



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

COMPLEJOS DE DIBUTILESTAÑO(IV) DERIVADOS DE 3-AMINO-4-HIDROXIPIRIDINA Y 3-AMINO-2-HIDROXIPIRIDINA: SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN, ESTUDIO DE SU ACTIVIDAD CITOTÓXICA, TÓXICA Y ANTIOXIDANTE.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA

PRESENTA

Vanessa Joely Mandujano Negrete

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: Zerón Espinosa Paulino Guillermo
Vocal:	Profesor: Reyes López Elizabeth
Secretario:	Profesor: Gómez Pérez Elizabeth
1er. Suplente:	Profesor: Hernández Toledo Hugo César
2° Suplente:	Profesor: Rozenel Domenella Sergio Santiago

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**.

La autora agradece a DGAPA y al PAPIIT por la beca otorgada para la realización de la tesis. Así como al M. en C. Antonio Nieto Camacho y a la M. en C. María Teresa Ramírez Apan por su asesoría y apoyo en las pruebas biológicas. Al igual que a los técnicos Rocío Patiño Maya, María De La Paz Orta Pérez, María Del Carmen García González, Simón Hernández Ortega y Rubén Gaviño Ramírez.

Asesor Del Tema:

Dra. Elizabeth Gómez Pérez

Supervisor Técnico:

Dr. José Miguel Galván Hidalgo

Sustentante:

Vanessa Joely Mandujano Negrete

ÍNDICE

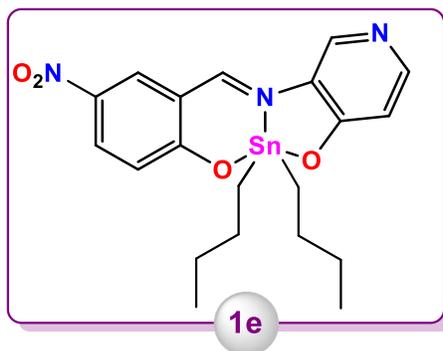
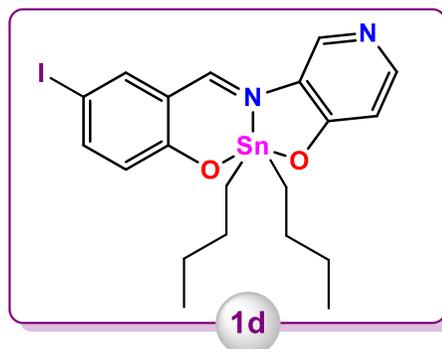
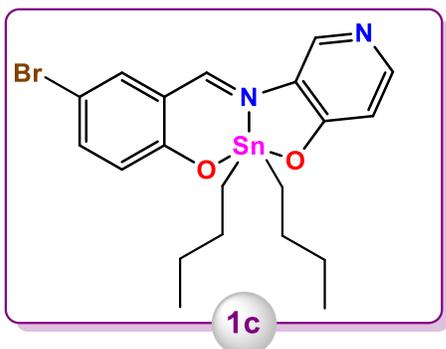
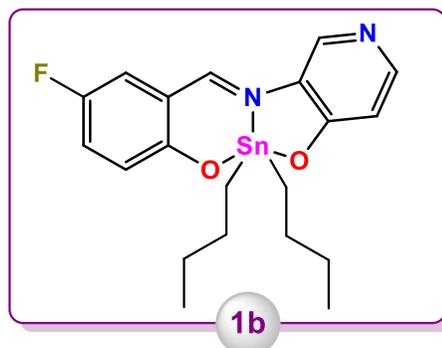
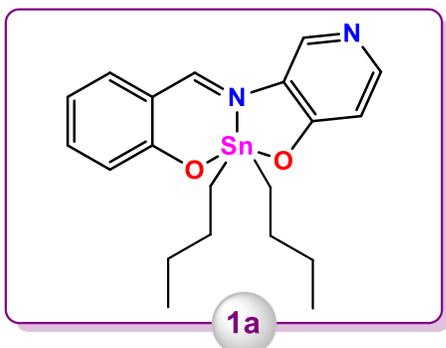
Índice de compuestos.....	IV
Abreviaturas.....	VII
Resumen.....	IX
1. Introducción.....	1
2. Antecedentes.....	3
2.1 Importancia de los metalofármacos en la medicina.....	3
2.2 Generalidades del <i>cis</i> -platino y compuestos análogos como agentes anticancerígenos.....	6
2.2.1 Mecanismo de acción del <i>cis</i> -platino.....	7
2.2.2 Compuestos análogos al <i>cis</i> -platino.....	9
2.3 Compuestos de organoestaño.....	11
2.3.1 Características estructurales.....	11
2.3.2 Características física generales.....	12
2.3.3 Hipervalencia.....	12
2.4 Importancia biológica de los compuestos de organoestaño(IV).....	13
2.4.1 Actividad antimicrobiana.....	13
2.4.2 Agentes antivirales.....	14
2.4.3 Actividad antiparasitaria.....	14
2.4.4 Actividad antioxidante.....	15
2.4.5 Actividad citotóxica.....	16
2.4.6. Compuestos multimetálicos de Sn(IV) con potencial actividad antioxidante y antitumoral	22
2.5 Mecanismo de acción de los compuestos de organoestaño(IV).....	25
2.6 Métodos generales de síntesis de compuestos de organoestaño(IV) derivados de bases de Schiff.....	26
2.7 Estrategias para el diseño molecular.....	27

2.7.1 Isosterismo y bioisosterismo como una estrategia de optimización de principios activos.....	28
3. Justificación.....	32
4. Objetivos.....	33
4.1 Objetivos generales.....	33
4.2 Objetivos particulares.....	33
5. Resultados y discusión.....	35
5.1 Compuestos de diorgananoestaño(IV) derivados de 3-amino-4-hidroxi- piridina.....	35
5.1.1 Síntesis de complejos.....	35
5.1.2 Determinación de la conductividad molar.....	36
5.1.3 Caracterización por espectroscopia electrónica (UV-Visible)...	36
5.1.4 Caracterización por espectroscopia infrarroja.....	38
5.1.5 Difracción de rayos-X de monocristal.....	41
5.1.6 Espectrometría de masas (DART).....	45
5.1.7 Caracterización por Resonancia Magnética Nuclear.....	47
6.1 Compuestos de diorgananoestaño(IV) derivados de 3-amino-2- hidroxi- piridina.....	56
6.1.1 Síntesis de complejos.....	56
6.1.2 Determinación de la conductividad molar.....	57
6.1.3 Caracterización por espectroscopia electrónica (UV-Visible)...	58
6.1.4 Caracterización por espectroscopia infrarroja.....	62
6.1.5 Difracción de rayos-X de monocristal	65
6.1.6 Espectrometría de masas (DART).....	70
6.1.7 Caracterización por Resonancia Magnética Nuclear.....	73
7. Actividad biológica.....	84
7.1 Determinación de toxicidad en Artemia salina.....	84
7.2 Ensayo de citotoxicidad en líneas celulares de cáncer humana.....	87

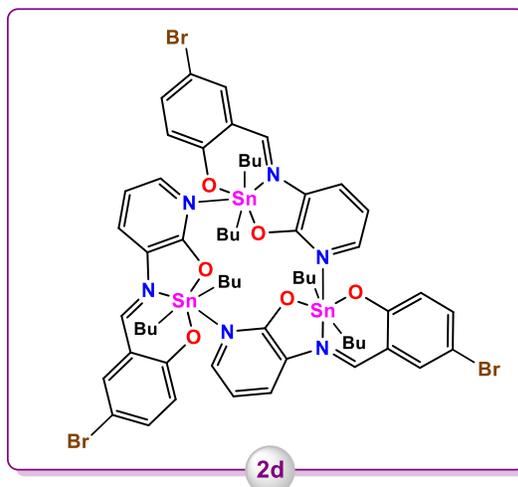
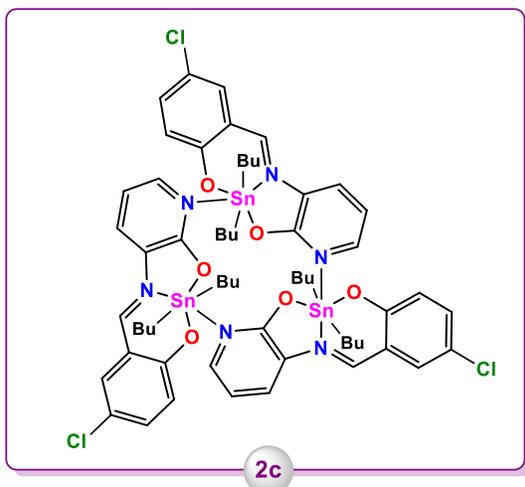
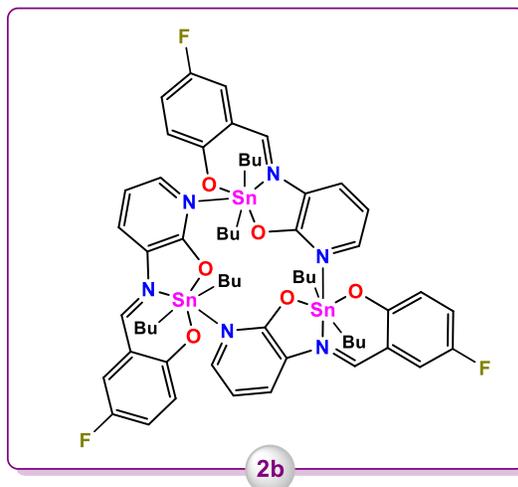
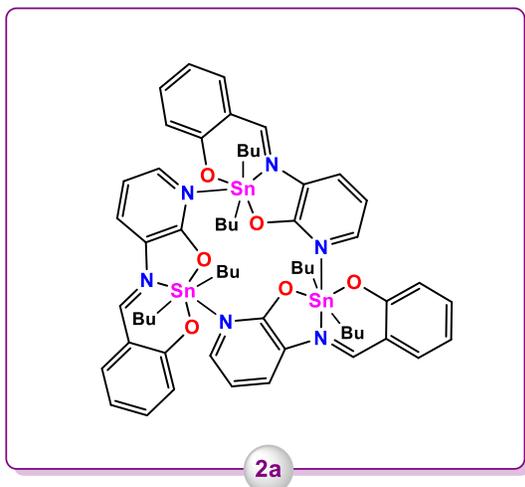
7.3 Evaluación del carácter antioxidante a través de la capacidad atrapadora del radical libre DPPH.....	95
7.4 Inhibición de la peroxidación lipídica en cerebro de rata (TBARS).....	97
8. Conclusiones.....	106
9.1 Conclusiones generales.....	106
9.2 Conclusiones particulares.....	107
9. Parte experimental.....	110
9.1 Métodos y materiales.....	110
9.2 Procedimiento general para la síntesis de los compuestos derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina y salicilaldehído 5-R sustituido 1a-e	112
9.3 Procedimiento general para la síntesis de los compuestos derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina y salicilaldehído 5-R sustituido 2a-h	117
10. Bibliografía.....	125
11. Anexos.....	132
Anexo 1. Actividad biológica.....	132
A.1.1 Procedimiento realizado para el ensayo de toxicidad en <i>Artemia salina</i>	132
A.1.2 Procedimiento realizado para el ensayo de citotoxicidad.....	134
A.1.3 Procedimiento realizado para el ensayo de DPPH.....	136
A.1.4 Procedimiento realizado para el ensayo de inhibición de la peroxidación de lípidos en cerebro de rata (TBARS).....	137
Anexo 2. Espectroscopia.....	139
A.2.1. Compuestos derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina y 5-R-salicilaldehído 1a-e	139
A.2.2. Compuestos derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina y 5-R-salicilaldehído 2a-h	149

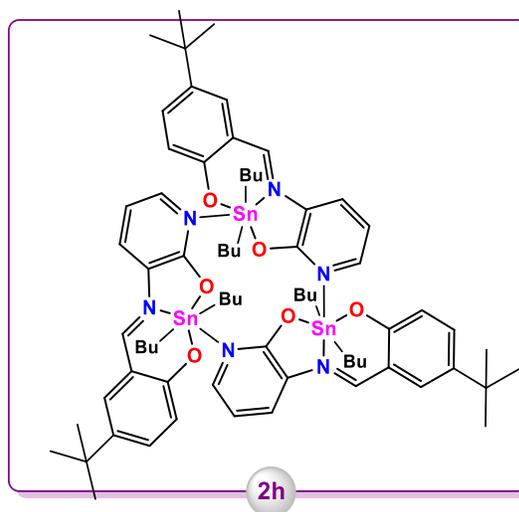
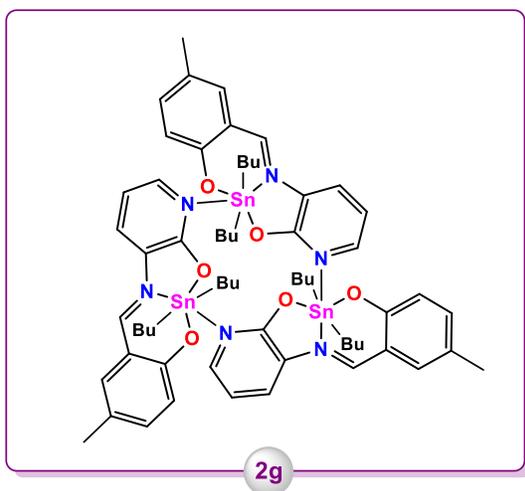
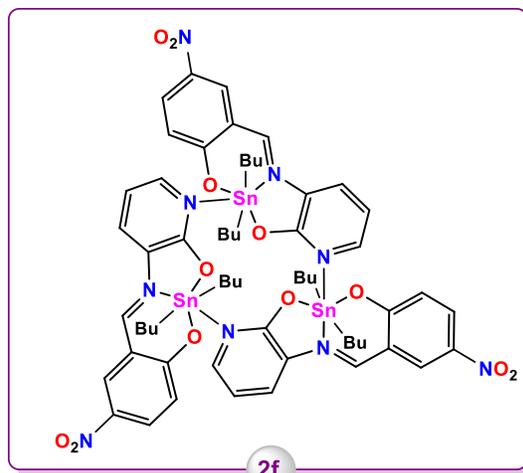
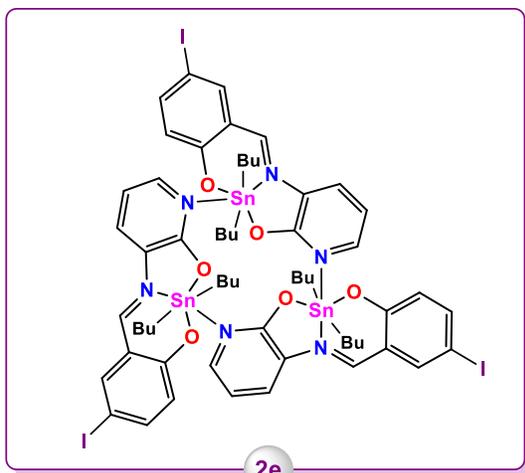
ÍNDICE DE COMPUESTOS

Serie 1: compuestos de diorganoestaño(IV) derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina y 5-R-salicilaldehído

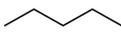
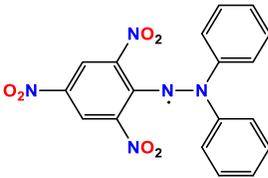


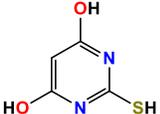
Serie 2: compuestos de diorganoestaño(IV) derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina y 5-R-salicilaldehído





ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ATR	Reflexión Total Atenuada
<i>n</i>-Bu	<i>n</i> -butilo 
¹³C	Carbono-13
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CI₅₀ (μM)	Concentración inhibitoria media (micromolar)
CL₅₀ (μM)	Concentración letal media (micromolar)
(d)	Señal doble
(d_a)	Señal doble ancha
DART	Análisis Directo en Tiempo Real
(dd)	Señal doble de dobles
DEPT-135	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
δ	Desplazamiento químico
DPPH	Radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidracilo
	
2D-QSAR	Relación estructura-actividad cuantitativa bidimensional
EM	Espectrometría de masas
EM-Ar	Espectrometría de masas de alta resolución
FAB⁺	<i>Fast Atom Bombardment</i>
FT-IR	Transformada de Fourier infrarrojo
¹H	Protón
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

Λ_M	Conductividad molar expresada en $\mu\text{S cm}^{-1}$
$\lambda_{\text{máx}}$	Longitud de onda de máxima absorción
(m)	Señal múltiple
(m _a)	Señal múltiple ancha
MDA	Malondialdehído 
[m/z]	Relación masa-carga
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROS	Especies reactivas de oxígeno
(s)	Señal simple
(s _a)	Señal simple ancha
(sext)	Señal séxtuple
^{119}Sn	Isótopo de estaño con masa atómica 119
(t)	Señal triple
(t _a)	Señal triple ancha
TBA	Ácido tiobarbitúrico 
TBARS	Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico
(td)	Señal triple de dobles
TMS	Tetrametilsilano 
UV-Vis	Espectroscopia electrónica en la región ultravioleta-visible

RESUMEN

Se describe la síntesis de dos series de complejos de estaño(IV); la primera comprende compuestos de di-*n*-butilestaño(IV) monoméricos pentacoordinados derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina y 5-R-salicialdehído. La segunda consiste en compuestos de di-*n*-butilestaño(IV) triméricos y hexacoordinados, provenientes de 3-amino-2-hidroxipiridina con 5-R-salicialdehído. Ambas series de compuestos se caracterizaron por diferentes técnicas, como son: espectroscopia, electrónica e infrarroja, espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn .

Por otra parte, se determinó la toxicidad de los compuestos sintetizados a través del modelo de *Artemia salina*, obteniéndose las concentraciones letales medias (CL_{50}) para éstos. Asimismo, se evaluó su capacidad antioxidante mediante el bioensayo de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) y frente al radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH). Además, se estudió su actividad antiproliferativa en las líneas celulares de cáncer humano: U-251 (glioblastoma), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), SKLU-1 (pulmón) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos). Finalmente, se analizó la influencia de los reemplazos bioisostéricos e isostéricos en la actividad biológica; hallándose para el estudio citotóxico una relación estructura-actividad cuantitativa para el parámetro lipofílico mediante un modelo no lineal para los compuestos derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina.

1. INTRODUCCIÓN

La Química Inorgánica Medicinal ha sido trascendente desde tiempos ancestrales, teniéndose evidencia del uso de metales como el cobre para esterilizar el agua por parte de los egipcios alrededor del año 3000 a.C. De igual manera, el oro era ampliamente utilizado en una gran variedad de medicamentos por árabes y chinos hace más de 3500 años, pues se consideraba que los metales preciosos aportaban beneficios a la salud^{1,2}. Actualmente, se han explorado las propiedades medicinales de una inmensa diversidad de iones metálicos, encontrándose muy importantes contribuciones a la salud y bienestar del hombre².

La Química Inorgánica Medicinal ha sido impulsada por diversos acontecimientos, tal como el descubrimiento fortuito de *cis*-diamindicloroplatino(II)^{3,4}, metalofármaco que ha tenido un éxito impresionante en el tratamiento de tumores malignos sólidos⁵. No obstante, su aplicación clínica se ha obstaculizado a causa de sus efectos secundarios, toxicidad sistémica y resistencia intrínseca^{4,6}. Dado lo anterior, la búsqueda y el diseño de nuevos metalofármacos anticancerosos con mejores perfiles toxicológicos, ha generado un gran interés en las últimas décadas. Es por ello, que desde el año 1973⁷ se han desarrollado compuesto de organoestaño(IV) como posibles agentes citotóxicos, los cuales son atractivos, ya que presentan alta actividad antiproliferativa *in vitro* contra una variedad de líneas celulares de tumores sólidos y hematológicos, mostrando, en algunos casos, mejores perfiles citostáticos y toxicológicos en comparación con el *cis*-platino y sus compuestos análogos^{8,5}.

Por otra parte, en el diseño de compuestos de organoestaño(IV) biológicamente activos, se ha considerado la introducción de ligantes tipo bases de Schiff, debido a que éstos son potenciales agentes terapéuticos y poseen una amplia gama de actividades biológicas⁹. Además, al coordinarse a átomos de estaño unidos a fragmentos orgánicos, dan lugar a compuestos de organoestaño potencialmente activos^{8,10}. Asimismo, el isosterismo y bioisosterismo como estrategia en el diseño molecular para la síntesis de posibles metalofármacos, ha permitido disminuir los

efectos secundarios que éstos presentan y mejorar las propiedades de las moléculas biológicamente activas¹¹⁻¹³.

Con base en lo anterior, el presente trabajo comprende la síntesis y caracterización de compuestos de diorganoestaño(IV) derivados de ligantes tipo bases de Schiff, tomando como estrategia para el diseño y la síntesis de los complejos; el bioisosterismo e isosterismo con el fin de analizar la influencia de la introducción de sustituyentes con diferente naturaleza en la actividad biológica (antioxidante y citotóxica) que éstos exhiben y el impacto en la toxicidad de los mismos.

2. ANTECEDENTES

2.1 Importancia de los metalofármacos en la medicina

Los iones metálicos realizan funciones de gran relevancia en diversos procesos biológicos, como es el caso de las metaloproteínas, que requieren unirse a uno o más iones metálicos para poder desempeñarse, ya sea porque éste esté involucrado en el mecanismo catalítico, o bien, porque dicho ion estabiliza la estructura cuaternaria o terciaria de la proteína⁷. Un claro ejemplo es el Zn^{2+} el ion metálico de transición más abundante en los organismos vivos después del hierro, el cual lleva a cabo importantes procesos catalíticos y estructurales, así como también, modula eventos de señalización para mantener la homeostasis del mismo. Por otra parte, la introducción intencional de iones metálicos a un sistema biológico es de utilidad en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, además, algunos de éstos pueden eliminarse mediante el uso juicioso de ligantes¹⁴.

En cuanto al diagnóstico de enfermedades se tienen a los radiofármacos que están constituidos por un radioisótopo metálico y una molécula orgánica de origen natural o artificial, o por moléculas de comportamiento biológico conocido¹⁵. Estos compuestos son una herramienta poderosa en el diagnóstico de cáncer, infecciones bacterianas, anomalías renales o hepáticas, trastornos neurológicos y cardiológicos, entre otros^{16,17}.

Algunos agentes de contraste están constituidos por $Gd(III)$, $Mn(II)$ o $Fe(III)$; iones que tienen electrones no apareados (alto espín) y largos tiempos de relajación de espín electrónico. No obstante, también son de gran interés clínico algunos emisores de rayos gamma de alta intensidad, como son ^{99m}Tc y ^{201}Tl , ^{111}In , ^{67}Ga , ^{51}Co , ^{51}Cr y ^{169}Yb ⁷. Dentro de éstos, el más ampliamente utilizado en SPECT es ^{99m}Tc ¹⁷, isótopo que se ha denominado como "Caballo de batalla de la medicina nuclear diagnóstica", teniéndose un total de 28 agentes aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA); debido a que es un isótopo metálico óptimo para la captura de imágenes con cámaras gamma comerciales¹⁵. Un ejemplo destacable es el Complejo [$^{99m}Tc^V$ (*dl*-hm-pao)], agente de imagen de perfusión cerebral aprobado para la evaluación de daños cerebrovasculares⁷.

Con respecto al empleo de metalofármacos con fines terapéuticos, uno de los agentes antimicrobianos pioneros es el Salvarsán®, compuesto a base de arsénico desarrollado por Paul Ehrlich en 1912 y ampliamente utilizado contra la sífilis, hasta su reemplazo por la penicilina después de la Segunda Guerra Mundial¹⁶. En un inicio se pensó que este compuesto era un análogo de azobenceno con arsénico (un dímero con un doble enlace $-\text{As} = \text{As}-$) y, se designó como 3,3'-diamino-4,4'-dihidroxiarsenobenceno¹⁵; sin embargo, actualmente se desconoce la composición exacta del mismo¹⁶ (ver Figura 1). No obstante, a causa de su insolubilidad en medio acuoso y a la toxicidad que presenta en su forma de clorhidrato, se llevó a cabo a lo largo del siglo XX, el desarrollo de diferentes compuestos conformados por arsénico.

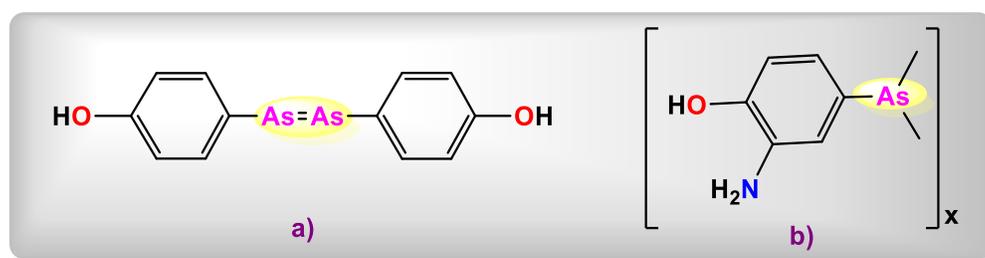


Figura 1. a) Compuesto 3,3'-diamino-4,4'-dihidroxiarsenobenceno. **b)** Estructura química propuesta para el Salvarsán.

De la misma manera, algunos compuestos de plata han sido utilizados como agentes antimicrobianos, debido a la alta actividad y baja toxicidad características de dicho metal, entre éstos se encuentra el polímero de plata(I) derivado de sulfadiazina (ver Figura 2), el cual libera iones de Ag(I) lentamente y se aplica tópicamente para prevenir infecciones bacterianas en casos de quemaduras graves^{7,16}. De igual modo, medicamentos constituidos por antimonio han sido empleados desde el siglo XX contra la leishmaniasis mucocutánea y cutánea, tal es el caso del tartrato de antimonio(III) y potasio, el antimonato de N-metilglucamina (Glucantime ®), el estibogluconato de sodio (Pentostam ®), entre otros¹⁵. Asimismo, el bismuto ha formado parte de metalofármacos que combaten trastornos gastrointestinales, evitando gastritis, úlceras y cáncer gástrico¹⁶.

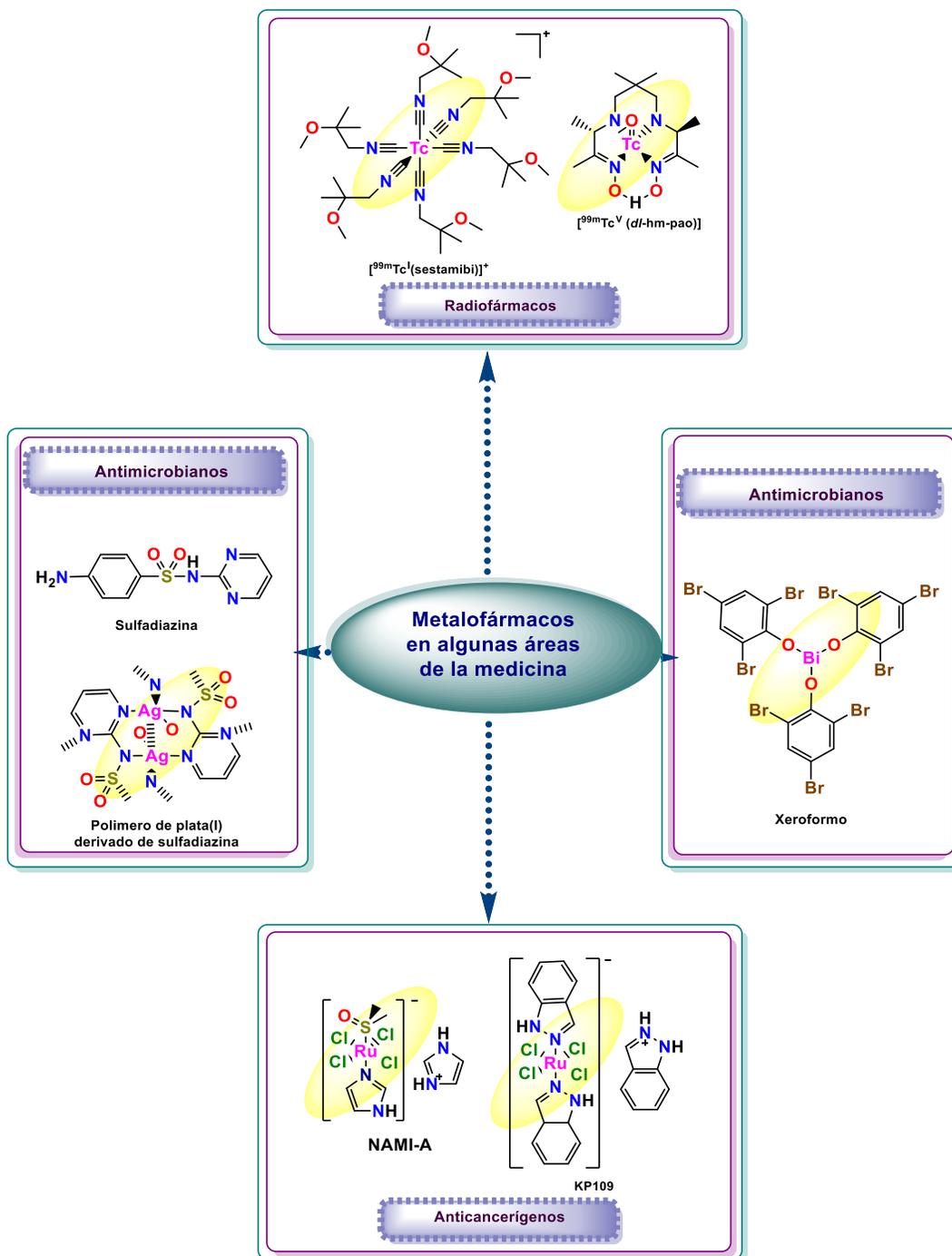


Figura 2. Se muestran algunos metalofármacos. Radiofármacos: $[^{99m}\text{TcI}(\text{sestamibi})]^+$, utilizado como agente de imagen de perfusión cerebral y compuesto $[^{99m}\text{TcV}(\text{dl-hm-pao})]$. Antimicrobianos: polímero de plata(I) derivado de sulfadiazina, Xeroformo, empleado para el tratamiento de úlceras de pie diabético. Anticancerígenos: compuestos NAMI-A y KP109.

De acuerdo con la OMS (Organización mundial de la salud) el cáncer una de las principales causas de muerte en el mundo, estimándose alrededor de 13.1 millones de muertes para el año 2030^{16,17}. Razón por la cual se han investigado múltiples compuestos tanto orgánicos como de base metálica como posibles antineoplásicos. Entre ellos, se encuentra el metalofármaco tris(8-hidroxiquinolinato) galio(III), cuyo ligante también posee propiedades anticancerígenas. Existen también, diferentes compuestos de rutenio que han mostrado ser potenciales agentes anticancerígenos contra una amplia gama de tumores, los cuales son efectivos a causa de su activación mediante la reducción de su núcleo de Ru(III); teniéndose al imidazolium trans-tetracloro-(dimetilsulfóxido) imidazol-rutenato(III) (NAMI-A), como el primer compuesto en participar en ensayos clínicos seguido por el trans-tetraclorobis-(1H-indazol) rutenato(III) (KP1019)¹⁶. Por otra parte, en 1979 se reconoció la notable actividad antitumoral del dicloruro de titanoceno [TiCl₂Cp₂], contra carcinomas gastrointestinales y de mama^{7,14}.

A pesar de que los compuestos organometálicos han demostrado un gran potencial para su explotación como agentes anticancerosos gracias a la gran diversidad de estructuras y modos de unión característicos¹⁴, el primer fármaco conformado por un metal que entró en uso clínico mundial para el tratamiento de cáncer¹⁶ fue un compuesto de coordinación, el *cis*-diamindicloroplatino(II) conocido como *cis*-platino, siendo éste uno de metalofármacos terapéuticos más exitosos.

2.2 Generalidades del *cis*-platino y compuestos análogos como agentes anticancerígenos

En 1844, en Turín se sintetizó por primera vez la molécula de *cis*-platino por parte del químico italiano Michele Peyrone quien nombró a este compuesto como “Cloruro de Peyrone”. Sin embargo, su carácter antiproliferativo se conoció hasta 1965 cuando Barnett Rosenberg y colaboradores^{4, 18}, estudiaban el efecto de una corriente eléctrica en *Escherichia coli*, descubriendo así, que la división celular se inhibía por la producción de *cis*-diamindicloroplatino(II), a partir de los electrodos de platino que conformaban la cámara de incubación del experimento³.

De esta manera, el antes Cloruro de Peyrone se convirtió en uno de los principales fármacos en la quimioterapia contra el cáncer; usándose solo o en combinación con otros medicamentos para tratar cáncer cervical, pulmonar, colorrectal, testicular (para el cual tiene una tasa de curación del 90%), entre otros^{6,18-19}. Cabe mencionar que, en 1978 se registró su primera administración a un paciente, para posteriormente, realizarse prácticas de oncología general en Canadá, Estados Unidos y finalmente en el resto del mundo⁴. Asimismo, su alta eficiencia se atribuye a su mecanismo de acción en el que tiene participación el ADN.

2.2.1 Mecanismo de acción del *cis*-platino

Primeramente, el *cis*-platino es administrado vía intravenosa al paciente, para posteriormente, difundirse en los tejidos y unirse a algunas proteínas plasmáticas, debido a la alta reactividad del platino frente al átomo de azufre del grupo tiol de ciertos aminoácidos, tales como la cisteína. De esta manera, aproximadamente el 90% del *cis*-platino se encuentra unido a la albúmina y a otras proteínas plasmáticas, por lo tanto, se inactiva una gran cantidad del fármaco^{19,20}.

En el torrente sanguíneo la concentración de iones cloruro es relativamente alta (100 mM), por lo que los ligantes cloro permanecen unidos al átomo de platino; no obstante, cuando éste llega al tumor y atraviesa la membrana celular¹, experimenta una concentración menor dentro de la célula (4-20 mM). Como consecuencia, se produce la cationación del *cis*-diamindicloroplatino(II), siendo reemplazados uno o ambos ligantes cloruro por moléculas de agua, dando lugar a la formación de los cationes $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}(\text{NH}_3)_2]^+$ y $[\text{Pt}(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NH}_3)_2]^{2+}$. Debido a que el agua es un mejor grupo saliente, estas especies mono y diaquo son mucho más reactivas hacia centros nucleofílicos de biomoléculas^{15,20}. Por tal razón, el *cis*-platino se asocia con diferentes componentes de la bicapa lipídica (que contienen átomos de nitrógeno y azufre), así como con diversos componentes del citoplasma (péptidos, proteínas, etc.); teniéndose un alto porcentaje de estas asociaciones.

¹ El mecanismo bioquímico por el cual el *cis*-platino atraviesa la membrana celular aún no está claro, sin embargo, se han propuesto algunos mecanismos de absorción de cisplatino en la célula: mediante difusión pasiva, proteínas transportadoras de cobre (por ejemplo, CTR1) y / o transportadores de cationes orgánicos^{15,20}.

Entre las más abundantes destaca el tripéptido glutatión (GSH) y otras biomoléculas que contienen tiol, como las metalotioneínas (MT). La unión del *cis*-platino a GSH y MT se relaciona con el desarrollo de resistencia y toxicidad del fármaco²⁰.

No obstante, el resto del compuesto hidratado se une covalentemente al ácido desoxirribonucleico (ADN), más específicamente, al nitrógeno-7 de la guanina y adenina, los cuales resultan ser los sitios nucleófilos más accesibles y reactivos para la coordinación del platino al ADN debido a su alta nucleofilicidad y accesibilidad. Inicialmente, se forman aductos de *cis*-[Pt(NH₃)₂(H₂O)] con ADN (aductos monofuncionales de ADN), luego de ello, reaccionan para producir *cis*-[Pt(NH₃)₂]: aductos bifuncionales de ADN denominados enlaces cruzados entre cadenas o *intrastrand cross link* preferentemente 1,2-d(GpG) (60-65%)^{16,20}, estos doblan el ADN entre 30 y 60 ° y desenrollan la hélice (hasta 23°), produciendo así una distorsión que evita la replicación y la transcripción de ADN, y finalmente conduce a la apoptosis celular¹⁵. En la Figura 3 se ilustra el mecanismo del *cis*-platino.

Desafortunadamente, el uso clínico del *cis*-platino ha sido limitado debido a la captación indiscriminada del mismo en todas las células (no sólo en tumores) y al intento del cuerpo humano por excretarlo a través de los riñones; lo que ha dado pauta a diversos efectos secundarios, como es nefrotoxicidad (reducción de la función renal y daño), neurotoxicidad (daño al sistema nervioso), ototoxicidad (pérdida de la audición), mielosupresión (reducción de la actividad de la médula ósea)⁶; y emésis. Además, la resistencia al *cis*-platino representa un obstáculo importante para el éxito del tratamiento, ya que muchos tumores son intrínsecamente resistentes al fármaco platino¹⁸. Esto sin dejar atrás su limitada solubilidad acuosa²⁰. Es por ello que con el fin de disminuir los efectos secundarios del *cis*-diamindicloroplatino(II) se han desarrollado a lo largo de los últimos años diversos compuestos análogos.

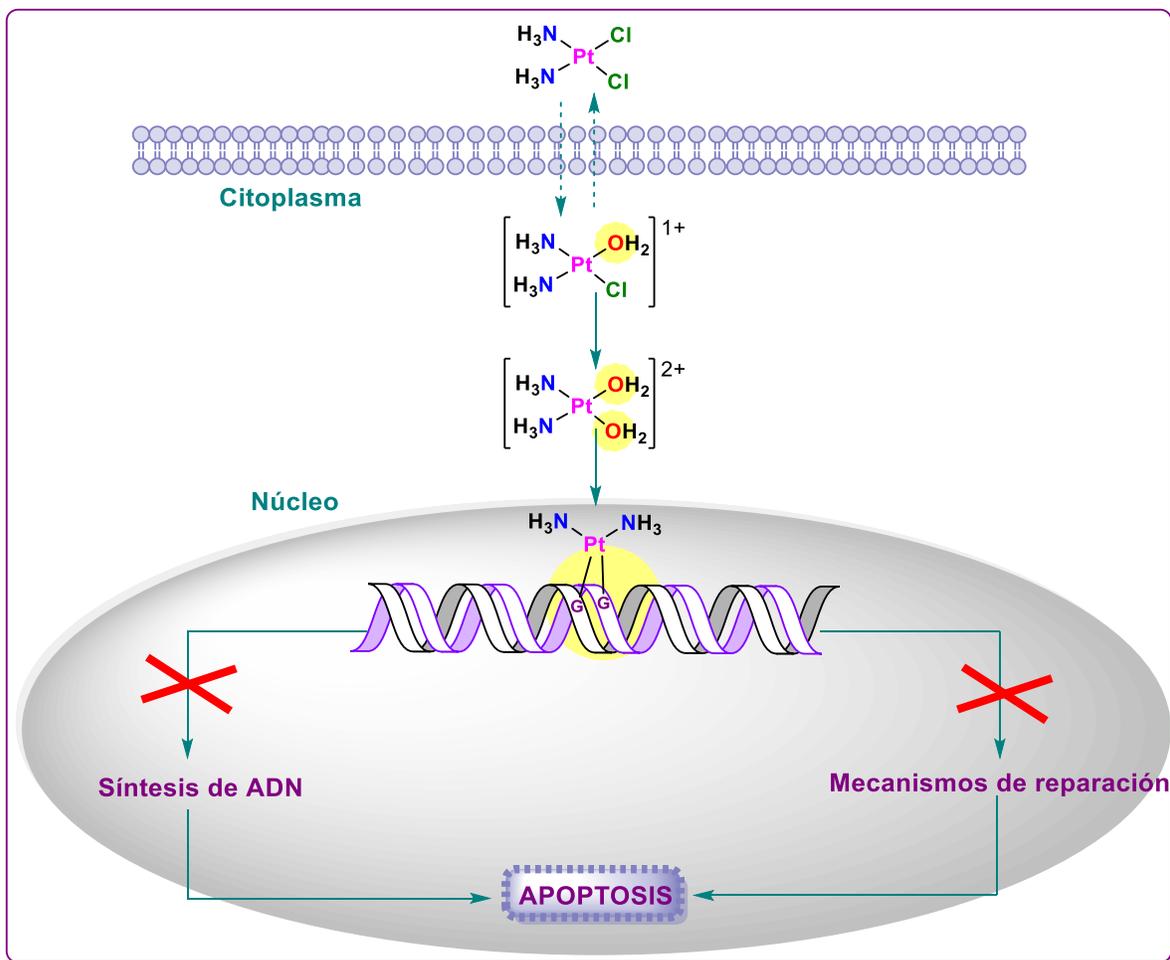


Figura 3. Mecanismo de acción del cis-platino.

2.2.3 Compuestos análogos al cis-platino

Existe una gran diversidad de compuestos análogos al *cis-platino* que se han desarrollado, sin embargo, los únicos compuestos aprobados para uso clínico como antitumorales son el carboplatino, oxaliplatino y nedaplatino; los dos primeros probados en todo el mundo, mientras que el último únicamente en Japón¹⁵(ver Figura 4). El carboplatino únicamente tiene eficiencia contra cáncer de células germinales testiculares, ovario, vejiga y células escamosas de cabeza y cuello^{6,18}. Por su parte el oxaliplatino se emplea para tratar cáncer colorrectal; mientras que el nedaplatino es eficiente frente al cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y el cáncer de esófago^{6,18}

Así como, los tres ejemplos de compuestos antes mencionados se han sintetizado múltiples compuestos a base de platino(II) e incluso platino(IV), en los cuales se varían los ligantes y el impedimento estérico de éstos. Resulta importante recalcar que si bien, estos compuestos han logrado disminuir los efectos adversos del *cis*-platino no los han erradicado por completo; lo que ha traído consigo la búsqueda de nuevas alternativas de metalofármacos anticancerosos, cuyos iones metálicos permitan disminuir el impacto toxicológico en el ser humano. En esta vertiente, los compuestos de organoestaño(IV) han despertado un gran interés entre los investigadores no sólo por su potencial como fármaco contra el cáncer, dado su carácter inductor apoptótico²¹; sino también por sus diversas y potenciales actividades biológicas, como son: antimicrobianas, antituberculosas, cardiovasculares, antivirales, antiparasitarias, antihipertensivas, antifúngicas, bactericidas, antiinflamatorias, antioxidantes, entre otras⁸.

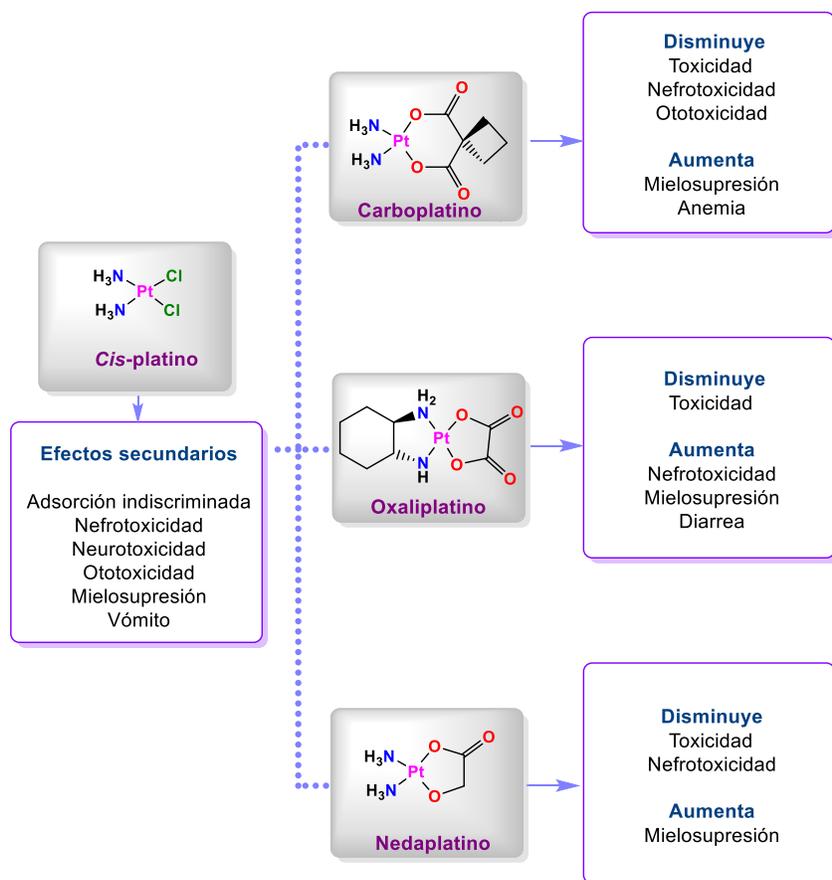


Figura 4. *Cis*-platino y tres compuestos análogos. Se mencionan algunos de sus efectos adversos.

2.3 Compuestos de organoestaño

El primer compuesto de organoestaño se describió en 1852 por Carl Löwig (1803-1890)²²⁻²⁴ y se definen como aquellos en los que está presente al menos un enlace estaño-carbono²³⁻²⁵, representándose por la fórmula $R_xSnL_{(4-x)}$, donde R es un grupo alquilo o arilo orgánico y L un ligante orgánico o inorgánico. De esta manera, se puede tener la formación de compuestos de mono, di, tri y tetraorganoestaño²⁶.

2.3.1 Características estructurales

A pesar de que el carbono y el estaño conforman el mismo grupo en la tabla periódica, éste último posee un radio atómico mayor con respecto al primero; asimismo, el estaño tiene una electronegatividad menor (1.96 frente a 2.55 en la escala de Pauling). El enlace entre ambos átomos se describe como covalente^{23,27-28}.

Tal como se puede inferir los compuestos de organoestaño se clasifican de acuerdo con su estado de oxidación, teniéndose que la mayoría de éstos están constituidos por estaño(IV)²³ y por estaño(II) en menor medida, en este caso, conformados por ligantes voluminosos, fuertemente electronegativos, o bien, por ciclopentadienos²⁴; de lo contrario, la oxidación se produce fácilmente al estado Sn(IV). Ambos estados (II) y (IV) son estables²⁹.

La principal diferencia entre las estructuras de los compuestos de estaño(II) y estaño(IV) se debe a la esfera de coordinación del átomo de estaño. Mientras que los compuestos de estaño(II) son en su mayoría piramidales o distorsionados, los compuestos de estaño(IV) adoptan geometrías regulares como tetraedros, bipirámides u octaedros, dependiendo del número de coordinación. Esto, como consecuencia de los diferentes estados electrónicos, ya que en los compuestos de estaño(IV) todos los electrones de la capa de valencia del átomo de estaño están comprometidos en la unión, por su parte, en los compuestos de estaño(II) existe un par de electrones que no participa en la unión. Así, puede considerarse a dicho

par como un ligante adicional en la esfera de coordinación del estaño²⁸. En la Figura 5 se muestran algunos ejemplos de las geometrías e hibridaciones que pueden adoptar estos compuestos.

2.3.2 Características físicas generales

Entre algunas características de estos compuestos, se encuentra que su solubilidad en medios acuosos, disminuye con el grado de sustitución y la longitud de la cadena de sus sustituyentes^{23,26}.

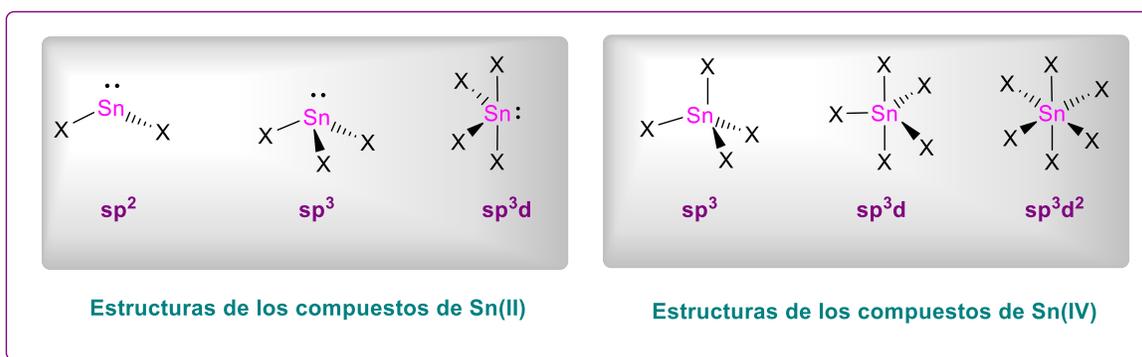


Figura 5. Geometrías e hibridaciones que pueden adoptar los compuestos de Sn(II) y Sn(IV).

2.3.3 Hipervalencia

La hiperconjugación del átomo de estaño(IV) se realiza mediante el uso de grupos orgánicos que contengan un átomo adicional al donante (llamémoslo Y), así, se contara con un donante intermolecular $Y \rightarrow Sn$. Este tipo de ligantes se denominan “ligantes pinza” o “quelato”, los cuales se han empleado en la síntesis de compuestos de organoestaño(IV)³⁰, con el fin de modular la estructura, estabilidad y reactividad de los mismos a través del átomo donador Y, (ver Figura 6).

Se puede generar un alto número de coordinación de estos compuestos, mediante interacciones inter- e intramoleculares, especialmente en compuestos donde el estaño se une a átomos electronegativos, tales como oxígeno, nitrógeno y azufre. De hecho, se han generado ligantes constituidos por estos átomos con el propósito de mejorar la actividad biológica de los compuestos derivados de estaño³¹.

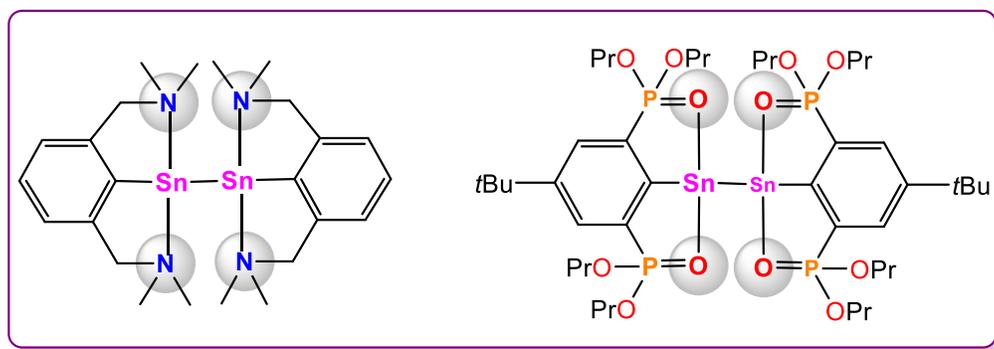


Figura 6. Compuestos de organoestaño estabilizados por ligantes quelato, donde Y= O, N.

2.4 Importancia biológica de los compuestos de organoestaño(IV)

En los últimos años, se ha demostrado que los compuestos derivados de organoestaño(IV) poseen un amplio espectro de actividades biológicas, tales como: antimicrobianas, antituberculosas, cardiovasculares, antivirales, antiparasitarias, antihipertensivas, antifúngicas, bactericidas, antiinflamatorias, antioxidantes, entre otras^{8,32-38}. A continuación, se expondrán algunos ejemplos relevantes.

2.4.1 Actividad antimicrobiana

Se han estudiado compuestos de organoestaño(IV) capaces de inhibir varios procesos bacterianos, por ejemplo Tushar S. reportó una serie de compuestos del tipo R_3SnL y R_2SnL_2 (donde R= Me, Ph, n-Bu y L=anión de varios aminoácidos) que fueron activos contra un gran número de bacterias (*Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhi*, entre otras). Asimismo, reportó que compuestos de organoestaño(IV) constituidos por ligantes derivados de piridinas, anilinas, quinolinas y α - y β -naftilaminas; exhibían actividad antimicrobiana apreciable. Cabe mencionar que en diversos estudios realizados se encontró que la capacidad inhibitoria aumentaba en función de la lipofilicidad del fragmento orgánico de los compuestos³³.

2.4.2 Agentes antivirales

Los primeros compuestos de organoestaño con actividad antiviral se reportaron en 1973 por M. Rzaev *et. al.*, éstos son polímeros conformados por trimetilestaño y ésteres de trietilestaño; cuya actividad antiviral se atribuyó a la capacidad de hidrólisis de los grupos orgánicos. También se ha informado acerca de la actividad antiviral de otros polímeros de estaño(IV) provenientes del diol etilenglicol y polietilenglicol cubierto con hidroxilo; el primero de éstos (ver Figura 7) presentó una alta actividad contra el virus vaccinia³⁵.

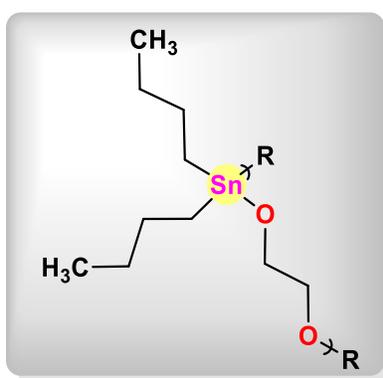


Figura 7. Compuesto derivado de dicloruro de di-*n*-butilestaño y etilenglicol descritos por M. Rzaev *et. al.*

2.4.3 Actividad antiparasitaria

Tal como se mencionó en la Sección 2.1 durante varias décadas los compuestos de antimonio se han empleado para tratar la leishmaniasis, sin embargo, los compuestos de organoestaño han resultado ser una potencial alternativa mucho más efectiva en el tratamiento de esta enfermedad, pues los compuestos de organoestaño(IV) provenientes del ácido 4-maleimidobenzoico (MBA), descritos por M. I. Khan³⁹ han sido considerablemente más activos que la anfotericina B y la pentamidina, que son utilizados clínicamente³⁴. Además, se han publicado diversos compuestos derivados de organoestaño(IV) con actividad prometedora contra la leishmaniasis, como es el caso de los informados por Salma *et. al.*⁴⁰.

2.4.4 Actividad antioxidante

Ciertos compuestos de di-*n*-butilestano(IV) han mostrado alta actividad antioxidante, como es el caso de los compuestos reportados por M. Chans *et al.*³⁶, estos compuestos constituidos por 2-amino-4-R-fenol, 2-piridincarboxaldehído y derivados de ácido nicótico (Figura 8), a los cuales se les evaluó su capacidad de captura del radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazilo (DPPH) mostraron una mayor actividad antioxidante ($CI_{50}=13.36-71.40 \mu M$) en comparación con el control positivo empleado Butil hidroxitolueno (BHT) ($CI_{50}=74.91 \pm 5.76 \mu M$). Asimismo, los compuestos presentaron mayor carácter antioxidante con respecto al antioxidante α -tocoferol ($CI_{50}=31.74 \pm 1.04 \mu M$), a excepción de los compuestos derivados de 2-aminofenol y 2-amino-4-metil-fenol (Figura 8, compuestos **e** y **f**).

La actividad antioxidante de estos compuestos también fue evaluada frente especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) en cerebro de rata, ensayo mediante el cual los compuestos fueron más activos ($CI_{50}=3.90-36.81 \mu M$) que el α -tocoferol y menos potentes que el BHT. De igual manera, a través de TBARS los compuestos probados exhibieron una mayor actividad en comparación con la captura del radical DPPH.

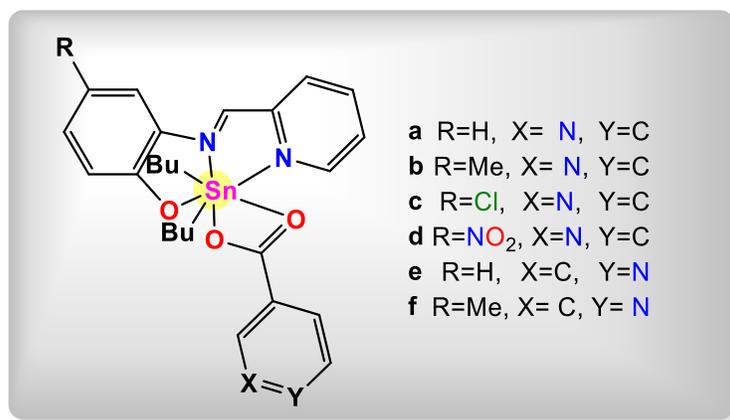


Figura 8. Compuesto derivado de óxido de di-*n*-butilestano descritos por M. Chans *et al.*³⁶.

2.4.5 Actividad citotóxica

En un estudio realizado por el Instituto Nacional del Cáncer, NCI, con respecto a las pruebas de citotoxicidad de compuestos de base metálica contra la leucemia murina P388 y L1210, se encontró que los compuestos que contenían estaño fueron los mayormente probados (2000) en comparación con los derivados de platino (1600), hierro (900) y cobalto (800); esto debido a que alrededor del 29% de los compuestos de estaño mostraron mayor actividad contra P388⁴¹. De igual manera, se han informado varios estudios con resultados interesantes sobre las propiedades antitumorales *in vitro* de los complejos de organoestaño(IV) contra un amplio panel de líneas de células tumorales de origen humano^{42,43}. Con el objetivo de modular la citotoxicidad de los compuestos de organoestaño(IV), una estrategia útil es la elección de los fragmentos orgánicos unidos al metal y el tipo de ligantes.

a) Fragmentos orgánicos

Como se mencionó anteriormente se ha observado que los fragmentos orgánicos modulan la respuesta biológica. Un ejemplo de ello, son la serie de compuestos estudiados por el grupo de investigación de Muhammad Kashif⁴² (ver Figura 9, inciso a), dentro de los cuales el compuesto derivado de di-*n*-butilestaño(IV) exhibió mayor actividad antitumoral, mientras que los provenientes de cadenas de carbono más cortas (metilo) y más largas (*n*-octilo) mostraron una actividad menor (Tabla 1, compuestos derivados de 4-clorofenilo).

Tabla 1. Actividad citotóxica de compuestos de organoestaño(IV) reportados por Muhammad Kashif⁴².

	Compuestos derivados de 4-clorofenilo	Compuestos derivados de bis(carboxilato)
	Cl ₅₀ (µM)	% Inhibición
R	PC-3 (Próstata)	Bel-7402 (Tumor hepático)
<i>n</i>-Butilo	2.53	88.8
Etilo	5.3	16.4
Metilo	32.92	16.4
<i>n</i>-Octilo	>100	12.8
<i>Cis</i>-platino	5.99	79.1

La tendencia antes citada también se observó para los compuestos bis(carboxilato) mostrados en el Figura 9 (inciso **b**), donde la actividad disminuye de la siguiente manera según su fragmento orgánico: di-*n*-butilo > dietilo > dimetilo > di-*n*-octilo (Tabla 1). Cabe mencionar que en diversos estudios realizados los compuestos derivados de di-*n*-butilestano(IV) indicaron mayor actividad citotóxica en comparación con sus análogos^{32,42-44}. Asimismo, Lin Niu ha descrito que la actividad de los compuestos de di-*n*-butilestano es incluso mayor con respecto a los derivados de difenil y ciclohexilestano(IV)³⁴.

b) Ligantes

La actividad biológica de los compuestos de organoestano se ha asociado también al ligante, en muchos casos los complejos metálicos son más activos que los ligantes libres, de ahí la versatilidad de ligantes estudiados en la formación de complejos de estano(IV), entre ellos se encuentran los carboxilatos, ligantes ampliamente estudiados dada la alta estabilidad del enlace Sn-O, y su respuesta antiproliferativa en diversas líneas de celulares tumorales humanas⁴²⁻⁴³. Un ejemplo es el compuesto de di-*n*-butilestano(IV) (ver Figura 9, inciso **c**) análogo del carboplatino, el cual presentó una menor toxicidad que el carboplatino, además, de no mostrar resistencia cruzada como lo hacen los compuestos a base de platino^{32, 41, 45-46} (Tabla 1.1).

Tabla 1.1. *DI₅₀ (ng/mL) del carboplatino y su compuesto análogo de di-*n*-butilestano(IV) frente a las líneas celulares de cáncer MCF-7 y WIDR³².*

Compuesto	MCF-7 (Mama)	WIDR (Colon)
Carboplatino	699	967
Di-<i>n</i>-bitilestano análogo del carboplatino	63	121

Las propiedades terapéuticas del acetato de trifenilestano en tumores de ratones, trajo consigo un estudio muy amplio de compuestos de estano(IV) conformado por dichos ligantes contra diferentes células cancerosas. Prashar *et al.*⁴⁷ estudiaron una serie de compuestos constituidos por acetato de tri y difenilestano(IV) (ver Figura 9, inciso **d**), los cuales resultaron poseer una actividad citotóxica mayor al

cis-platino (Tabla 1.2). También compuestos con ligandos carboxilatos sustituidos con flúor han resultado ser compuestos antitumorales potenciales^{43,48}.

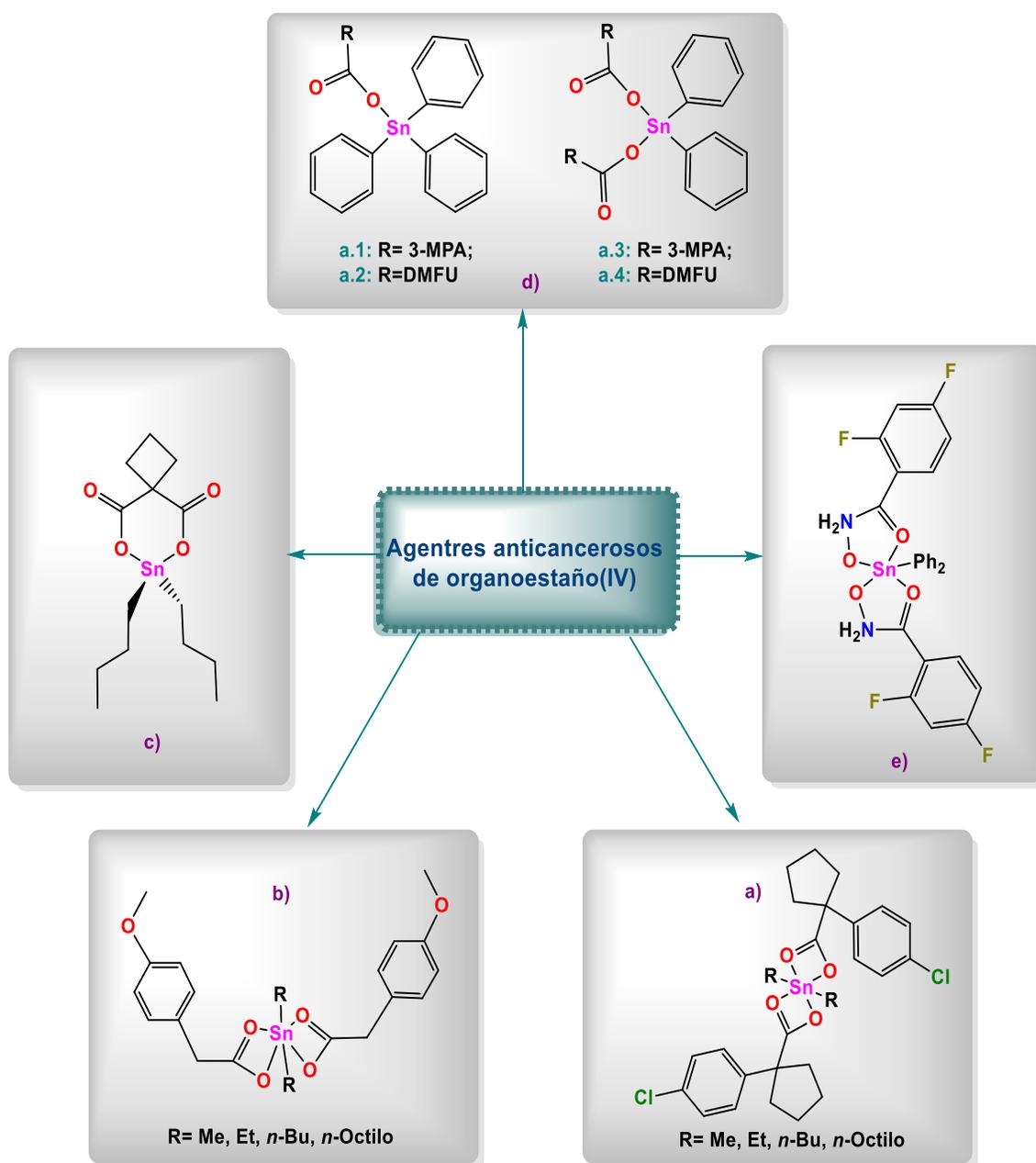


Figura 9. a) Compuestos reportados por Muhammad Kashif. b) Estructura de los compuestos de diorganoestaño(IV) provenientes de bis(carboxilato). c) Compuesto de *n*-butilestaño(IV) análogo del carboplatino. d) Compuestos de tri y difenilestaño(IV) con acetato sintetizados por Younes Ellahioui. e) Compuesto difenil-di (2,4-difluorobenzohidroamato)estaño(IV).

