



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**COMPLEJOS DE ESTAÑO (IV) DERIVADOS DEL PIRIDOXAL Y  
2-AMINO-3-HIDROXIPIRIDINA: SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN  
Y EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD TÓXICA, CITOTÓXICA Y  
ANTIOXIDANTE**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A**

**ELÍAS ESTRADA GARMA**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, Cd. MX., 2019**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **JURADO ASIGNADO**

- Presidente:** Profesora: Yolanda Caballero Arroyo  
**Vocal:** Profesora: Elizabeth Reyes López  
**Secretario:** Profesora: Elizabeth Gómez Pérez  
**1er suplente:** Profesor: Antonio Elías Kuri Pineda  
**2do suplente:** Profesor: Ricardo Alfredo Gutiérrez Márquez

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

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

### **Asesor del tema**

---

Dra. Elizabeth Gómez Pérez

### **Supervisor técnico**

---

Dr. José Miguel Galván Hidalgo

### **Sustentante**

---

Elías Estrada Garma

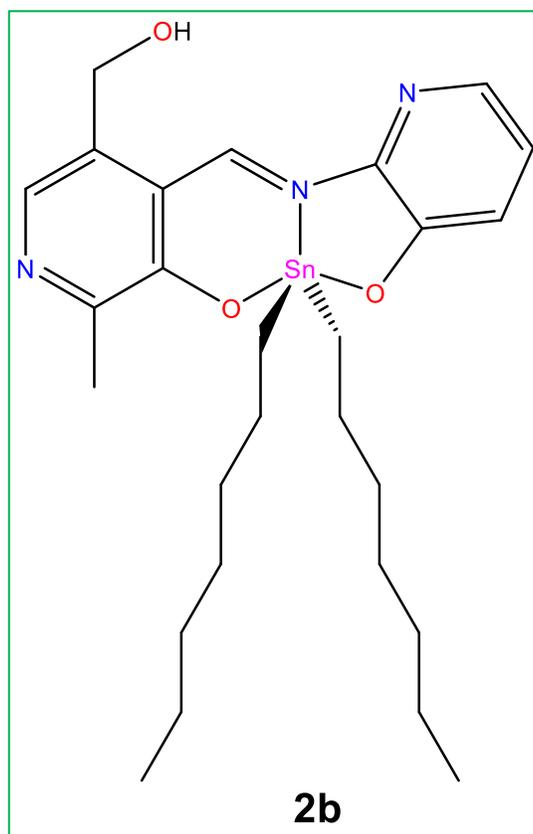
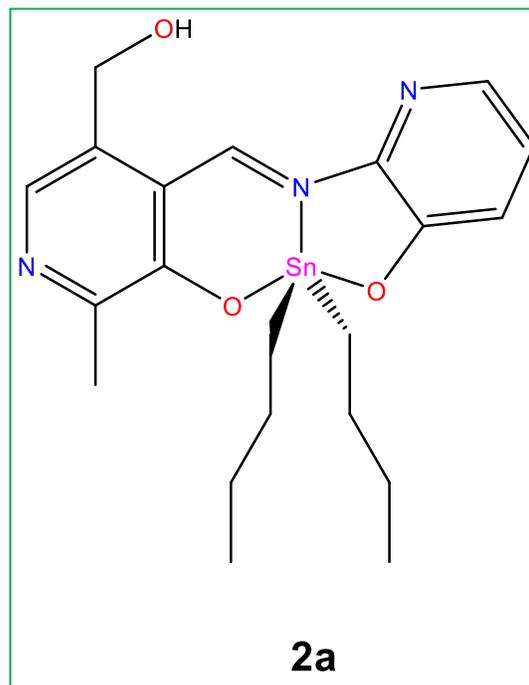
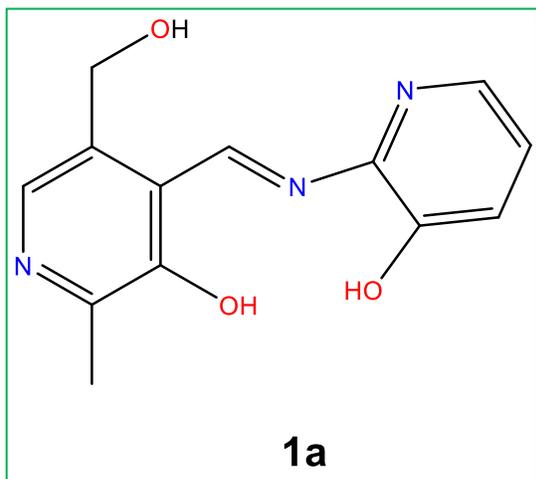
## ÍNDICE

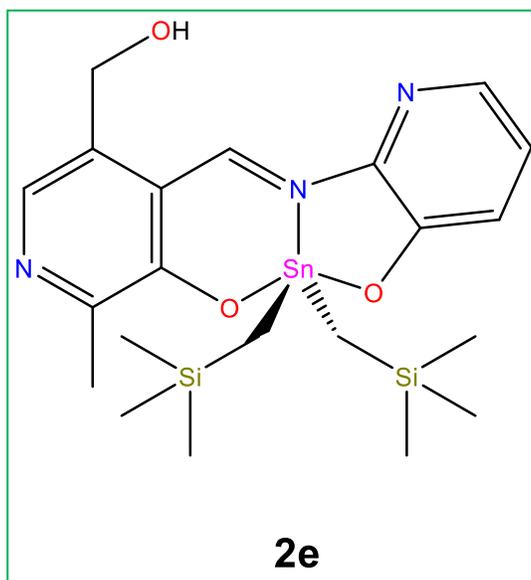
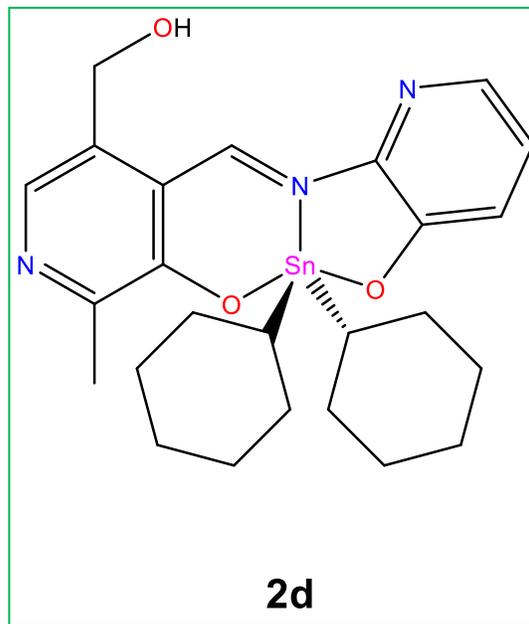
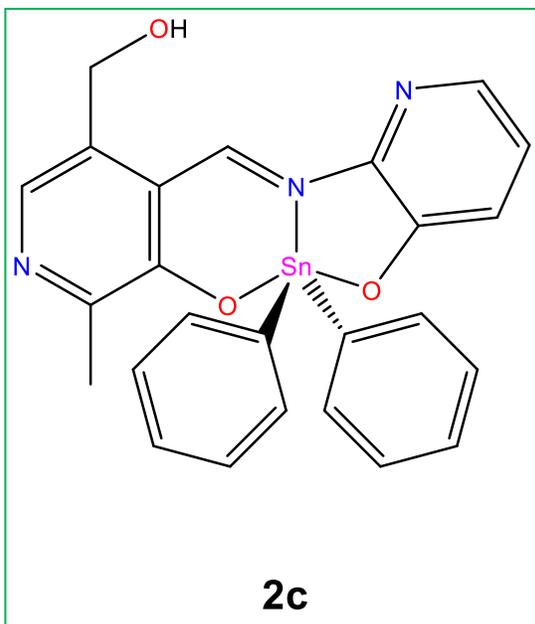
<b>1. ÍNDICE DE COMPUESTOS</b> .....	<b>5</b>
<b>2. ABREVIATURAS</b> .....	<b>7</b>
<b>3. RESUMEN</b> .....	<b>9</b>
<b>4. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>5. ANTECEDENTES</b> .....	<b>12</b>
<b>5.1</b> Cáncer .....	<b>13</b>
<b>5.2</b> Fármacos con platino.....	<b>14</b>
<b>5.3</b> Metalofármacos.....	<b>17</b>
<b>5.4</b> Importancia del estaño .....	<b>19</b>
<b>5.5</b> Compuestos de estaño y su importancia biológica.....	<b>22</b>
<b>5.5.1</b> <i>Importancia de los ligantes en la actividad biológica de los complejos de estaño (IV)</i> .....	<b>26</b>
<b>5.6</b> Importancia de la vitamina B <sub>6</sub> .....	<b>27</b>
<b>5.7</b> Importancia de las piridinas.....	<b>28</b>
<b>5.8</b> Importancia de las bases de Schiff.....	<b>30</b>
<b>5.9</b> Complejos de estaño (IV) derivados de bases de Schiff.....	<b>35</b>
<b>6. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>40</b>
<b>7. HIPÓTESIS</b> .....	<b>40</b>
<b>8. OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>41</b>
<b>9. OBJETIVOS PARTICULARES</b> .....	<b>41</b>
<b>10. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>47</b>
<b>10.1</b> Procedimiento general para la obtención del ligante tridentado tipo base de Schiff derivado del clorhidrato de piridoxal y de la 2-amino-3-hidroxipiridina.....	<b>42</b>
<b>10.2</b> Procedimiento general para la obtención de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados del clorhidrato de piridoxal y de la 2-amino-3-hidroxipiridina.....	<b>43</b>
<b>11. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>49</b>
<b>11.1</b> Síntesis del ligante tridentado tipo base de Schiff derivado del clorhidrato de piridoxal y de la 2-amino-3-hidroxipiridina.....	<b>49</b>

<b>11.2</b>	Síntesis de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados del clorhidrato de piridoxal y de la 2-amino-3-hidroxipiridina.....	<b>50</b>
<b>11.2.1</b>	Determinación de la conductividad molar.....	<b>51</b>
<b>11.2.2</b>	Caracterización por espectroscopía electrónica.....	<b>52</b>
<b>11.2.3</b>	Caracterización por espectroscopía infrarroja.....	<b>54</b>
<b>11.2.4</b>	Caracterización por resonancia magnética nuclear.....	<b>57</b>
<b>11.2.4.1</b>	<i>Caracterización por RMN de <sup>1</sup>H de los complejos de piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina derivados de dibutil-, dioctil-, difenil-, dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV).....</i>	<b>57</b>
<b>11.2.4.2</b>	<i>Caracterización por RMN de <sup>13</sup>C de los complejos de piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina derivados de dibutil-, dioctil-, difenil-, dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV).....</i>	<b>61</b>
<b>11.2.4.3</b>	<i>Caracterización por RMN de <sup>119</sup>Sn de los complejos de piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina derivados de dibutil-, dioctil-, difenil-, dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV).....</i>	<b>67</b>
<b>11.2.5</b>	Espectrometría de masas.....	<b>70</b>
<b>11.2.5.1</b>	<i>Espectrometría de masas (DART<sup>+</sup>).....</i>	<b>70</b>
<b>11.2.6</b>	Difracción de rayos-X de monocristal.....	<b>72</b>
<b>11.2.6.1</b>	<i>Interacciones por puente de hidrógeno para el complejo 2a.....</i>	<b>76</b>
<b>11.2.6.2</b>	<i>Empaquetamiento cristalino del complejo 2a.....</i>	<b>77</b>
<b>11.3</b>	Determinación de la toxicidad en <i>Artemia salina</i> .....	<b>78</b>
<b>11.3.1</b>	Toxicidad de los complejos de piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina derivados de dibutil-, dioctil-, difenil-, dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV).....	<b>78</b>
<b>11.4</b>	Determinación de la citotoxicidad en líneas celulares humanas de cáncer.....	<b>82</b>

<b>11.4.1</b>	Citotoxicidad de los complejos de piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina derivados de dibutil-, dioctil-, difenil-, dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV).....	<b>82</b>
<b>11.5</b>	Evaluación de la capacidad antioxidante mediante la técnica 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH).....	<b>84</b>
<b>11.5.1</b>	Actividad antioxidante de los complejos de piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina derivados de dibutil-, dioctil-, difenil-, dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV).....	<b>85</b>
<b>12.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>88</b>
<b>12.1</b>	Conclusiones generales.....	<b>88</b>
<b>12.2</b>	Conclusiones particulares.....	<b>88</b>
<b>13.</b>	<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>90</b>
<b>14.</b>	<b>ANEXO DE PRUEBAS BIOLÓGICAS</b> .....	<b>96</b>
<b>A.1.</b>	Procedimiento de ensayo de toxicidad en <i>Artemia salina</i> .....	<b>96</b>
<b>A.2.</b>	Procedimiento para ensayo de citotoxicidad por técnica de sulforrodamina B (SRB).....	<b>100</b>
<b>A.3.</b>	Procedimiento de actividad antioxidante por técnica de DPPH.....	<b>103</b>
<b>15.</b>	<b>ANEXO ESPECTROSCÓPICO</b> .....	<b>107</b>

## 1. ÍNDICE DE COMPUESTOS





## 2. ABREVIATURAS

A	Adenina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
BPT	Bipirámide trigonal
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butilo
C	Citosina
<sup>13</sup> C	Carbono-13
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
CDDP	<i>cis</i> -diaminodicloroplatino (II)
Cl <sub>50</sub> (μM)	Concentración inhibitoria 50 (micro Molar)
CMI	Concentración mínima inhibitoria
cm <sup>-1</sup>	Numero de onda
Cy	Ciclohexilo
(d)	Señal doble
DART <sup>+</sup>	Direct analysis in real time (Análisis directo en tiempo real)
(dd)	Señal doble de dobles
DEPT-135	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DMSO- <sub>d</sub> 6	Sulfóxido de dimetilo deuterado
δ	Desplazamiento químico
DPPH	Radical 2,2-difenil-1-picrilhidracilo
EM	Espectrometría de masas
EM-AR	Espectrometría de masas de alta resolución
FAB <sup>+</sup>	Fast Atom Bombardment (Bombardeo de átomos acelerados)
G	Guanina
g	Gramos
<sup>1</sup> H	Protón
HCT-15	Linea celular humana cancerosa de colon
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence

Hz	Hertz
$J$	Constante de acoplamiento
KBr	Bromuro de potasio
K-562	Línea celular humana cancerosa de leucemia
$\Lambda_M$	Conductividad molar expresada en $\mu\text{S cm}^{-1}$
$\lambda_{\text{máx}}$	Lambda máxima de absorción
M	Molar
$m$	<i>meta</i>
(m)	Señal múltiple
MCF-7	Línea celular humana cancerosa de mama
MHz	Megahertz
ml	mililitro
[M <sup>+</sup> ]	Ión molecular
[ $m/z$ ]	Relación masa-carga
$\mu\text{L}$	Microlitro
mM	milimolar
$\mu\text{M}$	micromolar
nm	Nanómetro
ppm	Partes por millón
$^{119}\text{Sn}$	Estaño con masa atómica 119
T	Timina
T	Temperatura
TMS	Tetrametilsilano
TMST	Bis[(trimetilsilil)metilo]
$\theta$	Ángulo
$\tau$	Parámetro de la distorsión de la geometría molecular
UV-Vis	Espectroscopía electrónica

### 3. RESUMEN

El presente trabajo comprende la síntesis de un ligante tridentado tipo base de Schiff derivado de clorhidrato de piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina. Así mismo, se describe la síntesis de sus correspondientes complejos de diorganoestaño (IV) sintetizados a partir de clorhidrato de piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina, de los cuales cada uno difiere en la naturaleza del fragmento orgánico unido al átomo de estaño (*n*-butil-, *n*-octil-, fenil-, ciclohexil- y bis[(trimetilsilil)metilo]).

Todos los complejos se caracterizaron por conductimetría, espectroscopía de UV-Vis, IR, EM, RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{119}\text{Sn}$ ), así como por espectrometría de masas, además, para el complejo **2a** se realizó un estudio por difracción de rayos-X de monocristal, observando una geometría molecular predominantemente de pirámide de base cuadrada distorsionada.

Entre las pruebas biológicas realizadas, se realizó un ensayo de toxicidad en *Artemia salina*, donde el complejo **2b** mostró una toxicidad mayor a 100  $\mu\text{M}$

También se realizó un ensayo de citotoxicidad para los complejos **2a-e** hacia seis líneas celulares cancerosas humanas U-251 (glía del sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y SKLU-1 (pulmón) mostrando actividad citotóxica.

Por último, se llevó a cabo la evaluación de su actividad antioxidante sobre el radical DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazilo), mostrando una mayor actividad para los complejos **2b** y **2d** cuyos fragmentos unidos al átomo de estaño son octil- y ciclohexilo.

#### 4. INTRODUCCIÓN

El cáncer actualmente se considera un grave problema de salud pública, siendo la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares en países en desarrollo y desarrollados. Actualmente, el tratamiento para el cáncer incluye principalmente la cirugía y la quimioterapia, pero los efectos curativos de los fármacos quimioterapéuticos existentes no son lo suficientemente efectivos y presentan efectos adversos,<sup>1</sup> particularmente el *cis*-platino y sus análogos, por lo cual se están haciendo esfuerzos para reemplazar dichos fármacos con alternativas adecuadas y se han sintetizado y probado numerosos complejos con diversos metales para determinar su potencial anticancerígeno.<sup>2</sup>

En los últimos años, se ha encontrado que varios derivados de bases de Schiff (compuestos de tipo aldehído o cetona en los que el grupo carbonilo se reemplaza por un grupo imina o azometina)<sup>3</sup> están asociados con propiedades, antimicrobianas, citotóxicas y antioxidantes; siendo esta última propiedad de interés debido a que se ha buscado identificar compuestos, que tengan capacidad para eliminar los radicales libres, los cuales se han relacionado con diversos trastornos y enfermedades, asociadas con el daño oxidativo causados por especies reactivas de oxígeno (ROS). Actualmente, los antioxidantes sintéticos se usan ampliamente porque son efectivos y más baratos que los antioxidantes naturales. Hoy por hoy, se han investigado varios complejos de metales de base de Schiff como eliminadores efectivos de ROS, que actúan como antioxidantes.<sup>2-4</sup>

Por otro lado, se ha observado que en los derivados de azometina, el enlace C=N es esencial para la actividad biológica,<sup>5</sup> además, de que los ligante tridentados tipo base de Schiff con átomos donadores de pares electrónicos como azufre, nitrógeno y oxígeno actúan como buenos agentes quelantes formando complejos estables con iones de metales de transición.<sup>6</sup> En este sentido, la química de los complejos de organoestaño (IV) de las bases de Schiff ha sido ampliamente estudiada debido a su diversidad estructural, estabilidad térmica, además, se ha observado que gran variedad de estos complejos poseen actividad citotóxica, antimicrobiana, antifúngica, antioxidantes o antiinflamatoria.<sup>7,8</sup> Además, el ensamblaje dirigido por

estaño ha recibido mayor atención debido a que el ajuste de las propiedades físicas, químicas y estructurales del sistema supramolecular puede realizarse modulando distintos grupos orgánicos unidos al átomo de estaño. Los compuestos de organoestaño que tienen la fórmula  $R_nSnX_{4-n}$  son biológicamente activos<sup>9</sup> en los cuales el factor estérico de los derivados orgánicos unidos al átomo de estaño, es de importancia debido a que influye en la actividad biológica de los complejos.<sup>4</sup>

Sin embargo, el modo de acción, de la actividad biológica de los compuestos de organoestaño (IV) no se conoce completamente. A pesar de ello, sabemos que la estructura de los complejos de organoestaño (IV), su número de coordinación, el grado de alquilación y la naturaleza de los grupos orgánicos unidos al átomo de estaño son los principales factores que modulan la actividad biológica de los complejos de estaño.<sup>7</sup>

El presente trabajo se enfoca en la síntesis de un ligante tipo base de Schiff y de sus respectivos complejos de di-*n*-butilo, di-*n*-octilo, difenilo, dicitclohexilo y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV); debido a que se ha observado que en los ligantes tridentados de ONO;<sup>10</sup> derivados de compuestos de organoestaño, el átomo de estaño forma estructuras pentacoordinadas con geometrías moleculares tipo bpirámide trigonal o pirámide de base cuadrada. Y se presenta el estudio de su actividad tóxica, citotóxica y antioxidante.<sup>4</sup>

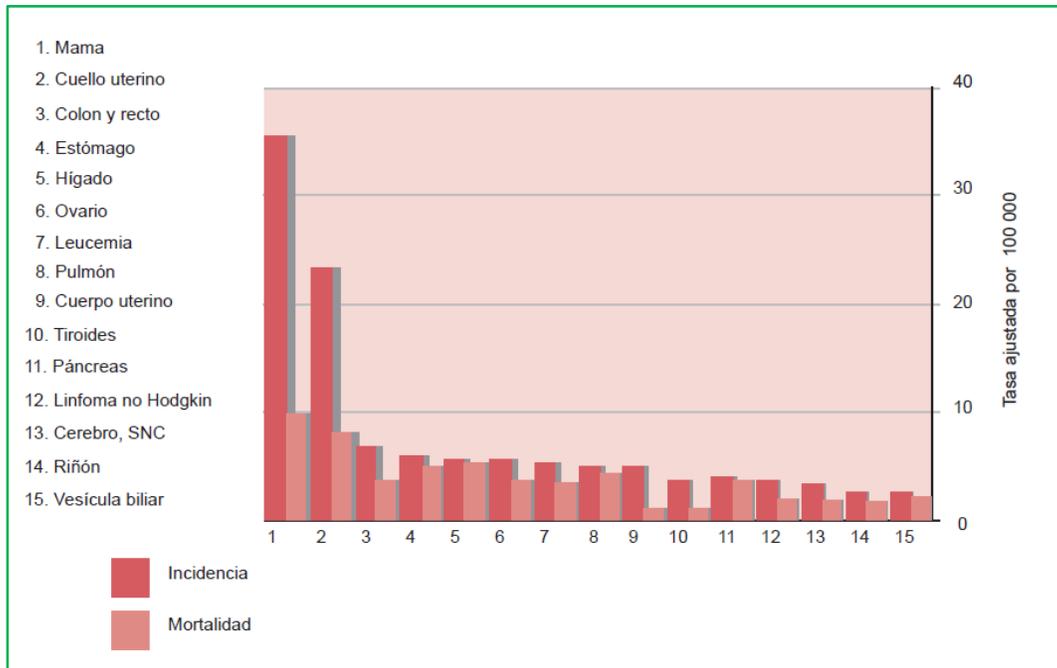
## 5. ANTECEDENTES

### 5.1 Cáncer

El cáncer es un conjunto de enfermedades que se caracterizan por un desequilibrio entre la proliferación celular (metástasis) y los mecanismos normales de muerte celular, lo que conduce al desarrollo de clonas capaces de invadir y destruir los tejidos adyacentes, así como diseminarse hacia órganos distantes deteriorando su función y conduciendo a la muerte.<sup>11</sup> Así mismo, es posible distinguir entre dos tipos de alteraciones genéticas que podrían aumentar la probabilidad de desarrollar un tipo particular de cáncer: las que se heredan de los padres (mutaciones en la línea germinal) y las que ocurren durante la vida del individuo (mutaciones somáticas).<sup>12</sup>

Actualmente, el cáncer es una de las dos primeras causas de muerte en países occidentales, y afecta a uno de cada tres individuos.<sup>12</sup> Así mismo, se ha publicado en el *World Cancer Report 2015*, que casi 14.1 millones de casos nuevos de cáncer se produjeron en todo el mundo, dando como resultado un total de 8.8 millones de muertes.<sup>13</sup>

En México, de acuerdo a la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, *International Agency for Research on Cancer*) en 2012 se estimó que ocurrieron 147 985 casos nuevos de neoplasias malignas, sin incluir al cáncer de la piel de tipo no melanoma. De estos, 82 445 (55%) casos se presentaron en mujeres y 65 540 (45%) en varones.<sup>14</sup> Entre tumores más frecuentes y con mayor tasa de mortalidad se encuentran los de mama, estómago, colon y recto, leucemias e hígado, pero las mayores tasas de mortalidad se deben a cáncer estómago, hígado, ovario y pulmón (*Gráfico 5.1.1*).<sup>14,15</sup>



**Gráfico 5.1.1.** Tasas de incidencia y mortalidad ajustadas por edad en México en el año 2012 en mujeres de acuerdo con la *International Agency for Research on Cancer (IARC)*. (Tomado de Granados G,M. (2016) *Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia*; (El Manual Moderno, S.A de C.V, Ed); (pp 1-50))

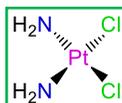
Actualmente existen diversos tratamientos para combatir el cáncer, <sup>14,15</sup> los cuales se mencionan a continuación:

- 1) La cirugía es la más indicada para tumores sólidos, en el tratamiento de cáncer.
- 2) La radioterapia es uno de los principales y más efectivos tratamientos contra el cáncer. Se divide en la radioterapia externa (teleterapia) y la braquiterapia; en la radioterapia externa, la radiación se administra desde equipos alejados del organismo mediante haces dirigidos a volúmenes definidos en el paciente, en contraste, la braquiterapia es una variante en la que las fuentes de radiación están en contacto con el tejido a irradiar o dentro de una cavidad o lumen de un órgano del cuerpo.
- 3) *Principios de las terapias con fármacos citotóxicos (quimioterapia):*  
En la actualidad, la quimioterapia tiene cuatro diferentes escenarios clínicos:

- I) Tratamiento inducción: es la terapéutica citotóxica dada como tratamiento inicial a pacientes con cáncer avanzado e irresecable (que no se puede extirpar mediante cirugía), en quienes no hay expectativas de tratamiento local exitoso. Aunque la quimioterapia es una modalidad menos eficaz de tratamiento local, permite evaluar *in vivo* la sensibilidad del tumor al agente o agentes en cuestión, disminuir la masa tumoral propiciando cirugías menos extensas y controlar de forma temprana las micrometástasis.
- II) Tratamiento adyuvante: se usa después que el tumor primario ha sido controlado con cirugía o radioterapia. La desventaja principal es que se desconoce *a priori* la sensibilidad del tumor a la quimioterapia. El objetivo es tratar la enfermedad micrometastásica, produciendo una tasa de curación más alta.
- III) Tratamiento concomitante con radioterapia.
- IV) Tratamiento paliativo: está encaminada a aliviar las manifestaciones de la enfermedad incurable o prolongar la supervivencia, cuando la curación no es posible. El objetivo es obtener una respuesta del tumor que disminuya la sintomatología secundaria al mismo.<sup>14,15</sup>

## 5.2 Fármacos con platino

Uno de los agentes quimioterapéuticos utilizados en la clínica es el *cis*-diaminodicloroplatino (II) (CDDP), también conocido como *cis*-platino (*Figura 5.2.1*) fue sintetizado por primera vez por Michele Peyrone. A finales de 1960, Barnett Rosenberg descubrió su propiedad citostática mientras realizaba experimentos para analizar el efecto del campo eléctrico sobre el crecimiento bacteriano.<sup>16</sup> Los ensayos clínicos se iniciaron en 1971 y en 1979 el *cis*-platino fue aprobado para su uso de cáncer testicular y ovárico por la Administración de Drogas y Alimentos de E.E.U.U y en varios países europeos.<sup>16</sup>



**Figura 5.2.1.** Estructura del *cis*-platino

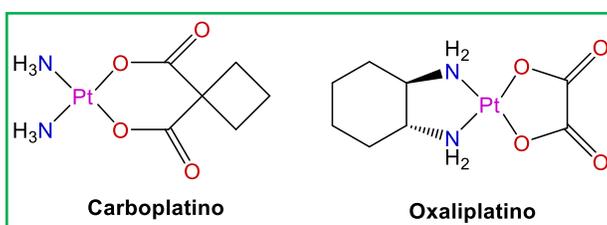
El mecanismo de acción postula que en el torrente sanguíneo donde la concentración de iones cloruro es relativamente alta (100 mM), estos permanecen unidos al fármaco, aunque se produce la unión a proteínas séricas, como la albúmina sérica humana. Cuando llega al tumor, se cree que el *cis*-platino se absorbe en las células mediante tres mecanismos posibles: difusión pasiva, proteínas transportadoras de cobre (por ejemplo, CTR1) y / o transportadores de cationes orgánicos. Una vez dentro de la célula, donde la concentración de cloruro es más baja (4–20 mM) da como resultado una especie química donde el H<sub>2</sub>O puede coordinarse ocasionando la pérdida de uno o ambos ligantes cloruro. De esta manera, el *cis*-platino puede unirse a su objetivo, el ADN. El *cis*-platino se unirá en la posición N7 de la guanina y, en menor medida, en la adenina, a través de la formación de un enlace covalente coordinado con el par electrónico de la correspondiente base nitrogenada. El cierre del anillo a través de la formación de un segundo enlace de ADN forma aductos, particularmente aductos de 1,2-GpG que doblan el ADN (entre 30 y 60 ° hacia el surco principal) y desenrollan la hélice (hasta 23°). Esta distorsión del ADN evita la replicación y transcripción, que en última instancia conduce a la apoptosis celular.<sup>17</sup>

Sin embargo, la terapia con *cis*-platino requiere medicación adicional con una amplia gama de otros fármacos, entre ellos: inhibidores de la topoisomerasa II (doxorubicina, etopósido, micomicina, bleomicina y epirubicina), mostazas (ciclofosfamida, melfalán e ifosfamida), antimetabolitos (gemcitabina, 5-fluorouracilo (5-FU) y metotrexato), alcaloides de la vinca (vinblastina y vinorelbina) y derivados del taxol (paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel);<sup>2,18</sup> acompañándose de efectos adversos graves, como nefrotoxicidad (daño y reducción de la función renal), neuropatía sensorial periférica (lesión de los nervios periféricos), neurotoxicidad (daño al sistema nervioso), ototoxicidad (pérdida de la audición) debida al daño irreversible de

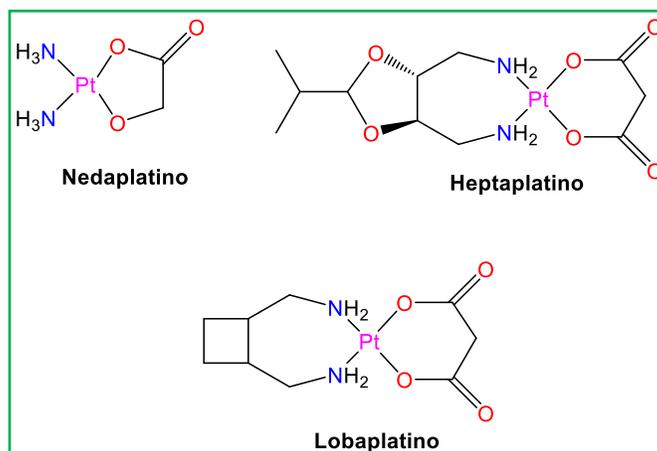
las células capilares en el órgano de Corti, mielosupresión (reducción de la actividad de la médula ósea) así como náuseas y vómitos.

Además, muchos tumores son intrínsecamente resistentes al fármaco y muchos de ellos que anteriormente eran sensibles, desarrollan resistencia gradualmente después de la respuesta inicial.<sup>18</sup>

Actualmente, se utilizan otros agentes quimioterapéuticos en la práctica clínica; los cuales el carboplatino y oxaliplatino son fármacos de segunda y tercera generación (*Figura 5.2.2*), y obtuvieron aprobación de comercialización internacional, mientras que, el nedaplatino, heptaplatino y lobaplatino (*Figura 5.2.3*) se aprobaron en países como Japón, Corea del Sur y China, respectivamente.



**Figura 5.2.2.** Estructura del carboplatino y oxaliplatino



**Figura 5.2.3.** Estructura del nedaplatino, heptaplatino y lobaplatino

Sin embargo, desde 1999 ningún nuevo fármaco que esté constituido por platino ha entrado en ensayos clínicos, lo que es representativo de un cambio en el enfoque hacia el diseño de fármacos en las últimas décadas.<sup>17</sup>

### 5.3 Metalofármacos

El interés en la química inorgánica medicinal y la química bioorganometálica está aumentando a medida que los complejos metálicos ofrecen posibilidades para el diseño de agentes terapéuticos debido a la amplia gama de números de coordinación y geometrías de los iones metálicos catiónicos.<sup>18</sup>

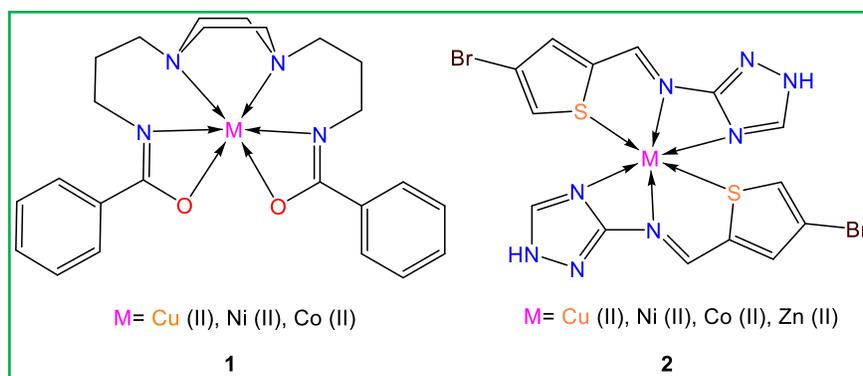
Se sabe que más del 99% de los fármacos clínicos aprobados actualmente son compuestos orgánicos. Por el contrario, el porcentaje de fármacos que contienen metales (metalofármacos) es bajo.<sup>19</sup>

Con el avance en varios campos de la química, los investigadores están tratando de explorar compuestos nuevos y versátiles, basados en metales, para tratar diversas enfermedades humanas. La toxicidad y la resistencia a múltiples fármacos ha obligado a los científicos a dedicar sus esfuerzos a la síntesis de nuevos y eficaces principios activos quimioterapéuticos antimicrobianos y anticancerígenos.<sup>13</sup>

Una estrategia exitosa en la quimioterapia contra el cáncer ha sido el uso de metalofármacos la cual tiene el potencial de ser utilizada para tratar tumores resistentes a múltiples fármacos de manera más eficiente.<sup>20</sup> Con la exploración de las propiedades citotóxicas del *cis*-platino se ha generado interés en investigar la utilización de nuevos complejos metálicos como agentes anticancerígenos.<sup>17</sup> Aunque el *cis*-platino es muy eficaz en el tratamiento de cáncer, presenta efectos adversos que limitan la dosis y generan resistencia. Estos problemas han estimulado una búsqueda exhaustiva y han llevado a los químicos a desarrollar estrategias alternativas, basadas en diferentes ligantes y metales, con propiedades farmacológicas mejoradas y dirigidas a diferentes objetivos.

Los compuestos a base de metales ofrecen versatilidad y la posibilidad de diseñar agentes terapéuticos no vistos en compuestos orgánicos en términos de la capacidad de variar el número de coordinación, la geometría y estados redox. Además, los metales proporcionan un mejor efecto en las propiedades farmacológicas, formando complejos con una variedad de ligantes. El metal suele ser una característica clave en la acción del mecanismo, sin embargo; un fragmento del complejo, o el metal, o el ligante también puede ser responsable de la actividad farmacológica.<sup>19</sup>

Actualmente se están explorando compuestos biológicamente activos basados en metales como posibles fármacos antimicrobianos y anticancerígenos. El uso de complejos de metales de transición (*Figura 5.3.1*) (Ti, Pd, Au, Ag, Cu, Ru, Co, Ni, Zn)<sup>13, 211, 22</sup> como metalofármacos han demostrado que tienen un gran potencial terapéutico,<sup>23</sup> debido a que pueden ayudar a evitar o solucionar los problemas asociados con el uso de compuestos de platino como agentes terapéuticos.



**Figura 5.3.1.** Complejos de metal (II), donde el grupo 1 posee actividad antimicrobiana y el grupo 2 posee actividad antifúngica.<sup>13</sup>

Distintas investigaciones han llevado a concluir que los complejos metálicos ejercen su efecto mediante la inhibición de enzimas, interacción con biomoléculas intracelulares, mejora de la lipofilia, alteración de las funciones de la membrana celular, interrupción del ciclo celular, etc.<sup>23</sup>

Debido a una amplia variedad de esferas de coordinación, diseños de ligantes, estados de oxidación y potenciales redox, los complejos metálicos alteran las propiedades cinéticas y termodinámicas de los ligantes de partida hacia los receptores biológicos. Además, tienen propiedades únicas de quelación debido a la presencia átomos donadores de pares electrónicos como N, O y S.<sup>16</sup>

Sin embargo, los compuestos con base metálica diferente al platino, tales como los de estaño han demostrado su valía en el manejo eficaz de los problemas de toxicidad y la captación específica del fármaco dirigido solo para las células cancerosas, evitando la apoptosis en células sanas.<sup>24</sup>

#### 5.4 Importancia del Estaño

El estaño es un elemento metálico desde tiempos inmemoriales, y su descubrimiento, cerca del año 3500 a.C, cuando se formó una aleación fuerte y dura entre el estaño y el cobre, dio comienzo a la Edad de Bronce, que duró hasta el año 1200 a.C.<sup>25</sup>

El estaño se encuentra en el Grupo 14 de la Tabla Periódica, con la configuración electrónica  $[Kr] 4d^{10} 5s^2 5p^2$ ; su principal estado de valencia es Sn (IV), aunque para muchos compuestos inorgánicos es Sn (II). Tanto el Sn (II) como el Sn (IV) son estables. Sus propiedades pueden observarse en la *Tabla 5.4.1*.

El estaño tiene 10 isótopos estables (*Tabla 5.4.2*), que es el número más grande para cualquier elemento, y resulta muy característico en espectros de masas. De estos isótopos sólo tres ( $^{115}\text{Sn}$ ,  $^{117}\text{Sn}$ ,  $^{119}\text{Sn}$ ) son núcleos con espín 1/2 y por tanto magnéticamente activos. Debido a su abundancia natural bastante alta y sus propiedades magnéticas nucleares favorables, los núcleos  $^{117}\text{Sn}$  y  $^{119}\text{Sn}$  son muy útiles para experimentos de RMN, tanto en solución como en estado sólido.<sup>25</sup>

**Tabla 5.4.1.** Propiedades del estaño.

Propiedades	Valor
Número atómico	50
Masa atómica	118.71
Punto de fusión	232°C
Punto de ebullición	2626°C
Densidad (estaño blanco)	5.769 g cm <sup>-3</sup>
Densidad (estaño gris)	7.280 g cm <sup>-3</sup>
Electronegatividad	1.96 (Pauling)
Radio atómico	1.45 pm
Radio covalente	1.41 pm
Radio van der Waals	2.17 pm

**Tabla 5.4.2.** Isotopos de estaño

Isotopo	Masa	Abundancia %	Spin
112	111.9094	0.95	0
114	113.90296	0.65	0
115	114.90353	0.34	1/2
116	115.90211	14.24	0
117	116.90306	7.57	1/2
118	117.90179	24.01	0
119	118.90339	8.58	1/2
120	119.90213	32.97	0
122	121.90341	4.17	0
124	123.90524	5.98	0

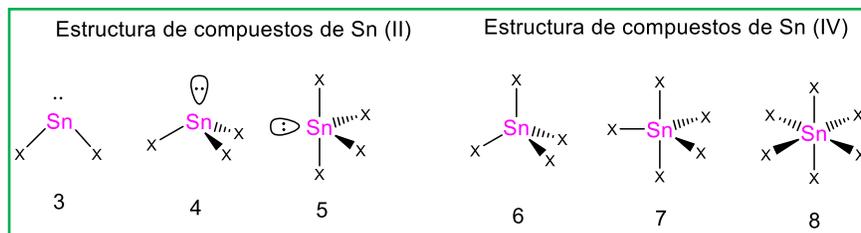
El estaño se produce principalmente a partir de la casiterita ( $\text{SnO}_2$ ). Tiene una variedad de usos industriales y domésticos. Entre ellos, el estaño metálico se utiliza en latas para almacenar y transportar alimentos, bebidas y aerosoles.

El estaño inorgánico se utiliza en la fabricación de dentífricos, perfumes, jabones, colorantes, aditivos alimentarios, tintes y en la industria del vidrio. Mientras que los compuestos de organoestaño se utilizan para fabricar plásticos, envases de alimentos, como estabilizadores para PVC (tuberías), agroquímicos (como pesticidas), pinturas, conservantes de madera, desinfectantes de superficies (incluidos desinfectantes para uso hospitalario y veterinario), y esmaltes. Así como agentes biocidas tales como repelentes de roedores, desinfectantes de ropa y también se han utilizado ampliamente en pinturas para embarcaciones debido a sus excelentes propiedades antiincrustantes.<sup>26</sup>

Su utilidad se deriva de su flexibilidad y capacidad para formar fácilmente compuestos y aleaciones con otros metales, compuestos inorgánicos y compuestos orgánometálicos.<sup>25</sup>

Los compuestos de Sn (II) que forman complejos  $\text{SnX}_2$  tienen una distribución de los pares de electrones de forma trigonal plana y portan una geometría molecular de tipo angular, teniendo un ángulo de aproximadamente  $90\text{-}100^\circ$  y una hibridación del tipo  $sp^2$ . Mientras que los complejos  $\text{SnX}_3$  tienen una distribución de los pares de electrones de forma tetraédrica y una hibridación  $sp^3$ . Por último, los complejos  $\text{SnX}_4$  tienen una distribución de los pares de electrones de tipo bipirámide trigonal y una hibridación  $sp^3d$ .

Los compuestos de Sn (IV) son en su mayoría tetraédricos. Por ejemplo, los complejos del tipo  $\text{SnX}_4$  tienen una geometría molecular tetraédrica y una hibridación  $sp^3$ , teniendo un ángulo de  $109.5^\circ$ . Los complejos  $\text{SnX}_5$  tienen una geometría molecular de bipirámide trigonal con una hibridación  $sp^3d$ , teniendo ángulos de  $90^\circ$  y  $120^\circ$ . Los complejos  $\text{SnX}_6$  tienen una geometría molecular octaédrica, con una hibridación  $sp^3d^2$  y ángulos de  $90^\circ$  (Figura 5.4.1).



**Figura 5.4.1.** Distribución de los pares de electrones (DPE) y geometría molecular (GM) para complejos de Sn (II) y Sn (IV). Donde (3) tiene una DPE: angular, e hibridación:  $sp^2$ . (4) DPE: tetraédrica e hibridación  $sp^3$ . (5) DPE: bipirámide trigonal, e hibridación  $sp^3d$ . (6) GM: tetraédrica, e hibridación  $sp^3$ . (7) GM: bipirámide trigonal, e hibridación  $sp^3d$ . (8) GM: octaédrica, e hibridación  $sp^3d^2$ .

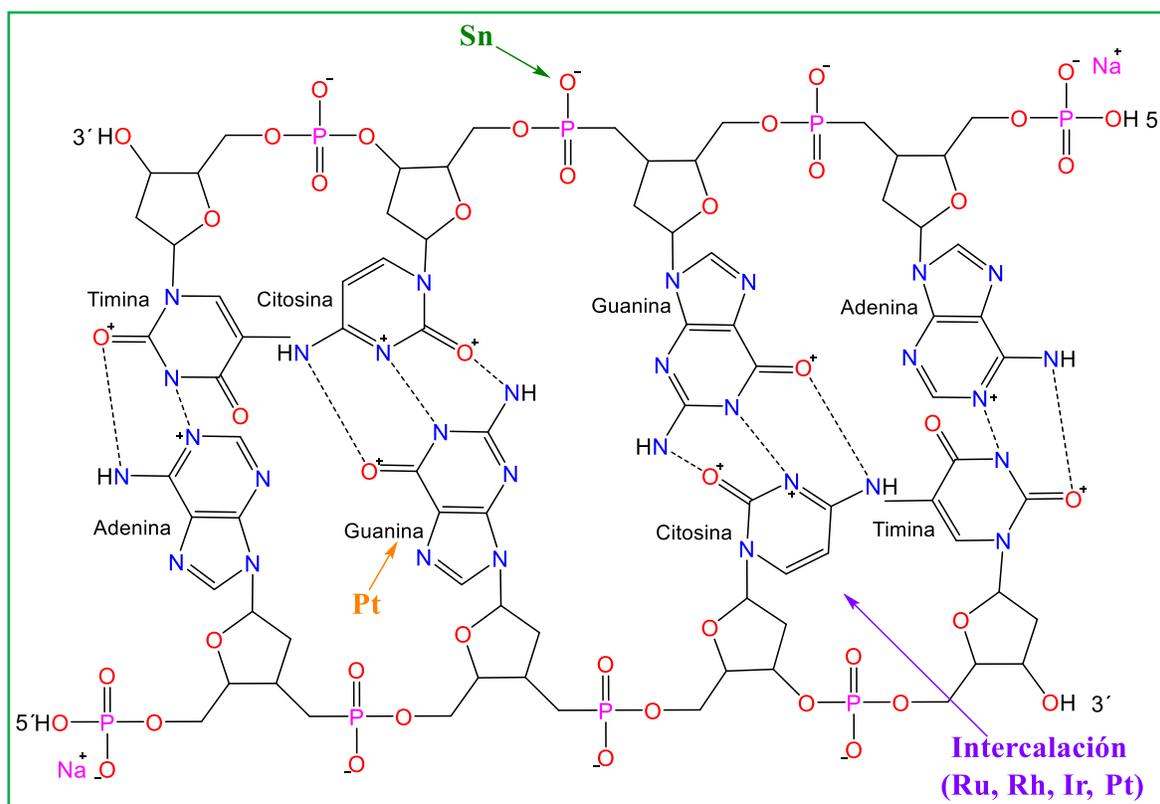
## 5.5 Compuestos de Estaño y su importancia biológica

Los compuestos organometálicos se definen como aquellas especies químicas que contienen al menos un enlace directo, metal-carbono. Además, de que tienen gran variedad estructural, teniendo una estereoquímica más diversa que los compuestos orgánicos. Por esta razón, los compuestos organometálicos ofrecen amplias oportunidades en el diseño de nuevas clases de compuestos medicinales y son candidatos prometedores para su uso como fármacos anticancerosos.<sup>27</sup>

La atención es debido a su potencial actividad biológica, principalmente antibacteriana, antiviral, antiparasitaria, antihipertensiva, antifúngica, antiinflamatoria, antioxidante y citotóxica.<sup>27-29</sup> Debido a ello los compuestos organoestánicos se han estudiado ampliamente en los campos de la química médica e inorgánica.

Durante las últimas décadas, los complejos bioactivos de diorganoestaño (IV) han sido de importancia significativa debido a sus fuertes propiedades antiproliferativas e inductoras de apoptosis, los cuales presentan actividad contra diversas líneas celulares de cáncer tanto humanas como murinas a través de diferentes mecanismos moleculares.<sup>30</sup>

Aunque su mecanismo de acción sigue siendo desconocido, muchas investigaciones muestran que los agentes contra el cáncer pueden romper o unir el ADN. También se piensa que los complejos de organoestaño provocan un estrés celular que puede inducir la activación y estabilización del gen *p53* supresor de tumores, lo que resulta en la detención del ciclo celular y/o la apoptosis.<sup>19</sup> Sin embargo, en estudios anteriores se observó a diferencia de la familia de medicamentos a base de platino (*Figura 5.5.1*) los complejos de organoestaño (IV) se unen a los grupos fosfato del esqueleto del ADN,<sup>31,32</sup> alterando el metabolismo de fosfolípidos en el aparato de Golgi y el retículo endoplásmico.<sup>31</sup> Por otro lado, se ha descubierto que los complejos organometálicos de estaño están involucrados en la inhibición de la síntesis de macromoléculas, alteración del metabolismo energético de la mitocondria, reducción de la síntesis de ADN e interacción directa con la membrana celular provocando un incremento de la concentración de calcio.<sup>22,32</sup>

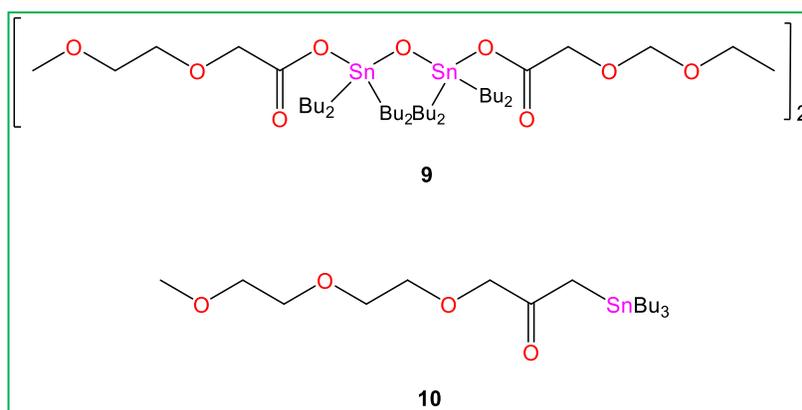


**Figura 5.5.1.** Mecanismo de acción propuesto para complejos organometálicos de estaño, y otros complejos con metales de transición en el ADN.

