



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

“Complejos de estaño (IV) derivados de ligantes asimétricos: síntesis, caracterización y evaluación de su actividad biológica”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

QUE PRESENTA
CASTILLO JUÁREZ TERESA

TUTOR: DRA. ELIZABETH GÓMEZ PÉREZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX

AÑO 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Prof. González Quezada Martha Yolanda

VOCAL: Prof. López Balbiaux Nayeli

SECRETARIO: Prof. Gómez Pérez Elizabeth

1er. SUPLENTE: Prof. Centeno Llanos Sandra María

2do. SUPLENTE: Prof. González Sebastián Lucero

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 5 del Departamento de Química Inorgánica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). La investigación se realizó gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM proyecto IN221523.

Agradezco a DGAPA-UNAM por la beca otorgada para la realización de la tesis proyecto IN221523. 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, y a la Dra. Adriana Romo Pérez por la determinación de los espectros de infrarrojo.

Asesor del Tema:

Dra. Elizabeth Gómez Pérez

Supervisor Técnico:

Dr. José Miguel Galván Hidalgo

Sustentante:

Teresa Castillo Juárez

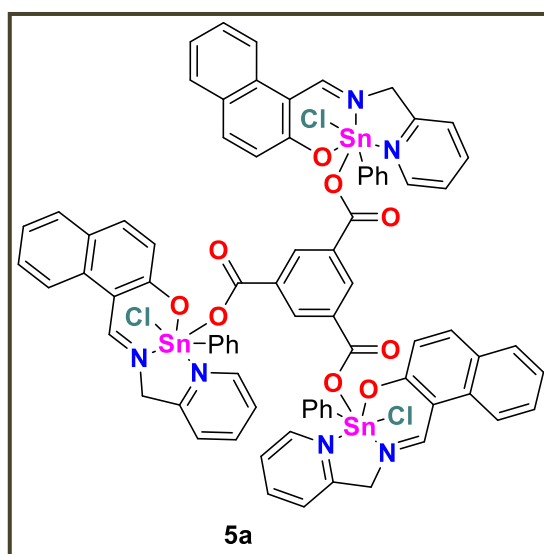
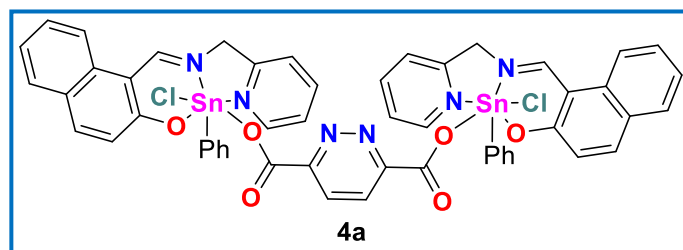
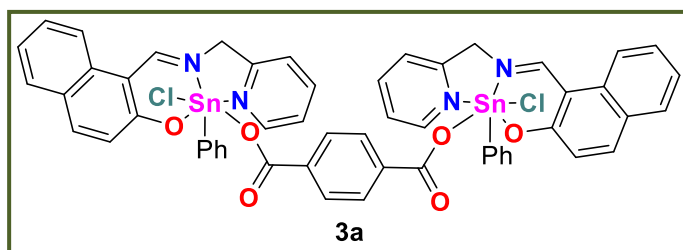
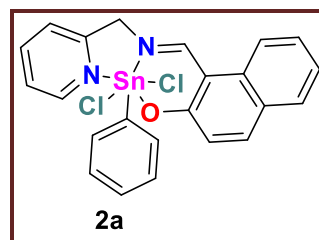
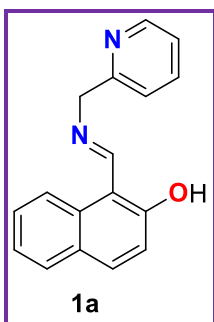
Contenido

1. ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	6
2. ABREVIATURAS.....	7
3. RESUMEN	8
4. INTRODUCCIÓN.....	9
5. ANTECEDENTES	11
5.1 Compuestos con iones metálicos en su estructura utilizados en medicina	11
5.2 Cáncer.....	12
5.3 Actividad terapéutica del <i>cisplatino</i>	14
5.4. Generalidades del estaño	16
5.5. Bases de Schiff	18
5.6 Compuestos de coordinación tipo base de Schiff obtenidos a partir de metales de transición.....	21
5.7. Compuestos de coordinación tipo base de Schiff que contienen estaño.	22
5.8 Generalidades de hidroxinaftaldehído.....	23
5.9 Complejos de 2-hidroxi-1-naftaldehído con metales de transición	24
5.10. Complejos de organoestaño tipo base Schiff obtenidos a partir de 2-hidroxi-1-naftaldehído.	25
6. JUSTIFICACIÓN	28
7. HIPÓTESIS	29
8. OBJETIVO GENERAL.....	29
8.1 Objetivos particulares.....	30
9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	31

9.1 Síntesis de ligante tipo base de Schiff	31
9.1.1. Caracterización por espectroscopia electrónica del compuesto 1a	31
9.1.2. Caracterización por espectroscopia Infrarroja	32
9.1.3. Caracterización por RMN de ^{13}C (75.49 MHz, CDCl_3).....	33
9.1.4. Caracterización por espectrometría de masas	34
9.2 Síntesis del complejo de fenilestaño (IV) derivado del ligante 1a y el dicloruro de difenilestaño	36
9.2.1. Caracterización por espectroscopia electrónica del compuesto 2a	36
9.2.2. Caracterización por RMN de ^{13}C (79.89 MHz, DMSO-d_6)	37
9.2.3. Caracterización por RMN de ^{119}Sn (119.89 MHz, DMSO-d_6).	39
9.2.4. Caracterización por espectrometría de masas	39
9.2.5. Difracción de rayos-X de monocristal	40
9.3. Síntesis de los complejos dinucleares de organoestaño (IV) derivados de dicloruro de difenilestaño y los ácidos dicarboxílicos tereftálico y 2,3-pirazindicarboxílico.....	43
9.3.1. Caracterización por espectroscopia electrónica	44
9.3.2. Caracterización por espectroscopia Infrarroja	47
9.3.3. Caracterización por RMN ^1H de los compuestos 3a-5a (300.18 MHz, DMSO-d_6)	51
9.3.4. Caracterización por RMN ^{13}C (75.49 MHz, DMSO-d_6)	54
9.3.5. Caracterización por RMN ^{119}Sn (119.89 MHz, DMSO-d_6)	56
9.3.7. Evaluación de la actividad citotóxica	58
10. CONCLUSIÓN GENERAL	61
10.1 Conclusiones particulares	62

11. PERSPECTIVAS	62
12. PARTE EXPERIMENTAL	63
12.1. Procedimiento para la obtención del ligante tipo base de Schiff, derivado del 2-hidroxi-1-naftaldehído y 2-aminometilpiridina.....	64
12.2. Procedimiento general para la obtención del complejo de organoestaño (IV) derivado de 2-hidroxi-1-naftaldehído y 2-aminometilpiridina y el dicloruro de difenilestaño	65
12.3. Procedimiento general para la obtención de los complejos de organoestaño (IV) derivados de 2 hidroxi-1-naftaldehído y 2-aminometilpiridina, dicloruro de difenilestaño y el ácido correspondiente	66
12.4. Procedimiento de ensayo de citotoxicidad por método de Sulforodamina B (SRB)	69
12.5. Procedimiento de ensayo de estabilidad.....	71
Referencias	72

1. ÍNDICE DE COMPUESTOS



2. ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
¹³C	Carbono-13
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CI₅₀	Concentración inhibitoria 50
μM	micromolar
(s)	Señal simple
(d)	Señal doble
(ddd)	Señal doble de doble de dobles
(td)	Señal triple de dobles
(t)	Señal triple
(m)	Señal múltiple
DART	Análisis Directo en Tiempo Real
δ	Desplazamiento químico
EM	Espectrometría de masas
EM-AR	Espectrometría de masas de alta resolución
FT-IR	Transformada de Fourier infrarrojo
¹H	Protón
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamiento
Λ_M	Conductividad molar expresada en μS
λ_{máx}	Longitud de onda de máxima absorción
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROS	Especies reactivas de oxígeno
¹¹⁹Sn	Isótopo de estaño 119
UV-Vis	Espectroscopia electrónica
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-<i>d</i>₆	Dimetilsulfóxido deuterado

3. RESUMEN

En el presente trabajo se describe la síntesis de un ligante tipo base de Schiff obtenido a partir de 2-hidroxi-1-naftaldehído y 2-aminometilpiridina, el cuál por reacción con dicloruro de difenilestaño (IV) originó la formación de un complejo monomérico, la adición de ácidos 2,3-pirazindicarboxílico o benceno-1,3,5-tricarboxílico condujo a la obtención del correspondiente complejo di o trinuclear.

Todos los compuestos sintetizados se caracterizaron por espectroscopía UV-Vis, infrarroja (IR), resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn y espectrometría de masas; para el complejo mononuclear **2a** se obtuvieron cristales adecuados para el correspondiente estudio de difracción de rayos-X de monocristal.

Se evaluó la actividad citotóxica utilizando el bioensayo de sulforrodamina B en las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), U-251 (glía de sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), SKLU-1 (pulmón) y COS-7 (riñón de mono no cancerosa), en función de la naturaleza del ácido carboxílico que actúa como puente entre los átomos de estaño en los complejos de organoestaño tanto en la potencia y como en la selectividad.

4. INTRODUCCIÓN

En las últimas tres décadas muchos grupos de investigación han prestado atención a la síntesis de bases de Schiff ya que constituyen una clase importante de ligantes ampliamente estudiados en química de coordinación. La preparación de sus complejos metálicos son conocidos por sus propiedades y versátiles aplicaciones como catalizadores industriales, así como para fines biológicos, como antifúngicos antibacterianos, antipalúdicos, anti-inflamatorios, antivirales y antipiréticos.¹ Los ligantes tipo base de Schiff pueden actuar como bidentados, tridentados, tetradentados, hexadentados y heptadentados y pueden diseñarse para producir complejos mononucleares o binucleares o estructuras organometálicas unidimensionales, bidimensionales y tridimensionales.² Su facilidad de síntesis permite la inclusión de diversos grupos funcionales o fragmentos orgánicos que les confieren propiedades únicas, tal como los derivados de piridina y naftaldehído que se caracterizan por su amplia gama de actividades biológicas y potencial como agentes quimioterapéuticos.

Dentro de los complejos sintetizados a partir de bases de Schiff se encuentran los de Sn(IV) que se han estudiado principalmente por sus propiedades biológicas. Dependiendo del número ligantes orgánicos unidos al estaño, se puede dividir en compuestos de mono, di, tri y tetra organoestaño.³ Varios estudios han demostrado que los compuestos de organoestaño(IV) poseen propiedades antimicrobianas antivirales, antimicrobianas anti-inflamatorias, antihipertensivas,^{4,5} antioxidantes entre otras.

En las últimas décadas, el cáncer se ha convertido un problema de salud debido a su alta incidencia y mortalidad, ya que en 2022 se registraron 847 716 defunciones en el país de las cuales el 10.6 % (89 574) se debió a tumores malignos,⁶ lo que se ha presentado como un desafío sin precedentes para la investigación contra esta enfermedad. Actualmente, los tratamientos tradicionales para su tratamiento incluyen la quimioterapia, la cirugía y la radioterapia. Metalofármacos como el *cisplatino*, han demostrado su utilidad en clínica como agente quimioterapéutico.⁷ A partir de los exitosos resultados del *cisplatino* se han desarrollado e investigado el

potencial de los complejos metálicos en medicina dentro de los que se encuentran los complejos organoestánnicos.

5. ANTECEDENTES

5.1 Compuestos con iones metálicos en su estructura utilizados en medicina

La presencia de iones metálicos tiene un impacto muy importante en los sistemas biológicos, ya que desempeñan un papel fundamental debido a que otras moléculas no pueden realizar las funciones que tales especies químicas desempeñan. Algunos de ellos como el zinc funcionan como factores de señalización, y cofactores de diversos tipos de enzimas como la enzima mitocondrial de cobre citocromo oxidasa (Complejo IV) un complejo que forma parte de la cadena transportadora de electrones, que catalizan una gran variedad de reacciones químicas y transducción de señales en organismos vivos y que se traducen en diversas funciones fisiológicas vitales como en la transmisión de señales en los sistemas nervioso central y periférico.^{8,9}

Por otra parte, las disfunciones metabólicas que involucran a los iones metálicos en células de mamíferos ya sea por bioacumulación o eliminación excesiva conducen a la muerte celular y por ende daño en diversos órganos. Por lo tanto, los iones metálicos pueden ser estudiados para diseñar estrategias terapéuticas para la profilaxis de diversas enfermedades. Es de particular interés en el campo de la investigación médica obtener nuevos principios activos para tratar diversos tipos de cáncer, en este sentido, el objetivo central de dichas investigaciones es el diseño de agentes con elevada potencia y selectividad para inhibir eficazmente el crecimiento de células cancerosas.⁸

La información proporcionada de estudios tanto de farmacodinamia como de farmacocinética de metalofármacos experimentales es de interés, ya que permiten comprender su posible mecanismo de acción.

El uso de compuestos con iones metálicos en su estructura con fines terapéuticos es conocido desde la antigüedad, por ejemplo, se sabe que el hidróxido de magnesio se usa para el tratamiento del reflujo gastroesofágico, sin embargo, durante el siglo XX se desarrollaron principios activos como el ranelato de estroncio el cual es utilizado para el tratamiento de la osteoporosis, los complejos de oro

como el auranofin son utilizados para la artritis reumatoide, asimismo el subsalicilato de Bismuto que se utiliza en el tratamiento de la diarrea y malestares digestivos como acidez, náuseas e indigestión, y el trihidrato de magnesio esomeprazol el cual está indicado para el tratamiento de los síntomas de reflujo gastroesofágico. A continuación se muestran algunos ejemplos de los metalofármacos anteriores (Figura 5.1 ^{10,11}).

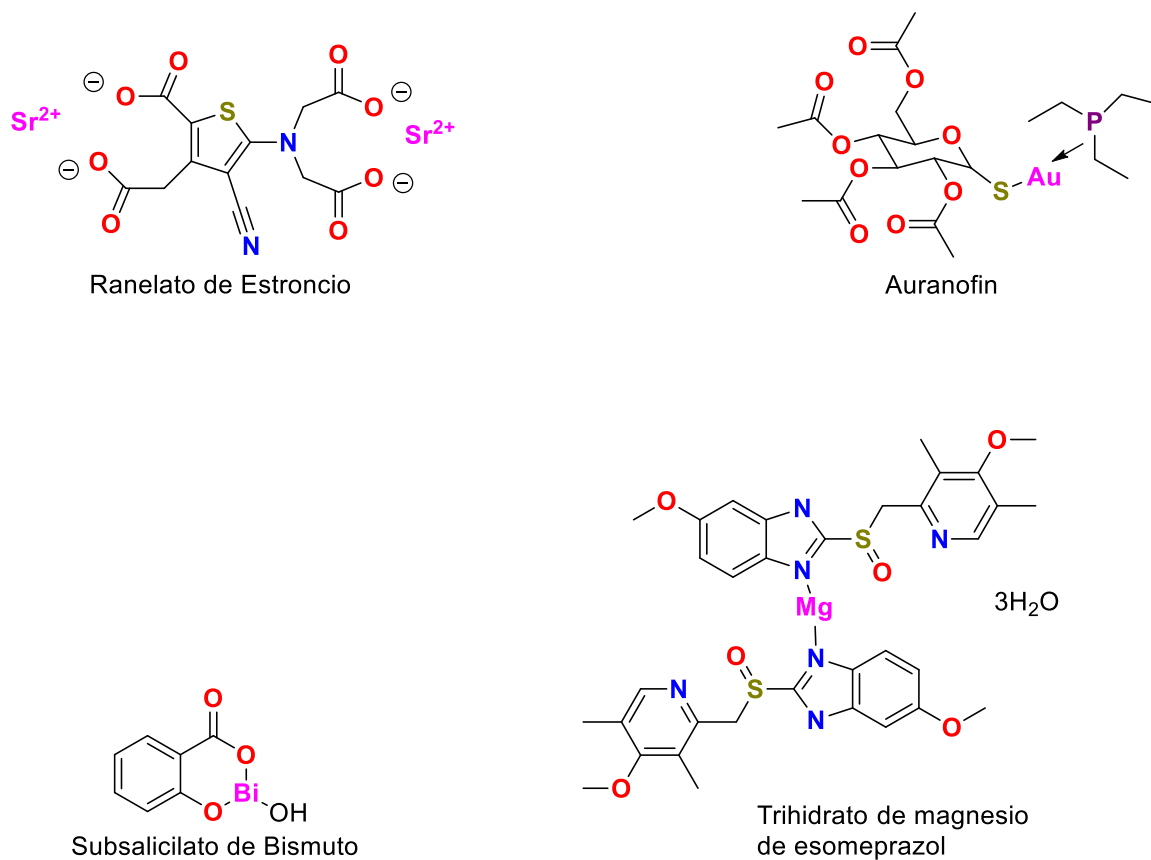


Figura 5.1 Ejemplos de metalofármacos utilizados en la actualidad

5.2 Cáncer

El cáncer se define como la proliferación descontrolada de células mutadas capaces de formar tumores, y que tienen una alta capacidad de formar metástasis o tumores secundarios. A pesar de grandes avances en la ciencia médica enfocados en el tratamiento de dicho padecimiento, este sigue siendo una de las causas más importantes de muerte a nivel mundial, después de las enfermedades cardiovasculares e infecciosas.¹²

La incidencia y la mortalidad por cáncer está aumentando rápidamente, ya que en México se registró que la tasa de defunciones por esta causa, aumentó de forma constante, al pasar de 62.04 defunciones por cada 100 mil personas en 2012, a 68.92 en 2022.⁶ Actualmente, la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia y la inmunoterapia son las principales estrategias terapéuticas para su tratamiento, y especialmente la quimioterapia ocupa una posición dominante, los compuestos utilizados se administran por vía parenteral, lo que permite una amplia distribución en casi todos los tejidos, sin embargo, se presenta un efecto citotóxico o citostático tanto en células tumorales como no tumorales, lo que trae como consecuencia los diversos efectos secundarios y adversos principalmente en el tejido gastrointestinal y cutáneo en los pacientes.

Los agentes antitumorales se clasifican en los siguientes grupos: agentes alquilantes (ciclofosfamida), antimetabolitos (5-fluorouracilo), antibióticos antitumorales (doxorrubicina), fármacos hormonales antitumorales (fulvestrant) y antagonistas hormonales, fármacos antitumorales (AD (antitumor drugs)) derivados de productos naturales (paclitaxel), terapias molecularmente dirigidas (p. ej., anticuerpos monoclonales antitumorales e inhibidores de proteínas quinasas), entre otros.¹³

No obstante, uno de los principales grupos de fármacos utilizados en la práctica oncológica son los compuestos de coordinación de platino, cuyos efectos adversos son la mielosupresión, neurotoxicidad, toxicidad hepática y renal y, desafortunadamente el desarrollo de resistencia por parte de las células tumorales.¹⁴

La actividad citostática del *cis*platino fue descrita por Barnett Rosenberg en la década de 1960 y aprobado en 1979 para el tratamiento del cáncer, posteriormente se desarrollaron y aprobaron sus análogos carboplatino y oxaliplatino (Figura 5.2)¹⁵ los cuales se utilizan regularmente ya sea solos o en combinación para el tratamiento de tumores de cabeza, cuello, ovario, tejido gastrointestinal, sin embargo, los efectos adversos son limitantes de la dosis.

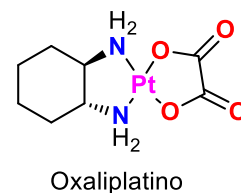
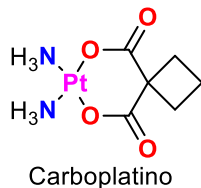
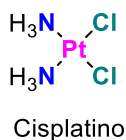


Figura 5.2 Cisplatino y sus análogos.

5.3 Actividad terapéutica del cisplatino

El cisplatino o (SP-4-2)-diaminodicloridoplatino(II) es uno de los fármacos más utilizados para el tratamiento de diversos cánceres como de testículo, ovario, cabeza y cuello, vejiga, pulmón, cuello uterino, melanoma, linfomas, entre otros. El cisplatino ejerce su actividad anticancerígena a través de múltiples mecanismos, de los cuales el más aceptado implica la generación de lesiones al ADN al interactuar con bases purínicas del mismo (Figura 5.3.1.), seguido de la activación de varias vías de transducción de señales como la caspasa-3, 6, 7 y 9 que finalmente conducen a la apoptosis. Sin embargo, la reducción de la acumulación del fármaco dentro de las células cancerosas, la inactivación del fármaco al reaccionar con glutatión y metalotioneínas, así como la reparación más rápida de las lesiones del ADN son responsables de la resistencia al cisplatino. Para minimizar los efectos adversos y disminuir la tasa de resistencia adquirida, se utilizan regímenes terapéuticos que involucran la combinación con otros agentes farmacológicos que han demostrado ser más efectivos.¹⁶

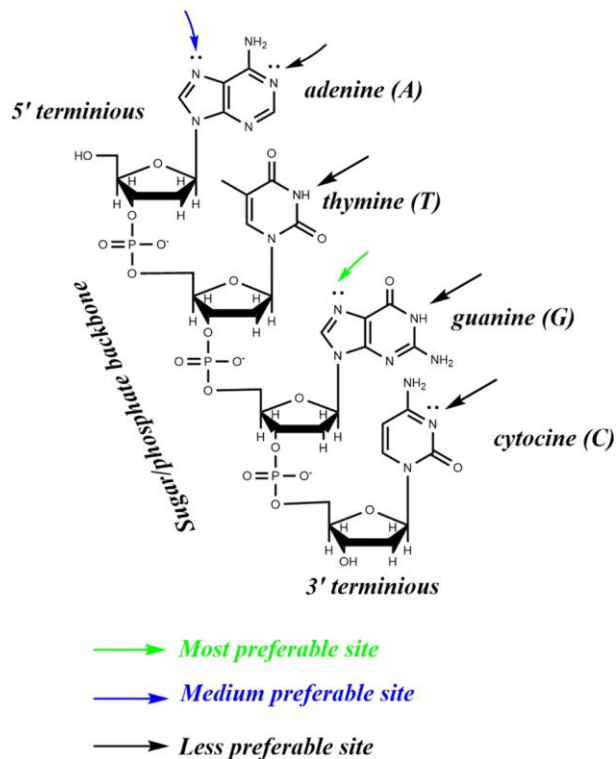


Figura 5.3.1. Representación esquemática de diferentes sitios de unión de bases de ADN con el cisplatino.¹⁶

El platino mono- o dihidratado en el núcleo celular es muy susceptible para reaccionar con las bases nitrogenadas del ADN. Estudios realizados *in vitro* han demostrado que la posición N7 del anillo de imidazol de la guanina es el responsable del ataque nucleofílico del fragmento de purina hacia el átomo de platino, en comparación a cualquier otra base púrica (adenina) o pirimídica (citosina y timina) presente en el ADN. Como consecuencia de lo anterior, diferentes tipos de interacciones se pueden formar tales como monoaductos, entrecruzamientos intra-cadena, inter-cadena entre el cisplatino y las bases de ADN como adenina y guanina (Figura 5.3.2.). Los aductos de ADN monofuncionales son aquellos que se forman primero, en los cuales solo se reemplaza un ligando de cloruro del cisplatino por una molécula de agua y posterior a ello se forma el aducto platino-guanina, el cual constituye el 98% de la unión cisplatino-ADN.¹⁷ Los aductos bifuncionales se forman cuando se reemplaza el segundo átomo de cloro por otra base púrica (adenina o guanina) y son de la forma guanina-guanina [1,2-d(GpG)] o adenina-guanina [1,3-d(GpG)], dichos aductos dan lugar a un entrecruzamiento que puede

ser tipo intracadena o intercadena, en ambos casos se observa una contorsión en la triple hélice del ADN, donde los aductos [1,2-d(GpG)] inducen una mayor citotoxicidad en comparación a los [1,3-d(GpG)], los cuales son reconocidos por las enzimas responsables de la reparación del ADN para dar inicio a su reparación, o bien dar la señal para que se realice la apoptosis.¹⁸

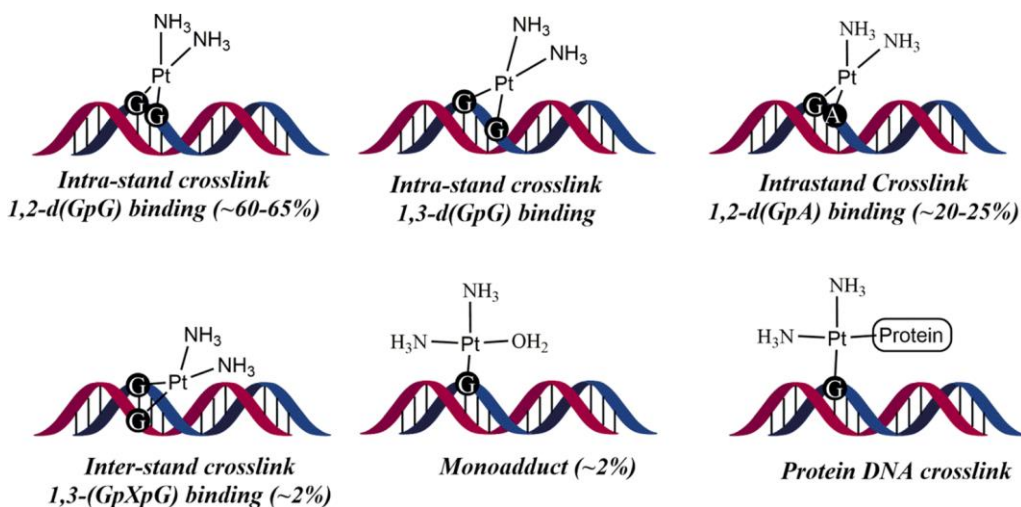


Figura 5.3.2. Formación de aductos de ADN con bases púricas como Guanina y Adenina con cisplatino.¹⁶

