



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ACTIVIDAD CITOTÓXICA DE COMPLEJOS ORGANOMETÁLICOS DE ESTAÑO (IV) Y RUTENIO (II) DERIVADOS DE LIGANTES FISIOLÓGICAMENTE ACTIVOS”

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

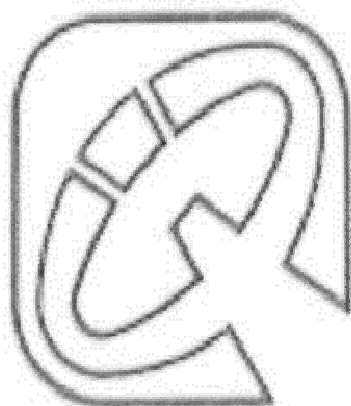
M. en C. JOSÉ MIGUEL GALVÁN HIDALGO

TUTOR: DRA. ELIZABETH GÓMEZ PÉREZ.
INSTITUTO DE QUÍMICA.

COMITÉ TUTELAR
Dra. LENA RUIZ AZUARA
FACULTAD DE QUÍMICA

Dr. VÍCTOR BARBA LÓPEZ
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

MÉXICO, Cd. Mx., MAYO DE 2016



El presente trabajo se realizó en el laboratorio 5 del Departamento de Química Inorgánica del Instituto de Química (IQ) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), bajo la dirección de la Dra. Elizabeth Gómez Pérez y con el apoyo de la beca 227084 otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) y el proyecto PAPIIT IN204814 concedido por DGAPA.

Parte de los resultados obtenidos en el presente trabajo, se encuentran en la siguiente publicación:

Galván-Hidalgo, J.M.; Gómez, E.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A.; Hernández-Ortega, S. *Med. Chem. Res.* **2015**, 24, 3621-3631.

Parte de éste trabajo de investigación fue presentado en:

“XLVIII Congreso Mexicano de Química”

Guanajuato, Guanajuato; 31 de Agosto a 4 de Septiembre de 2013. Con apoyo de proyecto PAPIIT IN204184 otorgado por DGAPA. Universidad Nacional Autónoma de México.

“Impacto de la química de coordinación en 100 años”

(Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México. 3-4 de diciembre de 2013).

“Simposio Interno 2014 del Instituto de Química”

(Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México. 27-29 de Enero de 2014).

“XLIX Congreso Mexicano de Química”

Mérida, Yucatán; 17-21 de Septiembre de 2014. Con apoyo de proyecto PAPIIT IN204184 otorgado por DGAPA. Universidad Nacional Autónoma de México.

“Actividad académica QuimiUNAM 2015”

(Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México. Coordinación de estudios de posgrado. 22-24 de Abril de 2015).

AGRADECIMIENTOS.

A Dios y a Jesús por darme vida y por su infinita bondad inmerecida conmigo, porque me hizo nacer en un país rico, generoso y mágico.

A mi país y a la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme formado.

Al CONACyT por la beca 227084 y el financiamiento otorgado para el proyecto PAPIIT IN204814 por parte de DGAPA.

A la Dra. Elizabeth Gómez Pérez por el apoyo, confianza y amistad que me ha brindado a lo largo de todo este tiempo.

A los miembros de mi comité tutelar, Dra. Lena Ruiz Azuara y Dr. Víctor Barba López por su apoyo, ideas y comentarios a lo largo de este tiempo, permitieron culminar este trabajo de manera exitosa.

A los miembros del H. Jurado, ya que sus comentarios contribuyeron de manera significativa en la calidad del presente trabajo.

Al Instituto de Química y su personal: Q.F.B. Rocío Patiño Maya por las determinaciones de UV-Vis e IR, al Dr. Francisco Javier Pérez Flores e Ing. Luis Velasco por la realización de los espectros de masas, al M. en C. Simón Hernández Ortega por las determinaciones de rayos-X de monocristal, así como a la M. en C. María Teresa Ramírez Apan y M. en C. Antonio Nieto Camacho por la realización de los ensayos de actividad citotóxica y toxicidad oral aguda, a todos ellos gracias porque su trabajo, esfuerzo y dedicación fueron indispensables para culminación de la presente tesis.

A mi madre Luz María Hidalgo Pimentel y a mis abuelos maternos Miguel Hidalgo Cruz (†) y Victoria Pimentel Silva (†).

A las personas con quienes compartí en laboratorio de Inorgánica 5: Dr. Juan Manuel Fernández González, Arturo González, Mireille León, Alejandro Ramírez, Cecilia Uribe, Elías Estrada, Yahir Palma, Luis Allende y Sandra Eslava, con quienes pase momentos muy agradables.

A mis amigos de la Universidad a través de todos estos años: Rosa María Chávez, Lizbeth, Georgina Félix, Tania y Jorge Fragoso, Rodrigo Alonso, Ernesto Fuentes, Noé García, Gaspar Cárdenas, Mónica Rodríguez, Paul Luna y Jesús Contreras, a mis amigos de Chimalhuacán Aviación Civil Caracol y Colonias del Vaso de Texcoco S.A de C.V. A todos los que me aprecian y cuyos nombres no aparecen aquí.

A Viviana de la Cruz por su amor en vida (†) nimiztlazoctla...

*“Tlaquinequiz ce huehca Chanequeh ,
Motlaltipac quicentlahuel icxipachoz,
Tlazohtlalnan xicmati ca in ilhuicatl,
Omitz macte miec yaopipiltin”.*

JURADO ASIGNADO

Presidente Dra. Lena Ruiz Azuara.

Vocal Dr. Cecilio Álvarez Toledano.

Vocal Dr. José Guillermo Penieres Carrillo.

Vocal Dr. Marco Antonio Velasco Velázquez.

Secretario Dra. Verónica García Montalvo.

Tutor: Dra. Elizabeth Gómez Pérez.

Sustentante: M. en C. José Miguel Galván Hidalgo.

ÍNDICE

Índice de compuestos	I
Abreviaturas	IX
Resumen	XIII
Abstract	XV
1.Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1 Cáncer	3
2.2 Tratamiento del cáncer en la actualidad	8
2.3 Química inorgánica medicinal	9
2.4 Búsqueda de agentes quimioterapéuticos de estaño (IV)	12
2.5 Compuestos de organoestaño (IV) derivados de compuestos orgánicos diversos	14
2.6 Compuestos de organoestaño (IV) derivados de ligantes fisiológicamente activos	20
Vitaminas	20
Complejos de diorganoestaño utilizando vitaminas pertenecientes al complejo B	21
2.7 Complejos de organoestaño derivados de óxidos impedidos estéricamente	24
2.8 Mecanismo de citotoxicidad de compuestos de organoestaño (IV)	28
2.9 Compuestos de organoestaño con actividad antineoplásica	30
2.10 Metabolismo de agentes xenobióticos	32
2.11 Estudio del metabolismo <i>in silico</i> de organoestanos	33
2.12 Métodos generales de preparación de compuestos	

de coordinación de diorganoestaño (IV)	35
2.13 Compuestos de rutenio con actividad antineoplásica	37
2.14 Compuestos de coordinación de rutenio con actividad antineoplásica y antimetastásica	38
2.15 Compuestos con actividad citotóxica derivados de ligantes fisiológicamente activos	41
2.16 Complejos organometálicos de rutenio “medio sándwich”	44
2.17 Métodos generales de preparación de compuestos organometálicos de rutenio (II)	48
2.18 Relaciones estructura-actividad	50
2.19 Diseño racional de fármacos	52
Simplificación del prototipo	52
Asociación de dos moléculas	53
Modificación sistemática	58
Homología y ramificación de la cadena	58
Introducción de grupos aromáticos en la búsqueda de antagonistas	59
Apertura o cierre de anillos	59
Vinilología	60
Isosterismo y bioisosterismo	60
2.20 Efecto del reemplazo isósterico C/Si en compuestos con actividad farmacológica	62
3. Justificación	66
4. Hipótesis	66
5. Objetivo general	67
6. Objetivos particulares	67

7. Resultados y discusión	
Síntesis de los ligantes tridentados tipo base de Schiff derivados de piridoxal y <i>o</i> -aminofenoles sustituidos	70
7.1 Síntesis	70
7.2 Determinación de la conductividad molar	71
7.3 Caracterización por espectroscopia electrónica	71
7.4 Caracterización por espectroscopía infrarroja	72
7.5 Caracterización por resonancia magnética nuclear	74
7.5.1 Caracterización por RMN de ¹ H de los ligantes tridentados tipo base de Schiff derivados de piridoxal y <i>o</i> -aminofenoles sustituidos	74
7.5.2 Caracterización por RMN de ¹³ C de los ligantes tridentados tipo base de Schiff derivados de piridoxal y <i>o</i> -aminofenoles sustituidos	77
7.6. Espectrometría de masas (FAB ⁺)	79
8. Resultados y discusión	
Síntesis de los óxidos de diorganoestaño estéricamente impedidos	80
8.1 Síntesis	80
8.2 Caracterización por resonancia magnética nuclear	81
8.2.1 Caracterización por RMN de ¹ H para los compuestos 8.1-8.2 y 8.4-8.5	81
8.2.2 Caracterización por RMN de ¹³ C para los compuestos 8.1-8.2 y 8.4-8.5	85
8.2.3 Caracterización por RMN de ¹¹⁹ Sn para los compuestos 8.1-8.2 y 8.4-8.5	87
9. Resultados y discusión	
Síntesis de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados de piridoxamina y piridoxal	89

9.1.1 Síntesis de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados de piridoxamina y salicilaldehídos sustituidos	89
9.1.2 Síntesis de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados de piridoxal y <i>o</i> -aminofenoles sustituidos	91
9.2 Conductividad molar	94
9.3 Caracterización por espectroscopía UV-Vis	95
9.4 Caracterización por espectroscopía infrarroja	96
9.5 Caracterización por resonancia magnética nuclear	101
9.5.1 Caracterización por RMN de ^1H para los complejos 9.1-9.37	101
9.5.2 Caracterización por RMN de ^{13}C para los complejos 9.1-9.37	107
9.5.3 Caracterización por RMN de ^{119}Sn para los complejos 9.1-9.37	113
9.6 Espectrometría de masas (FAB ⁺)	118
9.7 Difracción de rayos-X de monocristal	121
9.7.1 Interacciones no covalentes para las estructuras moleculares 9.5, 9.11, 9.13-9.14, 9.27 y 9.32-9.34	132
9.7.2 Empaquetamiento cristalino para las estructuras moleculares 9.5, 9.11, 9.13-9.14, 9.27 y 9.32-9.34	139
10. Resultados y discusión	
Síntesis de los dímeros de rutenio (II)	141
10.1 Síntesis	141
10.2 Caracterización por espectroscopía infrarroja	141
10.3 Caracterización por resonancia magnética nuclear	143
10.3.1 Caracterización por RMN de ^1H para los complejos 10.1-10.2	143
10.3.2 Caracterización por RMN de ^{13}C para los complejos 10.1-10.2	144
11. Resultados y discusión	
Síntesis de los complejos “medio sándwich” de rutenio (II)	146

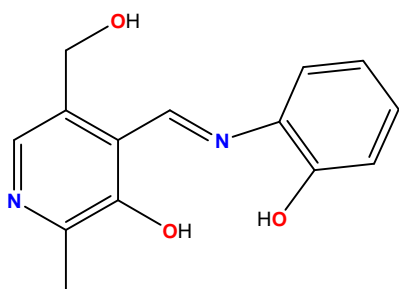
11.1 Síntesis	146
11.2 Determinación de la conductividad molar	147
11.3 Caracterización por espectroscopía infrarroja	147
11.4 Caracterización por resonancia magnética nuclear	149
11.4.1 Caracterización por RMN de ^1H para los complejos 11.1-11.2	151
11.4.2 Caracterización por RMN de ^{13}C para los complejos 11.1-11.2	
12. Resultados y discusión	
Hibridación molecular	152
12.1 Síntesis del complejo organometálico híbrido de estaño (IV) y rutenio (II)	152
12.2 Determinación de la conductividad molar	153
12.3 Caracterización por espectroscopía infrarroja	153
12.4 Caracterización por resonancia magnética nuclear	155
12.4.1 Caracterización por RMN de ^1H para el complejo 12.1	155
12.4.2 Caracterización por RMN de ^{13}C para el complejo 12.1	156
12.4.3 Caracterización por RMN de ^{119}Sn y ^{31}P para el complejo 12.1	158
13. Resultados y discusión	
Estudio de estabilidad de los complejos en solución	158
13.1 Estudio de estabilidad en solución de los complejos 9.1-9.8 y 9.10-9.37 mediante RMN de ^1H	158
13.2 Estudio de estabilidad en solución de los complejos 9.1-9.8 y 9.10-9.37 mediante conductimetría	159
14. Resultados y discusión	
Estudio de la actividad citotóxica de los complejos 9.1-9.37	161

14.1.1	Determinación de la actividad citotóxica de los complejos 9.1-9.37	161
14.1.2	Estudio de la actividad citotóxica de los complejos 9.1-9.8	161
14.1.3	Estudio de la actividad citotóxica de los complejos 9.10-9.37	166
14.2	Estudio de la relación estructura-actividad (SAR) para los complejos de piridoxamina (9.1-9.8) y piridoxal (9.10-9.37)	176
	Complejos de piridoxamina	176
	Complejos de piridoxal	176
14.3	Coeficiente de partición <i>in silico</i> de los complejos de piridoxamina y piridoxal	178
14.3.1	Coeficiente de partición <i>in silico</i> de los complejos 9.1-9.8 y 9.10-9.37	179
14.4	Relación estructura-actividad cuantitativa bidimensional (2D-QSAR) para los complejos de diorganoestaño	182
14.5	Interacción con 5'-GMP	186
14.5.1	Validación mediante RMN de ^1H y ^{31}P	186
14.5.2	Validación mediante espectroscopía UV-Vis	187
14.6	Estudios de susceptibilidad hacia las enzimas del citocromo P-450 <i>in silico</i>	189
14.6.1	Estudio del metabolismo <i>in silico</i> utilizando el programa Marvin 6.0	189
14.7	Estudios de toxicidad oral aguda	194
14.8	Requerimientos estructurales para el diseño de nuevos análogos	196
14.9	Estudio de la actividad citotóxica de complejos organometálicos de rutenio (II)	197
14.9.1	Estudio de la actividad citotóxica de los complejos 11.1-11.3 y 12.1	197
14.10	Relación estructura-actividad (SAR) para los compuestos 11.1-11.3	198
14.11	Hibridación molecular utilizando 9.12 y 11.3	199
14.11.1	Relación estructura-actividad (SAR) para el compuesto 12.1	201
15.	Conclusiones	202

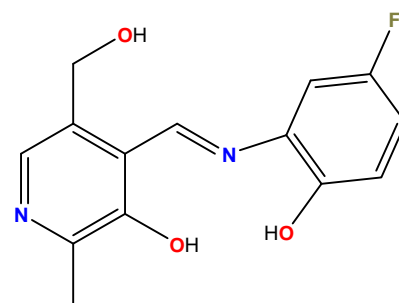
16. Conclusión general	205
17. Perspectivas	206
18. Parte experimental	208
18.1 Procedimiento general para la obtención de los ligantes tridentados tipo base de Schiff derivados de piridoxal y <i>o</i> -aminofenoles sustituidos	209
18.2 Procedimiento general para la obtención de los óxidos de diorganoestaño (IV) impedidos estéricamente	212
18.3 Procedimiento general para la obtención de los complejos de diorganoestaño (IV) de piridoxamina y salicilaldehídos sustituidos	215
18.4 Procedimiento general para la obtención de los complejos de diorganoestaño (IV) de piridoxal y <i>o</i> -aminofenoles sustituidos	225
18.5 Procedimiento general para la obtención de los dímeros de rutenio (II)	253
18.6 Procedimiento general para la obtención de los complejos “medio sándwich” de rutenio (II)	255
18.7 Determinación de la estabilidad de los complejos en solución	257
18.8 Procedimiento del ensayo de citotoxicidad	258
18.9 Relación estructura-actividad bidimensional (2D-QSAR)	260
18.10 Estudio de la interacción de los complejos de diorganoestaño con 5´-GMP mediante espectroscopía UV-Vis y su validación mediante resonancia magnética nuclear	261
18.11 Estudio del metabolismo <i>in silico</i> de los complejos 9.1-9.8 y 9.10-9.37	262
18.12 Estudio de la estabilidad de los complejos de diorganoestaño en condiciones fisiológicas	262
Preparación de soluciones	262
Metodología	262

18.13 Estudio de la toxicidad oral aguda de los complejos de diorganoestaño derivados de piridoxamina	262
Animales	262
Posología	262
19. Referencias	264
20. Anexos	273
Anexo 1. Potencia relativa de los complejos organometálicos	273
Anexo 2. Resultados de la determinación de la toxicidad oral aguda mediante el protocolo 423 de la OCDE	276
Anexo 3. Publicación	

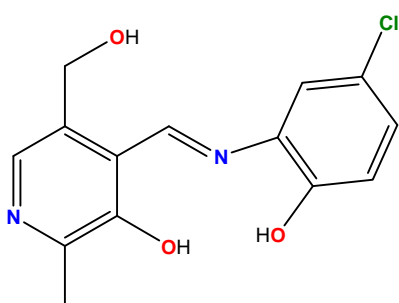
ÍNDICE DE COMPUESTOS



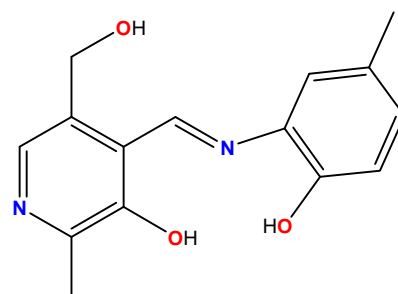
7.1



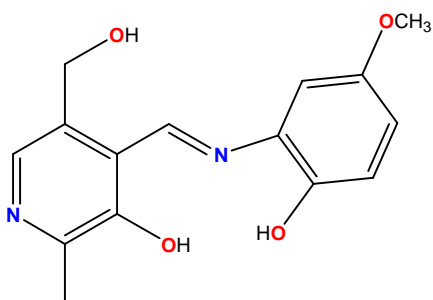
7.2



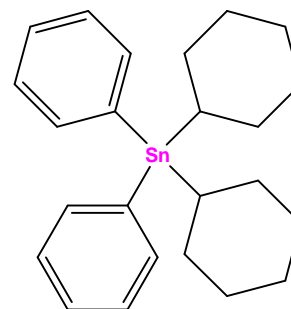
7.3



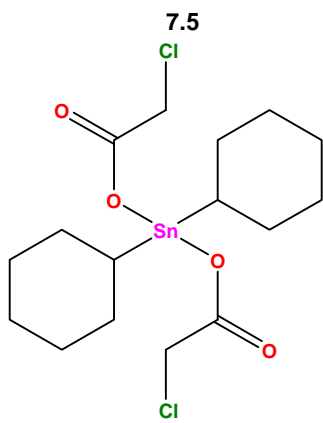
7.4



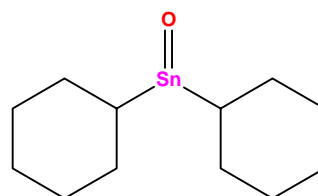
7.5



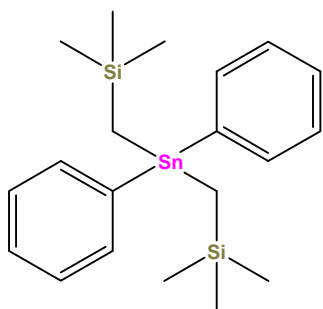
8.1



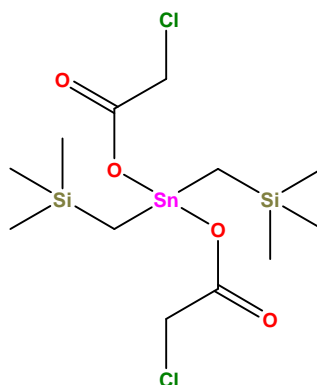
8.2



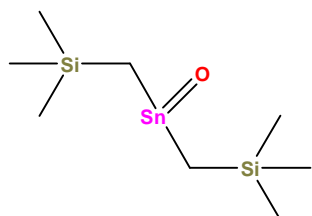
8.3



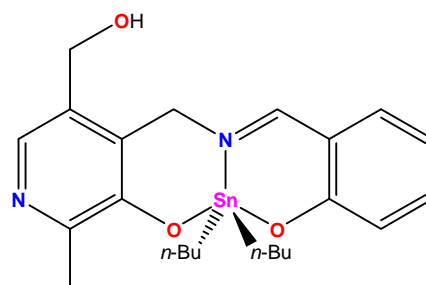
8.4



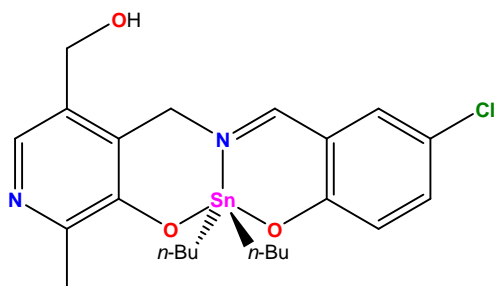
8.5



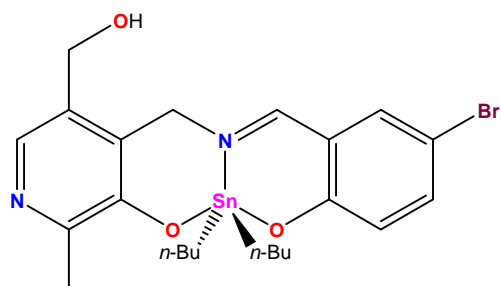
8.6



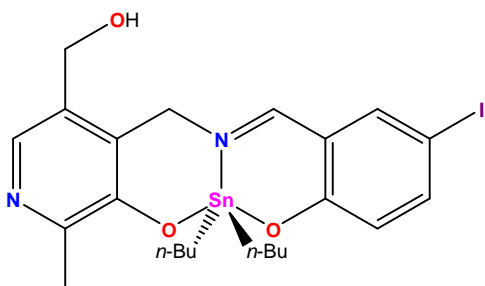
9.1



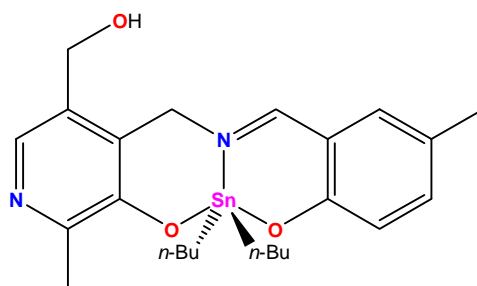
9.2



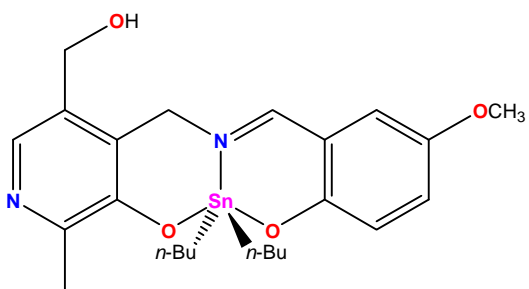
9.3



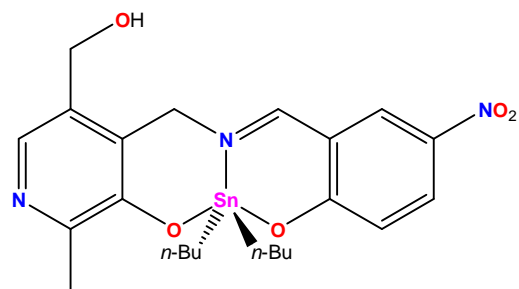
9.4



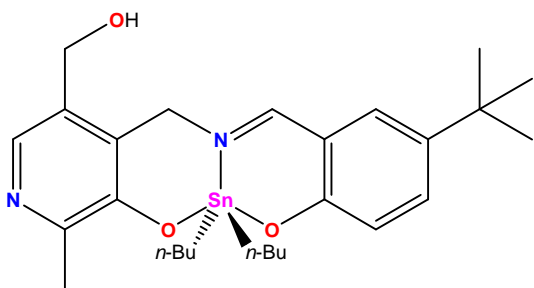
9.5



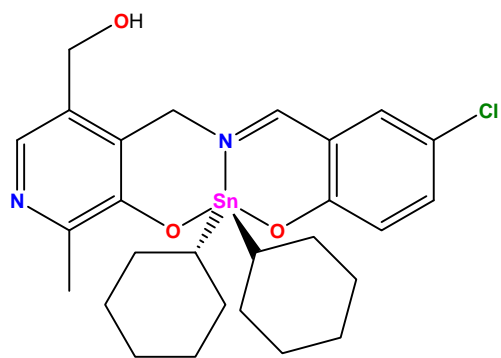
9.6



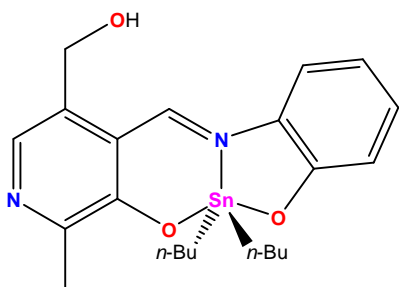
9.7



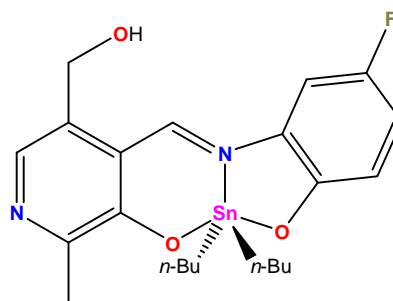
9.8



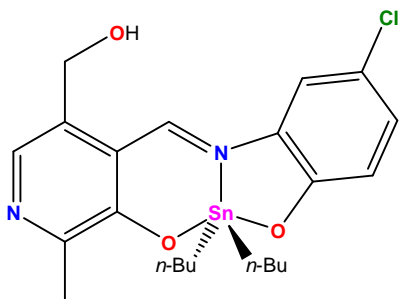
9.9



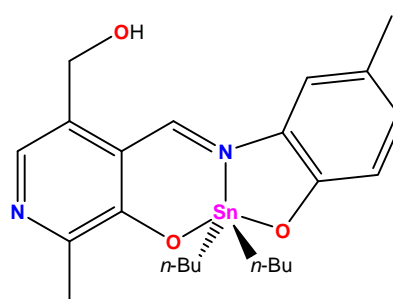
9.10



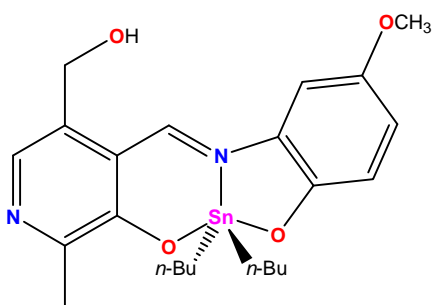
9.11



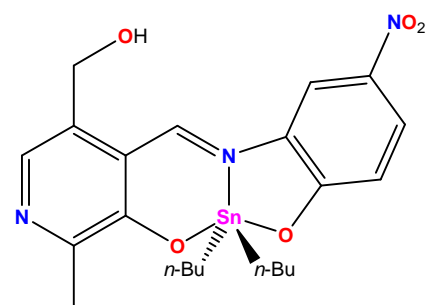
9.12



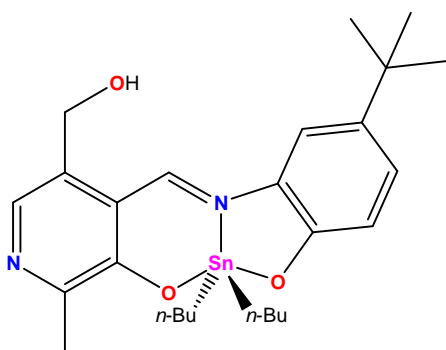
9.13



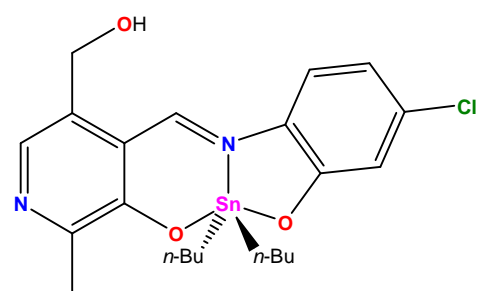
9.14



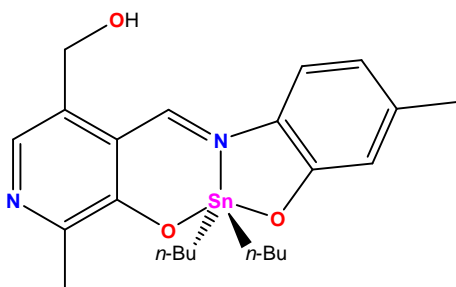
9.15



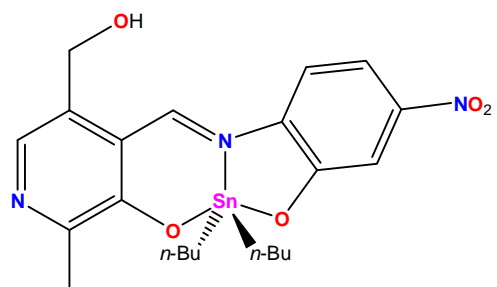
9.16



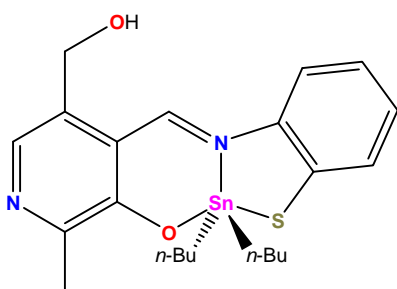
9.17



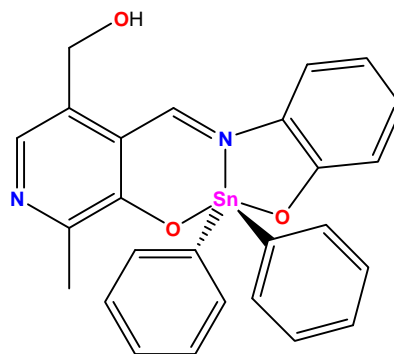
9.18



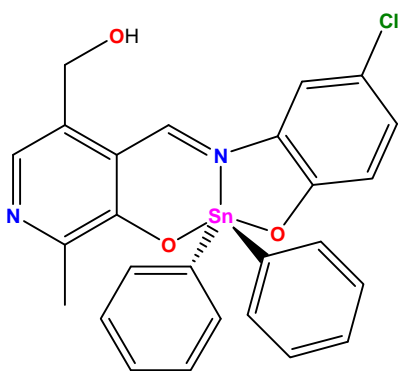
9.19



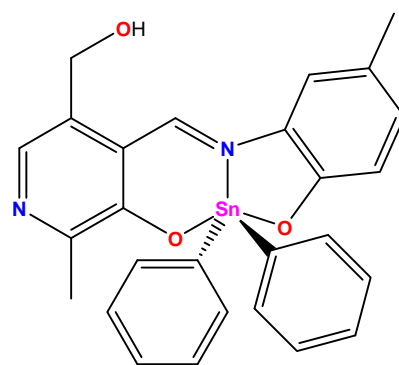
9.20



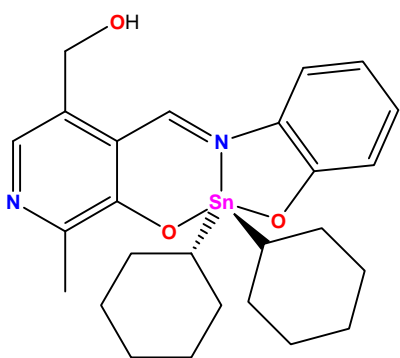
9.21



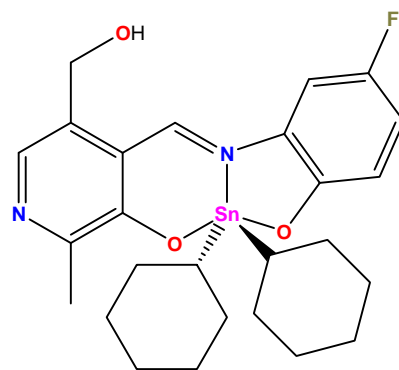
9.22



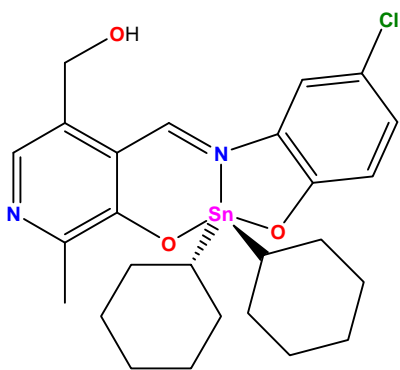
9.23



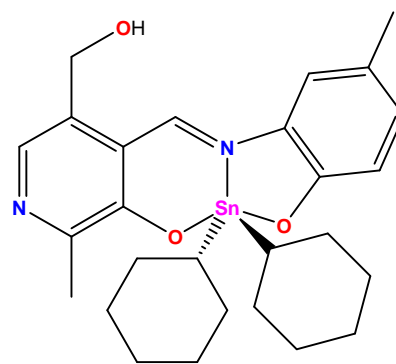
9.24



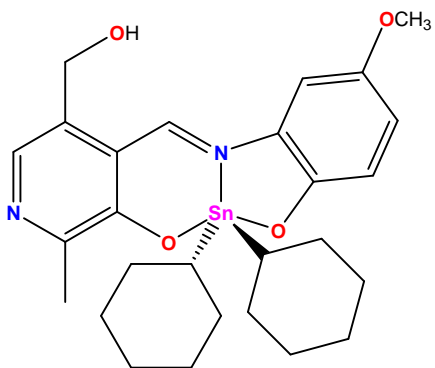
9.25



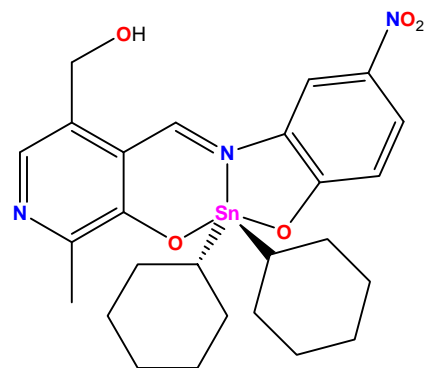
9.26



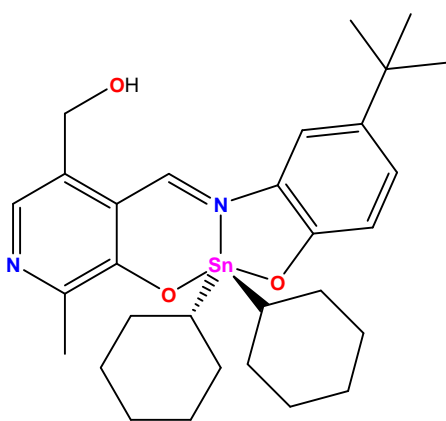
9.27



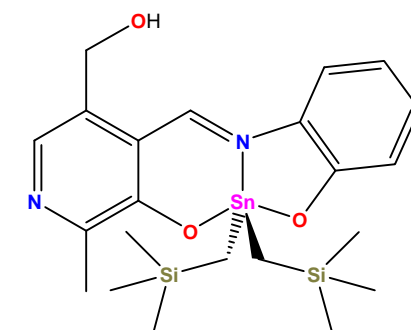
9.28



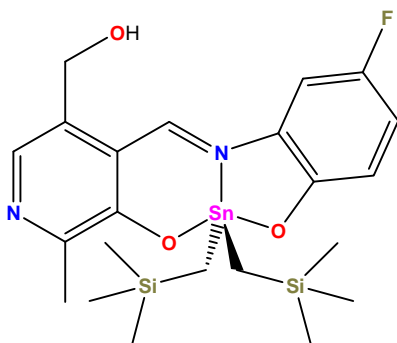
9.29



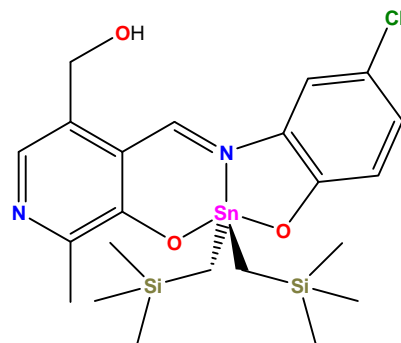
9.30



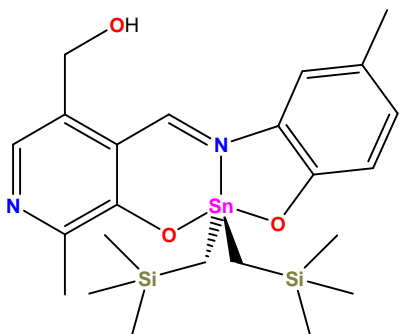
9.31



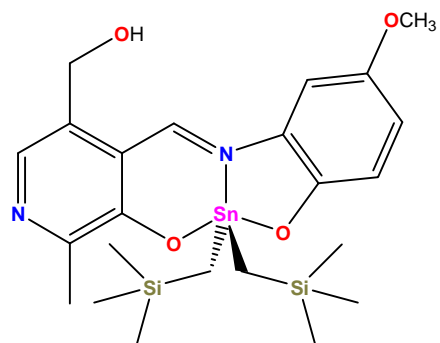
9.32



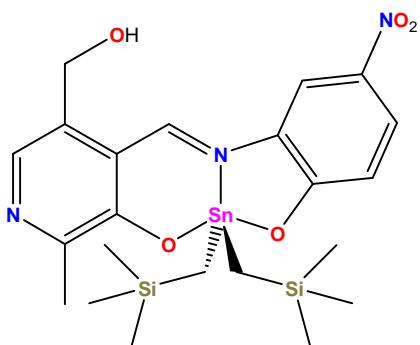
9.33



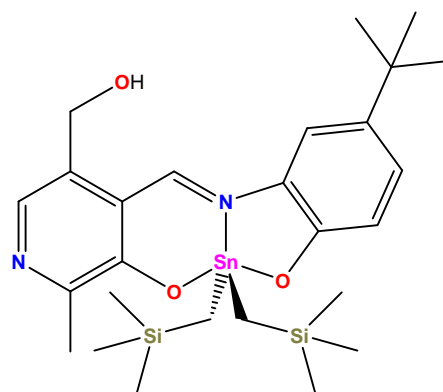
9.34



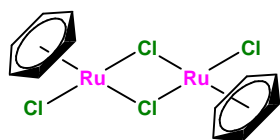
9.35



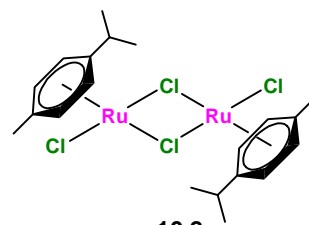
9.36



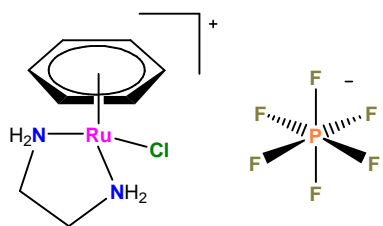
9.37



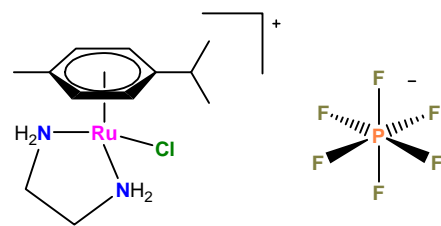
10.1



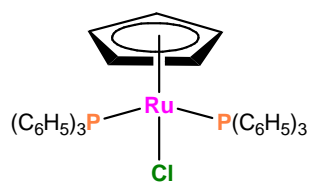
10.2



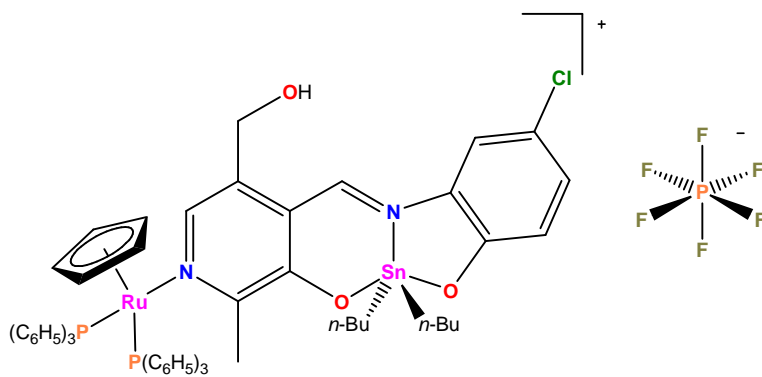
11.1



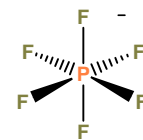
11.2



11.3



12.1



ABREVIATURAS

%ABS	Porcentaje de absorción intestinal
ADN	Ácido desoxirribonucleico
Å	Angstrom
ADME	Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción
Bc	Bencilo
BPT	Bipirámide trigonal
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butilo
¹³ C	Carbono-13
CDCl ₃	deuterocloroformo
Cl ₅₀ (μM)	Concentración inhibitoria 50 (micro Molar)
CLogP	Coefficiente de partición calculado
cm ⁻¹	número de onda
CoMFA	Análisis de Campo Comparativo Molecular
Cp	Ciclopentadienilo
CsI	Yoduro de cesio
CYP-450	Enzimas del Citocromo P-450
CYP12	Isoforma A12 del citocromo P-450
CYP2C19	Isoforma 2C19 del citocromo P-450
CYP2C9	Isoforma 2C9 del citocromo P-450
CYP2D6	Isoforma 2D6 del citocromo P-450
CYP3A4	Isoforma 3A4 del citocromo P-450
Cy	Ciclohexilo
(d)	señal doble
(dd)	señal doble de dobles
DEPT-135	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DFT	Funcionales de la densidad
DL ₅₀	Dosis letal 50
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DMSO- _{d6}	sulfóxido de dimetilo deuterado

2D-QSAR	Relación estructura-actividad cuantitativo bidimensional
3D-QSAR	Relación estructura-actividad cuantitativo tridimensional
ΔG°	Cambio de energía libre en condiciones estándar
ΔH°	Cambio de entalpía en condiciones estándar
ΔS°	Cambio de entropía en condiciones estándar
δ	desplazamiento químico
$\delta_s(\text{C-H})$	Vibración de tijereteo enlace C-H
EM	Espectrometría de masas
EM-AR	Espectrometría de masas de alta resolución
en	etilendiamina
E_s	Parámetro estérico de Taft
FAB ⁺	Fast Atom Bombardment
FAD	Flavindinucleótido
FMN	Flavinmononucleótido
GHS	Sistema de clasificación armonizada para sustancias químicas
5'-GMP	Guanosín monofosfato
¹ H	Protio
HMB	Hexametilbenceno
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>ipso</i>
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
J	Joule
K	Grados Kelvin
KBr	Bromuro de potasio
K_b	Constante de unión (M^{-1})
KTZ	Ketoconazol
Λ_M	Conductividad molar expresada en $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$
$\lambda_{\text{máx}}$	Lambda máxima de absorción

M	Molaridad
(m)	señal múltiple
<i>m</i>	<i>meta</i>
M ₁	Receptor muscarínico M ₁
M ₂	Receptor muscarínico M ₂
M ₃	Receptor muscarínico M ₃
MHz	Megahertz
ml	mililitro
[M+H] ⁺	Ión molecular
[<i>m/z</i>]	Relación masa-carga
μL	microlitro
NADPH	Nicotín adenín dinucleótido monofosfato
nm	nanómetro
n-π* (C=N)	Transición electrónica de los electrones no enlazantes
v(C-C)	Vibración armónica carbono-carbono
v(C-C _{Arom})	Vibración armónica carbono-carbono aromático
v _{as} (C-H)	Vibración antisimétrica del enlace C-H en sistemas alifáticos
v(C=N)	Vibración antisimétrica del grupo imina
v _{as} (O-CH ₃)	Vibración antisimétrica del enlace O-CH ₃
v(C-O _{Arom})	Vibración armónica del enlace C-O en sistemas aromáticos
v(C-O _{Prim})	Vibración armónica del enlace C-O en sistemas alifáticos
v(NO ₂)	Vibración armónica del grupo nitro
v(OH)	Vibración armónica del enlace O-H
v(Si-CH ₃)	Vibración armónica silicio-metilo
v(Sn-C)	Vibración armónica estaño-carbono
v(Sn-N)	Vibración armónica estaño-nitrógeno
v(Sn-O)	Vibración armónica estaño-oxígeno
v _{as} (C-X)	Vibración antisimétrica del enlace C-halógeno
v _s (C-H)	Vibración simétrica del enlace C-H en sistemas alifáticos
<i>o</i>	<i>orto</i>

OCDE	Organización para la cooperación y el desarrollo económico
^{31}P	Fósforo-31
p	para
PC	Pirámide de base cuadrada
P_{fus}	Punto de fusión
ppm	partes por millón
PTA	1,3,5-triaza-7-fosfadamantano
π	π de Hansch, descriptor hidrofóbico
$\pi-\pi^*$ (aromático)	Transición electrónica en sistemas aromáticos
$\pi-\pi^*$ (C=N)	Transición electrónica del doble enlace imínico
QSAR	Relación estructura-actividad cuantitativo
R	Constante universal de los gases (8.314 KJ mol ⁻¹ /K)
RMN	Resonancia magnética nuclear
$r(\text{C-H})$	Vibración armónica de balanceo carbono-hidrógeno alifático
SAR	Relación estructura-actividad cualitativo
(s)	señal simple
(sext)	señal séxtuple
^{119}Sn	Estaño-119
σ	Sigma de Hammett, descriptor electrónico
T	Temperatura
(t)	señal triple
(td)	señal triple de dobles
5'-TMP	Timidín monofosfato
TMS	tetrametilsilano
TMSM	bis[(trimetilsilil)metilo]
θ	Ángulo
τ	Parámetro de distorsión de la geometría molecular
UV-Vis	Espectroscopía electrónica
X	Átomo de halógeno
°	Grados

RESUMEN

El presente trabajo comprende la síntesis de compuestos de coordinación de di-*n*-butil-, difenil-, ciclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño con ligantes tridentados tipo base de Schiff, obtenidos a partir de los componentes de la vitamina B piridoxal y piridoxamina derivados de *o*-aminofenoles y salicilaldehídos sustituidos, respectivamente; tanto con grupos electroattractores como electrodonadores, utilizando el reemplazo bioisósterico. Se estudió la influencia de la naturaleza de estos grupos en el ligante, así como del impedimento estérico alrededor del centro metálico, en el caso de los compuestos organometálicos de rutenio, se exploró tanto el factor estérico como la sustitución bioisósterica en el areno coordinado al átomo de rutenio.

Todos los compuestos sintetizados se caracterizaron por conductimetría, espectroscopía UV-Vis, infrarroja, resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , difracción de rayos-X de monocristal, así como por espectrometría de masas. Por otra parte, se realizó la evaluación de la actividad citotóxica en las líneas celulares humanas de cáncer U-251 (glioblastoma), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), PC-3 (prostata), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos) y SKLU-1 (pulmón), determinando las CI_{50} (μM). Se prepararon los complejos organometálicos de estaño-rutenio, utilizando la técnica de hibridación molecular, la cual es utilizada para la obtención de principios activos, dando lugar a un complejo con mayor citotoxicidad en comparación a los componentes de partida.

Al mismo tiempo se realizó una valoración espectrofotométrica mediante UV-Vis de los derivados de diorganoestaño, estableciendo los parámetros termodinámicos K_b (constante de unión), ΔG° (cambio de energía libre), ΔH° (cambio de entalpía) y ΔS° (cambio de entropía), y se estudió la posible influencia del impedimento estérico de los fragmentos orgánicos enlazados del átomo de estaño en la actividad citotóxica de los complejos. Adicionalmente, se establecieron relaciones estructura-actividad (2D-QSAR) en función del descriptor hidrofóbico π de Hansch, y se ensayó su posible metabolismo en función de su susceptibilidad hacia las diferentes isoformas de las enzimas del citocromo P-450 mediante herramientas computacionales.

Finalmente, para los complejos de piridoxamina se determinó la toxicidad oral aguda mediante el protocolo 423 establecido por la OCDE.

ABSTRACT

This research deals with the synthesis of dibutyl-, diphenyl, dicyclohexyl- and bis[(trimethylsilyl)methyl]tin (IV) complexes, using tridentate Schiff base ligands that were obtained from vitamin B constituents, pyridoxal and pyridoxamine derived from substituted *o*-aminophenoles and salicylaldehydes, respectively; containing both electron-withdrawing and electron-donating substituents. The bioisosteric replacement was used, with the aim to examine the influence of various substituents on the tridentate Schiff-base ligands. The steric hindrance around to the metallic centre; for arene ruthenium complexes, and bioisosteric replacement was also investigated.

All complexes were synthesized and characterized by conductivity, UV-Vis, infrared, nuclear magnetic resonance of ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , mass spectrometry techniques and X-Ray diffraction. Furthermore, the cytotoxic activity of diorganotin and arene ruthenium complexes against the human cancer cell lines U-251 (glioblastoma), K-562 (chronic myelogenous leukemia), PC-3 (prostate), SKLU-1 (lung), MCF-7 (estrogen-dependent breast) and MDA-MB-231 (estrogen-independent breast) were assessed and the IC_{50} values were obtained. Additionally, using molecular hybridization, which is an important strategy to obtain new chemical entities, a new ruthenium-tin complex was isolated with cytotoxicity higher than initial complexes.

On the other hand, for diorganotin complexes spectrophotometric titrations were carried out to obtain thermodynamic parameters such as K_b (binding constant), ΔG° (free energy), ΔH° (enthalpy) and ΔS° (entropy). The possible influence of the steric hindrance effects of organic moieties bonded to the tin atom on the cytotoxic activity was studied. Additionally, the bidimensional structure-activity relationships (2D-QSAR) using hydrophobic π parameter were evaluated. *In silico* metabolism studies towards different cytochrome P-450 isoenzymes was evaluated. For pyridoxamine dibutyltin complexes, the oral acute toxicity was evaluated using the OECD test guide 423.

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente, el cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo, siendo en México la tercera causa de fallecimiento después de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes con sus complicaciones.¹

Las neoplasias se conocen desde la antigüedad, destacando las descripciones realizadas en manuscritos egipcios y griegos,² los cuales describen procedimientos terapéuticos primitivos para tratar dichos padecimientos y durante siglos no hubo avances significativos;³ no obstante, desde el descubrimiento del *cis*-platino y sus análogos (carboplatino, oxaliplatino, nedaplatino, loboplatino y heptaplatino) y su introducción en clínica como antineoplásicos a partir de 1979, se han realizado numerosas investigaciones con el objetivo de desarrollar nuevos principios activos debido a los efectos adversos que éstos presentan (*cis*-platino y sus análogos), como son nefrotoxicidad, neurotoxicidad, inmunotoxicidad y emesis.⁴⁻⁵

Los compuestos de organoestaño representan una alternativa atractiva, ya que muestran mejores efectos antiproliferativos en relación a anticancerígenos de uso clínico y en las últimas décadas se ha impulsado la investigación de dichos compuestos,⁶ donde, el tipo de sustituyente unido al centro metálico es fundamental y los más estudiados son *n*-butilo y fenilo,⁷⁻⁸ sin embargo, los organoestannanos con fragmentos orgánicos ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metilo] unidos al metal se han estudiado escasamente.⁹⁻¹⁰

A pesar de que se han logrado avances importantes en quimioterapia, radioterapia y cirugía para el tratamiento del cáncer, estos procedimientos sólo ejercen su efecto terapéutico en etapas tempranas del padecimiento y conforme este evoluciona, se observa el desarrollo de tumores secundarios ó metástasis,¹¹ lo que conduce inevitablemente a la muerte de los pacientes. Debido a lo expuesto anteriormente, el descubrimiento de principios activos con actividad antimetastásica es uno de los grandes retos para la investigación médica en la actualidad.¹²

En los últimas décadas se ha informado de la actividad citotóxica, anticancerígena y antimetastásica de compuestos organometálicos “medio-sándwich” de rutenio (II) obtenidos a partir de ligantes de diversa naturaleza, de manera que la eventual optimización y desarrollo de dichos compuestos podría revolucionar la quimioterapia de las neoplasias en seres humanos.¹³⁻¹⁴

A pesar de que tanto compuestos organometálicos de organoestaño (IV) como de rutenio (II) poseen actividad citotóxica y en algunos casos actividad antineoplásica o antimetastásica,^{7,13} muchos de ellos presentan problemas de solubilidad acuosa,⁷ razón por la cual es de particular interés el descubrimiento y desarrollo de nuevos principios activos que tengan tanto actividad anticancerígena como antimetastásica y al mismo tiempo buena solubilidad acuosa para que la molécula posea un óptimo perfil biofarmacéutico. A pesar de que, se han descrito compuestos organometálicos de rutenio (II) con estaño,¹⁵⁻¹⁶ no se han investigado las potenciales propiedades antiproliferativas de compuestos de rutenio (II) “medio sándwich” derivados de organoestaño (IV).

En los últimos años se ha impulsado el desarrollo de métodos computacionales para predecir tanto la farmacocinética como su farmacodinámica de posibles candidatos a fármacos,¹⁷ es decir, su comportamiento en el organismo y su posible metabolismo, con la finalidad de elucidar su potencial toxicidad, interacciones farmacológicas; así como complementar dichos estudios con ensayos de toxicidad aguda en animales para iniciar los ensayos preclínicos de una nueva entidad química. Hasta el momento se tiene información detallada de una cantidad importante de compuestos orgánicos,¹⁸⁻¹⁹ así como las principales estrategias de diseño de fármacos, en cambio, para compuestos organometálicos los estudios son limitados y los organoestanoanos han sido poco explorados.²⁰

2. ANTECEDENTES

2.1. CÁNCER

Cáncer, es el nombre que se le da a un conjunto de enfermedades que se caracteriza por presentar anomalías genéticas, e implica la mutación de cierto tipo y número de genes, conduciendo a un crecimiento celular descontrolado y la aparición de tumores.²¹ Las causas de este padecimiento son diversas y se pueden clasificar en tres grandes grupos de agentes carcinogénicos: químicos, biológicos (destacan ciertos casos de predisposición genética, algunos ejemplos son el retinoblastoma, el tumor de Wilms, así como el síndrome de Li-Fraumeni) y medioambientales (principalmente dieta y estilo de vida).^{21,22}

El proceso carcinogénico se distingue por un conjunto de alteraciones celulares y moleculares caracterizadas por tres etapas: iniciación (célula normal → célula transformada), promoción (célula transformada → célula preneoplásica) y progresión (célula preneoplásica → célula neoplásica).²³⁻²⁴

Para comprender el proceso carcinogénico es importante conocer el ciclo celular y sus características principales, este proceso consiste en interfase (implica las etapas G1, S y G2) que es el intervalo entre cada división celular o mitosis (M), en la fase S ocurre la replicación del ADN, mientras que en las fases G1 y G2 se caracterizan por procesos de maduración y diferenciación celular. La fase G1 es de particular interés debido a que células continúan su camino hacia la mitosis o entran en una fase reposo o G0. Los procesos antes mencionados se encuentran regulados por enzimas conocidas como *quinasas*, que a menudo se encuentran asociadas a moléculas llamadas ciclinas.²¹

La fase de iniciación, es un proceso rápido que consiste en la exposición a un agente carcinogénico, el cual actúa como iniciador mediante interacción directa o por activación metabólica, conduce a mutaciones irreversibles de determinado tipo de genes llamados supresores de tumores (encargados de reprimir el ciclo celular) y proto-oncogenes (promotores de la mitosis, la versión mutante es conocida como oncogenes).²⁵⁻²⁷

Las alteraciones pueden implicar mutaciones puntuales, deleciones, translocaciones, así como aberraciones cromosómicas como la aneuploidía), encargados de la regulación de los factores involucrados en la proliferación celular. En la especie humana se han identificado los genes responsables de ciertos tipos de cáncer (*N-ras*, leucemia y neuroblastoma), *N-Myc* (neuroblastoma), *neu* (neuroglioblastoma) y *man* (tumores mamarios), las mutaciones de mayor interés son aquellas que inciden en los puntos de control del ciclo celular (en particular G1), adicionalmente, en la mayor parte de las neoplasias avanzadas en seres humanos, se han encontrado severas alteraciones del gen *p53*, encargado de la regulación del ciclo celular mediante apoptosis o muerte celular programada.²¹

Otras causas de dicho proceso pueden ser el estrés oxidativo, la inflamación crónica y el desequilibrio hormonal, para que tenga lugar el fenómeno anterior es necesario es necesaria la falla de los mecanismos de reparación del ADN, así como deficiencias en la detoxificación del xenobiótico.²³⁻²⁴ En el caso de agentes químicos, el proceso puede ser acelerado por agentes promotores; sustancias que cuando son administradas después de una dosis pequeña de un iniciador, complementan el desarrollo del cáncer. Los promotores pueden incrementar el número de tumores o disminuir el periodo de latencia para la aparición de los mismos y no se observan cambios morfológicos en los tejidos implicados.²⁶⁻²⁷

La fase de promoción, no es rápida como la iniciación y la progenie de las células transformadas experimentan cambios que las conducen a formar células preneoplásicas,²⁴ a través de la proliferación y la angiogénesis favorecidas mediante factores como la inflamación e hipoxia, el crecimiento anormal de tejidos es resultado de mutaciones acumulativas en las genes supresores de tumores, además, el metabolismo anaerobio comienza a ser importante, así como las condiciones de acidez del microambiente. La membrana basal permanece intacta (la integridad de dicha estructura permite definir una lesión premaligna de una maligna), es decir, el tumor permanece encapsulado; la presencia de estas lesiones es posible visualizarlas mediante estudios de gabinete.²⁸

La progresión es una etapa caracterizada por la conversión gradual de una célula preneoplásica en neoplásica adquiriendo un fenotipo invasivo, lo anterior adquirido como consecuencia del metabolismo anaerobio desarrollado mediante glucólisis descontrolada, creando un microambiente tóxico hacia las células sanas; como consecuencia de ello se observa proliferación celular, invasión y destrucción de tejidos, las células tumorales migran del tumor primario a sitios distantes del organismo a través de los vasos linfáticos y el torrente sanguíneo para generar tumores secundarios o metástasis, a menudo, responsable de la muerte de los pacientes con cáncer.²³⁻²⁵ El proceso descrito anteriormente está influenciado por la participación de citoquinas, factores crecimiento como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y *metaloproteinasas*.²⁸

El proceso de metástasis involucra una serie de etapas conocida como “cascada metastásica”, considerando lesiones neoplásicas epiteliales; las etapas y sus principales características se presentan en la tabla 2.1.²⁹

Tabla 2.1. Características principales de las distintas etapas de la cascada metastásica

Etapas	Características
Transición epitelio-mesenquima	Las células adquieren propiedades invasivas. Etapa caracterizada por la pérdida en la regulación de proteínas de adhesión celular, principalmente E-cadherina.
Degradación de la matriz extracelular	Principalmente llevada a cabo por proteasas que degradan la membrana basal.
Invasión de tejidos vecinos	Puede ser de forma individual o colectiva.
Intravasación	Las células tumorales se introducen en los vasos sanguíneos y reemplazan a las células endoteliales. Introducción a la circulación sistémica.
Transporte	El 99% de las células tumorales que entran en la circulación sistémica muere. La formación de agregados de células tumorales facilitado por plaquetas es crucial.
Extravasación	Las integrinas de las células tumorales desorganizan el endotelio de los vasos sanguíneos, facilitando su establecimiento en otros tejidos.
Crecimiento de tumores secundarios	El sitio de crecimiento de los nuevos tumores secundarios depende del tipo de tumor primario y su localización, lo anterior, depende de los receptores expresados por las células tumorales (hipótesis del suelo y la semilla).

En la actualidad no hay en la práctica clínica un tratamiento eficaz para detener o revertir el proceso metastásico, sin embargo, la investigación médica utiliza modelos murinos para comprender el fenómeno y de esta manera diseñar tratamientos orientados a resolver esta problemática. En la tabla 2.2 se presentan los principales modelos para estudiar el proceso de metástasis y sus implicaciones, dichos modelos se aplican a cánceres de colon, pero resultan útiles para entender otras neoplasias.³⁰

Tabla 2.2. Principales modelos murinos utilizados en el estudio del cáncer

Modelo	Ventajas	Desventajas
Espontáneo	Se observa el curso natural del fenómeno. Identificación de las etapas de cascada metastásica. Similaridad con los tumores humanos. Es posible predecir la respuesta a fármacos.	Baja reproducibilidad de los experimentos. Interferencia del sistema inmunológico. Se requiere mucho tiempo para el desarrollo de la metástasis. Posible resección quirúrgica del tumor primario.
Experimental	Se requiere poco tiempo para el desarrollo de metástasis. Alta reproducibilidad de las metástasis.	Algunos pasos de la cascada metastásica no es posible observarlos.
Xenotrasplante	Alta reproducibilidad del proceso. La evaluación de la respuesta hacia determinado tipo de fármacos es posible. Posibilidad de identificar los genes implicados.	Baja incidencia de metástasis. Costos elevados. El desarrollo de metástasis requiere demasiado tiempo.
Modificación genética	Se puede estudiar los estadios tempranos del proceso carcinogénico. No se altera la respuesta inmune. El desarrollo de los tumores es idéntico a los de la raza humana.	Baja incidencia de metástasis. El desarrollo de metástasis conlleva largos períodos de tiempo. Costos e infraestructura elevados. Dificultades en la evaluación de la potencial respuesta terapéutica. Potenciales defectos en el desarrollo que interfieran con el estudio.

Las posibilidades de curación en ámbito experimental comprenden el uso de quimioterapia, terapia génica, uso de agentes inmunológicos, radioisótopos, entre otras estrategias, como el uso de nanopartículas, sin embargo, las metodologías mencionadas, aún se encuentran en fase experimentación.³¹

Para establecer el posible tratamiento, es imprescindible conocer el status del problema, para ello, es necesario establecer su estadificación y se establece por equipo médico encargado del tratamiento basado en las características del tumor primario como son: las dimensiones, tipo y localización, y si éste, se ha diseminado o no a otros sitios del organismo. Lo anterior, es fundamental para conocer la gravedad del padecimiento, establecer el pronóstico y el esquema terapéutico de tratamiento (curativo o paliativo) y los posibles ensayos clínicos a realizar. Con base en lo anterior, el sistema TNM es un sistema de clasificación del cáncer de mayor uso, basándose en el tamaño del tumor primario (T), el grado de diseminación a vasos linfáticos cercanos (N), y la presencia o ausencia de metástasis (M). Las principales características de la clasificación TNM se presentan en la tabla 2.3.³²

Tabla 2.3 Clasificación TNM del cáncer.

Criterio	Etapas	Características
Tumor primario	TX	No es posible evaluar la presencia de un tumor maligno.
	T0	No se observa tumor primario.
	Tis	Presencia de un tumor, no necesariamente maligno.
	T1, T2, T3, T4	Dicho parámetro es referido al tamaño del tumor central.
Ganglios linfáticos regionales	NX	No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales.
	N0	Los ganglios linfáticos no se encuentran comprometidos.
	N1, N2, N3	Expresa el grado en que los ganglios linfáticos están comprometidos.
Metástasis	MX	No es posible evaluar la presencia de metástasis.
	M0	No existe evidencia de metástasis.
	M1	Las células tumorales han experimentado metástasis a sitios distantes del organismo a partir del tumor primario.

Una vez que se conocen los resultados de la exploración física, estudios de laboratorio y gabinete, informes de patología y cirugía; se evalúan los criterios antes mencionados y se asigna un estadio de cinco posibles, los cuales se presentan en la tabla 2.4.^{22,32}

Tabla 2.4. Etapas del cáncer con base en la clasificación TNM

Etapa	Características
0	Presencia de un tumor, no necesariamente maligno.
I, II, III	Se refiere al tamaño del tumor y al grado de afectación de ganglios linfáticos vecinos.
IV	El cáncer se ha diseminado a otros órganos

2.2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER EN LA ACTUALIDAD

Durante siglos los avances en el tratamiento de este padecimiento fueron prácticamente inexistentes y los principales progresos se realizaron con el descubrimiento de la anestesia general que posibilitó la cirugía.³³ No obstante, a partir de la década de 1940, con el desarrollo de los agentes quimioterapéuticos (tabla 2.5),²² las enfermedades neoplásicas han experimentado una rápida evolución en su tratamiento, así como la implementación de la radioterapia, actualmente hace posible la curación de cánceres del sistema nervioso central y reproductivo, gastrointestinales, pulmonares, mamarios, óseos, así como de diferentes tipos de leucemias.

Tabla 2.5 Agentes quimioterapéuticos utilizados en clínica para el tratamiento del cáncer

Alquilantes del ADN	Antibióticos	Inhibidores de la mitosis	Antimetabolitos
Clorambucilo	Bleomicina	Docetaxel	Citarabina
Ciclofosfamida	Dactinomicina	Etopósido	Fludarabina
Estramustina	Dauborrubicina	Tenipósido	Gemcitabina
Ifosfamida	Doxorrubicina	Paclitaxel	Cladribina
Mecloretamina	Epirubicina	Irinotecan	Clofarabina
Melfalán	Idarrubicina	Topotecan	Capecitabina
Tiotepa	Mitoxantrona	Vinblastina	Fluorouracilo
Busulfán	Valrubicina	Vincristina	Metotrexato
Altretamina		Vinorelbina	Tioguanina
			Mercaptopurina
			Pentostatina
			Hidroxiurea
			Pemetrexed
Nitrosoureas	Procarbazinas y triazenos	Compuestos de coordinación	Agentes diversos
Carmustina	Dacarbazina	<i>cis</i> -platino	Azacitidina
Lomustina	Procarbazina	Carboplatino	Estimulantes
Streptozocina	Temozolomida	Oxaliplatino	inmunológicos
		Nedaplatino	Enzimas

2.3. QUÍMICA INORGÁNICA MEDICINAL

El uso de compuestos inorgánicos con fines terapéuticos o química inorgánica medicinal, tiene una amplia aplicación en el tratamiento de diversas enfermedades.^{34,35} En este sentido, es conocida la aplicación del subsalicilato de bismuto, bicarbonato de sodio, magaldrato, sucralfato e hidróxido de magnesio para el tratamiento de desórdenes gastrointestinales como son el reflujo gastroesofágico y la infección por *Helicobacter pylori*;²² otros padecimientos exitosamente aliviados son la artritis reumatoide, mediante el empleo de compuestos derivados de oro (Auranofin®),³⁶ el trastorno maniaco-depresivo con carbonato de litio, el fracaso renal agudo con carbonato de lantano, así como la *leishmaniasis* con estibogluconato sódico; asimismo, algunos compuestos inorgánicos se han utilizado para el tratamiento tópico de heridas cutáneas como el caso del mertiolate (Figura 2.1).³⁷⁻³⁸

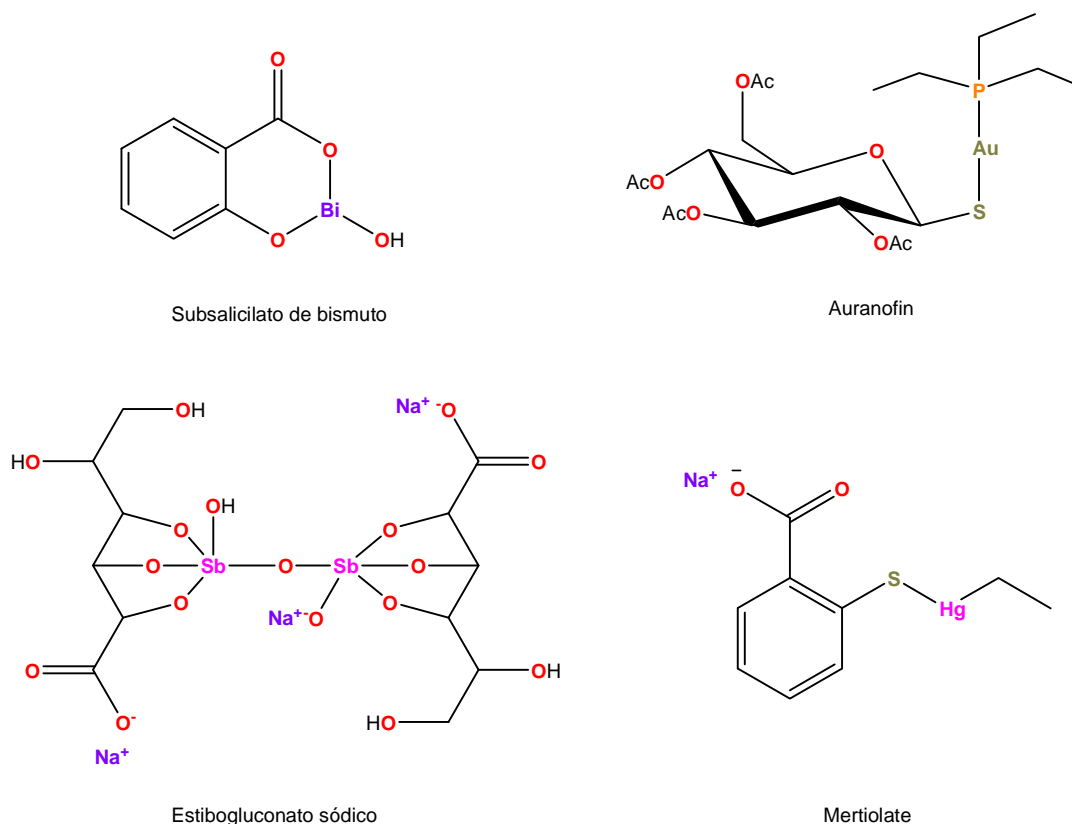


Figura 2.1 Compuestos inorgánicos utilizados como agentes farmacodinámicos y quimioterapéuticos.

