos

10.2.1 Conductividad molar

La determinación de conductividad molar de los complejos **1a-1i** se realizó utilizando metanol anhidro como disolvente. Los valores de conductividad para todos los complejos **1a-1i** fue de $0.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ indicando su naturaleza no electrolítica, debido a que se utilizó yoduro de tetrabutilamonio como referencia, el cual presenta un valor de conductividad de $88 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$, por lo tanto las soluciones que contienen los compuestos organometálicos de estaño se consideran compuestos no electrolitos.²⁴

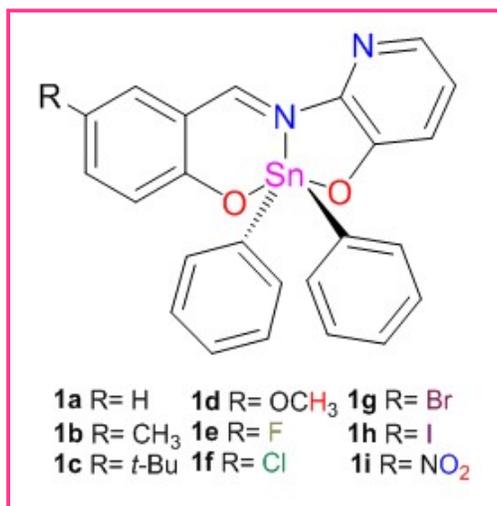
10.2.2 Caracterización por espectroscopía UV-Vis

El espectro de absorción UV-visible de los compuestos se obtuvo utilizando metanol anhidro como disolvente. En el espectro electrónico de los complejos **1a-1i** se observaron cuatro bandas en las regiones comprendidas entre 218-226 nm (49016-116309) y 282-289 nm (9673-33530) para la transición $\pi-\pi^*$ (aromático), correspondiente a los anillos aromáticos que se encuentran presentes en cada molécula, asimismo, la transición $\pi-\pi^*$ (C=N) se observó en la región comprendida entre 324-381 (7534-22555) nm y para la transición $n-\pi^*$ (C=N) en 421-461 (6557-40738) nm, la cual representa los electrones libres del N imínico.⁴⁰

Como ejemplo de lo anterior se presenta el espectro electrónico del complejo **1h** (Figura 10.2.2.1). Finalmente, en la tabla 10.2.2.1 se encuentran las transiciones electrónicas de los compuestos **1a-1i**.

Tabla 10.2.2.1. Absorciones representativas (nm) en el espectro UV-Vis de los compuestos **1a-1i**.

Compuesto	n- π^* (C=N) (nm/ ϵ)	π - π^* (C=N) (nm/ ϵ)	π - π^* (Aromático) (nm/ ϵ)
1a	439 (10743)	371 (5627)	284 (9069)
1b	441 (11952)	378 (7534)	287 (11301)
1c	440 (9999)	376 (6278)	288 (9394)
1d	461 (9487)	370 (7394)	289 (9673)
1e	443 (8045)	377 (4232)	284 (7627)
1f	443 (25624)	378 (14045)	285 (25020)
1g	440 (14231)	377 (7999)	285 (14091)
1h	451 (40738)	380 (22555)	285 (33530)
1i	421 (6557)	324 (10510)	282 (11208)



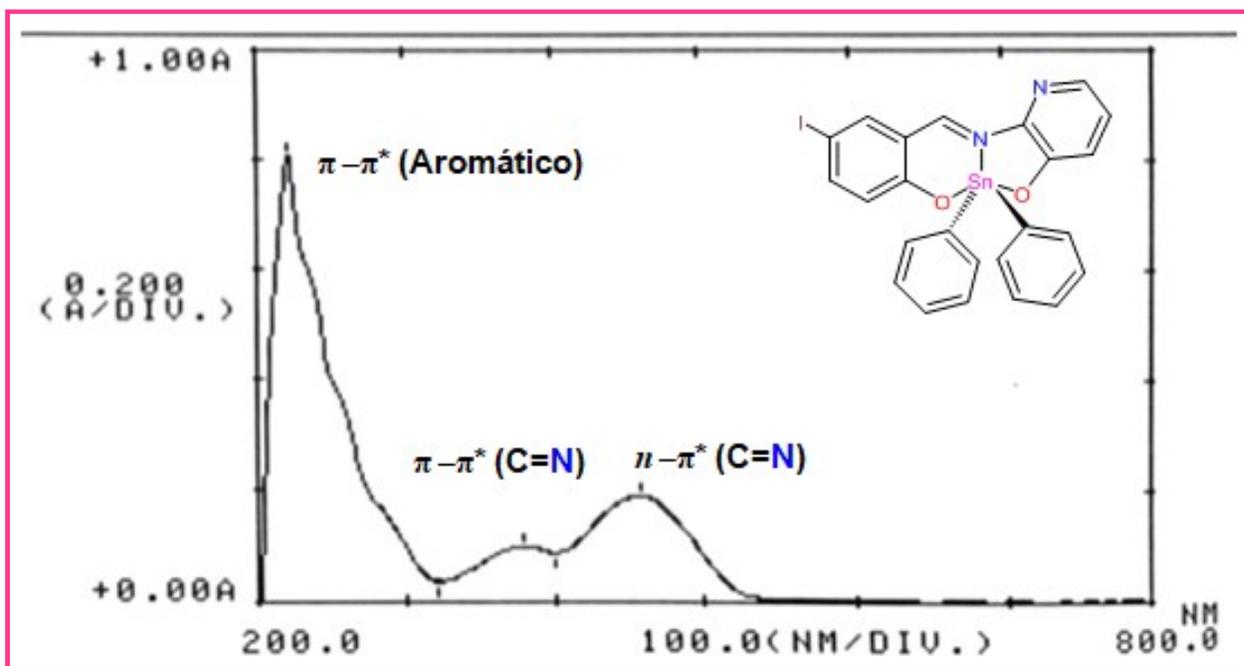


Figura 10.2.2.1. Espectro de UV-visible para el complejo **1h**.

10.2.3 Caracterización por espectroscopia infrarroja

Los espectros de IR se obtuvieron por medio de la técnica de pastilla de bromuro de potasio (KBr).

En el espectro infrarrojo para los complejos **1a-1i** se observó una banda intensa atribuible a la vibración $\nu(\text{C}=\text{N})$ en un intervalo comprendido entre $1590\text{-}1656\text{ cm}^{-1}$.

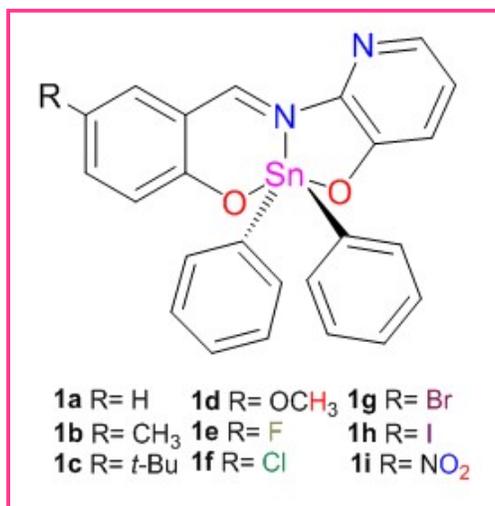
Evidencia de la formación de los complejos es la ausencia de la banda de la vibración correspondiente al fenol (OH) y la presencia de la banda C-O en 1200 cm^{-1} , así como la aparición de las bandas debidas a las vibraciones $\nu(\text{Sn-C})$ que entre $694\text{-}697\text{ cm}^{-1}$, $\nu(\text{Sn-N})$ $443\text{-}446\text{ cm}^{-1}$ y $\nu(\text{Sn-O})$ se observó en la región $524\text{-}544\text{ cm}^{-1}$. Como ejemplo de lo anterior en la Figura 10.2.3.1 se presenta el espectro del complejo **1h**.

Para los complejos **1e**, **1f** y **1g** se observaron las bandas debidas a la vibración $\nu(\text{C-F}_{\text{arom}})$, $\nu(\text{C-Cl}_{\text{arom}})$ y $\nu(\text{C-Br}_{\text{arom}})$ en 1205 cm^{-1} , 1071 cm^{-1} y 1070 cm^{-1} , para las

vibraciones $\nu(\text{C-I}_{\text{arom}})$, $\nu(\text{C-NO}_{2\text{arom}})$ y $\nu(\text{C-OCH}_{3\text{arom}})$ en 1069 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} y 1036 cm^{-1} y finalmente para las vibraciones $\nu(\text{C-CH}_{3\text{arom}})$ y $\nu(\text{C-}t\text{-butil}_{\text{arom}})$ en 2919 cm^{-1} y 2864 cm^{-1} . En la Tabla 10.2.3.1 se resumen las vibraciones representativas de los complejos **1a-1i**.

Tabla 10.2.3.1. Absorciones representativas en el espectro de IR de los compuestos **1a-i**.

Complejo	$\nu(\text{Sn-C})$	$\nu(\text{Sn-O})$	$\nu(\text{Sn-N})$	$\nu(\text{C=N})$
1a	694	533	443	1603
1b	696	540	446	1620
1c	696	524	444	1656
1d	695	535	443	1623
1e	696	534	445	1624
1f	697	534	444	1606
1g	696	533	444	1599
1h	694	531	443	1590
1i	692	544	443	1596



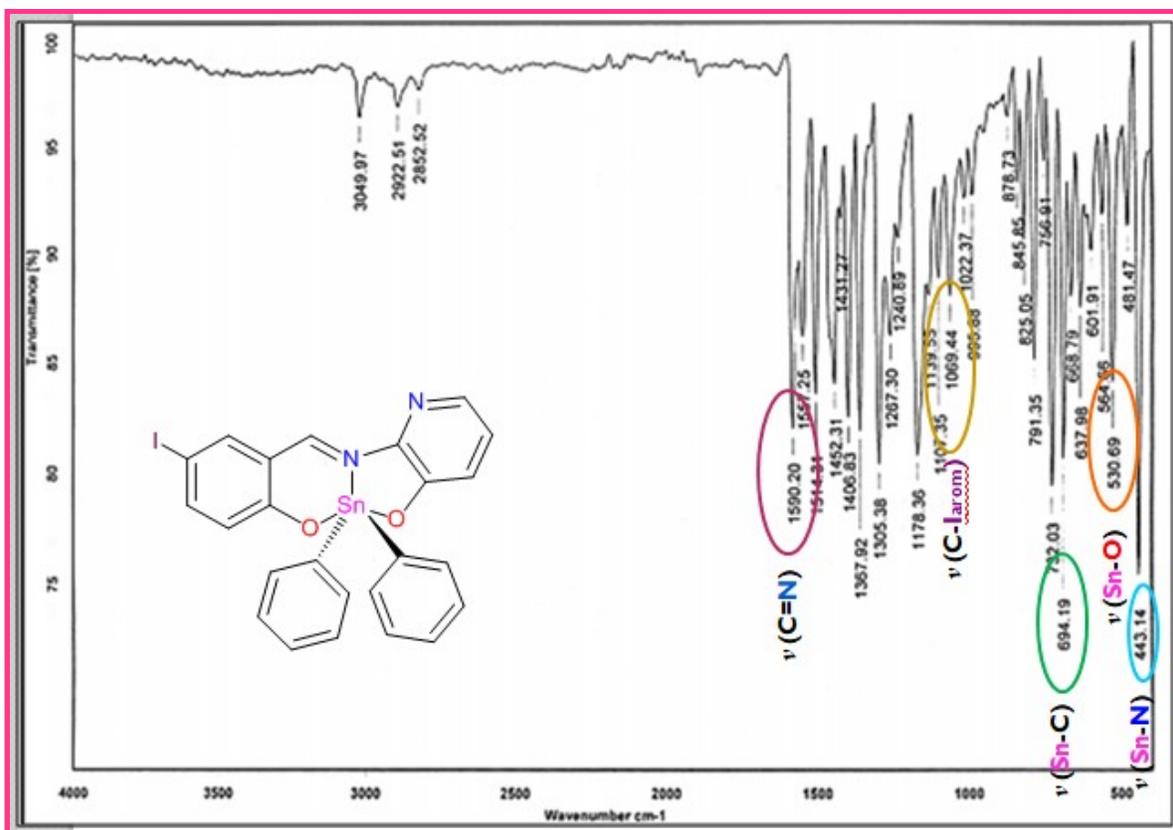


Figura 10.2.3.1. Espectro de infrarrojo (KBr) del complejo 1h.

10.2.4 Caracterización por Resonancia Magnética Nuclear.

10.2.4.1 Caracterización por RMN de ^1H de los complejos derivados de 2-amino-3-hidroxipiridina, salicilaldehído sustituido en la posición cinco y difenilestaño (IV).

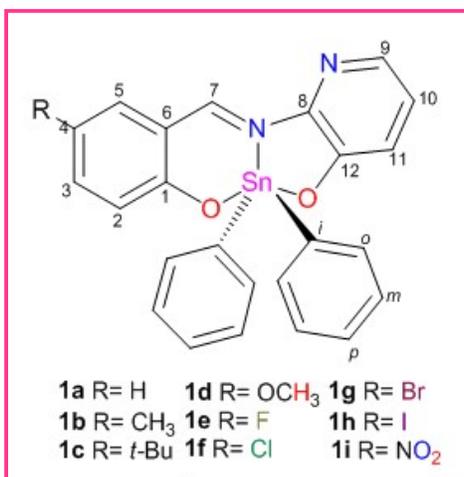
Para los complejos **1a-1i** en el espectro de RMN ^1H se observaron las señales y multiplicidades esperadas para cada uno de los complejos. Una señal simple que corresponde al protón imínico (H-7) en un intervalo de δ 9.32 a 9.57, en la cual se pudieron observar la presencia de las señales satélites correspondientes al acoplamiento $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})$, permitiendo determinar el valor de las constantes de acoplamiento de 24 a 55 Hz confirmando la presencia del enlace de coordinación Sn-N en la serie de compuestos **1a-1i**, lo que implica que de acuerdo a la

literatura, el átomo de estaño se encuentra en posición *E* en relación al protón imínico.²⁵

En la región aromática fue posible diferenciar con claridad las señales correspondientes al anillo piridínico y el fenóxido con las multiplicidades esperadas, mismas que se presentan en la tabla 10.2.4.1.1. Por ejemplo para el complejo **1h** (Figura 10.2.4.1.1), las señales correspondientes a la región aromática se observaron como una señal múltiple en 7.22-7.32, y el protón imínico H-7 en 7.79 ppm que se encuentra a tres enlaces de distancia con el centro metálico y presentó una constante de acoplamiento de 55 Hz. Para el protón H-*o*, correspondiente a los grupos fenilo unidos al átomo de estaño, se observó una señal doble de dobles con un desplazamiento químico de 7.60 ppm, mientras que para los protones H-*m* y H-*p* se observó una señal múltiple en el intervalo δ 7.22-7.32, respectivamente, la asignación se corroboró con ayuda del espectro bidimensional COSY. En la tabla 10.2.4.1.1 se resumen los desplazamientos químicos para los compuestos **1a-1i**, los cuales mostraron multiplicidades similares a las descritas para **1h**.

Tabla 10.2.4.1.1. Caracterización por RMN de ^1H para los complejos 1a-1i.

Compuesto	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i
H-2	6.94, <i>d</i> , $J=8.41$ Hz	6.87, <i>d</i> , $J=8.41$ Hz	6.91, <i>d</i> , $J=6.01$ Hz	6.87, <i>d</i> , $J=9.02$ Hz	6.95, <i>dd</i> , $J=4.80$ Hz, $J=9.02$ Hz	6.86, <i>d</i> , $J=9.01$ Hz	6.89, <i>d</i> , $J=9.01$ Hz	6.77, <i>d</i> , $J=9.02$ Hz	7.02, <i>d</i> , $J=9.31$ Hz
H-3	7.47, <i>ddd</i> , $J=1.80$ Hz, $J=1.50$ Hz, $J=7.21$ Hz	7.45, <i>d</i> , $J=7.45$ Hz	7.26-7.34, <i>m</i>	7.45, <i>dd</i> , $J=3.30$ Hz, $J=9.31$ Hz	7.22-7.37, <i>m</i>	7.43, <i>dd</i> , $J=3.00$ Hz, $J=9.01$ Hz	7.53, <i>dd</i> , $J=2.70$ Hz, $J=9.01$ Hz	7.65, <i>dd</i> , $J=2.40$ Hz, $J=8.72$ Hz	8.22, <i>dd</i> , $J=2.7$ Hz, $J=9.3$ Hz
H-4	6.78, <i>m</i> , $J=6.91$ Hz	-	-	-	-	-	-	-	-
H-5	7.62-7.66, <i>m</i>	7.63, <i>dd</i> , $J=7.39$ Hz, $J=7.51$ Hz	7.64, <i>dd</i> , $J=6.01$ Hz, $J=9.01$ Hz	7.15-7.35, <i>m</i>	7.60, <i>dd</i> , $J=2.10$ Hz, $J=7.81$ Hz	7.79, <i>dd</i> , $J=1.80$ Hz, $J=4.80$ Hz	7.90, <i>d</i> , $J=2.70$ Hz	8.01, <i>d</i> , $J=2.10$ Hz	8.76, <i>d</i> , $J=2.70$ Hz
H-7	9.41, $J=28.54$ Hz	9.35, <i>s</i> , $J=28.8$ Hz	9.45, <i>s</i> , $J=24.04$ Hz	9.43, <i>s</i> , $J=28.55$ Hz	9.39, <i>s</i> , $J=27.54$ Hz	9.36, <i>s</i> , $J=55$ Hz	9.38, <i>s</i> , $J=27.34$ Hz	9.32, <i>s</i> , $J=55$ Hz	9.57, <i>s</i> , $J=24.94$ Hz
H-9	7.77, <i>d</i> , $J=1.5$ Hz, $J=4.2$ Hz	7.77, <i>dd</i> , $J=1.2$ Hz, $J=4.2$ Hz	7.77, <i>dd</i> , $J=3.00$ Hz, $J=6.01$ Hz	7.77, <i>dd</i> , $J=1.50$ Hz, $J=4.20$ Hz	7.78, <i>dd</i> , $J=1.8$ Hz, $J=4.2$ Hz	7.79, <i>dd</i> , $J=1.80$ Hz, $J=4.20$ Hz	7.79, <i>dd</i> , $J=1.80$ Hz, $J=4.20$ Hz	7.79, <i>dd</i> , $J=1.50$ Hz, $J=4.20$ Hz	7.82, <i>d</i> , $J=9.0$ Hz
H-10	7.03-7.35, <i>m</i>	7.15-7.35, <i>m</i>	7.26-7.34, <i>m</i>	7.64, <i>dd</i> , $J=1.50$ Hz, $J=7.51$ Hz	7.22-7.37, <i>m</i>	7.22-7.34, <i>m</i>	7.22-7.33, <i>m</i>	7.22-7.32, <i>m</i>	7.17-7.41, <i>m</i>
H-11	7.03-7.35, <i>m</i>	7.15-7.35, <i>m</i>	7.26-7.34, <i>m</i>	7.15-7.35, <i>m</i>	7.22-7.37, <i>m</i>	7.22-7.34, <i>m</i>	7.22-7.33, <i>m</i>	7.22-7.32, <i>m</i>	7.17-7.41, <i>m</i>
H-25	-	2.22, <i>s</i>	-	3.74, <i>s</i>	-	-	-	-	-
H-26, H-27, H-28	-	-	1.28, <i>s</i>	-	-	-	-	-	-
H-o	7.62-7.66, <i>m</i>	7.15-7.35, <i>m</i>	7.60, <i>dd</i> , $J=6.01$ Hz, $J=9.01$ Hz	7.64, <i>dd</i> , $J=1.50$ Hz, $J=4.20$ Hz	7.60, <i>dd</i> , $J=1.54$ Hz, $J=4.12$ Hz	7.60, <i>dd</i> , $J=2.10$ Hz, $J=7.51$ Hz	7.60, <i>dd</i> , $J=2.10$ Hz, $J=7.51$ Hz	7.60, <i>dd</i> , $J=2.10$ Hz, $J=7.50$ Hz	7.60, <i>dd</i> , $J=1.80$ Hz, $J=7.51$ Hz
H-m	7.03-7.35, <i>m</i>	7.15-7.35, <i>m</i>	7.26-7.34, <i>m</i>	7.11-7.37, <i>m</i>	7.22-7.37, <i>m</i>	7.22-7.34, <i>m</i>	7.22-7.33	7.22-7.32, <i>m</i>	7.17-7.41, <i>m</i>
H-p	7.03-7.35, <i>m</i>	7.15-7.35, <i>m</i>	7.26-7.34, <i>m</i>	7.11-7.37, <i>m</i>	7.22-7.37, <i>m</i>	7.22-7.34, <i>m</i>	7.22-7.33	7.22-7.32, <i>m</i>	7.17-7.41, <i>m</i>
$^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})$	29 Hz	29 Hz	24 Hz	24 Hz	28 Hz	55 Hz	27 Hz	55 Hz	25 Hz



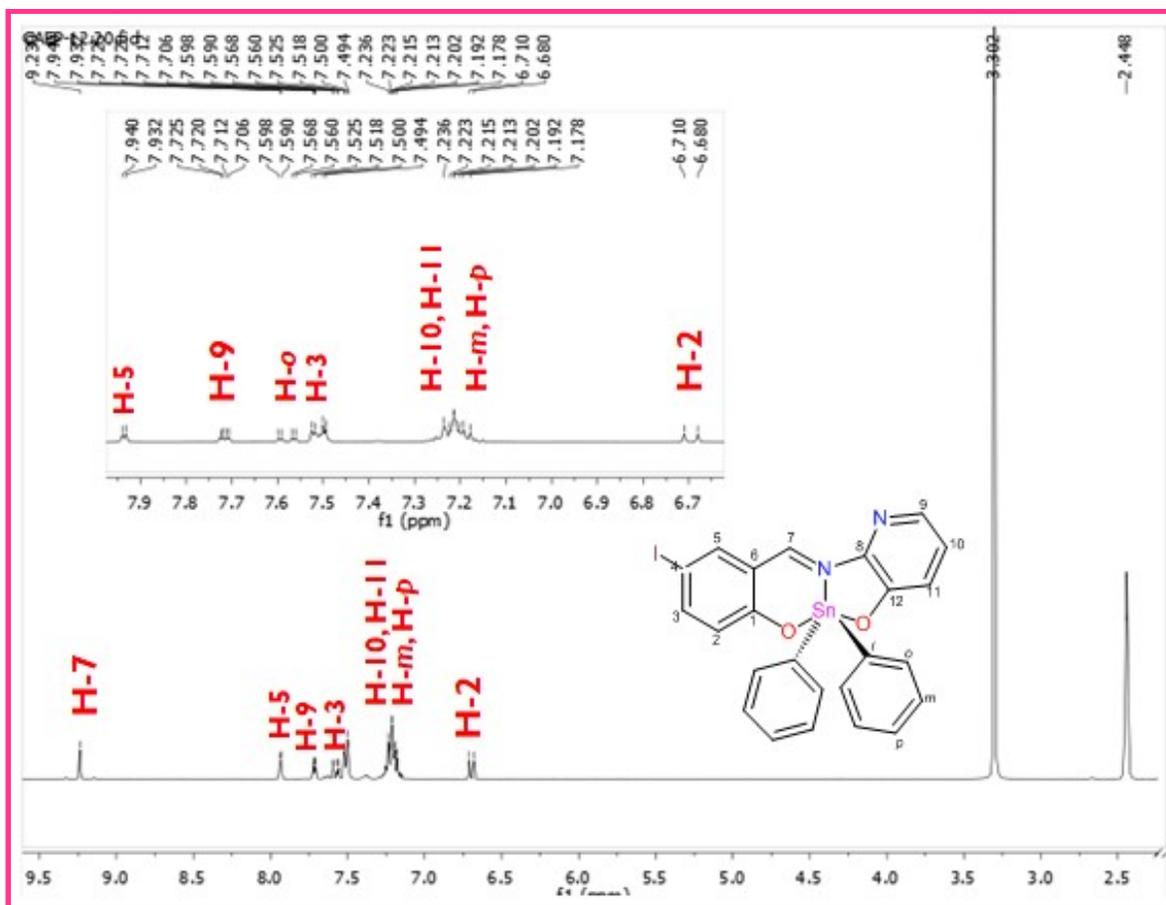


Figura 10.2.4.1.1. Espectro de RMN de ^1H (300.52 MHz, DMSO) para el complejo **1h**.