5.4. Generalidades del estaño

El estaño pertenece al grupo 14 de la tabla periódica, con la configuración electrónica [Kr] 4d¹⁰5s²5p²; su principal estado de valencia es Sn (IV), aunque Sn(II) su estado de oxidación (II) es común en compuestos inorgánicos y en muchos compuestos orgánicos.³ El estaño tiene 10 isótopos estables (Tabla 5.4.1.), que es el número más grande para cualquier elemento, y da como resultado espectros de masas con contribución isotópica muy característicos. Además, los isótopos ¹¹⁷Sn y ¹¹⁹Sn, cada uno con espín +1/2, hace posible su uso en espectroscopía de RMN. El isótopo γ -activo ^{119m}Sn, se prepara mediante irradiación de neutrones.¹⁹

Tabla 5.4.1. Estaño y sus isotopos

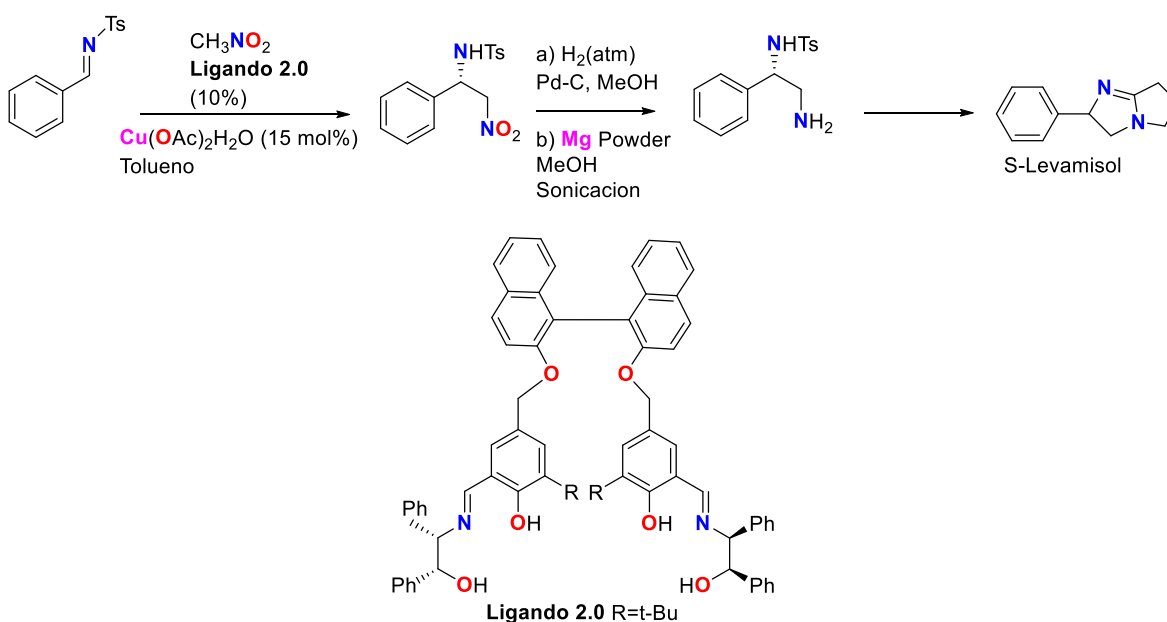
Isótopo	Masa	Abundancia	Spín
112	111.90494	0.95	0
114	113.90296	0.65	0
115	114.90353	0.34	+1/2
116	115.90211	14.24	0
117	116.90306	7.57	+1/2
118	117.90179	24.01	0
119	118.90339	8.58	+1/2
120	119.90213	32.97	0
122	121.90341	4.17	0
124	123.90524	5.98	0

El estado de oxidación (II) utiliza principalmente los orbitales $5p$ para formar enlaces químicos, dejando el par singulete no compartido en el orbital $5s$, con un pequeño carácter p , los compuestos tipo estanileno SnX_2 (los estanilenos, X: ligante) tienen un ángulo de enlace en el intervalo comprendido entre $90\text{--}100^\circ$. Estos compuestos son más estables cuando hay ligantes fuertemente atractores de electrones, lo que dificulta la pérdida del par de electrones restante, o cuando los ligantes X son muy voluminosos y protegen estéricamente al átomo de estaño. De lo contrario, la oxidación ocurre fácilmente al estado (IV), donde el elemento presenta hibridación sp^3 , y la molécula SnX_4 (estanano) presenta una geometría tetraédrica. Sin embargo, tanto los estanilenos como los estananos tienen orbitales $5d$ vacantes, que pueden aceptar uno o más pares de electrones por parte de ligantes adicionales. Los estanilenos forman fácilmente los complejos piramidales con orbitales híbridos sp^3 de la forma SnX_3 , así como complejos con geometría de bipirámide trigonal SnX_4 con hibridación sp^3d . Por otra parte, los estananos forman los complejos que presentan una disposición de BPT distorsionada de la forma SnX_5 , así como complejos octaédricos de la forma SnX_6 .¹⁹

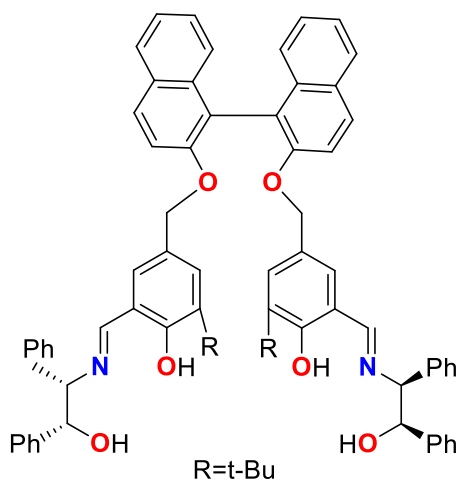
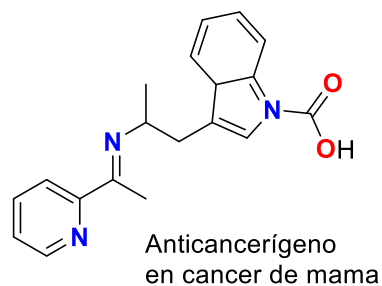
5.5. Bases de Schiff

Desde el descubrimiento de las bases Schiff en 1864 por Hugo Schiff, se han realizado múltiples investigaciones sobre sus potenciales aplicaciones en diversas áreas de la química como en ciencia de materiales,²⁰ química de coordinación,²¹ y catálisis,²² así como en la práctica médica, en la búsqueda de nuevos principios activos.²³ Una base de Schiff es un compuesto formado por condensación de una amina primaria con un compuesto carbonilo, ya sea un aldehído o cetona, y generalmente tiene lugar bajo catálisis ácida o básica, bajo condiciones de reflujo, en disolventes como etanol, metanol, cloroformo, diclorometano, etc.²⁴

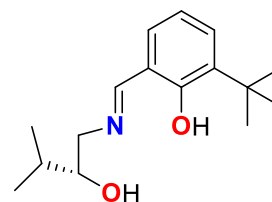
Por ejemplo, en el área de catálisis se conocen sus aplicaciones desde el siglo XIX como es el caso de la reacción de Mannich (Esquema 5.5.1. entre otras Figura 5.5.1.²⁴), química de materiales, y en el área de la química medicinal se han explorado como fármacos potenciales al explorar su posible actividad anticancerígena, antimicrobiana, (antibacteriana, antifúngica, antiviral, antiparasitaria), anti-inflamatoria, antioxidante, antihipertensiva, antipalúdica y antipirética.²⁴



Esquema 5.5.1. Obtención de S-Levamisol inmunomodulador indicado en terapia coadyuvante en pacientes con cáncer de colon, sintetizado por reacción de Mannich



Reacción estereoselectiva de nitro-Manich utilizada para la producción de inhibidores de enzimas, anticancerígenos, antimicrobiales.



Reacción aldólica

Figura 5.5.1. Compuestos tipo base de Schiff y sus aplicaciones

Dada la gran cantidad de ejemplos descritos de bases de Schiff con interés en su posible actividad terapéutica documentados en la literatura solo se mencionarán ejemplos representativos.

Las bases de Schiff obtenidas por condensación de 2-aminofenol, 2-amino-4-nitrofenol, 2-amino-4-metilfenol, 2-aminobencimidazol con tiofeno-2-carboxaldehído y pirrol-2-carboxaldehído, presentan actividad antibacteriana *in vitro* frente bacterias Gram negativas: *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas sp* y a Gram positivos: *Bacillus coagulans*, *Bacillus pumills*, *Bacillus circulans*, *Clostridium sp* y los compuestos **2.1-2.7** (Figura 5.5.2) presentaron mayor potencia que la ampicilina. Estas bases también resultaron potenciales agentes antioxidantes de acuerdo con el ensayo del 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo (DPPH)

asimismo, se observó que para los compuestos **2.1**, **2.3**, **2.4** y **2.7** exhibieron una mayor actividad a comparación de la del BHA (butil hidrtoxitolueno).²⁵

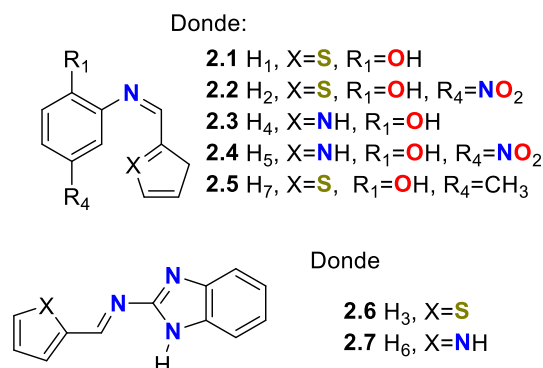


Figura 5.5.2 Compuestos tipo base de Schiff con actividad antibacteriana

Los derivados de quinazolina **2.7.1.- 2.7.2.** (Figura 5.5.3.) son otro ejemplo de bases de Schiff con actividad citotóxica contra el carcinoma de hígado (HepG2), el cáncer de colon (HCT-116) y en líneas celulares de cáncer de mama (MCF-7), su potencial de inhibición es mayor que el fármaco estándar vinblastina contra las líneas celulares HepG2 y MCF-7.²⁶

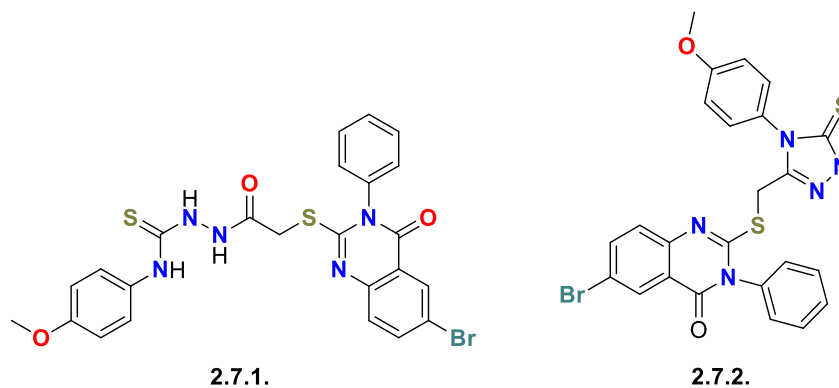


Figura 5.5.3. Compuestos tipo base de Schiff con actividad citotóxica

Se ha descrito que el mecanismo de actividad citotóxica para los agentes antitumorales derivados de bases de Schiff, se debe a su biocompatibilidad y a su capacidad de unión al ADN, la cual se puede dar de dos posibles formas intercalación y unión a surcos. La primera implica la inserción de una molécula plana entre los pares de bases púricas y pirimídicas del ADN a través de apilamiento π - π e interacciones dipolo-dipolo; mientras que en el segundo caso se

observan interacciones electrostáticas, hidrofóbicas y puentes de hidrógeno en el complejo ligando-ADN, lo que conduce a la interrupción de la replicación del ADN y por tanto queda bloqueada la transcripción y traducción, lo que lleva a la muerte celular.²⁷

5.6 Compuestos de coordinación tipo base de Schiff obtenidos a partir de metales de transición.

Las bases de Schiff son considerados “ligantes privilegiados” y se han estudiado ampliamente en química de coordinación, debido a que poseen átomos donadores de pares electrónicos como nitrógeno, oxígeno y azufre. Por otra parte, los correspondientes compuestos de coordinación se han estudiado como catalizadores en sistemas heterogéneos y homogéneos. Otras aplicaciones de estos complejos incluyen la epoxidación estereoselectiva de alquenos,²⁸ en la extracción líquido-líquido,²⁹ la adición asimétrica de reactivos organometálicos aldehídos,³⁰ y reacciones hetero Diels-Alder asimétricas.³¹ Adicionalmente, diversas investigaciones han demostrado que los complejos metálicos de bases de Schiff muestran un amplio perfil de actividad biológica como herbicida, antimicrobiana (antibacteriana,³² antifúngico,³³ antiviral³⁴), además, se han utilizado como modelos biológicos para comprender la estructura de biomoléculas, por ejemplo en aminoácidos que son intermediarios reactivos importantes y vitales en muchas reacciones biológicas. Por ejemplo, en la *fructosa difosfato aldolasa*, enzima que interviene en la glucólisis de los mamíferos, los residuos catalíticos clave que participan en la reacción son la lisina y la tirosina. Asimismo, la base de Schiff se forma como un intermediario que implica la interacción entre el grupo carbonilo del sustrato y el grupo amino de la lisina de la enzima³⁵ y especialmente como potenciales antitumorales.

Un ejemplo representativo del interés en la búsqueda de compuestos con actividad terapéutica de compuestos tipo base Schiff que contienen iones metálicos de transición son los complejos de Co^{II}, Ni^{II}, y Cu^{II} con bases de Schiff derivadas de 4-aminoantipirina y 8-formil-7-hidroxi-4-metilcumarina/5-formil-6-hidroxycumarina **2.8-**

2.13 (Figura 5.6.1.).³⁶ Estos complejos poseen mayor potencia *in vitro* frente a bacterias como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* que el aminoglucósido gentamicina, así como mayor actividad antifúngica hacia *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* y *Cladosporium*, en comparación al fluconazol utilizado como referencia.

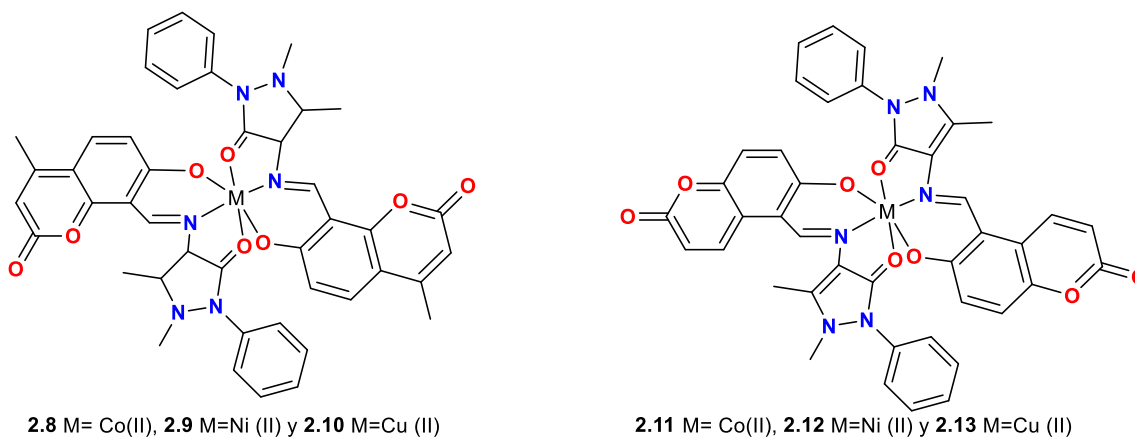


Figura 5.6.1. Complejos con metales de transición derivados de bases de Schiff

5.7. Compuestos de coordinación tipo base de Schiff que contienen estaño.

Los compuestos tipo base de Schiff que se encuentran coordinados a diversos fragmentos de organoestaño a través de sus átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre, han recibido atención debido a sus posibles aplicaciones en química medicinal y a su amplio perfil de posibilidades de aplicación como agentes tanto farmacodinámicos como quimioterapéuticos, destacando en ésta última categoría su actividad citotóxica.

Existe una gran cantidad de ejemplos de bases de Schiff con actividad terapéutica documentados en la literatura un ejemplo de lo anterior son los complejos de estaño (IV), (Figura 5.7.1.) derivados de benzoilhidrazona **2.14**, ácido 2-oxo-propiónico **2.15**, y dicloruro de dibencilestaño. Su actividad citotóxica se evaluó mediante el ensayo de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazoli-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) contra tres líneas celulares de cáncer humano (NCI-H460, HepG2, MCF-7) y línea celular humana (HL7702). El complejo **2.14** presentó una mayor potencia que el complejo **2.15**. La interacción con ADN de timo de ternera de ambos complejos se estudió a

través de fluorescencia evaluando el desplazamiento de bromuro de etidio, y se demostró que los complejos **2.14** y **2.15** se intercalan en la doble hélice del ADN.³⁷

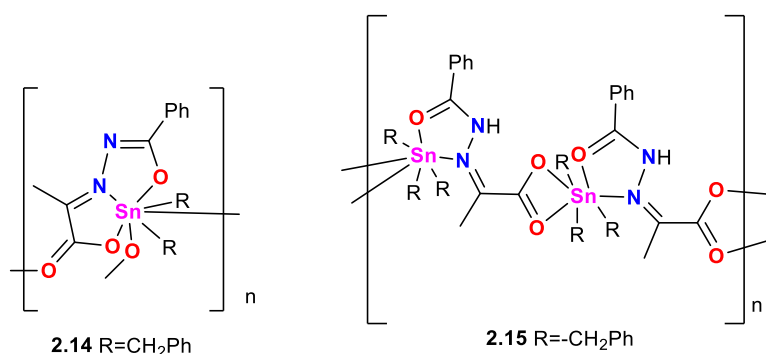


Figura 5.7.1. Complejos de organoestaño derivados de bases de Schiff

Los estudios descritos en la literatura han mostrado que los complejos de estaño (IV) presentan elevada potencia *in vitro*, su actividad *in vivo* es en general más baja, lo cual es atribuible a su baja solubilidad acuosa, es por eso que se ha considerado el estudio de diversos fragmentos orgánicos^{38,39} con el objetivo de incrementar tanto la solubilidad como la potencia.

5.8 Generalidades de hidroxinaftaldehído

La búsqueda de principios activos históricamente se ha realizado de forma mayoritaria explorando compuestos orgánicos obtenidos a partir tanto de productos naturales como obtenidos por síntesis.⁴⁰ Sin embargo, desde el descubrimiento de las propiedades antiproliferativas del *cisplatin*,¹⁸ se ha incrementado notablemente el interés por la actividad farmacológica de compuestos que contengan iones metálicos en su estructura, en especial, potenciales principios activos con actividad antineoplásica.⁸

Uno de los fragmentos orgánicos de interés en el campo de las ciencias farmacéuticas en el desarrollo de nuevos principios activos, es el sistema anular del naftaleno,⁴¹ ya que dicho sistema se encuentra presente en moléculas que poseen actividad terapéutica como el naproxeno. Con base en lo anterior, un compuesto orgánico que se ha coordinado a un ion metálico puede presentar mayor potencia, o bien un perfil de actividad biológica diferente al compuesto de partida.

5.9 Complejos de 2-hidroxi-1-naftaldehído con metales de transición

Los compuestos de coordinación que tienen en su estructura iones metálicos de la serie de transición como platino, paladio, vanadio, cobre, cobalto y níquel, se consideran prometedores agentes anti-carcinógenos,⁴² particularmente, los complejos derivados de bases de Schiff, los cuales inhiben el crecimiento de las células tumorales *in vitro* al afectar la función de las proteínas, de los ácidos nucleicos, catalizando la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), además son capaces de unirse y escindir el ADN lo que conduce a la detención del ciclo celular y a la apoptosis.²¹

Con base en lo anterior, Zeinab Abbasi consideró en su trabajo el estudio del fragmento de naftaleno en la síntesis de complejos mononucleares de Cu (II) (**2.16**), Ni (II) (**2.17**) y V (IV) (**2.18**) a partir de un ligante tipo base de Schiff bidentado derivado de 2-hidroxi-1-naftaldehído y 2-metoxielamina. La evaluación de su citotoxicidad contra la línea celular humana cancerosa MKN-45 (gástrico) demostró que de entre los metales estudiados el complejo de Níquel (II) presenta la mayor potencia. (Figura 5.9.1.).⁴²

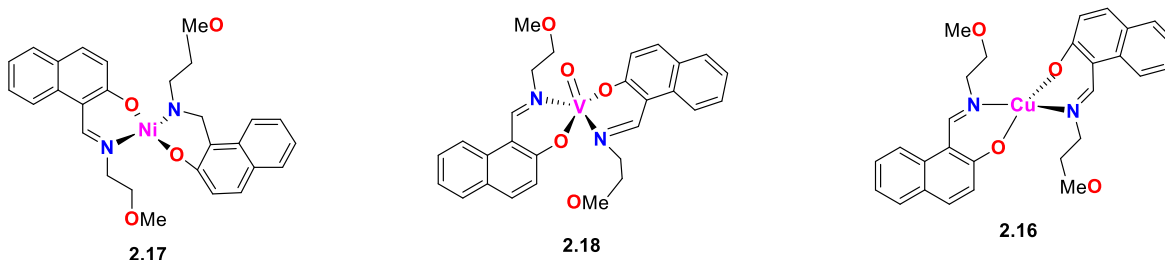


Figura 5.9.1 Complejos con metales de transición derivados de 2-hidroxi-1-naftaldehído

La evaluación de la actividad antibacteriana y antifúngica de ligante tipo base de Schiff a partir de 2-hidroxi-1-naftaldehído y N-(4-feniltiazol-2-ilo)hidrazinacarboxamida, ha sido documentada así como la síntesis de complejos con diferentes metales de transición tales como Cu (II) (**2.19**), Co (II) (**2.21**), Ni (II) (**2.20**), Zn (II) (**2.22**) y Cd (II) (**2.23**) (Figura 5.9.2.). La actividad antibacteriana *in vitro* de los compuestos de prueba se evaluó contra las cepas de bacterias grampositivas, *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*. Las actividades antifúngicas *in vitro* se llevaron a cabo contra dos cepas de hongos, *Aspergillus*

niger y *Aspergillus flavus*.⁴³ En cuanto a la actividad antimicrobiana todos los complejos mostraron mayor actividad que sus ligantes. Asimismo, los complejos mostraron una buena eficiencia hacia la escisión del ADN. Además de que la actividad citotóxica de los complejos de Cd (II), Zn (II) y Co (II) indicó que son mejores anticancerígenos.