Tabla 1.2. Cl_{50} (μM) de los compuestos descritos por Prashar *et al.* y del *cis*-platino después de 96 h de acción en diferentes líneas celulares de cáncer⁴⁷.

Comp.	HeLa (cérvico-uterino)	K562 (Leucemia mielógena)	PBMC (Células mononucleares de sangre periférica)
a.1*	0.17 ± 0.02	0.075 ± 0.002	>0.2
a.2*	0.15 ± 0.01	0.051 ± 0.004	0.20 ± 0.01
a.3*	0.18 ± 0.05	0.9	>20
a.4*	1.04 ± 0.09	0.53 ± 0.07	1.27 ± 0.08
Cis-platino	4.4 ± 0.3	5.7 ± 0.3	33.6

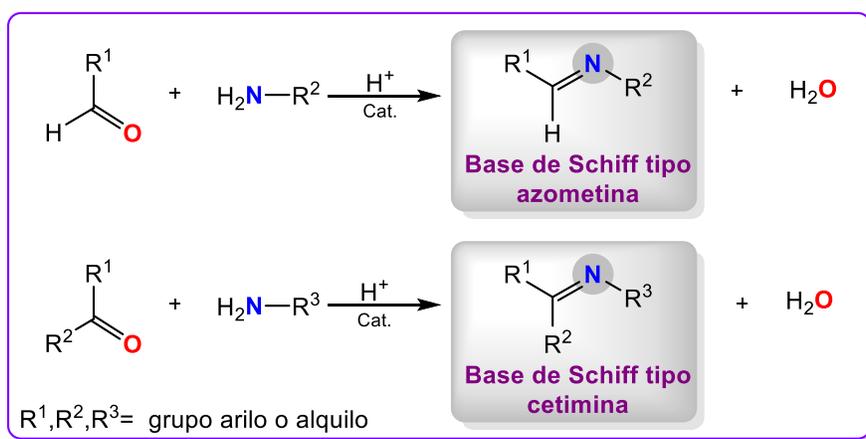
*Ver Figura 9.

Por otro lado, Messori *et al.*⁴⁸ llevaron a cabo la síntesis de dos compuestos bis [(di-*n*-butil-3,6-dioxaheptanoato) estaño] y tri-*n*-butilestaño 3,6,9-trioxodecanoato, atribuyendo a partir de diversos estudios, su actividad antitumoral a la unión que ambos presentaron con el grupo fosfato del ADN. Por su parte, Yunlan Li *et al.* han sintetizado arilhidroxamatos de diorganoestaño(IV), que mostraron una citotoxicidad idéntica o incluso mayor que la del *cis*-platino; siendo un candidato antitumoral atractivo el compuesto difenil-di (2,4-difluorobenzohidroxamato)estaño(IV) (ver Figura 9, inciso e), puesto que exhibe una toxicidad más baja con respecto al derivado de platino, además de mostrar una alta actividad *in vivo* contra el cáncer gástrico, carcinoma nasofaríngeo, entre otros⁴¹

b.1) Ligantes tipo bases de Schiff

Las bases de Schiff son algunos de los compuestos orgánicos más utilizados, ya que se emplean como pigmentos y colorantes, catalizadores, intermedios en la síntesis orgánica y como polímeros estabilizadores y se caracterizan por su estabilidad térmica y buena solubilidad en disolventes comunes⁴⁹. También se ha demostrado que exhiben una amplia gama de actividades biológicas, que incluyen propiedades antifúngicas, antibacterianas⁵⁰, antipalúdicas, anti-inflamatorias, antivirales, antioxidantes y antidepresivas^{10,51-52}.

Las bases de Schiff se forman a partir de una reacción entre una amina primaria y un aldehído o cetona, en condiciones específicas^{51,53-54}. Así, los compuestos derivados de una cetona, poseen la fórmula de cetimina $R_1R_2-C=N-R_3$, mientras que aquellos provenientes de un aldehído presentan una fórmula general de azometina $R_1-CH=N-R_2$ ^{10,55,53} (ver Esquema 1).



Esquema 1. Ruta de síntesis general para la obtención de bases de Schiff tipo azometina y cetimina.

Por otra parte, se ha observado que forman complejos de estaño con una elevada actividad citotóxica¹⁰. Como es el caso de los compuestos desarrollados por Li y su grupo de investigación (ver Figura 10, inciso **a** y **b**)¹⁰, los cuales demostraron capacidad para inhibir el crecimiento de células de leucemia mielógena crónica (K-562).

Otro hecho bastante notable es que las bases de Schiff derivadas de aminas heterocíclicas y aromáticas poseen alta actividad contra líneas celulares de cáncer (HeLa, MCF-7, etc)⁵³, en particular se ha informado que los complejos metálicos de bases de Schiff constituidas por heterocíclicos son agentes antiproliferativos atractivos, debido a su amplia gama de propiedades⁵⁵, pues se sabe que estos compuestos son más activos que sus ligantes libres⁸, factor que a su vez se atribuye a la excelente capacidad quelatante de las bases de Schiff⁵⁵ y a su habilidad de estabilizar diversos estados de oxidación⁴⁹.

Tabla 1. 3. Cl_{50} (μM) de los compuestos descritos por E. Gómez⁵² y del *cis-platino*.

R	U-251	K-562	HCT-15	MDA-MB-231	MCF-7	SKLU-1
OCH₃	0.18±0.022	0.13±0.02	0.90±0.01	0.29±0.01	0.29±0.05	0.27±0.01
OH	0.21±0.005	0.11±0.007	0.86±0.03	0.34±0.07	0.33±0.05	0.33±0.01
CH₃	0.33±0.007	0.15±0.02	0.95±0.08	0.21±0.04	0.76±0.04	0.26±0.02
I	0.41±0.01	0.37±0.02	0.72±0.02	0.42±0.03	0.59±0.03	0.42±0.01
Br	0.15±0.019	0.18±0.01	1.12±0.07	0.36±0.03	0.73±0.04	0.37±0.05
Cl	0.18±0.007	0.184±0.04	1.12±0.12	0.45±0.009	0.71±0.067	0.5±0.05
NO₂	0.49±0.02	0.34±0.01	1.0±0.03	0.44±0.01	0.66±0.08	0.47±0.03
Cis-platino	9.09±0.80	15.20±1.40	13.83±0.70	13.03±1.30	13.03±1.30	7.13±0.20

Teniendo todo lo anterior en cuenta, no resulta sorprendente que los compuestos de organoestaño(IV) derivados de bases de Schiff y constituidos por átomos donadores como: N y O, posean características antioxidantes, antimicrobianas y citotóxicas⁵⁶. De hecho, se han reportado un gran número de estos compuestos con perfiles antitumorales interesantes⁴⁹ tales como los complejos de estaño(IV) derivados de aminoácidos ampliamente estudiados, en este caso se ejemplifica a los derivados de L-DOPA (ver Figura 10, inciso **c**), los cuales presentaron actividad citotóxica frente a las líneas celulares de cáncer humano: U-251 (glioblastoma), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colorrectal), MCF-7 (mama), MDA-MB-231 (mama) y SKLU-1 (pulmón de células no pequeñas). Los resultados indicaron un efecto citotóxico en células tumorales y fueron sustancialmente más citotóxicos que el *cis-platino* (Tabla 1.3)⁵².

Las vitaminas representan una clase importante de fragmentos a considerar en el diseño y la síntesis de ligantes y complejos de estaño(IV) derivados de bases de Schiff; en particular la vitamina B6 (piridoxal, piridoxina y piridoxamina), ya que las células cancerosas tienen una gran demanda de esta vitamina, y podrían lograr la entrada a las células tumorales más fácilmente a través de un transportador de membrana^{8-9, 56}.

El piridoxal es la forma biológicamente activa de la vitamina B6, que actúa como coenzima en varios procesos biosintéticos, metabólicos o reguladores. Por lo tanto, los compuestos de estaño(IV) con piridoxal representan una opción de compuestos bioactivos y agentes anticancerígenos. En esta vertiente, en los

compuestos reportados por E. Gómez⁵⁶ (ver Figura 10, inciso **d**) presentaron una alta actividad citotóxica frente a HCT-15, K-562 y SKLU-1.

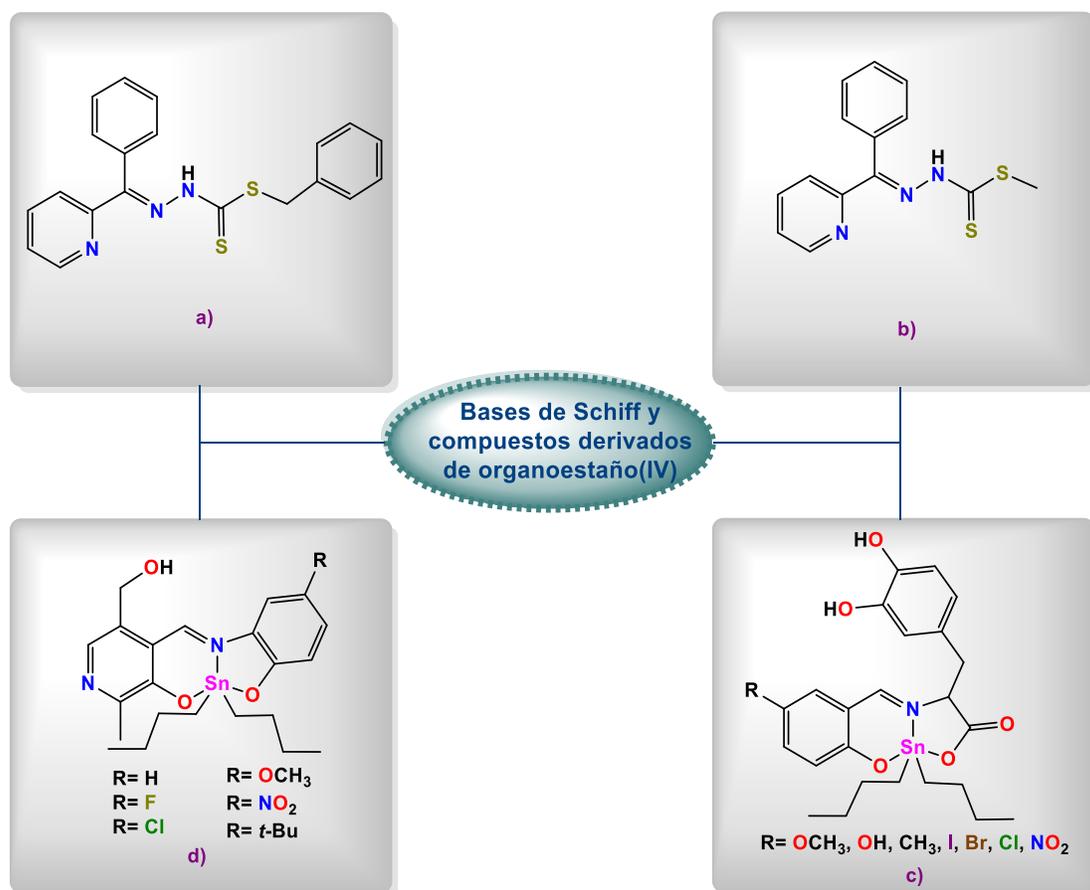


Figura 10. **a)** y **b)** Bases de Schiff reportadas por Li con actividad antiproliferativa frente células de leucemia mielógena crónica. **c)** Compuestos de di-*n*-butilestaño(IV) derivados de L-DOPA. **d)** Compuestos de di-*n*-butilestaño(IV) constituidos por el fragmento piridoxal.

2.4.6 Compuestos multimetálicos de Sn(IV) con potencial actividad antioxidante y antitumoral

De acuerdo con lo descrito en la literatura, se ha analizado que en su mayoría los compuestos de organoestaño(IV) con sustituyentes dibutilo y difenilo, constituidos por ligantes tridentados rígidos, conllevan a la formación de especies monoméricas, tanto en solución como en estado sólido. Por otra parte, se ha informado que los ligantes tridentados que poseen oxígeno, nitrógeno y/o azufre como átomos donadores originan también la formación de especies diméricas⁵⁷, puesto que dichos átomos presentan pares electrónicos libres que fungen como

bases de Lewis, generando asociaciones intermoleculares que podrían formar no solo compuestos diméricos, sino también oligómeros o polímeros²². En el caso del átomo donador oxígeno es muy común que se lleven a cabo arreglos tipo escalera o tipo tambor⁵⁸⁻⁶¹ Este tipo de moléculas con arreglos multimetálicos presentan actividad antioxidante y citotóxica.

- **Actividad antioxidante**

En comparación con los compuestos mencionados en la Sección 2.4.4, las especies diorganoestaño(IV) constituidos por más de un átomo metálico, exhiben concentraciones inhibitorias medias (CI_{50}) más pequeñas, indicando un mayor carácter antioxidante. Por ejemplo, el compuesto de di-*n*-butilestaño(IV) tipo escalera derivado de 4-aminofenol y salialdehído; mostró una mayor actividad de inhibición de la peroxidación lipídica (TBARS) ($CI_{50}= 6.11 \pm 0.32 \mu M$)⁶² que las referencias BHT, α -tocoferol y que los compuestos monoméricos previamente citados.

Por otro lado, el compuesto dinuclear proveniente de 2-piridincarboxaldehído y 2-amino-4-metilfenol (Figura 12, **a**) presentó una concentración inhibitoria media de $CI_{50}=9.24 \pm 1.12 \mu M$ frente al radical DPPH, siendo ésta menor que el ligante libre de dicho compuesto ($CI_{50}=21.10 \pm 2.37 \mu M$)⁶³. De igual manera, los compuestos triméricos reportados por M. Chans *et al.*⁶⁴ (Figura 11, **b**) resultaron más activos en comparación con sus respectivas bases de Schiff, y sus concentraciones inhibitorias medias oscilan entre $CI_{50}=5.83-9.96 \mu M$ en el ensayo del radical DPPH y de $CI_{50}=1.54$ a $2.38 \mu M$ en el bioensayo de TBARS; presentando mayor carácter antioxidante que los compuestos descritos en la Sección 2.4.4.

- **Actividad citotóxica**

Los compuestos de organoestaño(IV) dinucleares derivados de bases de Schiff, , han presentado actividad citotóxica *in vitro*⁴², como es el caso de los compuestos reportados por Farukh Arjmand y colaboradores⁴¹, entre los cuales, uno de los más importantes fue el derivado de bencilestaño(IV) (Figura 12) que mostró una

alta selectividad a las líneas celulares de cáncer HL-60 (leucemia promielocítica aguda) y A549 (pulmón).

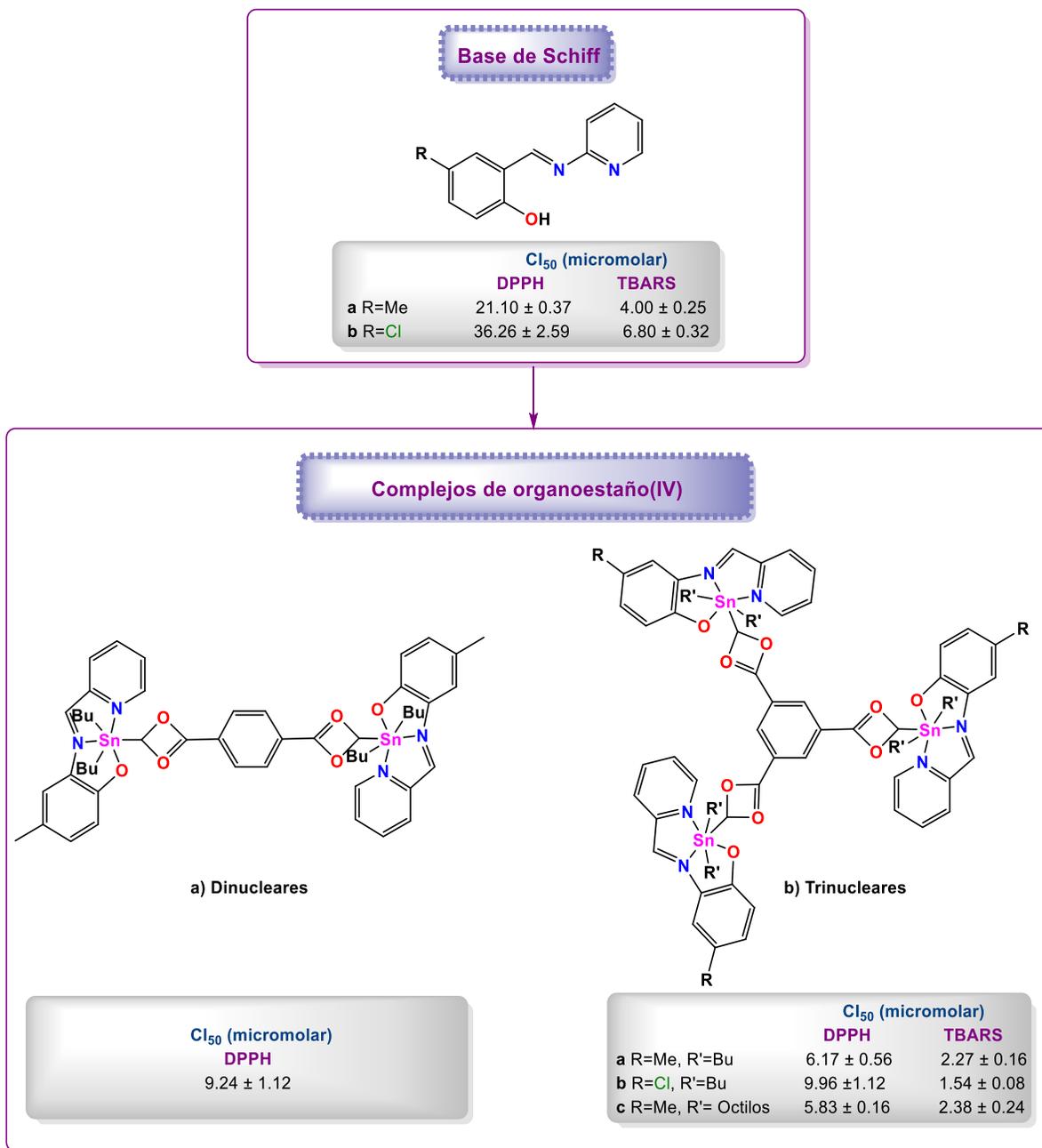


Figura 11. Compuestos di y trinucleares con actividad potencial antioxidante, se reportan las concentraciones inhibitorias medias (Cl₅₀).

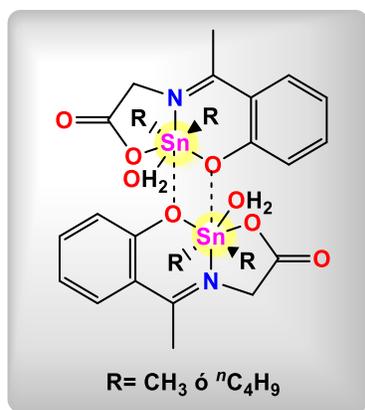


Figura 12. Compuestos reportados por Farukh Arjmand et al. con actividad antitumoral.

2.5 Mecanismo de acción de los compuestos de organoestaño(IV)

El mecanismo de acción de los compuestos de organoestaño involucra diversos procesos bioquímicos, ya que por un lado se tiene que a bajas concentraciones pueden afectar la síntesis de macromoléculas, inhibir la síntesis de ADN y proteínas, o bien, inducir daño en el ADN. En el último de los casos, los compuestos de organoestaño se unen al esqueleto de fosfato de dicho polinucleótido, provocando su contracción y, posteriormente, cambiando su conformación. Es importante recalcar que la capacidad de unión de estos compuestos está en función de su número de coordinación, así como de los fragmentos orgánicos y ligantes unidos al ión metálico^{34,41}.

Por otra parte, a altas concentraciones (1-5 mM) se sabe que los compuestos de organoestaño inducen la apoptosis⁶⁵, luego de que éstos interaccionan con la membrana celular, dando lugar a una alteración en la homeostasis de iones Ca²⁺ que genera un aumento en su concentración citosólica que finalmente conlleva a la apoptosis (muerte celular programada)⁶⁶. Además, el cambio en la homeostasis de Ca²⁺ inhibe la actividad de la ATPasa y, por lo tanto, la síntesis de ATP³⁴. Asimismo, estimula la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), provocando daño oxidativo que también contribuye a la apoptosis, esto como consecuencia de su alta reactividad, pues son capaces de reaccionar con los nucleótidos del ADN y con los lípidos de las membranas celulares, afectando así a los tejidos⁶⁵⁻⁶⁶.

Cabe mencionar que la interacción de los compuestos con la membrana celular se debe a que éstos son altamente lipofílicos, lo cual les brinda la capacidad de penetrar a través de las membranas biológicas y dirigirse a la membrana celular. Por tal razón, en el diseño de agentes anticancerosos de organoestaño (IV) debe tenerse un balance entre hidrofilia-lipofilia con el fin de optimizar su eficiencia, puesto que estas propiedades tendrán impacto significativo en el perfil farmacológico de los mismos^{26,66}.

2.6 Métodos generales de síntesis de compuestos de organoestaño(IV) derivados de bases de Schiff

Se han reportado diversas rutas sintéticas para la obtención de compuestos de organoestaño(IV) derivados de bases de Schiff, generalmente consisten en reacciones de sustitución a partir de halogenuros u óxidos de organoestaño y bases de Schiff. Los halogenuros de organoestaño(IV) son altamente hidrolizables y al emplearse como materia de partida suelen utilizarse disolventes orgánicos anhidros como: *n*-hexano, benceno, acetona, metanol, etanol o 1,4-dioxano^{22,49,67} (Figura 13, inciso **a**).

Entre los métodos de síntesis con halogenuros de organoestaño(IV) se encuentran: el uso de la sal sódica de la base de Schiff y mediante la desprotonación con trietilamina (o alguna otra base). En el primero de ellos, se adiciona a una solución de metanol-etanol del halogenuro de organoestaño(IV) una solución sódica de la base de Schiff preparada *in situ* con metóxido de sodio en atmosfera de nitrógeno (Figura 13, inciso **b.1** y **b.2**). Por su parte, la desprotonación con trietilamina se realiza a reflujo y el ácido clorhídrico producido durante la reacción es eliminado en forma de clorhidrato de trietilamina (Figura 13, inciso **c**).

Al emplearse óxidos de di- o triorganoestaño(IV) suele utilizarse tolueno o benceno como disolventes, además, se emplean algunos métodos para eliminar el agua que se forma como subproducto (Figura 13, inciso **d**), como son agentes desecantes ($MgSO_4$, Na_2SO_4 o tamices moleculares) y trampas (Dean-Stark)⁵⁵.

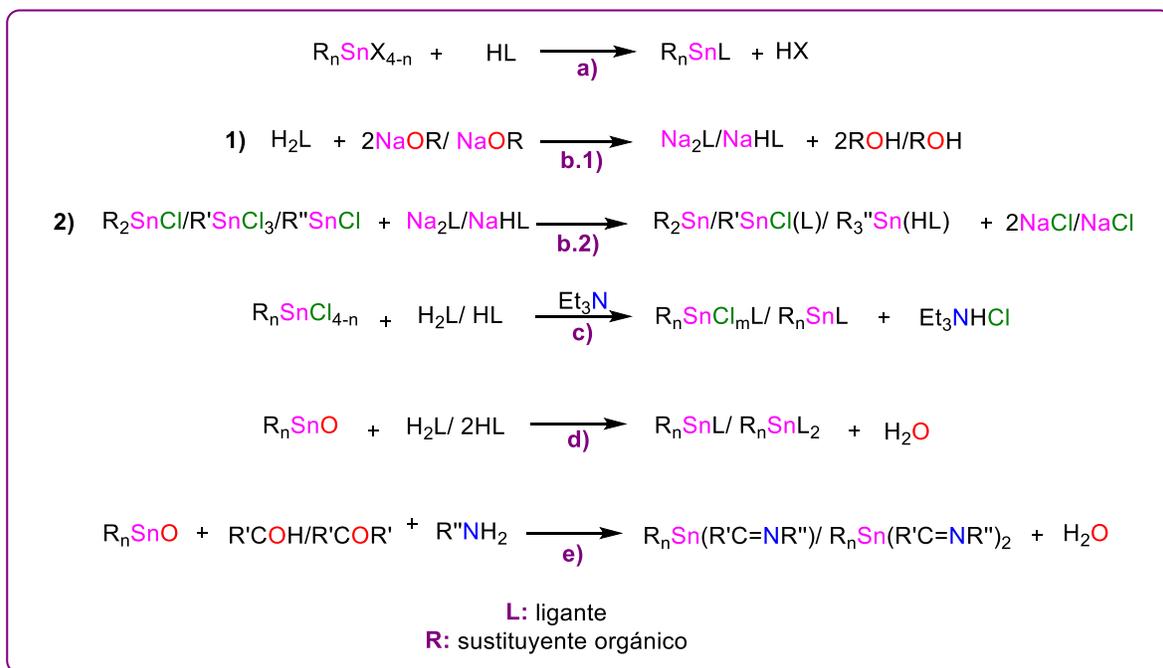


Figura 13. Esquema general de reacción para la síntesis de compuestos de organoestaño con bases de Schiff a partir de: **a)** halogenuros de organoestaño, **b.1** y **b.2)** la sal sódica de la base de Schiff, **c)** desprotonación con trietilamina, **d)** óxidos de organoestaño y **e)** mediante la estrategia de síntesis multicomponente.

Finalmente, la estrategia de síntesis multicomponente es muy eficiente en la obtención de aductos de organoestaño(IV) derivados de bases de Schiff (Figura 13, inciso **e**), pues permite generar el producto con un mayor rendimiento con respecto a la síntesis en dos pasos. En este tipo de síntesis se lleva a cabo la adición secuencial de cantidades equimolares de la amina primaria, el compuesto carbonílico (aldehído o cetona) y el óxido de organoestaño (IV)⁴⁹.

2.7 Estrategias para el diseño molecular

El diseño y modificación estructural de un compuesto prototipo tiene por objetivo potenciar su actividad farmacológica principal, a fin de disponer de fármacos más selectivos y menos tóxicos, sin problemas de formulación farmacéutica debidos a una solubilidad o estabilidad inadecuada; así como, reducir efectos secundarios. Existen diferentes enfoques y criterios para optimizar la acción de un fármaco prototipo y establecer relaciones entre su estructura y su actividad biológica; entre los criterios más utilizados (y el abordado en el presente trabajo), se tienen los reemplazos isostéricos y bioisotéricos.

De igual manera, es posible establecer ecuaciones que relacionen la respuesta biológica con parámetros de la estructura de una serie de compuestos análogos en función de ciertos factores fisicoquímicos (solubilidad, lipofilicidad, parámetros electrónicos y estéricos). Estos métodos de análisis se denominan QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationships*).

2.7.1 Isosterismo y bioisosterismo como una estrategia de optimización de principios activos

En 1919 el estadounidense Langmuir introdujo el primer concepto de isosterismo, proponiendo que aquellas moléculas o especies isoelectrónicas, constituidas por el mismo número de átomos poseían propiedades físicas sorprendentemente similares, tales como punto de fusión y ebullición, densidad, masa molecular, volumen, entre otras; denominándoles isósteros. Algunos ejemplos de compuestos isostéricos se muestran en la Tabla 2^{11-12,68}. Asimismo, Langmuir identificó 21 grupos de isósteros, algunos de los cuales se muestran en la Tabla 2.1¹¹.

Tabla 2. Ejemplo de especies isostéricas.

Propiedad*	N ₂	CO	N ₂ O	CO ₂
Temperatura crítica	-127	-122	35.4	31.9
Presión atmosférica crítica	33	35	75	77
Densidad	0.796	0.793	0.856	0.858
Viscosidad	166x10 ⁻⁶	163x10 ⁻⁶	148x10 ⁻⁶	148x10 ⁻⁶
Susceptibilidad magnética	-	-	0.12x10 ⁻⁶	0.12x10 ⁻⁶

*Las unidades para cada propiedad son las mismas en el caso de cada compuesto químico, resaltándose que el valor de éstas son bastantes similares para las especies isostéricas.

En 1925 se tuvo una aportación al concepto de isosterismo con ley de desplazamiento de hidruro de Grimm, la cual establece que los átomos que se encuentran cuatro posiciones antes de un gas inerte en la tabla periódica cambian sus propiedades al unirse a un átomo de hidrógeno, confiriéndoles un comportamiento similar al átomo que les sucede en la tabla periódica; por lo que se les denominó “pseudoátomos”¹¹⁻¹². Considerando la Tabla 2.2, el flúor es

isómero de la especie OH y éstos a su vez son isómeros de NH₂, de igual manera, estas especies son isoelectrónicas.

La aplicación generalizada del concepto de isosterismo para modificar la actividad biológica ha dado lugar al término bioisosterismo que de acuerdo con Harris L. Friedman se emplea para los compuestos que poseen volúmenes moleculares y distribuciones electrónicas similares y, que presentan un mismo tipo de actividad biológica. Así, el bioisosterismo considera la relación estructura-actividad de los compuestos. Cabe mencionar que el bioisosterismo se clasifica en clásico y no clásico. El primero de éstos se divide en átomos o grupos monovalentes; divalentes, trivalentes, tetrasustituidos y equivalentes de anillo. Por su parte, el bioisosterismo no clásico consiste en anillos versus estructuras no cíclicas y grupos intercambiables; en este caso, los compuestos generan respuestas bioquímicas o farmacológicas agonistas o antagonistas cualitativamente similares a nivel molecular¹¹⁻¹².

Tabla 2.1. Grupos de isostéros identificados por Langmuir.

Grupos	Isostéros
1	H ⁻ , He, Li ⁺
2	O ²⁻ , F ⁻ , Ne, Na ⁺ , Mg ²⁺ , Al ³⁺
3	S ²⁻ , Cl ⁻ , K ⁺ , Ca ²⁺
4	Cu ²⁺ , Zn ²⁺
↓	↓
8	N ₂ , CO, CN ⁻
9	CH ₄ , NH ₄ ⁺
10	CO ₂ , N ₂ O, N ₃ ⁻ , CNO ⁻
↓	↓
20	MnO ₄ ⁻ , CrO ₄ ²⁻
21	SeO ₄ ²⁻ , AsO ₄ ³⁻

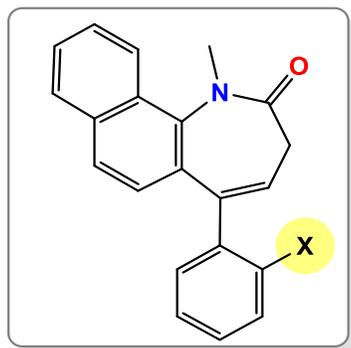
Tabla 2.2. Ley de desplazamiento de hidruro de Grimm.

C	N	O	F	Ne	Na
	CH	NH	OH	FH	-
		CH ₂	NH ₂	OH ₂	FH ₂ ⁺
			CH ₃	NH ₃	OH ₃ ⁺
				CH ₄	NH ₄ ⁺

Para ilustrar un ejemplo del bioisosterismo se muestra un par de compuestos derivados de diazepinas fusionadas con naftilo, en los que se llevó a cabo un reemplazo bioisostérico clásico monovalente, reemplazando el átomo de hidrógeno por flúor en la posición *orto* del fenilo (Figura 14, inciso **a**), teniéndose que éste resultó favorable, pues los compuestos fluorados presentaron una mayor afinidad de unión al receptor¹¹. Por otro lado, para ejemplificar el bioisosterismo no clásico se muestran una serie de compuestos análogos a N,N-di-*n*-propildopamina (DPDA), en los cuales se reemplazo el grupo hidroxilo de la molécula por un grupo diferente con el propósito de evaluar su afinidad al receptor D₂ en membranas estreatales de rata (Figura 14, inciso **b**).

De esta manera, los conceptos de isosterismo y bioisosterismo se han aplicado con el propósito de mejorar las propiedades de una molécula y desarrollar fármacos clínicamente útiles. Además, han facilitado la modificación de fármacos ya existentes disminuyendo sus efectos secundarios¹¹⁻¹³. Dado lo anterior, su aplicación ha resultado atractiva en el diseño de metalofármacos, siendo de gran importancia en la síntesis de compuestos de organoestaño(IV) biológicamente activos.

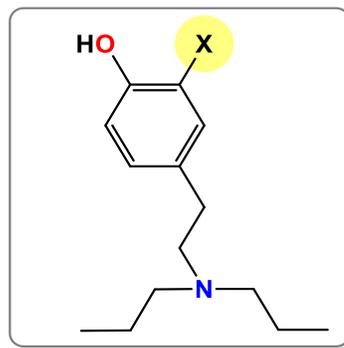
Bioisosterismo clásico



a)

X	IC ₅₀ (nM)
H	1000
F	260

Bioisosterismo no clásico



b)

X	pCl ₅₀
OH (DPDA)	7.65
NHCHO	6.94
NHCOCH ₃	5.10
NHCONH ₂	5.15

Figura 14. a) Compuestos derivados de diazepinas fusionadas con naftilo. En la tabla se muestra que el compuesto fluorado es más activo. **b)** Compuestos análogos a *N,N*-di-*n*-propildopamina (DPDA), en la tabla se muestra el logaritmo de la concentración requerida para producir 50% de inhibición en membranas estriales de rata (pCl₅₀).

3. JUSTIFICACIÓN

La química del estaño es de interés por la gran diversidad de compuestos conformados por diferentes geometrías, números de coordinación y sustituyentes; y por su potencial actividad biológica dentro de los cuales se encuentran los compuestos de organoestaño(IV). Dichos compuestos han resultado ser agentes antineoplásicos y antioxidantes destacables, siendo aquellos constituidos por di-*n*-butil los más potentes comparados con otros fragmentos orgánicos. En este contexto, también es apreciable la influencia del ligante en la actividad biológica que exhibe el compuesto de organoestaño, ya que se ha descrito que ésta se potencia con la introducción de ligantes biológicamente activos, como son las bases de Schiff. Asimismo, se ha estudiado que las bases de Schiff derivadas de aminas heterocíclicas y aromáticas poseen alta actividad contra líneas celulares de cáncer⁵³, incrementándose con la presencia de salicilaldehído, el cual es sobresaliente en el mecanismo de acción al escindir el ADN⁴⁹. En cuanto a los heterocíclicos, se ha encontrado que los anillos piridinicos contribuyen al aumento de la actividad antimicrobiana³³ y antioxidante.

Lo antes mencionado impulsa la síntesis y la evaluación principalmente del carácter antioxidante y citotóxico de nuevos compuestos de di-*n*-butilestaño(IV); utilizando como estrategias en el diseño molecular y síntesis el bioisosterismo y la hibridación molecular por combinación de diferentes sustancias bioactivas como lo son las bases de Schiff, derivadas de salicilaldehído e hidroxipiridina, para obtener compuestos con eficacia mejorada

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Con base en lo previamente descrito, el presente trabajo tiene como objetivo realizar la síntesis, caracterización y evaluación de la actividad biológica de compuestos de di-*n*-butilestano(IV) derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina y 3-amino-2-hidroxipiridina con 5-R-salicialdehído; empleando sustituyentes electroattractores y electrodonadores en la posición cinco de dicho aldehído.

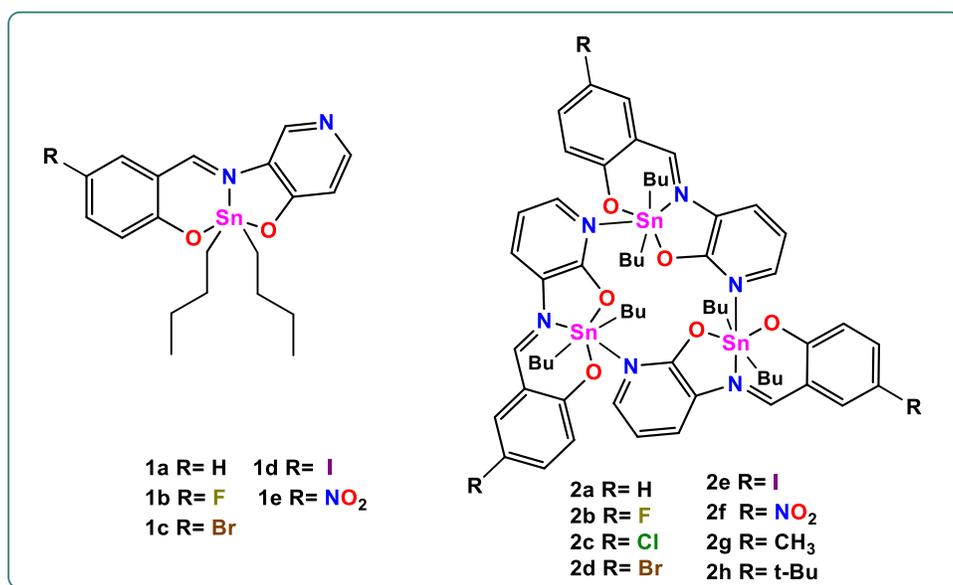


Figura 15. Compuestos de di-*n*-butilestano(IV) **1a-e** derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina y compuestos **2a-h** provenientes de 3-amino-2-hidroxipiridina.

4.2 Objetivos particulares

- i) Mediante una estrategia de síntesis multicomponente obtener los compuestos propuestos en la Figura 15.
- ii) Realizar la caracterización de los compuestos sintetizados a través de espectroscopia electrónica (UV-Visible) e infrarroja, espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear de ¹H, ¹³C y ¹¹⁹Sn. Además, en caso de la obtención de cristales adecuados, realizar su estudio por difracción de rayos-X de monocristal.

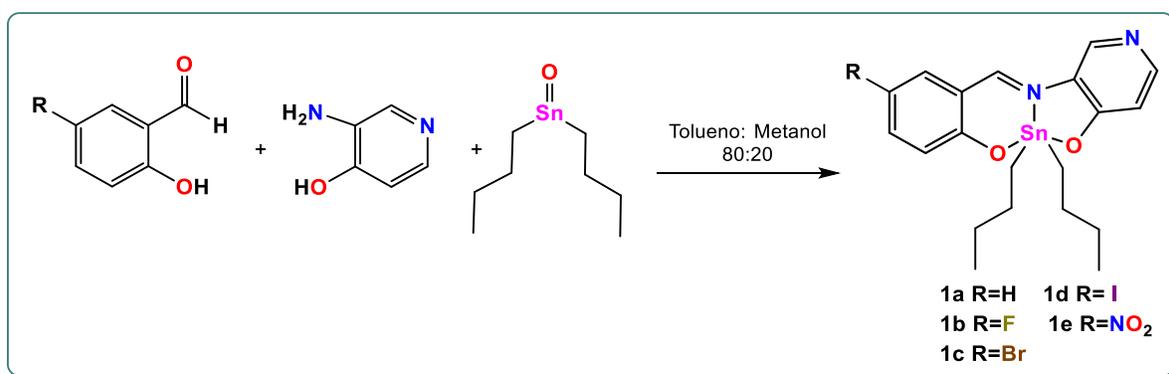
- iii)* Determinar la conductividad molar de los compuestos sintetizados.
- iv)* Evaluar la toxicidad de los compuestos de di-*n*-butilestano(IV) a través del modelo de *Artemia salina* y calcular su concentración letal media (CL₅₀).
- v)* Efectuar pruebas de citotoxicidad en las siguientes líneas celulares de cáncer humano: U-251 (glioblastoma), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), SKLU-1 (pulmón) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos).
- vi)* Evaluar la actividad antioxidante de los derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina y 3-amino-2-hidroxipiridina mediante el ensayo de especies reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) y a través de su capacidad atrapadora del radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH). Asimismo, al observar capacidad antioxidante determinar la concentración inhibitoria media (CI₅₀) de los compuestos en cada modelo.
- vii)* Establecer la relación de la actividad biológica con los reemplazos isostéricos (entre los halógenos: F, Cl, Br y I) y bioisostéricos (H-F y I-CH₃).
- viii)* Estudiar la existencia de una correlación estructura-actividad citotóxica cuantitativa (2D-QSAR) de los compuestos empleando modelos lineales y no lineales.
- ix)* Comparar la influencia de la presencia de más de un átomo de estaño en la estructura química de los compuestos de diorganoestaño(IV) con cuanto a la toxicidad y carácter antioxidante que éstos podrían exhibir.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Compuestos de diorgananoestaño(IV) derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina

5.1.1 Síntesis de los complejos

La síntesis de los compuestos **1a-e** se llevó a cabo mediante una reacción multicomponente. Para lo cual, se hizo reaccionar el 5-R-salicilaldehído sustituido correspondiente, 3-amino-4-hidroxipiridina y óxido de di-*n*-butilestaño(IV); en relación estequiométrica 1:1:1 (Esquema 2). Cabe mencionar que la formación de la base de Schiff ocurre *in situ*, fungiendo como catalizador el átomo de estaño al ser un ácido de Lewis. La reacción procede con rendimientos del 72 al 96%, formando sólidos amorfos de color anaranjado (Tabla 3). Todos los compuestos fueron solubles en disolventes orgánicos clorados apróticos polares y no polares.



Esquema 2. Ruta de síntesis en un solo paso para la obtención de los compuestos **1a-e**.

Tabla 3. Propiedades físicas y apariencia de los compuestos **1a-e**.

Compuesto	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)	Apariencia
1a (H)	91.2	88-90	Sólido amorfo anaranjado
1b (F)	92.0	90-93	Sólido amorfo anaranjado
1c (Br)	96.2	138-140	Sólido amorfo anaranjado
1d (I)	72.7	132-135	Sólido amorfo anaranjado
1e (NO ₂)	89.4	88-90	Sólido amorfo anaranjado

5.1.2 Determinación de la conductividad molar

La conductividad molar se determinó utilizando metanol grado HPLC como disolvente. Los resultados obtenidos muestran que la naturaleza de los compuestos de diorganoestaño(IV) derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina es no electrolítica, esto de acuerdo con la referencia, el compuesto iónico yoduro de tetrabutilaminio, cuya conductividad molar es de $88 \mu\text{S cm}^{-1}$, por lo tanto, aquellos compuestos que posean una conductividad mayor o igual al valor antes mencionado, tendrán un comportamiento electrolítico en disolución⁶⁹. En este contexto, los compuestos **1a-e** mostraron conductividades molares de $14.2\text{-}33.3 \mu\text{S cm}^{-1}$ (ver Tabla 4).

Tabla 4. Conductividad molar de los compuestos **1a-e** determinada en metanol y a temperatura ambiente.

Compuesto	1a (H)	1b (F)	1c (Br)	1d (I)	1e (NO ₂)	[(n- C ₄ H ₉) ₄ N]Cl*	BaCl ₂	Metanol
Conductividad ($\mu\text{S cm}^{-1}$)	20.4	14.2	24.0	28.0	33.3	95.2	111.8	1.5×10^{-9}

*Determinada en nitrometano

6.1.3 Caracterización por espectroscopia electrónica (UV-Visible)

Los espectros electrónicos de los compuestos **1a-e** se obtuvieron en metanol grado HPLC, en éstos es posible observar cuatro transiciones electrónicas. La primera de ellas comprendida a una longitud de onda de 223-232 nm se asigna a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ aromáticas. Mientras que a una longitud de onda de y 292-297 nm se observó una banda debida a las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ del enlace imíno (C=N). Asimismo, se tiene la presencia de una banda en 413-441 nm como consecuencia de las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ de los electrones que conforman dicho enlace⁷⁰⁻⁷². El Gráfico 1 representa los espectros electrónicos para los compuestos derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina.

Como consecuencia de la estructura química de los compuestos presentados, la cual está conformada por un enlace covalente coordinado $N \rightarrow Sn$, se observa una banda de transferencia de carga $p\pi \rightarrow d\pi$ alrededor de 332-345 nm, debida a la transición de los electrones del nitrógeno que yacen en el orbital $2p$ hacia el orbital $5d$ vacantes del metal (banda de transferencia de carga ligante-metal) ⁷⁰⁻⁷².

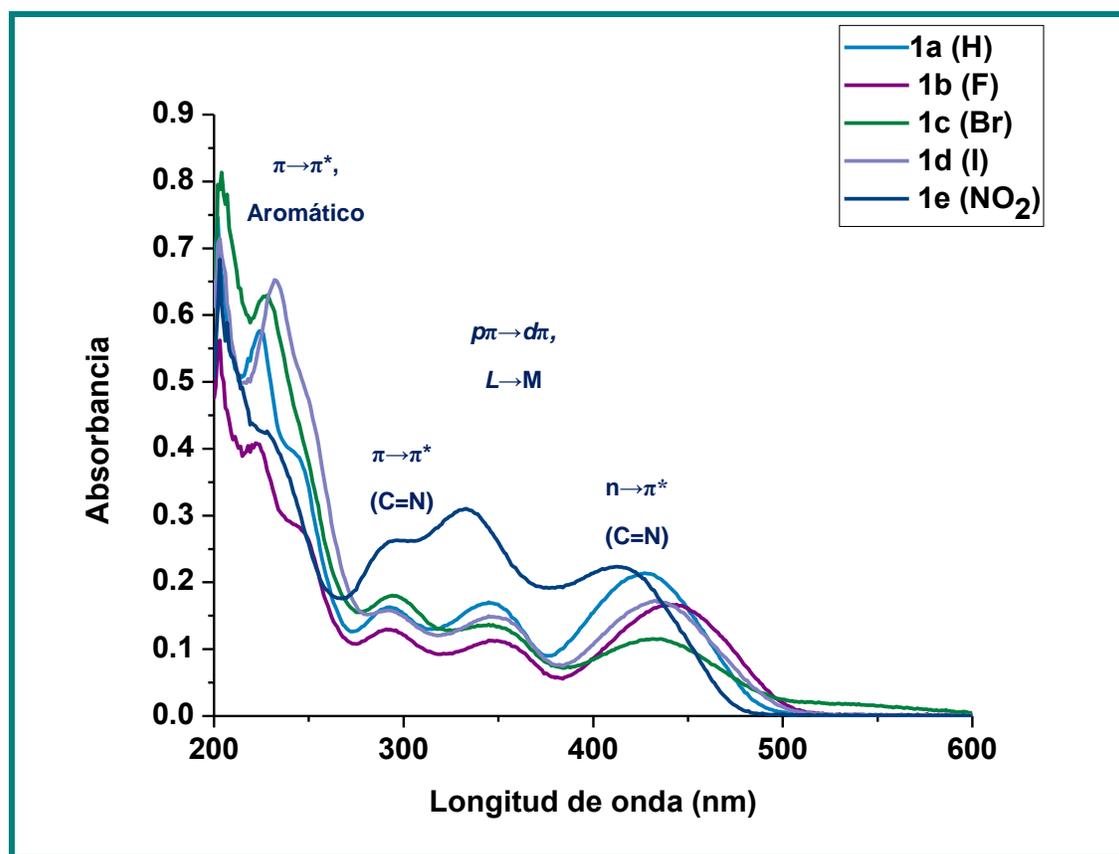


Gráfico 1. Espectros electrónicos de los compuestos de organoestaño(IV) **1a-e** obtenidos en metanol.

En la Tabla 5 se resumen las transiciones electrónicas observadas en los espectros electrónicos de los compuestos **1a-e**, además, se indican los coeficientes de absorptividad molar para éstas. Cabe mencionar que no se encontró alguna correlación entre el coeficiente de absorptividad molar y el sustituyente.

Tabla 5. Transiciones electrónicas de los espectros electrónicos de los compuestos **1a-e**, [nm ($\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$)].

Compuesto	TRANSICIONES ELECTRÓNICAS OBSERVADAS			
	$\pi \rightarrow \pi^*$,	$\pi \rightarrow \pi^*$,	$p\pi \rightarrow d\pi$,	$n \rightarrow \pi^*$,
	<i>Aromático</i>	<i>C=N</i>	<i>Ligante-metal</i>	<i>C=N</i>
1a(H)	224 (46661)	292 (13553)	345 (14109)	427 (17720)
1b(F)	223 (28930)	292 (10225)	345 (9308)	441 (14135)
1c(Br)	227 (37979)	294 (10832)	345 (8125)	432 (7028)
1d(I)	232 (50445)	292 (12372)	345 (11587)	432 (13617)
1e(NO₂)	228 (22279)	297 (14250)	332 (17018)	413 (11482)

5.1.4 Caracterización por espectroscopia infrarroja

Los espectros de infrarrojo de los compuestos **1a-e** se obtuvieron mediante la técnica de ATR (Reflexión Total Atenuada). Algunas de las bandas más significativas de éstos se enlistan en la Tabla 6. En los espectros se muestra el sobretono correspondiente al estiramiento C-H de los anillos aromáticos, el cual aparece alrededor de 3062-3044 cm^{-1} . También, es posible observar las bandas atribuidas a la vibración simétrica $\nu_s(\text{C-H})$ y asimétrica $\nu_{as}(\text{C-H})$ del enlace C-H que constituye a los metilos y metilenos en la región de 2956 a 2853 cm^{-1} ; esto confirma la presencia de los grupos butilo unidos al átomo de estaño.

La banda en 1605-1597 cm^{-1} , brinda evidencia de la formación del enlace imínico *in situ*, mientras que la banda que se encuentra en 1243-1237 cm^{-1} se atribuye a la vibración del enlace $\text{C}_{\text{aromático}}\text{-O}$. Asimismo, la ausencia de la banda ancha característica de la formación de puentes de hidrógeno $\nu(\text{O-H})$ en 3650-3200 cm^{-1} y debida a la existencia del enlace O-H; denota la desprotonación de los grupos hidroxilos.

Por otro lado, esta técnica espectroscópica permitió comprobar la coordinación de la base de Schiff al átomo de estaño, ya que se observan las bandas pertenecientes a las vibraciones Sn-O, Sn-C (simétrica y asimétrica, en algunos casos) y N→Sn en 584-582, 540-532, 529-505 y 439-433 cm⁻¹; respectivamente⁴⁹.

Finalmente, se corroboró la presencia de los sustituyentes ubicados en la posición 5 del anillo bencénico, teniéndose dos vibraciones $\nu_s(\text{N}=\text{O})$, 1321 cm⁻¹ y $\nu_{as}(\text{N}=\text{O})$, 1545 cm⁻¹ en el caso del compuesto **1e** conformado por el sustituyente -NO₂. En la Figura 16 aparece el espectro de infrarrojo del compuesto antes mencionado.

Tabla 6. Bandas principales observadas en los espectros de infrarrojo de los compuestos **1a-e**.

Compuesto	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{Sn}-\text{O})$	$\nu_{as}(\text{Sn}-\text{C})$	$\nu_s(\text{Sn}-\text{C})$	$\nu(\text{N} \rightarrow \text{Sn})$	C-X
1a (H)	1605	582	538	512	433	-
1b (F)	1600	588	532	509	436	1140
1c (Br)	1602	585	-	529	439	1047
1d (I)	1597	584	-	527	436	1048
1e (NO ₂)	1603	584	540	505	436	-

Donde X: F, Cl, Br, I.

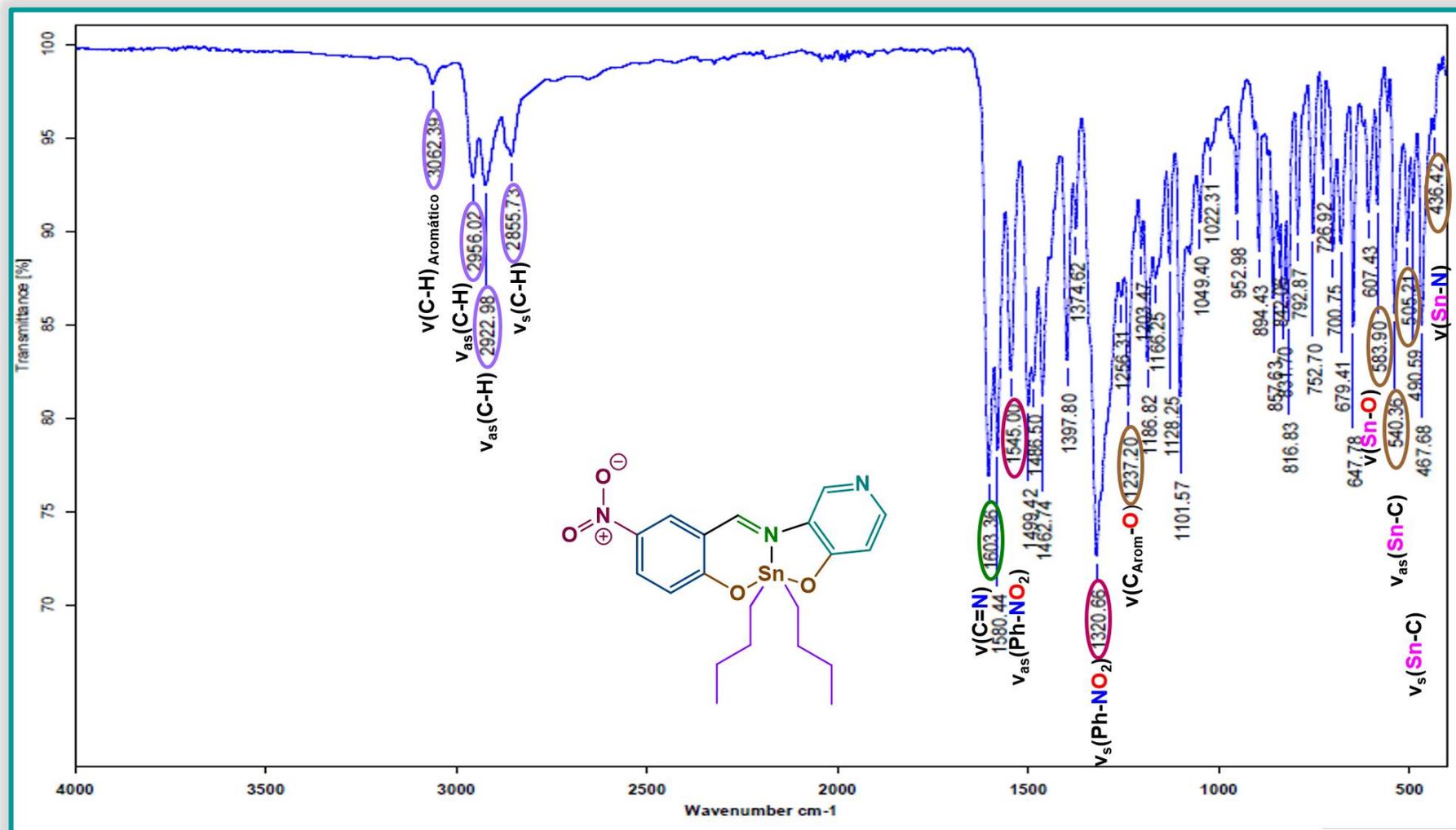


Figura 16. Espectro de infrarrojo del compuesto 1e.

5.1.5 Difracción de rayos-X de monocristal

Para el compuesto **1e** (NO_2) se obtuvieron cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos-X de monocristal, en una mezcla de cloroformo-hexano. Dicho compuesto presentó una estructura molecular dimérica en la unidad cristalográfica asimétrica, donde ambos átomos de estaño exhibieron una geometría octaédrica distorsionada. La fórmula mínima determinada propone la cristalización del compuesto con una molécula del disolvente clorado empleado (Figura 17). La información cristalográfica se muestra en la Tabla 7.

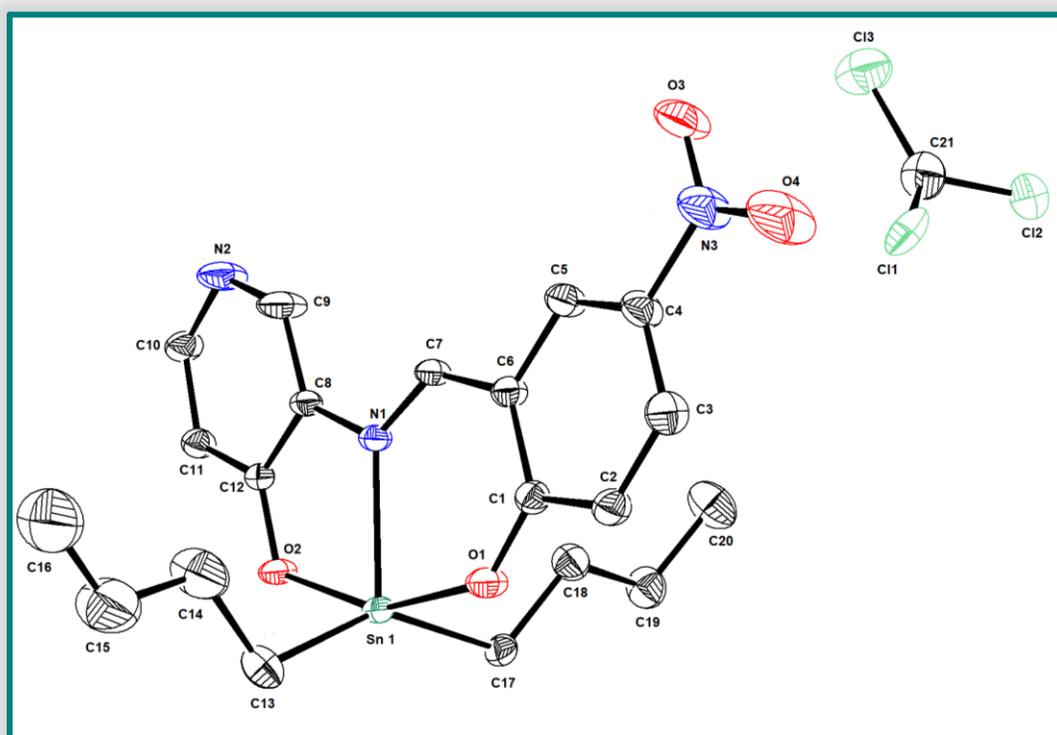


Figura 17. Rayos X obtenidos para el compuesto **1e**.

De acuerdo con los resultados, el ligante tipo base de Schiff actúa como agente quelatante tridentado a través de los oxígenos del anillo bencénico y piridínico, así como, mediante el nitrógeno imínico. Éste último da lugar a la formación de un enlace de coordinación transanular con el átomo de estaño, con lo que se tiene la formación de un heterociclo fusionado por dos anillos uno cinco y otro de seis miembros. De esta manera, en las posiciones axiales del octaedro distorsionado se encuentran los dos átomos de oxígeno y forman un ángulo de $157.37(9)^\circ$,

mientras que el nitrógeno imínico, los grupos butilo y el átomo de oxígeno de la otra molécula organometálica, se ubican en las posiciones ecuatoriales.

La interacción intermolecular que genera una especie dimérica en estado sólido, ocurre mediante la formación de un anillo de cuatro miembros ($\text{Sn}_2\text{-O}_2$) entre Sn(1) y O(2) con una distancia de 2.715 Å (Figura 18), por lo tanto dicha interacción es de naturaleza covalente coordinada, ya que es mayor a la suma de los radios covalentes de los átomos de estaño y oxígeno (2.10 Å) y menor a la suma de sus radios de Van der Waals (3.68 Å)⁷³. La distancia de este enlace es menor al reportado para compuestos de di-*n*-butilestano(IV) derivados de 2-amino-3-hidroxipiridina y 2-hidroxi-1-naftaaldehído (2.729 Å)⁷³ y *o*-aminofenol con salicialdehído (~2.830 Å)⁵⁷. Por su parte, el ángulo de torsión de Sn-O...Sn-O fue de cero grados, evidenciando coplanaridad.

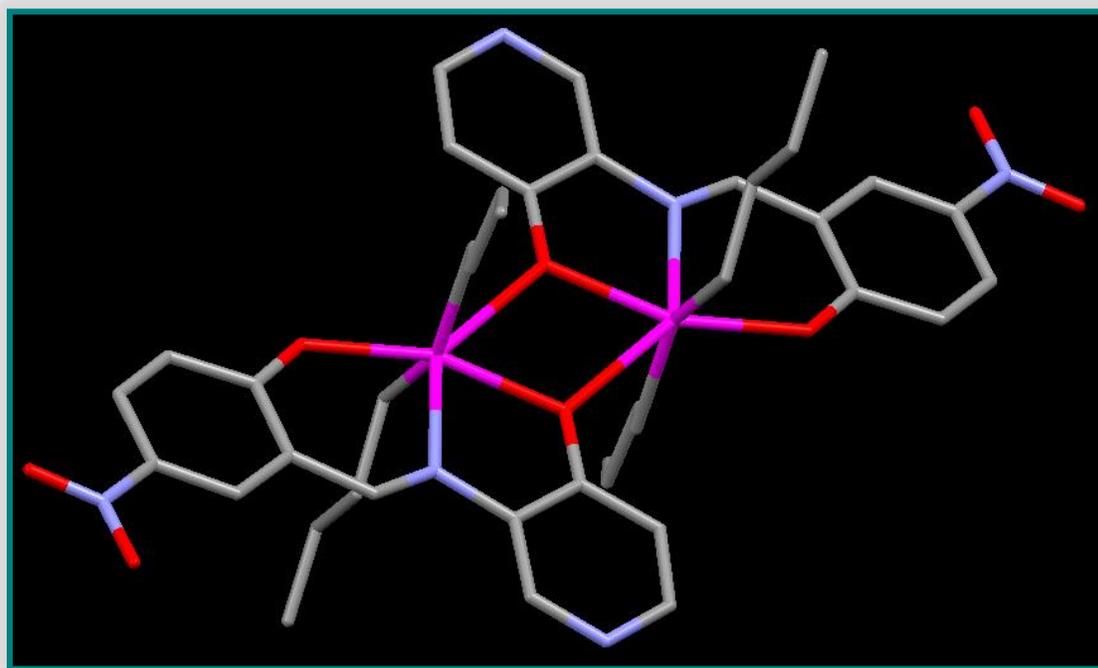


Figura 18. Perspectiva molecular de la especie dimérica de **1e** formada en estado sólido.

Los ángulos que forman del plano ecuatorial son N(1)-Sn(1)-C(13), N(1)-Sn(1)-C(17), O(1)-Sn(1)-C(13) y O(1)-Sn(1)-C(17) con valores de 106.8°(1), 105.4°(1), 87.5°(2) y 96.6°(1); respectivamente. Por su parte, el ángulo de enlace C(13)-Sn(1)-C(17) fue de 147.0(2)°.

Tabla 7. Datos cristalográficos del compuesto **1e**.

