



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

“Síntesis, caracterización y evaluación citotóxica de complejos de Sn (IV) derivados del ácido dehidroacético”

TESIS

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

Karoline Alondra Huerta Landa

CDMX,

AÑO 2022





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Prof. Pérez Muñoz Carlos

VOCAL: Profa. Arellano Salazar Guillermina Yazmín

SECRETARIO: Profa. Gómez Pérez Elizabeth

1er. SUPLENTE: Profa. Peña Álvarez Araceli Patricia

2do. SUPLENTE: Profa. Reyes Pérez Valeria Itzel

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 5 del Departamento de Química Inorgánica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Esta es una investigación realizada gracias al Programa-DGAPA-PAPIIT IN206020. La autora también le agradece a la M. en C. Teresa Ramírez Apan por su apoyo para llevar a cabo las determinaciones de actividad citotóxica, así como a la Dra. Patricia Cano Sánchez por la realización de las valoraciones espectrofluorométricas con ADN. A la Dra. María del Carmen García González y al Dr. Francisco Javier Pérez Flores por la espectrometría de masas, a la M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, a la Dra. Beatriz Quiroz García y a la Dra. Celia Bustos Brito por su apoyo técnico para la determinación de los espectros de resonancia magnética nuclear e infrarrojo. Finalmente, al M. en C. Simón Hernández Ortega por los estudios de difracción de rayos-X de monocristal.

Asesor Del Tema:

Dra. Elizabeth Gómez Pérez

Supervisor Técnico:

Dr. José Miguel Galván Hidalgo

Sustentante:

Karoline Alondra Huerta Landa

Agradecimientos

A mis padres: **Verónica Landa Barboza y Angel Huerta Cerón,**

Quienes me han heredado el tesoro más valioso que puede dársele a una hija, a quienes sin escatimar esfuerzo alguno han sacrificado gran parte de su vida para formarme y educarme. A quienes la ilusión de su vida ha sido convertirme en una persona honorable, honesta y de provecho. A quienes nunca podré pagar todos sus desvelos ni aún con las riquezas más grandes.

Ser padre no es una tarea fácil, se necesita ahínco, lucha, valentía y deseo, sin duda alguna han sido los mejores.

Ahora más que nunca se acredita mi cariño, admiración y respeto. No me alcanzará la vida para agradecerles todo lo que han hecho por mí y devolverles un poquito de todo lo que me han dado.

Infinitas gracias porque sin ustedes, su apoyo incondicional, amor y sacrificio esto no hubiera sido posible. Lo hemos logrado porque esto no solo es mío sino también suyo.

A mis abuelitos maternos Ma. Elvia Barbosa Bernal y Aureliano Landa Escobedo (†), a mis tíos (Lety y Raúl (†), Silvia y Jesús, Rogelio, Juan Carlos y Rocío), a mis primos (Alejandro, Ixchel, Pabel, Gaby, Monse y Carlos) y a mi sobrina Marley por su amor, estar presentes y su apoyo incondicional a lo largo de toda mi vida.

A mis abuelitos paternos Gabriel Huerta Carmona y Tomasa Cerón Aguirre por su presencia en mi vida.

Al Dr. José Miguel Galván Hidalgo por su amistad, confianza y su apoyo desinteresado para hacer esto posible.

A la Dra. Elizabeth Gómez Pérez por su apoyo y confianza que me ha brindado todo este tiempo.

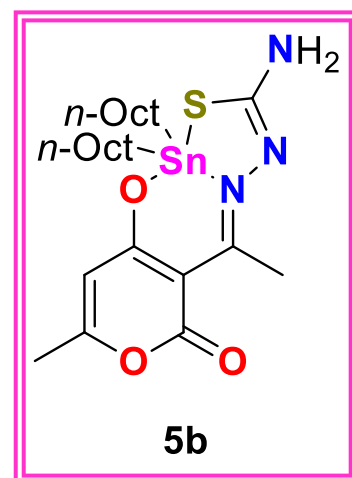
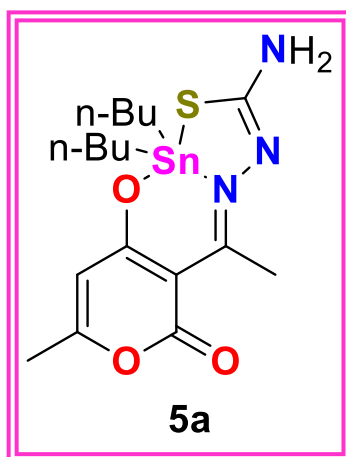
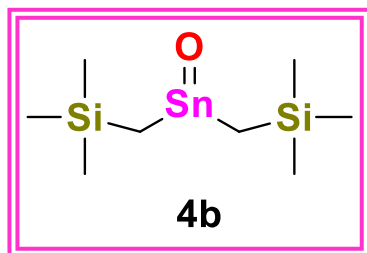
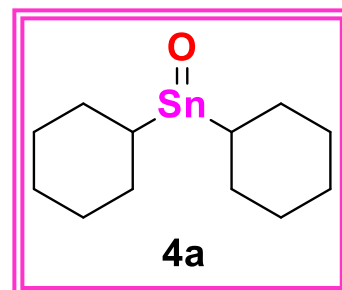
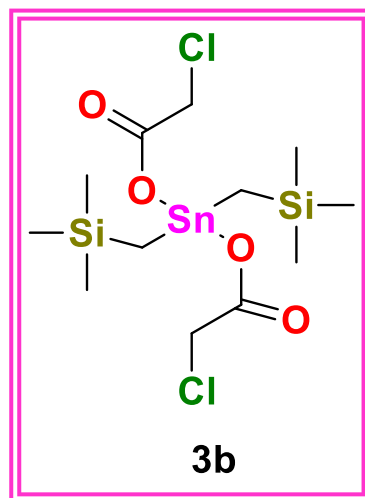
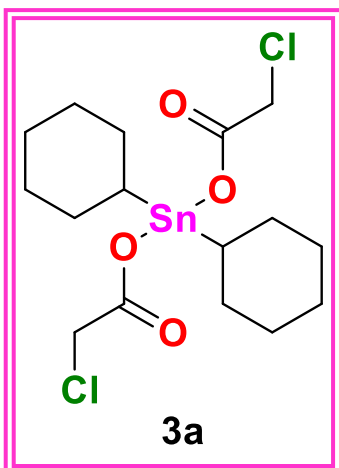
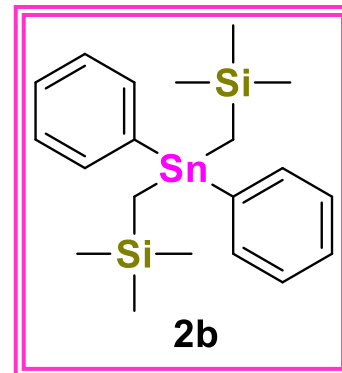
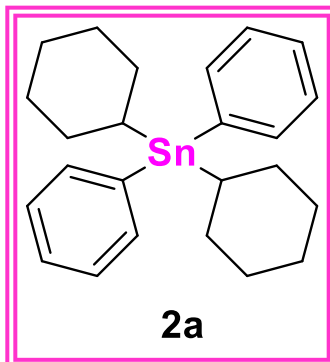
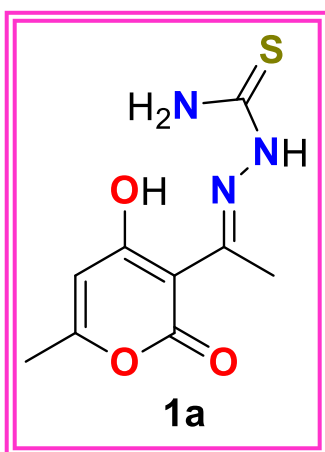
Índice

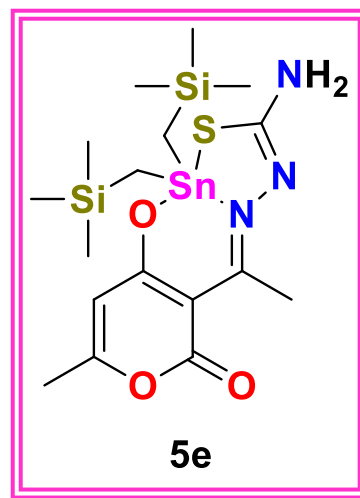
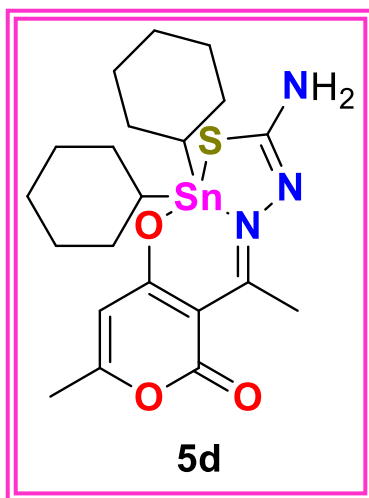
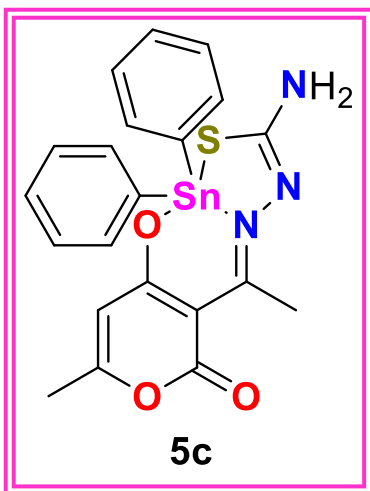
Índice de Compuestos	1
Abreviaturas	3
RESUMEN.....	4
1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. ANTECEDENTES.....	7
2.1 Metales en la medicina	7
2.2 Metalofármacos a lo largo de la historia	8
2.3 <i>cis</i> -platino como agente quimioterapéutico	9
2.3.1 Mecanismo de acción del <i>cis</i> -platino.....	11
2.4 Generalidades del estaño (Sn) como elemento.....	12
2.4.1 Geometría de compuestos de estaño	14
2.5 Bases de Schiff	14
2.6 Estrategias de síntesis de compuestos de organoestaño (IV).....	15
2.7 Importancia biológica de los compuestos de organoestaño (IV)	16
2.7.1 Potencial actividad farmacológica de compuestos de diorganoestaño	17
2.9 Diseño molecular	23
2.9.1 Homologación y ramificación de cadena	23
2.9.2 Introducción de grupos aromáticos.....	24
2.9.3 Apertura o cierre de anillos	25
2.9.4 Relaciones estructura-actividad biológica cuantitativa (QSAR).....	26
2.10. Tiosemicarbazonas y semicarbazonas.....	26
3. JUSTIFICACIÓN.....	28
4. HIPÓTESIS.....	29
5. OBJETIVO GENERAL	29
5.1. OBJETIVOS PARTICULARES	30
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	31
6.1 Síntesis del ligante tipo base Schiff derivado del ácido dehidroacético.....	31
6.2 Caracterización por espectroscopía infrarroja.....	32
6.3 Caracterización por Resonancia Magnética Nuclear del equilibrio tautomérico ceto-enol en el compuesto 1a	33
6.3.1 Caracterización por RMN de ¹ H (300.52 MHz, DMSO- _{d6})	34

6.3.2 Caracterización por RMN de ^{13}C (75.57 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)	35
6.4 Síntesis de los óxidos de dicitclohexil- y Bis[(trimetilsilil)metil]estaño	36
6.5 Caracterización por resonancia magnética nuclear para los intermediarios del óxido de dicitclohexilestaño y Bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV)	38
6.5.1 Caracterización por RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3).....	38
6.5.2 Caracterización por RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3)	41
6.5.3 Caracterización por RMN de ^{119}Sn (112.04 MHz, CDCl_3).....	44
6.6 Síntesis de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados de ácido dehidroacético y tiosemicarbazida de dibutil-, dioctil-, difenil-, dicitclohexil- y Bis(trimetilsilil)metilo.	46
Esquema 6.6.2 Mecanismo de reacción propuesto para la obtención del compuesto 5a	46
Esquema 6.6.2a Mecanismo de reacción propuesto para la obtención del compuesto 5a	47
6.7 Determinación de la conductividad molar	48
6.8 Caracterización por espectroscopía electrónica	49
6.9 Caracterización por espectroscopía infrarroja.....	51
6.10 Caracterización por resonancia magnética nuclear de los complejos derivados de ácido dehidroacético y tiosemicarbazida	54
6.10.1 Caracterización de RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3).....	54
6.10.2 Caracterización por RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3)	57
6.10.3 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^{119}Sn (112.04 MHz).....	60
6.11 Caracterización por espectrometría de masas para los complejos derivados del ácido dehidroacético y tiosemicarbazida.....	62
6.12 Difracción de rayos-X de monocristal.....	63
6.13 Evaluación de la actividad citotóxica	68
6.13.1 Relación Estructura-actividad (SAR).....	72
6.13.2 Estudio de la intercalación de los compuestos 5a y 5d-5e en el ADN por espectroscopía de fluorescencia.....	74
7. CONCLUSIÓN GENERAL	79
7.1 CONCLUSIONES PARTICULARES.....	80
8. PERSPECTIVAS	81
9. PARTE EXPERIMENTAL	82
9.1 Metodología para la síntesis del ligante tipo tiosemicarbazona (1a).....	83
9.2 Metodología general para la síntesis de los óxidos de dicitclohexilestaño y Bis[(trimetilsilil)metil]estaño.....	85

9.3 Procedimiento general para la obtención de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados de ácido dehidroacético y tiosemicarbazida	87
9.4 Procedimiento de ensayo de citotoxicidad por método de Sulforrodamina B (SRB) ...	93
9.5 Valoración espectrofluorométrica de los complejos 5c-5e con ADN.....	96
REFERENCIAS	97

Índice de Compuestos





Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
<i>n</i>-Bu	<i>n</i> -butilo
<i>n</i>-Oct	<i>n</i> -octilo
Ph	Fenilo
Cy	Ciclohexilo
¹³ C	Carbono-13
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CI₅₀	Concentración inhibitoria 50
CL₅₀	Concentración letal 50
μM	Micromolar
mM	Milimolar
(s)	Señal simple
(Sancho)	Señal simple ancho
(d)	Señal doble
(t)	Señal triple
(m)	Señal múltiple
DART⁺	Análisis Directo en Tiempo Real
δ	Desplazamiento químico
SAR	Relación estructura-actividad
EM	Espectrometría de masas
¹ H	Protón
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Λ_M	Conductividad molar expresada en μS
λ_{máx}	Longitud de onda de máxima absorción
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
¹¹⁹ Sn	Isótopo de estaño 119
¹¹⁷ Sn	Isótopo de estaño 117
TMS	Tetrametilsilano
UV-Vis	Ultravioleta visible
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-<i>d</i>₆	Dimetilsulfóxido deuterado
CDCl₃	Cloroformo deuterado
IR	Espectroscopía infrarroja
ATR	Reflexión total atenuada

RESUMEN

En el presente trabajo se describe la síntesis de una serie de cinco complejos de diorganoestaño (IV) derivados de ácido dehidroacético y tiosemicarbazida con los fragmentos *n*-butilo, *n*-octilo, fenilo, ciclohexilo y Bis(trimetilsilil)metilo, utilizando las estrategias de diseño molecular como son homologación de la cadena, la apertura y cierre de anillos, así como la introducción de sustituyentes impedidos estéricamente alrededor del átomo de estaño, para correlacionar la respuesta biológica en función del sustituyente unido al centro metálico.

Todos los compuestos sintetizados se caracterizaron por conductimetría, espectroscopía UV-Vis, infrarroja (IR), resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn y espectrometría de masas; para el complejo **5a** se obtuvieron cristales adecuados y se realizó el correspondiente estudio de difracción de rayos-X de monocristal, llevando a cabo la elucidación estructural de los complejos propuestos.

Por otra parte, se evaluó la actividad citotóxica utilizando el bioensayo de sulforrodamina B en las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos) y en la línea celular no cancerosa COS-7 (riñón de mono) determinando las CI_{50} , en función de la naturaleza del sustituyente en la potencia y selectividad de los complejos propuestos. Finalmente, los estudios fluorométricos demostraron la intercalación de los complejos **5c** y **5d-5e** en el ADN.

1. INTRODUCCIÓN

Los iones metálicos desempeñan un papel importante en diversos procesos biológicos, por lo que el desarrollo de la química inorgánica medicinal ha sido impulsada para la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento y prevención de diversas enfermedades;¹ esto se debe a que los metales pueden potenciar las propiedades farmacológicas del compuesto de partida, o bien dar origen a compuestos con diferente potencial terapéutico, debido a que se puede variar el número de coordinación, geometría y estados redox al formar complejos con una gran variedad de ligantes.² Además, los iones metálicos son de gran interés porque hay una gran variedad de reacciones en medio fisiológico catalizadas por enzimas que contienen un ion metálico como cofactor.

Es conocido que los compuestos de organoestaño tienen una gran variedad de aplicaciones en distintas áreas entre las que destacan las industriales como los estabilizadores de PVC, los biocidas que se utilizaron como agentes antiincrustantes de moluscos marinos en pinturas para barcos (actualmente prohibidos), como fungicidas en la agricultura, acaricidas, conservantes de la madera, plaguicidas, y de particular interés es su potencial actividad biológica como agentes cardiovasculares como los antihipertensivos, antifúngicos, antiinflamatorios y citotóxicos, siendo este último de particular interés para la presente investigación.³

El estaño es un metal que fue descubierto aproximadamente en el año 3500 a.C. y la casiterita (SnO_2) es el principal mineral de donde es extraído el elemento.⁴ Los complejos de organoestaño (IV) presentan menor toxicidad, mejor excreción del cuerpo, menores efectos secundarios y lo más importante es que las células tumorales no desarrollan resistencia en comparación con los compuestos de platino,⁵ por lo que han explorado gran cantidad de compuestos sintetizados a partir de ligantes de diversa naturaleza como los de organoestaño. Una de las familias de compuestos más estudiadas son las bases de Schiff, dichos compuestos poseen un amplio espectro de actividad biológica, destacando la antiviral, antifúngica, antiparasitaria, antibacterial, etc; pero también son

considerados “ligandos privilegiados”^{2,6} ya que son capaces de coordinar muchos elementos metálicos y estabilizarlos en diferentes estados de oxidación, por lo que es posible diseñar agentes terapéuticos donde se puede variar el estado de oxidación, número de coordinación y la geometría.⁴ El estaño forma complejos con una diversidad estructural asociada al tipo de ligante y naturaleza de los átomos donadores. Por lo que se han estudiado ampliamente, entre ellos las semicarbazonas y tiosemicarbazonas.⁶

Las semicarbazonas y tiosemicarbazonas han sido de gran interés en la química y biología por su actividad antibacteriana, antifúngica, antipalúdica, antiviral y antineoplásica. Usualmente actúan como ligandos quelantes que contienen en su estructura iminas que pueden reaccionar con los metales de transición para así formar complejos. Y se ha observado, que los complejos pueden presentar actividad biológica que no se observa en el ligante libre, de ahí el interés en su estudio.⁷

En el presente trabajo se describe la síntesis de complejos de diorganoestaño tipo tiosemicarbazona obtenidos a partir de ácido dehidroacético, tiosemicarbazida y óxidos diorganoestaño con los fragmentos *n*-butilo, *n*-octilo, fenilo, ciclohexilo y Bis(trimetilsilil)metilo en su estructura. Los complejos se caracterizaron mediante espectroscopía UV-Vis, IR, resonancia magnética nuclear de ¹H, ¹³C y ¹¹⁹Sn, así como por espectrometría de masas. En el caso del compuesto **5a** se obtuvieron cristales adecuados para el correspondiente estudio de difracción de rayos-X de monocristal. Además, se determinó su actividad citotóxica en las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (mama dependiente de estrógenos), así como en la línea celular no cancerosa de mono COS-7 (riñón). Finalmente, se procedió a explorar la posible intercalación de los complejos propuestos en el ADN a través de espectroscopía de fluorescencia.

2. ANTECEDENTES

2.1 Metales en la medicina

El uso de compuestos de base metálica con potencial terapéutico se remonta a la antigüedad, ya que durante este período sirios, egipcios y chinos sabían que el uso de compuestos de base metálica era importante para el tratamiento de algunos padecimientos,¹ un ejemplo de ello era el uso del cinabrio (HgS) para el tratamiento de dolor. Pero no fue hasta el siglo V y VI a.C. que se impulsó el uso de estos compuestos como agentes terapéuticos.⁸

En los siglos IX y XI a.C. Rhazes (Al-Razi) y Avicena (Ibn Sina) descubrieron los efectos toxicológicos del mercurio en animales, y describieron la preparación de ungüentos a base de sales de este metal para el tratamiento de enfermedades de la piel.⁸

En la actualidad se sabe que los iones metálicos son componentes esenciales de las células y participan en múltiples procesos biológicos, tales como reacciones redox en las mitocondrias a través de catálisis enzimática, como la descomposición de peróxido de hidrógeno por la enzima *catalasa* y la regulación de diversos procesos metabólicos.⁹ Por otra parte, entre los metales considerados esenciales para el ser humano, destacan el, zinc, cobalto, sodio, potasio, vanadio, estroncio, manganeso y cobre, que se requieren en cantidades traza para el mantenimiento adecuado de las funciones fisiológicas. Por otro lado, los cationes de elementos como níquel, cadmio, cromo y arsénico pueden inducir la carcinogénesis y, por lo tanto, son tóxicos para el cuerpo humano.¹⁰

2.2 Metalofármacos a lo largo de la historia

A lo largo de la historia se han usado una gran variedad de metalofármacos con fines terapéuticos, uno de los casos más representativos fue el Salvarsán también conocido como “bala mágica”, el cual fue descrito por Paul Ehrlich en 1912, el cual es un metalofármaco elaborado a base de arsénico y fue utilizado como antimicrobiano para el tratamiento de la sífilis;^{1,8} el trióxido de arsénico (ATO) se utilizó como antiséptico y en la profilaxis de enfermedades reumatóides, sífilis y psoriasis en medicina tradicional china, el ATO también fue utilizado en el tratamiento de la leucemia durante los siglos XVIII y XIX y fue hasta mediados del siglo XX cuando su uso fue reemplazado por radiación y otros agentes quimioterapéuticos.⁸⁻⁹ De igual forma, ha destacado un polímero de plata derivado de la sulfadiazina (Figura 2.2.1) y se ha utilizado como un agente tópico antimicrobiano para combatir infecciones causadas por quemaduras en la piel.¹⁰

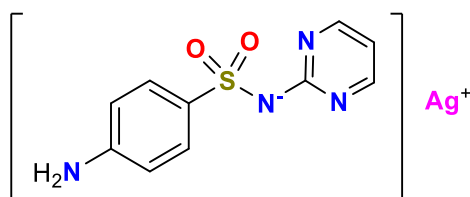


Figura 2.2.1 Sulfadiazina argéntica

Por otra parte, existen principios activos a base de antimonio que poseen acción antiparasitaria, que se conocen desde el siglo XX y han sido usados para combatir leishmaniasis cutánea y mucocutánea (Figura 2.2.2).¹⁰

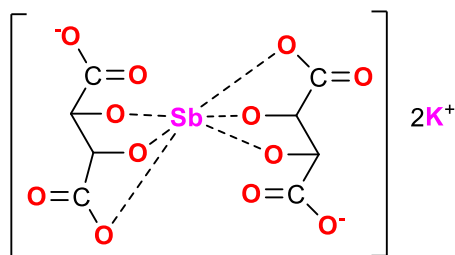


Figura 2.2.2 Tartrato potásico de antimonio

Por otro lado, los fármacos a base de bismuto se han utilizado para el tratamiento de problemas gastrointestinales desde acidez estomacal, úlcera péptica, reflujo gastroesofágico e incluso cáncer gástrico.¹ Por otra parte, el desarrollo de medios de contraste ha revolucionado el tratamiento y el diagnóstico de numerosos padecimientos a través del desarrollo de estudios de gabinete como la resonancia magnética nuclear y tomografía axial computarizada.¹⁰

En los últimos años, el diseño y el desarrollo de nuevos fármacos contra el cáncer con mejores propiedades biofarmacéuticas y menores efectos adversos son de interés en las investigaciones actuales en química médica y los compuestos de coordinación de cobre, estaño, rutenio, oro, plata han surgido como una alternativa para el desarrollo de fármacos para el tratamiento de diversas neoplasias;^{1,11} ya que se ha observado que los metalofármacos han sido utilizados para el tratamiento contra el cáncer, inflamación e infecciones bacterianas.^{11,12}

2.3 *cis*-platino como agente quimioterapéutico

El cáncer se puede definir como una serie de alteraciones genéticas en las vías de señalización que controlan la progresión del ciclo celular; la apoptosis y el crecimiento celular.¹³ En la actualidad para el tratamiento de esta enfermedad se dispone de cirugía, radioterapia, trasplante celular, inmunoterapia y quimioterapia pero el tratamiento de elección dependerá de la enfermedad y las características del paciente ya que en la actualidad el cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo;¹⁴ en la quimioterapia se utilizan compuestos orgánicos como fármacos como: el taxol, ciclofosfamida, metotrexato, etc. En la búsqueda de nuevos principios activos, en la década de 1960 Barnett Rosenberg describió las propiedades antiproliferativas del *cis*-platino mientras estudiaba el efecto del campo eléctrico en el crecimiento de *E. Coli*, al término de los estudios de fase clínica correspondientes por parte de la compañía farmacéutica Bristol Myers Squibb, el *cis*-platino fue aprobado como Platinol[®] en 1979 para el tratamiento de tumores de cáncer de ovario, pulmón, vejiga, cuello uterino, gástrico, testicular,

cabeza, cuello, carcinoma, linfoma, osteosarcoma y melanoma, entre otros, de esta manera, se revolucionó el tratamiento del cáncer.^{15,16}

Debido al éxito de este fármaco, se sintetizaron compuestos análogos, posteriormente, derivado de este proceso, se aprobaron el carboplatino, oxaliplatino y nedaplatino (Figura 2.3), los cuales tienen en general las mismas indicaciones terapéuticas, ya sea solos o en combinación con otros fármacos.^{14,16-20}

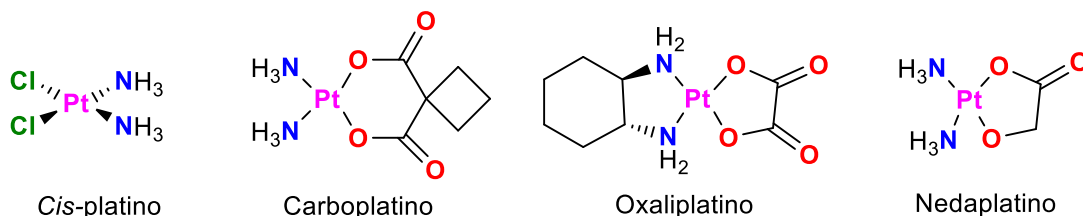


Figura 2.3 Estructura del *cis*-platino y sus análogos

Sin embargo, el *cis*-platino y sus análogos presentan efectos adversos como neurotoxicidad, ototoxicidad, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad y émesis.^{15,19,21} Uno de los inconvenientes de la terapia con *cis*-platino es la resistencia de las células cancerosas al fármaco, la cual va a depender de los tipos de neoplasia. Esta resistencia se puede dar de dos formas, intrínseca y adquirida; la resistencia intrínseca se va a presentar desde el comienzo del tratamiento, mientras que la resistencia adquirida se presenta de forma gradual, es decir, inicialmente el fármaco será activo, pero con el paso del tiempo este se volverá inactivo, aun utilizando dosis altas.^{15,17}

Por lo anterior, la investigación médica ha impulsado la búsqueda de nuevos principios activos que contengan en su estructura tanto metales de transición como elementos representativos con potencial aplicación en la quimioterapia contra el cáncer,⁵ uno de los hallazgos más importantes durante este proceso de rastreo extensivo han sido los complejos de organoestaño (IV) ya que algunos presentan menor toxicidad, mejor excreción del cuerpo, menores efectos

secundarios y lo más importante es que las células tumorales no desarrollan resistencia en comparación con los compuestos de platino.⁵

2.3.1 Mecanismo de acción del *cis*-platino

El *cis*-platino y sus análogos se administran por vía intravenosa, cuando llega al torrente sanguíneo alcanza una concentración de iones cloruro de 100 mM por lo que el fármaco permanece inalterado y neutro; uniéndose entre 65-95% a proteínas plasmáticas, para posteriormente ingresar a las células tumorales mediante difusión pasiva a través de la membrana plasmática (Figura 2.3.1.1).¹⁸

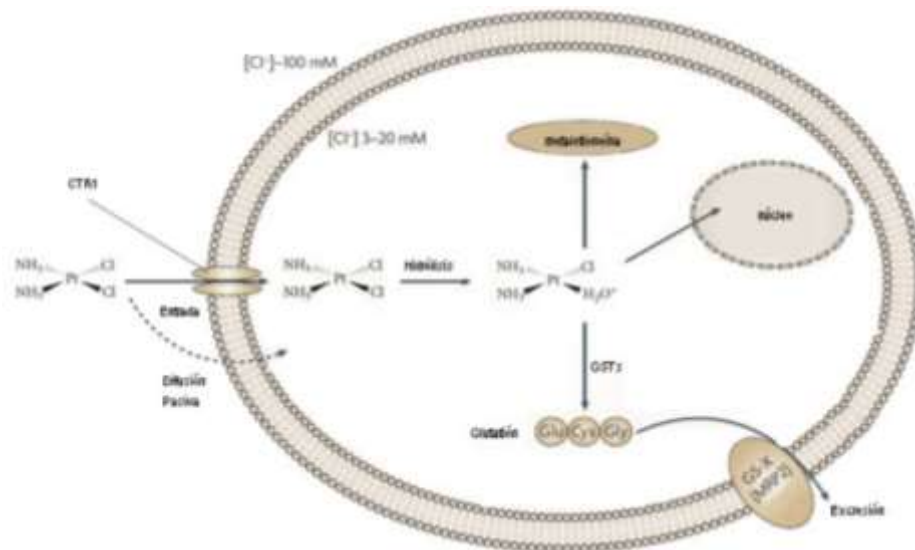


Figura 2.3.1.1 Mecanismo de ingreso del *cis*-platino en células tanto tumorales y no tumorales

El ácido desoxirribonucleico (ADN) es el blanco principal del *cis*-platino para mostrar actividad anticancerosa ya que interacciona con el ADN formando aductos. Esto ocurre después de que pierde uno de sus átomos de cloro en forma de cloruro a través de solvatación para producir un electrófilo reactivo ya que la forma hidratada del *cis*-platino forma enlaces covalentes con el ADN.^{1,15}

Estas interacciones *cis*-platino–ADN se pueden dar en la posición N7 de la guanina o adenina, preferiblemente en el anillo de la guanina, pero también se pueden llevar a cabo interacciones en las bases de citosina o timina.¹⁵

En la Figura 2.3.1.2 se muestran las posiciones donde se pueden llevar a cabo las interacciones de las bases nitrogenadas para la formación del enlace covalente.²²