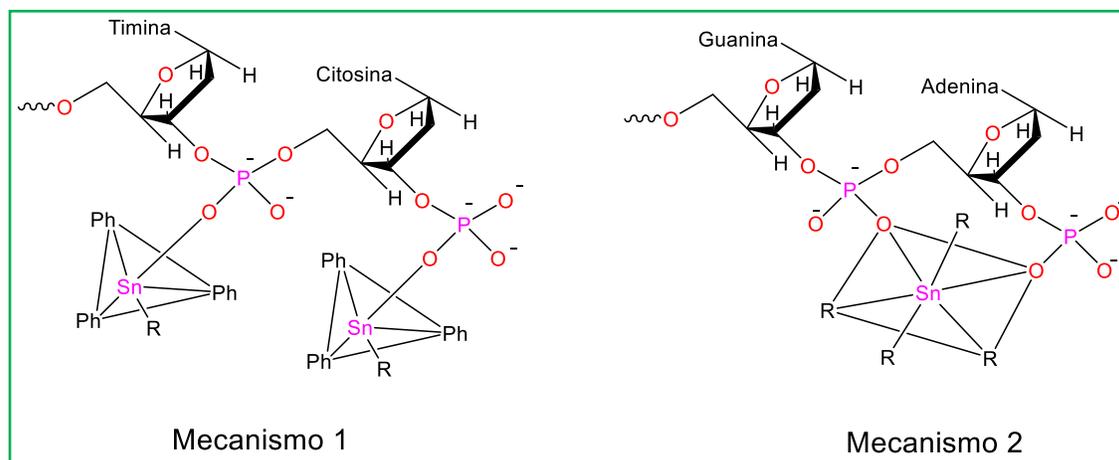
Debido a lo anterior, se ha propuesto que la interacción de los organometálicos de estaño con el ADN es principalmente de dos tipos:

- Interacción electrostática, en la que los compuestos organometálicos de estaño interactúan con los fosfatos aniónicos.
- La intercalación, en la que los compuestos orgánicos de estaño se insertan en los pares de bases apilada.<sup>22</sup>

Esto último lo confirmaron Casini y colaboradores al probar dos compuestos (*Figura 5.5.2*) sintetizados por ellos y sugerir que la interacción de los compuestos de organoestaño (IV) producen alteraciones leves en la conformación del ADN afectando significativamente el comportamiento de fusión del ADN.<sup>33</sup> Afectando en grado similar los tramos de ADN ricos en GC y ricos en AT. Esto significa que ambos compuestos no exhiben ninguna secuencia clara o preferencia de base cuando interactúan con el ADN, por lo tanto, lo más probable es que la interacción ocurre a nivel del grupo fosfato externo tal como lo describe Tabassum y colaboradores (*Figura 5.5.3*).<sup>32</sup>



**Figura 5.5.2.** Compuestos creados por Casini y colaboradores.



**Figura 5.5.3.** Mecanismos de unión al ADN por los complejos de Sn (IV).

Los complejos organometálicos de estaño presentan mayor solubilidad en agua, menor toxicidad, mejor depuración corporal, menos efectos adversos que los medicamentos de platino, además no hay émesis. Adicionalmente, con los conocimientos adquiridos a la fecha se sabe que las células cancerígenas no desarrollan tolerancia (resistencia cruzada) como sucede con *cis*-platino y sus análogos.<sup>24, 31</sup>

La actividad bioquímica de los compuestos de organoestaño está muy influenciada por la estructura de la molécula y el número de coordinación del átomo de estaño. Por lo general, los complejos de *n*-butilestaño (IV) muestran una mayor potencia en la actividad biológica a diferencia de sus análogos que contienen fragmentos metilo, fenilo o bencilestaño (IV).<sup>19</sup>

Esto se ha podido observar a través de los experimentos descritos en la literatura, donde se han mostrado los efectos antitumorales de los compuestos a base de estaño, encontrándose que la potencia *in vitro* es dependiente del grupo orgánico unido al metal, disminuyendo esta actividad en el siguiente orden: *n*-butilo > fenilo > etilo > metilo > octilo. Por lo cual dichos grupos juegan un papel más importante que los ligantes, sin embargo, los ligantes (L) también desempeñan un papel muy importante en la bioactividad.<sup>32</sup>

Actualmente las investigaciones se han enfocado al diseño de complejos de organoestaño (IV) derivados de carboxilatos, aminoácidos y sus derivados, oxamatos, tioamidas y ditiocarbamatos, entre otros; entre los que destacan los complejos derivados de ligantes tipo base de Schiff que presentan alta actividad citotóxica *in vivo* y en general mayor que el *cis*-platino.<sup>24</sup>

Por lo tanto, la investigación de la síntesis y la actividad biológica de los complejos de organoestaño (IV) es de gran importancia.

Es de hacer notar que las propiedades fungicidas y antibacterianas *in vitro* de los complejos de organoestaño han indicado que el orden de actividad está relacionado con el número de grupos orgánicos (R) unidos al átomo de estaño. Se ha observado que el orden de actividad es:  $R_3SnX_3 < R_2SnX_2$ ,  $R_2SnL_2 < R_3SnX$ ,  $R_3SnL$  (donde R= arilo o alquilo y X=H, F, Cl, Br o I).<sup>29</sup> Sin embargo, la naturaleza del átomo de halógeno tiene relativamente poca influencia sobre la actividad biológica de un compuesto de organoestaño.

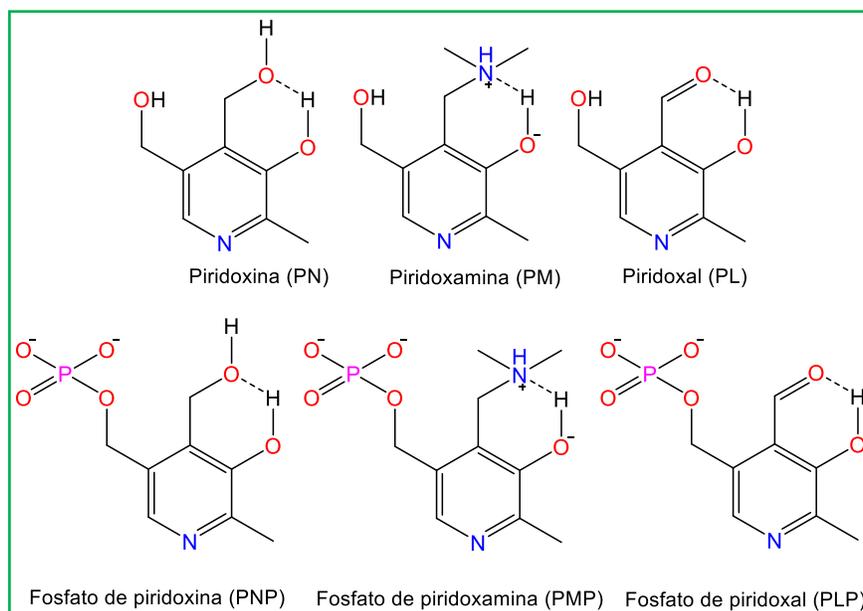
### 5.6.1 Importancia de los ligantes en la actividad biológica de los complejos de estaño (IV)

La actividad biológica de los complejos de organoestaño (IV) se ha asociado con la estructura molecular, el número de coordinación y la naturaleza de los grupos orgánicos unidos al átomo de estaño. En muchos casos, se sabe que los complejos metálicos de ligantes con actividad biológica son más activos que los ligantes libres.<sup>22</sup> Se ha estudiado una amplia variedad de ligantes en la formación de complejos de estaño los cuales incluyen átomos donadores pares electrónicos como O, N, S, en muchos casos se han utilizado heterociclos como pirazoles, piridinas, aminofenoles. Adicionalmente, se han explorado ligantes biológicamente activos como vitaminas, aminoácidos, entre otros.

## 5.6 Importancia de la vitamina B<sub>6</sub>

En el conjunto de las vitaminas B, la vitamina B<sub>6</sub> (VB<sub>6</sub>) es la única que está involucrada en el metabolismo de los macronutrientes primarios, es decir, proteínas, lípidos y carbohidratos.

El nombre "vitamina B<sub>6</sub>" es un término genérico que se usa para hacer referencia a un grupo de seis vitaminas hidrosolubles de origen natural, las cuales son derivados de la 3-hidroxi-2-metilpiridina, y que son: piridoxina (PN), piridoxal (PL) y piridoxamina (PM) y que también tiene derivados 5'-fosforilados (*Figura 5.6.1*).<sup>34</sup>



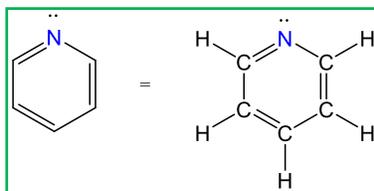
**Figura 5.6.1.** Complejo de vitaminas B<sub>6</sub>.

Las vitaminas del grupo B<sub>6</sub> se caracterizan también por sus funciones bioquímicas, incluida la actividad antioxidante directa en hongos. También hay evidencia de que la VB<sub>6</sub> tiene valor terapéutico contra la artritis reumatoide y, posiblemente, del envenenamiento por plomo (la evidencia de esta última actividad proviene solo de experimentos con ratas); y que la baja ingesta de VB<sub>6</sub> aumenta el riesgo de enfermedad de Parkinson y cáncer colorrectal.<sup>35</sup>

La importancia de la VB<sub>6</sub> en el reconocimiento tumoral se basa en el hecho que la supervivencia y la proliferación de células cancerosas requieren mayor captación de VB<sub>6</sub> mediante la difusión facilitada a través de los transportadores de membrana (VTC) que transportan VB<sub>6</sub>.<sup>35</sup> Así mismo la enzima serina hidroximetiltransferasa (SHMT), la cual desempeña un papel clave en la biosíntesis del ADN, depende esencialmente de la función VB<sub>6</sub>, debido a que la actividad SHMT se eleva en las células cancerosas de rápida proliferación, lo que resulta en una mayor demanda de VB<sub>6</sub> en contraste con las células sanas. Este fenómeno podría ser explotado para dirigir la VB<sub>6</sub> ya que los compuestos que contienen este fragmento podrían lograr una entrada mediada por VTC en las células tumorales, en lugar de las células sanas.<sup>19</sup>

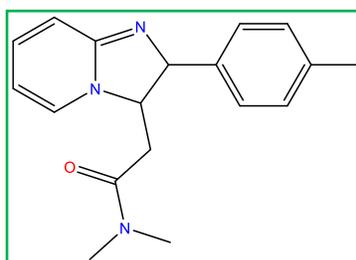
### 5.7 Importancia de las piridinas

La piridina (*Figura 5.7.1*) es un sistema heterocíclico y considerado un análogo nitrogenado aromático del benceno. Los cinco átomos de carbono y el átomo de nitrógeno se encuentran situados en un plano hexagonal en el cual todos los átomos tienen hibridación trigonal ( $sp^2$ ),<sup>36</sup> siendo así un anillo heterocíclico con seis electrones  $\pi$ , los cuales se encuentran disponibles para formar un orbital molecular deslocalizado y estable. Mientras, los electrones no enlazantes del nitrógeno están en un orbital  $sp^2$  en el plano del anillo. Son perpendiculares al sistema  $\pi$ , y no se traslapan con él.<sup>37</sup> Una cualidad de la piridina es que es muy resistente a la oxidación.



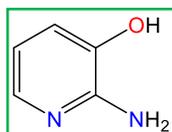
**Figura 5.7.1.** Estructura de la piridina

Los derivados de piridina han ocupado una posición única en el campo de la química farmacéutica. Muchos compuestos naturales que tienen un fragmento piridina exhiben interesantes perfiles de actividad biológica y farmacológica. Los derivados de piridina tales como la dihidropiridinas se han utilizado para regular la presión arterial, un ejemplo de ello es el *amlodipino*; así mismo el anillo piridínico forma parte de fármacos hipnóticos que sustituyen al diazepam como el *Zolpidem* (*Figura 5.7.2*). Algunos de ellos constituyen una clase importante de compuestos antitumorales. También desempeñan un papel en el manejo de las proteínas, la estructura del ADN y la unión enzima-sustrato.<sup>38</sup>



**Figura 5.7.2.** Estructura del Zolpidem

Un ejemplo del grupo de derivados de la piridina es la 2-amino-3-hidroxipiridina (*Figura 5.7.3*). Su interés radica en que forma quelatos con los iones metálicos debido a que la 2-amino-3-hidroxipiridina actúa como un anión bidentado al ser donador de N y O formando así anillos de 5 miembros.



**Figura 5.7.3.** Estructura de la 2-amino-3-hidroxipiridina

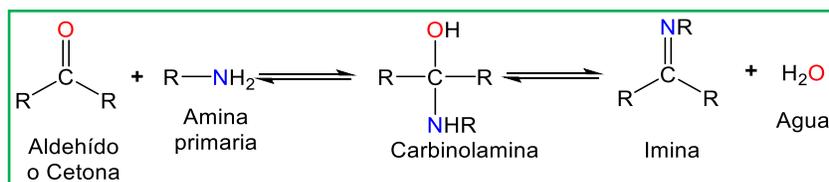
Nuestro interés en este tipo de heterociclos se debe a que es biológicamente importante en la preparación de analgésicos antiinflamatorios clínicos.<sup>39</sup> Y a que los complejos metálicos de la 2-amino-3-hidroxipiridina han sido poco explorados.

## 5.8 Importancia de las bases de Schiff

Las bases de Schiff son un importante grupo de compuestos que potencialmente poseen actividades biológicas notables y una variedad de aplicaciones valiosas y prácticas.

Las bases de Schiff tienen ese nombre en honor a Hugo Schiff, y son iminas sustituidas, las cuales se forman a partir de una amina primaria y una cetona o un aldehído. Las bases de Schiff son análogos a un aldehído o una cetona en el que el grupo carbonilo (C=O) se reemplaza por el grupo C=N-R,<sup>40</sup> haciendo que estos compuestos tengan una fórmula general para las cetiminas, (R<sup>1</sup> R<sup>2</sup>)-C=N-R<sup>3</sup> con el doble enlace carbono-nitrógeno característico, en tanto que la aldimina muestra la siguiente fórmula general R<sup>1</sup>-CH=N-R<sup>2</sup>, que tienen un grupo azometina conocido (CH=N), y se conocen como las aldiminas secundarias.<sup>40</sup>

Generalmente se forman por condensación de un aldehído o cetona con una amina primaria de acuerdo el *Esquema 5.8.1*. Donde R, puede ser grupo arilo o alquilo.

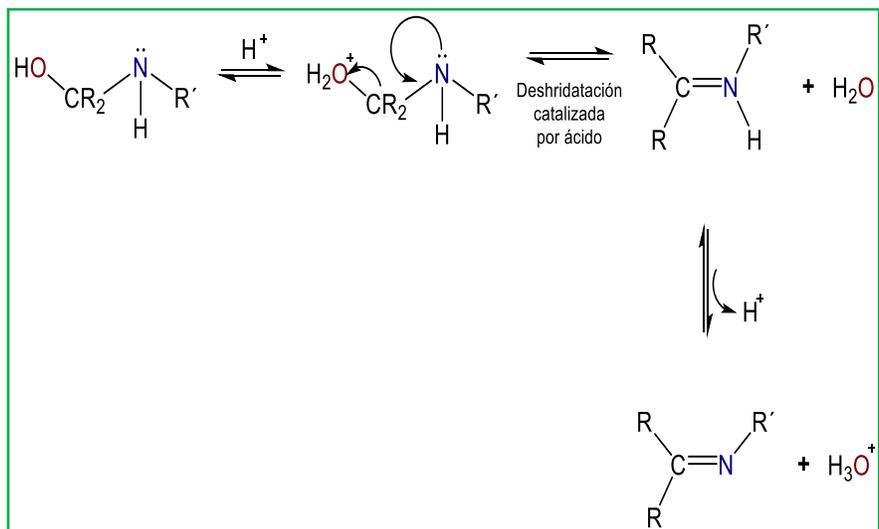


**Esquema 5.8.1.** Reacción general para la formación de una base de Schiff

El mecanismo de formación de la base de Schiff se explica como sigue: en primer paso se produce un ataque nucleofílico, donde el nucleófilo es el nitrógeno de la amina primaria con un par de electrones, al carbono del carbonilo electrófilo para formar un hemiaminal.

Durante este proceso la amina reacciona con el aldehído o la cetona dando lugar a la desprotonación del nitrógeno para dar un compuesto de adición inestable llamado carbinolamina. Posteriormente el oxígeno de un grupo OH es expulsado del carbono

por los electrones a partir de un enlace N-H. Esto finalmente resulta con la formación del doble enlace (C=N) para producir un compuesto de imina y de esta forma la carbinolamina pierda una molécula de agua.<sup>41</sup> Dicho mecanismo de reacción se puede observar en el *Esquema 5.8.2*:

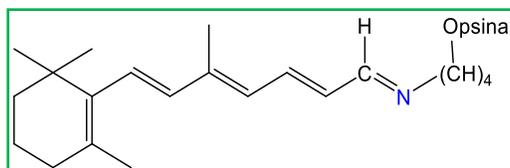


**Esquema 5.8.2.** Mecanismo de reacción para la formación de una base de Schiff.

Es por ello que la deshidratación de la carbinolamina es el paso determinante de la velocidad de formación de la base de Schiff y por eso que la reacción puede ser catalizada por ácidos. Habitualmente, en una reacción para obtener una base de Schiff se acelera utilizando catálisis ácida o básica.<sup>41</sup> Por lo tanto, la concentración de ácido no puede ser demasiado alta porque las aminas son compuestos básicos. Si la amina está protonada y se vuelve no nucleófila, el equilibrio se desplaza hacia la izquierda y la formación del intermediario carbinolamina no puede ocurrir.

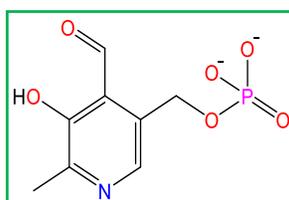
Entre los disolventes, el etanol es una de las mejores opciones para obtener bases de Schiff a temperatura ambiente o en condiciones de reflujo.<sup>41</sup> Además, se ha comprobado que la formación de iminas procede generalmente en excelentes rendimientos y en tiempos cortos, inclusive sin el uso de catalizador.<sup>40</sup>

Por otro lado, las bases de Schiff juegan un papel importante en la química fisiológica. Por ejemplo, se sabe que la rodopsina (base de Schiff de tipo Aldimina) (*Figura 5.8.1*), el cual es un pigmento de la retina, es esencial en el procesamiento de la visión. Se produce bioquímicamente en la reacción del grupo formilo del 11-*cis*-retinal con un grupo amina de una apoproteína opsina.



**Figura 5.8.1.** Estructura de la rodopsina

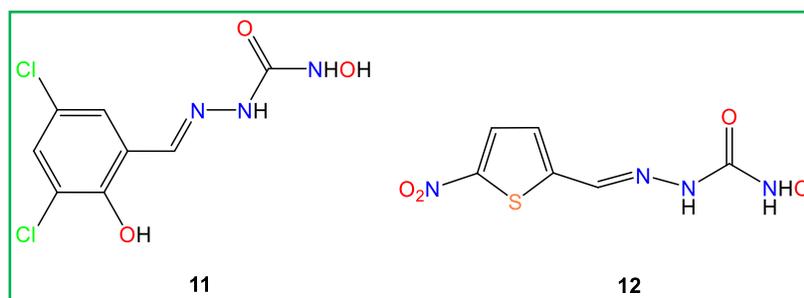
Otro ejemplo fisiológico que podemos citar son las bases de Schiff de la coenzima de fosfato de piridoxal (*Figura 5.8.2*), que se forman en la reacción de un grupo formilo de fosfato de piridoxal con un grupo amina de un residuo de lisina en el sitio activo de varias enzimas específicas, estas desempeñan un papel fundamental en las rutas metabólicas de aminoácidos biológicamente importantes.<sup>40</sup>



**Figura 5.8.2.** Estructura del fosfato de piridoxal

Un interés en la exploración de nuevas series de bases de Schiff sintéticas ha aumentado indudablemente, debido a que han demostrado utilidad como estructuras líderes atractivas para el diseño de nuevos agentes citotóxicos y citostáticos con un mecanismo de acción que puede diferir de los agentes antineoplásicos clínicamente en uso.

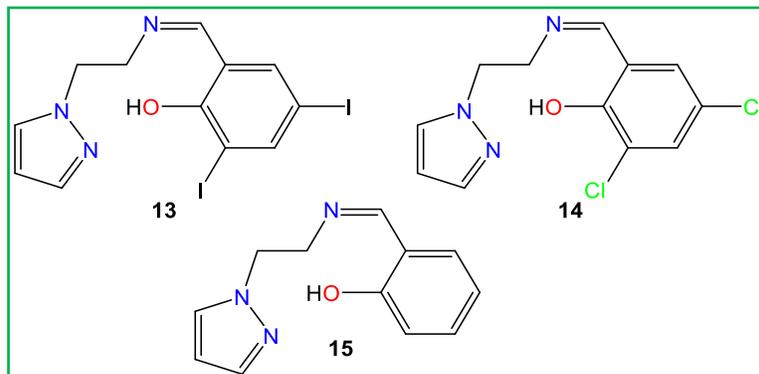
Estas nuevas investigaciones han llevado a sintetizar nuevos compuestos tipo base de Schiff, los cuales se encuentran descritos en la literatura.<sup>40</sup> Donde se han investigado cuatro bases de Schiff aromáticas y heteroaromáticas que contienen hidroxiurea y utilizando un ensayo *in vitro* basado en holoenzima recombinante, las cuales actúan como potentes inhibidores de la ribonucleótido difosfato reductasa (RNR) humana, que está constituida de pequeñas subunidades (*hRRM2* / *hRRM1* y *p53R2*). Esta enzima está implicada en la síntesis de ADN en todas las células del cuerpo en división (incluidas las células cancerosas que proliferan rápidamente), la progresión del cáncer, la metástasis y la resistencia a la quimioterapia. De los cuatro compuestos sintetizados se comprobó que los compuestos 11 y 12 (*Figura 5.8.3*) son los más potentes y selectivos para inactivar la subunidad *p53R2* humana de la enzima.



**Figura 5.8.3.** Compuestos sintetizados por Shao y colaboradores.

Otro ejemplo descrito en la literatura, describe, que han sintetizado e investigado las actividades citotóxicas *in vitro* de tres aldiminas secundarias (*Figura 5.8.4*) que portan el fragmento pirazol.<sup>40</sup> Estas investigaciones han revelado tentativamente las actividades antiproliferativas *in vitro* de estas azometinas tanto contra células de cáncer de próstata humano (PC-3), con un alto potencial metastásico, y contra la línea celular de cáncer de mama humano positivo a receptores de estrógeno (MCF-7) después de un período de incubación de 24 horas, utilizando un ensayo de viabilidad celular basado en MTT. La actividad antiproliferativa contra células tumorales MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MIA-PA-Ca-2 (páncreas

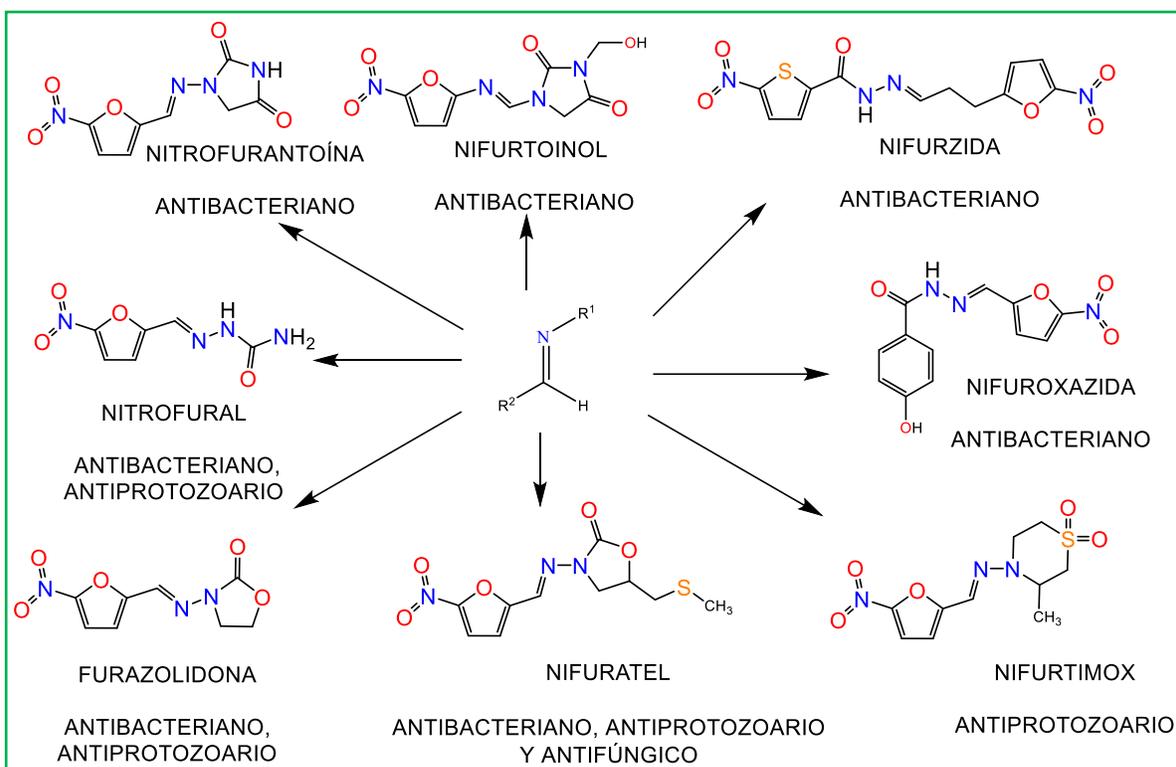
humano) puede ser atribuido a las propiedades electrónicas de los átomos de halógeno unidos al sistema fenólico.



**Figura 5.8.4.** Aldiminas secundarias sintetizadas por Gama y colaboradores.

Sin embargo, las bases de Schiff no sólo han demostrado tener actividad citotóxica y citostática, también poseen un gran potencial terapéutico al mostrar actividades biológicas tales como, antibacteriana, antioxidante, antiinflamatoria, analgésica, anticonvulsiva, antihipertensiva, antidepresiva, e hipolipemiente; <sup>17,21,40</sup> por lo cual se han llevado a cabo distintas investigaciones con el fin de tener estructuras líderes para la obtención de nuevos fármacos.

Estas investigaciones han llevado al desarrollo de fármacos que contienen una base de Schiff en su estructura tales como: nitrofurantoína y nifurtoinol (antibacterianos utilizados para tratar infecciones del tracto urinario), nifuroxazida y nifurzida (antibacterianos tópicos utilizados en el tratamiento de infecciones del tracto gastrointestinal), nitrofurazona, nitrofural y furazolidona (antibacterianos, antiprotozoarios), nifuratel (antibacteriano, antiprotozoario, antifúngico), nifurtimox (antiprotozoario)<sup>35</sup> tal como se muestra en la *Figura 5.8.5*.



**Figura 5.8.5.** Ejemplo de fármacos tipo base de Schiff

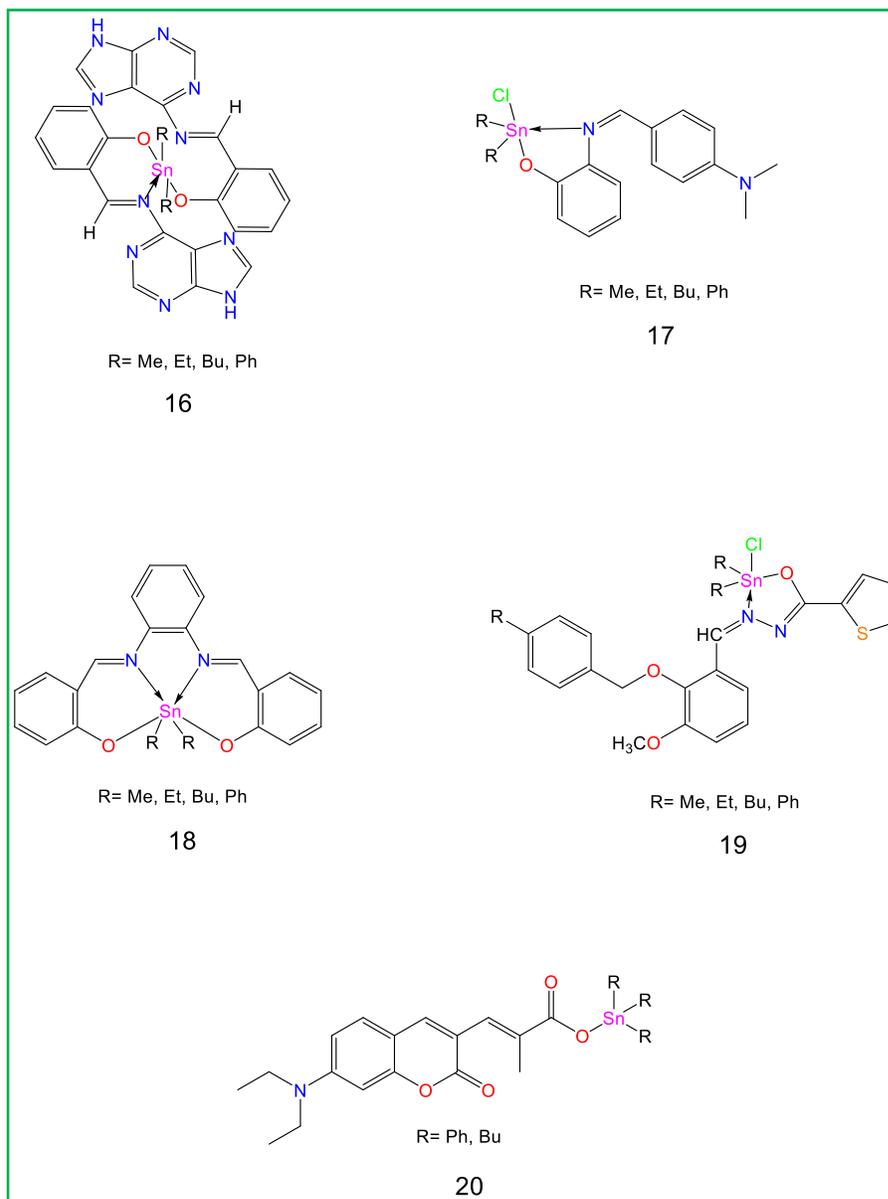
## 5.9 Complejos de estaño (IV) derivados de bases de Schiff

El desarrollo en el campo de la química bioinorgánica ha aumentado el interés en los complejos base de Schiff, ya que se ha reconocido que muchos de estos complejos pueden servir como modelos para especies de importancia biológica.<sup>21</sup>

Las bases de Schiff se han utilizado a menudo como agentes quelatantes en el campo de la química de coordinación, y sus complejos metálicos han sido de gran interés,<sup>19</sup> debido a que se sintetizan fácilmente y forman complejos con casi todos los iones metálicos.<sup>21</sup> Su actividad biológica suele ser potenciada por la complejación; en consecuencia, es esencial comprender las propiedades de los ligantes y el metal para la síntesis de compuestos con elevada potencia.<sup>22</sup>

Por otro lado, los ligantes tipo base de Schiff coordinados con un metal potencian la actividad antifúngica, citotóxica, antioxidante, antiinflamatoria, antipalúdica, antiviral y antibacteriana como lo han descrito Rehman, W., Ahlawat, A., Malhotra, R. y Hu,

L. al probar cada uno una serie de compuestos (*Figura 5.9.1*) coordinados con un átomo de estaño y medir la concentración mínima inhibitoria (CMI) en bacterias Gram positivas como son: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Bacillus cereus*.<sup>29,42-45</sup> Y en bacterias Gram negativas como: *Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Salmonella typhi* y *Enterobacter aerogenes*,<sup>29</sup> obteniendo resultados favorables; lo cual es importante ya que el informe de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América, diferentes especies microbianas como *Enterococcus sp*, *Staphylococcus sp*, *Enterobacter sp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter sp* y *Pseudomonas aeruginosa* son los microorganismos de mayor preocupación debido a que han generado en los últimos años resistencia a antibióticos y son los de mayor patología en la población.<sup>13</sup>



**Figura 5.9.1.** Complejos metálicos tipo base de Schiff sintetizadas por Rehman (**16**, **17**), Ahlawat, A. (**18**), Malhotra, R. (**19**) y Hu, L. (**20**), que determinaron la CMI en cepas de bacterias Gram negativas (*Escherichia coli*, *Pseudomona aeruginosa*, *Salmonella typhi* y *Enterobacter aerogenes*) y bacterias Gram positivas (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Bacillus cereus*)

Se sabe que la membrana citoplasmática de las bacterias Gram-negativas está rodeada por una membrana externa que contiene lipopolisacáridos.

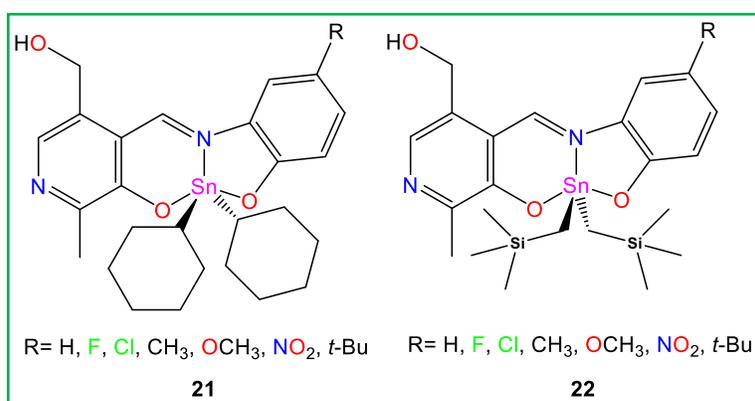
Haciendo hincapié en ello, Mohamed y colaboradores,<sup>46</sup> sintetizaron complejos metálicos tipo  $[MCl_2(L)H_2O] \cdot 3H_2O$ , donde  $M = Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Zn$  y  $Cu$ ; y  $L$  es un ligante tipo base de Schiff obtenido a partir de sulfametrol y propionaldehído. Así mismo, tanto los ligantes como los complejos presentaron actividad antimicrobiana de amplio espectro, (principalmente antibacteriana y antifúngica), sin embargo, los complejos presentaron mayor actividad antimicrobiana, en este contexto, se ha documentado que dicho comportamiento es debido a que los complejos metálicos poseen mayor lipofilia, en comparación a los compuestos de partida. De esta forma, los complejos atraviesan con mayor facilidad las membranas biológicas, lo cual se refleja en una mayor respuesta farmacológica. Por lo anterior, la lipofilia es un factor importante que determina la actividad antimicrobiana, no obstante, un balance adecuado lipofilia-hidrofilia es fundamental para la actividad biológica.<sup>21</sup>

En este sentido, los complejos metálicos con bases de Schiff derivadas de piridoxal (3-hidroxi-5-hidroximetil-2-metilpiridina-4-carboxaldehído) que es un derivado de la  $VB_6$  también han sido objeto de gran interés debido a que estos compuestos pueden servir como modelos para estudiar un amplio intervalo de reacciones biológicas que son catalizadas por enzimas, en las cuales el fosfato de piridoxal (PLP) que es la forma fisiológicamente activa de piridoxal, es un componente esencial.<sup>13</sup>

Los complejos de vitamina  $B_6$  se han estudiado con el propósito de conocer las propiedades electrónicas y estructurales que están implicadas en reacciones de transaminación en el metabolismo de  $\alpha$ -aminoácidos a nivel fisiológico. Por lo anterior, los complejos metálicos de bases de Schiff sintetizados a partir de piridoxal son de particular interés para el desarrollo tanto de antimetabolitos en la quimioterapia del cáncer, como de antimicrobianos.<sup>19, 47</sup>

Cabe mencionar que los ligantes que contienen un anillo de piridina, se han utilizado en la química de coordinación con una gran variedad de metales, debido a que ocupan una posición única en la síntesis de compuestos biológicamente activos,<sup>48</sup> creando junto con el piridoxal y el  $Sn$  (IV), complejos pentacoordinados.<sup>19</sup>

Así mismo, en el grupo de trabajo se ha informado que la actividad citotóxica de los compuestos de organoestaño está influenciada por la estructura de la molécula y el número de coordinación del átomo de estaño. Esto también se atribuye al efecto sobre la respuesta biológica de los sustituyentes estéricamente impedidos, como el ciclohexilo o el bis[(trimetilsilil)metilo] unido al átomo de estaño (*Figura 5.9.2*), que tuvieron una potente actividad citotóxica contra líneas celulares humanas de cáncer mamario (MCF-7, MDA-MB-231), U-251 (glioblastoma), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), SKLU-1 (pulmón), que los hacen agentes prometedores en la terapia del cáncer.<sup>19</sup>



**Figura 5.9.2.** Serie de compuestos estéricamente impedidos

## 6. JUSTIFICACIÓN

Diversos trabajos han dado a conocer que los compuestos de organoestaño que contienen átomos donadores de nitrógeno y oxígeno presentan una potencial actividad biológica, principalmente, antiviral, antiparasitaria, biocida, antifúngica, antibacteriana, antiinflamatoria, antioxidante, citotóxica y en algunos casos, actividad anticancerígena y se ha observado que los derivados de *n*-butilo y fenilo y/o sus análogos presentan mayor citotoxicidad hacia diversas líneas celulares humanas de cáncer.

Los ligantes son fundamentales en la formación del complejo y sus posibles aplicaciones biológicas. Las bases de Schiff que contienen átomos donadores de pares electrónicos (O, N y S) son biológicamente activos debido a que juegan un papel importante debido a que pueden mejorar la solubilidad acuosa, la cual depende tanto de la variedad estructural, así como del tipo, número y disposición de los átomos donadores unidos al átomo de estaño.

## 7. HIPÓTESIS

La formación de los complejos de organoestaño con un fragmento de piridoxal en su estructura incrementará su solubilidad acuosa debido a los grupos polares, tanto aceptores como donadores de puentes de hidrógeno, dando como resultado un mejor balance lipofílico-hidrofílico.

Los ligantes tridentados tipo base de Schiff derivados de piridoxal formarán complejos pentacoordinados de estaño (IV) biológicamente activos.

La inserción de los fragmentos de ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metilo], podría incrementar la potencia de los complejos resultantes debido al aumento tanto del factor estérico alrededor del átomo de estaño, así como de la lipofilia.

## 8. OBJETIVO GENERAL

- El presente trabajo tiene como objetivo sintetizar el ligante tipo base de Schiff derivado del piridoxal y de la 2-amino-3-hidroxipiridina y preparar los correspondientes complejos de estaño (IV) utilizando los óxidos de dibutil-, dioctil-, difenil-, dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV).

## 9. OBJETIVOS PARTICULARES

- Realizar la elucidación estructural de los compuestos propuestos mediante conductividad molar, espectroscopia electrónica (UV-Vis), infrarroja, resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{119}\text{Sn}$ , así como por espectrometría de masas y en caso de obtener cristales adecuados, realizar el correspondiente estudio de difracción de rayos-X de monocristal.
- Determinar la toxicidad mediante el bioensayo de *Artemia salina* del ligante obtenido a partir de piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina, así como de sus correspondientes complejos de diorganoestaño con los fragmentos butilo, octilo, fenilo, ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metilo] en su estructura.
- Evaluar la posible actividad citotóxica del ligante y de los cinco complejos de diorganoestaño (IV) hacia las líneas celulares humanas de cáncer HCT-15 (colon), K-562 (leucemia mielógena crónica), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), PC-3 (próstata), SKLU-1 (pulmón) y U-251 (glioblastoma).
- Evaluar la actividad antioxidante mediante la técnica de 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) del ligante y de los cinco complejos de diorganoestaño (IV) derivados de piridoxal y de la 2-amino-3-hidroxipiridina.

## 10. PARTE EXPERIMENTAL

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

Las determinaciones de conductividad molar se realizaron con un conductímetro Metrohm 644 utilizando metanol anhidro como disolvente. Los espectros de absorción UV-Vis se realizaron en un instrumento Shimadzu UV-160UV utilizando metanol anhidro como disolvente (10 mL) teniendo cada compuesto una concentración de 0.020435 mmol. Los espectros de IR se determinaron en un aparato BRUKER TENSOR 27 empleando la técnica de pastilla (KBr) y las absorciones están expresadas en  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{119}\text{Sn}$ , se obtuvieron en un espectrómetro BRUKER ADVANCE III de 300 MHz, utilizando  $\text{CDCl}_3$  ó  $\text{DMSO}-d_6$  como disolventes, empleando como referencia interna el tetrametilsilano (TMS), los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). Para los datos de RMN de  $^1\text{H}$  las señales se indican como simple (s), séxtuple (sext), doble (d), triple (t) doble de dobles (dd), triple de dobles (td) y múltiple (m). Los espectros de masas se determinaron en un aparato JEOL-JMS-T100LC usando la técnica de ionización por análisis directo en tiempo real (DART+) utilizando como matriz polietilenglicol y los valores entre paréntesis indican la intensidad relativa al pico base, donde los datos están expresados en unidades de masa-carga [ $m/z$ ].

### 10.1 Procedimiento general para la obtención del ligante tridentado tipo base de Schiff derivado del clorhidrato de piridoxal y de la 2-amino-3-hidroxipiridina.

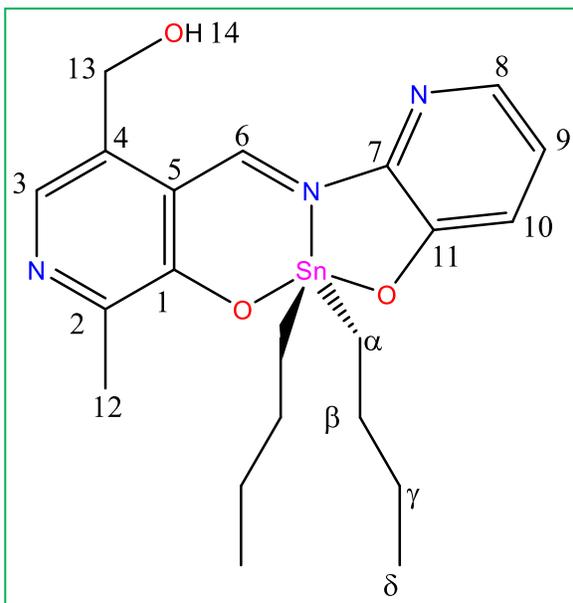
A una solución de hidróxido de potasio en una mezcla tolueno:metanol (30 mL) se adicionó clorhidrato de piridoxal y la 2-amino-3-hidroxipiridina en una estequiometría (1:1:1) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante tres días con agitación constante, posteriormente la mezcla de reacción se dejó enfriar y se filtró para

eliminar el cloruro de potasio formado durante la reacción y el disolvente se destiló a presión reducida para obtener el ligante tridentado tipo base de Schiff el cual es soluble en sulfóxido de dimetilo (DMSO), pero no se logró purificar.

## **10.2 Procedimiento general para la obtención de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados del clorhidrato de piridoxal y de la 2-amino-3-hidroxipiridina.**

A una solución de hidróxido de potasio en una mezcla tolueno:metanol (30 mL) se adicionó clorhidrato de piridoxal, 2-amino-3-hidroxipiridina y óxido de butilo, octilo, fenilo, ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV) en relación estequiométrica (1:1:1:1); la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo, en función del óxido de diorganoestaño en cuestión, posteriormente la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró para eliminar el cloruro de potasio formado durante la reacción y el disolvente se destiló a presión reducida para obtener los complejos propuestos como sólidos coloridos, los cuales son solubles en disolventes orgánicos comunes.

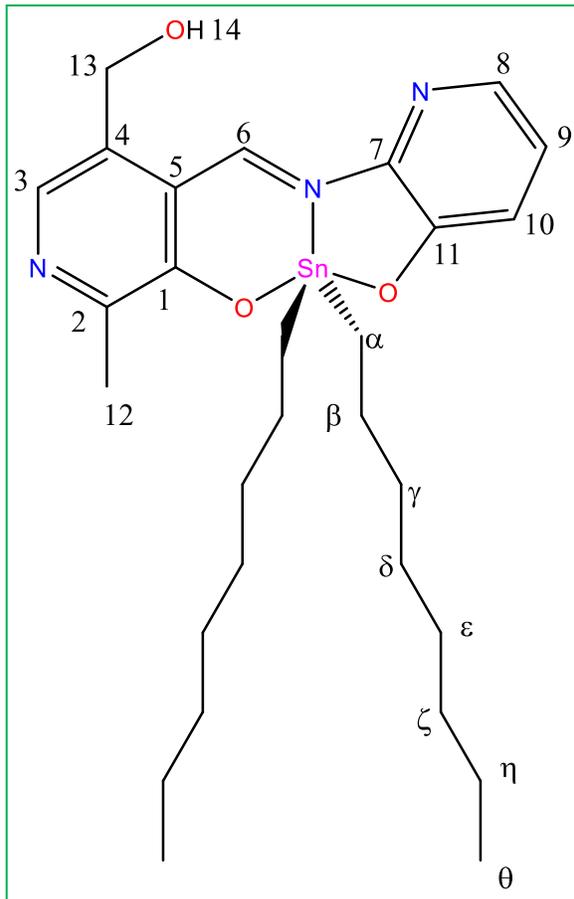
## Complejo 2a



El compuesto **2a** se sintetizó al hacer reaccionar 0.2000 g (0.8034 mmol) de óxido de di-*n*-butilestano, 0.1635 g de clorhidrato de piridoxal (0.8034 mmol), 0.0884 g de 2-amino-3-hidroxipiridina (0.8034 mmol) y 0.0541 g hidróxido de potasio (0.8034 mmol), la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 8 horas, obteniéndose 0.3549 g (90%) de un sólido rojo.; p.f. 126-130°C.; Conductividad molar,  $\Lambda_M$  ( $1 \times 10^{-3}$  M, metanol): 43.0  $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$  (no

electrolito).; UV-Vis [metanol,  $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{M}^{-1}, \text{cm}^{-1}$ ): 477 (16575)  $n-\pi^*$  (C=N), 285 (14081)  $\pi-\pi^*$  (C=N), 225 (34763), 207 (36621)  $\pi-\pi^*$  (Aromático).; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3092  $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$ , 2955  $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$ , 2919  $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$ , 2864  $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$ , 1592  $\nu(\text{C=N})$ , 1572  $\nu(\text{C=C})$ , 1464  $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$ , 1405  $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$ , 1189  $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$ , 794  $\delta_{\text{r}}(\text{C-H})$ , 595  $\nu(\text{Sn-C})$ , 545  $\nu(\text{Sn-O})$ , 411  $\nu(\text{Sn-N})$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (300.52 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 9.96 (1H, s,  $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=33.7$  Hz, H-6), 7.75 (2H, dd,  $J=1, 4.3$  Hz, H-8), 7.64 (1H, s, H-3), 7.21 (1H, dd,  $J=4.3, 8.3$  Hz, H-9), 7.11 (1H, dd,  $J=1.5, 8.1$  Hz, H-10), 5.44 (1H, s, H-14), 4.66 (1H, s, H-13), 2.32 (3H, s, H-12), 1.54-1.47 (4H, m, H- $\beta$ ), 1.42-1.37 (4H, m, H- $\alpha$ ), 1.24 (4H, sext,  $J=7.2$ , H- $\gamma$ ), 0.76 (6H, t,  $J=7.2$  Hz, H- $\delta$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.57 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 161.9(C-1), 160.9 (C-6), 155.5 (C-11), 155.0 (C4), 144.3 (C-7), 135.6 (C-8), 134.1 (C-3), 126.5 (C-9), 126.0 (C-10), 117.6 (C-2), 59.5 (C-13), 27.2 (C- $\beta$ ), 26.3 (C- $\gamma$ ), 25.4 (C- $\alpha$ ,  $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=101.3$  Hz), 20.0 (C-12), 13.9 (C- $\delta$ ); RMN de  $^{119}\text{Sn}$  (112.07 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : -256.; RMN de  $^{119}\text{Sn}$  (112.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -195.; EM: (DART<sup>+</sup>) [ $m/z$ ] (%): [( $M^++1$ ), 492] (100). EM-AR (DART<sup>+</sup>)  $m/z$ : 492.13091 (Calculada para  $^{12}\text{C}_{21}^{1}\text{H}_{30}^{14}\text{N}_3^{16}\text{O}_3^{120}\text{Sn}$ ), Observada: 492.13121.