Datos del compuesto	
Fórmula	C ₄₁ H ₄₉ Cl ₃ N ₆ O ₈ Sn ₂
Temperatura (K)	150(2) K
Masa molecular (g/mol)	1097.59
Tamaño (mm³)	0.460 x 0.271 x 0.126
Datos del cristal	
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	P2/c
Parámetros de la celda	
a (Å)	13.0523(5)
b (Å)	8.8810(4)
c (Å)	19.3602(9)
α (°)	90
β (°)	97.170(3)
γ (°)	90
Volumen (Å³)	2226.64(17)
Z	2
Densidad (mg/ m³)	1.637
Datos de colección	
Núm. de reflex. colectadas	21971
Núm. de reflex.independientes (R_{int})	4099
Datos	4099
Núm. de parámetros	278
Refinamiento	
GOOF	1.096
Índices finales R [$I > 2\sigma(I)$] (R₁/wR₂)	0.0395 (0.0641)
Índices finales (todos los datos) (R₁/wR₂)	0.0603 (0.0707)

En cuanto a las distancias de enlace Sn(1)-O(1) y Sn(1)-N(1), exhibieron valores de 2.178(3) y 2.220(3) Å. Éste último, fue mayor que la suma de los radios covalentes (2.10 Å) y menor que la suma de los radios de Van der Waals (3.75 Å), por lo tanto, se trata de un enlace covalente coordinado. Al comparar dichas magnitudes de enlace con compuestos de dimetilestano(IV) derivados de 2-[(2-hidroxifenil)imino]metil]fenol se encontró que eran mayores⁷⁴ y menores a las distancias encontradas para compuestos derivados de N-(3-hidroxipiridin-2-il)-3,5-diclorosalicilidenimina⁷⁵. En las Tablas 8 y 9 se resumen los valores de las distancias de enlace del compuesto **1e**, así como sus ángulos.

Tabla 8. Distancias de enlace seleccionadas para la estructura molecular **1e**.

Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Sn(1)-N(1)	2.220(3)	C(7)- N(1)	1.296(5)
Sn(1)-C(13)	2.114(4)	C(6)-C(1)	1.434(5)
Sn(1)-C(17)	2.117(4)	C(1)-O(1)	1.294(4)
Sn(1)-O(1)	2.178(3)	C(9)-N(2)	1.335 6)
Sn(1)-O(2)	2.141(3)	C(8)-C(12)	1.400(5)
C(8)-N(1)	1.420(5)		

Tabla 9. Ángulos de enlace seleccionados para la estructura molecular **1e**.

Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)
C(13)-Sn(1)-C(17)	147.0(2)	N(1)-Sn(1)-O(1)	81.4(1)
O(1)-Sn(1)- C(13)	87.5(2)	N(1)-Sn(1)-O(2)	76.0(1)
O(2)-Sn(1)-C(17)	97.9(2)	C(6)-C(7)-N(1)	128.3(4)
O(1)-Sn(1)-C(17)	96.6(1)	C(1)-C(6)-C(7)	125.0(4)
O(1)-Sn(1)-C(1)	134.8(3)	C(8)-C(7)-N(1)	120.2(3)
O(2)-Sn(1)-O(1)	157.4(1)	C(12)-O(2)-Sn(1)	116.4(2)
N(1)-Sn(1)-C(13)	106.8(1)	C(7)-N(1)-Sn(1)	128.0(3)
N(1)-Sn(1)-C(17)	105.4(1)		

5.1.6 Espectrometría de masas (DART)

Los espectros de masas de los compuestos **1a-e** fueron obtenidos mediante la técnica de Ionización de Análisis Directo en Tiempo Real (DART), cuyo mecanismo de ionización depende de la naturaleza del gas portador empleado. En este caso, se utilizó helio, el cual luego de ser excitado por una descarga eléctrica aplicada reacciona con el agua atmosférica, para posteriormente, generar especies que ionizarán a la muestra (M). Así, el helio usualmente produce cationes $[M + H]^+$, no obstante, en el caso de algunas moléculas no es posible observar la formación de iones de fragmentación⁷⁶. Este hecho justifica la ausencia de un patrón de fragmentación en los espectros de masas de los compuestos **1a-e**, puesto que únicamente fue posible apreciar la existencia del ión $[M^{+1}]$ con la distribución isotópica esperada, de acuerdo con las contribuciones isotópicas de los elementos que conforman a las moléculas organometálicas.

En todos los espectros de los compuestos **1a-e**, el ion $[M^{+1}]$ fue el pico base y, la especie más estable. En la Figura 19 se adjunta el espectro de masas del compuesto **1e** (NO_2), para ejemplificar este hecho. Además, la Tabla 10 muestra la información obtenida tras el análisis de los espectros de masas de los compuestos mencionados, datos con los que se concluye que los compuestos de diorganoestaño(IV) **1a-e** son especies monoméricas.

Tabla 10. Ion $[M^{+1}]$ observado en el espectro de masas (DART) de los compuestos **1a-e** y su abundancia relativa.

Compuesto	1a (H)	1b (F)	1c (Br)	1d (I)	1e (NO_2)
$[M^{+1}]$	447	465	525	573	492
Abundancia	100	100	100	100	100

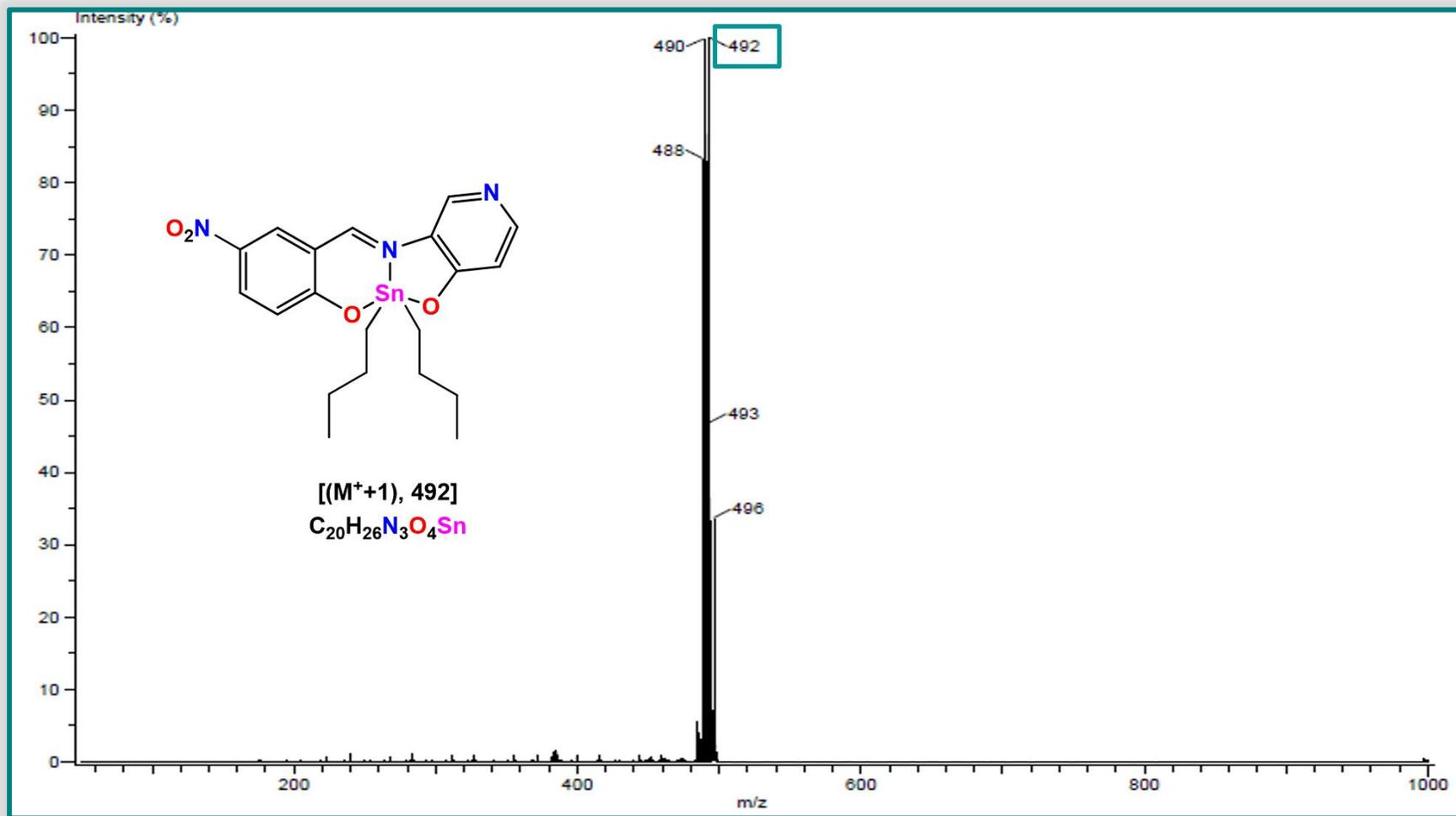


Figura 19. Espectro de masas (DART) del compuesto 1e.

5.1.7 Caracterización por Resonancia Magnética Nuclear

La elucidación estructural para los compuestos **1a-e** se realizó mediante el análisis de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn . Los espectros se obtuvieron en CDCl_3 como disolvente. Asimismo, se emplearon experimentos bidimensionales, tales como, COSY, HSQC y HMBC; para llevar a cabo la asignación completa de las moléculas.

▪ Caracterización por RMN de ^{119}Sn

En los espectros de RMN de ^{119}Sn , se observó la presencia de una sola señal en el intervalo comprendido entre -183 a -178 ppm, de acuerdo con lo descrito en la literatura⁷⁷, los desplazamientos químicos de los compuestos **1a-e** corresponden a especies pentacoordinadas en solución. En la Tabla 11 se muestran los resultados obtenidos a partir de los espectros RMN de ^{119}Sn , mientras que en la Figura 20 se presenta el espectro del complejo **1e** como ejemplo de lo anterior.

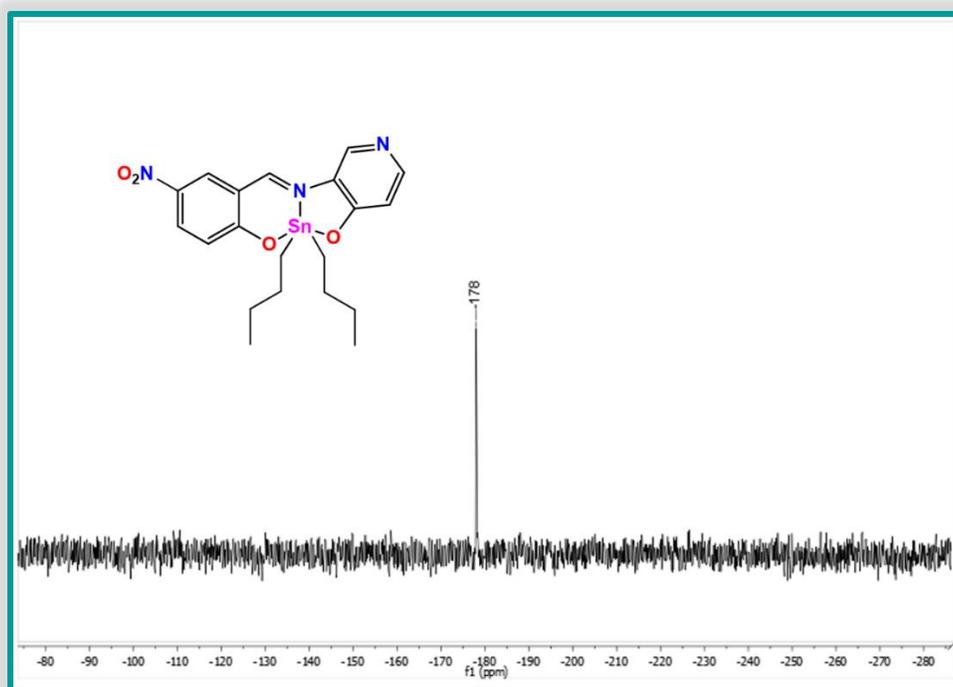


Figura 20. Espectro de RMN de ^{119}Sn (CDCl_3) del compuesto **1e**.

Tabla 11. Desplazamientos químicos observados en RMN de ^{119}Sn (112.04 MHz, CDCl_3) para los compuestos **1a-e**.

Compuesto	1a (H)	1b (F)	1c (Br)	1d (I)	1e (NO ₂)
Desplazamiento (ppm)	-183	-181	-181	-181	-178

▪ Caracterización por RMN de ^1H

En la región alifática de los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **1a-e**, fue posible observar alrededor de δ : 0.78-0.87 ppm una señal triple asignada al metilo de los grupos *n*-butilo de los compuestos propuestos, encontrándose dicha señal desplazada a mayores frecuencias en el caso del compuesto **1e** (NO₂) y a menores para **1d** (I), esto como consecuencia de la influencia de la electronegatividad de los sustituyentes en la posición 4. Asimismo, se muestra en 1.25-1.33 ppm una señal séxtuple atribuida al acoplamiento de los núcleos de H- β y H- δ con los núcleos de la posición γ . En el caso de H- α y H- β , se observan señales múltiples en δ : 1.43-1.66 ppm. Ambas cadenas alifáticas fueron equivalentes química y magnéticamente.

En la región aromática de los espectros se tiene la presencia de una señal doble en δ : 6.52-6.82 ppm atribuida a H-2. A diferencia del resto de las moléculas, en el espectro de RMN- ^1H del compuesto **1a** (H) se muestran dos señales triples en δ : 7.43 (H-3) y 6.76 ppm (H-4), dada la presencia de un átomo de hidrógeno en la posición 4 de la molécula.

En cuanto al protón imínico se observó una señal simple que integra para un hidrógeno en δ : 8.60-8.98 ppm, dicha señal permitió confirmar la coordinación del nitrógeno de la base de Schiff al centro metálico de estaño, pues exhibe un par de señales satélites como consecuencia del acoplamiento del protón de H-7 con los núcleos de ^{117}Sn y ^{119}Sn . Se determinó la constante de acoplamiento ^1H - $^{119/117}\text{Sn}$ a tres enlaces de distancia, hallándose un valor de 41 a 43 Hz.

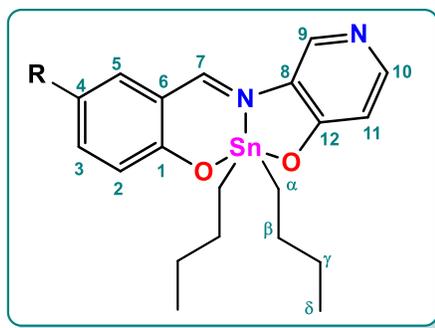
Por otra parte, la señal simple esperada de H-9 tuvo lugar en un desplazamiento de 8.44-8.67 ppm. En el caso de H-10, se encontró una señal simple ancha para

los compuestos **1a-d**, a diferencia del doblete esperado, esto podría atribuirse a posibles interacciones entre el centro metálico de estaño y el nitrógeno del anillo piridinico. En la *Tabla 12* se resumen los datos espectroscópicos de los complejos **1a-e**.

Tabla 12. Desplazamientos químicos observados en RMN de ^1H (400.13 MHz, CDCl_3) para los compuestos **1a-e**.

Compuesto	1a (H)	1b (F)	1c (Br)	1d (I)	1e (NO_2)
H-2	6.81 (d)	6.77 (d)	6.71 (d)	6.52 (d)	6.82 (d)
H-3	7.43 (t)	7.19 (td)	7.44 (dd)	7.53 (d)	8.24 (dd)
H-4	6.76 (t)	-	-	-	-
H-5	7.28 (d_a)	6.97 (dd)	7.41 (d)	7.51 (d_a)	8.41 (d)
H-7	8.77 (s)	8.71 (s)	8.71 (s)	8.60 (s)	8.98 (s)
H-9	8.54 (s)	8.53 (s)	8.52 (s)	8.44 (s)	8.67 (s)
H-10	8.19 (s_a)	8.21 (s_a)	8.18 (s_a)	8.10 (s_a)	8.24 (dd)
H-11	6.70 (s_a)	6.71 (s_a)	6.70 (d)	6.62 (d)	6.75 (d)
H- α	1.59-1.66 (m)	1.58-1.64 (m)	1.58-1.64 (m)	1.50-1.57 (m)	1.58-1.66 (m)
H- β	1.50-1.54 (m)	1.49-1.56 (m)	1.51-1.55 (m)	1.43-1.47 (m)	1.58-1.66 (m)
H- γ	1.33 (sex)	1.33 (sex)	1.32 (sex)	1.25 (sex)	1.34 (sex)
H- δ	0.85 (t)	0.85 (t)	0.85 (t)	0.78 (t)	0.87 (t)
$^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})$ (Hz)	44	42	43	42	41

S_a : señal simple ancha, d_a : señal doble ancha



En general, puede apreciarse que el grupo electroattractor del compuesto **1e** (NO₂) tuvo influencia en los desplazamientos químicos de las señales, pues con respecto a los datos obtenidos para los compuestos **1a-d**, los hidrógenos que constituyen a la molécula **1e** están más desprotegidos.

Finalmente, en la Figura 21 se anexa el espectro RMN-¹H del compuesto **1e** (NO₂), en éste aparece una señal múltiple en δ : 1.58-1.66 ppm que corresponde a los hidrógenos que conforman los metilenos de las posiciones α y β , hecho que se corrobora al observar que la señal integra para 8 hidrógenos. También es posible observar que la señal que se encuentra en 8.24 ppm (doble de dobles) integra para dos hidrógenos, así, de acuerdo con las correlaciones encontradas en los experimentos bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC) fueron asignadas a H-3 y H-1.

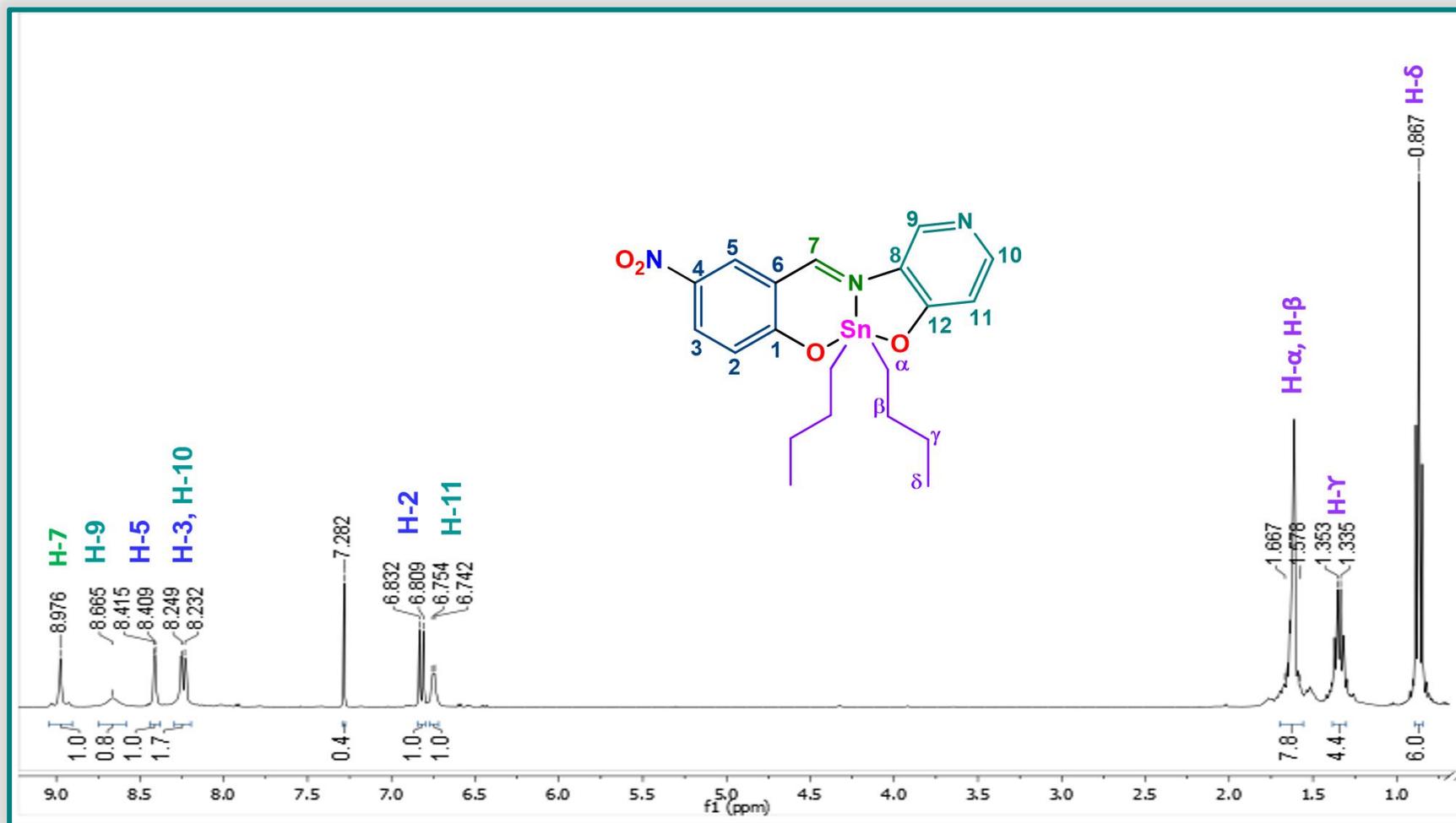


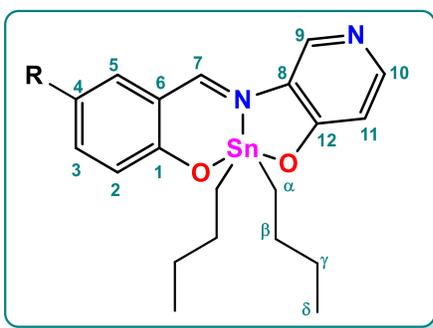
Figura 21. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) del compuesto **1e**.

▪ **Caracterización por RMN de ^{13}C**

Los espectros de RMN- ^{13}C de los compuestos **1a-e** fueron asignados con ayuda de técnicas monodimensionales y bidimensionales; como son los experimentos DEPT-135, HSQC y HMBC. Los datos espectroscópicos se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13. Desplazamientos químicos observados en RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) para los compuestos **1a-e**.

Compuesto	1a (H)	1b (F)	1c (Br)	1d (I)	1e (NO_2)
C-1	170.0	166.6	168.8	169.4	174.2
C-2	122.7	124.0	124.6	125.1	123.4
C-3	137.7	125.9	140.0	145.4	131.4
C-4	117.4	154.0	108.0	77.1	138.0
C-5	135.6	118.1	136.7	143.1	132.8
C-6	117.7	116.5	118.9	120.0	116.3
C-7	162.9	161.6	161.7	161.5	161.9
C-8	130.6	130.3	130.3	130.4	129.8
C-9	136.7	137.0	140.0	136.8	137.2
C-10	150.2	150.7	150.3	150.4	151.0
C-11	113.8	113.9	113.9	113.9	114.3
C-12	165.4	165.3	165.5	165.5	165.6
C-α	22.4	22.5	22.7	22.7	23.3
C-β	26.9	26.9	26.9	26.9	26.8
C-γ	26.6	26.6	26.6	26.6	26.6
C-δ	13.5	13.5	13.6	13.5	13.5
$^1J(^{13}\text{C}-^{119/117}\text{Sn})$ (Hz)	611	609	609	606	601
$^2J(^{13}\text{C}-^{119/117}\text{Sn})$ (Hz)	33	33	33	33	37



En la región alifática de los compuestos se encontraron 4 señales que fueron asignadas de acuerdo con lo descrito en la literatura⁷⁷⁻⁸¹. En este contexto, el C- α fue el carbono metilénico menos desplazado, ya que está unido al átomo de estaño, el cual posee menor electronegatividad en relación con el átomo de carbono. Por ello, el C- α se encontró en un desplazamiento de 22.4-23.3 ppm. Por su parte, el C- β exhibió una señal en 26.8-26.9 ppm; mientras que C- γ fue constante para todos los compuestos, hallándose en 26.6 ppm. Finalmente, el carbono perteneciente al grupo metilo apareció en 13.5-13.6 ppm. Cabe mencionar que, debido a la presencia de las señales debidas al acoplamiento $^{117/119}\text{Sn}-^{13}\text{C}$, se llevó a cabo la determinación de $^1J(^{13}\text{C}-^{119/117}\text{Sn})$ y $^2J(^{13}\text{C}-^{119/117}\text{Sn})$, cuyos valores fueron de 601-611 y 33-37 Hz, respectivamente. Nuevamente, se confirmó la equivalencia del ambiente químico y magnético de los carbonos alifáticos.

Los carbonos desplazados a mayores frecuencias fueron aquellos base de oxígeno, es decir, C-1 y C-12, los cuales tuvieron lugar en 166.6-174.2 y 165.3-165.6 ppm. El desplazamiento de C-4 estuvo en función de la electronegatividad del sustituyente, siendo el carbono más desprotegido el unido a flúor y el menos desprotegido el unido a yodo, no obstante, se observó que el C-4 del compuesto **1a** (H) presentó un mayor desplazamiento en comparación con **1c** (Br) y **1d** (I); atribuyéndose al efecto dual de los halógenos (en este caso Br y I); puesto que son capaces de donar uno de sus pares electrónicos no enlazantes por resonancia. De manera análoga, el desplazamiento de los carbonos de las posiciones 3, 5 y 6; fue menor para el compuesto **1b** (F) que para **1a** (H). Éste último, mostró el mayor desplazamiento de C-1, confirmando nuevamente el efecto dual del halógeno en la posición *para* a dicho carbono.

Debido a que el carbono imínico está unido a un átomo de nitrógeno, que a su vez está donando densidad electrónica a un metal, se espera que la señal de C-7 aparezca en frecuencias altas, siendo su desplazamiento de 161.5-162.9 ppm. Por su parte, los carbonos piridinícos (sin considerar C-12), se hallan en un desplazamiento comprendido entre 113.8 -151.0 ppm. En la Figura 23 se ilustra el

espectro RMN- ^{13}C del compuesto **1e** (NO_2) con el propósito de ejemplificar lo antes comentado.

Finalmente, en el espectro del compuesto **1b** (F) se observaron los acoplamientos existentes entre los núcleos de ^{13}C y ^{19}F , siendo posible la determinación de las constantes $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})$ a uno, dos y tres enlaces de distancia (Tabla 14 y Figura 22).

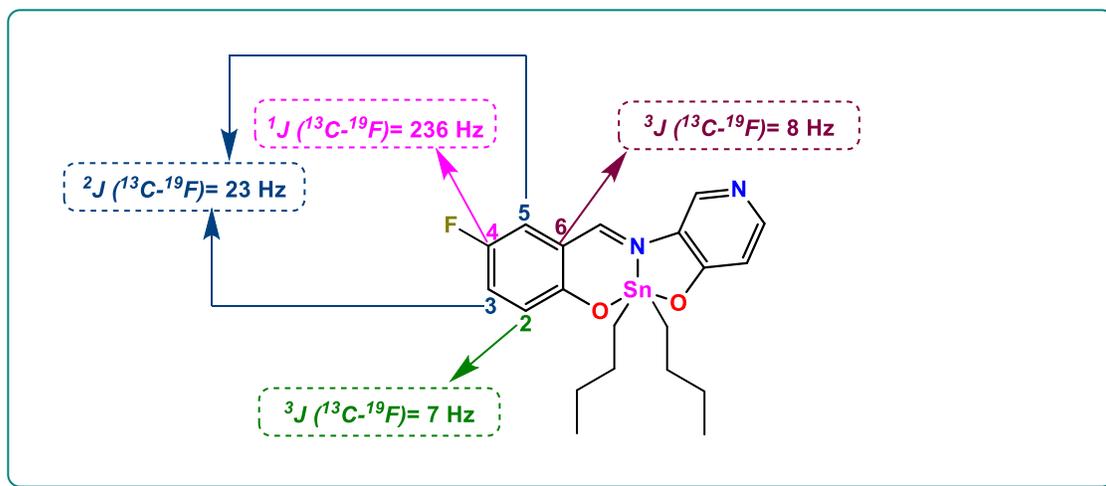


Figura 22. Compuesto **1b** y sus constantes de acoplamiento $^{13}\text{C} - ^{19}\text{F}$.

Tabla 14. Constante de acoplamiento $^{13}\text{C} - ^{19}\text{F}$ (Hz) en el espectro del compuesto **1b** (F).

$^1\text{J}(\text{C}-4)$	$^2\text{J}(\text{C}-3)$	$^2\text{J}(\text{C}-5)$	$^3\text{J}(\text{C}-2)$	$^3\text{J}(\text{C}-6)$
236	23	23	7	8

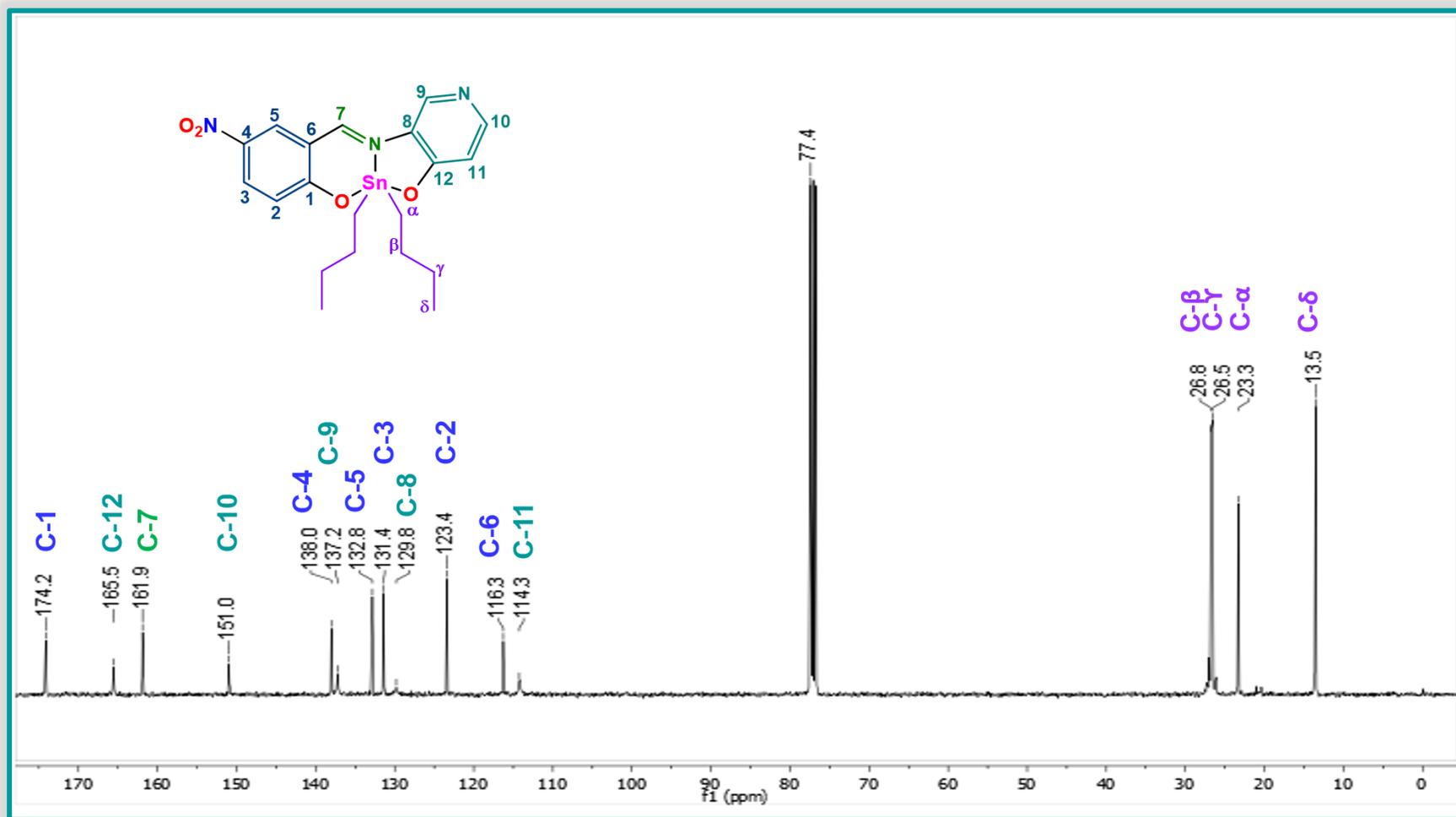
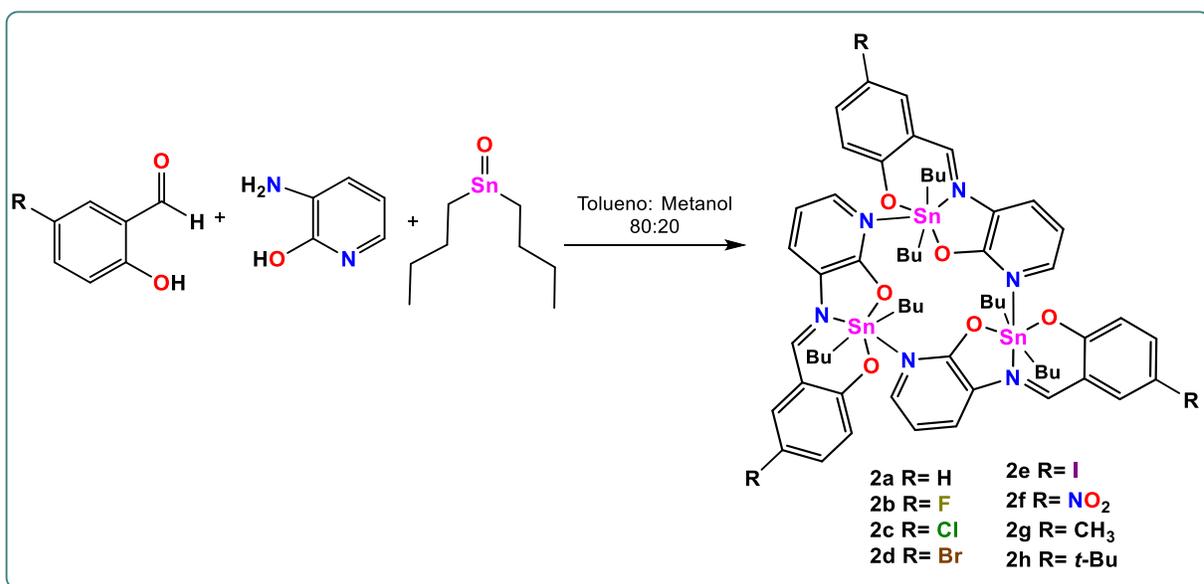


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃) del compuesto **1e**.

6.1 Compuestos de diorgananoestaño(IV) derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina

6.1.1 Síntesis de los complejos

Se realizó la síntesis de ocho compuestos organometálicos derivados de di-*n*-butilestaño(IV), empleando una estrategia de síntesis multicomponente. Para ello, se hizo reaccionar el 5-R-salicilaldehído correspondiente, 3-amino-2-hidroxipiridina y óxido de di-*n*-butilestaño(IV), en una relación estequiométrica 1:1:1; tal como se representa en el Esquema 3. El disolvente utilizado fue una mezcla tolueno: metanol (80:20). Así, se tuvo la formación de la base de Schiff *in situ* y su posterior coordinación al centro metálico.



Esquema 3. Ruta de síntesis en un solo paso para la obtención de los compuestos **2a-h**.

En la Tabla 15 se describen las propiedades físicas de los compuestos provenientes de 3-amino-2-hidroxipiridina y sus puntos de fusión no corregidos. Cabe mencionar que los compuestos **2b-f** fueron solubles en disolventes clorados, por el contrario, los compuestos **2a, 2g-h** mostraron solubilidad parcial en éstos. De igual manera, todos los compuestos fueron parcialmente solubles en hexano, excepto **2f** (NO₂), el cual no presentó solubilidad alguna.

Cabe mencionar que los compuestos **2a-h** presentaron puntos de fusión mayores con respecto a los compuestos derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina, hecho que se atribuye a la existencia de interacciones intermoleculares, así como al aumento en la masa molecular.

Tabla 15. Propiedades físicas y apariencia de los compuestos **2a-h**.

Compuesto	Rendimiento (%)	Punto de fusión (°C)	Apariencia
2a (H)	82	135-138	Sólido amorfo verde oscuro
2b (F)	90	215-220	Sólido amorfo verde oscuro
2c (Cl)	85	204-207	Sólido amorfo verde oscuro
2d (Br)	86	224-229	Sólido amorfo verde oscuro
2e (I)	90	220-223	Sólido amorfo verde oscuro
2f (NO ₂)	75	235-238	Sólido amorfo verde oscuro
2g (CH ₃)	86	142-145	Sólido amorfo verde oscuro
2h (<i>t</i> -Bu)	84	184-187	Sólido amorfo verde oscuro

6.1.2 Determinación de la conductividad molar

La determinación de la conductividad molar de los compuestos **2a-h** se realizó en metanol grado HPLC como disolvente, los resultados se encuentran en la *tabla 17*, donde es posible apreciar que los derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina presentan conductividades de 12.7-34.0 $\mu\text{S cm}^{-1}$, por lo que su naturaleza es no electrolítica de acuerdo a la literatura⁶⁹. Los valores de conductividad de compuestos **2a-h** se muestran en la *Tabla 16*, los cuales presentaron valores de conductividad molar muy similares a sus análogos de 3-amino-2-hidroxipiridina.

Tabla 16. Conductividad molar de los compuestos **2a-h** determinada en metanol.

Compuesto	Conductividad ($\mu\text{S cm}^{-1}$)
2a (H)	14.7
2b (F)	16
2c (Cl)	12.7
2d (Br)	18.0
2e (I)	25.0
2f (NO ₂)	14.0
2g (CH ₃)	15.1
2h (t-Bu)	34.0
[(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₄ N]Cl*	95.2
BaCl ₂	111.8
Metanol	1.5×10^{-9}

*Determinada en nitrometano

6.1.3 Caracterización por espectroscopia electrónica (UV-Visible)

Los espectros electrónicos de los compuestos **2a-h** se muestran en el Gráfico 2, donde es posible observar en la región de 229-252 nm una banda asignada a las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ aromáticas. Además, en una longitud de onda comprendida en 278-288 nm, se encontró una banda atribuida a las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ del enlace imínico (C=N). por otro lado, alrededor de 341-372 nm, se observa una banda de transferencia de carga debida a las transiciones $p\pi \rightarrow d\pi$, entre los pares libres del ligante nitrógeno, hacia los orbitales *5d* vacantes del metal. Finalmente, se tiene la presencia de una banda en 432-457 nm, en virtud de las transiciones $n \rightarrow \pi^*$ de los electrones que conforman dicho enlace^{70,72}. En la Tabla 17, se resume esta información, brindándose los coeficientes de absortividad molar para cada transición electrónica presente en los espectros.

Tabla 17. Transiciones electrónicas de los espectros electrónicos de los compuestos **2a-h**, [nm ($\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$)] obtenidos en metanol.

Compuesto	TRANSICIONES ELECTRÓNICAS OBSERVADAS			
	$\pi \rightarrow \pi^*$, Aromático	$\pi \rightarrow \pi^*$, C=N	$p\pi \rightarrow d\pi$, Ligante-metal	$n \rightarrow \pi^*$, C=N
2a (H)	249 (29588)	285 (17647)	368 (13163)	444 (20160)
2b (F)	252 (43163)	283 (25197)	372 (19167)	457 (34518)
2c (Cl)	250 (59059)	280 (28116)	372 (20988)	456 (35234)
2d (Br)	250 (60297)	281 (27186)	372 (20755)	454 (34453)
2e (I)	229 (78845)	280 (22701)	361 (16067)	455 (23414)
2f (NO ₂)	-	278 (51186)	341 (55043)	432 (37587)
2g (CH ₃)	251 (50010)	288 (29691)	368 (25199)	452 (32746)
2h (<i>t</i> -Bu)	250 (32358)	288 (18535)	367 (15899)	450 (22494)

En el Gráfico 2 se aprecia que todos los espectros electrónicos tienen las cuatro bandas antes descritas, sin embargo, el espectro del compuesto **2f** (NO₂) muestra un patrón diferente, como consecuencia de la transferencia de un átomo de hidrógeno al grupo nitro en posición *orto* que genera un estado excitado que decae rápidamente (~ 100 fs), provocando el ensanchamiento de las bandas del espectro electrónico, por lo que es usual observar únicamente un pequeño hombro en lugar de las bandas que presentan los compuestos análogos. Asimismo, la banda que tiene lugar en 278 nm, representa una combinación de estados excitados, pues involucra transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ del grupo nitro, así como aromáticas⁸²⁻⁸³.

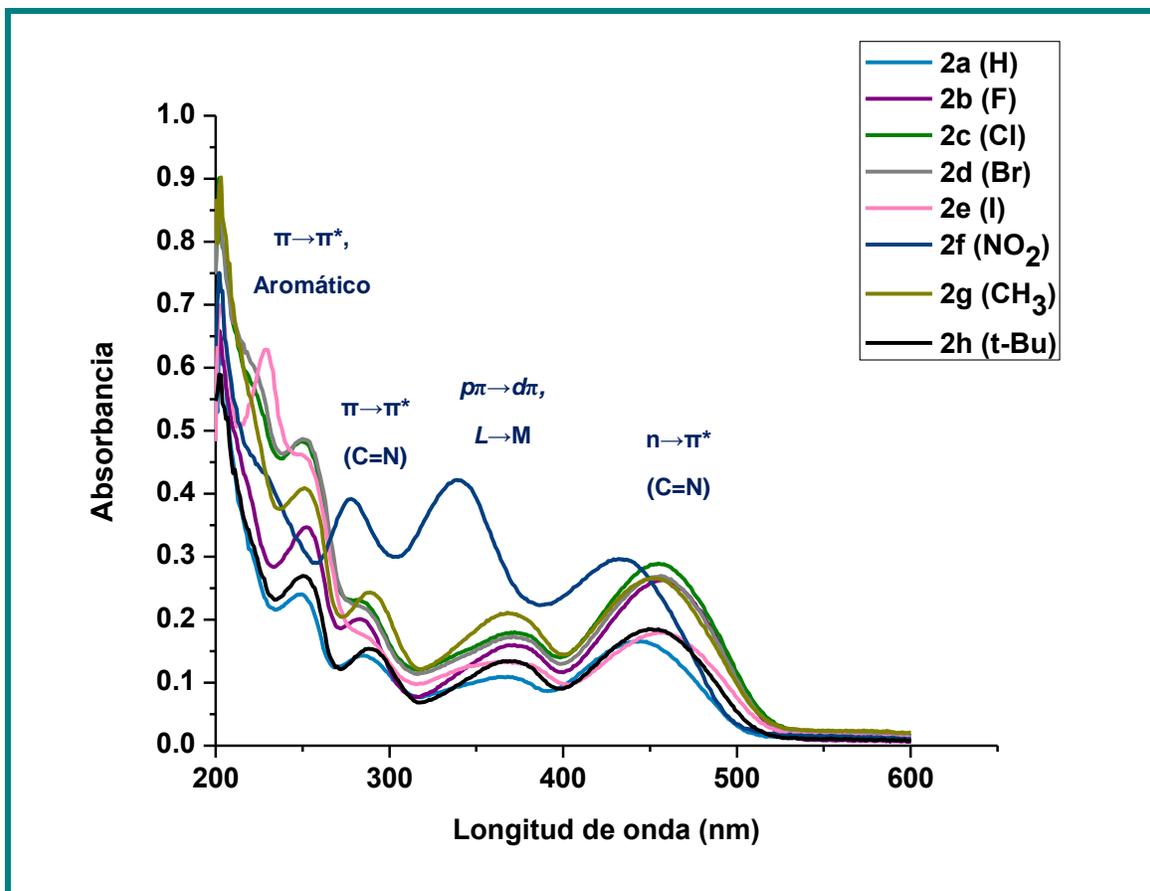


Gráfico 2. Espectros electrónicos de los compuestos de organoestaño(IV) **2a-h** obtenidos en metanol.

Tabla 17.1. Transiciones electrónicas de los espectros electrónicos de los compuestos **2a-e** y **2g**, [nm ($\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$)] obtenidos en CHCl_3 .

TRANSICIONES ELECTRÓNICAS OBSERVADAS				
Compuesto	$\pi \rightarrow \pi^*$, Aromático	$\pi \rightarrow \pi^*$, C=N	$\rho\pi \rightarrow d\pi$, Ligante- metal	$n \rightarrow \pi^*$, C=N
2a (H)	251 (32768)	288 (22082)	382 (14120)	461 (26177)
2b (F)	258 (51715)	288 (34724)	389 (21127)	473 (47392)
2c (Cl)	259 (46523)	289 (23970)	390 (15553)	472 (35211)
2e (I)	255 (79434)	286 (35699)	392 (20967)	474 (41174)
2g (CH ₃)	259 (47500)	292 (29588)	388 (21747)	470 (39331)

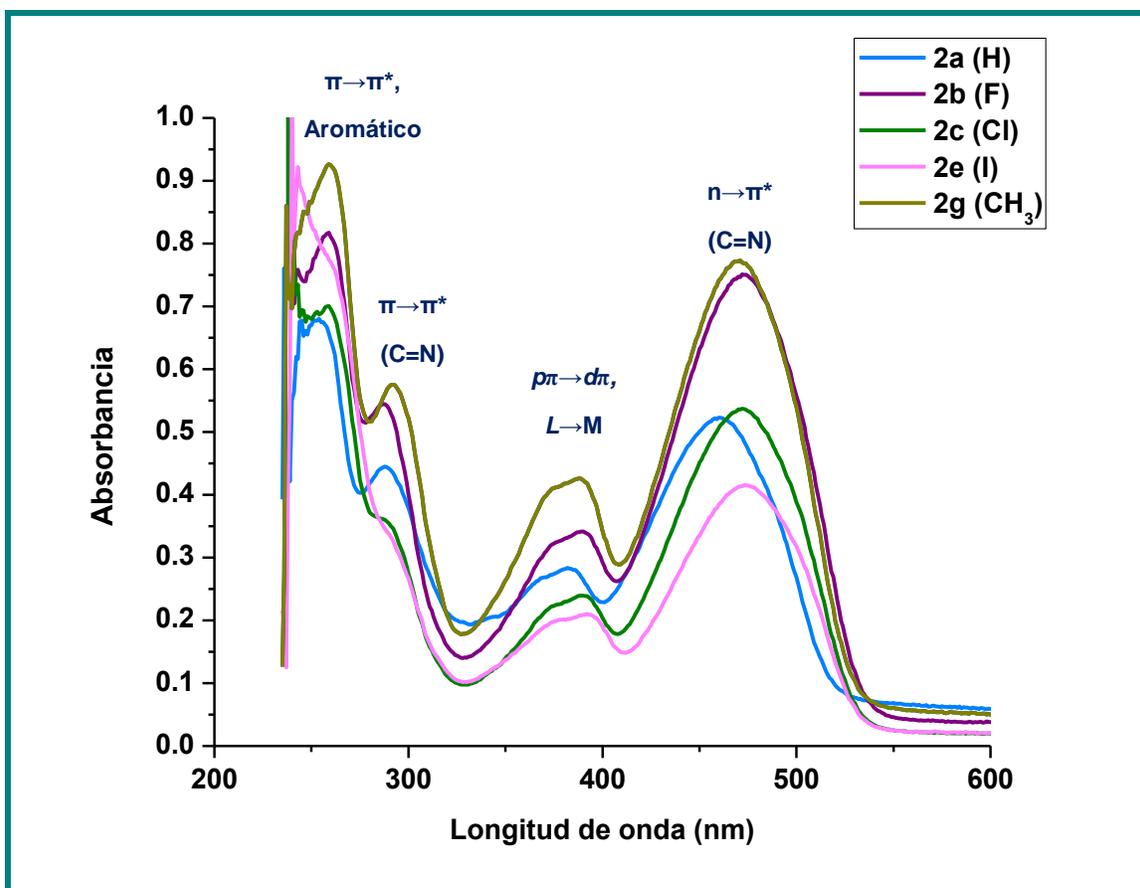


Gráfico 2.1. Espectros electrónicos de los compuestos de organoestaño(IV) **2a-e** y **2g** obtenidos en cloroformo.

En el Gráfico 2.1 se muestran los espectros electrónicos de los compuestos triméricos obtenidos en un disolvente no coordinante (CHCl_3), en éste es posible observar nuevamente la presencia de cuatro bandas correspondientes a las transiciones antes mencionadas. De igual manera, en la Tabla 17.1 se anexan las longitudes de onda de las mismas y sus coeficientes de absorptividad molar, éstos son distintos a los determinados en metanol debido a que los espectros fueron obtenidos a diferentes concentraciones.

En el Gráfico 2.1 se observa que las bandas correspondientes a las transiciones $p\pi \rightarrow d\pi$ y $n \rightarrow \pi^*$ experimentan un corrimiento hacia el rojo con respecto a los espectros obtenidos en metanol. Las longitudes de onda en las que tienen lugar las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ aromáticas y $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=N) fueron muy similares a las vistas en metanol a excepción de la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ aromática del compuesto **2e** (I), la cual presentó un corrimiento hacia el rojo en cloroformo. Dado lo anterior, podría considerarse la estabilidad de los compuestos **2a-h** en metanol y cloroformo.

6.1.4 Caracterización por espectroscopia infrarroja

En algunos de los espectros de infrarrojo de los compuestos **2a-h** se puede observar el sobretono correspondiente al estiramiento C-H de los anillos aromáticos alrededor de $3063\text{-}3044\text{ cm}^{-1}$. También, es posible apreciar las bandas atribuidas a la vibración simétrica y asimétrica del enlace C-H que constituye a los metilos y metilenos en la región de $2954\text{ a }2845\text{ cm}^{-1}$; esto confirma la presencia de los grupos butilo unidos al átomo de estaño.

En $1619\text{-}1591\text{ cm}^{-1}$ se tiene la presencia de una banda intensa como consecuencia de la vibración del enlace imínico, hecho que confirma la formación del ligante tipo base de Schiff *in situ*. Mientras que la existencia de bandas alrededor de $576\text{-}561$ y $525\text{-}518\text{ cm}^{-1}$; corroboran la coordinación de este ligante tridentado a través de sus tres átomos donadores de densidad electrónica, puesto que éstas pertenecen a $\nu(\text{Sn-O})$ y $\nu(\text{N}\rightarrow\text{Sn})$. Asimismo, se observó la vibración simétrica y asimétrica de los enlaces Sn-C, en $561\text{-}540$ y $525\text{-}518\text{ cm}^{-1}$, respectivamente.

Por otra parte, alrededor de $1263\text{-}1235\text{ cm}^{-1}$ se encuentra una banda que brinda evidencia de la existencia de enlaces $\text{C}_{\text{aromático}}\text{-O}$; mientras que la ausencia de una banda ancha en $3650\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ sugiere que los átomos de oxígeno antes mencionados están desprotonados.

Finalmente, se corroboró la presencia de los sustituyentes ubicados en la posición 4 del anillo bencénico, teniéndose dos vibraciones $\nu_{\text{s}}(\text{N}\ddot{\text{O}})$ y $\nu_{\text{as}}(\text{N}\ddot{\text{O}})$ en el caso del compuesto conformado por el sustituyente -NO_2 . En cambio, el compuesto **2h** (*t*-Bu) exhibió la banda característica del grupo *tert*-butilo en 1378 cm^{-1} , mientras que el compuesto **2c** (Cl) presentó una banda en 1076 cm^{-1} , dada la vibración de carbono aromático y el halógeno que lo constituye (Tabla 18). En la figura 24 se muestra el espectro de infrarrojo del compuesto **2c**.

Tabla 18. Bandas principales observadas en los espectros de infrarrojo de los compuestos **2a-h**.

Compuesto	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{Sn}-\text{O})$	$\nu_{\text{as}}(\text{Sn}-\text{C})$	$\nu_{\text{s}}(\text{Sn}-\text{C})$	$\nu(\text{N}\rightarrow\text{Sn})$	C-X
2a (H)	1592	561	540	519	438	-
2b (F)	1601	576	561	520	440	1139
2c (Cl)	1606	571	554	518	438	1076
2d (Br)	1603	571	552	518	439	1075
2e (I)	1598	565	542	525	448	1041
2f (NO ₂)	1603	570	544	519	442	-
2g (CH ₃)	1619	573	561	520	440	-
2h (<i>t</i> -Bu)	1591	560	-	519	437	-

Donde X: F, Cl, Br, I.

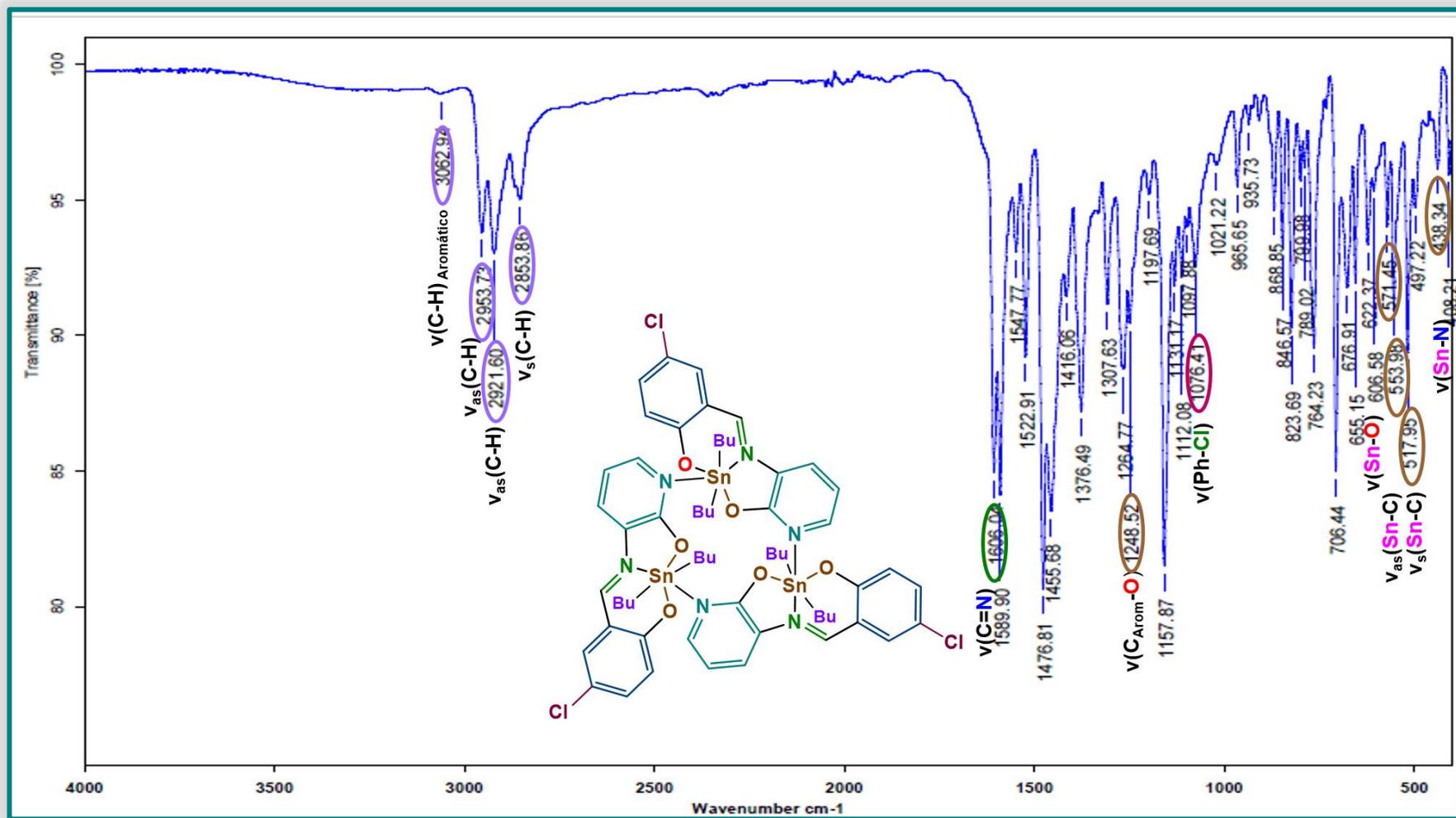


Figura 24. Espectro de infrarrojo del compuesto 2c..

6.1.5 Difracción de rayos-X de monocristal

Para el compuesto **1c** (Cl) se obtuvieron cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos-X de monocristal, en una mezcla de cloroformo-etanol. La unidad asimétrica de dicho compuesto se encuentra constituida por dos moléculas triméricas, en las cuales los átomos de estaño exhibieron una geometría octaédrica distorsionada. La información cristalográfica se muestra en la Tabla 19, donde puede observarse que el número de parámetros y reflexiones no son suficientes para realizar el refinamiento, sin embargo, permiten analizar la geometría, distancias y ángulos.

En la Figura 25 se muestra la perspectiva molecular del compuesto **2c**, donde se aprecia que para cada unidad monomérica el ligante tipo base de Schiff actúa como agente quelatante tridentado a través de los oxígenos del anillo bencénico y piridinico, así como, mediante el nitrógeno imínico. Éste último da lugar a la formación de un enlace de coordinación transanular con el átomo de estaño, con lo que se tiene la formación de un heterociclo fusionado por dos anillos uno cinco y otro de seis miembros. Las unidades monoméricas se encuentran unidas a través de los átomos de estaño y los átomos de nitrógeno piridinicos. De esta manera, en las posiciones axiales del octaedro distorsionado se encuentran los dos grupos butilo; mientras que en las posiciones ecuatoriales se ubican los dos átomos de oxígeno pertenecientes al anillo piridinico y bencénico, así como los átomos de nitrógeno piridinico e imínico.

Las distancias de enlace Sn-Npiridinico presentan valores de 2.393(12) / 2.390(12) / 2.368(11) / 2.359(10) / 2.359(11) / 2.38(1) Å; siendo mayores que la suma de los radios covalentes (2.10 Å) y menores que la suma de los radios de Van der Waals (3.75 Å), por lo tanto, se trata de un enlace covalente coordinado. Asimismo, los enlaces Sn-Nimínico son de carácter covalente coordinado, puesto que la magnitud de las distancias de Sn(1)-N(1), Sn(2)-N(3), Sn(3)-N(5), Sn(4)-N(7), Sn(5)-N(9) y Sn(6)-N(11); fueron mayores que la suma de los radios covalentes y menores que la suma de los radios de Van der Waals.

Las distancias de enlace Sn-Npiridinico presentan valores de 2.393(12) / 2.390(12) / 2.368(11) / 2.359(10) / 2.359(11) / 2.38(1) Å; siendo mayores que la suma de los radios covalentes (2.10 Å) y menores que la suma de los radios de Van der Waals (3.75 Å), por lo tanto, se trata de un enlace covalente coordinado. Asimismo, los enlaces Sn-Niminico son de carácter covalente coordinado, puesto que la magnitud de las distancias de Sn(1)-N(1), Sn(2)-N(3), Sn(3)-N(5), Sn(4)-N(7), Sn(5)-N(9) y Sn(6)-N(11); fueron mayores que la suma de los radios covalentes y menores que la suma de los radios de Van der Waals.

Tabla 19. Datos cristalográficos del compuesto **2c**.

Datos del compuesto	
Fórmula	C ₆₀ H ₇₅ Cl ₃ N ₆ O ₆ Sn ₃
Temperatura (K)	298(2)
Masa molecular (g/mol)	1438.68
Tamaño (mm³)	0.300 x 0.250 x 0.100
Datos del cristal	
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Parámetros de la celda	
a (Å)	18.0191(17)
b (Å)	18.7137(17)
c (Å)	19.0567(18)
α (°)	88.617(3)
β (°)	84.856(3)
γ (°)	89.162(3)
Volumen (Å³)	6397.8(10)
Z	4
Densidad (mg/ m³)	1.494
Datos de colección	
Núm. de reflex. colectadas	78633
Núm. de reflex.independientes (R_{int})	23764
Datos	23764
Núm. de parámetros	1763
Refinamiento	
GOOF	0.929
Índices finales R [$I > 2\sigma(I)$] (R₁/wR₂)	0.0939 (0.1682)
Índices finales (todos los datos) (R₁/wR₂)	0.3319 (0.2418)

Las moléculas triméricas 1 y 2 exhibieron distancias de enlace Sn-Niminíco menores con respecto a Sn-Npiridinico, por lo que este último representa una interacción más débil. Esta tendencia se observó para los compuestos monoméricos de di-n-butilestaño(IV) derivados de ácido carboxílico piridínicos (piconílico, nicotínico e isonicotínico), 2-amino-4-cloro-fenol y 2-piridincarboxaldehído, los cuales mostraron distancias de enlace Sn-Niminíco (2.335(2) Å) y Sn-Npiridinico (2.467(3) Å)³⁶, menores con respecto a los derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina y 5-cloro-salicialdehído. De igual manera, la magnitud del enlace Sn-Niminíco fue mayor en comparación con el compuesto de di-n-butilestaño(IV) obtenido a partir de 3-amino-4-hidroxipiridina y 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído, 1e, expuesto anteriormente.

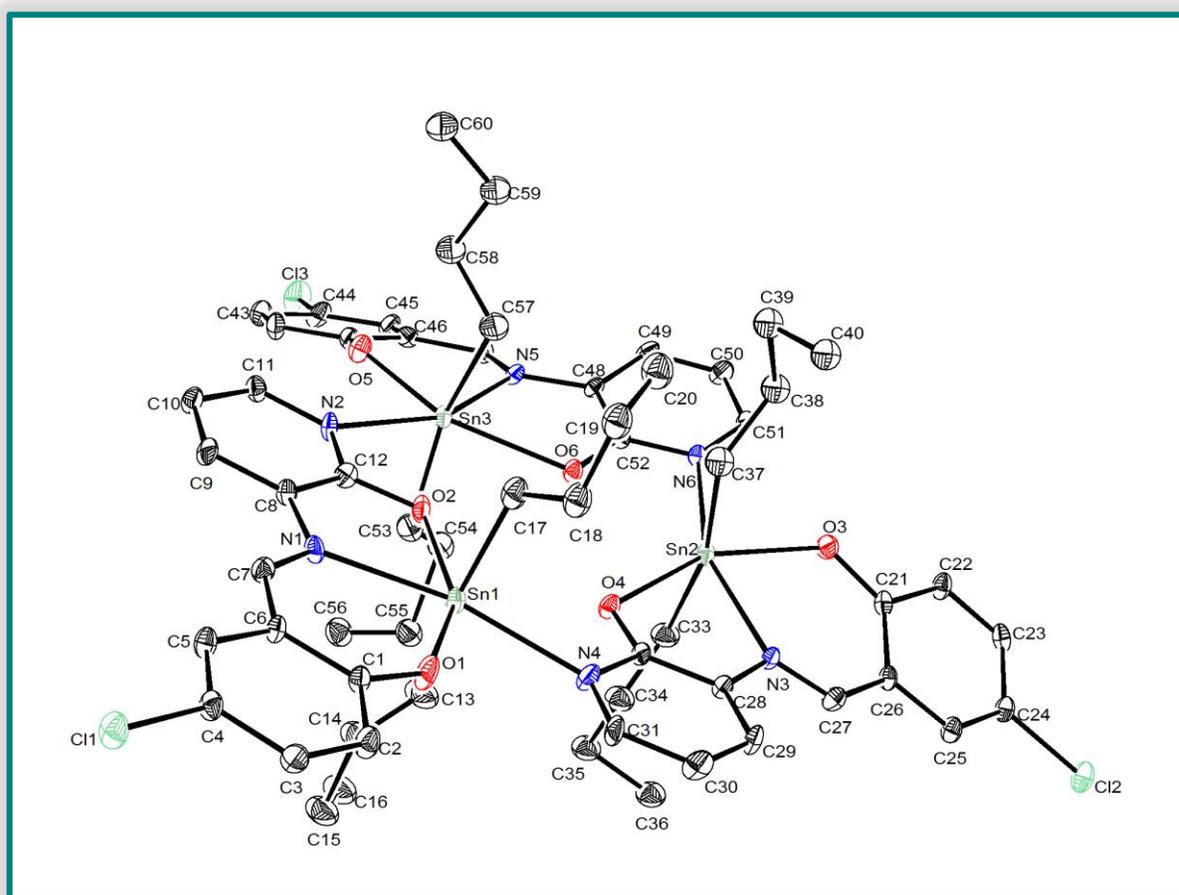


Figura 25. Perspectiva molecular del compuesto **2c**, correspondiente a la molécula trimérica 1.

