



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE DIORGANOESTAÑO (IV) A PARTIR
DE UN LIGANTE TRIDENTADO TIPO TIOSEMICARBAZONA:
SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA.”**

TESIS

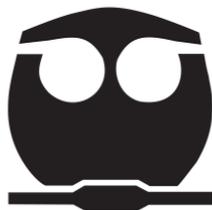
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

QUE PRESENTA:

GUILLERMO PÉREZ CUELLAR

TUTOR: DRA. ELIZABETH GÓMEZ PÉREZ



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.

AÑO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Profesora: García Sánchez Reina.

VOCAL: Profesora: Jiménez Curiel Cristina del Carmen.

SECRETARIO: Profesora: Gómez Pérez Elizabeth.

1er. SUPLENTE: Profesora: Reyes López Elizabeth.

2do. SUPLENTE: Profesor: Rozenel Domenella Sergio Santiago.

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). El autor agradece al PAPIIT proyecto IN206020 por el financiamiento otorgado para la realización del trabajo. También agradece el apoyo de los técnicos académicos Dra. Celia Bustos Brito, Dra. Adriana Romo Pérez, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, Dra. Beatriz Quiroz García, Dra. María del Carmen García González, Dr. Francisco Javier Pérez Flores, M. en C. Simón Hernández Ortega, por las determinaciones de los espectros de IR, RMN, Espectrometría de masas y difracción de rayos-X, a la M. en C. Teresa Ramírez Apan por la realización de los ensayos de actividad citotóxica.

Asesor Del Tema:

Dra. Elizabeth Gómez Pérez

Supervisor Técnico:

Dr. José Miguel Galván Hidalgo

Sustentante:

Guillermo Pérez Cuellar

Agradecimientos

No puedo imaginar alguna forma de describirles cada emoción y sentimiento que puedo ver en sus rostros con cada pequeño paso en esta vida que me han brindado, donde siempre he tenido el más grande apoyo e incluso más del que necesite sin ninguna restricción... y a pesar de los tropiezos que he sufrido me alegra el nunca haber perdido la confianza que pusieron en mí y el cariño que siempre me han tenido. Deseo que puedan sentir al igual que yo la satisfacción, orgullo y pasión que me genera este último paso para concluir la formación en un mundo donde me emociona, ilusiona e intriga cada suceso y cambio que puede mostrarse.

A mis padres les debo todo lo que soy y lo que he logrado, sin ustedes en el camino no habría llegado tan lejos, Rosa María Cuellar Arroyo y Roque Pérez Munguía... ¡lo logramos! Porque este logro no es mío, es de nosotros, los amo mucho.

En toda mi vida nunca he estado solo y a cualquier lugar que pueda llegar sé muy bien que nunca lo estaré: mi segunda mamá, mi abuelita Francisca Arroyo Vázquez y mis abuelos Benito Pérez Maldonado y María de Jesús Munguía Carmona que me regalaron el más grande amor y afecto que pude imaginarme junto con el orgullo de poder hacer todo lo que me enseñaron, el recordar y vivir las historias de sus vidas y la protección que me hacen sentir de que siempre estarán ahí.

No pude tener mejor cómplice en todo el camino que a pesar de que no me soporta en ocasiones, pero sé que me quiere mucho, gracias por siempre estar de mi lado y apoyarme en todo. Lucero Pérez Cuellar, te quiero mucha hermana.

Andrea Sánchez Cruz, gracias por confiar y creer en mí, por mostrarme lo que no podía ver a pesar de tenerlo en frente. Por darle sentido y color al mundo en el que quiero vivir, ¡te amo mucho guapa!

Gracias a mis tíos y tías: Kike, Laro, Toño, Mary, Gaby, Piedad, Layo, Justino, Prudencio, Sara, Mati, Rosa y Jobita que siempre me mostraban y enseñaban que hacer y que no importara que preguntara siempre tenían algo que responderme o contarme, les agradezco mucho por estar siempre presentes, los quiero mucho.

Todos mis primos con los que la vida me junto para disfrutar y reírnos de nuestras travesuras, con quienes buenos y malos momentos siempre estaremos juntos aun cuando tengamos que vernos en otra vida, Marco (†) siempre estarás con nosotros hermano.

Alethia, Pame, Pau, Jovanni, Lupe, Ana, Andrea, Alejandra, Dani, Angie, Marisol, Maricela y Mónica aún tenemos muchas historias por vivir y contar.

Los hermanos que la vida me dio, quienes nunca dudaron de mí y que siempre estuvieron ahí a pesar de la distancia, Jaime, Saul y Odeth junto con la familia que la facultad me brindo, todos esos amigos que estuvieron en cada clase, semestres, vacaciones, fuera de la escuela compartiendo unas pocas horas más de su tiempo y a veces haciendo más de lo que pude haber imaginado: Reza, Messi, Balam, Dani, Kike, Luis, Yisus, Gerardo, Omar, Jaime, Adrián, Olga y Fer.

Dra. Elizabeth Gómez, siempre recordare todas las oportunidades que me brindo de pertenecer al laboratorio y de formar parte de este maravilloso equipo, de verdad le agradezco todo lo que viví en el laboratorio 5 de inorgánica.

Dr. José Miguel Galván Hidalgo, no tengo como agradecer todo el apoyo, las horas, las pláticas y la amistad que me has brindado sinceramente y ya para terminar... gracias por todo José.

No podría olvidar a todas las personas que hicieron que el laboratorio fuera un segundo hogar en el que me encanto estar, convivir y disfrutarlo.

Quienes me recibieron cuando comencé a ver la luz al final del túnel: Kika, Diana, Joely, Yaz, Elías, Sam y Eliot.

Las amigas con los que avance poco a poco: Karoline, Marifer, Kitce y Karly.

Y finalmente los amigos que continuarán con todo lo que en este tiempo para mí fue un tesoro: Tere, Kimberly, Pao y Dono.

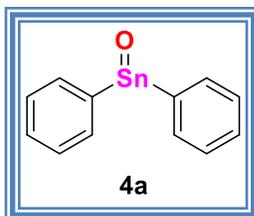
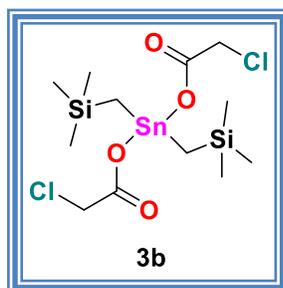
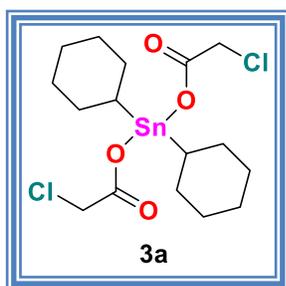
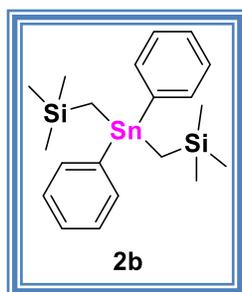
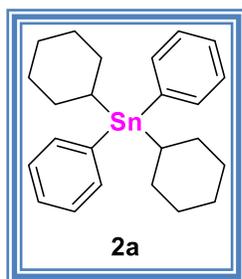
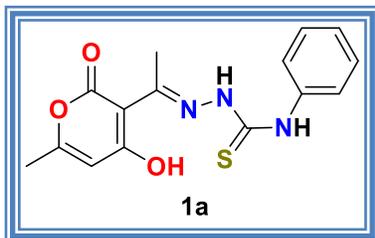
ÍNDICE

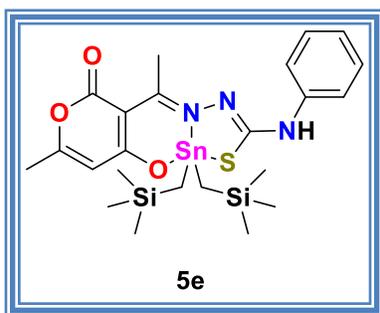
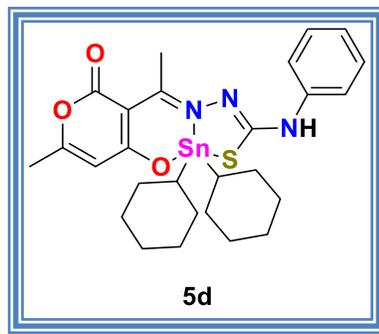
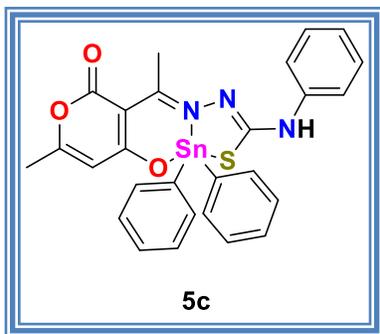
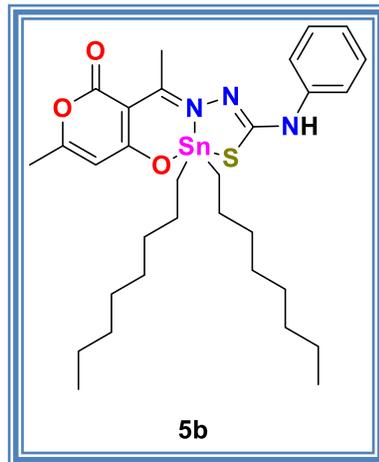
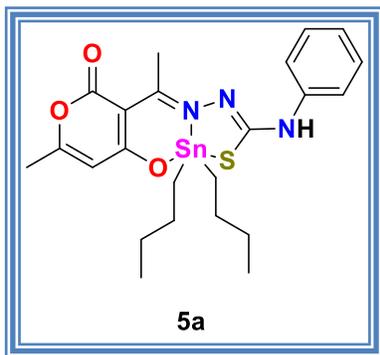
1. ÍNDICE DE COMPUESTOS	8
2. ABREVIATURAS	10
3. RESUMEN.....	12
4. INTRODUCCION.....	13
5. ANTECEDENTES.....	16
5.1. Uso de metalofármacos a través de la historia	16
5.2. Uso del <i>cis</i> -platino y sus análogos como fármacos antineoplásicos	17
5.3. Mecanismo de acción del <i>cis</i> -platino.....	19
5.4. Propiedades del estaño como elemento químico.....	20
5.5. Bases de Schiff: Síntesis y aplicaciones	23
5.6. Generalidades de las semicarbazonas y tiosemicarbazonas.....	26
5.7. Complejos tipo tiosemicarbazona derivados de metales de transición. ...	28
5.8. Metodologías sintéticas para la obtención de compuestos de organoestaño (IV)	28
5.9. Potencial farmacológico de los compuestos de organoestaño (IV).....	29
5.10. Mecanismo de acción de los compuestos de diorganoestaño	32
5.11. Diseño racional de fármacos.....	32
5.12. Homologación de la cadena.....	33
5.13. Introducción de grupos aromáticos	33
5.14. Apertura o cierre de anillos	34
5.15. Relaciones estructura-actividad biológica cuantitativa (QSAR).....	35
6. JUSTIFICACIÓN.....	36

7. HIPÓTESIS.....	37
8. OBJETIVO GENERAL.....	37
8.1. OBJETIVOS PARTICULARES.....	38
9. RESULTADOS Y DISCUSION	39
9.1. Síntesis del ligante tipo base de Schiff.....	39
9.1.1. Caracterización mediante espectroscopia infrarroja del compuesto 1a 41	
9.1.2. Caracterización mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹ H del compuesto 1a	44
9.1.3. Resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹³ C del compuesto 1a	47
9.2. Síntesis de los óxidos de estaño estéricamente impedidos	49
9.2.1. Caracterización por resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹ H de los dialquildifenilestananos 2a-2b y para los Bis(cloroacetatos) de diorganoestano 3a-3b . 51	
9.2.2. Caracterización por resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹³ C. ...	55
9.2.3. Caracterización por resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹¹⁹ Sn. 59	
9.3. Síntesis de los complejos 5a-5e tipo base de Schiff derivados de ácido dehidroacético.....	61
9.3.1. Caracterización por espectroscopia electrónica (UV-Vis).....	63
9.3.2. Caracterización mediante espectroscopia infrarroja de los complejos 5a-5e . 65	
9.3.3. Caracterización por resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹ H para los complejos 5a-5e	69
9.3.4. Caracterización por resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹³ C para los complejos 5a-5e	73
9.3.5. Caracterización por resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹¹⁹ Sn para los complejos 5a-5e	80

9.3.6. Espectrometría de masas.....	83
9.3.7. Difracción de rayos X de monocristal	85
9.3.8. Estudio de las interacciones no covalentes por puente de hidrógeno. 90	
9.3.9. Evaluación de la actividad citotóxica	93
9.3.10. Relación estructura-actividad cualitativa (SAR).....	97
10. CONCLUSIÓN GENERAL.....	100
10.1. CONCLUSIONES PARTICULARES	100
11. PERSPECTIVAS	102
12. PARTE EXPERIMENTAL	103
12.1. Procedimiento para la obtención del ligante tipo base de Schiff, derivado del ácido dehidroacético y 4-fenil-3-tiosemicarbazida.....	104
12.2. Procedimiento general para la obtención de los óxidos de estaño estéricamente impedidos con los fragmentos ciclohexilo y [(trimetilsilil)]metilo. 106	
12.3. Procedimiento general para la obtención de los complejos de ácido dehidroacético y 4-fenil-3-tiosemicarbazida con diorganoestaño (IV).	108
12.4. Procedimiento de ensayo de citotoxicidad por método de Sulforodamina B (SRB)114	
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117

1. ÍNDICE DE COMPUESTOS





2. ABREVIATURAS

Abreviatura	
ADN	Ácido desoxirribonucleico
<i>n</i>-Bu	<i>n</i> -butilo
<i>n</i>-Oct	<i>n</i> -octilo
Ph	Fenil
Cy	Ciclohexil
TMST	(Trimetisilil)metilo
UV-Vis	Espectroscopía UV-visible
IR	Espectroscopía Infrarroja
RMN	Resonancia magnética nuclear
¹H	Protón
¹³C	Carbono-13
¹¹⁹Sn	Estaño-119
MCF-7	Línea celular humana de cáncer de mama dependiente de estrógenos
MDA-MB-231	Línea celular humana de cáncer de mama no dependiente de estrógenos
COS-7	Línea celular de mono no cancerosa de riñón de mono
CI₅₀	Concentración inhibitoria 50
SAR	Relación Estructura-Actividad Cualitativa
ATR	Reflexión Total Atenuada
p.f.	Punto de fusión
S	Simple
D	Doble
T	Triple
Dd	Doble de dobles
Tt	Triple de triples
Tq	Triple de cuartetos
M	Múltiple
Δ_M	Conductividad molar
Δ_{máx}	Longitud de onda máxima
DEPT-135	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
CDCl₃	Cloroformo deuterado
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-<i>d</i>₆	Dimetilsulfóxido deuterado
DART⁺	Análisis directo en tiempo real
Å	Angstrom
Ppm	Partes por millón
Hz	Hertz
Δ	Desplazamiento químico

T	Parametro de distorsión de la geometría molecular
[m/z]	Relación masa-carga
SRB	Sulforrodamina B
NCI	National Cancer Institute, USA
EDTA	Ácido Etilendiaminotetracético
TCA	Acido tricloroacético
TRIS	(Hidroximetil)aminometano
DO	Densidad óptica
Dot	Densidad óptica de línea celular de cancer tratada con complejo
Dobg	Densidad óptica del medio de cultivo con complejo
Doc	Densidad óptica de pozos tratado con dimetilsulfoxido

3. RESUMEN

En la presente investigación se describe la síntesis de una serie de cinco complejos de diorganoestaño (IV) sintetizados a partir de ácido dehidroacético y 4-fenil-3-tiosemicarbazida, los sustituyentes unidos al metal, *n*-butilo, *n*-octilo, fenilo, ciclohexilo y (trimetilsilil)metilo, se seleccionaron haciendo uso de estrategias de diseño racional de principios activos, que permitan evaluar la homologación de la cadena, apertura y cierre de anillos, y la introducción de sistemas aromáticos, para estudiar su efecto en la potencial actividad citotóxica en los complejos propuestos, cabe mencionar que dichas estrategias se han aplicado ampliamente al estudio de compuestos orgánicos, sin embargo en el caso de compuestos organometálicos y de coordinación su estudio ha sido muy limitado.

Los compuestos sintetizados fueron caracterizados a través de diferentes técnicas espectroscópicas como conductimetría, espectroscopía UV-Vis, infrarroja (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn , espectrometría de masas y en el caso de los complejos **5a**, **5c-d** se obtuvieron cristales adecuados, llevando a cabo el correspondiente estudio de difracción de rayos-X de monocristal.

La actividad citotóxica se determinó mediante el bioensayo de sulforodamina B en 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 de mono (COS-7), determinando las CI_{50} , para posteriormente determinar la relación entre dicho valor y la estructura de los complejos en función del sustituyente unido al átomo de estaño.

4. INTRODUCCION

Las bases de Schiff han sido nombrados como “ligantes privilegiados” en la química de coordinación, debido a su versatilidad de síntesis y capacidad de coordinarse a varios metales que dan origen a una diversidad de estructuras, además contribuyen a la estabilización en diferentes estados de oxidación de los iones metálicos coordinados. Los complejos metálicos derivados de bases de Schiff son conocidos por sus potenciales propiedades biológicas de utilidad medicinal como: antiinflamatorio, antimicrobiano, analgésico, antioxidante, antidepresivo y citotóxicos.¹ Por otra parte, una de las familias de compuestos que han atraído gran interés son los derivados de semicarbazida y tiosemicarbazida, compuestos extensamente estudiados, por su potencial farmacológico cuando se encuentran coordinados a metales de transición y representativos, la coordinación hacia el centro metálico se lleva a través de los átomos donadores de pares electrónicos como oxígeno, nitrógeno y azufre, que dan origen a complejos metálicos con potencial para su aplicación como agentes anticancerígenos.²

El cáncer es un grupo de enfermedades donde la constante proliferación de células neoplásicas da como resultado la formación de tumores que a su vez pueden invadir los tejidos circundantes y después extenderse a órganos distantes.^{3,4} Así mismo, en base a las investigaciones actuales se ha postulado que las alteraciones del gen *p53* son en buena parte responsables de dicho proceso.⁵

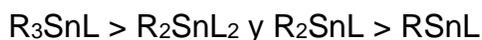
El tratamiento contra el cáncer se encuentra dividido en cuatro partes fundamentales: cirugía, radioterapia, inmunoterapia y quimioterapia. Esta última opción podría ser la clave para detener el proceso metastásico debido a su enfoque sistemático.⁴ Adicionalmente, hasta la mitad de la década de 1970 sólo eran utilizados compuestos orgánicos clasificados en diferentes grupos como son los antimetabolitos, antibióticos, mostazas nitrogenadas, entre otros.⁶

Sin embargo, el descubrimiento del *cis*-platino (Platinol®) y sus análogos, revolucionó la investigación médica e impulsó el desarrollo de la química inorgánica medicinal a partir de 1965.⁷

Desafortunadamente, los efectos adversos de los compuestos de platino como son nefrotoxicidad, ototoxicidad, neurotoxicidad, emesis y resistencia durante la aplicación de diferentes esquemas de quimioterapia, han motivado la exploración de nuevos principios activos con base en otros metales como rutenio, galio, titanio y estaño.

Uno de los metales que han resultado de particular interés es el estaño, en este sentido, en la década de 1970 se documentaron los efectos citotóxicos del acetato de trifenilestaño modelos murinos, debido a este descubrimiento se han estudiado gran cantidad de compuestos de organoestaño con ligantes de diversa naturaleza hacia líneas celulares de cáncer tanto humanas como murinas.⁸

El Instituto Nacional de Cáncer de los estados unidos (NCI) ha evaluado cerca de 2000 compuestos derivados de este metal y los estudios realizados han mostrado que la actividad citotóxica está modulada tanto por el fragmento orgánico como por la naturaleza del ligante coordinado al átomo de estaño.⁴ Adicionalmente, se ha observado una tendencia directamente proporcional en la actividad y el número de coordinación como se muestra a continuación:



También, se ha documentado que la potencia en la actividad se ve afectada en gran medida por el grupo R (fragmento orgánico) unido al centro metálico.⁹

Dada la importancia de los compuestos de estaño y su potencial como posibles agentes quimioterapéuticos, en el presente trabajo se ha sintetizado un ligante tridentado tipo tiosemicarbazona, derivado de ácido dehidroacético y 4-fenil-3-tiosemicarbazida y los respectivos complejos de diorganoestaño (IV) con los sustituyentes: *n*-butilo, *n*-octilo, fenilo, ciclohexilo y (trimetilsilil)metilo, llevando la elucidación estructural a través de conductimetría y de técnicas espectroscópicas como: UV-Vis, IR, RMN de ¹H, ¹³C y ¹¹⁹Sn, espectrometría de masas y en el caso de los complejos **5a**, **5c** y **5d** se obtuvieron cristales adecuados para realizar difracción de rayos-X de monocristal.

Adicionalmente, se determinó la citotoxicidad en 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 de mono COS-7 (riñón) evaluando el efecto del impedimento estérico, la apertura o cierre de anillos, la adición de anillos aromáticos y homologación de la cadena en la potencia y selectividad de los complejos propuestos.

5. ANTECEDENTES

5.1. Uso de metalofármacos a través de la historia

La química inorgánica medicinal es una rama de la ciencia enfocada en estudiar la función de los iones metálicos y sus compuestos en sistemas biológicos. Los iones metálicos desarrollan un papel importante en diversos procesos biológicos como la catálisis enzimática, ya que funcionan como cofactores, lo cual es de interés para el desarrollo de agentes farmacodinámicos y quimioterapéuticos, haciendo de ello atractivo su potencial aplicación en el diseño de principios activos para el tratamiento y/o diagnóstico de diversas enfermedades; a pesar de que está sea considerada una ciencia joven, el uso de compuestos que contienen elementos metálicos en medicina se conoce desde tiempos remotos, ya que se cuenta con registros de civilizaciones antiguas que se asentaron en Mesopotamia, Egipto, India, China y Grecia donde se describieron diferentes preparaciones medicinales, como ejemplo de ello, existen registros del uso de oro para tratar las lesiones características de la viruela y úlceras cutáneas, la plata en el tratamiento de heridas en la profilaxis de infecciones y por último el cobre en cauterización de heridas.^{3,4,10}

Durante el siglo XIX se descubrieron las propiedades antiepilépticas del bromuro de potasio, en los albores del siglo XX destaca el uso del tiomersal (Merthiolate®) para el tratamiento de heridas, dicho compuesto se utiliza hoy en día para la preservación de vacunas. Así mismo, el descubrimiento del Salvarsán por Paul Erlich, un compuesto de organoarsénico posibilitó el tratamiento de la sífilis dando paso a la quimioterapia (Figura 5.1.1).¹¹

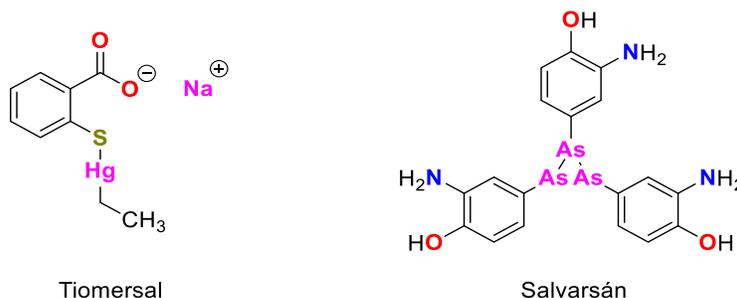


Figura 5.1.1. Estructura química del tiomersal y Salvarsán.

En la actualidad el uso de compuestos inorgánicos como tratamientos en diversos problemas de salud es muy frecuente, ejemplo de ello son las suspensiones hidróxido de aluminio y magnesio (Melox®), las tabletas de Hidrotalcita, mineral constituido por magnesio (Talcid®) y el subsalicilato de bismuto (Peptobismol®) para aliviar la acidez estomacal, la aurotioglucosa (Auranofín®) para el tratamiento de la artritis reumatoide, asimismo, la introducción de medios de contraste a base de gadolinio (Dotarem®) revolucionaron el área de diagnóstico e imagenología médica a través de la resonancia magnética nuclear de imagen, una técnica no invasiva (Figura 5.1.2).^{3,4,12}

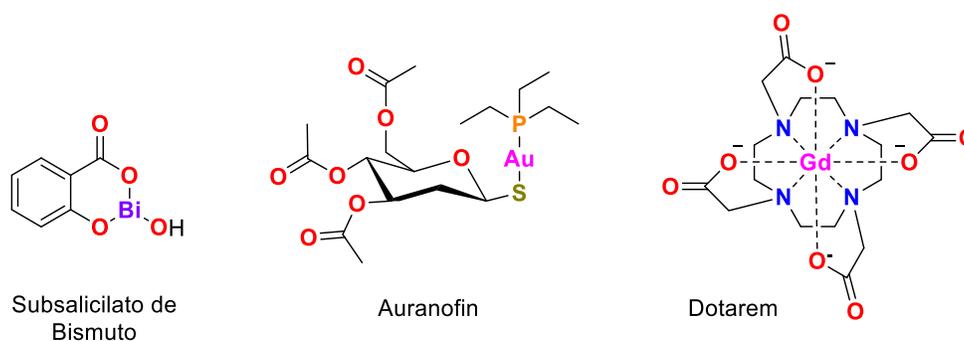


Figura 5.1.2. Estructura del subsalicilato de bismuto, aurotioglucosa y dotarem.

5.2. Uso del *cis*-platino y sus análogos como fármacos antineoplásicos

El *cis*-platino es un compuesto de coordinación que fue preparado por Michael Peyrone en 1844, por lo que era conocido desde el siglo XIX,¹³ sin embargo, sus propiedades antiproliferativas fueron descubiertas de forma casual por Barnett Rosenberg y su equipo de trabajo en la Universidad Estatal de Michigan en la década de 1960 al estudiar el efecto del campo eléctrico en el crecimiento bacteriano en cultivos de *Escherichia Coli*, observándose un efecto citostático, el cual era provocado por el *cis*-platino que se generaba en los electrodos del equipo utilizado.⁷ Por lo tanto se llevaron a cabo los estudios preclínicos y clínicos correspondientes, al término de los cuales, el compuesto fue aprobado por la FDA en 1976, de tal manera que el *cis*-platino (Platinol®) y sus análogos como el oxaliplatino, heptaplatino, nedaplatino y carboplatino (Figura 5.2.1) se han convertido en uno de los principales grupos de fármacos utilizados en la profilaxis

de cánceres tales como testículo, ovario, vejiga, melanoma, pulmón, cabeza, cuello, linfomas y mielomas, entre otros; ya sea solos en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.^{3,14-16}

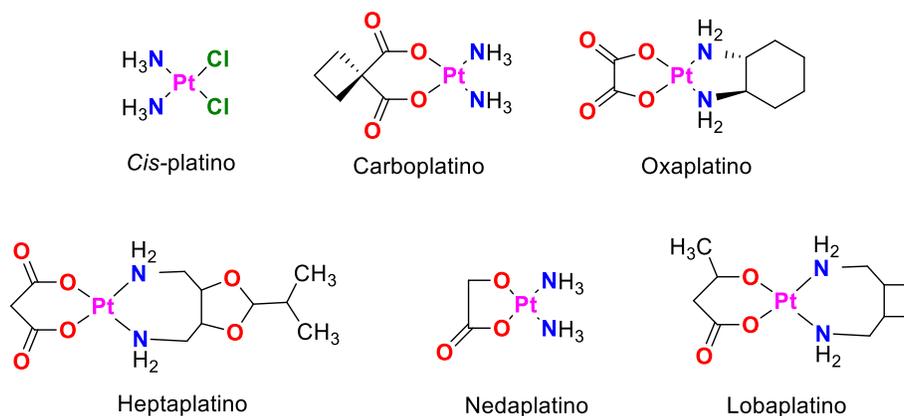


Figura 5.2.1. Estructura química del *cis*-platino y sus análogos para el tratamiento de diversos tipos de cáncer.

A pesar de la actividad antiproliferativa del *cis*-platino y sus análogos, sus efectos adversos limitan y restringen la dosis, además, su farmacocinética compromete la función renal durante su administración haciendo necesario el uso de altos volúmenes de hidratación, lo que ocasiona nefrotoxicidad, neurotoxicidad, ototoxicidad y mielosupresión (reducción en la actividad de la médula ósea). Por lo que se emprendieron nuevas investigaciones explorando diferentes iones metálicos tanto de metales de transición como representativos por ejemplo: oro, plata, cobre, galio, cobalto, rutenio, estaño, entre otros, con el objetivo de obtener nuevos agentes terapéuticos.^{14,15} Una de las principales ventajas que presentan los compuestos de coordinación y organometálicos es la diversidad de geometrías que pueden presentar en función del compuesto orgánico utilizado como ligante incluyendo: plana cuadrada, tetraédrica, pirámide de base cuadrada, bipirámide trigonal y octaédrica esto depende del número de coordinación con el centro metálico lo cual no es viable en moléculas orgánicas, lo cual posibilita una amplia diversidad de actividades biológicas.¹⁰

5.3. Mecanismo de acción del *cis*-platino.

En la práctica clínica el *cis*-platino y sus análogos se administran por vía parenteral (intravenosa), una vez en el aparato circulatorio la concentración de iones cloruro llega a una concentración de 100 mM, donde el principio activo se une entre 65-95% a proteínas séricas, principalmente albúmina, para posteriormente ingresar a través de difusión pasiva por la bicapa lipídica de las células cancerosas hasta alcanzar el núcleo celular, sitio donde se encuentra el ADN. El ácido desoxirribonucleico (ADN) es la principal diana biológica del *cis*-platino y sus análogos, en este sentido, en la literatura está ampliamente documentada la formación de aductos, principalmente con las bases púricas, lo que conduce a la actividad citotóxica. Esto ocurre después 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.¹⁷

La formación del aducto *cis*-platino-ADN ocurre en la posición N7 de la guanina o adenina, aunque también se ha descrito la interacción en los átomos de nitrógeno de los residuos de citosina o timina (Figura 5.3.1).¹⁸

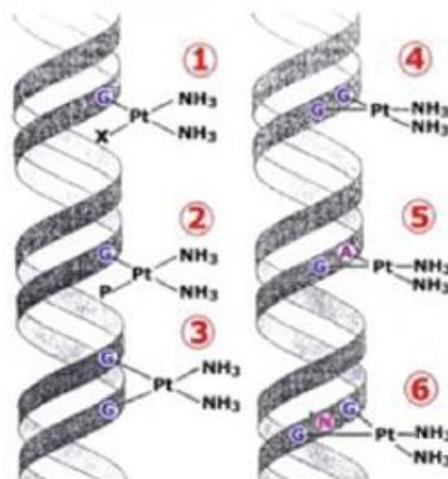


Figura 5.3.1. Interacción del *cis*-platino con las bases púricas y pirimídicas del ADN.

5.4. Propiedades del estaño como elemento químico

El estaño es un elemento metálico conocido desde la prehistoria y el descubrimiento de su aleación con cobre obteniendo un material más fuerte y duro dio paso al inicio de la edad de bronce hasta el año 1200 a. de C.