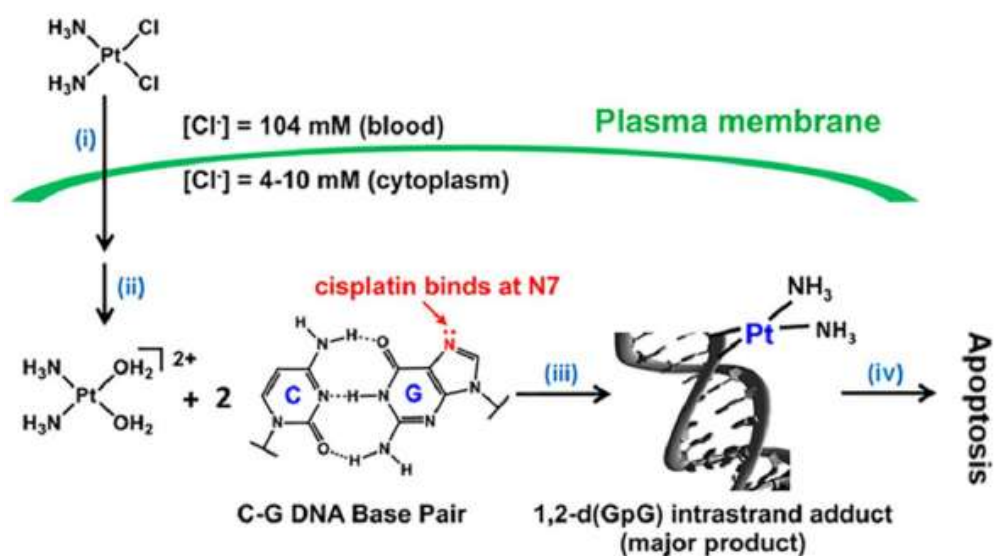


Figura 2.3.1.2 Formación de aductos entre el *cis*-platino y el ADN

2.4 Generalidades del estaño (Sn) como elemento

El estaño es un elemento metálico conocido desde la antigüedad que pertenece al bloque p , en el grupo 14 de la tabla periódica, tiene un número atómico de 50, una masa atómica de 118.710 uma y una configuración electrónica $[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^2 5p^2$. Sus principales estados de oxidación son el Sn(IV) y Sn(II) siendo este último el más común; existen 10 isótopos estables (Tabla 1), que es el número más grande para cualquier elemento, de los cuales el ^{117}Sn y ^{119}Sn son los utilizados para la espectroscopía de RMN, puesto que poseen espín nuclear de $s = +\frac{1}{2}$.²³

TABLA 1. Isótopos del estaño y abundancia

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

La abundancia del estaño en la Tierra es de 2 ppm, existen 2 alótropos los cuales son: β -estaño y α -estaño; el primero es un conductor eléctrico de color blanco metálico, con una estructura cúbica distorsionada y el α -estaño es un semiconductor de electricidad con una estructura de diamante que es lentamente convertido en color gris cuando se encuentra por debajo de los 10°C.²³⁻²⁴

El estaño puede combinarse con moléculas orgánicas para dar lugar a compuestos con enlaces Sn-C y en función al número de sustituyentes presentes alrededor del centro metálico serán nombrados como monoorganoestananos, diorganoestananos, triorganoestananos y tetraorganoestananos, los cuales estarán representados con la fórmula general R_nSnX_{n-1} ; donde R- es el sustituyente orgánico y regularmente un halógeno (X= Cl, Br, F o I), y de ser el caso, formar enlaces covalentes y de coordinación con átomos donadores de pares electrónicos como nitrógeno, oxígeno y azufre.²⁵⁻³⁸

El estaño es capaz de formar complejos con distintos números de oxidación y de coordinación, los tipos de ligantes a los que se pueden coordinar y las geometrías que pueden adquirir son algunas características importantes,²⁴ por lo que los compuestos de estaño han sido muy estudiados ya que se ha observado que los complejos poseen un amplio perfil de actividad biológica, particularmente citotóxica, lo que farmacológicamente los hace muy atractivos.²⁵⁻²⁸

2.4.1 Geometría de compuestos de estaño

El estaño cuando ha excedido sus cuatro enlaces covalentes puede presentar el fenómeno de hipervalencia, en donde acepta pares de electrones de átomos donadores como nitrógeno, oxígeno y azufre expandiendo su capa de valencia haciendo uso de su orbital $5d$, dando lugar a especies pentacoordinadas, hexacoordinadas y heptacoordinadas. Por lo general, se observan las geometrías angular, piramidal y tetraédrica distorsionada para el caso de Sn (II), mientras para Sn(IV) se aprecian las geometrías tetraédrica, bipirámide trigonal y octaédrica. En la Figura 2.4.1 se presentan las geometrías y su respectiva hibridación en función de su número de coordinación.^{4,24}

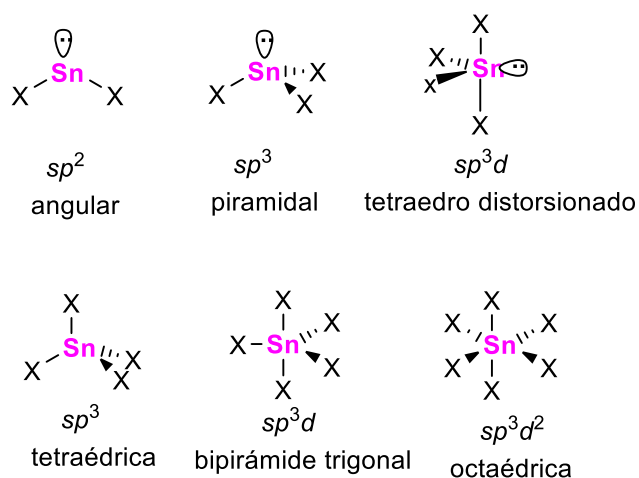


Figura. 2.4.1 Geometría e hibridación de complejos de diorganoestaño con diferentes números de coordinación.

2.5 Bases de Schiff

Las bases de Schiff son aquellos compuestos en los que en su estructura contienen el grupo imina ($-C=N$); las cuales son conocidas por coordinarse con distintos ligandos, además, pueden tener una variedad de sustituyentes; comúnmente las bases de Schiff tienen átomos donadores de pares electrónicos como nitrógeno, oxígeno y azufre, en función de la naturaleza de los compuestos de partida.^{11, 29-31}

Las bases de Schiff se preparan mediante la condensación entre una amina primaria (R-NH₂) y un aldehído o cetona, ya sea de tipo alifático o aromático.³²

Los compuestos de base de Schiff forman parte de una clase importante de ligantes que se han estudiado en la química de coordinación.^{2,6,11,30} Además se sabe que pueden ser utilizados en la preparación de potenciales principios activos con perfil farmacológico como: antivirales, antifúngicos, antiparasitarios, antibacterianos, antiinflamatorios, antitumorales y anticancerígenos; por ejemplo la nitrofurantoína (Figura 2.5), un fármaco utilizado para el tratamiento de infecciones del tracto urinario no complicadas.³⁰⁻³¹

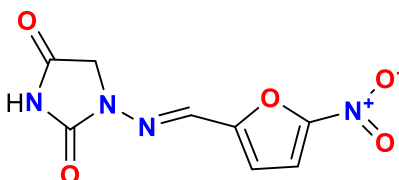


Figura 2.5 Estructura de la nitrofurantoína

Los complejos metálicos derivados de bases de Schiff, presentan también un amplio espectro de actividad biológica y generalmente su actividad es mayor que el ligante libre.^{2,30}

2.6 Estrategias de síntesis de compuestos de organoestaño (IV)

Para realizar la síntesis de compuestos de organoestaño derivados de bases de Schiff se han diseñado estrategias que consisten en una reacción de sustitución a partir de halogenuros de organoestaño (IV) ya que son hidrolizables y fáciles de usar como reactivo de partida, además de que se pueden emplear disolventes orgánicos como el etanol, metanol, benceno, tolueno o bien mezclas de ellos en composición variable.^{2,6}

Otro método, es la preparación de la sal a partir de ligante tipo base de Schiff, con metóxido de sodio o potasio y adicionando una solución metanólica o etanólica del halogenuro de organoestaño en cuestión.⁶

Una estrategia sintética ampliamente conocida, se basa en el uso de óxidos de di- o triorganoestaño (IV), utilizando adicionalmente disolventes como el tolueno o benceno, asimismo, durante el curso de la reacción se forma agua como subproducto, la cual se puede eliminar a través el uso de una trampa de Dean-Stark y desplazar el equilibrio de la reacción hacia los productos.^{28,30}

Finalmente, cabe mencionar que el uso de reacciones multicomponente es una de las metodologías más versátiles, en este caso, el ligante es generado *in situ*, a partir de cantidades equimolares de la amina primaria, el compuesto carbonílico de interés y el óxido de organoestaño (IV), calentando la mezcla de reacción a reflujo.^{2,6}

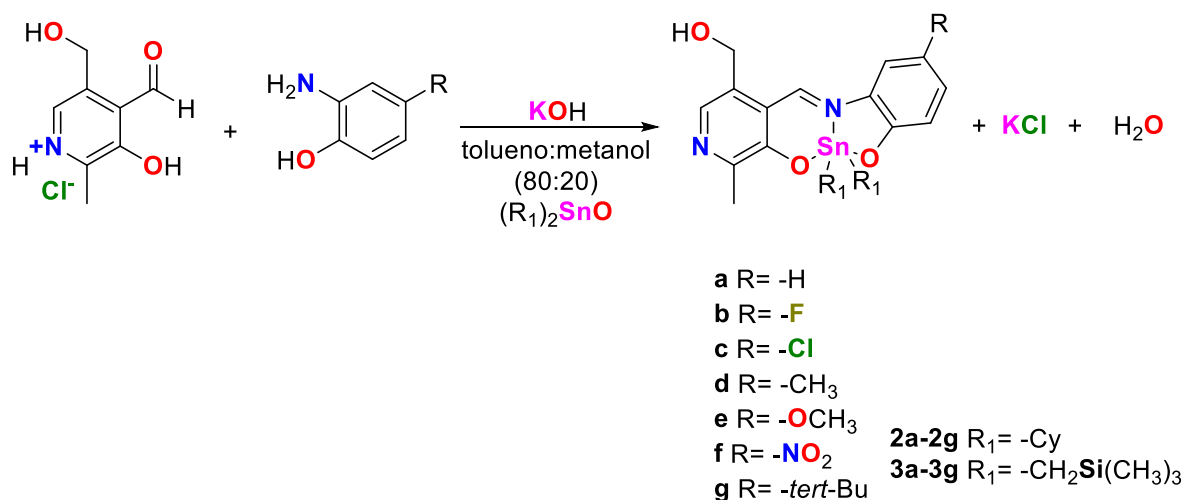


Figura 2.6 Estrategia de síntesis utilizada en el trabajo de investigación de Galván-Hidalgo J.M. y colaboradores.²

2.7 Importancia biológica de los compuestos de organoestaño (IV)

Los compuestos de organoestaño (IV) han sido ampliamente estudiados a lo largo del tiempo ya que se ha observado que los compuestos de organoestaño (IV) poseen una amplia variedad de perfiles de actividad biológica, principalmente antibacteriana, antiviral, antifúngica, antiparasitaria, antiinflamatoria, antihipertensiva y citotóxica.^{2,6,33-40}

Debido a la enorme cantidad de complejos de organoestaño obtenidos a partir tanto de compuestos orgánicos de diversa naturaleza como de compuestos fisiológicamente activos, información disponible en la literatura, solo se abordarán algunos ejemplos representativos, haciendo énfasis en su aplicación como agentes quimioterapéuticos y relacionados con la presente investigación.

2.7.1 Potencial actividad farmacológica de compuestos de diorganoestaño

La actividad citotóxica de compuestos de organoestaño ha sido ampliamente explorada, en este sentido, se han descrito complejos obtenidos a partir de compuestos como ácidos carboxílicos, alcoholes, aminoácidos, vitaminas, entre otros.⁴¹

El compuesto **2.1** sintetizado a partir de ibuprofeno por M. Nath, mostró elevada citotoxicidad hacia células DU145 (próstata). En el estudio a través de fluorescencia y titulación espectrofotométrica por UV-Vis, se encontró que el complejo se intercala en el ADN (Figura 2.7.1).⁴²

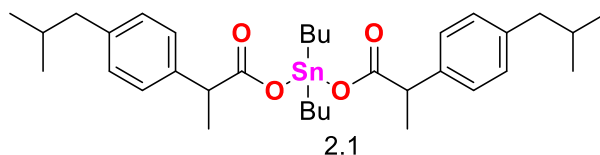


Figura 2.7.1 Complejo de dibutilestaño derivado de ibuprofeno

Por otra parte, L.Tian describió cuatro complejos derivados de *L*-tirosina y 4-(dietilamino)salicilaldehído con los fragmentos metilo (**2.2**), etilo (**2.3**), ciclohexilo (**2.4**) y fenilo (**2.5**) unidos al átomo de estaño, dichos compuestos presentaron elevada actividad antibacteriana hacia *E. coli* (Figura 2.7.2).⁴³

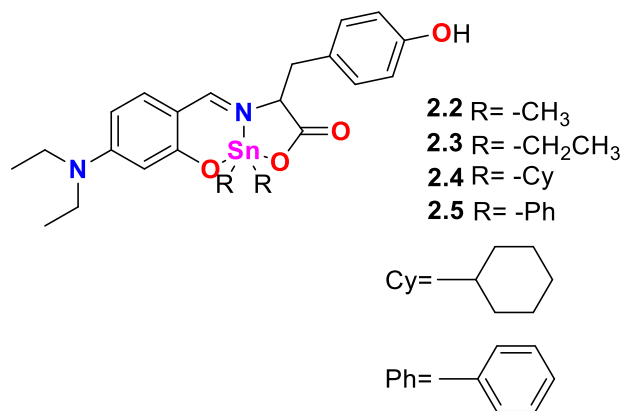


Figura 2.7.2 Complejos de diorganoestaño obtenidos a partir de *L*-tirosina

Asimismo, Galván-Hidalgo J.M. y colaboradores, sintetizaron los complejos de diorganoestaño pentacoordinados derivados de piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos **2.6-2.16**, los cuales presentaron mayor actividad citotóxica en comparación al *cis*-platino utilizado como referencia frente a las líneas celulares humanas de cáncer U-251 (glioblastoma), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama) y SKLU-1 (pulmón). Los resultados mostraron que los complejos de difenilestaño presentan menor potencia que los complejos de dibutilestaño, además el reemplazo biosostérico H-F, favorece un aumento en la citotoxicidad, en particular hacia MCF-7 (complejo **2.7**); en tanto el reemplazo isostérico O-S favorece el aumento en la potencia hacia SKLU-1 en el complejo **2.16**. Adicionalmente, los estudios de toxicidad *in vivo* indicaron que los complejos **2.11** y **2.15** mostraron una mayor citotoxicidad en cuatro líneas celulares de cáncer y una menor toxicidad.³⁴

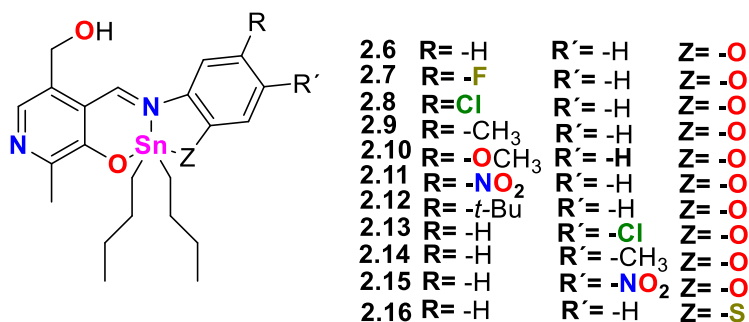


Figura 2.7.3 Complejos de diorganoestaño pentacoordinados derivados de piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos

En la continuación del estudio anterior, se encontró que el reemplazo bioisostérico H-F favorece la actividad citotóxica, en particular hacia K-562, asimismo, la presencia del fragmento ciclohexilo es fundamental, puesto que confiere alto grado de selectividad a los complejos (Figura 2.7.4).²

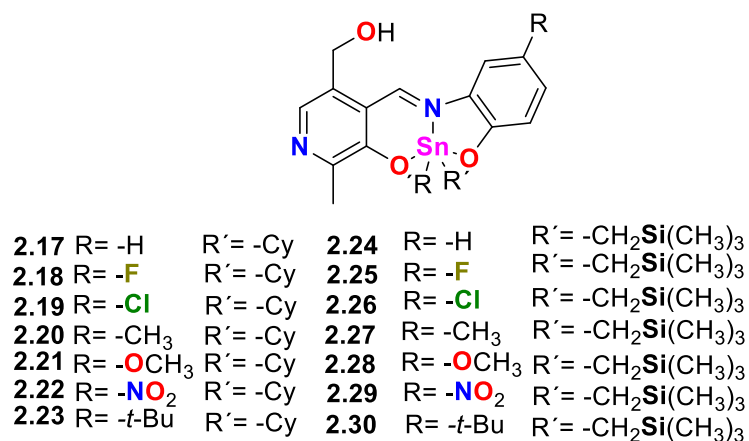
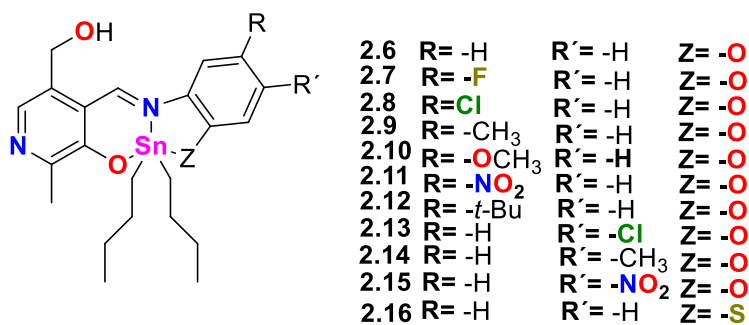


Figura 2.7.4 Complejos de diorganoestaño pentacoordinados derivados de piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos

Cabe mencionar que Q. Wang y colaboradores describieron las propiedades estructurales de compuestos de diorganoestaño **2.31-2.34** con el fragmento Bis(trimetilsilil)metilo en su estructura, los compuestos se sintetizaron a partir de tiosemicarbazida, salicilaldehídos sustituidos y 2-hidroxi-1-naftaldehído, los cuales son pentacoordinados en solución, lo cual se confirmó mediante el correspondiente estudio de difracción de rayos-X de monocristal.³⁹

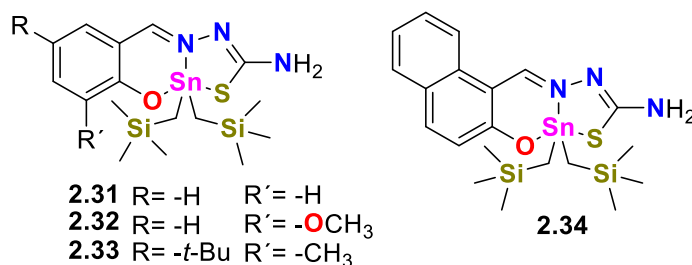


Figura 2.7.5 Complejos de diorganoestaño tipo tiosemicarbazona, salicilaldehídos sustituidos y 2-hidroxi-1-naftaldehído

Asimismo, los compuestos de diorganoestaño tipo tiosemicarbazona derivados de salicilaldehídos 3-bromodisustituídos **2.35-2.40** con los fragmentos metilo, butilo y fenilo presentaron estructuras pentacoordinadas en solución, así como elevada actividad antifúngica.⁴⁴

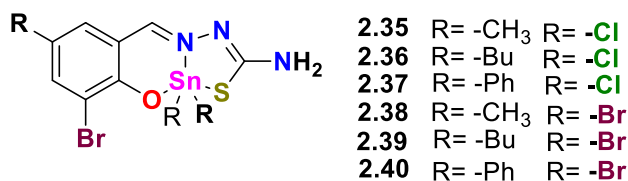
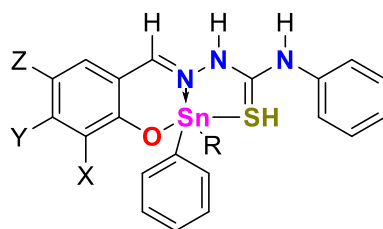


Figura 2.9.6 Complejos de diorganoestaño tipo tiosemicarbazona derivados de salicilaldehídos 3-bromodisustituídos

Por otra parte, Qian Liu y colaboradores realizaron la síntesis de una serie de complejos los cuales en su estructura contenían el fragmento de Bis(trimetilsilil)metilo para posteriormente realizar la evaluación de la actividad citotóxica mediante el ensayo *in vitro* Cell Counting Kit-8 (CCK-8) utilizando las líneas celulares de cáncer de mama MDA-MB-231 y MCF-7.⁴⁵



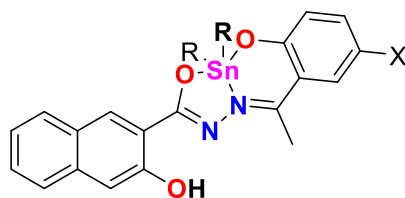
- | | |
|---|--|
| 2.41 X=Y=Z= -H, R= -Me ₃ SiCH ₂ | 2.45 X=Y= -H, Z= -NO ₂ , R= -Me ₃ SiCH ₂ |
| 2.42 X=Y=Z= -H, R= -Me ₂ EtSiCH ₂ | 2.46 X=Y= -H, Z= -NO ₂ , R= -Me ₂ EtSiCH ₂ |
| 2.43 X= -OCH ₃ , Y=Z= -H, R= -Me ₃ SiCH ₂ | 2.47 X=Z= -H, Y= -OCH ₃ , R= -Me ₃ SiCH ₂ |
| 2.44 X= -OCH ₃ , Y=Z= -H, R= -Me ₂ EtSiCH ₂ | 2.48 X=Z=H, Y= -OCH ₃ , R= -Me ₂ EtSiCH |

Figura 2.7.2 Complejos sintetizados por Qian Liu y colaboradores

Los resultados mostraron que todos los complejos exhibieron una mejor actividad anticancerígena contra células MDA-MB-231 y MCF7. En general, la actividad biológica de MDA-MB-231 es superior a la de MCF-7, y la respuesta de algunos de los complejos es más fuerte que el *cis*-platino.³⁷

En este sentido, Lee See Mun y colaboradores sintetizaron complejos de diorganoestaño a partir de 3-hidroxi-2-naftoilhidrazida y salicilaldehídos sustituidos (**2.41-2.54**) con el objetivo de investigar las características estructurales y propiedades biológicas; esta última fue evaluada mediante el ensayo de citotoxicidad *in vitro* frente a líneas de celulares de cáncer humano HT-29 (colon), SK-OV-3 (ovario) y MCF-7 (mama) y la línea celular humanas no cancerosa MRC-5 (pulmón). Se encontró que los complejos son pentacoordinados en solución en disolventes no coordinantes como cloroformo o diclorometano.³⁶

El correspondiente estudio de difracción de rayos-X de monocristal mostró que los átomos de oxígeno ocupan las posiciones axiales, en tanto el átomo de nitrógeno y los fragmentos orgánicos ocupan las posiciones ecuatoriales, dando lugar a estructuras con geometrías intermedias entre la bipirámide trigonal y pirámide de base cuadrada.³⁶



2.49	R= -CH ₃	X= -Br	2.56	R= -Bu	X= -Br
2.50	R= -Ph	X= -Br	2.57	R= -Cy	X= -Br
2.51	R= -Bz	X= -Br	2.58	R= -o-ClBz	X= -Br
2.52	R= -p-ClBz	X= -Br	2.59	R= -CH ₃	X= -Br
2.53	R= -Bu	X= -Cl	2.60	R= -Ph	X= -Cl
2.54	R= -Cy	X= -Cl	2.61	R= -Bz	X= -Cl
2.55	R= -o-ClBz	X= -Cl	2.62	R= -p-ClBz	X= -Cl

Figura 2.7.3 Complejos de organoestaño (IV) tipo base de Schiff sintetizados por Lee See Mun y colaboradores

Con base en los resultados se pudo observar que los complejos con el fragmento ciclohexilo son los que presentaron mayor citotoxicidad.

2.8 Mecanismo de acción de los compuestos de diorganoestaño

El mecanismo de acción responsable no es único, las investigaciones realizadas sugieren que éstos compuestos se intercalan entre los fosfolípidos que constituyen la bicapa lipídica,⁴⁶ interfiriendo con su biogénesis y transporte afectando su empaquetamiento y promoviendo su peroxidación.⁴⁷ Asimismo, los organoestannanos inhiben la fosforilación oxidativa por la alteración en el equilibrio de intercambio iónico de los iones Cl⁻ y OH⁻ en la membrana mitocondrial.⁴⁷⁻⁴⁸

Por otra parte, para los compuestos de organoestaño tipo R₂SnX₂L₂, donde L es el compuesto orgánico fenantrolina y X un átomo de halógeno, al estudiar la adición de una solución de nucleótidos y de ADN al complejo, se observó que la predisociación y la liberación de la especie R₂Sn²⁺ es fundamental, adicionalmente, se observó que el ligante se intercala en el ADN, pero el fragmento R₂Sn²⁺ forma enlaces de coordinación con los grupos fosfato del ADN.⁴⁹

2.9 Diseño molecular

El diseño de compuestos con actividad farmacológica ha sido de gran relevancia a lo largo de la historia ya que se pueden crear fármacos más selectivos, menos tóxicos, y por tanto con menos efectos secundarios y adversos; además, se puede mejorar la solubilidad y estabilidad mejorando sus propiedades biofarmacéuticas. Para mejorar el perfil de actividad biológica existen herramientas de diseño racional de fármacos, destacando la apertura y cierre de anillos, así como la replicación moduladora, constituida por el isosterismo y bioisosterismo, homologación de la cadena, vinilología e introducción de grupos aromáticos, dada o debido a la amplia cantidad de información disponible en la literatura solo se describirán las estrategias de modificación estructural de apertura y cierre de anillos, homologación de la cadena e introducción de grupos aromáticos a través de ejemplos representativos ya que son los que se involucran en el desarrollo del presente trabajo de investigación.⁵⁰

2.9.1 Homologación y ramificación de cadena

La homologación de cadena de un compuesto análogo se refiere a la adición o eliminación de uno o más carbonos en una cadena o un anillo y este cambio puede originar un aumento o disminución de la lipofilia, que puede conducir al incremento de la potencia, dicha estrategia será exitosa si la distancia entre los grupos que se unen al receptor no se modifican, de lo contrario la actividad biológica disminuirá considerablemente o se perderá. A continuación, en la Figura 2.9.1 se muestra un ejemplo de homologación.⁵⁰

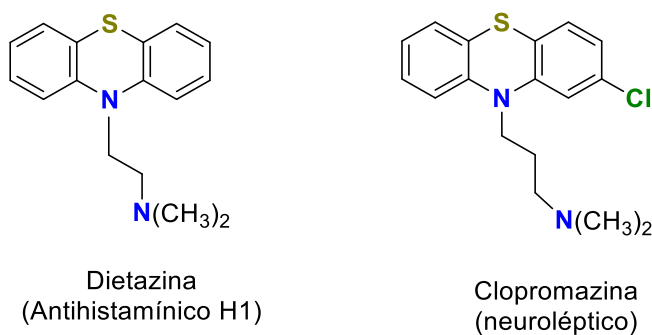


Figura 2.9.1 Ejemplo de homologación de cadena

Por otro lado las ramificaciones de cadena pueden disminuir la liposolubilidad de un fármaco, esto se debe a que puede cambiar las interacciones con receptor dado que la introducción de un grupo como un metilo puede restringir la rotación libre de un enlace sencillo cercano a él o incluso permite interactuar con una región hidrofóbica en el sitio receptor; un ejemplo de lo antes mencionado ocurrió con el diseño del captopril el cual es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y es diez veces más activo que su análogo desmetilado.⁵⁰ A continuación, en la Figura 2.9.1.2 se muestra el ejemplo de ramificación de cadena.

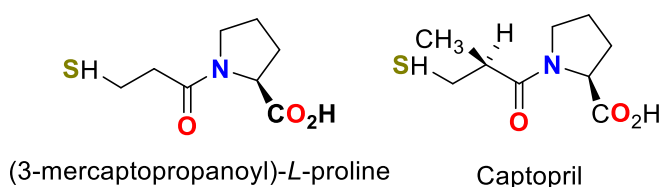


Figura 2.9.1.2 Ejemplo de ramificación de cadena.

2.9.2 Introducción de grupos aromáticos

La introducción de un grupo aromático conlleva a la unión con un receptor provocando un efecto antagonista sobre el receptor, esto se puede deber a que el sustituyente puede aumentar las interacciones hidrofóbicas con los receptores formando complejos fármaco-receptor más estables. Un ejemplo es el grupo acetilo de la acetilcolina el cual es un agonista colinérgico, y se modifica para introducirlo a un sistema dibenzopirano para dar lugar a propantelina la cual tiene un sitio de unión a la acetilcolina y dos sitios de unión adicionales.⁵⁰

A continuación, en la Figura 2.9.2 se muestra el diseño de un antagonista por la introducción de grupos aromáticos.

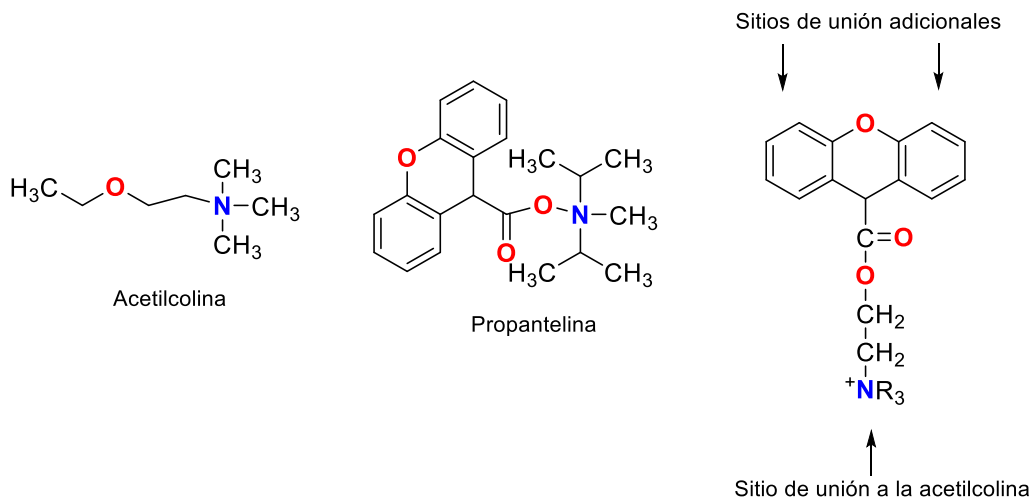


Figura 2.9.2 Diseño de un antagonista por la introducción de grupos aromáticos

2.9.3 Apertura o cierre de anillos

La apertura o cierre de un anillo es una modificación habitual para la simplificación de un prototipo lo que provoca una restricción de la libertad de conformación por lo que esta ha sido una estrategia para crear análogos más rígidos y así poder proponer cuál es la conformación bioactiva; por otra parte al estar restringida puede interactuar con muchos receptores consiguiendo compuestos cuya afinidad será superior a un receptor haciéndolo así más selectivos y por consecuencia menos efectos secundarios y adversos.

