



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

COMPLEJOS MONO Y DINUCLEARES DE DIOCTILESTAÑO (IV):
SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y SU ACTIVIDAD ANTI-
INFLAMATORIA Y ANTI-OXIDANTE

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:

CELIA BUSTOS BRITO



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado asignado.

Presidente.	Prof. Martha Eva de los Ángeles Rodríguez Pérez.
Vocal.	Prof. Elia Brosla Naranjo Rodríguez.
Secretario.	Prof. Elizabeth Gómez Pérez.
1er. Suplente.	Prof. Federico Jesús Jiménez Cruz.
2º. Suplente.	Prof. Georgina Artemisa Duarte Lisci.

La presente tesis se desarrolló en el laboratorio 5 del Departamento de Química Inorgánica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, con una beca otorgada por el proyecto PAPIIT IN203908.

Dra. Elizabeth Gómez Pérez.
Asesor.

Q. Alejandro Ramírez Jiménez.
Supervisor técnico.

Celia Bustos Brito.
Sustentante.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Elizabeth Gómez Pérez por haberme brindado su apoyo, tanto en lo personal como en lo académico. Por todas sus enseñanzas y la confianza que depositó en mí al aceptarme en su equipo de trabajo.

Al Q. Alejandro Ramírez Jiménez por las tantas cosas que he aprendido de él. Por su valiosa ayuda para la realización de esta tesis, por su paciencia y, por supuesto, por su amistad.

Al M. en C. Antonio Nieto Camacho por la realización de las pruebas biológicas, por sus enseñanzas y su paciencia.

Al M en C. Armando Cortés Lozada porque ser de las pocas personas que me hacen sonreír aún cuando estoy sintiendo que me desmorono, por su apoyo, su cariño y sus regaños, porque personas como él hacen pensar que existen personas a las que vale la pena conocer, a las que dan muchas ganas de abrazar, por las que vale la pena tomar riesgos y a las que se deben conservar el resto de la vida. Gracias Armandín.

Al M en C. Arturo González Hernández y la M. en C. Ma. Obdulia Sánchez Guadarrama por su amistad. Por estar siempre dispuestos a escucharme y aconsejarme y, desde luego, por soportarme. Sé que eso no es fácil. Gracias.

Al Q.F.B. José Miguel Galván Hidalgo, porque fue una de las pocas personas que me brindó toda su ayuda y apoyo para iniciar una nueva etapa de mi vida, mi estancia en el Laboratorio de Inorgánica 5 del Instituto de Química de la UNAM. Eso nunca lo olvidaré Josecín.

Al Lic. Miguel Reyes Vaca y familia, por su confianza, su apoyo y comprensión por que sin ellos la realización de esta tesis y la carrera en si, tal vez no habría sido posible.

A mi padre, José concepción Bustos y a mi madre, Teodora Brito Suárez por su apoyo y consejos. Los amo.

A mis hermanas Lorena, Lucia y Rocío por su ayuda, la cual aprecio tanto y nunca voy a olvidar, las quiero mucho.

A mis amigas Angélica Noemí, Erika Elizabeth y Gloria. Por estar conmigo cuando mas las necesito, por sus consejos ayuda y porque las quiero mucho y sé que me quieren a pesar de los errores que pueda cometer.

A todo el personal del Instituto de Química que de alguna forma colaboró para la realización de esta tesis, IR, masas, rayos X y análisis elemental.

A la UNAM por ser la institución gracias a la cual pude realizar uno de mis más grandes sueños.

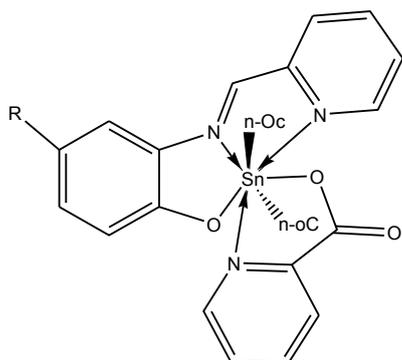
A la DGAPA por la beca otorgada.

ÍNDICE	pag.
Índice de compuestos	
I.Introducción	1
II.Antecedentes	3
II.1 Aplicaciones terapéuticas de complejos diorganoestaño(IV) derivados de carboxilatos	5
II.2 Aplicaciones terapéuticas de compuestos organoestaño(IV) derivados de bases de Schiff	8
II.3 Efectos de los compuestos organoestaño sobre los radicales libres	10
II.4 Actividad anti-inflamatoria de los complejos Organoestaño (IV)	15
II.5 Toxicidad de compuestos de estaño (IV) y otras aplicaciones biológicas	18
III. Justificación	21
IV. Objetivos.	
IV.1 Objetivo general	21
IV.2 Objetivos particulares	21
V. Resultados y discusión.	
V.1 Complejos de estaño(IV) derivados del ácido picolínico.	23
V.1.1 Caracterización espectroscópica de los complejos de estaño(IV) derivados del ácido picolínico	24
V.1.1.1. Espectroscopia de infrarrojo	24
V.1.1.2 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^1H	27
V.1.1.3 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^{13}C	33
V.1.1.4 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^{119}Sn	39
V.1.1.5 Espectrometría de masas IE^+	41
V.2 Complejos de estaño(IV) derivados del ácido isoftálico y ácido tereftálico	48
V.2.1 Caracterización espectroscópica de los complejos de estaño (IV) derivados del ácido isoftálico y tereftálico	49
V.2.1.1 Espectroscopia de infrarrojo	49

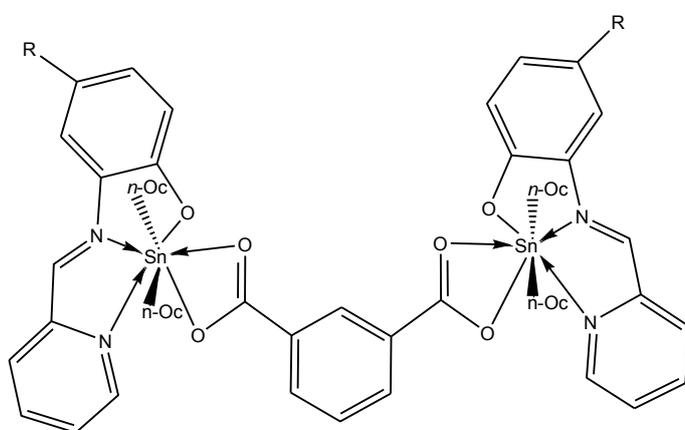
V.2.1.2 Caracterización por resonancia magnética nuclear de H	53
V.2.1.3 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^{13}C	59
V.2.1.4 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^{119}Sn	67
V. 2.1.5 Espectrometría de masas FAB ⁺	69
V.3 Difracción de rayos X para los complejos 1.1 y 2.1.	71
VI. Estudio de la actividad anti-inflamatoria de los complejos 1.1-3.4.	76
VII. Estudio de la actividad anti-oxidante de los complejos 1.1-3.4.	
VII.1 Ensayo SRTBA (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico)	81
VII.2 Método del DPPH (2,2-difenil picril hidracilo)	86
VIII. Conclusiones.	91
IX. Parte experimental.	
IX.1 Instrumentación para la síntesis de los complejos sintetizados	93
IX.2 Procedimiento para la síntesis de los complejos organoestaño (IV) derivados del ácido picolínico.	94
IX.3 Procedimiento para la síntesis de los complejos organoestaño (IV) derivados del ácido isoftálico.	98
IX.4 Procedimiento para la síntesis de los complejos organoestaño (IV) derivados del ácido tereftálico.	101
IX.5 Procedimiento para el ensayo de la actividad anti-inflamatoria mediante el modelo de edema inducido por TPA.	
IX.5.1 Material y reactivos	104
IX.5.2 procedimiento	104
IX.6 Ensayo de la actividad anti-oxidante.	
IX.6.1 Reducción del radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH)	107
IX.6.1.1 Material y reactivos	107
IX.6.1.2 Procedimiento	107
IX.6.1.2.1 Disolventes utilizados	107
IX.6.1.2.2 Cantidad mínima de muestra	108
IX.6.1.2.3 Preparación de la solución madre (stock)	108

IX.6.1.2.4 Soluciones para cernimiento de los compuestos sintetizados	108
IX.6.1.2.5 Preparación de la solución de DPPH	108
IX.6.1.2.6 Llenado de los pozos de la placa de ELISA de 96 pozos	108
IX.6.1.2.7 Procesamiento de los datos	110
IX.6.2 Técnica para determinar el contenido de SRTBA del ácido tiobarbitúrico (TBARS, por sus siglas en inglés) en cerebro de rata inducidos con AAPH 20mM	111
IX.6.2.1 Material y reactivos	111
IX.6.2.2 procedimiento	111
IX.6.2.3 Curva estándar de proteína para el método de Lowry	114
IX.6.2.4 Técnica para la construcción de una curva estándar de Malondialdehído usando como precursor Tetrametoxipropano (TMP)	115
X. Referencias	118

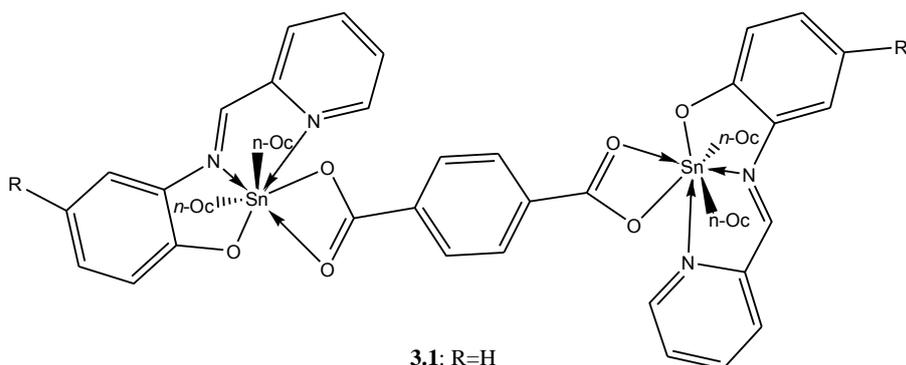
Índice de compuestos



- 1.1: R=H
1.2: R=CH₃
1.3: R=NO₂
1.4: R=Cl



- 2.1: R=H
2.2: R=CH₃
2.3: R=NO₂
2.4: R=Cl



- 3.1: R=H
3.2: R=CH₃
3.3: R=NO₂
3.4: R=Cl

I. INTRODUCCIÓN

El estaño es un elemento perteneciente al grupo 14 y del bloque P dentro de la tabla periódica de los elementos; presenta dos formas alotrópicas en función de la temperatura; el estaño α y estaño β , asimismo, presenta dos estados de oxidación: Sn(II) dando lugar a compuestos estannosos y el Sn(IV) a los compuestos estannicos, sin embargo, al expandir su capa de valencia se utilizan orbitales d lo que permite coordinar cinco pares de electrones formando especies pentacoordinadas con geometría de bipirámide trigonal con hibridación sp^3d , mientras que al coordinar seis pares de electrones da lugar a especies hexacoordinadas con geometría octaédrica e hibridación sp^3d^2 , así como especies con números de coordinación más altos, las cuales no son encontradas frecuentemente.¹

Los compuestos organometálicos de estaño tienen una extensa variedad de usos, la producción industrial mundial anual de estaño, en el 2003, excedía las 268 000 toneladas.² Una de sus principales aplicaciones es en la estabilización de plásticos como el PVC, sin el aditivo, los polímeros halogenados se degradan rápidamente por el calor, la luz y el oxígeno atmosférico. Los estabilizadores de estaño atrapan iones Cl^- lábiles que inician la pérdida de HCl, el primer paso en el proceso de degradación.³ Los compuestos de estaño también tienen una amplia gama de aplicaciones relacionadas con sus efectos biocidas. Se utilizan como fungicidas,⁴ alguicidas, conservadores de maderas, pinturas,⁵ y agentes repelentes de suciedad (para barcos); sin embargo, en la actualidad la legislación global prohíbe o restringe en gran medida el uso de agentes repelentes de suciedad derivados de estaño por razones medioambientales ya que los altos niveles de organoestaño matan algunas especies de la vida marina y afectan el crecimiento y la reproducción de otras.⁶

Los compuestos siguientes son algunos ejemplos de las aplicaciones atribuidas a los compuestos organoestaño.

- ${}^nBu_3Sn(OAc)$ (producido por reacción de nBu_3SnCl y $NaOAc$) es fungicida y bactericida efectivo; también tiene aplicaciones como catalizador de polimerización.

-
- ${}^n\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OAc})_2$ (producido por reacción de ${}^n\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$ y NaOAc) se utiliza como catalizador de polimerización y estabilizador para PVC.
 - $(\text{ciclo-C}_6\text{H}_{11})_3\text{SnOH}$ (formado por hidrólisis alcalina del correspondiente cloruro) y $(\text{ciclo-C}_6\text{H}_{11})_3\text{Sn}(\text{OAc})$ obtenido tratando $(\text{ciclo-C}_6\text{H}_{11})_3\text{SnOH}$ con AcOH) son ampliamente utilizados como insecticidas en frutales y viñedos.
 - ${}^n\text{Bu}_3\text{SnOSn}{}^n\text{Bu}_3$ (fórmado por hidrólisis con NaOH acuoso de ${}^n\text{Bu}_3\text{SnCl}$) tiene aplicación como alguicida, fungicida y agente conservador de madera.
 - ${}^n\text{Bu}_3\text{SnCl}$ (un producto de la reacción de ${}^n\text{Bu}_4\text{Sn}$ y SnCl_4) es bactericida y fungicida.
 - Ph_3SnOH (formado por hidrólisis básica de Ph_3SnCl) se utiliza como fungicida en agricultura para cultivos como papa, remolacha y cacahuate.
 - El compuesto cíclico $({}^n\text{Bu}_2\text{SnS})_3$ (formado por reacción de ${}^n\text{Bu}_2\text{SnCl}_2$ con Na_2S) se utiliza como estabilizador para PVC.⁷

Como ya se mencionó en los párrafos anteriores a los compuestos de estaño se les ha atribuido múltiples actividades biológicas, tales como: anti-bacterianos, anti-helmiticos, anti-fúngicos, anti-oxidantes, anti-inflamatorios y plaguicidas, pero sobre todo se ha evidenciado su actividad como anti-proliferativos, campo en el cual se han desarrollado innumerables trabajos. Sin embargo, se ha observado que la actividad de estos compuestos varía tanto con el número de grupos orgánicos unidos al metal como con su naturaleza de la siguiente forma: $\text{R}_3\text{SnX} > \text{R}_2\text{SnX}_2 > \text{RSnX}_3$, los R_4Sn no presentan actividad.⁸ Así, se ha observado un aumento progresivo en la toxicidad de los compuestos al disminuir el tamaño de la cadena. En este trabajo se presenta la síntesis de compuestos hepta y hexacoordinados de *n*-octilestaño (IV) derivados de ácidos carboxílicos y bases de Schiff, los cuales se caracterizaron por RMN de ${}^1\text{H}$, ${}^{13}\text{C}$ y ${}^{119}\text{Sn}$, espectrometría de masas, IR, así como análisis elemental y en algunos casos por difracción de rayos X. Se realizaron también los estudios preliminares para la determinación de su actividad anti-inflamatoria por el método de edema inducido por TPA, así como su actividad anti-inflamatoria por el método químico DPPH y método biológico TBARS.

II. ANTECEDENTES

El estaño es uno de los metales más investigado por sus múltiples aplicaciones biológicas como fungicidas,⁹ anti-bacterianos,¹⁰ citotóxicos,¹¹ anti-inflamatorios,^{10,12} y anti-oxidantes,¹² además de otras aplicaciones como estabilizadores de PVC,³ catalizadores en reacciones de transesterificación¹³ y otras. Se presenta en estados de oxidación II y IV, siendo el más estable el estado de oxidación IV debido a la facilidad del estaño II para oxidarse a estado IV. Ambos forman compuestos simples como óxidos, sulfatos, fosfatos, carboxilatos y alcóxidos.

Las estructuras de los compuestos de estaño II varían entre pirámides cuadradas, trigonales y octaédricas mientras que las tetraédricas, bipirámides trigonales y octaédricas son más comunes en los de estaño IV. En ambos estados de oxidación forman complejos coordinados con átomos donadores como halógenos, oxígeno, nitrógeno y azufre. El estaño (IV) forma especies tetraédricas, sin embargo, al expandir su capa de valencia y utilizar sus orbitales *d* puede formar especies pentacoordinadas y hexacoordinadas. Un ejemplo de esto se muestra en la figura 1 donde se describe un compuesto centrosimétrico con los átomos de estaño heptacoordinados y una geometría de pirámide pentagonal distorsionada en la cual los dos grupos orgánicos ocupan las posiciones axiales, el plano pentagonal esta formado por una molécula de disolvente (agua), el ligante tridentado y un enlace de coordinación intermolecular con un oxígeno del carboxilato de una molécula vecina formando un anillo de cuatro miembros Sn_2O_2 .¹⁴ Los compuestos tipo **1** y **2** se han descrito ampliamente en la literatura, la figura 2 muestra un compuesto de estructura similar sintetizado en 2005 por Yin, H.¹⁵

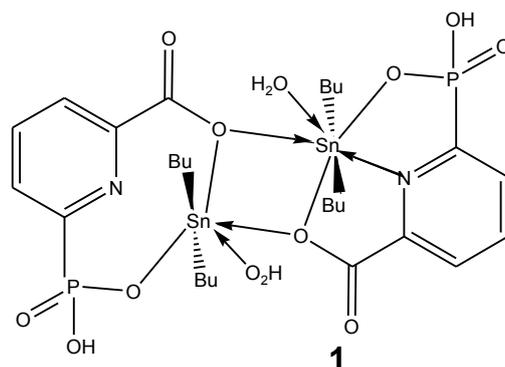


Figura 1. Compuesto sintetizado por Gielen. et. al. (1998).

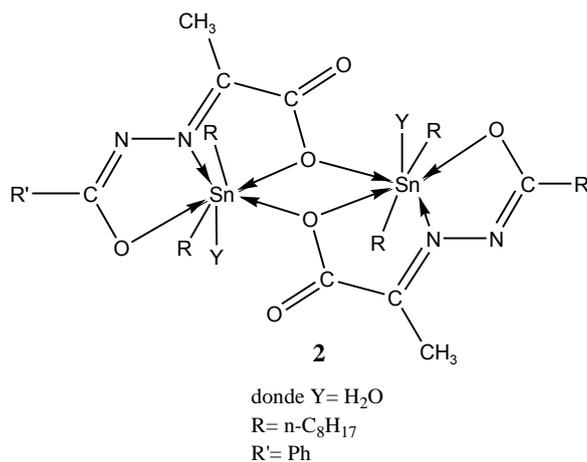


Figura 2. Complejo sintetizado por Yin, H. (2005).

La figura 3 muestra algunos ejemplos de los compuestos diorganoestaño (IV) derivados de ácidos dicarboxílicos, formando estructuras cíclicas trinucleares de 24 miembros. El compuesto **3** corresponde a un derivado del ácido isoftálico, es una especie hexacoordinada con una geometría de bipirámide pentagonal distorsionada alrededor del átomo de estaño donde los carboxilatos actúan como ligantes bidentados formando una cavidad con seis átomos de oxígeno dentro de la cavidad y los seis butilos ocupando las posiciones casi perpendiculares al plano. En estado sólido, estos macrociclos forman una cadena polimérica en forma de *zigzag* vía formación de unidades Sn₂O₂ a través de enlaces débiles Sn...O. Sin embargo la espectrometría de masas (FAB⁺) indica la formación de especies cíclicas dinucleares, trinucleares y tetranucleares en solución.¹⁶ El compuesto **3**, igual que el complejo **4**, presenta una geometría de bipirámide pentagonal distorsionada, pero en este caso es un derivado del 2,3-piridindicarboxilato y presenta una heptacoordinación alrededor del átomo de estaño formada por un carboxilato bidentado, un monodentado, el nitrógeno piridínico, los dos butilos en posiciones axiales y

una molécula de agua unida a la esfera de coordinación mostrando la posibilidad de unión de las moléculas polares de disolvente al centro metálico.¹⁷

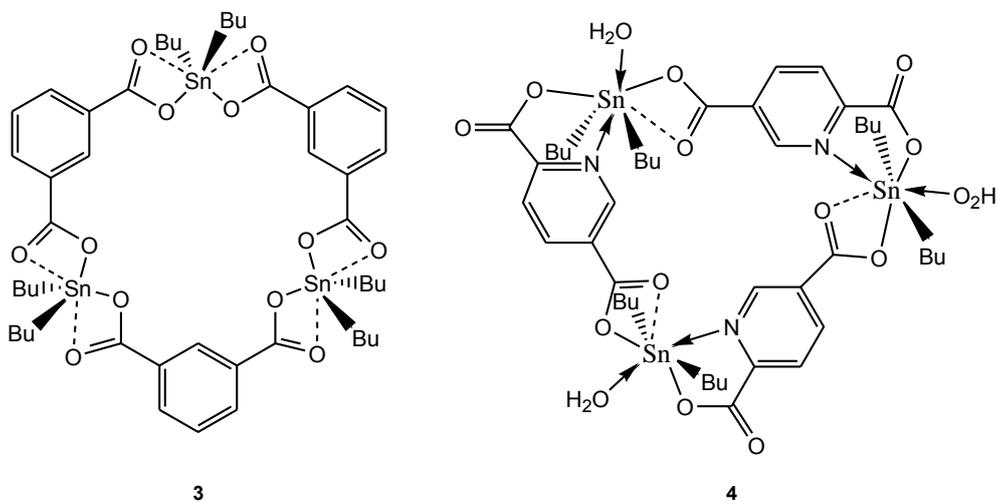


Figura 3. Compuestos sintetizados por Höpfl, H. Et.al. (2005).

II.1 Aplicaciones terapéuticas de complejos diorganoestaño (IV) derivados de carboxilatos

Una de las áreas de interés en la química del estaño es la formación de complejos con carboxilatos, los cuales han llamado la atención debido a sus propiedades como anti-virales, anti-bacterianos, anti-fúngicos, citotóxicos y sus aplicaciones en la industria y la agricultura, tales actividades están influidas por la estructura de la molécula así como el tipo y número de átomos unidos al estaño. En la figura 4 se muestra la variedad estructural en que puede encontrarse a los compuestos tipo di y triorganoestaño con carboxilatos.¹⁸

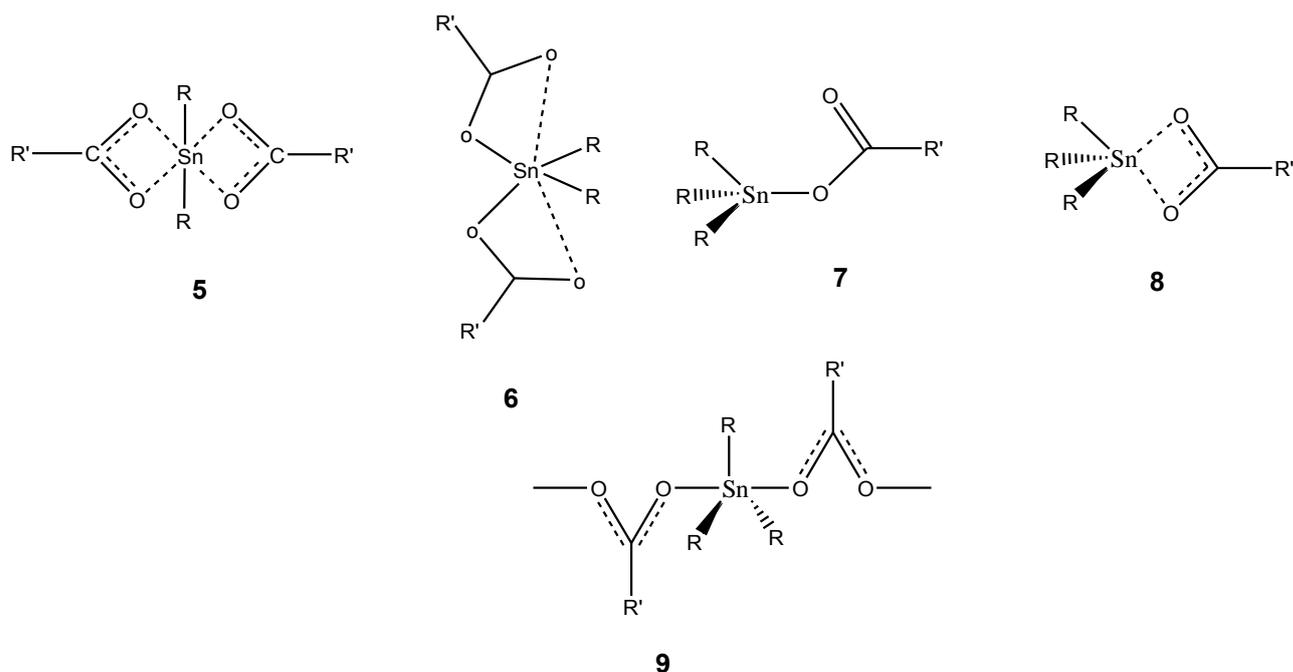
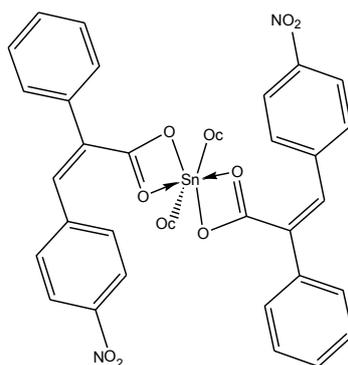


Figura 4. Estructuras propuestas por Sadiq-ur-Rehman para derivados diorganoestaño (IV) y Triorganoestaño (IV), (2004).

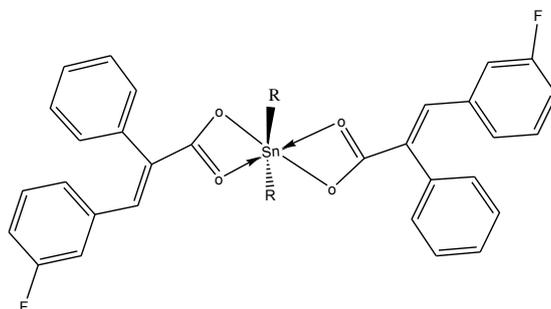
Sadiq-ur-Rheman y su equipo de investigación han enfocado sus trabajos en el estudio de este tipo de compuestos, así, en 2004 se publicó uno de ellos donde se incluye un derivado de *n*-dioctilestaño (figura 5). La síntesis se llevó a cabo por calentamiento a reflujo de cantidades estequiométricas de ácido (*Z*)-3-(4-nitrofenil)-2-fenil-propenónico con óxido de *n*-dioctilestaño. La espectroscopia de infrarrojo indica un modo de coordinación bidentada del ligante carboxilato sugiriendo un número de coordinación seis y una geometría de bipirámide trapezoidal distorsionada, para dicho compuesto se evaluó su actividad antibacteriana por el método de difusión en agar contra *E. coli*, *B. subtilis*, *S. flexenary*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *S. typhy* resultando más activo sobre *S. aureus* (zona de inhibición 12mm). Esta actividad resulta mayor que la del ligante libre (zona de inhibición 5mm) pero menor que el imipenem (zona de inhibición 43mm) usado como referencia. También sé evaluó su actividad como anti-fúngico por el mismo método observándose un 75% de inhibición sobre *T. longifusus*, evidenciado menor actividad que miconazol (referencia) con un 100% de inhibición y mayor que la del ligante libre (50% de inhibición).¹⁹



10

Figura 5. Compuesto sintetizado por Sadiq-ur-Rheman, (2004).

En 2006, el mismo investigador sintetizó una serie complejos de diorganoestaño (IV) derivados del ácido (E)-3-(3-fluorofenil)-2-fenil-2-propenoico correspondientes a Me_2SnL_2 (**11**), Et_2SnL_2 (**12**), $n\text{-Bu}_2\text{SnL}_2$ (**13**), $n\text{-Oc}_2\text{SnL}_2$ (**14**), Bz_2SnL_2 (**15**) (figura 6), para los cuales se realizó el estudio de su actividad en hongos y bacterias así como su citotoxicidad. La espectroscopia de infrarrojo sugiere que los compuestos sintetizados presentan una estructura tipo **5** y un número de coordinación seis.



- 11. R=Me
- 12. R=Et
- 13. R=Bu
- 14. R=Oc
- 15. R=Bz

Figura 6. Compuesto sintetizado por Sadiq-ur-Rheman, (2006).

Se evaluó la actividad biocida de todos los complejos tanto como del ligante libre contra varias bacterias usando el método de difusión en agar teniendo como resultado que los complejos **12**, **13**, **14** mostraron mayor efectividad que el fármaco de referencia (imipenem) contra *E. coli*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*.

El estudio de actividad anti-fúngica mostró que todos los compuestos derivados de diorganoestaño (IV) son activos contra *T. longifusus*, *A. flavusi* y *M. canis*.

La evaluación de la actividad citotóxica sobre artemia salina mostró que los complejos **12** y **15** muestran actividad citotóxica en este modelo de experimentación.²⁰

Compuestos similares fueron sintetizados en 2003 por Shadhid, et. al. En este trabajo, se presenta una serie de compuestos con la fórmula general R_2SnL_2 usando ácido 4-bromomaleánico como ligante donde R= Me, *n*-Bu, *n*-Oct, Ph y Bz, (figura 7) donde los compuestos diorganoestaño (IV) sintetizados presentan la estructura tipo **16** propuesta en la figura 7. Se llevó a cabo la evaluación de la actividad anti-bacteriana de dichos compuestos usando el método de difusión en agar contra una serie de bacterias gram positivas y gram negativas concluyendo que los compuestos presentan mayor actividad que el ligante libre pero menor que el antibacteriano de referencia (imipenem).²¹

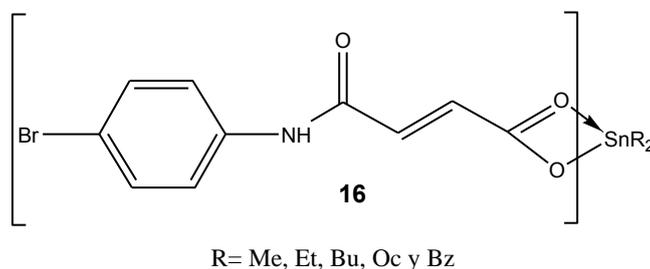


Figura 7. Complejos sintetizados por Shadhid, et. al. (2003).

II.2 Aplicaciones terapéuticas de compuestos organoestaño (IV) derivados de bases de Schiff.

Las bases de Schiff desempeñan un papel importante como ligantes en la química de coordinación aún después de casi un siglo de su descubrimiento, ya que forman complejos estables con la mayoría de los metales de transición, así como con elementos del grupo principal, en particular, los complejos de organoestaño (IV) con bases de Schiff han cobrado marcada importancia debido a su actividad antitumoral y su potencial aplicación en biotecnología,

además de la variación estructural que la interacción de los metales con este tipo de donadores proporciona originando diferentes geometrías.

Con respecto a lo mencionado anteriormente se han realizado múltiples trabajos, uno de ellos realizado por Singh Har Lal y varshney A.K. en 2006 (figura 8), quien sintetizó una serie de compuestos derivados de bases de Schiff con nitrógeno y azufre como átomos donadores, donde los complejos resultantes, tipo **17** y **18**, presentan números de coordinación seis y cinco respectivamente. En este trabajo se evaluó la actividad anti-fúngica y antibacteriana, tanto de los ligantes como de los complejos. Los resultados muestran que la actividad de los complejos se incrementa con respecto a los ligantes libres, lo cual, indica que la introducción del metal es la responsable de dicha actividad.²²

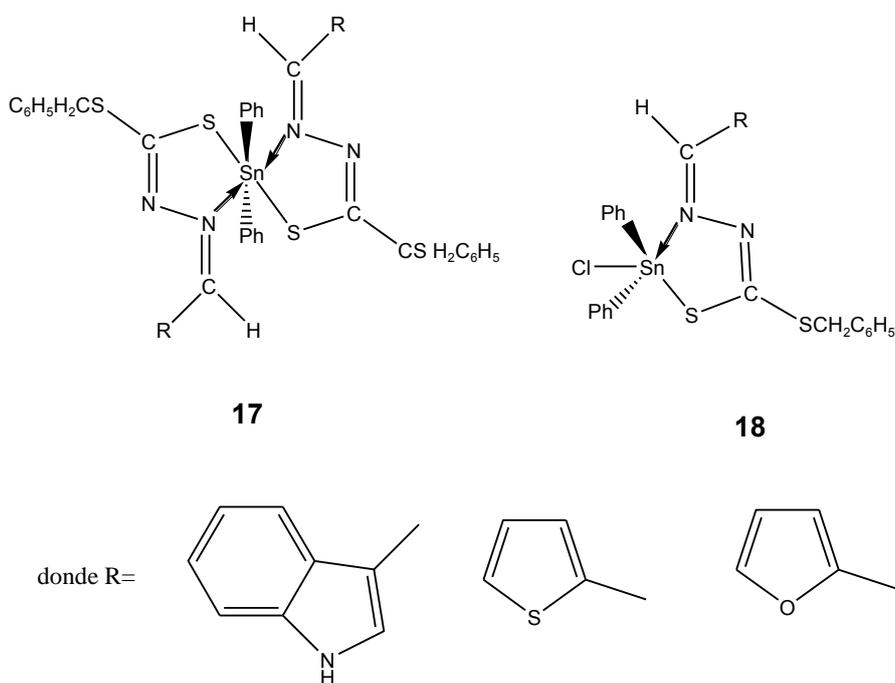
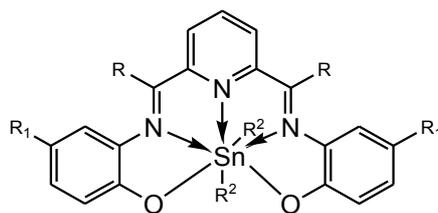


Figura 8. Complejos de organoestaño (IV) sintetizados por Singh Har Lal y varshney A.K. (2006).

Más recientemente, en nuestro grupo de investigación se ha trabajado con la síntesis de una serie de compuestos derivados de bases de Schiff de tipo piridínico (figura 9). Los estudios de difracción de rayos X para los compuestos **19** y **20** muestran un número de coordinación siete alrededor del átomo de estaño con una geometría de bipirámide pentagonal distorsionada donde dos

átomos de oxígeno y tres de nitrógeno ocupan las posiciones ecuatoriales y los grupos butilo en las posiciones axiales.



19. R=H R'=H R²=Bu
20. R=H R'=Me R²=Bu
21. R=H R'=Cl R²=Bu
22. R=H R'=NO₂ R²=Bu

Figura 9. Complejos sintetizados por González, A. et. Al.(2009).

En este trabajo se evaluó la actividad citotóxica *in vitro* en seis líneas celulares cancerígenas humanas y se observó que todos los compuestos presentan mayor actividad que el *cis*-platino. También se evaluó su actividad anti-inflamatoria en el modelo de edema inducido en oreja de ratón por TPA y la actividad anti-oxidante en el modelo de TBARS, los resultados indican que el compuesto **21**, que tiene un átomo de cloro como sustituyente es el más activo, en ambas pruebas, que los fármacos usados como referencia (Indometacina y quercetina, respectivamente).¹²

II.3 Efectos de los compuestos organoestaño en sobre los radicales libres

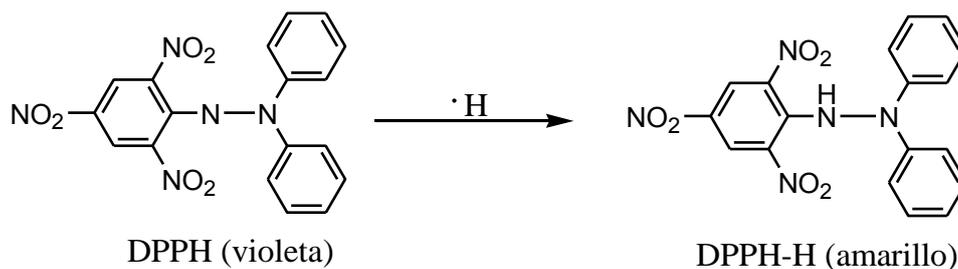
Un radical libre puede ser definido como una especie química que posee uno o más electrones desapareados, dicha definición involucra átomos de hidrógeno, de metales de transición e incluso el mismo oxígeno molecular con sus electrones desapareados,²³ por lo que estos átomos o grupos de átomos son altamente reactivos y tienden a sustraer un electrón de moléculas estables con el fin de alcanzar su estabilidad química. Una vez que el radical libre ha conseguido sustraer el electrón que necesita para aparear su electrón libre, la molécula estable que se lo cede se queda como un radical libre, iniciándose una reacción en cadena que destruye las células. La vida media biológica del radical libre es de microsegundos, pero tiene la capacidad de reaccionar con todo lo que este a su alrededor provocando un daño severo a moléculas y

membranas celulares. Los radicales libres no son intrínsecamente deletéreos, de hecho, nuestro cuerpo los sintetiza de manera moderada para combatir bacterias y virus. Los radicales libres producidos por nuestro cuerpo para llevar a cabo determinadas funciones son neutralizados fácilmente por nuestro propio sistema. Con este fin, nuestro cuerpo produce unas enzimas (como la catalasa o la dismutasa) que son encargadas de neutralizarlos. Estas enzimas son capaces de neutralizar a los radicales libres sin desestabilizarse.²⁴

Las reacciones químicas de los radicales libres se dan constantemente en las células de nuestro cuerpo y son necesarias para la salud, pero el proceso debe ser controlado con una adecuada protección anti-oxidante, dicho término es aplicado a especies que inhiben o retardan la oxidación por los radicales libres, manteniendo su estabilidad.

El creciente interés en los anti-oxidantes se ha fundamentado en el daño que los radicales libres ocasionan en las membranas biológicas así como en el ADN, el cual, se da cuando la producción de dichas especies se ve aumentada, ya sea por deficiencias en el propio sistema anti-oxidante del organismo o por la contaminación, dietas ricas en grasas saturadas, tabaquismo u otros factores externos y se pierde el equilibrio entre la producción de oxidantes y anti-oxidantes presentándose un estado de estrés oxidativo, el cual tiene una contribución significativa en las enfermedades inflamatorias (artritis, vasculitis, glomerulonefritis y lupus eritematoso), enfermedades isquémicas (padecimientos del corazón, embolia cerebral, isquemia intestinal), hemocromatosis, enfisema, úlceras gástricas, hipertensión y preclamsia, enfermedades neurológicas (esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, atrofia muscular), alcoholismo, enfermedades relacionadas con el tabaquismo y otras.²⁴ De aquí, la importancia de desarrollar métodos que evidencien la eficacia de las sustancias como anti-oxidantes. Entre dichos métodos encontramos el uso del radical libre estable 2,2-difenilpicrilhidrazilo (DPPH) el cual se caracteriza por la deslocalización electrónica que presenta, dicha deslocalización le proporciona el característico color violeta y un máximo de absorbancia a 517nm (en etanol), el cual se torna amarillo pálido al entrar en contacto con una sustancia capaz

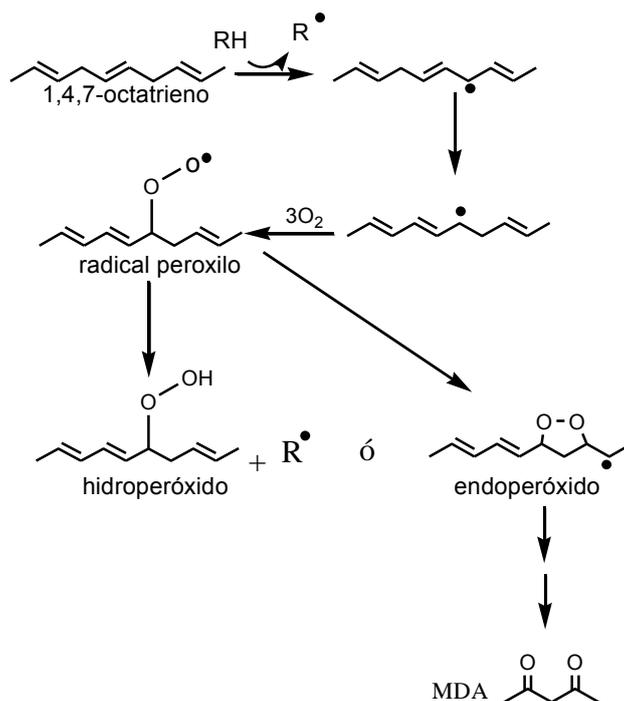
de donar un átomo de hidrógeno formando la 2,2-difenilpicrilhidrazina (DPPH-H),²⁵ la cual ya no absorbe a la longitud de onda establecida. La reacción correspondiente se muestra en el esquema 1. Por otro lado se ha encontrado que el DPPH es capaz de reducirse por cisteína, glutatión, ácido ascórbico, tocoferol, compuestos aromáticos polihidroxilados y aminas aromáticas, sustancias conocidas por su elevada actividad anti-oxidante.²⁶



Esquema 1. Reacción de reducción de DPPH.²⁶

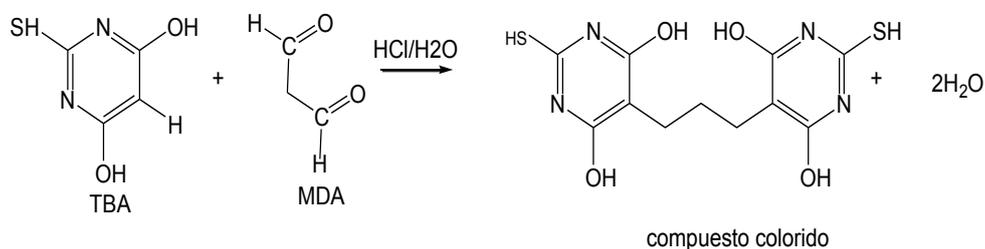
Un método usado para la determinación de la actividad anti-oxidante de los compuestos, extractos y fracciones que implica un sistema biológico e involucra la peroxidación de lípidos en cerebro de rata es el método de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS, por sus siglas en inglés), este método utiliza el 2,2-azobis-(2-aminopropano) (AAPH) como inductor de radicales libres, el cual genera los radicales hidroxilo (OH \cdot) y peroxilo (ROO \cdot), dos potentes especies reactivas de oxígeno (ROS) capaces de inducir la peroxidación de lípidos.