La abundancia de estaño en la corteza terrestre es de aproximadamente 2 ppm siendo significativamente menor comparada con elementos como zinc, cobre o plomo con abundancias naturales de 94 ppm, 63 ppm y 12 ppm, respectivamente. El mineral más importante es la casiterita (SnO_2), el cual se obtiene por dragado, minería a cielo abierto o lavado de grava. Cerca de la mitad de su producción tiene uso en la elaboración de soldadura, el resto es utilizado en la manufactura de dentífricos, embalajes de alimentos, agentes conservantes de la madera y estabilización del PVC, adicionalmente, destaca su uso en síntesis orgánica a través de la reacción de Stille en la formación de enlaces carbono-carbono.¹⁹

El estaño en su estado nativo presenta dos alótropos: estaño blanco o estaño β conductor de la electricidad y de estructura cúbica distorsionada, inerte en condiciones atmosféricas a temperatura ambiente, pero a 200°C se oxida a SnO_2 . Por otra parte, a una temperatura menor a 10°C se convierte en estaño gris o estaño α , siendo un semiconductor con estructura tipo diamante y sus principales propiedades físicas se presentan en la tabla 5.4.1.¹⁹

Tabla 5.4.1. Propiedades del estaño como elemento

Propiedad	Valor
Numero atómico	50
Masa atómica	118.710
Punto de fusión	232°C
Punto de ebullición	2625°C
Densidad (estaño blanco)	5769 g cm^{-3}
Densidad (estaño gris)	7280 g cm^{-3}
Electronegatividad	1.96 (Pauling)
Radio atómico	1.45 pm
Radio covalente	1.41 pm
Radio de Van Der Waals	2.17 pm

En cuanto a sus propiedades químicas, el estaño se encuentra en el grupo 14 de la tabla periódica y su principal estado de oxidación es 4+, sin embargo, en compuestos inorgánicos y gran variedad de compuestos orgánicos es común el estado de oxidación 2+.¹⁹

Ambos estados de oxidación del estaño son estables, los orbitales de enlace principales en Sn (II) (estanilenos) utilizados son los 5*p* dejando un par electrónico no compartido con un carácter mayoritariamente 5*s* y menor carácter *p*, con estructuras SnX₂ (hibridación *sp*²) con un ángulo cercano a 90-100°, por otra parte, la oxidación en el estado Sn (IV) (estananos) ocurre fácilmente, con una hibridación *sp*³ con estructuras SnX₄ y simetrías tetraédricas. Los estanilenos y estananos tienen vacantes los orbitales 5*d*, con posibilidad de aceptar uno o más pares electrónicos de átomos donadores de pares de electrones como nitrógeno, oxígeno o azufre (Figura 5.4.1).¹⁹

Los estanilenos forman fácilmente complejos con geometría pirámide trigonal con hibridación *sp*³ (SnX₃) y bipirámide triangular con hibridación *sp*³*d* (SnX₄).¹⁹

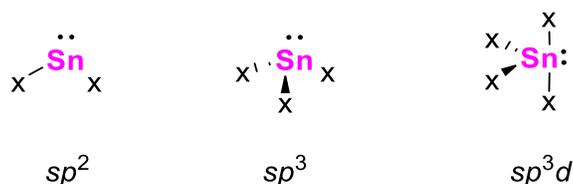


Figura 5.4.1. Hibridaciones y geometrías del estaño

Por otra parte, los estananos forman complejos con geometrías de bipirámide triangular e hibridación *sp*³*d* (SnX₅) u octaédricos con hibridación *sp*³*d*² (SnX₆), adicionalmente, las estructuras se encuentran a menudo distorsionadas y en el caso de los estados de coordinación superiores son poco frecuentes (Figura 5.4.2).¹⁹

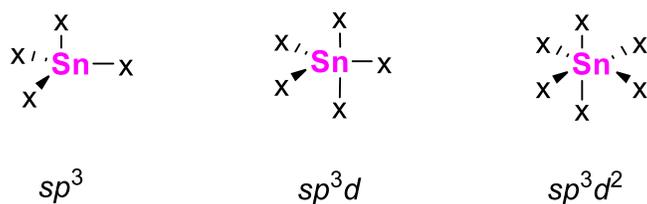


Figura 5.4.2. Hibridaciones y geometrías del estaño

Los grupos X actúan como ligantes, dando como resultado una coordinación intramolecular o particularmente en fases condensadas, asociación intermolecular obteniendo oligómeros o polímeros.¹⁹ Algunas de las técnicas espectroscópicas utilizadas para elucidar la estructura de compuestos derivados de estaño han sido: resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{117}Sn y/o ^{119}Sn en estado sólido o en disolución, ya que ambos núcleos poseen espín nuclear de $+1/2$. Por otra parte, los estudios de espectrometría de masas han mostrado la presencia de 10 isótopos estables y en la tabla 5.4.2 se resumen las características de cada uno de ellos.¹⁹

Tabla 5.4.2. Abundancia isotópica del estaño

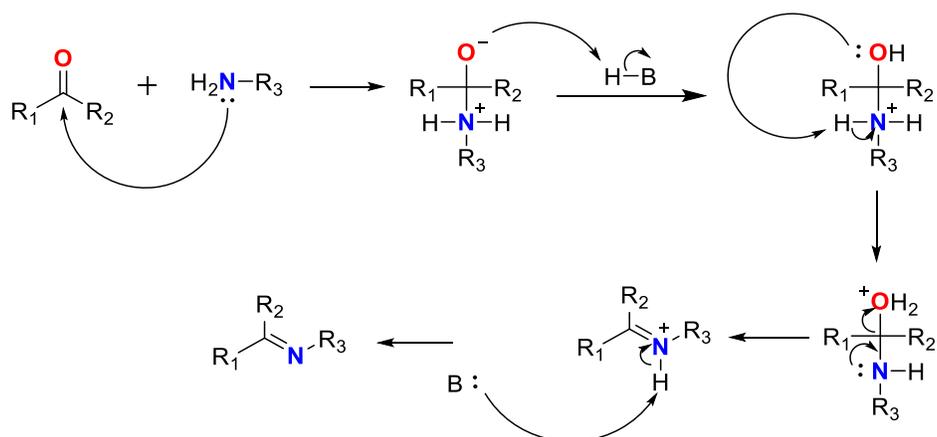
Isotopo	Abundancia (%)	Spin
112	0.95	0
114	0.65	0
115	0.34	$\frac{1}{2}$
116	14.24	0
117	7.57	$\frac{1}{2}$
118	24.01	0
119	8.58	$\frac{1}{2}$
120	32.97	0
122	4.17	0
124	5.98	0

5.5. Bases de Schiff: Síntesis y aplicaciones

Las bases de Schiff son un grupo de compuestos que han recibido su nombre en honor a su descubridor, el químico alemán Hugo Schiff, quien exploró la reacción de una amina primaria con aldehídos y cetonas.²⁰

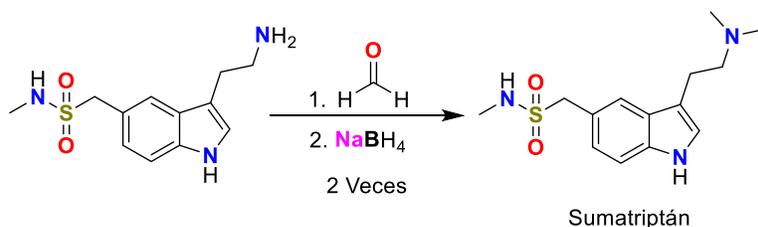
Las aminas y otros compuestos derivados del amoníaco constituyen un grupo de reactivos que pueden actuar como nucleófilos frente al grupo carbonilo tanto de aldehídos como de cetonas, dando lugar a productos con un doble enlace entre el carbono que proviene del grupo carbonilo y el átomo de nitrógeno. Las bases de Schiff tienen la fórmula general $RN=CR'R''$, donde R, R', y R'' pueden ser grupos alquilo, arilo, o bien, compuestos orgánicos heterocíclicos.^{2,21,22}

La síntesis de estos compuestos se realiza utilizando condiciones de reacción diversas que involucran el uso tanto de catálisis ácida como básica, así como el uso de disolventes de diversa naturaleza como metanol, etanol, tolueno, benceno, o mezclas de ellos en diferentes proporciones. Esta reacción transcurre a través de un mecanismo de adición-eliminación, donde la primera etapa consiste en un ataque nucleofílico sobre el grupo carbonilo por parte del átomo de nitrógeno de la amina a través de sus pares de electrones libres, posteriormente, el intermediario tetraédrico formado pierde un protón del átomo de nitrógeno cargado positivamente y protona el átomo de oxígeno, éste compuesto de adición formado pierde agua y se forma el doble enlace carbono-nitrógeno, cabe mencionar que el agua se puede eliminar utilizando una trampa de Dean-Stark para desplazar de esta forma el equilibrio de la reacción hacia los productos (Esquema 5.5.1).¹



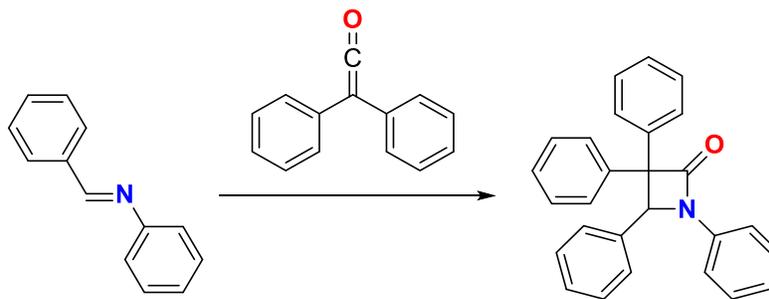
Esquema 5.5.1. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de bases de Schiff

Las bases de Schiff han atraído el interés por sus potenciales aplicaciones en diversas áreas de la química. En el campo de la síntesis orgánica destaca la aminación reductiva o reacción de Borch para la síntesis de aminas, donde una vez obtenida la imina correspondiente, se procede en un segundo paso a la adición de un agente reductor como borohidruro o cianoborohidruro de sodio para obtener el compuesto correspondiente, ejemplo de ello es la obtención del sumatriptán, compuesto utilizado para tratar la migraña (Esquema 5.5.2).²³



Esquema 5.5.2. Obtención del Sumatriptán a través de aminación reductiva

Asimismo, la formación anillos β -lactámicos a través de una reacción de cicloadición [2+2] utilizando iminas y cetenas, conocida como reacción de Staudinger se descubrió 100 años que los antibióticos β -lactámicos (Esquema 5.5.3).²⁰



Esquema 5.5.3. Síntesis del primer compuesto β -lactámico.

Por otra parte, en química medicinal constituyen un grupo de estructuras privilegiadas, por lo que son atractivos en la búsqueda de nuevos principios activos a través de rastreo extensivo, ya que numerosos compuestos presentan atractivos perfiles de actividad farmacológica como antivirales, antiinflamatorios, antimicrobianos, antimaláricos y citotóxicos, ejemplo de ello, es la nitrofurantoína (Figura 5.5.1), fármaco antimicrobiano ampliamente utilizado en la profilaxis de infecciones de vías urinarias causadas por cepas de bacterias Gram negativas, principalmente *Escherichia Coli* resistente a fármacos de uso común.²⁴

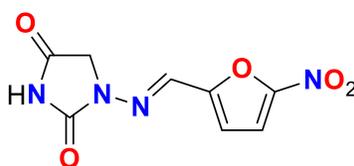


Figura 5.5.1. Estructura química de la nitrofurantoína.

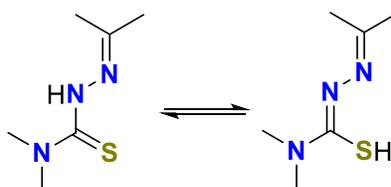
Así mismo, el piridoxal o vitamina B₆ funciona como coenzima y una vez formada la imina con la enzima participa en reacciones de transaminación que es la transferencia de un grupo amino desde un aminoácido a otro, en este proceso el piridoxal se convierte en piridoxamina. Adicionalmente, un compuesto con determinada actividad biológica al coordinarse con iones metálicos puede potenciar su actividad biológica, o bien, presentar actividad farmacológica distinta al compuesto de partida.

Los derivados de hidroxilamina, semicarbazida y tiosemicarbazida ha sido de particular interés desde el siglo XIX,²⁵ particularmente en química de coordinación, ya que la presencia de átomos donadores de pares de electrones como nitrógeno, oxígeno y azufre, los cuales pueden actuar como ligantes bidentados, tridentados o polidentados al coordinarse con iones metálicos de diversa naturaleza pueden dar origen a complejos con gran diversidad de propiedades estructurales y diferentes geometrías de coordinación, adicionalmente, posibilita la estabilización de diversos estados de oxidación, y en la literatura se han descrito gran cantidad de compuestos obtenidos a partir de iones metálicos derivados tanto de elementos de transición como representativos.²⁶

5.6. Generalidades de las semicarbazonas y tiosemicarbazonas

Las semicarbazonas y tiosemicarbazonas son ligantes muy versátiles que se obtienen por condensación de semicarbazida o tiosemicarbazida con aldehídos y cetonas.

Los compuestos resultantes pueden actuar como ligantes bidentados o polidentados frente a diversos iones metálicos a través de sus átomos donadores de pares electrónicos como nitrógeno, oxígeno o azufre, adicionalmente, pueden presentar distintos modos de coordinación como resultado de la presencia del tautomerismo protrópico tiol-tiona, el cual conduce a la deslocalización de los electrones π (Esquema 5.6.1).²



Esquema 5.6.1. Tautomería tiol-tiona en tiosemicarbazonas.

En el primer caso, el compuesto puede actuar como ligante bidentado neutro, mientras que en el segundo como bidentado aniónico, el modo de coordinación favorecido es aquel que conduce a la formación de anillos heterocíclicos de cinco o seis miembros, dichos sistemas son los más favorecidos desde el punto de vista termodinámico. Dichos modos de coordinación se presentan en la figura 5.6.1.²⁷⁻²⁹

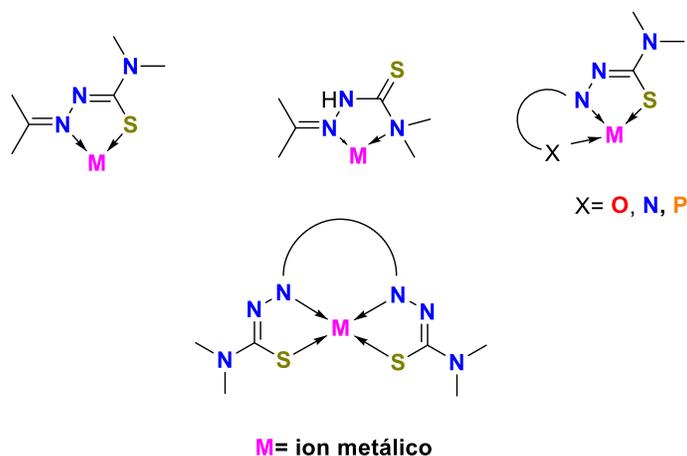


Figura 5.6.1. Modos de coordinación de tiosemicarbazonas hacia iones metálicos

En este sentido, tiosemicarbazonas y semicarbazonas presentan una amplia diversidad de actividades biológicas como: antibacteriana, antifúngica, antioxidante, antimalárico, antituberculosa, y especialmente como agentes citotóxicos, cuando se coordinan a iones metálicos derivados tanto de elementos de transición como de elementos representativos, los complejos obtenidos presentan gran diversidad de propiedades estructurales lo que ha despertado el interés en la exploración de potenciales aplicaciones en diversas áreas de la química y la biología, diversas investigaciones han mostrado que el perfil farmacológico es gran medida depende de la lipofilia del compuesto, lo que determina su capacidad para atravesar la bicapa lipídica en células tanto eucarióticas como procarióticas.

Adicionalmente, los complejos descritos presentan mayor actividad citotoxicidad comparada con los correspondientes ligantes libres, además, los complejos de tiosemicarbazona poseen mayor potencia que sus análogos tipo semicarbazona.²

5.7. Complejos tipo tiosemicarbazona derivados de metales de transición.

La actividad citotóxica de complejos de rutenio fue observada por primera vez en 1976 cuando el *cis*-[Ru(NH₃)Cl₂] mostró efectos citostáticos similares al *cis*-platino *in vitro*.³⁰ Por lo anterior, Beckford y colaboradores sintetizaron complejos de rutenio con ligantes tipo tiosemicarbazona, obtenidos a partir de antranilaldehído, 4-metil-3-tiosemicarbazida (**2.1**) y 4-fenil-3-tiosemicarbazida (**2.2**), compuestos que presentaron elevada potencia hacia las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 y MDA-MB-231 (figura 5.7.1).³¹

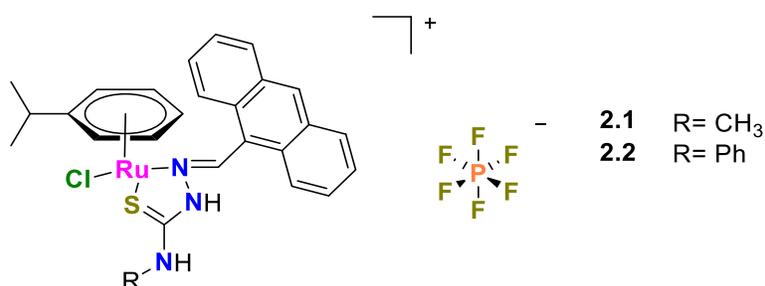


Figura 5.7.1 Complejos tipo tiosemicarbazona de rutenio con actividad citotóxica

Como resultado de dicha investigación, se han sintetizado gran cantidad de análogos, con diversos perfiles de actividad citotóxica frente a líneas celulares de cáncer tanto humanas como murinas.

5.8. Metodologías sintéticas para la obtención de compuestos de organoestaño (IV)

La síntesis de compuestos de organoestaño que contienen bases de Schiff es posible debido a que dichos compuestos poseen átomos donadores de pares electrónicos en su estructura como nitrógeno, oxígeno o azufre; en numerosos casos la estructura del ligante permite un efecto quelato. Para lograr dicho objetivo, el compuesto que actúa como ligante se hace reaccionar con un halogenuro de organoestaño (IV) en presencia de trietilamina para capturar el cloruro de hidrógeno que se genera como subproducto de la reacción en forma de

clorhidrato, una alternativa a este método consiste en la preparación de la sal sódica o potásica del ligante para posteriormente, adicionar el halogenuro de organoestaño (IV), y separar el halogenuro del metal alcalino obtenido como subproducto de la reacción.²²

Por otra parte, es posible la obtención de complejos de organoestaño (IV) a partir de los correspondientes óxidos de organoestaño (IV), en este caso, se obtiene agua como subproducto de la reacción, la cual se debe eliminar utilizando una trampa Dean-Stark, para que el equilibrio de la reacción se desplace hacia los productos.²²

Finalmente, el uso de las reacciones multicomponente es una de las metodologías más versátiles, en la cual, el ligante es preparado *in situ*, a partir de cantidades equimolares de la amina primaria, el compuesto carbonílico y el óxido de organoestaño (IV), calentando la mezcla de reacción a reflujo.²²

5.9. Potencial farmacológico de los compuestos de organoestaño (IV)

Uno de los objetivos de industria farmacéutica es la obtención de nuevos principios activos, en este sentido, los compuestos de organoestaño han sido extensamente estudiados durante décadas, puesto que presentan atractivos perfiles de actividad biológica *in vitro*, principalmente antibacteriana, antiviral, antifúngica, antiparasitaria, antiinflamatoria, antihipertensiva y citotóxica.¹⁴ Debido a la enorme cantidad de complejos de organoestaño descritos en la literatura utilizando como ligantes compuestos orgánicos como son alcoholes, tioles, aminas, ácidos carboxílicos, así como los obtenidos a partir de compuestos que presentan actividad biológica,³² por lo anterior solo se abordarán unos cuantos ejemplos representativos de forma descriptiva.

En 2015 se sintetizaron los complejos de piridoxamina **2.3-2.10** derivados de dibutilestaño con sustituyentes tanto electroattractores como electrodonadores, los cuales poseen elevada actividad citotóxica hacia las líneas celulares humanas de cáncer U-251 (glioblastoma), K-562 (leucemia), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama

dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos) como se observa en la figura 5.9.1.³³

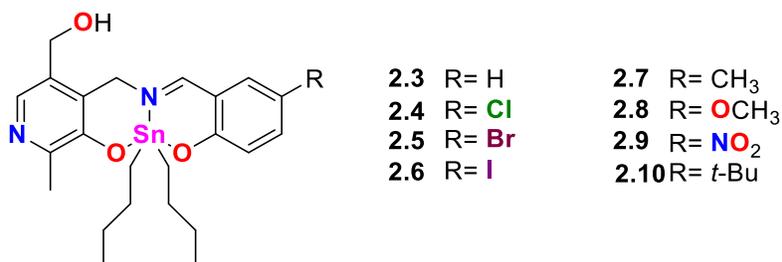


Figura 5.9.1 Complejos de diorganoestaño sintetizados a partir de piridoxamina con actividad citotóxica

Por otra parte, Casas y colaboradores sintetizaron los complejos **2.11-2.14** de diorganoestaño a partir de piridoxal y tiosemicarbazida, evaluando la actividad citotóxica hacia células de leucemia FLC en función del fragmento orgánico unido al átomo de estaño, donde los compuestos **2.13-2.14** presentaron la mayor potencia (figura 5.9.2).³⁴

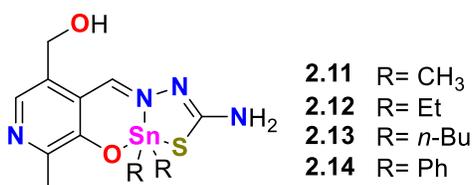


Figura 5.9.2 Complejos de diorganoestaño derivados de piridoxal y tiosemicarbazida

Así mismo, Wang y su equipo de trabajo describieron complejos de diorganoestaño tipo tiosemicarbazona con el fragmento (trimetilsilil)metilo a partir de salicilaldehído y 2-hidroxi-1-naftaldehído (**2.15-2.16**), los cuales presentan geometría predominantemente de bipirámide trigonal, con base en los correspondientes estudios de difracción de rayos-X de monocristal (Figura 5.9.3).³⁵

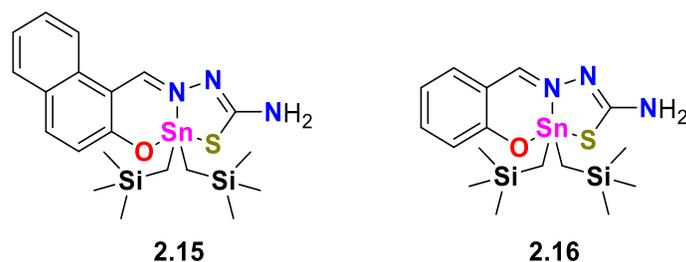


Figura 5.9.3 Complejos de Bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV) sintetizados a partir de salicilaldehído y 2-hidroxi-1-naftaldehído

Por otra parte, Min Hong describió la síntesis de complejos de diorganoestaño a partir de 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído, piridín-4-carbohidrazida y óxido de dibutil-, dioctil- y difenilestaño (IV), los complejos resultantes (Figura 5.9.4), mostraron elevada citotoxicidad hacia las líneas celulares humanas de cáncer A549 (pulmón), HL-60 (leucemia), así como frente a HT-29 (colon) y HCT-116 (colon).³⁶

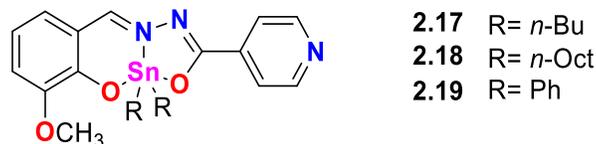


Figura 5.9.4 Complejos de diorganoestaño preparados por Min Hong

Adicionalmente, Antonenko y su equipo de trabajo obtuvo un complejo de dibutilestaño derivado del antiinflamatorio diflunisal (Figura 5.9.11), el cual presentó actividad citotóxica frente a las líneas celulares humanas de cáncer A549 (pulmón), HCT-116 (colon) y MCF-7 (mama).³⁷

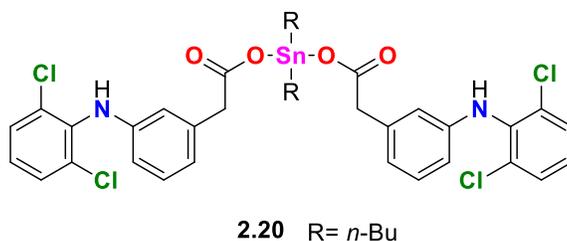


Figura 5.9.11 Complejo de dibutilestaño obtenido por Antonenko

Finalmente, Adeyemi y colaboradores describieron la síntesis de complejos de diorganoestaño mixtos tipo N-etil-N-metilditiocarbamato (**2.21-2.23**) los complejos resultantes **2.21-2.23** presentaron elevada citotoxicidad hacia la línea celular humana de cáncer HeLa (Figura 5.9.12).³⁸

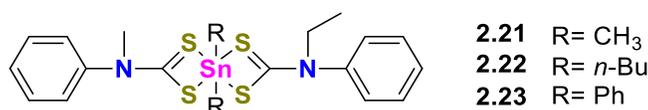


Figura 5.9.12 Ditiocarbamatos de diorganoestaño mixtos preparados por Adeyemi

5.10. Mecanismo de acción de los compuestos de diorganoestaño

El mecanismo de acción responsable no se conoce con exactitud, sin embargo, una de las hipótesis propuestas menciona la intercalación de los organoestano entre los fosfolípidos de la bicapa lipídica en membranas celulares,³⁹ interfiriendo con el empaquetamiento, con procesos de transporte como el transporte activo y difusión facilitada. Adicionalmente, los organoestano promueven la generación de radicales libres y por tanto la peroxidación de los lípidos de membrana, lo que produce apoptosis.⁴⁰ Por otro lado, otra línea de investigación propone la inhibición de la cadena transportadora de electrones mediante la alteración del equilibrio de intercambio iónico de Cl⁻ y OH⁻ en la membrana mitocondrial.^{39,40} Finalmente, para compuestos de organoestaño de la forma R₂SnX₂L₂, donde L es el compuesto orgánico fenantrolina y X un átomo de halógeno, al estudiar la interacción tanto con nucleótidos como con ADN, se observó en disolución la disociación del ligante y la liberación de la especie R₂Sn²⁺, la cual forma enlaces de coordinación con los grupos fosfato del ADN.⁴¹

5.11. Diseño racional de fármacos

El diseño de compuestos con actividad farmacológica es de gran interés para la industria, puesto que se requieren agentes terapéuticos con menores efectos adversos, para la cual deben poseer mayor potencia y selectividad. Para lograr dicho objetivo, durante el siglo XX se estudiaron las propiedades fisicoquímicas de

gran cantidad de compuestos, como resultado de ello se desarrollaron el isosterismo y bioisosterismo, vinilogía, homologación de la cadena, así como la introducción de sistemas aromáticos, de los cuales existen gran cantidad de ejemplos en la literatura.⁴²

En el presente trabajo solo se abordarán las modificaciones estructurales que involucran la apertura y cierre de anillos, homologación de la cadena e introducción de grupos aromáticos.

5.12. Homologación de la cadena

La homologación de cadena en una serie de análogos se refiere a la adición o eliminación de uno o más grupos metileno presentes en una cadena o anillo, lo que puede originar una disminución del coeficiente de partición del compuesto, lo cual podría conducir al incremento de la potencia, para el éxito o fracaso de ésta estrategia es determinante si la distancia entre los grupos que favorecen la unión al receptor a través de fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno no se modifican, si esto ocurre la potencia del compuesto se reducirá o incluso puede perderse, ejemplo de lo anterior, son las sales cuaternarias de amonio $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$, que presentan elevada afinidad por receptores colinérgicos, particularmente cuando $n=4-6$, en cambio cuando $n=7-8$, se observa el efecto contrario, asimismo, cuando $n>9$, la actividad farmacológica se pierde.⁴²

5.13. Introducción de grupos aromáticos

La introducción de sistemas aromáticos involucra el posible aumento de la interacción de un ligando con su receptor desencadenando una respuesta biológica, dichos sustituyentes pueden aumentar la potencia de un compuesto dado, siempre y cuando las interacciones hidrofóbicas favorezcan la formación de un complejo ligando-receptor más estable en comparación al compuesto que no posee el sistema aromático, ejemplo de ello es el zaprinast, un inhibidor de la enzima fosfodiesterasa-5 (PDE₅), el análogo donde se realizó la introducción de anillos bencénicos presenta mayor potencia y selectividad (Figura 5.13.1).⁴³

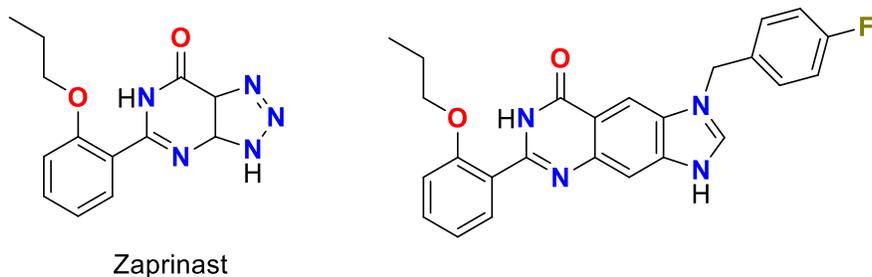


Figura 5.13.1. Optimización del zaprinast mediante la introducción de anillos aromáticos

5.14. Apertura o cierre de anillos

La apertura o cierre de un anillo es una estrategia que conduce a la optimización de un prototipo, el fundamento de dicha estrategia es restringir la libertad de conformación, lo cual se refleja en la disminución de grados de libertad; de tal forma que se pueden obtener compuestos con mayor selectividad al interactuar con menor cantidad de receptores lo que hace posible la disminución de los efectos secundarios y adversos, o bien, la obtención de moléculas con actividad biológica distinta, en este sentido, es conocido que el cierre de anillos de agentes β -bloqueadores origina compuestos con actividad antidepresiva como la viloxazina (Figura 5.14.1).⁴⁴

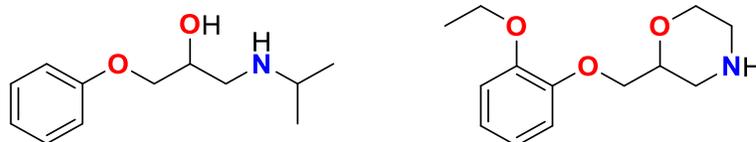


Figura 5.14.1. Cierre de anillos en derivados de β -bloqueadores con actividad antidepresiva

5.15. Relaciones estructura-actividad biológica cuantitativa (QSAR)

La actividad biológica de un compuesto en particular es producto de la interacción con un receptor en un sistema biológico, la magnitud y el tipo de respuesta desencadenada es dependiente de las propiedades fisicoquímicas del compuesto que actúa como ligando, generalmente ejerciendo un efecto agonista o antagonista. La relación descrita anteriormente fue sistematizada por Corwin Hansch en la década de 1960 al estudiar el crecimiento de plantas en presencia de derivados del ácido fenoxiacético. Con base en los estudios realizados se propuso que la relación entre la potencia del compuesto y la actividad biológica podía ser cualitativa (Structure-Activity Relationship, SAR), o bien, cuantitativa (Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR). Dicha metodología ha permitido la obtención de nuevos principios activos, ejemplo de ello, son las dihidropiridinas, fármacos que actúan como bloqueadores de canales de calcio y que poseen actividad antihipertensiva (Figura 5.15.1).⁴⁵

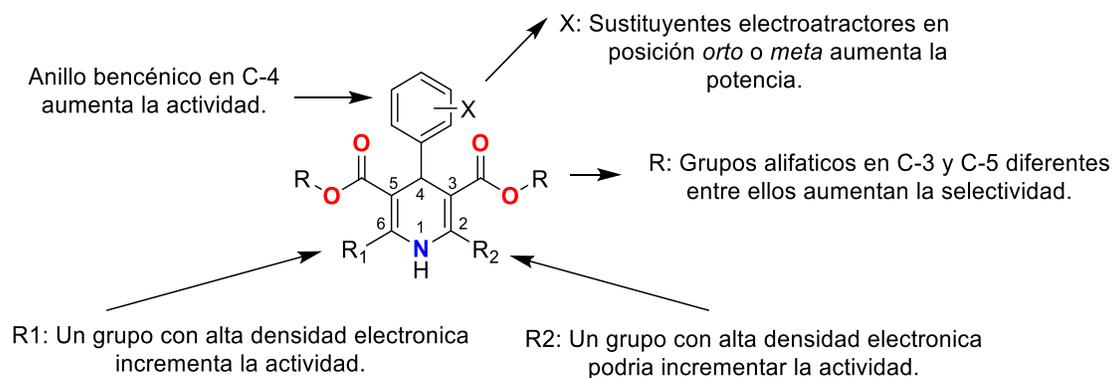


Figura 5.15.1. Mapa de actividad molecular de las dihidropiridinas obtenido a partir de estudios QSAR

6. JUSTIFICACIÓN

Desde el desarrollo del *cis*-platino y sus análogos para la quimioterapia del cáncer, se han explorado gran cantidad de compuestos de coordinación que contienen tanto iones de metales de transición como representativos, dentro de éste último grupo uno de los elementos de mayor interés es el estaño y sus compuestos organometálicos, los cuales poseen atractivos perfiles de actividad citotóxica hacia líneas celulares humanas de cáncer. Una cantidad importante de compuestos contienen los fragmentos *n*-butilo y fenilo en su estructura, sin embargo, los sustituyentes que aumentan el impedimento estérico alrededor del centro metálico como los fragmentos ciclohexilo y (trimetilsilil)metilo han sido poco explorados en comparación con los primeros.

7. HIPÓTESIS

A partir de ácido dehidroacético y 4-fenil-3-tiosemicarbazida se espera la obtención de un ligante tipo base de Schiff multidentado el cual al hacerlo reaccionar con óxidos de diorganoestaño con diferentes fragmentos orgánicos forme los correspondientes complejos, se espera que el ligante favorezca la formación de quelatos donde los átomos donadores de pares electrónicos oxígeno, nitrógeno y azufre se coordinen al átomo de estaño originando la formación de especies pentacoordinadas que potencialmente presenten actividad citotóxica hacia líneas celulares humanas de cáncer MDF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos), donde la respuesta biológica sea modulada por el sustituyente unido al centro metálico.

8. OBJETIVO GENERAL

Sintetizar complejos de diorganoestaño (IV) tipo tiosemicarbazona derivados del ácido dehidroacético con los fragmentos *n*-butilo, *n*-octilo, fenilo, ciclohexilo, y (trimetilsilil)metilo unidos al átomo de estaño, analizando el efecto de impedimento estérico tanto en la reactividad como en la actividad citotóxica hacia las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógeno), MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógeno), así como frente a la línea celular no cancerosa de mono (COS-7).

8.1. OBJETIVOS PARTICULARES

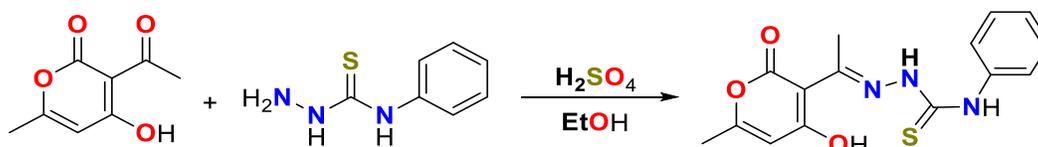
- 8.1.1 Sintetizar el correspondiente ligante tridentado tipo tiosemicarbazona derivado de 4-fenil-3-tiosemicarbazida y ácido dehidroacético.
- 8.1.2 Efectuar la síntesis de los óxidos de diorganoestaño estéricamente impedidos con los fragmentos ciclohexilo y (trimetilsilil)metilo, con base en el método descrito en la literatura, los cuales no están disponibles comercialmente.
- 8.1.3 Obtener complejos de diorganoestaño (IV) tipo tiosemicarbazona derivados del ácido dehidroacético y 4-fenil-3-tiosemicarbazida con los respectivos óxidos de diorganoestaño con los fragmentos *n*-butilo, *n*-octilo, fenilo, ciclohexilo y (trimetilsilil)metilo unidos al átomo de estaño utilizando una reacción multicomponente.
- 8.1.4 Efectuar la elucidación estructural de los compuestos obtenidos mediante conductimetría, técnicas espectroscópicas como UV-Vis, IR, RMN de ¹H, ¹³C y ¹¹⁹Sn, así como por espectrometría de masas, en caso de obtener cristales adecuados, llevar a cabo el correspondiente análisis de difracción de rayos-X de monocristal.
- 8.1.5 Evaluar la actividad citotóxica hacia 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 de mono (COS-7), determinando las CI₅₀ en cada caso.
- 8.1.6 Realizar el correspondiente estudio de relación Estructura-Actividad Cualitativa (SAR) de los complejos de diorganoestaño (IV) evaluando el efecto de las estrategias de diseño racional de fármacos como la homologación de la cadena, apertura y cierre de anillos, así como la introducción tanto de sustituyentes impedidos estéricamente como de anillos aromáticos en las curvas dosis-respuesta gradual obtenidas.

9. RESULTADOS Y DISCUSION

9.1. Síntesis del ligante tipo base de Schiff

Se sintetizó el ligante **1a** tipo base de Schiff haciendo reaccionar ácido dehidroacético y 4-fenil-3-tiosemicarbazida en relación estequiométrica (1:1), la cual se catalizó con dos gotas de ácido sulfúrico concentrado, y calentando la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas observando la presencia de un precipitado blanco, el cual fue separado a través de filtración por gravedad (Esquema 9.1.1).

