



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**COMPLEJOS DE ORGANOESTAÑO (IV) DERIVADOS
DE O-AMINOFENOLES Y ÁCIDO DEHIDROACÉTICO,
CON FRAGMENTO ORGÁNICO
BIS[(TRIMETILSILIL)METILO]: SÍNTESIS,
CARACTERIZACIÓN Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA**

PRESENTA

Karla Andrea Olazo Carrera

CDMX, 2021





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:** Farfán García José Norberto
VOCAL: **Profesor:** Morales Morales David
SECRETARIO: **Profesor:** Gómez Pérez Elizabeth
1er SUPLENTE: **Profesor:** Zerón Espinoza Paulino Guillermo
2do SUPLENTE: **Profesor:** Padilla Gómez Zurisadai

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 Diseño molecular, síntesis y evaluación biológica de complejos de estaño (IV) derivados ligantes biológicamente activos (PAPIIT IN206020).

Agradezco a DGAPA y al PAPIIT por la beca otorgada para la realización de la tesis. Así como a la M. en C. María Teresa Ramírez Apan por la realización de las pruebas biológicas y a los técnicos M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, M. en C. Héctor Ríos Olivares, Dra. Beatriz Quiroz García, Dra. Celia Bustos Brito Dra. María Del Carmen García González y Dr. Francisco Javier Pérez Flores por el apoyo técnico.

Asesor Del Tema:

Dra. Elizabeth Gómez Pérez

Supervisor Técnico:

Dr. José Miguel Galván Hidalgo

Sustentante:

Karla Andrea Olazo Carrera

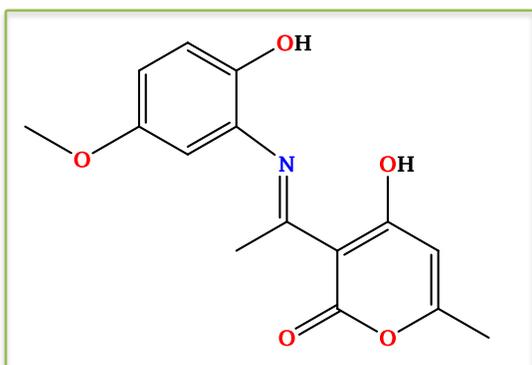
ÍNDICE

ÍNDICE	3
ÍNDICE DE COMPUESTOS	6
ABREVIATURAS	9
RESUMEN.....	11
1. INTRODUCCIÓN.....	12
2. ANTECEDENTES	14
2.1 El cáncer	14
2.1.1 Tratamiento.....	14
2.2 La Química Inorgánica en la medicina	16
2.2.1 Propiedades de los metales.....	16
2.2.2 Compuestos metálicos contra el cáncer	17
2.3 El estaño	19
2.4 La importancia de los ligantes	21
2.4.1 Bases de Schiff	21
2.4.2 Ácido dehidroacético.....	23
2.5 Compuestos de organoestaño	24
2.5.1 Actividad biológica	25
2.6 Complejos de estaño derivados de bases de Schiff.....	26
2.6.1 Características	27
2.6.2 Importancia y aplicaciones.....	27
2.7 Herramientas para el diseño de fármacos.....	29
2.7.1 Isosterismo y bioisosterismo	30
3. JUSTIFICACIÓN	33
4. HIPÓTESIS	34
5. OBJETIVOS	34

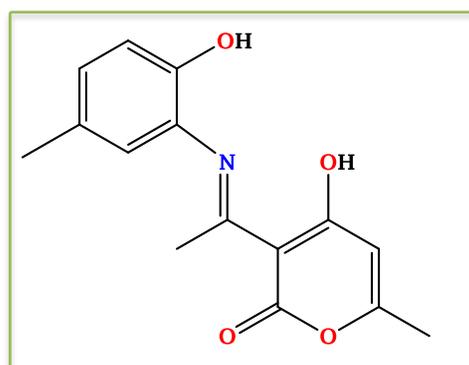
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	35
6.1 Ligantes tipo base de Schiff derivados del ácido dehidroacético y <i>o</i> -aminofenoles sustituidos	35
6.1.1 Síntesis de los ligantes tipo base de Schiff	35
6.1.2 Determinación de la conductividad molar de los ligantes tipo base de Schiff	36
6.1.3 Caracterización por espectroscopía infrarroja de los ligantes tipo base de Schiff ...	37
6.1.4 Caracterización por Resonancia Magnética Nuclear de los ligantes tipo base de Schiff	40
6.1.5 Espectrometría de masas (DART) de los ligantes tipo base de Schiff	47
6.2 Óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño	49
6.2.1 Síntesis del óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño	49
6.2.2 Caracterización por Resonancia Magnética Nuclear de los intermediarios del óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño	50
6.3 Serie de complejos de diorganoestaño derivados del ácido dehidroacético y <i>o</i> -aminofenoles sustituidos.....	58
6.3.1 Síntesis de los complejos de diorganoestaño(IV)	58
6.3.2 Determinación de la conductividad molar de los complejos de diorganoestaño(IV).	59
6.3.3 Caracterización por espectroscopía infrarroja de los complejos de diorganoestaño(IV)	60
6.3.4 Caracterización por Resonancia Magnética Nuclear de los complejos de diorganoestaño(IV).....	63
6.3.5 Espectrometría de masas (DART) de los complejos de diorganoestaño(IV)	73
7. ACTIVIDAD CITOTÓXICA	75
8. CONCLUSIONES.....	78
9. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	79
10. PARTE EXPERIMENTAL	80
10.1 Métodos y materiales	80

Síntesis	80
Mediciones físicas.....	80
10.2 Procedimiento general para la síntesis de los ligantes derivados del ácido dehidroacético y <i>o</i> -aminofenoles sustituidos.....	81
10.3 Procedimiento general para la síntesis del óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño.....	88
10.4 Procedimiento general para la síntesis de los complejos de diorganoestaño derivados del ácido dehidroacético y <i>o</i> -aminofenoles sustituidos	90
REFERENCIAS	97
ANEXOS	103
Anexo 1. Actividad citotóxica.....	103
A.1.1 Procedimiento para el ensayo de citotoxicidad por método de Sulforrodamina B .	103

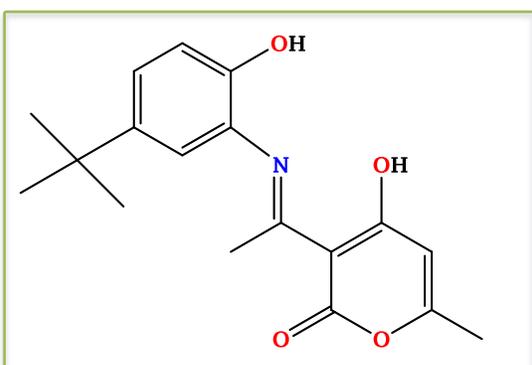
ÍNDICE DE COMPUESTOS



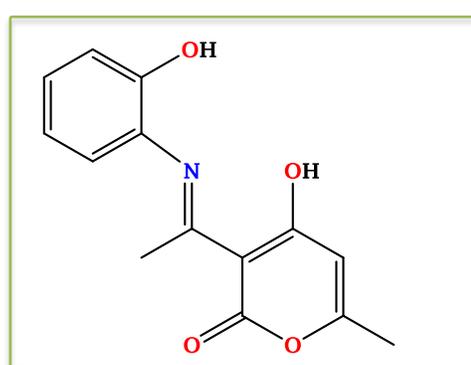
1a



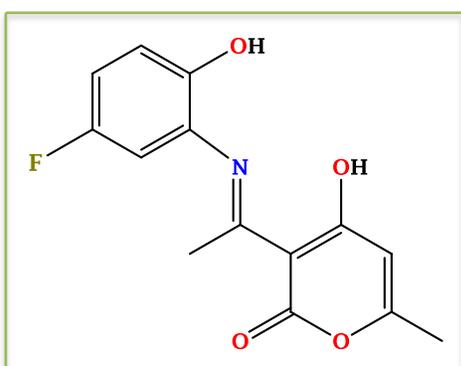
1b



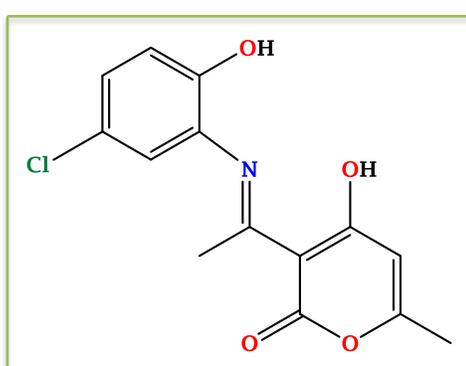
1c



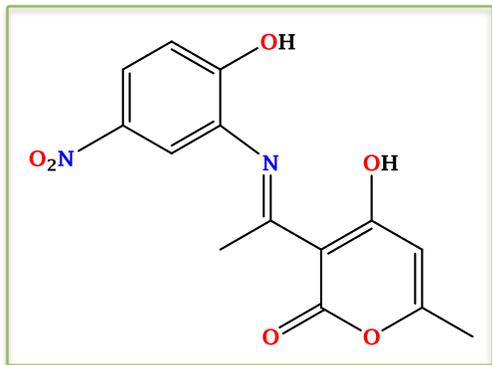
1d



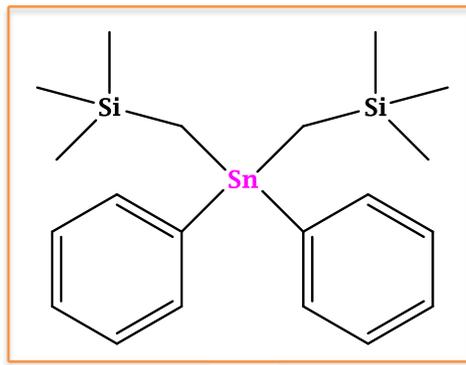
1e



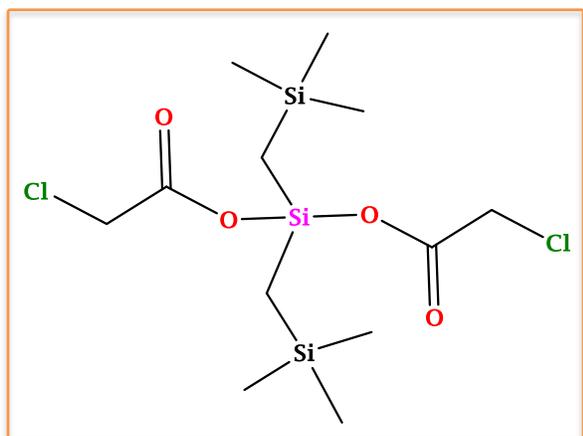
1f



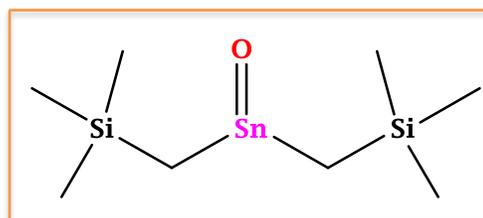
1g



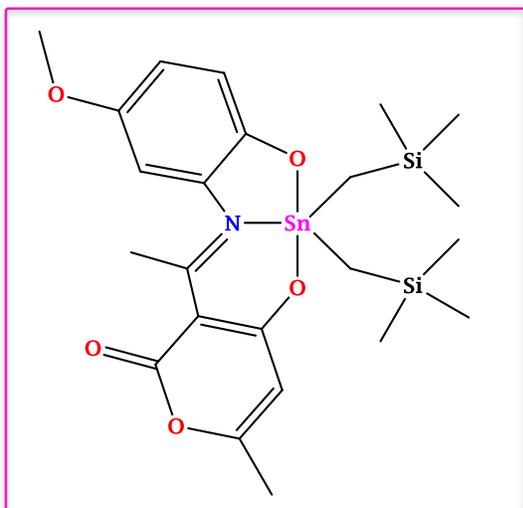
2a.



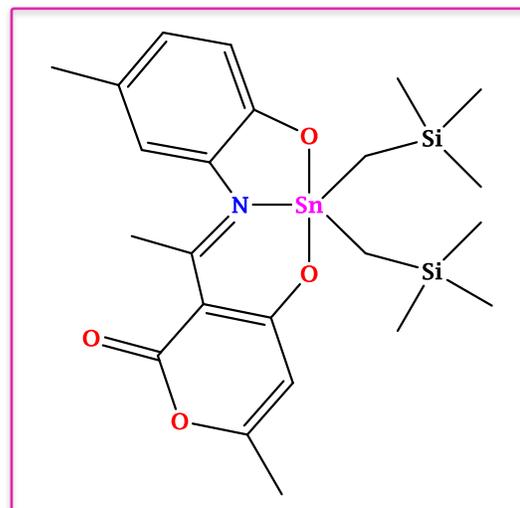
2b



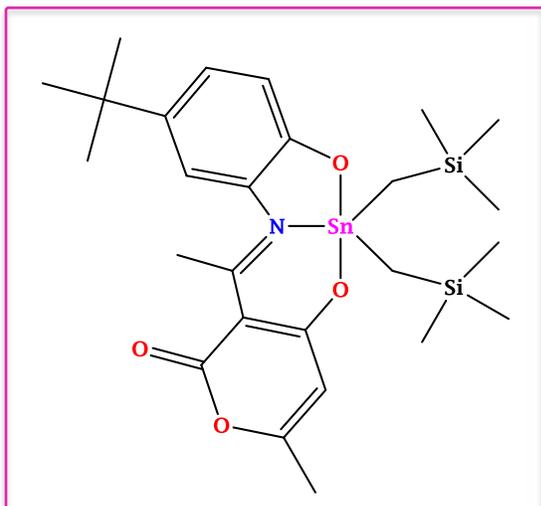
2c



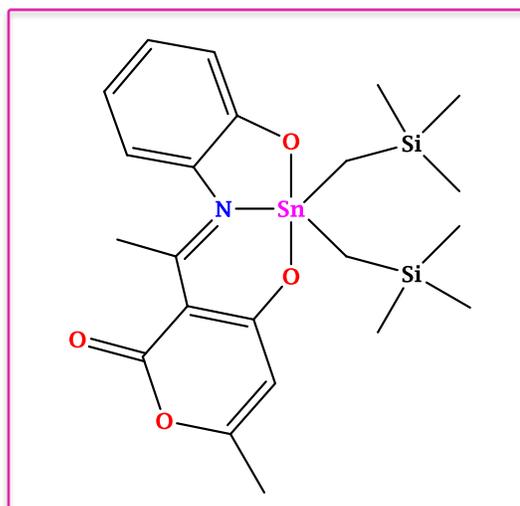
3a



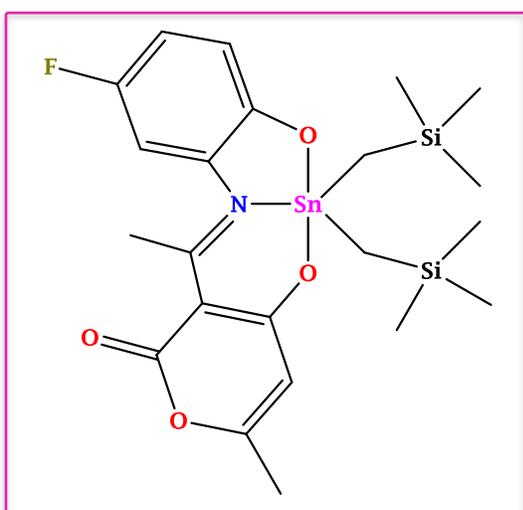
3b



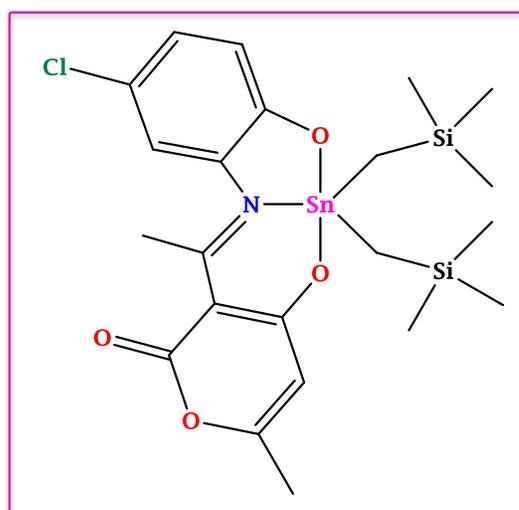
3c



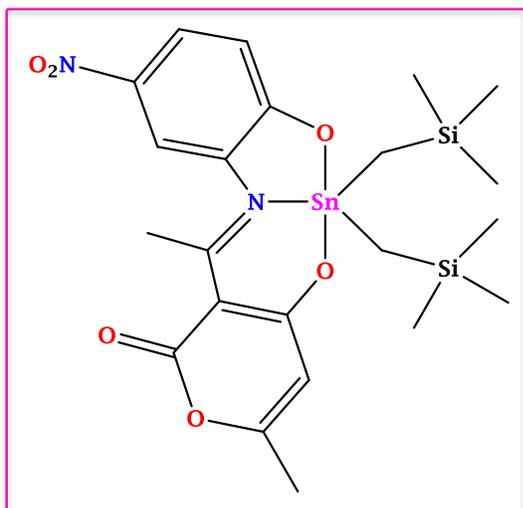
3d



3e



3f



3g

ABREVIATURAS

Å	Angstrong
<i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -butilo
¹³ C	Carbono-13
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
<i>cis</i> -platino	<i>cis</i> -diamindicloroplatino(II)
Cl ₅₀	Concentración inhibitoria media
δ	Desplazamiento químico
(d)	Señal doble
(d _a)	Señal doble ancha
(dd)	Señal doble de dobles
(ddd)	Señal doble de doble de dobles
DART	Técnica de ionización de Análisis Directo en Tiempo Real
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
EtOH	Etanol
¹ H	Hidrógeno-1
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
M	Molaridad
mL	mililitro
nm	nanómetro
o	orto
p.f.	Punto de fusión
ppm	partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
rpm	Revoluciones por minuto
(s)	Señal simple
¹¹⁹ Sn	Estaño-119
SRB	Sulforrodamina B
(t)	Señal triple

(td)	Señal triple de dobles
TCA	Ácido tricloroacético
TMS	Tetrametilsilano

RESUMEN

El presente trabajo comprende la síntesis de compuestos de coordinación de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV) con ligantes tridentados tipo base de Schiff obtenidos a partir de ácido dehidroacético y *o*-aminofenoles sustituidos con grupos electrodonadores y electroattractores (OCH₃, CH₃, *t*-Bu, H, F, Cl, NO₂) utilizando el reemplazo bioisostérico como herramienta de optimización. El estudio de dichos complejos se realizó con el objetivo de investigar la influencia del fragmento orgánico bis[(trimetilsilil)metilo] unido al átomo de estaño y de los sustituyentes presentes en el anillo bencénico del ligante en la actividad biológica, debido a los factores estéricos y electrónicos que proporcionan los mismos.

Los compuestos sintetizados se caracterizaron completamente por medio de espectroscopía UV-Vis, infrarroja, resonancia magnética nuclear de ¹H, ¹³C y ¹¹⁹Sn, así como por espectrometría de masas. Se realizó un estudio preliminar de su actividad citotóxica frente a dos las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos). Los compuestos presentaron actividad frente a las líneas celulares la cual fue dependiente del efecto electrónico del sustituyente unido al anillo bencénico del ligante tridentado tipo base de Schiff.

1. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Panamericana de la Salud, el cáncer es la segunda causa de muerte en el continente americano, contando con 3.8 millones de diagnósticos (con 37% de letalidad) en 2018; previendo que para 2030 se tendrá un aumento de 32% en los diagnósticos de cáncer.¹

En la búsqueda de tratamientos contra las enfermedades neoplásicas, se comenzaron a desarrollar medicamentos explorando la química inorgánica medicinal, ya que, se ha comprobado que la introducción de iones metálicos al sistema biológico humano resulta de gran utilidad en propósitos de terapia o diagnóstico de algunas enfermedades. El más claro ejemplo de ellos fue el complejo *cis*-platino; sin embargo, por los efectos adversos del principio activo se tuvieron que buscar nuevas opciones explorando distintos metales tanto de elementos representativos como de transición. Uno de los metales que llamaron más la atención fue el estaño (IV), ya que sus complejos exhiben un amplio espectro de actividad biológica, y han ganado gran impulso porque su actividad citotóxica *in vitro* es mayor que la actividad *in vitro* del *cis*-platino.^{2,3}

A partir de su descubrimiento en 1849, los compuestos de organoestaño (IV) han sido de interés en química organometálica; siendo en 1943 la primera vez que se llevó a cabo la primera aplicación de dichos complejos en la industria, y han cobrado relevancia en el campo de la química medicinal.⁴ Debido a esto comenzó el estudio de un amplio ramo de complejos de organoestaño (IV), los cuales se caracterizan por la presencia de al menos un enlace covalente Sn-C.⁵ Se ha demostrado que los compuestos derivados de organoestaño (IV) tienen un perfil de actividad biológica muy amplio, incluyendo propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, antioxidantes y citotóxicas.⁶

La importancia e interés en el estudio de la química inorgánica medicinal se debe a la versatilidad de iones metálicos con los que es posible trabajar, además se sabe que cumplen funciones críticas en los humanos.⁷ Sin embargo, gran parte de su éxito también se debe a los ligantes utilizados, ya que, la utilización de algunos grupos potencializan de forma significativa la actividad biológica de los compuestos.

Un ejemplo de estos ligantes son las bases de Schiff, algunos de éstos presentan una actividad biológica potencial que se ve incrementada al ser acomplejados con iones metálicos.^{6,8}

Asimismo, los ligantes tipo base de Schiff han sido objeto de muchas investigaciones por su facilidad de síntesis, estabilidad térmica, así como un amplio espectro de actividades biológicas como citotóxica y antiinflamatoria.⁹

El presente trabajo comprende la síntesis, caracterización y estudio de la actividad biológica de compuestos de diorganoestaño (IV) derivados de ligantes tipo base de Schiff, basándose en el bioisosterismo como estrategia para determinar su efecto en la citotoxicidad.

2. ANTECEDENTES

2.1 El cáncer

El cáncer es un término general utilizado para describir un grupo de enfermedades que se caracterizan por mutaciones genéticas anormales.¹⁰ El cáncer puede desarrollarse en cualquier órgano del cuerpo; se origina de una célula anormal con una secuencia de ADN alterada que crece de forma acelerada, creando más mutaciones y expansión a su paso, formando un tumor. Al seguir creciendo el tumor, se rompe la membrana basal que rodea el tejido, lo que resulta en un desplazamiento invasivo a distintas partes del cuerpo (metástasis); teniendo como consecuencia, la muerte.^{10,11} Este padecimiento es la tercera causa de muerte en México¹² con 190 mil casos nuevos y 83 mil muertes, de una población total de 127 millones de habitantes en 2018, según el perfil de datos de México de 2020 publicado por la Organización Panamericana de la Salud.¹³

2.1.1 Tratamiento

Existen diversos tratamientos para curar el cáncer; sin embargo, en algunos casos los tratamientos se enfocan en mejorar la calidad de vida de los pacientes y no necesariamente para curarlos. Los tratamientos principales son la cirugía, radioterapia y quimioterapia. Dentro de los tratamientos recientemente aplicados, se encuentran la inmunoterapia, la terapia dirigida, la terapia hormonal y los trasplantes, entre otros.^{14,15}

La cirugía es un tratamiento local y es el método primario para tratar tumores sólidos localizados. Mientras que, la radioterapia es un tratamiento local que daña el ADN de las células, lo que finalmente conduce a la apoptosis.^{10,15}

La quimioterapia consiste en un grupo de medicamentos que se utilizan para tratar el cáncer. Existen muchos tipos de quimioterapia, los cuales se pueden utilizar como tratamientos adyuvantes, paliativos, entre otros. La quimioterapia actúa interfiriendo con las funciones celulares esenciales de una célula cancerosa, como el crecimiento y la proliferación, activando la apoptosis.

Como en cualquier otro tratamiento, pero, sobre todo, en la quimioterapia se puede afectar tanto a las células cancerosas como a las células sanas y puede causar efectos secundarios graves.

Asimismo, las células cancerosas pueden desarrollar resistencia a la quimioterapia, este proceso está relacionado con el ciclo celular y las vías apoptóticas, el microambiente del cáncer, el metabolismo del fármaco y otros factores.^{10,15}

Dentro de los agentes antineoplásicos de la quimioterapia, existen grupos definidos tanto por su estructura química como por su mecanismo de acción; estos y algunos ejemplos, se muestran en la *Figura 1*.¹⁶

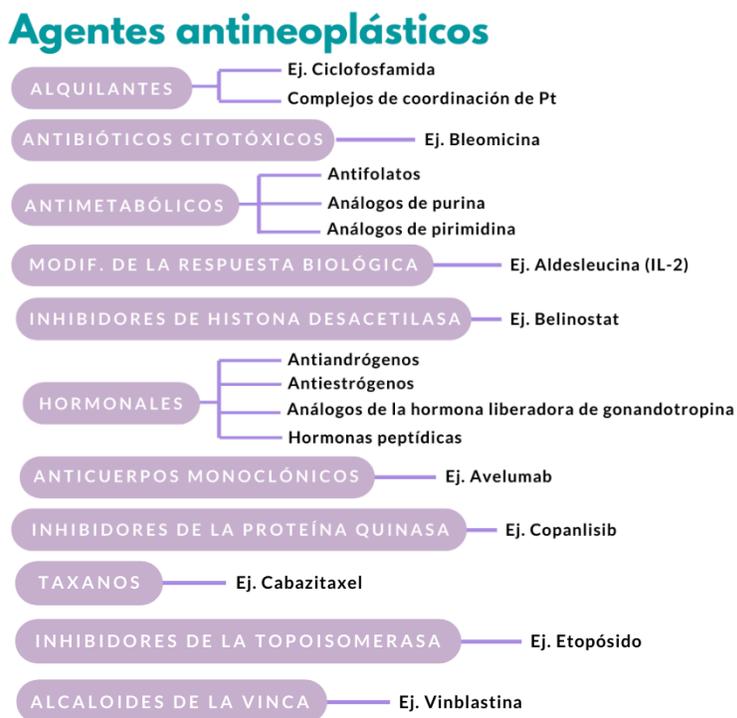


Figura 1. Agentes antineoplásicos con algunos ejemplos.¹⁶

En la industria farmacéutica se utilizan principalmente compuestos orgánicos para dicho tratamiento; sin embargo, desde hace tiempo ya, se ha investigado a los compuestos inorgánicos por las propiedades biológicas que éstos exhiben, como se mencionará a continuación.

2.2 La Química Inorgánica en la medicina

Se tiene registro que, desde tiempos muy antiguos en Mesopotamia, India, Egipto y China, nuestros ancestros utilizaban compuestos a base de metales en el tratamiento de enfermedades. Esto debido a que los metales tienen múltiples características únicas, como actividad redox, modos de coordinación variable y reactividad hacia el sustrato orgánico; lo que permite que sean utilizados por muchos sistemas biológicos desempeñando un papel fundamental en el funcionamiento normal de los organismos, como la regulación, estabilización y finalización de las funciones celulares. Gracias a esto, el uso de complejos metálicos como compuestos terapéuticos es cada vez más importante, ya que ofrecen una gran diversidad en su acción como antiinflamatorios, antiinfecciosos y antidiabéticos, etc.^{7,17,18}

La relevancia de los metales en medicina se basa en el papel crucial que tienen en los sistemas vivos de los organismos. Debido a la carencia de electrones en los iones metálicos se fomenta la atracción de cargas opuestas con moléculas biológicas, como el ADN y las proteínas que son ricas en electrones, así como iones que son cruciales para la vida, como el oxígeno; lo que les permite interactuar y unirse para llevar a cabo funciones importantes en el organismo.¹⁹

2.2.1 Propiedades de los metales

Como ya se mencionó anteriormente, los complejos metálicos poseen características únicas que se traducen en una gran versatilidad de propiedades tanto estructurales como funcionales, dichas características incluyen:¹⁷

- Variación de carga: dependiendo del entorno de coordinación la carga del complejo puede variar para generar especies catiónicas, aniónicas o neutras. En solución acuosa, los iones metálicos están cargados positivamente, lo que les permite la unión con moléculas biológicas cargadas negativamente, y como consecuencia presentar alguna interacción biológica importante.
- Estructura y enlace: los complejos metálicos se pueden presentar distintos números y geometrías de coordinación, lo que permite obtener una amplia gama de compuestos con formas y propiedades únicas. La longitud de enlace, el ángulo de enlace y el sitio de coordinación varían según el metal y su estado de oxidación.

- Interacción metal-ligante: estas interacciones dependen de las características de los metales y ligantes en cuestión, influyendo en las propiedades termodinámicas y cinéticas en las reacciones de intercambio de ligando; lo que permite la interacción y coordinación de los centros metálicos con moléculas biológicas.
- Propiedades del ácido de Lewis: gracias a su alta afinidad electrónica, la mayoría de los iones metálicos polarizan fácilmente los grupos que están coordinados con ellos, facilitando así su hidrólisis.
- Capa *d* parcialmente llena: el número variable de electrones en la capa *d*, para los metales de transición, o capa *f*, para los lantánidos, influye en las propiedades electrónicas y magnéticas que presentan los complejos de dichos metales.
- Actividad redox: el estado de oxidación de estos metales es una característica importante en el diseño de compuestos de coordinación; asimismo, muchos metales de transición tienden a sufrir reacciones de oxidación y reducción.

Estas propiedades de los metales de transición llevaron a la exploración de fármacos a base de metales con aplicación farmacológica prometedora y oportunidades terapéuticas únicas. Los avances en la química inorgánica brindan mejores oportunidades para usar complejos metálicos como potenciales agentes terapéuticos.⁷

2.2.2 Compuestos metálicos contra el cáncer

El pilar fundamental de los fármacos contra el cáncer a base de metales fue, sin duda, el *cis*-diaminodicloroplatino (*cis*-platino). Éste es un complejo de platino con geometría plana cuadrada. Su mecanismo de acción se origina en la unión del compuesto al ADN, lo que provoca una distorsión de la estructura helicoidal, resultando en la inhibición de la replicación y transcripción del material genético, y, como consecuencia, la muerte celular (*Figura 2*). A pesar de esto, el compuesto presenta limitaciones importantes como resistencia, espectro de actividad limitado y efectos secundarios adversos como ototoxicidad, neurotoxicidad y emésis.^{17,18,20,21}

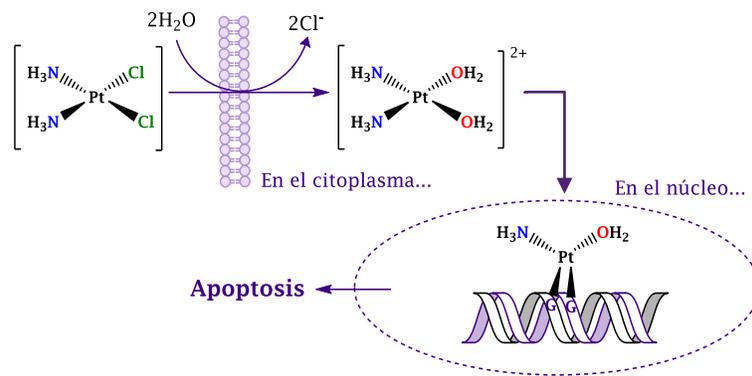


Figura 2 Mecanismo de acción del *cis*-platino.²¹

Este complejo marcó una tendencia hacia la búsqueda de compuestos metálicos que presenten menor toxicidad, mayor selectividad y potencia; para esto se han investigado y desarrollado compuestos derivados de platino como el carboplatino y oxaliplatino, y explorado compuestos metálicos con base metálica distintos al platino, como rutenio, titanio, indio, galio, oro, entre otros ^{18,20}; algunos de estos compuestos se presentan en la *Figura 3*.