10.2.4.2 Caracterización por RMN de ^{13}C de los complejos derivados de 2-amino-3-hidroxipiridina, salicilaldehído sustituido en la posición cinco y difenilestaño (IV).

La asignación de los espectros de RMN de ^{13}C para los compuestos **1a-1i** se realizó mediante técnicas tanto monodimensionales como bidimensionales (DEPT-135, HSQC y HMBC).

En la región aromática para los compuestos **1a-1i** se observaron 16 señales debidas a los carbonos pertenecientes tanto al anillo aromático, como al piridínico y a los grupos fenilo unidos al átomo de estaño, asimismo, el C-1 en todos los compuestos presentó las correspondientes señales en la región comprendida

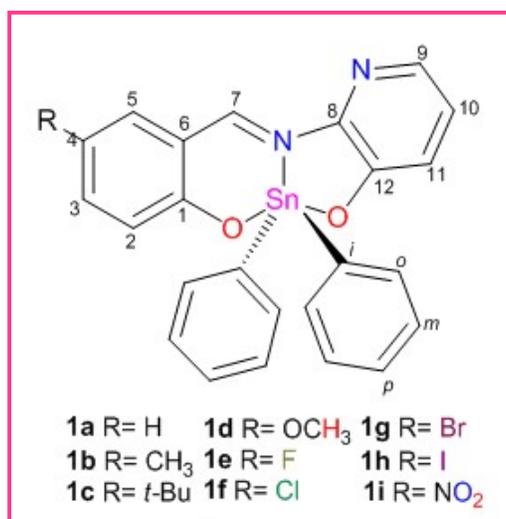
entre δ 164.5-174.0 y en el intervalo de δ 153.5-154.2 se observó el C-12. Finalmente, la señal del carbono imínico (C-7) se ubicó en el intervalo comprendido entre δ 159.0 a 169.3.

Además, se determinaron las constantes de acoplamiento ${}^2J({}^{13}\text{C}-{}^{119}\text{Sn})$ en los complejos **1a-1i** obtenidos a partir de 2-amino-3-hidroxipiridina lo que permitió determinar el valor de la constante de acoplamiento C-o con el átomo de estaño; la cual se encuentra en el intervalo 53-135 Hz.

El complejo **1h** mostró una señal simple para el C-7 en 159.0 ppm, de igual manera se observó una señal simple para el C-4 en 77.7 ppm, mientras que para los C-o, C-m y C-p se observaron señales simples en 135.0, 128.6 y 129.0 ppm. En la figura 10.2.4.2.1 se muestra el espectro del complejo **1h** y los datos espectroscópicos de los compuestos **1a-1i** se resumen en la tabla 10.2.4.1.1.

Tabla 10.2.4.1.1. Desplazamiento químico (δ) en RMN de ^{13}C para los complejos **1a-1i**.

Compuesto	1 ^a	1 ^b	1 ^c	1 ^d	1 ^e	1 ^f	1 ^g	1 ^h	1 ⁱ
C-1	169.4	167.6	167.6	164.5	165.9	168.0	168.3	168.8	174.0
C-2	117.4	125.8	122.5	123.9	124.3	124.9	125.3	125.6	123.9
C-3	137.1	138.5	139.5	126.5	124.6	136.3	138.9	144.4	130.6
C-4	119.0	128.6	129.4	150.6	153.7	120.3	120.8	77.7	137.6
C-5	135.3	135.3	135.1	117.2	130.4	135.3	138.4	144.5	134.3
C-6	119.0	122.7	117.9	117.9	118.2	114.9	107.5	121.8	118.2
C-7	169.3	160.0	160.8	159.9	159.1	159.1	159.0	159.0	159.1
C-8	143.9	143.9	144.1	144.0	143.7	143.7	143.7	143.8	143.5
C-9	135.3	135.4	135.7	135.72	136.0	136.1	136.1	136.0	136.4
C-10	126.0	125.9	125.8	135.4	126.3	126.4	126.4	126.4	126.8
C-11	126.0	125.9	125.9	126.5	126.4	126.5	126.5	125.6	126.9
C-12	153.5	153.8	153.8	153.8	154.0	154.1	154.0	154.0	154.2
C-25	-	20.2	21.5	56.0	-	-	-	-	-
C-i	148.3	148.3	148.2	148.3	148.5	148.5	148.5	148.5	148.5
C-o	135.4	135.4	135.4	135.4	135.2	135.3	135.2	135.0	135.0
C-m	128.5	128.6	128.6	125.9	128.6	128.6	128.6	128.6	128.6
C-p	129.0	129.0	129.0	126.5	129.0	129.0	129.0	129.0	129.0
$^2J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})$	53 Hz	135 Hz	57 Hz	57 Hz	53 Hz	70 Hz	70 Hz	53 Hz	57 Hz



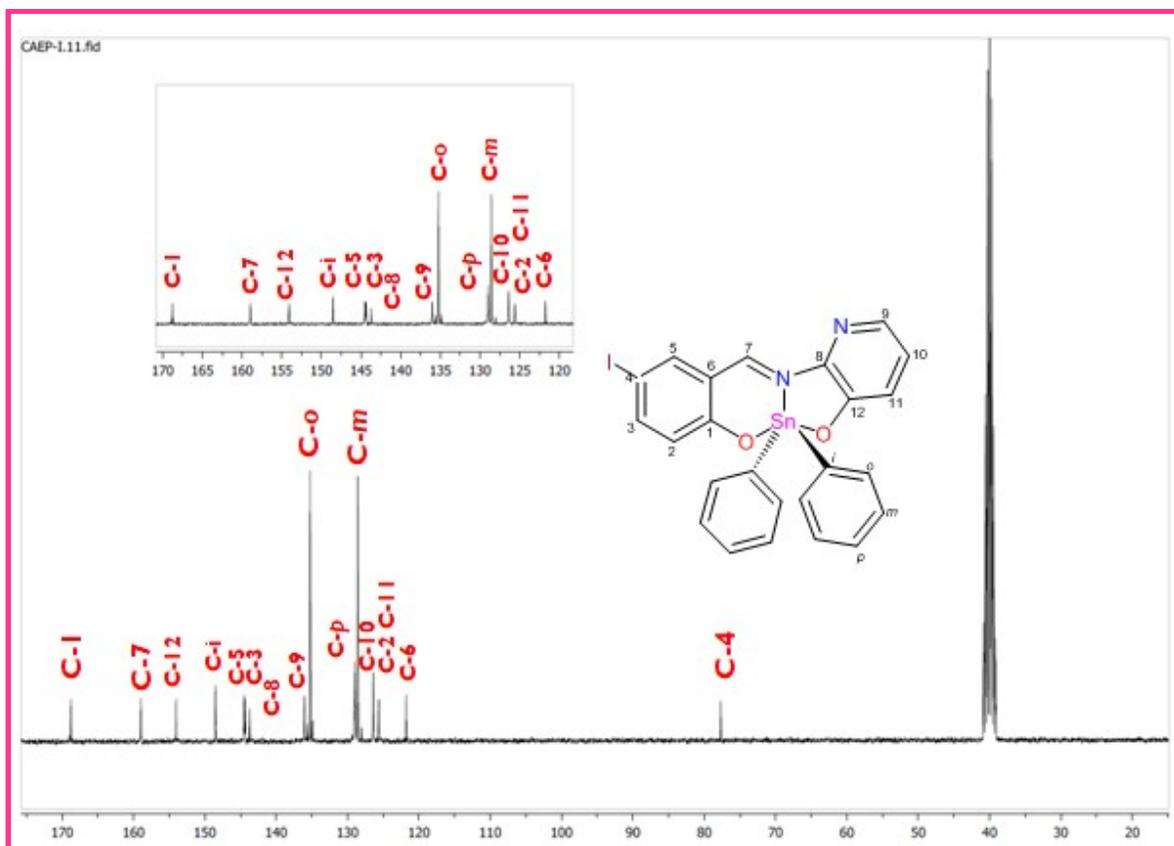


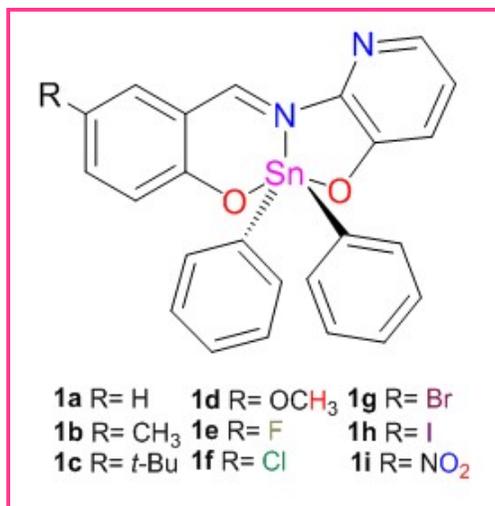
Figura 10.2.4.2.1. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto 1h.

10.2.4.3 Caracterización por RMN de ^{119}Sn de los complejos derivados de 2-amino-3-hidroxipiridina, salicilaldehído sustituido en la posición cinco y difenilestaño (IV).

La resonancia magnética de ^{119}Sn es una técnica espectroscópica que nos ayuda a conocer el número de coordinación de un compuesto de organoestaño en solución en función del desplazamiento químico observado, este depende del tipo de fragmento orgánico unido al átomo de estaño,^{44,45} para los complejos de difenilestaño se presenta dicha relación en la tabla 10.2.4.3.1.

Tabla 10.2.4.3.1 Desplazamientos químicos (δ) de RMN de ^{119}Sn en función del número de coordinación.

Sustituyente unido al átomo de estaño	Número de coordinación			
	4	5	6	7
Fenilo	+30 a -220	-250 a -340	-360 a -540	-600 y mayor



La resonancia magnética nuclear de ^{119}Sn para los complejos **1a-1i**, mostró desplazamientos químicos δ : -335 a -337 ppm en el disolvente no coordinante CDCl_3 , mismos que corresponden a compuestos pentacoordinados de acuerdo con la literatura, como ejemplo se muestra en la Figura 10.2.4.3.1 el espectro obtenido para el complejo **1h**. Mientras que en el disolvente coordinante sulfóxido de dimetilo ($\text{DMSO-}d_6$), se observaron desplazamientos químicos en un intervalo comprendido entre δ : -430 a -452 ppm, mismos que corresponden a especies hexacoordinadas, lo que sugiere que el disolvente se ha coordinado al centro metálico, de igual manera se muestra en la Figura 10.2.4.3.2 el espectro obtenido para el complejo **1h**.²⁶ En la tabla 10.2.4.3.2 se presentan los desplazamientos químicos observados para en cada uno de los disolventes.

Tabla 10.2.4.3.2. Desplazamientos químicos (δ) de RMN de ^{119}Sn para los compuestos **1a-1i** en disolvente coordinante y no coordinante.

Complejo	DMSO- d_6	CDCl_3
1a	-435	-337
1b	-440	-336
1c	-443	-336
1d	-443	-336
1e	-443	-336
1f	-433	-336
1g	-432	-335
1h	-452	-335
1i	-430	-335

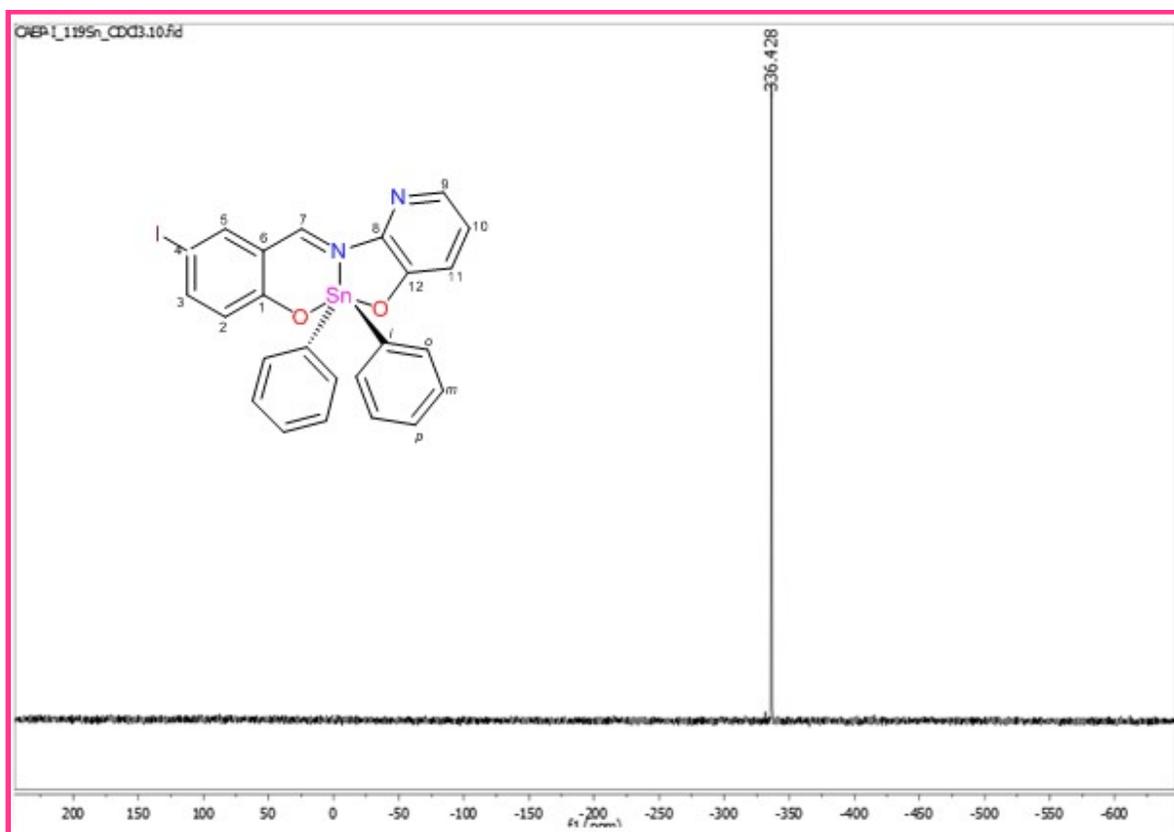


Figura 10.2.4.3.1. Espectro de RMN de ^{119}Sn en CDCl_3 del complejo **1h**.

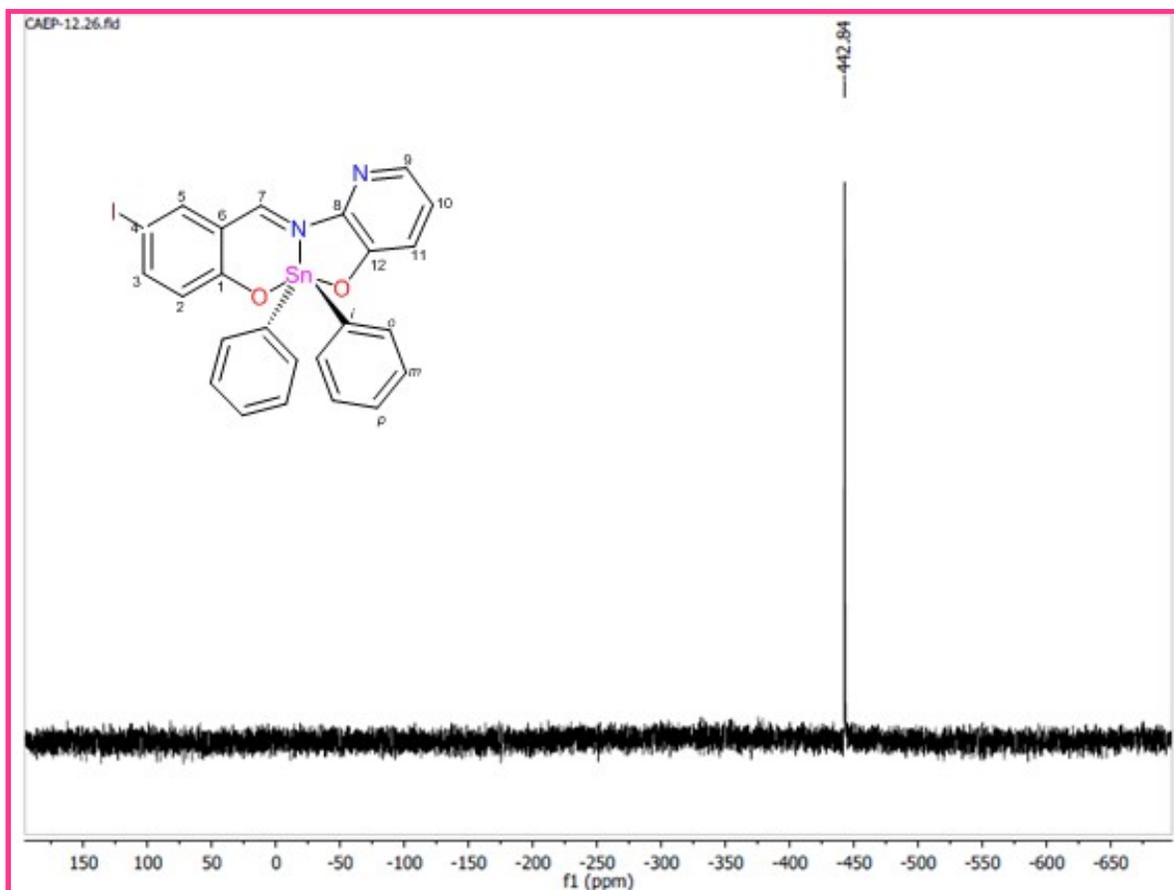


Figura 10.2.4.3.2. Espectro de RMN de ^{119}Sn en DMSO del complejo **1h**.

10.2.5 Caracterización por espectrometría de masas (FAB⁺ y DART⁺).

Los espectros de masas para los compuestos **1a-1i** fueron obtenidos mediante dos técnicas, las cuales fueron: la técnica DART⁺ (análisis directo en tiempo real) (**1a**, **1e** y **1i**) como ejemplo de ello, en la Figura 10.2.5.2 muestra el espectro de masas realizado para el complejo **1e** y FAB⁺ (bombardeos de átomos acelerados) (**1b**, **1c**, **1d**, **1f**, **1g** y **1h**), de igual manera en la figura 10.2.5.1 muestra el espectro de masas para el complejo **1h**. Los espectros exhibieron el ion molecular $[\text{M}^++1]$ con una abundancia relativa de 7.5-100%, las cuales se encuentran enlistadas para cada uno de los complejos en la tabla 10.2.5.1.

Para los complejos **1e**, **1h** y **1i** se observaron los picos correspondientes a la pérdida de uno o dos grupos fenilo $[\text{M}^+-\text{Ph}]$ y $[\text{M}^+-2\text{Ph}]$, los cuales se encuentran

unidos al átomo de estaño, como ejemplo en la Figura 10.2.5.3 se muestran las pérdidas de los grupos fenilo del complejo **1h**. Para el complejo **1c** únicamente se detectó el pico correspondiente a la pérdida de un grupo fenilo [$M^+ - Ph$]. En la tabla 10.2.5.2 se presentan los iones correspondientes a las pérdidas de los anillos aromáticos de los complejos **1a-1i**.

Tabla 10.2.5.1. Ion molecular y abundancia relativa de los compuestos **1a-1i**.

Compuesto	$[M^+ + 1]^+$	Abundancia
1a	487	100%
1b	501	100%
1c	542	100%
1d	516	7.50%
1e	505	100%
1f	521	20.24%
1g	564	10.81%
1h	613	50%
1i	532	100%

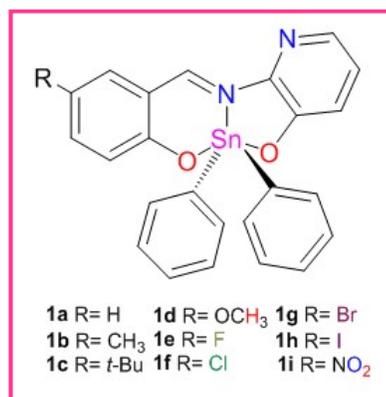
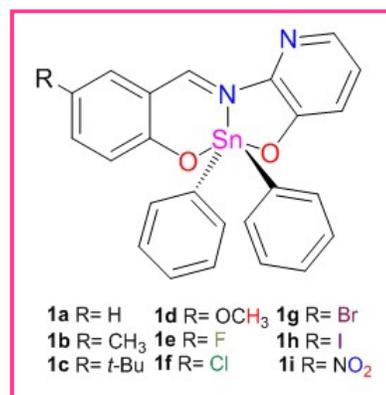


Tabla 10.2.5.2. Iones correspondientes a las pérdidas de los anillos aromáticos.