Por otra parte, para algunos padecimientos como la tripanosomiasis, el único tratamiento disponible en la actualidad son compuestos de arsénico, de hecho, Paul Ehrlich a comienzos del siglo XX dio inicio a la quimioterapia actual al describir el uso de compuestos orgametalicos de arsénico (Salvarsán) para el tratamiento exitoso de la sífilis por primera vez en la historia,³⁷ dicho régimen terapéutico era el único tratamiento disponible antes del desarrollo de los antibióticos β -láctamicos.

En este contexto, los complejos metálicos fueron los primeros y únicos tratamientos para enfermedades como la hipertensión arterial durante mucho tiempo.³⁷⁻³⁸ Sin embargo, en 1965 Barnett Rosenberg, al estudiar el efecto del campo eléctrico en el crecimiento celular *in vitro* de *E. Coli*, informó que los efectos citostáticos encontrados se debían al *cis*-platino,³⁹ un compuesto que se conoce desde 1845 (Figura 2.2).⁴

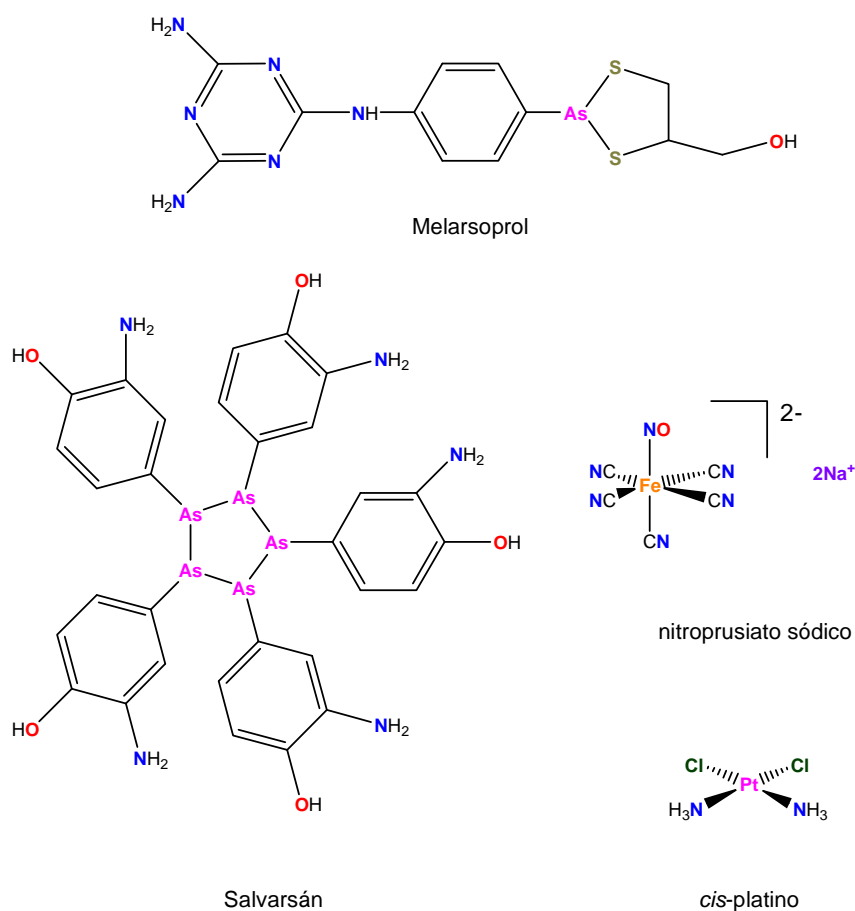


Figura 2.2 Agentes quimioterapéuticos y farmacodinámicos de origen inorgánico

Posteriormente, al realizar los estudios clínicos correspondientes, el compuesto fue aprobado en 1979 para el tratamiento de diversos tipos de cáncer,⁴⁻⁵ por lo anterior, el interés por la aplicación de compuestos de coordinación en medicina ha crecido exponencialmente desde entonces y se han desarrollado compuestos como $^{89}\text{SrCl}_2$, $^{90}\text{YCl}_3$ y $^{223}\text{RaCl}_2$ para el tratamiento de neoplasias como metástasis óseas, linfoma no Hodgkin y cáncer prostático avanzado, lo que dio lugar al nacimiento de la medicina nuclear.³⁹ Adicionalmente, el desarrollo de agentes de contraste para estudios de imagen ha revolucionado el diagnóstico de muchas enfermedades, entre ellas diversos tipos de cáncer utilizando compuestos de coordinación basados en ^{99}Tc (Cardiolite®) y Gd^{3+} (Dotarem®), dichos agentes se presentan en la figura 2.3.³⁸

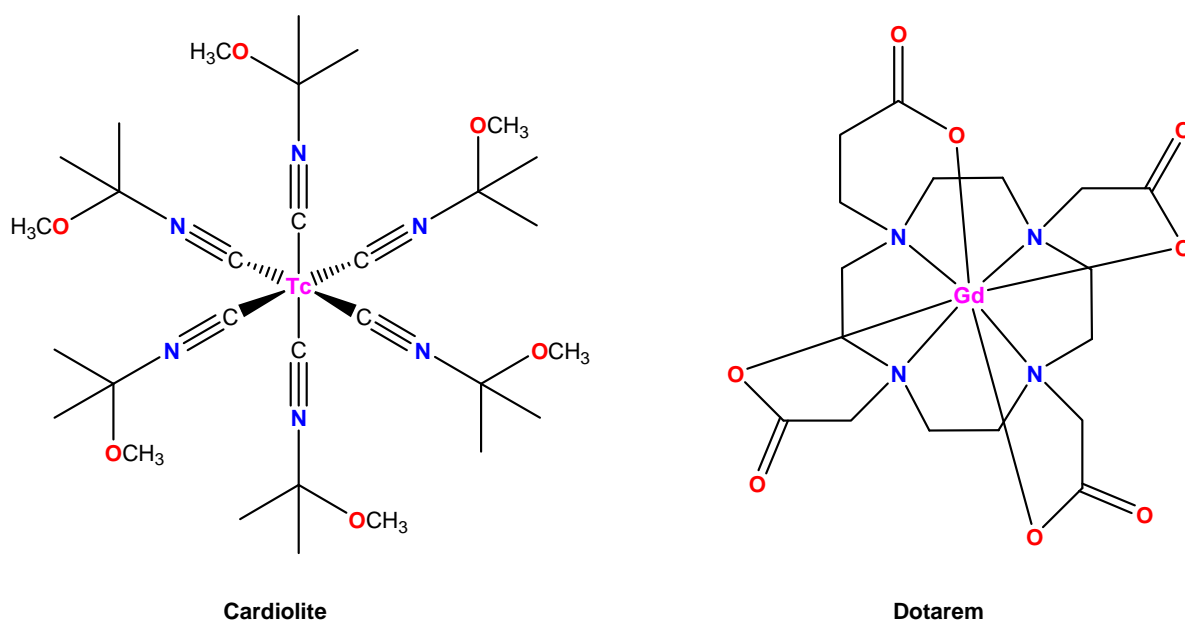


Figura 2.3 Compuestos de coordinación utilizados como medios de contraste en estudios de imagenología médica.

Finalmente, se encuentran bajo estudio complejos de lutecio, paladio y arsénico para el tratamiento de diversas neoplasias.⁴⁰

2.4. BÚSQUEDA DE AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS DE ORGANOESTAÑO (IV)

Desde el descubrimiento de la actividad biocida de los organoestanoanos, dichos compuestos se utilizaron profusamente hasta 1987 como agentes antiadherentes de moluscos en embarcaciones, agroquímicos y antiparasitarios en aves de corral, así como antisépticos en instalaciones nosocomiales y deportivas.⁶

Las observaciones anteriores propiciaron el desarrollo del yoduro de dietilestaño, descubierto por Frankland en el siglo XIX como principio activo de medicamentos para tratar diversas infecciones cutáneas bajo los nombres comerciales de “Stalinon ®” y “Staniform ®” en Francia y el Reino Unido; paralelamente, el óxido de estaño fue lanzado al mercado en forma farmacéutica de polvo y tabletas, utilizándose en Europa hasta finales de la década de 1980, para las mismas indicaciones terapéuticas.⁴¹

La introducción del *cis*-platino y sus análogos (estos últimos fármacos son agentes *me too*, algunos se utilizan en todo el mundo, en tanto otros solo en ciertos países, Figura 2.4) bajo diversos regímenes de quimioterapia utilizando dichos compuestos solos o en combinación con otros antineoplásicos ha posibilitado la curación de muchos tipos de cáncer,⁵ sin embargo, los efectos adversos como la nefrotoxicidad, neurotoxicidad, inmunotoxicidad y emésis,⁴ así como la aparición de resistencia al tratamiento, ha despertado en la comunidad científica el interés en el descubrimiento, desarrollo y optimización de nuevas entidades químicas que mejoren tanto la supervivencia como la calidad de vida de los pacientes, como resultado de una disminución de efectos adversos y secundarios.¹¹

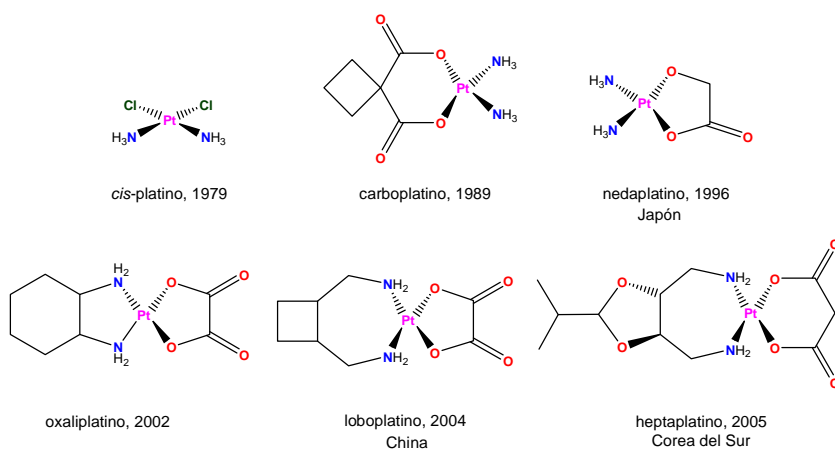
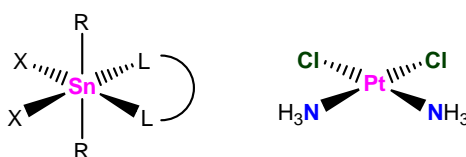


Figura 2.4 Compuestos de coordinación de platino utilizados para el tratamiento del cáncer.

Lo anteriormente mencionado es uno de los principales objetivos de la química farmacéutica, que es el área del conocimiento que comprende el descubrimiento y desarrollo de compuestos con actividad terapéutica;⁴² en el caso de los complejos de platino, la exploración de nuevos prototipos está siendo eclipsada por la búsqueda de moléculas de base metálica distinta al platino, debido a dificultades asociadas a su síntesis química, toxicidad pronunciada, baja solubilidad en medio acuoso, inestabilidad química, así como falta de reproducibilidad en los ensayos clínicos en seres humanos, lo que ha conducido a que muchos compuestos sean abandonados.^{4,42-43}

Un elemento químico que ha despertado gran interés para el desarrollo de nuevas entidades químicas es el estaño, puesto que es conocido que su concentración en tejidos neoplásicos es un tercio de la presente en tejidos normales.⁴⁴

De acuerdo a lo antes mencionado, es posible explotar dicho conocimiento para el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos que contengan estaño en su estructura para la eliminación de tumores malignos. Una de las primeras estrategias para alcanzar dicho objetivo tomó como punto de partida el *cis*-platino, el cual es un complejo plano cuadrado, y pseudohalogenuros de estaño con ligantes con átomos donadores de pares electrónicos como azufre, oxígeno y nitrógeno de la forma $R_2SnX_2L_2$ (Donde X= Cl, Br, I y L= ligante con un átomo donador de par electrónico) (Figura 2.5).^{6,44-45}



L= Ligante con átomos donadores de pares electrónicos

X= Cl, Br, I

Figura 2.5 Geometría de compuestos hexacoordinados de organoestaño y *cis*-platino.

Adicionalmente, se propuso en el pasado para este tipo de compuestos, en especial para los que contienen nitrógeno, que la distancia entre este átomo y el centro metálico debe ser mayor a 2.39 Å, de lo contrario el análogo resultante carecería de

actividad intrínseca, sin embargo, se han descrito numerosos complejos cuya diversidad estructural no está relacionada con lo mencionado en líneas anteriores.⁴⁴

Otra desventaja que presentan los pseudohalogenuros de estaño es la formación de hidroxocompuestos insolubles, dificultando en gran medida su absorción, en el organismo, lo que imposibilita su desarrollo como potenciales fármacos.

Los ensayos de actividad biológica *in vitro* (principalmente antimicrobiana y citotóxica) muestran que dicho comportamiento está en función tanto del número de grupos orgánicos unidos al metal como de su naturaleza en el siguiente orden: $R_3SnX > R_2SnX_2 > RSnX_3 > R_4Sn$ (Donde R= alquilo o arilo y X= F, Cl, Br, o I),⁴¹ donde el orden de citotoxicidad se muestra en orden descendente, siendo proporcional a la longitud de la cadena alquílica, es decir, la homologación de la cadena otorga menor toxicidad al compuesto resultante, en cambio, el acortamiento de la misma produce el efecto contrario;⁴⁴ además, los tetraorganoestanoos y monorganoestanoos por lo general son inactivos. Los estudios de citotoxicidad frente a diversas líneas celulares humanas y murinas mostraron que la mayor selectividad, potencia, así como menor toxicidad corresponde a los *n*-butilderivados.⁷

2.5. COMPUESTOS DE ORGANOESTAÑO (IV) DERIVADOS DE COMPUESTOS ORGÁNICOS DIVERSOS

Como consecuencia de lo expuesto anteriormente, no existe un “lead” o compuesto líder a partir del cual se puedan realizar modificaciones de forma racional y para solucionar este problema se ha impulsado la síntesis de un gran número de compuestos a partir de ligantes de diversa naturaleza como alcoholes,⁴⁶⁻⁴⁸ tioles,⁴⁹ aminoalcoholes,⁵⁰ ácidos carboxílicos,⁵¹ bases de Schiff,⁵²⁻⁵³ compuestos orgánicos heterocíclicos,⁵⁴ observando en todos los casos elevada actividad citotóxica, sin éxito hasta el momento. En este contexto, solo se abordarán algunos ejemplos debido a la elevada cantidad de información disponible en la literatura y se describen a continuación.

El complejo de trifenilestaño 2.1 presenta actividad antimetabólica, así como elevada afinidad hacia ADN de pollo, lo anterior se determinó mediante estudios electroquímicos, de fluorescencia, valoración espectrofotométrica mediante UV-Vis y viscosidad (Figura 2.6).⁵⁵

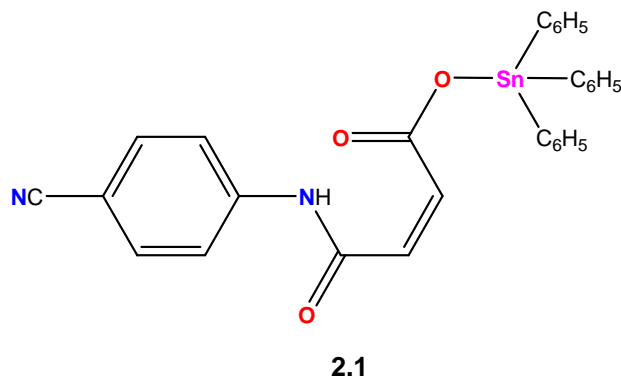


Figura 2.6 Triorganoestano obtenido a partir del ácido (Z)-N-(cianofenilamino)-4-oxobuten-2-oico.

Por otra parte, los complejos sintetizados a partir de ligantes benzimidazólicos 2.2-2.3 presentan desplazamientos en RMN de ^{119}Sn típicos de especies pentacoordinadas en solución utilizando CDCl_3 , mientras el complejo 2.4 muestra un desplazamiento correspondiente a una especie hexacoordinada, adicionalmente, dichos complejos se valoraron espectrofotométricamente a través de espectroscopía UV-Vis utilizando tanto 5'-GMP como 5'-TMP, encontrándose que los compuestos 2.2-2.4 presentan selectividad hacia el 5'-GMP (Figura 2.7), asimismo, los complejos interaccionan con el ADN y la mayor selectividad se observa para el complejo de diorganoestaño 2.3.⁵⁶

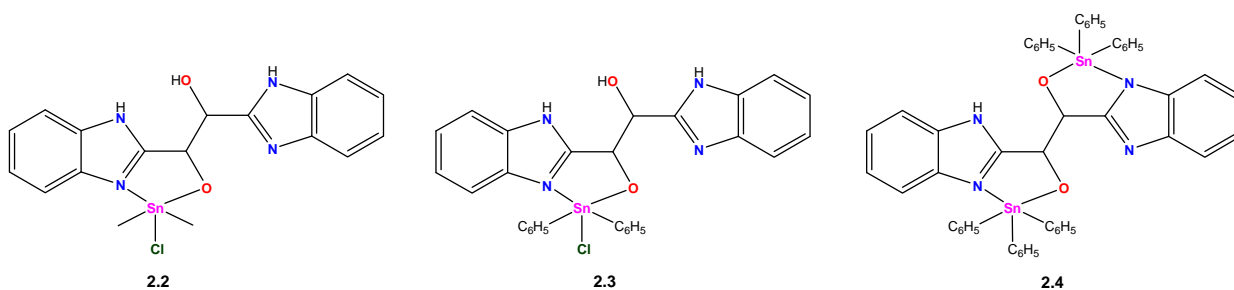


Figura 2.7 Organoestanos obtenidos a partir de ligantes benzimidazólicos.

Los complejos obtenidos a partir de ligantes tridentados tipo aminoalcohol (2.5-2.8) y evaluados frente a líneas celulares humanas de cáncer PC-3 (próstata), MCF-7 (mama), HCT-15 (colon), U-251 (glioblastoma) y K-562 (leucemia mielógena crónica), muestran mayor citotoxicidad en comparación al *cis*-platino. Los valores de desplazamiento químico en RMN de ^{119}Sn para estos compuestos corresponden a geometría pentacoordinada (Figura 2.8).⁵⁰

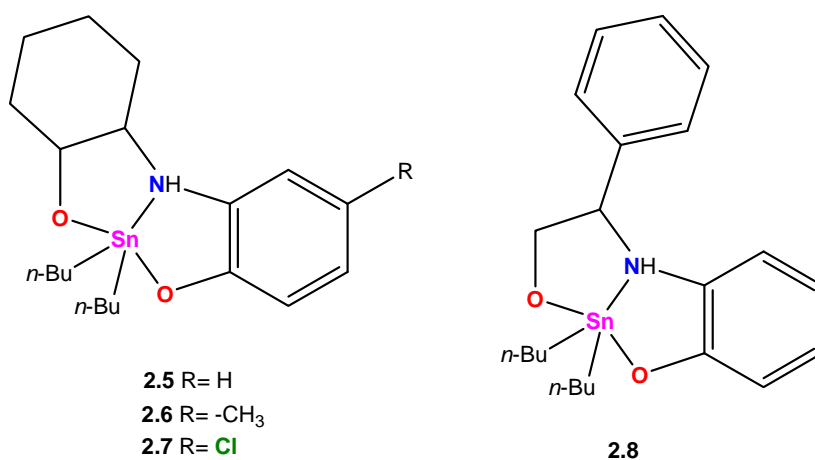


Figura 2.8 Compuestos de coordinación sintetizados a partir de ligantes de tipo aminoalcohol.

Los complejos 2.9-2.10 (Figura 2.9) sintetizados a partir de (*R/S*)-2-amino-2-feniletanol, presentan desplazamientos químicos en RMN de ^{119}Sn típicos de especies hexacoordinadas en solución, en este sentido, la valoración espectrofotométrica UV-Vis utilizando ADN de timo de becerro muestra una clara selectividad del enantiómero *R*, además, se confirmó que los organoestano interactúan con los grupos fosfato del ADN.⁵⁷

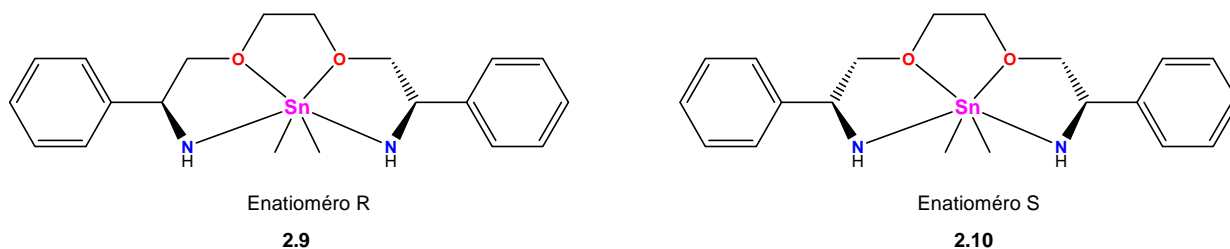
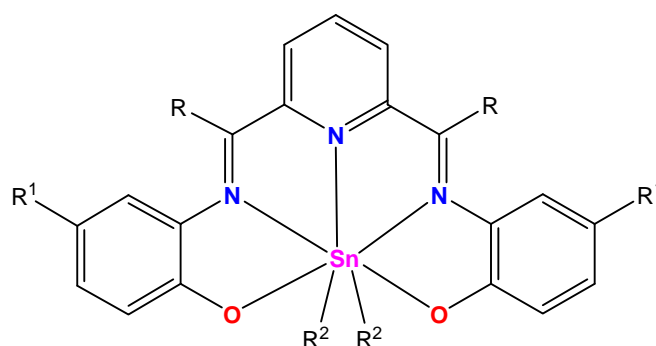


Figura 2.9 Complejos de diorganoestaño derivados de (*R/S*)-2-amino-2-feniletanol.

Los diorganoestanoos tipo base de Schiff obtenidos a partir de *o*-aminofenoles y 2,6-piridíndicarboxaldehído (Compuestos 2.11-2.27, Figura 2.10), mayor actividad citotóxica en comparación al *cis*-platino hacia las líneas celulares humanas de cáncer PC-3 (próstata), MCF-7 (mama), HCT-15 (colon), U-251 (glioblastoma) y K-562 (leucemia mielógena crónica), observándose selectividad hacia K-562; adicionalmente, los complejos presentan geometría heptacoordinada.⁵²



2.11	R= H	R ¹ = H	R ² = <i>n</i> -Bu	2.20	R= -CH ₃	R ¹ = H	R ² = <i>n</i> -Bu
2.12	R= H	R ¹ = -CH ₃	R ² = <i>n</i> -Bu	2.21	R= -CH ₃	R ¹ = CH ₃	R ² = <i>n</i> -Bu
2.13	R= H	R ¹ = Cl	R ² = <i>n</i> -Bu	2.22	R= -CH ₃	R ¹ = Cl	R ² = <i>n</i> -Bu
2.14	R= H	R ¹ = NO ₂	R ² = <i>n</i> -Bu	2.23	R= -CH ₃	R ¹ = NO ₂	R ² = <i>n</i> -Bu
2.15	R= H	R ¹ = H	R ² = <i>n</i> -Bu	2.24	R= -CH ₃	R ¹ = H	R ² = CH ₃
2.16	R= H	R ¹ = -CH ₃	R ² = <i>n</i> -Bu	2.25	R= -CH ₃	R ¹ = -CH ₃	R ² = -CH ₃
2.17	R= H	R ¹ = Cl	R ² = <i>n</i> -Bu	2.26	R= -CH ₃	R ¹ = Cl	R ² = -CH ₃
2.18	R= H	R ¹ = NO ₂	R ² = <i>n</i> -Bu	2.27	R= -CH ₃	R ¹ = NO ₂	R ² = -CH ₃
2.19	R= H	R ¹ = H	R ² = -C ₆ H ₅				

Figura 2.10 Complejos de diorganoestaño tipo base de Schiff con actividad citotóxica obtenidos de ligantes piridínicos.

Adicionalmente, los complejos 2.28-2.29 (Figura 2.11) muestran moderada citotoxicidad, en el caso de 2.28 hacia U-373MG (astrocitoma) y 2.29 para K-562 (leucemia mielógena crónica), Colo205 (colon), HeLa (cervicouterino), lo cual sugiere que la actividad citotóxica depende de la estereoquímica de los complejos, lo anterior, se confirmó al encontrar un valor mayor de constante de unión (K_b) hacia ADN extraído de timo de becerro por parte del isómero *S* en comparación a su estereoisómero *R*.⁵⁸

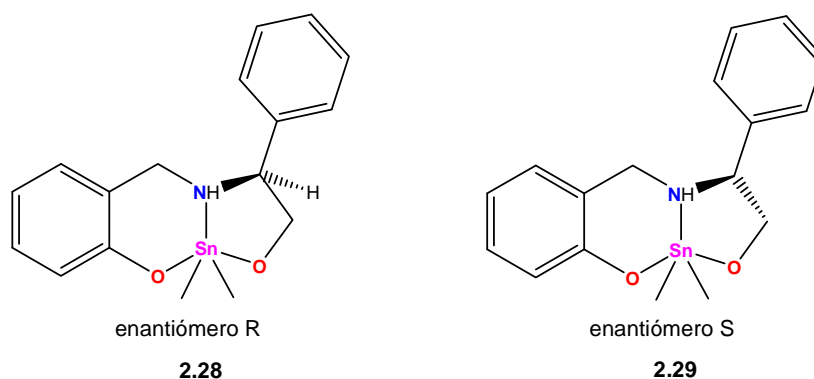


Figura 2.11 Complejos de diorganoestaño derivados de (*R/S*)-2-amino-2-feniletanol.

Se sabe que los diorganoestananos de dimetil- (2.30), di-*n*-butil- (2.31) y difenilestaño (2.32) tipo hidrazida (Figura 2.12) presentan geometría pentacoordinada en solución y muestran elevada citotoxicidad hacia las líneas celulares de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), HeLa (cervicouterino), SK-OV-3 (ovario), PC-3 (próstata), HCT-15 (colon), HL-60 (leucemia), Ho62 (pulmón) y U-373MG (astrocitoma).

Los resultados muestran que la actividad intrínseca está dada en función del fragmento orgánico unido al átomo de estaño en el siguiente orden: *n*-Bu > C₆H₅ > CH₃, lo que sugiere que dicho orden depende tanto de la lipofilia como de efectos estéricos, sin embargo, en el estudio no se hace mención del factor estérico.⁵⁹

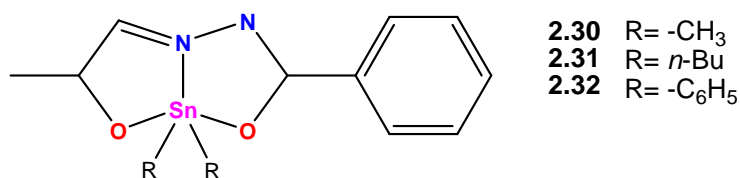


Figura 2.12 Complejos de diorganoestaño de ligantes tipo hidrazida

Los tri-*n*-butilestanos 2.33-2.37 presentan desplazamientos de RMN de ¹¹⁹Sn correspondientes a geometrías tetracoordinadas en solución y se observa que el reemplazo isostérico de anillo aromático por sistemas heterocíclicos no proporciona mayor potencia hacia la línea celular humana de cáncer HeLa (cervicouterino), sin embargo, la introducción del grupo -CF₃ incrementa la citotoxicidad en la serie de compuestos descrita, lo que indica que la presencia de grupos electroattractores puede aumentar la citotoxicidad en ciertos sistemas (Figura 2.13).⁶⁰

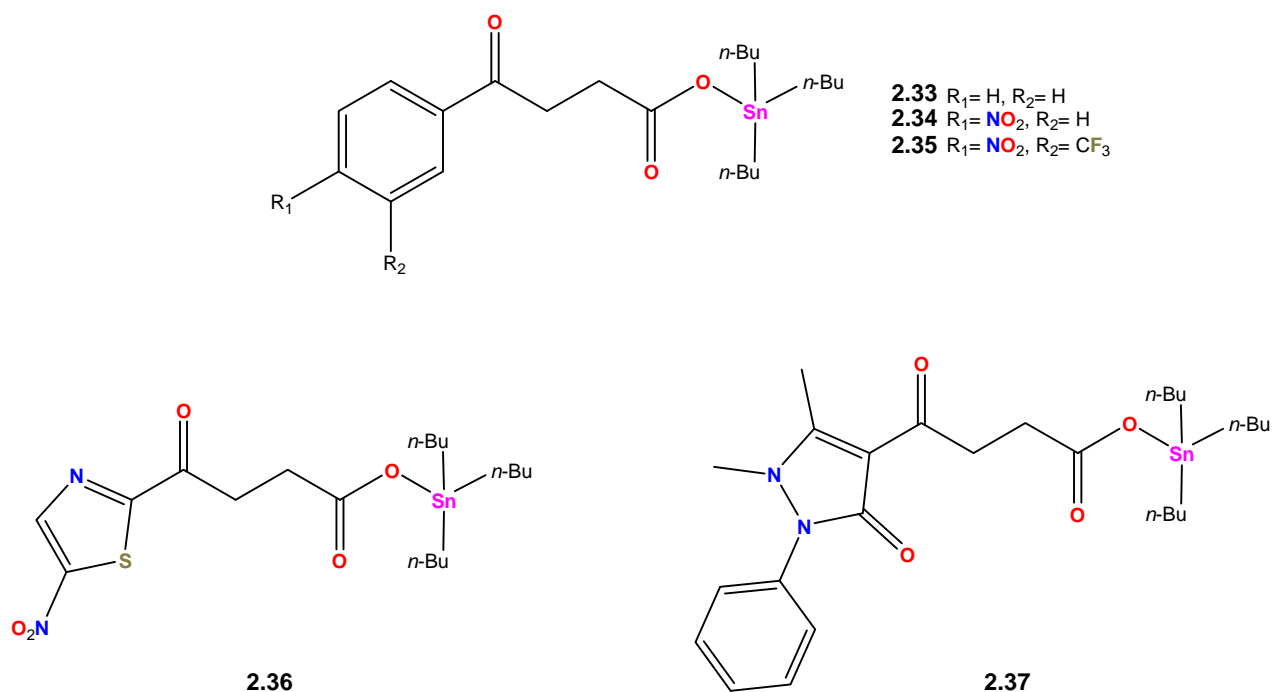


Figura 2.13 Complejos de tri-*n*-butilestano derivados de ácidos carboxílicos

Recientemente, se ha estudiado la actividad citotóxica hacia las líneas celulares humanas de cáncer HepG-2 (hepatocelular), SGC-7901 (gástrico) y LS174T (colon) de complejos de dimetil- (2.38) y di-*n*-butilo (2.39) con nitroptaloilglicina (Figura 2.14), determinando que la citotoxicidad es mediante apoptosis en el compuesto 2.39, el cual presenta mayor actividad intrínseca hacia SGC-7901, así como mayor K_b de unión a ADN de timo de becerro.⁶¹

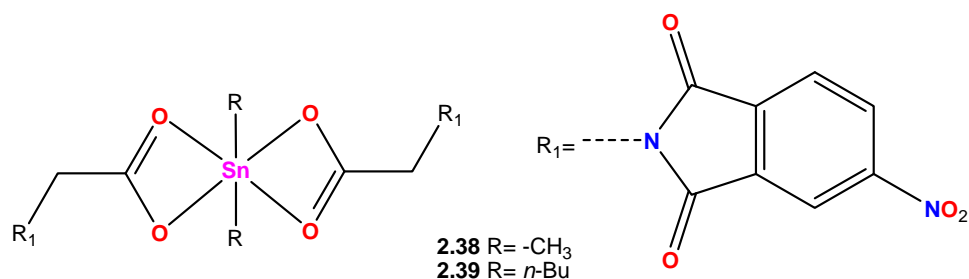


Figura 2.14 Complejos de diorganoestaño derivados nitroptaloilglicina

2.6. COMPUESTOS DE ORGANOESTAÑO (IV) DERIVADOS DE LIGANTES FISIOLÓGICAMENTE ACTIVOS

Debido a los problemas de insolubilidad acuosa que presentan numerosos compuestos de coordinación de diorganestaño,⁷ se ha incrementado el interés y la cantidad de estudios en la literatura que utilizan ligantes fisiológicamente activos, algunos de ellos con actividad farmacológica,⁶² los cuales poseen en su estructura molecular grupos tanto donadores como aceptores de puentes de hidrógeno que potencialmente puedan incrementar la solubilidad de los complejos resultantes y, por lo tanto, el perfil biofarmacéutico sea promisorio para el desarrollo de posibles prototipos,^{43,46} los cuales pueden incrementar su actividad biológica en comparación a los compuestos de partida o bien presentar actividad intrínseca distinta al ligante utilizado para su obtención.⁶³

En la literatura se ha descrito un diverso número de estudios que consideran: ácidos nucleicos,⁶² purinas,⁶² vitaminas hidrosolubles,⁶⁴⁻⁶⁹ antibióticos β -lactámicos y macrólidos,⁷⁰⁻⁷¹ porfirinas,⁷² esteroides y anti-inflamatorios no esteroideos,^{7,63} carbohidratos,⁴⁶ péptidos y aminoácidos;⁷³⁻⁷⁵ por lo que en el presente trabajo solo se presentarán los ejemplos relacionados a las vitaminas, debido a que con anterioridad ya se ha analizado y discutido el tema.⁷⁶

VITAMINAS

Las vitaminas son compuestos químicos imprescindibles para el metabolismo humano y animal, debido a que participan en diversos procesos fisiológicos.⁴³

Dichos compuestos se clasifican en liposolubles e hidrosolubles, en este último grupo en particular se encuentran las vitaminas del complejo B, el cual está integrado por ocho compuestos que se identifican por medio de la letra B y se presentan en la tabla 2.9.²²

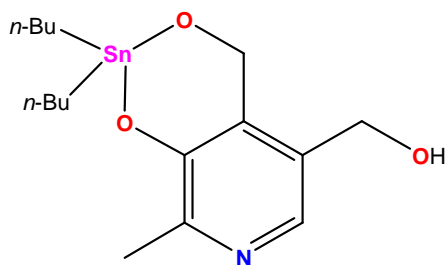
Tabla 2.9 Componentes del complejo B

Denominación	Compuesto
B1	Tiamina
B2	Riboflavina
B3	Niacina
B5	Ácido pantoténico
B6	Piridoxal, piridoxina y piridoxamina
B7	Biotina
B9	Ácido fólico
B12	Cianocolabamina

COMPLEJOS DE DIORGANOESTAÑO SINTETIZADOS UTILIZANDO VITAMINAS PERTENECIENTES AL COMPLEJO B

Uno de los componentes del complejo B es el piridoxal, esencial en reacciones de transaminación en el metabolismo animal, por lo que, para el desarrollo de agentes quimioterapéuticos, se ha propuesto como punto de partida para la síntesis de posibles antimetabolitos. En este contexto, los diorganoestanoanos descritos hasta el presente, derivados de piridoxal y piridoxina, en general solo se describe su actividad antimicrobiana frente a microorganismos gram positivos y gram negativos, sin embargo, su potencial citotóxico ha sido escasamente explorado.⁶⁴⁻⁶⁹

Uno de los primeros complejos estudiados con esta finalidad es el complejo 2.40 sintetizado a partir de piridoxina y di-*n*-butilestaño, el compuesto obtenido presenta citotoxicidad hacia las líneas celulares murinas de leucemia P388, L1210 y P815 (Figura 2.15).⁶⁴



2.40

Figura 2.15 Compuesto de di-*n*-butilestaño derivado de piridoxina.

Por otra parte, los complejos de piridoxal derivados de tiosemicarbazona de dimetil- (2.41), dietil- (2.42), di-*n*-butil- (2.43) y difenilestaño (2.44) presentan actividad antileucémica, observándose que la homologación de la cadena disminuye la actividad citotóxica de los complejos en forma proporcional (Figura 2.16).⁶⁹

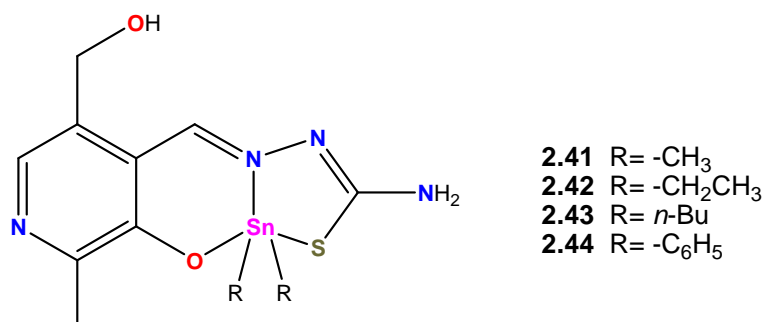


Figura 2.16 Compuestos de diorganoestaño derivados de piridoxal y tiosemicarbazidas.

Los complejos de piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos en la posición cuatro (2.45-2.56) presentan actividad antimicrobiana hacia bacterias gram positivas y gram negativas, así como actividad antifúngica, encontrándose que la citotoxicidad de los complejos está dada en función del fragmento orgánico unido al átomo de estaño en el siguiente orden: C₆H₅ > *n*-butilo > metilo (Figura 2.17).⁶⁸

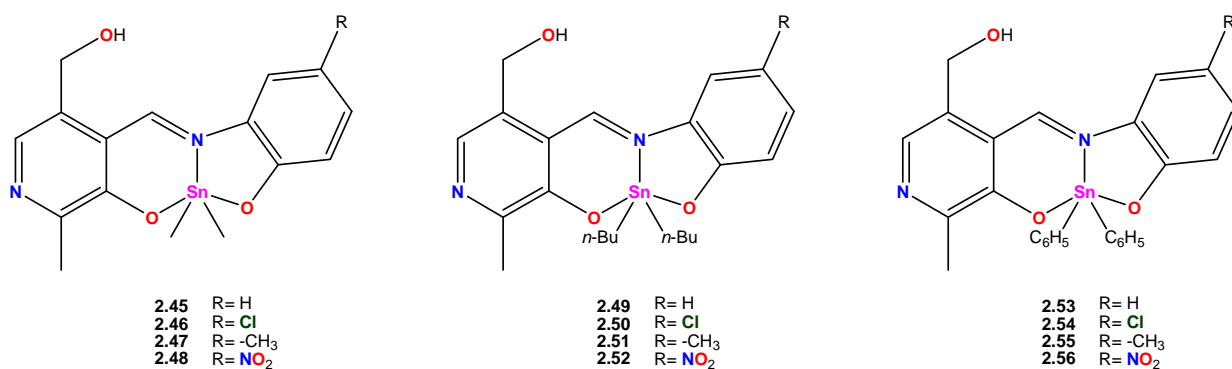


Figura 2.17 Compuestos de diorganoestaño derivados de piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos.

Por otra parte, los complejos de piridoxal y aroilhidrazonas (2.57-2.65, Figura 2.18),⁶² así como los diorganoestannanos de piridoxal y piridoxamina tipo base de Schiff,⁶⁴ muestran un comportamiento similar (2.66-2.69) hacia bacterias y hongos (Figura 2.19). En todos los casos se observan geometrías pentacoordinadas tanto en estado sólido como en solución, de acuerdo, a los estudios de RMN de ¹¹⁹Sn y difracción de rayos-X de monocristal.

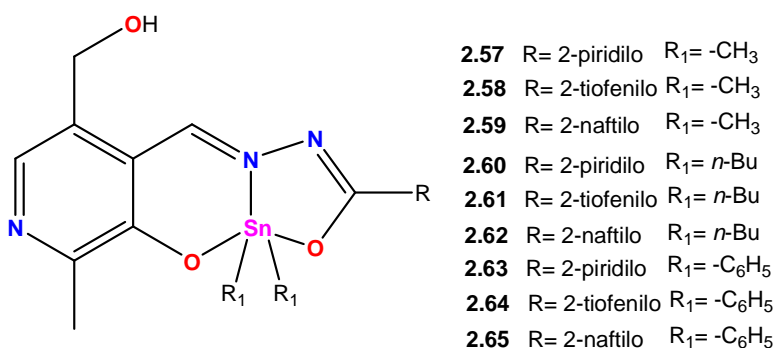


Figura 2.18 Diorganoestannanos de piridoxal obtenidos a partir de aroilhidrazonas y piridoxal

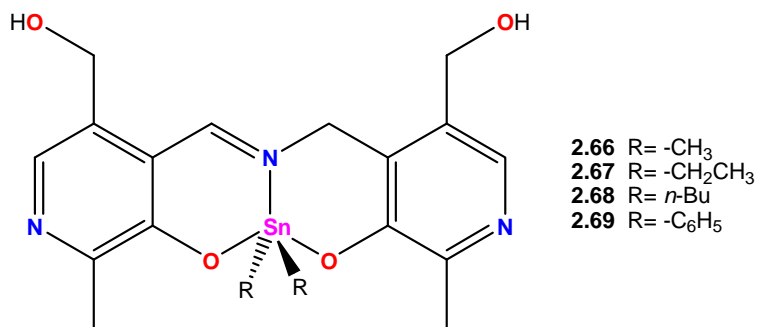
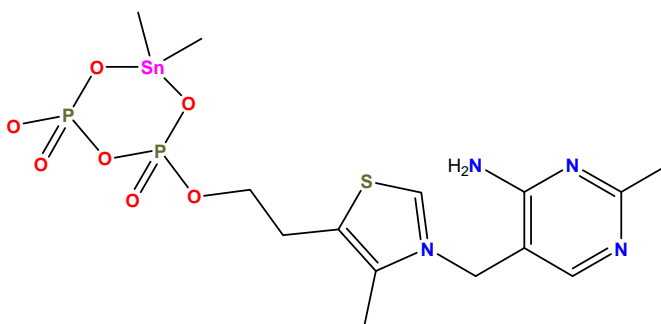


Figura 2.19 Diorganoestannanos de piridoxal obtenidos a partir de aroilhidrazonas y piridoxal

Finalmente, el complejo 2.70 de diorganoestaño, sintetizado a partir de difosfato de tiamina y cloruro de dimetilestaño, en estudios enzimáticos de la *piruvato descarboxilasa* muestra ser una holoenzima (Figura 2.20).⁶⁵



2.70

Figura 2.20 Complejo organometálico de tiamina y dimetilestaño (IV)

2.7. COMPUESTOS DE ORGANOESTAÑO DERIVADOS DE ÓXIDOS IMPEDIDOS ESTÉRICAMENTE

Los complejos de diorganoestaño que presentan actividad biológica de diversa naturaleza, han sido obtenidos a partir de precursores que poseen los fragmentos metilo, etilo, *n*-butilo y fenilo,⁷ sin embargo, existen pocos estudios en la literatura que utilizan los sustituyentes ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metilo],^{10,77-79} lo que posibilita realizar un análisis comparativo en función tanto del impedimento estérico como de su naturaleza electrónica, es decir, su capacidad de donación σ hacia el centro metálico como consecuencia de sus variaciones conformacionales en el caso de los ciclohexilderivados,⁸⁰ como de la ramificación y la presencia del átomo de silicio para el fragmento de bis[(trimetilsilil)metilo].¹⁰

Los diorganoestananos (2.71-2.88, Figura 2.21) obtenidos a partir de 5-X-halosalicilaldehídos (X= Cl o Br) y los L-aminoácidos alifáticos glicina, valina y leucina, presentan citototoxicidad mayor al *cis*-platino hacia las líneas celulares humanas de cáncer HeLa (cervicouterino), CoLo205 (colon) y MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), donde la citotoxicidad está en función del fragmento orgánico unido al metal en el orden: Cy > *n*-Bu > C₆H₅, sugiriendo que dicha tendencia está en función tanto de efectos estéricos como de la naturaleza electrónica del sustituyente alrededor del átomo de estaño, donde se observa que los ciclohexilderivados han sido escasamente abordados.⁹

Los desplazamientos químicos en resonancia magnética nuclear de ^{119}Sn corresponden a geometrías pentacoordinada en disolventes no coordinantes como CDCl_3 alrededor del centro metálico, mientras que al realizar las determinaciones en disolventes coordinantes como sulfóxido de dimetilo (DMSO) se observan especies hexacoordinadas.⁸¹

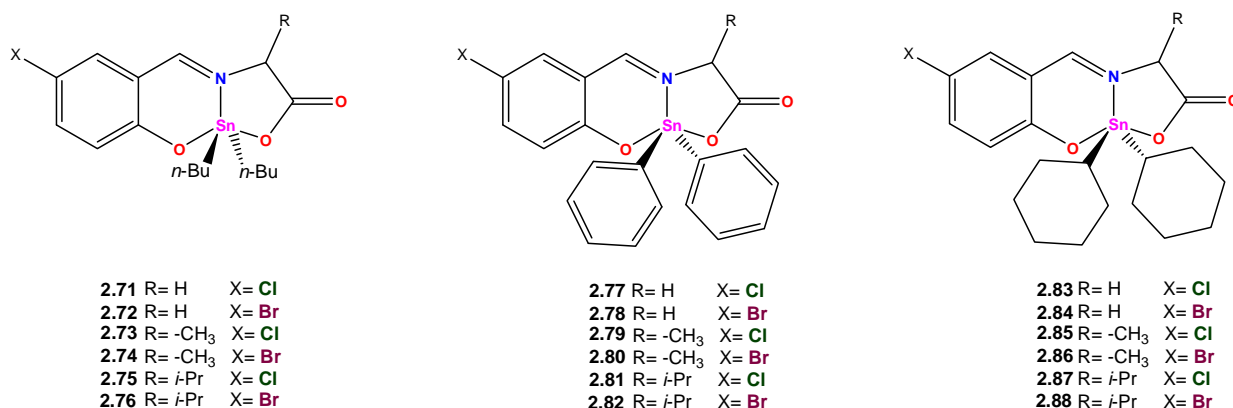
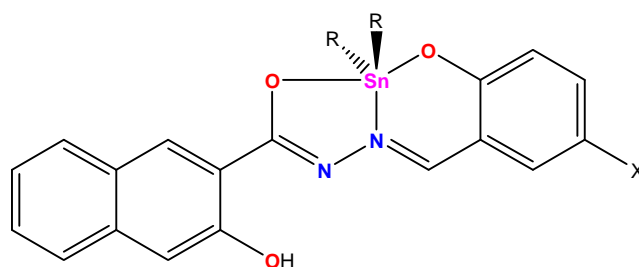


Figura 2.21 Complejos de diorganoestaño derivados de 5-halosalicilaldehídos obtenidos a partir de L-aminoácidos alifáticos.

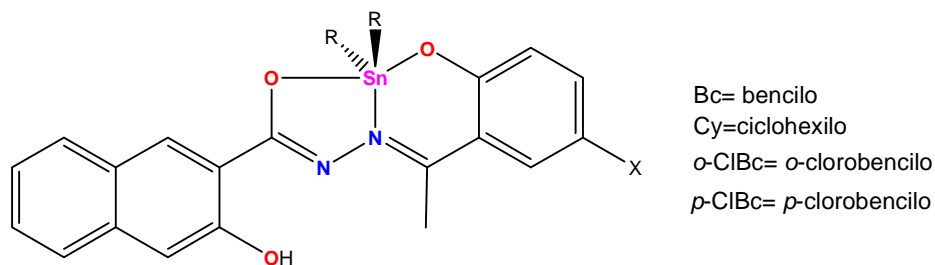
Los complejos de diorganoestaño 2.89-2.98 (Figura 2.22) presentan geometrías predominantemente de bipirámide trigonal distorsionada (BPT) alrededor del átomo de estaño, donde los átomos de oxígeno tanto del residuo del sistema de naftoilhidrazida, como del bencénico, ocupan las posiciones axiales, en tanto, los fragmentos orgánicos unidos al estaño y el nitrógeno imínico ocupan las posiciones ecuatoriales; adicionalmente, dichos compuestos presentan actividad citotóxica hacia las líneas celulares humanas de cáncer HT-29 (colon), SKOV-3 (ovario) y MCF-7 (mama dependiente de estrógenos).⁷⁷



2.89	R= -CH ₃	X= Br	2.94	R= -CH ₃	X= Cl	Cy= ciclohexilo o-ClBc= o-clorobencilo
2.90	R= <i>n</i> -Bu	X= Br	2.95	R= <i>n</i> -Bu	X= Cl	
2.91	R= -C ₆ H ₅	X= Br	2.96	R= -C ₆ H ₅	X= Cl	
2.92	R= -Cy	X= Br	2.97	R= -Cy	X= Cl	
2.93	R= o-ClBc	X= Br	2.98	R= o-ClBc	X= Cl	

Figura 2.22 Complejos derivados de naftoilhidrazidas sustituidas.

Los análogos metilados (2.99-2.112) presentan desplazamiento en RMN de ¹¹⁹Sn correspondientes a geometrías pentacoordinadas en solución en disolventes no coordinantes, no obstante, el complejo de dicitclohexilestaño presenta geometría de pirámide de base cuadrada donde los grupos orgánicos unidos al átomo de estaño y los oxígenos del ligante tridentado tipo naftoilhidrazida ocupan las posiciones basales, en tanto el nitrógeno imínico ocupa la posición apical; adicionalmente, la evaluación de la actividad citotóxica hacia HT-29 (colon), SKOV-3 (ovario) y MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) muestra que los complejos de di-*n*-butil- y dicitclohexilestaño sustituidos con un átomo de bromo poseen mayor citotoxicidad en comparación al *cis*-platino, el resto de los compuestos son inactivos (Figura 2.23).⁷⁸



2.99	R= -CH ₃	X= Br	2.106	R= -CH ₃	X= Cl
2.100	R= <i>n</i> -Bu	X= Br	2.107	R= <i>n</i> -Bu	X= Cl
2.101	R= -C ₆ H ₅	X= Br	2.108	R= -C ₆ H ₅	X= Cl
2.102	R= -Cy	X= Br	2.109	R= -Cy	X= Cl
2.103	R= -Bc	X= Br	2.110	R= -Bc	X= Cl
2.104	R= o-ClBc	X= Br	2.111	R= o-ClBc	X= Cl
2.105	R= <i>p</i> -ClBc	X= Br	2.112	R= <i>p</i> -ClBc	X= Cl

Bc= bencilo
Cy=ciclohexilo
o-ClBc= o-clorobencilo
p-ClBc= *p*-clorobencilo

Figura 2.23 Complejos derivados de N-metilnaftoilhidrazidas sustituidas.

Por otra parte, se describieron los complejos de diorganoestaño (2.113-2.124) obtenidos a partir de salicilaldehídos sustituidos y *tris* (hidroximetil)aminometano (Figura 2.24), dichos compuestos presentan, las mismas propiedades estructurales y de citotoxicidad que sus congéneres de naftoilhidrazidas mencionados en líneas anteriores, en cambio, el complejo de dicitclohexilestaño presenta geometría pentacoordinada de bipirámide trigonal distorsionada.⁷⁹

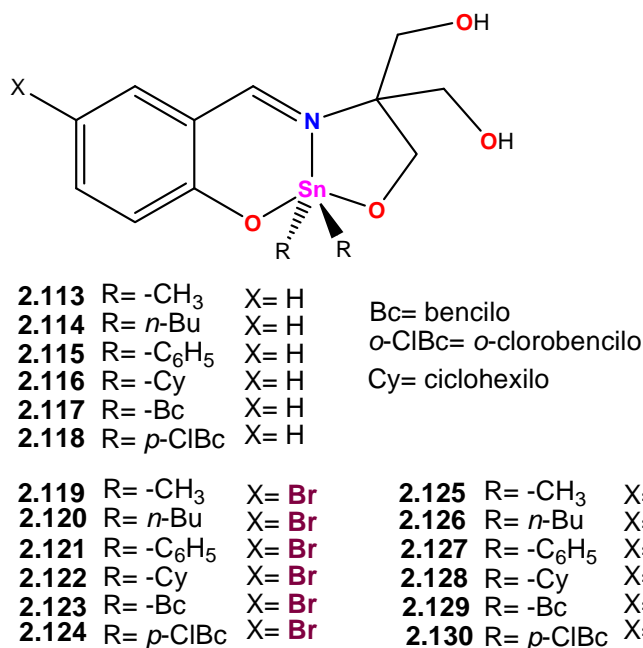


Figura 2.24 Complejos de diorganoestaño derivados de (hidroximetil)aminometano.

La reacción entre cloruro de bis[(trimetilsilil)metilo] con salicilaldehídos sustituidos y 2-hidroxi-1-naftaldehído y tiosemicarbazidas da lugar a especies pentacoordinadas en solución (Complejos 2.131-2.134, Figura 2.25), de acuerdo a los desplazamientos de RMN de ¹¹⁹Sn en el disolvente no coordinante CDCl₃; adicionalmente, para el complejo se realizó el correspondiente estudio de rayos-X de monocristal, el compuesto presenta geometría de bipirámide trigonal distorsionada.¹⁰

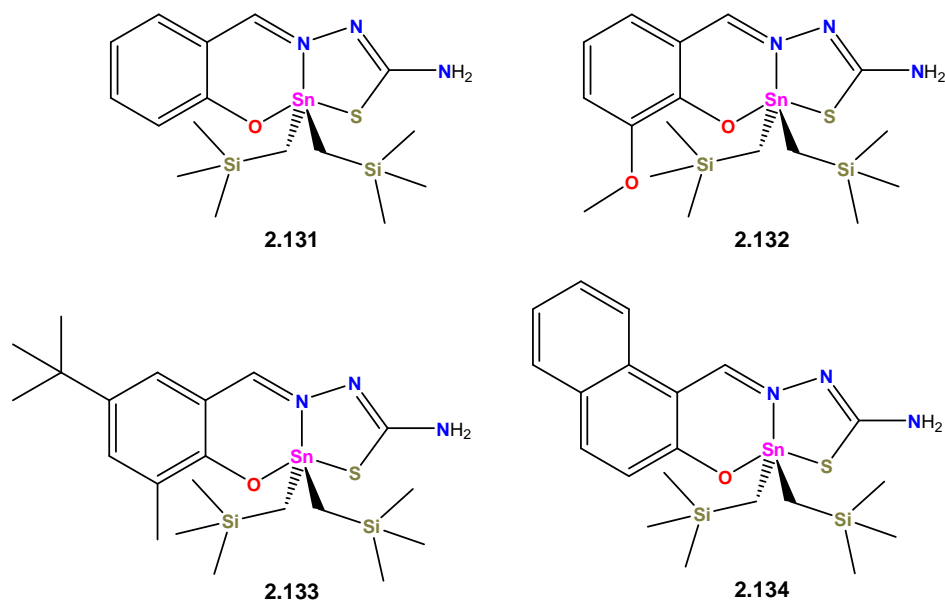


Figura 2.25 Complejos de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV) e hidrazidas.

2.8. MECANISMO DE CITOTOXICIDAD DE COMPUESTOS DE ORGANOESTAÑO (IV)

El mecanismo mediante el cual los organoestannanos ejercen su actividad citotóxica es desconocido,⁸² los estudios realizados hasta el presente sugieren que estos complejos interactúan con la bicapa lipídica de la membrana celular promoviendo su desorganización conduciendo a la lisis,⁸³ otra propuesta es la inhibición de la cadena transportadora de electrones,⁸⁴ y una tercera hipótesis se fundamenta en la interacción con los nucleótidos del ADN a través de los grupos fosfato o bien mediante la interferencia en la formación de puentes de hidrógeno como resultado de la intercalación entre las bases púricas y pirimídicas del ADN.⁸⁵

Para corroborar lo anteriormente expuesto se han estudiado muchos complejos utilizando valoraciones espectrofotométricas a través de espectroscopía UV-Vis con nucleótidos de ADN, el más utilizado es el guanosínmonofosfato (5'-GMP), en contrándose en dichos estudios que el sitio de interacción más probable es el grupo fosfato y ésta es de tipo electrostático, en lugar de la parte del carbohidrato o de la parte de la base púrica; cabe mencionar que se ha descrito la selectividad hacia las bases púricas en comparación a las pirimídicas, lo que se comprueba realizando estudios de *docking*.^{55-59,86}

Sin embargo, algunos compuestos presentan en estudios de fluorescencia evidencia de actuar como intercaladores en ADN de timo de becerro y de salmón.⁵⁵⁻⁵⁹

En un estudio tipo 3D-QSAR, en su versión de CoMFA (análisis de campo comparativo molecular, por sus siglas en inglés) que utiliza pseudobromuros de estaño de forma R_2SnLBr_2 (Donde L corresponde a ligantes bidentados derivados de la *o*-fenantrolina con sustituyentes electroattractores como electrodonadores e impedidos estéricamente), en las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y WiDr (colon), los efectos estereoelectrónicos de los sustituyentes impedidos estéricamente explican la citotoxicidad de los complejos y se observa que la potencia de los complejos propuestos *in vitro* 2.135-2.143 (Figura 2.26), disminuye en función del impedimento estérico.⁸⁷

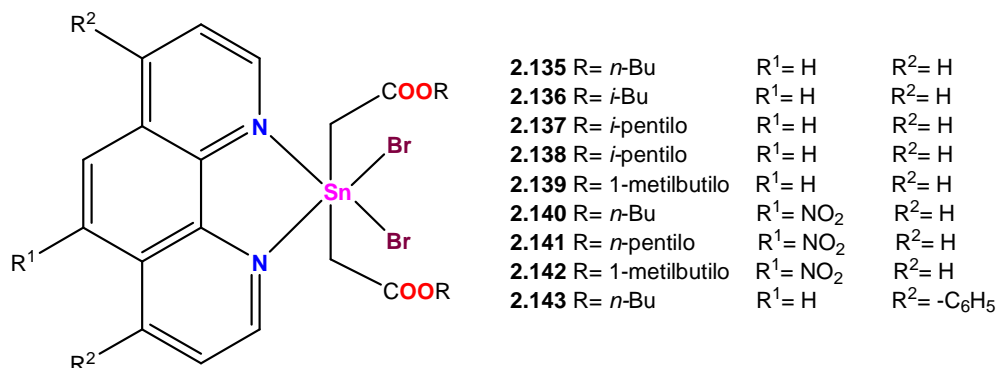


Figura 2.26 Análisis de pseudohalogenuros de diorganoestaño derivados de *o*-fenantrolina mediante la técnica de 3D-QSAR tipo CoMFA.

2.9. COMPUESTOS DE ORGANOESTAÑO CON ACTIVIDAD ANTINEOPLÁSICA

Una vez que un compuesto ha sido evaluado *in vitro* frente a diversas líneas celulares y éste ha mostrado actividad intrínseca, se procede a determinar propiedades como su farmacocinética, farmacodinámica y toxicidad, posteriormente, se procede a su evaluación *in vivo*. En el caso de compuestos con potencial antineoplásico, se realiza dicha evaluación en los modelos murinos de leucemia (P388) y melanoma (B16-F10). En este sentido, derivados de la lupinina IST-FS 29 y IST-FS 35 derivados de triorganoestaño presentan actividad anticancerígena (complejos 2.144-2.145), dichos estudios muestran que el impedimento estérico alrededor del átomo de estaño es fundamental para tal actividad (Figura 2.27).⁸⁸⁻⁸⁹

Adicionalmente, se evaluó la máxima dosis tolerada mediante vía parenteral, de manera, que la síntesis de compuestos con dichas características es primordial, puesto que este tipo de compuestos han sido poco explorados y eventualmente es posible iniciar ensayos preclínicos.

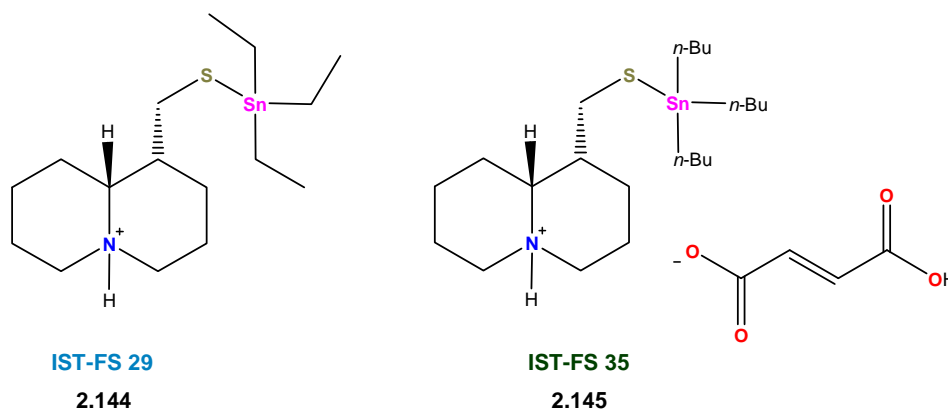


Figura 2.27 Triorganoestano con actividad antineoplásica en modelos murinos.

Los complejos 2.146 y 2.147 derivados de di-*n*-butilestano presentan actividad antineoplásica en el modelo murino Colon 26 (Figura 2.28), sin embargo, la toxicidad limita la administración de la dosis, mediante vía oral (Figura 2.27).⁹⁰

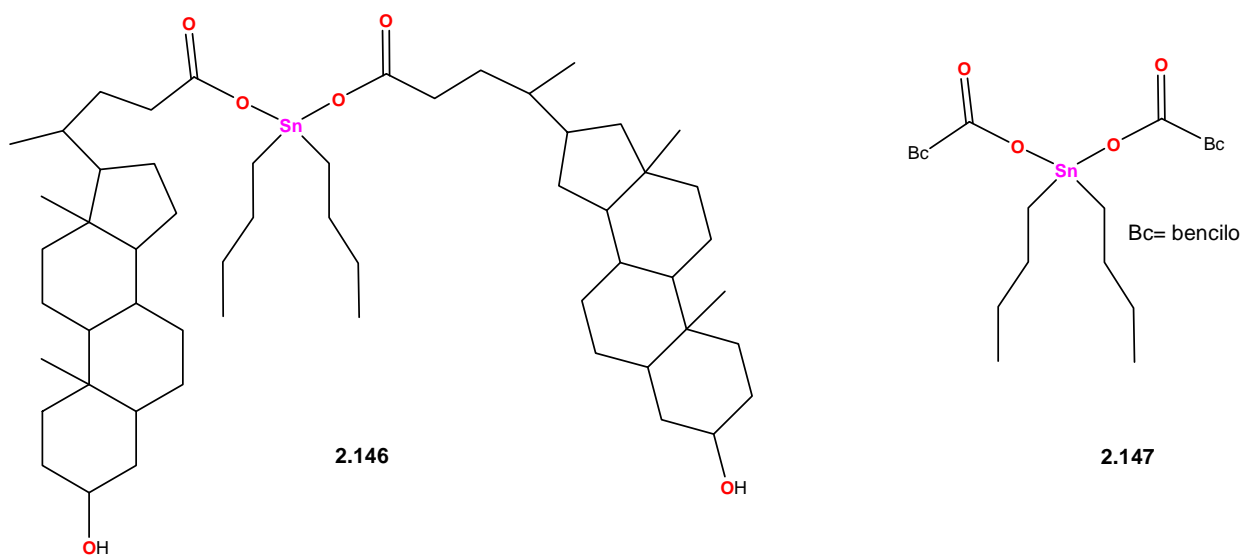


Figura 2.28 Complejos de di-*n*-butilestano con actividad antineoplásica en un modelo de Colon 206.

2.10. METABOLISMO DE AGENTES XENOBIÓTICOS

La presencia de agentes externos al organismo como agentes patógenos y/o sus metabolitos, frecuentemente estimulan una respuesta del sistema inmune para su eliminación.⁴³

No obstante, cuando se trata de moléculas pequeñas, como los fármacos y otros compuestos, el sistema inmune no es el encargado de la excreción de dichos agentes,²² en este caso, el metabolismo es el proceso a través del cual un xenobiótico, o compuesto químico ajeno al organismo, es procesado en el organismo mediante reacciones de oxidación (fase I) y conjugación (fase II), para dar lugar a compuestos que pueden tener o no actividad farmacológica.⁴²⁻⁴³

El proceso de oxidación consiste en reacciones de hidroxilación aromática y alifática, sulfoxidación, *N*-oxidación y desalquilación, mientras que las reacciones de conjugación en general son aquellas encaminadas a incrementar la solubilidad de los compuestos producidos en fase I para facilitar su excreción, cabe mencionar que no siempre se producen compuestos menos tóxicos, puesto que en ocasiones, cierto tipo de compuestos como las aflatoxinas se bioactivan mediante este proceso, dando lugar a metabolitos carcinogénicos.^{22,42-43}

En el caso de las reacciones de fase I, éstas se llevan a cabo mayoritariamente a través de las enzimas del citocromo P-450, dichas enzimas poseen al menos dos proteínas, una de ellas es la hemoproteína P-450 y la flavoproteína NADPH-CYP450 reductasa con flavínmononucleótido (FMN) y flavíndinucleótido (FAD) en el sitio de unión, en este contexto, la reductasa funciona como un acarreador de electrones llevándolos del NADPH hacia al fragmento de CYP450.⁴³

Por otra parte, estas enzimas poseen numerosas isoformas que se denominan mediante las siglas CYP, adicionalmente, el primer número indica la familia a la que pertenece dicha isoforma, seguida de una letra que denota la subfamilia y finalmente un número asociado a un gen que la decodifica. A continuación en la tabla 2.10 se presentan las principales isoformas de estas enzimas, las cuales se encuentran involucradas en el metabolismo de la mayoría de los agentes terapéuticos utilizados.²²

Tabla 2.10 Principales isoformas de las enzimas del citocromo P-450 involucradas en el metabolismo de fármacos en seres humanos.