Un ejemplo de cierre de anillo es como el que se muestra en la Figura 2.9.3, la cual muestra que la trimepazina al cerrar un anillo se forma el análogo metdilazina; dicho análogo es más rígido, pero mantiene la conformación bioactiva pudiéndose llevar así la interacción fármaco-receptor.⁵⁰

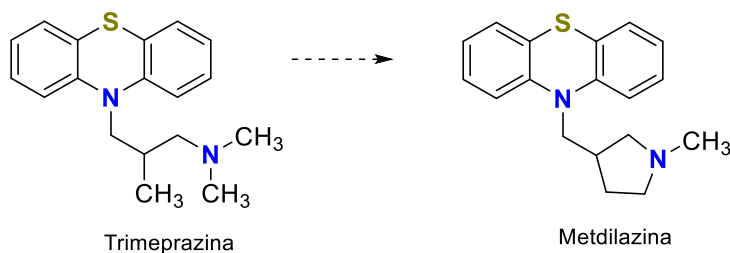


Figura 2.9.3 Diseño de fármacos por cierre de anillo

2.9.4 Relaciones estructura-actividad biológica cuantitativa (QSAR)

A mediados del siglo XIX, Overton y Meyer observaron el efecto narcótico de los alcoholes alifáticos de cadena larga y se apreció que existía una relación con su estructura, denominándose por Corwin Hansch en la década de 1950 SAR (Structure-Activity Relationship) si es cualitativa y QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) cuando es cuantitativa. La actividad biológica está dada por la interacción del fármaco con un receptor, dicho fármaco actuará como agonista o antagonista del receptor; cabe mencionar que la actividad depende de la interacción con dicho receptor mediante interacciones de Van der Waals, puentes de hidrógeno, entre otras, por lo que el objetivo de la modificación estructural es optimizar la potencia de los candidatos a fármacos haciéndolos más selectivos y menos tóxicos, mejorando su farmacocinética, modificando su solubilidad o estabilidad para optimizar sus características siendo viables para una formulación farmacéutica.⁵⁰

2.10. Tiosemicarbazonas y semicarbazonas.

Las tiosemicarbazonas fueron de las primeras sustancias antivirales sintetizadas y tienen una amplia gama de aplicaciones farmacológicas por lo que la influencia de ciertos metales sobre la actividad biológica de estos compuestos ha impulsado un aumento considerable en el estudio de su comportamiento de coordinación.⁷

Las carbazonas y tiosemicarbazonas son compuestos obtenidos de la condensación de semicarbazidas y tiosemicarbazidas con su propio aldehído o cetona.⁷

Son potentes intermediarios para la síntesis de compuestos farmacéuticos y bioactivos por lo tanto se utilizan ampliamente en el campo de la química farmacéutica.⁴⁰ Se sabe que las tiosemicarbazonas son considerados ligandos privilegiados debido a su potencial como donador de átomos, deslocalización π y su flexibilidad configuracional en el cual se pueden formar varios enlaces metal-ligando.³⁸

Se ha observado que los compuestos que tienen un grupo tiol inhiben la *ribonucleótido reductasa* (RR) la cual es una enzima usada en la síntesis de DNA por lo que un bloqueo o inhibición de esta afecta la función de la enzima RR afectando así la replicación de DNA por lo que la síntesis de tumores puede ser controlada o prevenida.³⁸ En muchos casos la formación de complejos con metales aumenta la bioactividad de los compuestos lo que sugiere que la coordinación de tales ligandos mejora la citotoxicidad; la síntesis de ligandos con metales de transición como el Sn(IV) han sido de gran interés por la habilidad de formar enlaces estables con heteroátomos donadores como nitrógeno, azufre y oxígeno.³⁸ Las semicarbazonas y tiosemicarbazonas han sido evaluadas por su potencial antibacteriano, antifúngico, antioxidante, antiviral, antituberculosos, antitumoral y contra el cáncer especialmente cuando se coordinan a metales de transición ya que han presentado un mayor rango de bioactividad en comparación al compuesto de partida, por lo que sus aplicaciones farmacológicas son de interés.^{7,38}

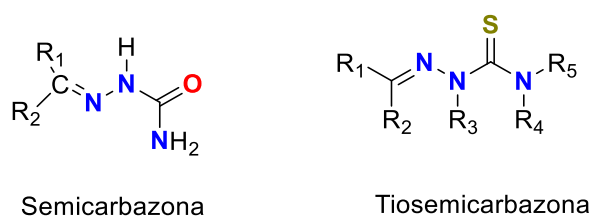


Figura 2.10 Estructura general de la semicarbazona y tiosemicarbazona

3. JUSTIFICACIÓN

El potencial antineoplásico de los compuestos de organoestaño es de particular interés en farmacología, por lo que dichos compuestos han sido extensamente explorados, sin embargo, uno de los problemas en el desarrollo de dichos compuestos es su insolubilidad acuosa, para resolver dicha problemática se han estudiado ligantes con sitios tanto aceptores como donadores de puentes de hidrógeno, adicionalmente, la potencia de los compuestos está en función del fragmento orgánico unido al centro metálico, siendo los sustituyentes metilo, butilo y fenilo los más estudiados. Sin embargo, en estudios más recientes se ha documentado que el fragmento ciclohexilo confiere a los complejos mayor potencia y selectividad, adicionalmente, el sustituyente Bis(trimetilsilil)metilo ha sido muy escasamente estudiado. Asimismo, las estrategias de optimización de un prototipo aplicadas en compuestos orgánicos como la homologación de la cadena, apertura y cierre de anillos, así como la introducción de sustituyentes impedidos estéricamente, no han sido aplicadas en compuestos organometálicos y de coordinación. Por lo antes mencionado, es de particular interés aplicar dichas herramientas de diseño molecular en la optimización de complejos de diorganoestaño para obtener compuestos con mayor potencia y selectividad. Finalmente, el mecanismo de acción de los compuestos de diorganoestaño no se ha asociado con blanco terapéutico específico tales como interacción con el ADN, la peroxidación de lípidos de membrana, así como la inhibición de la fosforilación oxidativa, por lo que en el presente trabajo será explorado por medio de espectroscopía de fluorescencia la posible intercalación de los complejos de organoestaño en el ADN.

4. HIPÓTESIS

Se espera que el ligante tipo base de Schiff derivado de ácido dehidroacético y semicarbazida se enlazarán preferentemente al metal en la formación de complejos con estaño (IV) a través del nitrógeno o del azufre, así mismo se espera que los complejos presenten actividad biológica frente a las líneas celulares de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB- 231 (mama no dependiente de estrógenos). La citotoxicidad será dependiente de la naturaleza de los sustituyentes unidos al metal.

5. OBJETIVO GENERAL

El presente trabajo tiene como objetivo llevar a cabo la síntesis de complejos de diorganoestaño (IV) tipo semicarbazona derivados de ácido dehidroacético y tiosemicarbazida, para evaluar el efecto de la homologación de la cadena, la apertura y cierre de anillos, así como el aumento del impedimento estérico de los fragmentos *n*-butilo, *n*-octilo, ciclohexilo y Bis(trimetilsilil)metilo, tanto en sus propiedades estructurales como en la actividad citotóxica hacia las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (no dependiente de estrógenos), así como en la línea celular no cancerosa COS-7 (riñón de mono). Finalmente, se determinará la posible intercalación de los complejos propuestos en el ADN mediante espectroscopía de fluorescencia.

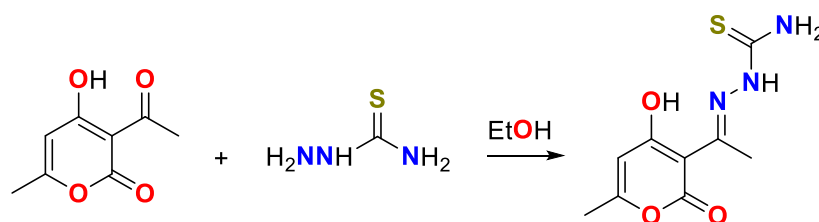
5.1. OBJETIVOS PARTICULARES

- 5.1.1 Realizar la síntesis del ligante tipo tiosemicarbazona a partir de ácido dehidroacético y tiosemicarbazida.
- 5.1.2 Realizar la síntesis de óxido de dicitclohexilestaño y Bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV) utilizando el procedimiento descrito en la literatura.
- 5.1.3 Sintetizar los correspondientes complejos de diorganoestaño (IV) a partir de ácido dehidroacético, tiosemicarbazida y el correspondiente de óxido de diorganoestaño con los fragmentos *n*-butilo, *n*-octilo, fenilo, ciclohexilo y Bis(trimetilsilil)metilo, mediante una reacción multicomponente.
- 5.1.4 Llevar a cabo la elucidación estructural de los complejos mediante conductividad, espectroscopía UV-Vis, infrarroja, resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn , y espectrometría de masas. En caso de obtener cristales se realizará el correspondiente de difracción de rayos-X de monocristal.
- 5.1.5 Determinar la actividad citotóxica de los complejos frente a las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos), así como en la línea celular no cancerosa COS-7 (riñón de mono).
- 5.1.6 Explorar la relación Estructura-Actividad Cualitativa (SAR) de los complejos de diorganoestaño evaluando el efecto de la homologación de la cadena, apertura y cierre de anillos, así como la introducción de un sustituyente impedido estéricamente.
- 5.1.7 Estudiar la interacción de los complejos con el ADN mediante espectroscopía de fluorescencia para determinar si pueden intercalarse en el ADN.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Síntesis del ligante tipo base Schiff derivado del ácido dehidroacético

Se realizó la síntesis del ligante tipo base de Schiff a partir de ácido dehidroacético y tiosemicarbazida en relación estequiométrica 1:1, utilizando etanol como disolvente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación constante durante 2 horas con base en el método descrito en la literatura (Esquema 6.1.1).⁵¹



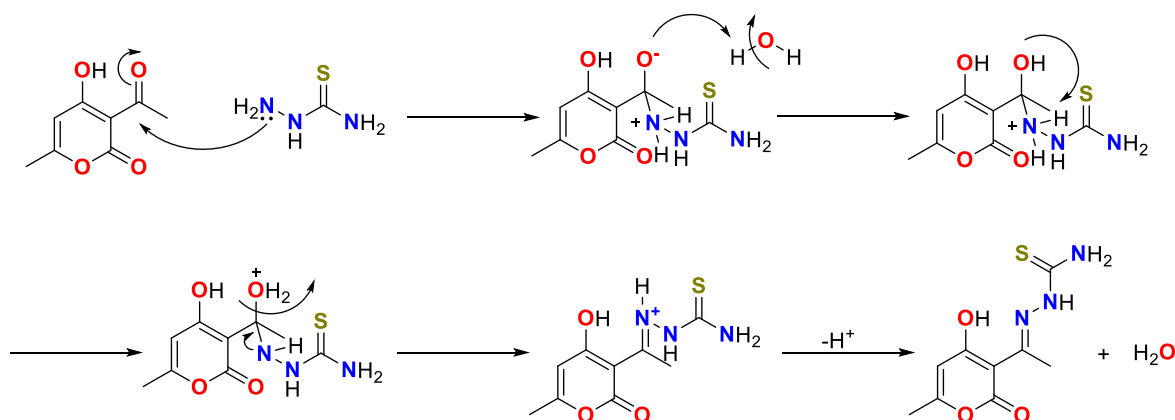
Esquema 6.1.1 Obtención del ligante tipo tiosemicarbazona a partir de ácido dehidroacético y tiosemicarbazida (**1a**).

Se obtuvo un sólido amorfo amarillo claro con rendimiento de 79%. En la Tabla 6.1 se muestran las propiedades físicas del compuesto.

TABLA 6.1 Propiedades físicas del ligante **1a**

Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f. (°C)
1a	79	Amarillo claro	169-171

A continuación, en el Esquema 6.1.2 se presenta el posible mecanismo de reacción para la formación del compuesto **1a**.



Esquema 6.1.2 Mecanismo de reacción para la obtención del compuesto **1a**

6.2 Caracterización por espectroscopía infrarroja

Para el ligante (**1a**) la determinación del espectro de infrarrojo se llevó a cabo mediante la técnica de ATR.

Para el compuesto **1a** se observaron las bandas correspondientes a la vibración armónica del grupo amino $\nu(-NH_2)$ en un intervalo de $3,253-3,380\text{ cm}^{-1}$. Además, se apreció una banda vibracional en $3,173\text{ cm}^{-1}$ característica del grupo hidroxilo $\nu(-OH)$. Por otra parte, se apreció la vibración simétrica $\nu_s(-COO)$ y asimétrica $\nu_{as}(-COO)$ características del enlace carbonilo del éster entre $1,625-1,678\text{ cm}^{-1}$ y la banda correspondiente a la vibración de la imina $\nu(-C=N)$ en $1,595\text{ cm}^{-1}$. En la Figura 6.2 se presenta el espectro de infrarrojo del compuesto **1a**.

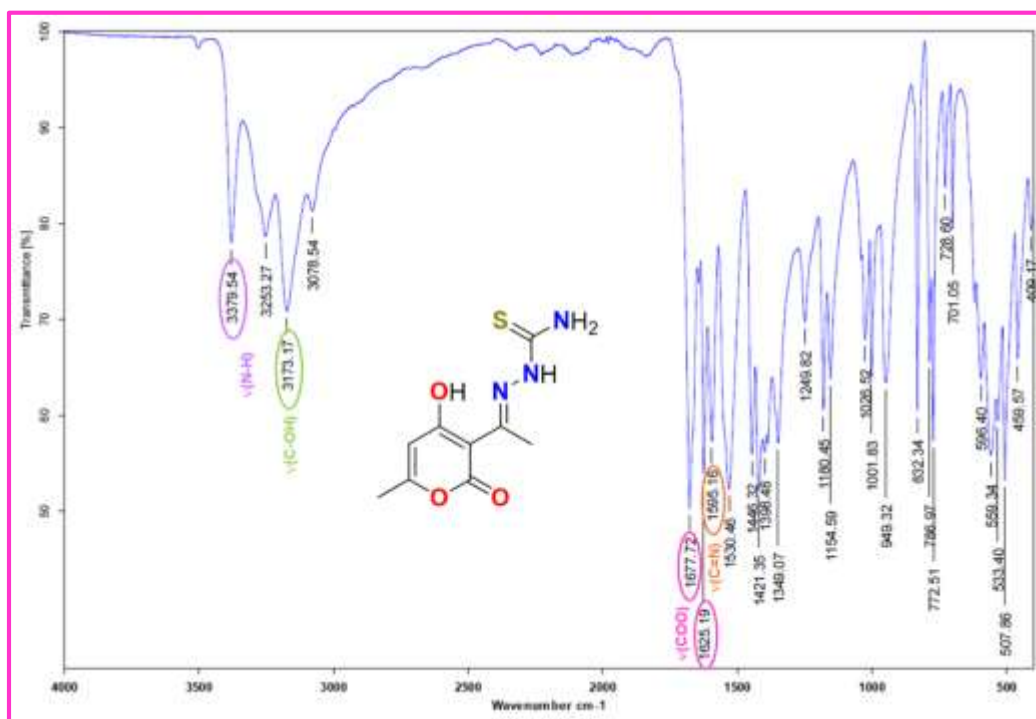
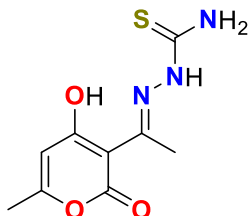


Figura 6.2 Espectro de IR cercano para el compuesto **1a**

Finalmente, en la Tabla 6.2 se presentan las absorciones representativas en el infrarrojo del compuesto **1a**.

TABLA 6.2 Absorciones representativas (cm^{-1}) en el IR para el compuesto **1a**

Compuesto	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{OH})$
1a	3379	1678	1595	3173



6.3 Caracterización por Resonancia Magnética Nuclear del equilibrio tautomérico ceto-enol en el compuesto **1a**

Cuando se protona un carbono con hibridación sp^2 perteneciente a un doble enlace y al mismo tiempo se observa la desprotonación del átomo de oxígeno, se presenta el fenómeno conocido como tautomería ceto-enol, los cuales son isómeros constitucionales que coexisten en equilibrio y en la mayoría de los casos es más estable la forma ceto, siendo la que predomina en el equilibrio, dicho fenómeno se puede estudiar mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear.⁴⁶

El tautomerismo ceto-enol está presente en los derivados del ácido dehidroacético y se ha descrito en literatura. En la Figura 6.3 se presentan dos de los tautómeros presentes, la tiosemicarbazona del ácido dehidroacético **1a** que de acuerdo con lo descrito corresponden a los más estables, siendo la forma ceto el tautómero predominante.⁴⁶

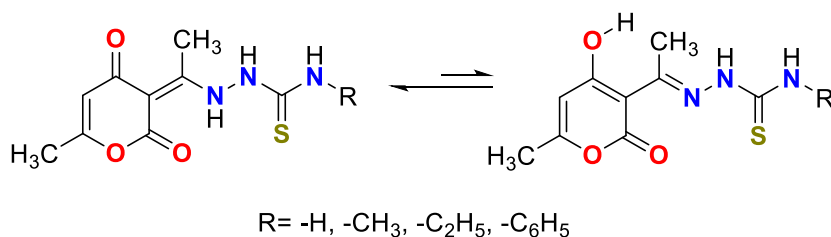


Figura 6.3 Equilibrio ceto-enol de la tiosemicarbazona obtenida a partir de ácido dehidroacético y 4-fenil-3-tiosemicarbazida

6.3.1 Caracterización por RMN de ^1H (300.52 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

En el espectro de RMN de ^1H para el compuesto **1a** se presenta en la Figura 6.3.1, y es posible observar la presencia de los dos tautómeros mencionados anteriormente. En la región alifática se apreció la presencia de cuatro señales para los metilos de **1a** y **1a'**, siendo mayoritario el tautómero **1a** con una señal doble en δ : 2.15 que integra para 3 hidrógenos que pertenece a H-6' y una señal simple que integra para 3 protones en δ : 2.44 perteneciente a H-8'; en δ : 6.07 se observó una señal doble que integra para un hidrógeno que pertenece al protón H-4', además, en δ : 15.20 aparece una señal simple que integra para un hidrógeno para H-11'.

Adicionalmente, en el espectro de RMN de ^1H se pueden observar las señales para la forma ceto del ligante tipo tiosemicarbazona (**1a'**). En la región alifática se observó una señal doble que integra para 3 hidrógenos en δ :2.21 para H-6 y una señal simple en δ :2.06 que integra para 3 protones para H-8. Asimismo, en δ : 5.94 se observó una señal simple que integra para 1 protón en δ : 6.06 para H-4.

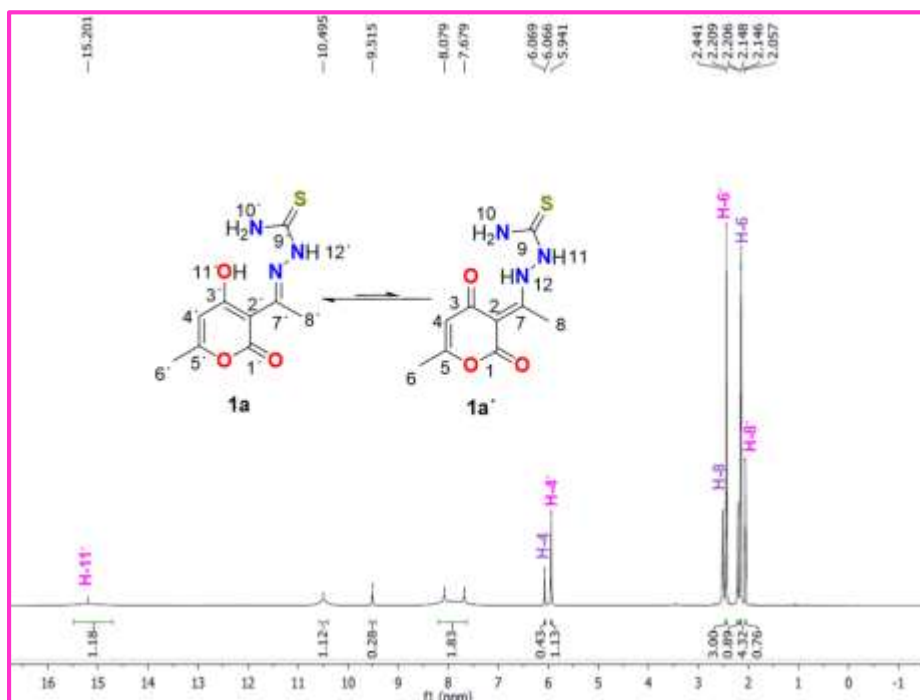


Figura 6.3.1 Espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H (300.52 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) del compuesto **1a**

6.3.2 Caracterización por RMN de ^{13}C (75.57 MHz, DMSO-d_6)

En el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **1a** para la forma ceto en la región alifática se observó una señal en δ :20.0 para C-6', así como una señal en δ :23.1 para C-8', en la región aromática se observaron las señales esperadas para los carbonos C-1 a C-5 en el intervalo comprendido entre δ :96.6 y δ :167.4. Además, se puede apreciar una señal en δ :178.5 para el carbono del grupo carbonilo del éster (C-9') y en δ :161.8 para el carbono imínico (C-7'). Por otro lado, se pueden observar las señales esperadas para la forma enólica (**1a'**) en donde se pudo observar análogamente en la región alifática en δ :19.8 y 17.00 dos señales simples para C-6 y C-8.

En la región aromática se observaron las señales esperadas para los carbonos C-1 a C-5 en el intervalo comprendido entre en δ :167.4 y δ :96.8. Finalmente, se pueden observar 2 señales en δ :143.6 y 181.4 que corresponden al carbono de la enamina (C-7) y el tiocarbonilo (C-9) respectivamente. A continuación, en la Figura 6.3.2 se muestra el espectro de RMN de ^{13}C del ligante tipo tiosemicarbazona **1a**.

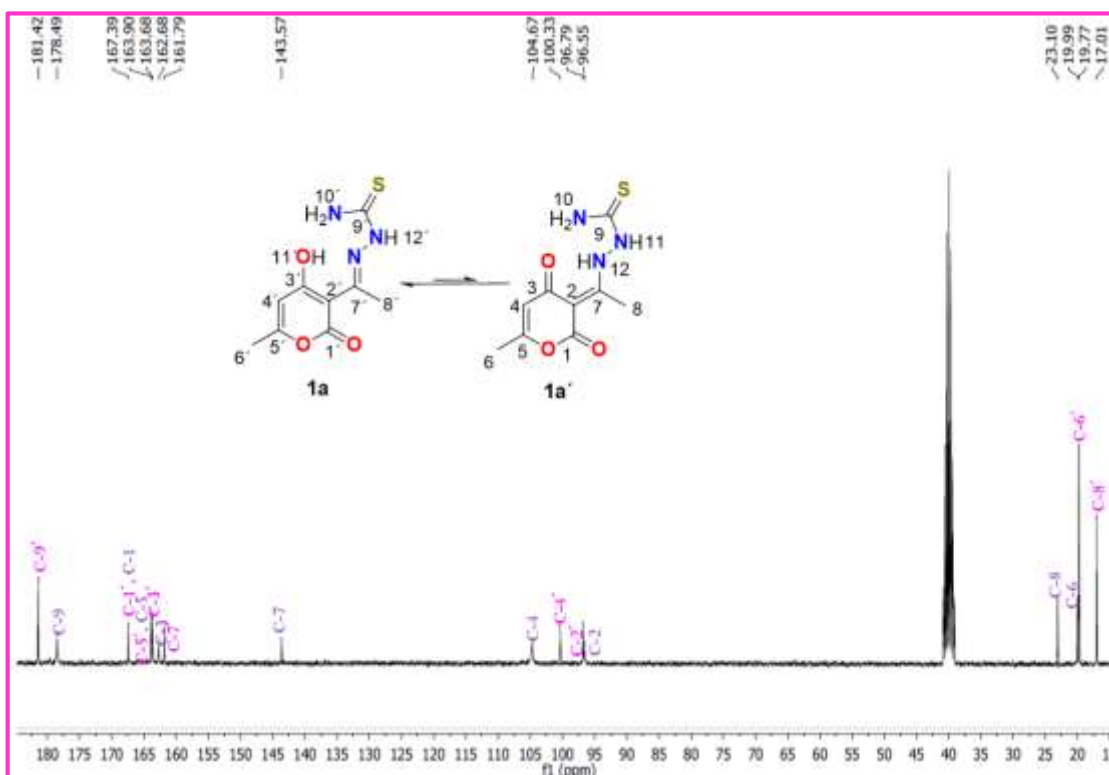
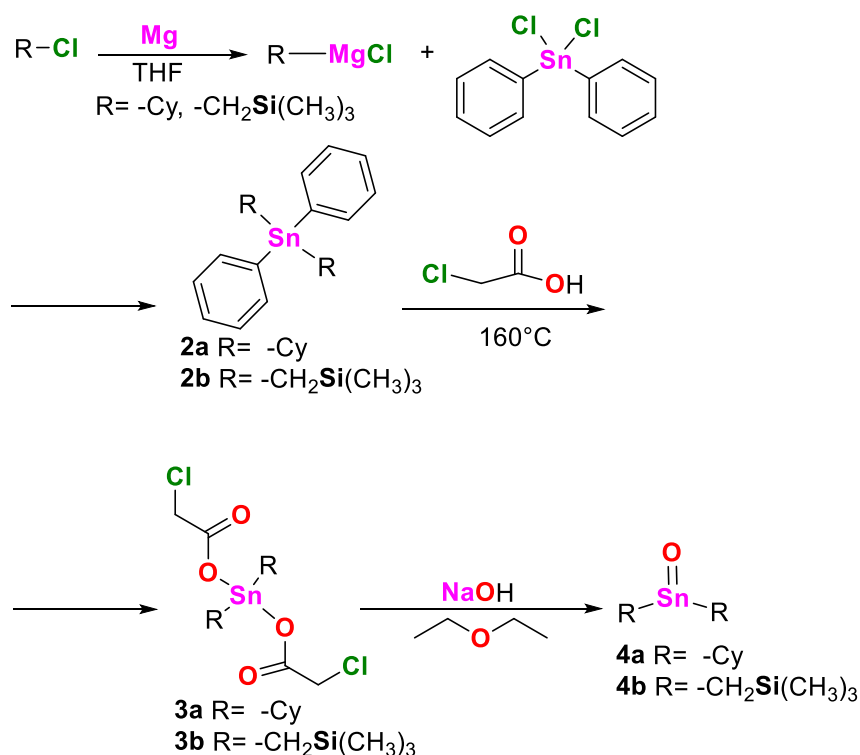


Figura 6.3.2 Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **1a**

6.4 Síntesis de los óxidos de dicitclohexil- y Bis[(trimetilsilil)metil]estaño

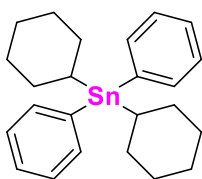
Para realizar la síntesis de los óxidos de dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV) se utilizó el método descrito por Xiaqui y colaboradores en 1993. Primero se sintetizó el reactivo de Grignard tanto del clorociclohexano como del 1-clorometiltrimetilsilano, los cuales se hicieron reaccionar con cloruro de difenilestaño, obteniéndose el dicitclohexildifenilestaño (**2a**) o el Bis[(trimetilsilil)metil]difenilestaño (**2b**). Posteriormente, a los compuestos anteriores (**2a** ó **2b**) se agregó ácido cloroacético en relación estequiométrica 1:2 y se calentó la mezcla a 160°C, para obtener el acetato de dicitclohexilestano (**3a**) y de bis[(trimetilsilil)metil]estano (**3b**), los cuales finalmente se hidrolizaron para poder obtener el óxido de dicitclohexilestano (**4a**) y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (**4b**) (Esquema 6.4).⁵²



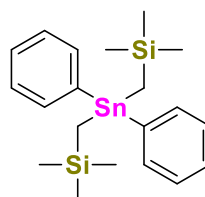
Esquema 6.4 Secuencia sintética para la obtención del óxido de dicitclohexilestano (IV) y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV)

TABLA 6.4 Propiedades físicas de los compuestos **2a**, **2b**, **3a**, **3b**, **4a** y **4b**

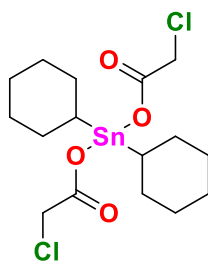
Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f. (°C)
2a	42	Blanco	85-90
2b	42	Blanco	245-247
3a	22	Blanco	91-93
3b	22	Blanco	53-54
4a	95	Blanco	275-276
4b	95	Blanco	130-132



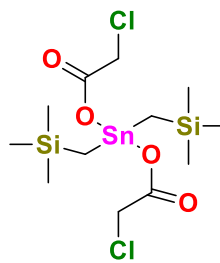
2a



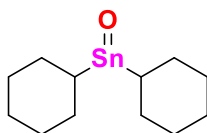
2b



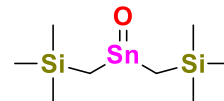
3a



3b



4a



4b

6.5 Caracterización por resonancia magnética nuclear para los intermediarios del óxido de diciohexilestaño y Bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV)

6.5.1 Caracterización por RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3)

En el espectro de RMN de ^1H para el compuesto **2a**, se observó en la región alifática una señal múltiple que pertenece a los hidrógenos del anillo de ciclohexilo, dicha señal se observa en el intervalo de δ :1.36-2.44 que integra para 22 hidrógenos, por otro lado, para **2b** se pudieron apreciar los protones H- α y H- β en el intervalo de 0 a 0.3 ppm respectivamente.

Por otra parte, para la región aromática de ambos se observó una señal múltiple en el intervalo de δ :7.31-7.50 y δ :7.34-7.56 que se asignó a los protones aromáticos de los grupos fenilo correspondientes a **2a** y **2b** respectivamente, ambas señales integran para 10 hidrógenos, todos los desplazamientos químicos están de acuerdo con lo descrito en la literatura.⁵²

Por otro lado, para el compuesto **3a** en el espectro apreció en la región alifática una señal múltiple que integra para 22 hidrógenos en el intervalo de δ :1.36-2.44, mientras que para el compuesto **3b** se puede observar una señal simple en δ :0.64 que integra para 4 hidrógenos para H- α y una señal en simple en 0.00 ppm que integra para 18 hidrógenos.

Finalmente, tanto para **3a** y **3b** se observa una señal simple en δ : 4.17 y 3.98, respectivamente que integra para 4 hidrógenos, y en las Figuras 6.5.1.1 y 6.5.1.2 se observan los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **2b** y **3b** respectivamente, así como en la Tabla 6.5.1 se observan los valores de desplazamiento químico para los compuestos **2a**, **2b**, **3a** y **3b**.