Compuesto	$M^+ + 1$	$M^+ - Ph$	$M^+ - 2Ph$
1a	487	-	-
1b	501	-	-
1c	542	464	-
1d	516	-	-
1e	504	426	349
1f	521	-	-
1g	564	-	-
1h	612	534	457
1i	531	454	376



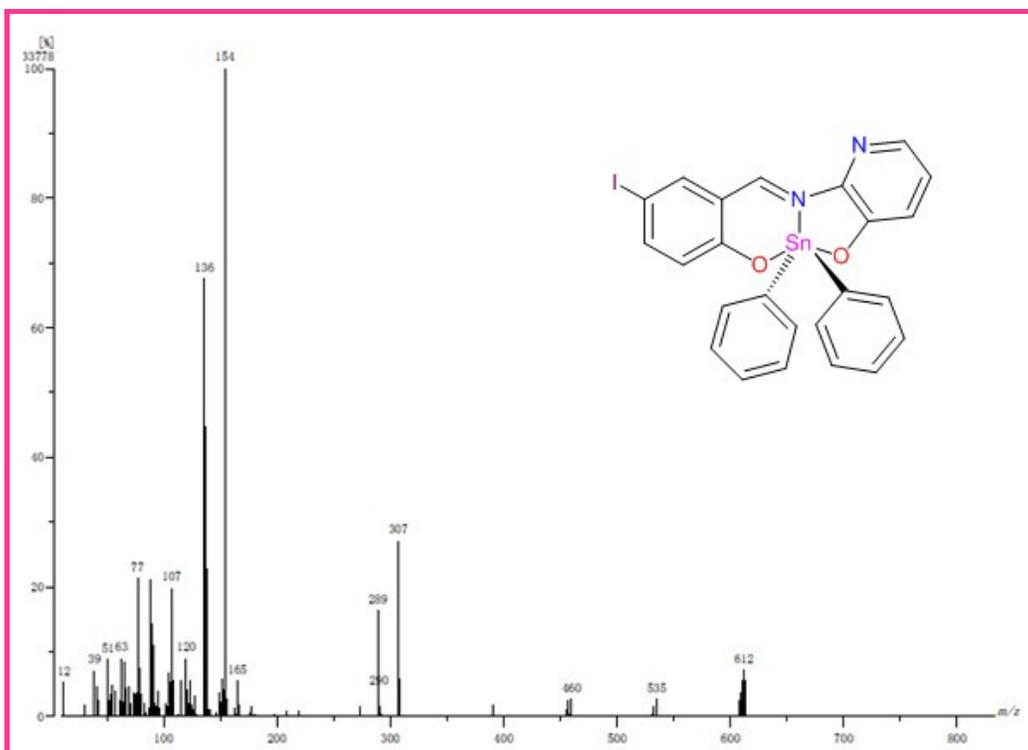


Figura 10.2.5.1. Espectro de masas (FAB⁺) para el complejo 1h.

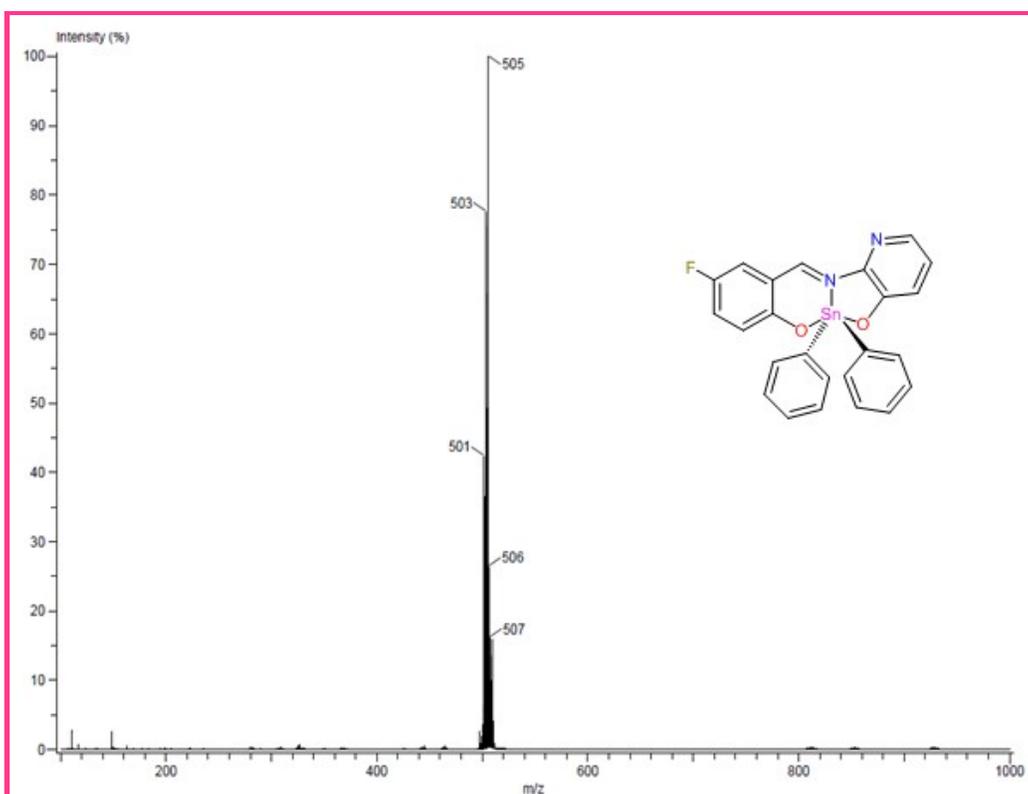


Figura 10.2.5.2. Espectro de masas (DART⁺) para el complejo 1e.

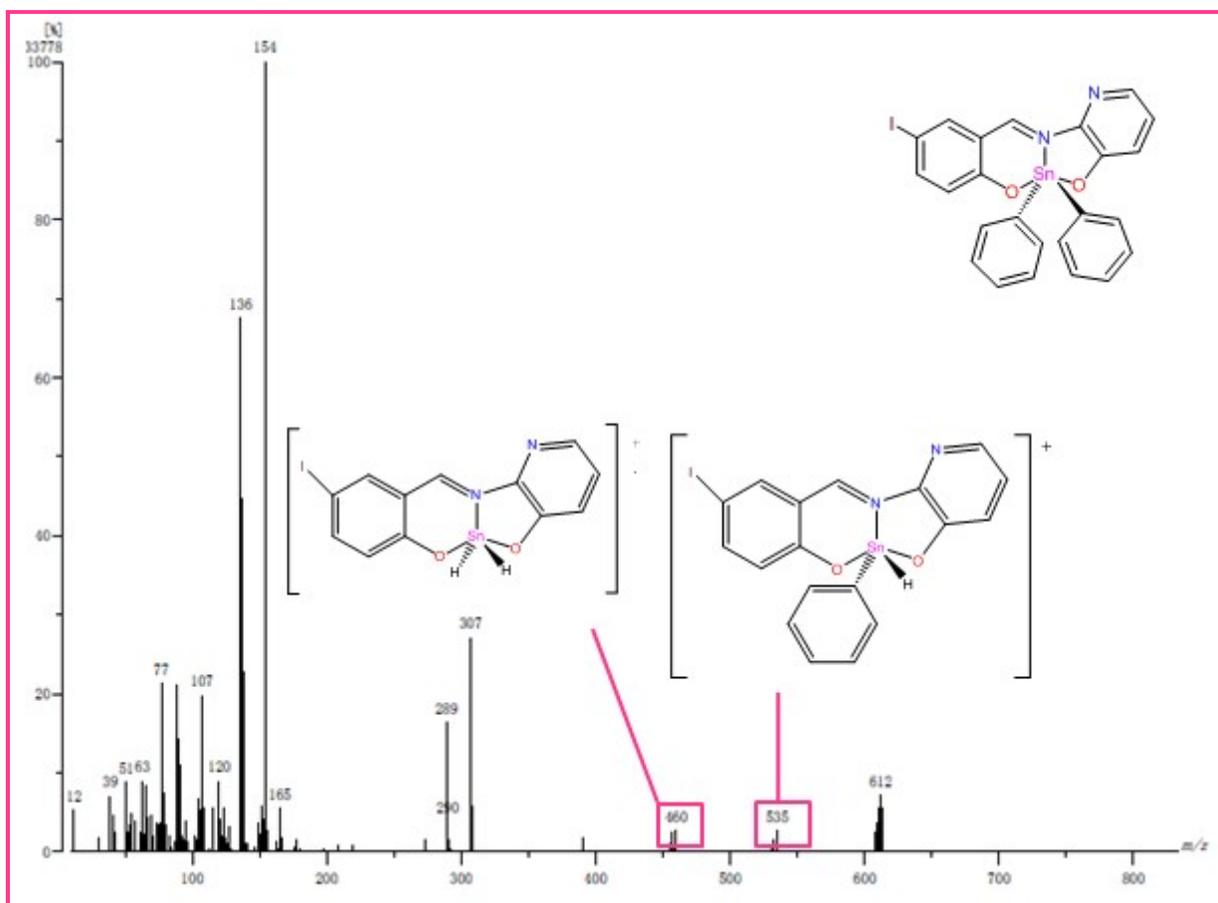


Figura 10.2.5.3. Espectro de masas (FAB⁺) para el complejo **1h** con las pérdidas de los grupos fenilo.

10.2.6 Difracción de rayos-X de monocristal.

Para los compuestos **1b**, **1e**, **1h** y **1i** se obtuvieron cristales adecuados para el correspondiente estudio de rayos-X de monocristal que se lograron cristalizar en una mezcla cloroformo-heptano. Las estructuras moleculares indican la formación de monómeros y una geometría intermedia entre pirámide de base cuadrada y bipirámide trigonal (BPT) (Figura 10.2.6.1). Los datos cristalográficos y de refinamiento se encuentran en la tabla 10.2.6.1, las distancias de enlace seleccionadas se muestran en la tabla 10.2.6.2 y los ángulos de enlace seleccionados se presentan en la tabla 10.2.6.3.

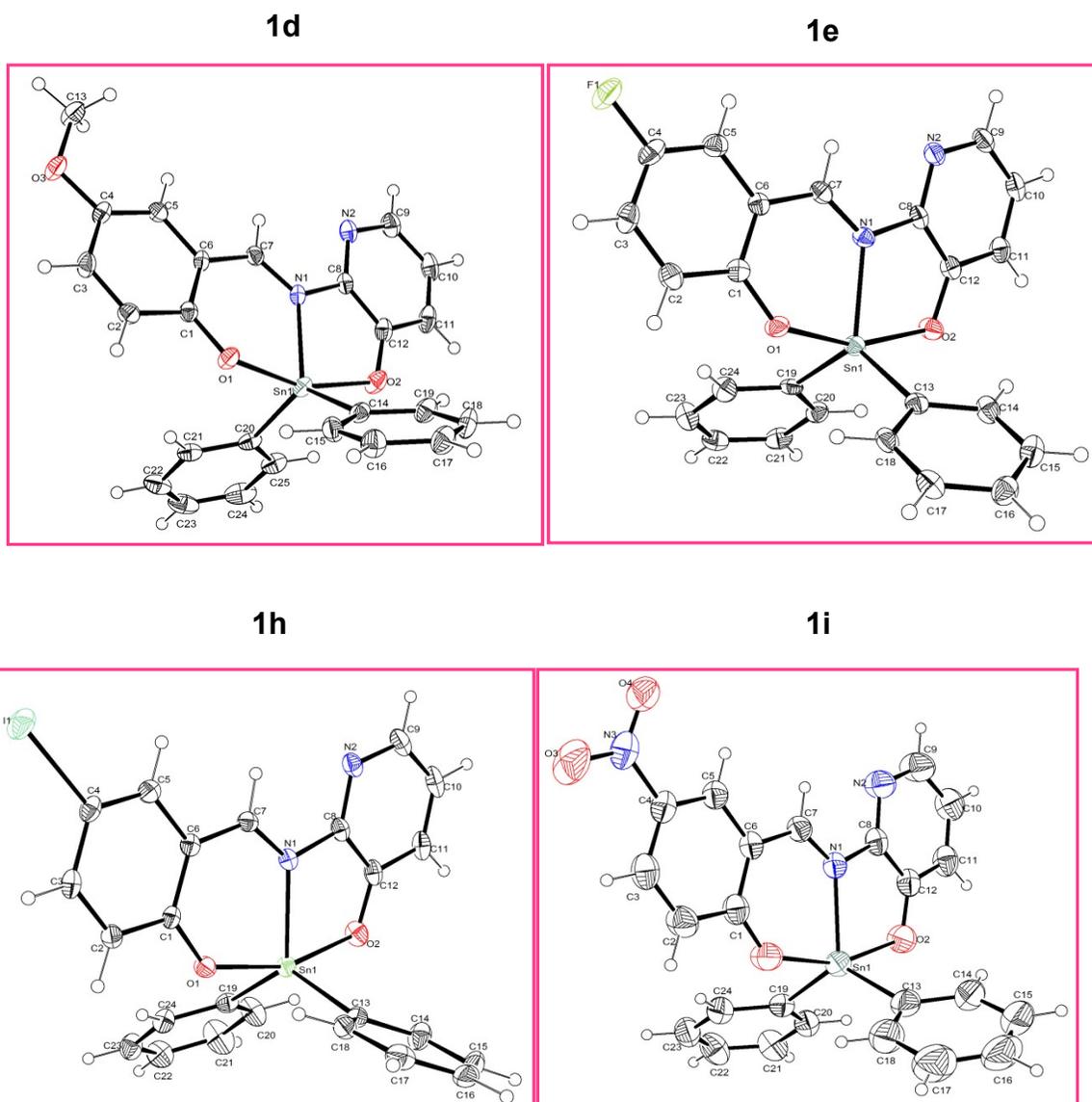


Figura 10.2.6.1. Perspectiva molecular de los complejos **1d**, **1e**, **1h** y **1i** de difenilestaño obtenidos a partir de 2-amino-3-hidroxipiridina.

Tabla 10.2.6.1. Datos cristalográficos para los complejos **1d**, **1e**, **1h** y **1i**.

Parámetro	1d	1e	1h	1i
Fórmula	C ₂₅ H ₂₀ N ₂ O ₃ Sn	C ₂₄ H ₁₇ FN ₂ O ₂ Sn	C ₂₄ H ₁₇ IN ₂ O ₂ Sn	C ₂₄ H ₁₇ N ₃ O ₄ Sn
P.M. (g/mol)	515.12	503.08	610.98	530.09
Temperatura (K)	150	150	150	280
Tamaño	0.71073Å	0.71073Å	0.71073Å	0.71073Å
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P2 _{1/n}	P2 _{1/n}	P2 _{1/c}	P2 _{1/c}
a (Å)	12.5209 (5) Å	11.6172(4) Å	11.7157(6) Å	18.2331(13) Å
b (Å)	13.3948 (6) Å	13.6253(4) Å	20.7232(10) Å	10.6850(6) Å
c (Å)	12.8807(5) Å	12.8569(5) Å	8.8063(4) Å	11.3780 (6) Å
α (Å)	90°	90°	90°	90°
β (Å)	99.8100(10)°	101.4090(10) °	90.8793(13) °	94.933(4) °
γ (Å)	90°	90°	90°	90°
v (Å)	2128.70(15) Å	1994.88(12) Å	2137.80(18)Å	2208.5(2) Å
Z	4	4	4	4
ρ (g/cm ³)	1.607 Mg/m ³	1.675 Mg/m ³	1.898 Mg/m ³	1.594 Mg/m ³
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	1.230	1.314	2.663	1.193
F (000)	1032	1000	1176	1056
Rango de recopilación de datos (Θ)	2.211 a 25.383°	2.201 a 25.405°	2.513 a 25.361°	2.211 a 25.403°
No. Reflex. Colectadas	17146	18307	35452	16175
No. Reflex. Independientes (R _{int})	3914 [R(int) = 0.0429]	3656 [R(int) = 0.0335]	3918 [R(int) = 0.0286]	4023 [R(int) = 0.0301]
Datos/ Restricciones/Parámetros	3914 / 0 / 281	3656 / 0 / 271	3918/ 0 / 271	4023/ 0 /289
GOOF	1.065	1.138	1.093	1.118
Índices finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0348, wR2 = 0.0626	R1 = 0.0341, wR2 = 0.0648	R1 = 0.0279, wR2 = 0.0665	R1 = 0.0379, wR2 = 0.0716
Índices finales (todos los datos)	R1 = 0.0547, wR2 = 0.0677	R1 = 0.0446, wR2 = 0.0689	R1 = 0.0308, wR2 = 0.0682	R1 = 0.0654, wR2 = 0.0831
Δρ _{max} / Δρ _{mi} (e Å ⁻³)	1.196 y - 0.400e.Å ⁻³	1.060 y -0.539 e.Å ⁻³	1.376 y - 0.451e.Å ⁻³	0.452 a -0.310 e.Å ⁻³

Tabla 10.2.6.2. Distancias de enlace (Å) seleccionadas para las estructuras moleculares **1d**, **1e**, **1h** y **1i**.

Distancia	1d	1e	1h	1i
Sn(1)-N(1)	2.173 (3)	2.169 (3)	2.169 (3)	2.173 (3)
Sn(1)-C(13)	2.122 (3)	2.118 (4)	2.120 (3)	2.110 (5)
Sn(1)-C(19)	2.177 (3)	2.123 (3)	2.122 (3)	2.110 (4)
Sn(1)-O(1)	2.078 (2)	2.078 (2)	2.086 (2)	2.092 (3)
Sn(1)-O(2)	2.111 (2)	2.112(2)	2.101 (2)	2.105 (3)
C(7)-N(1)	1.299 (4)	1.289 (4)	1.299 (4)	1.297 (4)
C(8)-N(1)	1.430 (4)	1.428 (4)	1.423 (4)	1.426 (4)
C(8)-N(2)	1.326 (4)	1.326 (4)	1.324 (4)	1.319 (5)
C(9)-N(2)	1.338 (4)	1.334 (5)	1.339 (5)	1.339 (5)
C(1)-O(1)	1.323 (3)	1.318 (4)	1.314 (4)	1.296 (5)
C(12)-O(2)	1.329 (4)	1.335 (4)	1.325 (4)	1.322 (5)
C(1)-C(6)	1.410 (4)	1.414 (5)	1.418 (5)	1.421 (5)
C(8)-C(12)	1.399 (4)	1.393 (5)	1.407 (5)	1.378 (5)

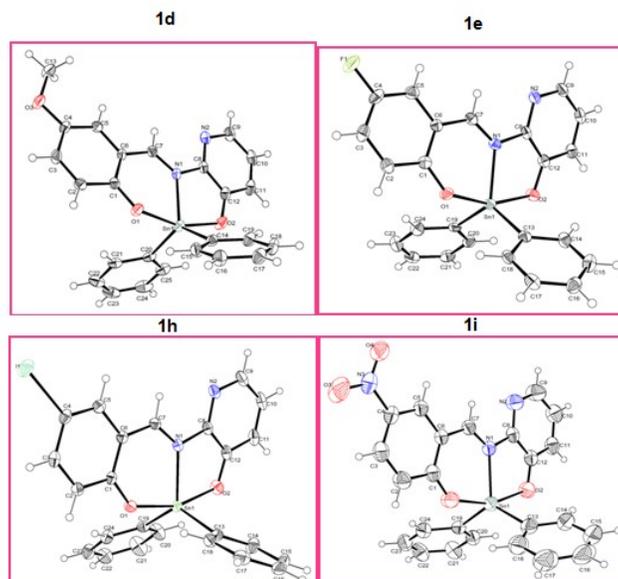
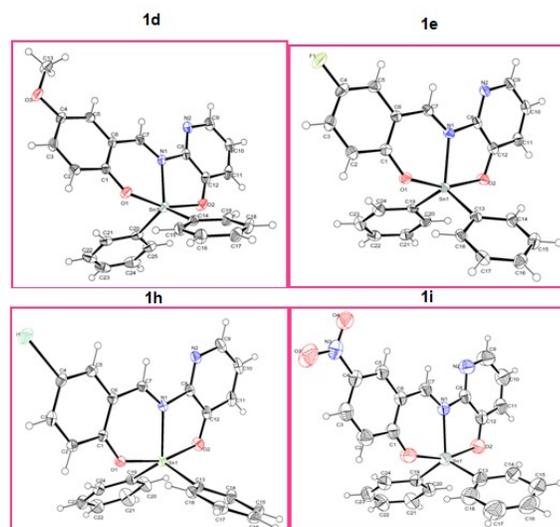


Tabla 10.2.6.3. Ángulos de enlace (°) seleccionados para las estructuras moleculares **1d**, **1e**, **1h** y **1i**.

Ángulo	1d	1e	1h	1i
C(13)-Sn(1)-C(19)	129.4 (1)	124.5(1)	131.1 (1)	129.3 (2)
O(1)-Sn(1)-C(13)	92.3 (1)	93.6 (1)	94.6 (1)	93.4 (2)
O(2)-Sn(1)-C(13)	93.0 (1)	94.2 (1)	95.1 (2)	95.1 (2)
O(2)-Sn(1)-C(19)	96.1 (1)	95.5 (1)	93.6 (2)	94.4 (1)
O(1)-Sn(1)-C(19)	95.5 (1)	94.8 (1)	92.2 (2)	93.9 (1)
O(1)-Sn(1)-C(1)	130.6 (2)	131.1 (2)	133.8 (2)	134.4 (3)
O(2)-Sn(1)-O(1)	160.0 (9)	160.3 (9)	161.1 (1)	160.3 (1)
N(1)-Sn(1)-C(13)	122.0 (1)	118.3 (1)	108.7 (1)	113.4 (1)
N(1)-Sn(1)-C(19)	108.6 (1)	117.1 (1)	120.2 (1)	117.2 (1)
N(1)-Sn(1)-O(1)	83.6 (8)	83.3 (1)	83.6 (9)	83.1 (1)
N(1)-Sn(1)-O(2)	77.3 (9)	77.1 (1)	77.9 (1)	77.2 (1)
C(6)-C(7)-N(1)	126.7	126.9 (3)	127.0 (3)	127.3 (4)
C(1)-C(6)-C(7)	123.7 (3)	123.6 (3)	123.9 (3)	123.7 (3)
C(8)-C(7)-N(1)	119.9 (3)	120.0 (3)	120.1 (3)	120.0 (3)
C(12)-O(2)-Sn(1)	115.3 (19)	115.0 (2)	114.2 (2)	115.5 (2)
C(7)-N(1)-Sn(1)	127.6 (2)	127.4 (2)	128.4 (2)	128.2 (3)



El estudio de difracción de rayos-X de monocristal mostró que los compuestos cristalizaron en el sistema cristalino monoclinico, los compuestos **1d** y **1e** cristalizaron en el grupo espacial $P2_{1/n}$ y los compuestos **1h** y **1i** en el grupo espacial $P2_{1/c}$.