## Complejo 2b

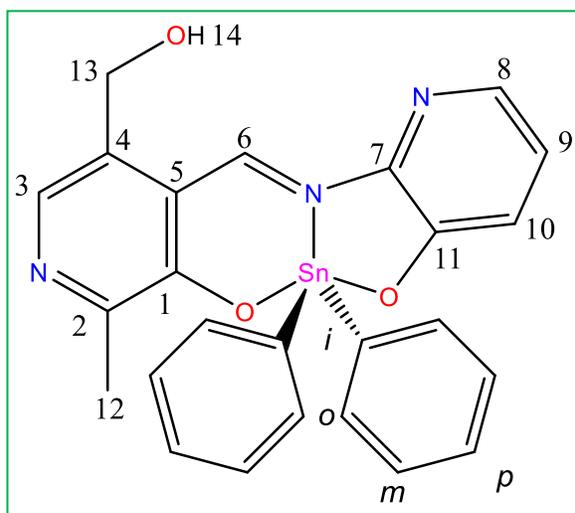


El compuesto **2b** se sintetizó al hacer reaccionar 0.2000 g (0.5537 mmol) de óxido de di-*n*-octilestaño, 0.1127 g de clorhidrato de piridoxal (0.5537 mmol), 0.0610 g de 2-amino-3-hidroxipiridina (0.5537 mmol) y 0.0311 g hidróxido de potasio (0.5537 mmol), la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 8 horas, obteniéndose 0.3060 g (92%) de un sólido rojo.; p.f. 106-112°C.,  $\Lambda_M$  ( $1 \times 10^{-3}$  M, metanol): 41.0  $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$  (no electrolito).; UV-Vis [metanol,  $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{M}^{-1}, \text{cm}^{-1}$ ): 478 (11685)  $n-\pi^*$  (C=N), 286 (10512)  $\pi-\pi^*$  (C=N), 225 (25815), 207 (28015)  $\pi-\pi^*$  (Aromático).; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3048  $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$ , 2956  $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$ , 2919  $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$ , 2852  $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$ , 1594  $\nu(\text{C=N})$ ,

1573  $\nu(\text{C=C})$ , 1465  $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$ , 1407  $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$ , 1191  $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$ , 791  $\delta_{\text{r}}(\text{C-H})$ , 597  $\nu(\text{Sn-C})$ , 547  $\nu(\text{Sn-O})$ , 412  $\nu(\text{Sn-N})$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (300.52 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.96 (1H, s,  $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=34.9$  Hz, H-6), 7.74 (dd, 1H,  $J=1.5, 4.2$  Hz, H-8), 7.64 (1H, s, H-3), 7.21 (1H, dd,  $J=4.2, 8.1$  Hz, H-9), 7.09 (1H, dd,  $J=1.5, 8.1$  Hz, H-10), 5.44 (1H, s, H-14), 4.65 (2H, s, H-13), 2.32 (3H, s, H-12), 1.57-1.49 (4H, m, H- $\alpha,\beta$ ), 1.42-1.37 (4H, m, H- $\zeta$ ), 1.19-1.12- (16H, m, H- $\gamma,\delta,\epsilon,\eta$ ), 0.80 (6H, t,  $J=6.9$  Hz, H- $\theta$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.57 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 161.9 (C-1), 160.9 (C-6), 155.4 (C-11), 154.9 (C-4), 144.3 (C-7), 135.6 (C-8), 134.7 (C-5), 134.1 (C-3), 126.0 (C-10), 126.5 (C-9), 117.5 (C-2), 59.5 (C-13), 33.1 (C- $\alpha$ ,  $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=87.6$  Hz), 31.7 (C- $\eta$ ), 29.0 (C- $\gamma$ ), 25.5 (C- $\zeta$ ), 24.9 (C- $\beta$ ), 22.5 (C- $\delta,\epsilon$ ), 19.9 (C-12), 14.3 (C- $\theta$ ); RMN de  $^{119}\text{Sn}$  (112.07 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : -250.; RMN de  $^{119}\text{Sn}$  (112.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -195.; EM: (DART $^+$ ) [ $m/z$ ] (%):

[(M<sup>+</sup>+1), 604] (100). EM-AR (DART<sup>+</sup>) *m/z*: 604.25611 (Calculada para <sup>12</sup>C<sub>29</sub><sup>1</sup>H<sub>46</sub><sup>14</sup>N<sub>3</sub><sup>16</sup>O<sub>3</sub><sup>120</sup>Sn), Observada: 604.25437.

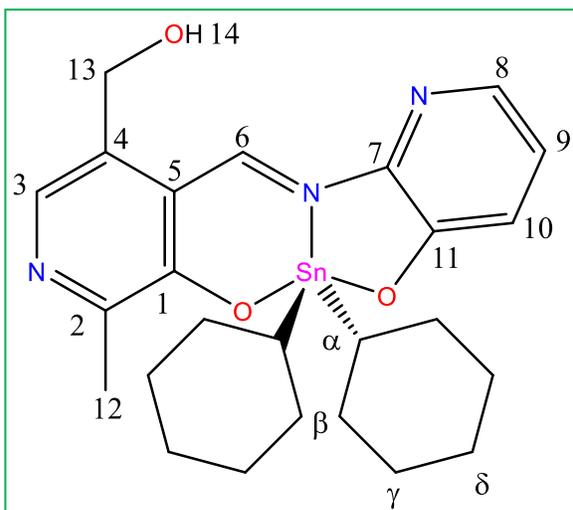
## Complejo 2c



El compuesto **2c** se sintetizó al hacer reaccionar 0.2000 g (0.6923 mmol) de óxido de difenilestaño, 0.1410 g de clorhidrato de piridoxal (0.6923 mmol), 0.0762 g de 2-amino-3-hidroxipiridina (0.6923 mmol) y 0.0388 g hidróxido de potasio (0.6923 mmol), la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 16 horas, obteniéndose 0.2254 g (61%) de un sólido naranja.; p.f. 179-182°C,  $\Lambda_M$

( $1 \times 10^{-3}$  M, metanol): 0.0 ohm<sup>-1</sup> cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup> (no electrolito).; UV-Vis [metanol,  $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{M}^{-1}, \text{cm}^{-1}$ ): 461 (8703) n- $\pi^*$  (C=N), 287 (9094)  $\pi$ - $\pi^*$  (C=N), 208 (49382)  $\pi$ - $\pi^*$  (Aromático).; IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3046  $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$ , 2916  $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$ , 2848  $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$ , 1594  $\nu(\text{C=N})$ , 1574  $\nu(\text{C=C})$ , 1469  $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$ , 1404  $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$ , 1190  $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$ , 730  $\delta_{\text{r}}(\text{C-H})$ , 601  $\nu(\text{Sn-C})$ , 549  $\nu(\text{Sn-O})$ , 412  $\nu(\text{Sn-N})$ ; RMN de <sup>1</sup>H (300.52 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ : 9.84 (1H, s, <sup>3</sup>*J*(<sup>1</sup>H-<sup>119/117</sup>Sn) =55.6 Hz, H-6), 7.88-7.83 (m, 2H, H-*p*), 7.77 (1H, s, H-3), 7.64 (4H, dd, *J*=1.8, 7.8 Hz, H-*o*), 7.43-7.49 (2H, m, H-8, 9), 7.32 (dd, 1H, *J*=1.8, 7.2 Hz, H-10, *m*), 5.51 (1H, s, H-14), 4.69 (2H, s, H-13), 2.52 (3H, s, H-12); RMN de <sup>13</sup>C (75.57 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ : 160.7 (C-1), 157.1 (C-6), 155.0 (C-11), 154.4 (C-4), 148.6 (C-7), 143.8 (C-5), 136.5 (C-*p*, <sup>4</sup>*J*(<sup>119</sup>Sn-<sup>13</sup>C)=48.4 Hz), 136.5 (C-3), 135.0 (C-*o*, <sup>2</sup>*J*(<sup>119</sup>Sn-<sup>13</sup>C)=52.9 Hz), 134.9 (C-*i*), 129.5 (C-8), 129.0 (C-10), 128.9 (C-9), 128.7 (C-*m*, <sup>3</sup>*J*(<sup>119</sup>Sn-<sup>13</sup>C)=34.7 Hz), 118.9(C-2), 59.6 (C-13), 20.5 (C-12); RMN de <sup>119</sup>Sn (112.07 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) $\delta$ : -444.; RMN de <sup>119</sup>Sn (112.07 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : -337.; EM: (DART<sup>+</sup>) [*m/z*] (%): [(M<sup>+</sup>+1), 532] (50). EM-AR (DART<sup>+</sup>) *m/z*: 532.06831 (Calculada para <sup>12</sup>C<sub>25</sub><sup>1</sup>H<sub>22</sub><sup>14</sup>N<sub>3</sub><sup>16</sup>O<sub>3</sub><sup>120</sup>Sn), Observada: 532.06566.

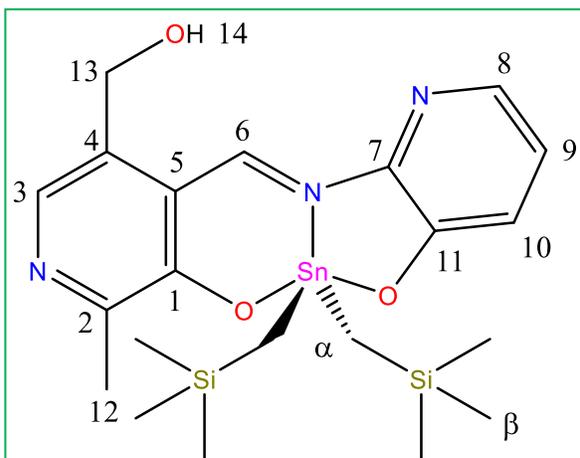
## Complejo 2d



El compuesto **2d** se sintetizó al hacer reaccionar 0.2000 g (0.6644 mmol) de óxido de dicrohexilestano, 0.1353 g de clorhidrato de piridoxal (0.6644 mmol), 0.0732 g de 2-amino-3-hidroxipiridina (0.6644 mmol) y 0.0373 g hidróxido de potasio (0.6644 mmol), la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 48 horas, obteniéndose 0.3162 g (88%) de un sólido rojo; p.f. 104-106°C;

Conductividad molar,  $\Lambda_M$  ( $1 \times 10^{-3}$  M, metanol): 46.0  $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$  (no electrolito); UV-Vis ( $\lambda_{\text{máx}}$ , metanol) nm: 464 (6117)  $n-\pi^*$  (C=N), 396 (5579)  $\pi-\pi^*$  (C=N), 286 (8808)  $\pi-\pi^*$  (C=N), 210 (35038)  $\pi-\pi^*$  (Aromático).; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3221  $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$ , 2917  $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$ , 2846  $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$ , 1589  $\nu(\text{C=N})$ , 1572  $\nu(\text{C=C})$ , 1445  $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$ , 1404  $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$ , 1184  $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$ , 797  $\delta_{\text{r}}(\text{C-H})$ , 595  $\nu(\text{Sn-C})$ , 543  $\nu(\text{Sn-O})$ , 410  $\nu(\text{Sn-N})$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (300.52 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 10.05 (1H, s,  $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn}) = 37.57$  Hz, H-6), 7.74 (1H, dd,  $J=4.2, 1.5$  Hz, H-8), 7.66 (1H, s, H-3), 7.27-7.18 (1H, m, H-9), 7.13 (1H, dd,  $J=8.11, 1.5$  Hz, H-10), 5.46 (1H, s, H-14), 4.67 (2H, s, H-13), 2.35 (3H, s, H-12), 2.09-1.51 (22H, m, H- $\alpha$   $\beta, \gamma, \delta$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.57 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 162.3 (C-1), 161.6 (C-6), 155.8 (C-11), 154.9 (C-4), 144.2 (C-7), 135.6 (C-8), 134.9 (C-3), 134.2 (C-5), 126.6 (C-9), 125.9 (C-10), 117.4 (C-2), 59.4 (C-13), 41.7 (C- $\alpha$ ), 29.9 (C- $\beta$ ), 28.5 (C- $\gamma$ ), 26.7 (C- $\delta$ ), 19.9 (C-12); RMN de  $^{119}\text{Sn}$  (112.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -260.; EM: (DART+) [ $m/z$ ] (%): [( $M^++1$ ), 544] (16); EM-AR (DART+)  $m/z$ : 544.16221 (Calculada para  $^{12}\text{C}_{25}^{1}\text{H}_{34}^{14}\text{N}_3^{16}\text{O}_3^{120}\text{Sn}$ ), Observada: 544.16324.

## Complejo 2e



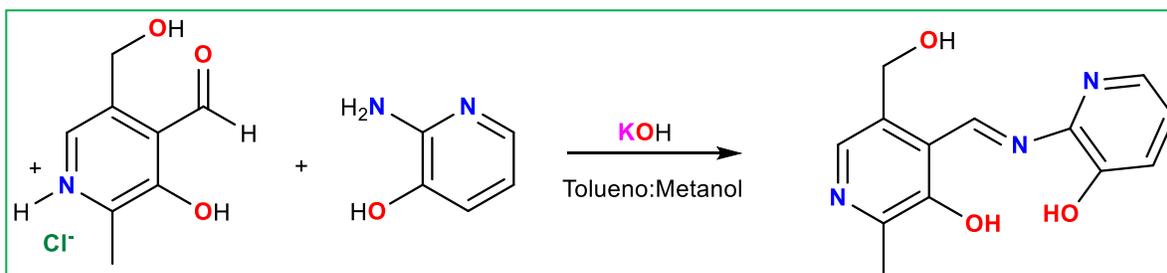
El compuesto **2e** se sintetizó al hacer reaccionar 0.2000 g (0.6469 mmol) de óxido de bis[(trimetilsilil)metilestaño, 0.1317 g de clorhidrato de piridoxal (0.6469 mmol), 0.0712 g de 2-amino-3-hidroxipiridina (0.6469 mmol) y 0.0363 g hidróxido de potasio (0.6469 mmol), la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 8 horas, obteniéndose 0.2698 g

(74%) de un sólido rojo oscuro; p.f. 61-63 °C.; Conductividad molar,  $\Lambda_M$  ( $1 \times 10^{-3}$  M, metanol):  $77.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$  (no electrolito); UV-Vis [metanol,  $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$  ( $\epsilon/\text{M}^{-1}, \text{cm}^{-1}$ ): 483 (12028)  $n-\pi^*$  (C=N), 388 (7138)  $\pi-\pi^*$  (C=N), 318 (17161)  $\pi-\pi^*$  (C=N), 207 (44003)  $\pi-\pi^*$  (Aromático).; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3048  $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$ , 2952  $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$ , 2893  $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$ , 1593  $\nu(\text{C=N})$ , 1539  $\nu(\text{C=C})$ , 1469  $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$ , 1407  $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$ , 1187  $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$ , 835  $\nu(\text{Si-CH}_3)$ , 761  $\delta_{\text{r}}(\text{C-H})$ , 596  $\nu(\text{Sn-C})$ , 544  $\nu(\text{Sn-O})$ , 411  $\nu(\text{Sn-N})$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (300.52 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 10.11 (1H, s,  $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=49.0$  Hz, H-6), 7.84 (1H, dd,  $J=1.5, 4.5$  Hz, H-8), 7.75 (1H, s, H-3), 7.28 (1H, dd,  $J=4.5, 8.1$  Hz, H-9), 7.16 (1H, dd,  $J=1.50, 8.1$  Hz, H-10), 5.56 (1H, s, H-14), 4.73 (2H, s, H-13), 2.37 (3H, s,  $^4J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=24.6$  Hz, H-12), 0.48 (4H, d,  $J=1.5$  Hz,  $^1J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=27.04$  Hz, H- $\alpha$ ), 0.0 (18H, s, H- $\beta$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75.57 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 160.4 (C-6), 159.0 (C-1), 153.0 (C-11), 152.3 (C-4), 141.4 (C-7), 134.1 (C-8), 132.8 (C-3), 127.3 (C-5), 124.9 (C-9), 124.0 (C-10), 115.2 (C-2), 57.3 (C-13), 18.0 (C-12), 6.9 (C- $\alpha$ ,  $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=500.1$  Hz), 0.50 (C- $\beta$ ); RMN de  $^{119}\text{Sn}$  (112.07 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : -167.; RMN de  $^{119}\text{Sn}$  (112.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -157.; EM: (DART $^+$ ) [ $m/z$ ] (%): [( $M^++1$ ), 552] (80); EM-AR (DART $^+$ )  $m/z$ : 551.10824 (Calculada para  $^{12}\text{C}_{21}^{1}\text{H}_{33}^{14}\text{N}_3^{28}\text{Si}_2^{16}\text{O}_3^{120}\text{Sn}$ ), Observada: 551.10749.

## 11. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 11.1 Síntesis del ligante tridentado tipo Base de Schiff derivado del clorhidrato de piridoxal y de la 2-amino-3-hidroxipiridina.

Se sintetizó el ligante tipo base de Schiff derivado del clorhidrato de piridoxal y de la 2-amino-3-hidroxipiridina haciendo reaccionar *in situ* hidróxido de potasio, clorhidrato de piridoxal y la 2-amino-3-hidroxipiridina en relación estequiométrica (1:1:1) utilizando una mezcla tolueno:metanol (80:20) como disolvente y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante tres días con agitación constante (*Esquema 11.1.1*).

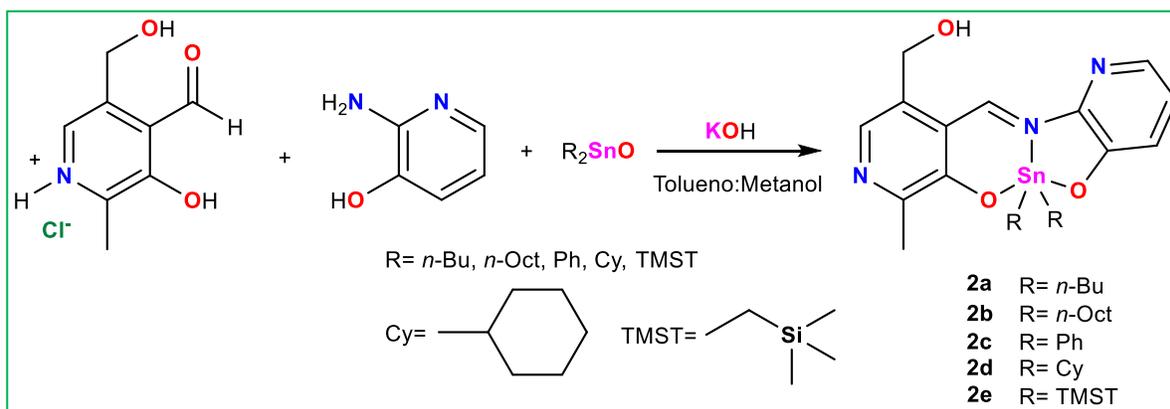


**Esquema 11.1.1.** Síntesis del ligante tipo base de Schiff derivado de piridoxal y de la 2-amino-3-hidroxipiridina.

Se obtuvo un sólido amorfo color rojo, después de la eliminación del disolvente con un rendimiento del 80%, siendo soluble en metanol, etanol, diclorometano y sulfóxido de dimetilo (DMSO). Al realizar el correspondiente análisis de cromatografía en capa fina y resonancia magnética protónica se observó la formación del producto, así como la presencia de materia prima, a pesar de los esfuerzos no se logró obtener el ligante puro. Por lo que se optó, por la obtención de los correspondientes complejos por la síntesis en un solo paso.

## 11.2 Síntesis de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados del clorhidrato de piridoxal y de la 2-amino-3-hidroxipiridina.

Se realizó la síntesis de cinco complejos de diorganoestaño a partir de piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina con los fragmentos butilo, octilo, fenilo, ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV), mediante una reacción multicomponente al hacer reaccionar hidróxido de potasio, clorhidrato de piridoxal, 2-amino-3-hidroxipiridina y el correspondiente óxido de diorganoestaño (IV) en relación estequiométrica (1:1:1:1), utilizando una mezcla de tolueno:metanol (80:20) como disolvente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación constante (*Esquema 11.2.1*).

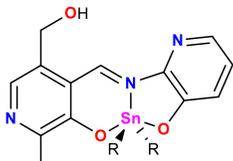


**Esquema 11.2.1.** Estrategia sintética para la obtención de los complejos de diorganoestaño **2a-e**.

Se usó una reacción multicomponente debido a que durante la formación de los complejos metálicos tipo bases de Schiff el metal estabiliza el intermediario tetraédrico tipo carbinolamina y posteriormente favorece su deshidratación dando lugar a la imina coordinada al centro metálico en cuestión.<sup>49</sup>

Se obtuvieron los complejos **2a-c** como sólidos amorfos entre color rojo y naranja, y rojo intenso para **2d-e**, con rendimientos entre 61-92% (*Tabla 11.2.1*).

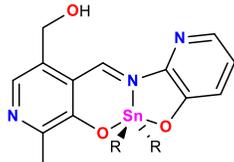
**Tabla 11.2.1.** Propiedades físicas de los complejos **2a-e**

Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f (°C)	
 <p> <b>2a</b> R= <i>n</i>-Bu  <b>2b</b> R= <i>n</i>-Oct  <b>2c</b> R= Ph  <b>2d</b> R= Cy  <b>2e</b> R= CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> </p>	<b>2a</b>	90	Rojo	126-130
	<b>2b</b>	92	Rojo	106-112
	<b>2c</b>	61	Rojo	179-182
	<b>2d</b>	88	Rojo oscuro	104-106
	<b>2e</b>	74	Rojo oscuro	61-63

### 11.2.1 Determinación de la conductividad molar.

La determinación de conductividad molar de los complejos **2a-e** se realizó utilizando metanol anhidro como disolvente. Dichos valores se encuentran en un intervalo comprendido entre 0-77 ohm<sup>-1</sup> cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup> (*Tabla 11.2.1.1*) indicando su naturaleza no electrolítica, debido a que el yoduro de tetrabutilamonio utilizado como referencia, presenta un valor de conductividad de 88 ohm<sup>-1</sup> cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>, es decir, las soluciones que presentan un valor de conductividad menor a éste se consideran no electrolitos, mientras las que muestran una conductividad mayor o igual a 88 ohm<sup>-1</sup> cm<sup>2</sup> mol<sup>-1</sup>, se consideran electrolitos.<sup>49,50</sup>

**Tabla 11.2.1.1.** Conductividad de los compuestos **2a-e**

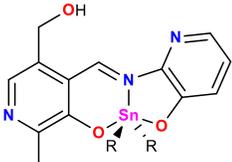
Compuesto	ohm <sup>-1</sup> cm <sup>2</sup> mol <sup>-1</sup>	
 <p> <b>2a</b> R= <i>n</i>-Bu  <b>2b</b> R= <i>n</i>-Oct  <b>2c</b> R= Ph  <b>2d</b> R= Cy  <b>2e</b> R= CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> </p>	<b>2a</b>	43
	<b>2b</b>	41
	<b>2c</b>	0
	<b>2d</b>	46
	<b>2e</b>	77

### 11.2.2 Caracterización por espectroscopía electrónica.

El espectro de absorción UV-Vis se realizó utilizando metanol anhidro como disolvente a una concentración de  $2.04352 \times 10^{-5}$  M. Para los complejos **2a-e** se observó en 207-210 nm (25815-49382) la transición  $\pi-\pi^*$  (aromático), así mismo la transición  $\pi-\pi^*$  (C=N) se observó en la región comprendida entre 285-318 nm (9094-17161) y la transición  $n-\pi^*$  (C=N) se observó en 461-483 nm (6117-16575).

Para los complejos **2a-b** con los sustituyentes *n*-butilo y *n*-octilo, se observó una banda en 225 nm (25815-34763), la cual constituye una banda de transferencia de carga. Por otra parte, se apreció la transición  $n-\pi^*$  (C=N) entre 461-483 nm (6117-16575), la cual representa los electrones *n* de la imina localizados en un orbital *2p* del átomo de nitrógeno interactuando con un orbital *5d* del estaño, dando lugar a la interacción  $n-d\pi$ , mediante la formación de enlaces  $d\pi-p\pi$ .<sup>49</sup> Como ejemplo de lo anterior en la *Figura 11.2.2.1* se presenta el espectro electrónico del complejo **2a**. Finalmente, las transiciones electrónicas de los complejos se presentan en la *Tabla 11.2.2.1*.

**Tabla 11.2.2.1** Absorciones representativas (nm) en el espectro UV-Vis de los compuestos **2a-e**

Compuesto	$n-\pi^*$ (C=N) (nm / $\epsilon$ )	$\pi-\pi^*$ (C=N) (nm / $\epsilon$ )	$\pi-\pi^*$ (Aromático) (nm / $\epsilon$ )	
 2a R= <i>n</i> -Bu 2b R= <i>n</i> -Oct 2c R= Ph 2d R= Cy 2e R= CH <sub>2</sub> Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	<b>2a</b>	477 (16575)	285 (14081)	207 (36621) 225 (34763)
	<b>2b</b>	478 (11685)	286 (10512)	207 (28015) 225 (25815)
	<b>2c</b>	461 (8703)	287 (9094)	208 (49382)
	<b>2d</b>	464 (6117)	286 (8808)	210 (35038)
	<b>2e</b>	483 (12028)	318 (17161)	207 (44003)

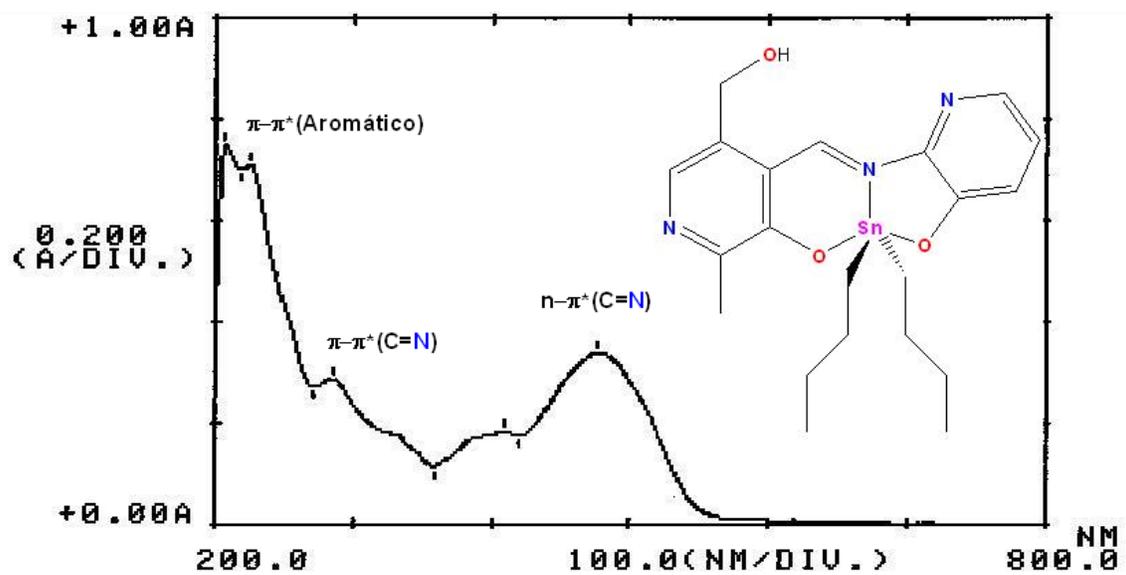


Figura 11.2.2.1. Espectro UV-Vis del compuesto 2a

### 11.2.3 Caracterización por espectroscopía infrarroja.

Los espectros de los compuestos **2a-e** se obtuvieron mediante la técnica de pastilla de bromuro de potasio (KBr).

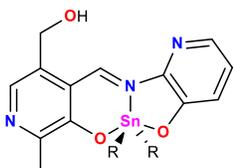
Para los complejos **2a-e** (Tabla 11.2.3.1) se observaron las bandas anchas de absorción  $\nu(\text{OH})$  debidas al grupo hidroxilo ( $\text{OH}$ ) perteneciente al grupo hidroximetilo de la cadena lateral del fragmento de piridoxal en un intervalo comprendido de 3221-3048  $\text{cm}^{-1}$ , y debido a la forma de esto se sugiere que estos grupos se encuentran enlazados por puentes de hidrógeno. Así mismo se observaron las vibraciones tanto simétricas  $\nu_s(\text{C-H})$  en la región de 2893-2846  $\text{cm}^{-1}$ , como antisimétricas  $\nu_{as}(\text{C-H})$  en un intervalo comprendido de 2955-2916  $\text{cm}^{-1}$  las cuales son características de un carbono con hibridación  $sp^3$  que describe a los metilos y metilenos de los grupos butilo, octilo, ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metilo] unidos al centro.<sup>49</sup> Para los compuestos **2a-e** se observó una señal intensa  $\nu(\text{C=N})$  en un intervalo comprendido de 1594-1590  $\text{cm}^{-1}$  indicando la presencia de la imina, la cual se encuentra coordinada al átomo de estaño. Cabe señalar que esta banda de vibración en comparación con el ligante (**1a**) presenta un  $\Delta\nu$  de 22-26  $\text{cm}^{-1}$  hacia menor frecuencia, lo cual se debe a que el grupo imínico está coordinado con el átomo de estaño. Por otro lado, la aparición de vibraciones armónicas  $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$  de sistemas aromáticos se observó entre 1407-1404  $\text{cm}^{-1}$ , mientras que las vibraciones armónicas  $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$  de sistemas alifáticos entre 1191-1184  $\text{cm}^{-1}$  confirma la presencia del grupo hidroximetilo del fragmento de piridoxal en los compuestos **2a-e**. Como ejemplo se presenta en la Figura 11.2.3.1 el espectro del complejo **2a**.

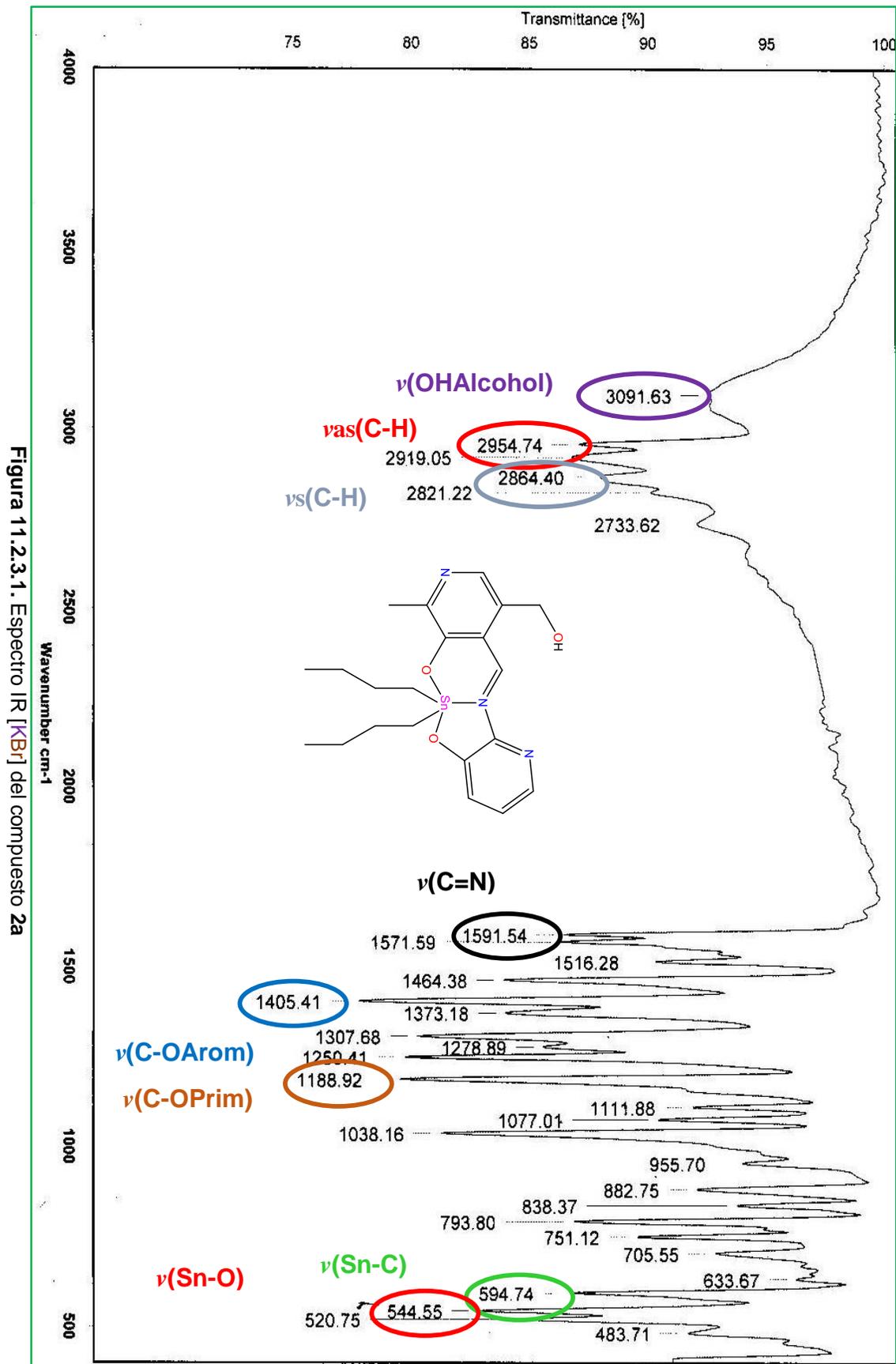
Para el compuesto **2e** se observa la presencia de la vibración armónica  $\nu(\text{Si-CH}_3)$  en 835  $\text{cm}^{-1}$ , lo cual confirma que este complejo contiene el fragmento bis[(trimetilsilil)metilo].

Para los complejos **2a-e** se observó la vibración armónica  $\nu(\text{Sn-C})$  en un intervalo de 601-595  $\text{cm}^{-1}$ , mientras que la vibración armónica  $\nu(\text{Sn-O})$  en la región de 549 a 543  $\text{cm}^{-1}$ , con lo cual se confirma la coordinación del átomo del estaño con los átomos de oxígeno de los anillos piridínicos del ligante, indicando que ambos anillos forman parte de los complejos formados.

Mientras que la formación de la imina coordinada al átomo de estaño se puede observar para la vibración  $\nu(\text{Sn-N})$  en un intervalo de 412-410 $\text{cm}^{-1}$  para los compuestos **2a-e**.

**Tabla 11.2.3.1.** Absorciones representativas ( $\text{cm}^{-1}$ ) en el espectro IR de los compuestos **2a-e**

Compuesto	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-Oarom})$	$\nu(\text{C-Oprim})$	$\nu(\text{Sn-C})$	$\nu(\text{Sn-O})$	$\nu(\text{Sn-N})$	
 <p> <b>2a</b> R= <i>n</i>-Bu  <b>2b</b> R= <i>n</i>-Oct  <b>2c</b> R= Ph  <b>2d</b> R= Cy  <b>2e</b> R= <math>\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3</math> </p>	<b>2a</b>	3092	1592	1405	1189	595	545	411
	<b>2b</b>	3048	1594	1407	1191	597	547	412
	<b>2c</b>	3046	1594	1404	1190	601	549	412
	<b>2d</b>	3221	1589	1404	1184	595	543	410
	<b>2e</b>	3048	1593	1407	1187	596	544	411



## 11.2.4 Caracterización por resonancia magnética nuclear.

### 11.2.4.1 Caracterización por RMN de $^1\text{H}$ de los complejos de piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina derivados de dibutil-, dioctil-, difenil-, dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV).

Para los complejos **2a-e** en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó una señal simple que corresponde al protón imínico (H-6) en un intervalo de  $\delta$  9.84 a 10.11. Sin embargo, en todos los casos se observaron las señales satélites correspondiente al acoplamiento  $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})$ , permitiendo determinar el valor de la constante de acoplamiento de 33.7 a 55.6 Hz entre el protón imínico y el átomo del estaño el cual se encuentra a tres enlaces de distancia, lo que implica de acuerdo a la literatura, que el átomo de estaño se encuentra en posición *E* en relación al protón imínico<sup>51</sup> confirmando la presencia del enlace de coordinación **Sn-N** en los compuestos **2a-e**.

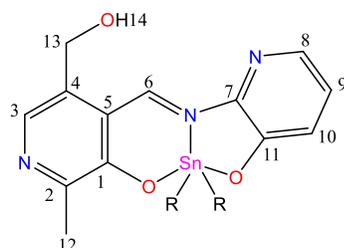
En la región aromática se observaron las señales esperadas para los protones H8-H9 del anillo piridínico y una señal simple para el protón H-3 proveniente del anillo de piridoxal, los valores y multiplicidades se presentan en la *Tabla 11.2.4.1.1*.

En la región alifática se apreció una señal simple que integra para dos protones, en un intervalo  $\delta$  4.66 – 4.73 perteneciente a los hidrógenos del grupo metileno del hidroximetilo (H-13), adicionalmente, se observó una señal simple de 2.32 a 2.52 ppm para el metilo (H-12).

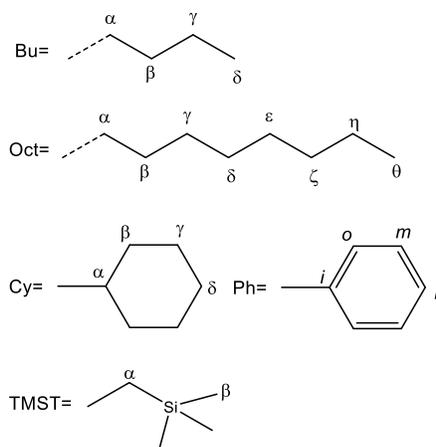
En todos los casos se observaron las señales esperadas para los fragmentos orgánicos unidos al centro metálico.

Tabla 11.2.4.1.1. Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en RMN de  $^1\text{H}$  para los compuestos **2a-e**

Compuesto	2a	2b	2c	2d	2e
H-3	7.64 (s)	7.76 (s)	7.77 (s)	7.58 (s)	7.75 (s)
H-6	9.96 (s)	10.05 (s)	9.84 (s)	10.06 (s)	10.12 (s)
H-8	7.75 (dd)	7.74 (dd)	7.43-7.49 (m)	7.74 (dd)	7.84 (dd)
H-9	7.21 (dd)	7.21 (dd)	7.43-7.49 (m)	7.27-7.18 (m)	7.28 (dd)
H-10	7.11 (dd)	7.09 (dd)	7.32 (dd)	7.13 (m)	7.16 (dd)
H-12	2.32 (s)	2.32 (s)	2.52 (s)	2.35 (s)	2.37 (s)
H-13	4.66 (s)	4.65 (s)	4.69 (s)	4.67 (s)	4.73 (s)
H-14	5.44 (s)	5.44 (s)	5.51 (s)	5.46 (s)	5.56 (s)
H- $\alpha$	1.37-1.42 (m)	1.49-1.57 (m)	-	2.09-1.51 (m)	0.48 (d)
H- $\beta$	1.47-1.54 (m)	1.49-1.57 (m)	-	2.09-1.51 (m)	0 (s)
H- $\gamma$	1.24 (sext)	1.12-1.19 (m)	-	2.09-1.51 (m)	-
H- $\delta$	0.76 (t)	1.12-1.19 (m)	-	2.09-1.51 (m)	-
H- $\epsilon$	-	1.12-1.19 (m)	-	-	-
H- $\zeta$	-	1.37-1.42 (m)	-	-	-
H- $\eta$	-	1.12-1.19 (m)	-	-	-
H- $\theta$	-	0.8 (t)	-	-	-
H-o	-	-	7.64 (dd)	-	-
H-m	-	-	7.32 (dd)	-	-
H-p	-	-	7.86-7.83 (m)	-	-
$^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})$	33.7	34.9	55.6	37.57	48.98



- 2a:** R= Bu  
**2b:** R= Oct  
**2c:** R= Ph  
**2d:** R= Cy  
**2e:** R= TMST



Como ejemplo se muestra el espectro del complejo **2a** (*Figura 11.2.4.1.1*) y se observa en la región alifática una señal triple para el metilo (H- $\delta$ ) de los butilos que están unidos al centro metálico  $\delta$  0.76, una constante de acoplamiento  $J=7.2$  Hz. En H- $\gamma$  se observó una señal séxtuple que integra para seis protones, con un  $\delta$  1.24 una constante de acoplamiento  $J=7.2$  Hz. Para los protones H- $\alpha$  y H- $\beta$ , se observaron dos señales múltiples en el intervalo  $\delta$  1.37-1.42 y  $\delta$  1.47-1.54 respectivamente.

En la región aromática, para el anillo piridínico se observan tres señales doble de dobles para los protones H8-H10 en  $\delta$  7.75,  $\delta$  7.21 y  $\delta$  7.11 respectivamente; para el anillo proveniente del piridoxal se observó una señal simple para H-3 en 7.64 ppm.

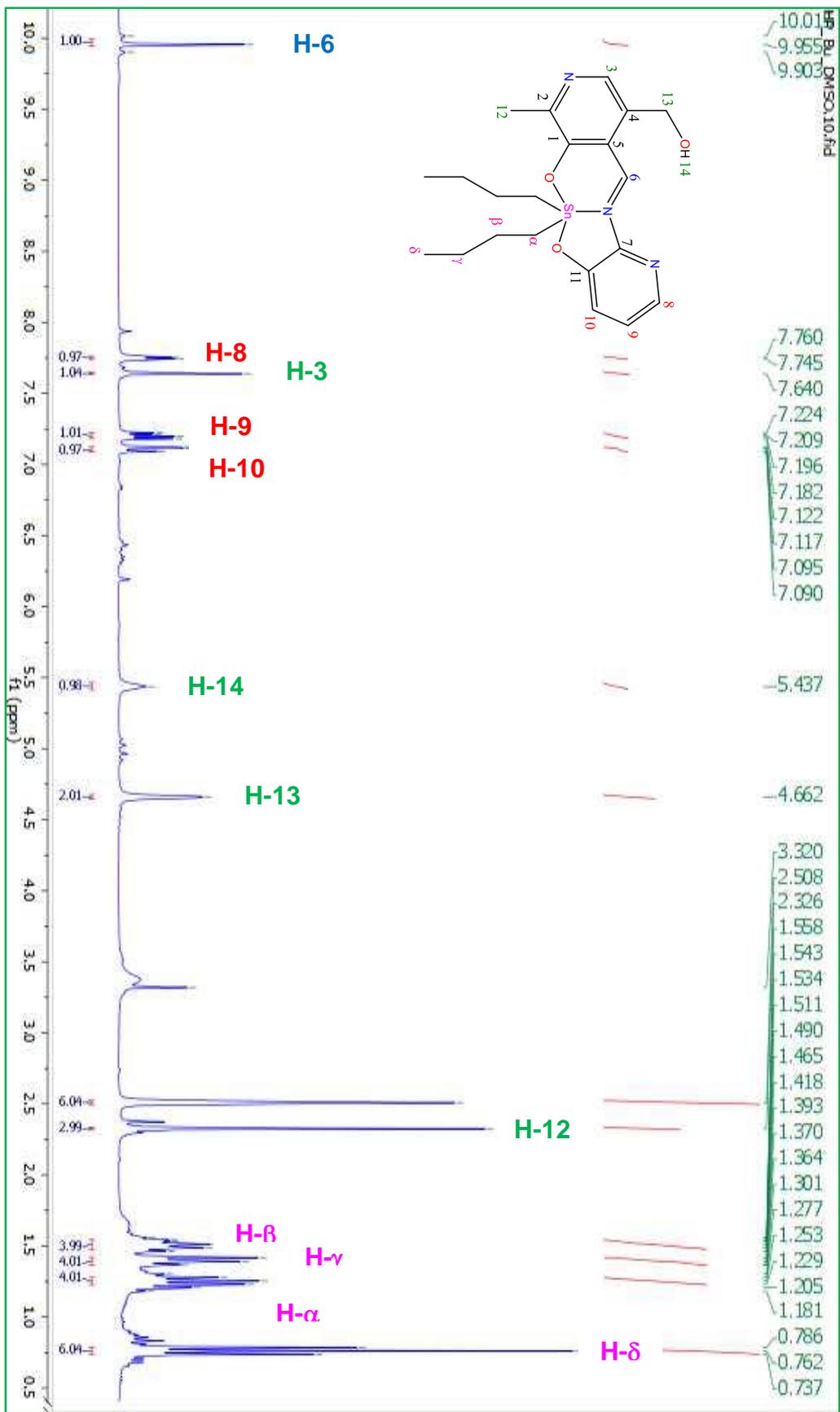


Figura 11.2.4.1.1. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del compuesto 2a

**11.2.4.2 Caracterización por RMN de  $^{13}\text{C}$  de los complejos de piridoxal y 2-amino-3-hidroxi piridina derivados de dibutil-, dioctil-, difenil-, dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV).**

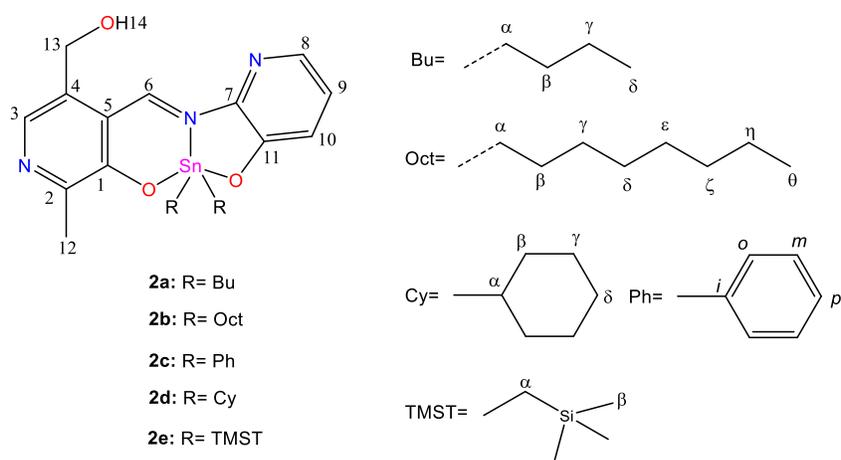
La asignación de los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  para los complejos **2a-e** se corroboró mediante técnicas monodimensionales y bidimensionales (DEPT-135, HSQC, HMBC y COSY).

Para los compuestos **2a-e** el carbono imínico (C-6) presentó un intervalo  $\delta$ : 157.1-161.6 ppm. En la región aromática para los complejos **2a-e**, se observaron once señales que forman parte de los carbonos correspondientes a los fragmentos de piridoxal y 2-amino-3-hidroxi piridina. Los desplazamientos químicos se presentan en la *Tabla 11.2.4.2.1*.

