



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE DICICLOHEXILESTAÑO (IV).
DERIVADOS DE ÁCIDO DEHIDROACÉTICO. SÍNTESIS,
CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD
CITOTÓXICA.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

MARÍA FERNANDA RENDÓN NAVARRETE

CDMX,

AÑO 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado:

Presidente: Profesora: Yolanda Caballero Arroyo

Vocal: Profesora: Martha Yolanda González Quezada

Secretario: Profesora: Elizabeth Gómez Pérez

1er suplente: Profesora: Paulina Del Valle Pérez

2º suplente: Profesora: Lucero González Sebastián

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 206020**, la sustentante agradece al PAPIIT la beca otorgada para la realización del presente trabajo.

El autor agradece a Teresa Ramírez Apan por su apoyo para llevar a cabo las pruebas biológicas, María del Carmen García González y Francisco Javier Pérez Flores por la determinación de espectrometría de masas, Elizabeth Huerta Salazar, Beatriz Quiroz García y Héctor Ríos Olivares por la determinación de RMN y a Celia Bustos Brito por la determinación de los espectros de infrarrojo.

Asesor del tema

Dra. Elizabeth Gómez Pérez

Supervisor técnico

Dr. José Miguel Galván Hidalgo

Sustentante

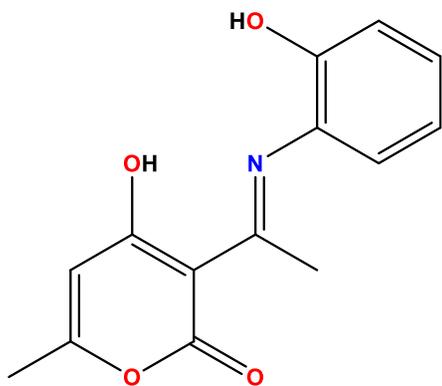
María Fernanda Rendón Navarrete

ÍNDICE

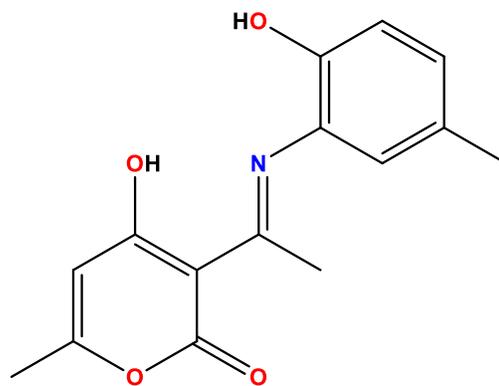
ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	5
1 INTRODUCCIÓN	8
2 ANTECEDENTES	10
2.1 Los metales en la medicina.....	10
2.2 Importancia del <i>cis</i> -platino en el tratamiento del cáncer.....	12
2.2.1 Mecanismo de acción de los compuestos de platino.	14
2.3 El estaño y su importancia biológica	15
2.3.1 Compuestos de organoestaño (IV) derivados de compuestos orgánicos diversos	16
2.3.2 Mecanismo de acción de la actividad citotóxica de los compuestos de estaño (IV).....	21
2.4 Bases de Schiff.....	22
2.5 Reemplazo isostérico y bioisostérico	27
3 JUSTIFICACIÓN.....	31
4 HIPÓTESIS.....	31
5 OBJETIVO GENERAL.....	32
6 OBJETIVOS PARTICULARES	32
7 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	33
7.1 Síntesis de los ligantes tipo base de Schiff derivados de <i>o</i> -aminofenoles.....	33
7.1.1 Determinación de la conductividad molar de los ligantes tipo base de Schiff.	34
7.1.2 Caracterización por espectroscopia infrarroja de los ligantes tipo base de Schiff.....	35
7.1.3 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ¹ H de los ligantes tipo base de Schiff.....	37
7.1.4 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ¹³ C de los ligantes tipo base de Schiff.....	40
7.1.5 Caracterización por espectrometría de masas de los ligantes tipo base de Schiff.....	43
7.2 Síntesis del óxido de dicitclohexilestaño	44
7.2.1 Caracterización por resonancia magnética nuclear ¹ H de los intermediarios del óxido de dicitclohexilestaño.....	45

7.2.2	Caracterización por resonancia magnética nuclear ^{13}C de los intermediarios del óxido de dicitlohexilestaño.....	46
7.2.3	Caracterización por resonancia magnética nuclear ^{119}Sn de los intermediarios del óxido de dicitlohexilestaño.....	47
7.3	Síntesis de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados de ácido dehidroacético y o-aminofenoles sustituidos.	48
7.3.1	Determinación de conductividad molar de los complejos de dicitlohexilestaño (IV)	49
7.3.2	Caracterización por espectroscopia infrarroja de los complejos de dicitlohexilestaño (IV).....	50
7.3.3	Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^1H de los complejos de dicitlohexilestaño (IV).....	52
7.3.4	Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^{13}C de los complejos de dicitlohexilestaño (IV).....	55
7.3.5	Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^{119}Sn de los complejos de dicitlohexilestaño (IV).....	58
7.3.6	Caracterización por espectrometría de masas de los complejos de dicitlohexilestaño (IV).....	60
7.4	Evaluación de la actividad citotóxica de los complejos 2a-2f.....	62
8	CONCLUSIÓN GENERAL	65
9	CONCLUSIONES PARTICULARES	65
10	PERSPECTIVAS	66
11	PARTE EXPERIMENTAL	66
11.1	Procedimiento para la síntesis de ligantes tipo base de Schiff.	67
11.2	Procedimiento para la síntesis de complejos de Estaño (IV).....	74
11.3	Procedimiento de ensayo de citotoxicidad	81
12	REFERENCIAS	83

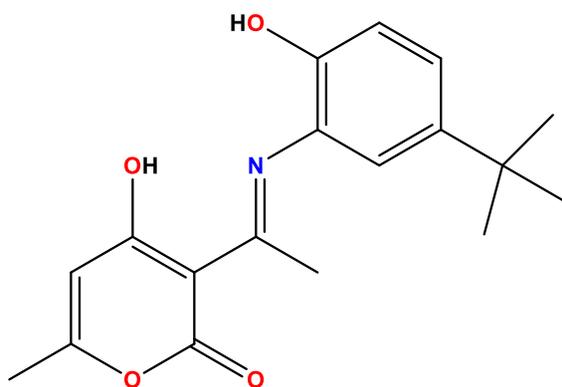
ÍNDICE DE COMPUESTOS



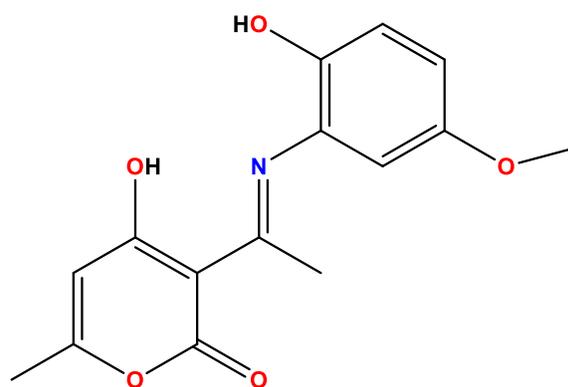
1a



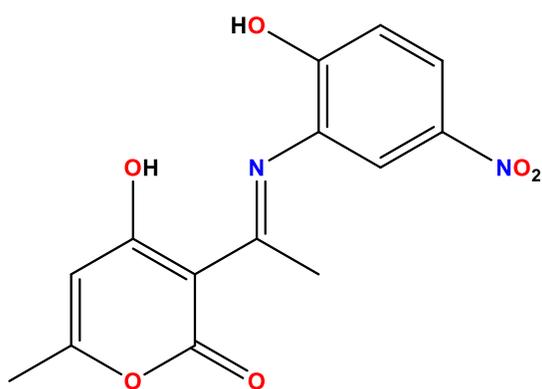
1b



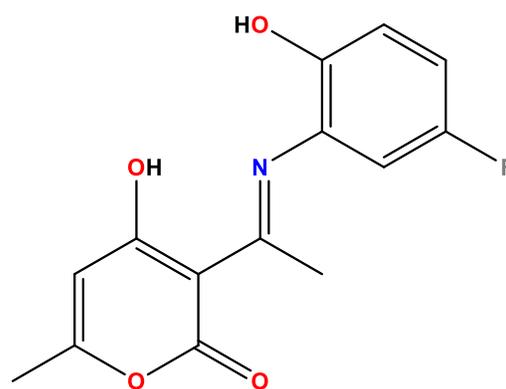
1c



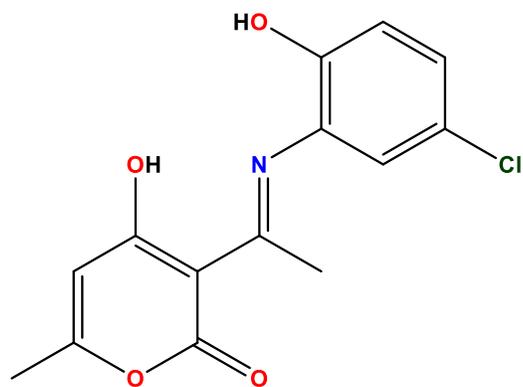
1d



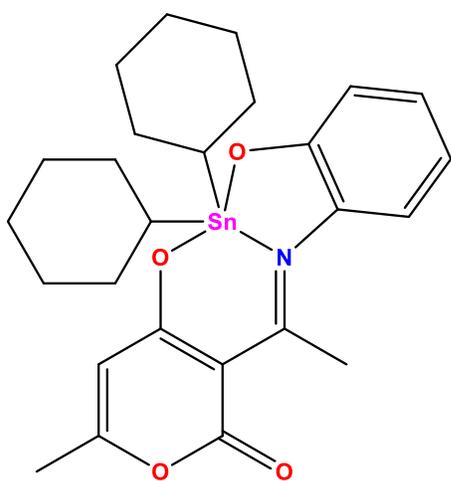
1e



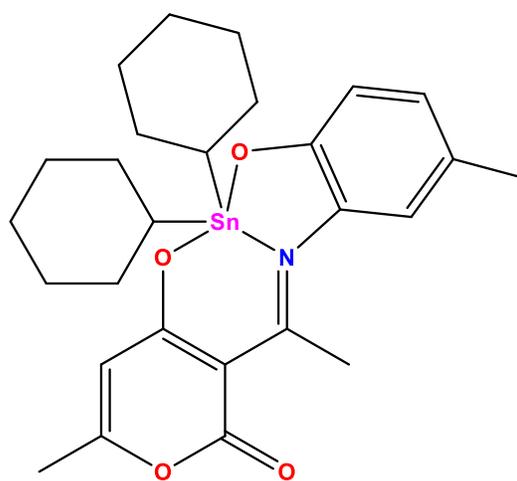
1f



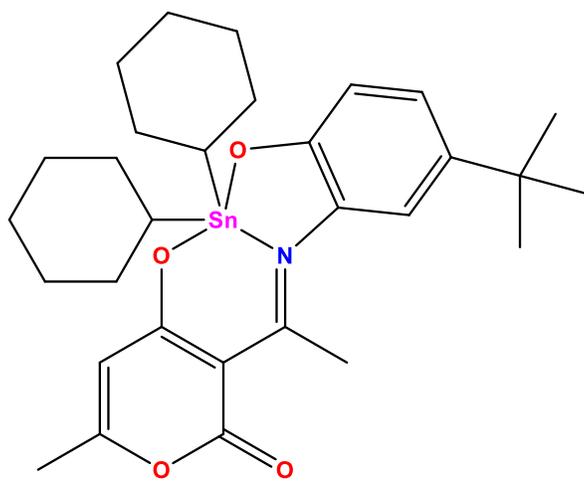
1g



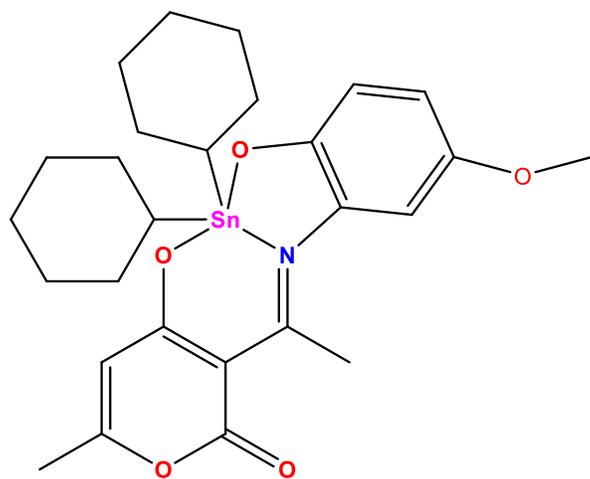
2a



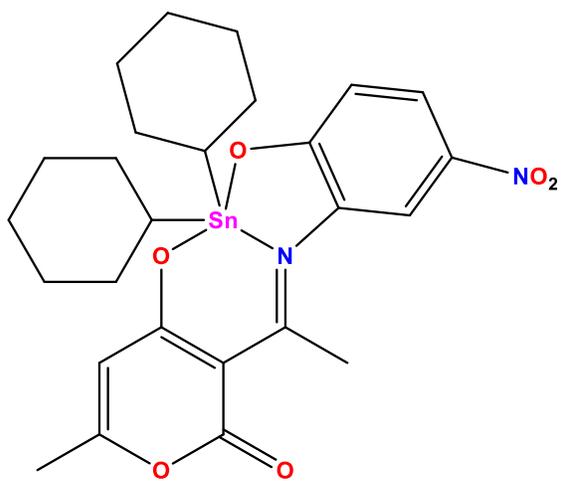
2b



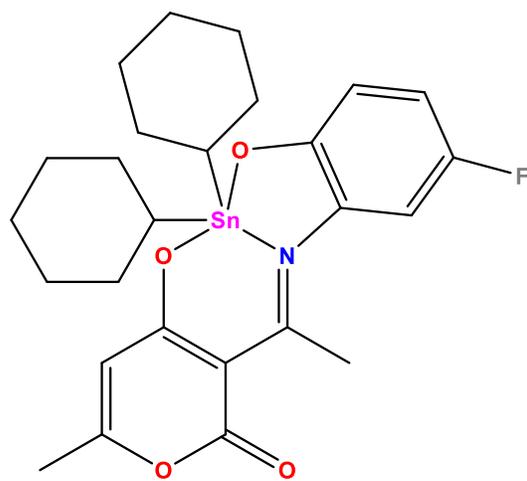
2c



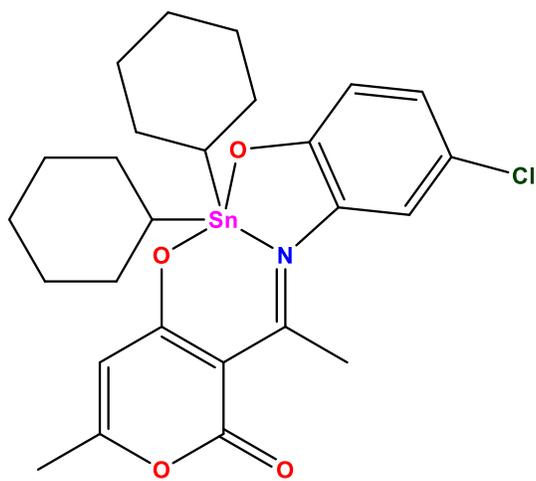
2d



2e



2f



2g

1 INTRODUCCIÓN

La introducción de compuestos que se pueden coordinar a iones metálicos, así como de complejos en un sistema biológico para el tratamiento de enfermedades es una de las principales subdivisiones en el campo de la química bioinorgánica. Esta introducción intencionada de iones metálicos en el sistema biológico humano ha demostrado ser útil tanto para fines diagnósticos como terapéuticos.

El *cis*-platino fue el primer fármaco a base de metales que entró en uso clínico mundial para el tratamiento del cáncer, sintetizado por primera vez por Peyrone en 1844, sus propiedades anticancerígenas fueron descubiertas por Rosenberg y colaboradores en la década de 1960, se patentó y aprobó por la FDA en diciembre de 1978. Usado solo o en combinación contra los tipos de cáncer. ¹

A pesar del éxito en uso clínico del *cis*-platino contra neoplasias malignas, su uso se ha limitado por los efectos secundarios como: la neurotoxicidad, toxicidad hepática, la ototoxicidad y nefrotoxicidad. Además de la alta toxicidad sistémica y la resistencia inherente o adquirida de las células cancerígenas al *cis*-platino², lo que ha estimulado la investigación de la actividad antineoplásica de otros compuestos activos de base metálica diferente, entre estos los compuestos organoestánicos, que pueden poseer una toxicidad más baja, mejor excreción del cuerpo y menos efectos adversos que los medicamentos a base de platino. La característica más importante de los compuestos organoestánicos, es que las células no desarrollan resistencia contra ellos³

Una de las principales estrategias de optimización de principios activos es el reemplazo isostérico y bioisostérico, el reemplazo isostérico implica la sustitución de un átomo o grupos de átomos con características electrónicas similares. El objetivo de un reemplazo isostérico o bioisostérico es desarrollar un compuesto líder mediante una serie de modificaciones moleculares sistemáticas, por ejemplo, tamaño, distribución electrónica, solubilidad lipídica, pKa, reactividad química, con la inclusión de grupos funcionales con capacidad de formación de puentes de hidrógeno, sin embargo, dicha estrategia ha sido poco utilizada en el diseño

molecular de compuestos de coordinación y organometálicos.³⁹ Razón por la cual, el presente trabajo aborda el reemplazo isostérico y bioisostérico como estrategia de síntesis de complejos diorganoestaño (IV), preparados a partir de ácido dehidroacético, *o*-aminofenoles sustituidos en posición cuatro y óxido de dicitlohexilestaño, con sustituyentes electrodonadores y electroattractores. Se realizó la evaluación de citotoxicidad en líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos) y se analizaron y discutieron los resultados en los resultados en función del reemplazo isostérico.

2 ANTECEDENTES

2.1 Los metales en la medicina

Entre las ciencias naturales, la química medicinal inorgánica todavía es considerada una disciplina bastante joven, pero esto es contrario al uso históricamente probado de metales en preparaciones farmacéuticas, que se remonta a las antiguas civilizaciones de Mesopotamia, Egipto, India y China. ¹

De acuerdo con la literatura se ha demostrado que los complejos de iones metálicos proporcionan una gran variedad de efectos terapéuticos y de diagnóstico como antimicrobianos, antiparasitarios, antivirales, antidiabéticos, antiartríticos y anticancerígenos. ¹

Uno de los primeros complejos metálicos con actividad terapéutica fue salvarsán (Figura 1), un agente antimicrobiano a base de arsénico desarrollado por Paul Ehrlich, una mezcla de compuestos de 3-amino-4-hidroxifenil-arsénico (III), que fue utilizado como un tratamiento eficaz contra la sífilis desde 1912 y hasta después de la segunda guerra mundial, cuando fue reemplazado por la penicilina. ¹

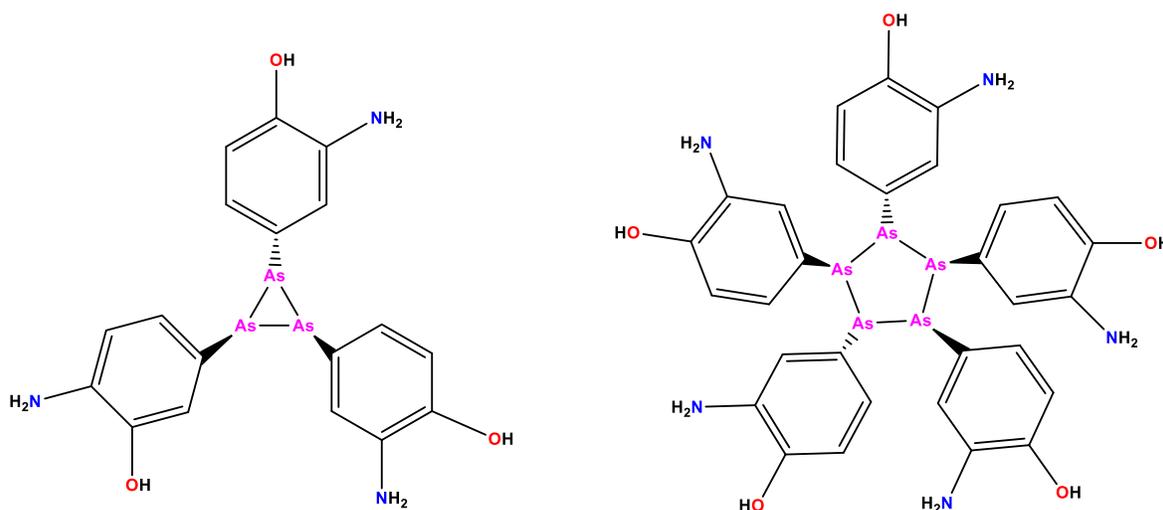


Figura 1. Especies cíclicas del salvarsán

Entre los metales más estudiados y utilizados la síntesis de metalofármacos destacan el bismuto en el tratamiento para *Helicobacter Pylori* (*H. pylori*) es un tipo de bacteria que causa infecciones en el estómago, los complejos de oro usados en el tratamiento de artritis reumatoide, el vanadio como auxiliar en el tratamiento de la diabetes tipo I y II, el aluminio y la plata como antivirales. En la figura 2 se observan algunos de los ejemplos anteriores.

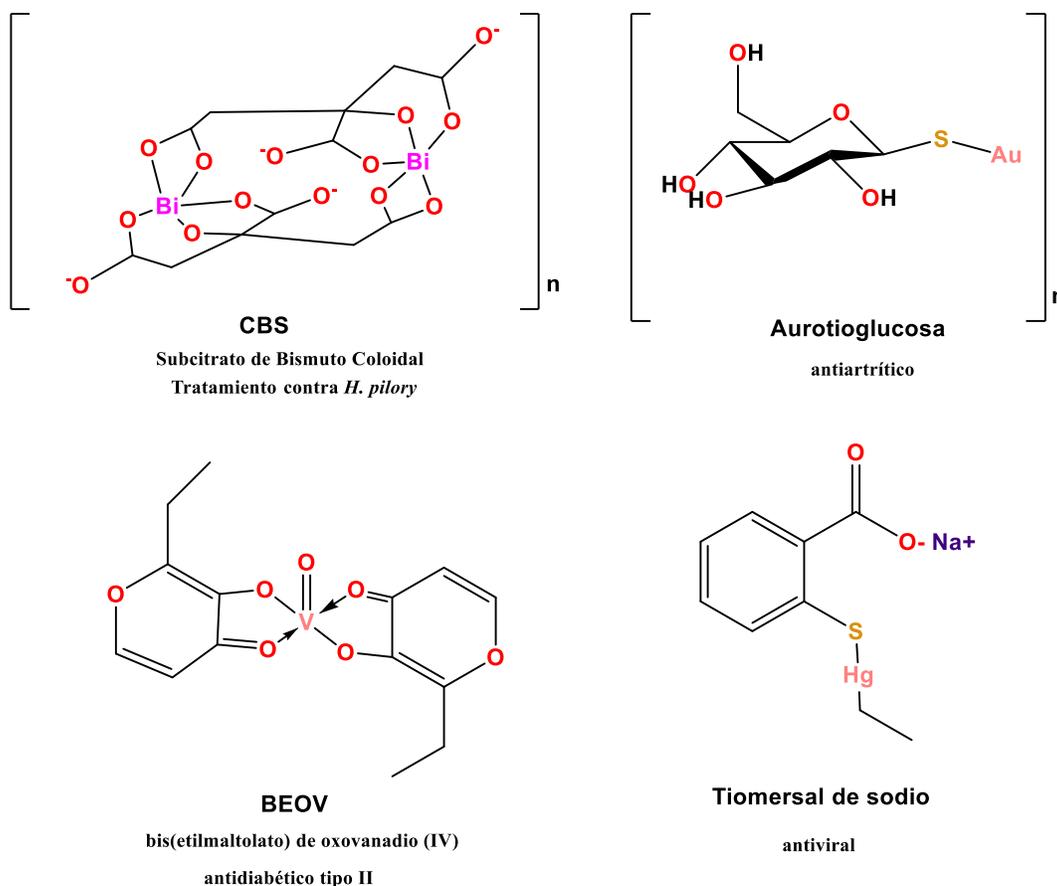


Figura 2. Compuestos de metales con aplicaciones terapéuticas.

Adicionalmente algunos metales con potencial en el tratamiento contra el cáncer incluyen complejos con hierro, titanio, rutenio, osmio, iridio, rodio y oro, en los que es notable la amplia variación en los sitios diana, que dependen del metal, su estado de oxidación, los tipos y números de ligandos coordinados. Además, los mecanismos de su actividad citotóxica varían desde el ataque al ADN, las proteínas y las enzimas, la generación de ROS y la alteración del equilibrio redox en las células.^{2,3}

Como se mencionó anteriormente, los complejos metálicos también tienen utilidad como agentes de diagnóstico en la medicina y un ejemplo de ello son el Gd^{3+} y el ^{99m}Tc , observados en la figura 4, utilizados como medio de contraste en algunas pruebas de imagenología.