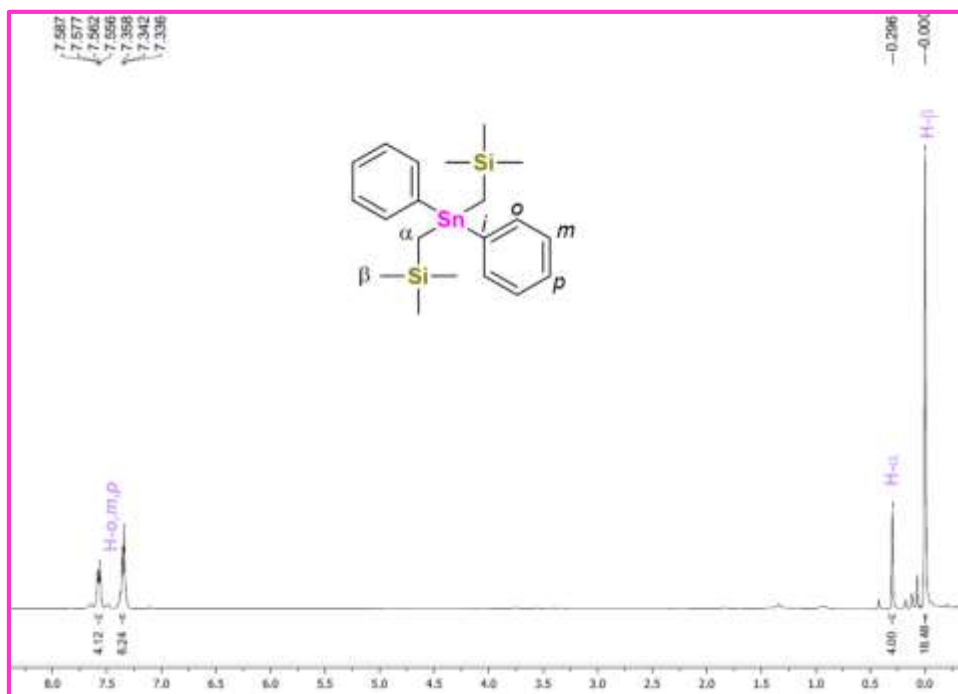


Figura 6.5.1.1 Espectro de RMN de ¹H para el compuesto 2b

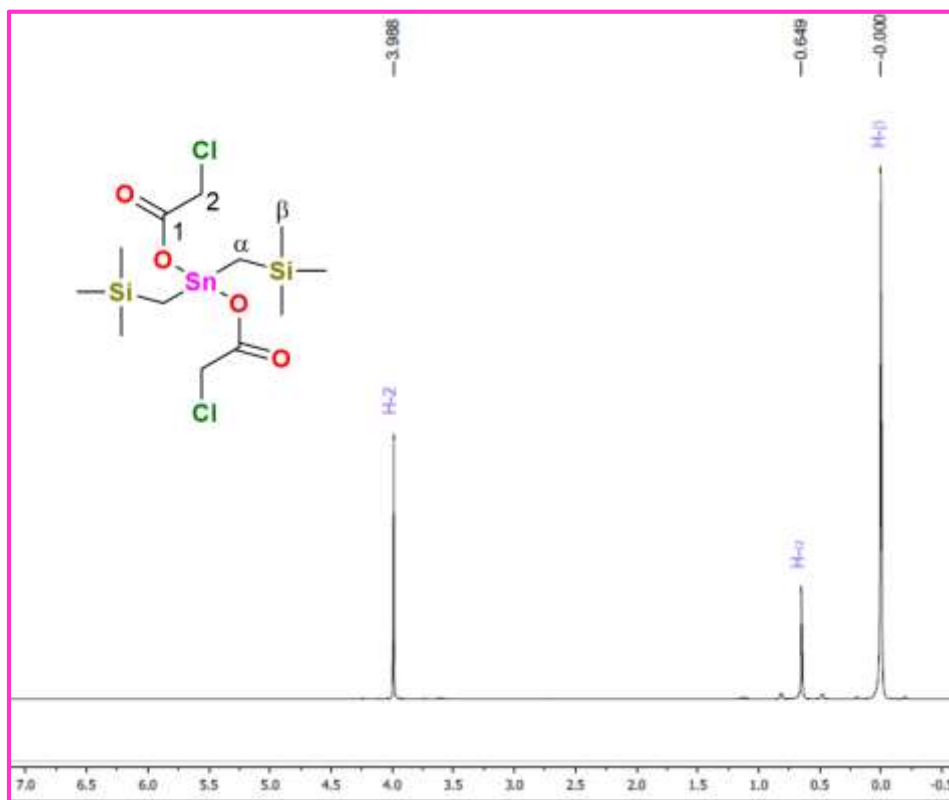
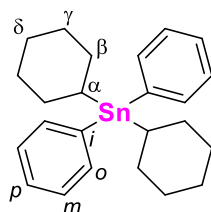


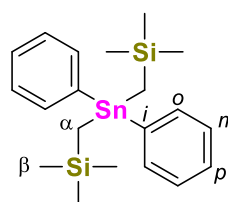
Figura 6.5.1.2 Espectro de RMN de ¹H para el compuesto 3b

TABLA 6.5.1 Valores de desplazamiento químico (δ) de ^1H para los compuestos **2a**, **2b**, **3a** y **3b**

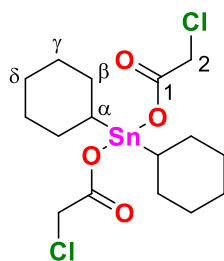
Compuesto	2a	2b	3a	3b
H-1	-	-	-	-
H-2	-	-	4.17 (s)	3.98(s)
H-i	7.31-7.50 (m)	7.34-7.56 (m)	-	-
H-o	7.31-7.50 (m)	7.34-7.56 (m)	-	-
H-m	7.31-7.50 (m)	7.34-7.56 (m)	-	-
H-p	7.31-7.50 (m)	7.34-7.56 (m)	-	-
H- α	1.36-2.44 (m)	0.30 (s)	1.36-2.44 (m)	0.64 (s)
H- β	1.36-2.44 (m)	0.00 (s)	1.36-2.44 (m)	0.00 (s)
H- γ	1.36-2.44 (m)	-	1.36-2.44 (m)	-
H- δ	1.36-2.44 (m)	-	1.36-2.44 (m)	-



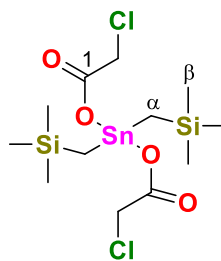
2a



2b



3a



3b

6.5.2 Caracterización por RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3)

En el espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto **2a** se observaron cuatro señales en la región alifática en el intervalo comprendido entre δ : 27.03-32.03 para los carbonos C- α , C- β , C- γ y C- δ ; mientras en la región aromática se observaron cuatro señales en 139.8, 126.5, 134.9 y 126.8 ppm que corresponden a los carbonos C-*i*, C-*o*, C-*m* y C-*p*, respectivamente.

Para el compuesto **2b** en la región aromática se observaron las cuatro señales esperadas para C-*i*, C-*o*, C-*m* y C-*p* respectivamente; así mismo, se observaron dos señales en la región alifática en δ : -5.25 para C- α y en 0.00 ppm para C- β .

Por otro lado, para el compuesto **3a** en el espectro fue posible observar seis señales en 44.6, 28.5, 29.7, 26.3, 176.6 y 41.1 ppm para los carbonos C- α , C- β , C- γ , C- δ , C-1 y C-2 respectivamente. Por otra parte, para el compuesto **3b** en el espectro se pudieron observar las señales en 175.3 ppm para C-1, en δ : 40.3 para C-2, en δ : 9.47 para C- α y 0.00 ppm para C- β .

En la Figura 6.5.2.1 y 6.5.2.2 se observan como ejemplo de lo anterior los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **2b** y **3b** respectivamente, en la Tabla 6.5.2 se presentan los valores de desplazamiento químico para los compuestos **2a**, **2b**, **3a** y **3b**.

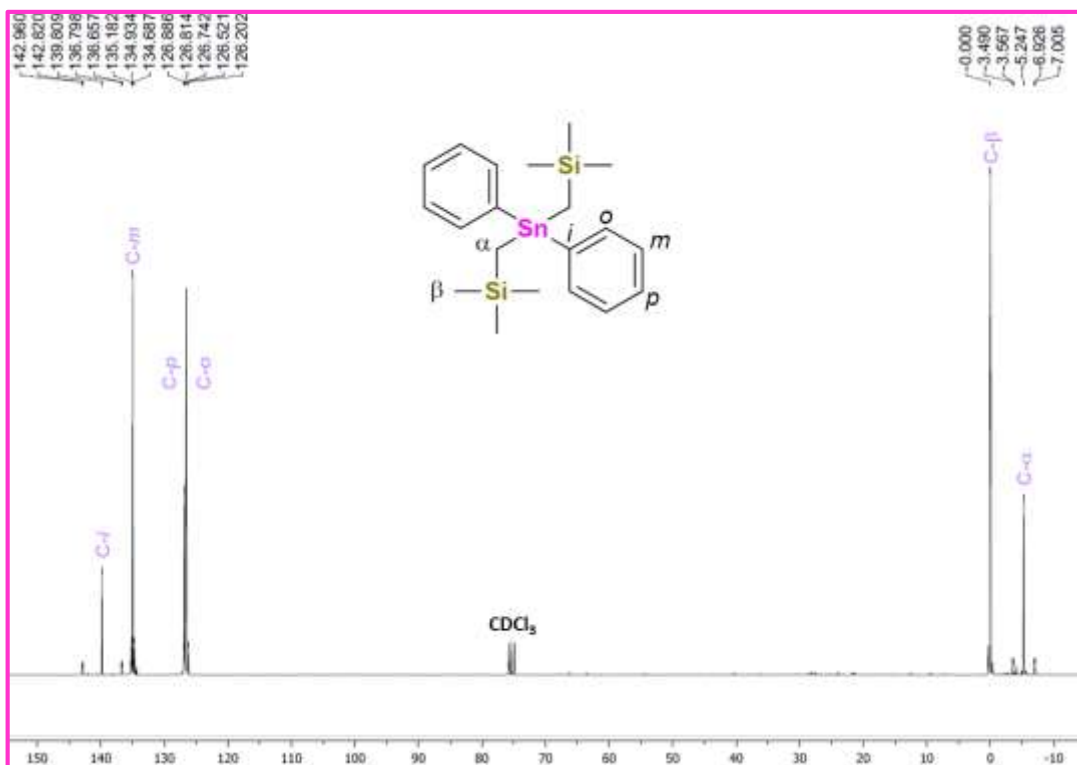


Figura 6.5.2.1 Espectro de RMN de ¹³C para el compuesto **2b**

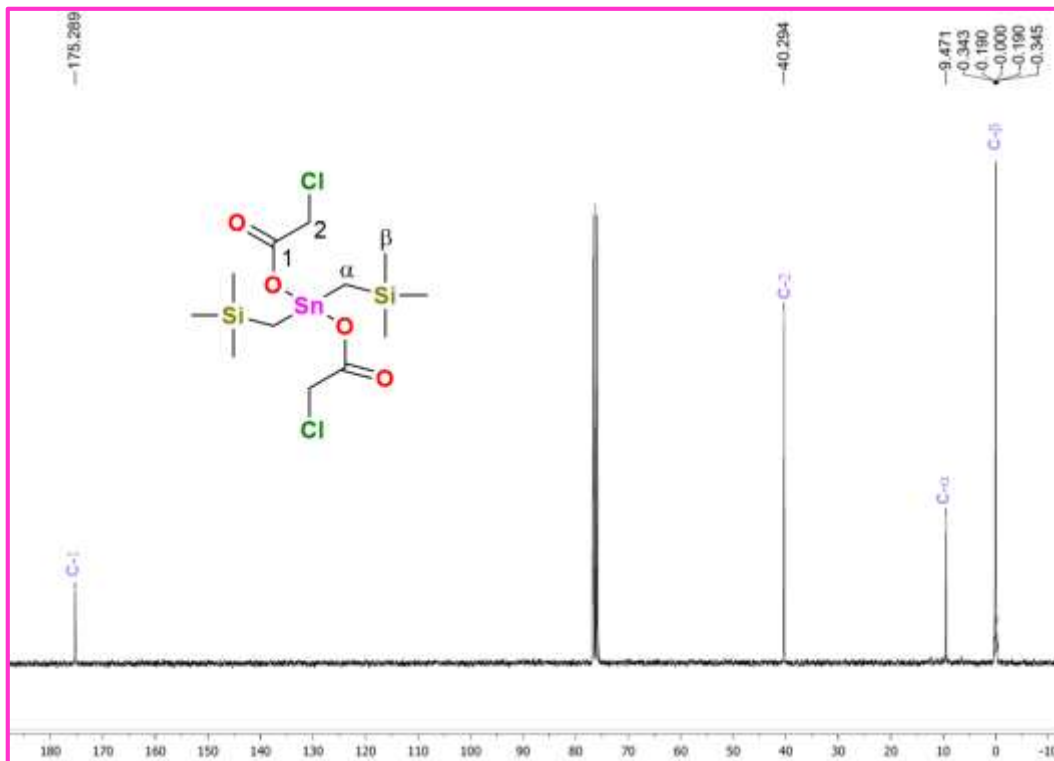
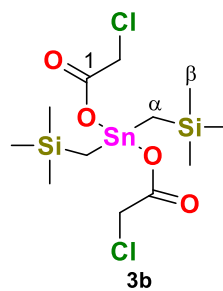
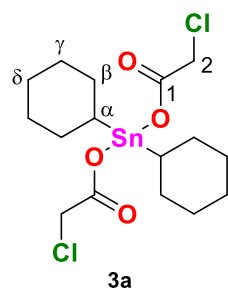
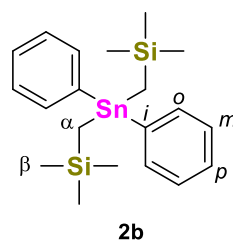
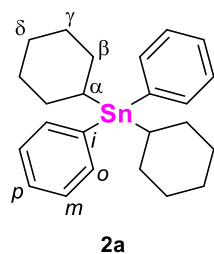


Figura 6.5.2.2 Espectro de RMN de ¹³C para el compuesto **3b**

TABLA 6.5.2 Valores de desplazamiento químico (δ) de ^{13}C para los complejos **2a**, **2b**, **3a** y **3b**

Compuesto	2a	2b	3a	3b
C-1	-	-	176.6	175.3
C-2	-	-	41.1	40.3
C- <i>i</i>	139.9	139.8	44.6	-
C- <i>o</i>	128.2	126.5	28.5	-
C- <i>m</i>	135.7	134.9	29.7	-
C- <i>p</i>	128.3	126.8	26.3	-
C- α	29.2	-5.26	-	9.47
C- β	32.03	0.00	-	0.00
C- γ	27.03	-	-	-
C- δ	27.84	-	-	-



6.5.3 Caracterización por RMN de ^{119}Sn (112.04 MHz, CDCl_3)

Para los compuestos **2a-2b** y **3a-3b** se observaron desplazamientos entre δ : -188 y -48. Adicionalmente, los respectivos desplazamientos químicos de RMN de ^{119}Sn correspondientes a los compuestos **2a-2b** y **3a-3b** corresponden a geometrías tetracoordinadas en solución, no obstante, en el compuesto **3a** se observó un valor de desplazamiento típico de una especie pentacoordinada, lo cual sugiere la coordinación intermolecular del grupo carbonilo del carboxilato perteneciente al residuo de cloroacetato de otra molécula. Como ejemplo de lo anterior en las Figuras 6.5.3.1 y 6.5.3.2 se presenta el espectro de RMN de ^{119}Sn para los compuestos **2b** y **3b**, respectivamente y en la Tabla 6.5.3 se presentan los desplazamientos químicos para los compuestos **2a, 2b, 3a** y **3b**.

TABLA 6.5.3. Valores de desplazamiento químico (δ) de ^{119}Sn para los compuestos **2a, 2b, 3a** y **3b**

Compuesto	CDCl_3
2a	-106
2b	-48
3a	-188
3b	-77

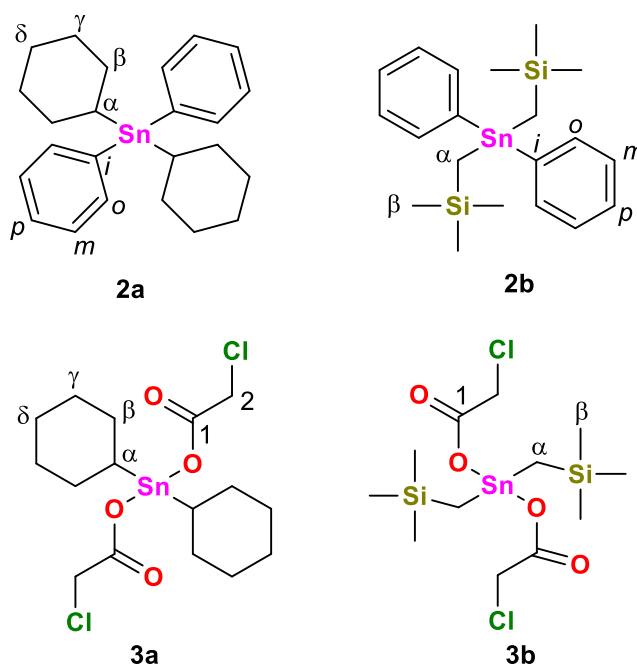




Figura 6.5.3.1 Espectro de RMN de ^{119}Sn en CDCl_3 para el compuesto **2b**

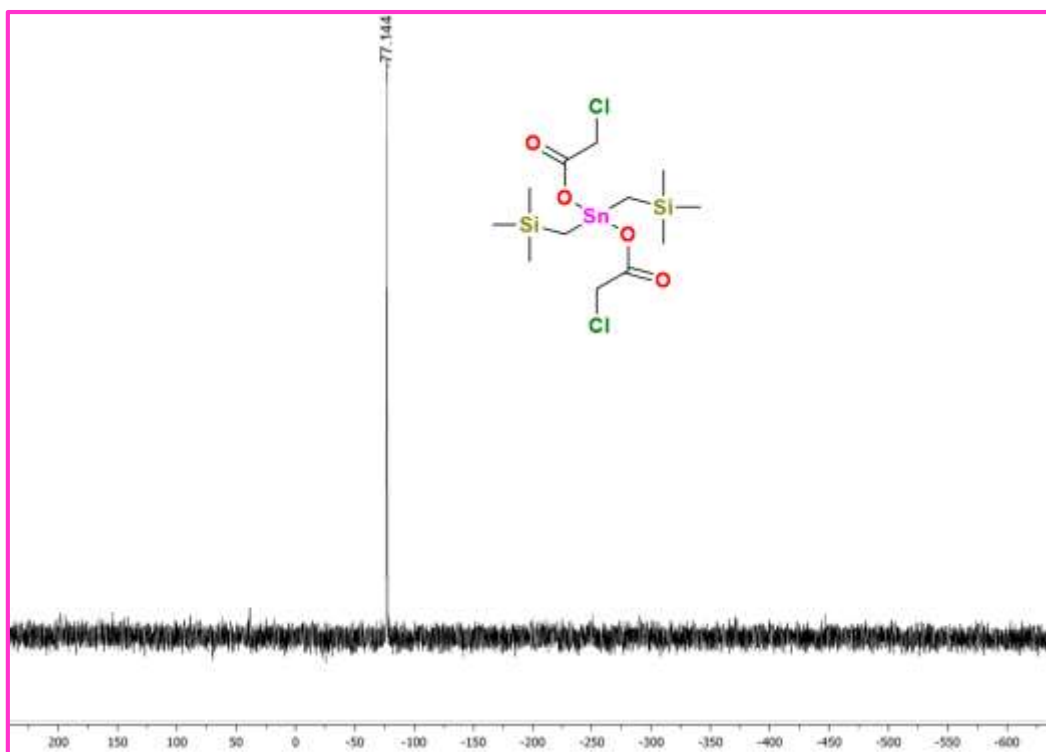
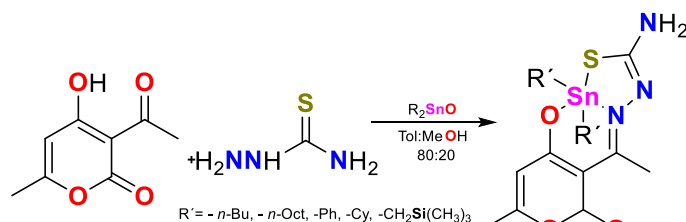


Figura 6.5.3.2 Espectro de RMN de ^{119}Sn en CDCl_3 para el compuesto **3b**

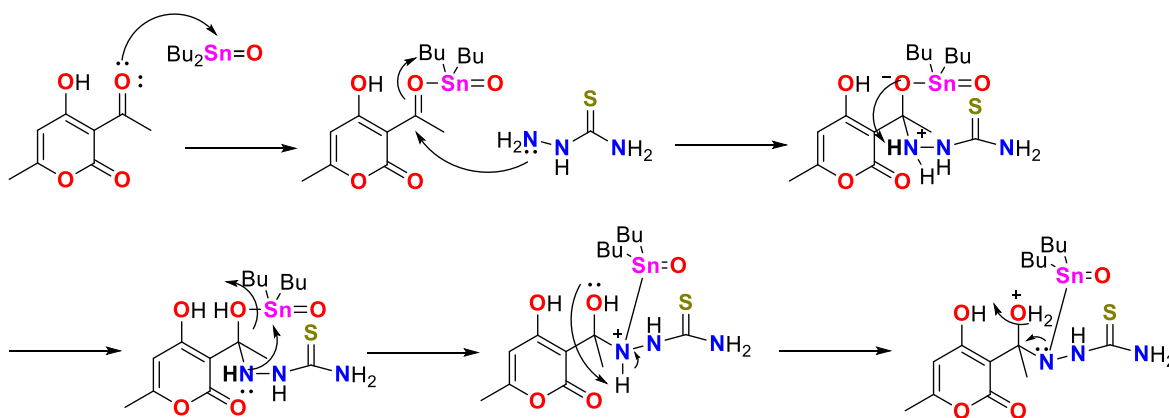
6.6 Síntesis de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados de ácido dehidroacético y tiosemicarbazida de dibutil-, dioctil-, difenil-, dicitclohexil- y Bis(trimetilsilil)metilo.

Para la síntesis de los complejos de diorganoestaño se llevó a cabo una reacción multicomponente utilizando ácido dehidroacético, tiosemicarbazida y el correspondiente óxido de diorganoestaño con los fragmentos *n*-Bu, *n*-Oct, -Ph, -Cy y -Bis(trimetilsilil)metilo unidos al átomo de estaño en relación estequiométrica 1:1:1, utilizando una mezcla de tolueno:metanol (80:20) como disolvente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 horas para los complejos de dibutil-, dioctil- y Bis(trimetilsilil)metilo, mientras que para los complejos de difenil- y dicitclohexilestaño dicho período fue de 48 horas (Esquema 6.6.1).

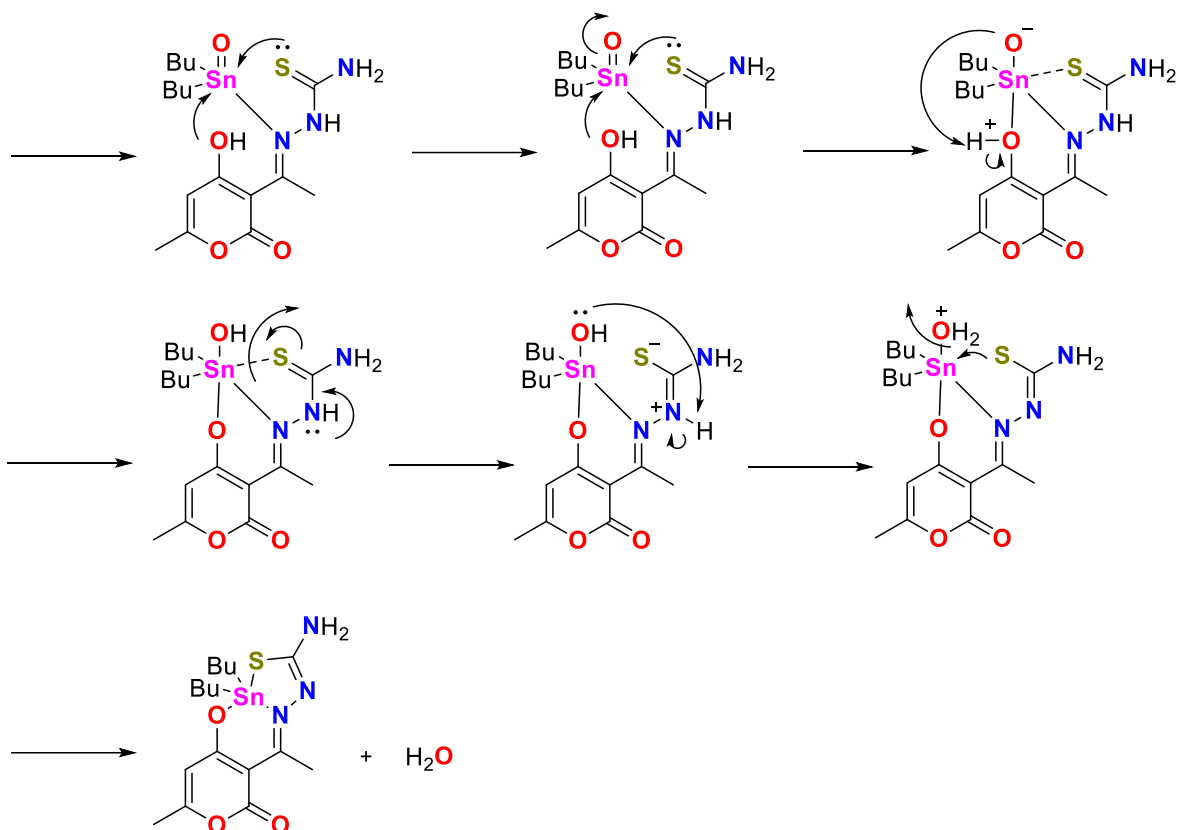


Esquema 6.6.1 Estrategia sintética para la obtención de los complejos **5a-5e**

Asimismo, en el Esquema 6.6.2 y 6.6.2a se presenta el posible mecanismo de reacción para la formación del complejo **5a** mediante reacción multicomponente, donde el centro metálico participa como ácido de Lewis.⁵³



Esquema 6.6.2 Mecanismo de reacción propuesto para la obtención del compuesto **5a**



Esquema 6.6.2a Mecanismo de reacción propuesto para la obtención del compuesto **5a**

Una vez concluida la reacción se eliminó el disolvente mediante destilación a presión reducida, obteniéndose los respectivos productos como sólidos amorfos de color amarillo y ocre con rendimientos entre 57-94%. Los complejos obtenidos son solubles en disolventes orgánicos comunes como cetona, acetato de etilo, diclorometano, etanol y metanol y sus propiedades físicas se presentan en la Tabla 6.6.

TABLA 6.6 Propiedades físicas de los complejos **5a-5e**

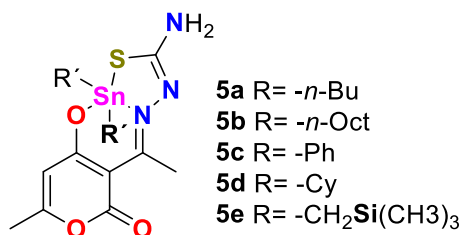
Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f. (°C)
5a	79	Sólido amarillo claro	135-137
5b	94	Aceite amarillo claro	-
5c	83	Sólido amarillo claro	85-90
5d	57	Sólido ocre	80-90
5e	70	Sólido amarillo	40-42

6.7 Determinación de la conductividad molar

Para poder determinar la conductividad molar de los complejos **5a-5e** se utilizó metanol anhidro como disolvente, utilizando como referencia bromuro de tetrabutilamonio, el cual presenta un valor de conductividad de $80 \mu\text{S cm}^{-1}$,⁵⁴ los complejos propuestos mostraron un valor de conductividad en el intervalo comprendido entre $11\text{-}45 \mu\text{S cm}^{-1}$, lo que indica que los complejos son de naturaleza no electrolítica. Los resultados se presentan en la Tabla 6.7.

TABLA 6.7 Conductividad molar de los complejos **5a-5e**

Compuesto	$\mu\text{S cm}^{-1}$
5a	11
5b	21.7
5c	45
5d	42
5e	11.6



6.8 Caracterización por espectroscopía electrónica

Para todos los complejos (**5a-5e**) los espectros de UV-Vis se determinaron utilizando como disolvente metanol anhidro con el fin de poder observar las transiciones electrónicas.

Para los compuestos **5a**, **5b**, **5d** y **5e**, la primera absorción corresponde a transiciones $\pi-\pi^*$ (ligante) la cual se observó a una $\lambda_{\text{máx}}$ de absorción entre 210-217 nm (17,648-52,560); para el compuesto **5c** se observan dos transiciones $\pi-\pi^*$ (aromático) a una $\lambda_{\text{máx}}$ de absorción de 219 nm (85,244) y 284 nm (9,069), las cuales han sido observadas para sistemas similares.⁵⁵

Para todos los compuestos (**5a-5e**) se observaron transiciones electrónicas $\pi-\pi^*$ (C=N) en el intervalo de $\lambda_{\text{máx}}$ entre 265-305 nm (9,324-24,808). Además, en el intervalo comprendido de $\lambda_{\text{máx}}$ de absorción entre 362-439 nm (6,161-20,794) se observaron las transiciones electrónicas $n-\pi^*$ (C=N) de los electrones del nitrógeno imínico coordinado al átomo de estaño y en la Figura 6.8 se observa el espectro de UV-Vis con las transiciones electrónicas antes mencionadas para el complejo **5a**.

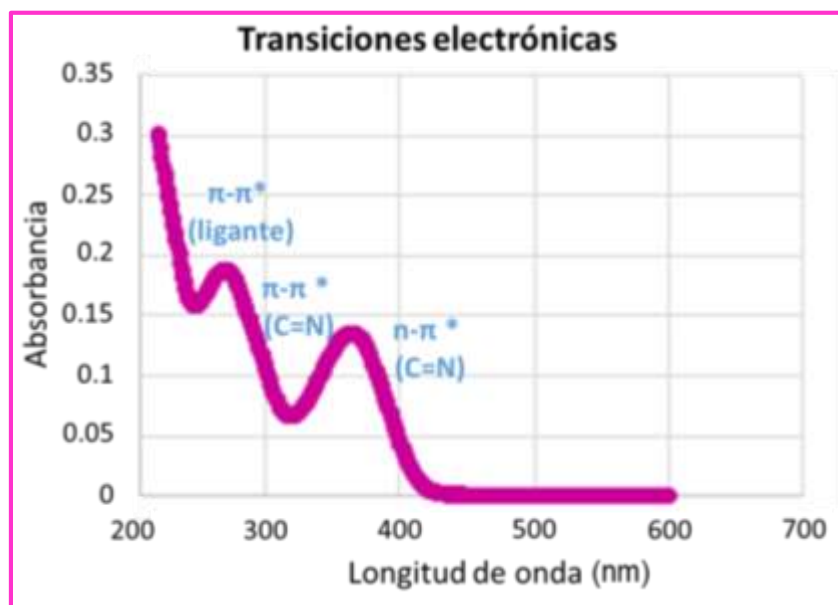
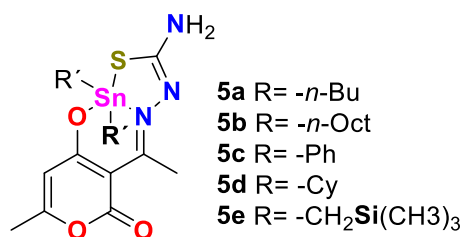


Figura 6.8 Espectro de UV-Vis del complejo 5a

En la Tabla 6.8 se muestran los valores comprendidos de las transiciones electrónicas para cada compuesto (**5a-5e**).

