



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE QUÍMICA**

**COMPLEJOS DE DICICLOHEXILESTAÑO(IV) DERIVADOS DE  
LIGANTES TRIDENTADOS: SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y  
EVALUACIÓN DE SU ACTIVIDAD CITOTÓXICA, TÓXICA Y  
ANTIOXIDANTE.**

***TESIS***

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

**PRESENTA**

**LIZETH YAZMÍN PERCASTRE CRUZ**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX,**

**AÑO 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:** Profesor: SIMÓN HERNÁNDEZ ORTEGA  
**VOCAL:** Profesor: JOSÉ LUIS MEDINA FRANCO  
**SECRETARIO:** Profesor: ELIZABETH GÓMEZ PÉREZ  
**1er. SUPLENTE:** Profesor: LUCERO GONZÁLEZ SEBASTIÁN  
**2° SUPLENTE:** Profesor: DARNE RAMOS CÓRDOBA.

## **SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**EL PRESENTE TRABAJO SE DESARROLLÓ EN EL LABORATORIO 5 DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA INORGÁNICA DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM CON FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO PAPIIT IN204417.**

**CON LA ASESORÍA EN PRUEBAS BIOLÓGICAS DE ANTONIO NIETO CAMACHO Y MARÍA TERESA RAMÍREZ APAN Y EL APOYO TÉCNICO DE ROCÍO PATIÑO MAYA, MARÍA DE LA PAZ ORTA PÉREZ, SIMÓN HERNÁNDEZ ORTEGA, LUIS VELASCO IBARRA Y MARÍA DEL CARMEN GARCÍA GONZÁLEZ.**

**ASESOR DEL TEMA:**

---

**DRA. ELIZABETH GÓMEZ PÉREZ**

**SUPERVISOR TÉCNICO:**

---

**DR. JOSÉ MIGUEL GALVÁN HIDALGO**

**SUSTENTANTE (S):**

---

**LIZETH YAZMÍN PERCASTRE CRUZ**

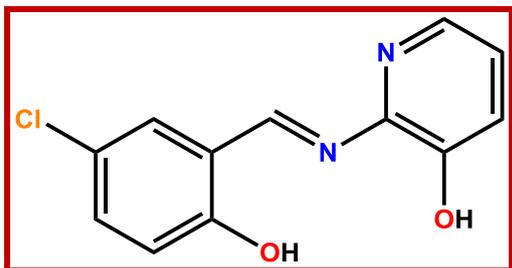
## ÍNDICE

ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	I
RESUMEN .....	IV
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2. ANTECEDENTES .....</b>	<b>3</b>
2.1 Importancia de los metalofármacos .....	3
2.2 Cáncer y uso de <i>cis</i> -platino como tratamiento anticancerígeno .....	5
2.3 Mecanismo de acción del <i>cis</i> -platino en el organismo .....	7
2.4 Estaño: química y actividad citotóxica.....	8
2.5 Bases de Schiff y su actividad biológica .....	11
2.6 Compuestos de estaño derivados de bases de Schiff .....	14
2.7 Mecanismo de acción de compuestos de organoestaño(IV) en el organismo.....	16
2.8 Técnicas para el diseño de nuevas moléculas biológicamente activas....	17
2.9 Reemplazo isostérico y bioisostérico .....	18
2.10 Uso de moléculas biológicamente activas .....	20
2.11 Piridinas.....	20
2.12 Importancia del fragmento de ciclohexilo en compuestos metálicos .....	22
<b>3. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>24</b>
<b>4. OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>25</b>
<b>5. OBJETIVOS PARTICULARES .....</b>	<b>25</b>
<b>6. HIPÓTESIS.....</b>	<b>26</b>
<b>7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>27</b>
<b>7.1 Síntesis de bases de Schiff derivadas de 5-R-salicilaldehído y 2-amino-3-hidroxipiridina .....</b>	<b>27</b>
7.1.1 Síntesis de los ligantes.....	27
7.1.2 Caracterización por espectroscopia infrarroja .....	28
7.1.3 Caracterización por resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup> H.....	31
7.1.4 Caracterización por resonancia magnética nuclear de <sup>13</sup> C.....	34

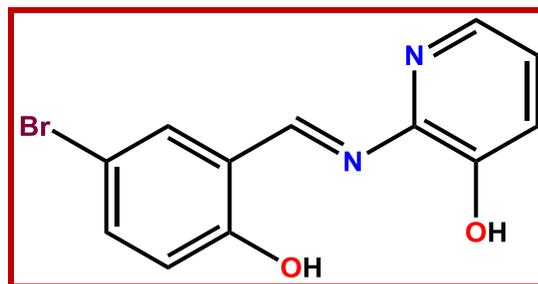
7.1.5	Caracterización por espectrometría de masas .....	37
<b>7.2</b>	<b>Síntesis de compuestos organometálicos de Sn (IV) derivados de 5-R-salicilaldehído y 2-amino-3-hidroxipiridina .....</b>	<b>38</b>
7.2.1	Síntesis de los complejos .....	38
7.2.2	Determinación de conductividad molar .....	39
7.2.3	Caracterización por espectroscopia infrarroja .....	40
7.2.4	Caracterización por resonancia magnética nuclear de $^1\text{H}$ .....	43
7.2.5	Caracterización por resonancia magnética nuclear de $^{13}\text{C}$ .....	47
7.2.6	Caracterización por resonancia magnética nuclear de $^{119}\text{Sn}$ .....	50
7.2.7	Caracterización por espectrometría de masas .....	50
7.2.8	Difracción de rayos-X de monocristal .....	52
<b>7.3</b>	<b>Evaluación de la toxicidad en <i>Artemia salina</i> .....</b>	<b>57</b>
7.3.1	Evaluación de la toxicidad por ensayo de <i>Artemia salina</i> para los ligantes.. .....	57
7.3.2	Evaluación de la toxicidad por ensayo de <i>Artemia salina</i> para los complejos de organoestaño(IV) .....	58
<b>7.4</b>	<b>Evaluación de la actividad antioxidante por el ensayo de DPPH .....</b>	<b>60</b>
7.4.1	Evaluación de la actividad antioxidante por el ensayo de DPPH para los ligantes. ....	60
7.4.2	Evaluación de la actividad antioxidante por el ensayo de DPPH para los complejos de organoestaño (IV) .....	63
<b>7.5</b>	<b>Evaluación de la actividad antioxidante por el ensayo de TBARS ....</b>	<b>64</b>
7.5.1	Evaluación de la actividad antioxidante por el ensayo de TBARS para los ligantes. ....	64
7.5.2	Evaluación de la actividad antioxidante por el ensayo de TBARS para los complejos de organoestaño(IV) .....	66
<b>8.</b>	<b>CONCLUSIÓN GENERAL .....</b>	<b>71</b>
<b>9.</b>	<b>CONCLUSIONES PARTICULARES.....</b>	<b>71</b>
<b>10.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>73</b>

<b>10.1</b>	<b>Procedimiento para la obtención de bases de Schiff</b>	73
<b>10.2</b>	<b>Procedimiento para la obtención de los complejos de estaño (IV)</b>	78
<b>10.3</b>	<b>Procedimiento para realizar el ensayo de <i>Artemia salina</i></b>	88
10.3.1	Eclosión de quistes de <i>Artemia salina</i>	88
10.3.2	Preparación de diluciones para cernimiento	88
10.3.3	Llenado de la placa de 96 pozos	88
10.3.4	Lectura de resultados	89
10.3.5	Tratamiento de datos	89
<b>10.4</b>	<b>Procedimiento para realizar ensayo de DPPH</b>	90
10.4.1	Preparación de diluciones para cernimiento	90
10.4.2	Llenado de placa de 96 pozos	90
10.4.3	Lectura de resultados	91
10.4.4	Tratamiento de datos	91
<b>10.5</b>	<b>Procedimiento para realizar ensayo de TBARS</b>	92
10.5.1	Preparación de diluciones para cernimiento	92
10.5.2	Diseción y homogenizado de cerebro	92
10.5.3	Conteo de proteínas por método de Lowry	92
10.5.4	Inducción del estrés oxidante con FeSO <sub>4</sub>	93
10.5.5	Llenado de placa de 96 pozos	93
10.5.6	Lectura de resultados y tratamiento de datos	94
<b>10.6</b>	<b>Procedimiento para realizar ensayo de citotoxicidad en líneas celulares</b>	94
10.6.1	Mantenimiento de líneas celulares	95
10.6.2	Conteo y comprobación de viabilidad	95
<b>11.</b>	<b>REFERENCIAS</b>	96

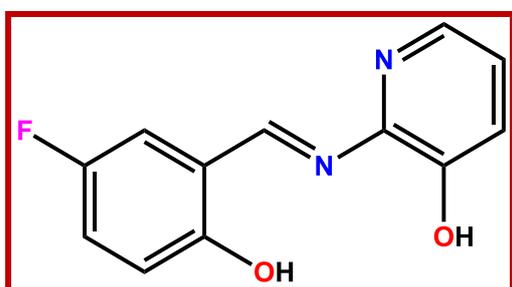
## ÍNDICE DE COMPUESTOS



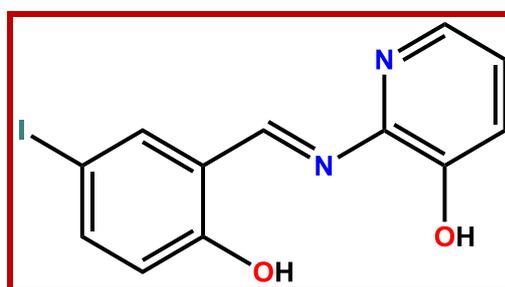
1a



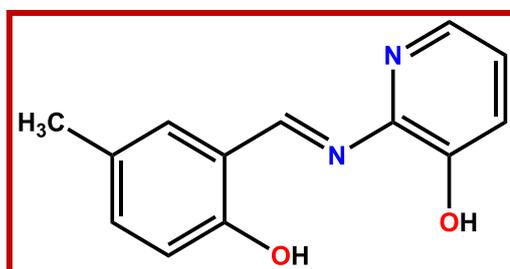
1b



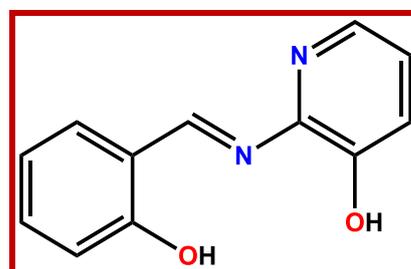
1c



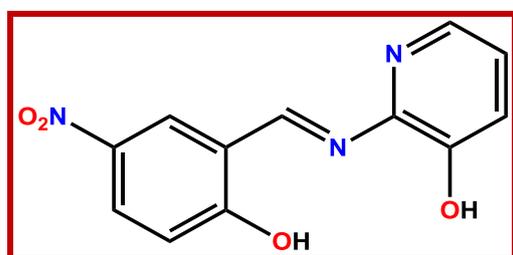
1d



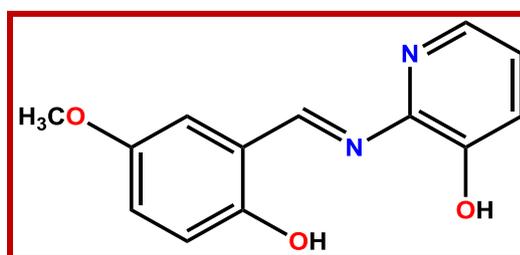
1e



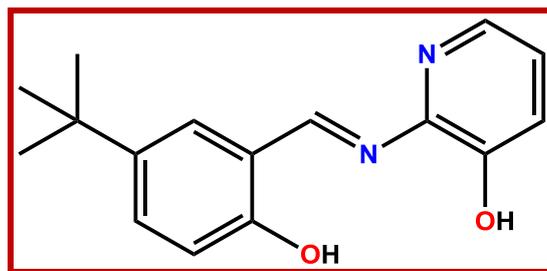
1f



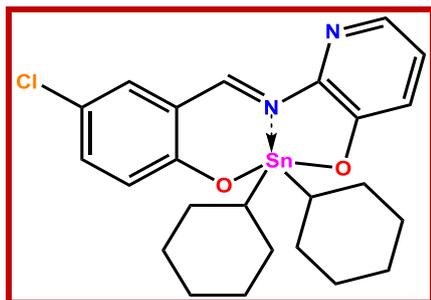
1g



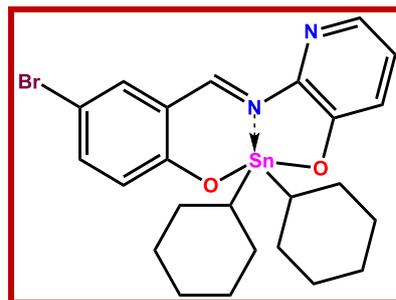
1h



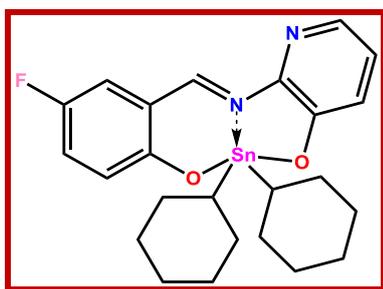
1i



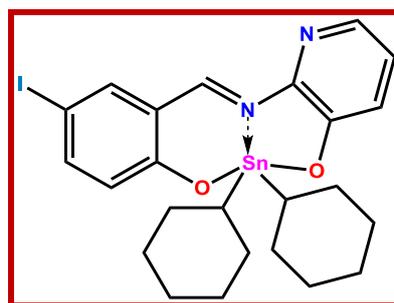
2a



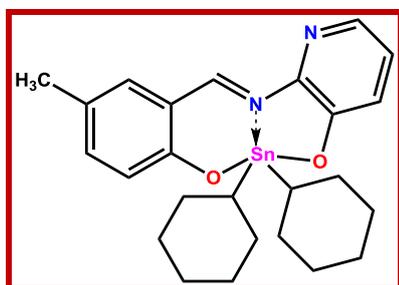
2b



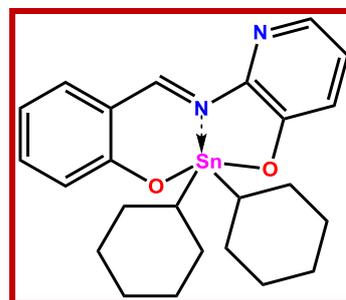
2c



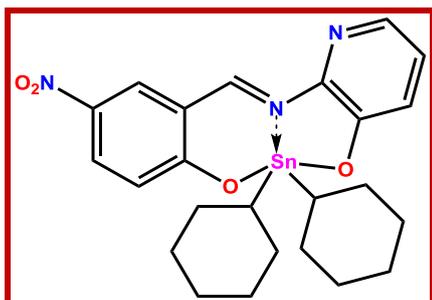
2d



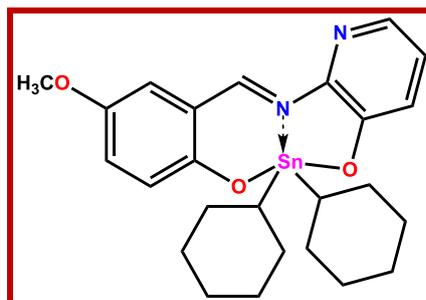
2e



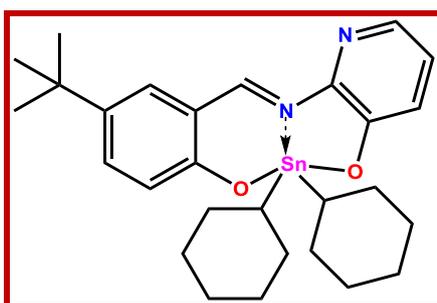
2f



2g



2h



2i

## RESUMEN

En el presente trabajo se describe la síntesis de bases de Schiff derivados de salicilaldehído y salicilaldehídos sustituido en la posición cinco (CH<sub>3</sub>, I, F, Br, Cl, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub> y *tert*-Bu) con 2-amino-3-hidroxipiridina, así como sus correspondientes compuestos de coordinación con Sn (IV) utilizando el óxido de dicitlohexilestaño(IV), los cuales se aislaron a través de una reacción multicomponente. Los compuestos se caracterizaron utilizando técnicas espectroscópicas y espectrométricas: conductimetría, espectroscopia infrarroja, RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, así como <sup>119</sup>Sn, por espectrometría de masas, y difracción de rayos X de monocristal.

Se presenta un análisis comparativo de la actividad biológica entre las base de Schiff y los complejos de organoestaño(IV). La actividad antioxidante se evaluó en ensayos de DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidracilo) y TBARS (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico) y se determinó su Cl<sub>50</sub>. Para la evaluación de la toxicidad se utilizó el ensayo de *Artemia salina* y se calcularon las concentraciones letales medias (CL<sub>50</sub>).

Para los compuestos de organoestaño(IV) se realizó la evaluación de la actividad citotóxica en líneas celulares como: U-251 (glía de sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colón), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), SKLU-1 (pulmón) y COS-7 (líneas celulares de riñón de mono, no cancerosas).

Se determinó que los ligantes presentan actividad antioxidante en el ensayo de DPPH en mientras que los complejos no tienen la capacidad de estabilizar el radical DPPH. En tanto que en el ensayo de TBARS los complejos presentaron mayor actividad antioxidante que los ligantes.

Por otro lado, la evaluación de la toxicidad en ensayo de *Artemia salina* los complejos presentaron mayor toxicidad que los ligantes, además, no todos los ligantes fueron tóxicos frente a las artemias únicamente los ligantes **1b**, **1d**, **1h** y **1i** mostraron toxicidad. En líneas celulares evaluadas se observó que los compuestos **2d** y **2i** presentaron citoselectividad hacia las líneas celulares PC-3 (próstata), SKUL-1 (pulmón) y COS-7 (riñón de mono, no cancerosas).

## 1. INTRODUCCIÓN

Las bases de Schiff son compuestos que contienen un enlace doble C=N, el cual se forma por reacción de un aldehído o cetona, con una amina, el grupo carbonilo se reemplaza por imina o grupo azometina. Las bases de Schiff han mostrado un potencial terapéutico comprobado. Con notables actividades biológicas<sup>1</sup> incluidas entre otras, antitumoral, antibacteriana, antimicótica, antipalúdica, antiviral, antioxidante, antiinflamatoria, analgésica, anticonvulsiva antihipertensiva, propiedades antidepresivas y reductoras de lípidos.<sup>2-4</sup>

Las bases de Schiff se han usado a menudo como ligantes quelantes en el campo de la química de coordinación, y sus complejos metálicos son de interés en el campo de la investigación, ya que generalmente su respuesta biológica se incrementa por la complejación con el metal; en consecuencia, es esencial entender las propiedades de los ligantes y el metal para la síntesis de compuestos altamente activos.<sup>3</sup> La importancia de estos complejos en la investigación en medicamentos se debe a su amplia gama de propiedades como: antibacterianos, antifúngicos y antivirales de amplio espectro.<sup>4</sup>

Por otro lado, entre los metalofármacos más utilizados se encuentran los derivados del platino, que se usan contra varios tipos de cáncer. Por tal motivo, se ha posicionado a los medicamentos a base de metal en primera línea en la lucha contra el cáncer y como uno de los agentes quimioterapéuticos más efectivos de uso clínico. El *cis*-platino se usa particularmente contra cáncer testicular y otros tumores malignos, sin embargo, su uso se ve limitado por efectos secundarios dependientes de la dosis, como neuro, hepato y nefrotoxicidad. Además de la alta toxicidad sistémica, resistencia inherente o adquirida en medicamentos que tienen como base platino.<sup>5</sup>

La toxicidad y la resistencia a múltiples fármacos han obligado a los científicos a dedicar sus esfuerzos a sintetizar fármacos antimicrobianos y anticancerígenos novedosos y eficaces. Entre estos se encuentran los compuestos, organometálicos de estaño derivados de ligantes tipo bases de Schiff con propiedades quelantes únicas, atribuidas a la presencia de átomos donadores como N, O y S.<sup>6</sup>

Las bases de Schiff unidas a estaño (IV), son de interés no solo por su potencial aplicación en química medicinal y biotecnología, sino también por la diversa variedad estructural que presentan.<sup>7</sup> Los compuestos de estaño derivados de bases de Schiff se han estudiado debido a su mayor actividad citotóxica en comparación con el *cis*-platino. Por ello, se ha sintetizado una gama importante de compuestos derivados de vitaminas, ácidos nucleicos, entre otros, debido a que se ve aumentada su actividad, y esto con la finalidad de uso farmacológico.<sup>8</sup>

En el presente trabajo se describe la síntesis de bases de Schiff, utilizando salicilaldehídos y salicilaldehído con diferentes sustituyentes (CH<sub>3</sub>, I, F, Br, Cl, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub> y *tert*-Bu) y 2-amino-3-hidroxipiridina. Los compuestos se caracterizaron a través de técnicas espectroscópicas como IR, RMN, así como por espectrometría de masas y difracción de Rayos X de monocristal. Una vez realizada la síntesis de los correspondientes ligantes, se obtuvieron los respectivos complejos de Sn (IV), a través de una reacción multicomponente y se evaluó su actividad biológica, como antioxidantes (DPPH y TBARS) y su toxicidad (en *Artemia salina*), así como la determinación de su actividad citotóxica en las líneas celulares humanas de cáncer U-251 (glía de sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colón), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), SKLU-1 (pulmón) y COS-7 (líneas celulares de riñón de mono, no cancerosas).

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1 Importancia de los metalofármacos

Las aplicaciones medicinales de los metales se remontan a casi 5000 años, en antiguas civilizaciones como China, India, Egipto y Mesopotamia.<sup>9</sup> Actualmente, los elementos metálicos presentes en cantidades traza desempeñan funciones muy importantes a nivel molecular en el sistema vivo, por ejemplo los iones de metales de transición son los responsables del buen funcionamiento de diferentes enzimas<sup>10</sup> y los complejos metálicos desempeñan un papel esencial en la industria farmacéutica y en la agricultura.<sup>9</sup>

La química inorgánica medicinal es un campo que se enfoca en el uso de los metales para la formación de compuestos con distintos diseños moleculares, que potencialmente puedan funcionar como agentes terapéuticos. Debido a que, por la presencia del metal pueden tener una amplia gama de números de coordinación y geometrías, así como, diferentes estados de oxidación, características termodinámicas y cinéticas únicas que generalmente no pueden ser moduladas en compuestos orgánicos. Además, el ión catiónico de los metales tiene propiedades intrínsecas, y tienden a ser solubles en fluidos biológicos. El propio ligante formado puede ofrecer un amplio espectro de actividades que pueden ser de utilidad en la industria farmacéutica.<sup>11</sup>

Una de las principales aplicaciones de los complejos de metales de transición es su evaluación como agentes antibacterianos y antitumorales para el descubrimiento de agentes terapéuticos eficaces y seguros para el tratamiento de infecciones bacterianas, fúngicas, y cáncer, por lo que actualmente algunos compuestos se han aprobado para su uso terapéutico (Figura 1). Es bien sabido que algunos fármacos exhiben una mayor actividad cuando se administran como complejos metálicos y se ha demostrado que varios quelatos metálicos inhiben el crecimiento tumoral.<sup>12,</sup>

13

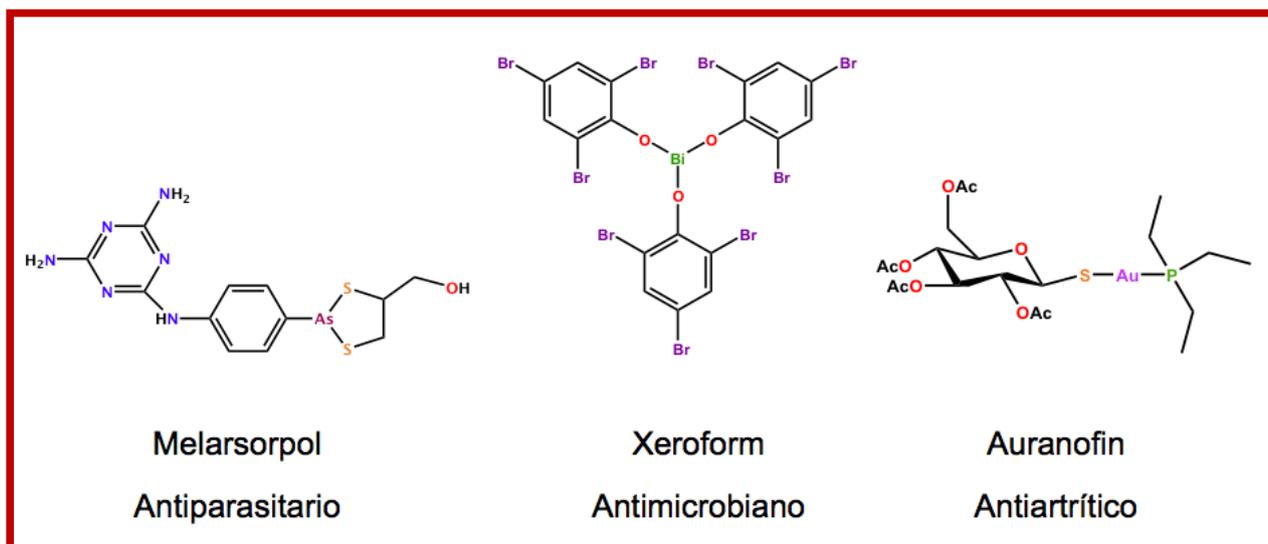


Figura 1. Ejemplos de metalfármacos aprobadas para su uso terapeutico.<sup>2</sup>

Aunque por mucho tiempo los metales han sido utilizados con fines medicinales, se consideran de gran relevancia debido a su uso como anticancerosos. Cuando se administra un compuesto de coordinación, la actividad anticancerígena de estos complejos se potencia en comparación con los ligantes libres. Un ejemplo de esto es un compuesto de coordinación con base de Schiff derivado de salicilaldehído que puede escindir el ADN.<sup>12</sup> Algunos compuestos organometálicos que han sido estudiados recientemente son derivados de rubidio, oro, cobre, gadolinio, tecnecio, talio, galio, rutenio, vanadio y estaño.<sup>14, 15</sup> Sin embargo, la respuesta fisiológica que presentan los fármacos candidatos a base de metales, se deben validar con la ayuda de un estudio *in vitro* con biomoléculas y tejidos enfocados, además de la investigación *in vivo* antes de que ingresen a los ensayos médicos. Un conocimiento conceptual de cómo los complejos metálicos logran sus actividades es esencial para su uso clínico, además del diseño racional de nuevos compuestos con potencia mejorada (Figura 2).<sup>14, 16</sup>

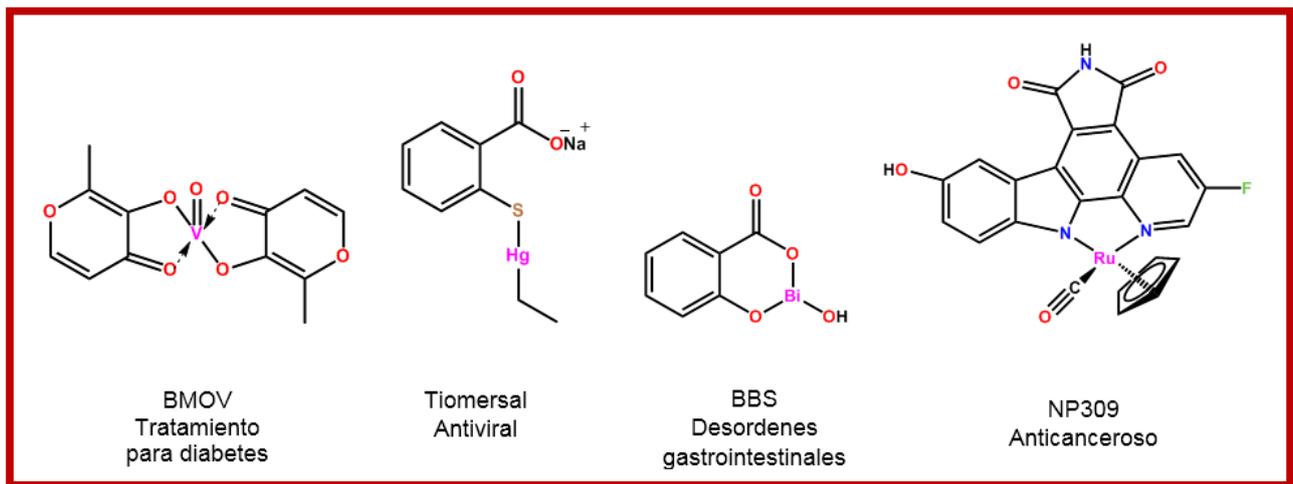


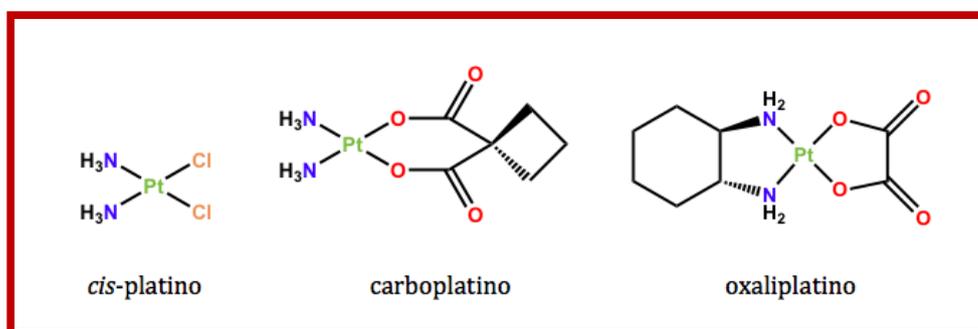
Figura 2. Ejemplos de compuestos con posible actividad biológica y en proceso de prueba para su uso terapéutico.<sup>14</sup>

## 2.2 Cáncer y uso de *cis*-platino como tratamiento anticancerígeno

El cáncer es una de las enfermedades que ha tenido mayor prevalencia actualmente a nivel mundial. Además, se considera una de las enfermedades más difíciles de curar, esto debido a que el cáncer, se produce con la multiplicación no controlada de células anormales. Uno de los principales métodos de tratamiento moderno contra el cáncer es la terapia con medicamentos, y de los cuales los más utilizados para combatir el cáncer pertenecen a una de dos categorías; citotóxico (destrucción celular) y el citostático (estabilizador celular). Esto lleva a que se presente una reducción en el tamaño del tumor ya que las células cancerosas tienen una tasa de mortalidad tan alta que conducirá a una reducción de la población.<sup>10, 17</sup>

El *cis*-platino (también conocido como *cis*-diclorodiaminoplatino(II)) es uno de los antineoplásicos más utilizados en el tratamiento del cáncer fue sintetizado por primera vez por M. Peyrone en 1844. Posteriormente su estructura química fue definida y caracterizada por Alfred Werner en 1893. Sin embargo, hasta 1960 Rosenberg, investigador de la Universidad Estatal de Michigan, determinó que los electrodos de malla de platino utilizados para la electrolisis eran capaces de inhibir la división celular de *Escherichia coli*. Por lo que surgió la idea de utilizar este tipo de productos en quimioterapia como agentes anticancerosos.<sup>18, 19</sup>

El *cis*-platino se utiliza para el tratamiento de cáncer testicular, epitelial de ovario, así como tumores trofoblásticos gestacionales, cáncer de pulmón, cervical, nasofaríngeo, esofágico, entre otros. Además, es eficaz contra carcinomas, tumores de células germinales, linfomas y sarcomas. Se sabe que su mecanismo de acción está relacionado con la capacidad de entrecruzarse con las bases púricas del ADN, esto ocasiona que los mecanismos de reparación en el ADN no se lleven a cabo, por lo que ocasiona daños y posteriormente induce la apoptosis en las células cancerosas.<sup>18</sup> Algunos ejemplos de compuestos derivados de platino usados actualmente para su uso clínico son el *cis*-platino, carboplatino y oxaliplatino, por mencionar algunos (Figura 3).