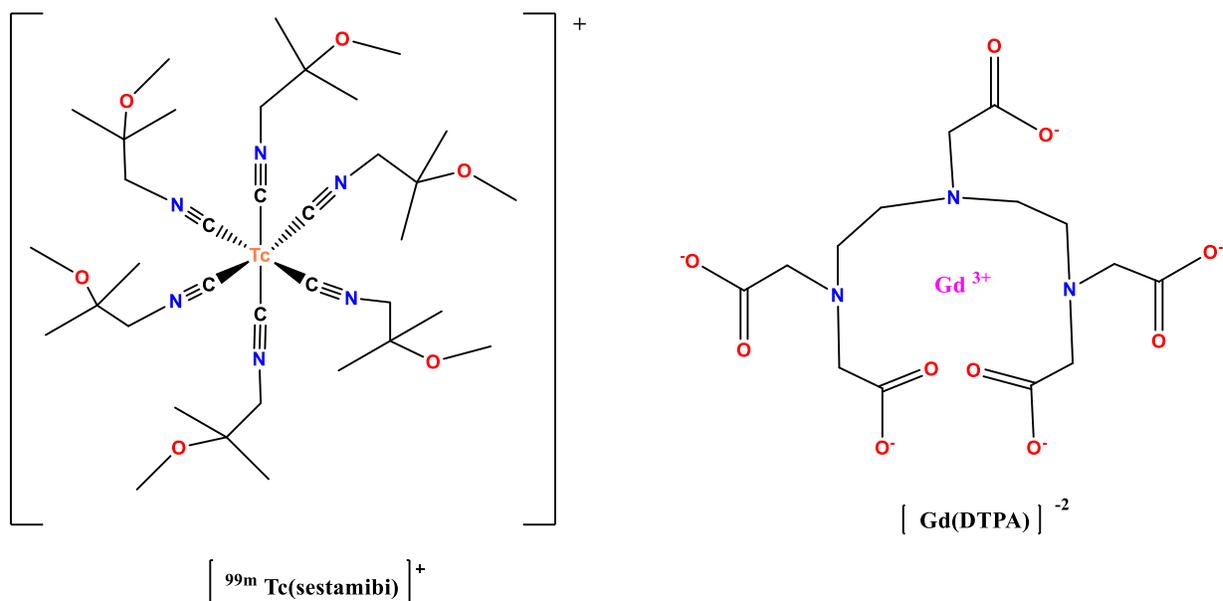


Figura 3. Compuestos de metales con aplicaciones de diagnóstico

2.2 Importancia del *cis*-platino en el tratamiento del cáncer

El *cis*-platino es uno de los metalofármacos más antiguos utilizados en el tratamiento contra el cáncer, sintetizado por primera vez por Peyrone en 1844, sus propiedades anticancerígenas fueron descubiertas por Rosenberg y colaboradores en la década de 1960, exploradas, patentadas y aprobadas por la FDA en diciembre de 1978. ¹

Como agente único o en combinación, el *cis*-platino es ahora el pilar del tratamiento para los cánceres de testículo, ovario, vejiga, cuello uterino, cabeza, cuello y de pulmón de células pequeñas y no pequeñas.

Los problemas comunes asociados con el uso clínico del *cis*-platino incluyen nefrotoxicidad, cardiotoxicidad, ototoxicidad y neuropatía periférica. Además, la eficacia terapéutica del *cis*-platino también está limitada por subpoblaciones de células tumorales resistentes inherentes o inducidas por el tratamiento. ^{4,5}

Como consecuencia de los efectos adversos antes mencionados se exploró el potencial de los análogos del *cis*-platino. Sin embargo, solo el carboplatino (1989) y el oxaliplatino (2002) fueron aprobados para su uso en todo el mundo mientras que nedaplatino, lobaplatino y heptaplatino obtuvieron la aprobación para uso regional, en Japón, China y Corea del norte o del sur respectivamente.¹ Los compuestos mencionados anteriormente se muestran en la Figura 5.

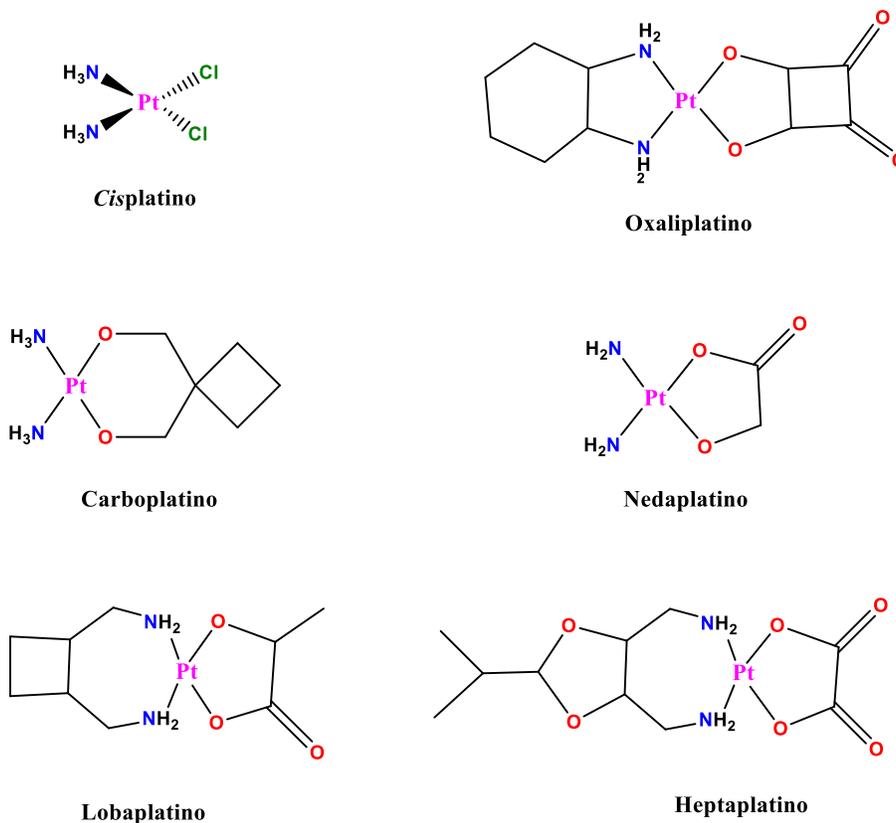


Figura 5. Compuestos de coordinación de Platino.⁶

2.2.1 Mecanismo de acción de los compuestos de platino.

La actividad anticancerígena tanto del *cis*-platino, así como de sus análogos funciona de la misma forma y surge de la capacidad de estos complejos para generar aductos covalentes con ADN nuclear, que finalmente desencadena la muerte celular Figura 6. Una vez dentro de la célula, los agentes de platino se someten a hidratación debido a la concentración reducida de iones de cloruro en el citosol, en comparación con la concentración de cloruro extracelular, después de la localización en el núcleo, se unen covalentemente en los sitios más nucleofílicos del ADN. En la posición N7 de las bases púricas, guanina y, en menor medida, la adenina, mediante la formación de un enlace covalente coordinado con el par solitario del átomo de nitrógeno. El cierre del anillo a través de la formación de un segundo enlace de ADN forma una serie de aductos, lo que evita la replicación y la transcripción y finalmente conduce a la apoptosis celular. También se sabe que el *cis*-platino se une al ARN e interfiere con el procesamiento del ARN celular, lo que puede ayudar en la acción del fármaco.^{7,8,9}

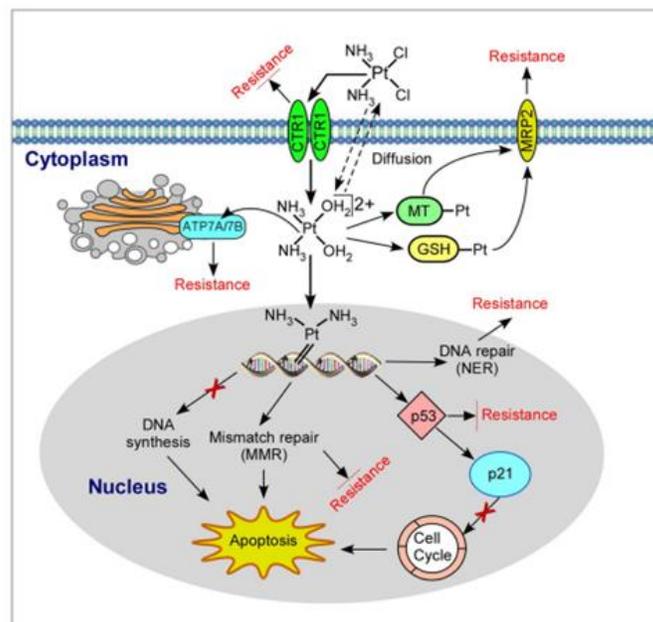


Figura 6. Mecanismo de acción del *cis*-platino⁶

2.3 El estaño y su importancia biológica

El campo de la química de organoestaño tiene una larga historia que comenzó en 1849, cuando Frankland sintetizó diyoduro de dietilestaño. En 1852, Lowich informó sobre la reacción de halogenuros de alquilo con una aleación de estaño-sodio dando compuestos de alquilestaño. ^{1,10}

En la tabla periódica de los elementos, el estaño se incluye en el grupo 14, junto con los elementos carbono, silicio, germanio y plomo. Tiene 10 isótopos estables, el número más grande para cualquier elemento, lo que resulta es una espectrometría de masas muy característica. (Figura 7). Los isótopos ¹¹⁹Sn y ¹¹⁷Sn poseen espín ½ y son utilizados en espectroscopia de NMR. ¹¹

Los compuestos de organoestaño pueden ser Sn (II) divalentes y Sn (IV) tetravalentes y se conocen los números de coordinación de 2, 3, 4, 5, 6 y 7 que corresponden a estructuras lineal o angular, trigonal, tetraédricas, bipirámide trigonal, octaédrica y bipirámide pentagonal respectivamente, cuyas estructuras se observan en la figura 7. ¹¹⁻¹³

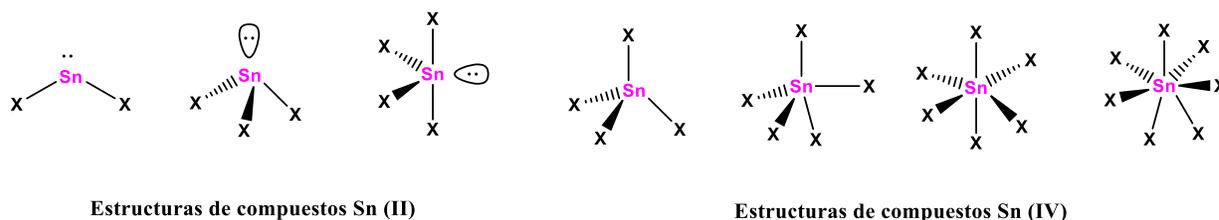


Figura 7. Estructuras de los compuestos de estaño.

Se ha informado que muchos compuestos organoestánicos exhiben una potente actividad contra el cáncer *in vitro*, y el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) ha probado alrededor de 2000 compuestos a base de estaño, el mayor número jamás probado entre los complejos metálicos.

Los compuestos de organoestaño se caracterizan por sus diversas aplicaciones que van desde agentes biocidas, conservantes de la madera, agentes antiincrustantes, agroquímicos, farmacéuticos, desinfectantes, repelentes de

roedores, agentes protectores de mampostería y cantería, catalizadores, repelentes de agua y retardadores de llama.¹⁴ Las aplicaciones potenciales de la actividad biológica de los compuestos de organoestaño (IV) incluye agentes antibacterianos, antifúngicos, antitumorales, esquizotomicidas, antipalúdicos y amebicidas, y están relacionados con la naturaleza y el número de grupos orgánicos unidos al átomo de estaño.

La actividad de los compuestos de organoestaño (IV) depende tanto de la naturaleza como del número de grupos orgánicos (alquilo o arilo), ya que Gielen señaló que la actividad anticancerígena de muchos compuestos de organoestaño (IV) contra el carcinoma de colon y las líneas celulares de carcinoma de mama son dependientes de la naturaleza del grupo orgánico unido al estaño. Además, a partir de un estudio SAR (Relación Estructura-Actividad) de los compuestos de organoestaño (IV) se ha observado que estos compuestos requieren las siguientes características para que el compuesto sea viable para la actividad biológica de interés y que llegue al sitio de acción: disponibilidad de posición de coordinación en Sn, existencia de enlace ligando-Sn estable y lenta descomposición hidrolítica.¹⁵ La presencia de heteroátomos como N, O o S en el ligando juega un papel importante en la geometría y por lo tanto afecta la actividad biológica de estos complejos. La actividad biológica eficaz de los compuestos organoestánicos (IV) ha motivado su potencial aplicación en la industria farmacéutica.¹⁶

2.3.1 Compuestos de organoestaño (IV) derivados de compuestos orgánicos diversos

En la literatura se puede encontrar un vasto número de informes relacionados con la síntesis, elucidación estructural y respuesta biológica de compuestos de organoestaño(IV), la versatilidad de ligantes utilizados es tal que resulta complicado incluirlos, pero entre los más importantes se encuentra a los carboxilatos de organoestaño (IV) que son bien conocidos por su importante actividad biológica como: anticancerígenos, antivirales, antibacterianos, antifúngicos, conservantes de la madera y pesticidas.¹⁷

Un ejemplo de ello es lo descrito por Amir y colaboradores, quienes reportaron la síntesis de carboxilatos de organoestaño dinucleares (IV) (Figura 8) con actividad citotóxica sobre las líneas celulares de leucemia murina P388, leucemia humana HL-60 y cáncer de pulmón de células no pequeñas A549. Los resultados de los efectos citotóxicos *in vitro* de los complejos contra las tres líneas de células tumorales se compararon con *cis*-platino y se encontró que los compuestos de organoestaño poseen mayor potencia que el *cis*-platino. También reportaron la síntesis de complejos neutros y catiónicos de organoestaño (IV) con ácido pirúvico y tiosemicarbazona y su actividad citotóxica *in vitro* contra las células de tres líneas celulares de cáncer humano: MCF-7 (línea celular de cáncer de mama humano), T-24 (línea celular de cáncer de vejiga), A-549 (carcinoma de pulmón de células no pequeñas) y una línea celular murina sana, L-929 (una línea celular similar a fibroblastos clonada de la cepa L) los resultados de la investigación indicaron que de los complejos estudiados II resultó 10^6 veces más activo que *cis*-platino contra las líneas celulares MCF-7 y T-24 respectivamente. ¹⁸

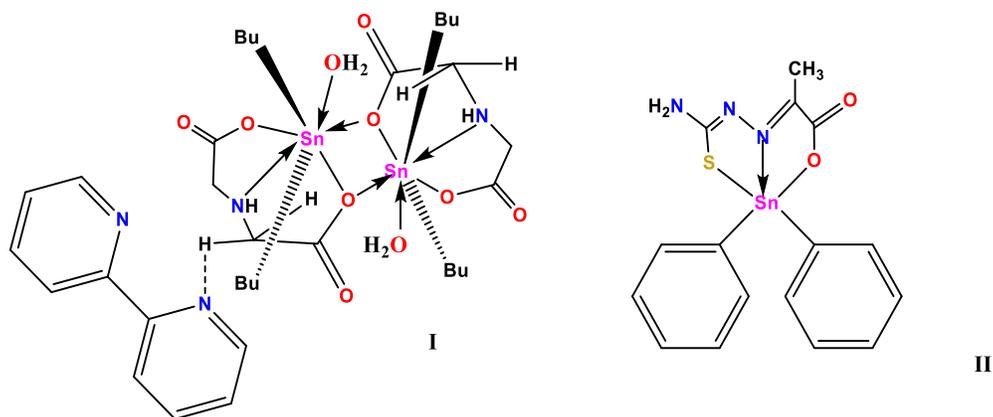


Figura 8. Compuestos de organoestaño derivados de carboxilatos con actividad citotóxica.

Otro tipo de ligantes ampliamente estudiado por su relevancia biológica, son los aminoácidos, moléculas orgánicas que participan en muchos procesos biológicos, como la producción de proteínas, se caracterizan por ser intermediarios en el metabolismo, transporte de neurotransmisores y biosíntesis. Los aminoácidos pueden ser agentes quelantes a través de grupos amina (-NH) y carboxilato (COO⁻) dentro de las cadenas y la presencia de heteroátomos en el sistema de anillos en diferentes aminoácidos; estos residuos exhiben varias funciones en sistemas biológicos. ²⁰

En el campo de los aminoácidos como ligandos, *Nath* y colaboradores ²¹ han informado de la alta respuesta antitumoral y antileucémica contra las células de leucemia linfocítica P-388 de complejos derivados de cisteína, mercaptoaminoácidos y dipéptidos. También han publicado resultados exitosos en compuestos de estaño derivados de los aminoácidos, prolina (Figura 10) con actividad citotóxica en líneas celulares de cáncer humano; MCF-7 (cáncer de mama), HepG2 (cáncer de hígado) y PC-3 (cáncer de próstata), los complejos compuestos I y II exhibieron una citotoxicidad de un orden de magnitud mayor que la del *cis*-platino. ²²

Asimismo, el grupo de *Hadjikakou* ha descrito la respuesta citotóxica de complejos de diorganoestaño (IV) derivados de N-(5-halosaliciliden) - α -aminoácido (Figura 10, compuesto III) contra las tres líneas celulares tumorales humanas HeLa, CoLo205 y MCF-7 los resultados del ensayo demostraron que estos compuestos son agentes citostáticos eficientes y sus actividades citotóxicas superiores a las del fármaco de referencia (*cis*-platino). ²³.

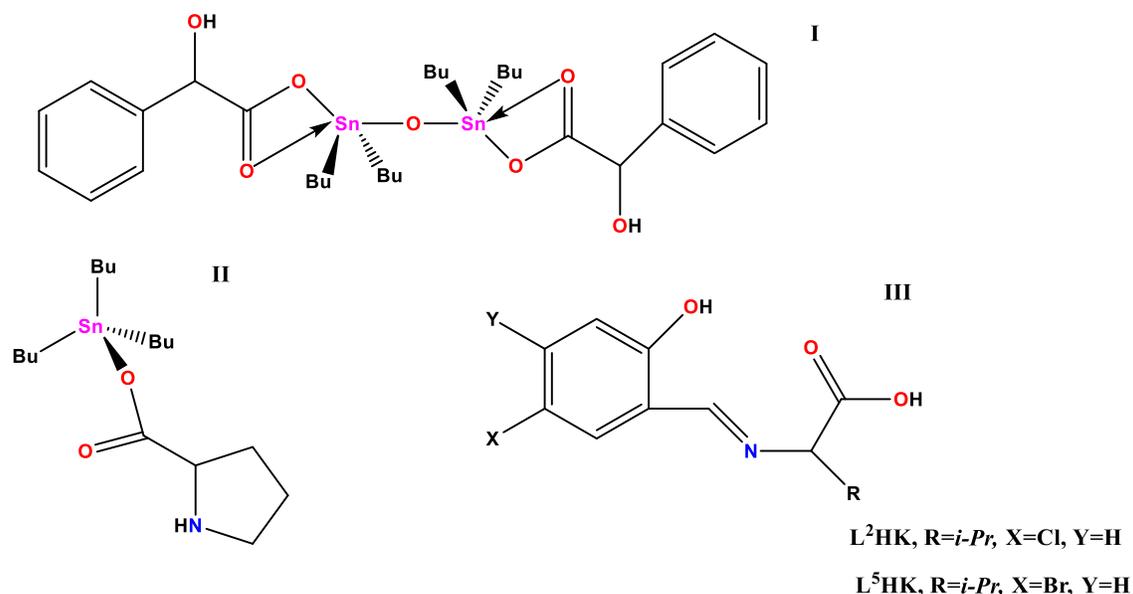


Figura 10. Compuestos de estaño derivados de diferentes aminoácidos

Por otro lado, los complejos obtenidos a partir de ligantes tridentados tipo aminoalcohol han resultado ser eficaces en su respuesta citotóxica (Figura 9) frente a líneas celulares humanas de cáncer PC-3 (próstata), MCF-7 (mama), HCT-15 (colon), U-251 (glioblastoma) y K-562 (leucemia mielógena crónica) en comparación al *cis*-platino.¹⁹

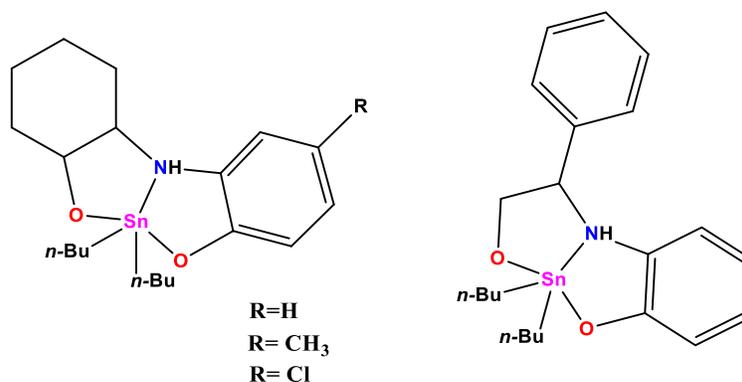


Figura 9. Compuestos de estaño derivados de aminoalcoholes con actividad citotóxica.

Los esteroides que constituyen una clase importante de hormonas, son compuestos químicos producidos por células especializadas en el cuerpo y se liberan en el sistema circulatorio, cuando estos compuestos llegan a sus células diana, interactúan con las proteínas receptoras de hormonas y provocan respuestas fisiológicas específicas. Los esteroides se usan comúnmente en medicina porque permiten a los médicos obtener respuestas específicas de los tejidos.²⁴ Este tipo de moléculas por su naturaleza e importancia biológica han sido, utilizadas como ligantes en la síntesis de complejos metálicos en los que se incluye al estaño; un ejemplo de esto, son los triorganoestanoanos I-III (Figura 11) estudiados *in vitro* por *Tabassum* y colaboradores en una serie de líneas de células tumorales humanas con actividad prometedora. Otro ejemplo es el de *Alama* y colaboradores. Que realizó estudios biotecnológicos completos sobre el clorhidrato de lupinilsulfuro de trietilestaño (IV) (Figura 11), el cual exhibió un potente efecto antiproliferativo en diferentes líneas celulares de cáncer; ovario (PA-1), carcinoma de colon (HCT-8) y glioblastoma (A-172).²⁵

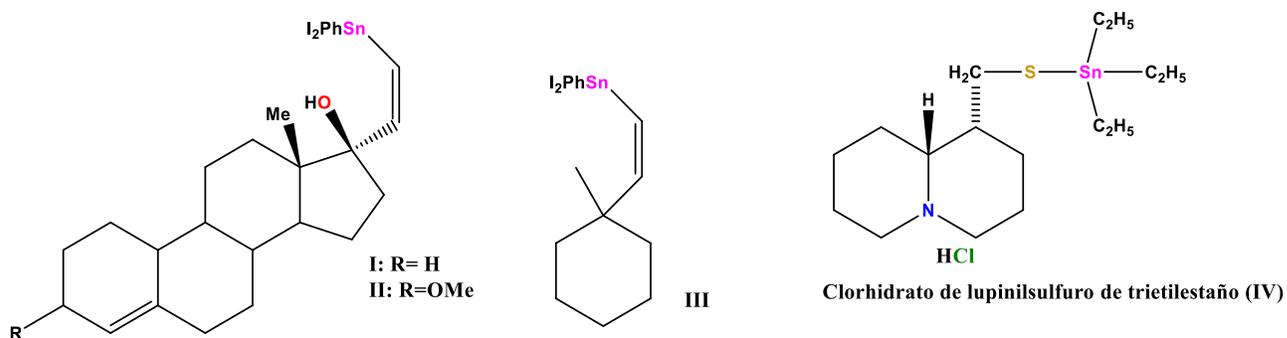


Figura 11. Compuestos de estaño derivados de esteroides.

2.3.2 Mecanismo de acción de la actividad citotóxica de los compuestos de estaño (IV)

El balance hidrofílico-lipofílico de un compuesto es esencial para atravesar la membrana celular y ser aceptado por la célula, así como para que no se quede en medio de la bicapa lipídica y pueda llevar a cabo su acción terapéutica, por lo que la lipofilidad de los compuestos de estaño es un factor esencial en el desempeño de su mecanismo de acción, además se sabe que solubilidad en agua de los compuestos de organoestaño disminuye al aumentar el número y la longitud del sustituyente orgánico (R).

A la fecha se conocen varios mecanismos de acción posibles, se sabe que los compuestos organoestánicos inducen la apoptosis aumentando la concentración de Ca^{2+} intracelular, posteriormente se inicia la formación de especies reactivas de oxígeno y se libera citocromo C de las mitocondrias para generar la activación de caspasa y finalmente la fragmentación del ADN.

También se ha informado que el dicloruro de di-n-butilestaño induce la expresión de *nur77*, regulada por señales de calcio. En respuesta a estímulos apoptóticos, *nur77* se trasloca del núcleo al citoplasma e induce la liberación de citocromo C y posterior apoptosis.²⁶

Además, es conocido que, los compuestos de organoestaño pueden afectar la estructura y función de las células de forma selectiva. Se acumulan en el aparato de Golgi y el retículo endoplásmico, pero no en la membrana plasmática y el núcleo. Algunos organoestaños pueden afectar la síntesis de macromoléculas, inhiben la síntesis de ADN y proteínas, pero aumentan la síntesis de ARN. *Kaleem et al.* han informado que los complejos de estaño derivados de bases de Schiff derivados del salicilaldehído pueden escindir especialmente el ADN. *Qinshan et al.* encontraron que $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{SnCl}_2$ podría causar que el ADN se desenrolle al reaccionar con el grupo fosfato del ADN además de intercalarse.²⁷

2.4 Bases de Schiff

Las bases de Schiff desempeñan un papel importante en la química de coordinación de metales incluso después de casi un siglo desde su descubrimiento. Se les considera "ligandos privilegiados" y son los más utilizados debido a su facilidad de síntesis, versatilidad y buena solubilidad en disolventes comunes. Son capaces de coordinar muchos elementos y para estabilizarlos en varios estados de oxidación.

Se ha sintetizado y estudiado extensamente un gran número de bases de Schiff porque tienen algunas propiedades características como manifestaciones de estructuras nuevas, estabilidad térmica, propiedades biológicas relevantes entre las que se encuentran antivirales, antifúngicos, antiparasitarios, antibacterianos, antioxidantes, antiinflamatorios, antiHIV y anticancerígenos así como alta flexibilidad de síntesis.^{28,29}

Las bases de Schiff se forman cuando una amina primaria reacciona con un aldehído (formando una aldimina) o una cetona (formando una cetimina) en condiciones específicas. (Figura 12).