TABLA 6.8 Transiciones electrónicas [nm ($\epsilon/\text{mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$) de los compuestos **5a-5e**

Compuesto	$\pi-\pi^*$ (ligante)	$\pi-\pi^*$ (aromático)	$\pi-\pi^*$ (C=N)	$n-\pi^*$ (C=N)
5a	217(17648)	-	271(9470)	363(6161)
5b	217(20183)	-	305(10321)	362(6777)
5c	-	219(85244) 284(9069)	371(5627)	439(10743)
5d	212(22955)	-	272(9324)	369(6234)
5e	210(52560)	-	265(24808)	369(20794)



6.9 Caracterización por espectroscopía infrarroja

Para todos los complejos (**5a-5e**) la determinación de IR se llevó a cabo mediante la técnica de ATR (Reflexión total atenuada).

Para los complejos **5a**, **5b**, **5d** y **5e** se observaron las vibraciones tanto simétricas como asimétricas características de enlaces de carbono con hibridación sp^3 , los cuales están unidos al centro metálico en un intervalo de 2,846-2,954 cm^{-1} ; mientras que para el complejo **5c** se observaron las vibraciones simétricas y asimétricas que son características de enlaces $\nu(-C-H)$ con un carbono con hibridación sp^2 unido al átomo de estaño entre 3,048-3,177 cm^{-1} . Además, el complejo **5e** mostró una banda vibracional en 827 cm^{-1} que corresponde al enlace $\nu(-Si-CH_3)$.

Por otra parte, se observó la vibración armónica del grupo amino $\nu(-N-H)$ en el intervalo comprendido entre 3,177-3,384 cm^{-1} . A continuación, para la imina coordinada al átomo de estaño se observó la banda correspondiente a la vibración $\nu(-C=N)$ en un intervalo de 1,541-1,579 cm^{-1} ; además, se observaron bandas en un intervalo de 1,332-1,354 cm^{-1} y 1,229-1,247 cm^{-1} para los enlaces C-O y C-S respectivamente.

Por otro lado, se observaron bandas vibracionales en el intervalo de 1670-1707 cm^{-1} al grupo carbonilo del éster $\nu(-COO)$ de la lactona presente en el anillo del residuo de ácido dehidroacético.

Como evidencia de la formación de los complejos **5a-5e** se pueden observar vibraciones en un intervalo de 634-658 cm^{-1} para el enlace Sn-O, en el intervalo de 520-527 cm^{-1} para el enlace Sn-C, para el enlace Sn-N en el intervalo de 432-441 cm^{-1} y para el enlace Sn-S se observaron bandas vibracionales en el infrarrojo lejano en un intervalo de 396-409 cm^{-1} .^{6,56}

En las Figuras 6.9.1 y 6.9.2 se observa como ejemplo de lo descrito anteriormente el espectro de IR cercano y lejano para el complejo **5a**.

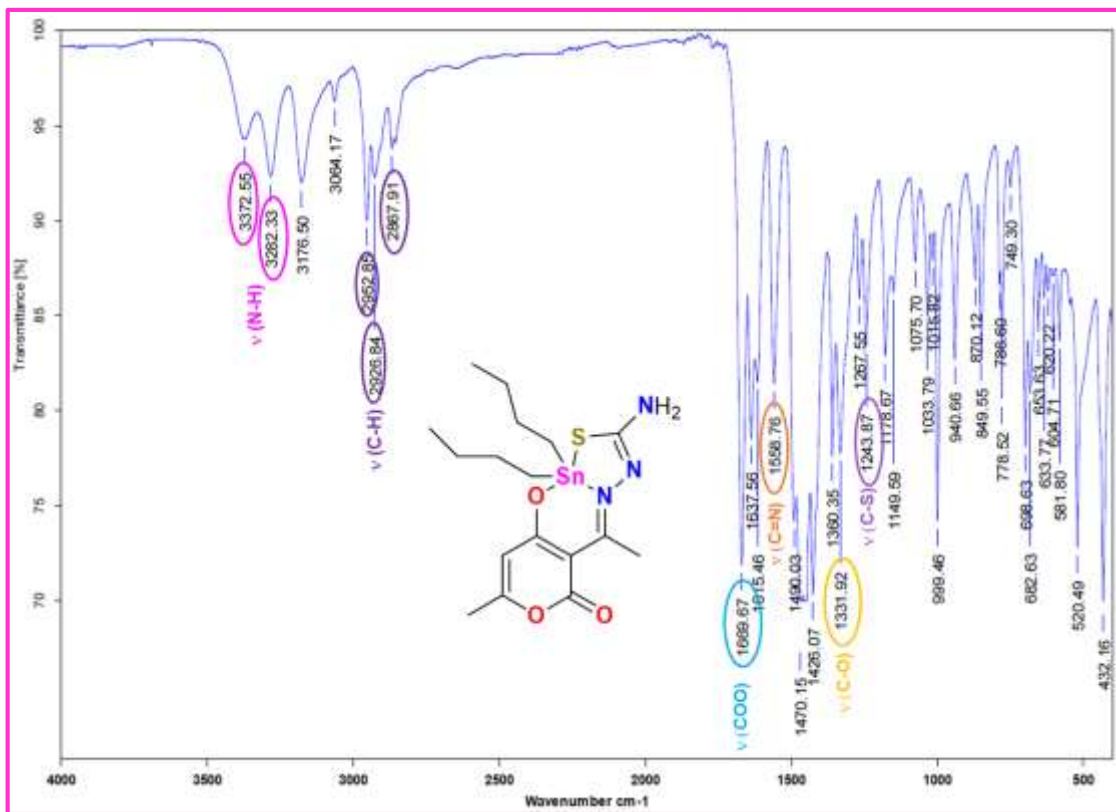


Figura 6.9.1 Espectro de IR cercano para el complejo 5a

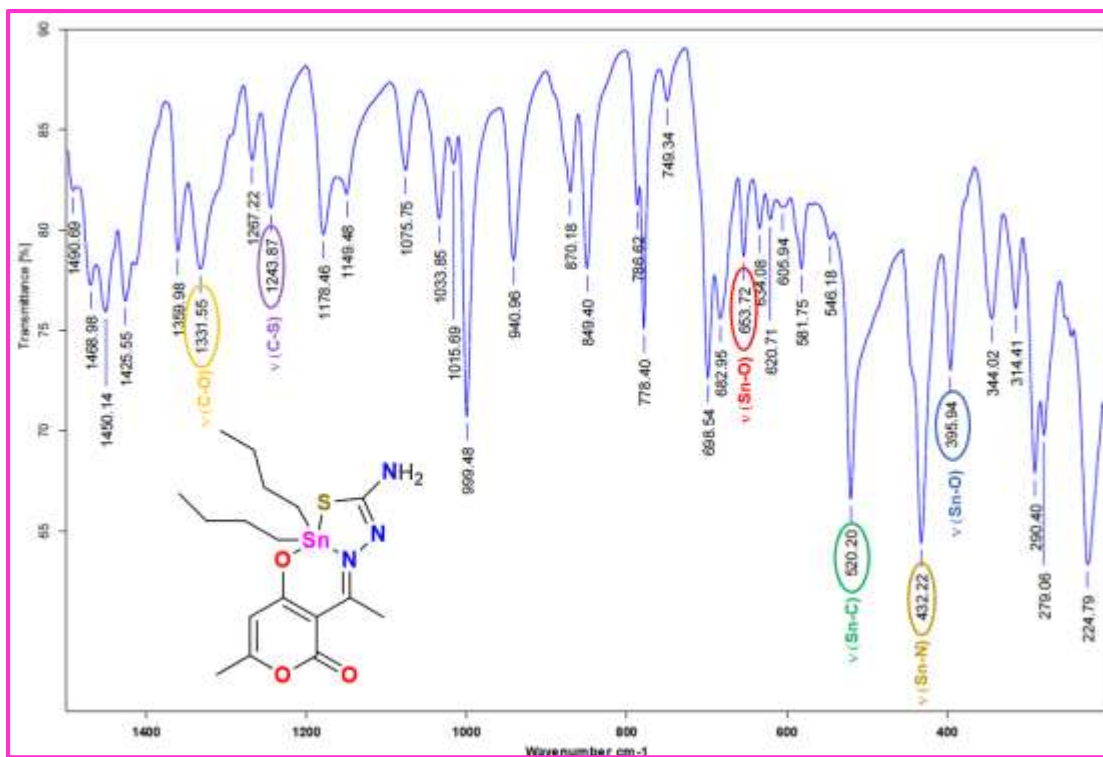
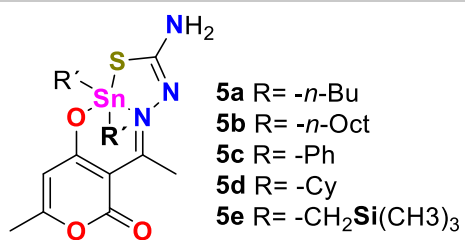


Figura 6.9.2 Espectro de IR lejano para el complejo 5a.

En la Tabla 6.9 se presentan las absorciones representativas en el infrarrojo de los complejos **5a-5e**.

TABLA 6.9 Absorciones representativas (cm⁻¹) en el IR para los complejos **5a-5e**

Compuesto	$\nu(-\text{N-H})$	$\nu(-\text{C=O})$	$\nu(-\text{C=N})$	$\nu(-\text{Sn-O})$	$\nu(-\text{Sn-C})$	$\nu(-\text{Sn-N})$	$\nu(-\text{Sn-S})$
5a	3372 3282	1670	1638	683	520	432	314
5b	3322 3179	1697	1544	695	523	441	325
5c	3312 3177	1694	1595	693	527	439	326
5d	3384	1707	1580	696	527	439	323
5e	3316 3180	1696	1595	689	523	437	324



6.10 Caracterización por resonancia magnética nuclear de los complejos derivados de ácido dehidroacético y tiosemicarbazida

6.10.1 Caracterización de RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3)

En la región alifática del espectro de RMN de ^1H para los complejos **5a-5e** se apreciaron dos señales simples que integran para tres hidrógenos que corresponden a los protones H-6 y H-8 de los grupos metilo del residuo de ácido dehidroacético en el intervalo de desplazamiento de 2.12-2.28 y 2.59-2.76 ppm, respectivamente.

En este sentido, se observaron señales muy específicas que corresponden al grupo orgánico unido al átomo de estaño de cada complejo; para **5a**, con el fragmento butilo se observa un triplete en 0.90 ppm que integra para seis hidrógenos para H- δ ; también se observa un multiplete que integra para 4 hidrógenos para los H- α y H- β en un intervalo de 1.48-1.54 y 1.59-1.69 ppm respectivamente y se observó en el espectro un multiplete en 1.32 ppm que integra para cuatro hidrógenos para H- γ .

Para **5b** con fragmento de octilo en 0.88 ppm se observó un triplete que integra para 6 hidrógenos para H- θ , a continuación, se apreció un singulete ancho en 1.26 ppm que integra para 20 hidrógenos que corresponden a los H- β , H- γ , H- ϵ , H- ζ y H- η , asimismo, en el intervalo comprendido entre 1.48-1.54 ppm se observa un multiplete que integra para 4 hidrógenos, que corresponde a los H- α y H- δ .

Para el complejo **5d** que contiene el fragmento ciclohexilo únicamente se observa un multiplete en el intervalo de 1.44-2.25 ppm que integra para 22 hidrógenos. En el caso del complejo **5e** que contiene el fragmento de Bis(trimetilsilil)metilo en 0.30 y 0.53 ppm se observa la señal correspondiente a un sistema AB que integra para 4 hidrógenos que corresponden a los H- α , en tanto para el H- β se observa un singulete en 0.00 ppm que integra para 18 hidrógenos.

Por otra parte, la señal simple que integra para dos hidrógenos que se encuentra aproximadamente en 4.91-5.08 ppm corresponde al grupo amino (H-10) del residuo de tiosemicarbazida.

A continuación, entre 5.64-5.94 ppm se puede apreciar una señal doble para todos los complejos que corresponde a H-4 y que integra para un hidrógeno.

En la región aromática del espectro, se observaron las señales esperadas para los protones aromáticos para el complejo **5c** con fragmento de fenilo unido al centro metálico, en el espectro se observó un multiplete que integra para 6 hidrógenos en el intervalo de 7.40-7.42 ppm para el H-*o* y H-*p* respectivamente y un desplazamiento en 7.83-7.86 ppm para H-*m* el cual es un multiplete que integra para 4 hidrógenos.

A continuación, en la Figura 6.10.1 se presenta el espectro del complejo **5a** como ejemplo de lo anterior; además, en la Tabla 6.10.1 se presentan los datos espectroscópicos.

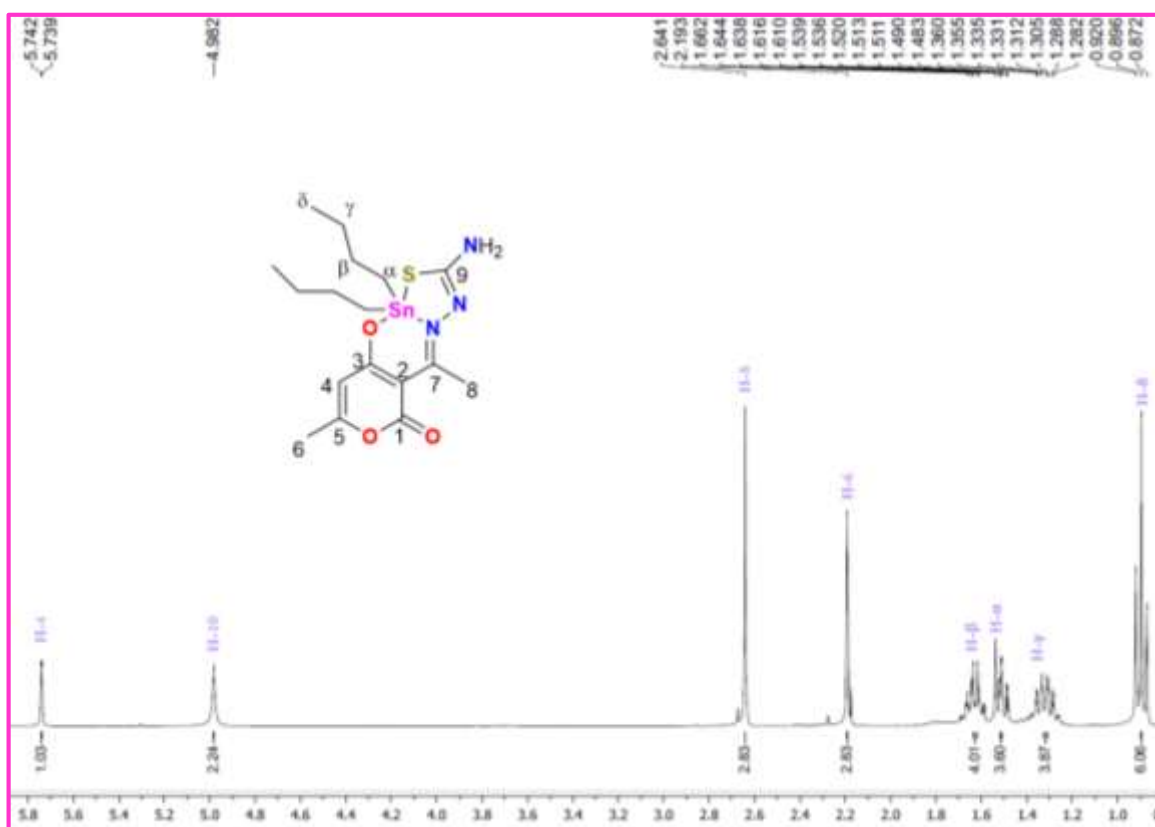
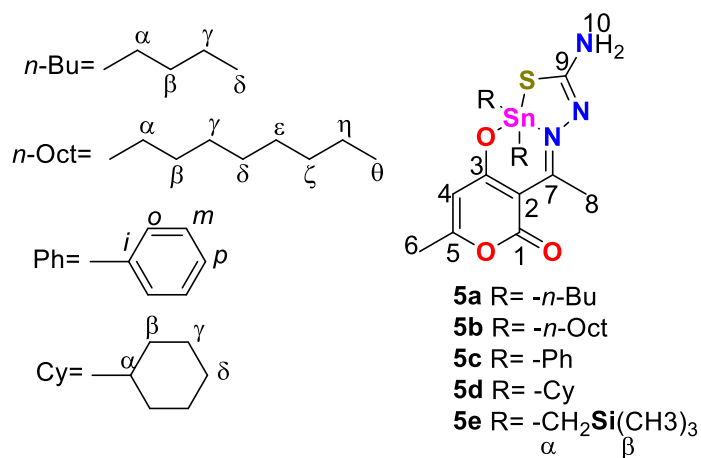


Figura 6.10.1 Espectro de RMN de ¹H para el complejo **5a**

TABLA 6.10.1 Valores de desplazamiento químico (δ) de ^1H para los complejos **5a-5e**

Complejo	5a	5b	5c	5d	5e
H-4	5.74 (d)	5.73 (d)	5.94 (d)	5.86 (d)	5.64 (d)
H-6	2.19 (d)	2.19 (d)	2.18 (d)	2.28 (s)	2.12 (d)
H-8	2.64 (s)	2.64 (s)	2.68 (s)	2.76 (s)	2.59 (s)
H-9	4.98 (s)	4.97 (s)	5.07 (s)	5.08 (s)	4.91 (s)
H- α	1.48-1.54 (m)	1.48-1.54	-	-	0.30 0.53
H- β	1.59-1.69 (m)	1.26 (<i>Sancho</i>)	-	-	0.00
H- γ	1.32 (m)	1.26 (<i>Sancho</i>)	-	-	-
H- δ	0.90 (t)	1.48-1.54 (m)	-	1.44-2.25	-
H- ϵ	-	1.26 (<i>Sancho</i>)	-	-	-
H- ζ	-	1.26 (<i>Sancho</i>)	-	-	-
H- η	-	1.26 (<i>Sancho</i>)	-	-	-
H- θ	-	0.88 (t)	-	-	-
H- <i>i</i>	-	-	-	-	-
H- <i>o</i>	-	-	7.40-7.42 (m)	-	-
H- <i>m</i>	-	-	7.83-7.86 (m)	-	-
H- <i>p</i>	-	-	7.40-7.42 (m)	-	-



6.10.2 Caracterización por RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3)

Los espectros de RMN de ^{13}C se asignaron utilizando las técnicas monodimensionales y bidimensionales DEPT-135, HSQC y HMBC.

En la región alifática del espectro se observaron las señales correspondientes a los carbonos de los grupos unidos al centro metálico de cada complejo; para el complejo **5a** con sustituyente *n*-butilo se observaron cuatro señales para los carbonos C- α , C- β , C- γ y C- δ con desplazamientos químicos de 24.2, 26.5, 27.4 y 13.6 ppm respectivamente. Para el complejo **5b** con fragmento de *n*-octilo se observaron desplazamientos químicos entre δ : 14.1-33.5 ppm para los carbonos C- α , C- β , C- γ , C- δ , C- ϵ , C- ζ , C- η y C- θ , respectivamente. Para el complejo **5d** se observaron las señales para el C- α en aproximadamente 40 ppm, en δ : 27.03 y 27.09 para C- β , mientras para C- γ δ : 28.66 y 28.87 y en 25.00 ppm para C- δ . En el caso del complejo **5e** se observó la señal correspondiente al C- α en 9.87 ppm y 0.00 ppm la señal perteneciente a C- β . Por otra parte, se observaron dos señales que pertenecen a los carbonos C-6 y C-8 de los grupos metilo del residuo de ácido dehidroacético en un intervalo de 18.3-22.6 ppm respectivamente.

En la región aromática para los complejos **5a-5e** en el espectro de RMN de ^{13}C se observaron las 5 señales que corresponden a los carbonos C-2, C-3, C-4, C-5 y C-9 en un intervalo de 99.1-165.1 ppm, adicionalmente, para el complejo **5c** se observaron los valores de 128.9-139.9 ppm, los cuales fueron asignados para los carbonos aromáticos de los grupos fenilo unidos al átomo de estaño. Así mismo, para C-7 el cual corresponde al carbono imínico, se observó entre 167.9-169.6 ppm. Adicionalmente, para C-1 el cual corresponde al carbonilo del éster se observó en un desplazamiento químico de 176.6-178.4 ppm.

El análisis de los espectros de RMN de ^{13}C permitió calcular los ángulos de enlace C-Sn-C para todos los complejos (**5a-5e**), cuyos valores se encuentran en el intervalo comprendido entre 122.33° - 133.95° , los cuales se calcularon a partir de los valores de las constantes de acoplamiento $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$, para los complejos **5a-5b** y **5e** se utilizó la ecuación de Holeček y Lyčka (Ecuación 1).⁵⁷⁻⁵⁹

$$|1_{J(119\text{Sn}-13\text{C})}| = (9.99 \pm 0.73) \theta - (746 \pm 100) \quad \text{Ecuación 1}$$

Para el complejo **5c** con el grupo fenilo unido al átomo de estaño se utilizó el modelo matemático desarrollado por los mismos investigadores (Ecuación 2).

$$|1_{J(119\text{Sn}-13\text{C})}| = (15.56 \pm 0.84) \theta - (1160 \pm 101) \quad \text{Ecuación 2}$$

Mientras, para el complejo **5d** con el fragmento ciclohexilo unido al centro metálico se utilizó la ecuación de Lockhart (Ecuación 3).

$$|1_{J(119\text{Sn}-13\text{C})}| = (11.4) \theta - 875 \quad \text{Ecuación 3}$$

Como ejemplo de lo descrito anteriormente, se presenta en la Figura 6.10.2 el espectro del complejo **5a** y los datos espectroscópicos se presentan en la Tabla 6.10.2.

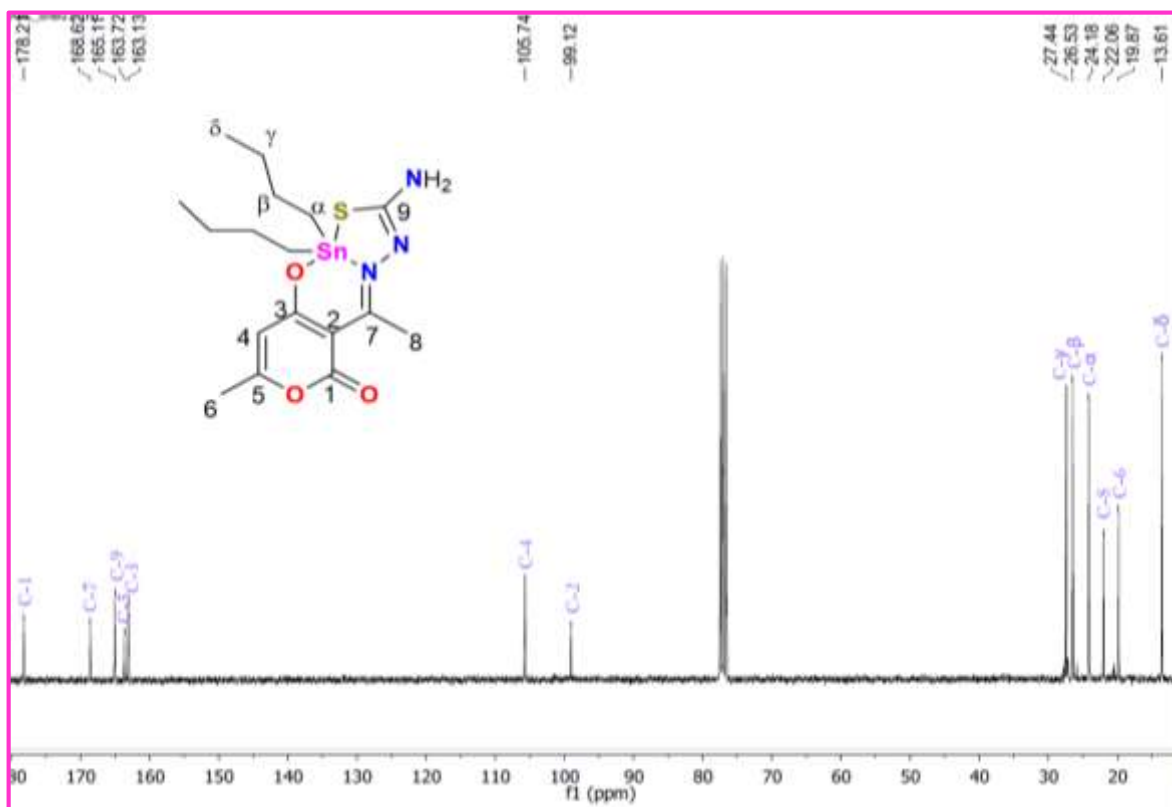
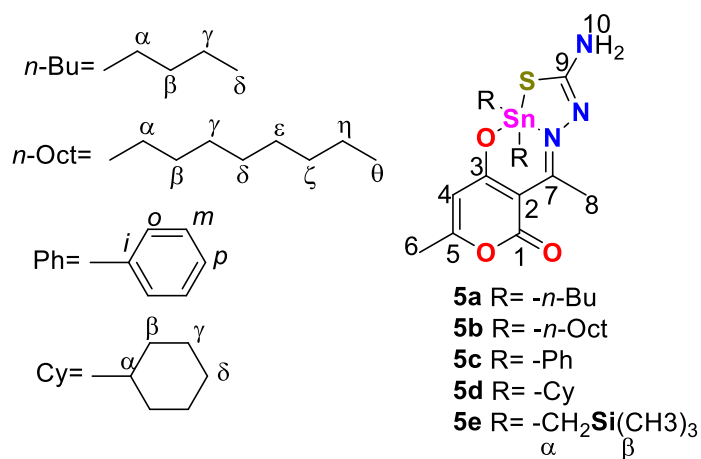


Figura 6.10.2 Espectro de RMN de ^{13}C para el complejo **5a**

TABLA 6.10.2 Valores de desplazamiento químico (δ) de RMN de ^{13}C para los complejos **5a-5e**

Complejo	5a	5b	5c	5d	5e
C-1	178.2	178.2	178.4	176.8	176.7
C-2	99.1	99.1	99.5	97.6	99.7
C-3	163.1	163.7	163.17	163.5	163.6
C-4	105.7	105.7	105.9	104.3	104.6
C-5	163.7	163.1	163.53	162.3	162.5
C-6	19.9	19.96	19.9	18.3	18.7
C-7	168.6	168.6	169.6	166.8	167.9
C-8	22.1	22.1	22.6	20.5	21.3
C-9	165.1	165.1	163.28	161.4	162.0
C- α	24.2	24.6	-	40.4	9.87
C- β	26.5	33.5	-	27.09 27.03	0.0
C- γ	27.4	31.8	-	28.66 28.87	-
C- δ	13.6	25.3	-	25.00	-
C- ϵ	-	29.15	-	-	-
C- ζ	-	22.7	-	-	-
C- η	-	29.07	-	-	-
C- θ	-	14.1	-	-	-
C- <i>i</i>	-	-	139.9	-	-
C- <i>o</i>	-	-	128.8	-	-
C- <i>m</i>	-	-	135.9	-	-
C- <i>p</i>	-	-	130.5	-	-
θ (C-Sn-C)	123.31	129.67	133.95	123.45	122.33



6.10.3 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^{119}Sn (112.04 MHz)

Para los compuestos **5a-5e** se observaron desplazamientos químicos entre δ : -240 y -118 que corresponden a especies pentacoordinadas en disolución, las determinaciones se realizaron utilizando el disolvente no coordinante CDCl_3 y disolvente coordinante $\text{DMSO-}d_6$ con el fin de evaluar la posible coordinación del disolvente.⁵⁷⁻⁵⁸ Los desplazamientos químicos observados mostraron que los complejos obtenidos, presentaron valores de desplazamiento químico similares tanto en CDCl_3 como en $\text{DMSO-}d_6$, por lo que dicho comportamiento podría atribuirse como efecto del disolvente. Con base en lo anterior, los grupos orgánicos unidos al átomo de estaño se comportaron como donadores σ en el siguiente orden: $-\text{Ph} > -\text{Cy} > -n\text{-Bu} = -n\text{-Oct} > -\text{Bis}[(\text{trimetilsilil})\text{metilo}]$, por tanto, se apreció la misma tendencia en cuanto a la protección del centro metálico. Como ejemplo de lo anterior en la Figura 6.10.3.1 se presenta el espectro de RMN de ^{119}Sn del complejo **5a** utilizando CDCl_3 como disolvente, asimismo, en la Figura 6.10.3.2 se presenta el espectro de RMN de ^{119}Sn de dicho compuesto en $\text{DMSO-}d_6$ y los desplazamientos químicos se presentan en la Tabla 6.10.3.