Para todos los complejos se observó que, el nitrógeno imínico forma sistemas aromáticos con el átomo de estaño que da lugar a dos sistemas heterocíclicos, uno de seis y otro de cinco miembros por coordinación de los átomos de oxígeno.

En el caso de los complejos de estaño (IV) aquí presentados la distancia de enlace **Sn-N** se encuentran en el intervalo 2.169(3) a 2.173(3) Å, los cuales son mayores a la suma de radios covalentes de estaño y nitrógeno (2.10 Å), pero menor a la correspondiente suma de radios de van de Waals (3.75 Å), confirmando de esta manera la presencia de enlace de coordinación **Sn-N**.

En este contexto dichos valores son menores en comparación a sus análogos descritos en la literatura, los cuales poseen una distancia de enlace **Sn-N** es 2.189 Å para compuestos de complejos de dimetilestaño (IV) y salicilaldehídos con sustituyentes electrodonadores¹⁹, para complejos de diorganoestaño (IV) con anillo piridínico se tiene un valor de 2.187(2) Å¹⁸ y para complejos de salicilaldehído y *o*-aminofenol con los fragmentos fenilo, vinilo y sus aductos con cloruros y bromuros, los valores de distancia de enlace se encuentran en el intervalo 2.178(5)-2.227(2)Å²⁷.

Por otro lado, la distancia de enlace **Sn(1)-O(2)** es de 2.107(3) Å y para **Sn(1)-O(1)** es de 2.122(3) Å, las cuales son menores a la suma de radios covalentes entre estaño y oxígeno (2.13 Å), lo que indica la presencia de enlaces covalentes.²⁸ Las cuales son similares a las encontradas en los complejos derivados de salicilaldehído y 2-amino-3-hidroxipiridina, la distancia de enlace **Sn(1)-O(2)** y **Sn(1)-O(1)** que se obtuvieron para el complejo **1e** es 2.112(2) Å y 2.078 (2) Å, para el complejo **1h** fue 2.101(2) Å y 2.086(2) Å, para el complejo **1i** se obtuvieron 2.111(2) Å y 2.078(2) Å y finalmente para el complejo **1d** fueron 2.105(3) Å y 2.092(3) Å, respectivamente. En todos los casos las distancias son más cortas que

las descritas en la literatura para complejos análogos cuyos sustituyentes unidos al metal son metilos, como resultados del aumento en la acidez del metal por la presencia de los sustituyentes fenilo.¹⁸

Los ángulos de enlace O(2)-Sn(1)-O(1), C(13)-Sn(1)-C(19) y C(12)-O(2)-Sn(1) presentan valores de 160.3(9)°, 124.5(1)° y 115.0(2)° para el complejo **1e**, los valores para el complejo **1h** fueron 161.1(1)°, 131.1(1)° y 114.2(2)°, para el complejo **1i** son 160.0(9)°, 129.4(1)° y 115.3 (9)° y finalmente para el complejo **1d** son 160.3(1)°, 129.3(2)° y 115.5(2)° respectivamente; mientras que los ángulos de enlace N(1)-Sn(1)-C(13) y N(1)-Sn(1)-C(19) mostraron magnitudes de 118.3(1)° y 117.1(1)° para el complejo **1e**, para el complejo **1h** fueron 108.7(1)° y 120.2(1)°, para el complejo **1i** se obtuvieron 122.0(1)° y 108.6(1)° y finalmente para el complejo **1d** son 113.4(1)° y 117.2(1)°, los cuales son similares a los valores de los compuestos de complejos de dimetilestano (IV) y salicilaldehídos con sustituyentes electrodonadores¹⁹, a los complejos de diorganoestano (IV) con anillo piridínico y a los complejos de salicilaldehído y *o*-aminofenol con los fragmentos fenilo, vinilo y sus aductos con cloruros y bromuros.²⁷

Los complejos **1d**, **1e**, **1h** y **1i** poseen una geometría pentacoordinada distorsionada entre bipirámide trigonal y pirámide de base cuadrada, por lo tanto se procedió a cuantificar el grado de distorsión de dichas estructuras, utilizando el parámetro τ el cual establece que para una estructura de bipirámide trigonal ideal (BPT) $\tau=1$, mientras para una pirámide de base cuadrada (PC) $\tau=0$.

Con base a lo anterior, todos los complejos presentaron una estructura intermedia, donde los complejos **1d**, **1e**, **1h** y **1i** presentaron los siguientes valores $\tau=0.59$, $\tau=0.50$, $\tau=0.51$ y $\tau=0.52$, respectivamente (Figura 10.2.6.1), los cuales son similares a los descritos en la literatura para sus análogos de dimetilestano (IV).

En comparación con complejos derivados de *o*-aminofenol y salicilaldehído de difenilestano (IV), los cuales obtuvieron una geometría bipirámide trigonal alrededor del átomo de Sn, donde los fenilos ocupan posiciones ecuatoriales.¹⁵

10.3 Actividad biológica

10.3.1 Determinación de la toxicidad en *Artemia salina*.

Artemia salina son crustáceos minúsculos de cuerpo blanco, de color carmelita y transparentes a la luz, es un zooplancton invertebrado perteneciente a ecosistemas marinos y lagos salados. Este organismo es fácil de cultivar y manipular en el laboratorio porque se adapta fácilmente a las condiciones de prueba, es sensible a una gran variedad de compuestos tóxicos y genera resultados confiables; además de ser una alternativa poco costosa, sencilla y rápida de realizar.

La prueba de toxicidad a corto plazo con *Artemia salina* es un bioensayo que se basa en la determinación de la CL₅₀, la cuál es la concentración de un compuesto que provoca la muerte del 50% de las *Artemias salina* expuestas en 24 horas. Esta prueba se lleva a cabo exponiendo a una población homogénea de *Artemia salina* incubados en condiciones estáticas y son expuestos a diferentes concentraciones del compuesto que se desea evaluar.

Este bioensayo es aplicable para compuestos con estructuras y reactividad diversas, lo que le otorga la característica de ser de amplio espectro y gracias a eso ha sido utilizado como método de análisis para probar la toxicidad de anestésicos, pesticidas, herbicidas, insecticidas, micotoxinas, antibióticos, metales, arsénico, cromo, cadmio, estaño, zinc e incluso nanomateriales de ingeniería.^{29,30}

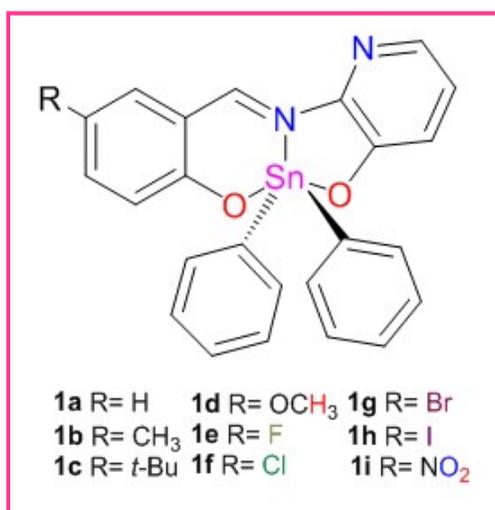
10.3.1.1 Toxicidad de los complejos de 2-amino-3-hidroxipiridina, salicilaldehído sustituido en la posición 5 y difenilestaño (IV).

Para los compuestos **1a-1i**, se evaluó su toxicidad mediante el ensayo *in vitro* de *Artemia salina*. Se realizó un cernimiento primario a tres concentraciones (100 µM, 10 µM y 1 µM) por triplicado, para determinar su porcentaje de letalidad y establecer así las concentraciones tóxicas preliminares. Todos los compuestos mostraron actividad, posteriormente se realizó la curva concentración-respuesta

cuantal, la metodología completa que se realizó se encuentra en la sección 14.1 del **Anexo de pruebas biológicas**. En la tabla 10.3.1.1.1 se muestran los valores de la concentración letal media en *Artemia salina* (CL_{50}) para los derivados de 2-amino-3-hidroxipiridina (**1a-1i**).

Tabla 10.3.1.1.1. CL_{50} de los complejos **1a-1i**.

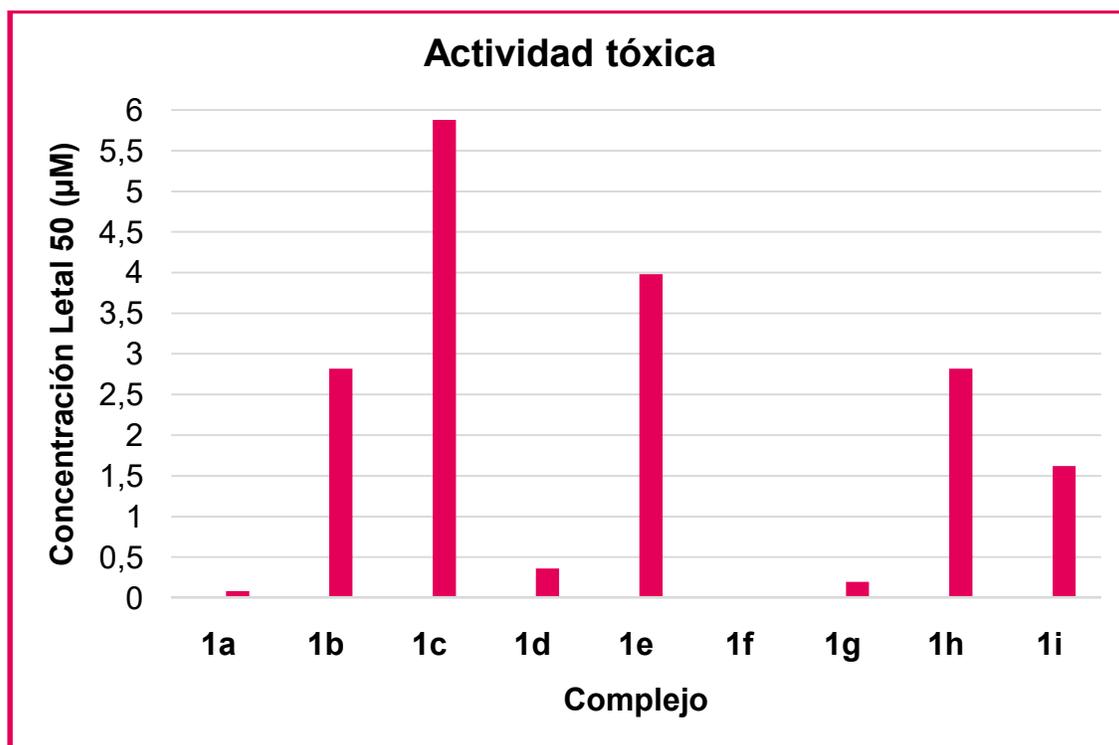
Compuesto	CL_{50} (μM)
1a	0.083
1b	2.82
1c	5.88
1d	0.36
1e	3.98
1f	0.022
1g	0.195
1h	2.82
1i	1.62
Control positivo: $K_2Cr_2O_7$	218.77



Los ensayos de toxicidad en *Artemia salina* mostraron para los complejos **1a-1i** mayor toxicidad que el dicromato de potasio ($K_2Cr_2O_7$) el cual fue utilizado como referencia. En la gráfica 10.3.1.1.1 muestra que la toxicidad va creciendo en función del sustituyente unido al anillo aromático, en el siguiente orden:



El compuesto **1c** cuyo sustituyente en el anillo aromático es *t*-Bu, presentó menor toxicidad, por el contrario, el compuesto **1f** presentó mayor toxicidad para los compuestos de difenilestaño (IV). Por otra parte, el compuesto **1e** (F) presentó una menor toxicidad que el compuesto **1a** (H), por esta razón el reemplazo bioisotérico H-F se ve favorecido. En este contexto el compuesto **1e** presentó menor toxicidad que los compuestos que poseen Cl o I, **1f** y **1h**, por lo tanto el reemplazo isotérico de halógeno es favorable. Finalmente, no se observó una tendencia de electronegatividad de los compuestos con los sustituyentes halógenos.



Gráfica 10.3.1.1.1.CL₅₀ de los compuestos **1a-1i**.

10.3.2 Estudio de la actividad citotóxica de los complejos **1a-1i**.

La determinación de actividad citotóxica de los complejos **1a-1i** de 2-amino-3-hidroxipiridina se realizó utilizando un ensayo de la sulforrodamina B (SRB) del

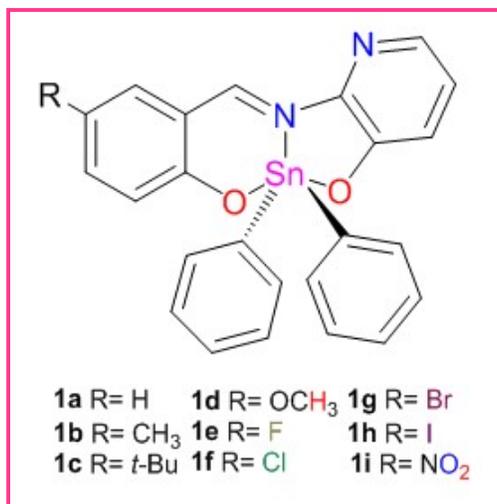
Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCL, por sus siglas en inglés). Se efectuó un ensayo biológico en las líneas celulares humanas de cáncer K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), SKLU-1 (pulmón) y una línea celular no tumoral de mono COS-7 (riñón de mono), y como control positivo *cis*-platino.

El tiempo de exposición de las líneas celulares humanas de cáncer con los complejos de difenilestaño en cuestión, así como con la línea celular de mono, fue de 48 horas, la metodología completa que se realizó se encuentra en la sección 14.2 del **Anexo de pruebas biológicas**.

Se realizó el cernimiento primario para determinar el porcentaje de inhibición de la proliferación celular en líneas celulares humanas cancerosas y en la línea celular sana de mono mencionadas anteriormente, después de obtener los resultados se procedió a realizar las curvas concentración-respuesta gradual. Los resultados de las CI_{50} (μM) se expresan como el promedio de tres replicas \pm desviación estándar media y los datos se presentan en la tabla 10.3.2.1.

Tabla 10.3.2.1. CI_{50} de los complejos **1a-1i**.

Compuesto	CI_{50} (μM)			
	K-562	HCT-15	SKLU-1	COS-7
1a	0.23 \pm 0.01	1.24 \pm 0.06	0.69 \pm 0.07	1.54 \pm 0.16
1b	0.36 \pm 0.03	1.91 \pm 0.07	0.73 \pm 0.064	1.98 \pm 0.081
1c	0.48 \pm 0.04	3.46 \pm 0.3	0.98 \pm 0.117	4.16 \pm 0.46
1d	0.22 \pm 0.015	1.78 \pm 0.09	0.54 \pm 0.06	1.24 \pm 0.18
1e	0.31 \pm 0.03	1.34 \pm 0.11	0.51 \pm 0.04	1.44 \pm 0.12
1f	0.34 \pm 0.05	1.35 \pm 0.05	0.49 \pm 0.03	1.63 \pm 0.19
1g	0.55 \pm 0.009	1.6 \pm 0.16	0.65 \pm 0.02	1.54 \pm 0.19
1h	0.14 \pm 0.042	1.75 \pm 0.11	0.56 \pm 0.01	1.76 \pm 0.08
1i	0.44 \pm 0.014	2.16 \pm 0.07	0.86 \pm 0.049	2.22 \pm 0.26
<i>cis</i>-platino	15.20 \pm 1.40	13.83 \pm 0.70	7.13 \pm 0.20	7.2 \pm 0.70



10.3.2.1 Relación estructura-actividad (SAR) de los complejos de difenilestaño.

Los ensayos de actividad citotóxica mostraron que los complejos **1a-1i** presentaron una mayor citotoxicidad que el *cis*-platino, utilizado como referencia. Los compuestos **1a-1i** no presentaron mayor citotoxicidad hacia la línea celular sana de mono (COS-7), en comparación con las líneas celulares humanas cancerosas que presentaron una citotoxicidad mayor.

La tendencia que se presentó en cada una de las líneas celulares cancerosas son:

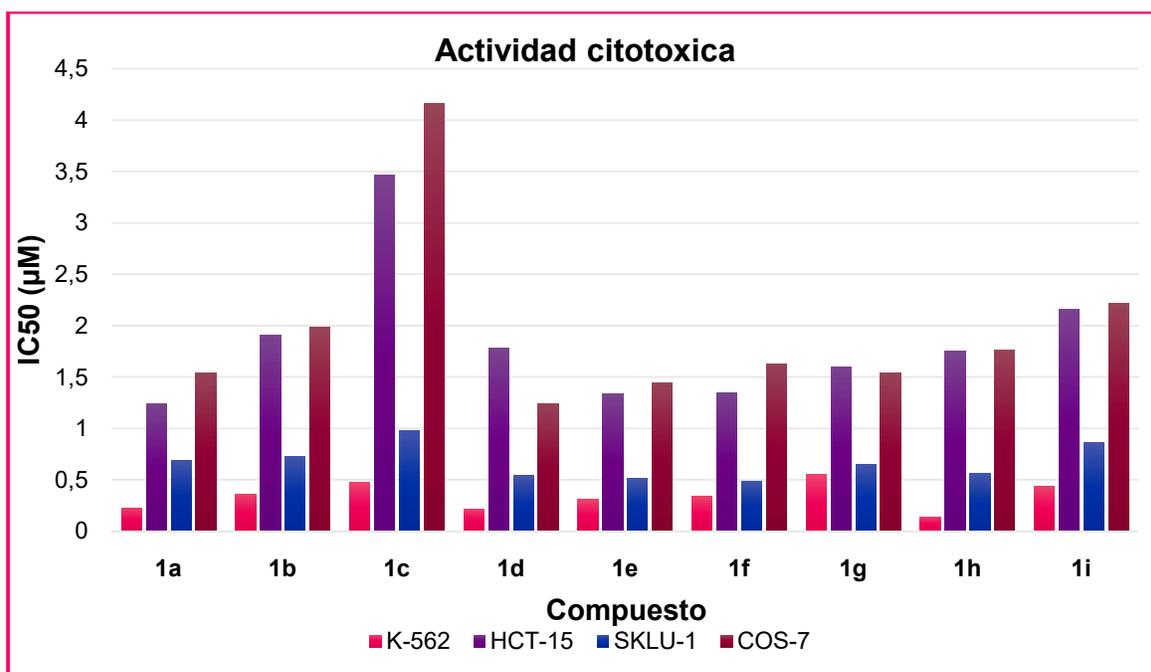
Línea celular K-562 es: I > OCH₃ > H > F > Cl > CH₃ > NO₂ > t-Bu > Br

Línea celular HCT -15 es: H > F > Cl > Br > I > OCH₃ > CH₃ > NO₂

Línea celular SKLU-1 es: Cl > F > OCH₃ > I > Br > H > CH₃ > NO₂ > t-Bu

En la gráfica 10.3.2.1.1 se muestra que el compuesto con mayor citotoxicidad para la línea celular K-562 (leucemia mielógena crónica) fue el complejo **1h**, siguiéndole con una actividad citotóxica muy similar **1a** y **1d**. Mientras que para la línea celular HCT-15 (colon) fue el complejo **1a** y siendo el complejo **1i** el que posee menor potencia. Para la línea celular SKLU-1 (pulmón) el complejo que posee mayor actividad citotóxica es **1f** y siendo el complejo **1c** el que posee la menor potencia.

Finalmente, para la línea celular sana de riñón de mono (COS-7) todos los complejos presentaron una potencia menor en comparación a las líneas celulares cancerosas y el complejo que presentó la menor citotoxicidad ante esta línea celular sana fue **1i**.



Grafica 10.3.2.1.1. CI₅₀ de los complejos **1a-1i**.

En la línea celular cancerosa K-562 (leucemia mielógena crónica) el compuesto más potente es el que tiene un átomo de **I** en la posición 4 (**1h**), esta posición es la misma en el complejo o bien en el salicilaldehído de partida, el reemplazo bioisostérico H-**F** no mejoró la potencia de los complejos propuestos, en cambio, el reemplazo bioisostérico **I-CH₃** si es una estrategia para optimizar los complejos anteriores y finalmente, el reemplazo isostérico de halógeno **I-Cl**, así como el reemplazo **I-Br**, es la estrategia que conduce a la optimización.

En la línea celular cancerosa HCT-15 (colon) el compuesto más potente es el que no está sustituido, es decir el compuesto **1a**, el reemplazo isostérico de halógeno **F-Cl** y **I-Br** es la estrategia de optimización que aumenta la actividad citotóxica de los complejos, así como el reemplazo bioisostérico **I-CH₃**.

En la línea celular cancerosa SKLU-1 (pulmón) el compuesto **1f** fue el que presentó mayor actividad citotóxica, el reemplazo bioisostérico I-CH₃ si es una estrategia para optimizar los complejos, así como el reemplazo isostérico de halógeno Cl-F y el reemplazo F-Br son estrategias que conducen a la optimización.

El reemplazo bioisostérico H-F no mejoró la potencia de los compuestos en ninguna línea celular, en cambio, el reemplazo bioisostérico I-CH₃ si es una estrategia para optimizar los complejos anteriores en las líneas celulares SKLU-1 y HCT-15, así como el reemplazo isostérico de halógeno es una estrategia de optimización para las líneas celulares K-562, SKLU-1 y HCT-15.