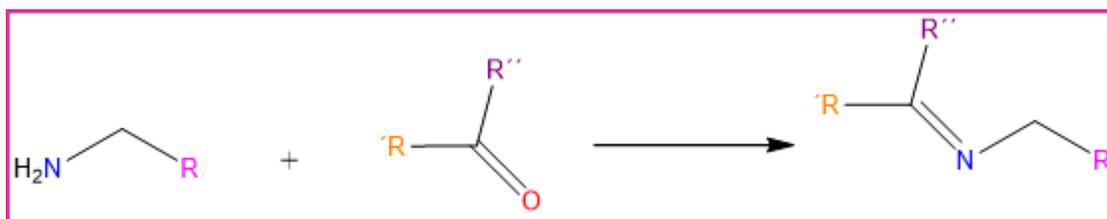


Figura 12. Esquema general de formación de una base de Schiff

Con relación a su estructura las bases de Schiff poseen una fórmula general de cetimina o aldimina en donde la cetimina presenta la fórmula $R_2C=N-R'$ (siendo R' un grupo distinto de H) con el doble enlace carbono-nitrógeno característico, mientras que las aldiminas presentan la fórmula $R-CH=N-R'$. Lo anterior se observa en la figura 13.

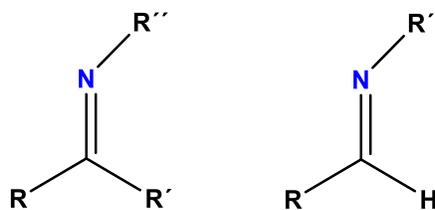


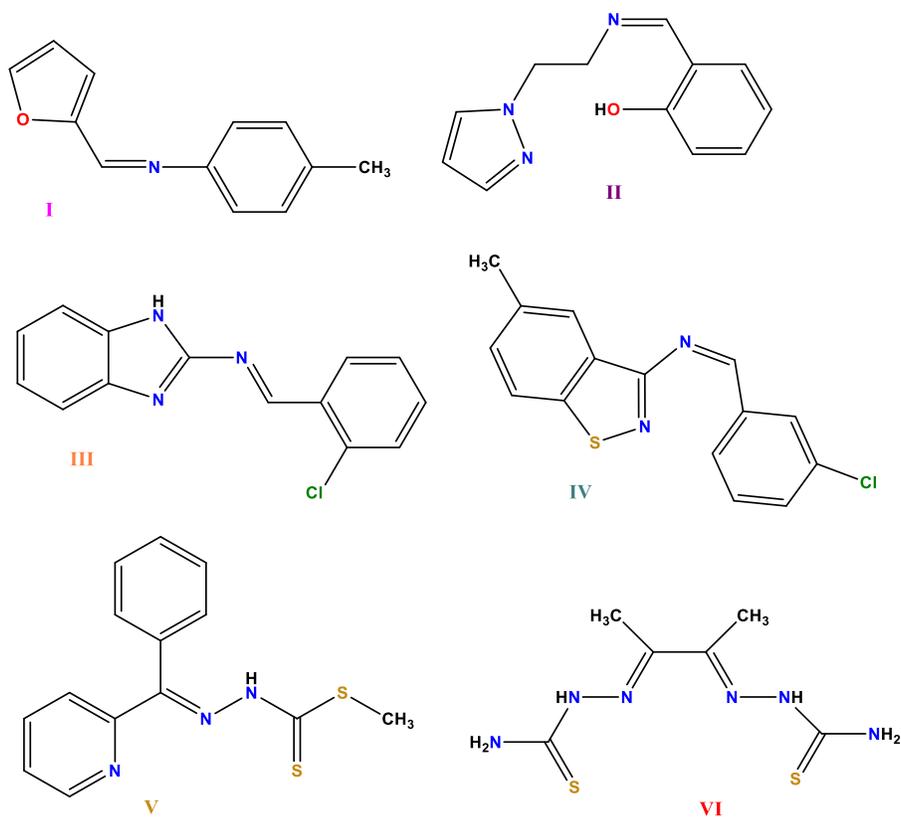
Figura 13. Estructuras generales de cetimina y aldimina

Las bases de Schiff de tipo aldimina conforman una variedad de fármacos utilizados comúnmente en la medicina como tratamiento de infecciones del tracto urinario nitrofurantoína y nifurtinol, tratamiento de infecciones gastrointestinales nifuroxazida y nifurzida, así como, nitrofurazona y furazolidona como antibacterianos y antiprotozoarios. Por otro lado, las bases de Schiff de tipo cetimina poseen un análogo del ácido γ -aminobutírico (GABA) y son conocidos por su alta actividad anticonvulsivante.³⁰

Como muchos fármacos, las bases de Schiff pueden ser no heterocíclicas o heterocíclicas; algunos de los átomos donadores de interés son el azufre, el oxígeno, el nitrógeno, el nitrógeno amínico, el nitrógeno azometino y el oxígeno alcohólico o fenólico. En las últimas décadas han visto la introducción de una serie de compuestos farmacéuticos que contienen anillos de cinco, seis y siete miembros, como piperazinas, piperidinas, imidazoles, benzodiazepinas y otros heterociclos que contienen nitrógeno, azufre y oxígeno.

Los compuestos no heterocíclicos también han sido objeto de interés para muchos investigadores durante varios años. La química de coordinación de las semi, tiosemi, isotiosemicarbazonas es muy interesante desde el punto de vista tanto del número de metales que forman complejos con ellos, como de la diversidad de los propios sistemas de ligantes, debido al conjunto de átomos donadores presentes en el ligantes de coordinación que estabilizan varios estados de oxidación.³¹

En la siguiente figura (Figura 14) se ilustran algunos ejemplos de bases de Schiff derivadas de los grupos mencionados anteriormente con potencial actividad citotóxica.



Bases de Schiff derivadas de:

I. Benzaldehído

II. Pirazol

III. Benzimidazol

IV. Benzo-*d*-isotiazol

V: S-metiltiocarbamato

VI. Tiosemicarbazida

Figura 14. Bases de Schiff derivadas de diversos grupos.

Los complejos de estaño con ligantes tipo base de Schiff derivados de hidrazonas han presentado mejor actividad citotóxica que el *cis*-platino frente a las líneas celulares de cáncer de pulmón humano (A549) y carcinoma de cuello uterino humano (HeLa).³²

Recientemente se ha examinado una serie de aductos de R_2SnCl_2 con bases de Schiff (Figura 15) frente a líneas de células tumorales, L929 (fibroblastos de ratón), K-562 (leucemia mielógena crónica) y HeLa (adenocarcinoma cervical), y los resultados son muy similares o incluso mejores que los del oxaliplatino.³⁵

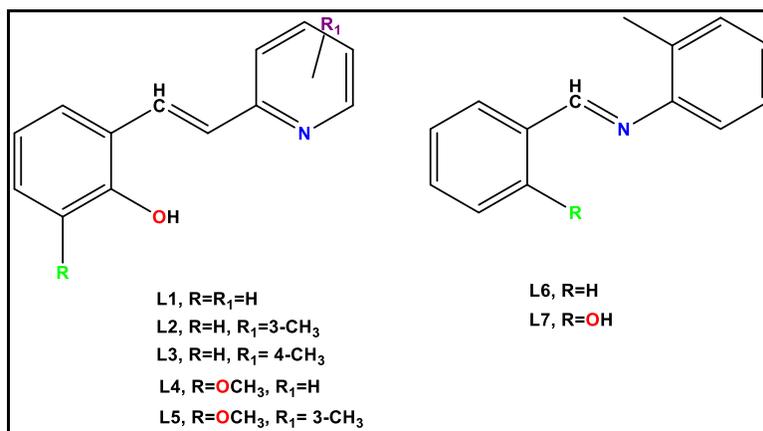


Figura 15. Bases de Schiff utilizadas en la síntesis de los aductos R_2SnCl_2

Galván y colaboradores, sintetizaron complejos de diorganoestaño pentacoordinado (IV) utilizando clorhidrato de piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos en 4 o 5 R. Se evaluó la actividad citotóxica de todos los complejos contra las líneas celulares humanas U-251, K-562, HCT-15, MCF-7 y SKLU-1, y los valores de CI_{50} indicaron una actividad más alta que el fármaco estándar *cis*-platino. En general se observó que la presencia de un grupo nitro o un halógeno (F, Cl) en el anillo aromático producía una mejora de la actividad citotóxica y una menor toxicidad.³³

Basu y colaboradores llevaron a cabo reacciones multicomponente entre el *o*-aminofenol, R_2SnO ($R = Me$ o Ph), acetil acetona, 2-hidroxiacetofenona y 2-hidroxi-3-metilacetofenona dieron lugar a seis nuevos compuestos de diorganotinina con buenos rendimientos. La combinación de IR, 1H , ^{13}C y ^{119}Sn NMR y técnicas de difracción de rayos X junto con análisis elementales evidenciaron la formación de especies monoméricas pentacoordinadas. ³⁴ (Esquema 16)

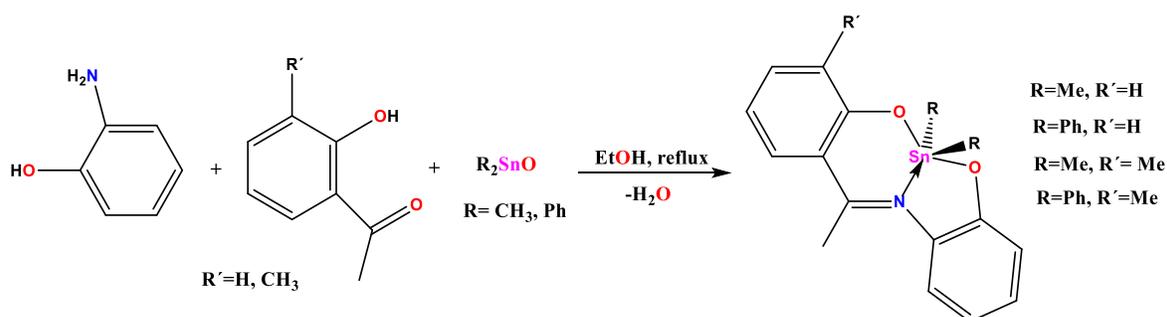


Figura 16. Esquema de la síntesis de los compuestos de *Basu* y *colaboradores*.

Adicionalmente *Tan* y *colaboradores*, sintetizaron, caracterizaron y evaluaron la actividad antitumoral de complejos de organoestaño derivados de bases de Schiff con salicilaldehído-*o*-aminofenol *in vitro*. Se estudió la actividad inhibitoria de los complejos sobre las líneas celulares de cáncer (MCF7, Colo205, NCI-H460 (carcinoma de pulmón humano), Hela y HepG2) y la célula humana normal (HL7702) *in vitro*. Dichos complejos de organoestaño exhibieron una actividad anticancerosa significativa para los cinco tipos de células cancerosas en comparación con el ligando, y la actividad fue mayor que el carboplatino. ³⁵ (Esquema 17)

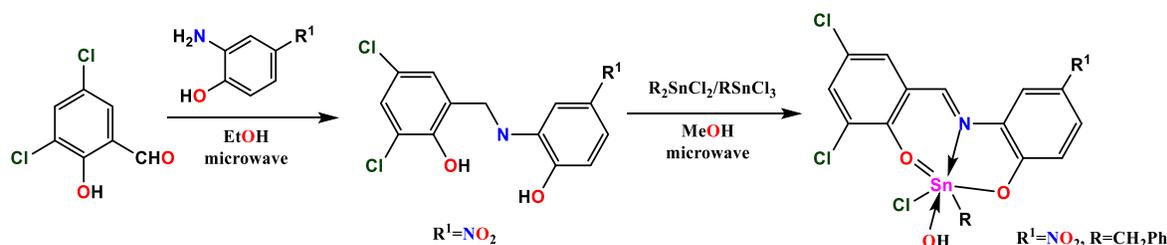


Figura 17. Esquema de síntesis de los compuestos sintetizados por *Tan* y *colaboradores*.

2.5 Reemplazo isostérico y bioisostérico

El concepto de isosterismo entre entidades químicas relativamente simples fue contemplado originalmente por James Moir en 1909, una noción más refinada por la ley de desplazamiento de hidruros de H. G. Grimm y capturada de manera más efectiva en las ideas avanzadas por Irving Langmuir basadas en observaciones experimentales. Langmuir acuñó el término "isóstero" y, 18 años antes de su aislamiento y caracterización reales, predijo que las propiedades físicas de la entonces desconocida cetena se asemejarían a las del diazometano.

El término "bioisóstero" fue introducido por Harris Friedman en 1950, quien lo definió como compuestos que provocan un efecto biológico similar al tiempo que reconoce que los compuestos pueden ser isostéricos, pero no necesariamente bioisostéricos.

El concepto de reemplazo bioisostérico y es una técnica ampliamente utilizada en la química medicinal. Puede definirse como la ubicación de una parte de una molécula bioactiva con una subestructura que es similar en tamaño y exhibe propiedades similares. Las transformaciones bioisostéricas se utilizan en el proceso de optimización para mejorar las propiedades de posibles fármacos candidatos, como la selectividad o las características de transporte, o para eliminar efectos secundarios no deseados como la toxicidad y las desventajas metabólicas.³⁶

Los bioisósteros clásicos representan los resultados de una apreciación temprana del concepto y abarcan átomos o grupos estructuralmente simples, mono, di y trivalentes y equivalentes de anillo que se resumen en la Tabla 1. En contraste, los bioisósteros no clásicos extienden el concepto a elementos estructurales que ofrecen una forma más sutil y sofisticada de mimetismo bioquímico, basándose en una funcionalidad que puede diferir sustancialmente en la representación electrónica, fisicoquímica, estérica y topológica.³⁷

Tabla 2.5 Bioisósteros clásicos.

Bioisósteros monovalentes	
D	H
F	H
NH	OH
RSH	ROH
F, OH, NH ₂	CH ₃
Cl, Br, SH	CH ₃
C	Si
Bioisósteros bivalentes	
C=C, C=N, C=O, C=S	
-CH ₂ -, -NH-, -O-, -S-	
RCOR', RCONHR', RCOOR', RCO SR'	
Bioisósteros trivalentes	
R ₃ CH	R ₃ N
R ₃ C, R ₃ Si, R ₃ N ⁺	
alqueno	imina
-CH=CH-	-S-
-CH=	-N=C

Las metodologías desarrolladas para optimizar moléculas con una actividad biológica de interés, utilizando estrategias de modificación molecular como el isosterismo clásico o el bioisosterismo, han sido extensamente exploradas, como ejemplo de ello, un estudio realizado por *Rombouts* y colaboradores, quien realizó un estudio comparativo del propranolol, fármaco β -bloqueante utilizado en el tratamiento de la hipertensión, con dos derivados a los que les realizaron un reemplazo de bioisostérico de naftaleno por 2-metil-1,2-dihidro-1,2-benzazaborinina. Ambos análogos sintetizados (Figura 18) fueron químicamente estables a pH neutro. El perfil de actividad a través de un panel de 26 receptores demostró una potencia inhibidora comparable en el receptor β_2 y un perfil de selectividad similar. ³⁸

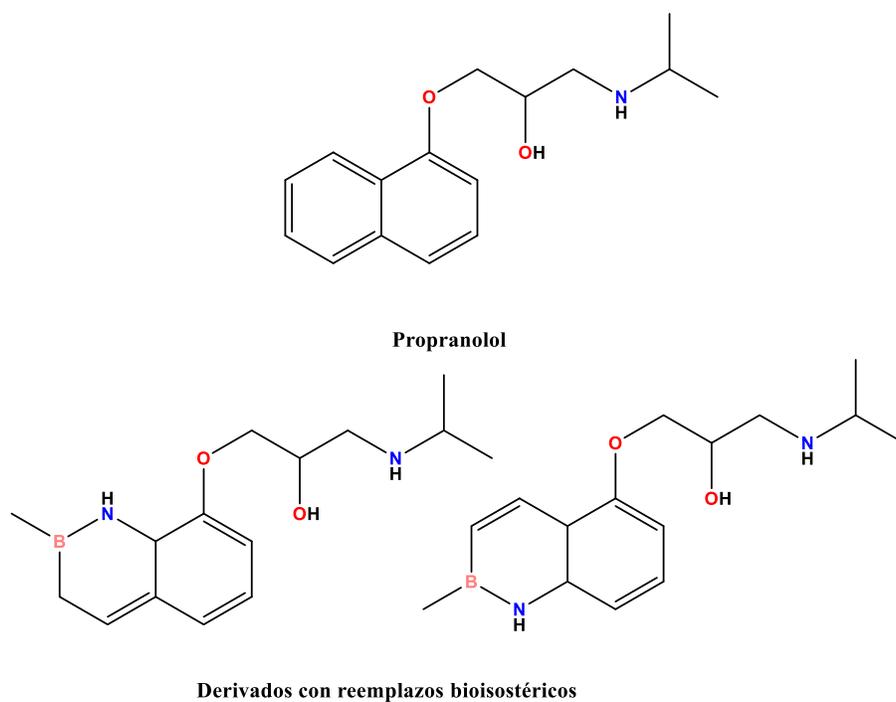


Figura 18. Estructuras del propranolol y sus derivados.

Por otro lado, *Galván* y colaboradores sintetizaron complejos pentacoordinados de dicitclohexilo y bis (trimetilsilil)metil estaño (IV) y determinaron su actividad citotóxica. Utilizaron sustituciones tanto de F isostérico por Cl como bioisostérico H por F como estrategia para diseñar moléculas con un mayor grado de selectividad. En general, observaron que la presencia de un sustituyente flúor en la molécula I, Figura 17 aumentaba la citotoxicidad hacia las líneas celulares ensayadas, siendo más citotóxico para MDA-MB-231 que para MCF-7 (mama). Sin embargo, para la molécula II, Figura 17, la presencia de flúor en la molécula mejoró la actividad citotóxica para HCT-15 (colon) y MCF-7, finalmente el reemplazo isostérico de flúor por cloro en el complejo II, figura 19 mostró una potente actividad inhibidora contra el cáncer de pulmón SKLU-1 y MDA-MB-231.³⁹

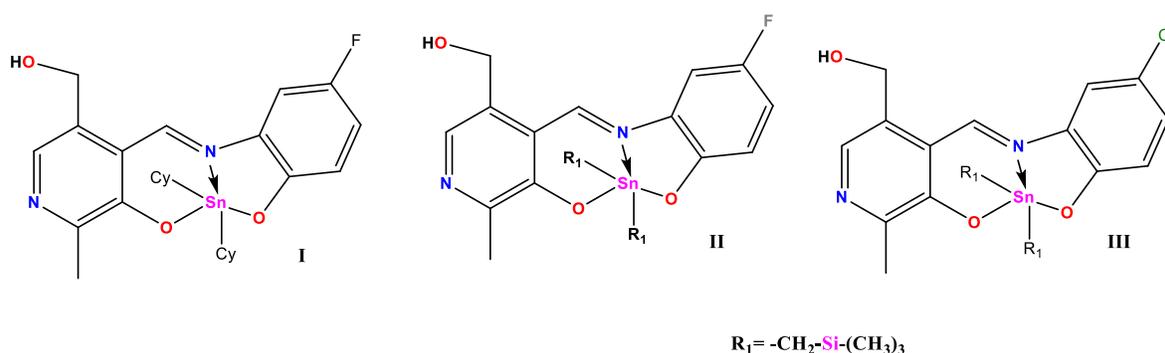


Figura 19. Complejos de estaño con reemplazos isostéricos y bioisostérico.

3 JUSTIFICACIÓN

Se ha demostrado que los compuestos de organoestaño tienen actividad citotóxica en líneas celulares humanas en diferentes tipos de cáncer, con menos toxicidad potencial que los metalofármacos utilizados actualmente, como el *cis*-platino y sus análogos. Por lo que los compuestos de organoestaño representan una alternativa atractiva del tratamiento contra diferentes tipos de cáncer. Además, las bases de Schiff representan una ventaja como ligantes debido a su versatilidad estructural, facilidad de síntesis y la respuesta biológica. Por otro lado, los complejos de organoestaño con bases de Schiff derivadas ácido dehidroacético y o-aminofenoles han sido pobremente explorados.

4 HIPÓTESIS

La actividad citotóxica de los compuestos de organoestaño derivados del ácido dehidroacético y o-aminofenoles sustituidos se verá influida por la naturaleza del sustituyente (electroattractores y electrodonadores) en el anillo aromático, el reemplazo isostérico y bioisostérico, jugará un papel importante en la determinación de la potencia de estos compuestos contra líneas celulares humanas de cáncer, MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos).

5 OBJETIVO GENERAL

El presente trabajo tiene como objetivo realizar la síntesis de compuestos de organoestaño (IV) derivados de ácido dehidroacético y *o*-aminofenoles con sustituyentes tanto electroattractores como electrodonadores en la posición cuatro. Además, se establecerá la relación entre el carácter electrónico de los sustituyentes y su efecto en la actividad citotóxica de los compuestos, así como el efecto del impedimento estérico proporcionado por los fragmentos ciclohexilo unidos al átomo de estaño.

6 OBJETIVOS PARTICULARES

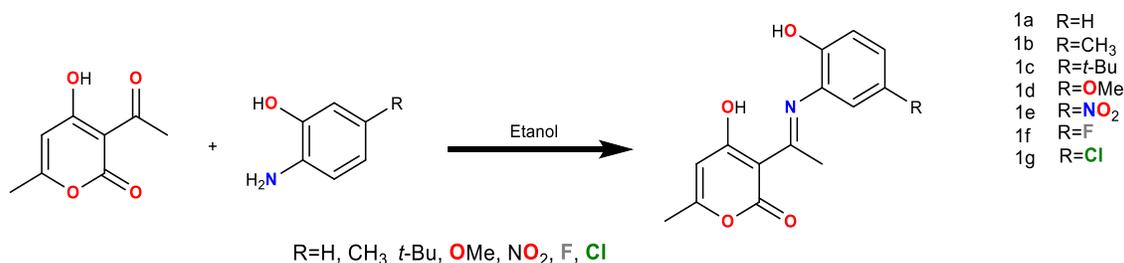
- 6.1 Realizar la síntesis del óxido de dicitclohexilestaño.
- 6.2 Realizar la síntesis de los ligantes tipo base de Schiff a partir de ácido dehidroacético y *o*-aminofenoles sustituidos electroattractores y electrodonadores.
- 6.3 Sintetizar complejos de diorganoestaño (IV) a partir de ácido dehidroacético, *o*-aminofenoles sustituidos y óxido de dicitclohexilestaño en una reacción multicomponente.
- 6.4 Caracterizar los compuestos propuestos mediante conductividad, espectroscopia infrarroja, resonancia magnética nuclear de ^{13}C y ^{119}Sn , así como por espectrometría de masas.
- 6.5 Determina la actividad citotóxica en diversas líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos) para estudiar su potencial uso como agentes quimioterapéuticos.

7 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1 Síntesis de los ligantes tipo base de Schiff derivados de *o*-aminofenoles

Se realizó la síntesis de siete ligantes tipo base de Schiff, derivados de *o*-aminofenoles sustituidos en posición cuatro, haciendo reaccionar ácido dehidroacético y los correspondientes *o*-aminofenoles sustituidos en posición 4 en relación estequiométrica 1:1, utilizando etanol como disolvente, (esquema 7.1). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas, eliminando el disolvente mediante destilación a presión reducida.

Se obtuvieron sólidos amorfos, cuyas características físicas se encuentran en la tabla 7.1.



Esquema 7.1. Síntesis de los ligantes tipo base de Schiff de ácido dehidroacético y *o*-aminofenoles, sustituidos **1a-g**.

Tabla 7.1. Características para los ligantes tipo base de Schiff

Compuesto	Características	p.f. (°C)	Rendimiento %
1a	Sólido naranja claro	182-184	88
1b	Sólido verde-amarillo	135-140 (dec)	96
1c	Sólido amarillo verdoso	129-131	47
1d	Sólido café rojizo	56-58	67
1e	Sólido amarillo verdoso	168-170	95
1f	Sólido rojo oscuro	186-189	82
1g	Sólido café claro	141-144	92

7.1.1 Determinación de la conductividad molar de los ligantes tipo base de Schiff.

Los valores de conductividad de los ligantes tridentados tipo base de Schiff **1a-g** fueron determinados en metanol anhidro como disolvente, y los valores se encuentran en el intervalo comprendido entre 3-23 μS (Tabla 7.1.1), indicando la naturaleza no electrolítica de los compuestos obtenidos.⁴¹

Tabla 7.1.1. Conductividades de los compuestos 1a-1g

Compuesto	Conductividad ($\mu\text{S cm}^{-1}$)
1a	3.2
1b	23.6
1c	9.2
1d	4.9
1e	11.7
1f	9.7
1g	4.4

7.1.2 Caracterización por espectroscopia infrarroja de los ligantes tipo base de Schiff.

Las determinaciones de IR para los ligantes tipo base de Schiff se realizaron mediante la técnica de ATR. En la tabla 7.1.2 se observan las absorciones representativas de los ligantes.

Para todos los ligantes, se observa la banda ancha característica de los grupos alcohol, en un intervalo entre 2957-3094 cm^{-1} . Asimismo, se observan las vibraciones asimétricas y simétricas correspondientes a los carbonos con hibridación sp^3 en un intervalo entre 2905-2991 cm^{-1} (asimétricas) y 2828-2942 cm^{-1} (simétricas), con bandas de confirmación entre 1463-1493 cm^{-1} y entre 802-844 cm^{-1} .

Adicionalmente se observan las bandas vibracionales correspondientes al grupo éster en el anillo proveniente del ácido dehidroacético entre 1667-1711 cm^{-1} , así como las vibraciones correspondientes al enlace imínico que se observaron entre 1547-1570 cm^{-1} y entre 1336-1355 cm^{-1} .

Finalmente se aprecian también las bandas vibracionales correspondientes a los halógenos de los ligantes con sustituyente cloro en 1070 cm^{-1} y flúor en 1141 cm^{-1} , así como las bandas simétricas y asimétricas del grupo éter, correspondiente al sustituyente OCH_3 que se en 861 cm^{-1} y 1207 cm^{-1} respectivamente. (Figura 20)

Tabla 7.1.2. Absorciones representativas (cm^{-1}) en el espectro de IR para los ligantes tipo base de Schiff.