*Figura 3. Compuestos derivados de platino utilizados como agentes anticancerígenos aprobados para uso clínico.<sup>2</sup>*

A pesar de ser uno de los fármacos más utilizados en la clínica, la neoplasia está severamente limitada por la dosificación y la presencia de efectos secundarios, como neuro, hepato y nefrotoxicidad. Además de la alta toxicidad sistémica, inherente o adquirida. Por lo que se pueden observar problemas renales graves, reacciones alérgicas, disminución de la inmunidad a las afecciones, trastornos gastrointestinales, hemorragias y pérdida de la audición, especialmente se ha observado en pacientes jóvenes. La resistencia es un segundo problema, a menudo, asociado con medicamentos que tienen como base platino, lo que limita aún más su uso clínico.<sup>5, 11, 18, 20</sup>

Se han sintetizado y probado varios análogos de *cis*-platino, con la finalidad de mejorar las propiedades terapéuticas de dichos derivados. Sin embargo, solo 13 de ellos han sido evaluados en ensayos clínicos (Figura 4), pero solo uno (el carboplatino) ha demostrado tener mayores ventajas sobre el *cis*-platino, por lo que ha obtenido su aprobación a nivel mundial.<sup>21</sup>

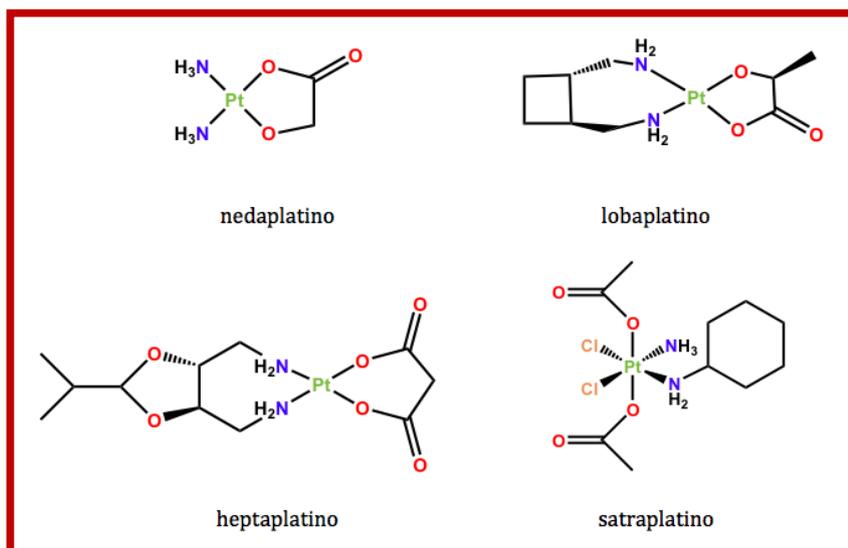


Figura 4. Compuestos derivados de *cis*-platino con posible actividad anticancerosa y en proceso de pruebas clínicas.<sup>2</sup>

### 2.3 Mecanismo de acción del *cis*-platino en el organismo

En la literatura se han descrito diversos mecanismos de acción del *cis*-platino en el organismo, así como los posibles motivos por los que se producen los efectos secundarios en los pacientes y la generación de resistencia en la quimioterapia a base de platino.<sup>18</sup>

El mecanismo más estudiado, consiste en que una vez que el *cis*-platino entra en la célula, este se localiza en el citoplasma. Los átomos de cloro unidos al *cis*-platino son desplazados por las moléculas de agua formando un producto hidrolizado (un potente electrófilo que es capaz de reaccionar con un nucleófilo), que puede reaccionar con los grupos sulfhidrilos en las proteínas y con los nitrógenos de los ácidos nucleicos. Por lo que, el *cis*-platino se une a un centro reactivo en los residuos de las bases púricas del ADN, y ocasiona daños en las células cancerosas, bloqueando la división celular, y generando deficiencia en la reparación de dicho daño y como resultado se produce la muerte por apoptosis (Figura 5).<sup>18, 22</sup>

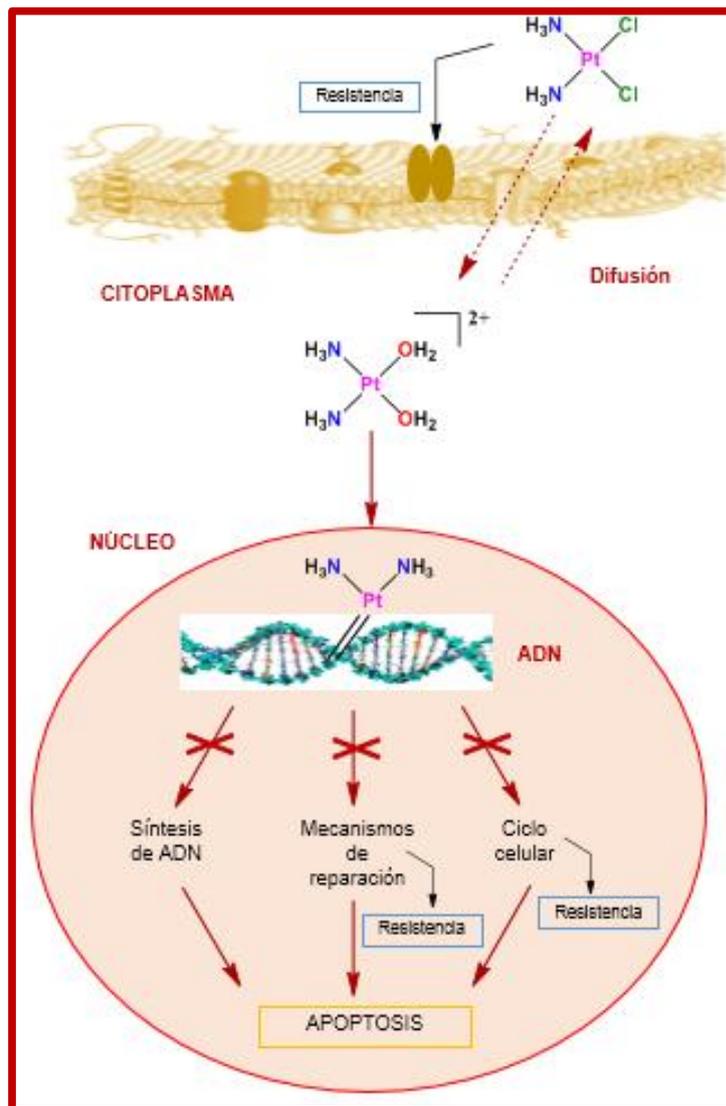


Figura 5. Mecanismo de acción del cis-platino. Principales rutas de acción en el organismo.<sup>23</sup>

#### 2.4 Estaño: química y actividad citotóxica

El estaño es un elemento que se encuentra en el Grupo 14 de la tabla periódica, con la configuración electrónica  $[\text{Kr}] 4d^{10} 5s^2 5p^2$ . Su principal estado de valencia es Sn (IV), aunque Sn (II) se puede encontrar comúnmente en compuestos inorgánicos, y muchos compuestos orgánicos y ambos estados de oxidación son estables. En la siguiente tabla (Tabla 1) se muestran los valores para sus propiedades físicas características.<sup>24</sup>

Tabla 1. Propiedades generales del estaño

Propiedad	Valor
Número atómico	50
Masa atómica	118.710
Temperatura de fusión	232 °C
Temperatura de ebullición	2625 °C
Densidad de estaño blanco	5.769 g cm <sup>-3</sup>
Electronegatividad	1.96 (Pauling)
Radio atómico	1.45 pm
Radio covalente	1.41 pm
Radio de Van der Waals	2.17 pm

El estaño tiene 10 isótopos estables (Tabla 2), que es el número más grande para cualquier elemento, y esto se puede observar en espectros de masas muy característicos (Figura 6). Los isótopos <sup>117</sup>Sn y <sup>119</sup>Sn, cada uno con espín ½ se utilizan en espectroscopia de RMN.<sup>25, 26</sup>

Tabla 2. Isotopía del estaño, su masa exacta, abundancia y spin correspondiente.

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

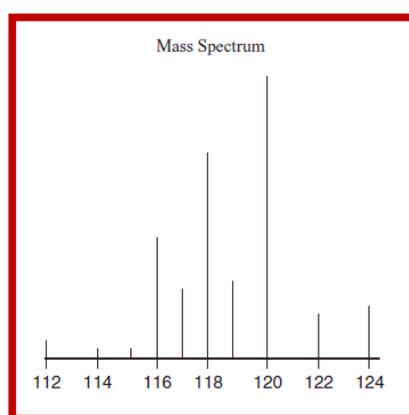


Figura 6. Patrón isotópico del estaño en espectrometría de masas.

Tanto los estados de oxidación del Sn (II) como Sn (IV) son estables. El estado (II) utiliza principalmente los orbitales 5p para la unión, dejando el par de singuletes no compartidos en el estado mayoritariamente 5s, con un pequeño carácter p, y los compuestos SnX<sub>2</sub>.<sup>27</sup> Sin embargo, el estaño (IV) posee orbitales 5d vacíos, por lo que pueden formar compuestos de coordinación aceptando uno o más ligantes en estos orbitales vacíos. Además, los compuestos de estaño presentan centros tetravalentes lo cual depende del grupo R unido al estaño, por lo que se pueden clasificar como mono-, di-, tri- y tetra- organoestano(IV). Donde el grupo R pertenece a un grupo orgánico unido al estaño de forma covalente, y pueden ser grupos arilo o alquilo, por lo que dependiendo del grupo orgánico al que pertenezca, se verá influenciada la actividad biológica, siendo los grupos propilo los más citotóxicos, seguidos de butilo, pentilo, fenilo y ciclohexilo.<sup>8, 14, 28</sup>

La geometría que puede tener el estaño (IV) es variada puede ser tipo piramidal  $sp^3$ , bipirámide trigonal  $sp^3d$ , así como octaédrica con hibridación  $sp^3d^2$ . Pero se ha encontrado que dependiendo del número de átomos donadores que presenta el ligante y la acidez del centro metálico se pueden obtener números de coordinación siete y ocho (Figura 7).<sup>29</sup>

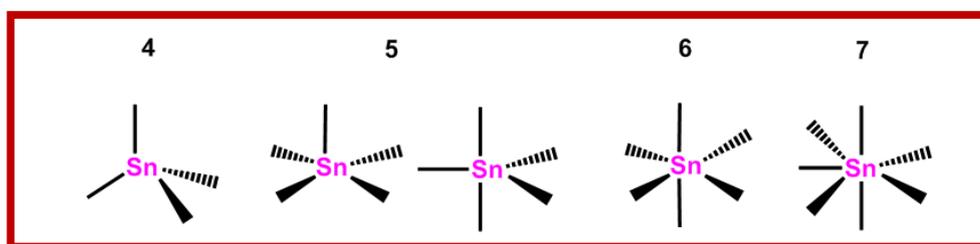


Figura 7. Geometrías que tienen los compuestos de estaño de acuerdo a su número de coordinación.

La actividad biológica de los compuestos de organoestaño(IV) se asocia a su estructura molecular, su número de coordinación y a la naturaleza de los grupos orgánicos unidos al átomo de estaño.<sup>14</sup>

Se ha estudiado una amplia gama de medicamentos antitumorales a base de metales, que ha llevado al descubrimiento y mejora de dichos medicamentos, como es el caso del uso de compuestos de organoestaño (IV) que se consideran excelentes antitumorales *in vitro*. Por lo que está bien establecido que los compuestos de organoestaño(IV) son muy importantes en quimioterapia contra el

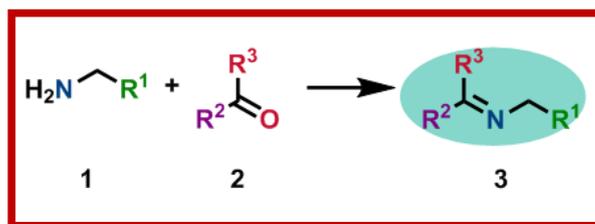
cáncer debido a su carácter inductor apoptótico. Además, la capacidad de unión de este tipo de compuestos hacia el ADN, depende del número de coordinación y la naturaleza de los grupos unidos al átomo central de estaño. El grupo fosfato del ADN generalmente actúa como un sitio de anclaje, así como el nitrógeno de las bases de ADN, dando como resultado la estabilización del centro de estaño como una especie octaédrica. Se ha sugerido un modo de acción a través de una vía mediada por genes en células cancerosas, abriendo una nueva subárea de investigación sobre compuestos de organoestaño (IV). Entre los compuestos de estaño están los carboxilatos de triorganoestaño (IV) de los cuales se sabe que actúan como bactericidas y fungicidas, y se encontró que varios de estos derivados eran potentes agentes citotóxicos.<sup>30-33</sup>

Además, los complejos de organoestaño (IV) derivados de aminoácidos y sus derivados orgánicos que contienen el fragmento O-Sn proveniente de un carboxilato, muestran una actividad antitumoral significativa y un uso potencial como la conservación de la madera, la química de polímeros, agentes pesticidas, bactericidas, entre otros.<sup>23</sup>

## 2.5 Bases de Schiff y su actividad biológica

Los ligantes son entidades químicas que para su unión con el metal requieren de un par de electrones sin compartir y su reactividad depende del propio ligante, del metal y de su estado de oxidación. Existe una gran versatilidad de ligantes entre los que se encuentran las iminas o bases de Schiff.

Las bases de Schiff fueron descubiertas por Hugo Schiff. Se obtienen a través de una reacción de condensación de un aldehído o una cetona (compuesto carbonilo) con una amina primaria, esto se lleva a cabo bajo diversas condiciones de reacción y en diferentes disolventes, en dónde el grupo carbonilo del aldehído o la cetona es sustituido para obtener un grupo imina o azometina (C=N). El grupo carbonilo de los aldehídos forma aldminas mientras las cetonas producen cetoiminas. En la fórmula general de una base de Schiff  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ , pueden ser un alquilo, arilo o cualquier grupo heteroarilo (Figura 8). El enlace imina es responsable de otorgar un amplio espectro de acciones biológicas.<sup>4</sup>



*Figura 8. Reacción general para la obtención de iminas.*

Las bases de Schiff son un tipo importante de ligantes biológicamente activos debido a su fácil síntesis y buena solubilidad en disolventes orgánicos. Por lo tanto, han sido de gran importancia en el desarrollo de la química de coordinación, debido a que tienen la facilidad de formar complejos estables con la mayoría de los metales. Estos compuestos han llamado la atención de los investigadores por razones, entre las que destacan, una gama de actividades biológicas importantes que poseen. La posibilidad de incluir dentro de su estructura diferentes átomos donadores como: azufre, oxígeno, nitrógeno, los hace excelentes ligantes para la obtención de compuestos de coordinación.<sup>34</sup> Por este motivo, las bases de Schiff se han usado a menudo como ligantes quelantes en el campo de la química de coordinación, y sus complejos metálicos son de gran interés en el campo de la investigación; la respuesta biológica generalmente se incrementa por la complejación, en consecuencia, es esencial entender las propiedades de los ligantes y el metal para la síntesis de compuestos altamente activos.<sup>3</sup>

Las bases de Schiff que han mostrado un potencial terapéutico comprobado, mostrando notables actividades biológicas, incluidas entre otras, antitumoral, antibacteriana, antimicótico, antipalúdico, antiviral, antioxidante, antiinflamatoria, analgésica, anticonvulsivante, antihipertensivo, entre otros.<sup>1-4</sup> Los ligantes tipo base de Schiff son capaces de coordinarse con muchos elementos y para estabilizarlos en diversos estados de oxidación, por ello, esta clase de compuestos ha sido empleada como modelo para sistemas biológicos.<sup>13</sup> Además, se sabe que este tipo de compuestos se utilizan en la preparación de muchos compuestos potencialmente activos (Figura 9).<sup>36</sup>

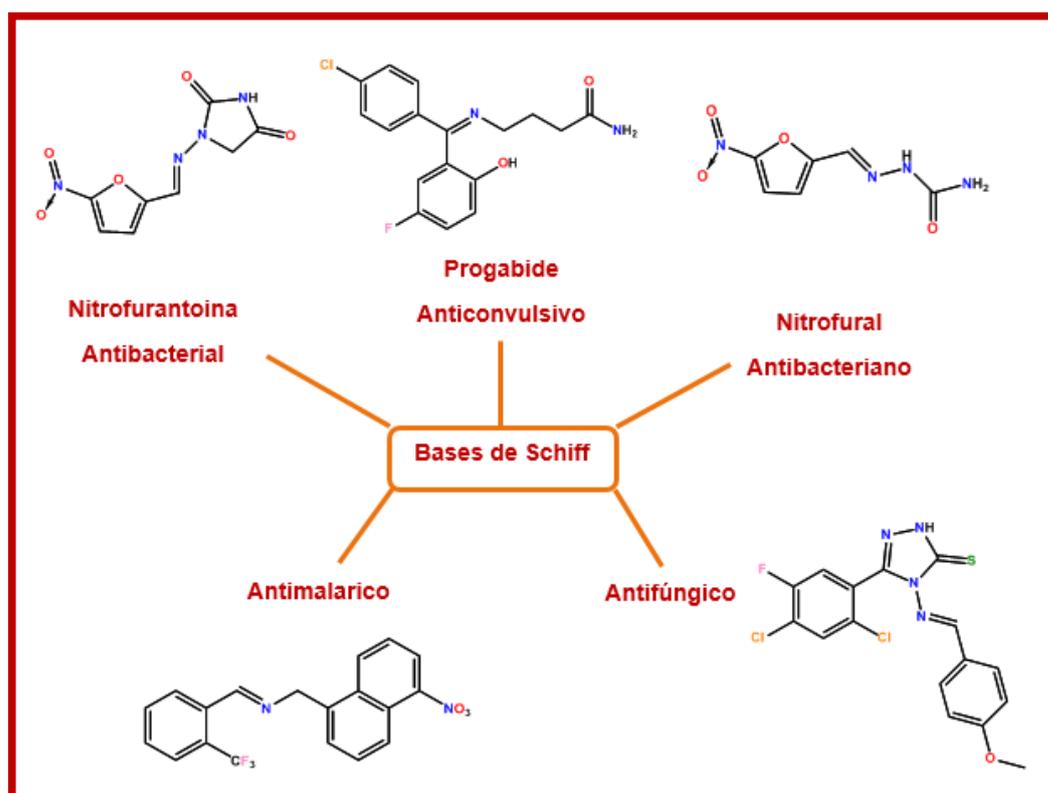


Figura 9. Ejemplos de Bases de Schiff y su actividad biológica.

De entre los múltiples ejemplos que pueden citarse, están las bases de Schiff de la Figura 10 descritas por Shao y colaboradores (2006), de las cuales se estudió su actividad antiproliferativa. Se ha propuesto que la actividad está asociada al fragmento del anillo aromático-azometino y a la conformación estructural de dichas moléculas, debido a una mejor y más eficiente unión con el sitio de acción.<sup>1, 37</sup>

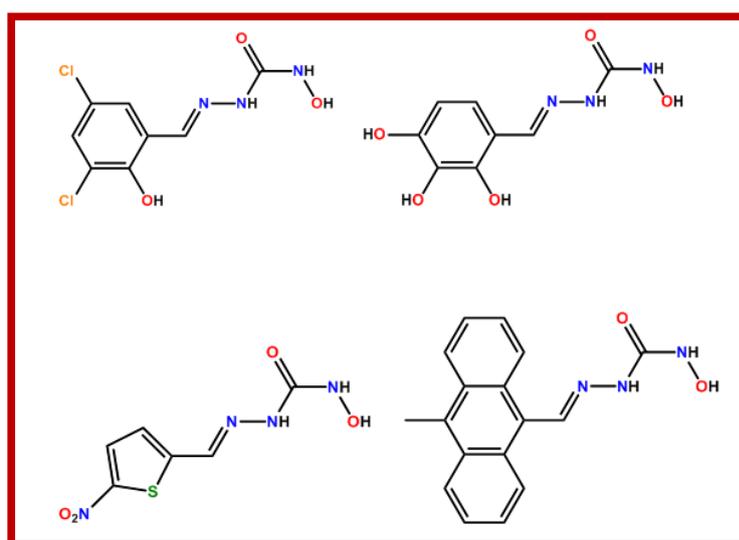


Figura 10. Bases de Schiff sintetizados por Shao y colaboradores.

## 2.6 Compuestos de estaño derivados de bases de Schiff

Los compuestos de organoestaño tienen una amplia gama de aplicaciones, son catalizadores industriales y poseen una gran diversidad de actividades biológicas. Se han encontrado aplicaciones comerciales diversificadas, como estabilizadores de cloruro de polivinilo (PVC), biocidas industriales, catalizadores industriales, detectores de centelleo para rayos gama y X, aditivos balísticos para combustibles de motores de cohetes sólidos, entre otros.<sup>3</sup>

Las bases de Schiff se consideran "ligantes privilegiados", ya que se coordinan a diversos elementos con varios estados de oxidación. Además, en el diseño de la síntesis de nuevos compuestos se pueden introducir centros estereogénicos u otros elementos de quiralidad. Por ese motivo, se ha sintetizado un gran número de bases de Schiff y se han realizado estudios por tener algunas propiedades características tales como, síntesis versátil, buena estabilidad térmica, buena solubilidad en disolventes comunes, propiedades biológicas relevantes y utilidad medicinal.<sup>8, 38</sup> Debido a su diversidad estructural, estos ligantes forman compuestos monoméricos, diméricos, poliméricos de una o dos dimensiones en presencia de estaño. En general, los átomos de estaño (IV) poseen números de coordinación cuatro, cinco o seis en estos complejos. Por supuesto, esto está muy influenciado por la naturaleza de la base de Schiff, los grupos orgánicos unidos al estaño (IV) y las condiciones de reacción.<sup>39</sup>

Por lo tanto, para el diseño estructural de compuestos se debe considerar lo siguiente, la esfera de coordinación metálica debe ser estable e inerte para lograr la inercia y la estabilidad termodinámica, la mayoría de los compuestos contienen ligantes quelantes multidentados y fragmentos organometálicos o ambos. Muchos compuestos organometálicos exhiben una mayor estabilidad en comparación con los compuestos de coordinación convencionales.<sup>40</sup>

Los ligantes tridentados, especialmente derivados del salicilaldehído y sus derivados, se han utilizado en los últimos años frecuentemente, debido a que se observó que reforzaban la diversidad estructural en muchos complejos de iones de metales de transición trivalente o lantánidos, esto puede atribuirse a su naturaleza de coordinación flexible. Se ha encontrado que algunos ligantes tridentados derivados de salicilaldehído, así como sus complejos con metales de transición o

lantánido exhiben propiedades ópticas, magnéticas y actividades biológicas de gran importancia.<sup>3, 38</sup>

Los complejos de organoestaño(IV) derivados de bases de Schiff han sido de interés para los investigadores debido a su variación estructural y a sus posibles aplicaciones en química médica y biotecnología. Tanto las azometinas alifáticas como las aromáticas en su forma neutra y desprotonada reaccionan con los halogenuros de organoestaño(IV) para producir aductos y quelatos con geometrías variables y diferentes modos de coordinación.<sup>3</sup> Además, se sabe que las bases de Schiff se han utilizado en la preparación de muchos fármacos potencialmente activos, ya que poseen un amplio espectro de actividades biológicas como antiviral, antifúngicos, antiparasitario, antibacterianos (Figura 11), antiinflamatorios, antitumorales, antiVIH, anticancerosos.<sup>2, 4, 8, 41</sup> Cuando se administran como sus complejos metálicos, la actividad anticancerosa de estos complejos aumenta en comparación con los ligantes libres. En general, la actividad bioquímica de los compuestos de organoestaño(IV) está influenciada por la estereoquímica del compuesto y el número de coordinación del átomo de estaño.<sup>42</sup>

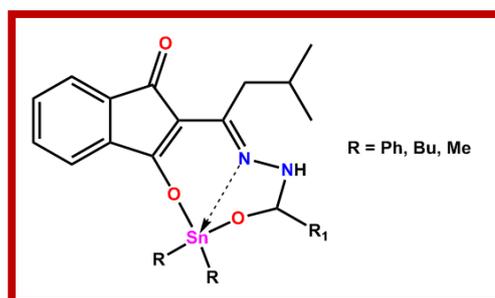


Figura 11. Compuesto derivado de estaño (IV) obtenido por Khartkar y Asija con actividad antibacteriana.<sup>43</sup>

En el grupo de trabajo se han desarrollado diversas moléculas con derivados de organoestaño(IV) que han demostrado tener actividad biológica importante, por ejemplo, la serie de complejos de estaño (IV) derivados de 2-amino-3-hidroxipiridina y 5-salicilaldehído (Figura 12), en el cual el compuesto con sustituyente  $-\text{NO}_2$ , presenta baja toxicidad en ensayo de *Artemia salina* y mayor potencia en actividad citotóxica en líneas celulares humanas de cáncer como U-251 (glía de sistema nervioso central), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), MCF-7, SKLU-1 (pulmón), y MDA-MB231 (mama no dependiente de

estrógenos), por lo que dicho compuesto podría tener aplicaciones futuras en el diseño de fármacos con actividad anticancerígena.<sup>44</sup>

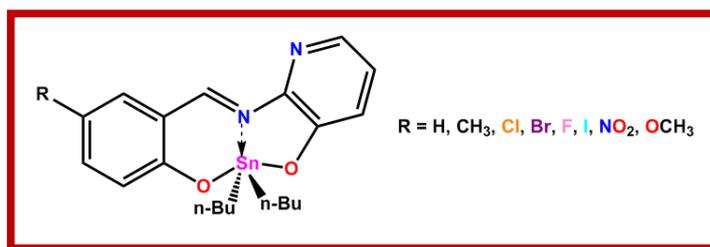


Figura 12. Compuestos derivados de 5-R-salicilaldehído y 2-amino-3-hidroxi piridina con actividad citotóxica.<sup>44</sup>

Otro ejemplo de compuestos que se han desarrollado en el grupo de trabajo corresponde a una serie de complejos derivados del grupo de las vitaminas (Figura 13) como hidroxicloriguro de piridoxal y *orto*-aminofenoles sustituidos y difenilestaño, que tienen actividad citotóxica en líneas celulares como HCT-15 (colon), K-562 (leucemia mielógena crónica) Y SKLU-1 (pulmón).<sup>45</sup>

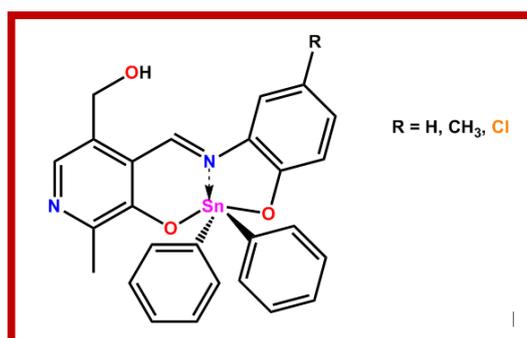


Figura 13. Compuestos derivados de hidróxido de piridoxal y 5-R *orto*-aminofenol con actividad citotóxica.<sup>45</sup>

## 2.7 Mecanismo de acción de compuestos de organoestaño(IV) en el organismo

Aunque el mecanismo antitumoral exacto presentado por los agentes anticancerosos de base metálica sigue siendo desconocido, muchos investigadores han demostrado que los agentes anticancerosos pueden romper o unirse al ADN, por lo que, es el objetivo más importante para los antitumorales, debido a su papel central en la replicación y la transcripción. Los compuestos de organoestaño(IV) son especies importantes entre estos medicamentos contra el cáncer, que podrían interactuar con el ADN.<sup>46</sup>

El ADN se somete a procesos de condensación a partir de soluciones acuosas mediante la neutralización de la carga de los grupos fosfodiéster, esto debido a la adición de especies catiónicas. La condensación del ADN también se induce por los derivados de organoestaño(IV) (mono-, di-, triorganoestaño(IV), sales y complejos). Además, la hidrofobicidad de los compuestos de organoestaño (IV) sugiere que su interacción con las membranas puede jugar un papel importante en su mecanismo tóxico, por su interacción con componentes lipídicos de las membranas.<sup>23</sup>

Los centros metálicos participan en reacciones de sustitución nucleofílica debido a su naturaleza catiónica, éstas van dirigidas a aminoácidos y nucleótidos, por lo tanto, las proteínas y los ácidos nucleicos son importantes objetivos celulares. Por tal motivo, el efecto citotóxico de los complejos de organoestaño (IV) generalmente se atribuye al resultado de su interacción electrostática hacia el ADN. Además, se sabe que la interacción no covalente con el ADN y con la unión de surco, intercalación e inserción, son los modos en los que podrían actuar algunos complejos metálicos, también, pueden participar en la escisión del ácido nucleico, que actúan como metalonucleasas artificiales o por escisión oxidativa a través de la inducción de especies reactivas de oxígeno (ROS).<sup>47</sup>

## 2.8 Técnicas para el diseño de nuevas moléculas biológicamente activas

Los medicamentos metálicos anticancerígenos se pueden clasificar según la naturaleza de su diana biológica, por ejemplo, ADN, proteínas, enzimas, vías de transducción celular, entre otras, Esto resulta una herramienta que pueda ser útil en el desarrollo de nuevos fármacos. Cuando se desarrolla un medicamento de base metálica se puede considerar lo siguiente:<sup>40</sup>

1. El metal tiene un papel funcional, es decir, la actividad se deriva de una unión directa del fragmento de metal a la diana biológica.
2. El metal tiene un papel estructural, es decir, es fundamental para determinar la forma del compuesto y la unión a la diana biológica se produce a través de interacciones no covalentes.
3. El metal es un portador de ligantes activos que se administran in vivo. El metal también podría proteger a los ligantes antes de la entrega.

4. El compuesto metálico se comporta como un catalizador *in vivo*, a través de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que causan daño celular.
5. El compuesto metálico es fotoactivo y se comporta como un fotosensibilizador.

## 2.9 Remplazo isostérico y bioisostérico

Una de las estrategias de síntesis para la obtención de principios activos es el remplazo isostérico o bioisostérico.<sup>45</sup> El primero que uso el termino isosterismo fue Langmuir en 1919, que se refiriere para describir la similitud de moléculas o iones que tienen el mismo número de átomos y electrones de valencia, por ejemplo, aquellos isostéros con la misma carga neta muestran propiedades químicas y físicas similares.<sup>48</sup> Sin embargo, el término bioisostéros fue acuñado por Friedman 1951 que lo describe como grupos o moléculas que tienen similitudes químicas y físicas que producen propiedades biológicas muy similares. Al hacer un reemplazo bioisostérico se podrían considerar los siguientes parámetros del grupo que se está cambiando; tamaño, forma (ángulos de enlace, hibridación), distribución electrónica (polarizabilidad, efectos inductivos, carga, dipolos), solubilidad en lípidos, solubilidad en agua, pka, reactividad química (incluida la probabilidad de metabolismo), capacidad de enlace de hidrógeno.

En la Química Farmacéutica actual ambos conceptos están asociados y se dividen en dos grupos en general: el bioisosterismo clásico y no clásico (Tablas 3 y 4). El primero se refiere a lo que normalmente se le denomina al isosterismo, que es un conjunto de átomos o moléculas con características de electronegatividad similar; mientras que el no clásico se refiere a grupo de átomos o moléculas que no poseen un número equivalente de electrones en su capa de valencia, pero que tienen la capacidad de interactuar con el mismo receptor de manera agonista o antagonista.<sup>45</sup>

Tabla 3. Bioisosterismo clásico. Clasificación y ejemplos.

### Clásico

#### Grupos univalentes

-NH<sub>2</sub> -CH<sub>3</sub> -OH

-PH<sub>2</sub> -Cl -SH

-F -Cl -Br -propil

-SR -Si<sub>3</sub>

-CH<sub>3</sub> -OR

#### Grupos divalentes

-CH<sub>2</sub>- -COCH<sub>2</sub>R- -CONHR- -COOR- -COSR-

-O-, -Se-, -Te-

#### Grupos trivalentes

-CH- -N= -P= -As= -Sb=

#### Grupos tetravalentes

=C= =Si= =N<sup>+</sup>=

=P<sup>+</sup>= =As<sup>+</sup>=

#### Anillos electrónicamente equivalentes

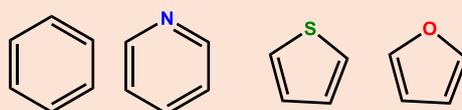
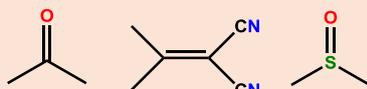


Tabla 4. Bioisosterismo no clásico. Ejemplos

### No clásico

#### Grupo Carbonilo



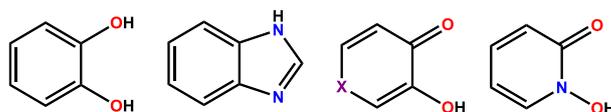
#### Ácido carboxílico

CO<sub>2</sub>H SO<sub>2</sub>NHR SO<sub>3</sub>H PO(OH)NH<sub>2</sub> PO(OH)OEt

#### Hidroxilo

OH NHCOR NHSO<sub>2</sub>R CH<sub>2</sub>OH NHCONH<sub>2</sub>

#### Grupo Catecol



## 2.10 Uso de moléculas biológicamente activas

En el diseño de fármacos se usa comúnmente compuestos que se sabe previamente que son activos biológicamente, se les conoce como “cabeza de serie”, con ello se pretende optimizar dicho compuesto para su modificación estructural, esto da como resultado una mejor interacción de la molécula con el sitio activo, así como una mejora en sus características fisicoquímicas, tal como la mejora en su solubilidad, su absorción, distribución, excreción su biodisponibilidad en el organismo, aumentar su selectividad, disminuir su toxicidad y sus efectos secundarios, así como separar las actividades en compuestos múlti-acción o combinar actividades de dos moléculas diferentes. Aunque en la búsqueda de una “cabeza de serie” se pueden aplicar varios métodos los más empleados son:

1. El empleo de productos activos presentes en sustancias utilizadas en la medicina tradicional.
2. Estudio de nuevos compuestos provenientes de la síntesis química o de la biotecnología.

Ambos métodos requieren de ensayos biológicos cuidadosamente diseñados, que permitan determinar con rapidez y de manera inequívoca la actividad biológica de los nuevos compuestos.<sup>49</sup>

## 2.11 Piridinas

Los compuestos aromáticos heterocíclicos existen naturalmente en sistemas biológicos como portadores de electrones, nucleótidos, moléculas de almacenamiento de energía, micotoxinas y alcaloides. Los compuestos aromáticos heterocíclicos sintéticos se utilizan como disolventes industriales, colorantes, explosivos, productos farmacéuticos y pesticidas.<sup>50</sup>

Las piridinas son sistemas aromáticos heterocíclicos, formado por un anillo de seis miembros con un nitrógeno en su estructura, en el cual los átomos se encuentran con una hibridación trigonal  $sp^2$  (Figura 14). Cuentan con electrones  $\pi$  disponibles para formar un orbital molecular deslocalizado y estable.<sup>51</sup>

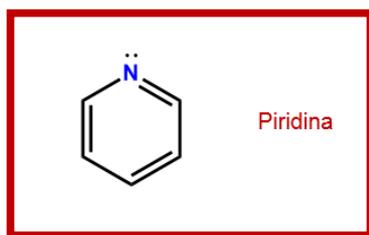


Figura 14. Estructura general de la piridina.

La piridina y sus derivados son compuestos aromáticos heterocíclicos típicos y se encuentran ampliamente en la industria química, se utilizan principalmente para la reacción de deshidrocloración, y en la fabricación de colorantes, pesticidas, explosivos y productos farmacéuticos. El anillo de piridina es un constituyente principal de los alcaloides de plantas naturales, los derivados de piridoxilo y las coenzimas, como las nicotinamidas. La nicotina, anabasina y cavadina son producidas por plantas y animales usadas como pesticidas naturales durante muchos años.<sup>52, 53</sup> Los derivados de piridina han ocupado una posición única en el campo de la química medicinal, debido a que los compuestos naturales que tienen un anillo de piridina presentan actividades biológicas y farmacológicas. Un ejemplo de ello es el uso de derivados de piridina que se han utilizado para la regulación de la presión arterial y los niveles de colesterol en la sangre, además algunos de ellos constituyen una clase importante de compuestos antitumorales (Figura 15).<sup>54, 55</sup>

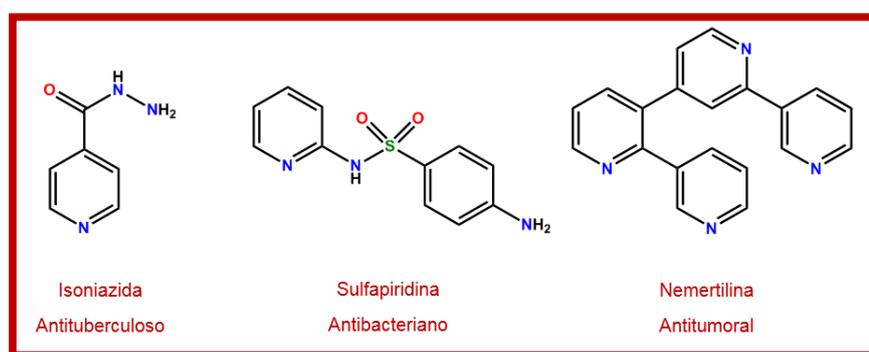


Figura 15. Ejemplo de compuestos derivados de piridina con uso clínico.

