



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE COMPLEJOS DE ESTAÑO (IV) DERIVADOS DE
LIGANTES BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS”**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. PAULA GABRIELA CÁRDENAS CÁRDENAS

DRA. ELIZABETH GÓMEZ PÉREZ
INSTITUTO DE QUÍMICA

INSTITUTO DE QUIMICA, DICIEMBRE, 2023



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“SÍNTESIS Y EVALUACIÓN BIOLÓGICA DE COMPLEJOS DE ESTAÑO (IV) DERIVADOS DE
LIGANTES BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS”

T E S I S
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A

Q. PAULA GABRIELA CÁRDENAS CÁRDENAS



Ciudad de México, diciembre del 23

Agradecimientos

A mis padres Edgar Cárdenas y Sara Cárdenas por todo.

A mi mascotas: Sol, Oso y Coco por el cariñito.

A mis amigos por ser familia.

A la Dra. Elizabeth Gómez Pérez, por su apoyo, cariño y soporte que me lo ha dado desde el principio.

Al CONAHCYT, por la beca otorgada 1239393.

La investigación se realizó gracias al financiamiento del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM proyecto IN221523 y agradezco a la DGAPA-UNAM por la beca otorgada. Así como a la M. en C. Teresa Ramírez Apan por su apoyo para llevar a cabo las pruebas biológicas, a la Dra. María del Carmen García González y Dr. Francisco Javier Pérez Flores por la determinación de los espectros de masas, a la Dra. Adriana Romo Pérez por la determinación de los espectros de infrarrojo y al M. en C. Simón Hernández Ortega y Dr. Diego Martínez Otero por la determinación de la estructuras de difracción de rayos X.

Tabla de contenido

1	Introducción.....	1
2	MARCO TEÓRICO.....	3
2.1	Metales en la Medicina.....	3
2.2	El cáncer como problema de salud.....	5
2.3	Fármacos Antineoplásicos.....	5
2.4	Estaño.....	8
2.5	Complejos de organoestaño	9
2.5.1	Métodos de síntesis	10
2.5.2	Propiedades generales de los complejos organoestánicos.....	10
2.5.3	Complejos de organoestaño con actividad citotóxica.....	11
2.6	Blancos Moleculares	12
2.6.1	Formas de muerte celular relacionadas a complejos organoestánicos.....	15
2.7	Bases de Schiff.....	15
2.7.1	El ácido deshidroacético (DHA) en bases de Schiff.....	17
2.7.2	Bases de Schiff en complejos con estaño	18
2.8	Benzodiazepinas	19
2.8.1	Importancia de las benzodiazepinas	19
2.8.2	Síntesis y reactividad de las benzodiazepinas	20
2.8.3	Uso de benzodiazepinas como antineoplásicos.	22
3	Justificación.....	24
4	Hipótesis	24
5	Objetivo General.....	25
5.1	Objetivos Particulares	25
6	Resultados y Discusión	26
6.1	Síntesis de ligante tipo base de Schiff.	26
6.1.1	Caracterización por espectroscopía infrarroja de los compuestos 2a-h	28
6.1.2	Caracterización mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹ H de los compuestos 2a-h	29
6.1.3	Caracterización mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹³ C de los compuestos 2a-h	32
6.1.4	Espectroscopia electrónica.....	35
6.1.5	Caracterización por espectrometría de masas.....	36
6.1.6	Rayos X de Monocristal de los ligantes (2a-h).....	38
6.2	Síntesis de los complejos organoestánicos (3a-h) a partir de los ligantes 2a-h y dicloruro de dibutil estaño (IV).....	41
6.2.1	Caracterización por espectroscopía infrarroja de los complejos 3a-h	48
6.2.2	Caracterización mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹ H de los complejos 3a-h	49
6.2.3	Caracterización mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹³ C de los complejos 3a-h.....	52
6.2.4	Caracterización mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹¹⁹ Sn de los complejos 3a-h	56
6.2.5	Caracterización por espectroscopia electrónica	57
6.2.6	Caracterización por espectrometría de masas.....	58
6.3	Síntesis de las benzodiazepinas (compuestos 4a-h)	60
6.3.1	Caracterización por espectroscopía infrarroja de las benzodiazepinas 4a-h	62
6.3.2	Caracterización mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹ H de las benzodiazepinas 4a-h.....	63

6.3.3	Caracterización mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹³ C de las benzodiazepinas 4a-h	65
6.3.4	Caracterización por espectroscopia electrónica	68
6.3.5	Caracterización por espectrometría de masas.....	68
6.4	Evaluación de la actividad citotóxica de los complejos 3a-h	70
7	<i>Conclusiones</i>	73
8	<i>Parte Experimental</i>	74
8.1	Procedimiento general para obtención de bases de Schiff asimétricas	74
8.2	Procedimiento general para obtención de los Complejos de dibutil de estaño(IV)	78
8.3	Procedimiento general para obtención de Benzodiazepinas catalizadas con ácido trifluoroacético	84
9	<i>Referencias</i>	91

Resumen

En esta investigación, se detalla la síntesis de una serie de ocho ligantes tipo base de Schiff asimétricos, basados en *o*-fenildiamina, ácido deshidroacético y salicilaldehídos sustituidos. Sus respectivos complejos fueron sintetizados utilizando dicloruro de dibutil estaño. También se llevó a cabo la síntesis de una serie de ocho benzodiazepinas utilizando TFA y óxido de dibutil estaño (IV) como catalizador en una proporción de 0.05 equivalentes, utilizando *o*-fenildiamina, ácido deshidroacético y salicilaldehídos sustituidos.

La selección de los salicilaldehídos sustituidos se realizó con el fin de modificar la presencia de grupos, ya sean electroattractores o electrodonantes en esa posición, con el propósito de evaluar su relación con la actividad citotóxica. La caracterización de los compuestos sintetizados se llevó a cabo mediante diversas técnicas espectroscópicas, como espectroscopía UV-Vis, Infrarroja (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn , espectrometría de masas, y en el caso de **2h** y **4c**, se realizó un estudio de difracción de rayos-X de monocristal.

La actividad citotóxica de los complejos y ligantes se evaluó a concentraciones de 20 μM para los ligantes y 0.05 μM y 1 μM para los complejos correspondientes. Esta evaluación se llevó a cabo mediante el ensayo de sulforodamina B en las líneas celulares COS-7 (fibroblastos de riñón de mono), HCT-15 (carcinoma de colon) y SKLU (carcinoma de pulmón), con el objetivo de determinar la relación existente.

Abstract

This research details the synthesis of a series of eight asymmetric Schiff base ligands based on *o*-phenylenediamine, dehydroacetic acid, and substituted salicylaldehydes. Their respective complexes were synthesized using dibutyltin dichloride. Additionally, the synthesis of a series of eight benzodiazepines was carried out using TFA and dibutyltin oxide (IV) as a catalyst in a 0.05 equivalent ratio, employing *o*-phenylenediamine, dehydroacetic acid, and substituted salicylaldehydes.

The selection of substituted salicylaldehydes was performed to modify the presence of groups, whether electron-withdrawing or electron-donating, in that position, aiming to evaluate their relationship with cytotoxic activity. The characterization of the synthesized compounds was conducted through various spectroscopic techniques, such as UV-Vis spectroscopy, Infrared (IR), nuclear magnetic resonance (NMR) of ^1H , ^{13}C , and ^{119}Sn , mass spectrometry, and in the case of **2h** and **4c**, a single-crystal X-ray diffraction study was carried out.

The cytotoxic activity of the complexes and ligands was assessed at concentrations of 20 μM for ligands and 0.05 μM and 1 μM for the corresponding complexes. This evaluation was performed using the sulforhodamine B assay on COS-7 (monkey kidney fibroblasts), HCT-15 (colon carcinoma), and SKLU (lung carcinoma) cell lines, aiming to determine the existing relationship.

1 Introducción

El cáncer constituye una de las principales causas de fallecimiento en todo el mundo y ocupa el tercer lugar en nuestra nación, según el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI, octubre de 2018). De acuerdo con el Instituto Nacional de Cancerología, 14 de cada 100 mexicanos enfrentan esta enfermedad, con una esperanza de vida promedio de 63 años. Anualmente, se diagnostican alrededor de 128,000 nuevos casos y el desafío actual radica en mejorar los programas de prevención, diagnóstico temprano, tratamientos efectivos, atención paliativa y rehabilitación, además de ampliar el acceso a terapias innovadoras. No obstante, incluso cuando el cáncer se detecta a tiempo, los pacientes se topan con obstáculos que dificultan o retrasan su atención.

A pesar de los avances recientes en el desarrollo de opciones farmacológicas para combatir la enfermedad, como los medicamentos dirigidos contra el cáncer, su eficacia clínica suele no ser sostenible a largo plazo y la recidiva es casi inevitable. Además, la resistencia adquirida a estos medicamentos limita su uso, dado que el cáncer involucra redes de señalización complejas. Un fármaco que se centre en un solo objetivo clave podría no eliminar por completo las células cancerosas, permitiendo que algunas sobrevivan. La estrategia actual se enfoca en la implementación de terapias que aborden múltiples objetivos simultáneamente, las cuales suelen ser más efectivas y generan menos efectos secundarios.¹

Entre las numerosas opciones para el tratamiento de tumores, la quimioterapia sigue siendo el enfoque principal para varios tipos de cáncer avanzado. Desde el descubrimiento de complejos metálicos con propiedades antineoplásicas, la química inorgánica medicinal ha impulsado a los investigadores a explorar nuevos complejos metálicos y organometálicos con relevancia en la terapia, en particular en el campo de la oncología.^{2,3}

La actividad de antineoplásica de los complejos metálicos ha incentivado a buscar nuevos complejos organometálicos. De manera particular los complejos organoestánicos han mostrado un gran potencial como antimicrobianos, antituberculosos, cardiovasculares, antivirales, antiparasitarios, antihipertensivos, biocidas, antifúngicos, bactericidas, antiinflamatorios, antioxidantes y citotóxicos.^{4,5} Las bases de Schiff son buenos ligantes debido a sus propiedades quelantes, su diversidad en formas de coordinación con iones metálicos, su flexibilidad estructural y su importancia farmacéutica.⁶

Sin embargo, se encuentra poco material en la literatura sobre este tipo de bases de Schiff con elementos del grupo principal, por lo que resulta de interés su estudio debido a la versatilidad de geometrías que se pueden formar por coordinación con metales, en particular con estaño, y por su potencial actividad biológica. Por lo anterior, en el presente trabajo de investigación se sintetizaron y caracterizaron compuestos de estaño derivados de ligandos biológicamente activos, específicamente, bases de Schiff asimétricas que contienen el fragmento de ácido deshidroacético, diaminas aromáticas y salicilaldehídos como componentes. Estos compuestos, se caracterizaron mediante técnicas de espectroscopía, como RMN de ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , espectroscopía infrarroja, UV-Vis y espectrometría de masas, y mientras que para la evaluación de la actividad biológica se utilizaron diversas líneas celulares cancerígenas humanas.

2 MARCO TEÓRICO

2.1 Metales en la Medicina

Los iones metálicos tienen un rol esencial en procesos biológicos críticos, como la regulación de la ósmosis, la catálisis, el metabolismo y la señalización celular. Por ejemplo, el sodio (Na^+) y el potasio (K^+) desempeñan un papel clave en el equilibrio de líquidos y electrolitos, así como en la estabilidad ácido-base. También son esenciales para mantener el potencial de la membrana celular necesario para desarrollar funciones vitales como la neurotransmisión, la contracción muscular y el funcionamiento cardíaco. Además, los metales de transición, como el hierro ($\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$), el zinc (Zn^{2+}) y el cobre (Cu^{2+}), cumplen un papel fundamental como componentes esenciales en proteínas y enzimas. Estos metales son cruciales en procesos biológicos tales como el transporte de oxígeno, la generación de energía, la neurotransmisión, la regulación de la expresión génica y la síntesis de moléculas esenciales.⁷

Los iones metálicos son cada vez más utilizados para el diagnóstico en humanos y el tratamiento de enfermedades, siempre teniendo en cuenta que el exceso de iones de metal es potencialmente peligroso para la vida. El equilibrio de los iones metálicos es complejo y un exceso o deficiencia produce enfermedades.⁸

Los medicamentos que contienen metales han sido utilizados desde tiempos de las civilizaciones antiguas; sin embargo, a pesar del importante papel que desempeñan los iones metálicos en la fisiología humana su uso es limitado.⁸ En el área de la imagenología médica existen metales que se utilizan como agentes de diagnóstico, los cuales emiten radioisótopos o actúan como agentes o medios de contraste en imágenes de resonancia magnética. Un agente de contraste se define como una sustancia o combinación de sustancias que al ser introducidas en el organismo por cualquier vía, permiten resaltar y opacar estructuras anatómicas normales como órganos o vasos y patológicas como es el caso de tumores.^{9,10} Una de las contribuciones más importantes es el uso de complejos de gadolinio (III) como Dotarem, o complejos de tecnecio-99m en la imagenología cardiovascular, como Cardiolite. La química inorgánica y bioinorgánica han hecho importantes aportaciones a la ciencia médica y a la salud humana; por ejemplo, el cisplatino es el más sobresaliente en el campo de los agentes quimioterapéuticos que contienen metales, un fármaco completamente inorgánico, utilizado principalmente en el tratamiento del cáncer testicular. Además, existen otros complejos que han tenido éxito clínico, incluyendo compuestos que contienen oro, como el auranofin utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide. Este compuesto ayuda a reducir la respuesta inflamatoria al alterar

la actividad redox al disminuir la reducción de los grupos tiol de las células al unirse a la tioredoxina reductasa. Asimismo, el litio, como el carbonato de litio utilizado como antidepresivos y el hierro, como la metalobleomicina utilizada como agente anticancerígeno, son ejemplos de otros compuestos que han demostrado eficacia clínica. (Figura 1)

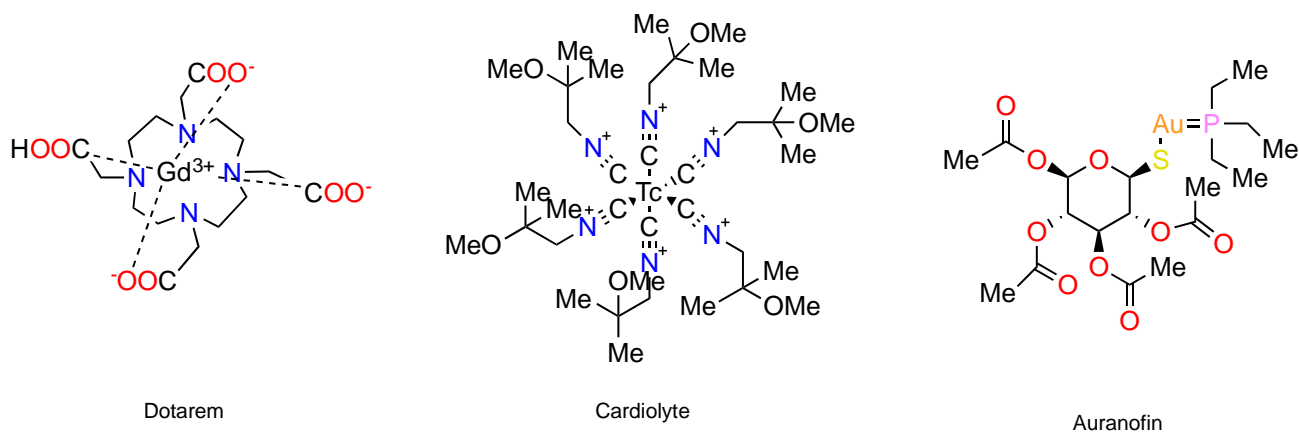
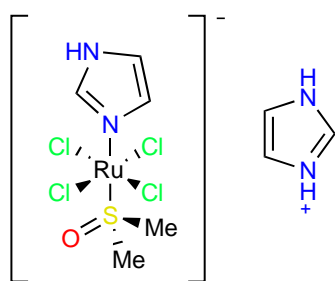


Figura 1. Complejos de base metálica con aplicaciones médicas.

Por otro lado, cobre es un oligoelemento (presente en el cuerpo humano en cantidades menores a 1mg /kg) esencial para una serie de procesos en la fisiología celular, incluida la catálisis de enzimas, reacciones redox, respiración mitocondrial, absorción de hierro, eliminación de radicales libres y entrecruzamiento de elastina.¹¹ El cobre se ha reportado como crucial en el proceso cancerígeno. A medida que los tumores crecen, requieren un aumento en el crecimiento de los vasos sanguíneos para obtener un suministro adecuado de sangre. Los tumores inducen el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos a partir del tejido circundante, un proceso que involucra la activación de factores que regulan la migración, mitosis y diferenciación de las células endoteliales, así como la reconfiguración de las proteínas de la matriz extracelular en la anatomía de los capilares. Este proceso específico, conocido como angiogénesis, requiere la presencia de cobre.¹² La existencia de cobre juega un papel esencial en el impulso del cáncer metastásico, participando no solo en el crecimiento de tumores, sino también en la transición epitelio-mesénquima, la configuración del microambiente tumoral y la formación de nichos premetastásicos. Por ende, la disminución de los niveles de cobre mediante agentes quelantes se presenta como una estrategia terapéutica innovadora para enfrentar el cáncer metastásico.¹³ Desde una perspectiva terapéutica alternativa, se ha sugerido la utilización del cobre como agente anticancerígeno, buscando la formación de complejos de cobre (I) con propiedades terapéuticas similares a los reactivos tipo Fenton. Estos complejos, al actuar como tales, provocan la ruptura de las cadenas de ADN. Se distinguen dos categorías de complejos: aquellos de cobre (II)

capaces de desencadenar la rotura del ADN después de ser reducidos por un agente externo, y aquellos que tienen la capacidad de romper el ADN por sí mismos.¹⁴

Finalmente, el rutenio forma complejos coordinados y tiene diversas aplicaciones en medicina, catálisis y biología. En el ámbito médico, se usa para diagnósticos, como la medición de calcitonina en sangre para enfermedades de la tiroides y paratiroides, y también en la detección de ciclosporina en trasplantes de órganos. Además, se emplea como inmunosupresor y en terapias de radiación contra el cáncer, donde se une al ADN y causa apoptosis celular. También se utiliza para inhibir la acción de las mitocondrias en células cancerosas y en fármacos como NAMI-A, que combate la metástasis.¹⁵ (Figura 2)



NAMI-A

Figura 2. Complejo NAMI-A a base de Rutenio

2.2 El cáncer como problema de salud

De acuerdo con el reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2020 el cáncer fue principal causa de muerte, provocando 10 millones de muertes, es decir una de cada seis personas muere por la enfermedad.^{16,17} Dependiendo del tipo de cáncer, se establece que el orden con la mortalidad mas alta es el cáncer de pulmón, próstata, colorrectal, estómago, hígado y mama.¹⁸

Se prevé que para el 2040, los datos serán el doble y se espera una ocurrencia de cáncer de dos tercios mas que la actualidad. Por lo que se considera imperativo el descubrir fármacos más selectivos y que presenten menor resistencia.

2.3 Fármacos Antineoplásicos

El número de sobrevivientes de cáncer sigue aumentando gracias al pronto diagnóstico y a los avances tecnológicos en el tratamiento. Los tratamientos comunes para el cáncer incluyen la cirugía, la radioterapia y los tratamientos sistémicos, que abarcan la quimioterapia, la terapia dirigida, la terapia

hormonal y la inmunoterapia.¹⁹

A pesar del avance tecnológico para tratar el cáncer, esto no garantiza una cura para la enfermedad, razón por la cual la quimioterapia sigue siendo el tratamiento de elección. Cuyo objetivo es el desarrollo de fármacos de bajo costo, alta eficacia y que presenten menos efectos adversos. En la quimioterapia existen compuestos orgánicos e inorgánicos; sin embargo, la actividad citotóxica de compuestos inorgánicos es mayor. Esto se debe al efecto quelante, el cual reduce la polaridad del metal al compartir la carga positiva con átomos donadores de electrones que favorece la deslocalización de carga en los anillos quelatos como aumenta el carácter lipofílico e ingrese fácilmente por medio de la membrana celular.¹⁸

Debido a su actividad catalítica y baja reactividad, los metales del grupo del platino se utilizan ampliamente en la química.⁸ La creación de medicamentos anticancerígenos a base de platino ha sido influenciada por investigaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas. Los estudios farmacocinéticos han afectado la evolución clínica de la toxicidad del cisplatino (cis-diaminodicloroplatino(II)), lo que ha dado lugar a la invención de carboplatino, un análogo menos tóxico, pero igualmente potente. Los ensayos clínicos y los centros de investigación en cáncer utilizan rutinariamente una dosificación guiada por la farmacocinética, con buenos resultados de biodisponibilidad oral.²⁰ El carboplatino es parte de la segunda generación de fármacos de platino como base metálica, al igual que el oxaliplatino, que ha demostrado ser altamente eficaz en el tratamiento del cáncer de colon. No obstante, en algunos tumores que han desarrollado resistencia a estos medicamentos, se han investigado nuevos fármacos que contienen platino como base metálica presentan una estructura diferente a la clásica cis diamina y cuentan con diversos grupos amino derivados. Estos compuestos pertenecen a la tercera generación de fármacos de platino.²¹

El descubrimiento del cisplatino inició la historia de los fármacos derivados de metales nobles, siendo uno de los agentes quimioterapéuticos más potentes contra el cáncer de ovario y testículo.²² El ion Pt^{2+} del complejo $[Pt(NH_3)_2]$ se une covalentemente al ácido desoxirribonucleico (ADN), específicamente al N-7 de la guanina (G) o la adenina (A), en secuencias dinucleotídicas GG y AG, formando enlaces cruzados entre cadenas y enlaces cruzados de 1,2 o 1,3 intracadenas. La formación de aductos entre el ADN y el cisplatino, así como la respuesta celular al cisplatino, causan una pausa en la replicación celular, inhibición de la transcripción, reparación del ADN y apoptosis. Una nueva generación de fármacos de platino aprobados por la FDA y en ensayos clínicos ha demostrado que, al tener un efecto quelante con un anillo de seis miembros, se reduce la reactividad química y los posibles efectos secundarios, como el daño al oído (ototoxicidad) y a los riñones (nefrotoxicidad). Existen nuevos

fármacos atractivos de platino, como el satraplatino (complejo mononuclear que contiene un átomo de platino (IV)), que pueden administrarse oralmente, lo que reduce los costos de hospitalización. El satraplatino en el torrente sanguíneo, es reducido por proteínas redox, convirtiéndolo en platino activo (II). Esto demuestra que el cambio en las estructuras clásicas de los compuestos de platino puede ser la solución al problema de la resistencia que se presenta con los fármacos basados en platino.²³

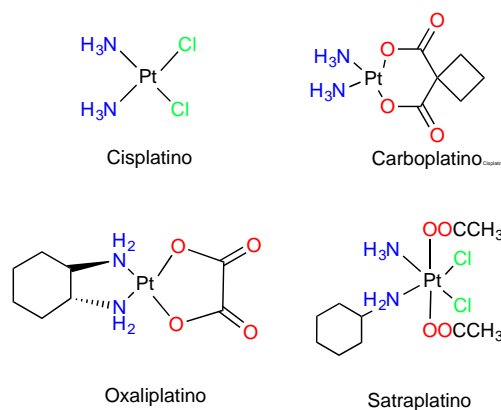


Figura 3. Anticancerígenos con base de Platino

Existen fármacos anticancerígenos a base de rutenio que han presentado ventajas, como la efectividad contra metástasis y su potencial anticancerígeno ante una gran variedad de cánceres. Esto puede deberse a dos propiedades: que los agentes de rutenio son activados por la reducción del rutenio (III) y que son transportados por la vía de las transferrinas.²³

Los fármacos antineoplásicos de base metálica, también se emplean como agentes terapéuticos en terapia radiofarmacéutica, especialmente cuando el cáncer se ha diseminado a los huesos. En estos casos, es posible llevar la radiación ionizante citotóxica directamente al tejido afectado. Uno de los fármacos aprobados para un uso paliativo es el dicloruro de radio-223. Además, se utilizan núcleos radioemisores beta como el ¹⁵³Sm, ⁸⁹Sr y ²¹³Bi en terapia radionuclear clínica. Esto se debe a que las partículas beta tienen un alcance en el tejido que abarca desde 50 hasta 1000 diámetros celulares, lo que permite que este tipo de terapia sea eficaz en el tratamiento de tumores grandes y poco vascularizados.²³

También existen fármacos antineoplásicos que se activan mediante la irradiación de la luz, como es el caso de la terapia fotodinámica, que representa un enfoque novedoso para el tratamiento del cáncer y de manera más localizada. En este método, se administra un fotosensibilizador, un compuesto complejo, y luego se expone a luz de una longitud de onda específica, preferiblemente luz roja. El mecanismo involucra la activación de oxígeno singlete (¹O₂) a partir del estado triplete del

fotosensibilizador, presente en las áreas tumorales, al ser estimulado por la luz. Estas especies de oxígeno singlete reaccionan y generan especies reactivas de oxígeno (ROS), que posteriormente interactúan con componentes celulares, provocando vasoconstricción, agregación plaquetaria, coagulación y obstrucción vascular en el tumor.²³

2.4 Estaño

La abundancia del estaño en la corteza terrestre es de 2 ppm. Se encuentra en forma de mineral en el SnO₂ (casiterita), que se produce a partir de depósitos aluviales. Aproximadamente la mitad de la producción de estaño se consume en soldaduras, mientras que alrededor del 14% de la producción se utiliza en productos químicos.

Tabla 1 Propiedades del estaño

Propiedad	Valor
Numero atómico	50
Masa atómica	118.710 g/mol
Punto de fusión	232 °C
Punto de ebullición	2625 °C
Electronegatividad	1.96 (Pauling)
Radio atómico	1.45 pm
Radio Covalente	1.41 pm
Radio Van der Waals	2.17 pm

Su configuración electrónica es [Kr] 4d¹⁰ 5s² 5p²; su valencia principal es Sn(IV), aunque también es común encontrar Sn(II) en compuestos inorgánicos. El estaño tiene 10 isótopos estables, lo que se refleja en la espectrometría de masas. Los isótopos ¹¹⁷Sn y ¹¹⁹Sn, con una abundancia del 7.57 y 8.58% respectivamente, tienen spin ½ y se utilizan en resonancia magnética nuclear. Existen dos formas alotrópicas del estaño metálico: estaño blanco o β-estaño, que es de color plateado blanco y es un conductor eléctrico, con una estructura cúbica distorsionada. Por debajo de los 10 °C, se convierte en α-estaño, que es un semiconductor con estructura de diamante.²⁴

Numerosos compuestos inorgánicos/organometálicos contienen estaño, un metal del grupo V con dos electrones 5s y 5p en su orbital exterior. Puede compartir todos los cuatro electrones con otros átomos para adquirir la configuración del Xenón o perder dos electrones 5p para producir iones Sn²⁺.

El Sn (II) y el Sn (IV) son estados de oxidación estables. El estaño (II) utiliza los orbitales 5p para formar enlaces, dejando un par sin compartir en el orbital 5s, que tiene un carácter p. Los compuestos que tienen la forma SnX_2 presentan una estructura X-Sn-X en la que los ángulos de enlace son de 90-100 grados. Son más estables cuando tienen ligantes que son electronegativos, ya que dificultan la remoción de electrones, o cuando los ligantes impiden estéricamente que el estaño sea atacado. Aunque la oxidación del estaño también puede llevarse a cabo, se obtiene Sn(IV), en el cual el estaño está hibridizado sp^3 , y los compuestos SnX_4 tienden a tener una estructura tetraédrica. En este caso, pueden involucrarse los orbitales 5d, que pueden aceptar uno o más ligantes. Los complejos sp^3 tienen una estructura piramidal: SnX_3 . Los que tienen la forma SnX_4 y una hibridación sp^3d tienen una estructura trigonal bipyramidal, así como los que tienen la forma SnX_5 también presentan una estructura trigonal bipyramidal con hibridación sp^3d . Los complejos octaédricos SnX_6 tienen una hibridación sp^3d^2 . La carga dependerá de la carga de los ligantes. Estas estructuras pueden estar distorsionadas, y también es posible encontrar estados de coordinación más altos. (Figura 4)²⁴

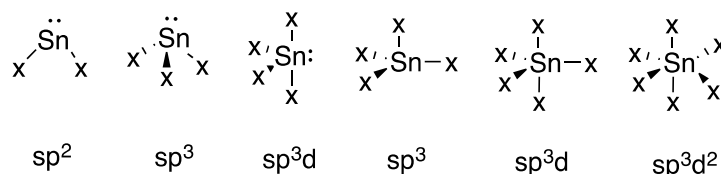


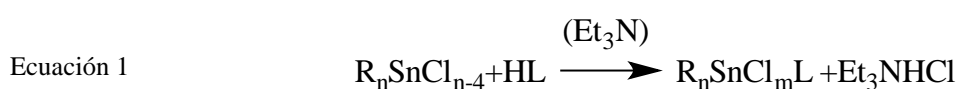
Figura 4 Hibridaciones y geometrías del estaño

2.5 Complejos de organoestaño

La introducción inicial de compuestos organoestánicos se remonta al dicloruro de dietil estaño, el cual se empleó por primera vez en 1943. Esta sustancia se utilizó para estabilizar el PVC frente al calor durante su procesamiento. Sin embargo, su aplicación se ha limitado en tiempos recientes debido a preocupaciones sobre su toxicidad.¹⁶ Estos compuestos presentan además diversas actividades biológicas, tales como antiparasitarias, antivirales (anti-VIH), antimicrobianas, antialérgicas, antitumorales, antiinflamatorias, antifúngicas, bactericidas y astringentes.^{4,25,34-36,26-33} La actividad terapéutica de los complejos organoestánicos se debe a su geometría molecular, así como a la facilidad de hidrólisis de los ligantes y a la coordinación de los mismos en el átomo central.³⁷ La estabilidad química del estaño en coordinación y su diversidad estructural los hacen prometedores como alternativa a los antibióticos. Por lo tanto, puede ser útil en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos y contra otras enfermedades infecciosas debido a su diverso potencial biológicos.³⁸

2.5.1 Métodos de síntesis

En cuanto a los métodos de síntesis de los complejos organoestánicos con bases de Schiff formando quelatos, se utilizan sales de sodio en una solución de metanol o etanol, a la cual se agrega el halogenuro de estaño orgánico (IV) precursor. Este proceso se lleva a cabo en presencia de la base de Schiff, que se prepara in situ bajo atmósfera de nitrógeno. También se han sintetizado compuestos utilizando sales de potasio. Otro método de preparación de estos complejos implica el uso de trietilamina, en este caso el precursor reacciona con **L**, ligante tipo base de Schiff, en presencia de trietilamina bajo reflujo, y durante la reacción se forma ácido clorhídrico, que se elimina como clorhidrato de trietilamina.(Ecuación 1)³⁹



Otro método implica el uso de óxidos de estaño como precursores, los cuales se sintetizan mediante la condensación de óxidos de diorganoestaño (IV) en disolventes apropiados con eliminación azeotrópica de agua. También se pueden obtener estos complejos, al hacer reaccionar el precursor organoestánico (IV) acetato o halogenuros con las bases de Schiff en disolventes adecuados bajo reflujo.³⁹

Una alternativa más reciente es la síntesis verde utilizando microondas, donde las bases de Schiff se sintetizan utilizando gotas de etanol, y después se tratan con con dimetilestaño (IV). Se ha observado que el método de microondas reduce el tiempo de reacción y aumenta el rendimiento, lo cual se debe al efecto de microondas. Esta observación podría derivar de la intensa influencia de las microondas y el significativo incremento en la velocidad de la reacción. Este enfoque es más conveniente, respetuoso con el medio ambiente y eficiente³⁹

2.5.2 Propiedades generales de los complejos organoestánicos

Las propiedades físicas generales de los complejos organoestánicos incluyen su tendencia a ser cristalinos. La mayoría de estos complejos son monoméricos, aunque también se forman dímeros, triméros y polímeros. La conductividad molar es una característica distintiva de estos compuestos, y se ha observado que varía dependiendo del tipo de bases de Schiff utilizadas, ya sean unidentadas, bidentadas, tridentadas o tetradentadas, así como del disolvente empleado, en función de la solubilidad de los complejos. En general, estos compuestos no exhiben propiedades electrolíticas, a menos que un grupo X, como Cl o NO₃, se encuentre unido al estaño, lo que puede resultar en la liberación de estos

grupos en disolventes polares, dando como resultado especies iónicas.³⁹

2.5.3 Complejos de organoestaño con actividad citotóxica

Se ha comprobado que los complejos de Sn(IV) con diversos ligandos, como: carboxilatos, trifenilos, difenilos, tri-*n*-butilos, tri-*n*-propilos, di-*n*-octilos, di-*n*-butilos, di-*n*-etilicos, aminoácidos alfa, oxamatos, tiolatos o tioles (que actúan como donantes de grupos sulfuro), así como ligantes tipo bases de Schiff derivados de naftaldehído, fenildiaminas y salicilaldehídos,⁴⁰⁻⁴⁴ exhiben una muy alta actividad citotóxica. En ciertos casos, esta actividad es superior a la del cisplatino, dependiendo de línea celular en consideración.

La actividad citotóxica de los complejos organoestaños (IV) está influenciada por su estructura, por su número de coordinación, número de átomos de estaño y la actividad biológica que presentan los ligantes. Su estructura está determinada por dos factores importantes, el tipo de sustituyentes unidos al estaño y la de los sustituyentes unidos a los ligantes. Así se determinó que los complejos que tienen butilo como sustituyente unido al metal presentan en general una actividad antitumoral más potente que otros derivados.¹⁶

El uso de bases de Schiff como ligantes en combinación con compuestos de estaño para evaluar su potencial actividad citotóxica ha sido de interés y se han realizado diversas aportaciones a este campo.⁴⁵ En un estudio reciente, se prepararon cinco complejos con bases de Schiff conteniendo el fragmento antioxidante 2,6-di-*tert*-butilfenol. Estos complejos se obtuvieron utilizando el ligando 2-(N-3',5'-di-*tert*-butil-4'-hidroxifenil)-iminometilfenol (L)(Figura 5), variando los ligantes directamente unidos al estaño. Se evaluó la actividad citotóxica de estos complejos comparándola con la del cisplatino en diversas líneas celulares, incluyendo cáncer de colon, mama y pulmón. Los resultados de la investigación indicaron que los complejos que incorporan dibutilo y trifenilo son altamente citotóxicos, lo que coincide con informes previos que indican que la citotoxicidad de los compuestos organoestánicos disminuye en el orden n-Bu > Ph, Et > Me según la naturaleza del sustituyente orgánico. Estos compuestos exhiben una actividad biológica significativa, lo que los convierte en candidatos prometedores para investigaciones adicionales como posibles agentes antitumorales con potenciales efectos sinérgicos.⁴⁵

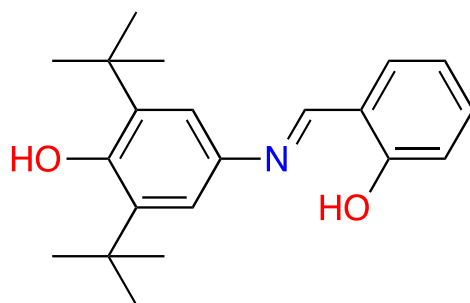


Figura 5 Estructura de L

2.6 Blancos Moleculares

Los complejos organoestánicos poseen diversos objetivos moleculares que respaldan su actividad anticancerígena debido a su habilidad para infiltrarse en las biomoléculas y ejercer su efecto sobre distintos blancos. Debido a la combinación de una parte lipofílica y una parte polar, los compuestos organoestánicos interactúan tanto de manera covalente como no covalente con biomoléculas y estructuras de membrana.⁴⁶

Como primer blanco podemos definir la interferencia que tiene los complejos con la función de la mitocondria. Los complejos organoestánicos interactúan con residuos de cisteína en proteínas pequeñas conocidas como Stannin, que están vinculadas con la regulación de la citotoxicidad. Principalmente, aunque no de manera exclusiva, se ha descrito que estas proteínas que se encuentran en la mitocondria, pueden formar complejos en una proporción 1:1 con trialilestano produciendo un cambio conformacional influye en la modulación de la cascada de MAPK,⁴⁶ un conjunto de proteínas quinasas activadas por mitógenos que desempeñan un papel crucial en las vías de señalización que regulan procesos celulares, como la proliferación, la diferenciación, la apoptosis y las respuestas al estrés.⁴⁷ Además, estas proteínas participan en las interacciones entre la mitocondria y el núcleo celular.