Los hidroperóxidos son considerados los iniciadores más importantes de la peroxidación de lípidos, éstos son sustancias lábiles que sufren una serie de cambios hasta formar productos secundarios como pentanal, hexanal, 4-hidroxinonanal y malondialdehído (MDA).²⁷ En el esquema 2 se esquematiza la formación del MDA a partir de 1,4,7 octatrieno.²⁸



Esquema 2. Ruta de peroxidación de lípidos con malondialdehído (MDA) formado de un 1,4,7-octatrieno.²⁸

La técnica de TBARS se basa en la reacción del MDA (Malondialdehído), en pH ácidos, con dos moléculas de ácido tiobarbitúrico para obtener un pigmento rosa y la probable eliminación de dos moléculas de agua (esquema 3), este complejo hace posible la determinación del índice de peroxidación de lípidos por espectrofotometría debido a que presenta una máxima longitud de onda de 532 nm. Esta técnica es llamada TBARS debido a que no es específica para MDA ya que el TBA puede reaccionar con sustancias diferentes como aldehídos y algunos azúcares y aminoácidos.²⁹



Esquema 3. Reacción entre TBA y MDA.²⁹

Con el propósito de encontrar nuevos compuestos con mejor actividad antioxidante se han realizados investigaciones entre las cuales se incluyen a los compuestos de diorganoestaño, un ejemplo son los complejos de estaño (IV)

representados en la figura 10. La espectroscopia Mossbauer sugiere que los compuestos son tetranucleares con número de coordinación seis y con dos estructuras diferentes alrededor de los átomos de estaño. En los estudios de actividad anti-oxidante en lípidos por la técnica de TBARS usando como inductor el plomo, el cual es capaz de causar hemólisis y peroxidación de lípidos, se observó que los dos complejos sintetizados son capaces de revertir los efectos del plomo en sangre, rinn e hígado.³⁰

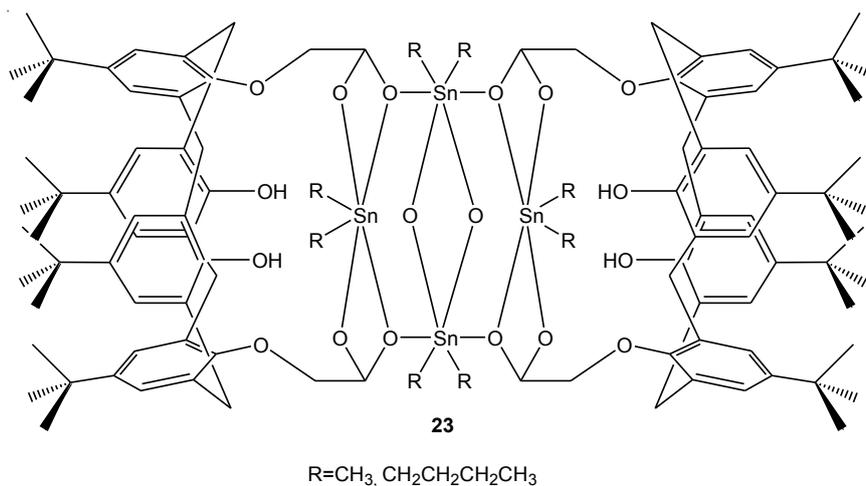
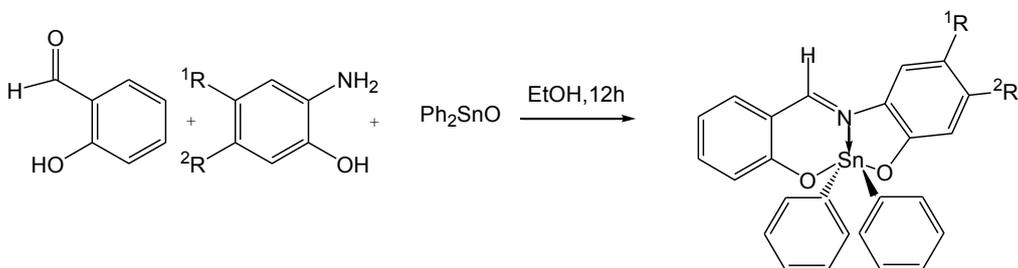


Figura 10. Complejos sintetizados por Ali Amjad (2006).

En otro trabajo se sintetizaron los compuestos representados en el esquema 4, en los cuales se evaluó la actividad anti-oxidante de los compuestos sintetizados por la técnica TBARS, los resultados indican que la sustitución en la posición ¹R produce un incremento notable en la actividad siendo el compuesto **30** el más activo contrariando los resultados de su actividad citotóxica, donde fue el compuesto menos activo, dicha contradicción se atribuyó a la facilidad para penetrar las membranas lipídicas del cerebro de ratón por su alta hidrofobicidad, así como a su dificultad para atravesar las membranas hiperpolarizadas de las líneas celulares cancerígenas.

Por otro lado, en este mismo trabajo se evaluó la aplicación de los complejos sintetizados como anti-cancerígenos en las líneas celulares humanas U251 (glioblastoma de SNC), PC-7 (adenocarcinoma prosttico), PC-3 (leucemia mielognica crónica), HCT-15 (adenocarcinoma colorectal), MCF-7 (adenocarcinoma mamario) y SKLU-1 (cáncer de pulmón), calculándose la IC₅₀

solo para las líneas celulares U251, MCF-7 y SKLU-1, en todos los casos, la respuesta fue superior a la presentada por el *cis*-platino, compuesto usado como referencia.³¹



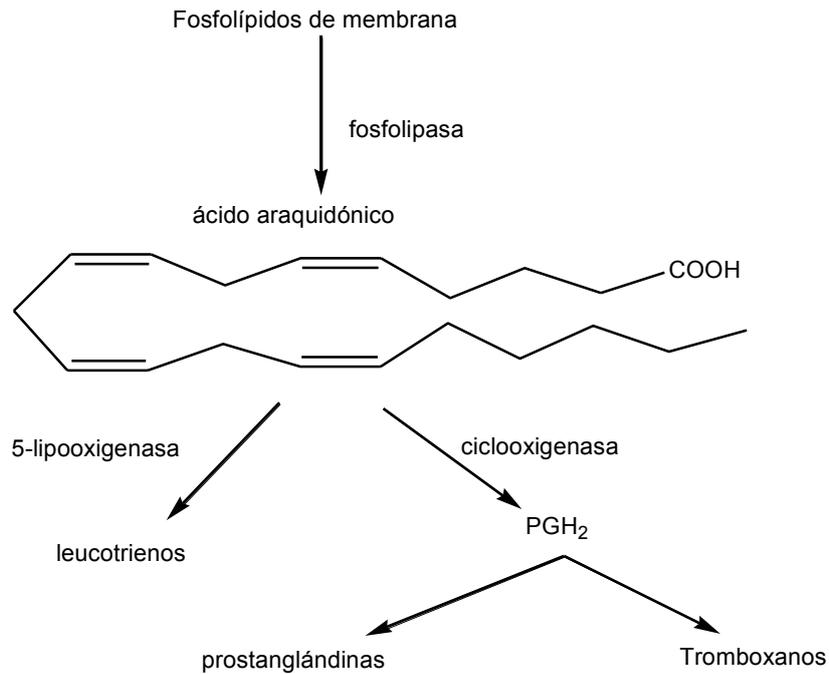
	24	25	26	27	28	29	30
donde	¹ R	H	Me	H	NO ₂	H	Cl
	² R	H	H	Me	H	NO ₂	H

Esquema 4. Preparación de los compuestos sintetizados por H. Beltrán et al. (2007).

II.4 Actividad anti-inflamatoria de los complejos organoestaño (IV)

La inflamación se define como un daño localizado que es desencadenado en respuesta a un daño traumático, infeccioso, postisquémico, tóxico o autoinmune,³² donde el suministro de sangre se ve aumentado, la permeabilidad de las paredes capilares se incrementa causando edema y la migración de células fagocíticas, especialmente neutrófilos y monocitos.

El daño en los tejidos causa la degranulación de mastocitos y la subsecuente liberación de histamina y leucotrienos como respuesta al suministro de sangre y a la acumulación de fluidos en el área. Los leucotrienos tanto como las prostaglandinas son derivados del ácido araquidónico, cuyo metabolismo se muestra en el esquema 5.³³



Esquema 5. Vía de metabolismo de ácido araquidónico.³³

La búsqueda de nuevos fármacos eficaces en la terapia contra la inflamación ha llevado al diseño de metodologías confiables que lleven a la identificación de estas sustancias.

El modelo de edema inducido por TPA (13 acetato-12-O-tetradecailforbol) es uno de los más usados para la determinación de la actividad anti-inflamatoria de los compuestos en cuestión. El TPA es un agente irritante y promotor de tumor, su mecanismo de acción no está completamente elucidado pero se ha demostrado que su aplicación aumenta los niveles de eicosanoides PGE₂ así como del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en piel³⁴ y la producción de especies oxidantes, sucesos que están asociados a un proceso inflamatorio. Se ha demostrado que la actividad del TPA como inductor de inflamación aguda en piel puede ser inhibida por la administración de anti-inflamatorios ampliamente usados como la indometacina que es un fármaco anti-inflamatorio no esteroide (NSAID) que presenta una fuerte actividad anti-inflamatoria y analgésica efectivo en el tratamiento de condiciones reumáticas y no reumáticas. Estudios realizados en modelos animales han mostrado que la indometacina es capaz de inhibir totalmente los procesos inflamatorios agudos y crónicos.³⁵

Con respecto a la actividad anti-inflamatoria que presentan los compuestos diorganoestaño se han descrito varios estudios, un ejemplo de ello se dio en el 2004 por Khan, M.I. donde se sintetizaron compuestos del tipo **31**, **32**, **33** y **34** (figura 11) derivados del ácido 3-maleimidopropiónico donde el compuesto **31** presenta una geometría octaédrica alrededor de los átomos de estaño y un número de coordinación seis, y el compuesto **32** corresponde a un dímero centrosimétrico con número de coordinación cinco alrededor del átomo de estaño en cambio los complejos **33** y **34** son especies monoméricas con número de coordinación cuatro y cinco con una geometría tetraédrica y bipirámide trigonal respectivamente en disolución y se presentan como compuestos tipo **35** en estado sólido con número de coordinación cinco y una geometría de bipirámide trigonal (figura 12).

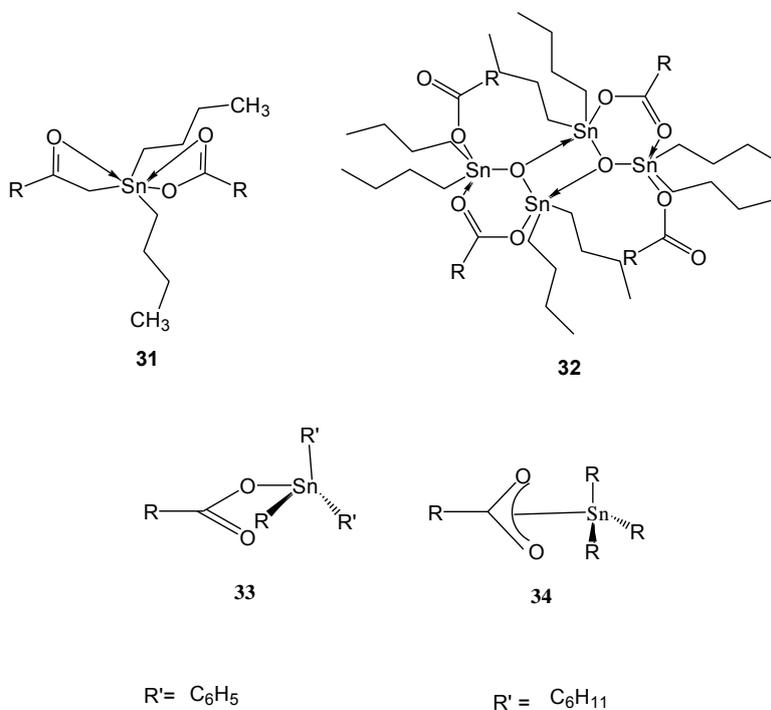


Figura 11. Compuestos sintetizados por Khan, M.I. (2004)

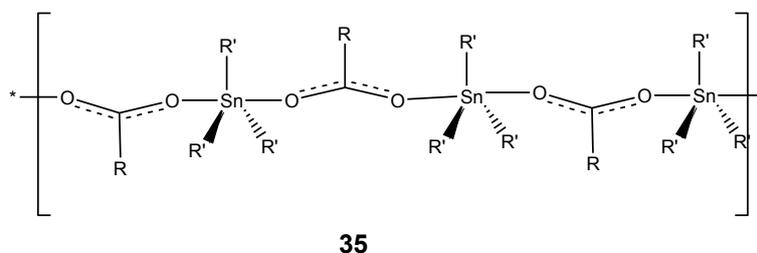


Figura 12. Estructura de los complejos **33** y **34** en estado sólido, Khan, M.I. (2004).

En este estudio Khan, M.I. mostró que los compuestos **31** y **32** exhiben mayor actividad tanto anti-fúngica como anti-bacteriana y anti-inflamatoria que los

complejos **33** y **34**, estos resultados se atribuyeron a la diferencia en la capacidad de cada uno de ellos para hidrolizarse, lo cual depende de los ligantes unidos, el tipo y número de grupos orgánicos unidos y de la geometría de los compuestos en solución.³⁶

Los aminoácidos y los péptidos se encuentran entre las biomoléculas que pueden actuar como ligantes donadores de oxígeno y nitrógeno a través de sus grupos amino y carboxilo. Se ha visto que estos átomos coordinados al estaño tienen importantes aplicaciones como quimioterapéuticos, fungicidas y bactericidas. Un ejemplo de la actividad de los complejos de organoestaño (IV) donde se utilizan aminoácidos como ligantes está dado por Nath, M. quien sintetizó una serie de complejos de organoestaño (IV) usando como ligantes L-prolina, *trans*-hifroxi-L-prolina y L- glutamina a los cuales se evaluó la actividad anti-inflamatoria, cardiovascular y citotóxica observándose que el compuesto $\text{Ph}_2\text{Sn}(\text{Hyp})_2$ (figura 13), disminuye considerablemente la presión de la sangre, es un buen anti-inflamatorio y presenta baja toxicidad por lo que puede ser considerado como un hipotensivo y anti-inflamatorio.³⁷

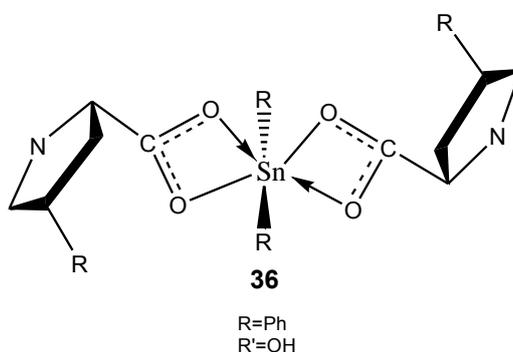


Figura 13. $\text{Ph}_2\text{Sn}(\text{Hyp})_2$, sintetizado por Nath, M. (2005)

II.5 Toxicidad de compuestos de estaño (IV) y otras aplicaciones biológicas

Se ha visto que los compuestos de organoestaño (IV) exhiben potenciales aplicaciones biológicas, sin embargo, también se ha puesto en evidencia que en algunos derivados de éstos son tóxicos. En el caso de los alquilestaño, al incrementar la longitud de la cadena se produce una disminución progresiva de la toxicidad. Los estudios realizados *in vitro* para los organoestaño indican que

su actividad depende de tanto del número de grupos orgánicos unidos al metal como de su naturaleza en el siguiente orden: $R_3SnX > R_2SnX_2 > RSnX_3 > R_4Sn$.³⁸

Aunque el *cis*-platino presenta poco, o ningún, efecto sobre tumores comunes tales como tumores de pulmón o adenotumores gastrointestinales, su excelente actividad contra carcinomas testiculares muestra que puede ser posible encontrar fármacos a base de metales para tratar tipos específicos de tumores. Sin embargo debido a los efectos adversos que se le atribuyen al *cis*-platino, como nefrotoxicidad y neurotoxicidad, se ha incrementado la investigación para diseñar compuestos análogos que minimicen tales efectos³⁹, algunos ejemplos de esto se muestran en la figura 14.

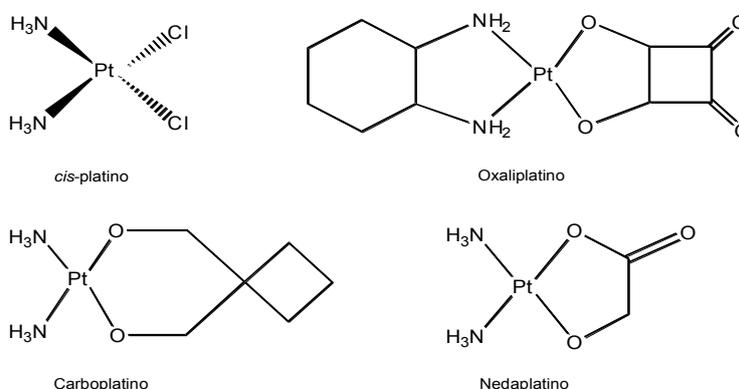


Figura 14. Compuestos usados como quimioterapéuticos. Ledwohl, et.al. (1998)

La investigación en compuestos de coordinación con aplicaciones terapéuticas ha sido una de las áreas de mayor énfasis en organometálica. Con respecto a compuestos de coordinación con estaño se han publicado varios trabajos donde se muestra la potencial actividad anti-proliferativa de dichos compuestos.

Por ejemplo en 2007, Shahid, S. y su equipo de trabajo realizaron la síntesis de compuestos análogos derivados del ácido (*E*)-3-[(2',6'-diclorofenilamido)] propenóico evaluando la actividad citotóxica anti-bacteriana y anti-fúngica. Los resultados de las pruebas de citotoxicidad sobre artemia salina muestran que los compuestos con *n*-dioctilestaño (IV) son más activos que el ligante libre pero menos que el etoposido, fármaco de referencia. Por otro lado, estos mismos compuestos muestran baja actividad anti-bacteriana contra *E. coli*, *S. Aureus* y *S. Typhi*, comparada con imipenen, fármaco de referencia, y nula

actividad contra *B. subtilis*, *S. Fexenari* y *P. aeruginosa*. Con respecto a la actividad anti-fúngica se muestra efectividad contra los hongos probados, siendo mayor contra *C. glaberata* (80.2% de inhibición) contra 100% de inhibición del fármaco de referencia.⁴⁰

Se ha propuesto que la actividad biológica de los compuestos organoestaño puede ser debido a la presencia de grupos fácilmente hidrolizables produciendo los intermediarios activos, tales como R_nSn (4- n) ($n=2$ o 3) que pueden unirse al DNA, así como a proteínas y otras moléculas biológicas.⁴¹

Uno de los campos de mayor estudio en la actividad biológica que presentan los compuestos diorganoestaño ha sido la determinación de su actividad anti-fúngica como anti-bacteriana debido a la importancia que tiene infectología en salud ya que las afecciones por determinados tipos de bacterias y hongos son cada vez más recurrentes. Por tal motivo, se han reportado innumerables trabajos que tienen como objetivo elucidar sustancias que inhiban o inactiven bacterias y hongos, un ejemplo de dichos trabajos se presentó en 2005 por Shahid, S. Y su equipo de trabajo, donde se sintetizó una serie de compuestos di y triorganoestaño derivados de 4 diferentes fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (ácido 2-[(2,3-dimetilfenil)amino]benzoico (L^1), ácido 2-(2-fluoro-4-bifenilpropiónico (L^2), ácido 2-(4-isobutilfenil)propiónico (L^3) y ácido 2-(3-benzoilfenil)propiónico (L^4)) como ligantes, con la fórmula general R_2SnL^2 , R_3SnL donde $R = n-C_8H_{17}$ y $C_6H_5CH_2$. La espectroscopia de ^{119}Sn indica que todos los compuestos tienen una geometría tetraédrica alrededor del átomo de estaño, en solución. Los compuestos fueron probados contra diferentes especies fúngicas usando el método de difusión en tubo. El compuesto correspondiente a $R = n-C_8H_{17}$ con L^4 muestra elevada actividad contra *T. longifusum* (63.1% de inhibición). También se evaluó la actividad anti-bacteriana por el método de difusión en agar mostrándose que el compuesto donde $R = n-C_8H_{17}$ y L^3 fué el más activo contra *E. coli* (14mm de zona de inhibición) y *P. aeruginosa* (19mm).⁴²

III. JUSTIFICACIÓN

Se han descrito diversos trabajos relacionados con los usos y aplicaciones atribuidos a los compuestos diorganoestaño en el campo biológico, tales como, compuestos anti-fúngicos, anti-bacterianos, anti-proliférativos y anti-inflamatorios, en los cuales generalmente se utilizan grupos butilo unidos al átomo de estaño y diferentes ligantes entre los que se encuentran bases de Schiff y carboxilatos con números de coordinación cinco y seis. Sin embargo, existen pocos trabajos de compuestos de estaño con grupos octilo unidos al centro metálico y conteniendo en su estructura ligantes mixtos (tipo bases de Schiff y carboxilatos). Por tal motivo se pensó en realizar la síntesis de compuestos mono y dinucleares con ligantes mixtos de dioctilestaño (IV) derivados de Bases de Schiff y carboxilatos con diferentes sustituyentes sobre el anillo aromático para evaluar sus efectos sobre la actividad anti-inflamatoria y anti-oxidante.

IV. OBJETIVOS

IV.1 Objetivo general

Sintetizar y caracterizar compuestos hipervalentes de estaño (IV) derivados de ácido picolínico, isoftálico y tereftálico así como la realización del estudio preliminar de su actividad anti-oxidante y anti-inflamatoria.

IV.2 Objetivos particulares

- Sintetizar complejos heptacoordinados de estaño (IV) derivados del ácido picolínico.
- Sintetizar complejos hexacoordinados de estaño (IV) derivados los ácidos isoftálico y tereftálico.
- Caracterizar los compuestos sintetizados por RMN de ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , HETCOR (Heteronuclear correlation), COSY (Correlated Spectroscopy), DEPT (distorsionless enhancement by polarization transfer), IR,

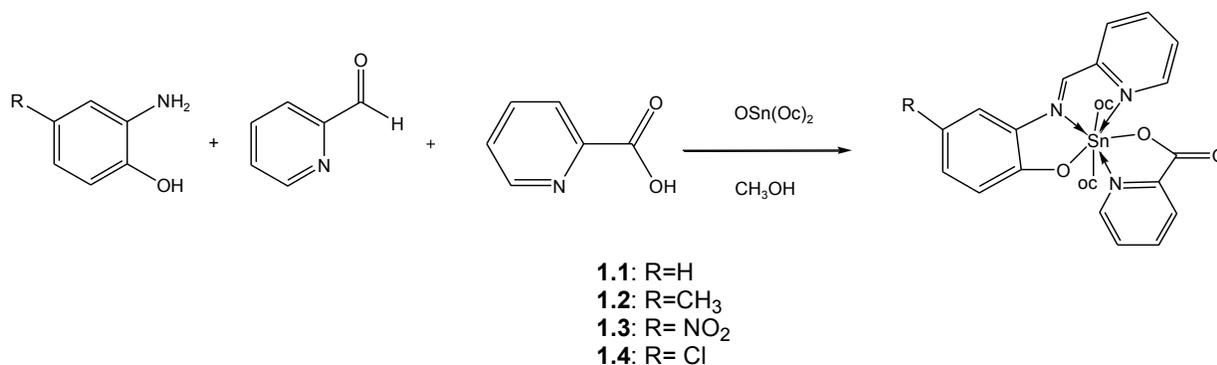
espectrometría de masas(FAB⁺, IE⁺), análisis elemental y por difracción de rayos X en el caso de obtener cristales adecuados para realizar su estudio.

- Determinar la actividad anti-oxidante de los compuestos sintetizados a través del método químico 2,2-difenil picril hidracilo (DPPH) y del método biológico SRATB (sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico).
- Evaluar la actividad anti-inflamatoria de los compuestos sintetizados sobre el edema inducido por 13-acetato de 12-O-tetradecanoilforbol (TPA) por medio de su aplicación tópica en oreja de ratón.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

V.1 Síntesis de los complejos de estaño (IV) derivados del ácido picolínico

La síntesis de los cuatro complejos heptacoordinados derivados del ácido picolínico se llevó a cabo haciendo reaccionar *in situ* 2-piridincarboxialdehído con 2-amino-4-*R*-fenol, ácido picolínico y óxido de di-*n*-octilestaño (IV) en relación estequiométrica 1:1:1:1 (esquema 6). Las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente bajo agitación constante usando como disolvente metanol. La caracterización espectroscópica, como se analizará posteriormente, indicó que la base de Schiff se formó en el seno de la reacción al condensarse la amina primaria con el aldehído con la correspondiente eliminación de agua coordinándose después al estaño a través del nitrógeno de la piridina y al nitrógeno imínico, así como la formación de un enlace covalente con el oxígeno fenólico, a su vez, al ácido carboxílico formó un enlace de coordinación con el estaño a través del nitrógeno de la piridina y un enlace covalente con uno de sus oxígenos.



Esquema 6. Reacción de formación de los complejos heptacoordinados de estaño (IV) derivados de ácido picolínico.

En todos los casos se obtuvieron sólidos rojizos después de la eliminación del disolvente con rendimientos entre 35% y 70%. Para todos los compuestos se observaron señales similares en espectroscopía de RMN de ¹H, ¹³C, ¹¹⁹Sn e IR. El patrón de fragmentación en espectrometría de masas (IE⁺) es similar en todos los casos.

El análisis elemental calculado para carbono, hidrógeno y nitrógeno corresponde con el teórico.

V.1.1 Caracterización espectroscópica de los complejos heptacoordinados de estaño (IV) derivados del ácido picolínico

V.1.1.1. Espectroscopía de infrarrojo

La espectroscopía de infrarrojo se realizó utilizando la técnica de pastilla/KBr. Las bandas observadas en los espectros de infrarrojo son muy similares para todos los compuestos y se muestran en la tabla 1. La figura 15 muestra un ejemplo de los espectros obtenidos para estos compuestos y está ilustrado por el complejo **1.2**.

En ninguno de los casos se observa la banda entre 3000-3200 correspondiente a la vibración del $\nu(\text{OH})$ lo que indica la desprotonación del átomo de oxígeno fenólico del ligante y su posible coordinación con el átomo de estaño así como la coordinación del ácido carboxílico al metal. Por otra parte, la banda correspondiente a $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ se sitúa entre 1643-1654 cm^{-1} y la perteneciente al $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ aparece entre 1345-1361 cm^{-1} . De estos datos se tiene que la diferencia ($\Delta\nu$) entre $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ y $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ es mayor a 200 cm^{-1} indicando que la forma de coordinarse del grupo carboxilato es de tipo monodentado.⁴³

La banda correspondiente a la vibración C=N se encuentra en un intervalo de 1591-1597 cm^{-1} la cual se encuentra desplazada a bajas frecuencias respecto a la base libre (1624-1629 cm^{-1}),⁴⁴ lo que indica la coordinación del nitrógeno al metal. Por otro lado, las bandas fuertes características de los diferentes dialquilestaño (IV), (νCH_3 y νCH_2) en el intervalo de 2852- 2924 cm^{-1} no se ven afectadas significativamente por la coordinación. Las bandas características de las frecuencias de vibración Sn-O y Sn-C, Sn-N no pudieron ser identificadas debido a que en la región entre 200 y 600 cm^{-1} ^{43,45} que es donde se localizan estas frecuencias de vibración se observan muchas bandas, lo que no permite asignarlas inequívocamente.

Complejo	ν (cm ⁻¹) C=N	ν_{asym} (COO)	ν_{sym} (COO)	$\Delta\nu$	ν_{sym} (CH ₂)	ν_{asym} (CH ₂)
1.1	1593	1643	1361	282	2852	2923
1.2	1597	1647	1355	292	2853	2923
1.3	1591	1654	1345	309	2853	2923
1.4	1593	1648	1356	292	2853	2924

Tabla 1. Datos de los espectros de IR de los complejos **1.1-1.4** obtenidos por la técnica de pastilla (KBr).

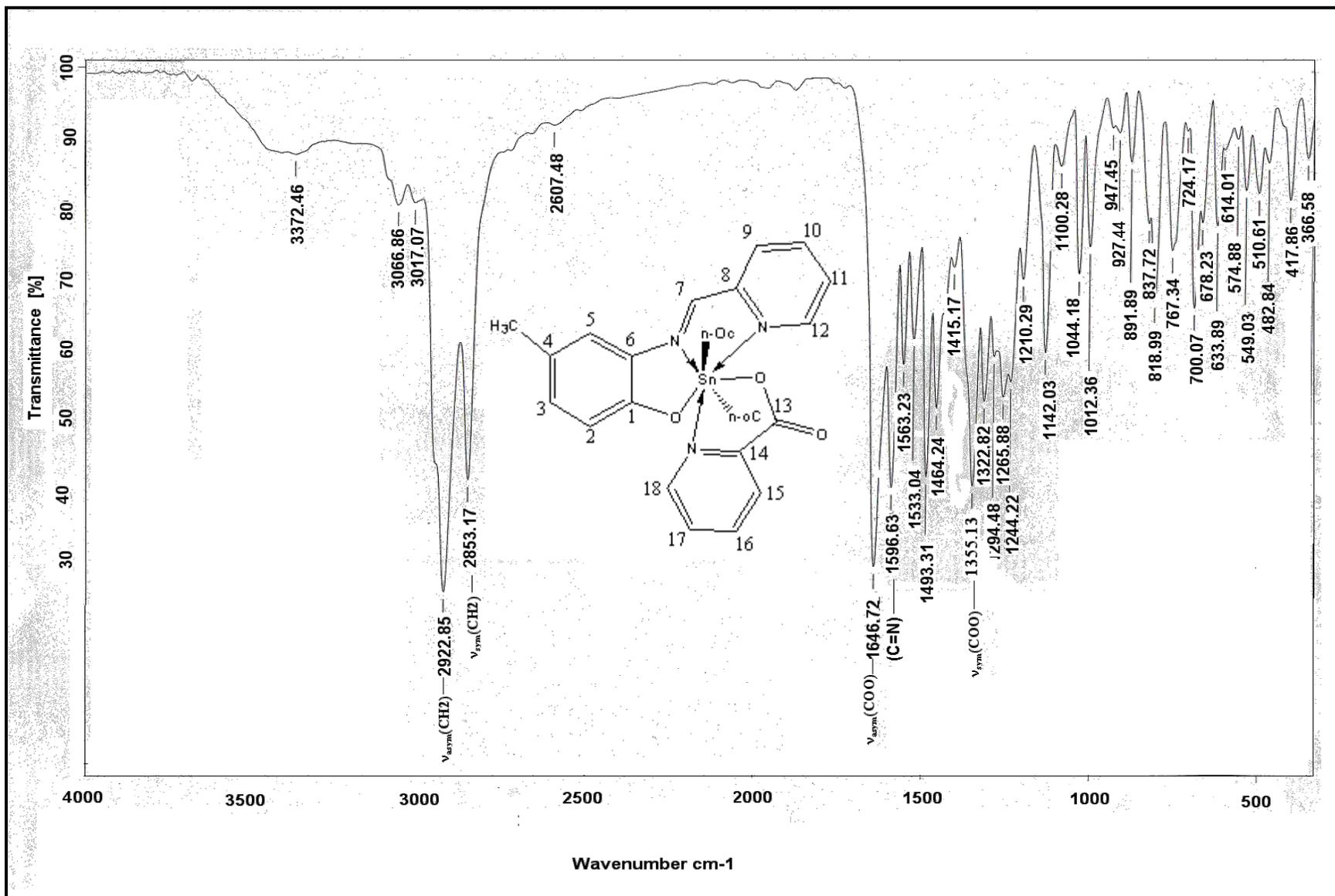


Figura 15. Espectro de IR realizado por la técnica de pastilla(KBr) para el complejo 1.2

V.1.1.2 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^1H

Los datos de resonancia magnética nuclear de ^1H para los compuestos **1.2-1.4** se muestran en la tabla 2 y en todos los casos presentan desplazamientos similares. Como ejemplo de la manera de asignación para todos los complejos se ha tomado el complejo **1.2**.

El número e integración de las señales presentadas en el espectro de RMN de ^1H para el complejo **1.2** concuerdan con la estructura propuesta (figura 16). El espectro presenta triplete en 0.76 ppm la cual corresponde a los protones de los metilos de los grupos octilo unidos al estaño, mientras que los protones correspondientes a los grupos metileno se observan como multipletes en 0.99-1.45 ppm.

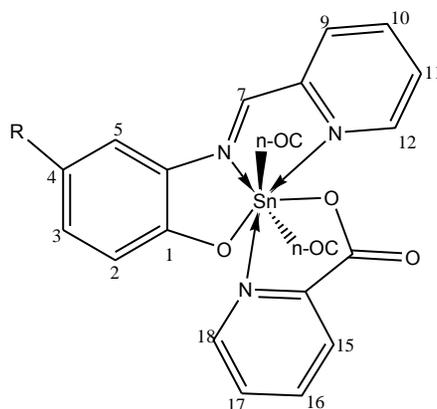
En 2.31 ppm aparece un singulete que integra para tres hidrógenos, los cuales corresponden al metilo anillo al anillo fenólico. Por otro lado, en 8.76 ppm se observa una singulete que evidencia la formación de la base de Schiff ya que corresponde al protón imínico.

En la región aromática (figura 17) las dos señales asignadas a los protones H-11 y H-17 con multiplicidad de doble de doble de dobles (ddd) en 7.68 y 7.55 ppm presentan constantes de acoplamiento similares con valores de $J = 7.2, 5.1, 1.2$ y $7.5, 5.1, 1.2$ Hz respectivamente, las cuales se deben al acoplamiento de los protones vecinos H-10, H-12 y H-9 así como H-16, H-18 y H-15 respectivamente. Las dos señales que se observan como doble de doble de doble (ddd) en 7.98 y 8.05 ppm fueron asignadas a los protones H-10 y H-16 respectivamente, mientras que los dobletes (d) que aparecen en 7.71 y 8.51 ppm pertenecen a los protones H-9 y H-15 respectivamente, ambos presentan constantes de acoplamiento similares (7.8 y 7.5 Hz) debidas al acoplamiento con los protones H-16 y H-10, la variación en el desplazamiento de estos protones indica que se tienen dos sistemas piridínicos distintos. Los protones correspondientes al anillo del fenol se encuentran a frecuencias mas bajas, la señal protón H-2 se observa

como una señal doble en 6.96 ppm mientras que el protón H-3 presenta una señal doble de dobles en 6.63 ppm y el protón H-5 un singulete en 7.36 ppm.

Las señales que aparecen a 9.82 ppm y 9.72 ppm corresponden a los protones vecinos al nitrógeno piridínico la presencia de este átomo electronegativo produce una disminución en la densidad electrónica alrededor del protón, dicho protón está más desprotegido y se desplaza a frecuencias más altas, esto, aunado al efecto de la coordinación al centro metálico ocasiona que las señales se encuentren desplazadas 1 ppm con respecto al ligante libre (8.69-8,71 ppm).⁴⁴

Para corroborar la asignación de cada uno de los protones se realizó un experimento de correlación homonuclear protón-protón, COSY (figura 18). En el espectro se observa el acoplamiento entre los protones del anillo fenólico y entre los protones de los dos anillos piridínicos, por ejemplo, se observa la correlación entre los protones H-12, H-11 y H-10, la del protón H-9 con H-10 y las correspondientes al otro sistema piridínico H-15 y H-18. Por otro lado, el H-7 no muestra ninguna correlación con algún otro protón lo que demuestra que corresponde al protón imínico.



Complejo	H-2	H-3	H-4	H-5	H-7	H-9	H-10	H-11	H-12	H-15	H-16	H-17	H-18	Ar-CH ₃
1.1	7.05, d J=8.53	6.63, ddd J=8.26, 7.15, 1.38	7.29, ddd J=8.46, 7.02, 1.58	7.56, s	8.80 s	7.71, d J=7.72	7.97, ddd J=7.70, 7.70, 1.80	7.66, ddd J=9.88, 6.85, 1.50	9.80, d J=4.65	8.49 d J=7.69	8.04, ddd J=7.57, 7.57 1.65	7.59, ddd J=7.42, 4.96, 0.81	9.70, d J=4.54	
1.2	6.96, d J=8.70	7.13, dd J = 8.40, 2.10		7.36, s	8.76, s	7.71, d J = 7.80	7.98, ddd, J = 7.80, 7.80, 1.80	7.55 ddd, J = 7.50, 5.10, 1.20	9.82, d, J = 4.80	8.51, d, J = 7.50	8.05,ddd ,J = 7.80, 7.80, 1.80	7.68 ddd, J= 7.20, 5.10, 1.20	9.72 d, J = 5.40	2.31, s
1.3	7.01, d J=4.10	8.22 dd, J = 9.30, 2.70		8.63 d, J=2.70	9.12, s	7.98, d, J = 7.80	8.09-8.16, m	7.68-7.77, m	9.86, d, J = 3.30	8.55, d, J=7.80	8.09-8.16, m	7.68-7.77, m	9.66 d, J = 4.50	
1.4	6.87, d J=8.79	7.07, d, J=9.06		7.48, s	8.81, s	7.78, d, J= 7.10	7.88-8.00, m	7.58-7.62, m	9.68, s	8.39, d, 7.41	7.88-8.00, m	7.58-7.62, m	9.59, s	

Tabla 2. Datos de RMN de ¹H de los compuestos **1.1-1.4**.