Compuesto	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{COO})$	$\nu(\text{C-X})$	$\nu(\text{C-NO}_2)$
1a	3060	1561	1341	1710		
1b	3063	1570	1337	1711		
1c	2957	1563	1339	1682		
1d	3079	1547	1337	1709		
1e	3089	1552	1336	1667		1335
1f	3074	1557	1342	1723	1141	
1g	3094	1565	1355	1677	1070	

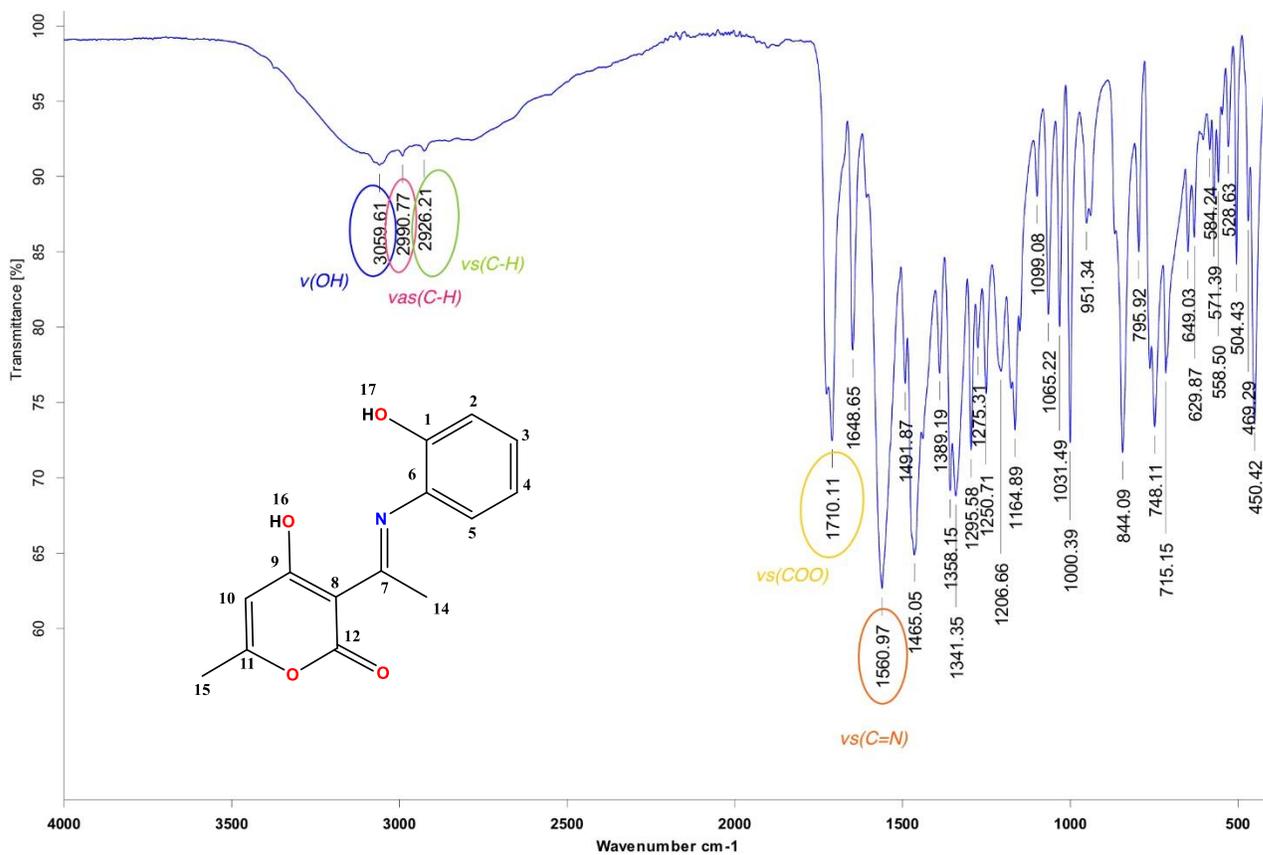


Figura 20. Espectro de IR del ligante **1a**.

7.1.3 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^1H de los ligantes tipo base de Schiff.

Para los ligantes **1a-1g** en el espectro de RMN de ^1H se observan en primera instancia las señales simples que integran para 3 H, correspondientes a los protones H-14 y H-15 de los grupos metilo, en aproximadamente 2.47 y 2.13 ppm respectivamente.

Adicionalmente para los ligantes **1b-d**, tres señales simples que integran para tres o nueve hidrógenos correspondientes a los sustituyentes metilo, *t*-butilo y OCH_3 , con desplazamientos de 2.22, 1.25 y 3.70 ppm respectivamente.

La señal simple en aproximadamente 5.80 ppm que corresponde al protón del ácido dehidroacético (H-10).

Para la región aromática, los desplazamientos correspondientes a los hidrógenos de las posiciones 2-5, se observan señales dobles que integran para un hidrógeno en el intervalo de 6.91-7.18 ppm para todos los ligantes, excepto el **1f** que debido al acoplamiento con el flúor las multiplicidades son diferentes, en donde se observa un doble de dobles (dd). Para H-3, se observa una señal doble para los compuestos **1b** y **1c** y una señal doble de doble para los demás los ligantes que integran para 1H, en el intervalo de 7.04-8.19, exceptuando también el **1f**, donde se observa una señal triple de dobles. Posteriormente para el H-5, se observa una señal doble, que integran para 1H en el intervalo de 7.04-8.27 ppm para todos los ligantes excepto el **1f**, que presenta una señal doble de dobles. Adicionalmente se observa que para estos hidrógenos en el ligante **1a** se observa una señal múltiple que integra para 4H en el intervalo de 7.21-7.28 ppm.

Finalmente, para los hidrógenos de los grupos -OH (H-16 y H-17) se observan señales simples, que integran para un hidrógeno en el intervalo comprendido entre 15.35-15.58 ppm y 9.75-11.98 ppm, respectivamente.

En la figura 21 se observa como ejemplo el espectro RMN ^1H del compuesto **1d**.

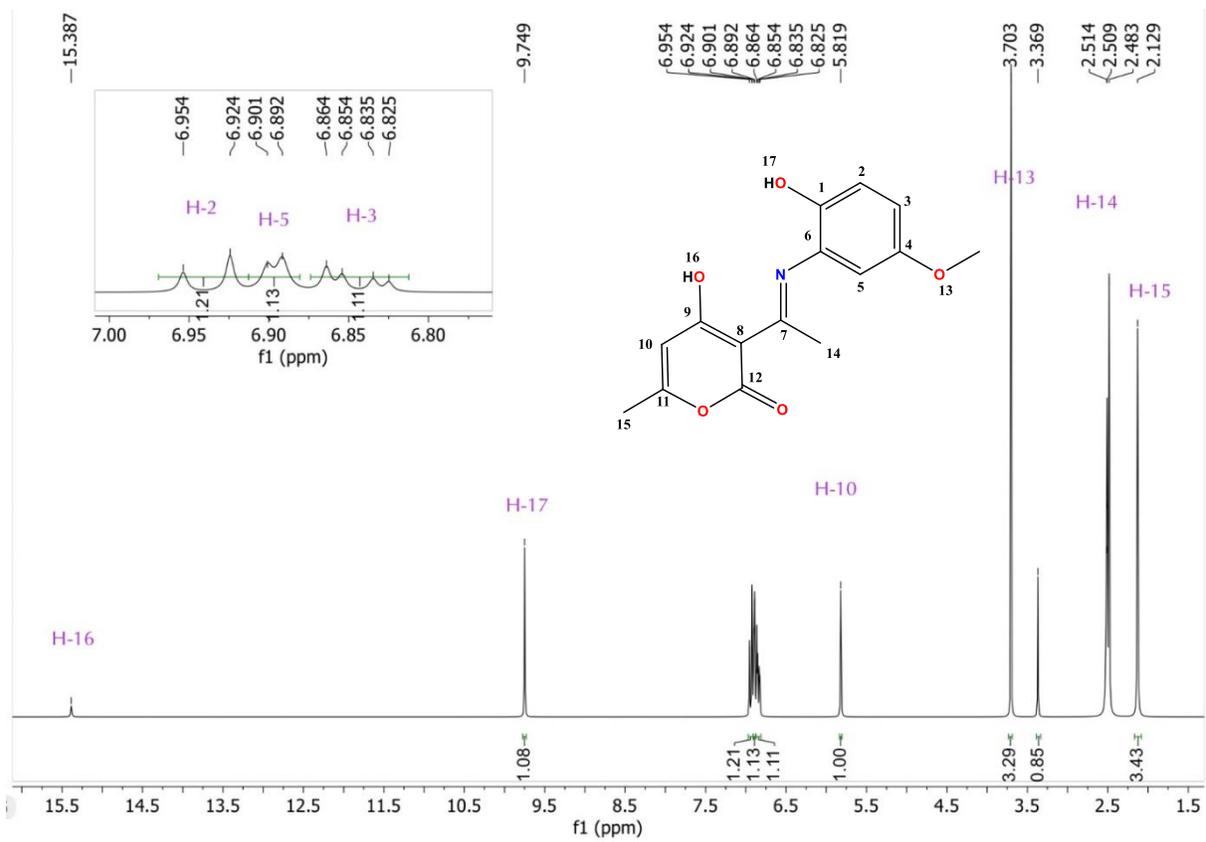
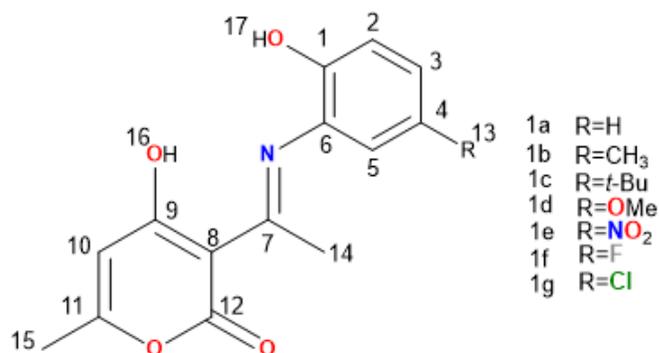


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H (300.52, CDCl_3) para el ligante **1d**.

Tabla 7.1.3. Desplazamientos de RMN ¹H para los ligantes.



Compuesto	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g
H-2		6.91 (d)	6.94 (d)	6.94(d)	7.18 (d)	7.01 (dd)	7.13 (d)
H-3	7.21-7.28 (m)	7.04 (d)	7.25 (d)	6.85 (dd)	8.19 (dd)	7.11 (td)	7.40 (dd)
H-5		7.04 (d)	7.25 (d)	6.89(d)	8.27 (d)	7.28 (dd)	7.53 (d)
H-10	5.81 (s)	5.81 (s)	5.82 (s)	5.82 (s)	5.86 (s)	5.83 (s)	5.93 (s)
H-13	7.21-7.28 (m)	2.23 (s)	1.25 (s)	3.7 (s)	-	-	-
H-14	2.47 (s)	2.46 (s)	2.47 (s)	2.48 (s)	2.51 (s) J= 1.5	2.5 (s)	2.48 (s)
H-15	2.12 (s)	2.12 (s)	2.13 (s)	2.13 (d)	2.15 (s)	2.13 (s)	2.13 (s)
H-16	15.4 (s)	15.35 (s)	15.36 (s)	15.4 (s)	15.58 (s)	15.47 (s)	15.54 (s)
H-17	10.28 (s)	10.01 (s)	10.05 (s)	9.75 (s)	11.98 (s)	10.25 (s)	10.72 (s)

7.1.4 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^{13}C de los ligantes tipo base de Schiff.

Los espectros de RMN de ^{13}C se asignaron mediante las técnicas monodimensionales y bidimensionales (DEPT-135, HSQC y HMBC) para los ligantes **1a-1g**, y todos sus valores se encuentran en la tabla 7.1.4, en donde en primera instancia se observan los carbonos correspondientes a los grupos metilo de los carbonos 14 y 15, con un desplazamiento de 20.4 y 19.7 ppm aproximadamente.

Adicional a esto, se observan los desplazamientos de los sustituyentes de los ligantes **1b-d**, en 20.3, 31.6 y 56.08 ppm respectivamente.

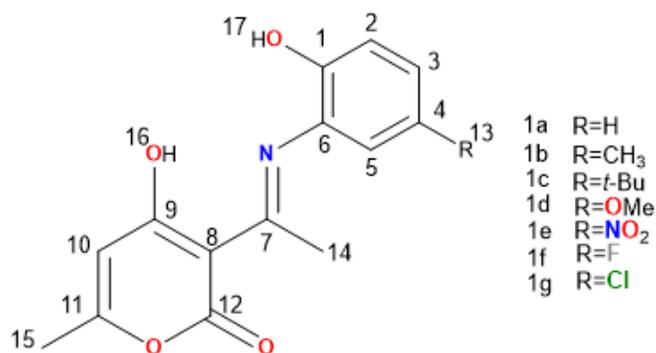
Por otro lado, el C-7, correspondiente al carbono imínico presentó desplazamientos en el intervalo de 175.7-178.4 ppm para los compuestos (**1a-g**). Mientras que el carbono del grupo carbonilo del éster, C-12 se observó en el intervalo de 181.0-184.7 ppm.

Los carbonos unidos a los grupos -OH, se apreciaron entre 149.5-158.0 (C-1) y 156.7-163.6 ppm (C-9), respectivamente.

Finalmente, se aprecian las señales correspondientes a los carbonos de la región aromática en el intervalo de 112.4-158.0 ppm.

En la figura 22 se observa el espectro del ligante **1d** como ejemplo.

Tabla 7.1.4. Desplazamientos de RMN ^{13}C para los ligantes.



Compuesto	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g
C-1	151.9	149.5	149.5	152.5	158.7	153.6	158.0
C-2	116.8	116.8	116.4	112.4	116.9	114.1	118.9
C-3	127.2	128.8	126.4	123.9	125.7	124.2	128.4
C-4	129.7	130.2	142.5	145.6	139.7	148.5	133.1
C-5	119.8	123.4	123.1	115.5	123.7	116.0	119.9
C-6	123.7	127.3	124.1	117.5	124.3	117.4	123.0
C-7	175.7	175.7	175.8	175.8	176.5	175.9	178.4
C-8	97.0	96.9	96.9	97.0	97.4	97.2	100.9
C-9	163.5	163.05	161.0	163.6	162.7	156.7	163.4
C-10	107.2	107.2	107.0	107.1	107.0	107.1	106.6
C-11	163.7	163.5	170.6	163.7	164.1	163.8	164.7
C-12	184.3	184.4	181.0	184.3	184.7	184.5	182.9
C-13	-	20.3	31.6	56.1	-	-	-
C-14	20.34	20.37	20.4	20.4	20.4	20.4	20.7
C-15	19.7	19.73	19.75	19.8	19.8	19.8	19.9

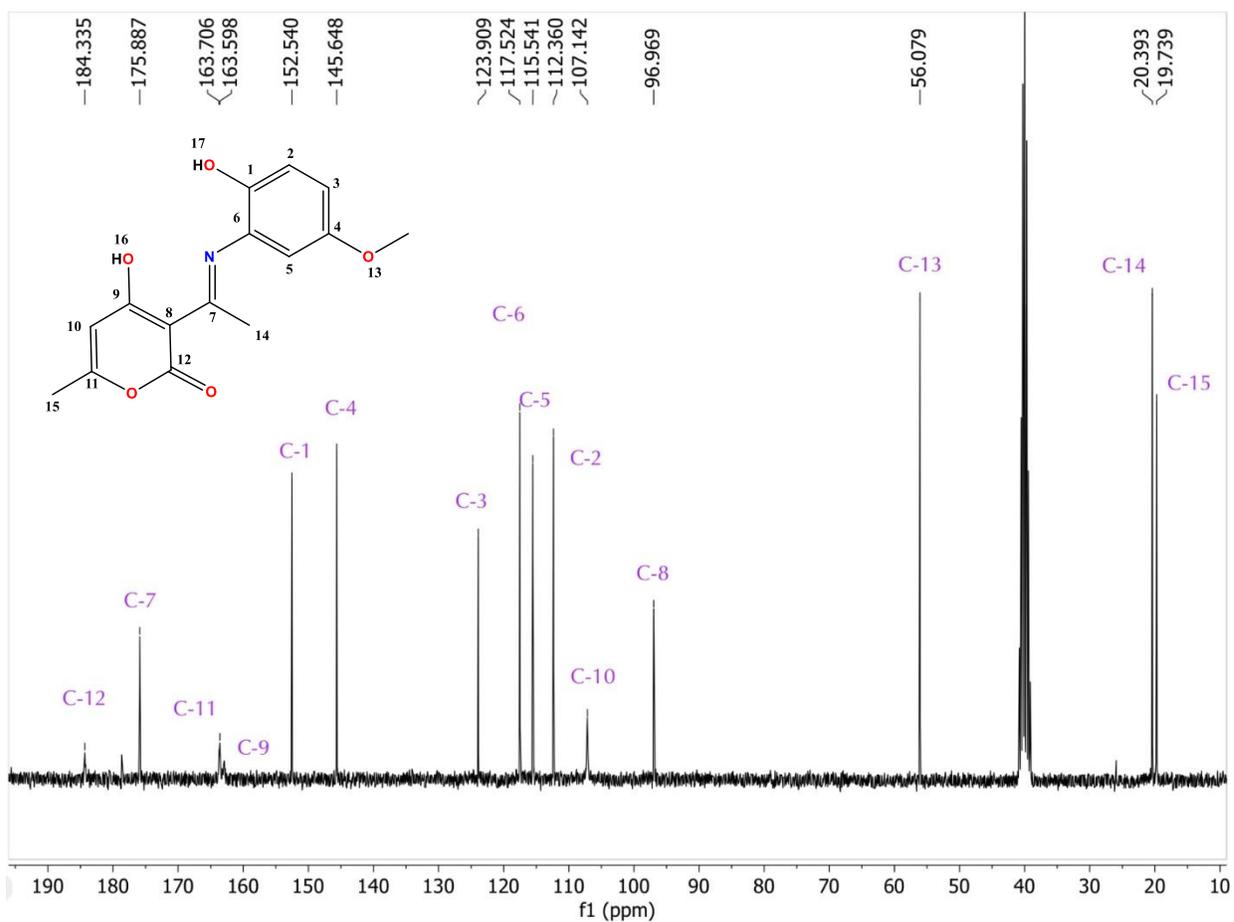


Figura 22. Espectro de RMN de ^{13}C (300.52, CDCl_3) para el ligante **1d**.

7.1.5 Caracterización por espectrometría de masas de los ligantes tipo base de Schiff.

La espectroscopia de masas se llevó a cabo utilizando la técnica de DART⁺ (análisis directo en tiempo real), para todos los compuestos de la serie (**1a–1g**). En todos los casos se observaron los picos correspondientes al ion molecular esperado, ilustrado así en la tabla 7.1.5. En la figura 23 se observa como ejemplo el espectro de masas DART⁺ para el ligante **1d**.

Tabla 7.1.5. Espectrometría de masas para los ligantes utilizando la técnica de DART⁺

Compuesto	M ⁺	Alta resolución
1a	260	260.0935
1b	274	274.1088
1c	316	316.1541
1d	290	290.1032
1e	305	305.0781
1f	278	278.0840
1g	294	294.0543

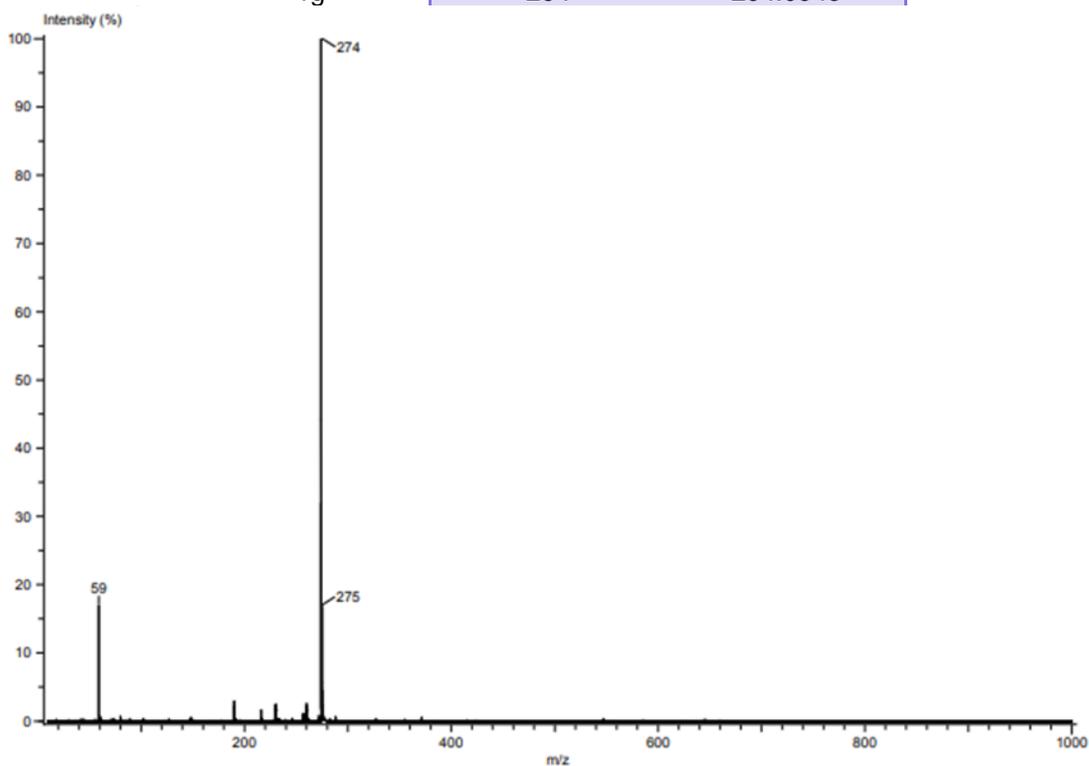
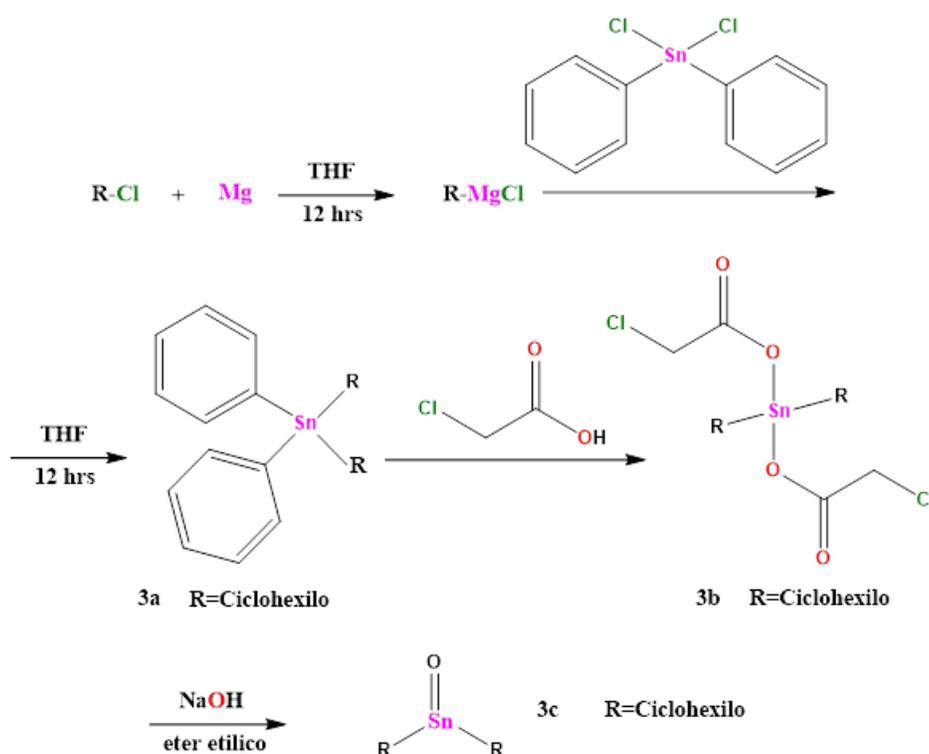


Figura 23. Espectro de masas DART⁺ del ligante **1d**.

7.2 Síntesis del óxido de dicrolohexilestaño

Se realizó la síntesis de los óxidos de dicrolohexilestaño (IV), utilizando el método descrito para su preparación descrito por Xianqi y colaboradores⁴⁰. En primera instancia se obtuvo el reactivo de Grignard del clorociclohexano, el cual se hizo reaccionar con cloruro de difenilestaño, obteniéndose el dicrolohexildifenilestaño (**3a**), posteriormente se agregó ácido cloroacético y se calentó la mezcla a 160°C para sintetizar el bis(cloroacetato) de dicrolohexilestaño (**3b**), el cual se hidrolizó para obtener el óxido de dicrolohexilestaño. (Esquema 7.2)



Esquema 7.2. Diagrama de la secuencia sintética para la obtención del óxido de dicrolohexilestaño.

7.2.1 Caracterización por resonancia magnética nuclear ^1H de los intermediarios del óxido de dicitlohexilestaño.

Para el compuesto **3a** se observó en el espectro de RMN de ^1H en la región alifática, una señal múltiple de 1.28 a 2.00 ppm para los hidrógenos del anillo de ciclohexilo y en la región aromática una señal múltiple con desplazamiento entre 7.31-7.50 ppm correspondiente a los protones de los grupos fenilo (figura 24).

Para el compuesto **3b**, bis(cloroacetato) de dicitlohexilestaño, se observó una señal múltiple con desplazamiento entre 1.36-2.43 ppm.