El compuesto **1a** se encuentra descrito en la literatura y se obtuvo utilizando etanol como disolvente a temperatura ambiente, sin embargo, las propiedades físicas del compuesto y su caracterización estructural no se reportó.⁴⁶



Esquema 9.1.1. Estrategia de síntesis para el compuesto **1a**

El rendimiento de reacción y las propiedades físicas del compuesto **1a** se presentan en la tabla 9.1.1.

Tabla 9.1.1. Propiedades físicas del compuesto **1a**.

Compuesto	Rendimiento	Color	p.f. (°C)
1a	76%	Blanco	180-181

Es de hacer notar que la estructura del ácido dehidroacético corresponde a una β -dicetona y se ha documentado que presenta tautomería ceto-enol, (Figura 9.1.1) siendo este un ejemplo de tautomerismo protrópico, dicho fenómeno es posible estudiarlo a través de espectroscopía de resonancia magnética nuclear protónica.⁴⁷

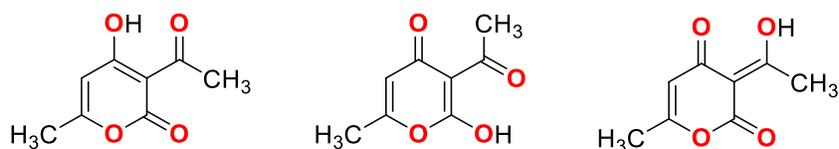
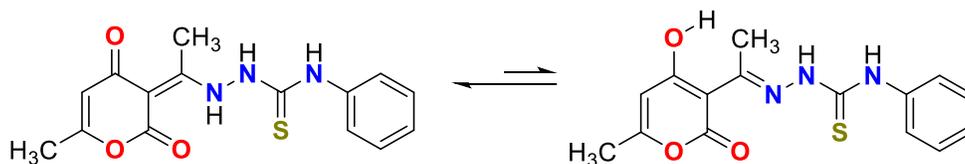


Figura 9.1.1. Tautómeros mas estables y en mayor proporción del ácido dehidroacético.

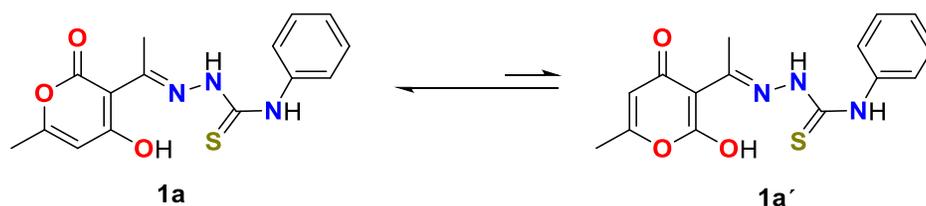
También se ha sido descrito que, las tiosemicarbazonas sintetizadas a partir de ácido dehidroacético y tiosemicarbazidas sustituidas en posición cuatro presentan tautomería (esquema 9.1.2.) donde la forma ceto es la mayoritaria y la enólica la minoritaria y el tautomerismo tiol-tiona no se encuentra presente.⁴⁶



Esquema 9.1.2. Tautomería ceto-enol en el ligante tipo tiosemicarbazona obtenido a partir de ácido dehidroacético y 4-fenil-3-tiosemicarbazida

9.1.1. Caracterización mediante espectroscopia infrarroja del compuesto 1a

La determinación del espectro de infrarrojo para el compuesto **1a** se obtuvo mediante la técnica de ATR (reflexión total atenuada). En el espectro se observaron dos bandas en 3273 y 3188 cm^{-1} que corresponden con las vibraciones características del grupo amino $\nu(\text{N-H})$ perteneciente a las aminas secundarias, por otra parte, se observó tanto la vibración simétrica $\nu_s(\text{COO})$ como antisimétrica $\nu_{as}(\text{COO})$ características del grupo carbonilo de éster en aproximadamente 1674 cm^{-1} y 1236 cm^{-1} respectivamente, cabe mencionar que en 1675 cm^{-1} se apreció una segunda banda que corresponde a una segunda vibración armónica $\nu(\text{C=O})$, lo cual indica la presencia de dos tautómeros (ceto-enol) que se representan en el esquema 9.1.1.1.



Esquema 9.1.1.1. Equilibrio tautomérico ceto-enol observado en RMN de ^1H en el ligante sintetizado a partir de ácido dehidroacético y 4-fenil-3-tiosemicarbazida.

En 3342 cm^{-1} se observó la vibración armónica $\nu(\text{OH})$ del grupo hidroxilo y en el intervalo comprendido entre 2800-3100 cm^{-1} se observan diferentes bandas de absorción, las cuales corresponden a las vibraciones armónicas características $\nu(\text{C-H})$ de enlaces carbono-hidrógeno con hibridación sp^2 .

Adicionalmente, en el espectro de infrarrojo no se apreció la vibración armónica esperada $\nu(\text{S-H})$ en 2550 cm^{-1} , sin embargo, la banda en 1155 cm^{-1} corresponde a la vibración $\nu(\text{C=S})$ del grupo tiocarbonyl, lo cual sugiere que el compuesto no presenta la tautomería tiol-tiona. Además, en 1542 cm^{-1} se apreció la vibración armónica $\nu(\text{C=N})$ de la imina.

Finalmente, la ausencia de una banda de vibración armónica $\nu(\text{C}=\text{C})$ entre 1690-1635 cm^{-1} descarta la presencia de los tautómeros imina-enamina propuestos por Nechak representados anteriormente (Esquema 9.1.2).⁴⁶ En la figura 9.1.1.1 se puede observar el espectro de infrarrojo el equilibrio tautomérico presente en el compuesto **1a**.

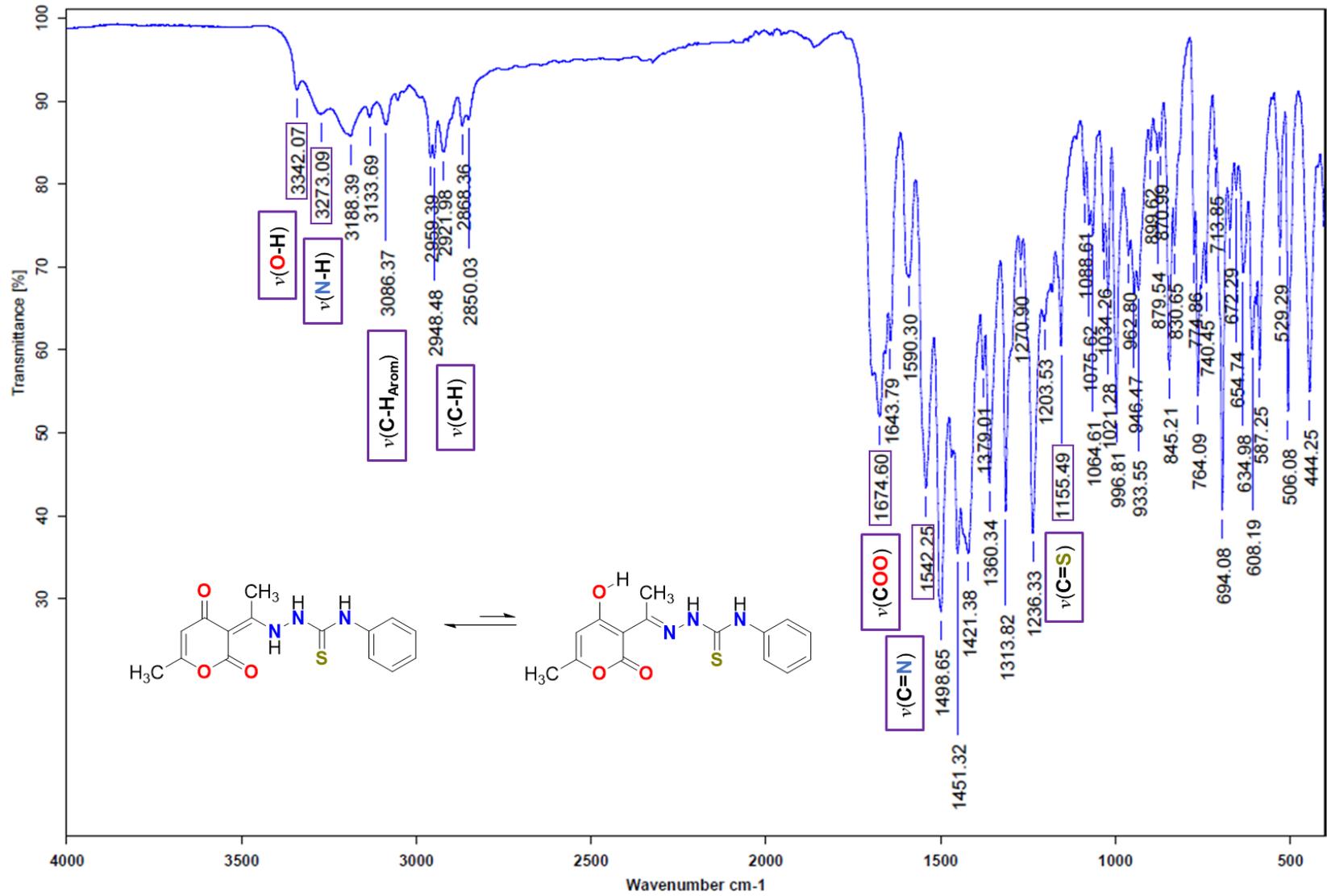


Figura 9.1.1.1. Espectro de ATR del compuesto 1a

9.1.2. Caracterización mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H del compuesto **1a**.

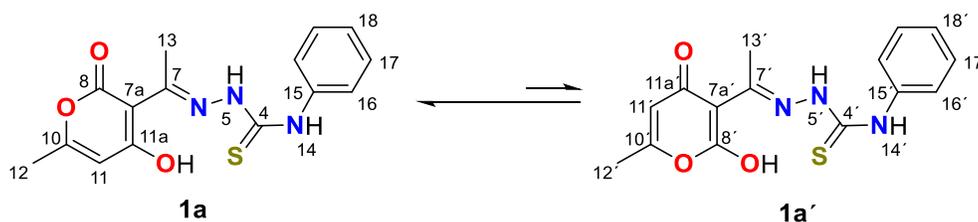
Como se mencionó anteriormente, el espectro de IR confirmó la presencia de dos tautómeros, el análisis de RMN de ^1H presenta dos grupos de señales que corroboran la presencia de los mismos.

En la región alifática del espectro para el compuesto **1a** se observaron dos señales simples para H-12 y H-13 en δ : 2.16 y δ : 2.52 ppm, que se asignaron al tautómero ceto (**1a**), adicionalmente, se apreciaron las correspondientes señales en 2.157 ppm para H-12' y H-13' en el caso δ : 2.52 ppm correspondientes a la forma enólica (**1a'**). La señal simple en 5.98 ppm se asignó al H-11 del residuo de ácido dehidroacético la cual integra para un hidrógeno y en δ : 5.978 ppm se apreció la señal correspondiente a H-11' (**1a'**).

Los protones aromáticos H-16, H-17 y H-18 del grupo fenilo pertenecientes al fragmento de 4-fenil-3-tiosemicarbazida presentaron desplazamientos químicos de δ : 7.56 ppm, 7.16 ppm y 7.36 ppm observando las señales doble de dobles, triple de triples y triple, respectivamente. Además, la forma enólica presenta un comportamiento espectroscópico similar. Para el grupo tioureido, los protones se observaron en δ : 10.180 y δ : 10.830, respectivamente, en ambos tautómeros la integración corresponde a un hidrógeno. Finalmente, se observaron dos señales simples en δ : 15.43 y δ : 15.84, correspondientes al protón enolizable y responsable del equilibrio tautomérico ceto-enol, lo cual confirma que el compuesto **1a** presenta un equilibrio tautomérico distinto al descrito en la literatura previamente. En las tablas 9.1.2.1 y 9.1.2.2 se presentan los datos espectroscópicos correspondientes y en la figura 9.1.2.1 se muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de ^1H del compuesto **1a**.

Tabla 9.1.2.1 y 9.1.2.2. Desplazamientos químicos (δ) de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H del compuesto **1a** y **1a'**

Tautómero ceto	1a	Tautómero enol	1a'
H-5	10.830 (s)	H-5'	10.830 (s)
H-11	5.976 (s)	H-11'	5.978 (s)
H-12	2.158 (s)	H-12'	2.157 (s)
H-13	2.520 (s)	H-13'	2.520 (s)
H-14	10.180 (s)	H-14'	10.180 (s)
H-16	7.560 (dd)	H-16'	7.560 (dd)
H-17	7.160 (tt)	H-17'	7.160 (tt)
H-18	7.360 (t)	H-18'	7.360 (t)
H _{enólico}	15.430 (s)	H _{enólico} '	15.840 (s)



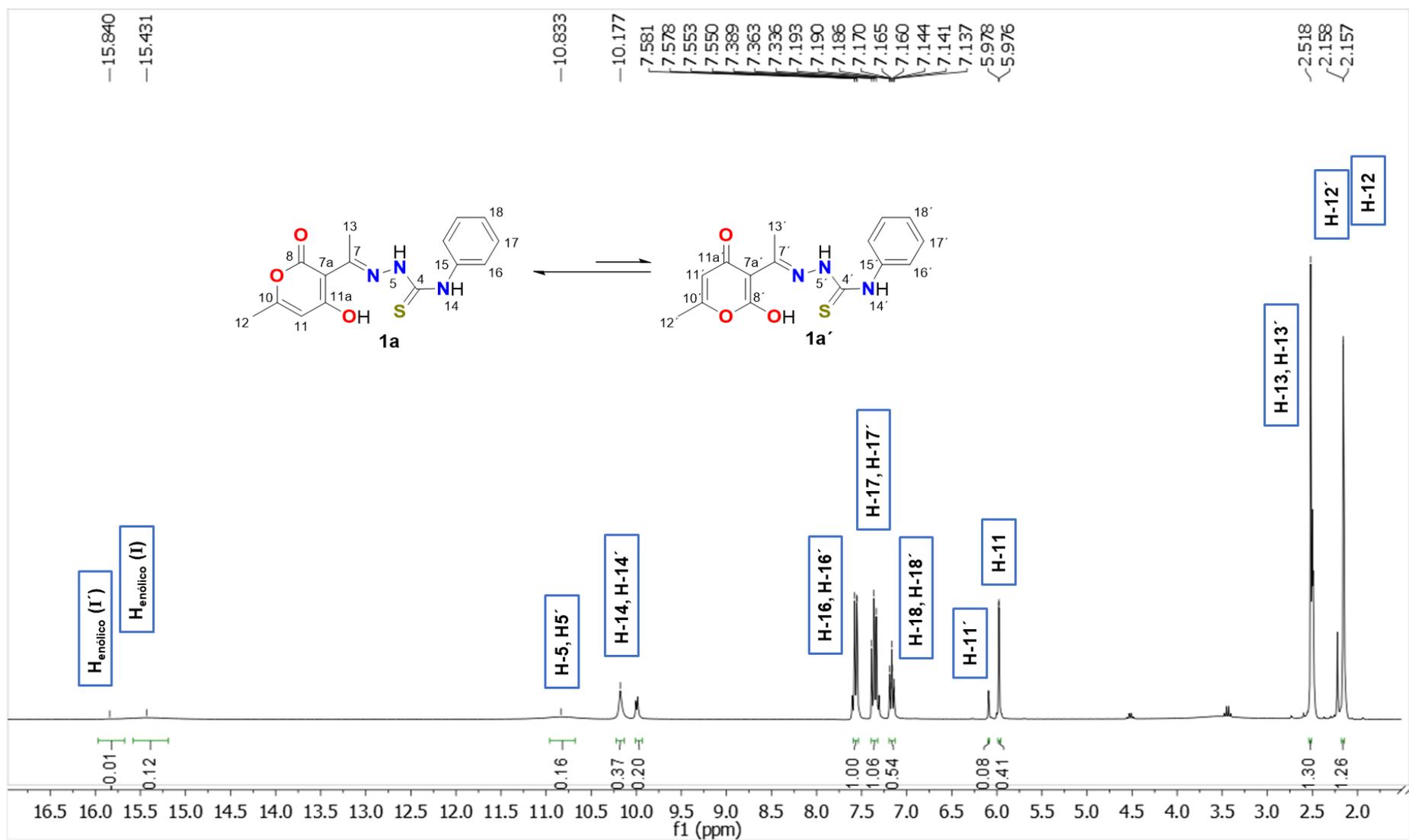


Figura 9.1.2.1. Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H compuesto **1a**

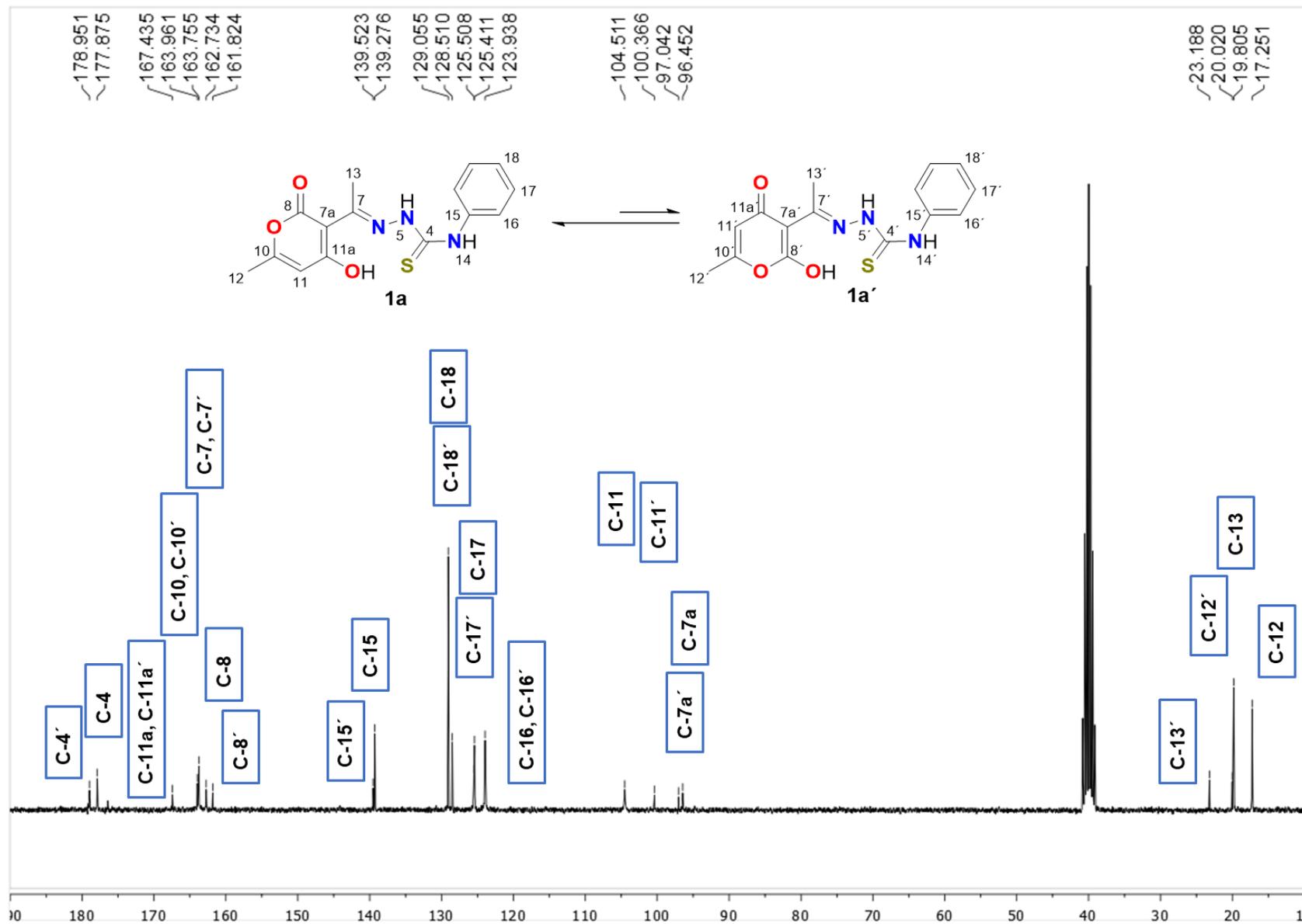
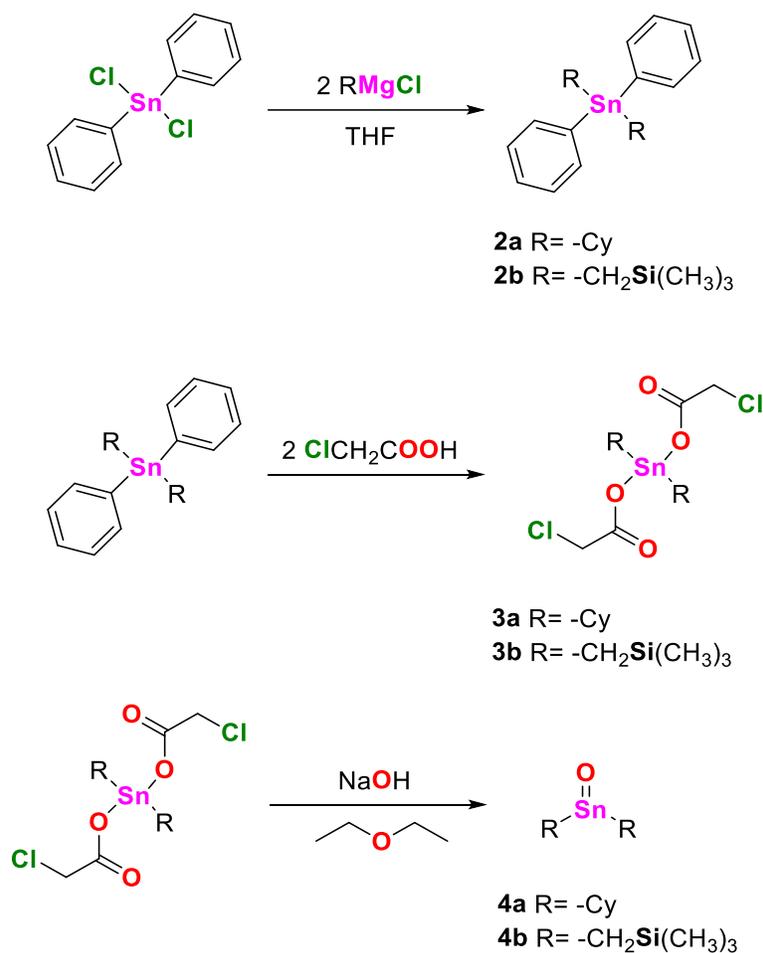


Figura 9.1.3.1. Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹³C compuesto **1a**.

9.2. Síntesis de los óxidos de estaño estéricamente impedidos

La ruta de síntesis utilizada para la obtención de los óxidos de diorganoestaño (IV) con los fragmentos dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño fue la descrita por Xianqi y colaboradores. Iniciando con la obtención de los reactivos de Grignard del clorociclohexano y 1-clorometiltrimetilsilano en tetrahidrofurano, los cuales se hicieron reaccionar con un equivalente de cloruro de difenilestaño (IV) para la formación del dicitclohexildifenilestaño (**2a**) y Bis[(trimetilsilil)metil]estanilo (**2b**).

Las especies de dialquidifenilestaño (IV) obtenidas se hicieron reaccionar con ácido cloroacético en proporción estequiométrica 1:2, calentando la mezcla de reacción a 160°C y así obtener los acetatos de diorganoestaño dicitclohexilestanilo (**3a**) y Bis[(trimetilsilil)metil]estanilo (**3b**). Finalmente, los intermediarios **3a** y **3b** se disolvieron en dietiléter para hacerlos reaccionar con hidróxido de sodio acuoso para la obtención de los óxidos de dicitclohexilestaño (**4a**) y Bis[(trimetilsilil)metil]estaño (**4b**). (Esquema 9.2.1).⁴⁸



Esquema 9.2.1 Síntesis de los óxidos de diorganoestaño estéricamente impedidos **4a-b**.

Finalmente, las propiedades físicas de los compuestos descritos anteriormente se presentan en la tabla 9.2.1

Tabla 9.2.1 Propiedades físicas de los compuestos **2a-2b**, **3a-3b**, y **4a-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

9.2.1. Caracterización por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H de los dialquildifenilestananos **2a-2b** y para los Bis(cloroacetatos) de diorganoestaniolo **3a-3b**.

En el compuesto **2a** sólo se observó una señal múltiple que integra para 22 hidrógenos en la región alifática que corresponde a los hidrógenos H- α , H- β , H- γ y H- δ en el intervalo de desplazamiento químico comprendido entre δ : 1.28-2.00 ppm. Para el compuesto **2b** se observaron dos señales simples: la primera en 0.0 ppm que integra para 18 hidrógenos, pertenecientes a los H- β de los grupos metilo unidos al átomo de silicio y la señal en δ : 0.30 ppm se asignó a los hidrógenos H- α del carbono correspondiente unido al átomo de estaño, que integra para cuatro hidrógenos.

Por su parte, los hidrógenos H-*o*, H-*m* y H-*p* pertenecientes al anillo aromático en ambos compuestos presentaron un desplazamiento químico similar en el intervalo comprendido entre 7.30-7.59 ppm para los compuestos **2a** y **2b**.

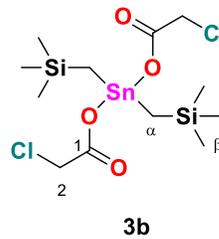
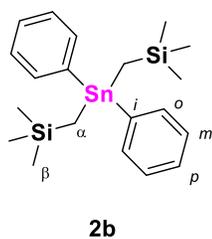
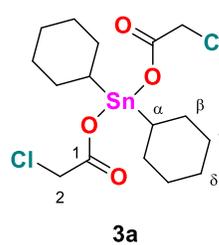
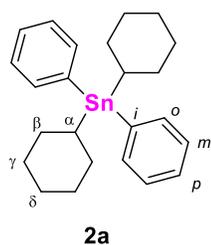
El análisis espectroscópico de los Bis(acetatos) de diorganoestaniolo mostró para el compuesto **3a** con el fragmento orgánico ciclohexilo en δ : 2.39 ppm una señal triple de triples (tt) la cual fue asignada al H- α , mientras que para los H- β , H- γ y H- δ se apreció una señal múltiple. Para el compuesto **3b** se observó una señal simple en 0.00 ppm los H- β , la cual integra para 18 hidrógenos pertenecientes a los grupos metilo unidos al átomo de silicio. Además, para los H- α del grupo metileno que actúa como puente entre los átomos de silicio y estaño también se observó una señal simple en δ : 0.65 ppm, la cual integra cuatro hidrógenos.

Por último, el H-2 en ambos compuestos presentó un comportamiento espectroscópico similar al observarse una señal simple en ambos casos en 4.16 ppm para **3a** y 4.00 ppm en **3b**, integrando ambas señales para dos hidrógenos.

En la tabla 9.2.1.1 se muestran los desplazamientos químicos de los compuestos **2a-2b** y **3a-3b**. En las figuras 9.2.1.1 y 9.2.1.2 se pueden observar los espectros de RMN de ^1H tanto del compuesto **2a** como de **3a** respectivamente como ejemplo de descrito anteriormente.

Tabla 9.2.1.1 Desplazamientos químicos (δ) en ppm de los compuestos **2a-2b** y **3a-3b**.

Compuesto	2a	2b	3a	3b
H-2	-	-	4.16 (s)	4.00 (s)
H- α	1.28-2.00 (m)	0.30 (s)	2.39 (tt)	0.65 (s)
H- β		0.00 (s)	0.86-2.00 (m)	0.00 (s)
H- γ		-		-
H- δ		-		-
H-o	7.30-7.50 (m)	7.34-7.59 (m)	-	-
H-m			-	-
H-p			-	-



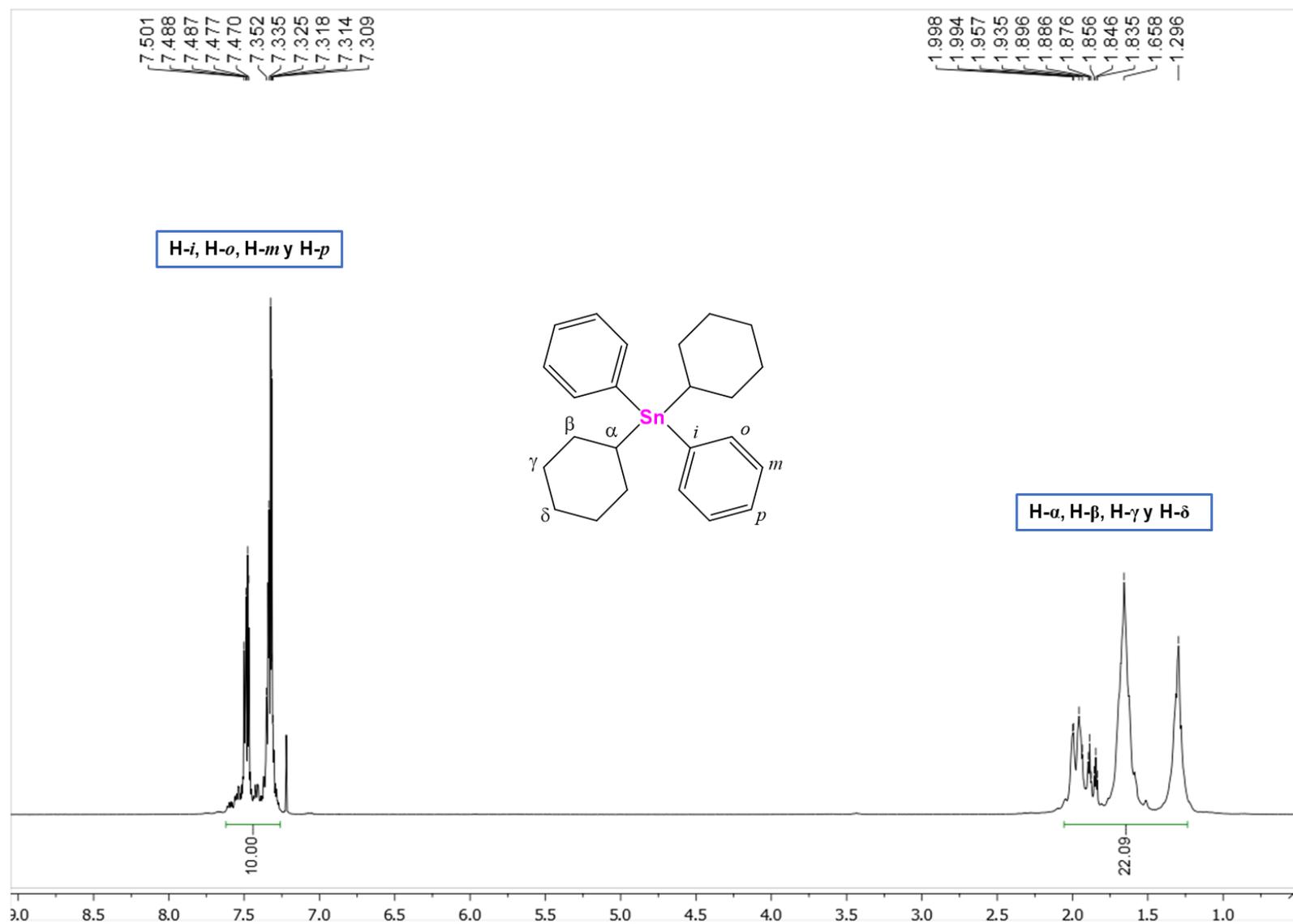


Figura 9.2.1.1. Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H compuesto **2a**.

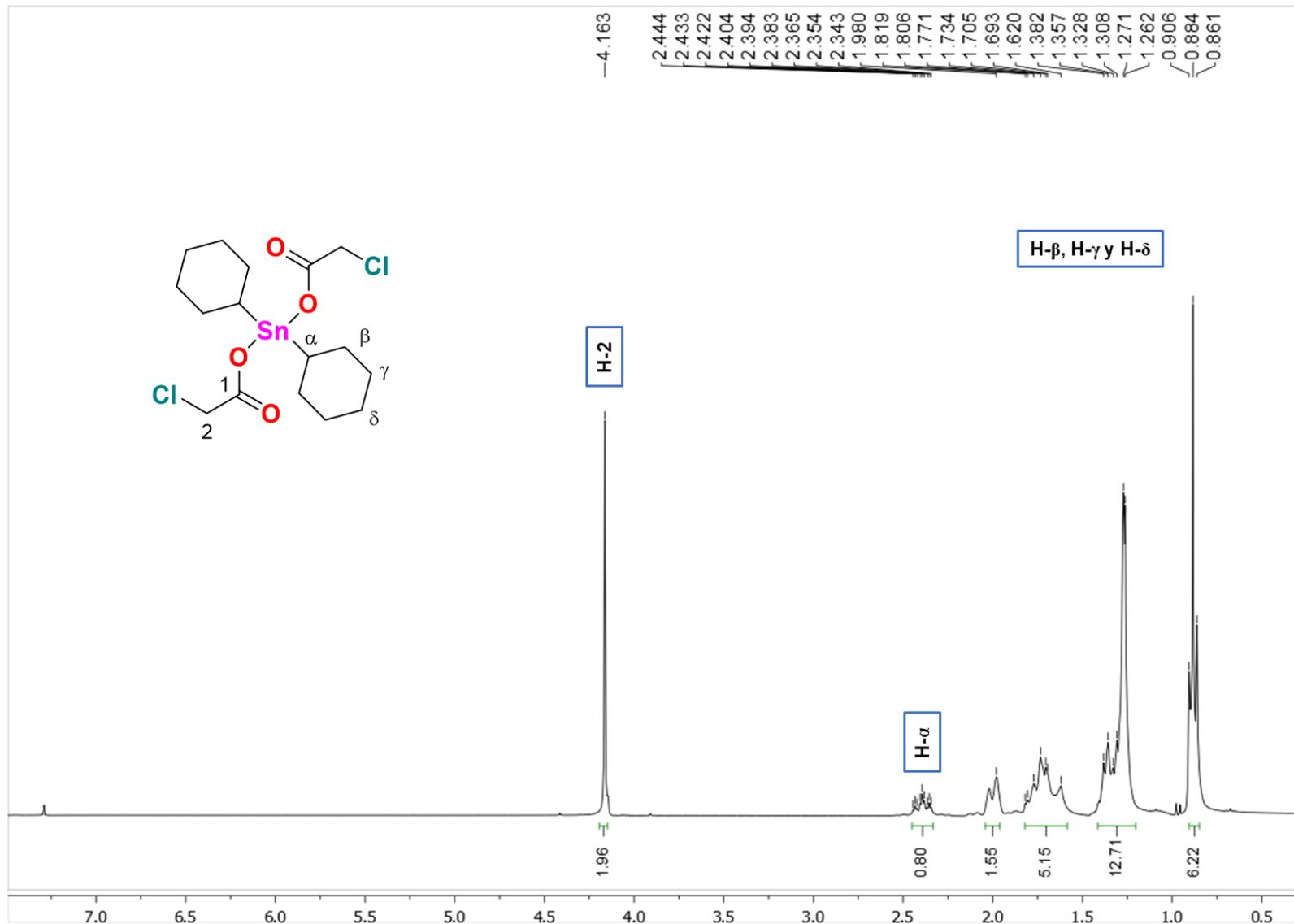


Figura 9.2.1.2. Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H compuesto 3a.