Los ángulos de enlace O(2)-Sn(1)-O(1), O(3)-Sn(2)-O(4) y O(5)-Sn(3)-O(6) en la molécula trimérica 1 fueron de 152.4(3), 149.9(4) y 149.0(4)°; respectivamente. Mientras que para la molécula trimérica 2 los ángulos de enlace O(7)-Sn(4)-O(8), O(9)-Sn(5)-O(10) y O(11)-Sn(6)-O(12) tuvieron magnitudes de 148.2(4), 149.0(3) y 149.8(4)°. Por su parte, los ángulos de enlace N_{imínico}-Sn-N_{piridínico} de ambas moléculas tuvieron valores de entre 78.6 a 158.7°. Finalmente, en las Tablas 20 y 21 se muestran los datos cristalográficos del compuesto **2c**.

Tabla 20. Distancias de enlace seleccionadas para la estructura molecular **2c**.

MOLÉCULA TRIMÉRICA 1			
Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Sn(1)-N(1)	2.348(11)	C(1)-O(1)	1.299(14)
Sn(1)-C(13)	2.12(2)	C(12)-N(2)	1.311(15)
Sn(1)-C(17)	2.051(16)	C(8)-C(12)	1.407(18)
Sn(1)-O(1)	2.099(10)	Sn(1)-N(4)	2.393(12)
Sn(1)-O(2)	2.279(11)	Sn(2)-N(3)	2.343(10)
C(8)-N(1)	1.418(17)	Sn(2)-N(6)	2.390(12)
C(7)-N(1)	1.265(16)	Sn(3)-N(5)	2.370(12)
C(6)-C(1)	1.438(17)	Sn(3)-N(2)	2.368(11)
MOLÉCULA TRIMÉRICA 2			
Enlace	Distancia (Å)	Enlace	Distancia (Å)
Sn(4)-N(7)	2.369(12)	C(61)-O(7)	1.307(16)
Sn(4)-C(73)	2.060(2)	C(72)-N(8)	1.329(15)
Sn(4)-C(77)	2.099(14)	C(68)-C(72)	1.408(19)
Sn(4)-O(7)	2.152(11)	Sn(4)-N(10)	2.359(10)
Sn(4)-O(8)	2.342(8)	Sn(5)-N(9)	2.386(11)
C(68)-N(7)	1.388(17)	Sn(5)-N(12)	2.359(11)
C(67)-N(7)	1.303(18)	Sn(6)-N(11)	2.377(11)
C(66)-C(61)	1.383(19)	Sn(6)-N(8)	2.38(1)

Tabla 21. Ángulos de enlace seleccionados para la estructura molecular **2c**.

MOLÉCULA TRIMÉRICA 1			
Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)
C(13)-Sn(1)-C(17)	161.5(7)	C(6)-C(7)-N(1)	130.2(15)
O(1)-Sn(1)-C(13)	97.8(7)	C(1)-C(6)-C(7)	122.9(14)
O(2)-Sn(1)-C(17)	83.9(5)	C(8)-C(7)-N(1)	120.4(13)
O(1)-Sn(1)-C(17)	93.7(5)	C(13)-O(2)-Sn(1)	84.9(7)
O(1)-Sn(1)-C(1)	136.9(10)	C(7)-N(1)-Sn(1)	125.8(12)
O(2)-Sn(1)-O(1)	152.4(3)	C(33)-Sn(2)-C(37)	167.0(7)
N(1)-Sn(1)-C(13)	96.9(7)	O(3)-Sn(2)-O(4)	149.9(4)
N(1)-Sn(1)-C(17)	93.7(5)	N(3)-Sn(2)-N(6)	150.9(4)
N(1)-Sn(1)-O(1)	80.2(5)	C(53)-Sn(3)-C(57)	161.2(7)
N(1)-Sn(1)-O(2)	72.2(4)	O(5)-Sn(3)-O(6)	149.0(4)
N(1)-Sn(1)-N(4)	78.6(5)	N(2)-Sn(3)-N(5)	157.1(5)
MOLÉCULA TRIMÉRICA 2			
Enlace	Ángulo (°)	Enlace	Ángulo (°)
C(73)-Sn(4)-C(77)	164.1(9)	C(66)-C(67)-N(7)	1258.6(17)
O(7)-Sn(4)-C(73)	93.4(8)	C(61)-C(66)-C(67)	122.9(19)
O(8)-Sn(4)-C(73)	86.6(7)	C(68)-C(69)-N(7)	127.2(19)
O(7)-Sn(4)-C(77)	101.0(5)	C(72)-O(8)-Sn(4)	115.3(10)
O(7)-Sn(4)-C(61)	133.0(11)	C(67)-N(7)-Sn(4)	123.6(11)
O(7)-Sn(4)-O(8)	148.2(4)	C(93)-Sn(5)-C(97)	161.6(7)
N(7)-Sn(4)-C(73)	93.4(8)	O(9)-Sn(5)-O(10)	149.0(3)
N(7)-Sn(4)-C(77)	101.0(5)	N(9)-Sn(5)-N(12)	158.7(5)
N(7)-Sn(4)-O(7)	78.7(4)	C(113)-Sn(6)-C(117)	161.9(7)
N(7)-Sn(4)-O(8)	69.9(4)	O(11)-Sn(6)-O(12)	149.8(4)
N(7)-Sn(4)-N(10)	156.2(5)	N(11)-Sn(6)-N(8)	158.6(4)

6.1.5 Espectrometría de masas (DART)

Los espectros de masas de los compuestos **2a-h** fueron obtenidos mediante la técnica de Ionización de Análisis Directo en Tiempo Real (DART). En éstos se tiene la presencia del ion $[M^{+}+1]$ para los compuestos organometálicos con mayor masa molecular (**2d-f** y **2h**) con abundancias de entre el 10 y 20%. Por el contrario, en los espectros de los diorganoestannanos **2a-2c** se observó el ion correspondiente a la especie $[M^{+}]$ con abundancias relativas de 20-40%. Por su parte, el compuesto **2g** (CH_3) muestra un pico atribuido a la formación de $[M^{+}+2]$ con abundancia de 15%. En la Tabla 22 se muestran los valores de los iones antes mencionados.

Tabla 22. Fragmentos (m/z) observados en los espectros de masas de los compuestos **2a-h**.

Ion observado	2a (H)	2b (F)	2c (Cl)	2d (Br)	2e (I)	2f (NO_2)	2g (CH_3)	2h ($t\text{-Bu}$)
$[M^{+}]$	892	928	960	-	-	-	-	-
$[M^{+} + 1]$	-	-	-	1049	1145	-	-	1005
$[M^{+} + 2]$	-	-	-	-	-	984	922	-
$[M^{+} - \text{Bu}]$	835	871	903	991	1087	926	861	947
$[M^{+} - \text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{RN}_2\text{O}_2\text{Sn}]$	447	465	481	525	573	492	461	503

Adicionalmente, los espectros de masas mostraron un patrón de fragmentación similar entre sí (Figura 26 y 27), en el que es posible observar la pérdida de una de las cadenas alifáticas unidas al átomo de estaño y, posteriormente, la formación de la especie monomérica correspondiente, este último fragmento representa el pico base de los espectros con abundancias relativas mayores al 80%. Así, de acuerdo con la información obtenida por esta técnica, se determinó que los compuestos derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina son especies diméricas, sin embargo, la técnica de rayos-X confirmó que se trata de especies triméricas, cuyo ion molecular no es posible apreciar mediante la técnica de DART. Es importante mencionar que para algunos derivados se realizaron

determinaciones por la técnica FAB⁺, no obstante, tampoco fue posible observar los picos correspondientes a la especie trimérica, lo cual puede atribuirse a la fácil ruptura del enlace de coordinación Sn-N intermolecular.

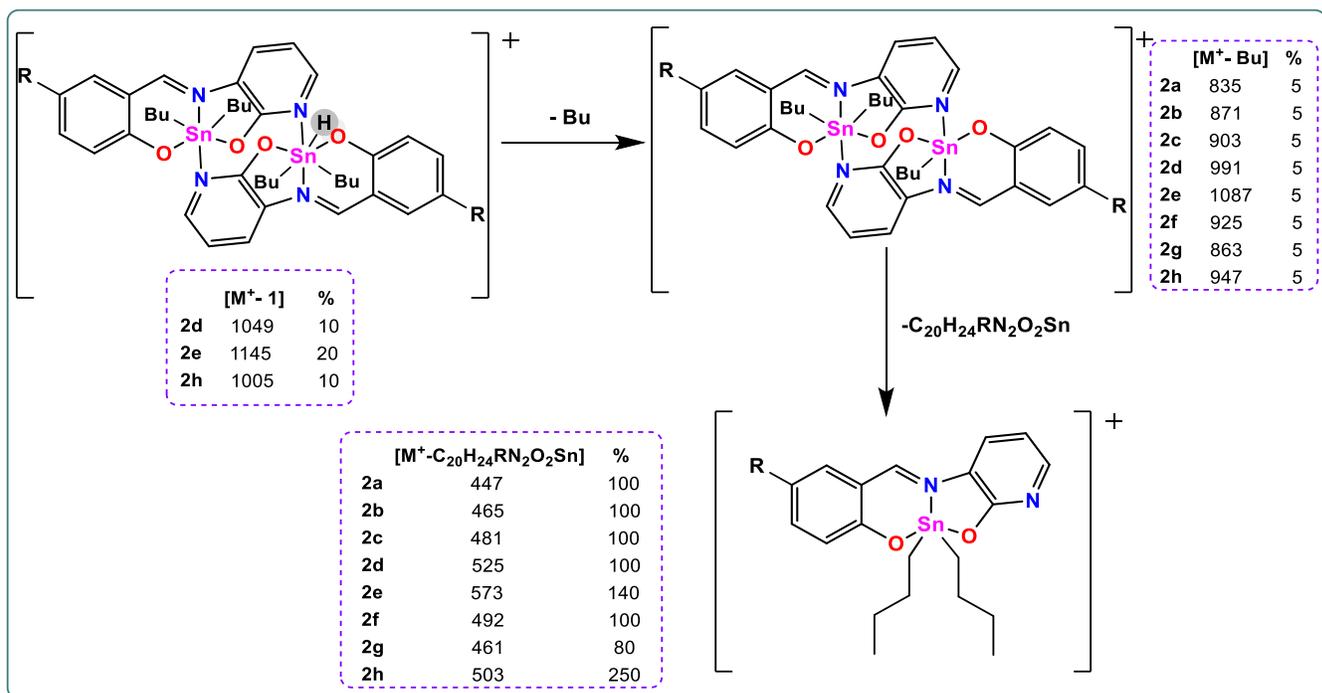


Figura 26. Patrón de fragmentación propuesto para los compuestos triméricos **2a-h**. Se indica para cuáles compuestos se tiene la formación de la especie $[M^++1]$. La información de los fragmentos formados se da en m/z .

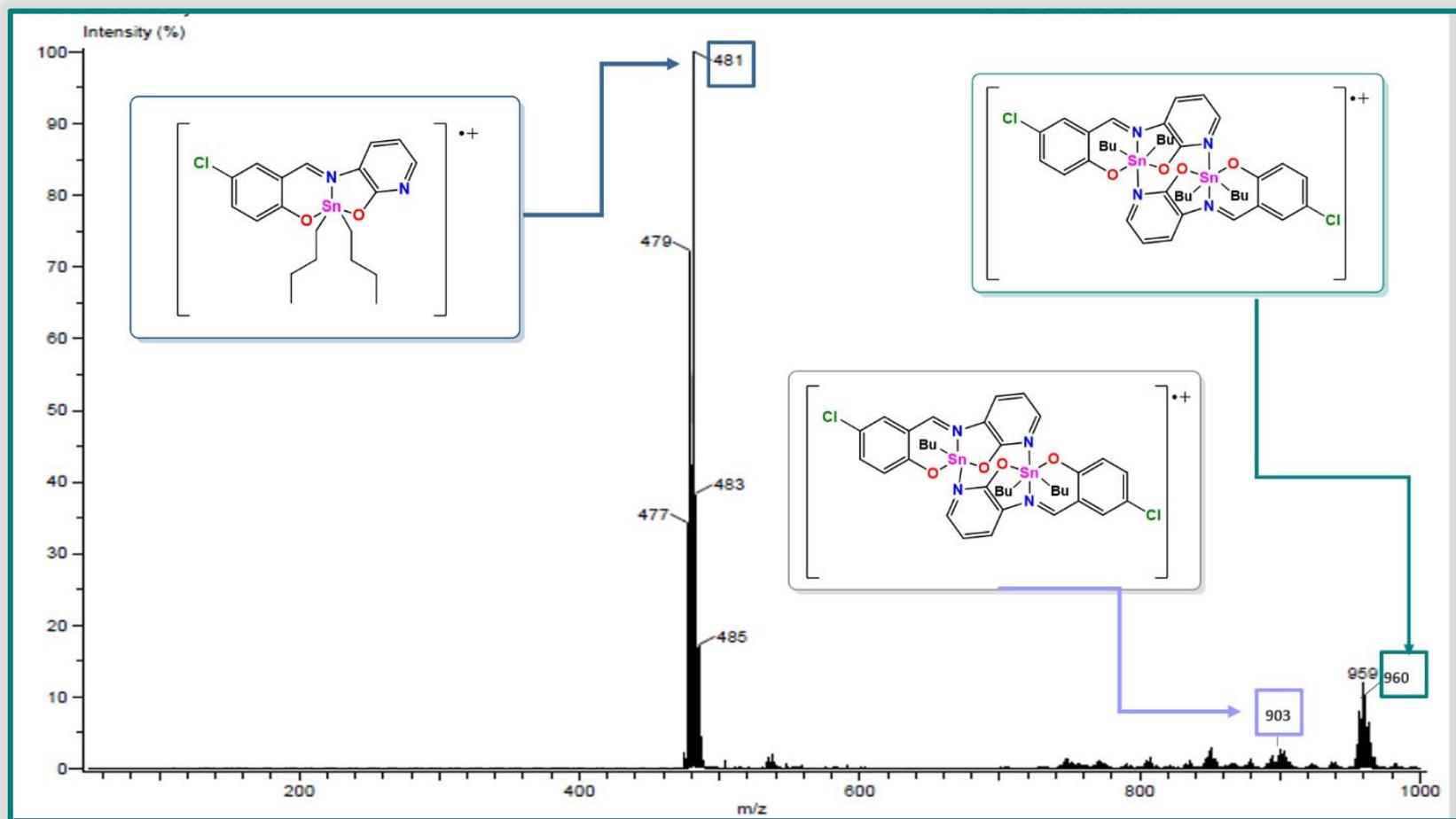


Figura 27. Análisis del espectro de masas (DART) del compuesto trimérico 2c.

6.1.6 Caracterización por resonancia magnética nuclear

La elucidación estructural para los compuestos **2a-h** se realizó mediante el análisis de sus espectros de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn , los cuales fueron obtenidos usando CDCl_3 como disolvente. Asimismo, se emplearon experimentos bidimensionales, tales como, COSY, HSQC y HMBC; para llevar a cabo la asignación completa de las moléculas organometálicas.

▪ Caracterización por RMN de ^{119}Sn

En los espectros de RMN- ^{119}Sn de los compuestos **2b-f** se tiene la presencia de una única señal en la región de -417 a -412 ppm, evidenciando, la existencia de una especie de estaño con un único ambiente químico. Así, de acuerdo con lo descrito en la literatura⁷⁷ y debido a que el experimento se realizó en un disolvente no coordinante (CDCl_3); estos compuestos se encuentran hexacoordinados. La Figura 28 representa un ejemplo de dicho espectro. Para el compuesto **2c** (Cl) también se obtuvo el respectivo espectro empleándose dimetilsulfóxido- d_6 , en el cual se observa una señal en -422 ppm correspondiente a una especie hexacoordinada, corroborando su estabilidad en disolventes coordinantes y no coordinantes (Figura 28).

En la Tabla 23 se enlistan los desplazamientos químicos obtenidos a través de los espectros de RMN- ^{119}Sn , siendo evidente que aquellos compuestos constituidos por sustituyentes no electroattractores **2a** y **2g-h**, presentan dos señales: la primera de ellas con un desplazamiento de -193 y -192 ppm, mientras que la segunda se encuentra en la región comprendida de -414 a -412 ppm. Esto indican la presencia de dos centros de estaño con ambientes penta- y hexacoordinados, respectivamente. No obstante, de acuerdo con los resultados obtenidos a través de otras técnicas (difracción de rayos-X y espectrometría de masas) se propone la existencia de un equilibrio dinámico intermolecular que involucra la coordinación tres moléculas monoméricas y la posterior descoordinación de una o todas de ellas en disolución (Figura 28). Fenómenos similares ha sido descrito previamente para compuestos de diorganoestaño(IV)^{84,85}.

La formación de especies hexacoordinadas para compuestos derivados de 3-amino-2-hidroxipirina en contraste con sus análogos pentacoordinados de 3-amino-4-hidroxipiridina, puede estar atribuida a la posición del nitrógeno piridinico y a su disposición para formar enlaces covalentes coordinados con átomos de estaño intermolecularmente.

La Figura 29 muestra el espectro RMN- ^{119}Sn del compuesto **2a** (H), cuya proporción de las señales indica que la especie monomérica y trimérica se encuentran presentes en una relación 50:50. No obstante, los espectros de los compuestos **2g** (CH_3) y **2h** (*t*-Bu) muestran una mayor proporción de la especie hexacoordinada.

Tabla 23. Desplazamientos químicos observados en RMN de ^{119}Sn (112.04 MHz, CDCl_3) para los compuestos **2a-h**.

Compuesto	2a (H)	2b (F)	2c (Cl)	2d (Br)	2e (I)	2f (NO_2)	2g (CH_3)	2h (<i>t</i> -Bu)
Desplazamiento (ppm)	-192, -413	-412	-413	-413	-414	-417	-192, -412	-193, -414

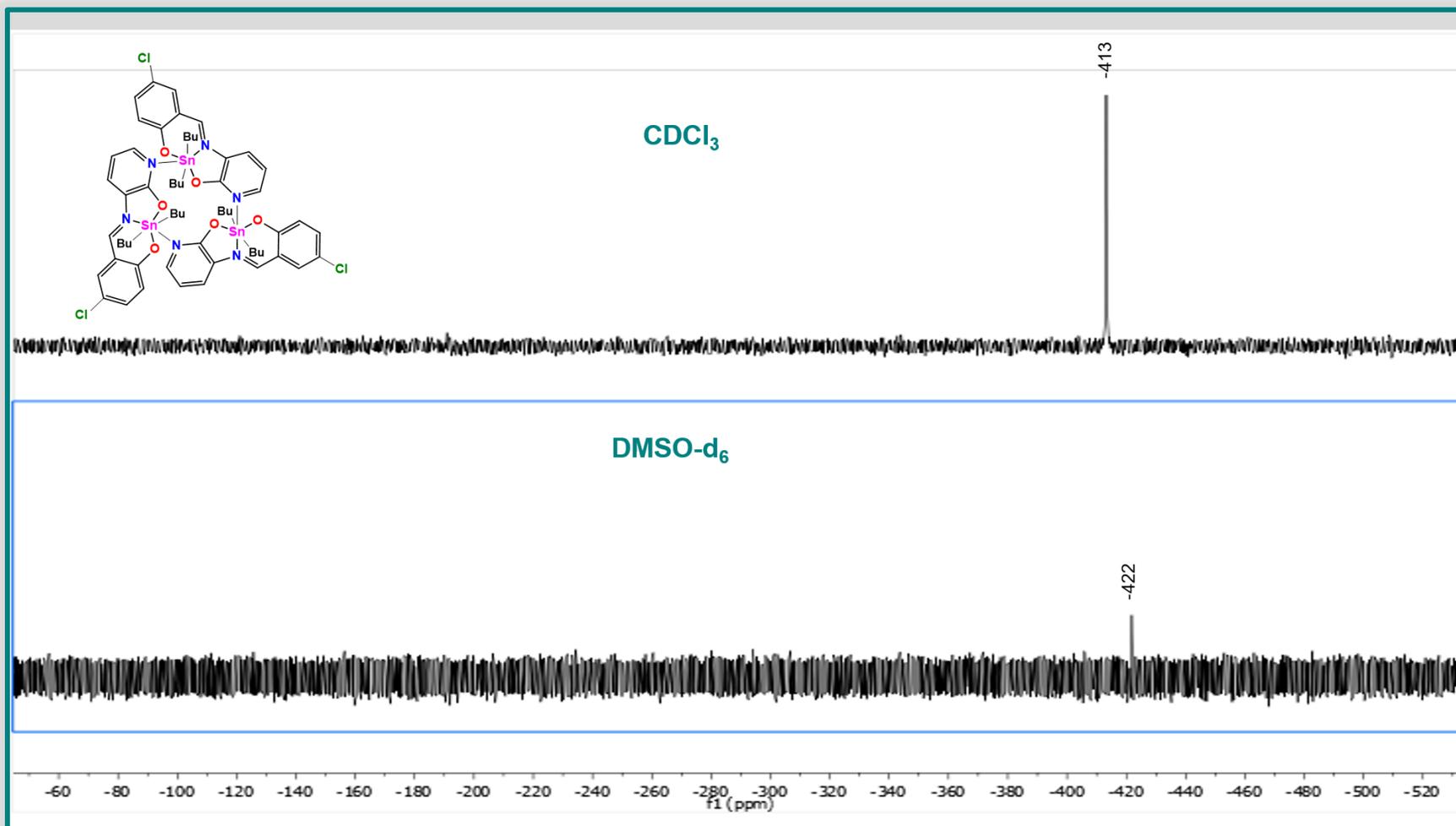


Figura 28. Espectro RMN ^{119}Sn del compuesto **2c** en CDCl_3 y DMSO-d_6 .

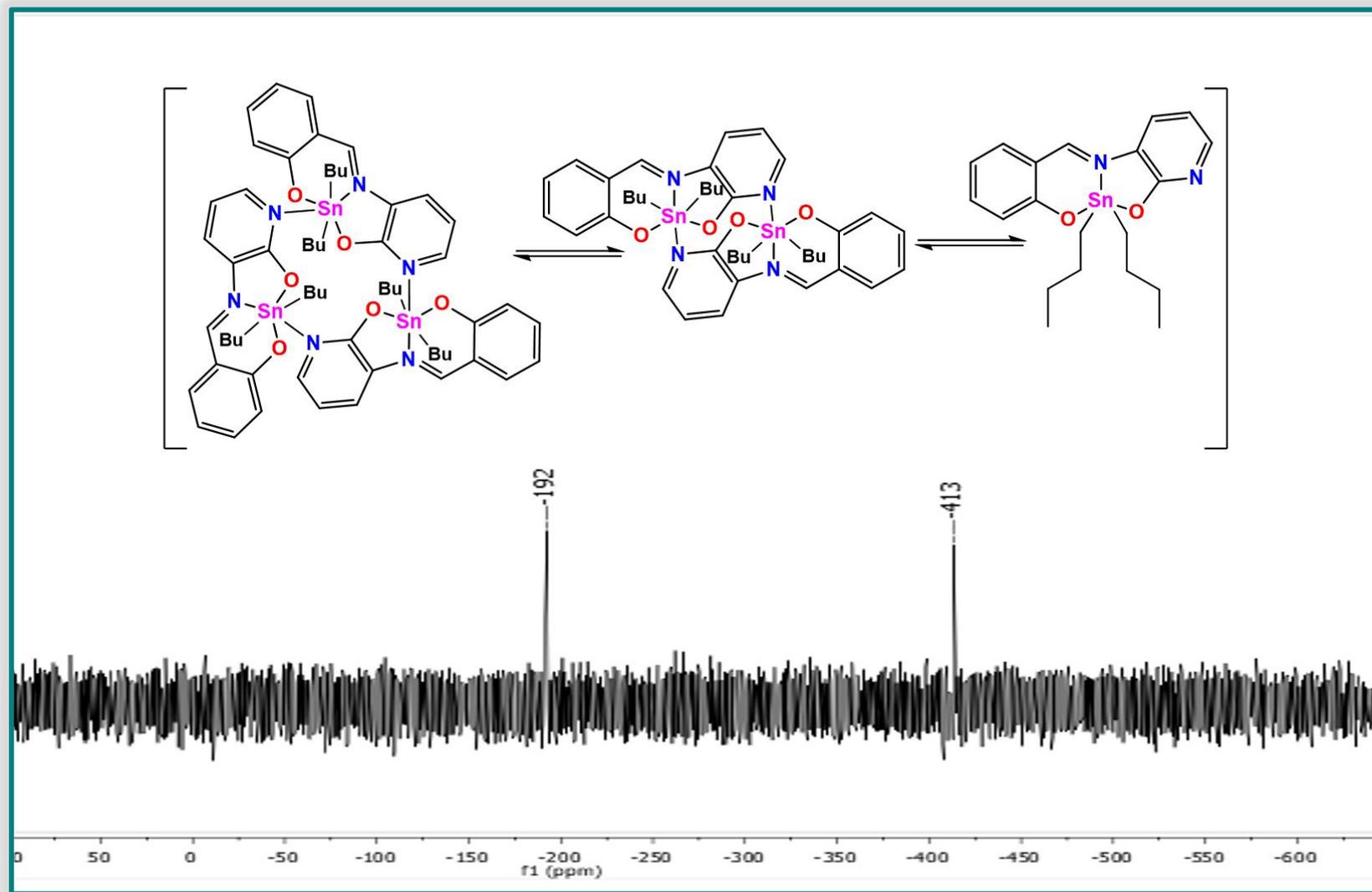


Figura 29. Espectro RMN de ^{119}Sn (CDCl_3) del compuesto **2a**.

▪ Caracterización por RMN de ^1H

En la región alifática del espectro RMN- ^1H de los compuestos **2b-d** y **2f** se tiene la presencia de una señal triple en δ : 0.60-0.62 ppm, correspondiente al metilo que constituye las cadenas butílicas unidas al estaño, hecho que denota la equivalencia química y magnética de ambos grupos orgánicos. Asimismo, es posible observar una señal séxtuple en δ :1.04-1.07 asigna a H- γ ; mientras que para los metilenos de las posiciones α y β , se aprecia una señal múltiple que comprende un desplazamiento entre 1.16-1.57 y 1.14-1.33 ppm. Cada señal múltiple integra para 4 hidrógenos.

Por su parte, los espectros de RMN- ^1H de los compuestos **2a** y **2g-h** exhibieron en la región alifática señales simples y múltiples anchas como consecuencia del equilibrio dinámico intermolecular que éstos presentan, integrando para un total de 18 hidrógenos. El compuesto **2e** (I) presenta señales múltiples y anchas en la región alifática.

En a la región aromática de los espectros de **2c-f** se encuentra una señal doble asignada a H-2 en δ : 6.77-6.96 ppm, Por otro lado, el compuesto **2b** (F) exhibió una señal múltiple en δ : 6.88-6.96 ppm, con integración correspondiente a 2 hidrógenos, la cual fue asignada a H-2 y H-5, considerándose el posible traslape de señal simple y doble esperadas. Por el contrario, la señal atribuida a H-2 en los espectros de **2a** y **2g-h** fue simple ancha, como consecuencia de su cercanía con el centro metálico y al equilibrio que éste presenta.

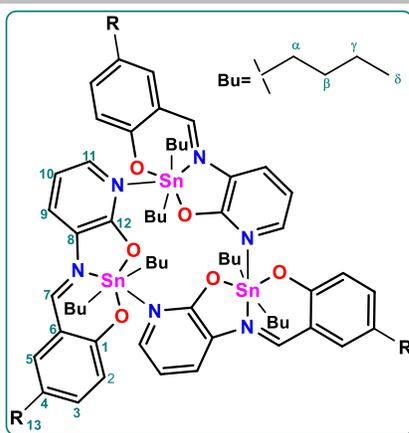
A diferencia del resto de los compuestos estudiados, en el espectro de RMN- ^1H del compuesto **2a** (H) se muestran dos señales triples en δ : 7.38 (H-3) y en δ : 6.69 ppm (H-4) dada la presencia de un átomo de hidrógeno en la posición 4 de la molécula. Por otra parte, los desplazamientos de H-2, H-3 y H-5, estuvieron en función del sustituyente utilizado, siendo las señales del compuesto **2f** (NO_2) las desplazadas a mayores frecuencias, dada la naturaleza electroattractora del grupo nitro.

En cuanto al protón imínico (H-7), se observó en todos los espectros, alrededor de δ : 8.47-8.69 ppm, una señal simple con integración correspondiente a un hidrógeno. Desafortunadamente, no se tuvo la presencia de señales satélites debidas al acoplamiento a tres enlaces de distancia entre los núcleos ^1H - $^{119/117}\text{Sn}$.

Por otra parte, a diferencia de los compuestos organometálicos derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina, los espectros de los compuestos **2b-e** mostraron una señal triple en δ : 6.58-6.75 ppm para H-10. No obstante, como consecuencia del equilibrio dinámico que experimentan en disolución los compuestos **2a**, **2g-h**, esta señal fue simple ancha. Los datos espectroscópicos obtenidos mediante la interpretación de los espectros de RMN- ^1H se encuentra en la Tabla 24, mientras que la Figura 30 se presenta ejemplo de los mismos.

Tabla 24. Desplazamientos químicos observados en RMN de ^1H (400.13 MHz, CDCl_3) para los compuestos **2a-h**.

Compuesto	2a (H)	2b (F)	2c (Cl)	2d (Br)	2e (I)	2f (NO ₂)	2g (CH ₃)	2h (t-Bu)
H-2	6.97 (s _a)	6.88-6.96 (m)	6.91 (d)	6.86 (d)	6.77 (d)	6.96 (d)	6.88 (s _a)	6.91 (s _a)
H-3	7.38 (t)	7.13 (td)	7.29 (dd)	7.37 (d _a)	7.57 (m _a)	8.24 (dd)	7.20 (d)	7.46 (s _a)
H-4	6.69 (t)	-	-	-	-	-	-	-
H-5	7.26 (d)	6.88-6.96 (m)	7.23 (d)	7.40 (s _a)	7.57(m _a)	8.39 (d)	7.03 (s)	7.18 (s _a)
H-7	8.57 (s)	8.47 (s)	8.48 (s)	8.47 (s)	8.49 (s)	8.69 (s)	8.52 (s)	8.59 (s)
H-9	7.61(d)	7.62 (d)	7.62 (d)	7.62 (d)	7.63 (d)	7.80 (d)	7.58 (d)	7.61 (d)
H-10	6.58 (s _a)	6.59 (t)	6.60 (t)	6.60 (t _a)	6.62 (t)	6.75 (dd)	6.57 (s _a)	6.58 (s _a)
H-11	8.40 (s _a)	8.36 (d)	6.60 (t)	8.35 (d)	8.37 (s _a)	8.40 (d)	8.39 (s _a)	8.38 (s _a)
H-13	-	-	-	-	-	-	2.27 (s)	-
H-14 (t-Bu)	-	-	-	-	-	-	-	1.32 (s)
H- α	0.54-1.69 (m _a)	1.16-1.51 (m)	1.39-1.51 (m)	1.40-1.47 (m)	0.57-1.71 (m _a)	1.43-1.57 (m)	0.54-1.64 (m _a)	1.60 (s _a)
H- β	0.54-1.69 (m _a)	1.16-1.32 (m)	1.14-1.33 (m)	1.17-1.32 (m)	0.57-1.71 (m _a)	1.19-1.31 (m)	0.54-1.64 (m _a)	1.48 (s _a)
H- γ	0.54-1.69 (m _a)	1.04 (sex)	1.05 (sex)	1.04 (sext)	0.57-1.71 (m _a)	1.07 (sex)	0.54-1.64 (m _a)	1.05 (s _a)
H- δ	0.54-1.69 (m _a)	0.60 (t)	0.60 (t)	0.60 (t)	0.57-1.71 (m _a)	0.62 (t)	0.54-1.64 (m _a)	0.94 (s _a)



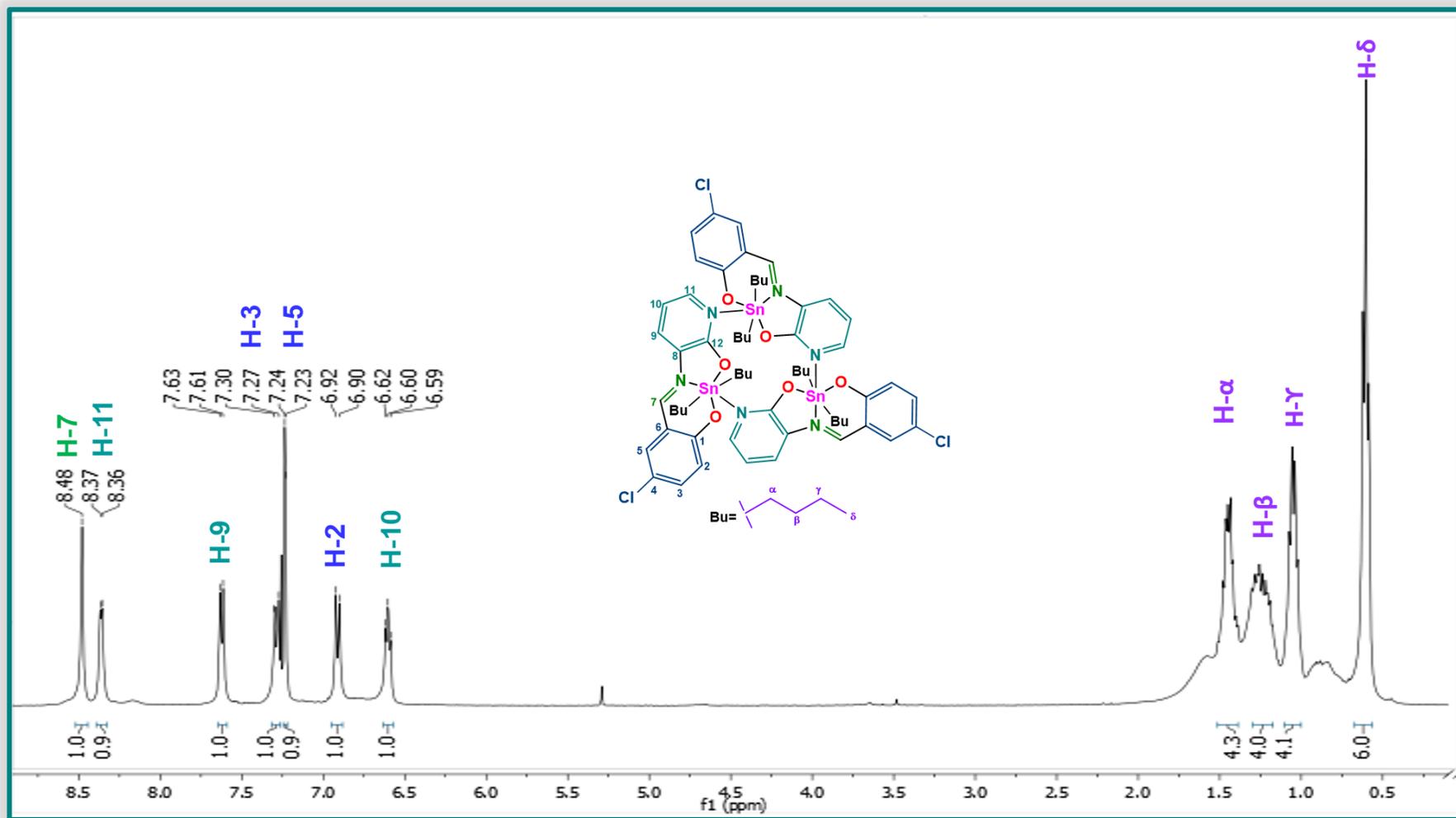


Figura 30. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) del compuesto 2c.

▪ Caracterización por RMN de ^{13}C

La asignación de los espectros de ^{13}C de los compuestos **2a-h**, se llevó a cabo a partir de técnicas monodimensionales y bidimensionales, como son los experimentos DEPT-135, HSQC y HMBC. De esta manera, en la región alifática de los espectros correspondientes a los compuestos **2b-2f** se observaron cuatro señales pertenecientes a los carbonos de grupos butilo unidos al átomo de estaño; siendo el C- α el más desplazado a mayores frecuencias (δ : 27.8- 32.4 ppm), hecho que se atribuye a la posición del átomo de nitrógeno en el anillo piridinico y a su influencia en la disminución de la basicidad de Lewis del oxígeno coordinado al metal, lo cual, a su vez, aumenta la acidez del estaño, demandando mayor densidad electrónica de las especies que conforman su esfera de coordinación. La presencia de dichas señales confirmó la equivalencia química y magnética de los grupos butilo. En el caso de los compuestos **2a** y **2g-h** se tuvieron señales simples anchas correspondientes a C- α y C- β , en virtud del equilibrio dinámico intermolecular que éstos experimentan.

En la región aromática de los espectros se muestran once señales debidas a los carbonos que conforman a los anillos bencénico y piridinico. Las señales desplazadas a campo más bajo fueron las correspondientes a C-1 (δ :174.2-165.9 ppm) y C-12 (δ : 164.8-165.3 ppm), debido a su unión covalente con un átomo de oxígeno. Asimismo, el desplazamiento de C-4 fue dependiente al sustituyente unido al mismo, presentando un desplazamiento a mayores frecuencias para **2b** (F) y a menores para **2e** (I). De igual manera, los desplazamientos de C-2, C-3 y C-5 estuvieron en función de dicho sustituyente.

Por su parte, los carbonos piridinicos se encontraron en una región comprendida entre 109.4 -144.6 ppm (con excepción de C-12). Finalmente, el carbono imínico (C-7) se encontró en δ : 160.2-161.7 ppm. La información antes descrita se anexa en la Tabla 25 y la Figura 31 muestra el espectro RMN- ^{13}C del compuesto **2c** como ejemplo.

Tabla 25. Desplazamientos químicos observados en RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) para los compuestos **2a-h**.

Compuesto	2a (H)	2b (F)	2c (Cl)	2d (Br)	2e (I)	2f (NO ₂)	2g (CH ₃)	2h (<i>t</i> -Bu)
C-1	169.5	165.9	168.0	168.4	169.0	174.2	167.8	167.7
C-2	124.0	123.4	124.4	124.9	125.4	123.3	122.7	123.8
C-3	135.5	118.2	135.3	137.9	143.2	130.1	136.9	133.7
C-4	115.6	153.3	119.6	106.3	74.8	136.8	124.4	138.0
C-5	135.5	123.9	133.4	136.6	143.0	132.8	134.5	130.7
C-6	120.0	118.7	120.4	121.2	122.4	118.5	119.3	118.6
C-7	161.6	160.4	160.3	160.2	160.3	160.2	161.5	161.7
C-8	131.3	131.4	131.3	131.2	131.2	130.6	131.8	132.0
C-9	122.9	124.4	124.4	124.5	124.4	125.4	123.8	122.5
C-10	109.4	109.7	109.9	109.9	109.8	109.6	109.4	109.4
C-11	143.8	144.0	144.1	144.1	144.0	144.6	143.7	143.6
C-12	165.2	165.1	165.1	165.0	165.0	164.8	165.2	165.3
C-13	-	-	-	-	-	-	20.2	33.8
C-14 (<i>t</i>-Bu)	-	-	-	-	-	-	-	31.3
C-α	29.7, 31.6 s_a	31.6	31.8	31.8	31.9	32.4	29.7, 31.6 s_a	27.8, s_a
C-β	27.1, 27.8 s_a	27.8	27.8	27.7	27.7	27.6	27.5, 27.8 s_a	27.2, s_a
C-γ	26.5	26.3	26.3	26.3	26.3	26.2	26.4	26.4
C-δ	13.6	13.6	13.6	13.6	13.6	13.5	13.6	13.6

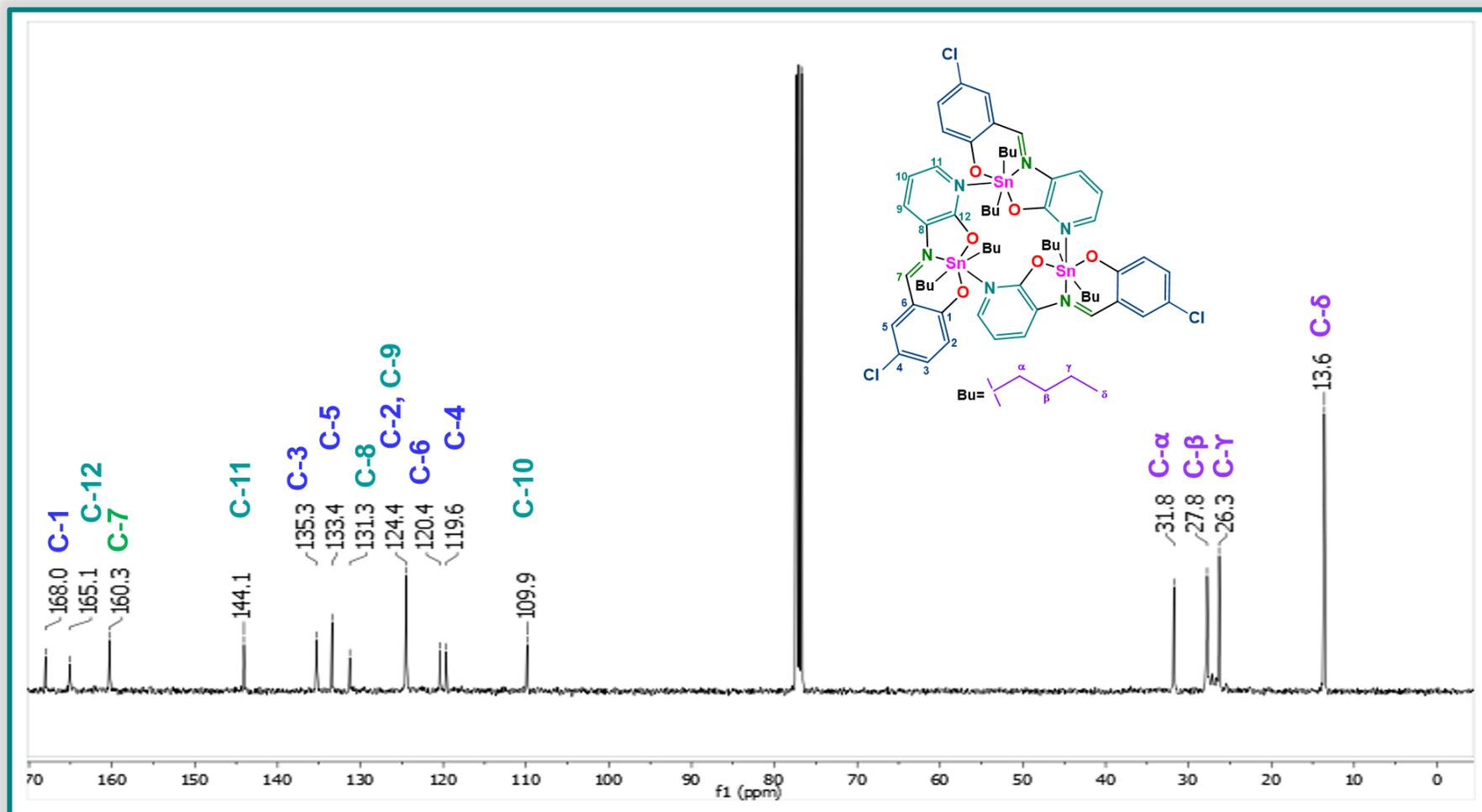


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) del compuesto **2c**.

7. ACTIVIDAD BIOLÓGICA

7.1 Determinación de toxicidad en *Artemia salina*

La evaluación de la toxicidad de los compuestos de diorganoestaño (IV) **1a-e** y **2a-h** se llevó a cabo mediante el modelo de *Artemia salina*, debido a que es un ensayo que emplea invertebrados comercialmente accesibles y de bajo costo, asimismo, presentan una rápida eclosión y un tamaño adecuado que permite una fácil operación en el laboratorio. Además, se requieren bajas cantidades de muestras para ser realizado (2- 20 mg)⁸⁶⁻⁸⁷. La información detallada acerca del procedimiento experimental se describe en el Anexo A.1.1.

7.1.1 Toxicidad de los compuesto de diorgananoestaño(IV) derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina

Después del cernimiento para evaluar la toxicidad en *Artemia salina* de los compuestos **1a-e** se obtuvieron sus concentraciones letales medias (CL₅₀), que se resumen en la Tabla 26, y se muestra que el compuesto más tóxico fue el compuesto **1c** (Br), mientras que el menos tóxico fue el complejo **1d** con el sustituyente -I. De esta manera, la toxicidad de los diorganoestananos **1a-e** se presenta en el siguiente orden: Br>> NO₂> H> F> I. Resaltándose que éstos exhibieron una toxicidad mayor que el dicromato de potasio (K₂Cr₂O₇), empleado como referencia. Cabe mencionar que, a pesar de que el compuesto **1c** (Br) fue el más tóxico, no presentó la mayor actividad citotóxica.

Tabla 26. CL₅₀ en *Artemia salina* de los compuestos **1a-e**.

Compuesto	CL ₅₀ (µM)	Límite superior* (µM)	Límite inferior* (µM)
1a (H)	11.97	14.68	9.76
1b (F)	33.50	44.84	25.03
1c (Br)	0.54	0.90	0.33
1d (I)	42.14	56.14	31.62
1e (NO ₂)	4.08	6.96	2.39
Control positivo K₂Cr₂O₇	162.18	201.37	130.62

*Se reportan el límite superior e inferior con un 95% de confianza.

Por otro lado, puede comentarse que el reemplazo bioisotérico H-F fue favorable, ya que permitió disminuir significativamente la toxicidad. Asimismo, no se observó la existencia de alguna relación entre electronegatividad-toxicidad en el caso de los halógenos, sin embargo, el reemplazo isotérico de un átomo de -Br por uno de -I implicó un descenso en la toxicidad bastante considerable. La representación gráfica del valor de la concentración letal media para los diorganoestanosos **1a-e** se muestra a continuación:

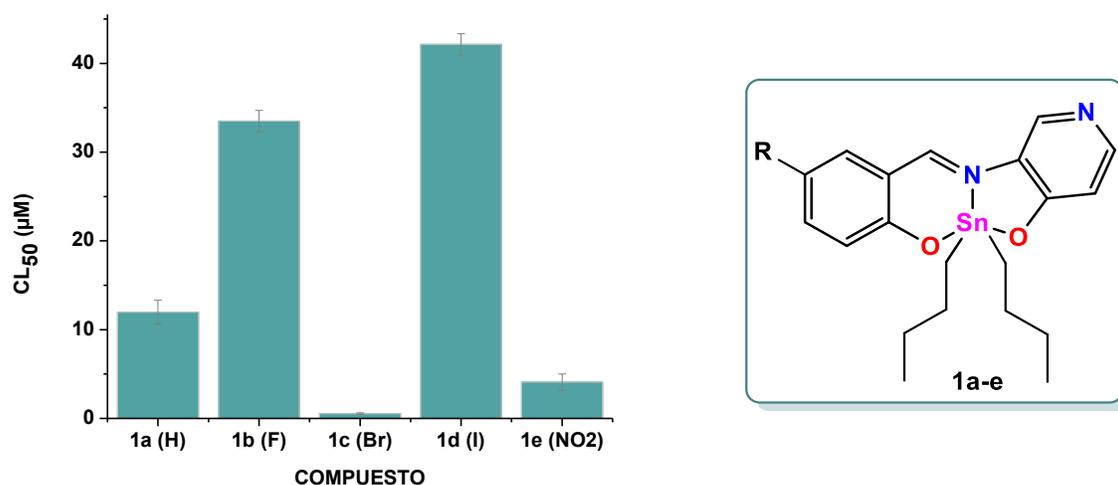


Gráfico 3. CL₅₀ en *Artemia salina* de los compuestos derivados de 3-amino-4-hidroxi piridina.

7.1.2 Toxicidad de los compuestos de diorganoestaño(IV) derivados de 3-amino-2-hidroxi piridina

Los compuestos derivados de 3-amino-2-hidroxi piridina mostraron CL₅₀ (Tabla 27) menores en comparación con los compuestos **1a-e**, este fenómeno se atribuye a que los compuestos **2a-h** están conformados por más de un átomo de estaño, ya que se ha comprobado que la presencia de este metal dentro de una estructura química, incrementa su toxicidad²¹.

De esta manera, los compuestos **2a-h** resultaron ser más tóxicos que el dicromato de potasio, siendo el derivado de estaño más tóxico el complejo **2b** (F), mientras que el menos tóxico fue el **2h** (*t*-Bu). Así, la tendencia encontrada fue la siguiente: F > I > H > Br > CH₃ > Cl > NO₂ > *t*-Bu. Si se comparan los valores obtenidos con

respecto a la serie 1 es evidente que la tendencia en toxicidad cambia, y el derivado con sustituyente bromo no es el más tóxico.

Tabla 27. CL_{50} en *Artemia salina* de los compuestos **2a-h**.

Compuesto	CL_{50} (μM)	Límite superior* (μM)	Límite inferior* (μM)
2a (H)	0.57	0.66	0.49
2b (F)	0.31	0.39	0.25
2c (Cl)	1.08	1.21	0.96
2d (Br)	0.64	0.80	0.52
2e (I)	0.47	0.58	0.39
2f (NO_2)	1.79	2.22	1.44
2g (CH_3)	0.97	1.05	0.89
2h (t-Bu)	2.13	2.54	1.78
Control positivo $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	162.18	201.37	130.62

*Se reportan el límite superior e inferior con un 95% de confianza.

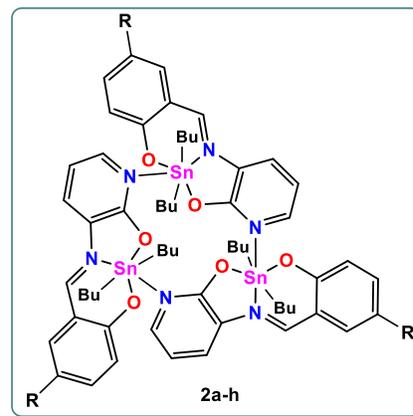
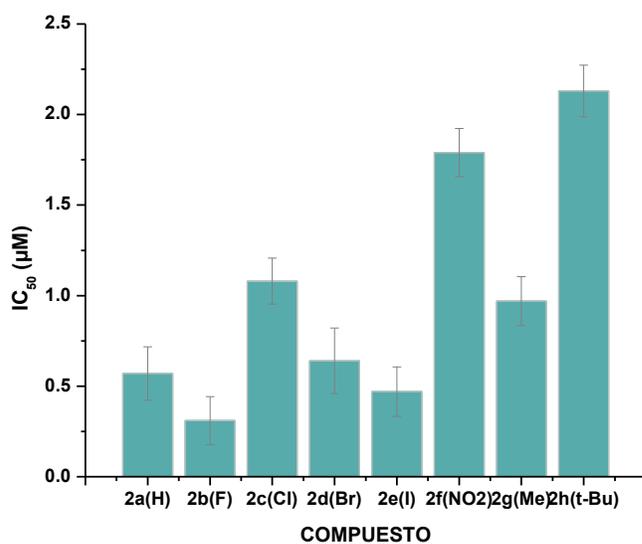


Gráfico 4. CL_{50} en *Artemia salina* de los compuestos derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina.

Nuevamente, los compuestos provenientes de reactivos halogenados no presentan alguna relación electronegatividad-toxicidad, sin embargo, es posible observar que el reemplazo isostérico F-Cl disminuye la toxicidad. A su vez, el intercambio bioisostérico F-H resultó favorable. En esta vertiente, el reemplazo bioisostérico I-CH₃ también contribuyó al aumento del valor de la concentración letal media, lo que se traduce a un decremento en la toxicidad. Finalmente, el impedimento estérico aportado por el grupo *t*-Bu tiene gran relevancia en el descenso de la toxicidad de esta serie de compuestos. Lo antes mencionado se muestra en el Gráfico 4.

7.2 Ensayo de citotoxicidad en líneas celulares de cáncer humanas

La determinación de la actividad citotóxica para los compuestos **1a-e** y **2a-h** se realizó empleando el ensayo de sulforodamina B (SRB) del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCI, por sus siglas en inglés). El control utilizado para este ensayo *in vitro* fue *cis*-platino y las líneas celulares humanas sobre las que se efectuó el mismo son: U-251 (glioblastoma), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), SKLU-1 (pulmón) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos).

El tiempo de exposición de los compuestos bajo análisis en las líneas celulares humanas de cáncer fue de 48 horas. En el Anexo A.1.2 se describe con mayor profundidad el procedimiento experimental realizado.

7.2.1 Estudio de la actividad citotóxica de los compuestos de diorgananoestaño(IV) derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina.

En la Tabla 28 se muestran las concentraciones inhibitorias medias CI₅₀ de los compuestos **1a-e** para cada una de las líneas celulares probadas. De igual manera, se puede apreciar que todos los compuestos exhibieron una mayor capacidad de inhibir el crecimiento celular en las mismas con respecto al *cis*-platino.

Los compuestos **1a-e** fueron más selectivos hacia K-562 (leucemia mielógena crónica), ya que para esta línea celular se tuvieron las CI_{50} menores, lo que indica que estos compuestos poseen una mayor potencia. Por otra parte, el compuesto **1e** (NO_2) fue el más activo en el caso de U-251 (glioblastoma), K-562 (leucemia), HCT-15 (colon) y SKLU-1 (pulmón); mientras que el compuesto **1b** (F) lo fue para las líneas celulares de cáncer de mama analizadas MCF-7 (dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (no dependiente de estrógenos). Por lo tanto, el aumento en la electronegatividad del sustituyente resulta favorable. Asimismo, puede considerarse que tanto el -F como el $-NO_2$ tienen la capacidad de formar puentes de hidrógeno, hecho que podría contribuir a la hidrofilia de ambos compuestos, brindándoles un balance hidrofílico-lipofílico que les permite penetrar la membrana biológica más fácilmente y consigo presentar una mayor actividad, o bien, la formación de puentes de hidrógeno podría ser un punto clave para la unión del farmacóforo con el receptor.

Tabla 28. Concentración inhibitoria media (CI_{50}) para los compuestos **1a-e**.

Compuesto	CI_{50} (μM) *					
	U-251	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	MDA-MB-231
1a (H)	0.34±0.05	0.09±0.01	0.96±0.1	1.03±0.04	0.81±0.07	0.81±0.07
1b (F)	0.34±0.04	0.14±0.004	0.73±0.008	0.55±0.02	0.26±0.03	0.21±0.04
1c (Br)	0.39±0.05	0.15±0.01	0.56±0.02	0.59±0.05	0.24±0.03	0.26±0.06
1d (I)	0.67±0.09	0.33±0.05	0.56±0.06	1.15±0.03	0.39±0.006	0.72±0.08
1e (NO_2)	0.29±0.04	0.07±0.02	0.48±0.06	0.56±0.01	0.20±0.02	0.59±0.04
Cis-platino	39.9±3.10	19.90±1.8	7.6±3.1	28.4±1.1	27.9±1.9	12.7±1.2

*Los datos se expresan como el promedio de tres replicas \pm el error estándar ($\bar{X} \pm ES$).

De igual manera, en las líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231 el aumento en la electronegatividad al realizar el reemplazo bioisostérico de H por F potencia la actividad. Sin embargo, en el caso de K-562 el reemplazo bioisostérico de H por F no incrementó la actividad del compuesto. En todos los casos, excepto para la línea celular HCT-15, el reemplazo isostérico de Br-I fue exitoso. Asimismo, la disminución en el tamaño y el aumento en la electronegatividad del halógeno (-F, -

Br, -l) para U-251, K-562, MCF-7 y MDA-MB-231 contribuyó con una mayor actividad. Lo antes mencionado se representa en el Gráfico 5.

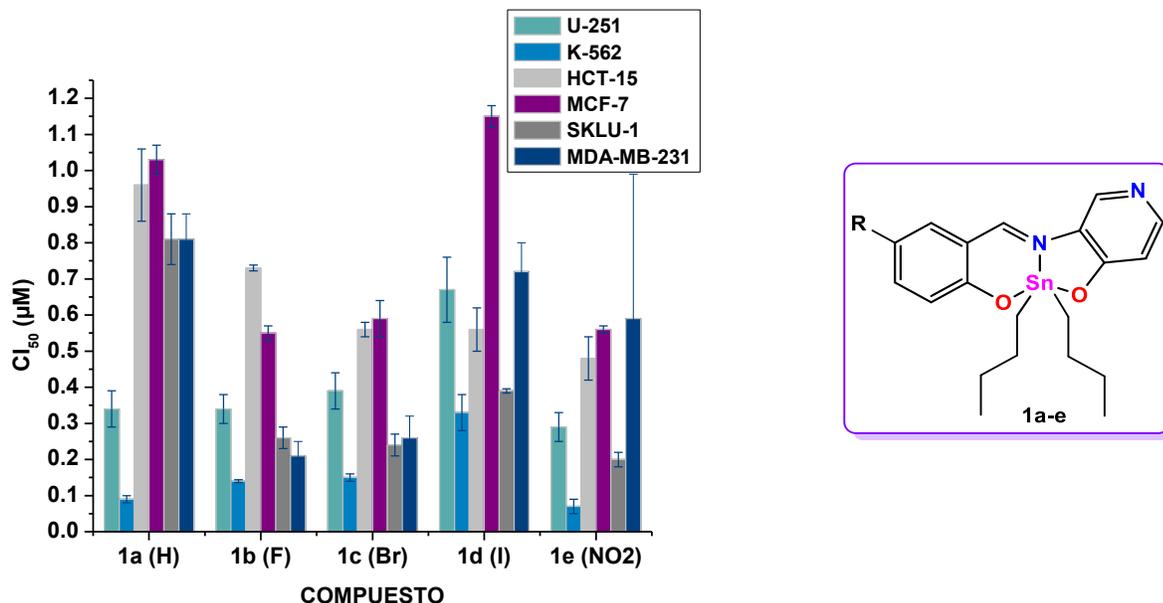


Gráfico 5. Estudio de la actividad citotóxica y determinación de la concentración inhibitoria media Cl_{50} de los compuestos **1a-e** en las líneas celulares de cáncer probadas.

Al comparar la actividad citotóxica de los compuestos **1a-e** con los compuestos de di-*n*-butilestano(IV) derivados de ligantes tipo bases de Schiff con L-DOPA (Tabla 1.3 y Figura 10 inciso **d**)⁵², se encontró que los compuestos **1c-e** son más potentes hacia las líneas celulares k-562 y SKLU-1. De igual manera, el compuesto **1e** mostró mayor selectividad hacia la línea celular HCT-15 y SKLU-1 con respecto al resto de los compuestos de L-DOPA.

7.2.2 Estudio de la actividad citotóxica de los compuestos de diorganoestano(IV) derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina.

En la Tabla 29 se resumen los resultados obtenidos a partir del ensayo de citotoxicidad realizado para los compuestos **2a-h**, las concentraciones inhibitorias medias Cl_{50} que presentaron éstos indican que, al igual que los compuestos monoméricos **1a-e**, tienen mayor efecto inhibitorio en comparación con el *cis*-platino frente a las líneas celulares probadas.

Primeramente, en el caso de la línea celular U-251 (glioblastoma) los reemplazos bioisostéricos F-H y I-CH₃ produjeron un aumento en la potencia de los compuestos, lo cual a su vez se relaciona con la disminución significativa de la electronegatividad del sustituyente. Dichos reemplazos bioisostéricos, también fueron exitosos en el caso de las líneas K-562 (leucemia mielógena crónica) y SKLU-1 (pulmón).

Tabla 29. Concentración inhibitoria media (μM)* para los compuestos **2a-h** y de algunos compuestos de di-n-butilestaño(IV) dinucleares descritos en la literatura⁶³.

COMPUESTOS 2a-h						
Compuesto	U-251	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	MDA-MB-231
2a (H)	0.14±0.03	0.02±0.01	1.09±0.1	0.37±0.01	0.14±0.01	0.21±0.01
2b (F)	0.19±0.009	0.07±0.001	0.81±0.008	0.22±0.02	0.17±0.01	0.18±0.006
2c (Cl)	0.81±0.08	0.35±0.04	1.35±0.1	1.01±0.07	0.70±0.06	0.95±0.06
2d (Br)	0.78±0.08	0.47±0.04	1.36±0.2	1.61±0.1	0.72±0.08	1.54±0.13
2e (I)	0.97±0.1	0.45±0.02	1.16±0.2	1.13±0.1	0.58±0.05	0.42±0.09
2f (NO ₂)	0.63±0.04	0.07±0.006	1.35±0.07	0.64±0.03	0.47±0.04	0.21±0.005
2g (CH ₃)	0.16±0.1	0.03±0.02	1.17±0.09	0.25±0.009	0.1±0.01	0.12±0.08
2h (t-Bu)	0.14±0.03	0.02±0.01	1.09±0.1	0.37±0.01	0.14±0.01	0.21±0.01
Cis-platino	39.9±3.10	19.90±1.8	7.6±3.1	28.4±1.1	27.9±1.9	12.7±1.2
COMPUESTO DINUCLEAR PROVENIENTE DE 2-PIRIDINCARBOXALDEHÍDO Y 2-AMINO-4-METILFENOL **						
R			HCT15	MCF-7		
H			6.5±0.7	4.3±0.5		
CH₃			2.0±0.2	0.7±0.01		
Cl			2.7±0.2	3.7±0.1		
NO₂			1.0±0.1	1.5±0.1		

*Los datos se expresan como el promedio de tres replicas \pm el error estándar ($\bar{X} \pm ES$).

**Ver Figura 11, inciso a)

Por otro lado, para K-562 se observa que el reemplazo isostérico entre halógenos (-F, -Cl, -Br y -I) proporciona mayor potencia con el aumento electronegatividad y, por lo tanto, con la disminución del tamaño. Esta misma tendencia se identificó para la línea celular U-251. El resto de las líneas celulares estudiadas no presentaron correlación entre el tamaño y la electronegatividad de los halógenos.

En cuanto al reemplazo bioisostérico de un átomo de flúor por uno de hidrógeno, al igual que del grupo metilo por yodo; resultó favorable para HCT-15 (colon), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos).