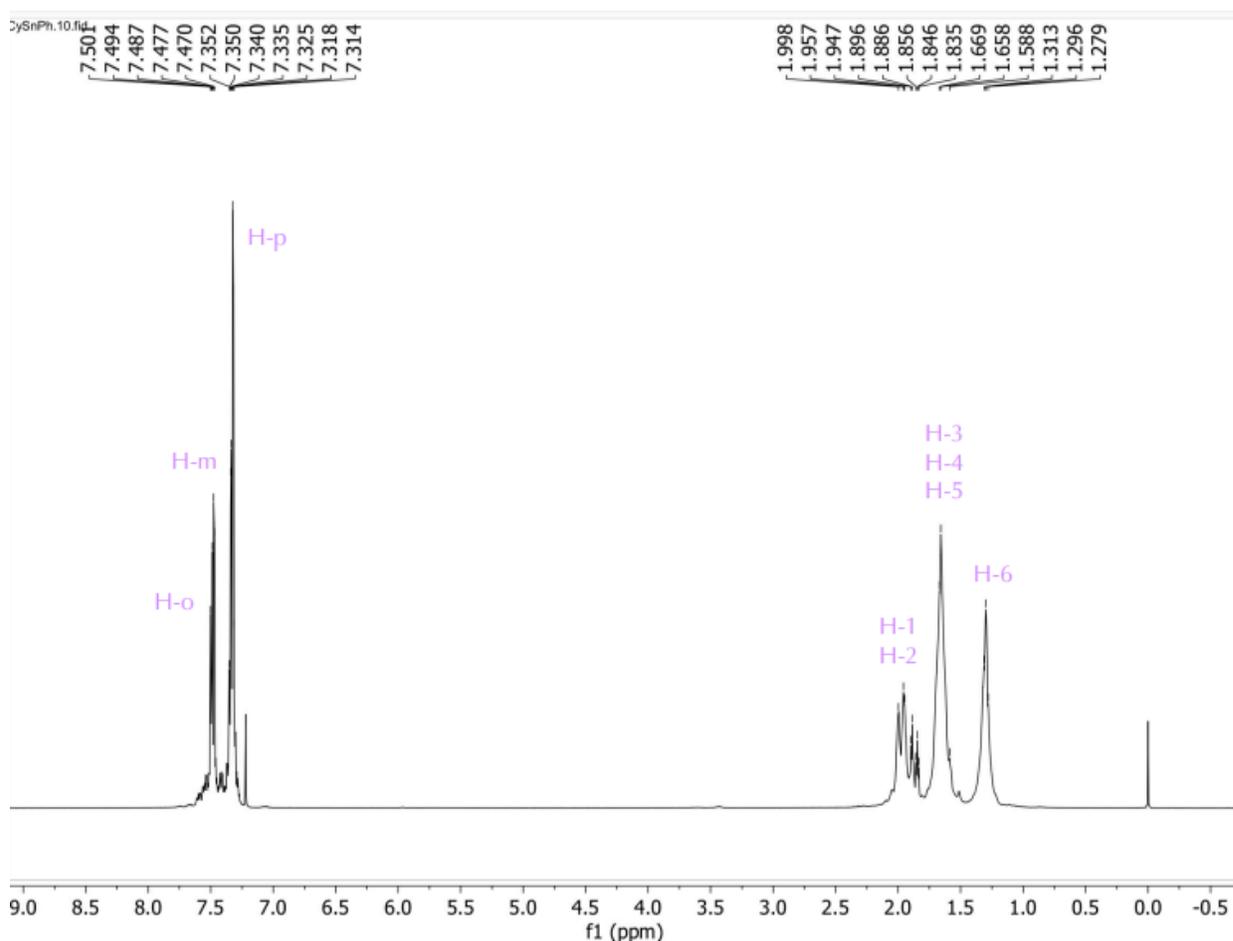


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H (300.52, CDCl_3) para compuesto **3a**.

7.2.2 Caracterización por resonancia magnética nuclear ^{13}C de los intermediarios del óxido de dicitlohexilestaño.

En los espectros de RMN de ^{13}C se observaron en la región alifática, cuatro señales correspondientes al ciclohexilo, para el compuesto **3a** los desplazamientos para dichos carbonos se encontraron entre 27.03 y 32.03 ppm, mientras que para el compuesto **3b** se observaron entre 26.25 y 41.60 ppm, además para este compuesto se observó adicionalmente el carbono β del acetato con desplazamiento de 44.60 ppm. Por otro lado, en la región aromática, se observaron las cuatro señales correspondientes a los carbonos de los grupos fenilos, para el compuesta **3a**, con desplazamientos entre 128.20-139.91 ppm. Asimismo, para el compuesta **3b** se observa en esta región el carbono α del compuesto **3b** con desplazamiento 176.57 ppm. Como ejemplo de lo anterior, se observa en la figura 25 el espectro de ^{13}C del compuesto **3a**.

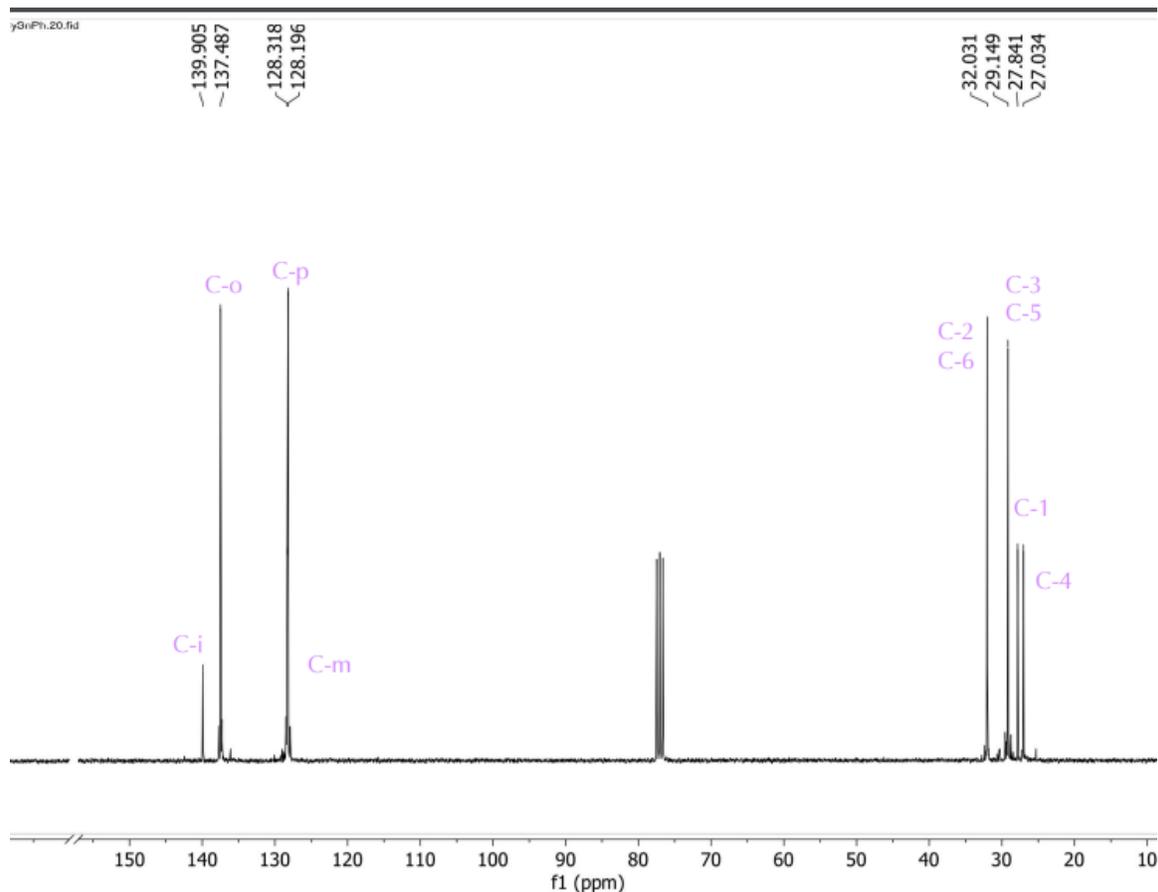


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C (300.52, CDCl_3) para compuesto **3a**.

7.2.3 Caracterización por resonancia magnética nuclear ^{119}Sn de los intermediarios del óxido de dicrohexilestaño.

La RMN de ^{119}Sn para los compuestos **3a** y **3b** se observaron desplazamientos en -106 y -187 ppm respectivamente en CDCl_3 . El desplazamiento para el compuesto **3a** (figura 26), corresponde a una geometría tetracoordinada del estaño, mientras que el valor de desplazamiento del compuesto **3b** corresponde a una geometría pentacoordinada, lo que podría ser atribuido a la coordinación intermolecular del grupo carbonilo del acetato de la molécula.

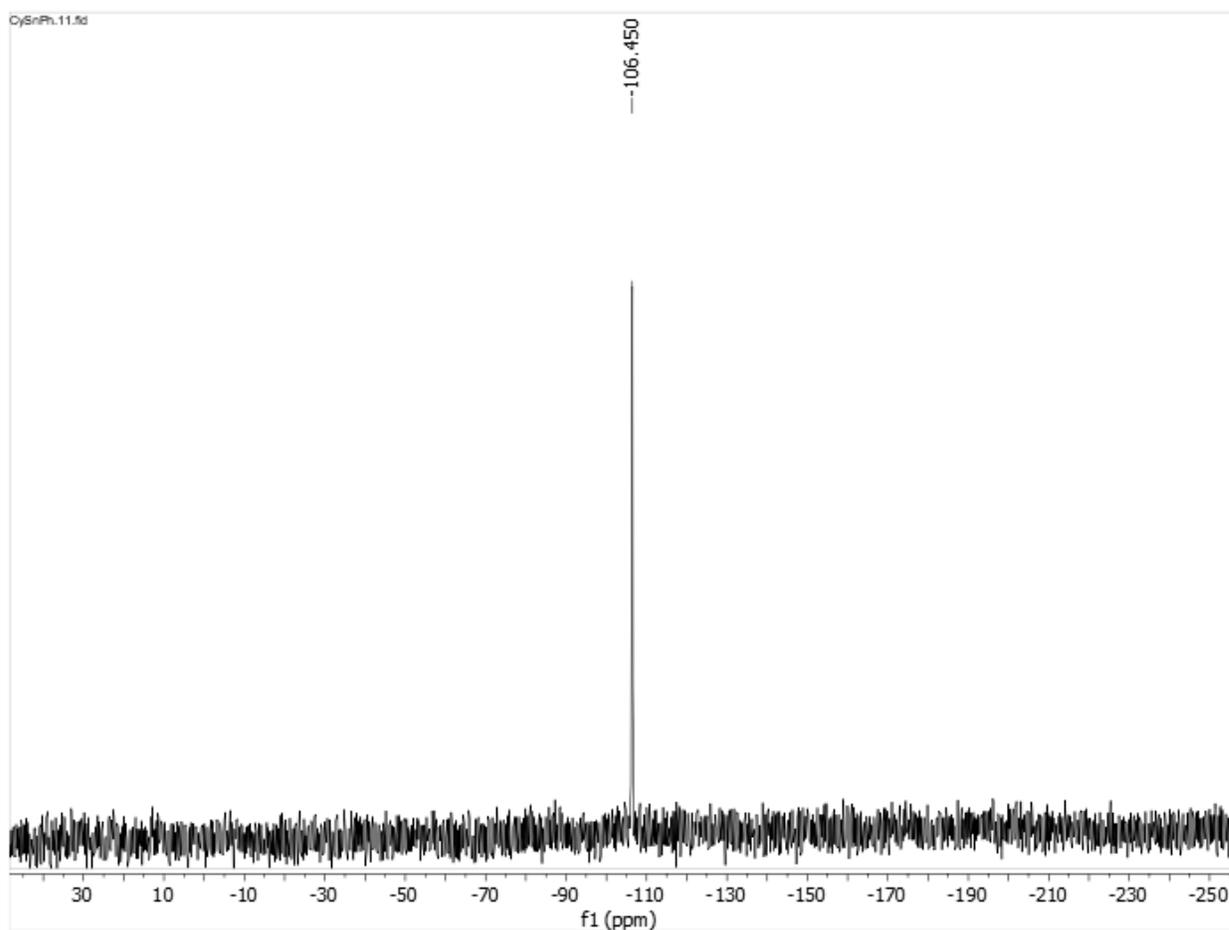


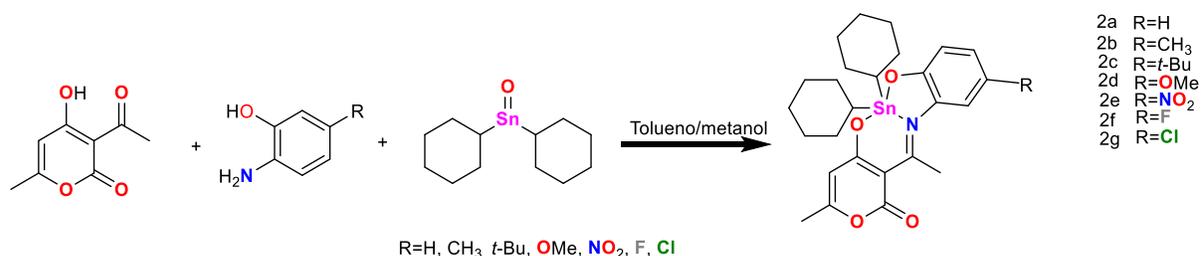
Figura 26. Espectro de RMN de ^{119}Sn (112.04, CDCl_3) para compuesto 3a.

7.3 Síntesis de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados de ácido dehidroacético y o-aminofenoles sustituidos.

Se realizó la síntesis de los correspondientes complejos derivados de o-aminofenoles, en un paso, haciendo reaccionar ácido dehidroacético, los o-aminofenoles sustituidos en la posición 4 y el óxido de dicalohexilestaño, en relación estequiométrica 1:1:1, utilizando como disolvente una mezcla de tolueno/metanol (80:20). La mezcla de reacción antes mencionada se calentó a reflujo durante 48 horas (Esquema 7.3).

Es de hacer notar que la reacción a partir de los ligantes aislados no se realizó ya que no se habían aislado los ligantes puros y por la pandemia y para avanzar en el proyecto se recurrió a la síntesis vía multicomponentes.

En todos se obtuvieron sólidos amorfos y en general con rendimientos moderados las características físicas se observan en la tabla 7.3.



Esquema 7.3. Síntesis de los complejos de ácido dehidroacético, o-aminofenoles sustituidos en la posición 4 y óxido de dicalohexilestaño **2a-g**.

Tabla 7.3 Características para los complejos de diorganoestaño (IV)

Compuesto	Características	p.f. (°C)	Rendimiento (%)
2a	Sólido anaranjado oscuro	65-68	61
2b	Sólido café-verdoso	70-74	63
2c	Sólido café-verdoso	50-52	46
2d	Sólido anaranjado	> 250	69
2e	Sólido café-rojizo	65-67	62
2f	Sólido café	58-63	36
2g	Sólido verde obscuro	61-64	53

7.3.1 Determinación de conductividad molar de los complejos de dicitclohexilestaño (IV).

Los valores de conductividad de los complejos **1a-1g** fueron determinados en metanol anhidro como disolvente se encuentran en el intervalo comprendido entre 4-11 μS , indicando la naturaleza no electrolítica de los compuestos obtenidos.⁴¹

Tabla. 7.3.1 Conductividades de los complejos 2a-2g

Compuesto	Conductividad ($\mu\text{S cm}^{-1}$)
2a	5.6
2b	9.6
2c	5.6
2d	4.8
2e	11.4
2f	5.8
2g	9.8

7.3.2 Caracterización por espectroscopia infrarroja de los complejos de dicitlohexilestaño (IV).

Las determinaciones de IR para los complejos se realizaron mediante la técnica de la técnica de ATR.

Para todos los complejos se observaron las bandas características de las vibraciones simétricas y asimétricas correspondientes a los carbonos con hibridación sp^3 , unidos al metal, entre 2918-2929 cm^{-1} para las vibraciones asimétricas) y 2846-2848 cm^{-1} (simétricas). Asimismo, se observaron las vibraciones correspondientes al enlace de la imina en un intervalo entre 1527-1564 cm^{-1} y las vibraciones del grupo éster, en el anillo proveniente del ácido dehidroacético entre 1691-1711 cm^{-1} .

Por otro lado, se apreciaron las bandas de los enlaces con los halógenos en 1253 cm^{-1} para el enlace C-F y en 1003 cm^{-1} para el enlace C-Cl, así como las bandas asimétricas y simétricas para las vibraciones del grupo éter, correspondiente al sustituyente $-OCH_3$ que se aprecian en 1219 cm^{-1} y 814 cm^{-1} respectivamente.

Evidencia de la formación de los complejos de estaño es la aparición de la vibración armónica del enlace Sn-N entre 503-511 cm^{-1} , así como las debidas al enlace Sn-C entre 527-536 cm^{-1} y al enlace Sn-O entre 598-642 cm^{-1} para todos los complejos (Tabla 7.3.2).

En la figura 27 y 28, se observa a manera de ejemplo, el espectro IR para el complejo **2d**.

Tabla 7.3.2. Absorciones representativas (cm^{-1}) en el espectro de IR para los complejos de estaño (IV).

Compuesto	$\nu(C=N)$	$\nu(COO)$	$\nu(C-X)$	$\nu(C-NO_2)$	$\nu(Sn-N)$	$\nu(Sn-C)$	$\nu(Sn-O)$
2a	1527	1709			507	528	598
2b	1564	1708			511	531	609
2c	1528	1709			511	529	610
2d	1535	1691			503	528	642
2e	1562	1685		1292	508	536	608
2f	1564	1711	1253		510	527	607
2g	1528	1710	1003		508	529	607

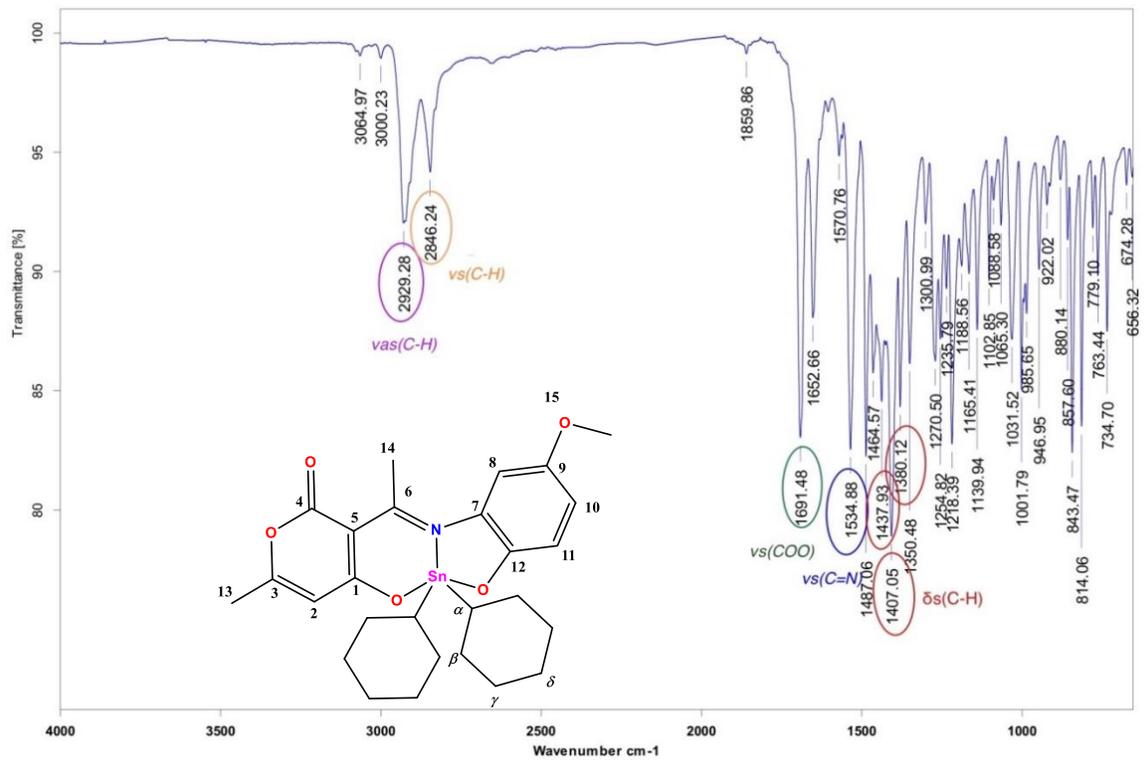


Figura 27. Espectro de ATR para el complejo 2d.

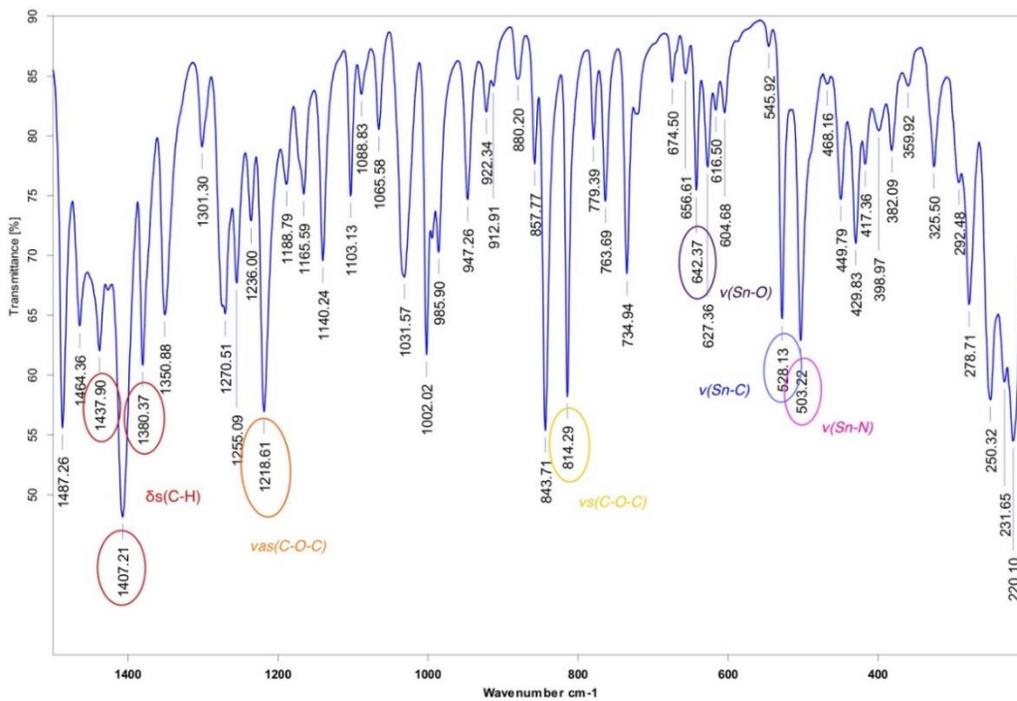


Figura 28. Espectro de ATR para el complejo 2d

7.3.3 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^1H de los complejos de dicitlohexilestaño (IV).

Para todos los complejos **2a-2g** en el espectro de RMN de ^1H se observan los desplazamientos esperados para cada uno de los complejos tabla 7.3.3. En primera instancia, se apreció en la región alifática, una señal múltiple, en el intervalo de 1.10-2.21 ppm aproximadamente, que representa los 22 hidrógenos del fragmento de ciclohexilo unido al átomo de estaño. Por otra parte, en esta misma región, se observan dos señales simples en el intervalo de 2.20-2.97 ppm, que integran para los 3 hidrógenos de los metilos de la molécula, H-13 y 14.

Para los complejos **2c** y **2d** se observa también una señal simple en 1.27 y 3.74 ppm que integra para nueve y tres hidrógenos, correspondiente a los grupos *t*-butilo y un OCH_3 respectivamente.

La señal simple en aproximadamente 5.80 ppm se asignó al protón del ácido dehidroacético (H-2).

En la región aromática del espectro la señal doble en el intervalo de 6.58-6.98 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al H-8 para todos los complejos con excepción de **2a** y **2f**, que presentaron una señal doble de dobles en el mismo intervalo. Así mismo se apreció la señal doble de dobles en el intervalo de 6.62-7.14 ppm que integran para un hidrogeno y que corresponden al H-10 para todos los complejos exceptuando el **2a**, que presenta una señal triple de dobles.

Para el H-11 se observó también una señal doble, que integra para un hidrógeno, en el intervalo de 6.79-6.87 ppm sin embargo, para los complejos **2a** y **2f** es un doble de dobles.

Finalmente, el H-9 del complejo **2a** presento una señal doble de doble de dobles con un desplazamiento de 7.09 ppm. La figura 29, muestra el espectro de RMN ^1H del complejo **1d** como ejemplo representativo de la serie.