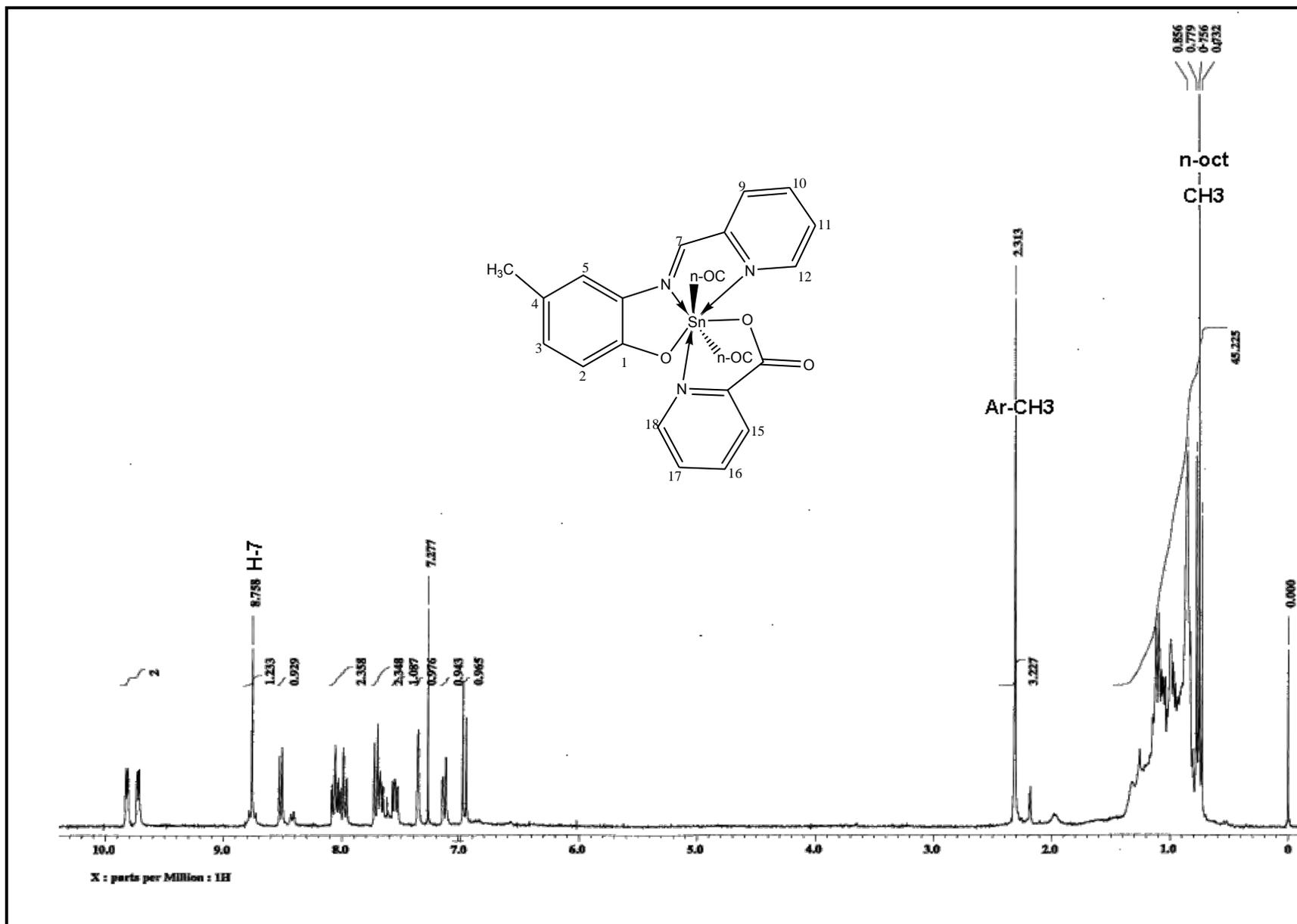


Figura 16. Espectro de ^1H RMN (300.5 MHz, CDCl_3) del compuesto **1.2**.

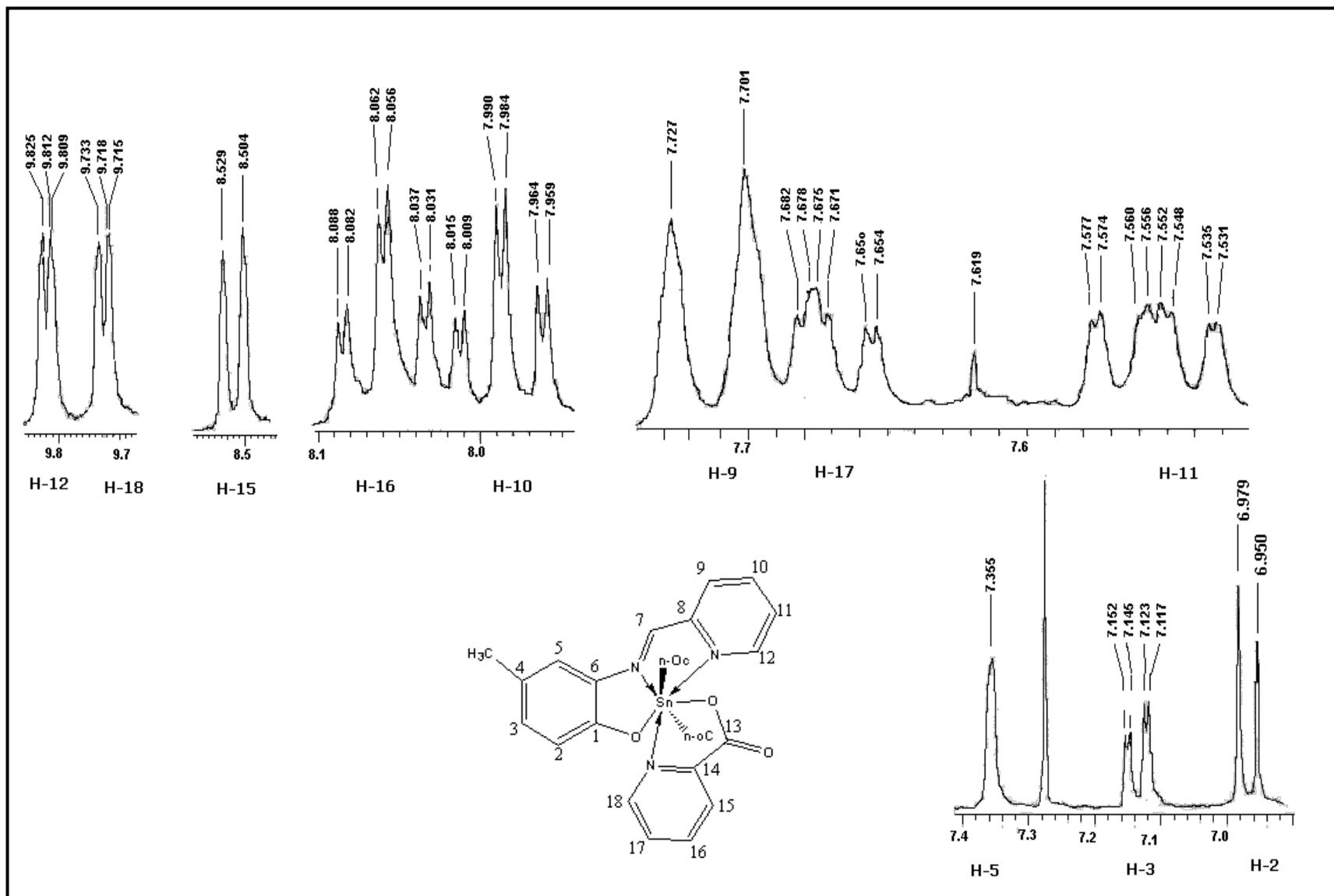


Figura 17. Ampliación de los sistemas aromáticos del espectro de ^1H RMN (300.5 MHz, CDCl_3) para el complejo **1.2**

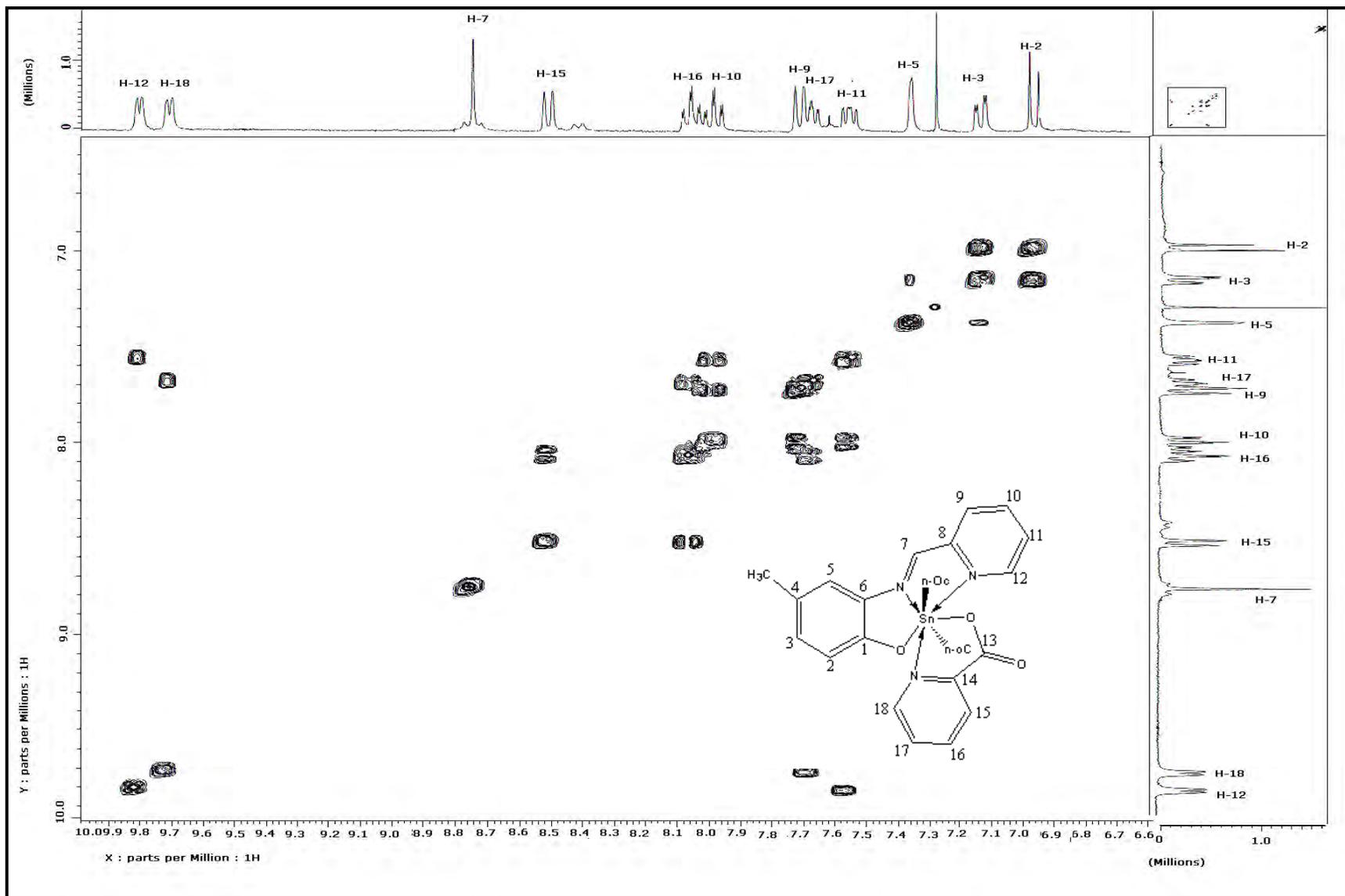


Figura 18. Espectro COSY (300MHz, CDCl₃) del complejo **1.2**.

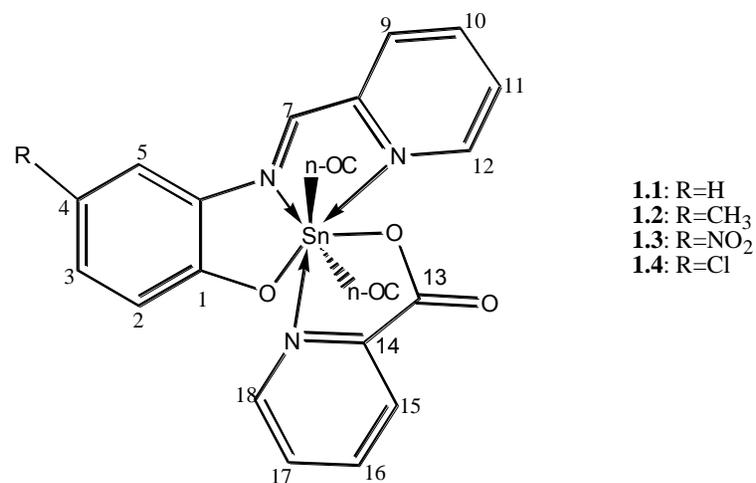
V.1.1.3 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^{13}C

Los datos de resonancia magnética nuclear de ^{13}C para los compuestos **1.2-1.4** se muestran en las tablas **3** y **4** y presentan desplazamientos químicos similares para todos los casos. Como ejemplo de la manera de asignación para todos los complejos se ha tomado el complejo **1.2**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (figura 19) para el complejo **1.2** se observan nueve señales en la región alifática, de las cuales, ocho corresponden a los grupos octilos y la restante al metilo unido al anillo aromático (20.6 ppm). Lo que indica que octilos son química y magnéticamente equivalentes evidenciando la simetría de la molécula.

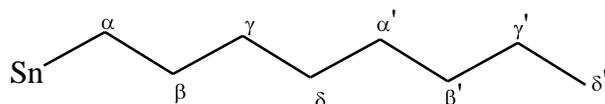
Las señales de los grupos octilo fueron asignadas por comparación con los compuestos análogos descritos en la literatura.^{19,20}

Por otro lado, en la región aromática, se observan las 18 señales esperadas para la estructura propuesta de este complejo. Las señales que aparecen desplazadas a mayores frecuencias fueron asignadas a los carbonos unidos a los oxígenos, de esta manera, la señal que se observa a 166.9 ppm se asignó al carbono del grupo carbonilo (C-13) y la que aparece a 162.7 ppm al C-1, la señal del carbono correspondiente al carbono imínico se observa a 141.5 ppm. Para poder asignar inequívocamente al espectro de RMN de ^{13}C se realizaron dos experimentos adicionales DEPT (figura 20) y HETCOR (figuras 21 y 22), con base en el experimento DEPT se pudieron determinar las señales correspondientes a los carbonos cuaternarios que son los únicos que no se observan en este experimento y corresponden a C-1 (162.7 ppm), C-4 (124.2 ppm), C-6 (129.7 ppm), C-8 (148.4 ppm), C-13 (166.9 ppm) y C-14 (150.1 ppm) respectivamente. En el experimento HETCOR se observan todas las correlaciones esperadas para este complejo y se nota la ausencia de la correlación de los protones cuaternarios. En este contexto, en la región alifática se observan los ocho carbonos esperados para los octilos y se puede diferenciar marcadamente el carbono correspondiente al metilo unido al anillo aromático en 20.6 ppm.



Complejo	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17	C-18
1.1	164.9	116.3	133.3	122	115.2	130.5	142.4	145.3	126.3	139.1	126.2	151.4	167.1	150.3	125.7	139.9	126.3	148.3
1.2	162.7	121.4	134.5	124.1	115.9	129.7	139.6	148.4	125.7	138.7	126.0	151.1	166.9	150.1	125.4	141.5	125.9	148.1
1.3	166.6	113.8	121.3	135.8	128.4	129.6	146.3	147.7	126.7	139.9	127.4	151.5	170.3	149.9	126.6	140.2	127.2	149.8
1.2	163.2	122.7	132.9	149.8	116.3	130.8	144.1	148.2	127.0	139.2	126.5	151.1	167.3	119.7	125.6	140.1	126.5	150.8

Tabla 3. Desplazamientos de ¹³C para los compuestos **1.1-1.4**.



Complejo	C _α	C _β	C _γ	C _δ	C _{α'}	C _{β'}	C _{γ'}	C _{δ'}	Ar-CH ₃
1.1	31.8	28.9	33.2	25.6	29.1	32.7	22.6	14.1	
1.2	31.5	28.6	33.0	25.4	28.9	32.5	22.5	13.9	20.6
1.3	31.5	28.6	32.9	225.4	28.8	32.9	22.4	13.9	
1.2	31.6	25.5	33.0	25.2	28.9	32.7	22.5	14.0	

Tabla 4. Desplazamientos de ¹³C para los octilos correspondientes a los compuestos **1.1-1.4**.

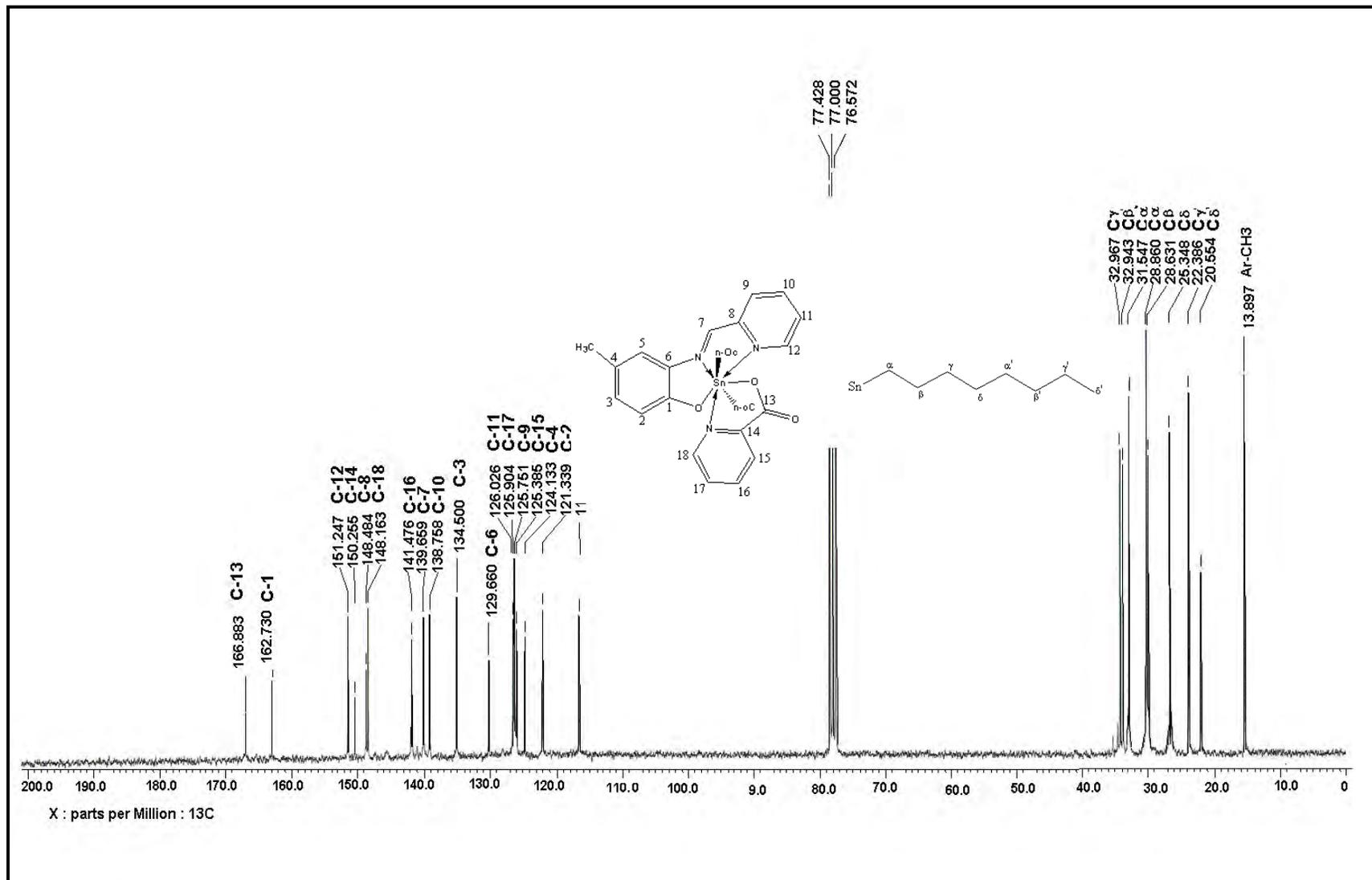


Figura 19. Espectro de ^{13}C RMN (75.4MHz, CDCl_3) para el complejo **1.2**.

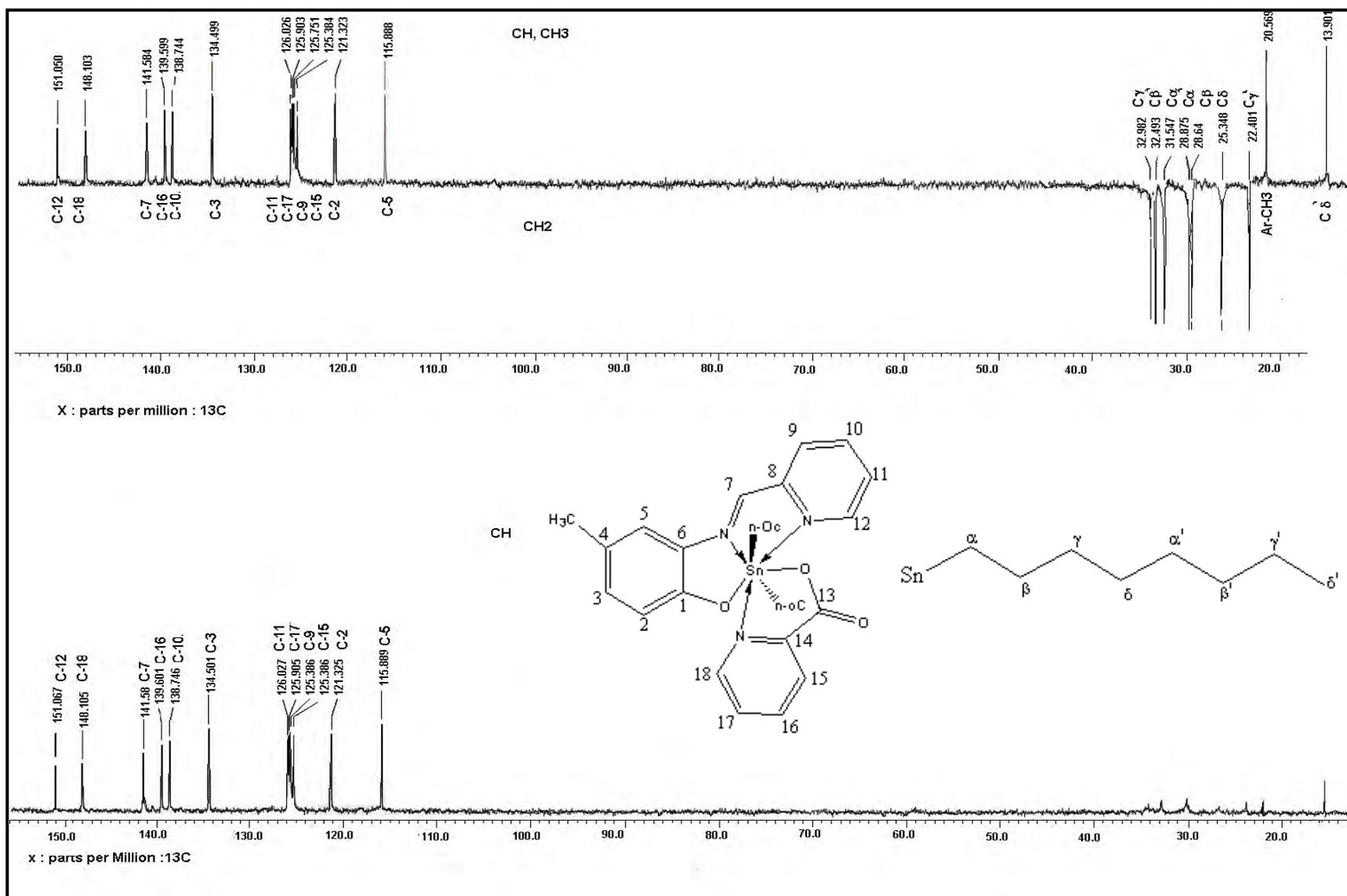


Figura 20. Espectro DEPT (75.4 MHz, CDCl₃) para el complejo 1.2.

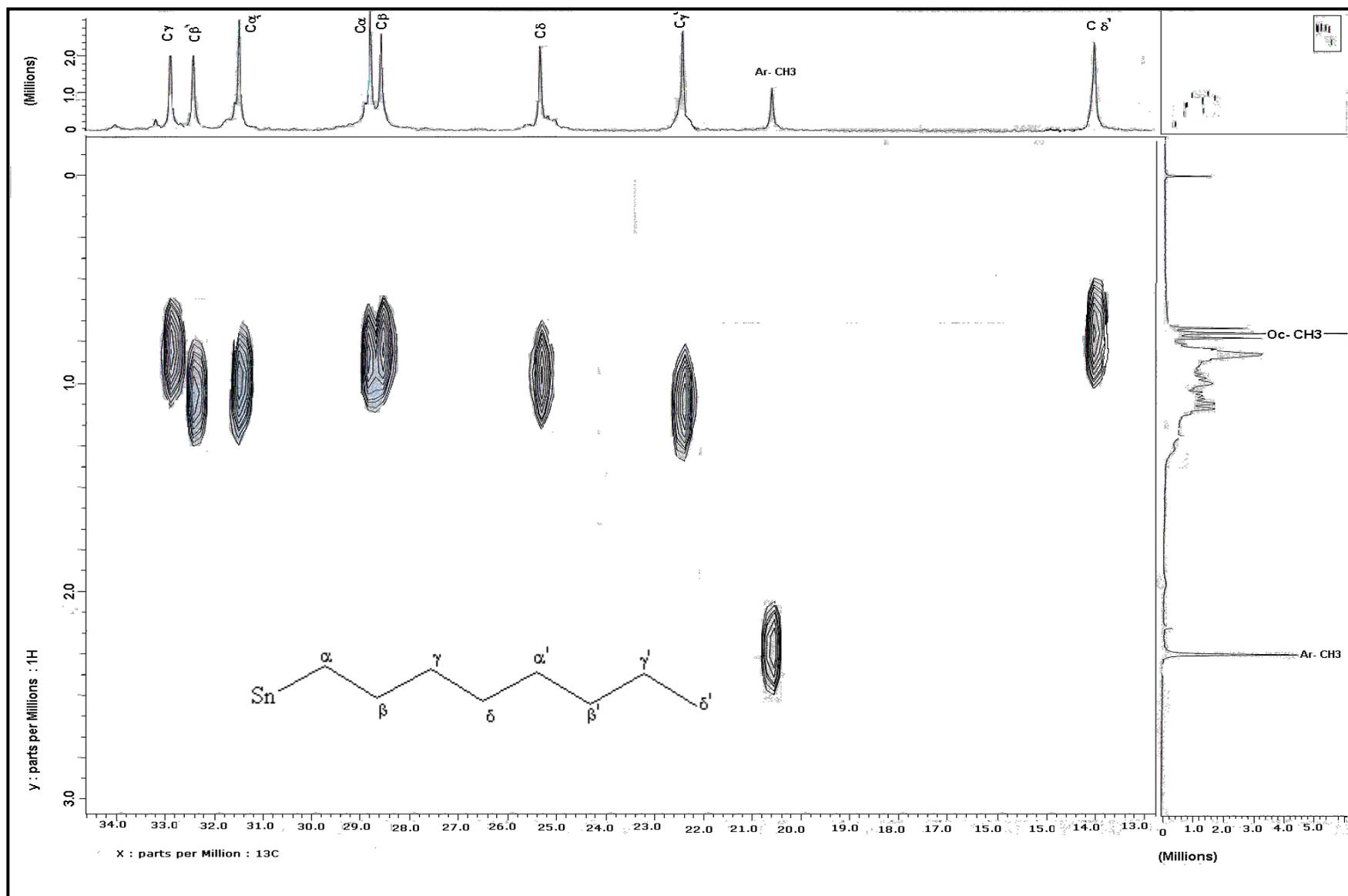


Figura 21. Espectro HECOR (75.4 MHz, CDCl_3) para el complejo 1.2 (región alifática).

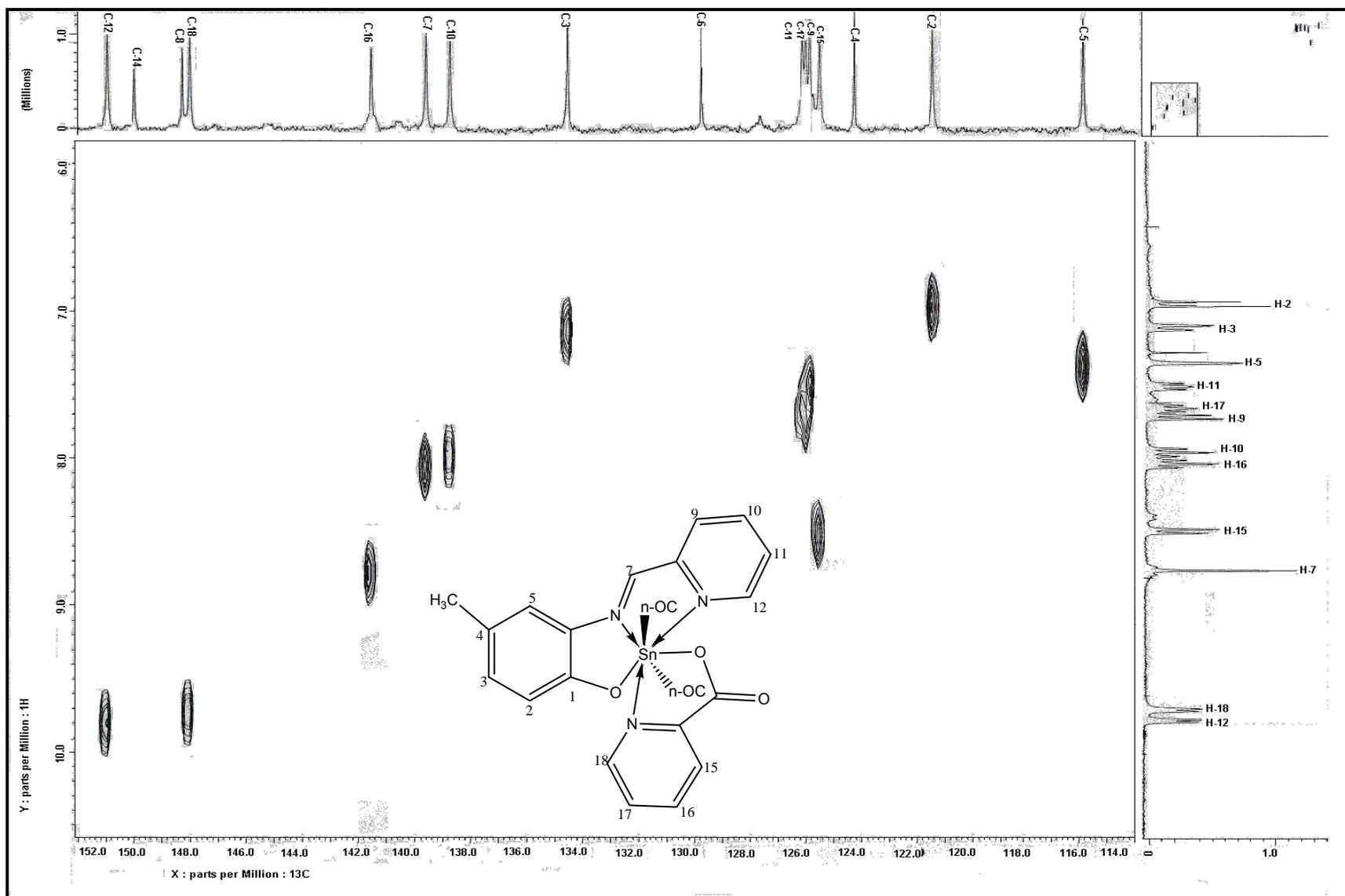


Figura 22. Espectro HETCOR (75.4 MHz, CDCl_3) para el complejo **1.2** (región aromática).

V.1.1.4 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^{119}Sn

Los datos de resonancia magnética nuclear de ^{119}Sn para los compuestos **1.2-1.4** se muestran en la tabla 5. Como se observa, todos los desplazamientos son muy similares, de -439.9 ppm a -446 ppm. Estos desplazamientos corresponden a especies heptacoordinadas en disolución.⁴⁶ La figura 23 muestra el espectro de RMN de ^{119}Sn para el complejo **1.2**.

Complejo	^{119}Sn (δ , ppm)
1.1	-443.1
1.2	-442.2
1.3	-446.1
1.4	-439.9

Tabla 5. Desplazamientos de ^{119}Sn (112.8 MHz, CDCl_3) obtenidos para los complejos **1.1-1.4**.

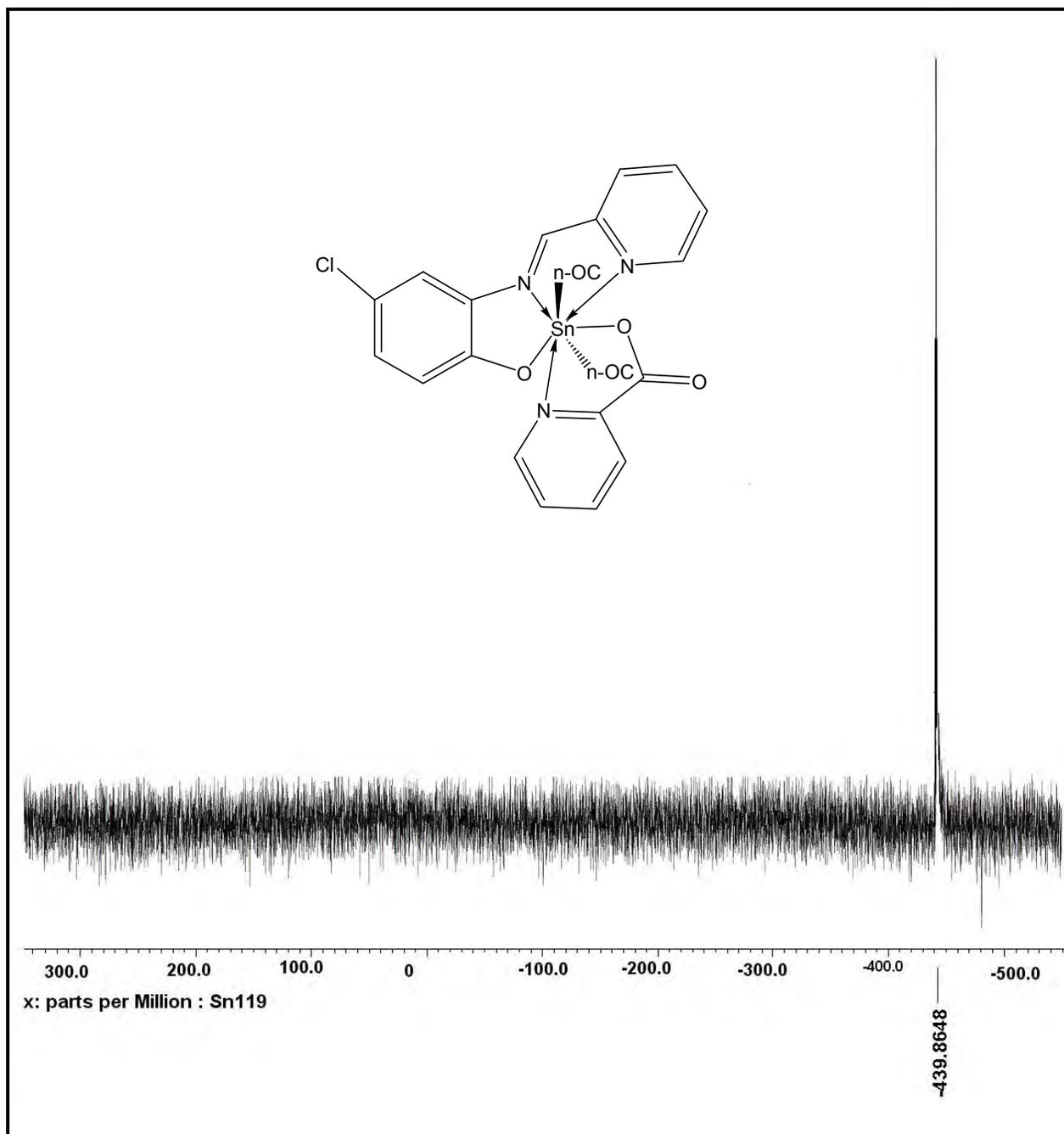


Figura 23. Espectro de ^{119}Sn RMN (112.8 MHz, CDCl_3) del compuesto 1.4

V.1.1.5 Espectrometría de masas IE^+

Todos los espectros obtenidos para los complejos sintetizados son similares, como ejemplo de ello, en la figura 24 muestra el espectro de masas realizado por la técnica de impacto electrónico para el complejo 1.3.

En todos los fragmentos observados se puede ver el patrón isotópico del estaño. En la figura 25 se muestra la comparación entre el patrón isotópico teórico calculado para el compuesto **1.2** y el obtenido experimentalmente, como se observa, ambos patrones son semejantes.

El esquema 7 se muestra el posible patrón de fragmentación para todos los complejos sintetizados, éste se realizó tomando como referencia los experimentos de iones enlazados realizados para el complejo **1.3** que se muestran en las figuras 26, 27 y 28. En ninguno de los complejos fue posible observar el ión molecular, sin embargo, en los cuatro complejos se observa la pérdida inicial del fragmento $C_6H_5CO_2N$ (**A**), el cual corresponde en la mayoría de los casos al pico base excepto para el complejo **1.2** donde se observa una abundancia de 93%, en todos los casos se aprecia el pico base una señal correspondiente a la unión de un octilo a este fragmento de la molécula (**B**). Después de esto, se pueden observar los iones correspondientes a la pérdida de dos grupos C_8H_{17} (**C**) con la posterior pérdida del tercer grupo octilo (**D**) en el caso del complejo **1.3** seguidos de la pérdida del grupo sustituyente en la posición 5 (**E**). Por otro lado, se observa un fragmento con un m/z de 603 correspondiente a la pérdida de C_6H_5CON (**F**), con la consiguiente pérdida de dos octilos para formar el fragmento m/z 362. También se puede observar la formación del fragmento **G** correspondiente al estaño con los dos octilos con un m/z de 346.

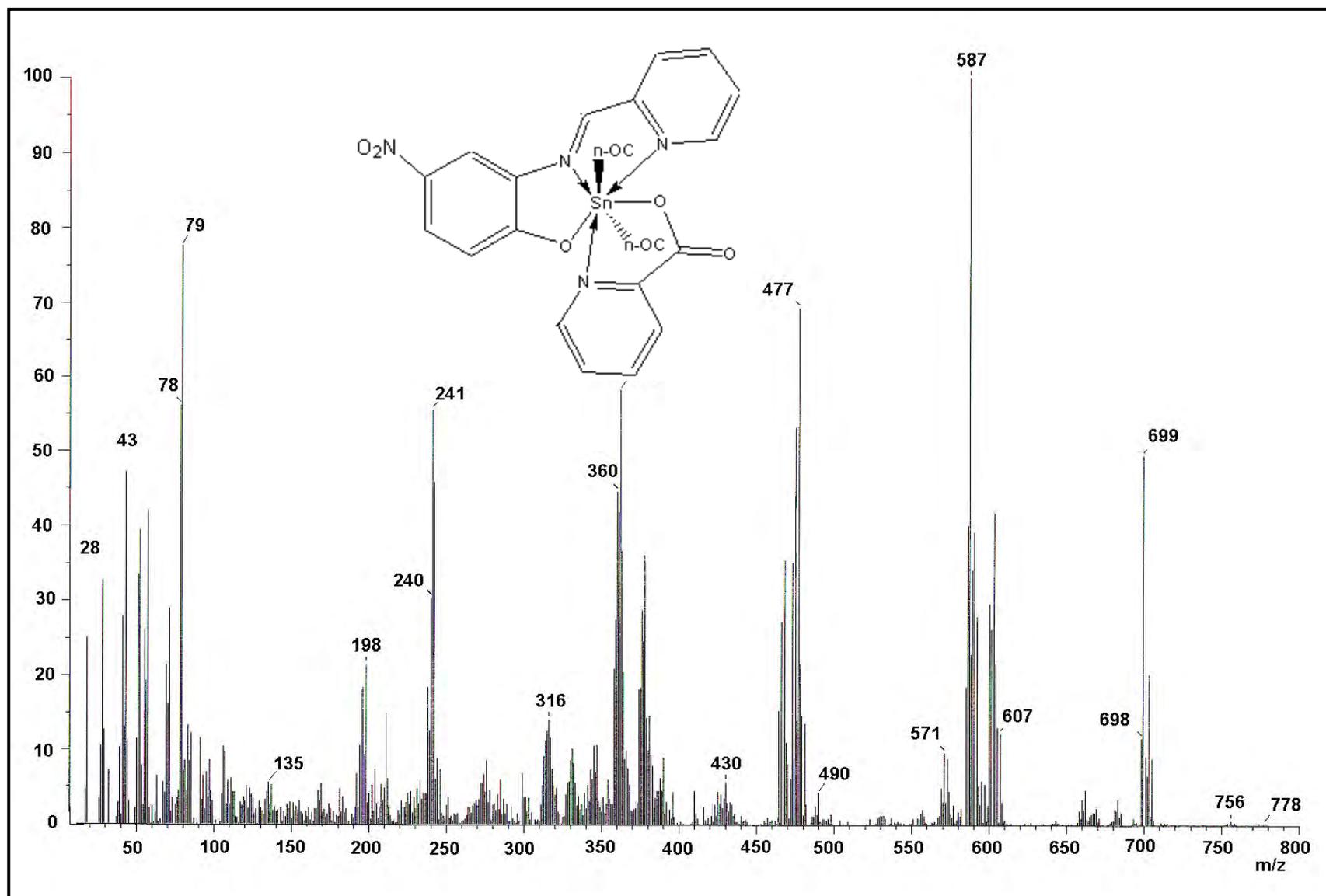


Figura 24. Espectro de masas (IE) para el complejo 1.3.