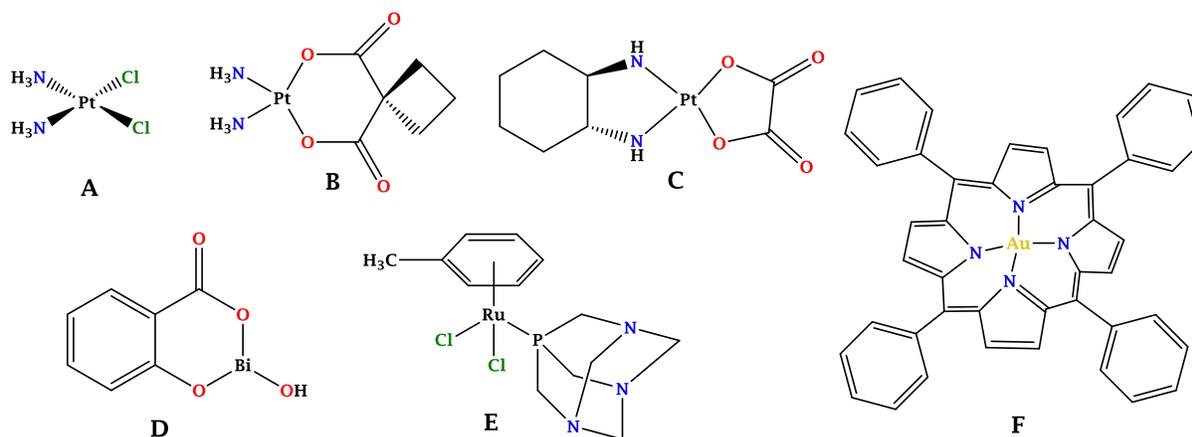


Figura 3. Estructuras químicas de complejos con actividad citotóxica; (A) *cis*-platino; (B) carboplatino; (C) oxaliplatino; (D) subsalicilato de bismuto(II); (E) RAPTA rutenio(II)-complejo areno; (F) Au(III)-porfirina.²²

Se han sintetizado muchos más compuestos a base de metales rediseñando la estructura química existente mediante la sustitución de ligandos para evaluar la seguridad y el perfil citotóxico.¹⁷ Como se mencionó anteriormente, aún se está investigando cuál centro metálico es el más adecuado para este fin; dentro de los metales menos estudiados pero con grandes probabilidades de aplicación biológica, debido a las características que presenta, se encuentra el estaño. Desde que se descubrió que los fármacos a base de estaño actuaban en el tejido tumoral, los compuestos de estaño adquirieron valor en la lucha contra el cáncer.^{23,24} Gracias a

esto, se han investigado su toxicidad y mejora de solubilidad, lo que hasta el momento ha tenido resultados benéficos para aplicaciones de esta índole.

2.3 El estaño

El estaño, es un metal del Grupo 14 (IV A) de la tabla periódica, con la configuración electrónica $[\text{Kr}] 4d^{10}5s^25p^2$; teniendo cuatro electrones de valencia, para formar iones Sn^{2+} o Sn^{4+} .^{19,25,26} El estaño se encuentra en 2.2 ppm en la corteza terrestre. El metal tiene dos formas alotrópicas (α y β), con una temperatura de transición del estaño blanco (β) a gris (α) de 13,2°C. En la *Tabla 1.* se presentan las propiedades físicas más importantes del estaño; de igual forma el estaño tiene 10 isótopos estables (*Tabla 2.*)²⁵ El estaño es inerte, a temperatura ordinaria no reacciona con el aire ni agua; sin embargo, cuando el estaño se calienta a altas temperaturas en presencia de oxígeno, produce óxido de estaño (IV).²⁶

Tabla 1. Propiedades del estaño.^{25,26}

Propiedades	Valor	Propiedades	Valor
Número atómico	50	Estructura cristalina	Sistema cristalino tetragonal
Masa atómica	118.710	Resistividad eléctrica	11.4 $\mu\Omega\cdot\text{cm}$
Punto de fusión	231.9 °C	Conductividad térmica (20°C)	0.155 $\text{cal}\cdot\text{cm}^{-1}\cdot\text{S}^{-1}\cdot\text{deg}^{-1}$
Punto de ebullición	2625 °C	Susceptibilidad térmica (18°C)	0.027x10 ⁻⁶
Densidad		Radio iónico	
Estaño blanco	5.769 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	Sn^{2+}	0.093 nm
Estaño gris	7.280 $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	Sn^{4+}	0.074 nm
Electronegatividad	1.96 (Pauling)	Radio covalente	0.140 nm

Tabla 2. Isótopos de estaño con su masa, abundancia y spin.²⁵

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

El estaño tiene dos estados de valencia, el Sn(II) y Sn(IV), ambos estables; sin embargo, los compuestos de estaño (II) tienden a oxidarse fácilmente hasta formar estaño (IV).^{27,28}

El estado de valencia Sn(II) usa principalmente los orbitales 5*p* para la unión, dejando el par de electrones no compartido en el estado mayoritariamente 5*s*. Los estanilenos son compuestos de Sn(II), y son más estables con ligantes electroattractores, lo que dificulta la pérdida del par de electrones, o cuando los ligantes son muy voluminosos y protegen estéricamente al estaño de una ligadura adicional. De no ser así, se puede llevar a cabo la oxidación al estado Sn(IV) (estananos), donde el estaño tiene hibridación *sp*³. Ambos estados tienen orbitales 5*d* vacantes que pueden aceptar a uno o más pares de electrones adicionales, en la *Tabla 3* se muestran algunos ejemplos de esto.^{25,29,30}

Tabla 3. Geometría e hibridación de algunos estanilenos y estananos.^{25,29,30}

	Molécula	Hibridación	Geometría	Estructura
Estanilenos Sn(II)	SnX ₂	<i>sp</i> ²	Angular	
	SnX ₃	<i>sp</i> ³	Piramidal	
	SnX ₄	<i>sp</i> ³ <i>d</i>	Bipirámide trigonal	
Estananos Sn(IV)	SnX ₄	<i>sp</i> ³	Tetraédrica	
	SnX ₅	<i>sp</i> ³ <i>d</i>	Bipirámide trigonal	
	SnX ₆	<i>sp</i> ³ <i>d</i> ²	Octaédrica	

2.4 La importancia de los ligantes

Como ya se mencionó, el centro metálico, en este caso, el estaño, es de gran importancia, ya que este suele ser una característica clave en el mecanismo de acción del complejo, proporcionando un efecto positivo en las propiedades farmacológicas. Cabe resaltar que, el o los ligantes que se coordinan al metal también son responsables del comportamiento que el complejo presenta, como lo es la estabilidad, la actividad biológica, entre otros.⁶

2.4.1 Bases de Schiff

Las bases de Schiff (iminas) son uno de los grupos de ligantes más valiosos; éstos son compuestos orgánicos que contienen un doble enlace entre los átomos de carbono y nitrógeno (C=N). Las bases de Schiff provienen de la condensación de un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) y una amina primaria. Las iminas que provienen de cetonas tienen la fórmula general de cetimina (*Figura 4, A.*), mientras que las que provienen de aldehídos, tienen una fórmula general de aldimina (*Figura 4, B.*).^{8,31-33}

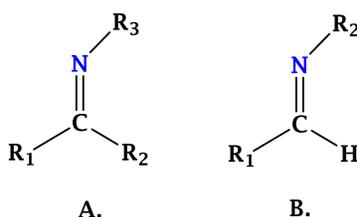


Figura 4. Estructuras de las bases de Schiff que provienen de una cetona, cetimina (A.), o de un aldehído, aldimina (B.).

Las bases de Schiff se encuentran entre los compuestos orgánicos más utilizados debido a las múltiples aplicaciones que tienen, desde pigmentos hasta farmacológicas. Son un tipo de ligante ampliamente usado en química de coordinación debido a que presentan buenas propiedades quelantes y la capacidad de coordinar muchos elementos y estabilizarlos en varios estados de oxidación. Se consideran “ligantes privilegiados” debido a su naturaleza multidentada, síntesis versátil, estabilidad térmica, flexibilidad estructural, así como propiedades biológicas relevantes y potencial utilidad medicinal.^{8,9,32-36}

Este tipo de ligantes presenta un incremento significativo de sus propiedades, como la actividad biológica, al coordinarse con un centro metálico, debido a sus estructuras estereoelectrónicas y flexibles. Las bases de Schiff se han utilizado en la síntesis de muchos fármacos potenciales,

debido a la naturaleza quelante del átomo de nitrógeno azometino. Lo que les confiere un amplio espectro de propiedades biológicas tales como antivirales, antifúngicas, antiparasitarias, antibacterianas, antiinflamatorias, antitumorales, anticancerígenas, etc.^{6,8,9,32,34,35,37,38}

Como se puede observar, las bases de Schiff pueden derivarse de una infinidad de compuestos. Sin embargo, para el fin que este trabajo plantea, sólo se empleó los ligantes tipo base de Schiff derivados del ácido dehidroacético debido a las características que éste presenta, como se explicará a continuación.

2.4.1.1 Métodos de síntesis de complejos de organoestaño derivados de bases de Schiff

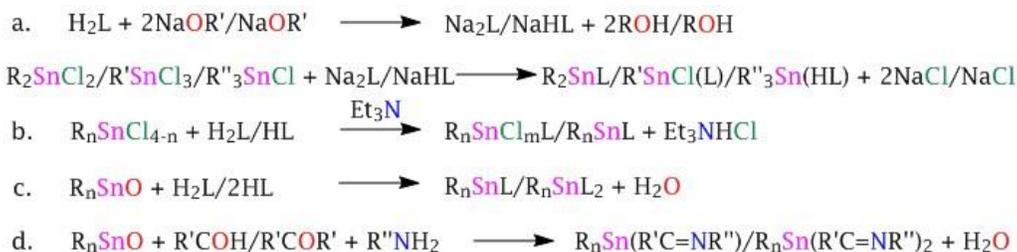
Existe una gran versatilidad en cuanto a las rutas sintéticas de los complejos organoestanoos derivados de bases de Schiff, las cuales se basan, la mayoría de ellas, en reacciones de sustitución. En la mayoría de las síntesis se parte del halogenuro de organoestaño (IV) como materia prima, debido a que es fácilmente hidrolizable, utilizando en la reacción disolventes orgánicos anhidros como hexano, acetona, etanol, entre otros.⁹

Un método de síntesis mediante el halogenuro de organoestaño, es utilizando la sal de la base de Schiff, ésta se prepara *in situ* por medio de la reacción de la base de Schiff con metóxido de sodio o potasio en atmósfera de nitrógeno, a la cual se le adiciona una solución de metanol-etanol del haluro de estaño correspondiente (*Esquema 1.a.*) Otra forma de síntesis, partiendo desde el halogenuro de estaño, es mediante la desprotonación con una base, como la trietilamina. Dicha reacción se lleva a cabo a temperatura de reflujo, donde se genera HCl, el cual reacciona con la trietilamina, formando clorhidrato de trietilamina (*Esquema 1.b.*)⁹

Otra metodología utilizada para la síntesis de estos compuestos se lleva a cabo mediante la condensación del óxido de diorganoestaño (IV) con la base de Schiff (*Esquema 1.c.*). Dicha reacción debe emplear un disolvente adecuado para la eliminación azeotrópica del agua que se libera durante la reacción, y de esta manera, favorecer el equilibrio de ésta hacia la formación de los productos.⁹

Sin duda, una de las estrategias más empleadas para obtención de este tipo de compuestos, es la síntesis multicomponente, directa o en un solo paso (ver *Esquema 1.d.*). En este método se genera de forma *in situ* el ligante, ya que se lleva a cabo una adición secuencial de

cantidades equimolares de la amina primaria, el compuesto carbonílico (aldehído o cetona) y el óxido de organoestaño (IV), a temperatura de reflujo. El éxito de esta ruta sintética se debe a que permite generar el producto con un mejor rendimiento con respecto a la síntesis en dos etapas.⁹



Esquema 1. Métodos sintéticos para la obtención de complejos de organoestaño (IV) derivados de bases de Schiff.

2.4.2 Ácido dehidroacético

El ácido dehidroacético (DHA; 3-acetil-4-hidroxi-6-metil-2H-piran-2-ona) (*Figura 5*) es un compuesto muy utilizado en la química de coordinación como ligante, debido a que es un excelente agente quelante y una molécula de partida muy versátil. Se ha demostrado que la inclusión del ácido dehidroacético en la síntesis de bases de Schiff aumenta sus propiedades biológicas, gracias a que poseen varios grupos funcionales reactivos, como átomos de oxígeno y nitrógeno, lo que les brinda una fuerte capacidad de coordinación y un modo de complejación diverso.^{31,35,36,38,39}

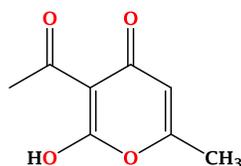


Figura 5. Estructura del ácido dehidroacético (DHA).

El DHA presenta una amplia gama de actividad biológica como fungicida, bactericida, herbicida, insecticida; asimismo, es un buen agente antibiótico y antiséptico. Gracias a esto tiene múltiples aplicaciones desde la industria alimentaria y farmacéutica. Una de las aplicaciones más importantes que presenta este compuesto es como conservador tanto de alimentos como en productos cosméticos y estabilizante de vitamina C.^{35,36,38,40}

2.5 Compuestos de organoestaño

Al grupo de compuestos de estaño que tienen al menos un sustituyente orgánico unido directamente a un átomo de carbono, se les conocen como compuestos de organoestaño. Existen compuestos de organoestaño (II) y organoestaño (IV); sin embargo, los compuestos de organoestaño (IV) son más conocidos debido a su estabilidad, como ya se mencionó anteriormente. En compuestos de organoestaño (IV), la hibridación sp^3 del orbital de valencia da lugar a enlaces orientados tetraédricos. Las cuatro clases principales de compuestos de organoestaño (IV) son mono-, di-, tri- y tetra-organostaños, según el número de grupos orgánicos; tienen la fórmula general: R_nSnX_{4-n} ($n = 1-4$), donde R es cualquier grupo orgánico alquilo o arilo y X es una especie aniónica (halogenuro, óxido, hidróxido, carboxilato o tiolatos). El número de enlaces Sn-C como la longitud de las cadenas de alquilo influyen en las propiedades químicas y físicas. Normalmente, la solubilidad de los organoestaños en agua disminuye con el aumento del número y la longitud del sustituyente orgánico, lo opuesto a lo que ocurre para la estabilidad y toxicidad (*Figura 6.*); cabe resaltar que también existe una dependencia de la naturaleza del grupo X. ^{19,27,29,41}

Los enlaces Sn-C son estables en presencia de agua, O_2 atmosférico y temperaturas de hasta $200^\circ C$; sin embargo, dichos enlaces se rompen mediante radiación UV, ácidos fuertes y agentes electrofílicos. La solubilidad que presentan los compuestos de organoestaño en agua es baja dependiendo de la temperatura, salinidad, pH y concentración de partículas en suspensión. Tienen una alta afinidad por los disolventes orgánicos y los lípidos y, por lo tanto, muestran un alto coeficiente de partición K_{ow} (partición entre octanol y agua) y son bioacumulados por organismos. ^{27,41}

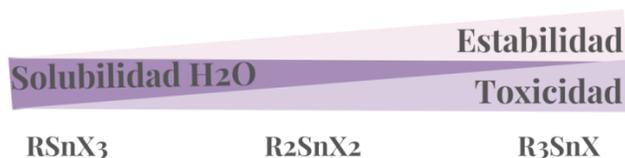


Figura 6. Solubilidad, estabilidad y toxicidad de los complejos de organoestaño (IV).

La química de organoestaño ha atraído la atención de diversos grupos de investigación debido a sus importantes propiedades químicas, industriales y biológicas; siendo grandes candidatos para fines químicos (síntesis orgánica, catalizadores, como estabilizadores de cloruro de

polivinilo (PVC), entre otros) y para aplicaciones biomédicas (agentes antitumorales, antivirales, antiinflamatorios, antibacterianos y fungicidas).^{9,29,35,42-44}

2.5.1 Actividad biológica

Como ya se ha mencionado se ha investigado la aplicación de compuestos de organoestaño en el campo de la salud, mostrando un gran potencial como fármacos contra el cáncer, y por las propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, insecticidas, antituberculosas y antibacterianas que presentan. También, en comparación con otros complejos de metales del grupo principal, parecen mostrar las actividades citotóxicas más potentes. Estos compuestos representan una opción atractiva, ya que, se ha demostrado que su actividad citotóxica *in vitro* es mayor en comparación al *cis*-platino; asimismo, las células tumorales no presentan resistencia a los compuestos de organoestaño, lo que ocurre de forma importante con el complejo de platino. De igual manera, sus perfiles citotóxicos y toxicológicos son superiores en comparación con otros fármacos anticancerosos como carboplatino, 5-fluorouracilo, doxorubicina y compuestos similares. Los agentes antitumorales de organoestaño (IV) ocupan un lugar significativo en la investigación de la quimioterapia del cáncer, debido a su potencial terapéutico, al carácter inductor de la apoptosis y su lipofilicidad.^{3,6,31,43,45-49}

La actividad biológica de los complejos de organoestaño (IV) se ha asociado con la estereoquímica del complejo, la estructura molecular, estado de oxidación, el carácter neutro o iónico de los complejos, el número de coordinación y la naturaleza de los grupos orgánicos unidos al átomo de estaño, por lo tanto, la relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR) está presente en el diseño y análisis de varios complejos de organoestaño (IV) como agentes anticancerígenos. Las investigaciones muestran que la actividad biológica de los compuestos de organoestaño (IV) depende del tipo y número de grupos R, presentando una mejor bioactividad con grupos electroattractores. En la *Figura 7*. se observan algunos grupos orgánicos ordenados en función de su respuesta biológica, lo cual se podría explicar debido a la lipofilia relativa entre estos. La relación estructura-actividad (SAR) de los compuestos de organoestaño (IV) ha demostrado que todos los compuestos activos se caracterizan por la disponibilidad de posiciones de coordinación en Sn, enlaces ligante-Sn relativamente estables y una descomposición hidrolítica lenta.^{6,9,42,43,46,48,50}

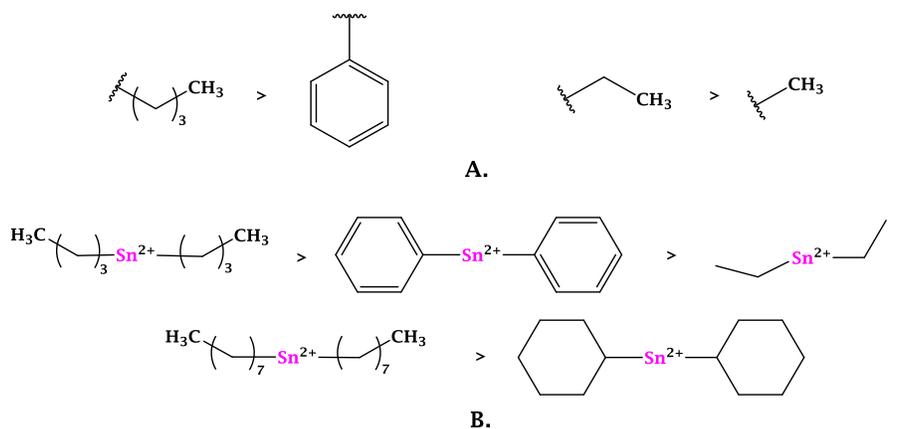


Figura 7. Grupos orgánicos (R = Bu, Ph, Et, Me) (A.) y compuestos de organoestaño (IV) (B.) ordenados según la actividad biológica que presentan.

Se ha relacionado la toxicidad inducida por los compuestos de organoestaño (IV) con la inhibición de la síntesis macromolecular, el metabolismo energético mitocondrial y la reducción de la síntesis de ADN (por la unión al grupo fosfato de la cadena principal del ADN), así como la interacción directa con la membrana celular aumentando la concentración de Ca^{2+} en el citoplasma. Determinando que la principal causa de activación de la apoptosis es por la promoción del daño oxidativo y el incremento la concentración de iones calcio intracelular.^{3,44,46}

2.6 Complejos de estaño derivados de bases de Schiff

La química de los complejos de organoestaño (IV) de las bases de Schiff ha atraído mucha atención debido a sus aplicaciones potenciales en química médica y biotecnología y su variedad estructural. En los últimos años, un número importante de complejos metálicos de bases de Schiff que contienen átomos donadores tales como: N, O y S se han estudiado debido a sus características estructurales, además se ha investigado la estequiometría variable en la relación metal/ligante y por lo tanto, los diferentes modos de coordinación que presentan. Adicionalmente, los ligandos donantes de nitrógeno, oxígeno y azufre con sus correspondientes complejos metálicos presentan actividad antimicrobiana, antifúngica, antibacteriana, antioxidante y citotóxica entre otras.^{9,37,51}

2.6.1 Características

Además de su actividad antimicrobiana, los compuestos de organoestaño (IV) con bases de Schiff presentan una interesante variedad de posibilidades estructurales, de modo que se puede observar una notable diversidad incluso cuando sólo se produce un pequeño cambio en la química tales como estructuras monoméricas, diméricas, poliméricas que forman arreglos unidimensionales o bidimensionales. Generalmente, los átomos de estaño (IV) tienen números de coordinación cuatro, cinco o seis; donde, la nuclearidad de estos complejos está determinada por la naturaleza del ligante tipo de Schiff, los grupos orgánicos unidos al estaño (IV) y las condiciones de reacción.^{9,52,53}

2.6.2 Importancia y aplicaciones

Los complejos de organoestaño (IV) de bases de Schiff, además del potencial uso farmacológico, tienen aplicaciones importantes como estabilizadores de PVC, catalizadores industriales, biocidas industriales, agentes de curado de superficies, así como para la preparación de dispositivos foto- y electroluminiscentes.^{37,52}

Estos compuestos han tomado importancia a lo largo de los años debido a su amplia variedad de posibilidades estructurales, así como sus propiedades antitumorales, antifúngicas, antimicrobianas, antinematicidas, insecticidas y antiinflamatorias. Algunos estudios han demostrado que los complejos de organoestaño con ligantes tipo base de Schiff, son similares al *cis*-platino en el mecanismo de acción, ya que estos, también pertenecen a los complejos anticancerosos dirigidos al ADN, donde el ligando tiene un efecto sinérgico.^{8,9,23,31,37,54}

En la literatura se tienen registros de compuestos de organoestaño (IV) derivados de bases de Schiff, los cuales presentan alta actividad biológica. Como primer ejemplo, se encuentra una serie de complejos de diorganoestaño (IV) sintetizados a partir de *o*-aminofenoles sustituidos y salicilaldehído (*Figura 8.a.*); los cuales resultaron tener actividad citotóxica similar en las líneas celulares humanas de cáncer U-251 (glioblastoma), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y SKLU-1 (pulmón de células gigantes). Los valores de CI_{50} resultaron menores a las del *cis*-platino (referencia), concluyendo que la potencia se debe a la presencia de los grupos fenilos al átomo de estaño.²³

De igual forma, existe una serie de complejos de organoestaño (IV) derivados de L-Dopa (*Figura 8.b.*) que exhiben un mayor efecto citotóxico en células tumorales frente a las líneas U-251, MCF-7, SKLU-1, K-562 (leucemia mielógena crónica), MDA-MB-231 y HCT-15 (colon), siendo más citotóxicos que el *cis*-platino.⁵⁵

Otro ejemplo de compuestos de organoestano con actividad biológica son los complejos pentacoordinados derivados del clorhidrato de piridoxal y *o*-aminofenoles (*Figura 8.c*), empleando los fragmentos orgánicos unidos al átomo de estaño ciclohexilo o bis[(trimetilsilil)metilo]. La actividad citotóxica de dichos compuestos se estudió en las líneas celulares humanas U-251, K-562, HCT-15, MCF-7, MDA-MB-231 y SKLU-1. Se determinó que la presencia de un grupo nitro o un halógeno en el anillo aromático producía una mejora en su actividad. Se observó que el fragmento bis[(trimetilsilil)metilo] exhibe una mayor potencia contra MDA-MB-231; asimismo, para el mismo fragmento, la presencia de flúor en la molécula mejoró la actividad citotóxica para HCT-15 y MCF-7 y el reemplazo isostérico de flúor por cloro mostró una potente actividad inhibidora contra el cáncer de pulmón y líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-231).^{6,37}

Finalmente, los complejos de estaño (IV) derivados de piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina (*Figura 8.d*) con distinto fragmento orgánico (ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metilo]) presentaron una actividad citotóxica bastante importante frente a las líneas celulares humanas U-251, PC-3 (próstata), K-562, HCT-15, MCF-7 y SKLU-1. El complejo con el fragmento orgánico bis[(trimetilsilil)metilo] mostró una elevada actividad citotóxica frente a la mayoría de las líneas celulares, siendo el sustituyente unido al átomo de estaño que, en general, presentó mayor potencia.⁵⁶

Es por esto que el desarrollo de nuevas moléculas de organoestaño, derivadas de bases de Schiff, es de gran importancia ya que pueden ser agentes anticancerígenos eficaces y la respuesta puede mejorar utilizando estrategias que les confieran un mayor grado de selectividad y actividad, como se verá a continuación.

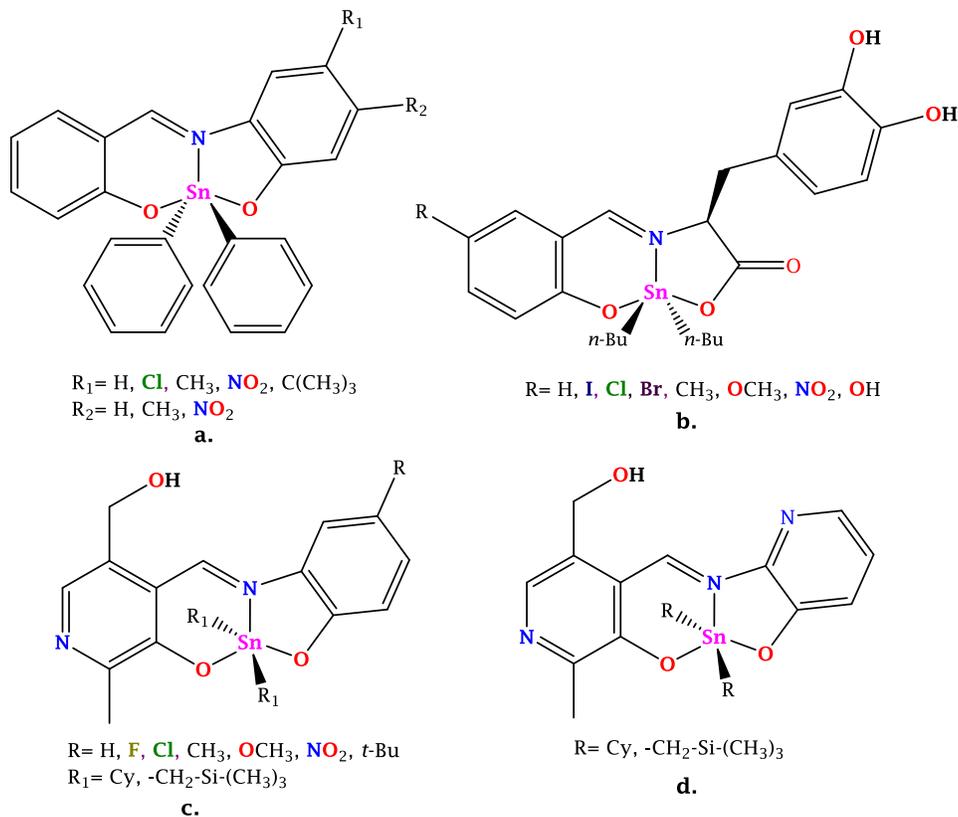


Figura 8. Compuestos de organoestaño (IV) **a.** Derivados de *o*-aminofenoles y salicilaldehido,²³ **b.** Derivados de L-Dopa,⁵⁵ **c.** Derivados de piridoxal y *o*-aminofenoles,^{6,37} **d.** Derivados de piridoxal y 2-amino-3-hidroxipiridina.⁵⁶

2.7 Herramientas para el diseño de fármacos

El empleo de estrategias, por parte de la química medicinal, para el diseño y modificación racional de compuestos terapéuticamente activos es muy importante. Ya que éstas pretenden la obtención de fármacos con mayor selectividad y estabilidad, mejor farmacocinética y menor toxicidad. Existen diversas formas para lograrlo; sin embargo, el presente trabajo utilizará las herramientas de modificación molecular más utilizadas, el reemplazo isostérico y bioisostérico.^{57,58}

2.7.1 Isosterismo y bioisosterismo

El concepto de isosterismo parte de moléculas con el mismo número de átomos, mismo número de electrones de valencia y, propiedades físicas y químicas similares, como puntos de fusión y ebullición, pesos moleculares, densidades, entre otras. A la par de que se definió dicho concepto, se planteó la Ley de desplazamiento del hidruro, que consiste en la adición de un hidruro a un átomo produciendo un “pseudoátomo” que presenta las mismas propiedades físicas que las presentes en los grupos inmediatamente detrás de éste en la tabla periódica (*Figura 9*). Mientras que, para las moléculas que presentan propiedades biológicas similares, además de la similitud físicoquímica, se le denominó bioisósteros. El cual se clasifica como bioisosterismo clásico y no clásico, denominando a las moléculas de la misma valencia y anillos equivalentes como bioisósteros clásicos y como no clásicos a los que no cumplen el criterio de reglas electrónicas o estéricas (*Figura 10*. y *Tabla 4*. y *Tabla 5*.); lo cual es muy útil para el diseño de nuevos principios activos. Dichos bioisósteros, los no clásicos, pueden exhibir retención de propiedades farmacológicas en virtud de la analogía existente en su disposición conformacional, electrónica o cualquier otra propiedad fisicoquímica; lo que les permite tener características de importancia terapéutica como agentes anticancerígenos, antibacterianos, antipsicóticos, analgésicos y antiinflamatorios, etc.⁵⁷⁻⁶¹

	Gpo. 4A	Gpo. 5A	Gpo. 6A	Gpo. 7A	Gpo. 8A	
No de e ⁻	6	7	8	9	10	11
	C	N	O	F	Ne	Na ⁺
	H ⁺ ↘	CH	NH	OH	FH	
		H ⁺ ↘	CH ₂	NH ₂	OH ₂	FH ₂ ⁺
			H ⁺ ↘	CH ₃	NH ₃	OH ₃ ⁺
				H ⁺ ↘	CH ₄	NH ₄ ⁺

Figura 9. Ley de desplazamiento de hidruro de Grimm.

Bioisosterismo

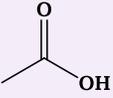
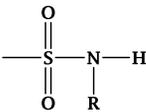
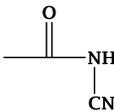
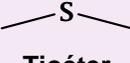
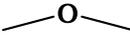
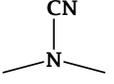
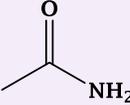
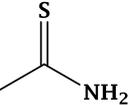
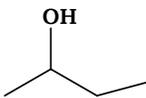
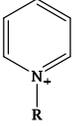


Figura 10. Clasificación de bioisosterismo.

Tabla 4. Ejemplos de grupos bioisostéricos clásicos.

Monovalentes	Divalentes	Trivalentes	Tetravalentes	Equivalentes de anillo
-CH ₃ , -NH ₂ , -OH	-CH ₂ -	=CH-	=C=	
-F, -Cl, -Br, -I -SH, -PH ₂	-NH-	=N-	=Si=	
-Si ₃ , -SR	-O-	=P-	=N ⁺ =	
	-S-	=As-	=P ⁺ =	
	-Se-	=Sb-	=As ⁺ =	

Tabla 5. Ejemplos de grupos bioisostéricos no clásicos.

 Ácido carboxílico			 Tioéter		
 Amida			 Piridina		

Como se puede apreciar, el bioisosterismo debe tener en cuenta, en todo momento, las relaciones estructura-actividad (SAR) de las sustancias químicas biológicamente activas; es por esto, que para realizar de manera adecuada cualquier reemplazo bioisostérico, se deben tomar en cuenta los siguientes parámetros: ⁵⁷⁻⁶³

- Grado de hidrofobicidad y solubilidad acuosa.
- Tamaño, volumen y distribución electrónica de los átomos o consideraciones sobre el grado de hibridación, polarizabilidad, ángulos de enlace, efectos inductivos y de resonancia.
- Reactividad química de los grupos funcionales o subunidades estructurales bioisostéricas, para predecir alteraciones significativas en los procesos de biotransformación.
- Factores conformacionales, incluida la capacidad de formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares o intramoleculares.