Los compuestos de base de Schiff que contienen el fragmento 2-hidroxipiridina, han sido de interés, debido principalmente a la presencia de enlaces de hidrógeno fuertes (O–H···N) y (O···H–N) y tautomerismo entre las fenolimas y las formas *ceto*-aminas.<sup>54, 51</sup>

Las bases de Schiff de salicilaldehído con aminopiridinas son una clase bien conocida de compuestos predominantemente termocrómicos que han despertado un gran interés por parte de los químicos durante mucho tiempo. También se ha prestado atención a los complejos de base de Schiff con fragmentos de organoestaño(IV) en vista de sus posibles aplicaciones en química médica y biotecnología. Por ejemplo, los compuestos de diorganoestaño(IV) que contienen ligantes donadores de nitrógeno son de gran interés debido a su potencial actividad antitumoral contra la leucemia P388.<sup>55</sup>

### 2.12 Importancia del fragmento de ciclohexilo en compuestos metálicos

Se han realizado diversas investigaciones de compuestos organometálicos con posible actividad biológica, utilizando compuestos ya conocidos como base para la modificación y mejoramiento de estos. Además, se ha propuesto la utilización de diferentes sustituyentes para su optimización. Un ejemplo de ello es lo que realizó Lazic y colaboradores (2010) quienes modificaron compuestos octaédricos de platino (IV) unidos a ligantes que contienen ciclohexilos (Figura 16), los resultados mostrando una eficiencia similar a la del *cis*-platino en la muerte de células tumorales, sin embargo, se encontró que el mecanismo de estos compuestos es diferente al del *cis*-platino, actuando a través de la necrosis de caspasas por estrés oxidativo, lo que indica que estos compuestos pueden tener uso terapéutico a futuro.<sup>56</sup>

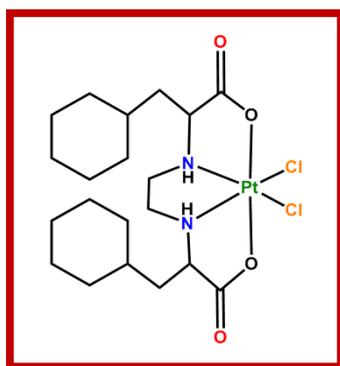


Figura 16. Compuesto sintetizado por Lazic y colaboradores.

Otro ejemplo de compuestos que tienen en su estructura anillos de ciclohexilo son los sintetizados por Mun y colaboradores (2012), quienes aislaron compuestos de diorganoestaño(IV) con diferentes sustituyentes unidos al centro metálico (metilos,

fenilos y ciclohexilos). Los investigadores mostraron que los derivados con sustituyentes ciclohexilo (Figura 17) tienen actividad citotóxica frente a líneas celulares humanas de cáncer como: HT-29 (adenocarcinoma de colon), SK-OV-3 (ovario), MCF-7 (mama) y MRC-5 (riñón humano, no cancerosas).<sup>57</sup>

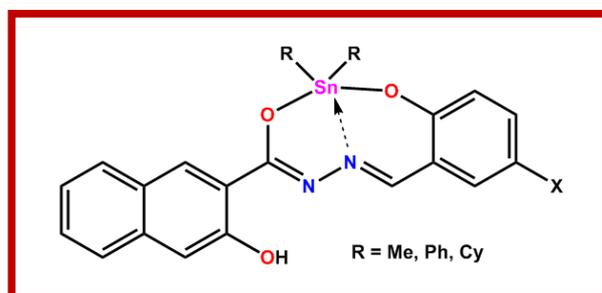


Figura 17. Serie de compuestos sintetizados por Mun y colaboradores.

### 3. JUSTIFICACIÓN

Se han realizado diversos trabajos basados en el desarrollo de compuestos derivados de estaño (IV) con la finalidad de analizar su posible actividad biológica como antibacterianos, antifúngicos, así como antitumorales y anticancerosos. Así como el uso de ligantes tipo base de Schiff que se sabe tienen una gran diversidad de aplicaciones biológicas y al estar unidos con el estaño se ve potenciada su actividad. Por otro lado, se ha visto que implementar el fragmento de ciclohexilo en la estructura, puede verse favorecida la actividad biológica en los compuestos metálicos.

#### 4. OBJETIVO GENERAL

Sintetizar la correspondiente base de Schiff con salicilaldehído y salicilaldehídos sustituidos en la posición 5 (CH<sub>3</sub>, I, F, Br, Cl, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub> y *tert*-Bu) con 2-amino-3-hidroxipiridina, y los correspondientes compuestos de diorganoestaño(IV) utilizando óxido de dicitclohexilestaño(IV) y determinar su actividad biológica.

#### 5. OBJETIVOS PARTICULARES

1. Sintetizar las bases de Schiff a partir de salicilaldehído 5-R sustituido (R= F, Cl, Br, I, H, CH<sub>3</sub>, *tert*-Bu, NO<sub>2</sub>), con 2-amino-3-hidroxipiridina.
2. Sintetizar los respectivos complejos de estaño (IV) a través de una reacción multicomponente, utilizando óxido de dicitclohexilestaño (IV).
3. Caracterizar los compuestos propuestos mediante conductividad, fotometría infrarroja, espectroscopia de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>119</sup>Sn, así como espectrometría de masas, y en caso de obtener cristales adecuados, realizar difracción de rayos-X de monocristal.
4. Realizar pruebas para determinar la actividad antioxidante de los compuestos sintetizados, utilizando los ensayos de DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazilo) y TBARS (sustancias reactivas de ácido tiobarbiturico).
5. Determinar su toxicidad en ensayo de *Artemia salina*, para determinar su CL<sub>50</sub>.
6. Determinar la citotoxicidad de los compuestos sintetizados en líneas celulares de cáncer humano.

## **6. HIPÓTESIS**

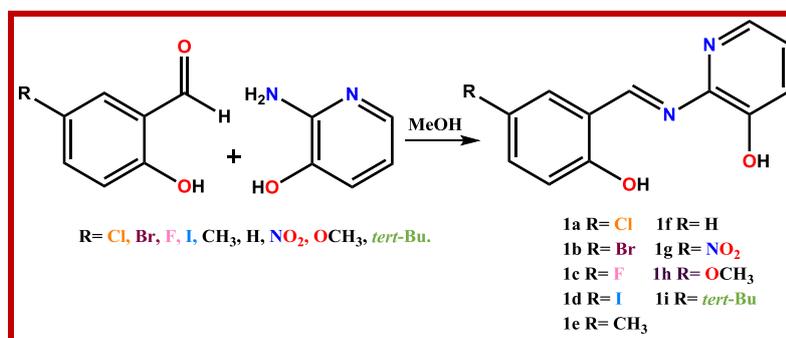
Se observará un efecto sinérgico en la respuesta biológica de los complejos debido a la presencia del metal y/o el carácter electrónico del sustituyente en el anillo del salicilaldehído o ambos.

## 7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 7.1 Síntesis de bases de Schiff derivadas de 5-R-salicilaldehído y 2-amino-3-hidroxipiridina

#### 7.1.1 Síntesis de los ligantes

Los ligantes tipo base de Schiff (**1a-i**) se obtuvieron de la reacción con estequiometría (1:1) de salicilaldehído y salicilaldehídos sustituido en la posición 5 (CH<sub>3</sub>, I, F, Br, Cl, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub> y *tert*-Bu) y 2-amino-3-hidroxipiridina utilizando metanol como disolvente (Esquema 1). La mezcla de reacción se mantuvo en reflujo durante 10-12 h y posteriormente se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose sólidos anaranjados-rojizos con un rendimiento de 41-85% y p. f. 140-208 °C.



Esquema 1 Reacción de 2-amino-3-hidroxipiridina con salicilaldehído sustituido en la posición 5.

La Tabla 5 describe las características físicas de cada compuesto, su punto de fusión, así como el rendimiento obtenido.

Tabla 5. Características físicas obtenidas para los ligantes tipo base de Schiff.

Compuesto	Características	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (%)
<b>1a</b>	Sólido naranja	168-170	81
<b>1b</b>	Sólido naranja oscuro	160-163	84
<b>1c</b>	Sólido naranja oscuro	140-142	69
<b>1d</b>	Sólido naranja	205-208	74
<b>1e</b>	Sólido naranja oscuro	145-148	74
<b>1f</b>	Sólido naranja-rojizo	155-158	64
<b>1g</b>	Sólido verde oscuro	180-183	69
<b>1h</b>	Sólido amarillo oscuro	157-160	41
<b>1i</b>	Sólido café	168-170	85

### 7.1.2 Caracterización por espectroscopia infrarroja

La espectroscopia infrarroja para los ligantes **1a-i** se determinó mediante la técnica de pastilla en bromuro de potasio (KBr) y se observó en todos los casos una banda intensa que corresponde a la vibración  $\nu(\text{C}=\text{N})$  en un intervalo de 1613 a 1628  $\text{cm}^{-1}$  (Tabla 6).

Por otro lado, las bandas representativas para los ligantes que tienen como sustituyente un halógeno en la posición cinco del anillo bencénico  $\nu(\text{C}-\text{X})$ , se observaron en un intervalo de 1105 a 562  $\text{cm}^{-1}$ . Mientras que, la vibración para el enlace  $\nu(\text{C}-\text{OCH}_3)$  se encontró en 1357  $\text{cm}^{-1}$ , y para el caso del ligante con sustituyente de  $\text{NO}_2$  se observó una banda de intensidad fuerte en 1519  $\text{cm}^{-1}$  y una de intensidad baja en 1358  $\text{cm}^{-1}$  que corresponde a la vibración para el enlace  $\nu(\text{NO}_2)$ .

Adicionalmente, se observaron las bandas características para la vibración del enlace  $\nu(\text{C}_{\text{arom}}-\text{O})$  que se encuentra en un intervalo de 1204 a 1090  $\text{cm}^{-1}$ .

Mientras que para el enlace  $\nu(\text{C}-\text{H}_{\text{arom}})$  se observó en un intervalo de 3046 a 3061  $\text{cm}^{-1}$ . Por lo que, en el caso del ligante **1i** correspondiente al sustituyente *tert*-Bu, se identificaron las bandas características de los metilos en 1374  $\text{cm}^{-1}$ , 1236  $\text{cm}^{-1}$  y 1205  $\text{cm}^{-1}$ .

En el caso del enlace  $\nu(\text{C}-\text{C}_{\text{arom}})$  se observaron tres bandas de intensidad fuerte entre 1571 a 1456  $\text{cm}^{-1}$ , como se observa en la Figura 18.

Finalmente, la vibración correspondiente al alcohol fenólico se observó en el intervalo de 3430 a 3472  $\text{cm}^{-1}$ ; en este caso para los ligantes **1a**, **1c** y **1f**, la banda del fenol se apreció fina, en tanto que, para los ligantes **1b**, **1d**, **1e**, **1g-i**, se observó una banda ancha, lo que podría asociarse a la formación puentes de hidrogeno. En la (Figura 18) se presenta el espectro de IR para el ligante **1d** y en la Tabla 6 se resume las vibraciones características del enlace  $\nu(\text{C}=\text{N})$  de la imina.

Tabla 6. Espectroscopia infrarroja

<b>Compuesto</b>	<b><math>\nu(\text{C}=\text{N})</math></b>
<b>1a</b>	1624
<b>1b</b>	1626
<b>1c</b>	1628
<b>1d</b>	1624
<b>1e</b>	1624
<b>1f</b>	1614
<b>1g</b>	1613
<b>1h</b>	1619
<b>1i</b>	1614

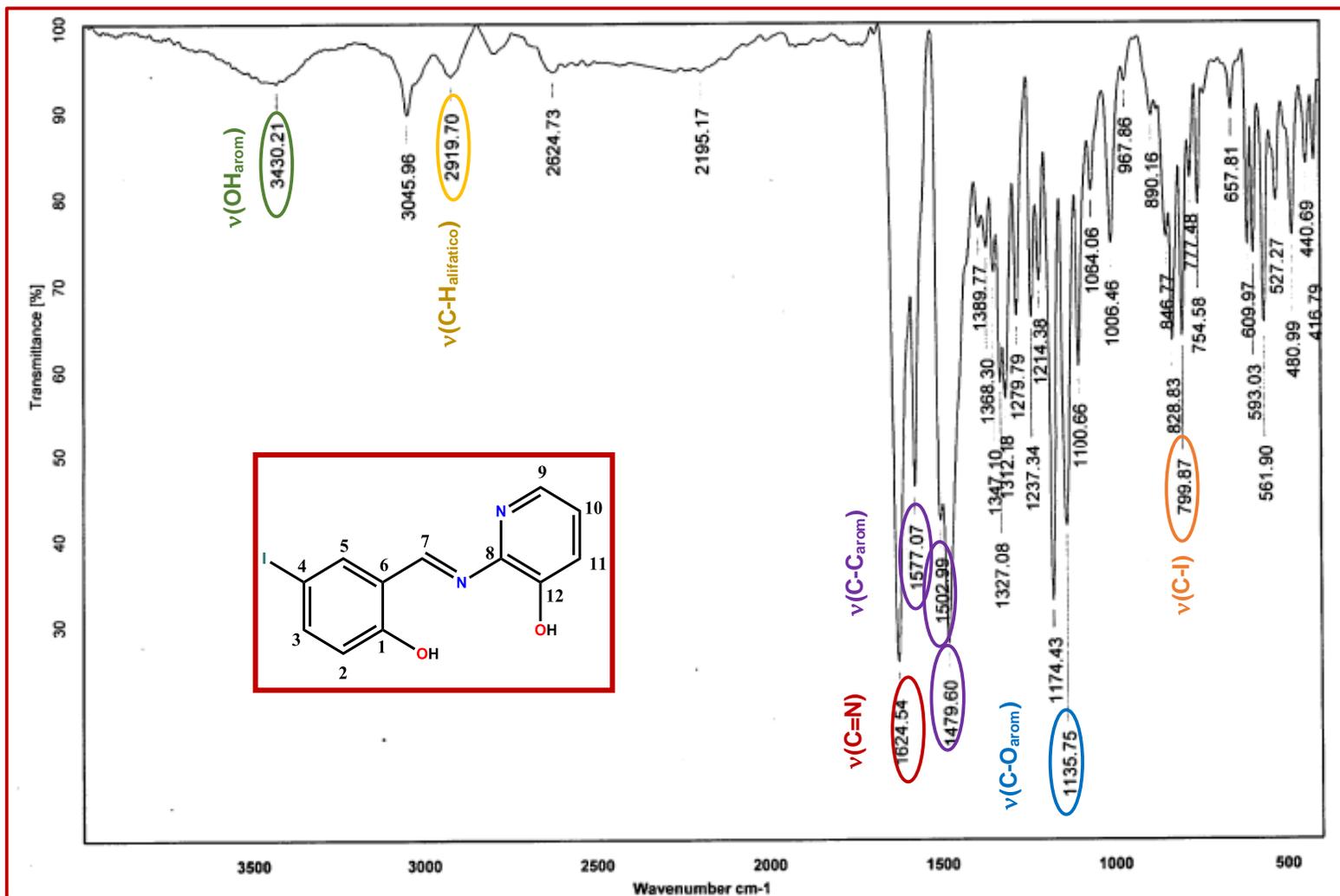


Figura 18. Espectro de IR en pastilla de KBr del ligante **1d**

### 7.1.3 Caracterización por resonancia magnética nuclear de $^1\text{H}$

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se determinaron en un equipo Bruker de 300 MHz. Para todos los ligantes se asignó el protón imínico en un desplazamiento químico en un intervalo que se encuentra en  $\delta$  9.48 a 9.68.

Por otro lado, en la región aromática, también se puede asignar a los protones correspondientes al anillo piridínico los cuales presentan constantes de acoplamiento características para este heterociclo. Mostrando como ejemplo la asignación del ligante **1d**, en donde se observa una señal doble para H-9 con un desplazamiento químico  $\delta$  7.99 y una constante de acoplamiento de  $J= 3.91$  Hz, mientras que para H-10 se obtuvo una señal doble con un desplazamiento en  $\delta$  7.38 y una  $J= 7.81$  Hz, H-11 se asignó a la señal doble de dobles  $\delta$  7.24 cuya multiplicidad se debe al con los protones H-9 y H-10, con un desplazamiento químico con constantes de acoplamiento de  $J= 4.51$  Hz y  $J= 7.81$  Hz.

El anillo aromático proveniente del salicilaldehído, presentó una señal doble en  $\delta$  6.81 para H-2 con una constante de acoplamiento de  $J= 8.71$  Hz, H-3 se asignó a una señal doble con un desplazamiento en  $\delta$  7.67 y  $J= 8.41$  Hz, y en el caso de H-5 se observó una señal simple en  $\delta$  8.18.

En general, los protones provenientes del anillo aromático del salicilaldehído, dependiendo de la naturaleza del sustituyente se aprecia una diferente multiplicidad. Como lo es el caso de **2c** (F), cuyos acoplamientos flúor-protón presentan una multiplicidad característica. El carácter electrónico del sustituyente también influye en la protección o desprotección de los protones del anillo aromático siendo más evidente en el ligante con sustituyente de  $\text{NO}_2$  (**1g**) con un desplazamiento químico para H-2 en  $\delta$  6.98, H-3  $\delta$  8.21 y H-5  $\delta$  8.86. Todos los ligantes se asignaron inequívocamente tomando en cuenta la multiplicidad, y con el apoyo del espectro bidimensional COSY.

Los datos espectroscópicos de RMN  $^1\text{H}$  de los ligantes **1a-i** se resumen en la Tabla 7. Y como ejemplo se muestra un espectro del ligante con sustituyente yodo **1d** (Figura 19).

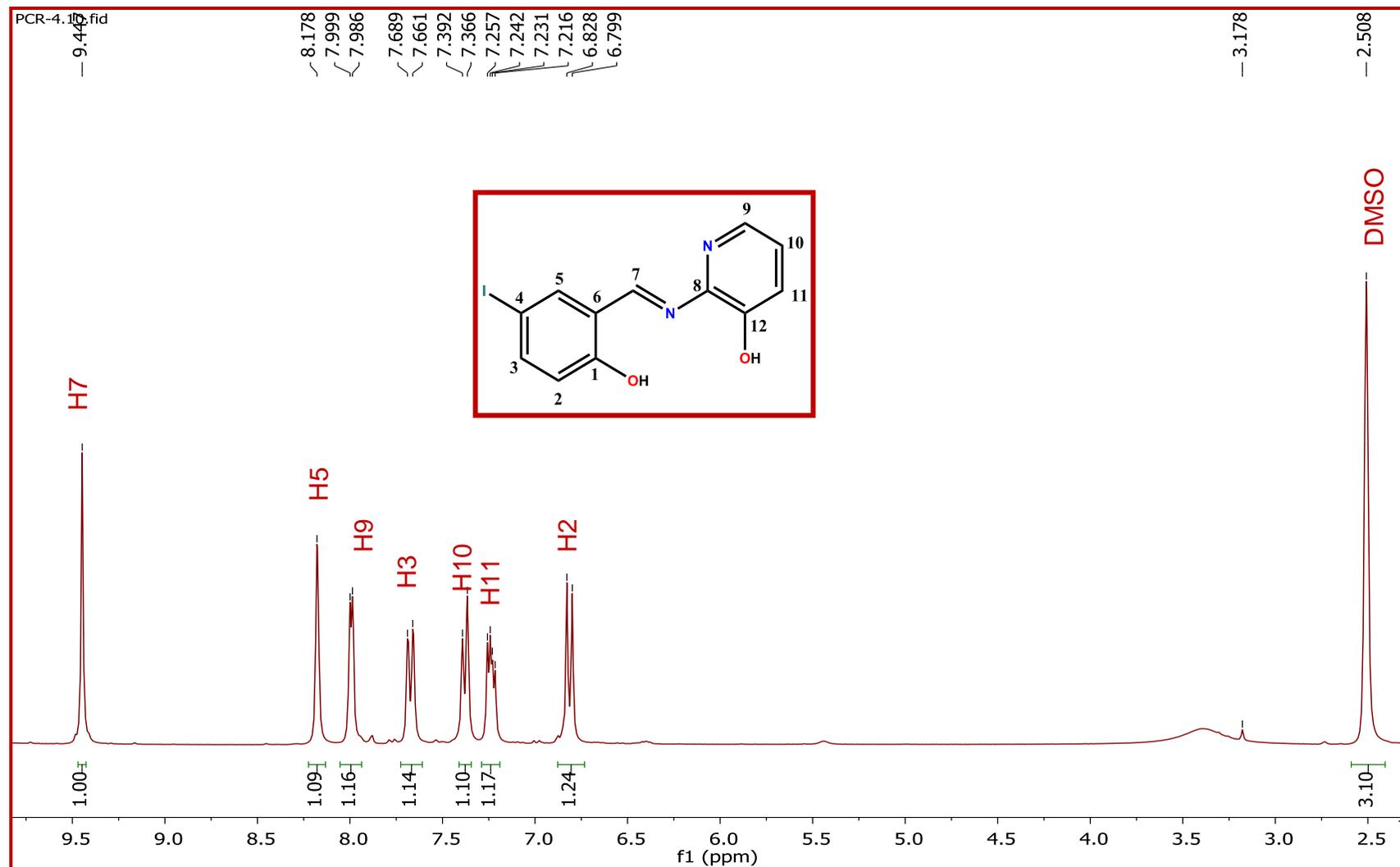
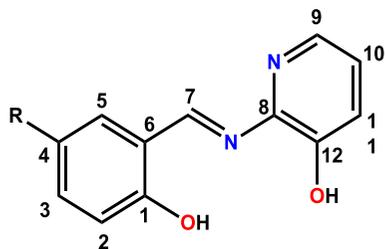


Figura 19. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el ligante con sustituyente de yodo

Tabla 7. Señales correspondientes para los ligantes tipo base de Schiff en RMN <sup>1</sup>H.



1a R= Cl    1f R= H  
 1b R= Br    1g R= NO<sub>2</sub>  
 1c R= F    1h R= OCH<sub>3</sub>  
 1d R= I    1i R= *tert*-Bu  
 1e R= CH<sub>3</sub>

	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i
<b>H1</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>H2</b>	7.00 (d)	6.94 (d)	6.84 (d)	6.81 (d)	6.88 (d)	6.82 (d)	6.98 (d)	6.91 (d)	6.90 (d)
<b>H3</b>	7.44 (dd)	7.55 (dd)	7.28 (ddd)	7.67 (d)	7.38 (d)	7.43 (dd)	8.21 (dd)	7.05 (dd)	7.47 (dd)
<b>H4</b>	-	-	-	-	-	6.39 (d)	-	-	-
<b>H5</b>	7.96 (d)	8.06 (d)	7.74 (dd)	8.18 (s)	7.53 (s)	7.77 (dd)	8.86 (d)	7.40 (d)	7.75 (d)
<b>H6</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>H7</b>	9.49 (s)	9.48 (s)	9.49 (s)	9.45 (s)	9.41 (s)	9.48 (s)	9.67 (s)	9.48 (s)	9.50 (s)
<b>H8</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>H9</b>	8.00 (dd)	8.39 (d)	8.00 (dd)	7.99 (d)	7.99 (d)	8.00 (dd)	8.04 (dd)	7.99 (dd)	7.99 (dd)
<b>H10</b>	7.38 (dd)	7.38 (d)	7.38 (dd)	7.38 (d)	7.22 (t)	7.38 (dd)	7.43 (dd)	7.37 (dd)	7.38 (dd)
<b>H11</b>	7.26 (dd)	7.24 (dd)	6.99 (dd)	7.24 (dd)	7.23 (dd)	7.24 (dd)	7.31 (dd)	7.22 (dd)	7.22 (dd)
<b>H12</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>H13</b>	-	-	-	-	2.27 (s)	-	-	3.76 (s)	2.51 (s)
<b>H14</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	1.29 (s)

#### 7.1.4 Caracterización por resonancia magnética nuclear de $^{13}\text{C}$

La asignación del espectro de  $^{13}\text{C}$  para los ligantes **1a-i** se corroboró utilizando como apoyo RMN bidimensional (HSQC, HMBC) y el DEPT-135.

Para todos los ligantes se observó el carbono imínico (C=N) característico representado como C7 con un desplazamiento químico entre 159.7 y 162.6 ppm, Para todos los ligantes se observaron once señales esperadas para los dos anillos aromáticos presentes en la molécula y se tiene un patrón de desplazamientos químicos similar para los carbonos correspondientes al anillo de la piridina, para todos los complejos.

Los datos espectroscópicos de RMN  $^{13}\text{C}$  para los ligantes **1a-i** se resumen en la Tabla 8, y como ejemplo se muestra el espectro obtenido para el ligante con sustituyente yodo **1d** (Figura 20).

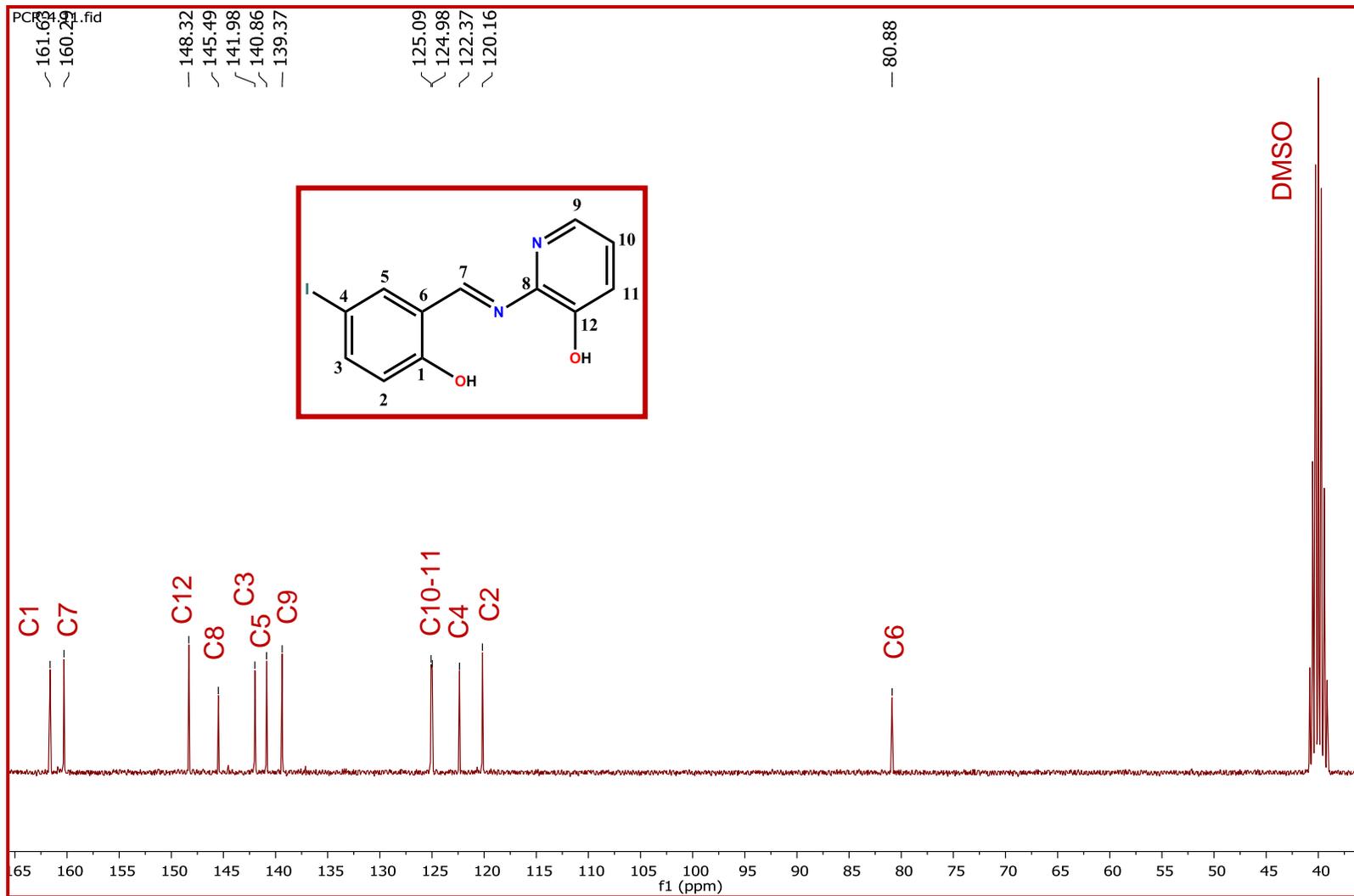
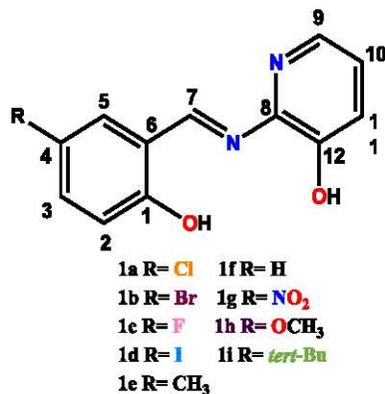


Figura 20. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  para el ligante con sustituyente de yodo.

Tabla 8. Desplazamientos químicos de RMN de  $^{13}\text{C}$  para los ligantes tipo base de Schiff.



	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g	1h	1i
<b>C1</b>	160.6	161.1	160.7	161.6	159.6	162.3	170.2	155.9	159.6
<b>C2</b>	122.8	119.8	118.6	120.2	119.4	119.7	117.5	118.1	116.9
<b>C3</b>	139.4	134.9	121.2	142.0	134.9	134.1	129.6	121.6	131.4
<b>C4</b>	121.1	110.2	117.8	80.9	128.1	117.3	131.2	146.1	141.7
<b>C5</b>	133.6	136.5	121.0	140.9	133.3	139.2	125.2	115.9	130.0
<b>C6</b>	119.4	121.7	118.0	122.4	117.1	117.4	120.7	119.6	119.0
<b>C7</b>	160.4	160.3	157.9	160.3	162.1	161.6	159.7	161.8	162.6
<b>C8</b>	145.5	145.4	145.7	145.5	146.1	145.9	139.6	148.2	146.1
<b>C9</b>	132.0	139.4	139.7	139.4	139.3	137.7	138.2	139.3	139.3
<b>C10</b>	125.1	125.1	125.1	125.1	124.9	125.1	125.5	125.0	125.0
<b>C11</b>	125.0	125.0	125.0	125.0	124.5	124,7	125.3	124.6	124.5
<b>C12</b>	148.4	148.4	148.4	148.3	148.1	148.1	147.4	152.3	148.1
<b>C13</b>	-	-	-	-	20.4	-	-	56.0	34.3
<b>C14</b>	-	.	-	-	-	-	-	-	31.7

### 7.1.5 Caracterización por espectrometría de masas

Los espectros de masas se obtuvieron por dos técnicas diferentes, para el caso de los compuestos **1d-e** y **1g-i** se utilizó la técnica de FAB<sup>+</sup>, y para los compuestos **1a-1c** y **1f**, se determinaron usando la técnica de DART<sup>+</sup>. En todos los casos se observaron los picos correspondientes al ion molecular esperado (Tabla 9), en el caso del ligante **1d** y **1h**, el ion molecular corresponde al pico base. Se observa el ion [M<sup>+</sup>-18] correspondiente a la pérdida de agua para los ligantes **1d-e** y **1g-i**. Como ejemplo se muestra el espectro que corresponde al ligante con sustituyente yodo **1d** (Figura 21), y su patrón de fragmentación propuesto (Esquema 2).

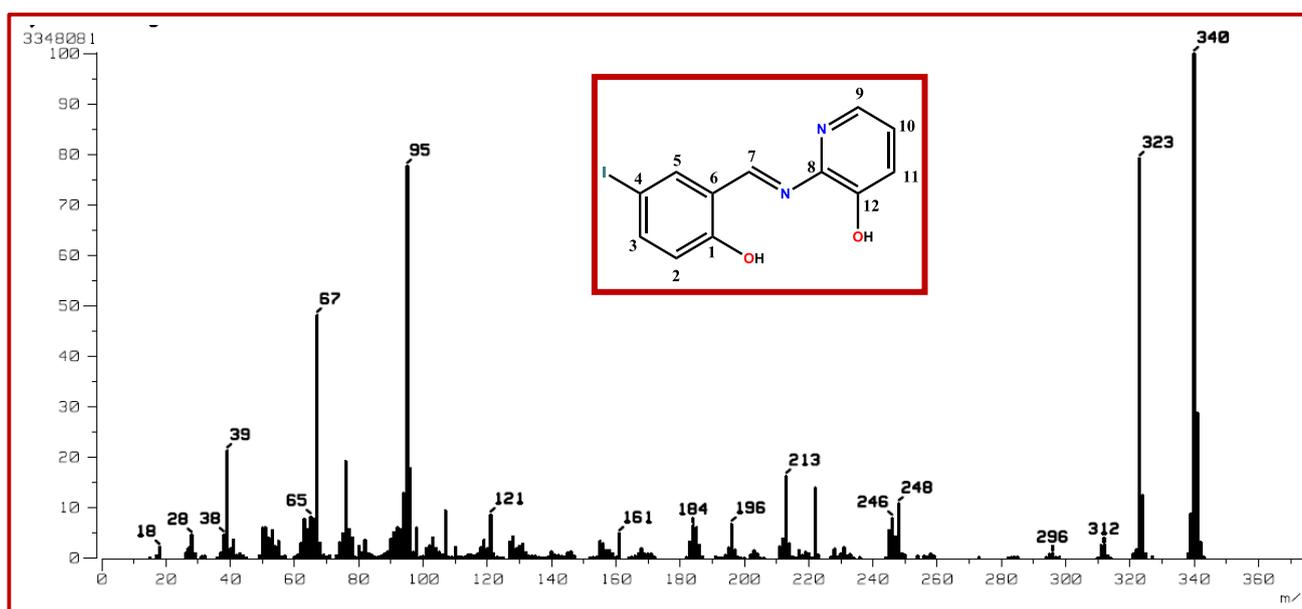
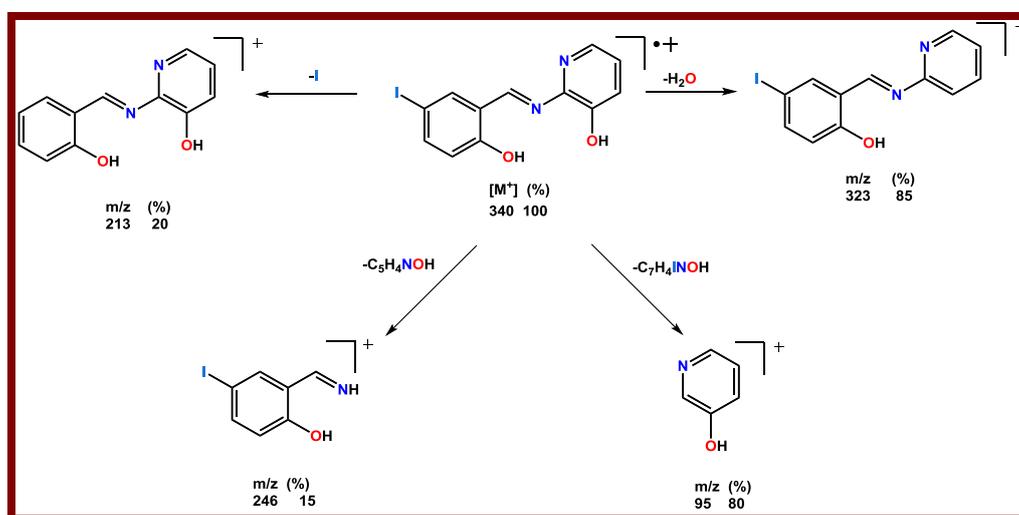


Figura 21. Espectro de masas por técnica de FAB<sup>+</sup> obtenido para el ligante tipo base de Schiff.