9.2.2. Caracterización por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{13}C .

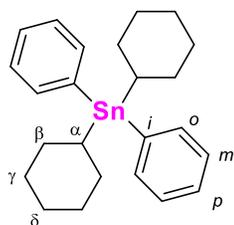
El espectro de RMN de ^{13}C en el compuesto **2a** se observaron las señales correspondientes a los carbonos C- α , C- β , C- γ y C- δ en el intervalo comprendido entre δ : 27.0-32.2 ppm, en tanto para el compuesto **2b** los desplazamientos químicos esperados para C- α y C- β se apreciaron en δ : 0.00 ppm y δ : -5.20 ppm.

En la región aromática del espectro del compuesto **2a** se observaron las señales esperadas para los carbonos C-*i*, C-*o*, C-*m* y C-*p* en el intervalo comprendido de 126.8-139.9 ppm, en este contexto, se apreció un comportamiento similar para el compuesto **2b**. Para los Bis(cloroacetatos) de diorganoestaniilo **3a-3b** en la región aromática del espectro aparecen las señales correspondientes a los carbonos C-1 en 176.6 ppm y 175.3 ppm respectivamente, mientras el C-2 perteneciente al fragmento de cloroacetato se ubicó en 41.1 ppm para **3a** y en 40.3 ppm para **3b**. Los carbonos C- α , C- β , C- γ y C- δ del fragmento orgánico unido al átomo de estaño en **3a** se apreciaron en 44.6 ppm, 28.5 ppm, 29.7 y 26.2 ppm respectivamente, por su parte, en **3b** los C- α y C- β se observaron en 0.0 ppm y 9.5 ppm.

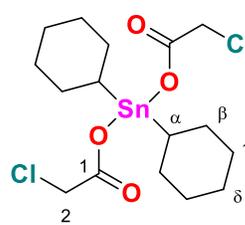
Un análisis detallado de los espectros de RMN de ^{13}C permitió observar las constantes de acoplamiento $^nJ(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}, n=1-4)$, que corresponden a los carbonos C- α , C- β , C- γ y C- δ para los compuestos **2a-3a**, así como para los carbonos C- α de los compuestos **3a-3b**. En la tabla 9.2.2.1 se muestran los valores de desplazamiento químico de los compuestos **2a-2b** y **3a-3b**, así como los correspondientes valores de constante de acoplamiento $^nJ(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}, n=1-4)$, y en las figuras 9.2.2.1 y 9.2.2.2 se presentan los espectros de RMN ^{13}C de los compuestos **2a** y **3a** como ejemplo de lo descrito anteriormente.

Tabla 9.2.2.1 Desplazamientos químicos de los compuestos **2a-2b** y **3a-3b**.

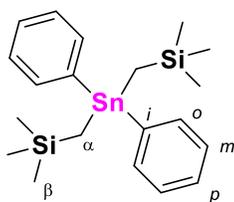
Compuesto	2a	2b	3a	3b
C-1	-	-	176.6	175.3
C-2	-	-	41.1	40.3
C- α	27.8	-5.2	44.6	9.5
C- β	29.2	0.0	28.5	0.0
C- γ	32.2	-	29.7	-
C- δ	27.0	-	26.2	-
C- <i>i</i>	139.9	139.8	-	-
C- <i>o</i>	128.2	126.5	-	-
C- <i>m</i>	137.5	134.9	-	-
C- <i>p</i>	128.3	126.8	-	-
$^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$	384.50	265.62	487.57	445.71
$^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$	61.74	-	104.05	-
$^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$	17.23	-	22.59	-
$^4J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$	6.50	-	12.39	-



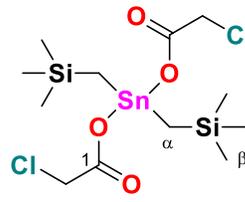
2a



3a



2b



3b

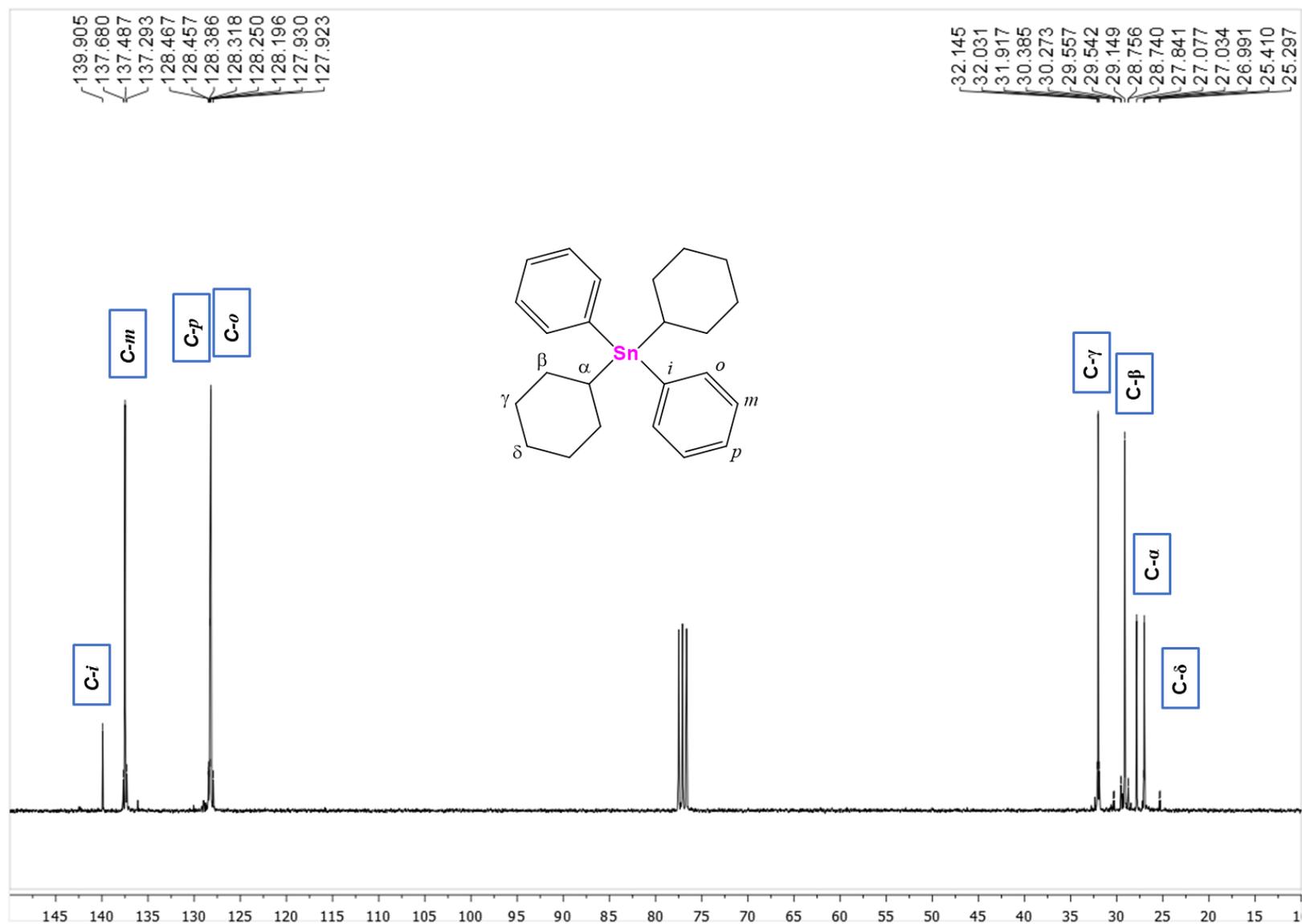


Figura 9.2.2.1. Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{13}C compuesto **2a**.

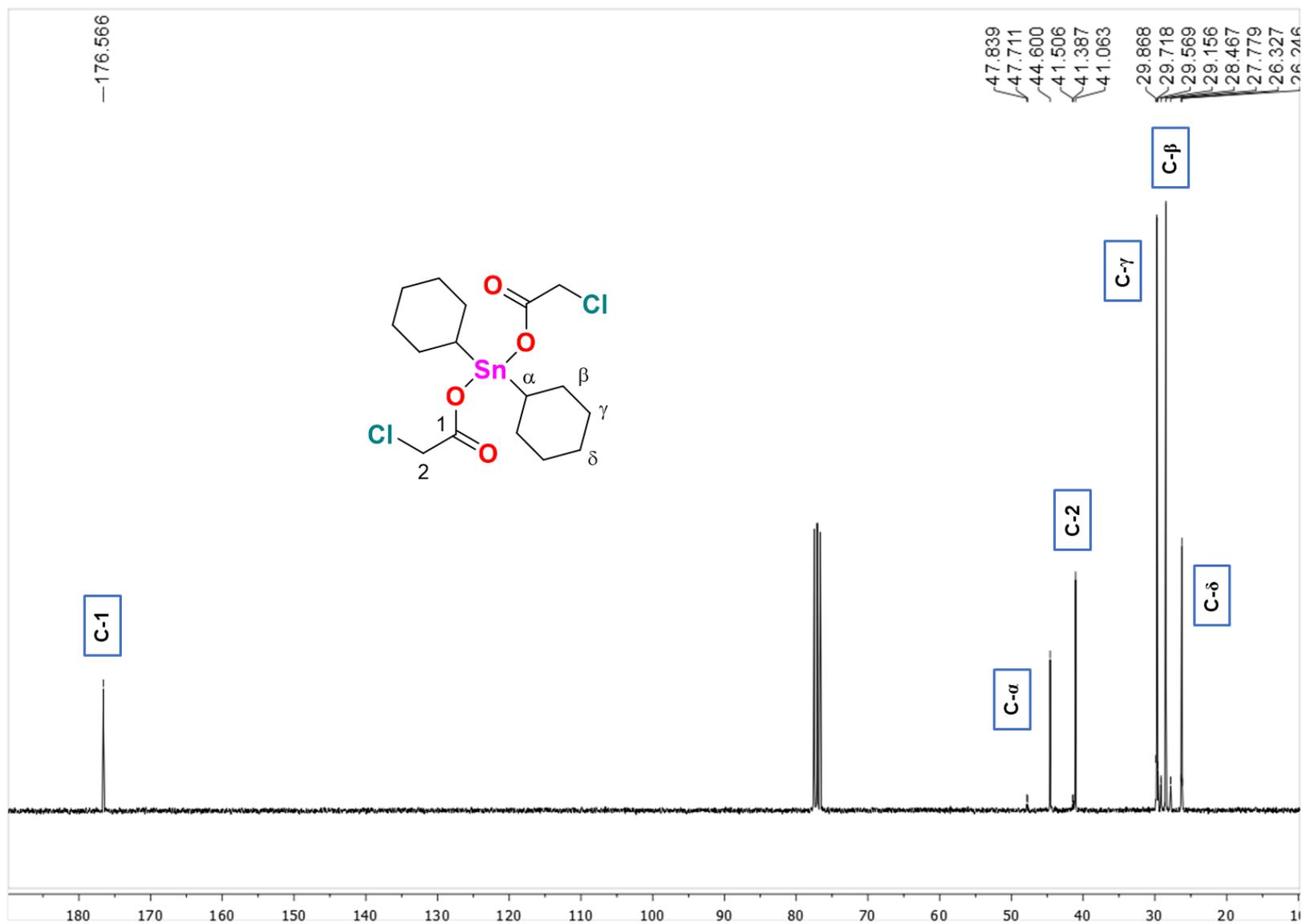


Figura 9.2.2.2. Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{13}C de compuesto 3a.

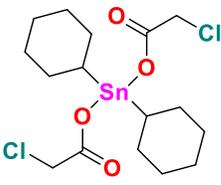
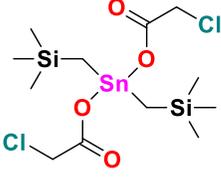
9.2.3. Caracterización por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{119}Sn .

En el espectro de RMN de ^{119}Sn de los compuestos de dialquildifenilestaño (**2a-2b**) y Bis(cloroacetatos) de diorganoestaño (**3a-3b**) se observaron valores de desplazamiento químico en el intervalo comprendido de -188 a -48 ppm, los cuales son característicos de especies químicas con geometría tetracoordinada en disolución alrededor del átomo de estaño, sin embargo, el compuesto **3a** presentó un valor de desplazamiento típico a una especie pentacoordinada, lo cual podría indicar una coordinación intermolecular a través de uno de los pares de electrones no enlazantes del oxígeno del grupo carbonilo del carboxilato perteneciente al fragmento de cloroacetato de otra molécula vecina.

En la tabla 9.2.3.1 se muestran los desplazamientos químicos de los compuestos **2a-2b** y **3a-3b**, adicionalmente en las figuras 9.2.3.1 y 9.2.3.2 se muestran los espectros de RMN de ^{119}Sn de los compuestos **2a** y **3a** respectivamente.

Tabla 9.2.3.1 Desplazamientos químicos (δ) de los compuestos **2a-2b** y **3a-3b** en RMN de ^{119}Sn

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

	
2a	3a
	
2b	3b

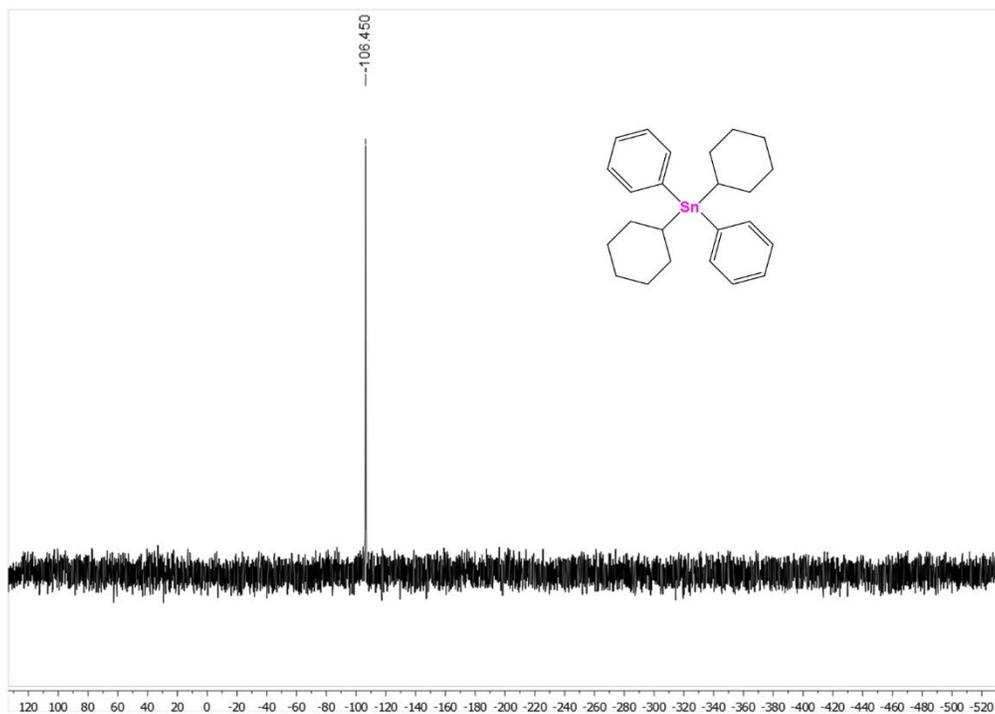


Figura 9.2.3.1 Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{119}Sn del compuesto **2a**

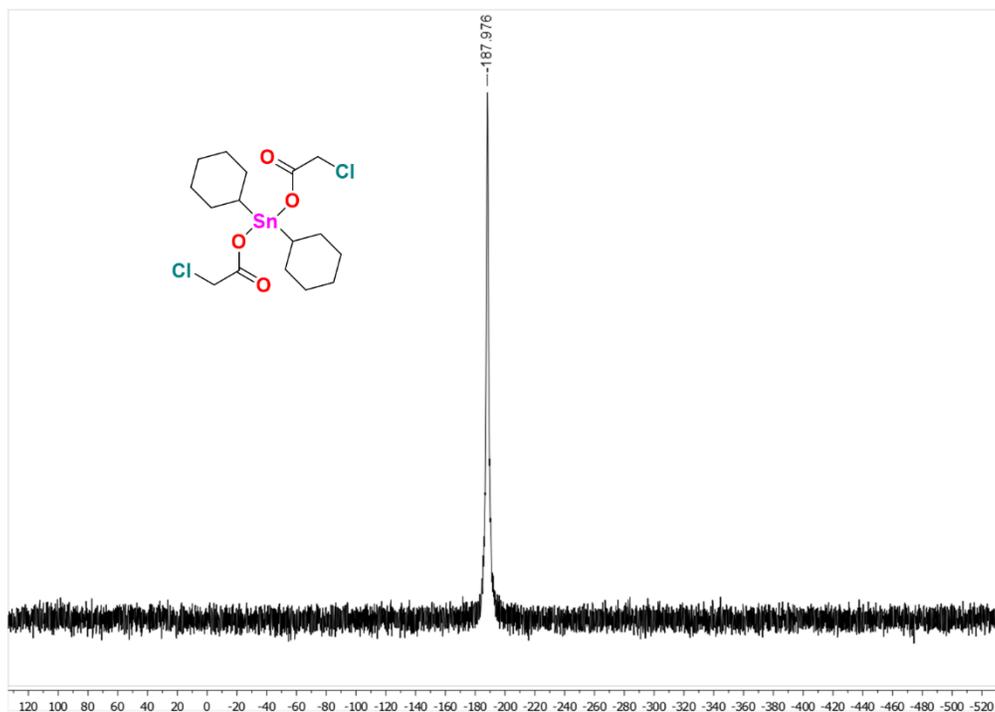
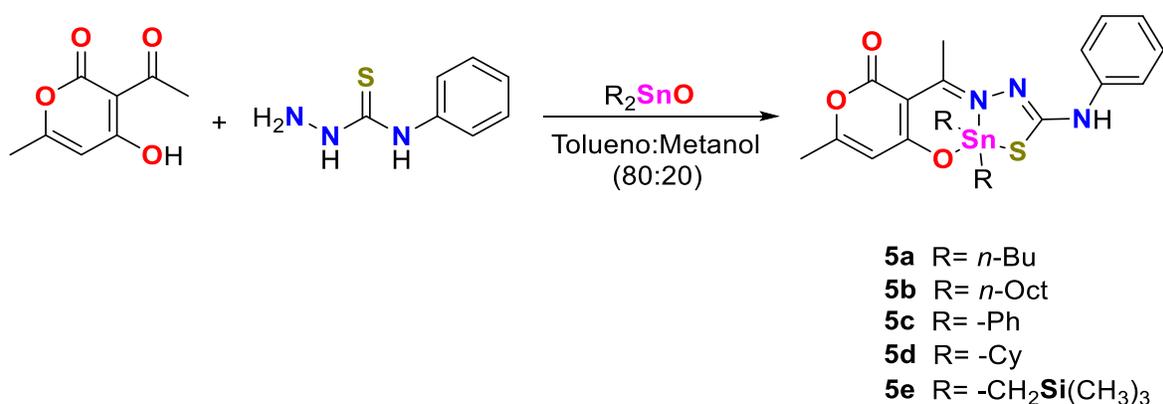


Figura 9.2.3.2 Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{119}Sn del compuesto **3a**

9.3. Síntesis de los complejos 5a-5e tipo base de Schiff derivados de ácido dehidroacético.

Los complejos **5a-5e** sintetizaron a través de una reacción multicomponente haciendo reaccionar ácido dehidroacético, 4-fenil-3-tiosemicarbazida y el correspondiente óxido de diorganoestaño con los fragmentos *n*-butil, *n*-octil, fenil, ciclohexil y (trimetilsilil)metilo, respectivamente; en relación estequiométrica (1:1:1) utilizando como disolvente una mezcla de tolueno:metanol (80:20), calentando la mezcla de reacción a reflujo durante 8 horas para los análogos de di-*n*-butil, di-*n*-octil y bis[(trimetilsilil)metil]estaño, mientras que los derivados de difenilestaño y dicitlohexilestaño, dicho período fue de 48 horas (Esquema 9.3.1).



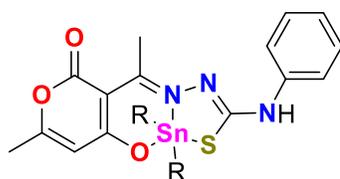
Esquema 9.3.1. Ruta de síntesis de los complejos de diorganoestaño **5a-5e**.

Lo anterior implica que la reactividad de los óxidos de di-*n*-butil-, di-*n*-octil- y Bis[(trimetilsilil)metilo] es similar entre ellos, pero mayor en comparación a sus análogos de dicitlohexil- y difenilestaño. Al eliminar el disolvente mediante destilación a presión reducida, se obtuvieron sólidos amorfos amarillos, con excepción del compuesto **5b** con el fragmento *n*-octil-, el cual se obtuvo como un aceite viscoso color café rojizo, los cuales son solubles en disolventes orgánicos comunes, con rendimientos de reacción que se encuentran entre 70-99%.

Posteriormente, se realizó la determinación de conductividad molar utilizando metanol anhidro como disolvente, los valores obtenidos se encuentran en el intervalo comprendido entre 5-43 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$, indicando su naturaleza no electrolítica.⁴⁹ En la tabla 9.3.1 se presentan tanto las propiedades físicas de los complejos como sus valores de conductividad.

Tabla 9.3.1. Propiedades físicas de los compuestos **5a-5e**

Complejo	Rendimiento (%)	Color	p.f. (°C)	Λ_M ($\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$)
5a	97	Amarillo	129-132	13.0
5b	99	Aceite café rojizo	-	5.1
5c	84	Amarillo	78-84	38.0
5d	70	Amarillo	198-200	8.0
5e	74	Café oscuro	130-132	43.0



- 5a** R= *n*-Bu
5b R= *n*-Oct
5c R= -Ph
5d R= -Cy
5e R= -CH₂Si(CH₃)₃

9.3.1. Caracterización por espectroscopia electrónica (UV-Vis).

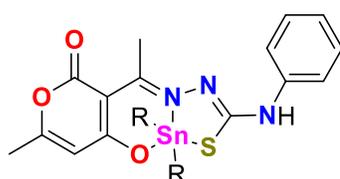
Para la serie de complejos **5a-5e** los espectros electrónicos se determinaron utilizando metanol anhidro como disolvente con el objetivo de observar las transiciones electrónicas y calcular el correspondiente coeficiente de extinción molar (ϵ).

En los complejos **5a-5e**, se puede observar la primera $\lambda_{\text{máx}}$ de absorción entre 208-217 nm (29306-48272) correspondiente con la transición $\pi-\pi^*$ del fragmento aromático del ligante, en tanto la segunda $\lambda_{\text{máx}}$ de absorción es observada en el intervalo comprendido entre 243-260 nm (16746-29619). De igual forma para todos los complejos se observaron transiciones electrónicas $\pi-\pi^*$ pertenecientes a la imina (C=N) coordinada al átomo de estaño en un intervalo de $\lambda_{\text{máx}}$ entre 274-283 nm (13617-26818), adicionalmente, en el intervalo comprendido entre 376-382 nm (10849-23380) se apreciaron las transiciones electrónicas $n-\pi^*$ (C=N) de los electrones del nitrógeno de la imina coordinada con el átomo de estaño.

En la tabla 9.3.1.1 se muestran los valores de $\lambda_{\text{máx}}$ para los complejos **5a-5e** y en la figura 9.3.1.1 se observa el espectro de UV-Vis, donde se pueden apreciar las transiciones electrónicas de los complejos **5a-5e**.

Tabla 9.3.1.1 Valores $\lambda_{\text{máx}}$ de los complejos **5a-5e**

Complejo	$\pi-\pi^*$ (aromático)	$\pi-\pi^*$ (C=N)	$n-\pi^*$ (C=N)
5a	209 (48272)	274 (26818)	376 (23380)
	256 (29619)		
5b	217 (33149)	283 (18833)	379 (22784)
	250 (24877)		
5c	209 (40624)	280 (13617)	382 (10849)
	243 (17797)		
5d	208 (41803)	274 (20921)	381 (12140)
	261 (22246)		
5e	208 (29306)	279 (14863)	382 (11798)
	260 (16746)		



- 5a R= *n*-Bu
- 5b R= *n*-Oct
- 5c R= -Ph
- 5d R= -Cy
- 5e R= -CH₂Si(CH₃)₃

TRANSICIONES ELECTRÓNICAS

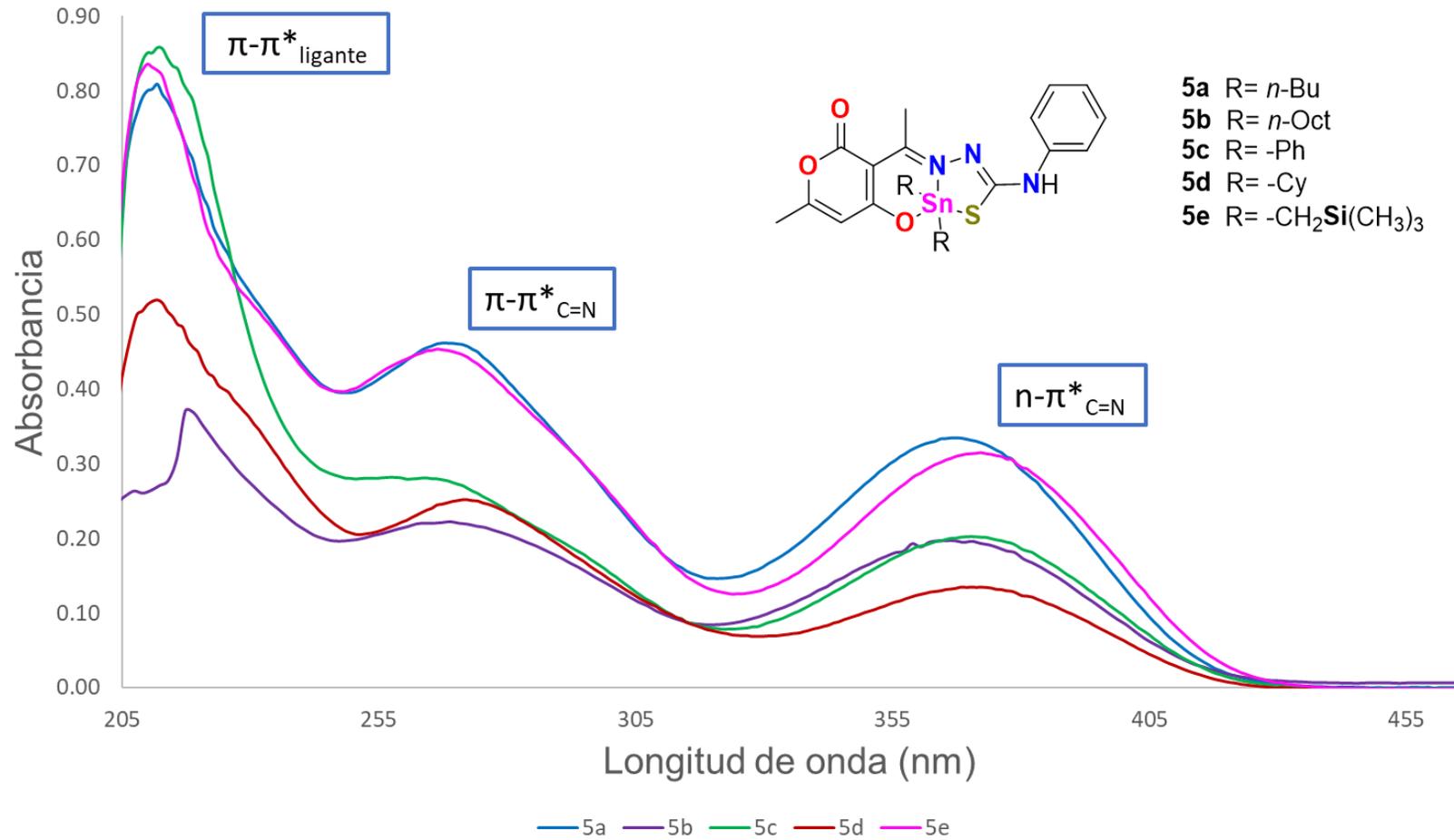


Figura 9.3.1.1. Espectro de UV-Vis de los complejos **5a-5e**.

9.3.2. Caracterización mediante espectroscopia infrarroja de los complejos 5a-5e.

Las determinaciones de espectroscopía infrarroja en todos los casos se realizaron a través de la técnica de ATR (Reflexión Total Atenuada).

En el espectro de infrarrojo de los complejos **5a-e** se observaron en el intervalo comprendido de 3301-3384 cm^{-1} las bandas correspondientes a la vibración armónica $\nu(\text{N-H})$ del grupo amino relacionadas con las vibraciones simétricas y asimétricas presentadas en 3500 cm^{-1} y 3400 cm^{-1} respectivamente, de igual forma en el intervalo comprendido de 2900-3100 cm^{-1} se identificaron bandas correspondientes a vibraciones características de vibraciones $\nu(\text{C-H})$ típicas de átomos de carbono con hibridación sp^3 y sp^2 . En todos los casos se observó una banda fina e intensa en 1683-1687 cm^{-1} , la cual fue asignada al grupo carbonilo perteneciente al éster de la δ -lactona del fragmento de ácido dehidroacético.

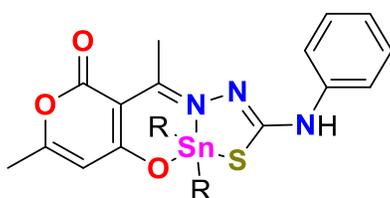
Por otra parte, la vibración armónica de la imina $\nu(\text{C=N})$ se observó en el intervalo comprendido entre 1549-1557 cm^{-1} , adicionalmente, se observó un comportamiento idéntico para la vibración $\nu(\text{C-O})$ simétrica del enlace C-O perteneciente al sistema anular de pirona, la cual se encuentra en aproximadamente 1352 cm^{-1} . Por último, se observó una señal fina de intensidad media perteneciente a la vibración $\nu(\text{C-S})$ del enlace carbono-azufre entre 1227-1246 cm^{-1} , en todos los casos.

Por otra parte, en la region del infrarrojo cercano, en el intervalo comprendido entre 634-693 cm^{-1} se identificó una señal fina de intensidad media la cual corresponde a la vibración armónica $\nu(\text{Sn-O})$. Asimismo, la vibración $\nu(\text{Sn-C})$ para todos los complejos se apreció entre 523-527 cm^{-1} . Para la vibración del enlace Sn-N la correspondiente vibración armónica, se observó una banda de intensidad media en la región comprendida entre 439-447 cm^{-1} . Adicionalmente, la vibración $\nu(\text{Sn-S})$ se observó en 332-334 cm^{-1} para los complejos **5a-5e**, siendo el comportamiento espectroscópico muy similar en todos los complejos. En las figuras 9.3.2.1 y 9.3.2.2 se presenta como ejemplo de lo discutido anteriormente el espectro de IR del complejo **5b** tanto lejano como cercano.

Finalmente, en la tabla 9.3.2.1 se presentan las vibraciones armónicas representativas de los complejos **5a-5e**.

Tabla 6.3.2.1. Absorciones representativas (cm⁻¹) en el infrarrojo (IR) para los complejos **5a-5e**.