Debido a su liposolubilidad, estos compuestos se unen a las lipoproteínas y unen a complejos de las mitocondrias. El tributilestano y el dibutilestano se unen al complejo I de la cadena de transporte de electrones mitocondrial, lo que inhibe la respiración mitocondrial. El desequilibrio en la bioenergía está relacionado con la vía de apoptosis mitocondrial, lo que puede resultar en neurotoxicidad e inmunotoxicidad.⁴⁶

Se ha investigado la eficacia de los complejos de estano como agente anti-neoplásicos al dirigirse a la inhibición de proteasoma, una subunidad encargada de descomponer proteínas innecesarias o dañadas

presentes en las células eucariotas. Estos complejos afectan la regulación de la síntesis de proteínas y se ha observado que inhiben de manera irreversible el proteasoma en las células humanas. En las células eucariotas, más del 80% de las proteínas intracelulares se degradan a través de proteasomas. Cualquier interferencia en el funcionamiento de los proteasomas resulta en la acumulación de proteínas, lo que explica la citotoxicidad de estos compuestos, ya que desencadenan señales apoptóticas.⁴⁶

El ADN es el blanco de la mayoría de los fármacos, ya que desempeña un papel fundamental en procesos como el almacenamiento, copia y transmisión de mensajes genéticos, así como en la replicación y transcripción de la información genética. Las interacciones de los complejos con el ADN pueden clasificarse en tres tipos: I) interacción con los surcos del ADN, II) intercalación entre bases nitrogenadas, y III) interacciones electrostáticas con las cargas negativas de los grupos fosfato. El mecanismo exacto de acción de los complejos organoestánicos aún no está completamente elucidado. Se ha reportado que la muerte celular inducida por estos compuestos guarda una relación directa con su concentración. A concentraciones más elevadas, se observan cambios degenerativos que indican necrosis, acompañados de ruptura aleatoria de la cadena de ADN.³⁷

La citotoxicidad de los complejos organoestánicos está asociada con el encogimiento celular, la condensación de la cromatina, la fragmentación del ADN y el desarrollo de cuerpos apoptóticos. La interacción con el ADN se evalúa mediante diversos estudios, como viscosimetría, microscopía electrónica de transmisión (TEM), dicroísmo circular (CD), voltametría cíclica (CV), difracción de rayos X (XRD), microscopía de fuerza atómica (AFM) y diversas técnicas espectroscópicas (UV-Vis, fluorescencia, Raman y RMN). La viscosidad nos proporciona información sobre la interacción de los complejos con el ADN. Se ha observado que los complejos organoestánicos se unen a los surcos del ADN, lo que ayuda a entender el mecanismo de interacción entre el ADN y el fármaco. Cuando el fármaco interactúa con el ADN de doble hélice, se forma un nuevo complejo que induce un cambio en la conformación del ADN. Se produce un cambio cromático debido a la interacción entre las bases purínicas y los cromóforos de los complejos. El aumento en la viscosidad del ADN de doble hélice al añadir el complejo se debe a su interacción. Los estaños catiónicos (IV) interactúan electrostáticamente con los grupos fosfato del ADN, neutralizando su carga negativa y provocando una contracción y cambio conformacional en la estructura helicoidal del ADN, lo que conduce a la ruptura de su estructura secundaria. Estas interacciones son espontáneas, como indican los valores negativos de ΔG . Un pico positivo en el potencial de desplazamiento en voltametría cíclica (CV) proporciona información sobre la interacción en forma de intercalación en el ADN. Los complejos organoestánicos

presentan varios métodos de interacción, como la formación de polinucleótidos o la interacción con la esfera de coordinación externa a través de interacciones no covalentes. Los ligantes influyen en la reactividad, la liposolubilidad y la estabilización del estado de oxidación del estaño, así como en la reactividad ante diferentes sustituyentes, dependiendo de los requisitos quimioterapéuticos y la biodisponibilidad sistémica oral de los iones metálicos.³⁷

Otro objetivo principal de los complejos organoestánicos es provocar el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) en su interior, lo que genera un estrés oxidativo y daña elementos esenciales como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. Los principales tipos de ROS son el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$) y el anión superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$). La formación de H_2O_2 a partir de $\text{O}_2^{\cdot-}$ o por acción de enzimas oxidativas puede tener efectos perjudiciales. Además, las fugas en la cadena respiratoria mitocondrial pueden dar lugar a la presencia de $\text{O}_2^{\cdot-}$. El $\cdot\text{OH}$, considerado el tipo de ROS más dañino, puede modificar las bases del ADN y causar rupturas en las cadenas de ADN, lo que a largo plazo resulta en daño genético. La acumulación de ROS, principalmente $\text{O}_2^{\cdot-}$ y $\cdot\text{OH}$, se produce en las mitocondrias, ya que es donde se genera la mayoría de los ROS. Esta acumulación puede tener consecuencias perjudiciales, como el deterioro del ADN mitocondrial y, como consecuencia, la inducción de la apoptosis.⁴⁸ La actividad biológica de los complejos organoestaño(IV) está íntimamente relacionada por la producción de ROS (especies reactivas de Oxígeno).¹⁶

Además de unirse a otras biomoléculas que contienen azufre, como fosfolípidos, ATP, ácidos nucleótidos y fosfoproteínas, el estaño también puede formar complejos con ellas. Esta interacción inhibe la síntesis de fosfolípidos y el transporte celular, lo que a su vez puede causar daño al ADN, peroxidación de los lípidos y afectar la funcionalidad de las proteínas.⁴⁶ Diferentes condiciones pueden influir en la actividad de los complejos organoestánicos. Es conocido que a un pH mayor o igual a 6, el enlace Sn-Cl es hidrolizado y el estaño tiende a ser atacado por átomos donadores de electrones. Esto es más favorable cuando se une a moléculas que contienen el enlace Sn-S, ya que esta interacción intermolecular favorece la futura coordinación con átomos de nitrógeno cercanos en la biomolécula. Aunque la interacción entre el estaño y el azufre puede ser vista desde dos perspectivas, como se mencionó anteriormente, en bajas concentraciones, se une a residuos tioles en la adenina nucleótido translocador de la mitocondria y abre el poro de permeabilidad de transición, causando apoptosis. Sin embargo, en cantidades altas, el tributilestaño bloquea las caspasas, previniendo la apoptosis.⁴⁶

En resumen, los complejos organoestánicos tienen múltiples objetivos que contribuyen a su actividad anticancerígena, incluyendo la desestabilización iónica de la membrana, la liberación de iones de

calcio (Ca^{2+}), la alteración del potencial de membrana mitocondrial, la generación de desequilibrios energéticos, el aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la interacción con proteínas reguladoras del funcionamiento celular, como el proteasoma y el ADN.^{46,49}

2.6.1 Formas de muerte celular relacionadas a complejos organoestánicos

La muerte celular puede manifestarse a través de dos procesos distintos: la apoptosis, que se conoce como muerte celular programada, y la necrosis, que representa una muerte celular no regulada. La apoptosis se caracteriza por cambios morfológicos en la estructura de la célula y está estrechamente relacionada con procesos bioquímicos que involucran enzimas. En este proceso, la célula muere sin dañar los tejidos circundantes, lo que permite su eliminación de manera ordenada. Por otro lado, la necrosis se distingue por un crecimiento celular descontrolado que conlleva a la liberación del contenido de la célula en los tejidos circundantes, resultando en un daño más extenso.⁵⁰

En cuanto a la hepatotoxicidad, neurotoxicidad e inmunotoxicidad *in vitro*, estas están relacionadas con la apoptosis celular, aunque su comportamiento *in vivo* sigue siendo motivo de controversia. En mamíferos, tanto los mecanismos mitocondriales como los no mitocondriales están involucrados en la apoptosis inducida por los complejos organoestánicos. Cuando se utiliza el tributilestaño, se ha observado que la vía de apoptosis está relacionada con un aumento en la concentración de Ca^{2+} . Concentraciones bajas de tributilestaño inducen apoptosis, pero a concentraciones altas, bloquean las caspasas, lo que contrarresta la apoptosis, ya que estas enzimas son responsables de enviar las señales apoptóticas.⁴⁶

Un ejemplo interesante de la influencia de los fármacos en las consecuencias biológicas, como apoptosis y necrosis, es que en las células granulares del cerebelo, concentraciones bajas de trimetilestaño y dibutilestaño provocaron apoptosis, pero un aumento en la concentración de trimetilestaño llevó a la necrosis de estas. Por otro lado, el monometilestaño, dimetilestaño y metilbutilestaño no mostraron ser efectivos en este proceso.⁴⁶

2.7 Bases de Schiff

Las bases de Schiff se generan mediante una reacción de condensación entre aminas primarias y compuestos que contienen grupos carbonilos, tales como aldehídos o cetonas. Se destaca el interés en las bases de Schiff debido a su comportamiento flexible y su capacidad para formar diversas estructuras, además de su propensión a establecer complejos estables con iones metálicos. Las bases de Schiff muestran propiedades biológicas como antiinflamatorias, antifúngica, antibacterial, antiviral,

antiproliferativa, antipirética, entre otras.⁵¹

La síntesis de las bases de Schiff se puede llevar a cabo mediante varios métodos, como la irradiación asistida por microondas o utilizando solventes o catalizadores, ya sean ácidos o bases. En la síntesis, lo que ocurre es la adición nucleofílica del grupo amino al centro electrófilo del grupo carbonilo, formando un hemiaminal que posteriormente sufre una deshidratación para formar el enlace imínico.⁵²

Las bases de Schiff fueron reportadas en 1864 por Hugo Schiff. Las bases de Schiff se han estudiado extensamente debido a su facilidad de síntesis y a la diversidad de grupos funcionales que pueden incorporar. Estas bases tienen la capacidad de formar complejos con iones de metales de transición, actuando como aminas, amidas y fosfinas, y se clasifican como ligantes de tipo L. En estos ligantes, se encuentran grupos donantes con dos electrones que no experimentan cambios en sus capas de valencia. La formación de estos complejos contribuye a la estabilización del ión metálico y permite modificar su entorno estérico y electrónico. Esto resulta especialmente útil para metales con estados de oxidación elevados que no forman iones estables. Los átomos que actúan como donantes en estos complejos son nitrógeno, oxígeno y azufre.⁵³ La forma general de las bases de Schiff es $RN=CR'R''$, en las que R, R' y R'' pueden ser grupos alquilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo, entre otros. El amplio campo de actividad biológica que presentan los enlaces imínicos se debe al carácter electrófilo del carbono y al carácter nucleofílico del nitrógeno, lo que ofrece excelentes oportunidades de enlace. Se sabe que las bases de Schiff forman complejos con todos los metales del bloque d, así como con los lantánidos. El nitrógeno imínico puede actuar como una base de Lewis (donante de electrones) hacia los iones metálicos; de esta forma, el ion metálico se estabiliza cuando se coordina con otros grupos donantes de electrones, formando típicamente un anillo quelato de 5 o 6 miembros. Debido a la flexibilidad en el diseño de las bases de Schiff y a la selectividad que pueden presentar hacia los metales, algunas de ellas se utilizan en química analítica.⁵⁴

Las bases de Schiff asimétricas en complejos metálicos son catalizadores más eficientes comparándolos con las bases simétricas, esto se debe al control de las estructuras con más de dos grupos diferentes de grupos funcionales de bases de Schiff, como sus propiedades electrónicas y estéricas. Las bases de Schiff asimétricas, en su mayoría, resultan de una condensación monomérica entre un compuesto cetónico o aldehídico y una diamina. Este proceso origina un precursor que contiene un grupo amino libre, el cual puede someterse a una nueva condensación con otra cetona o aldehído, generando así una base de Schiff asimétrica. (Figura 6)⁵⁵

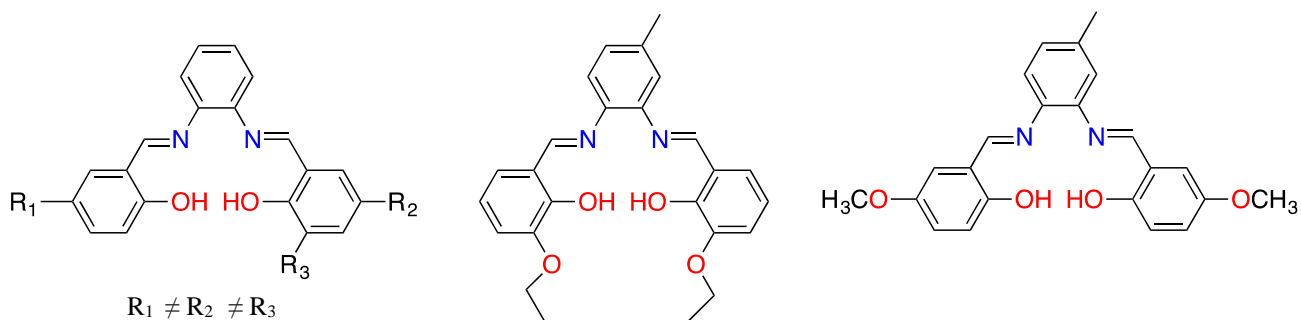


Figura 6. Ejemplos de Bases de Schiff Asimétricas

La creación de bases de Schiff desempeña un papel esencial en la síntesis de fármacos como intermediarios, especialmente en el proceso de aminación reductiva. En este procedimiento, una vez que se ha obtenido la imina correspondiente, se introduce un agente reductor, como el borohidruro de sodio, para obtener el compuesto deseado. Un ejemplo es el escitalopram, que es un antidepresivo del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La aminación reductiva se utiliza para introducir el grupo dimetilamino, que se logra mediante la metilación de un $-NH_2$ o $-NHCH_3$ en presencia de formaldehído y un agente reductor, en la mayoría de los casos, ácido fórmico (Figura 5).⁵⁶

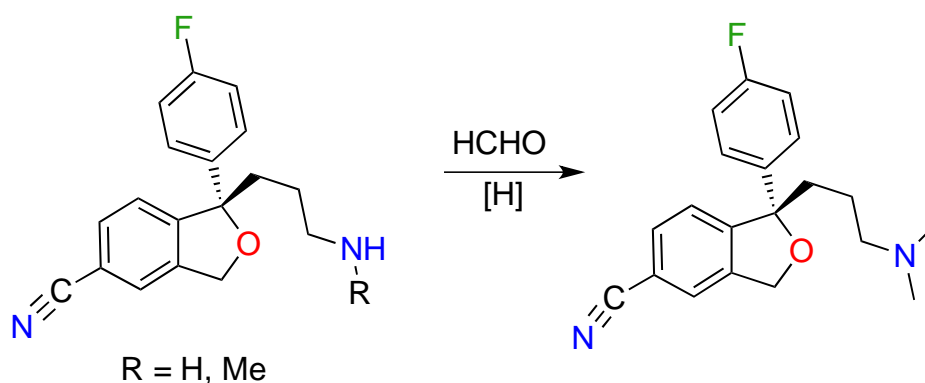


Figura 7. Enfoque sintético típico del escitalopram.

2.7.1 El ácido deshidroacético (DHA) en bases de Schiff

El ácido deshidroacético (DHA) es un compuesto biológicamente activo que posee efectos antibióticos y antifúngicos.⁵⁷ En química de coordinación, el ácido deshidroacético (DHA) es conocido por su capacidad de formar complejos metálicos debido a su propiedad quelante.²⁸ El DHA y sus derivados básicos se utilizan en diversas aplicaciones interesantes para sintetizar una variedad de compuestos heterocíclicos con posibles propiedades biológicas significativas.⁵⁸

Se han reportado complejos metálicos derivados del ácido deshidroacético (DHA) que muestran actividad fungistática, fungicida y antibacteriana. Debido a sus grupos funcionales, el DHA es un reactivo ampliamente utilizado en síntesis orgánica.⁵⁹

2.7.2 Bases de Schiff en complejos con estaño

La química de los complejos de bases de Schiff resulta atractiva para numerosos investigadores debido a su amplia aplicabilidad. La investigación se ha impulsado debido a las posibles propiedades antitumorales, antibacterianas, antivirales, fungicidas y antimaláricas de las tiosemicarbazonas y sus complejos metálicos. Además, los compuestos de organoestaño formados con bases de Schiff como ligantes exhiben una variada gama de actividades biológicas, que incluyen propiedades bactericidas, fungicidas, antitumorales y acaricidas. El incremento en la actividad de estos compuestos al formar complejos se puede explicar mediante la teoría de la quelación, la cual reduce la polaridad del átomo central del metal al compartir parcialmente una carga positiva con los grupos donantes y permitir la posible deslocalización de electrones π en el anillo de la quelación. Este proceso aumenta la naturaleza lipofílica del átomo central, lo que facilita la penetración de los complejos a través de la capa lipídica de la membrana celular. Una vez dentro de las células, estos compuestos inhiben la división celular, y la propiedad antimicrobiana se ve influenciada por cambios en la concentración. Incluso a concentraciones bajas, estos compuestos inhiben el crecimiento de microorganismos.⁶⁰

Las bases de Schiff se han empleado en complejos que incluyen estaño como metal debido a la capacidad de los ligantes para estabilizar dichos complejos.⁶¹⁻⁶⁵ Se han sintetizado ligantes basados en el piridoxal que actúan como ligantes tridentados y se coordinan con el estaño. En particular, el piridoxal exhibe actividad biológica en su forma activa como vitamina B6, la cual funciona como coenzima en procesos metabólicos, de biosíntesis y regulación. Se formaron complejos penta-coordinados en los que se realizaron pruebas biológicas contra líneas cancerosas. Se encontró que en los ligantes que contienen grupos electronegativos en los anillos de las bases de Schiff, se observa una mayor selectividad en términos de actividad citotóxica.⁶² En ensayos de actividad biológica, se han obtenido resultados prometedores con complejos similares a aquellos formados por ligantes tipo base de Schiff tridentados, donde las bases de Schiff resultan de la condensación de dos moléculas.⁶⁶⁻⁶⁹ De esta misma manera se han estudiado complejos formados con ligantes tipo base de Schiff tetradentados y pentadentados.⁶¹

En los complejos que incluyen bases de Schiff tetradentados, por lo general, actúan como ligantes tipo base de Schiff y se combinan con ligantes simétricos. Un ejemplo de esto se evidencia en los complejos creados a partir de ortofenilendiamina y salicilaldehído en una proporción molar de 2:1, generando un

ligante tetradentado asimétrico. Estos ligantes se coordinaron posteriormente con un precursor de estaño orgánico, y estos compuestos exhibieron una actividad antibacteriana significativa. Además, los complejos de estaño(IV) demostraron actividad contra larvas de camarones de salmuera en las pruebas.⁷⁰ La presencia de ligantes tetradentados asimétricos ha sido escasamente estudiada, por lo que en los últimos años se ha centrado la atención en la síntesis de estos complejos y en la evaluación de su actividad biológica.

2.8 Benzodiazepinas

2.8.1 Importancia de las benzodiazepinas

Las benzodiazepinas son compuestos heterocíclicos que se utilizan en la química farmacéutica.⁷¹ Poseen actividad ansiolítica y pueden actuar como relajantes musculares en anestesiología.⁷² Son fármacos prescritas para uso terapéutico en las cuales su actividad se dirige al sistema nervioso central. Algunos compuestos que contienen el fragmento 1,5-benzodiazepina poseen actividad antiinflamatoria,⁷³ antiviral,⁷⁴ contra el VIH,⁷⁵ antimicrobiana⁷⁶ y antitumoral.⁷⁷

La actividad de las benzodiazepinas está relacionada con el receptor ácido γ -aminobutírico (GABA).⁷⁸ GABA es el neurotransmisor inhibitorio más común de sistema nervioso central.⁷⁹ Las benzodiazepinas se unen a este receptor con alta afinidad, lo que resulta en la potenciación del neurotransmisor cerebral natural ácido γ -aminobutírico (GABA). El receptor GABA es un complejo multiunitario con al menos seis isoformas y 25 subtipos.⁷⁸

El receptor de benzodiazepina GABA es un conjunto de cinco subunidades de glicoproteínas diferentes que forman una estructura cilíndrica en una bicapa lipídica con un canal iónico central. El GABA incrementa la apertura del canal iónico para iones Cloruro (Cl). Hay varias familias moleculares de subunidades: seis isoformas de subunidades alfa, tres de subunidades beta, tres de subunidades gamma, una de subunidades teta y tres de subunidades ρ . Normalmente, este receptor consta de dos subunidades alfa alternadas con dos subunidades beta y una única subunidad gamma. Cada receptor tiene dos lugares de unión para el GABA y solo uno para las benzodiazepinas. Los sitios de unión del GABA se encuentran en la interacción entre las subunidades alfa y beta alternadas, mientras que el sitio de unión de las benzodiazepinas está entre una subunidad alfa y gamma.⁸⁰

Esto significa que la presencia de una subunidad gamma es crucial para la acción de las benzodiazepinas, pero no para la acción del GABA, que puede funcionar incluso si no está presente la

subunidad gamma. En resumen, a pesar de las variaciones y diferentes combinaciones de complejos que pueden formarse, se ha establecido que todos ellos tienen al menos una de las cuatro subunidades alfa, dos subunidades beta y una subunidad gamma. Como resultado, existen posibles subtipos con diferencias en la afinidad por el GABA, la cinética de los canales de cloruro y la afinidad por diversas benzodiazepinas. En conclusión, se ha determinado que las propiedades sedantes de las benzodiazepinas están relacionadas con los complejos compuestos por dos subunidades alfa, dos subunidades beta y una subunidad gamma, ya que son los más comunes en el tálamo, el tronco encefálico y el cerebelo.⁸⁰

El GABA se une a la subunidad α , mientras que la benzodiazepina se une a la subunidad β (BZ- ω). La subunidad γ modula el transporte de cloro. Todas las benzodiazepinas actúan facilitando las acciones del GABA, disminuyendo así la actividad neuronal al aumentar la liberación de iones de cloro cuando se activa. Esta actividad de GABA se intensifica debido a su función inhibitoria en las neuronas. Las benzodiazepinas actúan como potenciadoras, ya que aumentan la concentración de iones de cloro en la neurona, ralentizando su excitabilidad y provocando la hiperpolarización de la membrana. (Figura 8)⁷⁸

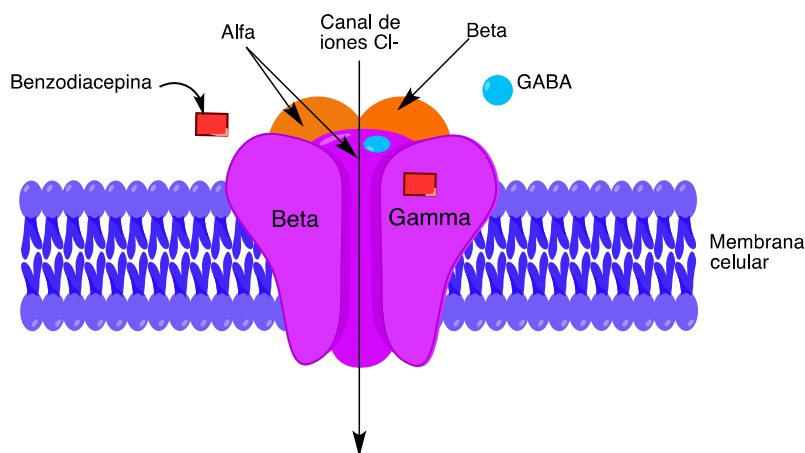


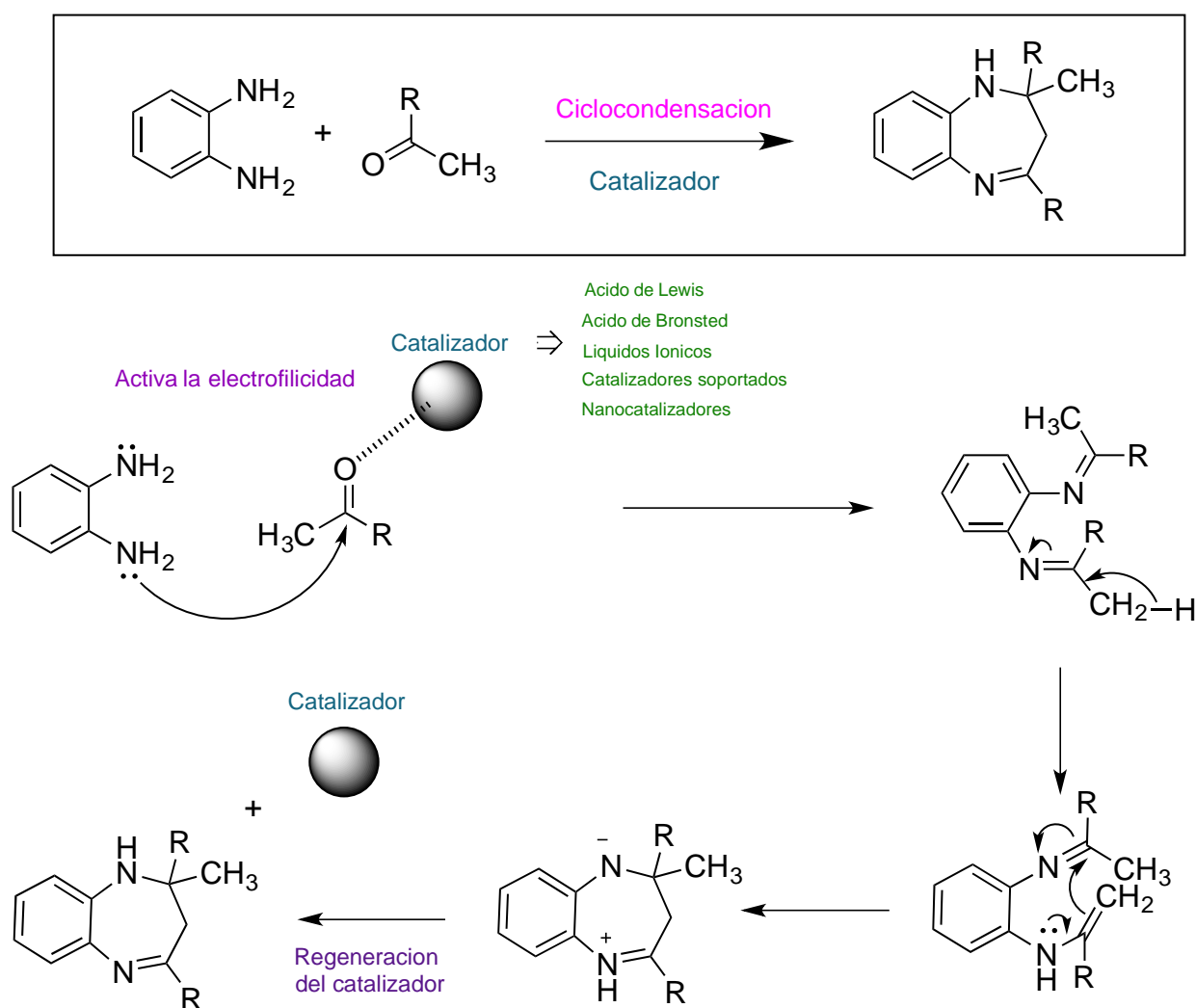
Figura 8. Mecanismo Molecular de las benzodiazepinas en receptores GABA.

2.8.2 Síntesis y reactividad de las benzodiazepinas

Las 1,5-benzodiazepinas son compuestos bicíclicos con dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 5 en un anillo de siete miembros fusionado a un anillo de benceno. Las benzodiazepinas generalmente reaccionan más en la posición 1 que en las posiciones 2 y 3, debido a la estabilización en la posición 1 provocada por la conjugación del grupo imino en el anillo de siete miembros con el anillo bencénico. Existen varios métodos de síntesis de las benzodiazepinas. Por lo general, se sintetizan mediante la

unión de diaminas con cetonas α,β -insaturadas en presencia de catalizadores. Este mecanismo implica una ciclación intramolecular imina-enamina promovida por catalizadores. ⁷¹

Los catalizadores pueden ser ácidos de Lewis, ácidos de Brønsted, líquidos iónicos, nanocatalizadores o catalizadores soportados en sílice. Estos catalizadores aumentan la electrofilia de la cetona, lo que es seguido por el ataque de la *orto*-fenildiamina, formando una diimina. A través de un intercambio de hidrógeno, la imina se convierte en la enamina isomérica, que luego cicla para formar un anillo de siete miembros y regenerar el catalizador, el mecanismo correspondiente se muestra a continuación. ⁷¹



Esquema 1. Mecanismo de reacción del catalizador promoviendo la síntesis de 1,5-benzodiazepinas.

Los catalizadores que actúan como ácidos de Lewis funcionan como aceptores de pares de electrones, lo que aumenta la reactividad de los sustratos. Debido a esta propiedad, se ha prestado una mayor atención a los compuestos que contienen grupos carbonilo. En este proceso, el catalizador se enlaza

con la base de Lewis, que en el caso del carbonilo es el oxígeno, incrementando la densidad electrónica. Esto facilita la ruptura heterolítica del enlace y activa el reactivo para llevar a cabo un ataque nucleofílico.⁷¹

Entre los ácidos orgánicos probados como catalizadores, el ácido trifluoroacético (TFA) ha demostrado ser el más efectivo, proporcionando buenos rendimientos (84%-94%), debido a que el TFA es menos oxidante que el ácido sulfúrico, presenta baja toxicidad y es soluble en agua.⁷¹

2.8.3 Uso de benzodiazepinas como antineoplásicos.

La resistencia en aumento a diversos fármacos antineoplásicos ha motivado avances en la tecnología empleada en el diseño de fármacos, entre los cuales se encuentra a las benzodiazepinas que se utilizan para potenciar la acción de fármacos que han desarrollado resistencia.

Se ha investigado la sinergia entre compuestos anticancerígenos convencionales y las benzodiazepinas, como el metotrexato. El metotrexato actúa al reducir la cantidad de tetrahidrofolato necesaria para la síntesis de bases purinas, lo que lleva a la muerte celular. Se realizaron estudios citotóxicos con benzodiazepinas en líneas celulares normales y cancerosas, y se encontró que las benzodiazepinas con anillos heterocíclicos sustituidos, especialmente con grupos electrófilos, mostraron una mayor actividad. Se probó la acción sinérgica de las benzodiazepinas y el metotrexato, y se observó que esta combinación mejoraba los valores de IC₅₀ en comparación con el uso del fármaco solo. El mecanismo anticancerígeno de estas sustancias indica que son eficaces agentes intercalantes en el ADN, lo que sugiere su potencial como terapia combinada en el tratamiento del cáncer.⁸¹

El enfoque terapéutico de inhibir la síntesis de proteínas en células eucariotas es cada vez más relevante en el tratamiento del cáncer. A pesar de las preocupaciones iniciales sobre la toxicidad para células sanas, se están realizando ensayos clínicos de inhibidores dirigidos a objetivos específicos en la síntesis de proteínas. Sin embargo, la falta de nuevos compuestos efectivos limita el éxito terapéutico. Recientemente, se descubrió un potente inhibidor tipo benzodiazepina que ha demostrado eficacia en diversas líneas celulares de cáncer. Por un proceso de optimización, este compuesto se perfila como un posible inhibidor innovador en la síntesis de proteínas. Interrumpe el ciclo celular, induce apoptosis en células tumorales al interferir en la formación de polirribosomas y reduce el crecimiento tumoral en modelos in vivo. Aunque se están investigando los detalles sobre su proteína objetivo y mecanismo

de acción, se espera que esta investigación aclare su funcionamiento y acción en el proceso de síntesis de proteínas.⁸²

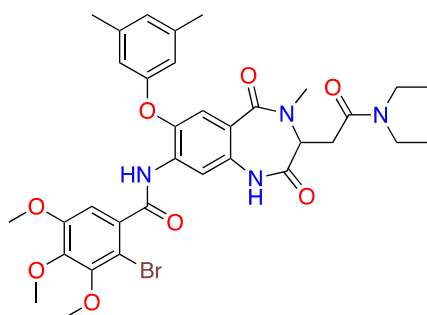


Figura 9. Benzodiazepina con actividad anticancerígena

3 Justificación

El potencial antineoplásico de los compuestos de organoestaño ha sido un tema de gran interés en la farmacología. Estos compuestos han sido ampliamente investigados, pero uno de los desafíos en su desarrollo ha sido su falta de solubilidad en agua. Para abordar este problema, se han explorado ligantes que puedan fungir tanto como aceptores como donadores de puentes de hidrógeno.

No obstante, investigaciones más actuales han resaltado que el fragmento DHA confiere mayor potencia y selectividad a los complejos, a pesar de haber sido objeto de escaso estudio hasta la fecha. Además, hasta el momento no se han informado compuestos a base de estaño que utilicen ligantes tipo base de Schiff asimétricos, lo que hace que sea interesante explorar esta área de investigación. Por lo tanto, se llevará a cabo la síntesis de un ligando tipo base de Schiff utilizando DHA, *orto*-fenildiamina y salicilaldehídos sustituidos.

Por lo tanto, resulta de gran interés aplicar estas herramientas de diseño molecular en la optimización de los complejos de diorganoestaño con el objetivo de obtener compuestos más potentes y selectivos. Además, el mecanismo de acción de los compuestos de diorganoestaño aún no se ha asociado con un blanco terapéutico específico, como la interacción con el ADN, la peroxidación de lípidos de membrana o la inhibición de la fosforilación oxidativa.

4 Hipótesis

Se espera que el ligante tipo base de Schiff, derivado del ácido deshidroacético, la *orto*-fenildiamina y el salicilaldehído sustituido, se una de manera preferente al estaño (IV) en la formación de complejos mediante interacciones específicas con átomos de nitrógeno y oxígeno. Se anticipa que estos complejos manifiesten actividad citotóxica frente a las líneas celulares HCT15 (carcinoma de colon), SKLU (carcinoma de pulmón) y COS-7 (fibroblastos de riñón de mono).

5 Objetivo General

Llevar a cabo la síntesis de complejos de diorganoestaño(IV) utilizando ligantes tipo base de Schiff que contengan fragmentos de DHA, *orto*-fenildiamina y salicilaldehído sustituido. También es evaluar el impacto de la sustitución en el salicilaldehído en las propiedades estructurales de los compuestos, así como su actividad biológica frente a las líneas celulares HCT-15 (carcinoma de colon), SKLU (carcinoma de pulmón) y COS-7 (fibroblastos de riñón de mono).

5.1 Objetivos Particulares

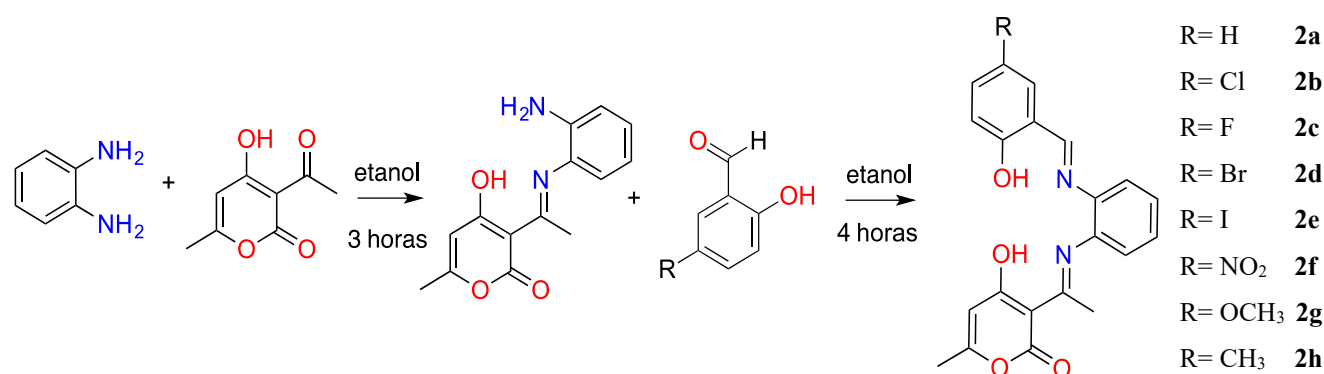
- Realizar la síntesis de ligantes asimétricos tipo base de Schiff a partir de DHA, *o*-fenildiamina y diversos salicilaldehídos sustituidos.
- Determinar las estructuras de los ligantes utilizando técnicas de espectroscopía infrarroja, UV-Vis, resonancia magnética nuclear ^1H y ^{13}C . En caso de obtener cristales, llevar a cabo la difracción de rayos X de monocristal.
- Sintetizar los complejos de diorganoestaño utilizando los ligantes asimétricos mencionados.
- Elucidar las estructuras de los complejos utilizando técnicas de espectroscopía infrarroja, UV-Vis, resonancia magnética nuclear ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn . Si se obtienen cristales, realizar la difracción de rayos X de monocristal.
- Evaluar la actividad citotóxica de los complejos frente a líneas celulares humanas de cáncer, específicamente HCT-15 (carcinoma de colon), SKLU (carcinoma de pulmón) y COS-7 (fibroblastos de riñón de mono).

6 Resultados y Discusión

6.1 Síntesis de ligante tipo base de Schiff.

Se realizó la síntesis de los ligantes con diferentes salicilaldehídos en una reacción estequiométrica 1:1:1 de 5-R-Salicilaldehído (R= H, Cl, Br, OCH₃, CH₃, I, F, NO₂), ácido deshidroacético (DHA) y *o*-fenilendiamina en 30 mL de etanol en cantidades equimolares. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 8 horas, observándose la formación de un precipitado, el cual, una vez completado el tiempo de reacción, se filtró para obtener el producto. (Esquema 2)

Se han reportado síntesis de ligantes asimétricos similares que se fundamentan en la *o*-fenilendiamina y el salicilaldehído, y se realizan en dos etapas. En estos procesos, se integra otro componente, como la 2-Hidroxiacetofenona. Estas reacciones en dos pasos han sido previamente documentadas.⁸³ Además, existen otros ejemplos en los cuales se emplean fragmentos de *o*-fenilendiamina o naftalendiamina junto con distintos salicilaldehídos, los cuales también son sintetizados en un proceso de dos etapas.⁸⁴ Estas reacciones, que tienen en común la síntesis de ligantes tipo base de Schiff asimétricos, generalmente se llevan a cabo en dos etapas.^{85,86} Sin embargo, en el caso presente, la síntesis de ligantes tipo base de Schiff asimétricos se realiza utilizando DHA. En este proceso, se emplea una reacción en un solo paso "*one-pot*" con el objetivo de aumentar el rendimiento.



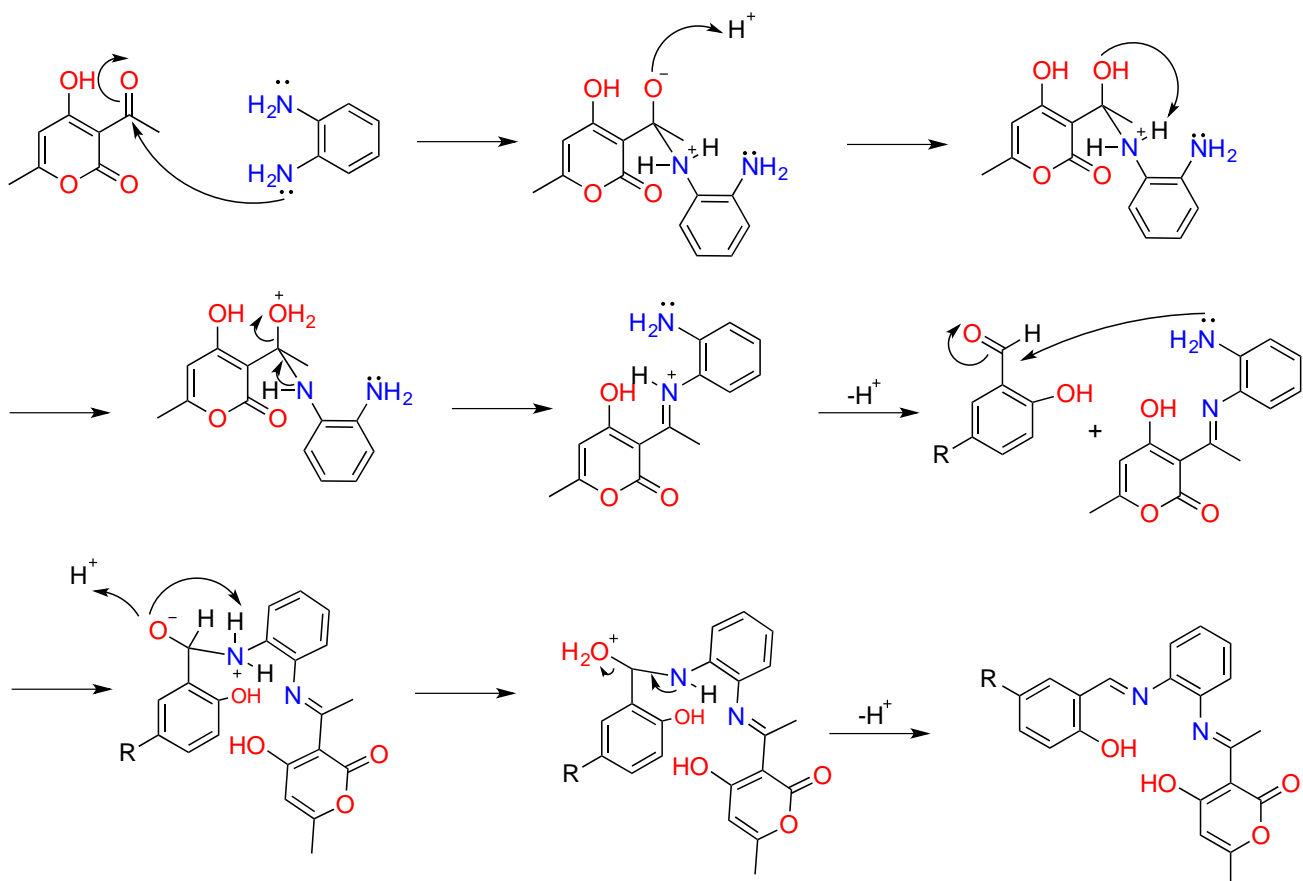
Esquema 2. Síntesis de los compuestos 2a-h.

En la Tabla 2 se muestran las propiedades físicas de los compuestos, así como los rendimientos de cada reacción.

Tabla 2 Propiedades físicas de los compuestos **2a-h**

Compuesto	Color	Rendimiento
2a	Amarillo	82%
2b	Naranja	80%
2d	Naranja	87%
2g	Amarillo	85%
2h	Amarillo	79%
2e	Naranja	80%
2c	Amarillo	85%
2f	Naranja	82%

A continuación, en el Esquema 3 se presenta el mecanismo de reacción general para la obtención de los compuestos **2a-h**. La reacción se llevó a cabo en ausencia de catalizador, en la cual el nitrógeno de la *orto*-fenilendiamina actúa como nucleófilo, atacando el centro electrofílico del carbonilo del ácido deshidroacético. Posteriormente, el grupo hidroxilo se protona formando un buen grupo saliente en forma de agua, dando lugar a la formación de la imina. El carbonilo del salicilaldehído sustituido es atacado por la amina libre de la *orto*-fenilendiamina la eliminación de agua da origen a la formación de la segunda imina.