**Tabla 11.2.4.2.1.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en RMN de  $^{13}\text{C}$  para los compuestos **2a-e**

Compuesto	2a	2b	2c	2d	2e
C-1	161.9	161.9	160.7	162.3	159
C-2	117.6	117.5	118.9	117.4	115.2
C-3	134.1	134.1	136.5	134.9	132.8
C-4	155	154.9	154.4	154.9	152.2
C-5	134.8	134.7	143.8	134.2	127.3
C-6	160.9	160.9	157.1	161.6	160.4
C-7	144.3	144.3	148.6	144.2	141.4
C-8	135.6	135.6	129.5	135.6	134.1
C-9	126.5	126.5	128.9	126.6	124.9
C-10	126	126	129	125.9	124
C-11	155.5	155.4	155	155.9	153
C-12	20	19.9	20.5	19.9	18
C-13	59.5	59.5	59.6	59.5	57.3
C- $\alpha$	25.4	33.1	-	41.7	6.9
C- $\beta$	27.2	24.9	-	29.9	0.5
C- $\gamma$	26.3	29	-	28.5	-
C- $\delta$	13.9	22.5	-	26.7	-
C- $\epsilon$	-	22.5	-	-	-

<b>C-ζ</b>	-	25.5	-	-	-
<b>C-η</b>	-	31.7	-	-	-
<b>C-θ</b>	-	14.3	-	-	-
<b>C-i</b>	-	-	134.9	-	-
<b>C-o</b>	-	-	135	-	-
<b>C-m</b>	-	-	128.7	-	-
<b>C-p</b>	-	-	136.5	-	-
<b><math>^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})</math></b>	101.3	87.6	-	-	501
<b><math>^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})</math></b>	-	-	52.99	-	-
<b><math>^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})</math></b>	-	-	34.7	-	-
<b><math>^4J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})</math></b>	-	32.49	48.4	-	-



Para el complejo **2a** los carbonos cuaternarios (C-7 y C-11) del anillo piridínico se observaron  $\delta$  144.3 y  $\delta$  155.5 respectivamente. Mientras que los carbonos C-8, C-9 y C-10 se encuentran en 135.6, 126.5 126.0 ppm. Por otro lado, para la parte aromática del fragmento de piridoxal, los carbonos cuaternarios (C-1 y C-5) se apreciaron en  $\delta$  161.9 y  $\delta$  134.8. Así mismo, se observaron las señales para C-2  $\delta$  117.6, C-3  $\delta$  134.1 y C-4  $\delta$  155. En la región alifática el carbono perteneciente al metileno del hidroximetilo (C-13) mostró una señal en 59.5 ppm, en tanto que, para el carbono del metilo, se observó en 20.0 ppm (*Figuras 11.2.4.2.1-2*).

Adicionalmente, se observaron las cuatro señales que conforman a la cadena de butilo en la región alifática. Para el metileno unido al centro metálico C- $\alpha$  se observó una señal en 25.4 ppm, presentando señales satélites correspondientes al acoplamiento  $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=101.3$  Hz. Los metilenos C- $\beta$  y C- $\gamma$  presentaron desplazamientos en 27.2 y 26.3 ppm respectivamente. Finalmente, el carbono metílico (C- $\delta$ ) se apreció en 13.9 ppm. La asignación inequívoca se corroboró por técnicas bidimensionales como ejemplo se presenta el experimento HSQC (*Figura 11.2.4.2.3*).

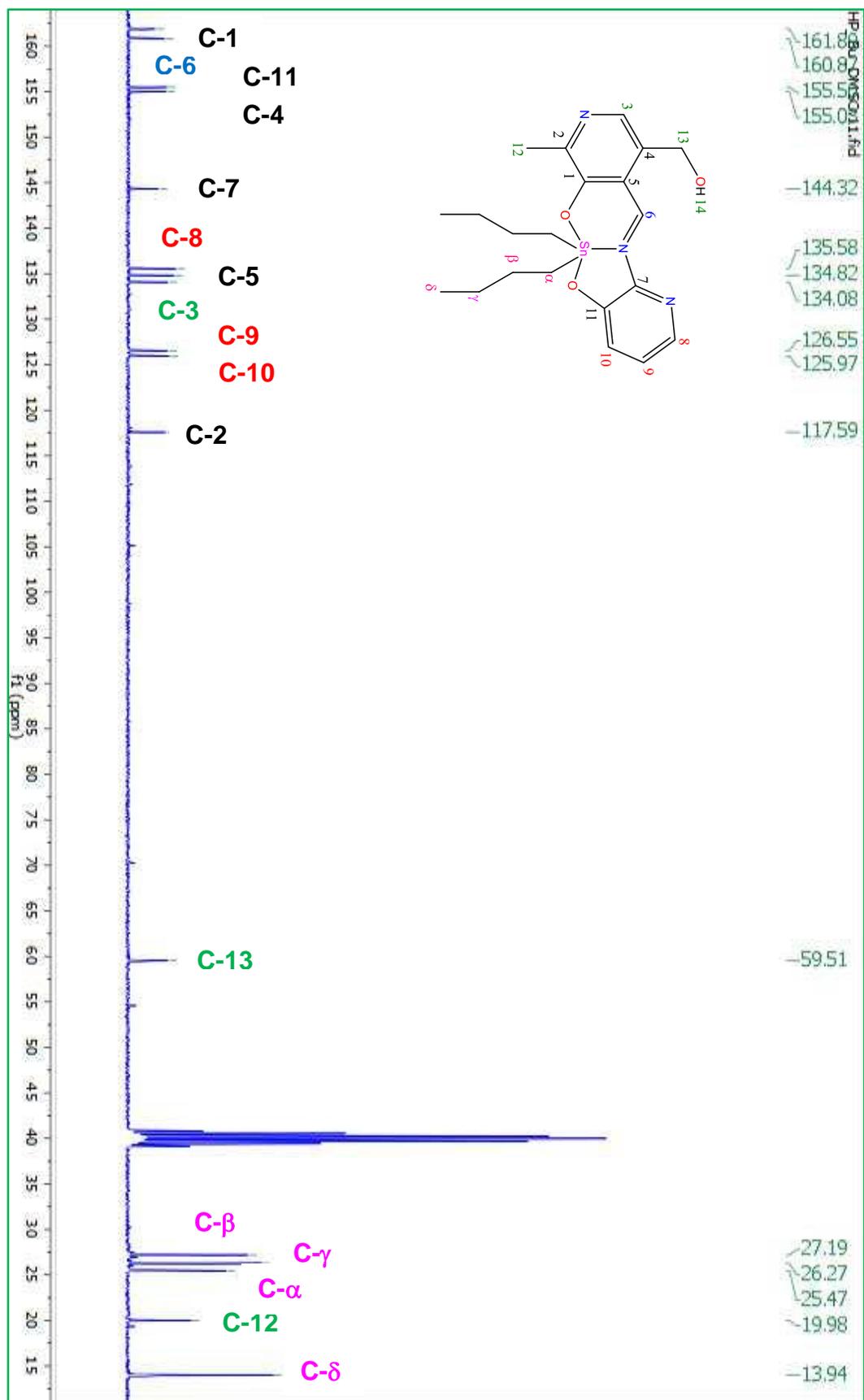
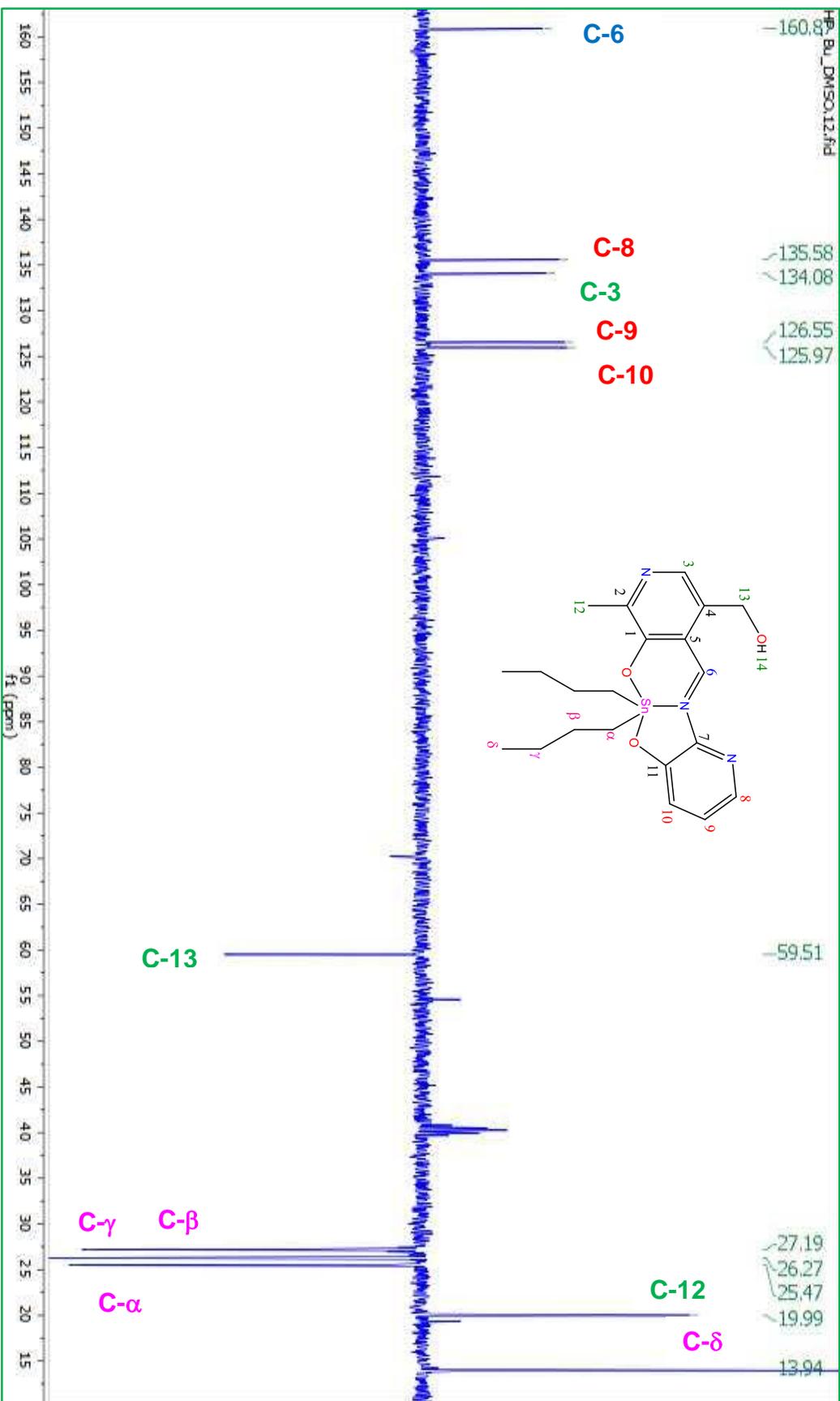


Figura 11.2.4.2.1. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto 2a



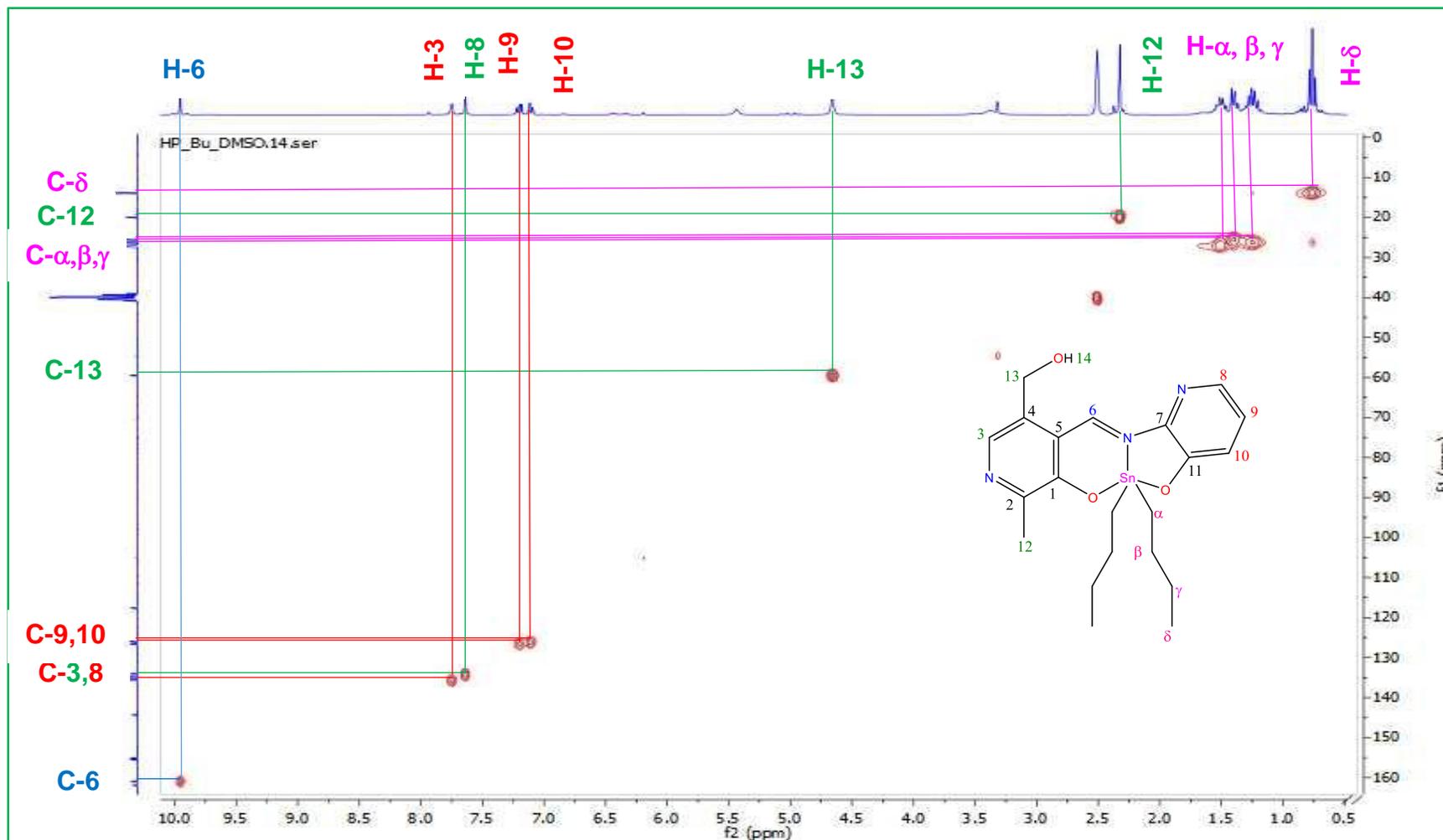


Figura 11.2.4.2.3. Espectro bidimensional HSQC del compuesto 2a

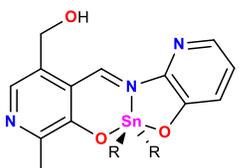
### 11.2.4.3 Caracterización por RMN de $^{119}\text{Sn}$ de los complejos de piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina derivados de dibutil-, dioctil-, difenil-, dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV).

La resonancia magnética de  $^{119}\text{Sn}$  es una herramienta que permite conocer el número coordinación de una especie química en solución, para ello se observan desplazamientos químicos ( $\delta$ ) característicos en función del fragmento orgánico unido al centro metálico.

La resonancia magnética nuclear para los complejos **2a-e**, mostró desplazamientos químicos  $\delta$ : -337 a -156 ppm en el disolvente no coordinante  $\text{CDCl}_3$ , mismos que corresponden a compuestos pentacoordinados. Mientras que en sulfóxido de dimetilo ( $\text{DMSO-}d_6$ ) un disolvente coordinante, se observaron desplazamientos químicos en un intervalo  $\delta$ : -444 a -167 ppm, mismos que corresponden a compuestos hexacoordinados (*Figuras 11.2.4.3.1-2*).<sup>52-55</sup>

Los complejos **2d-e**, obtenidos a partir de óxidos de diorganoestaño impedidos estéricamente, presentaron valores de desplazamiento químico similares tanto en  $\text{CDCl}_3$  como en  $\text{DMSO-}d_6$ , por lo que el comportamiento anterior podría atribuirse al impedimento estérico de los compuestos que impidió la coordinación del  $\text{DMSO}$  al centro metálico.

**Tabla 11.2.4.3.1.** Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en RMN de  $^{119}\text{Sn}$  para los compuestos **2a-e** en disolvente coordinante y no coordinante.

Compuesto	Disolvente		
	$\text{CDCl}_3$	$\text{DMSO-}d_6$	
 <p> <b>2a</b> R= <i>n</i>-Bu  <b>2b</b> R= <i>n</i>-Oct  <b>2c</b> R= Ph  <b>2d</b> R= Cy  <b>2e</b> R= <math>\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3</math> </p>	<b>2a</b>	-194	-255
	<b>2b</b>	-194	-250
	<b>2c</b>	-337	-444
	<b>2d</b>	-260	-
	<b>2e</b>	-156	-167

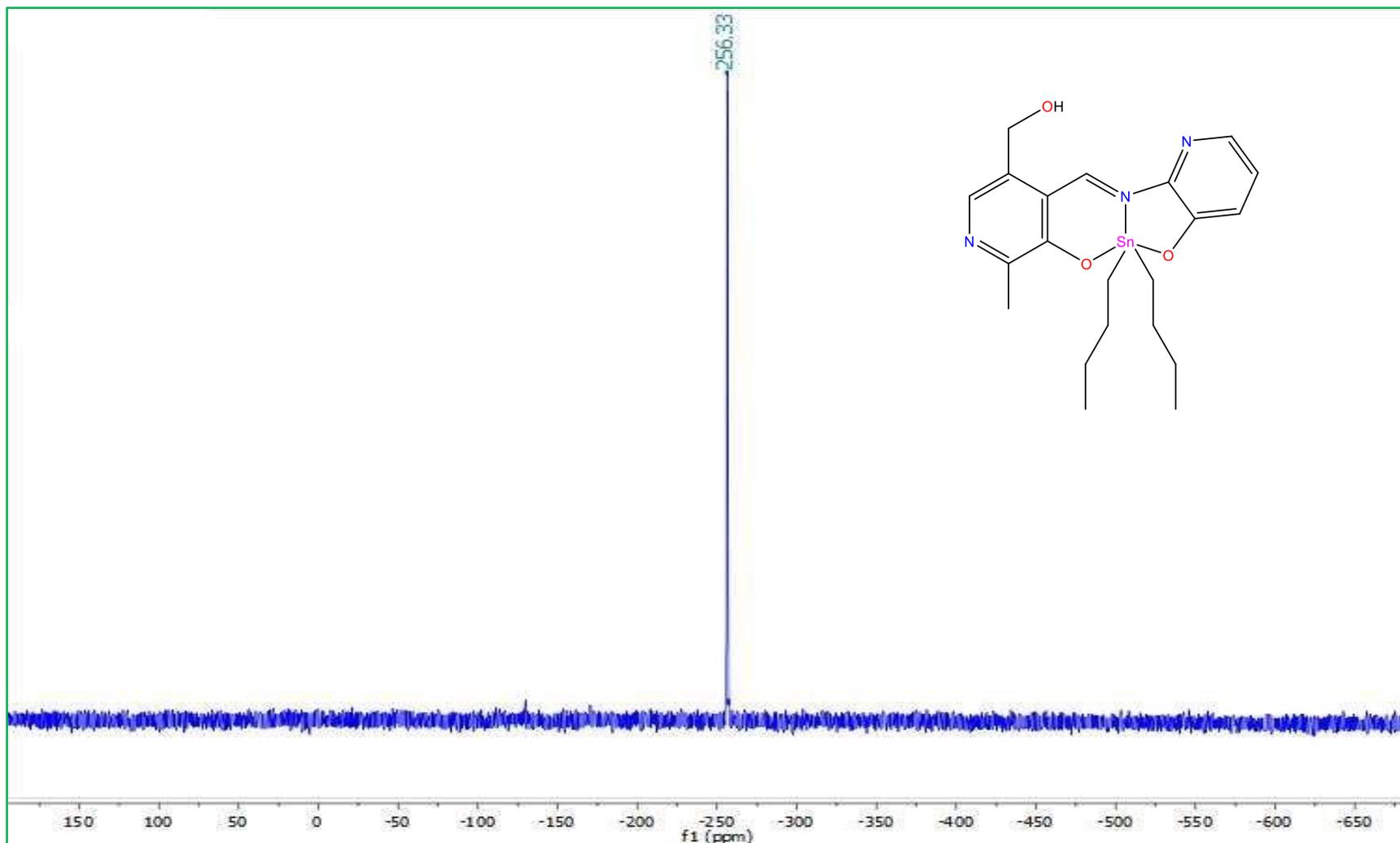


Figura 11.2.4.3.1. Espectro de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  en DMSO del compuesto **2a**

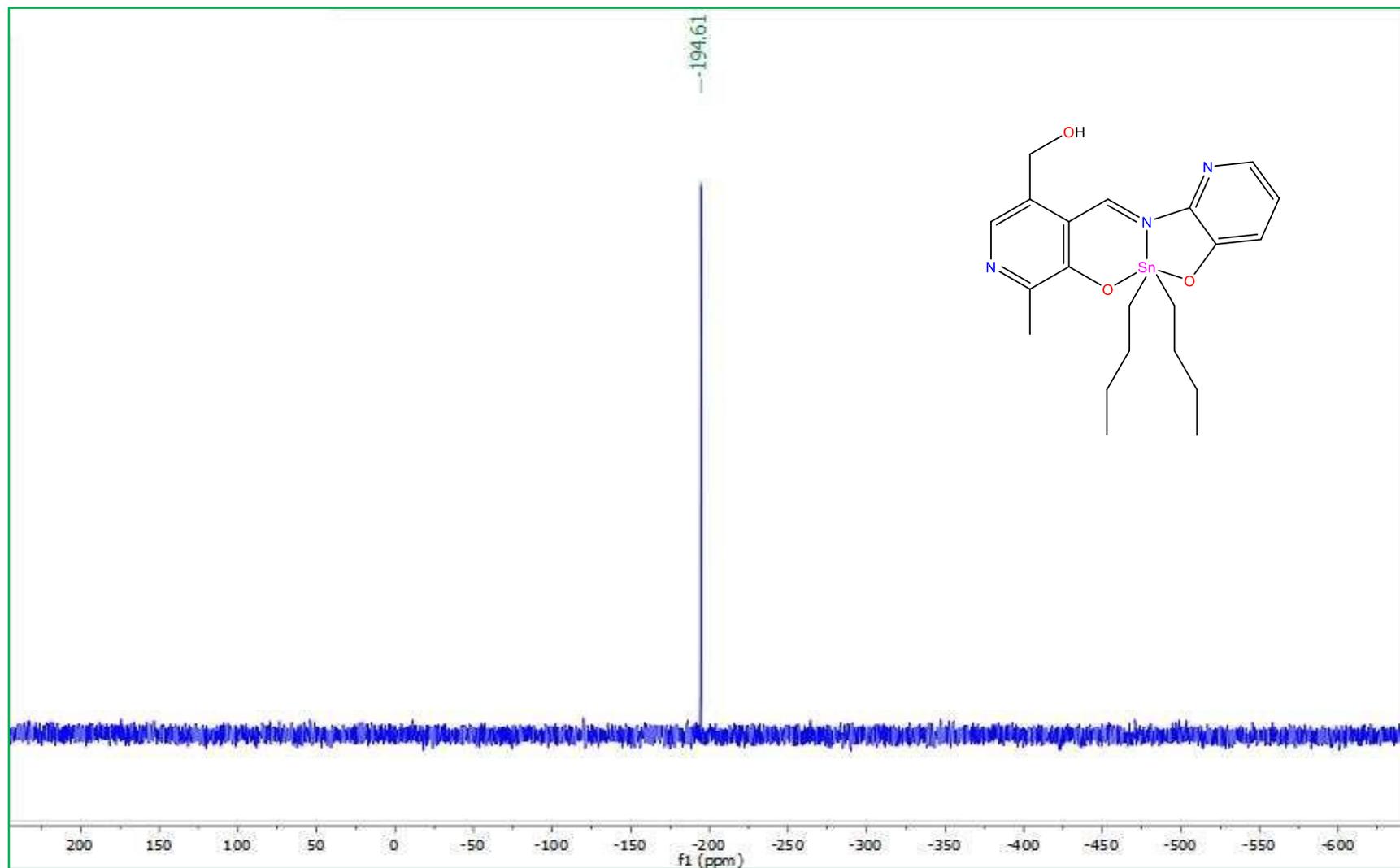


Figura 11.2.4.3.2. Espectro de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **2a**

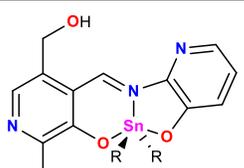
## 11.2.5 Espectrometría de masas.

### 11.2.5.1 Espectrometría de masas (DART<sup>+</sup>).

Los espectros de masas para los compuestos **2a-e** fueron obtenidos mediante la técnica DART<sup>+</sup> (análisis directo en tiempo real), exhibiendo el ion molecular [M<sup>+</sup> + 1] con una abundancia relativa entre el 16-100%.

También se observó que los compuestos **2a-e** son de naturaleza monomérica, los picos correspondientes a los iones moleculares presentan la distribución isotópica esperada. Como ejemplo se muestra el espectro del complejo **2d** (Figura 11.2.5.1.1).

Tabla 11.2.5.1.1. Ion molecular y abundancia relativa de los compuestos **2a-e**

Compuesto	(M <sup>+</sup> + 1) <sup>+</sup>	Abundancia	
 <b>2a</b> R= <i>n</i> -Bu <b>2b</b> R= <i>n</i> -Oct <b>2c</b> R= Ph <b>2d</b> R= Cy <b>2e</b> R= CH <sub>2</sub> Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	<b>2a</b>	492	100
	<b>2b</b>	604	100
	<b>2c</b>	532	50
	<b>2d</b>	544	16
	<b>2e</b>	552	80

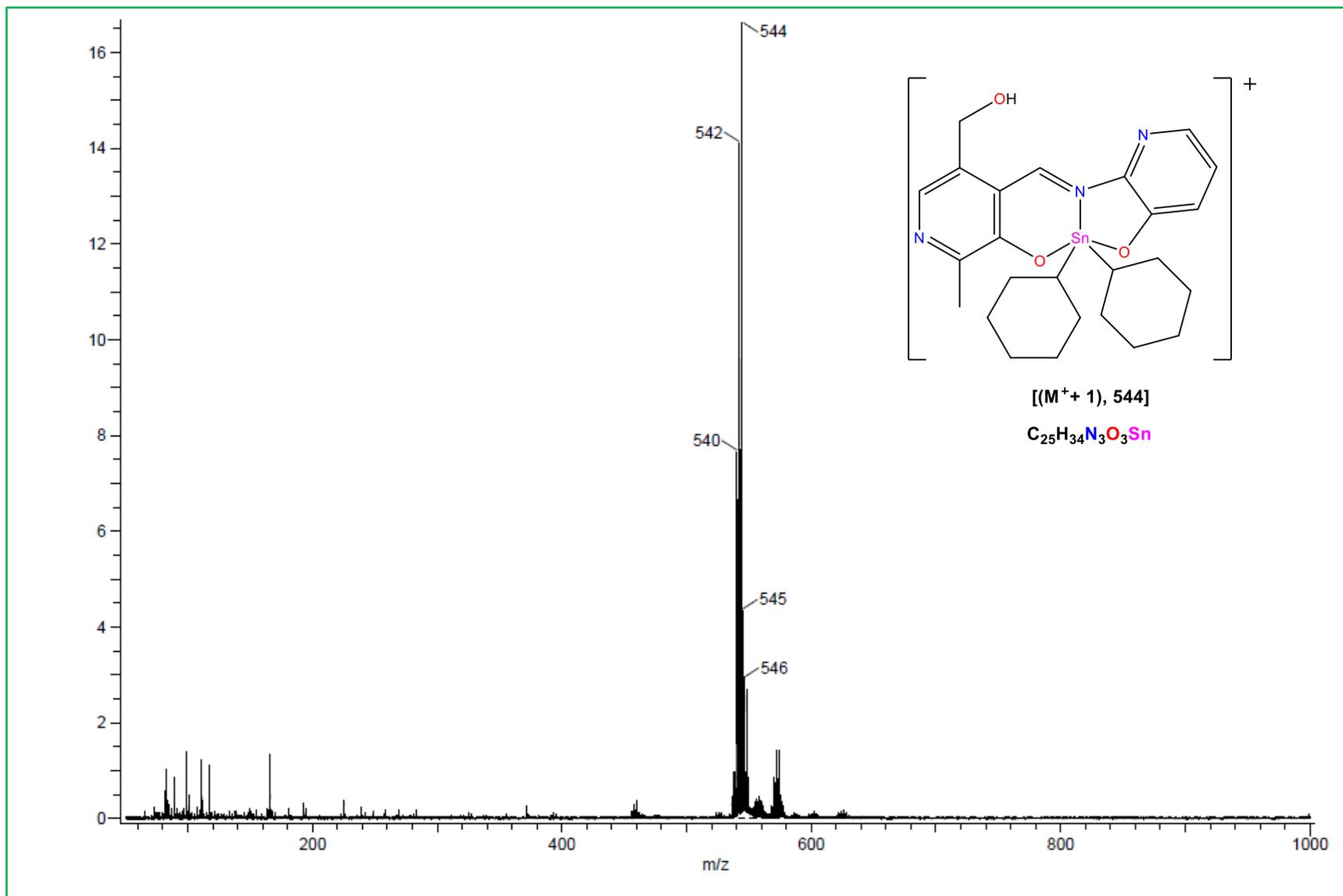
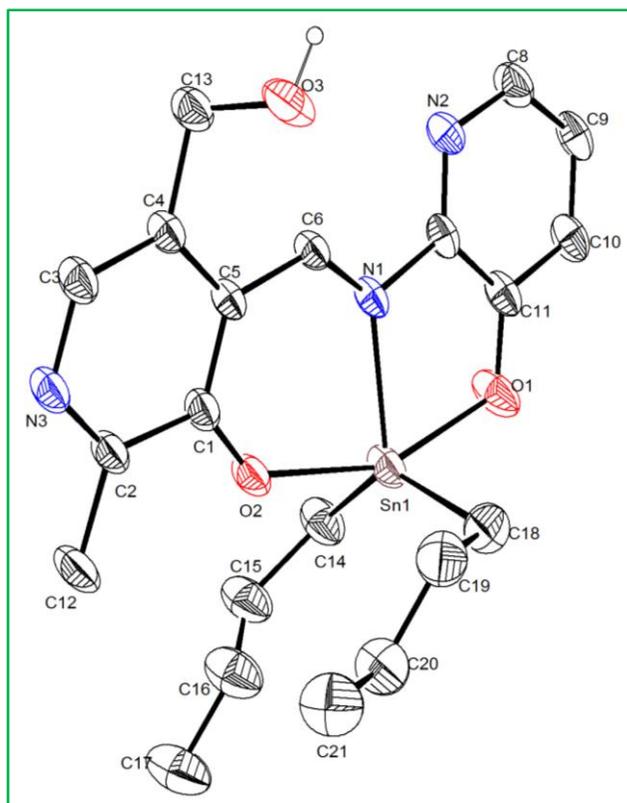


Figura 11.2.5.1.1. Espectro de masas (DART<sup>+</sup>) del compuesto 2d

### 11.2.6 Difracción de rayos-X de monocristal

Para el complejo **2a** se obtuvieron cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos-X de monocristal que se lograron cristalizar en una mezcla cloroformo-heptano.

Para la estructura molecular **2a** se observó una geometría de pirámide de base cuadrada distorsionada, donde los grupos butilo y los átomos de oxígeno y los pertenecientes a ambos anillos piridínicos, ocupan las posiciones basales, en tanto el nitrógeno imínico, se encuentra en la posición apical. Los datos cristalográficos y de refinamiento se encuentran en la *Tabla 11.2.6.1*.



**Figura 11.2.6.1.** Perspectiva molecular del complejo **2a**, las elipsoides muestran el 40% de probabilidad de la ubicación de las posiciones atómicas.

**Tabla 11.2.6.1.** Datos cristalográficos para la estructura molecular **2a**

Distancia	2a
Fórmula	C <sub>21</sub> H <sub>29</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> Sn
P.M. (g/mol)	490.16
Temperatura (K)	298
Tamaño	0.35x0.21x0.17
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P-2 <sub>1</sub> /n
a (Å)	10.4395(4)
b (Å)	13.1245(4)
c (Å)	16.9658(6)
α (°)	90.000 (0)°
β (°)	107.6254(11)°
γ (°)	90.000 (0)
V (Å <sup>3</sup> )	2215.42(13)
Z	4
ρ (g/cm <sup>3</sup> )	1.47
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	1.178
F (000)	1000
θ Range of collection data	2.519 a 25.364.
No. Reflex. colectadas	15643
No. Reflex. independientes (R <sub>int</sub> )	4058 (0.0220)
Datos / Restricciones / Parámetros	4058 / 187 / 317
GOOF	1.067
Índices finales [I > 2σ (I)]	R <sub>1</sub> = 0.0426 wR <sub>2</sub> = 0.0826
Índices finales (todos los datos)	R <sub>1</sub> = 0.0624 wR <sub>2</sub> = 0.0925
Δρ <sub>max</sub> / Δρ <sub>min</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	0.754 y -0.657

**Tabla 11.2.6.2.** Ángulos diedros y distancias de enlace (Å) selectas para la estructura molecular

2a			
Distancia (Å)		Ángulo diedro (°)	
Sn(1)-N(1)	2.216(3)	C(18)-Sn(15)-C(14)	136.4(2)
Sn(1)-C(14)	2.126(5)	O(1)-Sn(1)-O(2)	155.7(1)
Sn(1)-C(18)	2.121(6)	O(1)-Sn(1)-C(14)	91.9(2)
Sn(1)-O(1)	2.122(3)	O(1)-Sn(1)-C(18)	94.5(2)
Sn(1)-O(2)	2.107(3)	O(2)-Sn(1)-C(14)	92.6(2)
C(6)-N(1)	1.291(5)	O(2)-Sn(1)-C(18)	98.6(2)
C(7)-N(1)	1.435(5)	N(1)-Sn(1)-C(14)	120.1(2)
C(11)-O(1)	1.317(6)	N(1)-Sn(1)-C(18)	103.3(2)
C(5)-C(6)	1.444(5)	N(1)-Sn(1)-O(1)	76.2(1)
C(5)-C(1)	1.404(5)	N(1)-Sn(1)-O(2)	80.9(1)
C(7)-C(11)	1.398(6)	C(6)-C(7)-N(1)	118.7(3)
C(1)-O(2)	1.304(5)	C(1)-C(5)-C(6)	121.9(4)
-	-	C(5)-C(1)-O(2)	125.1(4)
-	-	C(7)-C(11)-N(1)	114.2(4)
-	-	C(7)-N(1)-Sn(1)	112.2(3)
-	-	C(6)-N(1)-Sn(1)	128.8(3)

El estudio de difracción de rayos-X de monocristal mostró que el compuesto cristalizó en el sistema cristalino monoclinico y en el grupo espacial P-2<sub>1</sub>/C.

Para el complejo **2a** se observó que el ligante tridentado tipo base de Schiff actúa como agente quelante tridentado mediante los oxígenos de los anillos piridínicos, tanto del residuo de piridoxal como de 2-amino-3-hidroxipiridina y el nitrógeno imínico formando un enlace de coordinación transanular con el átomo de estaño dando lugar a dos sistemas heterocíclicos: uno de seis y otro de cinco miembros. La distancia de enlace Sn-N 2.216(3) Å, es mayor a la suma de radios covalentes de estaño y nitrógeno (2.10 Å), pero menor a la correspondiente suma de radios de van der Waals (3.75 Å), confirmando de esta manera la presencia de enlace de coordinación Sn-N.

Esta distancia es similar a la descrita para sus análogos de dibutilestaño (IV) de la serie bencénica, las cuales se sitúan en el intervalo comprendido entre 2.217(3) Å y 2.246(6) Å. Y ligeramente más larga que la encontrada para los complejos de piridoxamina y salicilaldehídos sustituidos, cuyo valor es de 2.170(4).<sup>56</sup>

Por otro lado, la distancia de enlace Sn(1)-O(2) es de 2.107(3) Å y para Sn(1)-O(1) es de 2.122(3) Å, las cuales son menores a la suma de radios covalentes entre estaño y oxígeno (2.13 Å),<sup>57</sup> lo que indica la presencia de enlaces covalentes. Las cuales son similares a los complejos derivados de piridoxal y piridoxamina mencionados anteriormente, cuya distancia oscila entre 2.080(4) Å y 2.154(2) Å.<sup>19,56,58</sup>

Los ángulos de enlace O(1)-Sn(1)-O(2) y C(18)-Sn(1)-C(22) presentaron un valor de 155.66° (14) y 136.4° (2), respectivamente, en tanto, los ángulos N(1)-Sn(1)-C(18) y N(1)-Sn(1)-C(14) poseen una magnitud de 103.3(2)° y 120.1(2)°, mientras los ángulos N(1)-Sn(1)-O(2) y N(1)-Sn(1)-O(1) mostraron valores de 80.9(1)° y 76.16(1)°, respectivamente. En este sentido, el complejo **2a** presenta valores de ángulo de enlace O-Sn-O y C-Sn-C similares a los complejos de dicitohexilestaño (IV).<sup>19</sup>

En este sentido, el complejo **2a** posee una geometría pentacoordinada intermedia entre bipirámide trigonal y pirámide de base cuadrada, por lo tanto, se procedió a cuantificar el grado de distorsión de dicha estructura, utilizando el parámetro  $\tau$  el cual establece que para una estructura de bipirámide trigonal ideal (BPT)  $\tau=1$ , mientras para una pirámide de base cuadrada (PC)  $\tau=0$ .<sup>59</sup>

Con base a lo anterior, el complejo **2a** presentó un valor de  $\tau=0.32$ , lo cual indica que el complejo posee una geometría molecular predominantemente de pirámide de base cuadrada distorsionada.

### 11.2.6.1 Interacciones por puente de hidrógeno para el complejo 2a.

Para el complejo **2a**, se observó un puente de hidrógeno intermolecular entre el grupo hidroxilo (OH) del fragmento de piridoxal y el nitrógeno piridínico perteneciente al residuo de piridoxal de otra molécula vecina (Figura 11.2.6.1.1).

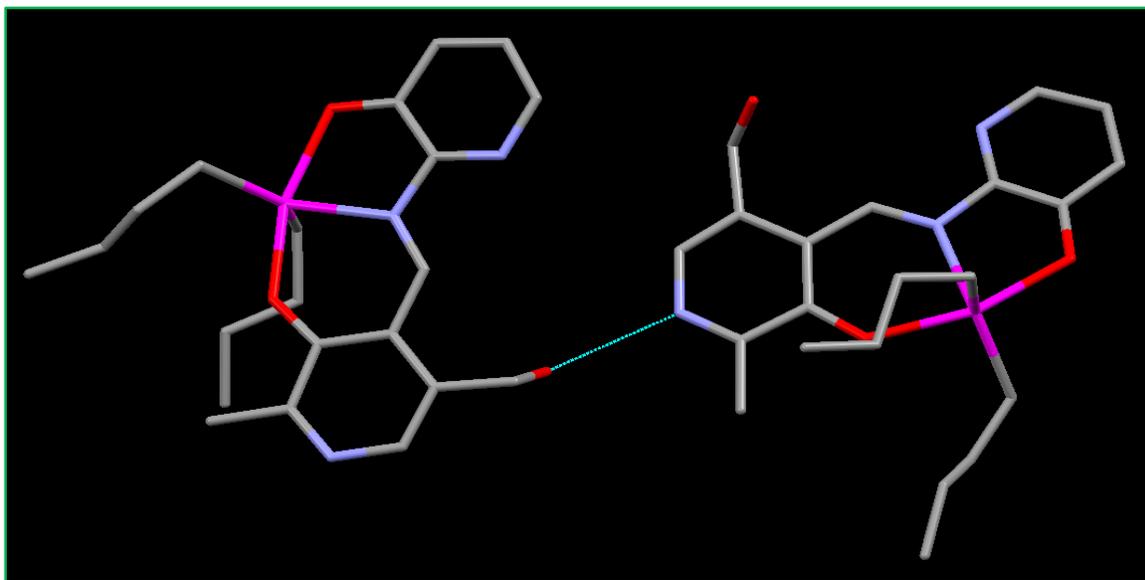


Figura 11.2.6.1.1. Puentes de hidrógeno intermoleculares del complejo **2a**.

Dicha interconexión tiene lugar a través de una interconexión N...H cuyo valor es de 1.914 (14) Å, el cual es muy similar a los complejos de diorganoestaño derivados de piridoxamina y salicilaldehídos sustituidos,<sup>56</sup> que a sus análogos de piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos.<sup>19,58</sup> Asimismo, para la distancia O-H con un valor de 0.849(10) Å presenta un comportamiento parecido al descrito anteriormente, puesto que sus análogos de piridoxamina mostraron un valor para dicha distancia que oscila entre 0.854 (10) Å y 0.857 (10) Å; en cambio, la distancia O...N con un valor de 2.758 (4) Å es idéntica a sus congéneres tanto de piridoxal como de piridoxamina,<sup>19,56,58</sup> además, la distancia entre los átomos de nitrógeno y oxígeno es menor a la suma de radios de van der Waals (2.91 Å), lo cual indica la compresión de la nube electrónica del átomo de nitrógeno (Tabla 11.2.6.1.1).<sup>60</sup>

Tabla 11.2.6.1.1. Distancias (Å) y ángulos diedros (°) del puente de hidrógeno para el complejo **2a**

Molécula	D-H...A	D-H	H...A	D...A	< D-H...A
<b>2a</b>	O(3)-H(3A)...N(3)	0.849 (10)	1.914 (14)	2.758 (4)	172 (6)

Finalmente, de acuerdo a la literatura cuando el ángulo del puente de hidrógeno tiene un valor mayor a  $170^\circ$  se considera fuerte,<sup>61</sup> en este sentido, para el complejo **2a** se aprecia un valor de  $172(6)^\circ$ , por lo tanto, la interacción se considera fuerte, la cual es similar a la descrita para complejos similares.

### 11.2.6.2 Empaquetamiento cristalino del complejo **2a**.

En base al estudio de difracción de rayos-X de monocristal se observó que el complejo **2a** presentó una estructura de empaquetamiento de tipo polimérico.

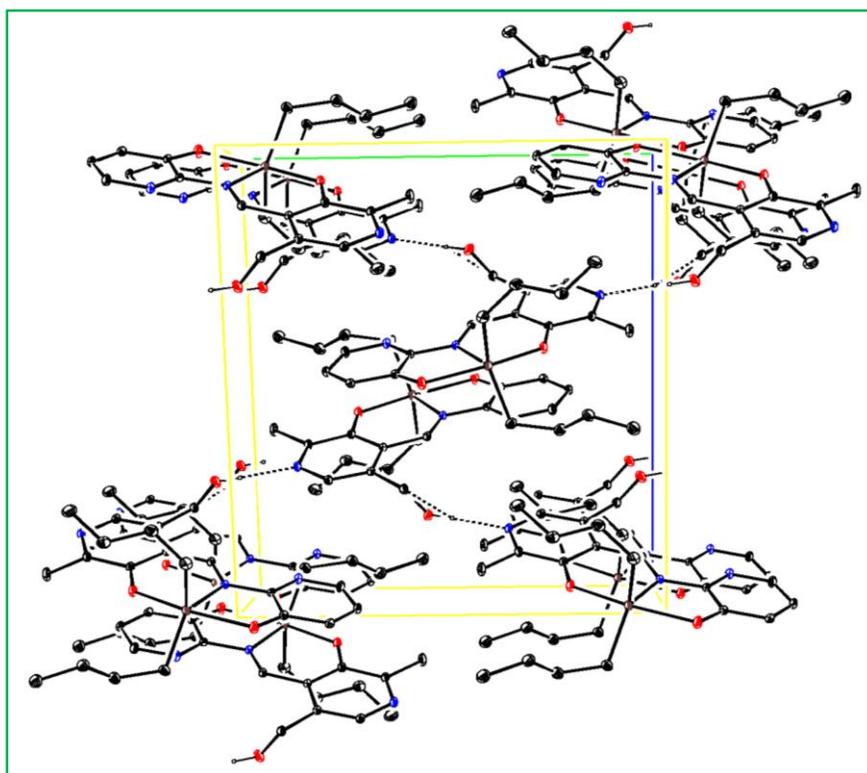


Figura 11.2.6.2.1. Estructura de empaquetamiento del complejo **2a**

### 11.3 Determinación de la toxicidad en *Artemia salina*

Los bioensayos de toxicidad involucran la exposición de organismos a una serie de diferentes concentraciones de los compuestos a evaluar, determinando la respuesta en el organismo, y depende del tipo de la especie y de la prueba. Los resultados se reportan como CL<sub>50</sub> la cual es la concentración en la cual el 50% de la muestra de una población muere a causa de la exposición. Los animales empleados en estos bioensayos deben pertenecer a la misma población, es decir, deben ser de la misma especie, cepa, sexo, edad, y aproximadamente del mismo peso. Sin embargo, aun cuando estas condiciones se cumplan, no todos los individuos reaccionan igual al estímulo. Esto se debe a la variabilidad biológica que existe entre las artemias.<sup>62</sup>

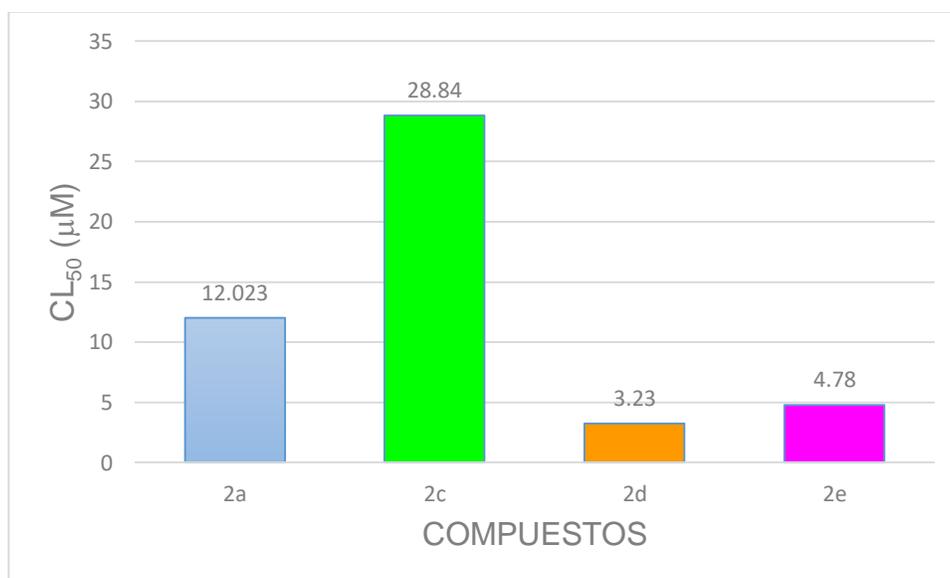
Se utiliza *Artemia salina* debido a que estos bioensayos son de largo tiempo relativo a la vida de la especie y, por otro lado, no requieren técnicas asépticas por lo cual actualmente están sustituyendo al ensayo MMT, que es más desafiante éticamente debido a que requiere suero animal, además de que es rápido, más conveniente y menos costoso.<sup>63</sup>

#### 11.3.1 Toxicidad de los complejos de piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina derivados de dibutil-, dioctil-, difenil-, dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV).

Para los compuestos **2a-e**, se evaluó su toxicidad mediante el ensayo *in vitro* de *Artemia salina*. Se realizó un cernimiento primario a tres concentraciones finales dentro de cada pocillo (100  $\mu$ M, 10  $\mu$ M y 1  $\mu$ M) por triplicado, para determinar su porcentaje de letalidad y establecer así las concentraciones tóxicas preliminares. De los compuestos que mostraron actividad, posteriormente se realizó la curva concentración-respuesta cuantil. Los detalles de la metodología experimental se encuentran en la sección A.1 del Anexo de pruebas biológicas.

En el cernimiento primario, el complejo **2b** mostró un porcentaje de letalidad de 17.24%, a una concentración de 100  $\mu\text{M}$ , dicho valor se puede consultar en la *Tabla A.1.1* de la sección del *Anexo de pruebas biológicas*; por lo que se concluyó que su  $\text{CL}_{50}$  era mayor a 100  $\mu\text{M}$ , por lo que sólo se realizó el siguiente cernimiento para los compuestos **2a** y **2c-e**.

En el *Gráfico 11.3.1.1*, se aprecia que la  $\text{CL}_{50}$  es mayor para los complejos con los fragmentos ciclohexilo (**2d**) y bis[(trimetilsilil)metilo] (**2e**).