Complejo	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{COO})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-O}_{\text{pirona}})$	$\nu(\text{C-S})$	$\nu(\text{Sn-O})$	$\nu(\text{Sn-C})$	$\nu(\text{Sn-N})$	$\nu(\text{Sn-S})$
5a	3282	1683	1553	1353	1238	690	527	440	322
5b	3301	1687	1551	1353	1235	690	523	442	324
5c	3290	1683	1549	1352	1227	691	526	439	330
5d	3302	1684	1559	1352	1232	634	523	440	325
5e	3316	1684	1557	1352	1246	693	526	447	342



- 5a** R= *n*-Bu
5b R= *n*-Oct
5c R= -Ph
5d R= -Cy
5e R= -CH₂Si(CH₃)₃

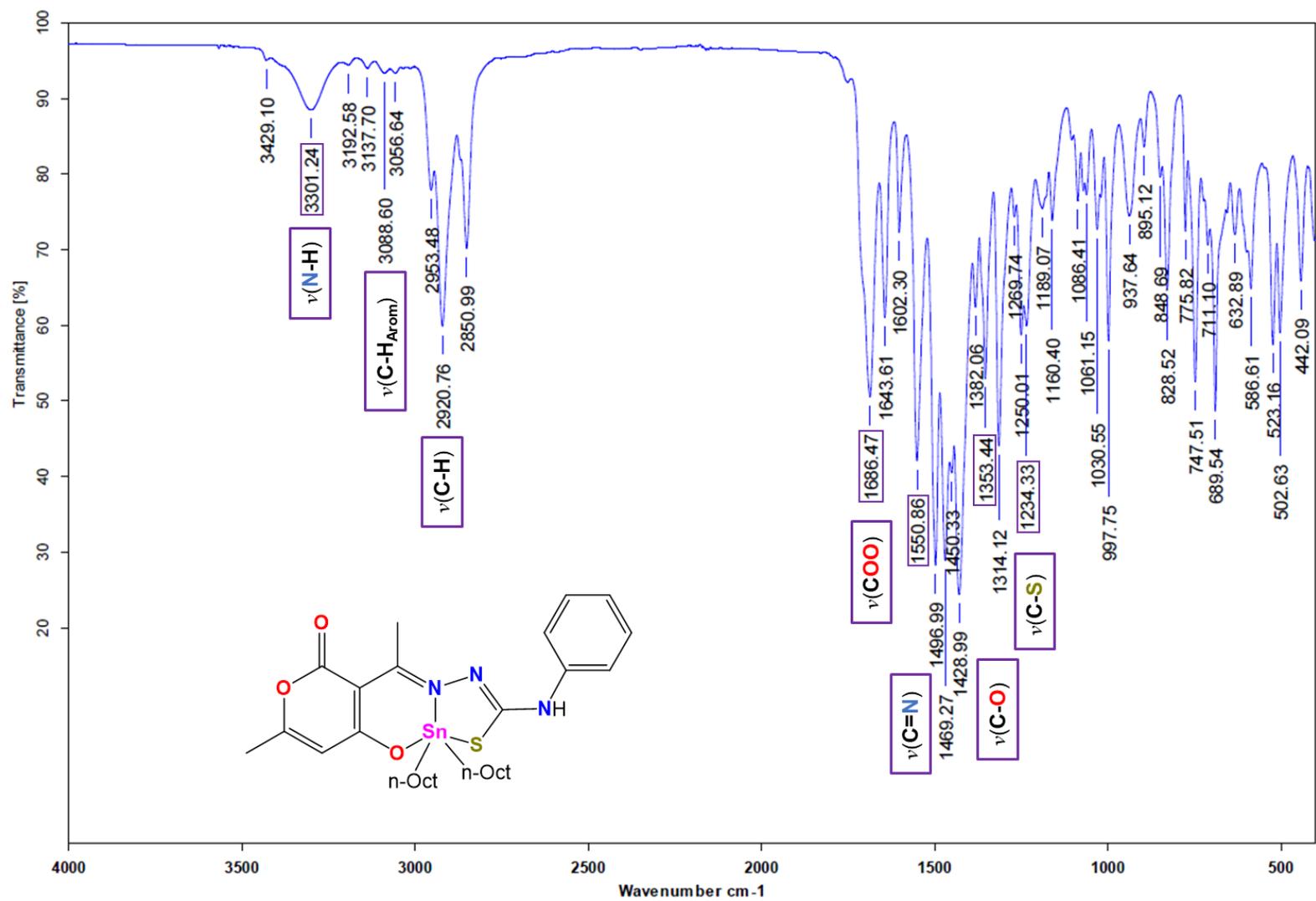


Figura 9.3.2.1. Espectro de infrarrojo cercano del complejo **5b**.

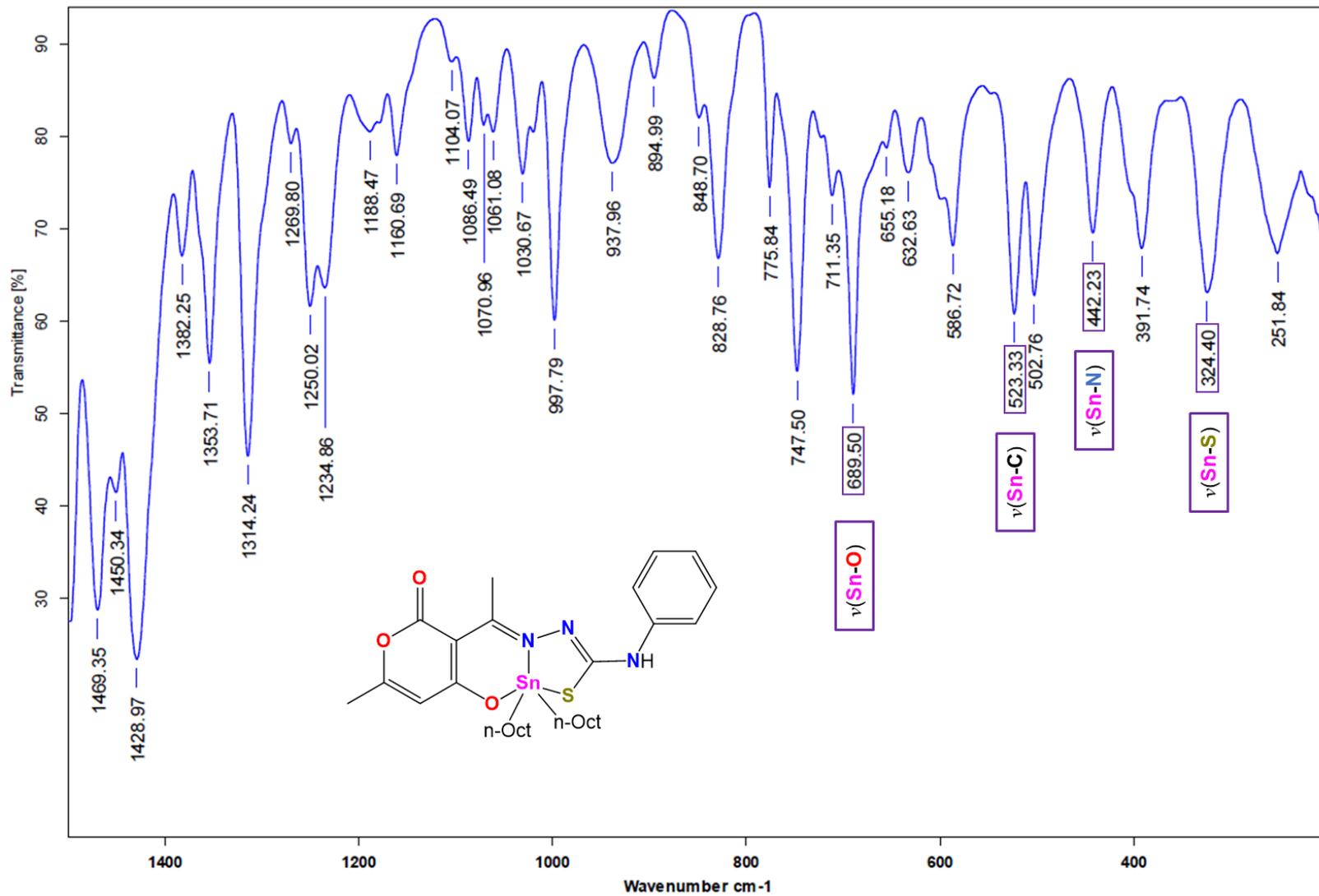


Figura 9.3.2.2. Espectro de infrarrojo lejano del complejo 5b.

9.3.3. Caracterización por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H para los complejos **5a-5e**.

Los complejos **5a-b** con los sustituyentes orgánicos *n*-butilo y *n*-octilo presentaron una señal múltiple con valores de desplazamiento químico similares para los H- α en el intervalo de 1.52-1.57 ppm, para los hidrógenos terminales de la cadena hidrocarbonada H- δ y H- θ de los complejos **5a** y **5b** se apreció una señal triple en el intervalo comprendido entre 0.87-0.89 ppm. Los H- β y H- ε presentaron una señal múltiple en el intervalo comprendido de 1.62-1.69 ppm, estos valores son el límite donde se observan los hidrógenos de los sustituyentes, pues la señal correspondiente a los H- γ para ambos compuestos y las señales H- δ , H- ζ y H- η faltantes del complejo **5b** se encuentran en 1.26-1.34 ppm.

En el complejo **5e** con sustituyente (trimetilsilil)metilo; son observadas dos señales simétricas que corresponden al H- α en δ :0.34 y 0.55 ppm típicas de un sistema AB, en el caso de los H- β se tiene una señal simple de gran intensidad, donde la integración corresponde a 18 hidrógenos que pertenecen a los 6 grupos metilo enlazados a los átomos de silicio.

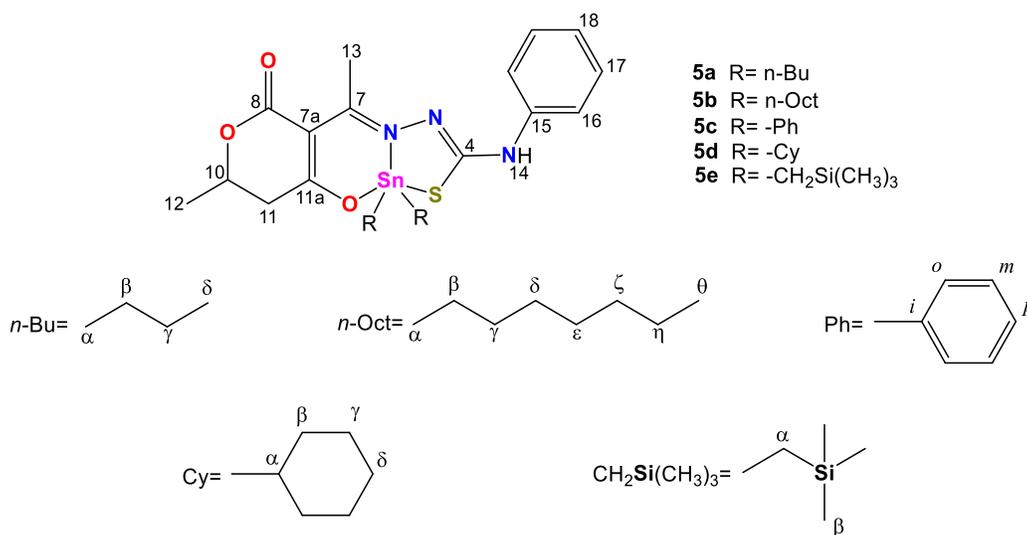
Los complejos **5c** y **5d** presentan similitud en el sustituyente enlazado al centro metálico al tratarse en ambos casos de un ciclo con seis átomos de carbono, siendo uno de ellos el grupo fenilo, presente en el complejo **5c**, el cual presenta aromaticidad, en tanto el otro fragmento orgánico en cuestión es un anillo de ciclohexilo en **5d**, en el cual puede presentarse tanto la conformación de bote o silla. En el caso del complejo **5c** son visualizadas dos señales múltiples para los protones aromáticos del fragmento fenilo entre 7.40-7.43 ppm y 7.84-7.87 ppm, la primera de ellas integra para seis hidrógenos, la cual fue asignada para H-*o* y H-*p*, en tanto, la segunda señal múltiple que integra para cuatro hidrógenos fue asignada a H-*m*. Por su parte, el complejo **5d** presenta una señal múltiple comprendida de 1.36-2.17 ppm que integra para los 22 hidrógenos correspondientes a los H- α , H- β , H- γ y H- δ del fragmento de ciclohexilo unido al átomo de estaño.

Asimismo, en los complejos **5a-5e** se observaron dos señales simples provenientes del ácido dehidroacético que integran para tres hidrógenos los cuales corresponden a los grupos metilo en la región comprendida entre 2.13-2.20 ppm y 2.67-2.77 ppm para H-12 y H-13, respectivamente.

Posteriormente, en todos los casos se identificó una señal simple correspondiente al H-14 del grupo amino que integra para un hidrógeno proveniente del residuo de 4-fenil-3-tiosemicarbazida, en el intervalo δ :6.64-6.87 ppm. En la región aromática se observaron tres señales que corresponden a los protones aromáticos; para H-16 en los complejos **5a**, **5d** y **5e** se observó una señal doble de dobles, mientras para **5b-c**, se apreciaron señales dobles en el intervalo comprendido entre 7.43-7.51 ppm. A continuación, para H-17, se observaron desplazamientos químicos entre 7.25-7.31 ppm, correspondientes a una señal triple de triple en todos los casos. Finalmente, se observó para **5a-c** una señal triple simple correspondiente a H-18 comprendida entre δ : 6.97-7.04 ppm, mientras que para **5d-e**, se apreció una señal triple de triples. Como ejemplo de lo descrito anteriormente en la figura 9.3.3.1 se presenta el espectro de RMN de ^1H del complejo **5b**. Finalmente, en la tabla 9.3.3.1 son presentados los datos espectroscópicos.

Tabla 9.3.3.1. Desplazamientos químicos (δ) en ppm en RMN de ^1H para los compuestos **5a-5e**

Complejo	5a	5b	5c	5d	5e
H-α	1.53-1.57 (m)	1.52-1.56 (m)	-	1.36-2.17 (m)	0.34, 0.55 (AB)
H-β	1.62-1.68 (m)	1.26-1.34 (m)	-	1.36-2.17 (m)	0.0 (s)
H-γ	1.33 (tq)	1.26-1.34 (m)	-	1.36-2.17 (m)	-
H-δ	0.89 (t)	1.26-1.34 (m)	-	1.36-2.17 (m)	-
H-ϵ	-	1.64-1.69 (m)	-	-	-
H-ζ	-	1.26-1.34 (m)	-	-	-
H-η	-	1.26-1.34 (m)	-	-	-
H-θ	-	0.87 (t)	-	-	-
H-<i>o</i>	-	-	7.40-7.43 (m)	-	-
H-<i>m</i>	-	-	7.84-7.87 (m)	-	-
H-<i>p</i>	-	-	7.40-7.43 (m)	-	-
H-11	5.76 (d)	5.76 (s)	5.96 (s)	5.79 (d)	5.65 (d)
H-12	2.19 (s)	2.20 (s)	2.19 (s)	2.20 (s)	2.13 (d)
H-13	2.73 (s)	2.73 (s)	2.77 (s)	2.71 (s)	2.67 (s)
H-14	6.81 (s)	6.77 (s)	6.87 (s)	6.82 (s)	6.64 (s)
H-16	7.51 (dd)	7.51 (d)	7.50 (d)	7.51 (dd)	7.43 (dd)
H-17	7.31 (t)	7.30 (t)	7.31 (t)	7.31 (t)	7.24 (t)
H-18	7.04 (t)	7.03 (t)	7.04 (t)	7.03 (tt)	6.97 (tt)



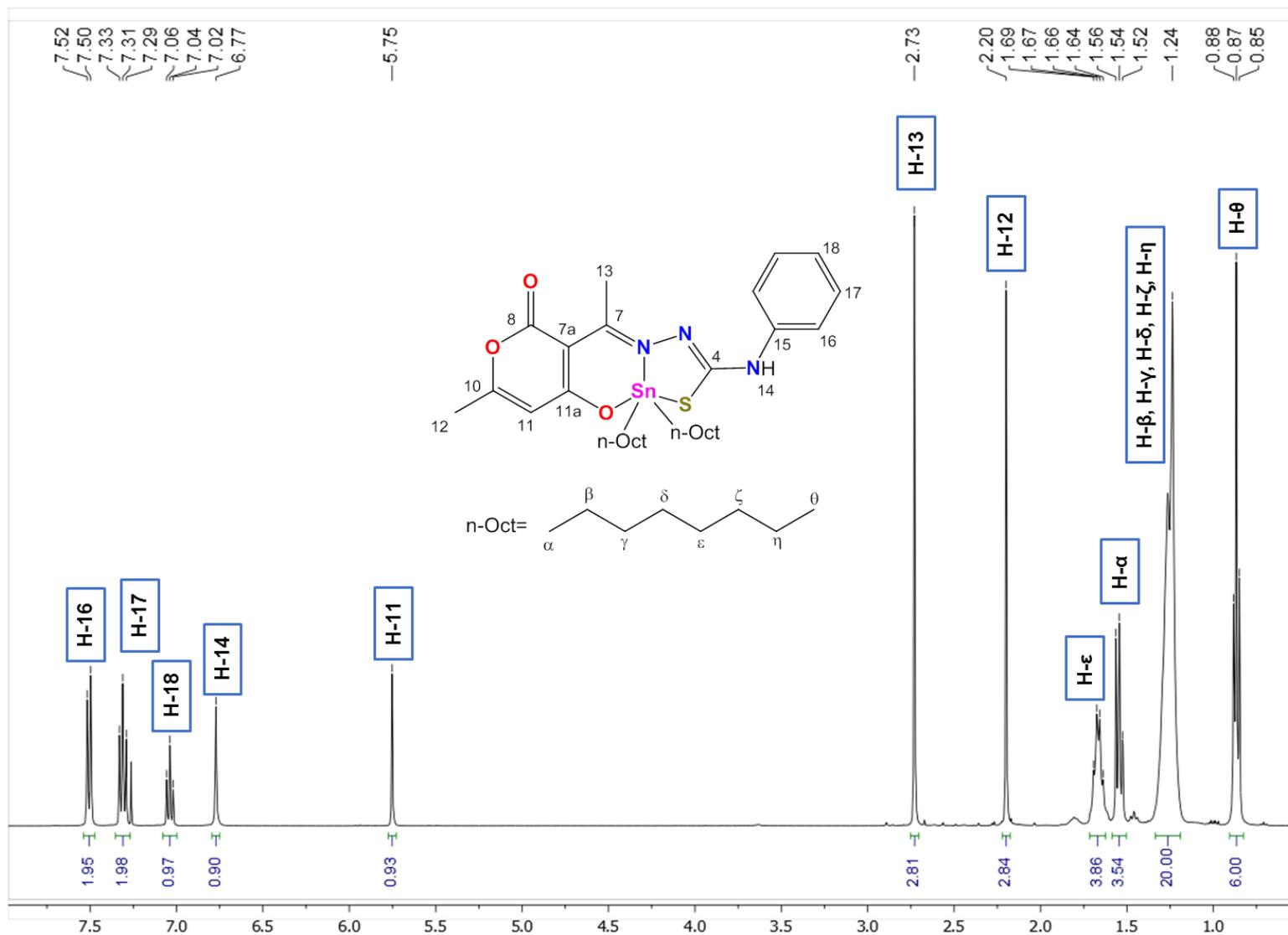


Figura 9.3.3.1. Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H complejo **5b**.

9.3.4. Caracterización por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{13}C para los complejos **5a-5e**.

La elucidación estructural de los complejos **5a-5e** se realizó a través de técnicas monodimensionales y bidimensionales (DEPT-135, HSQC y HMBC).

En la región alifática del espectro, el complejo **5e** con el fragmento (trimetilsilil)metilo mostró la señal del C- β en 0.0 ppm siendo una señal simple debido a los grupos metilo unidos al átomo de silicio, mientras el C- α unido al átomo de estaño presentó un desplazamiento químico de 9.9 ppm.

Solo se pudo observar en los complejos **5a** y **5b** donde los sustituyentes son cadenas hidrocarbonadas *n*-butilo y *n*-octilo, un comportamiento espectroscópico similar en el C- α de ambos complejos el cual se encuentra unido al átomo de estaño directamente presentando una señal en el intervalo 24.2-24.6 ppm y en los carbonos terminales en 13.6-14.1 ppm la señal correspondiente al C- δ y C- θ respectivamente. Los carbonos restantes de la cadena hidrocarbonada para cada complejo fueron ubicados en frecuencias más altas; en el primer caso los carbonos C- β y C- γ del complejo **5a** se localizaron en 26.5 ppm y 27.5 ppm, respectivamente. En el segundo caso para C- β , C- γ , C- δ , C- ϵ y C- ζ pertenecientes al *n*-octilo del complejo **5b** las señales fueron identificadas en el intervalo comprendido entre 25.3-33.5, sin embargo, el C- η se asignó en 22.7 ppm siendo una excepción al tener un valor menor al C- α .

En el complejo **5d** con fragmento ciclohexilo se observaron cuatro señales, en aproximadamente 40.0 ppm se apreció al C- α unido al átomo de estaño, posteriormente, para C- β se presentaron dos señales en δ : 28.6 y δ :28.7, mientras que C- γ presentó las respectivas señales δ :30.3 y δ :30.5 ppm. Finalmente, la señal correspondiente a C- δ fue apreciada en 26.5 ppm.

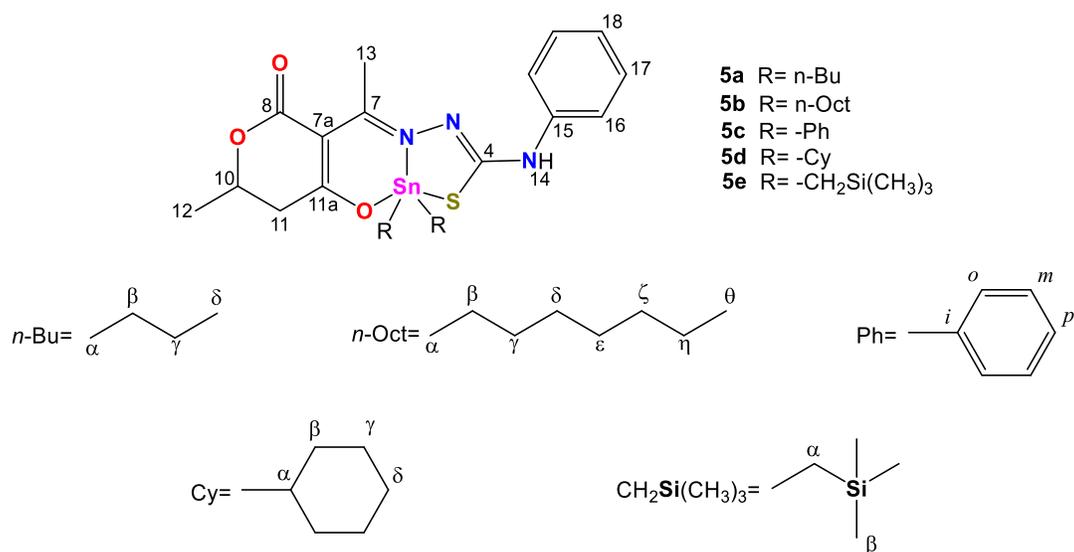
El complejo **5c** que contiene el fragmento orgánico fenilo presentó los desplazamientos químicos esperados tanto para C-*i* unido al átomo de estaño, como para los carbonos C-*o*, C-*m* y C-*p* en el intervalo comprendido entre δ : 129.0-136.0 ppm.

Por otra parte, los carbonos pertenecientes tanto del fragmento de ácido dehidroacético como de C-4 del sistema de 4-fenil-3-tiosemicarbazida fueron observados en el intervalo comprendido de 159.2-178.6 ppm.

Como ejemplo de lo anterior en la figura 9.3.4.1 se presenta el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **5b**. Finalmente, en la tabla 9.3.4.1 se presentan los desplazamientos químicos de los complejos **5a-5e**.

Tabla 9.3.4.1. Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^{13}C para los compuestos **5a-5e**.

Complejo	5a	5b	5c	5d	5e
C-α	24.2	24.6	-	40.0	9.9
C-β	26.5	33.5	-	28.6 y 28.7	0.0
C-γ	27.5	31.8	-	30.3 y 30.5	-
C-δ	13.6	25.3	-	26.5	-
C-ϵ	-	29.2	-	-	-
C-ζ	-	29.1	-	-	-
C-η	-	22.7	-	-	-
C-θ	-	14.1	-	-	-
C-<i>i</i>	-	-	139.7	-	-
C-<i>o</i>	-	-	129.0	-	-
C-<i>m</i>	-	-	136.0	-	-
C-<i>p</i>	-	-	130.6	-	-
C-4	160.9	160.8	159.2	160.7	159.4
C-7	169.7	169.6	170.6	169.4	168.9
C-7a	99.2	99.2	99.6	99.3	97.8
C-8	178.4	178.4	178.6	178.6	176.8
C-10	163.4	163.3	163.8	163.8	162.4
C-11	105.8	105.8	106.0	105.8	104.6
C-11a	163.7	163.7	163.5	163.2	162.2
C-12	19.9	19.9	20.0	19.9	18.7
C-13	22.9	22.9	23.4	23.0	22.1
C-15	139.7	139.7	139.5	139.9	138.5
C-16	119.8	119.7	120.0	119.7	118.6
C-17	128.9	128.9	129.0	128.9	127.7
C-18	123.0	123.0	123.3	122.8	121.8



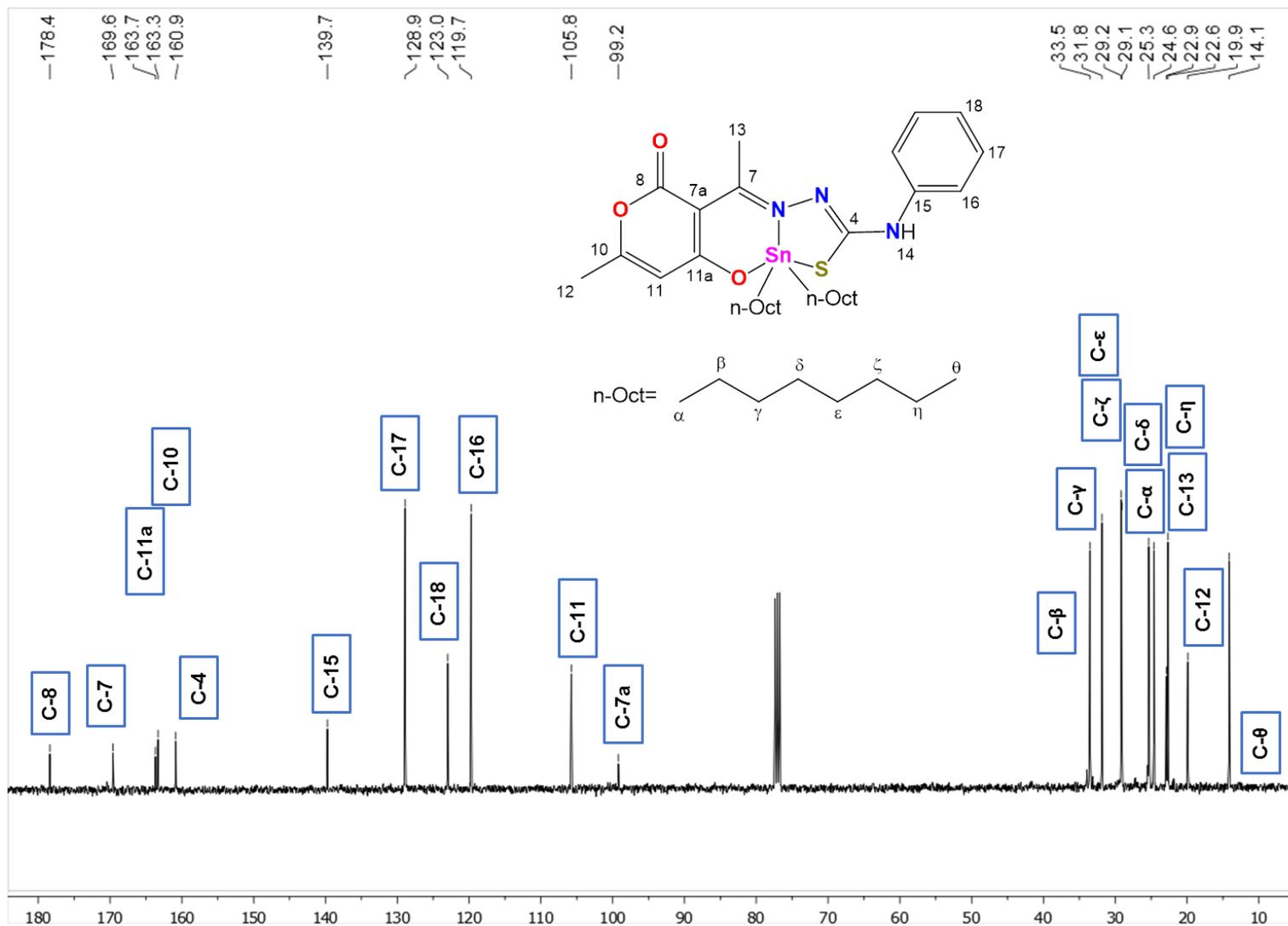


Figura 9.3.4.1. Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{13}C complejo **5b**.

En todos los complejos de diorganoestaño (IV) sintetizados se lograron observar las correspondientes señales satélites al acoplamiento ${}^nJ(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ entre uno y cuatro enlaces de distancia, donde $n=1$ para **5e**, $n=1-3$ en el caso de **5a** y **5d**, y $n=1-4$ para los complejos **5b-c**. Con base en lo anterior, se utilizaron las ecuaciones desarrolladas por Holeček y Lyčka para determinar los ángulos de enlace C-Sn-C en disolución (Ecuación 9.1). Para calcular el ángulo de enlace en los complejos **5a**, **5b** y **5e** se utilizó el modelo desarrollado por dichos investigadores.⁵⁰

$$|{}^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})| = (9.99 \pm 0.73) \theta - (746 \pm 100) \quad \text{Ecuación 9.1}$$

Para el complejo **5c** el ángulo de enlace se calculó utilizando la ecuación correspondiente para complejos con el fragmento fenilo unido al átomo de estaño (Ecuación 9.2).⁵¹

$$|{}^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})| = (15.56 \pm 0.84) \theta - (1160 \pm 101) \quad \text{Ecuación 9.2}$$

Por último, para calcular el ángulo de enlace en el complejo **5d** fue utilizada la ecuación de Lockhart.^{52,53}

$$|{}^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})| = (11.4) \theta - 875 \quad \text{Ecuación 9.3}$$

En la tabla 9.3.4.2 se presentan tanto los valores observados para ${}^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ como de los ángulos de enlace C-Sn-C para los complejos **5a-5b**. En el complejo **5a** con fragmento orgánico *n*-butilo, se lograron observar constantes de acoplamiento ${}^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ y ${}^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ cuyos valores fueron de 87.54 Hz y 14.09 Hz, respectivamente. Para los complejos **5b** y **5c** con los fragmentos orgánicos *n*-octilo y fenilo se lograron determinar las constantes de acoplamiento, ${}^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ cuyo valor obtenido fue de 83.51 Hz en ambos casos, asimismo, para ${}^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ se observaron valores de 28.17 Hz y 57.35 Hz.

En tanto para ${}^4J({}^{119}\text{Sn}-{}^{13}\text{C})$ se apreciaron valores de 24.15 Hz y 16.09 Hz para **5b** y **5c**, respectivamente. Por último, el complejo **5d** con fragmento orgánico ciclohexilo fueron determinadas las constantes de acoplamiento ${}^2J({}^{119}\text{Sn}-{}^{13}\text{C})=82.50$ Hz para C- β y ${}^3J({}^{119}\text{Sn}-{}^{13}\text{C})=23.14$ Hz para C- γ .

Tabla 9.3.4.2. Valores de ${}^1J({}^{119}\text{Sn}-{}^{13}\text{C})$ y de ángulo de enlace $\theta(\text{C}-\text{Sn}-\text{C})$ de los complejos **5a-5e**.

Complejo	${}^1J({}^{119}\text{Sn}-{}^{13}\text{C})$	$\theta(\text{C}-\text{Sn}-\text{C})$
5a	554.41Hz	129.1°
5b	548.38 Hz	129.6°
5c	916.64 Hz	133.5°
5d	531.27 Hz	123.35°
5e	447.75 Hz	119.5°



- 5a** R= n-Bu
- 5b** R= n-Oct
- 5c** R= -Ph
- 5d** R= -Cy
- 5e** R= $-\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$

En la figura 9.3.4.2 se muestra una ampliación del espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de ${}^{13}\text{C}$, correspondiente a la región alifática del complejo **5b** donde se pueden observar las señales satélites para calcular las correspondientes constantes de acoplamiento ${}^nJ({}^{119}\text{Sn}-{}^{13}\text{C})$.

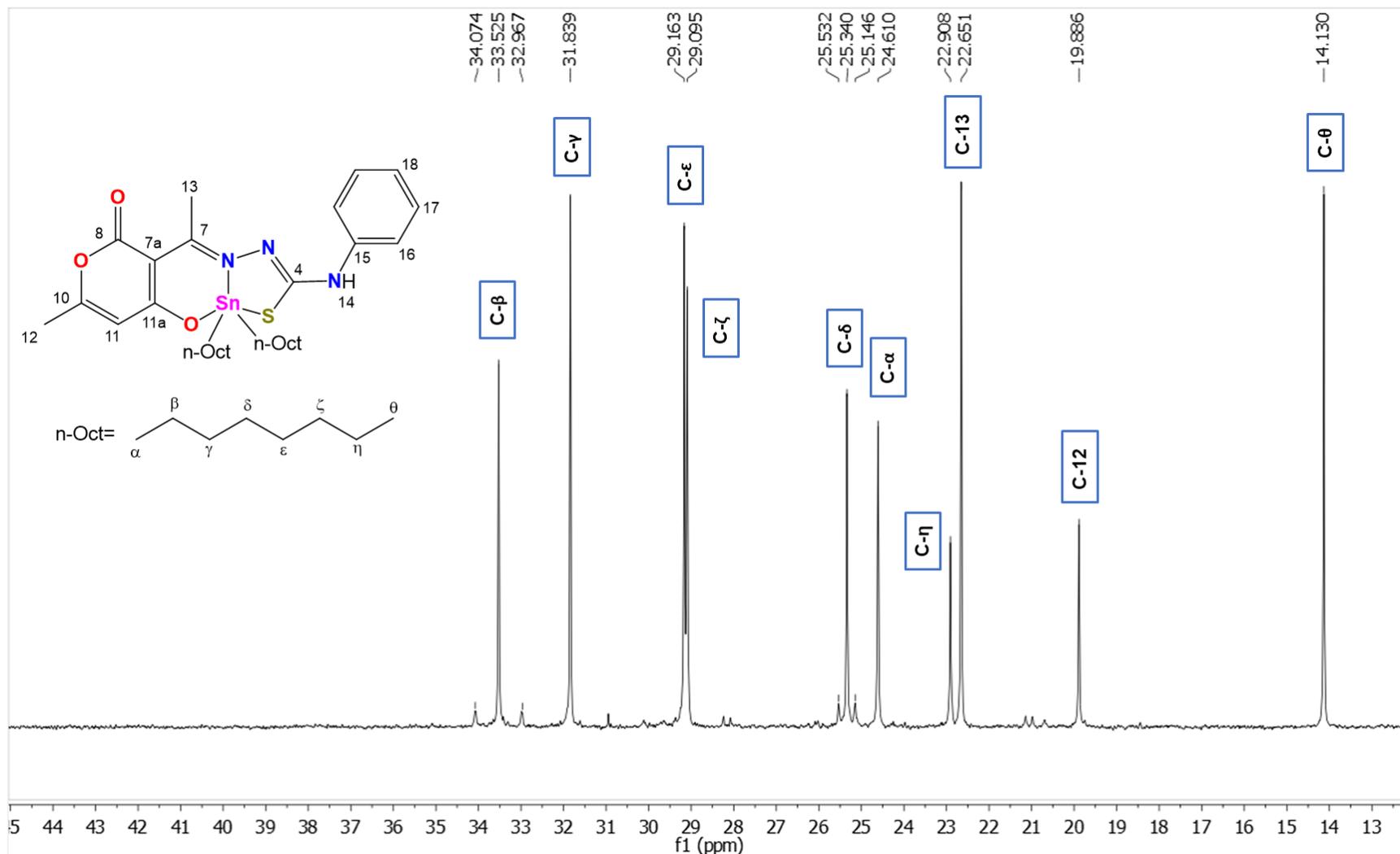


Figura 9.3.4.2. Ampliación en el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{13}C complejo **5b**.