Dependiendo de la propiedad particular que sea modificada por un reemplazo bioisostérico, el resultado típicamente se observará en uno o más de los siguientes ámbitos: ^{57-59,62,63}

- 1) Estructural
- 2) Interacciones del receptor
- 3) Farmacocinética (absorción, transporte y excreción)
- 4) Metabolismo

Dentro de este concepto, un ejemplo muy interesante es el reemplazo C-Si ya que dentro de sus beneficios se encuentran el posible incremento en la selectividad, potencia, entre otros; lo que permite resaltar la importancia del silicio en el fragmento orgánico empleado en este trabajo (bis[(trimetilsilil)metil]). Se encuentra reportado en la literatura que la sinergia que presentan las bases de Schiff y sus complejos de silicio exhiben un amplio espectro de actividad biológica como antibacteriana, antifúngica, antitumoral, antiinflamatoria, etc. Se ha determinado que es debido al aumento en la naturaleza lipofílica de la molécula biológicamente activa cuando ésta se une al átomo de silicio, ya que favorece su permeación a través de la capa lipídica de la membrana celular de los microorganismos. ^{64,65}

3. JUSTIFICACIÓN

El cáncer es una enfermedad que incorpora factores físicos, químicos, metabólicos y genéticos. Hasta el momento se ha demostrado que existen diversos metales con potencial antineoplásico como son el platino, oro, rutenio, titanio, indio, galio, entre otros. Sin embargo, el *cis*-platino provoca efectos adversos tóxicos y resistencia tumoral, por lo que, en la actualidad, se busca desarrollar nuevos compuestos que contengan iones metálicos con una actividad anticancerígena superior y efectos adversos bajos.

Uno de los grupos de compuestos más estudiados son los compuestos de organoestaño (IV). Los compuestos de organoestaño (IV), que tienen como agentes quelantes ligantes tipo base de Schiff, han demostrado ser inductores de procesos apoptóticos, tener actividad citotóxica, así como de un alto índice terapéutico. La actividad citotóxica que presentan este tipo de compuestos se ve enormemente influenciada por la estereoquímica del complejo y el número de coordinación del átomo de estaño e impedimento estérico alrededor del metal.

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) ha probado alrededor de 2000 compuestos a base de estaño; sin embargo, no se ha estudiado la relación estructura-actividad que presentan los complejos de diorganoestaño (IV) estéricamente impedidos, coordinados a ligantes de Schiff derivados del ácido dehidroacético y *o*-aminofenoles sustituidos con distintos grupos electroattractores o electrodonadores, desde el punto de vista de un reemplazo bioisostérico.

Por lo anterior, en el presente proyecto, se pretende estudiar el tanto el efecto del reemplazo bioisostérico en el anillo aromático del ligante como de un sustituyente estéricamente impedido como el bis[(trimetil)sililmetilo] unido al átomo de estaño, en la respuesta biológica cabe resaltar que este efecto se ha explorado muy poco; sin embargo, estudios han demostrado que compuestos de organoestaño estéricamente impedidos presentan mayor actividad biológica.

4. HIPÓTESIS

Se espera la obtención de ligantes tipo base de Schiff tridentados por reacción del ácido dehidroacético y *o*-aminofenoles sustituidos, cuyos átomos donadores de pares electrónicos sean (O, N, O) y que estas especies formen con el óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV) complejos pentacoordinados. Finalmente, la actividad biológica de los compuestos de organoestaño (IV), derivados de ácido dehidroacético, se verá altamente influenciada por el tipo de sustituyente presente en el anillo bencénico de los ligantes tipo base de Schiff; dicho efecto se verá reflejado en la actividad citotóxica en células cancerosas.

5. OBJETIVOS

Objetivo General

Sintetizar y caracterizar los complejos de organoestaño (IV) derivados de ácido dehidroacético y *o*-aminofenoles sustituidos por grupos electrodonadores y electroattractores, para posteriormente estudiar la influencia tanto del impedimento estérico alrededor del centro metálico como de los sustituyentes en el ligante, en la actividad citotóxica hacia líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 y MDA-MB-31.

Objetivos Particulares

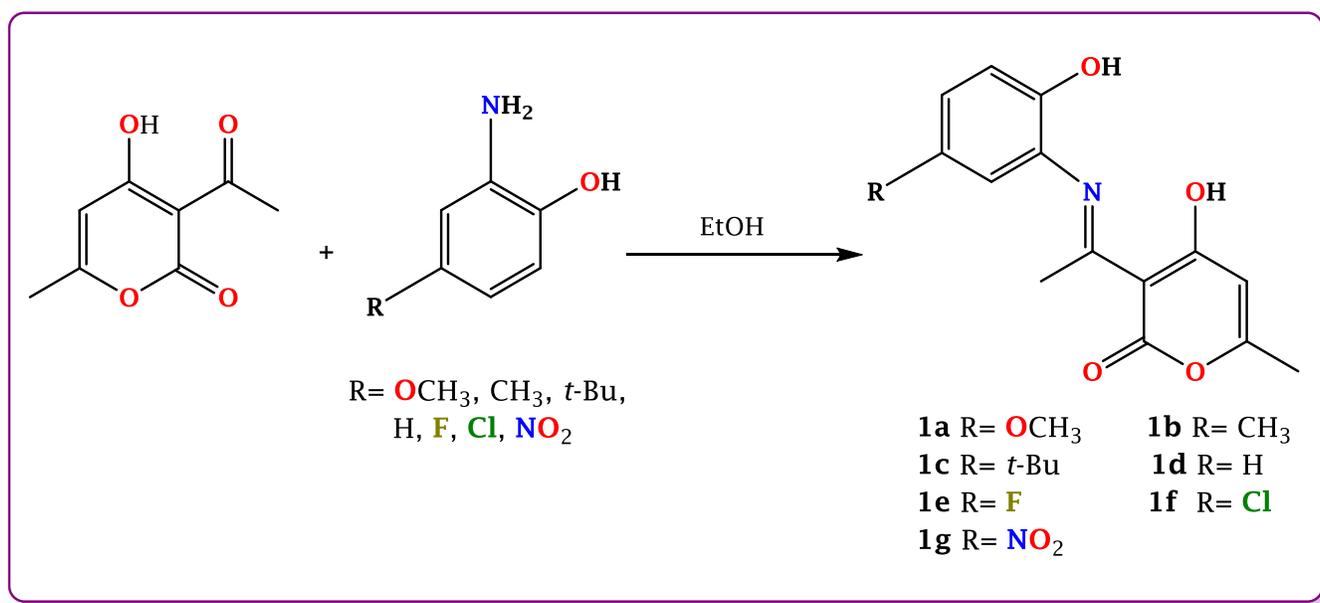
- i. Sintetizar a partir del ácido dehidroacético y *o*-aminofenoles sustituidos, los correspondientes ligantes tipo base de Schiff
- ii. Sintetizar el óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV)
- iii. Coordinar los ligantes tipo base de Schiff, previamente sintetizados, al óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño estéricamente impedido
- iv. Caracterizar los complejos mediante diversas técnicas espectroscópicas, como espectroscopía infrarroja, resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , así como por espectrometría de masas.
- v. Determinar la actividad citotóxica de los complejos frente a las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos)

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Ligantes tipo base de Schiff derivados del ácido dehidroacético y *o*-aminofenoles sustituidos

6.1.1 Síntesis de los ligantes tipo base de Schiff

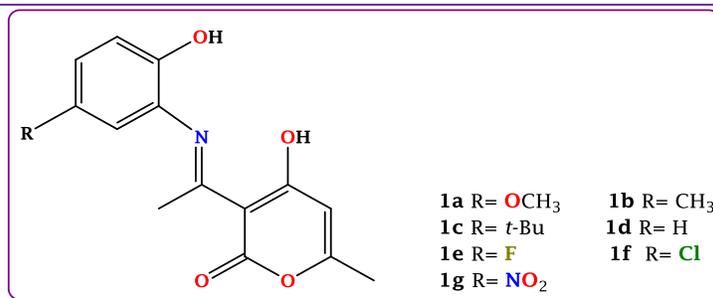
Se realizó la síntesis de siete ligantes tipo base de Schiff derivados de ácido dehidroacético haciendo reaccionar el correspondiente *o*-aminofenol sustituido en la cuarta posición en relación estequiométrica 1:1. Se utilizó etanol como disolvente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación constante utilizando una trampa Dien-Stark, monitoreando el progreso de la reacción mediante cromatografía en capa fina. Una vez finalizada la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose sólidos amorfos coloridos (*Esquema 2*). La reacción procede con rendimientos entre 45-78%. (Tabla 6.). Dicho procedimiento se encuentra descrito en la literatura para el compuesto **1d** y los derivados de *o*-aminofenoles con los sustituyentes CH₃, Cl y NO₂ en la cuarta posición.⁶⁴



Esquema 2. Síntesis de los ligantes tipo base de Schiff derivados del ácido dehidroacético y *o*-aminofenoles sustituidos.

Tabla 6. Propiedades físicas de los ligantes tipo base de Schiff **1a-g**.

Compuesto	Rendimiento (%)	Características	p.f. (°C)
1a	70	Sólido café anaranjado	200-202
1b	46	Sólido gris	220-222
1c	71	Sólido amarillo	175-177
1d	78	Sólido amarillo-blanco	184-185
1e	89	Sólido blanco-beige	218-219
1f	66	Sólido café rojizo	213-215
1g	47	Sólido amarillo ocre	168-170



6.1.2 Determinación de la conductividad molar de los ligantes tipo base de Schiff

La conductividad molar se determinó a una concentración de 1×10^{-3} M, utilizando metanol anhidro como disolvente. Como se observa en la *Tabla 7.*, los resultados obtenidos muestran que los compuestos **1a-g** presentan naturaleza no electrolítica, esto de acuerdo con que el intervalo de conductividad molar que presentan los compuestos (3.2 - $23.6 \mu\text{S cm}^{-1}$) se encuentra por debajo a la referencia, el compuesto iónico yoduro de tetrabutilamonio cuya conductividad molar es de $88 \mu\text{S cm}^{-1}$.⁶⁶

Tabla 7. Conductividad molar de los ligantes **1a-g**.

Compuesto	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g
$\Lambda_M (\mu\text{S cm}^{-1})$	4.9	23.6	9.2	3.2	9.7	4.4	11.7

6.1.3 Caracterización por espectroscopía infrarroja de los ligantes tipo base de Schiff

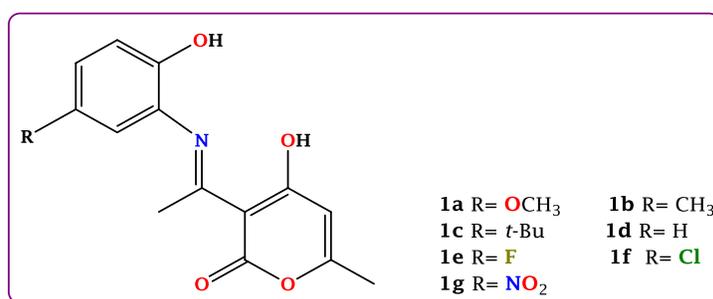
Para todos los ligantes sintetizados se observaron las bandas correspondientes al estiramiento O-H de los grupos hidroxilos fenólicos en el intervalo de 3094-2956 cm^{-1} ; asimismo, se identificaron las bandas propias del enlace C-O de los grupos hidroxilos de la molécula entre 1165-1155 cm^{-1} . De igual forma, en la mayoría de los espectros de IR de los ligantes se pudieron observar las bandas correspondientes al estiramiento simétrico y asimétrico del enlace C-H que se atribuyen a los grupos metilos y metilenos en la región de 2971-2905 cm^{-1} . También se observó en todos los espectros, la vibración del enlace C=C del residuo de pirona, encontrándose en un intervalo de 1570-1547 cm^{-1} .

En cuanto al residuo de éster presente en la molécula, en el espectro se observó una banda intensa a 1723-1677 cm^{-1} correspondiente al estiramiento del grupo carboxilo y una banda más intensa que la anterior en un intervalo de 1306-1276 cm^{-1} la cual se le atribuye el estiramiento C-O del mismo grupo orgánico. De la misma manera, se identificó la vibración de la imina en los ligantes sintetizados en un intervalo de 1667-1648 cm^{-1} .

Por último, se corroboró la presencia de los sustituyentes que se encuentran en la posición 4 del anillo bencénico en los compuestos. En el compuesto **1a** se observó una pequeña banda en 1040 cm^{-1} correspondiente a la vibración del enlace C-O del grupo metoxilo; mientras que, para los compuestos **1e** y **1f** con halógenos (F y Cl) como sustituyente se determinó que la banda en 1263 y 1070 cm^{-1} corresponden a $\nu(\text{C-F})_{\text{Arom.}}$ y $\nu(\text{C-Cl})_{\text{Arom.}}$, respectivamente. Finalmente, el ligante **1g** presentaron las bandas correspondientes a la vibración simétrica y asimétrica del enlace N=O del sustituyente -NO₂ a las longitudes de onda 1335 y 1552 cm^{-1} , respectivamente, como se puede observar en la *Tabla 8.*, donde se resumen los datos espectroscópicos obtenidos de IR de los ligantes **1a-g**. En la *Figura 11.* se presenta el espectro de IR del complejo **1d** como ejemplo de lo anterior.

Tabla 8. Absorciones representativas (cm^{-1}) en el espectro de IR de los ligantes sintetizados **1a-g**.

Compuesto	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g
$\nu(\text{COO})$	1709	1711	1704	1710	1723	1677	1683
$\nu(\text{C=N})$	1651	1652	1653	1648	1649	1651	1667
$\nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{O})$	1276	1296	1292	1296	1306	1288	1304
$\nu(\text{C-R})_{\text{Arom.}}$	1040	-	-	-	1263	1070	1336 _s 1552 _{as}
$\nu(\text{O-H})$	3079	3063	3100	3060	3075	3094	3090
$\nu(\text{C-O})_{\text{Fenol}}$	1155	1155	1161	1165	1164	1160	1160
$\nu(\text{C=C})_{\text{pirona}}$	1547	1570	1563	1561	1558	1566	1552



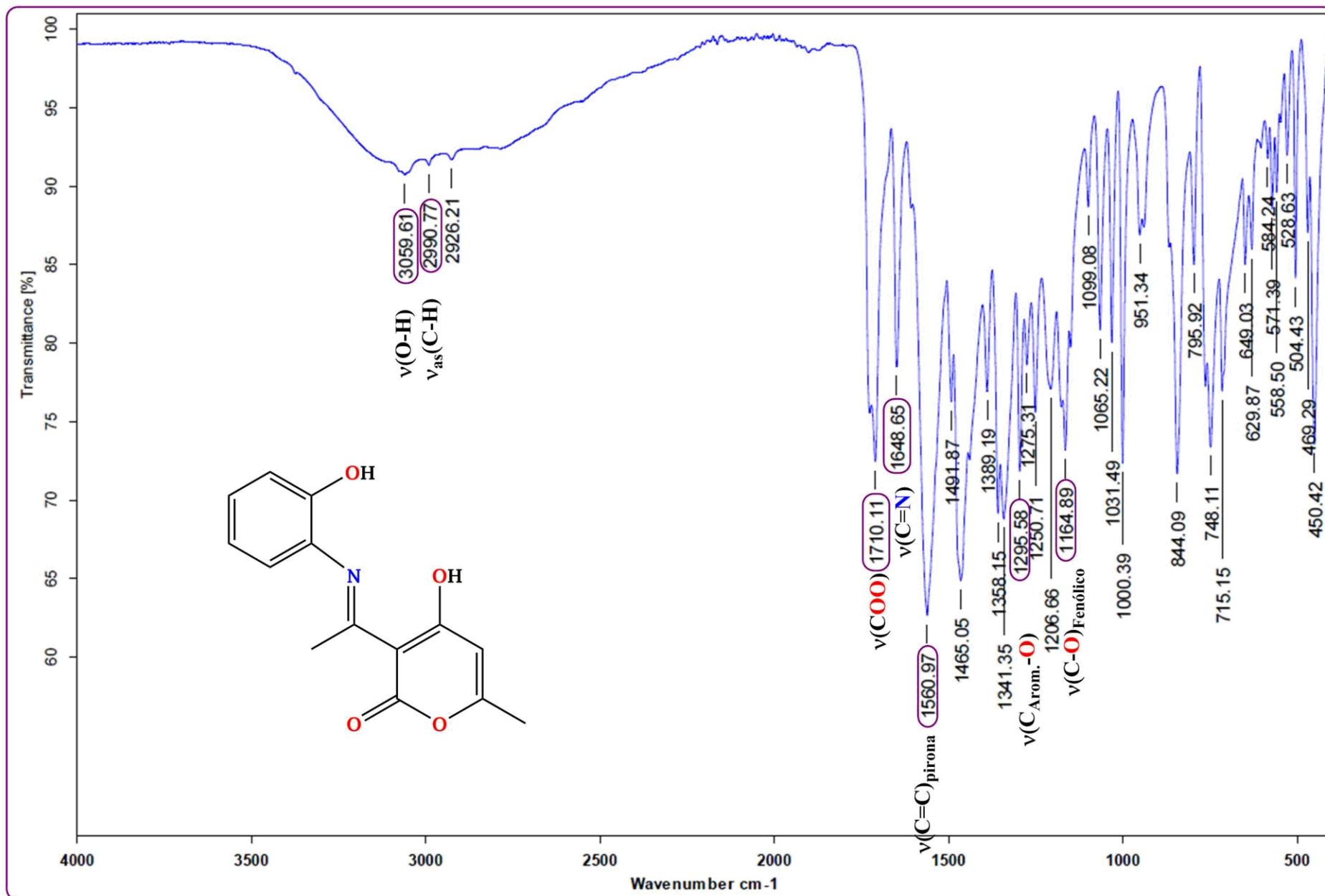


Figura 11. Espectro de IR del ligante 1d.

6.1.4 Caracterización por Resonancia Magnética Nuclear de los ligantes tipo base de Schiff

La elucidación estructural para los ligantes **1a-g** se realizó mediante RMN de ^1H , y ^{13}C , utilizando como disolvente DMSO- d_6 y usando como referencia interna tetrametilsilano (TMS). De igual forma, se utilizaron experimentos bidimensionales, como, COSY, HMBC y HSQC, para realizar la asignación completa de las señales en los espectros.

- **Caracterización por RMN de ^1H de los ligantes tipo base de Schiff**

En la región alifática del espectro de RMN de ^1H de los compuestos **1a-g**, se observaron dos señales, la primera de ellas corresponde a los hidrógenos (**H-1**) del metilo en el residuo del ácido dehidroacético, a un desplazamiento químico de aproximadamente 2.13 ppm, observándose esta señal para la mayoría de los ligantes como un singulete, excepto para el compuesto el **3e** que aparece como un doblete. La segunda señal de la región alifática observada pertenece al hidrógeno (**H-8**) del metilo unido al grupo imínico, encontrándose como una señal simple en un intervalo de δ : 2.50-2.46 ppm para todos los compuestos.

En cuanto a los protones alifáticos de los sustituyentes, estos se observaron de la siguiente manera. Para el sustituyente *t*-Bu, se observó una señal simple a δ : 1.24 ppm correspondiente a los hidrógenos (**H-16**) de los tres metilos del grupo orgánico. De igual forma, la señal observada para los hidrógenos (**H-15**) del sustituyente metilo fue un singulete a δ : 2.23 ppm. Mientras que, el sustituyente metoxilo mostró un mayor desplazamiento de la señal simple a δ 3.70 ppm.

Las siguientes señales que se observan generalmente son cuatro, la primera corresponde al hidrógeno (**H-3**) del residuo del ácido dehidroacético en un intervalo de δ 5.81-5.82 ppm, observándose la señal como doblete para los compuestos **1a,b,d-e**, mientras que para los demás (**1c,f-g**) se observó una señal simple. Para **H-11** se observó para la mayoría de los compuestos como un doblete en un intervalo de δ 6.91-7.16 ppm, excepto para compuesto **1d** observándose como un doble de dobles; cabe resaltar que existe una tendencia entre la desprotección que brinda el sustituyente, esto debido a que la señal se desplaza a mayores frecuencias al pasar de un sustituyente electrodonador a uno electroattractor. En cuanto al núcleo **H-12**, las señales se observaron para los ligantes **1a-c,f-g** como un doble de dobles,

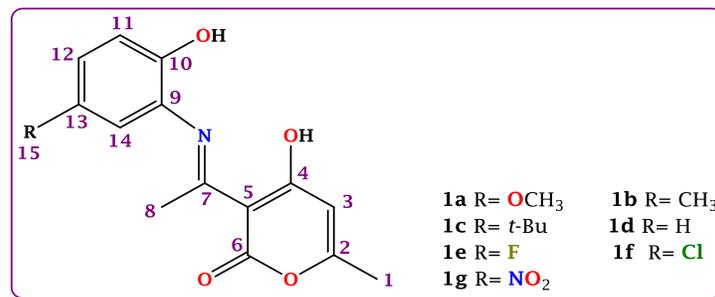
mientras que para los compuestos **1d-e** como un triple de dobles, en un intervalo de δ 6.84-8.16 ppm, donde se determinó que en dicho núcleo (**H-12**) también existe una correlación en el desplazamiento químico directamente proporcional al carácter electroattractor del sustituyente en cuestión debido a la desprotección que sufre dicho protón inducido por el sustituyente. Mientras que para el núcleo **H-14** se obtuvo una señal en un rango de δ 6.90-7.42 ppm, donde para los compuestos **1d-e** se observó una señal doble de dobles, para los ligantes **1a** y **1f-g** se observó un doblete y para **3b-c** un singulete; estas señales también presentan la correlación directamente proporcional entre el carácter electroattractor del sustituyente y el desplazamiento químico que presenta. Finalmente, **H-13** que se encuentra sólo presente en el compuesto **1d** se asignó a la señal doble de dobles en 7.26 ppm.

Los protones de los grupos hidroxilo en la molécula, **H-10** y **H-4**, presentaron un desplazamiento en un intervalo de δ 9.75-11.97 ppm y 15.31-15.57 ppm, respectivamente, ambos aumentando su desplazamiento al aumentar el carácter electroattractor de los sustituyentes en el anillo aromático.

En la *Tabla 9*. se resumen los datos espectroscópicos obtenidos de la RMN de ^1H de los complejos **1a-g**. En la *Figura 12*. se presenta el espectro de RMN de ^1H del ligante **1c** como ejemplo de lo anterior.

Tabla 9. Desplazamientos químicos (ppm) en RMN de ^1H (DMSO-d_6) para los ligantes tipo base de Schiff (**1a-g**).

Compuesto	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g
H-1	2.13 (s)	2.12 (s)	2.12 (s)	2.13 (s)	2.13 (d)	2.13 (s)	2.13 (s)
H-3	5.82 (d)	5.81 (d)	5.81 (s)	5.81 (d)	5.82 (d)	5.82 (s)	5.82 (s)
H-4	15.38 (s)	15.31 (s)	15.37 (s)	15.40 (s)	15.48 (s)	15.45 (s)	15.57 (s)
H-8	2.48 (s)	2.46 (s)	2.47 (s)	2.47 (s)	2.50 (s)	2.48 (s)	2.49 (s)
H-10	9.75 (s)	10.01 (s)	10.05 (s)	10.28 (s)	10.26 (s)	10.57 (s)	11.97 (s)
H-11	6.94 (d)	6.91 (d)	6.94 (d)	7.03 (dd)	7.01 (d)	7.02 (d)	7.16 (d)
H-12	6.84 (dd)	7.02 (dd)	7.24 (dd)	6.90 (td)	7.10 (td)	7.28 (dd)	8.16 (dd)
H-13	-	-	-	7.26 (dd)	-	-	-
H-14	6.90 (d)	7.06 (s)	7.23 (s)	7.24 (dd)	7.28 (dd)	7.42 (d)	8.24 (d)
H-15	3.70 (s)	2.23 (s)	-	-	-	-	-
H-16	-	-	1.24 (s)	-	-	-	-



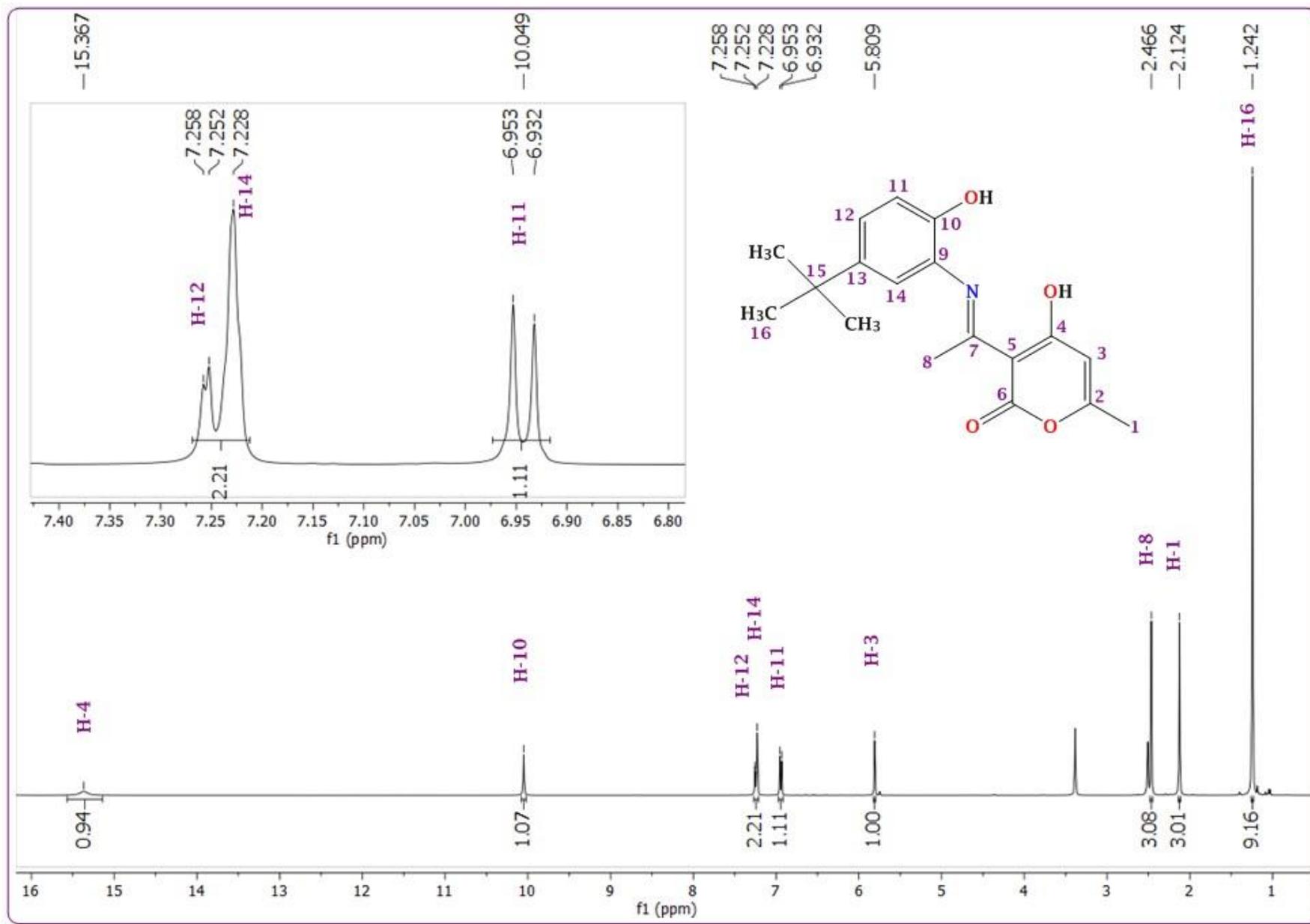


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (DMSO-d_6) del ligante **1c** a 400.13 MHz.

- **Caracterización por RMN de ^{13}C de los ligantes tipo base de Schiff**

Los espectros de RMN de ^{13}C de los compuestos **1a-g**, muestran 2 señales en la región alifática, siendo la primera de ellas la correspondiente al carbono (**C-1**) del metilo en el residuo del ácido dehidroacético, la cual se muestra dentro de un rango de 19.8-19.9 ppm en la serie de compuestos. La segunda señal de la región alifática de δ 20.3-20.4 ppm pertenece al carbono (**C-8**) del metilo unido al grupo imínico.

En cuanto a los carbonos alifáticos de los sustituyentes, estos se observaron de la siguiente manera. Para el sustituyente metilo (**1b**) el **C-15** presentó el menor desplazamiento químico con 20.4 ppm. Asimismo, para el sustituyente *t*-Bu (**1c**), se observó esta señal a mayor frecuencia con δ 34.3 ppm y mostrando la señal correspondiente a los metilos del grupo orgánico (**C-16**) en 31.6 ppm. Mientras que, el sustituyente metoxilo mostró la señal del carbono **C-15** a δ 56.9 ppm.

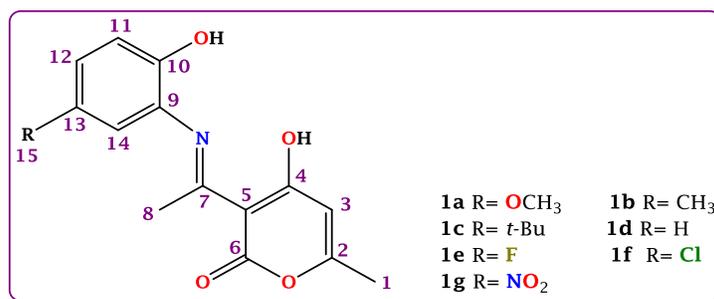
En la siguiente región del espectro, se observa la señal correspondiente al carbono (**C-5**) del residuo del ácido dehidroacético con un desplazamiento químico en la región de 96.9 a 97.4 ppm, mostrando una tendencia de mayor frecuencia al aumentar el carácter electroattractor de los sustituyentes presentes en la molécula. La señal del **C-3**, se observó en el intervalo de 107.0 a 107.2 ppm.

A continuación, la región de la molécula que se analizará será el residuo del *o*-aminofenol, empezando por el carbono **C-11** se observó la señal en un intervalo de desplazamiento de 116.4-118.2 ppm. Los carbonos **C-14** y **C-12** en la región de δ 118.8-108.4 ppm y 124.4-129.8 ppm respectivamente, mientras que **C-9** aparece en el intervalo de δ 123.0-126.9 ppm para la serie de compuestos. Prestando atención ahora al carbono de la posición número 4 en el anillo bencénico (**C-13**), el cual tuvo lugar diversas sustituciones, se puede observar que mostró una señal con desplazamientos químicos bastante variados dependiendo del sustituyente en cuestión en la región de 125.0 ppm (**1f**) hasta 155.1 ppm (**1e**), siendo el de la frecuencia alta el correspondiente al sustituyente más electronegativo en la serie de ligantes (-F), siguiéndole los sustituyentes $-\text{OCH}_3$ (**1a**) y $-\text{t-Bu}$ (**1c**), con 152.5 y 142.5 ppm, respectivamente. Posteriormente, el último carbono de esta región (**C-10**), presenta su señal en un intervalo de 145.6-158.7 ppm. En cuanto al carbono imínico (**C-7**), éste presentó su señal en δ 175.7-176.5 ppm.

Finalmente, en los carbonos base de oxígeno, para **C-4**, se observa una señal en un intervalo de δ 163.5-164.1 ppm. Para los últimos dos carbonos se pudo observar el comportamiento inverso, ya que los **C-2** y **C-6** presentaron un desplazamiento en la región de δ 163.5 a 164.1 ppm y 184.3-184.7 ppm, respectivamente, ambos aumentando su desplazamiento al aumentar el carácter electrotractor de los sustituyentes en el anillo aromático. En la Tabla 10. se resumen los datos espectroscópicos obtenidos de la RMN de ^{13}C de los complejos **1a-g**. En la Figura 13. se presenta el espectro de RMN de ^{13}C del complejo **1c**.

Tabla 10. Desplazamientos químicos (ppm) en RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) para los ligantes tipo base de Schiff sintetizados (**1a-g**).