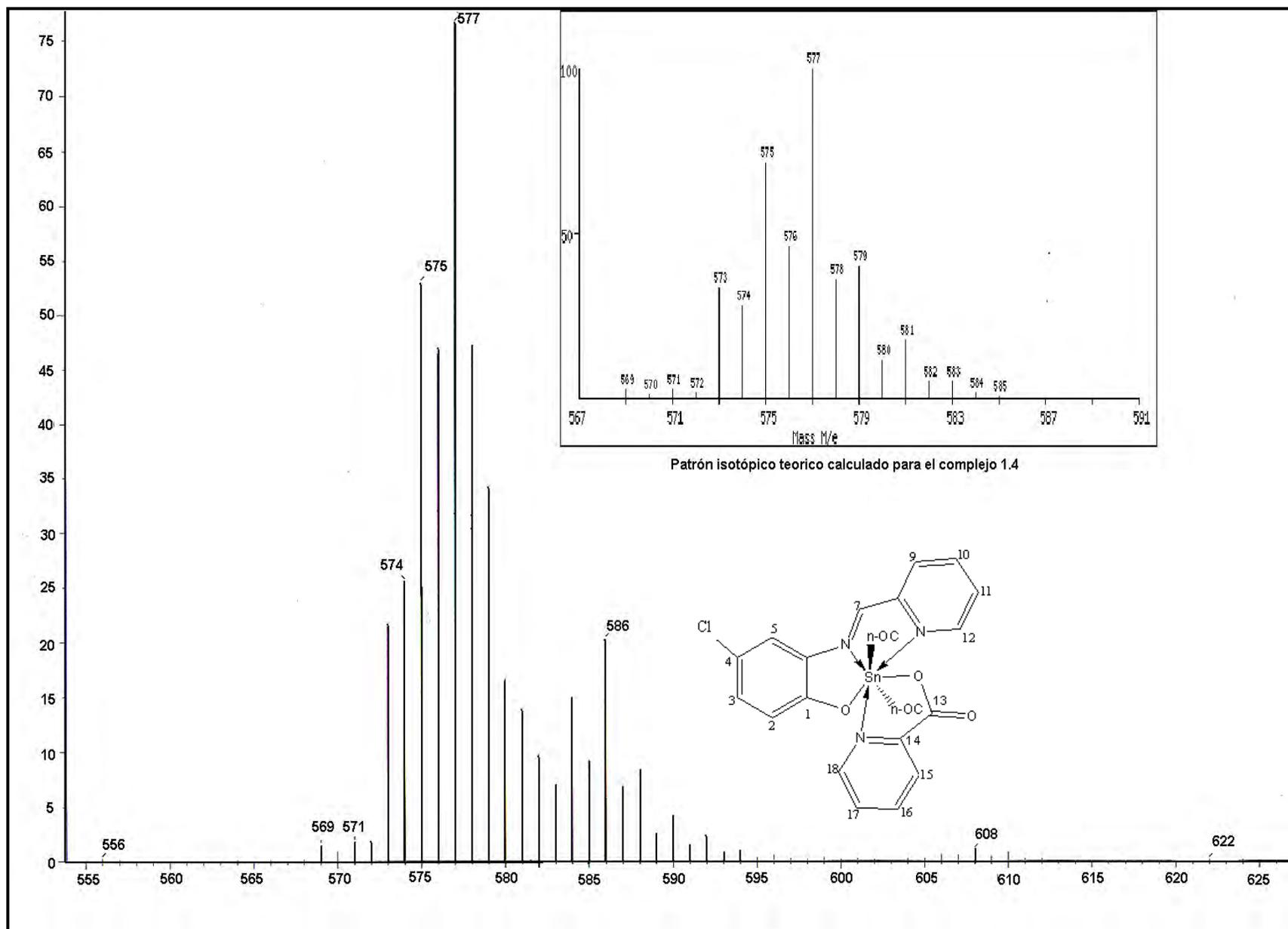
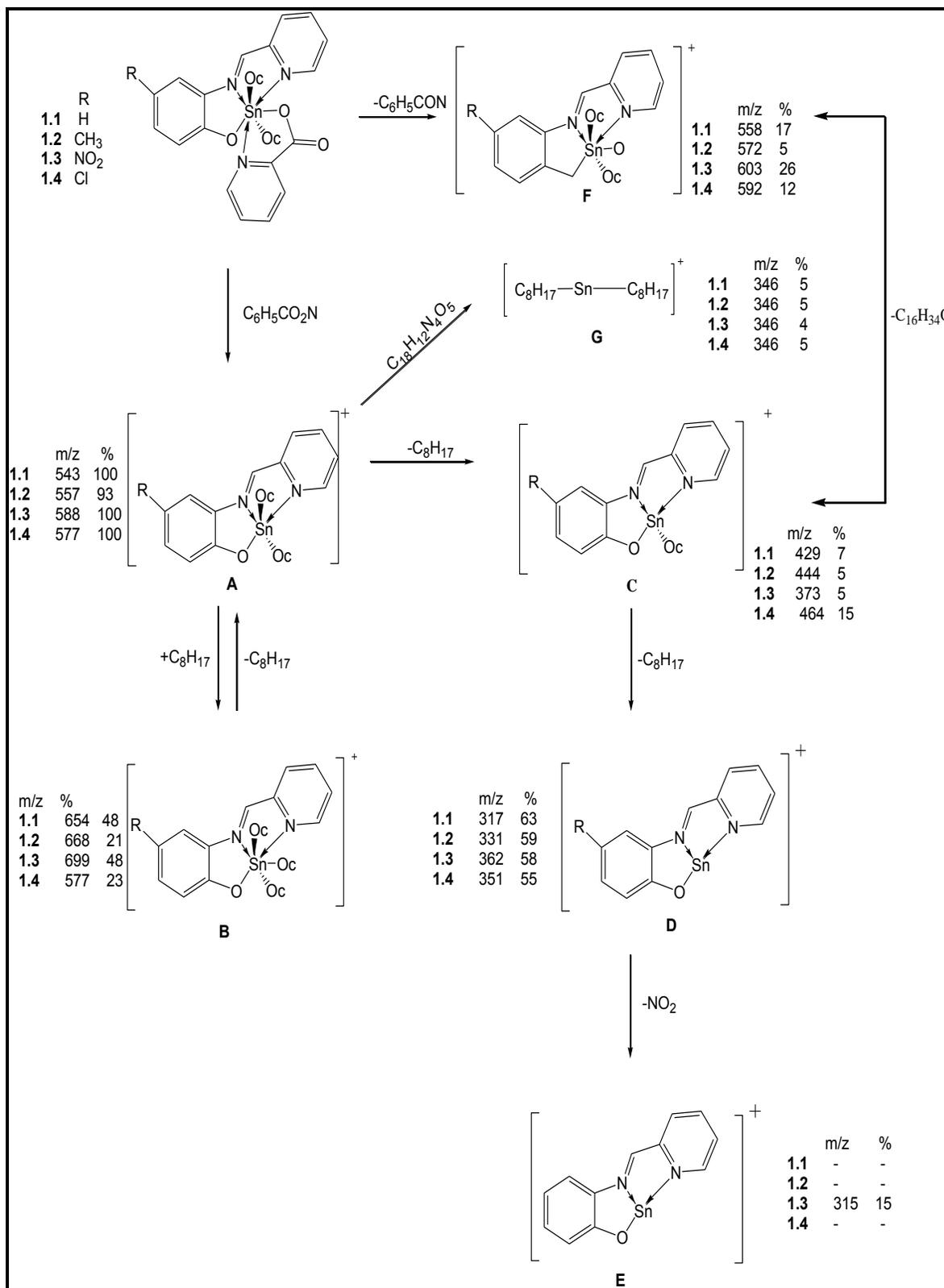


Figura 25. Comparación entre el patrón isotópico calculado y el obtenido experimentalmente para el compuesto 1.4.



Esquema 7. Patrón de fragmentación propuesto para los compuestos 1.1-1.4 (IE⁺).

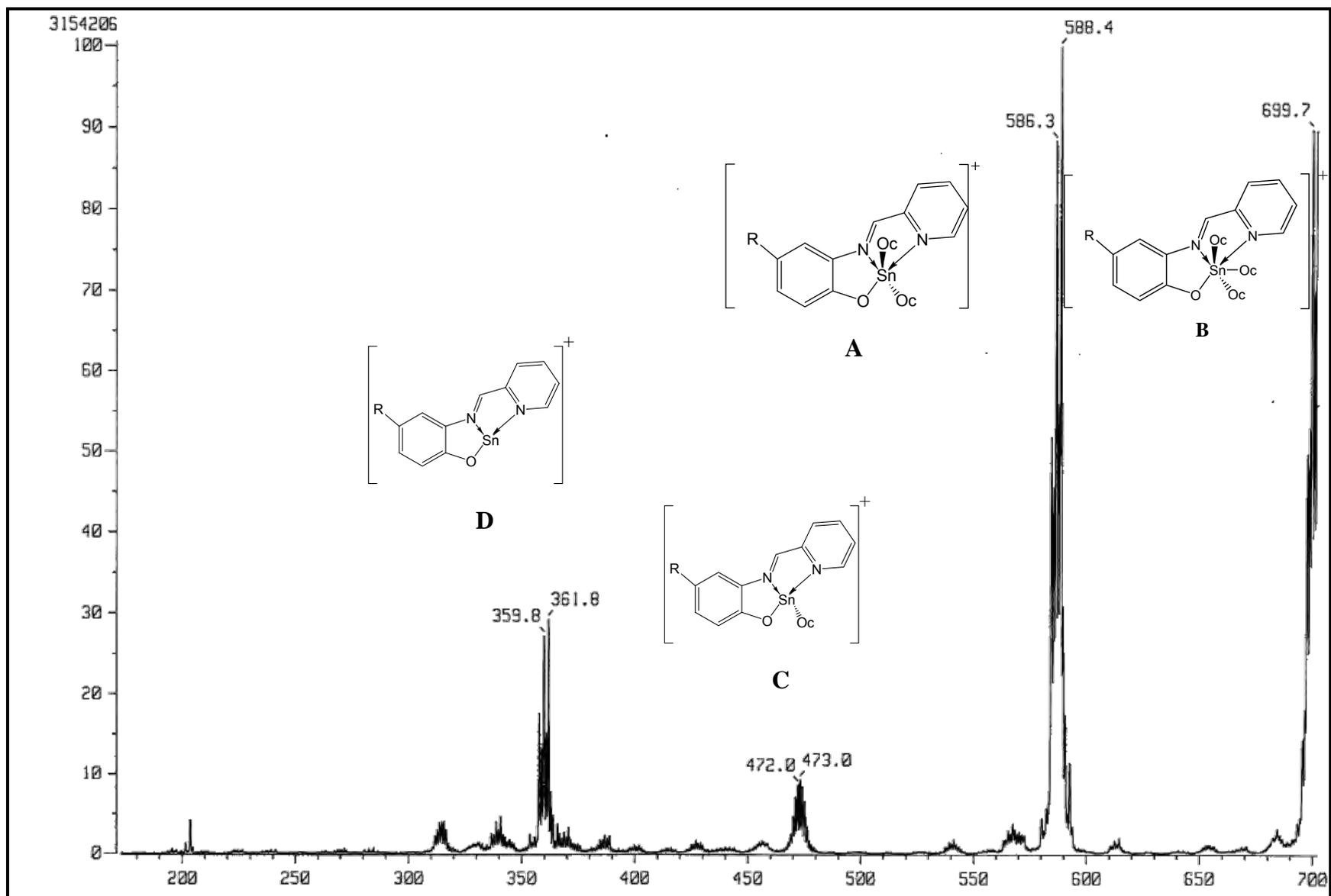


Figura 26. Espectro de masas (iones enlazados) para el ion m/z 699 del complejo 1.3.

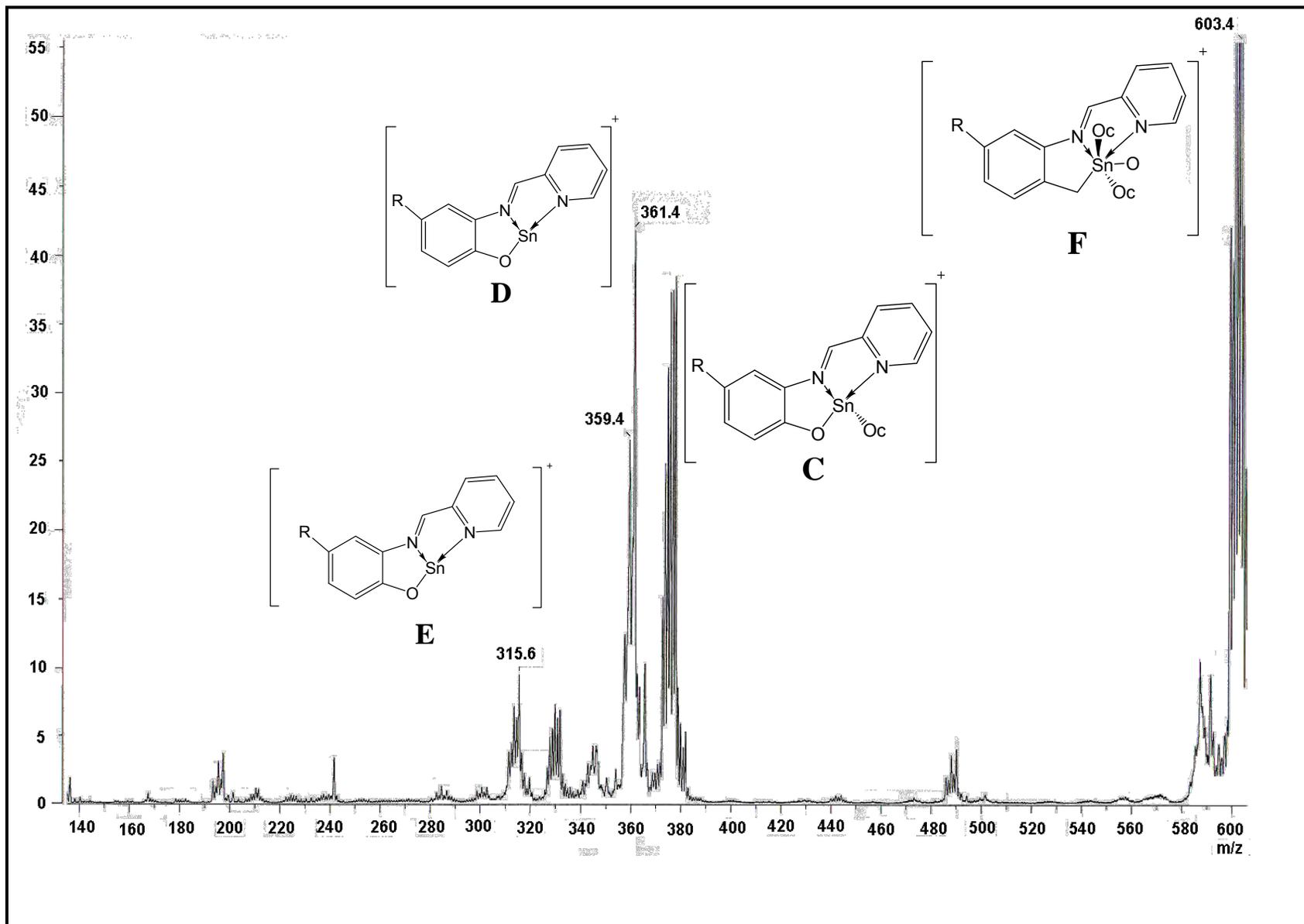


Figura 27. Espectro de masas (iones enlazados) para el ion m/z 603 del complejo 1.3.

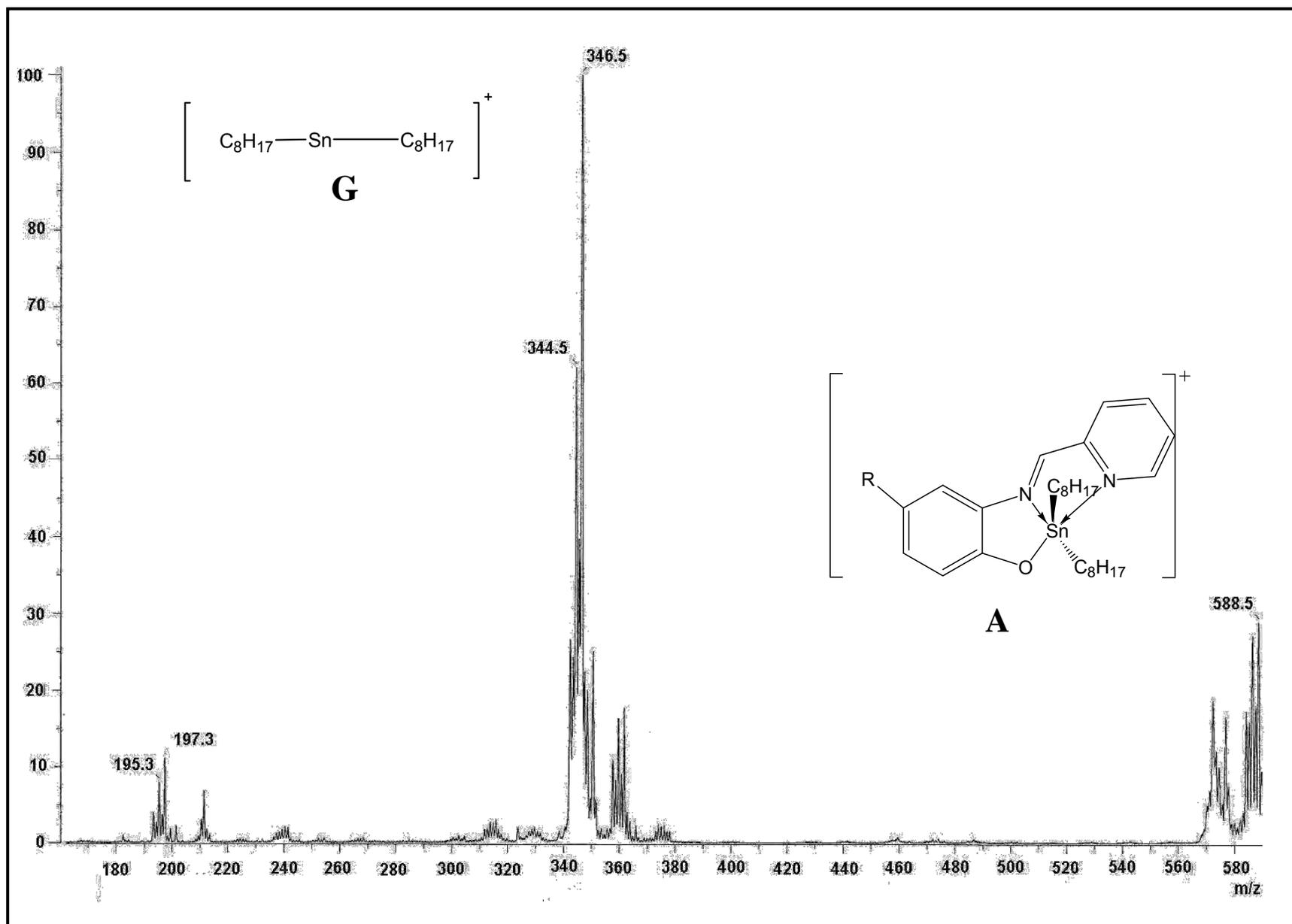
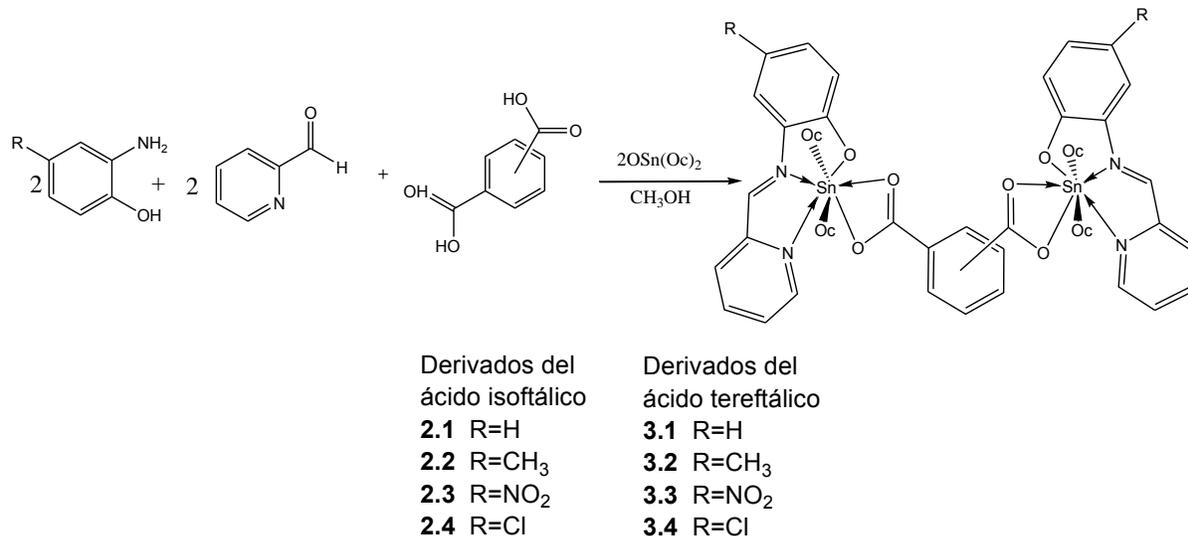


Figura 28. Espectro de masas (iones enlazados) para el ión 588 del complejo 1.3.

V.2 Complejos de estaño (IV) derivados del ácido isoftálico y ácido tereftálico

La síntesis de todos los complejos de estaño (IV) derivados del ácido isoftálico y tereftálico se llevó a cabo haciendo reaccionar *in situ* 2-piridincarboxialdehído con 2-amino-4-*R*-fenol, óxido de di-*n*-octilestaño (IV) y el correspondiente ácido en relación estequiométrica 2:2:2:1 (esquema 8). Las reacciones se realizaron utilizando la metodología descrita en la sección IV.1 para los derivados del ácido picolínico.

Después de la eliminación del disolvente se obtuvieron sólidos color naranja, excepto para los complejos con grupos nitro como sustituyentes en el anillo fenólico, los cuales son amarillos, con rendimientos entre 64 y 94%.



Esquema 8. Reacción de formación de los complejos hexacoordinados de estaño (IV) derivados de los ácidos isoftálico y tereftálico. Dfmr

Para todos los compuestos se observaron señales similares en espectroscopía de RMN de ¹H, ¹³C, ¹¹⁹Sn e IR. En la espectrometría de masas se observa un patrón de fragmentación similar.

El análisis elemental calculado para carbono, hidrógeno y nitrógeno corresponde con el teórico.

V.2.1 Caracterización espectroscópica de los complejos heptacoordinados de estaño (IV) derivados del ácido isoftálico y tereftálico

V.2.1.1 Espectroscopía de infrarrojo

La espectroscopía de infrarrojo se realizó utilizando la técnica de pastilla/KBr y en disolución/ CHCl_3 . Las bandas observadas en los espectros de infrarrojo son muy similares y se muestran en la tabla 6, la figura 29 y 30 muestra al complejo **3.4** tanto en pastilla como en disolución como ejemplo de los espectro IR obtenidos para los complejos **3.1-3.4**.

Igual que para los derivados del ácido picolínico en ninguno de los casos se observa la banda en 3200 correspondiente a la $\nu(\text{OH})$. Por otra parte, la banda correspondiente a $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ se sitúa entre $1557\text{-}1563\text{cm}^{-1}$ y la perteneciente al $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ aparece entre $1384\text{-}1398\text{cm}^{-1}$. De estos datos se tiene que la diferencia ($\Delta\nu$) entre $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ y $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ es menor a 200 cm^{-1} indicando que la forma de coordinarse del grupo carboxilato del residuo de aminoácido es de tipo bidentado.

La banda correspondiente a la vibración C=N se encuentra en un intervalo de $1588\text{-}1607\text{cm}^{-1}$ la cual se encuentra desplazada a bajas frecuencias respecto a la base libre ($1624\text{-}1629\text{ cm}^{-1}$)⁴³ lo que indica la posible coordinación del nitrógeno al metal. Por otro lado, las fuertes bandas características de los diferentes dialquilestaño (IV), $\nu(\text{CH}_3)$ y $\nu(\text{CH}_2)$ en el intervalo de $2852\text{-}2924\text{cm}^{-1}$ no se ven afectadas significativamente por la coordinación. Las bandas características de las frecuencias de vibración Sn-O y Sn-C no pudieron ser identificadas debido a que en esta región se observan muchas bandas, lo que no permite asignarlas inequívocamente.

Complejo	ν (cm ⁻¹) C=N	$\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$	$\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$	$\nu \Delta$	$\nu(\text{CH}_2)$	$\nu(\text{CH}_3)$
2.1 (pastilla/KBr)	1588	1563	1384	179	2853	2922
2.1 (disol/CHCl ₃)	1594	1542	1388	154	2855	2927
2.2 (pastilla/KBr)	1606	1563	1384	179	2853	2923
2.2 (disol/CHCl ₃)	1603	1540	1386	164	2855	2927
2.3 (pastilla/KBr)	1591	1561	1389	172	2853	2923
2.3 (disol/CHCl ₃)	1592	1558	1399	159	2856	2927
2.4 (pastilla/KBr)	1607	1560	1389	171	2853	2923
2.4 (disol/CHCl ₃)	1602	1542	1393	149	2855	2926
3.1 (pastilla/KBr)	1591	1556	1387	169	2853	2923
3.1 (disol/CHCl ₃)	1591	1563	1385	178	2855	2927
3.2 (pastilla/KBr)	1595	1557	1387	170	2853	2923
3.2 (disol/CHCl ₃)	1597	1560	1384	176	2855	2927
3.3 (pastilla/KBr)	1591	1561	1398	163	2853	2923
3.3 (disol/CHCl ₃)	1592	1563	1397	166	2855	2928
3.4 (pastilla/KBr)	1590	1558	1385	173	2853	2923
3.4 (disol/CHCl ₃)	1591	1560	1387	173	2855	2927

Tabla 6. Datos de los espectros de IR de los compuestos **2.1-3.4**. Por la técnica de pastilla/KBr y disolución/CHCl₃

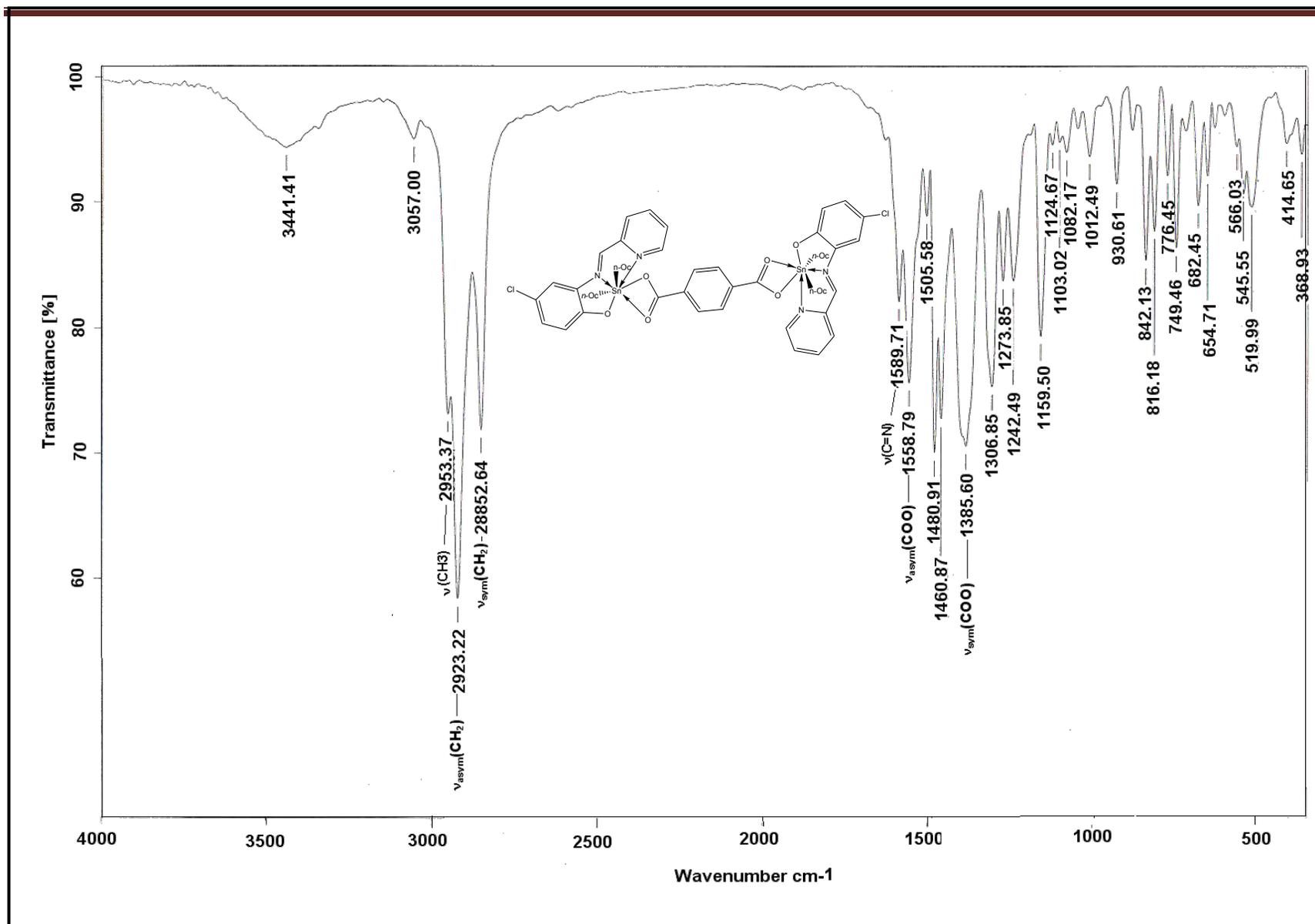


Figura 29. Espectro IR para el complejo 3.4 por la técnica en pastilla/KBr.

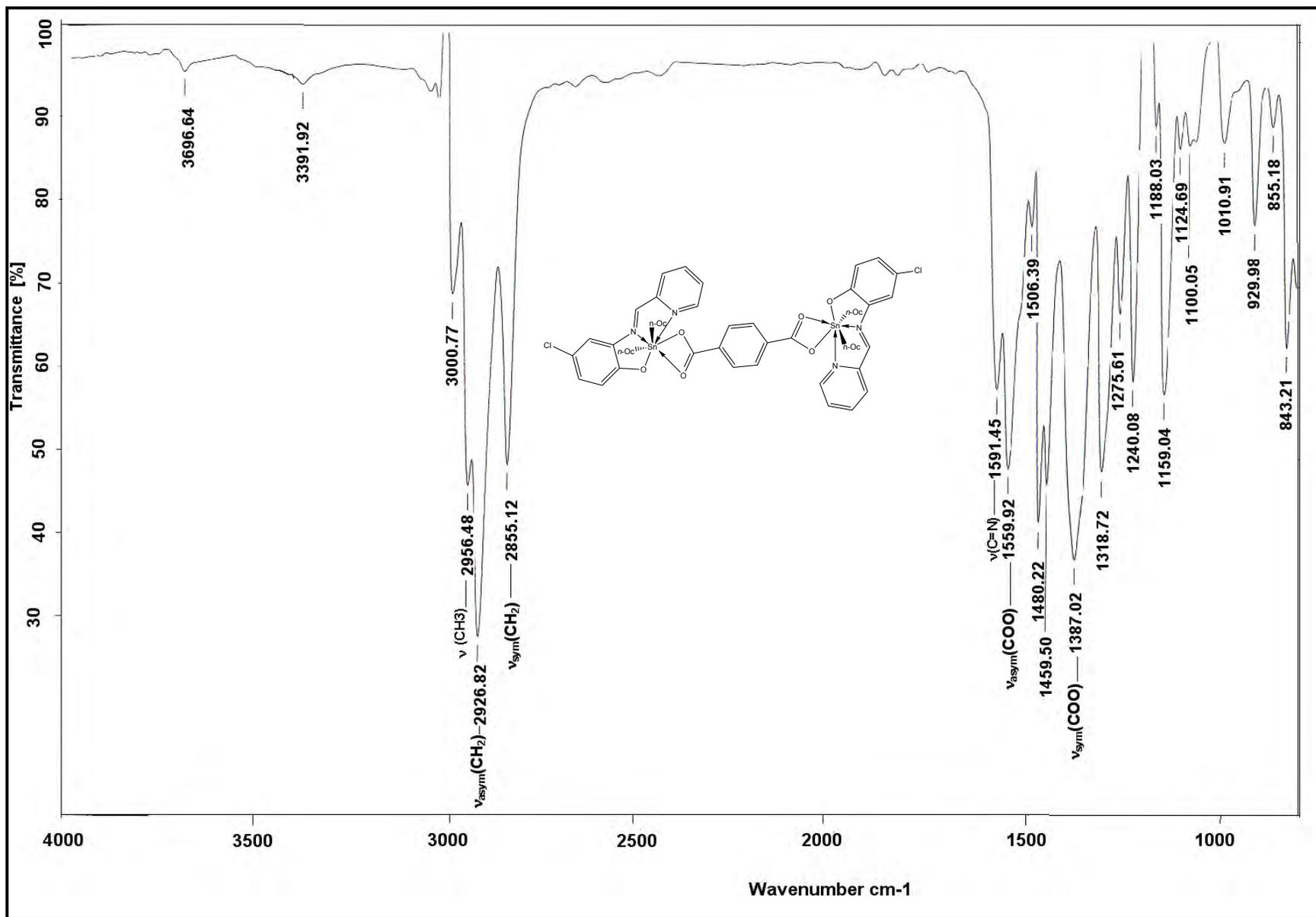


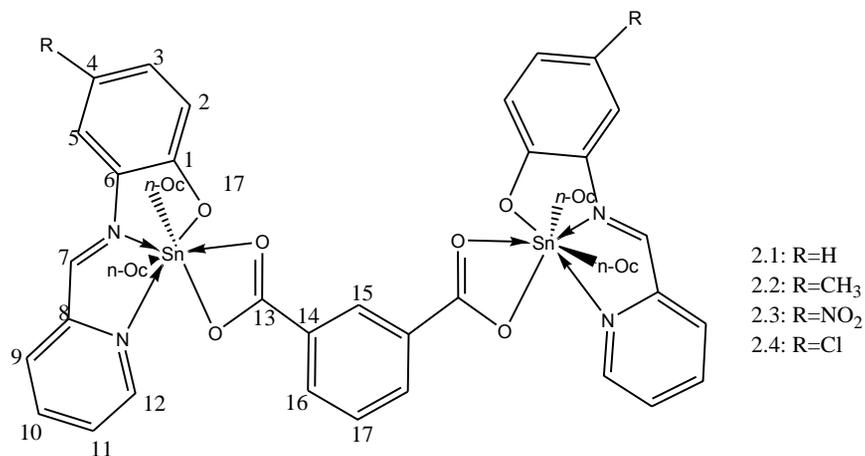
Figura 30. Espectro IR realizado por la técnica de disolución/ CHCl_3 para el complejo 3.4.

IV.2.1.2 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^1H

Los datos de resonancia magnética nuclear de ^1H para los compuestos **2.1-3.4** se muestran en las tablas 7 y 8 y en todos los casos presentan desplazamientos similares. Debido a que los complejos sintetizados son moléculas simétricas sólo se observó la mitad de las señales. Como ejemplo de la manera de asignación para todos los complejos se han tomado los complejos **2.2** y **3.2**.

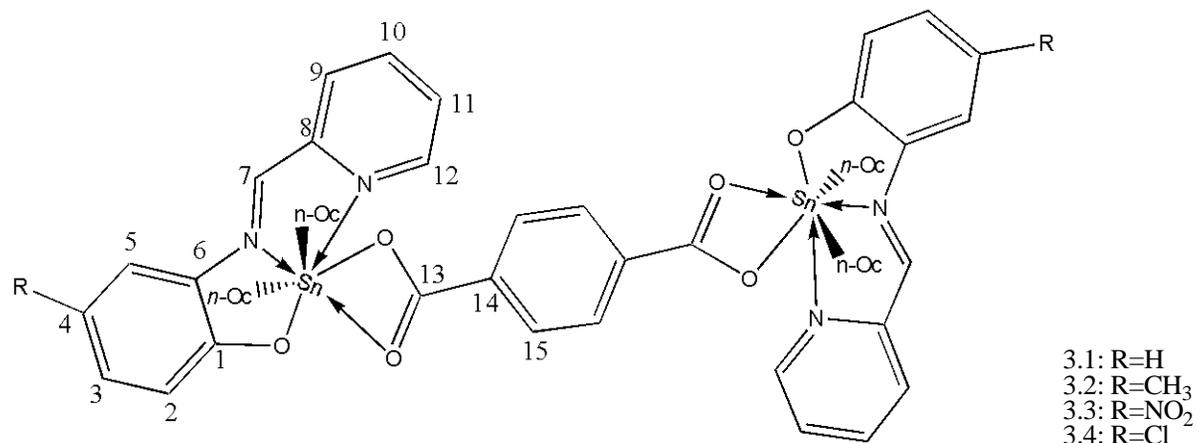
Las señales presentadas en el espectro de RMN de ^1H para el complejo **2.1** y **3.2** concuerdan con la estructura propuesta. Los protones correspondientes al ligante muestran desplazamientos y multiplicidades similares a las indicadas para el complejo **1.2** la única diferencia observable se da con respecto a los protones que integran el anillo aromático del ácido correspondiente, en el caso del complejo para **2.1**, el protón H-16 presenta una señal triple en 7.49 ppm y el H-15 es un singulete con un desplazamiento de 9.12 ppm (figura 31) mientras que en el caso de **3.2**, H-17 se encuentra con un desplazamiento de 8.29 ppm (figura 32).

Para corroborar la correcta asignación de los protones se realizó un experimento de correlación homonuclear protón-protón (COSY) para el compuesto **3.2**, cabe hacer notar que en este espectro solo se observan las correlaciones entre los protones del anillo piridínico H-9, H-10, H-11 y H-12, para el proton imínico H-7 y el protón H-15 no se observa correlación (figura 33).



Complejo	H-2	H-3	H-4	H-5	H-7	H-9	H-10	H-11	H-12	H-15	H-16	H-17	Ar-CH ₃
2.1	7.18, d J=7.80	7.27- 7.32, m	6.66, t J =7.20	7.52, d J=7.80	8.79, s	7.80, d J = 7.80	8.06, ddd J = 7.8, 7.8, 1.5	7.64, dd J = 5.10, 2.10	9.35, d J = 4.20	9.12, s	7.49, t J=7.50	8.39, dd, J=1.80, 1.50	
2.2	7.07- 7.14, m	7.07- 7.14, m		7.34, s	8.76, s	7.79, d, J =7.68	8.04, t J = 7.50	7.61, t J = 6.7	9.32, s	8.38, d J = 9.30	7.50, t, J=6.20	9.10, s	2.30, s
2.3	7.16, d, J=9.30	8.22, d, J = 8.10		8.66, s	9.11, s	8.05, d J =7.50	7.55, t J= 6.90	7.79, t J =6.5	9.41, s	8.41, d J = 7.10	7.55, t J=6.90	9.11, s	
2.4	7.11, d J=9.00	7.24, d J=9.06		7.51, d J=2.40	8.76, s	7.84 d, J = 7.50	8.09, t J = 7.50	7.67, t J = 4.8	9.35 d, J = 4.20	8.38 d, J = 7.50	7.51, d J=2.40	9.1, s	

Tabla 7. Datos de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) de los compuestos **2.1-2.4**.



Complejo	H-2	H-3	H-4	H-5	H-7	H-9	H-10	H-11	H-12	H-15	Ar-CH ₃
3.1	7.52, d J = 12.60	6.68, ddd J = 6.90, 6.90, 1.20	7.28-7.33, m	7.28-7.33, m	8.79, s	7.80, d, J = 7.80	8.04, ddd J = 7.8, 7.8, 1.8	7.57, ddd J = 9.88, 6.85, 1.50Hz	9.24, d J = 3.90	8.30, s	
3.2	7.08, d J = 8.40	7.13, dd J = 8.70, 1.80		7.33, s	8.75, s	7.76, d J = 7.80	7.02, ddd J = 7.80, 7.80, 1.50	7.56, ddd, J = 7.50, 5.10, 2.10	9.23, d J = 4.20	8.29, s	2.3, s
3.3	7.15, d J = 9.60	8.23, d J = 2.7		8.65, d J = 2.70	9.11, S	8.04, d J = 7.72	8.20, m	7.72-7.76, m	9.3, d J = 4.20	8.30, s	
3.4	7.11, d, J = 9.00	7.22, dd J = 9.30, 2.40		7.27, s	8.74, S	7.81, d J = 7.80	8.06, ddd, J = 7.80, 7.80, 1.50	7.62, ddd J = 7.50, 5.10, 2.10	9.25, d J = 4.50	8.28, s	

Tabla 8. Datos de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) de los compuestos **3.1-3.4**.