**Gráfico 11.3.1.1.**  $\text{CL}_{50}$  de los compuestos **2a** y **2c-e**.

Adicionalmente a ello, de acuerdo con Saldaña y colaboradores,<sup>64</sup> el grado de toxicidad de un compuesto se puede clasificar a través de las unidades de toxicidad (UT), mediante la ecuación:

$$\text{UT} = (1 / \text{CL}_{50}) * 100$$

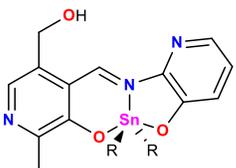
La clasificación de toxicidad de un compuesto a través de las unidades de toxicidad se muestra en la *Tabla 11.3.1.1*.

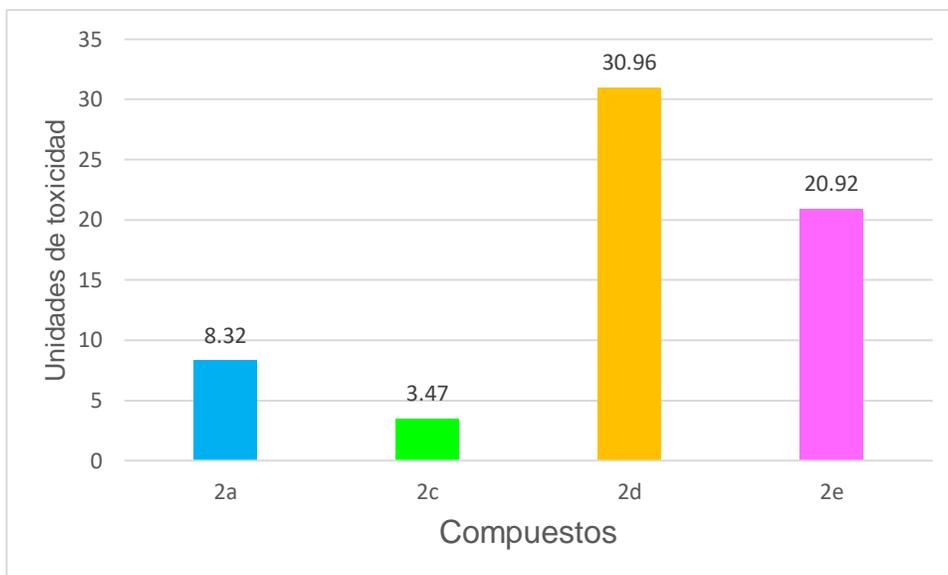
**Tabla 11.3.1.1.** Clasificación de toxicidad

Clasificación	Unidades de Toxicidad
Muy tóxico	>4.0
Tóxico	2.0-4.0
Moderadamente tóxico	1.33-1.99
Ligeramente tóxico	<1.33

Con los valores de la *Tabla 11.3.1.2*, podemos definir que los complejos **2a** y **2d-e** son considerados muy tóxicos al tener un UT mayor a 4, en cuanto al complejo **2c** se considera un compuesto tóxico al tener un UT de 3.46. Mientras, para el complejo **2b** con una  $Cl_{50}$  mayor a 100  $\mu$ M de acuerdo al cernimiento primario, podría considerarse como un compuesto ligeramente tóxico.

**Tabla 11.3.1.2.** Unidades de toxicidad para los compuestos **2a** y **2c-e**

Compuestos	UT	Clasificación	
 <p> <b>2a</b> R= <i>n</i>-Bu  <b>2b</b> R= <i>n</i>-Oct  <b>2c</b> R= Ph  <b>2d</b> R= Cy  <b>2e</b> R= CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> </p>	<b>2a</b>	8.31	Muy tóxico
	<b>2b</b>	<1.33	Ligeramente tóxico
	<b>2c</b>	3.46	Tóxico
	<b>2d</b>	30.95	Muy tóxico
	<b>2e</b>	20.92	Muy tóxico



**Gráfico 11.3.1.2.** Unidades de toxicidad de los compuestos **2a** y **2c-e**.

De acuerdo al *Gráfico 11.3.1.2*, la toxicidad de los compuestos va creciendo en función del fragmento orgánico unido al átomo de estaño, en el siguiente orden:

dioctilo < difenilo < dibutilo < bis(trimetilsilil)metilo < dicitclohexilo

Para los compuestos **2a-b** con los sustituyentes dibutil- y dioctilestaño (IV), respectivamente, se observa que la homologación de la cadena alifática proporciona una menor toxicidad, en tanto, el complejo **2c** derivado de difenilestaño presentó menor toxicidad en comparación a su análogo de dicitclohexilestaño (**2d**), dicho comportamiento podría explicarse debido al mayor impedimento estérico y lipofilia de éste último. Finalmente, cabe mencionar que los complejos **2d-e** tienen una toxicidad muy alta, la cual es proporcional al impedimento estérico alrededor del átomo de estaño.

## 11.4 Determinación de la citotoxicidad en líneas celulares humanas de cáncer.

### 11.4.1 Citotoxicidad del ligante tridentado tipo base de Schiff derivado del clorhidrato de piridoxal y de la 2-amino-3-hidroxipiridina y de los complejos de piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina derivados de dibutil-, dioctil-, difenil-, dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV).

Para los complejos **2a-e** derivados del clorhidrato de piridoxal y de la 2-amino-3-hidroxipiridina se realizó la determinación de actividad citotóxica mediante el ensayo de sulforrodamina B (SRB) siguiendo el protocolo del Instituto del cáncer de Estados Unidos (NCI, por sus siglas en inglés), se efectuó en las líneas celulares humanas de cáncer U-251 (glioblastoma), PC-3 (próstata), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y SKLU-1 (pulmón).

El tiempo de exposición de las líneas celulares humanas de cáncer a los complejos de diorganoestaño en cuestión, fue de 48 horas, los detalles de la metodología experimental se pueden consultar en la *sección A.2 del Anexo de pruebas biológicas*.

A continuación, se determinó el porcentaje de inhibición de la proliferación celular en líneas celulares humanas de cáncer mencionadas anteriormente.

El complejo **2b** se probó a una concentración de 10  $\mu\text{M}$ , mostrando una actividad citotóxica del 57.4-85.7 % en todas las líneas celulares humanas de cáncer. Sin embargo, mostró una mayor selectividad para las líneas de MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y SKLU-1 (pulmón).

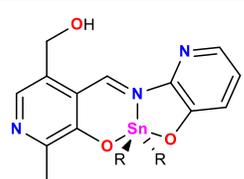
Para los complejos **2a** y **2c** se usó una concentración de 1  $\mu\text{M}$  debido a que son muy citotóxicos. Para el complejo **2a** se observó una mayor selectividad en las líneas U-251 (glía del sistema nervioso central) con un 100%, K-562 (leucemia mielógena crónica) con un 97.9%, MCF-7 con un 93.6% (mama dependiente de estrógenos), SKLU-1 (pulmón) en un valor del 98.7%, HCT-15 (colon) con 78.3% y PC-3 (próstata) 74.2%. El complejo **2c** presentó un comportamiento similar a **2a**

para la mayoría de las líneas celulares humanas de cáncer, sin embargo, para HCT-15 el porcentaje de inhibición fue mayor para **2c**.

Los complejos **2d-e** impedidos estéricamente con los fragmentos ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metilo] fueron evaluados a una concentración de (0.5  $\mu$ M), dichos compuestos presentaron mayor potencia, en comparación a sus análogos **2a-c**. El complejo **2e** mostró una elevada actividad citotóxica en casi todas las líneas celulares a excepción de PC-3 (próstata). Mientras el compuesto **2d** se presentó selectividad hacia las líneas U-251 (glía del sistema nervioso central) y K-562 (leucemia mielógena crónica).<sup>19</sup>

Cabe destacar que los complejos **2a-e** no presentan actividad citotóxica significativa hacia la línea celular humana de cáncer PC-3 (próstata). Con base en lo anterior, se observa, en general, que la potencia está dada en función del tipo de sustituyente unido al centro metálico en el siguiente orden: bis[(trimetilsilil)metilo] > ciclohexilo > fenilo > butilo > octilo. En este sentido, la homologación de la cadena en los complejos **2a-b** disminuye la citotoxicidad de los complejos, asimismo, la presencia del fragmento ciclohexilo en el compuesto **2d** confiere mayor potencia, en comparación al derivado de difenilestaño **2b**, lo cual sugiere que el aumento del impedimento estérico alrededor del átomo de estaño es fundamental para la optimización. Finalmente, la introducción del fragmento bis[(trimetilsilil)metilo] proporciona la mayor potencia por aumento tanto del impedimento estérico como de la lipofilia del correspondiente complejo.<sup>19, 49</sup> Los resultados del cernimiento primario de la actividad antiproliferativa se pueden observar en la *Tabla 11.4.1.1*,

**Tabla 11.4.1.1.** Actividad citotóxica de los compuestos **2a-e**. Donde U-251: glía del sistema nervioso central, PC-3: próstata, K-562: leucemia mielógena crónica, HCT-15: colon, MCF-7: mama dependiente de estrógenos y SKLU: pulmón.

Compuesto	Concentración	% de inhibición en crecimiento celular						
		U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	
 <p> <b>2a</b> R= <i>n</i>-Bu  <b>2b</b> R= <i>n</i>-Oct  <b>2c</b> R= Ph  <b>2d</b> R= Cy  <b>2e</b> R= CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> </p>	<b>2a</b>	1 μM	100	74.2	97.9	78.3	93.6	98.7
	<b>2b</b>	10 μM	75.2	62.4	57.4	62.1	85.7	82.15
	<b>2c</b>	1 μM	100	74.3	98.6	90.7	100	100
	<b>2d</b>	0.5 μM	91	53.8	93	65.5	78.6	81.7
	<b>2e</b>	0.5 μM	96	56.9	91	86.3	96.6	85.1

Por último, podría realizarse la actividad citotóxica en líneas de FGH (cultivo primario de fibroblastos gingivales humanos) o en COS-7 (línea celular de riñón de mono) que son células no cancerosas para medir la selectividad citotóxica en células sanas y posteriormente seleccionar qué compuestos y para qué líneas celulares se podría determinar la IC<sub>50</sub>.

### 11.5 Evaluación de la capacidad antioxidante mediante la técnica 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH).

El actual trabajo evalúa la capacidad antioxidante de un compuesto usando el método del radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH).

Los radicales libres son protagonistas de numerosas enfermedades que provocan reacciones en cadena, estas reacciones solo son eliminadas por la acción de otras moléculas llamadas antioxidantes, las cuales son compuestos que pueden inhibir o retardar la oxidación de otras moléculas inhibiendo la iniciación y/o propagación de las reacciones en cadena de los radicales libres.<sup>65</sup>

Distintas investigaciones han hecho hincapié en diversos complejos de organoestaño (IV), presentan actividad antioxidante.

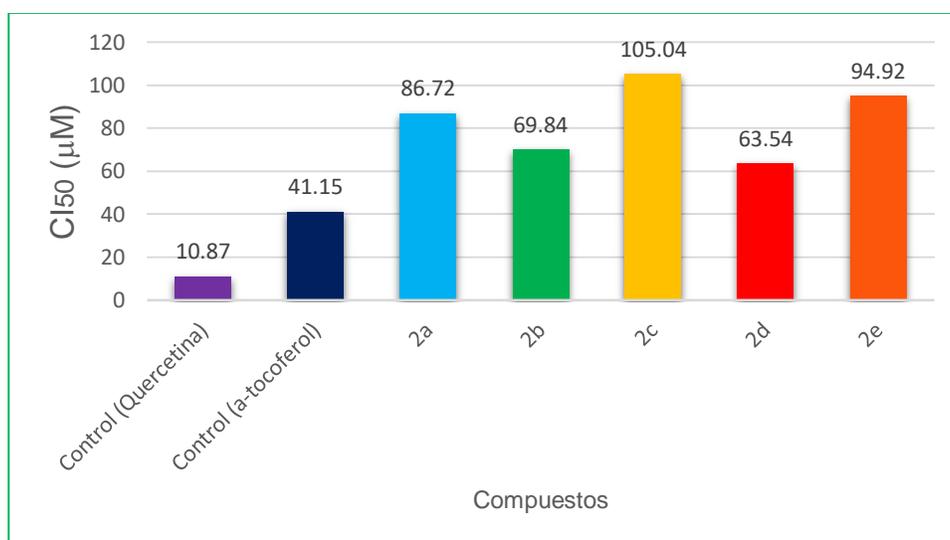
En este trabajo se describe la actividad antioxidante de los complejos **2a-e**, los cuales tienen un fragmento de piridoxal, el cual, de acuerdo a la literatura posee actividad antioxidante.<sup>19, 35</sup>

### 11.5.1 Actividad antioxidante de los complejos de piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina derivados de dibutil-, dioctil-, difenil-, dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV).

Para los compuestos **2a-e** se realizó el estudio de la actividad antioxidante y un cernimiento biológico a 1  $\mu$ M, 10  $\mu$ M y 100  $\mu$ M. Posteriormente se sometió a 37° sin presencia de luz y se calculó el porcentaje (%) de inhibición del DPPH. A partir de ello se buscó calcular  $CI_{50}$  (*Tabla 11.5.1.1*), que es la cantidad de antioxidante necesario para disminuir la concentración inicial de DPPH al 50%, donde los valores representan el promedio de tres experimentos independientes (n=3). Los detalles de la metodología general se pueden consultar en la sección A.3 del *Anexo de pruebas biológicas*.

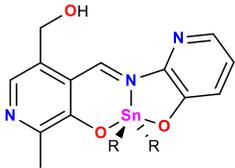
Según lo descrito por Ramos y colaboradores,<sup>66</sup> consideran de alto potencial antioxidante aquellos compuestos con valores menores a 30  $\mu$ g/mL, con moderado potencial aquellos compuestos ubicados en un rango entre 30  $\mu$ g/mL y 100  $\mu$ g/mL y de bajo potencial antioxidante aquellos con un  $IC_{50}$  por encima de 100  $\mu$ g/mL. De acuerdo a lo observado en el *Gráfico 11.5.1.1*, los compuestos **2a-b** y **2d-e** mostraron un moderado potencial antioxidante, siendo los complejos **2b** y **2d** los que presentaron una mejor actividad antioxidante de la serie. Sin embargo, su actividad fue menor en comparación al  $\alpha$ -tocoferol, lo cual los hace menos viables como agentes antioxidantes. El compuesto **2c** presentó un bajo potencial antioxidante con una  $CI_{50}$  de 105.04  $\mu$ M. Este resultado sugiere que el único donador de protones para el radical libre que presenta el DPPH, es el grupo hidroximetilo del residuo de piridoxal que presentan los complejos, lo cual podría ser la causa de que la  $CI_{50}$  de estas moléculas sea elevada.

De acuerdo, a los resultados anteriores la actividad antioxidante de los complejos **2a-e** está dada en función del fragmento orgánico unido al átomo de estaño dada en el siguiente orden: ciclohexilo > octilo > butilo > bis[(trimetilsilil)metilo] > fenilo. De acuerdo a los resultados anteriores la homologación de la cadena proporciona un aumento en la potencia para los complejos **2a-b**. Así mismo, al comparar los complejos **2c-d** se aprecia que el aumento en la actividad antioxidante es proporcional al impedimento estérico. Finalmente, para el complejo **2e** con el fragmento bis[(trimetilsilil)metilo] es el compuesto que presentó menor potencia, en tanto, el compuesto **2c** fue inactivo.



**Gráfico 11.5.1.1.** Representación de la concentración inhibitoria cincuenta (CI<sub>50</sub>) de los compuestos **2a-e**.

**Tabla 11.5.1.1.** Concentración inhibitoria cincuenta ( $IC_{50}$ ) de los compuestos **2a-e**. Los valores representan el promedio de tres experimentos independientes ( $n= 3$ )  $\pm$  error estándar de la media.

	Compuestos	$CI_{50}$ ( $\mu M$ )
 <p data-bbox="496 585 659 688"> <b>2a</b> R= <i>n</i>-Bu  <b>2b</b> R= <i>n</i>-Oct  <b>2c</b> R= Ph  <b>2d</b> R= Cy  <b>2e</b> R= CH<sub>2</sub>Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> </p>	<b>Control (Quercetina)</b>	10.87 $\pm$ 0.40
	<b>Control (a-tocoferol)</b>	41.15 $\pm$ 0.14
	<b>2a</b>	86.72 $\pm$ 14.43
	<b>2b</b>	69.84 $\pm$ 16.31
	<b>2c</b>	105.04 $\pm$ 4.31
	<b>2d</b>	63.54 $\pm$ 12.83
	<b>2e</b>	94.92 $\pm$ 8.19

## 12. CONCLUSIONES

### 12.1 Conclusiones generales

- i. Se sintetizaron cinco compuestos de tipo diorganoestaño (IV) derivados de ligantes tridentados derivados de piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina; obteniendo rendimientos moderados (61-92%) en síntesis de un solo paso.
- ii. No se logró aislar el ligante puro derivado del piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina, lo cual se pudo corroborar por medio de cromatografía en capa fina y RMN de  $^1\text{H}$ .

### 12.2 Conclusiones particulares

- i. La caracterización de los complejos mediante conductividad, espectroscopía UV-Vis, IR, RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{119}\text{Sn}$ , así como por espectrometría de masas, permitió establecer su estructura.
- ii. Los valores de desplazamiento químico en RMN de  $^{119}\text{Sn}$  sugiere que en disolventes no coordinantes se observan especies pentacoordinadas, mientras que en disolventes coordinantes se aprecian estructuras hexacoordinadas.
- iii. La difracción de rayos-X de monocristal para el complejo **2a** mostró una estructura molecular con número de coordinación cinco con una geometría predominantemente de pirámide de base cuadrada distorsionada.
- iv. La toxicidad en el modelo de *Artemia salina* está en función de la naturaleza del sustituyente unido al átomo de estaño. Siendo los compuestos estéricamente más impedidos **2d-e**, los más activos.
- v. Todos los compuestos presentaron actividad citotóxica frente a las líneas celulares de cáncer humano U-251 (glía del sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y SKLU-1 (pulmón), donde la potencia de los complejos de organoestaño (IV) está definida por el fragmento orgánico unido al centro metálico y es proporcional al factor estérico. Los complejos **2d-e** con sustituyentes estéricamente impedidos fueron los que

presentaron mayor citotoxicidad, en cambio, al homologar la cadena para los complejos **2a-b** la actividad citotóxica disminuye.

- vi. El estudio de actividad antioxidante por la técnica DPPH mostró que la homologación de la cadena en los complejos **2a-b** aumenta la actividad antioxidante. Para los compuestos **2c-e**, la potencia es proporcional al impedimento estérico. Todos los compuestos, son menos activos que el  $\alpha$ -tocoferol.

### 13. REFERENCIAS

- 1) Abu-Dief, A. M.; Mohamed, Ibrahim M.A.; *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 4, 119-133 (2015).
- 2) Yang, Y.; Hong, M.; Xu, L.; Cui, J.; Chang, G.; Li, D.; Li, Chen-Zhong; *Journal of Organometallic Chemistry*. 804, 48-58 (2016).
- 3) Cleiton, M.; Daniel, L.; Modolo, L. V.; Alves, R.; De Resende, M. A.; Martins, C.V.B.; De Fátima, A.V B; *Journal of Advanced Research*. 2, 1-8 (2015).
- 4) Shujah, S.; Muhammad, N.; Shah, A.; Ali, S.; *Journal of Organometallic Chemistry*. 741-742, 59-66 (2013).
- 5) Yousif, E.; Majeed, A.; Al-sammarrae, K.; Salih, N.; Salimon, J.; Abdullah, B.; *Arabian Journal of Chemistry*. 10, S1639-S1644 (2017).
- 6) More, G.; Raut, D.; Aruna, K.; Bootwala, S, *Journal of Saudi Chemical Society*. 21, 954-964 (2017).
- 7) Mun, L.; Mohd, H.; Shin, K.; Nurestri, S.; Malek, A.; Mun, K; *Inorganica Chimica Acta*. 406, 272-278 (2013).
- 8) Shujah, S.; Rehman, Z.; Muhammad, N.; Ali, S.; Khalid, N.; Nawaz, M.; *Journal of Organometallic Chemistry*. 696,2772-2781 (2011).
- 9) Batra, N.; Malhotra, N.; Assija, S.; *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 6, 194-200 (2014).
- 10) Kumar-Dubey, R.; Pratap-Singh, A.; A-Patil, S; *Inorganica Chimica Acta*; 410, 39-45 (2014).
- 11) Vanelli, Á.; Serafini, V.; *El cirujano y el manejo multidisciplinario del cancer*. Asociación Argentina de Cirugía, Argentina (2014), 1a Ed. (pp. 29-75).
- 12) Karp, C.G.; *Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments*, McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A de C.V, (2011) 6th Ed; (pp 650-681).
- 13) Malik, M. A.; Dar, O. A.; Gull, P.; Wani, M. Y; Hashmi, A. A.; *MedChemComm*. 9, 409–436 (2018).

- 14) Granados-García, M.; Arrieta-Rodríguez, O.G.; Hinojosa-Gómez, J.; *Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia*; El Manual Moderno, S.A de C.V, México (2016), Ed; (pp 1-50).
- 15) Solidoro, S, A; *Apuntes de Cancerología*; Fundación peruana de cáncer, Perú (2005), 2a Ed (pp 37-121)
- 16) Nath, M.; Vats, M.; Roy, P.; *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 148, 88–100 (2015).
- 17) Dilruba, S.; Kalayda, G.V.; *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 77, 1103–1124 (2016).
- 18) Rehman, W.; Yasmeen, R.; Rahim, F.; Waseem, M.; Guo, C.; Hassan, S.; Rashid,U.; Ayub, K.; . *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 164, 65–72 (2016).
- 19) Galván-Hidalgo, J. M.; Ramírez-Apan, T., Nieto-Camacho, A.; Hernández-Ortega, S.; Gómez, E.; *Journal of Organometallic Chemistry*. 848, 332–343 (2017).
- 20) Wheate, N. J.; Walker, S.; Craig, G. E.; Oun, R.; *Dalton Transactions*. 39, 8113–8127 (2010).
- 21) Abu-Dief, A. M.; Mohamed, I. M. A; *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 4, 119–133 (2015).
- 22) Ortiz-Martínez M., *Síntesis y caracterización de complejos organometálicos del tipo carboxilatos de estaño (IV). Evaluación de su efecto bystander in vitro*. (Tesis de Maestría). Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Nuevo León. Nuevo León (2012), pp 8-17.
- 23) Vinay-Kumar, K.; Sunand, K.; Ashwini, K.; Suresh-Kumar, P.; Vishnu, S.; Samala, A.; *International Journal of Innovative Pharmaceutical Sciences and Research*. 3, 10–16 (2014).
- 24) Arjmand, F.; Parveen, S.; Tabassum, S.; Pettinari, C.; *Inorganica Chimica Acta*. 423, 26–37 (2014).
- 25) Davies, A. G.; Gielen, M.; Pannel, K. H.; Tiekink E. R. T.; (2008), *Tin Chemistry. Fundamentals, Frontiers, and Application*, John Wiley and Sons (pp 1- 45)

- 26) Harbison, R. D, Johnson D. R, *Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology*, Tin, (2015). (pp 247-252).
- 27) Gasser, G.; Ott, I.; Metzler-Nolte, N.; *Journal of Medicinal Chemistry*. 54, 3-25. (2011).
- 28) Liu, K.; Yan, H.; Chang, G.; Li, Z.; Niu, M.; Hong, M.; *Inorganica Chimica Acta*. 464, 137–146 (2017).
- 29) Rehman, W.; Badshah, A.; Khan, S.; Tuyet, L. T. A.; *European Journal of Medicinal Chemistry*. 44, 3981–3985 (2009).
- 30) Jaiswal, N.; *International Journal of ChemTech Research*. 10, 495-499 (2017).
- 31) Gerasimchuk, N.; Maher, T.; Durham, P.; Domasevitch, K. V.; Wilking, J.; Mokhir, A.; *Inorganic Chemistry*. 46, 7268-7284. (2007).
- 32) Tabassum, S.; Yadav, S.; Arjmand, F.; *Inorganica Chimica Acta*. 423, 38–45 (2014).
- 33) Casini, A.; Messori, L.; Orioli, P.; Gielen, M.; Kemmer, M.; Willem, R.; *Journal of Inorganic Biochemistry*. 85, 297–300 (2001).
- 34) Casas, J. S.; Couce, M. D.; Sordo, J.; *Coordination Chemistry Reviews*. 256, 3036–3062 (2012).
- 35) Mukherjee, N.; Podder, S.; Mitra, K.; Majumdar, S.; Nandi, D.; Chakravarty, A.R.; *Dalton Transactions*. 47, 823–835 (2017).
- 36) Paquette, L. A. *Fundamentos de Química Heterocíclica*, Limusa, Columbus, Ohio, (1987). 1a Ed, (pp 225-260).
- 37) Wade, L. G.; *Química Orgánica, Volumen 2*, Pearson Education, México (2011), 7ª Ed, (pp. 1158–1161).
- 38) Chithiraikumar, S.; Neelakantan, M. A.; *Journal of Molecular Structure*. 1108, 654–666 (2016).
- 39) Mostafa, S. I.; Abd El-Maksoud, S. A.; *Monatshefte fur Chemie*. 129, 455–466 (1998).
- 40) Sztanke, K.; Maziarka, A.; Osinka, A.; Sztanke, M.; *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 21, 3648–3666 (2013).

- 41) Sheeran, D.J.; Mertes, K.B; *Journal of the American Chemical Society*. 112, 1055-1061, (1990)
- 42) Rehman, W.; Haq, S.; Rahim, F.; Khan, S.; Wassem, M.; Nawaz, M.; Abid, O.U.R.; Qursehi, M.T.; Guo, C.Y.; *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 51, 115–118 (2017).
- 43) Malhotra, R.; Ravesh, A.; *Der Pharma Chemica*. 9 (21), 10-16 (2017).
- 44) Ahlawat, A., Asija, S., Singh, N. *Asian Journal of Chemistry*. 29, 669-674 (2017).
- 45) Hu, L.; Wang, Hui.; Xia, T.; Fang, B.; Shen, Y.; Zhang, Q.; Tian, X.; Zhou, H.; Wu, J.; Tian, Y.; *Inorganic Chemistry*. 57, 6340–6348 (2018).
- 46) Mohamed, G.G.; Zayed, M.A.; Abdallah, S.M.; *Journal of Molecular Structure*. 979, 62-71 (2010).
- 47) Leovac, V. M.; Jevtović, V. S.; Jovanović, L. S; Bogdanović, G. A.; *Journal of the Serbian Chemical Society*. 70, 393–422 (2005).
- 48) Ramírez-Jiménez, A.; Gómez, E.; Hernández, S.; *Journal of Organometallic Chemistry*. 694, 2965–2975 (2009).
- 49) Galván-Hidalgo J.M, Síntesis, caracterización y actividad citotóxica de complejos organometálicos de estaño (IV) y rutenio (II) derivados de ligantes fisiológicamente activos. (Tesis de Doctorado). Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México (2016); pp 1-62, 89-139, 208-262.
- 50) Geary, W.G. *Coordinaton Chemistry Reviews*. 7, 81-122 (971).
- 51) Günzler, H.; Gremlich, H.U. (2002) *In IR Spectroscopy. An Introduction*; Wiley-VCH GmbH & Co: Weinheim, Chapter 6. pp 171-245.
- 52) Holecek, J.; Nadvornik, M.; Handlir, K.; *Journal of Organometallic Chemistry*. 241, 177-184 (1983).
- 53) Holecek, J.; Nadvornik, M.; Handlir, K.; *Journal of Organometallic Chemistry*. 315, 299-308 (1986).
- 54) Otera, J.; *Journal of Organometallic Chemistry*. 221, 57-61 (1981).
- 55) Holecek, J.; Lycka, A.; Handlir, K.; Nadvornik, M.; *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. 55, 1193-1207 (1990).

- 56) Galván-Hidalgo, J.M.; Gómez, E.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Hernández-Ortega, S.; *Medicinal Chemistry Research*. 24, 3621-3631 (2015).
- 57) Chan, G.M.; Gómez, E.; Gómez-Vidales, V.; Toscano, R. A.; Alvarez-Toledano, C.; *Journal of Coordination Chemistry*. 68, 206-219 (2015).
- 58) Galván-Hidalgo, J.M.; Chans, G.M.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Hernández-Ortega, S.; Gómez, E.; *Applied Organometallic Chemistry*. 31, e3704 (2017).
- 59) Addison, A.W.; Rao, T.N.; Reedijk, J.; Van Rijn, J.; Verschoor, G.C.; *Journal of the Chemical Society. Dalton Transactions*. 0, 1349-1356 (1984).
- 60) Huheey, E. J.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L.; *Química Inorgánica, Principios de estructura y reactividad*. 4th ed.; Oxford University Press, México, D.F., (2005); pp 318-319, 365-369, 664.
- 61) Steiner, T. *Angewandte Chemie International*. 41, 48-76 (2002).
- 62) Mendoza N. *Farmacología Médica*, Editorial Médica panamericana S.A de C.V. México (2008), p106.
- 63) Rajabi, S.; Ramazani, A.; Hamidi, M.; Naji, T.; *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 23:20, 1-6 (2015).
- 64) Saldaña, P.F.; Alcocer, V.H.; Lerdo de Tejada, B.A.; Gómez, M.A.; (2002). *Calidad del agua en colectores de la ciudad de Puebla y la aplicación de análisis de toxicidad*. Memorias. XXVIII Congreso Interamericano de Ingeniería Sanitaria y Ambiental.
- 65) Ramos-Llica, E.; Castañeda-Castañeda, B.; Ibañez-Vásquez, L. A.; *Revista de la Academia Peruana de Salud* 15(1):42-46 (2008).
- 66) Ramos A.; Vizoso, A.; Piloto, J.; García, A.; Rodríguez, C.A.; Rivero, R.; *Journal of ethnopharmacology*. 87: 241-246 (2003).
- 67) Roldán-Marchán D.; *Síntesis de complejos de estaño (IV) derivados de bencimidazoles y piridinas, con el propósito de explorar su posible actividad citotóxica y tóxica* (Tesis de licenciatura). Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, (2018), pp 112-116.

- 68) Ramírez-Jiménez A.; *Síntesis de complejos penta y heptacoordinados mono y dinucleares con ligantes tipo base de Schiff y carboxilatos que contienen dibutil, difenil y dimetilestano (IV)* (Tesis de Maestría), Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, (2009), pp 143-148.
- 69) Bustos-Brito, C.; *Complejos mono y dinucleares de dioctilestano (IV): Síntesis, caracterización, y su actividad anti-inflamatoria y anti-oxidante.* (Tesis de Licenciatura), Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, (2009), pp 104-110.

## 14. ANEXO DE PRUEBAS BIOLÓGICAS

### A1. Procedimiento de ensayo de toxicidad en *Artemia salina*

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

La eclosión de los quistes de *Artemia* se inició 48 horas antes de comenzar con el test de toxicidad. El estadio de prueba seleccionado fue el segundo instar larvar de nauplio (48 horas).<sup>67</sup>

Para la caracterización de la cepa se hidrataron 0.5mg de quistes en una copa plástica con 30 mL de agua de mar artificial. La iluminación fue continua durante la eclosión de los quistes. La aireación fue suave y constante para mantener los quistes en suspensión.<sup>67</sup>

Para los complejos **2a-e** se pesaron entre 1.5-2.0 mg. Y se preparó una solución stock a una concentración de 20 mM empleando DMSO (sulfóxido de dimetilo) como disolvente. A partir de la solución stock se prepararon 500  $\mu\text{L}$ , con una concentración de: 200  $\mu\text{M}$ , 20  $\mu\text{M}$  y 2  $\mu\text{M}$ , usando agua desionizada como diluyente.

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

Se reservaron nueve pocillos los cuales se distribuyen de la siguiente manera:

- 3 para la adición de 100  $\mu\text{L}$  de agua salina empleada como control negativo
- 3 para la adición de 100  $\mu\text{L}$  de agua desionizada empleada como control positivo

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

	100 $\mu$ L de agua salina (con artemias) + 100 $\mu$ L de agua salina
	100 $\mu$ L de agua salina (con artemias) + 100 $\mu$ L de agua desionizada
	100 $\mu$ L de agua salina (con artemias) + disolución 200 $\mu$ M = Disolución final 100 $\mu$ M
	100 $\mu$ L de agua salina (con artemias) + disolución 20 $\mu$ M = Disolución final 10 $\mu$ M
	100 $\mu$ L de agua salina (con artemias) + disolución 2 $\mu$ M = Disolución final 1 $\mu$ M

**Esquema A.1.1.** Preparación de las concentraciones a trabajar para cada compuesto para la determinación de toxicidad.

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

Los nauplios se observaron con un microscopio con un aumento de 12.5X. A continuación se agregaron 100  $\mu$ L de etanol:acetona (50:50) a cada pocillo, y se

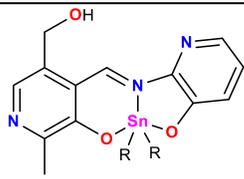
mantuvo a temperatura ambiente por 15 minutos, seguidamente se contó el número total de larvas muertas de cada pocillo.

Para calcular el porcentaje de letalidad, primero se hizo un conteo total de las artemias muertas que hubo en cada pocillo por cada concentración (las cuales se encontraban por triplicado), posteriormente se hizo el conteo total de artemias que había en cada pocillo de cada concentración (las cuales se encontraban por triplicado) y se realizaron las siguientes ecuaciones en el siguiente orden para calcular el % letalidad para cada concentración:

- 1) Artemias vivas = Artemias muertas – Artemias totales
- 2) Artemias acumuladas (1  $\mu\text{M}$ ) =  $\Sigma$  Artemias vivas (1  $\mu\text{M}$ ), Artemias vivas (10  $\mu\text{M}$ ), Artemias vivas (100  $\mu\text{M}$ )
- 3) Artemias acumuladas (10  $\mu\text{M}$ ) =  $\Sigma$  Artemias vivas (10  $\mu\text{M}$ ), Artemias vivas (100  $\mu\text{M}$ )
- 4) Artemias acumuladas (100  $\mu\text{M}$ ) =  $\Sigma$  Artemias vivas (100  $\mu\text{M}$ )
- 5) Artemias muertas acumuladas (1  $\mu\text{M}$ ) =  $\Sigma$  Artemias muertas (1  $\mu\text{M}$ )
- 6) Artemias muertas acumuladas (10  $\mu\text{M}$ ) =  $\Sigma$  Artemias muertas (1  $\mu\text{M}$ ), Artemias muertas (10  $\mu\text{M}$ )
- 7) Artemias muertas acumuladas (100  $\mu\text{M}$ ) =  $\Sigma$  Artemias muertas (1  $\mu\text{M}$ ), Artemias muertas (10  $\mu\text{M}$ ), Artemias muertas (100  $\mu\text{M}$ )
- 8) % Letalidad= (Artemias muertas acumuladas (100  $\mu\text{M}$ ) / (Artemias vivas acumuladas + Artemias muertas acumuladas)) \* 100%

La ecuación 8, se realizó para cada concentración, tal como se muestra en la *Tabla A.1.1*.

**Tabla A.1.1.** Porcentaje de letalidad para cada compuesto a concentraciones de 1  $\mu\text{M}$ , 100  $\mu\text{M}$  y 100  $\mu\text{M}$

 <b>2a</b> R= <i>n</i> -Bu <b>2b</b> R= <i>n</i> -Oct <b>2c</b> R= Ph <b>2d</b> R= Cy <b>2e</b> R= TMST	
Compuesto 2a	
Concentración ( $\mu\text{M}$ )	Letalidad (%)
1	0
10	40
100	100
Compuesto 2b	
Concentración ( $\mu\text{M}$ )	Letalidad (%)
1	0
10	0
100	17.24
Compuesto 2c	
Concentración ( $\mu\text{M}$ )	Letalidad (%)
1	0
10	36.67
100	100
Compuesto 2d	
Concentración ( $\mu\text{M}$ )	Letalidad (%)
1	89.66
10	100
100	100
Compuesto 2e	
Concentración ( $\mu\text{M}$ )	Letalidad (%)
1	0
10	81.25
100	96.55

A partir del % letalidad, se determinaron las concentraciones a utilizar en el siguiente cernimiento para calcular la  $CL_{50}$ .

El compuesto **2b** mostró un % letalidad = 17.24% en 100  $\mu\text{M}$ ; por lo cual se concluyó que su  $CL_{50}$  era mayor a 100  $\mu\text{M}$ , por cual sólo se realizó el siguiente cernimiento para los compuestos **2a, c, d y e**.

Se realizó la metodología utilizada para el cernimiento primario; las concentraciones finales a utilizar en cada pocillo se calcularon en 1/4 de logaritmos, las cuales fueron para cada compuesto:

**2a:** 100  $\mu\text{M}$ , 56.23  $\mu\text{M}$ , 31.62  $\mu\text{M}$ , 17.78  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$ , 5.62  $\mu\text{M}$  y 3.16  $\mu\text{M}$

**2c:** 100  $\mu\text{M}$ , 56.23  $\mu\text{M}$ , 31.62  $\mu\text{M}$ , 17.78  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$ , 5.62  $\mu\text{M}$  y 3.16  $\mu\text{M}$

**2d:** 31.62  $\mu\text{M}$ , 17.78  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$ , 5.62  $\mu\text{M}$  y 3.16  $\mu\text{M}$

**2e:** 100  $\mu\text{M}$ , 56.23  $\mu\text{M}$ , 31.62  $\mu\text{M}$ , 17.78  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$ , 5.62  $\mu\text{M}$  y 3.16  $\mu\text{M}$

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

## **A2. Procedimiento para ensayo de citotoxicidad por técnica de sulforrodamina B (SRB)**

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

Las líneas celulares humanas de cáncer utilizadas son las siguientes:

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

Las líneas celulares humanas de cáncer con las que se trabajó tienen distinto tiempo de duplicación y con base a ello se estableció la densidad del inóculo. Estas líneas forman parte del panel NCI (National Cancer Institute, USA) y, se adaptaron al medio de cultivo RPM1-1640 (Medio Roswell Park Memorial Institute), adicionado con suero fetal bovino al 10%, una solución de antibióticos-antimicóticos (100x, Gibco) al 1% y 2 mM de glutamina.<sup>49</sup>

**Tabla A.2.1.** Tiempo de duplicación de las líneas celulares utilizadas

Línea celular	Procedencia	Tiempo de duplicación (H)	Células / pozo
U-251	Glioblastoma	25.4	7500
PC-3	Próstata	28.7	7500
K-562	Leucemia mielogénica crónica	19	5000
HCT-15	Colon	18.1	10000
MCF-7	Mama	25.6	5000
SKLU-1	Pulmón	24.5	10000

Con excepción de la línea celular humana de cáncer K-562, las restantes se adhieren a las botellas de cultivo y para cosecharlas se adicionó 1 ml de tripsina-EDTA al 0.25%.

Una vez que se desprendieron del sustrato plástico de la botella de cultivo, se les adicionó 5 ml de medio de cultivo para inactivar la tripsina. Las células en suspensión se depositaron en tubos cónicos y se sometieron a centrifugación durante 2 minutos, una vez formado el paquete celular se adicionó medio de cultivo para la resuspensión del mismo.

El conteo de células se llevó a cabo en un contador de células BIO-RAD TC20 automatizado, mezclando 10  $\mu$ L de la suspensión celular con 10  $\mu$ L de azul de tripano al 4%, un colorante orgánico supravital que permite distinguir las células viables y las no viables.<sup>49</sup>

El contador proporcionó el número de células viables por ml y de esta manera se ajustó el volumen de células que se depositaron en 100  $\mu$ L/pozo a la densidad referida en líneas anteriores.

Para llevar a cabo los ensayos se utilizaron microplacas de plástico de 96 pozos. Cada placa se inoculó con dos líneas celulares por triplicado y se preincubó por 24 horas a 37°C en una atmósfera de 5% de CO<sub>2</sub> en el aire y 100% de humedad relativa. Para realizar un cernimiento primario de los compuestos, se utilizó una concentración de 1  $\mu$ M en el pozo y todas las muestras se solubilizaron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 20 mM.

Después de la preparación de las muestras a probar se agregaron 100 µL de medio con su respectiva concentración de compuesto, incubando las microplacas por 48 horas bajo las condiciones de incubación descritas con anterioridad. Al finalizar el período de incubación se procedió a la fijación de los cultivos *in situ*, añadiendo 50 µL ácido tricloroacético (TCA) frío al 50%, y se incubó durante 60 minutos a 4°C.<sup>49</sup> Una vez concluido el tiempo de incubación, se desechó el sobrenadante lavando las placas tres veces con agua destilada, dejándolas secar a temperatura ambiente. El teñido de las células fijadas al sustrato del pozo, se realizó agregando a cada pozo 100 µL de una solución de sulforrodamina B al 0.4% de ácido acético por 30 minutos a temperatura ambiente, la SRB no unida se removió con lavados con ácido acético al 1% y la placa se dejó secar a la interperie durante 24 horas. A las placas teñidas se les agregó 100 µL de una solución amortiguadora de (hidroximetil)aminometano (TRIS) de 10 mM y se agitaron durante 10 minutos para favorecer la disolución del complejo. Por último, se midió la densidad óptica (DO) en un lector de microplacas (BIOTEK) a una longitud de onda de 515 nm.<sup>49,68</sup> Los datos se procesaron obteniéndose el promedio de la DO de los tres pozos por línea celular humana de cáncer tratados con el compuesto (DOt), los tres pozos tratados con sulfóxido de dimetilo (DOc) y dos pozos testigo, que corresponden a aquellos que no contienen células, es decir, sólo medio de cultivo con el compuesto (DObg). Adicionalmente se manejan tres pozos tratados con DMSO (DOc), y corresponden a aquellos que no contienen células, pero sí el DMSO (DObg). El porcentaje de inhibición de la proliferación celular (% IC) se calculó con la ecuación:<sup>49,63</sup>

$$\%IC = 100 - (DOt - DObg / DOc - DObg) * 100$$

### A3. Procedimiento de actividad antioxidante por técnica de DPPH

Para cada ensayo se preparó en un matraz completamente cubierto en papel aluminio la solución del radical libre 1,1-difenil-2-picril-hidrazilo (DPPH<sup>•</sup>) a 100  $\mu$ M en metanol grado analítico. El volumen a preparar depende de la cantidad de muestras a evaluar y subsiguientemente se transfirió a un frasco ámbar cubierto con papel aluminio para evitar su rápida degradación.<sup>65,66</sup>

Para los complejos **2a-e** se pesaron entre 1.5-2.0 mg. A partir del peso molecular y el peso obtenido se hizo la relación para tener una solución stock de 500  $\mu$ l con una concentración de 20 mM empleando sulfóxido de dimetilo (DMSO) como disolvente. A partir de la solución stock se prepararon tres alícuotas de 500  $\mu$ L con una concentración de: 4  $\mu$ M, 40  $\mu$ M y 400  $\mu$ M usando etanol de grado analítico como disolvente. Una vez preparadas las soluciones, se tomaron tres alícuotas de 50  $\mu$ L por triplicado de cada concentración, las cuales se adicionaron en cada pocillo (como se muestra en el *Esquema 14.3.1*) de una placa con 96 pocillos, cada pocillo está definido por un número 1-12 (columnas) y una letra A-H (filas); donde se les añadió 150  $\mu$ l de una disolución de DPPH 133.33  $\mu$ M hasta alcanzar una concentración de 1  $\mu$ M, 10  $\mu$ M y 100  $\mu$ M de cada disolución del compuesto y una disolución final de DPPH de 100  $\mu$ M.

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

	200 $\mu$ L EtOH
	150 $\mu$ L EtOH + 150 $\mu$ L disolución correspondiente 4 $\mu$ M, 40 $\mu$ M, 400 $\mu$ M
	150 $\mu$ L EtOH + 150 $\mu$ L disolución DPPH 100 $\mu$ M
	50 $\mu$ L disolución 4 $\mu$ M + 150 mL disolución DPPH 133.33 $\mu$ M = 200 $\mu$ L de disolución final de 1 $\mu$ M y disolución final DPPH 100 $\mu$ M
	50 $\mu$ L disolución 40 $\mu$ M + 150 mL disolución DPPH 133.33 $\mu$ M = 200 $\mu$ L de disolución final de 10 $\mu$ M y disolución final DPPH 100 $\mu$ M
	50 $\mu$ L disolución 400 $\mu$ M + 150 mL disolución DPPH 133.33 $\mu$ M = 200 $\mu$ L de disolución final de 100 $\mu$ M y disolución final DPPH 100 $\mu$ M

**Esquema A.3.1.** Preparación de las concentraciones a trabajar para cada compuesto para la determinación de actividad antioxidante.

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

Posteriormente se realizó un promedio para cada concentración de un compuesto y se graficaron los datos en escala logarítmica con fin de determinar un intervalo de confianza de las concentraciones a trabajar para cada compuesto y poder determinar la IC<sub>50</sub>.

A partir de la solución stock se preparó otra solución de 500 µL a una concentración de 200 µM. A partir de esta concentración final se hicieron los cálculos de las concentraciones a trabajar, las cuales se calcularon en cuartos de logaritmos (1/4log) para 200 µL (capacidad con la que se trabaja cada pocillo) añadiéndole una disolución de DPPH 133.33 µM hasta alcanzar el volumen ideal (200 µL). Las concentraciones a trabajar para cada compuesto fueron:

Compuesto **2a**: 562.34 µM, 316.23 µM, 177.83 µM, 100 µM, 56.23 µM, 31.62 µM

Compuesto **2b**: 316.23 µM, 177.83 µM, 100 µM, 56.23 µM, 31.62 µM, 17.78 µM

Compuesto **2c**: 562.34 µM, 316.23 µM, 177.83 µM, 100 µM, 56.23 µM, 31.62 µM

Compuesto **2d**: 177.83 µM, 100 µM, 56.23 µM, 31.62 µM, 17.78 µM, 10 µM

Compuesto **2e**: 177.83 µM, 100 µM, 56.23 µM, 31.62 µM, 17.78 µM, 10 µM

α-tocoferol: 100 µM, 56.23 µM, 31.62 µM, 17.78 µM, 10 µM

Quercetina: 31.62 µM, 17.78 µM, 10 µM, 5.62 µM, 3.16 µM

El proceso se realizó utilizando la misma metodología descrita anteriormente, por triplicado en tres días diferentes.

Los valores representan el promedio de tres experimentos independientes (n= 3) ± error estándar de la media. Los datos se sometieron a un análisis de varianza (ANOVA) seguida de un aprueba de Dunnett para aislar los 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.