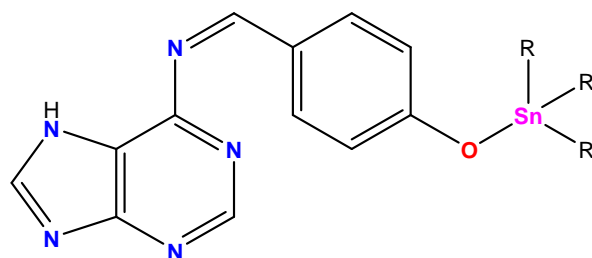
Isoforma	3A4	2D6	2C19	2C9	1A2	A1A
% Metabolismo de fármacos	36	21	8	17	8	3

Estas enzimas se expresan en todos los tejidos del organismo humano, no obstante, la mayoría de ellas se expresa mayoritariamente en el hígado, donde ocurren precisamente gran parte de las reacciones de fase I del metabolismo, la importancia de lo mencionado anteriormente es fundamental, puesto que la inducción o inhibición de dichas enzimas a menudo conduce a interacciones farmacológicas.⁹¹

Actualmente, se han desarrollado mediante la química computacional, metodologías para tratar de predecir tanto los posibles metabolitos como su potencial susceptibilidad hacia las enzimas microsomales.⁹² Actualmente, el estudio del metabolismo *in silico* es básico, debido a que el perfil biofarmacéutico de una molécula de interés define su comportamiento en un organismo completo, para ello, se utilizan parámetros fisicoquímicos para predecir su comportamiento *in vivo*, es decir, para conocer las potenciales interacciones farmacológicas, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Las predicciones son de particular interés en el desarrollo de nuevos principios activos, lo cual implica un ahorro importante de recursos al optimizar este tipo de metodologías.⁹³⁻⁹⁴

2.11. ESTUDIO DEL METABOLISMO *IN SILICO* DE ORGANOESTANANOS

La actividad citotóxica de complejos de organoestaño ha sido ampliamente documentada en la literatura, sin embargo, los estudios acerca de su posible metabolismo en el organismo humano prácticamente no se ha explorado, así solo W. Rehman y colaboradores han llevado a cabo estos estudios en compuestos de triorganoestaño derivados de purinas (compuestos 2.148-2.152, Figura 2.29) con actividad antimicrobiana de amplio espectro.⁹⁵



- 2.148** R= -CH₃
2.149 R= -CH₂CH₃
2.150 R= *n*-Bu
2.151 R= -C₆H₅ Bc= bencilo
2.152 R= -Bc

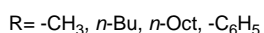
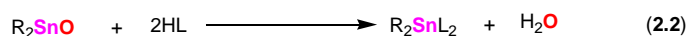
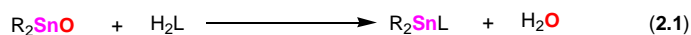
Figura 2.29 Triorganoestananos derivados de purina para estudios de metabolismo *in silico*

Al realizar un estudio farmacocinético de dichos complejos se determinó su absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), los complejos potencialmente se unirían en un 90% al plasma sanguíneo, se absorberían en alta proporción en el intestino, podrían atravesar la barrera hematoencefálica y serían eliminados a través de los riñones debido a su baja masa molar.

2.12. MÉTODOS GENERALES DE PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DE DIORGANOESTAÑO (IV)

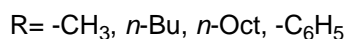
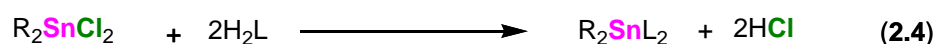
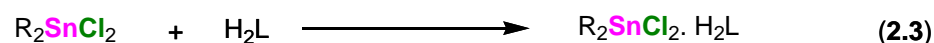
Los compuestos organometálicos se caracterizan por tener al menos un enlace covalente entre un átomo metálico, en este caso estaño, y carbono. Para obtenerlos existen diversas metodologías, una de ellas es la síntesis directa, la cual consiste en hacer reaccionar un halogenuro de alquilo o arilo con un metal en estado de oxidación cero, para los organoestannos, la metodología se describió en 1845 por Frankland al preparar el yoduro de dietilestano.⁹⁶ Cabe mencionar que esta se usa actualmente para obtener algunos organoestannos como el cloruro de dibencilstano.⁹⁷

Una vez obtenidos respectivos los organoestannos, se pueden preparar los correspondientes compuestos de coordinación, en el caso de los diorganoestannos se ha recurrido a diferentes métodos, el más utilizado consiste en una reacción de sustitución entre los correspondientes óxidos de organoestaño con los ligantes o sus bases de Schiff, utilizando benceno o tolueno como disolvente y la posterior destilación azeotrópica de agua generada como subproducto de reacción (Esquema 2.1), donde L es un ligante en forma neutra, agregando uno (Ecuación 2.1) o dos equivalentes (Ecuación 2.2).^{53,76}



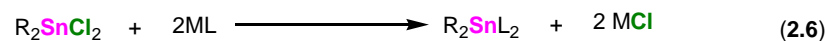
Esquema 2.1 Obtención de compuestos de coordinación derivados de diorganoestaño (IV) a partir de ligantes neutros y óxidos de organoestaño (IV).

Otra forma de preparar dichos compuestos consiste en utilizar la reacción entre un cloruro de organoestaño (IV) y uno o dos equivalentes del ligante (L) en su forma neutra, (Ecuaciones 2.3 y 2.4, respectivamente) utilizando metanol como disolvente en presencia de una base como trietilamina para neutralizar el ácido clorhídrico generado durante la reacción (Esquema 2.2).

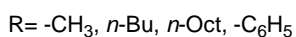


Esquema 2.2 Obtención de complejos de diorganoestaño (IV) a partir de ligantes neutros y cloruros de organoestaño (IV).

Una variante del método anterior consiste en utilizar las sales de metales alcalinos, de los ligantes para obtener los complejos utilizando cloruros de organoestaño (IV).



L= Ligante de tipo aminoacidato



M= Na, K

Esquema 2.3 Obtención de complejos de diorganoestaño (IV) sintetizados a partir de sales derivadas de metales alcalinos.

En el caso de algunos ligantes fisiológicamente activos como los α -aminoácidos, las metodologías son similares y se han revisado previamente.⁷⁶

2.13. COMPUESTOS DE RUTENIO CON ACTIVIDAD ANTINEOPLÁSICA

La química del rutenio tiene numerosas aplicaciones en síntesis química y catálisis, debido a la versatilidad de sus compuestos para efectuar múltiples transformaciones de grupos funcionales en química orgánica,¹¹ activación de hidrógeno e hidrogenación catalítica.⁹⁸

No obstante, es de particular interés su potencial antineoplásico por los efectos secundarios de los agentes anticancerígenos utilizados frecuentemente, así como su potencial antimetastásico y en la actualidad no se dispone de agentes antimetastásicos de uso clínico.⁹⁹ En décadas recientes se han descrito tanto compuestos de coordinación como organometálicos de rutenio con las propiedades descritas anteriormente y en el presente trabajo se abordarán de manera general dichos compuestos.¹⁰⁰⁻¹⁰⁸

En el caso de los compuestos de coordinación, éstos se pueden clasificar en dos grandes grupos: a) Compuestos de coordinación derivados de sulfóxido de dimetilo,¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ y b) sus congéneres obtenidos a partir de compuestos orgánicos heterocíclicos.¹⁰¹ En el primer caso destacan los complejos tipo NAMI-A desarrollados en 1980, los cuales se encuentran en evaluación clínica para el tratamiento de cáncer pulmonar de células gigantes, al inhibir las *metalo proteinasas*, enzimas responsables de la angiogénesis, que es el mecanismo por medio del cual se desarrollan las metástasis o tumores secundarios.^{7,11}

Por otro lado, los complejos organometálicos de rutenio se agrupan en dos categorías: a) Compuestos obtenidos a partir de 1,3,5-triaza-7-fosfadamantano (PTA), y b) sus análogos sintetizados a partir de ligantes tanto fisiológicamente activos como no activos y algunos de ellos tienen actividad farmacológica.¹⁰⁹⁻¹¹⁰

2.14. COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DE RUTENIO CON ACTIVIDAD ANTINEOPLÁSICA Y ANTIMETASTÁTICA

En 1952 Francis Dwyer mostró que los compuestos de coordinación derivados de Ru (II), obtenidos a partir de un ligante tipo piridínico, presentan efecto bacteriostático frente a *E. Coli* (Figura 2.30), no fue sino hasta 1976 cuando Clarke describió las propiedades citostáticas de *fac*-[Ru(NH₃)₃Cl₃]; a pesar de este descubrimiento, el desarrollo del compuesto se vio obstaculizado debido a su limitada solubilidad acuosa.¹⁰⁰

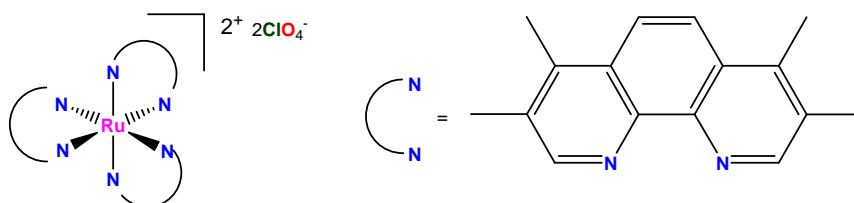


Figura 2.30. Compuesto de rutenio con actividad antiproliferativa hacia *E. Coli*

Sin embargo, los compuestos obtenidos a partir de heterociclos, como el imidazol (NAMI-A) e indazol (KP1019) y (KP418), optimizados en la década de 1990, se encuentran en ensayos clínicos para el tratamiento de cáncer pulmonar y colorrectal (Figura 2.31).¹⁰⁵

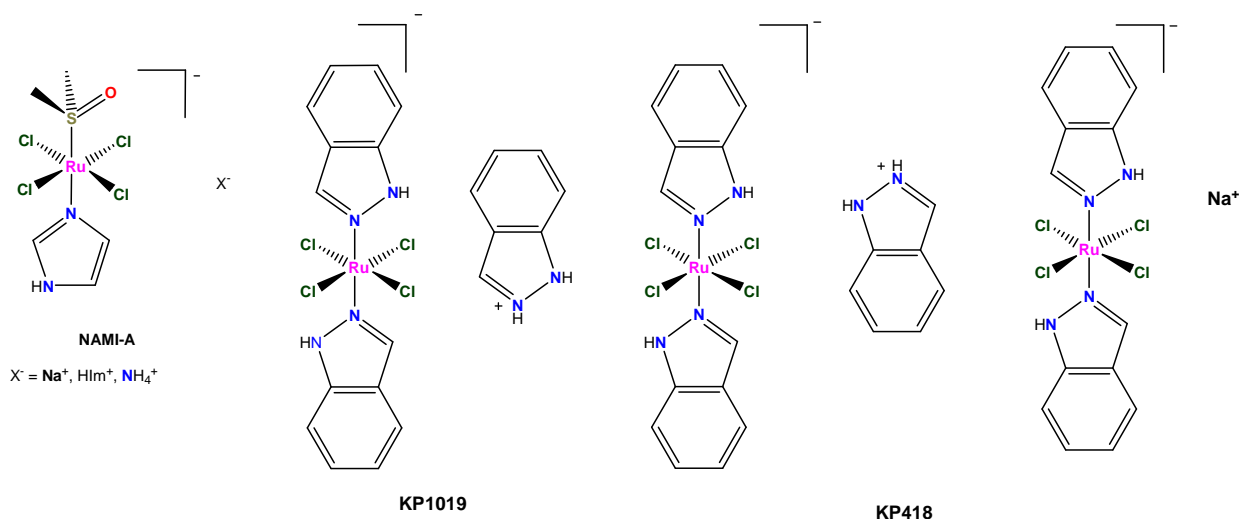


Figura 2.31 Compuestos de rutenio con actividad antimetastásica

Los compuestos mencionados anteriormente presentan actividad antimetastásica y los estudios a nivel biológico muestran que los compuestos poseen baja toxicidad sistémica con alta selectividad y ello se debe, en parte, a que los complejos tanto de rutenio (II) como de rutenio (III) mimetizan al hierro al unirse a la transferrina,¹⁰⁶⁻¹⁰⁷ proteína que transporta el hierro a través del torrente sanguíneo en mamíferos.

En las células tumorales, sus membranas sobreexpresan receptores de la transferrina por sus necesidades incrementadas de hierro, asociadas al acelerado crecimiento de las células tumorales,¹⁰⁸ en donde, además, predominan condiciones hipóxicas,¹⁰⁹ por lo que existen condiciones para que se lleve a cabo la reducción *in vivo* de estos compuestos por medio de biomoléculas como el glutatión,¹¹¹ por lo que tales compuestos actúan como profármacos.⁴³

En general, en condiciones fisiológicas los compuestos de rutenio presentan los estados de oxidación Ru (II) y Ru (III), estos iones presentan afinidad por ligantes que contienen átomos de nitrógeno y azufre, como los compuestos de platino (II),¹¹¹ además, los compuestos derivados de rutenio (III) exhiben una mayor reactividad que sus congéneres de rutenio (II) y experimentan hidratación por un mecanismo disociativo similar a los compuestos de platino (II), y el agua coordinada al centro metálico se comporta como un ligante relativamente débil, el cual puede ser desplazado por biomoléculas como el ADN, lo que explica su actividad biológica.¹⁰⁴ Sin embargo, en los ensayos clínicos muestran que la solubilidad acuosa es limitante en los regímenes posológicos en seres humanos.¹⁰³

Adicionalmente, se han efectuado modificaciones en los complejos tipo NAMI-A con base en el reemplazo bioisósterico, los resultados obtenidos muestran menor actividad antimetastásica y, en algunos casos, menor solubilidad; en el caso de los compuestos con un grupo enlazante, se aprecia un comportamiento similar (Figura 2.32).

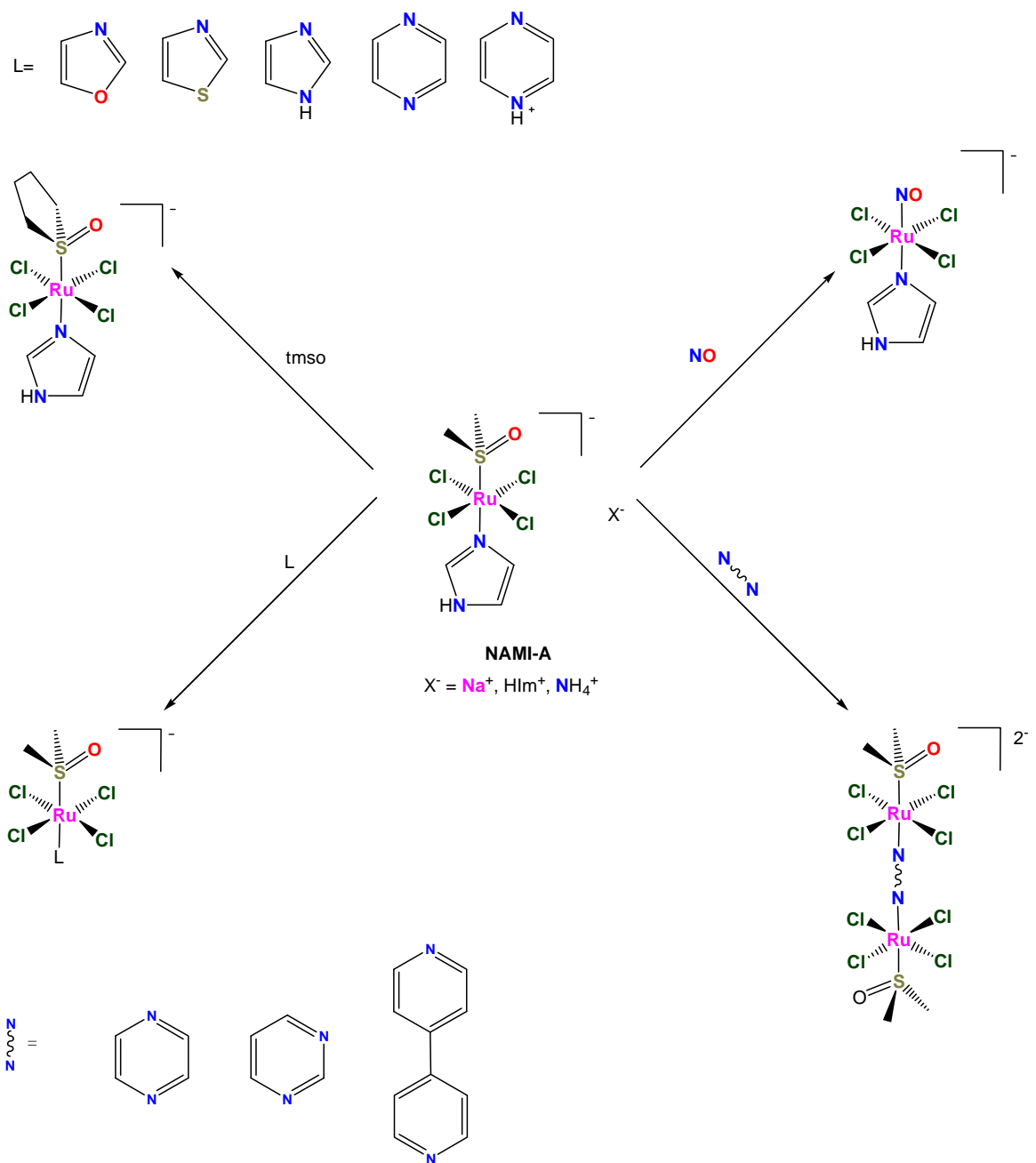


Figura 2.32 Compuestos de rutenio con actividad antimetastásica tipo NAMI-A donde se ha realizado el reemplazo bioisósterico de sistemas aromáticos

2.15. COMPUESTOS DE RUTENIO CON ACTIVIDAD ANTINEOPLÁSICA DERIVADOS DE LIGANTES FISIOLÓGICAMENTE ACTIVOS

Con el objetivo de resolver la problemática de la insuficiente solubilidad acuosa de los compuestos de coordinación de Ru (III), en los últimos años se ha incrementado el interés en la optimización de compuestos organometálicos de rutenio (II) tipo “medio sándwich”, para el tratamiento de neoplasias. Es su particular solubilidad en agua lo que ha conducido a explorar este tipo de compuestos, lo cual se explica a través de un balance hidrofílico por medio del ión Ru (II) y lipofílico por medio del ligante areno;^{103,113} así como de la elevada citotoxicidad de dichos compuestos hacia diversas líneas celulares humanas, destacando los compuestos obtenidos de ligantes de diversa naturaleza como polipiridinas y bases de Schiff,¹¹⁴ fosfinas,¹¹⁵ aminoácidos,¹¹⁶ así como derivados de ligantes fisiológicamente activos como cloroquina,¹¹⁷ maltol,¹¹⁸ metronidazol,¹¹⁹ entre otros, y los derivados de ligantes tipo PTA (1,3,5-triaza-7-fosfadamantano).¹²⁰ En este sentido, solo se revisarán algunos ejemplos representativos, debido a la cantidad de información existente en la literatura.

Antifúngicos

Se ha investigado el potencial antitumoral de compuestos de coordinación sintetizados a partir de ketoconazol, un antifúngico de uso común, obteniendo el complejo 2.153 (Figura 2.33) de la forma $\text{RuCl}_2(\text{KTZ})$, el cual presenta elevada citotoxicidad hacia la línea celular WM164 (melanoma).¹¹

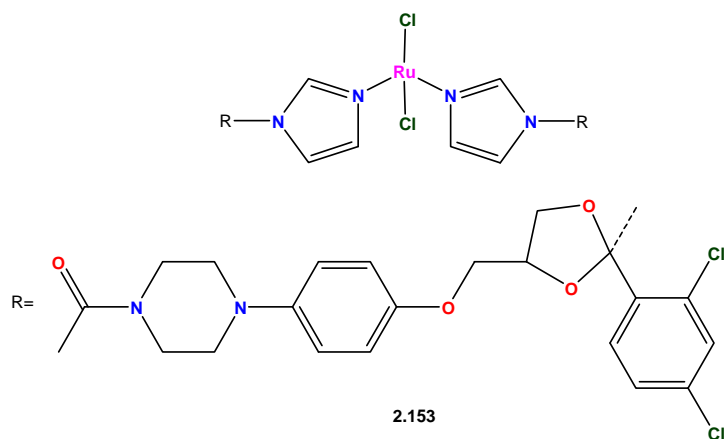


Figura 2.33 Estructura del complejo $\text{RuCl}_2(\text{KTZ})$

Fenazopiridina

Por otra parte, destacan los derivados de fenazopiridina, un antiséptico urinario de uso clínico; en este sentido, el complejo 2.154 (Figura 2.34) presenta citotoxicidad hacia MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), EVSA-T (mama), WiDr (colon), IGROV-1 (ovario), M19 (melanoma), A498 (renal) y H266.¹¹

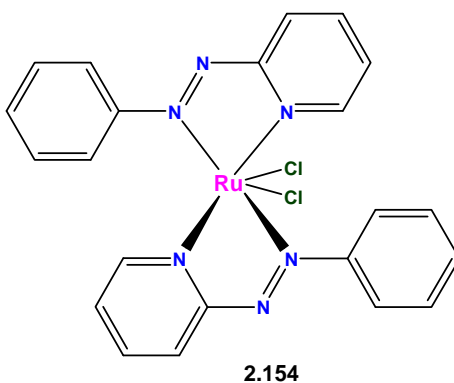


Figura 2.34 Compuestos de coordinación de rutenio derivados de fenazopiridina

Vitamina B

Recientemente, se ha explorado la síntesis de compuestos organometálicos de rutenio (II) a partir de piridoxal, un componente del complejo B, para obtener el complejo 2.155, el cual posee actividad citotóxica hacia las líneas celulares humanas de cáncer A549 (pulmonar), CH1 (ovario) y SW480 (colon) (Figura 2.35).¹⁰⁷

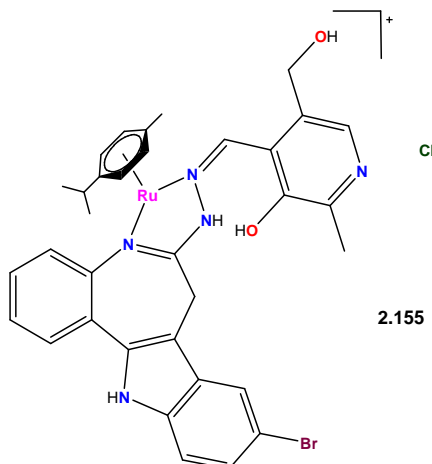


Figura 2.35 Compuesto organometálico de coordinación de rutenio sintetizado a partir de piridoxal

En general, estructuralmente estos compuestos poseen ligantes donadores de pares electrónicos como nitrógeno, fósforo u oxígeno; y que pueden ser mono- o bidentados, grupos salientes constituidos por átomos de halógeno, así como un ligante areno unido al catión, dichos ligantes donadores/aceptores π estabilizan el estado de oxidación en Ru (II) por medio de retrodonación y por tanto facilitan la hidratación de los compuestos mediante una cinética similar a sus análogos de coordinación.^{101,106,116} Los estudios experimentales realizados muestran que esta clase de compuestos actúan por medio de hidratación a través de la salida de un átomo de halógeno, la cual solo se presenta en el medio intracelular, ya que en el medio extracelular la concentración de iones cloruro inhibe el proceso, donde el pH desempeña un papel fundamental, siendo esencial un pH de 7.4 para su óptimo funcionamiento (Figura 2.36).¹⁰⁴ Los estudios de actividad anticancerígena muestran que los compuestos presentan baja toxicidad, debido a las razones expuestas para los compuestos de coordinación mencionadas en la página 40,¹²⁰ además, el transporte de estos compuestos a través del torrente sanguíneo en seres humanos involucra los residuos de L-histidina presentes en la albúmina sérica.^{109,119}

Comportamiento de NAMI-A

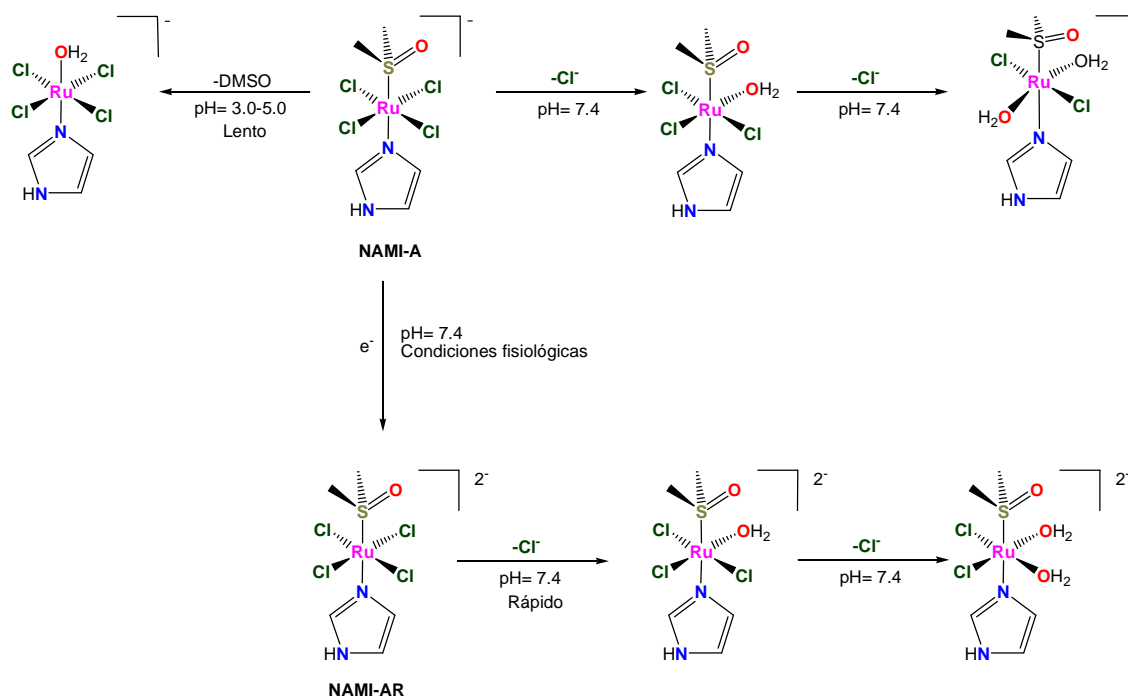


Figura 2.36. Comportamiento de NAMI-A en condiciones fisiológicas

A diferencia de los complejos derivados de sulfóxido de dimetilo (DMSO) y compuestos heterocíclicos, la actividad intrínseca de los complejos organometálicos no depende de activación por reducción.^{35,37}

2.16. COMPLEJOS ORGANOMETÁLICOS DE RUTENIO TIPO “MEDIO SÁNDWICH”.

Los estudios de relación estructura-actividad llevados a cabo en compuestos “medio sándwich” de tipo bencénico, muestran que la introducción de sustituyentes electroattractores disminuye la citotoxicidad hacia A2780 (ovario), mientras que los electrodonadores la incrementa (Figura 2.37).¹¹⁶

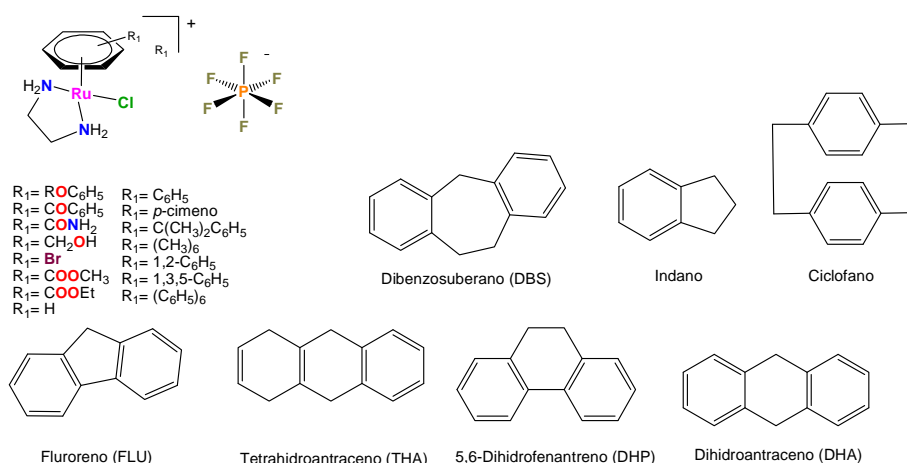


Figura 2.37. Compuestos de rutenio “medio sándwich” realizando modificaciones estructurales en función del areno coordinado al centro metálico

Cuando se evaluó la citotoxicidad de este tipo de compuestos en función del tamaño del areno unido al centro metálico, se observa que la citotoxicidad se incrementa en forma proporcional conforme aumenta el tamaño del mismo.

Por otro lado, cuando se sintetizaron análogos de tipo quelato de la forma $[(\eta^6\text{-benceno})\text{Ru}(\text{X},\text{Y})\text{Z}]$ (donde X,Y= N,N, N,O y O,O; Z= X), se aprecia que la mayor actividad citotóxica corresponde a los compuestos que poseen un ligante con ambos átomos de nitrógeno como donadores de pares electrónicos, seguidos por los de tipo N,O y al final los de tipo O,O (Figura 2.38); de este estudio se infiere que los derivados de etilendiamina son los compuestos más promisorios, ya que éstos muestran actividad antimetastásica en modelos murinos.

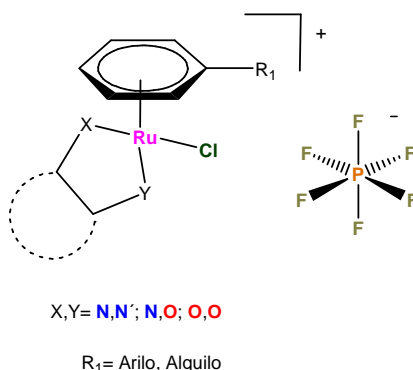


Figura 2.38. Compuestos de rutenio “medio sándwich” realizando modificaciones estructurales en función del ligante al centro metálico

Aunque se han realizado extensos estudios de relación estructura-actividad, el mecanismo de acción de los compuestos organometálicos de rutenio (II) no ha sido establecido, pero se plantea que estos compuestos actúan como agentes intercalantes en el ADN por medio del areno unido al metal, o bien, coordinándose a las bases púricas y pirimídicas del ADN,¹²⁰ ambas propuestas han sido exploradas por medio de estudios teóricos que involucran cálculos *ab initio* y DFT, así como experimentales. El análisis de dichos estudios muestra que las dos alternativas son viables, por lo que el mecanismo de acción no es claro.¹²¹⁻¹²² Por otro lado, de los estudios realizados en derivados del 1,3,5-triaza-7-fosfadamantano (PTA) ó RAPTA (Figura 2.39), se deduce que los compuestos presentan excelente actividad antimetastásica, pero escasa actividad citotóxica y se cree que su mecanismo de acción consiste en promover la apoptosis vía mitocondrial, desencadenando la ruptura de la cromatina.¹²³⁻¹²⁴

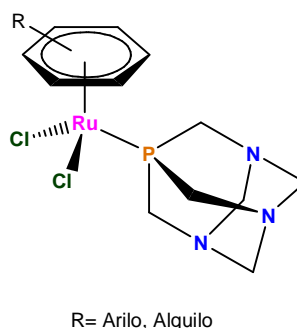


Figura 2.39. Estructura general de los derivados de PTA

Finalmente, los compuestos obtenidos a partir de la Staurosporina inhiben a la enzima *glicógeno sintasa*, por lo que poseen potencial aplicación no solo en el tratamiento del cáncer, sino de padecimientos como el trastorno bipolar y la enfermedad de Alzheimer (Figura 2.40).¹²⁵

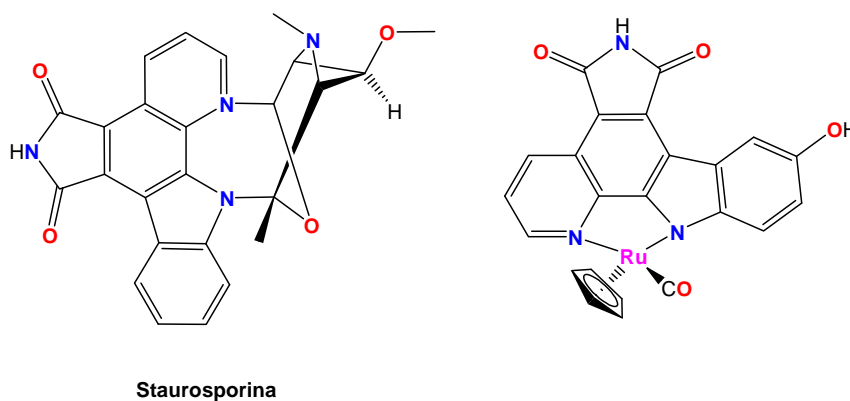


Figura 2.40. Complejo de rutenio (II) tomando como andamio la Staurosporina

Por otra parte, una de las principales razones para llevar a cabo la modificación estructural de un compuesto, es aumentar su potencia y una manera de lograr este objetivo consiste en la asociación de dos moléculas con actividad biológica independiente para aprovechar las cualidades de ambas o hibridación molecular, esta estrategia ha extensamente utilizada en compuestos orgánicos;^{19,42} asimismo, su uso se ha extendido a compuestos de tipo “medio sándwich” de rutenio y se han sintetizado compuestos híbridos a partir de metronidazol (complejo 2.156, Figura 2.41) y en la búsqueda de análogos de tipo RAPTA, consiguiéndose compuestos activos e inactivos frente a diversas líneas celulares humanas.¹²⁶

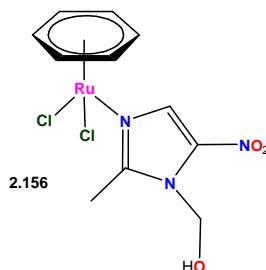


Figura 2.41. Ejemplo representativo de un complejo “medio sándwich” de rutenio (II) sintetizado a partir de metronidazol

Además, recientemente se han sintetizado compuestos “medio sándwich” de rutenio (II) con el fragmento ferrocenilo en su estructura, los cuales ejercen citotoxicidad frente a diversas líneas celulares, un ejemplo de ello, es el complejo 2.157 (Figura 2.42).¹²⁷

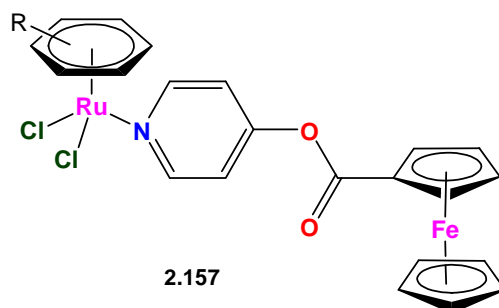


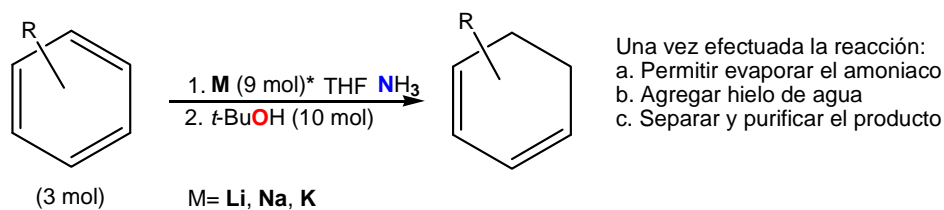
Figura 2.42. Complejos organometálicos de rutenio (II) bimetalicos derivados de ferroceno con actividad citotóxica

La hibridación molecular no ha sido explorada en compuestos tipo “medio sándwich” de rutenio (II) y organoestannos, únicamente se han sintetizado complejos heterobimetalicos tipo “medio sándwich” de rutenio (II) obtenidos a partir de trihalogenuros de estaño SnX_3 ($\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$), llevando a cabo su elucidación estructural y su posible uso como catalizadores; como consecuencia de ello, no se han investigado las potenciales propiedades antiproliferativas de compuestos de rutenio (II) “medio sándwich” derivados de organoestaño (IV).¹⁵⁻¹⁶

2.17. MÉTODOS GENERALES DE PREPARACIÓN DE COMPUESTOS ORGANOMETÁLICOS DE RUTENIO (II)

Los compuestos organometálicos se caracterizan por tener al menos un enlace covalente entre un átomo metálico y carbono, y para obtenerlos existen diversas metodologías. Asimismo, se pueden preparar compuestos de coordinación a partir de estos, en el caso de los compuestos “medio sándwich” de rutenio existen diversas metodologías para su obtención.¹¹⁶

Una de las principales secuencias sintéticas consiste, en un primer paso, en la obtención de compuestos diméricos, a partir de ciclohexadienos y cloruro de rutenio, asimismo, los dienos correspondientes son preparados mediante reducción de Birch, la cual procede en hacer reaccionar un compuesto aromático con un metal alcalino, usualmente litio, sodio o potasio, disuelto en amoníaco líquido en la presencia de alcohol; debe tomarse en cuenta que si la materia prima de partida es un compuesto aromático sustituido, la regioselectividad de la reacción está en función del sustituyente, en el caso de los electrodonadores la reacción procede de forma más lenta en comparación al compuesto no sustituido, en contraste, si está presente un sustituyente electroattractor, se aprecia el efecto contrario (Esquema 2.5).¹²⁸⁻¹²⁹

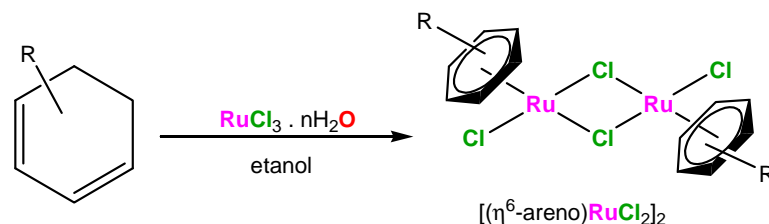


R= OH, OR, NR₂, SR, PR₂, CH₂OH, CH₂OR, CO₂R, C(O)R, CH=O, alquilo, arilo

Esquema 2.5 Procedimiento general de la reducción de Birch.

Cabe mencionar, que los dobles enlaces conjugados a anillos aromáticos como el caso del estireno, los alquinos internos, compuestos α , β -insaturados, así como los heterociclos furano y tiofeno, experimentan reducción.¹²⁸

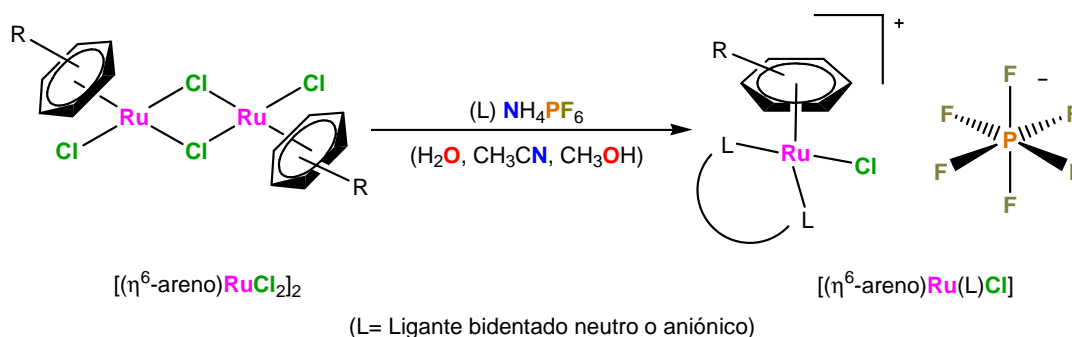
Una vez obtenido el dieno requerido, éste se hace reaccionar con cloruro de rutenio en solución etanólica en atmósfera de nitrógeno para obtener los compuestos diméricos respectivos (Esquema 2.6).¹¹⁶



R= OH, OR, NR₂, SR, PR₂, CH₂OH, CH₂OR, CO₂R, C(O)R, CH=O, alquilo, arilo

Esquema 2.6 Secuencia sintética para obtener compuestos diméricos de rutenio (II) a partir de ciclohexadienos.

Una vez obtenidos los correspondientes compuestos diméricos, estos se pueden hacer reaccionar con ligantes que contengan átomos donadores de densidad electrónica como: oxígeno, nitrógeno o fósforo, dando lugar a los complejos “medio sándwich”; las principales metodologías se presentan en el esquema 2.7.



R= OH, OR, NR₂, SR, PR₂, CH₂OH, CH₂OR, CO₂R, C(O)R, CH=O, alquilo, arilo

Esquema 2.7 Secuencia sintética para obtener complejos organometálicos “medio sándwich” de rutenio (II) a partir de compuestos diméricos.

2.18. RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

Las relaciones estructura-actividad son estudios encaminados a relacionar la actividad biológica de una serie de compuestos en particular con su estructura. La metodología tiene como objetivo predecir la actividad biológica de compuestos no sintetizados a partir de un modelo matemático.⁴²

La historia de este tipo de estudios no tiene un origen claro, en 1863 F.A. Cros en la Universidad de Estrasburgo, observó un incremento en la toxicidad de alcoholes hacia mamíferos de forma inversa con la solubilidad de estos compuestos en agua, apreciándose un máximo. En 1868 A. Crum y T. Fraser estudiaron el efecto de la metilación del átomo de nitrógeno de ciertos alcaloides, documentando cambios significativos en la actividad biológica entre los alcaloides de partida y sales de amonio cuaternarias sintetizadas, concluyendo que la “actividad fisiológica” es función de la estructura molecular.

Las investigaciones anteriores fueron sistematizadas en 1893 por Richet, quién observó que la acción narcótica de un grupo de alcoholes esta inversamente relacionada con su solubilidad acuosa, lo que años más tarde fue confirmado por Overton y Meyer.¹³⁰⁻¹³¹ No fue hasta 1964 cuando Hansch y Fujita describieron la metodología moderna de los estudios de relación estructura-actividad al estudiar el crecimiento de plantas en presencia de derivados del ácido fenoxiacético, utilizando parámetros fisicoquímicos conocidos como descriptores y la metodología se describe a continuación:

Una vez encontrado el grupo farmacóforo a través de estudios cualitativos de la relación estructura-actividad (SAR) y una vez observada una tendencia, se efectúa un estudio cuantitativo de relación estructura-actividad (QSAR),¹³² para ello se dispone de un cierto número de datos y se procede a explorar cuáles propiedades fisicoquímicas podrían correlacionar con la actividad biológica de interés, dichas propiedades fisicoquímicas se cuantifican a través de parámetros de donación de densidad electrónica (σ), lipofilia (π), impedimento estérico (Es), entre otros, en este caso particular se denomina bidimensional (2D-QSAR),¹³³⁻¹³⁴ los cuales reciben el nombre de descriptores y son obtenidos a partir de datos experimentales.

Una vez que se tiene la información requerida, se procede a través del método extratermodinámico, descrito por Hansch y Fujita para obtener un modelo matemático que puede ser lineal o no lineal,⁴²⁻⁴³ en este último caso generalmente el comportamiento está descrito por una ecuación de segundo grado. Un ejemplo se ilustra en la ecuación 1.1, donde la actividad biológica es la variable dependiente y se expresa como el inverso del logaritmo, a continuación, los coeficientes obtenidos mediante regresión lineal con sus intervalos de confianza que corresponden a los descriptores utilizados, a su vez n es el número de datos, r el coeficiente de correlación, s la desviación estándar, F la significancia estadística, Q² es un parámetro de predictividad interna y S_{PRESS} describe la desviación estándar de la validación cruzada, proceso que consiste en probar el modelo en un grupo de análogos distintos a los utilizados en el estudio, sin embargo, dicha metodología tiene ventajas y desventajas, las cuales se resumen en la tabla 2.11.¹³⁴

$$\text{Log}(1/C) = 1.151 (\pm 0.19) \pi - 1.464 (\pm 0.38) \sigma - 7.817 (\pm 0.19) \quad \text{Ecuación 1.1}$$

n=22; r=0.9450; s=0.1960; F=78.63; Q²=0.8410; S_{PRESS}=0.2380

Tabla 2.11 Ventajas y desventajas de la metodología 2D-QSAR.³⁸

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> • Se utilizan datos procedentes de información experimental. • Se asume que el metabolismo no interfiere. • Se pueden realizar predicciones cuantitativas. • Se ignoran diferencias de conformación. • Fácil y económico 	<ul style="list-style-type: none"> • Para algunos sustituyentes no existen datos experimentales. • A menudo los descriptores no proceden de experimentos donde simulen condiciones fisiológicas. • Los compuestos en estudio deben ser estructuralmente relacionados. • En ocasiones no es predictivo.

A partir de entonces ha sido un método eficaz para la optimización de prototipos, un ejemplo de ello lo constituye el desarrollo del norfloxacino, un antibiótico perteneciente a la familia de las quinolonas, el cual se obtuvo a partir del ácido nalidíxico y que actualmente se utiliza para el tratamiento de infecciones bacterianas de vías urinarias y por *pseudomonas aeruginosa* (Figura 2.43).⁴²

Finalmente, existen estudios 3D-QSAR y estos requieren programas de cómputo que no siempre son fáciles de adquirir, así como el método de Free-Wilson que involucra el uso de una metodología mayormente abstracta.

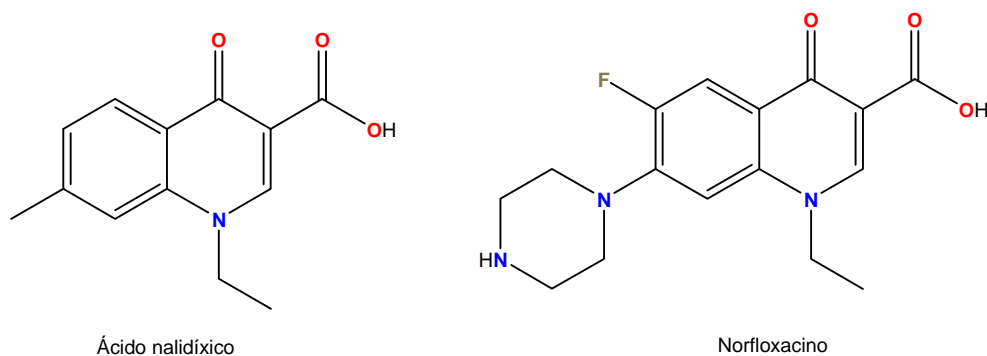


Figura 2.43 Estructura del ácido nalidíxico y norfloxacino, dos quinolonas antibacterianas.

2.19. DISEÑO RACIONAL DE FÁRMACOS

El diseño racional de fármacos es una metodología que tiene como finalidad optimizar moléculas con actividad farmacológica incrementando su potencia, selectividad, biodisponibilidad, seguridad, así como la reducción de sus efectos adversos y facilitar la administración. Para ello, se procede a realizar la síntesis de análogos mediante estrategias de modificación molecular, como la simplificación del prototipo, la asociación de dos moléculas y la modificación sistemática, siendo ésta la más utilizada.⁴²⁻⁴³

Simplificación del prototipo

A una molécula con actividad farmacológica se le retiran porciones de la misma para determinar el grupo *farmacofórico*, el cual es responsable de su actividad farmacológica, un ejemplo de ello, lo constituye el desarrollo del clorhidrato de meperidina (Demerol®), este fármaco fue desarrollado a partir de la morfina mediante esta metodología (Figura 2.44).⁴²

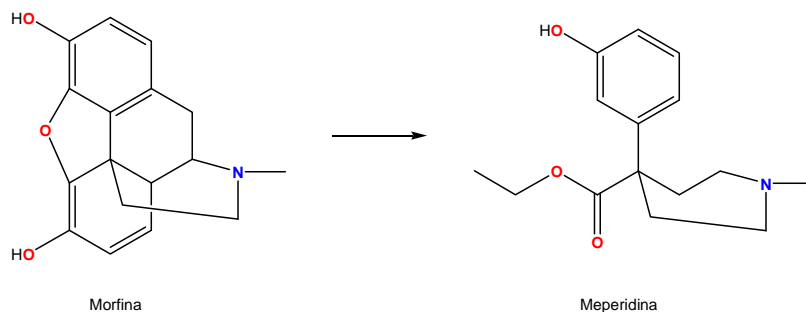


Figura 2.44. Obtención de la meperidina a partir de la morfina mediante la simplificación del prototipo

Asociación de dos moléculas o hibridación molecular^{19,42}

En este caso se toman dos moléculas con una actividad farmacológica dada, con la finalidad de obtener un principio activo que reúna las características de ambas moléculas de partida, cabe mencionar que esta estrategia de modificación molecular ha sido mayoritariamente estudiada para compuestos orgánicos, como el caso del benorilato, sintetizado en 1965 a partir de ácido acetilsalicílico y acetaminofén (Figura 2.45). Sin embargo, al utilizar esta metodología se pueden obtener compuestos que carezcan de actividad biológica.

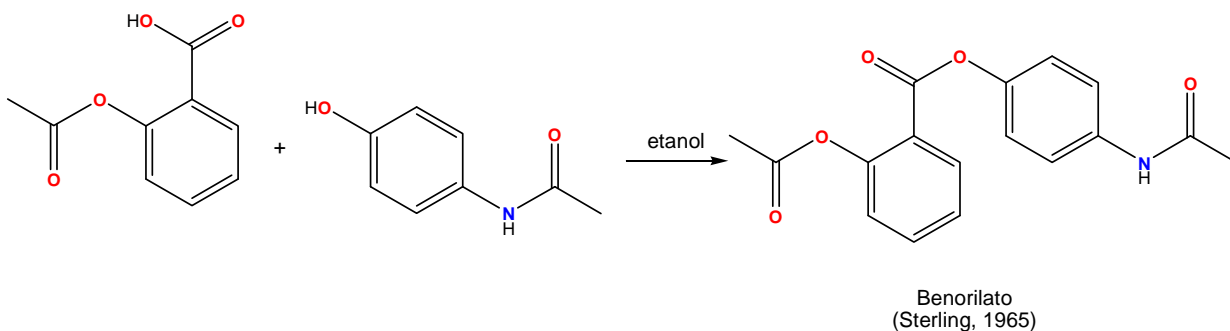


Figura 2.45. Síntesis del prototipo híbrido benorilato

Por otra parte, la hibridación molecular se ha explorado con la finalidad de obtener nuevos agentes antineoplásicos a partir de inhibidores de la tubulina (isatina, cumarina, esteroides, pirrolobenzodiazepinas) entre otros, los cuales presentan elevada citotoxicidad hacia diversas líneas celulares humanas, sin embargo, muchos de ellos presentan problemas de toxicidad sistémica.¹⁹

Existe en la literatura una vasta cantidad de información relacionados con compuestos obtenidos mediante hibridación molecular , por lo que el presente trabajo solo se abordarán algunos casos. Como ejemplo de lo anterior, el compuesto 2.158 sintetizado a partir de la hesperidina que es inhibidor de la tubulina *in vitro* (Figura 2.46).¹³⁵

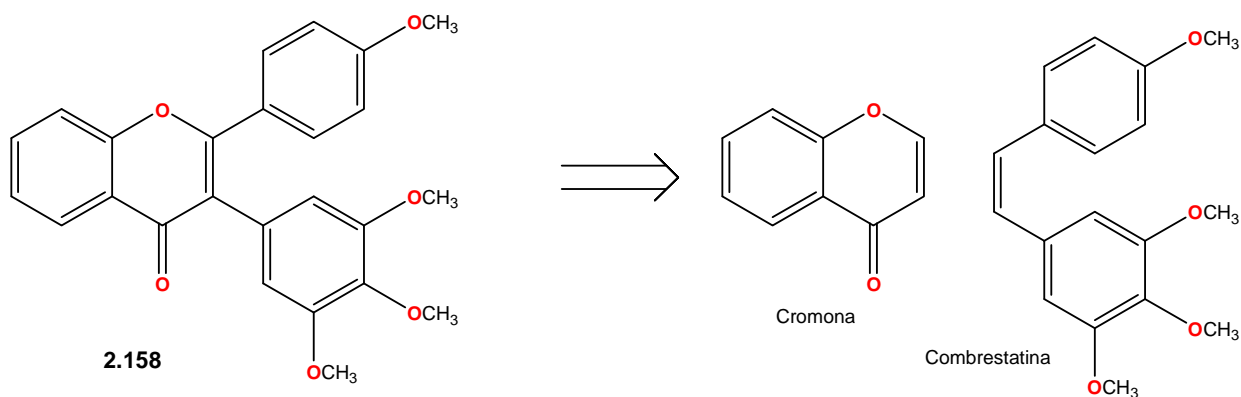


Figura 2.46. Prototipo híbrido tipo flavonoide

Por otra parte, los compuestos híbridos tipo bis(epipodofilotoxina) presentan menor toxicidad y mayor potencia en comparación a la podofilotoxina como inhibidores de la enzima *topoisomerasa I* (Figura 2.47, compuesto 2.159).¹⁹

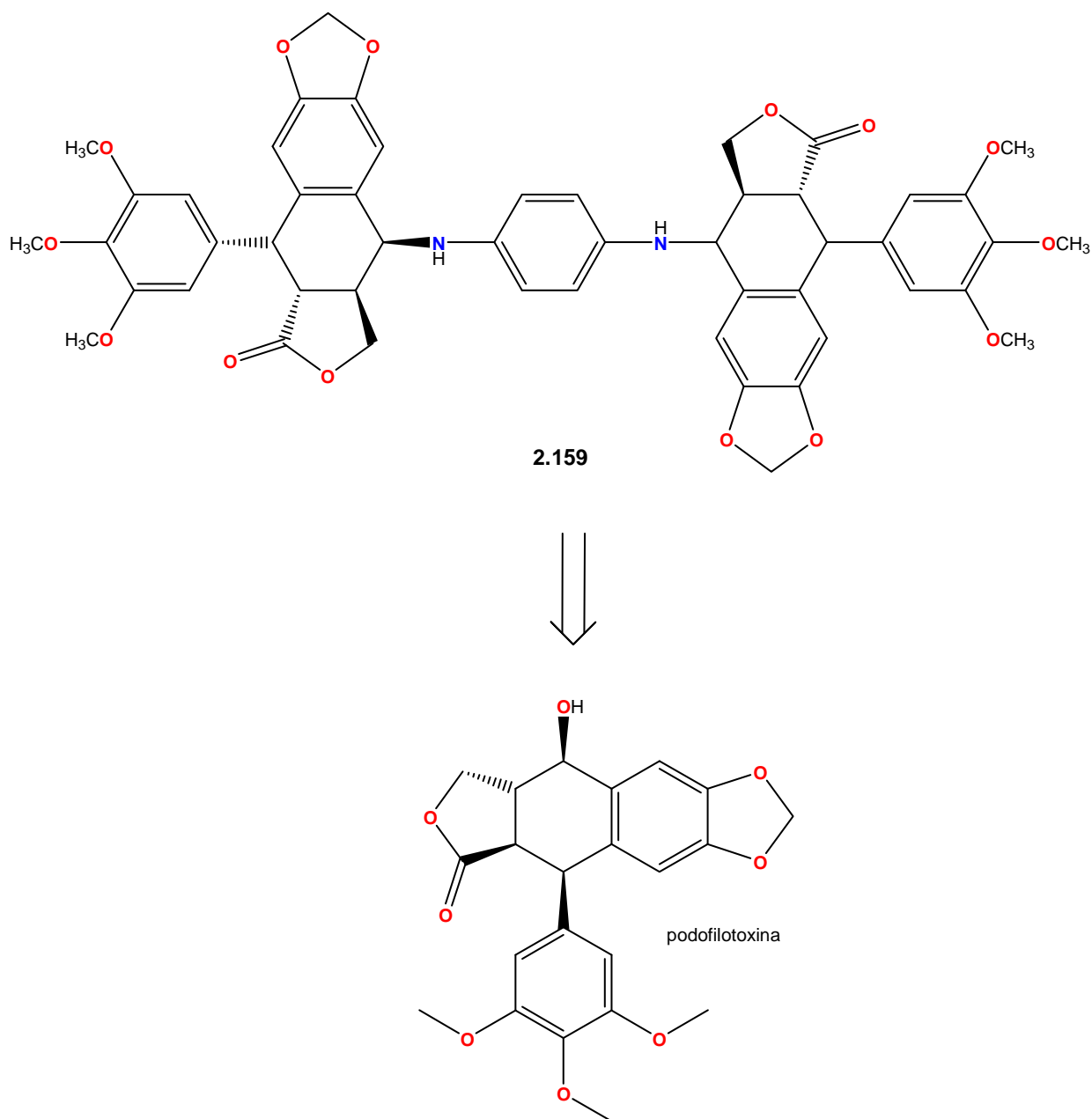


Figura 2.47. Prototipo híbrido derivado de podofilotoxina

El compuesto 2.160 sintetizado a partir de cumarina y monastrol posee actividad citotóxica hacia MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), MDA-MB-251 (mama no dependiente de estrógenos), A549 (pulmón), PC-3 (próstata) y HepG2 (hepatocelular), cabe mencionar que posee actividad antimetastásica hacia tumores mamarios (Figura 2.48).

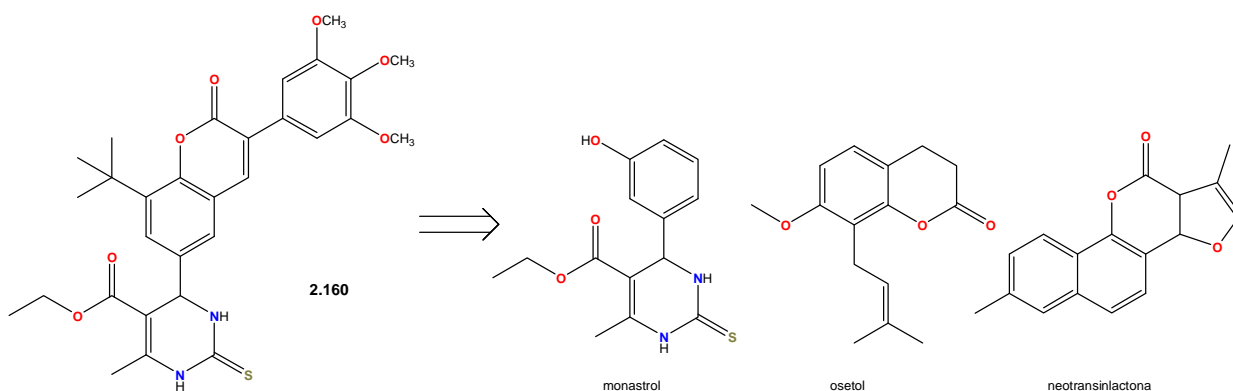


Figura 2.48. Síntesis de tipo híbrido derivado de cumarina y monastrol

Finalmente, los compuestos de coordinación han sido poco explorados con esta herramienta de modificación molecular que muestran actividad intrínseca, pero esta es menor en comparación a las materias primas de partida, en este sentido, los complejos 2.161-2.163 tipo isocianato y progesterona presentan elevada citotoxicidad hacia las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-251 (mama no dependiente de estrógenos), siendo el compuesto 2.163 el que muestra mayor potencia (Figura 2.49).

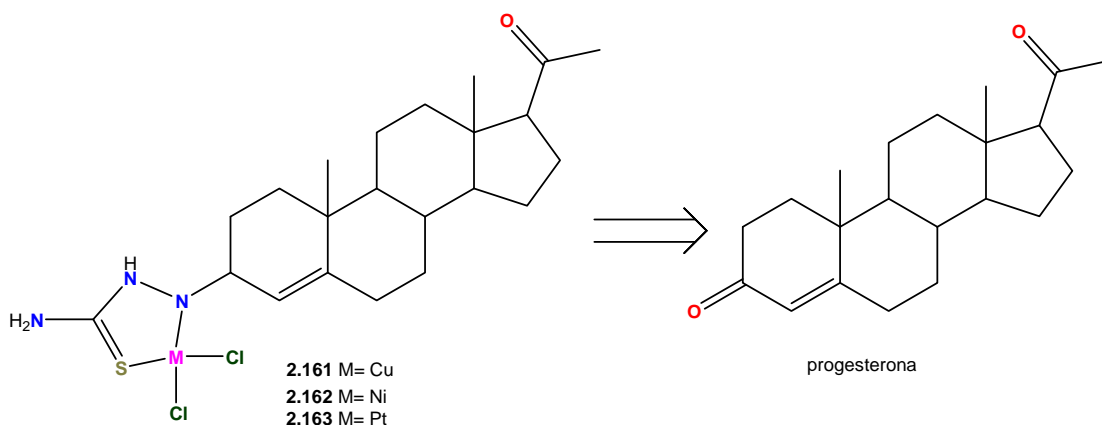


Figura 2.49. Compuestos híbridos derivados de esteroides y metales de transición

Por otra parte, el complejo de platino y estradiol 2.164, interfiere con la transcripción y replicación del ADN en un modelo de timo de becerro (Figura 2.50).

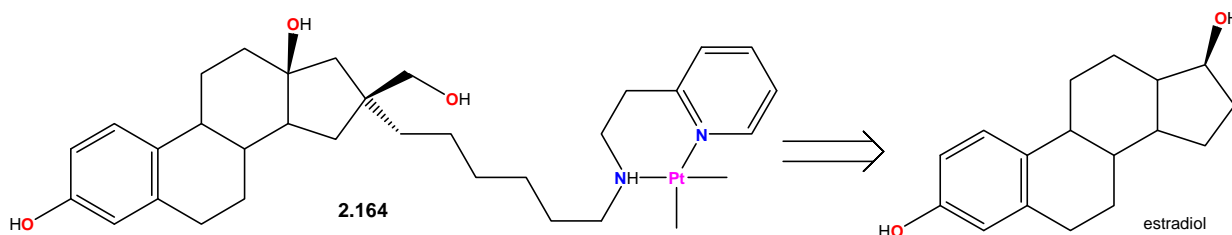


Figura 2.50. Prototipo híbrido de platino y estradiol

Adicionalmente, se han preparado complejos de platino y derivados de acridina como el compuesto 2.165 (Figura 2.51) el cual presenta actividad citotóxica hacia HL-60 (leucemia) y H460 (pulmón).

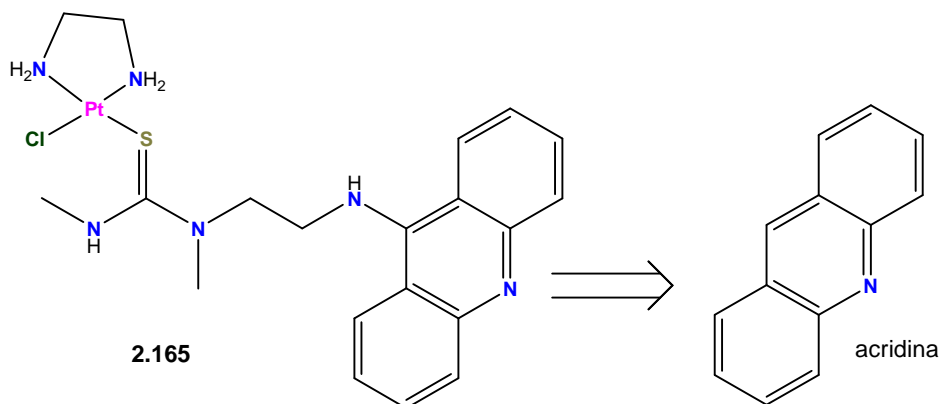


Figura 2.51. Prototipo híbrido obtenido a partir de acridina y platino

Por lo anterior, es de particular interés la búsqueda de nuevos principios activos derivados de complejos organometálicos. Cabe mencionar que, para poder realizar la síntesis de compuestos para abordar dicha estrategia, es necesario que los compuestos tengan en su estructura grupos funcionales capaces de llevar a cabo su unión, sin embargo, si el compuesto es obtenido no existe ninguna garantía que la molécula en cuestión posea la actividad biológica de interés.

Modificación sistemática

Los criterios utilizados para la modificación sistemática son: homología y ramificación de la cadena, introducción de grupos aromáticos para la búsqueda de antagonistas, la apertura o cierre de anillos, la introducción de enlaces múltiples o vinilología y el bioisosterismo. Los ejemplos presentados a continuación han sido expuestos previamente en la literatura.⁴²⁻⁴³

Homología y ramificación de la cadena

La estrategia se caracteriza por la adición o sustracción de un grupo $-CH_2-$ a una cadena o anillo en una molécula, dicha modificación, se refleja en un cambio en la lipofilia del compuesto. El efecto farmacodinámico se puede manifestar mediante un aumento en la potencia, si en el compuesto de partida es crucial la lipofilia, o bien, si la homologación da lugar a un compuesto que interactúe con otro receptor. Un ejemplo se ello, involucra a los fármacos dietazina y clorpromazina (Figura 2.52).

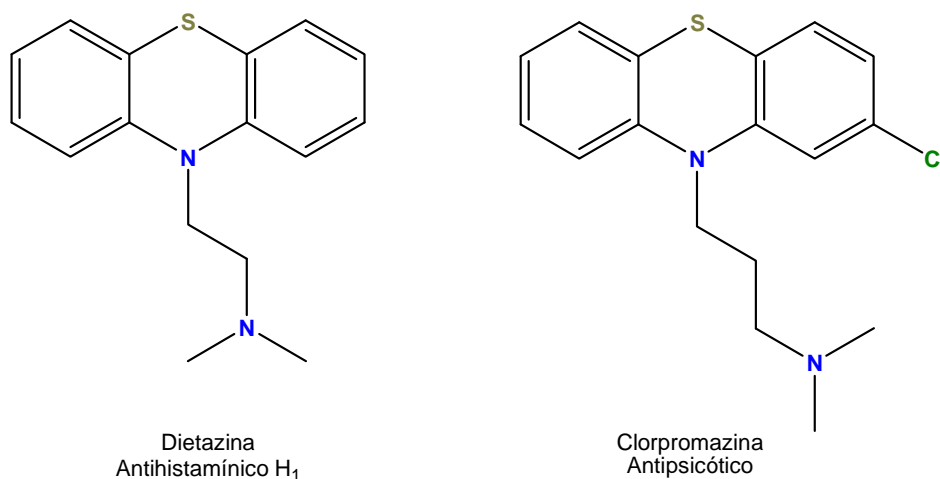


Figura 2.52. Análogos de la fenotiazina obtenidos por homologación de la cadena.

Introducción de grupos aromáticos en la búsqueda de antagonistas

Cuando en una molécula con actividad biológica determinada se introducen sistemas aromáticos, es probable obtener un antagonista, debido al aumento en las interacciones hidrofóbicas en el sitio receptor, formando complejos fármaco-receptor más estables en comparación con el agonista, lo anterior se ilustra en la Figura 2.53.