10.3.2.2 Relación estructura-actividad cuantitativa (2D-QSAR) de los complejos de difenilestaño.

La relación estructura-actividad cuantitativa (2D-QSAR) es un estudio en el cual la estructura química se correlaciona cuantitativamente con la actividad biológica o la reactividad, de igual manera permite estimar la actividad de compuestos no ensayados experimentalmente, al igual que nuevos compuestos propuestos teóricamente.

La actividad citotóxica de los complejos está dada por ecuaciones de primer grado para las líneas celulares humanas de cáncer HCT-15 y K-562, en ambos casos, la relación está dada de la forma:

$$\text{Log} (1/c) = a \pi + b \quad \text{Ecuación 1}$$

$$\text{Log} (1/c) = a Es + b \quad \text{Ecuación 2}$$

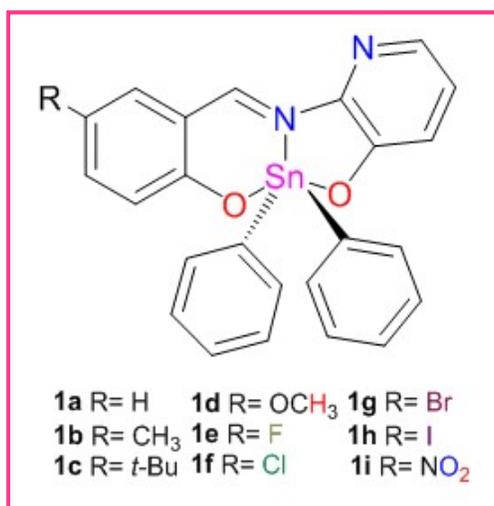
Donde C es la CI₅₀ (μM) de los complejos hacia la línea celular humana de cáncer en cuestión, π y Es son los descriptores de lipofilicidad y esteridad (en función del sustituyente presente en el anillo aromático de las moléculas), las constantes a y

b, son los coeficientes de regresión. Las correlaciones observadas fueron obtenidas mediante regresión lineal simple.⁴¹

Para las líneas celulares cancerosas K-562 y HCT-15 se obtuvieron los correspondientes modelos matemáticos, en función de π Hansch, como de E_s .⁴¹ Las correlaciones observadas fueron obtenidas mediante regresión lineal simple y se presentan en la tabla 10.3.2.2.1.

Tabla 10.3.2.2.1. Modelos matemáticos del estudio 2D-QSAR para derivados de 2-amino-3-hidroxipiridina y difenilestaño (IV)

Parámetros de regresión	Línea celular			
	K-562		HCT-15	
a	-0.1691	0.0984	-0.1161	0.0986
b	0.5728	0.5863	-0.0938	-0.0911
r²	0.6334	0.9217	0.8098	0.9890
r	0.7959	0.96	0.8998	0.9945
n	7	6	5	5
Valor F	8.6344	57.04	12.7655	271.5
Σ	0.0959	0.03654	0.0314	0.01121
Complejos	1a-1g	1a-1c, 1e-1f, 1i	1a, 1e-1h	1a, 1e, 1g-1i
Ecuación	1	2	3	4



La lipofilicidad de un fármaco es decisiva en su absorción, distribución y eliminación, pero también lo es para la unión con su diana farmacológica, ya que los enlaces hidrófobos que se producen tras desolvatación de ambas entidades constituyen la primera interacción fármaco-receptor antes de establecer otras interacciones polares. Entonces en cuanto más positivo es el valor de π , más lipofílico será el sustituyente.

La información anterior sugiere que la actividad citotóxica disminuye conforme aumenta el valor de E_s en forma proporcional del impedimento estérico, al contrario del parámetro π , la actividad citotóxica se incrementa conforme aumenta el valor de π en forma proporcional de la lipofilia de los sustituyentes considerados.

De acuerdo a lo observado en los modelos matemáticos, se puede apreciar que el modelo que está acorde a los resultados experimentales en la línea celular K-562 es la ecuación 2, ya que los valores que concuerdan con la regresión lineal es la siguiente tendencia: $\text{OCH}_3 > \text{H} > \text{F} > \text{Cl} > \text{CH}_3 > t\text{-Bu} > \text{Br}$, respectivamente, dicho modelo contiene tanto sustituyentes electrodonadores y electroattractores. Por lo que no es una estrategia de optimización el cambio bioisostérico H-F pero si es una estrategia de optimización el reemplazo isostérico de halógeno Cl-F.

Para la línea celular HCT-15 el modelo acorde a los resultados obtenidos es la ecuación 3, los valores que concuerdan con la regresión lineal es la siguiente tendencia: $\text{H} > \text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$, dicho modelo contiene sustituyentes halógenos, al ser más toxico el complejo sin sustituyente el reemplazo bioisostérico H-F no es una estrategia de optimización pero si es una estrategia de optimización el reemplazo halógeno Cl-F.

Estos resultados concuerdan con la relación cualitativa de isosterismo, ya que en ninguna línea celular, el reemplazo bioisostérico H-F no mejoró la potencia de los complejos propuestos. En cuanto al reemplazo I-CH₃ solo es una estrategia que conduce a la optimización cualitativa, así como el reemplazo isostérico de halógeno F-Br en la línea celular SKLU-1 y HCT-15. En cambio, el reemplazo isostérico Cl-F si es una estrategia para optimizar cuantitativamente los complejos

anteriores en las líneas celulares K-562 y HCT-15, por lo tanto el reemplazo isostérico de halógeno es la estrategia que conduce a la optimización de los complejos en todas las líneas celulares, así como para el reemplazo biosostérico pero en las líneas celulares SKLU-1 y HCT-15.

10.3.3 Evaluación de la actividad antioxidante mediante la técnica 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH).

Los radicales libres han sido relacionados en la patología de más de 50 enfermedades, aunque en la mayoría de los casos el estrés oxidativo parece ser una consecuencia de la enfermedad y no una causa, el papel que pueden desempeñar provocando reacciones en cadena y la progresión de la enfermedad por cambios degenerativos irreversibles, justifica la importancia de estos.³¹ La inhibición y/o propagación de la actividad oxidativa puede ser provocada por la acción de otras moléculas con actividad antioxidante que actúa gracias a que reacciona con radicales libres.³² Distintas investigaciones han hecho hincapié en diversos complejos de organoestaño (IV), presentan actividad antioxidante.³³

En este trabajo se describe la actividad antioxidante de los complejos **1a-1i**. Esta prueba evalúa la capacidad antioxidante de un compuesto usando el método químico del radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH), el cual se fundamenta en la medición de la capacidad de un antioxidante, en este caso de un compuesto de difenilestaño (IV), para estabilizar el radical DPPH.³⁴ La metodología se encuentra descrita en la sección 14.3 de **Anexo de pruebas biológicas**.

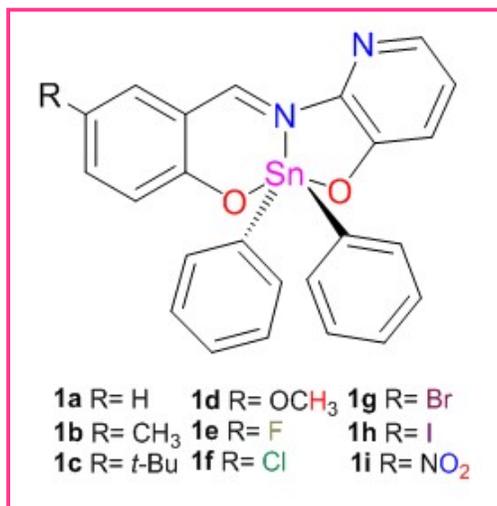
Inicialmente se realizó un ensayo de cernimiento a tres concentraciones, 1, 10 y 100 μM . Los resultados muestran que los compuestos sintetizados, a excepción del compuesto **1i**, obtuvieron un efecto contrario al deseado, es decir, un efecto prooxidante que favorece la oxidación por el radical libre DPPH con la reducción de transporte de átomos de hidrógeno. Dado los resultados obtenidos en el ensayo de cernimiento primario, se decidió no obtener la CI_{50} de los compuestos,

debido a que no presentaron una actividad antioxidante. En la tabla 10.3.3.1 se muestran los valores obtenidos de los compuestos **1a-1i**.

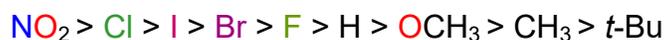
Tabla 10.3.3.1. Datos de los complejos **1a-1i** en el ensayo de cernimiento de DPPH.

*Valores de la CI_{50} (μM).

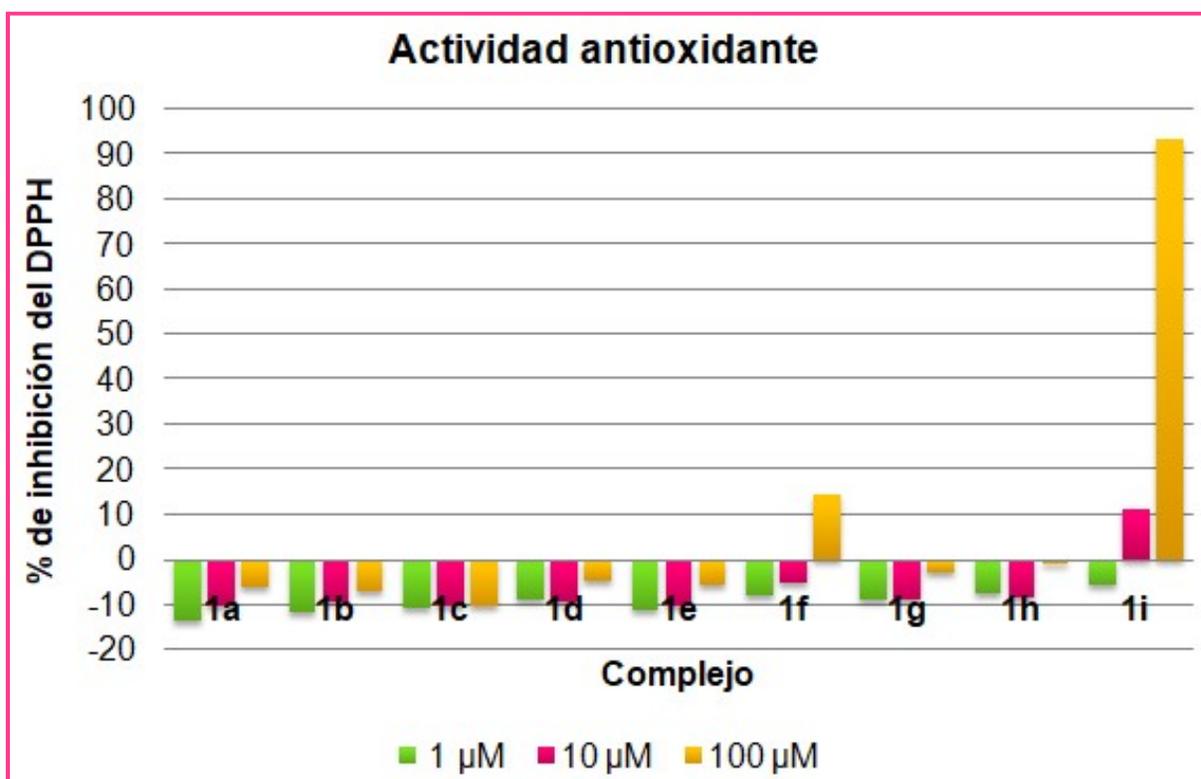
Compuesto	% de inhibición		
	Concentración (μM)		
	1	10	100
1a	-13.34	-10.11	-6.04
1b	-11.42	-9.15	-6.82
1c	-10.89	-10.29	-9.99
1d	-8.91	-9.15	-4.49
1e	-10.24	-10.17	-5.5
1f	-8.01	-5.26	14.41
1g	-8.85	-9.03	-2.63
1h	-7.48	-8.55	-1.02
1i	-5.38	11.42	93.24
α-Tocoferol	41.15*		
Quercetina	10.87*		



De acuerdo a la tabla anterior, se muestra que el compuesto electroattractor **1i** (NO_2) fue el más activo con un porcentaje de inhibición de 93.24. La tendencia es la siguiente:



De acuerdo a la gráfica 10.3.3.1, los datos obtenidos en esta prueba indican que los compuestos de difenilestaño (IV) derivados de la 2-amino-3-hidroxipiridina no presentan actividad atrapadora del radical DPPH y el efecto prooxidante puede ser potenciada por la presencia del estaño.



Grafica 10.3.3.1. Representación del porcentaje de inhibición de los compuestos **1a-1i**.

10.3.4 Evaluación de la actividad antioxidante mediante la técnica Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS).

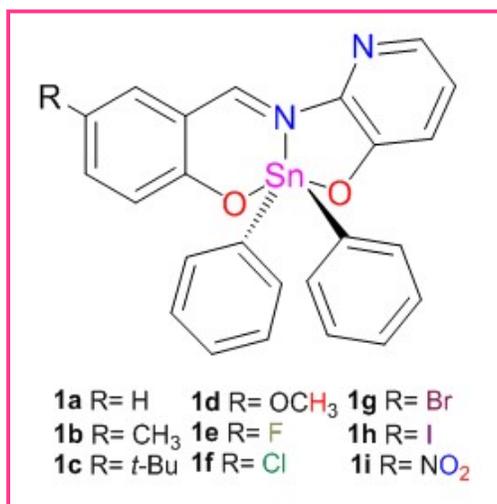
El ensayo de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) permite evaluar la actividad antioxidante, en el cual se cuantifica la inhibición de la peroxidación de

lípidos del cerebro de rata por la presencia de compuestos no estudiados anteriormente. Para los compuestos de organoestaño (IV) se realizó un cernimiento a las concentraciones de 1, 10 y 100 μM , tabla 10.3.4.1. La metodología se encuentra descrita en la sección 14.4 del **Anexo de pruebas biológicas**.

Tabla 10.3.4.1. Datos de los complejos **1a-1i** en el ensayo de cernimiento de TBARS.

*Valores de la CI_{50} (μM).

Complejo	% de inhibición		
	Concentración (μM)		
	1	10	100
1^a	-23.87	8.43	38.61
1b	-47.48	-11.69	38.37
1c	-14.19	56.93	47.22
1d	-45.41	-3.29	66.21
1e	-7.19	58.13	74.33
1f	-24.97	27.3	67.52
1g	-29.38	14.19	62.04
1h	-35.17	9.64	50.26
1i	-46.96	-29.52	70.09
BHT	12.86*		
Quercetina	4.11*		
α -tocoferol	596.09*		



En todos los casos, tenemos un comportamiento peculiar de los complejos, a una concentración de 1 μM todos los compuestos muestran una actividad contraria a la esperada, actividad prooxidante, es decir, favorece la peroxidación de lípidos en cerebro de rata. A una concentración de 10 μM en los compuestos **1b**, **1d** y **1i** se sigue presentando el mismo comportamiento que en la concentración de 1 μM , mientras que en el resto de los compuestos se presenta la actividad antioxidante deseada, en cambio en los complejos **1e** y **1c** se presentó un incremento del porcentaje de inhibición mayor a 50 μM , valores que corresponden a 58.13 y 56.93. En todos los complejos se presentó un incremento en el porcentaje de inhibición al aumentar la concentración a 100 μM , los compuestos que presentaron mayor porcentaje de inhibición fueron **1e** y **1i**, con valores de 74.33 y 70.09, gráfica 10.3.4.1.

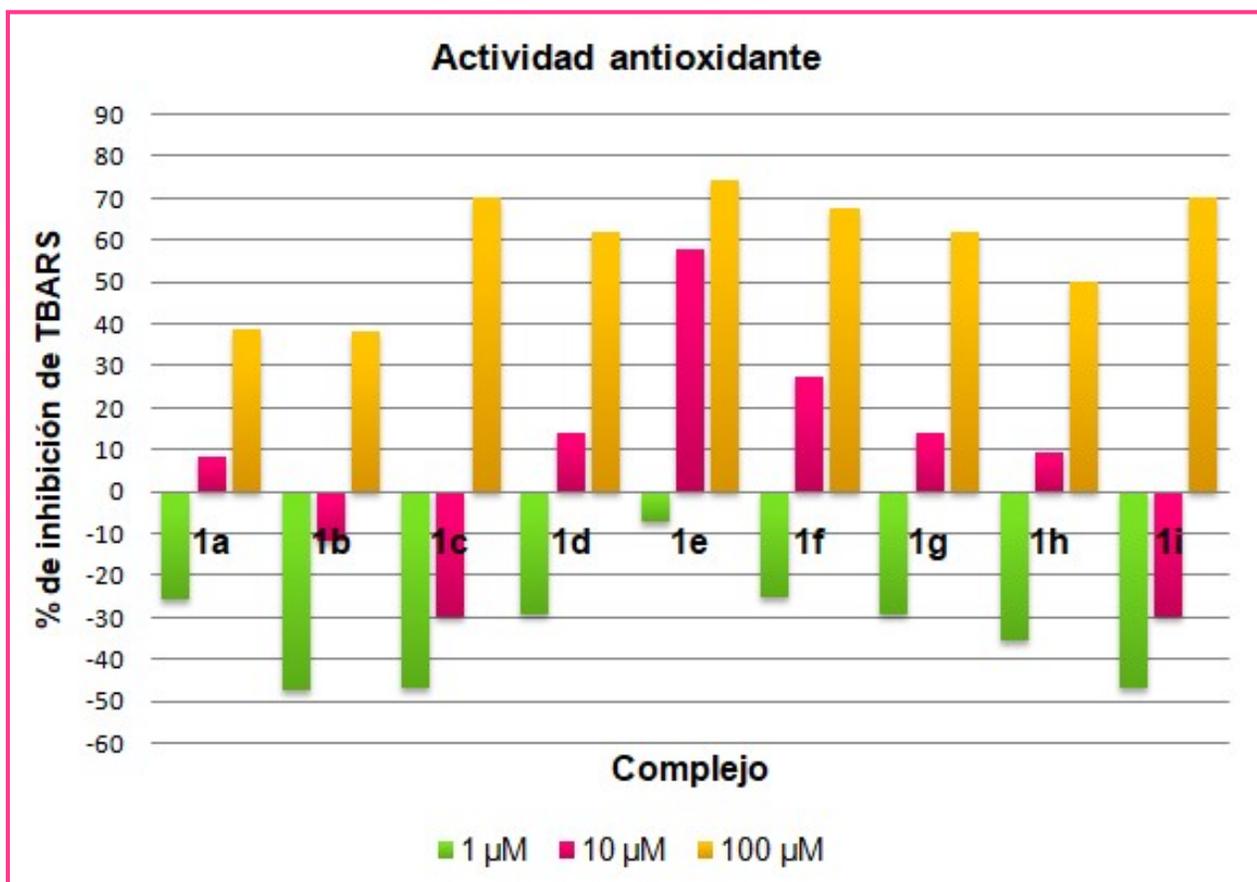
Al ordenar los compuestos de acuerdo con los que poseen de mayor a menor porcentaje de inhibición en la concentración 100 μM (es la concentración en la que todos los compuestos presentaron un porcentaje de inhibición mayor) la tendencia que se observa es:



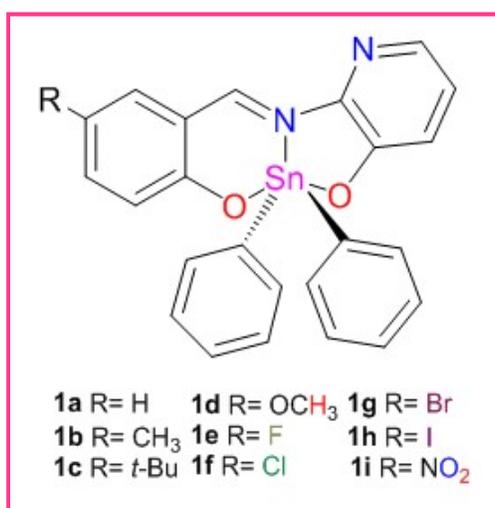
En general, con lo anterior se puede aseverar que los complejos con sustituyentes electrodonadores, electroattractores o halógenos podrían ser agentes

antioxidantes, pero los complejos **1a**, **1g** y **1h** podrían ser los complejos con mayor potencia que BTH y quercetina. Sin embargo, para el control de α -tocoferol la mayoría son más potentes.

Dado los porcentajes de inhibición no se realizó el procedimiento para obtener la CI_{50} de cada complejo. Considerando los valores obtenidos de los complejos, se puede aseverar que para estos compuestos la inclusión de un sustituyente al anillo aromático confiere en la actividad biológica, y este fenómeno se observa comparando el complejo **1a**, que no posee un sustituyente y tiene la menor actividad biológica comparando con el resto de los compuestos que si poseen un sustituyente pero a pesar de esto, ninguno de los complejos se puede proponer como posible agente antioxidante.



Grafica 10.3.4.1. Representación del porcentaje de inhibición de los compuestos **1a-1i** obtenidos en el cernimiento primario.



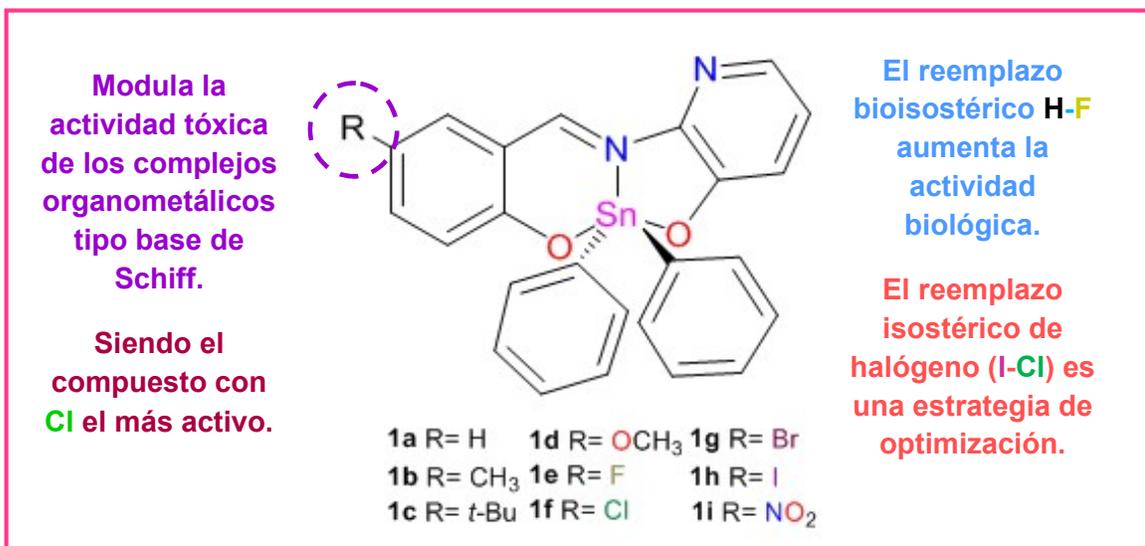
11. CONCLUSIONES

11.1 Conclusiones generales

- Se sintetizaron nueve compuestos de tipo difenilestaño (IV) derivados de 2-amino-3-hidroxipiridina y salicilaldehídos sustituidos (F, H, Cl, Br, I, NO₂, CH₃, OCH₃, *ter*-Bu), obteniendo rendimientos moderados en una síntesis multicomponente, también se llevó a cabo su caracterización utilizando métodos espectroscópicos y espectrométricos, así como la determinación de su potencia en la actividad biológica.