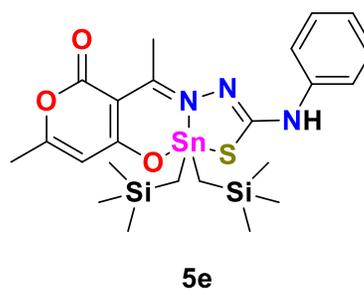
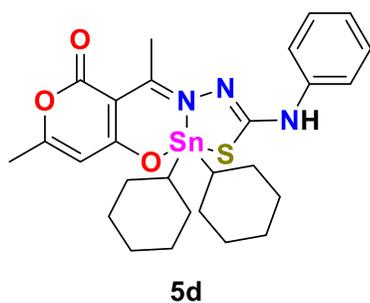
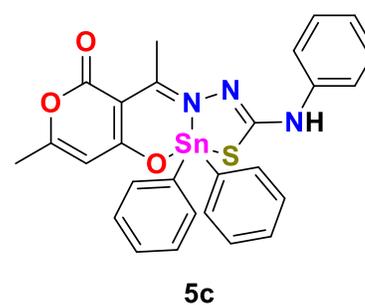
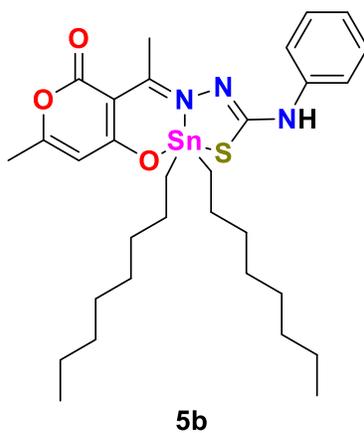
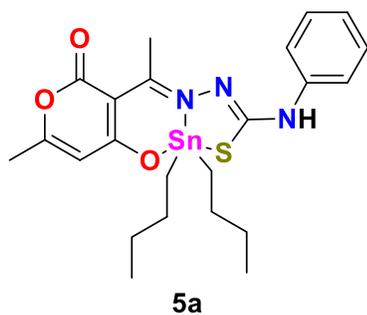
9.3.5. Caracterización por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{119}Sn para los complejos 5a-5e.

Para la determinación de los espectros de resonancia magnética nuclear ^{119}Sn de los complejos **5a-5e** se utilizó el disolvente coordinante $\text{DMSO-}d_6$, observándose desplazamientos químicos entre δ : -142 y -347 ppm, mientras para el disolvente no coordinante CDCl_3 , los desplazamientos químicos observados corresponden a especies pentacoordinadas en solución, en el intervalo comprendido entre δ : -130 ppm y -251 ppm, respectivamente.^{50,51} Con base en los resultados obtenidos se puede observar que la diferencia de desplazamientos químicos entre ambos disolventes es solamente debido al efecto del cambio de disolvente, a excepción del complejo **5c**, donde se observa la coordinación del sulfóxido de dimetilo, puesto que la diferencia de desplazamiento químico entre las determinaciones de cada disolvente es de aproximadamente 100 ppm. De acuerdo con lo descrito anteriormente los fragmentos unidos al centro metálico se comportan como donadores σ con la siguiente tendencia: fenil > ciclohexil > *n*-butil = *n*-octil > (trimetilsilil)metilo en la protección del átomo de estaño.

Como ejemplo de lo anterior en la figura 9.3.5.1 se presenta el espectro de ^{119}Sn del complejo **5b** utilizando $\text{DMSO-}d_6$ como disolvente, en tanto en la figura 6.3.5.2 se presenta el espectro de este compuesto determinado en CDCl_3 y los datos espectroscópicos se presentan en la tabla 9.3.5.1.

Tabla 9.3.5.1. Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^{119}Sn para los compuestos **5a-5e** en disolvente coordinante $\text{DMSO-}d_6$ y no coordinante CDCl_3 .

Complejo	$\text{DMSO-}d_6$	CDCl_3
5a	-198	-141
5b	-195	-141
5c	-347	-251
5d	-204	-185
5e	-142	-130



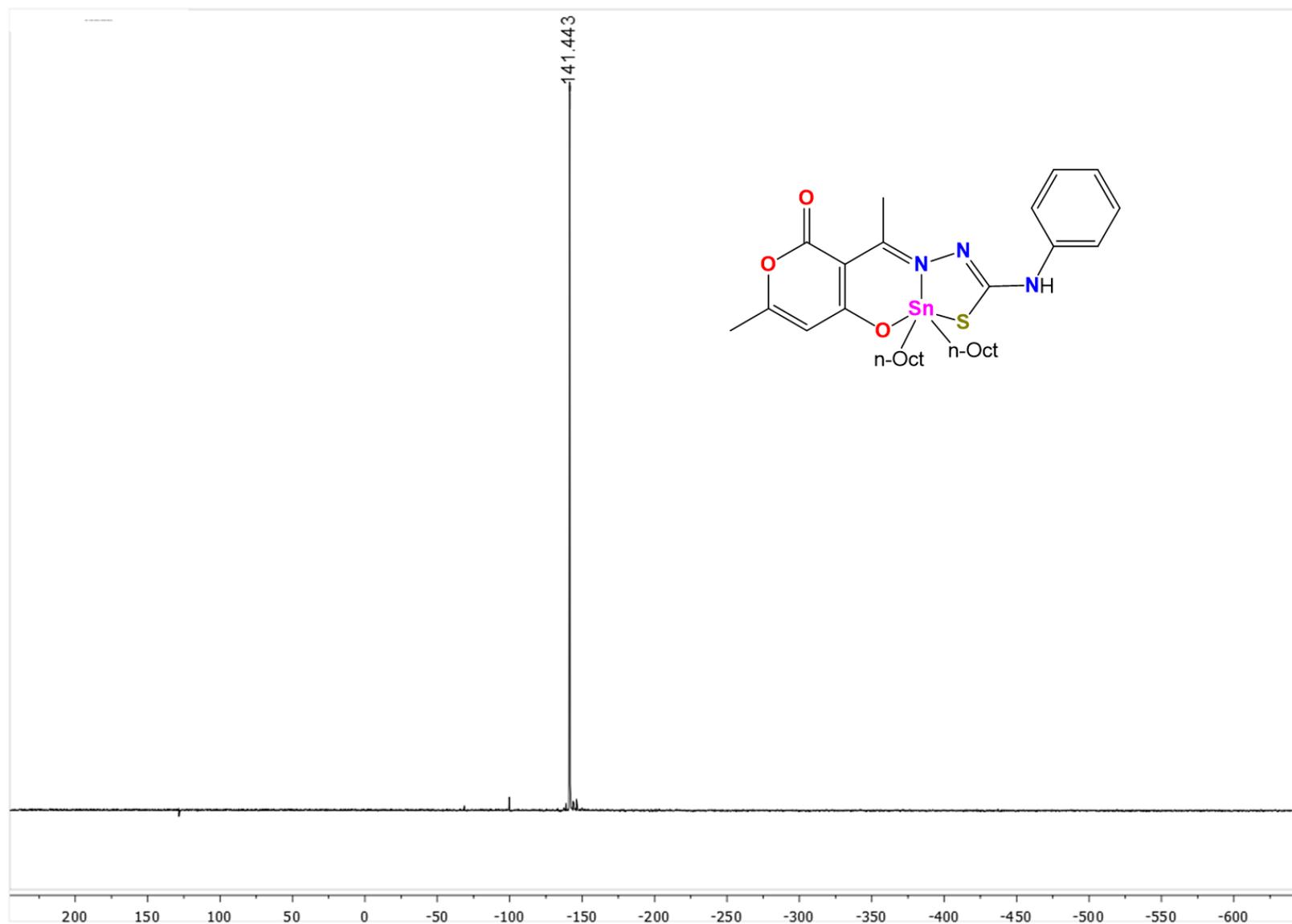


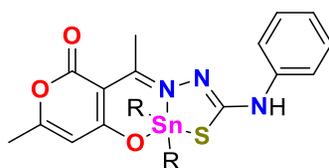
Figura. 9.3.5.1. Espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{119}Sn complejo **5b**.

9.3.6. Espectrometría de masas.

La espectrometría de masas de los complejos **5a-5e** se realizó mediante la técnica DART⁺ (análisis directo en tiempo real). El ion molecular en cada caso corresponde con la masa molecular esperada, en la figura 9.3.6.1 se muestra como ejemplo de lo anterior el espectro del complejo **5e** y en la tabla 9.3.6.1 se presenta el correspondiente ion molecular observado en cada caso.

Tabla 9.3.6.1 Espectrometría de masas (DART⁺) para los complejos **5a-5e**

Complejo	M ⁺ +1
5a	550
5b	662
5c	590
5d	602
5e	610



- 5a** R= *n*-Bu
- 5b** R= *n*-Oct
- 5c** R= -Ph
- 5d** R= -Cy
- 5e** R= -CH₂Si(CH₃)₃

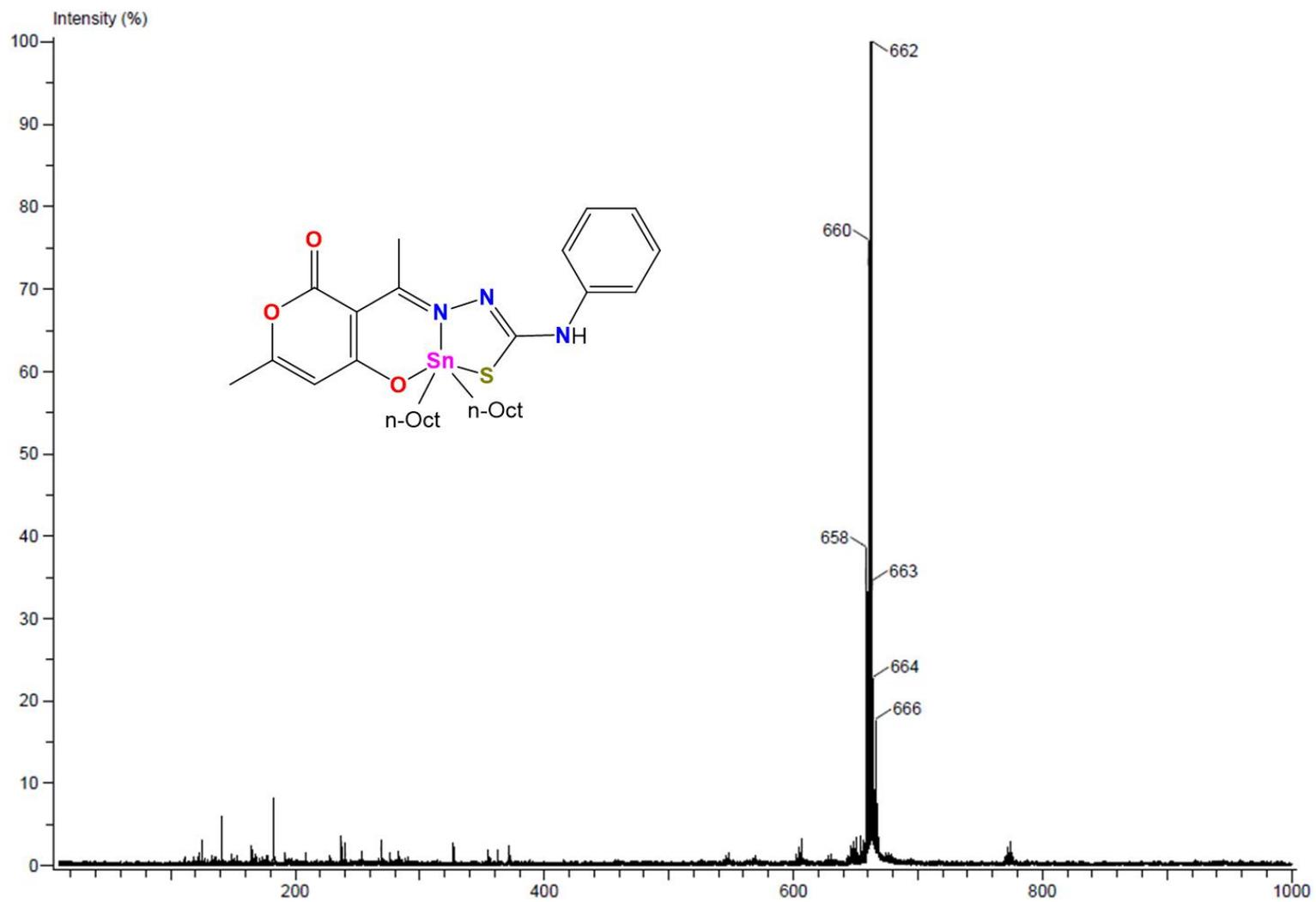


Figura 9.3.6.1. Espectro de masas (DART+) del complejo **5b**.

9.3.7. Difracción de rayos X de monocristal

Para los complejos **5a** (Figura 9.3.7.1), **5c** (Figura 9.3.7.2) y **5d** (Figura 9.3.7.3) se obtuvieron cristales adecuados para su correspondiente estudio de rayos-X de monocristal, los cuales cristalizaron en una mezcla de metanol-cloroformo, hexano-diclorometano y metanol respectivamente.

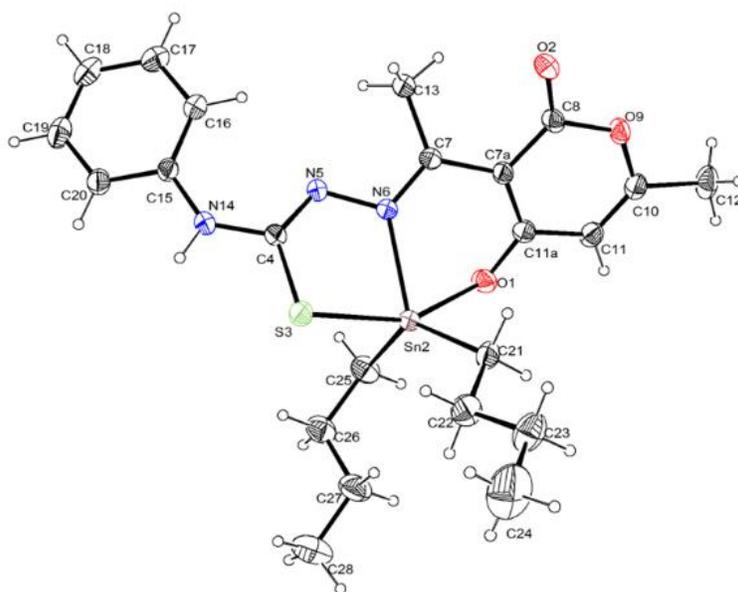


Figura 9.3.7.1. Estructura molecular del compuesto **5a**

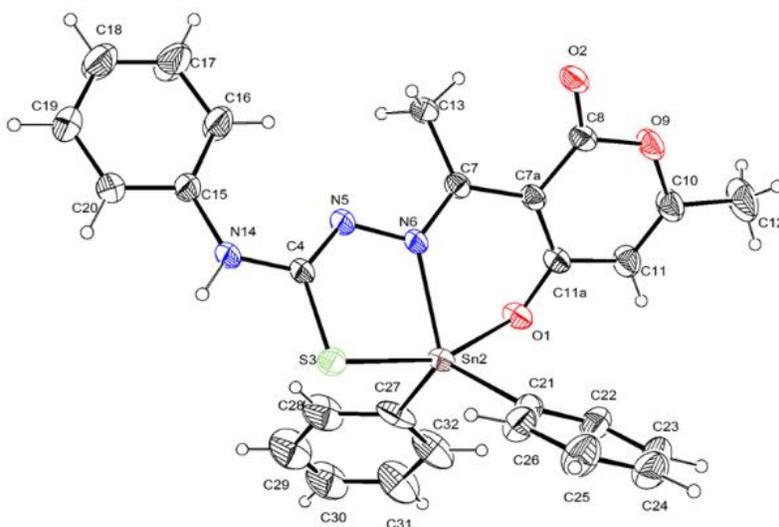


Figura 9.3.7.2. Estructura molecular del compuesto **5c**

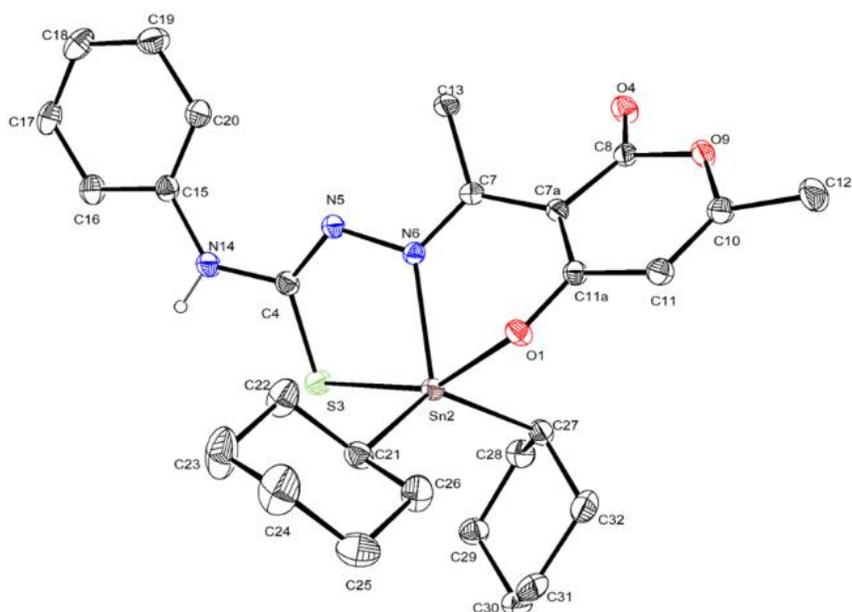


Figura 9.3.7.3. Estructura molecular del compuesto **5d**

Los complejos **5a** y **5c** cristalizaron en un sistema monoclinico y en ambos casos presentaron cuatro moléculas en la unidad asimétrica, en el primer caso el compuesto cristalizó un grupo espacial $P2_1/c$, en tanto que **5c** en el grupo espacial Cc. Adicionalmente, el complejo **5d** cristalizó en un sistema ortorrómbico con dos moléculas en la unidad asimétrica y un grupo espacial $P2_12_1 2_1$.

Para los complejos **5a**, **5c** y **5d** se observó una geometría molecular predominantemente de bipirámide triangular distorsionada, donde, el ligante tipo tiosemicarbazona actúa como agente quelante a través de los átomos donadores de pares electrónicos oxígeno, nitrógeno y azufre, en este sentido, se observa que el átomo de nitrógeno forma un enlace de coordinación transanular dando origen a dos sistemas heterocíclicos uno de seis y otro de cinco miembros. En las posiciones ecuatoriales se ubicaron tanto los fragmentos orgánicos *n*-Bu (**5a**), Ph (**5c**) y Cy (**5d**) unidos al átomo de estaño, como el nitrógeno imínico, por otro lado, en las posiciones axiales se encuentran los átomos de oxígeno y azufre del ligante tridentado tipo tiosemicarbazona. En la tabla 9.3.7.1 se presentan los datos cristalográficos y de refinamiento de cada complejo.

Tabla 9.3.7.1. Datos cristalográficos de los compuestos **5a**, **5c** y **5d**

Parámetro	5a	5c	5d
Formula empírica	$C_{23}H_{31}N_3O_3S Sn$	$C_{27}H_{23}N_3O_3S Sn$	$C_{27}H_{35}N_3O_3S Sn$
Peso Molecular	548.26	588.23	600.33
Temperatura	298 K	298 K	250 K
Tamaño (mm ³)	0.71073	0.71073	0.71073
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 ₁ /c	Cc	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a (Å)	7.9758(3)	15.2998(5)	13.0234(4)
b (Å)	18.0150(9)	12.6384(4)	13.9917(4)
c (Å)	18.2614(7)	14.0421(5)	14.8767(4)
Volumen (Å ³)	2610.26(19)	2647.49(15)	2710.82(14)
Z	4	4	4
Densidad (Mg/m ³)	1.395	1.476	1.471
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	1.085	1.076	1.052
F(000)	1120	1184	1232
Rango de recopilación de datos (Θ)	2.242-25.378°	2.402-25.404°	2.538-25.383°
No. Reflex. Colectadas	16255	16474	26757
No. Reflex. Independientes (Rint)	4774 (0.0343)	4801 (0.0295)	4978 (0.0243)
Datos/ Restricciones/Parámetros	4774 / 1 / 287	4801 / 189 / 367	4978 / 1 / 321
GOOF	1.106	1.127	1.100
Índices finales [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0365, wR2 = 0.0719	R1 = 0.0310, wR2 = 0.0570	R1 = 0.0289, wR2 = 0.0638
Índices finales (todos los datos)	R1 = 0.0484, wR2 = 0.0777	R1 = 0.0372, wR2 = 0.0596	R1 = 0.0310, wR2 = 0.0654

Adicionalmente, en la tabla 9.3.7.2 y 9.3.7.3 se presentan las distancias y ángulos de enlace seleccionados para los complejos **5a**, **5c** y **5d**.

Tabla 9.3.7.2. Distancias de enlace (Å) seleccionadas para las estructuras moleculares **5a**, **5c** y **5d**.

Distancia	5a	5c	5d
O(1)-Sn(2)	2.160(2)	2.140(4)	2.168(3)
Sn(2)-C(25)	2.123(3)	-	-
Sn(2)-C(27)	-	2.117(7)	2.176(5)
Sn(2)-C(21)	2.126(4)	2.127(6)	2.141(5)
Sn(2)-N(6)	2.193(2)	2.194(5)	2.193(4)
Sn(2)-S(3)	2.5361(9)	2.5069(15)	2.5313(13)

Tabla 9.3.7.3. Ángulos de enlace (°) seleccionados para las estructuras moleculares **5a**, **5c** y **5d**.

Angulo	5a	5c	5d
C(25)-Sn(2)-C(21)	131.2(1)		
C(25)-Sn(2)-O(1)	87.8(2)		
C(27)-Sn(2)-C(21)	-	122.2(3)	129.0(2)
C(27)-Sn(2)-O(1)	-	87.8(2)	89.9(2)
C(21)-Sn(2)-O(1)	92.5(1)	91.5(2)	89.3(2)
C(21)-Sn(2)-N(6)	113.7(1)	118.9(2)	119.0(2)
C(27)-Sn(2)-N(6)	-	117.9(2)	110.6(2)
C(25)-Sn(2)-N(6)	114.2(1)	-	-
O(1)-Sn(2)-N(6)	79.1(1)	80.3(2)	78.1(1)
C(21)-Sn(2)-S(3)	100.3(1)	100.1(2)	96.7(2)
C(27)-Sn(2)-S(3)	-	100.3(3)	105.8(2)
C(25)-Sn(2)-S(3)	99.2(1)	-	-
O(1)-Sn(2)-S(3)	155.1(1)	158.0(1)	153.4(1)
N(6)-Sn(2)-S(3)	76.1(1)	77.8(1)	76.3(1)

Para los complejos de diorganoestaño **5a** y **5c-5d** se observó un comportamiento cristalográfico similar en los ángulos de la esfera de coordinación. Los ángulos observados en la posición axial entre los átomos O(1)-Sn(2)-S(3) correspondientes al complejo **5a** de 155.1°(1), para **5c** de 158.0°(1) y por último en **5d** de 153.4°(1), por otra parte, los ángulos de las posiciones ecuatoriales que involucran a los carbonos de los sustituyentes orgánicos C(25)-Sn(2)-C(21) para **5a** se observó de 131.2°(1), en cambio en **5c-5d** para C(27)-Sn(2)-C(21) los resultados correspondientes fueron 122.2°(3) y 129.0°(2), respectivamente.

Los ángulos involucrados con el nitrógeno imínico del ligante con cada uno de los sustituyentes de los complejos **5a**, **5c-5d** para C(21)-Sn(2)-N(6) fueron 113°(11), 118°(2) y 119°(19) respectivamente, por otra parte, para el complejo **5a** en C(25)-Sn(2)-N(6) dicho valor fue 114°(14) de igual forma, para los complejos **5c-5d** para C(27)-Sn(2)-N(6) fueron 117°(2) y 110°(18) respectivamente. Con base en la información anterior, se determinaron los correspondientes valores de τ , el cual es un parámetro que permite establecer el carácter de PC-BPT en compuestos pentacoordinados, donde un valor de $\tau=0$ es indicativo de que se tiene una geometría de pirámide de base cuadrada, en cambio, si $\tau=1$ la estructura en estudio presenta geometría de bipirámide triangular,⁵⁴ en el caso de los complejos **5a**, **5c-5d**, dicho parámetro mostró valores de 0.40, 0.60 y 0.40, respectivamente, lo cual indica que para los complejos **5a** y **5d** se tiene una geometría mayoritariamente de pirámide de base cuadrada (PC), en tanto para **5c** se observa una geometría predominantemente de bipirámide trigonal (BPT), cabe mencionar que con base en los desplazamientos de RMN de ¹¹⁹Sn, se observa que a mayor donación del fragmento orgánico unido al centro metálico se aprecia mayor carácter de BPT en la estructura.

Las distancias correspondientes a los carbonos de los sustituyentes para el complejo **5a** fueron en Sn(2)-C(25) de 2.126(4) Å y en Sn(2)-C(21) de 2.16(4) Å, mientras que los valores observados para los complejos **5c-5d** en Sn(27)-C(27) fueron de 2.117(7) Å y 2.176(5) Å y en Sn(2)-C(21) de 2.127(6) Å y 2.141(5) Å respectivamente.

Por otra parte, las distancias de enlace en Sn(2)-N(6) para los complejos **5a** y **5d** presentaron valores de 2.193(2) Å y 2.193(4) Å respectivamente, mientras para **5c** fue de 2.194(5) Å, de acuerdo con lo anterior, los complejos **5a** y **5c-5d** presentaron valores de distancia Sn-N mayor a la suma de sus radios covalentes (2.10 Å) pero menor que la suma de radios de Van Der Waals (3.75 Å) confirmando la presencia del enlace de coordinación Sn-N en los complejos propuestos.⁵⁵ Adicionalmente, las distancias de enlace Sn(2)-S(3) los valores observados en **5a** y **5c-5d** fueron 2.5361(9) Å, 2.5069(15) Å y 2.5313(13) Å, de igual forma las distancias de enlace en Sn(2)-O(1) para **5a** y **5c-5d** presentaron valores de 2.160(2) Å, 2.140(4) Å y 2.168(3) Å respectivamente.

9.3.8. Estudio de las interacciones no covalentes por puente de hidrógeno.

Adicionalmente, en el complejo **5c** se observó la interacción por puente de hidrógeno intermolecular entre el átomo de oxígeno del grupo carbonilo de la δ -lactona del residuo de ácido dehidroacético y el hidrógeno de la amina secundaria de otra molécula vecina proveniente del fragmento de 4-fenil-3-tiosemicarbazida (Figura 9.3.8.1).

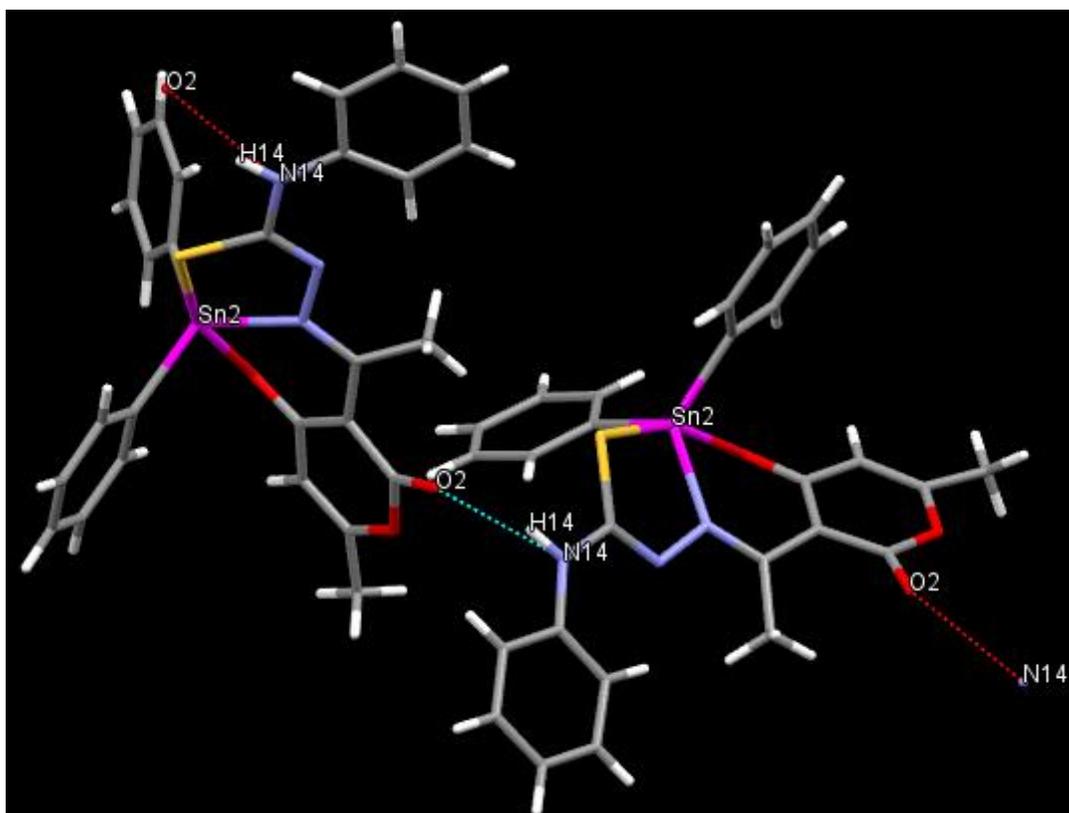


Figura 9.3.8.1. Interacción no covalente por puente de hidrógeno intermolecular en el complejo **5c**.

En el puente de hidrógeno N(4)-H(14)...O(2) se observa un valor de ángulo de enlace $162^{\circ}(5)$, por su parte la distancia entre el átomo de nitrógeno y oxígeno es de $2.945(6)$ Å, en tanto la distancia entre los átomos de H...O es $2.08(2)$ Å; dichas distancias son menores a la suma de radios de Van der Waals de los átomos de nitrógeno y oxígeno, respectivamente.

Lo anterior implica un mayor traslape orbital entre el átomo de nitrógeno de la amina secundaria con hibridación sp^3 , el orbital $1s$ del átomo de hidrógeno que se encuentra unido a dicho átomo y el oxígeno del grupo carbonilo del fragmento de ácido dehidroacético con hibridación sp^2 de otra molécula vecina.⁵⁵

En la literatura se ha estudiado la interacción por puente de hidrógeno en estado sólido, en dichos estudios, el puente de hidrógeno se pueden clasificar en fuerte, moderado y débil con base en la magnitud del valor del ángulo de enlace entre el átomo de hidrógeno y los átomos electronegativos involucrados, en el caso del complejo **5c**, corresponde a O-H...N, según la clasificación de Jeffrey, la cual se resume en la Tabla 9.3.8.1.⁵⁶

Tabla 9.3.8.1. Clasificación de Jeffrey, tipo interacción de puentes de hidrógeno.

Características	Fuerte	Moderada	Debil
Longitud de enlace H...A (Å)	1.2-1.5	1.5-2.2	>2.2
Alargamiento de X-H (Å)	0.08-0.025	0.02-0.08	>0.02
D...A (Å)	2.2-2.5	2.5-3.2	>3.2
Direccionalidad	Fuerte	Moderado	Debil
Ángulos de enlace (°)	170-180	>130	>90
Energía de enlace (kcal mol ⁻¹)	15-40	4-1.5	<4

Con base en la información descrita en la literatura, el puente de hidrógeno intermolecular observado para el complejo **5c** con el fragmento orgánico fenilo unido al átomo de estaño, es de fuerza moderada, ya que el valor del ángulo de enlace observado en estado sólido es de 162°. Finalmente, la distancia entre los átomos de nitrógeno y oxígeno, permiten confirmar lo anterior.

9.3.9. Evaluación de la actividad citotóxica

Para la serie de complejos **5a-5e** se evaluó la actividad citotóxica a través del bioensayo de sulforodamina B del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos en las líneas celulares 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 de mono COS-7 (riñón) determinando la CI_{50} .^{57,58}

La exposición de los complejos de diorganoestaño sintetizados (**5a-5e**) en las líneas celulares humanas de cáncer fue de 72 horas. Al mismo tiempo se realizaron pruebas de estabilidad de los complejos propuestos en una mezcla de sulfóxido de dimetilo (DMSO) y solución buffer de tris(hidroximetil)aminometano (tris) en concentración de 10 mM a pH fisiológico (7.4) a través de espectroscopía UV-Vis a las cero horas (Figura 9.3.9.1) y después a las 72 horas (Figura 9.3.9.2).

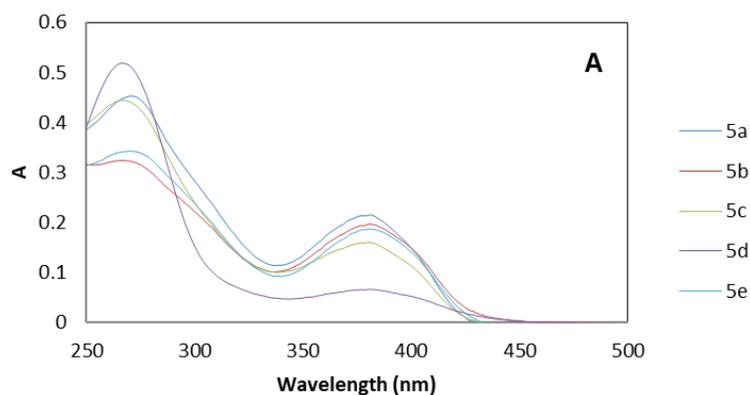


Figura 9.3.9.1. Estabilidad de los complejos **5a-e** en disolución a cero horas.