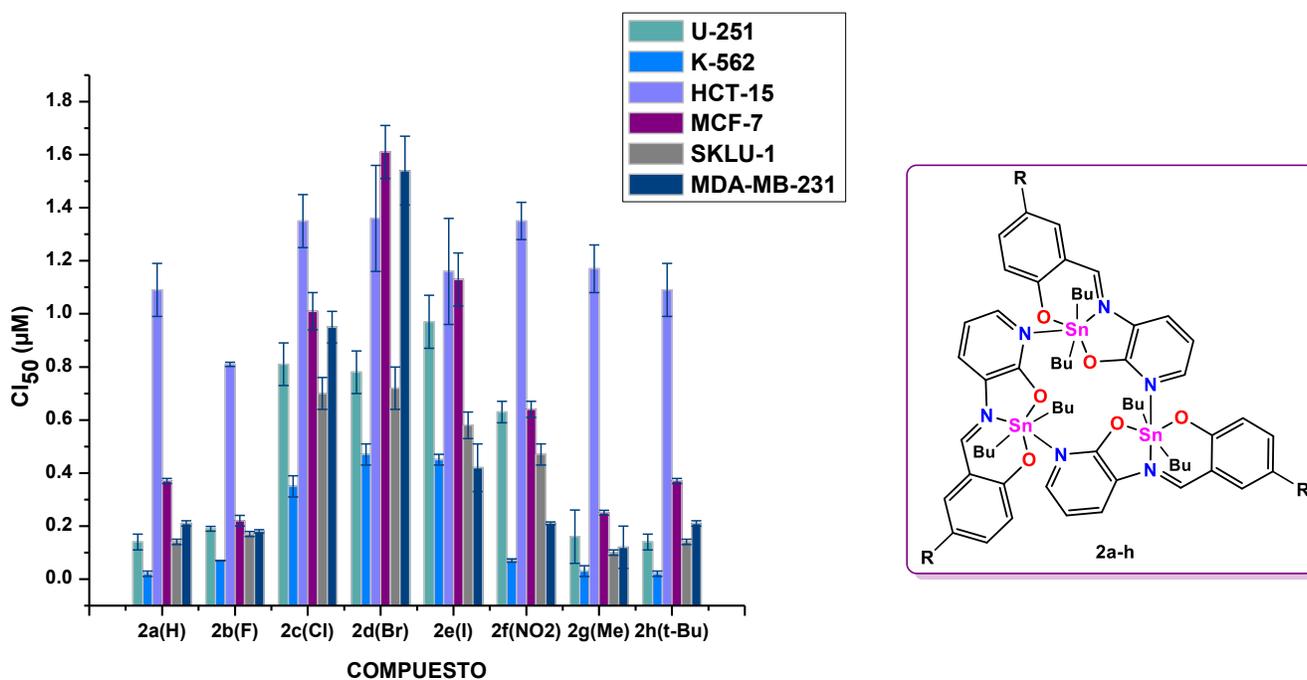


Gráfico 6. Estudio de la actividad citotóxica y determinación de la concentración inhibitoria media Cl_{50} de los compuestos **2a-h** en las líneas celulares de cáncer probadas.

El impedimento estérico del grupo *tert*-butilo tuvo un impacto positivo en las líneas celulares K-562 y MDA-MB-231, al ser el compuesto más potente. De manera muy general, se observó que los sustituyentes electrodonadores, tales como, -CH₃ y -*t*-Bu contribuían al incremento de la actividad, excepto para HCT-15 y MCF-7, donde el compuesto **2b** (F) fue el más activo.

Finalmente, los compuestos **2a-h** fueron más selectivos hacia la línea celular de leucemia K-562, presentando las concentraciones inhibitorias medias menores los compuestos **2a** (H), **2g** (CH₃) y **2h** (*t*-Bu). Por el contrario, la menor selectividad fue experimentada por HCT-15. Con el objetivo de representar lo antes discutido se anexa el Gráfico 6.

Al comparar la actividad citotóxica de los compuestos **2a, c, f y g** con los compuestos dinucleares de organoestaño(IV) derivados de 2-piridincarboxaldehído y 2-amino-4-metilfenol (Tabla 29 y Figura 1, inciso **a**), se encontró que los complejos trinucleares **2a, c, f y g** son más potentes hacia la línea celular MCF-7, asimismo estos exhibieron mayor potencia hacia HTC-15 con respecto a los compuestos dinucleares derivados de -H, -Cl y -CH₃.

- **Correlación estructura-actividad cuantitativa (2D-QSAR) para el parámetro de lipofilicidad empleando un modelo no lineal.**

Penniston et al. compararon la absorción de fármacos y su distribución en un organismo biológico con un "recorrido aleatorio", en el que el fármaco debía cruzar varias fases acuosas y orgánicas para llegar desde su sitio de aplicación a un sitio receptor. Los medicamentos polares no alcanzaron el sitio del receptor debido a su incapacidad para penetrar las membranas lipídicas, mientras que los medicamentos lipofílicos entraron en las membranas y no lograron pasar a través de las fases acuosas. Sólo los compuestos con lipofilicidad intermedia cruzaron todas las barreras y llegaron al sitio de unión de su receptor, en un tiempo y concentración razonable. Para modelar este proceso, se formuló un modelo parabólico que se describe a continuación:

$$\log \frac{1}{CI_{50}} = a\pi^2 + b\pi + c \dots \text{Ecuación (1)}$$

Donde:

CI₅₀: concentración inhibitoria media para las líneas celulares de cáncer humanas probadas

π : descriptor de hidrofobicidad

a, b y c: coeficientes de regresión

El término cuadrático de la lipofilia representa el transporte y la distribución, mientras que el término de lipofilicidad lineal modela la interacción entre el fármaco y el receptor, así como la cinética del transporte del mismo⁸⁸.

Considerando lo anterior, se realizó la evaluación de la relación estructura-actividad utilizando el descriptor hidrofóbico de lipofilicidad mediante el modelo no lineal previamente descrito para los compuestos **2a-h**, empleándose los valores de π de Hansch descritos en la literatura⁸⁹ en función del sustituyente unido al anillo bencénico derivado del salicilaldehído de partida.

Los resultados del análisis matemático se describen en la Tabla 30, la tendencia observada fue parabólica en todos los casos, tal como se espera para una ecuación de segundo grado, por lo cual, la actividad de los compuestos **2a-g** alcanza una actividad máxima en las diferentes líneas celulares humanas de cáncer y, posteriormente, decae su potencia. Asimismo, se muestra el valor de π_{opt} , calculado a partir de la primera razón de cambio con respecto al parámetro π (Ecuación 2) de la ecuación obtenida con los datos de actividad citotóxica en las diferentes líneas celulares de cáncer humano siguiendo un modelo no lineal (Ecuación 1). Dicho parámetro representa, el valor de π óptimo que tendría que considerarse en el diseño del potencial principio activo, para que éste pudiese alcanzar una actividad máxima de inhibición en la línea celular en cuestión de acuerdo con su hidrofobicidad.

$$\frac{d(\log\frac{1}{CI_{50}})}{d\pi} = \frac{d(a\pi^2+b\pi+c)}{d\pi} \dots \text{Ecuación (2)}$$

Tabla 30. Resultados obtenidos tras el análisis 2D-QSAR empleando un modelo no lineal.

Línea celular	a	b	c	R ²	Sustituyentes de los compuestos considerados	π_{opt}
U-251	-1.48	0.92	0.68	0.78	NO ₂ , H, CH ₃ , Br, I	0.32
K-562	-3.37	1.11	1.72	0.87	NO ₂ , H, CH ₃ , Cl, Br	0.16
HCT-15	-0.75	0.32	0.01	0.83	NO ₂ , H, F, CH ₃ , Cl	0.21
MCF-7	-2.12	0.92	0.56	0.87	NO ₂ , H, F, CH ₃ , Br	0.22
SKLU-1	-2.69	1.31	0.89	0.76	NO ₂ , H, CH ₃ , Cl, Br	0.24
MDA-MB-231	-3.83	2.26	0.62	0.84	H, F, CH ₃ , Cl, Br	0.29

Con base en lo anterior, podría deducirse que desde el punto de vista de la química medicinal los compuestos de diorganoestaño podrían ser estructuralmente no relacionados, es decir, que su actividad citotóxica sea ejercida mediante la desorganización de la membrana celular. Finalmente, para los compuestos **1a-e**, no se encontró correlación entre la estructura y la actividad mediante modelos lineales y no lineales.

7.3 Evaluación del carácter antioxidante a través de la capacidad atrapadora del radical libre DPPH

Esta prueba espectrofotométrica se llevó a cabo empleando el radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidracilo ó 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH), molécula que posee un electrón desapareado centrado en uno de sus átomos de nitrógeno (Figura 32)⁹⁰. Su estabilidad se atribuye a la deslocalización electrónica que presenta, así como a su conjugación π , lo que en conjunto origina una coloración violeta con $\lambda_{m\acute{a}x}$ de 515 nm⁹¹⁻⁹².

A pesar de que el DPPH es razonablemente estable en solución etanólica, se convierte fácilmente a su forma reducida (DPPH₂) en presencia de un sustrato capaz de transferirle electrones^{91,93-94}. Con ello se da un cambio en la conjugación, fácilmente observable por espectrofotometría ultravioleta-visible⁹⁰, pues la nueva

especie presenta una coloración diferente (amarillo pálido) y, consigo, una disminución en la absorbancia a 515 nm (Figura 32)⁹³.

De esta manera, para determinar la capacidad atrapadora del radical DPPH de los compuestos **1a-e** y **2a-h** se midió indirectamente la reducción de dicho radical a través de una técnica espectrofotométrica, realizando un cernimiento empleando concentraciones de 1, 10 y 100 μM , utilizando como referencia los antioxidantes α -tocoferol y quercetina. El procedimiento experimental de este ensayo se encuentra reportado en el Anexo A.1.3.

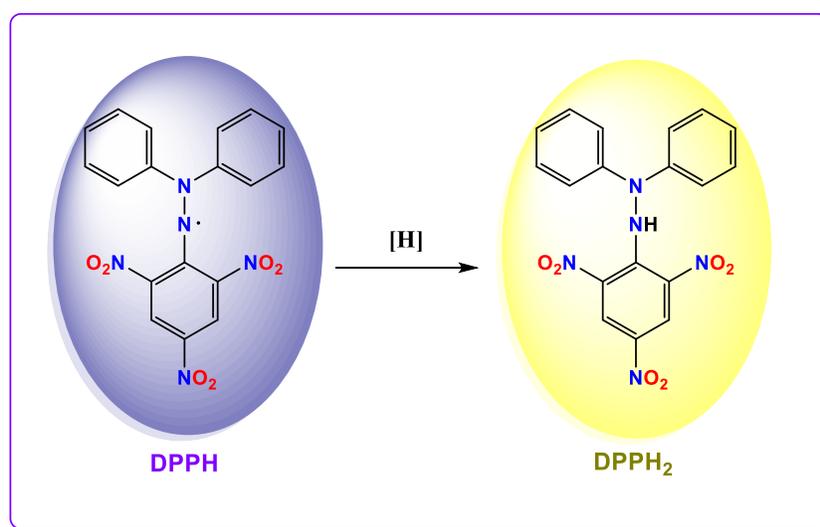


Figura 32. Reducción del radical 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH). Los colores mostrados en la imagen hacen alusión a la coloración característica de cada especie.

7.3.1 Evaluación del carácter antioxidante de los compuestos de diorgananoestaño(IV) derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina

En la Tabla 31, así como en el Gráfico 7, es posible observar que los compuestos **1a-e** presentan una actividad antioxidante mínima² a una concentración de 100 μM , lo que indica que para alcanzar un porcentaje de inhibición mayor al 50% tendrían que emplearse concentraciones consideradas altas para un agente antioxidante (>100 μM). Por lo tanto, los compuestos **1a-e** no resultaron ser agentes antioxidantes atractivos en el ensayo químico con el radical DPPH.

² Considerándose como actividad antioxidante a la capacidad de las moléculas redox para eliminar o disminuir radicales libres⁹⁴.

Tabla 31. Porcentaje de inhibición de la oxidación de los compuestos **1a-e** a una concentración de 100 μ M.

Compuesto	% Inhibición	Compuesto	% Inhibición
1a (H)	13.85	1e (NO ₂)	24.44
1b (F)	17.60	α-tocoferol	100.0
1c (Br)	25.50	Quercetina	85.78
1d (I)	22.63		

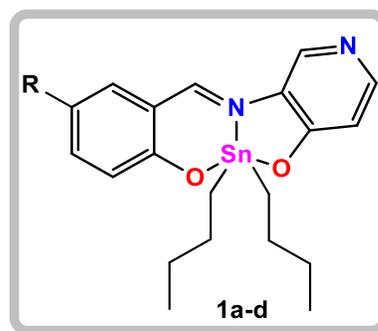
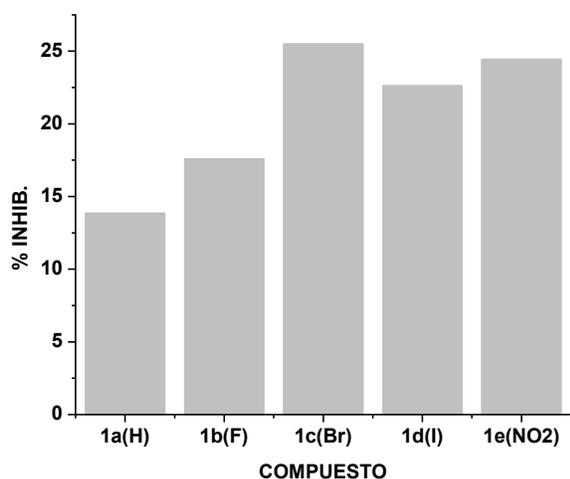


Gráfico 7. Porcentaje de inhibición de la oxidación para una concentración de 100 μ M de los compuestos **1a-e**.

7.3.2 Evaluación del carácter antioxidante de los compuestos de diorganostañ(IV) derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina

A pesar de que los compuestos derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina están constituidos por tres centros de estaño, lo cual, dadas las propiedades que confiere este metal a sus compuestos se esperaría una actividad antioxidante mayor^{8,32-38} con respecto a los compuestos **1a-e**, no se obtuvo un porcentaje de inhibición significativo, a excepción del compuesto **2d** (Br) (Tabla 32, Gráfico 8) Dado lo anterior, los compuestos **2a-c** y **2e-h**, no presentaron la capacidad de reducir al radical DPPH y, consigo, disminuir la concentración de éste generando la formación de la especie DPPH₂.

Tabla 32. Porcentaje de inhibición de la oxidación de los compuestos **2a-h** a una concentración de 100 μM .

Compuesto	% Inhibición	Compuesto	% Inhibición
2a (H)	12.75	2f (NO ₂)	17.43
2b (F)	42.13	2g (Me)	21.69
2c (Cl)	43.38	2h (<i>t</i> -Bu)	10.54
2d (Br)	68.59	α-tocoferol	100.00
2e (I)	20.20	Quercetina	85.78

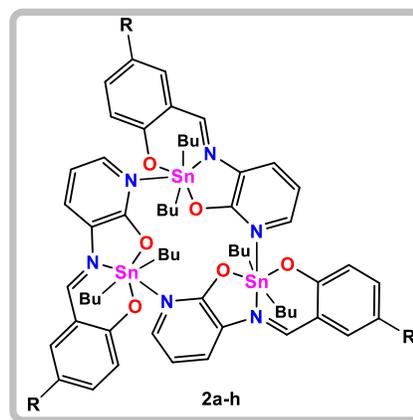
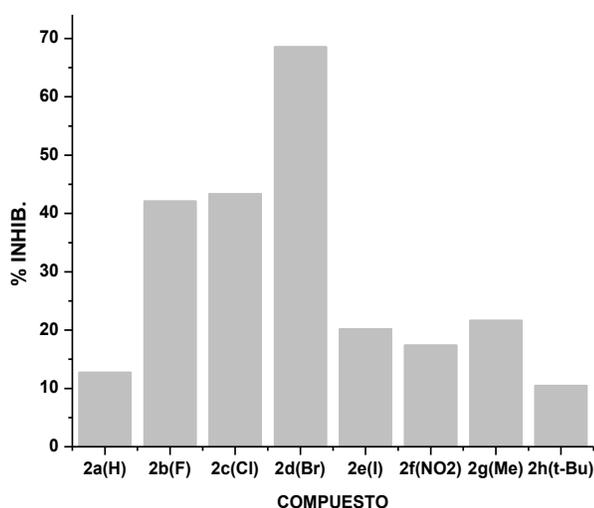


Gráfico 8. Porcentaje de inhibición de la oxidación para una concentración de 100 μM de los compuestos **2a-h**.

7.4 Inhibición de la peroxidación lipídica en cerebro de rata (TBARS)

Otra técnica utilizada para la evaluación de la capacidad antioxidante de los compuestos **1a-e** y **2a-h** fue el ensayo biológico llamado sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS, por sus siglas en inglés) en cerebro de rata. Este ensayo es ampliamente utilizado al ser muy sensible ante la peroxidación de lípidos en tejidos animales⁹⁵, ya que mediante técnicas espectrométricas permite determinar la concentración de compuestos colorimétricos formados a partir de compuestos producidos durante la peroxidación lipídica, previamente inducida, y el ácido tiobarbitúrico⁹⁶. De esta manera, puede evaluarse la capacidad de los compuestos de organoestaño(IV) de inhibir dicho proceso oxidativo, y a su vez,

disminuir la concentración de los cromóforos formados al reducir la concentración de los productos del mismo.

7.4.1 Evaluación de la inhibición de la peroxidación lipídica en cerebro de rata (TBARS) de los compuestos de diorgananoestaño(IV) derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina

Tal como se menciona en el Anexo A.1.4, primeramente, se realizó un cernimiento a tres concentraciones diferentes (1, 10 y 100 μM), con el cual se determinó que los compuestos **1a-d** exhibían carácter antioxidante prometedor al tener un porcentaje de inhibición promedio de 79% a una concentración de 100 μM . No obstante, el compuesto **1e** (NO_2) no presentó un porcentaje de inhibición significativo (14.89%) a dicha concentración, por ello, no se consideró un agente antioxidante atractivo para realizar la determinación de su concentración inhibitoria media (CI_{50}).

En la Tabla 33, se anexan las concentraciones inhibitorias medias de los compuestos **1a-e**, en ésta es posible observar que el carácter antioxidante aumenta según la siguiente tendencia: $\text{H} \gg \text{F} = \text{Br} > \text{I}$. Así, el compuesto más activo **1d** está constituido por el sustituyente conformado por el radio más grande, mientras que el menos activo posee el sustituyente con uno de los radios menores de la serie.

En cuestión del reemplazo isostérico, se tiene que está favorecido con la disminución de la electronegatividad y el aumento del tamaño del halógeno, así el intercambio isostérico F-I aumenta el carácter antioxidante. Por otro lado, el reemplazo bioisostérico H-F, también incrementó considerablemente la potencia del compuesto. Sin embargo, ninguno de los compuestos derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina fueron más activos que las referencias utilizadas para este ensayo (BHT, quercetina y α -tocoferol). En el Gráfico 9 se representa lo antes mencionado.

Tabla 33. Concentraciones inhibitorias medias en el ensayo de TBARS para los compuestos **1a-e** y compuestos organoestaño(IV) constituidos por 2-amino-4-R-fenol, 2-piridincarboxaldehído y derivados de ácido nicótico³⁶.

COMPUESTOS 1a-d			
Compuesto	Cl₅₀ (μM) *	Compuesto	Cl₅₀ (μM) *
1a (H)	79.15±11.22	BHT	1.22±0.44
1b (F)	37.49±6.50	Quercetina	1.49 ±0.03
1c (Br)	37.34±3.76	α-Tocofenol	6.78 ±2.16
1d (I)	20.11±2.74		
COMPUESTOS DERIVADOS DE ÁCIDO NICÓTICO **			
Compuesto	Cl₅₀ (μM) *	Compuesto	Cl₅₀ (μM) *
a (H)	22.45±1.25	d (NO ₂)	36.81±1.33
b (CH ₃)	5.45±0.05	e (H)	19.08±0.40
c (Cl)	3.90±0.05	f (CH ₃)	5.62±0.12

*Los valores representan el promedio de tres experimentos independientes ± error estándar de la media ($\bar{X} \pm ES$). ** Ver Figura 8.

Al comparar los compuestos sintetizados **1a-d** con los compuestos de di-*n*-butilestaño(IV) constituidos por 2-amino-4-R-fenol, 2-piridincarboxaldehído y derivados de ácido nicótico³⁶ (Tabla 33), es posible observar que éstos últimos exhiben un mayor carácter antioxidantes en TBARS con respecto a los compuestos **1a-d**.

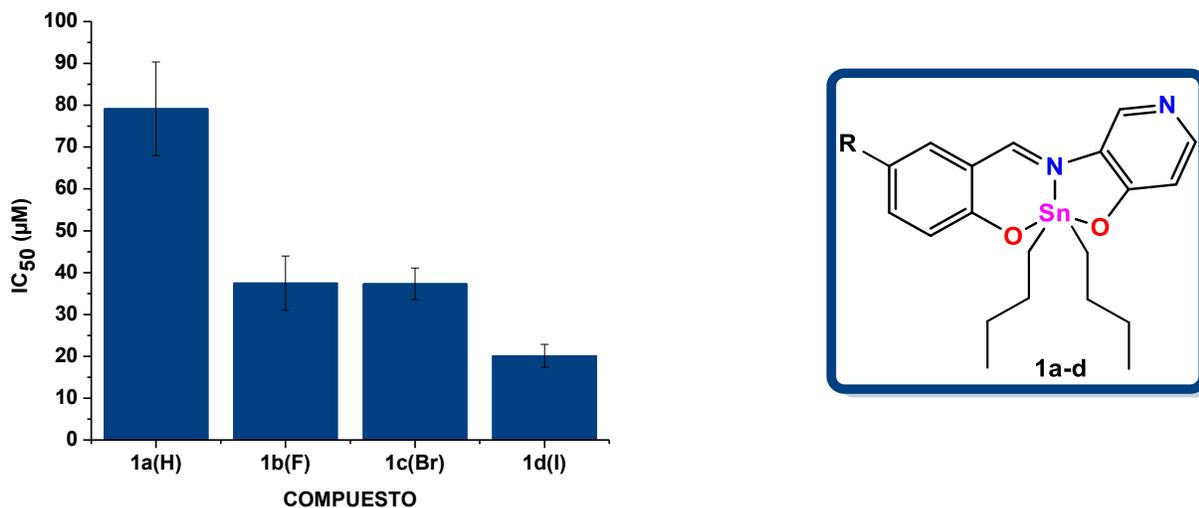


Gráfico 9. Concentraciones inhibitorias medias para los compuestos **1a-e** en el ensayo de TBARS.

7.4.2 Evaluación de la inhibición de la peroxidación lipídica en cerebro de rata (TBARS) de los compuestos de diorgananoestaño(IV) derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina

Al realizar el cernimiento primario para los compuestos derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina se encontró que los compuestos **2b-e** y **2h** exhibían un porcentaje de inhibición de peroxidación lipídica promedio de 72%, mientras que los compuestos **2a** (H), **2f** (NO₂) y **2g** (CH₃), no mostraron actividad significativa como agentes antioxidantes probables. Dado lo anterior, no se realizó el ensayo para la determinación de su concentración inhibitoria media CI₅₀.

En la Tabla 34 se enlistan las concentraciones inhibitorias medias de los compuestos activos mediante el bioensayo TBARS. Asimismo, en ésta y en el Gráfico 10 se aprecia que el compuesto menos potente fue el **2b** (F) y el más activo el **2h** (*t*-Bu). De esta manera, los compuestos derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina presentaron la tendencia que a continuación se muestra: F > Br > I > Cl > *t*-Bu.

Tabla 34. Concentraciones inhibitorias medias para los compuestos **2b-e** y **2h** y compuestos de organoestaño(IV) tipo escalera⁶² en el ensayo de TBARS.

COMPUESTOS 2b-e Y 2h			
Compuesto	Cl ₅₀ (μM) *	Compuesto	Cl ₅₀ (μM) *
2b (F)	23.37±3.87	2h (<i>t</i> -Bu)	11.72±1.11
2c (Cl)	13.90±2.72	BHT	1.22±0.44
2d (Br)	21.73±5.86	Quercetina	1.49 ±0.03
2e (I)	14.59±0.75	α-Tocofenol	6.78±2.16
COMPUESTOS DE ORGANOESTAÑO TIPO ESCALERA CON BASES DE SCHIFF DERIVADAS DE SALICILAMINOARIL ALCOHOLES**			
Compuesto	Cl ₅₀ (μM) *	Compuesto	Cl ₅₀ (μM) *
3	6.11±0.32	4	18.99±0.55

*Los valores representan el promedio de tres experimentos independientes ± error estándar de la media ($\bar{X} \pm ES$). **Figura 33.

De acuerdo con lo anterior, no se observa alguna relación electronegatividad-tamaño entre los halógenos que proporcione un aumento al carácter antioxidante de los compuestos **2b-e**. Cabe mencionar que los compuestos activos de esta serie no presentaron una actividad mayor con respecto a las referencias utilizadas.

Al comparar la actividad antioxidante en TBARS de los compuestos **2b-e** y **2h** con los compuestos de organoestaño(IV) tipo escalera derivados de salicilaminoaril alcoholes (Figura 33)⁶², se tiene que los complejos **2c**, **e** y **h** exhiben un carácter antioxidante mayor que el compuesto **4**, sin embargo, ninguno de los compuestos triméricos sintetizados presenta mayor potencia que el compuesto tipo escalera **3**.

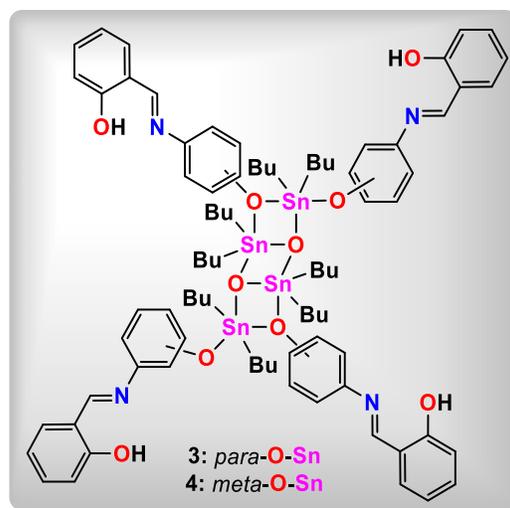


Figura 33. Compuestos de di-*n*-butilestaño(IV) tipo escalera derivados de salicilaminoaril alcoholes.

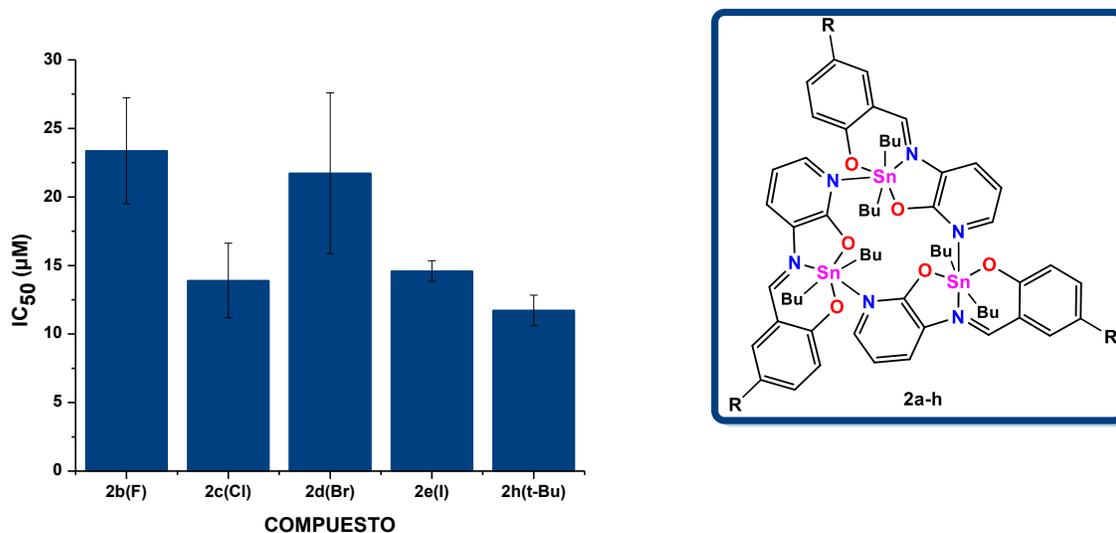


Gráfico 10. Concentraciones inhibitorias medias para los compuestos **2b-e**, **2h** en el ensayo de TBARS.

Finalmente, se observó que los compuestos derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina activos en el ensayo de TBARS son más potentes que los compuestos provenientes de 3-amino-4-hidroxipiridina que fueron activos con los mismos sustituyentes, este hecho se atribuye a la presencia de tres átomos de estaño en el caso de los compuestos **2b-e** y **2h** (Gráfico 11).

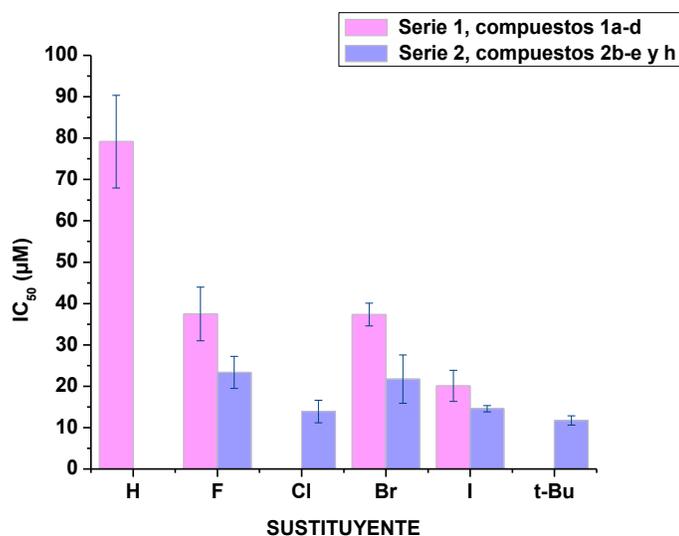


Gráfico 11. Comparación de las concentraciones inhibitorias medias CI_{50} de los compuestos activos de los derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina y 3-amino-2-hidroxipiridina.

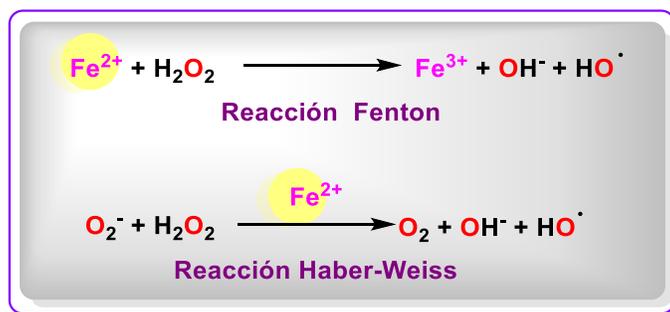
7.4.3 Evaluación de la actividad antioxidante: comparación entre el ensayo de capacidad atrapadora del radical DPPH y la prueba TBARS.

La capacidad antioxidante de los compuestos **1a-e** y **2a-h** se llevó a cabo mediante dos ensayos diferentes. En el primero de ellos, se empleó el radical DPPH, frente al cual ambas series de compuestos no presentaron una actividad antioxidante apreciable. Sin embargo, al realizar el ensayo de TBARS algunos de los compuestos derivados tanto de 3-amino-4-hidroxipiridina, como de 3-amino-2-hidroxipiridina, resultaron activos. Para comprender la diferencia en los resultados deben considerarse diversos factores:

Primeramente, la naturaleza de ambas pruebas es diferente, puesto que al emplearse el radical DPPH se está realizando un ensayo meramente químico, en el cual esta sustancia comercialmente accesible simula las especies reactivas generadas durante el estrés oxidativo, así los compuestos **1a-e** y **2a-h** al fungir como agentes antioxidantes deberían ser capaces de donar un electrón a la especie DPPH. Sin embargo, también debe tenerse en cuenta que el sitio activo de esta la molécula se encuentra un tanto impedido por la presencia dos grupos nitro adyacentes al nitrógeno radicalario (Figura 32), lo que dificulta la interacción entre el compuesto muestra y el posible sitio activo y, consigo, la efectuación de la donación pertinente para dar lugar a una reacción redox. Además, una de las limitantes de este ensayo es que el radical libre utilizado no es una especie fisiológica⁹⁴.

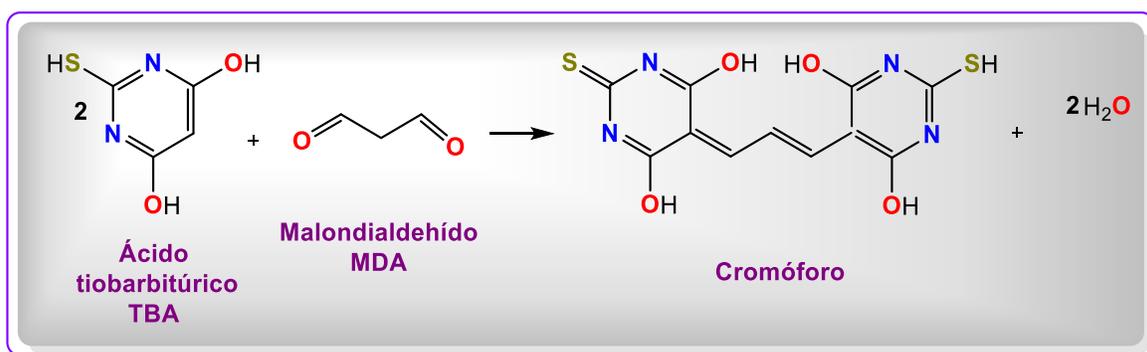
Por otra parte, la prueba TBARS representa un ensayo biológico, en el que se induce la peroxidación lipídica de los ácidos grasos presentes en el cerebro de rata, uno de los órganos más sensibles al daño oxidativo⁹⁷. Esta reacción de oxidación se induce mediante la adición de Fe^{2+} , ion que da pie a la reacción de Fenton y Haber-Weiss (así como a la formación de iones perferrilo y ferrilo) (Esquema 4)⁹⁸⁻⁹⁹; que forman especies reactivas de oxígeno (ROS)¹⁰⁰ que en su conjunto desencadenan una serie de reacciones vía radicales libres que generan productos de oxidación, tales como el malondialdehído (MDA), uno de los

productos más abundantes proveniente de la reacción entre el 1,4,7-octatrieno y ROS¹⁰¹.



Esquema 4. Reacción Fenton y reacción Haber-Weiss.

Una vez formado el MDA reacciona en una relación 1:2 con el ácido tiobarbitúrico (TBA) para generar un cromóforo (Esquema 5) con una longitud de onda máxima entre 532-535 nm (esta reacción depende de la temperatura y el pH, parámetros que se fijan en la metodología, Anexo A.1.4)¹⁰¹. Así, empleando una técnica espectrofotométrica puede determinarse si la concentración del compuesto entre el MDA y el TBA disminuye a través de la inhibición de la peroxidación lipídica por la participación de los compuestos **1a-e** y **2a-h**.



Esquema 5. Esquema de reacción entre TBA y MDA para la formación del cromóforo con absorción máxima entre 532-535 nm.

Por lo tanto, la prueba TBARS es un ensayo biológico que brinda una aproximación más precisa para la realización de evaluaciones de carácter antioxidante *in vivo*. Por su parte, la prueba DPPH no involucra una simulación biológica, ni da pie a fenómenos bioquímicos típicos, tales como la inducción del estrés oxidativo, para la evaluación del carácter antioxidante de los compuestos.

8. CONCLUSIONES

8.1 Conclusiones generales

Se realizó la síntesis y la optimización de la misma para la obtención de compuestos de di-*n*-butilestano(IV) derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina y 3-amino-2-hidroxipiridina mediante una estrategia multicomponente. En ambos casos, se tuvo la formación de la base de Schiff correspondiente *in situ*. La coordinación de dicho ligante tridentado al átomo de estaño, se confirmó mediante diversas técnicas de caracterización (espectroscopía infrarroja, RMN de ^1H y ^{119}Sn y difracción de rayos-X de monocristal).

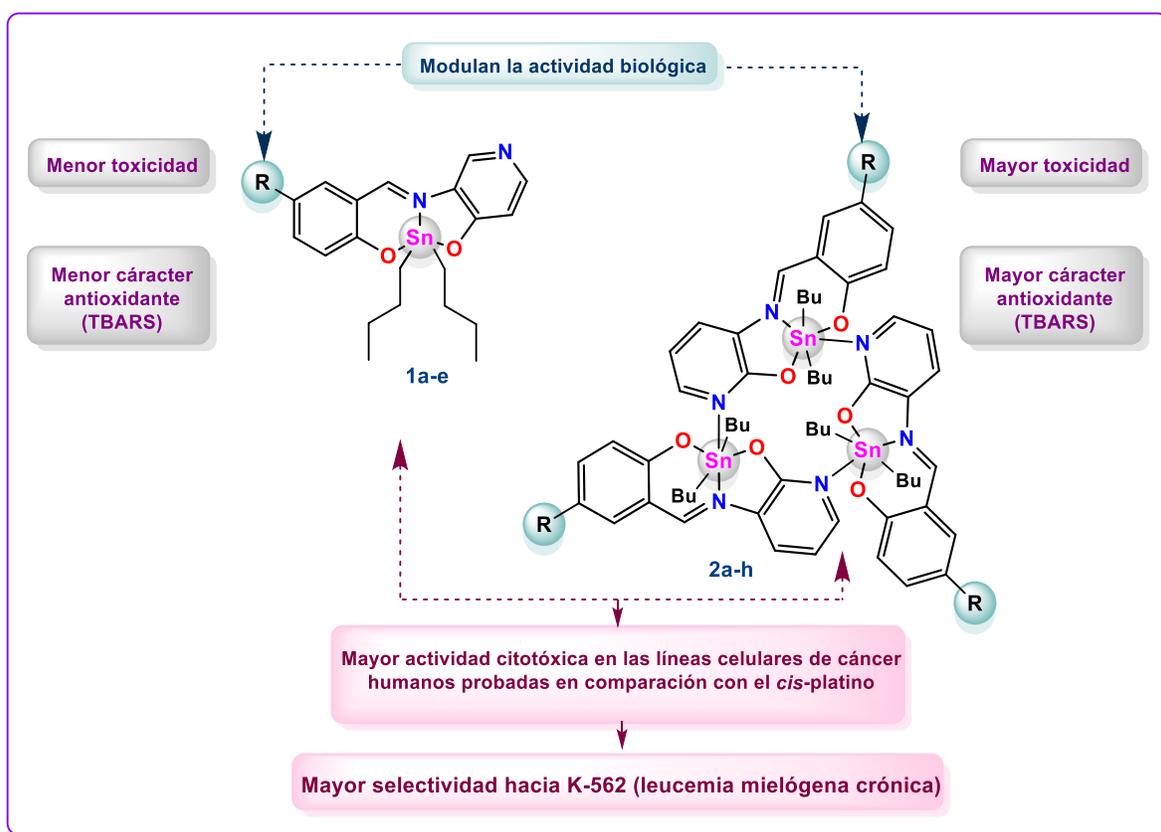


Figura 34. Conclusiones generales de la serie de compuestos **1a-e** y **2a-h**.

Por otra parte, la actividad biológica fue modulada por el sustituyente de la posición 5 del anillo bencénico. Además, las interacciones intermoleculares que dieron lugar a una especie trimérica para los derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina, potenciaron la actividad antioxidante a través del bioensayo de TBARS y aumentaron la toxicidad de éstos con respecto a sus compuestos

análogos (Figura 34). Asimismo, ambas series de compuestos presentaron una mayor capacidad para inhibir el crecimiento celular con respecto al *cis*-platino frente a las líneas celulares de cáncer humano probadas: U-251 (glioblastoma), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), SKLU-1 (pulmón) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos).

8.2 Conclusiones particulares

▪ Compuestos de di-*n*-butilestano(IV) derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina

La síntesis de estos compuestos se realizó con rendimientos del 72-96%, obteniéndose sólidos anaranjados amorfos de naturaleza no electrolítica. En disolución presentaron una estructura monomérica pentacoordinada, mientras que en estado sólido predomina una especie dimérica, formada mediante un anillo coplanar de cuatro miembros ($\text{Sn}_2\text{-O}_2$) existente a partir de dos moléculas monoméricas. Asimismo, la esfera de coordinación de esta especie dimérica está constituida por los 3 átomos donadores del ligante tipo base de Schiff, los dos grupos *n*-butilo y un átomo de oxígeno proveniente de la interacción intermolecular. De tal manera que ambos átomos de estaño presentan una geometría octaédrica distorsionada.

En lo que respecta a la actividad biológica, el compuesto más tóxico fue **1c** (Br), mientras que el menos tóxico fue el compuesto **1d** con el sustituyente -I; siendo favorable dicho reemplazo isostérico. Asimismo, los compuestos **1a-e** fueron más selectivos hacia la línea celular K-562 (leucemia mielógena crónica); además, la selectividad y alta actividad de los compuestos derivados de -F y -NO₂, hacia ciertas líneas celulares se atribuyó a la capacidad de estos sustituyentes de formar puentes de hidrógeno, favoreciendo el balance hidrofílico-lipofílico y facilitando la permeabilidad de la membrana biológica. No obstante, los resultados hallados no presentaron correlación estructura-actividad alguna.

A pesar de no ser activos frente al radical DPPH, los compuestos derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina constituidos por -H, -F, -Br y -I, exhibieron actividad antioxidante en el bioensayo de TBARS. Siendo el compuesto conformado por yodo el más activo, hecho que lo hace más atractivo frente a sus congéneres al poseer también la menor toxicidad. En este contexto, la actividad antioxidante se favoreció con la disminución de la electronegatividad y el aumento del tamaño del halógeno en posición 4 en el anillo aromático.

▪ **Compuestos de di-*n*-butilestano(IV) derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina**

Se obtuvieron sólidos amorfos de coloración verde oscura con rendimientos del 75-90% y de naturaleza no electrolítica. Mediante la técnica de difracción de rayos-X se determinó la formación de especies triméricas a través de interacciones intermoleculares débiles (Sn-N_{piridinico}) entre cada una de las tres unidades monoméricas que las conforman. Dentro de la unidad asimétrica se tiene la presencia de dos moléculas triméricas, cuyos átomos de estaño exhiben una geometría octaédrica distorsionada. Asimismo, la magnitud de las distancias Sn-N_{imínico} brinda evidencia de la naturaleza covalente coordinada de este enlace.

La hexacoordinación del átomo de estaño se confirmó con los resultados obtenidos a partir de la técnica de RMN de ¹¹⁹Sn en CDCl₃, con los cuales, también se determinó que los compuestos constituidos por sustituyentes no electroattractores (-H, -CH₃ y *t*-bu), experimentan un equilibrio dinámico, en el que se tiene la presencia de las especies tri, di y monoméricas. El espectro del compuesto **2c** (Cl) en DMSO-d₆ mostró una señal en -422 ppm indicado que el número de coordinación se conserva en este disolvente coordinante.

Los compuestos triméricos mostraron una toxicidad muy elevada con respecto al control empleado (K₂Cr₂O₇). Los resultados no brindaron evidencia de la existencia de alguna correlación entre dicho parámetro y los reemplazos isostéricos realizados con los halógenos, no obstante, el impedimento estérico tuvo impacto en la disminución de la toxicidad, al ser el compuesto constituido por *t*-Bu el menos tóxico.

En cuanto a la actividad citotóxica, se observó mayor selectividad hacia la línea celular de leucemia mielógena crónica (K-562). De igual manera, los compuestos **2a-g** presentaron una relación estructura-actividad cuantitativa bidimensional (2D-QSAR), con el parámetro lipofilicidad, siguiendo una tendencia parabólica que denota que la actividad citotóxica de los compuestos citados alcanza un máximo y, posteriormente, decae.

El compuesto **2d** (Br) fue el único derivado de 3-amino-2-hidroxipiridina capaz de efectuar una reacción redox con el radical DPPH y disminuir su concentración de forma apreciable. Por otro lado, los compuestos constituidos por -F, -Cl, -I y -*t*-Bu, al igual que -Br; exhibieron capacidad antioxidante en el bioensayo de TBARS, en éste el compuesto **2h** (*t*-Bu), nuevamente destacó al presentar una menor CI_{50} ($11.72 \pm 1.11 \mu M$).

9. MÉTODOS Y MATERIALES

9.1 Métodos y materiales

Síntesis

Todos los reactivos empleados (3-amino-4-hidroxipiridina, 3-amino-2-hidroxipiridina, salicilaldehído, 5-fluorosalicilaldehído, 5-clorosalicilaldehído, 5-bromosalicilaldehído, 5-yodosalicilaldehído, 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído, 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído y 5-*tert*-butil-2-hidroxibenzaldehído) son productos comerciales de Sigma- Aldrich®; mientras que los disolventes utilizados fueron de grado analítico y se obtuvieron de J. T. Baker®.

Mediciones físicas

Los puntos de fusión para cada uno de los compuestos se determinaron en el equipo Fisher Scientific y no se encuentran corregidos. La conductividad molar se midió con un conductímetro Hanna Instruments H19033 usando metanol absoluto como disolvente, para todos los compuestos la determinación se llevó a cabo a una concentración de 1×10^{-3} M a temperatura ambiente, los valores obtenidos se reportan en $\mu\text{S cm}^{-1}$.

Por su parte, los espectros electrónicos (UV-Vis) se realizaron en espectrofotómetro Cary 50 Varian, de igual manera, se utilizó metanol absoluto como disolvente, los resultados se encuentran en absorbancia y nm, como longitud de onda. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en un equipo FT-IR NICOLET IS-50 a través de la técnica de ATR (Reflexión Total Atenuada), las absorciones están expresadas en cm^{-1} .

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H y ^{13}C se realizaron en un espectrómetro Bruker Avance III de 400 MHz, mientras que los experimentos de ^{119}Sn fueron obtenidos en un espectrómetro Bruker Avance III de 300 MHz, en ambos casos el disolvente empleado fue CDCl_3 y la referencia interna utilizada fue el tetrametilsilano (TMS), los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). Para la información brindada mediante los espectros de RMN ^1H ,

las señales están reportadas de la siguiente manera: señal simple (s), simple ancha (s_a), doble (d), doble ancha (d_a), triple (t), triple ancha (t_a), séxtuple (sext), doble de dobles (dd), triple de dobles (td), múltiple (m) y múltiple ancha (m_a).

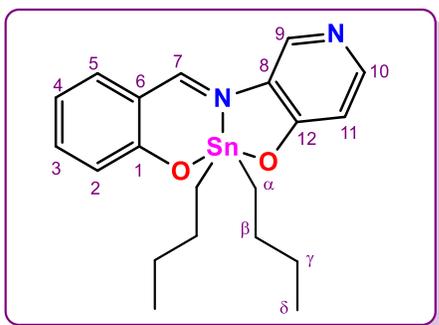
Los espectros de masas obtuvieron mediante la técnica de Ionización de Análisis Directo en Tiempo Real (DART) en el equipo JEOL The AccuTOF JMS-T100LC, usándose como matriz polietilenglicol. Los datos se muestran en unidades de masa/carga (m/z) y los valores entre paréntesis indican la intensidad relativa al pico base.

Finalmente, el estudio de difracción de Rayos-X de monocristal se llevó a cabo en un difractómetro Bruker Smart APEX CCD con una longitud de onda $\lambda_{(Mo-K\alpha)} = 0.71073 \text{ \AA}$ (mocromador de grafito), a baja temperatura. Las distancias interatómicas se dan en Angstroms (\AA) y los ángulos en grados ($^\circ$).

9.2. Procedimiento general para la síntesis de los compuestos derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina y salicilaldehído 5-R sustituido 1a-e.

A una disolución del salicilaldehído 5-R sustituido correspondiente en 50 mL de una mezcla de tolueno: metanol (80:20) se le adicionó 3-amino-4-hidroxipiridina. Posteriormente, se agregó óxido de n-dibutilestaño(IV), todo ello en una relación equimolar (1:1:1). La reacción se llevó a cabo a reflujo en un tiempo variable de acuerdo con el salicilaldehído empleado. Una vez finalizada la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido amorfo.

Compuesto 1a

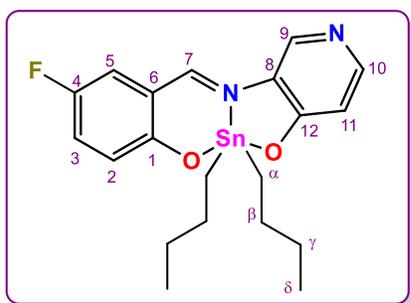


El compuesto **1a** se sintetizó empleando 67.7 μL (0.4541 mmol) de salicilaldehído, 0.0700 g (0.6357 mmol) de 3-amino-4-hidroxipiridina y 0.1583 g (0.4541 mmol) de óxido de di-*n*-butilestaño(IV); durante 13:30 horas de reflujo. Se obtuvo un sólido anaranjado amorfo (0.2581 g, 91.2%) que funde con descomposición entre

88-90 °C; conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 20.4 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$): 224 (46661) $\pi \rightarrow \pi^*$ (Aromático), 292 (13553) $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=N), 345 (14109) $p\pi \rightarrow d\pi$ (Ligante-metal), 427 (17720) $n \rightarrow \pi^*$ (C=N); IR (cm^{-1}): 1605 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1242 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{O})$, 582 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 538 $\nu_{\text{as}}(\text{Sn}-\text{C})$, 512 $\nu_{\text{s}}(\text{Sn}-\text{C})$, 433 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$; ^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.85 (6H, t, $J=7.60$ Hz, H- δ), 1.33 (4H, sext, $J=7.20$ Hz, H- γ), 1.50-1.54 (4H, m, H- β), 1.59-1.66 (4H, m, H- α), 6.70 (1H, s_a , H-11), 6.76 (1H, t, $J=7.20$ Hz, H-4), 6.81 (1H, d, $J=8.40$, H-2), 7.28 (1H, d_a , H-5), 7.43 (1H, t, $J=7.40$ Hz, H-3), 8.19 (1H, s_a , H-10), 8.54 (1H, s, H-9), 8.77 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=44$ Hz, H-7); ^{13}C RMN (100.62 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.0 (C-1), 165.4 (C-12), 162.9 (C-7), 150.2 (C-10), 137.7 (C-3), 136.7 (C-9), 135.6 (C-5), 130.6 (C-8), 122.7 (C-2), 117.7 (C-6), 117.4 (C-4), 113.82 (C-11), 26.9 (C- β , $^2J(^{13}\text{C}-^{119-117}\text{Sn})=33$ Hz), 26.6 (C- γ), 22.4 (C- α , $^1J(^{13}\text{C}-^{119-117}\text{Sn})=611$ Hz), 13.5 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -

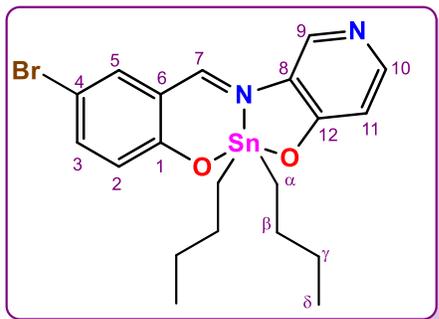
183; EM: (DART) [m/z] (%): [$M^{+}+1$, 447] (100); EM-AR (DART) m/z . (Calculada para $C_{20}H_{27}N_2O_2Sn$), observada: 447.10945.

Compuesto 1b



El compuesto **1b** se sintetizó empleando 0.0891 g (0.4541 mmol) de 5-fluorosalicilaldehído, 0.0700 g (0.6357 mmol) de 3-amino-4-hidroxipiridina y 0.1583 g (0.4541 mmol) de óxido de di-*n*-butilestaño(IV); durante 32:00 horas de reflujo. Se obtuvo un sólido anaranjado amorfo (0.2707 g, 92.0%) que funde con descomposición entre 90-93 °C; conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $14.2 \mu S cm^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [metanol, $\lambda_{m\acute{a}x}/nm$ ($\epsilon/l mol^{-1} L cm^{-1}$): 223 (28930) $\pi \rightarrow \pi^*$ (Aromático), 292 (10255) $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=N), 345 (9308) $p\pi \rightarrow d\pi$ (Ligante-metal), 441 (14135) $n \rightarrow \pi^*$ (C=N); IR (cm^{-1}): 1600 $\nu(C=N)$, 1238 $\nu(C_{Arom}-O)$, 1140 $\nu(C_{Arom}-F)$, 588 $\nu(Sn-O)$, 532 $\nu_{as}(Sn-C)$, 509 $\nu_s(Sn-C)$, 436 $\nu(Sn-N)$; 1H RMN (400.13 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.85 (6H, t, $J=6.40$ Hz, H- δ), 1.33 (4H, sext, $J=6.80$ Hz, H- γ), 1.49-1.56 (4H, m, H- β), 1.58-1.54 (4H, m, H- α), 6.71 (1H, s_a , H-11) 6.77 (1H, d, $J=4.51$ Hz, $J=9.32$ Hz, H-2), 6.97 (1H, dd, $J=3.00$ Hz, $J=8.11$ Hz, H-5), 7.19 (1H, td, $J=9.32$ Hz, $J=8.11$ Hz, H-3), 8.21 (1H, s_a , H-10), 8.53 (1H, s, H-9), 8.71 (1H, s, $^3J(^1H-^{119/117}Sn)=42$ Hz); ^{13}C RMN (100.62 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.6 (C-1), 165.3 (C-12), 161.6 (C-7), 154.0 ($^1J_{C-F}=236$, C-4), 150.7 (C-10), 137.0 (C-9), 130.3 (C-8), 125.9 ($^2J_{C-F}=23$ Hz, C-3), 124.0 ($^3J_{C-F}=7$ Hz, C-2), 118.1 ($^2J_{C-F}=23$ Hz, C-5), 116.5 ($^3J_{C-F}=8$ Hz, C-6), 113.9 (C-11), 26.9 (C- β , $^2J(^{13}C-^{119-117}Sn)=33$ Hz), 26.6 (C- γ), 22.5 (C- α , $^1J(^{13}C-^{119-117}Sn)=609$ Hz), 13.5 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -181; EM: (DART) [m/z] (%): [$M^{+} +1$, 465] (100); EM-AR (DART) m/z . (Calculada para $C_{20}H_{26}FN_2O_2Sn$), observada: 465.10003.

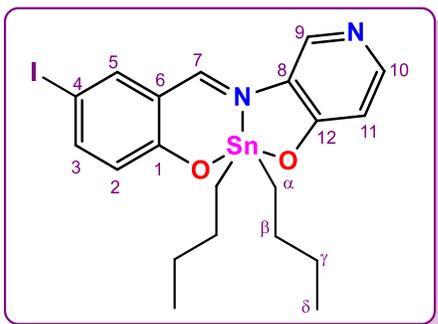
Compuesto 1c



El compuesto **1c** se sintetizó empleando 0.1278 g (0.4541 mmol) de 5-bromosalicilaldehído, 0.0700 g (0.6357 mmol) de 3-amino-4-hidroxi piridina y 0.1583 g (0.4541 mmol) de óxido de di-*n*-butilestano(IV); durante 12:00 horas de reflujo. Se obtuvo un sólido anaranjado amorfo (0.3205 g, 96.2 %) que funde con

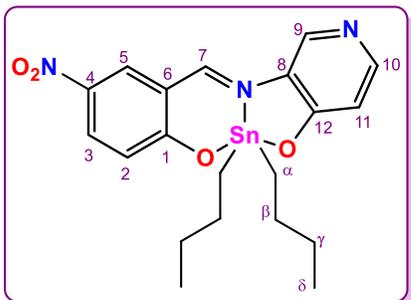
descomposición entre 138-140 °C; conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 24.0 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$): 227 (37979) $\pi \rightarrow \pi^*$ (Aromático), 294 (10832) $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=N), 345 (8125) $p\pi \rightarrow d\pi$ (Ligante-metal), 432 (7028) $n \rightarrow \pi^*$ (C=N); IR(cm^{-1}): 1602 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1241 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{O})$, 1047 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{Br})$, 585 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 529 $\nu_{\text{s}}(\text{Sn}-\text{C})$, 439 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$; ^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.85 (6H, t, $J=7.20$ Hz, H- δ), 1.32 (4H, sext, $J=7.20$ Hz, H- γ), 1.51-1.55 (4H, m, H- β), 1.58-1.64 (4H, m, H- α), 6.70 (1H, d, $J=6.80$ Hz, H-11), 6.71 (1H, d, $J=8.80$ Hz, H-2), 7.41 (1H, d, $J=2.40$ Hz, H-5), 7.44 (1H, dd, $J=2.40$ Hz, $J=8.80$ Hz, H-3), 8.18 (1H, s, H-10), 8.52 (1H, s, H-9), 8.71 (1H, s, $^3J(1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=43$ Hz, H-7); ^{13}C RMN (100.62 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.8 (C-1), 165.5 (C-12), 161.7 (C-7), 150.3 (C-10), 140.0 (C-3, C-5), 136.7 (C-9), 130.3 (C-8), 124.7 (C-2), 118.9 (C-6), 113.9 (C-11), 108.1 (C-4), 26.9 (C- β , $^2J(^{13}\text{C}-^{119/117}\text{Sn})=33$ Hz), 26.6 (C- γ), 22.7 (C- α , $^1J(^{13}\text{C}-^{119/117}\text{Sn})=609$ Hz), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -181; EM: (DART) [m/z] (%): [M^++1 , 525] (100); EM-AR (DART) m/z : (Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{Sn}$), observada: 525.01996.

Compuesto 1d



El compuesto **1d** se sintetizó empleando 0.1577 g (0.4541 mmol) de 5-yodosalicilaldehído, 0.0700 g (0.6357 mmol) de 3-amino-4-hidroxipiridina y 0.1583 g (0.4541 mmol) de óxido de di-*n*-butilestano(IV); durante horas de reflujo. Se obtuvo un sólido anaranjado amorfo (0.2639 g, 72.7%) que funde con descomposición entre 132-135 °C; conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 28.0 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$): 232 (50445) $\pi \rightarrow \pi^*$ (Aromático), 292 (12372) $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=N), 345 (11587) $p\pi \rightarrow d\pi$ (Ligante-metal), 432 (13617) $n \rightarrow \pi^*$ (C=N); IR (cm^{-1}): 1597 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1243 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{O})$, 1048 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{I})$, 584 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 527 $\nu_{\text{s}}(\text{Sn}-\text{C})$, 436 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$; ^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.78 (6H, t, $J=7.68$ Hz, H- δ), 1.25 (4H, sext, $J=7.20$ Hz, H- γ), 1.43-1.47 (4H, m, H- β), 1.50-1.57 (4H, m, H- α), 6.52 (1H, d, $J=9.20$ Hz, H-2), 6.62 (1H, d, $J=4.40$ Hz, H-11), 7.51 (1H, d_a , H-5), 7.53 (1H, d_a , H-3), 8.10 (1H, s_a , H-10), 8.44 (1H, s, H-9), 8.60 (1H, s, $^3J(1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=42$ Hz, H-7); ^{13}C RMN (100.62 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.4 (C-1), 165.5 (C-12), 161.5 (C-7), 150.4 (C-10), 145.5 (C-3), 143.1 (C-5), 130.4 (C-8), 136.8 (C-9), 125.1 (C-2), 120.0 (C-6), 113.9 (C-11), 77.1 (C-4), 26.9 (C- β , $^2J(^{13}\text{C}-^{119-117}\text{Sn})=33$ Hz), 26.6 (C- γ), 22.7 (C- α , $^1J(^{13}\text{C}-^{119-117}\text{Sn})=606$ Hz), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -181; EM: (DART) [m/z] (%): [M^{+1} , 573] (100); EM-AR (DART) m/z : (Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{I}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$), observada: 573.00609.

Compuesto 1e

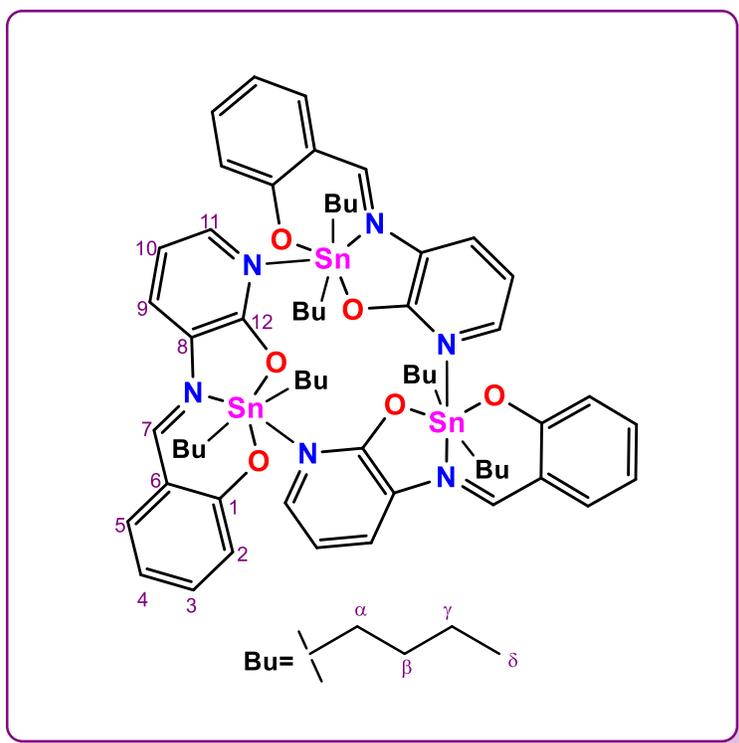


El compuesto **1e** se sintetizó empleando 0.0759 g (0.4541 mmol) de 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído, 0.0700 g (0.6357 mmol) de 3-amino-4-hidroxipiridina y 0.1583 g (0.4541 mmol) de óxido de di-*n*-butilestano(IV); durante 25:30 horas de reflujo. Se obtuvo un sólido anaranjado amorfo (0.2786 g, 89.4%) que funde con descomposición entre 88-90 °C; conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $33.3 \mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$): 228 (22279) $\pi \rightarrow \pi^*$ (Aromático), 297 (14250) $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=N), 332 (17018) $p\pi \rightarrow d\pi$ (Ligante-metal), 413 (11482) $n \rightarrow \pi^*$ (C=N); IR (cm^{-1}): 1603 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1545 $\nu_{\text{as}}(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{NO}_2)$, 1321 $\nu_{\text{s}}(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{NO}_2)$, 1237 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{O})$, 584 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 540 $\nu_{\text{as}}(\text{Sn}-\text{C})$, 505 $\nu_{\text{s}}(\text{Sn}-\text{C})$, 436 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$; $^1\text{H RMN}$ (400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 13.52 (6H, t, $J=7.40$ Hz, H- δ), 1.34 (4H, sext, $J=8.00$ Hz, H- γ), 1.58-1.66 (8H, m, H- β , H- α), 6.75 (1H, d, $J=4.80$ Hz, H-11), 6.82 (1H, d, $J=9.20$ Hz, H-2), 8.24 (2H, dd, $J=2.40$ Hz, $J=9.20$ Hz, H-3, H-10), 8.41 (1H, d, $J=2.40$ Hz, H-5), 8.67 (1H, s, H-9), 8.98 (1H, s, $^3J(1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=41$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (100.62 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.2 (C-1), 165.6 (C-12), 161.9 (C-7), 151.0 (C-10), 138.0 (C-4), 137.2 (C-9), 132.8 (C-5), 131.4 (C-3), 129.8 (C-8), 123.4 (C-2), 116.3 (C-6), 114.3 (C-11), 26.8 (C- β , , $^2J(^{13}\text{C}-^{119-117}\text{Sn})=37$ Hz), 26.6 (C- γ), 23.3 (C- α , $^1J(^{13}\text{C}-^{119-117}\text{Sn})=601$ Hz), 13.5 (C- δ); $^{119}\text{Sn RMN}$ (112.07 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -178; EM: (DART) [m/z] (%): [M^{+1} , 492] (100); EM-AR (DART) m/z : (Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{Sn}$), observada: 492.09453.