Esquema 2. Fragmentación del ligante **1d** en espectrometría de masas (FAB<sup>+</sup>).

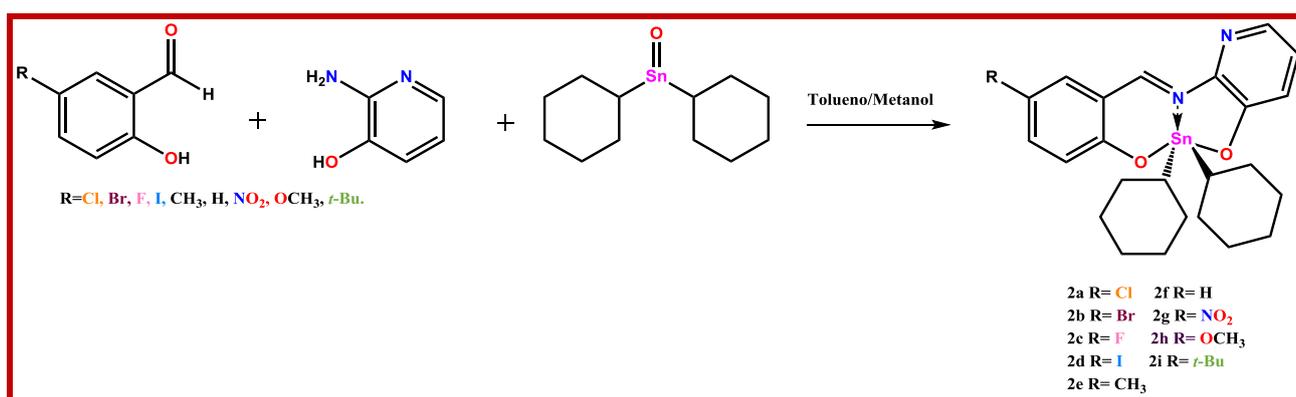
Tabla 9. Espectroscopia de masas para los ligantes.

Compuestos	M <sup>+</sup>	M <sup>+</sup> + 1 (%)	M <sup>+</sup> - H <sub>2</sub> O (%)
1a	249	-	-
1b	293	-	-
1c	233	-	-
1d	-	340 (100)	323 (80)
1e	-	228 (80)	211 (78)
1f	215	-	-
1g	-	259 (75)	242 (15)
1h	-	244 (100)	227 (90)
1i	-	270 (55)	255 (100)

## 7.2 Síntesis de compuestos organometálicos de Sn (IV) derivados de 5-R-salicilaldehído y 2-amino-3-hidroxipiridina

### 7.2.1 Síntesis de los complejos

Los complejos (**2a-i**) se obtuvieron de una reacción múlticomponente con estequiometría (1:1:1) utilizando salicilaldehído y salicilaldehídos sustituido en la posición 5 (CH<sub>3</sub>, I, F, Br, Cl, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub> y *tert*-Bu), 2-amino-3-hidroxipiridina y diciclohexilestaño(IV), y una mezcla de tolueno/metanol (80:20) como disolvente (Esquema 2). La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 48 h y posteriormente se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose sólidos color rojo oscuro con un rendimiento de 45-92% y p.f. 80-151 °C.



Esquema 3. Reacción de 2-amino-3-hidroxipiridina con 5-R-salicilaldehído y diciclohexilestaño(IV).

En la siguiente tabla se describen las características físicas de cada compuesto, su punto de fusión, así como el rendimiento obtenido (Tabla 10).

*Tabla 10. Características físicas obtenidas para los complejos de estaño (IV)*

<b>Compuesto</b>	<b>Características</b>	<b>Punto de fusión (°C)</b>	<b>Rendimiento (%)</b>
<b>2a</b>	Sólido rojizo	104-106	83
<b>2b</b>	Sólido rojizo	80-82	50
<b>2c</b>	Sólido rojizo	90-93	61
<b>2d</b>	Sólido rojizo	106-108	45
<b>2e</b>	Sólido rojizo	112-114	53
<b>2f</b>	Sólido naranja intenso	101-104	62
<b>2g</b>	Sólido verde oscuro	148-151	92
<b>2h</b>	Sólido rojizo	100-103	59
<b>2i</b>	Sólido rojizo	84-86	79

### 7.2.2 Determinación de conductividad molar

Para los complejos **2a-i** se determinó la conductividad molar, en metanol anhidro como disolvente, obteniéndose valores en un intervalo de 7.1 a 19.7  $\mu\text{Scm}^{-1}$ . Estos resultados indicaron que los compuestos no son electrolitos (Tabla 11).

*Tabla 11. Resultados obtenidos para la conductividad molar de los complejos.*

<b>Compuesto</b>	<b>Conductividad molar (<math>\mu\text{Scm}^{-1}</math>)</b>
<b>2a</b>	19.7
<b>2b</b>	16.6
<b>2c</b>	18.2
<b>2d</b>	18.7
<b>2e</b>	11.3
<b>2f</b>	17.1
<b>2g</b>	7.1
<b>2h</b>	10.2
<b>2i</b>	11.7

### 7.2.3 Caracterización por espectroscopia infrarroja

Las determinaciones de IR para los complejos se realizaron mediante la técnica de pastilla en bromuro de potasio (KBr), y la técnica de ATR (lejano).

En los espectros se observó la banda de vibración  $\nu(\text{C}=\text{N})$  en un intervalo de 1593 a 1623  $\text{cm}^{-1}$ , al realizar el análisis comparativo con los respectivos ligantes se distinguió que esta banda se desplaza aproximadamente  $\Delta\delta \sim 16 \text{ cm}^{-1}$  a un número de onda menor, debido a la formación del enlace de coordinación Sn-N. Adicionalmente, la banda correspondiente para el enlace  $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$  para los complejos se encuentra entre 1157 a 1191  $\text{cm}^{-1}$ . También se pudo identificar las tres bandas características del enlace  $\nu(\text{C}-\text{C}_{\text{arom}})$  entre 1568 a 1513  $\text{cm}^{-1}$ ,

Por otro lado, las bandas correspondientes a los ciclohexilos unidos al metal se identificaron tres bandas características de intensidad fuerte y media: la primera se obtiene entre 1454 a 1470  $\text{cm}^{-1}$ , la segunda de 1456 a 1408  $\text{cm}^{-1}$  y la tercera de 1446 a 1372  $\text{cm}^{-1}$ , indicando la presencia de los ciclohexilos.

La formación del correspondiente complejo de estaño (IV) se evidencia con la presencia de las vibraciones simétrica del enlace  $\nu(\text{Sn}-\text{C})$  que va de 575 a 555  $\text{cm}^{-1}$ , asimétrica  $\nu(\text{Sn}-\text{C})$  que se encuentra entre 517 y 531  $\text{cm}^{-1}$ , así como la banda característica para el enlace  $\nu(\text{Sn}-\text{O})$  que se puede observar en un intervalo entre 598 a 590  $\text{cm}^{-1}$  (Tabla 12). Además, se identificó con la técnica de ATR la banda con intensidad débil característica del enlace  $\nu(\text{Sn}-\text{N})$  en un intervalo de 417 a 418  $\text{cm}^{-1}$ . Como ejemplo se muestra el complejo con sustituyente de yodo Figura 22.

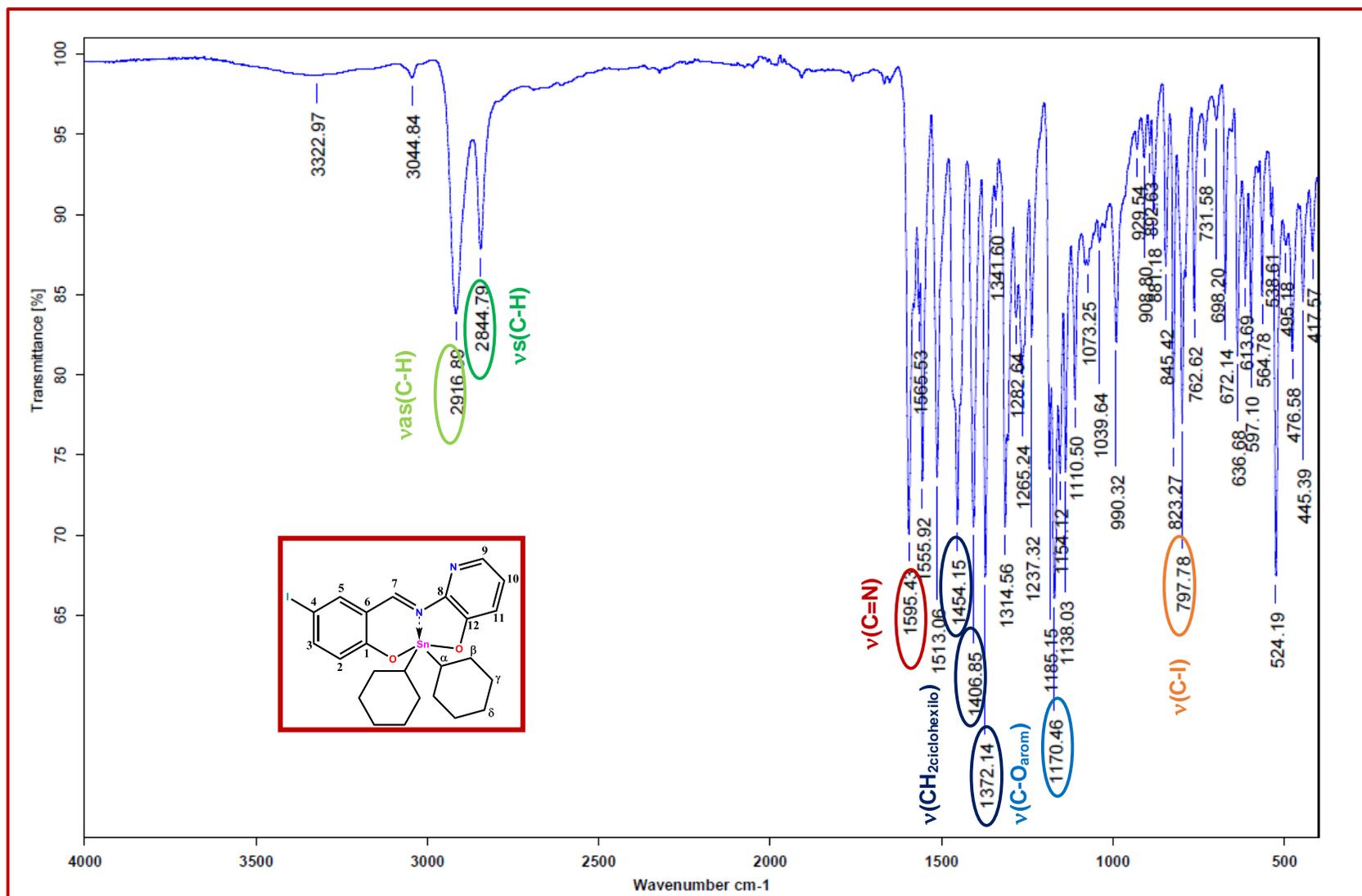


Figura 22. Espectro de ATR (infrarrojo lejano) para el complejo.

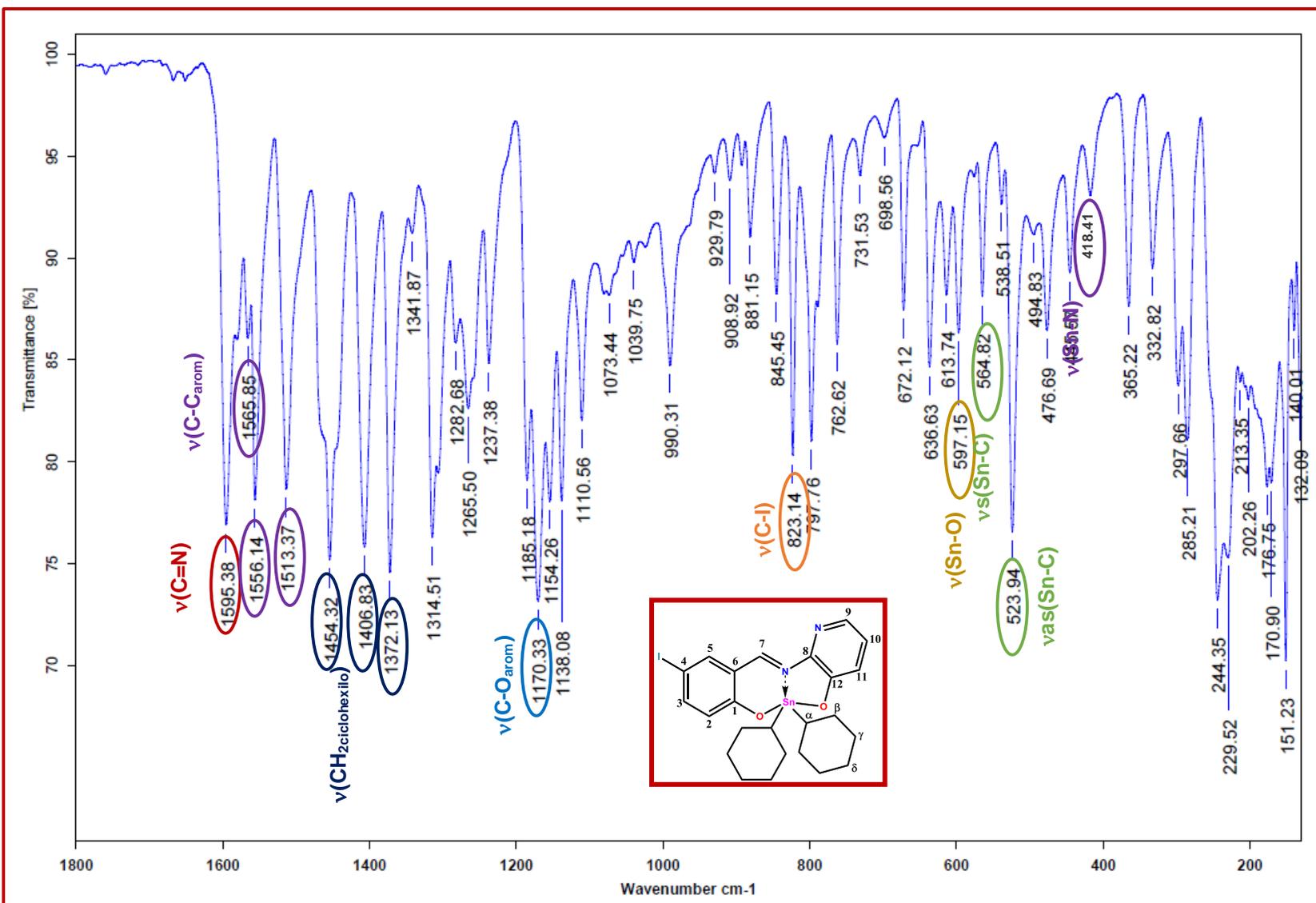


Figura 23. Espectro de ATR (infrarrojo medio) para el complejo.

Tabla 12. Absorciones representativas ( $\text{cm}^{-1}$ ) en el espectro de IR para los complejos de estaño (IV).

Compuesto	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$	$\nu_{\text{s}}(\text{Sn}-\text{C})$	$\nu_{\text{as}}(\text{Sn}-\text{C})$	$\nu(\text{Sn}-\text{O})$	$\nu(\text{Sn}-\text{N})$
<b>2a</b>	1607	1157	567	527	595	417
<b>2b</b>	1601	1172	565	525	596	417
<b>2c</b>	1593	1169	570	530	597	416
<b>2d</b>	1597	1170	564	523	597	416
<b>2e</b>	1623	1172	570	531	598	416
<b>2f</b>	1607	1191	555	520	590	418
<b>2g</b>	1605	1173	570	517	598	417
<b>2h</b>	1564	1170	575	530	598	417
<b>2i</b>	1617	1174	570	518	598	417

#### 7.2.4 Caracterización por resonancia magnética nuclear de $^1\text{H}$

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se determinaron en un equipo Bruker de 400 MHz. Para todos los complejos se observó una señal múltiple en la región alifática con un desplazamiento químico en el intervalo de 1.20 a 2.05 ppm, que se asignó a los ciclohexilos unidos al centro metálico.

Por otra parte, el protón imínico para todos los complejos se encuentra en el intervalo de  $\delta$  9.48 a 9.68, para esta señal se puede observar las señales satélite debidas al acoplamiento  $^3J^{119}\text{Sn}-^1\text{H}$  con valores de 27 a 42 Hz.

En la región aromática, también se apreciaron los protones correspondientes al anillo piridínico los cuales presentan constantes de acoplamiento características para este heterociclo. Para complejo **2d** el anillo piridínico, se mostró una señal doble de dobles para H-9 con un desplazamiento químico en  $\delta$  7.70 y constantes de acoplamiento de  $J= 4.40$  Hz y  $J= 1.60$  Hz respectivamente, mientras que para H-10 se observó una señal doble de dobles debida la acoplamiento con los protones H-9 y H-10 con un desplazamiento en  $\delta$  7.17 ( $J= 8.00$  Hz y  $J= 4.40$  Hz). La señal doble de dobles con un desplazamiento químico en  $\delta$  7.09 corresponde a H-11 ( $J= 8.00$  Hz y  $J= 1.20$  Hz).

La señal doble en  $\delta$  6.55 ( $J= 9.20$  Hz) pertenece al protón H-2, en tanto que H-3 se asignó a una señal doble de dobles con un desplazamiento en  $\delta$  7.61 con constantes de acoplamiento de  $J= 9.20$  Hz y  $J= 2.40$  Hz respectivamente, y en el

caso de H-5 se observó una señal doble con un  $\delta$  7.95 y una constante de acoplamiento de  $J= 2.40$  Hz.

Tal como se observó para los ligantes, en el caso de los protones del anillo aromático provenientes del salicilaldehído dependiendo de la naturaleza del sustituyente se observa una multiplicidad diferente. Como lo es el caso de **2c** (F), cuyos acoplamientos flúor-protón son claramente visibles. El carácter electrónico del sustituyente también influye en la protección o desprotección de los protones del anillo aromático siendo más evidente en el complejo con sustituyente de  $\text{NO}_2$  (**2g**), con un desplazamiento químico para H-2 en  $\delta$  6.75, H-3 en  $\delta$  8.15 y H-5 en  $\delta$  8.69. Todos los complejos se asignaron por comparación con los ligantes respectivos y los experimentos bidimensionales. COSY y HMBC. Los datos espectroscópicos de RMN  $^1\text{H}$  de los complejos **2a-i** se resumen en la Tabla 13, y como ejemplo se muestra un espectro del complejo **2d** (Figura 24).

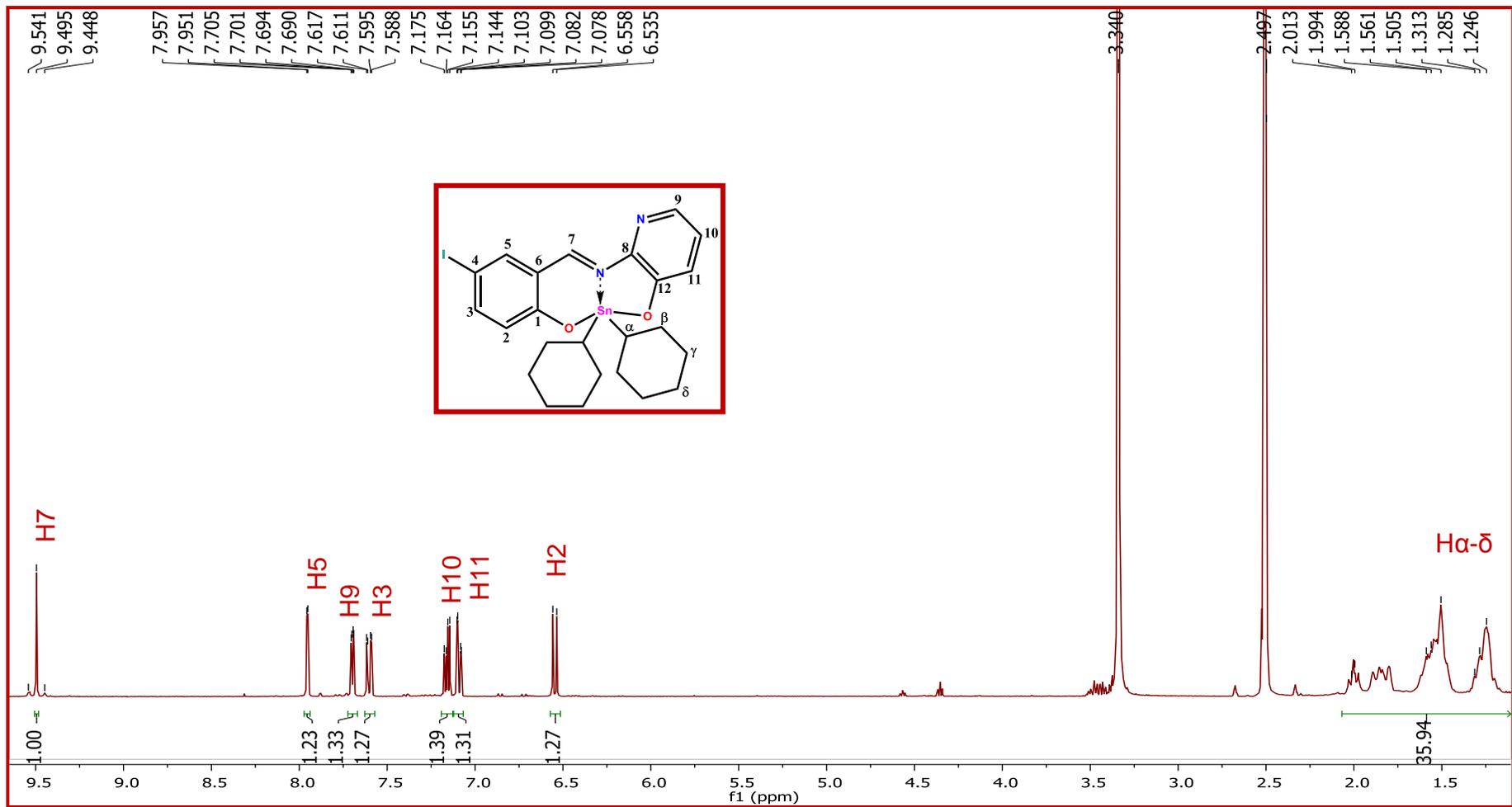
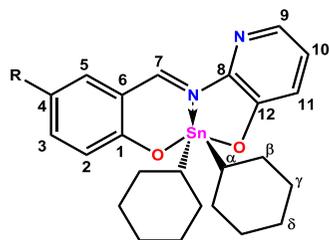


Figura 24. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del complejo 2d.

Tabla 13. Desplazamientos de RMN de  $^1\text{H}$  para los complejos.



2a R= Cl    2f R= H  
 2b R= Br    2g R= NO<sub>2</sub>  
 2c R= F    2h R= OCH<sub>3</sub>  
 2d R= I    2i R= *tert*-Bu  
 2e R= CH<sub>3</sub>

	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i
<b>H1</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>H2</b>	6.73 (d)	6.67 (d)	6.72 (dd)	6.55 (d)	6.65 (d)	6.72 (d)	6.75 (d)	6.68 (d)	6.68 (d)
<b>H3</b>	7.40 (dd)	7.48 (dd)	7.31 (ddd)	7.61 (dd)	7.27 (dd)	7.43 (td)	8.15 (td)	7.11 (dd)	7.54 (dd)
<b>H4</b>	-	-	-	-	-	6.71 (t)	-	-	-
<b>H5</b>	7.72 (d)	7.64 (d)	7.50 (dd)	7.95 (d)	7.36 (d)	7.59 (dd)	8.69 (d)	7.16 (d)	7.52 (s)
<b>H6</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>H7</b>	9.54 (s)	9.53 (s)	9.53 (s)	9.50 (s)	9.48 (s)	9.55 (s)	9.68 (s)	9.55 (s)	9.57 (s)
<b>H8</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>H9</b>	7.71 (dd)	7.70 (dd)	7.70 (dd)	7.70 (dd)	7.68 (dd)	7.69 (dd)	7.72 (d)	7.67 (dd)	7.68 (dd)
<b>H10</b>	7.17 (dd)	7.16 (dd)	7.17 (dd)	7.17 (dd)	7.14 (dd)	7.15 (dd)	7.18 (dd)	7.13 (dd)	7.14 (dd)
<b>H11</b>	7.10 (dd)	7.09 (dd)	7.10 (dd)	7.09 (dd)	7.08 (dd)	7.09 (dd)	7.13 (t)	7.07 (dd)	7.07 (dd)
<b>H12</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>H13</b>	-	-	-	-	2.20 (s)	-	-	3.72 (s)	2.50 (s)
<b>H14</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	1.27 (s)
<b>H<math>\alpha</math></b>	1.21-2.04 (m)	1.25-2.04 (m)	1.26-2.04 (m)	1.04-2.01 (m)	1.27-2.01 (m)	1.52-2.04 (m)	1.11-2.01 (m)	1.26- 202 (m)	1.50-2.03 (m)
<b>H<math>\beta</math></b>	1.21-2.04 (m)	1.25-2.04 (m)	1.26-2.04 (m)	1.04-2.01 (m)	1.27-2.01 (m)	1.52-2.04 (m)	1.11-2.01 (m)	1.26- 202 (m)	1.50-2.03 (m)
<b>H<math>\gamma</math></b>	1.21-2.04 (m)	1.25-2.04 (m)	1.26-2.04 (m)	1.04-2.01 (m)	1.27-2.01 (m)	1.52-2.04 (m)	1.11-2.01 (m)	1.26- 202 (m)	1.50-2.03 (m)
<b>H<math>\delta</math></b>	1.21-2.04 (m)	1.25-2.04 (m)	1.26-2.04 (m)	1.04-2.01 (m)	1.27-2.01 (m)	1.52-2.04 (m)	1.11-2.01 (m)	1.26- 202 (m)	1.50-2.03 (m)
<b><math>^3J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})</math></b>	37	37	38	37	41	41	27	41	42

### 7.2.5 Caracterización por resonancia magnética nuclear de $^{13}\text{C}$

La asignación para los complejos **2a-i** del espectro  $^{13}\text{C}$  se corroboró utilizando RMN bidimensional (HSQC, HMBC) y DEPT-135.

En todos los casos en la región alifática se apreciaron los carbonos correspondientes a los ciclohexilos, el  $\text{C}_\alpha$  se encontró en un intervalo de 40.7 a 44.0 ppm,  $\text{C}_\beta$  de 29.8 a 30.1 ppm,  $\text{C}_\gamma$  se obtuvieron dos señales: la primera de 38.41 a 28.62 ppm y la segunda de 28.39 a 28.59 ppm, y  $\delta$  en todos los casos presentó una señal en 26.7 ppm. Cabe mencionar que los carbonos  $\text{C}_\beta$  y  $\text{C}_\gamma$  mostraron señales satélites, que indican el acoplamiento del  $^{13}\text{C}$  con el  $^{119}\text{Sn}$ , por lo que se determinaron las  $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$  para los complejos **2a-f** y **2h-i** con valores de 25 a 38 Hz, y las  $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$  para los complejos **2a**, **2c**, **2g-h**, entre 89 a 108 Hz.

Por otro lado, el C7 que corresponde al carbono imínico mostró un desplazamiento químico entre 162.9 y 168.0 ppm,

Para todos los complejos se observaron las señales esperadas para los dos anillos aromáticos presentes en la molécula. Los datos espectroscópicos de RMN  $^{13}\text{C}$  para los complejos **2a-i** se resumen en la Tabla 14, y como ejemplo se muestra el espectro obtenido para el complejo **2d** (Figura 25).

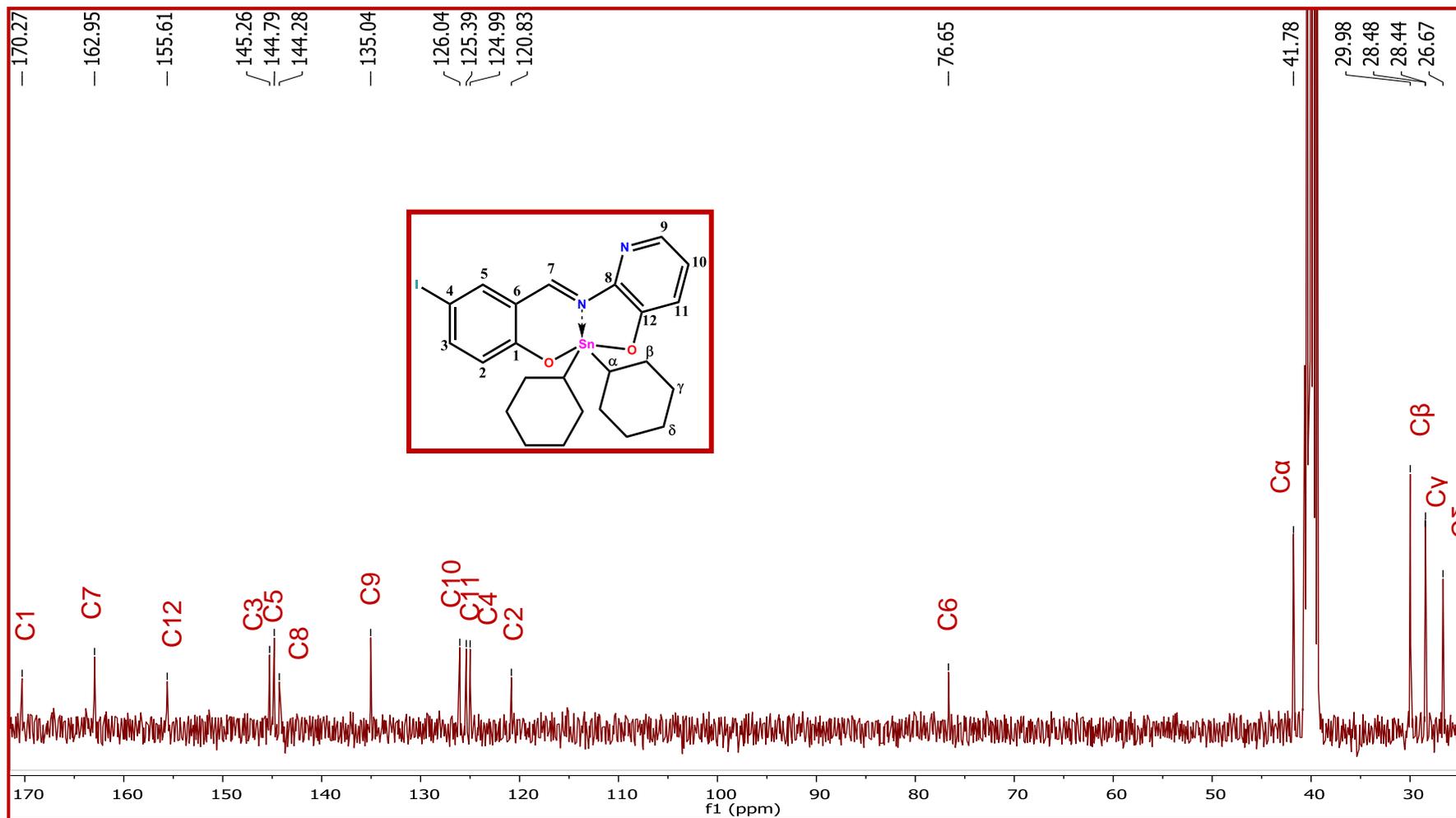
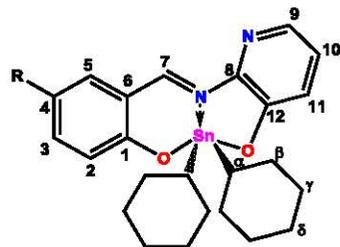


Figura 25. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del complejo 2d.

Tabla 14. Desplazamientos químicos en RMN de  $^{13}\text{C}$  para los complejos.