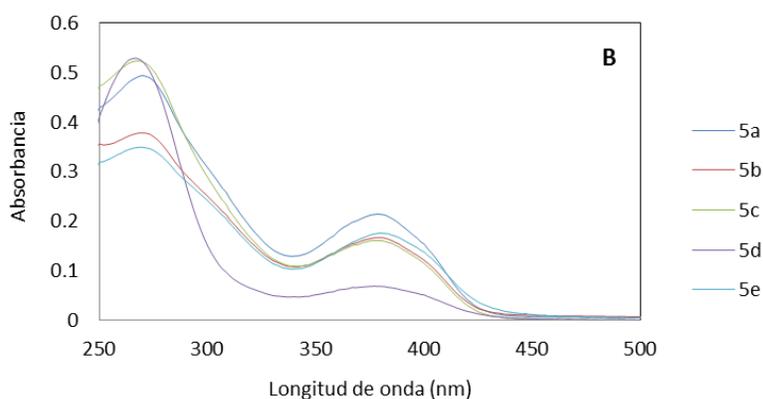
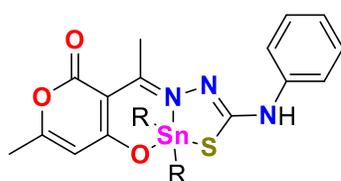


Figura 9.3.9.2. Estabilidad de los complejos **5a-e** en disolución a 72 horas.

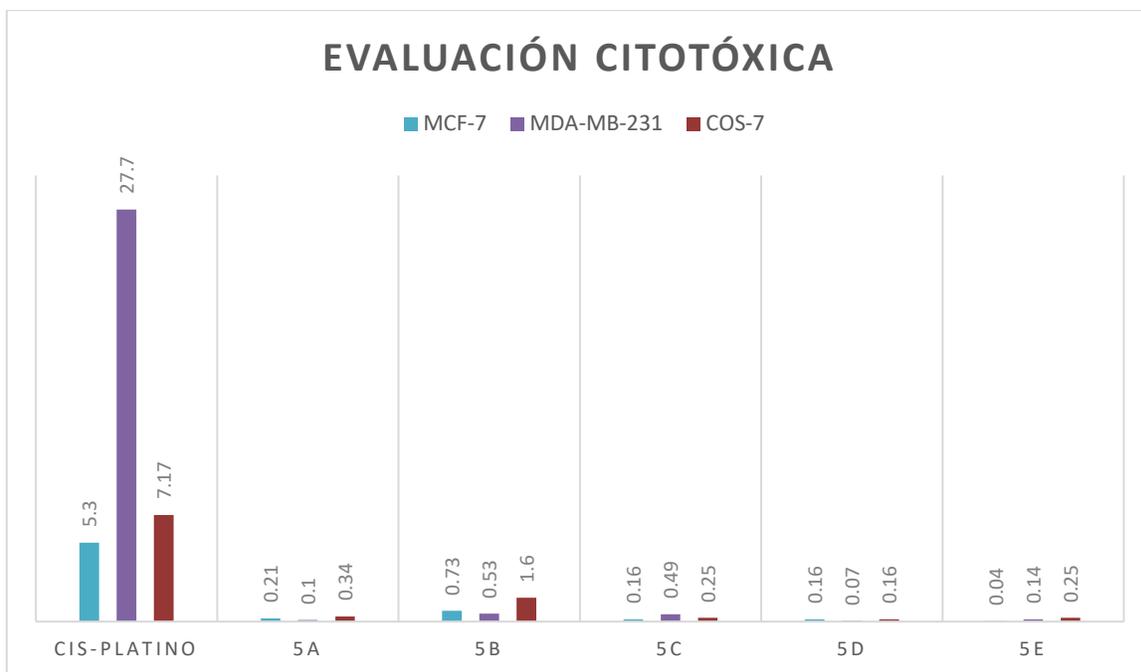
Los estudios de estabilidad mostraron que los complejos propuestos son estables en las condiciones que se realizaron las determinaciones de actividad citotóxica. A continuación, se procedió a determinar las correspondientes curvas dosis-respuesta gradual. Los resultados de las Cl_{50} (μM) se expresan como el promedio de tres réplicas \pm desviación estándar de la media. Los ensayos de actividad citotóxica en los complejos **5a-5e** derivados de ácido dehidroacético y 4-fenil-3-tiosemicarbazida presentaron una mayor citotoxicidad en comparación con el *cis*-platino utilizado como referencia. En la tabla 9.3.8.1 se muestran los resultados de Cl_{50} , así como en las gráficas 9.3.8.1 y 9.3.8.2.

Tabla 9.3.8.1. Cl_{50} (μM) de los complejos **5a-5e** en las líneas celulares **MCF-7, MDA-MB-231 y COS-7**

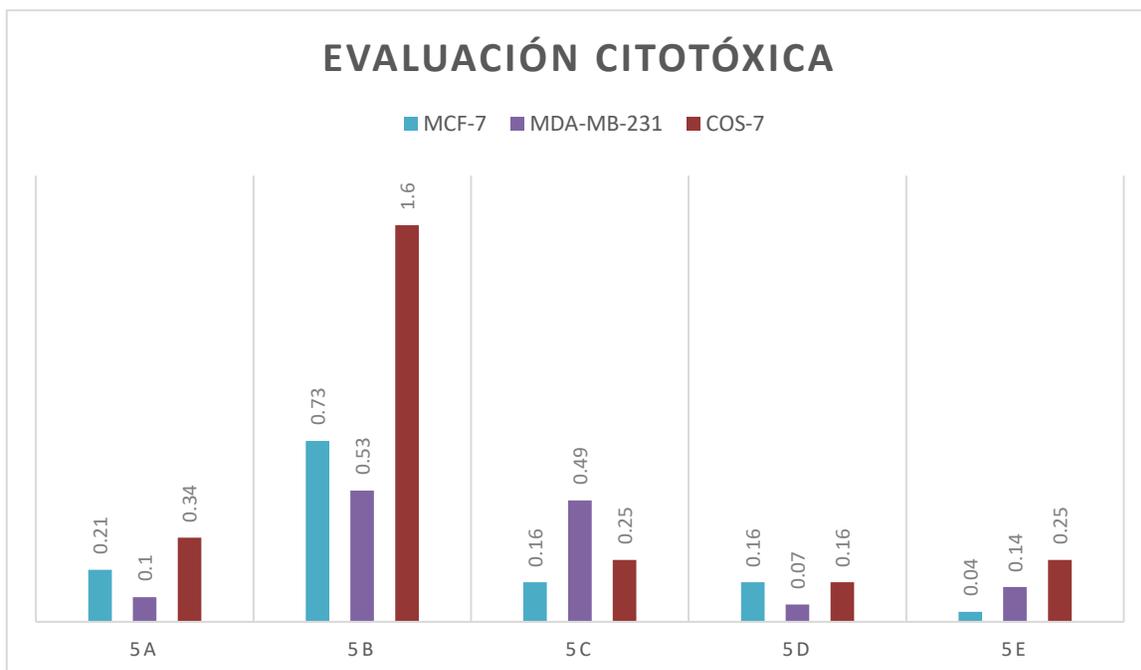
Complejo	MCF-7	MDA-MB-231	COS-7
5a	0.21\pm0.009	0.10\pm0.010	0.34\pm0.010
5b	0.73\pm0.100	0.54\pm0.080	1.60\pm0.200
5c	0.16\pm0.010	0.49\pm0.002	0.25\pm0.006
5d	0.16\pm0.006	0.07\pm0.005	0.16\pm0.020
5e	0.04\pm0.002	0.14\pm0.003	0.25\pm0.010
<i>cis</i>-platino	5.30\pm0.50	27.7\pm2.90	7.17\pm0.600



- 5a** R= *n*-Bu
- 5b** R= *n*-Oct
- 5c** R= -Ph
- 5d** R= -Cy
- 5e** R= -CH₂Si(CH₃)₃



Gráfica 9.3.8.1. Evaluación de la citotoxicidad hacia MCF-7 y MDA-MB-231 de los complejos de diorganoestaño **5a-5e**.



Gráfica 9.3.8.2. Evaluación de la citotoxicidad hacia MCF-7 y MDA-MB-231 de los complejos de diorganoestaño **5a-5e**.

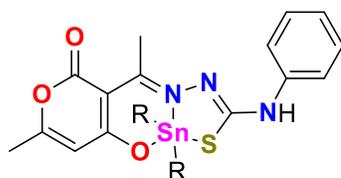
En general, se observó que los complejos propuestos presentaron mayor potencia hacia MDA-MB-231 en comparación a MCF-7.

Por otra parte, para conocer la seguridad de un potencial principio activo (Drug-Like) es indispensable conocer su índice de selectividad, dicho parámetro se define como el cociente del valor de la CI_{50} en una línea celular no cancerosa y la línea celular cancerosa en estudio, los resultados encontrados para los complejos de diorganoestaño **5a-5e** calculados con la ecuación 9.3.8.1 son mostrados en la tabla 9.3.8.2.

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

Tabla 9.3.8.2. Índice de selectividad (IS) de los complejos **5a-5e** en las líneas celulares de cáncer MCF-7 y MDA-MB-231.

Complejo	MCF-7	MDA-MB-231
5a	1.61	3.4
5b	2.19	2.96
5c	1.56	0.51
5d	1.00	2.28
5e	6.25	1.78
cis-platino	1.35	0.25



- 5a** R= *n*-Bu
- 5b** R= *n*-Oct
- 5c** R= -Ph
- 5d** R= -Cy
- 5e** R= -CH₂Si(CH₃)₃

Con base en los índices de selectividad calculados se observó la siguiente tendencia en la línea celular humana de cáncer MCF-7: ciclohexilo > fenilo > *n*-butilo > *n*-octilo > (trimetilsilil)metilo, indicando que la introducción de un anillo de ciclohexilo (**5d**), caracterizado por la restricción en los grados de libertad de conformación alrededor del átomo de estaño confiere mayor selectividad, que la presencia de un anillo aromático (**5c**), asimismo, la homologación de la cadena al sustituir un grupo *n*-butilo (**5a**) por un grupo *n*-octilo (**5b**) se aprecia una disminución del índice de selectividad (*I.S.*), por su parte, el grupo (trimetilsilil)metilo (**5e**) un sustituyente impedido estéricamente podría potencialmente aumentar la toxicidad hacia células no cancerosas.

Así mismo, en la línea celular humana de cáncer MDA-MB-231 se determinó la siguiente relación: fenilo > (trimetilsilil)metilo > ciclohexilo > *n*-octilo > *n*-butilo; la presencia de un anillo aromático otorga mayor índice de selectividad a los complejos, cabe mencionar que se observa el efecto contrario en comparación a la línea celular humana de cáncer MCF-7 al evaluar el efecto del grupo fenilo y ciclohexilo, en este contexto, la presencia de grupos estéricamente impedidos disminuye la selectividad de los potenciales principios activos. Adicionalmente, la homologación de la cadena al sustituir el grupo *n*-butilo por el grupo *n*-octilo se observa un aumento en la seguridad farmacológica de las moléculas.

9.3.10. Relación estructura-actividad cualitativa (SAR)

El estudio de la actividad citotóxica de los complejos de diorganoestaño **5a-5e** hacia la línea celular humana de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) mostró la siguiente tendencia:

(trimetilsilil)metilo > ciclohexilo = fenilo > *n*-butilo > *n*-octilo

Por otro lado, en la línea celular humana de cáncer MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos) los resultados obtenidos fueron:

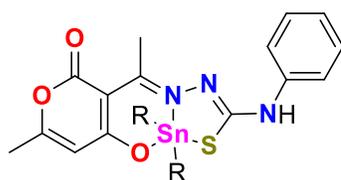
Ciclohexilo > *n*-butilo > (trimetilsilil)metilo > fenilo > *n*-octilo

Con base en los resultados anteriores, se puede observar para MCF-7 que la presencia de sustituyentes impedidos estéricamente ciclohexil (**5d**) y (trimetilsilil)metil (**5e**) confiere mayor potencia y selectividad a los complejos propuestos, asimismo, la introducción de un anillo aromático en **5c**, no se traduce en cambios en la potencia y selectividad en comparación al grupo ciclohexilo presente en **5d**, adicionalmente, la homologación de la cadena al sustituir un grupo *n*-butil (**5a**) por un grupo *n*-octil (**5b**) conduce a la pérdida de la potencia.

En la línea celular humana de cáncer MDA-MB-231, aunque si bien no se puede establecer una tendencia clara en líneas generales se observa una mayor potencia hacia el cierre de anillos como es el caso del complejo **5d** (ciclohexilo), además, se estableció una relación inversamente proporcional entre la potencia y homologación de la cadena para los complejos **5a** y **5b** con los fragmentos *n*-butilo y *n*-octilo unidos al átomo de estaño, respectivamente; apreciándose una pérdida de actividad para este último análogo. Así mismo, destaca la observación que la potencia aumenta en relación inversa a τ , es decir, a menor carácter de BPT se observa mayor citotoxicidad. Cabe mencionar que, en ambas líneas celulares humanas de cáncer, se observó que el aumento del impedimento estérico conduce a un aumento de la potencia y selectividad. En este contexto, un parámetro crítico en la actividad biológica de un compuesto es el coeficiente de reparto (LogP), el cual se define como la relación de concentraciones del compuesto de prueba en una fase acuosa y otra hidrofóbica, en el presente estudio se determinaron los valores de coeficiente de reparto calculados (CLogP) con el programa ChemDraw Ultra ®, dichos valores se presentan en la tabla 9.3.8.3 para los complejos propuestos.

Tabla 9.3.8.3. Coeficientes de partición calculados CLogP de los complejos **5a-5e**.

Complejo	CLogP
5a	5.261
5b	9.493
5c	5.953
5d	5.969
5e	6.929



- 5a** R= *n*-Bu
- 5b** R= *n*-Oct
- 5c** R= -Ph
- 5d** R= -Cy
- 5e** R= -CH₂Si(CH₃)₃

Con los resultados anteriores, la elevada potencia de los complejos con los sustituyentes ciclohexil y (trimetilsilil)metilo presenten los valores más altos de CLogP (sin considerar el compuesto **5b**), puesto que los sustituyentes antes mencionados favorecen elevados valores de CLogP, lo cual favorece una alta penetrabilidad en las membranas biológicas.

Por último, en la línea celular no cancerosa COS-7 se observa una mayor potencia en la actividad con el cierre de anillos presente en el complejo **5d** con sustituyente ciclohexilo en comparación con el grupo *n*-butilo presente en **5a** seguido y sin prioridad entre la adición de anillos aromáticos o el incremento en el impedimento estérico teniendo el mismo CI_{50} en los complejos **5c** y **5e** con sustituyentes fenilo y (trimetilsilil)metilo respectivamente. La homologación de la cadena no se ve favorecida en la selectividad y potencia observándose la pérdida de la actividad como fue el caso del sustituyente *n*-Octilo (**5b**) comparado con el *n*-butilo (**5a**).

10. CONCLUSIÓN GENERAL

La introducción de los sustituyentes ciclohexilo y (trimetilsilil)metilo en los complejos **5d** y **5e** los cuales incrementan el impedimento estérico alrededor del átomo de estaño en los complejos propuestos correlaciona con mayor potencia hacia las líneas celulares en estudio, la presencia del grupo ciclohexilo en **5d** conduce a mayor citotoxicidad hacia MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos), en cambio, para MCF-7 (mama dependiente de estrógeno) el fragmento organometálico (trimetilsilil)metilo en **5e** otorga mayor actividad a dicho complejo, lo anterior podría sugerir que la potencial respuesta farmacológica está dada en función tanto de un mayor carácter de pirámide de base cuadrada (PC) y menor valor de τ como de la presencia o ausencia del receptor de estrógeno.

10.1. CONCLUSIONES PARTICULARES

- 10.1.1 Se realizó la síntesis del ligante tridentado tipo tiosemicarbazona a partir de ácido dehidroacético y 4-fenil-3-tiosemicarbazida, donde la caracterización espectroscópica mostró la presencia de dos tautómeros diferentes a los descritos en la literatura.
- 10.1.2 Se sintetizaron los óxidos de diciclohexilestaño y Bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV) utilizando la metodología descrita en la literatura.
- 10.1.3 Se optimizaron las condiciones de reacción para la síntesis de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados de ácido dehidroacético, 4-fenil-3-tiosemicarbazida y el correspondiente óxido de diorganoestaño con los fragmentos *n*-butilo, *n*-octilo, fenilo, ciclohexilo y (trimetilsilil)metilo, a través de una reacción multicomponente, los cuales corresponden a especies pentacoordinadas en solución, sin embargo, la presencia del grupo fenilo en el átomo de estaño favorece la coordinación del sulfóxido de dimetilo (DMSO).

- 10.1.4 El ligante tipo tiosemicarbazona y sus correspondientes complejos de diorganoestaño fueron caracterizados mediante conductividad, así como por medio de técnicas espectroscópicas como espectroscopía UV-Vis, infrarroja, resonancia magnética multinuclear de ^1H , ^{13}C , y ^{119}Sn , espectrometría de masas, así como los correspondientes estudios de difracción de rayos-X de monocristal permitieron establecer la estructura de los compuestos propuestos y su carácter PC-BPT en función de τ .
- 10.1.5 Mediante el bioensayo de sulforodamina B se determinaron las CI_{50} de los complejos hacia 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), para obtener el respectivo índice de selectividad, el cual se favorece con la presencia de anillos de seis miembros unidos al átomo de estaño.
- 10.1.6 En el estudio de Estructura-Actividad Cualitativa (SAR) de los complejos de diorganoestaño se observó que la introducción de sustituyentes que favorecen el impedimento estérico alrededor del átomo de estaño conduce al aumento de la potencia de los complejos hacia ambas líneas celulares. Además, la homologación de la cadena disminuye la citotoxicidad de los compuestos en estudio. Por otra parte, en la línea celular MDA-MB-231 la potencia se relaciona con un menor valor de τ . Dichos resultados indican que el receptor de estrógenos posiblemente esté implicado en la potencia y selectividad de los complejos.

11. PERSPECTIVAS

- 11.1. Realizar el bioensayo de citotoxicidad con sulforodamina B en la línea celular humana no cancerosa MDA-MB-10, así como en distintas líneas celulares cancerosas humanas pertenecientes al panel establecido por el NCI (Instituto Nacional del cáncer) de los Estados Unidos y diferentes a MCF-7 y MDA-MB-231, para establecer la selectividad de los complejos propuestos.
- 11.2. Efectuar el bioensayo de citotoxicidad 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.
- 11.3. Realizar una valoración complejométrica en presencia de ADN en el UV-Vis a diferente temperatura para explorar los parámetros termodinámicos ΔG , ΔH y ΔS para proponer si la unión es mayoritariamente atribuible a fuerzas de Van der Waals, o bien interacciones electrostáticas.
- 11.4. Realizar una valoración fluorométrica para determinar si los complejos propuestos pueden intercalarse en el ADN, utilizando como estándar bromuro de etidio o naranja de acridina, de igual manera, correlacionando dicho comportamiento mediante ensayos de viscosidad, así como la determinación en la temperatura de fusión (T_m) del complejo compuesto-ADN.

12. PARTE EXPERIMENTAL

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

Los óxidos estéricamente impedidos de dicitclohexil y Bis[(trimetilsili)metilo] de estaño se obtuvieron siguiendo un método de síntesis tomado de la literatura.

La conductividad molar de cada compuesto se determinó con un conductímetro Hanna modelo HI9033 utilizando metanol anhidro como disolvente. Los espectros electrónicos (UV-Vis) se realizaron en un espectrofotómetro Agilent Cary 100 UV-Vis, de igual manera, se utilizó metanol absoluto como disolvente, los resultados se encuentran en absorbancia y nm, como longitud de onda. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron a través del equipo FT-IR NICOLET IS-50 mediante la técnica de ATR (Reflexión Total Atenuada), las absorciones están expresadas en cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn , se obtuvieron en un espectrómetro BRUKER AVANCE III de 400 y 300 MHz, utilizando CDCl_3 o $\text{DMSO-}d_6$ como disolventes, utilizando como referencia interna el tetrametilsilano (TMS), los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz).

Para los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H las señales se indican como simple (s), doble (d), triple (t), doble de dobles (dd), triple de triples (tt), triple de cuartetos (tq) y múltiple (m). Los espectros de masas se determinaron en un aparato JEOL SX 102 A, usando la técnica de análisis directo en tiempo real (DART⁺), los valores indican la intensidad relativa al pico base, donde los datos están expresados en unidades de masa-carga [m/z]. Los estudios de difracción de rayos-X de monocristal se realizaron en un difractómetro BRUKER SMART APEX CCD con radiación de Mo ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$), $T=298 \text{ K}$ para los complejos **5a** y **5b**, a $T=250 \text{ K}$ y para **5d**. Las estructuras se resolvieron por métodos directos y los átomos diferentes al hidrógeno se refinaron anisotrópicamente usando la técnica full-matrix least-squares.

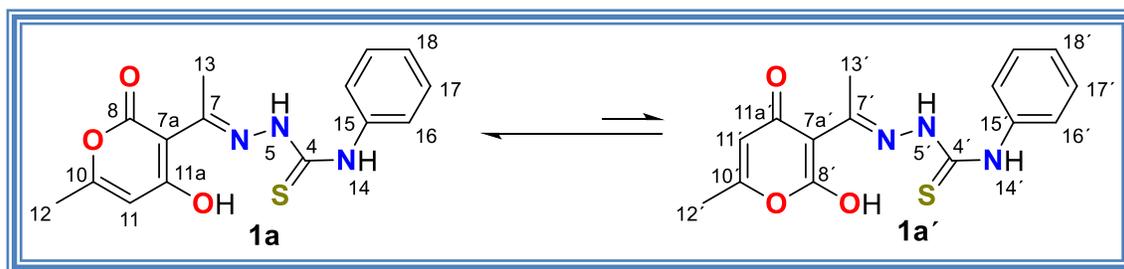
Los átomos de hidrógeno fueron colocados en posiciones ideales basándose en la hibridación con parámetros térmicos, corregidos 1.2 veces (para C-H) y 1.5 veces (para -CH₃) el valor del átomo fijado. Las estructuras y los refinamientos se desarrollaron utilizando el programa computacional SHELXTL v6.10. Las distancias interatómicas están expresadas en Angstroms (Å) y los ángulos en grados (°); los números entre paréntesis corresponden a la desviación estándar de la última cifra significativa.

12.1. Procedimiento para la obtención del ligante tipo base de Schiff, derivado del ácido dehidroacético y 4-fenil-3-tiosemicarbazida.

En un matraz bola de 100 ml se colocó una barra de agitación magnética y aproximadamente 30 ml de etanol, a continuación, se agregaron 0.2 g de ácido dehidroacético (1.1894 mmol) y 0.1989 g de 4-fenil-3-tiosemicarbazida (1.1894 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo utilizando una trampa Dean-Stark con agitación constante durante 2 horas, observándose la formación de un precipitado color blanco, el cual fue separado a través de filtración por gravedad.⁴⁶

Compuesto 1a.

En un matraz bola de 100 ml se colocó una barra de agitación magnética y aproximadamente 30 ml de una mezcla tolueno:metanol (80:20), a continuación se agregaron 0.2 g de ácido dehidroacético (1.1894 mmol) y 0.1989 g de 4-fenil-3-tiosemicarbazida (1.1894 mmol), finalmente se agregaron 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se calentó a reflujo utilizando una trampa Dien-Stark con agitación constante durante 2 horas, observándose la formación de un precipitado color blanco, el cual fue separado a través de filtración por gravedad.

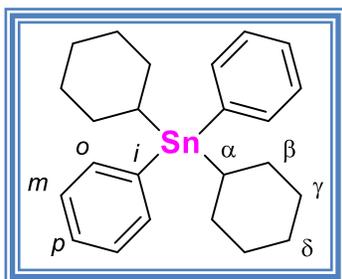


El compuesto **1a** se sintetizó haciendo reaccionar 0.5000 g (2.9735 mmol) de ácido dehidroacético y 0.4972 g (2.9735 mmol) de 4-fenil-3-tiosemicarbazida, obteniéndose 0.4283 g (76%) de un sólido de color blanco, p.f. 129-132°C; Δ_M (1×10^{-3} M, Metanol): $8 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); IR (ATR) cm^{-1} : 3342 $\nu(\text{O-H})$, 3273, 3188 $\nu(\text{N-H})$, 1675 $\nu_s(\text{COO})$, 1674 $\nu_s(\text{COO})$, 1236 $\nu_{as}(\text{COO})$, 1542 $\nu(\text{C=N})$, 1155 $\nu(\text{C=S})$; RMN de ^1H (400.13 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.158 (3H, s, H-12), 2.157 (3H, s, H-12'), 2.52 (3H, s, H-13, H-13'), 5.976 (1H, s, H-11), 5.978 (1H, s, H-11'), 7.16 (1H, tt, $J=1.5$ Hz, $J=7.51$ Hz, H-18, H-18'), 7.36 (2H, t, $J=7.81$ Hz, H-17, H-17'), 7.56 (2H, dd, $J=1.3$ Hz, $J=8.71$ Hz, H-16, H-16'), 10.18 (1H, s, H-14, H-14'), 10.83 (1H, s, H-5, H-5'), 15.43 (1H, s, H_{enólico}), 15.84 (1H, s, H_{enólico}'); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 17.3 (C-13), 19.81 (C-12), 20.0 (C-19'), 23.2 (C-12'), 96.5 (C-7a), 97.0 (C-7a'), 104.5 (C-11), 104.6 (C-11'), 123.9 (C-16, C-16'), 125.4 (C-17), 125.5 (C-17'), 129.1 (C-18), 128.5 (C-18'), 139.3 (C-15), 139.5 (C-15'), 162.7 (C-8), 161.8 (C-8'), 163.8 (C-7, C-7'), 163.9 (C-10, C-10'), 139.28 (C-18), 163.75 (C-10), 163.96 (C-7), 167.4 (C-11a, C-11a'), 177.9 (C-4), 179 (C-4').

12.2. Procedimiento general para la obtención de los óxidos de estaño estéricamente impedidos con los fragmentos ciclohexilo y [(trimetilsilil)metil]eto.

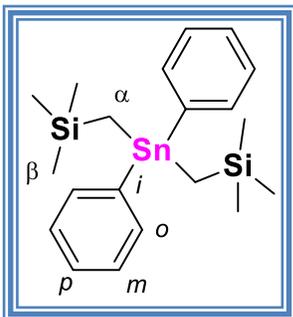
La ruta de síntesis utilizada para la obtención de los óxidos de estaño (IV) con los fragmentos diciticlohexil- y (trimetilsilil)metil estaño fue la descrita por Xianqi Kong y colaboradores. Iniciando con la obtención de los reactivos de Grignard de clorociclohexano y del 1-clorometiltrimetilsilano con cloruro de difenilestaño para la formación del diciticlohexildifenilestaño (**2a**) y el Bis[(trimetilsilil)metil]estano (**2b**). Las especies de dialquidifenilestaño (IV) obtenidas se hicieron reaccionar con ácido cloroacético en proporción estequiométrica 1:2, calentando la mezcla de reacción a 160°C y así obtener los acetatos de diciticlohexilestano (**3a**) y Bis[(trimetilsilil)metil]estano (**3b**). Finalmente, se hace reaccionar las especies acetato con hidróxido de sodio para la obtención de los óxidos de diciticlohexilestano (**4a**) y Bis[(trimetilsil)metil]estano (**4b**).

Compuesto **2a**



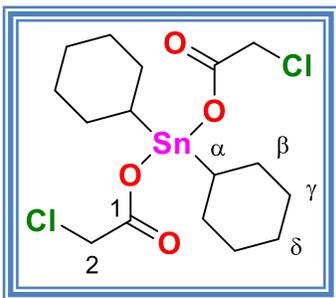
El compuesto **2a** se sintetizó haciendo reaccionar 20 mL de clorociclohexano (1.6 mmol), 3.64 g de magnesio (1.5 mmol) y 20.6 g (0.6 mmol) de cloruro de difenilestaño disuelto en 50 mL de THF anhidro obteniéndose 11.1 g (42%) de un sólido blanco, p.f. 85-90 °C; RMN de ^1H (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 1.28-2.00 (22H, m, H- α , H- β , H- γ y H- δ), 7.30-7.50 (10H, m, H-o, H-m y H-p); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ : 27.0 (C- δ , $^4J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 6.49$ Hz), 27.8 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 384.50, 367.50$ Hz), 29.2 (C- β , $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 61.74, 59.40$ Hz), 32.2 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 17.23$ Hz), 128.2 (C-o, $^2J(^{117/119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=41.11, 39.82$ Hz), 128.3 (C-p, $^4J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 10.27$ Hz), 137.5 (C-m, $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 29.97$ Hz), 139.9 (C-i, $^1J(^{117/119}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 389.10, 380.57$ Hz); RMN de ^{119}Sn (149.21 MHz, CDCl_3) δ : -106.

Compuesto **2b**



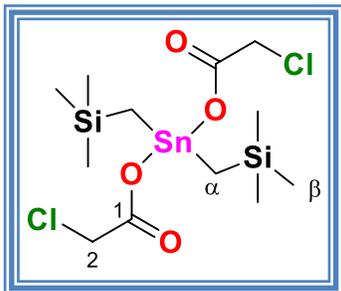
El compuesto **2b** se sintetizó haciendo reaccionar 8.94 g de bis[(trimetilsilil)metil]difenilestano (0.2 mmol) y 3.78 g de ácido cloroacético (0.4 mmol) obteniendo 2.10 g (22%) de un sólido blanco, p.f. 53-54 °C; RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.00 (18H, s, H- β), 0.30 (4H, s, H- α), 7.34-7.59 (10H, m, H- o , H- m y H- p); RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3) δ : -5.2 (C- α , $^1J(^{117/119}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 265.70, 253.83$ Hz), 0.0 (C- β , $J= 7.93$ Hz), 126.5 (C- o , $^2J(^{117/119}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 48.21, 47.15$ Hz), 126.81 (C- p , $^4J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 10.88$ Hz), 134.9 (C- m , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 37.40$ Hz), 139.8 (C- i , $^1J(^{117/119}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 476.31, 455.08$ Hz); RMN de ^{119}Sn (112.04 MHz, CDCl_3) δ : -78.

Compuesto **3a**



El compuesto **3a** se sintetizó haciendo reaccionar 8.78 g de diclohexildifenilestano (0.2 mmol) y 3.78 g de ácido cloroacético (0.4mmol) obteniendo 2.10 g (22%) de un sólido blanco, p.f.91-93 °C; RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.86-2.00 (20H, m, H- α , H- β , H- γ , H- δ), 2.39 (2H, tt, $J= 3.30$ Hz, $J= 11.72$ Hz), 4.16 (4H, s, H-2); RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 26.2 (C- δ , $^4J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 12.39$ Hz), 28.5 (C- β , $^2J(^{117/119}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 104.05, 99.67$ Hz), 29.7 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 22.59$ Hz), 41.1 (C-2), 44.6 (C- α , $^1J(^{117/119}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 487.57, 468.91$ Hz), 176.6 (C-1); RMN de ^{119}Sn (112.04 MHz, CDCl_3) δ : -188.

Compuesto **3b**

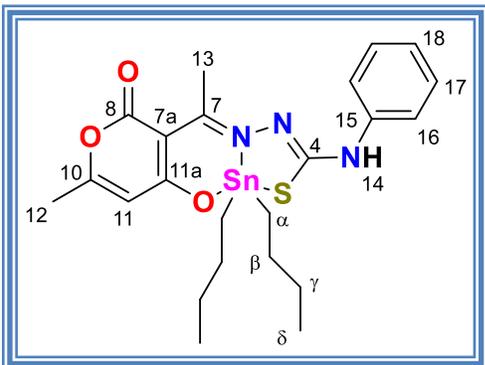


El compuesto **3b** se sintetizó haciendo reaccionar 8.94 g de bis[(trimetilsilil)metil]difenilestano (0.2 mmol) y 3.78 g de ácido cloroacético (0.4 mmol) obteniendo 2.10 g (22%) de un sólido blanco, p.f. 53-54 °C; RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.00 (18H, s, H- β), 0.65 (4H, s, H- α), 3.99 (4H, s, H-2); RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 0.0 (C- β), 9.5 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 445.71, 426.66$ Hz) 40.3 (C-2), 175.3 (C-1); RMN de ^{119}Sn (112.04 MHz, CDCl_3) δ : -77.

12.3. Procedimiento general para la obtención de los complejos de ácido dehidroacético y 4-fenil-3-tiosemicarbazida con diorganoestaño (IV).

En un matraz bola de 100 ml se colocó una barra de agitación magnética y aproximadamente 30 ml de una mezcla tolueno:metanol (80:20), posteriormente se agregó ácido dehidroacético, 4-fenil-3-tiosemicarbazida y el correspondiente óxido de diorganoestaño (IV) en relación estequiométrica (1:1:1). La mezcla de reacción se calentó a reflujo utilizando una trampa Dean-Stark con agitación constante durante 8 horas para los complejos con los fragmentos *n*-butilo, *n*-octilo y (trimetilsilil)metilo, mientras para los complejos con los sustituyentes fenilo y ciclohexilo el tiempo de reacción fue de 48 horas. Posteriormente, se procedió a eliminar el disolvente mediante destilación a presión reducida.