9.3. Procedimiento general para la síntesis de los compuestos derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina y salicilaldehído 5-R sustituido 2a-h.

A una disolución del salicilaldehído 5-R sustituido correspondiente en 50 mL de una mezcla de tolueno: metanol (80:20) se le adicionó 3-amino-2-hidroxipiridina. Posteriormente, se agregó óxido de di-*n*-butilestaño(IV), todo ello en una relación equimolar (1:1:1). La reacción se llevó a cabo a reflujo durante 22:30 horas. Una vez finalizada la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido amorfo.

Compuesto 2a

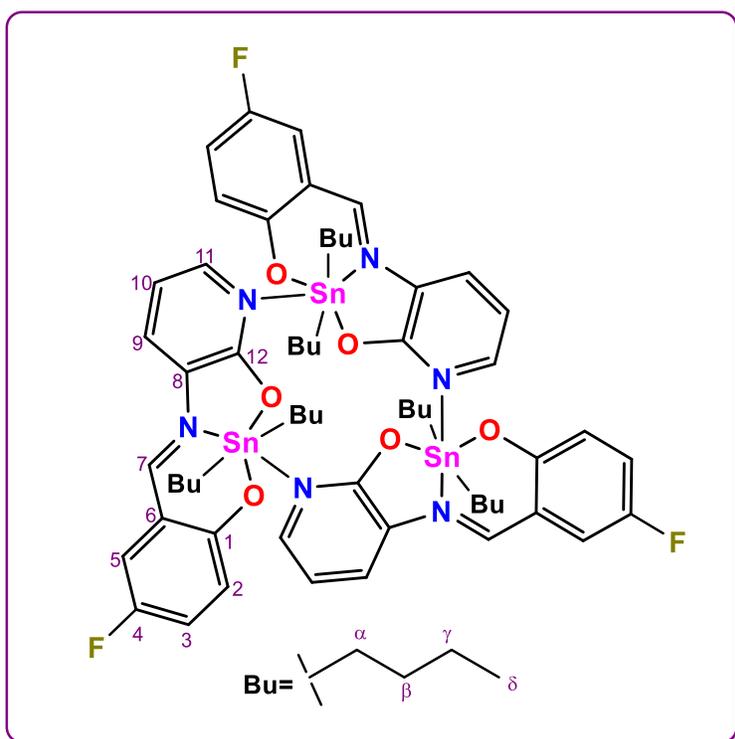


El compuesto **2a** se sintetizó empleando 67.7 μL (0.4541 mmol) de salicilaldehído, 0.0700 g (0.6357 mmol) de 3-amino-2-hidroxipiridina y 0.1583 g (0.4541 mmol) de óxido de di-*n*-butilestaño(IV). Se obtuvieron 0.2319 g un sólido verde oscuro amorfo (82%) que funde con descomposición entre 135-138 $^{\circ}\text{C}$; conductividad molar, Λ_{M} (1×10^{-3} M,

metanol): 14.7 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$): 249 (29588) $\pi \rightarrow \pi^*$ (Aromático), 285 (17647) $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=N), 368 (13163) $p\pi \rightarrow d\pi$ (Ligante-metal), 444 (20160) $n \rightarrow \pi^*$ (C=N); IR (cm^{-1}): 1592 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1271 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{O})$, 561 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 540 $\nu_{\text{as}}(\text{Sn}-\text{C})$, 519 $\nu_{\text{s}}(\text{Sn}-\text{C})$, 438 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$; $^1\text{H RMN}$ (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 0.54-1.69 (18H, m, H- α , H- β , H- γ , H- δ), 6.58 (1H, s_a, H-10), 6.69 (1H, t, $J=8.00$ Hz, H-4), 6.97 (1H, s_a, H-2), 7.26 (1H, d, $J=8.40$ Hz, H-5), 7.38 (1H, t, $J=7.60$ Hz, H-3), 7.61 (1H, d, $J=7.20$ Hz, H-9), 8.40 (1H, s_a, H-11), 8.57 (1H, s, H-

7); ^{13}C RMN (100.62 MHz, CDCl_3) δ : 169.5 (C-1), 165.2 (C-12), 161.6 (C-7), 143.8 (C-11), 135.5 (C-3, C-5), 131.6 (C-8), 124.0 (C-2), 122.9 (C-9), 120.0 (C-6), 115.6 (C-4), 109.4 (C-10), 31.6, 29.7 (C- α , s_a), 27.8, 27.1 (C- β , s_a), 26.4 (C- γ), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -192, -413; EM: (DART) [m/z] (%): [M^+ , 892] (5), [M^+ - Bu, 835] (5), [M^+ - $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$, 447] (100); EM-AR (DART) m/z : (Calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{53}\text{N}_4\text{O}_4\text{Sn}_2$), observada: 893.21108.

Compuesto 2b

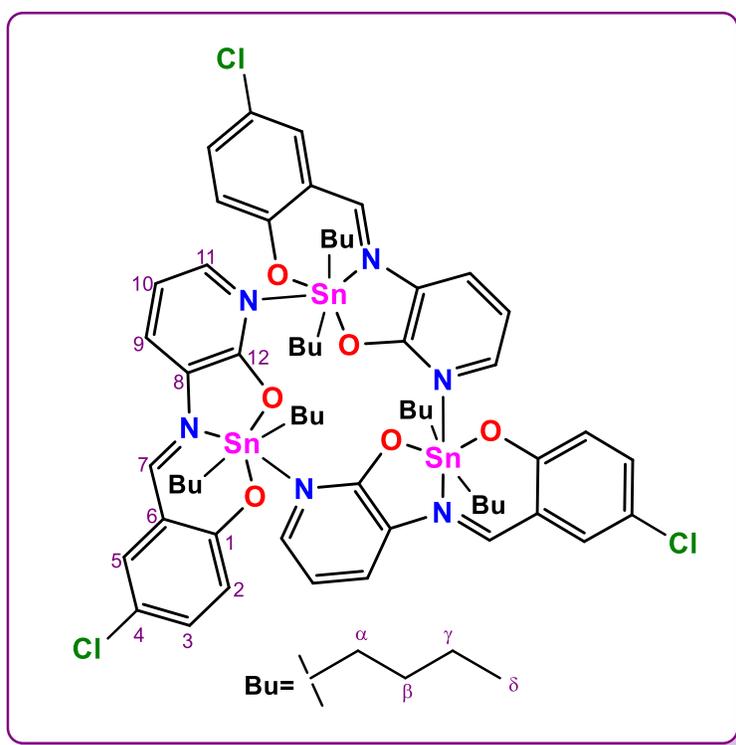


El compuesto **2b** se sintetizó empleando 0.0891 (0.4541 mmol) de 5-fluorosalicilaldehído, 0.0700 g (0.6357 mmol) de 3-amino-2-hidroxipiridina y 0.1583 g (0.4541 mmol) de óxido de di-*n*-butilestaño (IV). Se obtuvieron 0.2640 g de un sólido verde oscuro amorfo (90%) que funde con descomposición entre 215-220 °C; conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M,

metanol): $16.0 \mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$): 252 (43163) $\pi \rightarrow \pi^*$ (Aromático), 283 (25197) $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=N), 372 (19167) $p\pi \rightarrow d\pi$ (Ligante-metal), 457 (34518) $n \rightarrow \pi^*$ (C=N); IR (cm^{-1}): 1601 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1237 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{O})$, 1139 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{F})$, 576 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 561 $\nu_{\text{as}}(\text{Sn}-\text{C})$, 520 $\nu_{\text{s}}(\text{Sn}-\text{C})$, 440 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$; ^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 0.60 (6H, t, $J=7.20$ Hz, H- δ), 1.04 (4H, sext, $J=7.20$ Hz, H- γ), 1.16-1.32 (4H, m, H- β), 1.16-1.51 (4H, m, H- α), 6.59 (1H, t, $J=6.00$ Hz, H-10), 6.88-6.96 (2H, m, H-2, H-5), 7.13 (1H, td, H-3), 7.62 (1H, d, $J=7.20$ Hz, H-9), 8.36 (1H, d, $J=4.0$ Hz, H-11), 8.47 (1H, s, H-7); ^{13}C RMN (100.62 MHz, CDCl_3) δ : 165.9 (C-1), 165.1 (C-12), 160.4 (C-7), 153.3 ($^1J_{\text{C-F}}=237$ Hz, C-4), 144.0 (C-11),

131.4 (C-8), 123.9 ($^2J_{C-F}=7$ Hz, C-2), 124.4 (C-9), 123.4 ($^3J_{C-F}=23$ Hz, C-5), 118.7 ($^3J_{C-F}=7$ Hz, C-6), 118.2 ($^2J_{C-F}=22$ Hz, C-3), 109.7 (C-10), 31.6 (C- α), 27.8 (C- β), 26.3 (C- γ), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -412; EM: (DART) [m/z] (%): [M^+ , 928] (10), [M^+ - Bu, 871] (5), [M^+ - $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_2\text{Sn}$, 465] (100); EM-AR (DART) m/z . (Calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Sn}_2$), observada: 929.19223.

Compuesto 2c

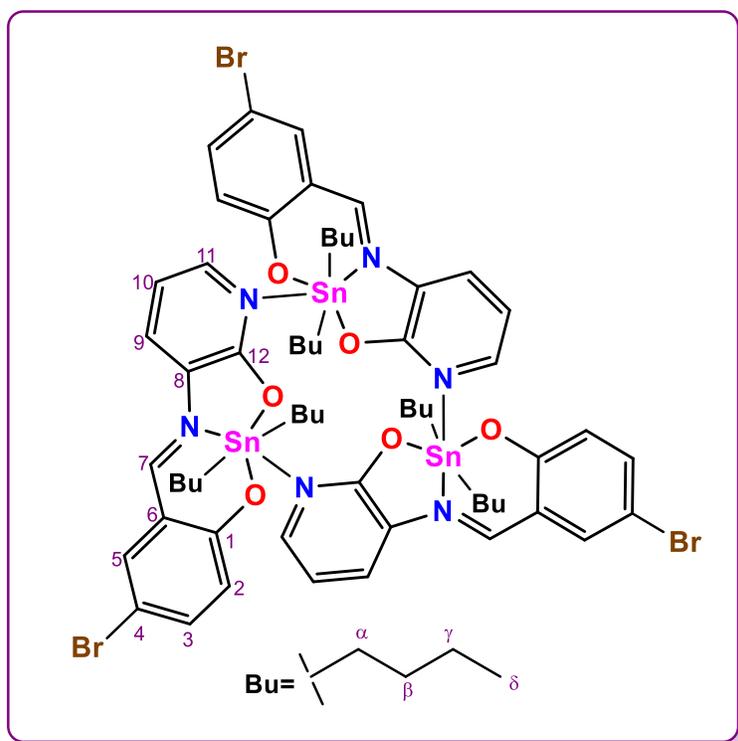


El compuesto **2c** se sintetizó empleando 0.0995 g (0.4541 mmol) de 5-clorosalicilaldehído, 0.0700 g (0.6357 mmol) de 3-amino-2-hidroxipiridina y 0.1583 g (0.4541 mmol) de óxido de di-*n*-butilestaño (IV). Se obtuvieron 0.2598 g de un sólido verde oscuro amorfo (85%) que funde con descomposición entre 204-207 °C; conductividad molar, Λ_M

(1×10^{-3} M, metanol): $12.7 \mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{mol}^{-1} \text{L cm}^{-1}$): 250 (59059) $\pi \rightarrow \pi^*$ (Aromático), 280 (28116) $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=N), 372 (20988) $p\pi \rightarrow d\pi$ (Ligante-metal), 456 (35234) $n \rightarrow \pi^*$ (C=N); IR (cm^{-1}): 1606 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1249 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{O})$, 1076 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{Cl})$, 571 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 554 $\nu_{\text{as}}(\text{Sn}-\text{C})$, 518 $\nu_{\text{s}}(\text{Sn}-\text{C})$, 438 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$; ^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 0.60 (6H, t, $J=7.20$ Hz, H- δ), 1.05 (4H, sext, $J=7.20$ Hz, H- γ), 1.14-1.33 (4H, m, H- β), 1.39-1.51 (4H, m, H- α), 6.60 (1H, t, $J=6.0$ Hz, H-10), 6.91 (1H, d, $J=8.80$ Hz, H-2), 7.23 (1H, d, $J=2.40$ Hz, H-5), 7.29 (1H, dd, $J=2.00$ Hz, $J=8.80$ Hz, H-3), 7.62 (1H, d, $J=7.20$ Hz, H-9), 8.36 (1H, d, $J=4.00$ Hz, H-11), 8.48 (1H, s, H-7); ^{13}C RMN (100.62 MHz, CDCl_3) δ : 168.0 (C-1), 165.1 (C-12), 160.3 (C-7), 144.1 (C-11), 135.2 (C-3), 133.4 (C-5), 131.3 (C-8), 124.4 (C-2,

C-9), 120.4 (C-6), 119.6 (C-4), 109.9 (C-10), 31.8 (C- α), 27.8 (C- β), 26.3 (C- γ), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -413; EM: (DART) [m/z] (%): [M^+ , 960] (10), [M^+ - Bu, 903] (5), [M^+ - $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{Sn}$, 481] (100); EM-AR (DART) m/z . (Calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Sn}_2$), observada: 961.13313.

Compuesto 2d

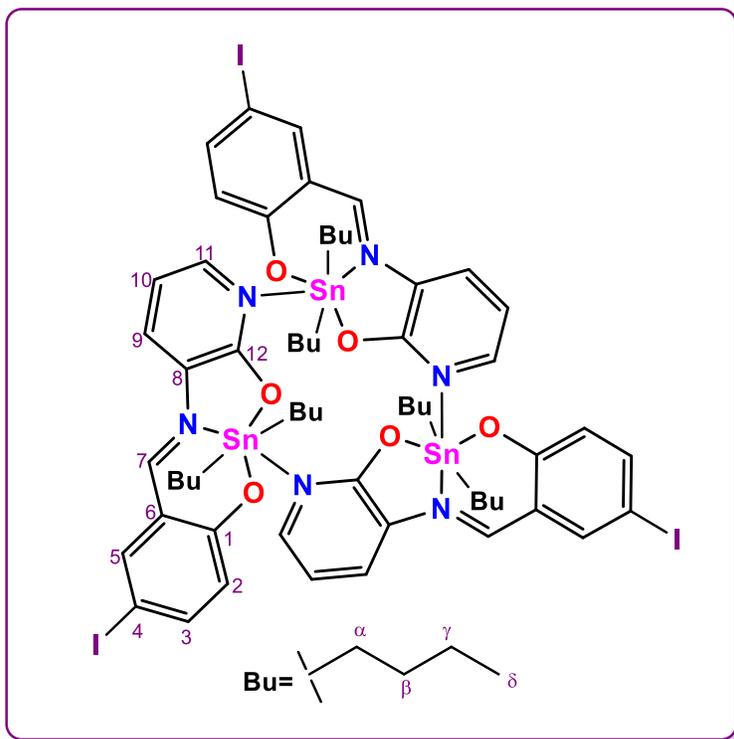


El compuesto **2d** se sintetizó empleando 0.1278 g (0.4541 mmol) de 5-bromosalicilaldehído, 0.0700 g (0.6357 mmol) de 3-amino-2-hidroxipiridina y 0.1583 g (0.4541 mmol) de óxido de di-*n*-butilestaño (IV). Se obtuvieron 0.2858 g de un sólido verde oscuro amorfo (86%) que funde con descomposición entre 224-229 °C; conductividad molar, Λ_M

(1×10^{-3} M, metanol): $18.0 \mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{mol}^{-1} \text{L cm}^{-1}$): 250 (60297) $\pi \rightarrow \pi^*$ (Aromático), 281 (27186) $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=N), 372 (20755) $p\pi \rightarrow d\pi$ (Ligante-metal), 454 (34453) $n \rightarrow \pi^*$ (C=N); IR (cm^{-1}): 1603 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1249 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{O})$, 1075 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{Br})$, 571 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 552 $\nu_{\text{as}}(\text{Sn}-\text{C})$, 518 $\nu_{\text{s}}(\text{Sn}-\text{C})$, 439 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$; ^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 0.60 (6H, t, $J=6.40$ Hz, H- δ), 0.74-1.48 (H12, H- α , H- β , H- γ), 6.60 (1H, t_a , $J=6.80$ Hz, H-10), 6.86 (1H, d, $J=8.40$ Hz, H-2), 7.37 (1H, d_a , H-3), 7.40 (1H, s_a , H-5), 7.62 (1H, d, $J=6.80$ Hz, H-9), 8.36 (1H, d, $J=4.00$ Hz, H-11), 8.47 (1H, s, H-7); ^{13}C RMN (100.62 MHz, CDCl_3) δ : 168.4 (C-1), 165.0 (C-12), 160.2 (C-7), 144.1 (C-11), 137.9 (C-3), 136.6 (C-5), 131.2 (C-8), 124.9 (C-2), 124.5 (C-9), 121.2 (C-6), 109.9 (C-10), 106.3 (C-4), 31.8 (C- α), 27.7 (C- β), 26.3 (C- γ), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -414; EM: (DART) [m/z]

(%): $[M^{+1}, 1049]$ (10), $[M^{+} - \text{Bu}, 991]$ (5), $[M^{+} - \text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{O}_2\text{Sn}, 525]$ (80); EM-AR (DART) m/z : (Calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Sn}_2$), observada: 1049.03210.

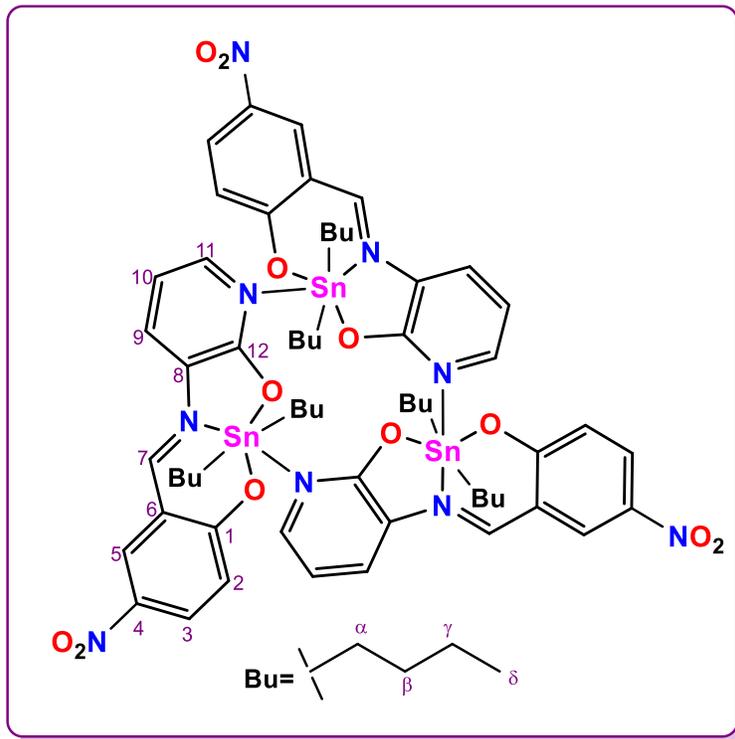
Compuesto 2e



El compuesto **2e** se sintetizó empleando 0.1577 g (0.4541 mmol) de 5-yodosalicilaldehído, 0.0700 g (0.6357 mmol) de 3-amino-2-hidroxipiridina y 0.1583 g (0.4541 mmol) de óxido de di-*n*-butilestaño (IV). Se obtuvieron 0.3267 g de un sólido verde oscuro amorfo (90%) que funde con descomposición entre 220-223 °C; conductividad molar, Λ_M

(1×10^{-3} M, metanol): $25.0 \mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{mol}^{-1} \text{L cm}^{-1}$): 229 (78845 $\pi \rightarrow \pi^*$ (Aromático), 280 (22701) $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=N), 361 (16067) $p\pi \rightarrow d\pi$ (Ligante-metal), 455 (23414) $n \rightarrow \pi^*$ (C=N)]; IR (cm^{-1}): 1598 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1235 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{O})$, 1041 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{I})$, 565 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 542 $\nu_{\text{as}}(\text{Sn}-\text{C})$, 525 $\nu_{\text{s}}(\text{Sn}-\text{C})$, 448 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$; ^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 0.57-1.71 (18H, m_a , H- α , H- β , H- γ , H- δ), 6.62 (1H, t, $J=5.61$ Hz, H-10), 6.77 (1H, d, $J=7.51$ Hz, H-2), 7.57 (2H, m_a , H-3, H-5), 7.63 (1H, d, $J=7.51$, H-9), 8.37 (1H, s_a , H-11), 8.49 (1H, s, H-7); ^{13}C RMN (100.62 MHz, CDCl_3) δ : 169.0 (C-1), 165.0 (C-12), 160.0 (C-7), 144.0 (C-11), 143.2 (C-3), 143.0 (C-5), 131.2 (C-8), 125.4 (C-2), 124.3 (C-9), 122.4 (C-6), 109.8 (C-10), 74.8 (C-4), 31.9 (C- α), 27.70 (C- β), 26.3 (C- γ), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -414; EM: (DART) [m/z] (%): $[M^{+1}, 1145]$ (20), $[M^{+} - \text{Bu}, 1087]$ (5), $[M^{+} - \text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{I}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}, 573]$ (140); EM-AR (DART) m/z : (Calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{I}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Sn}_2$), observada: 1145.00436.

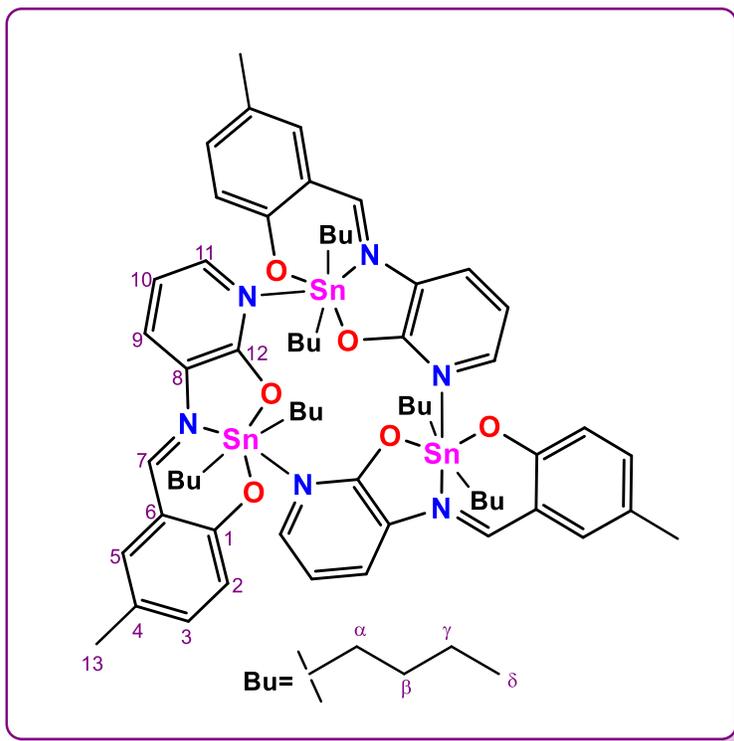
Compuesto 2f



El compuesto **2f** se sintetizó empleando 0.0759 g (0.4541 mmol) de 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído, 0.0700 g (0.6357 mmol) de 3-amino-4-hidroxipiridina y 0.1583 g (0.4541 mmol) de óxido de di-*n*-butilestaño (IV). Se obtuvieron 0.2340 g de un sólido verde oscuro amorfo (75%) que funde con descomposición entre 235-238 °C;

conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $14.0 \mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$): 278 (51186) $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=N), 341 (55043) $p\pi \rightarrow d\pi$ (Ligante-metal), 432 (37587) $n \rightarrow \pi^*$ (C=N); IR (cm^{-1}): 1603 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1549 $\nu_{\text{as}}(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{NO}_2)$, 1314 $\nu_{\text{s}}(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{NO}_2)$, 1265 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{O})$, 570 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 544 $\nu_{\text{as}}(\text{Sn}-\text{C})$, 519 $\nu_{\text{s}}(\text{Sn}-\text{C})$, 442 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$; $^1\text{H RMN}$ (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 0.62 (6H, t, $J=8.00$ Hz, H- δ), 1.07 (4H, sext, $J=8.00$ Hz, H- γ), 1.19-1.31 (4H, m, H- β), 1.43-1.57 (4H, m, H- α), 6.75 (1H, dd, $J=5.20$ Hz, $J=7.60$ Hz, H-10), 6.96 (1H, d, $J=9.60$ Hz, H-2), 7.80 (1H, d, $J=7.60$ Hz, H-9), 8.24 (1H, dd, $J=2.80$ Hz, $J=9.20$ Hz, H-3), 8.39 (1H, d, $J=2.80$ Hz, H-5), 8.40 (1H, d, $J=5.20$ Hz, H-11), 8.69 (1H, s, H-7); $^{13}\text{C RMN}$ (100.62 MHz, CDCl_3) δ : 174.2 (C-1), 164.8 (C-12), 160.2 (C-7), 144.6 (C-11), 137.0 (C-4), 132.8 (C-5), 130.6 (C-8), 130.1 (C-3), 125.4 (C-9), 123.3 (C-2), 118.5 (C-6), 109.6 (C-10), 32.4 (C- α), 27.6 (C- β), 26.2 (C- γ), 13.5 (C- δ); $^{119}\text{Sn RMN}$ (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -417; EM: (DART) [m/z] (%): [$M^{+}+2$, 984] (20), [$M^{+} - \text{Bu}$, 926] (10), [$M^{+} - \text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4\text{Sn}$, 492] (100); EM-AR (DART) m/z : (Calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_6\text{O}_8\text{Sn}_2$), observada: 983.18123.

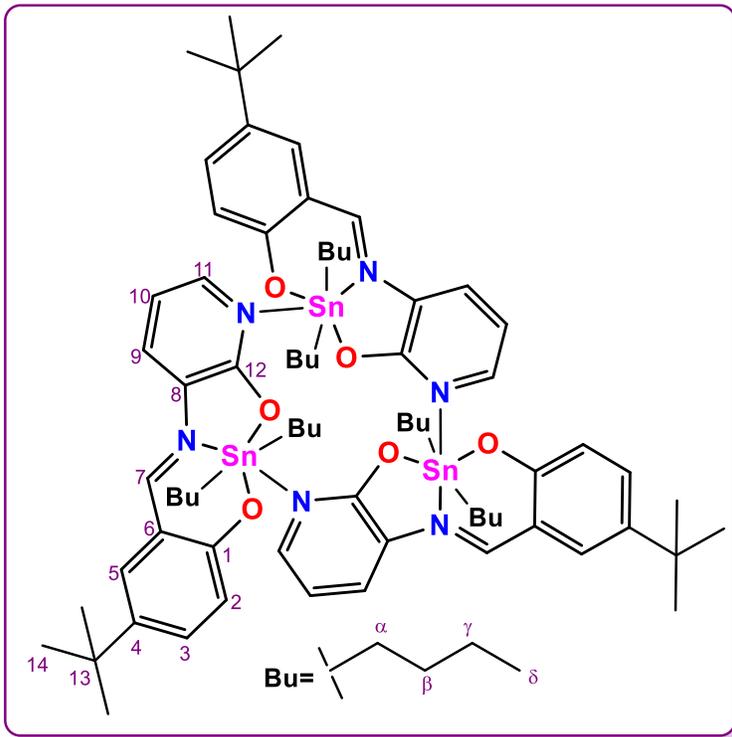
Compuesto 2g



El compuesto **2g** se sintetizó empleando 0.0866 g (0.4541 mmol) de 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído, 0.0700 g (0.6357 mmol) de 3-amino-2-hidroxipiridina y 0.1583 g (0.4541 mmol) de óxido de di-*n*-butilestaño (IV). Se obtuvieron 0.2505 g de un sólido verde oscuro amorfo (86%) que funde con descomposición entre 142-145 °C;

conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $15.1 \mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$): 251 (50010) $\pi \rightarrow \pi^*$ (Aromático), 288 (29691) $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=N), 368 (25199) $p\pi \rightarrow d\pi$ (Ligante-metal), 452 (32746) $n \rightarrow \pi^*$ (C=N); IR (cm^{-1}): 1619 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1242 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{O})$, 573 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 561 $\nu_{\text{as}}(\text{Sn}-\text{C})$, 520 $\nu_{\text{s}}(\text{Sn}-\text{C})$, 440 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$; ^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 0.54-1.64 (18H, H- α , H- β , H- γ , H- δ), 2.27 (3H, s, H-13), 6.57 (1H, s_a , H-10), 6.88 (1H, s_a , H-2), 7.03 (1H, s, H-5), 7.20 (1H, d, $J=6.40$ Hz, H-3), 7.58 (1H, d, $J=7.20$, H-9), 8.39 (1H, s_a , H-11), 8.52 (1H, s, H-7); ^{13}C RMN (100.62 MHz, CDCl_3) δ : 167.8 (C-1), 165.2 (C-12), 161.5 (C-7), 143.7 (C-11), 136.9 (C-3), 134.5 (C-5), 131.8 (C-8), 124.4 (C-4), 123.8 (C-9), 122.7 (C-2), 119.3 (C-6), 109.4 (C-10), 31.6, 29.7 (C- α , s_a), 27.8, 27.5 (C- β , s_a), 26.4 (C- γ), 20.2 (C-13), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -192, -412; EM: (DART) [m/z] (%): [M^{+2} , 922] (15), [$M^+ - \text{Bu}$, 863] (10), [$M^+ - \text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$, 461] (90); EM-AR (DART) m/z (Calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_4\text{Sn}_2$), observada: 921.24238.

Compuesto 2h



El compuesto **2h** se sintetizó utilizando 109.0 μL (0.4541 mmol) de 5-*tert*-butil-2-hidroxi-benzaldehído, 0.0700 g (0.6357 mmol) de 3-amino-2-hidroxipiridina y 0.1583 g (0.4541 mmol) de óxido de di-*n*-butilestaño (IV). Se obtuvieron 0.2677 g de un sólido verde oscuro amorfo (84%) que funde con descomposición entre 184-187 $^{\circ}\text{C}$;

conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 34.0 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{mol}^{-1}\text{L cm}^{-1}$): 250 (32358) $\pi \rightarrow \pi^*$ (Aromático), 288 (18535) $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=N), 367 (15899) $p\pi \rightarrow d\pi$ (Ligante-metal), 450 (22494) $n \rightarrow \pi^*$ (C=N); IR (cm^{-1}): 1591 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1378 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{t-Bu})$, 1263 $\nu(\text{C}_{\text{Arom}}-\text{O})$, 560 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 519 $\nu_{\text{s}}(\text{Sn}-\text{C})$, 437 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$; ^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3) δ : 0.94 (6H, s_{a} , H- δ), 1.05 (4H, s_{a} , H- γ), 1.32 (9H, s, H-14), 1.48 (4H, s_{a} , H- β), 1.60 (4H, s_{a} , H- α), 6.58 (1H, s_{a} , H-10), 6.91 (1H, s_{a} , H-2), 7.18 (1H, s_{a} , H-5), 7.46 (1H, s_{a} , H-3), 7.61 (1H, d, $J=7.60$ Hz, H-9), 8.38 (1H, s_{a} , H-11), 8.59 (1H, s, H-7); ^{13}C RMN (100.62 MHz, CDCl_3) δ : 167.7 (C-1), 165.3 (C-12), 161.7 (C-7), 143.6 (C-11), 138.0 (C-4), 133.7 (C-3), 132.0 (C-8), 130.7 (C-5), 123.8 (C-2), 122.5 (C-9), 118.6 (C-6), 109.4 (C-10), 33.8 (C-13), 31.3 (C-14), 27.8 (C- α , s_{a}), 27.2 (C- β , s_{a}), 26.4 (C- γ), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -193, -413; EM: (DART) [m/z] (%): [M^++1 , 1005] (50), [$M^+ - \text{Bu}$, 947] (10), [$M^+ - \text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2\text{Sn}$, 503] (290); EM-AR (DART) m/z . (Calculada para $\text{C}_{48}\text{H}_{69}\text{N}_4\text{O}_4\text{Sn}_2$), observada: 1005.33628.

10. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Gaynor, D.; Griffith, D. M. T. *Dalt. Trans.* **2012**, 41 (43), 13239–13257.
- (2) Orvig, C.; Abrams, M. J. *Chem. Rev.* **1999**, 99 (9), 2201–2204.
- (3) Rosenberg, B. *Cisplatin: Its History and Possible Mechanisms of Action*; Nueva York, 1980. Páginas 9-20.
- (4) Lebwohl, D.; Canetta, R. *Eur. J. Cancer* **1998**, 34 (10), 1522–1534.
- (5) Arjmand, F.; Parveen, S.; Tabassum, S.; Pettinari, C. *Inorganica Chim. Acta* **2014**, 423 (PB), 26–37.
- (6) Wheate, N. J.; Walker, S.; Craig, G. E.; Oun, R. *Dalt. Trans.* **2010**, 39 (35), 8113–8127.
- (7) Guo, Z.; Sadler, P. J. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2002**, 38 (11), 1512–1531.
- (8) Galván-Hidalgo, J. M.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Hernández-Ortega, S.; Gómez, E. *J. Organomet. Chem.* **2017**, 848, 332–343.
- (9) Galván-Hidalgo, J. M.; Gómez, E.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Hernández-Ortega, S. *Med. Chem. Res.* **2015**, 24 (10), 3621–3631.
- (10) Sztanke, K.; Maziarka, A.; Osinka, A.; Sztanke, M. *Bioorganic Med. Chem.* **2013**, 21 (13), 3648–3666.
- (11) Patani, G. A.; LaVoie, E. J. Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.* **1996**, 96 (8), 3147–3176.
- (12) Burger, B. A. Isosterism and Bioisosterism. *Prog. Drug Res.* **1991**, 37, 287–371.
- (13) G.A., S.; J.S., M. *Drug Discov. Today* **2003**, 8 (12), 551–556.
- (14) Ronconi, L.; Sadler, P. J. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251 (13–14 SPEC. ISS.), 1633–1648.
- (15) Gérard, J. (Ecole N. S. de C. de P. *Bioorganometallics*; Wiley-VCH: Paris, Francia, 2006. Páginas: 5-8, 40, 65-66, 69-70, 97-99.
- (16) Mjos, K. D.; Orvig, C. *Chem. Rev.* **2014**, 114 (8), 4540–4563.
- (17) Ramogida, C. F.; Orvig, C. *Chem. Commun.* **2013**, 49 (42), 4720–4739.
- (18) Dilruba, S.; Kalayda, G. V. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2016**, 77 (6), 1103–1124.

- (19) Sresht, V.; Bellare, J. R.; Gupta, S. K. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2011**, *50* (23), 12872–12880.
- (20) V. Cepeda; M. A. Fuertes; J. Castilla; C. Alonso; Quevendo, C.; Perez, J. M. *Anticancer. Agents Med. Chem.* **2007**, *7* (1), 3–18.
- (21) Niu, L.; Li, Y.; Li, Q. *Inorganica Chim. Acta* **2014**, *423* (PB), 2–13.
- (22) Davies, A. G.; Yamamoto, H.; Eds, K. O. *Organotin Chemistry*, Segunda Ed.; Wiley-VCH: Alemania, 2004. Páginas: 419-426.
- (23) Rosenberg, E. *Organotin Compounds in Foods*; Woodhead Publishing Limited, 2013. Páginas: 430-475.
- (24) Nicholson, J. W. *J. Chem. Educ.* **1989**, *66*, 6–8.
- (25) Ingham, R. K.; Rosenberg, S. D.; Gilman, H.; State, I. *Chem. Rev* **1960**, *60*, 419–426.
- (26) Ostrakhovitch, E. A. Tin. In *Handbook on the Toxicology of Metals*; 2015. Páginas: 1241–1285.
- (27) Doherty, J. D.; Irwin, W. A. *Reproductive and Developmental Toxicology*, Primera ed.; Elsevier Inc.: Londres, 2011. Páginas: 657-672.
- (28) Gielen M., Recktenwald O., Rzaev Z. M. O., V. M. *Organotin Compounds*; Springer-Verlag Berlin Heidelberg: Nueva York, 1982. Páginas: 7-8.
- (29) Davies, A.; Pannell, K.; Tiekink, E. *Tin Chemistry. Fundamentals, Frontiers and Applications.*, primera edición.; Jonh Wiley & Sons: Reino Unido, 2008. páginas: 4-5.
- (30) Jambor, R. *Inorganica Chim. Acta* **2014**, *410*, 20–28.
- (31) Shahzadi, S.; Ali, S.; Mazhar, M.; Khan, K. M. *J. Iran. Chem. Sociaty* **2005**, *2* (December 2005), 277–288.
- (32) Gielen, M.; Tiekink, E. R. T. *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents*; John Wiley & Sons, Ltd: Inglaterra, 2005.
- (33) Baul, T. S. B. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22* (4), 195–204.
- (34) Niu, L.; Li, Y.; Li, Q. *Inorganica Chim. Acta* **2014**, *423*, 2–13.
- (35) Carraher, C. E.; Roner, M. R. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *751*, 67–82.
- (36) Chans, G. M.; Nieto-Camacho, A.; Ramirez-Apan, T.; Hernandez-Ortega, S.; Alvarez-Toledano, C.; Gomez, E. *Aust. J. Chem.* **2016**, *69* (3), 279–290.
- (37) Nath, M.; Pokharia, S.; Eng, G.; Song, X.; Kumar, A. *J. Organomet. Chem.*

- 2003**, 669 (1–2), 109–123.
- (38) Nath, M.; Pokharia, S.; Eng, G.; Song, X.; Kumar, A.; Gielen, M.; Willem, R.; Biesemans, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2004**, 18 (9), 460–470.
- (39) Khan, M. I.; Baloch, M. K.; Ashfaq, M.; Gul, S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 20 (2), 341–347.
- (40) Salma, U.; Imtiaz-ud-Din; Mazhar, M.; Khan, K. M. *Med. Chem.* **2009**, 5 (6), 543–548.
- (41) Arjmand, F.; Parveen, S.; Tabassum, S.; Pettinari, C. *Inorganica Chim. Acta* **2014**, 423, 26–37.
- (42) Kashif, M.; Khan, S.; Shah, A.; Butler, I. S. *Inorganica Chim. Acta* **2014**, 423, 14–25.
- (43) Ali, S.; Shahzadi, S. *Iran. J. Sci. Technol. Trans. A Sci.* **2016**, 42 (2), 505–524.
- (44) Siddiqi, Z. A.; Shahid, M.; Kumar, S.; Khalid, M.; Noor, S. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 3768–3774.
- (45) Gielen, M.; Mel, M. *Applied Organomet. Chem.* 2002, 16, 481–492.
- (46) Adeyemi, J. O.; Onwudiwe, D. C.; Singh, M. *J. Mol. Struct.* **2019**, 1179, 366–375.
- (47) Prashar, S.; Gómez-ruiz, S. *Inorganics* **2017**, 5, 1–23.
- (48) Tabassum, S.; Pettinari, C.. *Inorganica Chim. Acta* **2006**, 691, 1761–1766.
- (49) Nath, M.; Saini, P. K. *Dalt. Trans.* **2011**, 40 (27), 7077–7121.
- (50) Jamil, K.; Wajid, R.; Bakhtiar, M.; Danish, M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2010**, 7 (2), 495–499.
- (51) Da Silva, C. M.; Da Silva, D. L.; Modolo, L. V.; Alves, R. B.; De Resende, M. A.; Martins, C. V. B.; De Fátima, Â. *J. Adv. Res.* **2011**, 2 (1), 1–8.
- (52) Rocha-Del Castillo, E.; Gómez-García, O.; Andrade-Pavón, D.; Villa-Tanaca, L.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Gómez, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, 66 (12), 1104–1113.
- (53) Abu-Dief, A. M.; Mohamed, I. M. A. *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.* **2015**, 4 (2), 119–133.
- (54) Servicio, B. T. D. E. *J. Sci. Ind. Res. (India)*. **2015**, 68 (3), 1–18.

- (55) Malik, M. A.; Dar, O. A.; Gull, P.; Wani, M. Y.; Hashmi, A. A. *Med. Chem. Comm.* **2018**, 9 (3), 409–436.
- (56) Galván-Hidalgo, J. M.; Chans, G. M.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Hernández-Ortega, S.; Gómez, E. *Appl. Organomet. Chem.* **2017**, 31 (9), 1–12.
- (57) Farfán, N.; Mancilla, T.; Santillan, R.; Gutiérrez, A.; Zamudio-Rivera, L. S.; Beltrán, H. I. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689 (22), 3481–3491.
- (58) Holmes, R. R.; Schmid, C. G.; Chandrasekhar, V.; Day, R. O.; Holmes, J. M. *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **1995**, 99 (1–4), 49–63.
- (59) Holmes, R. R. *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* **1995**, 99 (1–4), 149–163.
- (60) Day, R.; Holmes, J. M.; Chandrasekhar, V.; Holmes, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 940–941.
- (61) K. C. Kumara Swamy, Roberta O. Day, R. R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109 (6), 5546–5548.
- (62) Gómez, E.; Morales-Morales, N. N.; Santana, P.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Toscano, R. A. *Zeitschrift fur Anorg. und Allg. Chemie* **2010**, 636 (8), 1474–1477.
- (63) Ramírez-Jiménez, A.; Luna-García, R.; Cortés-Lozada, A.; Hernández, S.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Gómez, E. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 738, 10–19.
- (64) Chans, G. M.; Muñoz-Hurtado, J.; Hernández-Ortega, S.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Gómez, E. *J. Coord. Chem.* **2015**, 68 (20), 3741–3758.
- (65) Gennari, A.; Viviani, B.; Galli, C. L.; Marinovich, M.; Pieters, R.; Corsini, E. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2000**, 169 (2), 185–190.
- (66) Ali, S.; Shahzadi, S.; Imtiaz-ud-Din. *Iran. J. Sci. Technol. Trans. A Sci.* **2018**, 42 (2), 505–524.
- (67) Abhik, G.; Steffen, B. *Arrow Pushing in Inorganic Chemistry. A Logical Approach to the Chemistry of the Main-Group Elements*; Wiley: Estados Unidos de América, 2014. Páginas: 112-113.
- (68) Bradlow, H. L.; Vanderwerf, C. A.; Kleinberg, J. *J. Chem. Educ.* **2009**, 24 (9), 433.
- (69) Geary, W. J. *Coord. Chem. Rev.* **1970**, 7 (1), 81–122.

- (70) Nath Mala , Goyal Savita , Eng George , Whalen D. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 605–612.
- (71) Nath, Mala, S. G. *Met. Based. Drugs* **1995**, 2 (Iv), 297–309.
- (72) Nath, M.; Sharma, N.; Sharma, C. L. *Synth. React. Inorg. Met. Chem.* **1990**, 20 (5), 623–643.
- (73) Sedaghat, T.; Habibi, R.; Motamedi, H.; Khavasi, H. R. *Chinese Chem. Lett.* **2012**, 23 (12), 1355–1358.
- (74) Pettinari, C.; Marchetti, F.; Pettinari, R.; Martini, D.; Drozdov, A.; Troyanov, S. *Inorg. Chim. Acta.* **2001**, 325, 103–114.
- (75) Öztaş, N. A.; Yenişehirli, G.; Ancin, N.; Öztaş, S. G.; Özcan, Y.; Ide, S. *Biomol. Spectrosc.* **2009**, 72 (5), 929–935.
- (76) Cody, R. B.; Laramie, J. A. Versatile New Ion Source for the Analysis of *Anal. Chem.* **2005**, 77 (8), 2297–2302.
- (77) Holeček, J.; Nádvorník, M.; Handlíř, K.; Lyčka, A. 1. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 315 (3), 299–308.
- (78) Jaroslav Holecek, A. L. *Inorg. Chim. Acta* **1986**, 118, L-15-L-16.
- (79) Lockhart, T. P.; Manders, W. F. *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 892–895.
- (80) Domazetis, G.; Magee, R. J.; James, B. D. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1979**, 41 (Iv), 1547–1553.
- (81) Yenis, G.; Ancin, N.; Öztas, S. G. *Spectrochimica Acta Part A.* **2009**, 72, 929–935.
- (82) Leyva, V.; Corral, I.; Schmierer, T.; Heinz, B.; Feixas, F.; Migani, A.; Blancafort, L.; Gilch, P.; González, L. *J. Phys. Chem. A* **2008**, 112 (23), 5046–5053.
- (83) Leyva, V.; Corral, I.; Schmierer, T.; Gilch, P.; González, L. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13 (10), 4269–4278.
- (84) Barba, V.; Vega, E.; Luna, R.; Höpfl, H.; Beltrán, H. I.; Zamudio-Rivera, L. S. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692 (4), 731–739.
- (85) Luna-García, R.; Damián-Murillo, B. M.; Barba, V.; Höpfl, H.; Beltrán, H. I.; Zamudio-Rivera, L. S. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694 (24), 3965–3972.
- (86) Lu, Y.; Yu, J.; Lu, Y. *Med. Res. Arch.* **2018**, 6 (2), 1–15.

- (87) Pérez, O. P.; Lazo, F. J. *Rev. Prot. Veg.* **2010**, 22 (1), 34–43.
- (88) Bultinck, P.; Winter, H. De. *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*; Marcel Dekker, Inc.: New York, 2004. Páginas: 548-552.
- (89) Kubinyi, H. *QSAR: Hansch Analysis and Related Approaches*; VCH: New York, 1993. Páginas: 23-28.
- (90) Kaur, I.; Geetha, T. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2006**, 6 (3), 305–312.
- (91) Szabo, M. R.; Idițoiu, C.; Chambre, D.; Lupea, A. X. *Chem. Pap.* **2007**, 61 (3), 214–216.
- (92) Berger, J. M.; Rana, R. J.; Javeed, H.; Javeed, I.; Schulien, S. L. *J. Chem. Educ.* **2009**, 85 (3), 408.
- (93) Mishra, K.; Ojha, H.; Chaudhury, N. K. *Food Chem.* **2012**, 130 (4), 1036–1043.
- (94) Floegel, A.; Kim, D. O.; Chung, S. J.; Koo, S. I.; Chun, O. K. *J. Food Compos. Anal.* **2011**, 24 (7), 1043–1048.
- (95) Ohkawa, H.; Ohishi, N.; Yagi, K. *Anal. Biochem.* **1979**, 358, 351–358.
- (96) Dotan, Y.; Lichtenberg, D.; Pinchuk, I. *Progress in Lipid Research.* **2004**, 43, 200–227.
- (97) Floyd, R. A. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1999**, 222 (44448).
- (98) Steven Y. Q.; Garry R.B. *Free Radical Biol. Med.*, **1999**, 26 (99), 1447–1456.
- (99) District, C.; Hom, H.; Kong, H. *Biochem* **2000**, 36, 27–36.
- (100) Cheng, Z.; Li, Y. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 748–766.
- (101) Wheatley, R. A. *Trends Anal. Chem.* **2000**, 19 (10), 617–628.
- (102) Rajabi, S.; Ramazani, A.; Hamidi, M.; Najji, T. *J. Pharm. Sci.* **2015**, 23 (1), 1–6.
- (103) Arencibia, G.; Arencibia-Carballo, G.; Tizol-Correa, R. A.; Rodríguez, R. O. *Rev. Cuba. Investig. Pesq.* **2010**, 27 (1), 138–8452.
- (104) Santos, A. F. dos; Cavada, B. S.; Rocha, B. A. M. da; Nascimento, K. S. do; Sant'Ana, A. E. G. *Bioresour. Technol.* **2010**, 101 (2), 794–798.
- (105) Galván-Hidalgo, J. M. Síntesis, Caracterización y Actividad Citotóxica de Complejos Organometálicos de Estaño(IV) y Rutenio (II) Derivados de Ligantes Fisiológicamente Activos. Tesis de Doctorado. Programa de

Maestría y Doctorado En Ciencias Químicas, UNAM, 2016.

- (106) Erika, R. D. C. Complejos de Estaño(IV) Que Contienen Bases de Schiff Derivadas de L-DOPA y 1,2,4-Triazoles: Síntesis, Caracterización y Su Posible Actividad Biológica. Tesis de Maestría. UNAM, Programa de maestría y doctorado en Ciencias Químicas, UNAM, 2019.
- (107) A., C.; K., H.; W., D.; O., P. *Planta Med.* **1998**, *64* (5), 393–396.
- (108) Gamez, E. J. C.; Luyengi, L.; Sang Kook Lee; Zhu, L. F.; Zhou, B. N.; Fong, H. H. S.; Pezzuto, J. M.; Kinghorn, A. D. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61* (5), 706–708.
- (109) Cotelle, N.; Bernier, J. L.; Catteau, J. P.; Pommery, J.; Wallet, J. C.; Gaydou, E. M. *Free Radic. Biol. Med.* **1996**, *20* (1), 35–43.

11. ANEXOS

Anexo 1. Actividad biológica

A.1.1 Procedimiento realizado para el ensayo de toxicidad en *artemia salina*

La prueba de toxicidad en *Artemia salina* se llevó a cabo en el Instituto de Química de la UNAM, para ello se emplearon quistes comerciales de dicho crustáceo, éstos fueron incubados en agua salina (Instant Ocean) previamente preparada con agua destilada, filtrada y conservada en refrigeración hasta su uso. Tal como se describe en la literatura, la incubación de 10 mg de quistes secos se realizó en 100 mL de solución salina durante 48 h, a temperatura ambiente y en condiciones de aeración e iluminación continua¹⁰²⁻¹⁰⁴. Posteriormente, las larvas eclosionadas se transfirieron a una placa de Petri con ayuda de una micropipeta Eppendorf, luego de ello, empleándose una micropipeta Eppendorf de 100 μ L se colectaron 10 larvas en 100 μ L de solución salina y se depositaron en un pozo de una microplaca de 96 pozos⁸⁷, el procedimiento se repitió hasta llenar la placa.

Primeramente, para determinar el rango de concentraciones donde se encuentra la CL_{50} se realizó un ensayo de cernimiento primario, para ello, se prepararon en tubos Eppendorf disoluciones madre de una concentración de 20 mM de la molécula a estudiar en sulfóxido de dimetilo (DMSO), a partir de ésta se llevaron a cabo una serie de diluciones utilizando agua desionizada como disolvente a fin de tener concentraciones de 2, 20 y 200 μ M. A continuación, se adicionan por triplicado 100 μ L de cada una de las diferentes concentraciones en un pozo de la microplaca que previamente contenía 10 larvas en 100 μ L de solución salina, de tal forma que la concentración final de los compuestos fue de 1, 10 y 100 μ M (Figura A.1.1). El grupo blanco también se realizó por triplicado, usándose en lugar de la muestra solución salina, agua destilada y sulfóxido de dimetilo (DMSO)¹⁰².

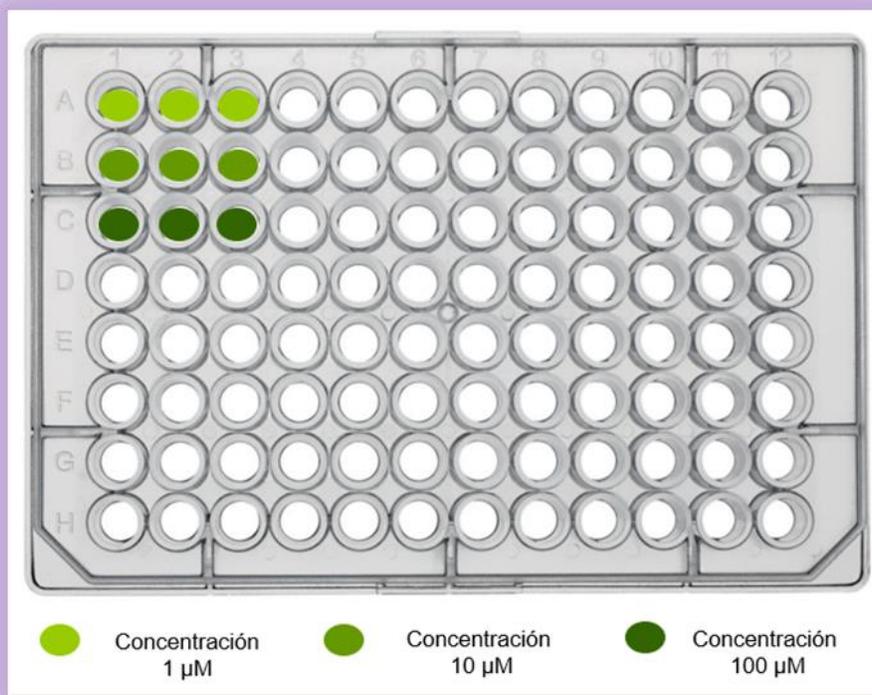


Figura A.1.1. Ejemplificación de la adición de las diferentes concentraciones en la microplaca para el ensayo de toxicidad en *Artemia salina*.

Una vez transcurridas 24 h se contó el número de lavas muertas en cada pocillo, la lectura se efectuó con un microscopio Nikon DIAPHOT 300, de acuerdo con lo reportado por O. Pino Pérez se consideraron muertas aquellas larvas que no experimentaron movimiento de apéndice durante 10 segundos⁸⁷. Luego de ello, se adicionaron 100 µL de una solución de Acetona: Etanol (50:50) a cada pozo, con el propósito de después de transcurridos unos minutos determinar y rectificar el número de larvas totales en cada pozo.

Resulta importante mencionar que, según lo obtenido en el ensayo de cernimiento primario se fijaron los intervalos de concentraciones para realizar nuevamente el ensayo y determinar la CL₅₀ de cada compuesto, dato que se obtuvo mediante una curva de concentración-respuesta cuantil generada a partir de los porcentajes de mortalidad calculados experimentalmente, dichas curvas se analizaron por el método de Reed- Muench que permitió conocer la CL₅₀ mediante su tratamiento con el programa Origin.

A.1.2 Procedimiento realizado para el ensayo de citotoxicidad

Los ensayos de actividad citotóxica, se llevaron a cabo de la unidad de pruebas biológicas del Instituto de Química de la UNAM utilizando el ensayo de Sulforrodamina B (SRB) y las líneas celulares humanas de cáncer siguientes: U-251, K-562, PC-3, HTC-15, MCF-7, SKLU-1, MDA-MB-231.

Todas las líneas celulares humanas de cáncer pertenecen al panel del NCI (National Cancer Institute, USA), las cuales se adaptaron al medio de cultivo RPM1-1640 (Medio Roswell Park Memorial Institute), adicionado con suero fetal bovino al 10%, una solución de antibióticos-antimicóticos (100x, Gibco) al 1% y 2 mM de glutamina. Cada línea tiene un tiempo de duplicación y con base en ello se estableció la densidad de inóculo, que se indica en la Tabla A.1.1.

Tabla A.1.1. Tiempo de duplicación de las líneas celulares utilizadas.

Línea celular	Procedencia	Células/pozo	Tiempo de duplicación (h)
U-251	Glioblastoma	7500	25.4
PC-3	Próstata	7500	28.7
K-562	lmc*	5000	19.0
HCT-15	Colon	10000	18.1
MCF-7	Mama	5000	25.6
SKLU-1	Pulmón	10000	24.5
MDA-MB-231	Mama	10000	39.5

*Leucemia mielógena crónica.

Con excepción de la línea celular K-562, las restantes se adhieren a las botellas de cultivo y para su cosecha se adicionó 1 mL de tripsina-EDTA al 0.25 %.

Una vez que se desprendieron del sustrato plástico de la botella de cultivo, se les adicionó 5 mL de medio de cultivo para inactivar la tripsina. Las células en suspensión se depositaron en tubos cónicos y se sometieron a centrifugación durante 3 minutos, una vez formado el paquete celular se adicionó medio de cultivo para la resuspensión del mismo. El conteo de células se llevó mediante un contador de células BIO-RAD TC20 automatizado, mezclando 10 µL de la

suspensión celular antes mencionada con 10 μL de azul de tripano. El contador proporcionó el número de células viables por mL y de esta manera se ajustó el volumen de células que se depositaron en 100 μL /pozo a la densidad referida en líneas anteriores.

Para realizar los ensayos se emplearon microplacas de 96 pozos, en cada placa se inoculó con dos líneas celulares por triplicado y se preincubó durante 24 h a 37 °C en una atmósfera de 5% de CO_2 y 100% de humedad relativa para permitir la estabilización de las células antes de adicionar los compuestos de prueba. Para realizar un cernimiento primario de los compuestos, se utilizó una concentración de 1 μM , disolviendo todas las muestras en sulfóxido de dimetilo (DMSO) 100 veces más concentradas que la concentración final. Posterior a la preparación de las muestras a probar y en el caso de las curvas dosis-respuesta graduales, se agregaron 100 μL de medio con su respectiva concentración de compuesto, incubando las microplacas por 48 h en las condiciones anteriormente descritas. Al finalizar el tiempo de incubación, se procedió a la fijación de los cultivos *in situ*, añadiendo 50 μL de ácido tricloroacético (TCA) frío al 50%, y se introdujeron al refrigerador durante 60 min.

Luego de ello, se desechó el sobrenadante, lavando las placas cinco veces con agua destilada y dejándolas secar a la intemperie. El teñido de las células fijadas al sustrato del pozo se realizó con 100 μL de una solución al 0.4% de Sulforrodamina B y se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente, la SRB no unida se removió con lavados de ácido acético al 1% y la placa se dejó secar a la intemperie durante 24 h. A las placas teñidas se les agregó 100 μL de una solución amortiguadora de (hidroximetil)aminometano (*tris*) y se agitaron durante 10 min para favorecer la disolución del compuesto, finalmente se midió la densidad óptica (DO) en un lector de microplacas a la longitud de onda de 515 nm.

Los datos se procesaron al obtener el promedio de la DO de los tres pozos por línea celular humana de cáncer tratados con el compuesto (DOt), los tres pozos tratados con DMSO (DOc) y dos pozos testigo, que corresponden a aquellos que no contenían células, sólo el medio de cultivo con el compuesto (DOb).

Adicionalmente tres pozos que no contenían células, pero sí el compuesto con DMSO (DObg). El porcentaje de inhibición de la proliferación celular (% IC) se calculó con la ecuación siguiente:

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

Los resultados de las CI_{50} (μM) se expresan como el promedio de tres réplicas \pm desviación estándar de la media. Finalmente, se realizó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) con un valor de significancia de 5% empleando el programa GradPad Prism® versión 5.01¹⁰⁵⁻¹⁰⁶.

A.1.3 Procedimiento realizado para el ensayo de DPPH

Para determinar la capacidad atrapadora del radical DPPH de los compuestos **1a-e** y **2a-h** se siguió la metodología propuesta en la literatura¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, midiéndose de manera indirecta la reducción del radical antes mencionado a través de una técnica espectrofotométrica. Para ello, se preparó una disolución madre a 20 mM de cada muestra en sulfóxido de dimetilo (DMSO), a partir de ésta se generaron tres disoluciones diferentes (400, 40 y 4 μM).

Posteriormente, en una placa de 96 micropozos se entregaron por cuadruplicado 50 μL de cada una de las tres concentraciones, asimismo se adicionaron 150 μL de una solución etanólica de DPPH (133.33 μM); de tal forma que, la concentración final de cada compuesto fue de 100, 10 y 1 μM , mientras que la de DPPH de 100 μM . La Figura A.1.2 ejemplifica el llenado de la placa.

La placa se incubó durante 30 minutos a 37°C con agitación constante. Finalmente, se midió la absorbancia de cada pozo a 515 nm en un lector de microplacas SYNERGY HT de BIO-TEK™. La actividad sobre el DPPH se expresa como porcentaje de inhibición y se calculó con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Inhibición} = \left(C - \frac{E}{C} \right) * 100$$

Donde:

C = DO del control (DPPH 100 μM)

E = DO del experimental (mezcla DPPH 100 μM + Compuesto)

Los patrones empleados fueron: quercetina, α -tocoferol y BHT.

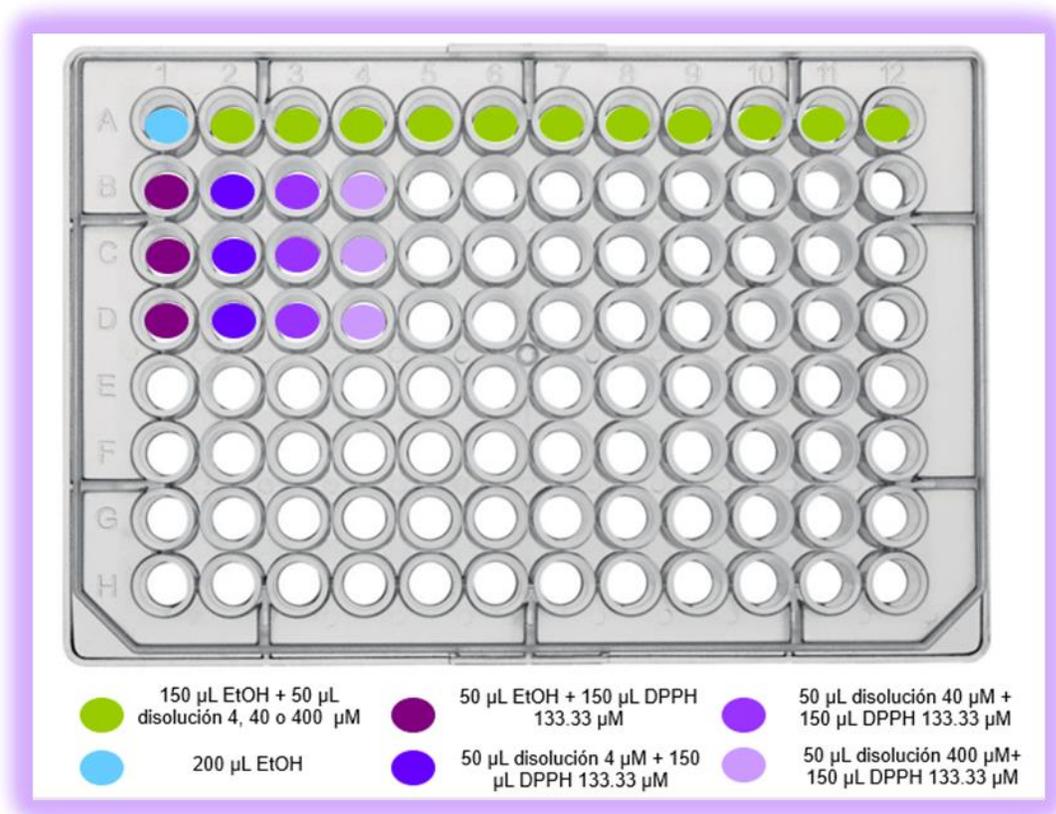


Figura A.1.2. Ejemplo del llenado de la placa en el ensayo de DPPH.

A.1.4 Procedimiento realizado para el ensayo de inhibición de la peroxidación de lípidos en cerebro de rata (TBARS)

- **Disección y homogeneizado del cerebro**

La rata fue sacrificada en una cámara de CO_2 , posteriormente se extrajo el cerebro completo y se colocó en una solución salina 0.9% fría. Se lavó el cerebro con agua destilada para eliminar los restos de sangre y se pesó. Así, se le agregaron 10 mL de un buffer de fosfatos (9.5 mM, $\text{pH}=7.4$) por cada gramo de cerebro (10 mL/g), después se homogeneizó durante 60 segundos. Finalmente, se centrifugó por 10 min a 3000 rpm y se recuperó el sobrenadante.