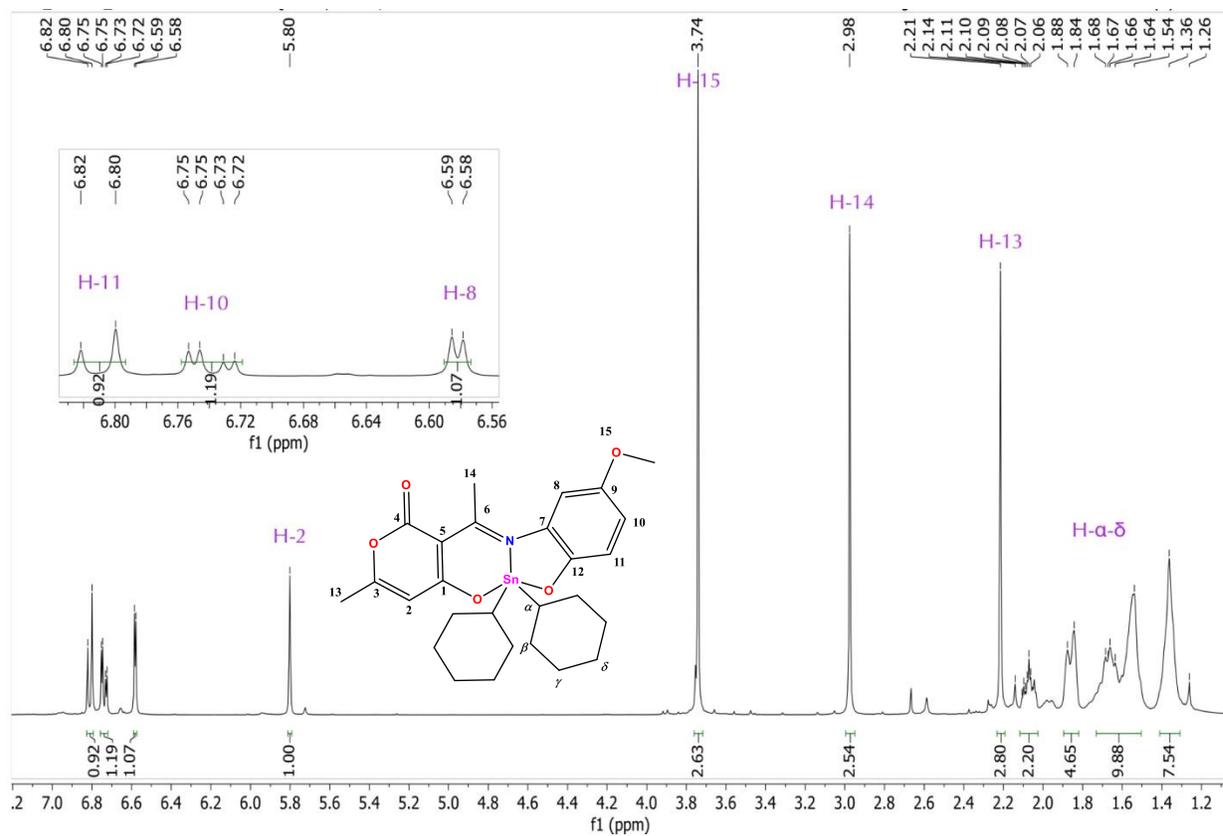
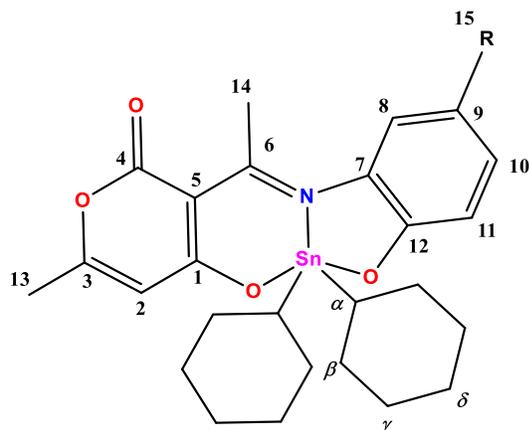


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H (400.13, CDCl_3) para el complejo **2d**.

Tabla 7.3.3. Desplazamientos de RMN ^1H para los complejos 2a-g



- 2a R=H
 2b R=CH₃
 2c R=*t*-Bu
 2d R=OMe
 2e R=NO₂
 2f R=F
 2g R=Cl

Compuesto	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g
H-2	5.79 (d)	5.80 (s)	5.80 (s)	5.80 (s)	5.95 (s)	5.80 (s)	5.81 (s)
H-8	6.97 (dd)	6.76 (d)	6.98 (d)	6.58(d)	7.95 (d)	6.74 (dd)	6.98 (d)
H-9	7.09 (ddd)	-	-	-	-	-	-
H-10	6.62 (td)	6.90 (dd)	7.14 (dd)	6.73 (dd)	8.10 (dd)	6.84 (dd)	7.08 (dd)
H-11	6.87 (dd)	6.79 (d)	6.80 (d)	6.81 (d)	6.81 (d)	6.80 (dd)	6.81 (d)
H-13	2.20 (s)	2.26 (s)	2.21 (s)	2.21 (s)	2.27 (s)	2.21 (s)	2.21 (s)
H-14	2.95 (s)	2.96 (s)	2.97 (s)	2.97 (s)	3.00 (s)	2.96 (s)	2.95 (s)
H-15	-	-	1.27 (s)	3.74 (s)	-	-	-
H- $\alpha, \beta, \gamma, \delta$	1.35-2.10 (m)	1.27-2.21 (m)	1.37-2.11 (m)	1.35-2.13 (m)	1.39-2.15 (m)	1.36-2.10 (m)	1.37-1.90 (m)

7.3.4 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^{13}C de los complejos de dicitlohexilestano (IV).

Los espectros de RMN de ^{13}C se asignaron mediante las técnicas monodimensionales y bidimensionales (DEPT-135, HSQC y HMBC) para los complejos **2a-2g**. Los desplazamientos correspondientes se observan en la tabla 7.3.4.

En todos los casos en la región alifática se apreciaron los carbonos correspondientes a los ciclohexilos, en donde se observó el C- α en un intervalo de 39.2-39.5 ppm, los C- β en un intervalo de 28.56-28.63 ppm, para C- γ en el intervalo de 30.01-30.09 ppm y C- δ que presentó una señal en aproximadamente 26.5 ppm. Cabe mencionar que para los C- α , C- β y C- γ se observaron las señales satélite debidas al acoplamiento ^{119}Sn - ^{13}C , por lo que se determinaron las correspondientes constantes de acoplamiento 1J $^{119/117}\text{Sn}$, 2J (^{119}Sn - ^{13}C) y 3J (^{119}Sn - ^{13}C) para todos los complejos, con valores en el intervalo de 571.0-470.9, 80.0-86.5, y de 21.13-29.6 ppm respectivamente.

Los valores de las constantes de acoplamiento son muy importantes ya que permiten estimar el valor del ángulo de enlace C-Sn-C en solución mediante el uso de la ecuación de Lockhart $^{43} \Theta(\text{CSnC}) = [|^1J(^{119}\text{Sn}^{13}\text{C})| + 875] / 11.4$, los valores de ángulo obtenidos se presentaron en la tabla 7.3.5, y se encuentran entre 125-127°, lo que indica que la geometría alrededor del átomo de estaño es una bipirámide trigonal en donde los ciclohexilos adoptan las posiciones ecuatoriales.

Por otro lado, el C-6, correspondiente al carbono imínico presentó desplazamientos en el intervalo de 172.3-178.2 ppm. Además, el carbonilo del éster, C-4 se observó en 182.7 ppm aproximadamente.

Los carbonos de los metilos correspondientes al C-13 y C-14, se observaron en 19.8 y 24.2 ppm respectivamente para todos los complejos.

Para los complejos **2b**, **2c** y **2d** se apreció una señal correspondiente al C-15 los desplazamientos para dichos carbonos corresponden a 20.8, 31.5 y 56.2 ppm respectivamente.

Finalmente, los carbonos de la parte aromática de la estructura de los complejos, C-7 a C-12 se observaron en un intervalo de 101.1-159.5 ppm. En la figura 30 se muestra es espectro de RMN ^{13}C para el complejo **2d**, a manera de ejemplo.

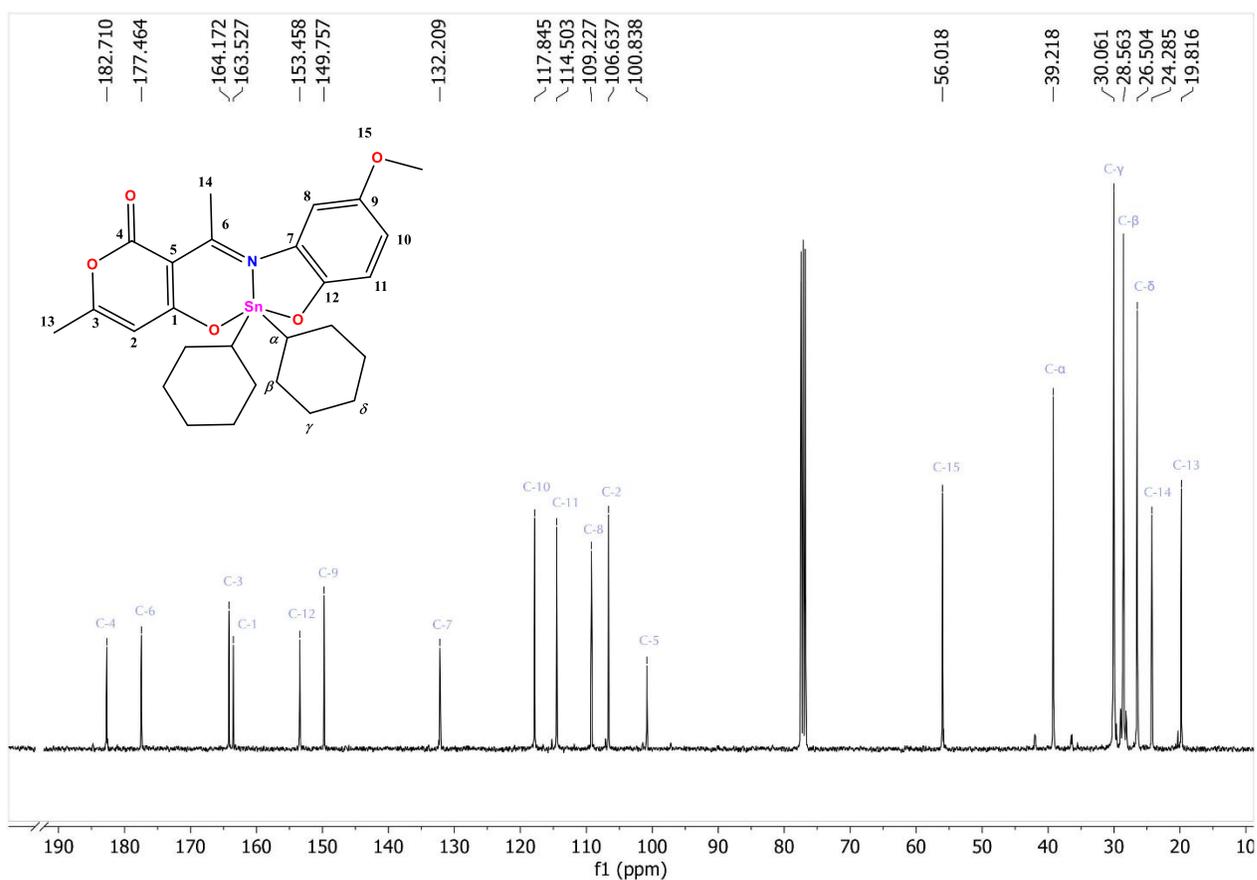
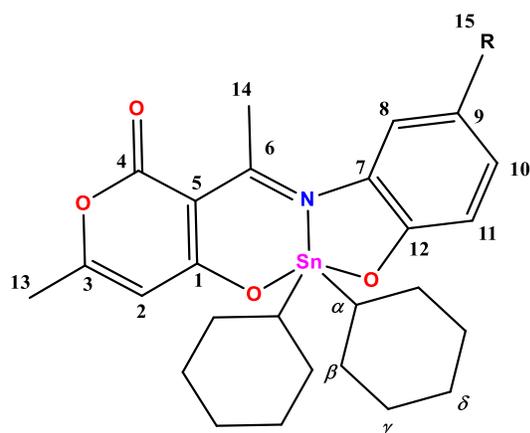


Figura 30. Espectro de RMN de ^{13}C (400.13, CDCl_3) para el complejo **2d**.

Tabla 7.3.4. Desplazamientos de RMN ^{13}C para los complejos 2a-g.



- 2a R=H
 2b R=CH₃
 2c R=*t*-Bu
 2d R=OMe
 2e R=NO₂
 2f R=F
 2g R=Cl

Compuesto	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g
C-1	163.5	163.6	163.6	163.5	163.1	163.4	163.3
C-2	106.6	106.6	106.7	106.7	106.5	106.6	106.6
C-3	164.2	164.1	164.0	164.2	165.5	164.5	164.6
C-4	182.7	182.6	182.6	182.7	181.1	182.9	182.9
C-5	100.9	100.8	101.0	100.8	101.5	100.9	100.9
C-6	177.5	172.3	177.3	177.5	164.1	178.2	178.4
C-7	128.7	129.4	131.7	132.2	132.0	132.1 (d) 9.06 Hz	128.3
C-8	115.7	117.7	120.4	109.2	119.7	110.1 (d) 25.16 Hz	118.9
C-9	132.5	132.0	138.6	149.8	136.7	153.2 (d) 235.45 Hz	133.1
C-10	118.2	123.6	125.6	117.9	125.0	115.0 (d) 22.14 Hz	119.9
C-11	123.4	124.9	117.2	114.5	117.6	117.8 (d) 8.05 Hz	122.9
C-12	159.5	156.9	156.9	153.5	166.4	155.5	158.1
C-13	19.8	19.8	19.8	19.8	20.7	19.9	19.9
C-14	24.1	24.2	24.6	24.3	24.2	24.1	24.2
C-15	-	20.8	31.5	56.2	-	-	-
C- α	39.2 J= 571.0, 552.3 Hz	39.2 J=570.6, 554.0 Hz	39.2 J=547.4, 470.9 Hz	39.2 J= 569.5, 545.4 Hz	40.1	39.40 567.5 Hz 541.34 Hz	39.5
C- β	28.62, 28.58 J= 82.4Hz	28.62, 28.58 J= 81.4Hz	28.63, 28.59 J=82.5 Hz	28.62, 28.56 J= 86.5, 78.5 Hz	28.56	28.62, 28.57 J= 86.53 Hz 77.5 Hz	28.62, 28.59 J= 80.0 Hz
C- γ	30.086, 30.062 J= 22.04Hz	30.09, 30.06 J= 29.6Hz	30.07, 30.01 J= 21.13	30.06, 30.03 J= 22.13Hz	30.07	30.07, 30.04 21.13 Hz	30.09, 30.06 J= 22.4Hz
C- δ	26.5	26.5	26.6	26.5	26.4	26.5	26.5

Tabla 7.3.5. Ángulos de enlace C-Sn-C y constantes de acoplamiento $^1J(^{119}\text{Sn}^{13}\text{C})$ para los complejos.

Compuesto	$^1J(^{119}\text{Sn}^{13}\text{C})$	(C-Sn-C) θ
2a	571	127
2b	571	127
2c	547	125
2d	570	127
2f	568	127

7.3.5 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^{119}Sn de los complejos de dicitlohexilestaño (IV).

Para la determinación de la RMN de ^{119}Sn para los complejos **2a-2g**, se utilizó como disolvente CDCl_3 , un disolvente no coordinante, los desplazamientos para todos los complejos se encontraron en el intervalo de -231.7 -237.8 ppm, presentados en la tabla 7.3.5, mismos que se encuentran en el intervalo esperado para compuestos con número de coordinación igual a cinco.

Como ejemplo en la figura 31 se observa el espectro RMN ^{119}Sn para el complejo **2d**.

Tabla 7.3.5. Desplazamientos de RMN ^{119}Sn de los complejos 2a-g.

Compuesto	CDCl_3
2a	-238
2b	-236
2c	-236
2d	-233
2e	-236
2f	-232
2g	-234

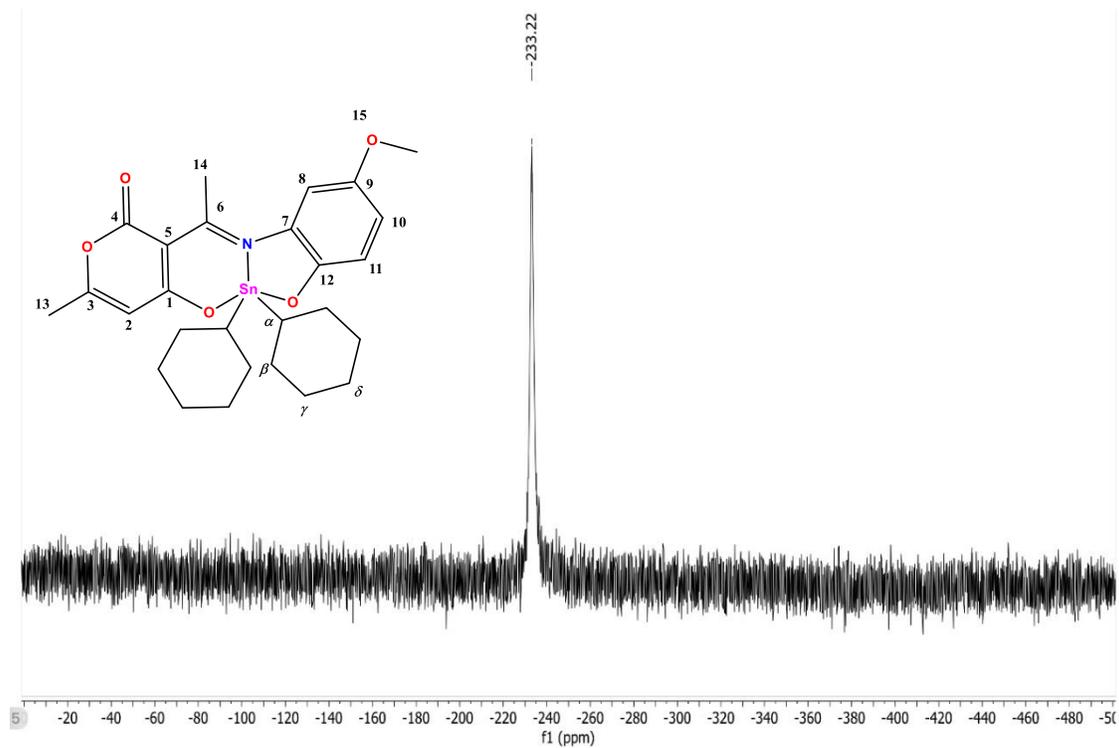


Figura 31. Espectro de RMN de ^{119}Sn para el complejo **2d**.

7.3.6 Caracterización por espectrometría de masas de los complejos de dicitohexilestaño (IV).

En espectrometría de masas se realizó utilizando la técnica de DART⁺ (análisis directo en tiempo real) para todos los compuestos de la serie (**2a–2g**). En todos los casos se observaron los picos correspondientes al ion molecular esperado, ilustrado así en la tabla 7.3.6.

En la figura 32 se observa el espectro de masas DART⁺ del complejo **2d** a manera de ejemplo.

Tabla. 7.3.6. Espectroscopia de masas para los complejos. (DART⁺).

Compuesto	M ⁺	Alta resolución
2a	544	544.1525
2b	558	558.1672
2c	600	
2d	574	574.1600
2e	589	589.1384
2f	562	562.1420
2g	578	

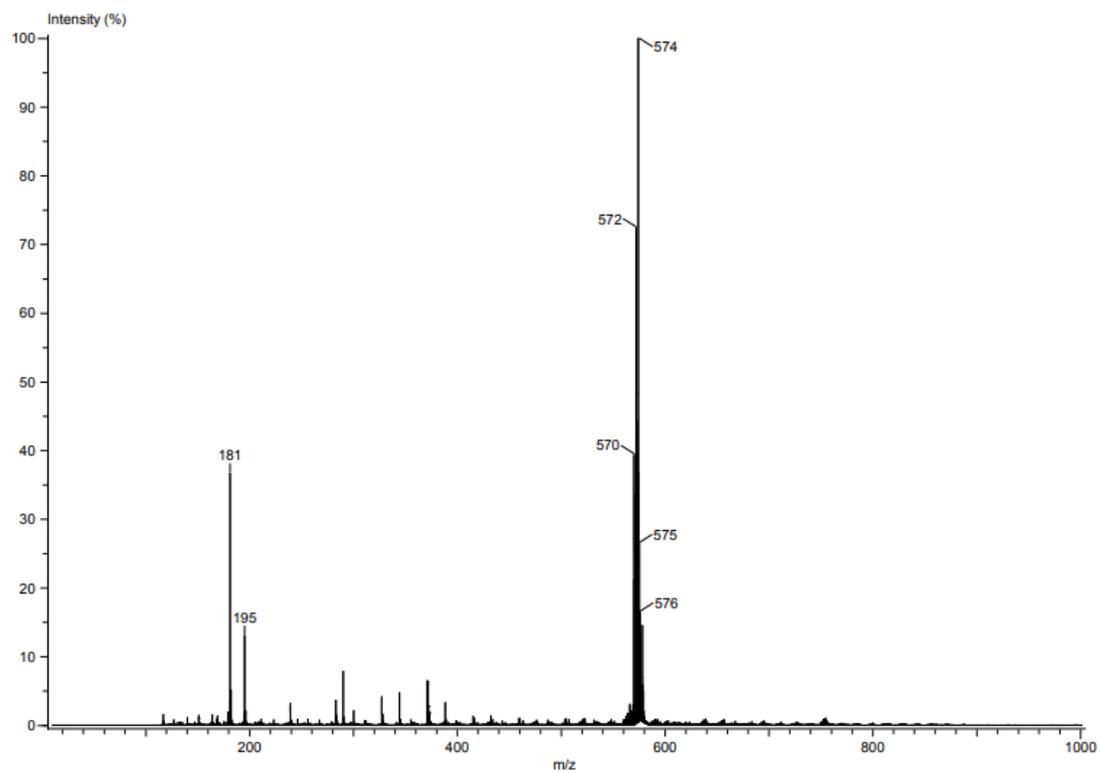


Figura 32. Espectro de masas DART⁺ para el complejo 2d.

7.4 Evaluación de la actividad citotóxica de los complejos 2a-2f.

Para todos los complejos sintetizados se realizó la evaluación preliminar de la respuesta citotóxica utilizando el bioensayo de la sulforrodamina B (ensayo colorimétrico, que estima indirectamente el número de células tiñendo la proteína celular total de color rosa con el colorante SRB) utilizando una concentración de 0.1 μ M y como vehículo DMSO, para todos los compuestos (**2a-g**), la evaluación se realizó en dos líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos) y en dos líneas celulares sanas MCF-10-2A (células epiteliales mamarias no cancerosas) y COS-7 (células de riñón de mono no cancerosas), los porcentajes de inhibición se presentan en la tabla 7.4.

Se observó una tendencia igual para las líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231 $\text{OCH}_3 > \text{CH}_3 > \text{H} > t\text{-Bu} > \text{F} > \text{NO}_2$, para la línea celular MCF-10-2A se observó la tendencia $\text{H} > \text{CH}_3 > \text{OCH}_3 > \text{F} > \text{NO}_2 > t\text{-Bu}$. Finalmente, para la línea celular COS-7 se observó la tendencia $\text{OCH}_3 > t\text{-Bu} > \text{CH}_3 > \text{H} > \text{NO}_2 = \text{F}$.

Todos los compuestos mostraron actividad citotóxica en las líneas celulares, con excepción del **2e** (NO_2), que no mostró actividad en las líneas celulares MDA-MB-231 y COS-7. Asimismo, todos los compuestos mostraron mayor actividad en la línea célula MCF-7 que para MDA-MB-231, lo que indica selectividad de los compuestos hacia MCF-7 (mama dependiente de estrógenos).

Adicionalmente, todos los compuestos presentaron una mayor actividad citotóxica en la línea celular humana de cáncer MCF-7, en comparación con la línea celular de riñón de mono sanas (COS-7), mostrando selectividad hacia la línea celular de cáncer.

Para el caso de línea celular humana de cáncer de mama no dependiente de estrógenos, (MDA-MB-231) se observó que únicamente los complejos **2a** (H) y **2b** (CH_3) presentaron mayor actividad citotóxica, comparados con la línea celular COS-7.

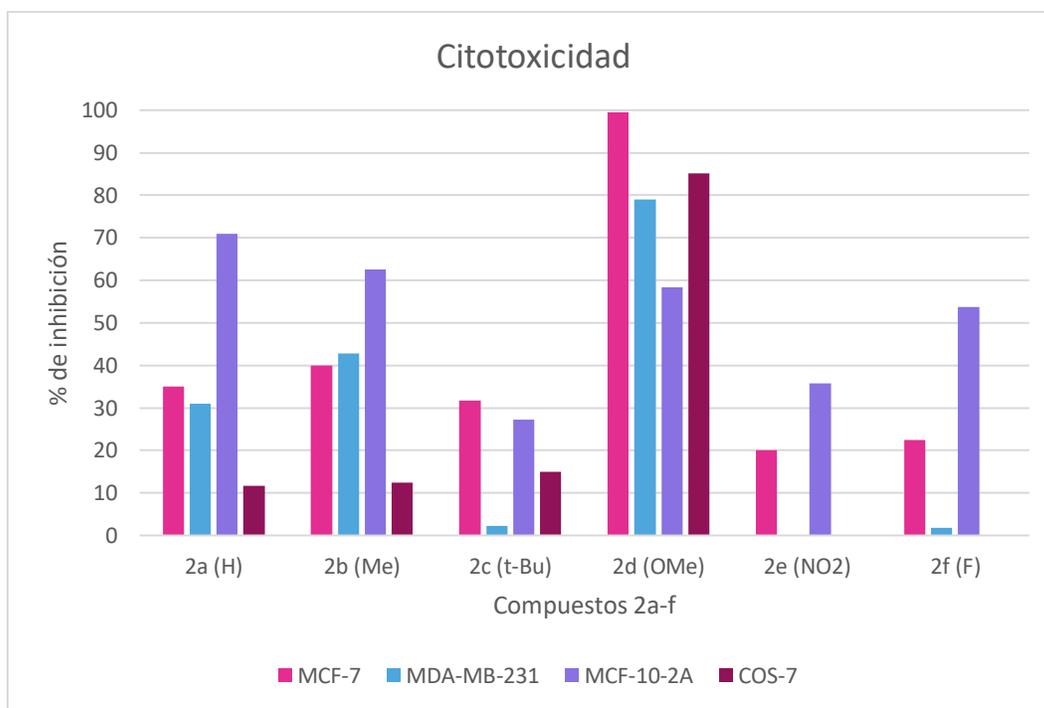
Como se puede observar en la gráfica 7.4, los compuestos **2c** (t-Bu) y **2d** (OCH₃) presentan mayor actividad citotóxica para la línea celular de cáncer MCF-7 que para la línea de células epiteliales de mama sanas (MCF-10-2A), lo que indica que se necesitan sustituyentes fuertemente electrodonadores para incrementar la actividad de los compuestos en las líneas celulares de cáncer

En el análisis del reemplazo bioisostérico F-H, este se ve favorecido ya que tanto para MCF-7, como para MDA-MB-231 se observó que el complejo **2a** (H) tuvo mayor actividad citotóxica en comparación con **2f** (F).

Finalmente, se observó que el compuesto más activo para ambas líneas celulares de cáncer MCF-7 y MDA-MB-231 fue el **2d** (OCH₃), además se observa también que es menos citotóxico para la línea celular COS-7 (células de riñón de mono sanas), probablemente debido a que este compuesto presenta el mejor balance lipofílico-hidrofílico, permitiendo que llegue al blanco en las células cancerosas.