11.2 Conclusiones particulares

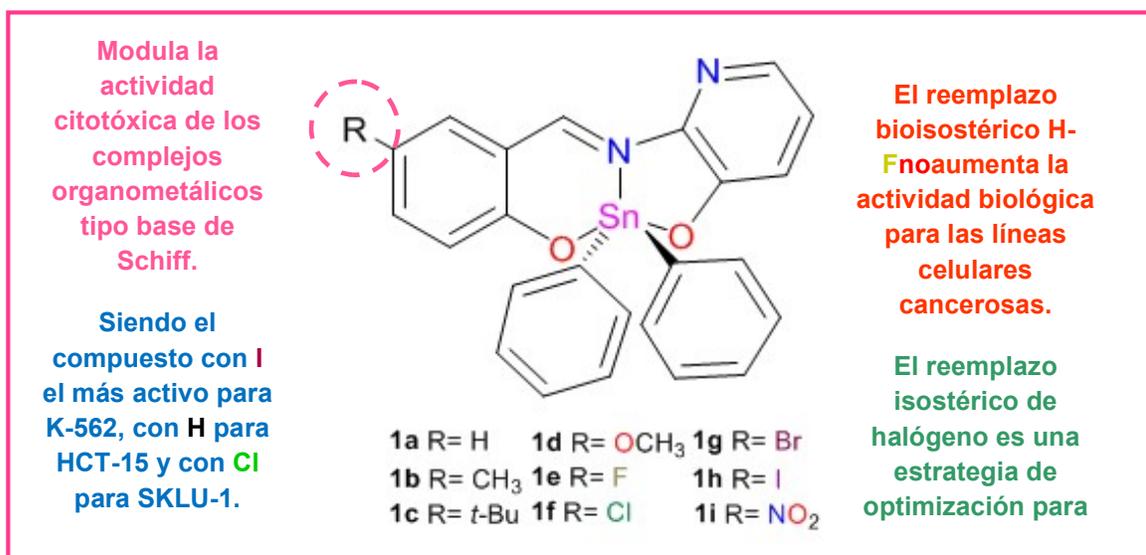
- La caracterización de los complejos mediante conductividad, espectroscopia UV-Vis, IR, RMN de ¹H, ¹³C y ¹¹⁹Sn, así como espectrometría de masas, permitió establecer su estructura molecular.
- Los valores de desplazamiento químico en RMN de ¹¹⁹Sn sugiere que, en disolventes no coordinantes, como CDCl₃, se observan especies pentacoordinadas, mientras que en disolventes coordinantes los desplazamientos corresponden con estructuras hexacoordinadas.
- La difracción de rayos-X de monocristal para los complejos **1c**, **1g**, **1h** y **1i** mostró que el número de coordinación es cinco y la geometría que presentan los compuestos es intermedia entre pirámide de base cuadrada y bipirámide trigonal ideal.
- Los resultados del estudio de toxicidad en el modelo de *Artemia salina* están en función de la naturaleza del sustituyente unido al anillo aromático del residuo de salicilaldehído, siendo el complejo **1f** con sustituyente Cl, el que mostró mayor toxicidad que el dicromato de potasio el cual fue utilizado como referencia. El reemplazo bioisostérico H-F se ve favorecido y el reemplazo isostérico de halógeno de igual manera es favorable. Lo anterior se resume en el siguiente mapa de actividad molecular.



- El estudio de la citotoxicidad para los compuestos derivados de 2-amino-3-hidroxipiridina mostró que todos los compuestos presentaron actividad tóxica frente a líneas celulares de cáncer humano K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-5 (colon) y SKLU-1 (pulmón) y son más activos que el *cis*-platino utilizado como referencia, donde la potencia de los complejos está definida por el sustituyente unido al anillo aromático perteneciente al residuo de salicilaldehído en cuestión. Los sustituyentes con mayor actividad citotóxica fueron **1h** (**I**) para la línea celular K-562, el complejo **1a** (**H**) para la línea celular HCT-15, el complejo **1f** (**Cl**) para la línea celular SKLU-1 y finalmente para la línea celular COS-7 fue **1i** (**NO₂**), lo que implica que los compuestos pueden ser potenciales candidatos como agentes anticancerígenos.
- Los compuestos no presentaron mayor citotoxicidad hacia la línea celular sana de mono (COS-7), en comparación con las líneas celulares humanas cancerosas que presentaron una citotoxicidad mayor, lo que significa que son más selectivos a las líneas celulares cancerosas.
- El reemplazo bioisostérico **H-F** no es una estrategia que conduce la optimización para ninguna línea celular cancerosa, mientras que el reemplazo bioisostérico **I-CH₃** y el reemplazo isostérico de halógeno **I-Cl** si son una estrategia para optimizar los complejos **1a-1i** para las líneas celulares K-562 y HCT-15, así como el reemplazo isostérico de halógeno

Cl-F es una estrategia de optimización para las líneas celulares SKLU-1 y HCT-15.

- El reemplazo isostérico de halógeno es la estrategia que conduce a la optimización de los complejos **1a-1i**, así como para el cambio biosostérico. Lo anterior se resume en el siguiente mapa de actividad molecular.



- El estudio de la actividad antioxidante por la técnica DPPH mostró que los complejos de difenilestano (IV) muestran una actividad prooxidante, es decir, una actividad contraria a la esperada.
- El estudio de actividad antioxidante por la técnica TBARS donde los complejos **1a-1i** no pueden ser agentes antioxidantes debido a que presentan una actividad antioxidante menor a las referencias.

12. PARTE EXPERIMENTAL

Todos los reactivos utilizados son productos comerciales de Aldrich Chemical Company® y los disolventes empleados fueron destilados previamente. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de Fischer-Johns MEL-TEMP II y no están corregidos.

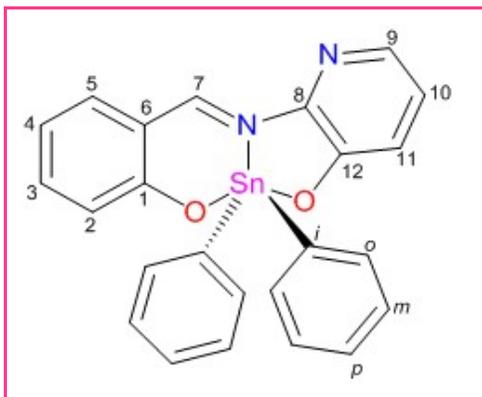
Las determinaciones de conductividad molar se realizaron con un conductímetro Hanna Hi9033 utilizando metanol anhidro como disolvente. Los espectros de absorción UV-Vis se realizaron en un instrumento Shimadzu UV-160UV utilizando metanol anhidro como disolvente (10 mL) teniendo cada compuesto una concentración de 0.020435 mmol. Los espectros de IR se determinaron en un aparato BRUKER TENSOR 27 empleando la técnica de pastilla (KBr) y las absorciones están expresadas en cm^{-1} . Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn se obtuvieron en un espectrómetro BRUCKER ADVANCE III de 300 MHz utilizando CDCl_3 ó $\text{DMSO-}d_6$ como disolventes empleando como referencia interna el tetrametilsilano (TMS), los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). Para los datos de RMN de ^1H las señales se indican como simple (*s*), doble (*d*), triple (*t*), doble de dobles (*dd*), triple de dobles (*td*) y múltiple (*m*). Los espectros de masas se determinaron en un aparato JEOL-JMS-T100LC usando la técnica de ionización por análisis directo en tiempo real (DART⁺) utilizando como matriz polietilenglicol y la técnica de doble sector de geometría inversa usando la técnica de bombardeo de átomos acelerados (FAB⁺) utilizando como matriz alcohol *p*-nitrobencílico y los valores entre paréntesis indican la intensidad relativa al pico base, donde los datos están expresados en unidades de masa-carga [m/z]⁺. Los estudios de difracción de rayos-X de monocristal se realizaron 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 $T=150 \text{ K}$ para los complejos **1d**, **1e** y **1h**, y $T=280 \text{ K}$ para el complejo **1i**. Las estructuras se resolvieron por métodos directos y los átomos diferentes al hidrógeno se refinaron anisotropicamente usando la técnica full-matrix least-squares.

Los átomos de hidrógeno fueron colocados en posiciones ideales basándose en la hibridación con parámetros térmicos, corregidos el valor de átomo fijado. Las estructuras y los refinamientos se desarrollaron utilizando el programa computacional SHELXTL v6.10. Las distancias interatómicas están expresadas en Angstroms (Å) y los ángulos en grados (°); los números entre paréntesis corresponden a la desviación estándar de la última cifra significativa.

12.1 Procedimiento general para la obtención de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados de salicilaldehído y 2-amino-3-hidroxi piridina.

A una mezcla tolueno:metanol (30 ml) se adicionó el correspondiente salicilaldehído sustituido en la posición cinco, 2-amino-3-hidroxi piridina y el óxido de difenilestaño (IV) en una estequiometría (1:1:1) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante dieciséis horas con agitación constante, posteriormente se eliminó el disolvente a presión reducida para finalmente obtener un sólido amorfo colorido.

Compuesto 1a

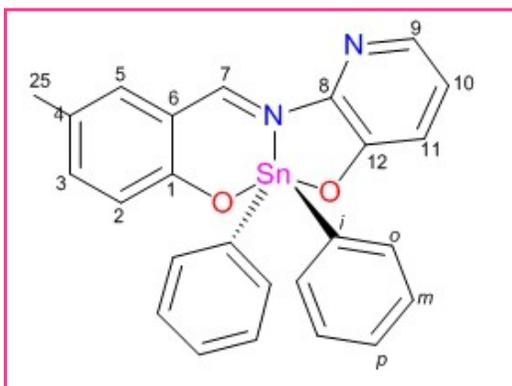


El compuesto **1a** fue sintetizado al hacer reaccionar 0.1 ml de salicilaldehído 0.9416 mmol), 0.2720 g de óxido de difenilestaño (0.9416 mmol) y 0.1036 g de 2-amino-3-hidroxi piridina (0.9416 mmol), obteniéndose 0.4017 g (88%) de un sólido marrón que funde con descomposición entre 186-188 °C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol):

$0.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito).; UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/M^{-1}\text{cm}^{-1}$): 219 (85244) $\pi-\pi^*$ (aromático), 284 (9069) $\pi-\pi^*$ (aromático), 371 (5627) $\pi-\pi^*$ (C=N), 439 (10743) $n-\pi^*$ (C=N).; IR (KBr) cm^{-1} : 1603 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 694 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 533 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 443 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$.; ^1H RMN (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.94 (1H, d, $J= 8.41$ Hz, H-2), 6.78 (1H, d, $J= 6.91$ Hz, H-4), 7.03-7.35 (9H, m, H-10, H-11, H-m, H-p), 7.62-7.66 (4H, m, H-o, H-5), 7.47 (1H, ddd, $J= 1.80$ Hz, $J= 1.50$ Hz, $J= 7.21$, H-3), 7.77 (1H, dd, $J=$

1.50 Hz, $J = 4.20$ Hz, H-9), 9.41 (1H, s ($^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn}) = 29$ Hz), H-7).; ^{13}C RMN (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ : 119 (C-4), 119.1 (C-6), 117.4 (C-2), 126.0 (C-11), 126.0 (C-10), 128.5 (C- m , $^3J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}) = 66.50$ Hz), 129.0 (C- p , $^4J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}) = 52.89$ Hz), 135.4 (C- o , $^2J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}) = 52.89$ Hz), 135.3 (C-9), 143.93 (C-8), 137.1 (C-3), 135.3 (C-5), 148.3 (C- i), 153.5 (C-12), 169.30 (C-7), 169.42 (C-1); ^{119}Sn RMN (112.04 MHz, DMSO- d_6) δ : -435.; ^{119}Sn RMN (112.04 MHz, CDCl_3) δ : -337.; EM: (FAB $^+$) [m/z] (%): [$M^+ + 1$, 487] (13).; EM-AR: (DART $^+$) [m/z]: 487 (Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$). Observada: 487.0461

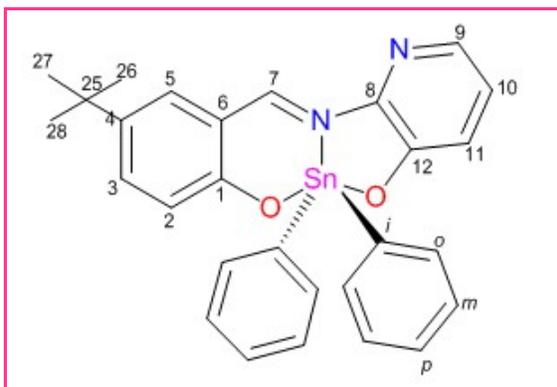
Compuesto 1b



El compuesto **1b** fue sintetizado al hacer reaccionar 0.1716 g de 5-metilsalicilaldehído (0.6922 mmol), 0.200 g de óxido de difenilestaño (0.6922 mmol) y 0.07622 g de 2-amino-3-hidroxipiridina (0.6922 mmol), obteniéndose 0.2681 g (79%) de un sólido café que funde con descomposición entre 118-120 °C.; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 0.0 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (no electrolito).; UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{máx/nm}}(\epsilon/M^{-1} \text{cm}^{-1})$]: 219 (52644) $\pi-\pi^*$ (aromático), 287 (11301) $\pi-\pi^*$ (aromático), 378 (7534) $\pi-\pi^*$ (C=N), 441 (11952) $n-\pi^*$ (C=N).; IR (KBr) cm^{-1} : 3049 $\nu(\text{C-H}_{\text{arom}})$, 1620 $\nu(\text{C=N})$, 2919 $\nu(\text{C-CH}_{3\text{arom}})$, 696 $\nu(\text{Sn-C})$, 540 $\nu(\text{Sn-O})$, 444 $\nu(\text{Sn-N})$.; ^1H RMN (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.87 (1H, d, $J = 8.41$ Hz, H-2), 7.15-7.35 (10H, m, H-10, H-11, H- m , H- p), 7.60 (4H, dd, $J = 2.10$ Hz, $J = 7.51$ Hz, H- o), 7.45 (1H, d, $J = 1.50$ Hz, H-3), 2.22 (3H, s, H-25), 7.77 (1H, dd, $J = 1.20$ Hz, $J = 4.20$ Hz, H-9), 7.63 (3H, dd, $J = 7.39$ Hz, $J = 7.51$ Hz, H-5), 9.35 (1H, s ($^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn}) = 28.8$ Hz), H-7).; ^{13}C RMN (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ : 128.6 (C-4), 122.7 (C-6), 125.8 (C-2), 125.94 (C-11), 125.87 (C-10), 128.6 (C- m , $^3J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}) = 81.61$ Hz), 129.0 (C- p , $^4J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}) = 15.86$ Hz), 135.4 (C- o , $^2J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}) = 135.4$ Hz), 135.4 (C-9), 143.9 (C-8), 138.5 (C-3), 135.3 (C-5), 148.3 (C- i), 153.8 (C-12), 160.0 (C-7), 167.6 (C-1), 20.2 (C-25).; ^{119}Sn RMN

(112.04 MHz, DMSO- d_6) δ : -433.; ^{119}Sn RMN (112.04 MHz, CDCl_3) δ : 336.; EM: (FAB $^+$) [m/z] (%): [M^++1 , 501] (13).; EM-AR: (FAB $^+$) [m/z]: 500.0547 (Calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$). Observada: 500.0560.

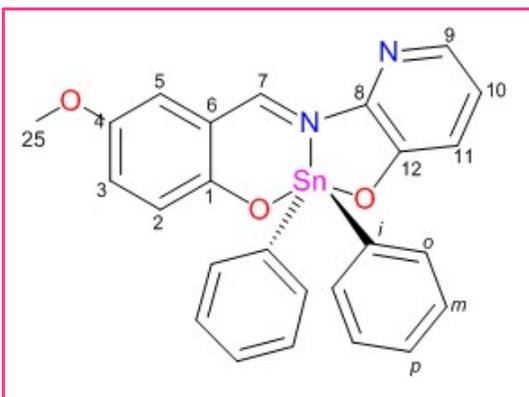
Compuesto 1c



El compuesto **1c** fue sintetizado al hacer reaccionar 0.1 ml de 5-*t*-butilsalicilaldehído (0.5829 mmol), 0.1684 g de óxido de difenilestano (0.5829 mmol) y 0.0641 g de 2-amino-3-hidroxi-piridina (0.5829mmol), obteniéndose 0.1225 g (37%) de un sólido naranja que funde con

descomposición entre 68-70 °C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 0.0 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (no electrolito).; UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{máx/nm}}(\epsilon/M^{-1}\text{cm}^{-1})$]: 219 (48040) π - π^* (aromático), 288 (9394) π - π^* (aromático), 376 (6278) π - π^* (C=N), 440 (9999) n - π^* (C=N).; RMN ^{119}Sn (DMSO- d_6 , 112.07 MHz) δ : -443; IR (KBr) cm^{-1} : 3049 ν (C-H $_{\text{arom}}$), 1656 ν (C=N), 2956 ν (C-*t*-Bu $_{\text{arom}}$), 696 ν (Sn-C), 524 ν (Sn-O), 443 ν (Sn-N).; ^1H RMN (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.91 (1H, d, J = 6.01 Hz, H-2), 7.34-7.26 (11H, m, H-10, H-11, H-*m*, H-*p*, H-3), 7.64 (2H, dd, J = 6.01 Hz, J = 9.01 Hz, H-5), 7.60 (2H, dd, J = 6.01 Hz, J = 9.01 Hz, H-*o*), 7.77 (2H, dd, J = 3.00 Hz, J = 6.01 Hz, H-9), 9.45 (1H, s ($^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})$)= 24.04 Hz), H-7), 1.28 (8H, s, H-26, H-27, H-28).; ^{13}C RMN (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ : 129.4 (C-4), 135.1 (C-6), 122.5 (C-2), 125.9 (C-11), 125.8 (C-10), 128.6 (C-*m*, $^3J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})$)= 81.61 Hz), 129.0 (C-*p*, $^4J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})$)= 15.86 Hz), 135.4 (C-*o*, $^2J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})$)= 56.63 Hz), 135.7 (C-9), 144.1 (C-8), 139.5 (C-3), 135.1 (C-5), 148.2 (C-*i*), 153.8 (C-12), 160.8 (C-7), 167.6 (C-1), 21.5 (C-25), 31.5 (C-26, C-27, C-28).; ^{119}Sn RMN (112.04 MHz, DMSO- d_6) δ : -452.; ^{119}Sn RMN (112.04 MHz, CDCl_3) δ : -335.; EM: (FAB $^+$) [m/z] (%): [M^++1 , 454] (13).; EM-AR: (FAB $^+$) [m/z]: 542.1016 (Calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$). Observada: 542.1025.

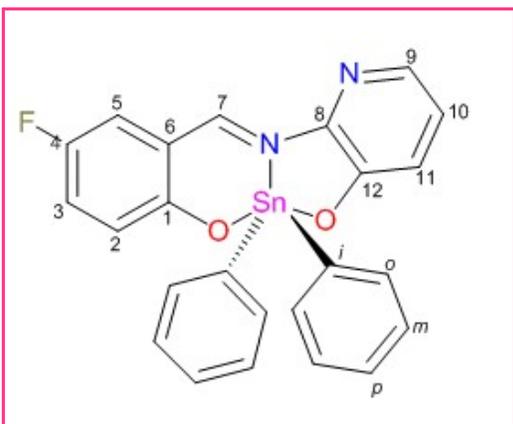
Compuesto 1d



El compuesto **1d** fue sintetizado al hacer reaccionar 0.1 ml de 5-metoxisalicilaldehído (0.8011 mmol), 0.2314 g de óxido de difenilestano (0.8010 mmol) y 0.0882 g de 2-amino-3-hidroxipiridina (0.8010 mmol), obteniéndose 0.2493 g (57%) de un sólido naranja que funde con descomposición

entre 198-200 °C.; Conductividad molar, $\Lambda_M(1 \times 10^{-3} \text{ M, metanol})$: $0.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{máx/nm}}(\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1})$]: 218 (49016) $\pi-\pi^*$ (aromático), 289 (9673) $\pi-\pi^*$ (aromático), 370 (7394) $\pi-\pi^*$ (C=N), 461 (9487) $n-\pi^*$ (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3050 $\nu(\text{C-H}_{\text{arom}})$, 1623 $\nu(\text{C=N})$, 1244 $\nu(\text{C-OCH}_{3\text{arom}})$, 695 $\nu(\text{Sn-C})$, 535 $\nu(\text{Sn-O})$, 443 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.91 (1H, d, $J = 9.01 \text{ Hz}$, H-2), 7.11-7.37 (10H, m, H-5, H-11, H-m, H-p), 7.64 (3H, d, $J = 1.50 \text{ Hz}$, $J = 7.20 \text{ Hz}$, H-o), 7.14 (1H, dd, $J = 3.30 \text{ Hz}$, $J = 9.31 \text{ Hz}$, H-3), 7.77 (1H, dd, $J = 1.50 \text{ Hz}$, $J = 4.20$, H-9), 7.64 (3H, dd, $J = 1.50 \text{ Hz}$, $J = 7.51 \text{ Hz}$, H-10), 9.43 (1H, s ($^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn}) = 29 \text{ Hz}$), H-7), 3.74 (3H, s, H-25); ^{13}C RMN (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ : 150.6 (C-4), 117.9 (C-6), 123.9 (C-2), 126.5 (C-11), 135.4 (C-10), 125.9 (C-m, $^3J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}) = 22.67 \text{ Hz}$), 126.5 (C-p), 135.4 (C-o, $^2J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}) = 56.63 \text{ Hz}$), 135.72 (C-9), 144.0 (C-8), 126.5 (C-3), 117.2 (C-5), 148.3 (C-i), 153.8 (C-12), 159.9 (C-7), 164.5 (C-1), 56.0 (C-25); ^{119}Sn RMN (112.04 MHz, DMSO- d_6) δ : -452.; ^{119}Sn RMN (112.04 MHz, CDCl_3) δ : -335.; EM: (FAB $^+$) [m/z] (%): [M^++1 , 454] (13).; EM-AR: (FAB $^+$) [m/z]: 516.0496 (Calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Sn}$). Observada: 516.0492.