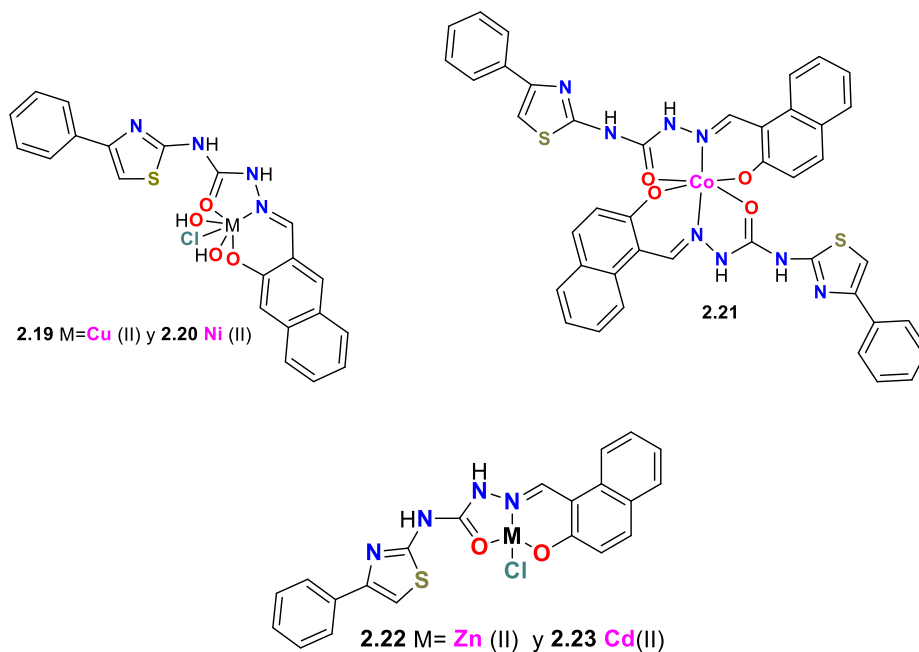


Figura 5.9.2. Complejos con metales de transición derivados de 2-hidroxi-1-naftaldehído

5.10. Complejos de organoestaño tipo base Schiff obtenidos a partir de 2-hidroxi-1-naftaldehído.

Los complejos de organoestaño obtenidos a partir de 2-hidroxi-1-naftaldehído con potencial terapéutico se han documentado ampliamente en la literatura.⁴⁴ Por ejemplo, la síntesis de los compuestos de organoestaño y tiocarbhidrazona **2.24-2.26** (Figura 5.10.1.) que inhiben significativamente el crecimiento microbiano de bacterias tanto Gram positivas (*B. subtilis* y *S. aureus*) como Gram negativas (*E.coli* y *P.aeruginosa*).²⁷

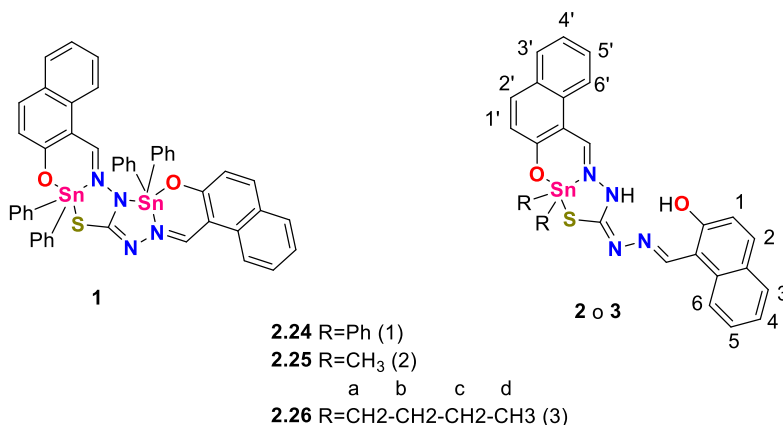


Figura 5.10.1 Complejos de organoestaño derivados de 2-hidroxi-1-naftaldehído

La síntesis de los complejos de organoestaño (IV) derivados de 4-(4-bromofenil)thiazol-2-amino y salicilaldehídos sustituidos **2.27-2.30** (Figura 5.10.2.) son ejemplo de su potencial citotóxico hacia las líneas celulares cancerosas humanas, A549 (pulmón), PC-3(próstata), MDA-MB-231 (mama), MIA PaCa-2 (páncreas), en comparación con la doxorubicina, utilizada como estándar.⁵

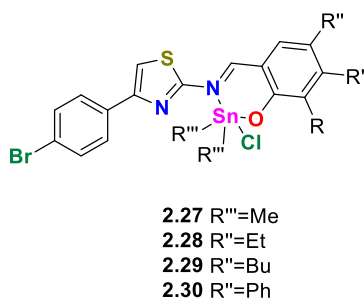


Figura 5.10.2. Complejos de organoestaño a partir de 4-(4-bromofenil)thiazol-2-amino y salicilaldehídos sustituidos

Los organoestannanos monoméricos y poliméricos obtenidos por reacción de 2-hidroxi-1-naftaldehído y 5-cloro-2-hidroxibenzoilhidrazona **2.31-2.34** (Figura 5.10.3.) presentan actividad antitumoral *in vitro* hacia células humanas de cáncer de colon humano (HCT-8), células de cáncer de pulmón (A549) y células leucémicas humanas (HL-60), dependiente del sustituyente unido al centro metálico. El complejo polimérico tri-n-butilestaño **2.34** es el más activo de la serie y el complejo **2.33** mostró alta selectividad hacia las células humanas tumorales HCT-8 y HL-60.⁴⁵

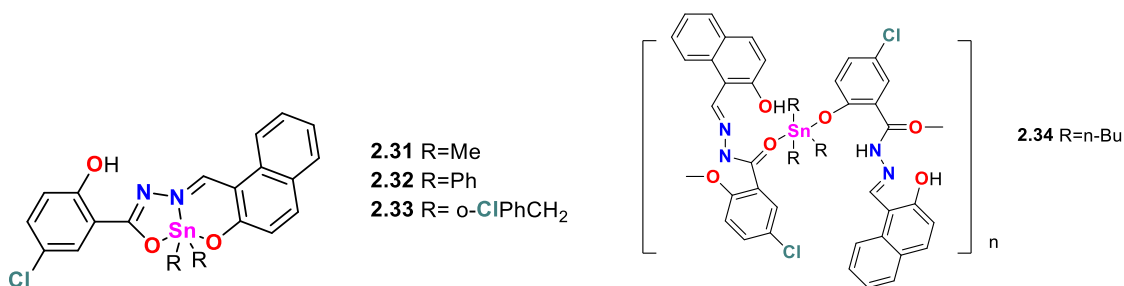


Figura 5.10.3. Complejos de organoestaño derivados de 2-hidroxi-1-naftaldehído y 5-cloro-2-hidroxibenzoilhidrazona

Se ha informado en la literatura las propiedades de unión al ADN de los complejos de organoestaño (IV) a partir de bases de Schiff derivados de glutamina y 2-hidroxi-1-naftaldehído **2.35-2.39** (Figura 5.10.4.) utilizando ADN de timo de ternera (CT-ADN). Con base al estudio de ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) *in silico* se seleccionaron los compuestos **2.35**, **2.37** y **2.38**, los cuales presentaron actividad citotóxica hacia las líneas celulares de cáncer humano PC-3 (próstata) y Mg-63 (osteosarcoma).⁴⁶

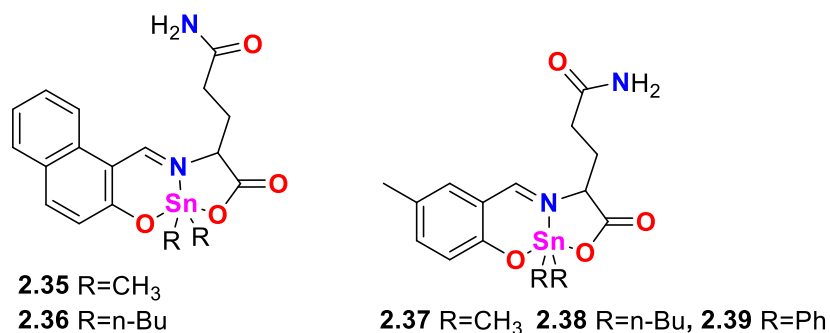


Figura 5.10.4. Compuestos de organoestaño (IV) a partir de bases de Schiff derivados de glutamina, 2-hidroxi-1-naftaldehído y el correspondiente óxido de estaño

6. JUSTIFICACIÓN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. Desde el descubrimiento del *cisplatino* y sus análogos, para el tratamiento de este padecimiento, los metalofármacos han surgido como potenciales agentes quimioterapéuticos. Sin embargo, estos fármacos poseen eficacia limitada, ya que las células tumorales desarrollan resistencia durante el tratamiento, además, la falta de selectividad resulta en toxicidad significativa a nivel renal y del sistema nervioso central.

Los estudios han demostrado que los compuestos organoestánicos por su excepcional estructura y propiedades químicas tienen una amplia gama de aplicaciones, en el campo de la medicina y son de interés por su actividad citotóxica ya que su potencia está modulada por la estructura del ligante, el cual influye en el transporte e interacción con el blanco terapéutico. Estos compuestos ofrecen algunas ventajas interesantes, ya que su hipervalencia puede proporcionar potenciales sitios de interacción, y un balance adecuado lipofílico-hidrofílico que facilita su transporte y absorción. Los complejos dinucleares de organoestaño a partir de 2-hidroxi-1-naftaldehído han sido poco explorados, razón por la cuál es de interés explorar su potencial actividad citotóxica.

7. HIPÓTESIS

Es de esperar que el complejo mononuclear de diclorofenilestano (IV) obtenido por reacción de condensación entre el 2-hidroxi-1-naftaldehído y 2-aminometilpiridina al hacerlo reaccionar con ácidos di y tricarbónicos, tales como tereftálico, 2,3-pirazindicarboxílico, así como el benceno-1,3,5-tricarboxílico, originen la formación de especies di y trinucleares de estano(IV) que podrían presentar actividad citotóxica frente a distintas líneas celulares de cáncer, y la respuesta biológica podría estar modulada por el tipo de ácido carboxílico unido al átomo de estano.

8. OBJETIVO GENERAL

Realizar la síntesis del ligante tridentado tipo base de Schiff obtenido a partir de 2-hidroxi-1-naftaldehído y 2-aminometilpiridina, para obtener su correspondiente complejo mononuclear de fenilestano. Sintetizar sus compuestos dinucleares utilizando los ácidos di- y tricarbónicos tereftálico, 2,3-pirazindicarboxílico, así como el benceno-1,3,5-tricarboxílico, respectivamente, para evaluar el efecto de dichos fragmentos que actúan como puente entre los átomos de estano en los complejos tanto en la reactividad como en su potencial actividad citotóxica hacia líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), U-251 (glía de sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), SKLU-1 (pulmón) y COS-7 (riñón de mono no cancerosa).

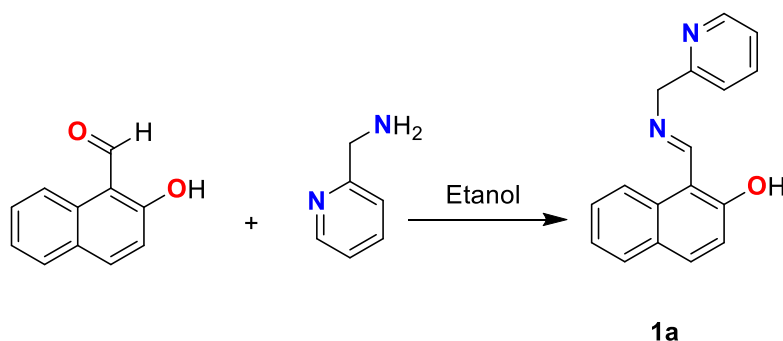
8.1 Objetivos particulares

1. Sintetizar el ligante tipo base de Schiff a partir de 2-hidroxi-1-naftaldehído y 2-aminometilpiridina.
2. Realizar la síntesis del complejo mononuclear de fenilestaño a partir del ligante tridentado tipo base de Schiff y dicloruro de difenilestaño.
3. Sintetizar los complejos di- y trinucleares de organoestaño (IV) utilizando los ácidos di- y tricarbónicos tereftálico, 2,3-pirazindicarbónico y benceno-1,3,5-tricarbónico, respectivamente.
4. Caracterizar los compuestos propuestos a través de técnicas espectroscópicas como UV-Vis, infrarroja, resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn , así como por espectrometría de masas, en caso de obtener cristales adecuados, realizar el correspondiente estudio de difracción de rayos-X de monocristal.
5. Evaluar la actividad citotóxica en las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), U-251 (glía de sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), SKLU-1 (pulmón) y COS-7 (riñón de mono no cancerosa), para estudiar su potencial uso como agentes quimioterapéuticos.
6. Determinar la estabilidad de los complejos obtenidos en disolución acuosa en condiciones similares a las fisiológicas

9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

9.1 Síntesis de ligante tipo base de Schiff

Para la síntesis del ligante **1a** tipo base de Schiff se siguió el método descrito en la literatura con algunas variaciones⁴⁷ haciendo reaccionar 2-hidroxi-1-naftaldehído y 2-aminometilpiridina en cantidades equimolares (1:1), la mezcla de reacción mantuvo en reflujo y agitación durante 2 horas.⁴⁷ Posteriormente, se eliminó el disolvente, obteniéndose el compuesto **1a** como un sólido amorfo amarillo (Esquema 9.1) y un rendimiento del 94% mayor al reportado en la literatura. Las propiedades físicas y los desplazamientos químicos de ¹H corresponden con lo descrito, sin embargo, la caracterización por UV-vis, IR, EM y RMN de ¹³C no se ha informado por lo que se comentarán a continuación.



Esquema 9.1.1. Síntesis del ligante tridentado tipo base de Schiff derivado de 2-hidroxi-1-naftaldehído y 2-aminometilpiridina.

9.1.1. Caracterización por espectroscopia electrónica del compuesto **1a**

El espectro de UV-vis se determinó utilizando sulfóxido de dimetilo (DMSO) (Figura 9.1.1.1.). La absorción en 264 nm (57640) corresponde a las transiciones π - π^* (aromático) debida tanto al residuo de naftaleno como al anillo piridínico presentes en la molécula. Las bandas en 308 (35812) y 402 (29093) nm se asociaron las transiciones π - π^* y n - π^* debidas a la imina (C=N).

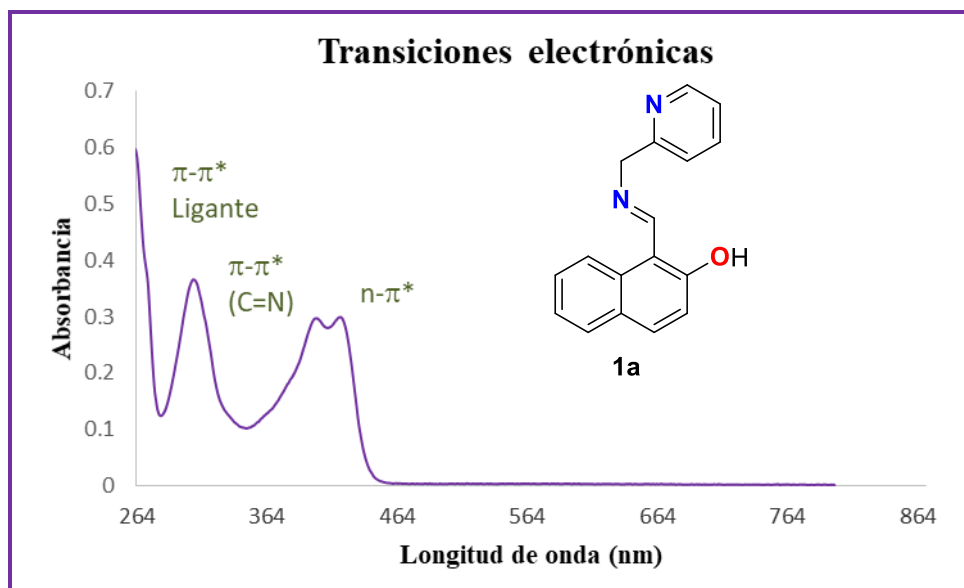


Figura 9.1.1.1. Espectro de UV-Vis del ligante **1a**

9.1.2. Caracterización por espectroscopia Infrarroja

La caracterización por espectroscopia de Infrarrojo se describió únicamente para la vibración del grupo funcional imina (C=N), en el espectro de infrarrojo (Figura 9.1.2.1.) obtenido mediante la técnica de ATR (Reflexión total atenuada) se observaron las vibraciones características de sistemas aromáticos $\nu(\text{C-H})$, los cuales contienen átomo de carbono con hibridación sp^2 , en el intervalo comprendido entre $3053\text{-}2960\text{ cm}^{-1}$, lo que sugiere la presencia tanto de del sistema naftólico, como del anillo piridínico, la vibración armónica $\nu(\text{C=N})$ de la imina se observa en 1620 cm^{-1} , cabe mencionar que la vibración del grupo hidroxilo (OH) no se observa debido a que se ha documentado que la presencia de un grupo hidroxilo en posición *orto-* al grupo imino puede dar lugar a la formación de un puente de hidrógeno intramolecular,⁴⁸ que puede estar estabilizado por resonancia, adicionalmente, la vibración armónica $\nu(\text{C-O})$ se observó en 1207 cm^{-1} Tabla 9.1.2.1.

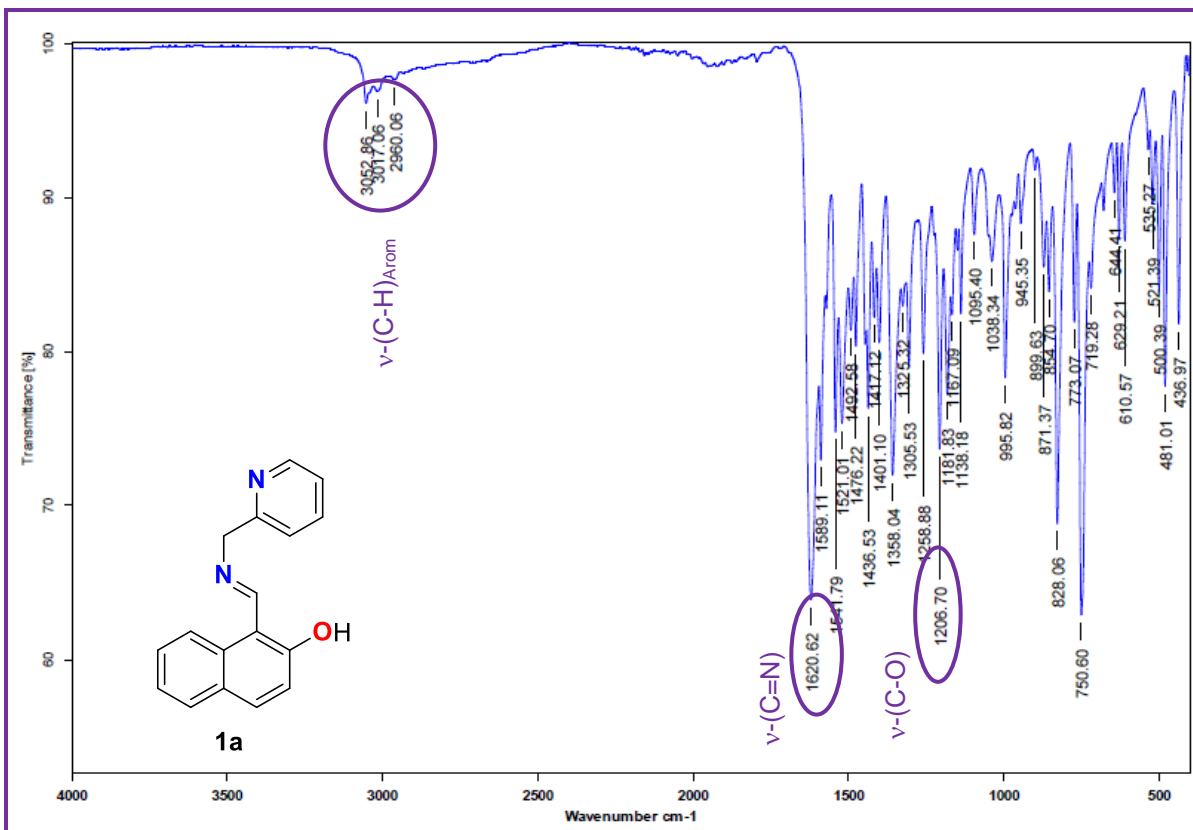


Figura 9.1.2.1. Espectro de IR para el ligante tridentado tipo base de Schiff **1a**

En la tabla 9.1.2.1. se presentan las absorciones representativas en el infrarrojo del compuesto **1a**.

Tabla 9.1.2.1. Absorciones representativas (cm⁻¹) en el IR para el compuesto **1a**

Compuesto	$\nu(\text{C-H})_{\text{Arom}}$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-O})$
1a	3053, 3011, 2960	1620	1207

9.1.3. Caracterización por RMN de ¹³C (75.49 MHz, CDCl₃)

En el espectro de RMN de ¹³C (Figura 9.1.3.1.) en la región alifática se observó la señal correspondiente al carbono del grupo metileno (C-14) que actúa como puente entre el átomo de nitrógeno imínico y el anillo piridínico en 59.7 ppm. En la región aromática del espectro se observan las señales esperadas de los carbonos aromáticos pertenecientes tanto al sistema naftólico como del anillo piridínico en el

intervalo comprendido entre 107.5-173.8 ppm. Finalmente, el carbono imínico (C-12) se observó en 159.7 ppm. Para la correcta asignación del espectro se recurrió a técnicas monodimensionales y bidimensionales DEPT-135, HSQC y HMBC.

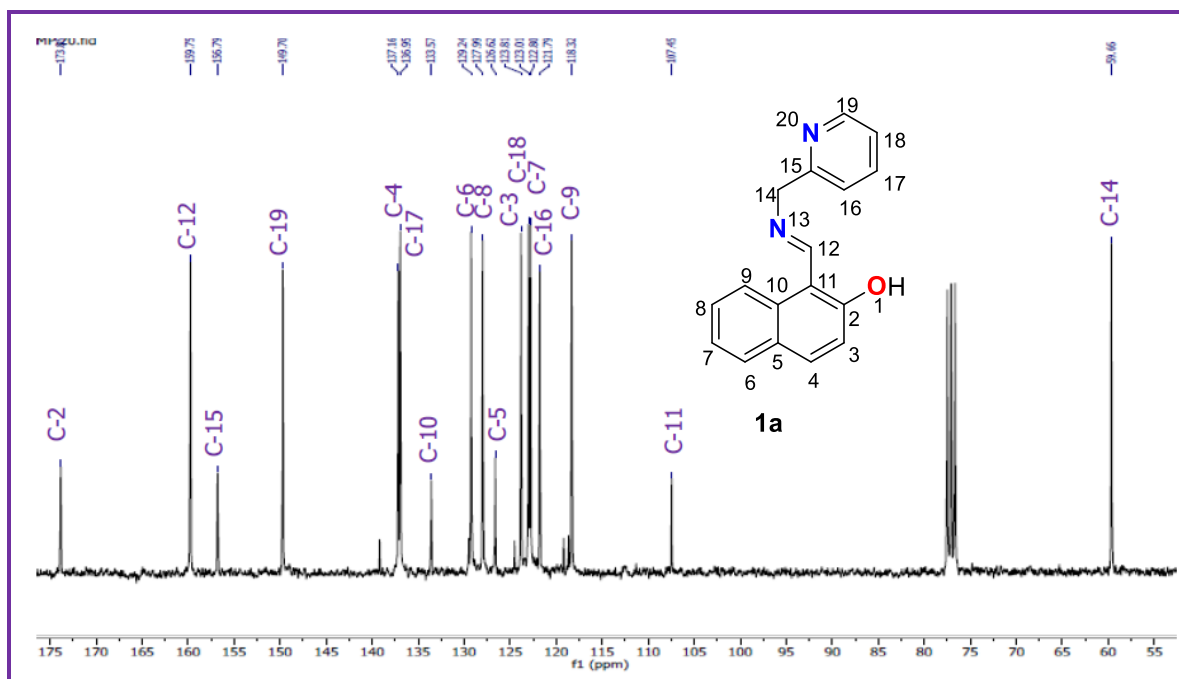


Figura 9.1.3.1. Espectro de RMN de ¹³C para el ligante **1a**

9.1.4. Caracterización por espectrometría de masas

A continuación se presenta el espectro de masas del ligante **1a** (Figura 9.1.4.1.), utilizando la técnica de análisis directo en tiempo real (DART⁺) en el cual se puede apreciar el correspondiente ion molecular.

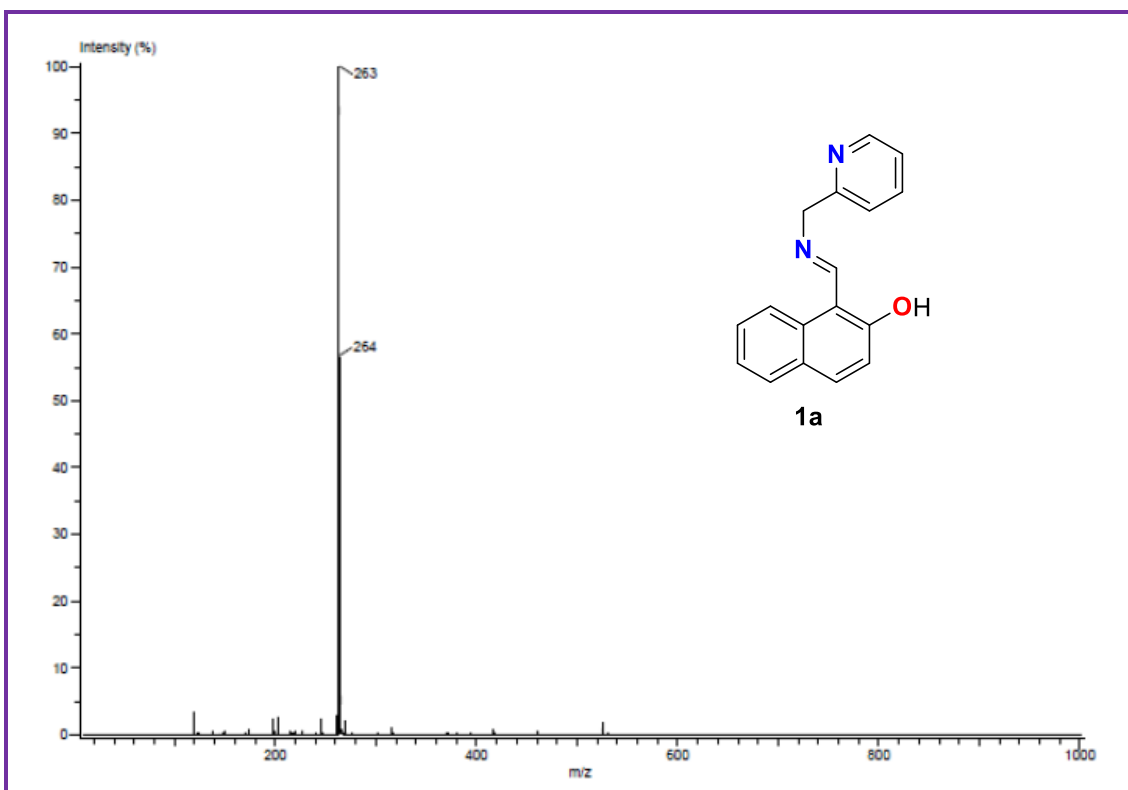
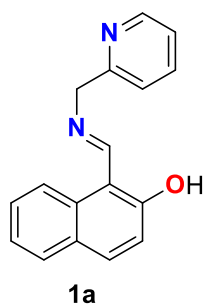


Figura 9.1.4.1. Espectro de masas para el ligante **1a** obtenido mediante la técnica DART⁺ (Análisis Directo en tiempo real).