Esquema 3 Mecanismo de reacción para la formación de los compuestos **2a-h**.

6.1.1 Caracterización por espectroscopía infrarroja de los compuestos **2a-h**

Para el análisis de espectroscopía infrarroja de todos los compuestos **2a-h**, se utilizó la técnica de ATR (reflectancia total atenuada). Las principales bandas de vibración observadas se resumen en la Tabla 3. Para todos los casos, los espectros mostraron la banda de vibración $\nu(\text{C}=\text{N})$, que se ubicaron en el rango entre 1552 a 1569 cm^{-1} característica de la imina. Además, se identificaron dos señales específicas: la vibración simétrica del grupo carbonilo del éster $\nu(\text{COO}_{\text{sim}})$ en la lactona del residuo del ácido deshidroacético, en el rango entre 1686 a 1697 cm^{-1} , y la vibración asimétrica del enlace $\nu(\text{COO}_{\text{asim}})$, que se manifestó alrededor de los 1160 cm^{-1} .

Cada compuesto presentó señales adicionales distintivas. En el caso del compuesto **2b**, se observó la vibración $\nu(\text{C}-\text{Cl})$ en 1068 cm^{-1} . Para el compuesto **2d**, se encontró una banda asociada a $\nu(\text{Br}-\text{C})$ a 1064 cm^{-1} . En el compuesto **2e**, se identificaron dos bandas de vibración de intensidad media a 534 y 500 cm^{-1} , correspondientes a la vibración $\nu(\text{C}-\text{I})$. En el compuesto **2f**, el grupo nitro unido a un carbono aromático mostró dos bandas: una vibración simétrica del enlace $\nu_{\text{sim}}(\text{C}_{\text{arom}}-\text{NO}_2)$ a 1339 cm^{-1} y una

vibración asimétrica del enlace $\nu_{as}(\text{C}_{arom}\text{-NO}_2)$ a 1552 cm^{-1} . Por último, en el compuesto **2g**, se pudo apreciar la banda de vibración $\nu(\text{C}_{arom}\text{-O})$ ubicada alrededor de los 1200 cm^{-1} .

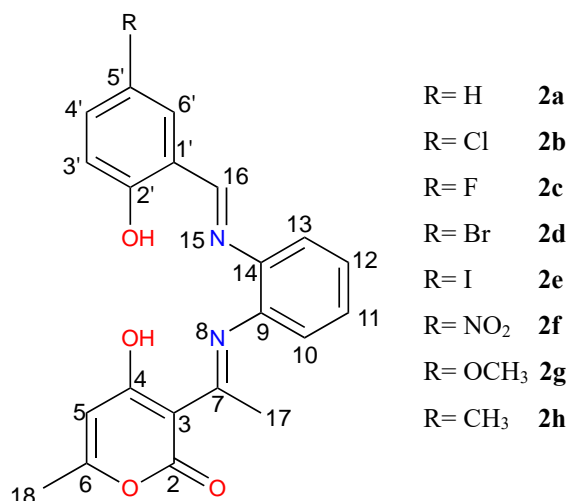


Tabla 3. Absorciones representativas (cm^{-1}) en el infrarrojo (IR) de los compuestos **2a-h**.

Compuesto	$\nu(\text{C}=\text{N})$ (cm^{-1})	$\nu_{sim}(\text{COO})$ (cm^{-1})	$\nu_{as}(\text{COO})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{O-H})$ (cm^{-1})	
2a	1569	1697	1158	3354	-
2b	1556	1686	1161	3354	1068 $\nu(\text{Cl-Carom})$
2c	1563	1696	1160	3355	-
2d	1556	1686	1162	3400	1064 $\nu(\text{C-Br})$
2e	1569	1697	1160	3354	534 y 500 $\nu(\text{C-I})$
2f	1552	1686	1162	3400	1552 $\nu_{as}(\text{Carom-NO}_2)$ 1339 $\nu_{sim}(\text{Carom-NO}_2)$
2g	1569	1697	1158	3222	1200 $\nu(\text{C}_{arom}\text{-O-C})$
2h	1569	1697	1159	3355	-

6.1.2 Caracterización mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H de los compuestos 2a-h

Para todos los compuestos **2a-h**, la resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN ¹H) mostró las multiplicidades esperadas para cada caso (Tabla 4). En la región alifática, de 3.79 a 2.15 ppm, se observaron las señales correspondientes los dos grupos metilo, en todos los casos, el metilo unido al

anillo de la lactona presento una mayor protección. Para el compuesto **2g**, se detectó una señal correspondiente al metilo del grupo metoxilo en 3.79 ppm. En el caso del compuesto **2h**, se observaron los protones unidos al metilo del fragmento proveniente del salicilaldehído en 2.30 ppm.

En la región aromática, se encontraron protones relacionados con la *orto*-fenilendiamina y el salicilaldehído sustituido, como el protón 5 del fragmento del ácido deshidroacético. En todos los casos, se observó la señal característica del fragmento del ácido deshidroacético (H-5) alrededor de 5.80 ppm. Algunos compuestos, como **2a**, **2c** y **2g**, mostraron un cuarteto indicativo de un acoplamiento a larga distancia con los protones del metilo del fragmento de DHA, H-18. Para **2b**, **2d**, **2e** y **2h**, se observó un doblete debido al acoplamiento con los mismos protones H-18.

En la parte aromática relacionada con el fragmento del salicilaldehído sustituido, se identificó la señal para el H-5' en el compuesto **2a**, con una multiplicidad de triple de dobles. En **2b-h** la posición C5' está sustituida, la presencia de grupos electronegativos o electroattractores influyó en el desplazamiento de los protones, específicamente en los protones del fragmento del salicilaldehído (H-3', H-4', H-6'). En casos donde la posición C5' se encuentra unida a un grupo halógeno altamente electronegativo, se ha observado una tendencia similar en los desplazamientos de protones, a diferencia de lo observado en el **2f**, en el cual, al tener un grupo electroattractor, los protones en el fragmento del salicilaldehído no siguen la misma tendencia. En todos los compuestos, se detectó un doblete para el protón H3'. Para los compuestos **2a**, **2c** y **2h** se evidenció el acoplamiento con el hidrógeno del grupo OH-C2'. Para el protón H-4', en el compuesto **2a**, se observó una señal triple de dobles debida al acoplamiento con los protones *orto* y a larga distancia con el protón H-6'. En los compuestos **2c**, **2e**, y **2f** se pudo apreciar el acoplamiento con constante de acoplamiento aproximada de 3 Hz, entre el H-3' y H-6'.

Para todos los compuestos, se observó una señal simple que corresponde al protón imínico en 8.60 ppm. Por último, se identificaron los protones menos protegidos correspondientes a los grupos fenoles. El primero de ellos corresponde al grupo hidroxilo del fragmento de DHA ya que es el más desprotegido debido a su proximidad a átomos electronegativos. El segundo hidroxilo se encuentra alrededor de 12.15 ppm y corresponde al fragmento del salicilaldehído.

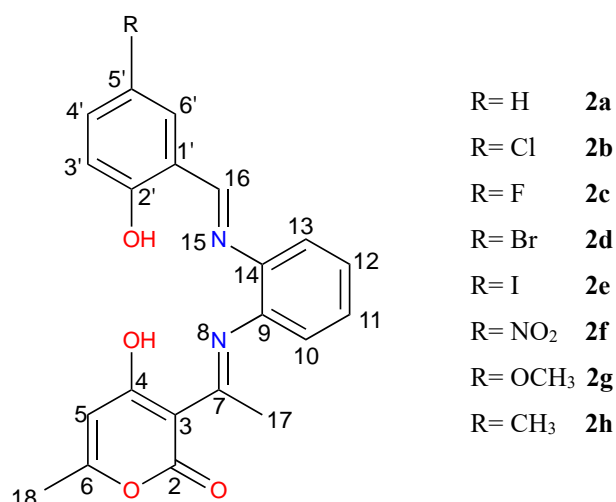


Tabla 4. Desplazamientos químicos de ¹H RMN de los compuestos **2a-h** en CDCl₃-*d* a 300 MHz.

Compuesto	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h
OH-C4	15.96 (s)	15.99 (s)	16.00 (s)	15.99 (s)	15.99 (s)	16.08 (s)	15.95 (s)	15.94 (s)
H-5	5.80 (q)	5.80 (d)	5.79 (q)	5.80 (d)	5.80 (d)	5.81 (s)	5.79 (q)	5.79 (d)
H-10	7.41-7.39 (m)	7.27 (dd)	7.15-7.06 (m)	7.33 (dd)	7.32 (dd)	7.41 (dd)	7.26 (dd)	7.28-7.15 (m)
H-11	7.39-7.38 (m)	7.47 (td)	7.47 (td)	7.40 (td)	7.39 (td)	7.46 (td)	7.46 (td)	7.46 (td)
H-12	7.38-7.35 (m)	7.38-7.30 (m)	7.39 (td)	7.50 -7.43 (m)	7.47 (td)	7.52 (td)	7.40-7.30 (m)	7.36 (td)
H-13	7.26 (dd)	7.40 (dd)	7.15-7.06 (m)	7.27 (dd)	7.27 (dd)	7.31 (dd)	7.40-7.30 (m)	7.28-7.15 (m)
H-16	8.66 (s)	8.58 (s)	8.60 (s)	8.59 (s)	8.58 (s)	8.42 (d)	8.62 (s)	8.60 (s)
H-17	2.55 (s)	2.55 (s)	2.55 (s)	2.55 (s)	2.54 (s)	2.57 (s)	2.54 (s)	2.54 (s)
H-18	2.16 (d)	2.16 (d)	2.16 (d)	2.17 (d)	2.16 (d)	2.18 (s)	2.15 (d)	2.15 (d)
HO-C2'	12.25 (s)	12.24 (s)	12.04 (s)	12.27 (s)	12.29 (s)	13.27 (s)	11.83 (s)	12.03 (s)
H-3'	6.99 (dd)	6.94 (d)	7.27 (dd)	6.90 (d)	6.78 (d)	7.08 (d)	6.97-6.87 (m)	7.31 (dd)
H-4'	6.93 (td)	7.38-7.30 (m)	7.34 (dd)	7.50 -7.43 (m)	7.60 (dd)	8.27 (dd)	7.00 (dd)	6.89 (d)
H-5'	7.47 (td)	-	-	-	-	-	3.79 (s)(OCH ₃ -C-5')	2.30 (s)(CH ₃ C5')
H-6'	7.33 (dd)	7.38-7.30 (m)	7.00 -6.88 (m)	7.52 (d)	7.69 (d)	8.42 (d)	6.97-6.87 (m)	7.28-7.15 (m)

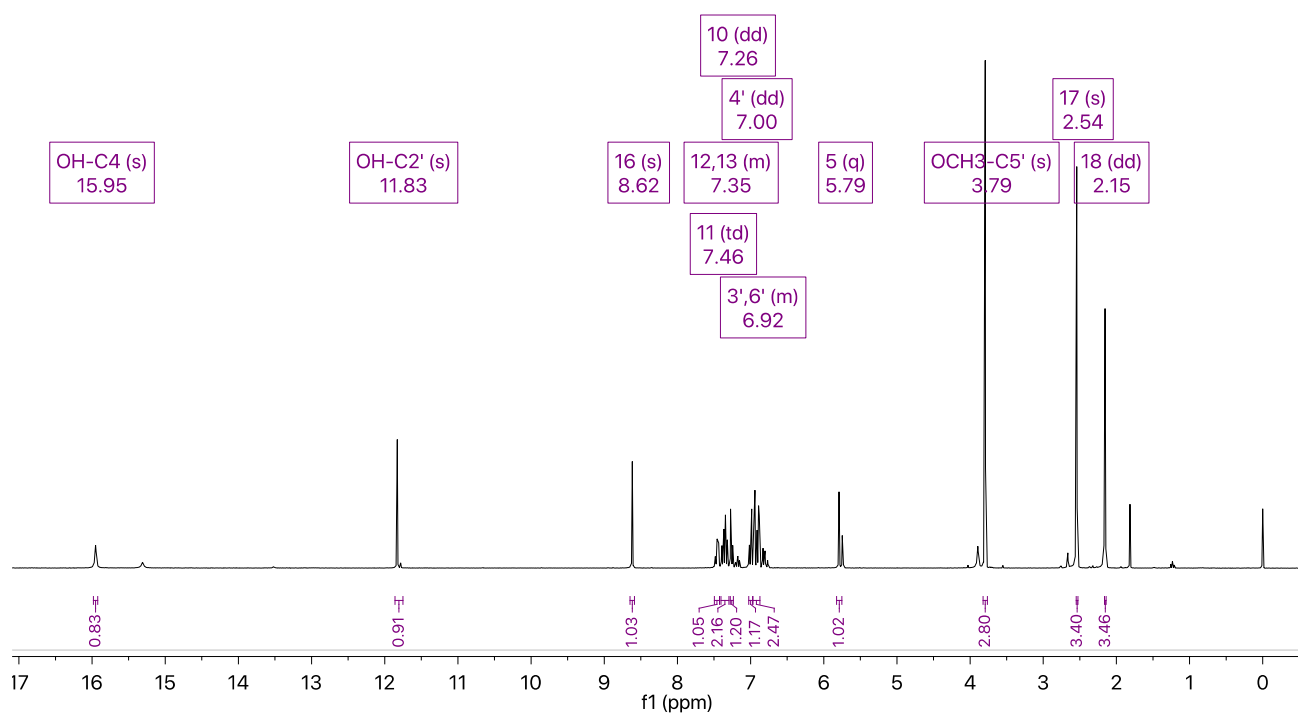


Figura 10 Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H de **2g**

6.1.3 Caracterización mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{13}C de los compuestos **2a-h**

Todos los ligantes presentan las señales correspondientes esperadas, que se pueden observar en la Tabla 5. En la región alifática se aprecian a los carbonos de los metilos **17** y **18**, con desplazamientos de aproximadamente 20 y 20.5 ppm. Sin embargo, en los compuestos **2g** y **2h**, se observan señales adicionales debido a la presencia de un grupo metoxilo y un metilo en el carbono $5'$ las cuales se encuentran en 56.0 ppm y 20.3 ppm respectivamente.

En general, todos los compuestos muestran similitudes en los desplazamientos de los carbonos aromáticos, como los carbonos que están unidos a los heteroátomos, el C-2 correspondiente al grupo carbonilo de la lactona, que se encuentra en un rango de aproximadamente 185 ppm en todos los casos, debido a su unión a dos átomos de oxígeno (éster) y su hibridación sp^2 . El C-6 base del metilo del anillo de la lactona es también uno de los más desprotegidos, con un desplazamiento en 163 ppm, debido a que es un carbono sp^2 unido a un heteroátomo electronegativo como el oxígeno.

Debido a las sustituciones, el carbono que muestra más variabilidad entre los compuestos es el C- $5'$ proveniente del salicilaldehído. Este carbono está más protegido cuando está unido a un carbono sp^3 ,

como en el caso del compuesto **2h**, o cuando es un carbono sp^2 unido a un hidrógeno, como en el caso del compuesto **2a**. En contraste, este carbono está más desprotegido cuando está unido a átomos más electronegativos, como en el caso de los halógenos, siendo más desprotegido en el caso del flúor. Para el compuesto **2c**, que contiene flúor, se pudieron observar las constantes de acoplamiento $^1J_{C-F} = 237.8$ Hz, acoplamiento $^2J_{C-F} = 23.00$ Hz, acoplamiento $^3J_{C-F} = 7.2$ Hz, cuyos valores están de acuerdo con lo descrito en la literatura.(Figura 11)⁸⁷

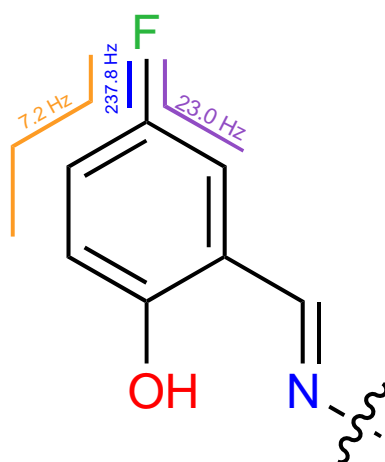


Figura 11. Acoplamiento $^{13}C-^{19}F$ del compuesto **2c**.

Los carbonos 16 y 7, que corresponden a los carbonos imínicos, presentan desplazamientos en la misma región. Sin embargo, el carbono 7 está más desprotegido $\Delta\delta \approx 15$ ppm debido al efecto inductivo positivo que el metilo (17) ejerce sobre el carbón de la imina (7) y por estar unido al fragmento del ácido dehidroacético, que contiene átomos más electronegativos, lo que desprotege más este carbono.

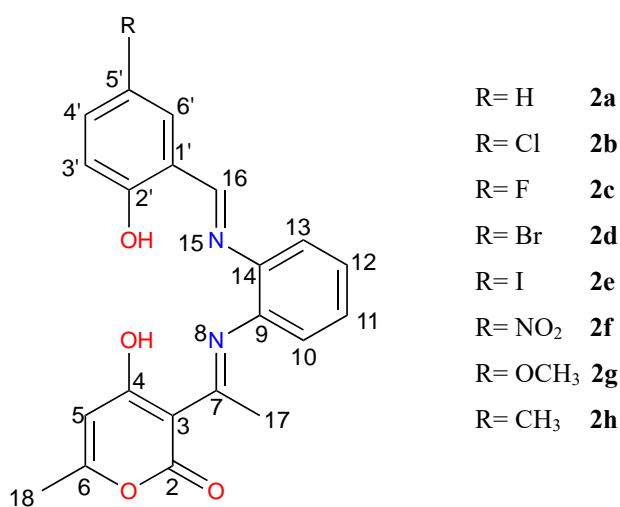


Tabla 5. Desplazamientos químicos de ^{13}C RMN de los compuestos **2a-h** en CDCl_3 -*d* a 75 MHz.

Compuesto	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	2h
C-2	185.0	185.1	185.0	185.1	185.0	185.1	185.0	185.0
C-7	175.9	175.8	175.8	175.8	175.8	175.9	175.8	175.8
C-6	164.5	163.1	163.5	163.0	162.9	162.5	164.2	164.5
C-4	163.5	163.5	163.4	163.5	163.5	163.7	163.4	163.4
C-2'	163.4	163.4	163.3 (d)	163.4	163.4	163.3	163.5	163.5
C-16	161.2	159.8	157.4	160.2	160.9	166.3	155.6	159.1
C-9	144.3	143.8	143.9	143.7	143.7	142.8	144.3	144.5
C-11	134.1	131.6	127.9	134.7	140.8	129.6	121.7	135.1
C-12	132.8	129.5	119.3	129.5	129.5	127.4	119.3	132.7
C-14	130.9	131.14	131.0	131.1	131.1	131.3	130.9	130.9
C-5'	129.5	133.8	155.6 (d)	136.6	142.2	140.2	152.3	128.4
C-10	127.5	128.0	129.5	128.0	128.0	128.8	127.6	127.4
C-13	127.1	127.2	127.2	127.3	127.2	128.8	127.1	127.1
C-4'	119.3	119.2	121.4 (d)	119.2	120.1	118.6	115.5	119.3
C-6'	119.3	119.3	117.3 (d)	119.7	119.2	119.2	118.5	117.4
C-1'	118.9	123.9	118.6 (d)	120.3	121.1	118.1	116.4	118.6
C-3'	117.6	119.7	118.9 (d)	110.7	119.54	128.9	129.5	129.5
C-5	107.3	107.2	107.5	107.2	107.2	107.1	107.3	107.3
C-3	97.5	97.6	97.6	97.6	97.6	97.7	97.5	97.5
C-18	20.5	20.5	20.5	20.5	20.5	20.5	20.5	20.5
C-17	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
C (otro)	-	-	-	-	-	-	56,0(OCH ₃ -C5')	20.3(CH ₃ -C5')

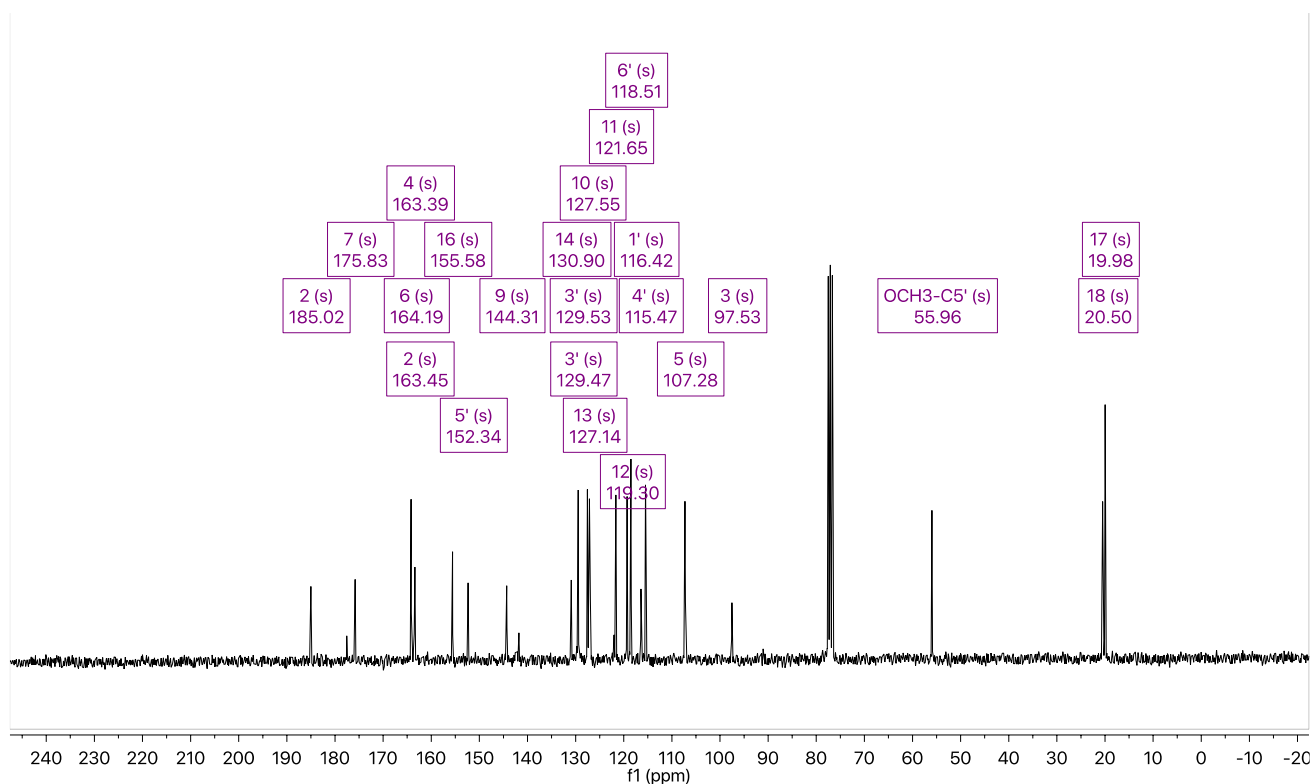


Figura 12. Espectro de resonancia magnética nuclear ^{13}C de **2g**

6.1.4 Espectroscopia electrónica

En todos los ligantes, se identificaron dos bandas características en sus espectros de absorción UV-visible (Figura 13). La primera de estas bandas se ubica a longitudes de onda más cortas, alrededor de 230 nm, y corresponde a la transición $\pi-\pi^*$ de la lactona y del anillo aromático. La segunda banda se observa a longitudes de onda mayores, aproximadamente 320 nm, y está relacionada con la transición $n-\pi^*$ ($\text{C}=\text{N}$). En el caso del compuesto **2f**, es posible identificar una banda de transición adicional, que corresponde a la transición $\pi-\pi^*$ (NO_2) y se encuentra alrededor de 360 nm. Lo cual está de acuerdo con lo descrito en la literatura, ya que se ha reportado que las bases de Schiff en el espectro de UV-vis es posible observar dos bandas, la primera en 386 nm que corresponde a la transición $n-\pi^*$ de la azometino ($\text{C}=\text{N}$)²⁸ y una banda con menor intensidad a aproximadamente 228 nm que corresponde a la transición $\pi-\pi^*$ del anillo de la lactona.²⁸

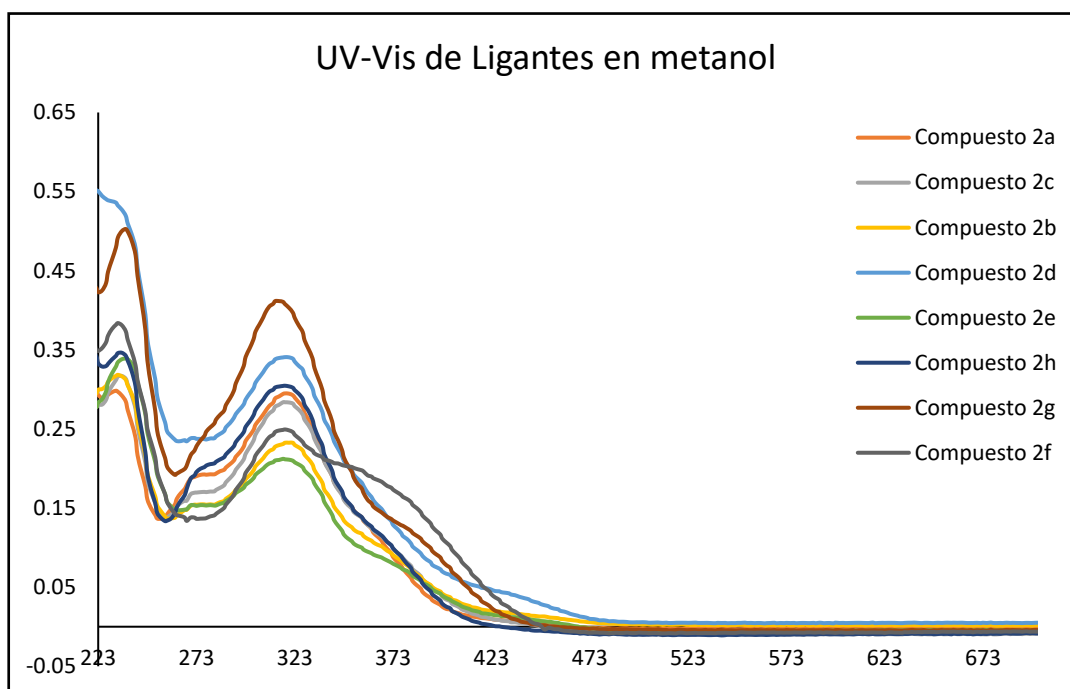


Figura 13. UV-Vis de Ligantes en metanol en una concentración de $2.0451 \times 10^{-6} \text{M}$

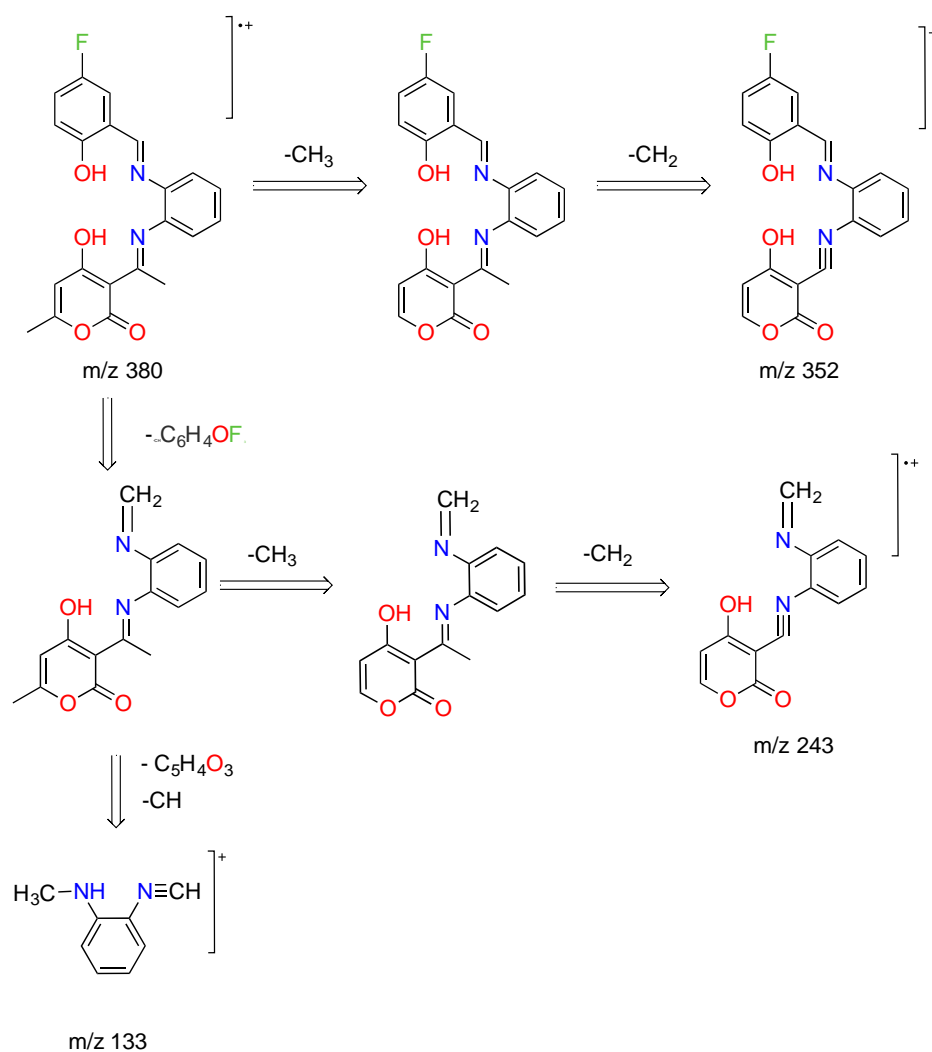
6.1.5 Caracterización por espectrometría de masas.

Se realizó espectrometría de masas para todos los compuestos (**2a-2h**) utilizando distintas técnicas de ionización. En concreto, se empleó la técnica de ionización DART⁺ (Análisis Directo en Tiempo Real) para los compuestos **2a**, **2b**, **2d**, **2f**, **2g**, y la técnica de Impacto Electrónico (IE⁺) para los compuestos **2e**, **2c** y **2h**. Para todos los compuestos se identificó el ion molecular esperado.

Para todos los complejos, excepto los compuestos **2f**, **2e** y **2b**, se observó un patrón de fragmentación similar, que resulta en la pérdida de uno o ambos grupos metilo, generando los iones $[M^+ - \text{CH}_3]$ y $[M^+ - 2\text{CH}_3]$. Por ejemplo, en el compuesto **2c**, donde se utilizó IE⁺ como método de ionización, se detectó el fragmento correspondiente al anillo aromático sustituido proveniente del salicilaldehído (Esquema 4).

Tabla 6. Valores de espectrometría de masas de los compuestos **2a-h**

Ligantes	EM(m/z) Ion Molecular
Compuesto 2a	363
Compuesto 2b	397
Compuesto 2d	441
Compuesto 2g	393
Compuesto 2h	377
Compuesto 2e	488
Compuesto 2c	381
Compuesto 2f	408



Esquema 4. Patrón de fragmentación del compuesto **2c** usando IE+ como método de ionización.

6.1.6 Rayos X de Monocristal de los ligantes (2a-h)

Para el compuesto **2h** se obtuvieron cristales adecuados para el estudio de difracción de rayos X de monocristal, los cuales cristalizaron en etanol. El ligante **2h** cristalizó en un sistema monoclinico el grupo espacial P2c y presenta dos moléculas en la unidad asimétrica. En la tabla se muestran los datos cristalográficos y de refinamiento. Se ha informado que los ligantes tipo base de Schiff, en los cuales se forma el zwitterión, estabilizan la molécula y generan fuerzas atractivas responsables de la estabilización de estos entramados orgánicos. La formación del zwitterión, también conocida como formación de sal interna, es otra característica importante de las bases de Schiff que mejora sus propiedades físicas, en particular su solubilidad, permeabilidad a través de membranas y biodisponibilidad.⁸⁸ El zwitterión se encuentra sobre la posición N2, lo que se puede observar en la Figura 14.

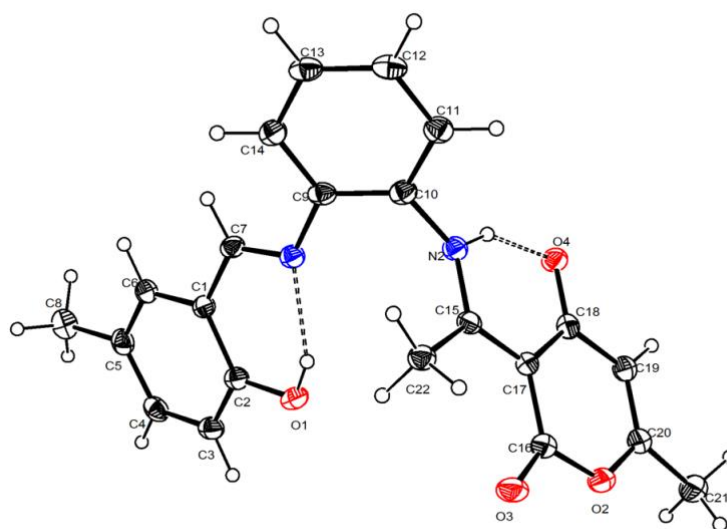


Figura 14. Estructura molecular del compuesto **2h**

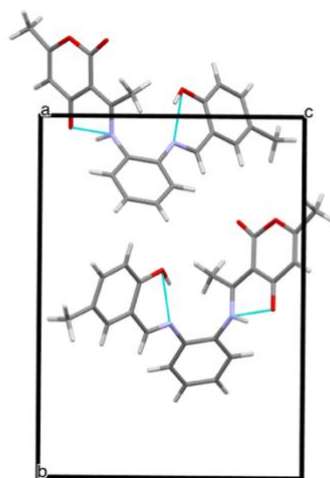


Figura 15. Celda unitaria del compuesto **2h**.

Tabla 7. Datos cristalográficos de los compuesto **2h**

Parámetro	2h
Formula empírica	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₄
Peso Molecular	376.40
Temperatura	100 °K
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁
a (Å)	4.8711(2)
b (Å)	16.1182(5)
c (Å)	11.7517(4)
Volumen (Å ³)	922.65(6)
Z	2
Densidad Mg/m ³	1.355
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.770
F(000)	396
Tamaño de Cristal	0.491 x 0.192 x 0.162 mm ³
Rango de recopilación de datos	4.657 to 68.237°.
Reflexiones colectadas	13562
Reflexiones Independientes (Rint)	3290 (0.0446)

Datos / Restricciones / Parámetros	3290 / 3 / 262
GOOF	1.039
Índices finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0382 wR2 = 0.0982
Índices finales (todos los datos)	R1 = 0.0423, wR2 = 0.1013

En la Figura 15 se observa la celda unitaria en la que no se evidencian interacciones intermoleculares; en cambio, se presentan interacciones intramoleculares dentro de la misma molécula. Estas interacciones ocurren entre los átomos de nitrógeno y oxígeno. Por ejemplo, el oxígeno del grupo hidroxilo en el fragmento del DHA se encuentra a una distancia de 2.534 Å O(4)-N(2) de su nitrógeno de imina más cercano, mientras que el oxígeno en el fragmento del salicilaldehído se sitúa a 2.602 Å O(1)-N(1) del nitrógeno de imina más próximo. Estas interacciones se producen debido a que el nitrógeno N(2) que forma la imina cercana al fragmento del DHA está protonado, lo que provoca que la carga parcial positiva se localice en el nitrógeno, mientras que el oxígeno adquiere una carga parcial negativa.

De acuerdo con las distancias observadas, el protón que correspondía al hidroxilo del fragmento de DHA se encuentra sobre el N2, formando un zwitterion. Además, se puede notar que el oxígeno desprotonado forma enlaces dobles, evidenciados por una distancia 1.266 Å C(18)-O(4) más corta en comparación con el hidroxilo de la parte del salicilaldehído de la misma molécula. También se pudo determinar que las distancias entre las iminas son alrededor de 1.25 Å, mientras que C(10)-N(2) y C(9)-N(1) los cuales no forman un doble enlace está por encima de 1.40 Å. Asimismo, se pueden apreciar las distancias entre el carbono y los oxígenos del éster, en las cuales uno forma el carbonilo y el otro el éter. Se observó que la disposición de las iminas es de tipo *E* en ambos casos. (Tabla 8) . En la Tabla 9 se muestran los ángulos, a partir de los cuales se puede observar que el ángulo C(7)-N(1)-C(9) es más pequeño que el ángulo C(15)-N(2)-C(10). En ambos casos, se trata de una imina, y esto se debe a la presencia de un grupo metilo en el carbono 15.

Tabla 8. Distancias de enlace (Å) de **2h**

Distancia	2h
C(16)-O(3)	1.201 (4)
C(16)-O(2)	1.401 (4)
C(2)-O(1)	1.346 (4)
O(1)-H(1)	0.850 (14)
C(10)-N(2)	1.435 (4)

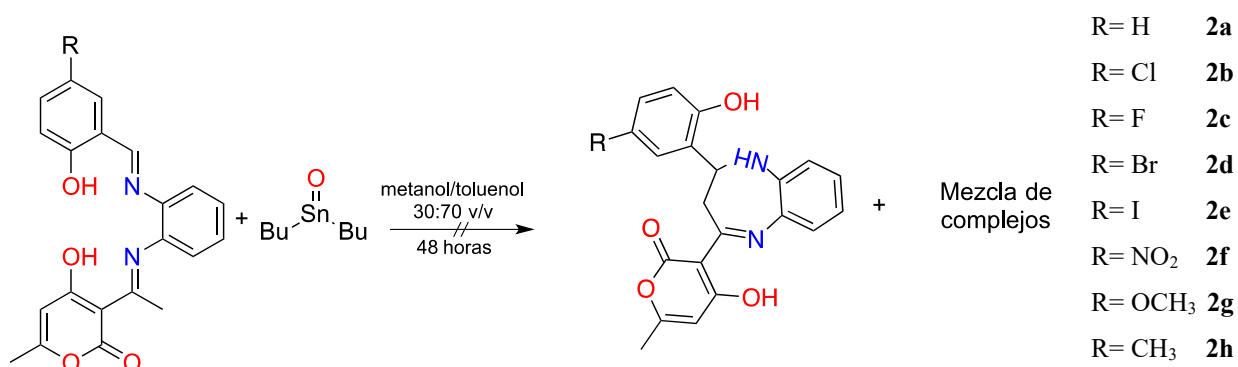
C(15)-N(2)	1.331(4)
N(2)-H(2)	0.897 (14)
C(18)-O(4)	1.266 (4)
C(20)-O(2)	1.355 (4)
C(9)-N(1)	1.416 (4)
C(7)-N(1)	1.281 (4)

Tabla 9. Ángulos de enlace (°) de **2h**.

Ángulos	2h
C(9)-C(10)-C(9)	122.0 (3)
C(7)-N(1)-C(9)	120.6 (3)
C(15)-N(2)-C(10)	126.4 (3)
C(2)-O(1)-C(1)	111.0 (3)
C(15)-N(2)-C(10)	126.4 (3)
N(2)-C(15)-C(17)	117.6(3)
N(2)-C(15)-C(17)	118.2 (3)

6.2 Síntesis de los complejos organoestánicos (**3a-h**) a partir de los ligantes **2a-h** y dicloruro de dibutil estaño (**IV**).