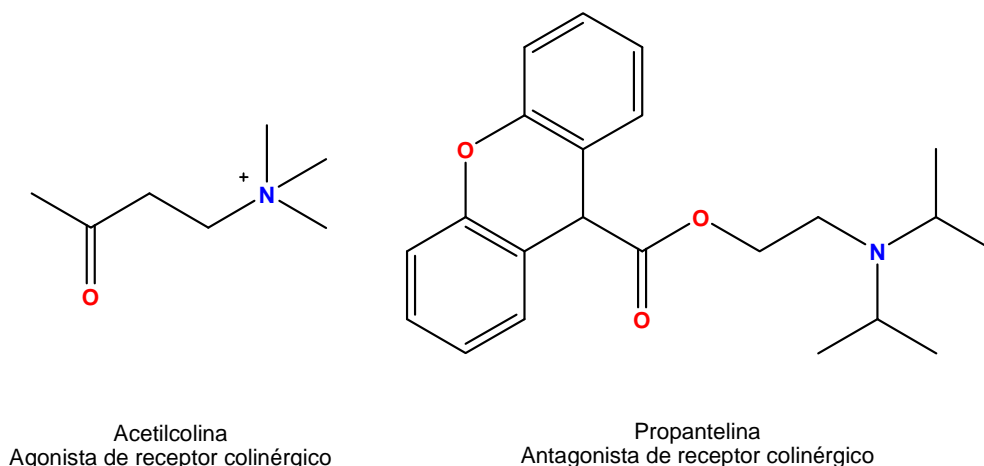


Figura 2.53. Análogos de la fenotiazina obtenidos por homología de la cadena.

Apertura o cierre de anillos

La apertura o cierre de anillos se utiliza para conocer la conformación bioactiva de un compuesto, o restringir la libertad conformacional que potencialmente puede conducir a análogos más selectivos, como el caso de los análogos fenotiazínicos trimeprazina y metdilazina (Figura 2.54).

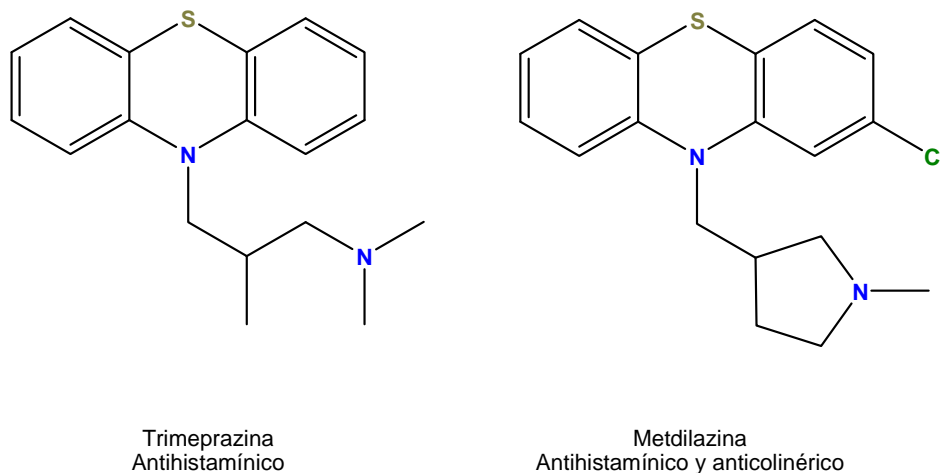


Figura 2.54. Análogos de la fenotiazina obtenidos mediante apertura y cierre de anillos.

Vinilología

La estrategia de modificación molecular consiste en la introducción de enlace dobles para aumentar la potencia del prototipo, de esta forma se obtuvo el *trans*-dietilestilbestrol, un estrógeno sintético a partir de estradiol (Figura 2.55).

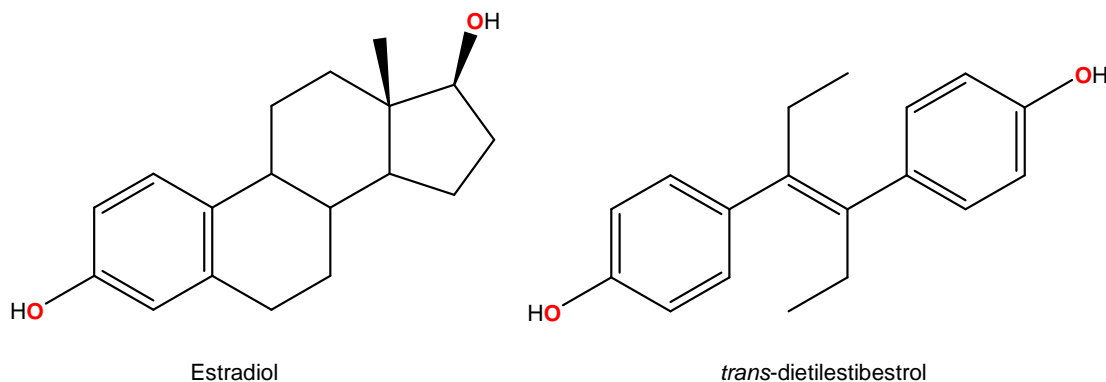


Figura 2.55. Obtención de un estrógeno sintético a partir de uno natural mediante el principio de vinilología.

Isosterismo y bioisosterismo

El principio de isosterismo se fundamenta en que los átomos con una distribución electrónica similar poseen propiedades semejantes. En 1919 Irving Langmuir observó que algunas propiedades como la densidad, constante dieléctrica y solubilidad del óxido nitroso y el monóxido de carbono, son similares, este comportamiento se debe a que estos compuestos presentan el mismo número de átomos y electrones de valencia, es decir, son moléculas isoelectrónicas (Tabla 2.12).^{22,42-43}

Tabla 2.12 Propiedades físicas de N₂O y CO

Propiedad	N ₂ O	CO
Viscosidad	148*10 ⁻⁶	148*10 ⁻⁶
Densidad	0.856	0.858
Índice de refracción	1.193	1.190
Constante dieléctrica	1.593	1.582
Solubilidad en alcohol	3.250	3.130

Las observaciones anteriores permitieron establecer el isoterismo, cuya naturaleza puede ser mono-, di-, tri- y tetravalente.

En este sentido, la ley de desplazamiento de hidruro de Grim es una extensión del concepto de isosterismo propuesto por Langmuir o isosterismo clásico, dicho principio se aplica a cierta cantidad de átomos con el mismo número de electrones de valencia. Por ejemplo, si a un O^{2-} se adiciona un protón, resulta el anión F^- y si a éste se le aplica el mismo principio, se obtiene un grupo OH^- . Las especies mencionadas anteriormente son isoelectrónicas, es decir, un átomo o grupo de átomos es isótero de su antecesor en el sistema periódico (Figura 2.56).⁴²⁻⁴³

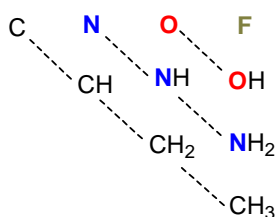


Figura 2.56. Ley de desplazamiento de hidruro de Grim

Adicionalmente, estudios posteriores efectuados por Emil Erlenmeyer permitieron establecer el reemplazo isostérico entre anillos aromáticos con base a sus propiedades físicas, lo anterior se ilustra en la figura 2.57.¹³⁶

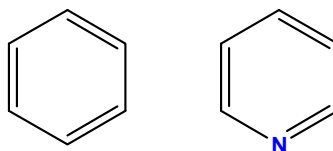


Figura 2.57. Isosterismo entre el anillo bencénico y piridínico

Por otra parte, el bioisosterismo se fundamenta en que grupos con diferentes átomos tanto en número como en su naturaleza electrónica, son capaces de otorgar la misma actividad biológica con base a diferencias de tamaño, acidez y polaridad. Uno de los reemplazos bioisostéricos en función del tamaño más comunes es el intercambio H-F.¹³⁷

Finalmente, la *síntesis de novo* es una estrategia para obtener nuevos prototipos cuando no se conoce el sitio receptor en cuestión.

2.20. EFECTO DEL REEMPLAZO ISOSTÉRICO C/Si EN COMPUESTOS CON ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA.

Las metodologías desarrolladas para optimizar moléculas con una actividad biológica de interés, utilizando estrategias de modificación molecular como el isosterismo clásico o el bioisosterismo, han sido extensamente exploradas, como ejemplo de ello, uno de los casos más interesantes es el reemplazo C/Si, el cual representa una alternativa atractiva para la síntesis de moléculas bioactivas, ya que entre los principales beneficios potenciales se encuentran el posible incremento en la potencia, selectividad, tiempo de vida media y volumen de distribución en comparación a sus análogos de carbono, lo que permitiría reducir el número de dosis debido a un metabolismo más lento y predecible en comparación a sus congéneres de carbono, lo cual obedece a un incremento en la lipofilia de los compuestos y, por tanto, la modificación de sus propiedades fisicoquímicas.¹³⁸

Durante la evaluación farmacológica de compuestos donde se ha realizado el reemplazo isostérico C/Si/Ge, destacan los agonistas de los receptores muscarínicos M₁, M₂ y M₃, (compuestos 2.166-2.177, Figura 2.58), los cuales se evaluaron en un modelo de receptor muscarínico recombinante humano observándose mayor afinidad en el siguiente orden en función del átomo de grupo 14 estudiado: C > Si > Ge, adicionalmente, los compuestos experimentan reacciones similares de biotransformación de fase I.¹³⁹

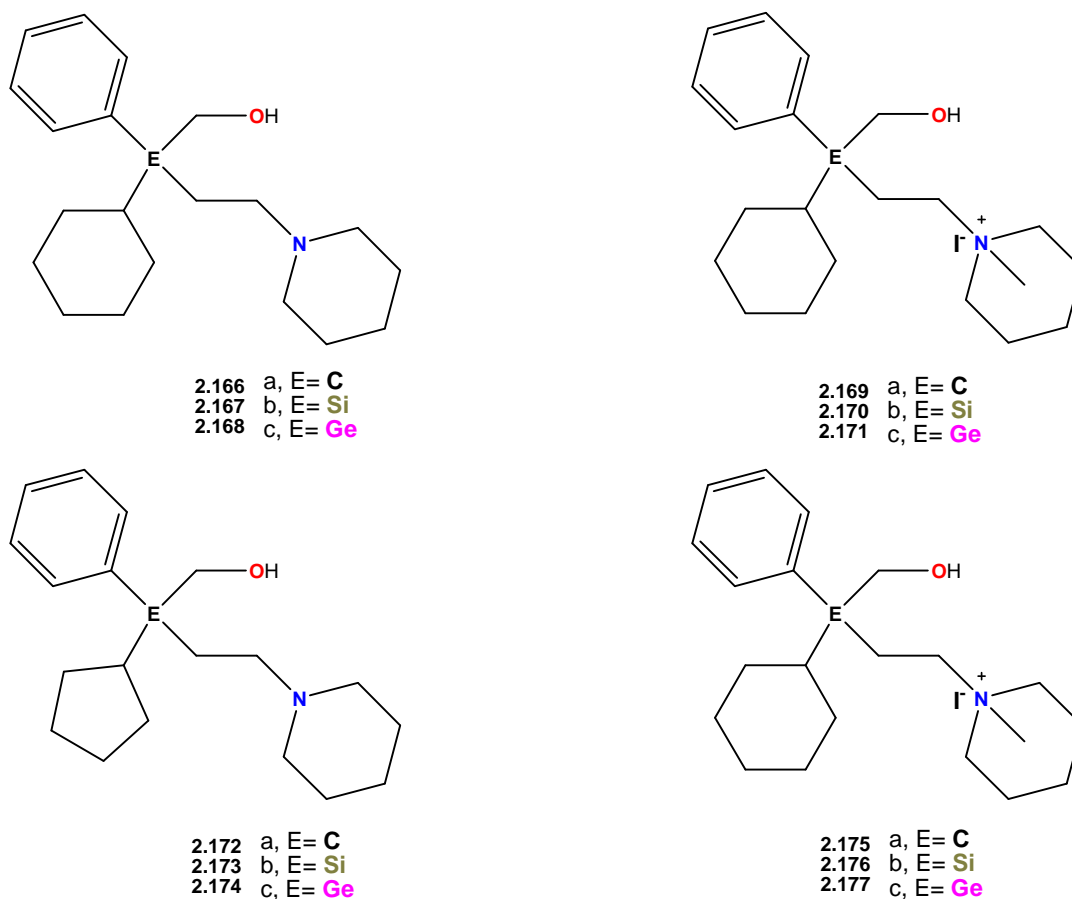


Figura 2.58. Isosterismo entre diversos sistemas aromáticos heterocíclicos de cinco y seis miembros

Por otra parte, los inhibidores de la enzima *p38 α MAP cinasa* son potenciales anti-inflamatorios, el estudio del compuesto 2.178 (Figura 2.59) muestra que no es degradado por enzimas hepáticas y posee mayor potencia como inhibidor de esta enzima, en comparación a su análogo donde se encuentra presente un átomo de carbono en lugar de silicio.¹⁴⁰

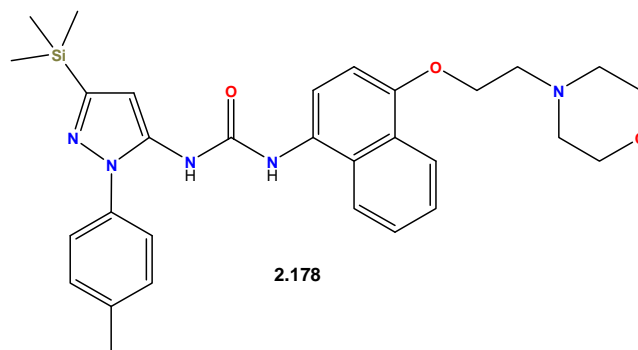


Figura 2.59. Inhibidor de la enzima *p38 α MAP cinasa*

En cuanto al tratamiento del cáncer, se desarrollaron los compuestos 2.179-2.180 (Figura 2.60), los cuales se encuentran en evaluación clínica para la quimioterapia de tumores cerebrales y pulmonares. Los efectos adversos no fueron limitantes de la dosis.¹³⁸

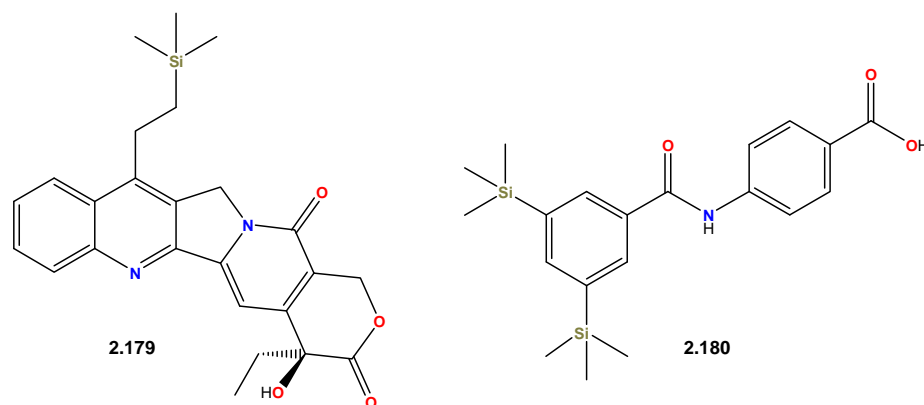


Figura 2.60. Isosterismo entre diversos sistemas aromáticos heterocíclicos de cinco y seis miembros

Asimismo, el compuesto 2.181 ha sido descrito como un potente inhibidor de la *proteasa* del VIH (Figura 2.61).¹⁴¹

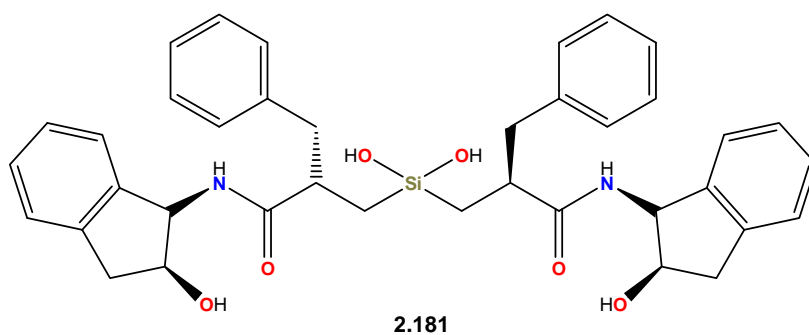


Figura 2.61. Compuestos con actividad biológica donde se ha realizado el reemplazo isostérico clásico C/Si

Otro ejemplo interesante es el compuesto 2.182 (Figura 2.62), un análogo del antipsicótico haloperidol, donde se ha reemplazado un átomo de carbono por uno de silicio, la susceptibilidad hacia las enzimas microsomales del citocromo P-450 se ve enormemente reducida, específicamente hacia la isoforma 3A4.¹³⁷

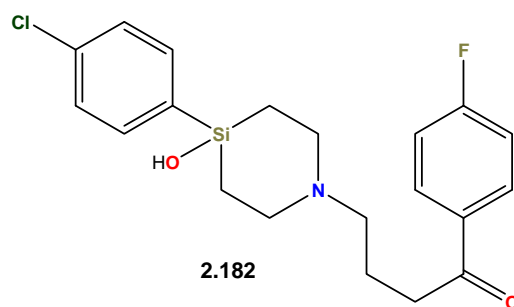


Figura 2.62. Compuestos con actividad biológica donde se ha realizado el reemplazo isostérico clásico C/Si

En general, en los estudios antes mencionados se encontró que los compuestos presentan una baja interacción con las enzimas del citocromo P-450, lo que indica una posible disminución en la toxicidad sistémica, aumento en la estabilidad metabólica y mayor potencia; en contraste, los estudios realizados en los agonistas de los receptores mucarínicos muestran resultados no esperados en cuanto a la potencia de los compuestos sintetizados.

3. JUSTIFICACIÓN

Es conocido que los compuestos de organoestaño presentan actividad citotóxica y en algunos casos anticancerígena, siendo los más explorados los *n*-butil y fenil derivados, y se ha observado que los primeros presentan mayor citotoxicidad hacia diversas líneas celulares de cáncer tanto humanas como murinas,^{6,7} Por otra parte, algunos complejos organometálicos “medio sándwich” de rutenio (II) presentan actividad antimetastásica en modelos experimentales, sin embargo, dichos compuestos no ejercen actividad antineoplásica en el tumor primario.¹¹ Por lo que es de particular interés obtener compuestos que posean tanto actividad anticancerígena como antimetastásica, por lo anterior, se puede utilizar la hibridación molecular para obtener un compuesto organometálico híbrido de estaño (IV) y rutenio (II) que potencialmente reúna las características antes mencionadas.

4. HIPÓTESIS

Será posible incrementar la potencia de los compuestos de organoestaño con una selección adecuada del ligante, existe la posibilidad de que un ligante derivado de piridoxal o piridoxamina con grupos polares incremente la solubilidad acuosa resultando en un mejor balance lipofílico-hidrofílico, y por lo tanto su actividad intrínseca.

La introducción de los fragmentos ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metilo], podría potencialmente incrementar la potencia de los complejos resultantes debido al aumento en el factor estérico alrededor del átomo de estaño, a las restricciones conformacionales en el caso del grupo ciclohexilo y la ramificación de la cadena para el sustituyente bis[(trimetilsilil)metilo]. La asociación de dos moléculas de base metálica diferente y con actividad citotóxica probada, podría originar un compuesto con mayor potencia en comparación a los compuestos de partida.

5. OBJETIVO GENERAL

El presente trabajo comprende la *síntesis de novo* de complejos de diorganoestaño (IV) de piridoxamina y piridoxal, estudiando el efecto estérico de los sustituyentes *n*-butil-, fenil-, ciclohexil- y bis[(trimetilsilil)metilo] tanto en sus propiedades estructurales como en la actividad citotóxica hacia diversas líneas celulares humanas de cáncer, para posteriormente, obtener un complejo híbrido de estaño-rutenio y determinar si se potencia la citotoxicidad de ambos tipos de compuestos organometálicos.

6. OBJETIVOS PARTICULARES

- 6.1. Sintetizar complejos de diorganoestaño a partir de piridoxamina y salicilaldehídos con sustituyentes electrodonadores y electroattractores en la posición quince mediante una reacción multicomponente.
- 6.2. Evaluar la posible actividad citotóxica de los complejos de diorganoestaño y piridoxamina hacia las líneas celulares humanas de cáncer U-251 (glioblastoma), PC-3 (próstata), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos) y SKLU-1 (pulmón).
- 6.3. Sintetizar dos óxidos de diorganoestaño (IV) estéricamente impedidos cuyos fragmentos orgánicos unidos al metal sean los grupos ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metilo].
- 6.4. Obtener ligantes derivados de piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos tanto con grupos donadores y atractores de densidad electrónica en las posiciones 4' y 5'.
- 6.5. Obtener los complejos de diorganoestaño (IV) utilizando los ligantes antes mencionados con los fragmentos *n*-butilo, fenilo, ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metilo] en su estructura.

-
- 6.6. Caracterizar todos los compuestos mediante conductimetría, espectroscopía UV-Vis, infrarroja, resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , así como por espectrometría de masas, y en caso de obtener cristales adecuados, efectuar el correspondiente estudio de difracción de rayos-X de monocristal.
- 6.7. Estudiar el efecto del impedimento estérico de los sustituyentes ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metilo], alrededor del átomo de estaño para determinar su influencia en la geometría, así como en la formación del enlace de coordinación de estos compuestos y comparando dicho comportamiento con sus análogos de di-*n*-butil- y difenilestaño.
- 6.8. Establecer las posibles relaciones estructura-actividad cualitativa (SAR) y cuantitativa bidimensional (2D-QSAR), evaluando el efecto del reemplazo isostérico en los complejos de piridoxamina, y determinar la máxima dosis tolerada mediante el modelo de toxicidad oral aguda 423 establecido por la OCDE.
- 6.9. Establecer las posibles relaciones estructura-actividad cualitativa (SAR) y cuantitativa bidimensional (2D-QSAR), evaluando conjuntamente el impedimento estérico alrededor del átomo de estaño, así como el efecto del reemplazo bioisostérico en los complejos obtenidos de piridoxal.
- 6.10. Estudiar la posible interacción con 5'-GMP de los complejos diorganoestaño en función del impedimento estérico.
- 6.11. Realizar un estudio de la posible susceptibilidad y posible metabolismo frente a las isoformas A12, 2C19, 2C9, 2D6 y 3A4 de las enzimas del citocromo P-450, de los complejos de diorganoestaño *in silico* utilizando el programa Marvin 6.0, así como su potencial absorción intestinal.

-
- 6.12. Sintetizar los complejos “medio sándwich” de rutenio (II) tipo $[(\eta^6\text{-areno})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]$ (areno= benceno, *p*-cimeno), así como del compuesto $[(\eta^5\text{-Cp})\text{Ru}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{Cl}]$ a través de los métodos descritos en la literatura y evaluar su citotoxicidad ante las líneas celulares humanas mencionadas.
- 6.13. Preparar un compuesto híbrido tipo $[(\eta^6\text{-areno})\text{Ru}(\text{en})\text{L}]$ ó $[(\eta^5\text{-Cp})\text{Ru}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{L})]$ (L= complejo de diorganoestaño) y evaluar su citotoxicidad y determinar si se potencia la actividad citotóxica tanto de compuestos organometálicos de estaño (IV) como de rutenio (II).

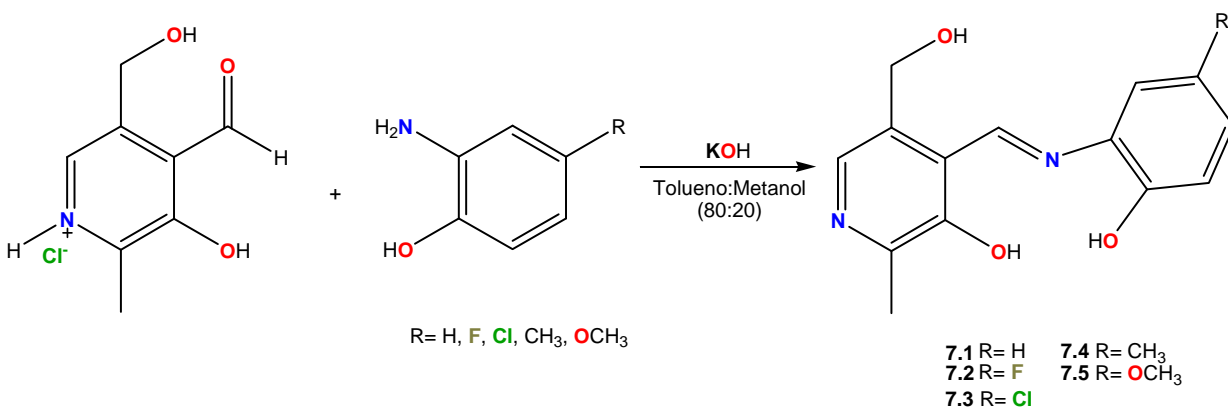
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7. Síntesis de los ligantes tridentados tipo base de Schiff derivados de piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos

Los ligantes tipo base de Schiff derivados del piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos (compuestos **7.1-7.5**, Esquema 7.1) presentan dos potenciales sitios de coordinación, el primero de ellos está conformado por el grupo hidroximetilo de la cadena lateral y el nitrógeno imínico, mientras que el segundo consiste en el nitrógeno imínico y los grupos hidroxilo tanto del anillo bencénico, como del anillo piridínico del residuo de piridoxal, por lo que la exploración de su reactividad hacia diferentes óxidos de diorganoestaño es de particular interés.

7.1. Síntesis

Se realizó la síntesis de cinco ligantes tipo base de Schiff derivados de piridoxal haciendo reaccionar *in situ* hidróxido de potasio, clorhidrato de piridoxal y el correspondiente *o*-aminofenol sustituido en la posición cinco en relación estequiométrica 1:1:1, utilizando una mezcla de tolueno:metanol (80:20) como disolvente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días (Esquema 7.1). Los compuestos **7.1** y **7.3-7.4** hipotéticamente habían sido obtenidos anteriormente por Sonika y Asija, sin embargo, al reproducir el procedimiento experimental descrito por estos autores y otras metodologías propuestas en la literatura, los ligantes correspondientes no se obtuvieron.^{67,142-143}



Esquema 7.1 Síntesis de los ligantes tipo base de Schiff derivados de piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos.

En todos los casos se obtuvieron sólidos amorfos coloridos después de la eliminación del disolvente, con rendimientos entre el 70-99% (Tabla 7.1), y que no coincidieron con los datos descritos en la literatura.⁶⁷

Tabla 7.1 Propiedades físicas de los complejos **7.1-7.5**.

Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f. (°C)
7.1	99	Naranja	203-232
7.2	70	Café claro	265-267
7.3	85	Ocre	248-250
7.4	87	Naranja	250-252
7.5	85	Naranja oscuro	223-225

7.2. Determinación de la conductividad molar

La conductividad es una medida del grado de conducción de la corriente eléctrica en solución. Los valores de conductividad de los compuestos **7.1-7.5**, se determinaron en metanol anhidro como disolvente, dichos valores se encuentran en el intervalo comprendido entre 1.50-75.0 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ indicando su naturaleza no electrolítica, puesto que el yoduro de tetrabutilamonio utilizado como referencia presenta un valor de conductividad de 88 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$, es decir, las soluciones que presentan un valor de conductividad menor a éste se consideran no electrolitos, mientras las que muestran una conductividad mayor o igual a 88 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$, se consideran electrolitos.¹⁴⁴

7.3. Caracterización por espectroscopía electrónica

Los espectros de UV-Vis se realizaron utilizando metanol anhidro como disolvente. Para los compuestos **7.1-7.5** se observó una $\lambda_{\text{máx}}$ de absorción correspondiente a la transición $\pi-\pi^*$ (aromático) entre 207-209 nm (15984-27032), mientras las transiciones $\pi-\pi^*$ (C=N) se observaron en el intervalo comprendido entre 287-293 (4808-7134) nm. Finalmente, las transiciones $n-\pi^*$ (C=N) de los electrones del nitrógeno imínico mostraron un pico de absorción entre 367-469 (4918-9838) nm y en todos los casos se observó un comportamiento espectroscópico similar. En la figura 7.1 se muestra como ejemplo al espectro del ligante tridentado tipo base de Schiff **7.1**.

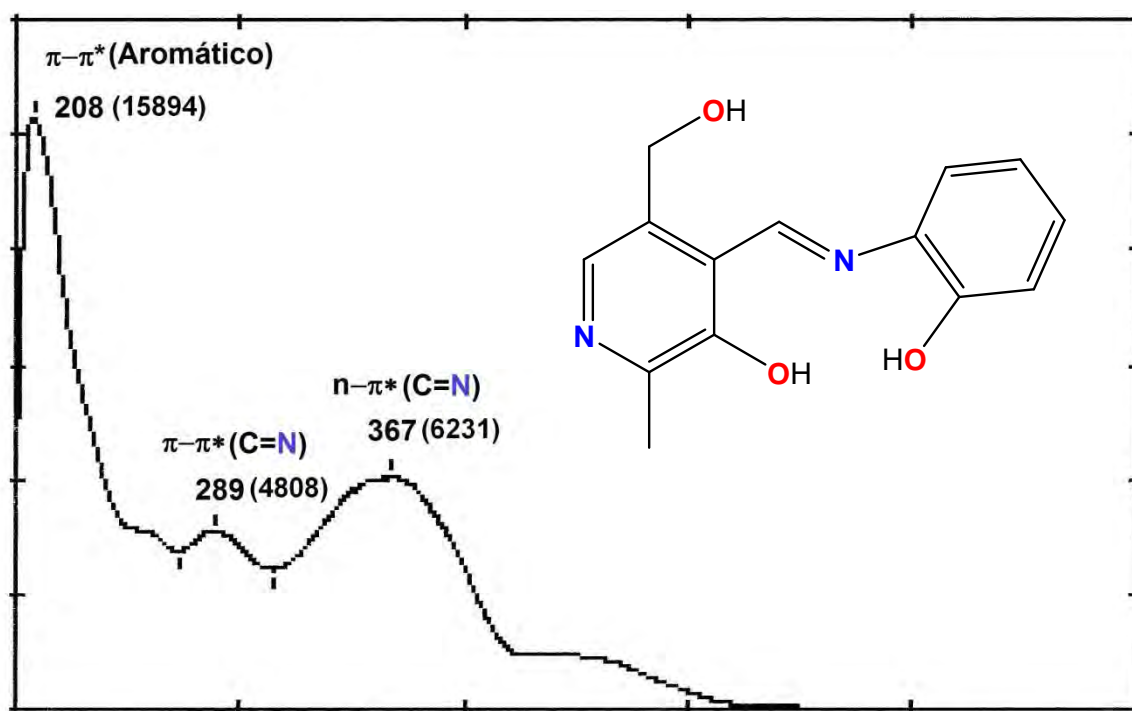


Figura 7.1 Espectro UV-Vis del compuesto 7.1.

7.4. Caracterización por espectroscopía infrarroja

Todos los espectros de IR se obtuvieron mediante la técnica de pastilla en bromuro de potasio (KBr). Para los compuestos **7.1-7.5** se observaron las vibraciones tanto simétricas $\nu_s(\text{C-H})$ como antisimétricas $\nu_{as}(\text{C-H})$ características de enlaces entre un carbono con hibridación sp^3 y los hidrógenos, que describen a los metilos y metilenos, en el intervalo $3234\text{-}2828\text{ cm}^{-1}$, así como sus deformaciones simétricas $\delta_s(\text{C-H})$ en aproximadamente 1460 cm^{-1} .

Por otra parte, se observó la presencia de bandas de absorción anchas $\nu(\text{OH})$ debidas al grupo hidroxilo (OH) perteneciente al grupo hidroximetilo de la cadena lateral del residuo de piridoxal, entre $3335\text{-}3034\text{ cm}^{-1}$, cuya forma sugiere que estos grupos se encuentran enlazados por puentes de hidrógeno, en tanto la aparición de la banda de absorción de sistemas aromáticos $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$ se observó $1259\text{-}1194\text{ cm}^{-1}$, mientras la aparición de las vibraciones armónicas $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$ de sistemas alifáticos entre $1016\text{-}1008\text{ cm}^{-1}$; sugiriendo la formación de los compuestos propuestos, apreciándose como ejemplo de ello el espectro de IR del compuesto **7.1** en la figura 7.2.

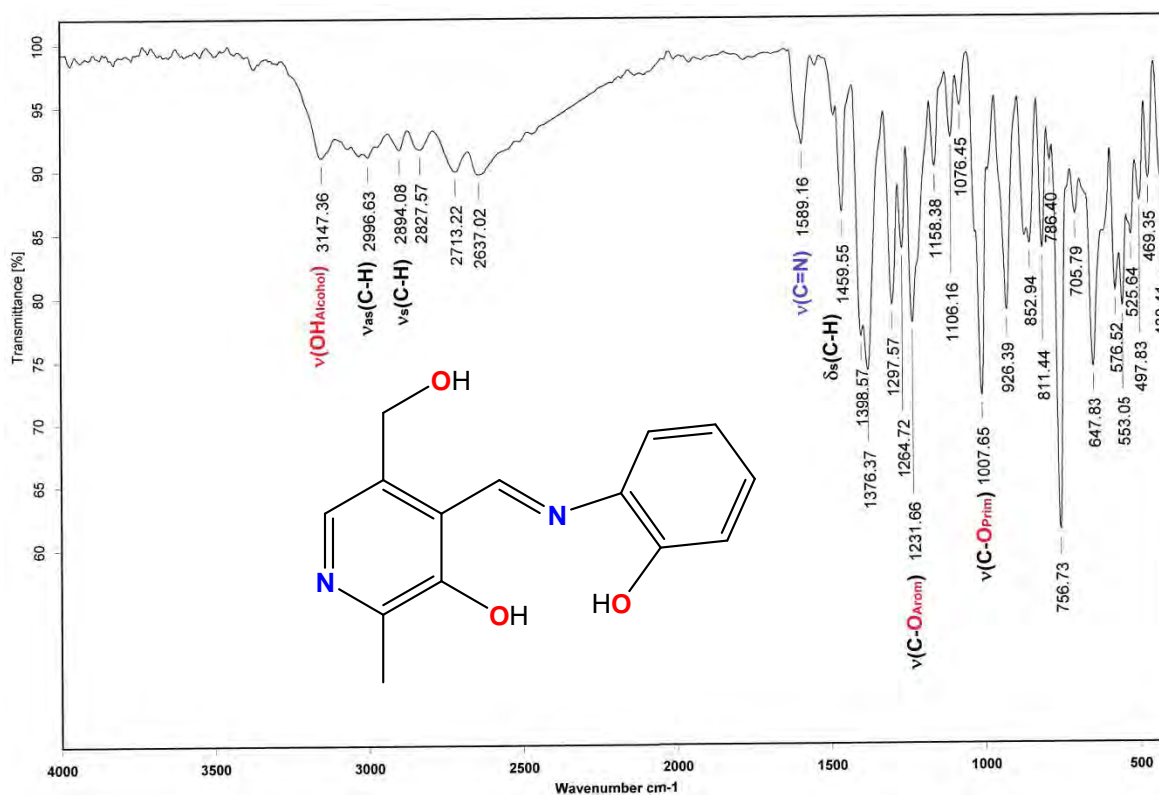
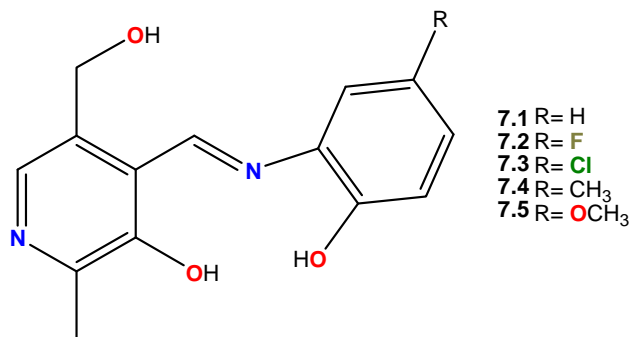


Figura 7.2 Espectro de IR (KBr) del compuesto 7.1.

Para los compuestos **7.2-7.3** se aprecia la banda de vibración correspondiente a la tensión del enlace $\nu_{\text{as}}(\text{C-X})$ de la posición 5' del anillo bencénico sitúa entre 1146 cm^{-1} y 1081 cm^{-1} , respectivamente; en tanto, la frecuencia de absorción $\nu(\text{C-OCH}_3)$ se ubica en 1152 cm^{-1} para el compuesto **7.5**. Los datos espectroscópicos se resumen en la tabla 7.2.

Tabla 7.2 Absorciones representativas (cm⁻¹) en el espectro de IR de los compuestos 7.1-7.5.

Compuesto	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{Arom}})$	$\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{Prim}})$	$\nu(\text{C}-\text{F})$	$\nu(\text{C}-\text{Cl})$	$\nu(\text{C}-\text{OCH}_3)$
7.1	3147	1589	1232	1008	-	-	-
7.2	3073	1597	1259	1016	1146	-	-
7.3	3034	1614	1234	1016	-	1081	-
7.4	3335	1611	1240	1014	-	-	-
7.5	3063	1613	1194	1016	-	-	1152



7.5. Caracterización por resonancia magnética nuclear

7.5.1. Caracterización por RMN de ¹H de los ligandos tridentados tipo base de Schiff derivados de piridoxal y o-aminofenoles sustituidos.

Para los compuestos **7.1-7.5**, el espectro de RMN de ¹H se presentó en la región alifática una señal simple en aproximadamente δ : 2.45, correspondiente al metilo unido al anillo de piridina del residuo de piridoxal; asimismo, los hidrógenos H-10 del metileno perteneciente al grupo hidroximetilo presentaron una señal simple en el intervalo de δ :4.79-4.81, mientras para los compuestos **7.4-7.5** los protones H-14 de los grupos metilo y metoxilo de la posición 5' del anillo bencénico, respectivamente, presentaron una señal simple en aproximadamente δ :2.27 y 3.60, que integra para tres hidrógenos. Para la región aromática del espectro, se apreció en todos los casos una señal doble para los hidrógenos H-3' y H-4' entre δ :7.50-6.95 y δ :7.25-6.85, respectivamente.

Mientras los protones H-6' y H-3 correspondientes al anillo bencénico y al anillo piridínico del residuo de piridoxal, presentaron una señal simple en aproximadamente δ :7.62 y δ :7.95, dichos protones se asignaron mediante de los experimentos DEPT-135 y HSQC. Adicionalmente, el protón imínico (H-7) presentó una señal simple que integra para un hidrógeno entre δ : 9.26 y 9.22 para todos los compuestos. Como ejemplo de lo anterior se presenta el espectro del compuesto **7.1**.

Finalmente, los protones del grupo -OH del hidroximetilo H-11, así como los hidrógenos pertenecientes a los oxhidrilos H-12 y H-13, presentaron una señal simple en el intervalo comprendido entre δ :5.41-5.48, δ :9.77-10.34 y δ :14.42-15.19, respectivamente (Figura 7.3, compuesto **7.1**). Los datos espectroscópicos de los compuestos **7.1-7.5** se presentan en la tabla 7.3.

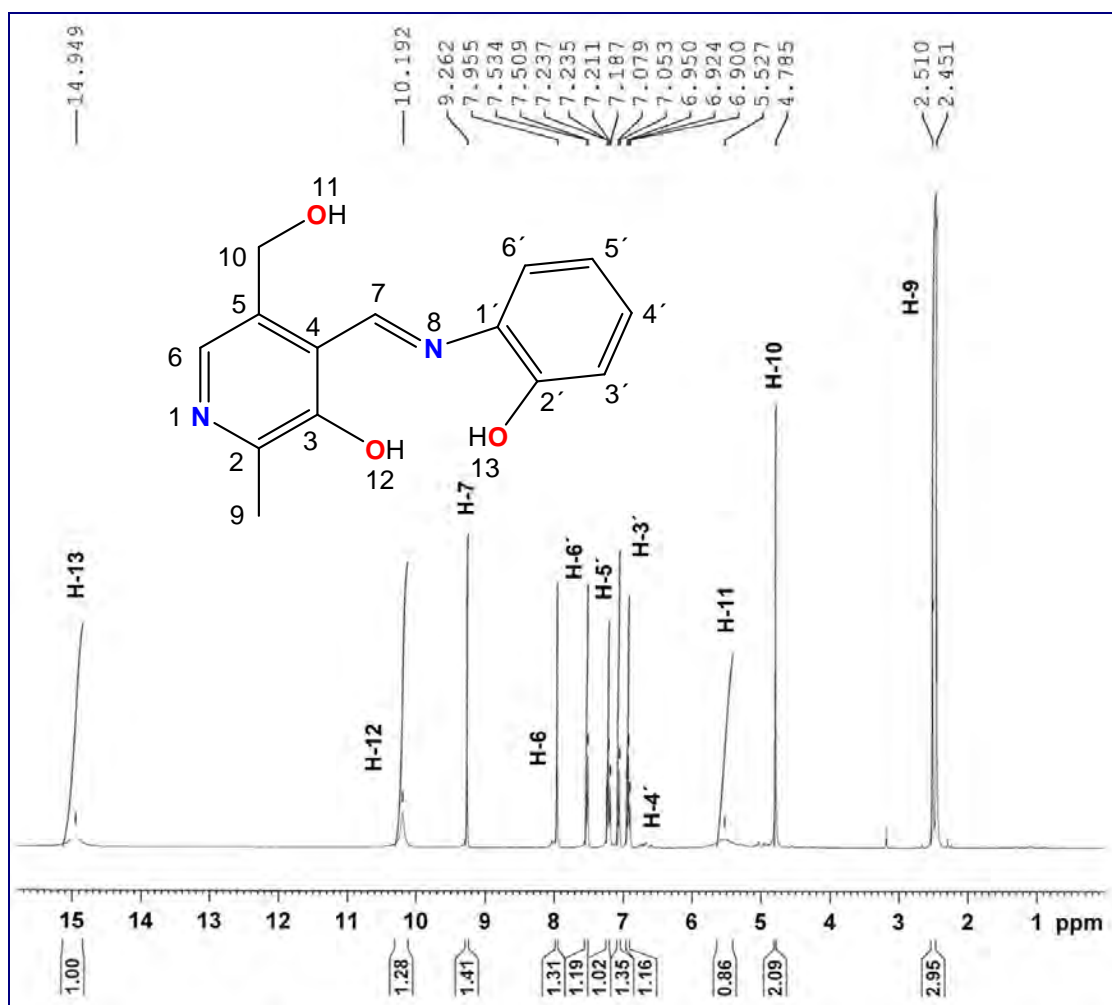


Figura 7.3 Espectro de RMN de ¹H (300.52 MHz, DMSO-d₆) del compuesto **7.1**.

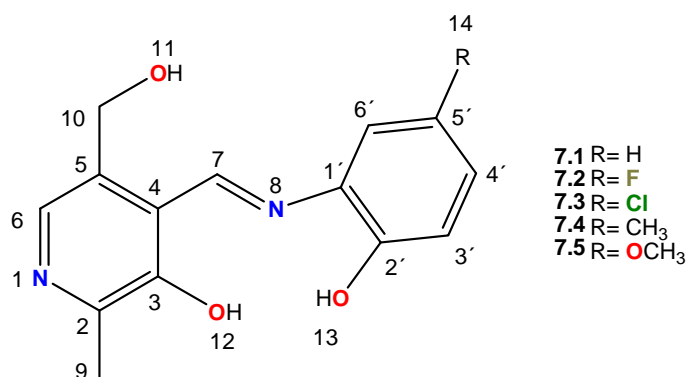


Tabla 7.3 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^1H para los compuestos 7.1-7.5.

Compuesto	7.1	7.2	7.3	7.4	7.5
H-9	2.50 (s)	2.44 (s)	2.43 (s)	2.50 (s)	2.45 (s)
H-14	-	-	-	2.27 (s)	3.76 (s)
H-10	4.79 (s)	4.80 (s)	4.80 (s)	4.80 (s)	4.81 (s)
H-3'	7.07 (d)	7.50 (d)	7.05 (d)	6.95 (d)	6.98 (d)
H-4'	6.92 (t)	7.07 (d)	7.25 (d)	7.02 (s)	6.85 (dd)
H-5'	7.21 (t)	-	-	-	-
H-6'	7.52 (d)	7.07 (d)	7.63 (s)	7.38 (s)	7.17 (s)
H-6	7.95 (s)	7.99 (s)	7.98 (s)	7.94 (s)	7.95 (s)
H-7	9.26 (s)	9.24 (s)	9.22 (s)	9.25 (s)	9.24 (s)
H-11	5.52 (s)	5.47 (s)	5.44 (s)	5.58 (s)	5.41 (s)
H-12	10.19 (s)	10.13 (s)	10.34 (s)	10.00 (s)	9.77 (s)
H-13	14.95 (s)	14.52 (s)	14.42 (s)	15.19 (s)	15.09 (s)

7.5.2. Caracterización por RMN de ^{13}C de los ligandos tridentados tipo base de Schiff derivados de piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos

Los espectros de RMN de ^{13}C se asignaron mediante técnicas monodimensionales y bidimensionales (DEPT-135, HSQC y HMBC); en todos los casos se encontraron, en la región alifática del espectro, la señal correspondiente a los carbonos del grupo hidroximetilo en aproximadamente δ : 58.8 y el metilo en δ : 19.3 unidos al anillo piridínico (Figura 7.4, compuesto 7.1).

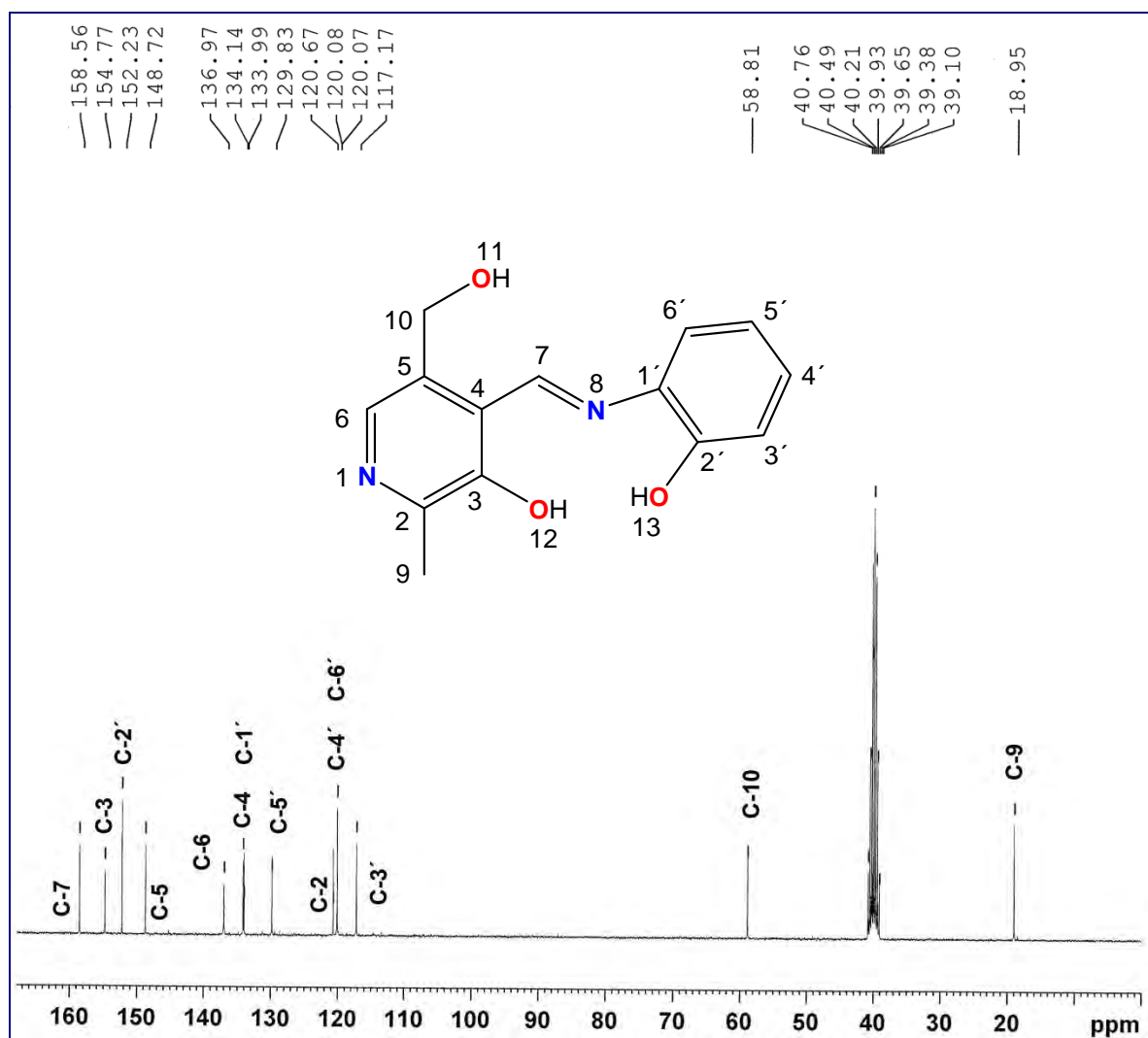


Figura 7.4 Espectro de RMN de ^{13}C (75.57 MHz, DMSO-d_6) del compuesto 7.1.

En la región aromática para los complejos **7.1-7.5** se observaron las once señales debidas a los carbonos pertenecientes tanto al anillo bencénico como al heterociclo de piridina, asimismo, el C-3 y el C-2' bases de oxígeno para todos los casos presentaron las correspondientes señales en aproximadamente δ : 155.4-154.0 ppm para C-3 y entre δ : 153.2-150.0 para C-2', respectivamente. Finalmente, la señal del carbono imínico (C-7) se ubicó en el intervalo comprendido entre δ : 160.3 y δ : 157.7. Los datos espectroscópicos se presentan en la tabla 7.4

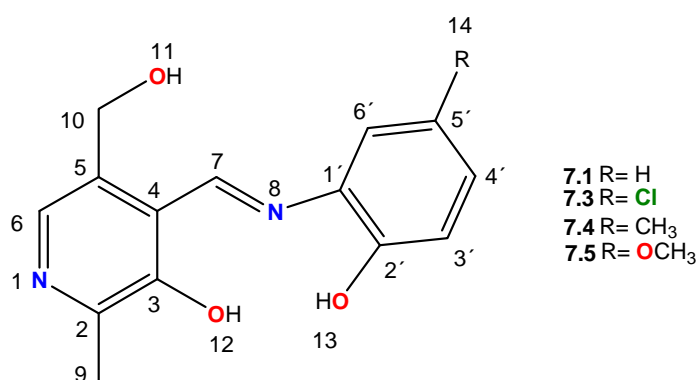
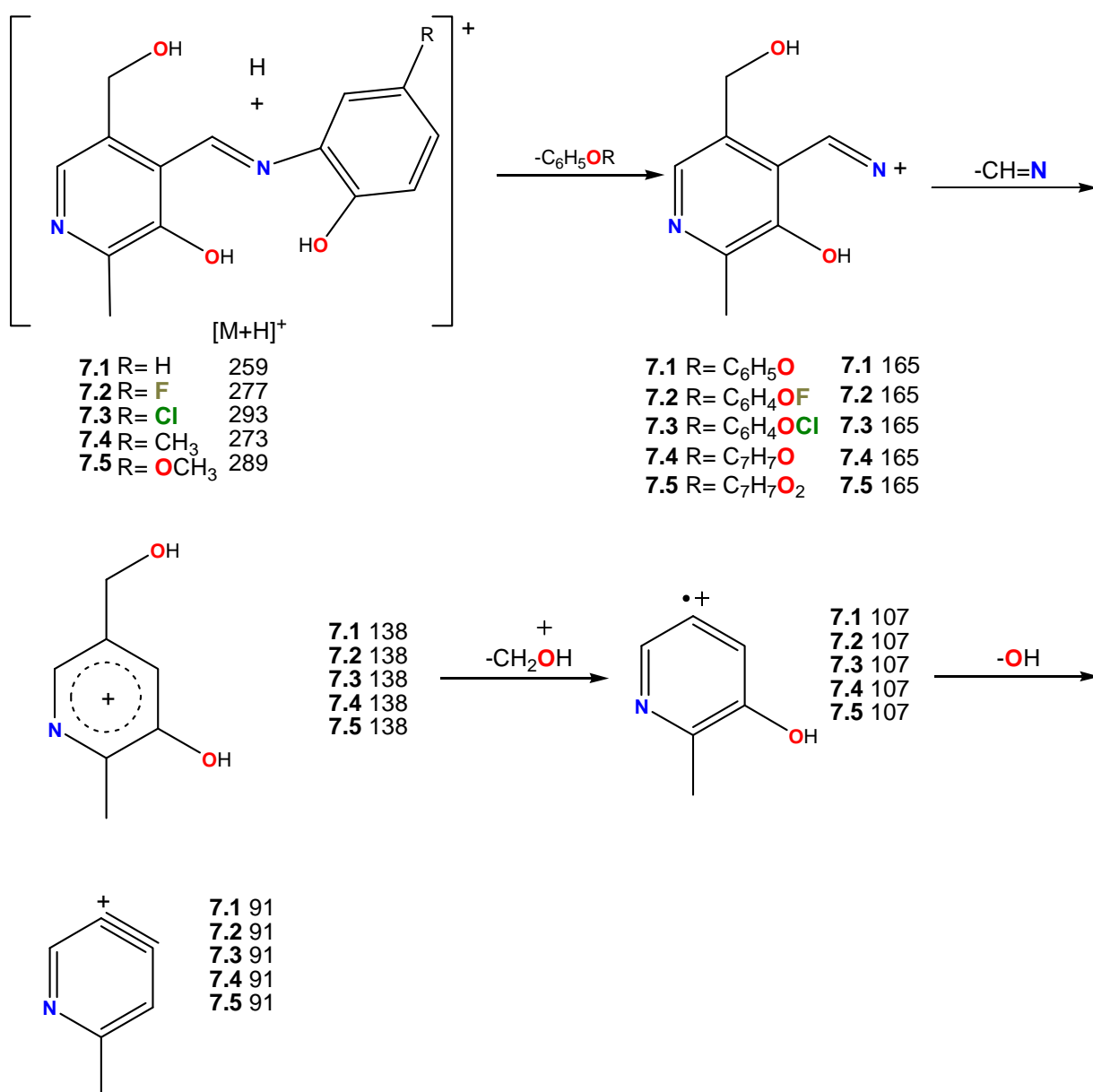


Tabla 7.4 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ¹³C para los compuestos **7.1** y **7.3-7.5**.

Compuesto	7.1	7.3	7.4	7.5
C-2	120.6	119.7	120.8	120.7
C-3	154.8	154.0	155.4	155.0
C-4	134.1	135.6	134.5	134.4
C-5	148.7	148.8	148.6	148.6
C-6	137.2	138.1	135.9	136.6
C-1'	134.0	134.0	133.0	133.8
C-2'	152.2	151.2	150.0	153.2
C-3'	117.2	118.4	117.0	117.3
C-4'	120.07	129.0	130.5	115.8
C-5'	129.8	123.7	128.9	146.3
C-6'	120.08	120.3	120.0	105.1
C-9	19.0	19.3	18.6	18.8
C-10	58.8	58.8	58.7	56.2
C-14	-	-	20.6	58.7
C-7	158.6	160.3	157.7	158.5

7.6 Espectrometría de masas (FAB⁺)

En general, los compuestos mostraron el ión molecular con abundancia relativa entre el 45-100%. Para todos los sistemas se propone la pérdida del anillo bencénico, seguido por la fragmentación de la imina unida al anillo piridínico del residuo piridoxal. Finalmente, la pérdida del grupo hidroximetilo es propuesta como característica en los compuestos **7.1-7.5**, apreciándose un patrón de fragmentación similar en todos los casos (Esquema 7.2).



Esquema 7.2 Patrón de fragmentación propuesto para los compuestos **7.1-7.5**.

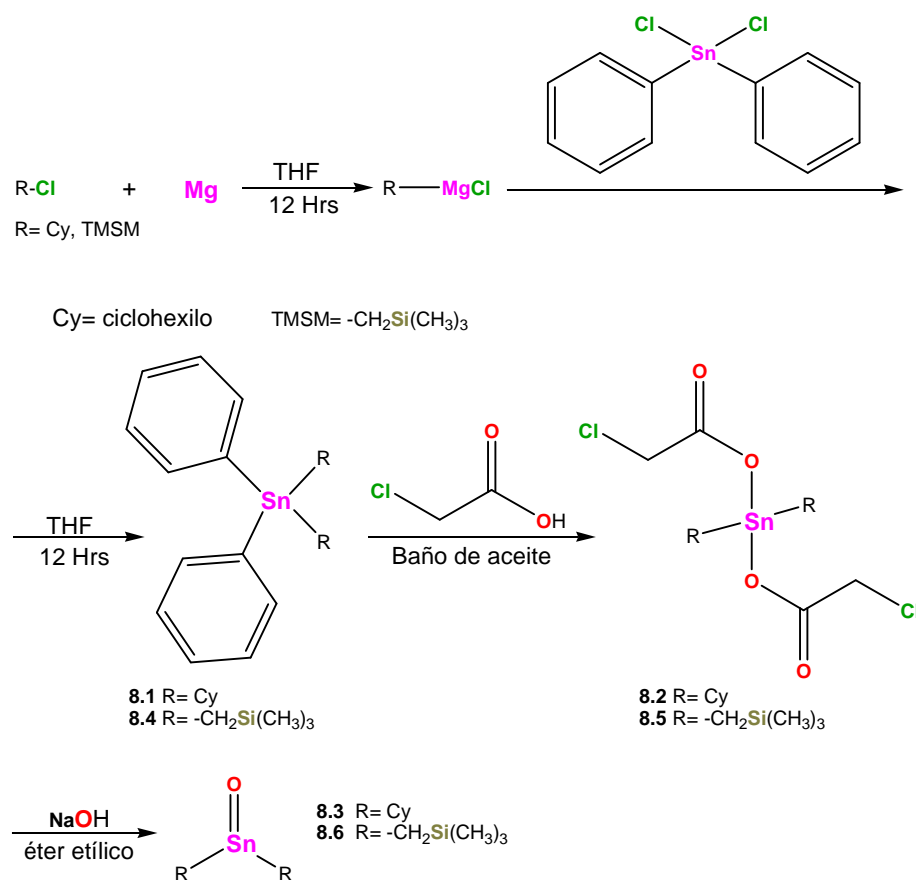
8. Síntesis de los óxidos de diorganoestaño estéricamente impedidos

La química de coordinación de los diorganoestanoanos con los fragmentos *n*-butilo, fenilo, entre otros, ha sido extensamente estudiada,⁶⁻⁷ sin embargo, los grupos ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metilo] han sido escasamente estudiados y no se ha encontrado un estudio comparativo entre los sustituyentes alrededor del átomo metálico en función del impedimento estérico, por lo que su estudio es fundamental.⁷⁷⁻

79

8.1. Síntesis

Se realizó la síntesis de los óxidos de dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV), utilizando el método descrito para su preparación descrito por Xianqi y colaboradores.¹⁴⁵ En una primera etapa se obtuvo el reactivo de Grignard tanto del 1-clorociclohexano como del 1-clorometiltrimetilsilano, el cual se hizo reaccionar con cloruro de difenilestaño, obteniéndose el dicitclohexildifenilestaño (**8.1**) o bis[(trimetilsilil)metil]difenilestaño (**8.4**), respectivamente, posteriormente se agregó ácido cloroacético y se calentó la mezcla según sea el caso a 160°C en baño de aceite para sintetizar el acetato de dicitclohexilestanilo (**8.2**) y de bis[(trimetilsilil)metil]estanilo (**8.5**), el cual se hidrolizó para obtener el óxido tanto de dicitclohexilestaño (**8.3**) como de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (**8.6**) (Esquema 8.1).



Esquema 8.1 Secuencia sintética para obtener los óxidos de diciclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV).

Tabla 8.1 Propiedades físicas de los compuestos **8.1-8.3** y **8.4-8.6**.

Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f. (°C)	Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f. (°C)
8.1	42	Blanco	85-90	8.4	42	Blanco	245-247
8.2	22	Blanco	91-93	8.5	22	Blanco	53-54
8.3	95	Blanco	275-276	8.6	95	Blanco	130-132

8.2. Caracterización por resonancia magnética nuclear

8.2.1. Caracterización por RMN de ¹H para los compuestos **8.2** y **8.3-8.4**

Para el compuesto **8.1** (Figura 8.1), el espectro de RMN de ¹H presentó en la región alifática una señal múltiple en aproximadamente δ: 1.29-2.13 para los hidrógenos de los anillos de ciclohexilo; asimismo, para el compuesto **8.4** se observaron los protones H-1 y H-2 en δ: 0.0 y δ: 0.42, respectivamente. Por otra parte, en la región aromática se observó tanto para **8.1** y **8.4** una señal múltiple en el intervalo δ:7.31-7.65 para los protones pertenecientes a los grupos fenilo.

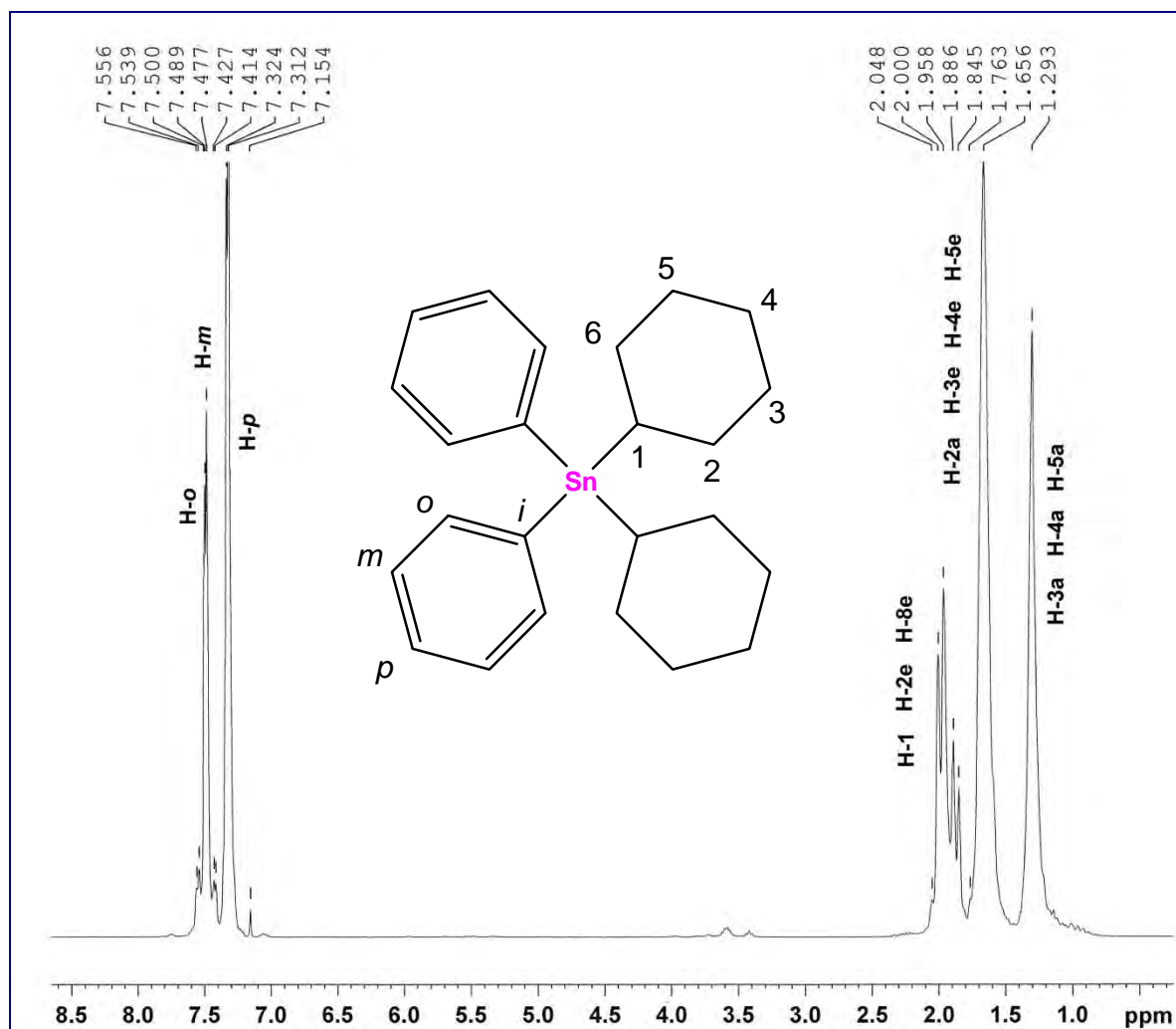


Figura 8.1 Espectro de RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3) del compuesto **8.1**.

Para el compuesto **8.1**, el espectro de RMN de ^1H presentó en la región alifática cuatro señales múltiples en el intervalo comprendido entre δ : 1.97-2.43 para los hidrógenos del anillo de ciclohexilo unido al centro metálico, así como una señal múltiple que integra para diez hidrógenos entre δ : 7.34-7.65 para los grupos fenilo unidos al átomo de estaño; asimismo, para el compuesto **8.4** se observaron los protones H-1 y H- β en δ : 0.0 y δ : 0.42, respectivamente.

Adicionalmente, tanto para **8.2** (Figura 8.2) y **8.5** se observó una señal simple en δ :3.96 para el C- β perteneciente al cloroacetato unido al estaño. Los datos espectroscópicos de los compuestos **8.1-8.2** y **8.4-8.5** se presentan en las tablas 8.2 y 8.3.

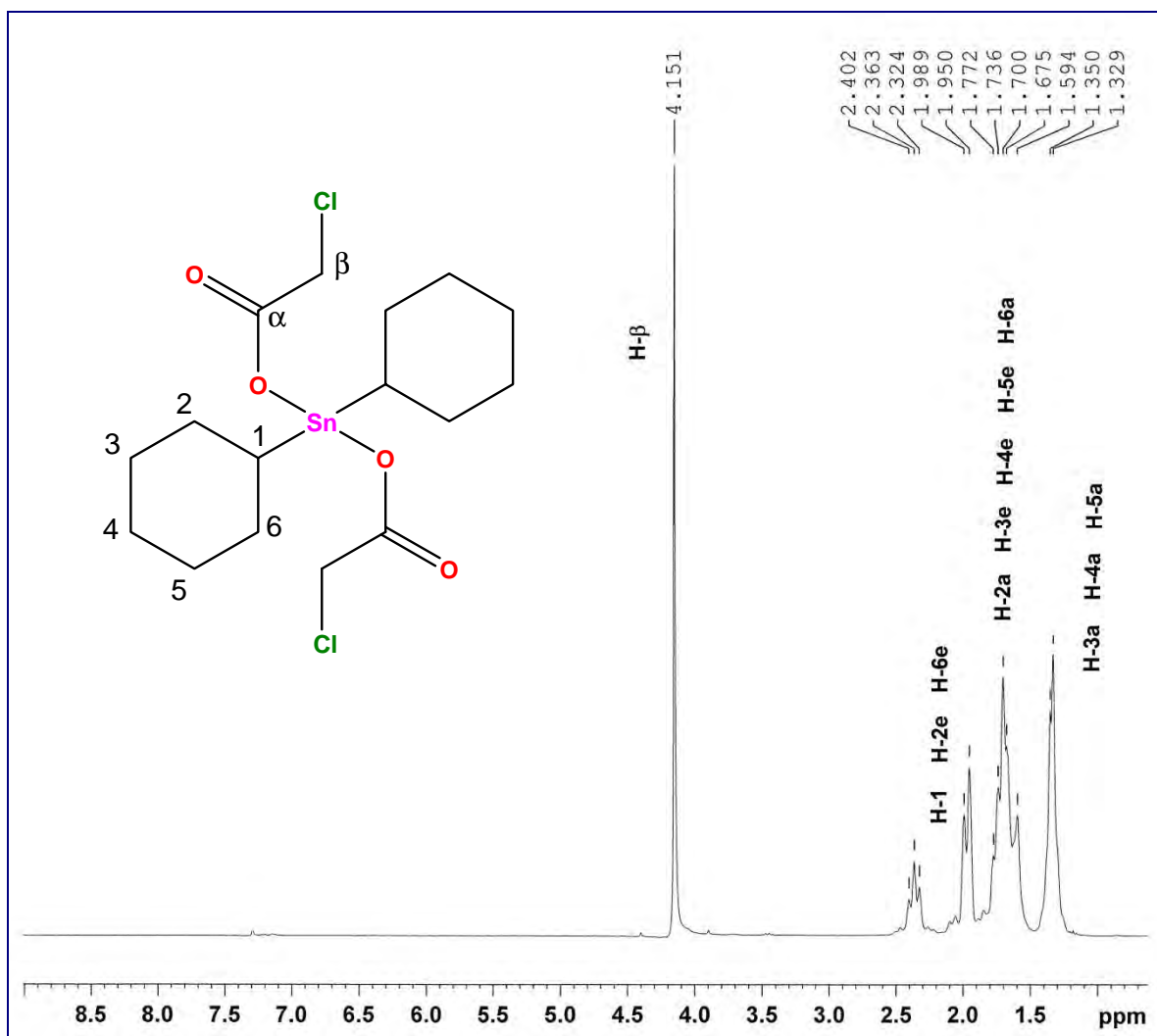


Figura 8.2 Espectro de RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3) del compuesto 8.2.