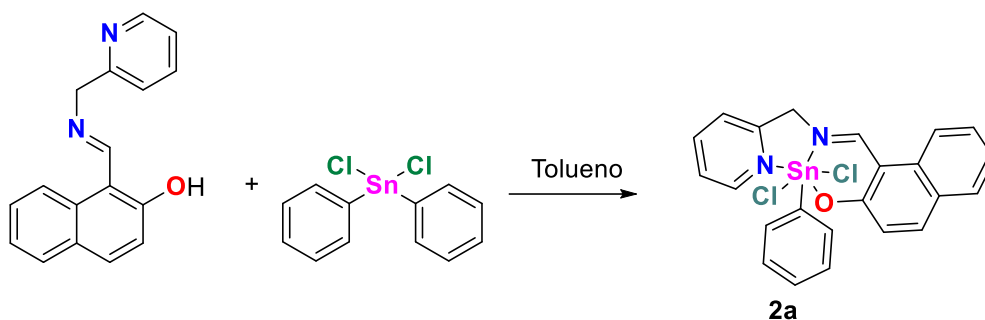
Tabla 9.1.4.1. Espectro de masas del compuesto **1a** utilizando la técnica DART⁺

Compuesto	M ⁺ +1
1a	263



9.2 Síntesis del complejo de fenilestaño (IV) derivado del ligante 1a y el dicloruro de difenilestaño

El complejo **2a** se encuentra descrito en la literatura por Sedaghat⁴⁷ para su síntesis se siguió la metodología descrita, haciendo reaccionar el ligante **1a** y dicloruro de difenilestaño (IV) con estequiometría 1:1, utilizando tolueno como disolvente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación constante durante 15 horas (Esquema 9.2.1.). Las propiedades físicas y químicas del compuesto aislado están de acuerdo con lo descrito, sin embargo, la caracterización del compuesto no se describió completamente por lo que se incluirá en las siguientes secciones.



Esquema 9.2.1. Síntesis del complejo de fenilestaño **2a** tipo base de Schiff

9.2.1. Caracterización por espectroscopia electrónica del compuesto **2a**

El espectro de UV-Vis de **2a** se determinó utilizando sulfóxido de dimetilo (DMSO) y presenta tres bandas de absorción. La primera corresponde a la transición $\pi-\pi^*$ (aromático) la cual se observó a una $\lambda_{\text{máx}}$ de absorción de 261nm (23385). También se observó la transición electrónica $\pi-\pi^*$ (C=N) en 316 nm (14363). Además, en 357 nm (10109), se observó la transición electrónica $n-\pi^*$ (C=N) de los electrones del nitrógeno imínico que forman un enlace de coordinación transanular entre el residuo de 2-hidroxi-1-naftaldehído y el sistema piridínico. En el espectro de UV-Vis (Figura 9.2.1.1.) se observan las transiciones electrónicas antes mencionadas para el complejo de fenilestaño **2a**.

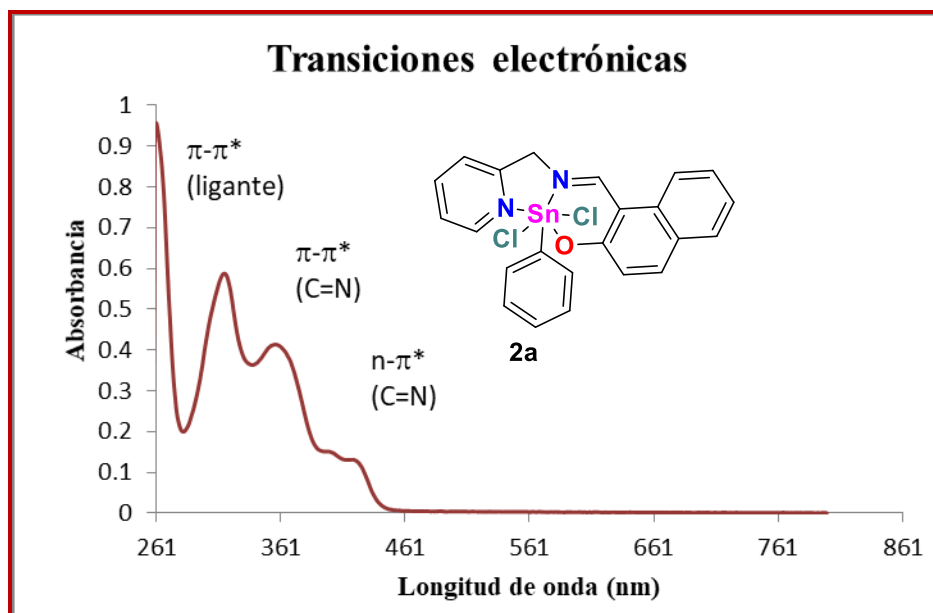


Figura 9.2.1.1. Espectro electrónico del complejo de fenilestano (IV) **2a**

9.2.2. Caracterización por RMN de ^{13}C (79.89 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 9.2.2.1.) para el compuesto **2a** se observó una señal en la región alifática que corresponde a 54.78 ppm la cual pertenece al carbono del grupo metileno (C-14) de la molécula. En la región aromática se presentan las señales esperadas en el intervalo 109.1-152.3 ppm que corresponden a los carbonos aromáticos pertenecientes tanto al anillo naftólico como del piridínico y del grupo fenilo del compuesto (Tabla 9.2.2.1.) Asimismo, dentro de esta región se observó la señal esperada a 165.86 ppm para el carbono imínico (C-12).

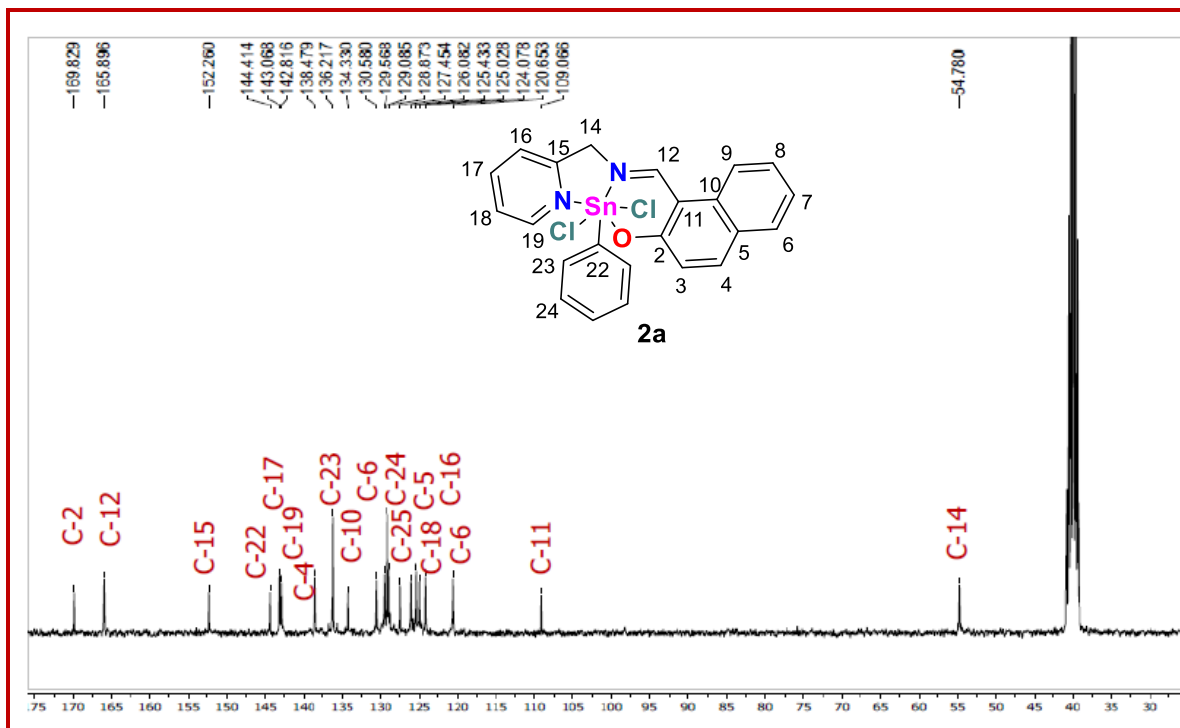


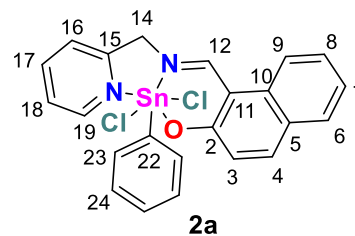
Figura 9.2.2.1 Espectro de RMN de ^{13}C para el complejo de fenilestaño (**2a**)

Para el complejo **2a**, se lograron observar las correspondientes señales satélites debidas al acoplamiento $^nJ(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ entre uno y cuatro enlaces de distancia.

Los valores observados para $^1J(^{119-117}\text{Sn}-^{13}\text{C})$, fueron de 1063.50 y 1053 Hz, mientras que las constantes de acoplamiento $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$, $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ y $^4J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ presentaron valores de 81.7 Hz, 38.4 Hz y 16.0 Hz respectivamente.

Tabla 9.2.2.1. Desplazamientos químicos (δ) de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{13}C del compuesto **2a**

Compuesto 2a	δ
C-2	169.8
C-3	125.0
C-4	138.5
C-5	127.5
C-6	120.6
C-7	124.1
C-8	128.9
C-9	129.4
C-10	134.3
C-11	109.1
C-12	165.9
C-14	54.78
C-15	152.3
C-16	125.4
C-17	143.1
C-18	126.1
C-19	142.8
C-22	144.4
C-23	136.2
C-24	129.1
C-25	128.1



9.2.3. Caracterización por RMN de ^{119}Sn (119.89 MHz, DMSO-d_6).

Para **2a** se observó el desplazamiento químico en -486 ppm este valor corresponde a una especie hexacoordinada en disolución, tal como se encuentra descrito⁴⁹ y coincide con lo informado.⁴⁷

9.2.4. Caracterización por espectrometría de masas

La caracterización por espectrometría de masas se llevó a cabo utilizando la técnica de análisis directo en tiempo real (DART⁺). En el espectro de masas (Figura 9.2.4.1.) se presenta del compuesto **2a**, en el cual se puede apreciar el ion m/z 493 que corresponde al ion $[\text{M}^+ - \text{Cl}]$.

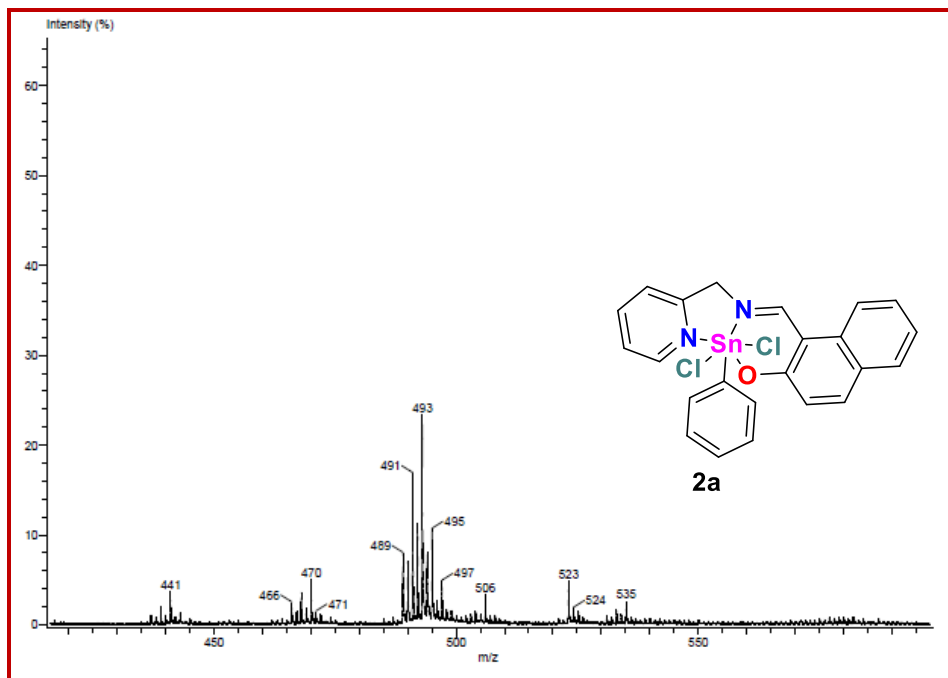


Figura 9.2.4.1. Espectro de masas para el compuesto **2a** obtenido mediante la técnica DART⁺ (Análisis Directo en tiempo real).

9.2.5. Difracción de rayos-X de monocristal

Para el complejo **2a** con el fragmento fenilo unido al átomo de estaño y dos átomos de cloro se obtuvieron cristales adecuados a partir de sulfóxido de dimetilo (DMSO) para realizar correspondiente estudio de difracción de rayos-X de monocristal.

El complejo **2a**, cristalizó en el sistema cristalino monoclinico y en el grupo espacial Cc, presentando dos moléculas cristalográficamente independientes en la unidad asimétrica (Figura 9.2.5.1.). El complejo **2a** presentan una geometría octaédrica distorsionada, donde el ligante tridentado tipo base de Schiff ejerce un efecto quelato hacia el átomo de estaño, a través de los pares electrónicos del oxígeno unido al sistema anular de naftaleno, así como de los átomos de nitrógeno imínico como del anillo de piridina. El fenilo y los nitrógenos imínico y piridínico, ocupan las posiciones ecuatoriales mientras que, ambos átomos de cloro las axiales.

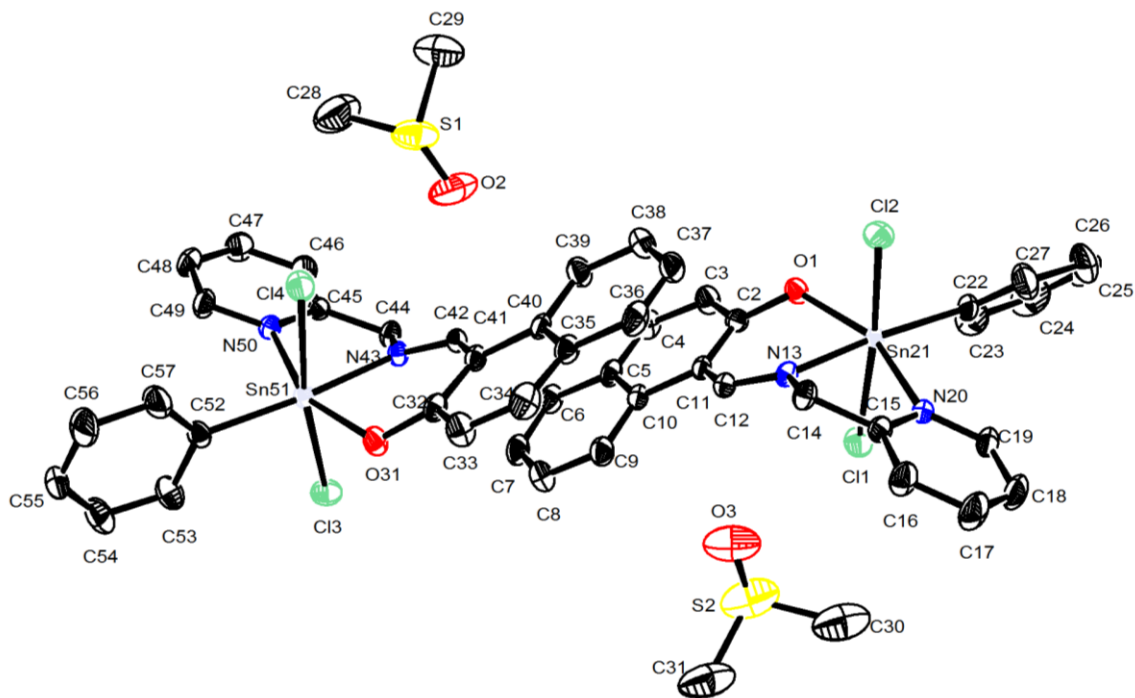


Figura 9.2.5.1. Estructura molecular del complejo 2a.

Tabla 9.2.5.1. Datos cristalográficos y de refinamiento del complejo 2a.

Parámetro	2a
Fórmula empírica	C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O ₂ SSnCl ₂
PM (g/mol)	606.11
Temperatura (K)	294(2)
Tamaño (mm ³)	0.280 x 0.250 x 0.190
Color	X
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	Cc
a(Å)	19.0469 (9)
b(Å)	14.3747(8)
c(Å)	19.4965(1)
α(°)	90
β(°)	108.805(2)
γ(°)	90
V(Å ³)	5053.1(5)
Z	8
Densidad (Mg/m ³)	1.593
Datos de colección	26360
No. Reflex. Colectadas	80318
No. Reflex. Independientes (R _{int})	11640 [R(int) = 0.0343]
Datos	11640
No. parámetros	224
GOOF	1.129
Índices finales R [>2σ(I)] (R ₁ /wR ₂)	0.0286 (0.0592)
Índices finales (todos los datos) R ₁ /wR ₂	0.0366 (0.0637)

Para las estructuras moleculares **2a** se observó que el ángulo conformado por N(13)-Sn(21)-C(22) y N(43)-Sn(51)-C(52) mostraron un valor de 171.4°(2) y 161.09°(2), respectivamente, a continuación, los ángulos definidos por O(1)-Sn(21)-Cl(1), O(1)-Sn(21)-N(20), N(20)-Sn(21)-Cl(2) y Cl(1)-Sn(21)-Cl(2) presentaron valores de 89.35°(1), 90.14°(1), 90.14°(2) y 90.14°(2), en tanto para la estructura molecular **2a'** los ángulos conformados por O(1)-Sn(21)-Cl(1), O(1)-Sn(21)-N(20), N(20)-Sn(21)-Cl(2) y Cl(1)-Sn(21)-Cl(2) mostraron valores de 89.35°(1), 90.14°(1), 90.14°(2) y 90.14°(2), respectivamente.

Las distancias correspondientes a los carbonos de los sustituyentes para **2a** fueron en Sn(21)-O(25) de 2.048(4) Å y en **2a'** Sn(51)-O(31) de 2.041(4) Å, respectivamente. Por otra parte, las distancias de enlace en Sn(21)-N(13) y Sn(51)-N(43) para la estructura **2a** y **2a'** presentaron valores de 2.155(4) Å y 2.161(4) Å, adicionalmente, en el caso del enlace Sn(11)-N(20) y Sn(51)-N(50) fueron de 2.274(4) Å y 2.273(4) Å, para **2a** y **2a'**, con base en estos datos las estructuras moleculares en cuestión presentaron valores de distancia Sn-N mayor a la suma de sus radios covalentes (2.10 Å) pero menor que la suma de radios de Van Der Waals (3.75 Å) confirmando la presencia de dos enlaces de coordinación Sn-N en el complejo propuesto. Por otra parte, las distancias de enlace Sn(21)-O(1) y Sn(51)-O(31) los valores observados en **2a** y **2a'** fueron 2.048(4) Å y 2.041(4) Å. Finalmente, las distancias Sn(21)-Cl(1) y Sn(21)-Cl(2) en la estructura molecular **2a**, así como Sn(51)-Cl(3) y Sn(51)-Cl(4) presentes en **2a'** mostraron valores de 2.457(2) Å, 2.473(2) Å, 2.492(2) Å y 2.456(2) Å, respectivamente (Tablas 9.2.5.2 y 9.2.5.3).

Tabla 9.2.5.2. Distancias de enlace (Å) seleccionadas para la estructura molecular **2a** y **2a'**.

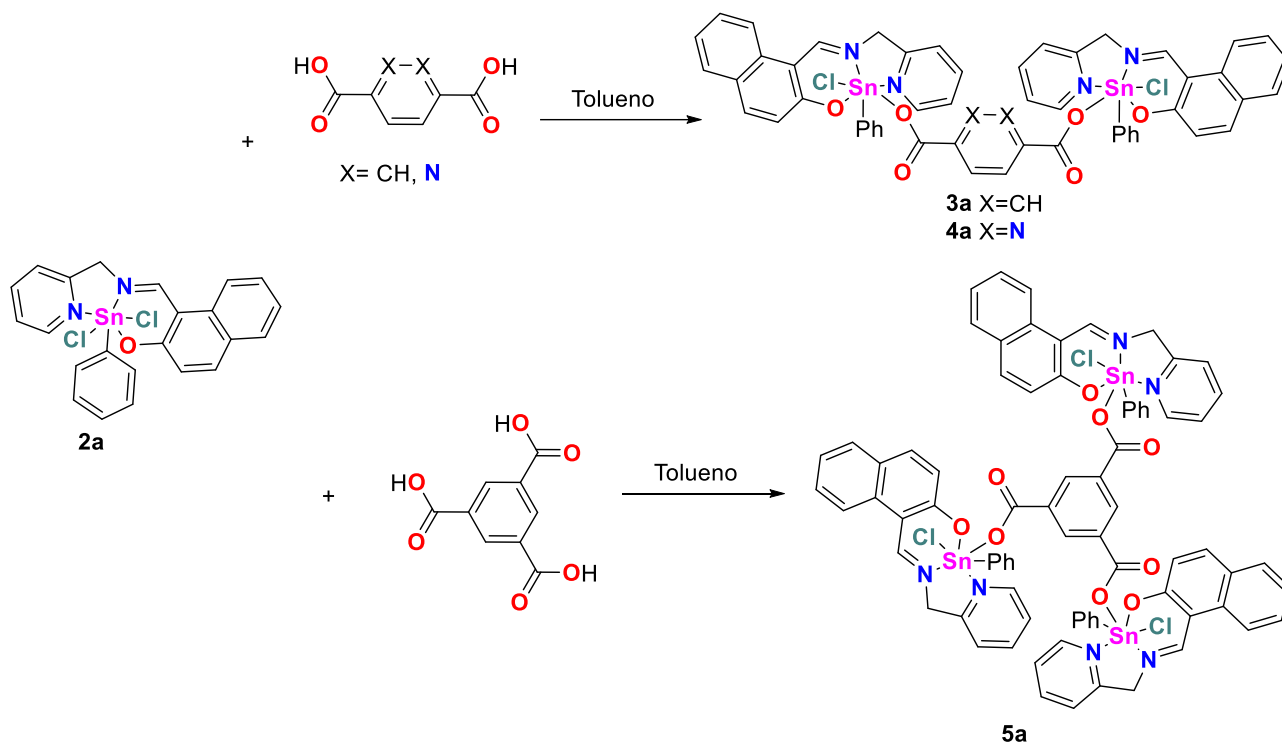
Distancia	2a	Distancia	2a'
O(1)-Sn(21)	2.048(4)	O(31)-Sn(51)	2.041(4)
Sn(21)-Cl(1)	2.457(2)	Sn(51)-Cl(3)	2.492(2)
Sn(21)-Cl(2)	2.473(2)	Sn(51)-Cl(4)	2.456(2)
Sn(21)-C(22)	2.137(5)	Sn(51)-C(52)	2.143(5)
Sn(21)-N(13)	2.155(4)	Sn(51)-N(43)	2.161(4)
Sn(21)-N(20)	2.274(4)	Sn(51)-N(50)	2.273(4)

Tabla 9.2.5.3. Ángulos de enlace (Å) seleccionados para las estructuras moleculares **2a** y **2a'**.