- **Cuenta de proteínas por el método de lowry y ajuste a la concentración deseada**

Se empleó una placa de 96 micropozos y en uno de ellos se añadió por duplicado 5 μL de sobrenadante, 20 μL de H_2O destilada, 150 μL de una mezcla (49 mL de Na_2CO_3 2% en NaOH 0.1 N, 0.5 mL de tartrato de Na/K 2% y 0.5 mL CuSO_4 1%). De esta manera, la placa se incubó durante 10 min a temperatura ambiente.

A continuación, se adicionó en cada pocillo 25 μL de reactivo de Folín-Cicalteau disuelto en agua (1:1), se incubaron nuevamente durante 30 min a temperatura ambiente y al terminar se midió la absorbancia a 540 nm. Finalmente, la concentración de proteína se ajustó a 2.6 mg proteína/mL.

- **Inducción del estrés oxidativo con FeSO_4 10 μM**

En un baño de hielo se colocaron tubos de 1.5 mL y en cada uno de ellos se adicionó por duplicado 375 μL de sobrenadante de cerebro de rata, 50 μL de EDTA 20 μM disuelto en solución salina al 0.9% (concentración final de 2 μM) y 25 μL de la muestra (20 veces más concentrada). Estos tubos se incubaron durante 30 min a 37°C con agitación constante. Posteriormente, se agregó en cada tubo 50 μL de FeSO_4 100 μM fresco (concentración final de 10 μM) y se incubó por 1 hora a 37 °C con agitación.

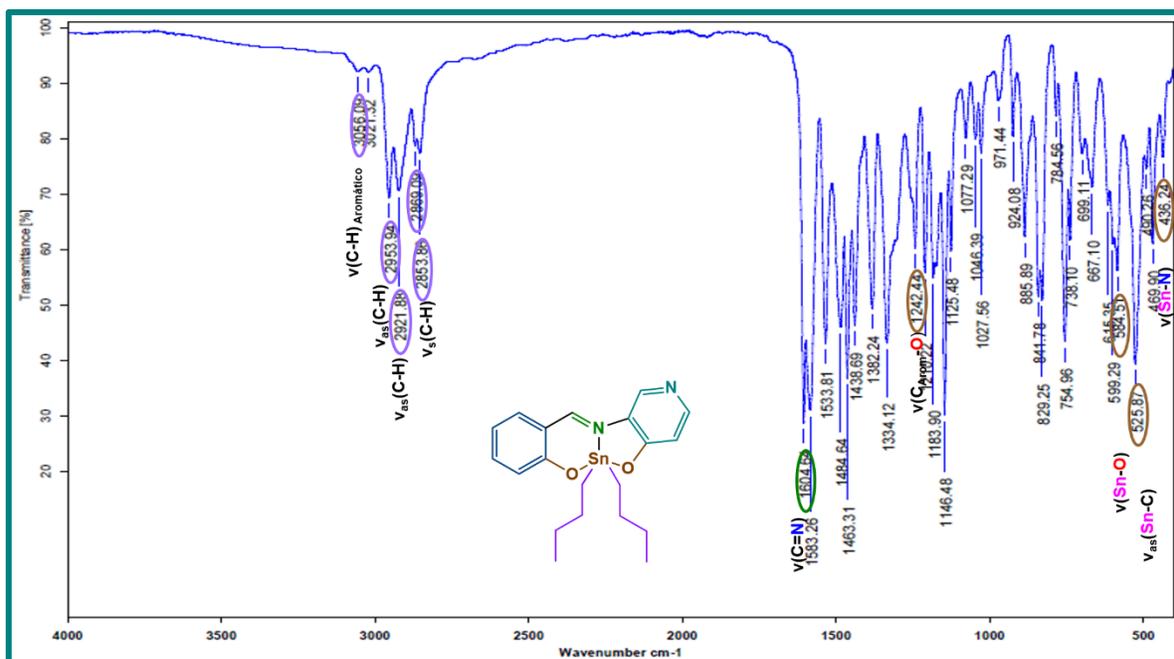
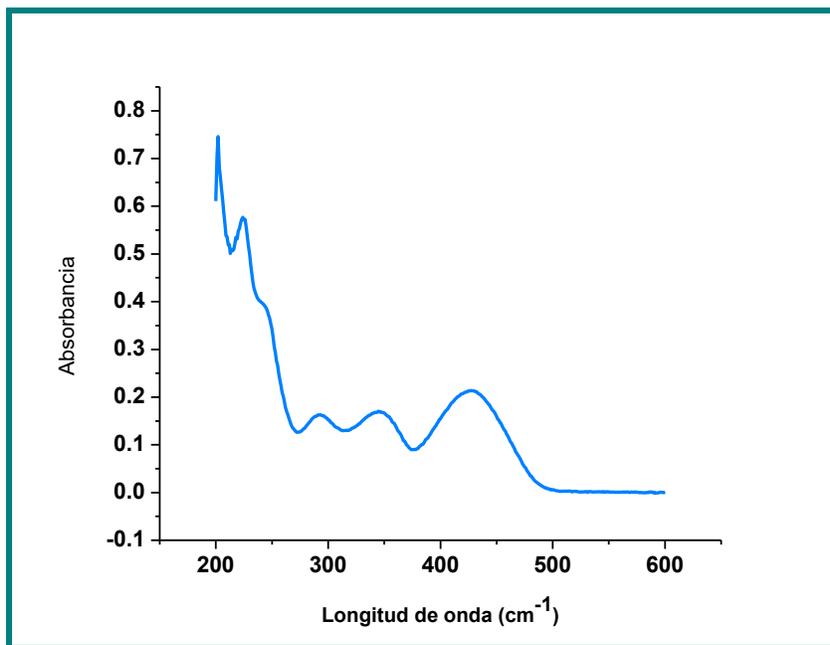
Una vez finalizado el tiempo de incubación se agregó en cada tubo 500 μL de TBA (ácido tiobarbitúrico) y se dejó transcurrir 10 minutos en el baño de hielo, después se centrifugó durante 5 min a 12 000 rpm a temperatura ambiente. Enseguida, se incubaron los tubos en un baño de agua a 70-80 °C durante 30 minutos; para finalmente, dejar enfriar y tomar por cuadruplicado una alícuota de 200 μL de cada uno de ellos y transferirla a un pozo de una placa de 96 micropozos.

Por último, se midió la absorbancia a 540 nm e interpolaron los datos con los obtenidos en la curva estándar de TBARS, con el propósito de obtener la concentración del mismo.

Anexo 2. Espectroscopia

A.2.1. Compuestos derivados de 3-amino-4-hidroxipiridina y 5-R-salicialdehído 1a-e.

Compuesto 1a



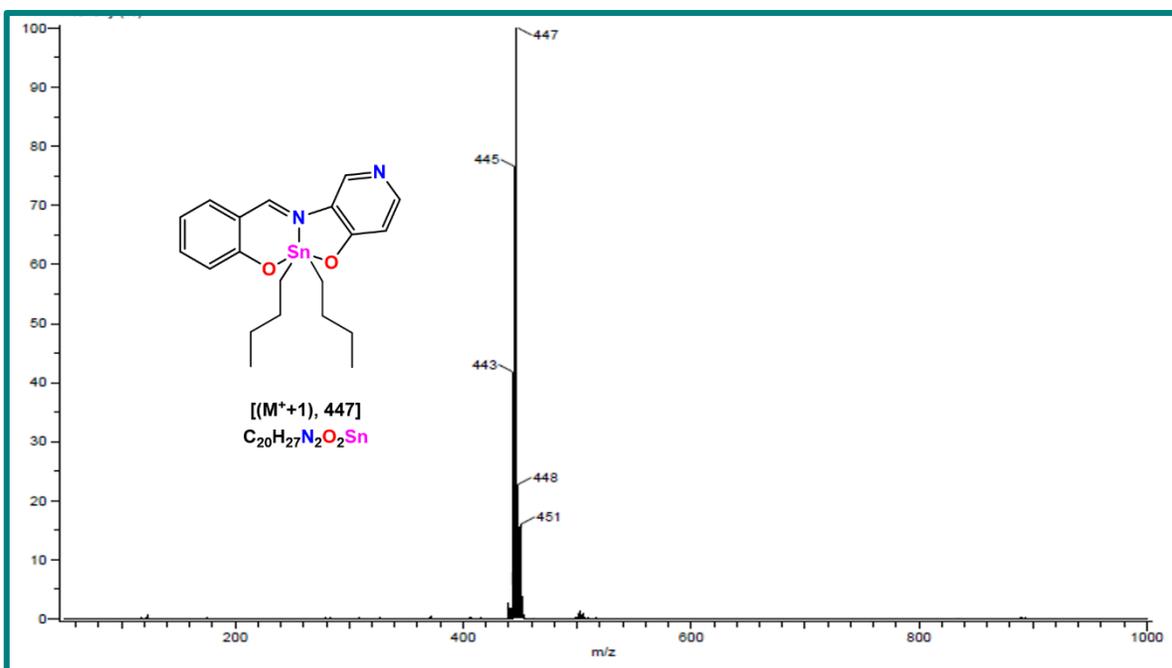


Figura A.2.2. Espectro de masas (DART) del compuesto **1a**.

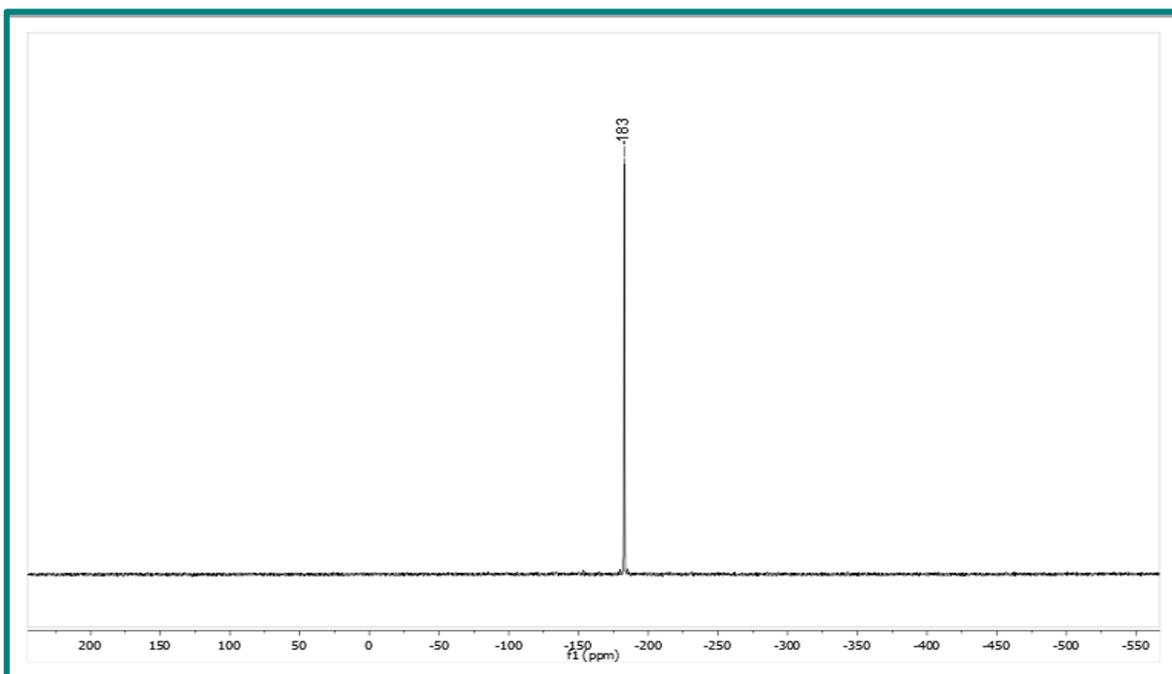


Figura A.2.3. Espectro RMN de ^{119}Sn ($CDCl_3$) del compuesto **1a**.

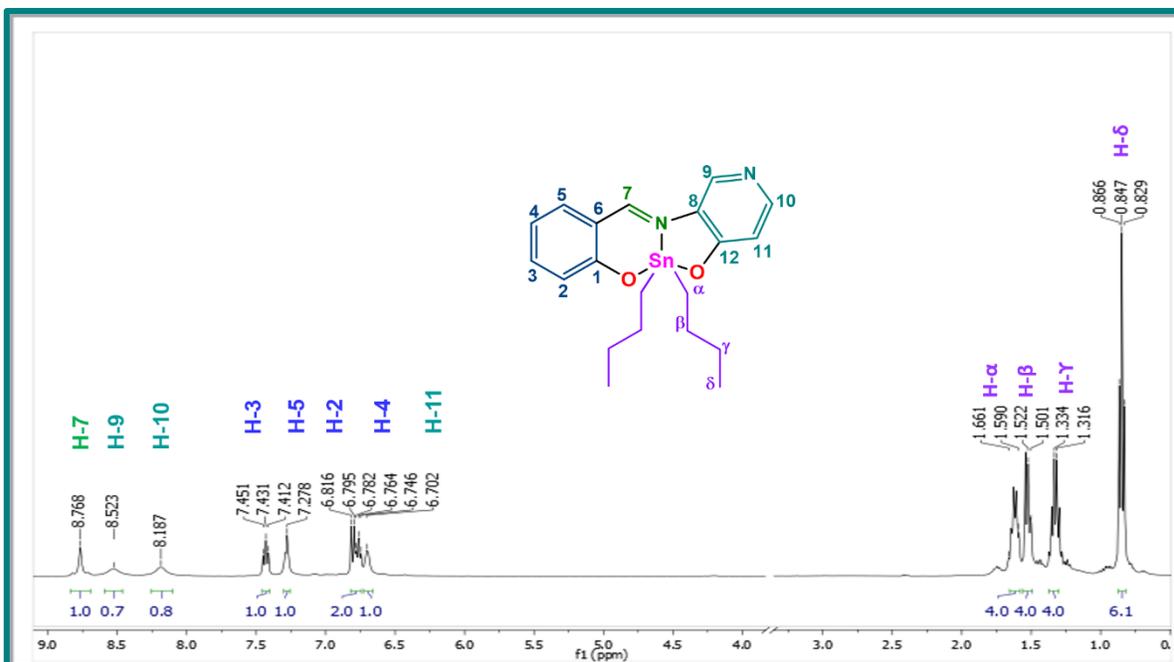


Figura A.2.4. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) del compuesto **1a**.

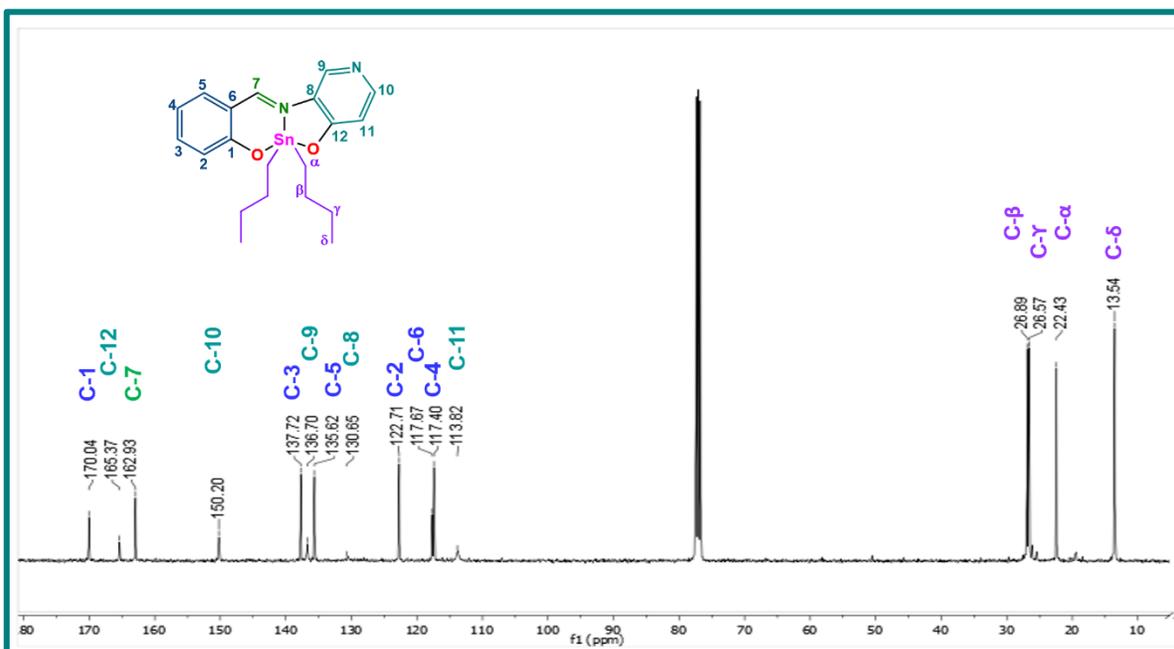


Figura A.2.5. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) del compuesto **1a**.

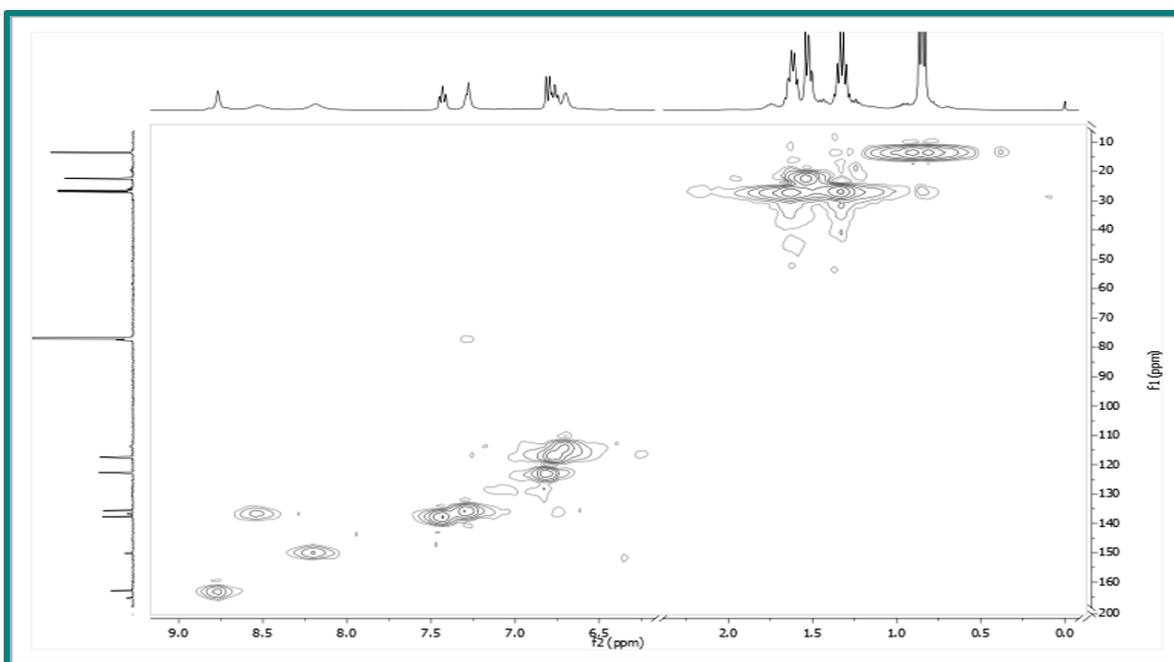


Figura A.2.6. Espectro HSQC (CDCl_3) del compuesto **1a**.

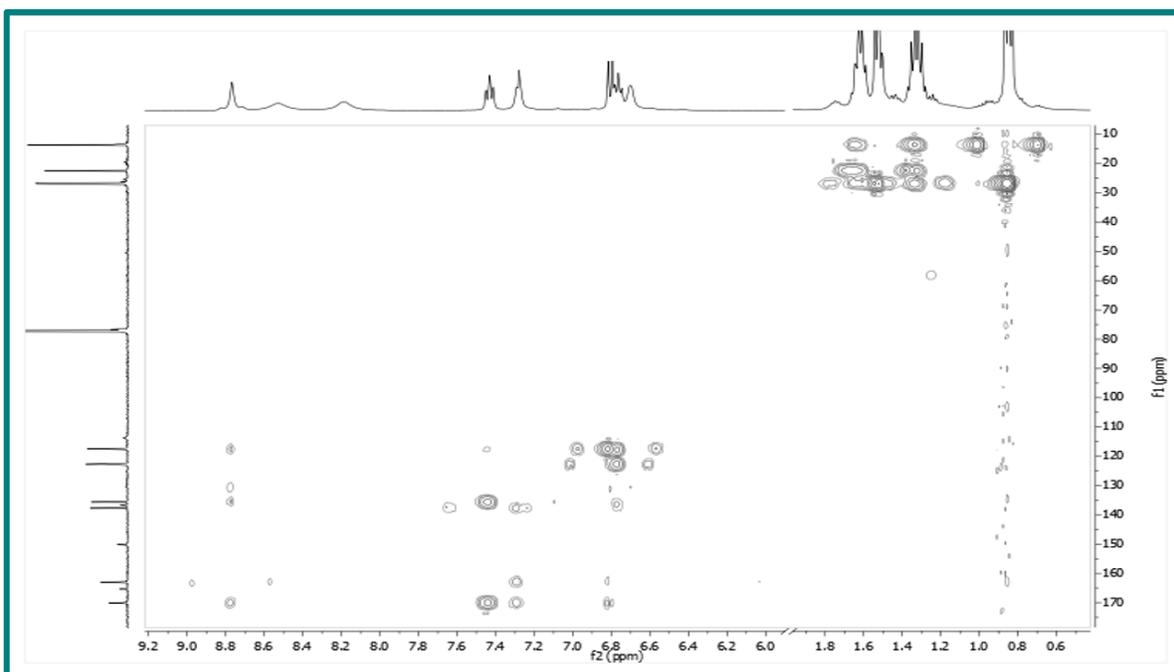


Figura A.2.7. Espectro HMBC (CDCl_3) del compuesto **1a**.

Compuesto 1b

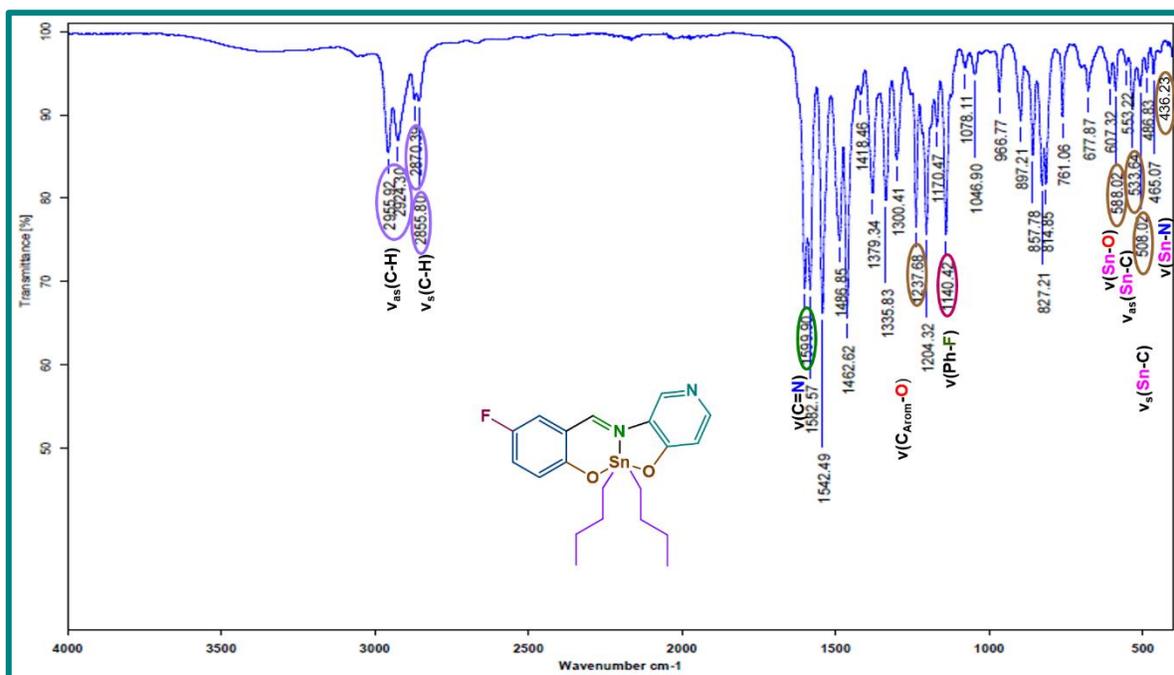


Figura A.2.8. Espectro de infrarrojo del compuesto 1b.

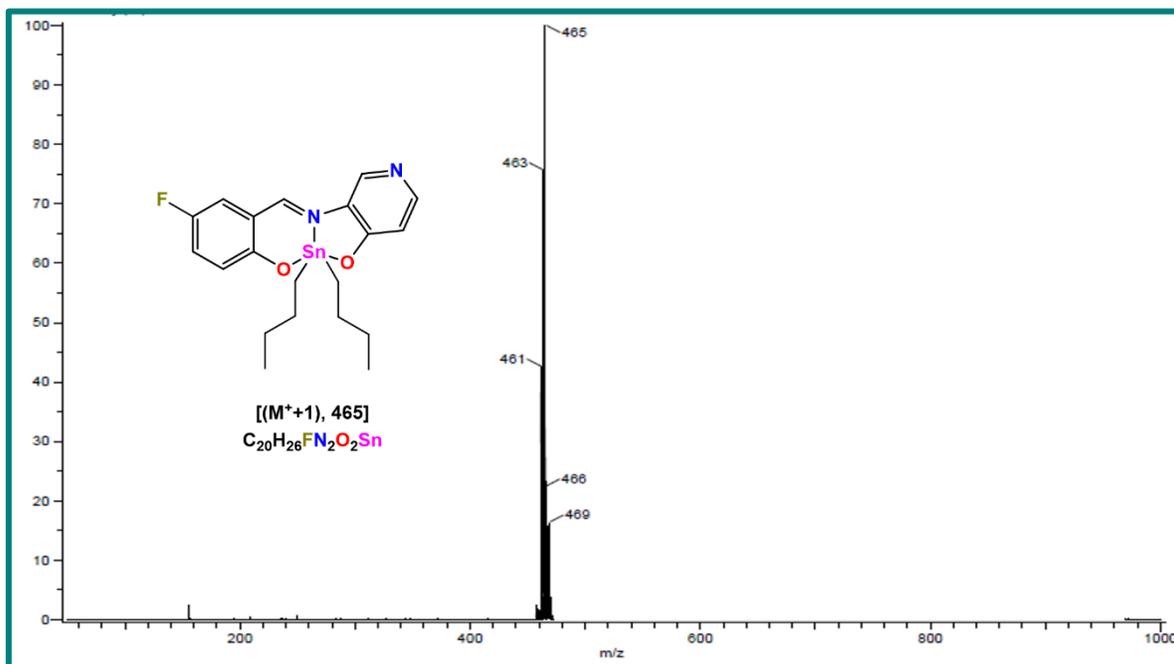


Figura A.2.9. Espectro de masas (DART) del compuesto 1b.

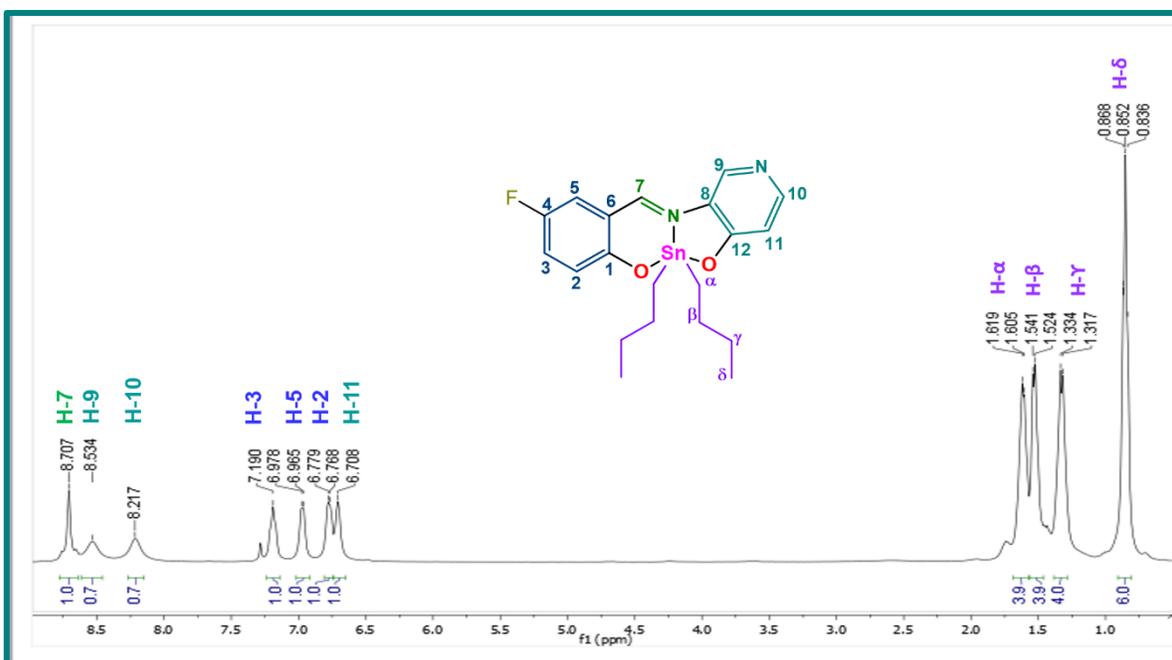


Figura A.2.10. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) del compuesto 1b.

Compuesto 1c

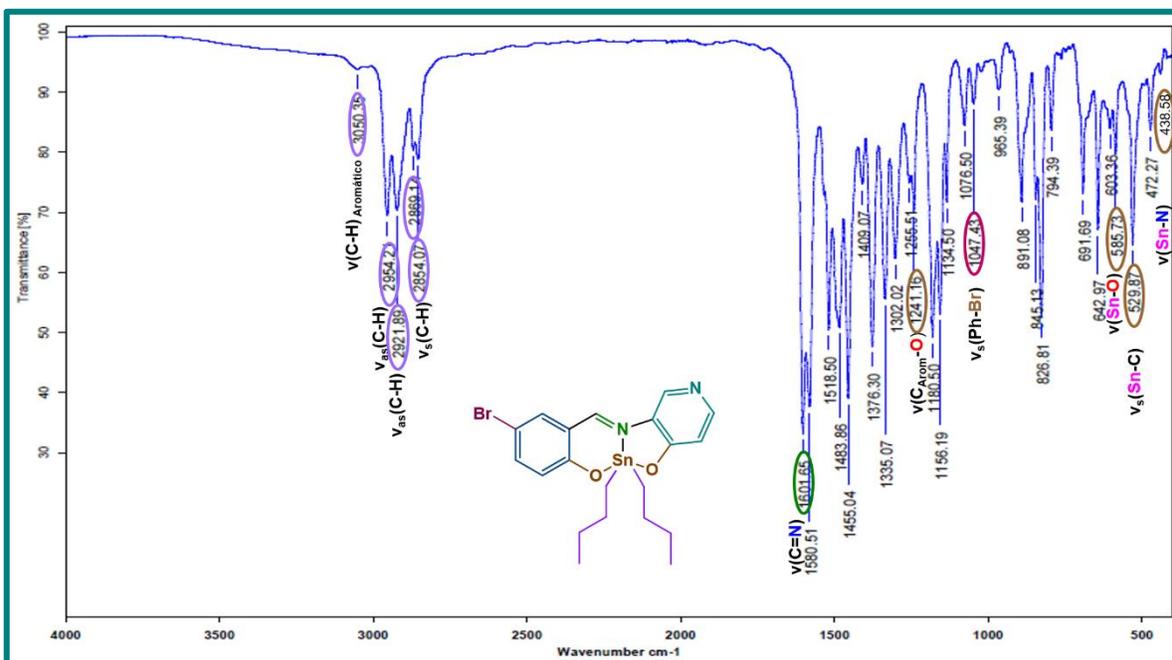


Figura A.2.11. Espectro de infrarrojo del compuesto 1c.

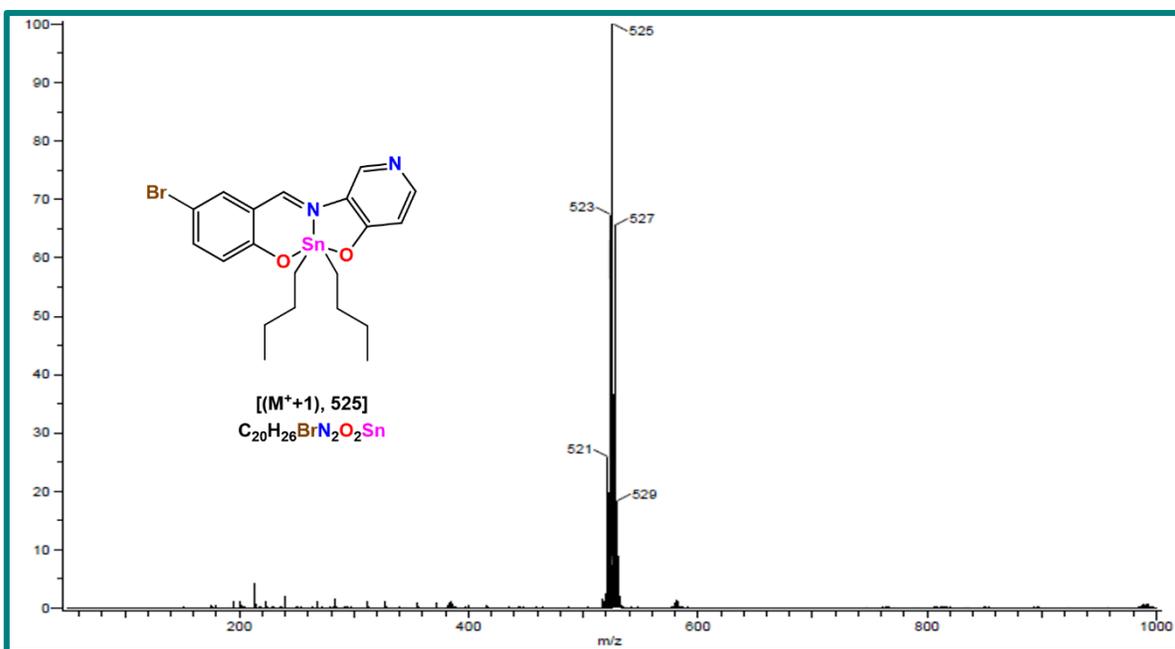


Figura A.2.12. Espectro de masas (DART) del compuesto 1c.

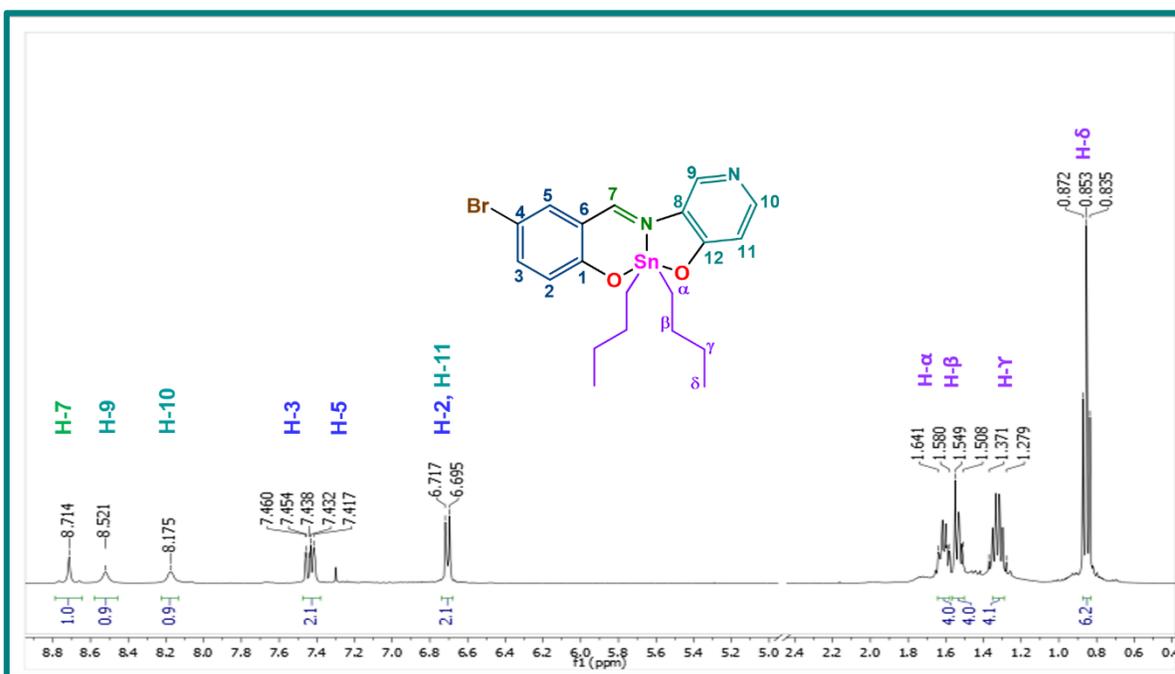


Figura A.2.13. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) del compuesto 1c.

Compuesto 1d

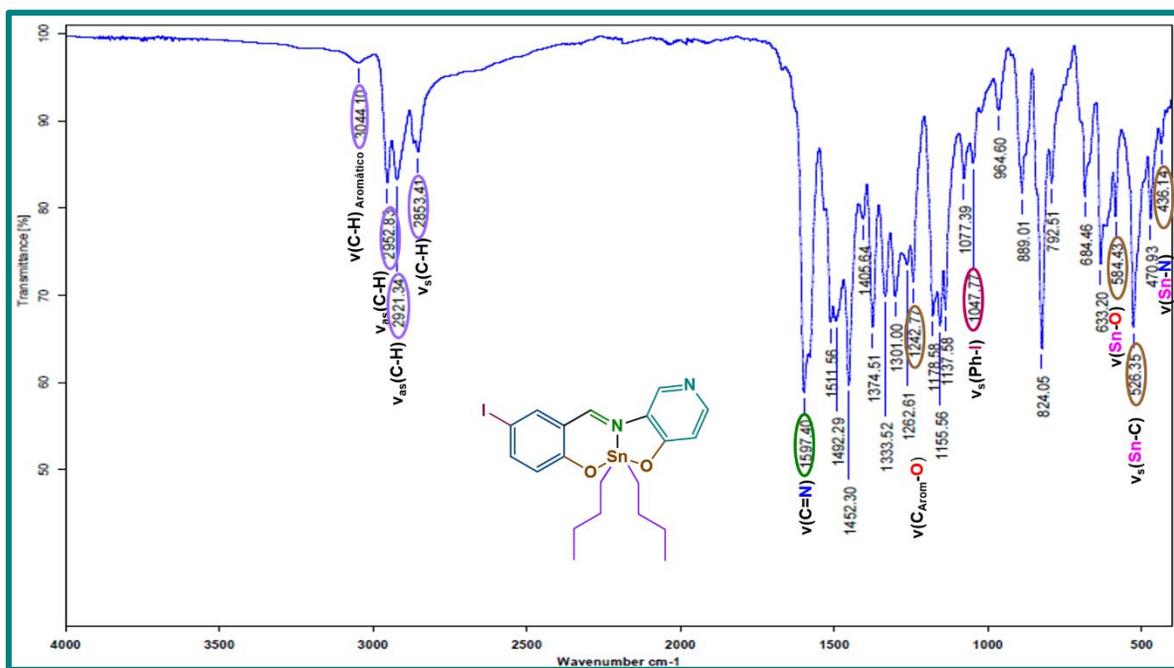


Figura A.2.14. Espectro de infrarrojo del compuesto 1d.

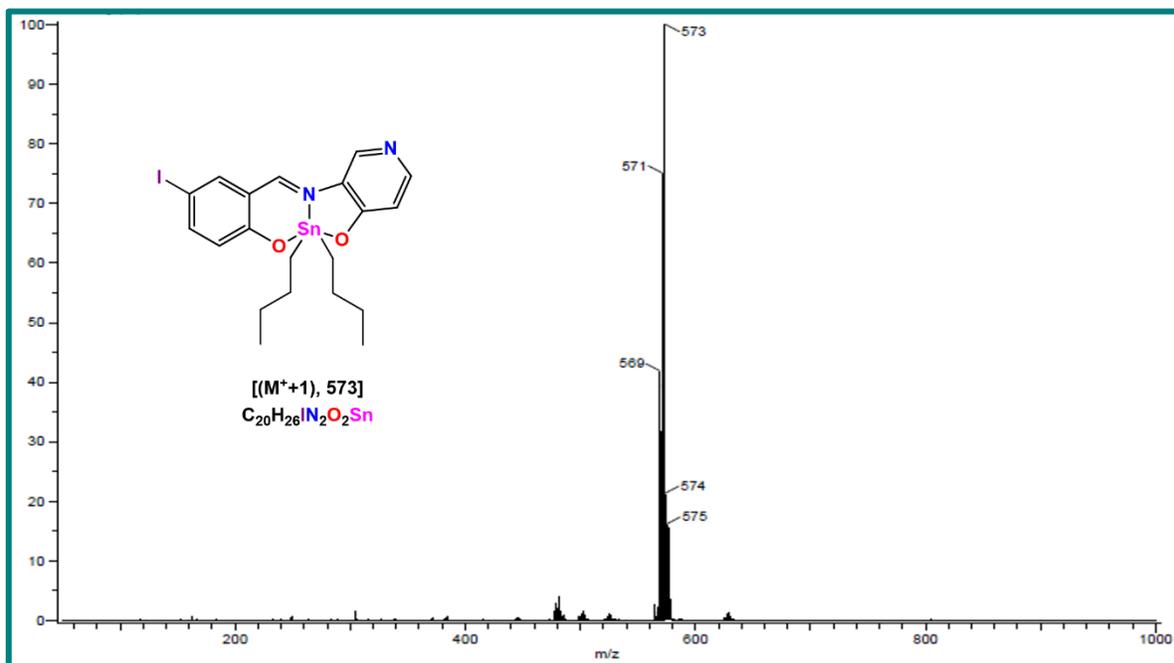


Figura A.2.15. Espectro de masas (DART) del compuesto 1d.

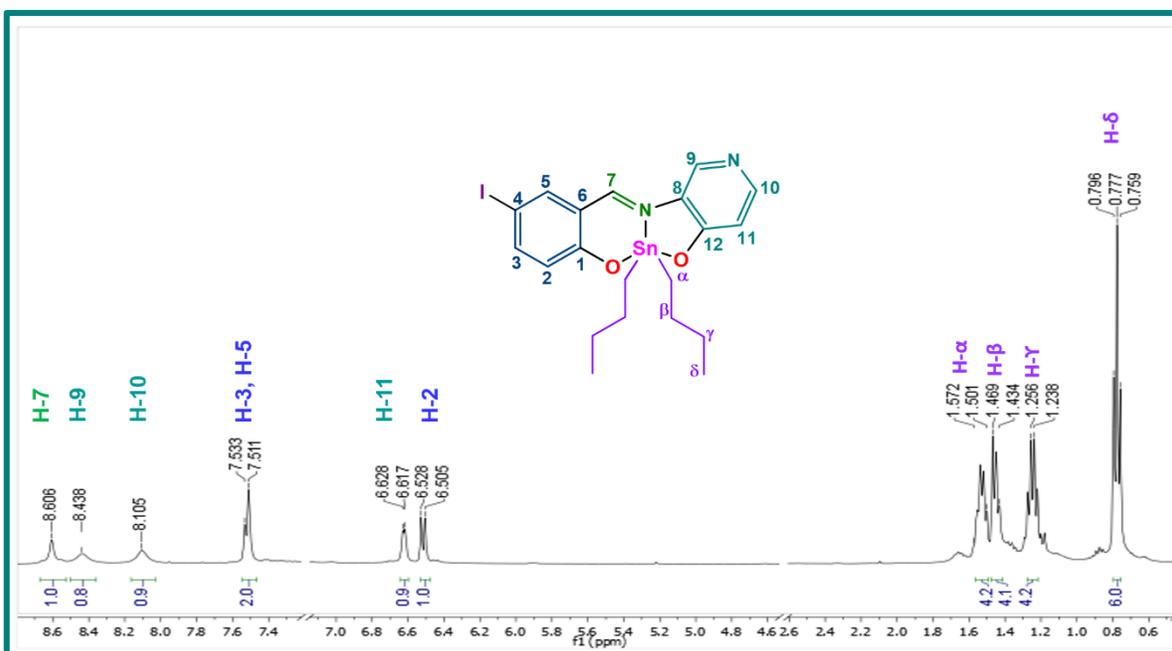


Figura A.2.16. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) del compuesto 1d.

Compuesto 1e

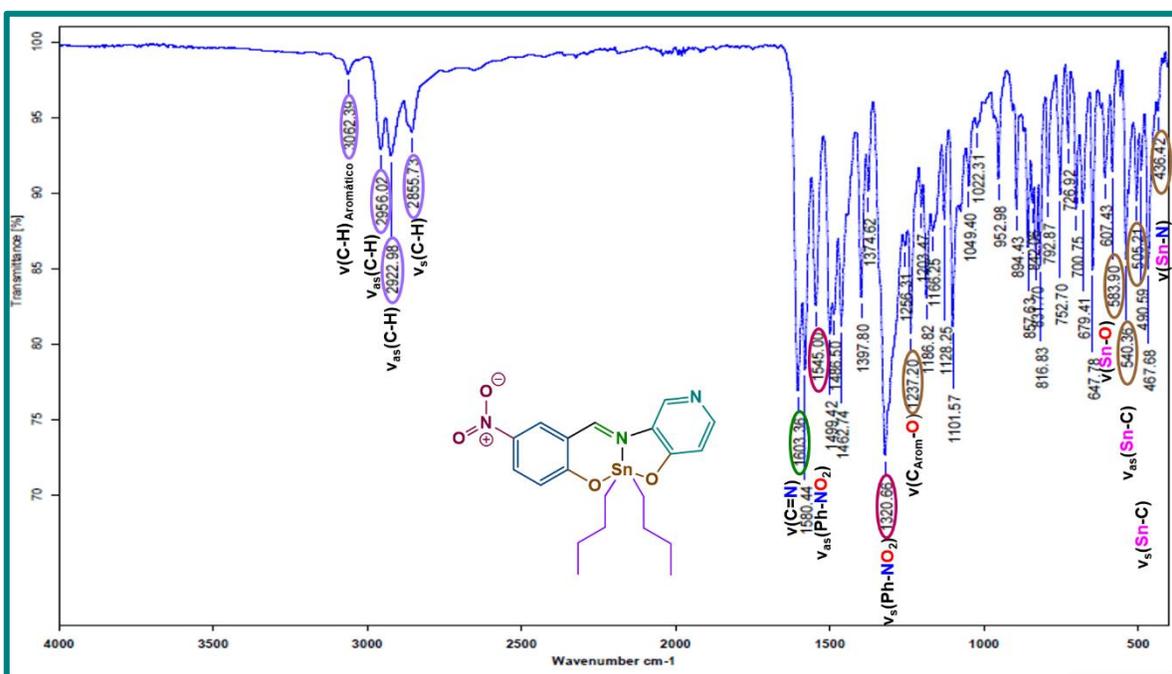


Figura A.2.17. Espectro de infrarrojo del compuesto 1e.

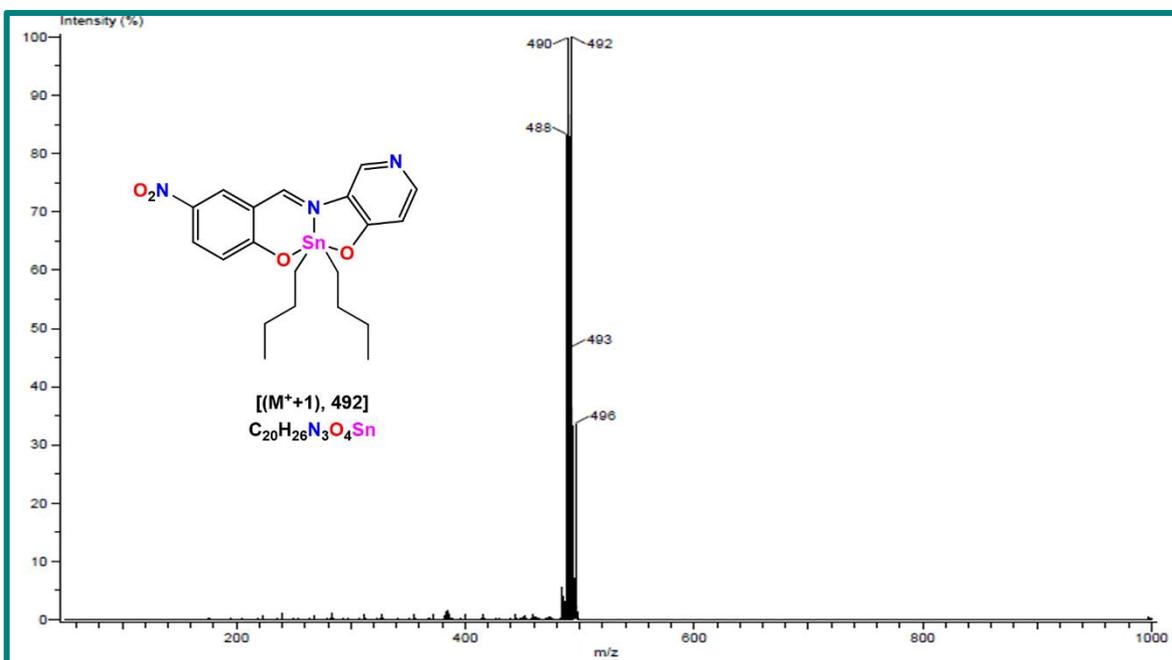


Figura A.2.18. Espectro de masas (DART) del compuesto 1e.

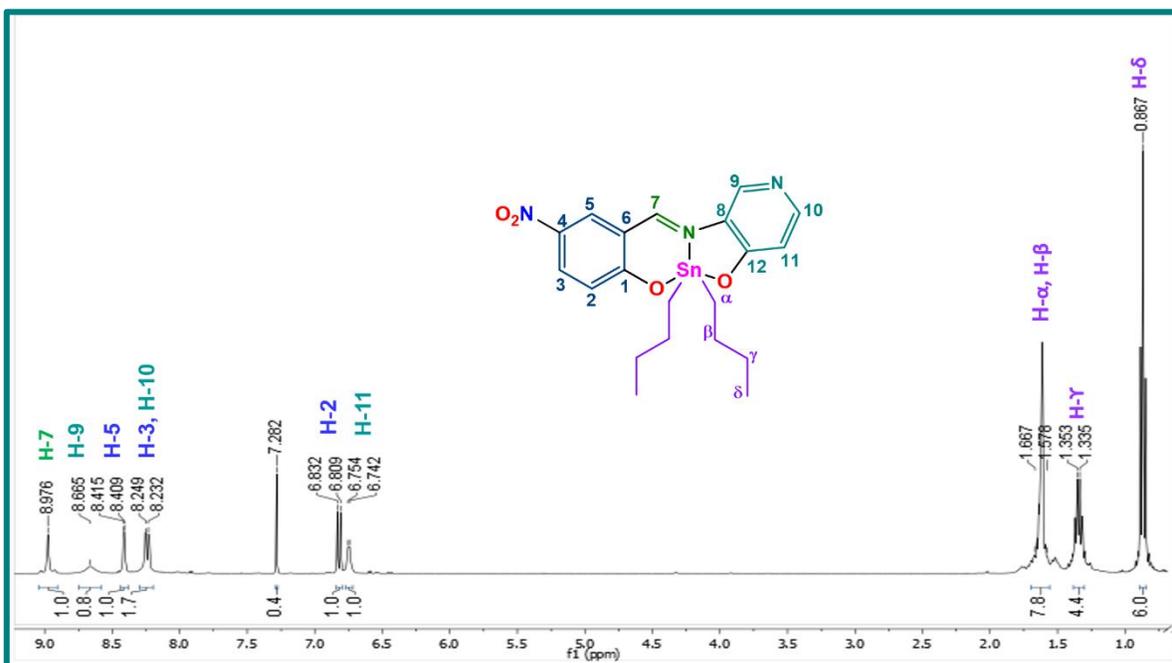


Figura A.2.19. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) del compuesto 1e.

A.2.2. Compuestos derivados de 3-amino-2-hidroxipiridina y 5-R-salicialdehído 2a-h.

Compuesto 2a

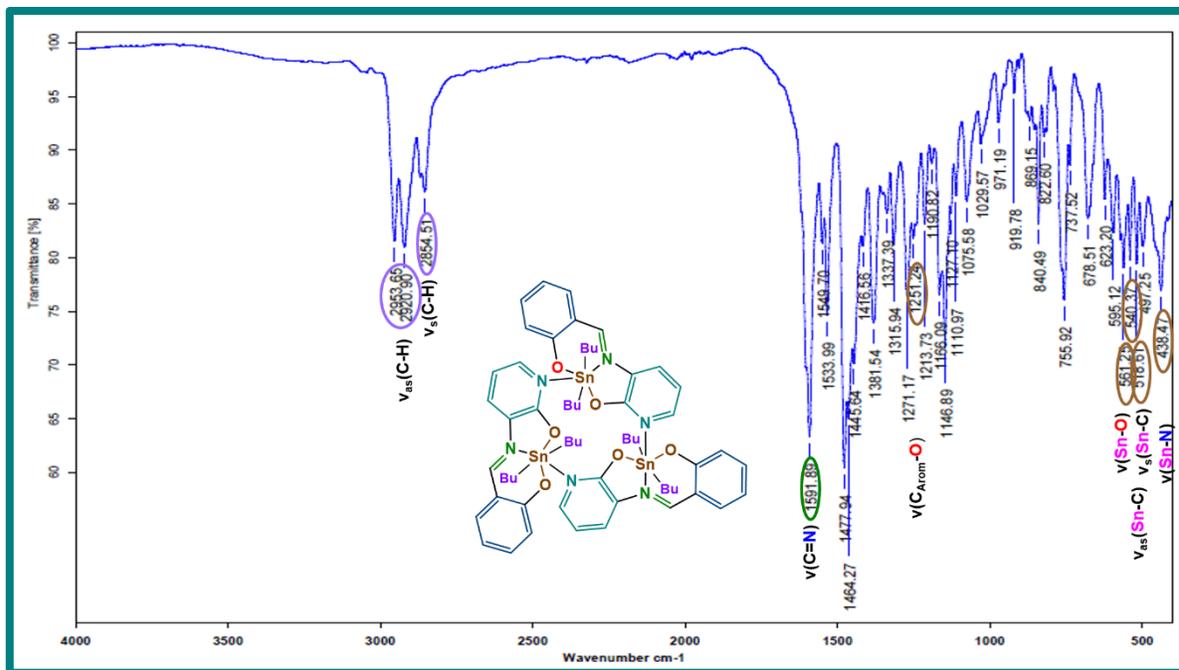


Figura A.2.20. Espectro de infrarrojo del compuesto 2a.

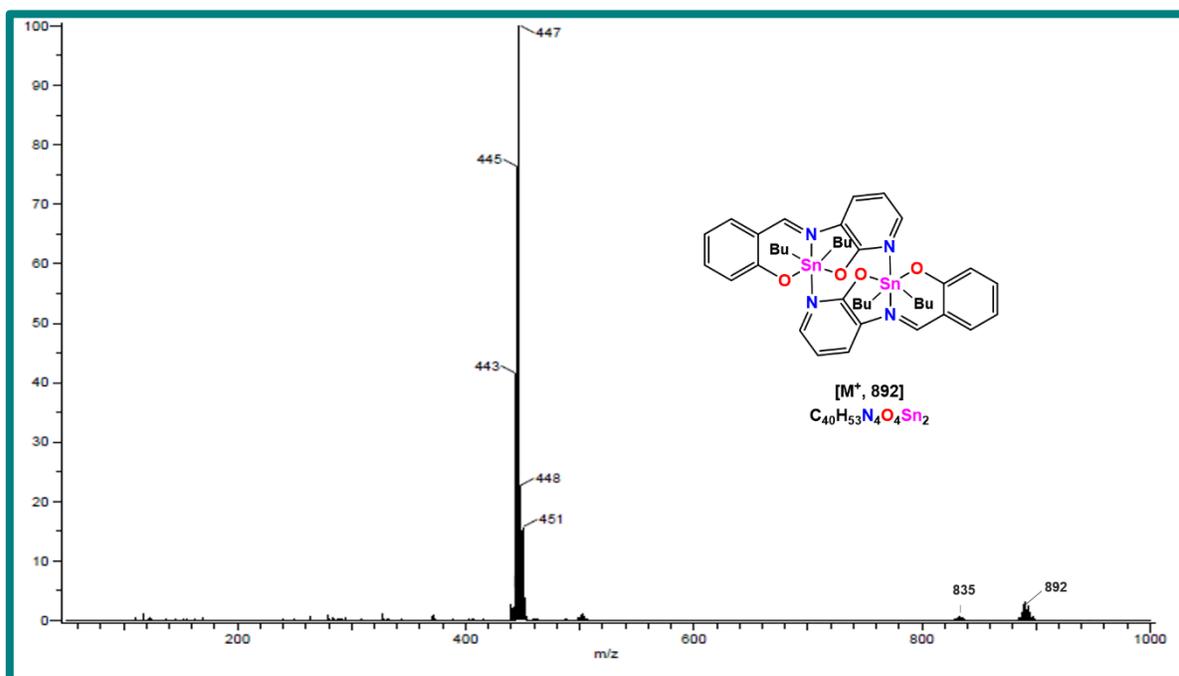


Figura A.2.21. Espectro de masas (DART) del compuesto 2a.

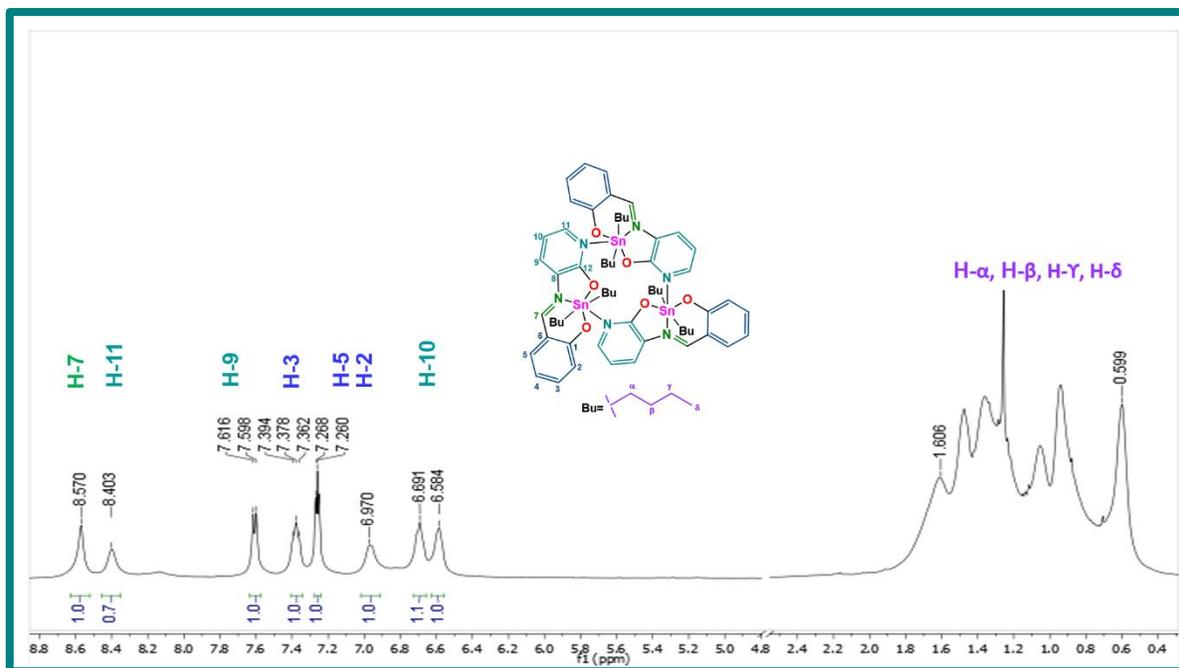


Figura A.2.22. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) del compuesto **2a**.

Compuesto 2b

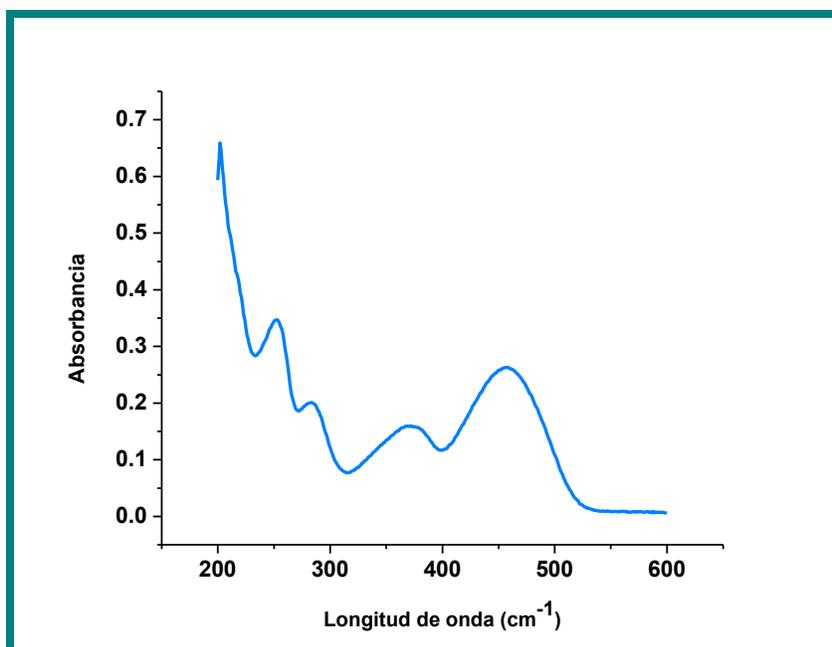


Gráfico A.2.1. Espectro electrónico del compuesto **2b** obtenido en metanol.

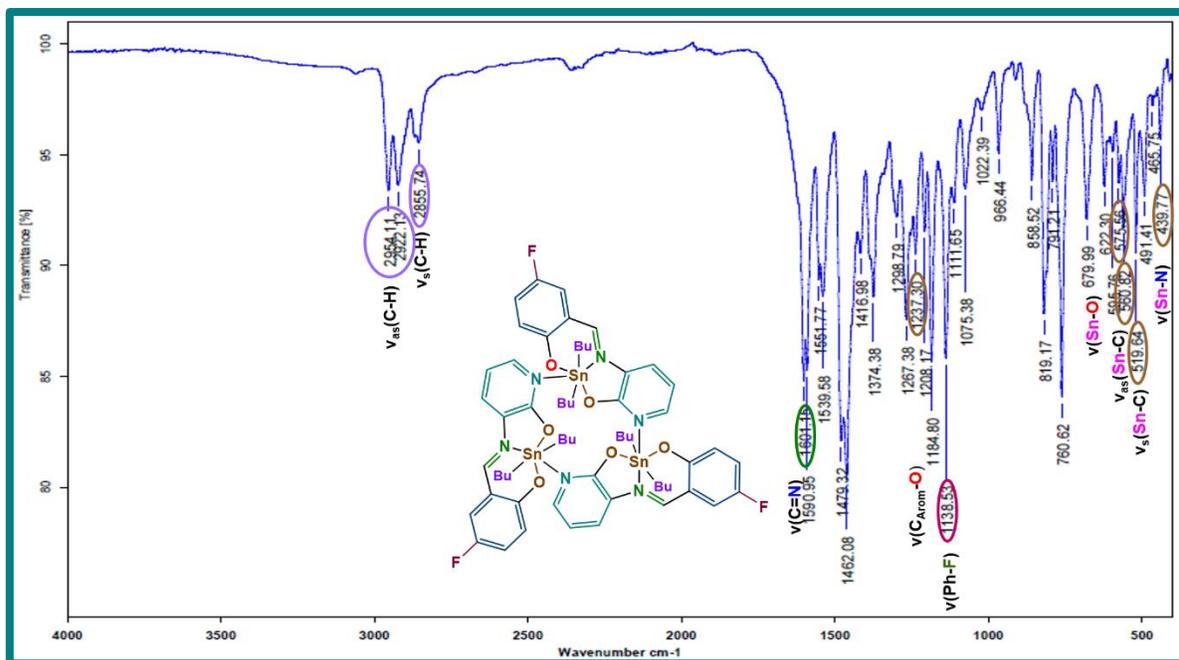


Figura A.2.23. Espectro de infrarrojo del compuesto 2b.