2a R= Cl    2f R= H  
 2b R= Br    2g R= NO<sub>2</sub>  
 2c R= F    2h R= OCH<sub>3</sub>  
 2d R= I    2i R= *tert*-Bu  
 2e R= CH<sub>3</sub>

	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h	2i
C1	169.6	169.9	167.7	170.3	169.3	171.0	175.5	163.5	169.3
C2	124.2	124.6	123.6	125.0	122.2	122.3	123.1	123.3	122.0
C3	137.3	140.0	126.1	145.2	139.7	138.1	131.2	150.2	133.0
C4	118.9	116.6	153.2	76.7	125.4	116.9	136.5	116.4	138.9
C5	135.5	138.6	120.2	144.8	136.4	137.6	135.2	126.5	136.5
C6	119.5	119.7	117.0	120.8	117.4	118.0	117.4	116.7	116.7
C7	163.1	163.0	163.2	162.9	163.7	164.0	168.0	165.6	164.3
C8	144.2	144.3	144.2	144.3	144.5	144.4	144.2	145.5	144.5
C9	135.0	135.0	135.0	135.0	134.8	134.8	135.4	134.7	134.7
C10	126.1	126.1	126.1	125.4	125.6	125.1	126.4	125.5	125.5
C11	125.4	125.4	125.4	126.0	125.0	125.7	125.9	124.9	124.9
C12	155.6	155.6	155.5	155.6	155.3	155.4	155.9	155.2	155.2
C13	-	-	-	-	-	-	-	55.99	34,1
C14	-	-	-	-	-	-	-	-	31.4
C $\alpha$	41.8	41.8	41.4	41.8	40.8	41.0	44.0	40.7	40.8
C $\beta$	30.0	30.0	30.0	29.8	30.0	30.0	30.1	29.9	29.9
C $\gamma$	28.48- 28.44	28.48- 28.44	28.46- 28.42	28.48- 28.44	28.42- 28.38	28.41- 28.40	28.62- 28.59	28.43- 28.40	28.38- 28.48
C $\delta$	26.7	26.7	26.7	26.7	26.7	26.7	26.7	26.7	26.7
$^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$	27	29	26	38	25	26	-	25	25
$^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$	-	-	89	-	-	-	108	91	-

### 7.2.6 Caracterización por resonancia magnética nuclear de $^{119}\text{Sn}$

En resonancia magnética de  $^{119}\text{Sn}$  para los complejos **2a-i** se realizó utilizando como disolvente el  $\text{CDCl}_3$  que es un disolvente no coordinante. En este caso, los complejos derivados de estaño que presentan un desplazamiento aproximado de -260 ppm, indicando que el estaño que posee un número de coordinación cinco. La RMN de  $^{119}\text{Sn}$  también se determinó en DMSO (disolvente coordinante) y no se observaron cambios significativos en el desplazamiento químico lo que revela que en este caso no hay una influencia en el número de coordinación asociada al disolvente.

Como ejemplo se puede utilizó el espectro para el complejo **2d** en  $\text{CDCl}_3$  como disolvente en la Figura 26.

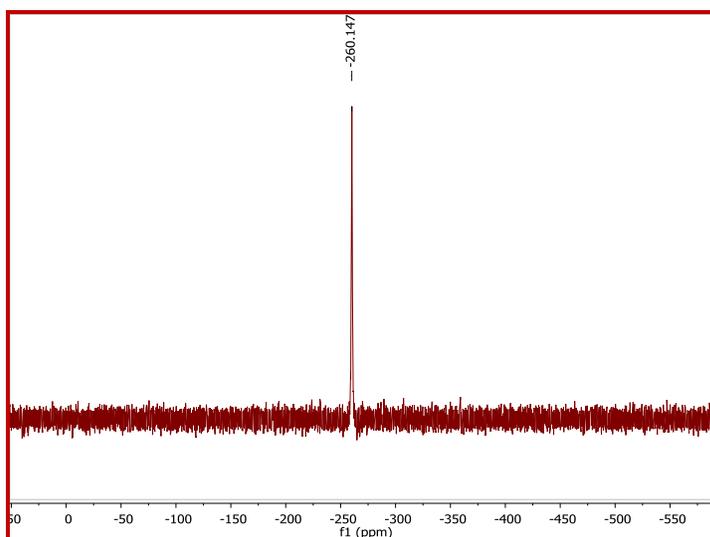


Figura 26. Espectro de RMN  $^{119}\text{Sn}$  en  $\text{CDCl}_3$  como disolvente para el complejo.

### 7.2.7 Caracterización por espectrometría de masas

En espectroscopia de masas se realizaron los espectros utilizando la técnica de  $\text{FAB}^+$  (bombardeo de átomos acelerados), los espectros mostraron los picos correspondientes a los iones moleculares esperados  $[\text{M}^++1]$ , además, se observaron los iones debidos a la pérdida inicialmente de un fragmento de ciclohexilo  $[\text{M}^+ - \text{Cy}]$ , seguida de la pérdida de los dos ciclohexilos unidos al centro metálico  $[\text{M}^+ - 2\text{Cy}]$ , (Tabla 15). Cabe mencionar que en el caso de los complejos **2a** y **2d** no se observó el

ión fragmento correspondiente a la pérdida de uno de los ciclohexilos. Como ejemplo se muestra el espectro correspondiente al complejo con sustituyente de yodo **2d**.

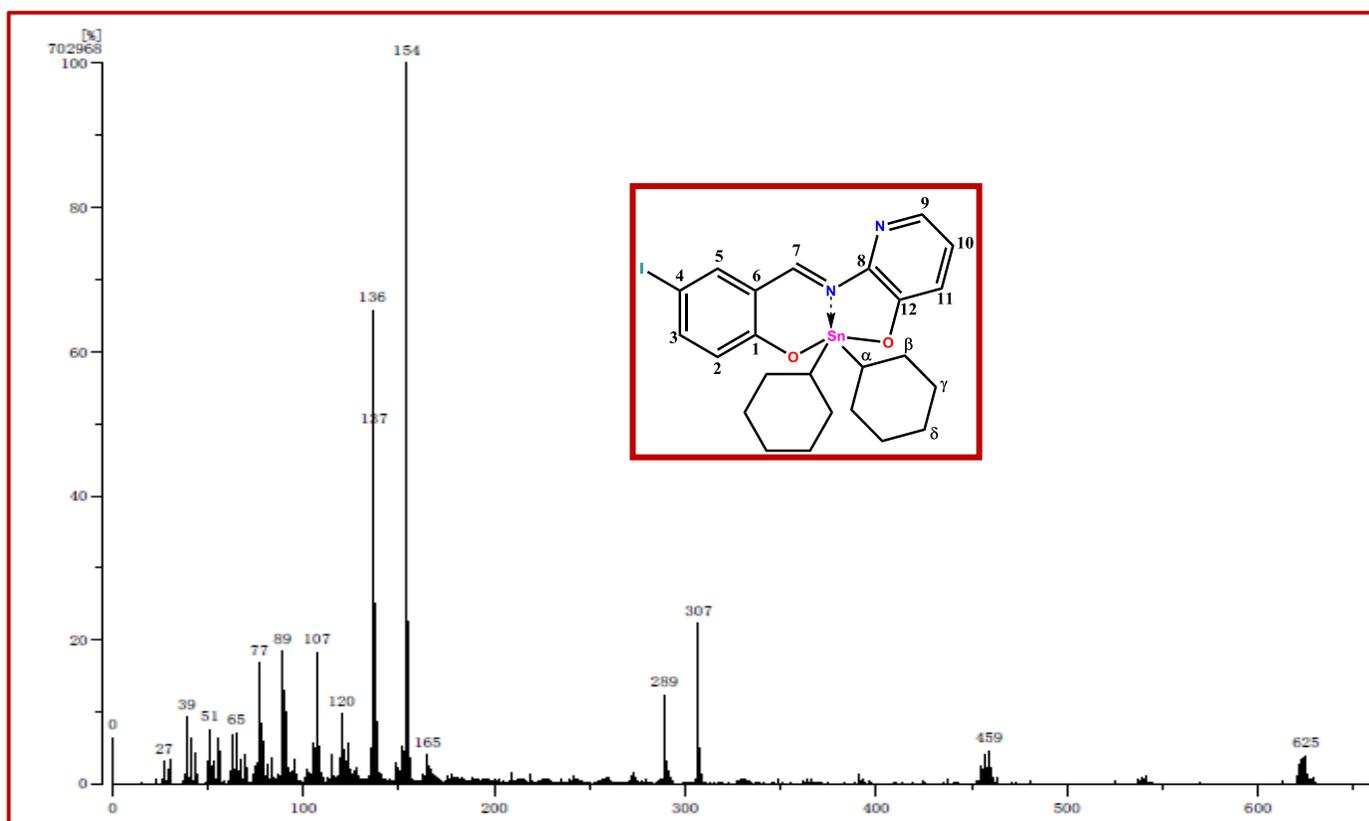
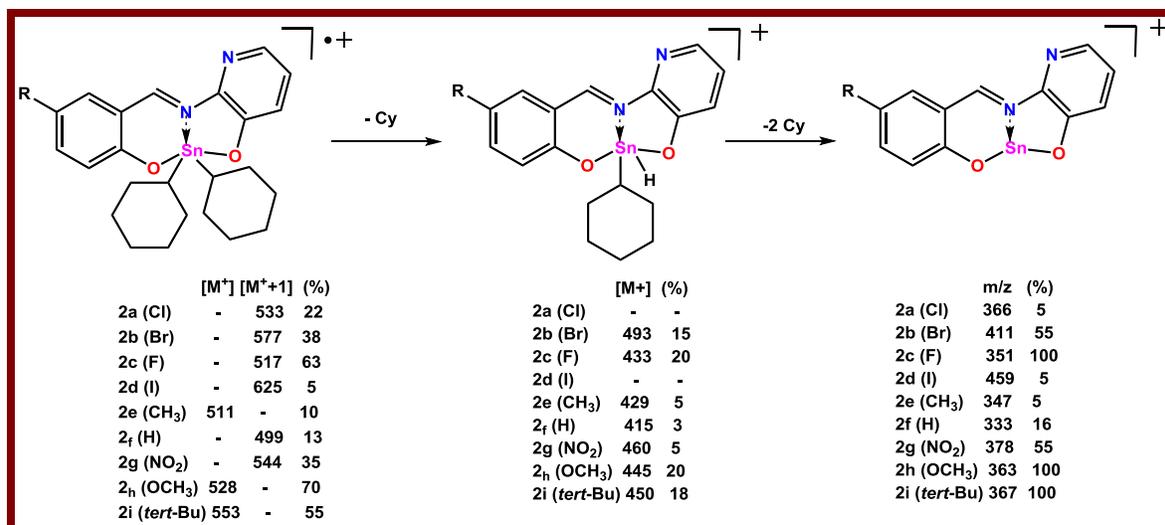


Figura 27. Espectro de espectrometría de masas por la técnica de FAB<sup>+</sup>.



Esquema 4. Fragmentación del complejo **2d** en espectrometría de masas (FAB<sup>+</sup>).

Tabla 15. Espectrometría de masas para complejos, utilizando la técnica de FAB<sup>+</sup> o DART<sup>+</sup>.

Compuestos	M <sup>+</sup> (%)	M <sup>+</sup> + 1 (%)	M <sup>+</sup> - Cy (%)	M <sup>+</sup> - 2Cy (%)
2a	-	533 (22)	-	366 (5)
2b	-	577 (38)	493 (15)	411 (55)
2c	-	517 (63)	433 (20)	451 (100)
2d	-	625 (5)	-	459 (5)
2e	511 (10)	-	429 (5)	347 (15)
2f	-	499 (13)	415 (3)	333 (16)
2g	-	544 (35)	460 (5)	378 (55)
2h	528 (70)	-	445 (20)	363 (100)
2i	553 (55)	-	450 (18)	367 (100)

### 7.2.8 Difracción de rayos-X de monocristal

Para el complejo **2d** se obtuvieron cristales en una mezcla cloroformo-metanol, adecuados para su estudio por difracción de Rayos-X de monocristal.

Para la estructura molecular del complejo **2d** se observó una geometría de pirámide de base cuadrada, ya que los anillos del ciclohexilo y los átomos de oxígeno pertenecientes, uno al salicilaldehído y el otro al anillo piridínico, ocupan las posiciones basales, en tanto el nitrógeno imínico, se encuentra en la posición apical. Además, el estudio mostró que el compuesto cristalizó en el sistema cristalino ortorrómbico y en el grupo espacial P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>. Los datos cristalográficos y de refinamiento se encuentran en la Tabla 16.

Tabla 16. Datos cristalográficos para el complejo 1d.

Datos del Compuesto	1d
Formula	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> I N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Sn
P.M. (g/mol)	623.08
Tamaño (mm)	0.329 x 0.229 x 0.167 mm <sup>3</sup>
Color	rojo
Datos del cristal	
Sistema cristalográfico	Ortorrómbico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>

<b>Parámetros de celda</b>	
<b>a (Å)</b>	10.7333(3) Å
<b>b (Å)</b>	10.7354(3) Å
<b>c (Å)</b>	21.0424(6) Å
<b>α (°)</b>	90°
<b>β (°)</b>	90°
<b>γ (°)</b>	90°
<b>V (Å<sup>3</sup>)</b>	2424.64(12) Å <sup>3</sup>
<b>Z</b>	4
<b>ρ (mg/m<sup>3</sup>)</b>	1.707 Mg/m <sup>3</sup>
<b>Datos de colección</b>	
<b>No. De reflexiones colectadas</b>	22573
<b>No. De reflexiones indepen (R<sub>int</sub>)</b>	4453 [R(int) = 0.0580]
<b>Datos</b>	
<b>No. De Parámetros</b>	4453 / 0 / 271
<b>Refinamiento</b>	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
<b>GOOF</b>	1.022
<b>Indices finales R [ &gt;2σ(I)] (R<sub>1</sub>/wR<sub>2</sub>)</b>	0.0493 (0.0673)
<b>Indices finales (todos los datos) (R<sub>1</sub>/wR<sub>2</sub>)</b>	0.0850 (0.0766)

De acuerdo con los datos obtenidos para los ángulos y distancias de enlace el complejo **2d** posee una geometría pentacoordinada intermedia de 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)  $\tau=0$ . Aunado a lo anterior, el complejo **2d** presentó un valor de  $\tau=0.42$ , lo cual indicó que el complejo posee una geometría molecular predominantemente de pirámide de base cuadrada distorsionada.

Por otro lado, se consideran los ángulos de enlace existentes alrededor del átomo de estaño O(2)-Sn(1)-O(1) con un valor de 158.1(3)°, O(1)-Sn(1)-C(19) con 93.1(4)°, O(2)-Sn(1)-C(13) con 98.6(3)° y C(19)-Sn(1)-C(13) que corresponde a 132.7(4), para la confirmación de la geometría, debido a que dichos ángulos de enlace forman la base cuadrada distorsionada ya que están muy cercanos a un ángulo de 90° en una estructura ideal. Mientras que los ángulos que forman el nitrógeno y el estaño en posición apical con los oxígenos y carbonos en posición basal son: O(2)-Sn(1)-N(1) con 76.5(3)°, O(1)-Sn(1)-N(1) con un valor de 81.6(3)°, C(19)-Sn(1)-N(1) con 113.2(4)° y C(13)-Sn(1)-N(1) con un valor de 114.0(4)°; sugiriendo una cercanía al ángulo de 90° que se forma en una geometría de pirámide de base cuadrada.

La distancia de enlace Sn-N 2.179(8) 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), esto confirma la presencia del enlace de coordinación Sn-N. Por otro lado, la distancia de enlace Sn(1)-O(2) es de 2.134(7) Å y para Sn(1)-O(1) es de 2.121(7) Å, las cuales se muestran muy cercanos a la suma de radios covalentes entre estaño y oxígeno (2.13 Å), indicando la presencia de enlaces covalentes. En la Tabla 17 se muestran los valores obtenidos para las distancias de enlace más representativas, que son aquellas que se encuentran cercanas o directamente relacionadas con el metal.

*Tabla 17. Distancias de enlace (Å) para el complejo 1d.*

<b>Compuesto 1d</b>	<b>Distancia (Å)</b>
<b>Sn(1)-O(1)</b>	2.121(7)
<b>Sn(1)-O(2)</b>	2.134(7)
<b>Sn(1)-C(19)</b>	2.138(11)
<b>Sn(1)-C(13)</b>	2.140(9)
<b>Sn(1)-N(1)</b>	2.179(8)
<b>C(1)-O(1)</b>	1.303(11)
<b>C(1)-C(6)</b>	1.418(14)
<b>C(1)-C(2)</b>	1.419(15)

<b>C(12)-O(2)</b>	1.314(11)
<b>C(11)-C(12)</b>	1.397(13)
<b>C(8)-C(12)</b>	1.403(13)
<b>N(1)-C(8)</b>	1.421(11)
<b>C(7)-N(1)</b>	1.286(11)

Por otro lado, el ángulo de enlace O(1)-Sn(1)-O(2) presenta un valor de 158.1(3)<sup>o</sup> y para el enlace C(13)-Sn(1)-C(19) tiene un valor de 132.7(4)<sup>o</sup>. Además, los ángulos N(1)-Sn(1)-C(13) y N(1)-Sn(1)-C(19) poseen un valor de 114.0(4)<sup>o</sup> y 113.2(4)<sup>o</sup>, mientras los ángulos N(1)-Sn(1)-O(1) y N(1)-Sn(1)-O(2) mostraron valores de 81.6(3)<sup>o</sup> y 76.5(3)<sup>o</sup>, respectivamente. Aunado a lo anterior, el complejo **2d** presenta valores de ángulo de enlace O-Sn-O y C-Sn-C similares a los reportados en la literatura para compuestos de dicitohexilo.<sup>58</sup> Finalmente, en los ciclohexilos unidos al metal se encuentran en conformación de silla (Figura 28).

La Tabla 18 resume a los ángulos de enlace que se forman en la molécula cercanos al centro metálico.

*Tabla 18. Ángulos de enlace (°) para el complejo 1d.*

<b>Compuesto 1d</b>	<b>Angulo (°)</b>
<b>O(2)-Sn(1)-O(1)</b>	158.1(3)
<b>O(2)-Sn(1)-C(19)</b>	94.7(4)
<b>O(1)-Sn(1)-C(19)</b>	93.1(4)
<b>O(2)-Sn(1)-C(13)</b>	98.6(3)
<b>O(1)-Sn(1)-C(13)</b>	91.0(3)
<b>C(19)-Sn(1)-C(13)</b>	132.7(4)
<b>O(2)-Sn(1)-N(1)</b>	76.5(3)
<b>O(1)-Sn(1)-N(1)</b>	81.6(3)
<b>C(19)-Sn(1)-N(1)</b>	113.2(4)
<b>C(13)-Sn(1)-N(1)</b>	114.0(4)
<b>N(1)-C(7)-C(6)</b>	128.3(10)
<b>N(1)-C(7)-H(7)</b>	115.8

<b>C(7)-N(1)-C(8)</b>	120.0(9)
<b>C(7)-N(1)-Sn(1)</b>	128.0(7)
<b>C(8)-N(1)-Sn(1)</b>	111.8(6)
<b>C(12)-C(8)-N(1)</b>	114.8(9)

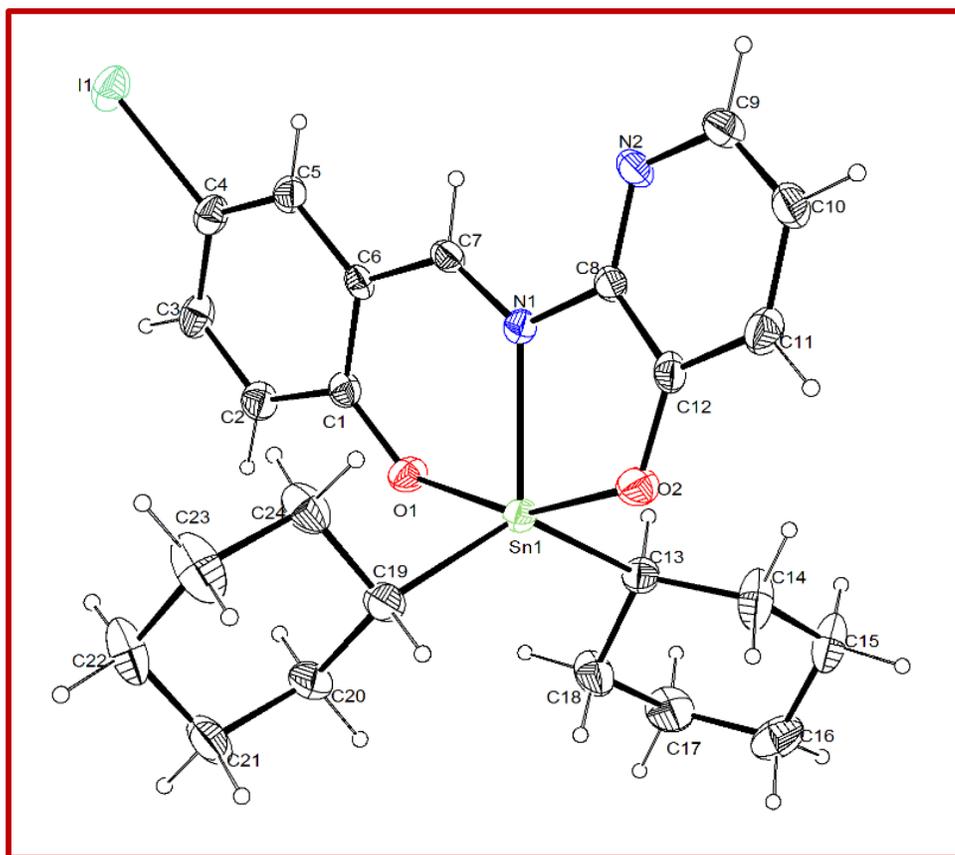


Figura 28. Estructura molecular obtenida en difracción de rayos-X de monocristal para el complejo **2d**.

### 7.3 Evaluación de la toxicidad en *Artemia salina*

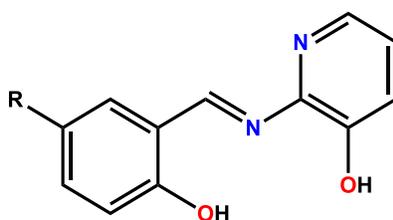
La evaluación de la toxicidad se realizó mediante el ensayo de *Artemia salina*. Para los ligantes y los complejos, se realizó un cernimiento con tres concentraciones 1  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$  y 100  $\mu\text{M}$ . Una vez realizado el experimento se tomó el intervalo de concentración para calcular la concentración letal media ( $\text{CL}_{50}$ ).

#### 7.3.1 Evaluación de la toxicidad por ensayo de *Artemia salina* para los ligantes

Para los compuestos **1a**, **1c**, **1e**, **1f** y **1g** no se observó toxicidad para las artemias a una concentración menor a 100  $\mu\text{M}$ , por lo que no se determinó su ( $\text{CL}_{50}$ ). Los compuestos **1b**, **1d**, **1h** y **1i**, presentaron toxicidad, por lo que se realizaron curvas para determinar  $\text{CL}_{50}$ , como se observa en la Tabla 19.

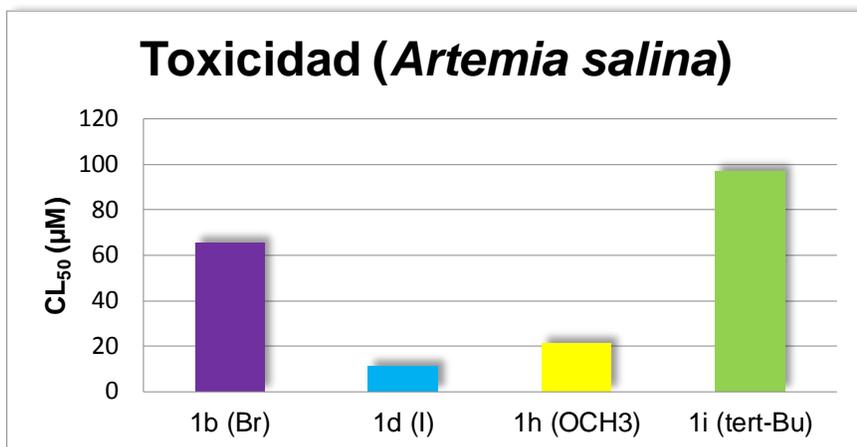
Tabla 19.  $\text{CL}_{50}$  para ligantes tipo base de Schiff que presentaron toxicidad en el ensayo de *Artemia salina*.

Compuesto	$\text{CL}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
<b>1b</b>	65.76
<b>1d</b>	11.27
<b>1h</b>	21.63
<b>1i</b>	97.05



1a R= Cl    1f R= H  
1b R= Br    1g R= NO<sub>2</sub>  
1c R= F    1h R= OCH<sub>3</sub>  
1d R= I    1i R= *tert*-Bu  
1e R= CH<sub>3</sub>

En la Gráfica 1 se observa que los ligantes con sustituyentes Br, I, OCH<sub>3</sub> y *tert*-Bu presentan toxicidad para las artemias, siguiendo la tendencia **I > OCH<sub>3</sub> >> Br >> *tert*-Bu**. El ligante que posee yodo como sustituyente presenta mayor toxicidad en comparación con el compuesto con sustituyente bromo, por lo que un aumento en la electronegatividad del átomo del halógeno favorece la disminución de la toxicidad.



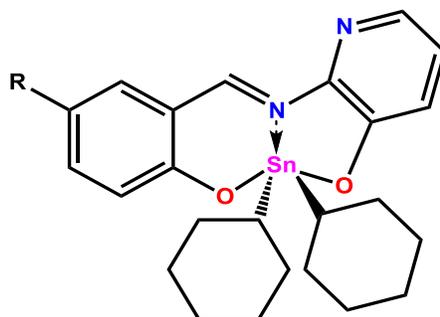
Gráfica 1. Resultados de CL<sub>50</sub> en el ensayo de toxicidad en *Artemia salina* para los ligantes.

### 7.3.2 Evaluación de la toxicidad por ensayo de *Artemia salina* para los complejos de organoestaño(IV)

En el caso de los complejos, se observó que todos presentan mayor toxicidad para las artemias que los ligantes, ya que se encontró un porcentaje de mortalidad mayor al 50% en una concentración menor a 10 µM. La Tabla 20 resume los valores de CL<sub>50</sub> de los complejos **2a-i**.

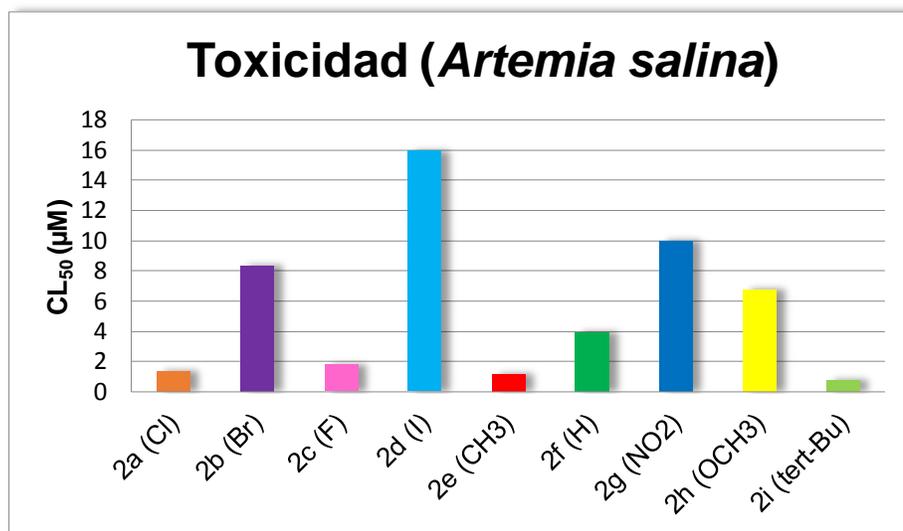
Tabla 20. CL<sub>50</sub> para los complejos que presentaron toxicidad en el ensayo de *Artemia salina*.

Compuesto	CL <sub>50</sub> (µM)
<b>2a</b>	1.38
<b>2b</b>	8.37
<b>2c</b>	1.77
<b>2d</b>	15.92
<b>2e</b>	1.17
<b>2f</b>	3.96
<b>2g</b>	10.00
<b>2h</b>	6.76
<b>2i</b>	0.77



2a R= Cl    2f R= H  
 2b R= Br    2g R= NO<sub>2</sub>  
 2c R= F    2h R= OCH<sub>3</sub>  
 2d R= I    2i R= *tert*-Bu  
 2e R= CH<sub>3</sub>

Las CL<sub>50</sub> de los complejos mostraron la siguiente tendencia: ***tert*-Bu > CH<sub>3</sub> > Cl > F > H > OCH<sub>3</sub> > Br > NO<sub>2</sub> > I**. Si se comparan los resultados obtenidos (Gráfica 2), para los complejos con sustituyentes de halógenos, se ve que el compuesto más tóxico es el que tiene cloro (Cl) como sustituyente y el menos tóxico se ve representado por el que posee yodo (I) en su estructura. Por otro lado, el cambio bioisostérico I-CH<sub>3</sub> no se ve favorecido, pero el cambio entre el F-H, favorece una disminución en la toxicidad. En el caso del grupo NO<sub>2</sub> que es un electroatractor fuerte presenta una baja CL<sub>50</sub> en las artemias.



Gráfica 2. Resultados de CL<sub>50</sub> en el ensayo de toxicidad en *Artemia salina* para los complejos.

## 7.4 Evaluación de la actividad antioxidante por el ensayo de DPPH

Para los ligantes y los complejos derivados de 2-amino-3-hidroxipiridina salicilaldehído sustituidos en la posición 5 y dicitclohexilestaño(IV), se realizó un ensayo de DPPH en el cual se usaron concentraciones 1  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$  y 100  $\mu\text{M}$ , con la finalidad de hacer un cernimiento y poder determinar si dichos compuestos presentan capacidad de captura del radical 2,2-difenil-1-picrilhidracilo y calcular su porcentaje de inhibición ( $\text{CI}_{50}$ ).

### 7.4.1 Evaluación de la actividad antioxidante por el ensayo de DPPH para los ligantes

En el cernimiento indicó que los compuestos **1a-i** presentaban actividad antioxidante por presentar porcentajes de inhibición mayores al 50% a una concentración menor a 100  $\mu\text{M}$  (Tabla 21).

Tabla 21. Porcentaje de inhibición observado en los ligantes para el ensayo de DPPH.

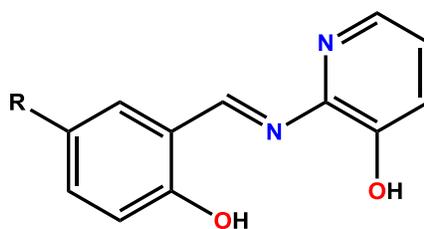
Compuesto	% Inhibición		
	1 $\mu\text{M}$	10 $\mu\text{M}$	100 $\mu\text{M}$
<b>1a</b>	39.08	57.45	94.06
<b>1b</b>	21.89	50.42	94.16
<b>1c</b>	35.61	60.03	94.85
<b>1d</b>	26.40	48.44	98.56
<b>1e</b>	4.59	30.05	93.51
<b>1f</b>	31.10	74.64	92.82
<b>1g</b>	19.22	46.41	96.53
<b>1h</b>	41.01	78.70	94.80
<b>1i</b>	9.47	49.74	91.59
<b><math>\alpha</math>-tocoferol</b>	-	12.86	94.99
<b>Quercetina</b>	-	46.21	-

Para los ligantes **1a-i**, se determinó la  $\text{CI}_{50}$  en unidades de  $\mu\text{M}$ , en la cual se puede observar que todos los ligantes presentan mayor actividad con respecto al control  $\alpha$ -tocoferol. Sin embargo, su actividad es menor que el segundo control quercetina.

Además, el ligante **1h** posee una mayor capacidad de captura del radical DPPH, con sustituyente **OCH<sub>3</sub>**, mientras que el de menor actividad fue el compuesto **1i**, que corresponde al compuesto con el sustituyente **tert-Bu**, como se muestra en la Tabla 22.

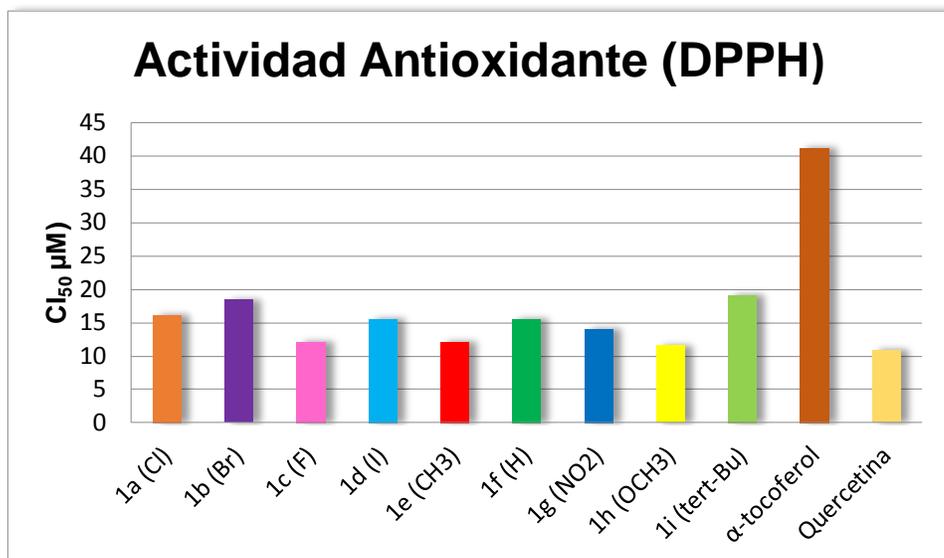
Tabla 22.  $CI_{50}$  obtenida para los ligantes en el ensayo de DPPH.

Compuesto	$CI_{50}$ ( $\mu M$ )
<b>1a</b>	16.15±0.54
<b>1b</b>	18.38±0.77
<b>1c</b>	12.19±0.43
<b>1d</b>	15.61±0.74
<b>1e</b>	12.14±0.08
<b>1f</b>	15.59±0.75
<b>1g</b>	14.04±0.92
<b>1h</b>	11.61±0.34
<b>1i</b>	19.11±0.65
<b><math>\alpha</math>-tocoferol</b>	41.15±0.14
<b>Quercetina</b>	10.87±0.40



**1a** R= Cl    **1f** R= H  
**1b** R= Br    **1g** R= NO<sub>2</sub>  
**1c** R= F    **1h** R= OCH<sub>3</sub>  
**1d** R= I    **1i** R= *tert*-Bu  
**1e** R= CH<sub>3</sub>

En la Gráfica 3 se observa que la concentración ( $\mu M$ ) para los ligantes, en donde el compuesto **1h** (**OCH<sub>3</sub>**) presenta mayor actividad, esto debido a que este sustituyente tiene facilidad de estabilizar al radical DPPH. Además, el ligante **1i** (**tert-Bu**) presenta la menor actividad.