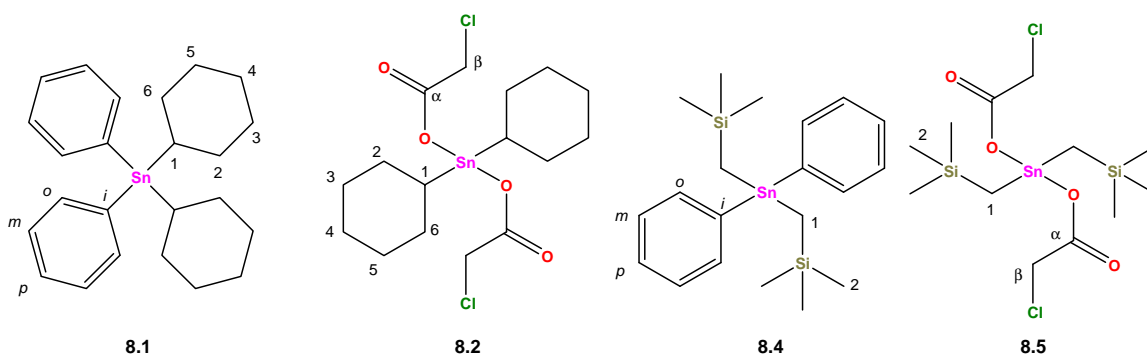


Tabla 8.2 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^1H para los compuestos **8.1-8.2**

Complejo	8.1	8.2
H- β	-	4.15 (s)
H-1	1.88-2.13 (m)	1.97-2.43 (m)
H-2a	1.60-1.80 (m)	1.62-1.72 (m)
H-2e	1.88-2.13 (m)	1.97-2.43 (m)
H-3a	1.29-1.34 (m)	1.35-1.38 (m)
H-3e	1.60-1.80 (m)	1.62-1.72 (m)
H-4a	1.29-1.34 (m)	1.35-1.38 (m)
H-4e	1.60-1.80 (m)	1.62-1.72 (m)
H-5a	1.29-1.34 (m)	1.35-1.38 (m)
H-5e	1.60-1.80 (m)	1.62-1.72 (m)
H-6a	1.60-1.80 (m)	1.62-1.72 (m)
H-6e	1.88-2.13 (m)	1.97-2.43 (m)
H-Ar	7.31-7.60 (m)	-

Tabla 8.3 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^1H para los compuestos **8.4-8.5**

Complejo	H- β	H-1	H-2	H-Ar
8.4	-	0.42 (s)	0.0 (s)	7.34-7.65 (m)
8.5	3.96 (s)	0.63 (s)	0.0 (s)	-

8.2.2. Caracterización por RMN de ^{13}C para los compuestos **8.1-8.2** y **8.4-8.5**

Los espectros de RMN de ^{13}C , para los compuestos **8.1-8.2** se encontraron en la región alifática del espectro cuatro señales correspondientes a los carbonos del grupo ciclohexilo unidos al átomo de estaño en el intervalo comprendido entre δ : 27.9-32.0; en tanto para **8.4-8.5** de bis[(trimetilsilil)metil]estaño mostraron dos señales simples correspondientes a los carbonos C-1 y C-2 en δ : 12.0 y δ : 0.0 para **8.4** y en δ : 0.0 y δ : -5.2 en el caso de **8.5**, asimismo, para ambos bis(cloroacetatos) de diorganoestano se observó una señal simple en aproximadamente δ : 44.6-39.5 para el C- β , los cuales se asignaron de acuerdo a la literatura.¹⁴⁵

Por otra parte, en la región aromática se observaron las cuatro señales para los carbonos del anillo aromático unido al átomo de estaño en el intervalo comprendido entre δ : 140.0 y 126.6 para **8.1** (Figura 8.3) y **8.2**. Finalmente, para **8.2** (Figura 8.4) y **8.5** la señal asignada al C- α se mostró entre δ : 176.4-171.6. Los datos espectroscópicos se resumen en la tabla 8.4.

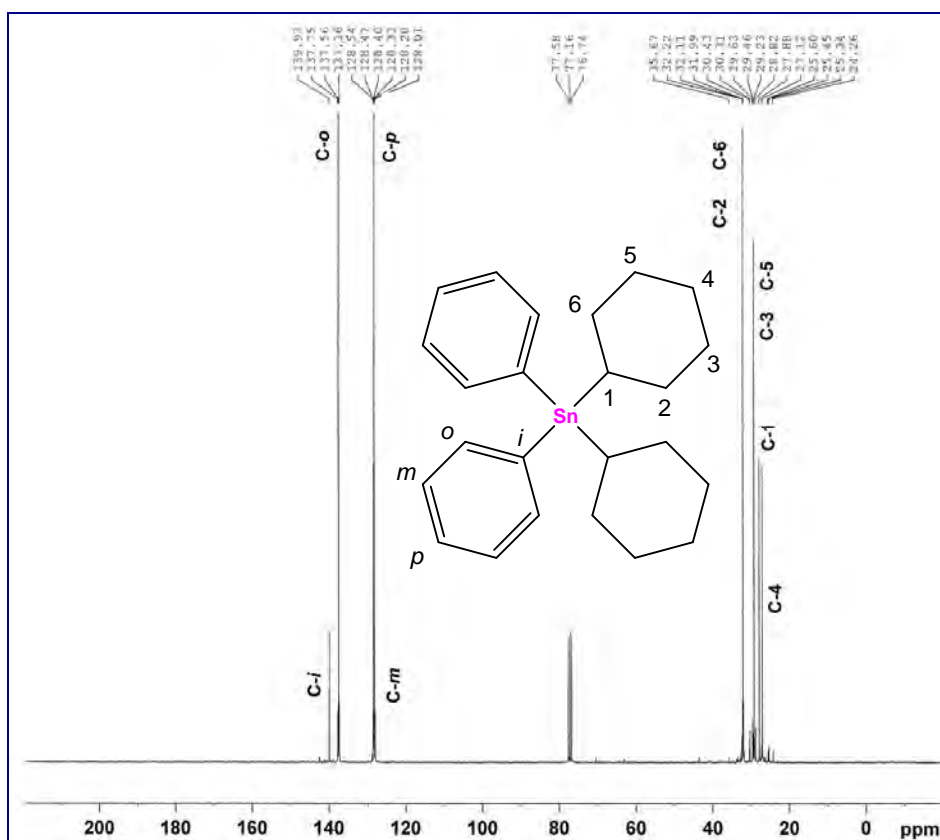


Figura 8.3 Espectro de RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3) del compuesto **8.1**.

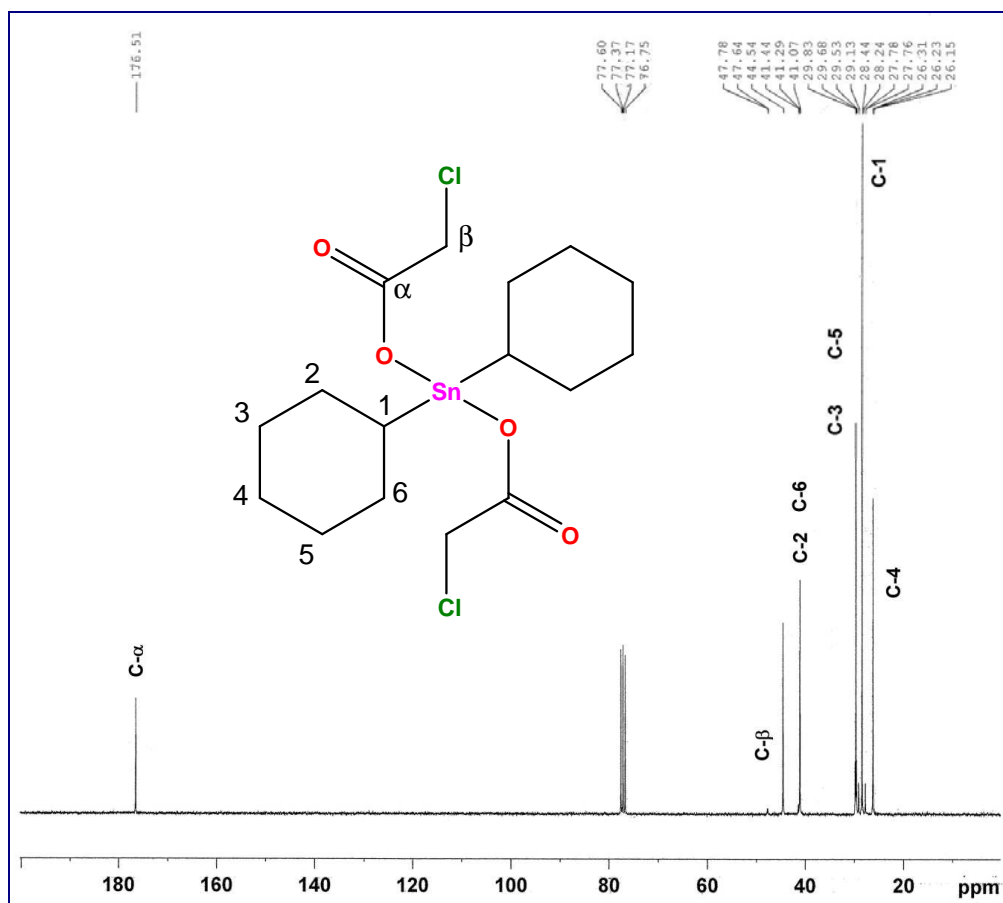


Figura 8.4 Espectro de RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3) del compuesto **8.2**.

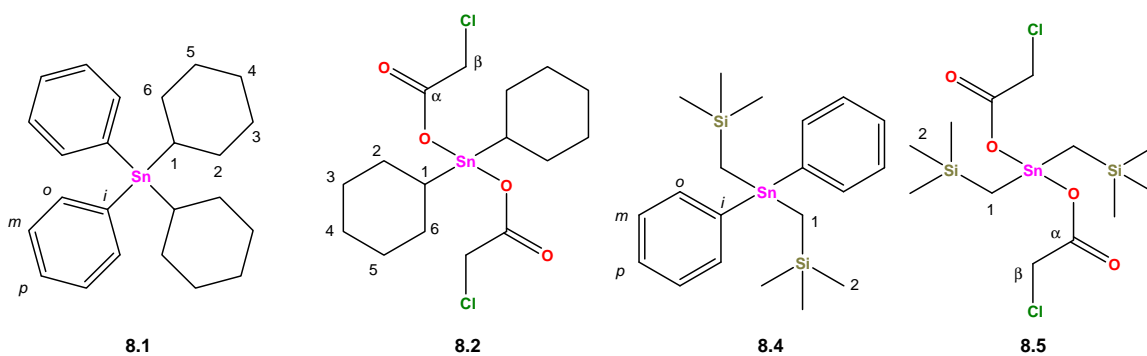


Tabla 8.4 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^{13}C para los compuestos **8.1-8.4** y **8.4-8.5**.

Compuesto	C- α	C- β	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C- <i>i</i>	C- <i>o</i>	C- <i>m</i>	C- <i>p</i>
8.1	-	-	27.9	32.0	29.2	27.0	29.2	32.0	139.9	137.5	128.3	128.4
8.2	176.4	44.6	28.5	41.1	29.7	26.2	29.7	41.1	-	-	-	-
8.4	-	-	0.0	-5.2	-	-	-	-	140.0	135.0	126.9	126.6
8.5	171.6	39.5	12.0	0.0	-	-	-	-	-	-	-	-

8.2.3. Caracterización por RMN de ^{119}Sn para los complejos **8.1-8.2** y **8.4-8.5**

La resonancia magnética nuclear de ^{119}Sn para los tetraorganoestanoanos **8.1-8.2** y **8.4-8.5** mostró desplazamientos químicos ubicados entre δ : -188 y $+147$ en CDCl_3 , mismos que corresponden con los datos descritos en la literatura,¹⁴⁶ como ejemplo de lo mencionado anteriormente se presenta en la figura 8.5 el espectro del compuesto **8.2**.

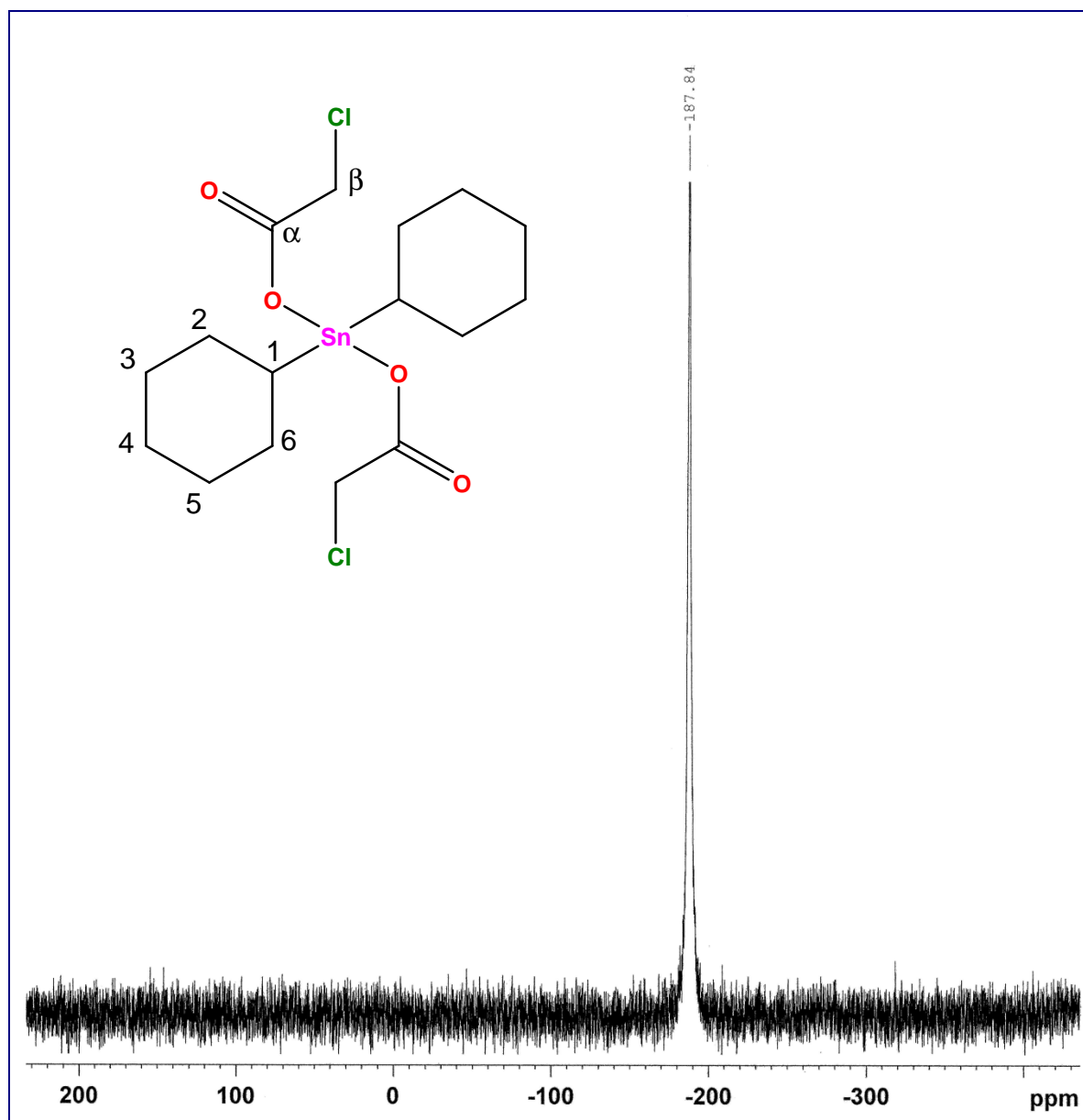


Figura 8.5 Espectro de RMN de ^{119}Sn (112.07 MHz, CDCl_3) del compuesto **8.2**.

Adicionalmente, los desplazamientos químicos de RMN de ^{119}Sn mostraron que los compuestos **8.1-8.2** y **8.4-8.5** corresponden a geometrías tetracoordinadas en solución, sin embargo, el compuesto **8.2** presentó un valor de desplazamiento típico de una especie pentacoordinada,¹⁴⁶ lo que podría ser atribuido a la coordinación intermolecular del grupo carbonilo del carboxilato perteneciente al residuo de cloroacetato de otra molécula. Los datos espectroscópicos se presentan en tabla 8.5.

Tabla 8.5 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^{119}Sn para compuestos de diorganoestaño precursores de los óxidos impedidos estéricamente.

Compuesto	8.1	8.2	8.3	8.4
CDCl_3	-108	-188	-48	147

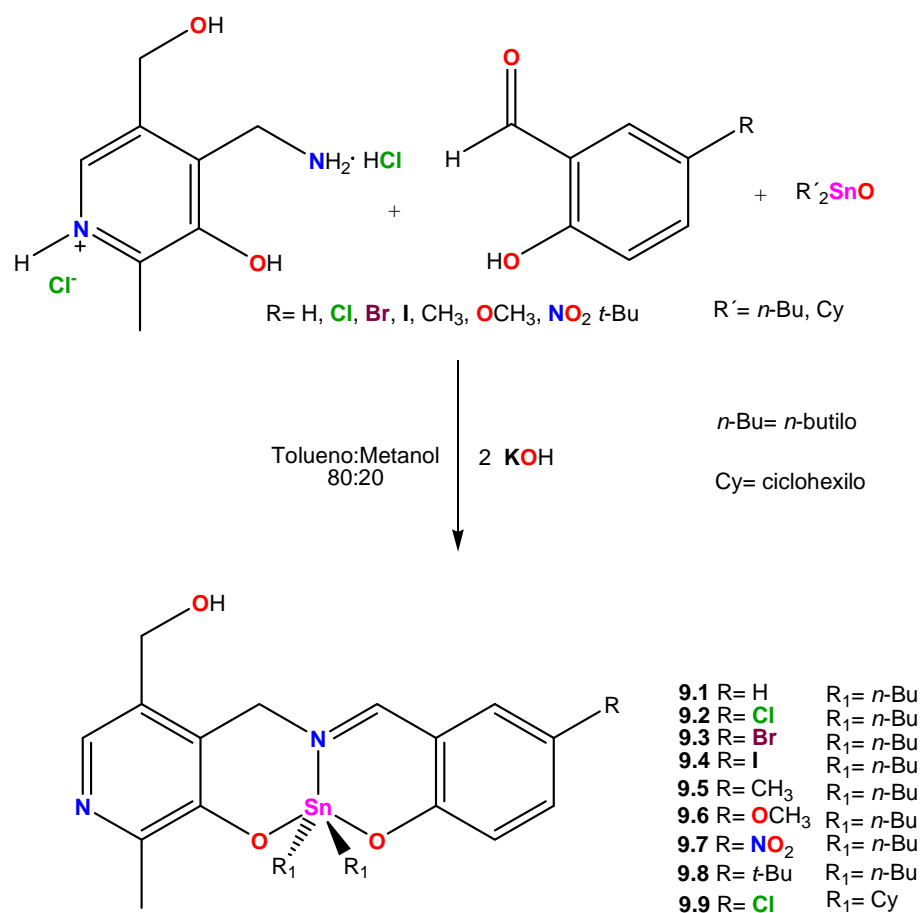
9. Síntesis de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados de piridoxamina y piridoxal

Se han descrito algunos complejos derivados de piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos en la posición cuatro, los cuales presentaron actividad antimicrobiana,⁶⁷ sin embargo, la actividad citotóxica y la introducción de sustituyentes en posición cinco, así como el reemplazo bioisostérico, no se han descrito. Por otra parte, los diorganoestanoanos de piridoxamina no se han sido explorados.

9.1.1. Síntesis de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados de piridoxamina y salicilaldehídos sustituidos

Se realizó la síntesis de ocho complejos de di-*n*-butilestaño derivados de piridoxamina (**9.1-9.8**) y uno de dicitclohexilestaño (**9.9**), mediante una reacción multicomponente haciendo reaccionar hidróxido de potasio, diclorhidrato de piridoxamina, óxido de di-*n*-butilestaño y el correspondiente salicilaldehído sustituido en posición cinco en relación estequiométrica 2:1:1:1, respectivamente, utilizando una mezcla de tolueno:metanol (80:20) como disolvente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante ocho horas. (Esquema 9.1).

Los correspondientes ligantes tridentados tipo base de Schiff no se aislaron después de numerosos intentos utilizando diversas condiciones de reacción, razón por la cual se eligió una reacción multicomponente para obtener los complejos **9.1-9.9**, donde el ión metálico realiza la función de desplazar el equilibrio de la reacción hacia los productos, puesto que el ligante se forma unido al ión metálico. En el caso de las bases de Schiff, el metal estabiliza el intermediario tetraédrico tipo carbinolamina y posteriormente favorece su deshidratación dando lugar a la imina coordinada al centro metálico en cuestión.¹⁴⁷



Esquema 9.1 Síntesis de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados de piridoxamina y salicilaldehídos sustituidos.

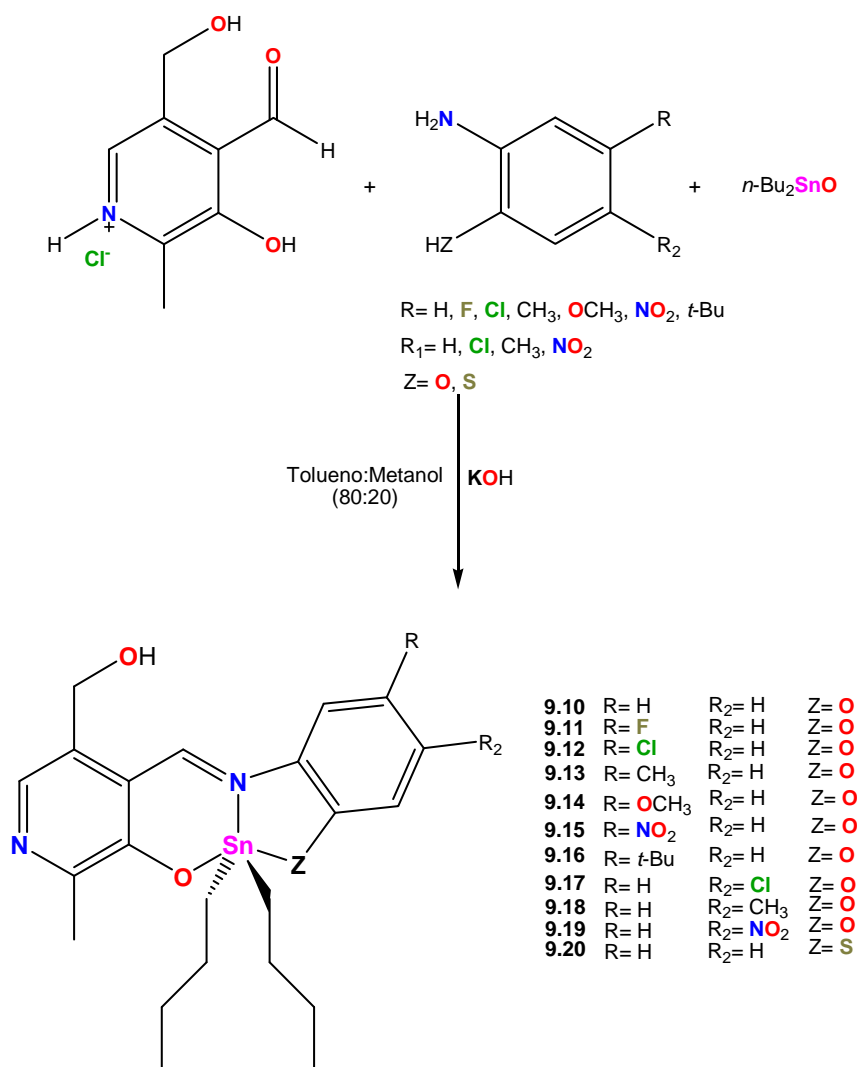
En todos los casos se obtuvieron sólidos amorfos color amarillo claro después de la eliminación del disolvente, con rendimientos entre el 40-78% (Tabla 9.1).

Tabla 9.1 Propiedades físicas de los complejos **9.1-9.9**.

Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f. (°C)	Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f. (°C)
9.1	67	Amarillo	177-179	9.5	79	Amarillo	115-117
9.2	65	Amarillo	115-116	9.6	61	Amarillo	95-97
9.3	61	Ámarillo	118-119	9.7	65	Ámbar	90-92
9.4	57	Amarillo	121-123	9.8	40	Amarillo	110-112
9.9	65	Amarillo	175-177				

9.1.2. *Síntesis de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados de piridoxal y o-aminofenoles sustituidos*

Se realizó la síntesis de los complejos de diorganoestaño **9.10-9.37**, derivados de piridoxal, haciendo reaccionar hidróxido de potasio, clorhidrato de piridoxal, óxido de di-*n*-butil-, difenil-, ciclohexil- o bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV), (estos dos últimos sintetizados previamente) y el correspondiente *o*-aminofenol sustituido en la posición cuatro o cinco en relación estequiométrica 1:1:1:1 utilizando una reacción multicomponente en una mezcla de tolueno:metanol (80:20) como disolvente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante ocho horas para los derivados de di-*n*-butil- (**9.10-9.20**) y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (**9.31-9.37**), mientras para los congéneres de difenilestaño (**9.21-9.23**) dicho período fue de 16 horas y para sus análogos de ciclohexilestaño (**9.24-9.30**) de 48 horas (Esquemas 9.2-9.4).

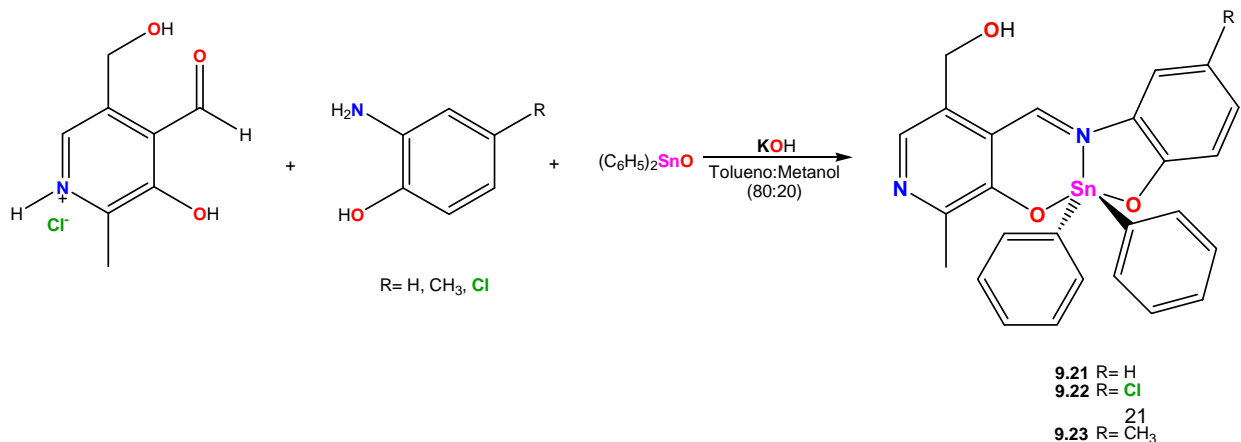


Esquema 9.2 Síntesis de los complejos de di-*n*-butilestano derivados de piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos.

En todos los casos se obtuvieron sólidos amorfos coloridos después de la eliminación del disolvente, con rendimientos entre el 40-79% (Tablas 9.2-9.4).

Tabla 9.2 Propiedades físicas de los complejos **9.10-9.20**.

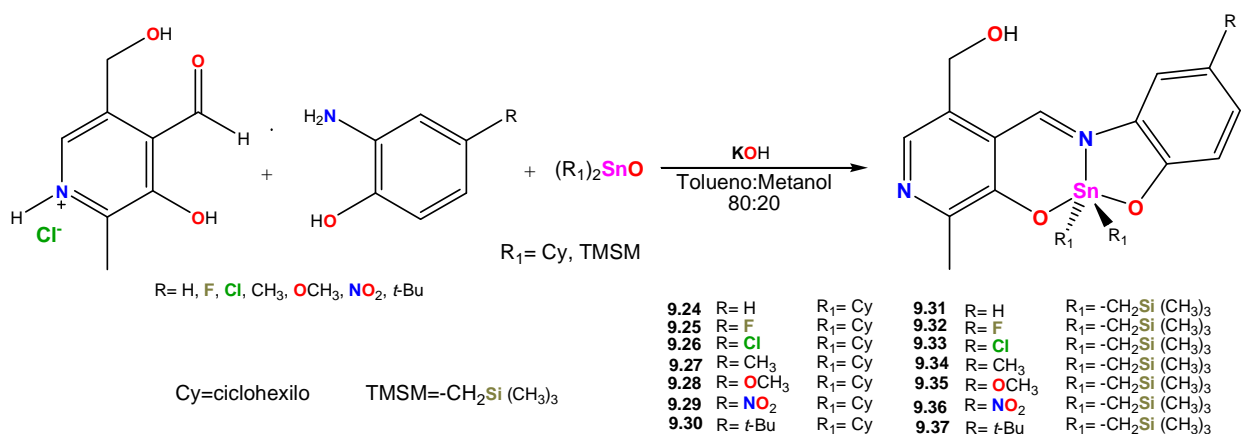
Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f. (°C)	Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f. (°C)
9.10	85	Rojo	100-102	9.16	75	Rojo	75-77
9.11	90	Rojo	153-155	9.17	91	Rojo	119-120
9.12	89	Rojo	158-160	9.18	88	Rojo	162-164
9.13	90	Rojo	156-157	9.19	93	Rojo	126-128
9.14	93	Violeta	153-155	9.20	81	Negro	115-117
9.15	94	Naranja	188-190				



Esquema 9.3 Síntesis de los complejos de difenilestano derivados de piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos.

Tabla 9.3 Propiedades físicas de los complejos **9.21-9.23**.

Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f. (°C)
9.21	75	Naranja	210-2015
9.22	76	Rojo	187-190
9.23	77	Rojo	192-195



Esquema 9.4 Síntesis de los complejos de diorganoestaño (IV) derivados de piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos en la posición cuatro obtenidos a partir de óxidos impedidos estéricamente.

Tabla 9.4 Propiedades físicas de los complejos **9.24-9.37**.

Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f. (°C)	Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f. (°C)
9.24	72	Rojo	168-170	9.31	73	Rojo	134-126
9.25	77	Rojo	162-164	9.32	75	Rojo	140-142
9.26	85	Marrón	175-177	9.33	76	Rojo	145-147
9.27	85	Rojo	200-202	9.34	57	Rojo	168-170
9.28	93	Violeta	179-181	9.35	88	Violeta	120-121
9.29	74	Rojo	240-242	9.36	77	Amarillo	183-185
9.30	79	Rojo	75-77	9.37	71	Rojo	103-105

Para la obtención de los complejos de diorganoestaño de piridoxal, se utilizó la metodología a través de una reacción multicomponente como en el caso de sus análogos de piridoxamina, debido a que el rendimiento es más alto en comparación a la metodología que utiliza el ligante sintetizado previamente, asimismo, permitió obtener los complejos con los sustituyentes $-\text{NO}_2$ y $-t\text{-Bu}$, de los cuales no se obtuvo el ligante tridentado tipo base de Schiff correspondiente. Los complejos **9.10**, **9.12-9.13**, **9.15** y **9.20-9.23** han sido descritos previamente por Sonika y Asija, no obstante la metodología descrita por dichos autores no conduce a los compuestos propuestos.⁶⁷ Por lo que como en el caso de los ligantes tipo base Schiff **7.1-7.5** por estos mismos autores, seguramente los complejos obtenidos por ellos no son los propuestos en su artículo.

9.2. Conductividad molar

Los valores de conductividad de los complejos **9.1-9.37** realizados en metanol anhidro como disolvente se encuentran en el intervalo comprendido entre $0.3\text{-}75.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$, indicando su naturaleza no electrolítica, puesto que el yoduro de tetrabutilamonio presenta un valor de conductividad de $88 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$.¹⁴⁴

Los datos anteriores son similares a los encontrados para complejos de diorganoestaño derivados de α -aminoácidos y péptidos.¹⁴⁸⁻¹⁴⁹ Asimismo, no se observaron diferencias pronunciadas entre los complejos de piridoxal en comparación con sus congéneres de piridoxamina.

9.3. Caracterización por espectroscopía UV-Vis

El espectro electrónico de cada uno de los complejos **9.1-9.37** presentó bandas en las regiones comprendidas entre 206-208 (4409-49174) nm y 226-283 (2612-46605) nm para la transición $\pi-\pi^*$ (aromático), 305-348 (2972-15572) debida a la transición $\pi-\pi^*$ (C=N) y entre 457-470 (3606-13537) nm, en el caso de la transición $n-\pi^*$ (C=N).

En comparación con el espectro del respectivo ligante, no se observaron diferencias pronunciadas en las transiciones $\pi-\pi^*$ (aromático) y $\pi-\pi^*$ (C=N), sin embargo, para $n-\pi^*$ (C=N) se observó un corrimiento hacia el rojo de 31 nm, indicando la coordinación de la imina al centro metálico. Además, el átomo de estaño es capaz de formar enlaces $d\pi-p\pi$ a partir de los orbitales $5d$ vacantes, con ligantes que contienen átomos donadores de pares electrónicos como nitrógeno y oxígeno, en el caso particular de los complejos **9.10-9.37** sintetizados a partir de piridoxal, se observó para la banda asignada a la transición $n-\pi^*$ (C=N) un desplazamiento hacia el rojo con respecto al ligante libre; fenómeno atribuido a la presencia de los átomos de oxígeno del ligante y donadores π , en tanto los electrones n de la imina (C=N) localizados en un orbital $2p$ del átomo de nitrógeno interactúan con un orbital $5d$ del estaño dando lugar a la interacción $n-d\pi$,¹⁵⁰ siendo significativa la participación de orbitales d en la formación de enlaces covalentes coordinados en complejos organometálicos de estaño tipo base de Schiff, lo anterior indica la coordinación del nitrógeno imínico al átomo de estaño dando lugar a la formación del enlace Sn-N.

Adicionalmente, se observó un incremento del doble en los coeficientes de extinción molar de los complejos en comparación al ligante libre, lo que sugiere la donación de densidad electrónica del átomo de estaño hacia el ligante tridentado tipo base de Schiff, dicho efecto está dado en función de la capacidad de donación de densidad electrónica del fragmento orgánico unido al átomo de estaño en el siguiente orden: **9.21-9.23** (fenilo) > **9.10-9.20** (*n*-butilo) \approx **9.24-9.30** (ciclohexilo) > **9.31-9.37** [bis(trimetilsilil)metilo]; con base en lo anterior, se apreció que el desplazamiento hacia el rojo de la banda de absorción $n-\pi^*$ (C=N) es resultado tanto de la participación de un orbital $5d$ del estaño como del efecto inductivo del sustituyente unido al centro metálico; la figura 9.1 presenta el espectro electrónico del complejo **9.33**.¹⁵¹

Finalmente, los complejos **9.1-9.9** presentaron un comportamiento espectroscópico similar a sus análogos de piridoxal, no obstante, Gielen, *et al.*, propusieron que la transición 226-283 $\pi-\pi^*$ (aromático) podría deberse a bandas de transferencia de carga, sin embargo, dicha aseveración se realizó en función de que esta banda se observó como un hombro en el espectro electrónico de complejos de diorganoestaño derivados de L-aminoácidos.⁷⁵

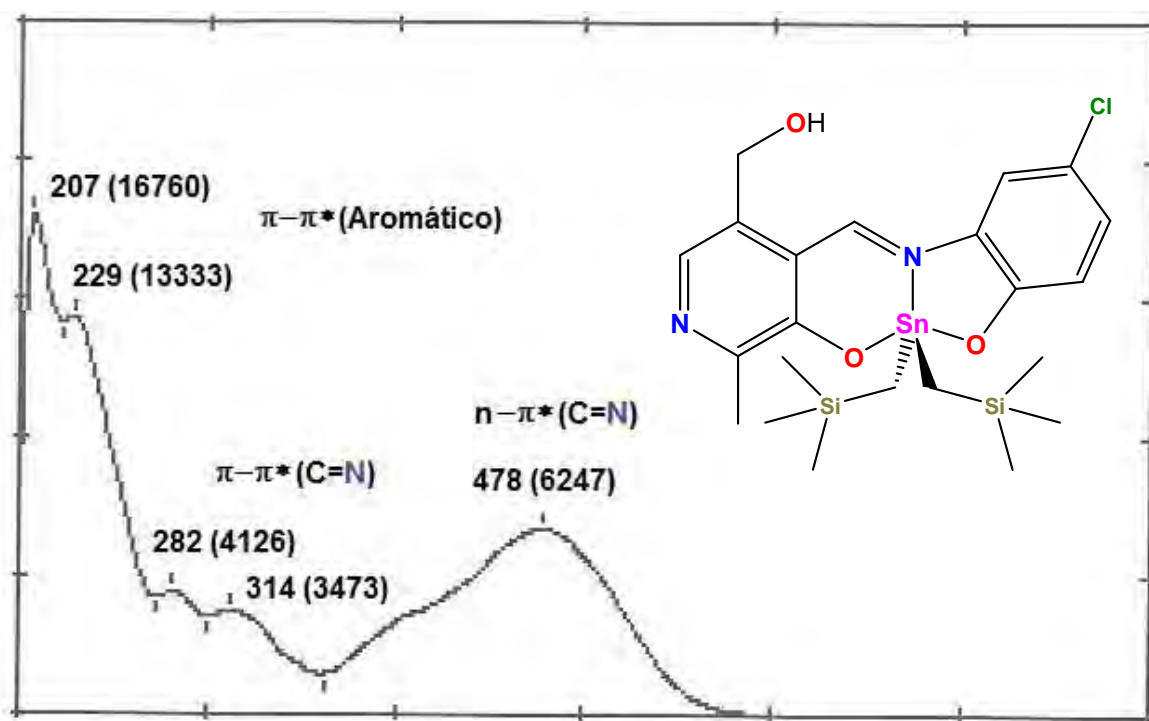


Figura 9.1 Espectro electrónico del compuesto **9.33**.

9.4. Caracterización por espectroscopía infrarroja

Los espectros de IR para los complejos **9.1-9.23** se obtuvieron mediante la técnica de pastilla en bromuro de potasio (KBr), mientras que para los complejos **9.24-9.37** se obtuvieron en pastilla de yoduro de cesio (CsI).

Para los complejos **9.1-9.20** y **9.24-9.37** se observaron las vibraciones tanto simétricas $\nu_s(\text{C-H})$ como antisimétricas $\nu_{as}(\text{C-H})$ características de enlaces entre un carbono con hibridación sp^3 y los hidrógenos que describen a los metilos y metilenos de los grupos butilo, ciclohexilo o bis[(trimetilsilil)metilo] unidos al centro metálico en el intervalo $2960-2845\text{ cm}^{-1}$, así como sus deformaciones simétricas $\delta_s(\text{C-H})$ entre $1490-1440\text{ cm}^{-1}$, así como la presencia de la vibración de balanceo $r(\text{C-H})$ situada entre $771-700\text{ cm}^{-1}$ que se presenta en series homólogas de tres o más grupos metilenos enlazados linealmente entre sí para los compuestos **9.1-9.20** y **9.24-9.30**; además, la presencia de la vibración armónica $\nu(\text{Si-CH}_3)$ para los complejos **9.31-9.37** confirmó que los complejos sintetizados contienen los fragmentos organometálicos sugeridos.¹⁵²

Por otra parte, entre $3162-3005\text{ cm}^{-1}$ se apreció una banda $\nu(\text{C-H})$ de mediana intensidad debida a la tensión de enlaces (C-H) típica de sistemas aromáticos, así como la vibración $\nu(\text{C-C})$ característica de enlaces carbono-carbono con hibridación sp^2 alrededor de 1551 cm^{-1} . En todos los casos se observó la coordinación de los átomos de oxígeno tanto del anillo bencénico y piridínico del ligante, lo cual se confirmó con la presencia de la vibración $\nu(\text{Sn-O})$ en el intervalo comprendido entre $568-479\text{ cm}^{-1}$ en el infrarrojo lejano, indicando que ambos anillos forman parte de los complejos obtenidos a partir de piridoxamina (**9.1-9.9**) y piridoxal (**9.10-9.37**).⁶⁸

En este sentido, se observó la presencia de bandas de absorción anchas $\nu(\text{OH})$ debidas al grupo hidroxilo (OH) perteneciente al grupo hidroximetilo de la cadena lateral del residuo de piridoxal, entre $3297-2952\text{ cm}^{-1}$, cuya forma sugiere que estos grupos se encuentran enlazados por puentes de hidrógeno, la aparición de las vibraciones armónicas $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$ entre $1139-1010\text{ cm}^{-1}$ confirmó la presencia del grupo hidroximetilo, mientras la presencia de la banda de absorción $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$ de sistemas aromáticos se observó entre $1265-1180\text{ cm}^{-1}$; sugiriendo la formación de los compuestos propuestos, lo cual se confirmó en todos los casos al observar una señal intensa $\nu(\text{C=N})$ en el intervalo comprendido entre $1551-1527\text{ cm}^{-1}$ para los complejos **9.1-9.9** de piridoxamina, mientras, en los complejos **9.10-9.37** de piridoxal dicha banda de absorción se ubicó entre $1604-1589\text{ cm}^{-1}$ indicando la presencia de imina (C=N) coordinada al estaño en estado sólido, además, se apreció un $\Delta\nu$ de aproximadamente 20 cm^{-1} en comparación con el ligante libre para los compuestos **9.12-9.14**, **9.22-9.23**,

9.26-9.28 y **9.33-9.35**, dicha diferencia fue mayor en los complejos con sustituyentes electrodonadores, sin embargo, no se observaron diferencias entre los complejos en función del fragmento orgánico unido al centro metálico. Lo anterior indica la coordinación de la imina al átomo de estaño; dicha interacción se corroboró con la presencia de una señal situada entre $491-404\text{ cm}^{-1}$ que corresponde a la vibración $\nu(\text{Sn-N})$, así como la vibración armónica $\nu(\text{Sn-C})$ observada entre $692-532\text{ cm}^{-1}$, cuyos valores están de acuerdo a los descritos con anterioridad para complejos de diorganoestaño.

Así, para los complejos **9.2-9.4**, **9.11-9.12**, **9.17**, **9.22**, **9.25-9.26** y **9.32-9.33** se apreció la banda de vibración correspondiente a la tensión del enlace $\nu_{\text{as}}(\text{C-X})$ de la posición quince del anillo bencénico se ubicó entre 1198 cm^{-1} y 1045 cm^{-1} , en tanto la frecuencia de absorción $\nu(\text{NO}_2)$ en el intervalo comprendido entre $1335-1304\text{ cm}^{-1}$ para los complejos **9.7**, **9.16**, **9.19**, **9.29** y **9.36**. Finalmente, en aproximadamente 1148 cm^{-1} se observó la tensión del enlace (C-OCH_3) para los complejos **9.6**, **9.14**, **9.28** y **9.35**.¹⁵² En la figura 9.2 se resume lo anterior para el complejo **9.33**, nuevamente, las observaciones descritas por Sonika y Asija en su artículo,⁶⁷ no están de acuerdo a las observaciones mencionadas en líneas anteriores, puesto que la magnitud de las absorciones (expresadas en cm^{-1}) discutidas, no concuerdan con los resultados obtenidos. Los datos espectroscópicos se resumen en las tablas 9.5-9.7.

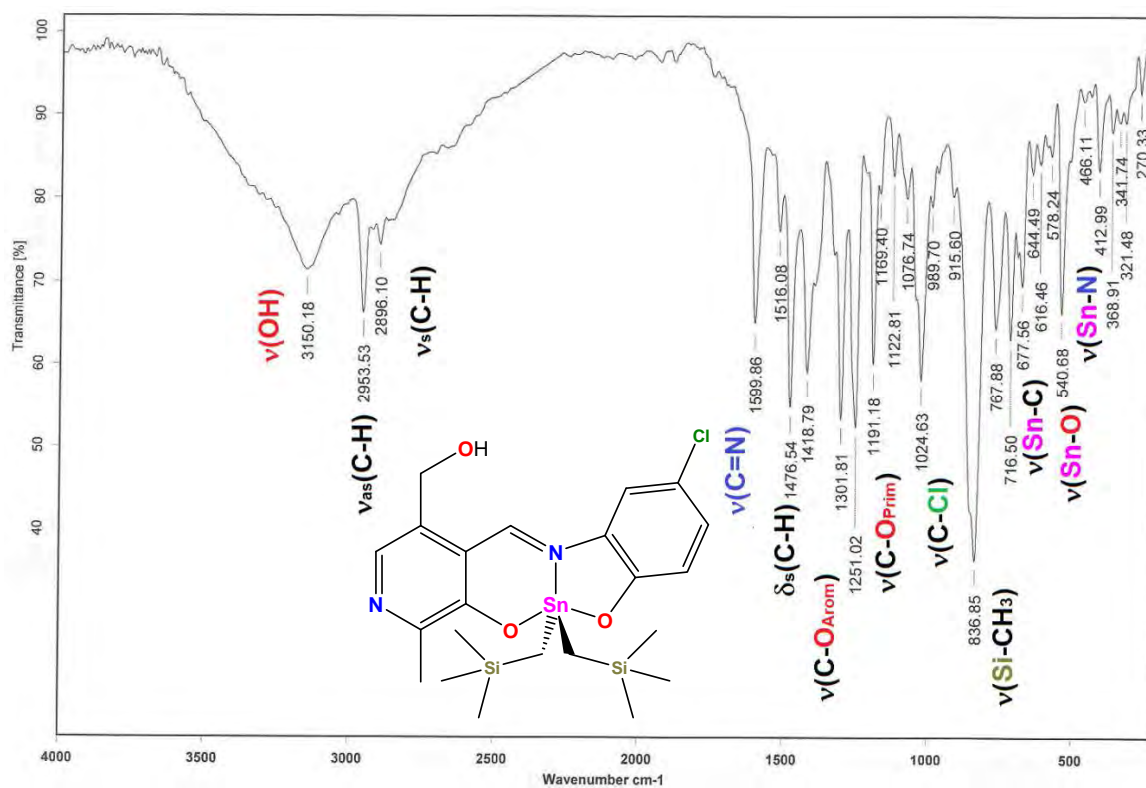
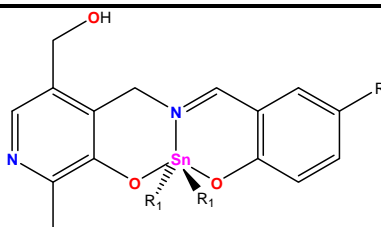


Figura 9.2 Espectro de IR (Csl) del compuesto **9.33**.

Tabla 9.5 Absorciones representativas (cm⁻¹) en el espectro de IR de los compuestos **9.1-9.9**.

Complejo	$\nu(\text{OH})$	$\nu(\text{C}=\text{N})$	$\nu(\text{Sn}-\text{C})$	$\nu(\text{Sn}-\text{O})$	$\nu(\text{Sn}-\text{N})$
9.1	3120	1612	565	514	436
9.2	3150	1616	605	568	441
9.3	3146	1614	694	567	440
9.4	3152	1611	604	568	439
9.5	3297	1623	538	508	437
9.6	3258	1600	605	512	447
9.7	3163	1605	606	449	440
9.8	3152	1606	572	498	424
9.9	3290	1617	605	567	439



9.1 R= H R₁= *n*-Bu **9.5** R= CH₃ R₁= *n*-Bu
9.2 R= Cl R₁= *n*-Bu **9.6** R= OCH₃ R₁= *n*-Bu
9.3 R= Br R₁= *n*-Bu **9.7** R= NO₂ R₁= *n*-Bu
9.4 R= I R₁= *n*-Bu **9.8** R= *t*-Bu R₁= *n*-Bu

9.9 R= Cl R₁= Cy

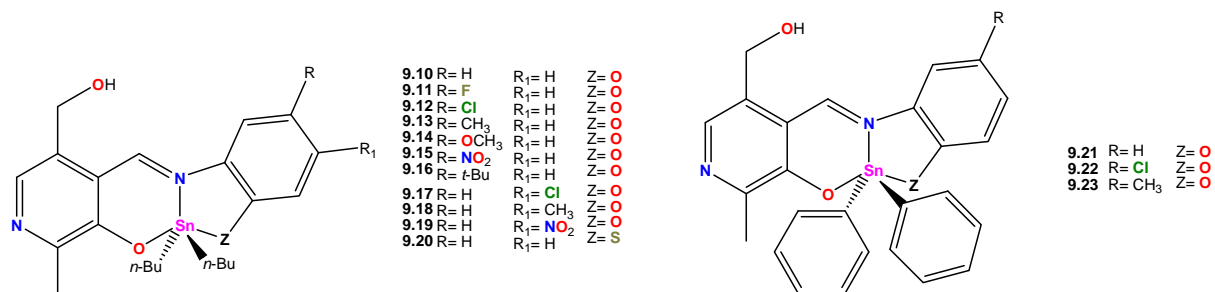


Tabla 9.6 Absorciones representativas (cm⁻¹) en el espectro de IR de los compuestos 9.10-9.23.

Complejo	9.10	9.11	9.12	9.13	9.14	9.15	9.16	9.17	9.18	9.19	9.20	9.21	9.22	9.23
v(OH)	3157	3162	3135	3135	3129	3159	3190	3136	3146	3158	3212	3134	3105	3140
v(C=N)	1590	1591	1597	1593	1597	1595	1595	1580	1590	1597	1591	1590	1594	1596
v(Sn-C)	564	545	543	561	548	537	548	596	572	594	594	565	670	692
v(Sn-Z)	528	520	523	479	515	507	516	548	500	550	562	528	544	544
v(Sn-N)	408	415	407	408	421	416	407	408	404	492	429	491	414	413

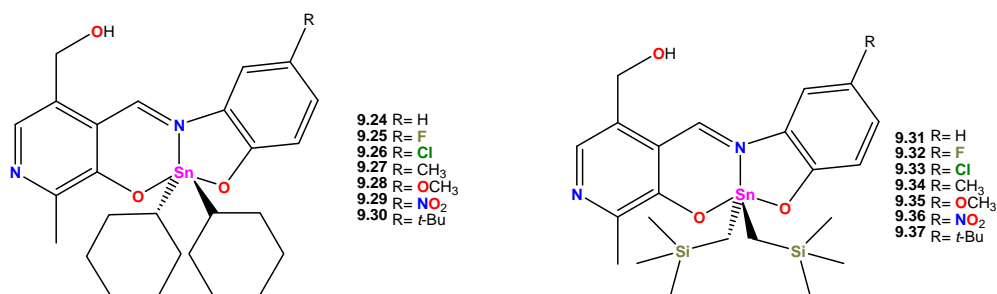


Tabla 9.7 Absorciones representativas (cm⁻¹) en el espectro de IR de los compuestos 9.24-9.37.

Complejo	9.24	9.25	9.26	9.27	9.28	9.29	9.30	9.31	9.32	9.33	9.34	9.35	9.36	9.37
v(OH)	3153	3158	3177	3197	3190	3093	3222	3129	3130	3150	3128	3165	3185	2952
v(C=N)	1589	1594	1588	1589	1597	1589	1595	1590	1597	1600	1594	1596	1604	1575
v(Si-CH ₃)	-	-	-	-	-	-	-	828	832	837	830	828	830	831
v(Sn-C)	592	619	586	540	549	542	548	532	615	678	544	608	517	412
v(Sn-O)	527	540	536	518	512	503	516	515	538	541	481	517	504	512
v(Sn-N)	408	409	406	477	419	415	455	407	415	413	407	412	418	409

9.5. Caracterización por resonancia magnética nuclear

9.5.1. Caracterización por RMN de ^1H para los complejos **9.1-9.37**

Para los complejos **9.1-9.8** y **9.10-9.20** el espectro de RMN de ^1H se presentó en la región alifática una señal triple en aproximadamente $\delta:0.86$, correspondiente al metilo de los grupos butilo unidos al centro metálico, lo que indica que ambos grupos presentan equivalencia química y magnética, a pesar que las moléculas son asimétricas; asimismo, los metilenos presentan dos señales múltiples en el intervalo de $\delta:1.29-1.45$ para los protones H- α,γ , mientras para los hidrógenos H- β entre $\delta:1.53-1.66$ las cuales integran para doce hidrógenos; en este sentido, para los complejos **9.9** y **9.24-9.30** de dicitlohexilestaño se observó una señal múltiple que integra para 22 hidrógenos en el intervalo comprendido entre $\delta:1.53-2.17$, mientras para los compuestos **9.31-9.37** con el fragmento bis[[trimetil]silil]metilo se observaron las señales correspondientes a los hidrógenos H- α y H- β en aproximadamente $\delta:0.42$ y $\delta:0.0$, respectivamente.

Por otra parte, el metilo de la posición uno del residuo de piridoxal presentó una señal simple en aproximadamente $\delta:2.51$ y $\delta:2.48$, tanto para los derivados de piridoxamina (**9.1-9.9**) como para sus análogos de piridoxal (**9.10-9.37**); en el caso particular de los complejos **9.8**, **9.16**, **9.30** y **9.37**, se apreció una señal simple que integra para nueve hidrógenos en 1.38-1.59 ppm para los protones del grupo *t*-butilo de dichas moléculas. En cuanto a los derivados de piridoxamina, para el protón H-2 unido al átomo de carbono imínico, se observó una señal simple en el intervalo comprendido entre $\delta:4.54$ y $\delta:4.68$, mientras que para los hidrógenos pertenecientes al grupo metileno del hidroximetilo se observó una señal simple entre $\delta:4.18$ y $\delta:4.90$, en tanto, sus análogos de piridoxal mostraron para el grupo hidroximetilo un comportamiento espectroscópico similar.

En la región aromática del espectro se apreció en los compuestos **9.10-9.20** y **9.24-9.37** una señal doble para los hidrógenos H-14 y H-13 en aproximadamente δ :7.03-8.14 y δ :6.75-6.88, respectivamente; mientras los protones H-16 y H-5, correspondientes al anillo bencénico y al anillo piridínico del residuo de piridoxal presentaron una señal simple en aproximadamente δ :7.29 y δ :7.55, dichos protones espectroscópicamente se asignaron mediante los experimentos DEPT-135 y HSQC; adicionalmente, en los complejos **9.21-9.23**, se apreció para los hidrógenos H-5, H-16, H-14 y H-13 un comportamiento similar al descrito para los complejos **9.10-9.20**, **9.24-9.30** y **9.31-9.37** y, adicionalmente, los protones de los grupos fenilo enlazados al átomo de estaño mostraron dos señales múltiples.

Finalmente, el protón imínico (H-2) presentó una señal simple que integra para un hidrógeno entre δ : 9.18 y 9.53 para todos los complejos derivados de piridoxal; cabe mencionar que no se observaron diferencias significativas entre los desplazamientos químicos del protón imínico en los complejos, en comparación con sus correspondientes bases de Schiff, sin embargo, en todos los casos se observaron las señales satélite correspondientes al acoplamiento $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})$, lo que permitió determinar el valor de la constante de acoplamiento entre el protón imínico y el núcleo de estaño; la cual se encuentra entre 36 y 70 Hz, lo que implica, de acuerdo a la literatura, que el átomo de estaño se encuentra en posición *E* en relación al protón imínico confirmando la presencia de enlaces de coordinación Sn-N en los compuestos **9.1-9.8** y **9.10-9.37**.¹⁵³

Para los complejos de di-*n*-butilestaño (**9.1-9.8** y **9.10-9.20**), se observaron las constantes de acoplamiento $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$, las cuales presentaron un valor entre 559 y 730 Hz, y los valores de ángulo de enlace en solución C-Sn-C se calcularon con la ecuación de Lokhard-Manders,¹⁵⁴ los cuales presentaron un valor entre los 134-143° para los derivados de piridoxal, en tanto los complejos de piridoxamina mostraron un valor en el intervalo comprendido entre los 136-147°. En la figura 9.3 se muestra como ejemplo el espectro del complejo **9.33**.

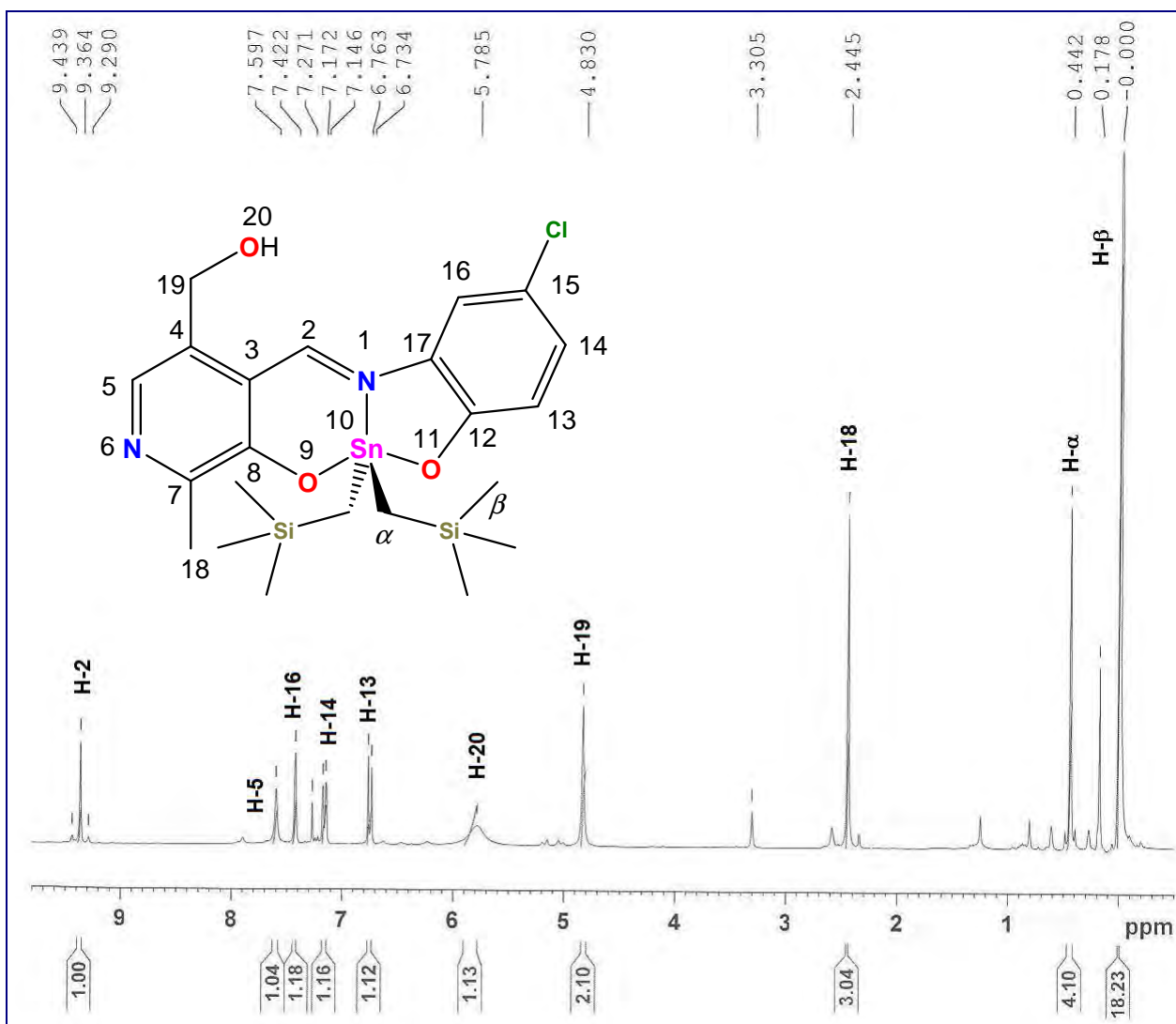


Figura 9.3 Espectro de RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3) del compuesto **9.33**.

Finalmente, para sus congéneres de piridoxamina se observan las señales esperadas para cada complejo. Los datos espectroscópicos de todos los compuestos se presentan en las tablas 9.8-9.10.

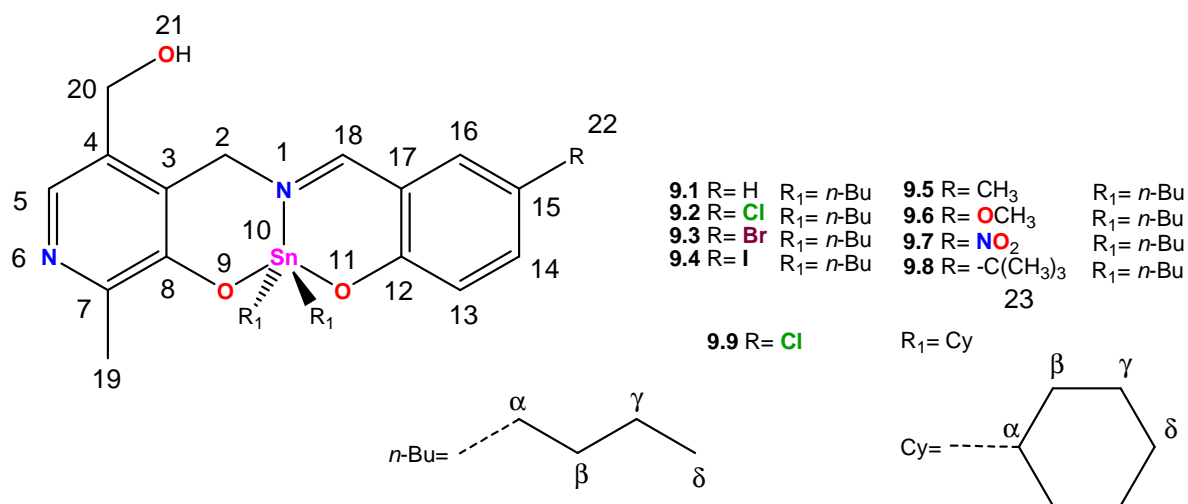


Tabla 9.8 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^1H para los compuestos **9.1-9.9**.