Compuesto	1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g
C-1	19.7	19.7	19.7	19.7	19.7	19.8	19.8
C-2	163.6	163.5	163.5	163.5	163.8	163.8	164.1
C-3	107.1	107.2	107.2	107.2	107.1	107.1	107.0
C-4	162.9	163.0	163.0	163.0	162.8	162.8	162.7
C-5	97.0	96.9	96.9	97.0	97.2	97.2	97.4
C-6	184.3	184.4	184.4	184.3	184.5	184.5	184.7
C-7	175.9	175.7	175.8	175.7	176.0	176.1	176.5
C-8	20.4	20.4	20.4	20.3	20.4	20.4	20.4
C-9	123.9	123.4	123.0	123.8	124.2	126.9	124.3
C-10	145.6	149.6	149.5	151.9	148.4	151.1	158.7
C-11	117.5	116.8	116.4	116.9	117.5	118.2	116.9
C-12	115.5	130.2	126.4	119.8	116.1	122.9	125.7
C-13	152.5	128.8	142.5	127.2	155.1	125.0	139.7
C-14	112.4	127.3	124.0	129.8	114.2	129.4	123.7
C-15	56.9	20.34	34.3	-	-	-	-
C-16	-	-	31.6	-	-	-	-



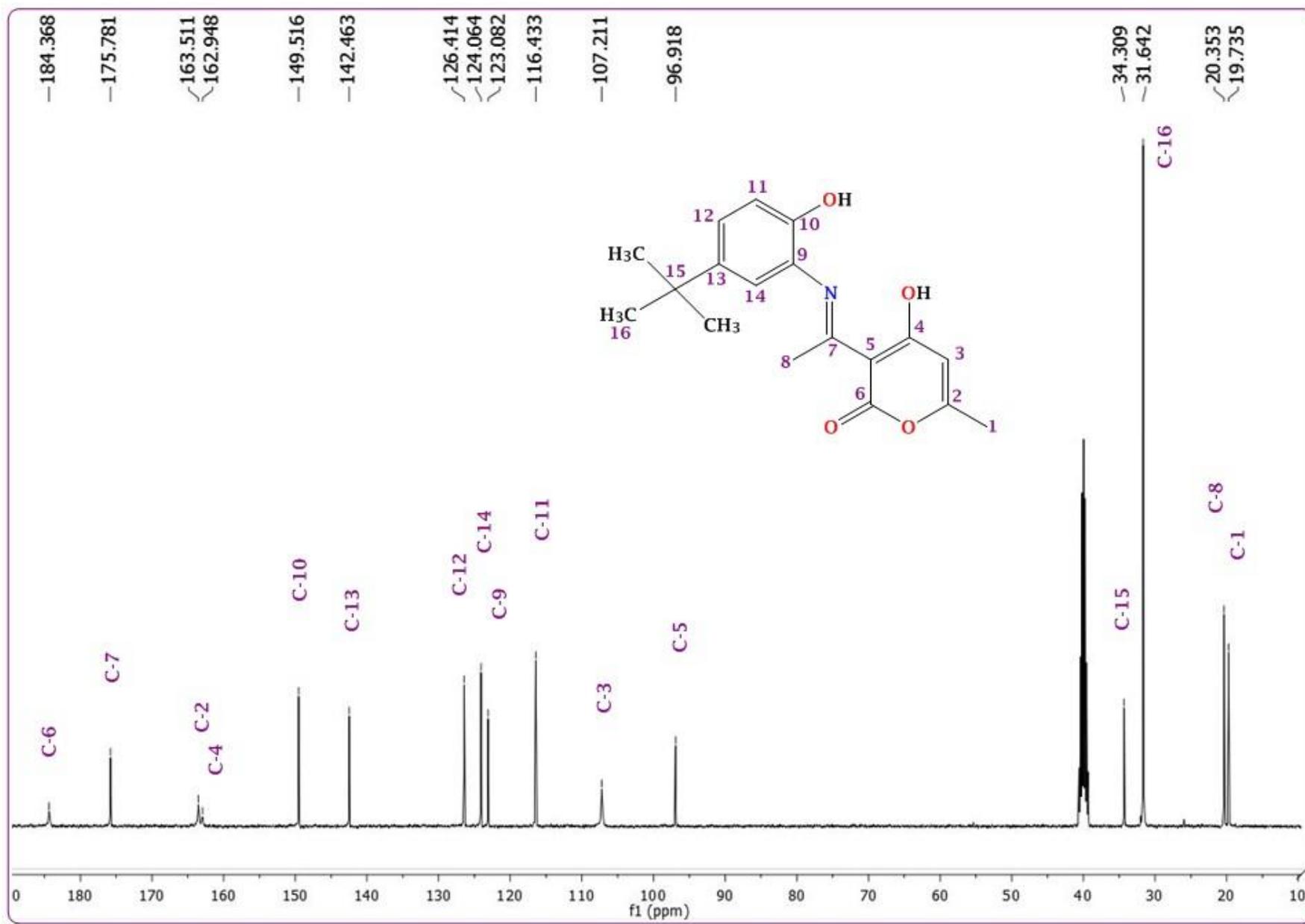


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO- d_6) del ligante **1c** a 100.62 MHz.

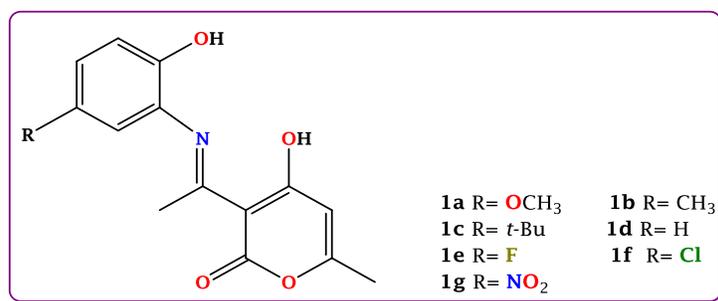
6.1.5 Espectrometría de masas (DART) de los ligantes tipo base de Schiff

Los espectros de masas de los ligantes **1a-g** fueron obtenidos mediante la técnica de Ionización de Análisis Directo en Tiempo Real (DART). Ésta es una técnica simple y suave donde casi siempre se observa el ion molecular esperado $[M^{+}+1]$, el cual permite determinar la masa molecular compuesto forma sencilla, al igual que otros fragmentos iónicos significativos.^{6,9}

En todos los espectros de los ligantes **1a-g**, se pudo observar el ion $[M^{+}+1]$, siendo éste, en todos los espectros, la especie más estable (*Tabla 11.*). En la *Figura 14.* se muestra el espectro de masas del compuesto **1b** (CH₃), para ejemplificar.

Tabla 11. Datos de los espectros de masas de los ligantes tipo base de Schiff sintetizados (**1a-g**).

Compuesto	M ⁺ +1 (%)
1a	290 (100)
1b	274 (100)
1c	316 (100)
1d	260 (100)
1e	278 (100)
1f	294 (100)
1g	305 (100)



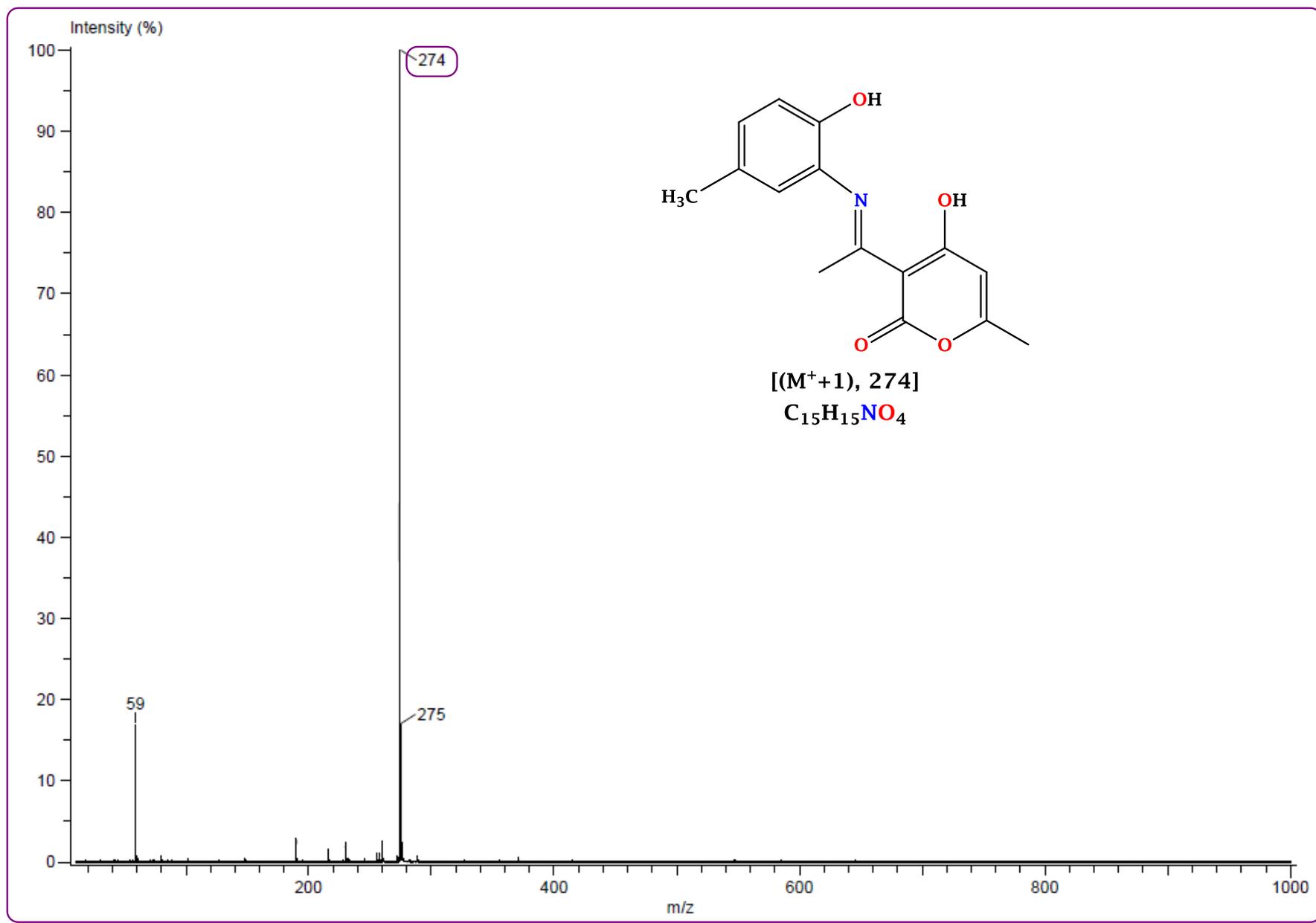
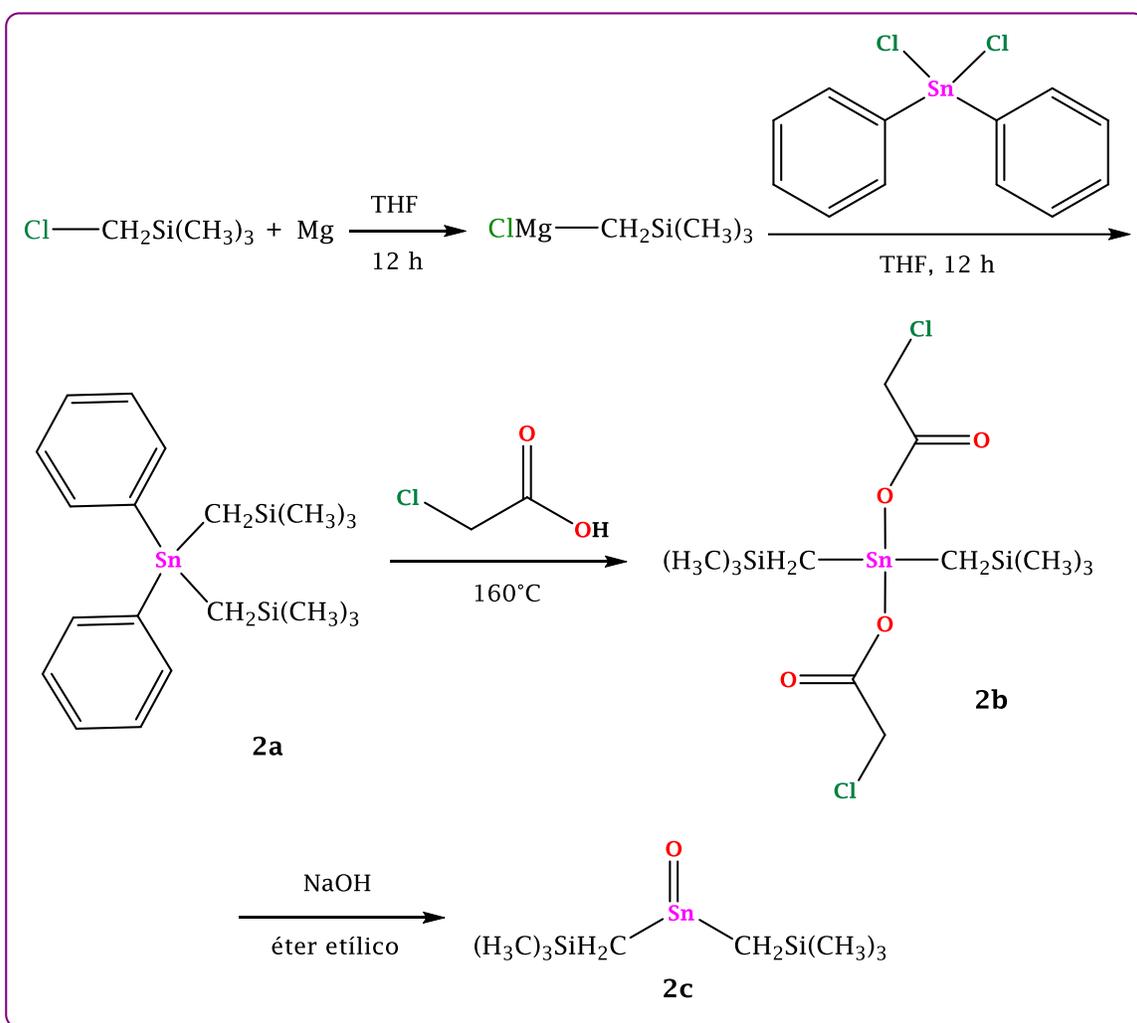


Figura 14. Espectro de masas (DART) del ligante 1b.

6.2 Óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño

6.2.1 Síntesis del óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño

Para la síntesis del óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV) se siguió el procedimiento descrito en la literatura con algunas modificaciones ⁶⁷, como primer paso se sintetizó el reactivo de Grignard a partir del (clorometil)trimetilsilano, el cual se hizo reaccionar con el cloruro de difenilestaño, obteniéndose el bis[(trimetilsilil)metil]difenilestaño (**2a**) (*Esquema 3*). Posteriormente, se hizo reaccionar con dos equivalentes de ácido cloroacético para obtener el bis(cloroacetato) de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (**2b**), el cual se hidrolizó para obtener el óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (**2c**).



Esquema 3. Síntesis del óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño.

6.2.2 Caracterización por Resonancia Magnética Nuclear de los intermediarios del óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño

La elucidación estructural de los intermediarios del óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño se realizó mediante el análisis de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn , empleando como disolvente CDCl_3 y usando como referencia interna tetrametilsilano (TMS).

- **Caracterización por RMN de ^1H de los intermediarios del óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño**

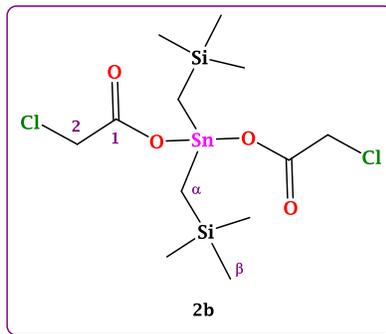
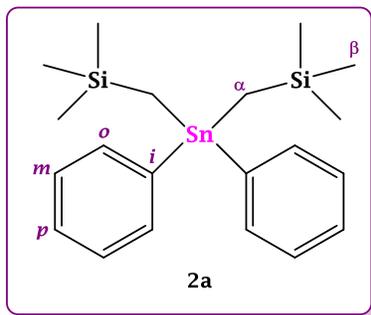
En la región alifática de los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **2a-b**, se observaron dos señales, la primera de ellas en 0.00 ppm corresponde a los hidrógenos (**H- β**) presentes en los metilos de los grupos bis(trimetilsililmetilo) unidos al átomo de estaño para ambos intermediarios, observándose como un singulete para ambos compuestos. Los metilenos (**H- α**), aparecen en 0.30 y 0.65 ppm, respectivamente. En la misma región, se aprecia para el compuesto **2b** la señal correspondiente al hidrógeno (**H-2**) del metileno en el residuo del ácido cloroacético en δ 3.99 ppm, observándose esta señal como un singulete.

La siguiente región a estudiar para el intermediario **2a** es la región aromática donde se observó una señal múltiple correspondiente a los protones aromáticos que se encuentran en el anillo aromático.

En la Tabla 12. se resumen los datos espectroscópicos obtenidos de la RMN de ^1H de los compuestos de organoestaño **2a-b**. En la *Figura 15*. se presenta el espectro de RMN de ^1H del complejo **2b** como ejemplo.

Tabla 12. Desplazamientos químicos (ppm) en RMN de ^1H (CDCl_3) para los complejos **2a-b**.

Compuesto	2a	2b
H-1	-	-
H-2	-	3.99 (s)
H- α	0.30 (s)	0.65 (s)
H- β	0.00 (s)	0.00 (s)
H-Ar	7.34-7.59 (m)	-



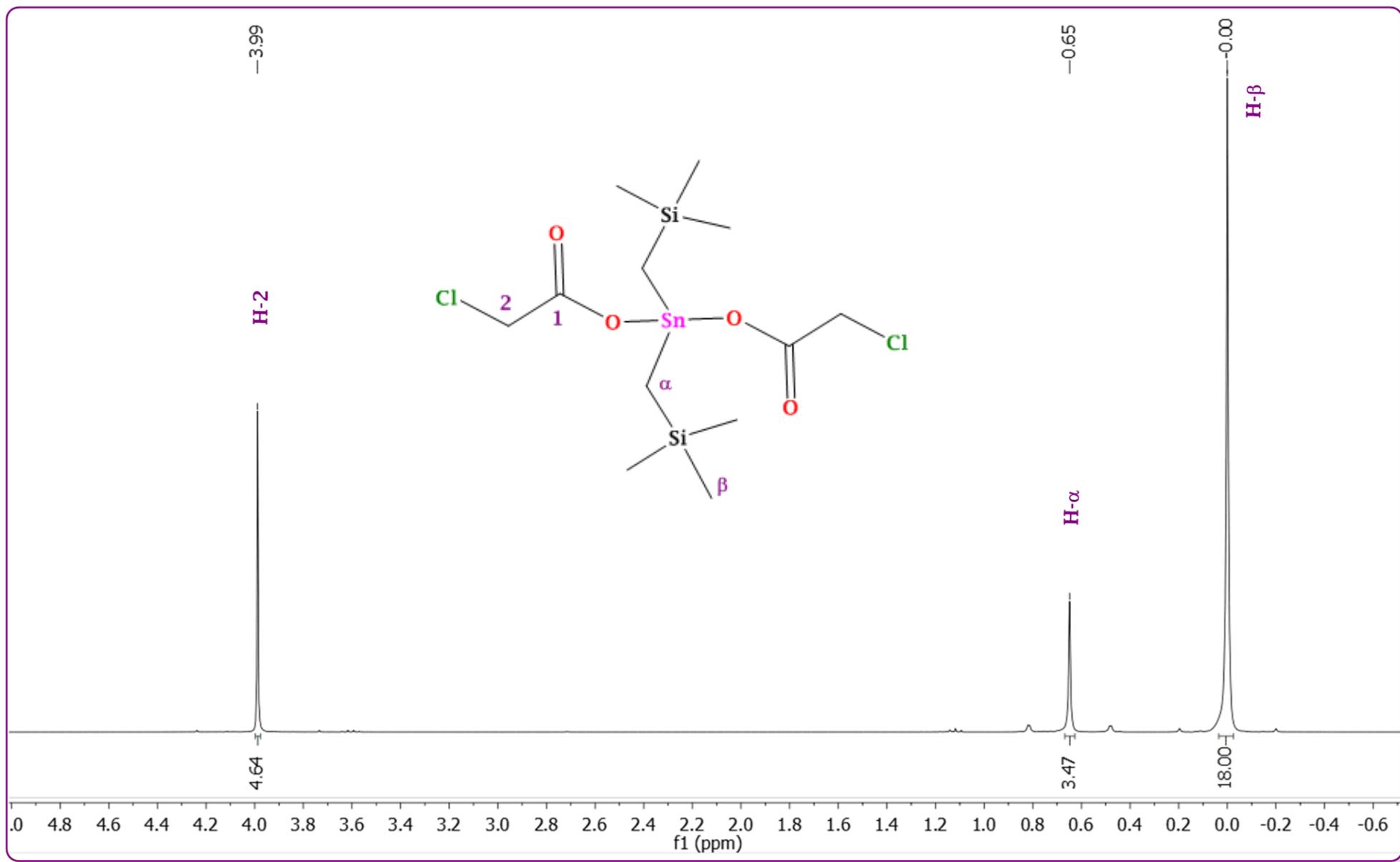


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) del compuesto **2b** a 300.52 MHz.

- **Caracterización por RMN de ^{13}C de los intermediarios (2a-b) del óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño**

Los espectros de RMN de ^{13}C de los compuestos **2a-b**, muestran dos señales en la región alifática, siendo la primera de ellas la correspondiente a los carbonos (**C- β**) de los metilos del grupo bis[(trimetilsilil)metilo] unido al átomo de estaño con un desplazamiento químico de -5.2 y 0.0 ppm, para los intermediarios **2a y 2b**, respectivamente. Asimismo, aparece la señal correspondiente a los carbonos de los metilenos (**C- α**), con un desplazamiento de 0.0 y 9.4 ppm, para los intermediarios **2a y 2b** respectivamente. En la misma región se encuentra una señal más en 40.2 ppm, para el compuesto **2b** que corresponde al núcleo **C-2** del residuo del ácido cloroacético.

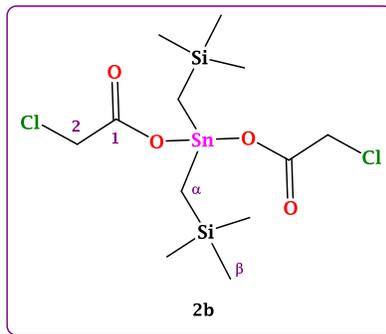
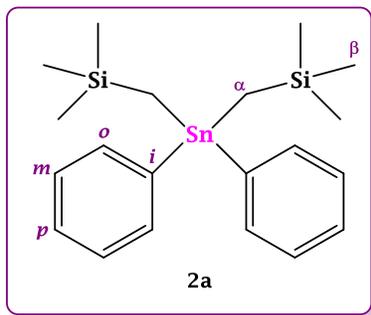
Continuando con los carbonos de la región aromática del compuesto **2a**, se observaron en el espectro las cuatro señales correspondientes a los núcleos **C-*i***, **C-*o***, **C-*m*** y **C-*p***, presentando un desplazamiento químico de δ 139.8, 134.9, 126.8 y 126.5 ppm, respectivamente.

Finalmente, se observó para el intermediario **2b** la señal correspondiente al carbono del carbonilo (**C-1**) en 175.3 ppm.

En la Tabla 13. se resumen los datos espectroscópicos obtenidos de la RMN de ^{13}C de los complejos **2a-b**. En la *Figura 16*. se presenta el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **2a**.

Tabla 13. Desplazamientos químicos (ppm) en RMN de ^{13}C (CDCl_3) para los **2a-b**.

Compuesto	2a	2b
C-1	-	175.3
C-2	-	40.2
C-α	0.0	9.45
C-β	-5.2	0.0
C-<i>i</i>	139.8	-
C-<i>o</i>	134.9	-
C-<i>m</i>	126.8	-
C-<i>p</i>	126.5	-



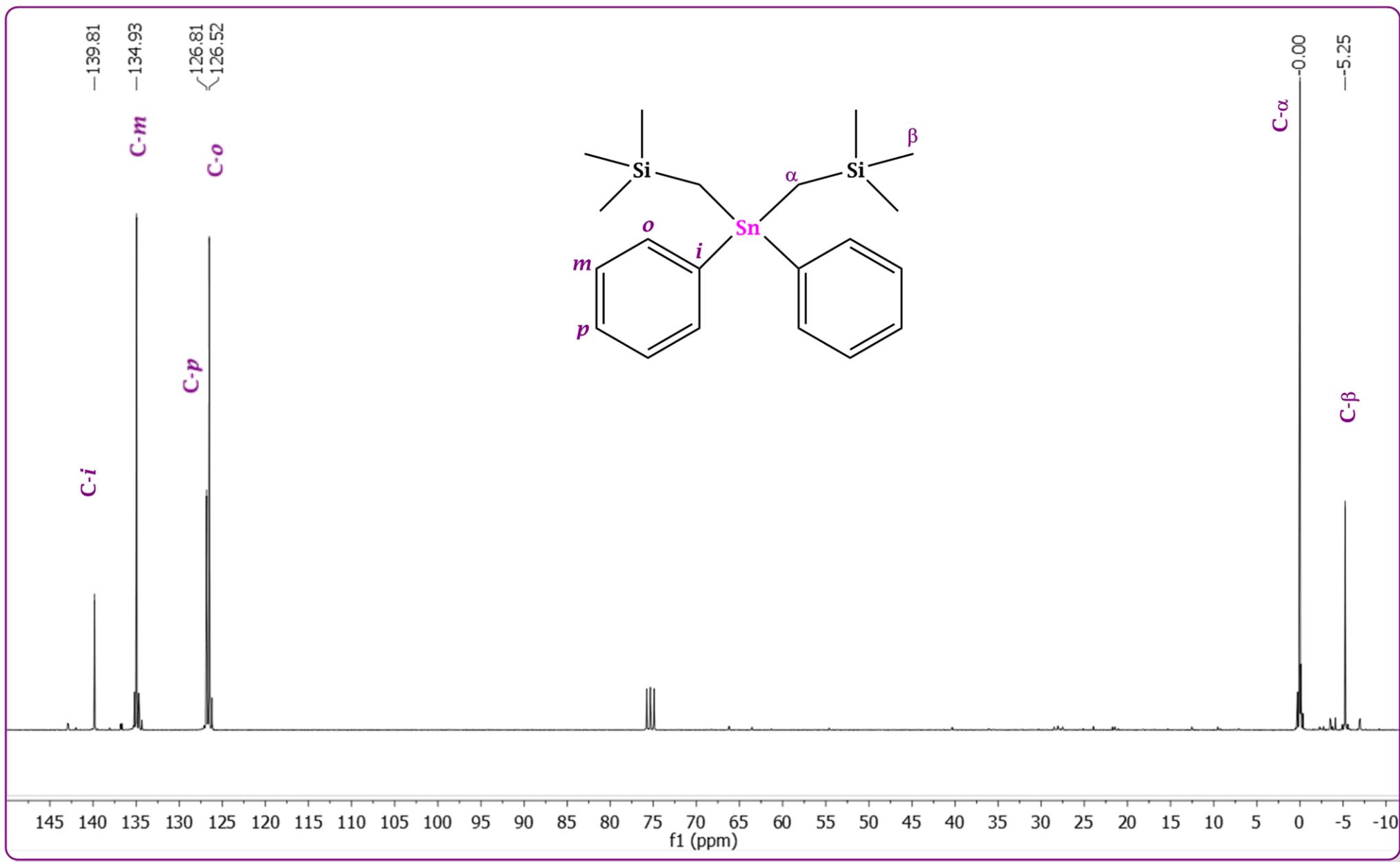


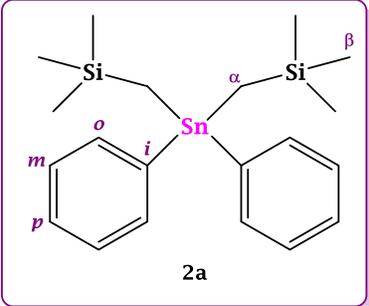
Figura 16. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) del compuesto **2a** a 300.52 MHz.

- **Caracterización por RMN de ^{119}Sn de los intermediarios (2a-b) del óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño**

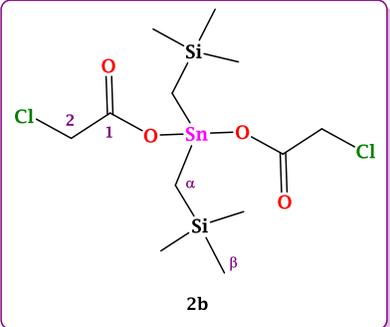
En los espectros de RMN de ^{119}Sn , se observó la presencia de una sola señal a -48 y -77 ppm en el disolvente no coordinante CDCl_3 . De acuerdo con lo descrito en la literatura, los desplazamientos químicos en los espectros de RMN de ^{119}Sn definen las distintas regiones de los diferentes números de coordinación del átomo de estaño⁴; las señales observadas de los complejos **2a-b** se encuentran en la región comprendida entre 200 a -60 ppm, aproximadamente, correspondiente a especies tetracoordinadas. En la *Tabla 14*, se muestran los desplazamientos químicos para los intermediarios del óxido propuestos, mientras que en la *Figura 17*, se presenta como ejemplo el espectro del compuesto **2b**.

Tabla 14. Desplazamientos químicos (ppm) en RMN de ^{119}Sn (CDCl_3) para los complejos **3a-g**.

Compuesto	2a	2b
CDCl_3	-48	-77



2a



2b

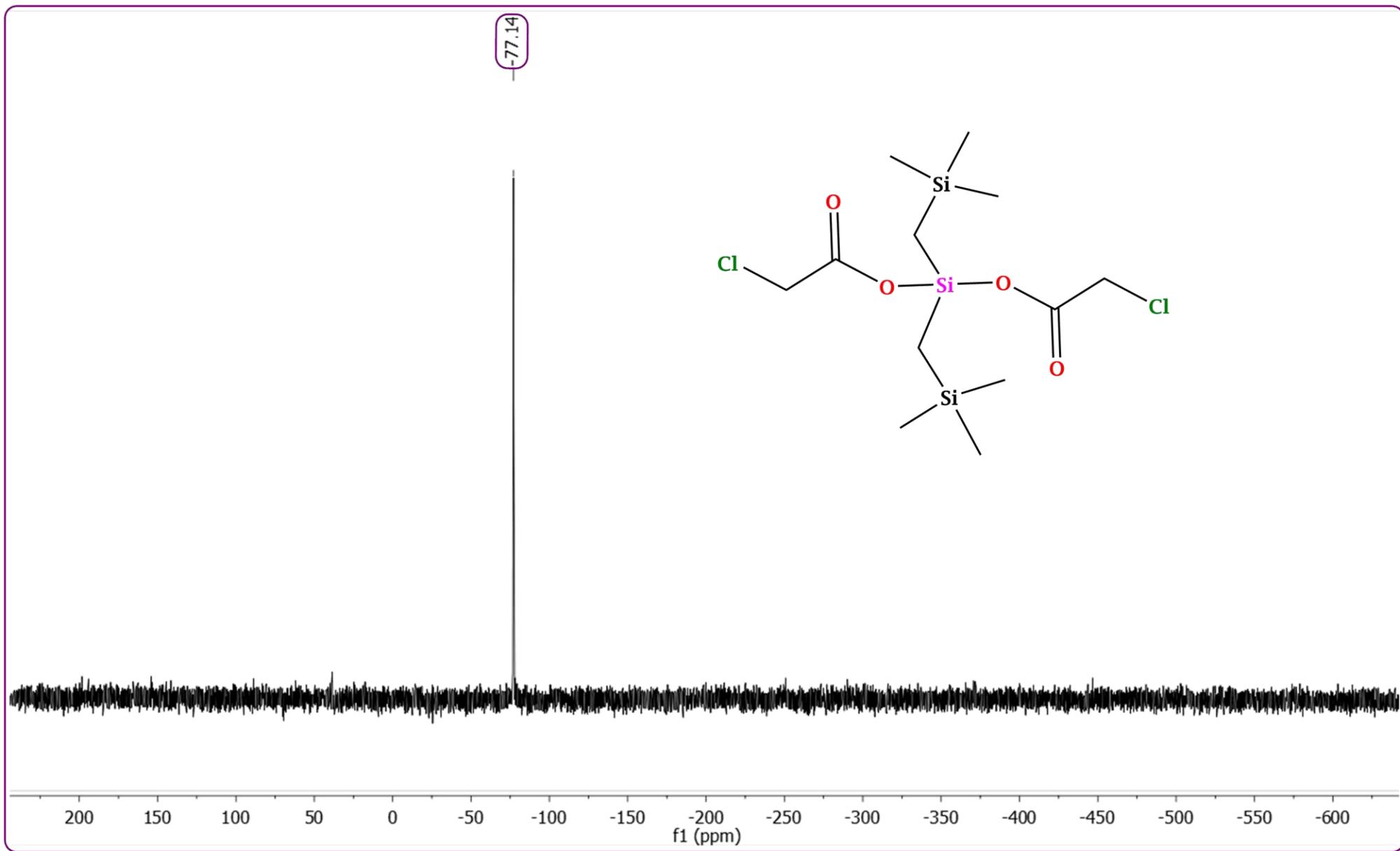
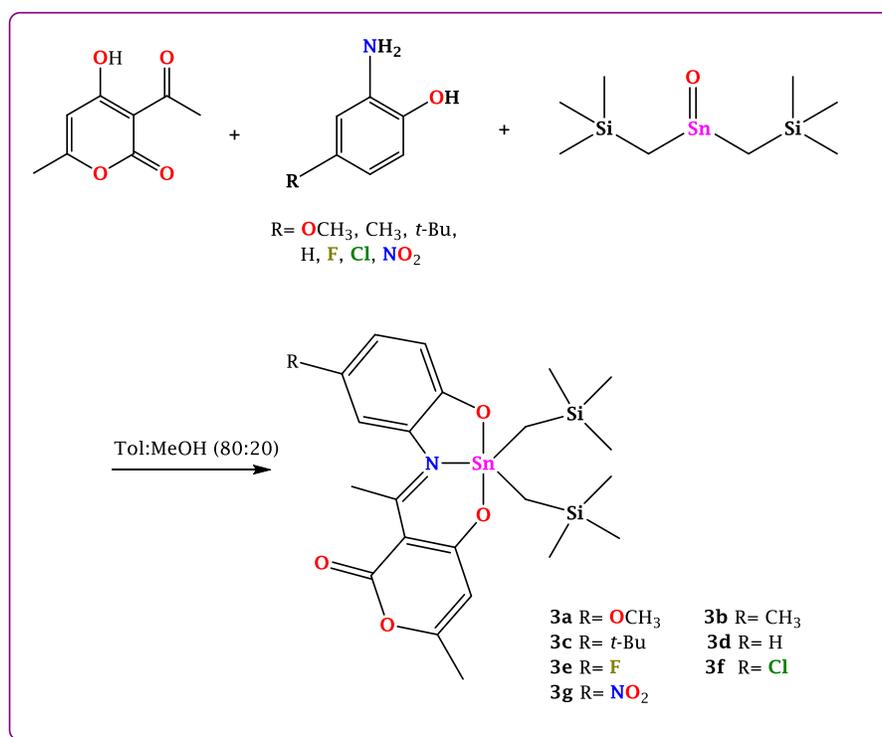


Figura 17. Espectro de RMN de ^{119}Sn (CDCl_3) del compuesto **2b**.