Ángulo	2a	Ángulo	2a'
O(1)-Sn(21)-N(20)	156.5(2)	O(31)-Sn(51)-N(50)	156.5(2)
N(13)-Sn(21)-O(1)	83.6(2)	N(43)-Sn(51)-O(31)	84.0(2)
N(13)-Sn(21)-C(22)	171.4(2)	N(43)-Sn(51)-C(52)	161.1(2)
N(20)-Sn(21)-C(22)	98.5(2)	N(50)-Sn(51)-C(52)	96.8(2)
N(13)-Sn(21)-Cl(1)	85.9(1)	N(43)-Sn(51)-Cl(3)	82.3(1)
N(13)-Sn(21)-Cl(2)	84.3(1)	N(43)-Sn(51)-Cl(4)	87.4(1)
O(1)-Sn(21)-Cl(1)	89.3(1)	O(31)-Sn(51)-Cl(3)	90.8(1)
O(1)-Sn(21)-Cl(2)	91.3(1)	O(31)-Sn(51)-Cl(4)	88.9(1)
C(22)-Sn(21)-Cl(1)	94.2(2)	C(52)-Sn(51)-Cl(3)	94.3 (2)
C(22)-Sn(21)-Cl(2)	93.6(2)	C(52)-Sn(51)-Cl(4)	95.6(2)
N(20)-Sn(21)-N(13)	73.2(2)	N(50)-Sn(51)-N(43)	72.8(2)
O(1)-Sn(21)-N(13)	83.6(2)	O(31)-Sn(51)-N(43)	84.0(2)
Cl(1)-Sn(21)-Cl(2)	90.1(2)	Cl(4)-Sn(51)-Cl(3)	169.7(7)
O(1)-Sn(21)-C(22)	104.9(2)	O(31)-Sn(51)-C(52)	106.6(2)
N(20)-Sn(21)-Cl(2)	90.14(1)	N(50)-Sn(51)-Cl(4)	86.5(1)
N(20)-Sn(21)-Cl(1)	85.9(1)	N(50)-Sn(51)-Cl(3)	89.7(1)
C(22)-Sn(21)-O(1)	104.8(2)	C(52)-Sn(51)-O(31)	106.6(2)

9.3. Síntesis de los complejos dinucleares de organoestaño (IV) derivados de dicloruro de difenilestaño y los ácidos dicarboxílicos tereftálico y 2,3-pirazindicarboxílico.

Para la síntesis de los complejos dinucleares de diorganoestaño **3a**, **4a** y el trinuclear **5a**, el ligante **1a** se hizo reaccionar con dicloruro de difenilestaño (IV) y el correspondiente ácido dicarboxílico utilizando tolueno como disolvente, estequiometría 2:1 o 3:1. obteniendo los complejos **3a-5a** como sólidos amarillos amorfos. (Esquema 9.3.1.). Las propiedades físicas se resumen en la Tabla 9.3.1.



Esquema 9.3.1. Síntesis de los complejos dinucleares **3a**, **4a** y trinuclear **5a**

Tabla 9.3.1. Propiedades físicas de los complejos **3a-5a**

Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f. (°C)
3a	84	Amarillo	200-202
4a	87	Amarillo	175-177
5a	86	Amarillo	188-190

9.3.1. Caracterización por espectroscopia electrónica

Para los complejos dinucleares de organoestaño **3a** y **4a**, así como del trinuclear **5a** el espectro de UV-Vis, se determinó en sulfóxido de dimetilo (DMSO) para estudiar las transiciones electrónicas correspondientes.

En el espectro electrónico de los complejos **3a-5a** la absorción en 261 nm (29538-35699) corresponde a la transición $\pi-\pi^*$ (aromático), las absorciones en 317 nm (15358-23915) y 355-356 nm (11652-18727) se asignaron a la transición electrónica $\pi-\pi^*$ (C=N) y $n-\pi^*$ (C=N) de los electrones del nitrógeno imínico. En el

espectro de UV-Vis del complejo **3a** (Figura 9.3.1.1.) y **5a** (Figura 9.3.1.2.) se observa las transiciones electrónicas antes mencionadas. La comparación del espectro de UV-vis del ligante con los complejos dinucleares y trinuclear, indica un desplazamiento hipsocrómico de la longitud de onda de 3 nm tanto para la transición electrónica $\pi-\pi^*$ (aromático) y $n-\pi^*$ (C=N) de 47 nm, un desplazamiento batocrómico para la transición electrónica $\pi-\pi^*$ (C=N) de 9 nm indicativo de la coordinación del metal al ligante.

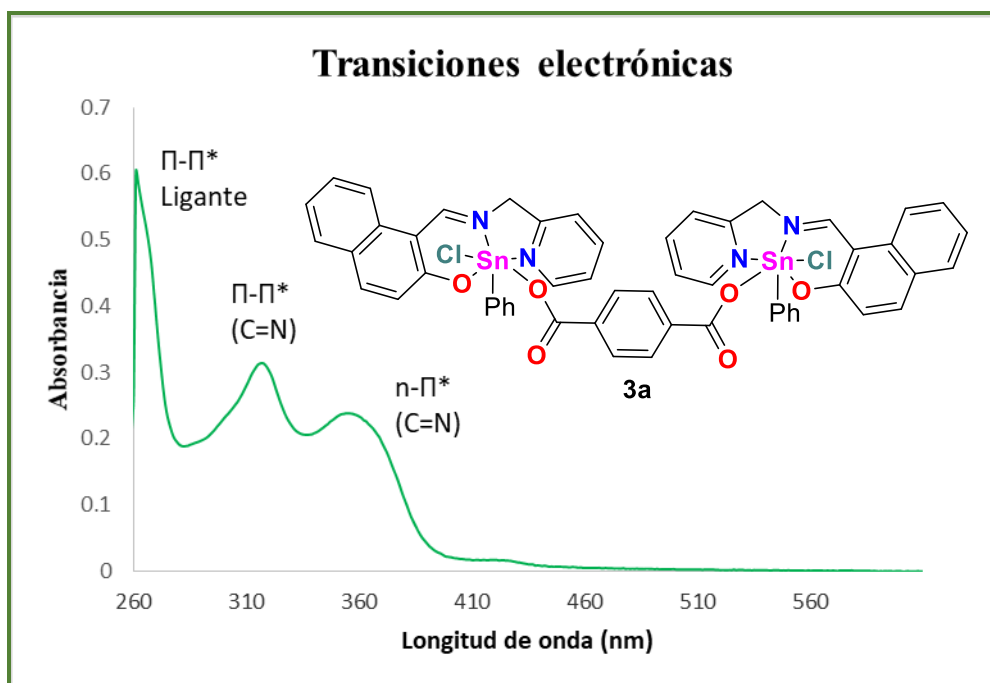


Figura 9.3.1.1. Espectro electrónico del complejo dinuclear de estaño (IV) **3a**

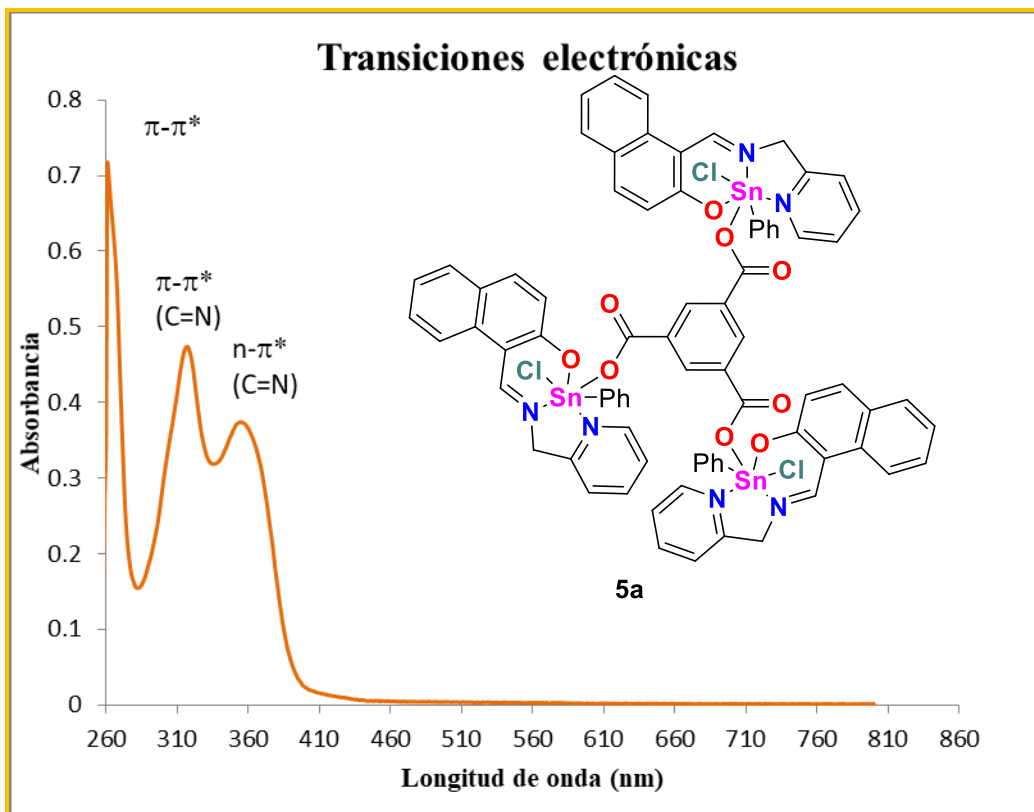
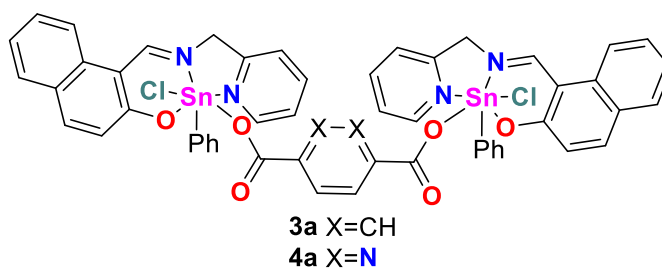
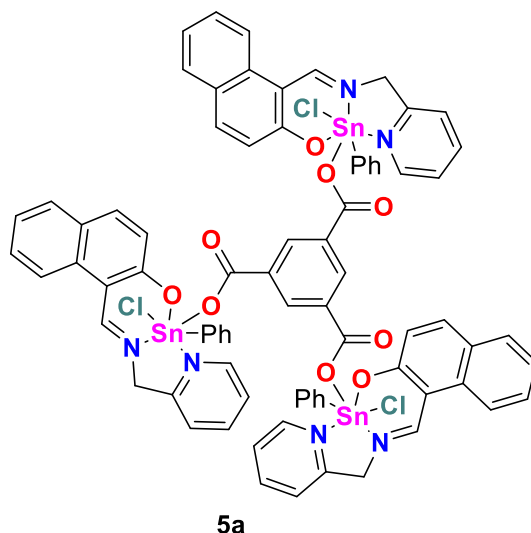


Figura 9.3.1.2. Espectro electrónico del complejo trinuclear de estaño (IV) **5a**

Tabla 9.3.1.1. Transiciones electrónicas [$\lambda_{\text{máx.}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)] de los compuestos **3a-5a**

Compuesto	$\pi\text{-}\pi^*$ (aromático)	$\pi\text{-}\pi^*$ (C=N)	$\text{n-}\pi^*$ (C=N)
3a	261 (29538)	317 (15358)	355 (11652)
4a	261 (35699)	317 (23915)	356 (18727)
5a	261 (35005)	317 (23177)	355 (18297)





9.3.2. Caracterización por espectroscopia Infrarroja

Para los complejos dinucleares **3a**, **4a** y el trinuclear **5a** se observaron en el IR mediante la técnica de ATR (Reflexión total atenuada) las vibraciones armónicas $\nu(\text{C-H})$ con hibridación sp^2 entre 3068 y 2851 cm^{-1} , la vibración $\nu(\text{C=N})$ de la imina se observó en el intervalo de $1620\text{-}1614\text{ cm}^{-1}$ tanto para los complejos dinucleares **3a** y **4a** como para el trinuclear **5a**. En todos los casos se observaron las bandas asignadas a la vibración $\nu(\text{C-O})$ a $1189\text{-}1188\text{ cm}^{-1}$. La ausencia de la vibración $\nu(\text{OH})$ del grupo hidroxilo y de las vibraciones $\nu(\text{COOH})$ del grupo carboxilo característica de residuos de los ácidos carboxílicos que actúan como puente entre los átomos de estaño constituye evidencia sólida de la coordinación del ligante hacia el centro metálico a través del átomo de oxígeno unido al residuo de naftaleno y de los carboxilatos. Lo anterior se confirma con la observación de las vibraciones $\nu(\text{Sn-O})$ entre $571\text{-}567\text{ cm}^{-1}$ para el enlace Sn-O, para el enlace $\nu(\text{Sn-C})$ las correspondientes vibraciones armónicas se apreciaron entre $697\text{-}695\text{ cm}^{-1}$, en tanto la vibración $\nu(\text{Sn-N})$ del átomo de nitrógeno imínico coordinado al átomo de estaño se evidenciaron en el intervalo comprendido entre $449\text{-}448\text{ cm}^{-1}$. Por otra parte, para los complejos **3a-5a** se observó la vibración típica de la tensión antisimétrica $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ del carboxilato coordinado al átomo de estaño entre de 1620 cm^{-1} y

1614 cm^{-1} , mientras la tensión simétrica $\nu_s(\text{COO}^-)$ aparece entre 1340 cm^{-1} y 1338 cm^{-1} .

Con base en lo anterior, se obtiene que la diferencia ($\Delta\nu$) entre la tensión asimétrica $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ como de la tensión simétrica $\nu_s(\text{COO}^-)$ es mayor a 200 cm^{-1} , lo que sugiere que la forma de coordinarse del carboxilato perteneciente al ácido carboxílico de partida es de tipo monodentado, de acuerdo a lo propuesto por Deacon⁵⁰ como ejemplo de lo anterior en se presenta el espectro de IR en la región cercana y lejana del compuesto dinuclear **3a** (Figuras 9.3.2.1. y 9.3.2.2.), así como del trinuclear **5a** (Figuras 9.3.2.3. y 9.3.2.4.). Las bandas se resumen en la Tabla 9.3.2.1.

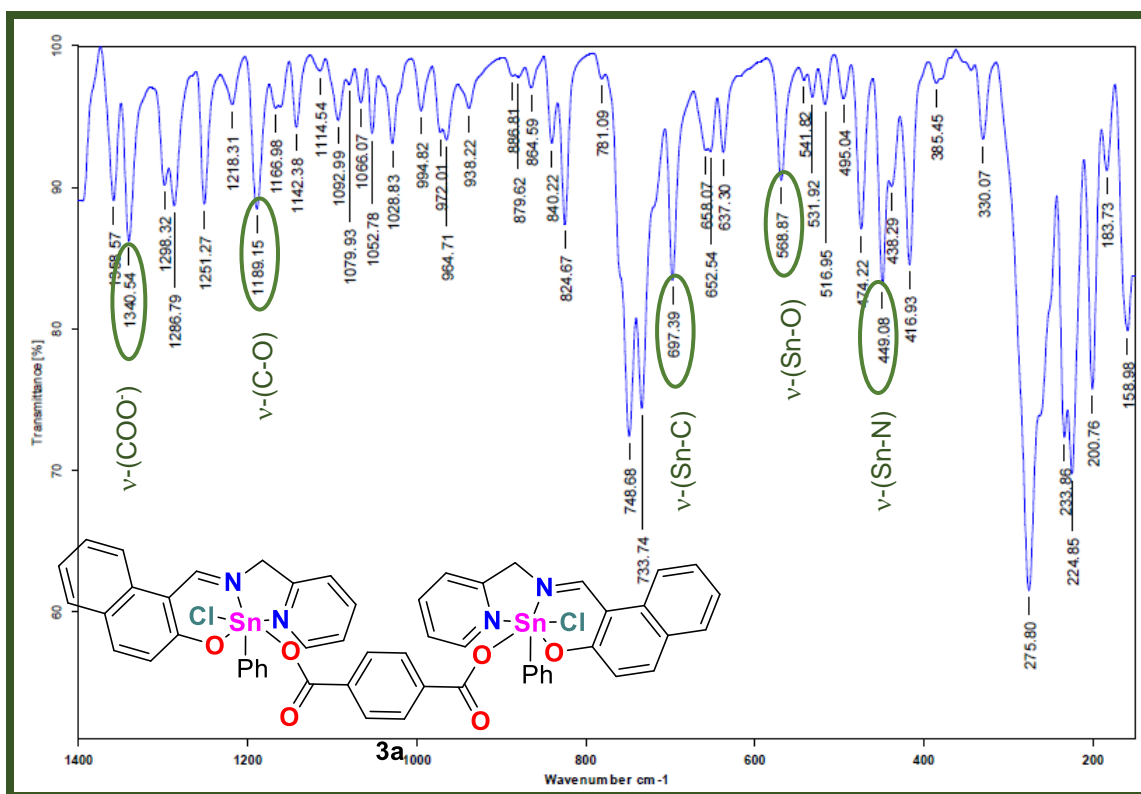


Figura 9.3.2.1. Espectro de IR Lejano del complejo dinuclear de estaño (IV) **3a**

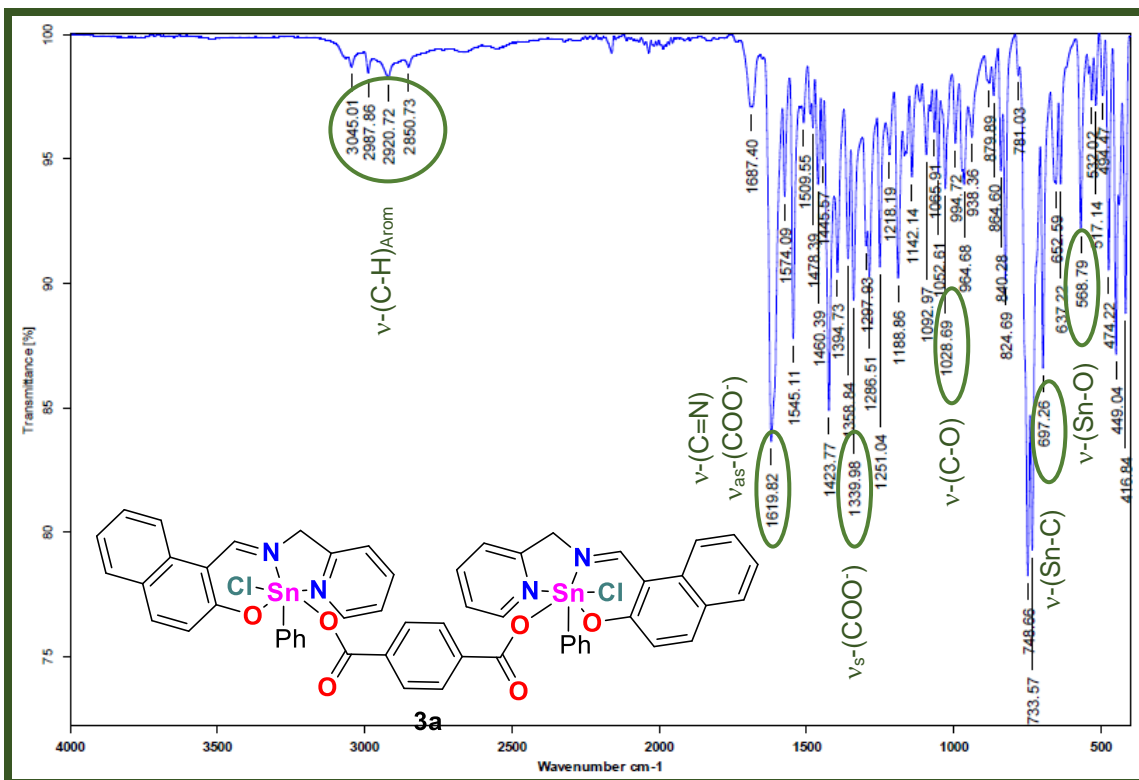


Figura 9.3.2.2. Espectro de IR Mediano del complejo dinuclear de estaño (IV) **3a**

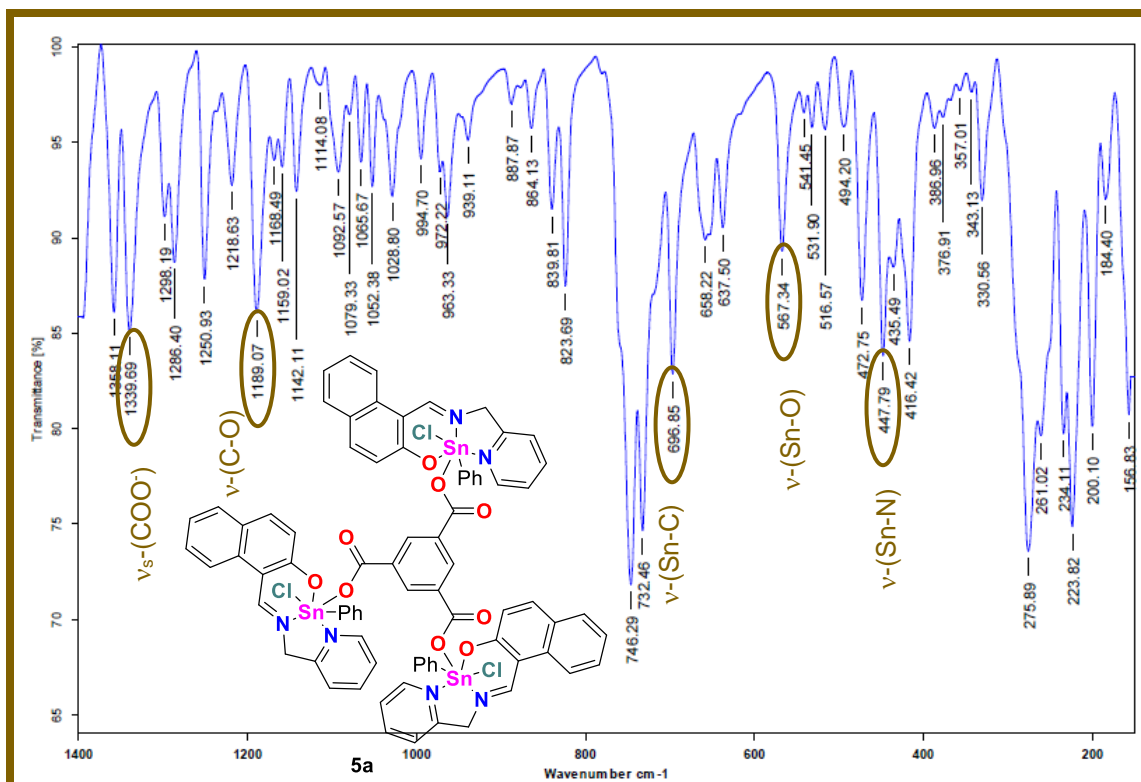


Figura 9.3.2.3. Espectro de IR Lejano del complejo trinuclear de estaño (IV) **5a**

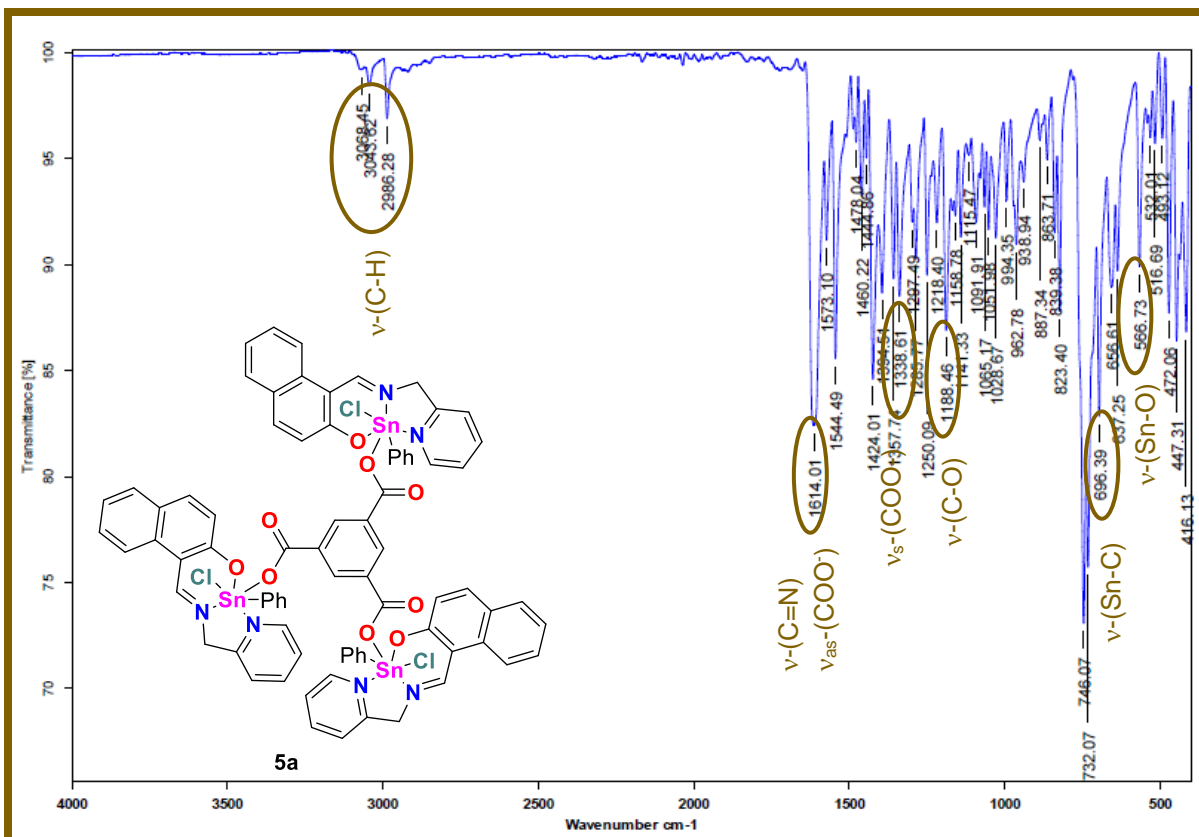
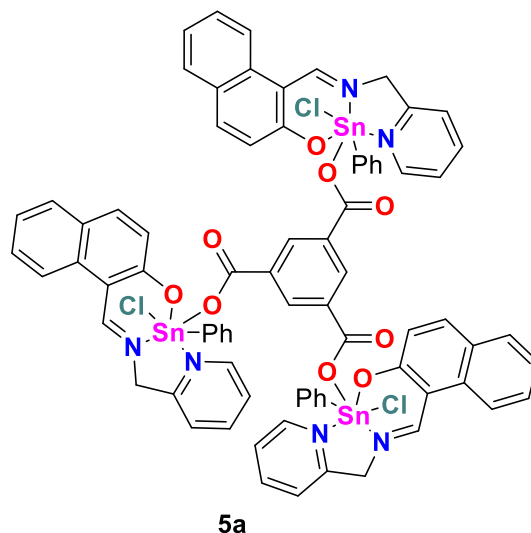
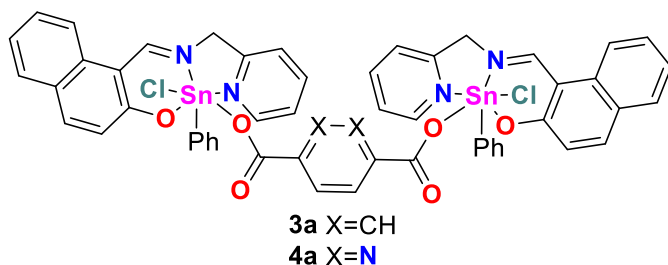


Figura 9.3.2.4. Espectro de IR Mediano del complejo trinuclear de estaño (IV) **5a**

Finalmente, en la tabla 9.3.2.1. se presentan las absorciones representativas en el infrarrojo de los complejos dinucleares **3a**, **4a** y del trinuclear **5a**.