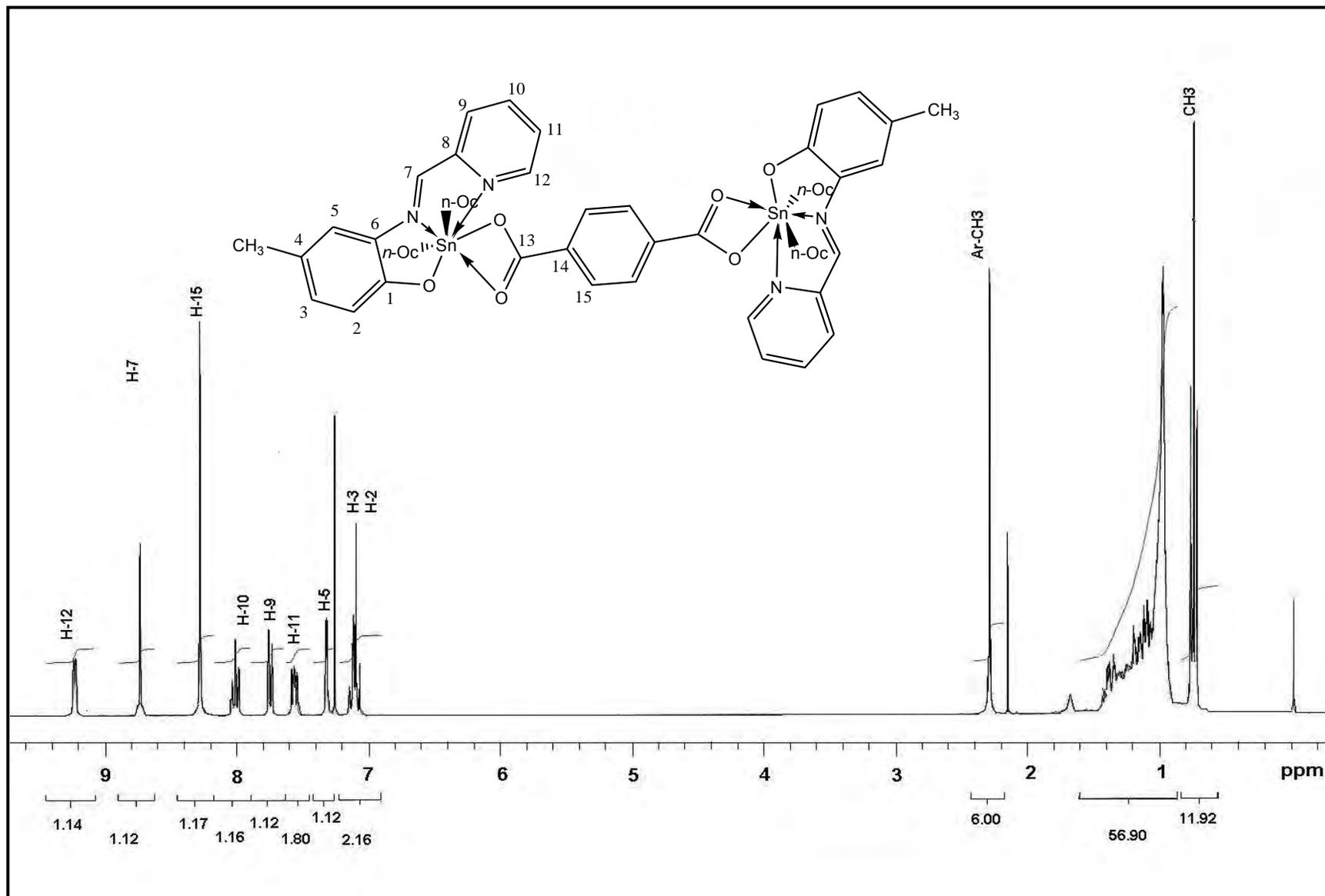


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) para el complejo **3.2**.

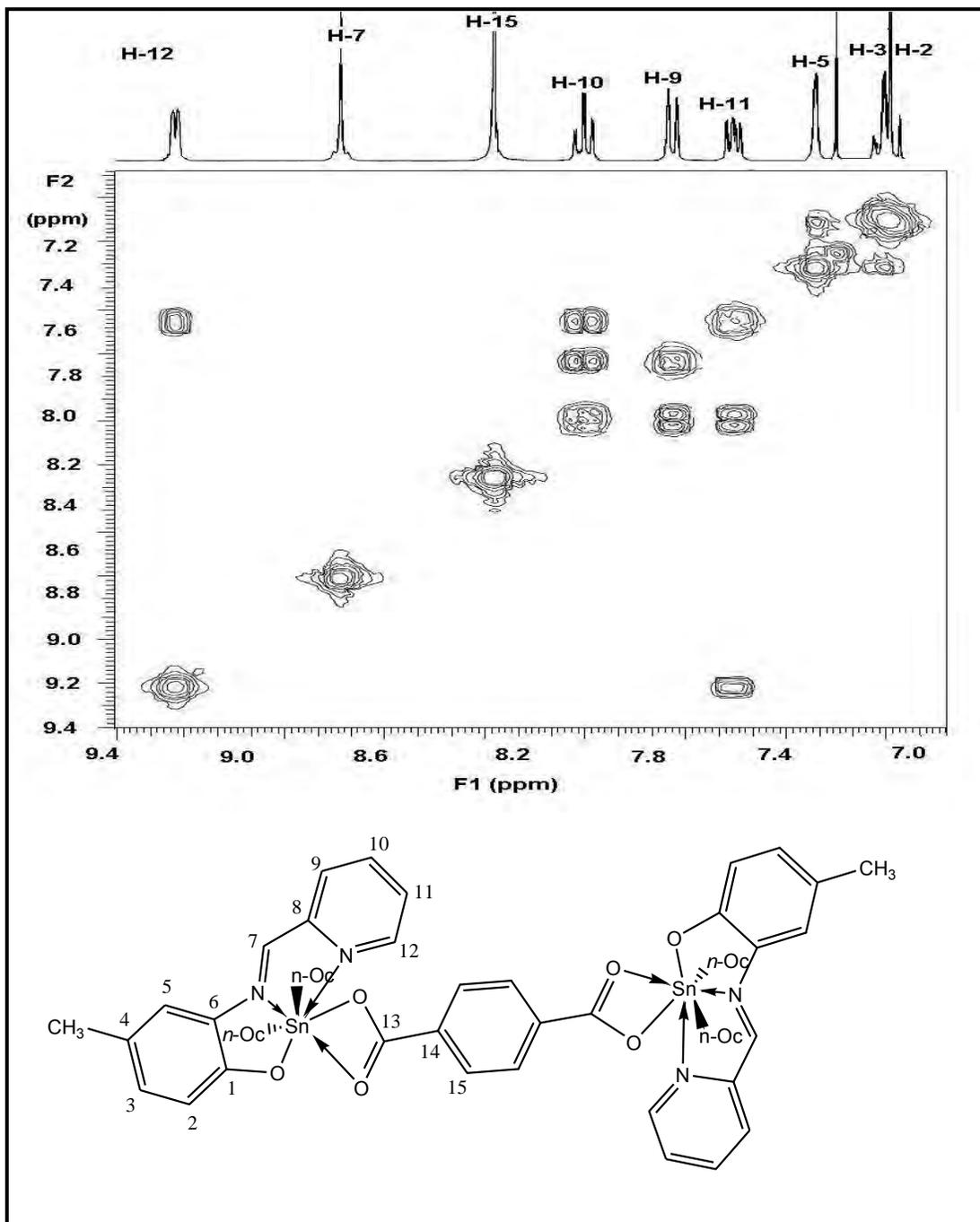


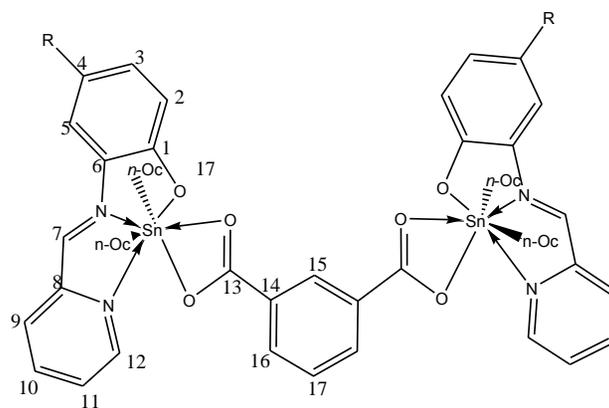
Figura 33. Espectro COSY (300MHz, CDCl_3) para el complejo 3.2.

V.2.1.3 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^{13}C

Los datos de resonancia magnética nuclear de ^{13}C para los compuestos **2.1-3.4** se muestran en las tablas 9-12. Los carbonos correspondientes tanto al ligante como a los grupos octilos muestran desplazamientos similares a los indicados para el complejo **1.2**. Para ejemplificar la asignación de los carbonos se utilizaron los complejos **2.1** y **3.2**.

En la región aromática del espectro de RMN para ^{13}C , se observan las 17 y 15 señales esperadas para los compuestos **2.1** y **3.2** respectivamente. Para el complejo **2.1** los carbonos C-15, C-16 y C-17 se encuentran en 133.4, 127.5 y 130.2 ppm respectivamente (figura 34) mientras que para **3.2** el C-15 se ubica en 129.6 ppm (figura 35). En ambos casos, C-13 se encuentra desplazado $\Delta\delta = 8$ con respecto a los derivados del ácido picolínico lo cual se ha atribuido a la presencia del grupo carboxilo en la posición *para* del anillo aromático además del nitrógeno en la posición *dos*.

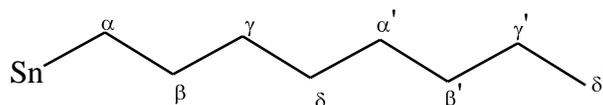
Para el complejo **3.2** se realizó un experimento DEPT para identificar los carbonos cuaternarios así como los metilos y metilenos correspondientes a la región alifática, los cuales son similares a los indicados para el complejo **1.2** (figura 36). La región aromática en el espectro HETCOR realizado para este mismo complejo se pueden observar las nueve correlaciones esperadas para los carbonos con sus respectivos protones (Figura 37) y en la región alifática las ocho señales esperadas para los octilos y la señal del metilo sustituyente del anillo fenólico (figura 38).



2.1: R=H
 2.2: R=CH₃
 2.3: R=NO₂
 2.4: R=Cl

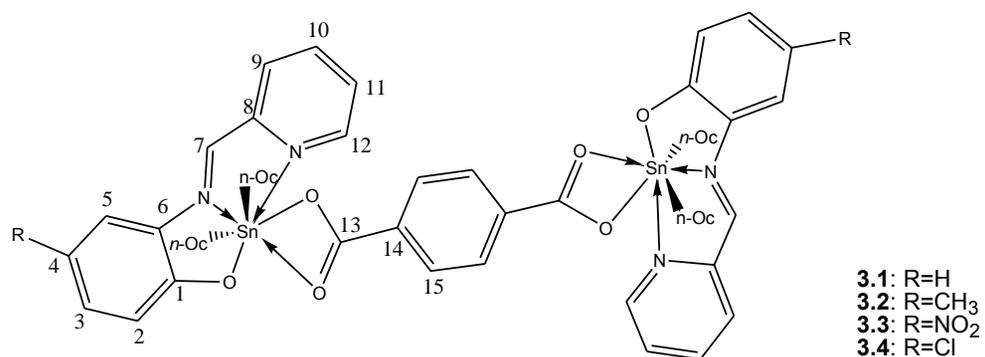
Complejo	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17
2.1	164.5	122.3	133.2	115.7	115.8	131.8	142.1	148.4	126.4	139.0	126.1	149.9	175.6	133.3	133.4	127.5	130.2
2.2	162.5	121.9	131.8	124.9	115.6	129.7	134.9	138.9	128.3	133.1	127.4	149.8	175.5	148.6	125.86	133.5	141.8
2.3	169.9	113.6	121.7	127.8	133.6	129.4	139.8	146.3	127.8	136.3	127.3	150.2	176.3	147.7	131.9	128.4	132.7
2.4	163.1	123.3	133.3	120.5	115.7	131.9	143.2	148.2	126.8	139.2	126.4	150.0	175.7	133.3	133.3	130.5	127.6

Tabla 9. Desplazamientos de ¹³C (75.4MHz, CDCl₃) para los compuestos **2.1-2.4**



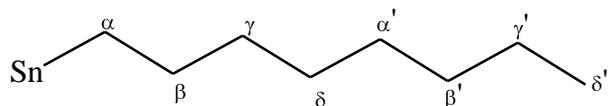
Complejo	C _α	C _β	C _γ	C _δ	C _{α'}	C _{β'}	C _{γ'}	C _{δ'}
2.1	31.7	28.8	33.1	25.2	29.0	32.0	22.5	14.0
2.2	31.7	28.8	33.1	25.2	29.0	32.0	22.5	14.0
2.3	31.7	28.9	33.1	25.2	29.0	32.1	22.5	14.0
2.4	31.7	28.8	33.1	25.3	29.0	32.1	22.5	14.0

Tabla 10. Desplazamientos de ¹³C (75.4MHz, CDCl₃) para octilos los compuestos **2.1-2.4**



Complejo	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15
3.1	164.2	115.9	133.5	122.3	115.7	130.2	139.0	136.2	126.5	129.6	126.1	149.6	175.3	148.5	142.5
3.2	162.3	122.0	134.9	125.2	115.5	129.7	141.8	148.7	126.2	138.8	125.8	149.7	175.3	136.3	129.6
3.3	169.7	113.5	121.7	136.4	128.4	129.4	139.8	146.6	128.4	136.4	127.9	149.9	176.0	147.7	127.3
3.4	162.9	120.7	133.3	123.4	115.6	130.5	139.1	136.0	126.8	129.6	126.4	149.8	175.6	148.3	143.5

Tabla 11. Desplazamientos de ¹³C (75.4MHz, CDCl₃) para los compuestos **3.1-3.4**



Complejo	C _α	C _β	C _γ	C _δ	C _{α'}	C _{β'}	C _{γ'}	C _{δ'}
3.1	31.7	28.8	33.1	25.2	29.0	32.8	22.5	14.0
3.2	31.7	28.8	33.1	25.2	29.0	31.8	22.5	14.0
3.3	31.7	28.8	33.0	25.3	29.0	32.5	22.5	14.0
3.4	31.7	28.9	33.0	25.2	29.0	32.0	22.6	14.0

Tabla 12. Desplazamientos de ¹³C (75.4MHz, CDCl₃) para octilos los compuestos **3.1-3.4**.

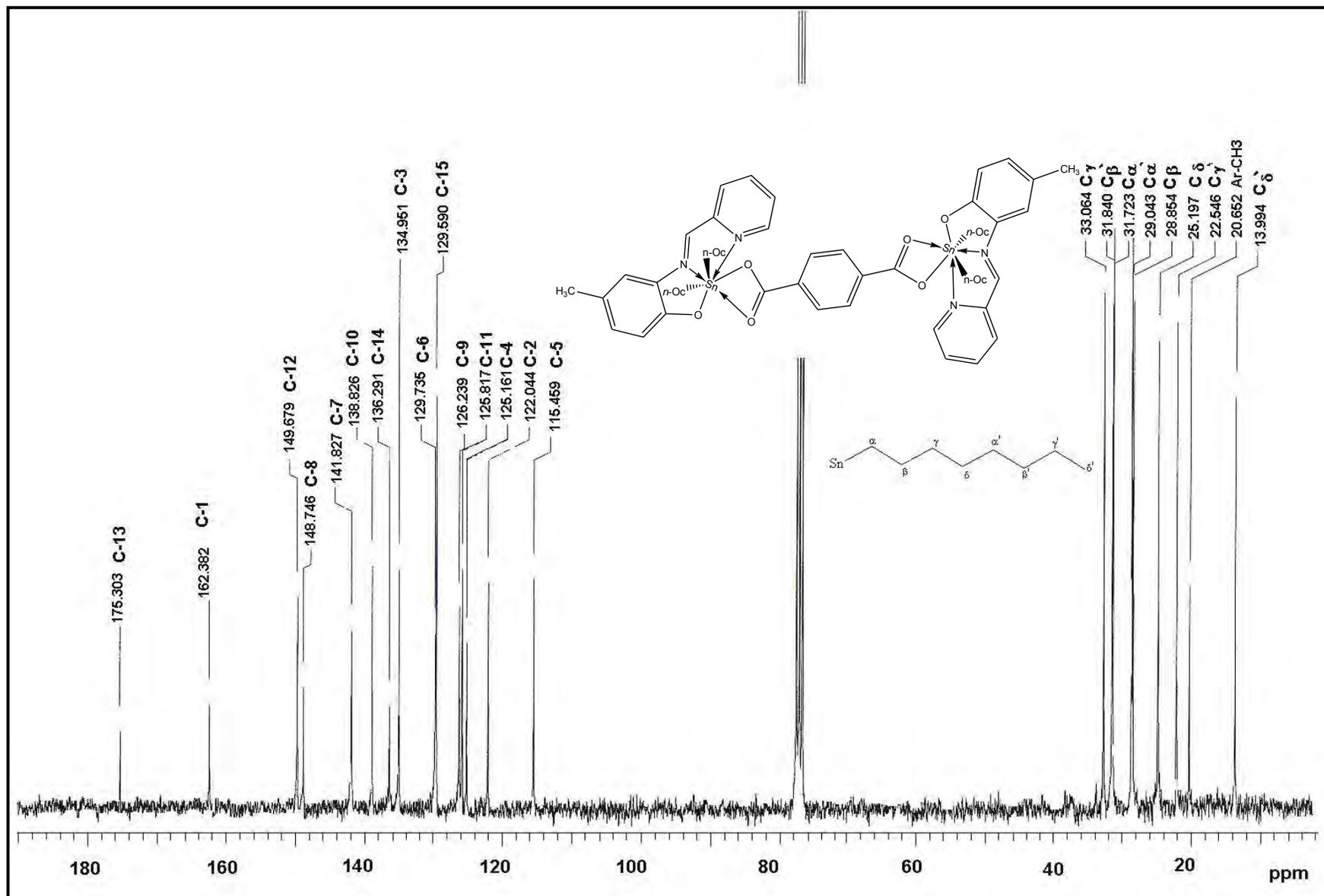


Figura 35. Espectro RMN de ^{13}C (75.4MHz, CDCl_3) para el complejo 3.2

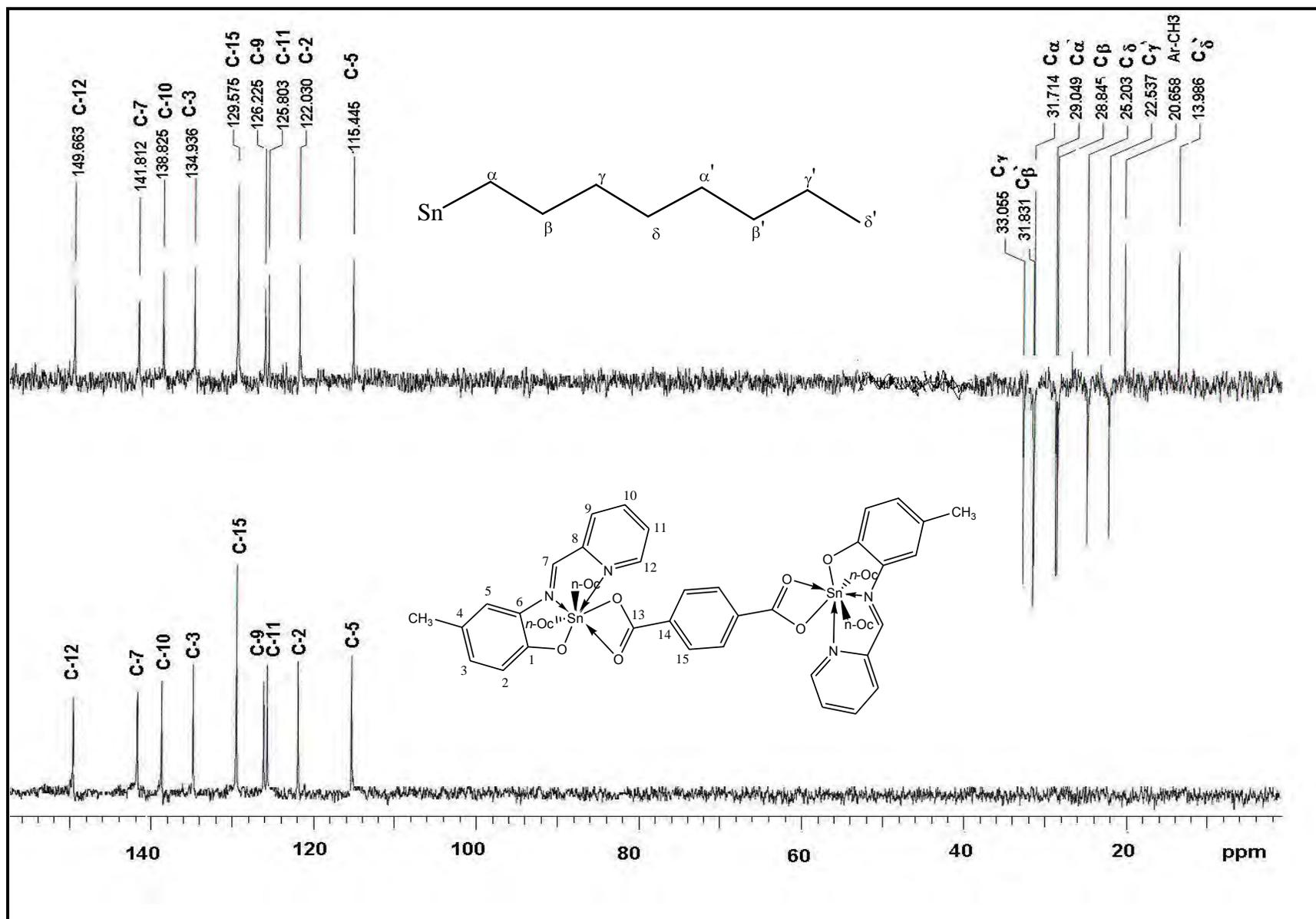


Figura 36. Espectro DEPT (75.4MHz, CDCl₃) para el complejo 3.2.

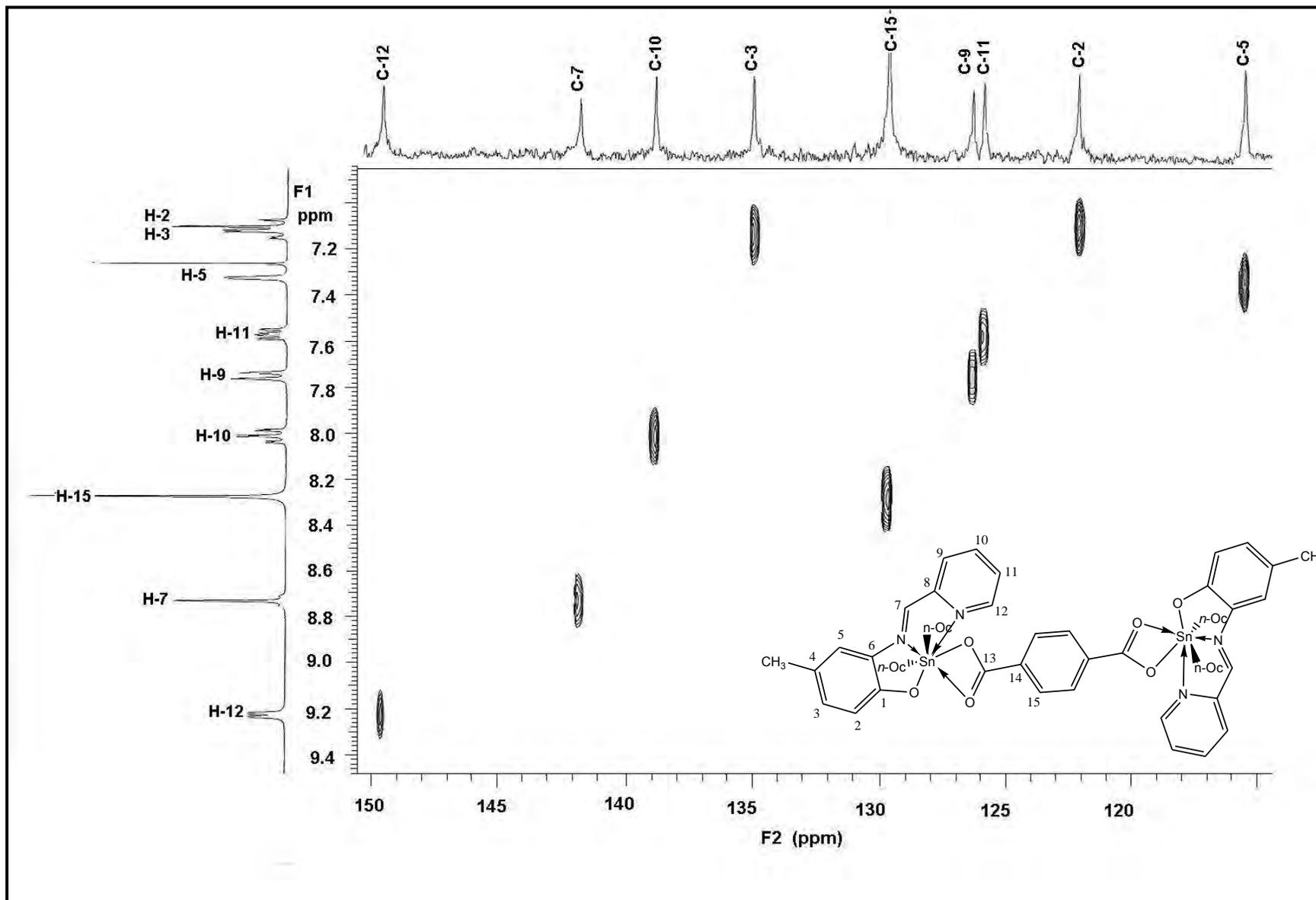


Figura 37. Espectro HETCOR (75.4MHz, CDCl_3) para el complejo 3.2 (región aromática).

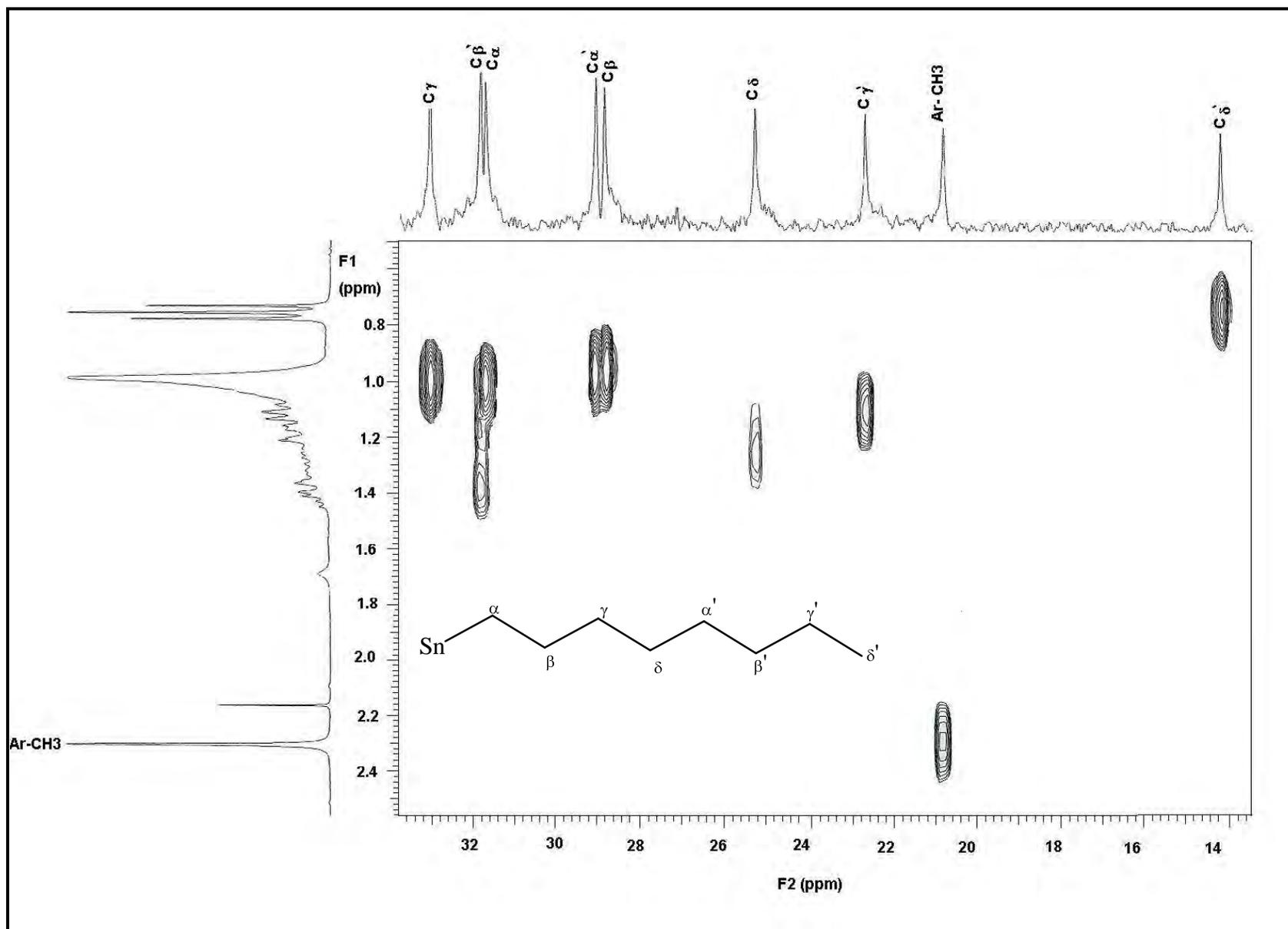


Figura 38. Espectro HETCOR (75.4MHz, CDCl $_3$) para el complejo 3.2 (región alifática)

V.2.1.4 Caracterización por resonancia magnética nuclear de ^{119}Sn

Los datos de resonancia magnética nuclear de ^{119}Sn (112.07 MHz, CDCl_3) para los compuestos **2.1- 3.4** se muestran en la tabla 13. La figura 39 muestra el espectro de ^{119}Sn para el complejo **3.2**. Todos los desplazamientos son muy similares y se encuentran en un intervalo de 343.4 ppm a 361.8 ppm. Como se describe en la literatura un $\delta(^{119}\text{Sn})$ en RMN encontrado en un intervalo de -210 a -400 ppm corresponde a un especie hexacoordinada.⁴⁷ Sin embargo, también se han realizado trabajos donde se encuentran especies heptacoordinadas con $\delta(^{119}\text{Sn})$ de hasta 341 ppm.⁴⁸ Por lo que es difícil sugerir un número de coordinación del estaño en los compuestos sintetizados con la base a este experimento. Sin embargo, como se observa en la espectroscopia descrita en la sección IV.2.1.1 y los estudios de difracción de rayos X, descrita posteriormente, se puede sugerir que el número de coordinación es siete.

Complejo	^{119}Sn (δ , ppm)	complejo	^{119}Sn (δ , ppm)
2.1	-357.1	3.1	-346.0
2.2	-354.6	3.2	-343.4
2.3	-356.8	3.3	-361.8
2.4	-356.8	3.4	-346.7

Tabla 13. Desplazamientos de ^{119}Sn (112.07 MHz, CDCl_3) obtenidos para los complejos **2.1-2.4**.

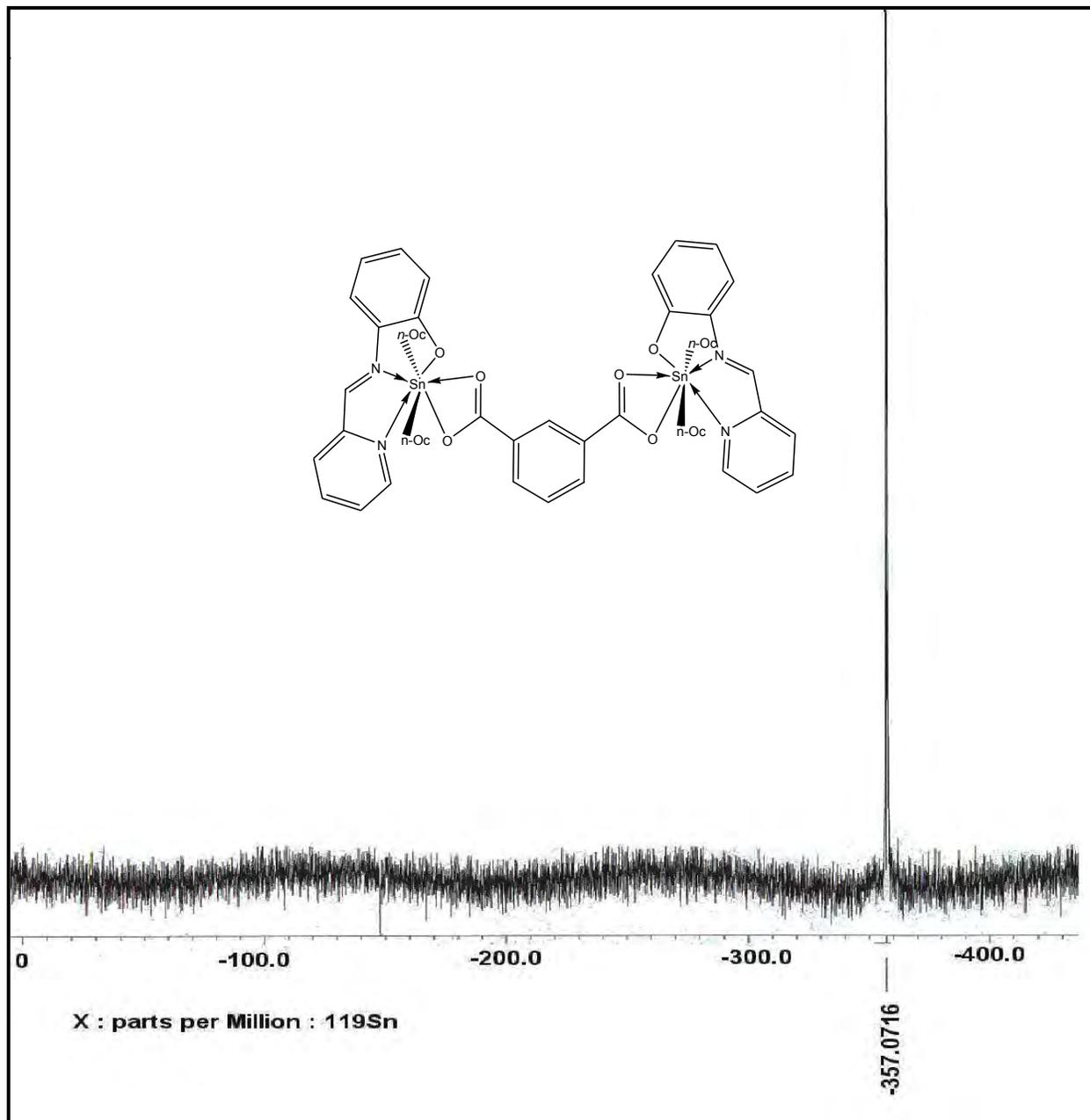


Figura 39. Espectro de RMN de ^{119}Sn para el complejo 2.1

V. 2.1.5 Espectrometría de masas FAB⁺

Análogamente a los complejos derivados del ácido picolínico no se pudo observar el ión molecular pero en los ocho complejos se observa la pérdida del respectivo ácido (A), el cual corresponde en todos los casos al pico base, se observa también el pico correspondiente a la pérdida de dos octilos (B) (figura 40). En ambos fragmentos observados se puede ver el patrón isotópico del estaño. En todos los casos se puede observar la pérdida inicial de uno de los grupos octilo unidos al estaño evidenciando la fácil pérdida de uno de los sustituyentes Sn-oct.¹⁶

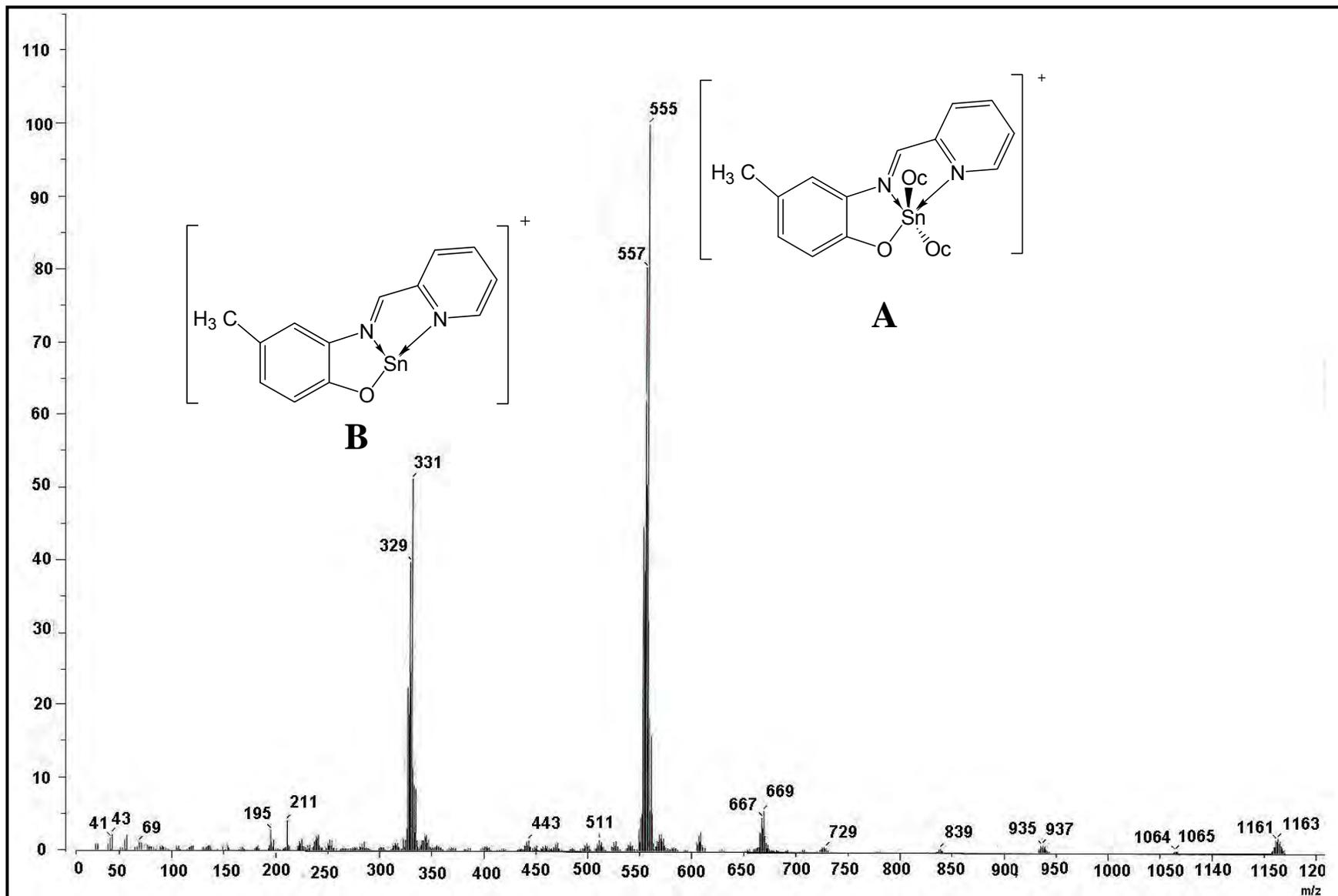


Figura 40. Espectro de masas FAB⁺ para el complejo 3.2.

V.3 Difracción de rayos X para los complejos **1.1** y **2.1**

Los complejos **1.1** y **2.1** se cristalizaron en una solución de diclorometano: hexano (1:2). Los datos cristalográficos, las distancias de enlace y los ángulos se encuentran en las tablas 14, 15 y 16. En la estructura molecular de **1.1** (figura 41) y **2.1** (figura 42) se puede observar que la geometría alrededor de los átomos de estaño es una bipirámide pentagonal distorsionada y que los complejos presentan un número de coordinación de siete. En ambos casos los grupos octilo se encuentran en las posiciones axiales.

El plano ecuatorial en la estructura **1.1**, está formado por dos átomos de oxígeno, uno del carboxilato y el otro del fenol, tres átomos de nitrógeno, dos de los cuales corresponden a las piridinas y un tercero a al nitrógeno de la imina, en cambio en el caso de **2.1** por los dos oxígenos del carboxilato, el oxígeno del fenol y dos nitrógenos, uno de la piridina y el otro de la imina.

El ángulo de enlace formado por C-Sn-C correspondiente al ángulo entre el estaño y los octilos ubicados en las posiciones axiales es 173.200(2) y 165.060(14) para el complejo **1.1** y **2.1** respectivamente. Estos valores indican que ambas estructuras se encuentran distorsionadas ya que existe desviación con respecto al ángulo ideal (180°) por otro lado, para el caso de **1.1** los ángulos entre los átomos que forman el plano ecuatorial se encuentran entre 65.9° y 91.7°, en cambio para **2.2** se observan ángulos entre 52.7 y 84.76 desviándose del ángulo ideal (72°), lo cual se atribuye a la tensión que aportan los tres anillos a la molécula.