6.3 Serie de complejos de diorganoestaño derivados del ácido dehidroacético y *o*-aminofenoles sustituidos

6.3.1 Síntesis de los complejos de diorganoestaño (IV)

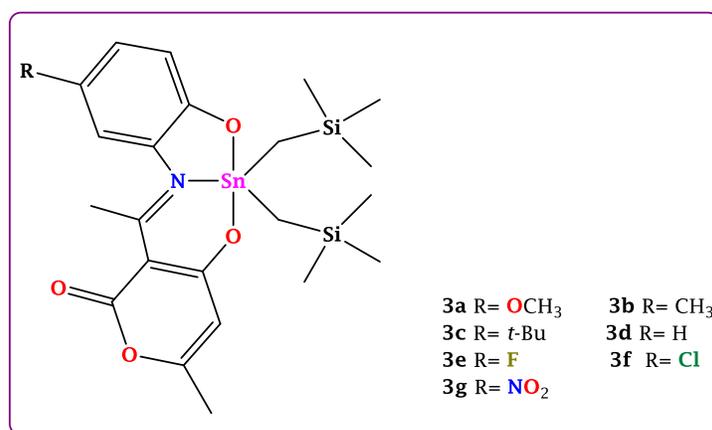
Para la síntesis de la serie de complejos de diorganoestaño derivados del ácido dehidroacético **3a-3f** (*Esquema 4*). Se utilizó como estrategia una reacción multicomponente, en la cual se hizo reaccionar el ácido dehidroacético, el correspondiente *o*-aminofenol, sustituido en la cuarta posición, y el óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño en relación estequiométrica 1:1:1. La reacción se llevó a cabo en una mezcla de tolueno:metanol (80:20) como disolvente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación constante. La reacción procede con rendimientos de 26 a 94%, obteniéndose sólidos amorfos de color amarillo, o bien, aceites rojos o amarillos (Tabla 15.). Es de hacer notar que se tenía considerado originalmente evaluar también la reacción en dos pasos, vía el aislamiento del ligante y posterior coordinación con el estaño; sin embargo, por la pandemia y dado que no se tenían puros los ligantes para avanzar en el proyecto se utilizó la estrategia sintética antes mencionada.



Esquema 4. Síntesis de la serie de complejos de diorganoestaño (IV) derivados del ácido dehidroacético.

Tabla 15. Propiedades físicas de los complejos **3a-g**.

Compuesto	Rendimiento (%)	Características	p.f. (°C)
3a	64	Aceite rojo	-
3b	96	Aceite amarillo	-
3c	90	Aceite naranja	-
3d	83	Sólido amarillo	85-87
3e	84	Aceite naranja	-
3f	85	Aceite amarillo verdoso	-
3g	62	Sólido amarillo ocre	118-120



6.3.2 Determinación de la conductividad molar de los complejos de diorganoestaño (IV)

La conductividad molar se determinó a una concentración de 1×10^{-3} M de los complejos sintetizados, empleando metanol anhidro como disolvente. Como se observa en la *Tabla 16.*, los resultados obtenidos muestran que los compuestos (**3a-g**), presentan un intervalo de conductividad molar de $3.7\text{-}8.8 \mu\text{S cm}^{-1}$, lo que nos indica que presentan naturaleza no electrolítica de acuerdo con la literatura.⁶⁶

Tabla 16. Conductividad molar de los ligantes **1a-g** determinada en metanol y a temperatura ambiente.

Compuesto	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g
$\Lambda_M (\mu\text{S cm}^{-1})$	3.7	4.0	8.8	6.5	6.5	7.7	4.7

6.3.3 Caracterización por espectroscopía infrarroja de los complejos de diorganoestaño (IV)

Para los todos los complejos sintetizados en los espectros de IR se observaron las bandas correspondientes al estiramiento C-H del anillo bencénico, pudiendo observarse mejor para los compuestos **3d,e,g** en un intervalo de 3066-3057 cm^{-1} . Adicionalmente se observan las bandas correspondientes al estiramiento simétrico y asimétrico del enlace C-H que se le atribuyen a los grupos metilos y metilenos en la región de 2953-2853 cm^{-1} . Cabe mencionar que dentro de los espectros de los complejos no se presenta la señal correspondiente a la vibración $\nu(\text{OH}_{\text{Fenol}})$ observada en los ligantes, esto nos indica la desprotonación del mismo, confirmándonos la presencia del complejo.

Para el grupo éster presente en la molécula de los complejos, en los espectros se observó una banda intensa entre 1719-1710 cm^{-1} correspondiente al estiramiento del grupo carboxilo del éster.

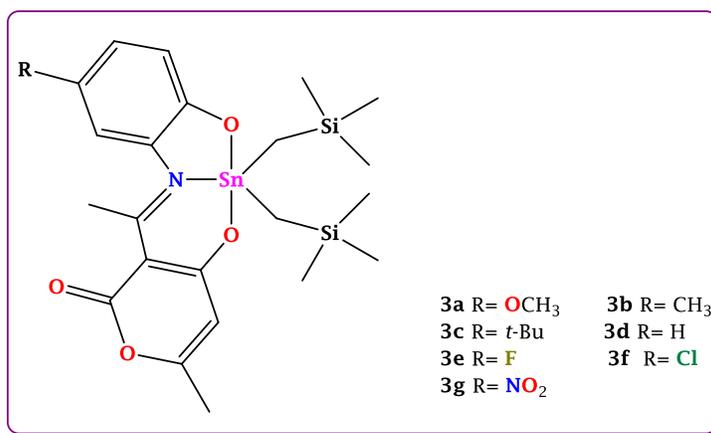
La confirmación de la síntesis exitosa de los complejos proviene de la vibración armónica de la imina observada en un intervalo de 1655-1648 cm^{-1} , para el complejo **3g** (NO_2) observó un desplazamiento de la señal de 19 cm^{-1} en comparación con el ligante, lo que corrobora la coordinación del nitrógeno al centro metálico. Asimismo, se puede observar la banda correspondiente a $\nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{O})$ en el intervalo de 1297-1280 cm^{-1} . La coordinación de este ligante tridentado *in situ* al átomo de estaño mediante sus tres átomos donadores de densidad electrónica se puede corroborar con las bandas 533-528 cm^{-1} y 451-444 cm^{-1} , ya que corresponden a la vibración de los enlaces Sn-O y Sn-N respectivamente. Asimismo, la banda observada en 512-499 cm^{-1} se debe a la vibración del enlace del estaño con núcleo de carbono unido al grupo orgánico bis(trimetilsilil)metil; así como, la señal intensa en 831-826 cm^{-1} correspondiente al enlace Si- CH_3 indica la presencia de estos grupos orgánicos en los complejos.

Por último, se corroboraron la presencia de los sustituyentes que se encuentran en la posición 4 del anillo bencénico en los complejos, para los compuestos **3e** y **3f** con sustituyentes halógenos mostraron bandas en 1194 cm^{-1} y 1116 cm^{-1} , que corresponden a $\nu(\text{C-F})_{\text{Arom.}}$ y $\nu(\text{C-Cl})_{\text{Arom.}}$, respectivamente. En cuanto al sustituyente metoxilo, se observó la señal correspondiente a $\nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{OCH}_3)$ del éter en 1024 cm^{-1} . Finalmente, el complejo **3g** presentó

las bandas correspondientes a la vibración simétrica y asimétrica del enlace $\text{N}=\text{O}$ del sustituyente $-\text{NO}_2$ a 1329 y 1525 cm^{-1} , respectivamente, como se puede observar en la *Tabla 17.*, donde se resumen los datos espectroscópicos obtenidos de IR de los complejos **3a-g**. En la *Figura 18.* se presenta el espectro de IR del complejo **3d** como ejemplo.

Tabla 17. Absorciones representativas (cm^{-1}) en el espectro de IR de los complejos sintetizados **3a-g**.

Compuesto	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g
$\nu(\text{COO})$	1711	1711	1714	1719	1712	1716	1710
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1649	1650	1650	1655	1650	1648	1648
$\nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{O})$	1297	1283	1284	1286	1280	1289	1296
$\nu(\text{C}-\text{R})_{\text{Arom.}}$	1024	-	-	-	1194	1116	1329 _s 1525 _{as}
$\nu(\text{Sn}-\text{O})$	530	529	530	532	530	528	533
$\nu(\text{Sn}-\text{N})$	449	449	444	447	451	450	449
$\nu(\text{Sn}-\text{C})$	509	511	512	512	510	510	499
$\nu(\text{Si}-\text{CH}_3)$	829	829	830	826	831	829	829



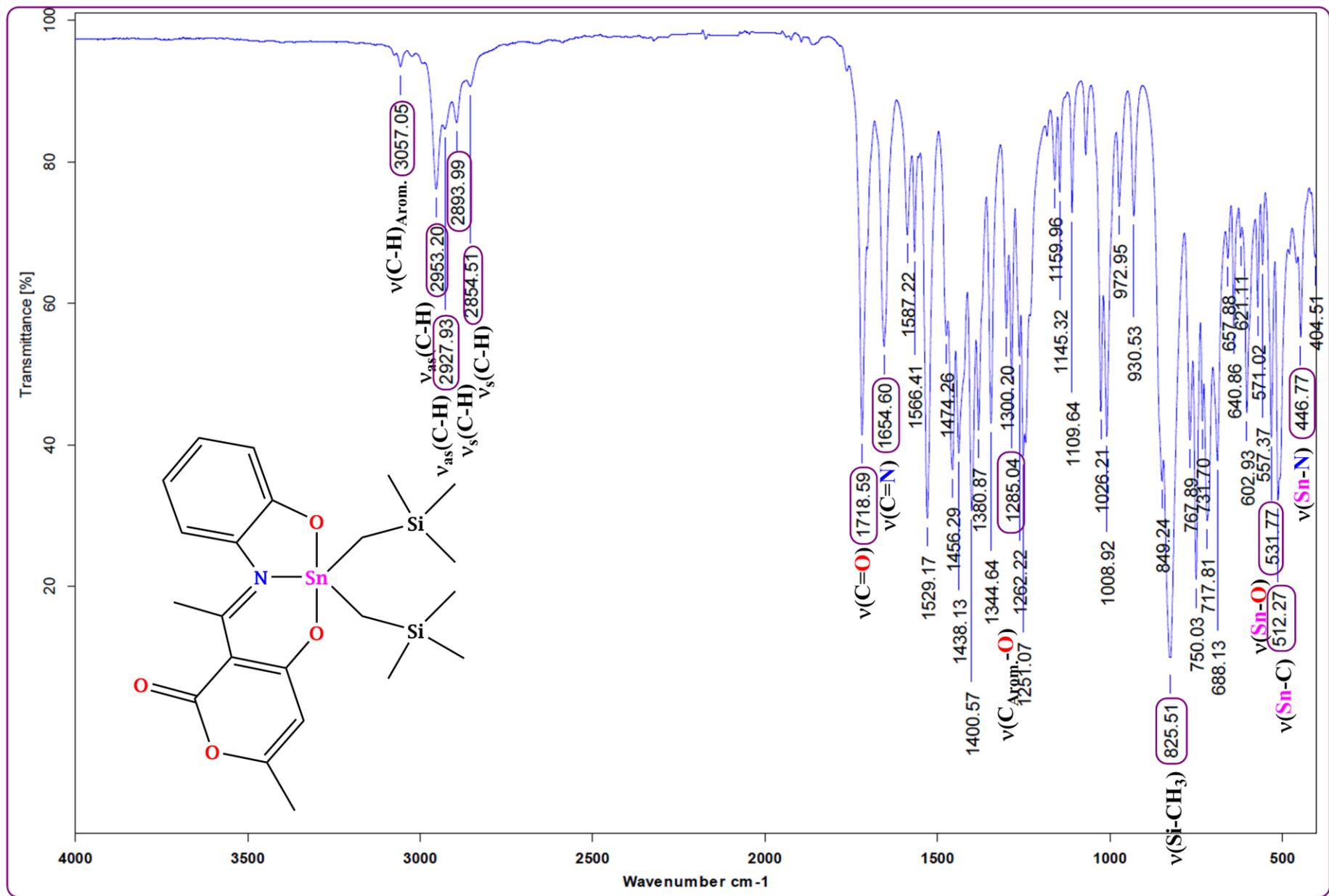


Figura 18. Espectro de IR del compuesto 3d.

6.3.4 Caracterización por Resonancia Magnética Nuclear de los complejos de diorganoestaño (IV)

La elucidación estructural para los complejos **3a-g** se realizó mediante el análisis de RMN de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn , empleando como disolvente CDCl_3 y usando como referencia interna tetrametilsilano (TMS). De igual forma, se emplearon experimentos bidimensionales, como, COSY, HMBC y HSQC, para realizar la asignación completa de las señales.

- **Caracterización por RMN de ^1H de los complejos de diorganoestaño (IV)**

En todos los casos se observaron las señales y multiplicidades esperadas, la región alifática de los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **3a-g**, se observaron cuatro señales, la primera de ellas corresponde a los hidrógenos (**H- β**) presentes en los metilos de los grupos de bis[(trimetilsilil)metilo] unidos al átomo de estaño. La siguiente señal en los espectros pertenece, de igual forma, a esa parte de la molécula, siendo ahora los hidrógenos (**H- α**) de los metilenos, para los complejos **3a-d** es un singulete y para los compuestos **3e-g** se observa un sistema de spin AB el cual se debe a que los sustituyentes electroattractores provocan una coordinación más fuerte, produciendo que se observe el acoplamiento entre los protones de los metilenos del grupo bis[(trimetilsilil)metilo]. La señal correspondiente al metilo (**H-1**) del residuo del ácido dehidroacético se observa en aproximadamente δ 2.22 ppm, para los complejos **3a** y **3c-f** como un singulete, mientras que para los compuestos **3b** y **3g** como un doblete. La última señal de la región alifática observada pertenece al hidrógeno (**H-8**) del metilo al grupo imínico, encontrándose la señal en un intervalo de δ 2.97-3.01 ppm para todos los compuestos.

En cuanto a los protones alifáticos de los sustituyentes, estos se observaron de la siguiente manera. Para el sustituyente *t*-Bu, se observó una señal simple a δ 1.29 ppm correspondiente a los hidrógenos (**H-16**) de los tres metilos del grupo orgánico. De igual forma, la señal observada para los hidrógenos (**H-15**) del sustituyente metilo fue un singulete a δ 2.26 ppm. Mientras que, el sustituyente metoxilo mostró un mayor desplazamiento de la señal simple a δ 3.74 ppm.

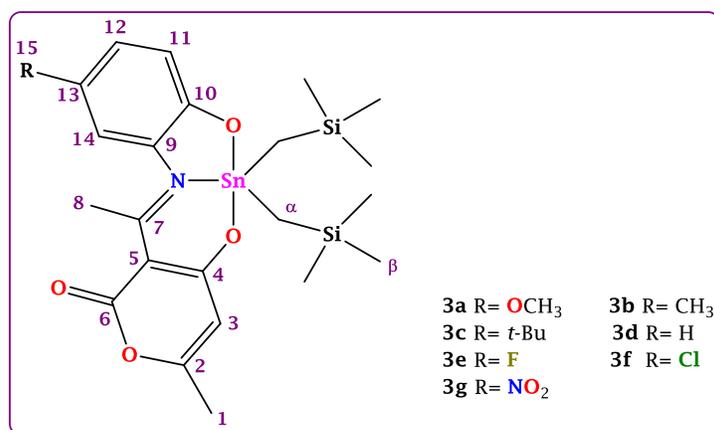
En la región aromática de los espectros, se observan generalmente cuatro señales, la primera un doblete que corresponde al hidrógeno (**H-3**) del residuo del ácido dehidroacético con un

intervalo de δ 5.71-5.74 ppm, para todos los complejos. Continuando con los protones del residuo del *o*-aminofenol correspondiente, se obtuvieron los siguientes resultados. Para **H-11** se observó la señal en δ 6.73 a 7.98 ppm, observándose la señal doble de dobles esperada para el complejo **3d (H)**; mientras que para los demás se presentó una señal doble. En cuanto al núcleo **H-12**, las señales se observaron para el complejo **3b (CH₃)** un doble de doble de dobles, para los compuestos **3d-e** un triple de dobles, para los complejos **3c** y **3f-g** un doble de dobles y para el compuesto **3a** un doblete. Estas señales se encontraron en un intervalo de δ 6.76-8.07 ppm, se determinó que en dicho núcleo (**H-12**) existe una correlación entre la desprotección que brinda el sustituyente, esto debido a que la señal se desplaza a mayores frecuencias al ir de un sustituyente electrodonador a uno electroattractor; asimismo, se puede observar en los compuestos con sustituyentes de halógenos una correlación indirectamente proporcional entre la electronegatividad y el desplazamiento químico. Mientras que para **H-14** aparece en la región de δ 6.60-7.01 ppm y para los complejos **3a** y **3d-e** es una señal doble de dobles, y para los demás compuestos (**3b-c** y **3f-g**) un doble. Finalmente, para **H-13** que se encuentra sólo presente en el compuesto **3d** presentó una señal triple de dobles a un desplazamiento de 6.66 ppm.

En la *Tabla 18*. se resumen los datos espectroscópicos obtenidos de la RMN de ¹H de los complejos **3a-g**. En la *Figura 19*. se presenta el espectro de RMN de ¹H del complejo **3f** como ejemplo de lo antes planteado.

Tabla 18. Desplazamientos químicos (ppm) en RMN de ^1H (CDCl_3) para los complejos **3a-g**.

Compuesto	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g
H-1	2.21 (s)	2.21 (s)	2.23 (s)	2.22 (s)	2.22 (s)	2.21 (s)	2.23 (s)
H-3	5.72 (d)	5.71 (d)	5.73 (d)	5.72 (d)	5.72 (d)	5.71 (d)	5.74 (d)
H-8	2.98 (s)	2.97 (s)	2.99 (s)	2.98 (s)	2.97 (s)	2.96 (s)	3.01 (s)
H-11	6.76 (d_a)	6.73 (d)	6.77 (d)	6.84 (dd)	6.75 (d)	6.75 (d)	7.98 (d)
H-12	6.76 (d_a)	6.93 (ddd)	7.16 (dd)	7.12 (td)	6.86 (td)	7.03 (dd)	8.07 (dd)
H-13	-	-	-	6.66 (td)	-	-	-
H-14	6.60 (dd)	6.83 (d)	7.01 (d)	7.01 (dd)	6.76 (dd)	6.99 (d)	6.81 (d)
H-15	3.74 (s)	2.26 (s)	-	-	-	-	-
H-16	-	-	1.29 (s)	-	-	-	-
H- α	0.34 (s)	0.33 (s)	0.35 (s)	0.35 (s)	0.34 (AB)	0.34 (AB)	0.38 (AB)
H- β	0.00 (s)	0.00 (s)	0.00 (s)	0.00 (s)	0.00 (s)	0.00 (s)	0.00 (s)



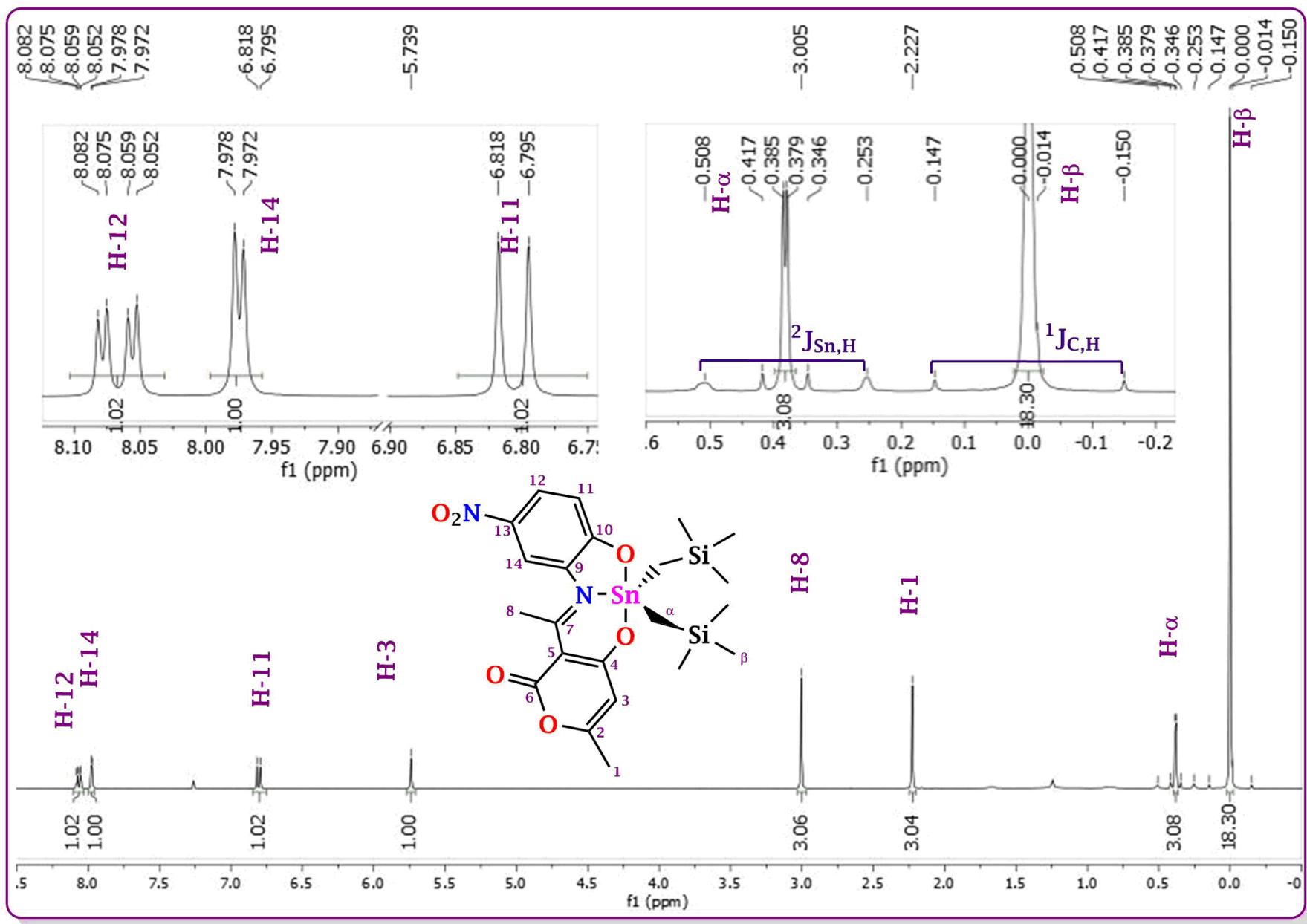


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) del compuesto **3g** a 400.13 MHz.

- **Caracterización por RMN de ^{13}C de los complejos de diorganoestaño (IV)**

Los espectros de RMN de ^{13}C de los compuestos **3a-g**, muestran cuatro señales en la región alifática, siendo la primera de ellas la correspondiente a los carbonos (**C- β**) presentes en los metilos de los grupos de bis[(trimetilsilil)metilo] unidos al átomo de estaño. Asimismo, la siguiente señal corresponde a la parte orgánica de la molécula, siendo ahora los carbonos (**C- α**) de los metilenos, los responsables de esta señal en un intervalo de δ 4.7-5.1 ppm. Continuando con la misma región, la siguiente señal en los espectros se muestra dentro de un intervalo de 18.8-18.9 ppm para la serie de compuestos, siendo ésta la correspondiente al carbono (**C-1**) del metilo en el residuo del ácido dehidroacético. La última señal de la región alifática de δ 24.1 a 23.7 ppm, pertenece al carbono (**C-8**) del metilo al grupo imínico.

En cuanto a los carbonos alifáticos de los sustituyentes, estos se observaron de la siguiente manera. El sustituyente metilo (**3b**) **C-15** presentó el menor desplazamiento químico en 19.7 ppm. Asimismo, para el sustituyente *t*-Bu (**3c**), en δ 33.0 ppm para el carbono cuaternario, y a los metilos del grupo orgánico (**C-16**) en 30.5 ppm. Mientras que, el sustituyente metoxilo mostró una señal para **C-15** en δ 55.1 ppm.

En la siguiente región del espectro, se observa la señal correspondiente al carbono (**C-5**) del residuo del ácido dehidroacético con un desplazamiento químico entre 99.6-100.1 ppm. La señal sucesiva que se presenta es, igualmente, de un carbono parte del residuo del ácido dehidroacético (**C-3**), en la región de 105.6 a 105.4 ppm.

A continuación, se analizará será el residuo del *o*-aminofenol correspondiente, empezando por el carbono (**C-14**) donde se puede observar la señal correspondiente a δ 108.4-114.8 ppm. El carbono (**C-12**) presenta un desplazamiento químico dentro de un intervalo de 113.6-124.5 ppm. El carbono **C-11** se observó en la serie de compuestos un intervalo de desplazamiento de 116.8-129.9 ppm. Prestando atención ahora al carbono de la posición número 4 en el anillo bencénico (**C-13**), el cual tuvo lugar diversas sustituciones, se puede observar que mostró una señal con desplazamientos químicos bastante variados dependiendo del sustituyente en cuestión, en un intervalo de desplazamientos químicos de 152.2 ppm (**3e**) a 117.4 ppm para (**3d**), a mayor frecuencia el sustituyente más electronegativo en la serie de complejos, siguiéndole los sustituyentes metoxilo (**3a**) y nitro (**3g**) con 148.8 y 135.88 ppm,

respectivamente. Terminando con los carbonos del anillo aromático, el **C-9** presentó un intervalo de δ 130.1-137.8 ppm para los complejos. Mientras que, para el último carbono de esta región (**C-10**), la señal se encuentra en un intervalo de 151.7-164.2 ppm. En cuanto al carbono imínico (**C-7**), éste presentó su señal en δ 176.8-179.6 ppm.

Finalmente, los carbonos de base de oxígeno, el **C-4** presenta su señal en un intervalo de δ 162.6-161.7 ppm. Para los últimos dos carbonos, **C-2** y **C-6** presentaron un desplazamiento en un rango de δ 163.2-164.7 ppm y 180.3-181.1 ppm, respectivamente.

Además, cabe resaltar que se observaron en todos los casos las señales satélite debidas al acoplamiento con el estaño lo que nos permitió medir los valores de las constantes de acoplamiento $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ para todos los complejos, estos valores son importantes ya que permiten conocer el ángulo C-Sn-C en disolución mediante la ecuación de Lockard-Manders.⁴

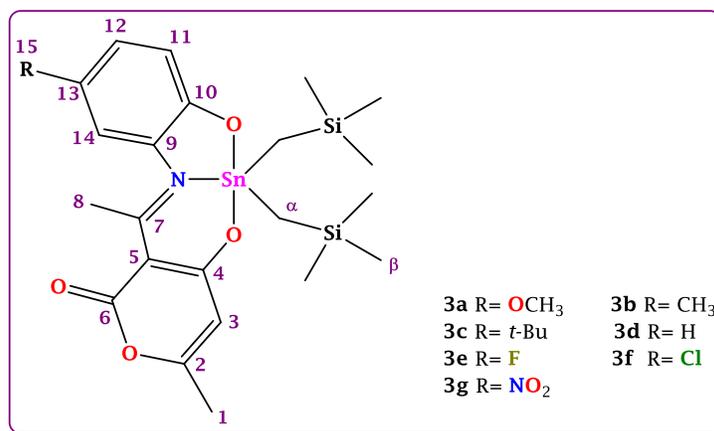
$$| ^1J(^{119}\text{Sn} - ^{13}\text{C}) | = (9.99 \pm 0.73)\theta - (746 \pm 100) \quad (r = 0.989, n = 9)$$

Se determinó que dicho ángulo está en el intervalo de 122.8° a 123.8° decrece de la siguiente forma: $3c > 3d > 3b > 3a = 3e > 3f > 3g$, pudiéndose observar una tendencia inversamente proporcional entre el ángulo en solución y el carácter electroatractor de los sustituyentes, a partir del complejo con el mayor ángulo que tiene como sustituyente el *t*-Bu hasta el que presenta el menor ángulo con el sustituyente nitro. Como bien se sabe, las principales geometrías posibles de un complejo metálico con número de coordinación cinco, como en este caso, son pirámide base cuadrada y bipirámide trigonal. Los resultados obtenidos de los ángulos de C-Sn-C nos permite asociar una posible geometría en solución a los complejos, debido a que en promedio el ángulo C-Sn-C fue de 123.46° la única estructura posible que cumple con esta característica es la bipirámide trigonal, donde los sustituyentes bis[(trimetilsilil)metilo] se encuentran en posición ecuatorial, así como el nitrógeno imínico proveniente del ligante y las posiciones axiales estarían ocupados por los dos átomos de oxígeno lo cual estaría de acuerdo con la regla de Bent, la cual menciona que los sustituyentes electronegativos tienden a ocupar los orbitales híbridos de mayor carácter *p*, es decir, tienden a ocupar las posiciones axiales en la molécula.

En la *Tabla 19*. se resumen los datos espectroscópicos obtenidos de la RMN de ^{13}C de los complejos **3a-g**. En la *Figura 20*. se presenta el espectro de RMN de ^{13}C del complejo **3f** como ejemplo de lo antes planteado.

Tabla 19. Desplazamientos químicos (ppm) en RMN de ^{13}C (CDCl_3) para los complejos sintetizados (**3a-g**).