Se ha reportado que los óxidos de estaño generalmente conducen a la formación de los correspondientes complejos con buenos rendimientos y sin la formación de productos secundarios ³⁹ Por tal razón, para llevar a cabo la síntesis de los complejos **2a-h** se usó como precursor el óxido de dibutil estaño (**IV**), el correspondiente ligante y como disolvente una mezcla de metanol/tolueno 30:70 v/v y reflujo de 48 horas. (Esquema 3) Bajo estas condiciones, el análisis del espectro de protón de la mezcla de reacción indico la formación de una mezcla de complejos que no se pudieron separar. Sin embargo, de la reacción con el ligante **2c** (R=F) se obtuvieron cristales amarillos de en una mezcla de CH₂Cl₂:cloroformo 50:50 v/v, el análisis por difracción de rayos x de monocristal evidenció la formación dela benzodiazepina correspondiente (**4c**), los resultados se analizaran posteriormente.



Esquema 5. Esquema de reacción de ligantes tipo de base de Schiff con óxido de dibutil estaño (IV).

Con el fin de calcular la proporción molar de benzodiazepina generada en la reacción, se hizo reaccionar nuevamente todos los ligantes bajo las mismas condiciones de reacción, la adición de cloroformo a la mezcla de reacción induce la precipitación de la benzodiazepina lo que nos permitió cuantificar la cantidad obtenida de la misma. (Tabla 10)

Tabla 10. Proporción molar de benzodiazepina por reacción con SnOBu₂

Compuesto	Proporción molar de benzodiazepina por reacción con SnOBu ₂
2a	14%
2b	35%
2c	20%
2d	24%
2e	22%
2f	40%
2g	16%
2h	23%

A continuación, se presentan los resultados de difracción de rayos X para la benzodiazepina **4c**.

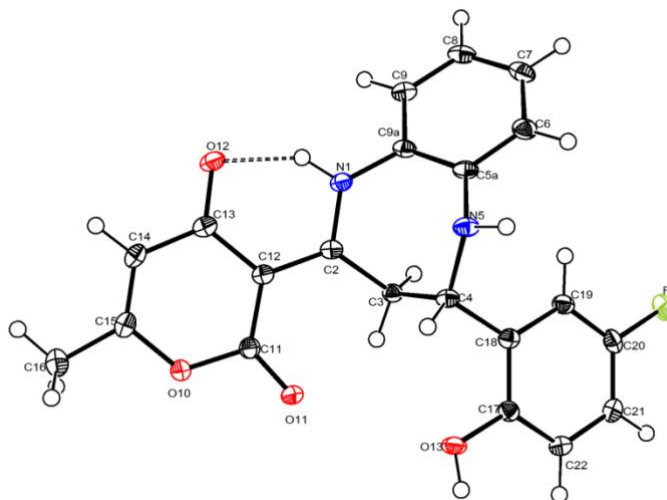


Figura 16. Estructura molecular del compuesto **4c**.

La benzodiazepina **4c** cristaliza en un sistema monoclinico y presenta cuatro moléculas en la unidad asimétrica, con el grupo espacial $P2_1/n$. En la Tabla 11 se muestran los datos cristalográficos y de refinamiento para el compuesto **4c**.

Tabla 11. Datos cristalográficos de los compuesto **4c**

Parámetro	4c
Formula empírica	$C_{21}H_{17}FN_2O_4$
Peso Molecular	380.36
Temperatura	100 °K
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	$P2_1/n$
a (Å)	10.7262 (5)
b (Å)	11.4374 (5)
c (Å)	14.4748 (7)
Volumen (Å ³)	1775.19 (14)
Z	4
Densidad Mg/m ³	1.423
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.107

F(000)	792
Tamaño de Cristal	0.460 x 0.400 x 0.260 mm ³
Rango de recopilación de datos	2.270 - 25.576°
Reflexiones colectadas	15172
Reflexiones Independientes (Rint)	3300 (0.0301)
Datos / Restricciones / Parámetros	3300 / 3 / 263
GOOF	1.055
Índices finales [$I > 2\sigma(I)$]	R ₁ = 0.0310 wR ₂ = 0.0791
Índices finales (todos los datos)	R ₁ = 0.0343, wR ₂ = 0.0817

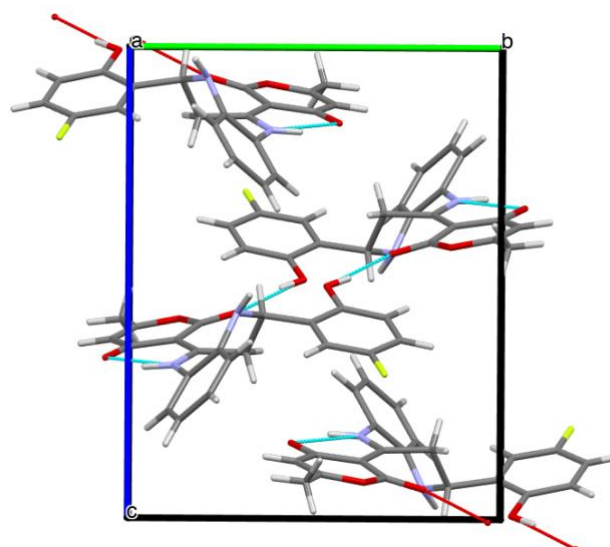


Figura 17. Celda unitaria del compuesto **4c**

En la Figura 17, se aprecia la celda unitaria en la que se destacan las interacciones intermoleculares. Se observa la interacción entre el oxígeno del grupo carbonilo de la lactona y el hidrógeno del hidroxilo del fragmento del salicilaldehído de otra molécula, lo que forma un puente de hidrógeno H(13)-O(12) con una distancia de 1.905 Å.

En la Tabla 12 se pueden observar las características de la existencia del enlace de la imina, que presenta una distancia de 1.3236 Å entre el nitrógeno N(1) y el carbono C(2). Esta distancia es más corta que las distancias entre los nitrógenos y los carbonos, las cuales superan 1.40 Å lo que son características distintivas de las benzodiazepinas.⁸⁹ Además, se puede notar que la distancia entre el carbono y el oxígeno del grupo carbonilo O(11)-C(11) de la lactona corresponde a un doble enlace,

con una longitud de 1.2197 Angstroms, considerablemente menor que las demás distancias entre carbonos y oxígenos en la molécula. En la Tabla 13 se pueden observar los ángulos característicos de especies similares.⁸⁹

Tabla 12 Distancias de enlaces (Å) de **4c**.

Distancia	4c
C(11)-O(11)	1.2197 (14)
C(11)-O(10)	1.3870 (14)
C(15)-O(10)	1.3733 (14)
C(13)-O(12)	1.2595 (14)
N(1)-C(2)	1.3236 (15)
N(1)-C(9a)	1.4158 (15)
N(1)-H(1)	0.906 (8)
N(5)-C(5a)	1.4042 (15)
N(5)-C(4)	1.4734 (15)
N(5)-H(5)	0.897 (9)
C(17)-O(13)	1.3642 (14)
C(20)-F(1)	1.3657 (13)

Tabla 13 Ángulos de enlace de **4c**.

Ángulos	4c
C(2)-N(1)-C(9a)	126.46 (10)
C(5a)-N(5)-C(4)	122.40 (9)
C(12)-N(13)-C(12)	119.62 (10)
C(13)-N(17)-C(18)	117.49 (10)
C(15)-O(10)-C(12)	122.59 (9)

Con el propósito de optimizar las condiciones de reacción y obtener los complejos previstos se utilizaron diversos disolventes y condiciones de reacción. (Figura 18) Inicialmente, se reemplazó el óxido de dibutil estaño(IV) por dicloruro dibutil estaño (IV) en una mezcla tolueno/metanol 70:30 v/v bajo reflujo de 48 horas, observando el mismo comportamiento de la reacción.

Posteriormente, se hizo reaccionar el ligante en etanol o metanol como disolvente y óxido de dibutil estaño (IV), en este caso, la proporción de benzodiazepina aumentó, lo que indicó que el uso de disolventes próticos favorece la formación de benzodiazepina, ya que el de rendimiento de la benzodiazepina **4f** (R=NO₂) fue del 45%. Como tercera alternativa, se formaron las sales de los ligantes con KOH en metanol con dicloruro dibutil estaño (IV), pero no se obtuvieron mejores resultados utilizando esta metodología, ya que también se forma la benzodiazepina correspondiente. Dados los resultados anteriores, se utilizó el dicloruro de dibutil estaño (IV) en presencia la trietilamina y THF como disolvente bajo atmosfera inerte, para fomentar la formación del complejo, se obtuvo una mezcla de complejos (Figura 18). Se intentó separar los componentes mediante cromatografía en columna, pero se obtuvieron productos de descomposición.

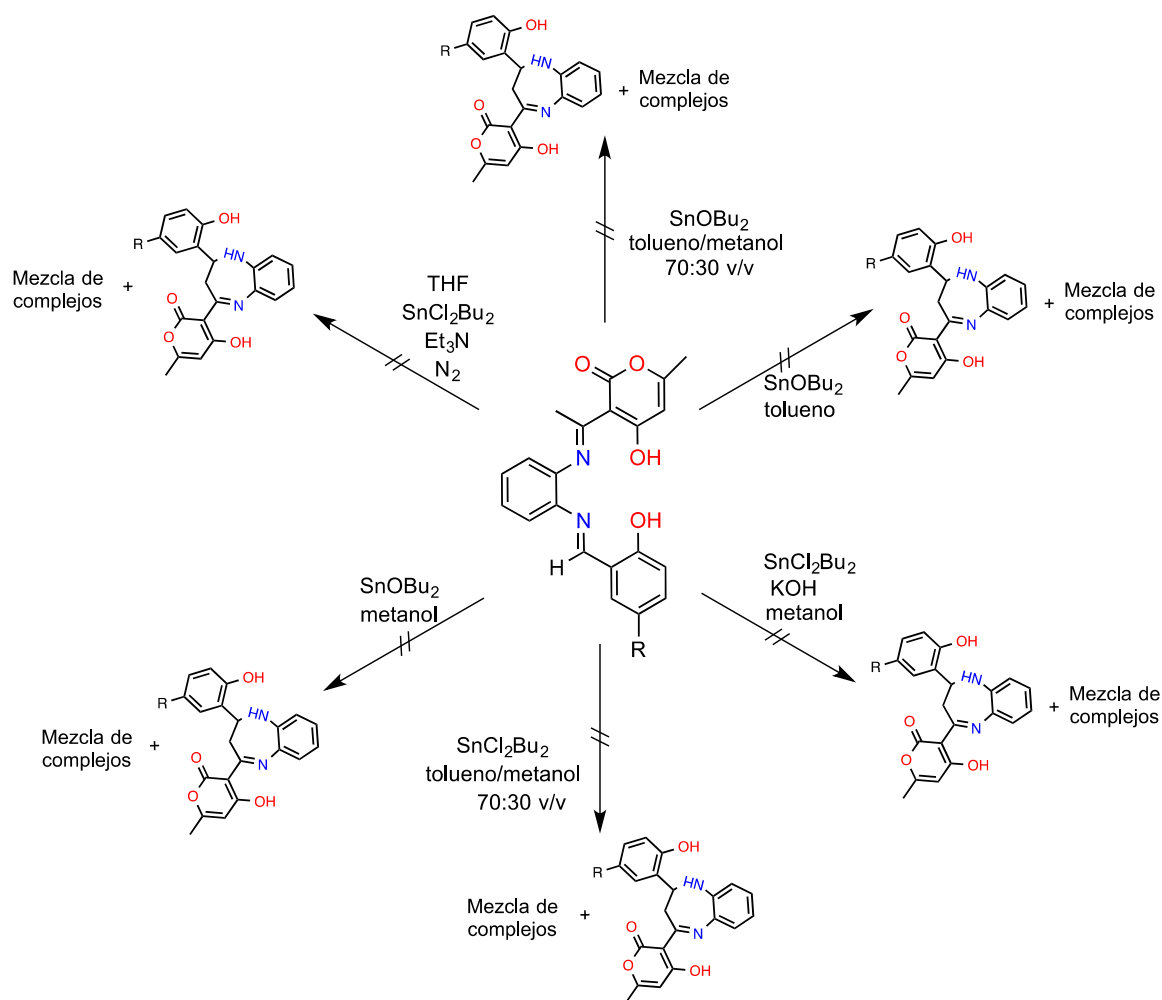


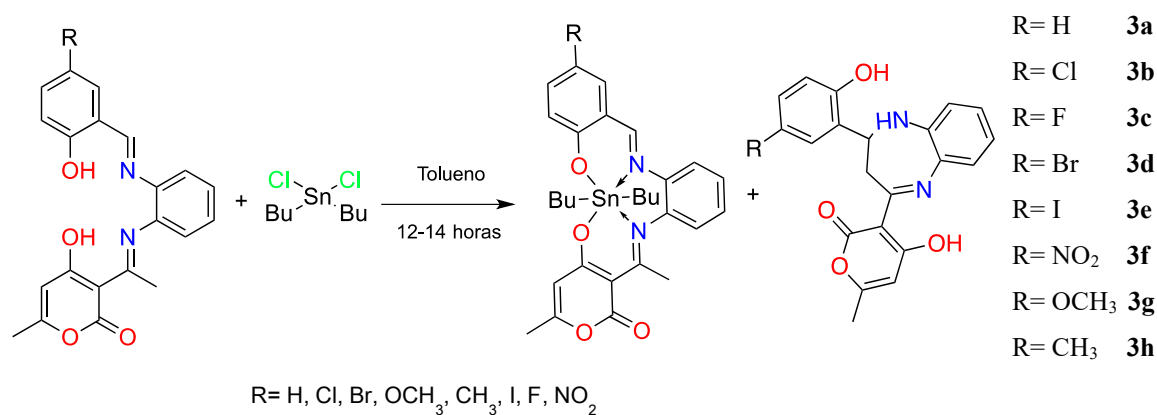
Figura 18. Metodologías usadas para la obtención de los complejos.

Las mejores condiciones de reacción finalmente para la síntesis de los complejos fueron el uso de dicloruro de dibutil estaño (IV) y el ligante correspondiente (**2a-h**) en una relación estequiométrica 1:1 utilizando tolueno como disolvente y reflujo de 12 a 14h. Como resultado de estas reacciones, se obtuvo una mezcla de la cual los productos mayoritarios fueron aceites rojizos que corresponden a los

complejos esperados **3a-h** con rendimientos que variaron entre el 44% y el 95%, los cuales se purificaron mediante lavados con cloroformo lo que nos permitió separar las benzodiazepinas correspondientes **4a-h**, las cuales en general se obtuvieron en rendimientos bajos. Sin embargo, el ligante **2f** (NO₂), con el sustituyente más electroattractor favorece la formación de la benzodiazepina.

La obtención de los complejos se simplificó al emplear tolueno como disolvente y dicloruro de dibutil estaño(IV) como precursor de estaño en ausencia de base, lo cual puede atribuirse a la facilidad de los cloruros para actuar como buenos grupos salientes, generando ácido clorhídrico. Dado su mayor nivel de reactividad, la reacción se desarrolló de manera más rápida en comparación con el uso de óxido de dibutil estaño (IV) como precursor, ya que este último actúa como catalizador en la formación de la benzodiazepina y no reacciona de manera inmediata. El papel del estaño como catalizador en la síntesis de las benzodiazepinas se analizará con mayor detalle a continuación.

A continuación, se presenta el esquema general de reacción para la obtención de los complejos.(Esquema 6)



Esquema 6. Síntesis de los complejos **3a-h**

En la Tabla 14 se muestran las propiedades físicas de los complejos, así como los rendimientos de cada reacción. Se incluye el nombre correspondiente de cada compuesto en la sección experimental.

Tabla 14. Propiedades físicas de los complejos **3a-h**.

Complejo	Color	Rendimiento
3a	Aceite anaranjado rojizo	80%
3b	Aceite anaranjado rojizo	88%
3c	Aceite anaranjado rojizo	63%
3d	Aceite anaranjado rojizo	95%

3e	Aceite anaranjado rojizo	54%
3f	Aceite anaranjado rojizo	44%
3g	Aceite anaranjado rojizo	63%
3h	Aceite anaranjado rojizo	83%

6.2.1 Caracterización por espectroscopía infrarroja de los complejos **3a-h**

Para la determinación de la espectroscopía infrarroja de todos los compuestos **3a-h**, se utilizó la técnica de ATR (reflectancia total atenuada). Las principales bandas de vibración observadas se resumen en la Tabla 15. En todos los casos, las bandas características debidas a la presencia de los fenoles no se observaron lo que indica la coordinación del estaño al ligante, adicionalmente los espectros mostraron la banda de vibración $\nu(\text{C}=\text{N})$, que se ubica alrededor de 1560 cm^{-1} y que se encuentra desplazada alrededor de 10 cm^{-1} debido a su coordinación con el metal, los casos más evidentes son para el complejos **3d**, **3e** y **3f** en el cual el desplazamiento es mayor a 10 cm^{-1} , lo que indica la coordinación con el estaño.⁶¹ De acuerdo a la literatura. Además, se identificaron dos señales específicas: la vibración simétrica del grupo carbonilo del éster $\nu(\text{COO}_{\text{sim}})$ en la lactona del residuo del ácido dehidroacético, que se encontró alrededor de 1690 cm^{-1} , y la vibración asimétrica del enlace $\nu(\text{COO}_{\text{asim}})$, que se manifestó alrededor de los 1160 cm^{-1} .

Cada compuesto presentó señales adicionales distintivas. En el caso del compuesto **3b**, se observó la vibración $\nu(\text{C}_{\text{arom}}-\text{Cl})$ a 1050 cm^{-1} . Para el compuesto **2d**, se encontró una señal asociada a $\nu(\text{C}-\text{Br})$ a 1067 cm^{-1} . En el compuesto **3e**, se identificaron dos bandas de intensidad media a 534 y 500 cm^{-1} , correspondientes a $\nu(\text{C}-\text{I})$. En el compuesto **3f**, el grupo nitro unido a un carbono aromático mostró dos bandas: una $\nu(\text{C}-\text{NO}_{2(\text{sim})})$ a 1339 cm^{-1} y otra $\nu(\text{C}-\text{NO}_{2(\text{asim})})$ a 1552 cm^{-1} . Por último, en el compuesto **2g**, se pudo apreciar una banda a 1210 cm^{-1} que corresponde a $\nu(\text{C}_{\text{arom}}-\text{O}-\text{C})$. En todos los complejos, se pueden observar tres bandas en el infrarrojo lejano. La primera se sitúa alrededor de 440 cm^{-1} y corresponde a la vibración de $(\text{Sn}-\text{N})$, la segunda se encuentra aproximadamente a 520 cm^{-1} , relacionada con la vibración de $(\text{Sn}-\text{O})$, y la última aparece alrededor de 550 cm^{-1} , correspondiente a la vibración de $(\text{Sn}-\text{C})$ y que corresponden con lo descrito en la literatura y corroboran la coordinación del estaño al ligante.²⁸

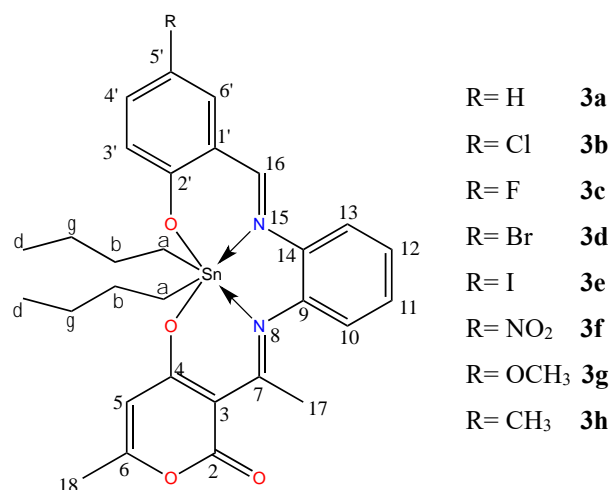


Tabla 15. Absorciones representativas (cm⁻¹) en el infrarrojo (IR) de los compuestos **3a-h**.

Compuesto	$\nu(\text{C}=\text{N})$ (cm ⁻¹)	$\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$ (cm ⁻¹)	$\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ (cm ⁻¹)	$\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{prim}})$	$\nu(\text{Sn}-\text{N})$	$\nu(\text{Sn}-\text{O})$	$\nu(\text{Sn}-\text{C})$	$\nu(\text{otro})$ (cm ⁻¹)
3a	1560	1685	1149	1028	430	530	564	-
3b	1560	1694	1159	998	444	504	549	1050 $\nu(\text{Cl}-\text{C}_{\text{arom}})$
3c	1561	1682	1159	1000	432	529	562	-
3d	1571	1683	1159	1026	444	526	546	1067 $\nu(\text{C}-\text{Br})$
3e	1560	1701	1159	998	439	544	625	533 y 496 $\nu(\text{C}-\text{I})$
3f	1541	1686	1159	1050	444	504	547	1552 $\nu_{\text{as}}(\text{C}_{\text{arom}}-\text{NO}_2)$ 1339 $\nu_{\text{sim}}(\text{C}_{\text{arom}}-\text{NO}_2)$
3g	1569	1701	1155	1037	444	525	562	1210 $\nu(\text{C}_{\text{arom}}-\text{O}-\text{C})$
3h	1575	1701	1155	1027	430	530	562	-

6.2.2 Caracterización mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹H de los complejos 3a-h

Se procedió a analizar todos los compuestos **3a-h** mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protones (RMN ¹H). En la región alifática, en el intervalo de 2.56 a 2.03 ppm, se identificaron señales correspondientes a los grupos metilo. En todos los casos, se observó que el metilo (H-17) alfa a la imina esta más desprotegido alrededor de 2.50 ppm, mientras que el metilo unido a la lactona estaba más protegido alrededor de 2.10 ppm. Estas señales se mantuvieron constantes en todos los compuestos.

A frecuencia mayor, se identificaron las señales correspondientes a los butilos unidos al estaño. En 0.90 ppm se observó una señal triple que integra para los seis hidrógenos correspondientes a los dos grupos metilos (H- δ) de los grupos butilo. La señal séxtuple que integra para cuatro hidrógenos en 1.35 ppm se asignó a los protones metilénicos H- γ . Alrededor 1.75 ppm, se observó una señal múltiple que integra para ocho hidrógenos y corresponde a los metilenos H- α y H- β .

Para el compuesto **3g**, en la región alifática, se detectó una señal simple en 3.77 ppm correspondiente a tres protones del grupo metoxilo. En el caso del compuesto **3h**, se observaron los protones unidos al metilo proveniente del fragmento derivado del salicilaldehído a una frecuencia de 2.31 ppm.

En la región aromática, se identificaron protones relacionados con los fragmentos provenientes de la *orto*-fenilendiamina y el salicilaldehído sustituido. Para todos los complejos, se mantuvo constante la señal característica del fragmento del DHA (H-5), ubicada alrededor de 5.80 ppm. En la parte aromática relacionada con el fragmento del salicilaldehído sustituido, todas las señales de los protones se encontraron en el intervalo de 6.65 ppm a 7.56 ppm.

En todos los complejos, se detectó un doblete para el protón H3' del fragmento del salicilaldehído sustituido. En lo que respecta a la identificación del protón H-6' correspondiente al salicilaldehído sustituido en todos los compuestos, excepto en el **3a**, se presentó una constante de acoplamiento cercana a 3 Hz, lo que facilitó su identificación al estar acoplado con el H-4' en una posición meta.

Además, en todos los compuestos, se pudo observar una señal simple debida al protón imínico, en aproximadamente 8.60 ppm y las señales satélite debidas al acoplamiento con el estaño ($^3J(^1\text{H}-^{117/119}\text{Sn}) = 162 \text{ Hz}$) y se encuentran en el intervalo esperado de acuerdo con la literatura.⁹⁰ En términos generales, en los hidrógenos que experimentan pequeños desplazamientos después de la coordinación, se puede observar en el compuesto **3a** un aumento en las frecuencias de resonancia nuclear, pasando de 5.80 a 5.69. El protón más afectado en este caso es el protón imino, como se puede apreciar en las tablas. Además, se notan claramente las señales satélite que resultan de su acoplamiento con el estaño.

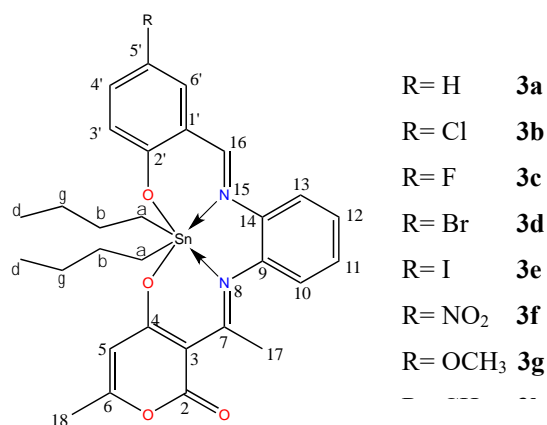


Tabla 16. Desplazamientos químicos de ¹H RMN de los compuestos **3^a-h** en CDCl₃-*d* I a 300 MHz.

Compuesto	3^a	3^b	3^c	3^d	3^e	3^f	3^g	3^h
H-5	5.69 (s)	5.80 (s)	5.80 (d)	5.79 (s)	5.79 (s)	5.80 (s)	5.79 (s)	5.79 (d)
H-10	7.44-6.97 (m)	7.41(dd)	7.34 (dd)	7.33 (dd)	7.42-7.33 (m)	7.14 (d)	7.30-7.21 (m)	7.42-7.08 (m)
H-11	7.44-6.97 (m)	7.48 (td)	7.40 (td)	7.43-7.34 (m)	7.42-7.33 (m)	7.58-7.40(m)	7.47 (td)	7.46 (td)
H-12	6.82 (td)	7.39-7.22 (m)	7.02-6.89 (m)	7.43-7.34 (m)	7.47 (td)	7.58-7.40(m)	7.41-7.31 (m)	7.42-7.08 (m)
H-13	6.85(dd)	7.39-7.22 (m)	7.15-7.06 (m)	7.46 (dd)	7.26 (dd)	7.32 (d)	7.41-7.31 (m)	7.42-7.08 (m)
H-16	8.57 (s)	8.61 (s)	8.61 (s)	8.62 (s)	8.60 (s)	8.43 (s)	8.64 (s)	8.61 (s)
H-17	2.43 (s)	2.54 (s)	2.55 (s)	2.54 (s)	2.54 (s)	2.56 (s)	2.54 (s)	2.54 (s)
H-18	2.03 (d)	2.16 (d)	2.17 (d)	2.16 (d)	2.15 (d)	2.16 (s)	2.15 (d)	2.15 (d)
H-3'	6.72 (dd)	6.92 (d)	7.27 (d)	6.84 (d)	6.72 (d)	7.00 (d)	6.93-6.86 (m)	7.42-7.08 (m)
H-4'	6.65 (td)	7.39-7.22 (m)	7.10 (dd)	7.43-7.34 (m)	7.56 (dd)	8.20 (dd)	6.98 (dd)	6.86 (d)
H-5'	7.44-6.97 (m)	-	-	-	-	-	3.77 (s)(OCH ₃ -C-5')	2.31 (s)(CH ₃ C5')
H-6'	7.44-6.97 (m)	7.39-7.22 (m)	7.09 -6.89 (m)	7.51 (d)	7.68 (d)	8.43 (d)	6.93-6.86 (m)	7.42-7.08 (m)
H-α	1.84-1.59 (m)	2.00-1.66(m)	2.03-1.61 (m)	2.01-1.52 (m)	2.00-1.55(m)	2.30-1.52 (m)	1.97-1.68 (m)	1.96-1.69 (m)
H-β	1.84-1.59 (m)	2.00-1.66(m)	2.03-1.61 (m)	2.01-1.52 (m)	2.00-1.55(m)	2.30-1.52 (m)	1.97-1.68 (m)	1.96-1.69 (m)
H-γ	1.27 (sext)	1.40 (sext)	1.42 (sext)	1.39 (sext)	1.40 (sext)	1.39 (sext)	1.38 (sext)	1.38 (sext)
H-δ	0.80 (t)	0.94 (t)	0.92 (t)	0.92 (t)	0.92 (t)	0.91 (t)	0.92 (t)	0.92 (t)

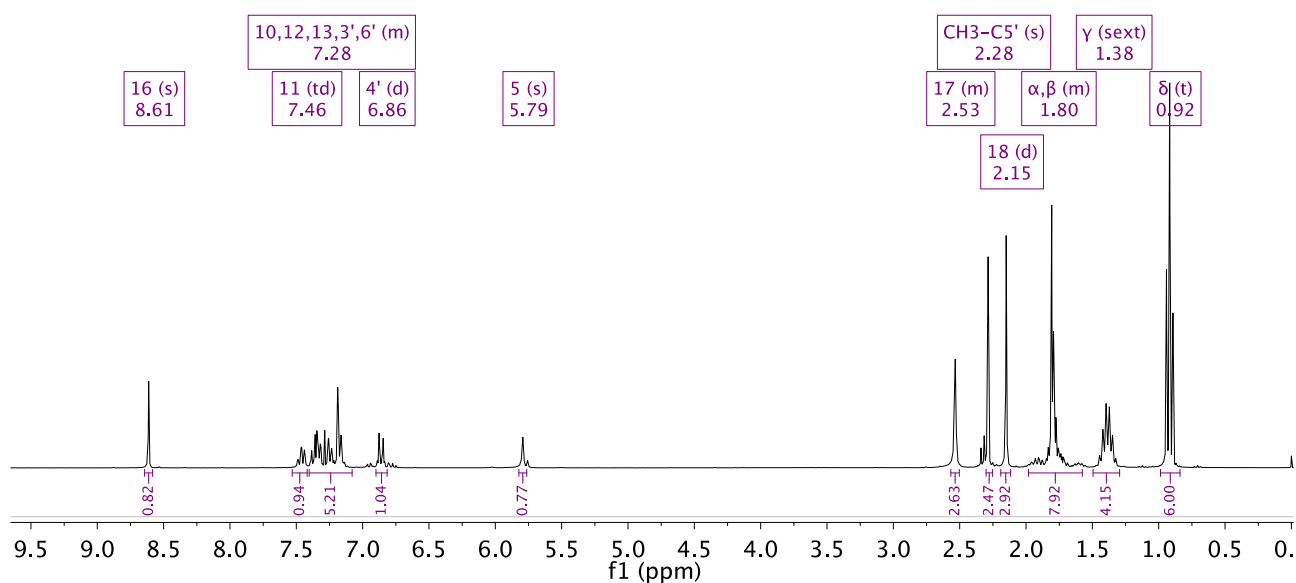


Figura 19. Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H de **3h**

6.2.3 Caracterización mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{13}C de los complejos **3a-h**

En la región alifática de los espectros, todos los ligantes muestran señales correspondientes a los carbonos de los metilos (C-17 y C-18), con desplazamientos de aproximadamente 20.0 y 20.5 ppm. Sin embargo, en los compuestos **3g** y **3h**, se observan señales adicionales en la parte alifática debido a la presencia de un grupo metoxilo y un metilo en el carbono 5' del salicilaldehído. El carbono del metoxilo se encuentra a 56.0 ppm, mientras que el del metilo está a 20.3 ppm

En general, todos los compuestos muestran similitudes en los desplazamientos de los carbonos aromáticos, como los carbonos que están unidos a heteroátomos, el carbono (C-2) de éster de la lactona, que se encuentra en un intervalo aproximadamente 185 ppm en todos los casos debido a su unión a dos átomos de oxígeno y su hibridación sp^2 . El carbono 6 del fragmento del DHA, es también uno de los más desprotegidos, con un desplazamiento en torno a 163 ppm, debido a que es un carbono sp^2 unido a un heteroátomo electronegativo como el oxígeno.

Debido a las sustituciones, el carbono que muestra mayor variabilidad entre los compuestos es el C-5' del fragmento de salicilaldehído. La protección de este carbono varía según su enlace: está más resguardado cuando se une a un carbono sp^3 , como en el compuesto **3h**, o cuando es un carbono sp^2 unido únicamente a un hidrógeno, como en el compuesto **3a**. En contraste, este carbono se encuentra

menos protegido cuando está enlazado a átomos más electronegativos, como los halógenos, siendo aún menos protegido en el caso del flúor. Para el compuesto **3c**, que contiene flúor, se pudieron observar las constantes de acoplamiento $^1J_{C-F} = 237.6$ Hz, acoplamiento $^2J_{C-F} = 23.5$ Hz, acoplamiento $^3J_{C-F} = 7.7$ Hz, cuyos valores están de acuerdo con lo descrito en la literatura ⁸⁷

Los carbonos imínicos, presentan desplazamientos similares, aunque el carbono del fragmento del DHA (C-7) está más desprotegido debido al efecto inductivo ejercido por el metilo en la posición 17 y por estar unido al fragmento del ácido dehidroacético, que contiene átomos más electronegativos, lo que desprotege más a este carbono.

En comparación con las bases de Schiff libres, para los complejos es posible identificar las señales satélite debidas al acoplamiento de los carbonos de los butilos unidos al estaño, C- α ($^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 461$ Hz, $^1J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 440$ Hz), (C- β , $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 90$ Hz), C- γ ($^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 35$ Hz), cuyos valores están de acuerdo con lo descrito en la literatura. ⁹¹

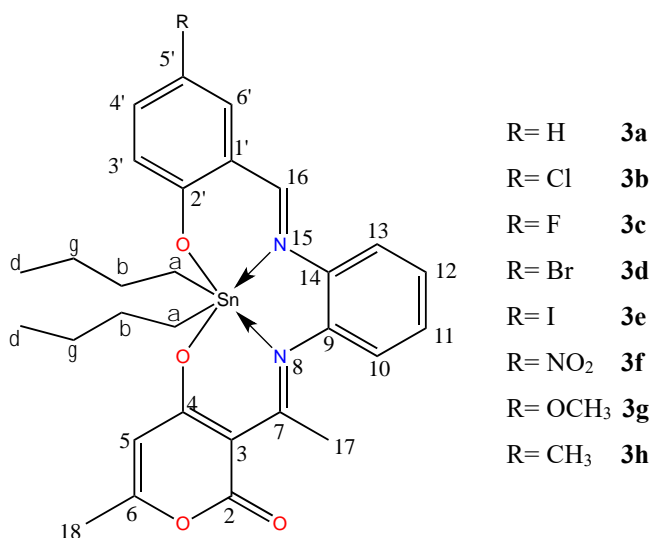


Tabla 17 Desplazamientos químicos de ^{13}C RMN de los compuestos **3a-h** en CDCl_3-d a 75 MHz.

Compuesto	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h
C-2	185.0	185.0	185.0	184.7	181.0	185.0	185.0	185.0
C-7	176.0	176.0	175.9	176.1	172.4	176.2	176.1	176.1
C-6	164.6	163.2	163.6	163.2	159.4	162.8	164.4	164.6
C-4	163.5	163.6	163.5	163.7	160.0	163.9	163.6	163.6

C-2'	163.5	163.5	163.3 (d)	163.5	159.8	163.4	163.7	163.6
C-16	161.2	159.7	157.4	160.1	159.4	166.3	155.4	159.0
C-9	144.3	143.7	143.9	143.5	139.7	142.6	144.0	144.2
C-11	134.1	129.7	127.9	134.8	137.2	129.9	121.7	135.1
C-12	132.9	130.9	119.6	129.8	126.1	127.4	119.3	132.8
C-14	130.8	131.7	131.0	130.8	127.1	131.1	129.8	130.6
C-5'	127.6	133.8	155.6 (d)	136.5	138.5	140.0	152.4	128.3
C-10	127.1	130.9	129.6	128.1	124.4	128.8	127.7	127.5
C-13	126.9	128.1	127.2	127.2	123.4	128.2	127.1	127.0
C-4'	119.4	127.2	121.3 (d)	119.3	116.1	118.4	115.5	119.3
C-6'	117.6	119.2	117.4 (d)	119.4	115.6	119.3	118.5	117.2
C-1'	118.9	123.9	118.5 (d)	120.3	117.4	118.1	118.3	118.5
C-3'	129.6	119.6	118.9 (d)	110.8	93.8	129.0	129.0	129.7
C-5	107.3	107.2	107.2	107.2	103.5	107.1	107.2	107.2
C-3	97.5	97.6	97.6	97.5	76.3	97.6	97.5	97.5
C-18	20.6	20.6	20.5	20.7	17.0	20.6	20.7	20.6
C-17	20.0	20.0	20.0	20.0	16.3	20.0	20.0	19.9
C-α	27.0	27.3	26.9	28.1	24.7	28.2	28.6	28.0
C-β	26.3	26.3	26.3	26.2	22.5	26.2	26.2	26.2
C-γ	26.9	26.9	26.8	27.0	23.3	27.0	27.0	27.0
C-δ	13.5	13.5	13.5	13.6	9.91	13.6	13.6	13.6
C (otro)	-	-	-	-	-	-	55.9 (OCH ₃ -C5')	20.3 (CH ₃ -C5')

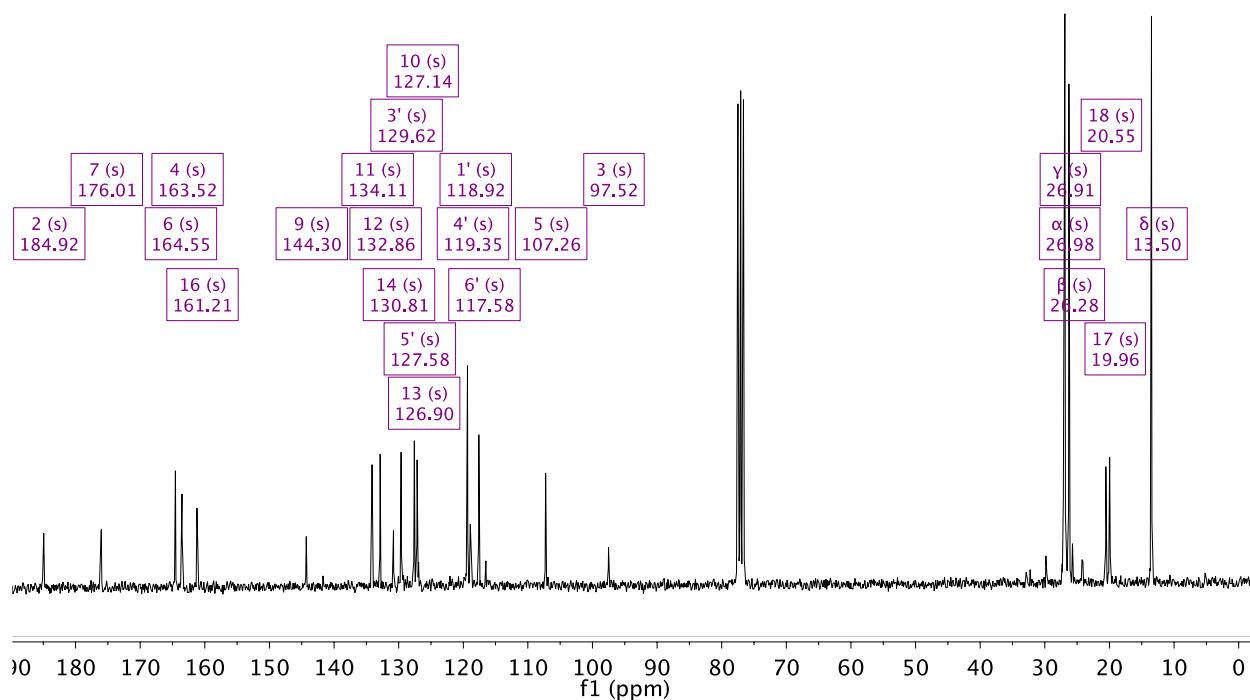


Figura 20. Espectro de resonancia magnética nuclear ^{13}C de **3a**.