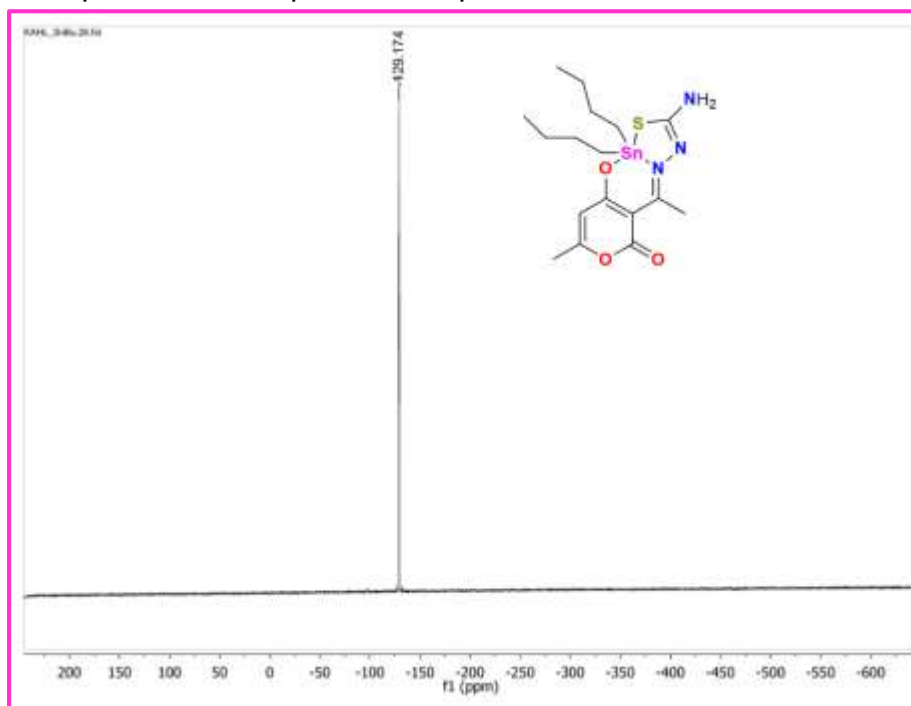


Figura 6.10.3.1 Espectro de RMN de ^{119}Sn para el complejo **5a**

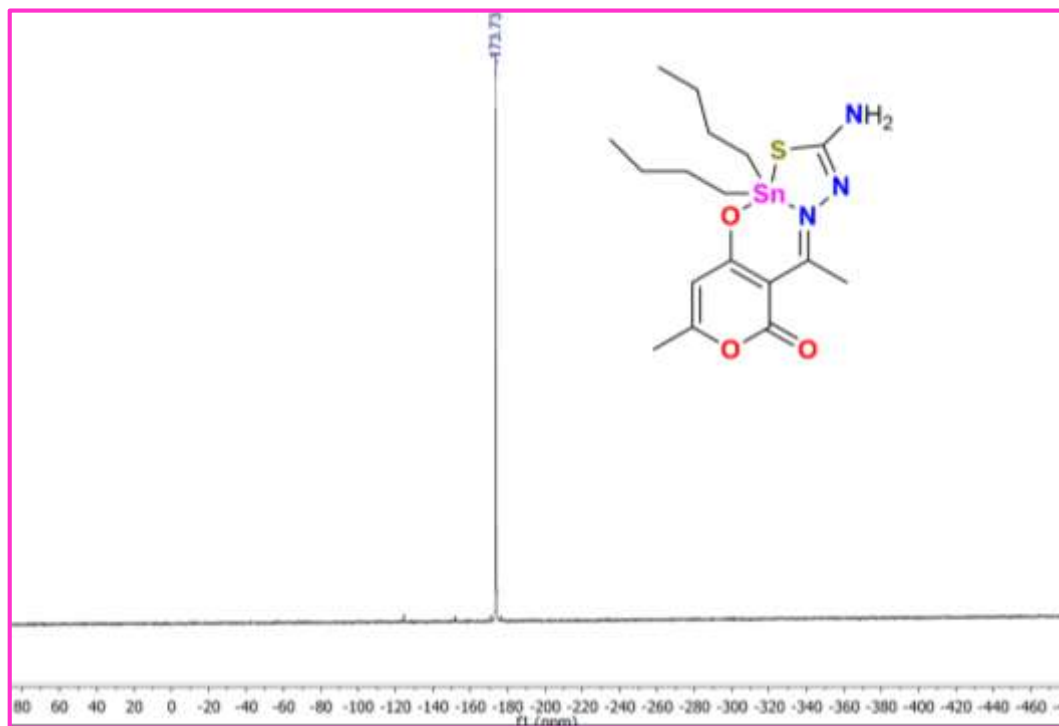
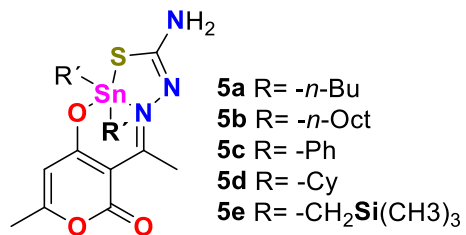


Figura 6.10.3.2 Espectro de RMN de ^{119}Sn en $\text{DMSO-}d_6$ para el complejo **5a**

TABLA 6.10.3 Valores de desplazamiento químico (δ) de RMN de ^{119}Sn tanto en disolvente coordinante (CDCl_3) como no coordinante ($\text{DMSO-}d_6$) para los complejos **5a-5e**

Complejo	CDCl_3	$\text{DMSO-}d_6$
5a	-129	-174
5b	-129	-170
5c	-240	-324
5d	-172	-184
5e	-118	-129



6.11 Caracterización por espectrometría de masas para los complejos derivados del ácido dehidroacético y tiosemicarbazida

Para todos los complejos (**5a-5e**) la espectrometría de masas se llevó a cabo utilizando la técnica DART⁺.

En todos los casos se obtuvo el correspondiente ion molecular (Tabla 6.11) y en la Figura 6.11 se presenta el espectro de masas del complejo **5a** con el fragmento *n*-butilo unido al átomo de estaño.

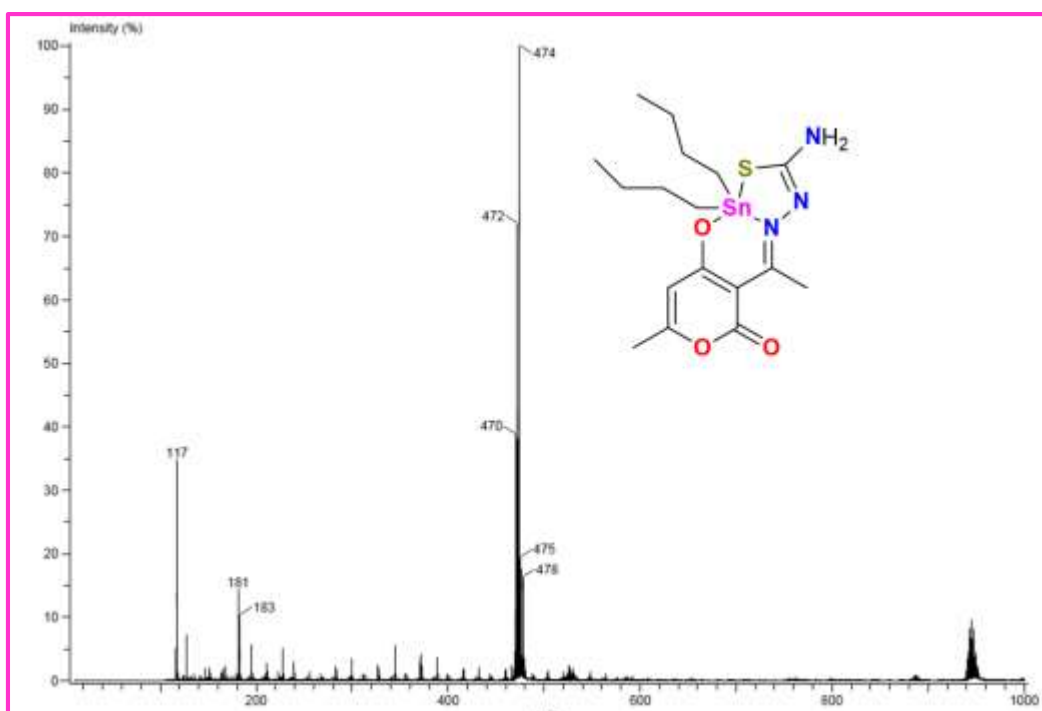


Figura 6.11 Espectrometría de masas por la técnica DART⁺ para el complejo **5a**

TABLA 6.11 Espectrometría de masas para los complejos **5a-5e** utilizando la técnica DART⁺

Complejo	M ⁺ +1
5a	474
5b	586
5c	514
5d	526
5e	534

6.12 Difracción de rayos-X de monocristal

Para el complejo **5a** con el fragmento butilo unido al átomo de estaño se obtuvieron cristales adecuados de una mezcla de disolventes (heptano-diclorometano) para el correspondiente estudio de difracción de rayos-X de monocristal.

El complejo **5a**, cristalizó en el grupo espacial *Pbcn* en el sistema cristalino ortorrómbico, el complejo forma un compuesto dimérico en donde los dos átomos de estaño presentan una geometría octaédrica distorsionada. El ligante tridentado tipo base de Schiff actúa como agente coordinante a través de los átomos donadores de pares electrónicos oxígeno, azufre y nitrógeno, ubicándose en las posiciones ecuatoriales, y forman dos anillos, uno de cinco y otro de seis miembros, donde los fragmentos orgánicos unidos al átomo de estaño, el nitrógeno imínico, así como el átomo de oxígeno perteneciente al grupo carbonilo de una molécula vecina, se localizan en las posiciones ecuatoriales, mientras que los butilos se ubican en las posiciones axiales y en la Figura 6.12.1 se presenta la perspectiva molecular del complejo **5a**.

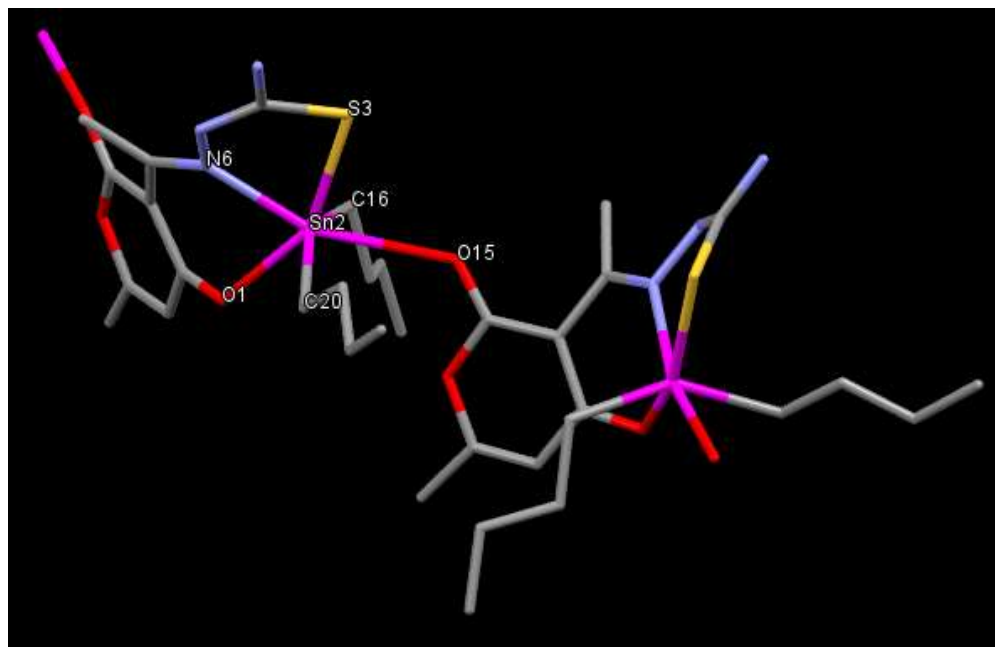


Figura 6.12.1 Perspectiva molecular de la especie dimérica correspondiente al complejo **5a**.

Adicionalmente, en la Tabla 6.12.1 se presentan los datos cristalográficos y de refinamiento.

TABLA 6.12.1 Datos cristalográficos y de refinamiento del complejo **5a**.

Datos del complejo 5a	
Fórmula empírica	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₃ SSn
PM (g/mol)	472.16
Temperatura	100(2) K
Tamaño (mm ³)	0.371x0.293x0.218
Color	Amarillo
Datos del cristal	
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	Pbcn
Parámetros de la celda	
a(Å)	15.8383(5)
b(Å)	15.7893(5)
c(Å)	16.5875(6)
α(°)	90
β(°)	90
γ(°)	90
V(Å ³)	4148.1(2)
Z	8
Densidad (Mg/m ³)	1.512
Datos de colección	
No. Reflex. Colectadas	26360
No. Reflex. Independientes (R _{int})	3816
Datos	3816
No. parámetros	265
Refinamiento	
GOOF	1.037
Índices finales	0.0192(0.0454)
R [$I > 2\sigma(I)$] (R ₁ /wR ₂)	
Índices finales (todos los datos)	0.0225(0.0474)
R ₁ /wR ₂	

Por otra parte la distancia Sn(2)-N(6) presentó un valor de 2.218(15) Å, observándose que la distancia Sn-N es mayor a la suma de radios covalentes (2.10 Å) pero de menor a la suma de radios de Van Der Waals (3.75 Å) tanto del estaño como del nitrógeno, confirmando la presencia del enlace de coordinación Sn-N. Las distancias Sn(2)-C(16) y Sn(2)-C(20) son de 2.119(12) Å y 2.128(19) Å, respectivamente. Además, la distancia Sn(2)-S(3) es de 2.533(5) Å, asimismo, la distancia Sn(2)-O(1) es de 2.276(12) Å.

Cabe mencionar que la distancia intermolecular entre Sn(2)-O(15) es de 2.761 Å, la cual es mayor a la suma de radios covalentes del estaño y el oxígeno (2.10 Å), pero significativamente menor en comparación a la suma de los radios Van der Waals (3.68 Å), indicativo de un enlace de coordinación, que origina la especie octaédrica en estado sólido.

Los ángulos formados del plano ecuatorial están conformados por C(20)-Sn(2)-N(6), C(16)-Sn(2)-N(6), C(20)-Sn(2)-O(1), C(16)-Sn(2)-O(1), los cuales presentan valores de ángulo de enlace de 103.11°, 107.36°, 84.02°, 88.16°, respectivamente; y los ángulos de enlace C(16)-Sn(2)-C(20) y O(15)-Sn(2)-O(1) mostraron magnitudes de 145.68° y 127.79°. Cabe mencionar que las distancias de enlace Sn-O, Sn-S, Sn-C y Sn-N son similares a sus análogos de piridoxal y piridoxamina derivados tanto de *o*-aminofenoles y salicilaldehídos sustituidos.^{2,34} Asimismo, los complejos con el fragmento Bis(trimetilsilil)metilo en su estructura, obtenidos a partir de tiosemicarbazida, salicilaldehídos sustituidos y 2-hidroxi-1-naftaldehído presentaron un comportamiento similar.³⁹ Las distancias seleccionadas se presentan en la Tabla 6.12.2, en tanto, los ángulos seleccionados se enlistan en la Tabla 6.12.3.

TABLA 6.12.2 Distancias seleccionadas (Å) del complejo **5a**.

Distancias	5a
Sn(2)-C(16)	2.119(2)
Sn(2)-C(20)	2.127(19)
Sn(2)-N(6)	2.218(15)
Sn(2)-S(3)	2.533(5)
Sn(2)-O(1)	2.276(12)
Sn(2)-O(15)	2.761

TABLA 6.12.3 Ángulos seleccionados (°) del complejo **5a**.

Ángulo	5a
S(3)-Sn(2)-N(6)	75.52
C(20)-Sn(2)-N(6)	103.11
C(16)-Sn(2)-N(6)	107.36
O(1)-Sn(2)-N(6)	76.28
S(3)-Sn(2)-C(16)	100.27
S(3)-Sn(2)-C(20)	102.30
C(16)-Sn(2)-C(20)	145.68
C(20)-Sn(2)-O(1)	84.02
C(16)-Sn(2)-O(1)	88.16

Por otra parte, el complejo **5a** presentó dos interacciones por puente de hidrógeno intermoleculares a través del grupo amino, perteneciente al del residuo de tiosemicarbazida, de otra molécula vecina (Figura 6.12.2).

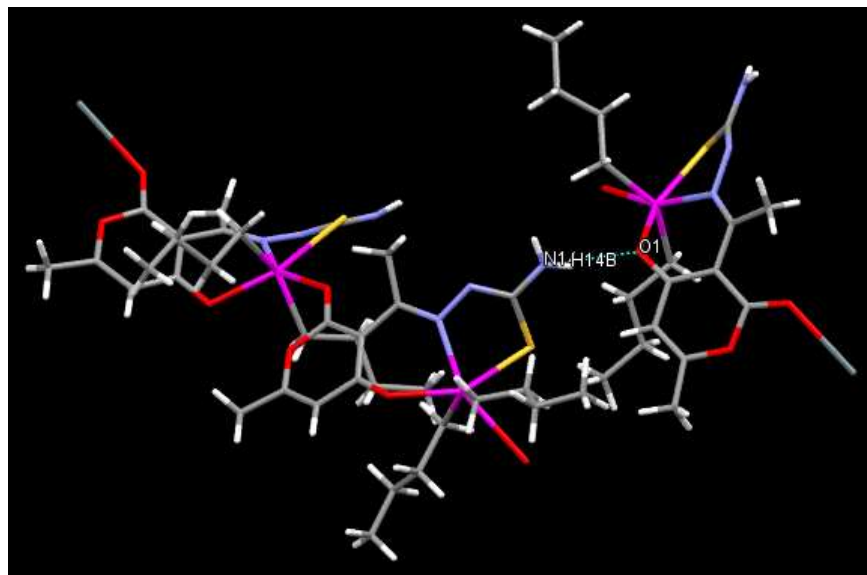


Figura 6.12.2 Geometría de los puentes de hidrógeno para la estructura molecular **5a**

En el puente de hidrógeno N(4)-H(14A)...N(5) posee un valor de ángulo de enlace 159.0° , los átomos de nitrógeno se encuentran a una distancia de $3.107(2) \text{ \AA}$, mientras que la distancia entre los átomos de H...N es de $2.29(2) \text{ \AA}$; por otro lado para el puente de hidrógeno O(1)-H(14B)...N(5) con una magnitud de ángulo de enlace de 166.0° , los átomos de oxígeno y nitrógeno se encuentran a una distancia de $3.037(2) \text{ \AA}$, por su parte, la distancia H...O es de $2.22(2) \text{ \AA}$; dichas distancias son menores a la suma de radios de Van der Waals correspondientes, las cuales son 2.90 \AA y 2.70 \AA , respectivamente. Lo descrito anteriormente se resume en la Tabla 6.12.4.

TABLA 6.12.4 Distancias de los puentes de hidrógeno del compuesto **5a**

Compuesto	D-H...A (Å)	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	\angle D-H...A ($^\circ$)
5a	N(14)-H(14A)...N(5)	0.86(2)	2.29(2)	3.107(2)	159.0(19)
	N(14)-H(14B)...O(1)	0.84(2)	2.22(2)	3.037(2)	166.0(2)

Lo anterior implica un mayor traslape orbital entre los átomos involucrados, los cuales son el átomo de nitrógeno imínico con hibridación sp^2 , el orbital 1s del átomo de hidrógeno que se encuentra unido al oxígeno del residuo de ácido dehidroacético con hibridación sp^3 . En este sentido, los puentes de hidrógeno en estado sólido se pueden clasificar en fuertes, moderados y débiles en función del valor del ángulo de enlace formado en este caso entre O-H...N, según la clasificación de Jeffrey, la cual se resume en la Tabla 6.12.5.⁶⁰

TABLA 6.12.5 Clasificación de Jeffrey

Molécula	Fuerte	Moderada	Débil
Tipo de interacción	Covalente	Predominantemente electroestática	Intermedia
Distancia H...A()	1.2-1.5	1.5-2.2	> 2.2
Distancia D-H ()	0.08-0.25	0.02-0.08	< 0.02
D...A vs H...A	D-H= H...A	D-H < H...A	D-H << H...A
D...A()	2.2-2.5	2.5-3.2	> 3.2
Direccionalidad	Fuerte	Moderada	Débil
Ángulo de enlace (°)	170-180	> 130	> 90
Energías de enlace	15-40	4-15	< 4

De acuerdo a lo observado en la tabla anterior (Tabla 6.12.5), el puente de hidrógeno intermolecular observado para el compuesto **5a**, presenta una interacción de fuerza moderada, ya que el valor del ángulo de enlace de puente de hidrógeno es de 159.0°.

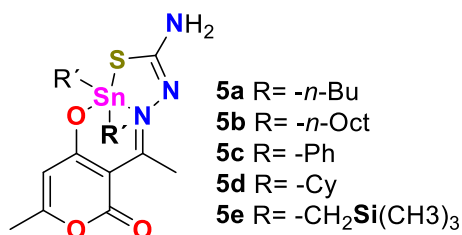
6.13 Evaluación de la actividad citotóxica

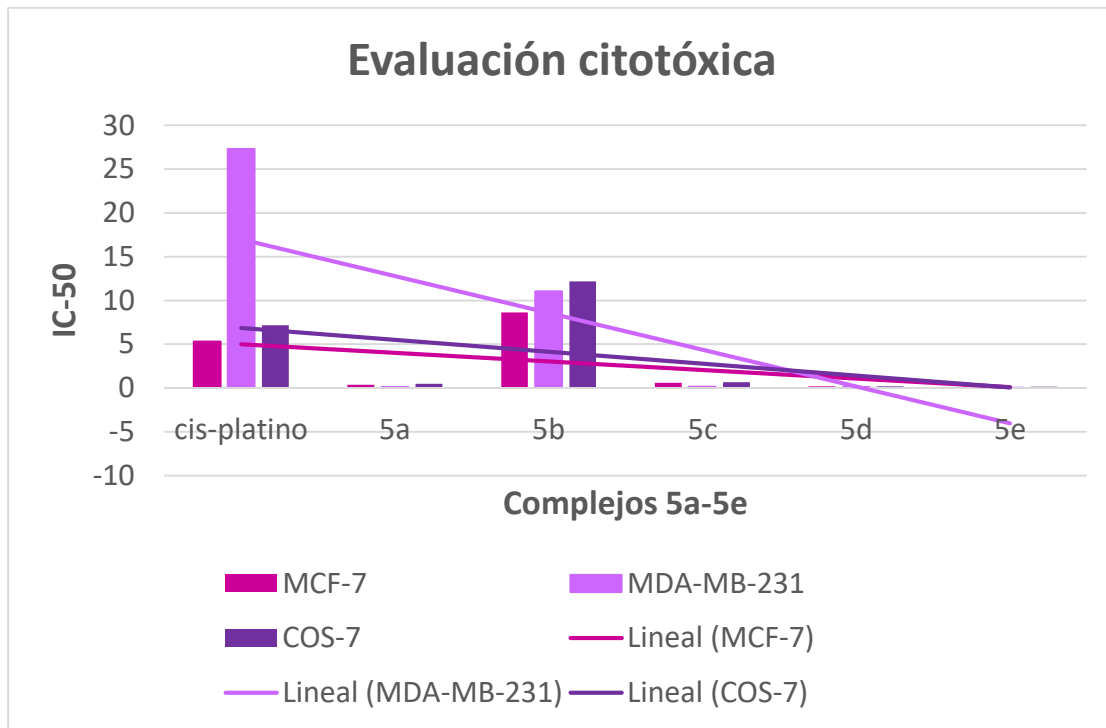
Para todos los complejos se evaluó la actividad citotóxica mediante el bioensayo de sulforrodamina B del instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI, por sus siglas en inglés) en las líneas celulares MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos), determinado la CI_{50} . El tiempo de exposición de las líneas celulares humanas de cáncer a los complejos de diorganoestaño en cuestión, fue de 48 horas, los detalles de la metodología experimental se pueden consultar en la sección 9.4 de la parte experimental. A continuación, se procedió a determinar las correspondientes curvas dosis-respuesta gradual. Los resultados de las CI_{50} (μM) se expresan como el promedio de tres réplicas \pm desviación estándar de la media.

Los ensayos de actividad citotóxica mostraron que los complejos **5a-5e** de diorganoestaño derivados de ácido dehidroacético y tiosemicarbazida presentaron mayor citotoxicidad que el *cis*-platino, utilizado como referencia. Los resultados de CI_{50} se presentan en la Tabla 6.13.1 y en las Gráficas 6.13.1 y 6.13.2.

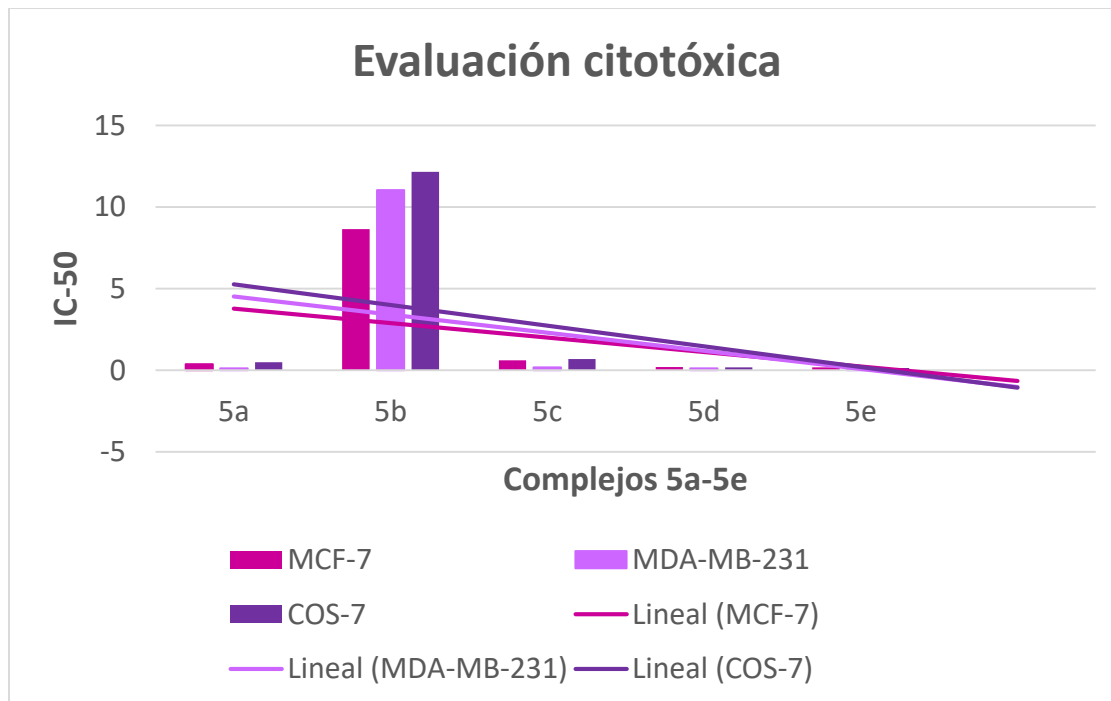
TABLA 6.13.1 CI_{50} (μM) de los complejos **5a-5e** en las líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231

Complejo	MCF-7	MDA-MB-231	COS-7
5a	0.380 \pm 0.030	0.12 \pm 0.0100	0.49 \pm 0.030
5b	8.650 \pm 0.700	11.05 \pm 1.500	12.17 \pm 0.300
5c	0.611 \pm 0.020	0.170 \pm 0.010	0.68 \pm 0.50
5d	0.203 \pm 0.008	0.119 \pm 0.003	0.18 \pm 0.006
5e	0.180 \pm 0.005	0.042 \pm 0.008	0.14 \pm 0.010
<i>cis</i> -platino	5.30 \pm 0.50	27.7 \pm 2.90	7.17 \pm 0.600





Gráfica 6.13.1 Evaluación de la actividad citotóxica hacia las líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231 de los complejos **5a-5e** comparados con el *cis-platino*



Gráfica 6.13.2 Evaluación de la actividad citotóxica hacia las líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231 de los complejos **5a-5e**

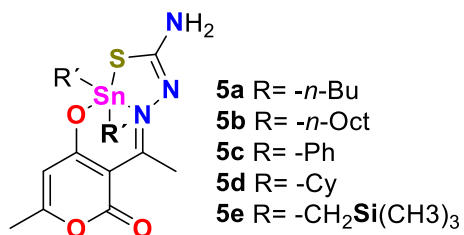
Para determinar la seguridad de un fármaco es necesario conocer su índice de selectividad, en este caso dicho parámetro es el resultado del cociente del valor de la CI_{50} en una línea celular no cancerosa y la línea celular cancerosa en cuestión (Ecuación 6.13.1).⁶¹

$$I.S. = \frac{CI_{50} \text{ línea celular no cancerosa}}{CI_{50} \text{ línea celular cancerosa}}$$

A continuación, en la Tabla 6.13.2 se presentan los resultados para los compuestos **5a-5e**.

TABLA 6.13.2 Índice de selectividad (IS) de los complejos **5a-5e** en las líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231

Complejo	MCF-7	MDA-MB-231
5a	1.29	4.08
5b	1.41	1.1
5c	1.11	4.0
5d	0.89	1.51
5e	0.78	3.33
<i>cis</i> -platino	1.35	0.26



Con base en los resultados anteriores se tiene que los compuestos poseen mayor índice de selectividad para la línea celular humana de cáncer MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos) en comparación a MCF-7, sin embargo para ésta última línea celular se observa que el *cis*-platino presenta mayor índice de selectividad que los complejos de diorganoestaño.

El análisis por línea celular indica que el índice de selectividad para MCF-7 se observa la siguiente tendencia: $-n\text{-Bu} > -\text{Ph} > -\text{Bis}(\text{trimetilsilil})\text{metilo} > -\text{Cy} > -n\text{-Oct}$. En cambio, para MDA-MB-231 se tienen los siguientes resultados: $-n\text{-Oct} > -n\text{-Bu} > -\text{Ph} > -\text{Cy} > -\text{Bis}(\text{trimetilsilil})\text{metilo}$. Con base en lo anterior, se observa que la homologación de la cadena, es decir, al comparar **5a** (*n*-Bu) y **5b** (*n*-Oct) presenta un mayor margen de seguridad, en contraste, al sustituir ambos grupos por un anillo bencénico alrededor del átomo de estaño (**5c**) se observa una disminución, también, al incrementar el impedimento se observa la misma tendencia (**5d-5e**), la cual es opuesto a lo observado en el caso de la potencia. En contraste, para la línea celular MDA-MB-231 la tendencia observada no se correlaciona con algún parámetro. Por otra parte, se ha postulado que la especie responsable de la actividad citotóxica es R_2Sn^{2+} , de acuerdo a lo establecido en la literatura,⁶² cabe mencionar que los compuestos de platino que son utilizados para el tratamiento de diversas neoplasias, el catión Pt(II) es el responsable de la actividad terapéutica.⁶³ Por otra parte desde el punto de vista estructural se ha propuesto que los complejos de diorganoestaño con actividad citotóxica deben poseer una distancia de enlace Sn-N de 2.39 Å,⁶² en este sentido, por medio de los estudios de difracción de rayos-X de monocristal se tiene que dicho parámetro en el compuesto 5a es de 2.218 Å, por lo que dicho argumento no es válido para la familia de compuestos obtenidos para el presente estudio.

6.13.1 Relación Estructura-actividad (SAR)

Tanto para la línea celular MCF-7 y MDA-MB-231, se observa la siguiente tendencia: -Bis(trimetilsilil)metilo > -Cy > -Bu > -Ph > -Oct, es decir, en el complejo **5b** se observa que la homologación de la cadena conduce a una menor citotoxicidad, en comparación al complejo **5a**, debido posiblemente a un aumento en la lipofilia, puesto que el complejo **5b** presenta en ambos casos la menor potencia, en contraste, la presencia del fragmento ciclohexilo en el compuesto **5d** conduce a un aumento de la potencia debido a que dicho fragmento presenta la conformación de silla y por tanto un aumento en el impedimento estérico, así como un menor número de grados de libertad, ya que cuando se restringe la libertad de conformación se consiguen prototipos con afinidad superior por un determinado receptor, a continuación, la introducción del grupo Bis(trimetilsilil)metilo en el complejo **5e** se observa aún mayor potencia. Por su parte, el complejo **5c** con el fragmento fenilo, es decir, con la introducción de grupos aromáticos se observa una disminución en la citotoxicidad, lo que sugiere que la potencia de los complejos está dada mayoritariamente en función del impedimento estérico.

Es decir, el impedimento estérico es el factor que ejerce mayor influencia en la citotoxicidad de los complejos. Por otra parte, con base en los desplazamientos químicos de RMN de ^{119}Sn se observa que el siguiente orden de donación electrónica σ hacia el átomo de estaño: -Ph > -Cy > -*n*-Bu = -*n*-Oct > -Bis(trimetilsilil)metilo,⁶⁰ lo cual se esquematiza en la Figura 6.13.1.1, lo que indica que el efecto electrónico no es el factor predominante en la potencia que presentaron los complejos.