La actividad antioxidante se calcula con la fórmula:

$$\% \text{ de reducción} = (C-E/C)*100$$

DPPH se expresa como porcentaje de reducción en donde:

C= DO de control (DPPH 100  $\mu$ M)

E= DO del experimental (mezcla DPPH 100  $\mu$ M + compuesto problema).<sup>69</sup>

## 15. ANEXO ESPECTROSCÓPICO

### Complejo 2a

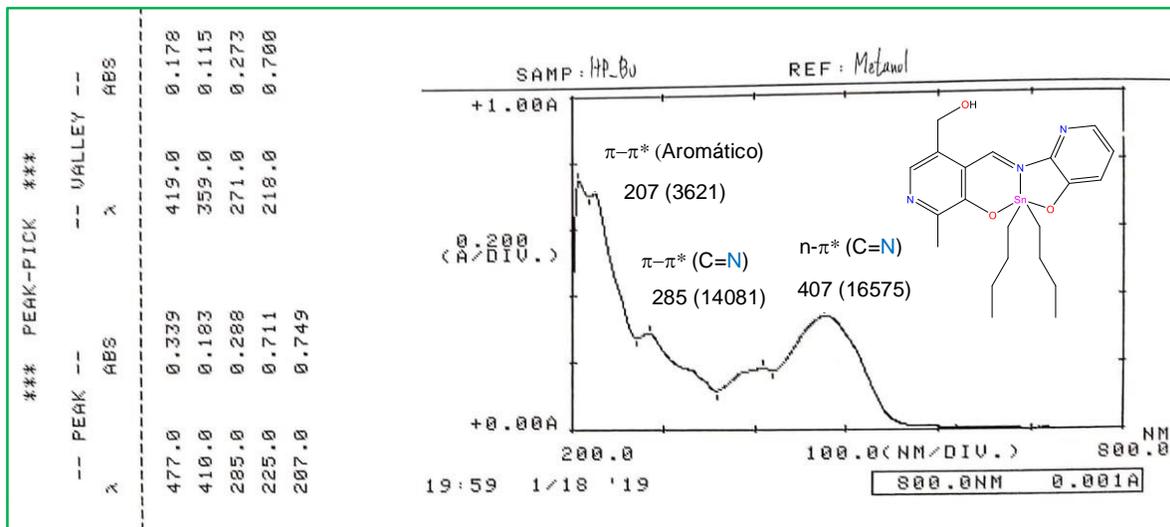


Figura 15.1. Espectro UV-Vis del compuesto 2a

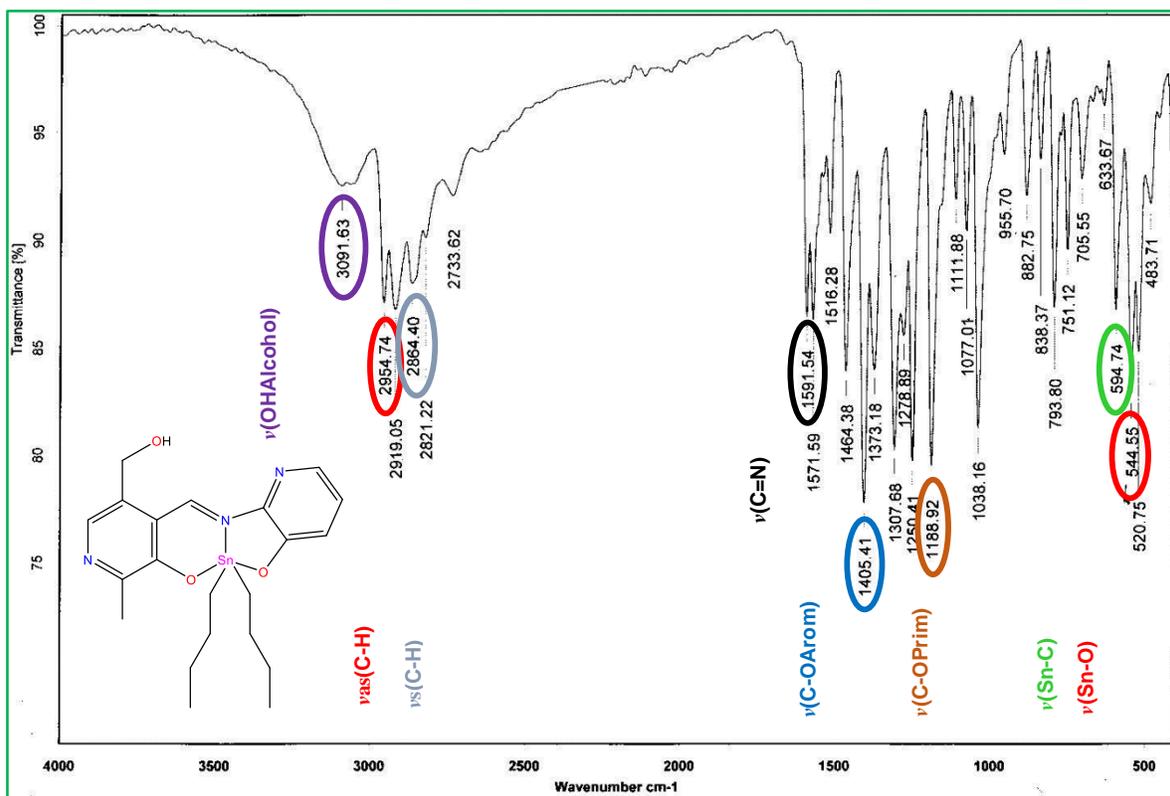


Figura 15.2. Espectro IR [KBr] del compuesto 2a

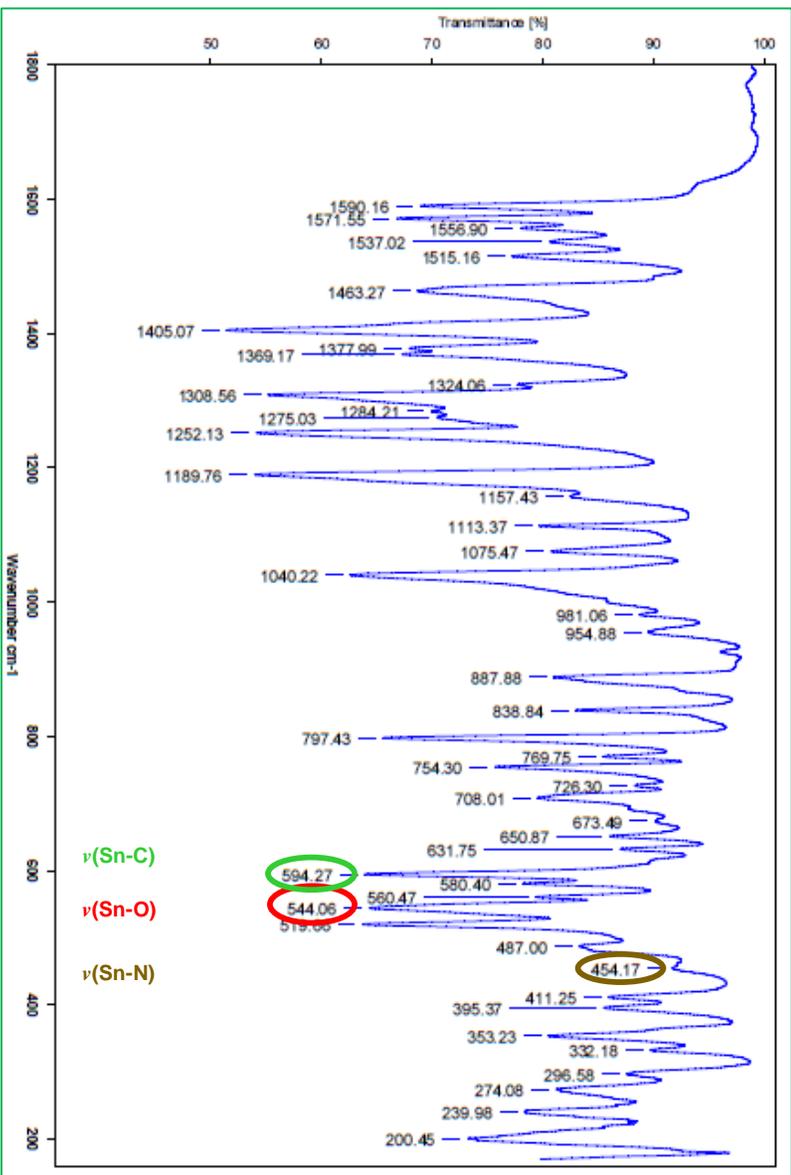


Figura 15.3 Espectro IR [Cs] del compuesto 2a

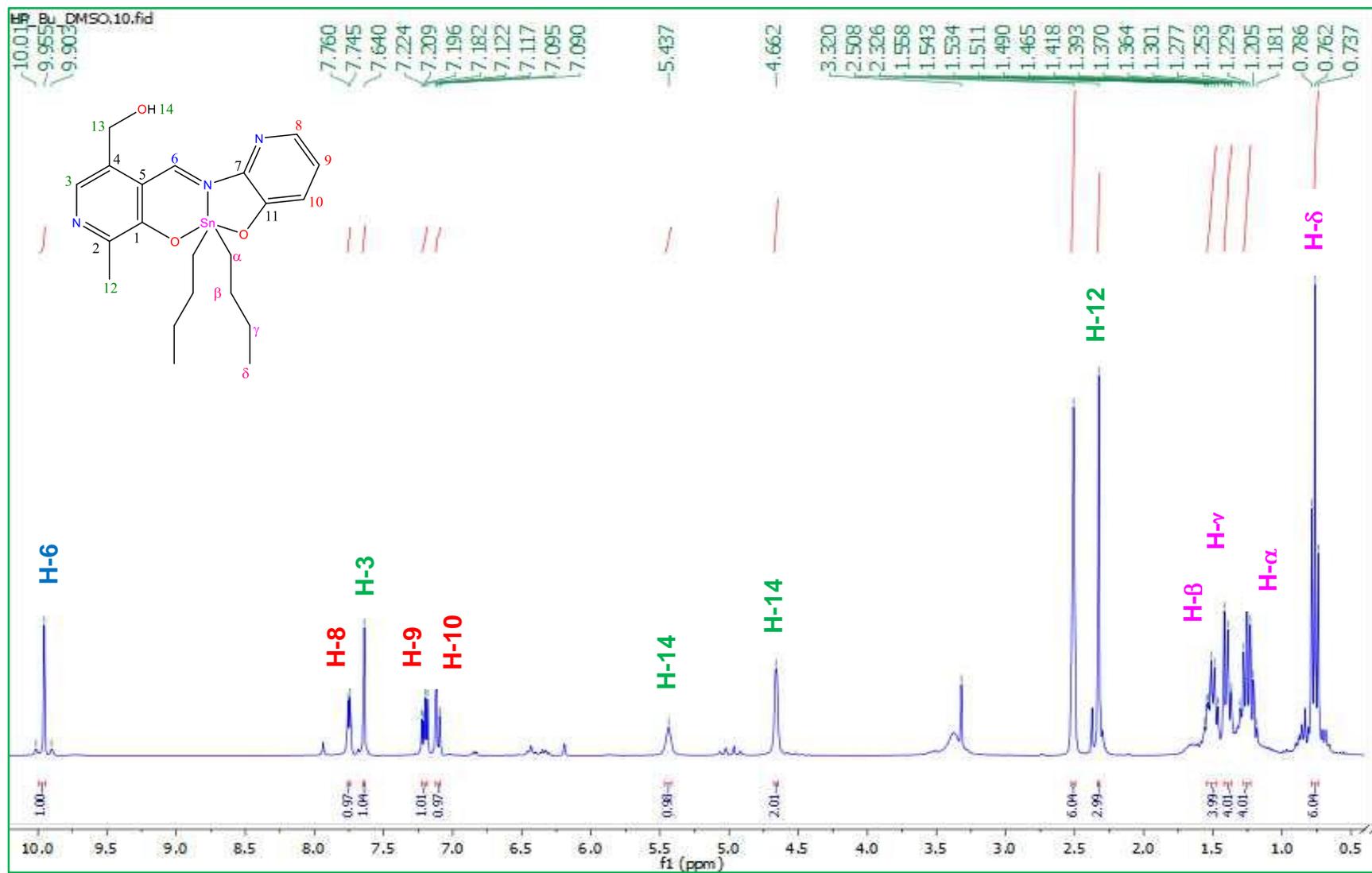


Figura 15.4. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto 2a

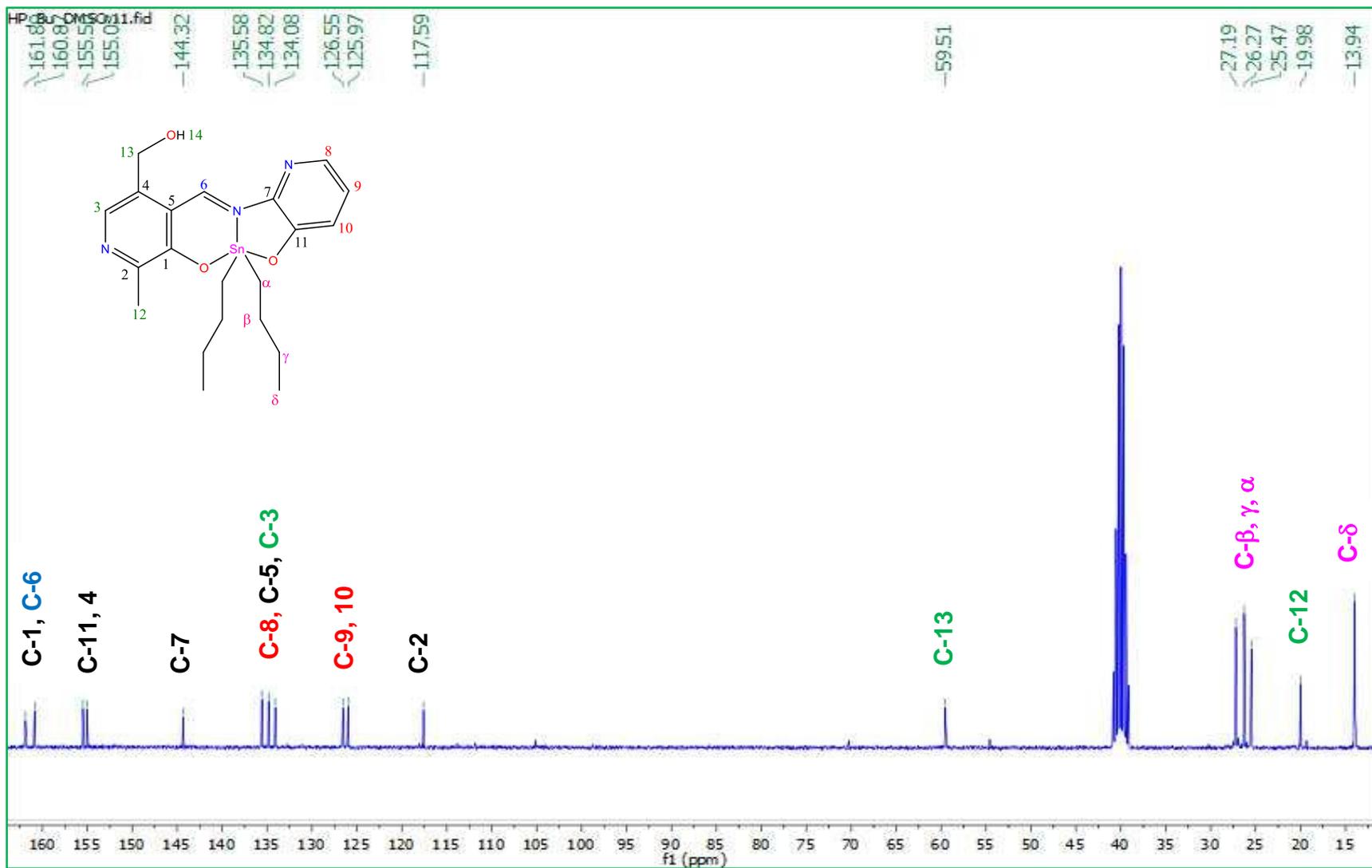


Figura 15.5. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **2a**

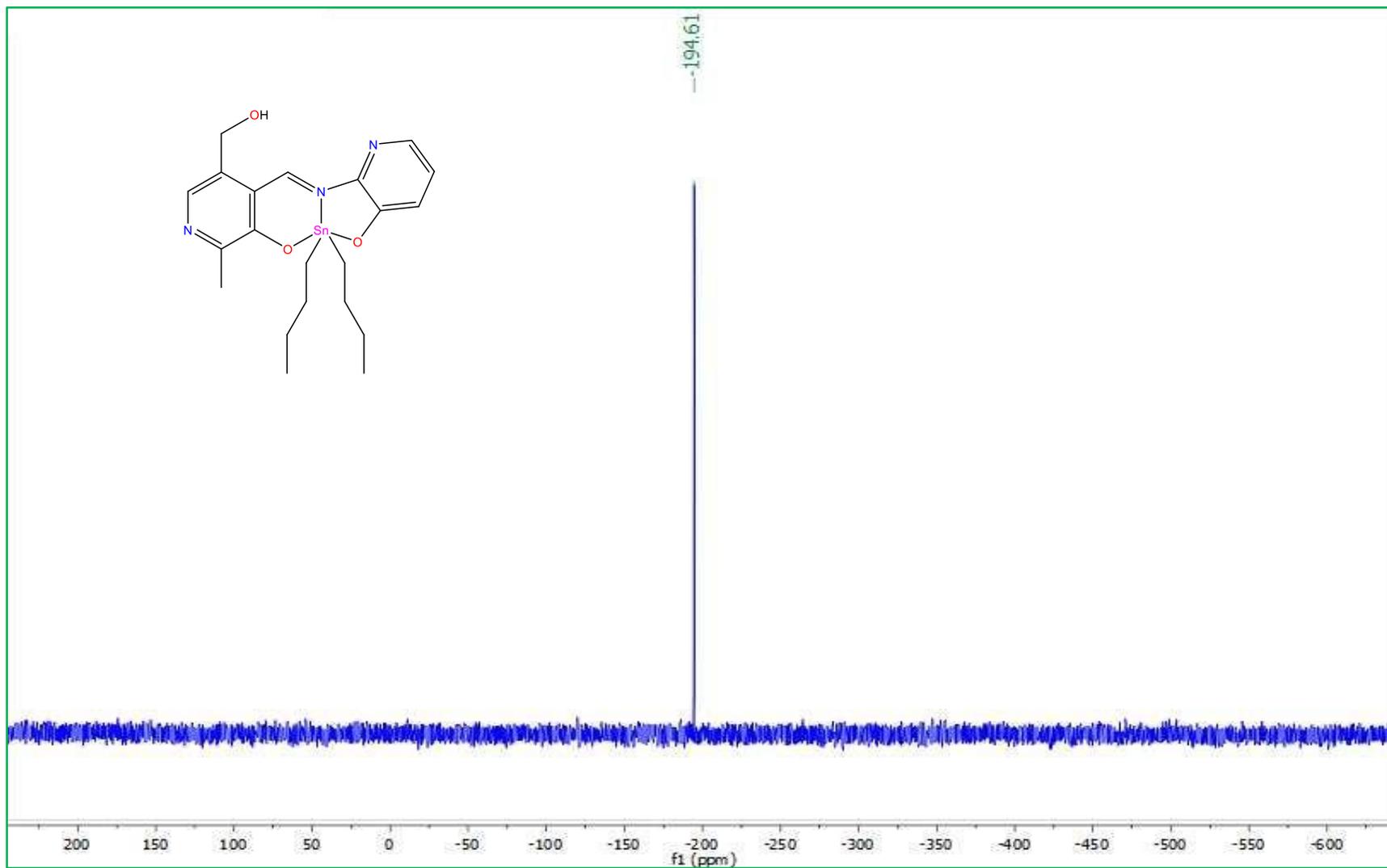


Figura 15.6. Espectro de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto 2a

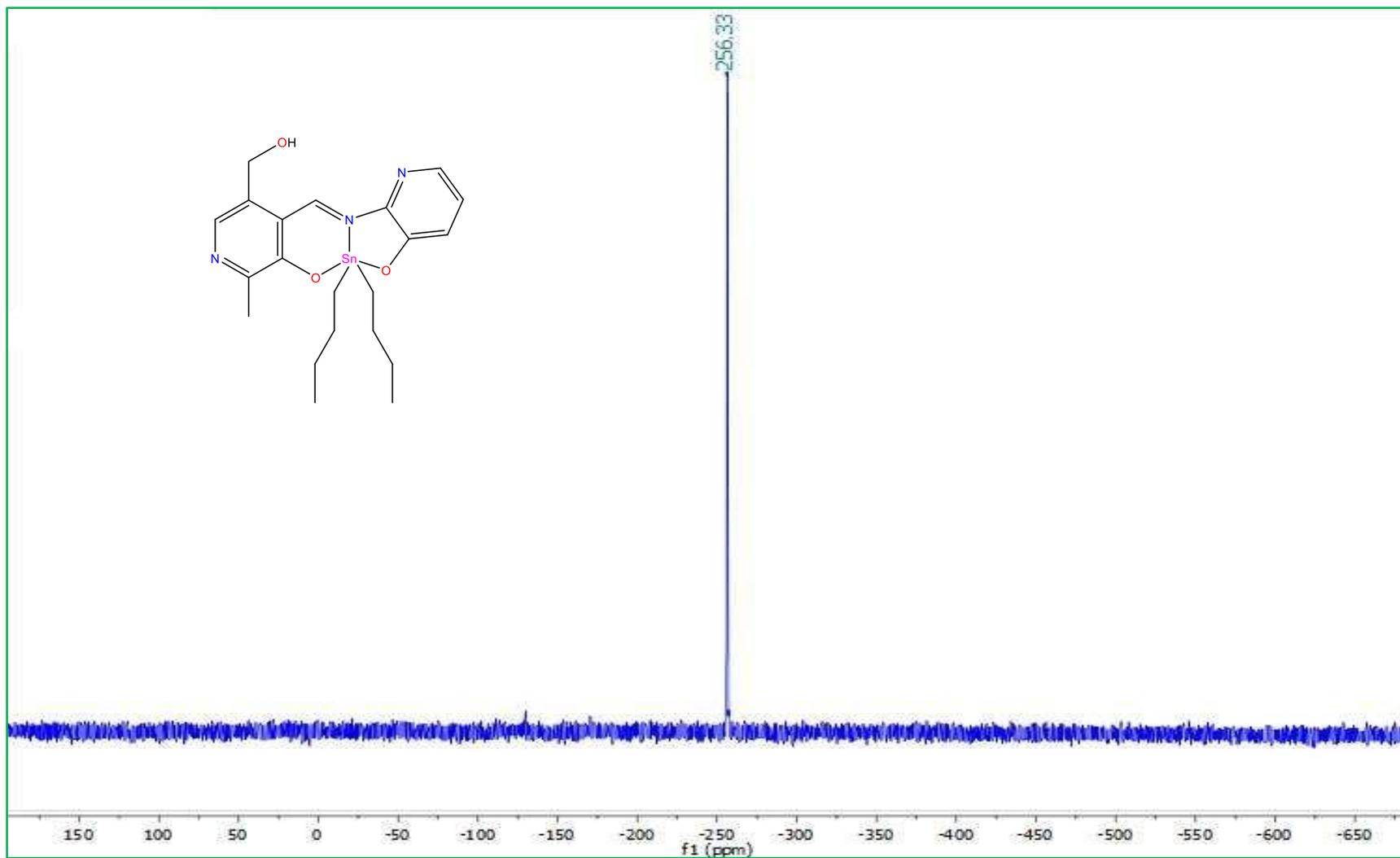


Figura 15.7. Espectro de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  en DMSO del compuesto **2a**

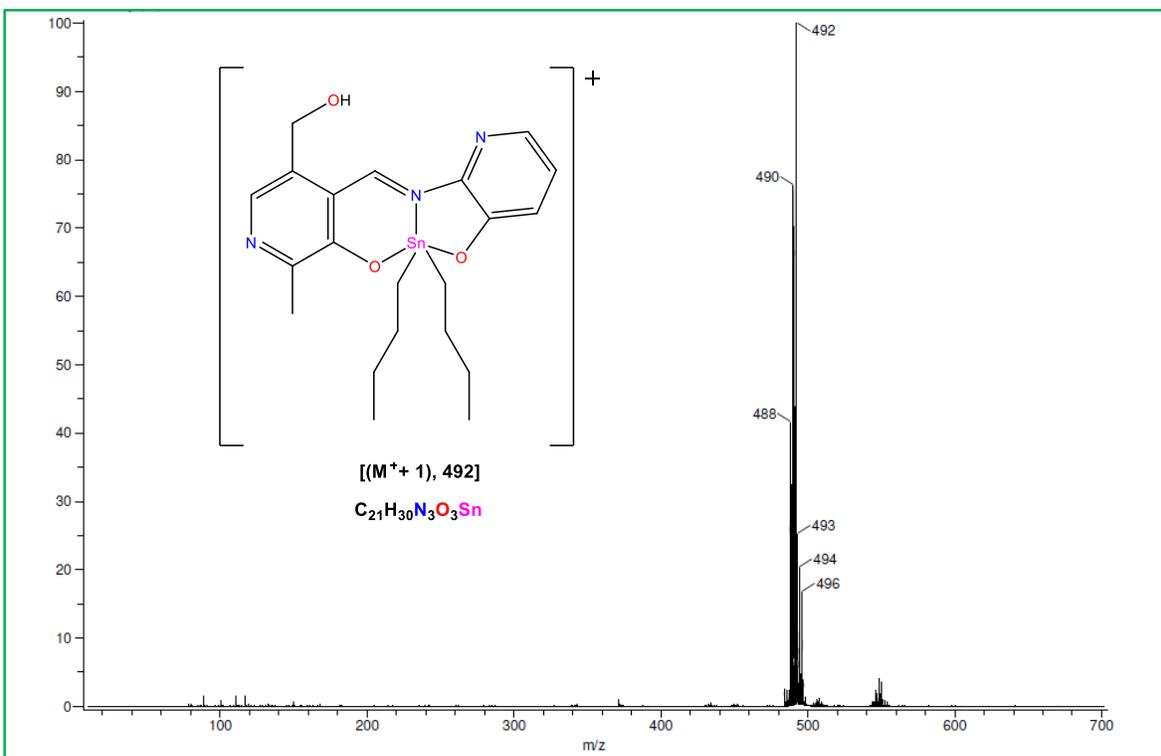


Figura 15.8. Espectro de masas (DART<sup>+</sup>) del compuesto **2a**

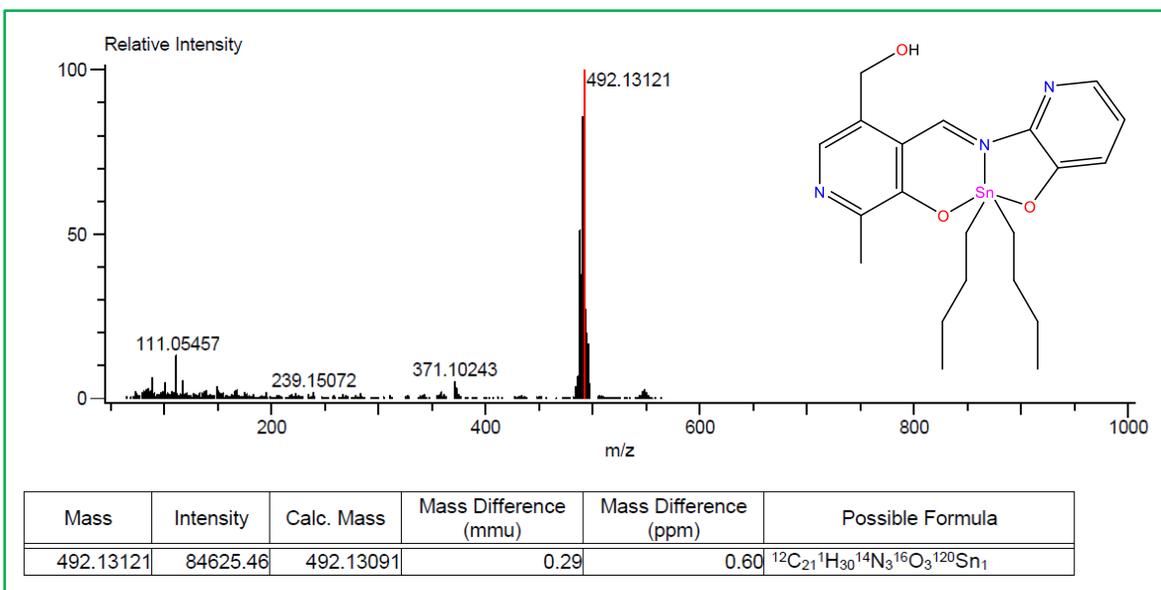


Figura 15.9. Espectro de masas exactas (DART<sup>+</sup>) del compuesto **2a**

## Complejo 2b

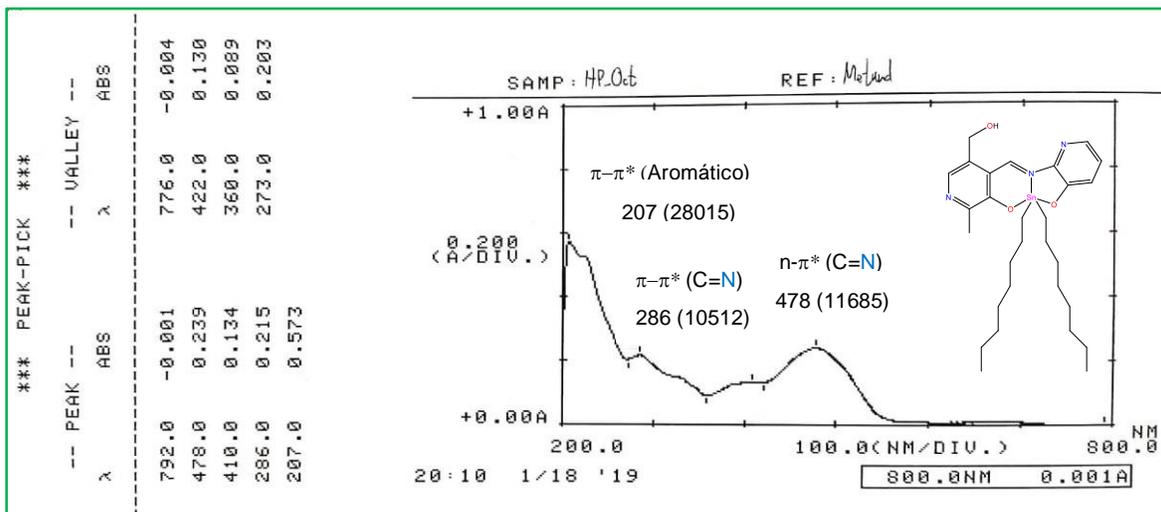


Figura 15.10. Espectro UV-Vis del compuesto 2b

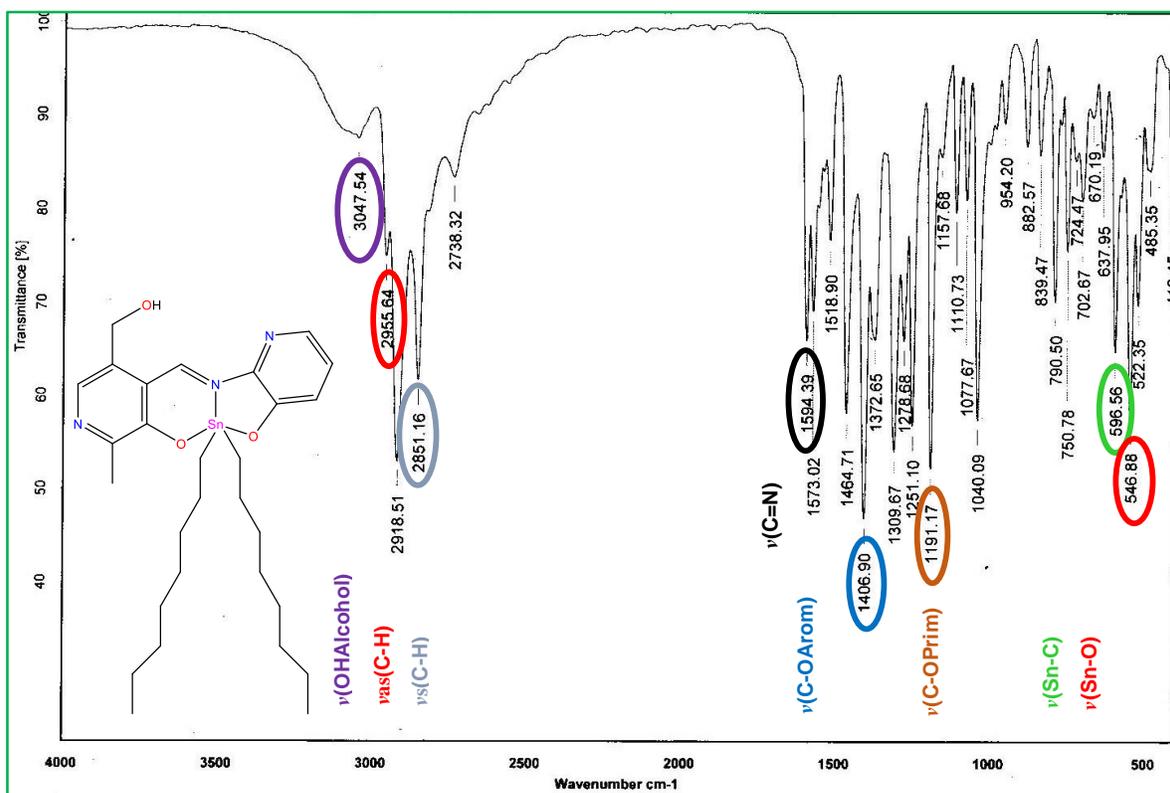


Figura 15.11. Espectro IR [KBr] del compuesto 2b

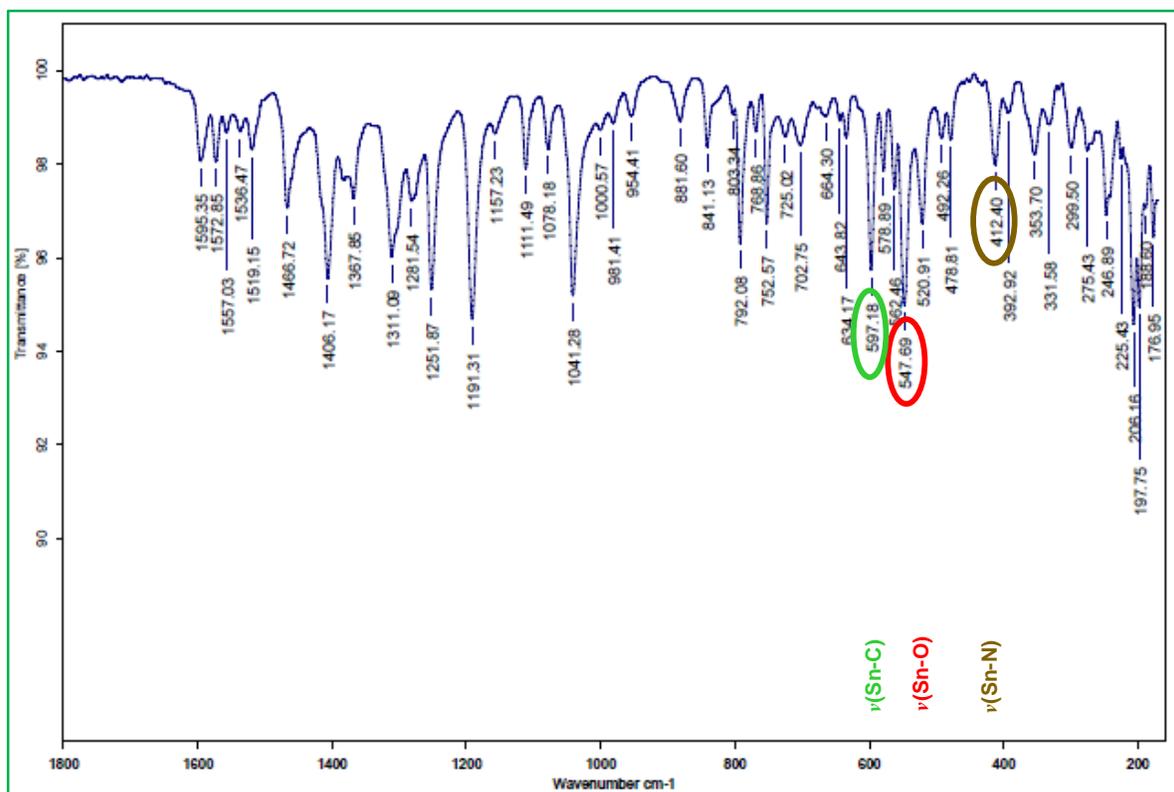


Figura 15.12. Espectro IR [Csl] del compuesto 2b

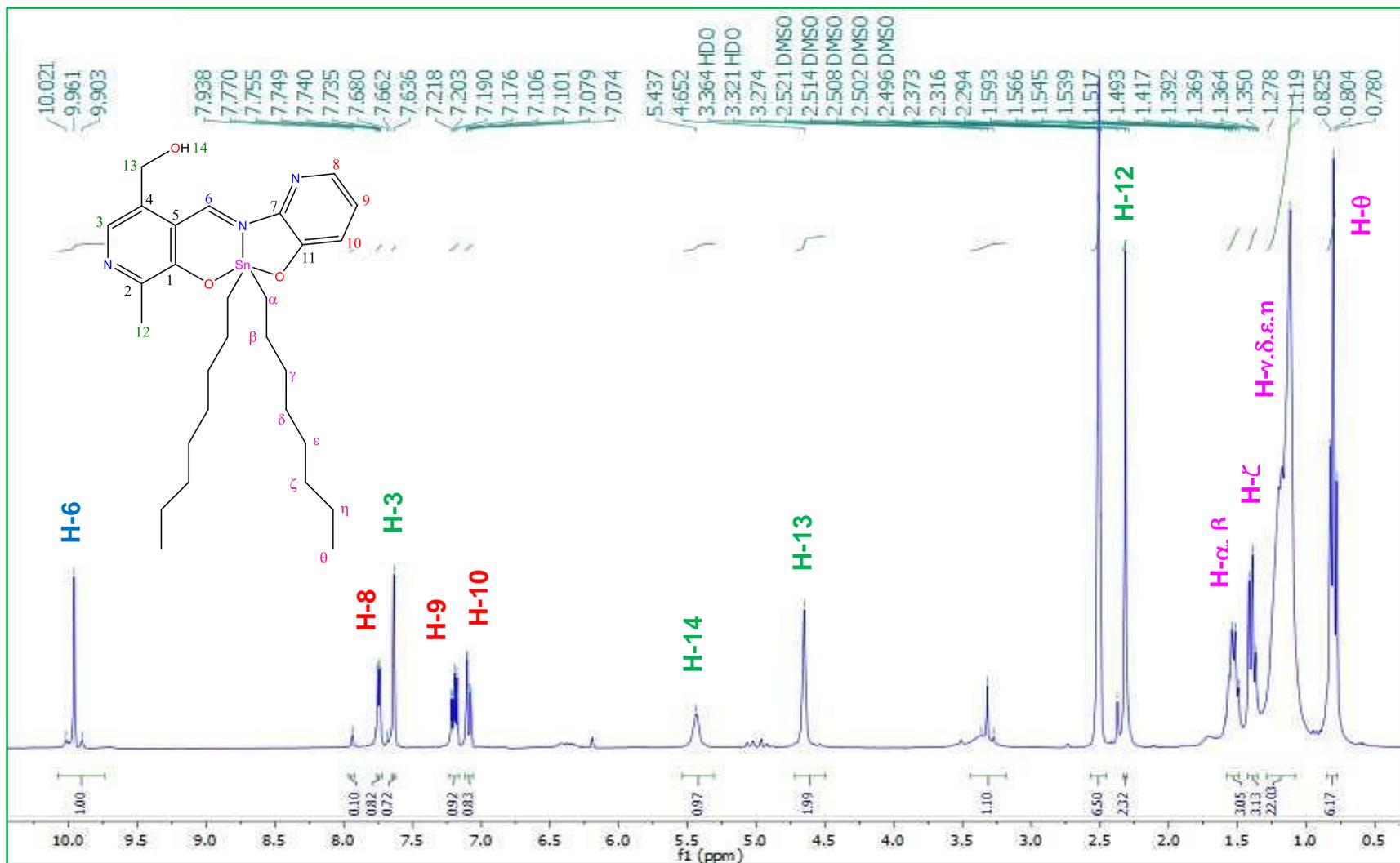


Figura 15.13. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **2b**

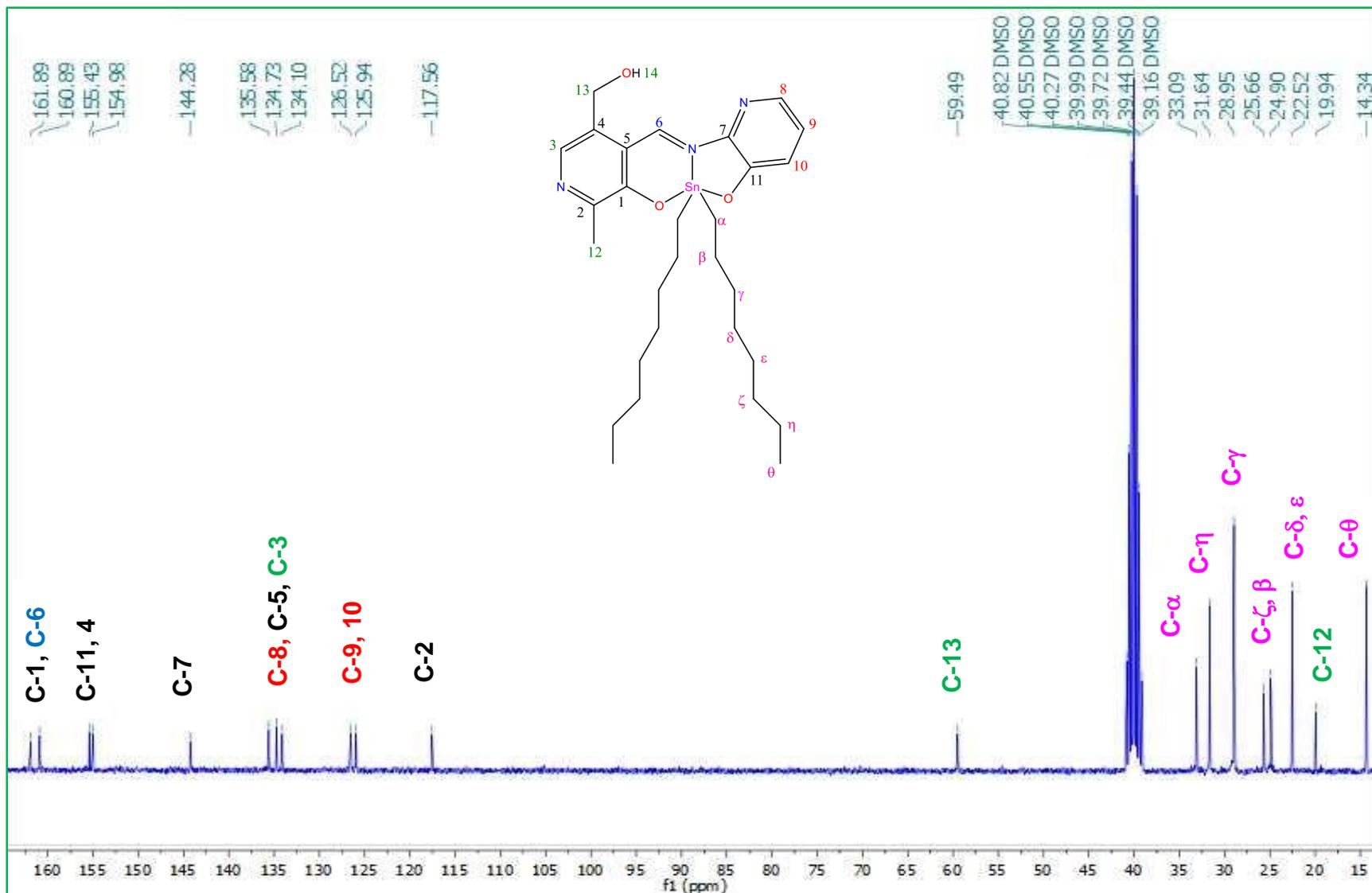


Figura 15.14. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **2b**

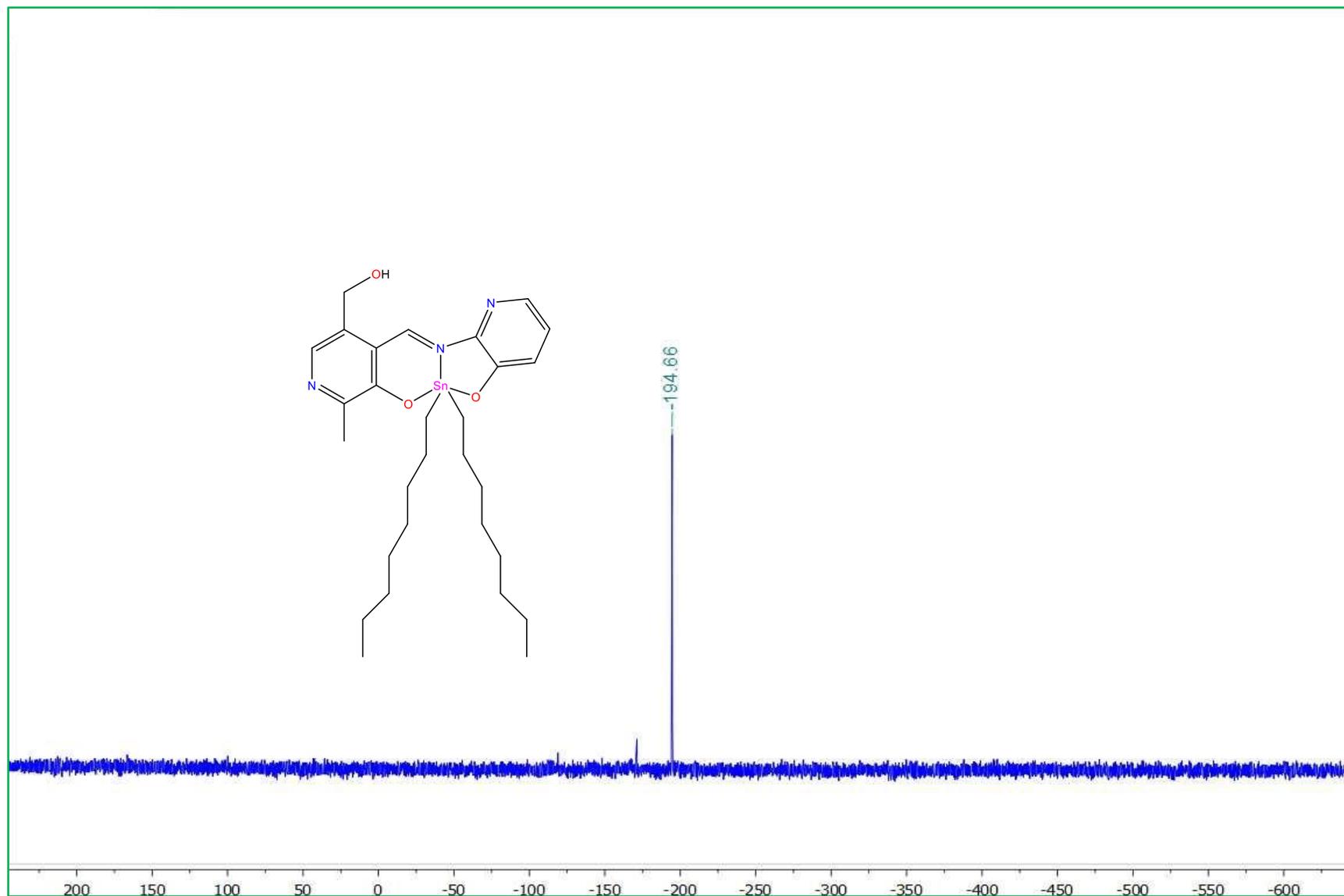


Figura 15.15. Espectro de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **2b**

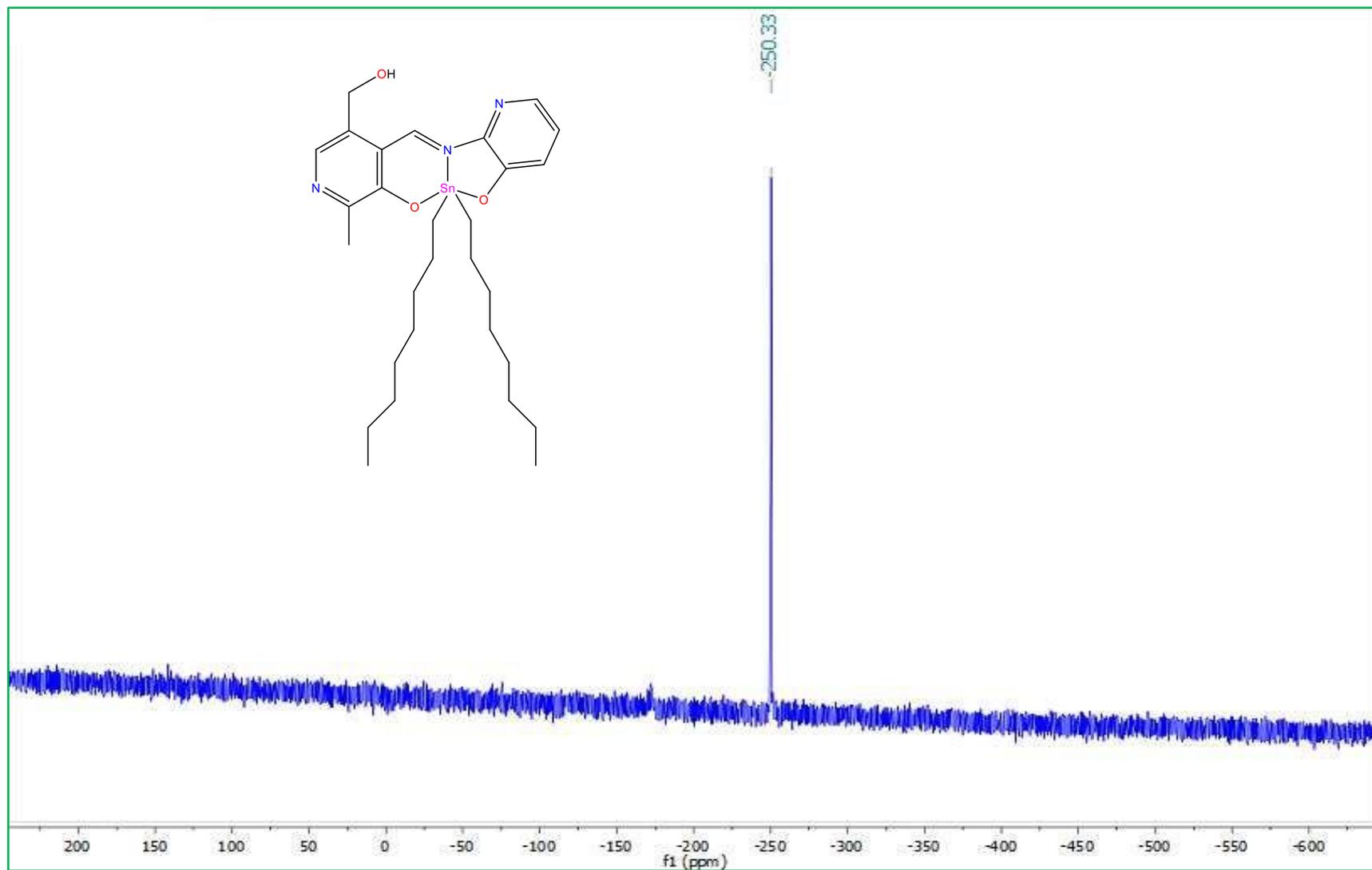


Figura 15.16. Espectro de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  en DMSO del compuesto **2b**