Se ha descrito que la magnitud de la constante de acoplamiento 1J (^{13}C - ^{119}Sn) es un parámetro que aumenta linealmente con el ángulo C-Sn-C y se asocia a la geometría que puede esperarse en solución del compuesto en cuestión.⁹¹

Los valores de las constantes de acoplamiento $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ permitieron la determinación de los ángulos de enlace C-Sn-C para todos los complejos. Estos ángulos se calcularon mediante el uso de la ecuación de Holeček y Lyčka.⁹¹ La Tabla 18 a continuación presenta tanto los valores de $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ como los ángulos de enlace C-Sn-C calculados. Los ángulos de enlace C-Sn-C para **3a-h** se encuentran en un intervalo que va desde 119.31° hasta 123.02° , estos valores son los aproximados para una geometría hexacoordinada.⁹²

$$|^1J_{(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})}| = (9.99 \pm 0.73)\theta - (746 \pm 100)$$

Tabla 18. Valores de $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ y de ángulo de enlace (C-Sn-C) de los complejos **3a-h**

Compuesto	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3h
$^1J_{(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})}$	433	442	439	461	467	462	475	461
$\theta(\text{C} - \text{Sn} - \text{C})$	119.31	120.15	119.87	121.92	122.48	122.02	123.23	121.92

6.2.4 Caracterización mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{119}Sn de los complejos **3a-h**

En el caso de los complejos **3a-h**, se observaron desplazamientos en un intervalo de -406 a -413 ppm, en disolvente no coordinante (CDCl_3) lo que corresponde a especies hexacoordinadas en disolución según la literatura.⁹¹(Tabla 19) Sin embargo, para el compuesto **3e**, se utilizó $\text{DMSO-}d^6$ como disolvente coordinante. El desplazamiento observado es de -474.64 ppm, lo que indica que se encuentra en la misma región para especies hexacoordinadas, descartando la coordinación del disolvente.

Tabla 19. Desplazamientos químicos de ^{119}Sn RMN de los compuestos **3a-h** en CDCl_3-d a 112 MHz.

Complejo	CDCl_3
3a	-413.54
3b	-413.03
3c	-413.78
3d	-412.85
3e	-413.66
3f	-406.99
3g	-412.41
3h	-413.02

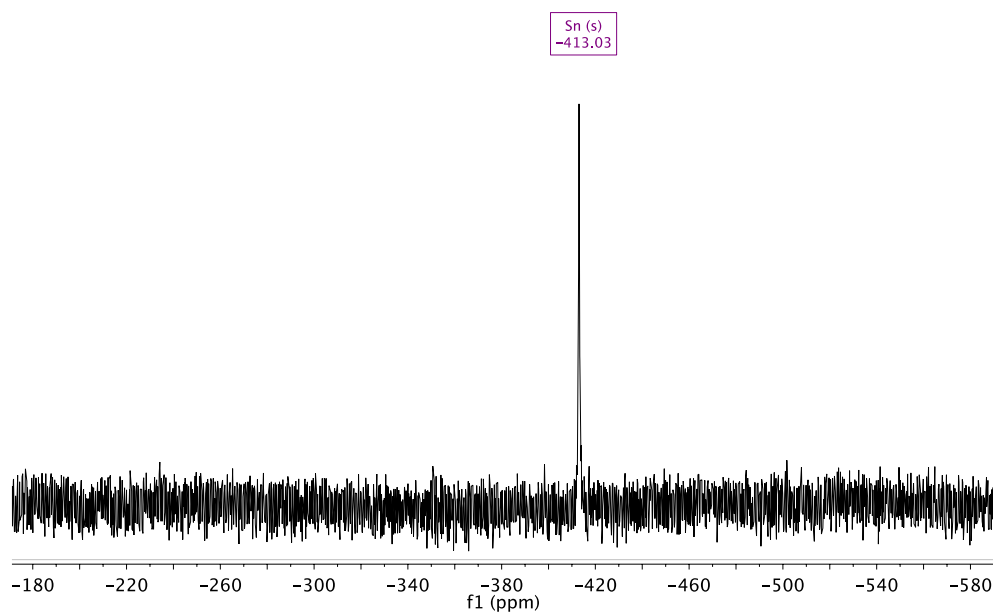


Figura 21. Espectro de resonancia magnética nuclear ^{119}Sn de **3b**.

6.2.5 Caracterización por espectroscopia electrónica

De acuerdo a la literatura las bases de Schiff presentan dos bandas, la primera a 386 nm que corresponde a la transición $n-\pi^*$ de la azometina (C=N) y la segunda banda con menor intensidad en aproximadamente 228 nm que corresponde a la transición $\pi-\pi^*$ del anillo de la lactona.²⁸

En los espectros de absorción UV-visible (Figura 22) para todos los complejos, se identificaron dos bandas características como se mencionó anteriormente. La primera de estas bandas se ubica a longitudes de onda más cortas, alrededor de 230 nm, y corresponde a la transición $\pi-\pi^*$ de la lactona. La segunda banda se observa a longitudes de onda mayores a 320 nm en comparación con los ligantes y está relacionada con la transición $n-\pi^*$ (C=N). En el caso del compuesto **3f**, es posible identificar una banda de transición adicional, que corresponde a la transición $\pi \rightarrow \pi^*$ (NO_2) y se encuentra alrededor de 360 nm. Las dos bandas vibracionales presentes en los ligantes se mantienen en los complejos, mostrando únicamente un ligero efecto batocrómico en la banda $n-\pi^*$ (C=N) de cuanto es el desplazamiento indicarlo, ya que este enlace está afectado por la interacción que presentan los nitrógenos con el estaño en los complejos. Por esta misma razón, la banda de la lactona no presenta cambios en comparación con las bases de Schiff libres.

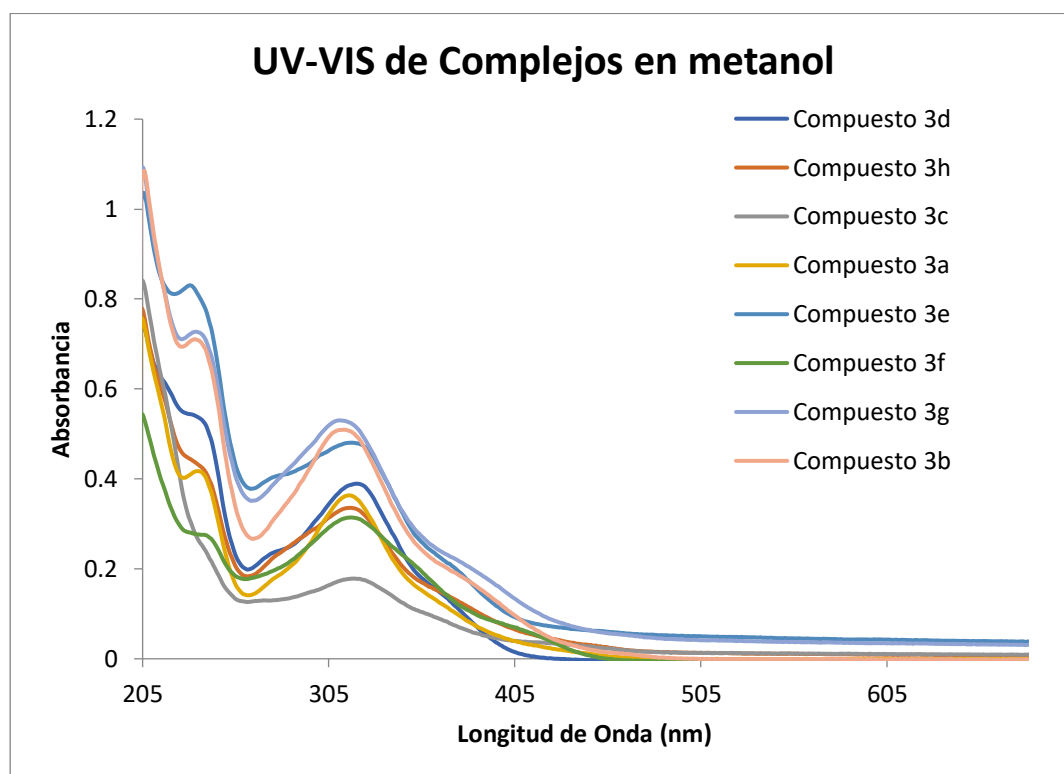


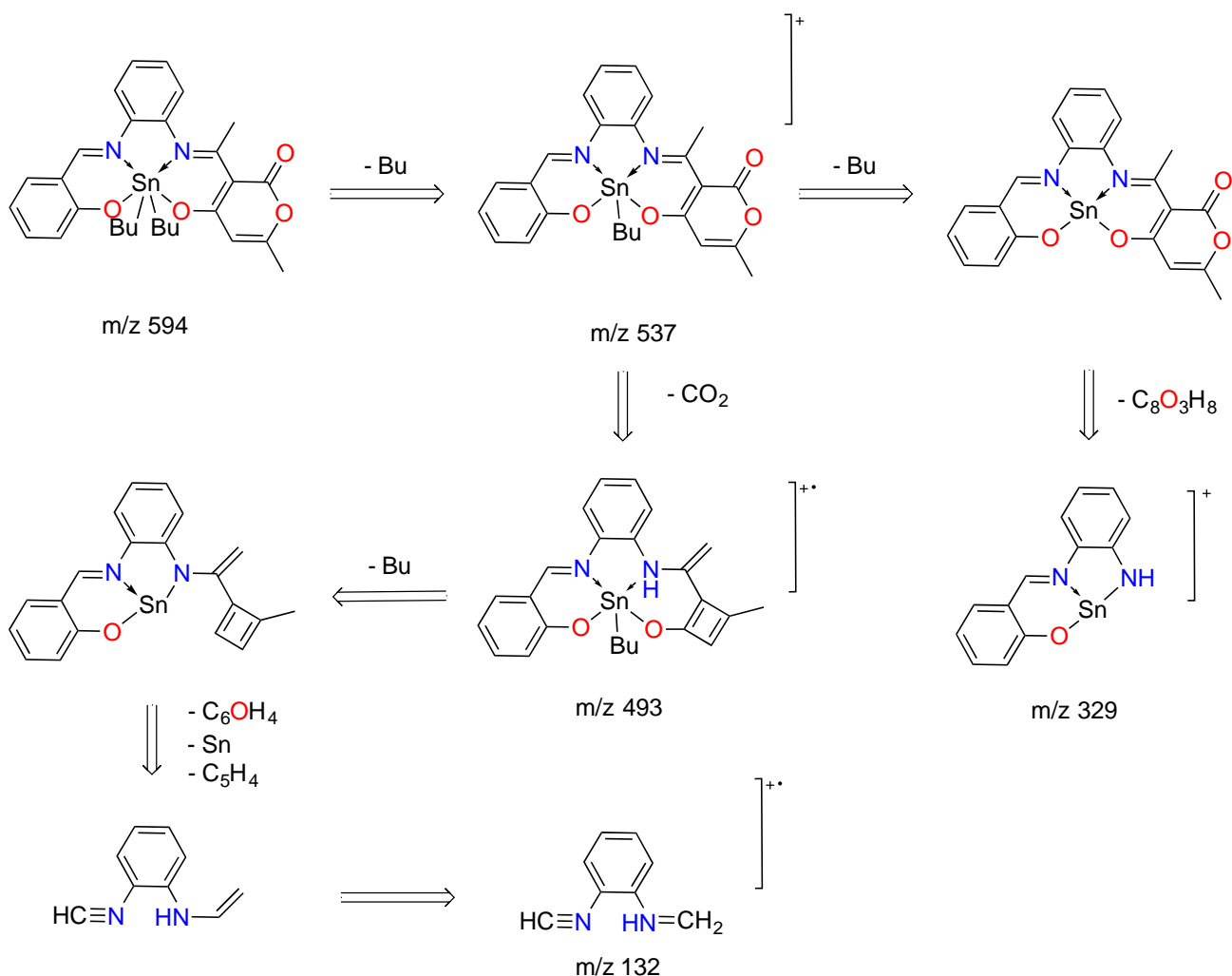
Figura 22 UV-Vis de los complejos (**3a-h**) en metanol son una concentración de $2.0451 \times 10^{-6} \text{M}$.

6.2.6 Caracterización por espectrometría de masas.

Se realizó espectrometría de masas para todos los complejos (**3a-h**) utilizando la técnica de impacto electrónico (IE⁺). El análisis de los espectros para todos los complejos no mostró la presencia de los iones moleculares esperados, únicamente se observa presencia del ion debido a la pérdida del grupo butilo unido al estaño [M⁺ – Bu], asociado a la técnica de ionización utilizada. Sin embargo, los picos presentan la abundancia isotópica esperada para un solo átomo de estaño, lo que corrobora la formación de especies monoméricas. Por ejemplo, en el caso del complejo **3a**, el ion fragmento tiene un valor de masa de 537 con una abundancia del 12%. También se aprecia un pico correspondiente a la pérdida de los dos grupos metilo y del fragmento del DHA, con un valor de masa de 327 *m/z* y una abundancia del 12%. Por último, el pico base corresponde al fragmento de la *orto*-fenildiamina con un valor de masa de 132 *m/z* y una abundancia del 100%. En todos los casos, se observa un patrón de fragmentación similar, donde primero se pierden los grupos butilo unidos al metal [M⁺ – 2 Bu] y subsecuentemente la pérdida la lactona [M⁺ – 2Bu – C₈O₃H₈]. En todos los complejos, el pico base corresponde al fragmento de *orto*-fenildiamina C₈H₁₀N₂ y esta de acuerdo con lo descrito en la literatura.⁹³ (Esquema 7)

Tabla 20. Espectrometría de masas de los compuestos **3a-h**

Complejos	EM(m/z) Ion Fragmento
Compuesto 3a	537
Compuesto 3b	571
Compuesto 3c	555
Compuesto 3d	614
Compuesto 3e	662
Compuesto 3f	582
Compuesto 3g	567
Compuesto 3h	551



Esquema 7. Patrón de fragmentación de los complejos **3a** usando IE⁺.

Como se mencionó anteriormente, existen diversos métodos para catalizar la formación de benzodiazepinas. Recientemente, en la literatura, se ha informado acerca de la síntesis de benzodiazepinas catalizadas por nano-sílice con ácido *N*-propilsulfámico en las que se emplean dos de los tres precursores utilizados en este trabajo, la reacción reportada utilizó *o*-fenilendiamina, 3-acetil-4-hidroxycumarina y diferentes aldehídos. Esta reacción se llevó a cabo en agua utilizando un método respetuoso con el medio ambiente para la preparación de 1,5-benzodiazepinas mediante irradiación de microondas, lo que resultó en rendimientos significativos en un corto período de tiempo.⁹⁴

En estructuras similares descritas en la literatura, se encuentran benzodiazepinas que contienen el fragmento de *orto*-fenildiamina y salicilaldehído. Estas estructuras poseen un fragmento aromático que contiene cetonas α,β -insaturadas, y se ha catalizado la reacción a gran escala mediante óxido de grafeno, obteniendo un rendimiento del 89%.⁹⁵ También se han registrado casos similares en los que se utiliza 2-acetil-5-cloropirazina, la cual se trató con aldehídos aromáticos y heteroaromáticos

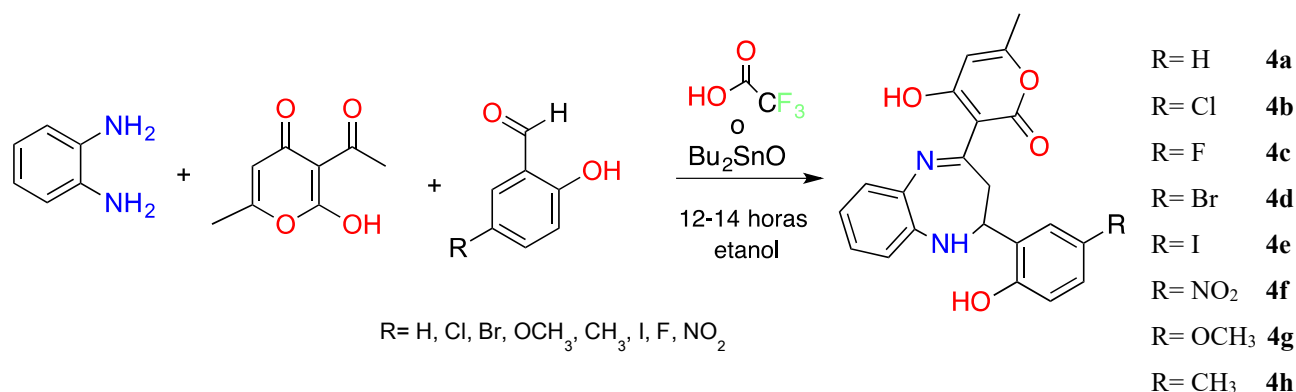
sustituídos en etanol en condiciones básicas, logrando rendimientos que oscilan entre el 55% y el 97%.⁹⁶

En su estudio, Zhao y colaboradores se dedicaron a examinar la síntesis de 1,5-benzodiazepinas en un solo paso, empleando tres componentes diferentes y una variedad de ácidos orgánicos de Brønsted, tanto alifáticos como aromáticos. En esta investigación, se encontró que el ácido trifluoroacético (TFA) sobresalía como el catalizador más eficaz, logrando rendimientos que oscilan entre buenos y excelentes (84-94%) en un entorno libre de solventes. Es importante señalar que el TFA presentó propiedades menos oxidantes que el ácido sulfúrico y se caracteriza por estar más fácilmente disponible en su forma anhidra en comparación con otros ácidos. Además, el TFA exhibe una baja toxicidad, es soluble tanto en agua como en solventes orgánicos, lo que lo convierte en una opción sumamente atractiva como catalizador en diversas reacciones orgánicas.⁹⁷ Se ha reportado en la literatura, la síntesis de 1,5-benzodiazepinas mediante la reacción de DHA (ácido deshidroacético), *orto*-fenilendiamina y salicilaldehídos aromáticos con sustituciones en *para* en presencia de una cantidad catalítica de TFA (ácido trifluoroacético).⁹⁸

Dado que el subproducto mayoritario en la reacción de formación de complejos fue la benzodiazepina, en la cual se prevé que el estaño actúa como catalizador tipo ácido de Lewis, se planeó la síntesis de las benzodiazepinas utilizando TFA como se encuentra descrito en la literatura o una cantidad de óxido de dibutil estaño que varió entre el 5% y el 10% en milimoles con el fin de caracterizarlas completamente dadas las cantidades obtenidas como subproducto.

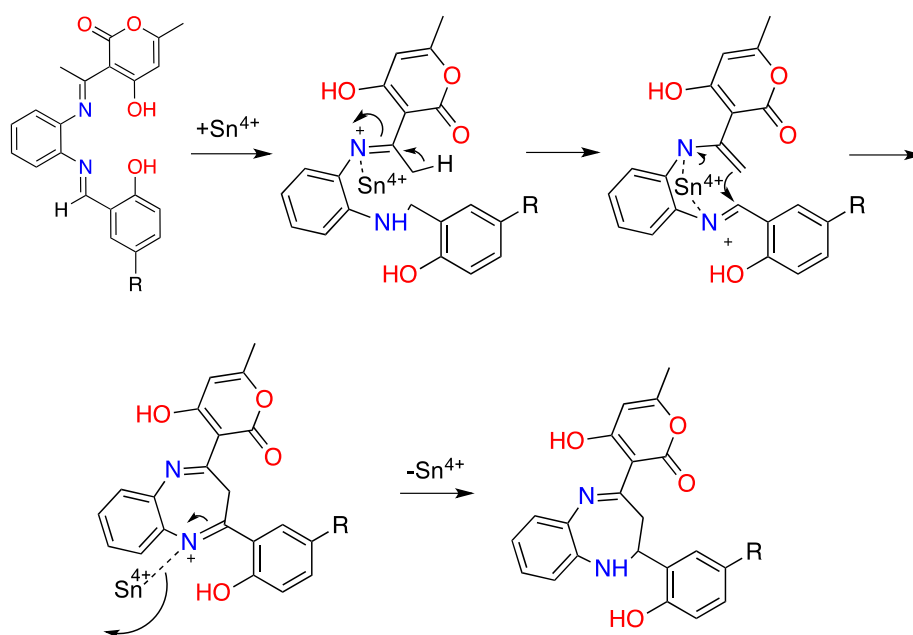
6.3 Síntesis de las benzodiazepinas (compuestos 4a-h)

Para la síntesis de las benzodiazepinas **4a-h** se hizo reaccionar 1.5 moles del correspondiente 5-R-Salicilaldehído (donde R puede ser H, Cl, Br, OCH₃, CH₃, I, F, NO₂) con 1 mol de DHA y 1 mol de *orto*-fenildiamina en etanol, la mezcla de reacción se mantuvo en reflujo de 12-14 horas, después de evaporar el disolvente se obtuvieron sólidos amarillos con puntos de fusión de 170 a 337 °C, esquema 8.



Esquema 8. Síntesis de las benzodiazepinas **4a-h**

En la Tabla 21 se puede observar los rendimientos obtenidos de la reacción. Al utilizar el TFA como catalizador, en general se observaron rendimientos más altos en comparación con el uso de un 5% en mmol de óxido de dibutil estaño (IV), excepto para el compuesto **4d** (R=Br). Los rendimientos más altos se obtuvieron cuando se incorporaron grupos electroattractores, como Br y I. El mecanismo para la reacción usando estaño(IV) como catalizador se encuentra a continuación.



Esquema 9. Mecanismo de reacción para la formación de benzodiazepinas.

También se realizó un ensayo utilizando 10% mmol de óxido de estaño como catalizador con la ligante **2e**, pero no se logró mejorar los rendimientos en comparación con el 5% mmol.

En la Tabla 21 se puede observar que, en el caso de los compuestos **4f** y **4h**, la producción de benzodiazepina está tan favorecida que limita la formación del complejo. En el caso del nitro (NO₂), la síntesis del complejo resultó ser particularmente desafiante debido a esta razón.

Tabla 21. Rendimientos de la catálisis de la reacción de benzodiazepinas(**4a-h**)

Compuesto	Rendimiento cat (TFA)	Rendimiento cat (5%mmol SnOBu ₂)
Compuesto 4a	27%	14%
Compuesto 4b	72%	6%
Compuesto 4c	12%	4%
Compuesto 4d	67%	35%
Compuesto 4e	87%	66%
Compuesto 4f	82%	40%
Compuesto 4g	47%	18%
Compuesto 4h	57%	45%

6.3.1 Caracterización por espectroscopía infrarroja de las benzodiazepinas **4a-h**

Para la determinación de la espectroscopía de infrarrojo de los compuestos **4a-h**, se empleó la técnica de ATR (reflectancia total atenuada). En todos los casos, los espectros revelaron la banda de vibración característica de la imina $\nu(\text{C}=\text{N})$ que se encuentra presente en la benzodiazepina y se manifestó aproximadamente a 1560 cm⁻¹. Además, se identificaron dos señales específicas, la vibración simétrica y asimétrica del grupo carbonilo del éster $\nu(\text{COO}_{\text{sim}})$ de la lactona del residuo del ácido deshidroacético, alrededor de 1690 cm⁻¹ y 1160 cm⁻¹ respectivamente.

Cada compuesto presentó señales adicionales distintivas, en el caso del compuesto **4b**, se observó la vibración $\nu(\text{C}-\text{Cl})$ a 1055 cm⁻¹. Para el compuesto **4d**, se encontró una banda relacionada con $\nu(\text{Br}-\text{C})$ a 1054 cm⁻¹. En el compuesto **4e**, se identificaron dos bandas de intensidad media a 524 y 477 cm⁻¹, correspondientes a $\nu(\text{C}-\text{I})$. En el compuesto **4f**, el grupo nitro unido a un carbono aromático mostró dos bandas: una vibración simétrica del enlace $\nu_{\text{sim}}(\text{C}_{\text{arom}}-\text{NO}_2)$ a 1334 cm⁻¹ y una vibración asimétrica del enlace $\nu_{\text{as}}(\text{C}_{\text{arom}}-\text{NO}_2)$ a 1570 cm⁻¹. Finalmente, en el compuesto **4g**, se pudo apreciar la banda de vibración del enlace entre el carbono aromático unido al oxígeno $\nu(\text{C}_{\text{arom}}-\text{O}-\text{C})$ localizada alrededor de los 1218 cm⁻¹.

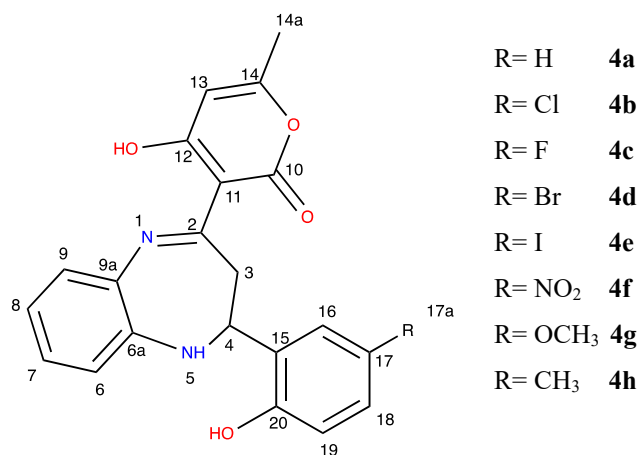


Tabla 22. Absorciones representativas (cm^{-1}) en el infrarrojo (IR) de los compuestos **4a-h**.

Compuesto	$\nu(\text{O-H})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{C=N})$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$ (cm^{-1})	$\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ (cm^{-1})	$\nu(\text{otro})$ (cm^{-1})
4a	3349	1561	1650	1160	-
4b	3299	1562	1654	1162	1055 $\nu(\text{Cl-C}_{\text{arom}})$
4c	3303	1555	1651	1162	-
4d	3293	1561	1654	1162	1054 $\nu(\text{C-Br})$
4e	3285	1559	1655	1161	524 y 477 $\nu(\text{C-I})$
4f	3359	1570	1685	1158	1570 $\nu_{\text{as}}(\text{C}_{\text{arom}}-\text{NO}_2)$ 1334 $\nu_{\text{sim}}(\text{C}_{\text{arom}}-\text{NO}_2)$
4g	3295	1553	1689	1158	1218 $\nu(\text{C}_{\text{arom}}-\text{O-C})$
4h	3318	1558	1681	1158	-

6.3.2 Caracterización mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H de las benzodiazepinas **4a-h**.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (RMN ^1H) para los compuestos **4a-h** mostraron las multiplicidades esperadas para cada situación Tabla 23. En la región alifática, se observó una señal doble correspondientes al grupo metilo de la lactona, alrededor de 2.08 ppm. En el intervalo de 4.15 a 3.41 ppm, se identificaron dos señales alrededor de 3.80 ppm con la multiplicidad doble o doble de dobles que corresponde al metileno H-3 del anillo de siete miembros, el cual que evidencia la formación de la correspondiente benzodiazepina. A frecuencia menor se encuentra una señal doblete de triples correspondiente el hidrógeno H-4, adyacente a la amina secundaria. El hidrógeno de la amina secundaria NH se encuentra aún más desprotegido y presenta una señal doble debido al acoplamiento con el hidrógeno H-4 alrededor de 6.20 ppm.

En la región aromática se observaron las señales y multiplicidades esperadas. Los hidrógenos más desplazados en el espectro son los del hidroxilo de la lactona, que se ubican aproximadamente alrededor de 15.60 ppm, mientras que ligeramente más protegidos se encuentran los hidrógenos del hidroxilo anillo aromático proveniente del salicilaldehído, alrededor de 10 ppm. Para **4g** y **4h**, se observaron las señales para el metilo y el metoxilo en 2.09 y 3.59 ppm respectivamente.

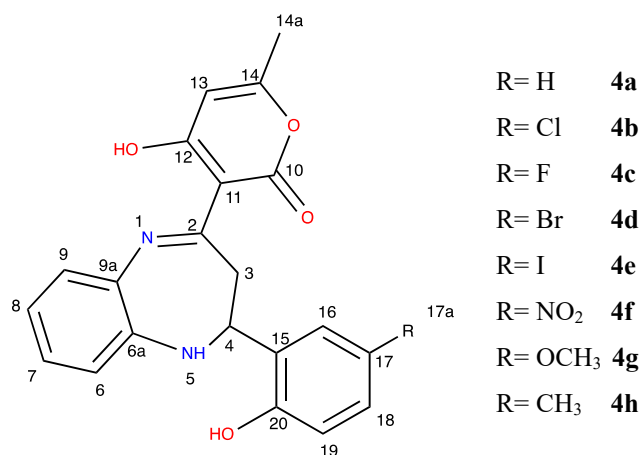


Tabla 23. Desplazamientos químicos de ¹H RMN de los compuestos **4a-h** en DMSO-d₆ a 300 MHz.

Compuesto	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h
OH-20	9.65 (s)	10.00 (s)	9.69 (s)	9.98 (s)	9.98 (s)	11.47 (s)	9.19 (s)	9.39 (s)
OH-12	15.68 (s)	15.62 (s)	15.66 (s)	15.62 (s)	15.61 (s)	15.59 (s)	15.66 (s)	15.66 (s)
H-6	7.18-7.06 (m)	6.82 (d)	7.20 -7.13 (m)	6.99-6.83(m)	6.89 (m)	7.28-7.15(m)	7.21-7.10 (m)	7.20-7.08 (m)
H-7	7.18-7.06 (m)	6.88 (ddd)	7.02-6.89 (m)	7.22-7.11 (m)	7.23-7.11 (m)	6.92 (d)	7.09-6.86 (m)	7.20-7.08 (m)
H-9	7.18-7.06 (m)	7.23-7.15 (m)	6.96 (dd)	6.77 (d)	6.65 (d)	7.07 (d)	7.09-6.86 (m)	7.20-7.08 (m)
H-17	7.18-7.06 (m)	-	-	-	-	-	-	-
H-18	7.03 (td)	7.12 (dd)	6.80 (dd)	7.24 (dd)	7.38(dd)	8.04 (dd)	6.68 (dd)	6.90 (dd)
H-19	6.90-6.79 (m)	7.03 (dd)	7.03 (dd)	7.03 (dd)	7.03 (dd)	6.97 (d)	6.81-6.70 (m)	7.07-6.95 (m)
H-16	6.90-6.79 (m)	7.23-7.15 (m)	7.20 -7.13 (m)	7.31 (d)	7.47 (d)	8.15 (d)	6.81-6.70 (m)	7.07-6.95 (m)
H-8	6.73 (td)	7.23-7.15 (m)	7.02-6.89 (m)	7.22-7.11 (m)	7.23-7.11 (m)	7.28-7.15(m)	7.21-7.10 (m)	6.84 (td)
H-N5	6.16 (d)	6.21 (d)	6.20 (d)	6.20 (d)	6.17 (d)	6.28 (d)	6.15 (d)	6.13-6.06 (m)
H-13	5.78 (d)	5.79 (d)	5.78 (d)	5.79 (d)	5.79 (s)	5.73 (s)	5.80 (d)	5.80 (d)
H-4	5.31 (dt)	5.31 (dt)	5.32 (dt)	5.31 (dt)	5.28 (dt)	5.47 (dt)	5.29 (dt)	5.24 (dt)

H-3	3.94-3.83 (d) 3.64 (dd)	3.82 (dd) 3.71 (dd)	3.80 (dd) 3.72 (d)	3.81 (dd) 3.70 (dd)	3.78 (dd) 3.71 (d)	4.15 (dd) 3.50-3.41 (m)	3.89 (dd) 3.59 (s)	3.99 (d) 3.48 (dd)
H-14a	2.08 (d)	2.08 (d)	2.08 (d)	2.08 (d)	2.08 (s)	2.03 (s)	2.09 (d)	2.14 (d)
H-17a							3.59 (s)(OCH ₃ -C-17a)	2.09(s)(CH ₃ -C17a)

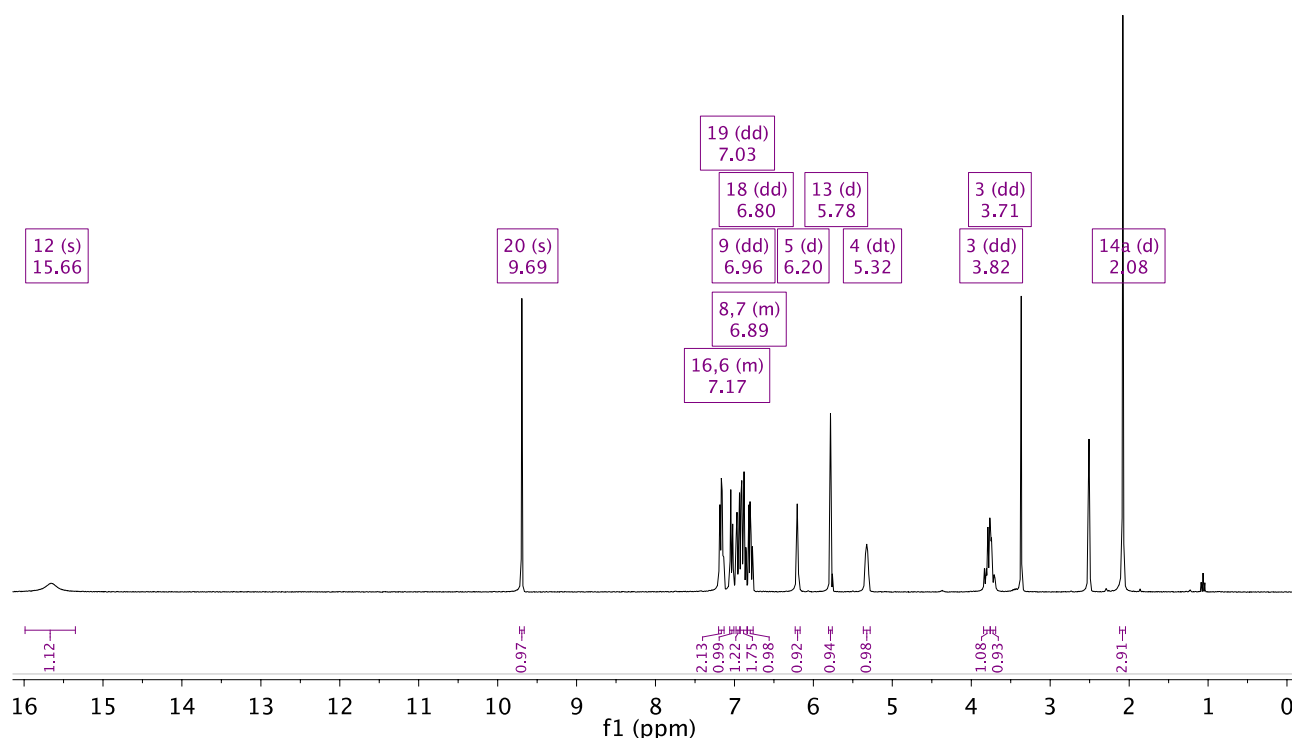


Figura 23. Espectro de resonancia magnética nuclear ¹H de 4c

6.3.3 Caracterización mediante resonancia magnética nuclear (RMN) de ¹³C de las benzodiazepinas 4a-h

En la región alifática, el metilo correspondiente al fragmento del DHA se encuentra a aproximadamente 19.7 ppm. Siguiendo en la región alifática, los carbonos con hibridación sp³ correspondientes al anillo de diazepina también se encuentran también en esta región el carbono C-4 alfa a la amina secundaria se localiza alrededor de 60 ppm, y el carbono adyacente a este se sitúa a aproximadamente 35 ppm. El carbono imínico (C-2) en todos los complejos presenta un desplazamiento químico de aproximadamente 163 ppm.

En la parte aromática, los carbonos más desprotegidos son aquellos adyacentes a heteroátomos más electronegativos, como el carbonilo del éster que se ubica aproximadamente a 184 ppm. A frecuencia

menor, se encuentran los carbonos del anillo aromático. La señal alrededor de 150 ppm, se asignó al carbono base grupo hidroxilo en el fragmento del salicilaldehído. Para el compuesto **4c**, que contiene flúor, se pudieron observar las constantes de acoplamiento $^1J_{C-F} = 233.5$ Hz, acoplamiento $^2J_{C-F} = 23.0$ Hz, acoplamiento $^3J_{C-F} = 7.0$ Hz, cuyos valores están de acuerdo con lo descrito en la literatura ⁸⁷

Además, para los compuestos **4g** y **4h**, el carbono del metoxilo se encuentra alrededor de 55.8 ppm, mientras que en el **4h**, el carbono del metilo en 20.8 ppm.