Complejo	9.1	9.2	9.3	9.4	9.5	9.6	9.7	9.8	9.9
H- δ	0.86 (t)	0.86 (t)	0.86 (t)	0.86 (t)	0.86 (t)	0.86 (t)	0.86 (t)	0.86 (t)	1.26-1.28 (m)
H- α , H- γ	1.29-1.51 (m)	1.27-1.44 (m)	1.27-1.45 (m)	1.29-1.45 (m)	1.27-1.42 (m)	1.25-1.44 (m)	1.29-1.52 (m)	1.29-1.41 (m)	1.29-1.51 (m)
H- β	1.57-1.64 (m)	1.53-1.66 (m)	1.56-1.63 (m)	1.55-1.63 (m)	1.56-1.64 (m)	1.57-1.65 (m)	1.56-1.63 (m)	1.57-1.65 (m)	1.57-1.64 (m)
H-2	4.63 (s)	4.54 (s)	4.61 (s)	4.59 (s)	4.56 (s)	4.63 (s)	4.68 (s)	4.63 (s)	4.58 (s)
H-19	2.48 (s)	2.34 (s)	2.38 (s)	2.37 (s)	2.17 (s)	2.41 (s)	2.44 (s)	2.40 (s)	2.52 (s)
H-20	4.92 (s)	4.87 (s)	4.94 (s)	4.82 (s)	4.83 (s)	4.90 (s)	5.02 (s)	4.88 (s)	4.88 (s)
H-5	7.46 (s)	7.27 (s)	7.40 (s)	7.39 (s)	7.32 (s)	7.43 (s)	8.21 (s)	7.44 (s)	7.68 (s)
H-16	7.13 (d)	7.01 (d)	7.24 (s)	7.36 (s)	6.84 (s)	6.55 (dd)	7.54 (s)	7.04 (dd)	7.40 (s)
H-15	7.32 (dd)	-	-	-	-	-	-	-	-
H-14	6.63 (d)	7.24 (dd)	7.35 (d)	7.49 (d)	7.16 (d)	7.02 (dd)	8.15 (d)	7.42 (dd)	7.36 (dd)
H-13	6.70 (d)	6.65 (d)	6.61 (d)	6.50 (d)	6.63 (d)	6.68 (d)	6.70 (d)	6.67 (d)	6.69 (d)
H-22	-	-	-	-	2.37 (s)	3.70 (s)	-	-	-
H-23	-	-	-	-	-	-	-	1.24	-
H-18	8.62 (s)	8.47 (s)	8.58 (s)	8.53 (s)	8.47 (s)	8.55 (s)	8.78 (s)	8.55 (s)	8.82 (s)
$^1J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})$	44	42	42	42	45	42	41	44	42

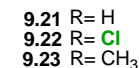
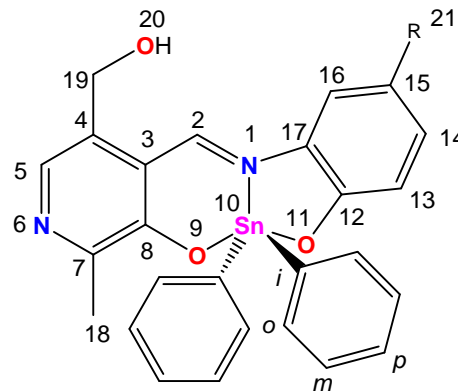
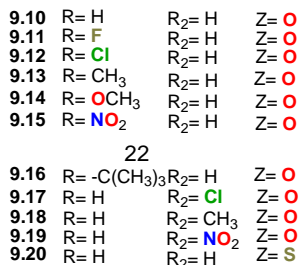
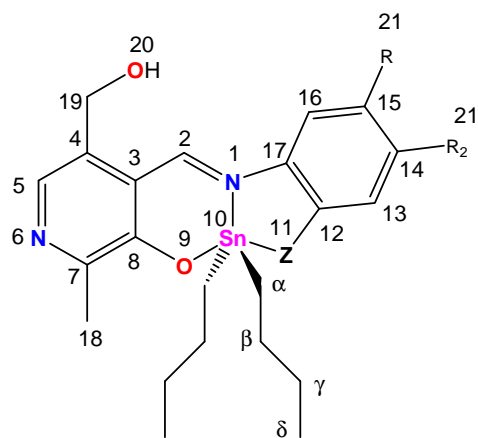
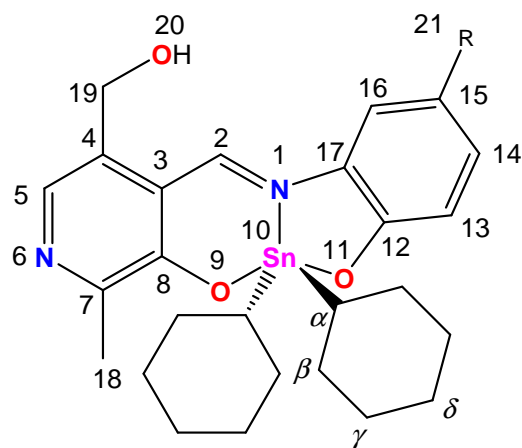
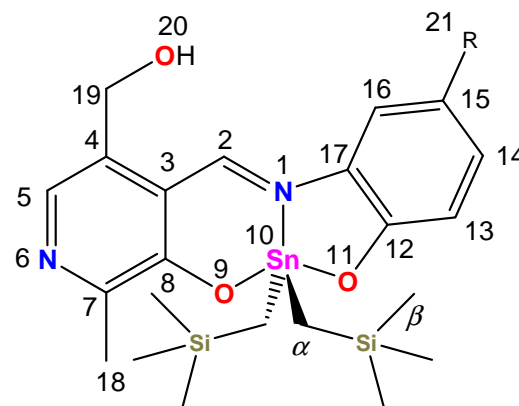


Tabla 9.9 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^1H para los compuestos **9.10-9.23**

Complejo	9.10	9.11	9.12	9.13	9.14	9.15	9.16	9.17	9.18	9.19	9.20	9.21	9.22	9.23
H- δ	0.86 (t)	0.86 (t)	0.86 (t)	0.85 (t)	0.85 (t)	0.88 (t)	0.85 (t)	0.87 (t)	0.86 (t)	0.88 (t)	0.84 (t)	-	-	-
H- γ	1.34 (sext)	1.30-1.34 (m)	1.30-1.37 (m)	1.36 (sext)	1.35 (sext)	1.32-1.39 (m)	1.45-1.65 (m)	1.34 (sext)	1.34 (sext)	1.32-1.39 (m)	1.25-1.64 (m)	-	-	-
H- α	1.46-1.52 (m)	1.46-1.52 (m)	1.44-1.52 (m)	1.42-1.48 (m)	1.43-1.49 (m)	1.56-1.67 (m)	1.45-1.65 (m)	1.48-1.53 (m)	1.44-1.53 (m)	1.56-1.64 (m)	1.25-1.64 (m)	-	-	-
H- β	1.57-1.65 (m)	1.58-1.65 (m)	1.57-1.65 (m)	1.56-1.64 (m)	1.56-1.64 (m)	1.56-1.67 (m)	1.45-1.65 (m)	1.58-1.65 (m)	1.57-1.65 (m)	1.56-1.64 (m)	1.25-1.64 (m)	-	-	-
H-18	2.40 (s)	2.41 (s)	2.42 (s)	2.40 (s)	2.40 (s)	2.44 (s)	2.43 (s)	2.41 (s)	2.41 (s)	2.43 (s)	2.45 (s)	2.51 (s)	2.51 (s)	2.51 (s)
H-19	4.77 (s)	4.78 (s)	4.79 (s)	4.75 (s)	4.75 (s)	4.89 (s)	4.80 (s)	4.77 (s)	4.76 (s)	4.82 (s)	4.75 (s)	4.75 (s)	4.73 (d)	4.75 (d)
H-20	5.01 (s)	4.23 (s)	5.14 (s)	4.32 (s)	4.36 (s)	5.01 (s)	3.65 (s)	3.51 (s)	3.72 (s)	5.01 (s)	-	5.54 (s)	5.46 (t)	5.55 (d)
H-21	-	-	-	2.30 (s)	3.79 (s)	-	-	-	2.29 (s)	-	-	-	-	2.53 (s)
H-22	-	-	-	-	-	-	1.44 (s)	-	-	-	-	-	-	-
H-5	7.56 (s)	7.51 (s)	7.53 (s)	7.46 (s)	7.48 (s)	7.69 (s)	7.57 (s)	7.52 (s)	7.50 (s)	7.64 (s)	7.55 (s)	7.75 (s)	7.74 (s)	7.74 (s)
H-16	7.42 (d)	7.13 (dd)	7.35 (s)	7.18 (s)	6.93 (d)	8.35 (d)	7.38 (d)	7.29 (d)	7.29 (d)	7.46 (d)	7.08 (d)	7.63-7.66 (m)	7.88 (d _{ancho})	7.51 (s)
H-15	6.71 (t)	-	-	-	-	6.71 (t)	6.71 (t)	6.71 (t)	6.52 (d)	7.56 (d)	7.19-7.23 (m)	6.75 (t)	-	-
H-14	7.21 (t)	6.96 (dd _{ancho})	7.16 (d)	7.03 (d)	6.88 (dd)	8.14 (dd)	7.30 (dd)	7.21 (t)	7.21 (t)	7.21 (t)	7.19-7.23 (m)	7.70 (d _{ancho})	6.79 (d)	7.07 (d)
H-13	6.83 (d)	6.78 (dd)	6.77 (d)	6.74 (d)	6.78 (d)	6.83 (d)	6.81 (d)	6.83 (d)	6.65 (s)	7.60 (d)	7.51 (d)	6.99 (d)	6.99 (d)	6.88 (d)
H-o	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7.23-7.34 (m)	7.26-7.33 (m) 7.43-7.48 (m) 7.57-7.60 (m)	7.63 (d)
H-m	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7.23-7.34 (m)	7.26-7.33 (m) 7.43-7.48 (m) 7.57-7.60 (m)	7.25-7.33 (m)
H-p	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7.63-7.66 (m)	7.57-7.60 (m)	7.25-7.33 (m)
H-2	9.41	9.31	9.32	9.34	9.32	9.53	9.41	9.35	9.34	9.51	9.18	9.23	9.17	9.18
$^3J(\text{H}-^{119}\text{Sn})$	45	43	43	46	45	42	46	44	46	41	36	55	54	55



- 9.24** R= H
9.25 R= F
9.26 R= Cl
9.27 R= CH₃
9.28 R= OCH₃
9.29 R= NO₂
9.30 R= -C(CH₃)₃
 22



- 9.31** R= H
9.32 R= F
9.33 R= Cl
9.34 R= CH₃
9.35 R= OCH₃
9.36 R= NO₂
9.37 R= -C(CH₃)₃
 22

Tabla 9.10 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^1H para los compuestos **9.24-9.37**.

Complejo	9.24	9.25	9.26	9.27	9.28	9.29	9.30	9.31	9.32	9.33	9.34	9.35	9.36	9.37
H- α	1.26-2.13 (m)	1.27-2.17 (m)	1.26-2.15 (m)	1.26-2.15 (m)	1.25-2.12 (m)	1.53-2.12 (m)	1.53-2.12 (m)	0.45 (s)	0.42 (s)	0.44 (s)	0.42 (s)	0.43 (s)	0.49 (s)	0.43 (s)
H- β	1.26-2.13 (m)	1.27-2.17 (m)	1.26-2.15 (m)	1.26-2.15 (m)	1.25-2.12 (m)	1.53-2.12 (m)	1.53-2.12 (m)	0.00 (s)	0.00 (s)	0.00 (s)	0.00 (s)	0.00 (s)	0.00 (s)	0.00 (s)
H- γ , δ	1.26-2.13 (m)	1.27-2.17 (m)	1.26-2.15 (m)	1.26-2.15 (m)	1.25-2.12 (m)	1.53-2.12 (m)	1.53-2.12 (m)	-	-	-	-	-	-	-
H-18	2.41 (s)	2.46 (s)	2.41 (s)	2.43 (s)	2.43 (s)	2.44 (s)	2.43 (s)	2.51 (s)	2.42 (s)	2.43 (s)	2.42 (s)	2.41 (s)	2.45 (s)	2.41 (s)
H-19	4.75 (s)	4.80 (s)	4.77 (s)	4.77 (s)	4.79 (s)	4.88 (s)	4.78 (s)	4.86 (s)	4.80 (s)	4.18 (s)	4.79 (s)	4.80 (s)	4.90 (s)	4.81 (s)
H-20	5.61 (s)	3.99 (s)	-	5.61 (s)	5.61 (s)	5.61 (s)	5.61 (s)	5.61 (s)	-	5.79 (s)	-	-	-	-
H-21	-	-	-	2.30 (s)	3.79 (s)	-	-	-	-	-	2.30 (s)	3.80 (s)	-	-
H-22	-	-	-	-	-	-	1.38 (s)	-	-	-	-	-	-	1.31 (s)
H-5	7.43 (s)	7.54 (s)	7.48 (s)	7.50 (s)	7.54 (s)	7.64 (s)	7.46 (s)	7.69 (s)	7.55 (s)	7.58 (s)	7.54 (s)	7.58 (s)	7.72 (s)	7.58 (s)
H-16	7.39 (d)	7.13 (dd)	7.34 (s)	7.17 (s)	6.86 (d)	8.34 (d)	7.38 (d)	7.46 (d)	7.16 (d)	7.39 (s)	7.20 (s)	6.93 (s)	8.38 (s)	7.37 (s)
H-15	7.19 (t)	-	-	-	-	-	-	7.19 (t)	-	-	-	-	-	-
H-14	6.67 (t)	6.96 (td)	7.14 (d)	7.03 (d)	6.91 (dd)	8.12 (dd)	7.29 (dd)	7.24 (t)	6.97 (t)	7.16 (d)	7.05 (d)	6.89 (dd)	8.13 (d)	7.28 (d)
H-13	6.86 (d)	6.83 (dd)	6.79 (d)	6.78 (d)	6.81 (d)	6.85 (d)	6.82 (d)	6.81 (d)	6.77 (dd)	6.75 (d)	6.73 (d)	6.77 (d)	6.81 (d)	6.77 (d)
H-2	9.46 (s)	9.33 (s)	9.32 (s)	9.35 (s)	9.31 (s)	9.56 (s)	9.47 (s)	9.40 (s)	9.33 (s)	9.34 (s)	9.36 (s)	9.31 (s)	9.54 (s)	9.42 (s)
$^3J(^1\text{H}^{-119/117}\text{Sn})$	42	40	40	46	41	38	43	41	44	46	48	47	43	48

9.5.2. Caracterización por RMN de ^{13}C para los complejos **9.1-9.37**

Los espectros de RMN de ^{13}C se asignaron mediante las técnicas monodimensionales y bidimensionales (DEPT-135, HSQC y HMBC) para los complejos **9.1-9.20**; en todos los casos se encontraron en la región alifática del espectro cuatro señales correspondientes a los carbonos de los grupos butilo unidos al átomo de estaño, los cuales se asignaron de acuerdo a la literatura;¹⁵⁴ en cambio, para los compuestos **9.24-9.30** se observaron dos señales para los carbonos C- β y C- γ evidenciando que carecen de equivalencia química y magnética debido a la asimetría de las moléculas, mostrando desplazamientos químicos similares a los descritos previamente para dicitohexilestananos.¹⁴⁵ En cambio, para los compuestos **9.31-9.37** los carbonos C- α y C- β se observaron en aproximadamente δ : 7.3 y δ : 0.0, respectivamente.

Por otra parte, para el anillo piridínico en los complejos sintetizados a partir de piridoxamina y piridoxal, se presentaron las señales esperadas para cada compuesto; para los derivados de piridoxamina, la señal asignada al C-2 se mostró en aproximadamente δ : 70.0, en tanto, para los derivados de piridoxal el carbono del grupo hidroximetilo (C-19) se observó en el intervalo comprendido entre δ : 59.4 y 61.1 para todos los complejos.

En la región aromática para los complejos obtenidos a partir de piridoxal **9.1-9.20** y **9.24-9.37** se observaron las once señales debidas a los carbonos pertenecientes tanto al anillo bencénico como al anillo de piridina, además, los C-12 y el C-8 bases de oxígeno, presentaron las correspondientes señales para todos los complejos en aproximadamente δ : 159.0 y δ : 166.7 ppm. Por su parte, para los complejos **9.21-9.23** se observaron las señales correspondientes a los carbonos pertenecientes a los grupos fenilo unidos al centro metálico, los cuales se asignaron de acuerdo a la literatura.¹⁴⁶ Como ejemplo de lo anterior, se presenta el espectro de RMN de ^{13}C del complejo **9.33** en la figura 9.4

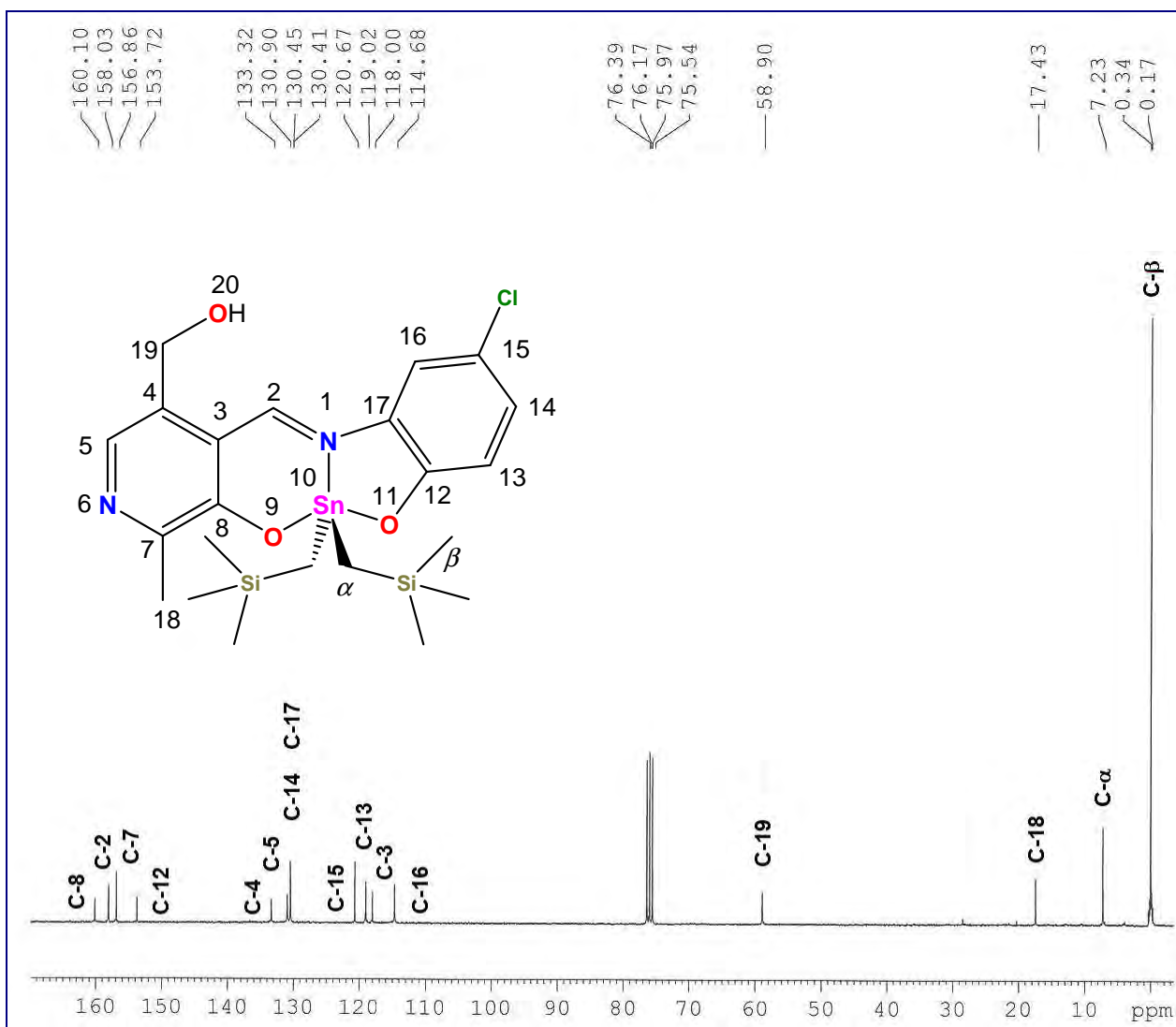


Figura 9.4 Espectro de RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3) del compuesto **9.33**.

Además, se determinaron las constantes de acoplamiento $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ en los complejos **9.1-9.5** y **9.7-9.8** obtenidos a partir de piridoxamina, así como para los compuestos **9.10-9.18**, **9.20** y **9.24-9.25** de piridoxal; al determinar el ángulo C-Sn-C en disolución mediante la ecuación de Lockard-Manders,¹⁵⁴ se observó en general que dicho valor decrece en el siguiente orden: **9.1-9.5**, **9.7-9.8** > **9.10-9.18**, **9.20** > **9.24-9.25**, es decir, los derivados de piridoxamina con dos anillos de seis miembros presentaron un mayor ángulo en solución que sus análogos de piridoxal, que poseen un anillo de seis y de cinco miembros, lo que implica que los complejos **9.1-9.5** y **9.7-9.8** tienen menor tensión en comparación a sus congéneres; en este sentido, para los complejos de piridoxal se apreció que los derivados de di-*n*-butilestaño presentaron un mayor ángulo C-Sn-C que los complejos que contienen los fragmentos de ciclohexilo enlazados al átomo de estaño, lo que sugiere que a mayor impedimento estérico, por su parte, los complejos **9.24-9.30** mostraron valores de $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ y $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ idénticos a los descritos en la literatura para sistemas similares.⁷⁷⁻⁷⁹

Finalmente, la señal del carbono imínico se ubicó en aproximadamente δ : 158.0 en todos los casos, además, sus análogos de piridoxamina presentaron un comportamiento espectroscópico idéntico. Los datos espectroscópicos se resumen en las tablas 9.11-9.13.

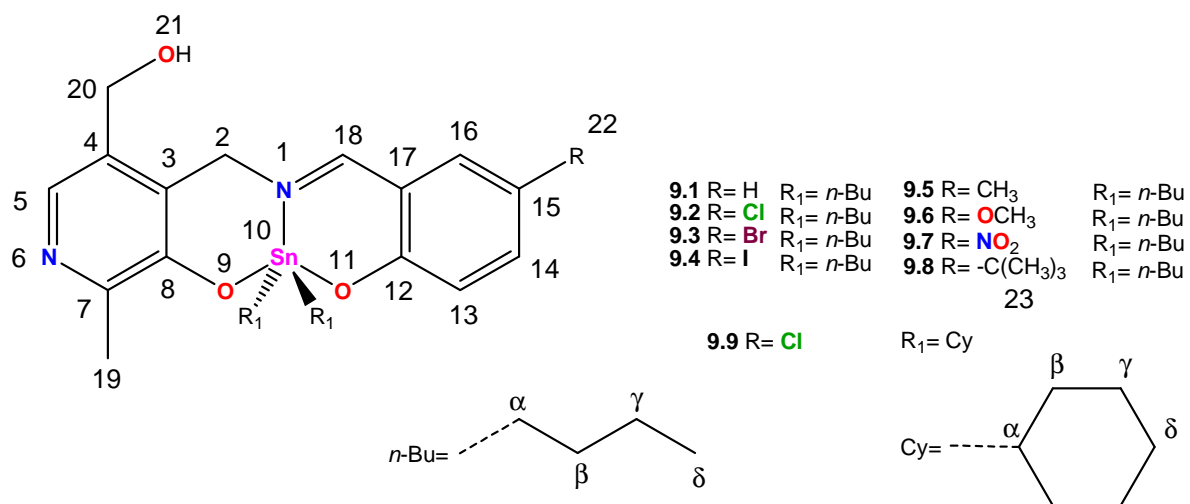


Tabla 9.11 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^{13}C para los compuestos **9.1-9.9**.

Complejo	9.1	9.2	9.3	9.4	9.5	9.6	9.7	9.8	9.9
C-7	148.4	150.4	149.0	150.2	150.1	148.9	149.6	149.0	148.4
C-5	135.3	137.0	139.7	142.9	135.5	133.8	132.3	134.0	136.6
C-4	133.2	131.8	132.8	131.7	131.8	132.6	132.5	132.5	130.6
C-3	133.0	131.9	133.3	132.3	132.6	133.7	132.9	133.6	132.8
C-2	58.0	58.5	58.3	58.4	58.2	57.8	58.9	58.2	58.7
C-18	169.2	173.4	173.9	173.3	174.3	174.2	174.2	174.9	174.6
C-17	117.4	117.7	118.6	119.7	116.8	116.1	115.9	116.3	118.7
C-16	134.2	133.3	136.6	135.4	134.4	114.1	135.1	130.8	134.2
C-15	137.3	120.5	107.3	75.7	125.5	150.3	137.2	139.2	120.5
C-14	116.7	136.1	149.0	145.1	138.8	127.5	131.3	135.6	135.9
C-13	122.4	123.9	124.3	124.8	122.1	123.4	123.0	121.9	124.0
C-12	169.2	168.0	168.3	168.9	167.5	164.6	174.1	167.4	168.4
C-8	175.0	157.0	157.7	157.3	157.3	174.4	157.3	157.7	157.6
C-19	17.5	18.3	17.8	18.0	18.5	17.7	18.5	17.8	19.2
C-20	60.2	60.8	60.3	60.5	60.8	60.1	60.5	60.5	59.5
C-22	-	-	-	-	20.3	55.9	-	33.8	-
C-23	-	-	-	-	-	-	-	31.5	-
C- α	22.4	22.6	22.6	22.6	22.2	22.2	23.2	22.4	41.2
C- β	27.3	27.2	27.2	27.3	27.3	27.3	27.2	27.3	30.3
C- γ	26.7	26.7	26.7	26.7	26.7	26.8	26.7	26.8	28.7
C- δ	13.6	13.6	13.6	13.6	13.6	13.6	13.6	13.6	26.7
$^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$	706	707	670	694	730	-	643	621	-
θ (C-Sn-C)	145.3	145.4	141.7	144.1	147.7	-	139.0	136.8	-

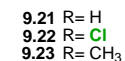
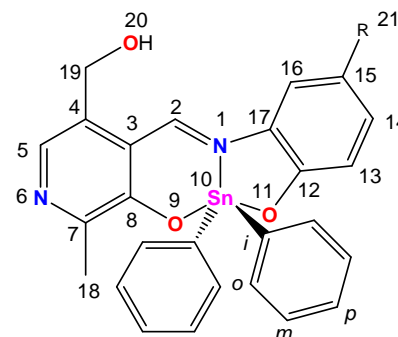
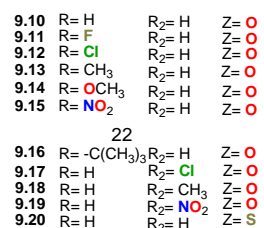
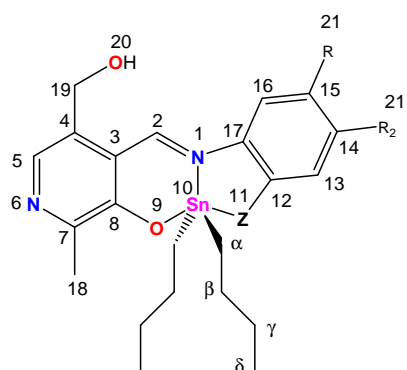


Tabla 9.12 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^{13}C para los compuestos **9.10-9.23**.

Complejo	9.10	9.11	9.12	9.13	9.14	9.15	9.16	9.17	9.18	9.19	9.20	9.21	9.22	9.23
C-7	118.7	118.4	118.0	118.3	118.6	117.6	118.53	118.0	118.4	117.5	118.2	119.5	119.2	119.2
C-5	133.5	133.8	134.0	133.9	133.4	134.5	133.6	136.9	133.8	134.5	134.0	135.2	136.5	135.2
C-4	155.6	156.0	156.5	156.1	155.7	156.9	157.8	160.4	155.9	157.4	143.9	154.5	154.6	154.4
C-3	131.8	132.9	132.8	131.3	131.2	132.7	130.8	130.7	132.7	137.2	132.3	131.2	131.2	131.2
C-2	158.8	159.7	159.8	158.5	158.5	162.3	158.1	159.1	157.4	162.8	164.2	155.9	156.6	155.3
C-17	133.1	131.2	132.3	132.9	133.2	132.5	132.8	134.0	142.3	132.5	138.7	148.7	148.7	148.8
C-16	115.9	118.2	115.8	115.8	100.7	112.7	111.9	116.5	115.5	116.0	132.8	128.0	118.5	116.7
C-15	117.2	156.3	121.7	126.6	151.4	137.5	140.2	117.2	118.5	111.7	119.8	117.0	128.6	125.8
C-14	131.5	102.4	131.1	132.4	118.7	126.9	129.1	132.7	129.5	149.2	129.1	116.9	116.9	119.4
C-13	119.0	119.2	119.9	118.6	119.3	118.5	118.51	118.9	119.3	113.7	124.7	119.3	118.8	119.1
C-12	159.9	156.3	158.5	157.6	154.7	162.1	156.0	160.4	159.7	162.6	156.8	159.0	159.8	156.9
C-8	161.6	161.7	161.8	161.3	161.5	162.6	161.5	161.6	161.2	160.0	162.5	159.9	159.9	159.8
C-18	18.9	19.1	19.3	19.1	19.0	19.4	19.2	19.3	19.2	19.6	19.4	20.5	20.4	20.9
C-19	60.6	60.5	60.7	60.8	60.6	60.7	61.1	60.9	60.9	61.0	60.8	59.4	59.3	59.4
C-21	-	-	-	20.9	56.2	-	34.3	-	21.7	-	-	-	-	20.5
C-22	-	-	-	-	-	-	31.5	-	-	-	-	-	-	-
C- α	22.3	22.4	22.4	22.0	22.2	22.7	22.2	22.4	22.1	22.7	24.7	-	-	-
C- β	26.7	26.9	26.9	26.9	26.9	26.8	26.9	26.8	26.9	26.8	27.4	-	-	-
C- γ	26.6	26.6	26.6	26.6	26.6	26.6	26.7	26.6	26.6	26.6	26.7	-	-	-
C- δ	13.6	13.6	13.6	13.6	13.6	13.6	13.6	13.6	13.6	13.6	13.6	-	-	-
C- <i>i</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	128.9	128.9	136.5
C- <i>o</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	135.4	135.5	134.6
C- <i>m</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	134.9	134.1	128.8
C- <i>p</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	131.8	134.9	132.1
$^1J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C})$	580	-	-	663	667	536	-	580	587	-	606	-	-	-
$^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$	670	676	656	689	691	622	593	655	667	-	684	-	-	-
$\theta(\text{C-Sn-C})$	141.7	142.3	140.3	143.6	143.8	136.9	134.0	140.2	141.4	-	143.1	-	-	-

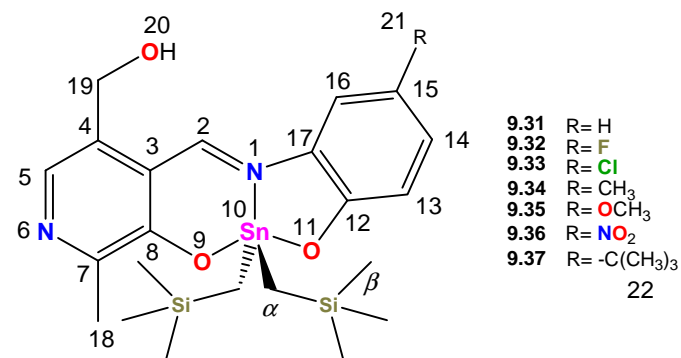
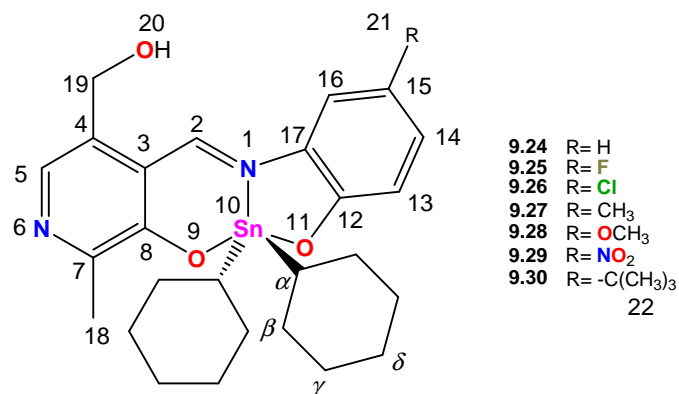


Tabla 9.13 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^{13}C para los compuestos **9.24-9.37**.

Complejo	9.24	9.25	9.26	9.27	9.28	9.29	9.30	9.31	9.32	9.33	9.34	9.35	9.36	9.37
C-7	118.4	117.9	117.9	118.2	118.0	117.1	118.6	117.3	117.6	117.9	116.9	116.6	117.1	116.9
C-5	133.4	133.9	133.9	133.9	134.0	134.2	133.3	132.1	132.3	130.9	132.9	133.3	132.3	132.9
C-4	155.8	156.1	156.4	156.3	156.5	162.4	155.7	154.8	154.5	156.9	155.2	155.6	155.0	155.9
C-3	132.2	132.8	132.8	131.6	132.3	133.0	131.1	131.9	131.9	133.2	131.3	130.9	132.5	131.2
C-2	158.8	159.4	159.6	158.1	158.3	162.1	158.0	157.2	158.2	157.9	156.9	157.2	160.8	156.8
C-17	129.0	131.5	132.7	132.6	131.6	131.8	139.8	130.1	129.5	120.7	125.2	129.5	132.4	129.1
C-16	115.8	102.3	115.7	115.7	118.2	118.2	111.9	114.5	101.1	114.7	114.3	99.3	111.7	110.5
C-15	131.3	156.6	121.4	126.2	151.1	137.3	133.2	131.8	129.4	127.8	129.5	152.8	136.5	138.9
C-14	116.9	118.2	130.9	132.3	100.7	126.8	128.9	116.0	117.4	130.5	131.4	117.3	126.0	127.9
C-13	119.0	119.2	119.9	118.7	119.3	118.5	118.5	118.1	118.4	119.1	117.7	118.3	117.6	117.3
C-12	160.5	152.9	159.1	158.4	155.2	156.6	158.3	158.2	155.0	153.9	156.0	150.0	160.4	155.2
C-8	162.2	162.4	162.4	162.0	162.1	166.7	162.1	159.9	160.1	160.1	159.7	159.7	164.2	159.6
C-18	18.9	19.4	19.4	19.3	19.6	19.4	19.1	18.1	18.2	17.4	19.7	18.7	18.0	18.5
C-19	60.6	60.1	60.7	61.0	61.1	61.0	60.9	59.7	59.6	59.0	59.8	59.9	59.4	59.9
C-21	-	-	-	20.9	56.2	-	34.3	-	-	-	18.4	54.9	-	33.1
C-22	-	-	-	-	-	-	31.5	-	-	-	-	-	-	30.3
C- α	40.5	40.7	40.7	40.3	40.4	41.3	40.4	7.0	7.2	7.3	6.9	6.9	7.4	6.8
C- β	30.03	30.00	30.00	30.05	30.03	29.99	30.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
C- γ	28.67	28.55	28.60	28.60	28.61	28.57	28.63	-	-	-	-	-	-	-
	28.61	28.59	28.57	28.56	28.57	28.54	28.58							
C- δ	26.6	26.5	26.5	26.6	26.6	26.4	26.6	-	-	-	-	-	-	-
$^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$	579	559	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
$^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$	27	29	26	27	27	71	67	-	-	-	-	-	-	-
$^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$	87	79	72	80	80	86	29	-	-	-	-	-	-	-
$\theta(\text{C-Sn-C})$	132.6	130.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

9.5.3. Caracterización por RMN de ^{119}Sn para los complejos **9.1-9.37**

La resonancia magnética de ^{119}Sn es una herramienta que permite conocer el número de una especie química en solución, para ello se observan desplazamientos químicos (δ) característicos en función del fragmento orgánico unido al centro metálico; para los derivados de di-*n*-butil- y difenilestaño,^{146,154} dichos desplazamientos se presentan en la tabla 9.14.

Tabla 9.14 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^{119}Sn en función del número de coordinación

Fragmento	Número de coordinación			
	4	5	6	7
<i>n</i> -butilo	+200 a -60	-90 a -190	-210 a -400	-450 y mayor
fenilo	+30 a -220	-250 a -340	-360 a -540	-600 y mayor

La resonancia magnética nuclear de ^{119}Sn para los complejos **9.1-9.8** obtenidos a partir de piridoxamina, mostró desplazamientos químicos ubicados entre δ : -245 y -247 en CDCl_3 , mismos que corresponden a compuestos hexacoordinados de acuerdo con los datos descritos en la literatura,^{146,154} este fenómeno puede atribuirse a la coordinación en solución por parte del grupo hidroximetilo del residuo de piridoxamina en todos los complejos al átomo de estaño de una molécula vecina (Figura 9.5), el cual posee un átomo de oxígeno donador de un par electrónico que puede formar un enlace de coordinación con el estaño, en este sentido, el complejo **9.7** con el sustituyente $-\text{NO}_2$ fue el único que presentó un cambio en el número de coordinación, al realizar la determinación en sulfóxido de dimetilo, un disolvente coordinante. Cabe mencionar que la determinación de RMN de ^{119}Sn en CDCl_3 para **9.9** no fue posible debido a su escasa solubilidad en dicho disolvente.

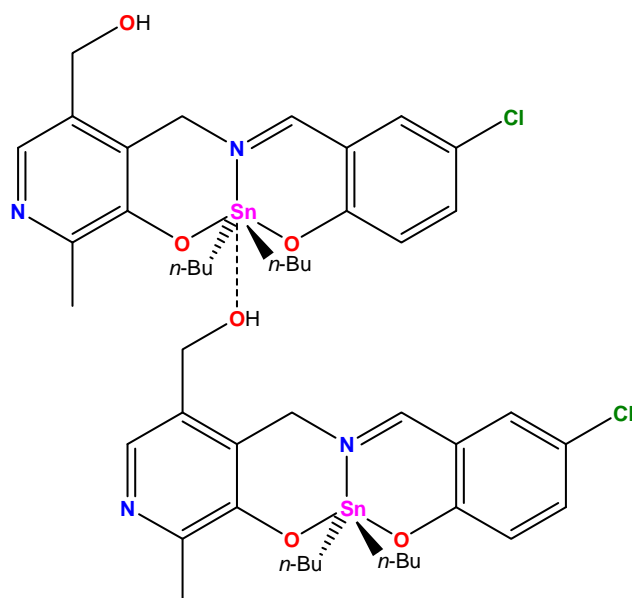


Figura 9.5 Interacciones intermoleculares entre compuestos de piridoxamina.

Por otra parte, sus análogos de piridoxal derivados de di-*n*-butil- (**9.10-9.20**), difenil- (**9.21-9.23**), dicitclohexil- (**9.24-9.30**) y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV) (**9.31-9.37**) presentaron desplazamientos químicos típicos de especies pentacoordinadas bajo las mismas condiciones, sin embargo, cuando las determinaciones se realizaron utilizando un disolvente coordinante, como el sulfóxido de dimetilo (DMSO- d_6), el complejo **9.19** de di-*n*-butilestaño y sus análogos de difenilestaño **9.21-9.23** experimentaron la coordinación del disolvente. Por otra parte, los complejos obtenidos a partir de óxidos de diorganoestaño impedidos estéricamente (**9.24-9.26** y **9.29-9.37**), presentaron valores de desplazamiento químico similares tanto en $CDCl_3$ como en DMSO- d_6 , por lo que el comportamiento anterior podría atribuirse como efecto del disolvente. En contraste, los complejos **9.27-9.28** de dicitclohexilestaño con sustituyentes electrodonadores $-CH_3$ y $-OCH_3$, respectivamente, mostraron valores de desplazamiento químico en RMN de ^{119}Sn situados entre δ : -475 y -485 ; lo que sugiere una coordinación por parte del disolvente al átomo de estaño. Con base a la información anterior, se observó que los grupos orgánicos unidos al átomo de estaño se comportaron como donadores σ en el siguiente orden: fenilo > ciclohexilo > *n*-butilo > bis[(trimetilsilil)metilo], por tanto, se apreció la misma tendencia en cuanto a la

protección del centro metálico, similar al descrito previamente para sistemas heterocíclicos.⁸⁰

Por otra parte, para los complejos de di-*n*-butilestaño (**9.10-9.20**), se observaron las constantes de acoplamiento $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$, las cuales son idénticas a las mostradas en solución en el espectro de RMN de ^{13}C , como ejemplo de ello, se muestra en la figura 9.6 el espectro de ^{119}Sn del complejo **9.33**. Los desplazamientos de RMN de ^{119}Sn de los complejos de piridoxamina se presentan en la tabla 9.15, en tanto, los datos espectroscópicos de los derivados de piridoxal en la tabla 9.16.

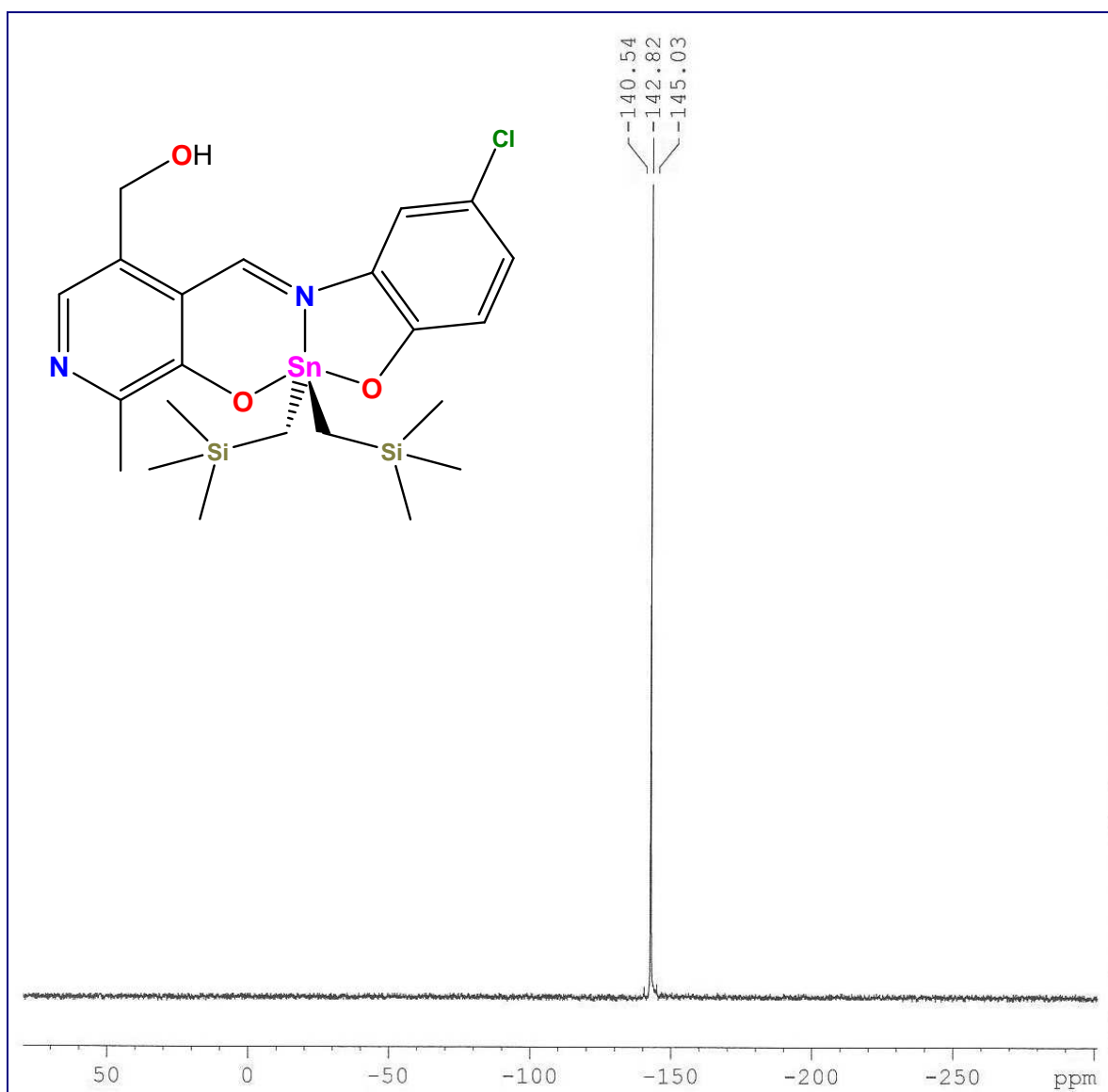
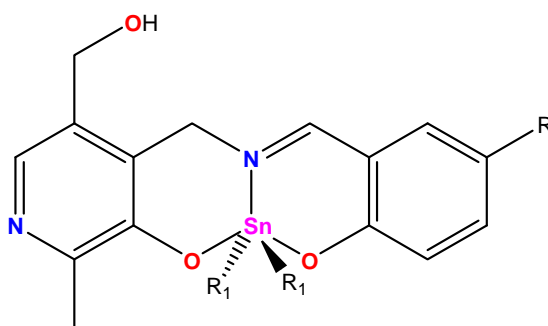


Figura 9.6 Espectro de RMN de ^{119}Sn (112.07 MHz, CDCl_3) del compuesto **9.33**.

Tabla 9.15 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^{119}Sn para compuestos de coordinación de diorganoestaño derivados de piridoxamina en disolvente coordinante y no coordinante.

Compuesto	CDCl_3	$\text{DMSO-}d_6$	Compuesto	CDCl_3	$\text{DMSO-}d_6$
9.1	-246	-288	9.6	-245	-282
9.2	-247	-301	9.7	-246	-345
9.3	-247	-305	9.8	-245	-281
9.4	-247	-303	9.9	-	-329
9.5	-246	-281			

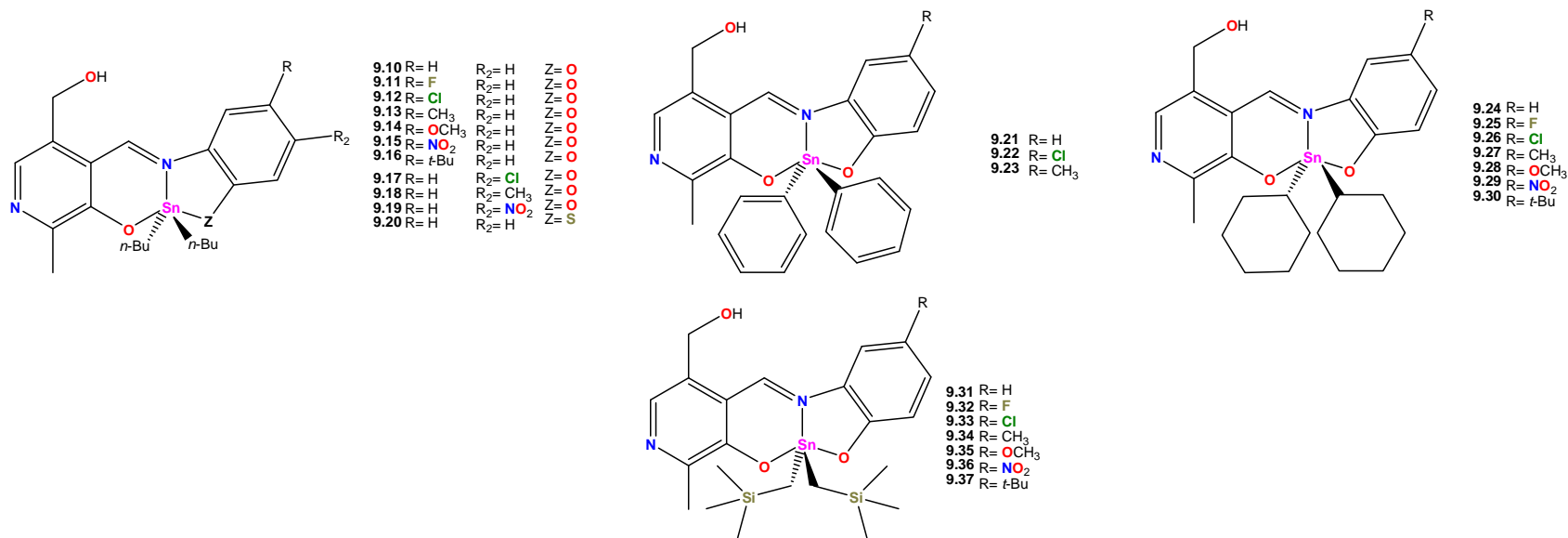


9.1 R= H $R_1 = n\text{-Bu}$ **9.5** R= CH_3 $R_1 = n\text{-Bu}$
9.2 R= Cl $R_1 = n\text{-Bu}$ **9.6** R= OCH_3 $R_1 = n\text{-Bu}$
9.3 R= Br $R_1 = n\text{-Bu}$ **9.7** R= NO_2 $R_1 = n\text{-Bu}$
9.4 R= I $R_1 = n\text{-Bu}$ **9.8** R= *t*-Bu $R_1 = n\text{-Bu}$

9.9 R= Cl $R_1 = \text{Cy}$

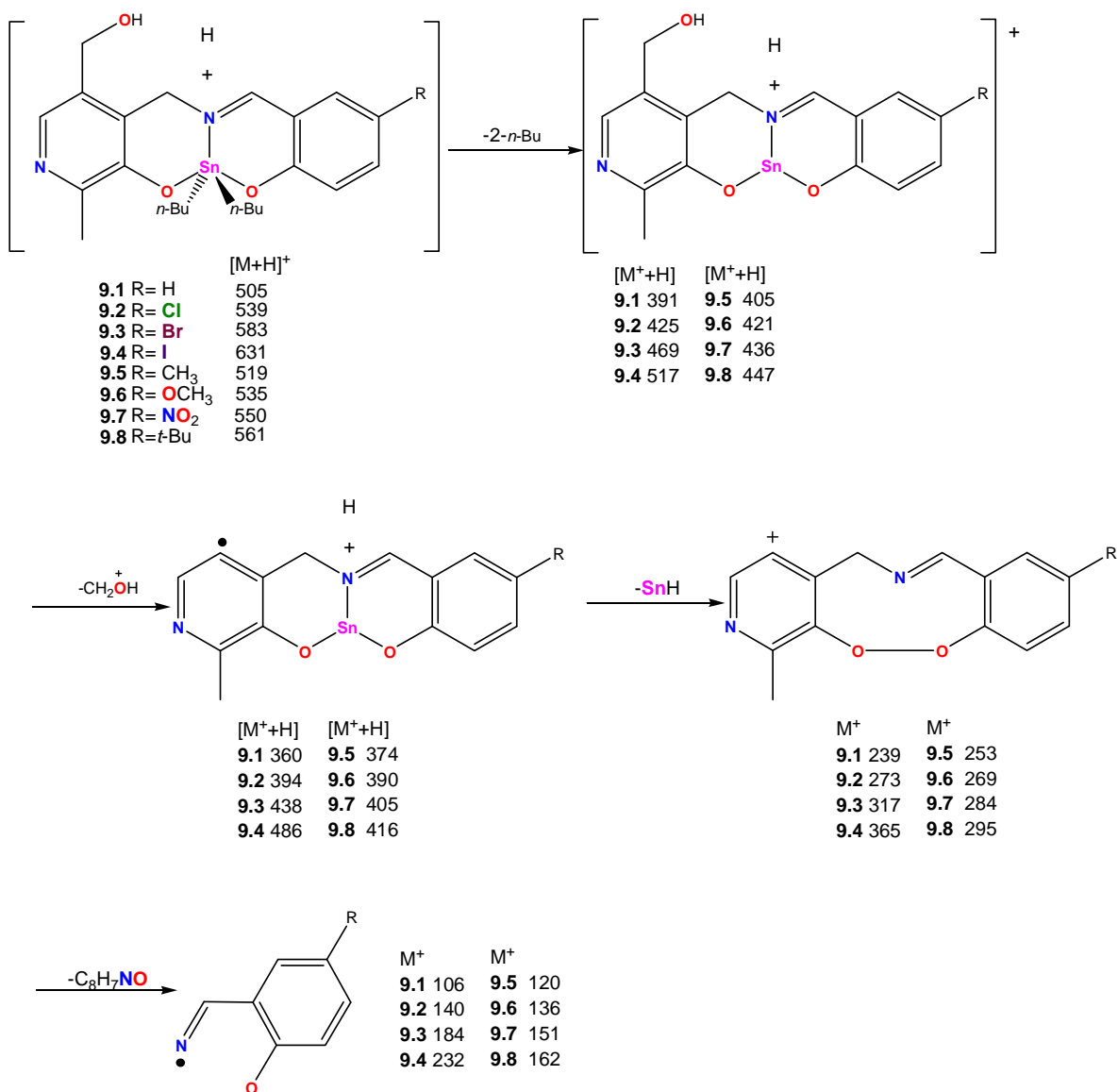
Tabla 9.16 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^{119}Sn para compuestos de coordinación de diorganoestaño (IV) derivados de piridoxal en disolvente coordinante y no coordinante.

Complejo	CDCl_3	$^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$	$\theta(\text{C-Sn-C})$	$\text{DMSO-}d_6$	Complejo	CDCl_3	$^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$	$\theta(\text{C-Sn-C})$	$\text{DMSO-}d_6$
9.10	-187	670	141.7	-236	9.24	-252	-	-	-268
9.11	-181	676	142.3	-237	9.25	-246	-	-	-268
9.12	-182	656	140.3	-243	9.26	-247	503	125.0	-273
9.13	-187	689	143.6	-233	9.27	-251	-	-	-485
9.14	-184	691	143.8	-233	9.28	-248	-	-	-475
9.15	-177	622	136.9	-293	9.29	-244	-	-	-290
9.16	-185	593	134.0	-267	9.30	-250	-	-	-263
9.17	-184	655	140.2	-258	9.31	-149	-	-	-161
9.18	-187	677	142.4	-238	9.32	-142	-	-	-157
9.19	-177	-	-	-289	9.33	-143	-	-	-159
9.20	-127	684	143.1	-177	9.34	-149	-	-	-159
9.21	-328	-	-	-432	9.35	-146	-	--	-157
9.22	-324	-	-	-436	9.36	-138	-	-	-163
9.23	-327	-	-	-431	9.37	-149	-	-	-158

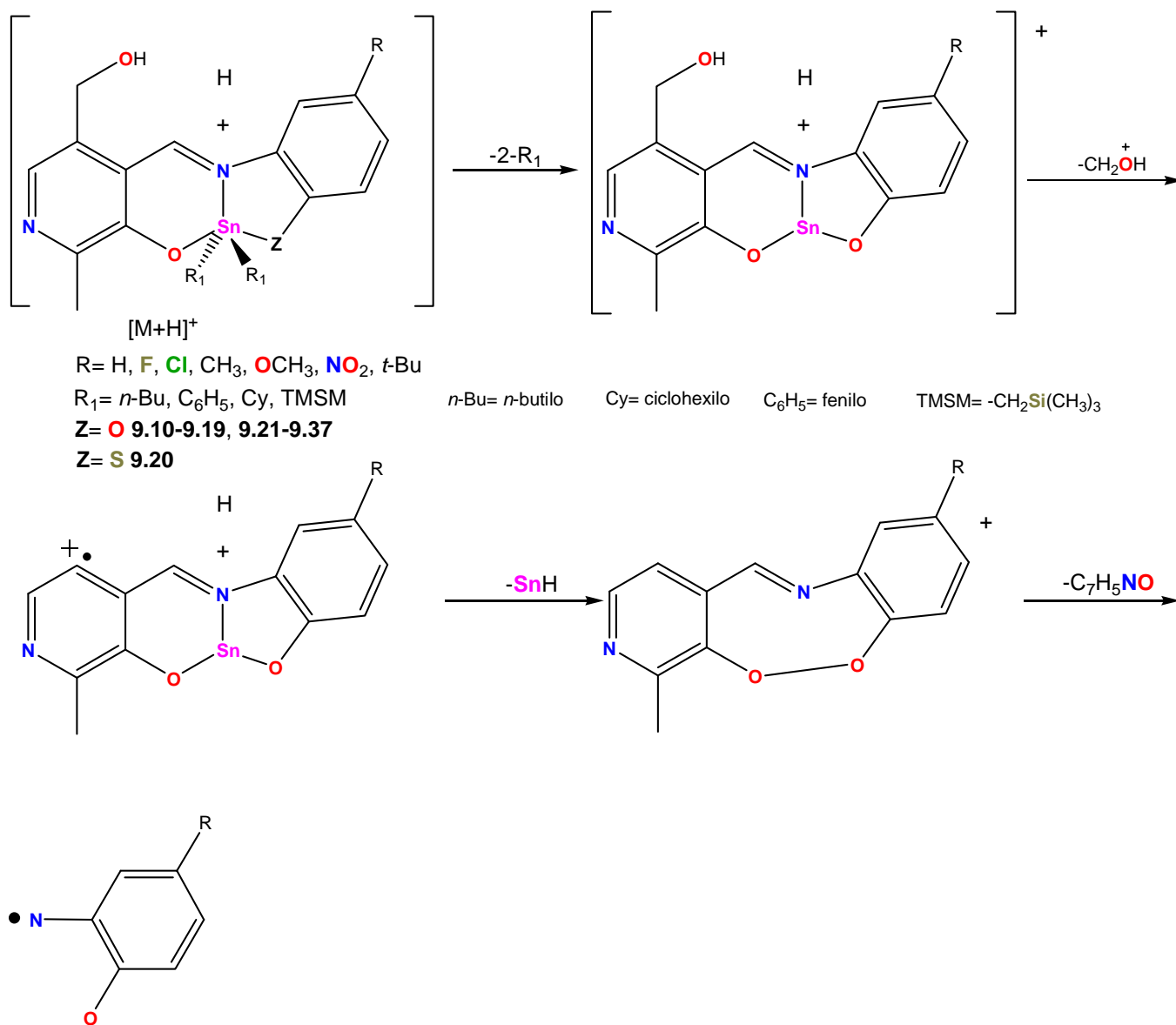


9.6. Espectrometría de masas (FAB⁺)

En general, los complejos **9.1-9.37** exhibieron el ión molecular con abundancia relativa entre el 5-100%. Para todos los sistemas se propone la pérdida de ambos grupos orgánicos unidos al átomo metálico seguido por la fragmentación del grupo hidroximetilo del residuo de piridoxamina (**9.1-9.9**) o piridoxal (**9.10-9.37**); apreciándose un patrón de fragmentación similar en todos los casos (Esquemas 9.5 y 9.6). El complejo **9.9** presentó un comportamiento similar a sus análogos de di-*n*-butilestaño.



Esquema 9.5 Patrón de fragmentación propuesto para los compuestos **9.1-9.8**.



Esquema 9.6 Patrón de fragmentación propuesto para los compuestos de diorganoestaño (IV) derivados de piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos (9.10-9.37).

Para ilustrar lo anterior, se presenta en la figura 9.7 el espectro de masas del compuesto 9.33 de piridoxal y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV).

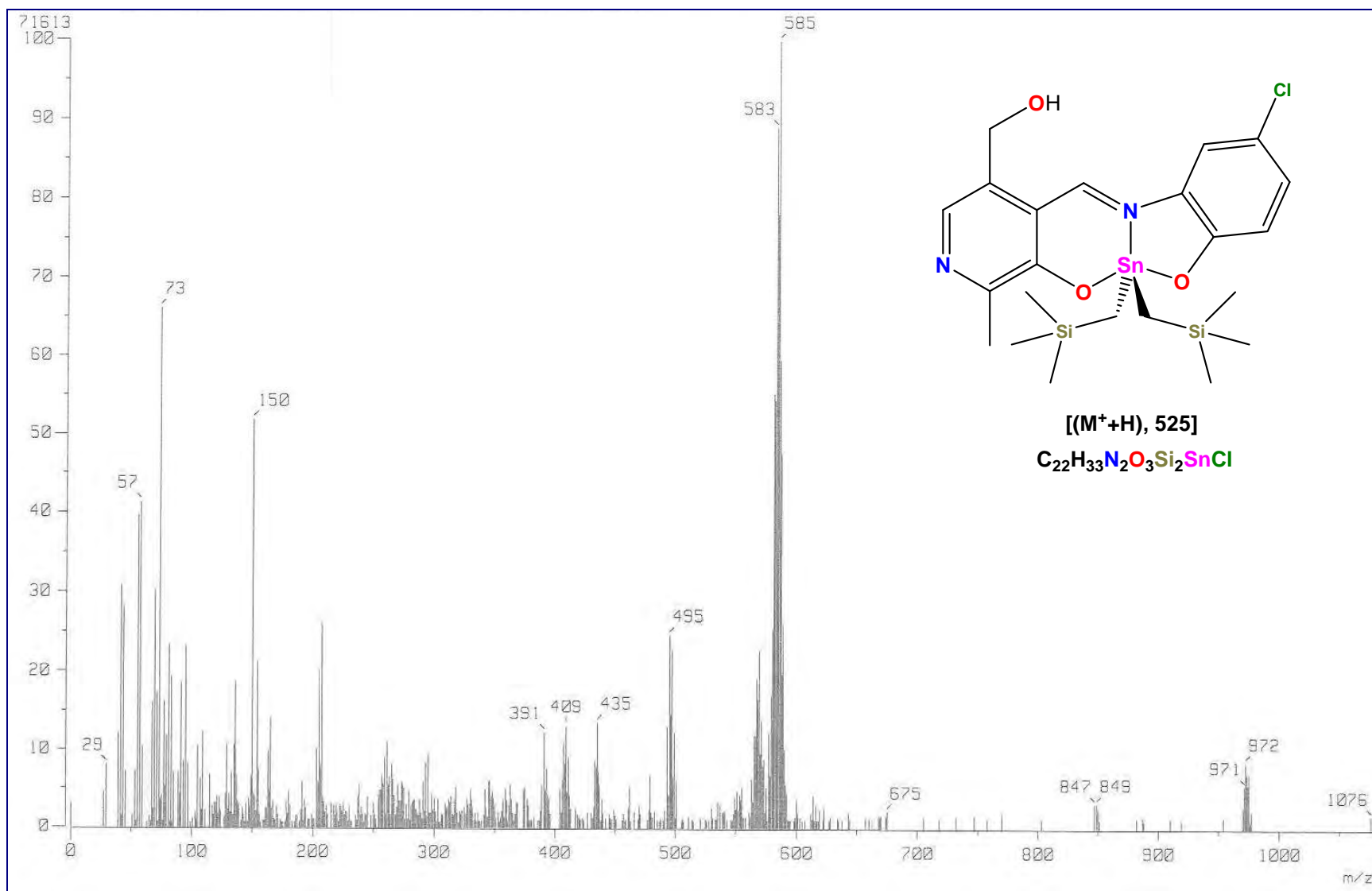


Figura 9.7 Espectro de masas (FAB⁺) del compuesto **9.33**.

9.7. Difracción de rayos-X de monocristal

Para los complejos **9.5**, **9.11**, **9.13-9.14**, **9.27** y **9.32-9.34** se obtuvieron cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos-X de monocristal que cristalizaron en una mezcla cloroformo-heptano. El complejo **9.5** (Figura 9.7) obtenido a partir de piridoxamina presentó dos moléculas cristalográficamente independientes en la unidad asimétrica, en cambio, los complejos sintetizados a partir de piridoxal **9.11** y **9.13-9.14** (Figura 9.8), así como **9.27** y **9.32-9.34** (Figura 9.9), presentaron una molécula en la celda unitaria.

Para los complejos **9.5** y **9.11** se observó una geometría molecular con mayor carácter de bipirámide trigonal distorsionada, donde los grupos orgánicos unidos al centro metálico y el nitrógeno imínico se ubican en las posiciones ecuatoriales, en tanto los átomos de oxígeno del ligante ocupan en las posiciones axiales, sin embargo, los complejos **9.13** y **9.32-9.34** presentaron una geometría molecular de coordinación intermedia entre bipirámide trigonal y pirámide de base cuadrada. Los complejos **9.14** y **9.27** mostraron predominantemente una geometría molecular de coordinación de pirámide de base cuadrada. Finalmente, los complejos **9.13** y **9.27**, así como **9.33** y **9.34** con base a sus parámetros de celda son isoestructurales. Los datos cristalográficos y de refinamiento se muestran en la tabla 9.16.

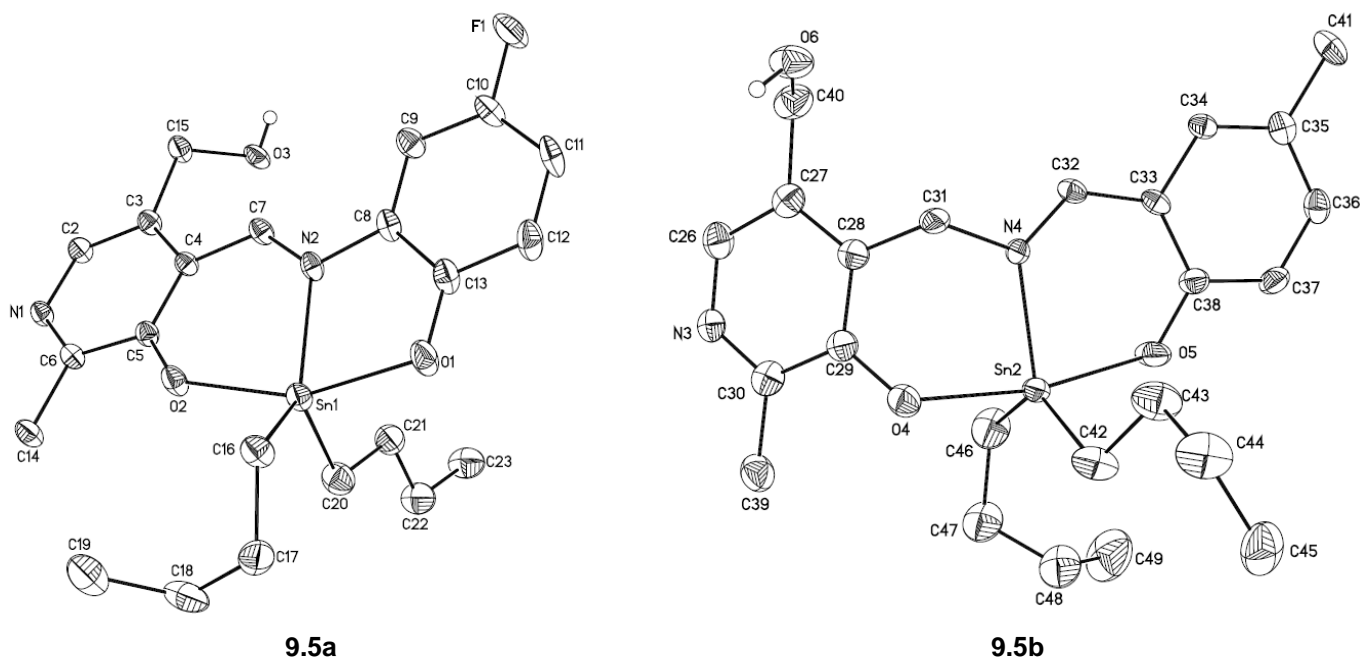
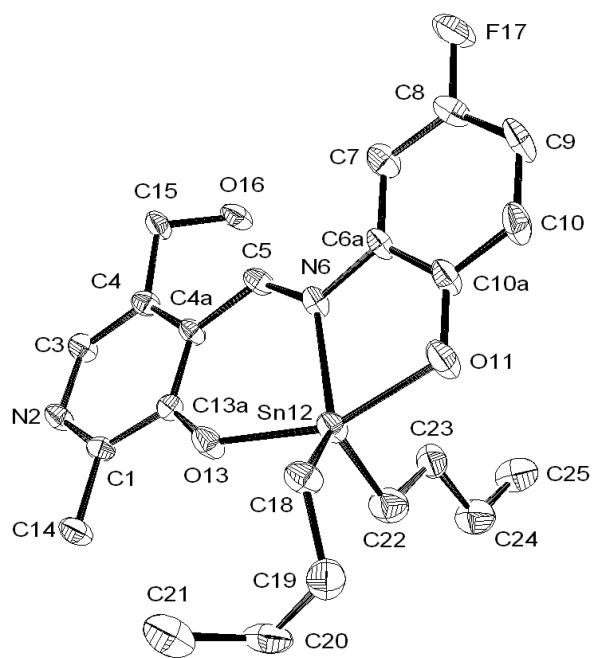
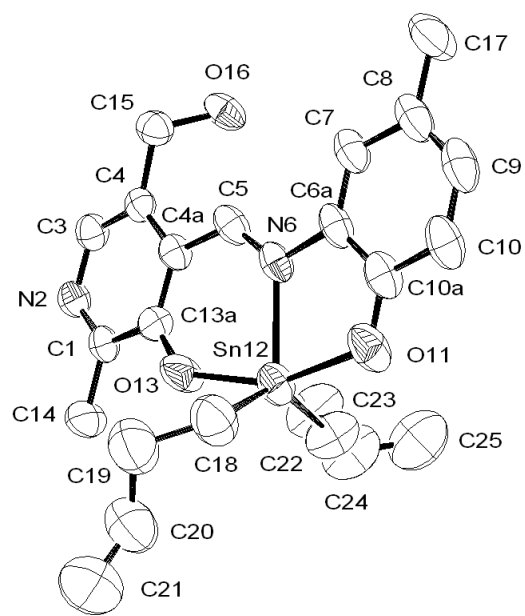


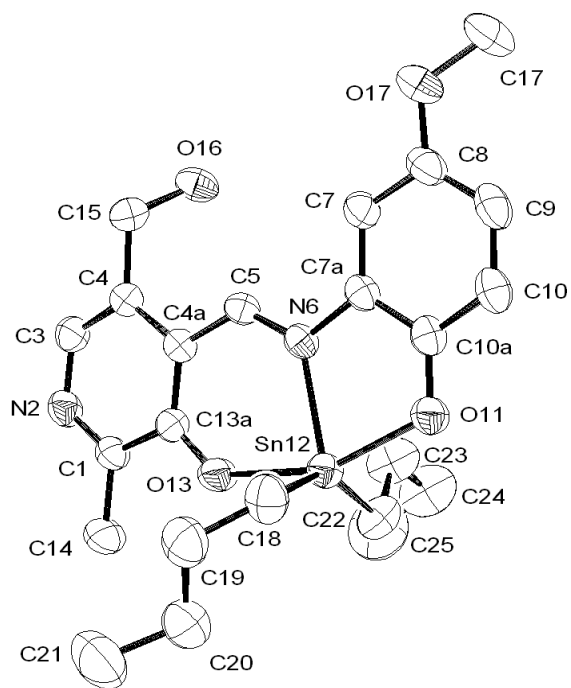
Figura 9.7 Perspectiva molecular del complejo **9.5** derivado de piridoxamina y di-*n*-butilestaño, las elipsoides muestran el 40% de probabilidad de la ubicación de las posiciones atómicas.