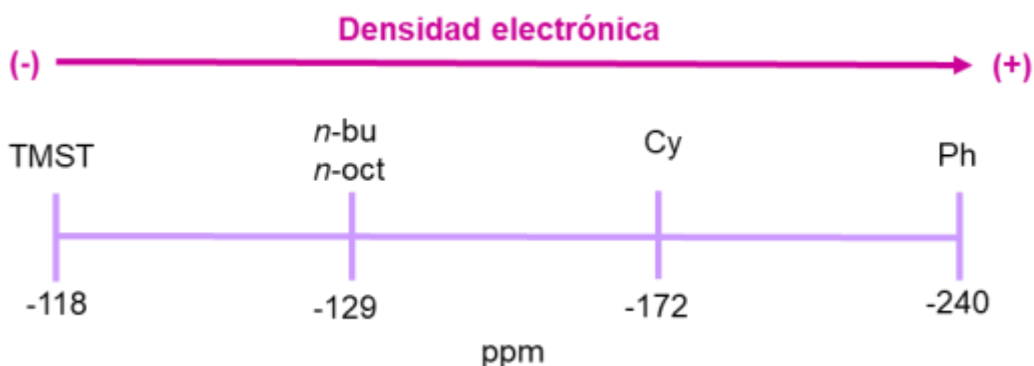


Figura 6.13.1.1 Donación electrónica σ hacia el átomo de estaño con respecto a los desplazamientos químicos de RMN de ^{119}Sn

La respuesta observada de los compuestos **5a-5e** en la línea celular MDA-MB-231, no dependiente del receptor estrogénico, podría sugerir que está involucrado dicho receptor en la actividad biológica, puesto que la potencia es mayor hacia ésta línea celular en comparación a MCF-7, presentándose un comportamiento similar al tamoxifeno (Figura 6.13.1.2) el cual es un principio activo que bloquea el efecto de los estrógenos en las células de cáncer de mama que son positivas a los receptores de hormonas al situarse en el receptor de estrógeno de las células, por lo que una vez que el tamoxifeno llega al receptor, el estrógeno no puede unirse a la célula cancerosa y esta no recibe señales del estrógeno para crecer y multiplicarse.⁶⁴

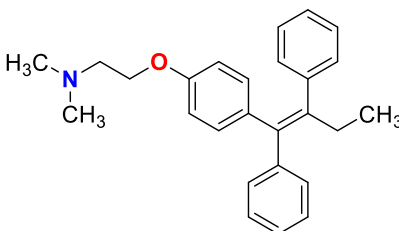


Figura 6.13.1.2 Estructura del tamoxifeno

Cabe mencionar que los complejos obtenidos (**5a-5e**) no presentan relación estructural aparente con el tamoxifeno, sin embargo, en ambos sistemas se observa la presencia de tres anillos.

Finalmente, para los complejos **5a** y **5c-5e**, se observa que la potencia está dada en relación proporcional con el ángulo de enlace C-Sn-C en disolución, observándose que a mayor valor de ángulo mayor citotoxicidad en ambas líneas celulares.

6.13.2 Estudio de la intercalación de los compuestos **5a** y **5d-5e** en el ADN por espectroscopía de fluorescencia

La espectroscopía de fluorescencia es una técnica que permite estudiar la interacción de moléculas pequeñas con el ADN a través del ensayo de desplazamiento de bromuro de etidio (Figura 6.13.2.1), dicho compuesto es un conocido agente intercalante en el ADN. Para determinar si un compuesto con se intercala en el ADN, se procede a preparar una muestra de ADN con bromuro de etidio y posteriormente se expone al compuesto de interés. Si el compuesto en estudio desplaza al bromuro de etidio el compuesto es intercalante.⁶⁵

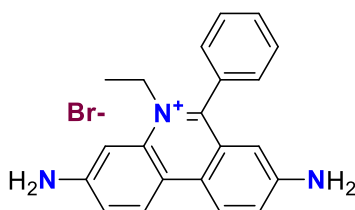


Figura 6.13.2.1 Estructura del bromuro de etidio

Para explorar lo anterior, una herramienta ampliamente utilizada es la espectroscopía de fluorescencia, una técnica altamente selectiva y sensible, cuyo fundamento se basa en la emisión a través de la irradiación de la muestra con la finalidad de que se alcance un estado excitado, asimismo, si la molécula en estudio posee sistemas aromáticos son mayormente susceptibles a presentar dicho fenómeno, debido a la posibilidad de presentar transiciones $\pi-\pi^*$.

La fluorescencia es altamente sensible al entorno químico de la molécula en estudio, en el caso de compuestos que puedan intercalarse en el ADN, como el caso de compuestos que presenten actividad quimioterapéutica, los cambios en la fluorescencia son el resultado de cambios del balance entre fuerzas electrostáticas

e interacciones hidrofóbicas provenientes de tanto de las bases púricas y pirimídicas como de los grupos fosfato presentes en el ADN.

En el presente estudio se evaluaron los compuestos **5c** y **5d-5e**, tomando en cuenta el tipo de sustituyente unido al centro metálico y su respuesta farmacológica y a continuación se presentan los resultados de dicho estudio.

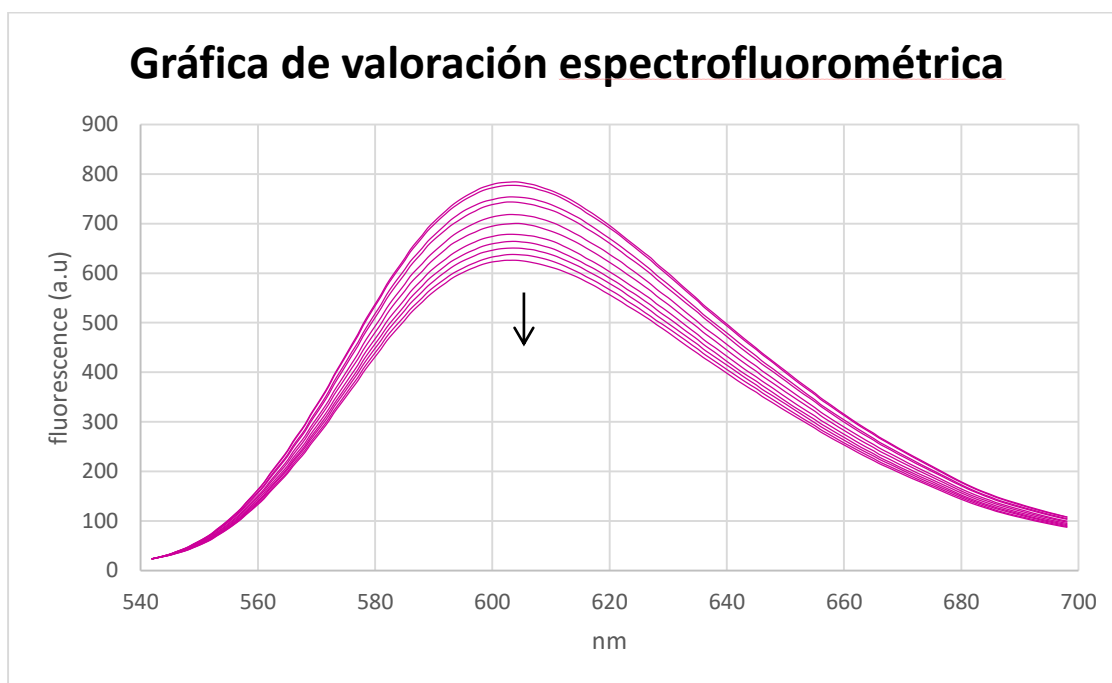


Figura 6.13.2.1 Gráfica de la valoración espectrofluorométrica del compuesto **5c**

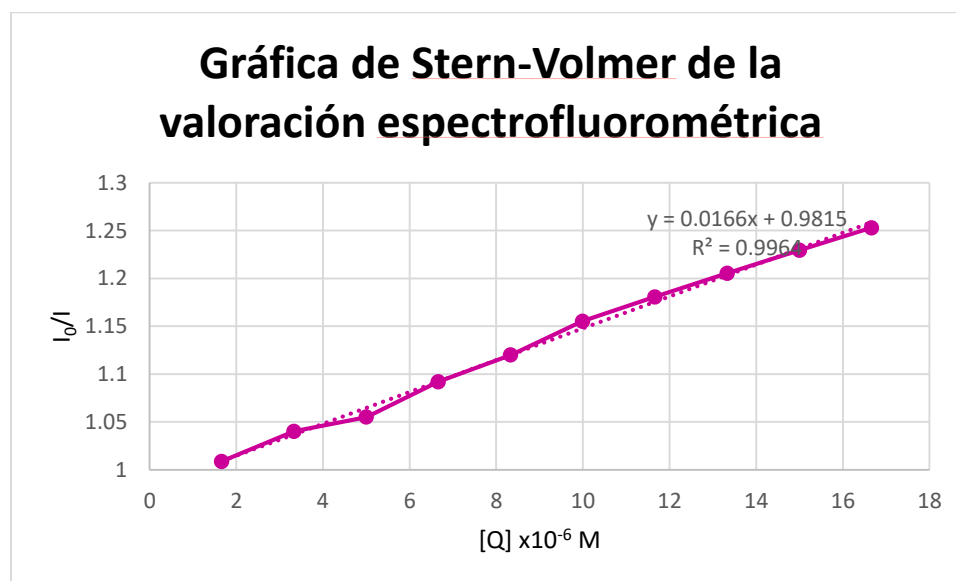


Figura 6.13.2.2 Gráfica de Stern-Volmer de la valoración espectrofluorométrica del compuesto **5c**

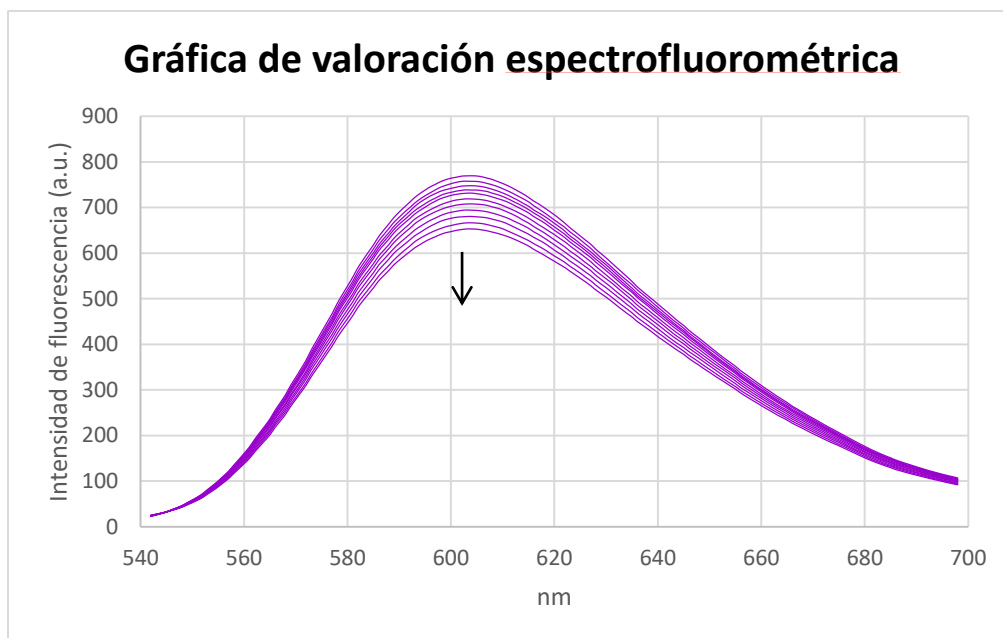


Figura 6.13.2.3 Gráfica de la valoración espectrofluorométrica del compuesto **5d**

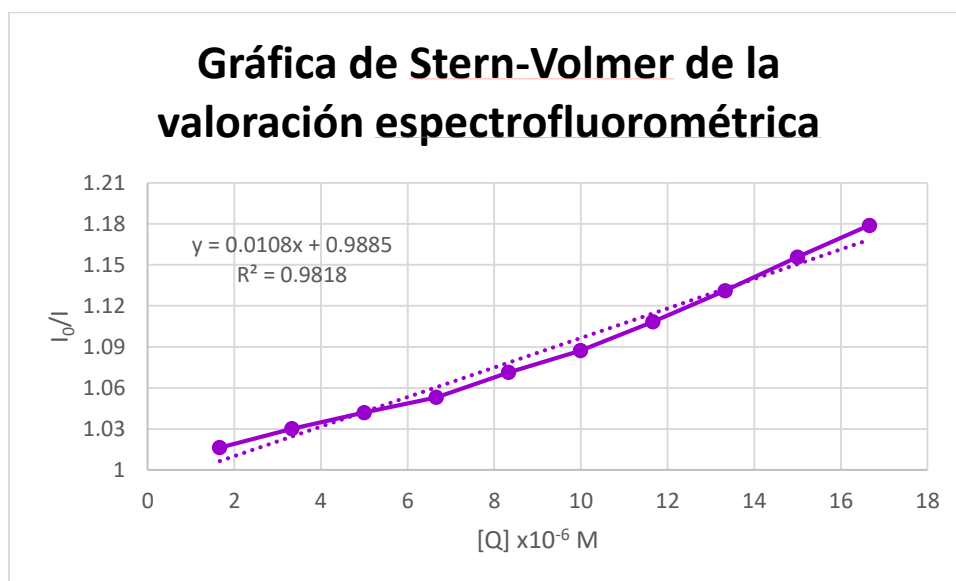


Figura 6.13.2.4 Gráfica de Stern-Volmer de la valoración espectrofluorométrica del compuesto **5d**

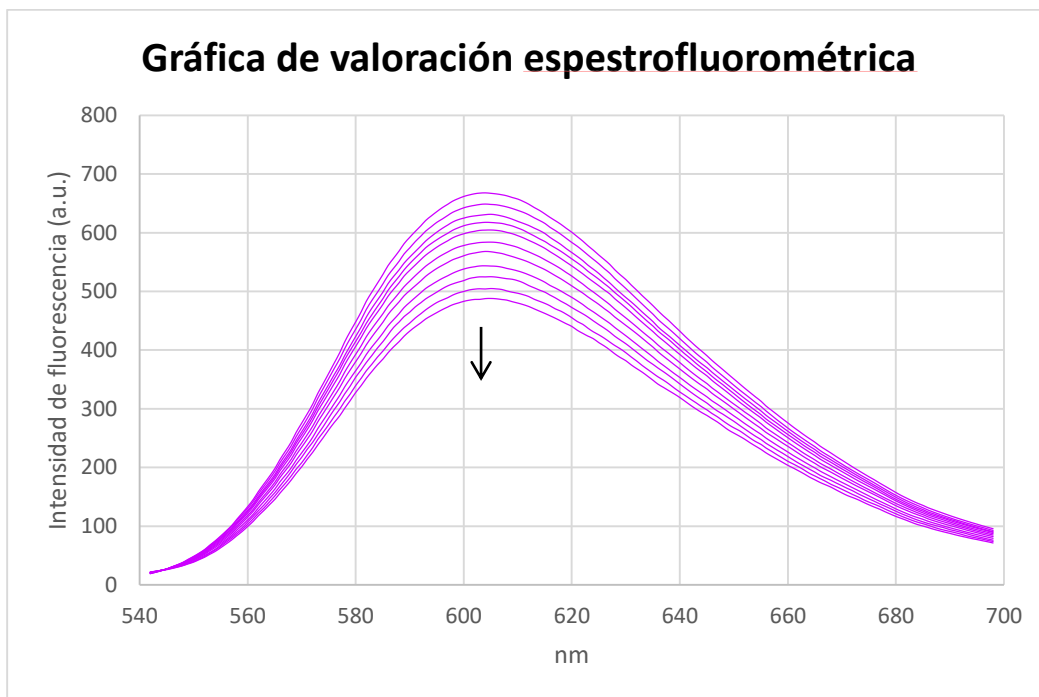


Figura 6.13.2.5 Gráfica de la valoración espectrofluorométrica del compuesto **5e**

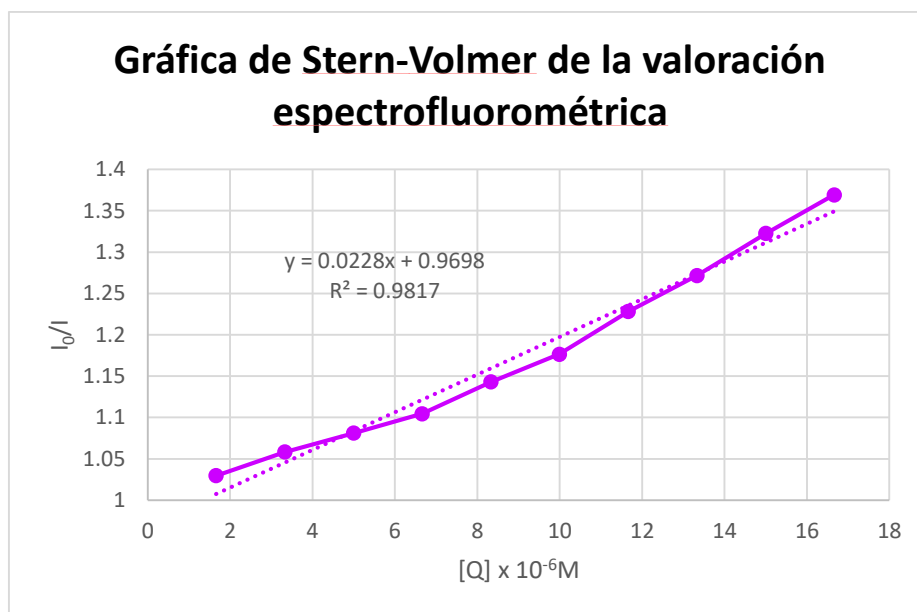


Figura 6.13.2.6 Gráfica de Stern-Volmer de la valoración espectrofluorométrica del compuesto **5e**

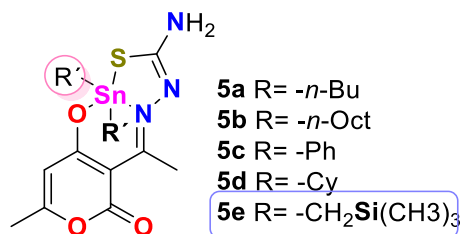
Los resultados de la valoración espectrofluorométrica mostraron que la adición de los compuestos **5c** y **5d-e** a una muestra de complejo bromuro de etidio:ADN, condujo a una disminución de la fluorescencia, lo cual es indicativo que los compuestos propuestos poseen la capacidad de intercalarse en la molécula de ADN. En este contexto, también uno de los posibles mecanismos de acción de los compuestos de diorganoestaño es la interacción con los grupos fosfato presentes en el ADN.⁴⁹

7. CONCLUSIÓN GENERAL

Se observó que el potencial citotóxico de los compuestos está determinado por el fragmento orgánico unido al átomo de estaño, siendo el compuesto **5e** el más citotóxico y selectivo las líneas celulares humanas de cáncer en estudio (MCF-7 y MDA-MB-231). En general los complejos presentaron una mayor citotoxicidad hacia MDA-MB-231.

Con base en los resultados observados la estrategia de optimización más adecuada es el aumento del impedimento estérico alrededor del átomo de estaño, seguido del cierre de anillos, por su parte al hacer tanto la apertura del anillo con el grupo *n*-butilo como la introducción de sustituyentes aromáticos alrededor del átomo de estaño disminuye la potencia. Con base en los resultados, se podría sugerir que está involucrado en la actividad biológica el receptor de estrógenos, ya que cuando se restringe la libertad de conformación se consiguen prototipos con afinidad superior por un determinado receptor, lo anterior se presenta en el siguiente mapa de actividad molecular.

La homologación de la cadena y la introducción de grupos aromáticos alrededor del átomo de estaño. disminuye la potencia en ambas líneas celulares



El compuesto Bis[trimetilsilil]metilo conduce a mayor potencia, además, es más selectivo hacia MDA-MB-231.

7.1 CONCLUSIONES PARTICULARES

- 7.1.1 Se realizó la síntesis del ligante tipo tiosemicarbazona a partir de ácido dehidroacético y tiosemicarbazida.
- 7.1.2 Se sintetizaron los óxidos de dicitclohexilestaño y Bis[(trimetilsili)metil]estaño (IV) como se describe en la literatura.
- 7.1.3 Se logró la síntesis de los complejos de diorganoestaño (IV) mediante una reacción multicomponente a partir de ácido dehidroacético, tiosemicarbazida y el correspondiente óxido de diorganoestaño con los fragmentos de *n*-butilo, *n*-octilo, fenilo, ciclohexilo y Bis(trimetilsilil)metilo.
- 7.1.4 La caracterización de los complejos y del ligante mediante conductividad, espectroscopía UV-Vis, infrarroja, resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , y ^{119}Sn , y espectrometría de masas permitieron establecer la estructura de los compuestos propuestos.
- 7.1.5 Mediante el bioensayo de sulforrodamina B se determinó la actividad citotóxica de los complejos frente a las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos).
- 7.1.6 En el estudio de Estructura-Actividad Cualitativa (SAR) de los complejos de diorganoestaño se observó que tanto la homologación de la cadena como la introducción de grupos aromáticos disminuye la actividad citotóxica, en contraste, el cierre de anillos y el aumento del impedimento estérico aumentan la citotoxicidad, siendo la última la más efectiva, particularmente hacia MDA-MB-231. Por lo anterior podemos pensar que el receptor de estrógenos podría estar involucrado en la actividad citotóxica.
- 7.1.7 La valoración espectrofluorométrica de los complejos **5c** y **5d-5e** mostró que los compuestos poseen la capacidad de intercalarse en el ADN.

8. PERSPECTIVAS

1. Realizar el bioensayo de citotoxicidad con sulforrodamina B en otras líneas celulares cancerosas y evaluar si son más activos para el tratamiento de otro tipo de línea celular humana de cáncer distintas a MCF-7 y MDA-MB-231.
2. Realizar el bioensayo de citotoxicidad con sulforrodamina B en las líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231 en presencia de estrógenos y comparar los resultados con la CI_{50} determinada en ausencia de estrógenos.
3. Realizar la prueba de AMES para determinar la posible mutagenicidad de los compuestos.
4. Realizar un ensayo de toxicidad en un modelo murino y determinar el complejo menos tóxico y que podría ser viable en uso de animales.
5. Evaluar el potencial antineoplásico de los compuestos obtenidos en modelos murinos de mama, leucemia y cáncer de pulmón en caso de que los ensayos de toxicidad lo hagan posible.
6. Determinar el posible sitio de intercalación en el ADN a través de estudios de acoplamiento molecular como *docking*, así como realizar estudios complementarios como la valoración mediante espectroscopía UV-Vis.

9. PARTE EXPERIMENTAL

Todos los reactivos empleados fueron productos comerciales de Aldrich Chemical Company® y los óxidos de dicitclohexil- y bis(trimetilsilil)metilestaño se prepararon mediante el procedimiento descrito en la literatura.⁴¹

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de Fischer-Johns MEL-TEMP II y no están corregidos. Para las determinaciones de conductividad molar se utilizó un conductímetro Hanna HI9033 utilizando como disolvente metanol anhidro. Para llevar a cabo la determinación se prepararon disoluciones con una concentración de 1×10^{-3} M a temperatura ambiente y los resultados se expresan en $\mu\text{S cm}^{-1}$.

Los espectros de absorción UV-Vis se realizaron en un instrumento Agilent Cary 100 UV-Vis empleando metanol anhidro como disolvente con una concentración de 2.04510×10^{-5} M y los máximos de absorción se expresan en nm. Los espectros de IR fueron determinados en un aparato FT-IR NICOLET IS-50 empleando la técnica de ATR (reflexión total atenuada) y las absorciones están expresadas en cm^{-1} .

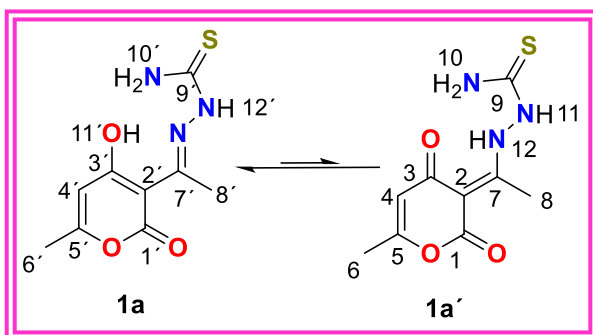
Para los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn se obtuvieron en un espectrómetro BRUKER AVANCE III de 300 MHz utilizando CDCl_3 como disolvente y utilizando como referencia interna el tetrametilsilano (TMS), donde los desplazamientos químicos (δ) están expresados 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) y múltiple (m). Los espectros de masas se determinaron en un aparato JEOL, SX 102 A utilizando la técnica de ionización por análisis directo en tiempo real (DART+) usando como matriz polietilenglicol y los valores entre paréntesis indican la intensidad relativa al pico base donde los datos están expresados en unidades de masa/carga [m/z]⁺.

Finalmente, los estudios de difracción de rayos-X de monocristal se realizaron en un difractómetro BRUKER SMART APEX CCD con una longitud de onda $\lambda(\text{Mo-K}\alpha)=0.71073 \text{ \AA}$ (monocromador de grafito), a $T=298 \text{ K}$ para el complejo **5a**. Las estructuras se resolvieron por métodos directos y los átomos diferentes al hidrógeno se refinaron anisotrópicamente usando la técnica full-matrix least-squares. Los átomos de hidrógeno fueron colocados en posiciones ideales basándose en la hibridación con parámetros térmicos, corregidos 1.2 veces (para C-H) y 1.5 veces (para $-\text{CH}_3$) el valor del átomo fijado. Las estructuras y los refinamientos se desarrollaron utilizando el programa computacional SHELXTL v6.10. Las distancias interatómicas están expresadas en Angstroms (\AA) y los ángulos en grados ($^\circ$); los números entre paréntesis corresponden a la desviación estándar de la última cifra significativa.

9.1 Metodología para la síntesis del ligante tipo tiosemicarbazona (1a)

La síntesis del ligante tridentado **1a** se llevó a cabo haciendo reaccionar ácido dehidroacético y tiosemicarbazida en relación estequiométrica 1:1 usando etanol como disolvente y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 3 horas con agitación constante, al término de las cuales se observa la aparición de un precipitado blanco, el cual fue separado por filtración al vacío. Finalmente, el sólido obtenido fue lavado con etanol y acetona.

Compuesto 1a



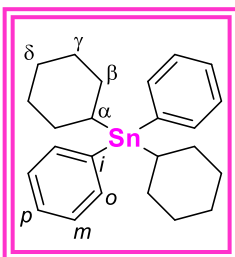
Para la síntesis del ligante **1a** se hizo reaccionar 0.1084 g de tiosemicarbazida (1.1894 mmol) y 0.2000 g de ácido dehidroacético (1.1894 mmol). Posteriormente se obtuvo 0.22 g (75%) de un sólido amorfo color amarillo que funde 169-171°C;

IR (ATR) cm^{-1} : 3380 $\nu(\text{N-H})$, 3173 $\nu(\text{C-OH})$, 3079 $\nu(\text{C=S})$, 1678,1625 $\nu(\text{COO})$, 1595 $\nu(\text{C=N})$; RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 2.06 (3H,s,H-8'), 2.15 (3H, d, $J=0.60$ Hz, H-6), 2.21 (3H, d, $J=0.90$ Hz, H-6'), 2.44 (3H, s, H-8'), 5.94 (1H, s, H-4'), 6.07 (1H, d, $J=0.90$ Hz, H-4), 15.20 (1H, s, H-11'); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 181.42 (C-9'), 178.5 (C-9), 167.4 (C-1'), 167.4 (C-1), 163.9 (C-5'), 163.9 (C-5), 163.7 (C-3'), 162.7 (C-3), 161.8 (C-7'), 143.6 (C-7), 104.7 (C-4), 100.3 (C-4'), 96.8 (C-2'), 96.6 (C-2), 23.1 (C-8), 20.0 (C-6) 19.8 (C-6'), 17.01 (C-8'); EM: (DART⁺) [m/z] (%): [M^++1 , 242] (100); EM-AR (DART⁺) m/z : 241.2650 (Calc. para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$).

9.2 Metodología general para la síntesis de los óxidos de dicitclohexilestaño y Bis[(trimetilsilil)metil]estaño

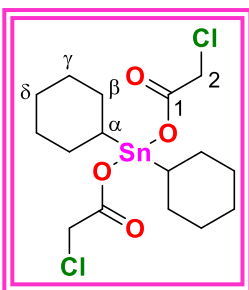
Para la síntesis de los óxidos **4a** y **4b** se sintetizaron los reactivos de Grignard del clorociclohexano y 1-clorometiltrimetilsilano, los cuales se hicieron reaccionar con cloruro de difenilestaño para así obtener los intermediarios **2a-2b**. Posteriormente se agregó ácido cloroacético en una relación estequiométrica 1:2; y se calentó a 160°C durante 20 minutos para después adicionar 30 ml de hexano calentando la mezcla de reacción a reflujo durante una hora, a continuación el sólido se filtró por gravedad y el disolvente fue destilado utilizando un rotavapor para obtener los intermediarios **3a** y **3b** los cuales fueron disueltos en 140 ml de éter etílico y se adicionaron 25 ml de una solución de hidróxido de sodio al 10%, agitando la mezcla de reacción durante una hora. El precipitado resultante fue lavado con agua destilada y acetona para obtener los óxidos de diorganoestaño impedidos estéricamente **4a-4b** como sólidos blancos, los cuales fueron secados a 100°C durante 24 horas.⁴¹

Diciclohexildifenilestaño (2a)



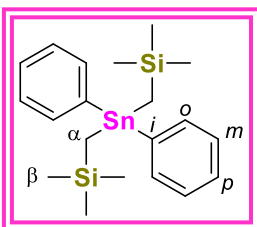
Para la síntesis del compuesto (**2a**) se hicieron reaccionar 20 mL de clorociclohexano (1.6 mmol), 3.64 g de magnesio (1.5 mmol) y 20.6 g (0.6 mmol) de cloruro de difenilestaño disuelto en 50 mL de THF anhidro obteniéndose 11.1g (42%) de un sólido amorfo color blanco que funde 85-90°C; ¹H RMN (300.52, CDCl₃) δ: 1.36-2.44 (22H, m, H-α, H-β, H-γ, H-δ); ¹³C RMN (75.57, CDCl₃) δ: 139.9 (C-*i*, ¹J(^{119/117}Sn-¹³C)=386.16 Hz, 374.83 Hz), 137.5 (C-*m*, ³J(¹¹⁹Sn-¹³C)=29.47 Hz), 128.3(C-*p*, ⁴J(¹¹⁹Sn-¹³C)=10.58 Hz), 128.2(C-*o*, ²J(^{119/117}Sn-¹³C)=41.56 Hz, 40.05 Hz), 32.03(C-β, ²J(¹¹⁹Sn-¹³C)=17.38 Hz), 29.2(C-α, ¹J(^{119/117}Sn-¹³C)=61.97, 58.24 Hz), 27.84(C-δ), 27.03(C-γ, ³J(¹¹⁹Sn-¹³C)=6.80 Hz); ¹¹⁹Sn de RMN (112.04 MHz, CDCl₃) δ: -106.