Las distancias entre O(1) del fenóxido y Sn(1) y el O(2) del carboxilato y el Sn(1) son 2.177(4) (Å) y 2.300(4) (Å) para **1.1** y 1.114(2) (Å) y 2.239(2) (Å) para **2.1**, dichas distancias indican que ambos oxígenos se unen covalentemente al estaño. Sin embargo, la distancia entre O(3) y Sn(1) corresponde a 2.693(2)(Å), dicha distancia es menor que la suma de los radios de Van der Waals (3.70)⁴⁹ pero mayores que los radios covalentes (2.15 Å) indicando la formación de enlaces de coordinación S→O.

Por otro lado, las distancias entre Sn(1)-N(1) y Sn(1)-N(2) para ambos complejos y Sn(1)-N(3) para **1.1** 2.392(5), 2.555(5) y 2.387(5) para **1.1** y 2.501(3) y 2.352(3) para **2.1**. Estas distancias son menores que la suma de los radios de Van der Waals 3.75(Å)⁴⁹ pero mayores que los radios covalentes (2.15 Å) indicando la formación de enlaces de coordinación N→Sn.

Tabla 14. Datos cristalográficos para 1.1 y 2.1.

	1.1	2.1
Datos del compuesto		
Fórmula	C ₃₄ H ₄₇ N ₃ O ₃ Sn	C ₆₄ H ₉₀ N ₄ O ₆ Sn ₂
PM (g/mol ⁻¹)	664.44	1248.78
Tamaño del cristal (mm)	0.534x0.088x0.074	0.504x0.098x0.056
Color	naranja	naranja
Datos del cristal		
Sistema cristalino	monoclínico	monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n	P2 ₁ /c
Parámetros de celda		
a (Å)	25.586(4)	12.586(2)
b (Å)	11.307(2)	19.556(3)
c (Å)	25.898(1)	25.381(3)
α (°)	90	90
β (°)	118.960(4)	94.570(2)
γ (°)	90	90
V (Å ³)	6624.2(17)	6227.1(14)
Z	8	4
ρ (Mg/cm ³)	1.332	1.332
Datos de colección		
Intervalo de θ para datos de colección.(°)	1.80-25.41	1.75-25.42
No. Reflex. colectadas.	52672	66278
No. Reflex. Independen (R _{int}).	12166(0.0903)	11454(0.0756)
Datos	12166	11454
No. Parámetros	799	736
Refinamiento		
GOOF	1.051	0.942
Índices finales R [I>2σ(I)] (R ₁ /wR ₂)	0.0381	0.0667
Índices finales (todos los datos) ((R ₁ /wR ₂))	0.0588	0.0703

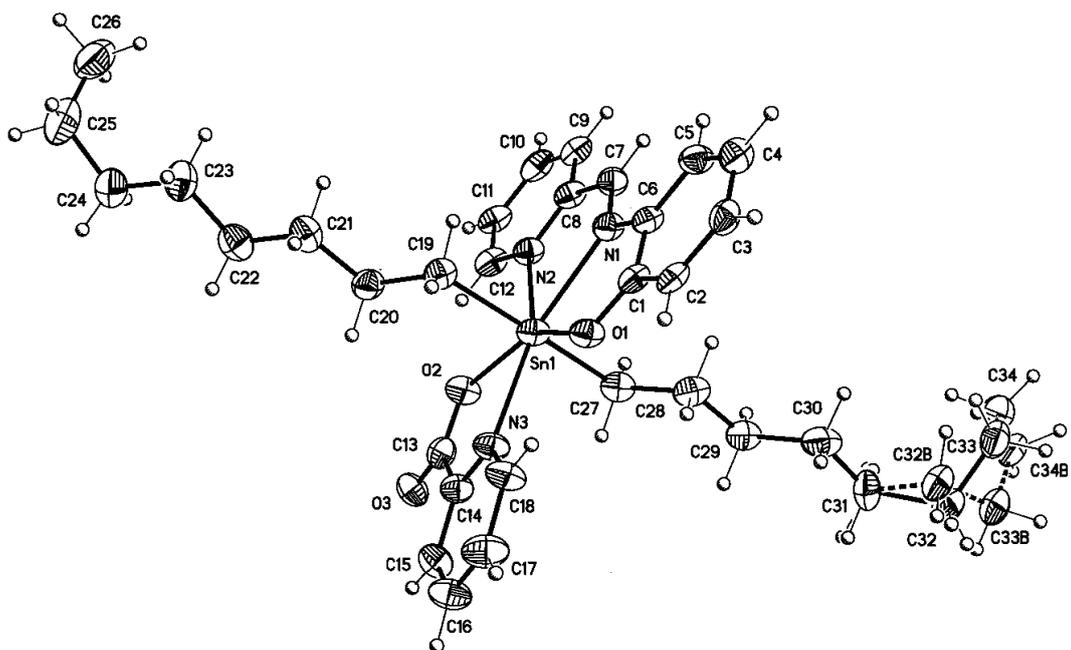


Figura 41. Perspectiva molecular del complejo 1.1.

Distancias (Å)

Ángulos (°)

Sn(1)-O(1)	2.177(4)	C(19)-Sn(1)-C(27)	173.2(2)
Sn(1)-O(2)	2.300(4)	C(19)-Sn(1)-O(1)	91.7(2)
Sn(1)-C(19)	2.126(6)	C(27)-Sn(1)-O(2)	83.7(2)
Sn(1)-C(27)	2.133(6)	O(1)-Sn(1)-O(2)	146.9(2)
Sn(1)-N(1)	2.392(5)	C(19)-Sn(1)-N(3)	93.1(2)
Sn(1)-N(2)	2.555(5)	C(27)-Sn(1)-N(3)	89.2(2)
Sn(1)-N(3)	2.387(5)	O(1)-Sn(1)-N(3)	77.5(2)
C(13)-O(2)	1.265(7)	O(2)-Sn(1)-N(3)	69.4(2)
C(13)-O(3)	1.239(7)	N(1)-Sn(1)-N(2)	65.9(2)
N(1)-C(7)	1.292(7)	C(27)-Sn(1)-O(1)	95.1(2)
N(2)-C(8)	1.344(8)	C(19)-Sn(1)-O(2)	91.0(2)
N(3)-C(14)	1.334(8)	C(19)-Sn(1)-N(1)	90.5(2)
N(3)-C(18)	1.352(7)	C(27)-Sn(1)-N(1)	90.9(2)

Tabla 15. Distancias y ángulos de enlace selectos para 1.1. Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar.

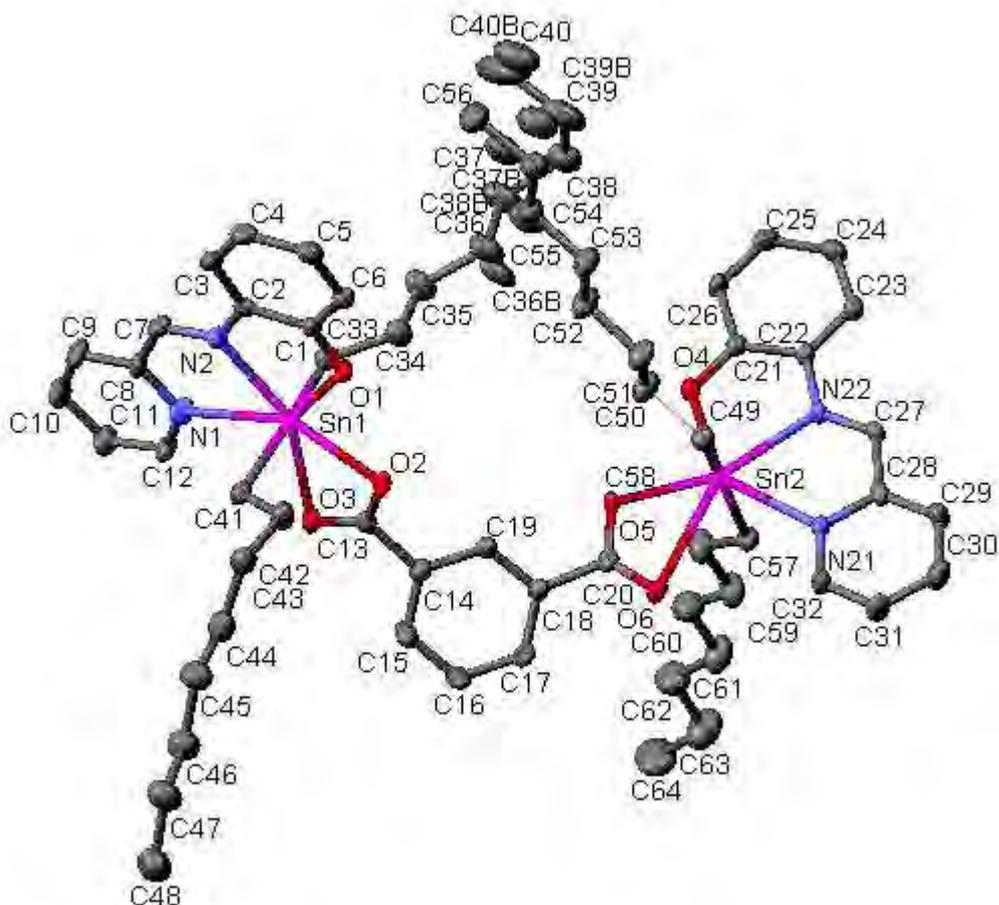


Figura 42. Perspectiva molecular del complejo **2.1**. Los átomos de hidrógeno han sido omitidos para una mejor apreciación de la estructura.

Distancias (Å)

Sn(1)-O(1)	2.114(2)
Sn(1)-O(2)	2.239(2)
Sn(1)-C(33)	2.128(3)
Sn(1)-C(41)	2.133(3)
Sn(1)-N(1)	2.501(3)
Sn(1)-N(2)	2.352(3)
C(1)-O(1)	1.317(4)
C(13)-O(2)	1.281(4)
C(13)-O(3)	1.248(4)
N(1)-C(12)	1.322(4)
N(2)-C(7)	1.281(4)
N(2)-C(2)	1.403(4)
N(1)-C(8)	1.341(4)
Sn(1)-O(3)	2.693(2)

Ángulos (°)

C(33)-Sn(1)-C(33)	97.2(1)
C(41)-Sn(1)-O(1)	91.8(1)
C(33)-Sn(1)-C(41)	165.1(1)
O(1)-Sn(1)-O(2)	84.8(1)
C(33)-Sn(1)-O(2)	89.7(1)
C(41)-Sn(1)-O(2)	91.0(1)
O(1)-Sn(1)-N(2)	73.6(1)
C(33)-Sn(1)-N(2)	95.3(1)
C(41)-Sn(1)-N(2)	89.6(1)
O(2)-Sn(1)-N(2)	68.0(1)
O(1)-Sn(1)-N(1)	81.7(1)
C(33)-Sn(1)-N(1)	83.4(1)
C(41)-Sn(1)-N(1)	85.6(1)
O(3)-Sn(1)-O(2)	52.8(1)

Tabla 16. Distancias y ángulos de enlace selectos para **2.1**. Los valores entre paréntesis indican la desviación estándar.

VI. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ANTI-INFLAMATORIA DE LOS COMPLEJOS 1.1-3.4 POR EL MÉTODO DE EDEMA INDUCIDO POR 13-ACETATO-12-O-TETRADECANOILFORBOL (TPA) EN OREJA DE RATÓN

El estudio de la actividad anti-inflamatoria se llevó a cabo utilizando el modelo de edema inducido por aplicación tópica de 13-acetato-12-O-tetradecanoilforbol (TPA) en oreja de ratón usando como vehículo etanol, determinándose las IC₅₀ para los doce complejos y los resultados obtenidos se encuentran resumidos en la tabla 17.

El 13-acetato-12-O-tetradecanoilforbol (TPA) es un promotor de tumores y activador de la proteína cinasa C, el mecanismo de acción aún no está elucidado, pero se ha reportado que este compuesto genera radicales libres tipo ROS en modelos de carcinogénesis en piel.³⁴

En este ensayo *in vivo* en el cual el TPA es el agente irritante que produce una inflamación aguda de tipo vascular, la cual se presenta como un edema al ser aplicado tópicamente sobre la oreja de un ratón.

Se realizó primero un cernimiento utilizando como vehículo diclorometano y distintas concentraciones de los compuestos **1.1-3.4**. basándose en los resultados obtenidos se determinaron las IC₅₀, los resultados se encuentran resumidos en la tabla 17 y la variación en las IC₅₀ se ilustra en la figura 43.

La gráfica de la figura 43 indica que los doce compuestos sintetizados presentan mayor actividad que la Indometacina, fármaco de referencia (IC₅₀=0.27 μmol/oreja). Sin embargo, se observa que de los derivados del ácido picolínico, el complejo **1.1** y **1.4** son los más activos con una IC₅₀ de 0.091 y 0.095 (μmol/oreja) respectivamente. De los derivados del ácido isoftálico y tereftálico los más activos son el **2.4** y **3.4** con una IC₅₀ de 0.047 y 0.12 (μmol/oreja) respectivamente. En todos los casos, excepto para **1.1** los complejos tienen un sustituyente electroattractor en posición *para* al oxígeno del anillo aromático.

De las tres series de complejos sintetizadas, los derivados del ácido tereftálico son los que producen menor inhibición del edema en la oreja de ratón y los derivados del isoftalálico los más activos.

Compuesto	Dosis ($\mu\text{mol}/\text{oreja}$)	Edema (mg)	Inhibición (%)	I_{50} ($\mu\text{mol}/\text{oreja}$) IC al 95% de confianza
1.1	0.032	14.93 \pm 0.34 10.45 \pm 1.25*	29.98	0.091 (0.1225-0.071) (r=1)
	0.1	7.18 \pm 1.30**	51.93	
	0.32	3.93 \pm 1.55**	73.70	
	1	1.43 \pm 0.34**	90.45	
1.2	0.032	14.96 \pm 0.64 10.01 \pm 1.19*	33.07	0.175 (0.4758-0.0641) (r=0.998)
	0.1	9.73 \pm 2.01*	34.99	
	0.32	4.93 \pm 1.19**	67.08	
	1	1.18 \pm 0.57**	92.15	
1.3	0.032	13.93 \pm 0.63 10.09 \pm 1.26*	27.60	0.117 (0.145-0.095) (r=0.997)
	0.1	7.30 \pm 0.76*	47.61	
	0.32	4.80 \pm 0.60*	65.55	
	1	1.56 \pm 0.48*	88.80	
1.4	0.032	14.89 \pm 0.30 10.73 \pm 0.87	26.48	0.095 (0.122-0.057) (r=0.99)
	0.056	8.83 \pm 1.88**	39.50	
	0.1	7.23 \pm 2.04**	50.47	
	0.32	3.65 \pm 0.66**	74.98	
	1	1.95 \pm 0.92**	86.63	
2.1	0.032	14.30 \pm 0.82 7.77 \pm 1.77*	45.65	0.085 (0.3133-0.0225) (r=0.96)
	0.1	6.43 \pm 1.52*	50.00	
	0.32	7.15 \pm 2.34*	55.07	
	1	4.52 \pm 2.42*	68.36	
2.2	0.031	12.88 \pm 0.97 9.24 \pm 0.89*	28.6	0.099 (0.147-0.056) (r=0.99)
	0.1	6.14 \pm 0.77**	52.33	
	0.31	2.86 \pm 0.76**	77.80	
	1	0.96 \pm 0.13**	92.55	
2.3	0.031	14.05 \pm 0.85 11.20 \pm 0.33	20.28	0.15 (0.37-0.06) (r=0.98)
	0.1	8.53 \pm 1.10**	39.32	
	0.31	6.15 \pm 1.16**	56.23	
	1	0.38 \pm 0.34**	97.33	
2.4	0.031	14.38 \pm 0.25 8.40 \pm 0.30**	41.57	0.047 (0.089-0.025) (r=0.994)
	0.1	5.43 \pm 1.29**	62.26	
	0.31	3.08 \pm 1.14**	78.61	
	1	1.40 \pm 0.57**	90.26	

3.1	0.032	15.28±0.22		
	0.1	12.33±0.22	19.31	0.166
	0.32	9.40±0.72**	38.46	(0.7722-0.0355)
	1	5.23±1.56**	65.79	(r=0.995)
		2.35±0.86	84.62	
3.2 	0.031	12.84±0.25		
	0.1	9.40±0.86*	26.79	0.21
	0.31	7.88±0.12**	38.63	(0.2885-0.1584)
	1	5.54±1.10**	58.85	(r=0.99)
		3.96±0.97**	69.16	
3.3	0.031	14.75±0.66		
	0.1	10.63±0.73*	27.97	0.24
	0.31	10.50±0.45*	28.81	(0.675-0.087)
	1	6.13±1.09**	58.47	(r=0.99)
		2.85±1.18**	80.68	
3.4	0.032	13.16±0.61		
	0.1	8.90±0.37*	32.37	0.12
	0.32	6.74±1.65**	48.78	(0.602-0.0236)
	1	6.30±1.28**	52.13	(r=0.93)
		1.05±0.13**	92.02	
INDOMETACINA	0.1	15.00±0.47		
	0.32	11.83±0.70*	21.11	0.27
	1	6.82±1.27*	54.53	(r=0.999)
		1.99±0.68*	83.73	

Tabla 17. Los valores representan el promedio de tres independientes(n=3) ± error estándar de la media. Los datos se sometieron a análisis de varianza (ANDEVA) seguida de una prueba de Dunnet para aislar grupos con diferencia significativa. Los valores de $p \leq 0.05$ (*) y $p \leq 0.01$ (**) se consideraron como diferencia significativa con respecto al control.⁵⁰

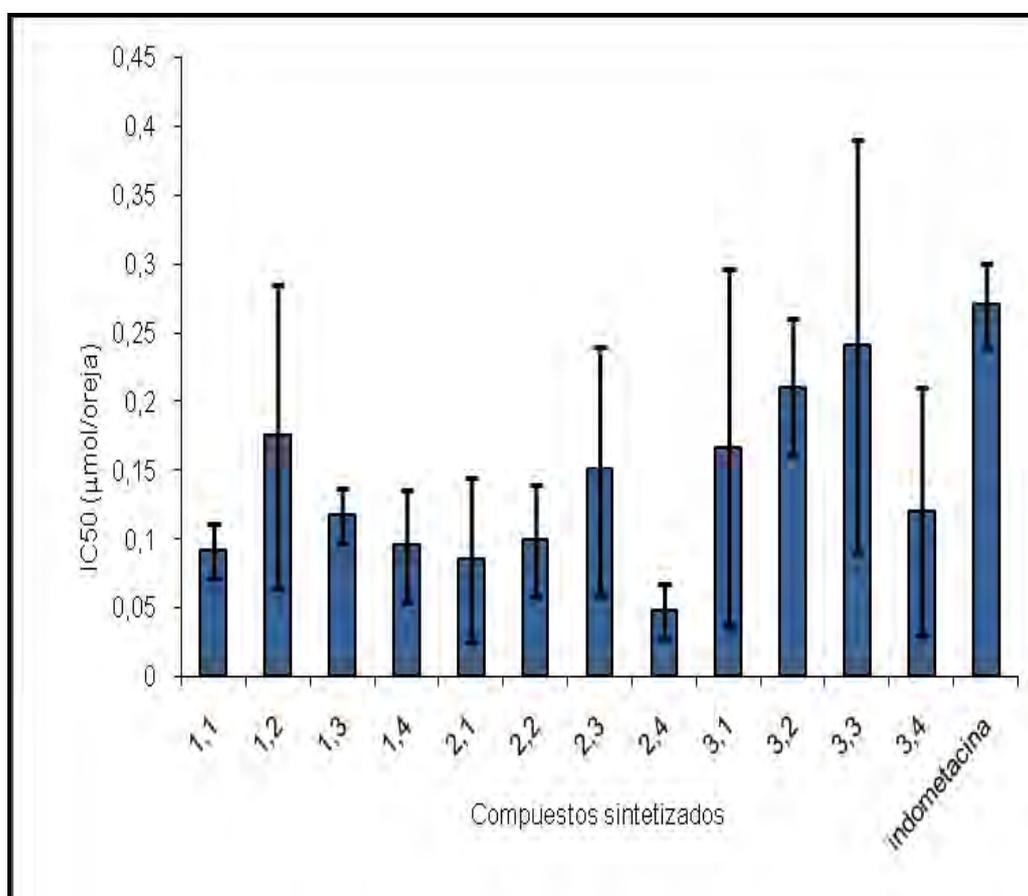
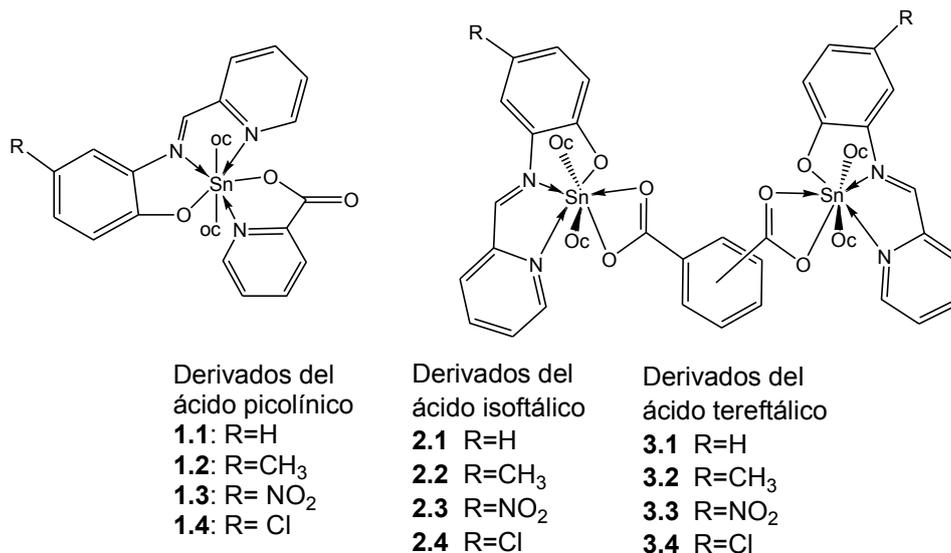


Figura 43. Gráfica de la IC₅₀ para los compuestos **1.1-3.4** así como para el fármaco de referencia utilizando el modelo de edema inducido por aplicación tópica de 13-acetato-12-O-tetradecanoilforbol (TPA) en oreja de ratón

VII. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD ANTI-OXIDANTE DE LOS COMPLEJOS

1.1-3.4

VII.1 Ensayo SRTBA (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico)

Mediante el modelo de inhibición de la peroxidación de lípidos en cerebro de rata se determinó la actividad anti-oxidante de los complejos en una escala de concentraciones logarítmicas para determinar el cromóforo formado entre el ácido tiobarbitúrico y sustancias reactivas al mismo.

El método de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS, por sus siglas en inglés) es un método usado para la determinación de la actividad anti-oxidante de los compuestos, extractos y fracciones que implica un sistema biológico e involucra la peroxidación de lípidos en cerebro de rata, utiliza el 2,2-azobis-(2-aminopropano) (AAPH) como inductor de radicales libres, el cual genera los radicales hidroxilo ($\text{OH}\cdot$) y peroxilo ($\text{ROO}\cdot$), dos potentes especies reactivas de oxígeno (ROS) capaces de inducir la peroxidación de lípidos.

Se realizó primero un cernimiento utilizando como vehículo etanol y distintas concentraciones de los compuestos **1.1-3.4**. Basándose en los resultados obtenidos se determinaron las IC_{50} (μM), los resultados se encuentran resumidos en la tabla 17 y la variación en las IC_{50} (μM) se ilustra en la figura 44.

Cabe resaltar que, como se observa en la gráfica de la figura 44, los complejos diméricos son marcadamente más activos que los monoméricos lo que sugiere que el metal es el responsable del incremento de la actividad.

Por otro lado, los complejos **1.2**, **2.2** y **3.2** exhiben la mayor actividad anti-oxidante con una IC_{50} de 17.47, 10.33 y 7.86 μM respectivamente, concentraciones que resultan comparables con las de la quercetina (10.32 μM) usada como referencia, estos tres complejos contienen en su estructura un grupo metilo en la posición *para* al átomo de oxígeno del anillo aromático. Por otro lado, los complejos con grupos nitro (complejos **1.3**, **2.3** y **3.3**) y **3.1** son los que presentan menor % de inhibición.

Compuesto	Inhibición	SRTBA	Inhibición	IC_{50} μM
-----------	------------	-------	------------	--------------------------------

	(μM)	(nmol/mg prot)	(%)	
1.1	control	2.37 \pm 0.12		18.08 \pm 0.92
	5.62	1.86 \pm 0.10	21.74 \pm 0.64**	
	10	1.57 \pm 0.05	33.58 \pm 1.71**	
	17.78	1.29 \pm 0.07	45.63 \pm 2.47**	
	31.62	0.77 \pm 0.01	67.40 \pm 2.18**	
	56.23	0.41 \pm 0.07	80.07 \pm 1.50**	
1.2	control	2.53 \pm 0.18		17.47 \pm 1.89
	5.62	2.15 \pm 0.24	15.71 \pm 3.17	
	10	1.76 \pm 0.20	31.13 \pm 3.09*	
	17.78	1.25 \pm 0.20	51.19 \pm 4.10**	
	31.62	0.74 \pm 0.14	71.31 \pm 3.20**	
	56.23	0.30 \pm 0.08	85.51 \pm 3.81**	
1.3	control	2.65 \pm 0.18		22.70 \pm 2.94
	0.032	2.55 \pm 0.21	3.697 \pm 3.22	
	0.056	2.29 \pm 0.21	13.37 \pm 6.10	
	0.1	1.63 \pm 0.22	39.02 \pm 3.92*	
	0.32	0.88 \pm 0.23	67.69 \pm 6.12**	
	1	0.41 \pm 0.06	79.66 \pm 3.11**	
1.4	control	2.37 \pm 0.12		26.86 \pm 3.90
	5.62	2.07 \pm 0.07	12.29 \pm 2.65	
	10	1.84 \pm 0.05	21.947 \pm 3.40	
	17.78	1.42 \pm 0.06	39.367 \pm 5.62	
	31.62	0.99 \pm 0.11	57.767 \pm 6.14	
	56.23	0.72 \pm 0.05	69.547 \pm 3.01	
2.1	control	2.55 \pm 0.27		11.67 \pm 0.96
	5.62	1.87 \pm 0.17	29.51 \pm 2.62	
	10	1.55 \pm 0.19	44.06 \pm 1.52	
	17.78	1.07 \pm 0.23	64.41 \pm 4.40	
	31.62	0.61 \pm 0.05	76.12 \pm 1.80	
	56.23	0.14 \pm 0.3	90.69 \pm 2.30	
2.2	control	3.69 \pm 0.05		10.33 \pm 0.79
	3.16	3.09 \pm 0.15	16.41 \pm 3.09**	
	5.62	2.55 \pm 0.08	30.84 \pm 2.34**	
	10	1.94 \pm 0.18	47.32 \pm 4.55**	
	17.78	1.12 \pm 0.12	69.83 \pm 2.84**	
	31.62	0.54 \pm 0.04	85.28 \pm 0.84**	
56.23	0.47 \pm 0.05	87.39 \pm 1.36**		
2.3	control	3.15 \pm 0.35	13.96 \pm 5.71	13.53 \pm 2.01
	3.16	2.70 \pm 0.33	24.25 \pm 5.37	
	5.62	2.39 \pm 0.33	36.89 \pm 6.32*	
	10	2.01 \pm 0.36	62.87 \pm 5.83**	
	17.78	1.18 \pm 0.23	80.47 \pm 2.85**	

	31.62 56.23	0.60±0.07 0.46±0.03	85.05±1.82**	
2.4	control 3.16 5.62 10 17.78 31.62 56.23	3.14±0.45 2.66±0.15 2.09±0.25 1.55±0.25 0.77±0.21 0.49±0.05 0.48±0.08	25.08±0.56 34.62±1.89* 52.61±2.85** 76.50±4.82** 83.54±2.66** 84.08±3.22**	9.18±0.86
3.1	control 5.62 10 17.78 31.62 56.23	2.69±0.31 2.23±0.18 1.71±0.14 1.16±0.09 0.65±0.04 0.67±0.14	15.87±5.85 35.87±2.69** 56.37±2.61** 75.51±1.24** 85.10±3.30**	14.96±0.87
3.2 	control 3.16 5.62 10 17.78 31.62 56.23	3.26±0.29 2.52±1.42 2.16±0.28 1.41±0.24 0.76±0.09 0.50±0.05 0.44±0.04	24.02±0.92 38.51±1.42** 59.95±5.61** 77.25±2.55** 84.96±1.82** 86.45±1.87**	7.86±1.87
3.3	control 3.16 5.62 10 17.78 31.62 56.23	2.96±0.40 2.43±0.32 2.18±0.21 1.72±0.16 0.10±0.04 0.54±0.08 0.50±0.05	17.31±5.46 25.27±5.53* 40.90±5.35** 64.60±6.17** 81.01±3.89** 82.20±3.68**	12.00±2.21
3.4	control 3.16 5.62 10 17.78 31.62 56.23	3.55±0.22 2.87±0.19 2.55±0.21 2.00±0.18 1.19±0.09 0.52±0.08 0.42±0.03	19.20±0.83* 28.53±1.98** 43.79±2.25** 66.57±1.69** 85.67±1.69** 87.91±1.59**	11.21±0.53
Quercetina n=5	control 1 1.78 3.16 5.62 10 17.78 31.62	3.53±0.11 3.13±0.18 2.95±0.01 2.80±0.17 2.38±0.15 1.74±0.09 1.25±0.09 0.96±0.09	- 5.99±1.50 10.92±6.10 20.49±4.53* 32.14±4.43* 50.47±2.81* 64.46±2.53* 72.50±2.82*	10.32±1.02

	56.23	0.75±0.18	79.56±4.75*	
	100	0.80±0.14	78.16±3.85*	
BHT	0	3.33±0.16	-	14.85±3.53
n=6	3.16	2.50±0.16	24.85±3.52*	
	5.62	2.05±0.11	38.18±3.33*	
	10	1.61±0.08	51.10±3.03*	
	17.78	1.38±0.08	58.25±2.49*	
	31.62	1.24±0.10	62.49±3.13*	
	56.23	1.04±0.09	68.60±2.74*	
	100	0.91±0.08	72.42±2.57*	

Tabla 18. Inhibición de la peroxidación de lípidos de cerebro de rata por el método SRTBA para los complejos **1.1-3.4**. Los valores representan el promedio de tres independientes (n=3) ± error estándar de la media. Los datos se sometieron a análisis de varianza (ANDEVA) seguida de una prueba de Dunnet para aislar grupos con diferencia significativa. Los valores de $p \leq 0.05$ (*) y $p \leq 0.01$ (**) se consideraron como diferencia significativa con respecto al control.⁵⁰

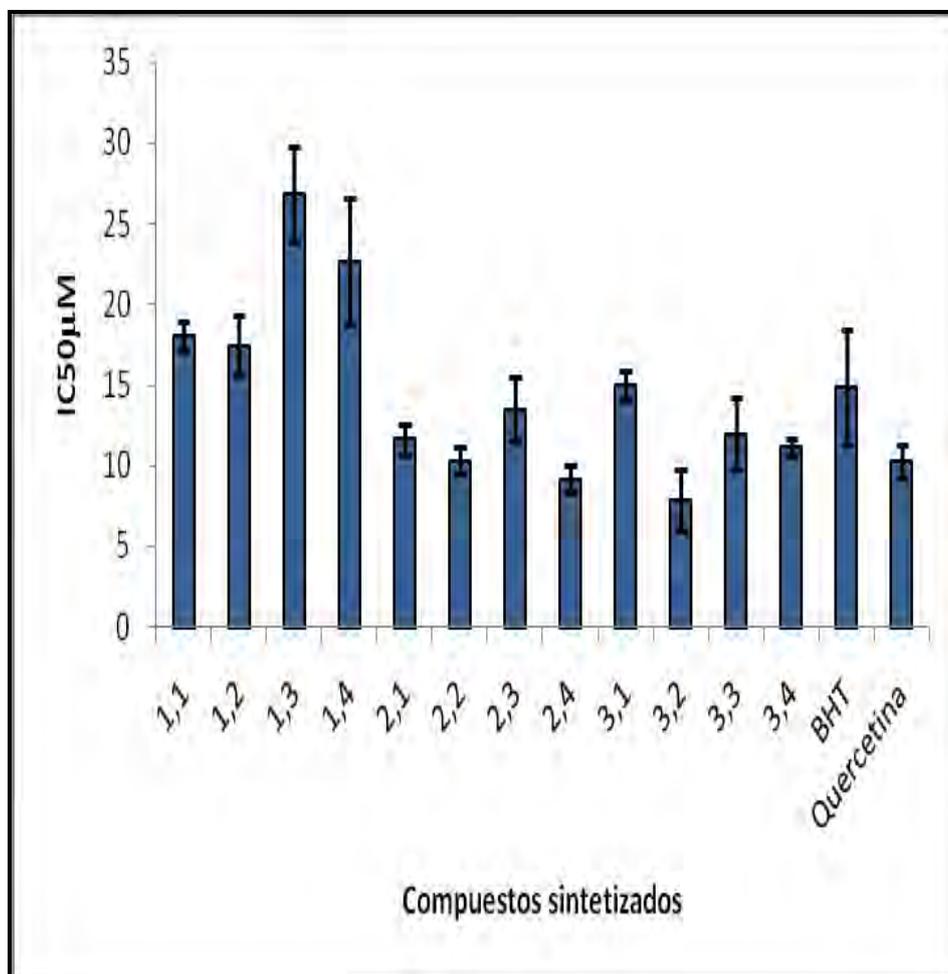
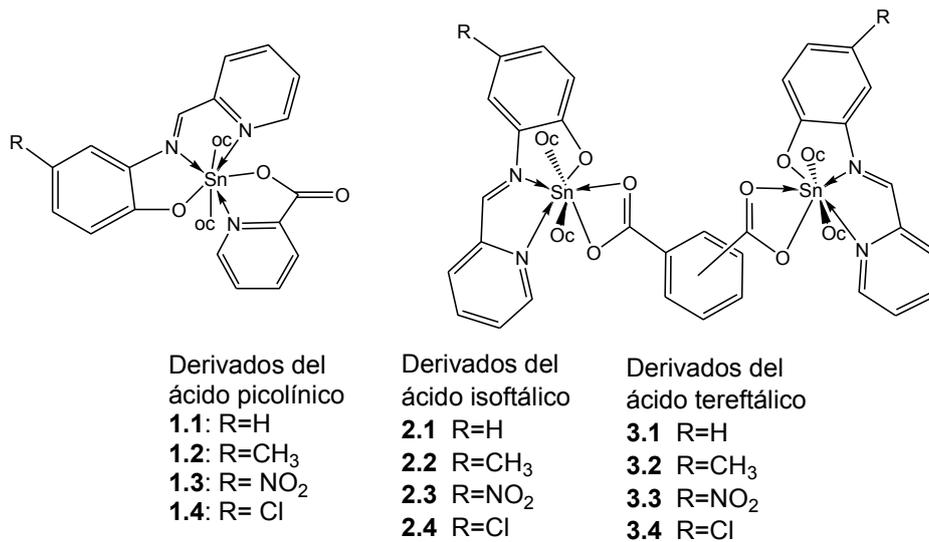


Figura 44. Gráfica de la IC₅₀ para los complejos 1.1-3.4 y los anti-oxidantes de referencia determinadas por el metodo de SRTBA.

VII.2 Método del DPPH (2,2-difenil-picril-hidracilo)

En este modelo químico se utiliza el radical libre estable DPPH (2,2-difenil-picril-hidracilo) que posee un color violeta y presenta un máximo de absorbancia a 515 nm. Sin embargo, si el radical es reducido por una molécula donadora de un átomo de hidrógeno, el DPPH pasa a su forma reducida DPPH-H perdiendo la coloración violeta y por consiguiente ya no absorbe a esa longitud de onda.²⁵

La actividad de los doce compuestos sintetizados sobre el radical libre DPPH fue probada a concentraciones logarítmicas y los resultados se muestran en la tabla 19 y la figura 45, los datos obtenidos son semejantes a los obtenidos por el método SRTBA. El ensayo preliminar para el complejo **1.3** indica que la IC₅₀ es mayor a 100 µM por lo que no se consideró activo y por lo tanto no se procedió a realizar la correspondiente curva para su determinación, congruente con esto, los complejos **2.3** y **3.3** son los que muestran menos efectividad contra el radical DPPH, dichos complejos tienen en común el grupo nitro en posición *para* al oxígeno del anillo aromático, el cual disminuye su reactividad al ser un sustituyente desactivador orientador meta. Debido a que este grupo atrae densidad electrónica del anillo por efecto inductivo y dificulta la acción de la molécula sobre el radical,⁵¹ se observa también que los complejos diméricos son más activos que los monoméricos lo que sugiere que el metal es el responsable del incremento de la actividad sobre el radical.

Por otro lado, los complejos **1.2**, **2.2** y **3.2**, al igual que por el método de SRTBA exhiben la mayor actividad antio-xidante con una IC₅₀ de 20.48, 13.99 y 10.21 µM respectivamente, aunque el complejo **1.2** es menos activo que la quercetina (10.89 µM) es más activo que el α-tocoferol (31.74 µM) usados como referencia, por otro lado los complejos **2.2** y **3.2** muestran IC₅₀ equiparables a la de la quercetina. Estos tres complejos contienen en su estructura un grupo metilo en la posición *para* al átomo de oxígeno del anillo aromático, lo cual indica que el aporte de densidad electrónica por parte de este grupo al anillo aromático y la presencia de dos átomos de estaño aumenta

la deslocalización electrónica en la molécula facilitando su reacción con el radical.