Compuesto	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g
C-1	18.8	18.8	18.8	18.8	18.8	18.8	18.9
C-2	163.3	163.2	163.2	163.4	163.7	163.8	164.7
C-3	105.5	105.5	105.6	105.6	105.5	105.5	105.4
C-4	162.3	162.6	162.4	162.3	162.1	162.0	161.7
C-5	99.7	99.6	99.8	99.7	99.7	99.8	100.1
C-6	180.5	180.3	180.3	180.5	180.7	180.7	181.1
C-7	177.1	176.9	176.8	177.2	177.8	178.0	179.6
C-8	24.0	24.0	24.1	23.8	23.8	23.8	23.7
C-9	130.3	130.2	137.8	130.6	130.2	131.2	130.1
C-10	151.7	155.1	155.1	157.6	153.7	156.2	164.2
C-11	117.1	128.3	129.9	127.6	117.1	127.2	116.8
C-12	113.6	123.9	124.5	122.6	114.0	122.0	123.8
C-13	148.8	122.7	119.7	117.4	152.2	119.0	135.8
C-14	108.4	116.9	116.4	114.8	109.1	118.1	118.8
C-15	55.1	19.7	33.0	-	-	-	-
C-16	-	-	30.5	-	-	-	-
C- α	4.8	4.7	4.8	4.7	4.8	4.8	5.1
C- β	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
$^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$	488.4	489.1	491.3	490.4	488.0	485.6	481.4
Θ (C-Sn-C)	123.5	123.6	123.8	123.7	123.5	123.3	122.8



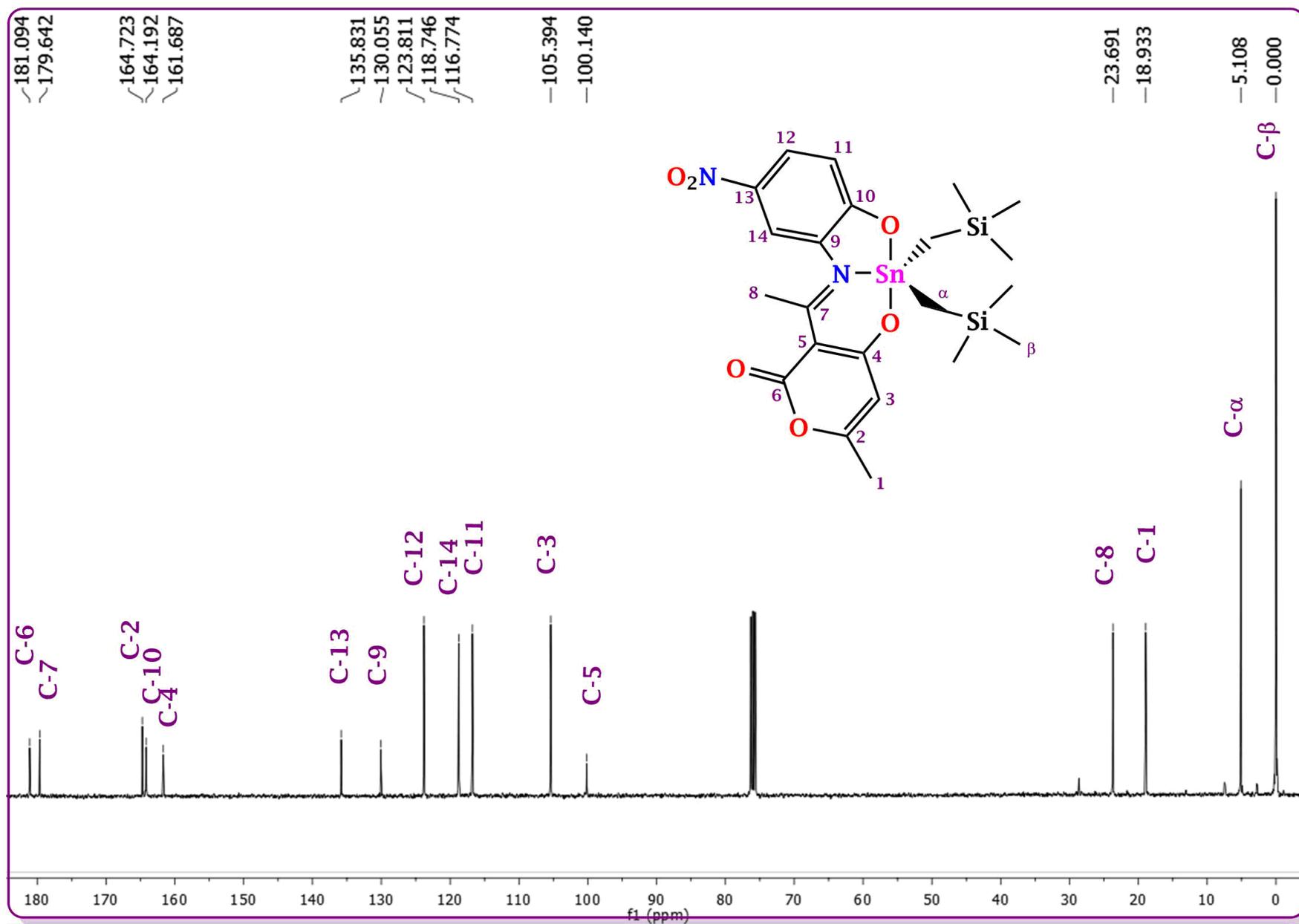


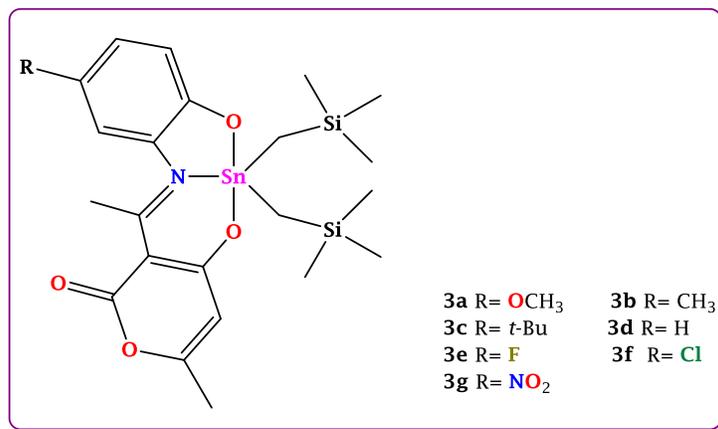
Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) del compuesto **3g** a 100.62 MHz.

- **Caracterización por RMN de ^{119}Sn de los complejos de diorganoestaño (IV)**

En los espectros de RMN de ^{119}Sn , se observó la presencia de una sola señal en el intervalo comprendido entre -126 y -133 ppm en el disolvente no coordinante CDCl_3 . De acuerdo con lo descrito en la literatura, los desplazamientos químicos en los espectros de RMN de ^{119}Sn definen las distintas regiones de los diferentes números de coordinación del átomo de estaño⁴; las señales observadas de los complejos **3a-g** se encuentran entre -90 y -190 ppm, correspondiente a especies pentacoordinadas en disolución. En la *Tabla 20*, se muestran los desplazamientos químicos para los complejos propuestos, mientras que en la *Figura 21*, se presenta como ejemplo de ello el espectro del complejo **3f**.

Tabla 20. Desplazamientos químicos (ppm) en RMN de ^{119}Sn (CDCl_3) para los complejos **3a-g**.

Compuesto	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g
CDCl_3	-128	-132	-132	-133	-126	-128	-127



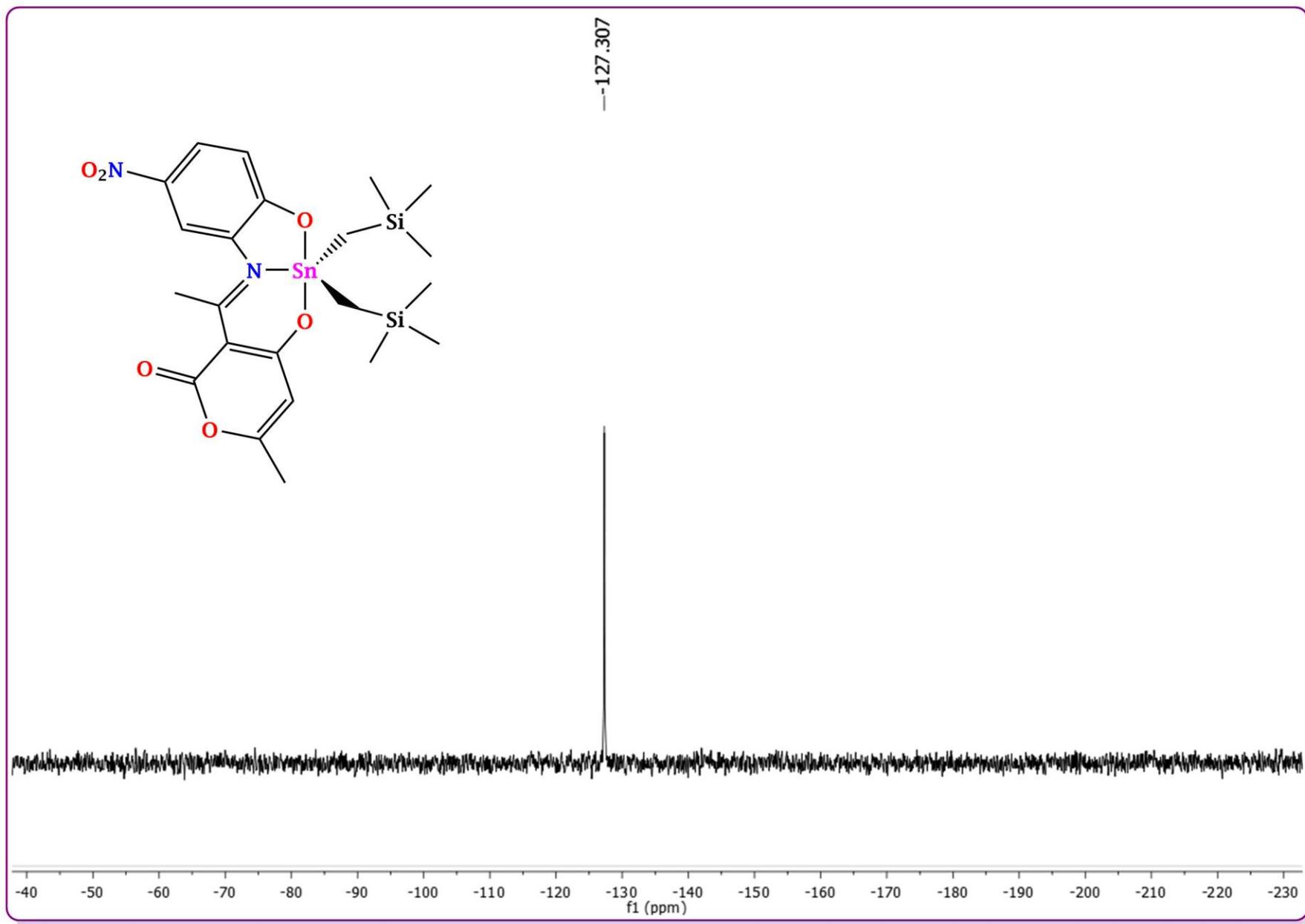


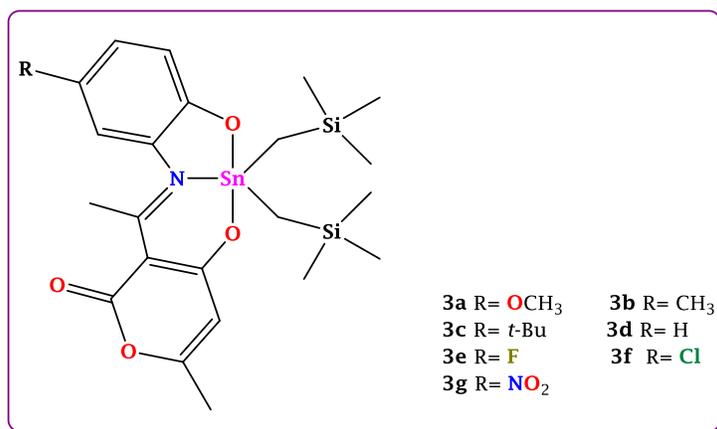
Figura 21. Espectro de RMN de ^{119}Sn (CDCl_3) del compuesto **3g** a 149.18 MHz.

6.3.5 Espectrometría de masas (DART) de los complejos de diorganoestaño (IV)

En todos los espectros de los ligantes **3a-g**, se pudo observar el ion molecular $[M^{+1}]$ con la distribución isotópica esperada con un intervalo de abundancia relativa de 20 a 100%. En la *Figura 22*, se adjunta el espectro de masas del compuesto **3f** como ejemplo. Además, en la *Tabla 21*, se resume la información obtenida tras el análisis de los espectros de masas de los complejos.

Tabla 21. Datos de los espectros de masas de los complejos sintetizados (**3a-g**).

Compuesto	$[M^{+1}]$ (%)
3a	582 (54)
3b	566 (100)
3c	608 (20)
3d	552 (100)
3e	570 (75)
3f	586 (100)
3g	597 (100)



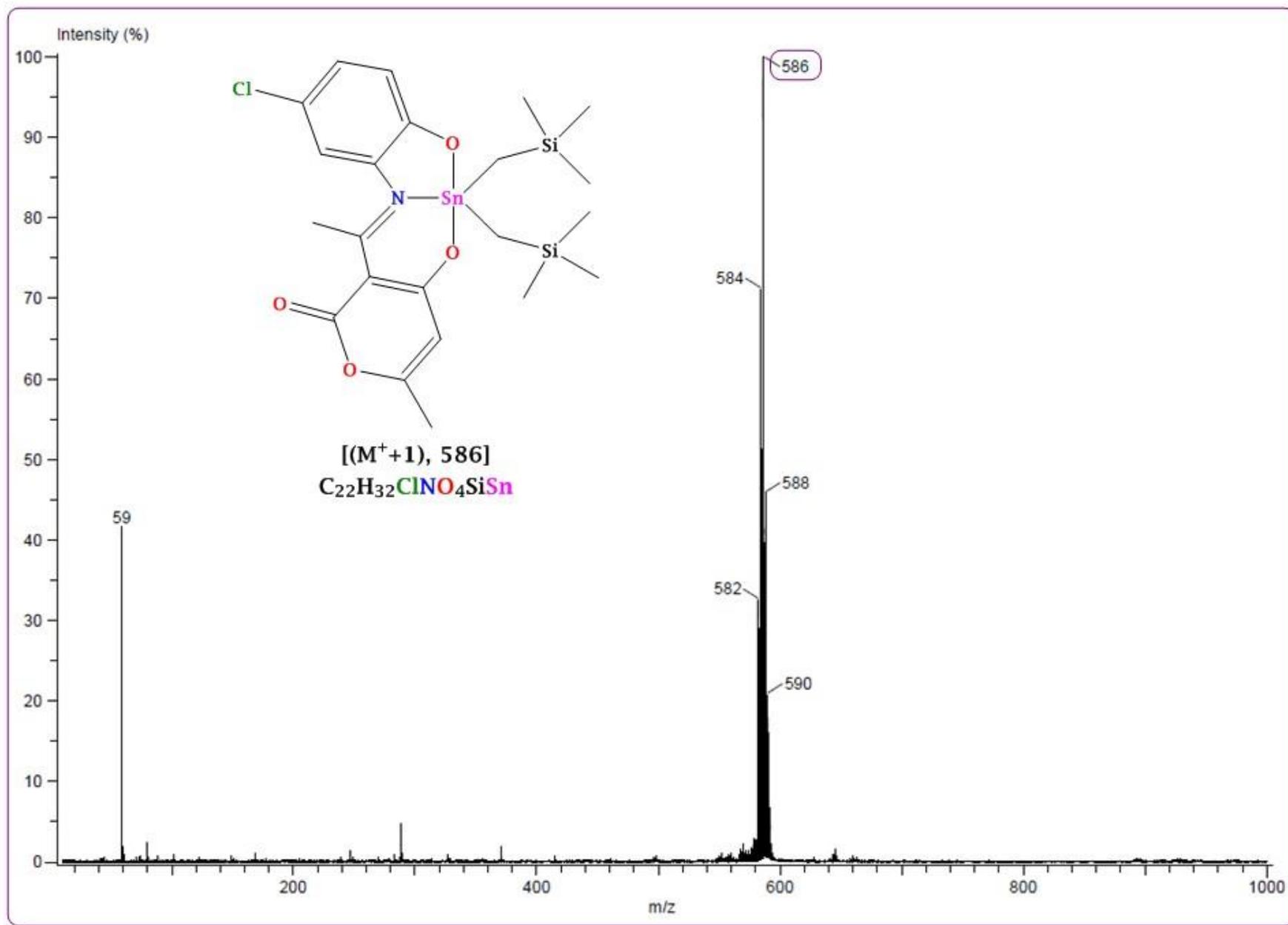


Figura 22. Espectro de masas (DART) del compuesto 3f.

7. ACTIVIDAD CITOTÓXICA

Se evaluó la actividad citotóxica mediante el bioensayo de la sulforrodamina B (**Anexo 1**) de los complejos a una concentración de 0.1 μM frente a las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos); así como en líneas celulares no cancerosas MC-10-2A (epitelio mamario) y COS-7 (riñón de mono). En la *Tabla 22*, se muestran los porcentajes de inhibición de los compuestos **3a**, **3c-g**, para cada una de las líneas celulares probadas. Cabe resaltar que el complejo **3b** no se le pudo evaluar la actividad citotóxica por cuestión de tiempo a causa de la pandemia y dado que no se tenía puro al momento de realizar la prueba.

Como es de notar en los resultados obtenidos, la mayoría de los complejos presentaron respuesta citotóxica, en términos generales, presentan una mayor actividad antiproliferativa para la línea celular cancerosa MCF-7 que para la MDA-MB-231, lo cual podría indicar cierta selectividad hacia la línea celular cancerosa dependiente de estrógenos (MCF-7). Además, se observó que en todos los casos son menos citotóxicos hacia las líneas celulares sanas MC-10-2A y COS-7, siendo no citotóxicos los compuestos **3a** (OCH_3), **3e** (F) y **3f** (Cl) para COS-7 y **3c** (*t*-Bu) para MC-10-2A.

Tanto en la línea celular cancerosa de mama dependiente de estrógenos (MCF-7) como en la línea celular cancerosa de mama no dependiente de estrógenos (MDA-MB-231) se observó la disminución de la potencia conforme aumenta el carácter electroatractor del sustituyente en los complejos, siendo los complejos de menor potencia **3g** (NO_2) y **3e** (F). Asimismo, se puede observar que el reemplazo bioisostérico H por F no favorece la respuesta en la línea celular dependiente de estrógenos (MCF-7), mientras que ocurre lo contrario para la línea celular no dependiente de estrógenos (MDA-MB-231); de igual forma, el reemplazo isostérico F por Cl es favorable para ambas líneas celulares siendo evidente el aumento en la actividad antiproliferativa para la línea celular MDA-MB-231 y en este caso es el compuesto con la mayor actividad de la serie. Por otro lado, se pudo observar que el impedimento estérico influye de forma negativa en la potencia que presenta el complejo **3c**, con sustituyente *t*-Bu, siendo no citotóxico para la línea celular MCF-7; esto puede ser debido a que, esta característica les provee de un carácter más lipofílico, modificando el balance hidrofílico-lipofílico necesario para presentar una actividad biológica favorable.

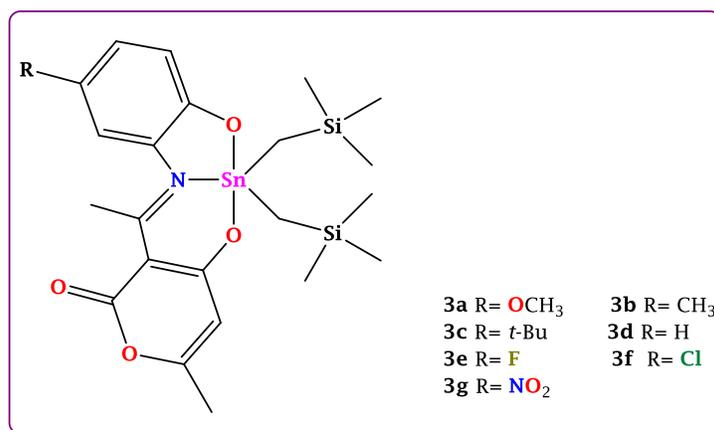
El análisis de los resultados obtenidos de las líneas celulares sanas (MC-10-2A y COS-7), indican que el aumento del carácter electroatractor del sustituyente es desfavorable para ambas líneas celulares ya que la toxicidad aumenta, específicamente con el sustituyente $-\text{NO}_2$, lo que nos indica que el complejo **3g** ocasiona un daño en ambas líneas celulares, de acuerdo a la literatura el grupo nitro puede sufrir reducciones enzimáticas, lo que provoca la formación de radicales.⁶⁸ Mientras que para los sustituyentes ($-\text{Cl}$ y $-\text{F}$) que también presentan carácter electroatractor ocurre lo contrario. Esto mismo nos permite observar que el reemplazo bioisostérico H por F es favorable para ambas líneas celulares. En cuanto al impedimento estérico se puede observar en la línea celular MC-10-2A, el sustituyente más voluminoso ($-t\text{-Bu}$) incrementa la citotoxicidad en tanto que para la línea celular COS-7 este compuesto no es citotóxico.

En términos generales se observó que para la línea celular humana de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) el complejo que presentó una mayor actividad citotóxica fue el **3a** (OCH_3), seguido de **3f** (Cl), **3d** (H) y **3e** (F). Mientras que para la línea celular de cáncer MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos) el complejo que presentó mayor toxicidad de forma significativa fue el **3f** (Cl). Con base en estos resultados podemos observar que el complejo **3f** (Cl) es el más citotóxico para la serie de compuestos evaluados, esto es debido a que no es citotóxico en MCF-10-2A y su toxicidad es menor en COS-7 que en las líneas celulares de cáncer en cuanto a la inhibición que presenta en las líneas celulares cancerosas y las sanas. Mientras que el complejo más tóxico es **3g** (NO_2) ya que presenta un porcentaje de inhibición bajo para las líneas celulares cancerosas y es el compuesto más citotóxico en las líneas celulares sanas. Finalmente, no se observa ninguna correlación entre el ángulo C-Sn-C en solución y la actividad citotóxica de los complejos.

Tabla 22. Resultados de las pruebas biológicas de los complejos (**3a, c-g**).

Compuesto	Porcentaje de inhibición*			
	MCF-7	MDA-MB-231	MCF-10-2A	COS-7
3a	57.2±6.0	24.5±3.3	NC	35.7±4.9
3b	ND	ND	ND	ND
3c	NC	15.0±2.8	56.8±1.8	NC
3d	49.9±5.2	2.6±0.5	42.5±4.2	31.0±4.6
3e	42.4±3.4	6.8±1.8	NC	27.1±4.5
3f	55.2±4.2	45.58±6.9	NC	33.2±5.5
3g	34.6±4.1	5.6±3.2	87.9±6.0	93.1±3.1

*Los datos se expresan como el promedio de tres réplicas ± el error estándar. (ND= no determinado, NC= no citotóxico)



8. CONCLUSIONES

Conclusión General

Se sintetizaron y caracterizaron los complejos de organoestaño (IV) derivados de ácido dehidroacético y *o*-aminofenoles sustituidos por grupos electrodonadores y electroattractores vía reacción multicomponentes de forma exitosa. Se corroboró la coordinación del ligante al átomo de estaño fue por medio de los átomos donadores de pares electrónicos (O, N, O) formando complejos con número de coordinación cinco debido a los resultados obtenidos de las diversas técnicas espectroscópicas (IR, RMN de ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn); asimismo, los valores de las constantes de acoplamiento $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ indicaron que la geometría alrededor del átomo de estaño corresponde a una bipirámide triangular de los complejos en solución. De igual forma, se determinó que la influencia del carácter electrónico del sustituyente presente en el anillo bencénico es muy importante en cuanto a la actividad citotóxica que presentan los complejos, siendo para los compuestos con sustituyente -F, -Cl y -OCH₃, los más citotóxicos en orden de actividad. Se determinó que las estrategias de reemplazo bioisostérico de los sustituyentes H-F e isostérico F-Cl, fueron favorables, siendo ésta última estrategia para la optimización de los complejos propuestos.

Conclusiones Particulares

- i. Se estableció una metodología eficiente para la síntesis de los ligantes tipo base de Schiff, así como de sus respectivos complejos, caracterizados mediante diversas técnicas espectroscópicas (IR, RMN de ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , y espectrometría de masas).
- ii. Se sintetizó el óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV) de forma exitosa, con modificaciones menores al procedimiento descrito en la literatura
- iii. Se llevó a cabo de forma exitosa la síntesis de los complejos de estaño mediante una estrategia multicomponente, con la correcta formación *in situ* del ligante tipo base de Schiff correspondiente, así como la coordinación de dicho ligante tridentado al átomo de estaño y su naturaleza de no electrolito, confirmándose esto mediante las técnicas de caracterización ya mencionadas.
- i. Se determinó que los grupos electroattractores disminuyen la potencia de los complejos en las líneas celulares cancerosas MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-

MB-231 (mama no dependiente de estrógenos); asimismo, el impedimento estérico que atribuye el sustituyente *t*-Bu mostró un aumento en la potencia del complejo, específicamente, en la línea celular MDA-MB-231. De igual forma, se analizó que el reemplazo bioisostérico de H por F es favorable específicamente para las líneas celulares de MDA-MB-231, MCF-10-2a (no cancerosa) y COS-7 (no cancerosa). Asimismo, se determinó que el reemplazo isostérico F por Cl es favorable para las líneas celulares cancerosas MCF-7 y MDA-MB-231.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS

Debido a la situación pandémica, no se logró obtener todos los resultados originalmente planeados para este trabajo, por lo que las perspectivas a futuro comprenden obtener cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos-X de para poder comparar su comportamiento en disolución y en estado sólido. De igual forma, determinar las CI_{50} para todos los compuestos incluyendo los ligantes para así poder establecer si se observa un efecto sinérgico entre el ligante y los complejos de estaño en la respuesta citotóxica. Finalmente, evaluar la posible interacción con el ADN para determinar el mecanismo de acción de los complejos en la actividad biológica.

10. PARTE EXPERIMENTAL

10.1 Métodos y materiales

Síntesis

Todos los reactivos empleados durante el proyecto son productos comerciales de Aldrich Chemical Company®. Los disolventes utilizados fueron de grado analítico y se destilaron previamente a su uso.

Mediciones físicas

Los puntos de fusión determinados para cada compuesto se obtuvieron con un aparato Fischer-Johns MEL-TEMP II. Para las mediciones de conductividad molar se utilizó un conductímetro Hanna HI9033 utilizando como disolvente metanol anhidro, para todos los compuestos la determinación se llevó a cabo a una concentración de 1×10^{-3} M a temperatura ambiente, reportando los resultados en $\mu\text{S cm}^{-1}$.

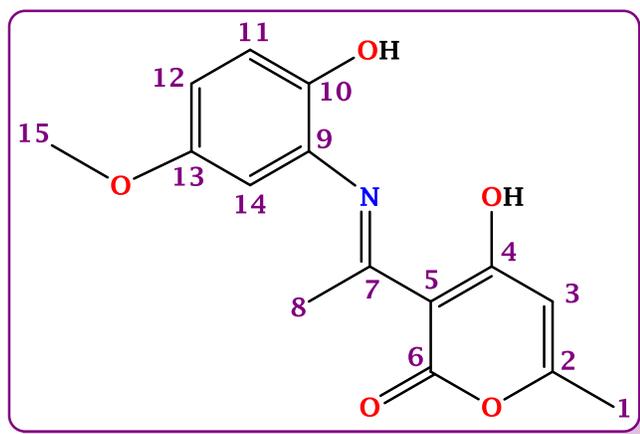
Por su parte, los espectros de IR se obtuvieron con un equipo BRUKER TENSOR 27 empleando la técnica de la pastilla (KBr) y expresando las absorciones en cm^{-1} . Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn se realizaron en los espectrómetros BRUKER AVANCE de 300 MHz y BRUKER AVANCE III de 400 MHz empleando CDCl_3 o DMSO-d_6 como disolventes, usando como referencia interna el tetrametilsilano (TMS); los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). Para los datos reportados de los espectros de RMN ^1H las señales están reportadas de la siguiente forma: señal simple (s), doble (d), doble ancha (d_a), triple (t), doble de dobles (dd), doble de doble de doble (ddd) y triple de dobles (td).

Los espectros de masas se obtuvieron en un equipo JEOL-JMS-T100LC empleando la técnica de ionización de Análisis Directo en Tiempo Real (DART⁺) utilizando como matriz polietilenglicol. Los resultados reportados se expresan en unidades masa-carga $[m/z]^+$ y los valores entre paréntesis indican la intensidad relativa del pico base.

10.2 Procedimiento general para la síntesis de los ligantes derivados del ácido dehidroacético y *o*-aminofenoles sustituidos

Se realizó la síntesis de siete ligantes tipo base de Schiff derivados de ácido dehidroacético haciendo reaccionar el correspondiente *o*-aminofenol sustituido en la quinta posición con una relación estequiométrica 1:1. Se utilizó etanol como disolvente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación constante con una trampa Dien-Stark, monitoreando el progreso de la reacción mediante cromatografía en capa fina. Una vez concluida la reacción, se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose sólidos amorfos coloridos. Dicho procedimiento se encuentra descrito en la literatura para el compuesto **1d** y los derivados de *o*-aminofenoles con los sustituyentes CH₃, Cl y NO₂ en la quinta posición.⁶⁴

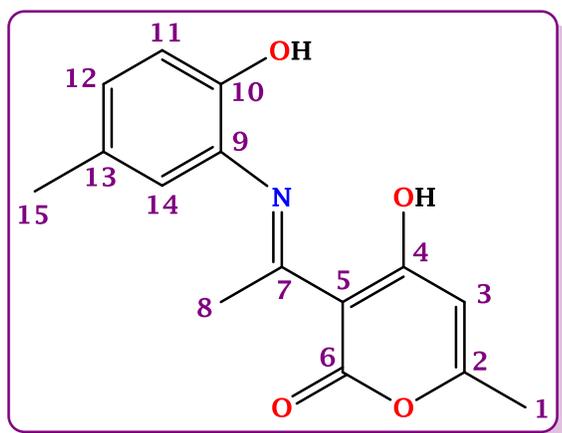
Compuesto 1a



El compuesto **1a** se sintetizó utilizando 0.30 g (1.78 mmol) de ácido dehidroacético y 0.25 g (1.78 mmol) de 2-amino-4-metoxifenol durante 12 horas de reflujo. Se obtuvo un sólido café anaranjado amorfo (0.36 g, 70%) que funde a 200-202°C; conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $4.9 \mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); IR (cm^{-1}): 1040 $\nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{OCH}_3)$, 1155 $\nu(\text{C}-\text{O})_{\text{Fenol}}$, 1276 $\nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{O})$, 1547 $\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{pirona}}$, 1651 $\nu(\text{C}=\text{N})$,

1709 $\nu(\text{COO})$, 3079 $\nu(\text{O}-\text{H})$; RMN de ¹H (300.52 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.13 (3H, s, H-1), 2.48 (3H, s, H-8), 3.70 (3H, s, H-15), 5.82 (1H, d, $J=0.60$ Hz, H-3), 6.84 (1H, dd, $J=3.00$ Hz, $J=8.71$ Hz, H-12), 6.90 (1H, d, $J=2.71$ Hz, H-14), 6.94 (1H, d, $J=9.02$ Hz, H-11), 9.75 (1H, s, H-10), 15.38 (1H, s, H-4); RMN de ¹³C (75.57 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 19.7 (C-1), 20.4 (C-8), 56.9 (C-15), 97.0 (C-5), 107.1 (C-3), 112.4 (C-14), 115.5 (C-12), 117.5 (C-11), 123.9 (C-9), 145.6 (C-13), 152.5 (C-10), 162.9 (C-4), 163.6 (C-2), 175.9 (C-7), 184.3 (C-6); EM: (DART) [m/z] (%): [M^{+1} , 290] (100); EM-AR (DART) [m/z]: (Calculada para C₁₅H₁₅NO₅), observada: 290.10.