Gráfica 3. Resultados obtenidos para la  $IC_{50}$  en ensayo de DPPH para los ligantes.

Se observó la tendencia **OCH<sub>3</sub> > CH<sub>3</sub> > F > NO<sub>2</sub> > H > I > Cl > Br > tert-Bu**. Se puede decir que en el caso de los compuestos con sustituyentes electrodonadores **OCH<sub>3</sub>**, **CH<sub>3</sub>** y **H** se ve favorecida la actividad antioxidante. En el caso del cambio isostérico entre halógenos se ve favorecido para el **F**, que muestra un notable aumento en la actividad biológica. Para el cambio bioisostérico **F-H** también se puede ver que el sustituyente **F** presenta mayor actividad atrapadora del radical DPPH. Además, otro factor importante es el impedimento estérico, el sustituyente de **tert-Bu**, presenta mayor facilidad de estabilizar al radical DPPH.

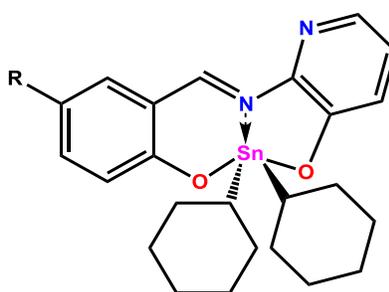
Comparando la actividad antioxidante de los ligantes con los complejos, se considera que los ligantes tienen mayor actividad atrapadora de radical DPPH, ya que la molécula posee dos grupos **-OH** que pueden proporcionar el electrón para estabilizar al radical libre de DPPH. Además de que la presencia del metal no tiene influencia significativa en la actividad.

## 7.4.2 Evaluación de la actividad antioxidante por el ensayo de DPPH para los complejos de organoestaño (IV)

Para los complejos **2a-i** se determinó su porcentaje de inhibición de DPPH, sin embargo, para esta serie de compuestos se observó que no presentaron actividad de captura del radical 2,2-difenil-1-picrilhidracilo a una concentración menor a 100  $\mu\text{M}$ , como se observa en la Tabla 23.

Tabla 23. Porcentaje de inhibición observado en los complejos para el ensayo de DPPH.

Compuesto	% de Inhibición		
	1 $\mu\text{M}$	10 $\mu\text{M}$	100 $\mu\text{M}$
<b>2a</b>	23.40	21.72	36.64
<b>2b</b>	29.17	18.55	32.68
<b>2c</b>	0.96	-15.04	41.18
<b>2d</b>	16.63	7.40	11.34
<b>2e</b>	2.59	3.17	6.44
<b>2f</b>	3.60	6.54	25.32
<b>2g</b>	-0.59	3.52	41.59
<b>2h</b>	4.78	6.40	23.71
<b>2i</b>	1.57	-0.73	5.13
<b><math>\alpha</math>-tocoferol</b>	-	12.86	94.99
<b>Quercetina</b>	-	46.21	-



2a R= Cl    2f R= H  
 2b R= Br    2g R= NO<sub>2</sub>  
 2c R= F    2h R= OCH<sub>3</sub>  
 2d R= I    2i R= *tert*-Bu  
 2e R= CH<sub>3</sub>

## 7.5 Evaluación de la actividad antioxidante por el ensayo de TBARS

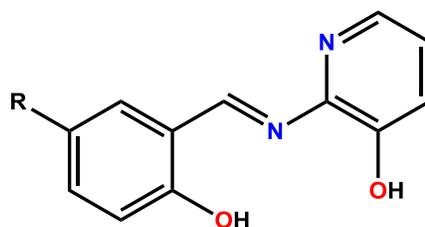
Para los ligantes y los complejos se realizó la evaluación de su actividad antioxidante utilizando el ensayo de TBARS, para lo cual se usaron tres concentraciones 1  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$  y 100  $\mu\text{M}$ , con la finalidad de hacer un cernimiento y determinar su capacidad antioxidante mediante la inhibición de la peroxidación de lípidos en cerebro de rata.

### 7.5.1 Evaluación de la actividad antioxidante por el ensayo de TBARS para los ligantes

Para los ligantes una vez realizado el cernimiento, se determinó el porcentaje de inhibición, los valores de  $CI_{50}$  se resumen en la Tabla 24.

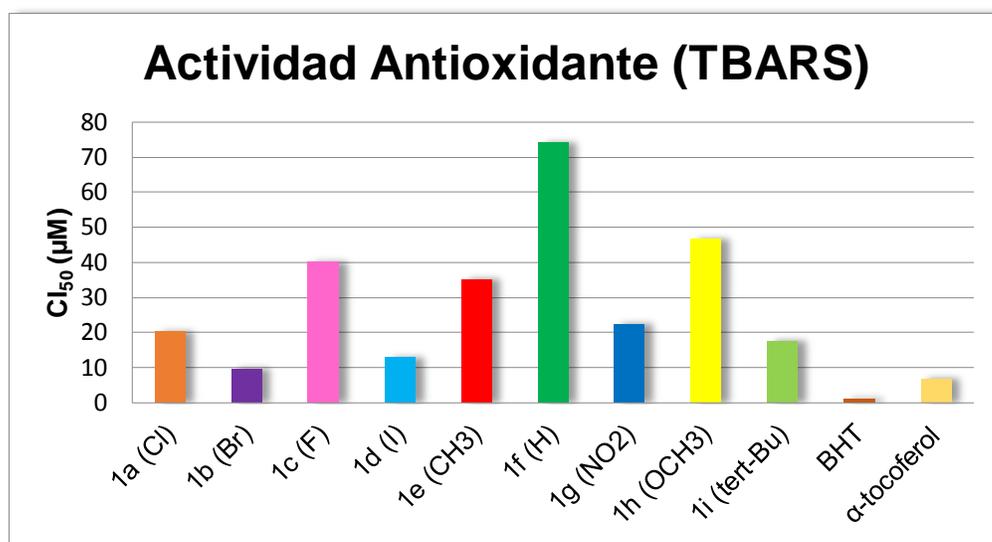
Tabla 24.  $CI_{50}$  obtenida para los ligantes en el ensayo de TBARS.

Compuesto	$CI_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
1a	20.26 $\pm$ 2.31
1b	9.53 $\pm$ 0.56
1c	40.20 $\pm$ 2.00
1d	12.77 $\pm$ 0.66
1e	35.10 $\pm$ 1.26
1f	74.10 $\pm$ 3.43
1g	22.53 $\pm$ 2.41
1h	46.55 $\pm$ 2.36
1i	17.45 $\pm$ 0.60
BHT	1.22 $\pm$ 0.44
$\alpha$ -tocoferol	6.78 $\pm$ 2.16



- |                       |                        |
|-----------------------|------------------------|
| 1a R= Cl              | 1f R= H                |
| 1b R= Br              | 1g R= NO <sub>2</sub>  |
| 1c R= F               | 1h R= OCH <sub>3</sub> |
| 1d R= I               | 1i R= <i>tert</i> -Bu  |
| 1e R= CH <sub>3</sub> |                        |

En la Gráfica 4 se observa la concentración ( $\mu\text{M}$ ) para la actividad antioxidante para cada ligante, en donde el compuesto **1b (Br)** presenta la mayor inhibición de la peroxidación de lípidos, mientras que el compuesto no sustituido (**1h**) presenta la menor actividad. Se utilizaron como compuestos de referencia BHT y  $\alpha$ -tocoferol, y ambas referencias presentan mayor actividad que los ligantes tipo base de Schiff.



Gráfica 4. Resultados de  $CI_{50}$  en el ensayo de TBARS para los ligantes.

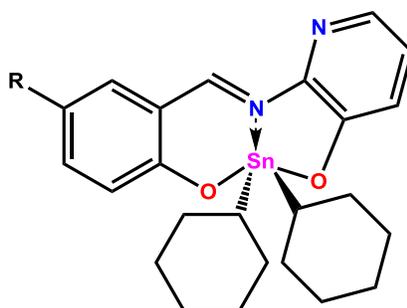
La tendencia que se ve representada es **Br > I > *tert*-Bu > Cl > NO<sub>2</sub> > CH<sub>3</sub> > F > OCH<sub>3</sub> > H**. El cambio bioisostérico **H-F** favorece la inhibición de la peroxidación de lípidos, mientras que en el reemplazo bioisostérico **CH<sub>3</sub>-I** se observa un aumento notable en la capacidad antioxidante para el compuesto con sustituyente yodo. Además, sustituyente **NO<sub>2</sub>** de naturaleza electroattractora, favorece el aumento de la inhibición de la peroxidación de lípidos.

### 7.5.2 Evaluación de la actividad antioxidante por el ensayo de TBARS para los complejos de organoestaño(IV)

Para los compuestos **2a-i** derivados de dicitclohexilestaño(IV) se realizó el ensayo de TBARS, en donde se determinó el porcentaje de inhibición de la peroxidación de lípidos en cerebro de rata inducido por FeSO<sub>4</sub>. Posteriormente se realizaron curvas para determinar la concentración en la que se presentaba el 50% de la actividad (CI<sub>50</sub>) en cada uno de los complejos, los resultados obtenidos se observan en la Tabla 25.

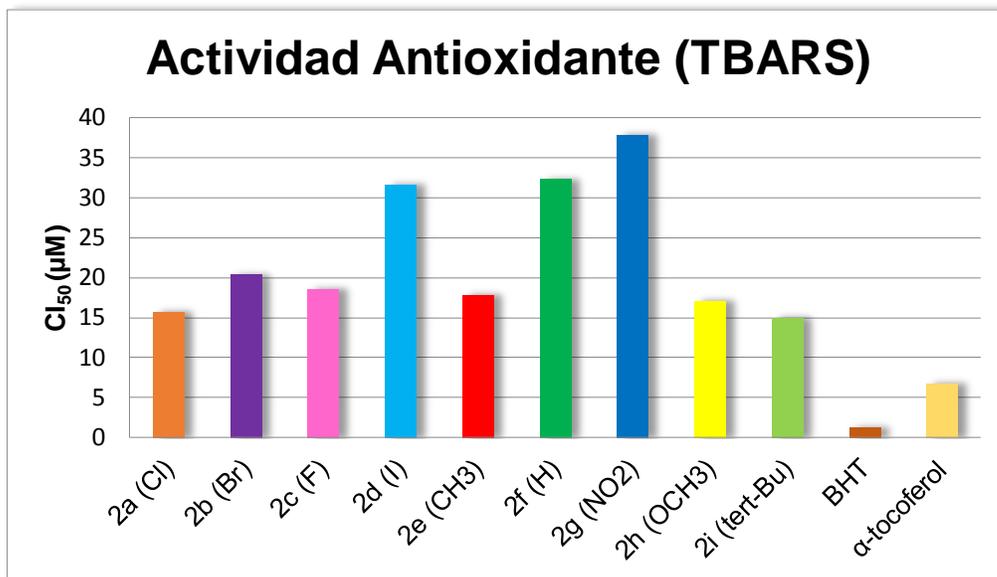
Tabla 25. CI<sub>50</sub> obtenida para los complejos en el ensayo de TBARS.

Compuesto	CI <sub>50</sub> (μM)
<b>2a</b>	15.72±1.59
<b>2b</b>	20.38±1.76
<b>2c</b>	18.56±1.40
<b>2d</b>	31.58±4.48
<b>2e</b>	17.90±0.88
<b>2f</b>	32.31±2.26
<b>2g</b>	37.77±5.78
<b>2h</b>	17.07±1.17
<b>2i</b>	15.03±1.46
<b>BHT</b>	1.22±0.44
<b>α-tocoferol</b>	6.78±2.16



2a R= Cl    2f R= H  
2b R= Br    2g R= NO<sub>2</sub>  
2c R= F    2h R= OCH<sub>3</sub>  
2d R= I    2i R= *tert*-Bu  
2e R= CH<sub>3</sub>

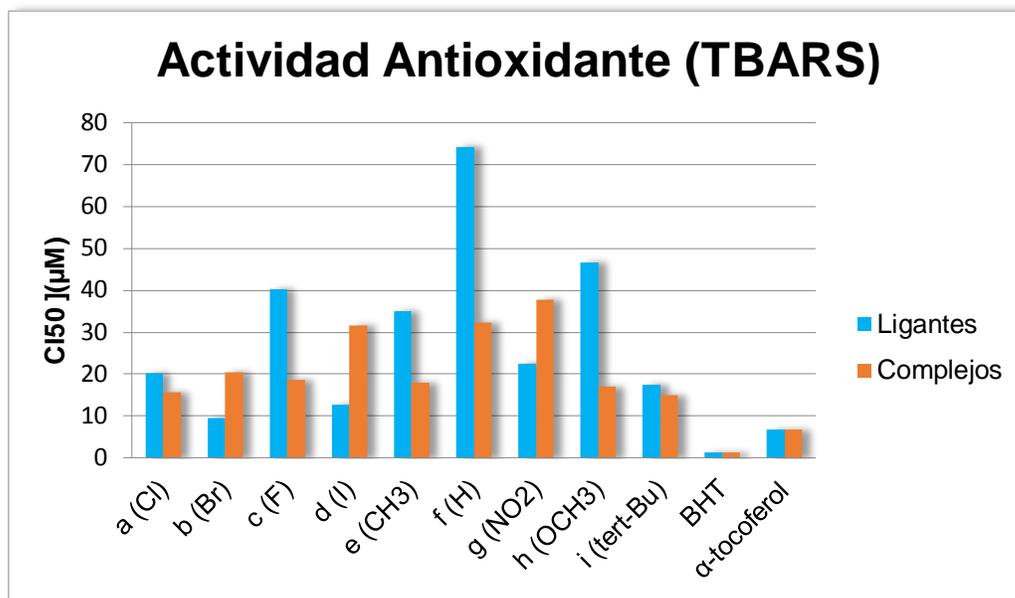
En la Gráfica 5 se muestra las  $CI_{50}$  para cada complejo de estaño (IV), y se observa que el compuesto que presenta mayor actividad es el complejo **2i (tert-Bu)**, mientras que el compuesto **2g (NO<sub>2</sub>)** presenta la menor actividad antioxidante. Se utilizaron como referencias BHT (butilhidroxitolueno) y  $\alpha$ -tocoferol, y en todos los casos los compuestos de organoestaño (IV) presentan menor actividad inhibitoria de la peroxidación de lípidos que las referencias.



Gráfica 5. Resultados de  $CI_{50}$  en el ensayo de TBARS para los complejos.

Por otro lado, la tendencia que se puede observar para dichos compuestos es **tert-Bu > Cl > OCH<sub>3</sub> > CH<sub>3</sub> > F > Br > I > H > NO<sub>2</sub>**. Por lo tanto, la presencia del grupo NO<sub>2</sub> como sustituyente disminuye la actividad antioxidante en el cerebro de rata contrario a lo observado para los ligantes. En el caso del cambio bioisostérico de **H-F** se aprecia una influencia notable ya que aumentó la actividad. Sin embargo, el cambio de **CH<sub>3</sub>-I**, se presentó una disminución en la actividad biológica.

Al comparar los resultados obtenidos (Gráfica 6) tanto en los ligantes como en los complejos, se concluyó que la influencia del metal produce una mejora en la inhibición de la peroxidación de lípidos en el cerebro de rata, por lo que no se produce una cantidad elevada de sustancias reactivas al TBA.



Gráfica 6. Comparación de la actividad determinada para los ligantes vs ligantes..

### Evaluación de la citotoxicidad en líneas celulares de cáncer humano.

Para los complejos se realizó un cernimiento preliminar a una concentración de 1 μM, en líneas celulares de cáncer humano como son: U251 (glía de sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K562 (leucemia), HCT-15 (colón), MCF-7 (mama), SKLU-1 (pulmón) y COS-7 (células de riñón de mono, no-cancerosas). Los valores se resumen en la Tabla 26.

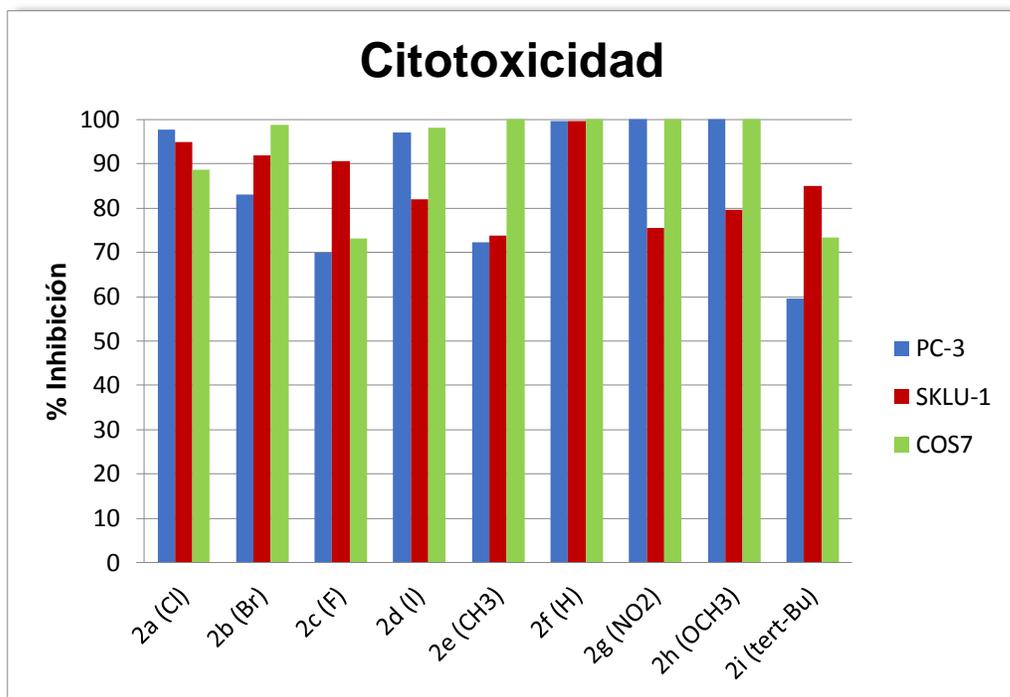
Tabla 26. Porcentaje de inhibición de crecimiento en líneas celulares observado en los complejos.

% de inhibición del crecimiento por la línea celular							
Muestra	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
2a (Cl)	100	97.7	100	100	100	94.8	88.6
2b (Br)	100	83.1	100	100	100	91.8	98.7
2c (F)	100	70	100	100	100	90.5	73.1
2d (I)	100	97	100	100	100	82	98.2
2e (CH <sub>3</sub> )	100	72.2	100	100	100	73.8	100
2f (H)	100	99.6	100	100	100	99.6	100
2g (NO <sub>2</sub> )	100	100	100	100	100	75.6	100
2h (OCH <sub>3</sub> )	100	100	100	100	100	79.5	100
2i (tert-Bu)	100	59.6	100	79.7	100	85.07	73.3

La Tabla 26 indica que todos los complejos presentaron una elevada actividad para todas las líneas celulares cancerosas, sin embargo, es evidente que para de la línea celular no cancerosa los compuestos son menos activos.

Es de hacer notar que para las líneas U251, K562, MCF-7 se observó un cien por ciento de inhibición, por lo que se considera que los compuestos no son selectivos para estas líneas celulares. Sin embargo, para la línea celular HCT-15 el compuesto con sustituyente **tert-Bu** mostró citoselectividad.

Mientras que para la línea celular de PC-3 se observa la tendencia **NO<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub> > H > Cl > I > Br > CH<sub>3</sub> > F > tert-Bu**, además se puede observar que el cambio bioisostérico **I-CH<sub>3</sub>** se favorece la inhibición del crecimiento celular, mientras que el cambio bioisostérico **H-F** no resultó favorable. Para SKLU-1 se determinó la siguiente tendencia **H > Cl > Br > F > tert-Bu > I > OCH<sub>3</sub> > NO<sub>2</sub> > CH<sub>3</sub>**, aunado a esto, se puede decir que el remplazo bioisostérico **H-F**, mostro una disminución en la citotoxicidad el mismo comportamiento se observó para el reemplazo **I-CH<sub>3</sub>**.



Gráfica 7. Resultados obtenidos para la inhibición del crecimiento celular para las líneas celulares PC-3, SKLU-1 y COS-7.

Mientras que para la línea con células de riñón de mono sanas (COS7) se observa una tendencia de inhibición de crecimiento que va **OCH<sub>3</sub> = CH<sub>3</sub> = NO<sub>2</sub> = H > Br > I > Cl > tert-Bu > F**, por lo que los complejos con sustituyentes halogenados presentaron menor porcentaje de inhibición, como se puede observar en la Gráfica 7. La correlación con el ensayo de *Artemia salina*, tomando en cuenta los valores de CL<sub>50</sub>, los compuestos halogenados menos tóxicos corresponden a yodo (**I**) y bromo (**Br**). Por lo que estos complejos son buenos candidatos para el cálculo de Cl<sub>50</sub> en líneas celulares de cáncer, ya que dichos compuestos son menos tóxicos y podrían ser los más selectivos.

## 8. CONCLUSIÓN GENERAL

Se sintetizaron y caracterizaron compuestos de tipo diorganoestanoos derivados de ciclohexilo y de ligantes tipo base de Schiff que contienen en su estructura un fragmento de tipo piridina y salicilaldehído. Además, se determinó su actividad tóxica en ensayo de *Artemia salina* en donde se observó que el metal tiene una importante influencia, ya que la toxicidad es mayor en los compuestos de organoestaño a concentraciones menores. Por otro lado, en los ensayos de actividad antioxidante en DPPH indicó que el metal no favorece la actividad en comparación de los ligantes libres. Sin embargo, en el ensayo de TBARS la presencia del metal aumenta la actividad antioxidante a diferencia del ligante libre. Finalmente, en la actividad citotóxica para los complejos presentó mayor citoselectividad en las líneas celulares de PC-3, SKLU-1 y COS-7.

## 9. CONCLUSIONES PARTICULARES

1. Se estableció una metodología eficiente para la síntesis de los ligantes tipo base de Schiff así como de sus respectivos complejos derivados de dicitclohexilestaño(IV).
2. La RMN  $^1\text{H}$  para los complejos evidenció la presencia del protón imínico y se observaron las correspondientes señales satélites que corroboraron la formación del enlace de coordinación Sn-N.
3. Los desplazamientos químicos en RMN  $^{119}\text{Sn}$  tanto en un disolvente no coordinante ( $\text{CDCl}_3$ ) como en uno coordinante (DMSO) sugirió la presencia de compuestos pentacoordinados en solución, por lo que el disolvente no cambia el número de coordinación del complejo.
4. En el estudio de difracción de rayos-X de monocristal se observó una estructura molécula con un centro metálico, pentacoordinado y con una geometría de pirámide de base cuadrada distorsionada.
5. En el ensayo de toxicidad en *Artemia salina*, se observó que solo cuatro de los ligantes mostraron toxicidad para el sistema vivo a una concentración menor a  $100\ \mu\text{M}$ , en donde el sustituyente de yodo resultó ser el más tóxico.

6. La presencia del metal aumentó la toxicidad en las artemias. El complejo con sustituyente **tert-Bu** presentó la mayor toxicidad en el ensayo.
7. En el ensayo de DPPH se encontró que los complejos metálicos no presentaron actividad significativa, sin embargo, los ligantes presentaron alta actividad antioxidante, atribuida a la presencia de los grupos **-OH** libres.
8. En el ensayo de DPPH se ve favorecido el cambio bioisostérico de **H-F**, además de que el compuesto con mayor actividad fue el que tienen como sustituyente **-OCH<sub>3</sub> (2h)**.
9. En el ensayo de TBARS se encontró que, en ambas series, tanto en ligantes como en complejos, se ve favorecido el reemplazo bioisostérico **H-F**.
10. En el ensayo de TBARS se favoreció la actividad por la influencia del metal en la estructura, ya que aumenta la actividad considerablemente para los complejos en comparación con el ligante libre.
11. En el ensayo preliminar de citotoxicidad en líneas celulares los compuestos fueron más citoselectivos en las líneas celulares PC-3 (próstata), SKLU-1 (pulmón) y COS-7 (no cancerosas).
12. Para la línea celular PC-3 se ve favorecido el remplazo bioisostérico **I-CH<sub>3</sub>**.
13. Para la línea celular SKLU-1 el compuesto no sustituido presentó la mejor actividad, pero fue citoselectivo. Mientras que el complejo con sustituyente **NO<sub>2</sub>** presentó actividad más específica hacia esta línea celular.
14. Se considera que de acuerdo con los estudios de toxicidad y citotoxicidad, los compuestos que podrían tener seguimiento serían los que tienen como sustituyente yodo (**I**) y bromo (**Br**), siendo buenos candidatos para su determinación de  $CI_{50}$  en líneas celulares.

## 10. PARTE EXPERIMENTAL

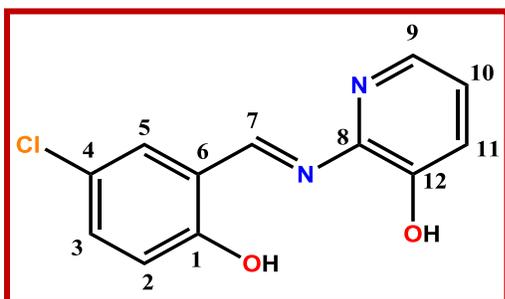
Todos los reactivos utilizados son productos comerciales de Aldrich Chemical Company y los disolventes empleados fueron destilados.

Para la obtención de los puntos de fusión se utilizó un aparato de Fischer-Jhons MEL-TEMP II. Las determinaciones de conductividad molar se realizaron con un conductímetro HI 9030 y se utilizó como disolvente metanol grado HPLC. Los espectros de espectroscopia infrarroja se determinaron en un aparato BRUKER TENSOR 27, por el método de pastilla de KBr, además se realizó espectroscopia infrarroja por el método de ATR.

Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro BRUKER ADVANCE III de 300 MHz y un espectrómetro BRUKER de 400 MHz, utilizando DMSO- $d_6$  y  $CDCl_3$  como disolventes, y como referencia se utilizó el tetrametilsilano (TMS), los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están expresado en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) se muestran en Hertz (HZ). Los espectros de masas se determinaron en un aparato JEOL. JMS –X103 de doble sector de geometría inversa, usando la técnica de bombardeo de átomos acelerados (FAB<sup>+</sup>) utilizando como matriz alcohol *p*-nitrobencilo y se, muestra la intensidad relativa para el pico base, la cual están expresados por la relación en unidades de masa-carga [m/z]. Además, se utilizó un aparato JOE-JMS T100C utilizando a técnica de ionización por análisis directo en tiempo real (DART<sup>+</sup>) utilizando como matriz poietilengüicol y los valores obtenidos están expresados en unidades masa-carga [m/z]. Los estudios de difracción de rayos-X de monocristal se realizaron en un difractometro BRUKER D8 VENTURE con geometría  $\kappa$  y radiación de Mo ( $\lambda = 0.71073$ ).

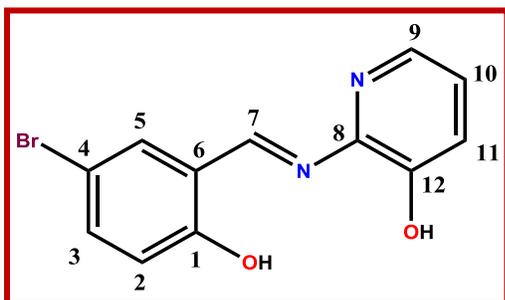
### 10.1 Procedimiento para la obtención de bases de Schiff

Para la obtención de los ligantes se hizo reaccionar el 5-R-salicilaldehído y el 2-amino-3-hidroxipiridina en una proporción 1:1 con metanol como disolvente y a temperatura de reflujo por 12 horas, una vez concluida la reacción se procedió a eliminar el disolvente a presión reducida, para obtener el sólido deseado.



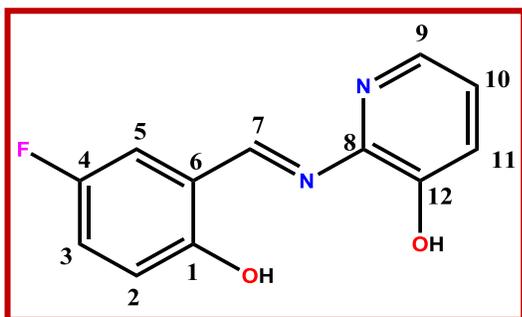
El compuesto **1a** se sintetizó utilizando 0.1647 g (0.6641 mmol) de 5-clorosalicilaldehído y 0.0731 g (0.6641 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina, obteniéndose 0.2364 g (81%) de un sólido color rojizo que funde con descomposición entre 168-170 °C.; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3439  $\nu(\text{OH}_{\text{arom}})$ , 3054

$\nu(\text{C-H}_{\text{arom}})$ , 1624  $\nu(\text{C=N})$ , 1409  $\nu(\text{C-O}_{\text{arom}})$ , 744  $\nu(\text{C-Cl})$ ;  $^1\text{H}$  RMN (300.52 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 7.00 (1H, d,  $J= 8.80$  Hz, H-2), 7.26 (1H, dd,  $J= 8.00$  Hz,  $J= 4.40$  Hz, H-11), 7.38 (1H, dd,  $J= 8.00$  Hz,  $J= 1.60$  Hz, H-10), 7.44 (1H, dd,  $J= 8.80$  Hz,  $J= 2.80$  Hz, H-3), 7.96 (1H, d,  $J= 2.80$  Hz, H-5), 8.00 (1H, dd,  $J= 4.40$  Hz,  $J= 1.60$  Hz, H-9), 9.49 (1H, s, H-7);  $^{13}\text{C}$  RMN (100.62 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 160.6 (C-1), 160.4 (C-7), 148.4 (C-12), 145.5 (C-8), 139.4 (C-3), 133.6 (C-5), 132.0 (C-9), 125.1 (C-10), 125.0 (C-11), 122.8 (C-2), 121.1 (C-4), 119.4 (C-6),; EM: (DART<sup>+</sup>) [ $m/z$ ]: [ $\text{M}^+$ , 249].



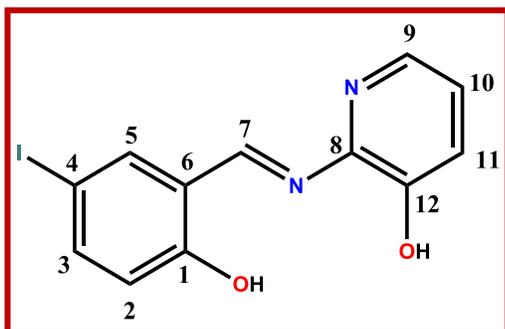
El compuesto **1b** se sintetizó utilizando 0.0913 g (0.4541 mmol) de 5-bromosalicilaldehído y 0.0500 g (0.4541 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina, obteniéndose 0.01120 g (84%) de un sólido color naranja que funde con descomposición entre 182-185 °C; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :

$\nu(\text{OH}_{\text{arom}})$ , 3049  $\nu(\text{C-H}_{\text{arom}})$ , 1626  $\nu(\text{C=N})$ , 1482  $\nu(\text{C-O}_{\text{arom}})$ , 563  $\nu(\text{C-Br})$ ;  $^1\text{H}$  RMN (300.52 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 6.94 (1H, d,  $J= 9.01$  Hz, H-2), 7.24 (1H, dd,  $J= 8.11$  Hz,  $J= 4.50$  Hz, H-11), 7.38 (1H, d,  $J= 7.51$  Hz, H-10), 7.55 (1H, dd,  $J= 8.71$  Hz,  $J= 2.40$  Hz, H-3), 8.06 (1H, d,  $J= 2.10$  Hz, H-5), 8.39 (1H, d,  $J= 3.91$  Hz, H-9), 9.48 (1H, s, H-7);  $^{13}\text{C}$  RMN (100.62 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 161.1 (C-1), 160.3 (C-7), 148.4 (C-12), 145.4 (C-8), 139.4 (C-3), 136.3 (C-5), 134.9 (C-9), 125.1 (C-10), 125.0 (C-11), 121.7 (C-6), 119.8 (C-2), 110.2 (C-4); EM: (DART<sup>+</sup>) [ $m/z$ ]: [ $\text{M}^++1$ , 293].

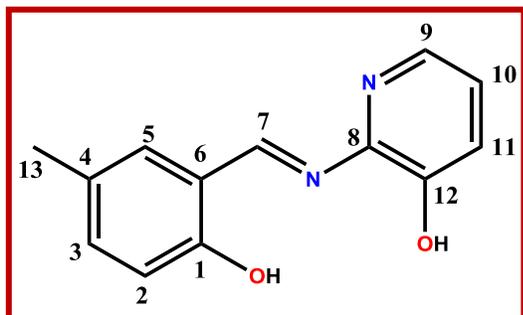


El compuesto **1c** se sintetizó utilizando 0.1126 g (0.4541 mmol) de 5-fluorsalicilaldehído y 0.0501 g (0.4541 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina, obteniéndose 0.1263 g (69%) de un sólido color naranja que funde con descomposición entre 140-142 °C.; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ :

$\nu$ : 3470  $\nu(\text{OH}_{\text{arom}})$ , 3061  $\nu(\text{C-H}_{\text{arom}})$ , 1628  $\nu(\text{C=N})$ , 1480  $\nu(\text{C-O}_{\text{arom}})$ , 1105  $\nu(\text{C-F})$ ;  $^1\text{H}$  RMN (300.52 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 6.84 (1H, d,  $J= 7.60$  Hz, H-2), 6.99 (1H, dd,  $J= 8.80$  Hz,  $J= 4.40$  Hz, H-11), 7.38 (1H, dd,  $J= 8.80$  Hz,  $J= 4.40$  Hz, H-10), 7.28 (1H, ddd,  $J= 17.20$  Hz,  $J= 8.40$  Hz,  $J= 3.40$  Hz, H-3), 8.00 (1H, dd,  $J= 4.40$  Hz,  $J= 1.20$  Hz, H-9), 7.74 (1H, dd,  $J= 9.20$  Hz,  $J= 3.20$  Hz, H-5), 9.49 (1H, s, H-7);  $^{13}\text{C}$  RMN (100.62 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 160.7 (C-1), 157.9 (C-7), 148.4 (C-12), 121.2 (C-3), 121.0 (C-5), 145.7 (C-8), 139.7 (C-9), 125.0 (C-11), 125.1 (C-10), 118.0 (C-6), 118.6 (C-2), 117.8 (C-4); EM: (DART $^+$ ) [ $m/z$ ], [ $M^+$ , 233].