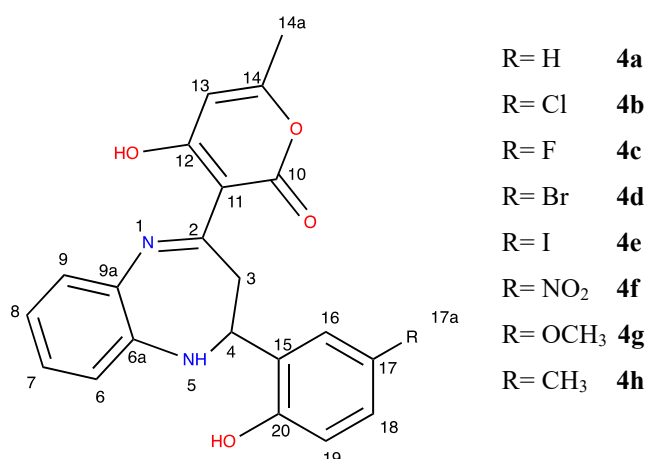


Tabla 24. RMN ¹³C Desplazamientos químicos de los compuestos **4a-h** en DMSO-d⁶ a 75 MHz

Compuesto	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h
C-10	184.0	184.0	184.0	184.0	183.9	183.9	184.0	184.0
C-14	172.8	172.7	172.7	172.7	172.7	172.6	172.8	172.9
C-12	163.2	163.3	162.9	163.3	162.7	161.5	163.2	163.3
C-2	163.0	163.3	163.3	163.3	163.3	163.4	162.9	163.02
C-20	154.5	153.5	150.7	154.0	154.6	150.2	152.3	152.2
C-6a	142.2	142.1	142.0	142.1	142.2	142.2	142.2	142.2
C-9a	130.4	128.3	128.7	128.7	128.7	125.4	131.1	130.0
C-16	128.8	128.7	114.8 (d)	129.9	133.1	128.8	121.1	127.9
C-17	128.5	132.22	155.6 (d)	132.7	137.1	139.5	148.2	128.5
C-15	127.4	127.0	131.7	110.2	111.0	115.5	128.6	129.2
C-7	125.1	125.2	125.2	125.2	125.1	125.2	125.1	125.1
C-8	124.5	124.8	124.9	124.9	124.9	123.5	124.7	124.4
C-18	121.0	122.5	113.6 (d)	131.2	135.8	131.3	119.7	127.5
C-9	119.5	121.0	121.0	121.0	121.1	121.1	113.9	121.0
C-6	119.1	120.0	119.9	120.0	120.0	120.5	113.1	119.4
C-19	115.7	117.2	116.4 (d)	117.8	118.3	115.8	116.2	115.7
C-11	107.2	107.2	107.2	107.2	107.3	107.1	107.2	107.3

C-13	96.23	96.4	96.3	96.4	96.1	96.5	96.3	96.2
C-4	59.91	60.2	60.0	60.2	60,3	61.1	59.9	59.9
C-3	35.51	34.7	34.9	34.6	34.6	33.5	35.6	35.8
C-14a	19.70	19.7	19.7	19.7	19.7	19.6	19.7	19.7
C-17a	-	-	-	-	-	-	55.8(OCH ₃ -C-17a)	20.8(CH ₃ -C-17a)

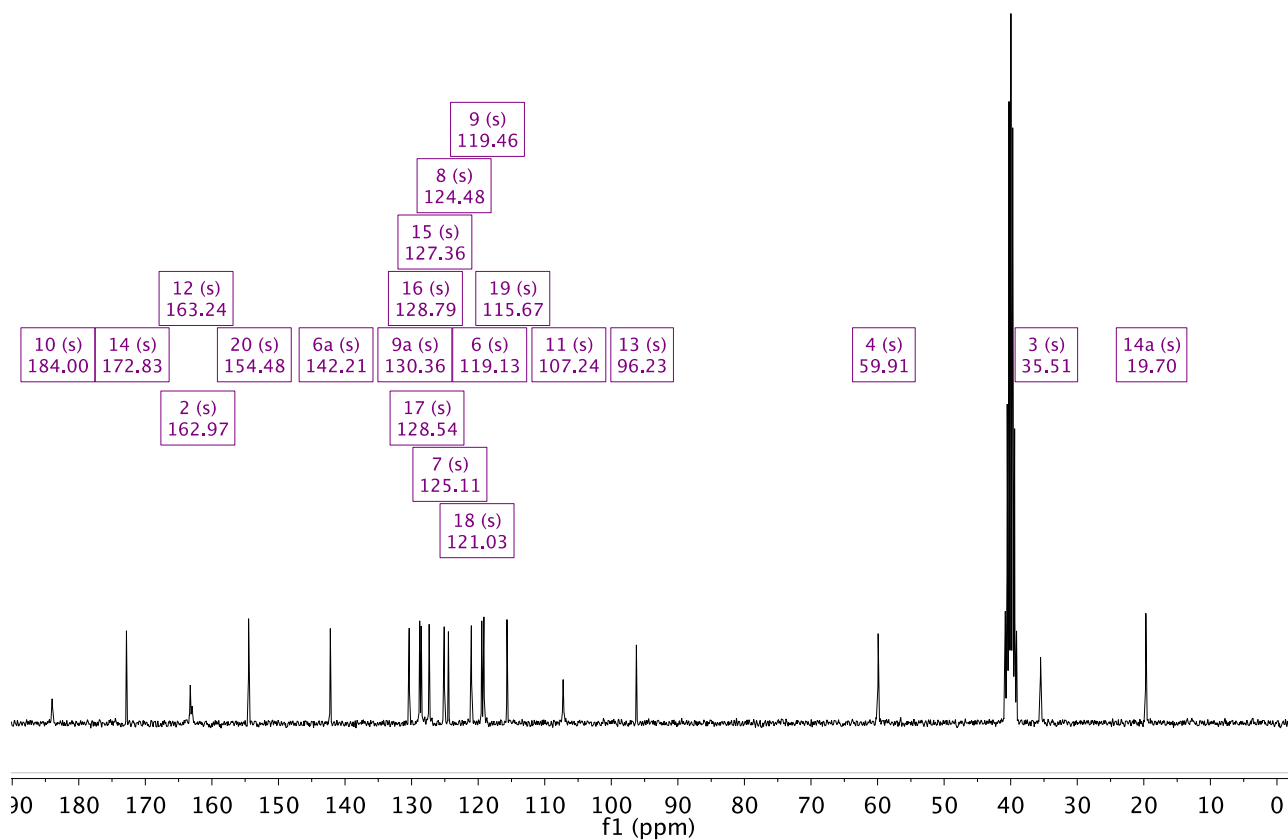


Figura 24. Espectro de resonancia magnética nuclear ¹³C de **4a**

6.3.4 Caracterización por espectroscopia electrónica

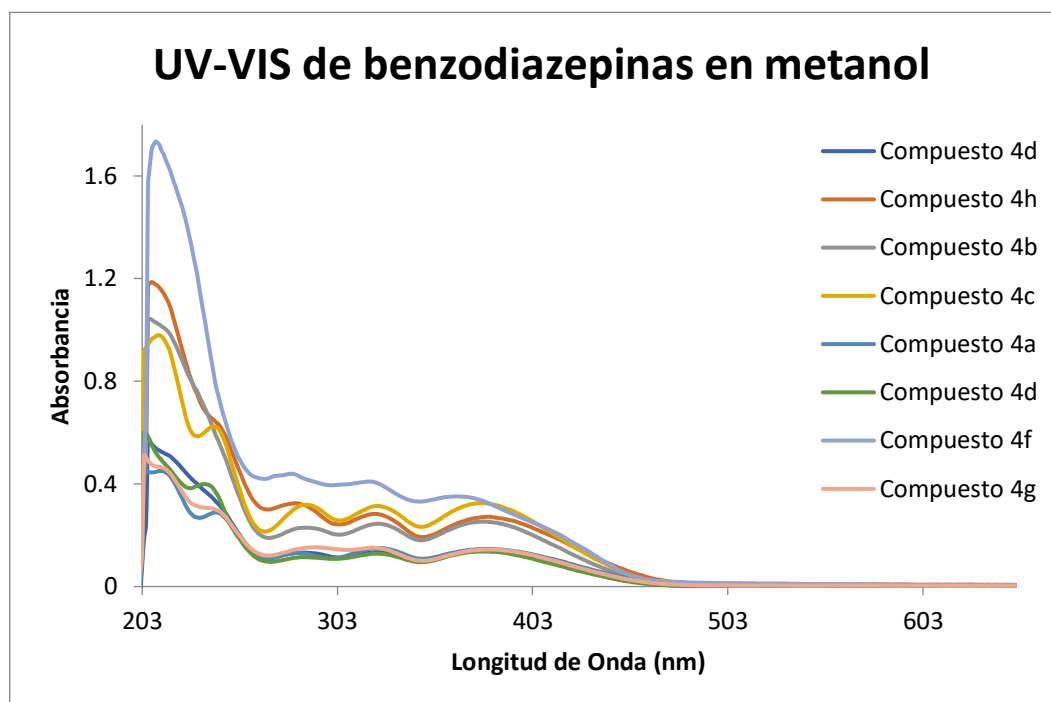


Figura 25. UV-Vis de las benzodiazepinas en metanol usando una concentración de 2.0451×10^{-6} M

En los espectros de absorción UV-visible pueden identificar cuatro bandas características. La primera de estas bandas se localiza alrededor de 240 nm y corresponde a la transición $\pi - \pi^*$ de la lactona. La segunda banda se observa a longitudes de onda mayores, alrededor de 280 nm, se asignó a la transición $\pi - \pi^*$ del anillo aromático. Alrededor de 320 nm, se encuentra la transición $n - \pi^*$ ($C=N$). A longitudes de onda más altas, alrededor de 390 nm, se observa la transición $n - \pi^*$ de ($C=O$). En el caso del compuesto **4f**, se identificó la banda de transición $\pi \rightarrow \pi^*$ (NO_2) cerca de 400 nm. Se observaron las bandas características de las 1,5-benzodiazepinas, las cuales son distintivas en su espectro.⁹⁹

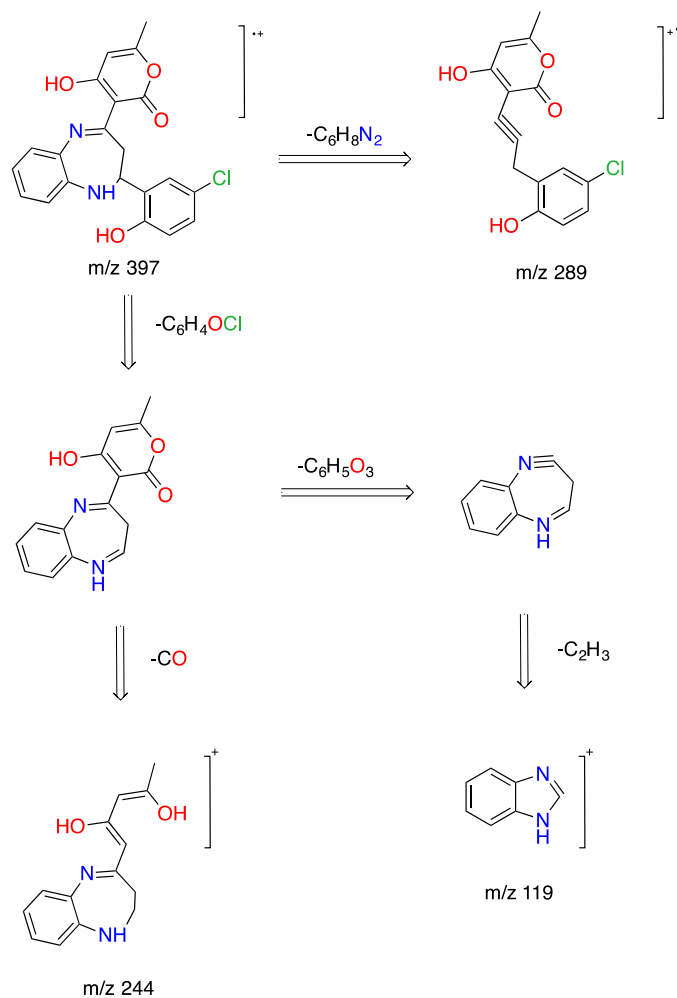
6.3.5 Caracterización por espectrometría de masas.

Se realizó espectrometría de masas para todos los compuestos (**4a-h**) utilizando distintas técnicas de ionización. En concreto, se empleó la técnica de ionización DART⁺ (Análisis Directo en Tiempo Real) para los compuestos **4a**, **4b**, **4d**, **4f**, **4g** y la técnica de Impacto Electrónico (IE⁺) para los compuestos **4c**, **4e**, **4h**.

Para todos los complejos se observó un patrón de fragmentación similar, que resultaba en la pérdida del metilo, generando $[M^+ - CH_3]$. Por ejemplo, en el compuesto **4b**, donde se empleó el método de ionización DART⁺, se observó un patrón de fragmentación en el que se perdía un grupo metilo, y se producía otra pérdida en la que desaparecía el fragmento de *orto*-fenildiamina.

Tabla 25 Espectrometría de masas de los compuestos **4a-h**

Benzodiazepinas	EM(m/z) Ion Molecular
Compuesto 4a	363
Compuesto 4b	397
Compuesto 4d	441
Compuesto 4g	393
Compuesto 4h	377
Compuesto 4e	488
Compuesto 4c	381
Compuesto 4f	408

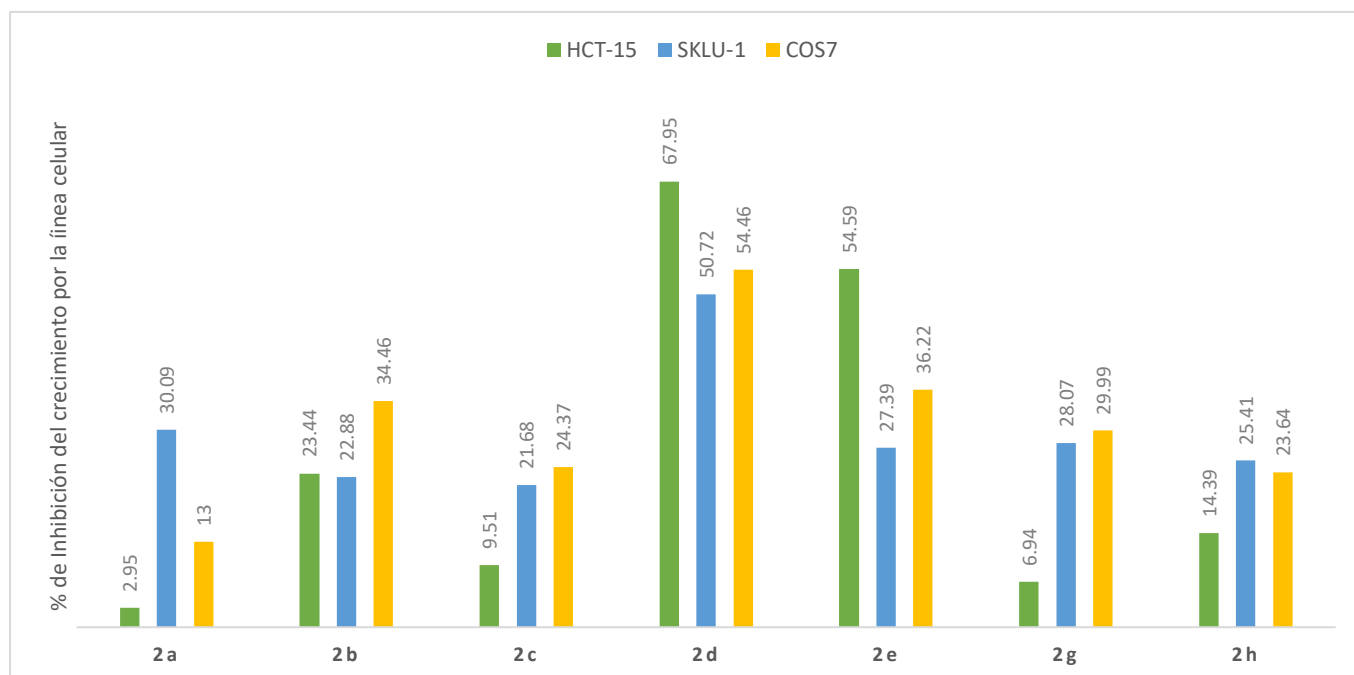


Esquema 10. Patrón de fragmentación de la benzodiazepina **4b**

6.4 Evaluación de la actividad citotóxica de los complejos 3a-h

Los ensayos de actividad citotóxica se llevaron a cabo utilizando el bioensayo de sulforodamina B (SRB) proporcionado por el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI).¹⁰⁰ Las líneas celulares humanas de cáncer empleadas en el estudio fueron HCT-15 (carcinoma de colon) y SKLU (carcinoma de pulmón) también se utilizó la línea celular sana COS-7 (fibroblastos de riñón de mono).

La actividad citotóxica de los ligantes **2a-h** se evaluó a concentración de 20 μM , mientras que para los complejos **3a-h**, se probaron dos concentraciones 1 μM y 0.05 μM . Los resultados indicaron que los ligantes **2a-2c** y **2e-h** presentan bajos porcentajes de inhibición frente a las líneas celulares. Sin embargo, el ligante **2d** ($\text{R} = \text{OCH}_3$), resultó más citotóxico con porcentajes de inhibición superiores al 50%. (Gráfica 1)

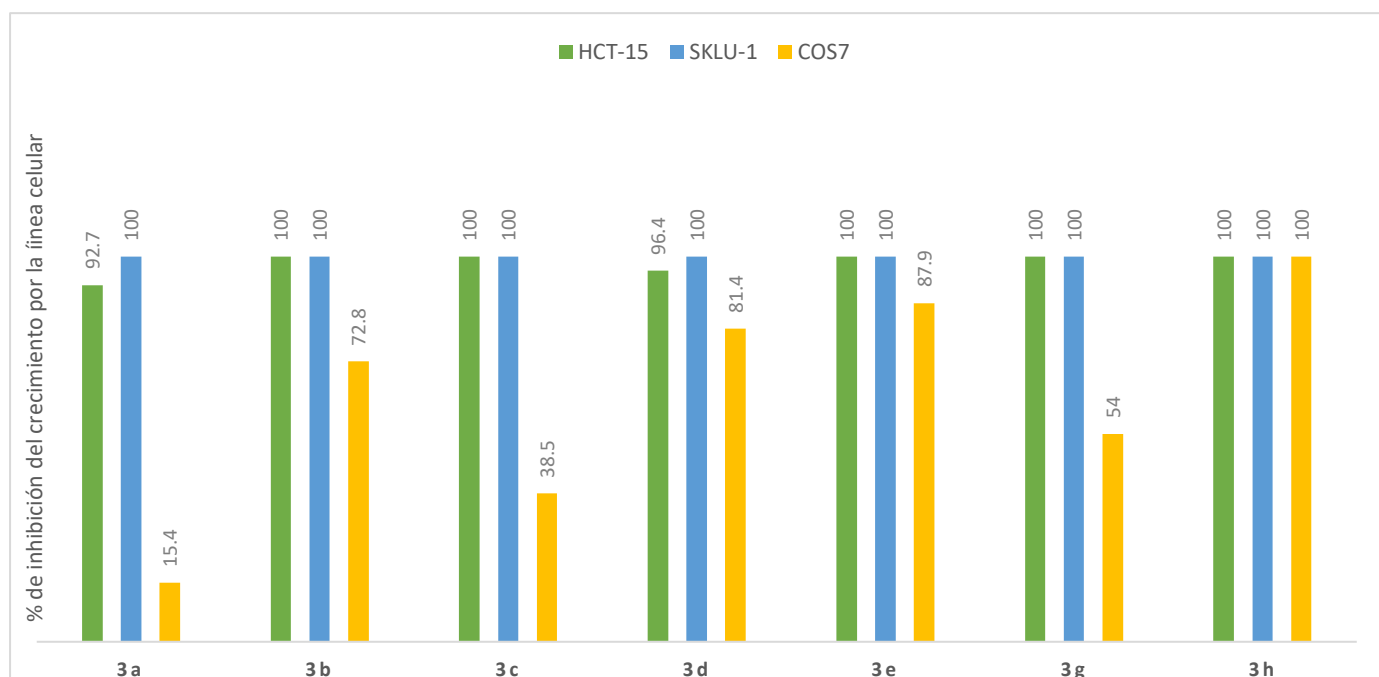


Gráfica 1. Evaluación de la citotoxicidad hacia HCT-15, SKLU y COS-7 de los ligantes (**2a-h**) a 20 μM .

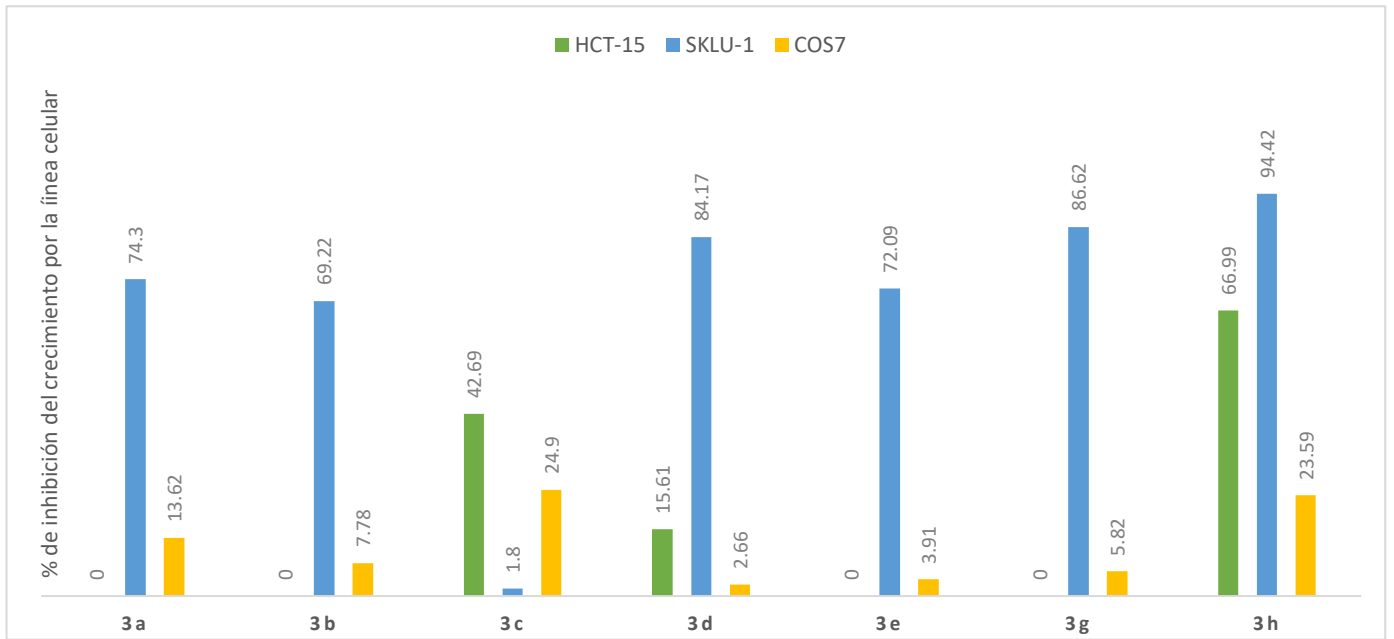
Los resultados de la actividad citotóxica de los complejos **2a-2h**, indicaron que la actividad es dosis dependiente: a concentración de 0.05 μM , el complejo más citotóxico para ambas líneas cancerosas HCT-15 y SKLU fue **3h** ($\text{R} = \text{CH}_3$) con una muy baja toxicidad para la línea no cancerosa COS-7, en general todos los complejos presentaron selectividad hacia el carcinoma de pulmón (SKLU) mostrando la siguiente tendencia **3h**>**3g**>**3d**>**3a**>**3e**>**3c**, siendo los sustituyentes más electrodonadores los más activos

El compuesto **3c** resultó ser el más activo de la serie hacia la línea de cáncer de colon HCT-15 y el complejo **3a** resultó ser el menos selectivo hacia las dos líneas celulares de cáncer. Todos los complejos mostraron un bajo porcentaje de inhibición hacia la línea celular sana en comparación con las líneas cancerosas, lo cual los hace buenos candidatos para futuros experimentos.

Es importante destacar que al aumentar la concentración de los complejos a 1 μM , se observó un aumento en la citotoxicidad en todas las líneas cancerosas, pero también un aumento en la citotoxicidad en las líneas no cancerosas, perdiendo la selectividad. (Gráfica 2)



Gráfica 2. Evaluación de la citotoxicidad hacia HCT-15, SKLU y COS-7 de los complejos (**3a-h**) a 1 μM



Gráfica 3. Evaluación de la citotoxicidad hacia HCT-15, SKLU y COS-7 de los complejos (3a-h) a 0.05 μ M.

7 Conclusiones

Según la hipótesis inicial, se logró la coordinación de ligantes no simétricos tipo base de Schiff con el átomo de estaño. En la cual, los átomos de nitrógeno y oxígeno actúan como grupos donadores, dando lugar a complejos mononucleares hexacoordinados.

Se obtuvieron ocho nuevos complejos con base metálica de estaño al emplear ligandos tipo base de Schiff asimétricos y utilizando dicloruro dibutil estaño (IV) como precursor. Mediante diversas técnicas espectroscópicas, se determinó la presencia de complejos hexacoordinados. Se detectaron señales en el protón imínico que indican su coordinación con el estaño, además de observarse un desplazamiento batocrómico en el espectro UV en la banda relacionada con C=N, lo que sugiere interferencia en la coordinación. Las señales en la RMN de ^{119}Sn confirmaron la existencia de una sola especie hexacoordinada en solución.

Se determinó que la presencia de bases, como el KOH, la utilización de disolventes próticos, la presencia de ácidos y la presencia de óxido de dibutil estaño, catalizan la obtención de las benzodiazepinas. Se logró obtener ocho benzodiazepinas, empleando TFA como catalizador y 0.05 equivalentes de óxido de dibutil estaño (IV). Se observaron mejores rendimientos en la reacción al emplear TFA como catalizador. A través de diversas técnicas espectroscópicas, se pudo confirmar la formación de las benzodiazepinas. Se determinó que las reacciones con salicilaldehídos que contienen grupos electrodonadores favorecen la formación de benzodiazepinas, al igual que el uso de solventes protónicos.

El estudio de actividad citotóxica reveló que todos los complejos son citotóxicos a través de un ensayo de sulforodamina B. Se determinó que la actividad citotóxica está directamente vinculada a la presencia del metal, ya que en concentraciones superiores del ligando libre no se observó la misma actividad. Es importante destacar que el complejo **3h** mostró un alto grado de selectividad hacia las líneas celulares cancerosas (HCT-15 y SKLU), la presencia de grupos electrodonadores aumenta la especificidad. Se propone que los complejos pueden ser buenos candidatos como potenciales agentes antineoplásicos.

8 Parte Experimental

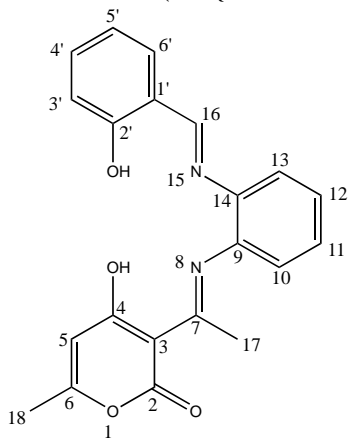
Todos los reactivos son productos comerciales de Aldrich chemical Company. Los puntos de fusión se determinaron en Fisher-Johns MEL-TEMO II. Los espectros de Resonancia Nuclear Magnética 1H , ^{13}C y ^{119}Sn se midieron en un espectrómetro JEOL ECLIPSE de 300MHz utilizando $CDCl_3$ y $DMSO-d_6$. Para lograr una elucidación microscópica completa, se empleó un equipo BRUKER TENSOR 27 para llevar a cabo mediciones infrarrojas utilizando el método de Reflectancia Total Atenuada (ATR). Para la espectrometría de masas se utilizó un aparato JEOL-JMS-X103 doble sector de geometría inversa usando la técnica de impacto electrónico (IE). Los espectros UV-Vis se registraron utilizando un instrumento Cary 50 Varian con metanol anhidro como disolvente a 2.04530×10^{-5} M. La difracción de rayos-X de monocristal se realizó en un difractor Oxford Diffraction Gemini "A" con un detector de área CCD (λ MoK α =0.71.73 Å, monocromador: grafito) en el laboratorio de la USAII, Facultad de Química, UNAM. La colección de datos se hizo a T= 100 K para la determinación de las constantes unitarias de celda mediante los softwares CrysAlisPro y CrysAlis RED. El software SHELXT y SHELXL se utilizó para la solución y el refinamiento de la estructura. Por su parte, el software Olex2 se utilizó para la preparación y presentación de los datos obtenidos mediante rayos X. Los átomos que no son de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente usando una técnica de mínimos cuadrados de matriz completa, y todos los átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones idealizadas usando la aproximación del modelo de hidrógeno montado.

8.1 Procedimiento general para obtención de bases de Schiff asimétricas

El correspondiente 5-R-Salicilaldehído (R= H, Cl, Br, OCH₃, CH₃, I, F, NO₂) se hizo reaccionar con DHA y *o*-fenidiamina, en cantidades equimolares, en 30 mL de etanol. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 8 horas observándose la formación de un precipitado, el cual se filtró para obtener el producto. Para los ligantes con sustituyentes R = CH₃ se obtuvieron cristales en etanol, que se usaron para su estudio mediante difracción de Rayos X de monocristal.

Compuesto 2a

4-hidroxi-3-(1-2{2-hidroxibenciliden)-aminofenilimino}-etil)-6-metilpiran-2-ona



El compuesto **2a** se preparó al hacer reaccionar 0.500 g de DHA (2.974mmol), 0.323 g de *o*-fenildiamina (2.974mmol) y 320 uL de salicilaldehído (2.974mmol) en 30 mL de etanol. Se obtuvo 0.881 g (82%) de un sólido amarillo que funde a 180-182°C. IR (cm⁻¹): 1569 ν (C=N), 1697 ν_{sim} (COO), 1158 ν_{as} (COO), 3354 ν (O-H). UV-Vis [metanol, $\lambda_{m\acute{a}x}/nm$ ($\epsilon/M^{-1} cm^{-1}$): 220, 230 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 317 $n \rightarrow \pi^*$ (C=N).

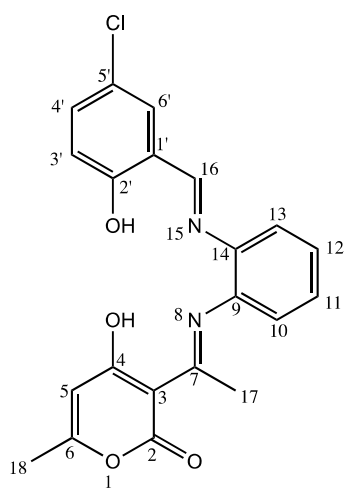
¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 12.25 (s, 1H, HO-C2'), 15.96 (s, 1H, OH-C4), 8.66 (s, 1H, H-16), 7.47 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H, H-5'), 7.41-7.39 (m, 1H, H-10), 7.39 – 7.38 (m, 1H, H-11), 7.38 – 7.35 (m, 1H, H-12), 7.33 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H, H-6'), 7.26 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H, H-13), 6.99 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H, H-3'), 6.93 (td, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H, H-4'), 5.80 (q, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-5), 2.55 (s, 3H, H-17), 2.16 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, H-18).

¹³C RMN (75 MHz, cloroformo-*d*): δ 185.0 (C-2), 175.9 (C-7), 164.5 (C-6), 163.5 (C-4), 163.4 (C-2'), 161.2 (C-16), 144.3 (C-9), 134.1 (C-11), 132.8 (C-12), 130.9 (C-14), 129.5 (C-5'), 127.5 (C-10), 127.1 (C-13), 119.3 (C-4'), 119.3 (C-6'), 118.9 (C-1'), 117.6 (C-3'), 107.3 (C-5), 97.5 (C-3), 20.5 (C-18), 20.0 (C-17).

MS: (DART⁺) [m/z] (%): [(M⁺ + 1), 364] (27), [(M⁺), 363] (93), [(M⁺ – 2CH₃-O), 317] (100); HR-MS (DART⁺) m/z : 363.13448 (calc. for C₂₁H₁₉N₂O₄), observado: 363.13304.

Compuesto 2b

4-hidroxi-3-(1-2{5-cloro-2-hidroxibenciliden)-aminofenilimino}-etil)-6-metilpiran-2-ona



El compuesto **2b** se preparó al hacer reaccionar 0.500 g de DHA(2.974mmol), 0.3233 g de *o*-fenildiamina (2.974mmol) y 0.466 g de 5-clorosalicilaldehído (2.974mmol) en 30 mL de etanol. Se obtuvo 0.944 g (80%) de un sólido anaranjado que funde a 165–167°C. IR(cm⁻¹): 1556 ν (C=N), 1686 ν_{sim} (COO), 1161 ν_{as} (COO), 3354 ν (O-H), 1068 ν (Cl-C_{arom}). UV-Vis [metanol, $\lambda_{m\acute{a}x}/nm$ ($\epsilon/M^{-1} cm^{-1}$): 220, 237 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 323 $n \rightarrow \pi^*$ (C=N).

¹H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*): δ 15.99 (s, 1H, OH-C4), 12.24 (s, 1H, OH-C2'), 8.58 (s, 1H, H-16), 7.47 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, H-11), 7.40 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H, H-13), 7.38 – 7.30 (m, 3H, H-12, H-4', H-

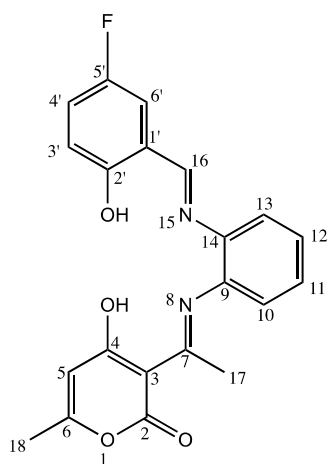
6'), 7.27 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H, H-10), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-3'), 5.80 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-5), 2.55 (s, 3H, H-17), 2.16 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, H-18).

^{13}C RMN (101 MHz, cloroformo- d): δ 185.1 (C-2), 175.8 (C-7), 163.5 (C-4), 163.4 (C-2'), 163.1 (C-6), 159.8 (C-16), 143.8 (C-9), 133.8 (C-5'), 131.6 (C-11), 131.1 (C-14), 129.5 (C-12), 128.0 (C-10), 127.2 (C-13), 123.9 (C-1'), 119.7 (C-3'), 119.3 (C-6'), 119.2 (C-4'), 107.2 (C-5), 97.6 (C-3), 20.5 (C-18), 20.0 (C-17).

MS: (DART $^+$) [m/z] (%): [($M^+ + 2$), 399] (35), [(M^+), 397] (100); HR-MS (DART $^+$) m/z : 397.09551 (calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$), observado: 397.09442.

Compuesto 2c

4-hidroxi-3-(1-2{5-fluor-2-hidroxibenciliden)-aminofenilimino}-etil)-6-metilpiran-2-ona



El compuesto **2c** se preparó al hacer reaccionar 0.500 g de DHA (2.974 mmol), 0.323g de *o*-fenildiamina (2.974mmol) y 0.417g 5-fluor-salicilaldehído (2.974mmol) en 30 mL de etanol. Se obtuvo 0.963 g (85%) de un sólido amarillo que funde a 167-169°C. IR(cm^{-1}): 1563 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1696 $\nu(\text{COO})$, 1160 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$, 3355 $\nu(\text{O-H})$. UV-Vis [methanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 220, 238 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 325 $n \rightarrow \pi^*$ (C=N).

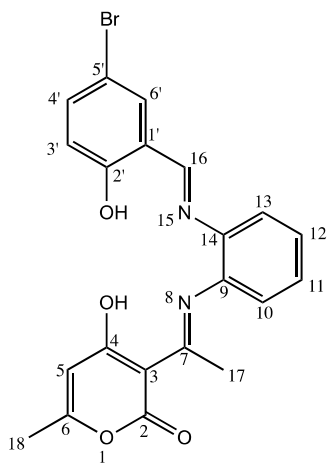
^1H RMN (300 MHz, cloroformo- d) δ 16.00 (s, 1H, OH-C4), 12.04 (s, 1H, OH-C2'), 8.60 (s, 1H, H-16), 7.47 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, H-11), 7.39 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, H-12), 7.34 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H-4'), 7.27 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, H-3'), 7.15 – 7.06 (m, 2H, H-10, H-13), 7.00 – 6.88 (m, 1H, H-6'), 5.79 (q, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-5), 2.55 (s, 3H H-17), 2.16 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H H-18).

^{13}C RMN (75 MHz, cloroformo- d) δ 185.0 (C-2), 175.8 (C-7), 163.5 (C-6), 163.4 (C-4), 163.3 (d, $J = 2.3$ Hz, C-2'), 157.4 (C-16), 155.6 (d, $J = 237.8$ Hz, C-5'), 143.9 (C-9), 131.0 (C-14), 129.5 (C-10), 127.9 (C-11), 127.2 (C-13), 121.4 (d, $J = 23.3$ Hz, C-4'), 119.3 (C-12), 118.9 (d, $J = 7.2$ Hz, C-3'), 118.6 (d, $J = 7.6$ Hz, C-1'), 117.3 (d, $J = 22.7$ Hz, C-6'), 107.2 (C-5), 97.6 (C-3), 20.5 (C-18), 20.0 (C-17).

MS: (IE $^+$) [m/z] (%): [($M^+ - 1$), 380] (5), [($M^+ - 2\text{CH}_3$), 352] (22), [($M^+ - 2\text{CH}_3 - \text{C}_6\text{H}_4\text{OF}$), 243] (100); HR-MS (DART $^+$) m/z : 381.12506 (calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$), observado: 381.12505.

Compuesto 2d

4-hidroxi-3-(1-2{5-bromo-2-hidroxibenciliden)-aminofenilimino}-etil)-6-metilpiran-2-ona



El compuesto **2d** se preparó al hacer reaccionar 0.500 g de DHA (2.974mmol), 0.323g de *o*-fenildiamina(2.9735mmol) y 0.599g de 5-bromo-salicilalhído(2.974mmol) en 30mL de etanol. Se obtuvo 1.1443g (87%) de un sólido amarillo que funde a 168–170°C. IR(cm^{-1}) : 1556 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1686 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, 1162 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$, 3400 $\nu(\text{O}-\text{H})$, 1064 $\nu(\text{C}-\text{Br})$. UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 220, 230 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 318 $n \rightarrow \pi^*$ (C=N).

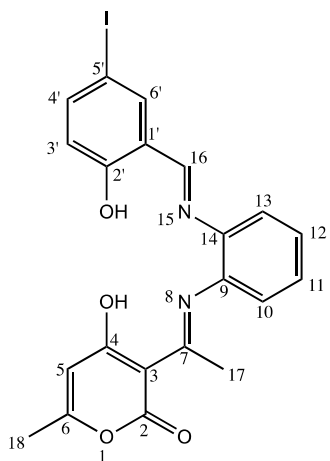
^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 15.99 (s, 1H, OH-C4), 12.27 (s, 1H, OH-C2'), 8.59 (s, 1H, H-16), 7.52 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-6'), 7.50 – 7.43 (m, 2H, H-12, H-4'), 7.40 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H, H-11), 7.33 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, H-10), 7.27 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H, H-13), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-3'), 5.80 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-5), 2.55 (s, 3H, H-17), 2.17 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, H-18).

^{13}C RMN (101 MHz, cloroformo-*d*) δ 185.1 (C-2), 175.8 (C-7), 163.5 (C-4), 163.4 (C-2'), 163.0 (C-6), 160.2 (C-16), 143.7 (C-9), 136.6 (C-5'), 134.7 (C-11), 131.1 (C-14), 129.5 (C-12), 128.0 (C-10), 127.3 (C-13), 120.3 (C-1'), 119.7 (C-6'), 119.2 (C-4'), 110.7 (C-3'), 107.2 (C-5), 97.6 (C-3), 20.5 (C-18), 20.0 (C-17).

MS: (DART $^+$) [m/z] (%): [($\text{M}^{++} + 2$), 443] (100), [(M^+), 441] (100), [($\text{M}^+ - \text{Br} - 2\text{CH}_3$), 333] (20); HR-MS (DART $^+$) m/z : 441.04499 (calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Br}$), observado: 441.04341.

Compuesto 2e

4-hidroxi-3-(1-2{5-yodo-2-hidroxi-benciliden)-aminofenilimino}-etil)-6-metilpiran-2-ona.



El compuesto **2e** se preparó al hacer reaccionar 0.500g de DHA (2.974mmol), 0.323g de *o*-fenildiamina (2.974mmol) y 0.739g (2.974mmol) 5-yodo-salicilaldehído en 30 mL de etanol. Se obtuvo 1.167g (80%) de un sólido anaranjado que funde a 148-150°C. IR(cm^{-1}) : 1569 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1697 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, 1160 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$, 3354 $\nu(\text{O}-\text{H})$, 534 y 500 $\nu(\text{C}-\text{I})$. UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 220, 238 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 325 $n \rightarrow \pi^*$ (C=N).

^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 15.99 (s, 1H, OH-C4), 12.29 (s, 1H, OH-C2'), 8.58 (s, 1H, H-16), 7.69 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-6'), 7.60 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H, H-4'), 7.47 (td, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H, H-12), 7.39 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, H-11), 7.32 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H, H-10), 7.27 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, H-13), 6.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-3'), 5.80 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-5),

2.54 (s, 3H, H-17), 2.16 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, H-18).

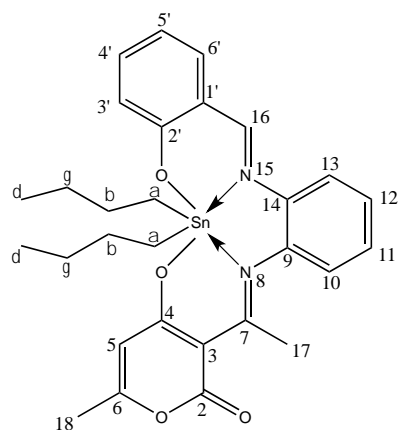
^{13}C RMN (75 MHz, cloroformo-*d*) δ 185.0(C-2), 175.8(C-7), 163.5(C-4), 163.4(C-2'), 162.9(C-6), 160.9(C-16), 143.7(C-9), 142.2(C-5'), 140.8(C-11), 131.1(C-14), 129.5(C-12), 128.0(C-10), 127.2(C-13), 121.1(C-1'), 120.1(C-4'), 119.2(C-6'), 107.2(C-5), 97.6(C-3), 119.54 (C-3'), 20.5(C-18), 20.0(C-17).