Tabla 9.3.2.1 Absorciones representativas (cm^{-1}) en el IR para los complejos dinucleares **3a**, **4a** y del complejo trinuclear **5a**

Compuesto	$\nu(\text{C-H})_{\text{Arom}}$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{Sn-C})$	$\nu(\text{Sn-O})$	$\nu(\text{Sn-N})$	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$
3a	3045, 2988, 2921, 2851	1620	1189	697	569	449	1620	1340
4a	3046, 2921, 2851	1617	1188	695	571	448	1616	1338
5a	3068, 3044, 2986	1614	1181	696	567	447	1614	1339



9.3.3. Caracterización por RMN ^1H de los compuestos 3a-5a (300.18 MHz, DMSO-d_6)

En la región alifática del espectro de RMN de ^1H para los complejos **3a-5a** se observó un comportamiento espectroscópico similar. En todos los complejos propuestos, se puede apreciar la señal esperada para los hidrógenos del grupo metileno (H-14) en aproximadamente 5.67 ppm que integra para dos hidrógenos.

En la región aromática de los complejos **3a-5a**, los hidrógenos H-3, H-4 y H-6 pertenecientes al residuo de naftaleno presentan una señal doble en 6.99, 8.02 y 8.37 ppm, las cuales integran para un hidrógeno, por otra parte, el hidrógeno H-7 presenta una señal triple de dobles en el intervalo comprendido entre 7.42-8.35 ppm, asimismo, el hidrógeno H-9 mostró una señal doble de dobles en 7.87 ppm en todos los casos que integra para un hidrógeno.

Por otra parte, para los hidrógenos H-16 y H-19 localizados en el anillo piridínico se observaron señales dobles de dobles en 7.96 y 8.10 ppm, adicionalmente, para los

protones H-17 y H-18 se apreciaron señales triples de dobles en todos los casos en 8.34 y 7.73 ppm. A continuación, se observó una señal simple para H-29 que integra para un hidrógeno en todos los casos, el cual corresponde al hidrógeno unido al anillo bencénico que forma parte del grupo carboxilato y que actúa como puente entre los átomos de estaño. Finalmente, en el espectro de RMN de ^1H para el complejo **3a** se observa una señal simple que integra para un hidrógeno que corresponde al protón imínico en 9.60 ppm que integra para un protón (Figura 9.3.3.1.).

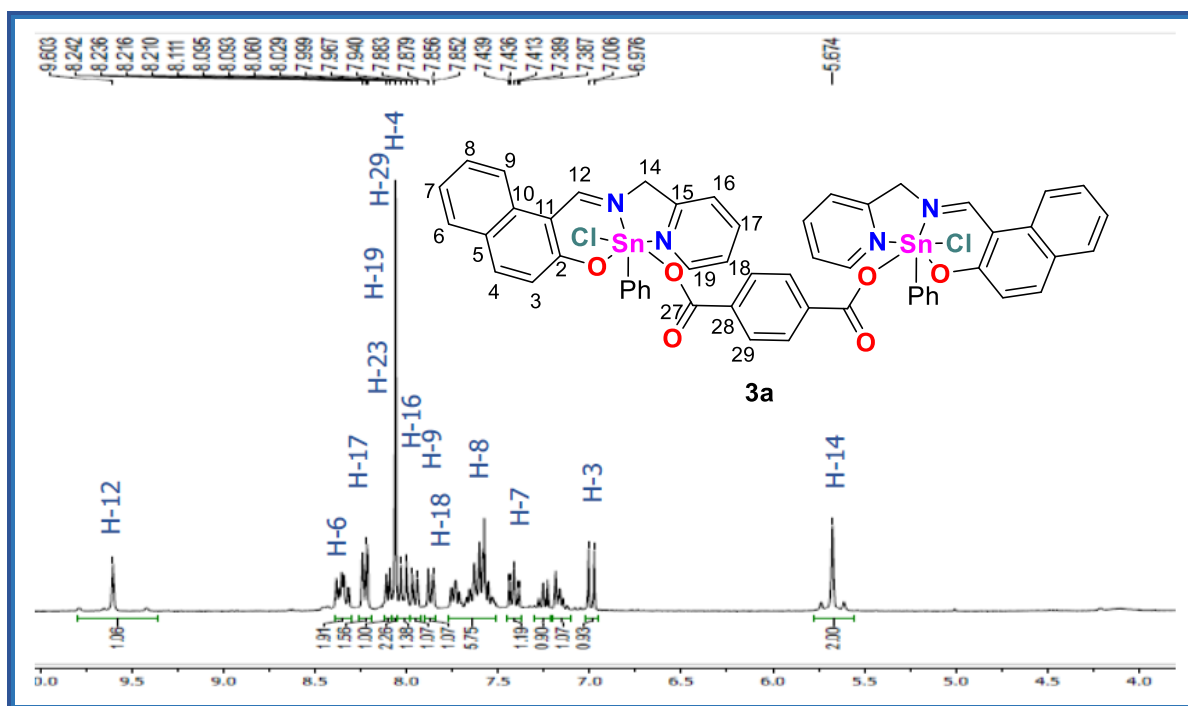
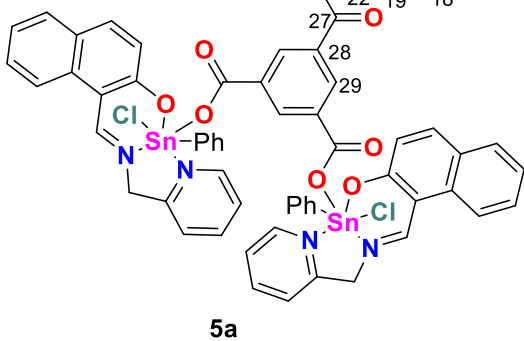
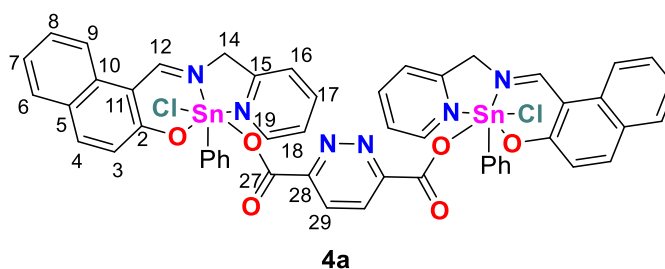
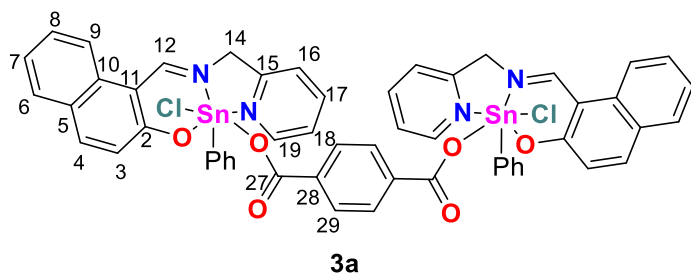


Figura 9.3.3.1. Espectro de RMN de ^1H para el complejo **3a**

A continuación, se presenta la tabla 9.3.3.1. con todos los desplazamientos obtenidos por espectroscopia de ^1H , así como la multiplicidad de cada señal obtenida para los complejos.

Tabla 9.3.3.1. Desplazamientos químicos (δ) de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H de los compuestos **3a-5a**

Compuesto	3a	4a	5a
H-3	6.99 (d)	6.99 (d)	6.99 (d)
H-4	8.01 (d)	8.02 (d)	8.02 (d)
H-6	8.37 (d)	8.37 (d)	8.37 (d)
H-7	7.42 (td)	8.35 (td)	7.42 (td)
H-8	7.66-7.55 (m)	7.41 (td)	7.42 (dd)
H-9	7.87 (dd)	7.87 (dd)	7.87 (dd)
H-12	9.60 (s)	9.60 (s)	9.60 (s)
H-14	5.68 (s)	5.67 (s)	5.67 (s)
H-16	7.96 (dd)	7.96 (d)	7.96 (dd)
H-17	8.34 (td)	8.35 (td)	8.35 (td)
H-18	7.73 (td)	7.73 (td)	7.74 (td)
H-19	8.09 (ddd)	8.10 (ddd)	8.09 (ddd)
H-23	8.22 (m)	8.22 (dd)	7.66-7.57 (m)
H-24	8.22 (m)	7.66-7.58 (m)	7.66-7.57 (m)
H-25	8.22 (m)	7.66-7.58 (m)	7.66-7.57 (m)
H-29	8.06 (s)	7.57 (s)	7.58 (s)



9.3.4. Caracterización por RMN ^{13}C (75.49 MHz, DMSO- d_6)

En el espectro de RMN de ^{13}C para los complejos **3a-5a** se observó una señal en la región alifática en 54.8 ppm, la cual pertenece al grupo metileno (C-14) de la molécula.

En la región aromática se observaron las señales esperadas en el intervalo 109.1-169.9 ppm las cuales corresponden a los carbonos aromáticos del sistema naftólico, el anillo piridínico, el grupo fenilo unido al átomo de estaño, así como del ácido tereftálico (**3a**) o 2,3-pirazindicarboxílico (**4a**) que actúa como puente entre ambos átomos de estaño en los complejos. Cabe mencionar que para los complejos **3a-5a**, se lograron observar las correspondientes señales satélites al acoplamiento $^nJ(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ entre uno y cuatro enlaces de distancia.

Los valores observados para $^1J(^{119-117}\text{Sn}-^{13}\text{C})$, fueron de 1144.73-1075.65/ 1076.70-1067.35 Hz, para C-*i* presente en **3a-5a**, por su parte, las constantes de acoplamiento $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ y $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ para los carbonos C-*o* y C-*m* se apreciaron valores de 82.36-81.53 Hz y 38.50-38.27 Hz, respectivamente. Finalmente, el valor de $^4J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ cuyo valor obtenido fue de 29.60 Hz para el complejo **4a** obtenido a partir de ácido 2,3-pirazindicarboxílico.

Finalmente, se observó la señal esperada a 165.9 ppm para el carbono imínico (C-12). A continuación se presenta el espectro de RMN de ^{13}C del compuesto **3a** (Figura 9.3.4.1.) como ejemplo de lo anterior y en la tabla 9.1.4.1 se resumen los valores de los desplazamientos de los complejos **2a-5a**.

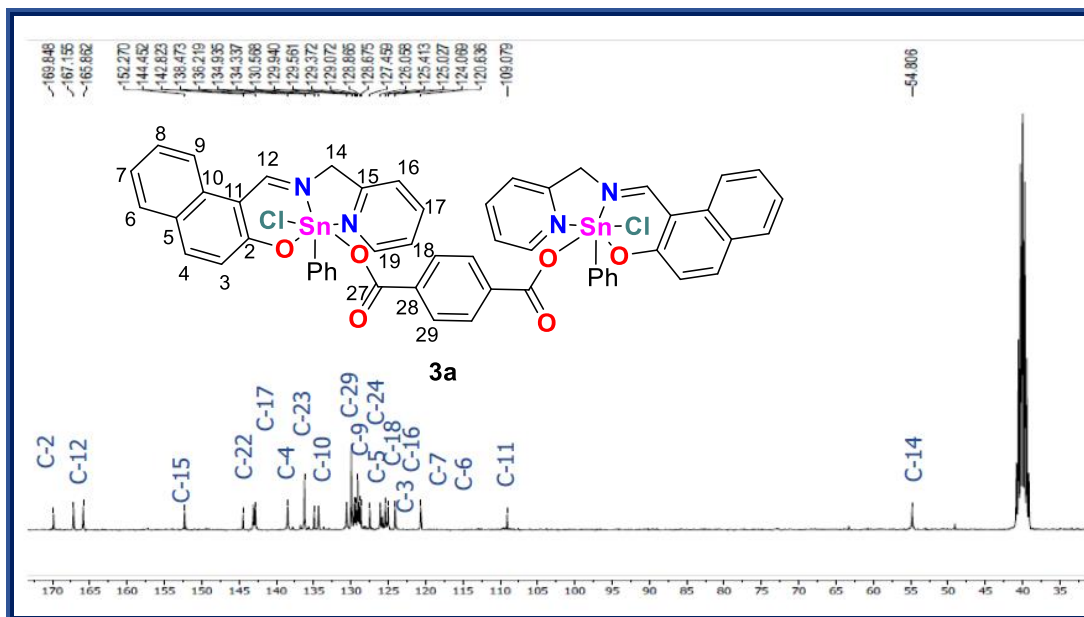
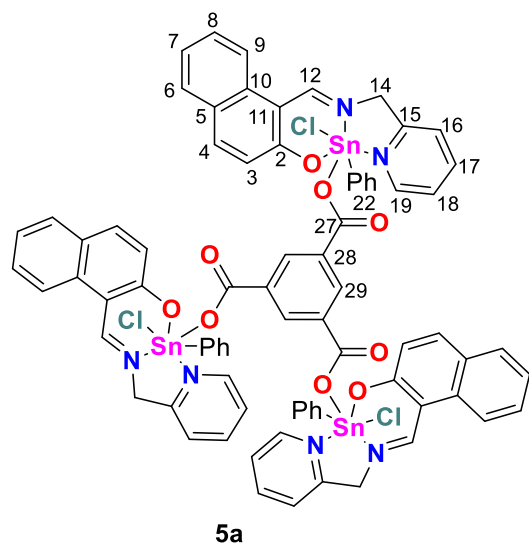
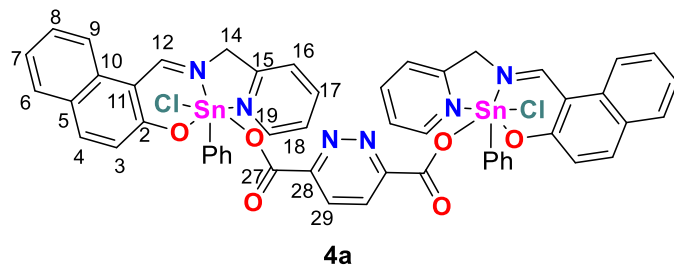
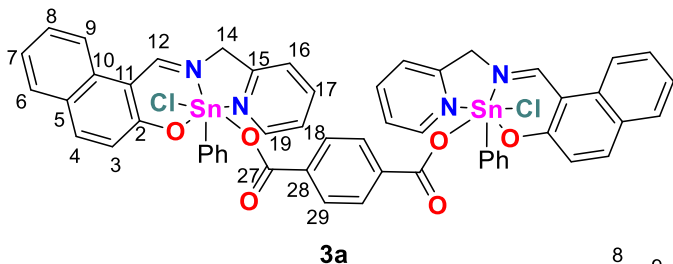


Figura 9.3.4.1. Espectro de RMN de ^{13}C para el compuesto **3a**

Tabla 9.1.4.1. Desplazamientos químicos (δ) de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{13}C de los compuestos **2a-5a**

Compuesto	3a	4a	5a
C-2	169.6	169.9	169.8
C-3	125.0	125.0	125.0
C-4	138.5	138.5	138.5
C-5	127.5	127.5	127.5
C-6	120.6	120.6	120.6
C-7	124.1	143.0	124.1
C-8	124.6	124.0	129.0
C-9	129.4	129.4	129.4
C-10	134.3	134.3	134.3
C-11	109.1	109.1	109.1
C-12	165.9	165.9	165.9
C-14	54.8	54.8	54.8
C-15	152.3	152.3	152.3
C-16	125.4	125.0	125.4
C-17	142.8	143.0	143.0
C-18	126.1	126.1	126.1
C-19	142.8	143.1	142.8
C-22	144.5	144.5	144.4
C-23	136.2	136.2	136.2
C-24	129.1	129.1	129.1
C-25	130.1	130.1	128.9
C-27	169.6	169.6	169.8
C-28	134.9	134.3	134.3
C-29	129.9	129.6	128.7



9.3.5. Caracterización por RMN ^{119}Sn (119.89 MHz, DMSO-d_6)

Para los complejos **3a**, **4a** y **5a** se observaron desplazamientos en aproximadamente -487 ppm, en sulfóxido de dimetilo (DMSO-d_6), el cual corresponde a especies hexacoordinadas en disolución.⁴⁹ Para ilustrar lo anterior se presenta el espectro de RMN de ^{119}Sn del complejo dinuclear **3a** (Figura 9.3.5.1.) y del trinuclear **5a** (Figura 9.3.5.2.).

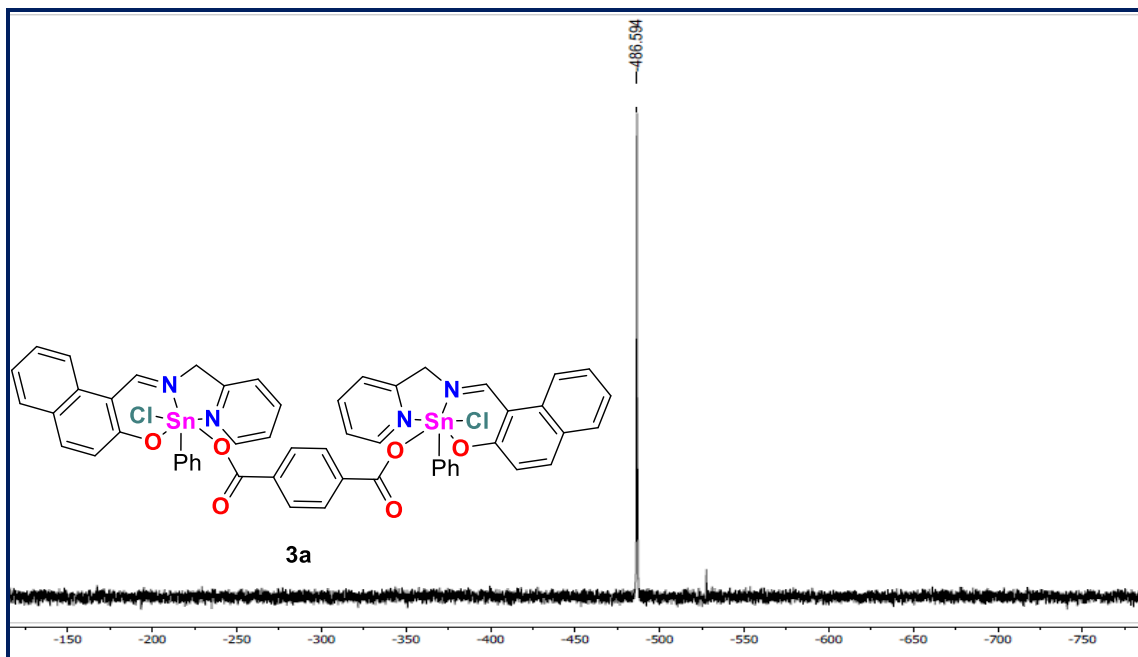


Figura 9.3.5.1. Espectro de RMN de ^{119}Sn para el complejo **3a**

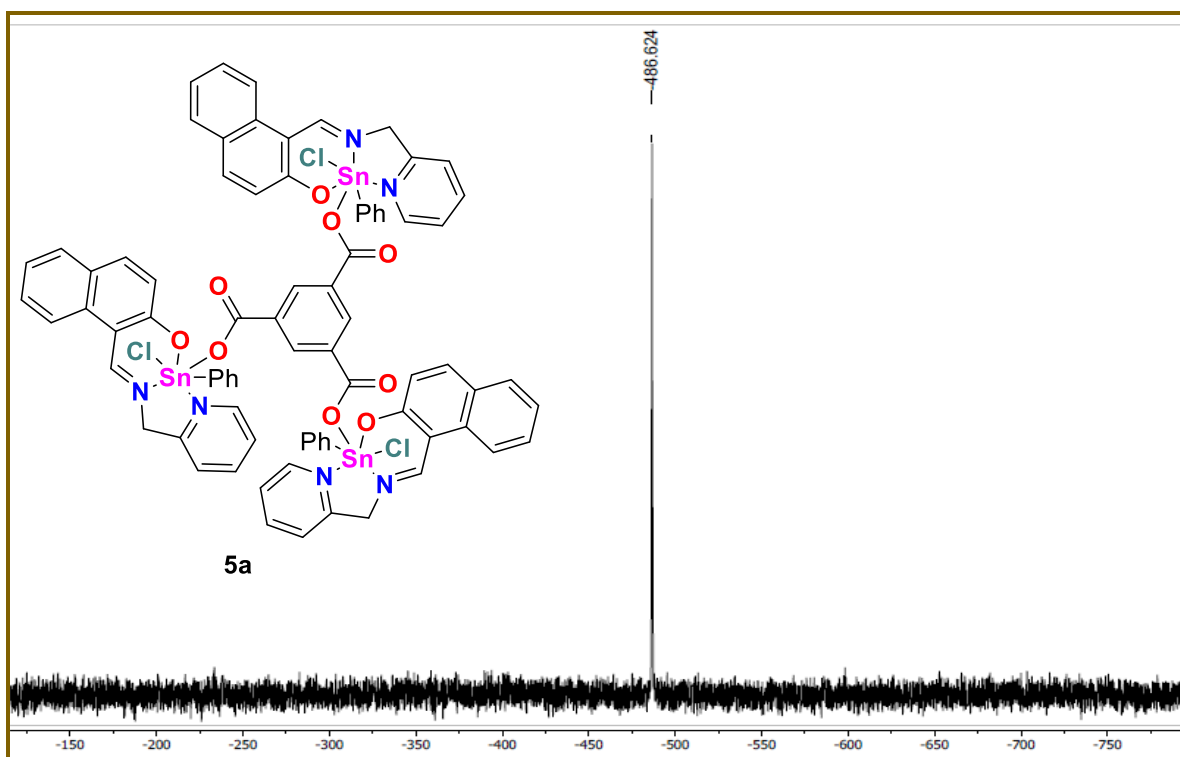


Figura 9.3.5.2. Espectro de RMN de ^{119}Sn para el complejo **5a**

9.3.6. Evaluación de la actividad citotóxica

Para la evaluación de la actividad citotóxica del complejo de organoestaño mononuclear **2a** como de los complejos dinucleares (**3a-5a**), así como del trinuclear **5a**, primero se procedió a determinar su estabilidad en una disolución tampón acuosa constituida por sulfóxido de dimetilo (DMSO, 10%) y tris(hidroximetil)aminometano (tris) a una concentración de 10 mM a pH=7.4 para simular condiciones fisiológicas. Para ello, se determinó el espectro de UV-Vis a las 0, 24, 48 y 72 horas, tiempo establecido para el estudio de la actividad citotóxica en el bioensayo de sulforrodamina B el análisis de los resultados mostró que los complejos propuestos son estables en las condiciones mencionadas, ya que se observan las mismas transiciones electrónicas tanto para las 0, 24, 48 y 72 horas. (Figura 9.3.6.1 y 9.3.6.2.).