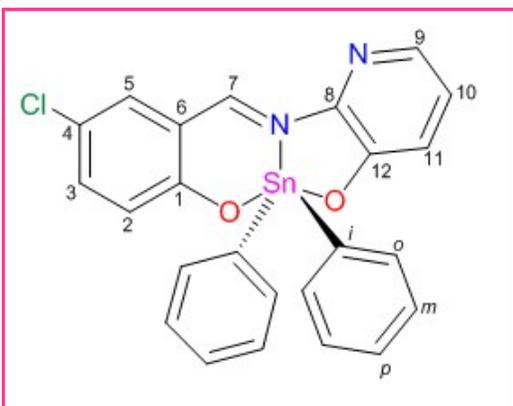
Compuesto 1e



El compuesto **1e** fue sintetizado al hacer reaccionar 0.0969 g de 5-fluorosalicilaldehído (0.6920 mmol), 0.2000 g de óxido de difenilestaño (0.6920 mmol) y 0.0762 g de 2-amino-3-hidroxipiridina (0.6920 mmol), obteniéndose 0.1243 g (34%) de un sólido café que funde con descomposición entre 187-189 °C.;

Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $0.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito).; UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/M^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 218 (34228) $\pi-\pi^*$ (aromático), 284 (7627) $\pi-\pi^*$ (aromático), 377 (4232) $\pi-\pi^*$ (C=N), 443 (8045) $n-\pi^*$ (C=N).; IR (KBr) cm^{-1} : 3051 $\nu(\text{C-H}_{\text{arom}})$, 1624 $\nu(\text{C=N})$, 1205 $\nu(\text{C-F}_{\text{arom}})$, 696 $\nu(\text{Sn-C})$, 534 $\nu(\text{Sn-O})$, 445 $\nu(\text{Sn-N})$.; ^1H RMN (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.95 (1H, dd, $J= 4.80 \text{ Hz}$, $J= 9.31 \text{ Hz}$, H-2), 7.22-7.37 (10H, m, H-3, H-10, H-11, H-*m*, H-*p*), 7.61 (4H, dd, $J= 2.10 \text{ Hz}$, $J= 7.81 \text{ Hz}$, H-5, H-*o*), 7.78 (1H, dd, $J= 1.80 \text{ Hz}$, $J= 4.20 \text{ Hz}$, H-9), 9.39 (1H, s($^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})= 28 \text{ Hz}$), H-7).; ^{13}C RMN (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ : 153.7 (C-4), 118.2 (C-6), 124.3 (C-2), 126.4 (C-11), 126.3 (C-10), 128.6 (C-*m*, $^3J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})= 80.10 \text{ Hz}$), 129.0 (C-*p*, $^4J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})= 52.89 \text{ Hz}$), 135.2 (C-*o*, $^2J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})= 53.27 \text{ Hz}$), 136.0 (C-9), 143.7 (C-8), 124.6 (C-3), 120.4 (C-5), 148.5 (C-*i*), 154.0 (C-12), 159.1 (C-7), 165.9 (C-1); ^{119}Sn RMN (112.04 MHz, DMSO- d_6) δ : -434.; ^{119}Sn RMN (112.04 MHz, CDCl $_3$) δ : -336.; EM: (FAB $^+$) [m/z] (%): [M^++1 , 504] (13).; EM-AR: (DART $^+$) [m/z]: 505 (Calculada para C $_{24}$ H $_{17}$ N $_2$ O $_2$ SnF). Observada: 505.0375.

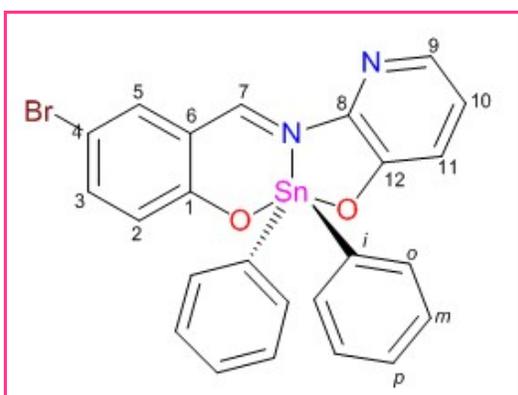
Compuesto 1f



El compuesto **1f** fue sintetizado al hacer reaccionar 0.1083 g de 5-clorosalicilaldehído (0.6922 mmol), 0.2000 g de óxido de difenilestaño (0.6922 mmol) y 0.0766 g de 2-amino-3-hidroxipiridina (0.6922 mmol),

obteniéndose 0.2089 g (59%) de un sólido café que funde con descomposición entre 189-191°C.; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $0.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito).; UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}/\text{nm}$ ($\epsilon/M^{-1}\text{cm}^{-1}$)]: 221 (100637) $\pi-\pi^*$ (aromático), 285 (25020) $\pi-\pi^*$ (aromático), 378 (14045) $\pi-\pi^*$ (C=N), 443 (25624) $n-\pi^*$ (C=N).; IR (KBr) cm^{-1} : 3052 $\nu(\text{C-H}_{\text{arom}})$, 1606 $\nu(\text{C=N})$, 1071 $\nu(\text{C-Cl}_{\text{arom}})$, 697 $\nu(\text{Sn-C})$, 534 $\nu(\text{Sn-O})$, 444 $\nu(\text{Sn-N})$.; ^1H RMN (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.86 (1H, d, $J=9.01$ Hz, H-2), 7.22-7.34 (8H, m, H-10, H-11, H-*m*, H-*p*), 7.60 (4H, dd, $J=2.10$ Hz, $J=7.51$ Hz, H-*o*), 7.43 (1H, dd, $J=3.0$ Hz, $J=9.01$ Hz, H-3), 7.79 (2H, dd, $J=1.80$ Hz, $J=4.80$ Hz, H-9, H-5), 9.33 (1H, s ($^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=55$ Hz), H-7).; ^{13}C RMN (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ : 120.3 (C-4), 114.9 (C-6), 124.9 (C-2), 126.5 (C-11), 126.4 (C-10), 128.6 (C-*m*, $^3J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})=107.66$ Hz), 129.0 (C-*p*, $^4J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})=22.14$ Hz), 135.3 (C-*o*, $^2J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})=70.43$ Hz), 136.1 (C-9), 143.7 (C-8), 136.3 (C-3), 135.3 (C-5), 148.5 (C-*i*), 154.1 (C-12), 159.1 (C-7), 168.0 (C-1); ^{119}Sn RMN (112.04 MHz, DMSO- d_6) δ : -443.; ^{119}Sn RMN (112.04 MHz, CDCl_3) δ : -336.; EM: (FAB $^+$) [m/z] (%): [M^++1 , 521] (13).; EM-AR: (FAB $^+$) [m/z]: 520.0001 (Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{SnCl}$). Observada: 519.9999.

Compuesto 1g

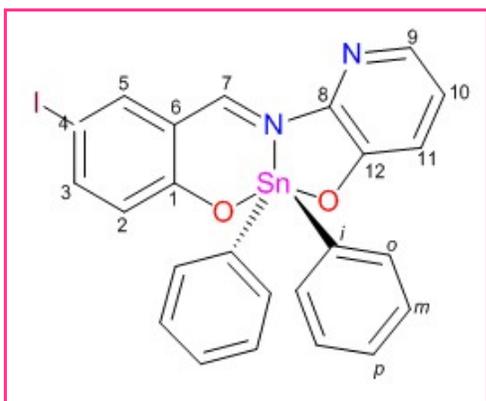


El compuesto **1g** fue sintetizado al hacer reaccionar 0.1391 g de 5-bromosalicilaldehído (0.6922 mmol), 0.2000 g de óxido de difenilestaño (0.6922 mmol) y 0.07622 g de 2-amino-3-hidroxipiridina (0.6922 mmol), obteniéndose 0.2064 g (59%) de un sólido naranja que funde con descomposición entre 179-181 °C.;

Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $0.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito).; UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{m\acute{a}x}}/\text{nm}$ ($\epsilon/M^{-1}\text{cm}^{-1}$)]: 220 (68595) $\pi-\pi^*$ (aromático), 285 (14091) $\pi-\pi^*$ (aromático), 377 (7999) $\pi-\pi^*$ (C=N), 440 (14231) $n-\pi^*$ (C=N).; IR (KBr) cm^{-1} :

3050 $\nu(\text{C-H}_{\text{arom}})$, 1599 $\nu(\text{C=N})$, 1070 $\nu(\text{C-Br}_{\text{arom}})$, 696 $\nu(\text{Sn-C})$, 533 $\nu(\text{Sn-O})$, 444 $\nu(\text{Sn-N})$.; ^1H RMN (300.52 MHz, DMSO-d_6) δ : 6.89 (1H, d, $J=9.01$ Hz, H-2), 7.22-7.33 (8H, m, H-10, H-11, H-*m*, H-*p*), 7.60 (4H, dd, $J=2.10$ Hz, $J=7.51$ Hz, H-*o*), 7.53 (1H, dd, $J=2.7$ Hz, $J=9.01$ Hz, H-3), 7.90 (1H, d, $J=2.70$ Hz, H-5), 7.79 (1H, dd, $J=1.80$ Hz, $J=4.20$ Hz, H-9), 7.90 (1H, d, $J=2.70$ Hz, H-5), 9.38 (1H, s ($^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=27$ Hz), H-7).; ^{13}C RMN (75.57 MHz, DMSO-d_6) δ : 120.8 (C-4), 107.5 (C-6), 125.3 (C-2), 126.5 (C-11), 126.4 (C-10), 128.6 (C-*m*, $^3J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})=107.66$ Hz), 129.0 (C-*p*, $^4J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})=22.14$ Hz), 135.2 (C-*o*, $^2J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})=70.43$ Hz), 136.1 (C-9), 143.7 (C-8), 138.9 (C-3), 138.4 (C-5), 148.5 (C-*i*), 154.0 (C-12), 159.0 (C-7), 168.3 (C-1).; ^{119}Sn RMN (112.04 MHz, DMSO-d_6) δ : -443.; ^{119}Sn RMN (112.04 MHz, CDCl_3) δ : -336.; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M^++1 , 521] (13).; EM-AR: (FAB⁺) [m/z]: 563.9495 (Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{SnBr}$). Observada: 563.9495.

Compuesto 1h

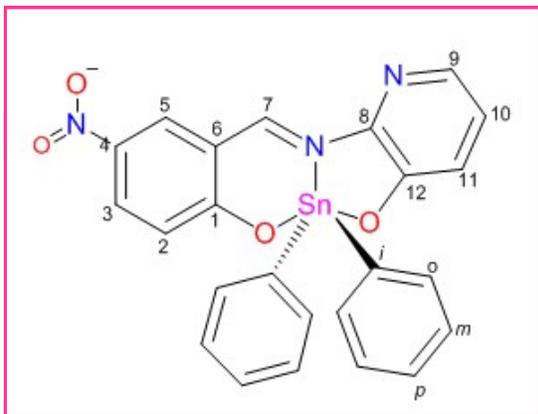


El compuesto **1h** fue sintetizado al hacer reaccionar 0.1716 g de 5-yodosalicialdehído (0.6922 mmol), 0.2000 g de óxido de difenilestano (0.6922 mmol) y 0.07622 g de 2-amino-3-hidroxipiridina (0.6922 mmol), obteniéndose 0.2961 g (67%) de un sólido rojo que funde con descomposición entre 190-192 °C.; Conductividad molar Λ_M (1×10^{-3} M,

metanol): $0.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito).; UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/M^{-1}\text{cm}^{-1}$): 226 (116309) $\pi-\pi^*$ (aromático), 441 (15068) $n-\pi^*$ (C=N).; IR (KBr) cm^{-1} : 3050 $\nu(\text{C-H}_{\text{arom}})$, 1590 $\nu(\text{C=N})$, 1069 $\nu(\text{C-I}_{\text{arom}})$, 694 $\nu(\text{Sn-C})$, 531 $\nu(\text{Sn-O})$, 445 $\nu(\text{Sn-N})$.; ^1H RMN (300.52 MHz, DMSO-d_6) δ : 6.77 (1H, d, $J=9.02$ Hz, H-2), 7.22-7.32 (9H, m, H-10, H-11, H-*m*, H-*p*), 7.60 (4H, dd, $J=2.10$ Hz, $J=7.51$ Hz, H-*o*), 7.65 (1H, dd, $J=2.40$ Hz, $J=8.72$ Hz, H-3), 7.79 (1H, dd, $J=1.50$ Hz, $J=4.20$ Hz, H-9), 8.01 (1H, d, $J=2.10$ Hz, H-5), 9.32 (1H, s ($^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=55$ Hz), H-7).; ^{13}C RMN (75.57 MHz, DMSO-d_6) δ : 77.7 (C-4), 121.8 (C-6), 125.6 (C-2, C-11), 126.4 (C-10), 128.6 (C-*m*, $^3J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})=82.37$ Hz), 129.0 (C-*p*, $^4J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})=17.62$ Hz), 135.0 (C-*o*,

$^2J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})= 52.89 \text{ Hz}$), 136.0 (C-9), 143.7 (C-8), 144.4 (C-3), 144.5 (C-5), 148.5 (C-*i*), 154.0 (C-12), 159.0 (C-7), 168.8 (C-1).; ^{119}Sn RMN (112.04 MHz, DMSO- d_6) δ : -443.; ^{119}Sn RMN (112.04 MHz, CDCl_3) δ : -336.; EM : (FAB $^+$) [m/z] (%): [M^++1 , 505] (13).; EM-AR: (FAB $^+$) [m/z]: 612 (Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$). Observada: 612.9434.

Compuesto 1i



El compuesto **1i** fue sintetizado al hacer reaccionar 0.1 ml de 5-metoxisalicilaldehído (0.8011 mmol), 0.2314 g de óxido de difenilestano (0.8010 mmol) y 0.0882 g de 2-amino-3-hidroxipiridina (0.8010 mmol), obteniéndose 0.2493 g (57%) de un sólido naranja que funde con descomposición

entre 198-200 °C.; Conductividad molar, $\Lambda_M(1 \times 10^{-3} \text{ M, metanol})$: $0.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito).; UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{máx/nm}}(\epsilon/M^{-1}\text{cm}^{-1})$]: 218 (49016) $\pi-\pi^*$ (aromático), 289 (9673) $\pi-\pi^*$ (aromático), 370 (7394) $\pi-\pi^*$ (C=N), 461 (9487) $n-\pi^*$ (C=N).; IR (KBr) cm^{-1} : 3050 $\nu(\text{C-H}_{\text{arom}})$, 1623 $\nu(\text{C=N})$, 1244 $\nu(\text{C-OCH}_{3\text{arom}})$, 695 $\nu(\text{Sn-C})$, 535 $\nu(\text{Sn-O})$, 443 $\nu(\text{Sn-N})$.; ^1H RMN (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ : 6.91 (1H, d, $J= 9.01 \text{ Hz}$, H-2), 7.11-7.37 (10H, *m*, H-5, H-11, H-*m*, H-*p*), 7.64 (3H, d, $J= 1.50 \text{ Hz}$, $J= 7.20 \text{ Hz}$, H-*o*), 7.14 (1H, dd, $J= 3.30 \text{ Hz}$, $J= 9.31 \text{ Hz}$, H-3), 7.77 (1H, dd, $J= 1.50 \text{ Hz}$, $J= 4.20$, H-9), 7.64 (3H, dd, $J= 1.50 \text{ Hz}$, $J= 7.51 \text{ Hz}$, H-10), 9.43 (1H, s ($^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})= 29 \text{ Hz}$), H-7), 3.74 (3H, s, H-25).; ^{13}C RMN (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ : 150.6 (C-4), 117.9 (C-6), 123.9 (C-2), 126.5 (C-11), 135.4 (C-10), 125.9 (C-*m*, $^3J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})= 22.67 \text{ Hz}$), 126.5 (C-*p*), 135.4 (C-*o*, $^2J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})= 56.63 \text{ Hz}$), 135.72 (C-9), 144.0 (C-8), 126.5 (C-3), 117.2 (C-5), 148.3 (C-*i*), 153.8 (C-12), 159.9 (C-7), 164.5 (C-1), 56.0 (C-25).; ^{119}Sn RMN (112.04 MHz, DMSO- d_6) δ : -452.; ^{119}Sn RMN (112.04 MHz, CDCl_3) δ : -335.; EM: (FAB $^+$) [m/z] (%): [M^++1 , 454] (13).; EM-AR: (FAB $^+$) [m/z]: 516.0496 (Calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Sn}$). Observada: 516.0492.

13 REFERENCIAS

1. Dralle, K.; Orvig, C.; *Metallo drugs in Medicinal Inorganic Chemistry*. *Chem. Rev.* **2014**, 114, pp 4540-4563.
2. Guo, Z.; Sadler, J.; *Metals in Medicine*. *Angew Chem. Int.* Department of Chemistry, University of Edinburgh. Edinburgh. **1999**, 38, pp 1512-1531.
3. Sztanke, K.; Maziarka, A.; Osinka, A.; Sztanke, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, pp 3648–3666.
4. Hong, M.; Yang, Y.; Li, C.; Xu, L.; Li, D.; Li, C.-z. *Journal of Organometallic Chemistry*. *RSC Adv.* **2015**, 124, pp 48-58.
5. Nath, M.; Saini, K.; *Chemistry and applications of organotin (IV) complexes of Schiff bases*. Department of Chemistry, Indian Institute of Technology Roorkee. **2011**, 40, pp 7077-7121.
6. Ronconi, L.; Sadler, P.; *Using coordination chemistry to design new medicines*. *Coord. Chem. Rev.* Department of Chemistry, University of Edinburgh. **2006**, 251, pp1633-1648.
7. Silverman, R.; *The organic of drug design and drug action*. Department of Chemistry, Northwestern University. **2004**, pp 1-2.
8. Alessio, E.; *Bioinorganic Medicinal Chemistry*. Willey-VCH. **2011**, 32, 24, pp 1-2, 7, 24.
9. Estrada-Garma, E.; *Complejos de estaño (IV) derivados del piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina: síntesis, caracterización y evaluación de su actividad tóxica, citotóxica y antioxidante*. (Tesis de Licenciatura). Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, (**2019**); pp19-21, 30-36, 58-63, 72-76, 78-80, 96-106.
10. Davies, A.; Gielen, M.; Pannel, K.; Tiekink E. R. T.; *Tin Chemistry: fundamentals, frontiers and applications*. John Wiley and Sons. **2008**, pp 1-6,
11. Agencia para sustancias tóxicas y el registro de enfermedades.; *Estaño y compuestos de estaño*. Departamento de salud y servicios humanos de los EUA. **2005**.
12. a.Roldán-Marchán D.; *Síntesis de complejos de estaño (IV) derivados de bencimidazoles y piridinas* (Tesis de licenciatura). Instituto de Química,

- Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, (2018), pp 112-116, 18-20, 42.
- 12.b. Ali S.; Shahzadi S.; Imtiaz-ed-Din. *Iran J. Sci. Technol. Trans. A. Sci.* 42(2), **2018**, 505-524.
13. Galván, J.; Gómez, E.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Hernández-Ortega, S.; *Synthesis and cytotoxic activity of dibutyltin complexes derived from pyridoxamine and salicylaldehydes. Med. Chem Res.* **2015**, 24(10), pp 3621-3631.
14. Rocha-Del Castillo, E., *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 de Maestría). Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, (2016); pp184-186, 58-63.
15. Hiram, I.; Damian-Zea, C., Hernandez, S.; *Synthesis and characterization of diphenyl-tin^{IV}-salicyliden-ortho-aminophenols: Analysis of in vitro antitumor/antioxidant activities and molecular structures. J. Inorg. Biochem.* **2007**, 101, pp 1070-1085.
16. Tan, Y.; Zhang, Z.; Liu, Y.; Yu, J.; Zhu, X.; *Synthesis, crystal structure and biological activity of the Schiff base organotin (IV) complexes based on salicylaldehyde-o-aminophenol. J. Molec. Struc.* **2017**, 1149, 874-881.
17. Niu, L.; Li, Y.; Li, Q.; *Medicinal properties of organotin compounds and their limitations caused by toxicity. Inorg. Chim. Acta.* **2014**, 423, pp 2-13.
18. Sedaghat, T.; Habibi, R.; Motamedi, H. Reza, H.; *Synthesis, structural, characterization and antibacterial activity of diorganotin (IV) complexes with ONO tridentate Schiff bases containing pyridine ring. Chinese Chem Lett.* **2012**, 23(12), pp 1355-1358.
19. Altuntas, N.; Yenisehirli, G.; Gül, S.; *Synthesis, characterization, biological activities of dimethyltin (IV) complexes of Schiff bases with ONO-type donors. Elsevier.* **2009**, 72, pp 929-935.
20. *Introducción a la química farmacéutica.* Mc Graw Hill. México. **2004**, pp 63-108.
21. Showell, G.; Mills, J.; *Chemistry challenges in lead optimization: silicon isosteres drug discovery. Amed. Pharma. Ltd.* **2003**, 8, pp 551-556.