Tabla 7.4. Porcentaje de inhibición para los complejos 2a-f en líneas celulares humanas de cáncer.

Complejo	MCF-7	MDA-MB-231	MCF-10-2A	COS-7
2a (H)	34.95	31.02	70.9	11.6
2b (Me)	39.96	42.82	62.5	12.4
2c (t-Bu)	31.7	2.2	27.2	14.9
2d (OMe)	99.5	79.02	58.4	85.2
2e (NO₂)	20.1	0	35.7	0
2f (F)	22.41	1.81	53.7	0



Gráfica 7.4. Estudio de la actividad citotóxica de los complejos 2a-f.

8 CONCLUSIÓN GENERAL

Se realizó la síntesis de siete complejos derivados de óxido de dicitclohexilestaño y ligantes tipo bases de Schiff provenientes de ácido dehidroacético y *o*-aminofenoles sustituidos en la posición cuatro (H, CH₃, *t*-Bu, OCH₃, NO₂, F y Cl) utilizando la estrategia de síntesis multicomponente, a partir de la cual se logró aislar los compuestos con rendimientos moderados y caracterizar los mismos utilizando métodos espectroscópicos y espectrométricos. Adicionalmente se realizó la determinación de su actividad citotóxica en líneas celulares humanas de cáncer de mama dependiente y no dependiente de estrógenos (MCF-7 y MDA-MB-231), en el que se observó que los sustituyentes fuertemente electrodonadores presentan mayor citotoxicidad y que el reemplazo bioisostérico F-H en los complejos de organoestaño se ve favorecido ya que incrementa la citotoxicidad en líneas celulares cancerosas.

9 CONCLUSIONES PARTICULARES

- 9.1 Se logró establecer una metodología eficiente de síntesis multicomponente para los complejos de diorganoestaño derivados de *o*-aminofenoles sustituidos en la posición 4.
- 9.2 La caracterización de los complejos mediante conductividad, IR, RMN de ¹H, ¹³C y ¹¹⁹Sn, así como la espectrometría de masas permitió establecer su estructura molecular.
- 9.3 Los valores del desplazamiento químico en RMN ¹¹⁹Sn, determinados en disolventes no coordinantes como CDCl₃, sugieren que los complejos presentan estructuras pentacoordinadas.
- 9.4 El estudio de la citotoxicidad de los complejos realizado en las líneas celulares MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos) demostró que los sustituyentes fuertemente electrodonadores favorecen la actividad citotóxica.
- 9.5 El reemplazo bioisostérico de Flúor por Hidrógeno, favorece la actividad citotóxica de los complejos.

10 PERSPECTIVAS

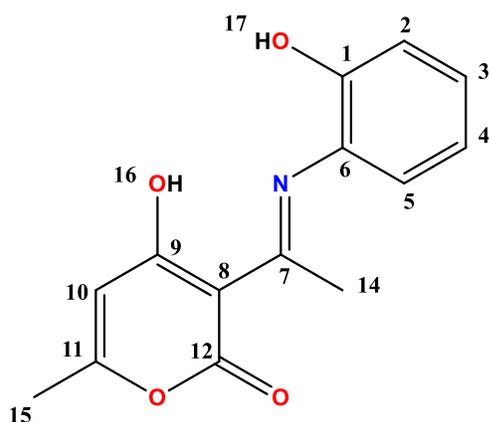
- ❖ Incluir el análisis comparativo de la respuesta biológica entre ligantes y complejos
- ❖ Realizar el análisis del intercambio isostérico (F-Cl)
- ❖ Establecer las relaciones estructura actividad y la posible interacción con el ADN

11 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 Metrohm 644 utilizando metanol anhidro como disolvente. Los espectros de IR se determinaron en un aparato BRUKER TENSOR 27 empleando la técnica de ATR 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 BRUKER AVANCE III de 300 MHz y un espectrómetro BRUKER de 400 MHz, utilizando CDCl_3 y 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 JOE-JMS T100C, usando la técnica de análisis directo en tiempo real (DART⁺), los valores entre paréntesis indican la intensidad relativa al pico base, donde los datos están expresados en unidades de masa-carga [m/z].

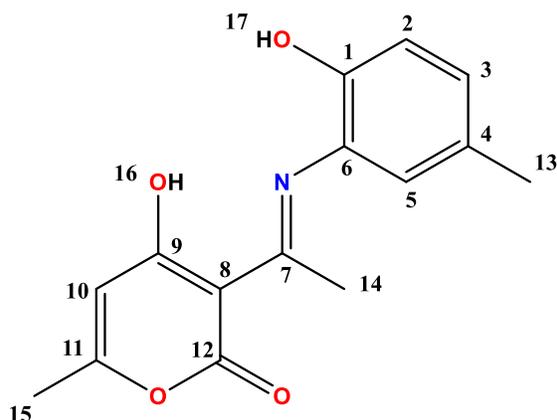
11.1 Procedimiento para la síntesis de ligantes tipo base de Schiff.

Para la síntesis de los ligantes tipo base de Schiff se hizo reaccionar ácido dehidroacético con los correspondientes o-aminofenoles sustituidos en la posición cuatro en relación estequiométrica 1:1, utilizando como disolvente etanol anhidro, en reflujo durante 12 horas, para la posterior evaporación del disolvente y obtención del correspondiente sólido amorfo.



Compuesto 1a

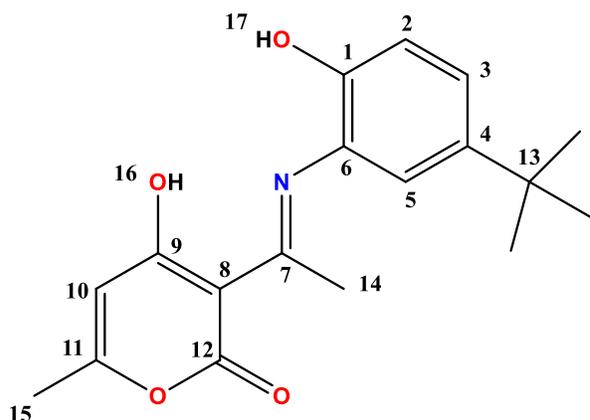
El compuesto **1a** se obtuvo al hacer reaccionar 0.2 g de ácido dehidroacético (1.2111 mmol) y 0.1298 g de 2-amino-4-metilfenol (1.1211 mmol), obteniéndose 0.2681 g (88%) de un sólido color naranja, que funde entre 182-184°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $3.2 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no-electrolito); IR (ATR) cm^{-1} : 3060 $\nu_s(\text{OH})$, 2991 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2926 $\nu_s(\text{C-H})$, 1710 $\nu(\text{COO})$, 1561 $\nu(\text{C=N})$; RMN de ^1H (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ : 15.4 (1H, s, H-16), 10.28 (1H, s, H-17), 7.21-7.28 (4H, m, H-2,3,5,13), 5.81 (1H, s, H-10), 2.47 (3H, s, H-14), 2.12 (3H, s, H-15); RMN de ^{13}C (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ : 184.3 (C-12), 175.7 (C-7), 163.7 (C-11), 163.5 (C-9), 151.9 (C-1), 129.7 (C-4), 127.2 (C-3), 123.7 (C-6), 119.8 (C-5), 116.8 (C-2), 107.2 (C-10), 97.0 (C-8), 20.34 (C-14), 19.7 (C-15); EM (DART $^+$) [m/z]:[M^++1 . 260]; EM-AR (DART $^+$) [m/z] 260.0935.



Compuesto 1b

El compuesto **1b** se obtuvo al hacer reaccionar 0.2 g de ácido dehidroacético (1.2111 mmol) y 0.1510 g de 2-amino-4-metilfenol (1.1211 mmol), obteniéndose 0.3380 g (96%) de un sólido color verde-amarillo, el cual se descompone entre 180-182 °C. Conductividad molar, Λ_M

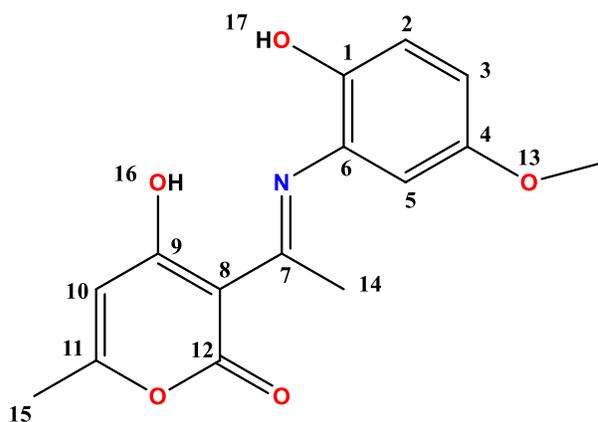
(1×10^{-3} M, metanol): $23.6 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no-electrolito); IR (ATR) cm^{-1} : 3063 $\nu_s(\text{OH})$, 2971 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2928 $\nu_s(\text{C-H})$, 1711 $\nu(\text{COO})$, 1570 $\nu(\text{C=N})$; RMN de ^1H (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ : 15.35 (1H, s, H-16), 10.01 (1H, s, H-17), 7.04 (2H, d, $J=8.4$, H-,3,5), 6.91 (1H, d, $J=7.81$, H-2), 5.81 (1H, s, H-10), 2.46 (3H, s, H14), 2.23 (H, s, H-13), 2.12 3H, s, H-15) ;RMN de ^{13}C (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ : 184.4 (C-12), 175.7 (C-7), 163.5 (C-11), 163.0 (C-9), 149.5 (C-1), 130.2 (C-4), 128.8 (C-3), 127.3 (C-6), 123.4 (C-5), 116.8 (C-2), 107.2 (C-10), 96.9 (C-8), 20.37 (C-14), 19.73 (C-15) ;EM (DART $^+$) [m/z]:[M^++1 . 274]; EM-AR (DART $^+$) [m/z] 274.1088.



Compuesto 1c

El compuesto **1c** se obtuvo al hacer reaccionar 0.2 g de ácido dehidroacético (1.2111 mmol) y 0.1965 g de 2-amino-4-metilfenol (1.1211 mmol), obteniéndose 0.1787 g (47%) de un sólido color rojo oscuro, que funde entre 129-131°C; Conductividad

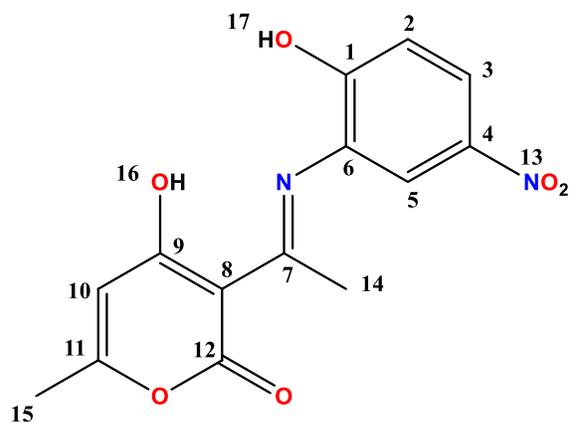
molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $9.2 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no-electrolito); IR (ATR) cm^{-1} : 2957 $\nu_s(\text{OH})$, 2905 $\nu_{as}(\text{C-H})$, 2868 $\nu_s(\text{C-H})$, 1682 $\nu(\text{COO})$, 1563 $\nu(\text{C=N})$; RMN de ^1H (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ : 15.36 (s, 1H, H-16), 10.05 (s, 1H, H-17), 7.25 (2H, d, $J=9$, H-3,5), 6.94 (1H, d, $J=8.4$, H-2), 5.82 (1H, s, H-10), 2.47 (3H, s, H14), 2.13 (3H, s, H-15), 1.25 (3H, s, H-13); RMN de ^{13}C (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ : 181.0 (C-12), 175.8 (C-7), 170.6 (C-11), 161.0 (C-9), 149.5 (C-1), 142.5 (C-4), 126.4 (C-3), 124.1 (C-6), 123.1 (C-5), 116.4 (C-2), 107.0 (C-10), 96.9 (C-8), 31.6 (C-13), 20.4 (C-14), 19.75 (C-15); EM (DART $^+$) [m/z]: [M^++1 . 316]; EM-AR (DART $^+$) [m/z] 316.1541



Compuesto 1d

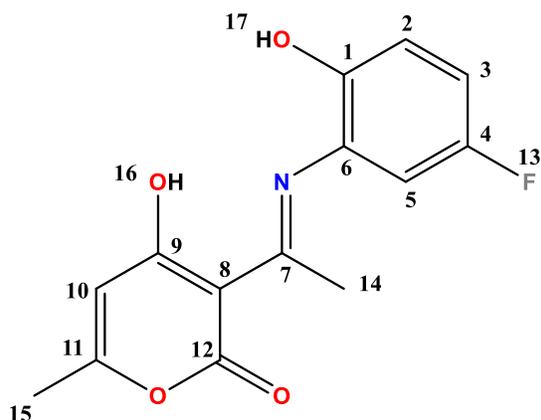
El compuesto **1d** se obtuvo al hacer reaccionar 0.2 g de ácido dehidroacético (1.2111 mmol) y 0.1655 g de 2-amino-4-metilfenol (1.1211 mmol), obteniéndose 0.2287 g (67%) de un sólido color..., que funde entre 56-58°C; Conductividad molar,

Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $4.9 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no-electrolito); IR (ATR) cm^{-1} : 3079 $\nu_s(\text{OH})$, 2962 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2942 $\nu_s(\text{C-H})$, 1709 $\nu(\text{COO})$, 1547 $\nu(\text{C=N})$, 1207 $\nu_{\text{as}}(\text{C-O-C})$, 861 $\nu_s(\text{C-O-C})$; RMN de ^1H (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ : 15.4 (1H, s, H-16), 9.75 (1H, s, H-17), 6.94 (1H, d, $J=8.7$, H-2), 6.89 (1H, d, $J=2.7$, H-5), 6.85 (1H, dd, $J=8.7, 3.0$, H-2), 5.82 (1H, s, H-10), 3.7 (3H, s, H-13), 2.48 (3H, s, H14), 2.13 (3H, s, H-15); RMN de ^{13}C (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ : 184.3 (C-12), 175.8 (C-7), 163.7 (C-11), 163.6 (C-9), 152.5 (C-1), 145.6 (C-4), 123.9 (C-3), 117.5 (C-6), 115.5 (C-5), 112.4 (C-2), 107.1 (C-10), 97.0 (C-8), 56.1 (C-13), 20.39 (C-14), 19.74 (C-15); EM (DART $^+$) [m/z]:[M^++1 . 290]; EM-AR (DART $^+$) [m/z] 290.1032.



Compuesto 1e

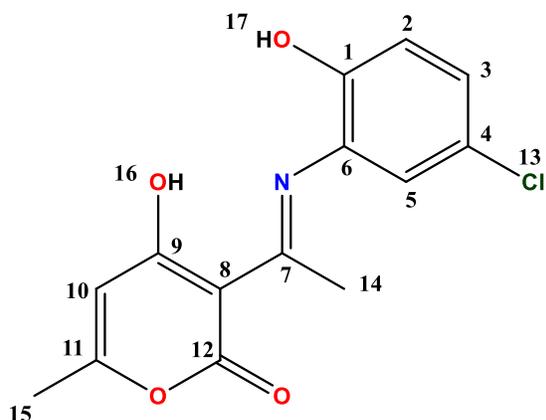
El compuesto **1e** se obtuvo al hacer reaccionar 0.2 g de ácido dehidroacético (1.2111 mmol) y 0.1892 g de 2-amino-4-metilfenol (1.1211 mmol), obteniéndose 0.3471 g (95%) de un sólido color café oscuro, que funde entre °C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $11.7 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no-electrolito); IR (ATR) cm^{-1} : 3089 $\nu_s(\text{OH})$, 2987 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2932 $\nu_s(\text{C-H})$, 1667 $\nu(\text{COO})$, 1552 $\nu(\text{C=N})$, 1335 $\nu(\text{C-NO}_2)$, ; RMN de ^1H (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ : 15.58 (s, 1H, H-16), 11.98 (s, 1H, H-17), 8.27 (1H, d, $J=2.7$, H-5), 8.19 (1H, dd, $J=9.02$, 2.7, H-3), 7.18 (1H, d, $J=9.02$, H-2), 5.86 (1H, s, H-10), 2.51 (3H, s, $J=1.5$, H14), 2.15 (3H, s, H-15); ;RMN de ^{13}C (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ : 184.7 (C-12), 176.5 (C-7), 164.1 (C-11), 162.7 (C-9), 158.7 (C-1), 139.7 (C-4), 125.7 (C-3), 124.3 (C-6), 123.7 (C-5), 116.9 (C-2), 107.0 (C-10), 97.4 (C-8), 20.4 (C-14), 19.8 (C-15); EM (DART $^+$) [m/z]:[M^++1 . 305]; EM-AR (DART $^+$) [m/z] 305.0781.



Compuesto 1f

El compuesto **1f** se obtuvo al hacer reaccionar 0.2 g de ácido dehidroacético (1.2111 mmol) y 0.1512 g de 2-amino-4-metilfenol (1.1211 mmol), obteniéndose 0.2700 g (82%) de un sólido color rojo oscuro, que funde con descomposición entre 186-189°C; Conductividad molar, Λ_M

(1×10^{-3} M, metanol): $9.7 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no-electrolito); IR (ATR) cm^{-1} : 3074 $\nu_s(\text{OH})$, 1723 $\nu(\text{COO})$, 1557 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1141 $\nu(\text{C}-\text{F})$; RMN de ^1H (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ : 15.47 (1H, s, H-16), 10.25 (1H, s, H-17), 7.28 (1H, dd, $J=9.0, 3.0$, H-5), 7.11 (1H, td, $J=8.71, 3.0$, H-3), 7.01 (1H, dd, $J=9.01, 5.41$, H-2), 5.83 (1H, s, H-10), 2.50 (3H, s, H-14), 2.13 (3H, s, H-15); RMN de ^{13}C (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ : 184.5 (C-12), 175.9 (C-7), 163.8 (C-11), 156.7 (C-9), 153.6 (C-1), 148.5 (C-4), 124.2 (C-3), 117.4 (C-6), 116.0 (C-5), 114.1 (C-2), 107.1 (C-10), 97.2 (C-8), 20.36 (C-14), 19.74 (C-15); EM (DART $^+$) [m/z]:[M^++1 . 278]; EM-AR (DART $^+$) [m/z] 278.0840.



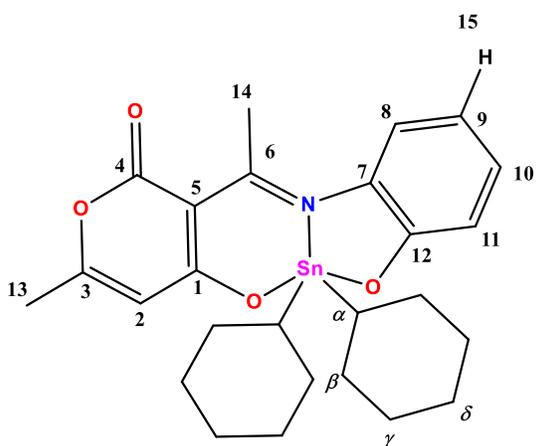
Compuesto 1g

El compuesto **1g** se obtuvo al hacer reaccionar 0.2 g de ácido dehidroacético (1.2111 mmol) y 0.1708 g de 2-amino-4-metilfenol (1.1211 mmol), obteniéndose 0.3071 g (92%) de un sólido color verde oscuro, que funde entre 141-144°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M,

metanol): $4.4 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no-electrolito); IR (ATR) cm^{-1} : 3094 $\nu_s(\text{OH})$, 2957 $\nu_{as}(\text{C-H})$, 2920 $\nu_s(\text{C-H})$, 1677 $\nu(\text{COO})$, 1565 $\nu(\text{C=N})$, 1070 $\nu(\text{C-Cl})$; RMN de ^1H (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ : 15.54 (1H, s, H-16), 10.72 (1H, s, H-17), 7.53 (1H, d, $J=2.4$, H-5), 7.40 (1H, dd, $J=8.7, 2.4$, H-3), 7.13 (1H, d, $J=8.7$, H-2), 5.93 (1H, s, H-10), 2.48 (3H, s, H14), 2.13 (3H, s, H-15); ;RMN de ^{13}C (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ : 182.9 (C-12), 178.4 (C-7), 164.7 (C-11), 163.4 (C-9), 158.0 (C-1), 133.1 (C-4), 128.4 (C-3), 123.0 (C-6), 119.9 (C-5), 118.9 (C-2), 106.6 (C-10), 100.9 (C-8), 20.7 (C-14), 19.9 (C-15) ;EM (DART $^+$) [m/z]:[M^++1 . 294]; EM-AR (DART $^+$) [m/z] 294.0543

11.2 Procedimiento para la síntesis de complejos de Estaño (IV)

Para la síntesis de los complejos de órgano estaño (IV), se hizo reaccionar el ácido dehidroacético con el correspondiente o-aminofenol sustituido en la posición 4 y el óxido de dicalohexilestaño en proporción estequiométrica 1:1:1 durante 48 horas en reflujo, utilizando como disolvente una mezcla de tolueno-metanol (80:20), una vez concluida la reacción, se evaporó el disolvente para obtener el correspondiente sólido amorfo. La purificación de los compuestos se llevó a cabo mediante recristalizaciones, utilizando la mezcla diclorometano:hexano.

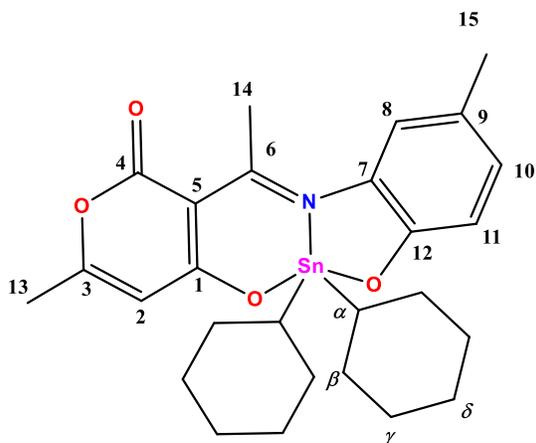


Compuesto 2a

El compuesto **2a** se obtuvo al hacer reaccionar 0.2 g de óxido de dicalohexilestaño (0.6645 mmol), 0.0725g de 2-aminofenol (0.6645 mmol) y 0.1117 g de ácido dehidroacético, obteniéndose 0.2187 g (61%) de un sólido color anaranjado oscuro que funde entre

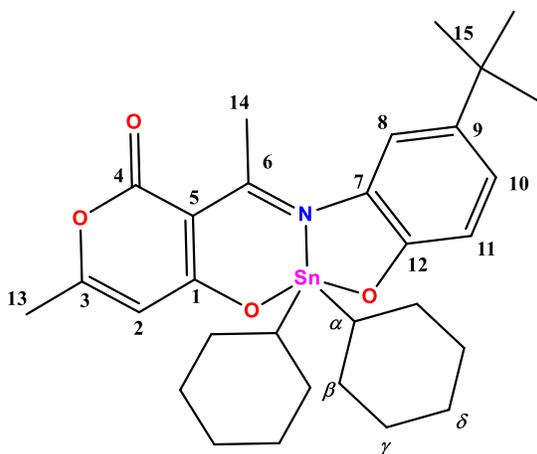
65-68°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $5.6 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no-electrolito); IR (ATR) cm^{-1} : 2918 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2846 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1709 $\nu(\text{COO})$, 1527 $\nu(\text{C=N})$, 598 $\nu(\text{Sn-O})$, 528 $\nu(\text{Sn-C})$, 507 $\nu(\text{Sn-N})$; RMN de ^1H (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 7.09 (2H, ddd, $J = 7.6, 1.6, 0.8$ Hz, H-9), 6.97 (2H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, H-8), 6.87 (2H, dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, H-11), 6.62 (2H, td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, H-10), 5.79 (2H, d, $J = 0.8$ Hz, H-2), 2.95 (3H, s, H-14), 2.20 (3H, s, H-13), 1.35-2.10, (22H, m, H α -H δ); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ : 182.7 (C-4), 177.5 (C-6), 164.2 (C-3), 163.5 (C-1), 159.5 (C-12), 132.5 (C-9), 128.7 (C-7), 123.4 (C-11), 118.2 (C-10), 115.7 (C-8), 106.6 (C-2), 100.9 (C-5), 39.2 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 571.0, 552.3$ Hz), 30.086, 30.062 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 22.04$ Hz), 28.62, 28.58 (C- β , $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 82.4$ Hz), 26.5 (C- δ), 24.1 (C-14), 19.8 (C-12); RMN de ^{119}Sn (149.17 MHz, CDCl_3) δ : -238.; EM (DART $^+$) [m/z]: [$M^+ + 1$]: 544. EM-AR (DART $^+$) [m/z]. 544.1525

Compuesto 2b



El compuesto **2b** se obtuvo al hacer reaccionar 0.2 g de óxido de díciclohexilestano (0.6645 mmol), 0.0823 g de 2-amino-4-metilfenol (0.6645 mmol) y 0.1117 g de ácido dehidroacético, obteniéndose 0.2315 g (63%) de un sólido color café verdoso, que funde entre 70-74°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $9.6 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no-

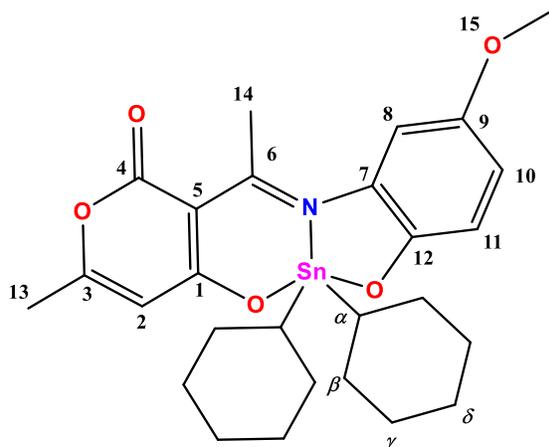
electrolito); IR (ATR) cm^{-1} : 2920 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2847 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1708 $\nu(\text{COO})$, 1564 $\nu(\text{C=N})$, 609 $\nu(\text{Sn-O})$, 531 $\nu(\text{Sn-C})$, 511 $\nu(\text{Sn-N})$; RMN de ^1H (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 6.90 (1H, dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, H-10), 6.79 (1H, d, $J=8.4$ Hz, H-11), 6.76 (1H, d, $J=1.6$ Hz, H-8), 5.80 (1H, s, H-2), 2.26 (3H, s, H-13), 2.96 (3H, s, H-14), 1.27-2.21 (22H, m, $\text{H}\alpha\text{-H}\delta$); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ : 182.6 (C-4), 172.3 (C-6), 164.1 (C-3), 163.6 (C-1), 156.9 (C-12), 132.0 (C-9), 129.4 (C-7), 124.9 (C-11), 123.6 (C-10), 117.7 (C-8), 106.6 (C-2), 100.8 (C-5), 39.2 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=570.6, 554.0$ Hz), 30.09, 30.06 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=29.6$ Hz), 28.62, 28.58 (C- β , $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=81.4$ Hz), 26.5 (C- δ), 24.2 (C-14), 20.8 (C-15), 19.8 (C-13); RMN de ^{119}Sn (149.17 MHz, CDCl_3) δ : -236; EM (DART $^+$) [m/z]: [M^++1]: 558; EM-AR (DART $^+$) [m/z]. 558.1672.