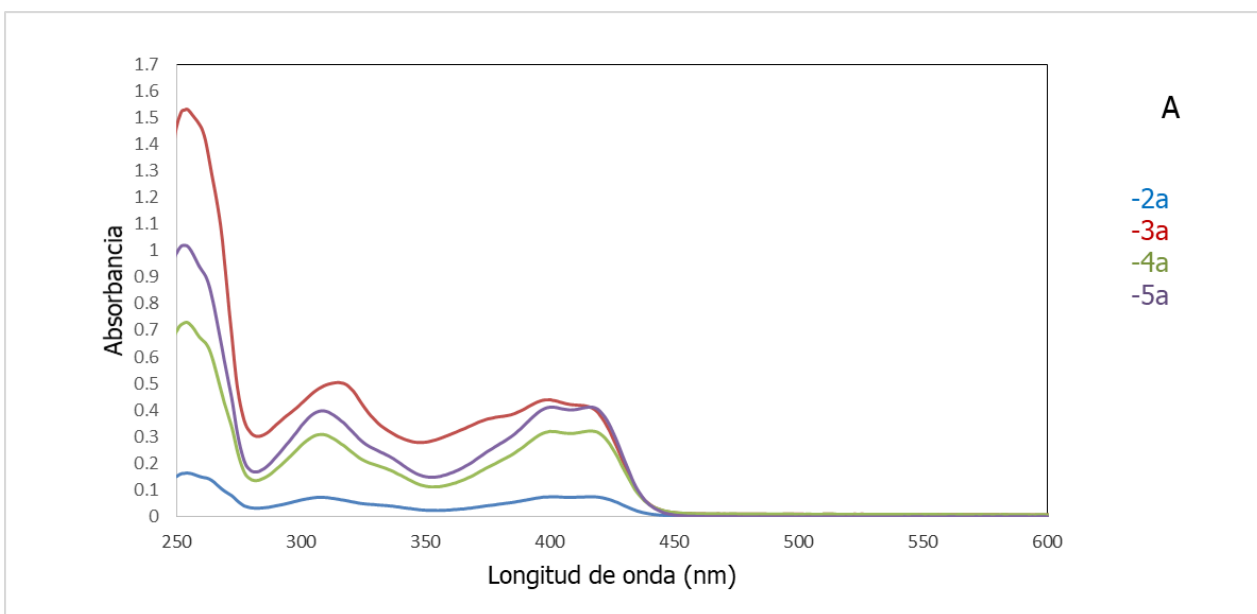


Figura 9.3.6.1. Estabilidad de complejos **2a-5a** en disolución a cero horas

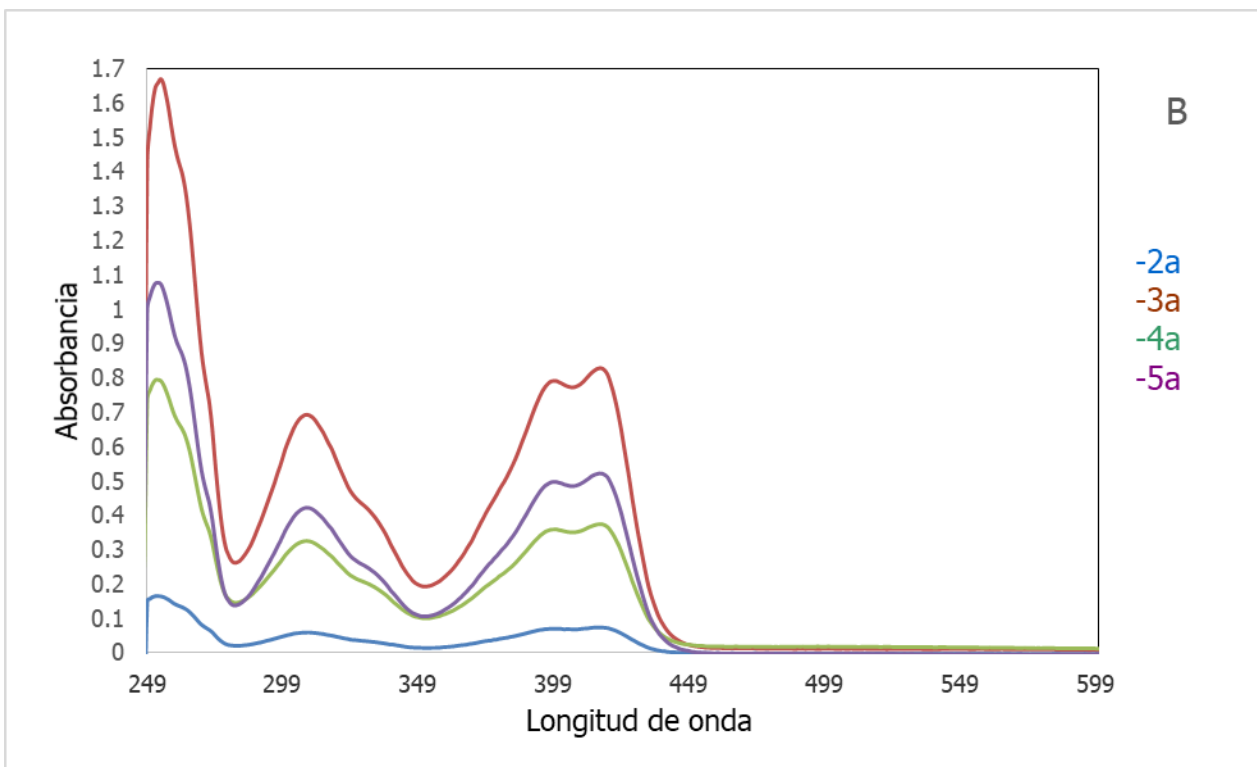


Figura 9.3.6.2. Estabilidad de complejos **2a-5a** en disolución a 72 horas

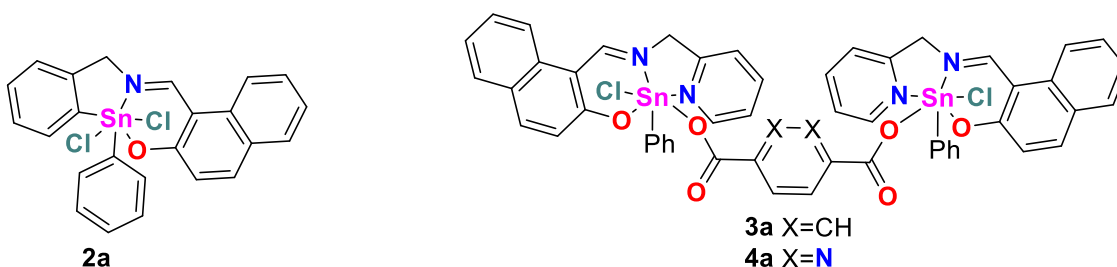
Por lo anterior, se evaluó actividad citotóxica utilizando del bioensayo de sulforodamina B del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI) hacia las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), U-251 (glía de sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon) y SKLU-1 (pulmón), y así como en la línea celular COS-7 (riñón de mono no cancerosa), determinando el % de inhibición del crecimiento a una concentración de 5 μ M. Los porcentajes de inhibición mostraron que la tendencia es la siguiente **4a>5a>3a>2a** para las líneas celulares evaluadas. El *cisplatin*o que se utilizó como control positivo presentó mayor potencia para las líneas U-251 y HCT-15 (Tabla 9.3.6.1.) que los complejos de estaño(IV). El complejo **4a**, el cual contiene el residuo de ácido 2,3-pirazíndicarboxílico que sirve como puente entre los átomos de estaño es el que presenta la mayor potencia hacia la mayoría de las líneas celulares, en comparación con **3a** y **5a**. Asimismo, el complejo **4a**, es el que presenta dos sitios aceptores de puente de hidrógeno, lo

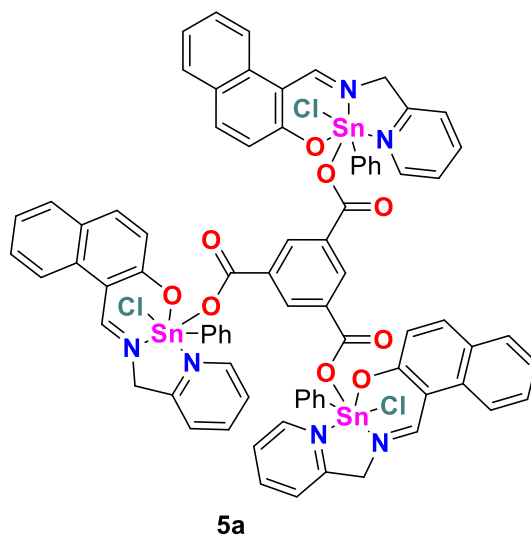
cual podría contribuir a incrementar su solubilidad acuosa en comparación con **3a** y **5a**, y por tanto aumentar su respuesta citotóxica.

El análisis de los resultados a una concentración de 5 μM de los compuestos **2a**, **3a** y **5a** indicó que son en general menos activos que los complejos diméricos derivados de ácido tereftálico, 2-piridinacarboxaldehído y *orto*-aminofenol descritos por Alejandro Ramírez et al.,⁵¹ cuyos valores de CI_{50} se encuentran en el intervalo de 0.7-4.3 μM , para las líneas celulares de cáncer como PC-3 HCT-15 y MCF-7.

Tabla 9.3.6.1. % de Inhibición de los complejos de organoestaño **2a-5a** en las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), U-251 (glía de sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K-562 (leucemia), HCT-15 (colon), SKLU (pulmón) y COS-7 (riñón de mono no cancerosa).

Complejo	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS-7
2a	29.77	19.35	28.06	2.33	23.44	11.09	10.65
3a	21.16	17.84	52.73	2.35	30.24	22.1	20.89
4a	44.89	52.43	91.01	16.58	93.90	87.81	62.6
5a	21.26	24.92	83.27	6.49	38.26	31.09	37
<i>cisplatin</i>	69.98	39.05	41.94	39.38	51.05	86.28	55.63





10. CONCLUSIÓN GENERAL

Se realizó la caracterización por difracción de rayos X de monocristal del complejo mononuclear **2a**, el cual fue utilizado como compuesto de partida para obtener complejos dinucleares de organoestaño con los ácidos di- y tricarbónicos tereftálico, 2,3-pirazindicarboxílico, así como benceno-1,3,5-tricarboxílico, respectivamente, los cuales actúan como puente entre los átomos de estaño, dando lugar a la formación de especies hexacoordinadas de fenilestaño en disolución. Por su parte, el cernimiento primario de la actividad citotóxica hacia líneas celulares humanas de cáncer mostró que el complejo **4a** presenta la mayor potencia hacia las líneas K-562, PC3, MCF-7 y SKLU-1, en comparación con el *cis*platino el cual se utilizó como control positivo. Cabe mencionar que dicho compuesto es el que posee mayor cantidad de sitios aceptores de puentes de hidrógeno, lo cual correlaciona con su mayor potencia. Sin embargo, **4a** también resultó ser el compuesto más citotóxico frente a la línea celular no cancerosa COS-7.

10.1 Conclusiones particulares

1. Se realizó la síntesis del ligante tridentado tipo base de Schiff, así como del complejo mononuclear de fenilestaño.
2. Se optimizaron las condiciones para la obtención de compuestos di- y trinucleares de organoestaño (IV) utilizando los ácidos di- y tricarbónicos tereftálico, 2,3-pirazindicarboxílico y benceno-1,3,5-tricarboxílico, que actúan como puente entre los átomos de estaño.
3. Se realizó la caracterización de los compuestos propuestos a través de técnicas espectroscópicas como UV-Vis, infrarroja, resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn , así como por espectrometría de masas, en el caso del complejo mononuclear de fenilestaño se caracterizó por difracción de rayos-X de monocristal.
4. La evaluación de la actividad citotóxica en las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), U-251 (glía de sistema nervioso central), PC-3 (próstata), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), SKLU-1(pulmón) y COS-7 (riñón de mono no cancerosa) de los complejos mostró mayor porcentaje de inhibición el complejo dinuclear **4a** a comparación de los demás complejos sintetizados y del *cisplatino* el cual fue utilizado como control positivo, sin embargo, para este último la excepción fue para la línea celular U-251 y HCT-15 donde fue el que tuvo mayor porcentaje de inhibición.
5. Los ensayos de estabilidad en medio acuoso mostraron que los complejos propuestos son estables en condiciones similares a las fisiológicas

11. PERSPECTIVAS

1. Realizar un ensayo de toxicidad en un modelo murino y determinar el complejo menos tóxico y que podría ser viable en uso de animales.
2. Realizar la valoración espectrofluorométrica de los complejos **2a-5a** con ADN.
3. Determinar el posible sitio de intercalación en el ADN a través de estudios de acoplamiento molecular como *docking*.

12. PARTE EXPERIMENTAL

Todos los reactivos empleados son productos comerciales de Aldrich Chemical Company ®. Los puntos de fusión se midieron en un aparato Fischer-Johns MEL_TEMP II y no están corregidos. Para la medición de la conductividad molar se utilizó un conductímetro Hann HI9033 utilizando como disolvente metanol anhidro para realizar la determinación se prepararon disoluciones con una concentración de 1×10^{-3} M a temperatura ambiente y los resultados se expresan en $\mu\text{S cm}^{-1}$.

Los espectros de absorción UV-Vis se obtuvieron en un instrumento VELAB 100 UV-Vis utilizando sulfóxido de dimetilo (DMSO) como disolvente los máximos de absorción se expresan en nm. Los espectros de IR se determinaron utilizando un aparato FT-IR NICOLET IS-50 utilizando la técnica de ATR (reflexión total atenuada) y las absorciones están se expresan en cm^{-1} . Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn , se realizaron en un espectrómetro BRUKER AVANCE III DE 400 y 300 MHz, utilizando CDCl_3 o $\text{DMSO-}d_6$ como disolventes, empleando como referencia interna el tetrametilsilano (TMS), los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz).

Para los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H las señales se encuentran indicadas como sigue simple (s), doble (d), triple (t), doble de dobles (dd), triple de triples (tt) y múltiple (m). Los espectros de masas se obtuvieron en un aparato JEOL SX 102a, usando la técnica de análisis directo en tiempo real (DART⁺), las mediciones obtenidas indican la intensidad relativa al pico base, donde los datos se encuentran expresados en unidades de masa-carga $[m/z]^+$. Los estudios de difracción de rayos-X de monocristal se realizaron en un difractómetro BRUKER SMART APEX CCD con una longitud de onda λ (Mo-K α)=0.71073 Å (monocromador de grafito), a $T=298$ K para el complejo 2a. La resolución de las estructuras fue realizada por métodos directos y los átomos distintos al hidrógeno se refinaron anisotrópicamente usando la técnica full-matrix least-squares. Los átomos de hidrógeno fueron colocados en posiciones ideales basándose en la hibridación con parámetros térmicos, corregidos 1.2 veces (para C-H) y 1.5 veces (para -CH₃) el valor del átomo fijado.

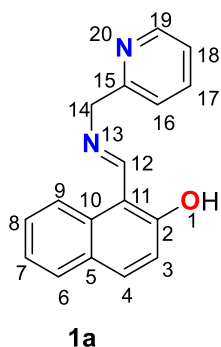
Para el análisis elemental se utilizó un analizador elemental, marca Thermo Scientific, modelo Flash 2000, con una temperatura en el horno de 950 °C. Se utilizó el material de referencia metionina como estándar de verificación, marca Thermo Scientific con número de certificación 232092.

Las estructuras y los refinamientos se procedieron utilizando el programa computacional SHELXTL v6.10. Las distancias interatómicas se expresaron en Angstroms (Å) y los ángulos en grados (°); los números entre paréntesis corresponden a la desviación estándar de la última cifra significativa.

12.1. Procedimiento para la obtención del ligante tipo base de Schiff, derivado del 2 hidrox-1-naftaldehído y 2-aminometilpiridina.

La síntesis del ligante tridentado **1a** se llevó a cabo siguiendo la metodología descrita en la literatura, reaccionar 2-hidroxi-1-naftaldehído y 2-aminometilpiridina en relación estequiométrica 1:1 usando etanol como disolvente y la mezcla de reacción se mantuvo en agitación constante y a reflujo durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose un sólido amorfo amarillo.⁴⁷

Compuesto 1a

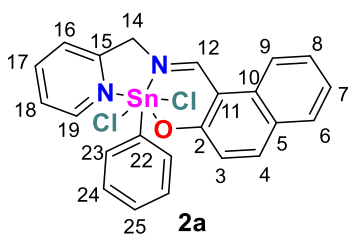


Para la síntesis del ligante **1a** se hicieron reaccionar 0.1 mL de 2-aminometilpiridina y 0.1656g de 2-hidroxi-1-naftaldehído (0.9618 mmol). Posteriormente se obtuvo 0.2385 g (94%) de un sólido amorfo amarillo que funde 100-102°C; UV-Vis [DMSO, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 264 (57640) $\pi\text{-}\pi^*$ (aromático), 308 (35812) $\pi\text{-}\pi^*$ (C=N), 402(29093) $n\text{-}\pi^*$ (C=N); IR (ATR) cm^{-1} : 3052, 3011, 2960 ν (C-H_{Arom}), 1620 ν (C=N), 1207 ν (C-O); RMN de ^1H (300.18 MHz, CDCl_3) δ : 14.79 (1H, s, H-1), 9.01 (1H, s H-12), 8.60 (1H, ddd $J=0.94$, $J=1.78$, $J=4.86$ Hz, H-19), 7.93 (1H, d, $J=8.05$ Hz, H-9), 7.71 (1H, d, $J=9.00$ Hz, H-4), 7.69 (1H, td, $J=1.80$, $J=7.50$ Hz, H-17), 7.64 (1H, dd $J=1.50$, $J=7.80$ Hz, H-6), 7.44 (1H, td, $J=1.50$, $J=7.65$ Hz, H-8), 7.36 (1H, ddd, $J=0.60$, $J=0.90$, $J=7.8$ Hz, H-16), 7.27 (1H, td, $J=1.20$, $J=6.90$ Hz, H-7), 7.24-7.20 (1H, m, H-18), 6.98 (1H, d, $J=9.31$ Hz, H-3), 4.93 (2H, s, H-14); RMN de ^{13}C (75.49 MHz, CDCl_3) δ : 173.8 (C-2), 159.7 (C-

12), 156.8 (C-15), 149.8 (C-19), 137.2 (C-4), 136.9 (C-17), 133.6 (C-10), 129.2 (C-6), 128.0 (C-8), 126.6 (C-5), 123.8 (C-3), 123.0 (C-18), 122.8 (C-7), 121.8 (C-16), 118.3 (C-9), 107.5 (C-11), 59.7 (C-14); EM: (DART⁺) [*m/z*] (%): [M⁺+1, 263] (100); EM-AR (DART⁺) [*m/z*]: 262.3122 (Calc. para C₁₇H₁₄N₂O); Observada: 263.1184

12.2. Procedimiento general para la obtención del complejo de organoestaño (IV) derivado de 2-hidroxi-1-naftaldehído y 2-aminometilpiridina y el dicloruro de difenilestaño

Se preparó siguiendo la metodología descrita en la literatura.⁴⁷ En aproximadamente 30 mL de tolueno se adicionó el ligante tridentado **1a** y el dicloruro de difenilestaño (IV) en relación estequiométrica 1:1, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 horas con agitación constante, al término de las cuáles se observó la aparición de un precipitado color amarillo el cual se separó por filtración al vacío.



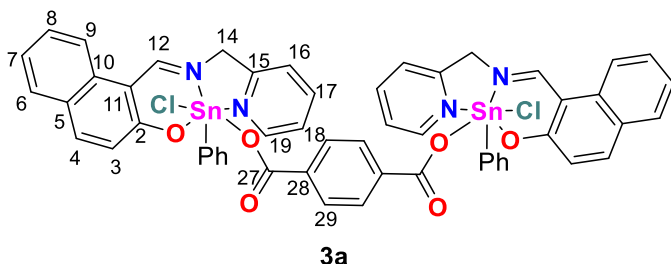
Compuesto 2a

Para la síntesis del complejo **2a** se hicieron reaccionar 0.2000 g de ligante **1a** (0.7624 mmol) y 0.2621 g de dicloruro de difenilestaño; obteniéndose 0.3140g (78%) de un sólido amorfo color amarillo que funde a 188-190°C; UV-Vis [DMSO, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 261 (23385) π - π^* (aromático), 316 (14363) π - π^* (C=N), 357 (10109) n - π^* (C=N); IR (ATR) cm^{-1} : 3048 ν (C-H), 1604 ν (C=N), 1191 ν (C-O), 693 ν (Sn-C), 567 ν (Sn-O), 445 ν (Sn-N); RMN de ¹H (300.18 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 9.6 (1H, s, $J=112.26$ Hz H-12), 8.35 (2H, td, $J=1.50$, $J=7.80$ Hz, H-17), 8.23 (1H, dd, $J=1.80$, $J=7.80$ Hz, H-23, H-24, H-25), 8.10 (1H, ddd $J=0.90$, $J=1.50$, $J=5.40$ Hz, H-19), 8.02 (1H, d, $J=9.30$ Hz, H-4), 7.96 (1H, ddd, $J=0.60$, $J=0.90$, $J=7.80$ Hz, H-16), 7.87 (1H, dd, $J=0.90$, $J=7.80$ Hz, H-6), 7.73 (1H, td, $J=0.90$, $J=6.30$ Hz, H-18), 7.66-7.51 (7H, m, H-8, H-9), 7.42 (1H, td, $J=0.60$, $J=7.80$ Hz, H-7), 6.99 (1H, d, $J=9.00$ Hz, H-3), 5.67 (2H, s, $J=37.22$ Hz, H-14); RMN de ¹³C (75.49 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 169.8 (C-2), 165.9 (C-12), 152.3 (C-15), 144.4 (C-22, $J(^{19}\text{Sn}-^{13}\text{C})=1063.50$, 1053.42 Hz), 143.1 (C-17), 142.8 (C-19), 138.5 (C-4), 136.2

(C-23, $J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=81.68$ Hz), 134.3 (C-10), 129.1 (C-24, $J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=38.42$ Hz), 128.1 (C-25, $J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=16$ Hz), 127.5 (C-5), 126.1 (C-18), 125.4 (C-16), 125.0 (C-3), 124.1 (C-7), 120.6 (C-6), 109.1 (C-11), 54.78 (C-14); RMN de ^{119}Sn (119.89 MHz, DMSO- d_6) δ : -486; EM: (DART $^+$) [m/z] (%): [M^{++1} , 493] (26); EM-AR (DART $^+$) [m/z]: 492.57 (Calc, para $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{OSn}$); Observada: 493. Análisis elemental: calculado para la formula $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{OSn}$: %C=52.31, %H=3.44, %N=5.30, análisis elemental encontrado: %C=51.80, %H=3.29, %N=5.60.

12.3. Procedimiento general para la obtención de los complejos de organoestaño (IV) derivados de 2 hidroxí-1-naftaldehído y 2-aminometilpiridina, dicloruro de difenilestaño y el ácido correspondiente

En aproximadamente 30 mL de tolueno se adicionó el ligante derivado de 2 hidroxí-1-naftaldehído y 2-aminometilpiridina y el dicloruro de difenil estaño en una relación estequiométrica (1:1) la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora con agitación constante, al término de este tiempo se adicionó el ácido correspondiente a la mezcla de reacción la cual se mantuvo en agitación constante y a reflujo por 48 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente se filtró el precipitado producido para obtener los complejos como sólidos amorfos color verde en el caso del complejo **3a** y color amarillo para los complejos **4a-5a**, los cuales son poco solubles en disolventes orgánicos comunes como etanol, diclorometano, acetato de etilo, hexano.

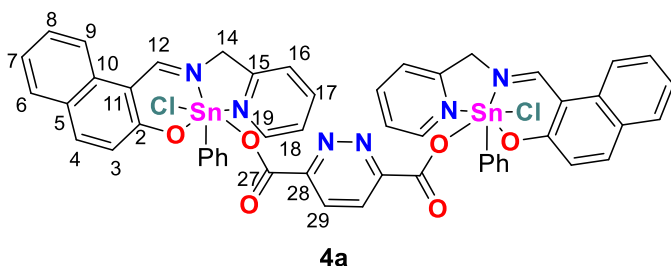


Compuesto 3a

Para la síntesis del complejo **3a** se hicieron reaccionar 0.2000g de ligante **1a** (0.7624 mmol), 0.2621g de dicloruro de difenilestaño y 0.0633 g de ácido

tereftálico obteniéndose 0.2168 g (84%) de un sólido amorfo color verde que funde a 200-202°C; UV-Vis [DMSO, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/M^{-1}\text{cm}^{-1}$): 261 (29538) $\pi-\pi^*$ (aromático),

317 (15358) $\pi-\pi^*$ (C=N), 355 (11652) $n-\pi^*$ (C=N); IR (ATR) cm^{-1} :3045, 2988, 2921, 2851 $\nu(\text{C-H})$, 1620 $\nu(\text{C=N})$, 1369 $\nu(\text{C-O})$, 697 $\nu(\text{Sn-O})$, 517 $\nu(\text{Sn-C})$, 449 $\nu(\text{Sn-N})$, 1620 $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, 1340 $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$; RMN de ^1H (300.18 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.60 (1H, s, $J=111.36$, $J=108.67$ Hz, H-12), 8.37 (1H, d, $J=8.40$ Hz, H-6), 8.34 (2H, td, $J=1.80$, $J=7.80$ Hz, H-17), 8.22 (2H, dd, $J=1.80$, $J=7.80$ Hz, H-23), 8.09 (1H, ddd, $J=0.90$, $J=1.50$, $J=5.10$ Hz, H-19), 8.06 (2H, s, H-29), 8.01 (1H, d, $J=9.00$ Hz, H-4), 7.96 (1H, dd, $J=0.90$, $J=7.80$ Hz, H-16), 7.87 (1H, dd, $J=0.90$, $J=8.10$ Hz, H-9), 7.73 (1H, td, $J=0.90$, $J=6.15$ Hz, H-18), 7.66-7.55 (7H, m, H-8), 7.42 (1H, td, $J=0.60$, $J=7.20$ Hz, H-7), 6.99 (1H, d, $J=9.0$ Hz, H-3), 5.68 (2H, s, $J=36.92$ Hz, H-14); RMN de ^{13}C (75.89 MHz, DMSO-d_6) δ : 169.9 (C-2, C-27), 165.9 (C-12), 152.3 (C-15), 144.5 (C-22, $J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=1114.60$, 1076.70 Hz), 142.8 (C-17), 138.5 (C-4), 136.2 (C-23, $J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=82.73$ Hz), 134.9 (C-28), 134.3 (C-10), 129.9 (C-29), 129.4 (C-9), 129.1 (C-24, $J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=38.27$ Hz), 127.5 (C-5), 126.1 (C-18), 125.4 (C-16), 125.0 (C-3), 124.1 (C-7), 120.6 (C-6), 109.1 (C-11), 54.8 (C-14); RMN de ^{119}Sn (119.89 MHz, DMSO-d_6) δ : -486; Análisis elemental: calculado para la formula $\text{C}_{54}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{Sn}_2$: %C=56.44, %H=3.51, %N=4.88, análisis elemental encontrado: %C=48.91, %H=3.38, %N=5.09.