MS: (IE^+) [m/z] (%): [(M^+) , 488] (62); HR-MS (DART^+) m/z : 489.03112 (calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{I}$), observado: 489.03129.

8.2 Procedimiento general para obtención de los Complejos de dibutil de estaño(IV)

El correspondiente ligante R= H, Cl, Br, OCH_3 , CH_3 , I, F, NO_2 (0.05mmol) se hizo reaccionar con dicloruro de dibutil estaño(IV) (0.05mmol) en 30 mL de tolueno. La reacción se mantuvo bajo reflujo de 12-14 horas. El solvente fue eliminado bajo presión reducida obteniéndose una mezcla de productos, los cuales se separaron por recristalización, el producto mayoritario resultó ser el complejo esperado de la mezcla de reacción se aislaron benzodiazepinas. Los complejos se purificaron mediante recristalización con cloroformo.

Compuesto 3a



El compuesto **3a** se preparó al hacer reaccionar 0.200 g del compuesto **2a** (0.552 mmol) y 0.168 g de dicloruro de dibutilestaño (IV) (0.552mmol) en 30 mL de tolueno. Se obtuvo 0.2628 g (80%) de un aceite anaranjado rojizo. IR (KBr, cm^{-1}): 1560 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1685 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, 1149 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$, 1272 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$, 1028 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{prim}})$, 564 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 530 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 430 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 204, 237 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 319 $n \rightarrow \pi^*$ (C=N).

^1H RMN (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.57 (s, 1H, H-16, $^3J(^1\text{H}-^{117/119}\text{Sn}) = 161$ Hz), 7.44 – 6.97 (m, 4H, H-6', H-5', H-11, H-10), 6.85 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 1H, H-13), 6.82 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H, H-12), 6.72 (dd, $J = 8.0, 1.3$ Hz, 1H, H-3'), 6.65 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, H-4'), 5.69 (s, 1H, H-5), 2.43 (s, 3H, H-17), 2.03 (s, 3H, H-18), 1.84 – 1.59 (m, 8H, H- β , H- α), 1.27 (sext, 4H, H- γ), 0.80 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H, H- δ).

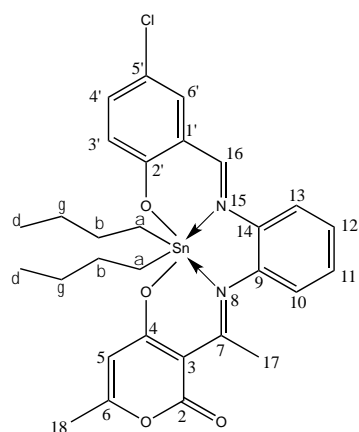
^{13}C RMN (75 MHz, cloroformo-*d*) δ 184.9 (C-2), 176.0 (C-7), 164.6 (C-6), 163.5 (C-2'), 163.5 (C-4), 161.2 (C-16), 144.3 (C-9), 134.1 (C-11), 132.9 (C-12), 130.8 (C-14), 129.6 (C-3'), 127.6 (C-5'), 127.1

(C-10), 126.9 (C-13), 119.4 (C-4'), 118.9 (C-1'), 117.6 (C-6'), 107.3 (C-5), 97.5 (C-3), 27.0 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 433 \text{ Hz}$, $^1J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 413 \text{ Hz}$), 26.9 (C- γ ($^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 33 \text{ Hz}$), 26.3 C- β ($^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 84 \text{ Hz}$), 20.6 (C-18), 20.0 (C-17), 13.5 (C- δ).

^{119}Sn RMN (112 MHz, cloroformo-*d*) δ -413.54.

MS: (IE^+) [m/z] (%): [$(\text{M}^+ + 1 - \text{Bu})$, 537] (12), [$(\text{M}^+ + 1 - \text{Bu} - 2 \text{CH}_3 - \text{OH})$, 492] (10), [$(\text{M}^+ + 1 - 2\text{Bu} - \text{C}_8\text{O}_3\text{H}_8)$, 327] (12), [$(\text{M}^+ \text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2)$, 132] (100) ; HR-MS (IE^+) m/z : 537.0836 (calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{Sn}$), observado: 537.0858.

Compuesto 3b



El compuesto **3b** se preparó al hacer reaccionar 0.200 g del compuesto **2b** (0.5040 mmol) y 0.1531 g de dicloruro de dibuilestaño(IV) (0.5040mmol) en 30 mL de tolueno. Se obtuvo 0.3164 g (88 %) de un aceite anaranjado rojizo. IR (KBr, cm^{-1}): 1560 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1694 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, 1159 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ (cm^{-1}), 1273 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$, 998 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{prim}})$, 549 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 504 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 444 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$, 1050 $\nu(\text{Cl}-\text{C}_{\text{arom}})$. UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 207, 236 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 322 $n \rightarrow \pi^*$ (C=N).

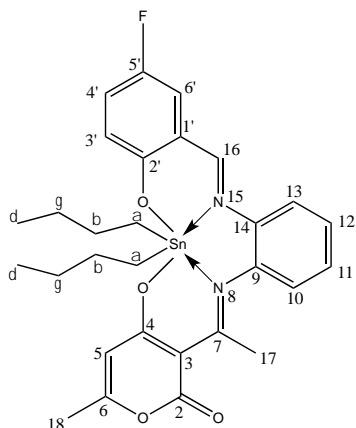
^1H RMN (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.61 (s, 1H, H-16, $^3J(^1\text{H}-^{117/119}\text{Sn}) = 161 \text{ Hz}$), 7.48 (td, $J = 7.7$, 1.6 Hz, 1H, H-11), 7.41 (dd, $J = 7.7$, 1.6 Hz, 1H, H-10), 7.39 – 7.22 (m, 4H, H-12, H-13, H-4', H-6'), 6.92 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H, H-3'), 5.80 (s, $J = 0.9 \text{ Hz}$, 1H, H-5), 2.54 (s, 3H, H-17), 2.16 (d, $J = 0.9 \text{ Hz}$, 3H, H-18), 2.00 – 1.66 (m, 8H, H- β , H- α), 1.40 (sext, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 4H, H- γ), 0.94 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 6H, H- δ).

^{13}C RMN (75 MHz, cloroformo-*d*) δ 184.9 (C-2), 176.0 (C-7), 163.6 (C-4), 163.5 (C-2'), 163.2 (C-6), 159.7 (C-16), 143.7 (C-9), 133.8 (C-5'), 131.7 (C-14), 131.0 (C-12), 131.0 (C-10), 129.7 (C-11), 128.1 (C-13), 127.2 (C-4'), 123.9 (C-1'), 119.6 (C-3'), 119.2 (C-1'), 119.2 (C-6'), 107.2 (C-5), 97.6 (C-3), 27.3 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 442\text{Hz}$, $^1J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 422\text{Hz}$), 26.9 (C- γ ($^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 33\text{Hz}$), 26.3 (C- β ($^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 87 \text{ Hz}$), 20.6 (C-18), 20.0 (C-17), 13.5 (C- δ).

^{119}Sn RMN (112 MHz, cloroformo-*d*) δ -413.03.

MS: (IE^+) [m/z] (%): [$(\text{M}^+ - \text{Bu})$, 571] (5), [$(\text{M}^+ + 1 - \text{Bu} - \text{Cl} - 2 \text{CH}_3 - 2\text{OH})$, 475] (18), [$(\text{M}^+ + 1 - 2\text{Bu} - \text{C}_8\text{O}_3\text{H}_8)$, 363] (33), [$(\text{M}^+ \text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2 + 1)$, 132] (100) ; HR-MS (IE^+) m/z : 571.0447 (calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{ClSn}$), observado: 571.0454.

Compuesto 3c



El compuesto **3c** se preparó al hacer reaccionar 0.200 g del compuesto **3c** (0.5259 mmol) y 0.1598 g de dicloruro de dibutilestaño (0.5259 mmol) en 30 mL de tolueno. Se obtuvo 0.1006 g (63%) de un aceite anaranjado rojizo. IR (KBr, cm^{-1}): 1561 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1682 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, 1159 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ (cm^{-1}), 1252 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$, 1000 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{prim}})$, 562 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 529 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 432 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 207, 220 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 327 $n \rightarrow \pi^*$ ($\text{C}=\text{N}$).

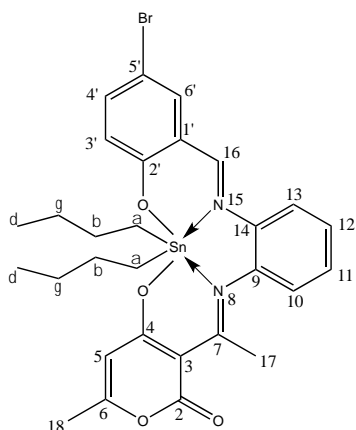
^1H RMN (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.61 (s, 1H, H-16, $^3J(^1\text{H}-^{117/119}\text{Sn}) = 162$ Hz), 7.48 (td, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1H, H-13), 7.40 (td, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1H, H-11), 7.34 (dd, $J = 7.8$, 1.5 Hz, 1H, H-10), 7.27 (dd, $J = 7.9$, 1.5 Hz, 1H, H-3'), 7.10 (dd, $J = 8.2$, 1.9 Hz, 1H, H-4'), 7.09 – 6.89 (m, 2H, H-12, H-6'), 5.80 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H, H-5), 2.55 (s, 3H, H-17), 2.17 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, H-18), 2.03 – 1.61 (m, 8H, H- β , H- α), 1.42 (sext, $J = 7.3$ Hz, 4H, H- γ), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H, H- δ).

^{13}C RMN (75 MHz, cloroformo-*d*) δ 185.0 (C-2), 175.9 (C-7), 163.6 (C-6), 163.5 (C-4), 163.3 (d, $J = 1.9$ Hz, C-2'), 157.4 (C-16), 155.6 (d, $J = 237.6$ Hz, C-5'), 143.8 (C-9), 131.0 (C-14), 129.6 (C-12), 129.6 (C-10), 128.0 (C-11), 127.2 (C-13), 121.3 (d, $J = 23.5$ Hz, C-4'), 118.9 (d, $J = 7.7$ Hz, C-3'), 118.5 (d, $J = 7.3$ Hz, C-1'), 117.4 (d, $J = 23.3$ Hz, C-6'), 107.2 (C-5), 97.58 (C-3), 26.9 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 439$ Hz, $^1J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 419$ Hz), 26.8 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 35$ Hz), 26.3 (C- β , $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 86$ Hz), 20.5 (C-18), 20.0 (C-17), 13.5 (C- δ).

^{119}Sn RMN (112 MHz, cloroformo-*d*) δ -413.78.

MS: (IE^+) [m/z] (%): [$(\text{M}^+ - \text{Bu})$, 555] (10), [$(\text{M}^{++} + 1 - 2\text{Bu} - \text{C}_8\text{O}_3\text{H}_8)$, 347] (10), [$(\text{M}^+ \text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2 + 1)$, 132] (30); HR-MS (IE^+) m/z : 555.0742 (calc. for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{FSn}$), observed: 555.0755.

Compuesto 3d



El compuesto **3d** se preparó al hacer reaccionar 0.200 g del compuesto **2d** (0.4532 mmol) y 0.1377 g de dicloruro de dibutilestaño (0.4532 mmol) en 30 mL de tolueno. Se obtuvo 0.2881 g (95%) de un aceite anaranjado rojizo. IR (KBr, cm^{-1}): 1571 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1683 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, 1159 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$, 1274 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$, 1026 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{prim}})$, 546 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 526 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 444 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 207, 235 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 322 $\pi \rightarrow \pi^*$ ($\text{C}=\text{N}$).

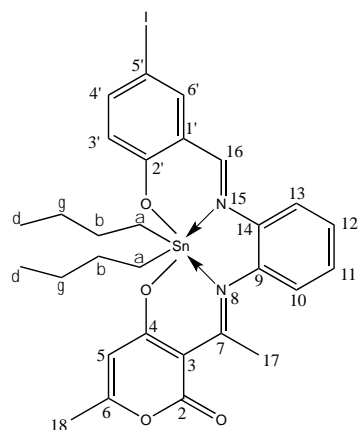
^1H RMN (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.62 (s, 1H, H-16, $^3J(^1\text{H}-^{117/119}\text{Sn}) = 163$ Hz), 7.51 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-6'), 7.46 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, H-13), 7.43 – 7.34 (m, 3H, H-11, H-4', H-12), 7.27 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H-10), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-3'), 5.79 (s, 1H, H-5), 2.54 (s, 3H, H-17), 2.16 (s, 3H, H-18), 2.01 – 1.52 (m, 8H, H- β , H- α), 1.39 (sext, 4H, H- γ), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H, H- δ).

^{13}C RMN (75 MHz, cloroformo-*d*) δ 184.7 (C-2), 176.1 (C-7), 163.7 (C-4), 163.5 (C-2'), 163.2 (C-6), 160.1 (C-16), 143.5 (C-9), 136.5 (C-5'), 134.8 (C-11), 130.8 (C-14), 129.8 (C-12), 128.1 (C-10), 127.2 (C-13), 120.3 (C-1'), 119.4 (C-6'), 119.3 (C-4'), 110.8 (C-3'), 107.2 (C-5), 97.5 (C-3), 28.1 C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 461$ Hz, $^1J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 440$ Hz, 27.0 (C- γ $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 35$ Hz), 26.2 (C- β ($^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 90$ Hz), 20.7 (C-18), 20.0 (C-17), 13.6 (C- δ).

^{119}Sn RMN (112 MHz, cloroformo-*d*) δ -412.85.

MS: (IE^+) [m/z] (%): [($\text{M}^{++} + 2$), 617] (16), [($\text{M}^{++} + 1 - 2\text{Bu} - \text{C}_8\text{O}_3\text{H}_8$), 408] (100), [($\text{M}^{++} + 1 - 2\text{Bu} - \text{C}_8\text{O}_3\text{H}_8 - \text{Sn}$), 290] (19); HR-MS (IE^+) m/z : 614.9941 (calc. for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{BrSn}$), observado: 614.9925.

Compuesto 3e



El compuesto **3e** se preparó al hacer reaccionar 0.200 g del compuesto **2e** (0.4097 mmol) y 0.1245g de dicloruro de dibutil estaño(0.4097mmol) en 30 mL de tolueno. Se obtuvo 0.1601g (54%) de un aceite anaranjado rojizo. IR (KBr, cm^{-1}): 1560 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1701 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, 1159 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$, 1274 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$, 998 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{prim}})$, 625 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 544 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 439 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 207, 234 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 326 $n \rightarrow \pi^*$ (C=N).

^1H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.60 (s, 1H, H-16, $^3J(^1\text{H}-^{117/119}\text{Sn}) = 163$ Hz), 7.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H-6'), 7.56 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H, H-4'), 7.47 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H, H-12), 7.42 – 7.33 (m, 2H, H-10, H-11), 7.26 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, H-13), 6.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-3'), 5.79 (s, 1H, H-5), 2.54 (s, 3H, H-17), 2.15 (s, 3H, H-18), 2.00 – 1.55 (m, 8H, H- β , H- α), 1.40 (sext, 4H, H- γ), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H, H- δ).

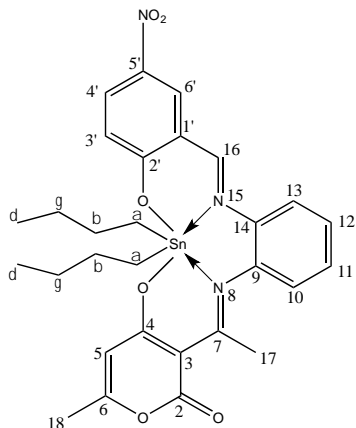
^{13}C RMN (75 MHz, cloroformo-*d*) δ 181.0 (C-2), 172.4 (C-7), 160.0 (C-4), 159.8 (C-2'), 159.4 (C-6), 157.0 (C-16), 139.7 (C-9), 138.5 (C-5'), 137.2 (C-11), 127.1 (C-14), 126.1 (C-12), 124.4 (C-10), 123.4 (C-13), 117.4 (C-1'), 116.1 (C-4'), 115.6 (C-6'), 103.5 (C-5), 93.8 (C-3'), 76.3 (C-3), 24.7 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 467$ Hz, $^1J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 446$ Hz), 23.3 (C- γ $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 35$ Hz), 22.5 (C- β ($^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 87$ Hz), 17.0 (C-18), 16.3 (C-17), 9.9 (C- δ).

^{119}Sn RMN (112 MHz, cloroformo-*d*) δ -395.15, -413.66.

^{119}Sn RMN (112 MHz, DMSO-*d*₆) δ -474.64.

MS: (IE⁺) [*m/z*] (%): [(M⁺+1), 662] (8), [(M⁺⁺ - Bu - C₈O₃H₈), 510] (5), [(M⁺+ 1 - 2Bu - C₈O₃H₈), 454] (5), [(M⁺ C₈H₁₀N₂ + 1), 132] (100); HR-MS (IE⁺) *m/z*: 662.9803 (calc. for C₂₅H₂₄N₂O₄ISn), observed: 662.9835.

Compuesto 3f



El compuesto 3f se preparó al hacer reaccionar 0.200 g del compuesto 2f (0.4910 mmol) y 0.1492 g de dicloruro de dibutilestano (IV) (0.4910mmol) en 30 mL de tolueno. Se obtuvo 0.1363g (44%) de un sólido aceitoso anaranjado. IR (KBr, cm⁻¹): 1541 ν (C=N), 1686 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, 1159 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$, 1289 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$, 1050 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{prim}})$, 547 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 504 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 444 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 207, 235 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 323 $n \rightarrow \pi^*$ (C=N), 363 $\pi \rightarrow \pi^*$ (NO₂).

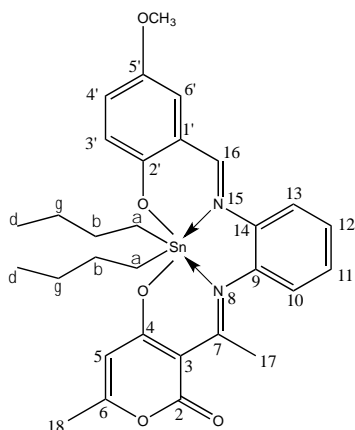
¹H RMN (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.86 (s, 1H, H-16, ³*J*(¹H-^{117/119}Sn) = 163 Hz), 8.43 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-6'), 8.20 (dd, *J* = 9.2, 2.7 Hz, 1H, H-4'), 7.58 – 7.40 (m, 2H, H-12, H-11), 7.32 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-13), 7.14 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H-10), 7.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-3'), 5.80 (s, 1H, H-5), 2.56 (s, 3H, H-17), 2.16 (s, 3H, H-18), 2.30 – 1.51 (m, 8H, H- β ,H- α), 1.39 (sext, *J* = 7.2 Hz, 4H, H- γ), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, H- δ).

¹³C RMN (75 MHz, cloroformo-*d*) δ 184.7 (C-2), 176.2 (C-7), 166.3 (C-16), 163.9 (C-4), 163.4 (C-2'), 162.8 (C-6), 142.6 (C-9), 140.0 (C-5'), 131.1 (C-14), 129.9 (C-11), 129.0 (C-3'), 128.8 (C-10), 128.2 (C-13), 127.4 (C-12), 119.3 (C-6'), 118.4 (C-4'), 118.1 (C-1'), 107.1 (C-5), 97.6 (C-3), 28.2 (C- α , ¹*J*(¹¹⁹Sn-¹³C) = 462Hz, ¹*J*(¹¹⁷Sn-¹³C) = 441Hz), 27.0 (C- γ , ³*J*(¹¹⁹Sn-¹³C) = 35Hz), 26.2(C- β , ²*J*(¹¹⁹Sn-¹³C) = 91Hz), 20.6 (C-18), 20.0 (C-17), 13.6(C- δ).

¹¹⁹Sn RMN (112 MHz, cloroformo-*d*) δ -406.99.

MS: (IE⁺) [*m/z*] (%): [(M⁺), 582] (38), [(M⁺⁺ + 1 - C₈O₃H₈), 487] (30), [(M⁺+ 1 - 2Bu - C₈O₃H₈), 374] (100), [(M⁺ C₈H₁₀N₂ + 1), 132] (80); HR-MS (IE⁺) *m/z*: 582.0687 (calc. para C₂₅H₂₄N₃O₆Sn), observado: 582.0663.

Compuesto 3g



El compuesto **3g** se preparó al hacer reaccionar 0.200 g del compuesto **2g** (0.5098 mmol) y 0.1549g de dicloruro de dibutilestaño (IV) (0.5098mmol) en 30 mL de tolueno. Se obtuvo 0.1996g (63%) de un compuesto anaranjado aceitoso. IR (KBr, cm^{-1}): 1569 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1701 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, 1155 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$, 1246 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$, 1037 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{prim}})$, 562 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 525 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 444 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 207, 236 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 316 $n \rightarrow \pi^*$ (C=N).

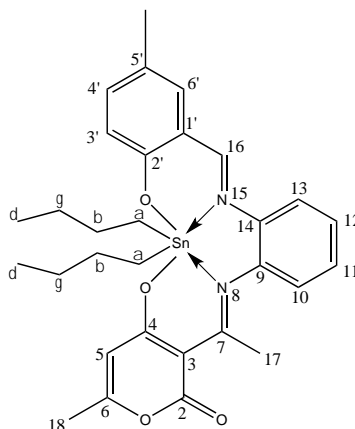
^1H RMN (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.64 (s, 1H, H-16, $^3J(^1\text{H}-^{117/119}\text{Sn}) = 161$ Hz), 7.47 (td, $J = 7.4$, 1.5 Hz, 1H, H-11), 7.41 – 7.31 (m, 2H, H-12, H-13), 7.30 – 7.21 (m, 1H, H-10), 6.98 (dd, $J = 8.9$, 3.1 Hz, 1H, H-4'), 6.93 – 6.86 (m, 2H, H-3', H-6'), 5.79 (s, 1H, H-5), 3.77 (s, 3H, 3H, $\text{OCH}_3\text{-C-5}'$), 2.54 (s, 3H, H-17), 2.15 (s, 3H, H-18), 1.97 – 1.68 (m, 8H, H- β , H- α), 1.38 (sext, 4H, H- γ), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H, H- δ).

^{13}C RMN (75 MHz, cloroformo-*d*) δ 184.6 (C-2), 176.1 (C-7), 164.4 (C-6), 163.7 (C-2'), 163.6 (C-4), 155.4 (C-16), 152.4 (C-5'), 144.0 (C-9), 129.8 (C-14), 129.0 (C-3'), 127.7 (C-10), 127.1 (C-13), 121.7 (C-11), 119.3 (C-12), 118.5 (C-6'), 118.3 (C-1'), 115.5 (C-4'), 107.2 (C-5), 97.5 (C-3), 55.9 ($\text{OCH}_3\text{-C5}'$), 28.6 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 475$ Hz, $^1J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 450$ Hz), 27.0 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 35\text{Hz}$), 26.2 (C- β , $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 94\text{Hz}$), 20.7 (C-18), 19.9 (C-17), 13.6 (C- δ).

^{119}Sn RMN (112 MHz, cloroformo-*d*) δ -412.41.

MS: (IE^+) [m/z] (%): [(M^++1) , 567] (10), [$(\text{M}^{++} - \text{C}_8\text{O}_3\text{H}_8)$, 472] (63), [$(\text{M}^+ + 1 - 2\text{Bu} - \text{C}_8\text{O}_3\text{H}_8)$, 357] (100), [$(\text{M}^+ \text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2 + 1)$, 132] (52); HR-MS (IE^+) m/z : 567.0942 (calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{Sn}$), observado: 567.0938.

Compuesto 3h



Compuesto **3h** se preparó al hacer reaccionar 0.200g del compuesto **2h** (0.5312 mmol) y 0.1614g de dicloruro de dibutildiestaño (IV) (0.5312 mmol) en 30mL de tolueno. Se obtuvo 0.2664g (83%) de aceite anaranjado rojizo. IR (KBr, cm^{-1}): 1575 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1701 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, 1155 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$, 1271 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{arom}})$, 1027 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{prim}})$, 562 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 530 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 430 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$. UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 207, 238 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 315 $\pi \rightarrow \pi^*$ (C=N).

^1H RMN (300 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.61 (s, 1H, H-16, $^3J(^1\text{H}-^{117/119}\text{Sn}) = 161$ Hz), 7.46 (td, $J = 7.6$, 1.5 Hz, 1H, H-11), 7.42 – 7.08 (m, 5H, H-12, H-3', H-6', H-13, H-10),

6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-4'), 5.79 (s, 1H, H-5), 2.54 (s, 3H, H-17), 2.31 (s, 3H, CH₃C5'), 2.15 (s, 3H, H-18), 1.96 – 1.69 (m, 8H, H-β,H-α), 1.38 (sext, 4H, H-γ), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H, H-δ).

¹³C RMN (75 MHz, cloroformo-*d*) δ 184.7 (C-2), 176.1 (C-7), 164.6 (C-6), 163.6 (C-2'), 163.6 (C-4), 159.0 (C-16), 144.3 (C-9), 135.1 (C-11), 132.8 (C-12), 130.6 (C-14), 129.7 (C-3'), 128.3 (C-5'), 127.5 (C-10), 126.9 (C-13), 119.3 (C-4'), 118.5 (C-1'), 117.2 (C-6'), 107.2 (C-5), 97.5 (C-3), 28.0 (C-α, $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 461$ Hz, $^1J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 440$ Hz), 27.0 (C-γ ($^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 35$ Hz), 26.2 (C-β ($^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 90$ Hz), 20.6 (C-18), 20.3 (CH₃-C5'), 19.9 (C-17), 13.6 (C-δ).

¹¹⁹Sn RMN (112 MHz, cloroformo-*d*) δ -413.02.

MS: (EI⁺) [m/z] (%): [(M⁺+1), 551] (8), [(M⁺+ 1 – 2Bu – C₈O₃H₈), 342] (18), [(M⁺C₈H₁₀N₂+ 1), 132] (100); HR-MS (IE⁺) m/z : 551.0993 (calc. para C₂₆H₂₇N₂O₅Sn), observado: 551.0980.

8.3 Procedimiento general para obtención de Benzodiazepinas catalizadas con ácido trifluoroacético

El correspondiente 5-R-Salicilaldehído (R= H, Cl, Br, OCH₃, CH₃, I, F, NO₂) (1.5mol) se hizo reaccionar con DHA (1 mol) y *o*-fenildiamina (1 mol) en 30 mL de etanol. Se utilizaron dos catalizadores: en el primero, se agregaron tres gotas de ácido trifluoroacético, y en el segundo, se utilizó un 5% mol de óxido de dibutil estaño. La reacción se mantuvo bajo reflujo de 6-8 horas. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y se lo lavo con etanol y cloroformo. Para los ligantes con R = F se obtuvieron cristales en etanol, que se usaron para su estudio por difracción de Rayos X de monocristal.

Compuesto 4a

4-(2-hidroxifenil)-2-(6-hidroxi-4-metil-2H-3-piran-2-ona)-3,5-dihidro-3H-1,5-benzodiazepina

El compuesto **4a** se preparó al hacer reaccionar 0.500 g de DHA (2.974mmol), 0.323 g de *o*-fenildiamina (2.974mmol) y 480 uL de salicilaldehído (4.461 mmol) en 30 mL de etanol con tres gotas de TFA por 12-14 horas. Se obtuvo 0.3126 g (27%) de un sólido amarillo fosforescente que funde a 205-207°C. IR (cm⁻¹): 1561 ν (C=N), 1650 ν_{sim} (COO), 3349 ν (O-H), 1160 ν_{as} (COO). UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}$ /nm (ϵ /M⁻¹ cm⁻¹): 216, 245 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 285 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 330 $n \rightarrow \pi^*$ (C=N), 385 $n \rightarrow \pi^*$ (C=O).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.68 (s, 1H, OH-20), 9.65 (s, 1H, OH-12), 7.18 – 7.06 (m, 4H, H-6, H-7, H-9, H-17), 7.03 (td, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H, H-18), 6.90 – 6.79 (m, 2H, H-16, H-19), 6.73 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-8), 6.16 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-N5), 5.78 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-13), 5.31 (dt, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H, H-4), 3.94 –

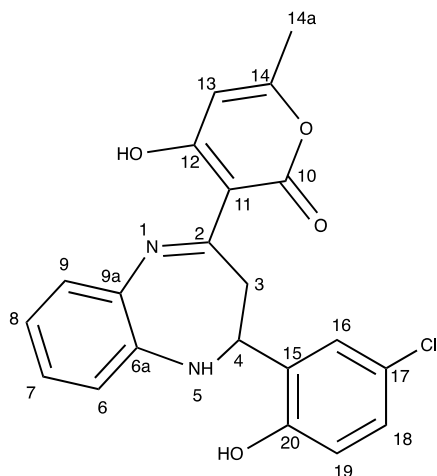
3.83 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, H-3), 3.64 (dd, $J = 13.2, 8.5$ Hz, 1H, H-3), 2.08 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, H-14a).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 184.00 (C-10), 172.83 (C-14), 163.24 (C-12), 162.97 (C-2), 154.48 (C-20), 142.21 (C-6a), 130.36 (C-9a), 128.79 (C-16), 128.54 (C-17), 127.36 (C-15), 125.11 (C-7), 124.48 (C-8), 121.03 (C-18), 119.46 (C-9), 119.13 (C-6), 115.67 (C-19), 107.24 (C-11), 96.23 (C-13), 59.91 (C-4), 35.51 (C-3), 19.70 (C-14a).

MS: (DART $^+$) [m/z] (%): [($M^+ + 1$), 364] (27), [(M^+), 363] (93), [($M^+ - \text{CH}_3 - 2\text{OH} + 1$), 317] (100); HR-MS (DART $^+$) m/z : 362.1260 (calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$), observado: 362.1267.

Compuesto 4b

4-(2-hidroxi-5-clorofenil)-2-(6-hidroxi-4-metil-2H-3-piran-2-ona)-3,5-dihidro-3H-1,5-benzodiazepina



El compuesto **4b** se preparó al hacer reaccionar 0.500 g de DHA(2.974mmol), 0.3233 g de *o*-fenildiamina (2.974mmol) y 0.699 g de 5-cloro-salicilaldehído (4.461 mmol) en 30 mL de etanol con tres gotas de TFA. Se obtuvo 0.7275 g (72%) de un sólido amarillo fosforescente que funde a 180–183°C UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/M^{-1} \text{cm}^{-1}$): 215, 283 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 331 $n \rightarrow \pi^*$ (C=N), 386 $n \rightarrow \pi^*$ (C=O)]. IR (cm^{-1}): 1562 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1654 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, 1162 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ 3299 $\nu(\text{O}-\text{H})$, 1055 $\nu(\text{Cl}-\text{C}_{\text{arom}})$.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 15.62 (s, 1H, OH-20), 10.00 (s, 1H, OH-12), 7.23 – 7.15 (m, 3H, H-9, H-8, H-16), 7.12 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H, H-18), 7.03 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 1H, H-19), 6.88 (ddd, $J = 8.2, 7.2, 1.4$ Hz, 1H, H-7), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-6), 6.21 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, H-N5), 5.79 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-13), 5.31 (dt, $J = 7.4, 3.0$ Hz, 1H, H-4), 3.82 (dd, $J = 13.2, 7.5$ Hz, 1H, H-3), 3.71 (dd, $J = 13.2, 2.5$ Hz, 1H, H-3), 2.08 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, H-14a).

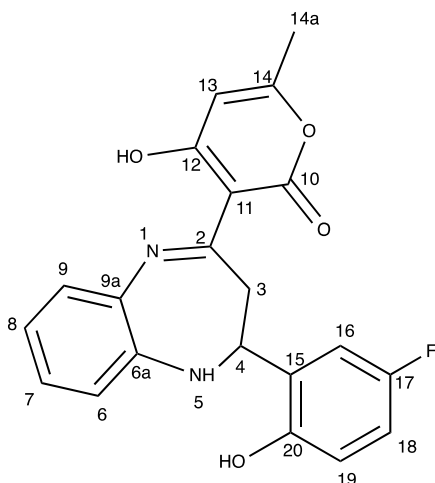
^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 184.00 (C-10), 172.67 (C-14), 163.33 (C-2), 163.33 (C-12), 153.54 (C-20), 142.07 (C-6a), 132.22 (C-17), 128.68 (C-16), 128.34 (C-9a), 127.02 (C-15), 125.17 (C-7), 124.84 (C-8), 122.52 (C-18), 121.01 (C-9), 119.93 (C-6), 117.19 (C-19), 107.21 (C-11), 96.35 (C-13), 60.16 (C-4), 34.68 (C-3), 19.69 (C-14a).

MS: (DART $^+$) [m/z] (%): [($M^{++} + 2$), 399] (38), [(M^+), 397] (100), [(M^+), 385] (95), [($M^+ - \text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2$), 289] (44); HR-MS (IE $^+$) m/z : 397.09551 (calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}$), observado: 397.09398.

Compuesto 4c

4-(2-hidroxi-5-fluorfenil)-2-(6-hidroxi-4-metil-2H-3-piran-2-ona)-3,5-dihidro-3H-1,5-benzodiazepina

El compuesto **4c** se preparó al hacer reaccionar 0.500 g de DHA (2.974 mmol), 0.323g de *o*-fenildiamina (2.974mmol) y 0.6255 g 5-fluoro-salicilaldehído (4.461 mmol) en 30 mL de etanol con tres gotas de TFA. Se obtuvo 0.560 g (43%) de un sólido amarillo fosforescente que funde a 210-212°C. UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 215, 236 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 283 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 330 $n \rightarrow \pi^*$ (C=N), 385 $n \rightarrow \pi^*$ (C=O). IR (cm^{-1}): 1555 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1651 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, 1162 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ 3303 $\nu(\text{O-H})$.



^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 15.66 (s, 1H, OH-20), 9.69 (s, 1H, OH-12), 7.20 – 7.13 (m, 2H, H-16, H-6), 7.03 (dd, $J = 8.4$, 1.4 Hz, 1H, H-19), 6.96 (dd, $J = 9.7$, 3.1 Hz, 1H, H-9), 7.02-6.89 (m, 2H, H-7, H-8), 6.80 (dd, $J = 8.7$, 4.8 Hz, 1H, H-18), 6.20 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-N5), 5.78 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-13), 5.32 (dt, $J = 7.1$ Hz, 2.8 Hz, 1H, H-4), 3.80 (dd, $J = 13.2$, 7.1 Hz, H-3), 3.72 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, H-3), 2.08 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, H-14a).

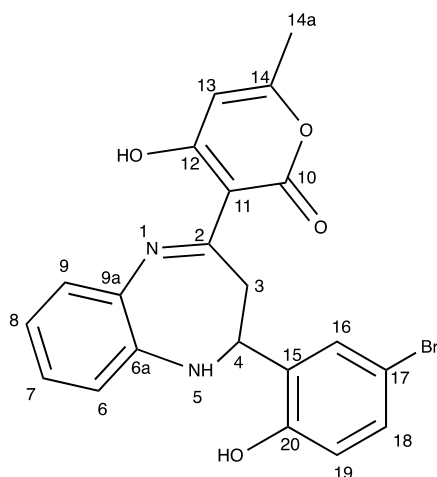
^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 183.97 (C-10), 172.69 (C-14), 163.34 (C-2), 162.85 (C-12), 155.60 (d, $J = 233.5$ Hz) (C-17), 150.74 (C-20), 142.02 (C-6a), 131.67 (d, $J = 6.3$ Hz) (C-15), 128.67 (C-9a), 125.16 (C-7), 124.85 (C-8), 121.03 (C-9), 119.90 (C-6), 116.35 (d, $J = 7.6$ Hz) (C-19), 114.83 (d, $J = 22.5$ Hz) (C-16), 113.57 (d, $J = 23.9$ Hz) (C-18), 107.18 (C-11), 96.32 (C-13), 60.01 (C-4), 34.85 (C-3), 19.69 (C-14a).

MS: (IE^+) [m/z] (%): [$(\text{M}^+ + 1)$, 382] (25), [(M^+) , 381] (100), [$(\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_7\text{N}_2)$, 273] (60) ; HR-MS (IE^+) m/z : 381.12506 (calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$), observado: 381.12525.

Compuesto 4d

4-(2-hidroxi-5-bromofenil)-2-(6-hidroxi-4-metil-2H-3-piran-2-ona)-3,5-dihidro-3H-1,5-benzodiazepina

El compuesto **4d** se preparó al hacer reaccionar 0.500 g de DHA (2.974mmol), 0.323g de *o*-fenildiamina(2.9735mmol) y 0.8985 g de 5-bromo-salicilaldehído (4.461mmol) en 30mL de etanol. Se obtuvo 0.8812g (67%) de un sólido amarillo que funde a 220-223 °C. UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 210, 244 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 282 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 332 $n \rightarrow \pi^*$ (C=N), 387 $n \rightarrow \pi^*$ (C=O). IR (cm^{-1}): 1561 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1654 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, 1162 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$, 3293 $\nu(\text{O-H})$.



^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 15.62 (s, 1H, OH-20), 10.05 – 9.98 (s, 1H, OH-12), 7.31 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H-16), 7.24 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H, H-18), 7.22 – 7.11 (m, 2H, H-7, H-8), 7.03 (dd, $J = 8.5, 1.4$ Hz, 1H, H-19), 6.99 – 6.83 (m, 1H, H-6), 6.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-9), 6.20 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-N5), 5.79 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-13), 5.31 (dt, $J = 7.1, 2.9$ Hz, 1H, H-4), 3.81 (dd, $J = 13.1, 7.4$ Hz, 1H, H-3), 3.70 (dd, $J = 13.1, 3.4$ Hz, 1H, H-3), 2.08 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H, H-14a).

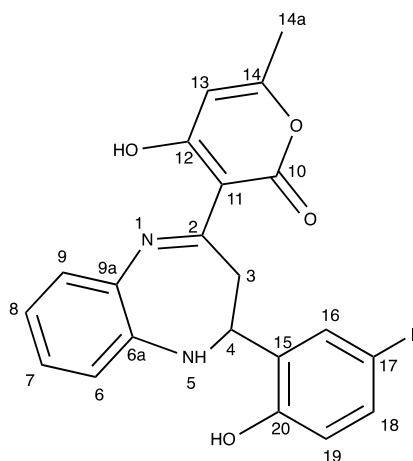
^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 183.96 (C-10), 172.69 (C-14), 163.34 (C-2), 163.34 (C-12), 154.01 (C-20), 142.10 (C-6a), 132.73 (C-17), 131.24 (C-18), 129.92 (C-16), 128.67 (C-9a), 125.16 (C-7), 124.89 (C-8), 121.02 (C-9), 119.96 (C-6), 117.75 (C-19), 110.15 (C-15), 107.22 (C-11), 96.38 (C-13), 60.23 (C-4), 34.63 (C-3), 19.70 (C-14a).

MS: (DART⁺) [m/z] (%): [(M⁺⁺ 2), 443] (45), [(M⁺), 441] (50), [(M⁺-C₆H₆N₂+2), 335] (55), [(M⁺-C₆H₆N₂), 333] (58); HR-MS (DART⁺) m/z : 441.04499 (calc. for C₂₁H₁₈N₂O₄Br), observado: 441.04372.

Compuesto 4e

4-(2-hidroxi-5-yodofenil)-2-(6-hidroxi-4-metil-2H-3-piran-2-ona)-3,5-dihidro-3H-1,5-benzodiazepina

El compuesto **4e** se preparó al hacer reaccionar 0.500g de DHA (2.974mmol), 0.323g de *o*-fenildiamina (2.974mmol) y 1.109 g (4.461mmol) 5-yodo-salicilaldehído en 30 mL de etanol con tres gotas de TFA. Se obtuvo 1.2608g (87%) de un sólido amarillo fosforescente que funde a 235-237°C. UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 207, 233 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 292 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 331 $n \rightarrow \pi^*$ (C=N), 385 $n \rightarrow \pi^*$ (C=O). IR (cm^{-1}): 1559 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1655 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, 1161 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ 3285 $\nu(\text{O-H})$.