22. Meanwell, N.; *Synopsis of some recent tactical application of bioisosteres in drug design. J. Med. Chem.* Department of Medicinal Chemistry. Estados. **2011**, 54(8), 2529-2591.
23. Thornber, W.; *Isosterism and molecular modification in drug design. Chem. Soc. Rev.* **1979**, pp 563-580.
24. Gálvan-Hidalgo J.M., *Síntesis, caracterización y actividad citotóxica de complejos organometálicos de estaño (IV) y rutenio (II) derivados de ligantes fisiológicamente activos.* (Tesis de Doctorado). Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, (**2016**); pp1, 62, 71, 208-262.
25. Günzler, H.; Gremlich, H.U. *In IR Spectroscopy. An Introduction*; Wiley-VCH GmbH & Co: Weinheim, Chapter 6. **2002**, pp 171-245.
26. Holeček, J.; Nadvornik, M; Handlir, K.; *J. Organomet. Chem.* **1983**, 241, pp 177-184.
27. Pettinari, C.; Marchetti, F.; Pettinari, R.; Martini, D.; Drozdov, A.; Troyanov, S.; *Synthesis and characterization of tin(IV) and organotin (IV) derivatives 2-[(2-hydroxyphenyl)imino]methyl}phenol.* *J. Organomet. Chem.* **2001**, 325, pp 187-205.
28. Chan, G.M.; Gómez, E.; Gómez-Vidales, V.; Toscano, R.; Alvarez-Toledano.; *Journal of Coordination Chemistry.* **2015**, 68, pp 206-2019.
29. Sánchez, L.; Neira, A.; *Bioensayo general de letalidad en Artemia salina, a las fracciones del extracto etanolico de Psidiumguajava. L y Psidiumguinense.* Sw. Fundación Universitaria Juan de Castellanos. **2005**, pp 41-43.
30. Saetama, G.; *Evaluación toxicológica de soluciones acuosas de ibuprofeno y su posible remoción utilizando biomasa residual de tallos de rosas.* (Tesis de Maestría) Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Cuenca, Ecuador. **2017**, pp 60-65.
31. Lozano-Casanova, J.; Barrios, M. A.; Pedrosa-Amado, A.; *Radicales libres y antioxidante, realidades y perspectivas.* Instituto Superior de Ciencias Médicas. **1997**.

32. Ramos-Llica.; Castañeda-Castañeda, B.; Ibañez-Vasquez, L.A.; *Revista de la Academia Peruana de Salud*. **2008**, 15(1), pp: 42-46.
33. Holecek, J.; Nadvornik, M.; Handlir, K.; *Journal of Organometallic Chemistry*. **1983**, 241, pp 177-284.
34. Londoño-Londoño, J.; *Antioxidantes: importancia biológica y métodos para medir su actividad*. Facultad de Ingeniería, Corporación Universitaria Lasallista. pp 129-156.
35. Ramírez-Jiménez A.; *Síntesis de complejos penta y heptacoordinados mono y dinucleares con ligantes tipo base de Schiff y carboxilatos que contienen que contienen dibutil, difenil y dimetilestaño (IV)* (Tesis de Maestría), Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, (2009), pp 143-148.
36. Rajabi, S.; Ramazani, A.; Hamidi, M.; Najj, T.; *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. **2015**, 23:20, pp 1-6.
37. Ramos A.; Vizoso, A.; Piloto, J.; García, A.; Rodríguez, C.A.; Rivero, R.; *Journal of ethnopharmacology*. **2003**, 87, pp 241-246.
38. Gálvan-Hidalgo J.M, *Síntesis de complejos de di-n-butil y difenilestaño derivados de 2-hidroxi-1-naftaldehído y L-ainoácidos alifáticos, aromáticos, básicos y polares.*(Tesis de Maestría). Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, (2011).
39. Jones, C.; Thornback, J.; *Medicinal applications of coordination chemistry*. The Royal Society of Chemistry. Chambridge, (2007), pp: 1-14.
40. Ríos, Y.; Espectroscopia UV-Visible. <http://www.yolanda-rios.net/materiales/UVTeoria.pdf> página principal, accesado el 4 de mayo de 2019.
41. Kubinyi, H.; QSAR: *Hansch analysis and related approaches*. VCH. **2002**, 21, pp 348-355.
42. Mukherjee, N.; Podder, S.; Mitra, K.; Majumdar, S.; Nnandi, D.; Chakravarty, A.R.; *Dalton Transactions*. 47, 823-835 (2017).

43. Rocha, E.; Gómez, O.; Andrade, D.; Villa, L.; Ramírez, T.; Nieto, A.; Gómez, E.; *Dibutyltin (IV) complexes derived from L-DOPA: Syntesis, molecular, docking, citotoxic and antifungal activity*. 66, 1104-1113 (**2018**).
44. Holecek, J.; Lycka, A.; Handlir, K.; Nadvornik, M. *Collect. Czech. Commun.* **1990**, 55, pp 1093-1207.
45. Holecek, J.; Nadvornik, M.; Handlir, K.; Lycka, A. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 315, pp 299-308.
46. Jaouen, G.; *Bioorganometallics: Biomolecules, Labeling and Medicine*. Willey-VCH. **2004**, pp 2.
47. Galván, J.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Hernández-Ortega, S.; Gómez, E.; *Schiff base Sn (IV) complexes as cytotoxic agents: Synthesis, structure, isosteric and bioisosteric replacement*. *J. Organomet. Chem.* **2017**, 848, pp 332-343.

14 ANEXO DE PRUEBAS BIOLÓGICAS

14.1 Procedimiento de ensayo de toxicidad en *Artemia salina*

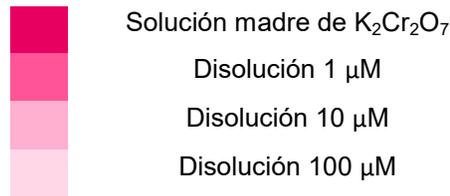
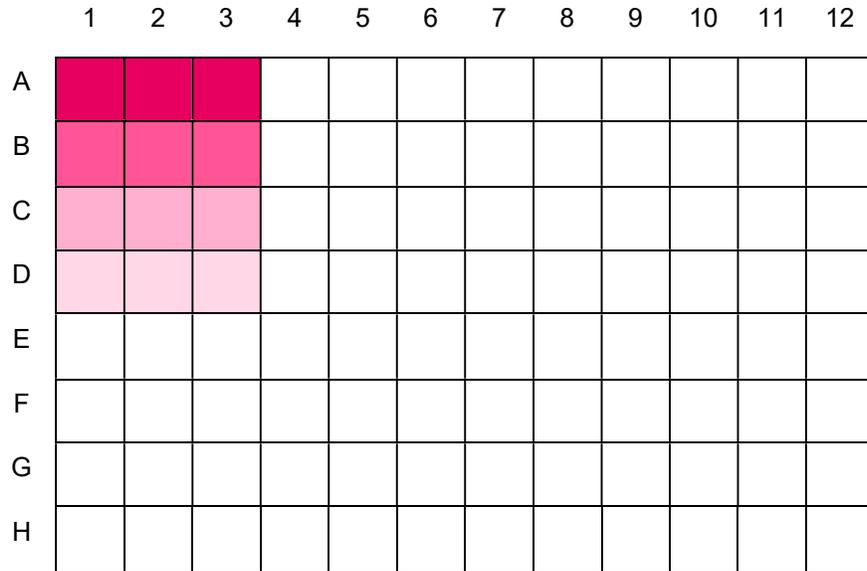
Las pruebas se realizaron en el Laboratorio de pruebas biológicas en el Instituto de Química, órgano dependiente de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); bajo la dirección del M. en C. Antonio Nieto. Para esta prueba fueron utilizados quistes de *Artemia* pertenecientes a una cepa comercial llamada Azul.

La eclosión de los quistes de *Artemia* se inició con 48 horas antes de comenzar con el ensayo de toxicidad. El estudio de prueba seleccionado fue el segundo instar larvar de nauplio (48 horas).¹² Para la caracterización de la cepa se hidrataron 0.5 mg de quistes en una copa plástica con 30 mL de agua de mar artificial. La iluminación fue continua durante la eclosión de los quistes. La aireación fue suave y constante para mantener los quistes en suspensión.¹²

Para los complejos **1a-1i** se pesaron entre 1.5-2.0 mg. Y se preparó una solución stock a una concentración de 20 μM empleando DMSO (sulfóxido de dimetilo), como disolvente. A partir de la solución stock se prepararon 500 μL , con una concentración de: 200 μM , 20 μM y 2 μM , usando agua desionizada como diluyente.

Para la determinación del cernimiento primario se emplearon placas de 96 pozos (Esquema 14.1.1), cada pocillo está definido por un número 1-12 (columnas) y una letra A-H (filas). Posteriormente se tomó con una micropipeta Eppendorf una alícuota que tuviera 10 artemias en 100 μL de agua salina (agua de mar), depositándose cada alícuota en cada uno de los pocillos a usar. Posteriormente se agregaron 100 μL de las disoluciones anteriormente preparadas para alcanzar una concentración final de 100 μM , 10 μM y 1 μM usando como disolvente el agua salina.

Se reservaron tres pocillos los cuales utilizaron para la adición de 100 μL de la solución madre de $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ empleada como patrón.



Esquema 14.1.1. Ilustración de la adición del patrón y las disoluciones de cada compuesto.

Al concluir la adición de las disoluciones se colocó la tapa de la placa para evitar contaminación y se incubaron a temperatura ambiente por 24 horas. Al término del tiempo de incubación se contaron las artemias muertas (aquellas que no realizan movimientos internos o externos y que no pueden nadar de forma horizontal de forma continua) de cada pocillo, reportando los resultados en el protocolo experimental.

Los nauplios se observaron usando un microscopio con 12.5 aumentos. Inmediatamente después se agregaron 100 µL de etanol:acetona (50:50) a cada pocillo, y se mantuvo a temperatura ambiente por 15 minutos para después contar el número total de larvas muertas en cada pocillo.

Para calcular el porcentaje de letalidad, se hizo un conteo total de las artemias salinas muertas que hubo en cada pocillo para cada una de las concentraciones

(se realizaron por triplicado), posteriormente se realizó el conteo total de las artemias que había en cada pocillo para cada una de las concentraciones y se realizaron las siguientes ecuaciones en el siguiente orden para calcular el % de letalidad para cada concentración.

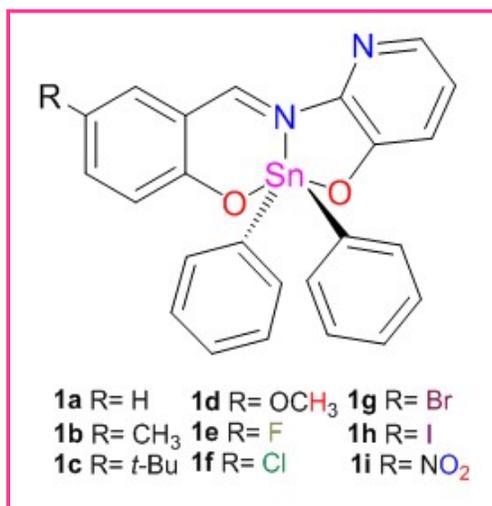
- 1) Artemias vivas = Artemias muertas – Artemias totales
- 2) Artemias acumuladas (1 μ M) = Σ Artemias vivas (1 μ M), Artemias vivas (10 μ M), Artemias vivas (100 μ M).
- 3) Artemias acumuladas (10 μ M) = Σ Artemias vivas (10 μ M), Artemias vivas (100 μ M).
- 4) Artemias acumuladas (100 μ M) = Σ Artemias vivas (100 μ M)
- 5) Artemias muertas acumuladas (1 μ M) = Σ Artemias vivas (1 μ M)
- 6) Artemias muertas acumuladas (10 μ M) = Σ Artemias vivas (1 μ M), Artemias vivas (10 μ M)
- 7) Artemias muertas acumuladas (100 μ M) = Σ Artemias vivas (1 μ M), Artemias vivas (10 μ M), Artemias vivas (100 μ M)
- 8) % Letalidad = (Artemias muertas acumuladas (100 μ M) / (Artemias vivas acumuladas + Artemias muertas acumuladas)) * 100%

La ecuación 8 se realizó para cada concentración, tal como se muestra en la tabla 14.1.1.

Tabla 14.1.1. Porcentaje de letalidad para cada compuesto a concentraciones de 1 μ M, 10 μ M y 100 μ M.

Compuesto	Concentración (μ M)	Letalidad (%)
1a	1	93.8
	10	96.7
	100	97.7
1b	1	90
	10	100
	100	100
1c	1	47.2
	10	87.2

	100	100
1d	1	90.3
	10	98.3
	100	100
1e	1	49.1
	10	57.9
	100	100
1f	1	57.1
	10	92.6
	100	98.8
1g	1	75.9
	10	100
	100	100
1h	1	56.1
	10	83.3
	100	100
1i	1	23.5
	10	97.4
	100	100



A partir del % letalidad, se determinaron las concentraciones a utilizar en el siguiente cernimiento para calcular CL₅₀.

Todos los compuestos mostraron un % letalidad menor a 100% en 100 μM, respectivamente; por lo que se concluyó que su CL₅₀ era mayor a 100 μM, por lo cual se realizó el siguiente cernimiento para los compuestos **1a-1i**.

Se realizó la metodología utilizada para el cernimiento primario; las concentraciones finales a utilizar en cada pocillo se calcularon en 1/4 de logaritmos, las cuales fueron para los compuestos **1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g y 1h**, mientras que para el compuesto **1i** se calcularon en 1/16 de logaritmos:

1a, 1d, 1f, 1g: 10 μM , 3.16 μM , 1 μM , 0.32 μM , 0.1 μM , 0.032 μM , 0.01 μM

1b, 1e: 10 μM , 5.62 μM , 3.16 μM , 1.78 μM , 1 μM , 0.56 μM , 0.32 μM

1h, 1c: 10 μM , 5.62 μM , 3.16 μM , 1.78 μM , 1 μM

1i: 31.62 μM , 17.78 μM , 10 μM , 5.62 μM , 3.16 μM , 1.78 μM , 1 μM , 0.56 μM , 0.32 μM

Se utilizó el mismo sistema de ecuaciones para calcular el % mortalidad y la CL_{50} se calculó utilizando Probit como método estadístico, realizando la correspondiente curva concentración-respuesta cuantil de cada compuesto.

14.2 Procedimiento de ensayo de citotoxicidad por método de sulforrodamina

Los ensayos de actividad citotóxica se llevaron a cabo en el laboratorio de pruebas biológicas del Instituto de Química, órgano dependiente en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); bajo la dirección de la M. Teresa Ramírez Apan, utilizando el ensayo de sulforrodamina B (SRB).

Las líneas celulares humanas de cáncer utilizadas son las siguientes:

- U-251: glía de sistema nervioso central
- PC-3: próstata
- K-562: leucemia mielógena crónica
- HCT-15: colon
- MCF-7: mama dependiente de estrógenos
- SKLU-1: pulmón

Las líneas celulares humanas de cáncer con las que se trabajó tienen distinto tiempo de duplicación y con base a ello se estableció la densidad del inóculo

(Tabla 14.2.1). Estas líneas forman parte del panel NCL (National Cancer Institute, USA) y se adaptaron al medio de cultivo RPM1-1640 (Medio Roswell Park Memorial Institute), adicionando con suero fetal bovino al 10%, una solución de antibióticos-antimicóticos (100x, Gibco) al 1% y μM de glutamina.²⁴

Tabla 14.2.1. 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	Imc*	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 2 minutos, una vez formando el paquete celular se adicionó medio de cultivo para la resuspensión del mismo.

El conteo de células se llevó a cabo en un contador de células BIO-RAD TC20 automatizado, mezclando 10 μL de la suspensión celular con 10 μL de azul de tripano al 4%, un colorante orgánico supravital que permite distinguir las células viables y las no viables.²⁴

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 μL /pozo a la densidad referida en las líneas anteriores.

Para llevar a cabo los ensayos se utilizaron microplacas de plástico de 96 pozos. Para cada placa se inoculó con dos líneas celulares por triplicado y se preincubó por 24 horas a 37 °C en una atmósfera de 5% de CO₂ en el aire y 100% de humedad relativa. Para realizar un cernimiento primario de los compuestos, se utilizó una concentración de 1 µM en el pozo y todas las muestras se solubilizaron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 20 µM.

Después de la preparación de las muestras a probar se agregaron 100 µL de medio con su respectiva concentración de compuesto, incubando las microplacas por 48 horas bajo las condiciones de incubación descritas con anterioridad. Al finalizar el periodo de incubación se procedió a la fijación de los cultivos *in situ*, añadiendo 50 µL ácido tricloroacético (TCA) frío al 50%, y se incubó durante 60 minutos a 4°C.²⁴

Una vez concluido el tiempo de incubación, se desechó el sobrenadante lavando las placas tres veces con agua destilada, dejándolas secar a temperatura ambiente. El teñido de las células fijadas al sustrato del pozo se realizó agregando a cada pozo 100 µL de una solución de sulforrodamina B al 0.4% de ácido acético por 30 minutos a temperatura, la SRB no unida se removió con lavados con ácido acético al 1% y la placa se dejó secar a la intemperie durante 24 horas. A las placas teñidas se les agregó 100 µL de una solución amortiguadora de (hidroximetil) aminometano (TRIS) de 10 µM y se agitaron durante 10 minutos para favorecer la disolución del complejo. Por último, se midió la densidad óptica (DO) en un lector de microplacas (BIOTEK) a una longitud de onda de 515 nm.^{24,35}

Los datos se procesaron obteniéndose el promedio de la DO de los tres pozos por línea celular humana de cáncer tratados con el compuesto (DOt), los tres pozos testigos, que corresponden a aquellos que no contienen células, es decir, sólo medio de cultivo con el compuesto (DObg). Adicionalmente se manejan tres pozos tratados con DMSO (DOc), y corresponden a aquellos que no contienen células,

pero sí el DMSO (DO_{bg}). El porcentaje de inhibición de la proliferación celular (% IC) se calculó con la ecuación: ^{24,36}

$$\%IC = 100 - (DO_t - DO_{bg} / DO_c - DO_{bg}) * 100$$

14.3 Procedimiento de actividad antioxidante mediante la técnica de 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo.

Para cada ensayo se preparó en un matraz completamente cubierto en papel aluminio la solución del radical libre 1,1-difenil-2-picril-hidrazilo (DPPH) a 100 μM en metanol grado analítico. El volumen a preparar depende de la cantidad de muestras a evaluar y subsiguiente se transfirió a un frasco ámbar cubierto con papel aluminio para evitar su rápida degradación. ^{32,37}

Para los complejos **1a-1i** se pesaron entre 1.5-2.0 mg. A partir del peso molecular y el peso obtenido se hizo la relación para tener una solución stock de 500 μL con una concentración de 20 μM empleando sulfóxido de dimetilo (DMSO) como disolvente. A partir de la solución stock se prepararon tres alícuotas de 500 μL con una concentración de: 4 μM, 40 μM y 400 μM usando etanol de grado analítico como disolvente. Una vez preparadas las soluciones, se tomaron tres alícuotas de 50 μL por triplicado de cada concentración, las cuales se adicionaron en cada pocillo (Esquema 14.3.1) de una placa con 96 pocillos, cada pocillo está definido por un número 1-12 (columnas) y una letra A-H (filas); donde se les añadió 150 μL de una disolución de DPPH 133.33 μM hasta alcanzar una concentración de 1 μM, 10 μM y 100 μM de cada disolución del compuesto y una disolución final de DPPH de 100 μM.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

	200 μ L EtOH
	150 μ L EtOH + 150 μ L disolución correspondiente 1 μ M, 10 μ M, 100 μ M
	150 μ L EtOH + 150 μ L disolución DPPH 100 μ M
	50 μ L disolución 4 μ M + 150 μ L disolución DPPH 133.3 μ M = 200 μ L de disolución final de 1 μ M y disolución final DPPH 100 μ M.
	50 μ L disolución 40 μ M + 150 μ L disolución DPPH 133.3 μ M = 200 μ L de disolución final de 10 μ M y disolución final DPPH 100 μ M.
	50 μ L disolución 400 μ M + 150 μ L disolución DPPH 133.3 μ M = 200 μ L de disolución final de 100 μ M y disolución final DPPH 100 μ M.

Esquema 14.3.1. Preparación de las concentraciones a trabajar para cada compuesto para la determinación de actividad antioxidante.

Una vez terminada la adición de las soluciones, se incubó la placa a una temperatura de $37 \pm 2^\circ\text{C}$ por 30 ± 2 minutos bajo agitación constante y completa oscuridad para evitar la degradación del DPPH. Se leyeron las absorbancias (DO) a 515 nm en un lector de microplacas SYNERGY HT de BioTek, tomando como patrón la quercetina y α -tocoferol.

Posteriormente se realizó un promedio para cada concentración de un compuesto y se graficaron los datos en escala logarítmica con fin de determinar un intervalo de confianza de las concentraciones a trabajar para cada compuesto.

Los valores representan el promedio de tres experimentos independientes ($n = 3$). La actividad antioxidante se calcula con la fórmula:

% de reducción = $(C-E/C)*100$

DPPH se expresa como porcentaje de reducción donde:

C = DO de control (DPPH 100 μ M).¹⁴

E = DO del experimental (mezcla DPPH 100 μ M + compuesto problema)

14.4 Procedimiento de actividad antioxidante mediante la técnica de Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS).

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 mg/g) y se homogeneizó durante 60 segundos. Finalmente se centrifugó por 10 min a 3000 rpm y se recuperó el sobrenadante.

Posteriormente se adicionó en cada pocillo 25 μ L de reactivo de Folin disuelto en agua (1:1), se incubaron por 30 minutos a temperatura ambiente y al terminar se midió la absorbancia de 540 nm. La concentración de proteína se ajustó a 2.6 mg proteína/mL.

En un baño se colocaron tubos de 1.5 mL y en cada uno de ellos se adicionó por duplicado 375 μ L de sobrenadante, 50 μ L de EDTA 20 μ M disuelto en solución salina al 0.9% (concentración final de 2 μ M) y 25 μ L 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 μ L de FeSO₄ 100 μ M fresco (concentración final de 10 μ M) 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 μ L de reactivo TBA y se incubó nuevamente en un baño de hielo durante 10 min,

después se centrifugó durante 5 min a 12000 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 μ L 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 datos obtenidos en la curva estándar.