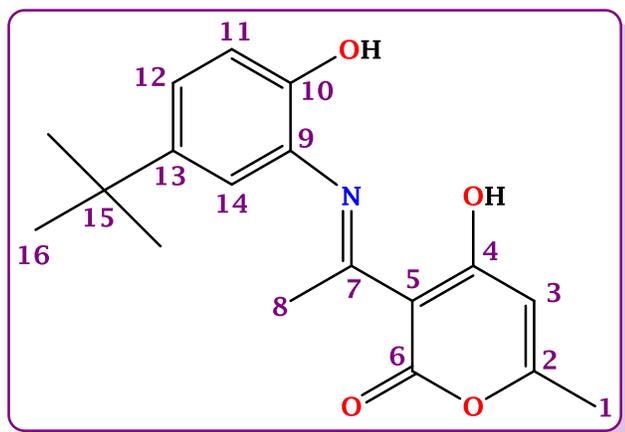
Compuesto 1b



El compuesto **1b** se sintetizó utilizando 0.50 g (2.97 mmol) de ácido dehidroacético y 0.37 g (2.97 mmol) de 2-amino-4-metilfenol; durante 12 horas de reflujo. Se obtuvo un sólido gris amorfo (0.37 g, 46%) que funde a 220-222°C; conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $23.6 \mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); IR (cm^{-1}): $1155 \nu(\text{C-O})_{\text{Fenol}}$, $1296 \nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{O})$, $1570 \nu(\text{C=C})_{\text{pirona}}$, $1652 \nu(\text{C=N})$, $1711 \nu(\text{COO})$, $3063 \nu(\text{O-H})$; RMN de ^1H (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.12 (3H, s, H-1),

2.23 (3H, s, H-15), 2.46 (3H, s, H-8), 5.81 (1H, d, $J=0.80$ Hz, H-3), 6.91 (1H, d, $J=7.81$ Hz, H-11), 7.02 (1H, dd, $J=2.10$ Hz, $J=7.81$ Hz, H-12), 7.06 (1H, s, H-14), 10.01 (1H, s, H-10), 15.31 (1H, s, H-4); RMN de ^{13}C (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 19.7 (C-1), 20.4 (C-8), 20.4 (C-15), 96.9 (C-5), 107.2 (C-3), 116.8 (C-11), 123.4 (C-9), 127.3 (C-14), 128.8 (C-13), 130.2 (C-12), 149.6 (C-10), 163.0 (C-4), 163.5 (C-2), 175.7 (C-7), 184.4 (C-6); EM: (DART) [m/z] (%): [M^{+1} , 274] (100); EM-AR (DART) [m/z]: (Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$), observada: 274.11.

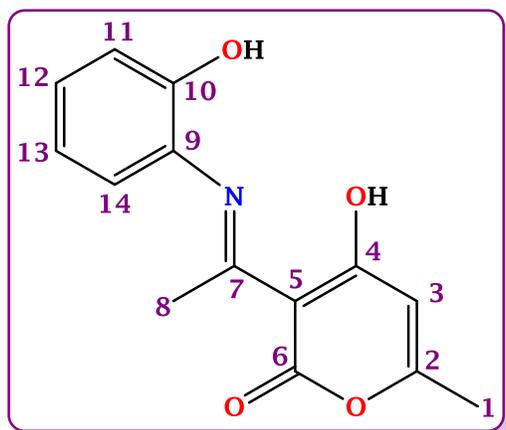
Compuesto 1c



El compuesto **1c** se sintetizó utilizando 0.50 g (2.97 mmol) de ácido dehidroacético y 0.49 g (2.97 mmol) de 2-amino-4-*tert*-butilfenol durante 12 horas de reflujo. Se obtuvo un sólido amarillo amorfo (0.66 g, 71%) que funde a 175-177°C; conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 9.2 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); IR (cm^{-1}): 1161 $\nu(\text{C-O})_{\text{Fenol}}$, 1292 $\nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{O})$, 1563 $\nu(\text{C}=\text{C})_{\text{pirona}}$, 1653 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1704 $\nu(\text{COO})$, 3100 $\nu(\text{O-H})$; RMN de ^1H

(400.13 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.24 (9H, s, H-16), 2.12 (3H, s, H-1), 2.47 (3H, s, H-8), 5.81 (1H, s, H-3), 6.94 (1H, d, $J=8.40$ Hz, H-11), 7.23 (1H, s, H-14), 7.24 (1H, dd, $J=2.40$ Hz, $J=8.40$ Hz, H-12), 10.05 (1H, s, H-10), 15.37 (1H, s, H-4); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 19.7 (C-1), 20.4 (C-8), 31.6 (C-16), 34.3 (C-15), 96.9 (C-5), 107.2 (C-3), 116.4 (C-11), 123.0 (C-9), 124.0 (C-14), 126.4 (C-12), 142.5 (C-13), 149.5 (C-10), 163.0 (C-4), 163.5 (C-2), 175.8 (C-7), 184.4 (C-6); EM: (DART) [m/z] (%): [M^{+1} , 316] (100); EM-AR (DART) [m/z]: (Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$), observada: 316.15.

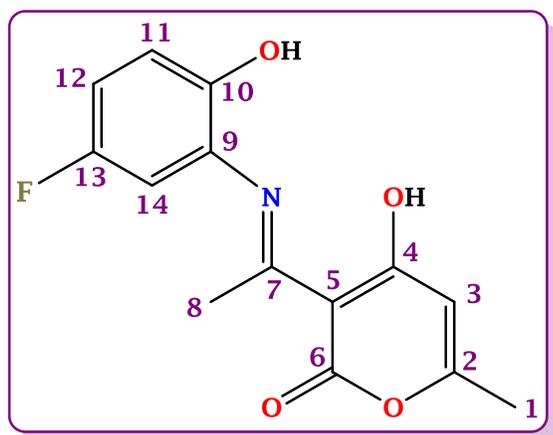
Compuesto 1d



El compuesto **1d** se sintetizó utilizando 0.50 g (2.97 mmol) de ácido dehidroacético, 0.32 g (2.97 mmol) de *o*-aminofenol. Se obtuvo un sólido amarillo-blanco amorfo (0.60 g, 78%) que funde a 184-185°C; conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 3.2 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); IR (cm^{-1}): 1165 $\nu(\text{C-O})_{\text{Fenol}}$, 1296 $\nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{O})$, 1561 $\nu(\text{C=C})_{\text{pirona}}$, 1648 $\nu(\text{C=N})$, 1710 $\nu(\text{COO})$, 3060 $\nu(\text{O-H})$; RMN de ^1H (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.13 (3H, s, H-1), 2.47 (3H, s, H-8), 5.81 (1H, d, $J=0.90$ Hz, H-3),

6.90 (1H, td, $J=1.26$ Hz, $J=7.60$ Hz, H-12), 7.03 (1H, dd, $J=1.11$ Hz, $J=8.14$ Hz, H-11), 7.24 (1H, dd, $J=1.80$ Hz, $J=2.22$ Hz, H-14), 7.26 (1H, dd, $J=1.47$ Hz, $J=3.70$ Hz, H-13), 10.28 (1H, s, H-10), 15.40 (1H, s, H-4); RMN de ^{13}C (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 19.7 (C-1), 20.3 (C-8), 97.0 (C-5), 107.0 (C-3), 116.9 (C-11), 119.8 (C-12), 123.8 (C-9), 127.2 (C-13), 129.77 (C-14), 151.9 (C-10), 162.8 (C-4), 163.6 (C-2), 175.7 (C-7), 184.3 (C-6); EM: (DART) [m/z] (%): [M^{+1} , 260] (100); EM-AR (DART) [m/z]: (Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4$), observada: 260.09.

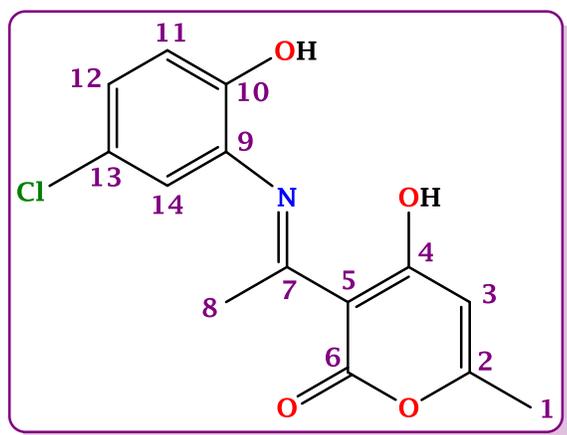
Compuesto 1e



El compuesto **1e** se sintetizó utilizando 0.50 g (2.97 mmol) de ácido dehidroacético y 0.23 g (2.97 mmol) de 2-amino-4-fluorofenol; durante 12 horas de reflujo. Se obtuvo un sólido blanco-beige amorfo (0.73 g, 89%) que funde a 218-219°C; conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $9.7 \mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); IR (cm^{-1}): 1164 $\nu(\text{C-O})_{\text{Fenol}}$, 1263 $\nu(\text{C-F})_{\text{Arom.}}$, 1306 $\nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{O})$, 1558 $\nu(\text{C=C})_{\text{pirona}}$, 1649 $\nu(\text{C=N})$, 1723 $\nu(\text{COO})$, 3075 $\nu(\text{O-H})$; RMN de ^1H (300.52 MHz,

DMSO- d_6) δ (ppm): 2.13 (3H, d, $J=0.60$ Hz, H-1), 2.50 (3H, s, H-8), 5.82 (1H, d, $J=0.90$ Hz, H-3), 7.01 (1H, d, $J=9.02$ Hz, H-11), 7.10 (1H, td, $J=3.00$ Hz, $J=8.71$ Hz, H-12), 7.28 (1H, dd, $J=3.00$ Hz, $J=9.01$ Hz, H-14), 10.26 (1H, s, H-10), 15.48 (1H, s, H-4); RMN de ^{13}C (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 19.7 (C-1), 20.4 (C-8), 97.2 (C-5), 107.1 (C-3), 114.2 (d, $J=25.32$ Hz, C-14), 116.1 (d, $J=22.67$ Hz, C-12), 117.5 (d, $J=8.84$ Hz, C-11), 124.2 (d, $J=10.35$ Hz, C-9), 148.4 (d, $J=2.19$ Hz, C-10), 156.1 (d, $J=235.93$, C-13), 162.8 (C-4), 163.8 (C-2), 176.0 (C-7), 184.5 (C-6); EM: (DART) [m/z] (%): [M^++1 , 278] (100); EM-AR (DART) [m/z]: (Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{FNO}_4$), observada: 278.09.

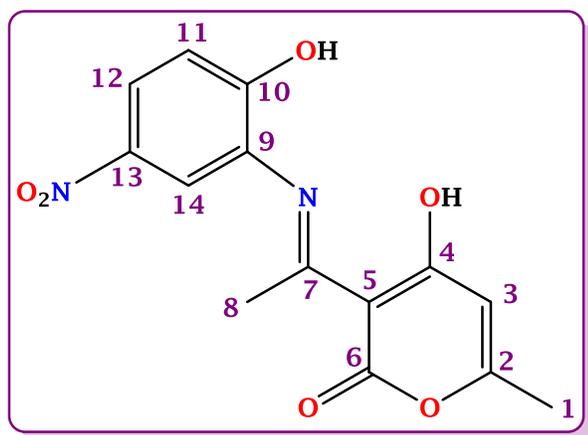
Compuesto 1f



El compuesto **1f** se sintetizó utilizando 0.50 g (2.97 mmol) de ácido dehidroacético y 0.43 g (2.97 mmol) de 2-amino-4-clorofenol; durante 12 horas de reflujo. Se obtuvo un sólido café rojizo negro (0.58 g, 66%) que funde a 213-215°C; conductividad molar, Λ_m (1×10^{-3} M, metanol): 4.4 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); IR (cm^{-1}): 1070 $\nu(\text{C-Cl})_{\text{Arom.}}$, 1160 $\nu(\text{C-O})_{\text{Fenol}}$, 1288 $\nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{O})$, 1566 $\nu(\text{C=C})_{\text{pirona}}$, 1651 $\nu(\text{C=N})$, 1677 $\nu(\text{COO})$, 3094 $\nu(\text{O-H})$; RMN de ^1H (300.52 MHz,

DMSO- d_6) δ (ppm): 2.13 (3H, s, H-1), 2.48 (3H, s, H-8), 5.82 (1H, s, H-3), 7.02 (1H, d, $J=9.02$ Hz, H-11), 7.28 (1H, dd, $J=2.40$ Hz, $J=8.71$ Hz, H-12), 7.42 (1H, d, $J=2.10$ Hz, H-14), 10.57 (1H, s, H-10), 15.45 (1H, s, H-4); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 19.8 (C-1), 20.4 (C-8), 97.2 (C-5), 107.1 (C-3), 118.2 (C-11), 122.9 (C-12), 125.0 (C-13), 126.9 (C-9), 129.4 (C-14), 151.1 (C-10), 162.8 (C-4), 163.8 (C-2), 176.1 (C-7), 184.5 (C-6); EM: (DART) [m/z] (%): [M^{+1} , 294] (100); EM-AR (DART) [m/z]: (Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$), observada: 294.05.

Compuesto 1g



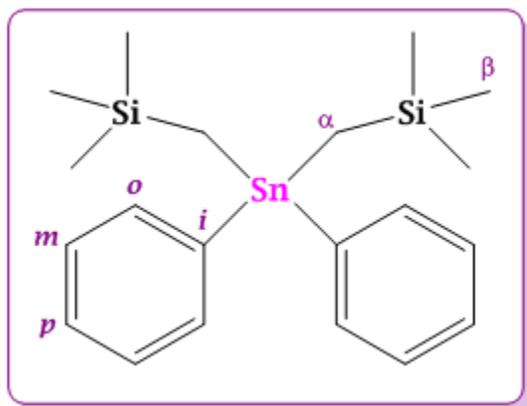
El compuesto **1g** se sintetizó utilizando 0.20 g (1.19 mmol) de ácido dehidroacético y 0.18 mg (1.19 mmol) de 2-amino-4-nitrofenol; durante 12 horas de reflujo. Se obtuvo un sólido amarillo ocre amorfo (0.17 g, 47%) que funde a 168-170°C; conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 11.7 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); IR (cm^{-1}): 1160 $\nu(\text{C-O})_{\text{Fenol}}$, 1304 $\nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{O})$, 1336 $\nu_s(\text{N-O})$, 1552 $\nu(\text{C=C})_{\text{pirona}}$, 1552 $\nu_{as}(\text{N-O})$, 1667 $\nu(\text{C=N})$, 1683 $\nu(\text{COO})$, 3090

$\nu(\text{O-H})$; RMN de ^1H (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.13 (3H, s, H-1), 2.49 (3H, s, H-8), 5.82 (1H, s, H-3), 7.16 (1H, d, $J=9.20$ Hz, H-11), 8.16 (1H, dd, $J=2.80$ Hz, $J=9.20$ Hz, H-12), 8.24 (1H, d, $J=2.80$ Hz, H-14), 11.97 (1H, s, H-10), 15.57 (1H, s, H-4); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 19.8 (C-1), 20.4 (C-8), 97.4 (C-5), 107.0 (C-3), 116.9 (C-11), 123.7 (C-14), 124.3 (C-9), 125.7 (C-12), 139.7 (C-13), 158.7 (C-10), 162.7 (C-4), 164.1 (C-2), 176.5 (C-7), 184.7 (C-6); EM: (DART) [m/z] (%): [M^++1 , 305] (100); EM-AR (DART) [m/z]: (Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$), observada: 305.08.

10.3 Procedimiento general para la síntesis del óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño

Se realizó la síntesis del óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV), como primer paso se sintetizó el reactivo de Grignard a partir del cloruro de metiltrimetilsilano, el cual se hizo reaccionar con el dicloruro de difenilestaño, obteniéndose el bis[(trimetilsilil)metil]difenilestaño. Posteriormente, se hizo reaccionar con dos equivalentes de ácido cloroacético para obtener el bis(cloroacetato) de bis[(trimetilsilil)metil]estaño, el cual se hidrolizó con una disolución de hidróxido de sodio al 10% en dietiléter para obtener el óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño. La mayoría de este procedimiento se realizó conforme a la literatura; sin embargo, se le realizaron unas pequeñas modificaciones al obtener el tetraorganoestano (2a), ya que después de sintetizarlo, se hidrolizó el exceso de reactivo de Grignard con 100 mL con solución saturada de cloruro de amonio y posteriormente se llevó a cabo la extracción de la parte orgánica con éter (3 veces con 40 mL) sin lavar con solución de KF al 10% como se menciona en la investigación original, para después eliminar el disolvente mediante destilación a presión reducida y continuar con el procedimiento descrito.⁶⁷

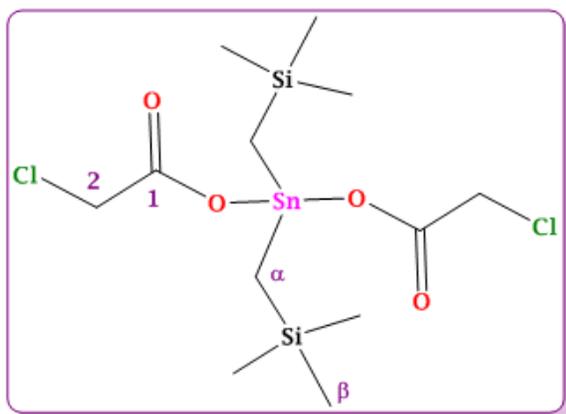
Compuesto 2a



El compuesto **2a** se sintetizó empleando 23 mL (1.6 mmol) de (clorometil)trimetilsilano, 3.64 g (1.5 mmol) de magnesio y 20.6 g (0.6 mmol) de cloruro de difenilestaño disuelto en 50 mL de THF anhidro. Se obtuvo un sólido blanco (11.1 g, 42%) que se descompone a 245-247°C; ¹H RMN (300.52 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.00 (18H, s, H-β, ¹J(¹³C-¹H)= 112.39 Hz), 0.30 (4H, s, H-α, ²J(^{119/117}Sn-¹H)= 73.62 Hz), 7.34-

7.59 (10H, m, H-Ar); ¹³C RMN (75.57 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -5.2 (C-β, ³J(^{119/117}Sn-¹³C)= 531.26, 507.68 Hz), 0.0 (C-α, ¹J(^{119/117}Sn-¹³C)= 50.93 Hz), 126.5 (C-o, ²J(^{119/117}Sn-¹³C)= 48.21, 47.16 Hz), 126.8 (C-p, ⁴J(^{119/117}Sn-¹³C)= 10.88 Hz), 134.9 (C-m, ³J(^{119/117}Sn-¹³C)= 37.41 Hz), 139.8 (C-i, ¹J(^{119/117}Sn-¹³C)= 476.32, 455.08 Hz); ¹¹⁹Sn RMN (112.04 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -48.

Compuesto 2b



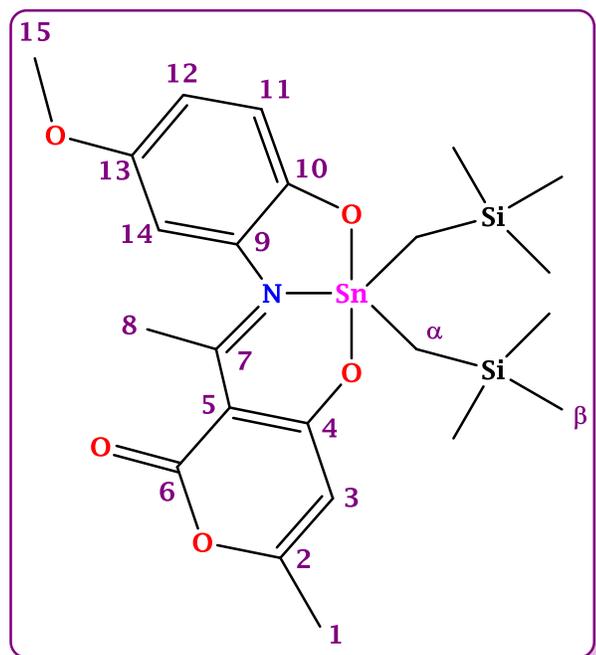
El compuesto **2b** se sintetizó empleando 8.94 g (0.2 mmol) de bis[(trimetilsilil)metil]difenilestaño y 3.78 g (0.4 mmol) de ácido cloroacético. Se obtuvo un sólido blanco (2.10 g, 22%) que funde a 53-54°C; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00 (18H, s, H- β , $^1J(^{13}\text{C}-^1\text{H})= 119.30$ Hz), 0.65 (4H, s, H- α , $^2J(^{119/117}\text{Sn}-^1\text{H})= 102.78, 98.87$ Hz), 3.99 (4H, s, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.0 (C-

β), 9.5 (C- α), 40.2 (C-2), 175.3 (C-1); ^{119}Sn RMN (112.04 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -77.

10.4 Procedimiento general para la síntesis de los complejos de diorganoestaño derivados del ácido dehidroacético y *o*-aminofenoles sustituidos

Se realizó la síntesis de la serie de complejos de diorganoestaño derivados del ácido dehidroacético. Dicha síntesis se llevó a cabo mediante una reacción multicomponente, en la cual se hizo reaccionar el ácido dehidroacético, el correspondiente *o*-aminofenol, sustituido en la quinta posición, y el óxido de diorganoestaño con una relación estequiométrica 1:1:1. La reacción se llevó a cabo en una mezcla de tolueno:metanol (80:20) como disolvente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación constante.

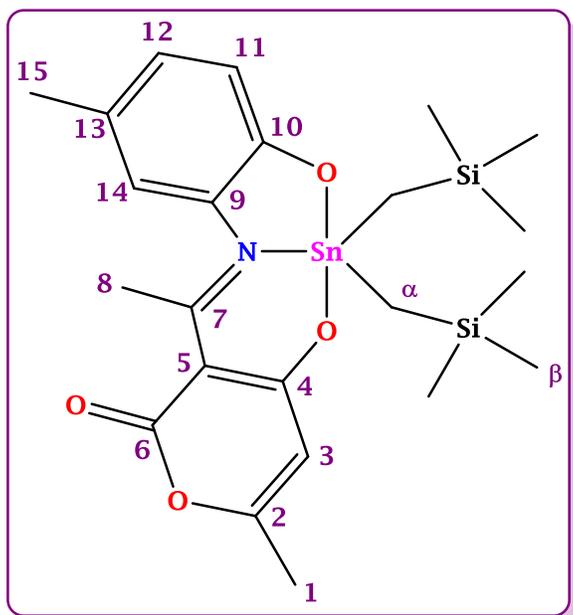
Compuesto 3a



El compuesto **3a** se sintetizó utilizando 0.20 g (0.65 mmol) de óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño, 0.11 g (0.65 mmol) de ácido dehidroacético y 0.09 g (0.65 mmol) de 2-amino-4-metoxifenol; durante 12 horas de reflujo. Se obtuvo un aceite rojo (0.24 g, 64%); conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $3.7 \mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); IR (cm^{-1}): $449 \nu(\text{Sn-N})$, $509 \nu(\text{Sn-C})$, $530 \nu(\text{Sn-O})$, $829 \nu(\text{Si-CH}_3)$, $1024 \nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{OCH}_3)$, $1275 \nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{O})$, $1649 \nu(\text{C}=\text{N})$, $1711 \nu(\text{COO})$; RMN de ^1H (400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00 (18H, s, H- β , $^2J(^{29}\text{Si}-^1\text{H})=6.40$ Hz, $^1J(^{13}\text{C}-^1\text{H})=119.24$ Hz), 0.34 (4H, s, H- α ,

$^2J(^{119/117}\text{Sn}-^1\text{H})=101.23$ Hz), 2.21 (3H, s, H-1), 2.98 (3H, s, H-8), 3.74 (1H, s, H-15), 5.72 (1H, d, $J=0.80$ Hz, H-3), 6.60 (1H, dd, $J=0.80$ Hz, $J=2.40$ Hz, H-14), 6.76 (1H, da, $J=2.40$ Hz, H-11 y H-12); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00 (C- β), 4.76 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=488$, 468 Hz), 18.8 (C-1), 24.0 (C-8), 55.1 (C-15), 99.7 (C-5), 105.5 (C-3), 108.4 (C-14), 113.6 (C-12), 117.1 (C-11), 130.3 (C-9), 148.8 (C-13), 151.7 (C-10), 162.3 (C-4), 163.3 (C-2), 177.1 (C-7), 180.5 (C-6); RMN de ^{119}Sn (149.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -128; EM: (DART) [m/z] (%): [M^++1 , 582] (54); EM-AR (DART) [m/z]: (Calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{Si}_2\text{Sn}$), observada: 582.12.

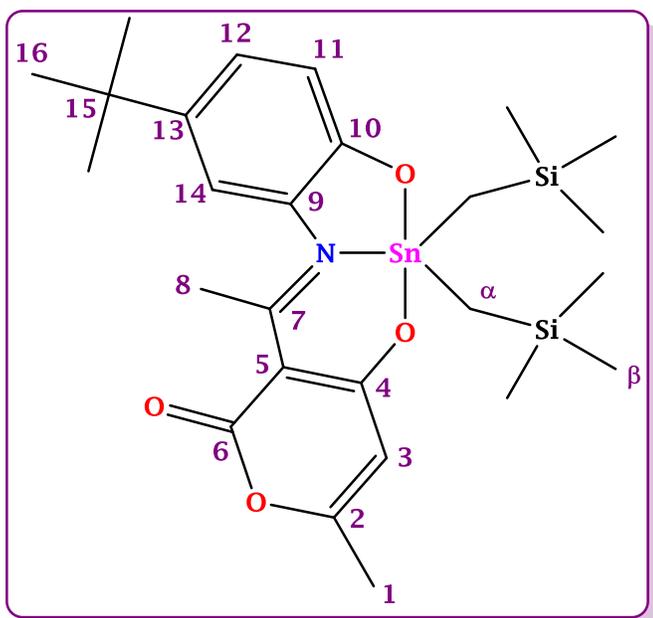
Compuesto 3b



El compuesto **3b** se sintetizó utilizando 0.20 g (0.65 mmol) de óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño, 0.11 g (0.65 mmol) de ácido dehidroacético y 0.08 g (0.65 mmol) de 2-amino-4-metilfenol; durante 12 horas de reflujo. Se obtuvo un aceite amarillo (0.35 g, 96%); conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $4.0 \mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); IR (cm^{-1}): $449 \nu(\text{Sn-N})$, $511 \nu(\text{Sn-C})$, $529 \nu(\text{Sn-O})$, $829 \nu(\text{Si-CH}_3)$, $1283 \nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{O})$, $1650 \nu(\text{C=N})$, $1711 \nu(\text{COO})$; RMN de ^1H (400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00 (18H, s, H- β , $^2J(^{29}\text{Si}-^1\text{H})=6.40$ Hz, $^1J(^{13}\text{C}-^1\text{H})=119.24$ Hz), 0.33 (4H, s, H- α , $^2J(^{119/117}\text{Sn}-^1\text{H})=103.63, 99.63$ Hz), 2.21 (3H, d,

$J=0.80$ Hz, H-1), 2.26 (3H, s, H-15), 2.97 (3H, s, H-8), 5.71 (1H, d, $J=0.80$ Hz, H-3), 6.73 (1H, d, $J=8.40$ Hz, H-11), 6.83 (1H, d, $J=1.20$ Hz, H-14), 6.93 (1H, ddd, $J=0.40$ Hz, $J=2.00$ Hz, $J=8.40$ Hz, H-12); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00 (C- β), 4.68 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=489, 468$ Hz), 18.8 (C-1), 19.7 (C-15), 24.0 (C-8), 99.6 (C-5), 105.5 (C-3), 116.9 (C-14), 122.7 (C-13), 123.9 (C-12), 128.3 (C-11), 130.2 (C-9), 155.1 (C-10), 162.4 (C-4), 163.2 (C-2), 176.9 (C-7), 180.3 (C-6); RMN de ^{119}Sn (149.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -132; EM: (DART) [m/z] (%): [$\text{M}^++1, 566$] (100); EM-AR (DART) [m/z]: (Calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}_2\text{Sn}$), observada: 566.12.

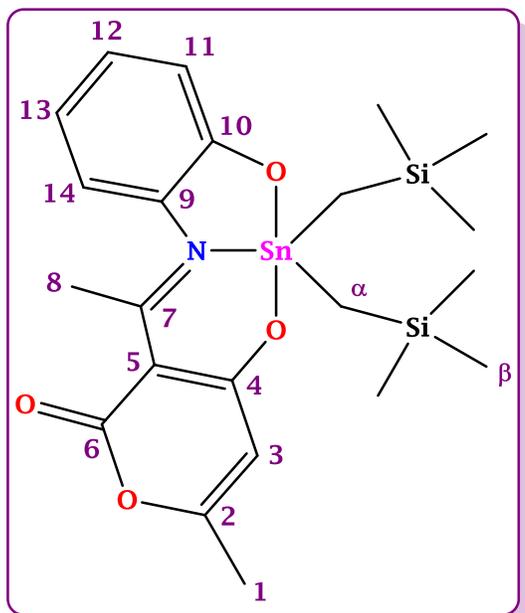
Compuesto 3c



El compuesto **3c** se sintetizó utilizando 0.20 g (0.65 mmol) de óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño, 0.11 g (0.65 mmol) de ácido dehidroacético y 0.11 g (0.65 mmol) de 2-amino-4-*tert*-butilfenol; durante 12 horas de reflujo. Se obtuvo un aceite amarillo naranja (0.35 g, 90%); conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $8.8 \mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); R (cm^{-1}): $444 \nu(\text{Sn-N})$, $512 \nu(\text{Sn-C})$, $530 \nu(\text{Sn-O})$, $830 \nu(\text{Si-CH}_3)$, $1284 \nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{O})$, $1650 \nu(\text{C}=\text{N})$, $1714 \nu(\text{COO})$; RMN de ^1H (400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00 (18H, s, H- β , $^2J(^{29}\text{Si}-^1\text{H})=6.40$ Hz,

$^1J(^{13}\text{C}-^1\text{H})=119.24$ Hz), 0.35 (4H, s, H- α , $^2J(^{119/117}\text{Sn}-^1\text{H})=102.83, 98.83$ Hz), 1.29 (9H, s, H-16), 2.23 (3H, s, H-1), 2.99 (3H, s, H-8), 5.73 (1H, d, $J=0.80$ Hz, H-3), 6.77 (1H, d, $J=8.80$ Hz, H-11), 7.01 (1H, d, $J=2.40$ Hz, H-14), 7.16 (1H, dd, $J=2.40$ Hz, $J=8.40$ Hz, H-12); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00 (C- β), 4.81 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=491, 470$ Hz), 18.8 (C-1), 24.1 (C-8), 30.5 (C-16), 33.0 (C-15), 99.8 (C-5), 105.6 (C-3), 116.4 (C-14), 119.7 (C-13), 124.5 (C-12), 129.9 (C-11), 137.8 (C-9), 155.1 (C-10), 162.4 (C-4), 163.2 (C-2), 176.8 (C-7), 180.3 (C-6); RMN de ^{119}Sn (149.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -132; EM: (DART) [m/z] (%): [M^{++1} , 608] (20); EM-AR (DART) [m/z]: (Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Si}_2\text{Sn}$), observada: 608.17.

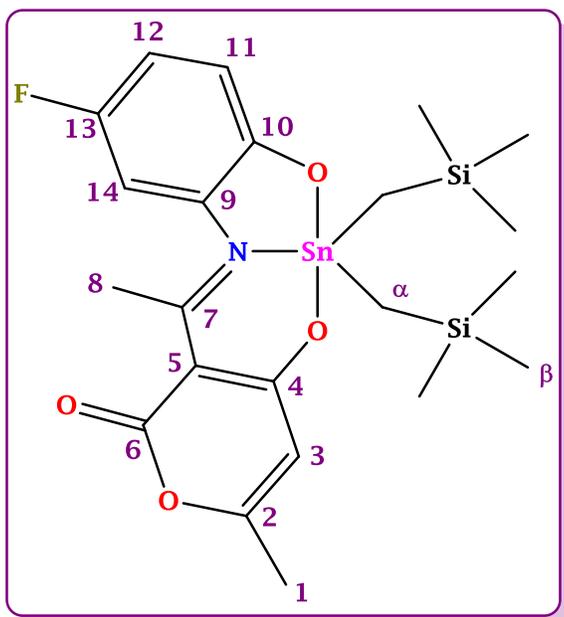
Compuesto 3d



El compuesto **3d** se sintetizó utilizando 0.20 g (0.65 mmol) de óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño, 0.11 g (0.65 mmol) de ácido dehidroacético y 0.07 g (0.65 mmol) de *o*-aminofenol; durante 12 horas de reflujo. Se obtuvo un sólido amarillo (0.29 g, 83%) que funde a 85-87°C; conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 6.5 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); IR (cm^{-1}): 447 $\nu(\text{Sn-N})$, 512 $\nu(\text{Sn-C})$, 532 $\nu(\text{Sn-O})$, 826 $\nu(\text{Si-CH}_3)$, 1286 $\nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{O})$, 1655 $\nu(\text{C=N})$, 1719 $\nu(\text{COO})$; RMN de ^1H (400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00 (18H, s, H- β , $^1J(^{13}\text{C}-^1\text{H})= 119.24$ Hz), 0.35 (4H, s, H- α , $^2J(^{119/117}\text{Sn}-^1\text{H})= 101.63$ Hz), 2.22 (3H, s, H-1), 2.97 (3H, s, H-8), 5.72 (1H, d, $J=0.40$ Hz, H-3), 6.66 (1H, td,

$J=1.20$ Hz, $J=7.60$ Hz, H-13), 6.84 (1H, dd, $J=1.20$ Hz, $J=8.00$ Hz, H-11), 7.01 (1H, dd, $J=1.20$ Hz, $J=7.60$ Hz, H-14), 7.12 (1H, td, $J=1.60$ Hz, $J=8.80$ Hz, H-12); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00 (C- β), 4.71 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=490, 469$ Hz), 18.8 (C-1), 23.8 (C-8), 99.7 (C-5), 105.6 (C-3), 114.8 (C-14), 117.4 (C-13), 122.6 (C-12), 127.6 (C-11), 130.6 (C-9), 157.6 (C-10), 162.3 (C-4), 163.4 (C-2), 177.2 (C-7), 180.5 (C-6); RMN de ^{119}Sn (149.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -133; EM: (DART) [m/z] (%): [M^++1 , 552] (100); EM-AR (DART) [m/z]: (Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_4\text{Si}_2\text{Sn}$), observada: 552.10.