Compuesto	concentración (μM)	A_{515nm}	%reducción de DPPH	IC₅₀(μM)
1.1	Control	0.601±0.02	-	105.75±8.98
	1	0.582±0.02	3.24±1.52	
	3.16	0.532±0.02*	11.46±1.42	
	10	0.488±0.01*	18.76±0.87	
	31.62	0.416±0.01*	30.79±1.06	
	100	0.305±0.01*	49.01±3.12	
	316.23	0.200±0.003*	66.60±1.23	
	1000	0.068±0.02*	88.59±2.91	
1.2	Control	0.601±0.02	-	20.48±1.73
	1	0.583±0.02	2.93±0.83	
	3.16	0.528±0.02*	12.09±1.74	
	10	0.393±0.02*	34.71±1.87	
	31.62	0.242±0.02*	59.70±2.14	
	100	0.098±0.01*	83.68±1.60	
1.3	-	-	-	-
1.4	Control	0.601±0.02	-	99.02±15.10
	1	0.569±0.01	5.20±1.08	
	3.16	0.513±0.01*	14.54±0.63	
	10	0.481±0.01*	19.97±1.08	
	31.62	0.431±0.001*	28.14±1.77	
	100	0.318±0.04*	46.62±7.37	
	316.23	0.135±0.02*	77.60±2.88	
	1000	0.079±0.01*	86.76±2.40	
2.1	Control	0.595±0.02	-	16.73±2.28
	1	0.520±0.002*	-9.79±2.34	
	3.16	0.447±0.01*	24.74±1.44	
	10	0.336±0.01*	43.29±2.27	
	31.62	0.236±0.01*	60.08±2.48	
	100	0.137±0.01*	76.75±1.96	
2.2	Control	0.764±0.040	-	13.99±1.98
	10	0.489±0.067*	36.86±6.09	
	17.78	0.319±0.054*	58.98±5.38	
	31.62	0.137±0.027*	82.36±2.92	
	56.23	0.032±0.008*	95.82±0.89	
	100	-0.029±0.004*	103.92±0.73	
2.3	Control	0.771±0.058	-	109.02±23.73
	10	0.688±0.047	10.65±1.05	
	17.78	0.562±0.044	15.33±2.21	
	31.62	0.579±0.042*	24.48±5.19	

	56.23	0.499±0.031*	34.69±5.06	
	100	0.415±0.035*	45.45±6.58	
	177.83	0.283±0.016*	62.84±3.73	
	316.23	0.178±0.017*	76.35±4.19	
2.4	Control	0.772±0.055	-	13.87±2.53
	3.16	0.637±0.074	18.09±4.08	
	5.62	0.537±0.069*	31.05±4.34	
	10	0.431±0.057*	44.52±3.97	
	17.78	0.343±0.053*	55.86±4.62	
	31.62	0.250±0.034*	67.91±2.23	
	56.23	0.182±0.027*	76.6±1.94	
	100	0.122±0.024*	84.34±2.47	
3.1	Control	0.609±0.02	-	49.11±7.89
	1	0.586±0.03	3.92±1.06	
	3.16	0.527±0.02	13.65±0.10	
	10	0.454±0.02*	25.54±1.50	
	31.62	0.359±0.02*	41.33±2.12	
	100	0.229±0.03*	62.71±3.58	
	316.23	0.106±0.02*	82.80±3.02	
	1000	0.274±0.04*	95.24±7.10	
3.2 	Control	0.766±0.053	-	10.21±1.02
	3.16	0.625±0.058	18.63±3.28	
	5.62	0.533±0.060*	30.76±3.49	
	10	0.408±0.052*	47.21±3.33	
	17.78	0.223±0.042*	71.21±3.89	
	31.62	0.096±0.021*	87.73±1.95	
	56.23	0.015±0.008*	98.15±0.91	
	100	-0.008±0.016*	101.13±2.03	
3.3	Control	0.771±0.058	-	80.01±4.94
	10	0.654±0.045	15±2.49	
	17.78	0.635±0.050	17.66±0.35	
	31.62	0.574±0.038*	25.41±1.09	
	56.23	0.564±0.026*	39.42±3.17	
	100	0.342±0.026*	55.46±2.7	
	177.83	0.211±0.017*	72.64±0.37	
3.4	Control	0.766±0.053	-	21.74±5.40
	10	0.494±0.078*	36.32±6.12	
	17.78	0.409±0.058*	47.26±4.17	
	31.62	0.335±0.051*	56.87±3.80	
	56.23	0.261±0.044*	66.40±3.47	
	100	0.168±0.030*	78.24±2.64	
Quercetina (n=4)	0	0.741±0.018	-	13.43±0.49
	2.37	0.665±0.017*	10.37±0.32	
	3.16	0.642±0.018**	13.43±0.49	

	4.22	0.603±0.019**	18.80±0.69	10.89±0.47
	5.62	0.559±0.018**	24.70±0.92	
	7.50	0.509±0.016**	31.42±1.07	
	10	0.419±0.014**	43.49±1.54	
	13.34	0.313±0.018**	57.748±2.28	
	17.78	0.181±0.024**	75.55±3.26	
	23.71	0.107±0.003**	85.53±0.28	
α -tocoferol	0	0.741±0.018	-	31.74±1.04
	13.34	0.609±0.026**	17.96±1.74	
	17.78	0.553±0.027**	25.51±2.02	
	23.71	0.488±0.02**	34.31±1.80	
	31.62	0.400±0.019**	46.13±1.98	
	42.17	0.284±0.017**	61.65±2.19	
	56.23	0.135±0.009**	81.76±1.11	
	74.13	0.106±0.007**	85.79±0.63	
	100	0.106±0.00**	85.78±0.58	

Tabla 19. Estudio de la actividad anti-oxidante sobre el radical DPPH (2,2-difenil picril hidracilo) de los complejos **1.1-3.4**. Los valores representan el promedio de tres experimentos independientes (n=3-4) \pm error estándar de la media. Los datos se sometieron a análisis de varianza (ANOVA) seguida de una prueba de Dunnet para aislar grupos con diferencia significativa. Los valores de $p \leq 0.05$ (*) y $p \leq 0.01$ (**) se consideraron como diferencia significativa con respecto al control.⁵⁰

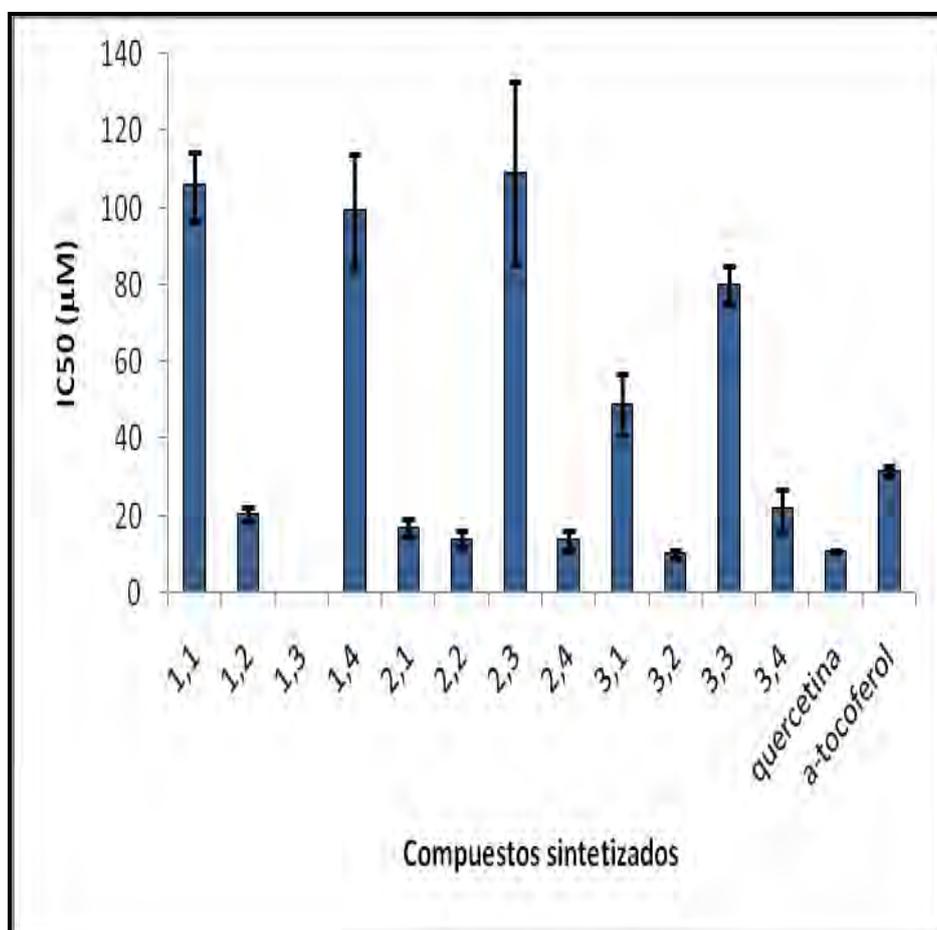
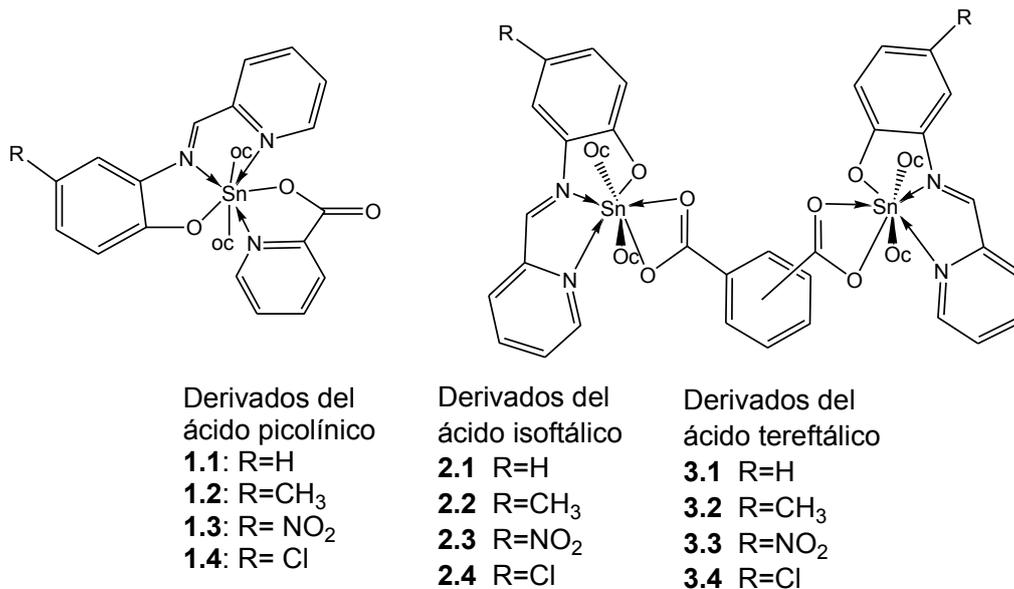


Figura 45. Gráfica de la IC₅₀ para los complejos 1.1-3.4 y los anti-oxidantes de referencia determinadas por el método DPPH.

VIII. CONCLUSIONES

1. Se llevó a cabo la síntesis de cuatro complejos heptacoordinados de estaño(IV) derivados del ácido picolínico y ocho complejos heptacoordinados de estaño (IV) derivados de los ácidos isoftálico y tereftálico
2. Todos los complejos sintetizados se caracterizaron por RMN de ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , DEPT (distortionless enhancement by polarization), HETCOR (heteronuclear correlation), COSY (correlated spectroscopy), IR y EM. En todos los casos se observan las señales esperadas para las estructuras propuestas.
3. Los valores de desplazamiento químico en RMN de ^{119}Sn , para los complejos derivados del ácido picolínico sugieren que se tienen especies heptacoordinadas en disolución.
4. Los valores de desplazamiento químico en RMN de ^{119}Sn , para los complejos derivados de los ácidos isoftálico y tereftálico se encuentran en el intervalo entre números de coordinación seis y siete.
5. La espectroscopía de IR sugiere que se trata de especies heptacoordinadas con modo de coordinación bidentado del carboxilato tanto en estado sólido como en disolución excepto para el complejo **3.1** donde se tiene que el modo de coordinación en estado sólido es monodentado y en disolución bidentado.
6. La espectrometría de masas (IE^+) para los complejos derivados del ácido picolínico muestra que las especies obtenidas son monoméricas en solución.
7. La espectrometría de masas (FAB^+) para los complejos derivados de los ácidos isoftálico y tereftálico muestra que las especies obtenidas son diméricas en solución.
8. La difracción de rayos X para los complejos **1.1** y **2.1**, muestra especies con número de coordinación siete con una geometría de bipirámide pentagonal distorsionada donde los grupos oxilos ocupan las posiciones axiales

-
9. El estudio de la actividad anti-inflamatoria por el método del TPA sugiere que el átomo de cloro así como un átomo adicional de estaño le confiere mayor potencia anti-inflamatoria a la molécula.
 10. El estudio de la actividad anti-oxidante por el método de TBARS es congruente con el método de DPPH y muestra que los complejos con grupos metilo como sustituyente son los más activos y que los que presentan grupos nitro como sustituyentes muestran baja o nula actividad como anti-oxidantes.

IX. PARTE EXPERIMENTAL

IX.1 Instrumentación

El óxido de di-*n*-octil estaño, el ácido tereftálico e isoftálico y el reactivo 2-amino-4-metilfenol fueron productos de Merck, el resto de los reactivos utilizados son de Aldrich Chemical Co. Los disolventes fueron previamente destilados. Los puntos de fusión fueron medidos en un aparato de Fisher-John MEL-TEMP II y no están corregidos.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn , DEPT, HETCOR Y COSY se obtuvieron en los equipos JEOL ECLIPSE+300 Y BRUKER AVANCE DE 300 MHZ utilizando CDCl_3 como disolvente, los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). En el caso de RMN ^1H , las señales obtenidas se encuentran indicadas utilizando abreviaturas de singulete (s), doblete (d), doble de doble (dd), doble de doble de dobles (ddd), triplete (t,) y multiplete (m).

Los espectros de masas se determinaron en un aparato JEOL JMS-AX505HA utilizando la técnica de impacto electrónico (IE) y un espectrómetro JEOL JMS-X102 doble sector de geometría inversa utilizando la técnica de bombardeo de átomos rápidos (FAB^+), los valores entre paréntesis indican la intensidad relativa al 100% del pico base y los datos están expresados en unidades de masa/carga (m/z). Los espectros de IR se determinaron en un aparato Nicolet FT Magna 750 empleando la técnica de pastilla (KBr) y/o solución en cloroformo, las absorciones se dan en cm^{-1} , los estudios de cristalografía de rayos-X se realizaron en un difractómetro Bruker Smart Apex CCD.

IX.2 Procedimiento para la síntesis de los complejos organoestaño (IV) derivados del ácido picolínico

Compuesto 1.1

Se mezclaron 0.1142g (1.0477mmol) de 2-aminofenol y 0.1mL (1.0477mmol) de 2-piridincarboxialdehído, 0.3773g (1.0478mmol) de óxido de dioctilestaño (IV) y 0.1289g (1.0471mmol) de ácido picolínico en 15mL de metanol, la mezcla se mantuvo en agitación constante por 8 horas a temperatura ambiente, se llevo a sequedad bajo presión reducida mediante un rotavapor obteniéndose 0.2541g (0.3821mmol) de un sólido rojo vino, 36.5% de rendimiento, p.f. 115-120°C, IR (KBr, cm^{-1}), $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1593, $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ 2852,2923, $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ 1643, $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ 1361, RMN ^{119}Sn (112 MHz, CDCl_3) δ : -443.1; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.05 (1H, d, $J=8.53$ Hz, H-2), 6.63 (1H, ddd, $J=8.26, 7.15, 1.38$ Hz, H-3), 7.29 (1H, ddd, $J=8.46, 7.02, 1.58$ Hz, H-4), 7.56 (s, 1H, H-5), 8.80(1H, s, H-7), 7.71(1H, d, $J=7.72$ Hz, H-9), 7.97 (1H, ddd, $J=7.69, 7.69, 1.80$ Hz, H-10), 7.66 (1H, ddd, $J=9.88, 6.85, 1.50$ Hz, H-11), 9.80 (1H, d, $J=4.65$ Hz, H-12), 8.49 (1H, d, $J=7.69$ Hz, H-15), 8.04 (1H, ddd, $J=7.57, 7.57, 1.65$ Hz, H-16), 7.59 (1H, ddd, $J=7.42, 4.96, 0.81$ Hz, H-11), 9.70 (1H, d, $J=4.54$ Hz, H-18), 0.77-1.28 (28H, m, CH_2), 0.72 (6H, t, $J=6.85$ Hz, CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 164.9 (C-1), 116.3 (C-2), 133.3 (C-3), 122 (C-4), 115.2 (C-5), 130.5 (C-6), 142.4 (C-7), 145.3 (C-8), 126.3 (C-9), 139.1 (C-10), 126.2 (C-11), 151.4 (C-12), 167.1 (C-13), 150.3 (C-14), 125.7 (C-15), 139.9 (C-16), 126.3 (C-17), 148.3 (C-18), 31.8 (C α), 28.9 (C β), 33.2 (C γ), 25.6 (C δ), 29.1 (C α'), 32.7 (C β'), 22.6 (C γ'), 14.1 (C δ'); EM (IE) [m/z] (%): [(M-C $_6$ H $_5$ O $_2$ N) $^+$, 543] (100), 317 (63), 196 (40), 120 (17), 79 (45), 43 (28). Análisis elemental calculado para C $_{34}$ H $_{47}$ N $_3$ O $_3$ Sn: C, 61.45, H, 7.13, N, 6.32. Experimental: C, 61.10, H, 7.08, N, 6.12.

Compuesto 1.2

Se mezclaron, en un matraz bola de 25mL, 0.1289g (1.0479mmol) de 2-amino-4-metilfenol y 0.1mL (1.0477mmol) de 2-piridincarboxialdehído, 0.3770g (1.0439mmol) de óxido de dioctilestaño (IV) y 0.1289g (1.0471mmol) de ácido picolínico en 15mL de metanol, la mezcla se mantuvo en agitación constante por 12 horas a temperatura ambiente, se llevo a sequedad bajo presión reducida mediante un rotavapor obteniéndose 0.5608g (0.8271mmol) de un sólido rojo vino, 70.8.0% de rendimiento, p.f. 82-85°C, IR (KBr; cm^{-1}), $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1597, $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ 2853,2923, $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ 1647, $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ 1355; RMN ^{119}Sn (112 MHz, CDCl_3) δ : -442.2; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.96 (1H, d, J = 8.7 Hz, H-2), 7.13 (1H, dd, J = 8.40, 2.10 Hz, H-3), 7.36 (1H, s, H-5), 8.76 (1H, s, H-7), 7.71 (1H, d, J = 7.80 Hz, H-9), 7.98 (1H, ddd, J = 7.80, 7.80, 1.80 Hz, H-10), 7.55 (1H, ddd, J = 7.50, 5.10, 1.20 Hz, H-11), 9.82 (1H, d, J = 4.80 Hz, H-12), 8.51 (1H, d, J = 7.50 Hz, H-15), 8.05 (1H, ddd, J = 7.80, 7.80, 1.80 Hz, H-16), 7.68 (1H, ddd, J = 7.20, 5.10, 1.20 Hz, H-17), 9.72 (1H, d, J = 5.40Hz, H-18), 2.3(3H,s,CH₃), 0.78-1.25 (28H, m, CH₂), 0.76 (6H, t, J = 6.90Hz, CH₃); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ : 162.9 (C-1), 121.5 (C-2), 134.6 (C-3), 124.2 (C-4), 115.9 (C-5), 129.7 (C-6), 141.5 (C-7), 148.2 (C-8), 127.6 (C-9), 138.8 (C-10), 126.1 (C-11), 151.2 (C-12), 167.0 (C-13), 150.3 (C-14), 125.5 (C-15), 139.7 (C-16), 125.8 (C-17), 148.5 (C-18), 20.6 (Ar-CH₃), 31.6 (C α), 28.7 (C β), 33.0 (C γ), 25.4 (C δ), 28.9 (C α'), 32.6 (C β'), 22.5 (C γ'), 13.9 (C δ'); EM (IE) [m/z] (%): [(M-C₆H₅O₂N)⁺, 557] (93), 331 (59), 192 (17), 136 (43), 81 (63), 69 (100), 43 (43). Análisis elemental calculado para C₃₅H₄₉N₃O₃Sn: C, 61.96, H, 7.28, N, 6.19. Experimental: C, 61.02, H, 7.37, N, 5.69.

Compuesto 1.3

Se mezclaron, en un matraz bola de 25mL, 0.1613g (1.0465mmol) de 2-amino-4-nitrofenol y 0.1mL (1.0477mmol) de 2-piridincarboxialdehído, 0.3771g (1.0442mmol) de óxido de dioctilestaño (IV) y 0.1289g (1.0471mmol) de ácido picolínico en 15mL de metanol, la mezcla se mantuvo en agitación constante por 24 horas a temperatura ambiente y se llevo a sequedad a presión reducida mediante un rotavapor obteniéndose 0.3497g (0.4932mmol) de un sólido café rojizo, 47.1% de rendimiento, p.f. de 58-64°C, IR (KBr; cm^{-1}) $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1591, $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ 2853, 2923, $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ 1654, $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ 1345; RMN ^{119}Sn (112 MHz, CDCl_3) δ : -446.1; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.01 (1H, d, $J = 14.10$ Hz, H-2), 8.22 (1H, dd, $J = 9.30$ Hz, 2.7, H-3), 8.63 (1H, d, $J=2.70$ Hz, H-5), 9.12 (1H, s, H-7), 7.98 (1H, d, $J = 7.80\text{Hz}$, H-9), 8.09-8.16 (2H, m, H-10, H16), 7.68-7.77 (m, 2H, H-11-17), 9.86 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H, H-12), 8.55 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, H-15), 9.66 (1H, d, $J= 4.50$ Hz, H-18), 0.88-1.12 (28H, m, CH_2), 0.75 (6H, t, $J = 7.20$ Hz, CH_3); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 166.6 (C-1), 113.8 (C-2), 121.3 (C-3), 135.8 (C-4), 128.4 (C-5), 129.6 (C-6), 146.3 (C-7), 147.7 (C-8), 126.7 (C-9), 139.9 (C-10), 127.4 (C-11), 151.5 (C-12), 170.3 (C-13), 149.9 (C-14), 126.6 (C-15), 140.2 (C-16), 127.2 (C-17), 149.8 (C-18), 31.5 (C α), 28.6 (C β), 32.9 (C γ), 225.4 (C δ), 28.8 (C α'), 32.9 (C β'), 22.4 (C γ'), 13.9 (C δ'); EM (IE) [m/z] (%): [(M-C $_6$ H $_5$ O $_2$ N) $^+$, 587] (100), 477 (68), 362 (58), 241 (55), 198 (21), 79 (78), 43 (47), 28 (35). Análisis elemental calculado para C $_{34}$ H $_{46}$ N $_4$ O $_5$ Sn: C, 57.56, H, 6.54, N, 7.89. Experimental: C, 57.15, H, 6.56, N, 7.61.

Compuesto 1.4

Se mezclaron, en un matraz bola de 25mL, 0.1514g (1.055mmol) de 2-amino-4-clorofenol y 0.1mL (1.0477mmol) de 2-piridincarboxialdehído, 0.3771g (1.0442mmol) de óxido de dioctilestaño (IV) y 0.1289g (1.0471mmol) de ácido picolínico en 15mL de metanol, se llevo a cabo el mismo procedimiento que para el compuesto 1.3 obteniéndose 0.2557g(0.3663mmol) de un sólido rojo vino, 34.9% de rendimiento, p.f. 105-110°C, IR (KBr; cm^{-1}) $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1593,

$\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ 2924, 2853, $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ 1648, $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ 1356; RMN ^{119}Sn (112 MHz, CDCl_3) δ : -439.9.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.87 (1H, d, $J = 8.79$ Hz, H-2), 7.07 (1H, d, $J=9.06$ Hz, H-3), 7.48 (1H, s, H-5), 8.81 (1H, s, H-7), 7.78 (d, $J= 7.14$, 1H, H-9), 7.88-8.00 (m, 2H, H-10-16), 7.58-7.62 (2H, m, H-11-17), 9.68 (1H, s, H-12), 8.39 (1H, d, 7.41 Hz, H-15), 9.59 (1H, s, H-18), 1.04-1.23 (28H, m, CH_2), 0.61 (6H, t, $J = 6.33$ Hz, CH_3); ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 163.2 (C-1), 122.7 (C-2), 132.9 (C-3), 149.8 (C-4), 116.3 (C-5), 130.8 (C-6), 144.1 (C-7), 148.2 (C-8), 127.0 (C-9), 139.2 (C-10), 126.5 (C-11), 151.1 (C-12), 167.3 (C-13), 119.7 (C-14), 125.6 (C-15), 140.1 (C-16), 126.5 (C-17), 150.8 (C-18), 31.6 ($\text{C}\alpha$), 25.5 ($\text{C}\beta$), 33.0 ($\text{C}\gamma$), 25.2 ($\text{C}\delta$), 28.9 ($\text{C}\alpha'$), 32.7 ($\text{C}\beta'$), 22.5 ($\text{C}\gamma'$), 14.0 ($\text{C}\delta'$); EM (IE) [m/z] (%): $[(\text{M}-\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2\text{N})^+]$, 577 (81), 468 (18), 351 (33), 242 (11), 198 (5). Análisis Elemental calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_3\text{ClSn}$: C, 58.43, H, 6.63, N, 6.01. Experimental: C, 58.22, H, 6.58, N, 5.77.

IX.3 Procedimiento para la síntesis de los complejos organoestaño (IV) derivados del ácido isoftálico

Compuesto 2.1

Se mezclaron, en un matraz bola 25mL, 0.1142g (1.0477mmol) de 2-aminofenol y 0.1mL (0.1121mmol) de 2-piridincarboxialdehído, 0.3775g (1.0457mmol) de óxido de dioctilestaño (IV) y 0.0871g (0.5247mmol) de ácido isoftálico en 15mL de metanol, la mezcla se mantuvo en agitación constante y a temperatura ambiente por una hora obteniéndose un precipitado naranja, el cual, se filtró por gravedad obteniéndose 0.5098g (0.4084mmol) de un sólido naranja, 77.8% de rendimiento, p.f. 170-175°C, IR (KBr; cm^{-1}) $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1588, $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ 2853, 2922, 2950, $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ 1563, $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ 1384; RMN ^{119}Sn (112 MHz, CDCl_3) δ : -357.2; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.18 (1H, d, J = 7.80 Hz, H-2), 7.27-7.32 (m, 1H, H-3), 6.66 (1H, t, J = 7.20 Hz, H-4), 7.52 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-5), 8.79 (1H, s, H-7), 7.80 (1H, d, J = 7.80 Hz, H-9), 8.06 (1H, ddd, J = 7.80, 7.80, 1.50 Hz, H-10), 7.64 (1H, dd, J = 5.10, 2.10 Hz, H-11), 9.35 (1H, d, J = 4.20 Hz, H-12), 9.12 (1H, s, H-15), 7.49 (1H, t, J = 7.50 Hz, H-16), 8.39 (1H, dd, J = 1.80, 1.5 Hz, H-17), 0.99-1.42 (m, 28H, CH_2), 0.75 (6H, t, J = 7.80 Hz, CH_3), RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 164.5 (C-1), 122.3 (C-2), 133.2 (C-3), 115.7 (C-4), 115.8 (C-5), 131.8 (C-6), 142.1 (C-7), 148.4 (C-8), 126.4 (C-9), 139.0 (C-10), 126.1 (C-11), 149.9 (C-12), 175.6 (C-13), 133.3 (C-14), 133.4 (C-15), 127.5 (C-16), 130.2 (C-17), 31.7 (C α), 28.8 (C β), 33.1 (C γ), 25.2 (C δ), 29.0 (C α'), 32.0 (C β'), 22.5 (C γ'), 14.0 (C δ'); EM (FAB) [m/z] (%): [(M-C $_8$ H $_6$ O $_4$ N) $^+$, 543] (100), 317 (88), 154 (6), 116 (5), 41 (8). Análisis Elemental calculado para C $_{64}$ H $_{90}$ N $_4$ O $_6$ Sn $_2$: C, 61.55, H, 7.26, N, 4.48. Experimental: C, 61.50, H, 7.29, N, 4.46.

Compuesto 2.2

Se mezclaron, en un matraz bola de 25 mL, 0.1289g(1.0479mmol) de 2-amino-4-metilfenol y 0.1mL (0.1121mmol) de 2-piridincarboxialdehído, 0.3771g (1.0446 mmol) de óxido de dioctilestaño (IV) y 0.0871g (0.5247 mmol) de ácido isoftálico en 15mL de etanol, se llevo a cabo el mismo procedimiento que para el compuesto 2.1 obteniéndose 0.3191g (0.2529 mmol) de un sólido naranja, 71.3% de rendimiento, p.f. 185-190°C, IR (KBr; cm^{-1}) $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1606, $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ 2853,2923, 2953, $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ 1563, $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ 1384; RMN ^{119}Sn (112 MHz, CDCl_3) δ : -354.6; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.07-7.14 (2H, m, H-2-3), 7.34 (1H, s, H- 5), 8.76 (1H, s, H-7), 7.79 (1H, d, J =7.68 Hz, H-9), 8.04 (1H, t, J = 7.50, H-10), 7.61 (1H, t, J = 6.70 Hz, H-11), 9.32 (1H, s, H-12), 8.38 (1H, d, J = 9.30 Hz, H-15), 7.50 (1H, t, J=6.20 Hz, H-16), 9.10 (1H, s, H-17), 2.30 (3H, s, CH3), 0.99-1.38 (28H, m, CH2), 0.75 (6H, t, J = 6.84 Hz, CH3), RMN ^{13}C (75.56 MHz, CDCl_3) δ : 162.5 (C-1), 121.9 (C-2), 131.8 (C-3), 124.9 (C-4), 115.6 (C-5), 129.7 (C-6), 134.9 (C-7), 138.9 (C-8), 128.3 (C-9), 133.1 (C-10), 127.4 (C-11), 149.8 (C-12), 175.5 (C-13), 148.6 (C-14), 125.9 (C-15), 133.5 (C-16), 141.8 (C-17), 31.7 (C α), 28.8 (C β), 33.1 (C γ), 25.2 (C δ), 29.0 (C α'), 32.0 (C β'), 22.5 (C γ'), 14.0 (C δ'); EM (FAB) [m/z] (%): [(M-C $_8$ H $_6$ O $_4$ N) $^+$, 557](100), 331 (44), 211 (4). Análisis Elemental calculado para C $_{66}$ H $_{94}$ N $_4$ O $_6$ Sn $_2$: C, 62.08, H, 7.42, N, 4.39. Experimental: C, 61.09, H, 7.35, N, 3.91.

Compuesto 2.3

Se mezclaron, en un matraz bola de 25mL, 0.1615g (1.0478mmol) de 2-amino-4-nitrofenol y 0.1mL (0.1121mmol) de 2-piridincarboxialdehído, 0.3771g (1.0446mmol) de óxido de dioctilestaño(IV) y 0.0873g (0.5259mmol) de ácido isoftálico en 15mL de metanol, se siguió el mismo procedimiento que el descrito para el compuesto 2.1 obteniéndose 0.4885g (0.378mmol) de un sólido amarillo verdoso, 71.8% de rendimiento, p.f. 185-191°C, IR (KBr; cm^{-1}) $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1560.6, $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ 2853, 2923, 2953, $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ 1561, $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ 1389; RMN ^{119}Sn (112 MHz, CDCl_3) δ : -356.8.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.16 (1H, d, $J=9.30$, H-2), 8.22 (2H, d, $J = 8.1$, H-10,3), 8.66 (1H, s, H-5), 9.11 (2H, s, H-7,17), 8.05 (1H, d, $J = 7.50$ Hz, H-9), 7.79 (1H, t, $J = 6.50$ Hz, H-11), 9.41 (1H, s, H-12), 8.41 (1H, d, $J = 7.10$ Hz, H-15), 7.55 (1H, t, $J = 6.90$, H-16), 1.01-1.38 (28H, m, CH_2), 0.75 (6H, t, $J = 6.39$ Hz, CH_3), RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 169.9 (C-1), 113.6 (C-2), 121.7 (C-3), 127.8 (C-4), 133.6 (C-5), 129.4 (C-6), 139.8 (C-7), 146.3 (C-8), 127.8 (C-9), 136.3 (C-10), 127.3 (C-11), 150.2 (C-12), 176.3 (C-13), 147.7 (C-14), 131.9 (C-15), 128.4 (C-16), 132.7 (C-17), 31.7 ($\text{C}\alpha$), 28.9 ($\text{C}\beta$), 33.1 ($\text{C}\gamma$), 25.2 ($\text{C}\delta$), 29.0 ($\text{C}\alpha'$), 32.1 ($\text{C}\beta'$), 22.5 ($\text{C}\gamma'$), 14.0 ($\text{C}\delta'$); EM (FAB) [m/z] (%): [(M- $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4\text{N}$) $^+$, 588](100), 362(52), 316(10). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{64}\text{H}_{88}\text{N}_6\text{O}_{10}\text{Sn}_2$: C, 57.41, H, 6.63, N, 6.28. Experimental: C, 56.96, H, 6.47, N, 6.28.

Compuesto 2.4

Se mezclaron, en un matraz bola de 25mL, 0.1514g (1.0479mmol) de 2-amino-4-clorofenol y 0.1mL (0.1121mmol) de 2-piridincarboxialdehído, 0.3772g (1.0448mmol) de óxido de dioctilestaño(IV) y 0.0872g (0.5248mmol) de ácido isoftálico en 15 ml de metanol, se llevó a cabo el mismo procedimiento que para el compuesto 2.1 obteniéndose 0.4957g (0.3864mmol) de un rojo intenso, 73.8% de rendimiento, p.f. 187-190°C, IR (KBr; cm^{-1}) $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1607, $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ 2853, 2923, 2953, $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ 1560, $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ 1389; RMN ^{119}Sn (112 MHz, CDCl_3) δ : -356.8; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.11(1H, d, $J = 9.00$ Hz, H-2), 7.24 (1H, d, $J=8.06$ Hz, H-3), 7.51 (2H, d, $J=2.40$ Hz, H-5-16), 8.76 (1H, s, H-7), 7.84 (1H, d, $J = 7.50$ Hz, H-9), 8.09 (1H, t, $J = 7.50$ Hz, H-10), 7.67 (1H, t, $J = 4.80$ Hz, H-11), 9.35 (1H, d, $J = 4.20$ Hz, H-12), 8.38 (1H, d, $J = 7.50$ Hz, H-15), 9.1 (1H, s, H-19); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 163.1 (C-1), 123.3 (C-2), 133.3 (C-3), 120.5 (C-4), 115.7 (C-5), 131.9 (C-6), 143.2 (C-7), 148.2 (C-8), 126.8 (C-9), 139.2 (C-10), 126.4 (C-11), 150.0 (C-12), 175.7 (C-13), 133.3 (C-14-18), 133.3 (C-15-17), 130.5 (C-16), 127.6 (C-17), 31.7 ($\text{C}\alpha$), 28.8 ($\text{C}\beta$), 33.1($\text{C}\gamma$), 25.3 ($\text{C}\delta$), 29.0 ($\text{C}\alpha'$), 32.1 ($\text{C}\beta'$), 22.5 ($\text{C}\gamma'$), 14.0 ($\text{C}\delta'$); EM (FAB) [m/z] (%): [(M- $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4$) $^+$, 577](100), 543 (9), 351 (54), 317 (7), 231 (4). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{64}\text{H}_{88}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{Sn}_2$: C, 58.33, H, 6.73, N, 4.25. Experimental: C, 58.63, H, 6.85, N, 4.16.

VIII.4 Procedimiento para la síntesis de los complejos organoestaño (IV) derivados del ácido tereftálico

Compuesto 3.1

Se mezclaron, en un matraz bola de 25mL, 0.1142g (1.0477 mmol) de 2-aminofenol y 0.1mL (0.1121 mmol) de 2-piridincarboxialdehído, 0.3772g (1.0448 mmol) de óxido de dioctilestaño (IV) y 0.0861g (0.586 mmol) de ácido tereftálico en 15mL de metanol, se llevó a cabo el mismo procedimiento que para el compuesto 2.1 obteniéndose 0.6896g (0.5552mmol) de un sólido naranja, 94.8% de rendimiento, p.f. 175-180°C, IR (KBr ; cm^{-1}) $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1590 , $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ 2853, 2923, 2953, $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ 1684, $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ 1395; RMN ^{119}Sn (112 MHz, CDCl_3) δ : -346.01; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (1H, d, J =12.6 Hz, H-2), 6.68 (1H, ddd, J = 6.9, 6.9, 1.2 Hz, H-3), 7.28-7.33 (2H, m, H-4, 5), 8.79 (s, 1H, H-7), 7.80 (1H, d, J = 7.80 Hz, H-9), 8.04 (1H, ddd, J = 7.80,7.80, 1.80 Hz, H-10), 7.57 (1H, ddd, J = 9.88,6.85, 1.50 Hz, H-11), 9.24 (1H, d, J = 3.90 Hz, H-12), 8.30 (1H, s, H-15), 0.10-1.46 (28H, m, CH_2), 0.79 (6H, t, J = 6.90 Hz, CH_3); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 164.2 (C-1), 115.9 (C-2), 133.5 (C-3), 122.3 (C-4), 115.7 (C-5), 130.2 (C-6), 139.0 (C-7), 136.2 (C-8), 126.5 (C-9), 129.6 (C-10), 126.1 (C-11), 149.6 (C-12), 175.3 (C-13), 148.5 (C-14), 142.5 (C-15), 31.7 ($\text{C}\alpha$), 28.8 ($\text{C}\beta$), 33.1 ($\text{C}\gamma$), 25.2 ($\text{C}\delta$), 29.0 ($\text{C}\alpha'$), 32.8 ($\text{C}\beta'$), 22.5 ($\text{C}\gamma'$), 14.0 ($\text{C}\delta'$), el desplazamiento de (C-13) se conserva en estado sólido; EM (FAB) [m/z] (%): [(M- $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4$) $^+$, 543] (100), 317 (45), 197 (3). Análisis elemental calculado para $\text{C}_{64}\text{H}_{90}\text{N}_4\text{O}_6\text{Sn}_2$: C, 61.55, H, 7.26, N, 4.48. Experimental: C, 59.54, H, 6.24, N, 2.54.

Compuesto 3.2

Se mezclaron 0.1289g (1.0479 mmol) de 2-amino-4-metilfenol y 0.1mL (0.1121 mmol) de 2-piridincarboxialdehído, 0.3771g (1.0446 mmol) de óxido de dioctilestaño (IV) y 0.0871g (0.5247mmol) de ácido tereftálico en 15mL de metanol, se llevo a cabo el mismo procedimiento que para el compuesto 2.1 obteniéndose 0.4276g (0.3388 mmol) de un sólido rojo intenso, 64.6% de rendimiento, p.f. 192-196°C.

IR (KBr; cm^{-1}) $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1595, $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ 2853, 2923, 2952, $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ 1557, $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ 1387; RMN ^{119}Sn (112 MHz, CDCl_3) δ : -343.4; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.08 (1H, d, $J = 8.40\text{Hz}$, H-2), 7.13 (1H, dd, $J = 8.70, 1.80\text{ Hz}$, H-3), 7.33 (1H, s, H-5), 8.75 (1H, s, H-7), 7.76 (1H, d, $J = 7.80\text{ Hz}$, H-9), 7.02 (1H, ddd, $J = 7.80, 7.80, 1.50\text{ Hz}$, H-10), 7.56 (1H, ddd, $J = 7.50, 5.10, 2.10\text{ Hz}$, H-11), 9.23 (1H, d, $J = 4.20\text{ Hz}$, H-12), 8.29 (4H, s, H-15), 2.3 (3H, s, CH_3), 0.99-1.22 (28H, m, CH_2); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 162.3 (C-1), 122.0 (C-2), 134.9 (C-3), 125.2 (C-4), 115.5 (C-5), 129.7 (C-6), 141.8 (C-7), 148.7 (C-8), 126.2 (C-9), 138.8 (C-10), 125.8 (C-11), 149.7 (C-12), 175.3 (C-13), 136.3 (C-14), 129.6 (C-15), 20.7 (CH_3), 31.7 ($\text{C}\alpha$), 28.8 ($\text{C}\beta$), 33.1 ($\text{C}\gamma$), 25.2 ($\text{C}\delta$), 29.0 ($\text{C}\alpha'$), 31.8 ($\text{C}\beta'$), 22.5 ($\text{C}\gamma'$), 14.0 ($\text{C}\delta'$); EM (FAB) [m/z] (%): $[(\text{M} - \text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4)^+$, 557](100), 331 (50), 211 (4). Análisis Elemental calculado para $\text{C}_{66}\text{H}_{94}\text{N}_4\text{O}_6\text{Sn}_2$: C, 62.08, H, 7.42, N, 4.39. Experimental: C, 61.03, H, 7.48, N, 3.98.

Compuesto 3.3

Se mezclaron, en un matraz bola de 25mL, 0.1613g(1.0465mmol) de 2-amino-4-nitrofenol y 0.1mL (0.1121mmol) de 2-piridincarboxialdehído, 0.3771g (1.0446mmol) de óxido de dioctilestaño(IV) y 0.0871g (0.5247mmol) de ácido tereftálico en 15mL de metanol, se llevo a cabo el mismo procedimiento que para el compuesto 2.1 obteniéndose 0.4885g (0.3778mmol) de un sólido café claro, 72.0% de rendimiento, p.f. 184-189°C, IR (KBr; cm^{-1}): $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1591, $\nu(\text{CH}_2, \text{CH}_3)$ 2853, 2923, 2953, $\nu_{\text{asym}}(\text{COO})$ 1561, $\nu_{\text{sym}}(\text{COO})$ 1398; RMN ^{119}Sn (112 MHz, CDCl_3) δ : -361.8, RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.15 (1H, d, $J = 9.60\text{ Hz}$, H-2), 8.23 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$, H-3), 8.65 (1H, d, $J = 2.70$, H-5), 9.11 (1H, s, H-7), 8.04 (1H, d, $J = 7.72\text{ Hz}$, H-9), 8.20 (1H, m, H-10), 7.72-7.76 (1H, m, H-11), 9.3 (1H, d, $J = 4.20\text{ Hz}$, H-12), 8.30 (4H, s, H-15), 1.00-1.40 (28H, m, CH_2), 0.75 (6H, t, $J = 6.90\text{ Hz}$, CH_3). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 169.7 (C-1), 113.5 (C-2), 121.7 (C-3), 136.4 (C-4), 128.4 (C-5), 129.4 (C-6), 139.8 (C-7), 146.6 (C-8), 128.4 (C-9), 136.4 (C-10), 127.9 (C-11), 149.9 (C-12), 176.0 (C-13), 147.7 (C-14), 127.3 (C-15), 31.7 ($\text{C}\alpha$), 28.8 ($\text{C}\beta$), 33.0 ($\text{C}\gamma$), 25.3 ($\text{C}\delta$), 29.0 ($\text{C}\alpha'$), 32.5 ($\text{C}\beta'$), 22.5 ($\text{C}\gamma'$), 14.0 ($\text{C}\delta'$); EM (FAB) [m/z] (%): $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4)^+$, 588] (100), 362 (56), 316 (12), 43 (8).

Análisis elemental calculado para $C_{64}H_{88}N_6O_{10}Sn_2$: C, 57.41, H, 6.63, N, 6.28.
Experimental: C, 56.32, H, 6.81, N, 5.14.