Bis(cloroacetato) de dicitclohexilestaño (3a)



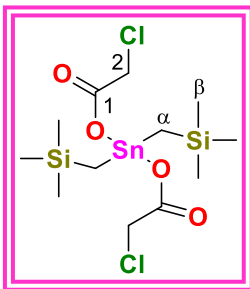
Para la síntesis del compuesto **3a** se hicieron reaccionar 8.78 g de dicitclohexildifenilestaño (0.2 mmol) y 3.78 g de ácido cloroacético (0.4 mmol) obteniendo 2.10 g (22%) de un sólido amorfo blanco que funde 91-93°C; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 1.36-2.44 (22H, m, H- α , H- β , H- γ , H- δ), 4.17(4H,s,H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : 176.6 (C-1), 44.6 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=489.69$ Hz, 467.02 Hz), 41.1(C-2), 29.7 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=22.67$ Hz), 28.5 (C- β , $^2J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=104.28$ Hz 99.75 Hz), 26.3 (C- δ , $^4J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=12.85$ Hz); ^{119}Sn de RMN(112.04 MHz, CDCl_3 , ppm) δ : -188.

Bis[(trimetilsilil)metil]difenilestaño (2b)



Para la síntesis del compuesto **2b** se hicieron reaccionar 23 ml de (clorometil)trimetilsilano (1.6 mmol), 3.64 g de magnesio (1.5 mmol) y 20.6 g (0.6 mmol) de cloruro de difenilestaño disuelto en 50 ml de THF anhidro obteniéndose 11.1 g (42%) de un sólido amorfo blanco que funde 245-247°C; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.00(18H, s, H- β), 0.30 (4H, s, H- α), 7.34-7.56(10H, m, H- α , H- m , H- p); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 139.8(C- i , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=476.09$ Hz, 454.93 Hz), 134.9 (C- m , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=37.03$ Hz), 126.8(C- p , $^4J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=11.34$ Hz), 126.5 (C- o , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=48.36$ Hz), 0.00 (C- β), -5.25 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=792.70$, 793.49 Hz); ^{119}Sn de RMN(112.04 MHz, CDCl_3) δ : -48.

Bis(cloroacetato) de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (3b)

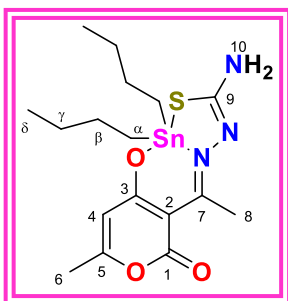


Para la síntesis del compuesto **3b** se hicieron reaccionar 8.94 g de bis[(trimetilsilil)metil]difenilestaño (0.2 mmol) y 3.78 g de ácido cloroacético (0.4 mmol) obteniéndose 2.10 g (22%) de un sólido amorfo blanco que funde 53-54°C; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.00(18H, s, H- β), 0.64 (4H, s, H- α), 3.98 (4H, s, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 175.3 (C-1), 40.3 (C-2), 9.47 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=448.89, 426.21$ Hz), 0.00 (C- β); ^{119}Sn de RMN (112.04 MHz, CDCl_3) δ : -77.

9.3 Procedimiento general para la obtención de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados de ácido dehidroacético y tiosemicarbazida

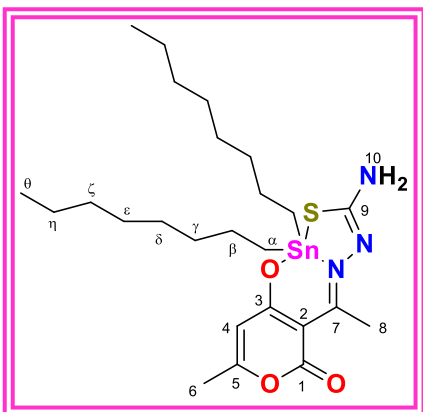
En aproximadamente 30 ml de una mezcla tolueno:metanol (4:1 v/v) se adicionó ácido dehidroacético, tiosemicarbazida y el correspondiente óxido de diorganoestaño (IV) en relación estequiométrica (1:1:1) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante ocho horas con agitación constante para los complejos con los fragmentos *n*-butilo, *n*-octilo y Bis(trimetilsilil)metilo, en tanto para los análogos de difenil- y dicitclohexilestaño, dicho periodo fue de 48 horas. Posteriormente la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente fue destilado a presión reducida para obtener los complejos **5a** y **5c-5e** como sólidos amorfos amarillos, los cuales son solubles en disolventes orgánicos comunes (acetona, acetato de etilo, CH_2Cl_2 , EtOH y MeOH), mientras el complejo **5b** con el fragmento octilo unido al átomo de estaño, fue obtenido como un aceite de color amarillo.

Compuesto 5a



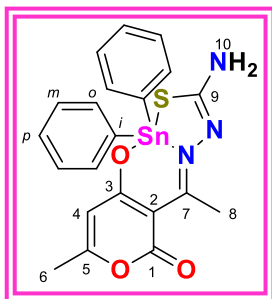
Para la síntesis del complejo **5a** se hicieron reaccionar 0.2000g de ácido dehidroacético (1.1894 mmol), 0.1084g de tiosemicarbazida (1.1894 mmol) y 0.2961g de óxido de dibutilestano (1.1894 mmol); obteniéndose 0.4967 g (79%) de un sólido amorfo color amarillo que funde 135-137°C; Δ_M (1×10^{-3} M), metanol): 11 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 217 (17648) $\pi\text{-}\pi^*$ (Ligante), 271 (9470) $\pi\text{-}\pi^*$ (C=N), 363 (6161) $n\text{-}\pi^*$ (C=N); IR (ATR) cm^{-1} : 3373, 3282 $\nu(\text{N-H})$, 1670 $\nu(\text{COO})$, 1638 $\nu(\text{C=N})$, 1332 $\nu(\text{C-O}_{\text{pirona}})$, 1244 $\nu(\text{C-S})$, 683 $\nu(\text{Sn-O})$, 520 $\nu(\text{Sn-C})$, 432 $\nu(\text{Sn-N})$, 314 $\nu(\text{Sn-S})$; RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (6H, t, $J=7.21$ Hz, H- δ), 1.32 (4H, tq, $J=1.50$, $J=7.51$ Hz, H- γ), 1.48-1.54 (4H, m, H- α), 1.59-1.70 (4H, m, H- β), 2.19 (3H, d, $J=0.90$ Hz, H-6), 2.64 (3H, s, H-8), 4.98 (2H, s, H-10), 5.74 (1H, d, $J=0.90$ Hz, H-4); RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 178.2 (C-1), 168.6 (C-7), 165.1 (C-9), 163.7 (C-3), 163.1 (C-5), 105.7 (C-4), 99.1 (C-2), 27.4 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=29.47$ Hz), 26.5 (C- β , $^2J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=90.68$, 86.91 Hz), 24.2 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=556.91$, 550.90 Hz), 22.1 (C-8), 19.9 (C-6), 13.6 (C- δ); RMN de ^{119}Sn (112.04 MHz, CDCl_3) δ : -129; RMN de ^{119}Sn (112.04 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -173; MS: (DART⁺) [m/z] (%): [M^{+1} , 474] (100); EM-AR (DART⁺) [m/z]: 474.0873 (Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{SnS}$); Observada: 474.0884.

Compuesto 5b



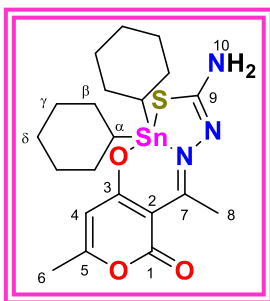
Para la síntesis del complejo **5b** se hicieron reaccionar 0.200g de ácido dehidroacético (1.1894 mmol), 0.1084g de tiosemicarbazida (1.1894 mmol) y 0.6679 g de óxido dioctilestaño (IV) (1.1894 mmol), aceite color amarillo claro; Δ_M (1×10^{-3} M), metanol): 21.7 cm^{-1} (no electrolito); UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 217 (20183) π - π^* (Ligante), 305 (10321), π - π^* (C=N), 362 (6777) n - π^* (C=N); IR (ATR) cm^{-1} : 3222, 3179 ν (N-H), 1697 ν (COO), 1544 ν (C=N), 1354 ν (C-O_{pirona}), 1234 ν (C-S), 695 ν (Sn-O), 523 ν (Sn-C), 441 ν (Sn-N), 325 ν (Sn-S); RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (6H, t, $J=6.91$ Hz, H- θ), 1.26 (20H, s_{ancho} , H- β , H- ϵ , H- δ , H- ζ , H- η), 1.47-1.54 (4H, m, H- α), 1.61-1.68 (4H, m, H- γ), 2.19 (3H, d, $J=0.60$ Hz, H-6), 2.64 (3H, s, H-8), 4.97 (2H, s, H-10), 5.73 (1H, d, $J=0.90$ Hz, H-4); RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 178.2 (C1), 168.6 (C-7), 165.1 (C-9), 163.7 (C-3), 163.1 (C-5), 105.7 (C-4), 99.1 (C-2), 33.5 (C- β , $^2J(^{13}\text{C}-^{119/117}\text{Sn})=84.64, 81.62$ Hz), 31.8 (C- η), 29.2 (C- δ , $^4J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})=15.87$ Hz), 29.1 (C- ϵ), 25.3 (C- γ , $^3J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})=29.47$ Hz), 24.6 (C- α , $^1J(^{13}\text{C}-^{119/117}\text{Sn})=549.39, 525.21$ Hz), 22.7 (C- ζ), 22.1 (C-13), 19.9 (C-12), 14.1 (C- θ); RMN de ^{119}Sn (112.04 MHz, CDCl_3) δ : -129; RMN de ^{119}Sn (112.07 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -170; EM: (DART⁺) [m/z] (%): [M^{++1} , 586] (100); EM-AR (DART⁺) m/z : 586.2125 (Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_3\text{SnS}$); Observada: 586.2139.

Compuesto 5c



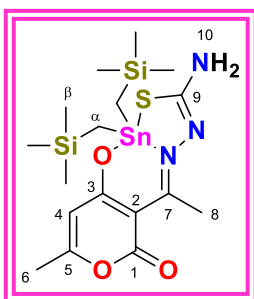
Para la síntesis del complejo **5c** se hicieron reaccionar 0.200g de ácido dehidroacético (1.1894 mmol), 0.1084g de tiosemicarbazida (1.1894 mmol) y 0.3436 g de óxido difenilestaño (IV) (1.1894 mmol), obteniéndose 0.5085g (83%) de un sólido amorfo color amarillo claro que funde 85-90 °C; Λ_M (1×10^{-3} M), metanol): 45 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 219 (85244) $\pi-\pi^*$ (aromático), 284 (9069) $\pi-\pi^*$ (aromático), 371 (5627) $\pi-\pi^*$ (C=N), 439 (10743) $n-\pi^*$ (C=N); IR (ATR) cm^{-1} : 3312, 3177 $\nu(\text{N-H})$, 1694 $\nu(\text{COO})$, 1595 $\nu(\text{C=N})$, 1354 $\nu(\text{C-O}_{\text{pirona}})$, 1230 $\nu(\text{C-S})$, 693 $\nu(\text{Sn-O})$, 527 $\nu(\text{Sn-C})$, 439 $\nu(\text{Sn-N})$, 326 $\nu(\text{Sn-S})$; RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 2.18 (3H, d, $J=0.60$ Hz, H-6), 2.68 (3H, s, H-8), 5.07 (2H, s, H-10), 5.94 (1H, d, $J=0.60$ Hz, H-4), 7.40-7.42 (6H, m, H-*o*, H-*p*), 7.83-7.86 (2H, m, H-*o*); RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 178.4 (C-1), 169.6 (C-7), 163.53 (C-5), 163.47 (C-3), 163.28 (C-9), 139.9 (C-*i*, $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=902.31, 870.56$ Hz), 135.9 (C-*m*, $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=58.19$ Hz), 130.5 (C-*p*, $^4J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=16.63$ Hz), 128.9 (C-*o*, $^2J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=84.64, 81.62$ Hz), 105.9 (C-4), 99.5 (C-2), 22.6 (C-8), 19.9 (C-6); RMN de ^{119}Sn (112.04 MHz, CDCl_3) δ : -240; RMN de ^{119}Sn (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -184; EM: (DART $^+$) [m/z] (%): [$\text{M}^++1, 514$] (100); EM-AR (DART $^+$) m/z : 514.0247 (Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{SnS}$); Observada: 514.0246.

Compuesto 5d



Para la síntesis del complejo **5d** se hicieron reaccionar 0.200g de ácido dehidroacético (1.1894 mmol), 0.1084g de tiosemicarbazida (1.1894 mmol) y 0.5566 g de óxido dicitclohexilestaño (IV) (1.1894 mmol), obteniéndose 0.3916 g (57%) de un sólido amorfo color ocre que funde 80-90 °C; Δ_M (1×10^{-3} M), metanol): 42 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 212 (22955) $\pi\text{-}\pi^*$ (Ligante), 272 (9324) $\pi\text{-}\pi^*$ (C=N), 369 (6234) $n\text{-}\pi^*$ (C=N); IR (ATR) cm^{-1} : 3384 $\nu(\text{N-H})$, 1707 $\nu(\text{COO})$, 1580 $\nu(\text{C=N})$, 1350 $\nu(\text{C-O}_{\text{pirona}})$, 1229 $\nu(\text{C-S})$, 696 $\nu(\text{Sn-O})$, 527 $\nu(\text{Sn-C})$, 439 $\nu(\text{Sn-N})$, 323 $\nu(\text{Sn-S})$; RMN de ^1H (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 1.44-2.25 (22H, m, H- δ), 2.28 (3H, s, H-6), 2.76 (3H, s, H-8), 5.08 (2H, s, H-10), 5.86 (1H, d, $J=0.80$ Hz, H-4); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ : 176.8 (C-1), 166.8 (C-7), 163.5 (C-3), 162.3 (C-5), 161.4 (C-9), 104.3 (C-4), 97.6 (C-2), 40.4 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn-}^{13}\text{C})=532.28, 519.92$ Hz), 28.66, 28.87 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn-}^{13}\text{C})=16.09$ Hz), 27.09, 27.09 (C- β , $^2J(^{119}\text{Sn-}^{13}\text{C})=95.59$ Hz), 25.00 (C- δ), 20.5 (C-8), 18.3 (C-6); RMN de ^{119}Sn (147.52 MHz, CDCl_3) δ : -172; RMN de ^{119}Sn (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -184; EM-AR (DART+) m/z : 526.1183 (Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{SnS}$); Observada: 526.1192.

Compuesto 5e



Para la síntesis del complejo **5e** se hicieron reaccionar 0.1088g de ácido dehidroacético (0.6469 mmol), 0.0589g de tiosemicarbazida (0.6469 mmol) y 0.2000 g de óxido Bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV) (0.6469 mmol), obteniéndose 0.1108 g (57%) de un sólido amorfo color ocre que funde 80-90 °C; Λ_M (1×10^{-3} M), metanol): 11.6 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 210 (52560) $\pi-\pi^*$ (Ligante), 265 (24808) $\pi-\pi^*$ (C=N), 369 (20794) $n-\pi^*$ (C=N); IR (ATR) cm^{-1} : 3317, 3180 $\nu(\text{N-H})$, 1696 $\nu(\text{COO})$, 1595 $\nu(\text{C=N})$, 1320 $\nu(\text{C-O}_{\text{pirona}})$, 1246 $\nu(\text{C-S})$, 827 $\nu(\text{Si-CH}_3)$, 689 $\nu(\text{Sn-O})$, 523 $\nu(\text{Sn-C})$, 437 $\nu(\text{Sn-N})$, 324 $\nu(\text{Sn-S})$; RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.00 (18H, s, H- β), 0.30, 0.53 (4H, AB, $J=12.62$ Hz, H- α), 2.12 (3H, d, $J=0.60$ Hz, H-6), 2.59 (3H, s, H-8), 4.91 (2H, s, H-10), 5.64 (1H, d, $J=0.60$ Hz, H-4); RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 176.7 (C-1), 167.9 (C-7), 163.6 (C-3), 162.6 (C-9), 162.5 (C-5), 104.6 (C-4), 99.7 (C-2), 21.3 (C-8), 18.7 (C-6), 9.87 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=448.13$, 428.48 Hz), 0.00 (C- β); RMN de ^{119}Sn (112.04 MHz, CDCl_3) δ : -118; RMN de ^{119}Sn (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -129; MS: (DART $^+$) [m/z] (%): [M^++1 , 534] (63); EM-AR (DART $^+$) m/z : 534.0725 (Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{SnSi}_2\text{S}$); Observada: 534.0723.

9.4 Procedimiento de ensayo de citotoxicidad por método de Sulforrodamina B (SRB)

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

Las líneas celulares humanas de cáncer utilizadas fueron las siguientes:

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

Así como la células no cancerosa:

- COS-7: riñón de mono

Las líneas celulares humanas de cáncer con las que se trabajó tienen distinto tiempo de duplicación y con base a ello se estableció la densidad del inóculo. (Tabla 9.4)

Estas líneas forman parte del panel NCL (National Cancer Institute, USA) y se adaptaron al medio de cultivo RPM1-1640 (Medio Roswell Park Memorial Institute), adicionado con suero fetal bovino al 10%, una solución de antibióticos-antimicóticos (100x, Gibco) al 1% y 2 μ M de glutamina.

TABLA 9.4 Tiempo de duplicación de las líneas celulares utilizadas

Línea celular	Procedencia	Células/ Pozo	Tiempo de duplicación (h)
MCF-7	mama	5,000	25.6
MDA-MB-231	mama	10,000	39.5
COS-7	Riñón de mono	10,000	23.5

Es importante mencionar que con excepción de la línea celular K-562, las restantes se adhieren a las botellas de cultivo y para su cosecha se adicionó 1 mL de tripsina-EDTA al 0.25%. Una vez que se desprendieron del sustrato plástico de la botella de cultivo, se les adicionaron 5 mL del medio de cultivo para inactivar la tripsina.

Las células en suspensión se depositaron en tubos cónicos y se sometieron a centrifugación durante 2 minutos. Una vez 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 con 10 μ L de azul de tripano al 4%, un colorante orgánico supravital que permite distinguir las células viables y las no viables.

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 las 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 24h a 37 °C en una atmósfera de 5% de CO₂ en el aire y 100% de humedad relativa. Para realizar un cernimiento primario de los compuestos, se utilizó una concentración de 1 μ M en el pozo y todas las muestras se solubilizaron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 20 μ M.

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

Una vez concluido el tiempo de incubación, se desechó el sobrenadante lavando las placas tres veces con agua destilada, dejándolas secar a temperatura ambiente.

El teñido de las células fijadas al sustrato del pozo se realizó agregando a cada pozo 100 μ L de una solución de sulforrodamina B al 0.4% de ácido acético por 30 minutos a temperatura ambiente, la SRB no unida se removi6 con lavados de ácido acético al 1% y la placa se dejó secar a la intemperie durante 24 horas.

A las placas teñidas se les agregaron 100 μ L de una solución amortiguadora de (hidroximetil) aminometano (TRIS) 10 μ M y se agitaron durante 10 minutos para favorecer la disolución del complejo. Por último, se midió la densidad óptica (DO) en un lector de microplacas (BIOTEK) a una longitud de onda de 515 nm.

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

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

9.5 Valoración espectrofluorométrica de los complejos 5c-5e con ADN

Los ensayos de actividad citotóxica se llevaron a cabo en el laboratorio de biología molecular del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); bajo la dirección de la Dra. Patricia Cano Sánchez, utilizando el ensayo de desplazamiento de bromuro de etidio.

Para la valoración espectrofluorométrica se preparó una solución stock de ADN de esperma de salmón disolviendo 5 mg de ADN en 10 mL de buffer Tris-HCl y NaCl 5 mM respectivamente a pH 7.4. A continuación, se determinó la relación de absorbancia A_{260}/A_{280} en el ultravioleta, dicha relación fue de 1.83 lo que indica que el ADN está lo suficientemente libre de proteínas y la concentración de ADN fue calculada por espectrofotometría de UV usando el coeficiente de absorción molar $6600 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ a 260 nm. Posteriormente, la solución stock fue diluida hasta obtener una solución con una concentración de 4 mM; por otro lado, los compuestos **5c-5e** fueron diluidos en dimetilsulfóxido en concentraciones de $2.55 \times 10^{-6} \text{ M}$, respectivamente.

Para obtener información sobre la interacción de los compuestos con el ADN se realizó el ensayo competitivo con bromuro de etidio (EB) el cual se llevó a cabo en una solución buffer de Tris-HCl y NaCl 5 mM a pH 7.4, utilizando una celda de 1 cm manteniendo una concentración fija del complejo EB-DNA a $5 \times 10^{-5} \text{ M}$. A continuación se procedió a agregar el complejo correspondiente en cantidad de $1 \mu\text{L}$ y antes de la medición de fluorescencia se dejó que la muestra alcanzara el equilibrio. Los espectros de fluorescencia se registraron con un espectrofluorómetro Agilent Cary Eclipse a 25°C en el intervalo comprendido entre 540 y 700 nm, con una frecuencia de excitación de 520 nm.⁶⁶

REFERENCIAS

1. Mjos, K. D.; Orvig, C. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4540–4563.
2. Galván-Hidalgo, J.M.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Hernández Ortega, S.; Gómez, E.; *J. Organomet. Chem.* **2017**, 848, 332-343.
3. Syed A. S.N.; Kamaludin, N.F.; Awang, N.; Chan, K.M. *Front. Chem.* **2021**, 9, 657599.
4. Davies, A. G.; Gielen, M.; Pannell, K. H.; Tiekink E. R. T. *Tin Chemistry Fundamentals, frontiers and applications*. John Wiley & Sons, Inc. Wiltshire, 2008; pp 3.
5. Bantia, C. N.; Hadjikakoua, S. K.; Sismanoglub, T., Hadjiliadi, N. *J. Inorg. Biochem.* **2019**,194,114-152.
6. Nath, M.; Saini, P. K. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 7077–7121.
7. Muleta, F.; Alansi, T.; Eswaramoorthy, R. *J. Nat. Sci. Res.* **2019**, 9, 33-46.
8. Zaffiri, L.; Gardner, J.; Toledo-Pereyra, L. H. *J. Invest. Surg.* **2012**, 25, 66-77.
9. Ronconi, L.; Sadler, P. J. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 1633-1648.
10. Guo, Z.; Sadler, P. J. *Angew. Chemie Int. Ed.* **1999**, 38, 1512-1531.
11. Zoubi, W. A.; Al-Hamdani, A. A. S.; Kaseem, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2016**, 30, 810-817.
12. Alvarez, N.; Kramer, M. G.; Ellena, J.; Costa-Filho, A.; Torre, M. H.; Facchin, G. *Cancer Rep. Rev.* **2018**, 2, 1-5.
13. Sánchez, V. F.; Mina, M.; Armenia, J.; Chatila, W. K.; Luna, A., La, K. C.; Dimitriadoy, S.; Liu, D. L.; Kantheti, H. S.; Saghafinia, S.; Chakravarty, D.; Daian, F.; Gao, Q.; Bailey, M. H.; Liang, W. *Atlas. Cell.* **2018**, 173, 321-377.
14. Miller, K. D.; Siegel, R. L.; Lin, C. C.; Mariotto, A. B.; Kramer, J. L.; Rowland, J. H. *CA. Cancer J. Clin.* **2016**, 66, 271-289.
15. Ghosh, S. *Bioorg. Chem.* **2019**, 88, 102925.
16. Natile, G.; Coluccia, M. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 216, 383-410.
17. Brabec, V.; Kasparkova, J. *Drug Resist. Updat.* **2005**, 8, 131-146.
18. Holzer, A.K.; Manorek, G. H.; Howell, S.B. *Mol. Pharmacol.* **2006**, 4, 1390-1394.

19. Wheate, N. J.; Walker, S.; Craig, G. E.; Oun, R. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 8113-8127.
20. Dilruba, S.; Kalayda, G.V. *Chemother. Pharmacol.* **2016**, 77, 1103-1124.
21. Aminzadeh, M.; Saeidifar, M.; Mansouri-Torshizi, H. *J. Mol. Struct.* **2020**, 1215, 128212.
22. Johnstone, T.C.; Suntharalingam, K.; Lippard, S.J. *Phil. Trans. R. Soc.* **2015**, 373, 20140185.
23. Davies, A. G.; Gielen, M.; Pannell, K. H.; Tiekink E. R. T. *Tin Chemistry Fundamentals, frontiers and applications*. John Wiley & Sons, Inc. Wiltshire, 2008; pp 3.
24. Cotton, F.A.; Wilkinson, G.; Gaus, P.L. *Basic Inorganic Chemistry*. John Wiley & Sons, Inc. Toronto, 1994; pp 383.
25. Mancilla, T. Compuestos Orgánicos de estaño, Posibles agentes antitumorales. La química inorgánica en el tratamiento del cáncer, IV coloquio facultad de química. UNAM. **1994**, 43-56.
26. Poller, R. C. *J. Organomet. Chem.* **1965**, 3, 321-329.
27. Clark, E. A.; Sterritt, R.M.; Lester J.N. *Environ. Sci. Technol.*, **1998**, 22, 600-604.
28. Dubey, S.K. *Appl. Organomet. Chem.* **2003**, 17, 3-8.
29. Devi, J.; Yadav, J.; Singh, N. *Res Chem Intermed.* **2019**, 45, 3943–3968.
30. Uddin, M.N.; Ahmed, S.S.; Alam, S.M.R. *J. Coord. Chem.* **2020**, 3109-3149.
31. Malik, M. A.; Dar, O. A.; Gull, P.; Wani, M. Y.; Hashmi, A.A. *Med. Chem. Comm.* **2018**, 9, 409-436.
32. Belowich, M.E.; Stoddout, J.F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2003-2024.
33. Lin, Y.; An, W.; Ge, X.; Liu, M.; Wang, Y.; Liu, X.; Tian, I. *J. Coord. Chem.* **2019**, 72, 987-1001.
34. Galván-Hidalgo, J.M.; Chans, G.M.; Ramírez-Apan, T.; Camacho-Nieto, A.; Hernández-Ortega, S.; Gómez, E. *Appl. Organomet. Chem.* **2016**, 31, e3704.
35. Sarkar, B.; Choudhury, A. K.; Roy, A.; Biesemans, M.; Williem, R.; Ng, S.W.; Tiekink E. R.T. *Appl. Organomet. Chem.* **2010**, 24, 842-852.

36. Lee, S.M.; Ali, M.H.; Sim, K.S.; Abdul-Malek, S.N.; Mun-Lo, K. *Inorg. Chim. Acta.* **2013**, 406, 272-278.
37. Liu, Q.; Xie, B.; Lin, S.; Liao, Q.; Deng, R.; Zhaohua, Y. *J. Chem. Sci.* **2019**, 131, 5-8.
38. Md-Yusof, E.N.; Page, A.J.; Sakoff, J.A.; Simone, M.I.; Veerakumasivam, A.; Tiekink, E.R.T.; Ravoof, T.B.S.A. *Polyhedron*, **2020**, 189, 1-12.
39. Wang, Q.; Ding, R.; Wen, X.; Yin, F. *J. Assoc. Arab Uni. basics Appl. Sci.* **2013**, 188, 895-903.
40. Casas, J.S.; Rodríguez-Argüelles, M.C.; Russo, U.; Sánchez, A.; Sordo, J.; Vázquez López, A.; Pinelli, S.; Lunghi, P.; Bonati, A.; Albertini, R. *J. Inorg. Biochem.* **1998**, 69, 283-292.
41. Pellerito, L.; Nagy, L. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 224, 111-150.
42. Kumari, R.; Barnejee, S.; Roy, P.; Nath, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, 34, e5283.
43. Lexing, C.; Liping, W.; Wugai, A.; Ruil, W.; Laijin, T. *Inorg. Nano-Met. Chem.* **2020**, 50, 872–879.
44. Sarkar, B.; Choudhury, A.K.; Roy, A.; Biesemans, M.; Willem, R.; Ng, S.W.; Tiekink, E.R.T. *Appl. Organomet. Chem.* **2010**, 24, 842-852
45. Qian, L.; Bo, X.; Sen, L.; Qihua, L.; Ruihong, D.; Yan, Z. *J. Chem. Sci.* **2019**, 131, 73-81.
46. McMurry, John. *Organic Chemistry*, Thomson Brooks Cole: Vermont, 2008; pp 264-270.
47. Teruel, J.A.; Ortiz, A.; Aranda, F.J. *Appl. Organomet. Chem.* **2004**, 18, 111–116.
48. Billingsley, M.L.; Yun, J.; Reese, B.E.; Davidson, C.E.; Buck-Koehntop, B.A.; Veglia, G.; *J. Cell. Biochem.* **2006**, 98, 243–250.
49. Li, Q.; Yang, P.; Wang, H.; Guo, M. *J. Inorg. Biochem.* **1996**, 64, 181-195.
50. Avendaño-López C. *Introducción a la química farmacéutica*; McGraw-Hill, España, 2001; pp 63-72.
51. Nechak, R.; Bouzroua, S.A.; Benmalek, Y.; Salhi, L.; Martini, S.P.; Morizur, V.; Dunach, E.; Kolli, B.N. *Synth. Commun.* **2015**, 45, 262-272.

52. Kong, X.; Grindley, T.B.; Bakshi, P.K.; Cameron, T.S. *Organometallics*. **1993**, 12, 4881-4886.
53. Sheeran, D. J.; Bowman-Mertes, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1055-1061.
54. Geary, W. J. *Coord. Chem. Rev.* **1970**, 7, 81-122.
55. Maurya, R.C.; Malik, B.A.M.; Vishwakarma, P.K.; Rajak, D.K.; Jain, N. *J. Coord. Chem.* **2015**, 68, 2902-2922.
56. Noth, H. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1988**, 7, 407-414.
57. Holeček, J.; Lyčka, A.; Handlíř, K.; Nádvorník, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1990**, 55, 1193-1207.
58. Holeček J.; Nádvorník, M.; Handlíř, K. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 315, 299-308.
59. Lockhart, T.P.; Manders, W.F. *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 892-895.
60. Steiner, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 48-76.
61. Nava-Zuazo, C.; Chávez-Silva, F.; Moo-Puc, R.; Chan-Bacab, M.J.; Ortega-Morales, B.O.; Moreno-Díaz, H.; Díaz-Coutiño, D.; Hernández-Nuñez, E.; Navarrete-Vázquez, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 1626-1633.
62. Saxena, A.X. *Coord. Chem. Rev.* **1989**, 95, 109-123.
63. Tsangaris, J.M.; Williams, D.R. *Appl. Organomet. Chem.* **1992**, 6, 3-18.
64. Brunton, L. L.; Hilal-Dandan, R.; Knollmann, B.C. *Goodman & Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill Education, 13th edition. San Diego, 2017; pp 1238-1240.
65. Silverman, R. *The Organic Chemistry of drug design and drug action*. Elsevier Academic Press, 2nd edition. San Diego, 2004; pp 346-348.
66. Backman-Blanco, G.; Valdés, H.; Ramírez-Apan M.T.; Cano-Sanchez, P.; Hernández-Ortega, S.; L. Orjuela, A.; Alí-Torres, J.; Flores-Gaspar A.; Reyes-Martínez, R.; Morales-Morales, D.; *J. Inorg. Biochem.* **2020**, 211, 111206.