9.11

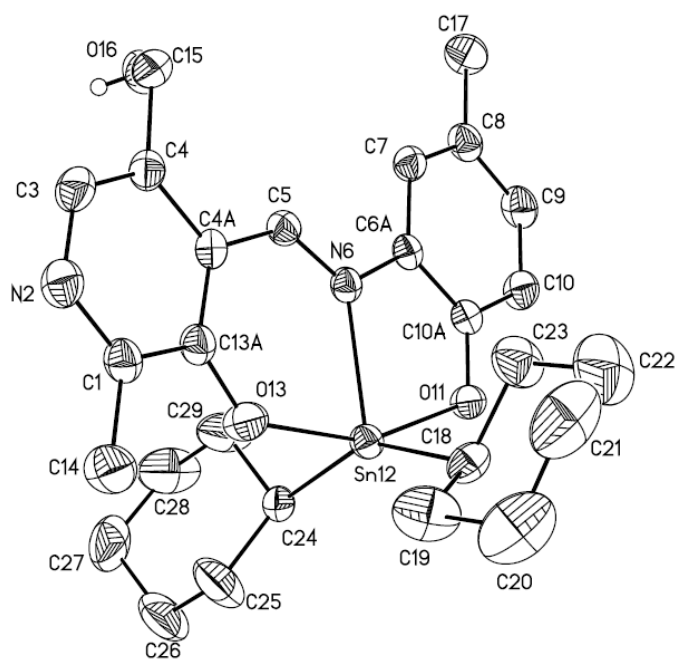


9.13

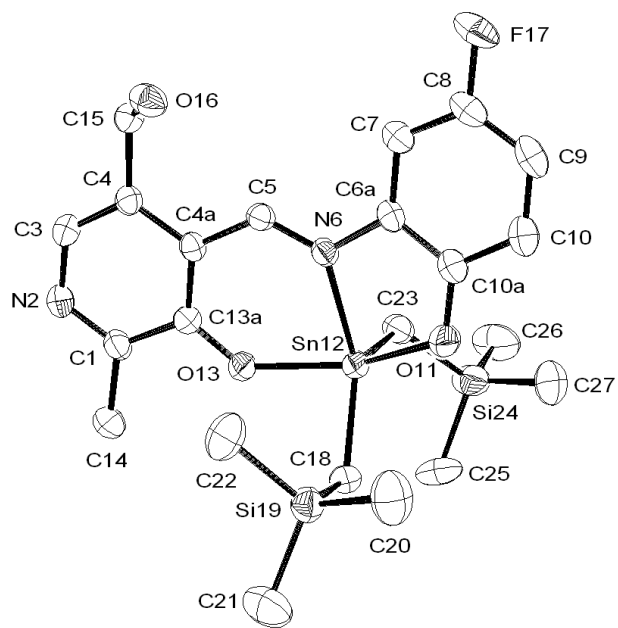


9.14

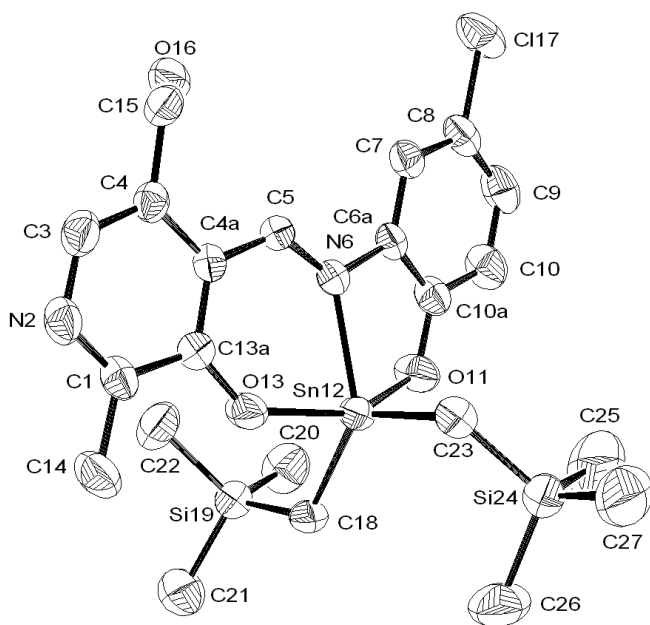
Figura 9.8 Perspectiva molecular de los complejos **9.11** y **9.13-9.14** de di-*n*-butilestaño obtenidos a partir de piridoxal, las elipsoides muestran el 40% de probabilidad de la ubicación de las posiciones atómicas.



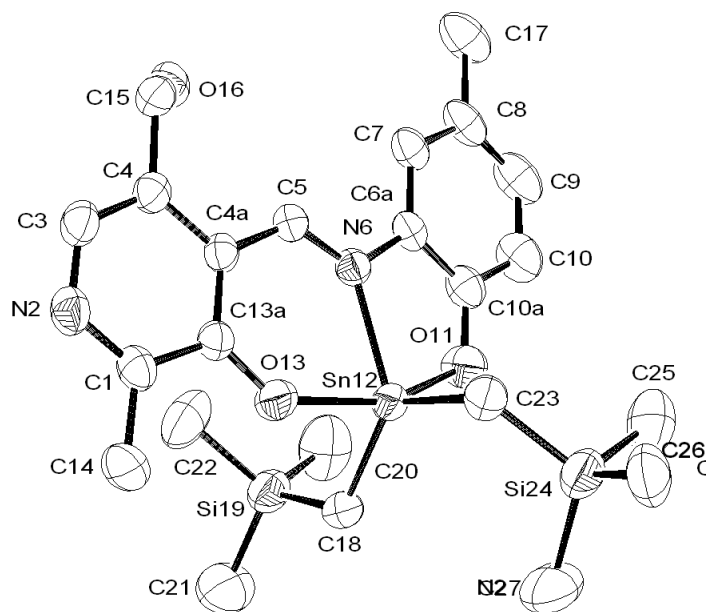
9.27



9.32



9.33



9.34

Figura 9.9 Perspectiva molecular de los complejos **9.27** y **9.32-9.34** de piridoxal sintetizados a partir de óxidos de diorganoestaño estéricamente impedidos, las elipsoides muestran el 40% de probabilidad de la ubicación de las posiciones atómicas.

Tabla 9.16 Datos cristalográficos para los complejos **9.5**, **9.11**, **9.13-9.14**, **9.27** y **9.32-9.34**

	9.5	9.11	9.13	9.14	9.27	9.32	9.33	9.34
Datos del compuesto.								
Fórmula	C ₂₄ H ₃₄ N ₂ O ₃ Sn	C ₂₂ H ₂₉ N ₂ O ₃ SnF	C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O ₃ Sn	C ₂₃ H ₃₂ N ₂ O ₄ Sn	C ₂₇ H ₃₈ N ₂ O ₃ Sn	C ₂₂ H ₃₃ N ₂ O ₃ Si ₂ SnF	C ₂₂ H ₃₃ N ₂ O ₃ Si ₂ SnCl	C ₂₃ H ₃₆ N ₂ O ₃ Si ₂ Sn
PM (g/mol ⁻¹)	517.22	507.16	503.19	519.19	557.28	517.22	583.82	563.41
Tamaño (mm)	0.29x0.13x0.07	0.35x0.06x0.05	0.34x0.21x0.07	0.49x0.39x0.31	0.26x0.10x0.09	0.22x0.14x0.06	0.35x0.22x0.14	0.22x0.21x0.12
Color	Amarillo	Rojo	Rojo	Violeta	Rojo	Rojo	Rojo	Rojo
Datos del cristal.								
Sistema cristalino	Triclinico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P-1	P-2 ₁ /C	P-2 ₁ /C	P-2 ₁ /C	P-2 ₁ /C	P-2 ₁ /C	C2/c	C2/c
Parámetros de celda.								
a (Å)	8.738(7)	12.949(2)	11.092(3)	10.92892	11.712(3)	32.759(13)	33.172(10)	33.357(12)
b (Å)	16.205(1)	13.621(2)	21.244(6)	22.596(4)	21.931(6)	8.069(3)	8.182(2)	8.658(3)
c (Å)	17.208(14)	12.336(2)	10.110(3)	9.963(2)	10.212(3)	22.041(8)	22.022(7)	21.591(8)
α (°)	81.795(2)	90.000(0)	90.000(0)	90.000(0)	90.000(0)	90.000(0)	90.000(0)	90.000(0)
β (°)	87.351(2)	101.093(2)	99.188(10)	102.838(10)	104.293(10)	114.297(10)	113.508(10)	113.739(10)
γ (°)	81.644(2)	90.000(0)	90.000(0)	90.000(0)	90.000(0)	90.000(0)	90.000(0)	90.000(0)
V (Å ³)	2385.3(3)	2135.13(6)	2351.8(12)	2385.3(3)	2541.99(12)	5310.3(3)	5481.0(3)	5707.7(4)
Z	4	4	4	4	4	8	8	8
ρ (g/cm ³)	1.440	1.578	1.421	1.438	1.456	1.419	1.415	1.311
Datos de colección.								
No. reflex. colectadas.	32662	11833	13691	20785	29588	50955	30972	33050
No. reflex. Independen (R _{int}).	8710 (0.0875)	3925 (0.0754)	4299 (0.0466)	4400 (0.0293)	4649 (0.0782)	4887 (0.0368)	5013 (0.0424)	5245 (0.1119)
Datos	8710	3925	4299	4400	4649	4887	5013	5245
No. Parámetros	638	263	318	327	303	310	285	316
Refinamiento.								
GOOF	1.012	0.931	1.062	1.084	1.058	1.060	1.026	1.084
Índices finales R [$I > 2\sigma(I)$] (R ₁ /wR ₂)	0.0465	0.0362	0.0510	0.0295	0.0276	0.0213	0.0236	0.0316
Índices finales (todos los datos) (R ₁ /wR ₂)	0.0767	0.0619	0.0743	0.0333	0.0325	0.0263	0.0320	0.0361

Las estructuras moleculares **9.5**, **9.11**, **9.13** y **9.32-9.34** presentan geometría bipirámide trigonal distorsionada donde el ligante tridentado tipo base de Schiff actúa como agente quelante tridentado a través del oxígeno del anillo bencénico, el nitrógeno imínico y el oxígeno perteneciente al residuo de piridina, donde los grupos *n*-butilo (**9.5**, **9.11** y **9.13**) o bis[(trimetilsilil)metilo] (**9.32-9.34**) y el nitrógeno imínico definen el plano ecuatorial, mientras que los átomos oxígeno del sistema aromático ocupan las posiciones axiales, apreciándose que alrededor del átomo de estaño se tienen dos heterocíclicos de seis miembros para el complejo **9.5**, en cambio, para las en las estructuras moleculares **9.11**, **9.13-9.14**, **9.27** y **9.32-9.34** se apreció un heterociclo de seis y uno de cinco miembros. Además, los ángulos formados a partir de los sustituyentes localizados en el plano ecuatorial conformados entre N(2)-Sn(1)-C(18), así como por N(2)-Sn(1)-C(22) para **9.5a** sus valores son 111.6(2)^o y 113.2(2)^o; por otra parte, en **9.5b** los ángulos formados entre N(4)-Sn(2)-C(42) y N(4)-Sn(2)-C(46) con magnitud de 113.6(2)^o y 92.2(2)^o, respectivamente; por su parte, los ángulos formados para sus análogos de piridoxal a partir de los sustituyentes ecuatoriales conformados entre N(6)-Sn(12)-C(18), así como por N(6)-Sn(12)-C(22) para **9.11-9.14** derivados de di-*n*-butilestaño, dichos valores son 102.5(1)^o y 132.1(3)^o; por otra parte, en la estructura molecular **9.27** de dicitclohexilestaño los ángulos N(6)-Sn(12)-C(18) y N(6)-Sn(12)-C(24) poseen una magnitud de 106.8(9)^o y 105.9(8)^o, en tanto los ángulos formados por N(6)-Sn(12)-C(18) y N(6)-Sn(12)-C(23) con magnitud de 98.6(7)^o y 136.5(7)^o para las estructuras moleculares **9.32-9.34** de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV); en todos los casos los valores se encuentran alejados del valor ideal (120^o), lo que explica las distorsiones de la geometría ideal.

Por otra parte, en las estructuras moleculares **9.5**, **9.11-9.13** y **9.32-9.34** los ángulos C-Sn-C se sitúan en el intervalo comprendido entre 120.0^o y 135.9^o; los sustituyentes ubicados en las posiciones axiales, los cuales son O-Sn-O, forman ángulos entre 147.7^o y 156.9^o, menores al ideal de 180^o considerando el átomo central. Sin embargo, las estructuras moleculares **9.14** y **9.27** presentan geometría de pirámide de base cuadrada alrededor del átomo de estaño, los ángulos de enlace C-Sn-C y O-Sn-O presentan valores de 144.8^o y 155.6, así como de 147.1 y 156.6^o, respectivamente. En este sentido, se determinó el factor τ que mide el grado de distorsión de una molécula pentacoordinada, donde un valor de $\tau = 1$ corresponde a una BPT ideal, mientras que un valor de $\tau = 0$ a una pirámide de base cuadrada.¹⁵⁵

Para los complejos de diorganoestaño obtenidos se apreció que los derivados de piridoxamina presentan una menor distorsión en comparación a sus análogos de piridoxal, en cambio, para los complejos obtenidos a partir de piridoxal se observó en general que la distorsión está dada tanto en función del grupo orgánico enlazado al centro metálico como del sustituyente en el anillo bencénico de la posición quince; en el primer caso se observa el siguiente orden: ciclohexilo > *n*-butilo > bis[(trimetilsilil)metilo], desde BPT hacia pirámide de base cuadrada (PC); la estructura molecular **9.27** presenta una geometría de pirámide de base cuadrada ($\tau = 0.16$), asimismo, para los complejos de di-*n*-butilestaño, la presencia de sustituyentes electroattractores favorece una geometría de BPT en el orden: F > CH₃ > OCH₃, en cambio, los electroattractores disminuyen el carácter de BPT favoreciendo la geometría de PC como en **9.14** con dicha geometría, sin embargo, en los derivados de bis[(trimetilsilil)metilo] **9.32-9.34**, se observó el mismo efecto, puesto que el orden es CH₃ > Cl > F, pero a diferencia de sus análogos de di-*n*-butilestaño no se observaron geometrías de PC. Los valores de τ para las estructuras moleculares **9.5**, **9.11**, **9.13-9.14**, **9.27**, **9.32-9.34** se presentan en la tabla 9.17

Tabla 9.17 Carácter de BPT-PC de los complejos **9.5**, **9.11**, **9.13-9.14**, **9.27**, **9.32-9.34**.

Complejo	9.5a	9.5b	9.11	9.13	9.14	9.27	9.32	9.33	9.34
τ	0.45	0.61	0.61	0.35	0.18	0.16	0.38	0.39	0.46

En el complejo **9.5** se observó que la unidad asimétrica contiene dos moléculas cristalográficamente independientes, donde las distancias Sn-N presentaron valores de 2.170(4) Å para **9.5a** y 2.157(4) Å en **9.5b**. Para las estructuras moleculares **9.11** y **9.13-9.14**, estas distancias son de 2.217(3) Å, 2.241(4) Å y 2.246(2) Å, es decir, los sustituyentes electrodonadores favorecen el incremento de la distancia de enlace Sn-N, mientras para **9.32-9.34** se apreció el efecto contrario. En todos los casos la distancia Sn-N es mayor a la suma de radios covalentes del estaño y nitrógeno (2.10 Å), pero menor a la suma de radios de van der Waals (3.75 Å),¹⁵⁶ confirmando la presencia del enlace de coordinación Sn-N; lo anterior sugiere que las diferencias observadas son resultado de efectos electrónicos, entre el derivado de piridoxamina **9.5** y los de piridoxal **9.13**, **9.27** y **9.34**, se apreció que **9.5** presentó una longitud de enlace Sn-N menor que sus análogos de piridoxal; asimismo, entre estos últimos se observó en general que la distancia de enlace Sn-N decrece en función del fragmento orgánico unido al átomo de estaño en el siguiente orden: ciclohexilo > bis[(trimetilsilil)metilo] > *n*-butilo.

Cabe mencionar que la tendencia anterior no es la misma que la encontrada mediante RMN de ^{119}Sn en cuanto a la capacidad de donación σ por parte de estos grupos.

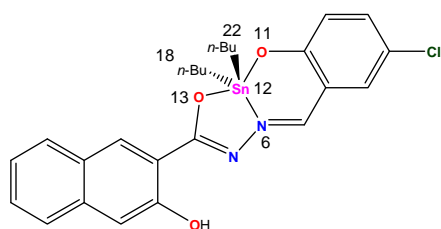
No obstante, la distancia Sn-N, en el caso de **9.5** es similar a su derivado de naftoilhidrazida sintetizado a partir de 5-clorosalicilaldehído (**2.95**) siendo esta última 2.196(3) Å;⁷⁷ pero menor frente a su similar de dietilestaño (**2.67**) obtenido a partir de piridoxal y piridoxamina por José S. Sordó,⁶⁸ sin embargo, la distancia Sn-N es similar a la descrita para el complejo de difenilestaño (**2.183**) sintetizado a partir de salicilaldehído y 2-amino-4-metilfenol.¹⁵⁷

Por el contrario, al comparar las distancias Sn-N de los complejos de piridoxal, para la estructura molecular **9.27** frente a dos complejos obtenidos por See Mun Lee a partir de naftoilhidrazida (**2.109**, **2.128**),^{10,77-79} se observó una mayor distancia de enlace Sn-N, en contraste, el enlace Sn-N en **9.32-9.34** es más corto en comparación frente a un compuesto sintetizado a partir de salicilaldehído y tiosemicarbazona (**2.131**), pero a su vez, significativamente más largo en comparación al análogo del compuesto anterior, pero obtenido a partir de 2-hidroxi-1-naftaldehído (**2.134**). En el caso de las distancias Sn-O(11) para las estructuras moleculares **9.11** y **9.13-9.14** de di-*n*-butilestaño se observó que éstas son de 2.088(3) Å, 2.097(4) Å y 2.108(2) Å, respectivamente, en el caso del enlace Sn-O(13) las distancias son de 2.090(2) Å en **9.11**, de 2.112(4) Å y 2.154(2) Å para **9.13** y **9.14**; las distancias Sn-O son menores a la suma de radios covalentes entre oxígeno y estaño, lo que implica la existencia del enlace covalente; asimismo, se observó que esta distancia se incrementa en función de la capacidad donadora de densidad electrónica de los sustituyentes presentes en la posición quince en el anillo aromático, en contraste, este efecto no se apreció en las estructuras moleculares **9.32-9.34** de bis[(trimetilsilil)metil]estaño. Sin embargo, en las estructuras moleculares **9.13**, **9.27** y **9.32-9.34** se observó que la distancia de enlace Sn-O(11) si aumenta en función de la capacidad de donación σ , es decir, dicha distancia aumenta en el orden siguiente: ciclohexilo < *n*-butilo < bis[(trimetilsilil)metilo]; fenómeno no observado para el enlace covalente coordinado Sn-N, además, dicho enlace es de mayor magnitud para **9.5** obtenido a partir de piridoxamina.

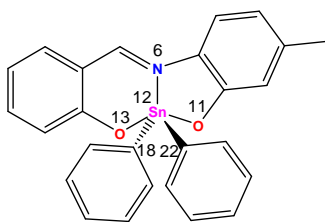
Nuevamente al confrontar las distancias Sn-O descritas en la literatura, tanto para los derivados análogos que contienen salicilaldehído, naftoilhidrazida, tiosemicarbazida, así como de piridoxal y piridoxamina, se observaron distancias de enlace Sn-O ligeramente mayores;^{10,77-78,157} las comparaciones comentadas en líneas anteriores se muestran en la tabla 9.18.

Tabla 9.18 Comparación de distancias representativas de los complejos **9.5**, **9.11**, **9.13-9.14**, **9.27**, y **9.32-9.34** frente a compuestos descritos en la literatura.

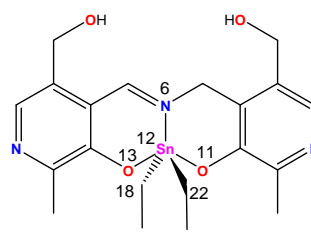
Distancia (Å)	Sn(12)-N(6)	Sn-O(11)	Sn-O(13)	Sn-C(18)	Sn-C(22)	Sn-C(23)	Sn-C(24)	Sn-S(11)
2.95	2.196(3)	2.076(3)	2.142(2)	2.142(4)	2.142(4)	-	-	-
2.183	2.175(3)	2.075(2)	2.081(2)	2.115(4)	2.117(4)	-	-	-
2.67	2.202(5)	2.100(15)	2.156(18)	2.099(7)	2.101(8)	-	-	-
2.109	2.183(2)	2.088(1)	2.200(1)	2.144(2)	-	-	2.175(3)	-
2.128	2.215(6)	2.088(1)	2.076(5)	2.093(4)	-	-	2.147(7)	-
2.131	2.264(3)	-	2.078(3)	2.133(4)	-	2.147(4)	-	2.524(10)
2.134	2.190(9)	-	2.104(8)	1.722(13)	-	2.129(13)	-	2.569(4)



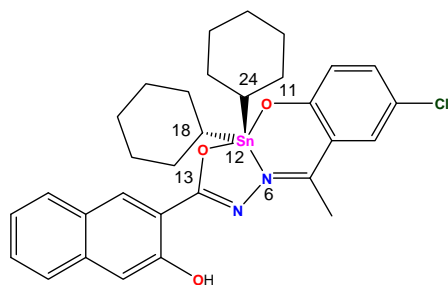
2.95



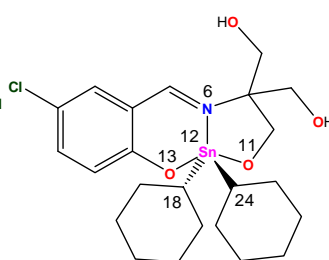
2.183



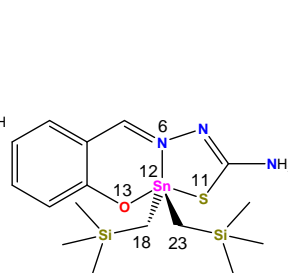
2.67



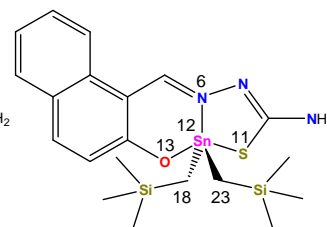
2.109



2.128



2.131



2.134

Finalmente, las distancias y ángulos de enlace selectos se presentan en las tablas 9.21-9.24.

Tabla 9.21 Distancias de enlace (Å) selectas para la estructura molecular **9.5**.

Distancia	9.5a	Distancia	9.5b
Sn(1)-N(2)	2.170(4)	Sn(2)-N(4)	2.157(4)
Sn(1)-C(18)	2.121(5)	Sn(2)-C(42)	2.105(6)
Sn(1)-C(22)	2.144(5)	Sn(2)-C(46)	2.152(6)
Sn(1)-O(1)	2.122(3)	Sn(2)-O(4)	2.138(4)
Sn(1)-O(2)	2.130(2)	Sn(2)-O(5)	2.080(4)
C(8)-N(2)	1.299(6)	C(32)-N(4)	1.297(6)
C(7)-N(2)	1.474(5)	C(31)-N(4)	1.497(6)
C(5)-O(1)	1.334(6)	C(29)-O(4)	1.345(6)
C(5)-C(4)	1.410(6)	C(29)-C(28)	1.399(7)
C(9)-C(14)	1.412(7)	C(38)-C(33)	1.416(7)
C(4)-C(7)	1.499(6)	C(31)-C(28)	1.467(7)
C(14)-O(2)	1.324(6)	C(38)-O(5)	1.324(6)

Tabla 9.22 Distancias de enlace (Å) selectas para las estructuras moleculares **9.11**, **9.13-9.14**, **9.27** y **9.32-9.34**.

Distancia	9.11	9.13	9.14	Distancia	9.27	Distancia	9.32	9.33	9.34
Sn(12)-N(6)	2.217(3)	2.241(4)	2.246(2)	Sn(12)-N(6)	2.258(2)	Sn(12)-N(6)	2.247(2)	2.243(2)	2.225(2)
Sn(12)-C(18)	2.130(3)	2.123(7)	2.132(3)	Sn(12)-C(18)	2.143(3)	Sn(12)-C(18)	2.120(2)	2.122(2)	2.123(3)
Sn(12)-C(22)	2.127(4)	2.122(7)	2.124(3)	Sn(12)-C(24)	2.150(2)	Sn(12)-C(23)	2.116(2)	2.117(2)	2.122(3)
Sn(12)-O(11)	2.088(3)	2.097(4)	2.108(2)	Sn(12)-O(11)	2.114(2)	Sn(12)-O(11)	2.075(1)	2.075(2)	2.073(2)
Sn(12)-O(13)	2.090(2)	2.112(4)	2.154(2)	Sn(12)-O(13)	2.134(2)	Sn(12)-O(13)	2.090(1)	2.087(1)	2.097(2)
C(6a)-N(6)	1.423(4)	1.430(6)	1.427(3)	C(6a)-N(6)	1.428(3)	C(6a)-N(6)	1.418(2)	1.417(2)	1.424(3)
C(5)-N(6)	1.305(4)	1.316(7)	1.302(4)	C(5)-N(6)	1.303(3)	C(5)-N(6)	1.294(2)	1.299(3)	1.297(3)
C(13a)-O(13)	1.319(4)	1.295(6)	1.291(3)	C(13a)-O(13)	1.302(3)	C(13a)-O(13)	1.308(2)	1.311(2)	1.301(3)
C(13a)-C(4a)	1.408(5)	1.399(7)	1.408(3)	C(13a)-C(4a)	1.403(3)	C(13a)-C(4a)	1.407(3)	1.403(3)	1.406(4)
C(6a)-C(10a)	1.404(5)	1.423(8)	1.411(4)	C(6a)-C(10a)	1.409(3)	C(6a)-C(10a)	1.405(3)	1.403(3)	1.404(4)
C(4a)-C(5)	1.477(5)	1.427(7)	1.434(3)	C(4a)-C(5)	1.439(3)	C(4a)-C(5)	1.440(3)	1.439(3)	1.434(4)
C(10a)-O(11)	1.329(4)	1.308(7)	1.331(3)	C(10a)-O(11)	1.327(3)	C(10a)-O(11)	1.331(3)	1.311(2)	1.328(3)

Tabla 9.23 Ángulos de enlace selectos para la estructura molecular **9.5**.

Ángulo	9.5a / b
C(18)-Sn(1)-C(22) / C(46)-Sn(2)-C(42)	135.2(2) / 132.2(2)
O(1)-Sn(1)-C(18) / O(4)-Sn(2)-C(46)	94.8(2) / 90.6(2)
O(2)-Sn(1)-C(22) / O(5)-Sn(2)-C(42)	96.1(2) / 94.3(2)
O(1)-Sn(1)-C(5) / O(4)-Sn(2)-C(29)	125.3(3) / 119.2(3)
O(2)-Sn(1)-C(14) / O(5)-Sn(2)-C(38)	125.3(3) / 132.8(3)
O(1)-Sn(1)-O(2) / O(4)-Sn(2)-O(5)	162.6(1) / 168.6(1)
N(2)-Sn(1)-C(18) / N(4)-Sn(2)-C(46)	111.6(2) / 113.6(2)
N(2)-Sn(1)-C(22) / N(4)-Sn(2)-C(42)	113.2(2) / 92.2(2)
N(2)-Sn(1)-O(1) / N(4)-Sn(2)-O(4)	82.1(1) / 83.4(1)
N(2)-Sn(1)-O(2) / N(4)-Sn(2)-O(5)	80.5(1) / 85.3(1)
C(4)-C(7)-N(2) / C(28)-C(31)-N(4)	110.3(4) / 113.4(4)
C(7)-C(4)-C(5) / C(28)-C(29)-C(31)	116.2(4) / 117.3(5)
C(8)-C(7)-N(2) / C(31)-C(32)-N(4)	118.3(4) / 116.2(4)
C(9)-C(14)-O(2) / C(33)-C(38)-O(5)	122.4(5) / 121.7(5)
C(14)-O(2)-Sn(1) / C(38)-O(5)-Sn(2)	125.3(3) / 132.8(3)
C(7)-N(2)-Sn(1) / C(31)-N(4)-Sn(2)	117.0(3) / 117.4(3)
C(8)-N(2)-Sn(1) / C(32)-N(4)-Sn(2)	123.8(3) / 126.3(3)
C(5)-O(1)-Sn(1) / C(29)-O(4)-Sn(2)	125.3(3) / 119.2(3)

Tabla 9.24 Ángulos de enlace selectos para las estructuras moleculares 9.11, 9.13-9.14, 9.27 y 9.32-9.34.

Ángulo	9.11	9.13	9.14	Ángulo	9.27	Ángulo	9.32	9.33	9.34
C(18)-Sn(12)-C(22)	120.0(2)	135.9(3)	144.8(2)	C(18)-Sn(12)-C(24)	147.1(1)	C(18)-Sn(12)-C(23)	124.9(8)	124.3(9)	127.4(1)
O(11)-Sn(12)-C(18)	94.7(1)	93.5(2)	97.6(1)	O(11)-Sn(12)-C(18)	94.8(9)	O(11)-Sn(12)-C(18)	95.3(7)	94.8(4)	94.2(1)
O(11)-Sn(12)-C(22)	97.9(2)	98.1(3)	95.9(1)	O(11)-Sn(12)-C(24)	95.9(9)	O(11)-Sn(12)-C(23)	101.5(8)	101.8(8)	99.6(1)
O(13)-Sn(12)-C(18)	93.6(1)	92.9(2)	93.4(1)	O(13)-Sn(12)-C(18)	91.7(9)	O(13)-Sn(12)-C(18)	86.9(7)	87.2(7)	89.0(1)
O(13)-Sn(12)-C(22)	96.7(1)	92.6(3)	87.3(1)	O(13)-Sn(12)-C(24)	90.6(9)	O(13)-Sn(12)-C(23)	103.5(7)	103.3(8)	97.9(1)
O(11)-Sn(12)-O(13)	156.7(1)	156.9(2)	155.6(8)	O(11)-Sn(12)-O(13)	156.6(7)	O(11)-Sn(12)-O(13)	147.7(6)	147.9(7)	155.2(9)
N(6)-Sn(12)-C(18)	132.1(3)	113.5(2)	102.5(1)	N(6)-Sn(12)-C(18)	106.8(9)	N(6)-Sn(12)-C(18)	136.5(7)	136.5(7)	127.3(9)
N(6)-Sn(12)-C(22)	107.6(1)	110.6(2)	112.3(1)	N(6)-Sn(12)-C(24)	105.9(8)	N(6)-Sn(12)-C(23)	98.6(7)	99.2(8)	105.3(1)
N(6)-Sn(12)-O(11)	76.3(1)	76.3(2)	76.0(8)	N(6)-Sn(12)-O(11)	75.9(6)	N(6)-Sn(12)-O(11)	75.8(6)	75.7(6)	76.7(8)
N(6)-Sn(12)-O(13)	82.0(1)	80.7(2)	80.3(6)	N(6)-Sn(12)-O(13)	80.7(7)	N(6)-Sn(12)-O(13)	80.6(5)	80.9(6)	81.8(7)
C(4a)-C(5)-N(6)	126.3(3)	127.4(5)	128.2(2)	C(4a)-C(5)-N(6)	128.1(2)	C(4a)-C(5)-N(6)	126.7(2)	126.8(2)	127.7(2)
C(13a)-C(4a)-C(5)	123.0(3)	123.0(5)	122.6(2)	C(13a)-C(4a)-C(5)	123.1(2)	C(13a)-C(4a)-C(5)	122.4(2)	122.5(2)	122.9(2)
C(10a)-C(6a)-O(11)	120.2(3)	121.0(5)	120.8(2)	C(10a)-C(6a)-O(11)	120.7(2)	C(10a)-C(6a)-O(11)	120.2(2)	119.9(2)	120.6(2)
C(4a)-C(13a)-O(13)	124.1(3)	124.1(5)	124.4(2)	C(4a)-C(13a)-O(13)	123.8(2)	C(4a)-C(13a)-O(13)	124.6(2)	124.6(2)	124.2(2)
C(10a)-O(11)-Sn(12)	116.9(2)	117.2(4)	116.6(2)	C(10a)-O(11)-Sn(12)	116.9(1)	C(10a)-O(11)-Sn(12)	114.8(1)	115.2(1)	116.0(2)
C(5)-N(6)-Sn(12)	127.5(3)	127.9(3)	128.6(2)	C(5)-N(6)-Sn(12)	127.8(2)	C(5)-N(6)-Sn(12)	129.1(1)	128.7(1)	127.7(2)
C(6a)-N(6)-Sn(12)	112.0(2)	120.6(5)	111.8(2)	C(6a)-N(6)-Sn(12)	111.5(2)	C(6a)-N(6)-Sn(12)	109.2(1)	109.7(1)	110.7(2)
C(13a)-O(13)-Sn(12)	131.7(2)	135.4(3)	135.7(1)	C(13a)-O(13)-Sn(12)	135.5(2)	C(13a)-O(13)-Sn(12)	136.1(1)	135.8(1)	135.2(2)

9.7.1. Interacciones no covalentes para las estructuras moleculares **9.5**, **9.11**, **9.13-9.14**, **9.27** y **9.32-9.34**

Para las estructuras moleculares **9.5**, **9.11**, **9.13-9.14**, **9.27** y **9.32-9.34**, se observó un puente de hidrógeno intermolecular entre el grupo hidroxilo (OH) y el nitrógeno piridínico de otra molécula vecina (Figuras 9.10-9.17).

En este sentido, los puentes de hidrógeno desempeñan un papel fundamental en el empaquetamiento cristalino de los complejos, ya que las moléculas que cristalizaron en la unidad asimétrica se encuentran interconectadas por un enlace O...H intermolecular donde el nitrógeno piridínico está implicado en el puente de hidrógeno cuyas distancias se sitúan en el intervalo comprendido entre 1.962(11) Å y 2.260(3) Å para **9.5**, **9.11**, **9.13-9.14**, **9.27** y **9.32-9.34** (Figuras 9.9-9.16). Al comparar esta distancia frente su análogo de la serie bencénica descrito por H. Beltrán,¹⁵⁷ la cual es de 2.131(6) Å, se encontró un valor idéntico de ésta para todos los complejos; por otra parte, se observó un alargamiento en las distancias H-O en **9.5b**, las cuales son 1.229(5) Å y de 1.219(8) Å, respectivamente (Tabla 9.19).

Tabla 9.19 Distancias (Å) y ángulos (°) de los puentes de hidrógeno para las estructuras moleculares **9.5**, **9.11**, **9.13-9.14**, **9.27** y **9.32-9.34**.

Molécula	D-H...A (Å)	D-H (Å)	H...A (Å)	D...A (Å)	< D-H...A (°)
9.5a	O(3)-H(3)...N(3)	0.857(10)	1.979(12)	2.836(6)	177(6)
9.5b	O(6)-H(6)...N(4)	0.854(10)	1.925(16)	2.768(5)	169(6)
9.11	O(16)-H(16)...N(2)	0.75(4)	2.03(4)	2.784(4)	174(4)
9.13	O(16)-H(16)...N(2)	0.99(6)	1.83(6)	2.816(5)	178(5)
9.14	O(16)-H(16)...N(2)	0.71(4)	2.11(4)	2.824(3)	174(4)
9.27	O(16)-H(16)...N(2)	0.67(3)	2.26(3)	2.934(3)	179(4)
9.32	O(16)-H(16)...N(2)	0.72(2)	2.12(2)	2.843(2)	179(3)
9.33	O(16)-H(16)...N(2)	0.75(2)	2.08(2)	2.830(2)	175(3)
9.34	O(16)-H(16)...N(2)	0.839(10)	1.962(11)	2.798(3)	174(3)

Adicionalmente, en los compuestos estructuralmente relacionados que han sido estudiados previamente, no se describe la presencia de puentes de hidrógeno intra- o intermoleculares. Por otra parte, en todos los puentes de hidrógeno O-H...N, los átomos de oxígeno y nitrógeno involucrados se encuentran más cerca que la suma de radios de van der Waals, lo que indica que el átomo de hidrógeno comprime la nube electrónica del nitrógeno.¹⁵⁶

Cabe mencionar que los ángulos de enlace mayores a 170° en los puentes de hidrógeno, se consideran fuertes, lo anterior se debe a que existe un mejor traslape orbital entre los átomos involucrados, el átomo de nitrógeno piridínico con hibridación sp^2 , el orbital s del átomo de hidrógeno unido al oxígeno del grupo hidroximetil con hibridación sp^3 , cual se describe mediante un modelo de enlace tipo tres centros cuatro electrones.¹⁵⁸ Finalmente, para los derivados de piridoxal la fuerza de la interacción decrece en el siguiente orden: ciclohexilo > *n*-butilo > bis[(trimetilsilil)metilo], lo que implica que en dicha tendencia intervienen factores adicionales al impedimento estérico.

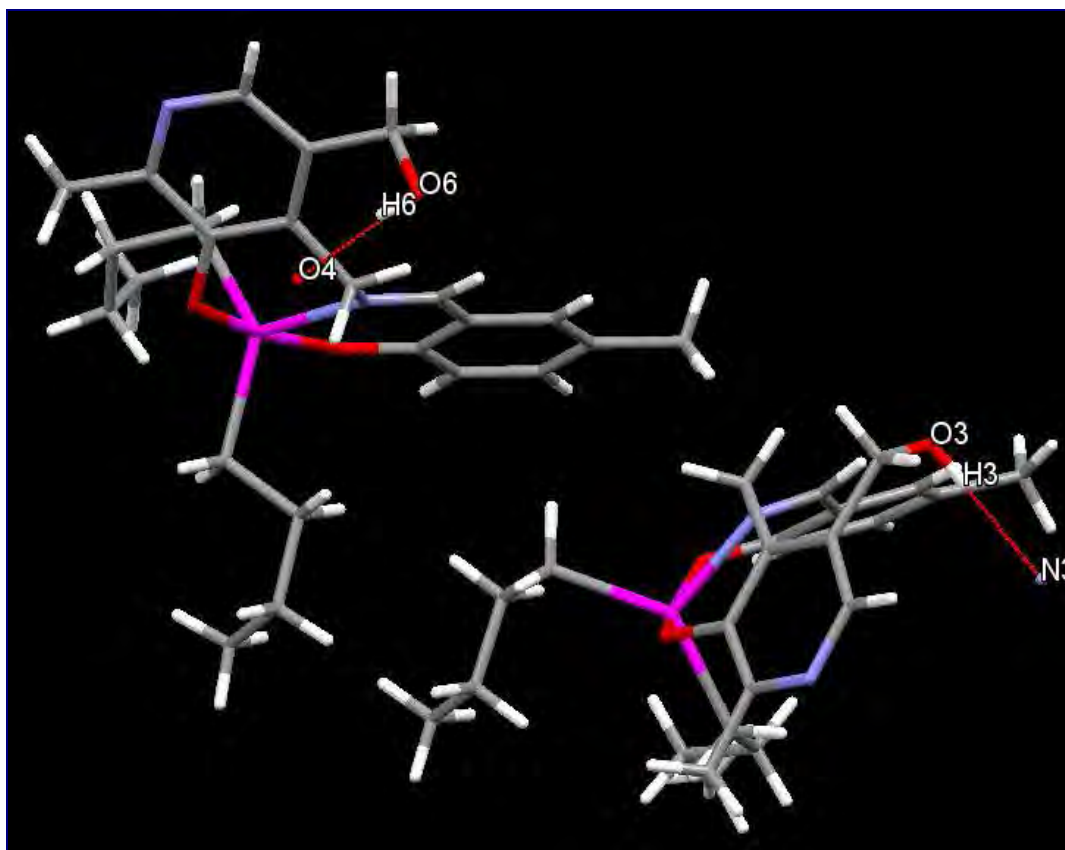


Figura 9.10 Geometría de los puentes de hidrógeno para la estructura molecular 9.5.

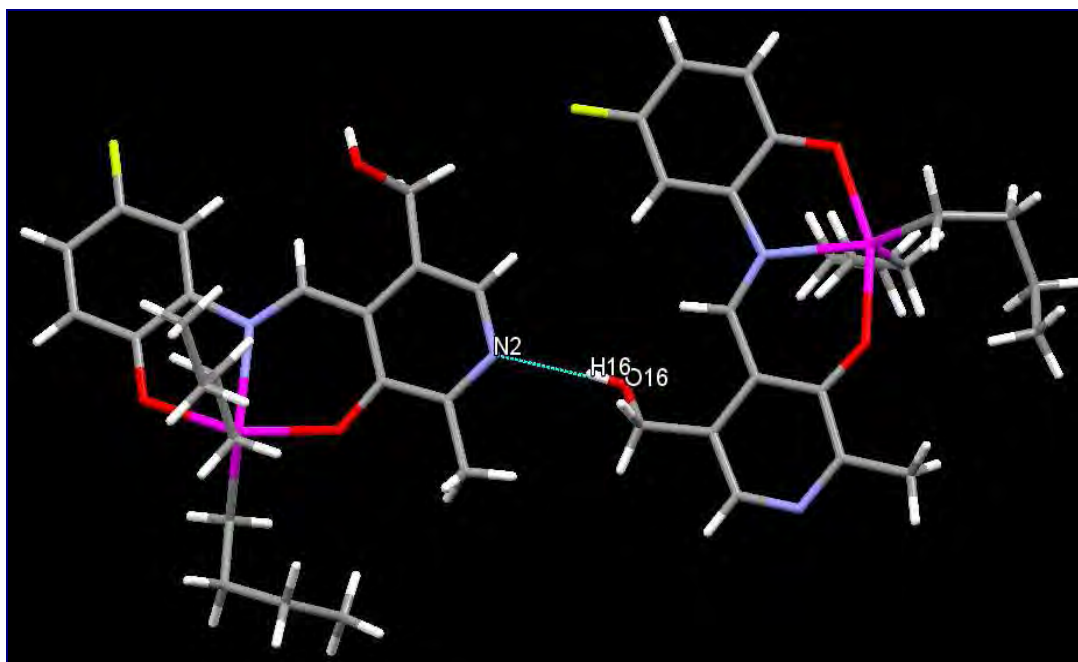


Figura 9.11 Geometría de los puentes de hidrógeno para la estructura molecular 9.11.

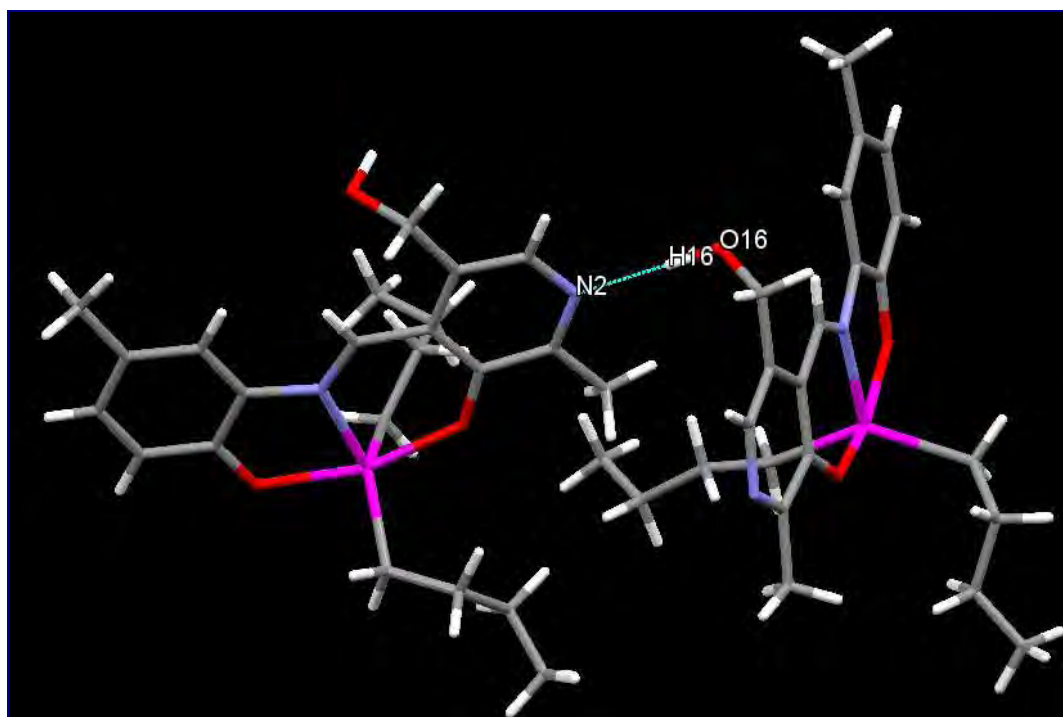


Figura 9.12 Geometría de los puentes de hidrógeno para la estructura molecular 9.13.

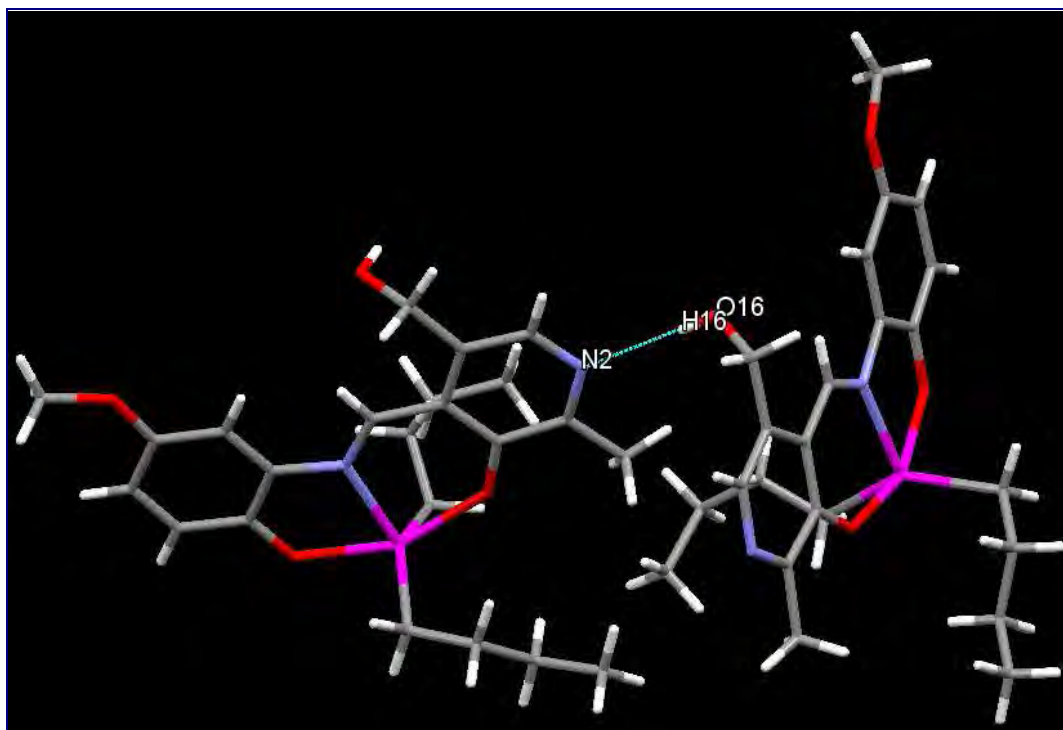


Figura 9.13 Geometría de los puentes de hidrógeno para la estructura molecular 9.14.

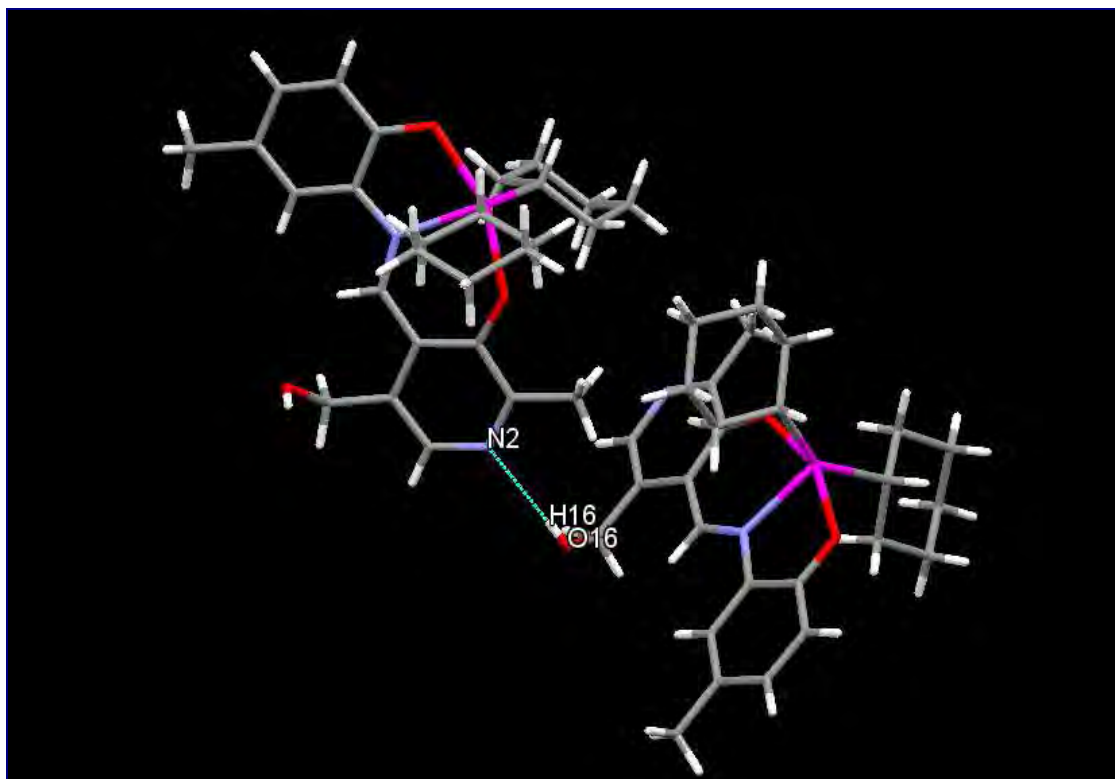


Figura 9.14 Geometría de los puentes de hidrógeno para la estructura molecular 9.27.

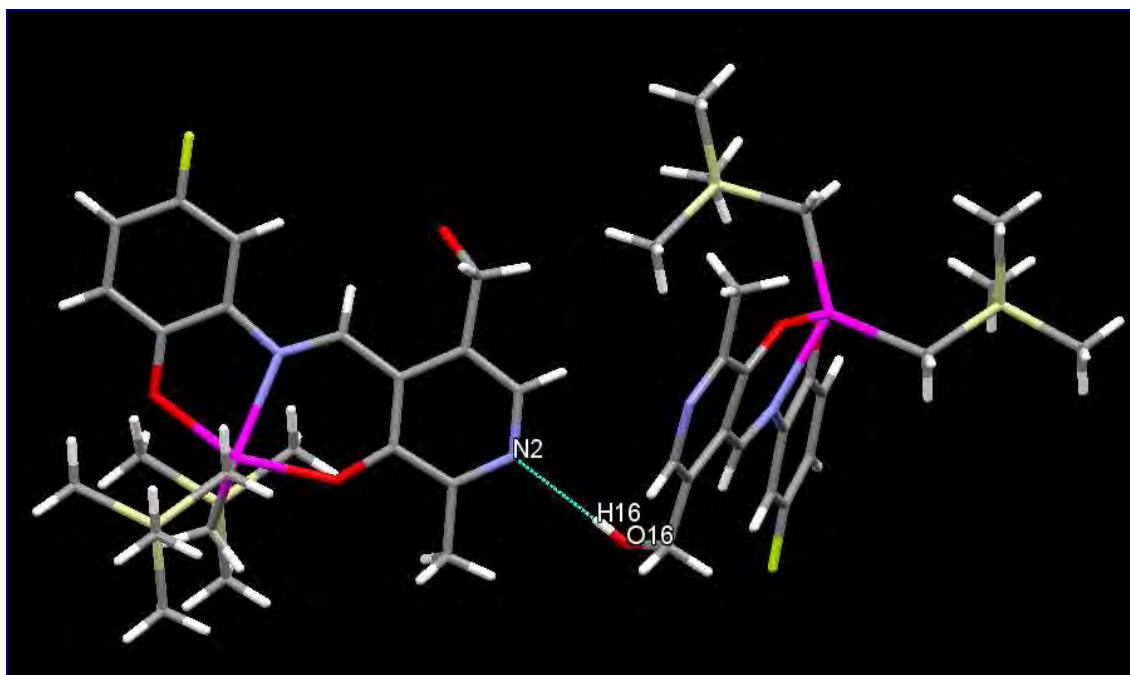


Figura 9.15 Geometría de los puentes de hidrógeno para la estructura molecular **9.32**.

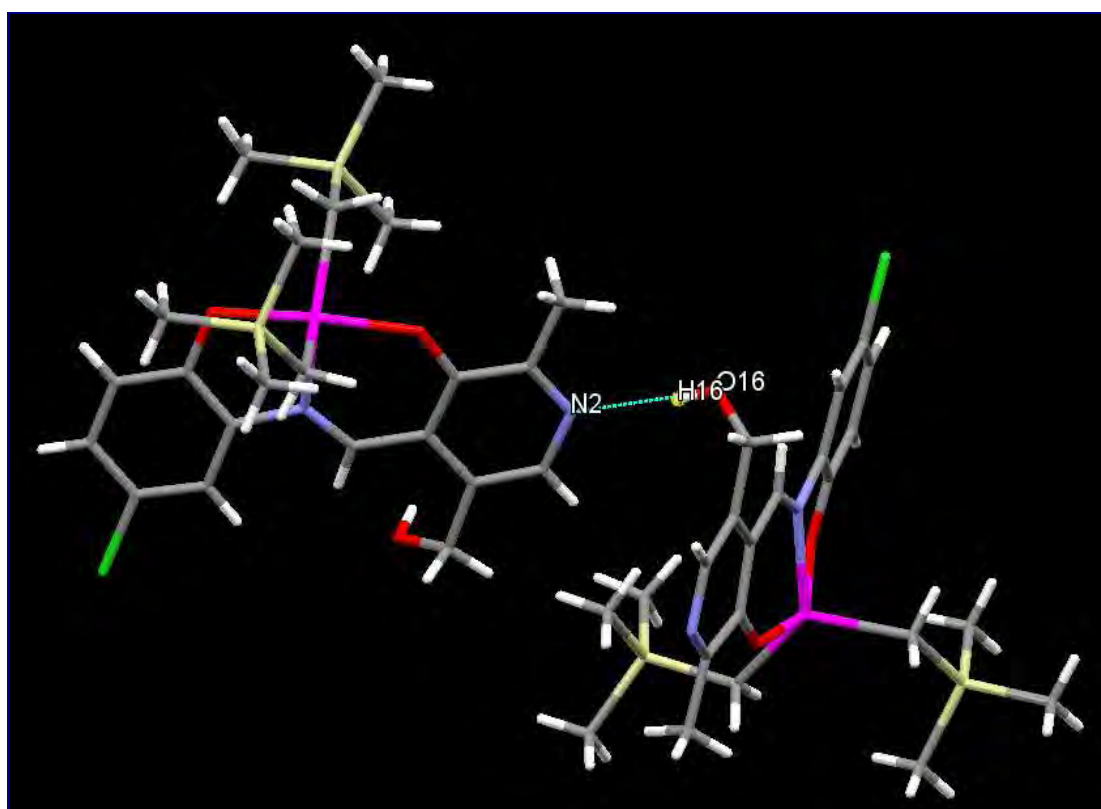


Figura 9.16 Geometría de los puentes de hidrógeno para la estructura molecular **9.33**.

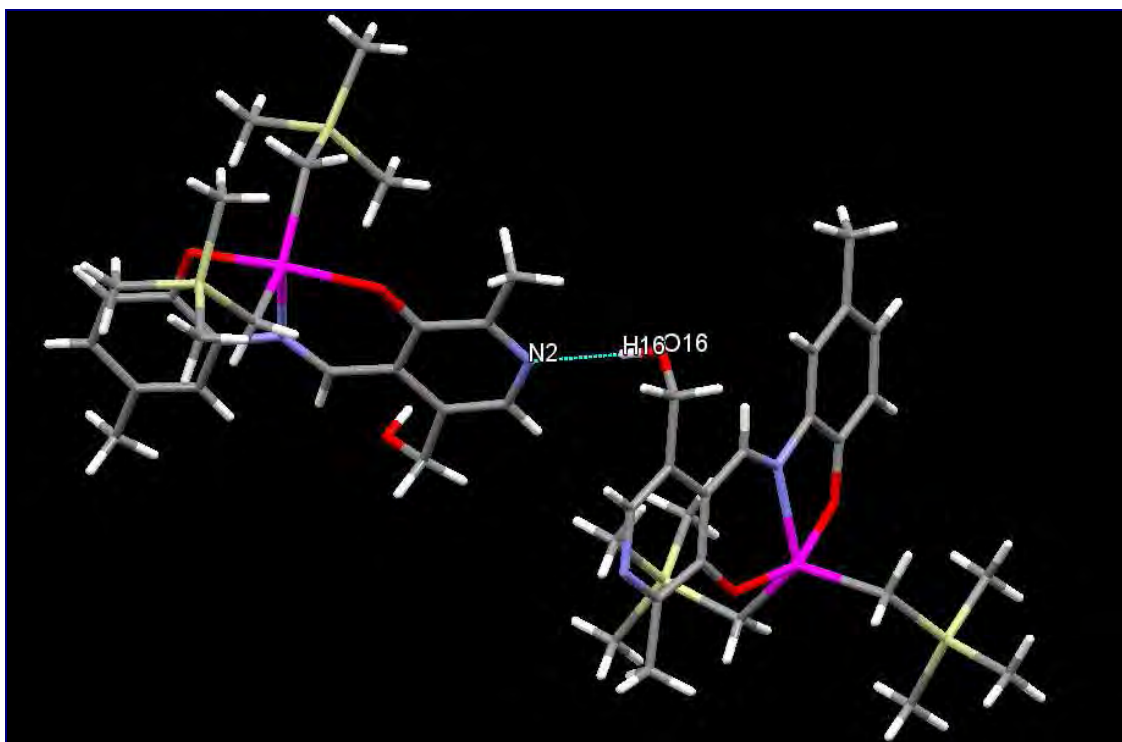


Figura 9.17 Geometría de los puentes de hidrógeno para la estructura molecular **9.34**.

Para la estructura molecular **9.11** se observó una interacción tipo apilamiento π - π intermolecular paralela desplazada entre los anillos bencénico y el piridínico del residuo de piridoxal de otra molécula vecina (Figura 9.10).¹⁵⁹

Las distancias entre los centroides de ambos anillos es de 3.770 Å, la cual es similar a las descitas en la literatura para compuestos de dirganoestaño (IV) sintetizados a partir del heterociclo fenazina;¹⁶⁰ en **9.11** la interacción se favorece por la presencia del átomo de flúor en la posición quince, dicho sustituyente electroattractor retira densidad electrónica en el anillo bencénico y disminuye las repulsiones interelectrónicas entre éste y el anillo piridínico del residuo de piridoxal, como ha sido descrito previamente en otros sistemas,¹⁵⁹ en cambio para las estructuras moleculares **9.5**, **9.13-9.14**, **9.27** y **9.32-9.34** la distancias entre anillos aromáticos se sitúan en el intervalo comprendido entre 4.577 Å y 8.431 Å, lo cual indica que apilamientos π - π intermoleculares no se presentan (Tabla 9.25).

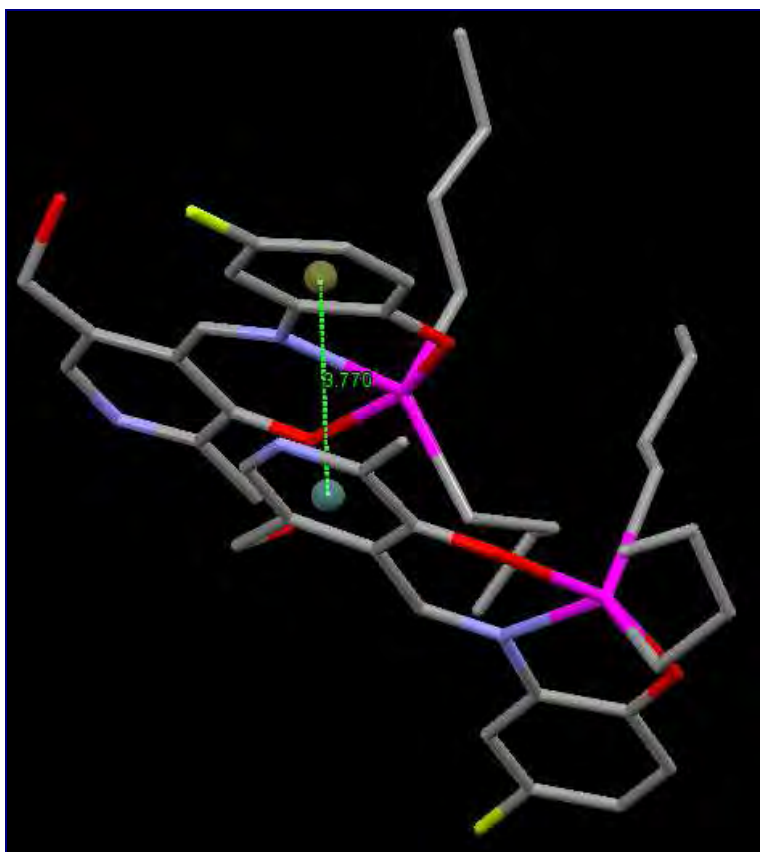


Figura 9.10 Apilamiento π - π para el complejo **9.11**.

Tabla 9.25 Distancias (Å) y ángulos ($^{\circ}$) de los centroides para los apilamientos π - π para las estructuras moleculares **9.5**, **9.11**, **9.13-9.14**, **9.27** y **9.32-9.34**.

Complejo	Distancia (Å) *	($^{\circ}$)*
9.5	4.856	0.0
9.11	3.770	14.0
9.13	5.634	61.1
9.14	5.588	61.8
9.27	8.431	52.7
9.32	6.614	0.0
9.33	4.757	9.8
9.34	4.577	8.4

*Cálculos realizados con el programa Mercury 3.1

9.7.2. *Empaquetamiento cristalino de los complejos 9.5, 9.11, 9.13-9.14, 9.27 y 9.32-9.34*

Con base al estudio de difracción de rayos-X de monocristal, se observó que los complejos **9.13-9.14** de piridoxal y di-*n*-butilestaño con los sustituyentes electrodonadores presentaron una estructura de empaquetamiento tipo escalera unidimensional, en tanto el compuesto **9.11** con un sustituyente electroattractor presentó una estructura de cadena unidimensional, en tanto, el complejo **9.5** de piridoxamina presentó un apilamiento dimérico (Figura 9.11).

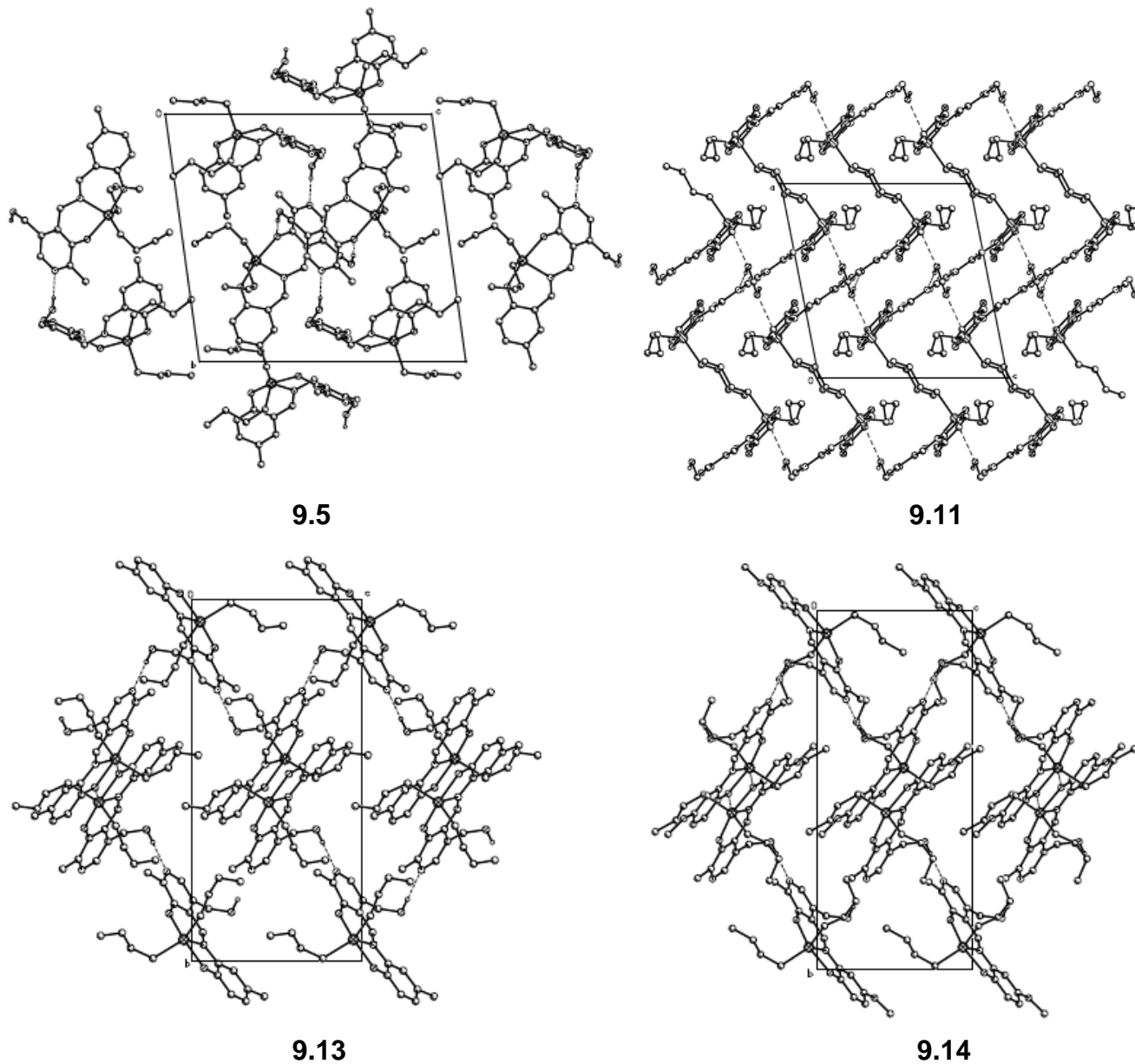
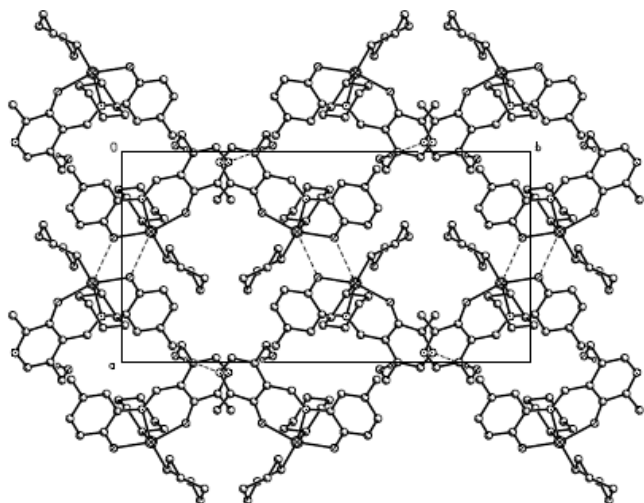
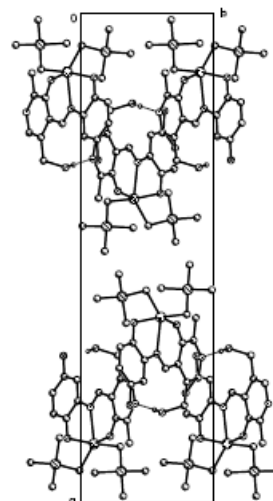


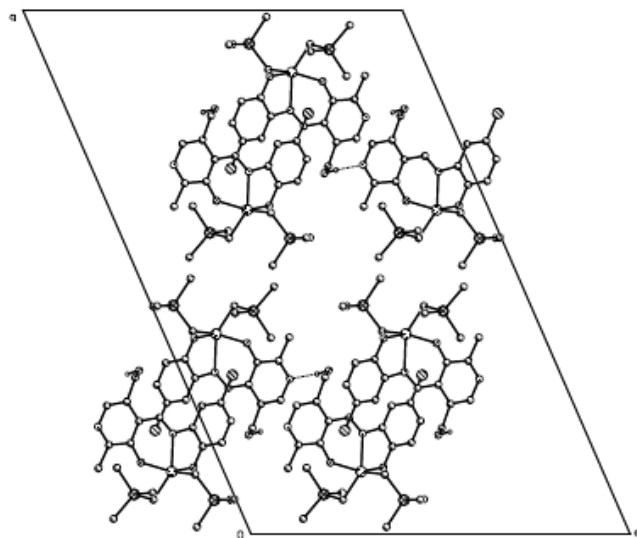
Figura 9.11 Empaquetamiento cristalino para los complejos los complejos **9.5, 9.11, y 9.32-9.34**.