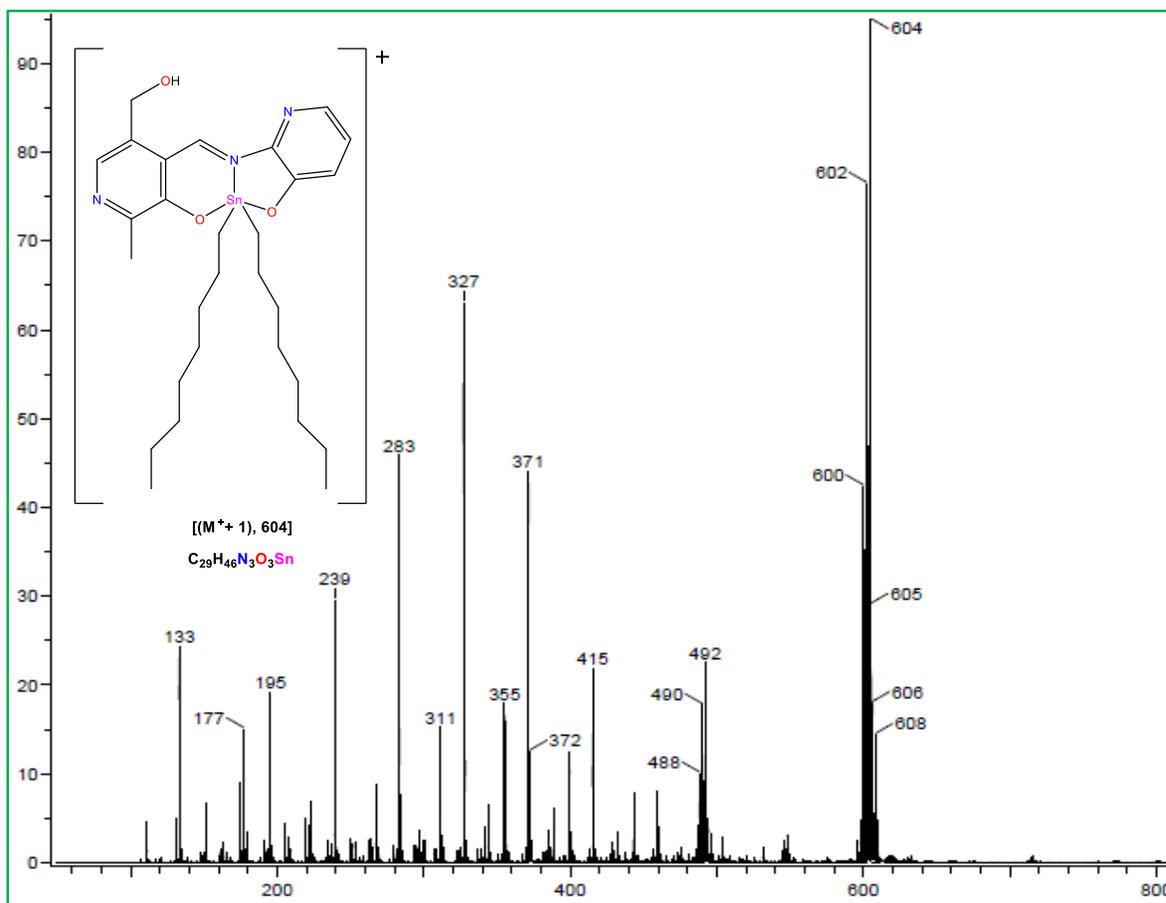


Figura 15.17. Espectro de masas (DART<sup>+</sup>) del compuesto 2b

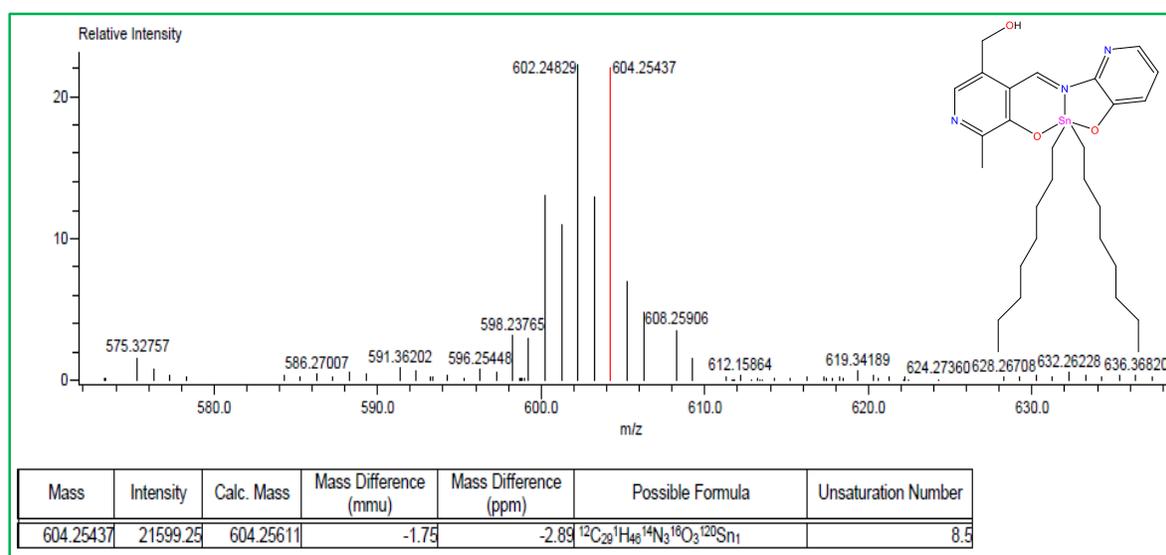


Figura 15.18. Espectro de masas exactas (DART<sup>+</sup>) del compuesto 2b

## Complejo 2c

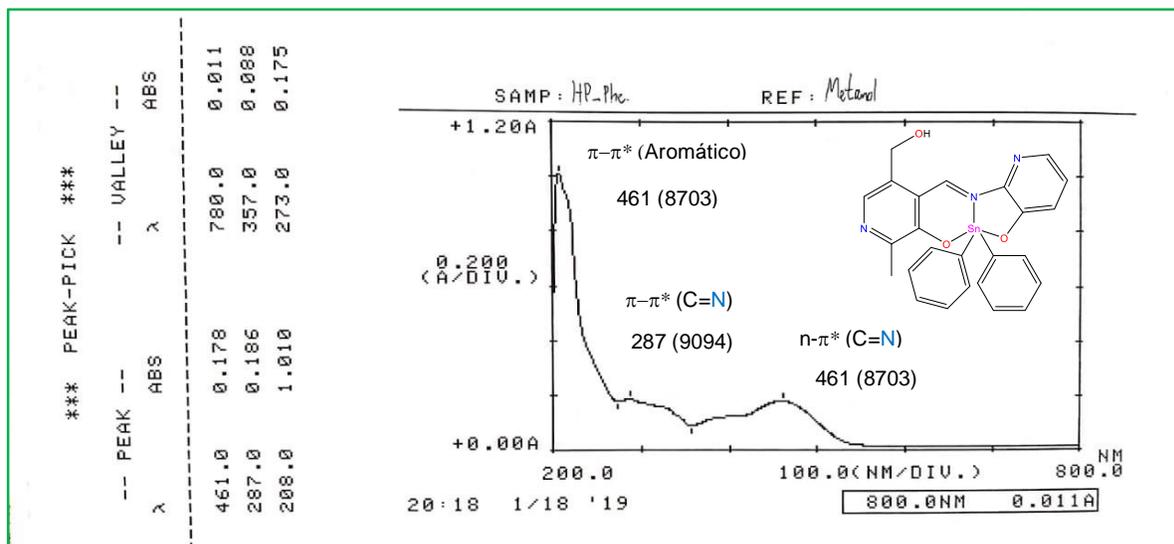


Figura 15.19. Espectro UV-Vis del compuesto 2c

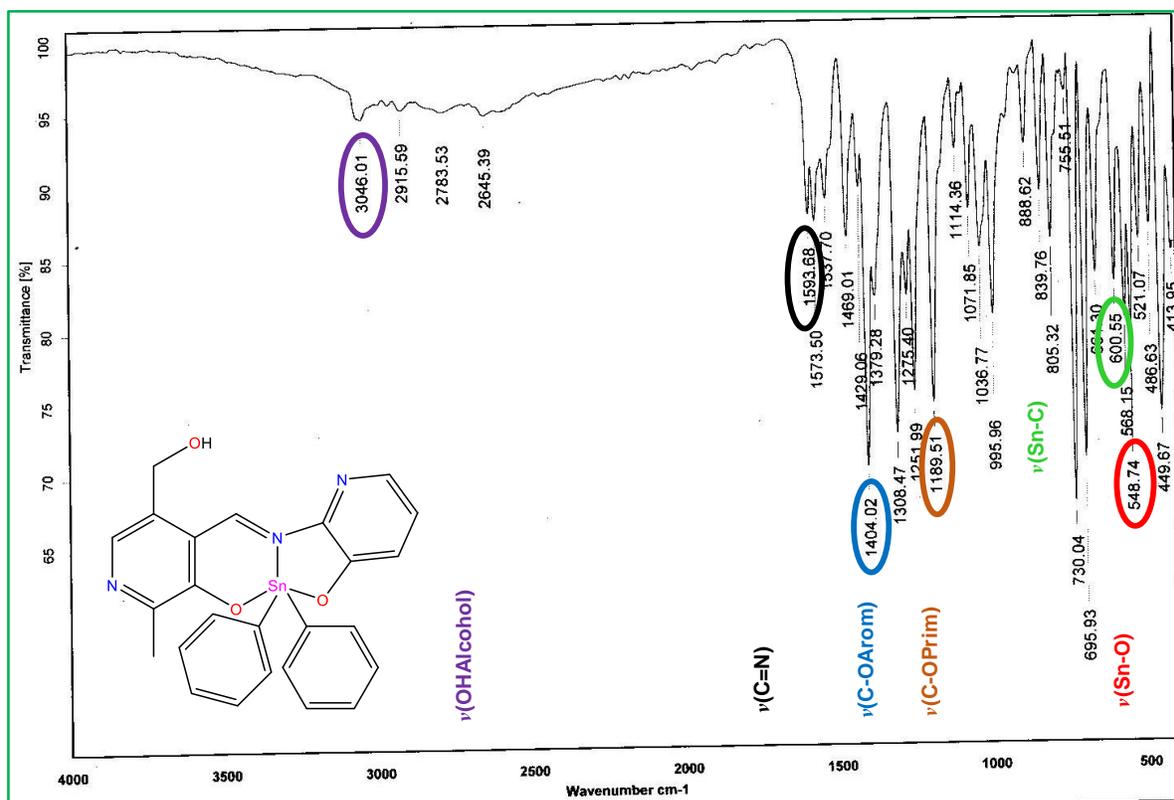


Figura 15.20. Espectro IR [KBr] del compuesto 2c

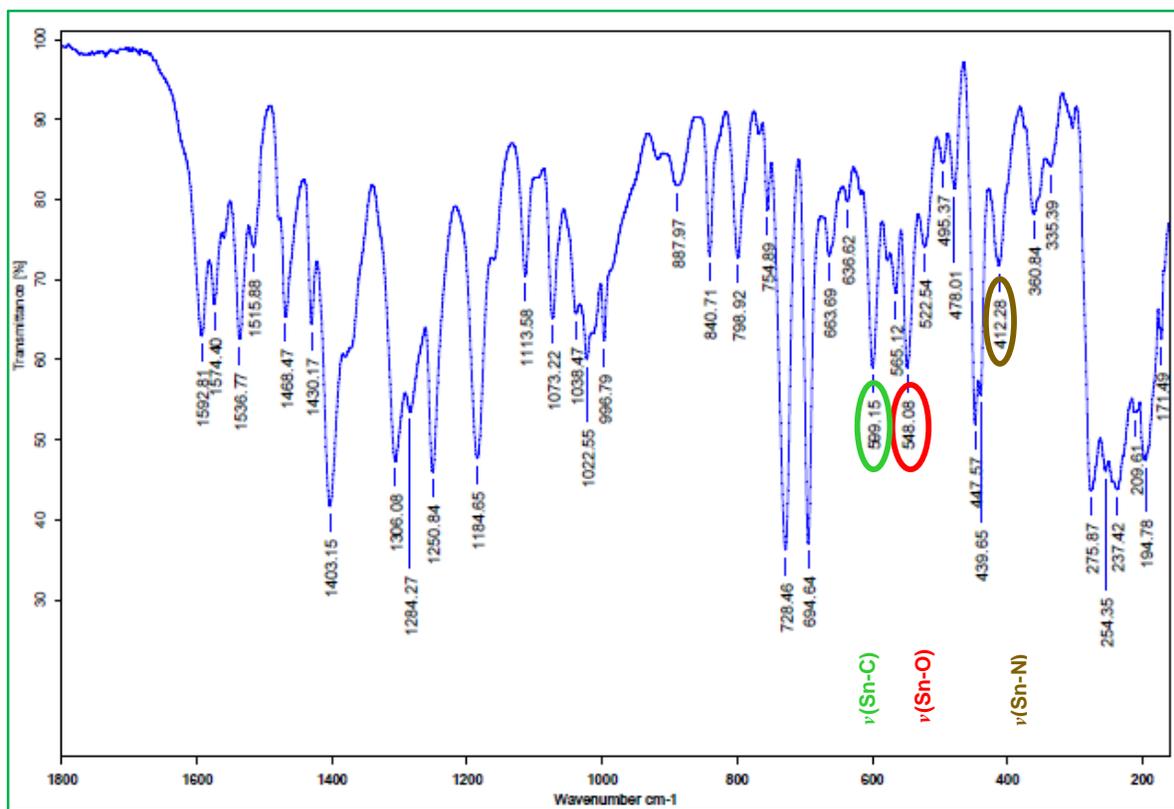


Figura 15.21. Espectro IR [Csl] del compuesto 2c

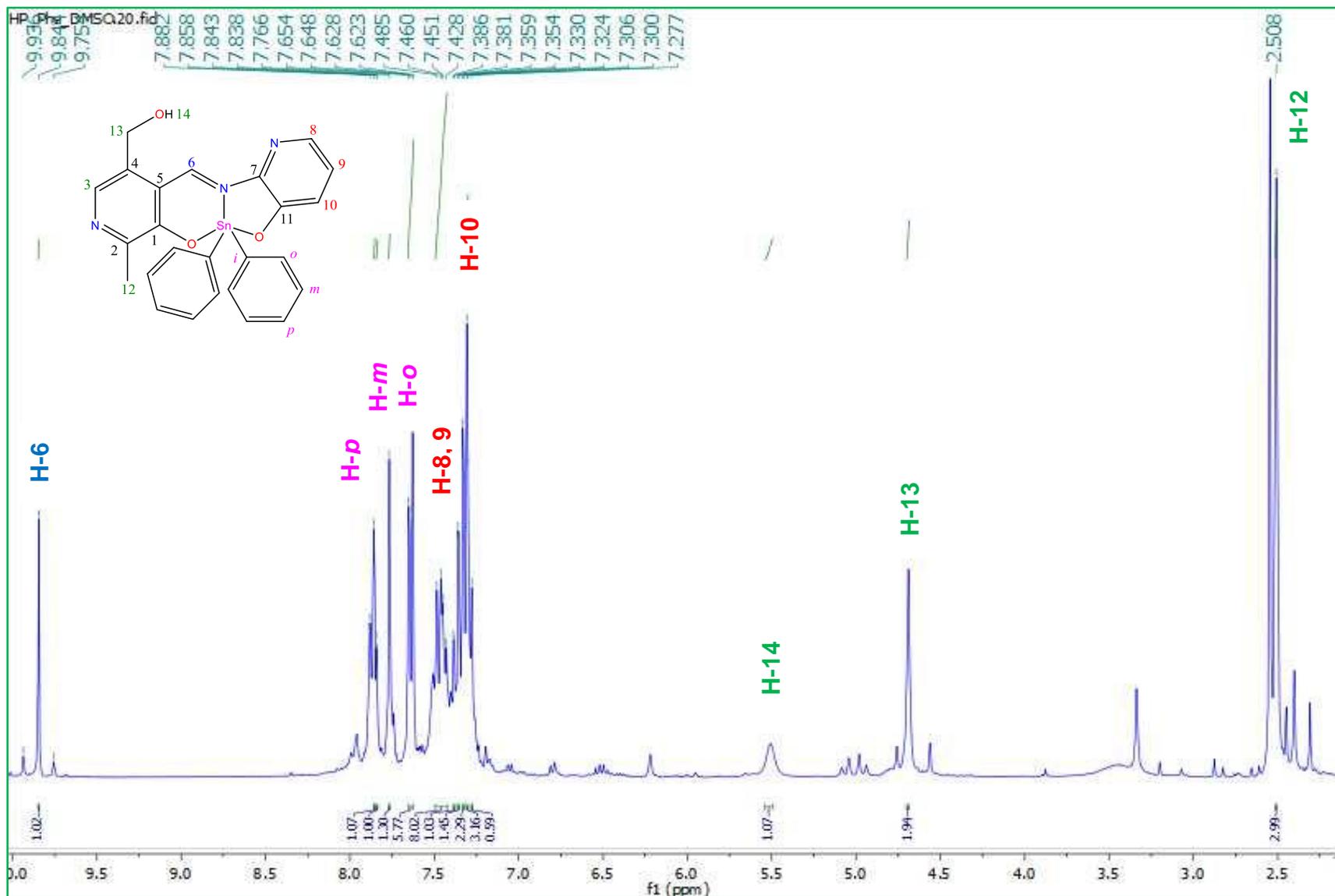


Figura 15.22. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **2c**

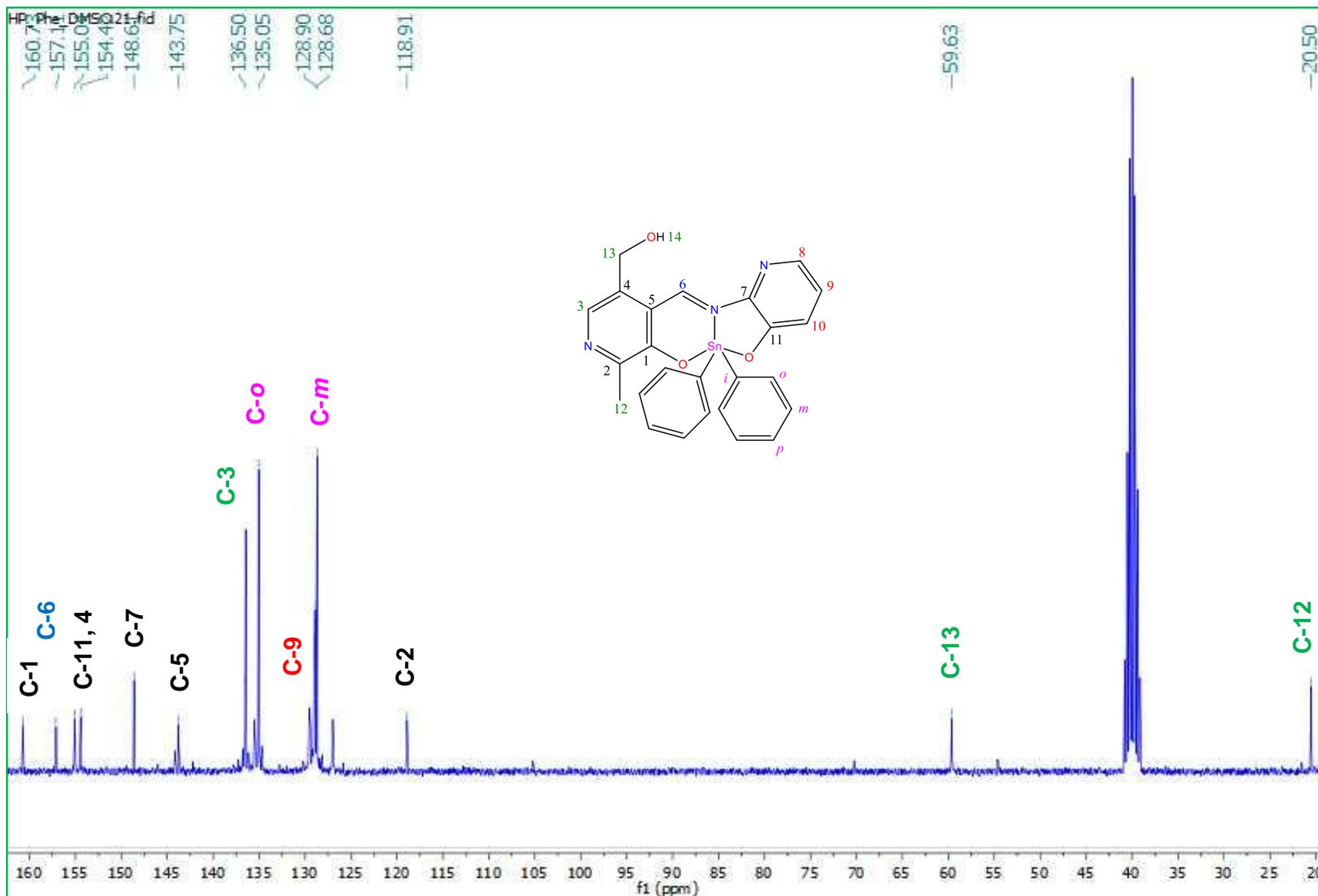


Figura 15.23. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **2c**

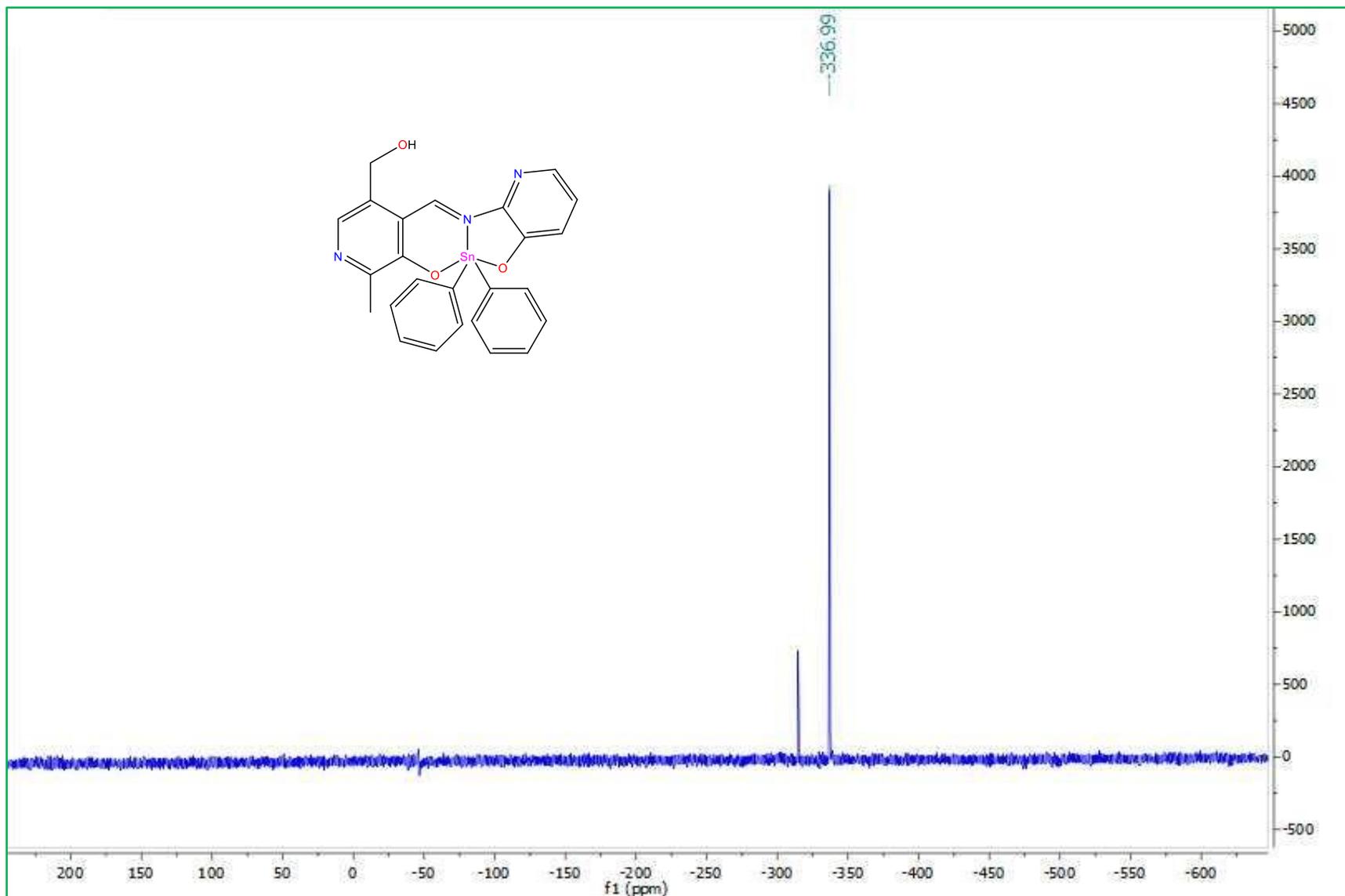


Figura 15.24. Espectro de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **2c**

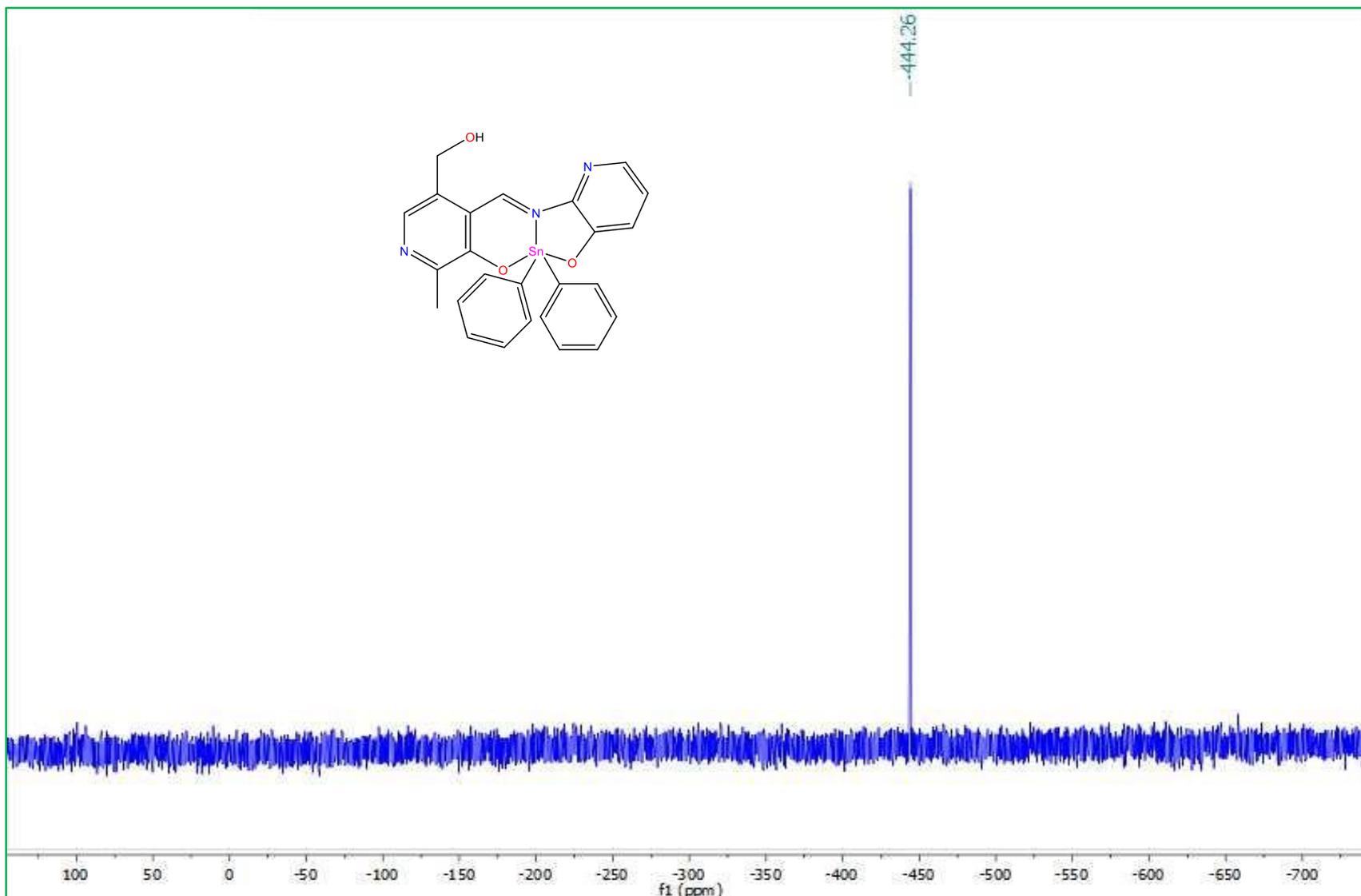


Figura 15.25. Espectro de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  en DMSO del compuesto **2c**

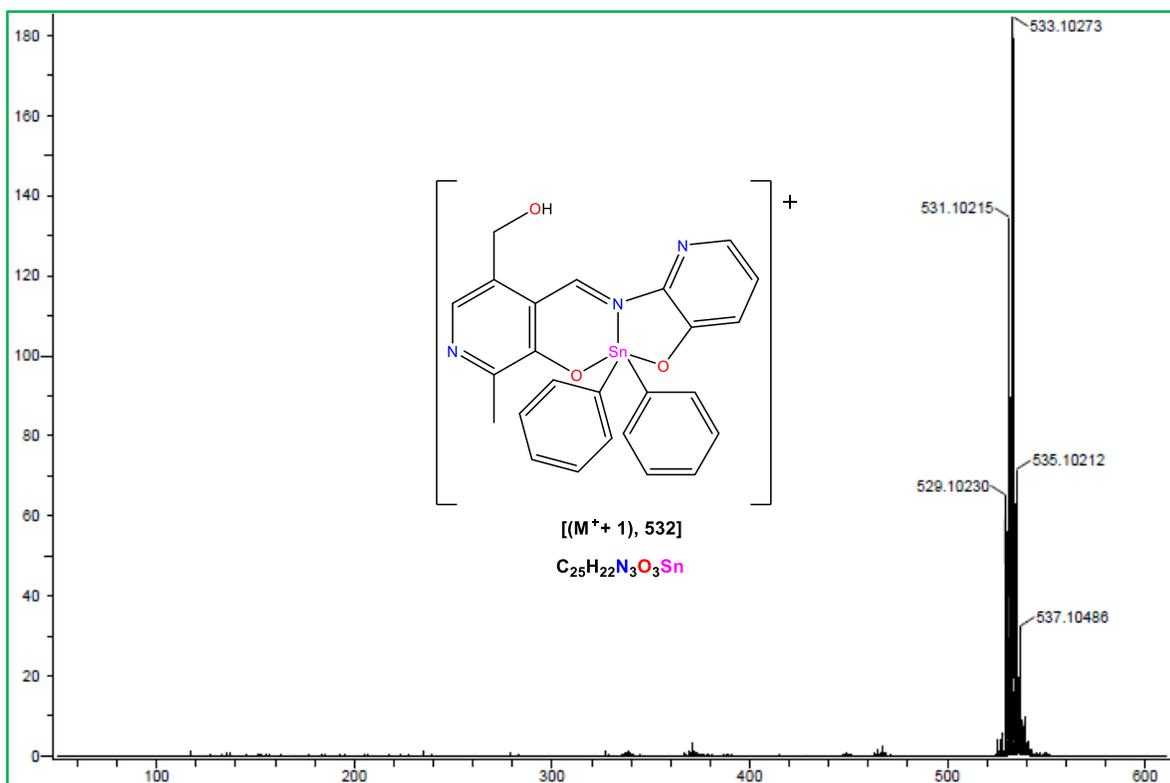


Figura 15.26. Espectro de masas (DART<sup>+</sup>) del compuesto 2c

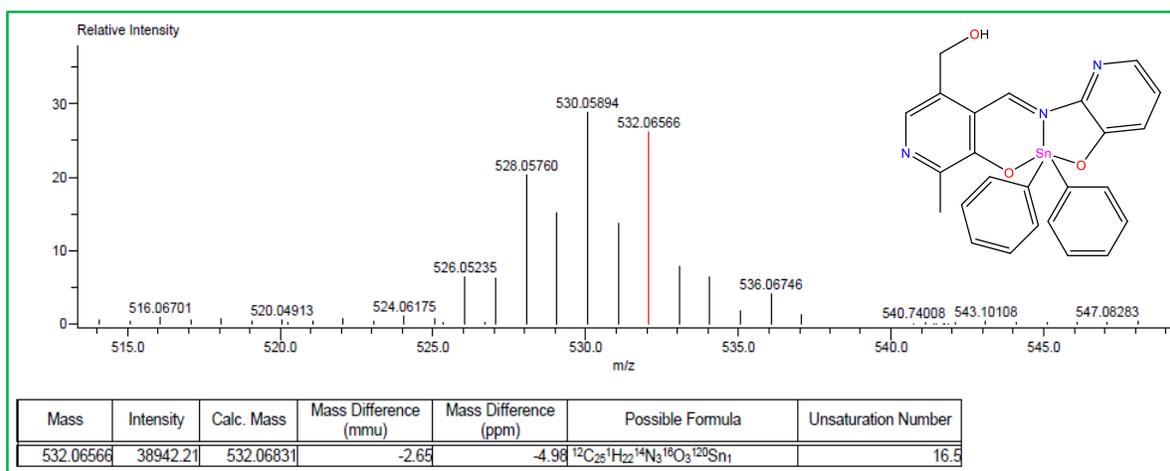


Figura 15.27. Espectro de masas exactas (DART<sup>+</sup>) del compuesto 2c

## Complejo 2d

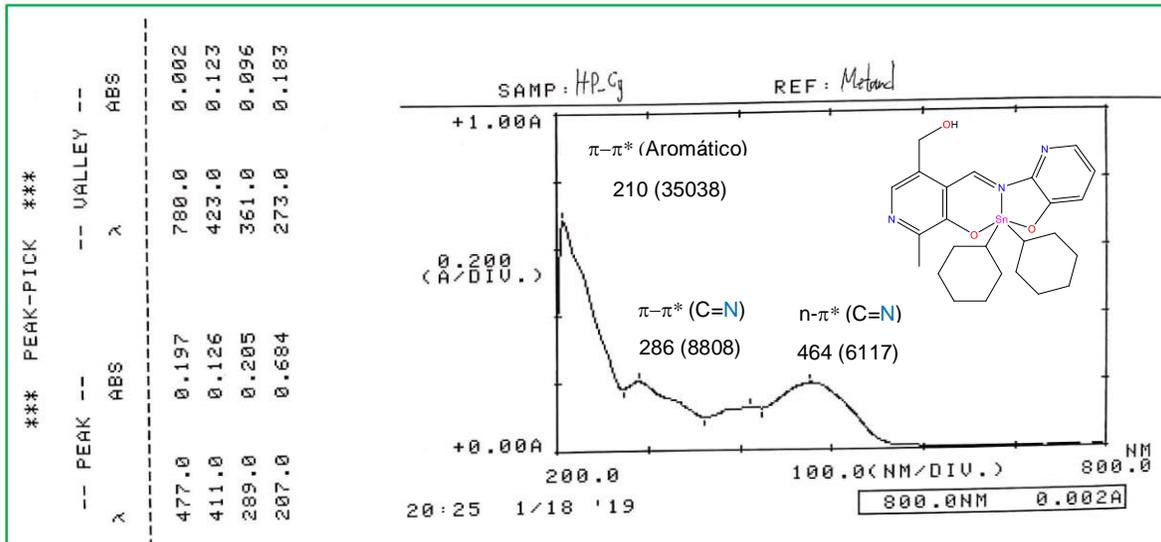


Figura 15.28. Espectro UV-Vis del compuesto 2d

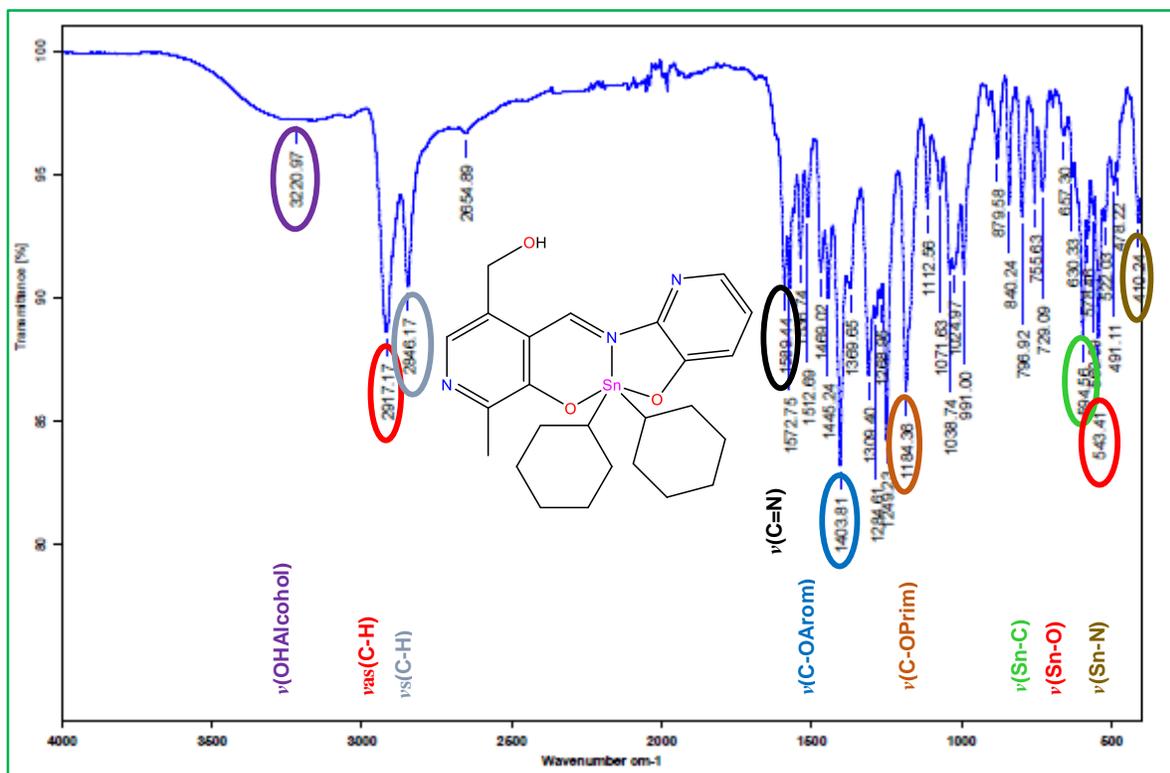


Figura 15.29. Espectro IR [Csl] del compuesto 2d

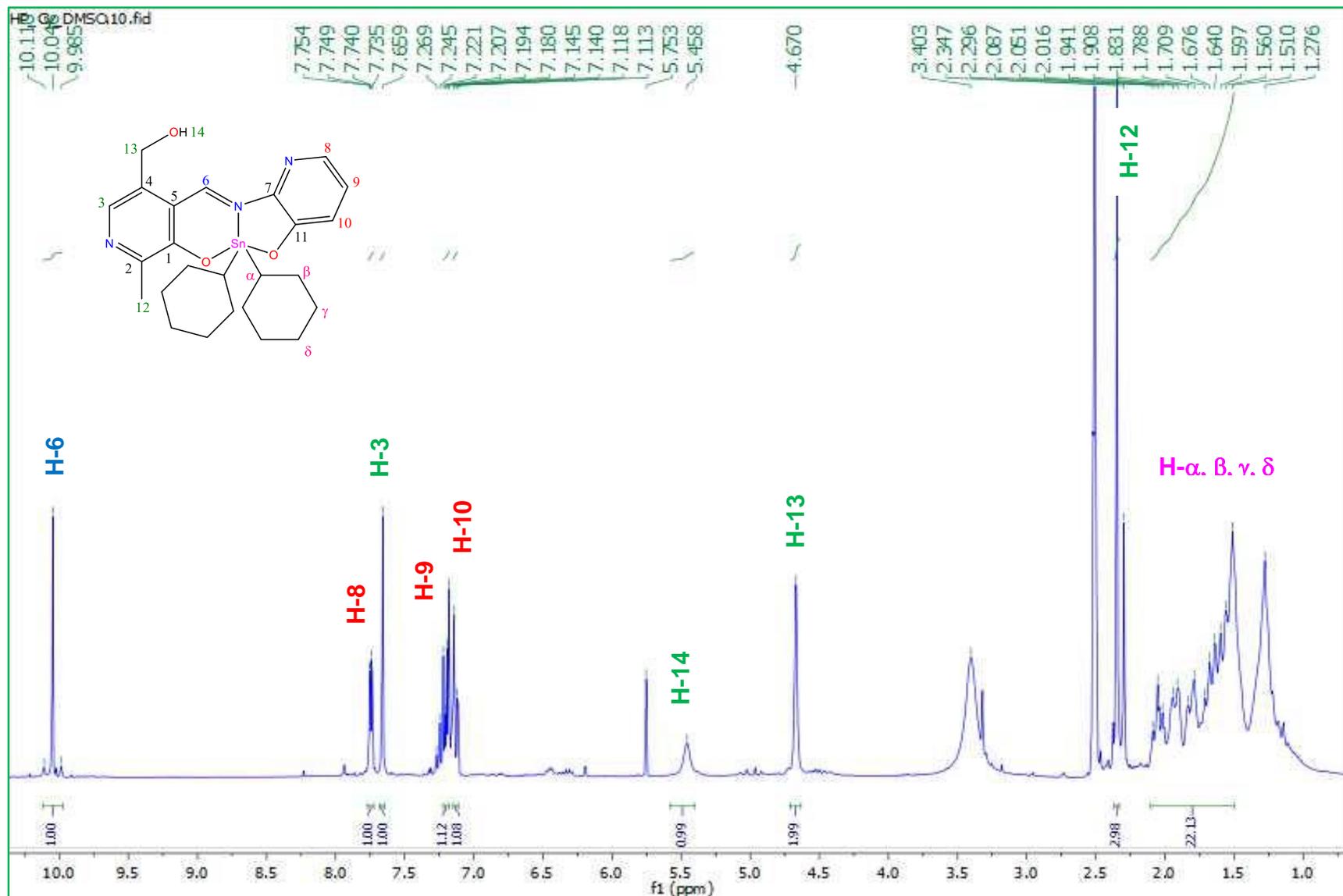


Figura 15.30. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto 2d

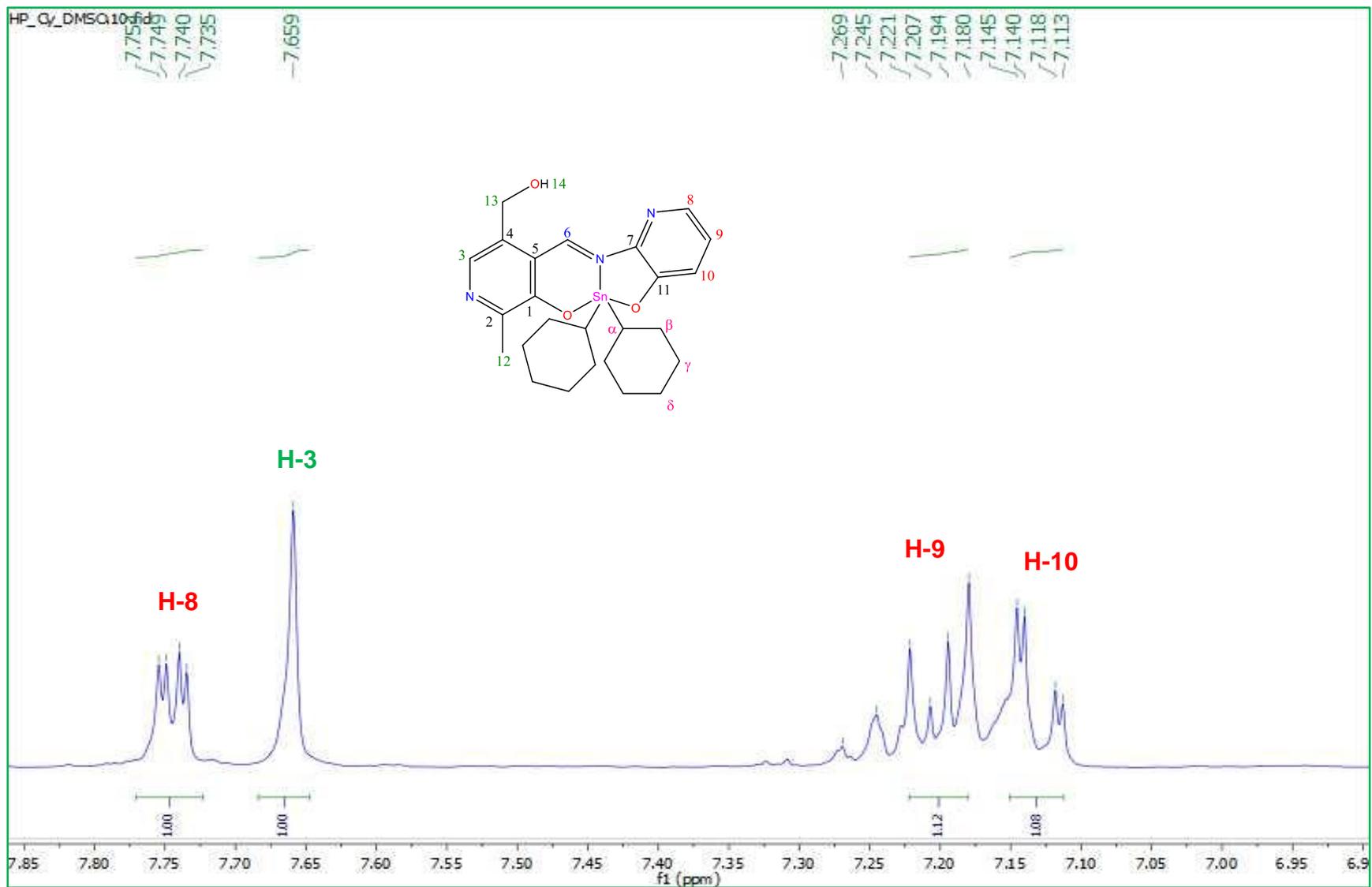


Figura 15.31. Espectro ampliado de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **2d**