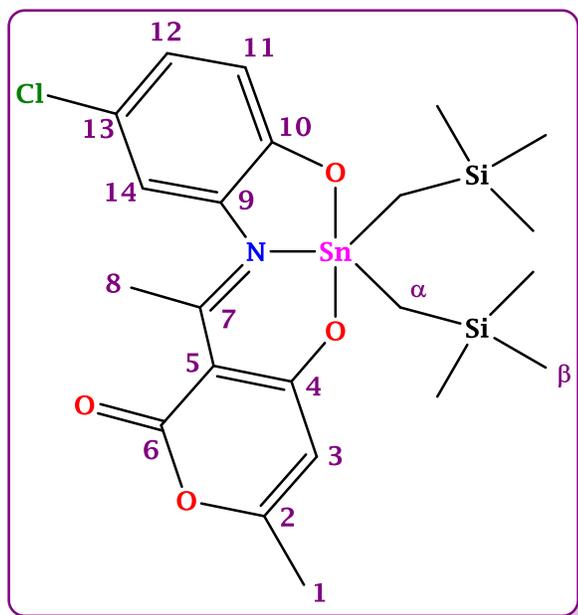
Compuesto 3e



El compuesto **3e** se sintetizó utilizando 0.20 g (0.65 mmol) de óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño, 0.11 g (0.65 mmol) de ácido dehidroacético y 0.08 g (0.65 mmol) de 2-amino-4-fluorofenol; durante 12 horas de reflujo. Se obtuvo un aceite naranja (0.31 g, 84%); conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $6.5 \mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); IR (cm^{-1}): $451 \nu(\text{Sn-N})$, $510 \nu(\text{Sn-C})$, $530 \nu(\text{Sn-O})$, $831 \nu(\text{Si-CH}_3)$, $1194 \nu(\text{C-F})_{\text{Arom.}}$, $1289 \nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{O})$, $1650 \nu(\text{C=N})$, $1712 \nu(\text{COO})$; RMN de ^1H (400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00 (18H, s, H- β), $^1J(^{13}\text{C}-^1\text{H})= 119.24$ Hz), 0.35 y 0.33 (4H, AB, $J=0.032$ Hz, H- α), $^2J(^{119/117}\text{Sn}-^1\text{H})= 97.23$ Hz), 2.22 (3H, s, H-1),

2.97 (3H, s, H-8), 5.72 (1H, d, $J=0.40$ Hz, H-3), 6.75 (1H, d, $J=8.80$ Hz, H-11), 6.77 (1H, dd, $J=3.20$ Hz, $J=8.80$ Hz, H-14), 6.86 (1H, td, $J=3.20$ Hz, $J=8.80$ Hz, H-12); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00 (C- β), 4.84 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=488, 466$ Hz), 18.8 (C-1), 23.8 (C-8), 99.7 (C-5), 105.5 (C-3), 109.1 (d, $J=25.16$ Hz, C-14), 114.0 (d, $J=22.13$ Hz, C-12), 117.1 (d, $J=8.05$ Hz, C-11), 130.2 (d, $J=9.06$ Hz, C-9), 152.2 (d, $J=235.45$ Hz, C-13), 153.7 (C-10), 162.1 (C-4), 163.7 (C-2), 177.8 (C-7), 180.7 (C-6); RMN de ^{119}Sn (149.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -126; EM: (DART) [m/z] (%): [M^{+1} , 570] (75); EM-AR (DART) [m/z]: (Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{Si}_2\text{FSn}$), observada: 570.10.

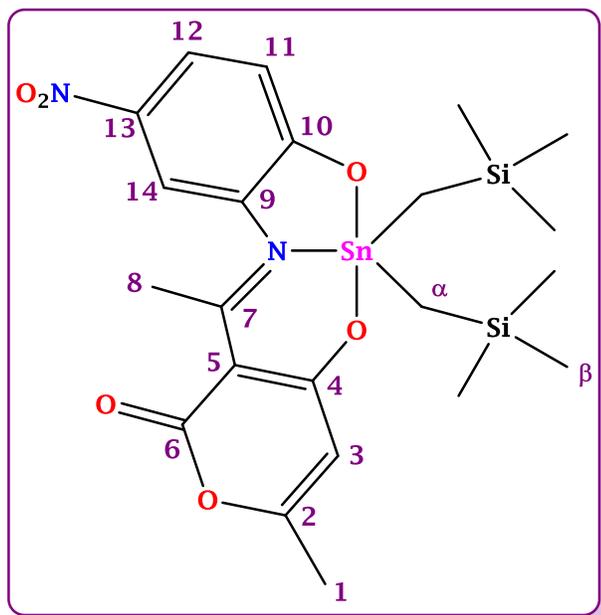
Compuesto 3f



El compuesto **3f** se sintetizó utilizando 0.20 g (0.65 mmol) de óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño, 0.11 g (0.65 mmol) de ácido dehidroacético y 0.09 g (0.65 mmol) de 2-amino-4-clorofenol; durante 12 horas de reflujo. Se obtuvo un aceite amarillo verdoso (0.32 g, 85%); conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $7.7 \mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); IR (cm^{-1}): $450 \nu(\text{Sn-N})$, $510 \nu(\text{Sn-C})$, $528 \nu(\text{Sn-O})$, $1116 \nu(\text{C-Cl})_{\text{Arom.}}$, $829 \nu(\text{Si-CH}_3)$, $1289 \nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{O})$, $1648 \nu(\text{C=N})$, $1716 \nu(\text{COO})$; RMN de ^1H (400.13 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00 (18H, s, H- β , $^1J(^{13}\text{C}-^1\text{H})=121.64$ Hz), 0.35 y 0.33 (4H, AB, $J=0.032$ Hz, H- α ,

$^2J(^{119/117}\text{Sn}-^1\text{H})=98.83$ Hz), 2.21 (3H, s, H-1), 2.97 (3H, s, H-8), 5.71 (1H, d, $J=0.40$ Hz, H-3), 6.75 (1H, d, $J=8.80$ Hz, H-11), 6.99 (1H, d, $J=2.80$ Hz, H-14), 7.03 (1H, dd, $J=2.80$ Hz, $J=8.80$ Hz, H-12); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00 (C- β), 4.85 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=486, 465$ Hz), 18.8 (C-1), 23.8 (C-8), 99.8 (C-5), 105.5 (C-3), 118.1 (C-14), 119.0 (C-13), 122.0 (C-12), 127.2 (C-11), 131.2 (C-9), 156.2 (C-10), 162.0 (C-4), 163.8 (C-2), 178.0 (C-7), 180.7 (C-6); RMN de ^{119}Sn (149.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -128; EM: (DART) [m/z] (%): [M^++1 , 586] (100); EM-AR (DART) [m/z]: (Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{Si}_2\text{ClSn}$), observada: 586.07.

Compuesto 3g



El compuesto **3g** se sintetizó utilizando 0.20 g (0.65 mmol) de óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño, 0.11 g (0.65 mmol) de ácido dehidroacético y 0.10 g (0.65 mmol) de 2-amino-4-nitrofenol; durante 12 horas de reflujo. Se obtuvo un sólido amarillo ocre (0.24 g, 62%) con un punto de fusión de 118-120°C; conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 4.7 $\mu\text{S cm}^{-1}$ (no electrolito); IR (cm^{-1}): 449 $\nu(\text{Sn-N})$, 499 $\nu(\text{Sn-C})$, 533 $\nu(\text{Sn-O})$, 829 $\nu(\text{Si-CH}_3)$, 1296 $\nu(\text{C}_{\text{Arom.}}-\text{O})$, 1329 $\nu_s(\text{NO})$, 1525 $\nu_{\text{as}}(\text{NO})$, 1648 $\nu(\text{C=N})$, 1710 $\nu(\text{COO})$; RMN de ^1H (400.13 MHz,

CDCl_3) δ (ppm): 0.00 (18H, s, H- β , $^1J(^{13}\text{C}-^1\text{H})= 119.24$ Hz), 0.39 y 0.37 (4H, AB, $J=0.032$ Hz, H- α , $^2J(^{119/117}\text{Sn}-^1\text{H})= 102.03$ Hz), 2.23 (3H, d, $J=0.40$ Hz, H-1), 3.01 (3H, s, H-8), 5.74 (1H, d, $J=0.40$ Hz, H-3), 6.81 (1H, d, $J=9.20$ Hz, H-11), 7.98 (1H, d, $J=2.40$ Hz, H-14), 8.07 (1H, dd, $J=2.80$ Hz, $J=8.80$ Hz, H-12); RMN de ^{13}C (100.62 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.00 (C- β), 5.1 (C- α , $^1J(^{119/117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=481, 460$ Hz), 18.9 (C-1), 23.7 (C-8), 100.1 (C-5), 105.4 (C-3), 116.8 (C-11), 118.8 (C-14), 123.8 (C-12), 130.1 (C-9), 135.8 (C-13), 161.7 (C-4), 164.2 (C-10), 164.7 (C-2), 179.6 (C-7), 181.1 (C-6); RMN de ^{119}Sn (149.17 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -127; EM: (DART) [m/z] (%): [M^++1 , 597] (100); EM-AR (DART) [m/z]: (Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_2\text{Sn}$), observada: 597.09.

REFERENCIAS

- (1) OPS_OMS _ Organización Panamericana de la Salud.
- (2) Mjos, K. D.; Orvig, C. Metallo drugs in Medicinal Inorganic Chemistry. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (8), 4540–4563. <https://doi.org/10.1021/cr400460s>.
- (3) Abdo, S.; Shamsi, M.; Chen, T.; Al-asbahy, W. Design , Synthesis and Characterization of Tin - Based Cancer Chemotherapy Drug Entity: In Vitro DNA Binding , Cleavage , Induction of Cancer Cell Apoptosis by Triggering DNA Damage - Mediated P53 Phosphorylation and Molecular Docking. *Appl. Organometallic Chem.* **2018**, 1–14. <https://doi.org/10.1002/aoc.4651>.
- (4) Holeček, J.; Nádvorník, M.; Handlíř, K.; Lyčka, A. ¹³C and ¹¹⁹Sn NMR Spectra of Di-n-Butyltin(IV) Compounds. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *315* (3), 299–308. [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(86\)80450-8](https://doi.org/10.1016/0022-328X(86)80450-8).
- (5) Shah, S.; Ashfaq, M.; Waseem, A.; Ahmed, M.; Najam, T.; Shaheen, S.; Rivera, G. Synthesis and Biological Activities of Organotin(IV) Complexes as Antitumoral and Antimicrobial Agents. A Review. *Mini-Reviews Med. Chem.* **2015**, *15* (5), 406–426. <https://doi.org/10.2174/138955751505150408142958>.
- (6) Galván-Hidalgo, J. M.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Hernández-Ortega, S.; Gómez, E. Schiff Base Sn(IV) Complexes as Cytotoxic Agents: Synthesis, Structure, Isosteric and Bioisosteric Replacement. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *848*, 332–343. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.08.017>.
- (7) Sodhi, R. K.; Paul, S. Metal Complexes in Medicine: An Overview and Update from Drug Design Perspective. *Cancer Ther. Oncol. Int. J.* **2019**, *14* (2). <https://doi.org/10.19080/CTOIJ.2019.14.555883>.
- (8) Liu, X.; Hamon, J.-R. Recent Developments in Penta-, Hexa- and Heptadentate Schiff Base Ligands and Their Metal Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *389*, 94–118. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.03.010>.
- (9) Nath, M.; Saini, P. K. Chemistry and Applications of Organotin(IV) Complexes of Schiff Bases. *Dalt. Trans.* **2011**, *40*, 7077–7121. <https://doi.org/10.1039/c0dt01426e>.
- (10) Pardee, A. B.; Stein, G. S. *The Biology and Treatment of Cancer: Understanding Cancer*; Wiley-Blackwell, 2009. <https://doi.org/10.1002/9780470374252>.
- (11) Momna, H. *Introduction to Cancer Biology*; bookboon.com, 2010.
- (12) Salud, S. de. 318. Cáncer tercera causa de muerte en México <https://www.gob.mx/salud/prensa/318-cancer-tercera-causa-de-muerte-en-mexico>.
- (13) World Health Organization. *Cancer Country Profile 2020. Mexico Burden of Cancer*, 2020.
- (14) Bansode, S. Review Article Current Research in Oncology Cancer Biology-Causes & Biomarkers of Cancer

CRIO-105 Cancer Biology-Causes & Biomarkers of Cancer. **2019**, 2019 (01), 1–9.

- (15) Muñoz, A.; Mané, J. M.; Viteri, A.; Barceló, R. Introducción Al Tratamiento Oncológico: Indicaciones e Intención de Los Tratamientos. *Gac. Médica Bilbao* **2003**, 100 (4), 133–138. [https://doi.org/10.1016/s0304-4858\(03\)74449-7](https://doi.org/10.1016/s0304-4858(03)74449-7).
- (16) Antineoplastic Agents - LiverTox - NCBI Bookshelf <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548022/>.
- (17) Ndagi, U.; Mhlongo, N.; E Soliman, M. Metal Complexes in Cancer Therapy – an Update from Drug Design Perspective. *Drug Des. Devel. Ther.* **2017**, 11, 599–616. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S119488>.
- (18) Varol, M. The Importance of Metal-Based Drugs in Medicinal Inorganic Chemistry to Improve Life Quality of Patients. *J. Appl. Pharm.* **2016**, 8 (1), 385–386. <https://doi.org/10.4172/1920-4159.1000e107>.
- (19) Adeyemi, J.; Onwudiwe, D. Organotin(IV) Dithiocarbamate Complexes: Chemistry and Biological Activity. *Molecules* **2018**, 23, 1–27. <https://doi.org/10.3390/molecules23102571>.
- (20) Thakurta, S. A Brief Account on Metal-Based Drugs in Medicinal Inorganic Chemistry. *Trends Tech. Sci. Res.* **2018**, 1 (1), 19–20.
- (21) Cuevas, O. A.; Castro Ramírez, R.; Sánchez García, J. J.; López-Sandoval, H.; Barba-Behrens, N. Química Inorgánica Medicinal: Vanadio, Platino, Oro Introducción. *Univ. Nac. Autónoma México* **2012**, 23 (1), 33–40.
- (22) Pattan, S. R.; Pawar, S. B.; Vetel, S. S.; Gharate, U. D.; Bhawar, S. B. The Scope of Metal Complexes in Drug Design - A Review. *Indian Drugs* **2012**, 49 (11), 5–12.
- (23) Beltrán, H. I.; Damian-Zea, C.; Hernández-Ortega, S.; Nieto-Camacho, A.; Ramírez-Apan, M. T. Synthesis and Characterization of Di-Phenyl-Tin(IV)-Salicyliden-Ortho-Aminophenols: Analysis of in Vitro Antitumor/Antioxidant Activities and Molecular Structures. *J. Inorg. Biochem.* **2007**, 101 (7), 1070–1085. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2007.04.002>.
- (24) Kobakhidze, N.; Farfán, N.; Romero, M.; Méndez-Stivalet, J. M.; Gabriela Ballinas-López, M.; García-Ortega, H.; Domínguez, O.; Santillan, R.; Sánchez-Bartéz, F.; Gracia-Mora, I. New Pentacoordinated Schiff-Base Diorganotin(IV) Complexes Derived from Nonpolar Side Chain α -Amino Acids. *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 1189–1199. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2010.01.024>.
- (25) Davies, A.; Gielen, M.; Pannell, K.; Tiekink, E. *Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers, and Applications*; WILEY: Great Britain, 2008.
- (26) Omae, I. *Applications of Organometallic Compounds*; WILEY: England, 1998.
- (27) Iqbal, H.; Ali, S.; Shahzadi, S. Antituberculosis Study of Organotin (IV) Complexes : A Review. *Cogent Chem.*

2015, 1 (1029039), 1–12. <https://doi.org/10.1080/23312009.2015.1029039>.

- (28) Henderson, W. *Tutorial Chemistry Texts: 3. Main Group CHEMISTRY.*; Royal Society of Chemistry: Great Britain, 2000.
- (29) Ali, M.; Yousif, E. Chemistry and Applications of Organotin (IV) Complexes: A Review. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2016**, 7 (5), 2611–2619.
- (30) Ingham, R.; Rosenberg, S.; Gilman, H. Organotin Compounds. **1960**, 460–525.
- (31) Tan, Y.-X.; Zhang, Z.; Liu, Y.; Yu, J.-X.; Zhu, X.-M.; Kuang, D.-Z.; Jiang, W.-J. Synthesis, Crystal Structure and Biological Activity of the Schiff Base Organotin(IV) Complexes Based on Salicylaldehyde-o-Aminophenol. *J. Mol. Struct.* **2017**, 1149, 874–881. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.08.058>.
- (32) Sztanke, K.; Maziarka, A.; Osinka, A.; Sztanke, M. An Insight into Synthetic Schiff Bases Revealing Antiproliferative Activities in Vitro. *Bioorganic Med. Chem.* **2013**, 21, 3648–3666. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.037>.
- (33) Al Zoubi, W.; Al-Hamdani, A. A. S.; Kaseem, M. Synthesis and Antioxidant Activities of Schiff Bases and Their Complexes: A Review. *Appl. Organomet. Chem.* **2016**, 30, 810–817. <https://doi.org/10.1002/aoc.3506>.
- (34) Okagu, O. D.; Ugwu, K. C.; Ibeji, C. U.; Ekennia, A. C.; Okpareke, O. C.; Ezeorah, C. J.; Anarado, C. J. O.; Babahan, I.; Coban, B.; Yıldız, U.; Cömert, F.; Ujam, O. T. Synthesis and Characterization of Cu(II), Co(II) and Ni(II) Complexes of a Benzohydrazone Derivative: Spectroscopic, DFT, Antipathogenic and DNA Binding Studies. *J. Mol. Struct.* **2019**, 1183, 107–117. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.01.069>.
- (35) Devi, J.; Devi, S.; Kumar, A. Synthesis, Characterization, and Quantitative Structure–Activity Relationship Studies of Bioactive Dehydroacetic Acid and Amino Ether Schiff Base Complexes. *Heteroat. Chem.* **2016**, 27, 361–371. <https://doi.org/10.1002/hc.21347>.
- (36) Devi, J.; Devi, S.; Kumar, A. Synthesis, Spectral, and in Vitro Antimicrobial Studies of Organosilicon(IV) Complexes with Schiff Bases Derived from Dehydroacetic Acid. *Monatshefte fur Chemie* **2016**, 147 (12), 2195–2207. <https://doi.org/10.1007/s00706-016-1720-z>.
- (37) Galván-Hidalgo, J. M.; Chans, G. M.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Hernández-Ortega, S.; Gómez, E. Tin(IV) Schiff Base Complexes Derived from Pyridoxal: Synthesis, Spectroscopic Properties and Cytotoxicity. *Appl. Organomet. Chem.* **2017**, 31, 1–12. <https://doi.org/10.1002/aoc.3704>.
- (38) Pawar, R. K.; Sakhare, M. A.; Arbad, B. R. Synthesis, Spectroscopic Characterization and Thermal Studies of Some Transition Metal Complexes of Novel Schiff Base Ligand. *Int. J. Chem. Sci.* **2016**, 14 (4), 2575–2584.
- (39) Ahmad, F.; Taj, M. B.; Tirmizi, S. A.; Alelwani, W.; Hajjar, D.; Makki, A. A.; Shah, S.; Ali, U.; Hassan, U.; Tahir, M.; Siddiq, S. Selective Complexation of Hydrazone Based Ketimine with 3d, 4d, and 5d Metals:

Synthesis, Characterization, and Biological Activity. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89* (1), 142–147. <https://doi.org/10.1134/S1070363219010250>.

- (40) Kubaisi, A. AL; Ismail, K. Z. Nickel(II) and Palladium(II) Chelates of Dehydroacetic Acid Schiff Bases Derived from Thiosemicarbazide and Hydrazinecarbodithioate. *Can. J. Chem* **1994**, *72*, 1785–1788.
- (41) Sunday, A. O.; Alafara, B. A.; Oladele, O. G. Toxicity and Speciation Analysis of Organotin Compounds. *Chem. Speciat. Bioavailab.* **2012**, *24* (4), 216–226. <https://doi.org/10.3184/095422912X13491962881734>.
- (42) Ordóñez-Hernández, J.; Arcos-Ramos, R.; García-Ortega, H.; Munguía-Viveros, E.; Romero-Ávila, M.; Flores-Alamo, M.; Gracia-Mora, I.; Sánchez-Bartéz, F.; Santillan, R.; Farfán, N. Synthesis and Structural Analysis of Bioactive Schiff-Base Pentacoordinated Diorganotin(IV) Complexes. *J. Mol. Struct.* **2019**, *1180*, 462–471. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.11.107>.
- (43) Niu, L.; Li, Y.; Li, Q. Medicinal Properties of Organotin Compounds and Their Limitations Caused by Toxicity. *Inorganica Chim. Acta* **2014**, 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2014.05.007>.
- (44) Alama, A.; Tasso, B.; Novelli, F.; Sparatore, F. Organometallic Compounds in Oncology: Implications of Novel Organotins as Antitumor Agents. *Drug Discov. Today* **2009**, *14* (9–10), 500–508. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.02.002>.
- (45) Wang, F.; Yin, H.; Cui, J.; Zhang, Y.; Geng, H.; Hong, M. Synthesis, Structural Characterization, in Vitro Cytotoxicities, DNA-Binding and BSA Interaction of Di-Organotin(IV) Complexes Derived from Hydrazone Schiff Base. *J. Coord. Chem.* **2014**, *759*, 83–91. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.12.037>.
- (46) Banti, C. N.; Hadjikakou, S. K.; Sismanoglu, T.; Hadjiliadis, N. Anti-Proliferative and Antitumor Activity of Organotin(IV) Compounds. An Overview of the Last Decade and Future Perspectives. *J. Inorg. Biochem.* **2019**, *194*, 114–152. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.02.003>.
- (47) Devi, J.; Yadav, J. Recent Advancements in Organotin(IV) Complexes as Potential Anticancer Agents. *Anticancer. Agents Med. Chem.* **2018**, *18*, 335–353. <https://doi.org/10.2174/1871520617666171106125114>.
- (48) Galván-Hidalgo, J. M.; Gómez, E.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Hernández-Ortega, S. Synthesis and Cytotoxic Activity of Dibutyltin Complexes Derived from Pyridoxamine and Salicylaldehydes. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 3621–3631. <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1407-8>.
- (49) Ullah, H.; Previtali, V.; Mihigo, H. B.; Twamley, B.; Khawar, M.; Javed, F.; Waseem, A.; Baker, R. J.; Rozas, I. Structure-Activity Relationships of New Organotin (IV) Anticancer Agents and Their Cytotoxicity Profile on HL-60 , MCF-7 and HeLa Human Cancer Cell Lines. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *181* (111544), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.07.047>.
- (50) Hadi, A. G.; Jawad, K.; Ahmed, D. S.; Yousif, E. Synthesis and Biological Activities of Organotin (IV)

Carboxylates: A Review. *Syst. Rev. Pharm.* **2019**, *10* (1), 26–31. <https://doi.org/10.5530/srp.2019.1.5>.

- (51) Sedaghat, T.; Rahmani, M. Synthesis and Spectroscopic Investigations of New Schiff Base Complexes of Tin(IV). *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, *183* (5), 1161–1167. <https://doi.org/10.1080/10426500701589107>.
- (52) Vinayak, R.; Dey, D.; Ghosh, D.; Chattopadhyay, D.; Ghosh, A.; Nayek, H. P. Schiff Base Supported Mononuclear Organotin(IV) Complexes: Syntheses, Structures and Fluorescence Cell Imaging. *Appl. Organomet. Chem.* **2017**, 1–10. <https://doi.org/10.1002/aoc.4122>.
- (53) Esmailzadeh, S.; Sharif-Mohammadi, M. Tin(IV) Schiff Base Complexes: Synthesis, Thermodynamic and Anti Bacterial Investigation, Experimental and Theoretical Studies. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2019**, *33* (1), 77–90. <https://doi.org/10.4314/bcse.v33i1.8>.
- (54) Singh, H. L.; Singh, J. Synthesis, Spectral, 3D Molecular Modeling and Antibacterial Studies of Dibutyltin (IV) Schiff Base Complexes Derived from Substituted Isatin and Amino Acids. *Nat. Sci.* **2012**, *04* (03), 170–178. <https://doi.org/10.4236/ns.2012.43025>.
- (55) Rocha-Del Castillo, E. Complejos de Estaño (IV) Que Contienen Bases de Schiff Derivadas de L-Dopa y 1,2,4-Triazol: Síntesis, Caracterización y Su Posible Actividad Biológica. Ciudad de México 2016, pp 58–63.
- (56) Estrada Garma, E. Complejos de Estaño (IV) Derivados Del Piridoxal y 2-Amino-3-Hidroxipiridina: Síntesis, Caracterización y Evaluación de Su Actividad Tóxica, Citotóxica y Antioxidante. 2019.
- (57) Bhatia, R.; Sharma, V.; Shrivastava, B.; Singla, R. K. A Review on Bioisosterism: A Rational Approach for Drug Design and Modular Modification. *Pharmacologyonline* **2011**, *1*, 272–299.
- (58) Ali, G.; Subhan, F.; Islam, N. U.; Khan, I.; Rauf, K.; Samiullah; Abbas, M.; Rauf, A. Input of Isosteric and Bioisosteric Approach in Drug Design. *J. Chem. Soc. Pakistan* **2014**, 2–21.
- (59) Papadatos, G.; Brown, N. In Silico Applications of Bioisosterism in Contemporary Medicinal Chemistry Practice. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2013**, *00*, 1–16. <https://doi.org/10.1002/wcms.1148>.
- (60) Burger, A. Isosterism and Bioisosterism in Drug Design. *Prog. Drug Res.* **1991**, *37*, 287–371. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-7139-6_7.
- (61) Patani, G. A.; LaVoie, E. J. Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147–3176. <https://doi.org/10.1021/cr950066q>.
- (62) Brown, N. Bioisosterism in Medicinal Chemistry. In *Bioisosteres in Medicinal Chemistry*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA., 2012; pp 1–14. <https://doi.org/10.1002/9783527654307.ch1>.
- (63) Lima, L.; Barreiro, E. Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. *Curr.*

Med. Chem. **2005**, *12*, 23–49. <https://doi.org/10.2174/0929867053363540>.

- (64) Devi, J.; Kumari, S.; Batra, N.; Kumar, P.; Narasimhan, B.; Malhotra, R. Synthesis, Antimicrobial Activities and QSAR Studies of Heterocyclic Schiff Base Ligands with Organosilicon(IV) Halides. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 235–246. <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1478-6>.
- (65) Showell, G. A.; Mills, J. S. Chemistry Challenges in Lead Optimization: Silicon Isosteres in Drug Discovery. *Drug Discov. Today* **2003**, *8* (12), 551–556. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02726-0](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02726-0).
- (66) Geary, W. J. The Use of Conductivity Measurements in Organic Solvents for the Characterisation of Coordination Compounds. *Coord. Chem. Rev.* **1971**, *7*, 81–122. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(00\)80009-0](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(00)80009-0).
- (67) Kong, X.; Grindley, T. B.; Bakshi, P. K.; Cameron, T. S. Convenient Preparation of Hindered Dialkyltin(IV) Derivatives. *Organometallics* **1993**, *12*, 4881–4886. <https://doi.org/10.1021/om00036a030>.
- (68) Olender, D.; Żwawiak, J.; Zaprutko, L. Multidirectional Efficacy of Biologically Active Nitro Compounds Included in Medicines. *Pharmaceuticals* **2018**, *11* (2). <https://doi.org/10.3390/ph11020054>.

Anexo 1. Actividad citotóxica

A.1.1 Procedimiento para el ensayo de citotoxicidad por método de Sulforrodamina B

Los ensayos de actividad citotóxica se llevaron a cabo en el Laboratorio de pruebas biológicas en el Instituto de Química, órgano dependiente de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); bajo la dirección de la M. Teresa Ramírez Apan. Para esta prueba se utilizó el ensayo de Sulforrodamina B (SRB).

Las líneas celulares humanas de cáncer utilizadas son las siguientes:

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

Todas las líneas celulares humanas de cáncer con las que se trabajó pertenecen al panel NCL (National Cancer Institute, USA), las cuales se adaptaron al medio de cultivo RPM1-1640 (Medio Roswell Park Memorial Institute), adicionando con suero fetal bovino al 10%, una solución de antibióticos-antimicóticos (100x, Gibco) al 1% y μM de glutamina. Cada línea tiene distinto tiempo de duplicación y con base a ello se estableció la densidad del inóculo, como se indica en la Tabla A.1.2.1.

Tabla A.1.2.1. Tiempo de duplicación de las líneas celulares utilizadas.

Línea celular	Procedencia	Células/Pozo	Tiempo de duplicación (h)
MCF-7	mama	5000	25.6
MDA-MB-231	mama	10000	39.5

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

El conteo de células se llevó a cabo en un contador de células BIO-RAD TC20 automatizado, mezclando 10 μL de la suspensión celular, ya mencionada, con 10 μL de azul de tripano al 4%, un colorante orgánico supravital que permite distinguir las células viables y las no viables. 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 llevar a cabo los ensayos se utilizaron microplacas de plástico de 96 pozos, en cada placa se inoculó con dos líneas celulares por triplicado y se preincubó por 24 horas a 37°C en una atmósfera de 5% de CO_2 en el aire y 100% de humedad relativa. Para realizar un cernimiento primario de los compuestos, se utilizó una concentración de 1 μM en el pozo, solubilizando todas las muestras en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 20 μM . Después de la preparación de las muestras a probar, se agregaron 100 μL de medio con su respectiva concentración de compuesto, incubando las microplacas por 48 horas bajo las condiciones de incubación previamente descrita. Al finalizar el periodo de incubación, se procedió a la fijación de los cultivos *in situ*, añadiendo 50 μL ácido tricloroacético (TCA) frío al 50%, y se incubó durante 60 minutos a 4°C.

Una vez concluido el tiempo de incubación, se desechó el sobrenadante lavando las placas tres veces con agua destilada, dejándolas secar a la intemperie. El teñido de las células fijadas al sustrato del pozo se realizó adicionando a cada pozo 100 μL de una solución de sulforrotrisdomina B (SRB) al 0.4% de ácido acético por 30 minutos a temperatura ambiente, la SRB no unida se removió con lavados de ácido acético al 1% y la placa se dejó secar a temperatura ambiente durante 24 horas. A las placas teñidas se les agregó 100 μL de una solución amortiguadora de (hidroximetil)aminometano (*tris*) de 10 μM y se agitaron durante 10 minutos para favorecer la disolución del complejo. Finalmente, se midió la densidad óptica (DO) en un lector de microplacas (BIOTEK) a una longitud de onda de 515 nm.

Los datos se procesaron obteniéndose el promedio de la DO de los tres pozos por línea celular humana de cáncer tratados con el compuesto (DOt), tres pozos tratados con DMSO (DOc) y los tres pozos testigo, que sólo contienen medio de cultivo con el compuesto sin células (DOb). Adicionalmente, tres pozos que sólo contienen el compuesto con DMSO sin células (DObg). El porcentaje de inhibición de la proliferación celular (% CI) se calculó con la ecuación:

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

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