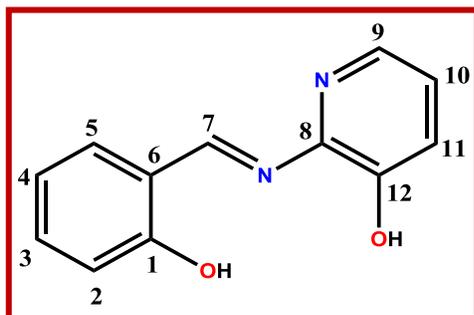


El compuesto **1d** se sintetizó utilizando 0.1126 g (0.4541 mmol) de 5-yodosalicilaldehído y 0.0501 g (0.4541 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina, obteniéndose 0.0781 g (74%) de un sólido color naranja que funde con descomposición entre 206-208 °C.; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3430  $\nu(\text{OH}_{\text{arom}})$ , 3046  $\nu(\text{C-H}_{\text{arom}})$ , 1624  $\nu(\text{C=N})$ , 1480  $\nu(\text{C-O}_{\text{arom}})$ , 562  $\nu(\text{C-I})$ ;  $^1\text{H}$  RMN (300.52 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 6.81 (1H, d,  $J= 8.71$  Hz, H-2), 7.24 (1H, dd,  $J= 7.81$  Hz,  $J= 4.51$  Hz, H-11), 7.38 (1H, d,  $J= 7.81$  Hz, H-10), 7.67 (1H, d,  $J= 8.41$  Hz, H-3), 7.99 (1H, d,  $J= 3.91$  Hz, H-9), 8.18 (1H, s, H-5), 9.45 (1H, s, H-7);  $^{13}\text{C}$  RMN (100.62 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 161.6 (C-1), 160.3 (C-7), 148.3 (C-12), 142.0 (C-3), 140.9 (C-5), 145.5 (C-8), 139. (C-9), 125.0 (C-11), 125.1 (C-10), 122.4 (C-6), 120.2 (C-2), 80.88 (C-4); EM: (EI $^+$ ) [ $m/z$ ], [ $M^++1$ , 340] (100).

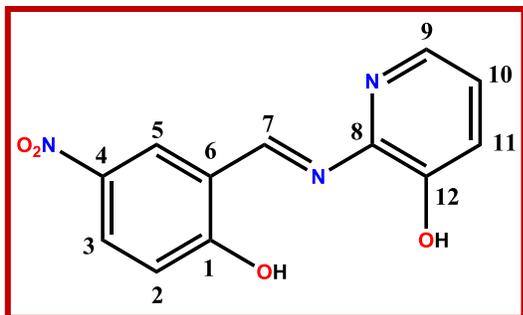


El compuesto **1e** se sintetizó utilizando 0.6183 g (0.4541 mmol) de 5-metilsalicilaldehído y 0.0501 g (0.4541 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina, obteniéndose 0.0871 g (84%) de un sólido color naranja que funde con descomposición entre 206-208 °C.; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3461  $\nu(\text{OH}_{\text{arom}})$ , 3055  $\nu(\text{C-H}_{\text{arom}})$ , 1624

$\nu(\text{C=N})$ , 1488  $\nu(\text{C-O}_{\text{arom}})$ ;  $^1\text{H}$  RMN (300.52 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 6.88 (1H, d,  $J= 8.41$  Hz, H-2), 7.38 (1H, d,  $J= 7.21$  Hz, H-3), 7.22 (1H, dd,  $J= 8.11$  Hz,  $J= 3.30$  Hz, H-11), 7.23 (1H, t,  $J= 8.11$  Hz, H-10), 7.53 (1H, s, H-5), 7.99 (1H, dd,  $J= 3.30$  Hz, H-9), 9.41 (1H, s, H-7);  $^{13}\text{C}$  RMN (100.62 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 162.1 (C-7), 159.6 (C-1), 148.1 (C-12), 146.1 (C-8), 139.3 (C-9), 134.9 (C-3), 133.3 (C-5), 128.1 (C-4), 124.9 (C-10), 124.5 (C-11), 119.4 (C-2), 117.1 (C-6), 20.4 (C-13); EM: ( $\text{EI}^+$ ) [ $m/z$ ], [ $M^++1$ , 228] (100).

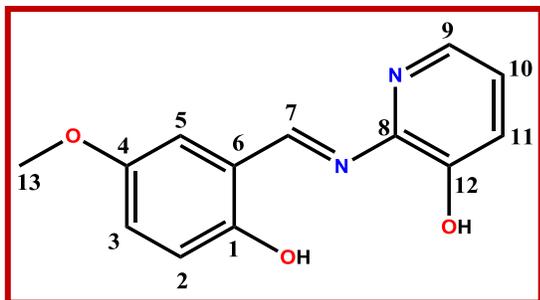


El compuesto **1f** se sintetizó utilizando 0.1230 mL (0.4541 mmol) de salicilaldehído y 0.0501 g (0.4541 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina, obteniéndose 0.0781 g (64%) de un sólido color naranja que funde con descomposición entre 155-158 °C.; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3439  $\nu(\text{OH}_{\text{arom}})$ , 3054  $\nu(\text{C-H}_{\text{arom}})$ , 1614  $\nu(\text{C=N})$ , 1480  $\nu(\text{C-O}_{\text{arom}})$ ;  $^1\text{H}$  RMN (300.52 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 6.82 (1H, d,  $J= 7.50$  Hz, H-2), 7.24 (1H, dd,  $J= 8.10$  Hz,  $J= 4.50$  Hz, H-11), 7.38 (1H, dd,  $J= 8.10$  Hz,  $J= 1.50$  Hz, H-10), 7.43 (1H, dd,  $J= 8.40$  Hz,  $J= 1.60$  Hz, H-3), 8.00 (1H, dd,  $J= 4.50$  Hz,  $J= 1.50$  Hz, H-9), 7.77 (1H, dd,  $J= 7.90$  Hz,  $J= 1.70$  Hz, H-5), 9.48 (1H, s, H-7);  $^{13}\text{C}$  RMN (100.62 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 162.3 (C-1), 161.6 (C-7), 148.1 (C-12), 134.1 (C-3), 139.1 (C-5), 145.9 (C-8), 137.7 (C-9), 124.7 (C-11), 125.1 (C-10), 117.4 (C-6), 119.7 (C-2), 117.3 (C-4); EM: ( $\text{DART}^+$ ) [ $m/z$ ], [ $M^+$ , 215].



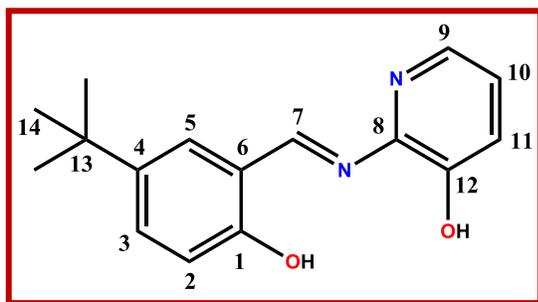
El compuesto **1g** se sintetizó utilizando 0.1126 g (0.4541 mmol) de 5-nitrosalicilaldehído y 0.0501 g (0.4541 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina, obteniéndose 0.1321 g (69%) de un sólido color naranja que funde con descomposición entre 180-183 °C.; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$

$\nu$ : 3432  $\nu(\text{OH}_{\text{arom}})$ , 3058  $\nu(\text{C-H}_{\text{arom}})$ , 1613  $\nu(\text{C=N})$ , 1480  $\nu(\text{C-O}_{\text{arom}})$ , 1519  $\nu(\text{NO}_2)$ ;  $^1\text{H}$  RMN (300.52 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 6.98 (1H, d,  $J= 9.60$  Hz, H-2), 7.31 (1H, dd,  $J= 8.40$  Hz,  $J= 4.80$  Hz, H-11), 7.43 (1H, dd,  $J= 8.40$  Hz,  $J= 1.60$  Hz, H-10), 8.04 (1H, dd,  $J= 4.40$  Hz,  $J= 1.60$  Hz, H-9), 8.21 (1H, dd,  $J= 9.60$  Hz,  $J= 3.20$  Hz, H-3), 8.86 (1H, d,  $J= 3.20$  Hz, H-5), 9.67 (1H, s, H-7);  $^{13}\text{C}$  RMN (100.62 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 170.2 (C-1), 159.7 (C-7), 147.4 (C-12), 139.6 (C-8), 138.2 (C-9), 131.2 (C-4), 129.6 (C-3), 125.5 (C-10), 125.3 (C-11), 125.2 (C-5), 120.7 (C-6), 117.5 (C-2); EM: ( $\text{EI}^+$ ) [ $m/z$ ], [ $\text{M}^++1$ , 259] (100).



El compuesto **1h** se sintetizo utilizando 0.05660 mL (0.4541 mmol) de 5-metoxisalicilaldehído y 0.0500 g (0.4541 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina, obteniéndose 0.0615 g (41%) de un sólido color naranja que funde con descomposición

entre 157-160 °C; IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3433  $\nu(\text{OH}_{\text{arom}})$ , 3052  $\nu(\text{C-H}_{\text{arom}})$ , 1619  $\nu(\text{C=N})$ , 1467  $\nu(\text{C-O}_{\text{arom}})$ ;  $^1\text{H}$  RMN (300.52 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 6.91 (1H, d,  $J= 9.01$  Hz, H-2), 7.05 (1H, dd,  $J= 9.01$  Hz,  $J= 3.30$  Hz, H-3), 7.22 (1H, dd,  $J= 7.81$  Hz,  $J= 4.51$  Hz, H-11), 7.37 (1H, dd,  $J= 8.11$  Hz,  $J= 1.50$  Hz, H-10), 7.40 (1H, d,  $J= 3.00$  Hz, H-5), 7.99 (1H, dd,  $J= 4.51$  Hz,  $J= 1.50$  Hz, H-9), 9.48 (1H, s, H-7);  $^{13}\text{C}$  RMN (100.62 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 161.8 (C-7), 155.9 (C-1), 152.3 (C-12), 148.2 (C-8), 146.1 (C-4), 139.3 (C-9), 124.6 (C-11), 125.0 (C-10), 121.6 (C-3), 119.6 (C-6), 118.1 (C-2), 115.9 (C-5), 56.0 (C-13); EM: ( $\text{EI}^+$ ) [ $m/z$ ], [ $\text{M}^++1$ , 244] (100).

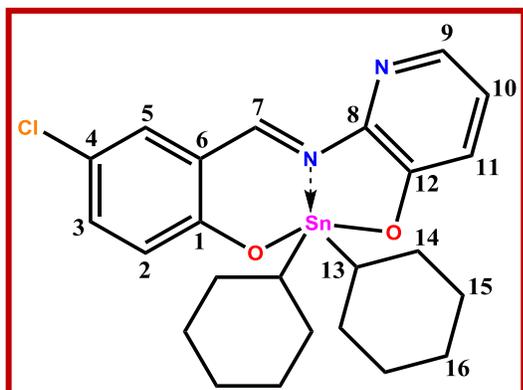


El compuesto **1i** se sintetizó utilizando 0.0779 mL (0.4541 mmol) de 5-terbutilsalicilaldehído y 0.0502 g (0.4541 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina, obteniéndose 0.1215 g (85%) de un sólido color naranja que funde con descomposición entre 206-208 °C; IR (KBr)

$\text{cm}^{-1}$ : 3436  $\nu(\text{OH}_{\text{arom}})$ , 3051  $\nu(\text{C-H}_{\text{arom}})$ , 1614  $\nu(\text{C=N})$ , 1467  $\nu(\text{C-O}_{\text{arom}})$ ;  $^1\text{H}$  RMN (300.52 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 6.90 (1H, d,  $J= 8.71$  Hz, H-2), 7.22 (1H, dd,  $J= 8.11$  Hz,  $J= 4.51$  Hz, H-11), 7.38 (1H, dd,  $J= 8.11$  Hz,  $J= 1.20$  Hz, H-10), 7.47 (1H, dd,  $J= 8.71$  Hz,  $J= 2.40$  Hz, H-3), 7.75 (1H, d,  $J= 2.40$  Hz, H-5), 7.99 (1H, dd,  $J= 4.51$  Hz,  $J= 1.20$  Hz, H-9), 9.50 (1H, s, H-7);  $^{13}\text{C}$  RMN (100.62 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) $\delta$ : 162.6 (C-7), 159.6 (C-1), 148.1 (C-12), 146.1 (C-8), 141.7 (C-4), 139.3 (C-9), 131.4 (C-3), 130.0 (C-5), 124.5 (C-11), 125.0 (C-10), 119.0 (C-6), 116.9 (C-2), 34.3 (C-13), 31.7 (C-14); EM: ( $\text{EI}^+$ ) [ $m/z$ ], [ $\text{M}^++1$ , 270] (100).

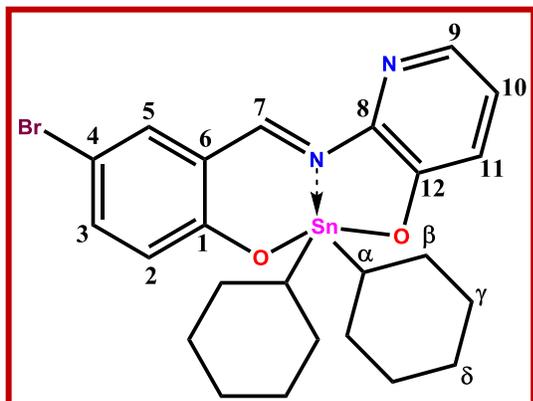
## 10.2 Procedimiento para la obtención de los complejos de estaño (IV)

Para la obtención de los ligantes se hizo reaccionar el 5R-salicilaldehído, el 2-amino-3-hidroxipiridina y el dicitclohexilestaño(IV) en una reacción múlticomponente, utilizando una proporción equimolar 1:1:1, con metanol como disolvente y a temperatura de reflujo por 48 horas, una vez concluida la reacción se procedió a eliminar el disolvente a presión reducida, para obtener el sólido deseado.



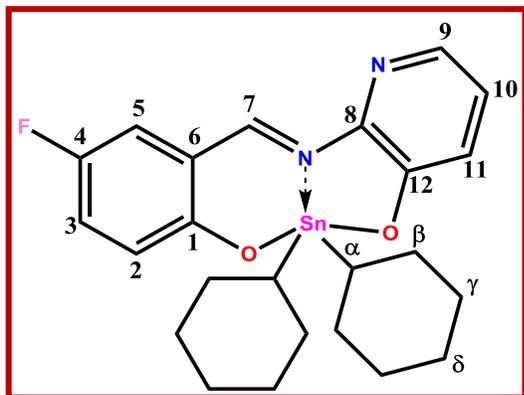
El compuesto **2a** se sintetizó utilizando 0.1041 g (0.6642 mmol) de 5-clorosalicilaldehído, 0.0734 g (0.6660 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina y 0.2004 g (0.6660 mmol) de óxido de dicrohexilestano, obteniéndose 0.1870 g (83%) de un sólido rojo que funde con descomposición entre 104-106 °C.; Conductividad molar,  $\Lambda_M$  ( $1 \times 10^{-3}$  M, Metanol):

19.7  $\mu\text{S}$  (no electrolito); IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1607  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , 1409  $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$ , 595  $\nu(\text{Sn}-\text{O})$ , 567  $\nu(\text{Sn}-\text{C})$ , 527  $\nu(\text{Sn}-\text{C})$ , 417  $\nu(\text{Sn}-\text{N})$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 1.21-2.04 (22H, m, H- $\alpha$ , H- $\beta$ , H- $\gamma$ , H- $\delta$ ), 6.73 (1H, d,  $J= 8.80$  Hz, H-2), 7.10 (1H, dd,  $J= 8.00$  Hz,  $J= 1.60$  Hz, H-11), 7.17 (1H, dd,  $J= 8.00$  Hz,  $J= 4.40$  Hz, H-10), 7.40 (1H, dd,  $J= 9.20$  Hz,  $J= 2.80$  Hz, H-3), 7.71 (1H, dd,  $J= 4.40$  Hz,  $J= 1.60$  Hz, H-9), 7.72 (1H, d,  $J= 2.80$  Hz, H-5), 9.54 (1H, s,  $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})= 37$  Hz, H-7);  $^{13}\text{C}$  RMN (100.62 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 169.6 (C-1), 163.1 (C-7), 155.6 (C-12), 144.2 (C-8), 137.3 (C-3), 135.5 (C-5), 135.0 (C-9), 126.1 (C-10), 125.4 (C-11), 124.2 (C-2), 119.5 (C-6), 118.9 (C-4), 41.8 (C- $\alpha$ ), 30.0 (C- $\beta$ ,  $^2J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})= 27.17$  Hz), 28.5, 28.4 (C- $\gamma$ ,  $^3J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})= 24.15$  Hz), 26.7 (C- $\delta$ );  $^{119}\text{Sn}$  RMN (112.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -260.;  $^{119}\text{Sn}$  RMN (112.07 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : -234.; EM: (FAB $^+$ ) [ $m/z$ ] (%): [ $\text{M}^++1$ , 533] (22), [ $\text{M}^+-\text{Cy}$ , 366] (5), [ $\text{M}^+-2\text{Cy}$ , 449] (25); EM-AR (FAB $^+$ )  $m/z$ : 533.1020 (calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{SnCl}$ ) Observada: 533.101



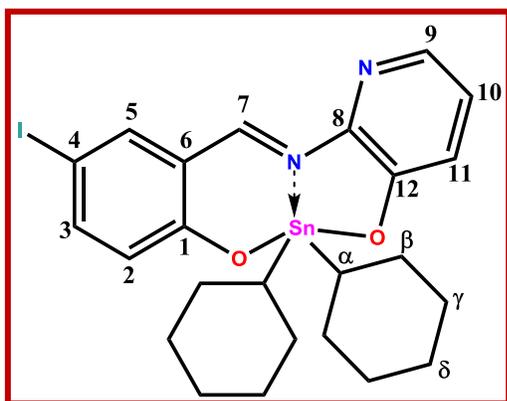
El compuesto **2b** se sintetizó utilizando 0.1340 g (0.6642 mmol) de 5-bromosalicilaldehído, 0.0734 g (0.6666 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina y 0.2004 g (0.6658 mmol) de óxido de dicrohexilestano, obteniéndose 0.1936 g (50%) de un sólido rojo que funde con descomposición entre 80-82 °C.; Conductividad molar,  $\Lambda_M$  ( $1 \times 10^{-3}$  M, Metanol):

16.6  $\mu\text{S}$  (no electrolito); IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1601  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , 1409  $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$ , 596  $\nu(\text{Sn}-\text{O})$ , 565  $\nu(\text{Sn}-\text{C})$ , 525  $\nu(\text{Sn}-\text{C})$ , 417  $\nu(\text{Sn}-\text{N})$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 1.25-2.04 (22H, m, H- $\alpha$ , H- $\beta$ , H- $\gamma$ , H- $\delta$ ), 6.67 (1H, d,  $J=9.20$  Hz, H-2), 7.09 (1H, dd,  $J=8.40$  Hz,  $J=1.60$  Hz, H-11), 7.16 (1H, dd,  $J=8.40$  Hz,  $J=4.40$  Hz, H-10), 7.48 (1H, dd,  $J=9.20$  Hz,  $J=2.80$  Hz, H-3), 7.70 (1H, dd,  $J=4.40$  Hz,  $J=1.60$  Hz, H-9), 7.64 (1H, d,  $J=2.80$  Hz, H-5), 9.53 (1H, s,  $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=37$  Hz, H-7);  $^{13}\text{C}$  RMN (100.62 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 169.9 (C-1), 163.0 (C-7), 155.6 (C-12), 140.0 (C-3), 138.6 (C-5), 144.3 (C-8), 135.0 (C-9), 125.4 (C-11), 126.1 (C-10), 124.6 (C-2), 119.7 (C-6), 106.6 (C-4), 41.8 (C- $\alpha$ ), 30.0 (C- $\beta$ ,  $^2J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})=29.18$  Hz), 28.5, 28.4 (C- $\gamma$ ), 26.7 (C- $\delta$ ).;  $^{119}\text{Sn}$  RMN (112.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -260.;  $^{119}\text{Sn}$  RMN (112.07 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : -234; EM: (FAB $^+$ ) [ $m/z$ ] (%): [ $\text{M}^++1$ , 577] (38), [ $\text{M}^+-\text{Cy}$ , 493] (15), [ $\text{M}^+-2\text{Cy}$ , 411] (55); EM-AR (FAB $^+$ )  $m/z$ : 577.0513 (calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{SnBr}$ ) Observada: 577.0514.



El compuesto **2c** se sintetizó utilizando 0.0933 g (0.6659 mmol) de 5-fluorosalicilaldehído, 0.0733 g (0.6660 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina y 0.2001 g (0.6660 mmol) de óxido de dicrohexilestaño, obteniéndose 0.1870 g (83%) de un sólido rojo que funde con descomposición entre 90-93 °C.; Conductividad molar,  $\Lambda_M$  ( $1 \times 10^{-3}$  M, Metanol): 18.2  $\mu\text{S}$  (no

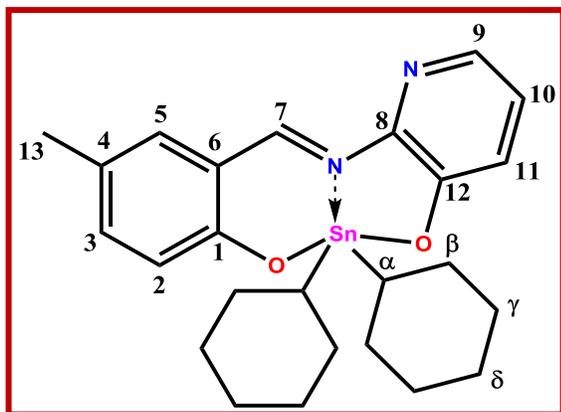
electrolito); IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1593  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , 1409  $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$ , 597  $\nu(\text{Sn}-\text{O})$ , 570  $\nu(\text{Sn}-\text{C})$ , 530  $\nu(\text{Sn}-\text{C})$ , 416  $\nu(\text{Sn}-\text{N})$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 1.26-2.04 (22H, m, H- $\alpha$ , H- $\beta$ , H- $\gamma$ , H- $\delta$ ), 6.72 (1H, dd,  $J = 9.20$  Hz,  $J = 4.40$  Hz, H-2), 7.10 (1H, dd,  $J = 8.00$  Hz,  $J = 1.60$  Hz, H-11), 7.17 (1H, dd,  $J = 8.00$  Hz,  $J = 4.40$  Hz, H-10), 7.31 (1H, ddd,  $J = 8.40$  Hz,  $J = 3.60$  Hz,  $J = 0.80$  Hz, H-3), 7.70 (1H, dd,  $J = 4.80$  Hz,  $J = 1.60$  Hz, H-9), 7.50 (1H, dd,  $J = 9.20$  Hz,  $J = 3.20$  Hz, H-5), 9.53 (1H, s,  $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn}) = 38$  Hz, H-7);  $^{13}\text{C}$  RMN (100.62 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 167.7 (C-1), 163.2 (C-7), 155.5 (C-12), 144.2 (C-8), 126.09 (d,  $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 24.15$  Hz, C-3), 120.2 (d,  $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 22.13$  Hz, C-5), 135.0 (C-9), 126.1 (C-10), 125.4 (C-11), 123.6 (d,  $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 8.05$  Hz, C-2), 117.0 (d,  $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 8.05$  Hz, C-6), 153.2 (d,  $^1J_{\text{C}-\text{F}} = 231.43$  Hz, C-4), 41.4 (C- $\alpha$ ), 29.97 (C- $\beta$ ,  $^2J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}) = 26.16$  Hz), 28.46, 28.42 (C- $\gamma$ ,  $^3J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}) = 89.55$  Hz), 26.7 (C- $\delta$ ).;  $^{119}\text{Sn}$  RMN (112.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -260.;  $^{119}\text{Sn}$  RMN (112.07 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : -239; EM: (FAB $^+$ ) [ $m/z$ ] (%): [ $\text{M}^+ + 1$ , 517] (63), [ $\text{M}^+ - \text{Cy}$ , 433] (20), [ $\text{M}^+ - 2\text{Cy}$ , 449] (100); EM-AR (FAB $^+$ )  $m/z$ : 517.1313 (calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{SnF}$ ) Observada: 517.1321.



El compuesto **2d** se sintetizo utilizando 0.1647 g (0.6641 mmol) de 5-yodosalicialdehído, 0.0731 g (0.6641 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina y 0.2000 g (0.6641 mmol) de óxido de dicitclohexilestaño, obteniéndose 0.1870 g (45%) de un sólido color rojizo que funde con descomposición entre 106-108 °C.;

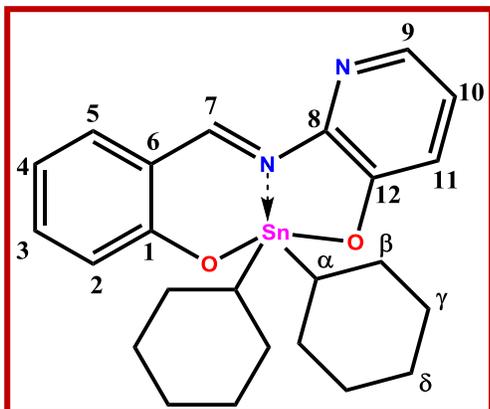
Conductividad molar,  $\Lambda_M$  ( $1 \times 10^{-3}$  M, Metanol):

18.7  $\mu\text{S}$  (no electrolito); IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1597  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , 1409  $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$ , 597  $\nu(\text{Sn}-\text{O})$ , 564  $\nu(\text{Sn}-\text{C})$ , 523  $\nu(\text{Sn}-\text{C})$ , 416  $\nu(\text{Sn}-\text{N})$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 1.04-2.01 (22H, m, H- $\alpha$ , H- $\beta$ , H- $\gamma$ , H- $\delta$ ), 6.55 (1H, d,  $J= 9.20$  Hz, H-2), 7.09 (1H, dd,  $J= 8.00$  Hz,  $J= 1.20$  Hz, H-11), 7.17 (1H, dd,  $J= 8.00$  Hz,  $J= 4.40$  Hz, H-10), 7.61 (1H, dd,  $J= 9.20$  Hz,  $J= 2.40$  Hz, H-3), 7.70 (1H, dd,  $J= 4.40$  Hz,  $J= 1.60$  Hz, H-9), 7.95 (1H, d,  $J= 2.40$  Hz, H-5), 9.50 (1H, s,  $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})= 37$  Hz, H-7);  $^{13}\text{C}$  RMN (100.62 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 170.3 (C-1), 162.9 (C-7), 155.6 (C-12), 145.2 (C-3), 144.8 (C-5), 144.3 (C-8), 135.0 (C-9), 126.0 (C-11), 125.4 (C-10), 125.0 (C-2), 120.8 (C-6), 76.7 (C-4), 41.8 (C- $\alpha$ ), 29.8 (C- $\beta$ ,  $^2J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})= 38$  Hz), 28.48, 28.44 (C- $\gamma$ ), 26.7 (C- $\delta$ ).;  $^{119}\text{Sn}$  RMN (112.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -238.;  $^{119}\text{Sn}$  RMN (112.07 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : -260.; EM: (FAB $^+$ ) [ $m/z$ ] (%): [ $M^++1$ , 625] (5), [ $M^+-2\text{Cy}$ , 459] (5); EM-AR (FAB $^+$ )  $m/z$ : 625.0374 (calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{SnI}$ ) Observada: 625.0373.



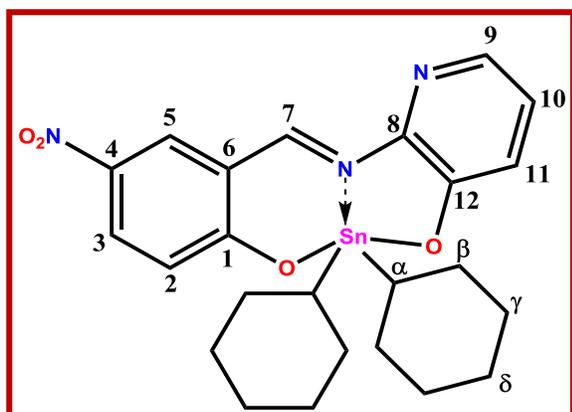
El compuesto **2e** se sintetizo utilizando 0.0905 g (0.6644 mmol) de 5-metilsalicilaldehído, 0.0732 g (0.6648 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina y 0.2001 g (0.6648 mmol) de óxido de dicrohexilestaño, obteniéndose 0.3348 g (98%) de un sólido rojo que funde con descomposición entre 112-114 °C.;

Conductividad molar,  $\Lambda_M$  ( $1 \times 10^{-3}$  M, Metanol): 11.3  $\mu\text{S}$  (no electrolito); IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1623  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , 1409  $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$ , 598  $\nu(\text{Sn}-\text{O})$ , 570  $\nu_{\text{s}}(\text{Sn}-\text{C})$ , 531  $\nu_{\text{as}}(\text{Sn}-\text{C})$ , 416  $\nu(\text{Sn}-\text{N})$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.27-2.01 (22H, m, H- $\alpha$ , H- $\beta$ , H- $\gamma$ , H- $\delta$ ), 2.20 (3H, s, H-13), 6.65 (1H, d,  $J = 8.80$  Hz, H-2), 7.08 (1H, dd,  $J = 8.00$  Hz,  $J = 1.60$  Hz, H-11), 7.14 (1H, dd,  $J = 8.00$  Hz,  $J = 4.40$  Hz, H-10), 7.27 (1H, dd,  $J = 8.80$  Hz,  $J = 2.40$  Hz, H-3), 7.36 (1H, d,  $J = 1.60$  Hz, H-9), 7.68 (1H, dd,  $J = 4.80$  Hz,  $J = 1.60$  Hz, H-5), 9.48 (1H, s,  $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn}) = 41$  Hz, H-7);  $^{13}\text{C}$  RMN (100.62 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 169.3 (C-1), 163.7 (C-7), 155.3 (C-12), 144.5 (C-8), 139.7 (C-3), 136.4 (C-5), 134.8 (C-9), 125.6 (C-10), 125.4 (C-4), 125.0 (C-11), 122.2 (C-2), 117.4 (C-6), 40.8 (C- $\alpha$ ), 30.0 (C- $\beta$ ,  $^2J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}) = 25.15$  Hz), 28.42, 28.38 (C- $\gamma$ ), 26.7 (C- $\delta$ ), 20.1 (C-13);  $^{119}\text{Sn}$  RMN (112.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -260.;  $^{119}\text{Sn}$  RMN (112.07 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : -240.; EM: (FAB $^+$ ) [ $m/z$ ] (%): [ $\text{M}^+ + 1$ , 511] (10), [ $\text{M}^+ - \text{Cy}$ , 429] (15), [ $\text{M}^+ - 2\text{Cy}$ , 347] (5); EM-AR (FAB $^+$ )  $m/z$ : 513.1572 (calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$ ) Observada: 513.1564.



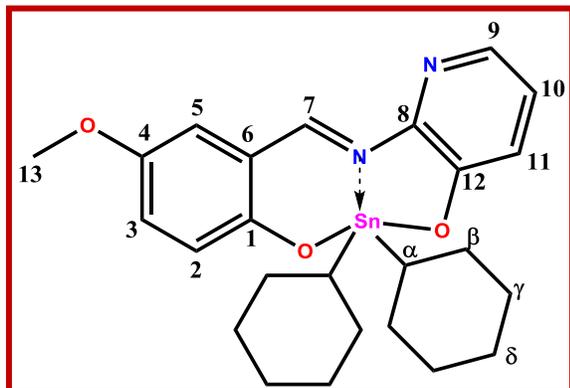
El compuesto **2f** se sintetizo utilizando 0.0699 mL (0.6643 mmol) de salicilaldehído, 0.0732 g (0.6644 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina y 0.2001 g (0.6647 mmol) de óxido de dicrohexilestaño, obteniéndose 0.2041 g (62%) de un sólido naranja intenso que funde con descomposición entre 101-103 °C.; Conductividad molar,  $\Lambda_M$  ( $1 \times 10^{-3}$  M, Metanol):

17.1  $\mu\text{S}$  (no electrolito); IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1607  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , 1406  $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$ , 590  $\nu(\text{Sn}-\text{O})$ , 555  $\nu(\text{Sn}-\text{C})$ , 520  $\nu(\text{Sn}-\text{C})$ , 418  $\nu(\text{Sn}-\text{N})$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 1.52-2.04 (22H, m, H- $\alpha$ , H- $\beta$ , H- $\gamma$ , H- $\delta$ ), 6.71 (1H, t,  $J= 8.00$  Hz, H-4), 6.72 (1H, d,  $J= 8.00$  Hz, H-2), 7.09 (1H, dd,  $J= 8.00$  Hz,  $J= 1.60$  Hz, H-11), 7.15 (1H, dd,  $J= 8.40$  Hz,  $J= 4.40$  Hz, H-10), 7.43 (1H, td,  $J= 8.00$  Hz,  $J= 2.00$  Hz, H-3), 7.69 (1H, dd,  $J= 4.40$  Hz,  $J= 1.60$  Hz, H-9), 7.59 (1H, dd,  $J= 8.00$  Hz,  $J= 1.20$  Hz, H-5), 9.55 (1H, s,  $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})= 41$  Hz, H-7);  $^{13}\text{C}$  RMN (100.62 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 171.0 (C-1), 164.0 (C-7), 155.4 (C-12), 138.1 (C-3), 137.6 (C-5), 144.4 (C-8), 134.8 (C-9), 125.7 (C-11), 125.1 (C-10), 122.3 (C-2), 118.0 (C-6), 116.9 (C-4), 41.0 (C- $\alpha$ ), 30.0 (C- $\beta$ ,  $^3J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})= 26.16$  Hz), 28.41, 28.4 (C- $\gamma$ ), 26.7 (C- $\delta$ ).;  $^{119}\text{Sn}$  RMN (112.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -245;  $^{119}\text{Sn}$  RMN (112.07 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : -281; EM: (FAB $^+$ ) [ $m/z$ ] (%): [ $M^++1$ , 499] (13), [ $M^+-\text{Cy}$ , 415] (3), [ $M^+-2\text{Cy}$ , 333] (16); EM-AR (FAB $^+$ )  $m/z$ : 499.1417 (calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$ ) Observada: 499.1416.