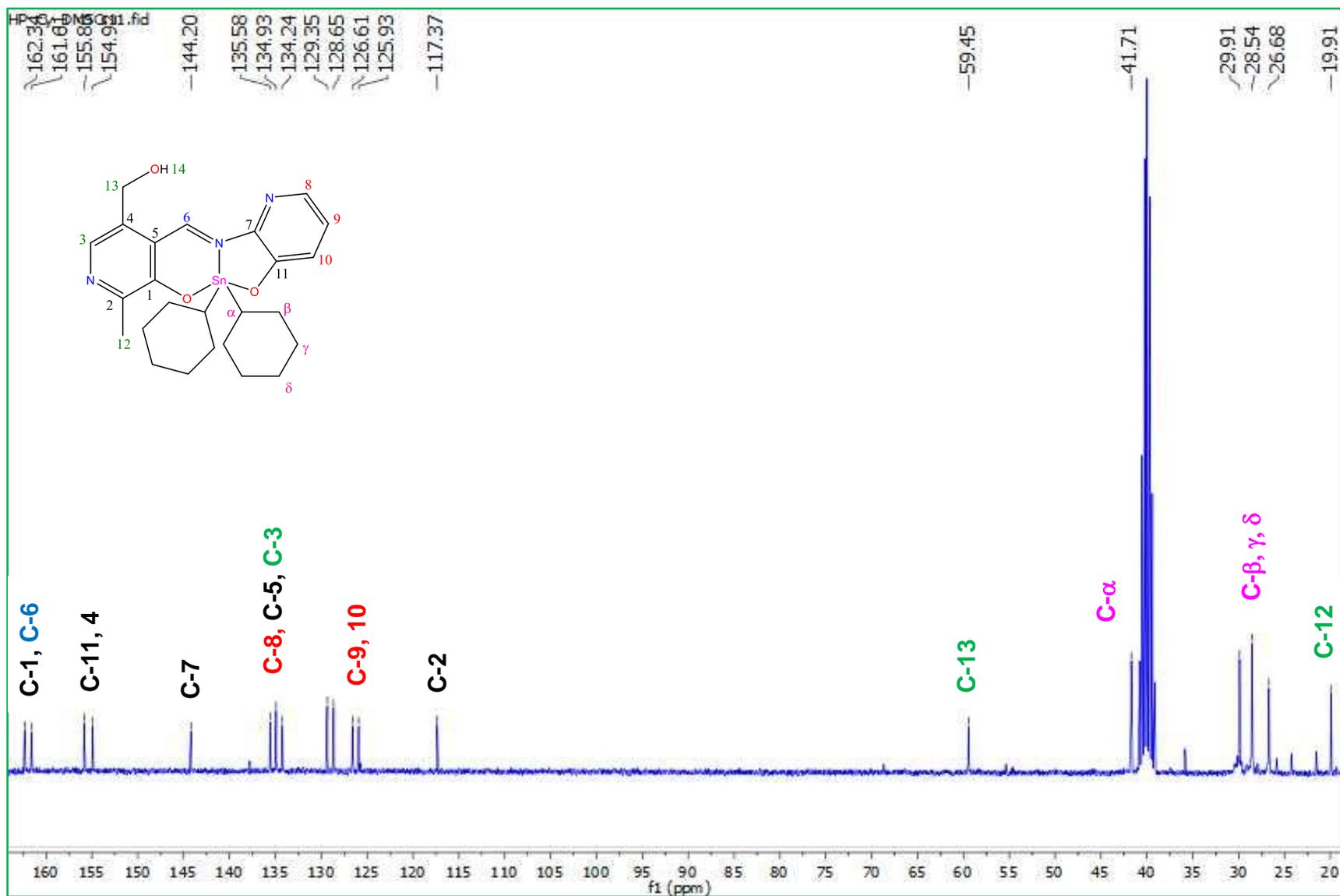


Figura 15.32. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto **2d**

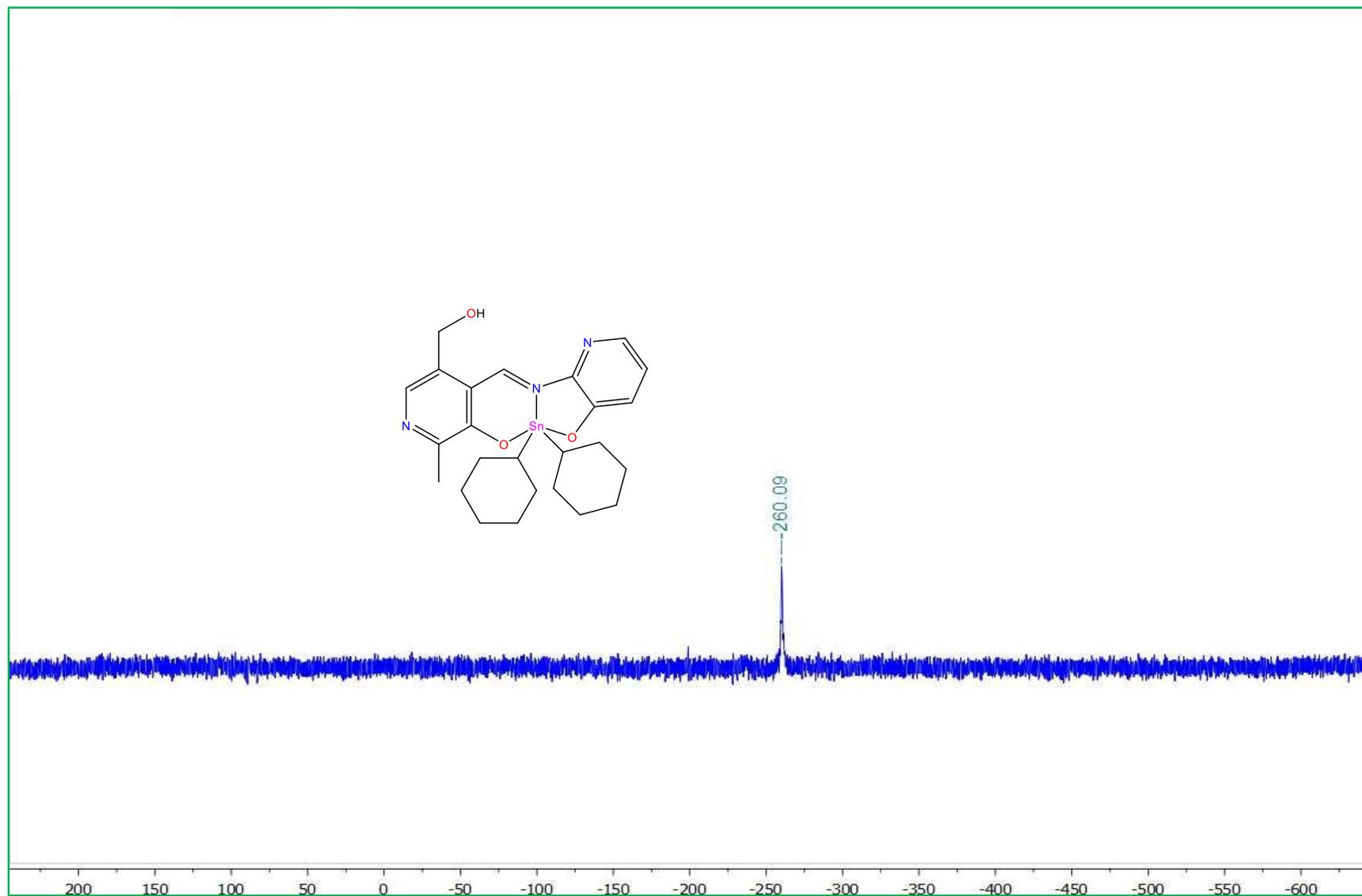


Figura 15.33. Espectro de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **2d**

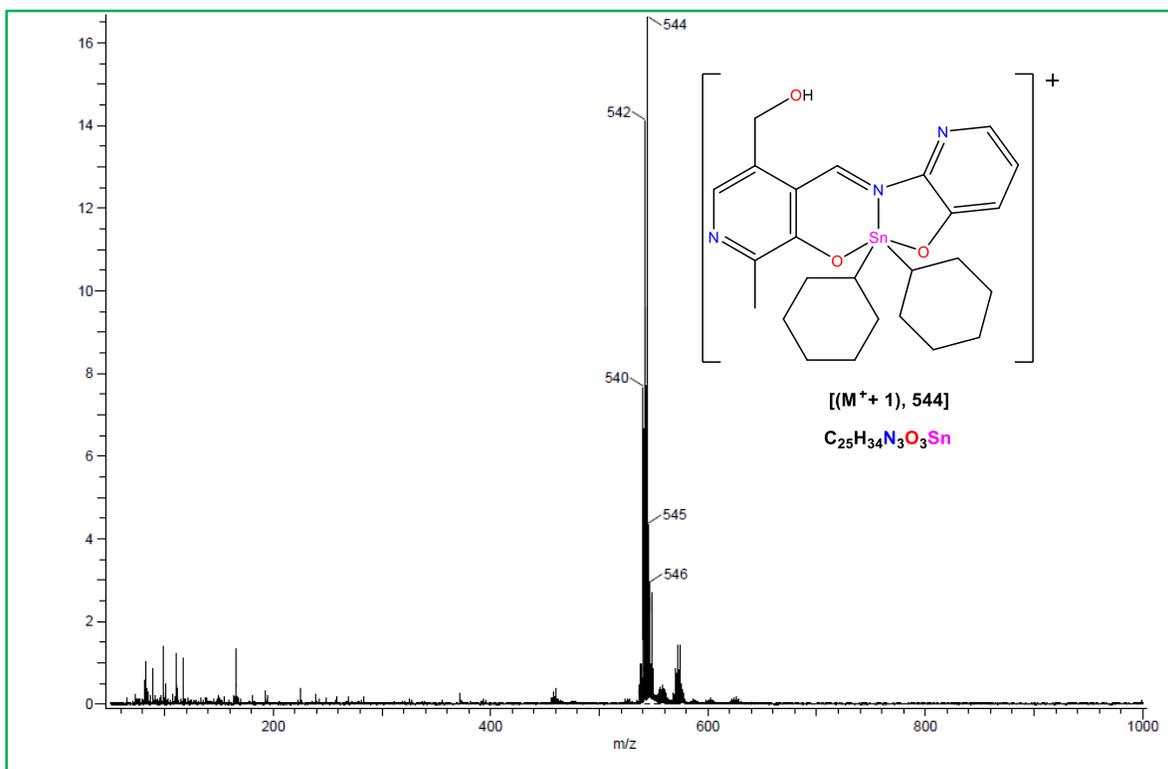


Figura 15.34. Espectro de masas (DART<sup>+</sup>) del compuesto **2d**

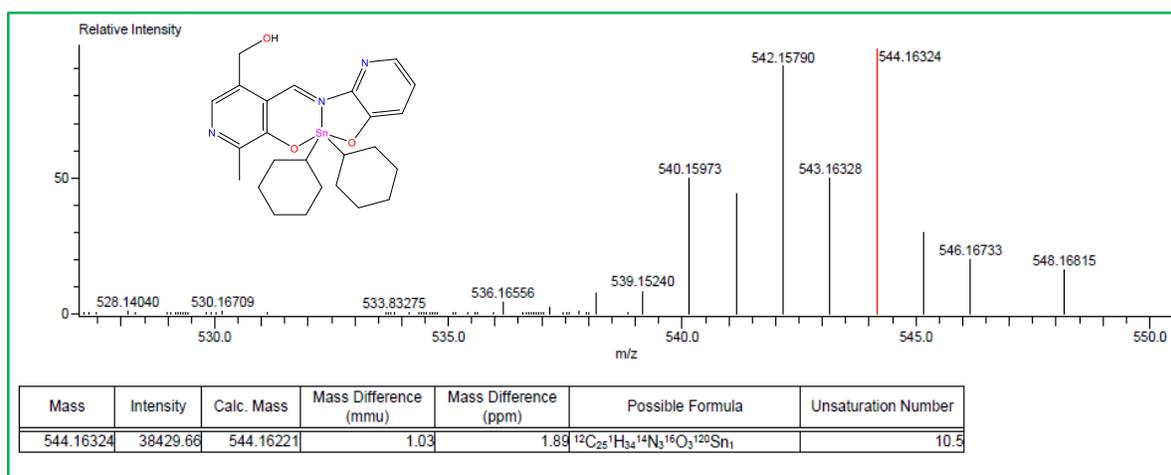


Figura 15.35. Espectro de masas exactas (DART<sup>+</sup>) del compuesto **2d**

## Complejo 2e

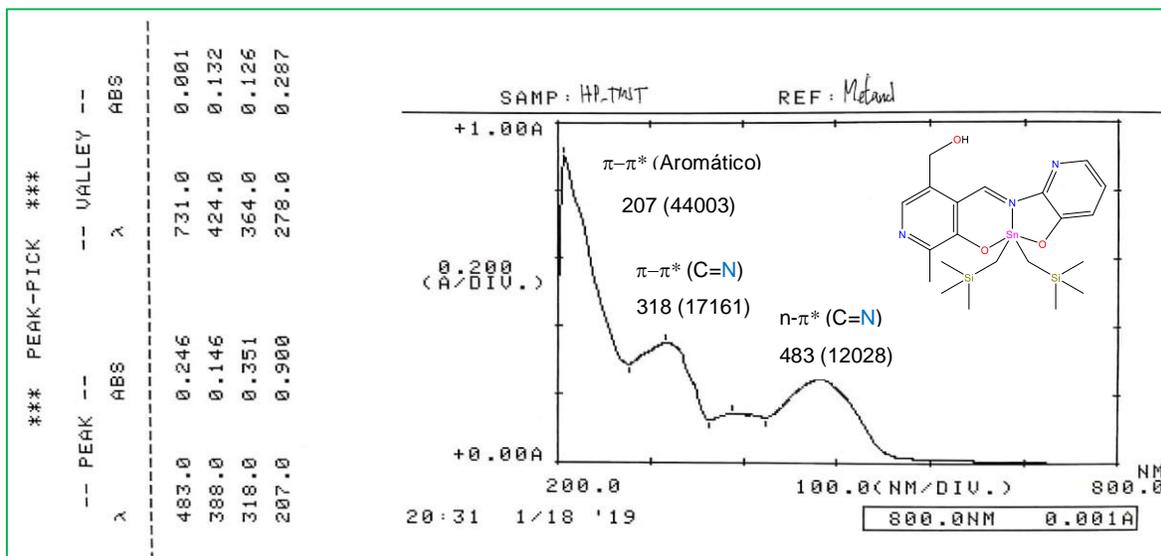


Figura 15.36. Espectro UV-Vis del compuesto 2e

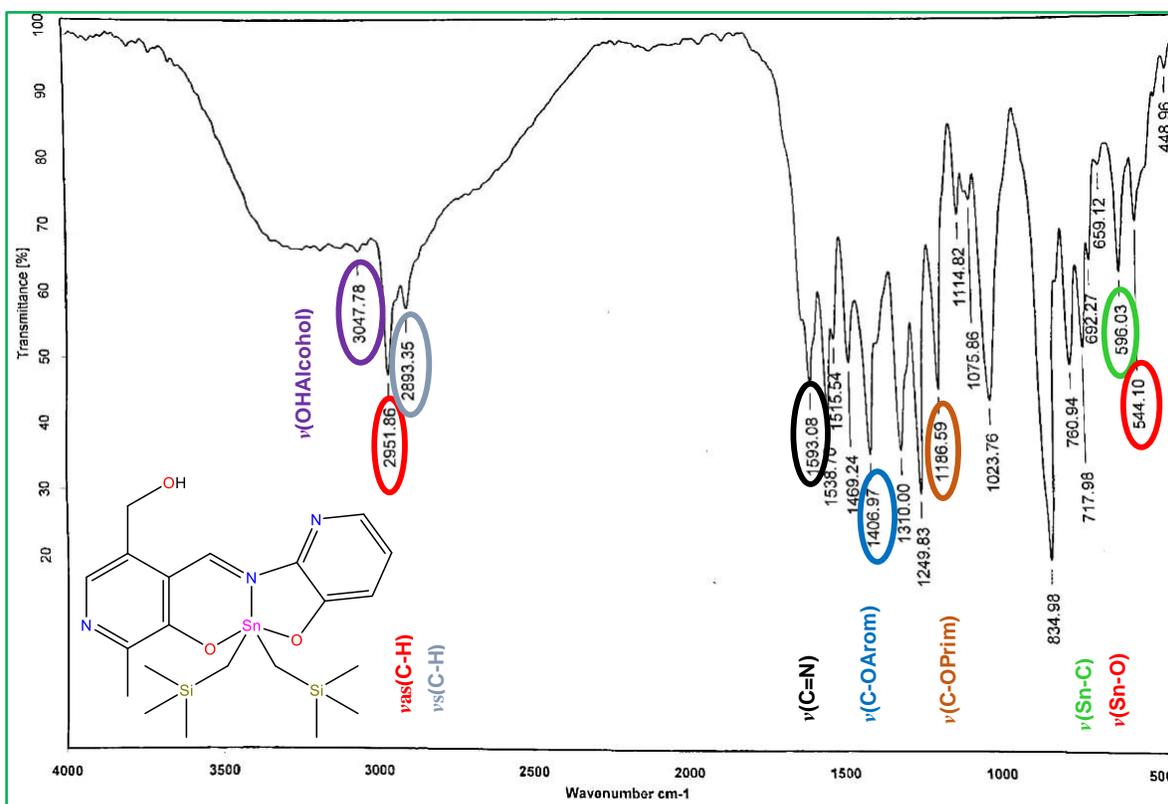


Figura 15.37. Espectro IR [KBr] del compuesto 2e

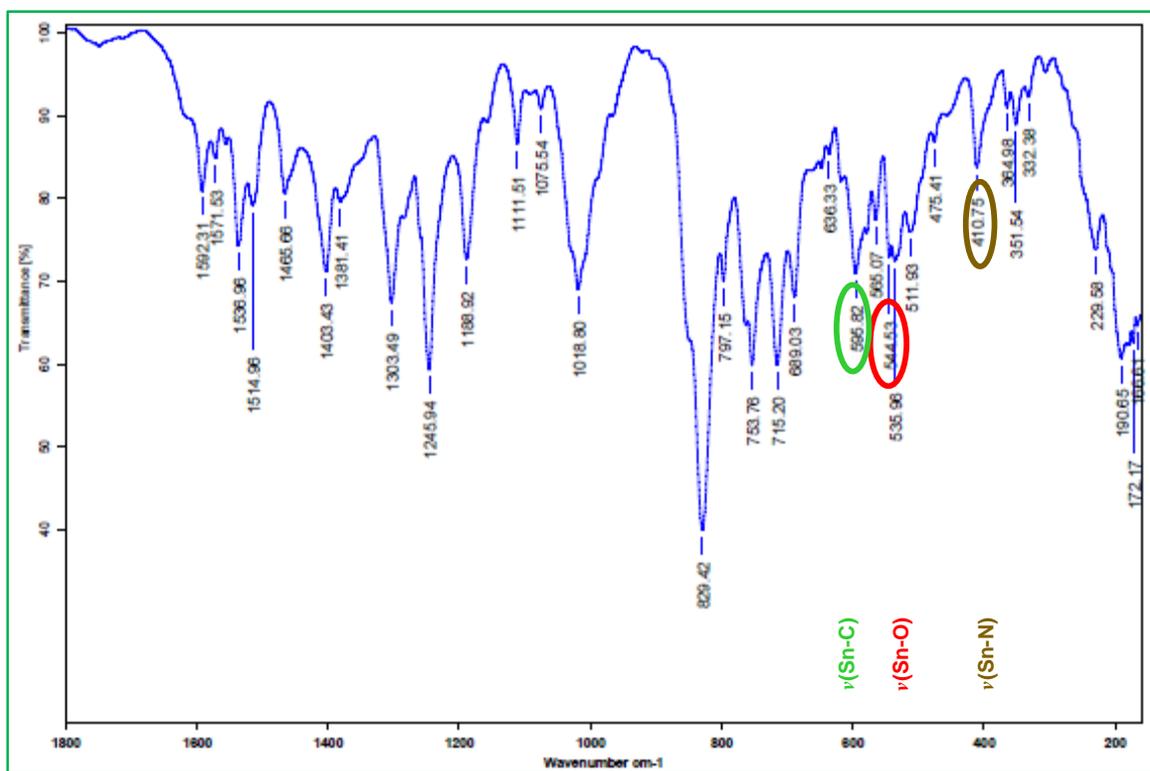


Figura 15.38. Espectro IR [Csl] del compuesto **2e**

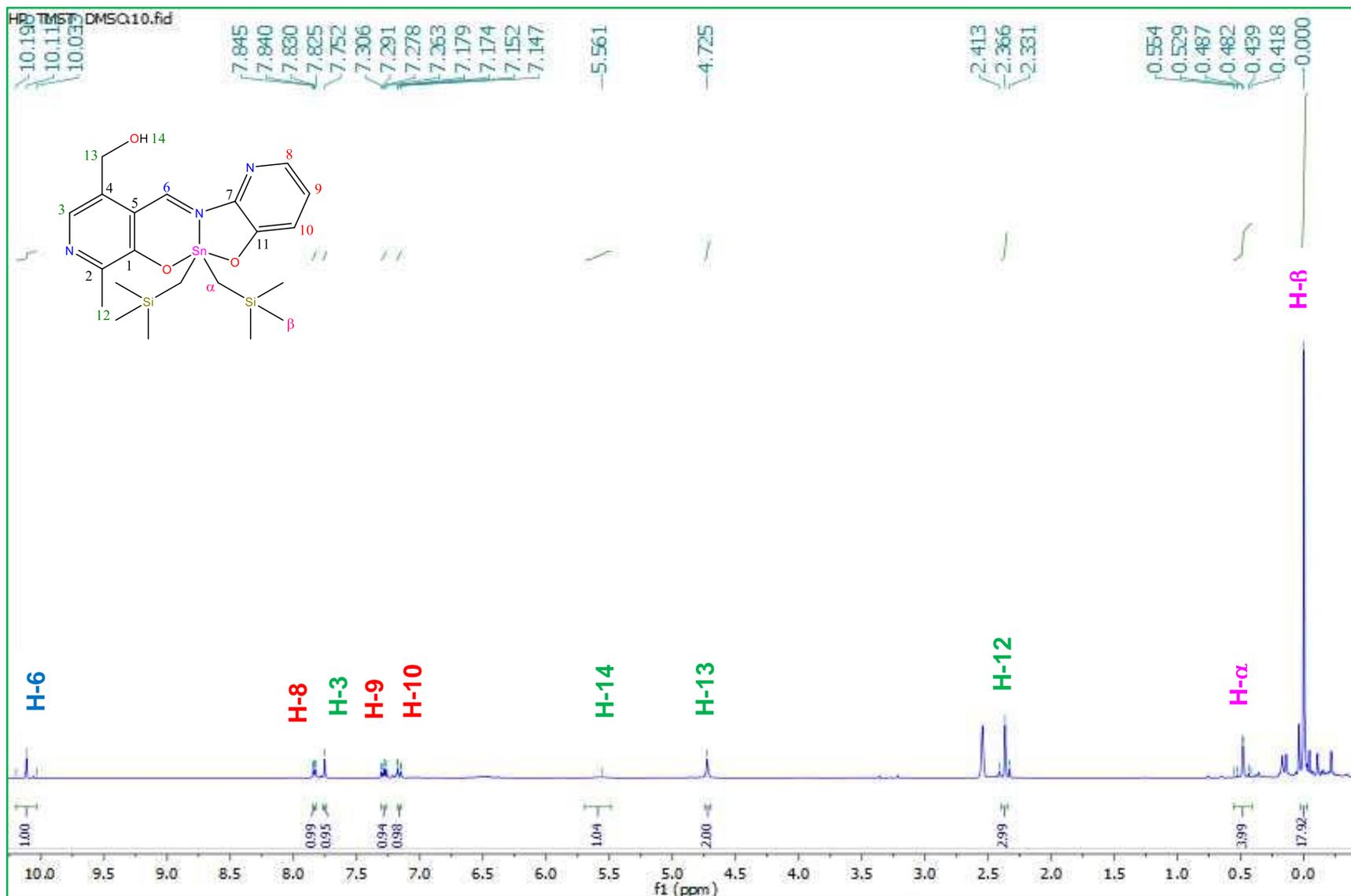


Figura 15.39. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **2e**

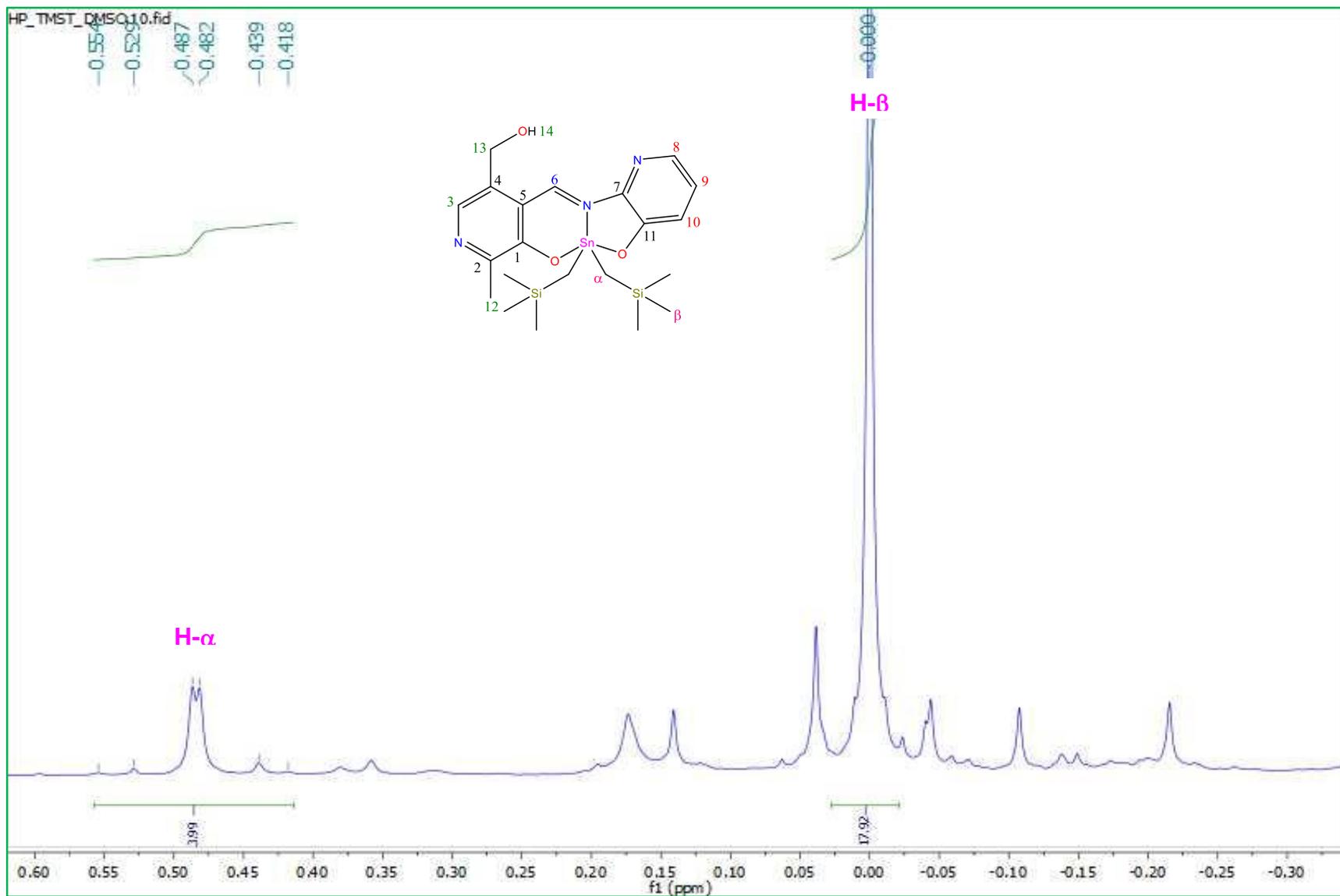


Figura 15.40. Espectro ampliado de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **2e**

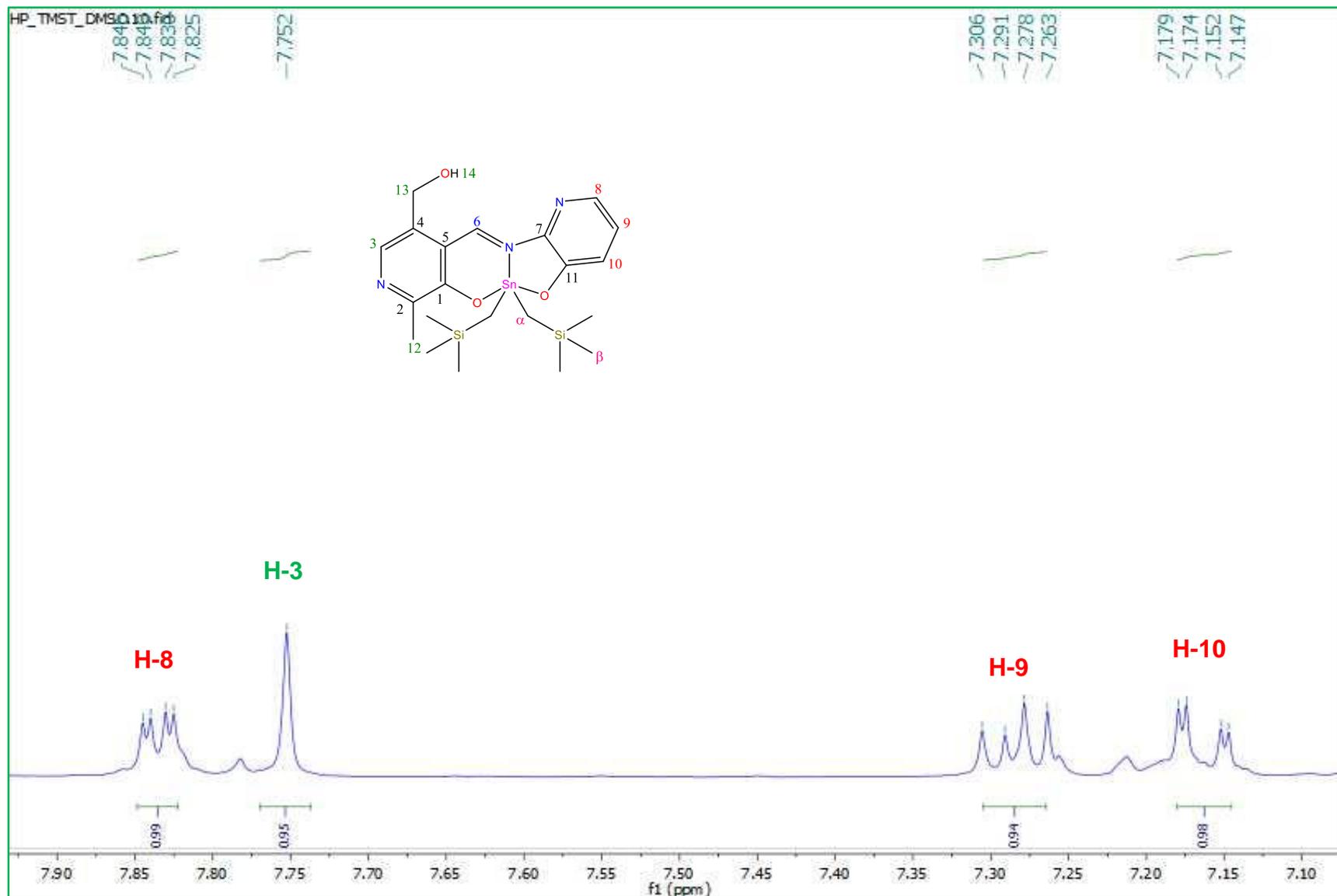


Figura 15.41. Espectro ampliado de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **2e**

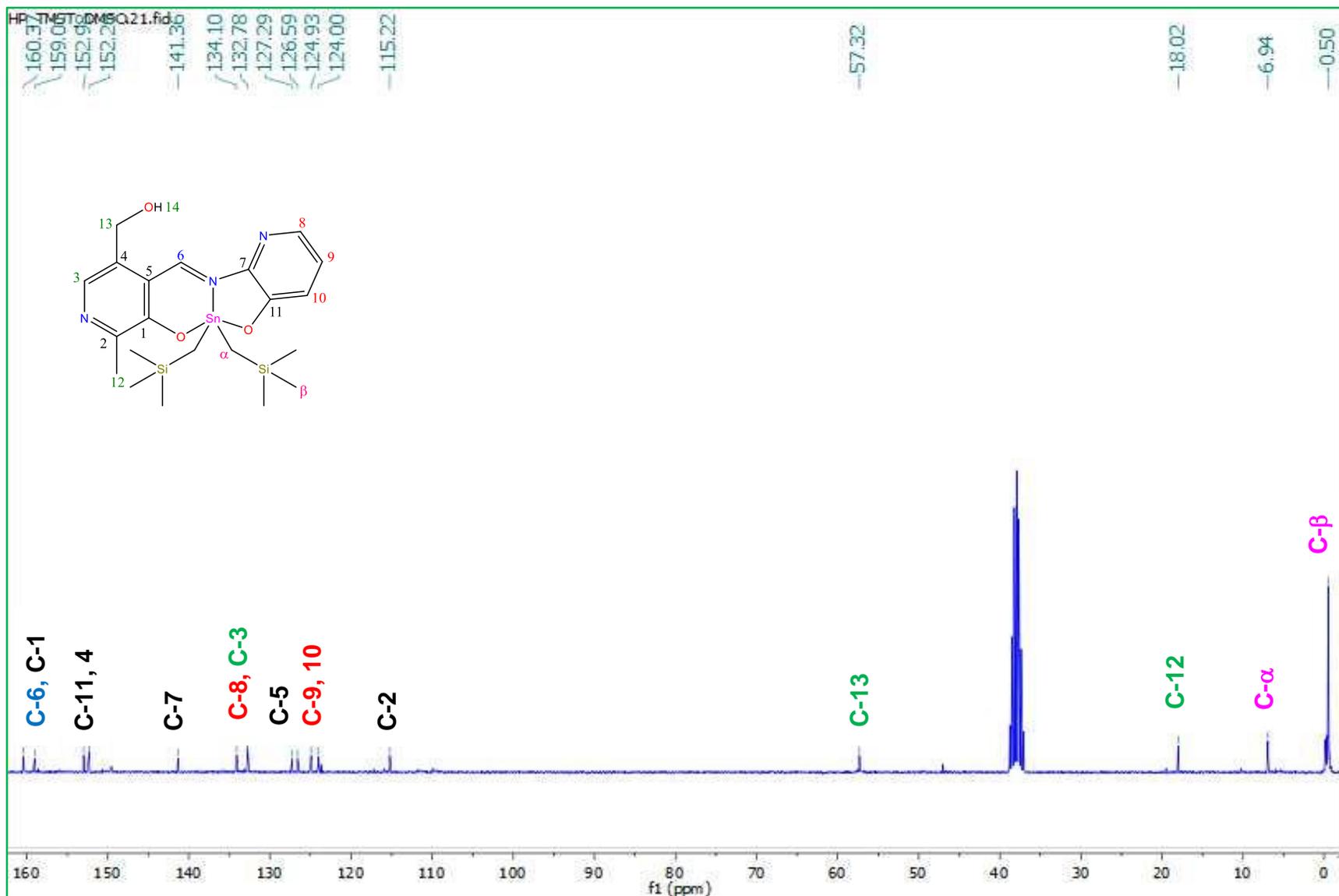


Figura 15.42. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto 2e

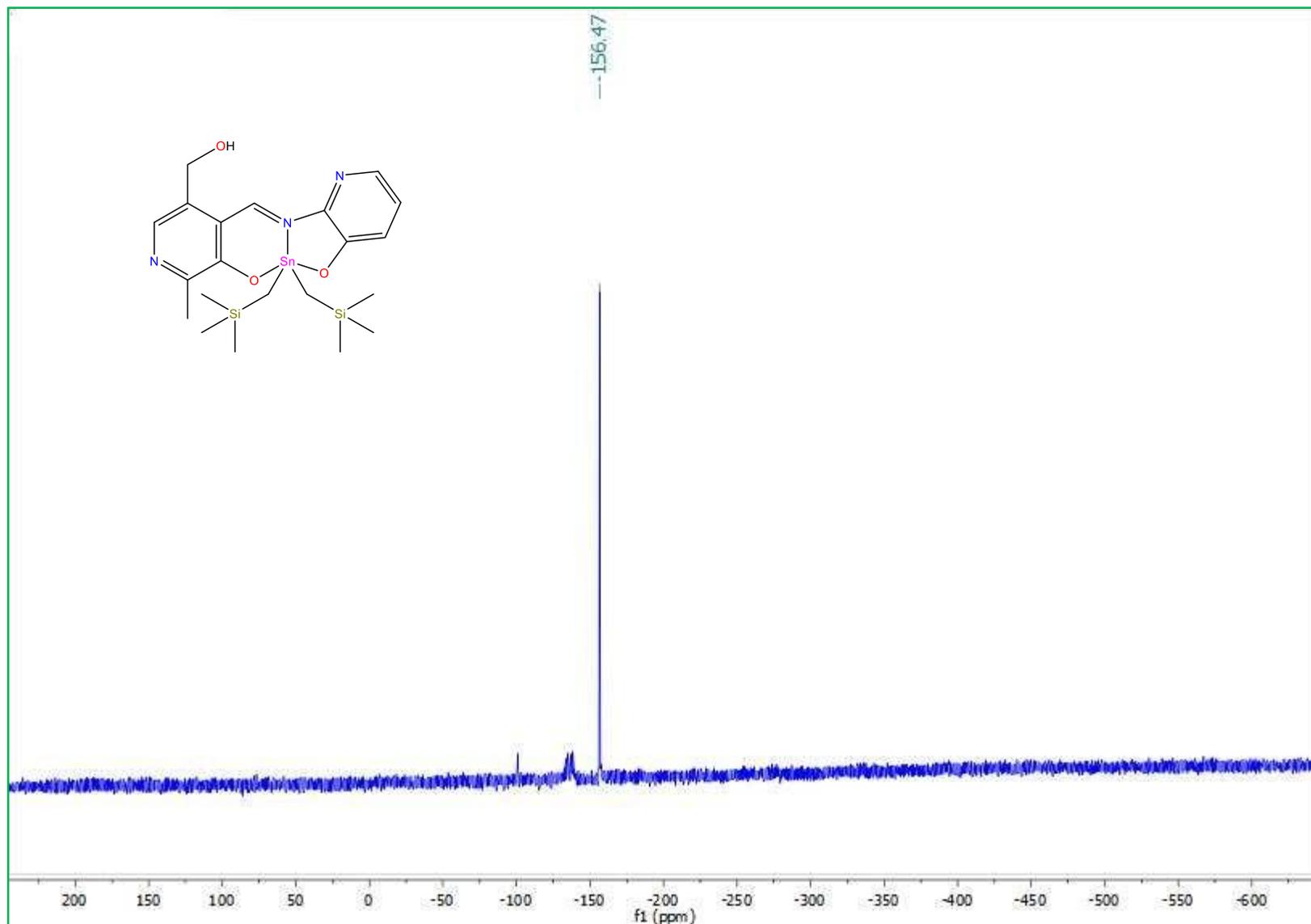


Figura 15.43. Espectro de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  en  $\text{CDCl}_3$  del compuesto **2e**

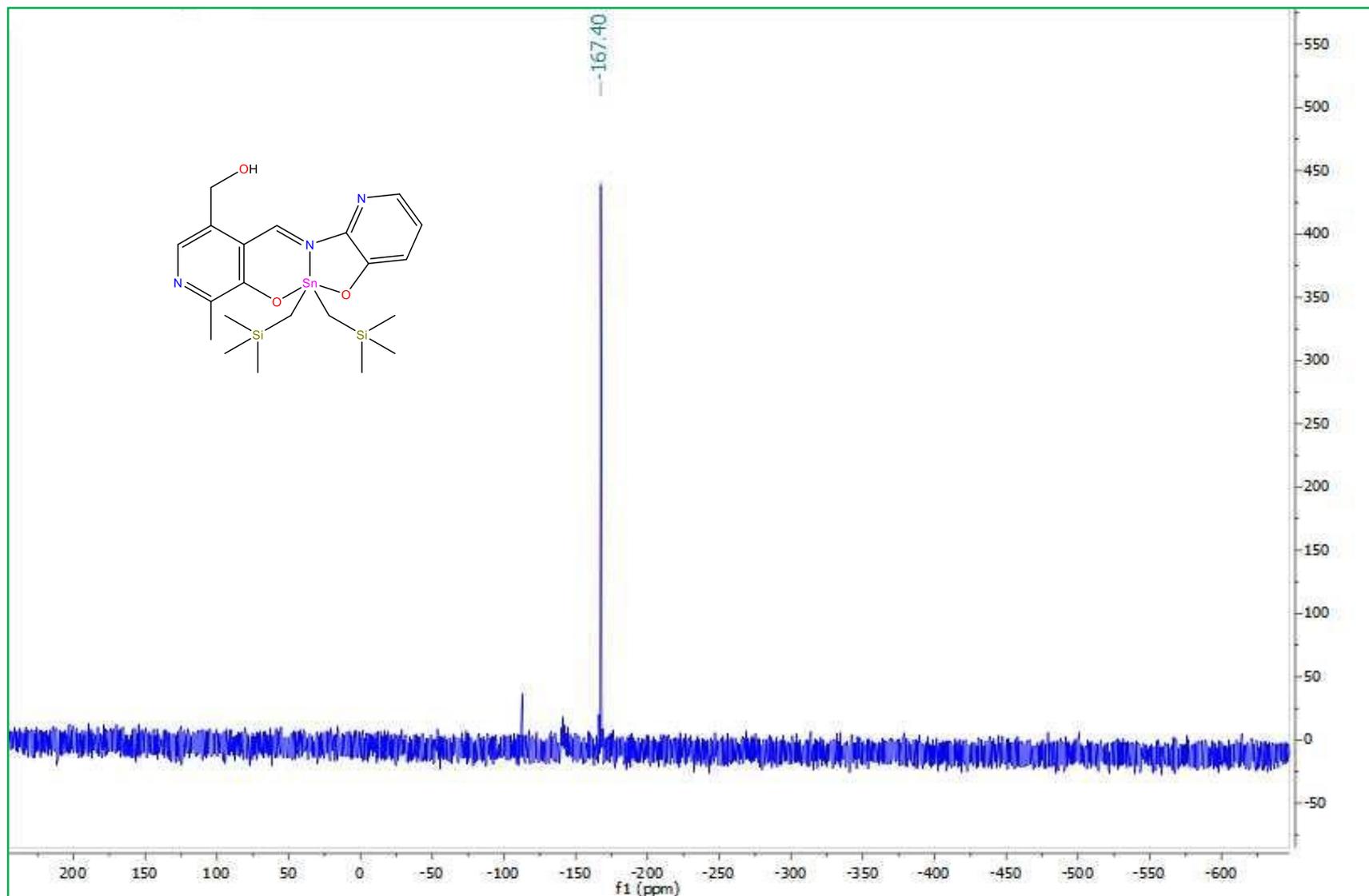


Figura 15.44. Espectro de RMN de  $^{119}\text{Sn}$  en DMSO del compuesto **2e**

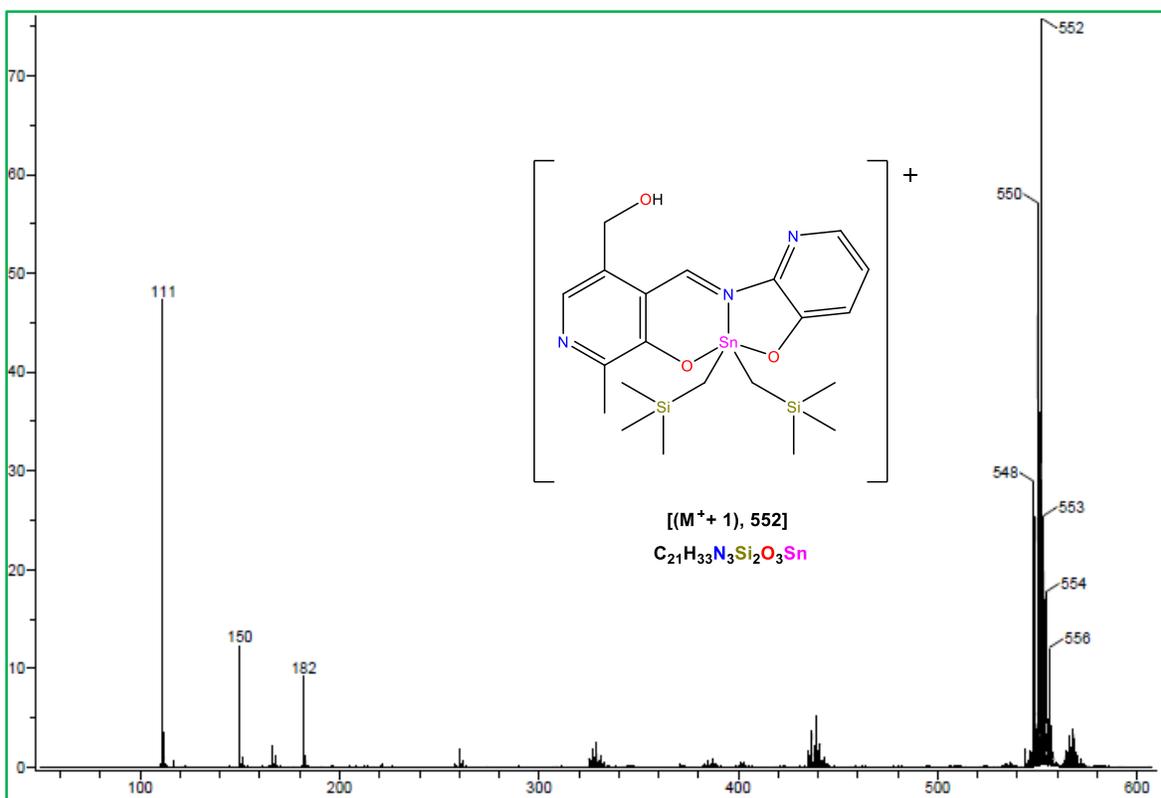


Figura 15.45. Espectro de masas (DART<sup>+</sup>) del compuesto **2e**

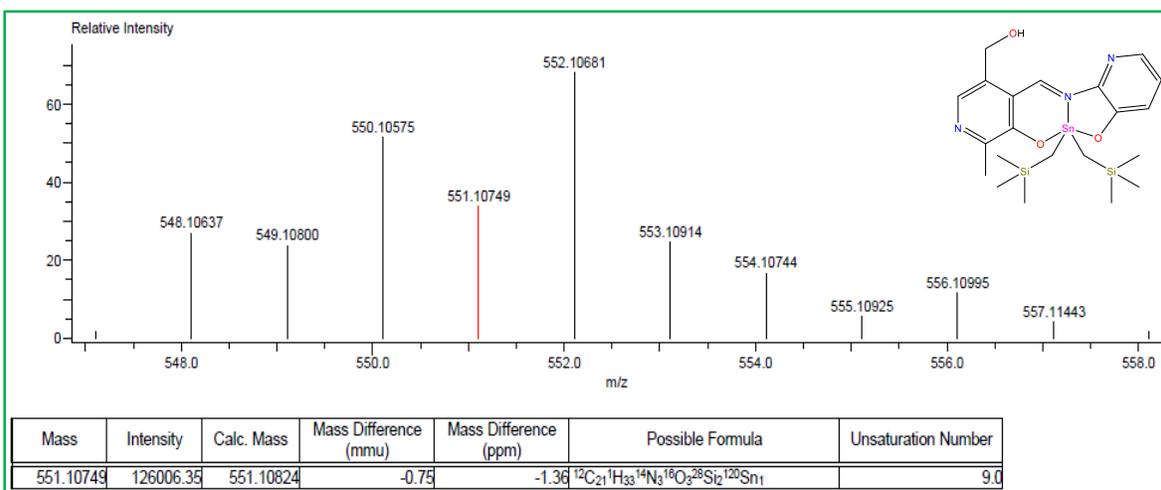


Figura 15.46. Espectro de masas exactas (DART<sup>+</sup>) del compuesto **2e**