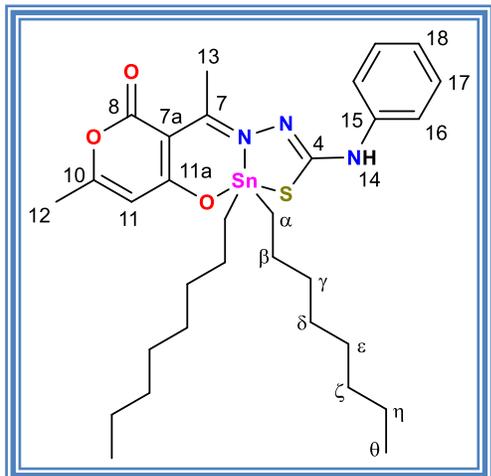
Complejo 5a



El complejo **5a** se sintetizó haciendo reaccionar 0.1378 g de ácido dehidroacético (8.0340 mmol) 0.1357 g de 4-fenil-3-tiosemicarbazida (8.0340 mmol) y 0.2 g de óxido de di-*n*-butilestaño (8.0340 mmol), obteniéndose 0.4283 g (97%) de un sólido color amarillo-café, p.f. 129-132°C; Λ_M (1×10^{-3}

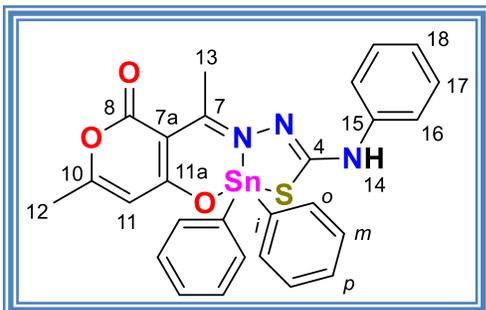
M, Metanol): $13.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/M^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 209 (48272) $\pi-\pi^*$ (aromático), 256 (29619) $\pi-\pi^*$ (aromático), 274 (26818) $\pi-\pi^*$ (C=N), 376 (23380) $n-\pi^*$ (C=N); IR (ATR) cm^{-1} : 3384, 3290 $\nu(\text{N-H})$, 1683 $\nu(\text{COO})$, 1553 $\nu(\text{C=N})$, 1353 $\nu(\text{C-O}_{\text{pirona}})$, 1238 $\nu(\text{C-S})$, 690 $\nu(\text{Sn-O})$, 527 $\nu(\text{Sn-C})$, 440 $\nu(\text{Sn-N})$, 322 $\nu(\text{Sn-S})$; RMN de ^1H (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (6H, t, $J=7.20$ Hz, H- δ), 1.33 (4H, tq, $J=2.80$ Hz, $J=14.60$ Hz, H- γ), 1.53-1.57 (4H, m, H- α), 1.62-1.70 (4H, m, H- β), 2.20 (3H, s, H-12), 2.73 (3H, s, H-13), 5.76 (1H, s, H-11), 6.89 (1H, s, H-14), 7.04 (1H, t, $J=7.60$ Hz, H-18), 7.31 (2H, t, $J=7.60$ Hz, H-17), 7.52 (2H, dd, $J=1.20$ Hz, $J=8.80$ Hz, H-16); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ : 13.6 (C- δ), 19.9 (C-12), 22.9 (C-13), 24.1 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 554.41, 537.31$ Hz), 26.5 (C- β , $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 87.54$ Hz), 27.5 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})= 29.17$ Hz), 99.2 (C-7a), 105.8 (C-11), 119.8 (C-16), 123.0 (C-18), 128.9 (C-17), 139.8 (C-15), 160.9 (C-4), 163.3 (C-10), 163.7 (C-11a), 169.6 (C-7), 178.4 (C-8); RMN de ^{119}Sn (149.21 MHz, CDCl_3) δ : -141; RMN de ^{119}Sn (149.21 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -198; EM (DART⁺) [m/z]: [M^++1]: 550; EM-AR (Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3\text{SSn}$): 549.1108. Observada: 550.1179.

Complejo 5b



El complejo **5b** se sintetizó haciendo reaccionar 0.0950 g de ácido dehidroacético (5.5378 mmol), 0.0935 g de 4-fenil-3-tiosemicarbazida (5.5370 mmol) y 0.2 g de óxido de di-*n*-octilestaño (5.5370 mmol), obteniéndose un aceite color café rojizo; Λ_M (1×10^{-3} M, Metanol): $5.1 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/M^{-1} \text{ cm}^{-1}$): 217 (33149) $\pi\text{-}\pi^*$ (aromático), 250 (24877) $\pi\text{-}\pi^*$ (aromático), 283 (18833) $\pi\text{-}\pi^*$ (C=N), 379 (22784) $n\text{-}\pi^*$ (C=N); IR (ATR) cm^{-1} : 3301 $\nu(\text{N-H})$, 1687 $\nu(\text{COO})$, 1551 $\nu(\text{C=N})$, 1353 $\nu(\text{C-O}_{\text{pirona}})$, 1235 $\nu(\text{C-S})$, 690 $\nu(\text{Sn-O})$, 523 $\nu(\text{Sn-C})$, 442 $\nu(\text{Sn-N})$, 324 $\nu(\text{Sn-S})$; RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (6H, t, $J=7.20$ Hz, H- θ), 1.24-1.30 (20H, m, H- β , H- ϵ , H- δ , H- ζ , H- η), 1.52-1.56 (4H, m, H- α), 1.64-1.69 (4H, m, H- γ), 2.20 (3H, s, H-12), 2.73 (3H, s, H-13), 5.75 (1H, s, H-11), 6.77 (1H, s, H-14), 7.04 (1H, t, $J=7.20$ Hz, H-18), 7.31 (2H, t, $J=7.51$ Hz, H-17), 7.51 (2H, dd, $J=1.20$, $J=8.71$ Hz, H-16); RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 14.1 (C- θ), 19.9 (C-12), 22.7 (C- ζ), 22.9 (C-13), 24.6 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=548.38$, 526.24 Hz), 25.3 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=28.17$ Hz), 29.1 (C- ϵ), 29.2 (C- δ , $^4J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=24.15$ Hz), 31.8 (C- η), 33.5 (C- β , $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=83.51$ Hz), 99.2 (C-7a), 105.8 (C-11), 119.7 (C-16), 123.0 (C-18), 128.9 (C-17), 139.7 (C-15), 160.9 (C-4), 163.3 (C-10), 163.7 (C-11a), 169.6 (C-7), 178.4 (C-8); RMN de ^{119}Sn (149.21 MHz, CDCl_3) δ : -142; RMN de ^{119}Sn (149.21 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -195; EM (DART $^+$) [m/z]: [M^++1]: 662; EM-AR (Calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_3\text{SSn}$) 661.2360. Observada: 662.2416.

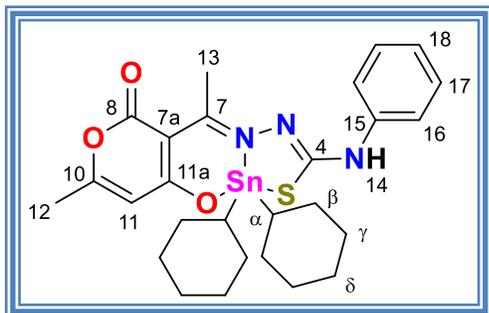
Complejo **5c**



El complejo **5c** se sintetizó haciendo reaccionar 0.1187 g de ácido dehidroacético (0.6922 mmol), 0.1169 g de 4-fenil-3-tiosemicarbazida (0.6922 mmol) y 0.2 g de óxido de difenil estaño (0.6922 mmol), obteniéndose 0.3430 g (84%) de un sólido

color amarillo oscuro; p.f. 78-84°C; Λ_M (1×10^{-3} M, Metanol): $38.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/M^{-1}\text{cm}^{-1}$)]: 209 (40624) $\pi\text{-}\pi^*$ (aromático), 243 (17797) $\pi\text{-}\pi^*$ (aromático), 280 (13617) $\pi\text{-}\pi^*$ (C=N), 382 (10849) $n\text{-}\pi^*$ (C=N); IR (ATR) cm^{-1} : 3384, 3290 $\nu(\text{N-H})$, 1683 $\nu(\text{COO})$, 1549 $\nu(\text{C=N})$, 1352 $\nu(\text{C-O}_{\text{pirona}})$, 1227 $\nu(\text{C-S})$, 691 $\nu(\text{Sn-O})$, 526 $\nu(\text{Sn-C})$, 439 $\nu(\text{Sn-N})$, 330 $\nu(\text{Sn-S})$; RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s, H-12), 2.77 (3H, s, H-13), 5.96 (1H, s, H-11), 6.94 (1H, s, H-14), 7.04 (1H, tt, $J=1.00$ Hz, $J=8.80$ Hz, H-18), 7.31 (2H, t, $J=8.40$ Hz, H-17), 7.40-7.42 (6H, m, H-*o*, H-*p*), 7.51 (2H, dd, $J=1.20$ Hz, $J=8.80$ Hz, H-16), 7.85-7.87 (4H, m, H-*m*); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ : 20.0 (C-12), 23.4 (C-13), 99.6 (C-7a), 106.0 (C-11), 120.0 (C-16), 123.3 (C-18), 128.9 (C-17), 129.0 (C-*o*, $^2J(^{119}\text{Sn}\text{-}^{13}\text{C})=83.51$ Hz), 130.6 (C-*p*, $^4J(^{119}\text{Sn}\text{-}^{13}\text{C})=16.09$ Hz), 135.9 (C-*m*, $^3J(^{119}\text{Sn}\text{-}^{13}\text{C})=57.35$ Hz), 139.48 (C-*i*, $^1J(^{119}/^{117}\text{Sn}\text{-}^{13}\text{C})=916.64, 873.38$ Hz), 139.52 (C-15), 159.2 (C-4), 163.5 (C-11a), 163.8 (C-10), 170.6 (C-7), 178.6 (C-8); RMN de ^{119}Sn (149.21 MHz, CDCl_3) δ : -250; RMN de ^{119}Sn (149.21 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -347; EM (DART $^+$) [m/z]: [M^++1]: 590; EM-AR (Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{SSn}$) 589.2690. Observada: 590.0559.

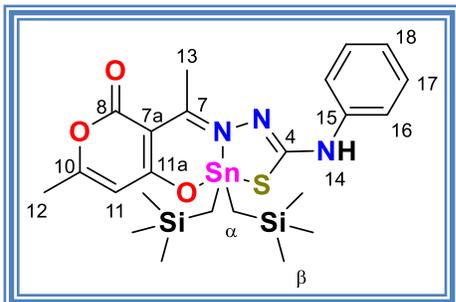
Complejo 5d



El complejo **5d** se sintetizó haciendo reaccionar 0.1117 g de ácido dehidroacético (0.6644 mmol), 0.1111 g de 4-fenil-3-tiosemicarbazida (0.6644 mmol) y 0.2 g de óxido de dicitclohexilestano (IV) (0.6644 mmol), obteniéndose 0.2663 g (70%) de un sólido

color amarillo; p.f. 198-200°C; Λ_M (1×10^{-3} M, Metanol): $8.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 208 (41803) $\pi\text{-}\pi^*$ (aromático), 261 (22246) $\pi\text{-}\pi^*$ (aromático), 274 (20921) $\pi\text{-}\pi^*$ (C=N), 381 (12140) $n\text{-}\pi^*$ (C=N); IR (ATR) cm^{-1} : 3302 $\nu(\text{N-H})$, 1684 $\nu(\text{COO})$, 1549 $\nu(\text{C=N})$, 1352 $\nu(\text{C-O}_{\text{pirona}})$, 1232 $\nu(\text{C-S})$, 634 $\nu(\text{Sn-O})$, 523 $\nu(\text{Sn-C})$, 440 $\nu(\text{Sn-N})$, 325 $\nu(\text{Sn-S})$; RMN de ^1H (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 1.35-1.94 (20H, m, H- β , H- γ , H- δ), 2.14 (2H, tt, $J=3.20$ Hz, H- α), 2.20 (3H, s, H-12), 2.71 (3H, s, H-13), 5.79 (1H, s, H-11), 6.82 (1H, s, H-14), 7.03 (1H, tt, $J=1.20$ Hz, 8.40 Hz, H-18), 7.31 (2H, t, $J=8.40$ Hz, H-17), 7.51 (2H, dd, $J=1.20$ Hz, 8.80 Hz, H-16); RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 19.9 (C-12), 23.0 (C-13), 26.5 (C- δ), 28.63 y 28.69 (C- β , $^2J(^{119}\text{Sn}\text{-}^{13}\text{C})=82.50$ Hz), 30.22 y 30.51 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}\text{-}^{13}\text{C})=23.14$ Hz), 40.0 (C- α , $^1J(^{117/119}\text{Sn}\text{-}^{13}\text{C})=531.27$ Hz, 507.12 Hz), 99.3 (C-7a), 105.8 (C-11), 119.7 (C-18), 122.8 (C-16), 128.9 (C-17), 139.9 (C-15), 160.7 (C-4), 163.2 (C-10), 163.8 (C-11a), 169.4 (C-7), 178.6 (C-8); RMN de ^{119}Sn (149.21 MHz, CDCl_3) δ : -185; RMN de ^{119}Sn (149.21 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -204; EM (DART $^+$) [m/z]: [M^++1]: 602; EM-AR (Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3\text{SSn}$) 601.1421. Observada: 602.1522.

Complejo 5e



El complejo **5e** se sintetizó haciendo reaccionar 0.1110 g de ácido dehidroacético (0.6469 mmol), 0.1092 g de 4-metil-3-tiosemicarbazida (0.64695 mmol) y 0.2 g de óxido de bis[(trimetilsilil)estaño] (0.6469 mmol), obteniéndose 0.2935 g (75%) de un sólido color café oscuro, p.f. 130-132°C; Δ_M

(1×10^{-3} M, Metanol): $43.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [Metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 208 (29306) $\pi\text{-}\pi^*$ (aromático), 260 (16746) $\pi\text{-}\pi^*$ (aromático), 279 (14863) $\pi\text{-}\pi^*$ (C=N), 382 (11798) $n\text{-}\pi^*$ (C=N); IR (ATR) cm^{-1} : 3316 $\nu(\text{N-H})$, 1684 $\nu(\text{COO})$, 1557 $\nu(\text{C=N})$, 1352 $\nu(\text{C-O}_{\text{pirona}})$, 1246 $\nu(\text{C-S})$, 830 $\nu(\text{Si-CH}_3)$, 693 $\nu(\text{Sn-O})$, 526 $\nu(\text{Sn-C})$, 447 $\nu(\text{Sn-N})$, 342 $\nu(\text{Sn-S})$; RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.0 (18H, s, H- β), 0.34, 0.55 (4H, AB, $J=16.80$ Hz), 2.13 (3H, s, H-12), 2.68 (3H, s, H-13), 5.65 (1H, s, H-11), 6.65 (1H, s, H-14), 6.97 (1H, tt, $J=1.20$ Hz, $J=8.80$ Hz, H-18), 7.24 (2H, t, $J=8.40$ Hz, H-17), 7.43 (2H, dd, $J=1.20$ Hz, $J=8.80$ Hz, H-16); RMN de ^{13}C (75.57 Hz, CDCl_3) δ : 0.0 (C- β , $^1J(^{13}\text{C}\text{-}^{29}\text{Si})=26.16$ Hz), 9.9 (C- α , $^1J(^{117/119}\text{Sn}\text{-}^{13}\text{C})=447.76$, 428.64 Hz), 18.7 (C-12), 22.1 (C-13), 97.8 (C-7a), 104.6 (C-11), 118.6 (C-16), 121.8 (C-18), 127.7 (C-17), 138.5 (C-15), 159.4 (C-4), 162.2 (C-10), 162.4 (C-11a), 168.8 (C-7), 176.8 (C-8); RMN de ^{119}Sn (149.21 MHz, CDCl_3) δ : -130; RMN de ^{119}Sn (149.21 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -142; EM (DART+) [m/z]: [M^++1]: 610; EM-AR (Calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3\text{SSi}_2\text{Sn}$) 609.0960. Observada: 610.1042

12.4. Procedimiento de ensayo de citotoxicidad por método de Sulforodamina B (SRB)

Los ensayos de actividad citotóxica fueron realizados en el laboratorio de pruebas biológicas del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); por la M. en C. Ma. Teresa Ramírez Apan, llevando a cabo el ensayo de sulforodamina B (SRB) del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI, por sus siglas en inglés).

Las líneas celulares humanas de cáncer empleadas en el estudio fueron las siguientes:

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

Así como la línea celular no cancerosa:

- COS-7: riñón de mono

Las líneas celulares humanas de cáncer analizadas presentan distinto tiempo de duplicación, con base a ello se estableció la densidad del inóculo como se observa en la tabla 8.4.1. Estas líneas pertenecen al panel NCI (National Cancer Institute, USA) y fueron adaptadas 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 9.4.1. Tiempo de duplicación de las líneas celulares utilizadas en el estudio.

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

Tomando en cuenta la excepción de la línea celular K-562, las restantes son adheridas en las botellas de cultivo y para su cosecha se agrega 1mL de tripsina-EDTA al 0.25%. Una vez desprendidas del sustrato plástico de la botella de cultivo, se adicionan 5 mL del medio de cultivo para inactivar la tripsina.

Las células en suspensión son depositadas en tubos cónicos y sometidas a un proceso de centrifugado por un tiempo de dos minutos. Una vez formado el paquete celular es adicionado medio de cultivo para su resuspensión. El conteo celular se realiza en un contador de células BIO-RAD TC20 automatizado, en una mezcla de 10 μ L de la suspensión celular con 10 μ L de azul de tripano al 4%, como colorante orgánico supravital que permite distinguir las células viables y las no viables. El contador proporciona el número de células viables por mL, generando un ajuste en el volumen de células depositadas en 100 μ L/pozo a la densidad referida en las líneas anteriores. Para realizar los ensayos se utilizaron microplacas de plástico de 96 pozos, cada placa se inoculó con dos líneas celulares por triplicado y se preincubó por 24 horas a 37°C bajo atmósfera de 5% de CO₂ en el aire y 100% de humedad relativa. Para realizar una valoración primaria de los compuestos, se empleó una concentración de 1 μ M en el pozo y todas las muestras fueron solubilizadas en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 20 μ M. Terminando la preparación de muestras a probar son agregados 100 μ L de medio con su respectiva concentración de compuesto, incubando las microplacas durante 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* agregando 50 μ L de ácido tricloroacético (TCA) frío al 50% para incubar durante una hora a 4°C. Finalizado el tiempo de incubación, es desechado el sobrenadante lavando las placas tres veces con agua destilada, secando a temperatura ambiente. El teñido de las células que se encuentran fijas al sustrato del pozo se realizó adicionando a cada pozo 100 μ L de una solución de sulforodamina B al 0.4% de ácido acético durante treinta minutos a temperatura ambiente, la SRB no unida fue removida con lavados de ácido acético al 1% dejando secar la placa a la intemperie por 24 horas.

En las placas teñidas se agregó 100 μ L de una solución amortiguadora de (hidroximetil)aminometano (TRIS) 10 μ M y se agito durante 10 minutos para favorecer la disolución del complejo.

A continuación, se midió la densidad óptica (DO) en un lector de microplacas (BIOTEK) a una longitud de onda de 515 nm. Los datos se analizaron para obtener el promedio de la DO de los tres pozos por línea celular humana de cáncer tratados con el compuesto (DOt), los tres pozos testigos correspondientes con aquellos que no contienen células, es decir, sólo medio de cultivo con el compuesto (DObg). Adicionalmente son manejados tres pozos tratados con DMSO (DOc) y pertenecen a aquellos que no contienen células, pero si al dimetilsulfóxido (DObg). Finalmente, para calcular el porcentaje de inhibición de la proliferación celular (% IC) se utilizó la siguiente ecuación:

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

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Uddin, M. N.; Ahmed, S. S.; Alam, S. M. R. REVIEW: Biomedical Applications of Schiff Base Metal Complexes. *J. Coord. Chem.* **2020**, *73* (23), 3109–3149. <https://doi.org/10.1080/00958972.2020.1854745>.
- (2) Muleta, F.; Alansi, T.; Eswaramoorthy, R. A Review on Synthesis, Characterization Methods and Biological Activities of Semicarbazone, Thiosemi-Carbazone and Their Transition Metal Complexes. *J. Nat. Sci. Res.* **2019**. <https://doi.org/10.7176/JNSR/9-17-04>.
- (3) Mjos, K. D.; Orvig, C. Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (8), 4540–4563. <https://doi.org/10.1021/cr400460s>.
- (4) González-Ballesteros, M. M.; Mejía, C.; Ruiz-Azuara, L. Metallodrugs: An Approach against Invasion and Metastasis in Cancer Treatment. *FEBS Open Bio* **2022**, *12* (5), 880–899. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.13381>.
- (5) Dolma, L.; Muller, P. A. J. GOF Mutant P53 in Cancers: A Therapeutic Challenge. *Cancers* **2022**, *14* (20), 5091. <https://doi.org/10.3390/cancers14205091>.
- (6) Brunton, L. L.; Hilal-Dandan, R. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutic*, 13th ed.; McGraw Hill Education, 2018.
- (7) Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Krigas, T. Inhibition of Cell Division in Escherichia Coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature* **1965**, *205* (4972), 698–699. <https://doi.org/10.1038/205698a0>.
- (8) Ellahioui, Y.; Prashar, S.; Gómez-Ruiz, S. Anticancer Applications and Recent Investigations of Metallodrugs Based on Gallium, Tin and Titanium. *Inorganics* **5**, 1–23. <https://doi.org/doi:10.3390/inorganics5010004>.
- (9) Niu, L.; Li, Y.; Li, Q. Medicinal Properties of Organotin Compounds and Their Limitations Caused by Toxicity. *Inorganica Chim. Acta* **2014**, *423*, 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2014.05.007>.
- (10) Wang, X.; Wang, X.; Jin, S.; Muhammad, N.; Guo, Z. Stimuli-Responsive Therapeutic Metallodrugs. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (2), 1138–1192. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00209>.

- (11) Gaynor, D.; Griffith, D. M. The Prevalence of Metal-Based Drugs as Therapeutic or Diagnostic Agents: Beyond Platinum. *Dalton Trans.* **2012**, 41 (43), 13239. <https://doi.org/10.1039/c2dt31601c>.
- (12) Cohen, S. M. New Approaches for Medicinal Applications of Bioinorganic Chemistry. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2007**, 11 (2), 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2007.01.012>.
- (13) Kauffman, G. B.; Pentimalli, R.; Doldi, S.; Hall, M. D. Michele Peyrone (1813-1883), Discoverer of Cisplatin. *Platin. Met. Rev.* **2010**, 54 (4), 250–256. <https://doi.org/10.1595/147106710X534326>.
- (14) Arjmand, F.; Parveen, S.; Tabassum, S.; Pettinari, C. Organo-Tin Antitumor Compounds: Their Present Status in Drug Development and Future Perspectives. *Inorganica Chim. Acta* **2014**, 423, 26–37. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2014.07.066>.
- (15) Wheate, N. J.; Walker, S.; Craig, G. E.; Oun, R. The Status of Platinum Anticancer Drugs in the Clinic and in Clinical Trials. *Dalton Trans.* **2010**, 39 (35), 8113. <https://doi.org/10.1039/c0dt00292e>.
- (16) Lucaciu, R. L.; Hangan, A. C.; Sevastre, B.; Oprean, L. S. Metallo-Drugs in Cancer Therapy: Past, Present and Future. *Molecules* **2022**, 27 (19), 6485. <https://doi.org/10.3390/molecules27196485>.
- (17) Ahmad, S.; Isab, A. A.; Ali, S. Structural and Mechanistic Aspects of Platinum Anticancer Agents. *Transit. Met. Chem.* **2006**, 31 (8), 1003–1016. <https://doi.org/10.1007/s11243-006-0100-7>.
- (18) Sava, G.; Jaouen, G.; Hillard, E. A.; Bergamo, A. Targeted Therapy vs. DNA-Adduct Formation-Guided Design: Thoughts about the Future of Metal-Based Anticancer Drugs. *Dalton Trans.* **2012**, 41 (27), 8226. <https://doi.org/10.1039/c2dt30075c>.
- (19) *Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers, and Applications*; Gielen, M., Ed.; Wiley: Hoboken, NJ, 2008.
- (20) Tidwell, T. T. Hugo (Ugo) Schiff, Schiff Bases, and a Century of β -Lactam Synthesis. *Angew Chem* **2008**, 47, 1016–1020. <https://doi.org/10.1002/anie.200702965>.

- (21) Gupta, K. C.; Sutar, A. K. Catalytic Activities of Schiff Base Transition Metal Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252* (12–14), 1420–1450. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.09.005>.
- (22) Nath, M.; Saini, P. K. Chemistry and Applications of Organotin(IV) Complexes of Schiff Bases. *Dalton Trans.* **2011**, *40* (27), 7077. <https://doi.org/10.1039/c0dt01426e>.
- (23) Afanasyev, O. I.; Kuchuk, E.; Usanov, D. L.; Chusov, D. Reductive Amination in the Synthesis of Pharmaceuticals. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (23), 11857–11911. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00383>.
- (24) Brunton, L. L.; Hilal-Dandan, R. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutic*, 13th ed.; McGraw Hill Education, 2018.
- (25) Morrison, R. T.; Boyd, R. N. *Química orgánica*, 5a. ed.; Pearson Educación: México, 1998.
- (26) Shekhar, S.; Khan, A. M.; Sharma, S.; Sharma, B.; Sarkar, A. Schiff Base Metallodrugs in Antimicrobial and Anticancer Chemotherapy Applications: A Comprehensive Review. *Emergent Mater.* **2022**, *5* (2), 279–293. <https://doi.org/10.1007/s42247-021-00234-1>.
- (27) Subhash, P.; Kauffman, G. B. Transition Metal Complexes of Semicarbazones and Thiosemicarbazones. *Coord. Chem. Rev.* **1985**, *63*, 127–160. [https://doi.org/10.1016/0010-8545\(85\)80022-9](https://doi.org/10.1016/0010-8545(85)80022-9).
- (28) Kostas, I. D.; Steele, B. R. Thiosemicarbazone Complexes of Transition Metals as Catalysts for Cross-Coupling Reactions. *Catalysts* **2020**, *10* (10), 1107. <https://doi.org/10.3390/catal10101107>.
- (29) Pal, I.; Basuli, F.; Bhattacharya, S. Thiosemicarbazone Complexes of the Platinum Metals. A Story of Variable Coordination Modes. *J. Chem. Sci.* **2002**, *114* (4), 255–268. <https://doi.org/10.1007/BF02703818>.
- (30) Sudhindra, P.; Ajay Sharma, S.; Roy, N.; Moharana, P.; Paira, P. Recent Advances in Cytotoxicity, Cellular Uptake and Mechanism of Action of Ruthenium Metallodrugs: A Review. *Polyhedron* **2020**, *192*, 114827. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114827>.

- (31) Beckford, F. A.; Leblanc, G.; Thessing, J.; Shaloski, M.; Frost, B. J.; Li, L.; Seeram, N. P. Organometallic Ruthenium Complexes with Thiosemicarbazone Ligands: Synthesis, Structure and Cytotoxicity of [(H6-p-Cymene)Ru(NS)Cl]⁺ (NS=9-Anthraldehyde Thiosemicarbazones). *Inorg. Chem. Commun.* **2009**, *12* (11), 1094–1098. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2009.08.034>.
- (32) Gielen, M. Review: Organotin Compounds and Their Therapeutic Potential: A Report from the Organometallic Chemistry Department of the Free University of Brussels. *Appl. Organomet. Chem.* **2002**, *16* (9), 481–494. <https://doi.org/10.1002/aoc.331>.
- (33) Galván-Hidalgo, J. M.; Gómez, E.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Hernández-Ortega, S. Synthesis and Cytotoxic Activity of Dibutyltin Complexes Derived from Pyridoxamine and Salicylaldehydes. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24* (10), 3621–3631. <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1407-8>.
- (34) Casas, J. S.; C. Rodríguez-Argüelles, M.; Russo, U.; Sánchez, A.; Sordo, J.; Vázquez-López, A.; Pinelli, S.; Lunghi, P.; Bonati, A.; Albertini, R. Diorganotin(IV) Complexes of Pyridoxal Thiosemicarbazone: Synthesis, Spectroscopic Properties and Biological Activity. *J. Inorg. Biochem.* **1998**, *69* (4), 283–292. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(98\)00004-X](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(98)00004-X).
- (35) Wang, Q.; Ding, R.; Wen, X.; Yin, F. Synthesis, Characterization, and Structure of Some Silicon Containing Diorganotin(IV) Complexes of Salicylaldehyde Thiosemicarbazones. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2013**, *188* (7), 895–903. <https://doi.org/10.1080/10426507.2012.717144>.
- (36) Hong, M.; Geng, H.; Niu, M.; Wang, F.; Li, D.; Liu, J.; Yin, H. Organotin(IV) Complexes Derived from Schiff Base N'-[(1E)-(2-Hydroxy-3-Methoxyphenyl)Methylidene]Pyridine-4-Carbohydrazone: Synthesis, in Vitro Cytotoxicities and DNA/BSA Interaction. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 550–561. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.070>.
- (37) Antonenko, T. A.; Gracheva, Yu. A.; Shpakovsky, D. B.; Vorobyev, M. A.; Tafeenko, V. A.; Mazur, D. M.; Milaeva, E. R. Cytotoxic Activity of Organotin Compounds Containing Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J. Organomet. Chem.* **2022**, *960*, 122191. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2021.122191>.

- (38) Adeyemi, J. O.; Onwudiwe, D. C.; Singh, M. Synthesis, Characterization, and Cytotoxicity Study of Organotin(IV) Complexes Involving Different Dithiocarbamate Groups. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1179*, 366–375. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.11.022>.
- (39) Teruel, J. A.; Ortiz, A.; Aranda, F. J. Influence of Organotin Compounds on Phosphatidylserine Membranes. *Appl. Organomet. Chem.* **2004**, *18* (3), 111–116. <https://doi.org/10.1002/aoc.592>.
- (40) Billingsley, M. L.; Yun, J.; Reese, B. E.; Davidson, C. E.; Buck-Koehntop, B. A.; Veglia, G. Functional and Structural Properties of Stannin: Roles in Cellular Growth, Selective Toxicity, and Mitochondrial Responses to Injury. *J. Cell. Biochem.* **2006**, *98* (2), 243–250. <https://doi.org/10.1002/jcb.20809>.
- (41) Li, Q.; Yang, P.; Wang, H.; Guo, M. Diorganotin(IV) Antitumor Agent. (C₂H₅)₂SnC₁₂(Phen) /Nucleotides Aqueous and Solid-State Coordination Chemistry and Its DNA Binding Studies. *J. Inorg. Biochem.* **1996**, *64* (3), 181–195. [https://doi.org/10.1016/0162-0134\(96\)00039-6](https://doi.org/10.1016/0162-0134(96)00039-6).
- (42) Avendaño-Lopez, M. del C. *Introducción a La Química Farmacéutica*, 2nd ed.; McGraw Hill/Interamericana de España, 2001.
- (43) Rotella, D. P.; Sun, Z.; Zhu, Y.; Krupinski, J.; Pongrac, R.; Seliger, L.; Normandin, D.; Macor, J. E. N-3-Substituted Imidazoquinazolinones: Potent and Selective PDE5 Inhibitors as Potential Agents for Treatment of Erectile Dysfunction. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (7), 1257–1263. <https://doi.org/10.1021/jm000081+>.
- (44) Balsamo, A.; Giorgi, I.; Lapucci, A.; Lucacchini, A.; Macchia, B.; Macchia, F.; Martini, C.; Rossi, A. 3-[(2-Ethoxyphenoxy)Methyl]Piperidine Derivatives. Synthesis and Antidepressant Activity. *J. Med. Chem.* **1987**, *30* (1), 222–225. <https://doi.org/10.1021/jm00384a040>.
- (45) Xu, J. Evolving Drug Design Methodology: From QSAR to AIDD. *ChemRxiv* **2022**, 1–79. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2022-9fwmg>.
- (46) Nechak, R.; Bouzroua, S. A.; Benmalek, Y.; Salhi, L.; Martini, S. P.; Morizur, V.; Dunach, E.; Kolli, B. N. Synthesis and Antimicrobial Activity Evaluation of Novel 4-Thiazolidinones Containing a Pyrone Moiety. *Synth.*

- Commun.* **2015**, *45* (2), 262–272.
<https://doi.org/10.1080/00397911.2014.970278>.
- (47) Chalaça, M. Z.; Figueroa-Villar, J. D. A Theoretical and NMR Study of the Tautomerism of Dehydroacetic Acid. *J. Mol. Struct.* **2000**, *554* (2–3), 225–231.
[https://doi.org/10.1016/S0022-2860\(00\)00674-8](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(00)00674-8).
- (48) Seyferth, D. The Grignard Reagents. *Organometallics* **2009**, *28* (6), 1598–1605. <https://doi.org/10.1021/om900088z>.
- (49) Geary, W. J. The Use of Conductivity Measurements in Organic Solvents for the Characterisation of Coordination Compounds. *Coord. Chem. Rev.* **1971**, *7* (1), 81–122. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)80009-0](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)80009-0).
- (50) Hc, J.; Nadvornik, M.; Handlik, K.; Lycka, A. ¹³C and ¹¹⁹Sn NMR Spectra of Di-n-Butyltin(IV) Compounds. 10.
- (51) Holeček, J.; Lyčka, A.; Handlíř, K.; Nádvořník, M. ¹³C and ¹¹⁹Sn NMR Spectra of Diphenyl- and Dibenzyltin(IV) Compounds and Their Complexes. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1990**, *55*, 1193–1207.
<https://doi.org/10.1135/cccc19901193>.
- (52) Mun, L. S.; Hapipah, M. A.; Shin, S. K.; Sri Nurestri, A. M.; Mun, L. K. Synthesis, Structural Characterization and in Vitro Cytotoxicity of Diorganotin Complexes with Schiff Base Ligands Derived from 3-Hydroxy-2-Naphthoylhydrazide: Structural Characterization and Cytotoxicity of Diorganotin Complexes. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26* (6), 310–319.
<https://doi.org/10.1002/aoc.2862>.
- (53) Lockhart, T. P.; Manders, W. F. Solid-State Carbon-13 NMR Investigation of Methyltin(IV) Compounds. Correlation of NMR Parameters with Molecular Structure. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (23), 7015–7020.
<https://doi.org/10.1021/ja00257a018>.
- (54) Addison, A. W.; Rao, T. N.; Reedijk, J.; van Rijn, J.; Verschoor, G. C. Synthesis, Structure, and Spectroscopic Properties of Copper(II) Compounds Containing Nitrogen-Sulphur Donor Ligands; the Crystal and Molecular Structure of Aqua[1,7-Bis(N-Methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-Dithiaheptane]Copper(II) Perchlorate t. 8.

- (55) Huheey, E. J.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L. *Química Inorgánica, Principios de Estructura y Reactividad.*, 4th ed.; Oxford University Press, 2005.
- (56) Steiner, T. The Hydrogen Bond in the Solid State. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (1), 48–76. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020104\)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020104)41:1<48::AID-ANIE48>3.0.CO;2-U).
- (57) Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83* (11), 757–766. <https://doi.org/10.1093/jnci/83.11.757>.
- (58) Skehan, P.; Storeng, R.; Scudiero, D.; Monks, A.; McMahon, J.; Vistica, D.; Warren, J. T.; Bokesch, H.; Kenney, S.; Boyd, M. R. New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, *82* (13), 1107–1112. <https://doi.org/10.1093/jnci/82.13.1107>.