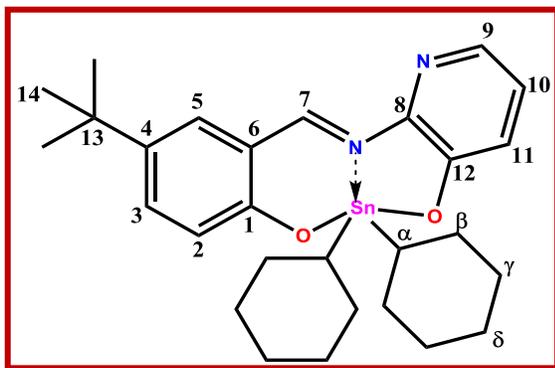
El compuesto **2g** se sintetizó utilizando 0.1125 g (0.6644 mmol) de 5-nitrosalicilaldehído, 0.0731 g (0.6639 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina y 0.2003 g (0.6654 mmol) de óxido de diciclohexilestano, obteniéndose 0.3338 g (92%) de un sólido rojo que funde con descomposición entre 148-151 °C.;

Conductividad molar,  $\Lambda_M$  ( $1 \times 10^{-3}$  M, Metanol): 7.1  $\mu\text{S}$  (no electrolito); IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1605  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , 1406  $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$ , 598  $\nu(\text{Sn}-\text{O})$ , 570  $\nu_{\text{s}}(\text{Sn}-\text{C})$ , 517  $\nu_{\text{as}}(\text{Sn}-\text{C})$ , 417  $\nu(\text{Sn}-\text{N})$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 1.11-2.01 (22H, m, H- $\alpha$ , H- $\beta$ , H- $\gamma$ , H- $\delta$ ), 6.75 (1H, d,  $J=9.20$  Hz, H-2), 7.13 (1H, t,  $J=8.00$  Hz, H-11), 7.18 (1H, dd,  $J=8.00$  Hz,  $J=4.40$  Hz, H-10), 7.72 (1H, d,  $J=3.20$  Hz, H-9), 8.15 (1H, dd,  $J=9.20$  Hz,  $J=2.80$  Hz, H-3), 8.69 (1H, d,  $J=2.80$  Hz, H-5), 9.68 (1H, s,  $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=27$  Hz, H-7);  $^{13}\text{C}$  RMN (100.62 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 175.5 (C-1), 168.0 (C-7), 155.9 (C-12), 144.2 (C-8), 136.6 (C-4), 135.2 (C-5), 135.4 (C-9), 131.2 (C-3), 126.4 (C-10), 125.9 (C-11), 123.1 (C-2), 117.4 (C-6), 44.0 (C- $\alpha$ ), 30.09, 30.01 (C- $\beta$ ), 28.62, 28.59 (C- $\gamma$ ,  $^3J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})=107.66$  Hz), 26.7 (C- $\delta$ ).;  $^{119}\text{Sn}$  RMN (112.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -257.;  $^{119}\text{Sn}$  RMN (112.07 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : -329.; EM: (FAB $^+$ ) [ $m/z$ ] (%): [ $\text{M}^++1$ , 544] (35), [ $\text{M}^+-2\text{Cy}$ , 560] (5), ([ $\text{M}^+-2\text{Cy}$ , 378] (55); EM-AR (FAB $^+$ )  $m/z$ : 544.1258 (calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{Sn}$ ) Observada: 544.1248



El compuesto **2h** se sintetizó utilizando 0.1230 mL (0.6643 mmol) de 5-metoxisalicilaldehído, 0.0733 g (0.6643 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina y 0.2000 g (0.6643 mmol) de óxido de dicitclohexilestaño, obteniéndose 0.2897 g (59%) de un sólido rojo que funde con descomposición entre 100-103 °C.;

Conductividad molar,  $\Lambda_M$  ( $1 \times 10^{-3}$  M, Metanol): 10.2  $\mu\text{S}$  (no electrolito); IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1564  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , 1170  $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$ , 598  $\nu(\text{Sn}-\text{O})$ , 575  $\nu_{\text{s}}(\text{Sn}-\text{C})$ , 530  $\nu_{\text{as}}(\text{Sn}-\text{C})$ , 417  $\nu(\text{Sn}-\text{N})$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 1.26-2.02 (22H, m, H- $\alpha$ , H- $\beta$ , H- $\gamma$ , H- $\delta$ ), 6.68 (1H, d,  $J=9.21$  Hz, H-2), 7.07 (1H, dd,  $J=8.41$  Hz,  $J=1.60$  Hz, H-11), 7.13 (1H, dd,  $J=4.00$  Hz,  $J=1.60$  Hz, H-10), 7.16 (1H, d,  $J=2.80$  Hz, H-5), 7.11 (1H, dd,  $J=6.80$  Hz,  $J=3.20$  Hz, H-3), 7.67 (1H, dd,  $J=4.40$  Hz,  $J=1.60$  Hz, H-9), 9.55 (1H, s,  $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=41$  Hz, H-7);  $^{13}\text{C}$  RMN (100.62 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 169.3 (C-1), 164.3 (C-7), 155.2 (C-12), 144.5 (C-8), 138.9 (C-4), 136.5 (C-5), 134.7 (C-9), 133.0 (C-3), 125.5 (C-10), 124.9 (C-11), 122.0 (C-2), 116.7 (C-6), 40.8 (C- $\alpha$ ), 29.9 (C- $\beta$ ,  $^2J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})=25.15$  Hz), 34.1 (C-13), 31.4 (C-14), 28.48, 28.38 (C- $\gamma$ ), 26.7 (C- $\delta$ );  $^{119}\text{Sn}$  RMN (112.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -261;  $^{119}\text{Sn}$  RMN (112.07 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : -239.; EM: (FAB $^+$ ) [ $m/z$ ] (%): [ $\text{M}^++1$ , 528] (70), [ $\text{M}^+-\text{Cy}$ , 445] (20), [ $\text{M}^+-2\text{Cy}$ , 363] (100); EM-AR (FAB $^+$ )  $m/z$ : 529.1513 (calculada para  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$ ) Observada: 529.1495.



El compuesto **2i** se sintetizo utilizando 0.1140 mL (0.6643 mmol) de 5-terbutilsalicilaldehído, 0.0733 g (0.6643 mmol) de 2-amino-3-hidroxipiridina y 0.2000 g (0.6643 mmol) de óxido de dicrohexilestaño, obteniéndose 0.2897 g (79%) de un sólido rojo que funde con

descomposición entre 84-86 °C.; Conductividad molar,  $\Lambda_M$  ( $1 \times 10^{-3}$  M, Metanol): 11.7  $\mu\text{S}$  (no electrolito); IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1617  $\nu(\text{C}=\text{N})$ , 1410  $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$ , 598  $\nu(\text{Sn}-\text{O})$ , 570  $\nu(\text{Sn}-\text{C})$ , 518  $\nu(\text{Sn}-\text{C})$ ,  $\nu(\text{Sn}-\text{N})$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400.13 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 1.50-2.03 (22H, m, H- $\alpha$ , H- $\beta$ , H- $\gamma$ , H- $\delta$ ), 6.68 (1H, d,  $J= 10.00$  Hz, H-2), 7.07 (1H, dd,  $J= 8.00$  Hz,  $J= 1.60$  Hz, H-11), 7.14 (1H, dd,  $J= 8.00$  Hz,  $J= 4.40$  Hz, H-10), 7.52 (1H, s, H-5), 7.54 (1H, dd,  $J= 7.20$  Hz,  $J= 2.80$  Hz, H-3), 7.68 (1H, dd,  $J= 4.40$  Hz,  $J= 1.60$  Hz, H-9), 9.57 (1H, s,  $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})= 42$  Hz, H-7);  $^{13}\text{C}$  RMN (100.62 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : 169.3 (C-1), 164.3 (C-7), 155.2 (C-12), 144.5 (C-8), 138.9 (C-4), 136.5 (C-5), 134.7 (C-9), 133.0 (C-3), 125.5 (C-10), 124.9 (C-11), 122.0 (C-2), 116..7 (C-6), 40.8 (C- $\alpha$ ), 29.9 (C- $\beta$ ,  $^2J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})= 25.15$  Hz), 34.1 (C-13), 31.4 (C-14), 28.48, 28.38 (C- $\gamma$ ), 26.7 (C- $\delta$ ).;  $^{119}\text{Sn}$  RMN (112.07 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -262;  $^{119}\text{Sn}$  RMN (112.07 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ : -239.; EM: (FAB<sup>+</sup>) [ $m/z$ ] (%): [ $M^++1$ , 553] (55), [ $M^+-\text{Cy}$ , 450] (18), [ $M^+-2\text{Cy}$ , 367] (100); EM-AR (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$ : 555.2033 (calculada para  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$ ) Observada: 555.2018.

### 10.3 Procedimiento para realizar el ensayo de *Artemia salina*

*Artemia* spp. son camarones minúsculos de cuerpo blando, transparentes a la luz; pertenecen al Phylum *Arthropoda*, clase *Crustaceae*, subclase *Branchiopoda*. Se encuentran distribuidas en todo el mundo en aguas de elevada salinidad, pueden crecer a temperaturas entre 6 y 35°C. Los huevos también pueden formar quistes y permanecer en esta forma por un año o más. *Artemia* es hasta la fecha el único género animal en todo el mundo cuyo estado criptobiótico (quistes) está disponible comercialmente de manera continua, como fuente de alimentos para peces y crustáceos en acuicultura. Esto ha constituido un elemento clave en su utilización en ensayos biológicos. Por razones prácticas, durante su ciclo de vida son más adecuadas para el desarrollo de un bioensayo estándar.<sup>26</sup>

#### 10.3.1 Eclosión de quistes de *Artemia salina*

Para realizar el ensayo de toxicidad en modelo de *Artemia salina*, dos días previos a la prueba se ponen a eclosionar los quistes (obtenidos de manera comercial), con la finalidad de obtener un estado de prueba inta larvar de nauplio (48 horas).

Para ello, se utilizó una copa de plástico, se colocó agua marina y se agregaron los quistes para hidratarlos, es importante mantener el sistema con luz constante y con aereación suave y contante, para la eclosión homogénea de los quistes.

#### 10.3.2 Preparación de diluciones para cernimiento

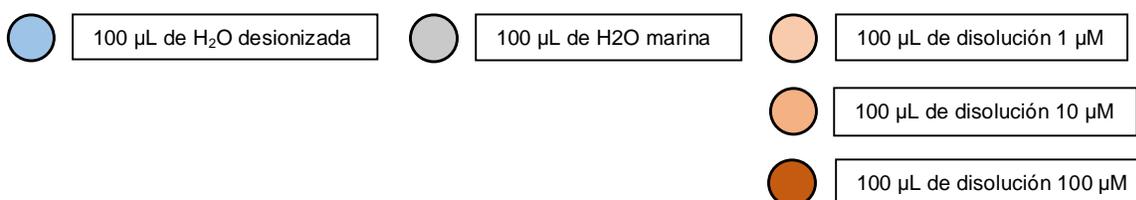
Se realizaron soluciones Stock de cada compuesto a 20  $\mu\text{M}$  con DMSO, posteriormente se realizan diluciones a 2  $\mu\text{M}$ , 20  $\mu\text{M}$  y 200  $\mu\text{M}$ , una vez realizadas se procede a cargar las placas, en donde se colocan 10 artemias en cada pozo con 100  $\mu\text{L}$  de agua marina, para obtener como concentraciones finales 1  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$  y 100  $\mu\text{M}$ , y así determinar el rango de concentración al que podría atribuirse la  $\text{CL}_{50}$ .

#### 10.3.3 Llenado de la placa de 96 pozos

Cada placa contiene 96 pozos de los cuales están divididos en filas que van de la A-H y columnas de 1-12, cada pozo se llena con 10 artemias en 100  $\mu\text{L}$  de agua marina. Posteriormente, se adiciona 100  $\mu\text{L}$  las diluciones realizadas de 2  $\mu\text{M}$ , 20  $\mu\text{M}$  y 200  $\mu\text{M}$  por triplicado, que va de menor a mayor concentración. Es importante colocar agua desionizada y agua marina como controles (por triplicado) en la placa.

Esquema 5. Llenado de placa de 96 pozos para ensayo de toxicidad.

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



### 10.3.4 Lectura de resultados

Después de llenar la placa con los respectivos compuestos se deja la placa por un periodo de 24 horas a temperatura ambiente, con la finalidad de permitir que la muestra entre en contacto con la larva.

Transcurrido el tiempo se procede a contar las larvas muertas de cada pozo, se registran los resultados. Finalizado el conteo, se procede a adicionar 100 µL de una solución Etanol/Acetona (50:50) en cada pozo, se deja durante 20-30 minutos y se procede a contar el total de artemias en cada pozo, y se registra el resultado obtenido por pozo.

### 10.3.5 Tratamiento de datos

Una vez obtenidos los resultados del conteo de artemias, se vacían los datos en tablas en Excel para obtener el porcentaje de artemias muertas. Con estos datos se pueden realizar curvas en la concentración que se atribuya a la obtención de 50% de la

población de artemias muertas, y con ello realizar curvas de concentraciones y poder calcular la CL<sub>50</sub>.

#### **10.4 Procedimiento para realizar ensayo de DPPH**

Este radical libre es susceptible de reaccionar con compuestos antioxidantes a través de un proceso caracterizado por la cesión de un átomo de hidrógeno proporcionado por el agente antioxidante. La cual se atribuye a la deslocalización del electrón desapareado, esta deslocalización también le otorga una coloración violeta caracterizada por una banda de absorción, en solución etanólica, centrada alrededor de 520 nm. Cuando una disolución de DPPH entra en contacto con una sustancia que puede donar un electrón o con otra especie radical (R), se produce la forma reducida DPPH-H ó DPPH-R y como consecuencia se produce la pérdida del color, y por lo tanto, la pérdida de la absorbancia. La determinación de la concentración de compuestos antioxidantes utilizando la técnica del DPPH ha sido descrita desde hace mucho tiempo atrás, por ello considerando especialmente que los resultados experimentales se expresan como el valor de CI<sub>50</sub>, es decir, la concentración de la muestra que produce una inhibición del 50% del radical libre DPPH. En ese sentido, podemos considerar que el valor de CI<sub>50</sub> es dependiente de la concentración de DPPH, así como, de la naturaleza del compuesto antioxidante.<sup>27-29</sup>

##### **10.4.1 Preparación de diluciones para cernimiento**

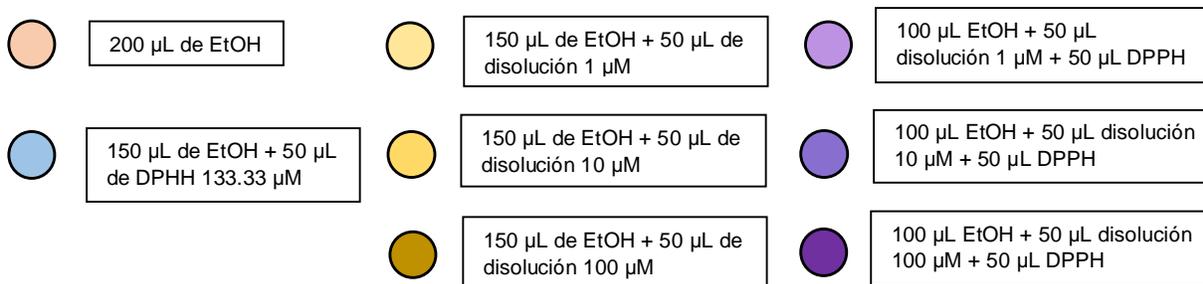
Se realizaron soluciones Stock para cada compuesto a una concentración de 20 µM en DMSO, posteriormente se prepararon diluciones a 4 µM, 40 µM y 400 µM a partir de la solución Stock empleando etanol como disolvente. Sin embargo, una vez que se adicionan las diluciones a los pozos se obtienen concentraciones finales de 1 µM, 10 µM, y 100 µM.

##### **10.4.2 Llenado de placa de 96 pozos**

Se adicionan 50 µL de disolución a los pozos por triplicado, tomar en cuenta que se adicionan de menor a mayor concentración, posteriormente se adicionan 150 µL de una solución de DPPH a 133.33 µM en cada uno de los pozos. Como se muestra en el Esquema.

Esquema 6. Llenado de placa de 96 pozos para ensayo de DPPH.

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



### 10.4.3 Lectura de resultados

Una vez que se llenó la placa se procede a incubar a una temperatura de 37°C con agitación constante por 30 minutos, Finalmente se lee la absorbancia a una longitud de onda de 515 nm.

### 10.4.4 Tratamiento de datos

Una vez obtenidos los datos de las absorbancias se procede a vaciar los resultados en Excel, para determinar el porcentaje de inhibición. Con ello se puede determinar el intervalo en el que se encuentra la  $CI_{50}$ , para posteriormente hacer las curvas (por triplicado) para cada compuesto y obtener la  $CI_{50}$  utilizando métodos estadísticos.

## **10.5 Procedimiento para realizar ensayo de TBARS**

Este método se basa en la reacción MDA con TBA para obtener un pigmento rosa, que resulta de la condensación de dos moléculas de TBA con una molécula de MDA y, la probable eliminación de dos moléculas de agua. La prueba TBA para la medición de la oxidación de lípidos se propuso hace más de 40 años. Se encontró que el color era el resultado de un complejo formado a partir de productos de oxidación de compuestos grasos insaturados y TBA. O bien, que la MDA es un producto de la oxidación de lípidos, La espectrofotometría visible y ultravioleta del pigmento formado durante a oxidación de lípidos confirma el máximo primario a 532-535 nm y uno secundario a 245-305 nm. Por lo cual, se estudian moléculas que puedan tener la capacidad de inhibir la peroxidación de lípidos en cerebro de rata cuantificando la cantidad de MDA que se produce en dicho proceso.<sup>30</sup>

### **10.5.1 Preparación de diluciones para cernimiento**

Se prepararon los respectivos Stock para cada compuesto a una concentración de 20  $\mu\text{M}$  con DMSO, posteriormente se procedió a realizar las diluciones a 1  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$  y 100  $\mu\text{M}$ , tomando en cuenta que para los cálculos se debe considerar una que las diluciones estén 20 veces más concentradas para que la concentración final quede como se plantea en un inicio. Se realizan dichas diluciones con DMSO como disolvente.

### **10.5.2 Disección y homogenizado de cerebro**

Se sacrifica a la rata en una cámara de  $\text{CO}_2$ , se extrae el cerebro completo y se coloca en solución salina 0.9%, se lava con agua desionizada, se pesa el cerebro y se adiciona buffer de fosfatos (9.5 mM pH= 7.4) de la cual por cada gramo de cerebro se agregan 10 mL. Se procede a homogenizar el cerebro por 60 segundos y se centrifuga por 10 minutos a 3000 rpm, para recuperar el sobrenadante.

### **10.5.3 Cuento de proteínas por método de Lowry**

Se toman por duplicado 5  $\mu\text{L}$  del sobrenadante y se colocan en un pozo de placa de 96 pozos, se agregan 20  $\mu\text{L}$  de agua desionizada, se agregan 150  $\mu\text{L}$  de una mezcla (49 mL de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2% en  $\text{NaOH}$  0.1N, 0.5 mL de tartrato de Na/K 2% y 0.5 mL de  $\text{CuSO}_4$  1%), se incuba por 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionan

25  $\mu\text{L}$  de reactivo de Folin disuelto en agua desionizada (1:1) y se incuba por 30 minutos a temperatura ambiente. Se mide la absorbancia a 540 nm, con los datos obtenidos se ajusta el contenido de proteínas a 2.66 mg/mL con PBS (9.5 mM a pH= 7.4).

#### 10.5.4 Inducción del estrés oxidante con $\text{FeSO}_4$

Colocar 375  $\mu\text{L}$  de sobrenadante de cerebro en tubos Eppendorf de 1.5 mL. Se agregan 50  $\mu\text{L}$  de una solución de EDTA 20  $\mu\text{M}$  disuelto en PBS y se agregan 25  $\mu\text{L}$  de las diluciones del compuesto 1  $\mu\text{M}$ , 10  $\mu\text{M}$  y 100  $\mu\text{M}$ , se incuban por 30 minutos con agitación constante a una temperatura de 37°C. Una vez transcurrido el tiempo de incubación se adicionan 50  $\mu\text{L}$  de una solución de  $\text{FeSO}_4$  100  $\mu\text{M}$  y se incuba por 1 hora con agitación constante a una temperatura de 37°C.

Posteriormente, se agregan 500  $\mu\text{L}$  de una solución de TBA se incuba por 10 minutos en baño de hielo y se centrifugan los tubos por 5 minutos a 1200 rpm a temperatura ambiente. Finalmente, se incuban por 30 minutos a temperatura de 70-80°C, una vez transcurrido el tiempo se dejan enfriar a temperatura ambiente y se destapan para liberar la presión.

#### 10.5.5 Llenado de placa de 96 pozos

Se toma por cuadruplicado 200  $\mu\text{L}$  de cada tubo y se colocan en cada pozo, tener la precaución de no tomar paquete celular al momento de llenar los pozos. Colocar un blanco que no contiene cerebro de rata, un tubo basal y uno que contenga DMSO y  $\text{FeSO}_4$ . Como se muestra en el esquema siguiente.

Esquema 7. Llenado de placa de 96 pozos para ensayo de TBARS.

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



Blanco: 375  $\mu$ L PBS + 50  $\mu$ L EDTA + 25  $\mu$ L DMSO + 50  $\mu$ L FeSO<sub>4</sub> + 500  $\mu$ L TBA



Basal: 375  $\mu$ L sobrenad. + 50  $\mu$ L EDTA + 25  $\mu$ L PBS + 50  $\mu$ L H<sub>2</sub>O + 500  $\mu$ L TBA



FeSO<sub>4</sub>: 375  $\mu$ L sobrenad. + 50  $\mu$ L EDTA + 25  $\mu$ L PBS + 50  $\mu$ L FeSO<sub>4</sub> + 500  $\mu$ L



375  $\mu$ L sobrenad. + 50  $\mu$ L EDTA + 25  $\mu$ L disol 1  $\mu$ M + 50  $\mu$ L FeSO<sub>4</sub> + 500  $\mu$ L TBA



375  $\mu$ L sobrenad. + 50  $\mu$ L EDTA + 25  $\mu$ L disol 10  $\mu$ M + 50  $\mu$ L FeSO<sub>4</sub> + 500  $\mu$ L TBA



375  $\mu$ L sobrenad. + 50  $\mu$ L EDTA + 25  $\mu$ L disol 100  $\mu$ M + 50  $\mu$ L FeSO<sub>4</sub> + 500  $\mu$ L TBA

### 10.5.6 Lectura de resultados y tratamiento de datos

Se mide la absorbancia de la placa a 540 nm y se interpolan los valores en la curva estándar para obtener la concentración de TBARS en solución.

Los datos se pasan a Excel para poder determinar el porcentaje de inhibición de la inducción de estrés oxidante en el cerebro de rata. Se determina el intervalo en el que posiblemente se encuentra la CI<sub>50</sub> y se determina el rango de concentraciones para realizar las curvas (por triplicado) para cada compuesto, y con el determinar el valor de CI<sub>50</sub>.

### 10.6 Procedimiento para realizar ensayo de citotoxicidad en líneas celulares

Para el ensayo de citotoxicidad se emplearon líneas celulares humanas de cáncer de U-251 (glía de sistema nervioso central), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15

(colón), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), SKLU-1 (pulmón) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos). Se obtuvieron del panel NCI (National Cancer Institute, USA) correspondientes a líneas celulares adherente que presentan neoplasia.

#### 10.6.1 Mantenimiento de líneas celulares

Las líneas celulares se mantienen en un medio de cultivo RPM1-1640 (Medio Roswell Prk Memorial Institute), suplementado con 5% de suero fetal bovino (FBS), una mezcla de antibiótico al 1% que contiene gentamicina (50 µg/mL) y bicarbonato de sodio (2.2 g/L) y se mantienen en cajas de cultivo estériles e incubadas en condiciones estándar (5% CO<sub>2</sub> en el aire, a 37°C y 100% de humedad relativa). Para realizar las pruebas se colocan 100 µL de cultivo celular en una placa de 96 pozos.

#### 10.6.2 Conteo y comprobación de viabilidad

Para realizar las pruebas fue necesario se trataron los cultivos con una solución de tripsina (0.025%) y EDTA (0.03%) durante 5 minutos a 37°C. Posteriormente, se toma una alícuota de la suspensión obtenida por tripsinización, se lleva a cabo una tinción con azul de tripano (4%), para poder observar las células viables y distinguirlas de las no viables, después se realiza el conteo de células utilizando una cámara de Neubauer.

Se deja por 48 horas y pasado el tiempo, se extrae el medio de cultivo. Se adiciona a cada pozo 100 µL de una solución de ácido tricloro acético (TCA) al 10%, posteriormente se deja incubando por 1 hora a 4°C. Una vez transcurrido el tiempo, se retira el TCA y cada placa se lava 5 veces con agua desionizada, y se dejan secando. Una vez que las placas están totalmente secas, se adiciona a cada pozo 100 µL de una solución de SRB al 0.4% en ácido acético y se incuba por 10 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, se elimina el colorante y se lavan los pozos con 50 µL de ácido acético al 1% por 5 veces. Finalmente, se adicionan 100 µL de una solución de TRIS base 10mM (pH= 10.5), se agitan durante 10 minutos y se mide la densidad óptica en un lector de placas a una longitud de onda de 550 nm.

## 11. REFERENCIAS

1. Sztanke, K.; Maziarka, A.; Osinka, A.; Sztanke, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 3648–3666.
2. Anand, P.; Patil, V. M.; Sharma, V. K.; Khosa, R. L.; Masand, N. *Int. J. Drug. Design. Disc.* **2012**, 3, 851.
3. Nath, M.; Saini, P.K.; *Dalton Trans.* **2011**, 40 (27), 7077-7121.
4. Malik, M.; Dar, O.; Gull, P.; Wani, M.; Hashmi, A. *Med. Chem. Comm.* **2018**, 9(3), 409-436.
5. Jung, Y.; Lippard S. *Chem. Rev.* **2017**, 107: 1387-1407.
6. Koley, B.; Ray, A.; Saha, P.; Saha, A.; Basu, S. *J. Photochem. Photobiol. B.* **2014**, 132: 72-84.
7. Sedaghat, T.; Rahmani, M. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* **2008**, 183, 1161-1167.
8. Gielen M. *Appl Organomet. Chem.* **2002**, 16(9): 481-194.
9. Zhang, C.; Lippard, S. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2003**, 7: 481–489.
10. Baile, M.; Kohle, N.; Deotarse, P.; Jain, A.; Kulkarni A. *Int. J. Pharm. Res.* **2015**, 4; 59-66.
11. Bruijninx, P.; Sadler, P. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 197-206.
12. Aljahdali, M.; El-Sherif, A.; Hilal, R.; Abdel-Karim, A. *Eur. J. Chem.* **2013**, 4(4); 370-378.
13. Prashanti Y, Kiranmai K, Ira, K SK, Chityala VK, Shivaraj. *Bioinorg. Chem. Appl.* **2012**, 2012: 948534.
14. Mijos, K. D.; Orvig, C. *Chem. Rev.* **2014**, 114(8), 4540-4563.
15. Milacic, V.; Fregona, D; Dou, Q. *Histol. Histopathol.* **2008**, 23: 101-108.
16. Sridevi, G.; Arul Antony, S.; Angayarkani, R.; *Asian J. Chem.* **2019**, 31 (3), 493-504.
17. Denny, W. *Expert. Opin. Emerg. Drugs.* **2004**, 9(1): 105-33.
18. Dasari, S.; Tchounwou, P. B. *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, 740: 364-78.
19. Kelland, L. *Nat. Rev. Cancer.* **2007**, 7 (8): 573-84.

20. Warad, I.; Eftaiha, A.; Nuri, M.; Ahmad, I.; Husein, A.; Assal, M. *J. Mater. Environ. Sci.* **2013** 4 (4): 542-557.
21. Weiss, R.; Christian, M. *The Drugs*. **1993**; 46: 360–377.
22. Fraval, H.; Rawlings, C.; Roberts, J. *Mutat. Res.* **1978**, 51 (1): 121-32.
23. Dilruba, S.; Kalayda, G. V. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2016**. 77(6), 1103-1124.
24. Davies, A.; Pannell, K.; Tiekink, E. *Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers and Applications*, First; Gielen, M., Davies, A., Pannell, K., Tiekink, E., Eds.; Wiley: West Sussex, United Kingdom, **2008**.
25. Musgrave, M. J. P. *Proc. Roy. Soc.* **1963**. 227A, 503.
26. Hossain, M. B.; Lefferts, J. L.; Molloy, K. C.; Van der Helm, D.; Zuckerman, J. J. *Inorg. Chim. Acta* **1979**. 36, L409.
27. Martins, J. C.; Biesemans, M.; Willem, R. *Progr. NMR Spectrosc.* **2000**. 36, 271.
28. Ali, S.; Shahzadi, S.; Imtiaz-ud-Din. *Iran J. Sci. Technol. Trans. A. Sci.* **2018**. 42(2), 505-524.
29. Holt, M. S.; Wilson, W. L.; Nelson, J. H.; *Chem. Rev* **1989**. 89, 1, 11-49.
30. Schwartzmann, G.; Ratain, M.J.; Cragg, G.M.; et al., *J. Clin. Oncol.* **2002**. 20, 47.
31. Neidle, S.; Thurston, D.E., *Nat. Rev. Cancer.*, **2005**, 5(4), 285-296.
32. Chasapis, C.T.; Hadjikakou, S.K.; Garoufis, A.; et al., *Bioinorg. Chem. Appl.*, **2004**, 2, 43.
33. Tabassum, S.; Pettinari, C., *J. Organomet. Chem.*, **2006**, 691, 1761.
34. Manju, Mishra, N. & Kumar, D. *Russ J. Coord. Chem.* **2014**, 40: 343.
35. Collinson, R; Fenton, D., *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 148, 19.
36. Rathelot, P.; Azas, N.; El-Kashef, H.; Delmas, F.; Di Giorgio, C.; Timon-David, T.; Maldonado, J.; and Vanelle, P. *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, 37, 671.
37. Shao, J.; Zhou, B.; Zhu, L.; Di Bilio, A. J.; Su, L.; Yuan, Y.-C.; Ren, S.; Lien, E. J.; Shih, J.; Yen, Y. *Biochem. Pharmacol.* **2005**. 69, 627.
38. Nath, M.; Saini, P.K.; *J. Organomet. Chem.* **2017**, 848, 10-21.
39. Vinayak, R.; Dey, D.; Ghosh, D.; Chattopadhyay, D.; Ghosh, A.; Nayek, H. P. *Appl. Organomet. Chem.* **2017**. 32 (3), e4122.
40. Gianferrara, T.; Bratsos, I.; Alessio, E. *Dalton Trans.* **2009**, (37), 7588.

41. Siddiqui, H. L.; Iqbal, A.; Ahmad, S.; Weaver, G. W. *Molecules*, **2006**, 11, 206.
42. Collinson, R. S.; Fenton, D. E. *Coord. Chem. Rev.*, **1996**, 148, 19.
43. Khartkar, P.; Asija, S. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. **2017**. 192(4) 446-4453.
44. Roldán-Marchán, D.; Síntesis de complejos de estaño (IV) derivados de bencimidazoles y piridinas, con el propósito de explorar su posible actividad biológica, citotóxica y tóxica (Tesis de Licenciatura) Facultad de Química, UNAM, Ciudad de México (**2018**).
45. Galván J.; Ramírez T.; Nieto A.; Hernández S.; Gómez E. *J. Organomet. Chem.* **2017**, 848, 332-343.
46. Yang, Y.; Hong, M.; Xu, L.; Cui, J.; Chang, G.; Li, D.; Li, C. *J Organomet. Chem.* **2016**. 804, 48-58.
47. Hong, M.; Chang, G.; Li, R.; Niu, M. *New J. Chem.* **2016**. 40, 7889.
48. Thornber, C.; *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 8, 563-580.
49. Escalona, J. C.; Carrasco, R.; Padrón, J. A.; *Diseño racional de fármacos*. Editorial Universitaria, Republica de Cuba. **2008**, pp. 4-7.
50. Kaiser, J.; Feng, Y., Bollag, J. M. *Microbial. Rev.* **1996**, 60, 483-498.
51. Wade, L. G. *Química Orgánica*, Vol. 2, Pearson Education, México, **2011**. 7<sup>o</sup> Edición, pp. 1158-1161.
52. Li, J.; Cai, J.; Cai, W. *J. Hazardous Materials*. **2009**. 165, 950–954.
53. Chithiraikumar, S.; Neelakantan, M. A. *J. Molec. Struct*, **2016**, 1108, 654–666.
54. Ahmed, S.; Boruah, R. C. *Tetra. Lett.* **1996**, 37(45), 8231–8232.
55. Ancin, N.; Oztas, S. G.; Ide, S. *Struct. Chem.* **2007**, 18, 667-675.
56. Lazić, J. M.; Vučićević, L.; Grgurić-Šipka, S.; Janjetović, K.; Kaluđerović, G. N.; Misirkić, M.; Sabo, T. J. **2010**. . *Chem. Med. Chem*, 5(6), 881–889.
57. Mun, L. S.; Hapipah, M. A.; Shin, S. K.; Sri Nurestri, A. M.; Mun, L. K. **2012**. *Appl. Organomet. Chem*, 26(6), 310–319.
58. Sedaghat, T.; Habibi, R.; Motamedi, H.; Khavasic, H. R. *Chinese Chem. Lett.* 23(12), **2012**, 1355-1358.
59. Pino, O.; Jorge, F. *Rev. Protec. Veg.* **2010**. 22 (1): 34-43.
60. Nenadis, N.; Lazaridou, O.; Tsimidou M. *J. Agric. Food. Chem.* **2007**. 55: 5452-5460.

61. Suja, K.; Jayalekshmy, A.; Arumughan, C. *J. Agric. Food. Chem.* **2004**. 52: 912-915.
62. Molyneux, P. *J. Sci. Technol.* **2004**. 26 (2): 211-219.
63. Fernández, J.; Pérez, J.; Fernández, J. A. *Food. Chem.* **1997**. 59 (3): 345-353.
64. Oviedo C. I. Obtención de agentes antiinflamatorios y citotóxicos a partir de modificaciones químicas a los ácidos masticadienoicos. Tesis de Doctorado. Programa de maestría y doctorado en Ciencias Químicas, UNAM, **2007**, 96-100.