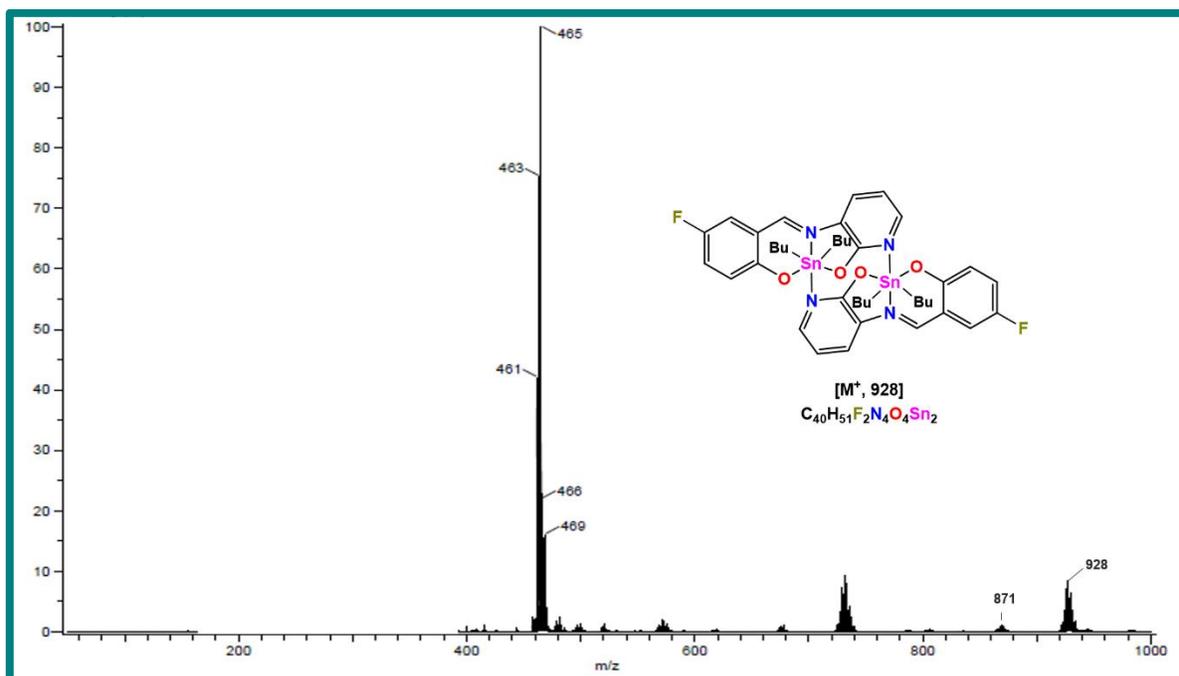


Figura A.2.24. Espectro de masas (DART) del compuesto 2b.

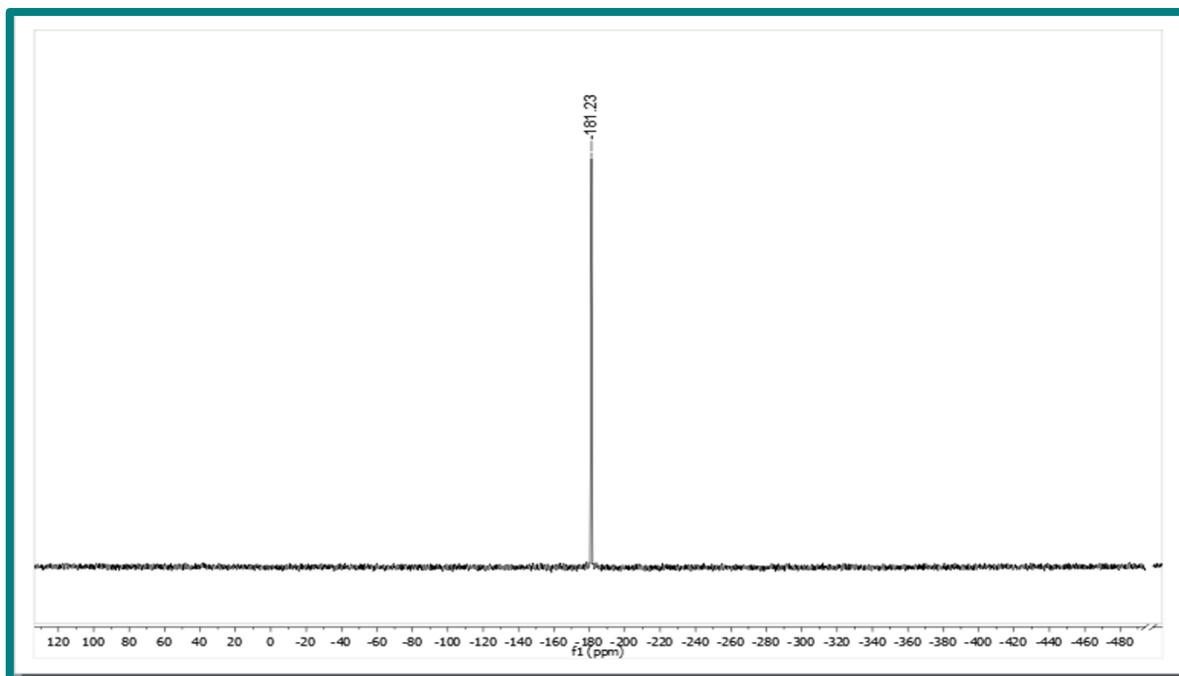


Figura A.2.25. Espectro de RMN de ^{131}Sn (CDCl_3) del compuesto **2b**.

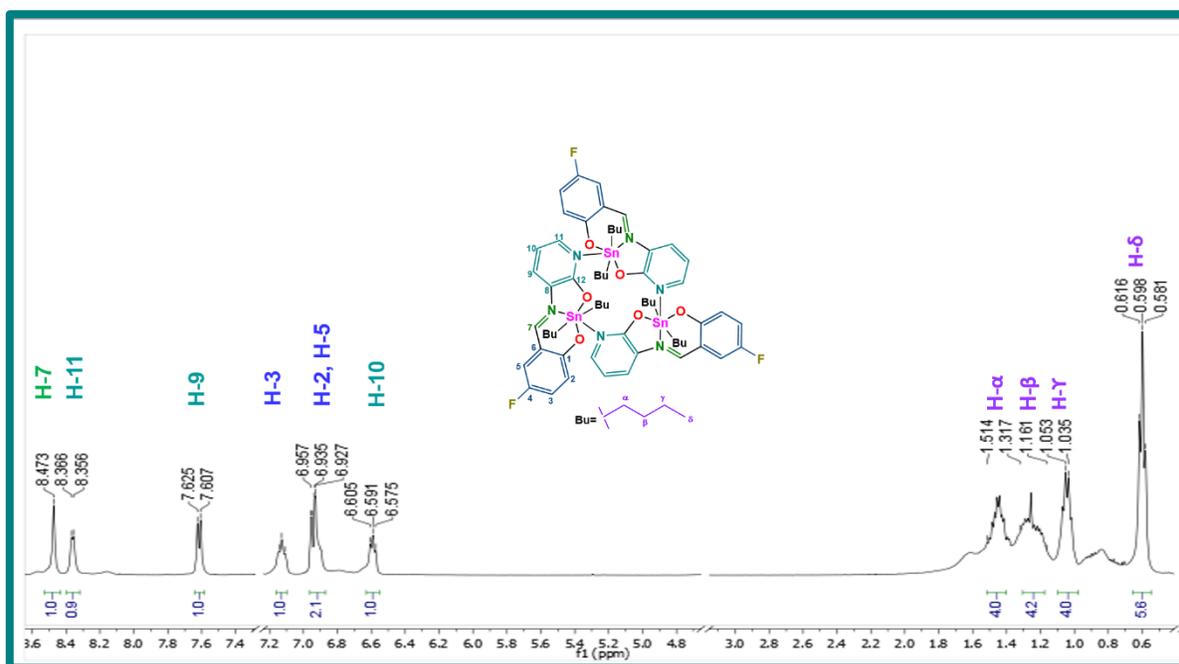


Figura A.2.26. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) del compuesto **2b**.

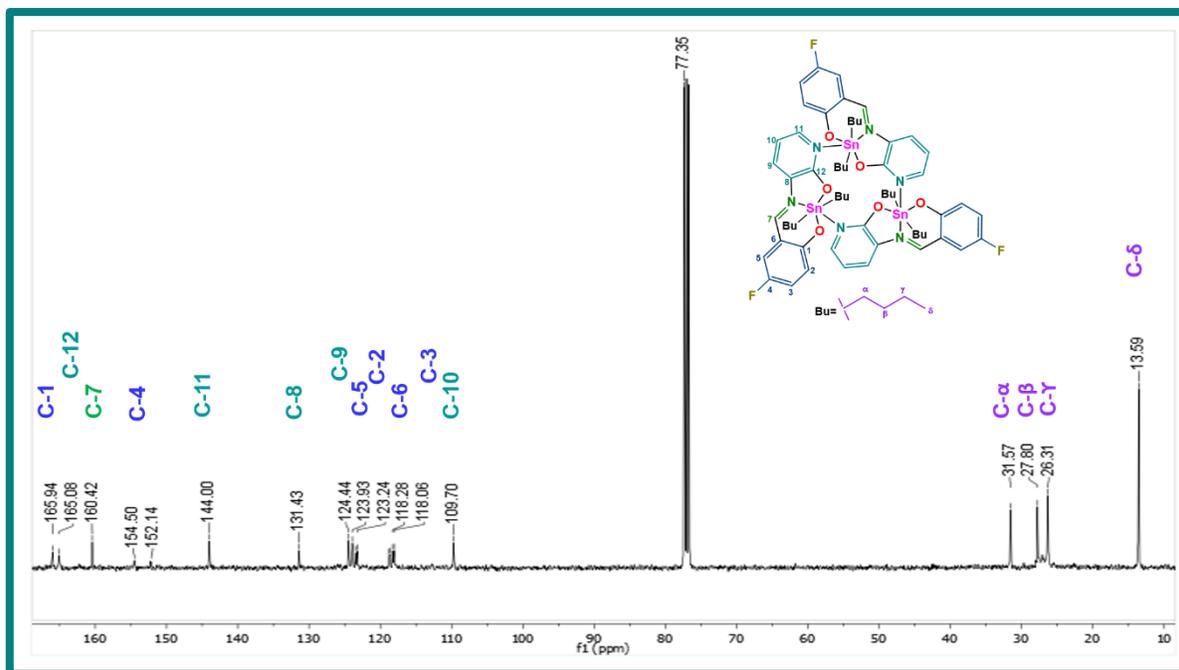


Figura A.2.27. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) del compuesto **2b**.

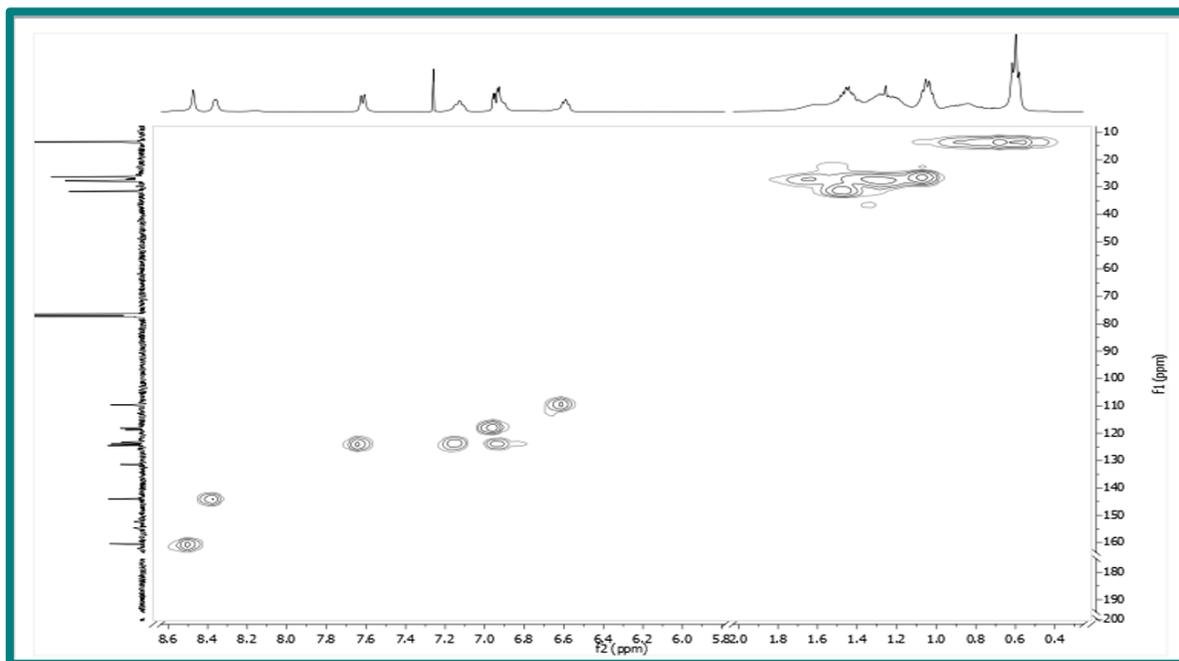


Figura A.2.28. Espectro HSQC (CDCl_3) del compuesto **2b**.

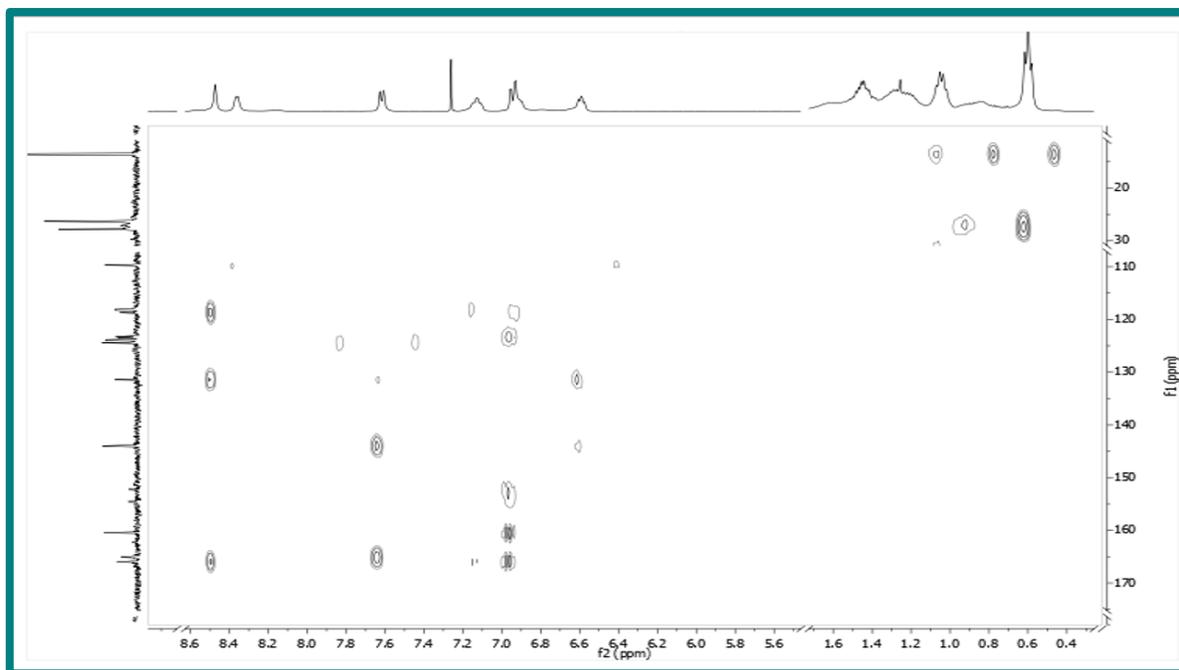


Figura A.2.29. Espectro HMBC (CDCl_3) del compuesto **2b**.

Compuesto **2c**

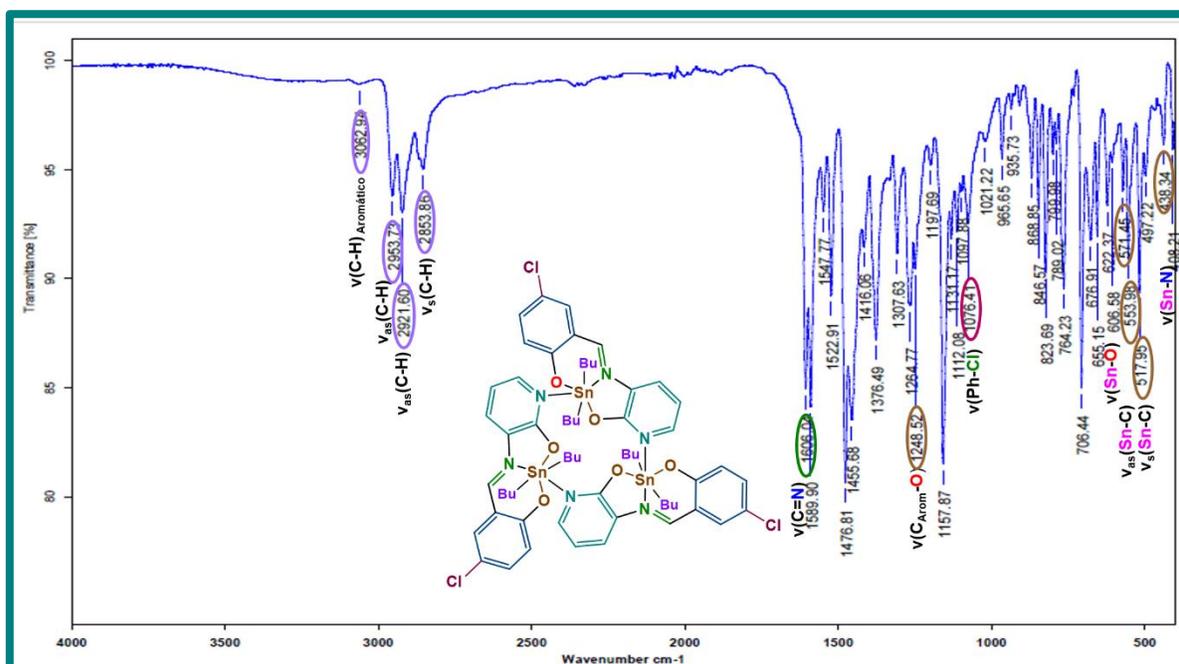


Figura A.2.30. Espectro de infrarrojo del compuesto **2c**.

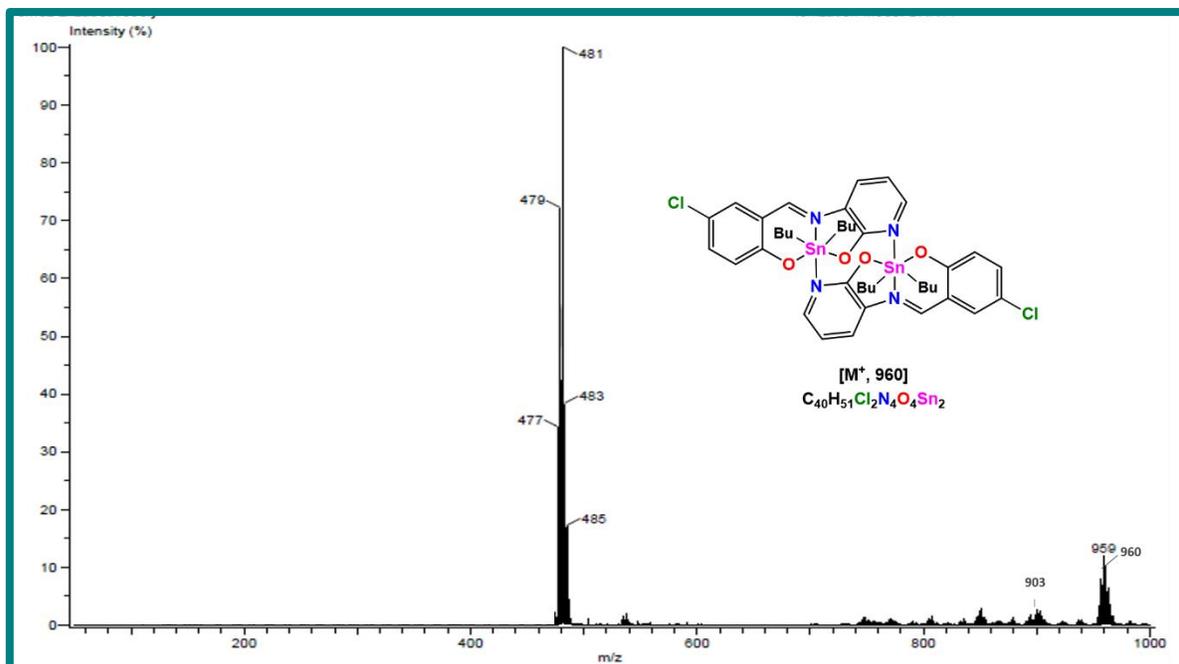


Figura A.2.31. Espectro de masas (DART) del compuesto 2c.

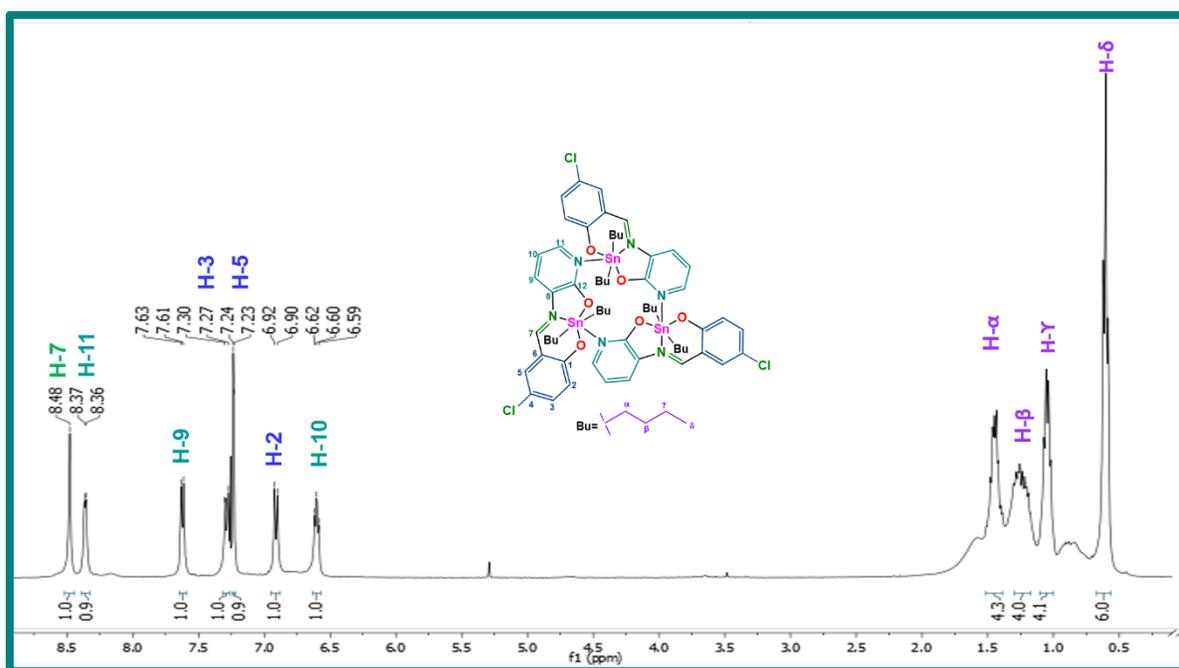


Figura A.2.32. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) del compuesto 2c.

Compuesto 2d

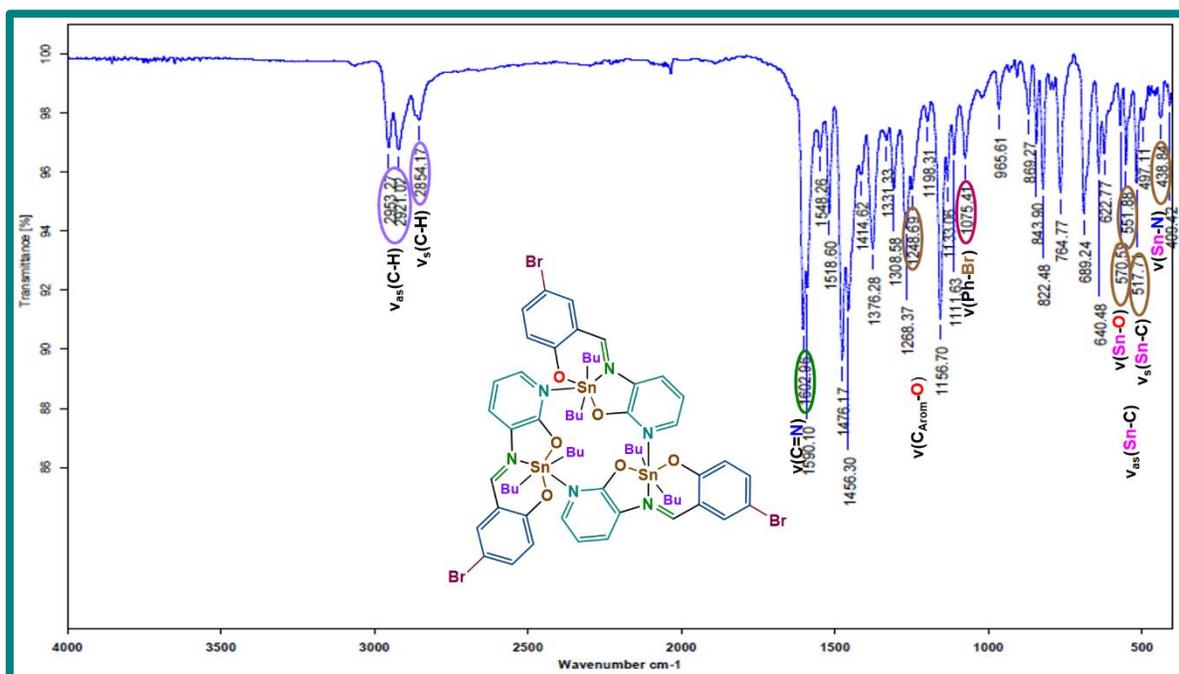


Figura A.2.33. Espectro de infrarrojo del compuesto 2d.

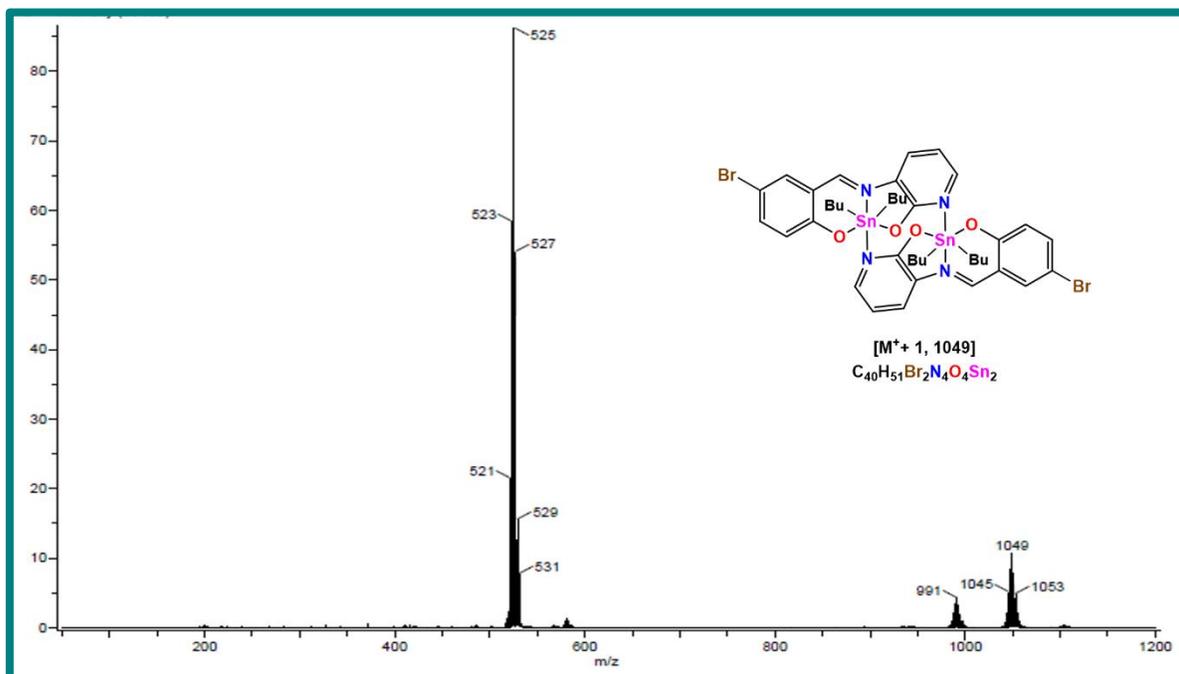


Figura A.2.34. Espectro de masas (DART) del compuesto 2d.

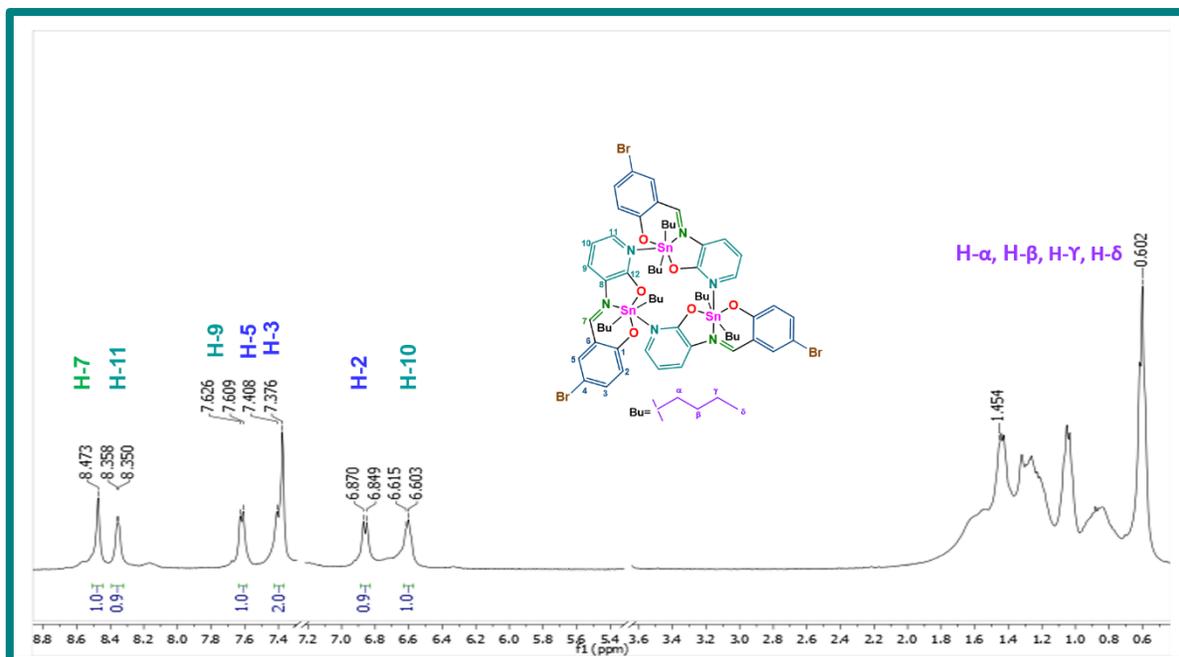


Figura A.2.35. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) del compuesto 2d.

Compuesto 2e

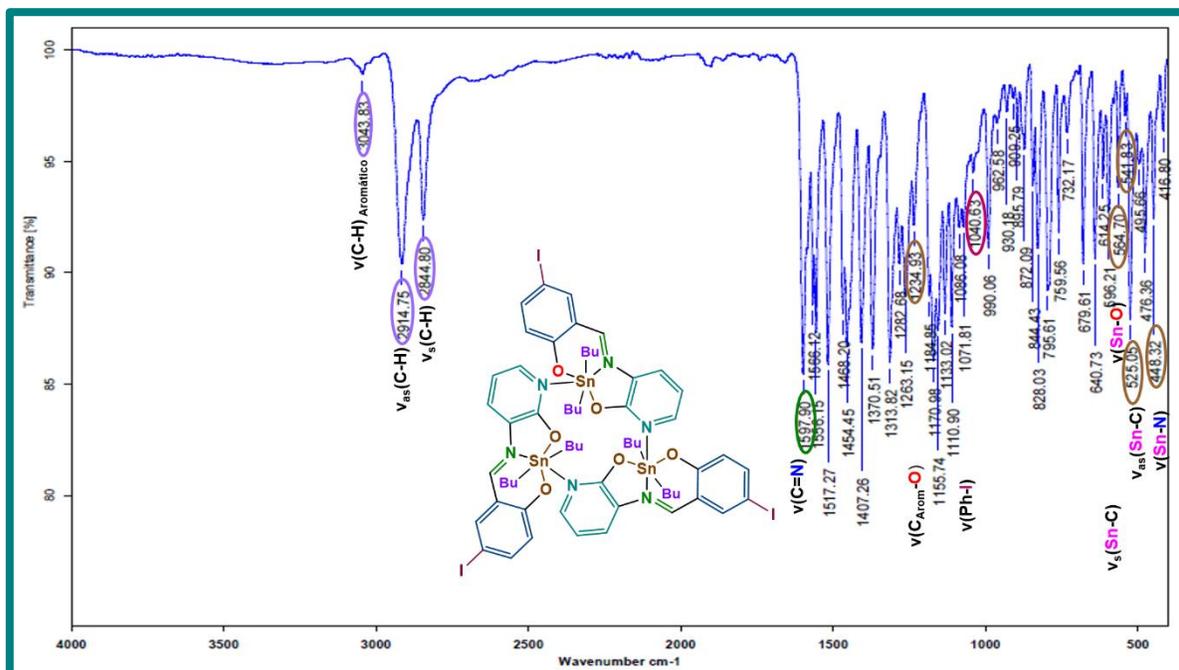


Figura A.2.36. Espectro de infrarrojo del compuesto 2e.

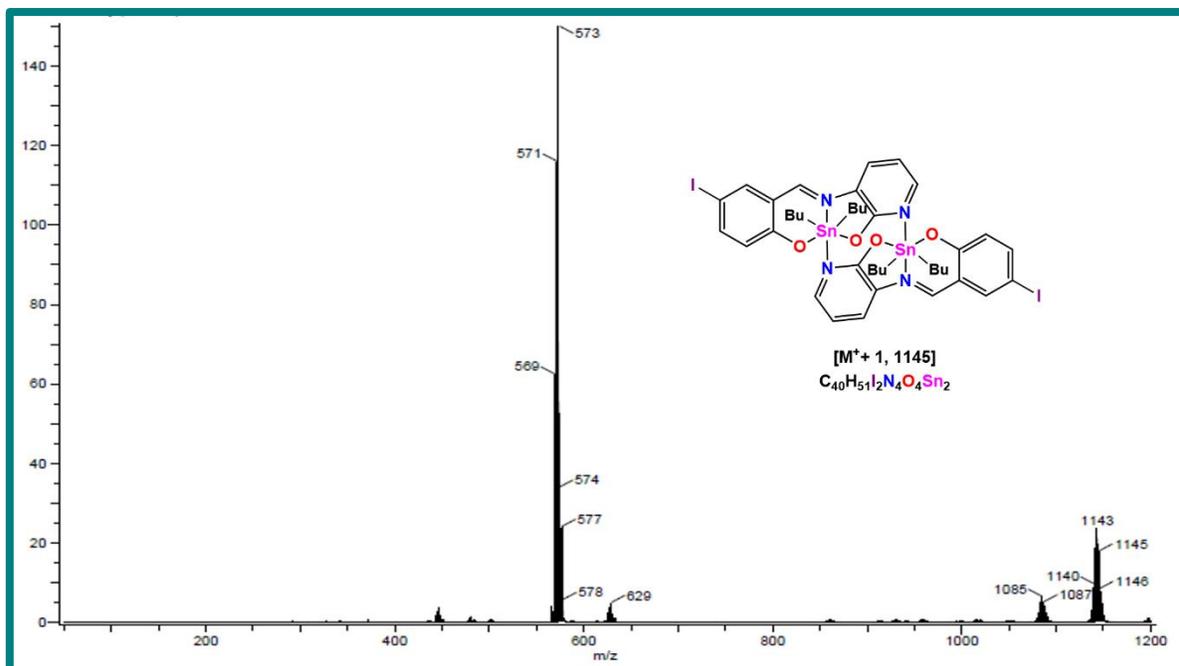


Figura A.2.37. Espectro de masas (DART) del compuesto **2e**.

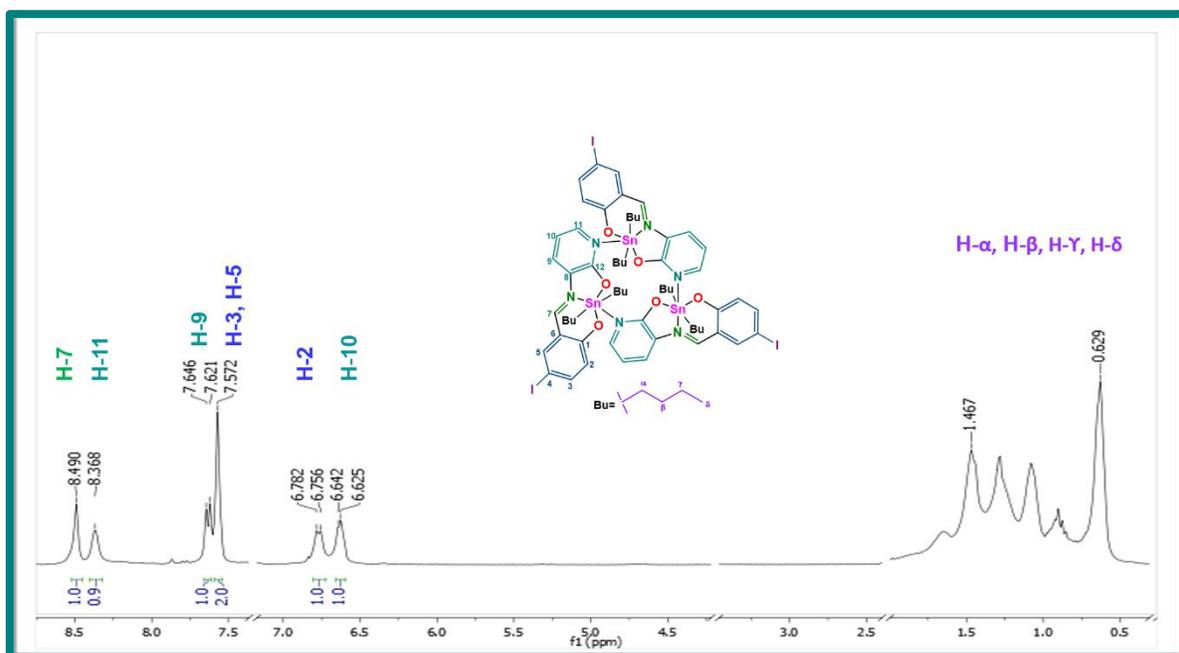


Figura A.2.38. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃) del compuesto **2e**.

Compuesto 2f

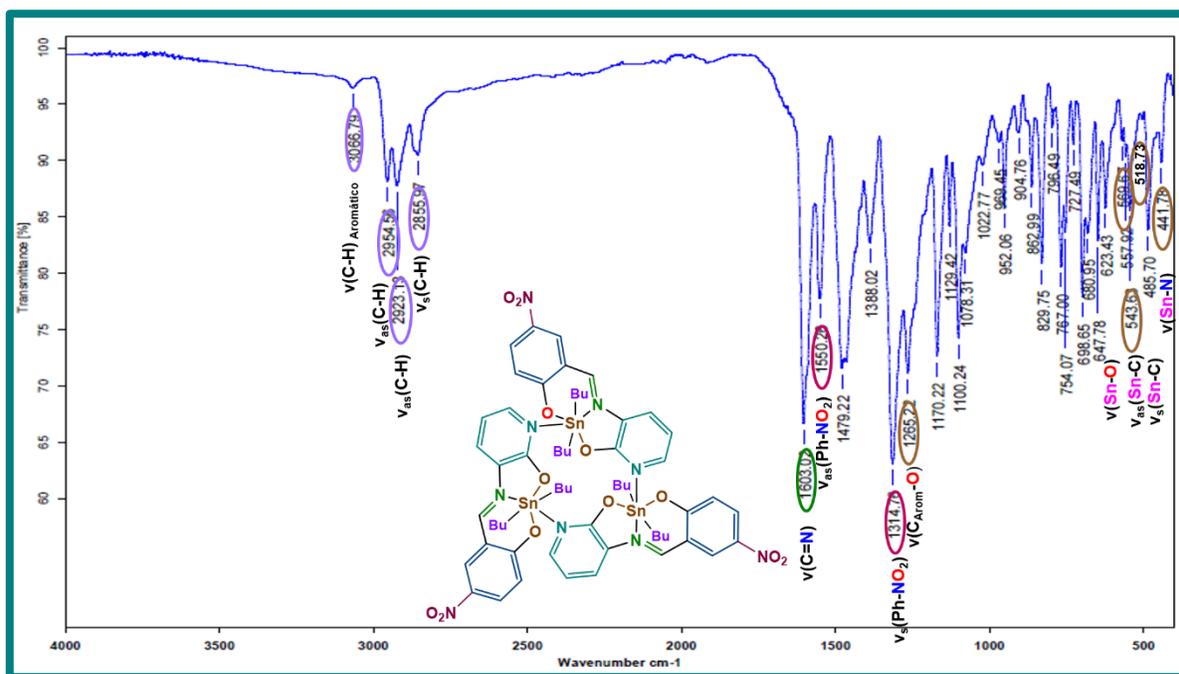


Figura A.2.39. Espectro de infrarrojo del compuesto 2f.

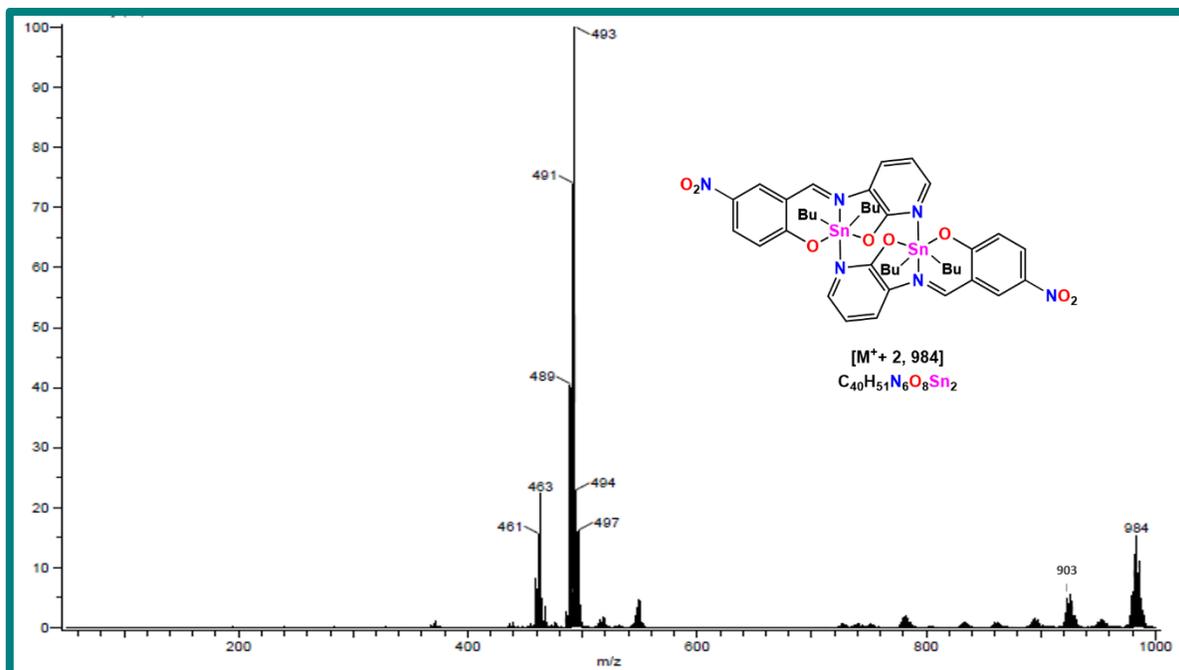


Figura A.2.40. Espectro de masas (DART) del compuesto 2f.

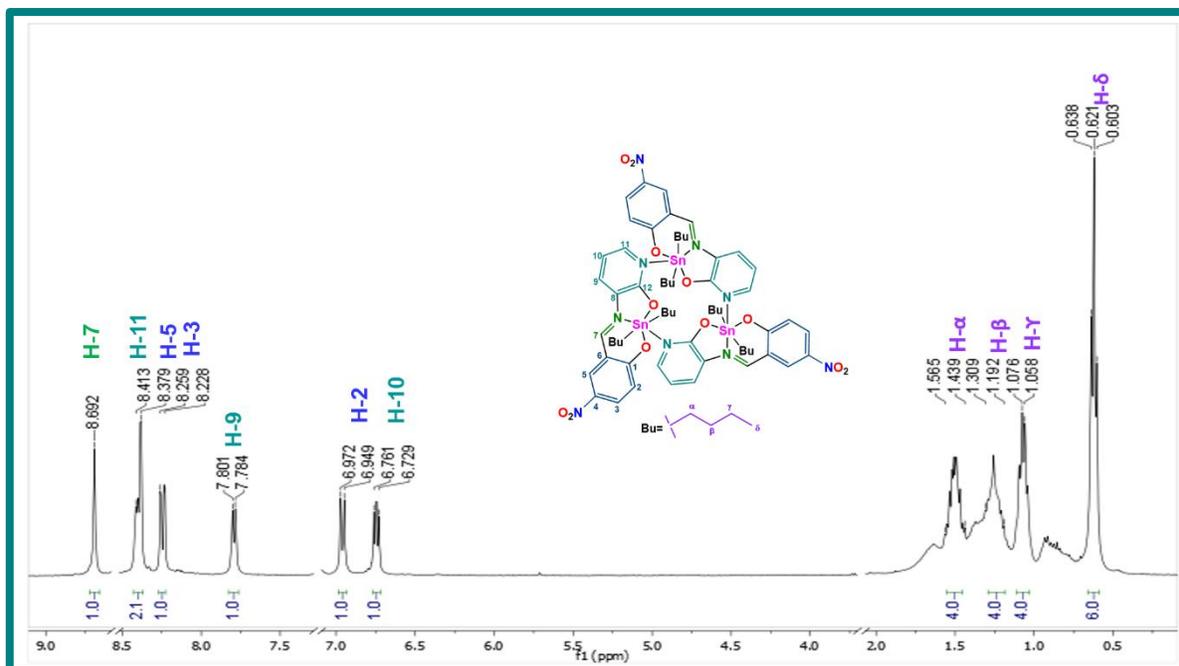


Figura A.2.41. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) del compuesto **2f**.

Compuesto **2g**

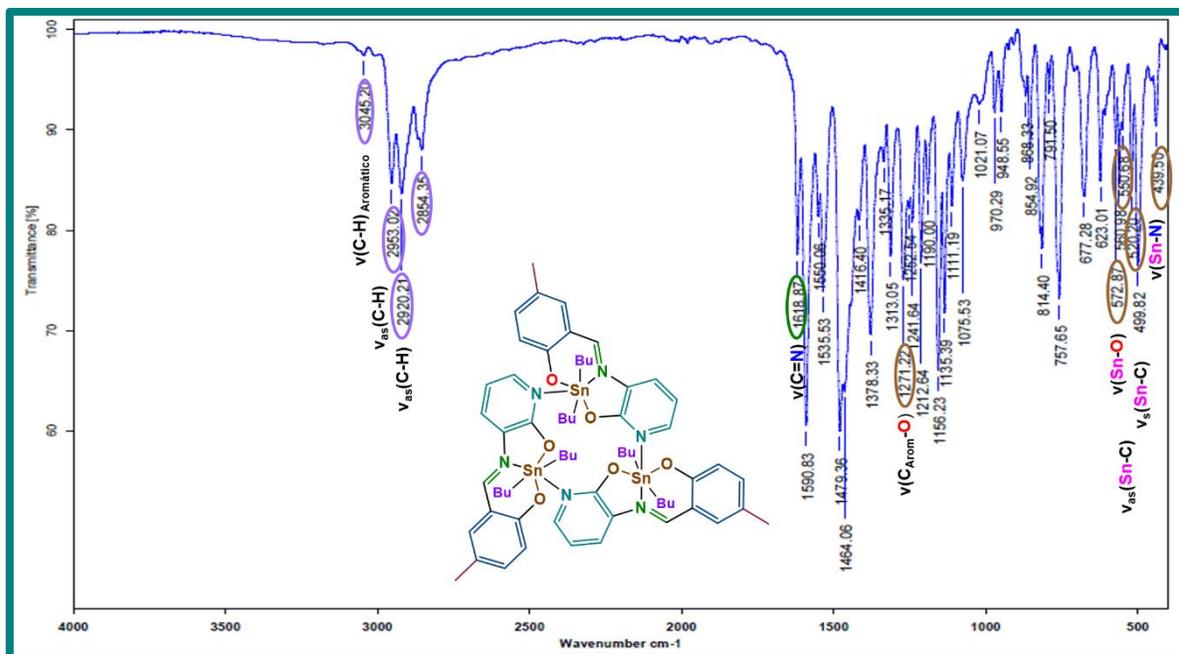


Figura A.2.42. Espectro de infrarrojo del compuesto **2g**.

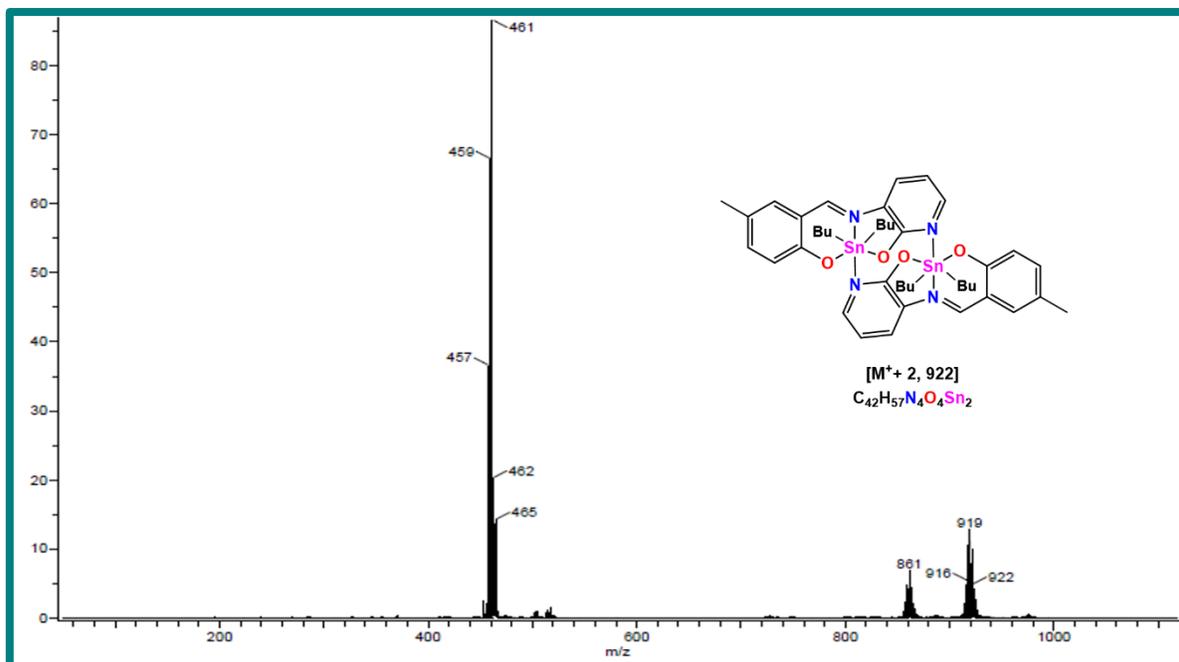


Figura A.2.43. Espectro de masas (DART) del compuesto **2g**.

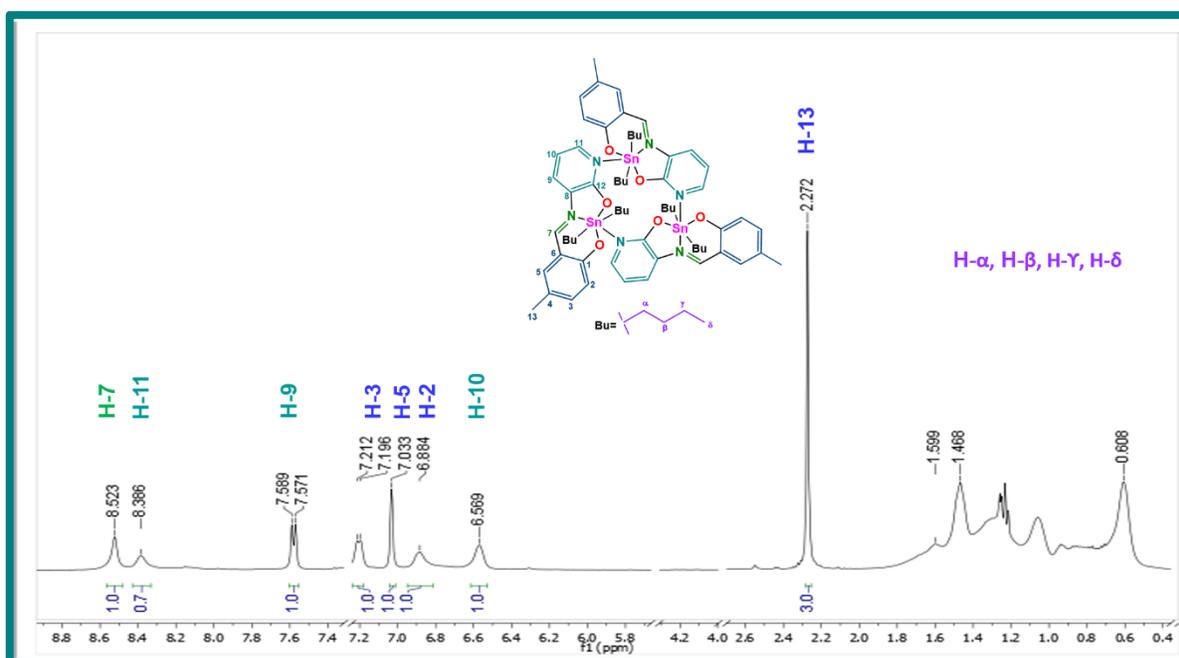


Figura A.2.44. Espectro de RMN de 1H ($CDCl_3$) del compuesto **2g**.

Compuesto 2h

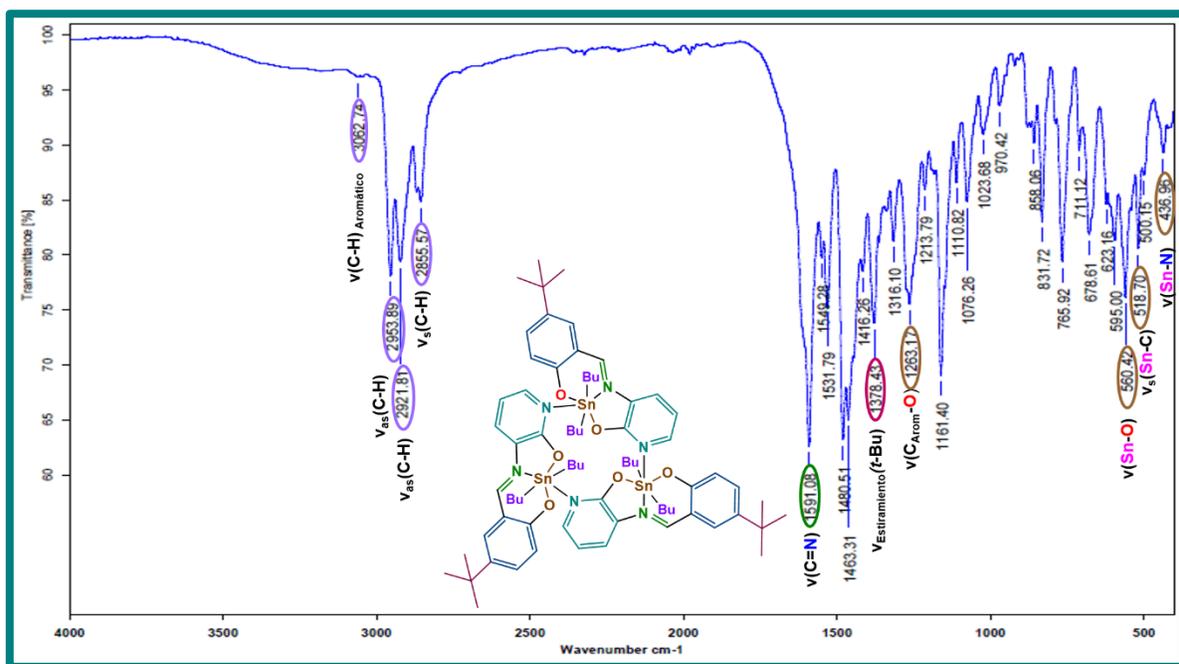


Figura A.2.45. Espectro de infrarrojo del compuesto 2h.

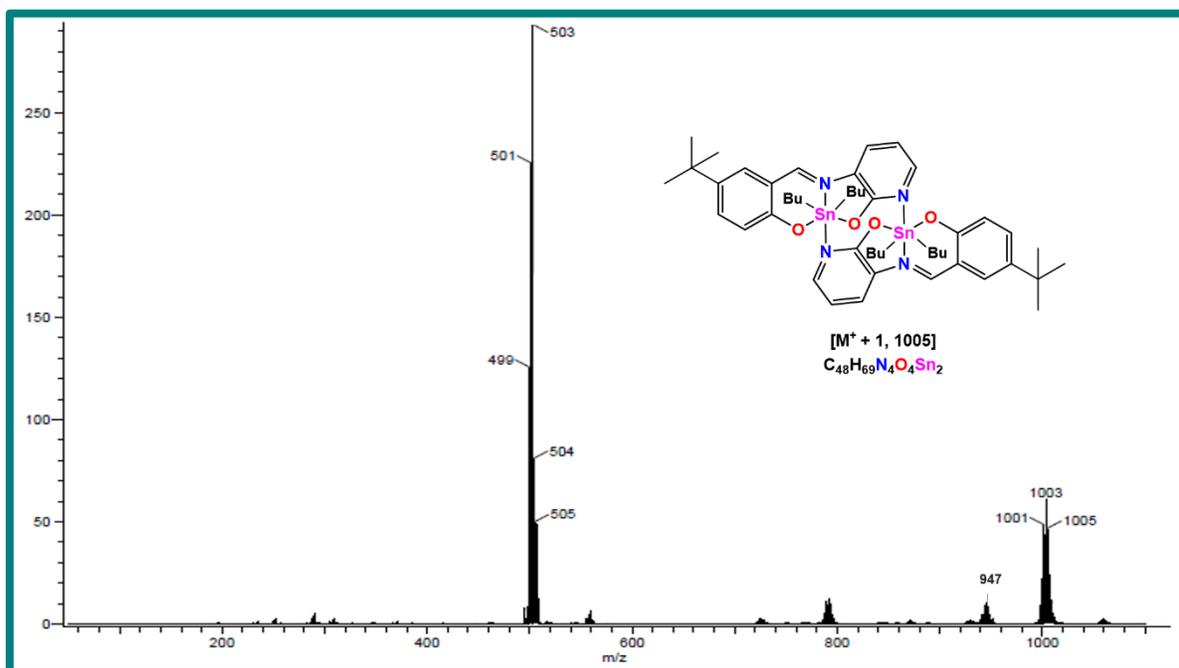


Figura A.2.46. Espectro de masas (DART) del compuesto 2h.

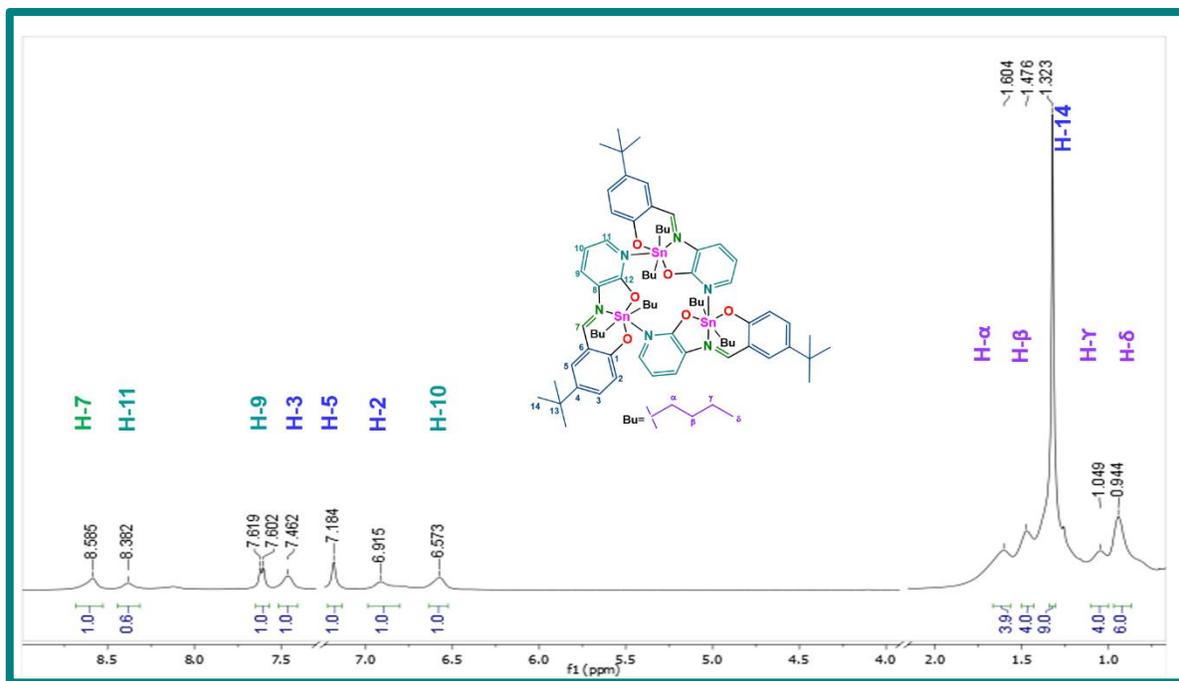


Figura A.2.47. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) del compuesto **2h**.