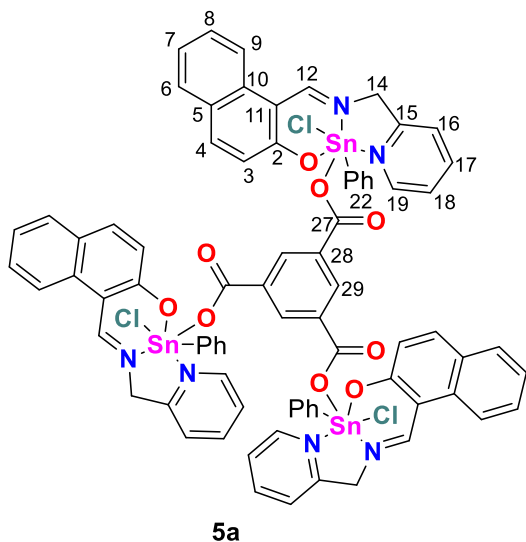


Compuesto 4a

Para la síntesis del complejo **4a** se hicieron reaccionar 0.2000g de ligante **1a** (0.7624 mmol), 0.2621g de dicloruro de difenilestano y 0.0641 g de ácido 2,3-pirazindicarboxílico

obteniéndose 0.2016 g (87%) de un sólido amorfo color amarillo que funde a 175-177 °C; UV-Vis [DMSO , $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 261 (35699) $\pi-\pi^*$ (aromático), 317 (23915) $\pi-\pi^*$ (C=N), 356 (18727) $n-\pi^*$ (C=N); IR (ATR) cm^{-1} :3046, 2921, 2851 $\nu(\text{C-H})$, 1617 $\nu(\text{C=N})$, 1188 $\nu(\text{C-O})$, 695 $\nu(\text{Sn-C})$, 571 $\nu(\text{Sn-O})$, 448 $\nu(\text{Sn-N})$, 1616 $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, 1338 $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$; RMN de ^1H (300.18 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.60 (1H, s, $J=112.56$, $J=108.97$ Hz, H-12), 8.37 (1H, d, $J=9.30$ Hz, H-6), 8.35 (2H, td, $J=1.80$, $J=8.71$ Hz,

H-7, H-17), 8.22 (1H, dd, $J=2.10$, $J=7.80$ Hz, H-23), 8.10 (1H, ddd, $J=0.90$, $J=1.50$, $J=4.28$ Hz, H-19), 8.02 (1H, d, $J=9.50$ Hz, H-4), 7.96 (1H, d, $J=7.80$ Hz, H-16), 7.87 (1H, dd, $J=1.20$, $J=8.10$ Hz, H-9), 7.73 (1H, td, $J=0.90$, $J=6.45$ Hz, H-18), 7.57 (1H, s, H-29), 7.66-7.58 (4H, m, H-24), 7.41 (1H, td, $J=0.60$, $J=7.80$ Hz, H-8), 6.99 (1H, d, $J=9.30$ Hz, H-3), 5.67 (2H, s, $J=36.92$ Hz, H-14); RMN de ^{13}C (75.89 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.9 (C-2,27), 165.9 (C-12), 152.3 (C-15), 144.5 (C-22), 143.1 (C-19), 143.0 (C-7, C-17), 138.5 (C-4), 136.2 (C-23), 134.3 (C-10, 28), 130.1 (C-25), 129.6 (C-29), 129.4 (C-9), 129.1 (C-24), 127.5 (C-5), 126.1 (C-18), 125.0 (C-16, C-3), 124.0 (C-8), 120.6 (C-6), 109.1 (C-11), 54.8 (C-14); RMN de ^{119}Sn (119.89 MHz, DMSO- d_6) δ : -487; Análisis elemental: calculado para la formula $\text{C}_{52}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_9\text{Sn}_2$: %C=54.25, %H=3.33, %N=7.30, análisis elemental encontrado: %C=51.37, %H=3.54, %N=5.36.



Compuesto 5a

Para la síntesis del complejo **5a** se hicieron reaccionar 0.2000g de ligante **1a** (0.7624 mmol), 0.2621g de dicloruro de difenilestaño y 0.0801 g de ácido benceno-1,3,5-tricarboxílico obteniéndose 0.3386 g (86%) de un sólido amorfo color amarillo que funde a 188-190°C; UV-Vis [DMSO, $\lambda_{\text{máx}}/\text{nm}$ ($\epsilon/\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 261 (35005) $\pi-\pi^*$ (aromático), 317 (23177) $\pi-\pi^*$ (C=N), 355 (18297) $n-\pi^*$ (C=N);

IR (ATR) cm^{-1} : 3068, 3044, 2986 $\nu(\text{C-H})$, 1614 $\nu(\text{C=N})$, 1181 $\nu(\text{C-O})$, 696 $\nu(\text{Sn-C})$, 567 $\nu(\text{Sn-O})$, 447 $\nu(\text{Sn-N})$, 1614 $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, 1339 $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$; RMN de ^1H (300.18 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.6 (1H, s, $J=112.87$, $J=107.76$ Hz, H-12), 8.37 (1H, d, $J=9.30$ Hz, H-6), 8.35 (2H, td, $J=1.50$, $J=8.10$ Hz, H-17), 8.22 (1H, dd, $J=2.10$, $J=7.80$ Hz, H-23), 8.09 (1H, ddd, $J=0.90$, $J=1.50$, $J=5.10$ Hz, H-19), 8.02 (1H, d, $J=9.0$ Hz, H-4), 7.96 (1H, dd, $J=0.90$, $J=7.80$ Hz, H-16), 7.87 (1H, dd, $J=0.90$, $J=8.10$ Hz, H-9), 7.74

(1H, td, $J=0.60$, $J=6.30$ Hz, H-18), 7.66-7.57 (4H, m, H-23), 7.58 (1H, s, $J=H-29$), 7.42 (1H, td, $J=0.60$, $J=7.20$ Hz, H-7), 7.42 (1H, dd, $J=0.60$, $J=7.50$ Hz, H-8), 6.99 (1H, d, $J=9.00$ Hz, H-3), 5.67 (2H, s, $J=37.22$ Hz, H-14); RMN de ^{13}C (75.89 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.8 (C-2,27), 165.9 (C-12), 152.3 (C-15), 144.44 (C-22), 142.8 (C-19), 143.0 (C-17), 138.5 (C-4), 136.2 (C-23), 134.3 (C-10,28), 129.4 (C-9), 129.1 (C-24), 129.0 (C-8), 128.9 (C-25), 128.7 (C-29), 127.5 (C-5), 126.1 (C-18), 125.4 (C-16), 125.0 (C-3), 124.1 (C-7), 120.6 (C-6), 109.1 (C-11), 54.8 (C-14); RMN de ^{119}Sn (119.89 MHz, DMSO- d_6) δ : -487; Análisis elemental: calculado para la fórmula $\text{C}_{78}\text{H}_{57}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}_9\text{Sn}_3$: %C=55.60, %H=3.41, %N=4.88, análisis elemental encontrado: %C=47.57, %H=3.19, %N=5.06.

12.4. Procedimiento de ensayo de citotoxicidad por método de Sulforodamina B (SRB)

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

Las líneas celulares humanas de cáncer utilizadas son las siguientes:

- MCF-7: mama dependiente de estrógenos
- U251 (glía de sistema nervioso central)
- PC-3 (próstata)
- K562 (leucemia)
- HCT-15 (colon)
- SKLU-1 (pulmón) y
- COS-7 (línea celular de riñón de mono no cancerosa)

Dado que las líneas celulares humanas de cáncer con las que se trabajó tienen distinto tiempo de duplicación en base a ello se estableció la densidad del inóculo. (Tabla 140201). Estas líneas forman parte del panel NCL (National Cancer Institute, USA) y fueron adaptadas al medio de cultivo RPM1-1640 (Medio Roswell Park Memorial Institute), adicionado con suero fetal bovino al 10%, una solución de antibióticos-antimicóticos (100x, Gibco) al 1% y μM de glutamina.

Tabla 12.1. Tiempo de duplicación de las líneas celulares utilizadas

Línea celular	Procedencia	Celulas/Pozo	Tiempo de duplicación (h)
MCF-7	mama	5000	25.6
U251	Glía de sistema nervioso central	7,500	25.4
PC-3	Próstata	7,500	28.7
K562	Leucemia	5,000	19
HCT-15	Colon	10,000	18.1
SKLU-1	Pulmón	7500	25.4
COS-7	Línea celular de riñón de mono no cancerosa	10,000	24

Es importante mencionar que con excepción de la línea celular K-562, las restantes se adhieren a las botellas de cultivo y para su cosecha se adicionó 1mL de tripsina-EDTA al 0.25%. Una vez despegadas del sustrato plástico de la botella de cultivo, se les adicionó 5 mL del medio de cultivo para inactivar la tripsina.

Las células en suspensión fueron depositadas en tubos cónicos y centriugadas durante 2 minutos, al fromarse el paquete celular se adicionó medio de cultivo para la realizar la resuspensión del mismo. El conteo de células fue realizado en un contador de células BIO-RAD TC20 automatizado, mezclando 10 μ L de la suspensión celular con 10 μ L de azul de tripano al 4%, un colorante orgánico supravital que permite distinguir las células viables y las no viables.

El contador arrojó el número de células viables por mL y de esta manera se ajustó el volumen de células que se depositaron en 100 μ L/pozo a la densidad referida en las líneas anteriores.

Para realizar los ensayos se emplearon microplacas de plástico de 96 pozos. Cada placa fue inoculada con dos líneas celulares por triplicado y preincubada por 24h a 37 °C en una atmósfera de 5% de CO₂ en el aire y 100% de humedad relativa. Para realizar un crecimiento primario de los compuestos, se utilizó una concentración de 1 μ M en el pozo y todas las muestras fueron solubilizadas en sulfóxido de dimetilo (DMSO) a 20 μ M. Una vez realizada la preparación de las muestras a ocupar se agregaron 100 μ L de medio con su respectiva concentración de compuesto, incubando las microplacas por 48 horas bajo las condiciones de incubación descritas anteriormente. Al término del periodo de incubación se procedió a la

fijación de los cultivos *in situ* añadiendo 50 µL ácido tricloroacético (TCA) frío al 50% y se incubó durante 60 minutos a 4°C.

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

Los datos fueron procesados obteniéndose el promedio de la DO de los tres pozos por línea celular humana de cáncer tratados con el compuesto (DOt), los tres pozos testigos que corresponden a aquellos que no contienen células, es decir, sólo medio de cultivo con el compuesto (DObg). Sumado a lo anterior se manejaron tres pozos tratados con DMSO (DOc), y corresponden a aquellos que no contienen células, pero si el DMSO (DObg). El porcentaje de inhibición de la proliferación celular (% IC) se calculó con la ecuación:

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

12.5. Procedimiento de ensayo de estabilidad

Los ensayos de estabilidad se llevaron a cabo a través de espectroscopía electrónica, los espectros de absorción fueron determinados en un instrumento VELAB 100 UV-Vis con celdas de cuarzo de 1 cm de longitud a las cero, 24, 48 y 72 horas, tiempo establecido para el estudio de la actividad citotóxica en el bioensayo de sulforodamina B, utilizando una disolución tampón de tris(hidroximetil)aminometano (tris) a una concentración de 10 mM a pH=7.4 y sulfóxido de dimetilo (DMSO, 10%) para simular condiciones fisiológicas.

Referencias

1. Hossain AMS, Méndez-Arriaga JM, Xia C, Xie J, Gómez-Ruiz S. Metal complexes with ONS donor Schiff bases. A review. *Polyhedron*. 2022;217:115692. doi:10.1016/j.poly.2022.115692
2. Kani AI, Na'aliya J, Haruna A. Antioxidant Evaluation of Co(II) and Zn(II) Complexes with Schiff base derived from 2-hydroxy-1-naphthaldehyde and p-methoxyaniline. *International Journal of Biological, Physical and Chemical Studies*. 2020;2(2):01-10. Accessed November 2, 2023. <https://al-kindipublisher.com/index.php/ijbpcs/article/view/609>
3. Hoch M. Organotin compounds in the environment Ð an overview. *Applied Geochemistry*. Published online 2001.
4. Devi J, Pachwania S. Recent advancements in DNA interaction studies of organotin(IV) complexes. *Inorganic Chemistry Communications*. 2018;91:44-62. doi:10.1016/j.inoche.2018.03.012
5. Devi J, Pachwania S, Kumar D, Jindal DK, Jan S, Dash AK. Diorganotin(IV) complexes derived from thiazole Schiff bases: synthesis, characterization, antimicrobial and cytotoxic studies. *Res Chem Intermed*. 2022;48(1):267-289. doi:10.1007/s11164-021-04557-w
6. EAP_CANCER24.pdf. Accessed February 29, 2024. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2024/EAP_CANCER24.pdf
7. Du X, Zhang R, Li Q, et al. Organotin(IV) complexes derived from 1,4-naphthalenedicarboxylic acid: synthesis, structure, in vitro cytostatic activity. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2021;935:121654. doi:10.1016/j.jorganchem.2020.121654
8. Liu Y, Wang Y, Song S, Zhang H. Cancer therapeutic strategies based on metal ions. *Chem Sci*. 2021;12(37):12234-12247. doi:10.1039/D1SC03516A

9. Yoo J, Han J, Lim MH. Transition metal ions and neurotransmitters: coordination chemistry and implications for neurodegeneration. *RSC Chem Biol.* 2023;4(8):548-563. doi:10.1039/D3CB00052D
10. Metallodrugs in Medicinal Inorganic Chemistry. doi:10.1021/cr400460s
11. Hakan EJ. La Nueva Farmacoterapia Inorgánica 11. Complejos del Cobre.
12. Montaseri H, Kruger CA, Abrahamse H. Recent Advances in Porphyrin-Based Inorganic Nanoparticles for Cancer Treatment. *IJMS.* 2020;21(9):3358. doi:10.3390/ijms21093358
13. Shurygina IA, Shurygin MG. Use of Nanoselenium in Chemotherapy Drug Delivery Systems. *Nanotechnol Russia.* 2020;15(11-12):679-685. doi:10.1134/S199507802006018X
14. Zhang X, Zhao Q, Yang J, Wang T, Chen F, Zhang K. Tumor microenvironment-triggered intratumoral in-situ biosynthesis of inorganic nanomaterials for precise tumor diagnostics. *Coordination Chemistry Reviews.* 2023;484:215115. doi:10.1016/j.ccr.2023.215115
15. Oun R, Moussa YE, Wheate NJ. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists. *Dalton Trans.* 2018;47(19):6645-6653. doi:10.1039/C8DT00838H
16. Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorganic Chemistry.* 2019;88:102925. doi:10.1016/j.bioorg.2019.102925
17. Front Matter. In: *Cisplatin.* John Wiley & Sons, Ltd; 1999:I-XII. doi:10.1002/9783906390420.fmatter
18. Alderden RA, Hall MD, Hambley TW. The Discovery and Development of Cisplatin. *J Chem Educ.* 2006;83(5):728. doi:10.1021/ed083p728

19. Davies AG, ed. *Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers, and Applications*. Wiley; 2008.
20. Novel Zinc Complex with an Ethylenediamine Schiff Base for High-Luminance Blue Fluorescent OLED Applications. doi:10.1021/acs.jpcc.9b02171
21. Al Zoubi W, Al-Hamdani AAS, Kaseem M. Synthesis and antioxidant activities of Schiff bases and their complexes: a review: Antioxidant activities of Schiff bases. *Appl Organometal Chem*. 2016;30(10):810-817. doi:10.1002/aoc.3506
22. Zafar H, Ahmad A, Khan AU, Khan TA. Synthesis, characterization and antimicrobial studies of Schiff base complexes. *Journal of Molecular Structure*. 2015;1097:129-135. doi:10.1016/j.molstruc.2015.04.034
23. Ghanghas P, Choudhary A, Kumar D, Poonia K. Coordination metal complexes with Schiff bases: Useful pharmacophores with comprehensive biological applications. *Inorganic Chemistry Communications*. 2021;130:108710. doi:10.1016/j.inoche.2021.108710
24. De S, Jain A, Barman P. Recent Advances in the Catalytic Applications of Chiral Schiff-Base Ligands and Metal Complexes in Asymmetric Organic Transformations. *ChemistrySelect*. 2022;7(7):e202104334. doi:10.1002/slct.202104334
25. Shanty AA, Philip JE, Sneha EJ, Prathapachandra Kurup MR, Balachandran S, Mohanan PV. Synthesis, characterization and biological studies of Schiff bases derived from heterocyclic moiety. *Bioorganic Chemistry*. 2017;70:67-73. doi:10.1016/j.bioorg.2016.11.009
26. Tadele KT, Tsega TW. Schiff Bases and their Metal Complexes as Potential Anticancer Candidates: A Review of Recent Works. *ACAMC*. 2019;19(15):1786-1795. doi:10.2174/1871520619666190227171716
27. Zafarian H, Sedaghat T, Motamedi H, Amiri Rudbari H. A multiprotic ditopic thiocarbohydrazone ligand in the formation of mono- and di-nuclear organotin(IV)

- complexes: Crystal structure, antibacterial activity and DNA cleavage. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2016;825-826:25-32. doi:10.1016/j.jorganchem.2016.10.023
28. Zhang W, Loebach JL, Wilson SR, Jacobsen EN. Enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by salen manganese complexes. *J Am Chem Soc*. 1990;112(7):2801-2803. doi:10.1021/ja00163a052
29. Li L, Li Y, Pang D, et al. Highly asymmetric hetero-Diels–Alder reaction using helical silica-supported Mn(III)-salen catalysts. *Tetrahedron*. 2015;71(42):8096-8103. doi:10.1016/j.tet.2015.08.045
30. Dias LC, Lucca Jr. ECD, Ferreira MAB, Polo EC. Metal-catalyzed asymmetric aldol reactions. *J Braz Chem Soc*. 2012;23(12):2137-2158. doi:10.1590/S0103-50532012001200003
31. Maleev VI, Skrupskaya TV, Yashkina LV, et al. Aza-Diels–Alder reaction catalyzed by novel chiral metalocomplex Brønsted acids. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2013;24(4):178-183. doi:10.1016/j.tetasy.2013.01.011
32. Rosu T, Negoiu M, Pasculescu S, Pahontu E, Poirier D, Gulea A. Metal-based biologically active agents: Synthesis, characterization, antibacterial and antileukemia activity evaluation of Cu(II), V(IV) and Ni(II) complexes with antipyrine-derived compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010;45(2):774-781. doi:10.1016/j.ejmech.2009.10.034
33. Qin W, Long S, Panunzio M, Biondi S. Schiff Bases: A Short Survey on an Evergreen Chemistry Tool. *Molecules*. 2013;18(10):12264-12289. doi:10.3390/molecules181012264
34. Shah FA, Sabir S, Fatima K, Ali S, Qadri I, Rizzoli C. Organotin(IV) based anti-HCV drugs: synthesis, characterization and biochemical activity. *Dalton Trans*. 2015;44(22):10467-10478. doi:10.1039/C5DT00862J

35. Majid SA, Mir JM, Jan G, Shalla AH. Schiff base complexes, cancer cell lines, and anticancer evaluation: a review. *Journal of Coordination Chemistry*. 2022;75(15-16):2018-2038. doi:10.1080/00958972.2022.2131402
36. Manjunath M, Kulkarni AD, Bagihalli GB, Malladi S, Patil SA. Bio-important antipyrine derived Schiff bases and their transition metal complexes: Synthesis, spectroscopic characterization, antimicrobial, anthelmintic and DNA cleavage investigation. *Journal of Molecular Structure*. 2017;1127:314-321. doi:10.1016/j.molstruc.2016.07.123
37. Tan YX, Zhang ZJ, Feng YL, et al. Syntheses, Crystal Structures and Biological Activity of the 1D Chain Benzyltin Complexes Based on 2-Oxo-Propionic Acid Benzoyl Hydrazone. *J Inorg Organomet Polym*. 2017;27(1):342-352. doi:10.1007/s10904-016-0477-5
38. Ali S, Shahzadi S, Imtiaz-ud-Din. Anticarcinogenicity and Toxicity of Organotin(IV) Complexes: A Review. *Iran J Sci Technol Trans Sci*. 2018;42(2):505-524. doi:10.1007/s40995-016-0048-1
39. Kumar M, Abbas Z, Tuli HS, Rani A. Organotin Complexes with Promising Therapeutic Potential. *Curr Pharmacol Rep*. 2020;6(4):167-181. doi:10.1007/s40495-020-00222-9
40. Li B, Shao H, Gao L, Li H, Sheng H, Zhu L. Nano-drug co-delivery system of natural active ingredients and chemotherapy drugs for cancer treatment: a review. *Drug Delivery*. 2022;29(1):2130-2161. doi:10.1080/10717544.2022.2094498
41. Lasri J, Soliman SM, Elsilk SE, Haukka M, El-Faham A. Synthesis, crystal structure, DFT and biological activity of E-pyrene-1-carbaldehyde oxime and E-2-naphthaldehyde oxime. *Journal of Molecular Structure*. 2020;1207:127848. doi:10.1016/j.molstruc.2020.127848

42. Abbasi Z, Salehi M, Khaleghian A, Kubicki M. In vitro cytotoxic activity of a novel Schiff base ligand derived from 2-hydroxy-1-naphthaldehyde and its mononuclear metal complexes. *Journal of Molecular Structure*. 2018;1173:213-220. doi:10.1016/j.molstruc.2018.06.104
43. Nagesh GY, Mruthyunjayaswamy BHM. Synthesis, characterization and biological relevance of some metal (II) complexes with oxygen, nitrogen and oxygen (ONO) donor Schiff base ligand derived from thiazole and 2-hydroxy-1-naphthaldehyde. *Journal of Molecular Structure*. 2015;1085:198-206. doi:10.1016/j.molstruc.2014.12.058
44. Shujah S, Ali S, Khalid N, et al. Supramolecular diorganotin(IV) complexes of N'-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)methylene)formohydrazide: Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure, antibacterial screening, cytotoxicity and docking study. *Polyhedron*. 2022;215:115678. doi:10.1016/j.poly.2022.115678
45. Hong M, Yin H, Zhang X, Li C, Yue C, Cheng S. Di- and tri-organotin(IV) complexes with 2-hydroxy-1-naphthaldehyde 5-chloro-2-hydroxybenzoylhydrazone: Synthesis, characterization and in vitro antitumor activities. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2013;724:23-31. doi:10.1016/j.jorganchem.2012.10.031
46. Sharma S, Agnihotri N, Kumar K, et al. Glutamine conjugated organotin(IV) Schiff base compounds: Synthesis, structure, and anticancer properties. *Applied Organometallic Chemistry*. 2022;36(2):e6521. doi:10.1002/aoc.6521
47. Sedaghat T, Shokohi-pour Z. Synthesis and spectroscopic studies of new organotin(IV) complexes with tridentate N- and O-donor Schiff bases. *Journal of Coordination Chemistry*. 2009;62(23):3837-3844. doi:10.1080/00958970903180103
48. Venkatachalam TK, Pierens GK, Campitelli MR, Reutens DC. Structural investigation on phenyl- and pyridin-2-ylamino(methylene)naphthalen-2(3H)-one.

Substituent effects on the NMR chemical shifts. *Magnetic Resonance in Chemistry*. 2010;48(8):585-592. doi:10.1002/mrc.2626

49. Holeček J, Lyčka A, Handlřík K, Nádvorník M. ¹³C and ¹¹⁹Sn NMR spectra of diphenyl- and dibenzyltin(IV) compounds and their complexes. *Collect Czech Chem Commun*. 1990;55(5):1193-1207. doi:10.1135/cccc19901193
50. Deacon G. Relationships between the carbon-oxygen stretching frequencies of carboxylato complexes and the type of carboxylate coordination. *Coordination Chemistry Reviews*. 1980;33(3):227-250. doi:10.1016/S0010-8545(00)80455-5
51. Ramírez-Jiménez A, Luna-García R, Cortés-Lozada A, et al. Dinuclear heptacoordinate dibutyltin (IV) complexes derived from Schiff bases and dicarboxylates: Synthesis, cytotoxicity, and antioxidant activity. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2013;738:10-19. doi:10.1016/j.jorganchem.2013.03.038