^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 15.61 (s, 1H, OH-20), 9.98 (s, 1H, OH-12), 7.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H-16), 7.38 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H, H-18), 7.23 – 7.11 (m, 2H, H-7, H-8), 7.03 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H, H-19), 6.89 (m, 1H, H-6), 6.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H-9), 6.17 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, H-5N), 5.79 (s, 1H, H-13), 5.28 (dt, $J = 6.9, 3.3$ Hz, 1H, H-4), 3.78 (dd, $J = 13.3, 7.1$ Hz, 1H, H-3), 3.71 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, H-3), 2.08 (s, 3H, H-14a).

^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 183.92 (C-10), 172.74 (C-14), 163.31 (C-2), 162.70 (C-12), 154.63 (C-20), 142.16 (C-6a), 137.12

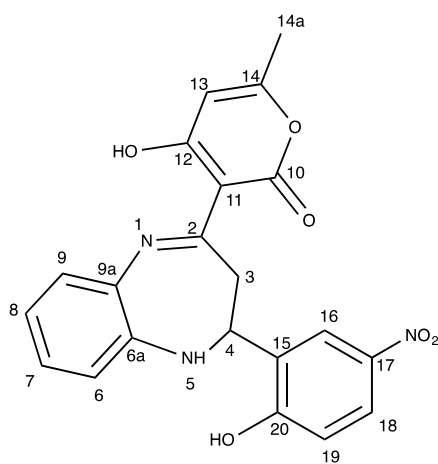
(C-17), 135.84 (C-18), 133.13 (C-16), 128.66 (C-9a), 125.14 (C-7), 124.94 (C-8), 121.05 (C-9), 119.98 (C-6), 118.33 (C-19), 110.96 (C-15), 107.26 (C-11), 96.41 (C-13), 60.27 (C-4), 34.62 (C-3), 19.72 (C-14a).

MS: (IE^+) [m/z] (%): [$(\text{M}^+ + 1)$, 490] (20), [(M^+) , 489] (100), [$(\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2)$, 382] (5); HR-MS (DART^+) m/z : 489.03112 (calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{I}$), observado: 489.03111.

Compuesto 4f

4-(2-hidroxi-5-nitrofenil)-2-(6-hidroxi-4-metil-2H-3-piran-2-ona)-3,5-dihidro-3H-1,5-benzodiazepina
El compuesto **4f** se preparó al hacer reaccionar 0.500 g de DHA (2.974mmol), 0.323g de *o*-fenildiamina(2.974mmol) y 0.747 g de 5-nitro-salicilaldehído (4.461mmol) en 30 mL de etanol con tres gotas de TFA. Se obtuvo 1.0049 g (83%) de un sólido anaranjado que funde a 205–208°C.

UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 215, 286 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 328 $n \rightarrow \pi^*$ (C=N), 375 $n \rightarrow \pi^*$ (C=O). IR (cm^{-1}): 1570 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1685 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, 1158 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$ 3359 $\nu(\text{O}-\text{H})$.



^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 15.59 (s, 1H, OH-20), 11.47 (s, 1H, OH-12), 8.15 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, H-16), 8.04 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H, H-18), 7.28 – 7.15 (m, 2H, H-8, H-6), 7.07 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-9), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-19), 6.92 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H, H-7), 6.28 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-N5), 5.73 (s, 1H, H-13), 5.47 (dt, $J = 6.2, 3.4$ Hz, 1H, H-4), 4.15 (dd, $J = 13.1, 6.3$ Hz, 1H, H-3), 3.50 – 3.41 (m, 1H, H-3), 2.03 (s, 3H, H-14a).

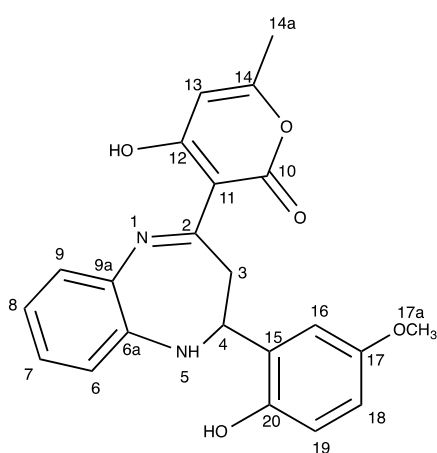
^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6) δ 183.85 (C-10), 172.60 (C-14), 163.35 (C-2), 161.49 (C-12), 150.16 (C-20), 142.19 (C-6a), 139.46 (C-17), 131.31 (C-18), 128.83 (C-

16), 125.38 (C-9a), 125.18 (C-7), 123.47 (C-8), 121.09 (C-9), 120.48 (C-6), 115.84 (C-19), 115.49 (C-15) 107.06 (C-11), 96.51 (C-13), 61.08 (C-4), 33.54 (C-3), 19.62 (C-14a).

MS: (DART⁺) [*m/z*] (%): [(M⁺), 409] (25), [(M⁺- C₆H₆N₃O₂+ 1, 300] (85), [(M⁺-C₆H₄NO₃ - CH₃, 256] (100); HR-MS (DART⁺) *m/z*: 408.11956 (calc. para C₂₁H₁₈N₂O₄NO₂), observado: 408.11911.

Compuesto 4g

4-(2-hidroxi-5-metoxifenilo)-2-(6-hidroxi-4-metil-2H-3-piran-2-ona)-3,5-dihidro-3H-1,5-benzodiazepina



El compuesto **4g** se preparó al hacer reaccionar 0.500 g de DHA (2.9735 mmol), 0.3233g de *o*-fenildiamina (2,9735mmol) y 465 μ L de 5-metoxi-salicilaldehído (4.461 mmol) en 30 mL de etanol con tres gotas de TFA. Se obtuvo 0.5515g (47%) de un sólido amarillo fosforescente que funde a 185-187 °C. UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 217, 244 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 286 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 329 $n \rightarrow \pi^*$ (C=N), 388 $n \rightarrow \pi^*$ (C=O). IR (cm^{-1}): 1553 ν (C=N), 1689 ν_{sim} (COO), 1158 ν_{as} (COO), 3295 ν (O-H), 18 ν (C_{arom}-O-C).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.66 (s, 1H, OH-12), 9.19 (s, 1H, OH-20), 7.21 – 7.10 (m, 2H, H-6, H-8), 7.09 – 6.86 (m, 2H, H-9, H-7), 6.81 – 6.70 (m, 2H, H-16, H-19), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H, H-18), 6.15 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H-5N), 5.80 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H-13), 5.29 (dt, *J* = 8.1, 2.5 Hz, 1H, H-4), 3.89 (dd, *J* = 13.8, 2.0 Hz, 1H, H-3), 3.59 (s, 3H, H-17a), 3.59 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-3), 2.09 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H, H-14a).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 184.01 (C-10), 172.81 (C-14), 163.28 (C-12), 162.94 (C-2), 152.34 (C-20), 148.18 (C-17), 142.16 (C-6a), 131.07 (C-9a), 128.57 (C-15), 125.12 (C-7), 124.71 (C-8), 121.07(C-16), 119.68 (C-18), 116.23 (C-19), 113.86 (C-9), 113.05 (C-6), 107.22 (C-11), 96.31(C-13), 59.94 (C-4), 55.76 (C-17a), 35.61 (C-3), 19.70 (C-14a).

MS: (DART⁺) [*m/z*] (%): [(M⁺), 393] (5), [(M⁺+1-C₆H₆N₂), 285] (100); HR-MS (DART⁺)*m/z*: 393.14505 (calc. para C₂₂H₂₁N₂O₅), observado: 393.14527.

Compuesto 4h

4-(2-hidroxi-5-metilfenilo)-2-(6-hidroxi-4-metil-2H-3-piran-2-ona)-3,5-dihidro-3H-1,5-benzodiazepina

El compuesto **4h** se preparó al hacer reaccionar 0.500g de DHA(2.9735mmol), 0.323g de *o*-fenildiamina(2.973mmol) y 0.609 g de 5-metil-salicilaldehído (4.461 mmol) en 30mL de etanol.

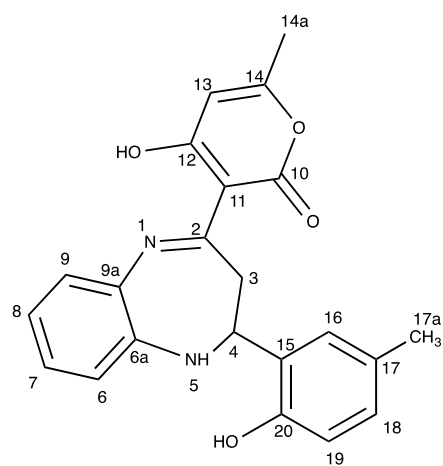
Se obtuvo 0.6361 g (57%) de un sólido amarillo fosforescente que funde a 219–221°C. UV-Vis [metanol, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 212, 239 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 289 $\pi \rightarrow \pi^*$ (aromático), 319 $n \rightarrow \pi^*$ (C=N), 379 $n \rightarrow \pi^*$ (C=O). IR (cm^{-1}): 1558 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1681 $\nu_{\text{sim}}(\text{COO})$, 1158 $\nu_{\text{as}}(\text{COO})$, 3318 $\nu(\text{O-H})$.

^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 15.66 (s, 1H, OH-12), 9.39 (s, 1H, OH-20), 7.20 – 7.08 (m, 3H, H-6, H-9, H-7)), 7.07 – 6.95 (m, 2H, H-16, H-19), 6.90 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H, H-18), 6.84 (td, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H, H-8), 6.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-19), 6.13 – 6.06 (m, 1H, H-5N), 5.80 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-13), 5.24 (dt, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H, H-4), 3.99 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, H-3), 3.48 (dd, $J = 13.3, 8.7$ Hz,

1H, H-3), 2.14 (s, 3H, H-14a), 2.09 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H, H-17a).

^{13}C RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 184.00 (C-10), 172.85 (C-14), 163.26 (C-12), 163.02 (C-2), 152.22 (C-20), 142.17 (C-6a), 130.01 (C-9a), 129.17 (C-15), 128.52 (C-17), 127.89 (C-16), 127.49 (C-18), 125.10 (C-7), 124.41 (C-8), 121.04 (C-9), 119.43 (C-6), 115.65 (C-19), 107.25 (C-11), 96.23 (C-13), 59.88 (C-4), 35.78 (C-3), 19.70 (C-17a), 20.77 (C-14a).

MS: (EI^+) [m/z] (%): [$(\text{M}^+ + 1)$, 378] (22), [(M^+) , 377] (100) [$(\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_6\text{N}_2)$, 269] (50); HR-MS (EI^+) m/z : 377.14948 (calc. para



$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$), observado 377.15013.

9 Referencias

- (1) Hanahan, D.; Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- (2) Tanaka, H.; Matsushima, H.; Mizumoto, N.; Takashima, A. Classification of chemotherapeutic agents based on their differential in vitro effects on dendritic cells. *Cancer Res.* **2009**, *69* (17). <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1101>.
- (3) Thompson, K. H.; Orvig, C. Boon and bane of metal ions in medicine. *Science*. 2003. <https://doi.org/10.1126/science.1083004>.
- (4) Zhang, N.; Tai, Y.; Li, M.; Ma, P.; Zhao, J.; Niu, J. Main group bismuth(III), gallium(III) and diorganotin(IV) complexes derived from bis(2-acetylpyrazine)thiocarbonohydrazone: Synthesis, crystal structures and biological evaluation. *Dalt. Trans.* **2014**, *43* (13). <https://doi.org/10.1039/c4dt00077c>.
- (5) Iqbal, H.; Ali, S.; Shahzadi, S. Antituberculosis study of organotin(IV) complexes: A review. *Cogent Chem.* **2015**, *1* (1). <https://doi.org/10.1080/23312009.2015.1029039>.
- (6) Angelusiu, M. V.; Barbuceanu, S. F.; Draghici, C.; Almajan, G. L. New Cu(II), Co(II), Ni(II) complexes with aroyl-hydrazone based ligand. Synthesis, spectroscopic characterization and in vitro antibacterial evaluation. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45* (5). <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.01.033>.
- (7) Zheng, X.; Cheng, W.; Ji, C.; Zhang, J.; Yin, M. Detection of metal ions in biological systems: A review. *Reviews in Analytical Chemistry*. 2020. <https://doi.org/10.1515/revac-2020-0118>.
- (8) *Essential Metals in Medicine: Therapeutic Use and Toxicity of Metal Ions in the Clinic*; 2019. <https://doi.org/10.1515/9783110527872>.
- (9) Singh, R.; Sharma, B. Metal-based therapy in traditional and modern medicine systems. In *Biomedical Applications of Metals*; 2018. https://doi.org/10.1007/978-3-319-74814-6_9.
- (10) Cohen, S. M. New approaches for medicinal applications of bioinorganic chemistry. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2007.01.012>.
- (11) Tapiero, H.; Townsend, D. M.; Tew, K. D. Trace elements in human physiology and pathology. Copper. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2003. [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(03\)00012-X](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(03)00012-X).
- (12) Harris, E. D. A Requirement for Copper in Angiogenesis. *Nutrition Reviews*. 2004. <https://doi.org/10.1301/nr.2004.feb.60-64>.
- (13) Lopez, J.; Ramchandani, D.; Vahdat, L. Copper Depletion as a Therapeutic Strategy in Cancer. *Metal ions in life sciences*. 2019. <https://doi.org/10.1515/9783110527872-018>.
- (14) Teysot, M. L.; Jarrousse, A. S.; Chevry, A.; De Haze, A.; Beaudoin, C.; Manin, M.; Nolanilvia, S. P.; Díez-González; Morel, L.; Gautier, A. Toxicity of copper(I)-NHC complexes against human tumor cells: Induction of cell cycle arrest, apoptosis, and DNA cleavage. *Chem. - A Eur. J.* **2009**, *15* (2). <https://doi.org/10.1002/chem.200801992>.
- (15) Sahu, A. K.; Dash, D. K.; Mishra, K.; Mishra, S. P.; Yadav, R.; Kashyap, P. Properties and Applications of Ruthenium. In *Noble and Precious Metals - Properties, Nanoscale Effects and Applications*; 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.76393>.
- (16) Yu, S.; Li, C.; Fan, S.; Wang, J.; Liang, L.; Hong, M. Three organotin(IV) Schiff-base carboxylates: Synthesis, structural characterization and in vitro cytotoxicity against cis-platin-resistant cancer cells. *J. Mol. Struct.* **2022**, *1257*. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132585>.
- (17) Devi, J.; Kumar, B.; Taxak, B. Recent advancements of organotin(IV) complexes derived from hydrazone and thiosemicarbazone ligands as potential anticancer agents. *Inorg. Chem. Commun.* **2022**, *139*, 109208. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2022.109208>.

- (18) Yusof, E. N. M.; Ravoof, T. B. S. A.; Page, A. J. Cytotoxicity of Tin(IV)-based compounds: A review. *Polyhedron* **2021**, *198*, 115069. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.poly.2021.115069>.
- (19) Miller, K. D.; Nogueira, L.; Mariotto, A. B.; Rowland, J. H.; Yabroff, K. R.; Alfano, C. M.; Jemal, A.; Kramer, J. L.; Siegel, R. L. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* **2019**, *69* (5). <https://doi.org/10.3322/caac.21565>.
- (20) Calvert, H.; Judson, I.; Van der Vijgh, W. J. F. Platinum complexes in cancer medicine: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to toxicity and therapeutic activity. *Cancer Surveys*. 1993.
- (21) Kostova, I. Platinum Complexes as Anticancer Agents. *Recent Pat. Anticancer. Drug Discov.* **2006**, *1* (1), 1–22. <https://doi.org/10.2174/157489206775246458>.
- (22) Medici, S.; Peana, M.; Nurchi, V. M.; Lachowicz, J. I.; Crisponi, G.; Zoroddu, M. A. Noble metals in medicine: Latest advances. *Coordination Chemistry Reviews*. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.08.002>.
- (23) Mjos, K. D.; Orvig, C. Metallodrugs in medicinal inorganic chemistry. *Chemical Reviews*. 2014. <https://doi.org/10.1021/cr400460s>.
- (24) Davies, A. G.; Gielen, M.; Pannell, K. H.; Tiekink, E. R. T. *Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers, and Applications*; 2008. <https://doi.org/10.1002/9780470758090>.
- (25) Devi, J.; Kumari, S.; Devi, S.; Malhotra, R.; Kumar, P.; Narasimhan, B. Synthesis, biological evaluation, and QSAR studies of organosilicon(IV) complexes derived from tridentate ONO Schiff bases of dehydroacetic acid and aromatic hydrazides. *Monatshefte fur Chemie* **2015**, *146* (12). <https://doi.org/10.1007/s00706-015-1470-3>.
- (26) Kovala-Demertzi, D.; Dokorou, V.; Ciunik, Z.; Kourkoumelis, N.; Demertzis, M. A. Organotin mefenamic complexes-preparations, spectroscopic studies and crystal structure of a triphenyltin ester of mefenamic acid: Novel anti-tuberculosis agents. *Appl. Organomet. Chem.* **2002**, *16* (7). <https://doi.org/10.1002/aoc.308>.
- (27) Shah, F. A.; Sabir, S.; Fatima, K.; Ali, S.; Qadri, I.; Rizzoli, C. Organotin(IV) based anti-HCV drugs: Synthesis, characterization and biochemical activity. *Dalt. Trans.* **2015**, *44* (22). <https://doi.org/10.1039/c5dt00862j>.
- (28) Devi, J.; Devi, S.; Kumar, A. Synthesis, antibacterial evaluation and QSAR analysis of Schiff base complexes derived from [2,2'-(ethylenedioxy)bis(ethylamine)] and aromatic aldehydes. *Medchemcomm* **2016**, *7* (5). <https://doi.org/10.1039/c5md00554j>.
- (29) 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* (6). <https://doi.org/10.1002/hc.21347>.
- (30) Shang, X.; Meng, X.; Alegria, E. C. B. A.; Li, Q.; Guedes Da Silva, M. F. C.; Kuznetsov, M. L.; Pombeiro, A. J. L. Syntheses, molecular structures, electrochemical behavior, theoretical study, and antitumor activities of organotin(IV) complexes containing 1-(4-chlorophenyl)-1-cyclopentanecarboxylato ligands. *Inorg. Chem.* **2011**, *50* (17). <https://doi.org/10.1021/ic200635g>.
- (31) Tzimopoulos, D.; Sanidas, I.; Varvogli, A. C.; Czapik, A.; Gdaniec, M.; Nikolakaki, E.; Akrivos, P. D. On the bioreactivity of triorganotin aminobenzoates. Investigation of trialkyl and triarylyltin(IV) esters of 3-amino and 4-aminobenzoic acids. *J. Inorg. Biochem.* **2010**, *104* (4). <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2009.12.006>.
- (32) Sun, M. L.; Ruan, B. F.; Zhang, Q.; Liu, Z. Di; Li, S. L.; Wu, J. Y.; Jin, B. K.; Yang, J. X.; Zhang, S. Y.; Tian, Y. P. Synthesis, crystal structures, electrochemical studies and anti-tumor activities of three polynuclear organotin(IV) carboxylates containing ferrocenyl moiety. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696* (20). <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2011.06.045>.
- (33) Khan, N.; Farina, Y.; Mun, L. K.; Rajab, N. F.; Awang, N. Syntheses, spectral characterization, X-ray studies and in vitro cytotoxic activities of triorganotin(IV) derivatives

- of p-substituted N-methylbenzylaminedithiocarbamates. *J. Mol. Struct.* **2014**, *1076*.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.08.015>.
- (34) Camacho-Camacho, C.; Rojas-Oviedo, I.; Garza-Ortiz, A.; Cárdenas, J.; Toscano, R. A.; Gaviño, R. Synthesis, structural characterization and in vitro cytotoxic activity of novel polymeric triorganotin(IV) complexes of urocanic acid. *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27* (1).
<https://doi.org/10.1002/aoc.2937>.
- (35) Khandani, M.; Sedaghat, T.; Erfani, N.; Haghshenas, M. R.; Khavasi, H. R. Synthesis, spectroscopic characterization, structural studies and antibacterial and antitumor activities of diorganotin complexes with 3-methoxysalicylaldehyde thiosemicarbazone. *J. Mol. Struct.* **2013**, *1037*. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2012.12.061>.
- (36) Nath, M.; Saini, P. K.; Kumar, A. New di- and triorganotin(IV) complexes of tripodal Schiff base ligand containing three imidazole arms: Synthesis, structural characterization, anti-inflammatory activity and thermal studies. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695* (9).
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2010.02.009>.
- (37) Devi, J.; Pachwania, S. Recent advancements in DNA interaction studies of organotin(IV) complexes. *Inorganic Chemistry Communications*. 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.inoche.2018.03.012>.
- (38) Adeyemi, J. O.; Onwudiwe, D. C. Organotin(IV) dithiocarbamate complexes: Chemistry and biological activity. *Molecules*. 2018. <https://doi.org/10.3390/molecules23102571>.
- (39) Nath, M.; Saini, P. K. Chemistry and applications of organotin(iv) complexes of Schiff bases. *Dalton Transactions*. 2011. <https://doi.org/10.1039/c0dt01426e>.
- (40) Sherman, L. R.; Huber, F. Relationship of cytotoxic groups in organotin molecules and the effectiveness of the compounds against leukemia. *Applied Organometallic Chemistry*. 1988.
<https://doi.org/10.1002/aoc.590020109>.
- (41) Rehman, W.; Yasmeen, R.; Rahim, F.; Waseem, M.; Guo, C. Y.; Hassan, Z.; Rashid, U.; Ayub, K. Synthesis biological screening and molecular docking studies of some tin (IV) Schiff base adducts. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2016**, *164*.
<https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.09.018>.
- (42) Hadjikakou, S. K.; Hadjiliadis, N. Antiproliferative and anti-tumor activity of organotin compounds. *Coordination Chemistry Reviews*. 2009.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.12.026>.
- (43) Alama, A.; Tasso, B.; Novelli, F.; Sparatore, F. Organometallic compounds in oncology: implications of novel organotins as antitumor agents. *Drug Discovery Today*. 2009.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.02.002>.
- (44) Tabassum, S.; Pettinari, C. Chemical and biotechnological developments in organotin cancer chemotherapy. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2006.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2005.12.033>.
- (45) Antonenko, T. A.; Gracheva, Y. A.; Shpakovsky, D. B.; Vorobyev, M. A.; Mazur, D. M.; Tafeenko, V. A.; Oprunenko, Y. F.; Shevtsova, E. F.; Shevtsov, P. N.; Nazarov, A. A.; Milaeva, E. R. Biological Activity of Novel Organotin Compounds with a Schiff Base Containing an Antioxidant Fragment. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24* (3).
<https://doi.org/10.3390/ijms24032024>.
- (46) Pagliarani, A.; Nesci, S.; Ventrella, V. Toxicity of organotin compounds: Shared and unshared biochemical targets and mechanisms in animal cells. *Toxicology in Vitro*. 2013.
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2012.12.002>.
- (47) Guo, Y.; Pan, W.; Liu, S.; Shen, Z.; Xu, Y.; Hu, L. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis (Review). *Exp. Ther. Med.* **2020**. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8454>.
- (48) Syed Annuar, S. N.; Kamaludin, N. F.; Awang, N.; Chan, K. M. Cellular Basis of Organotin(IV) Derivatives as Anticancer Metallodrugs: A Review. *Frontiers in Chemistry*. 2021. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.657599>.

- (49) Kumar, M.; Abbas, Z.; Tuli, H. S.; Rani, A. Organotin Complexes with Promising Therapeutic Potential. *Current Pharmacology Reports*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00222-9>.
- (50) D'Arcy, M. S. Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biology International*. 2019. <https://doi.org/10.1002/cbin.11137>.
- (51) Dutta, D.; Bhattacharyya, N. K.; Biswas, J. A review on synthesis and biological activity of Schiff Bases. *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry*. 2021. <https://doi.org/10.56042/ijcb.v60i11.43174>.
- (52) Uddin, M. N.; Ahmed, S. S.; Alam, S. M. R. REVIEW: Biomedical applications of Schiff base metal complexes. *Journal of Coordination Chemistry*. 2020. <https://doi.org/10.1080/00958972.2020.1854745>.
- (53) Raczuk, E.; Dmochowska, B.; Samaszko-Fiertek, J.; Madaj, J. Different Schiff Bases—Structure, Importance and Classification. *Molecules*. 2022. <https://doi.org/10.3390/molecules27030787>.
- (54) Hameed, A.; al-Rashida, M.; Uroos, M.; Abid Ali, S.; Khan, K. M. Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review (2010-2015). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. 2017. <https://doi.org/10.1080/13543776.2017.1252752>.
- (55) Liu, X.; Manzur, C.; Novoa, N.; Celedón, S.; Carrillo, D.; Hamon, J. R. Multidentate unsymmetrically-substituted Schiff bases and their metal complexes: Synthesis, functional materials properties, and applications to catalysis. *Coordination Chemistry Reviews*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.11.030>.
- (56) Afanasyev, O. I.; Kuchuk, E.; Usanov, D. L.; Chusov, D. Reductive Amination in the Synthesis of Pharmaceuticals. *Chemical Reviews*. 2019. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00383>.
- (57) Kashar, T. I.; Aal, S. A. Spectral, DFT—TDDFT computational investigation and biological studies of transition metal complexes of dehydroacetic acid schiff base. *J. Iran. Chem. Soc.* **2021**, *18* (7). <https://doi.org/10.1007/s13738-020-02134-3>.
- (58) Gupta, G.; Mittal, A.; Kumar, V. DHA: An Excellent Source of Bioactive Heterocycles. *Lett. Org. Chem.* **2014**, *11* (4). <https://doi.org/10.2174/1570178610666131230235759>.
- (59) Mir, J. M.; Malik, B. A.; Khan, M. W.; Maurya, R. C. Molybdenum dinitrosyl Schiff base complexes of dehydroacetic acid and thiourea derivatives: DFT-experimental characterization and nosocomial anti-infectious implications. *J. Chinese Chem. Soc.* **2019**, *66* (6). <https://doi.org/10.1002/jccs.201800337>.
- (60) Gaur, S.; Fahmi, N.; Singh, R. V. Coordination behavior of unsymmetrical ligand complexes of diorganotin and diorganosilicon derived from Schiff bases. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182* (4). <https://doi.org/10.1080/10426500601087384>.
- (61) González, A.; Gómez, E.; Cortés-Lozada, A.; Hernández, S.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A. Heptacoordinate tin(IV) compounds derived from pyridine schiff bases: Synthesis, characterization, in Vitro cytotoxicity, anti-inflammatory and antioxidant activity. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57* (1). <https://doi.org/10.1248/cpb.57.5>.
- (62) 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* (9). <https://doi.org/10.1002/aoc.3704>.
- (63) Ahmed, Y. M.; Mohamed, G. G. New Tin(IV) Schiff base complexes: synthesis, characterization and antibacterial investigation, docking and theoretical studies. *Inorg. Chem. Commun.* **2022**, *144*. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2022.109864>.
- (64) Camacho-Camacho, C.; Rojas-Oviedo, I.; Garza-Ortiz, A.; Toscano, R. A.; Sánchez-Sánchez, L.; Cardenas, J.; López-Muñoz, H. Tributyltin(IV) Schiff base complexes with amino acid derivatives: Synthesis, characterization and biological activity. *Appl. Organomet. Chem.* **2016**,

- 30 (4). <https://doi.org/10.1002/aoc.3417>.
- (65) Ali, M. A.; Mirza, A. H.; Hamid, M. H. S. A.; Bernhardt, P. V.; Atchade, O.; Song, X.; Eng, G.; May, L. Synthesis, spectroscopic and structural characterization of diphenyltin(IV) complexes of acetone Schiff bases of S-alkyldithiocarbazates. *Polyhedron* **2008**, *27* (3). <https://doi.org/10.1016/j.poly.2007.11.030>.
- (66) Shujah, S.; Zia-Ur-Rehman; Muhammad, N.; Ali, S.; Khalid, N.; Tahir, M. N. New dimeric and supramolecular organotin(IV) complexes with a tridentate schiff base as potential biocidal agents. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696* (15–16). <https://doi.org/10.1016/j.jorgchem.2011.04.010>.
- (67) Saroya, S.; Asija, S.; Kumar, N.; Deswal, Y.; devi, J. Organotin (IV) complexes derived from tridentate Schiff base ligands: Synthesis, spectroscopic analysis, antimicrobial and antioxidant activity. *J. Indian Chem. Soc.* **2022**, *99* (3). <https://doi.org/10.1016/j.jics.2022.100379>.
- (68) Saroya, S.; Asija, S.; Deswal, Y.; Kumar, N.; Kumar, A. Synthesis, spectral studies, in vitro antimicrobial activity and molecular docking studies of organotin(IV) complexes derived from tridentate Schiff base ligands. *Res. Chem. Intermed.* **2022**, *48* (7). <https://doi.org/10.1007/s11164-022-04731-8>.
- (69) Acevedo-García, Á.; Alvarado-Rodríguez, J. G.; Andrade-López, N.; Álvarez-Hernández, J. A. Reactivity of dihydrobenzothiazole heterocycles: Synthesis, molecular and crystal structure of an organotin compound containing a tridentate Schiff ligand. *Inorg. Chem. Commun.* **2020**, *112*. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2019.107750>.
- (70) Nazneen, S.; Ali, S.; Shahzadi, S.; Shujah, S. Synthesis, Characterization, and Biological Activity of Organotin(IV) Complexes with Schiff Bases. *Russian Journal of General Chemistry*. 2017. <https://doi.org/10.1134/S1070363217120404>.
- (71) Singh, R. K.; Sharda, S.; Sharma, S.; Kumar, S.; Prasad, D. N. Multicomponent Catalytic Synthesis of 1,5-Benzodiazepines: An Update. *Mini. Rev. Org. Chem.* **2019**, *17* (4). <https://doi.org/10.2174/1570193x16666190509074109>.
- (72) Blair, T.; Webb, G. A. Electronic Factors in the Structure-Activity Relations of Some 1,4-Benzodiazepin-2-ones. *J. Med. Chem.* **1977**, *20* (9). <https://doi.org/10.1021/jm00219a019>.
- (73) Roma, G.; Grossi, G.; Di Braccio, M.; Ghia, M.; Mattioli, F. 1,5-Benzodiazepines IX. A new route to substituted 4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,5]benzodiazepin-5-amines with analgesic and/or anti-inflammatory activities. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26* (5). [https://doi.org/10.1016/0223-5234\(91\)90144-C](https://doi.org/10.1016/0223-5234(91)90144-C).
- (74) Kumar, R.; Joshi, Y. C. Synthesis, spectral studies and biological activity of 3H-1,5-benzodiazepine derivatives. *Arkivoc* **2007**, *2007* (13). <https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0008.d17>.
- (75) Di Braccio, M.; Grossi, G.; Roma, G.; Vargiu, L.; Mura, M.; Marongiu, M. E. 1,5-Benzodiazepines. Part XII. Synthesis and biological evaluation of tricyclic and tetracyclic 1,5-benzodiazepine derivatives as nevirapine analogues. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36* (11–12). [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(01\)01283-1](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(01)01283-1).
- (76) Kavali, J. R.; Badami, B. V. 1,5-Benzodiazepine derivatives of 3-arylsydnonones: synthesis and antimicrobial activity of 3-aryl-4-(2'-aryl-2',4',6',7'-tetrahydro-(1'H)-1',5'-benzodiazepine-4'-yl)sydnonones. *Farmaco* **2000**, *55* (5). [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(00\)00061-6](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(00)00061-6).
- (77) Kamal, A.; Shankaraiah, N.; Prabhakar, S.; Reddy, C. R.; Markandeya, N.; Reddy, K. L.; Devaiah, V. Solid-phase synthesis of new pyrrolobenzodiazepine-chalcone conjugates: DNA-binding affinity and anticancer activity. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (7). <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.02.047>.
- (78) Skolnick, P.; Paul, S. M. The mechanism(s) of action of the benzodiazepines. *Med. Res. Rev.* **1981**, *1* (1). <https://doi.org/10.1002/med.2610010103>.
- (79) Edinoff, A. N.; Nix, C. A.; Hollier, J.; Sagrera, C. E.; Delacroix, B. M.; Abubakar, T.; Cornett, E. M.; Kaye, A. M.; Kaye, A. D. Benzodiazepines: Uses, dangers, and clinical considerations.

- Neurology International*. 2021. <https://doi.org/10.3390/neurolint13040059>.
- (80) Roy-Byrne, P. P. The GABA-benzodiazepine receptor complex: Structure, function, and role in anxiety. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2005.
- (81) Gawandi, S. J.; Desai, V. G.; Joshi, S.; Shingade, S.; Pissurlenkar, R. R. Assessment of elementary derivatives of 1,5-benzodiazepine as anticancer agents with synergy potential. *Bioorg. Chem.* **2021**, *117*. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105331>.
- (82) Yu, W.; Xie, X.; Ma, Y.; Fang, S.; Dong, Y.; Liu, G. Identification of 1,4-Benzodiazepine-2,5-dione Derivatives as Potential Protein Synthesis Inhibitors with Highly Potent Anticancer Activity. *J. Med. Chem.* **2022**, *65* (21). <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01431>.
- (83) Kianfar, A. H.; Keramat, L.; Dostani, M.; Shamsipur, M.; Roushani, M.; Nikpour, F. Synthesis, spectroscopy, electrochemistry and thermal study of Ni(II) and Cu(II) unsymmetrical N 2O 2 Schiff base complexes. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2010**, *77* (2). <https://doi.org/10.1016/j.saa.2010.06.008>.
- (84) Boghaei, D. M.; Mohebi, S. Non-symmetrical tetradentate vanadyl Schiff base complexes derived from 1,2-phenylene diamine and 1,3-naphthalene diamine as catalysts for the oxidation of cyclohexene. *Tetrahedron* **2002**, *58* (26). [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)00481-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)00481-7).
- (85) Boghaei, D. M.; Mohebi, S. Unsymmetrical tetradentate Schiff bases derived from 2-[(2-amino-phenylimino)-methyl]-phenol and 2-[1-(2-amino-phenylimino)-ethyl]-phenol. *J. Chem. Res. - Part S* **2002**, N. 2. <https://doi.org/10.3184/030823402103171311>.
- (86) Kianfar, A. H.; Dostani, M. Synthesis, spectroscopy, and thermal study of uranyl unsymmetrical Schiff base complexes. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2011**, *82* (1). <https://doi.org/10.1016/j.saa.2011.06.073>.
- (87) Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Badertscher, M. *Structure Determination of Organic Compounds: Tables of Spectral Data, Fifth Edition*; 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-62439-5>.
- (88) Malik, A. N.; Kuznetsov, A.; Ali, A.; Ashfaq, M.; Tahir, M. N.; Siddique, A. Imine-based Zwitterion: Synthesis, single-crystal characterization, and computational investigation. *J. Mol. Struct.* **2022**, *1253*. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.132237>.
- (89) Gaponov, A. A.; Zlenko, E. T.; Shishkina, S. V.; Shishkin, O. V.; Antypenko, O. M.; Tretiakov, S. V.; Palchikov, V. A. Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure, and in vivo neurotropic activity of new 1,5-benzodiazepin-2-ones. *Med. Chem. Res.* **2016**, *25* (9). <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1605-z>.
- (90) Sedighipoor, M.; Kianfar, A. H.; Mohammadnezhad, G.; Görls, H.; Plass, W.; Momtazi-Borojeni, A. A.; Abdollahi, E. Synthesis, crystal structure of novel unsymmetrical heterocyclic Schiff base Ni(II)/V(IV) complexes: Investigation of DNA binding, protein binding and in vitro cytotoxic activity. *Inorganica Chim. Acta* **2019**, *488*. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2018.12.051>.
- (91) Holeček, J.; Handlíř, K.; Nádvořník, M.; Teleb, S. M.; Lyčka, A. ¹³C and ¹¹⁹Sn NMR spectra of divinyltin(IV) compounds. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *339* (1–2). [https://doi.org/10.1016/0022-328X\(88\)80525-4](https://doi.org/10.1016/0022-328X(88)80525-4).
- (92) Muñoz-Flores, B. M.; Santillán, R.; Farfán, N.; Álvarez-Venicio, V.; Jiménez-Pérez, V. M.; Rodríguez, M.; Morales-Saavedra, O. G.; Lacroix, P. G.; Lepetit, C.; Nakatani, K. Synthesis, X-ray diffraction analysis and nonlinear optical properties of hexacoordinated organotin compounds derived from Schiff bases. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *769*. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2014.07.002>.
- (93) Atakol, O.; Akay, M. A.; Schiff, T.; Complexes, B.; First, C. The Electron Ionization Mass Spectra of ONO, ONNO and O 3 N 3 Type Schiff Base Complexes Containing First Row Transition Metal Ions. **2020**, *15* (1), 177–193. <https://doi.org/10.29233/sdufeffd.684472>.
- (94) Tarannum, S.; Siddiqui, Z. N. Nano silica-bonded N-propylsulfamic acid as an efficient and environmentally benign catalyst for the synthesis of 1,5-benzodiazepines. *Monatshefte für*

- Chemie* **2017**, *148* (4). <https://doi.org/10.1007/s00706-016-1775-x>.
- (95) Jamatia, R.; Gupta, A.; Dam, B.; Saha, M.; Pal, A. K. Graphite oxide: A metal free highly efficient carbocatalyst for the synthesis of 1,5-benzodiazepines under room temperature and solvent free heating conditions. *Green Chem.* **2017**, *19* (6). <https://doi.org/10.1039/c6gc03110b>.
- (96) Shaik, A. B.; Bhandare, R. R.; Nissankararao, S.; Lokesh, B. V. S.; Shahanaaz, S.; Mukhlesur Rahman, M. Synthesis, and biological screening of chloropyrazine conjugated benzothiazepine derivatives as potential antimicrobial, antitubercular and cytotoxic agents. *Arab. J. Chem.* **2021**, *14* (2). <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.102915>.
- (97) Zhao, Y.; Sharma, S.; Huang, M.; Sandhar, A.; Singh, R. K.; Ma, Y. Investigation of various organocatalysts for improved and efficient one pot synthesis of 2,3-Dihydro-1H-1,5-benzodiazepines under solvent-free condition. *Asian J. Chem.* **2014**, *26* (16). <https://doi.org/10.14233/ajchem.2014.16440>.
- (98) Fodili, M.; Amari, M.; Kolli, B.; Robert, A.; Baudy-Floc'h, M.; Le Grel, P. An efficient synthesis of new 2-pyronyl-1,5-benzodiazepine derivatives. *Synthesis (Stuttg)*. **1999**, N. 5. <https://doi.org/10.1055/s-1999-3479>.
- (99) Gallardo, C.; Trujillo, A.; Fuentealba, M.; Vega, A.; Carrillo, D.; Manzur, C. Organometallic 1,5-benzodiazepine and 1,5-benzodiazepinium compounds: Synthesis, characterization, X-ray diffraction structures and theoretical investigation. *J. Chil. Chem. Soc.* **2007**, *52* (3). <https://doi.org/10.4067/S0717-97072007000300017>.
- (100) Skehan, P.; Storeng, R.; Scudiero, D.; Monks, A.; McMahon, J.; Vistica, D.; Warren, J. T.; Bokesch, H.; Kenney, S.; Boyd, M. R. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, *82* (13). <https://doi.org/10.1093/jnci/82.13.1107>.