Compuesto 3.4

Se mezclaron, en un matraz bola de 25mL, 0.1514g (1.0479 mmol) de 2-amino-4-clorofenol y 0.1mL (0.1121 mmol) de 2-piridincarboxialdehído, 0.3772g (1.0448 mmol) de óxido de dioctilestaño(IV) y 0.0872g (0.5248 mmol) de ácido isoftálico en 15mL de metanol, se siguió el procedimiento descrito para el compuesto 2.1 obteniéndose 0.4957g (0.3864 mmol) de un rojo vino, 73.6% de rendimiento, p.f. de 185-186°C, IR (KBr; cm^{-1}): $\nu(C=N)$ 1590, $\nu(CH_2, CH_3)$ 2853, 2923, 2953, $\nu_{asym}(COO)$ 1558, $\nu_{sym}(COO)$ 1385; RMN ^{119}Sn (112.07MHz, $CDCl_3$) δ : -346.7; RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.11 (1H, d, J = 9.0 Hz, H-2), 7.22 (1H, dd, J=9.3,2.4 Hz, H-3), 7.27 (1H, s, H-5), 8.74 (1H, s, H-7), 7.81 (1H, d, J = 7.80 Hz, H-9), 8.06 (1H, ddd, J = 7.80, 7.80, 1.50 Hz, H-10), 7.62 (1H, ddd, J = 7.50, 5.10, 2.10 Hz, H-11), 9.25 (1H, d, J = 4.50 Hz, H-12), 8.28 (1H, s, H-15), 1.00-1.42 (28H, m, CH_2), 0.76 (6H, t, J = 6.87 Hz, CH_3). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.9 (C-1), 120.7 (C-2), 133.3 (C-3), 123.4 (C-4), 115.6 (C-5), 130.5 (C-6), 139.1 (C-7), 136.0 (C-8), 126.8 (C-9), 129.6 (C-10), 126.4 (C-11), 149.8 (C-12), 175.6 (C-13), 148.3 (C-14-17), 143.5 (C-15-16-18-19), 31.7 ($C\alpha$), 28.9 ($C\beta$), 33.0 ($C\gamma$), 25.2 ($C\delta$), 29.0 ($C\alpha'$), 32.0 ($C\beta'$), 22.6 ($C\gamma'$), 14.0 ($C\delta'$); MS(FAB)[m/z](%): $[(M-C_8H_6O_4)^+]$, 577 (100), 351 (100), 231 (11). Análisis elemental calculado para $C_{64}H_{88}Cl_2N_4O_6Sn_2$: C, 58.33, H, 6.73, N, 4.25. Experimental: C, 56.95, H, 6.99, N, 3.40.

IX.5 Procedimiento para el ensayo de la actividad anti-inflamatoria mediante el modelo de edema inducido por TPA

IX.5.1 Material y reactivos

Todos los reactivos utilizados, así como los disolventes fueron productos de Aldrich Chemical Co. Las jeringas utilizadas para la administración de las dosis corresponden a la marca Hamilton de 10 μ L. Para la extracción de las porciones de oreja se utilizó un taladro Boch.

Se emplearon ratones macho de la cepa CD1 cuyo peso osciló entre 25-30g.

IX.5.2 Procedimiento

El ensayo de edema inducido con 12-O-tetradecanoilphorbol acetato (TPA) se realizó siguiendo la metodología descrita anteriormente^{52,53}. Los animales (n=4) se colocaron en cajas de acrílico transparente a temperatura constante de 24 °C, con un fotoperíodo de 12/12 horas luz/oscuridad y con agua y alimento *ad libitum*. La figura 46 muestra el procedimiento experimental seguido para la determinación del porcentaje de inhibición del edema por los compuestos sintetizados.

La indometacina se tomó como estándar de la prueba a las dosis de 0.1, 0.32 y 1.0 μ mol/oreja.

Se realizaron tres experimentos independientes (n=3) \pm error estándar de la media. Los datos se sometieron a análisis de varianza (ANOVA) seguida de una prueba de Dunnet para aislar grupos con diferencia significativa. Los valores de $p \leq 0.05$ se consideraron como diferencia significativa con respecto al control.⁵⁰

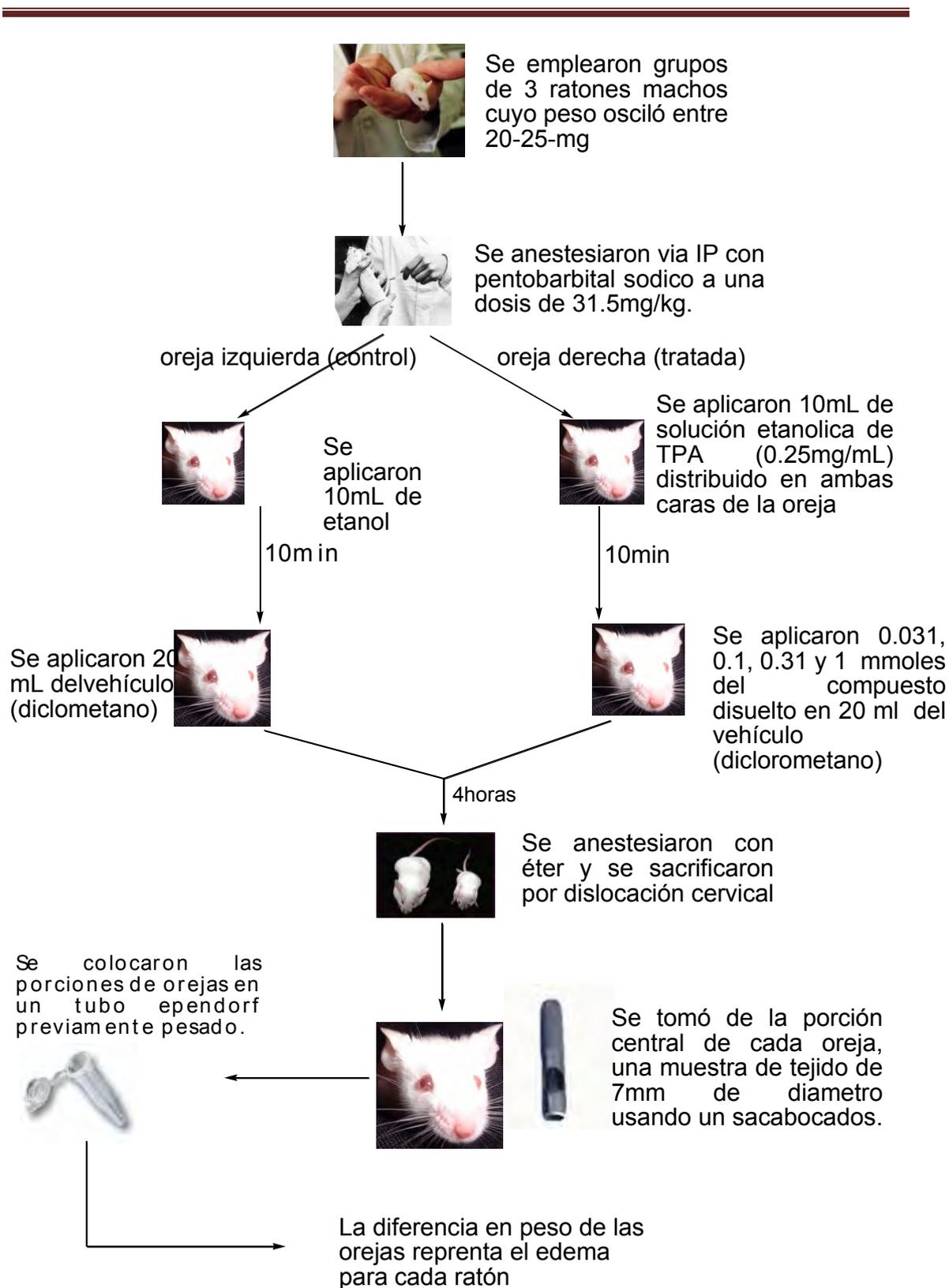


Figura 46. Procedimiento experimental seguido para la determinación del porcentaje de inhibición del edema por los compuestos sintetizados.

La inhibición del edema se calculó con formula:

$$\% \text{ de Inhibición} = [(C-E) / C] \cdot 100$$

Donde

C= Edema del grupo control (tratado con TPA)

E= Edema del grupo experimental (TPA mas el compuesto)

Los resultados obtenidos se sometieron a un análisis de varianza de una vía (ANOVA), seguida de una prueba de Dunnett de comparación múltiple para aislar los grupos con diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$)⁵⁰ con respecto al control.

Para la determinación de la IC₅₀ se graficó el log de la concentración vs el % de inhibición del edema y se aplicó una regresión lineal para obtener la concentración a la cual se obtenía el 50% de respuesta, el resultado se reporta en $\mu\text{mol/oreja}$. En la figura 47 se muestra como ejemplo el cálculo de IC₅₀ para el complejo 3.1.

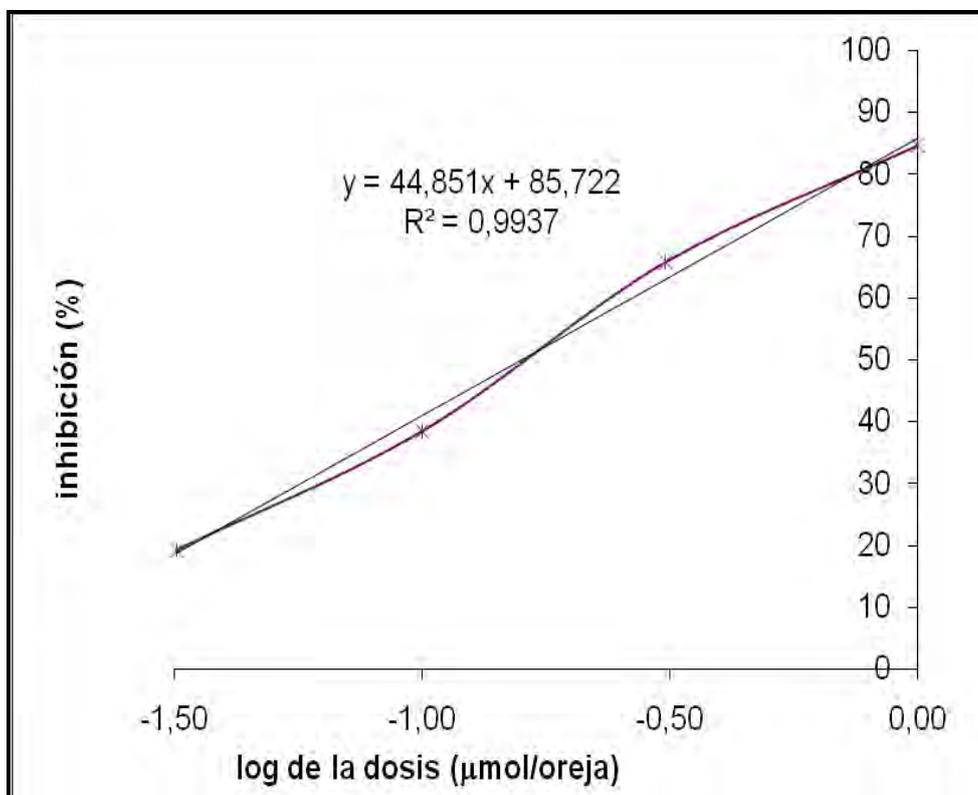


Figura 47. Determinación de IC₅₀ para el complejo 3.1.

IX.6 Ensayo de la actividad anti-oxidante

IX.6.1 Reducción del radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH)

IX.6.1.1 Material y reactivos

La actividad anti-oxidante de los compuestos puros, se realizó siguiendo la metodología descrita⁵⁴ midiendo de manera indirecta la reducción del radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH) mediante una técnica espectrofotométrica.

Todos los reactivos y disolventes son productos comerciales de Aldrich Chemical Company®.

El pesado de todas las sustancias empleadas se llevo a cabo en una balanza analítica Santorius BP61s. Para la determinación de la densidad óptica se utilizó un lector de placas de ELISA de 96 pozos Bio-Tek instruments.inc.

IX.6.1.2 Procedimiento

IX.6.1.2.1 Disolventes utilizados

Por el tipo de material del que están construidas las placas para ELISA solamente es posible utilizar los siguientes disolventes como vehículos:

- Metanol
- Etanol
- Dimetil sulfóxido (DMSO)
- Agua destilada o desionizada

Para la realización de este trabajo se utilizo etanol debido a la alta solubilidad de los complejos en este disolvente

IX.6.1.2.2 Cantidad mínima de muestra

Para un ensayo preliminar se requieren 2 mg.

Para la construcción de una curva concentración respuesta son necesarios por lo menos 3 mg.

IX.6.1.2.3 Preparación de la solución madre (stock)

Las muestras a probar pueden ser compuestos puros, extractos crudos o fracciones.

Para extractos crudos o fracciones se prepara una solución a 20, 000 ppm: se disuelven 20 mg del extracto en un ml de disolvente (20 mg/ml). Para el caso de este trabajo, donde los complejos sintetizados corresponden a compuestos puros se prepara una solución concentrada de 20 mM: se disuelven 0.020 mmoles en un mL de disolvente.

IX.6.1.2.4 Soluciones para cernimiento de los compuestos sintetizados:

Solución 1 (400 μ M): Se tomaron 10 μ l de la solución stock (20 mM) y agregar 490 mL de etanol.

Solución 2 (40 μ M): Se tomaron 50 μ L de la solución anterior y se agregaron 450 μ L de etanol.

IX.6.1.2.5 Preparación de la solución de DPPH

Solución A (DPPH 1 mM): Se pesó 1 mg de DPPH y se disolvió en 2.536 ml de etanol, la solución se sonicó 5 min hasta disolver completamente los cristales de DPPH.

Solución B (DPPH 133.33 μ M): Se tomaron 1.333 ml de la solución anterior y agregar 8.667 ml de etanol.

IX.6.1.2.5 Llenado de los pozos de la placa de ELISA de 96 pozos

Con una micropipeta multicanales se tomaron 50 μ L de etanol y se llenaron los pozos

A1- H1.

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

Se tomaron 50 μL de la solución 2 del compuesto y se adicionó en los pozos A2-D2

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

Se tomaron 50 μL de la solución 1 del compuesto y se adicionó en los pozos A3-D3. Se repitió el procedimiento anterior con cada una de las demás muestras hasta llenar todos los pozos de la mitad superior de la placa.

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

Los pozos de la mitad inferior se llenan de la misma forma que los anteriores.

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

Se tomaron 150 μL de etanol y adicionaron en los pozos A1-A12 y H1-H12.

Se tomaron 150 μL de la **solución B** de DPPH y se agregaron a los pozos B1-G1

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

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

Se repitió sucesivamente la operación anterior con los pozos B2-G2 hasta llenar los pozos B12-G12.

Se protegió la placa de la luz con película de aluminio y se agitó por 30 min a temperatura ambiente y posteriormente se midió la densidad óptica (DO) a 515 nm en un lector de ELISA.

IX.6.1.2.6 Procesamiento de datos

Se restó la DO del pozo A1 (blanco de etanol) a la DO de los pozos B1-D1 (etanol+DPPH) para determinar si el etanol solo tiene algún efecto antioxidante. Se restó la DO del pozo A2 a los pozos B2-D2 y así sucesivamente. Y se procedió de la misma forma con la parte inferior de la placa.

Las DO de los pozos B1-D1 se sumaron y dividieron entre tres para obtener un valor promedio. Se repitió el procedimiento anterior con cada tríada de datos par obtener un valor promedio.

El porcentaje de reducción se calculó con la formula:

$$\% \text{ de reducción} = C-E/C \times 100$$

donde “C” es la DO de los pozos que contienen solamente DPPH y “E” la DO promedio de los pozos que contienen la solución del compuesto mas el DPPH.

IX.6.2 Técnica para determinar el contenido de SRTBA (especies reactivas al ácido tiobarbitúrico) en cerebro de rata inducidos con AAPH (2,2-azobis-(aminopropano) 20 mM.

IX.6.2.1 Material y reactivos

El cloruro de potasio y el $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ fueron adquiridos por Fluka, el KH_2PO_4 por Mallinckrodt, el ácido tiobarbitúrico por ICN, el ácido tricloroacético por Reasol y el cloruro de sodio por J.T. Baker, el resto de los reactivos fueron adquiridos por Aldrich Chemical Company®.

El pesado de todas las sustancias empleadas se llevó a cabo en una balanza analítica Santorius BP61s. Para el homogeneizado de cerebro se utilizó un homogenizador Weaton de 30 mL con pistilo de teflón, para la cuantificación de proteínas por el método de Lowry se utilizó un lector de ELISA de 96 pozos Bio-Tek instruments.inc. Para la incubación de los tubos eppendorf se usó una estufa de cultivo E-41 de temperatura variable. La centrifugación de los tubos eppendorf se realizó en una centrifuga Fisher Scientific modelo 228 y los volúmenes fueron medidos con micropipetas eppendorf eilson mono y multicanal.

IX.6.2.2 procedimiento

La figura 48 muestra el procedimiento realizado para llevar a cabo este ensayo.

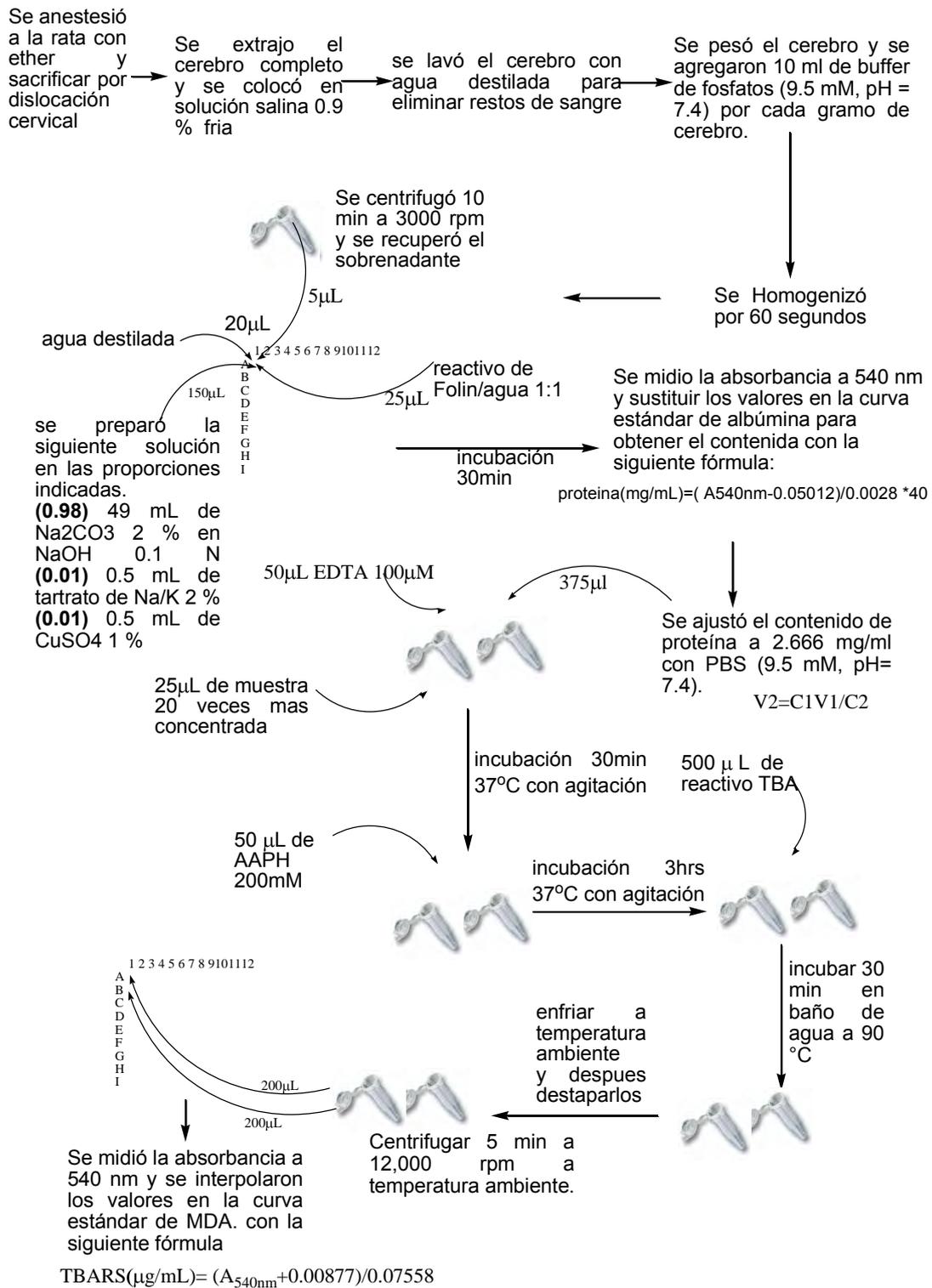


Figura 48. Procedimiento para la determinación de la inhibición de la peroxidación de lípidos en cerebro de rata (TBARS) para los compuestos sintetizados.

Los tubos que se prepararon por duplicado para cada experimento. Se siguió el mismo procedimiento que para las muestras y para los estándares (quercetina y BHT).

La tabla 20 Muestra los volúmenes preparados por tubo para cada experimento.

	Tubos para cada experimento				
Volumen	Blanco	Basal	AAPH	AAPH+vehículo	Muestra
375 μ l	PBS	Sobrenadante	Sobrenadante	Sobrenadante	Sobrenadante
50 μ l	EDTA	EDTA	EDTA	EDTA	EDTA
25 μ l	Vehículo	PBS	PBS	Vehículo	Muestra
50 μ l	AAPH	Agua	AAPH	AAPH	AAPH
500 μ l	TBA	TBA	TBA	TBA	TBA

Tabla 20. Volúmenes adicionados a cada tubo para cada experimento.

IX.6.2.3 Curva estándar de proteína para el método de Lowry⁵⁵

Para la realización de la curva se siguió el mismo procedimiento que para las muestras y para los estándares (quercetina y BHT). Se realizaron 3 experimentos independientes para cada una de las concentraciones indicadas en la tabla 21 y posteriormente se realizó la curva (figura 49) con el promedio obtenido de estos experimentos para obtener la ecuación de la recta, con la cual se determinó la cantidad de proteína presente en el cerebro de la rata.

Concentración (µg/mL)	Densidad óptica a 540 nm			
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio
0	0	0	0	0
25	0.1495	0.1485	0.1	0.133± 0.01634
50	0.1865	0.1825	0.1965	0.189± 0.00416
75	0.2815	0.2885	0.2765	0.282± 0.00348
100	0.3625	0.3645	0.3815	0.370± 0.00603
150	0.4625	0.4815	0.487	0.477± 0.00742
200	0.6375	0.595	0.593	0.609± 0.01451
250	0.704	0.726	0.7505	0.727± 0.01343

Tabla 21. Curvas de Albumina para el método de Lowry

Curva estándar de proteína por el método de Lowry

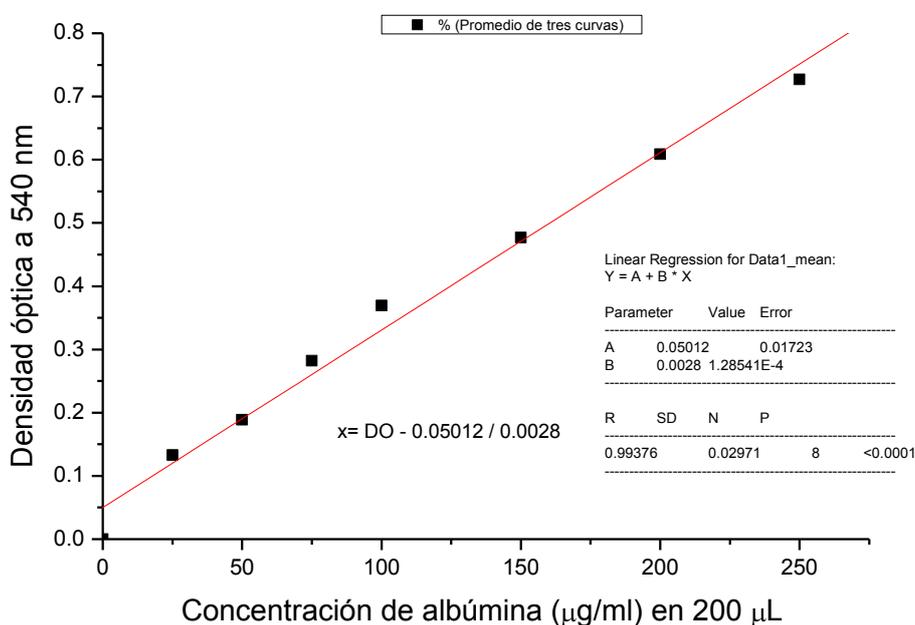
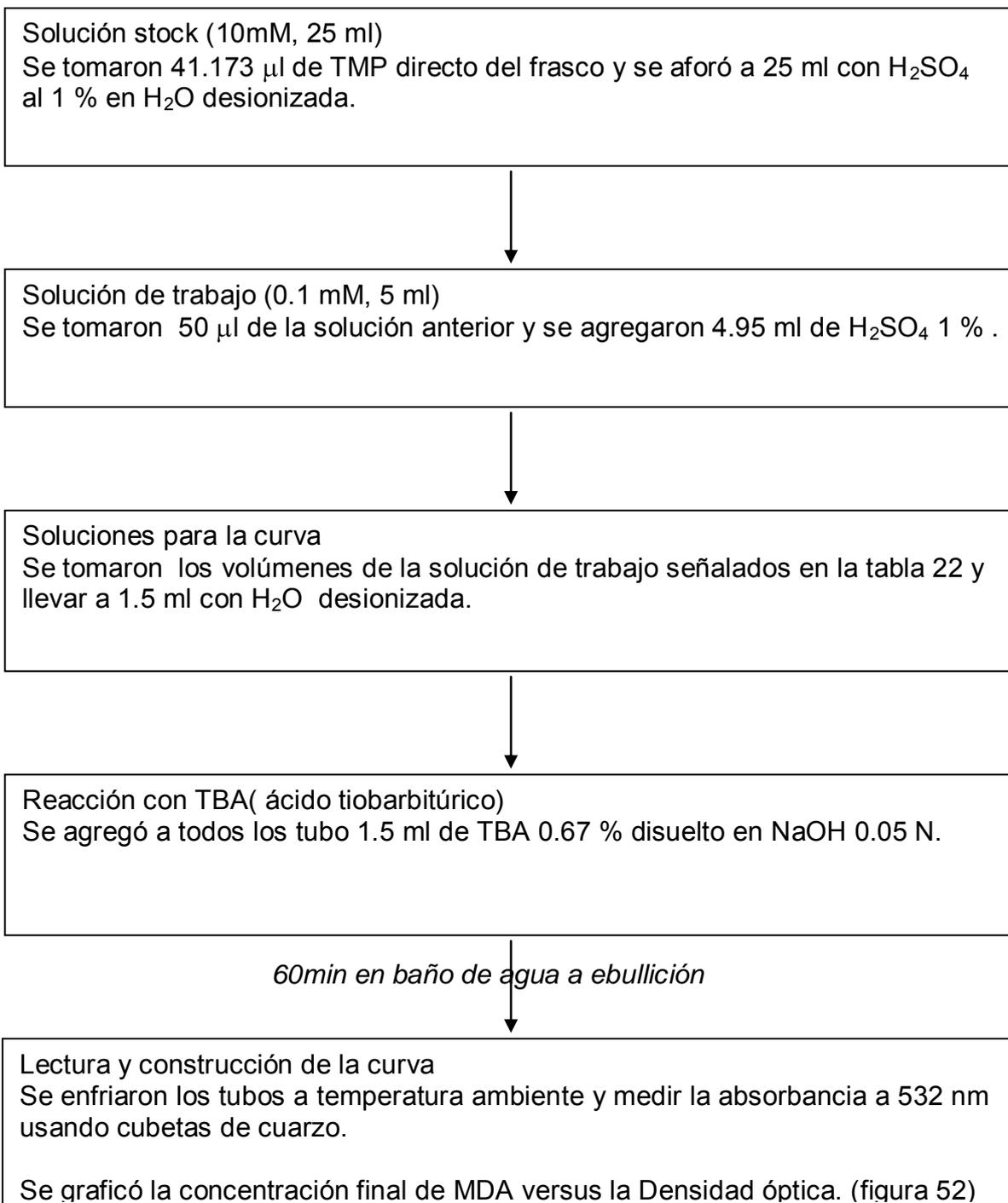


Figura 49. Curva estándar de albúmina para la determinación de proteína por el método de Lowry

IX.6.2.4 Técnica para la construcción de una curva estándar de Malondialdehído usando como precursor Tetrametoxipropano (TMP).⁵⁶

Debido a que el MDA (malondialdehído) no se puede usar para realizar una curva patrón dada su inestabilidad se empleó su diacetil acetal (1,1,3,3-tetrametoxipropano) que si es estable y fácil de hidrolizar en solución ácida a ebullición.



Volúmenes para la curva estándar de MDA a partir de TMP 0.1 mM			
Concentración final (μM)	TMP 0.1 mM	H ₂ O desionizada	TBA 0.67%
0	0 μl	1.5 ml	1.5 ml
1	30 μl	1.470 ml	1.5 ml
2	60 μl	1.440 ml	1.5 ml
3	90 μl	1.410 ml	1.5 ml
4	120 μl	1.380 ml	1.5 ml
5	150 μl	1.350 ml	1.5 ml
6	180 μl	1.320 ml	1.5 ml
7	210 μl	1.290 ml	1.5 ml
8	240 μl	1.260 ml	1.5 ml
9	270 μl	1.230 ml	1.5 ml
10	300 μl	1.2 ml	1.5 ml

Tabla 22. Volúmenes empleados para la curva estándar de MDA

Se realizaron tres curvas a las concentraciones indicadas en la tabla 23 y se graficó la curva estándar (figura 50) con el promedio de los resultados obtenidos.

Densidad óptica a 540 nm

MDA (μM)	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Promedio \pm ES
0	0	0	0	0 \pm 0
1	0.029	0.058	0.078	0.055 \pm 0.01422
2	0.134	0.129	0.151	0.138 \pm 0.00666
3	0.226	0.203	0.233	0.22067 \pm 0.00906
4	0.304	0.282	0.307	0.29767 \pm 0.00788
5	0.375	0.348	0.388	0.37033 \pm 0.01178
6	0.445	0.417	0.461	0.441 \pm 0.01286
7	0.542	0.484	0.535	0.52033 \pm 0.01828
8	0.597	0.581	0.64	0.606 \pm 0.01762
9	0.655	0.645	0.709	0.66967 \pm 0.01988
10	0.729	0.723	0.773	0.74167 \pm 0.01576

Tabla 23. Curvas de MDA para la realización de la curva estándar

Curva estándar de malondialdehído (MDA)

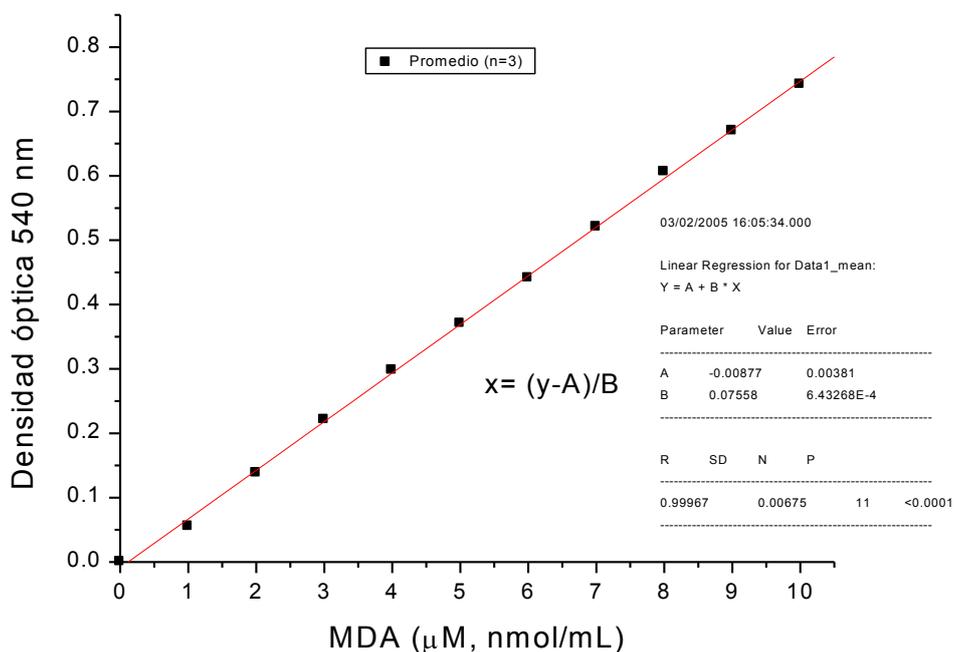


Figura 50. Curva estándar de malondialdehído (MDA) usando como precursor tetrametoxipropano (TM)

REFERENCIAS

1. Cotton, F. A; Wilkinson, G.; Gaus, P. L. Basic Inorg. Chem. John Wiley and Sons, Inc. **1994**, 383. (Chapter 15)
2. Tin and inorganic tin compounds, World Health Organization, Geneva, **2005**. document 65.
3. Arkis, E.; balköse, D. *Polymer Degradation and stability*, **2005**, 88, 46-51.
4. Rehman, W.; Badshah, A.; Baloch, M. K.; Muhammad, B. *Russian J. Coord. Chem.* **2008**, 34(4), 256–258.
5. Piver, W. *T.environmentl Health Perspectives. Rev.* **1973**, 61-79.
6. Omae, I. *Appl. Organomet. Chem.* **2003**, 117, 81-107.
7. Housecroft, C.E.; Sharpe, A.G. *Química Inorgánica*. Segunda edición. Prentice Hall. Madrid. España. **2006**, 521, capítulo 18.
8. Ionel, H.; Silvestru, C. *Organometallics in cancer chemotherapy*. Vol I. Main Group Metal Compounds. Ed. CRC Press, Inc. Boca Raton. Florida. United States. **2000**. 129-165. Chapter 5.
9. Sadiq-ur-Rheman; Ali, S.; Shahzadi,S.; *Heteroatom. Chem.* **2008**, 19, 612-620,
10. Nath, M.; Yadav, R.; Eng;G. Nguyen, T.; Kumar, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 577, 1-8.
11. Gielen,M. *Appl. Organometal. Chem.* **2002**, 16, 481-494.
12. González, G.; Gómez, E.; Cortes- Lozada, A.; Hernández, S.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A. *Chem. Pharm. Ball.* **2009**, 57(1), 5-15.
13. Baba, A.; Kashiwagi, H.; Matsuda, H. *Organomet.* **1987**, 6, 137-140.
14. Gielen, M.;Dalil, H.; Ghys, L.; Boduszek, B.; Tienkink, E.R.T.; Martins, J.C.; Biesemans, M.; Willem, R. *Organometallics*, **1998**, 17, 4259-4262.
15. Yin, H.; Hong, M.; Xu, H.; Gao, Z.; Li, G.; Daqi, W. *Eur. J. Inorg. Chem* 2005, 4572-4581.
16. García-Zarracino, R.; Ramos-Quiñones, J. Höpltl H. *Inorg.Chem.* **2003**, 42, 3835-3845.
17. García-Zarracino, R.; Höpltl H. *Appl. Organometal. Chem.* **2005**, 19, 451-457.
18. Yin, Sadiq-ur-Rehman, Shahid, K.; Ali, S.; Bhatti,H.M.; Parvez,M. J. of *Organomet. Chem.* 2004, 690, 1396-1408.

-
19. Sadiq- ur-Rehman, Ali, S.; Badshal, A.; Malik, A.; Ahmed, E.; Jin, G. Tiekink, E.R.T. *Appl. Organomet. Chem.* **2004**, 18, 401-408.
 20. Sadiq- ur Rehman.; Ali, S.; Mazhar, M.; Badshah, A.; Parvez, M. *Heteroatom Chem.* **2006**, 17, 420-432.
 21. Shahid, K.; Ali, S.; Badshah, A.; Khan, K. M.; Maharyi, G.M. *Synthesis and reactivity in Inorganic and metal-organic Chem.* **2003**, 33(7), 1221-1235.
 22. Sing, H.L.; Varshney A.K. *Bioinorganic Chem. And appl.* **2006**, 1-7.
 23. Hamilton, R. J.; Kalu, C.; Prisk. E.; Padley, F. B.; Pierce, H. *Food Chemistry.* **1997**, 60, 193.
 24. Rev. Med. Inst. Seguro Soc. **2007**, 45(5), 477-484.
 25. Molyneux, P. *J. Sci. Tcechnol.* **2004**, 26, 211.
 26. Blois, M. S.; *Biochim. Biophys. Acta.* **1955**, 18, 165.
 27. Ohkawa, H.; Oshishi, N.; Yagi, K. *Anal. Biochem.* **1979**, 95, 351.
 28. Janero R.D. *Free Radical Biology & Medicine*, **1990**, 9, 515-540.
 29. Fernández, J.; Pérez-Alvarez, J.A.; Fernández-López, JA. *Food Chemistry.* **1997**, 59, 345.
 30. Ali, A.; Flora, S.J.S. Saxena , G. Kolehmainen, E.; Mahieu, B.; Rao, Ch.P. *J. Inorg. Chem.* **2005**, 100, 2006-213.
 31. Beltran, I.H.; Damian-Zea, C.; Hernández-Ortega,R.; Nieto-Camacho, A.; Ramírez-Apan, T. J. *Inorg. Biochem.* **2007**, 101, 1070-1085.
 32. Sulabha, P.; Palam,U. *Immunology, Esencial and Fundamental*, 2a ed. Science publications, **2005**, 38. Capitulo 3.
 33. Kimball, W.J. *Introduction to immunology*, 3^a ed. Macmillan Publishing Company, New York, **1990**, 403. Capitulo 15.
 34. Murakawa, M.; Yamaoka,K.; Tanaka, Y.; Fukuda, Y. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, 71, 1331-1336.
 35. Jimenez-Estrada, M.; Reyes, Ch. R.; Ramirez,A.T.; Lledias, F.; Hansberg, W.; Arrieta, D.; Aguilar, A. F. *J. Ethnopharm.* **2006**, 105, 34-38.
 36. Khan, I.M. Baloch, K.M.; Ashfaq, M. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3370-3378.
 37. Nath, M.; Jairath, R.; Eng, G.; Song, X.; Kumar, A. *Spectrochimica Acta. Parte A.* **2005**, 62, 1179—1187.

-
38. Pellerito, L.; Nagy, L. *Coor. Chem. Rev.* **2002**, 224, 111-150.
39. Ledwohl, D.; Canetta, R. *Eur. J. Cancer.* **1998**, 10, 1522-1534.
40. Shahzadi, S.; Shahid, K.; Ali, S. *J. Coord. Chem.* 60(24), 2637-2648.
41. Nath, M.; Pokharia, S.; Eng, G. Song, X.; Kumar, A. *J. Org. Chem.* **2003**, 669, 109-123.
42. Shahzadi, S.; Shahid, K.; Mazhar, M.; Badshah, A.; Ahmed, E.; y Malik, A. *Turk. J. Chem.* **2005**, 29, 273-287.
43. Deacon, G.B.; Phillips, R. *J. Coord. Chem. Rev.* **1980**, 33, 227-250.
44. a) Ramírez, A. Síntesis y caracterización de complejos de diorganoestaño(IV) derivados de ligantes piridínicos y carboxilatos, **2007**, tesis de licenciatura, Facultad de Química-UNAM. México. b) Ramírez –Jiménez, A.; Gómez, E.; Hernández, S. *J. Organomet. Chem.* 2009 en prensa.
45. Nath M.; Sulaxna,; Song, X.; Eng, G. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 1649-1657.
46. Careri, M.; Mangia, A.; Predieri, G. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 375, 39-44.
47. Holecek, J.; Nadvornik, M.; Lycka, A. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 315, 299-308.
48. Otera, J.; Kusaba, A.; Hinoishi, T.; Kawasaki, Y. *J. Organomet. Chem.* **1982**, 223-228.
49. Huheey, E.J.; Heiter, A.E.; Heiter, L.R. Química Inorgánica, principios de estructura y reactividad. OXFORD. cuarta edición. México. **1997**. Capítulo 8. 308.
50. Tallarida, R.; Murray, R. Manual of pharmacologic calculation with computer programs. II Edition. Springer Verlag, New York-Berlin-Heidelberg-London-Paris-Tokyo. **1987**, capítulo 7, 145-148.
51. McMurry, J. Química Orgánica. CENGAGE learning. Séptima edición. México. **2008**. Capítulo 16. 560-562
52. Rao, T.; Currie, J.; Shaffer, A.; Isakson, P.; *Inflammation.* **1993**, 10, 723-741.
53. Payá, M.; Ferrándiz, M.; Erradi, F.; Terencio, M.; Kijjoa, A.; Pinto, M.; Alcaraz, M. *European Journal of Pharmacology.* **1996**, 312, 97-105.
54. Cotelle, B.; Catteau, J-P.; Pommery, J.; Wallet, J-C.; Gaydou, E.M. *Free Radical & Medicine.* **1996**, 20(1), 35-43.
55. Lowry et al. *J. Biol. Chem.* **1951**, 193: 265-275

56. Esterbauer, H.; Cheeseman, K. H. *Methods in enzymology*, **1990**, 186, 407-421