Compuesto 2c

El compuesto **2c** se obtuvo al hacer reaccionar 0.2 g de óxido de dicalohexilestano (0.6645 mmol), 0.1098 g de 2-amino-4-*t*-butilfenol (0.6645 mmol) y 0.1117 g de ácido dehidroacético, obteniéndose 0.1662 g (46%) de un sólido color café verdoso, que funde entre 50-52°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3}

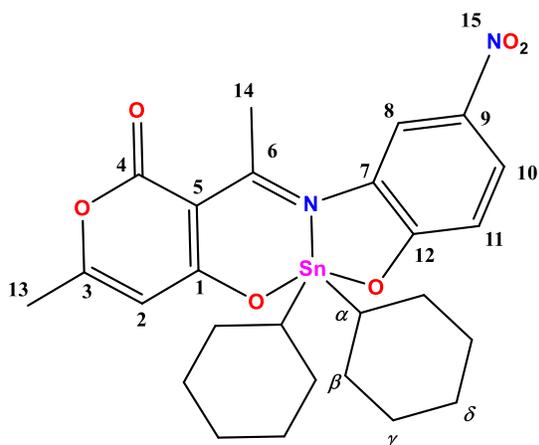
M, metanol): 5.6 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (no-electrolito); IR (ATR) cm^{-1} : 2920 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2847 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1709 $\nu(\text{COO})$, 1528 $\nu(\text{C=N})$, 610 $\nu(\text{Sn-O})$, 529 $\nu(\text{Sn-C})$, 511 $\nu(\text{Sn-N})$; RMN de ^1H (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 7.14 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, H-10), 6.98 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-8), 6.81 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-11), 5.80 (1H, s, H-2), 2.97 (3H, s, H-14), 2.21 (3H, s, H-13), 1.27 (3H, s, H-15), 1.37-2.11 (22H, m, H $_{\alpha}$ -H $_{\delta}$); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ : 182.6 (C-4), 177.3 (C-6), 164.0 (C-3), 163.6 (C-1), 156.9 (C-12), 138.6 (C-9), 131.7 (C-7), 125.6 (C-10), 120.4 (C-8), 117.2 (C-11), 106.7 (C-2), 101.0 (C-5), 39.2 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 547.4, 470.9$ Hz), 31.5 (C-15), 30.07, 30.01 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 21.13$ Hz), 28.63, 28.59 (C- β , $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 82.5$ Hz), 26.6 (C- δ), 24.6 (C-14), 19.8 (C-13); RMN de ^{119}Sn (149.17 MHz, CdCl_2) δ : -236 ;EM (DART $^+$) [m/z]:[$M^+ + 1$.]:600



Compuesto 2d

El compuesto **2d** se obtuvo al hacer reaccionar 0.2 g de óxido de dicrohexilestano (0.6645 mmol), 0.0924 g de 2-amino-4-metoxifenol (0.6645 mmol) y 0.1117 g de ácido dehidroacético, obteniéndose 0.2629 g (69%) de un sólido color naranja, que

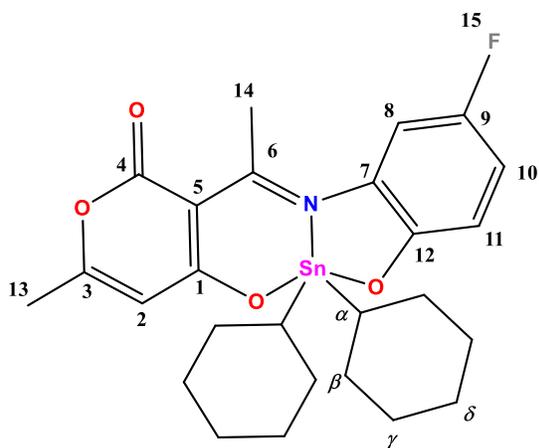
funde entre...; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $4.8 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no-electrolito); IR (ATR) cm^{-1} : 2929 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2846 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1691 $\nu(\text{COO})$, 1535 $\nu(\text{C=N})$, 1219 $\nu_{\text{as}}(\text{C-O-C})$, 814 $\nu_{\text{s}}(\text{C-O-C})$, 642 $\nu(\text{Sn-O})$, 528 $\nu(\text{Sn-C})$, 503 $\nu(\text{Sn-N})$; RMN de ^1H (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 6.81 (1H, d, $J=8.8$ Hz, H-11), 6.73 (1H, dd, $J=8.8, 2.8$ Hz, H-10), 6.58 (1H, d, $J=2.8$ Hz, H-8), 5.80 (1H, s, H-2), 3.74 (3H, s, H-15), 2.97 (3H, s, H-14), 2.21 (3H, s, H-13), 1.35-2.13 (22H, m, $\text{H}_\alpha\text{-H}_\delta$); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ : 182.7 (C-4), 177.5 (C-6), 164.2 (C-3), 163.5 (C-1), 153.5 (C-12), 149.8 (C-9), 132.2 (C-7), 117.9 (C-10), 114.5 (C-11), 109.2 (C-8), 106.7 (C-2), 100.8 (C-5), 56.2 (C-15), 39.2 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 569.5, 545.4$ Hz), 30.06, 30.03 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=22.13$ Hz), 28.62, 28.56 (C- β , $^2J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 86.5, 78.5$ Hz), 26.5 (C- δ), 24.3 (C-14), 19.8 (C-13); RMN de ^{119}Sn (149.17 MHz, CDCl_3) δ : -233; EM (DART $^+$) [m/z]: [M^++1]=574]. EM-AR (DART $^+$) [m/z]. 574.1600



Compuesto 2e

El compuesto **2e** se obtuvo al hacer reaccionar 0.2 g de óxido de dicalohexilestano (0.6645 mmol), 0.1057 g de 2-amino-4-nitrofenol (0.6645 mmol) y 0.1117 g de ácido dehidroacético, obteniéndose 0.1581 g (40%) de un sólido color café oscuro, que funde entre 65-

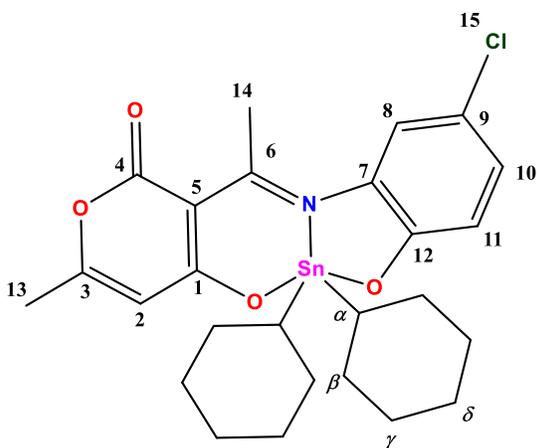
67°C ;Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $11.4 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); IR (ATR) cm^{-1} : 2923 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2848 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1685 $\nu(\text{COO})$, 1562 $\nu(\text{C=N})$, 1292 $\nu(\text{C-NO}_2)$, 608 $\nu(\text{Sn-O})$, 536 $\nu(\text{Sn-C})$, 508 $\nu(\text{Sn-N})$; RMN de ^1H (400.13 MHz, CdCl_2) δ :), 8.10 (1H, dd, $J=$, Hz, H-10), 7.95 (1H, d, $J=$ Hz, H-8), 6.81 (1H, d, $J=$ Hz, H-11), 5.95 (1H, s, H-2), 3.00 (3H, s, H-14), 2.27 (3H, s, H-13), 1.39-2.15 (22H, m, $\text{H}_\alpha\text{-H}_\delta$) ;RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CdCl_2) δ : 181.1 (C-4), 166.4 (C-12), 165.5 (C-3), 164.1 (C-6), 163.1 (C-1), 136.7 (C-9), 132.0 (C-7), 125.0 (C-10), 119.7 (C-8), 117.6 (C-11), 106.5 (C-2), 101.5 (C-5), 40.1 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=$, Hz), 30.07 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=$ Hz), 28.56 (C- β , $^2J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=$, Hz), 26.4 (C- δ), 24.2 (C-14), 20.7 (C-13); RMN de ^{119}Sn (149.17 MHz, CdCl_2) δ : -236 ;EM (DART⁺) [m/z]:[M^++1 . 589]; EM-AR (DART⁺) [m/z]. 589.1384



Compuesto 2f

El compuesto **2f** se obtuvo al hacer reaccionar 0.2 g de óxido de dicitclohexilestaño (0.6645 mmol), 0.0844 g de 2-amino-4-metilfenol (0.6645 mmol) y 0.1117 g de ácido dehidroacético, obteniéndose 0.1333 g (36%) de un sólido color rojo oscuro, que funde entre 58-

63°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $5.8 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no-electrolito); IR (ATR) cm^{-1} : 2918 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2847 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1711 $\nu(\text{COO})$, 1564 $\nu(\text{C=N})$, 1253 $\nu(\text{C-F})$, 607 $\nu(\text{Sn-O})$, 527 $\nu(\text{Sn-C})$, 510 $\nu(\text{Sn-N})$; RMN de ^1H (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 6.84 (1H, dd, 8.8, 2.8 Hz, H-10), 6.80 (1H, dd, 8.8 Hz, H-11), 6.74 (1H, dd, 9.2, 2.8 Hz, H-8), 5.80 (1H, s, H-2), 2.96 (3H, s, H-14), 2.21 (3H, s, H-13), 1.36-2.10 (22H, m, H α -H δ); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ : 182.9 (C-4), 178.2 (C-6), 164.5 (C-3), 163.4 (C-1), 155.5 (C-12), 153.2 (d, C-9, $^1J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=235.45$ Hz), 132.1 (d, C-7, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=9.06$ Hz), 117.8 (d, C-11, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=8.05$ Hz), 115.0 (d, C-10, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=22.14$ Hz), 110.1 (d) (C-8, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=25.16$ Hz), 106.6 (C-2), 100.9 (C-5), 39.40 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=567.5, 541.34$ Hz), 30.07, 30.04 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=21.13$ Hz), 28.62, 28.57 (C- β , $^2J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=86.53, 77.5$ Hz), 26.5 (C- δ), 24.1 (C-14), 19.9 (C-13). RMN de ^{119}Sn (149.17 MHz, CdCl_2) δ : -232; EM (DART $^+$) [m/z]:[M^++1]: 562; EM-AR (DART $^+$) [m/z]. 562.1420.



Compuesto 2g

El compuesto **2g** se obtuvo al hacer reaccionar 0.2 g de óxido de dicalohexilestaño (0.6645 mmol), 0.0954 g de 2-amino-4-clorofenol (0.6645 mmol) y 0.1117 g de ácido dehidroacético, obteniéndose 0.1944 g (52%) de un sólido color café oscuro, que funde entre 61-

64°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $9.8 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no-electrolito); IR (ATR) cm^{-1} : 2918 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2846 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1710 $\nu(\text{COO})$, 1528 $\nu(\text{C=N})$, 1003 $\nu(\text{C-Cl})$, 607 $\nu(\text{Sn-O})$, 529 $\nu(\text{Sn-C})$, 508 $\nu(\text{Sn-N})$; RMN de ^1H (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 7.08 (1H, dd, 8.8, 2.4 Hz, H-9), 6.98 (1H, d, 2.4 Hz, H-8), 6.81 (1H, d, 8.8 Hz, H-10), 5.81 (1H, s, H-2), 2.95 (3H, s, H-14), 2.21 (3H, s, H-13), 1.37-1.90 (22H, m, $\text{H}_{\alpha-\delta}$); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ : 182.9 (C-4), 178.4 (C-6), 164.6 (C-3), 163.3 (C-1), 158.1 (C-12), 133.1 (C-9), 128.3 (C-7), 122.9 (C-11), 119.9 (C-10), 118.9 (C-8), 106.6 (C-2), 100.9 (C-5), 39.5 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}/^{117}\text{Sn}=?)$), 30.09, 30.06 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=22.4 \text{ Hz}$), 28.62, 28.59 (C- β , $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=80.0 \text{ Hz}$), 26.5 (C- δ), 24.2 (C-14), 19.9 (C-13); RMN de ^{119}Sn (149.17 MHz, CDCl_3) δ : -234; EM (DART⁺) [m/z]: [$M^+ + 1$]: 600

11.3 Procedimiento de ensayo de citotoxicidad

Los ensayos de actividad citotóxica, se llevaron a cabo en la unidad de pruebas biológicas del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) utilizando el ensayo de sulforrodamina B (SRB), y las líneas celulares humanas de cáncer utilizadas son las siguientes:

- ❖ MCF-7: mama dependiente de estrógenos.
- ❖ MDA-MB-231: mama no dependiente de estrógenos.

Todas las líneas celulares humanas de cáncer pertenecen al panel del NCI (National Cancer Institute, USA), las cuales se adaptaron al medio de cultivo RPM1-1640 (Medio Roswell Park Memorial Institute), adicionado con suero fetal bovino al 10%, una solución de antibióticos/antimicóticos (100x, Gibco) al 1% y 2 mM de glutamina. Cada línea tiene un tiempo de duplicación y con base en ello se estableció la densidad de inóculo, la cual se indica en la tabla 10.3

Tabla 18.1 Tiempo de duplicación de las líneas celulares utilizadas.

Línea celular	Procedencia	Tiempo de duplicación (H)	Células/pozo
MCF-7	mama	25.6	5 000
MDA-MB-231	mama	39.5	10 000

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

Para llevar a cabo los ensayos se utilizaron microplacas de plástico de 96 pozos, 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 y 100% de humedad relativa para permitir la estabilización de las células antes de adicionar los compuestos de prueba. Para realizar un cernimiento primario de los compuestos, se utilizó una concentración de 1 µM, disolviendo todas las muestras en sulfóxido de dimetilo (DMSO) 100 veces más concentradas que la concentración a probar. Inmediatamente después de la preparación de las muestras a probar.

Al finalizar el período de incubación, se procedió a la fijación de los cultivos *in situ*, añadiendo 50 µL ácido tricloroacético (TCA) frío al 50%, y se introdujeron al refrigerador durante 60 minutos.

Posteriormente, se procedió a desechar el sobrenadante lavando las placas cinco veces con agua destilada y dejando secar las mismas a la intemperie. El teñido de las células fijadas al sustrato del pozo se realizó con 100 µL de una solución al 0.4% de sulforrodamina B y se incubaron por 30 minutos a temperatura ambiente, 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*) y se agitaron durante 10 minutos para favorecer la disolución del complejo; a continuación, se midió la densidad óptica (DO) en un lector de microplacas a una longitud de onda de 515 nm.

Los datos se procesan obteniéndose el promedio de la DO de los tres pozos por línea celular humana de cáncer tratados con el compuesto (DO_t), los tres pozos tratados con sulfóxido de dimetilo (DO_c) y dos pozos testigo, que corresponden a aquellos que no contienen células, es decir, sólo medio de cultivo con el compuesto (DO_b). Adicionalmente se manejan tres pozos tratados con sulfóxido de dimetilo (DO_c), que corresponden a aquellos que no contienen células, pero sí el compuesto (DO_{bg}). El porcentaje de inhibición de la proliferación celular (% IC) se calculó con la ecuación: % IC= 100-(DO_t-DO_{bg} / DO_c-DO_{bg})*100

12 REFERENCIAS

1. Dralle Katja; Orvig Chris. Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. *American Chemistry Society* **2014**, 4540–4563.
2. Baile, MB.; Kolhe, NS.; Deotarse PP.; Jain AS.; Kulkarni AA. *Int J Pharma Res*, **2015**, 4, 59-66.
3. Banti, C. N., Hadjikakou, S. K., Sismanoglu, T., Hadjiliadis, N. Anti-Proliferative and Antitumor Activity of Organotin (IV) Compounds. An Overview of the Last Decade and Future Perspectives. *Journal of Inorganic Biochemistry*, **2019**, 194, 114–152.
4. Zhang Pingyu; Sadler Peter. Advances in the Design of Organometallic Anticancer Complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, 839, 5–14.
5. Parveen Sabiha; Arjmand Farukh; Tabassum Sartaj. Development and Future Prospects of Selective Organometallic Compounds as Anticancer Drug Candidates Exhibiting Novel Modes of Action. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, 175, 269–286.
6. Ho Yee-Ping; Steve Au-yeung; To Kenneth. Platinum-Based Anticancer Agents: Innovative Design Strategies and Biological Perspectives. *Medicinal Research Reviews* **2003**, 23 (5), 633–655.
7. Aldossary Sara. Review on Pharmacology of Cisplatin: Clinical Use, Toxicity and Mechanism of Resistance of Cisplatin. *Biomedical & Pharmacology Journal* **2019**, 12, 7–15.
8. Dilruba Shahana; Kalayda Ganna. Platinum-based Drugs: Past, Present and Future. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* **2016**, 77, 1103–1124.
9. Wheate Nial; Walker Shonagh; Gemma E; Oun Craig. The Status of Platinum Anticancer Drugs in the Clinic and in Clinical Trials. *Dalton Transactions* **2010**, 39 (35), 8097–8340.
10. Wexselblatt Ezequiel; Yavin Eylon; Gibson Dan. Cellular Interactions of Platinum Drugs. *Inorganica Chimica Acta* **2012**, 393, 75–83.
11. Jung Yongwon; Lippard Stephen. Direct Cellular Responses to Platinum-Induced DNA Damage. *Chemical Reviews* 107 (5), 1387–1407.
12. Sousa Ana; Pastorinho Ramiro; Takahashi Shin; Tanabe Shinsuke. History on Organotin Compounds, from Snails to Humans. *Environmental Chemistry Letters* **2014**, 12, 117–137.
13. Ridell Imogen; Lippard Stephen. *Metallo-Drugs: Development and Action of Anticancer Agents*, Sigel Astrid.; Metal Ions in life sciences; Walter de Gruyter: Berlin, Alemania, 2018; Vol. 18.
14. Davies Alwyn; Gielen Marcel; Pannel Keith; Tiekink Edward. *Tin Chemistry*, John Wiley and Sons.; United Kingdom, 2008.
15. Ghazi Duaa; Rasheed Zahraa; Yousif Emad. A Review of Organotin Compounds: Chemistry and Applications. *Archives of Organic and Inorganic Chemical Sciences* **2018**, 3 (3), 344–352.
16. Omae Iwao. *Applications of Organometallic Compounds*, John Wiley and Sons.; England, 1998.

17. Sirakuddin Muhammad; Ali Saqib; McKee Vickie; Matin Abdul. Synthesis, Characterization and Biological Screenings of 5-Coordinated Organotin(IV) Complexes Based on Carboxylate Ligand. *Journal of molecular structure* **2020**, *1206* (127683).
18. Ghazi Duaa; Rasheed Zahraa; Yousif Emad. A Review of Organotin Compounds: Chemistry and Applications. *Archives of Organic and Inorganic Chemical Sciences* **2018**, *3* (3), 344–352.
19. Garima Matela; Robina Aman. Organotin(IV) Complexes of Carboxylic Acid Derivatives. *Central European Journal of Chemistry* **2012**, *10* (1), 1–15.
20. Muhammad Amir; Shahanzeb Khan; Zia-ur Rehman; Afzal Shah; Butler Ian. Anticancer Activity of Organotin(IV) Carboxylates. *Inorganica Chimica Acta* **2014**, *423*, 14–25.
21. Gomez Elizabeth; Contreras Guadalupe; Ramirez Teresa. Synthesis, Characterization and in Vitro Cytotoxicity of Pentacoordinated Tin(IV) Complexes Derived from Aminoalcohols. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **2006**, *54* (1), 54–57.
22. Alagarraj Arunadevi; Natarajan Raman. Biological Response of Schiff Base Metal Complexes Incorporating Amino Acids – a Short Review. *Journal of Coordination Chemistry* **2020**, *73* (15).
23. Nath Mala; Pokharia Sandeep; Yadav Rakesh. Organotin(IV) Complexes of Amino Acids and Peptides. *Coordination Chemistry Reviews* **2001**, *215*, 99–149.
24. Nath Mala; Roy Partha; Ritusmita Mishra; Mridula Thakur. Structure-cytotoxicity Relationship for Apoptotic Inducers Organotin(IV) Derivatives of Mandelic Acid and L-proline and Their Mixed Ligand Complexes Having Enhanced Cytotoxicity. *Applied Organometallic Chemistry* **2018**, *33* (4663), 1–17.
25. Hadjidakou Sotiris; Hadjiliadis Nick. Antiproliferative and Anti-Tumor Activity of Organotin Compounds. *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, *253*, 235–249.
26. Anas Rasheed; Mohd Qasim. A Review of Natural Steroids and Their Applications. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* **2013**, *4* (2), 520–531.
27. Tabassum Sartaj; Pettinari Claudio. Chemical and Biotechnological Developments in Organotin Cancer Chemotherapy. *Journal of Organometallic Chemistry* **2006**, *691*, 1761–1766.
28. Rehman Wajid; Kaleem Musa; Badshah Amin. Synthesis, Spectral Characterization and Bio-Analysis of Some Organotin(IV) Complexes. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *43*, 2380–2385.
29. Niu Lin; Li Yunlan; Li Qingshan. Medicinal Properties of Organotin Compounds and Their Limitations Caused by Toxicity. *Inorganica Chimica Acta* **2014**, *423*, 2–13.
30. Nath Mala; Saini Pramendra. Chemistry and Applications of Organotin(IV) Complexes of Schiff Bases. *Dalton Transactions* **2011**, *40*, 7077–7121.

31. Arunadevi Alagarraj; Raman Natarajan. Biological Response of Schiff Base Metal Complexes Incorporating Amino Acids – a Short Review. *Journal of Coordination Chemistry* **2020**, 73 (15), 2095–2116.
32. Sztanke Krzysztof; Maziarka Agata; Osinka Anna; Sztanke Malgorzata. An Insight into Synthetic Schiff Bases Revealing Antiproliferative Activities in Vitro. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2013**, 21, 3648–3666.
33. Manju; Mishra Neelima; Kumar. Coordination Chemistry of Schiff Base Tin Complexes. *Russian Journal of Coordination Chemistry* **2014**, 40 (6), 343–357.
34. Niu Lin; Li Yunlan; Li Qingshan. Medicinal Properties of Organotin Compounds and Their Limitations caused by Toxicity. *Inorganica Chimica Acta* **2014**, 423, 2–13.
35. Galvan Jose; Chans Guillermo; Ramirez Teresa; Nieto Antonio; Hernandez Simon; Gomez Elizabeth. Tin(IV) Schiff base complexes derived from pyridoxal: Synthesis, spectroscopic properties and cytotoxicity. *Applied Organometallic Chemistry* **2017**, 31 (9), 1–13.
36. Tan Yu-Xing; Zhang Zhi-Jian; Liu Yang; Yu Jiang-Xi; Zhu Xiao-Ming; Kuang Dai-Zhi; Jiang Wu-Jiu. Synthesis, Crystal Structure and Biological Activity of the Schiff Base Organotin(IV) Complexes Based on Salicylaldehyde-o-Aminophenol. *Journal of Molecular Structure* **2017**, 1149, 874–881.
37. Basu Smita; Gupta Gajendra; Das Babulal; Mohan Kollipara. Neutral Penta-Coordinated Diorganotin(IV) Complexes Derived from Orthoaminophenol Schiff Bases: Synthesis, Characterization and Molecular Structures. *Journal of Organometallic Chemistry* **2010**, 695, 2098–2104.
38. Langdon Sarah; Ertl Peter; Brown Nathan. Bioisosteric Replacement and Scaffold Hopping in Lead Generation and Optimization. *Molecular Informatics* **2010**, 29 (5), 366–385.
39. Meanwell Nicholas. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 54, 2529–2591.
40. Rombouts Frederik; Tovar Fulgencio; Austin Nigel; Tresadem Gary; Trabanco Andres. Benzazaborinines as Novel Bioisosteric Replacements of Naphthalene: Propranolol as an Example. *Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, 58, 9257–9295.
41. Galvan Jose; Ramirez Teresa; Nieto Antonio; Hernandez Simon; Gomez Elizabeth. Schiff Base Sn(IV) Complexes as Cytotoxic Agents: Synthesis, Structure, Isosteric and Bioisosteric Replacement. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, 848, 332–343.
42. Xianqi, K.; Grindley, T.B.; Bakshi, P.K.; Cameron, T.S. *Organometallics*, **1993**, 12, 4881–4886.
43. Lee See Mun; Mond Ali Hapipah; Sim Kae Shin; Abdul Malek Sri Nurestri. Synthesis, Structural Characterization and in Vitro Cytotoxicity of Diorganotin Complexes with Schiff Base Ligands Derived from 3-Hydroxy-2-Naphthoylhydrazide. *Applied Organometallic Chemistry* **2012**, No. 26, 310–319.