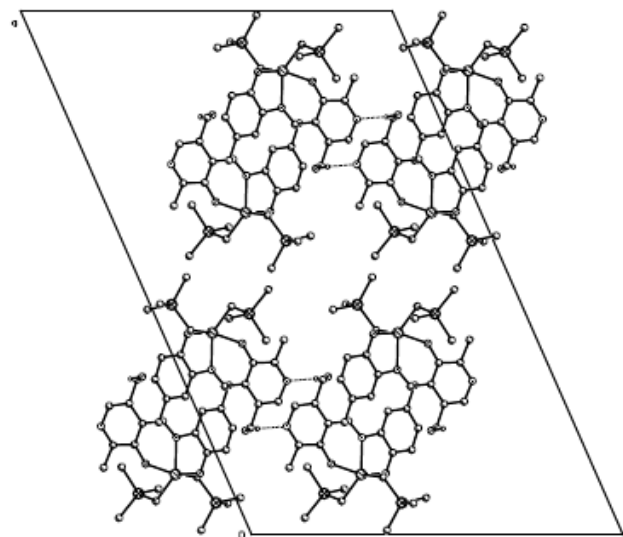
9.27



9.32



9.33



9.34

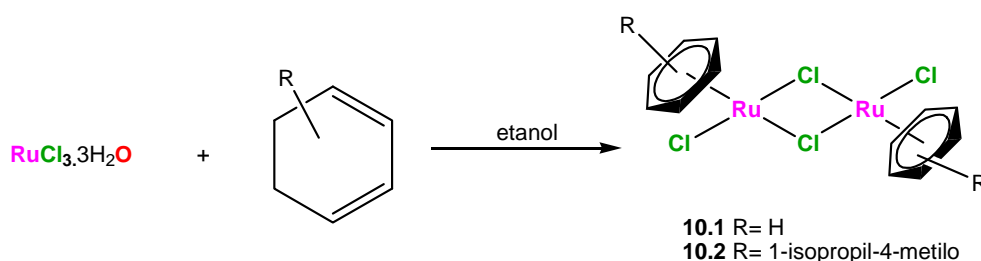
Figura 9.12 Empaquetamiento cristalino para los complejos **9.27** y **9.33-9.34** obtenidos a partir de óxidos de diorganoestaño estéricamente impedidos.

Por otra parte, para el complejo **9.27** se apreció un apilamiento dimérico, mientras que los complejos **9.33-9.34** mostraron una interacción dimérica, en tanto, para el complejo **9.32** se observó una interacción trimérica (Figura 9.12). Finalmente, todas las interacciones se presentan a través de puentes de hidrógeno intermoleculares.

10. Síntesis de los dímeros de rutenio (II) tipo “medio sándwich”

10.1. Síntesis

Se realizó la síntesis de los tres dímeros de rutenio (II) **10.1-10.2** mediante los métodos descritos para su obtención,¹⁶¹ para obtener los dímeros **10.1-10.2** se hizo reaccionar *in situ* cloruro de rutenio hidratado y 1,3-ciclohexadieno (**10.1**) o α -terpineno (**10.2**) en relación estequiométrica 2:1:1:1, utilizando etanol anhidro como disolvente y la mezcla de reacción se calentó a 45°C durante seis horas. (Esquema 10.1).



Esquema 10.1 Síntesis de los compuestos diméricos de rutenio (II).

En todos los casos se obtuvieron sólidos amorfos color rojo oscuro con rendimientos entre el 65-67% (Tabla 10.1).

Tabla 10.1 Propiedades físicas de los complejos **10.1-10.2**.

Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f. (°C)
10.1	67	Rojo	177-179
10.2	65	Rojo	115-116

10.2. Caracterización por espectroscopía infrarroja

Todos los espectros de IR se obtuvieron mediante la técnica de pastilla en yoduro de cesio (Csl). Para los compuestos **10.1-10.3** se observaron las vibraciones tanto simétricas $\nu_s(\text{C-H})$ como antisimétricas $\nu_{as}(\text{C-H})$ características de enlaces entre un carbono con hibridación sp^3 y los hidrógenos que describen a los metilos y el grupo isopropilo del correspondiente areno coordinado al átomo de rutenio en el intervalo 2960-2889 cm^{-1} ; lo cual confirma que los complejos obtenidos contienen los fragmentos organometálicos sugeridos (Figura 10.1, complejo **10.2**).

Por otra parte, entre 3075-3029 cm^{-1} se apreció una banda $\nu(\text{C-H})$ de mediana intensidad debida a la tensión de enlaces (C-H) típica de sistemas aromáticos para los complejos **10.1-10.2**, así como la vibración $\nu(\text{C-C})$ característica de enlaces carbono-carbono con hibridación sp^2 alrededor de 1440 cm^{-1} ; observándose en todos los casos la presencia de la vibración $\nu_s(\text{Ru-Cl})$ entre 296-291 cm^{-1} en el infrarrojo lejano, indicando la formación de los compuestos **10.1-10.2**.¹⁶¹ Los datos espectroscópicos se presentan en la tabla 10.2.

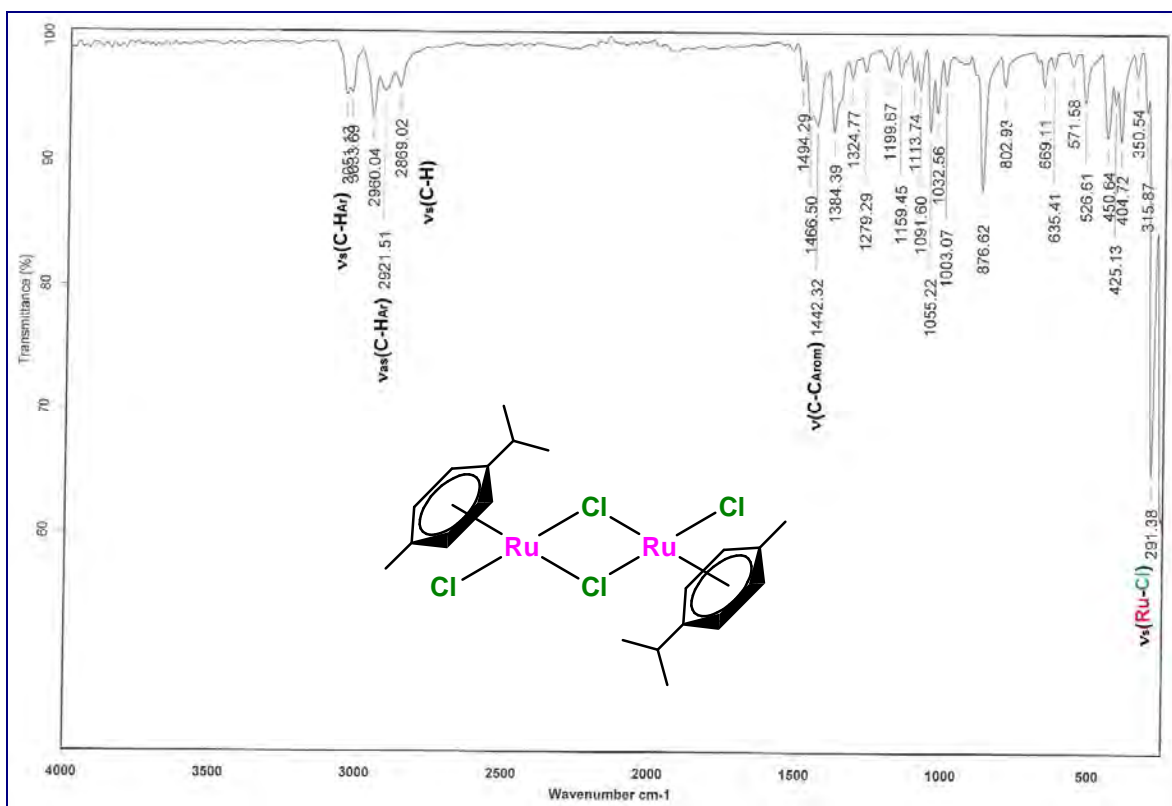
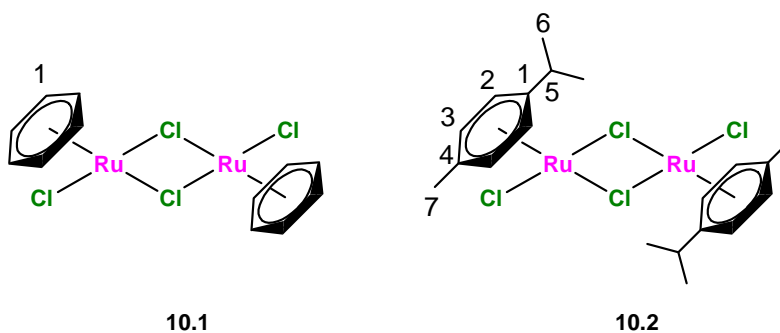


Figura 10.1 Espectro de IR (Csl) del compuesto **10.2**.

Tabla 10.2 Absorciones representativas (cm^{-1}) en el espectro de IR de los compuestos **10.1-10.2**.

Complejo	$\nu_s(\text{C-H}_{\text{Ar}})$	$\nu_s(\text{Ru-Cl})$
10.1	3120	296
10.2	3150	291



10.3. Caracterización por resonancia magnética nuclear

10.3.1. Caracterización por RMN de ^1H para los complejos **10.1-10.2**

Para los complejos **10.1-10.2** el espectro de RMN de ^1H presentó el comportamiento espectroscópico esperado y los desplazamientos químicos son similares a los descritos (Figura 10.2, complejo **10.2**).¹⁶¹⁻¹⁶² Los datos espectroscópicos de los compuestos **10.1-10.2** se presentan en la tabla 10.3.

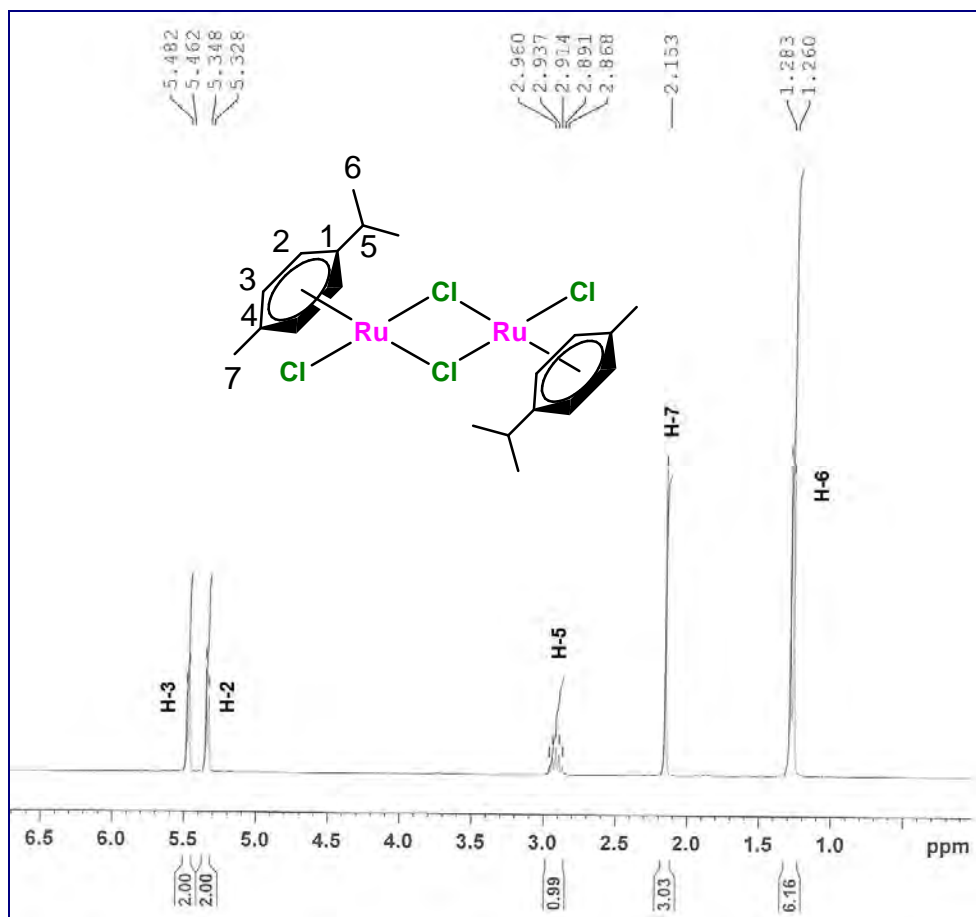


Figura 10.2 Espectro de RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3) del compuesto **10.2**.

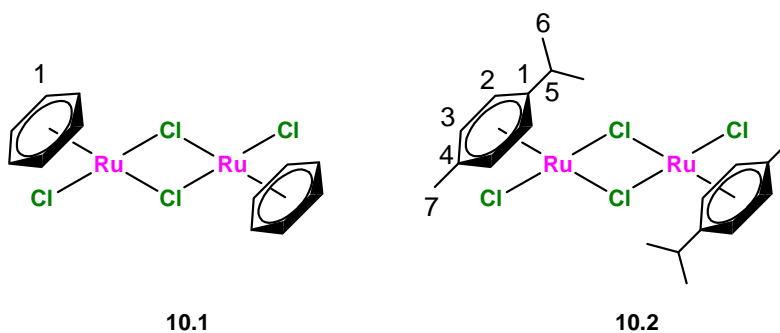


Tabla 10.3 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^1H para los compuestos **10.1-10.2**.

Complejo	10.1	10.2
H-1	5.99	-
H-2	-	5.47 (d)
H-3	-	5.34 (d)
H-4	-	-
H-5	-	2.87-2.96 (m)
H-6	-	1.27 (d)
H-7	-	2.15 (s)

10.3.2. Caracterización por RMN de ^{13}C para los compuestos **10.1-10.2**

Los espectros de RMN de ^{13}C se asignaron mediante las técnicas monodimensionales y bidimensionales (DEPT-135, HSQC y HMBC); en todos los casos se encontraron en la región alifática del espectro las señales correspondientes a los carbonos de los grupos metilo e isopropilo unidos al areno coordinado al átomo de rutenio para los complejos **10.2** y **10.3**; los desplazamientos químicos de estos carbonos son similares a los descritos en la literatura.

Por otra parte, en la región aromática se presentaron las señales esperadas para el areno unido al centro metálico en cada caso (Figura 10.3, compuesto **10.2**). Los datos espectroscópicos se presentan en la tabla 10.4.

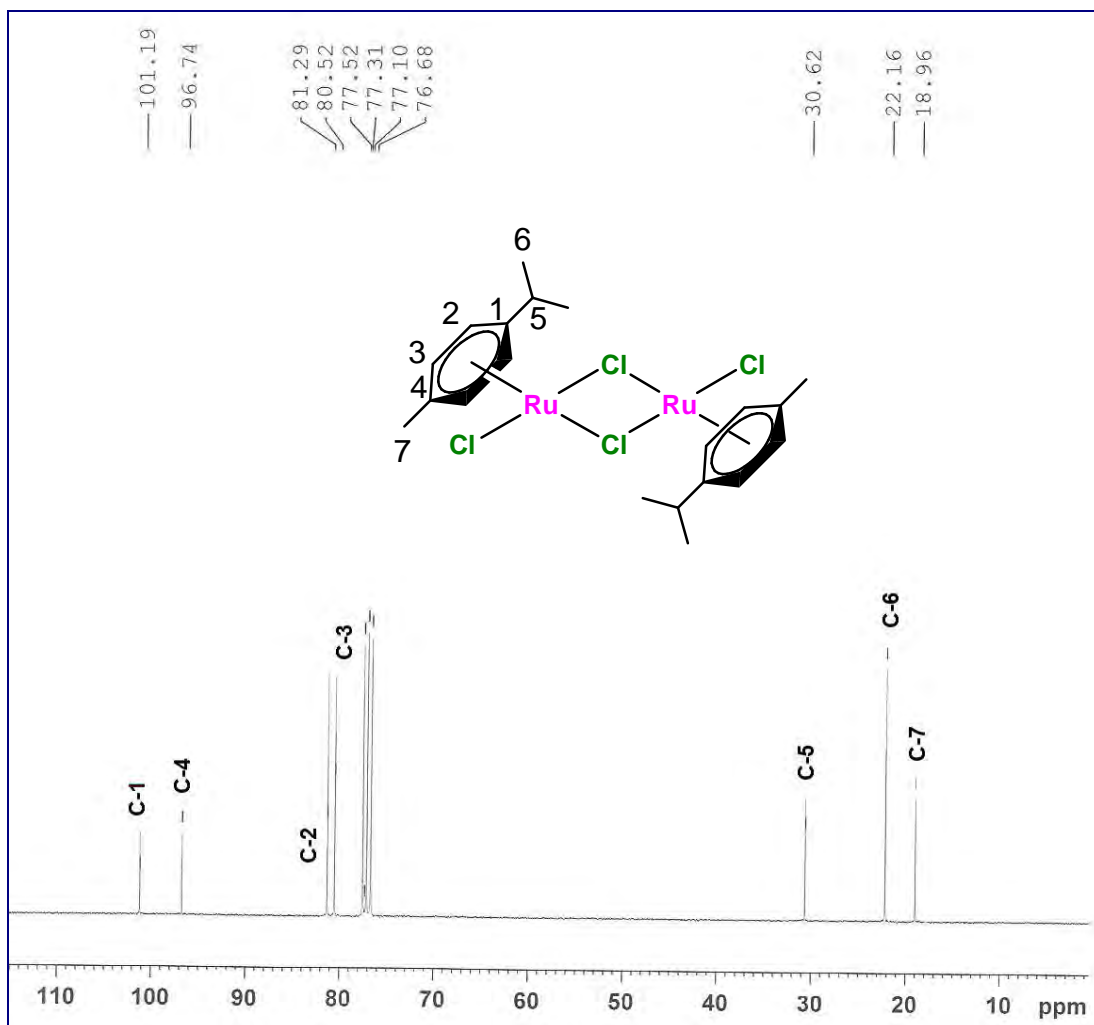


Figura 10.3 Espectro de RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3) del compuesto **10.2**.

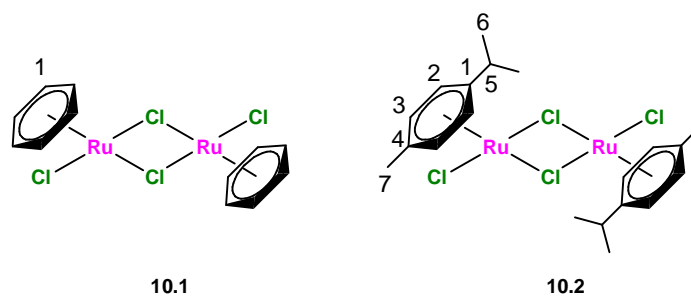


Tabla 10.4 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^{13}C para los compuestos **10.1-10.2**

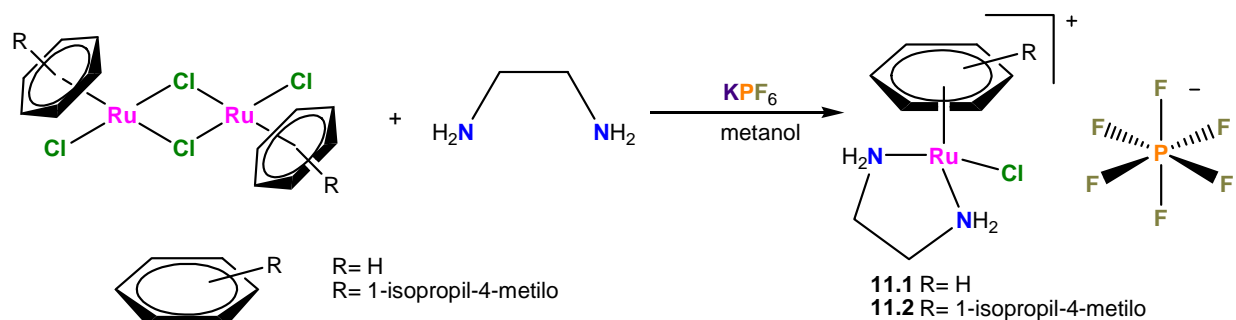
Complejo	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7
10.1	87.6	-	-	-	-	-	-
10.2	101.2	81.3	80.5	96.7	30.6	22.1	18.5

11. Síntesis de los complejos “medio sándwich” de rutenio (II)

La obtención de complejos “medio sándwich” de rutenio (II) tiene gran interés en la actualidad debido a las propiedades antimetástasicas de algunos complejos, por lo que su optimización es de particular interés, ya que el desarrollo de metástasis a menudo causa la muerte de pacientes con cáncer.^{11,26}

11.1 Síntesis

Se realizó la síntesis de los complejos “medio sándwich” de rutenio (II) **11.1-11.2** haciendo reaccionar los compuestos diméricos de rutenio (II) **11.1-11.2** con etilendiamina (en) y hexafluorofosfato de potasio en metanol calentado la mezcla de reacción durante ocho horas en atmósfera de nitrógeno, mediante la metodología descrita por P.J. Sadler y colaboradores (Esquema 11.1).¹⁶²



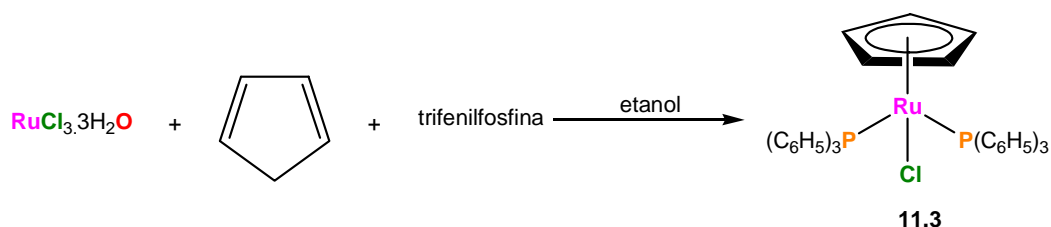
Esquema 11.1 Secuencia sintética para obtener los compuestos “medio sándwich” de rutenio (II).

En todos los casos se obtuvieron sólidos amorfos de color amarillo claro después de la eliminación del disolvente, con rendimientos entre el 62-67% (Tabla 11.1).

Tabla 8.1 Propiedades físicas de los complejos **11.1-11.2**.

Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f. (°C)
11.1	67	Amarillo	177-179
11.2	65	Amarillo	115-116

A continuación, se obtuvo el compuesto **11.3** a partir de cloruro de rutenio (III), trifenilfosfina y ciclopentadieno en etanol utilizando el procedimiento descrito en la literatura (Esquema 11.2),¹⁶³ obteniéndose un sólido naranja claro con un rendimiento de 67% (Tabla 11.2).



Esquema 11.2 Secuencia sintética para obtener el complejo de rutenio (II) **11.3**.

Tabla 11.2 Propiedades físicas del complejo **11.3**.

Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f. (°C)
11.3	67	Amarillo	177-179

11.2. Determinación de la conductividad molar

Los valores de conductividad de los complejos **11.1-11.2** se determinaron utilizando metanol anhidro como disolvente y se encuentran en el intervalo comprendido entre 120.0-160.0 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ indicando su naturaleza electrolítica, a diferencia de los complejos de diorganoestaño **9.1-9.37** que no son electrolitos, puesto que el yoduro de tetrabutilamonio presenta un valor de conductividad de 88 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$.¹⁴⁴

11.3. Caracterización por espectroscopía infrarroja

Todos los espectros de IR se obtuvieron mediante la técnica de pastilla en yoduro de cesio (CsI). Para los complejos **11.1-11.2** entre 3075-3029 cm^{-1} se apreció una banda $\nu(\text{C-H})$ de mediana intensidad debida a la tensión de enlaces (C-H) típica de sistemas aromáticos, así como la vibración $\nu(\text{C-C})$ característica de enlaces carbono-carbono con hibridación sp^2 alrededor de 1429 cm^{-1} , asimismo, se observaron las vibraciones tanto simétricas $\nu_s(\text{C-H})$ como antisimétricas $\nu_{as}(\text{C-H})$ características de enlaces entre un carbono con hibridación sp^3 y los hidrógenos que describen a los grupos metilo e isopropilo de los correspondientes arenos coordinados al centro metálico en el intervalo 3046-2966 cm^{-1} en los complejos **11.2-11.2**.^{152,163}

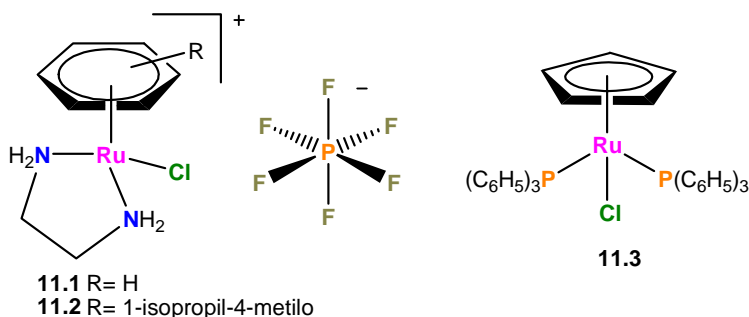
Por otra parte, los complejos **11.1-11.2** mostraron la presencia de bandas de absorción anchas e intensas $\nu_{as}(\text{NH})$ y $\nu_s(\text{NH})$ para los grupos $-\text{NH}_2$ en 3341 cm^{-1} y 3248 cm^{-1} de la etilendiamina, los cuales presentaron efecto quelato (Figura 11.1, complejo **11.2**).

En este sentido, se observó la presencia de bandas de absorción anchas e intensas $\nu_s(\text{P-F})$ debidas al grupo hexafluorofosfato (PF_6), en 826 cm^{-1} , en tanto la aparición de las vibraciones armónicas $\nu_s(\text{Ru-Cl})$ entre $283\text{-}295\text{ cm}^{-1}$; esta última también se encontró presente en el compuesto **11.3**.¹⁶¹⁻¹⁶³

Finalmente, para **11.3** se observó la vibración $\nu_s(\text{P-C}_6\text{H}_5)$ en 1429 cm^{-1} , la información anterior sugiere la formación de los compuestos **11.1-11.3**. Los datos espectroscópicos para estos complejos son idénticos a los descritos en la literatura y se presentan en la tabla 11.3.

Tabla 11.3 Absorciones representativas (cm^{-1}) en el espectro de IR de los compuestos **11.1-11.3**.

Complejo (cm^{-1})	$\nu_{as}(\text{N-H})$	$\nu_s(\text{N-H})$	$\nu_s(\text{C-H}_{Ar})$	$\nu_s(\text{P-C}_6\text{H}_5)$	$\nu_s(\text{P-F})$	$\nu_s(\text{Ru-Cl})$
11.1	3341	3248	3139	-	826	295
11.2	3341	3248	3139	-	826	283
11.3	-	-	3049	1429	-	274



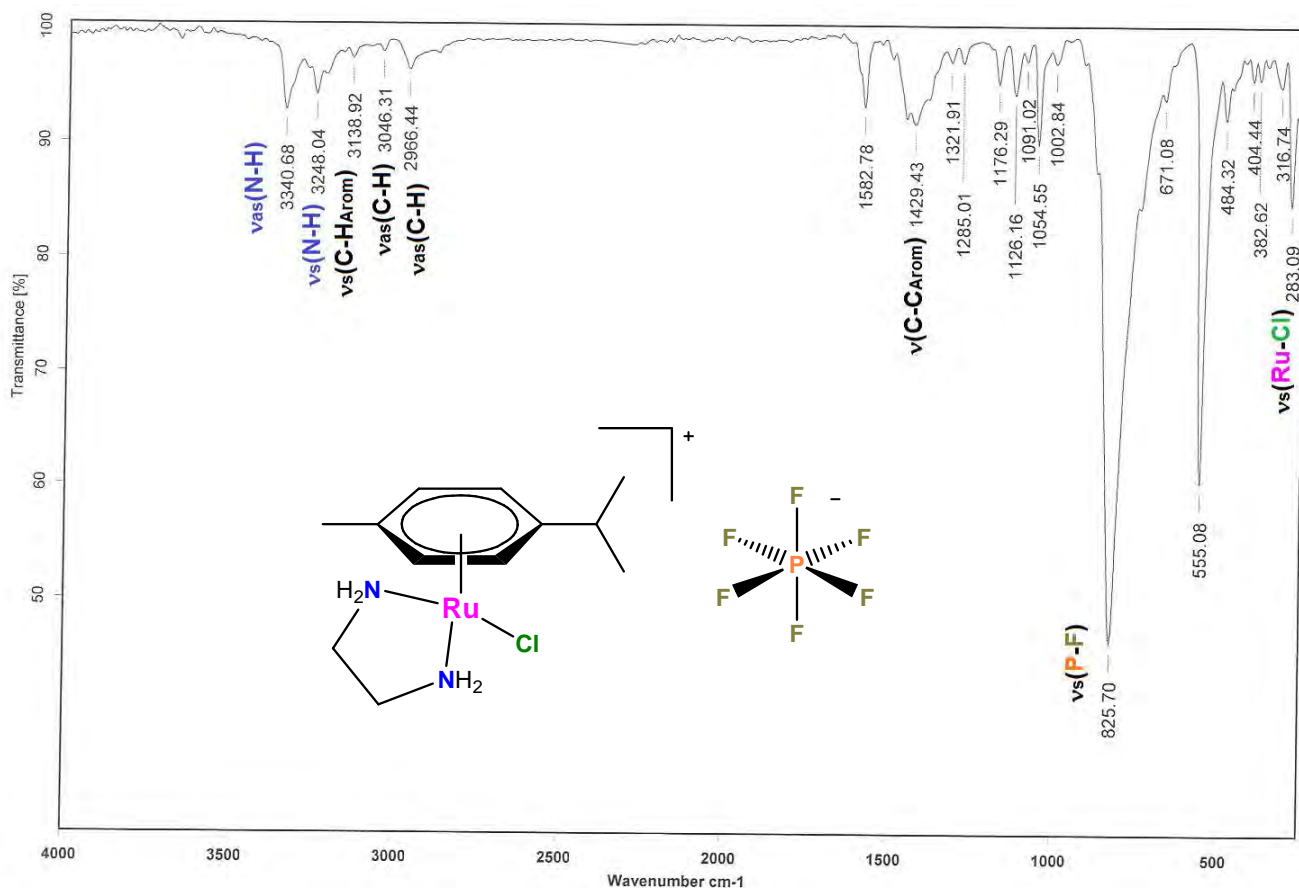


Figura 11.1 Espectro de IR (Csl) del compuesto **11.2**.

11.4. Caracterización por resonancia magnética nuclear

11.4.1. Caracterización por RMN de ¹H para los complejos **11.1-11.2**

Para los complejos **11.1-11.2**, el espectro de RMN de ¹H presentó tanto en la región alifática como en la aromática las señales esperadas en cada caso, como ejemplo de ello se muestra el espectro del complejo **11.2** (Figura 11.2). Los datos espectroscópicos de los compuestos **11.1-11.2** se presentan en la tabla 11.4, los cuales están de acuerdo con la información previamente descrita por P.J. Sadler y colaboradores.¹⁶²

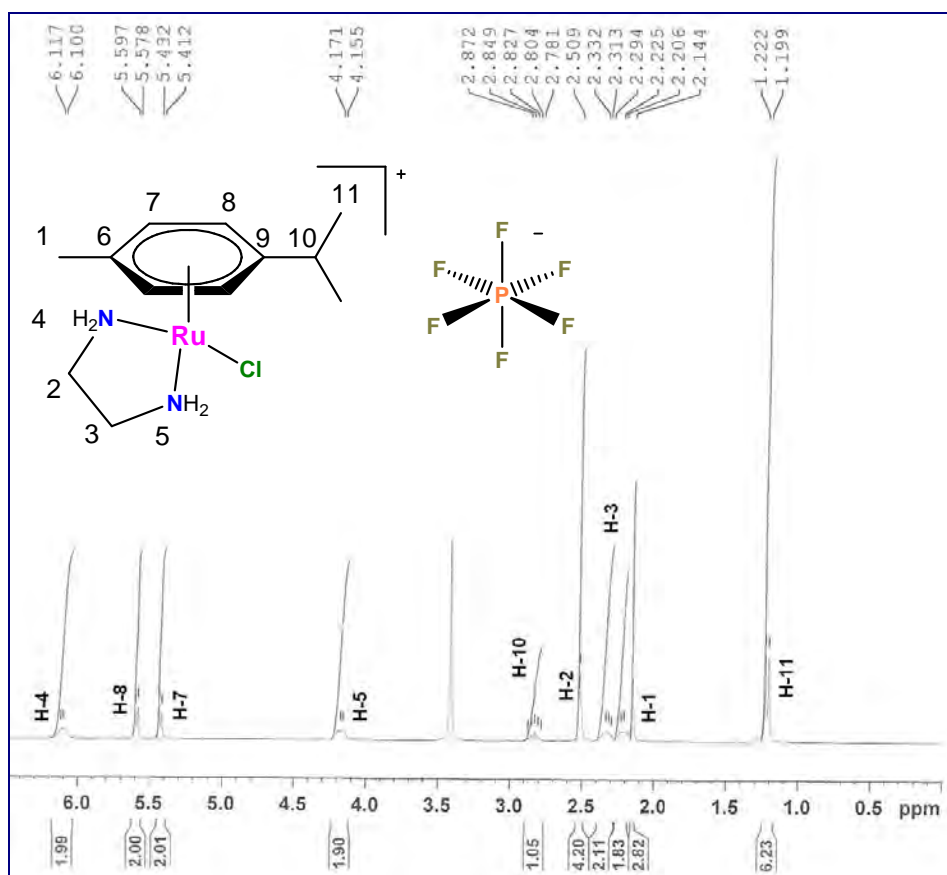


Figura 11.2 Espectro de RMN de ¹H (300.52 MHz, CDCl₃) del compuesto 11.2.

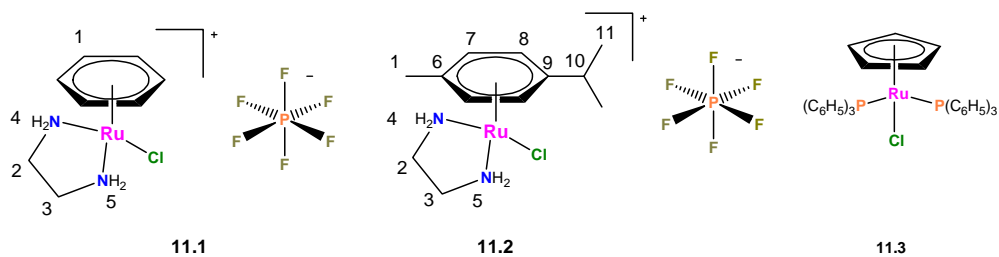


Tabla 11.4 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ¹H para los compuestos 11.1-11.3.

Complejo	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-7	H-8	H-9	H-10	H-11	H-Cp	H-Ar
11.1	5.68 (s)	2.28 (t)	2.28 (t)	4.14 (Sancho)	6.60 (Sancho)	-	-	-	-	-	-	-	-
11.2	1.14 (s)	2.21-2.24 (m)	2.20-2.23 (m)	6.10 (dancho)	4.16 (dancho)	-	5.42 (d)	5.56 (d)	-	2.78-2.87 (m)	1.21 (d)	-	-
11.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4.12 (s)	7.12-7.18 (m)
													7.23-7.28 (m)
													7.36-7.42 (m)

11.4.2. Caracterización por RMN de ^{13}C para los complejos **11.1-11.2**

Los espectros de RMN de ^{13}C se asignaron mediante las técnicas monodimensionales y bidimensionales (DEPT-135, HSQC y HMBC); en los complejos **11.1-11.2** se encontraron en la región alifática del espectro las señales correspondientes a los carbonos de los metilenos de la etilendiamina coordinada al átomo de rutenio; por su parte, para el compuesto **11.2** (Figura 11.3) se observaron las señales de los grupos isopropilo y metilo del areno coordinado al centro metálico.

Por otra parte, en la región aromática se apreciaron las señales esperadas para los carbonos aromáticos del areno correspondiente en cada caso. Finalmente, en el complejo **11.3** se observaron los carbonos de los residuos de trifenilfosfina coordinada al átomo de rutenio, además, una señal simple para los átomos de carbono del anillo de ciclopentadienilo en 81.5 ppm. Los datos espectroscópicos se presentan en la tabla 11.5.

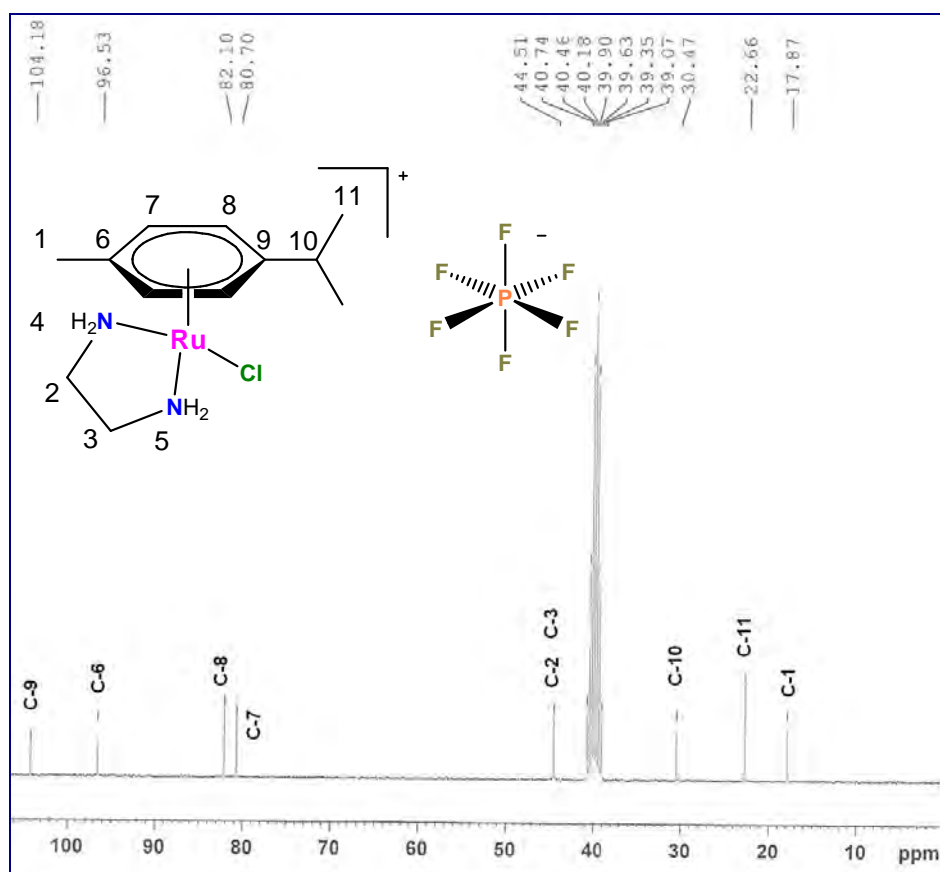


Figura 11.3 Espectro de RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3) del compuesto **11.2**.

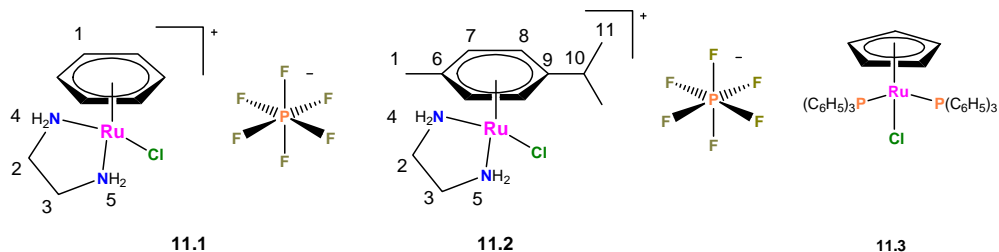


Tabla 11.5 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^{13}C para los compuestos 11.1-11.3

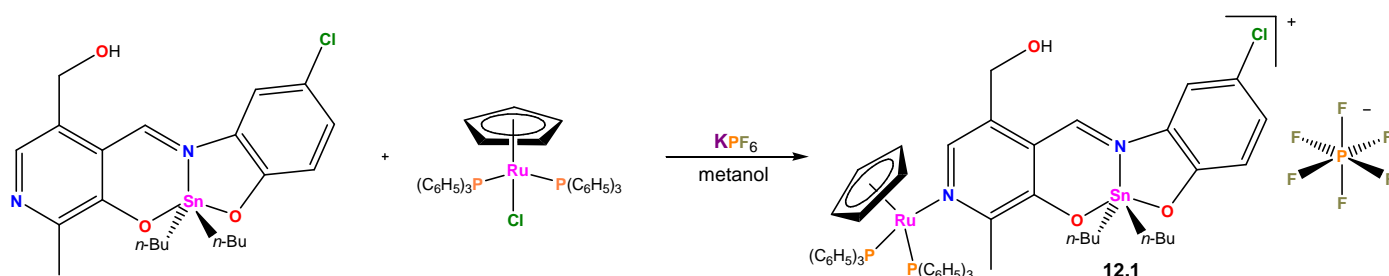
Complejo	C-1	C-2	C-3	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-Cp	C-Ar
11.1	83.2	44.8	44.8	-	-	-	-	-	-	-	-
11.2	17.9	44.5	44.5	96.5	80.1	82.2	104.2	30.5	22.7	-	-
11.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	81.5	*

*Se observan los carbonos de los residuos de trifenilfosfina

12. Hibridación molecular

12.1 Síntesis del complejo híbrido organometálico de estaño (IV) y rutenio (II)

Se realizó la síntesis del compuesto híbrido **12.1** tipo “medio sándwich” de rutenio (II) de diorganoestaño haciendo reaccionar los compuestos **11.3** y **9.12** con hexafluorofosfato de potasio en metanol calentado la mezcla de reacción durante ocho horas en atmósfera de nitrógeno (Esquema 9.1), con un rendimiento de 45% (Tabla 9.1).



Esquema 12.1 Síntesis del compuesto organometálico híbrido derivado de estaño (IV) y rutenio (II)

Tabla 12.1 Propiedades físicas del complejo híbrido **12.1**.

Compuesto	Rendimiento (%)	Color	p.f. ($^{\circ}\text{C}$)
12.1	45	Amarillo	177-179

La hibridación molecular para los complejos **11.1** y **11.2** descritos por P.J. Sadler no fue exitosa, puesto que los correspondientes compuestos híbridos, no fueron obtenidos.

12.2. Determinación de la conductividad molar

El valor de conductividad del complejo **12.1** se determinó en metanol anhidro como disolvente y su valor es de $110.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ indicando su naturaleza electrolítica, como los complejos **11.1-11.3**.¹⁴⁴

12.3. Caracterización por espectroscopía infrarroja

El espectro de IR se obtuvo mediante la técnica de pastilla en yoduro de cesio (CsI). Para el complejo **12.1** en 3056 cm^{-1} se apreció la vibración $\nu(\text{OH})$ del hidroxilo (OH) perteneciente al grupo hidroximetilo de la cadena lateral unido al anillo piridínico del residuo de piridoxal, asimismo, se observaron las vibraciones tanto simétricas $\nu_s(\text{C-H})$ como antisimétricas $\nu_{as}(\text{C-H})$ características de enlaces entre un carbono con hibridación sp^3 y los hidrógenos que describen a los grupos *n*-butilo unidos al átomo de estaño en el intervalo comprendido entre $2954\text{-}2886 \text{ cm}^{-1}$, a continuación, la presencia de la vibración de balanceo $\tau(\text{C-H})$ situada en 719 cm^{-1} la cual se observa en series homólogas de tres o más grupos metilenos enlazados linealmente entre sí y la presencia la vibración $\nu(\text{C-C})$ característica de enlaces carbono-carbono con hibridación sp^2 en 1435 cm^{-1} , confirma la presencia de los grupos *n*-butilo unidos al átomo de estaño.

Adicionalmente, la aparición de la vibración armónica $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$ en 1116 cm^{-1} , así como la presencia de la banda de absorción $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$ para sistemas aromáticos observada en 1263 cm^{-1} y la presencia de la vibración $\nu(\text{C=N})$ en 1586 cm^{-1} para el complejo híbrido **12.1**, indica que la coordinación de la imina al átomo de estaño se preserva; la cual se corrobora con la presencia de una señal situada en 433 cm^{-1} correspondiente a la vibración $\nu(\text{Sn-N})$, por su parte, las vibraciones armónicas $\nu(\text{Sn-C})$ y $\nu(\text{Sn-O})$ observadas en 692 cm^{-1} y 596 cm^{-1} , respectivamente, sugieren la presencia del fragmento correspondiente al diorganoestano **9.12** en el complejo organometálico híbrido de estaño (IV) y rutenio (II).

Finalmente, se observó la presencia de una banda de absorción $\nu_s(\text{P-F})$ ancha e intensa debida al grupo hexafluorofosfato (PF_6), en 833 cm^{-1} , sin embargo, la ausencia de la vibración armónica $\nu_s(\text{Ru-Cl})$ entre $295\text{-}283 \text{ cm}^{-1}$ y la observación de la vibración $\nu_s(\text{P-C}_6\text{H}_5)$ en 1472 cm^{-1} , constituye una evidencia de la formación del complejo **12.1** (Figura 12.1). Los datos espectroscópicos se presentan en la tabla 12.2.

Tabla 12.2 Absorciones representativas (cm^{-1}) en el espectro de IR del compuesto 12.1.

Complejo	$\nu(\text{O-H})$	$\nu(\text{C=N})$	$\nu_s(\text{C-H}_{\text{Ar}})$	$\nu_s(\text{P-C}_6\text{H}_5)$	$\nu_s(\text{P-F})$	$\nu(\text{Sn-C})$	$\nu(\text{Sn-O})$	$\nu(\text{Sn-N})$
12.1	3056	1586	3139	1435	833	692	536	433

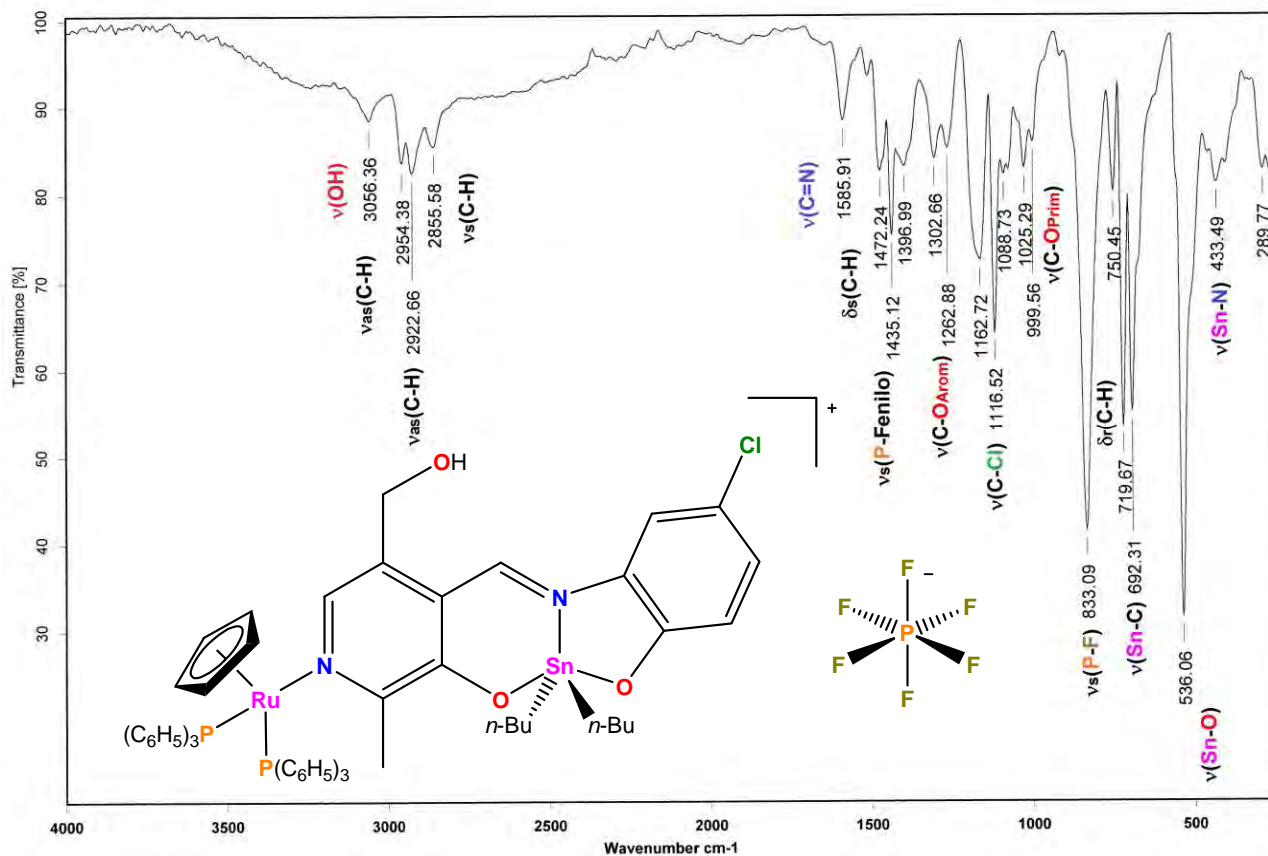


Figura 12.1 Espectro de IR (Csl) del compuesto 12.1.

12.4. Caracterización por resonancia magnética nuclear

12.4.1. Caracterización por RMN de ^1H para el complejo **12.1**

El espectro de RMN de ^1H presentó en la región alifática dos señales triples para los grupos *n*-butilo entre δ :0.88 y δ :1.80 unidos al átomo de estaño, indicando la no equivalencia química y magnética de estos grupos; en δ :2.19, se presentó una señal simple correspondiente al metilo del anillo piridínico del residuo de piridoxal, en tanto, para el grupo metileno del hidroximetilo presentó una señal simple δ :4.16. En cuanto a los protones del anillo aromático del complejo H-7, H-9 y H-10, se apreció un comportamiento similar al compuesto **9.12** de di-*n*-butilestaño que se utilizó para la síntesis del complejo propuesto, asimismo, se observó en δ :5.26 una señal simple para los hidrógenos del ciclopentadienilo coordinado al átomo de rutenio, por otra parte, se observó una señal múltiple para los protones aromáticos de los grupos fenilos de las trifenilfosfinas coordinadas al átomo de rutenio en el intervalo comprendido entre δ :7.48 y δ :7.79. El protón imínico (H-7) presentó una señal simple en δ :9.32 con una constante de acoplamiento $^1J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})$ de 42 Hz, indicando la presencia del enlace de coordinación Sn-N en el complejo **12.1** (Figura 12.2).¹⁵⁴ Los datos espectroscópicos de los compuestos se presentan en la tabla 12.3.

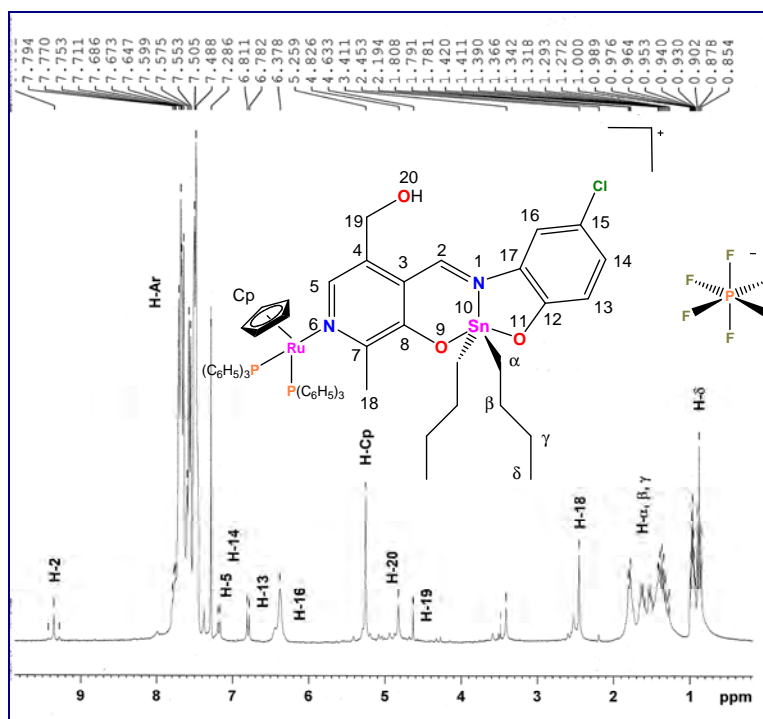


Figura 12.2 Espectro de RMN de ^1H (300.52 MHz, CDCl_3) del compuesto **12.1**.

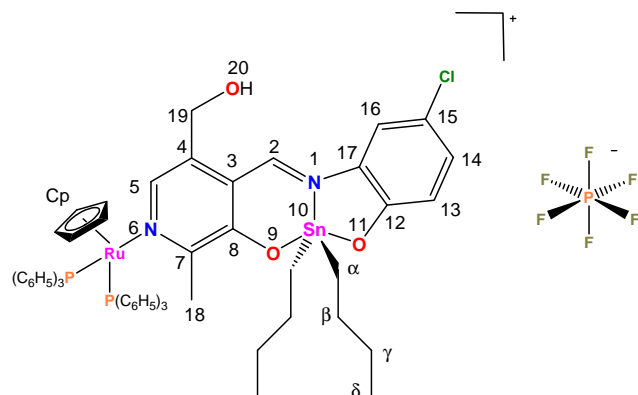


Tabla 12.3 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^1H del complejo **12.1**.

Complejo	H- δ	H- α, β, γ	H-18	H-19	H-16	H-16	H-14	H-13	H-5	H-2	H-Cp	H-Ar
12.1	0.88 (s)	0.93-1.81 (m)	2.19 (t)	4.63 (s)	4.82 (s)	6.37 (s)	7.28 (d)	6.80 (d)	7.50 (s)	9.32 (s)	5.26 (s)	7.55-7.79 (m)

12.4.2. Caracterización por RMN de ^{13}C para el complejo **12.1**

En el espectro de RMN de ^{13}C se encontraron en la región alifática del espectro cuatro señales correspondientes a los carbonos de los grupos *n*-butilo unidos al átomo de estaño del complejo **9.12**, utilizado como materia prima de partida, así como del metilo del anillo piridínico del residuo de piridoxal. Por otra parte, para todos los compuestos la señal asignada al el carbono del grupo hidroximetil (C-19), se mostró en aproximadamente δ : 60.7 (Figura 12.3).

En la región aromática, se apreciaron las señales correspondientes a los carbonos H-7, H-9 y H-10 del anillo aromático del complejo de diorganostaño, en tanto el C-3 del anillo de piridina se observó en δ : 133.6 y el carbono imínico (C-7) en δ : 160.3.

Cabe mencionar que no se apreciaron cambios significativos en los desplazamientos químicos de los carbonos en el complejo **12.1** en el residuo de diorganostaño, en comparación al complejo **9.12** que se utilizó para efectuar la hibridación molecular, sin embargo, los carbonos C-1 y C-3 de dicho complejo presentaron un $\Delta\delta$ de 2 ppm a menor frecuencia, lo que sugiere evidencia de la presencia del complejo propuesto. Finalmente, se observaron las señales de los carbonos tanto del anillo de ciclopentadienilo como de los anillos aromáticos de las trifenilfosfinas coordinadas al átomo de rutenio. Los datos espectroscópicos se muestran en la tabla 12.4.

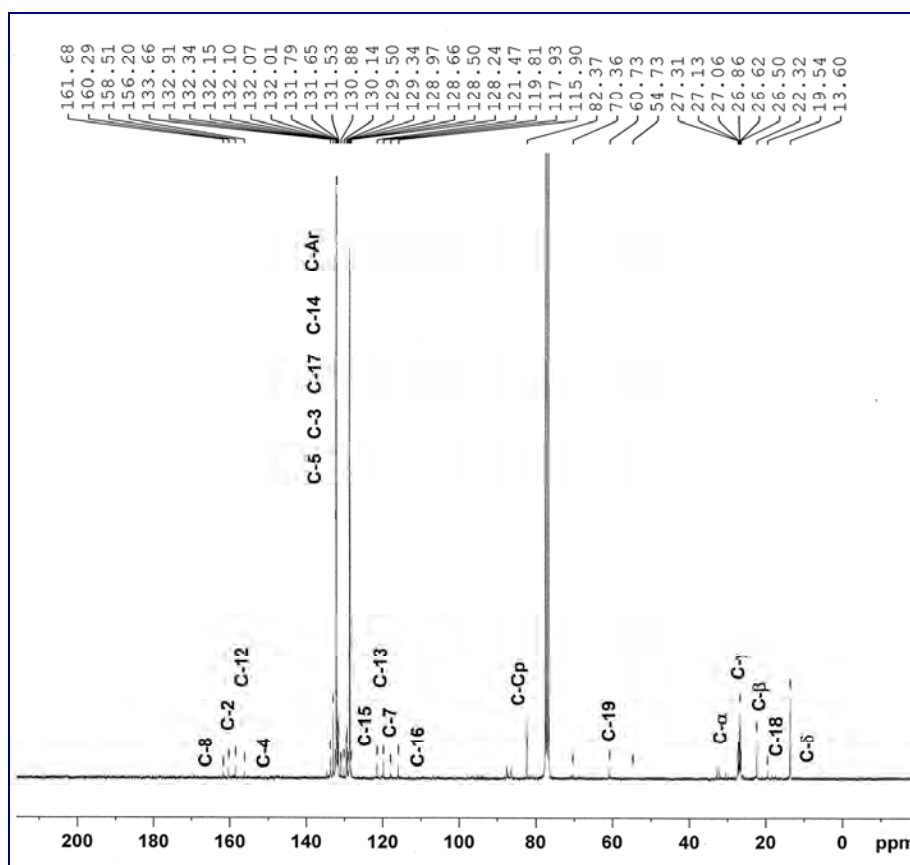


Figura 12.3 Espectro de RMN de ^{13}C (75.57 MHz, CDCl_3) del compuesto **12.1**.

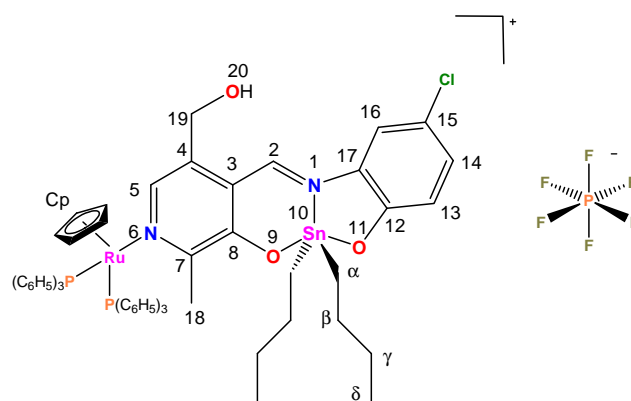


Tabla 12.4 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^{13}C para el compuesto **12.1**.

C-2	160.3	C-8	161.7	C-16	115.9	C-Ar	128.4-131.8
C-3	132.9	C-12	158.5	C-17	132.0	C-α	22.3
C-4	156.2	C-13	121.5	C-18	19.5	C-β	26.9
C-5	133.6	C-14	117.9	C-19	60.7	C-γ	26.6
C-7	119.8	C-15	132.1	C-Cp	82.4	C-δ	13.6

12.4.3. Caracterización por RMN de ^{119}Sn y ^{31}P para el complejo 12.1

El espectro de RMN de ^{119}Sn presentó una señal simple δ : -182, lo que sugiere que la esfera de coordinación alrededor del átomo de estaño se conserva, sin embargo, la caracterización mediante RMN de ^{31}P mostró una señal en δ : 25.0, indicando la formación del complejo propuesto, el complejo **11.3** que se utilizó como materia prima de partida mostró una señal en δ : 31.0. Los datos espectroscópicos de los compuestos se presentan en la tabla 12.5, los cuales son acordes a la información descrita en informes previos, en el caso particular del compuesto **11.3**.

Tabla 12.5 Desplazamientos químicos (δ) en RMN de ^{119}Sn y ^{31}P para el compuesto **12.1**.

Complejo	^{119}Sn (CDCl_3)	^{31}P (CDCl_3)
12.1	-182	29

La información anterior sugiere la presencia del complejo **12.1**, debido a que en el complejo de di-*n*-butilestaño **9.12** el átomo de nitrógeno piridínico del residuo de piridoxal es una base de dureza intermedia y el átomo de rutenio del complejo **11.3** un ácido de dureza intermedia,¹⁶⁴ asimismo, el producto de la reacción involucra la formación de cloruro de potasio (KCl) y en este sentido el anión hexafluorofosfato (PF_6^-) estabiliza el complejo resultante.¹⁵⁶ El complejo **12.1** el átomo de rutenio cumple la regla de los 18 electrones, lo que indica que el complejo resultante es estable y se ha efectuado la hibridación molecular, ya que los compuestos de partida poseen grupos funcionales que posibilitan la unión de ambas moléculas.¹⁹

13. Estudio de estabilidad de los complejos de diorganoestaño en solución.

13.1. Estudio de estabilidad en solución de los complejos 9.1-9.8 y 9.10-9.37 mediante RMN de ^1H

La estabilidad en solución de los complejos organometálicos de estaño **9.1-9.8** y **9.10-9.37** es fundamental para la posterior determinación de la actividad citotóxica, ya que se garantiza que el efecto citotóxico es debido a la especie química en estudio y no a productos de descomposición en solución. Los estudios de estabilidad se realizaron por un período de 72 horas, intervalo de tiempo que dura el bioensayo de citotoxicidad, para ello, se seleccionaron los complejos **9.1**, **9.12**, **9.21**, **9.26** y **9.33**, determinando su estabilidad mediante solvólisis en sulfóxido de dimetilo (DMSO-d_6), a través de RMN de ^1H utilizando el método descrito por Hollis,¹⁶⁵ partiendo de una concentración inicial de 10 mg/ml.

Los resultados obtenidos mostraron que todos los compuestos son estables en solución (Tabla 13.1)

Tabla 13.1 Estudio de estabilidad en solución mediante RMN de ^1H para los compuestos **9.1**, **9.12**, **9.21**, **9.26** y **9.33**.

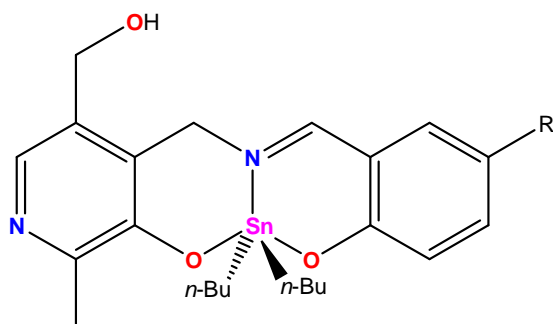
Compuesto	9.1	9.12	9.21	9.26	9.33
C (mg/ml) 0 horas	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
C (mg/ml) 72 horas	9.6	10.0	9.6	10.0	10.0

13.2. Estudio de estabilidad en solución de los complejos 9.1-9.8 y 9.10-9.37 mediante conductimetría

Los valores de conductividad en metanol indicaron que los compuestos **9.1-9.8** y **9.10-9.37** no se disociaron en un período de 72 horas, ya que mantuvieron su naturaleza no electrolítica,¹⁴⁴ indicando su estabilidad (Tablas 13.2-13.3).

Tabla 13.2 Valores de conductividad Λ_M ($\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$, $1 \times 10^{-3} \text{M}$) para compuestos de coordinación de diorganoestaño derivados de piridoxamina en metanol.

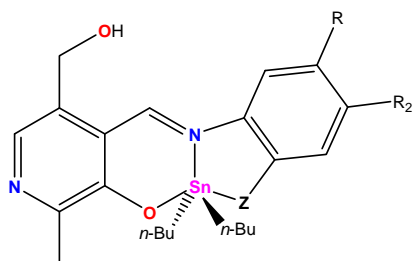
Compuesto	Λ_M (0 horas)	Λ_M (72 horas)	Compuesto	Λ_M (0 horas)	Λ_M (72 horas)
9.1	16.0	17.0	9.5	17.0	17.1
9.2	15.0	15.0	9.6	16.0	16.0
9.3	29.0	29.0	9.7	17.0	17.0
9.4	14.0	14.3	9.8	27.0	27.1



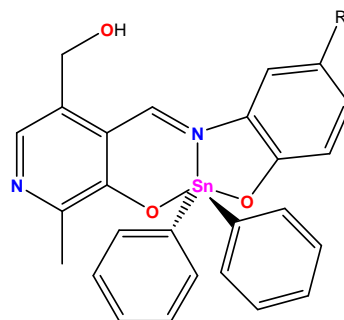
9.1 R= H **9.5** R= CH₃
9.2 R= Cl **9.6** R= OCH₃
9.3 R= Br **9.7** R= NO₂
9.4 R= I **9.8** R= t-Bu

Tabla 13.3 Valores de conductividad Λ_M ($\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$, $1 \times 10^{-3} \text{M}$) para compuestos de coordinación de diorganoestaño derivados de piridoxal en metanol.

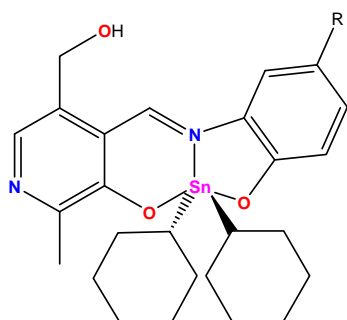
Complejo	Λ_M (0 horas)	Λ_M (72 horas)	Complejo	Λ_M (0 horas)	Λ_M (72 horas)
9.10	11.0	11.1	9.24	6.5	6.5
9.11	8.3	8.3	9.25	7.3	7.4
9.12	62.0	62.3	9.26	3.9	3.9
9.13	32.0	32.0	9.27	5.7	5.7
9.14	65.0	65.0	9.28	5.9	5.9
9.15	61.0	61.0	9.29	4.1	4.2
9.16	72.0	72.0	9.30	57.0	57.0
9.17	67.0	67.5	9.31	11.0	11.1
9.18	69.0	69.2	9.32	11.0	11.0
9.19	7.3	7.5	9.33	50.0	50.0
9.20	8.4	8.4	9.34	4.3	4.3
9.21	2.9	2.9	9.35	4.1	4.1
9.22	70.0	70.0	9.36	7.1	7.1
9.23	75.0	75.0	9.37	3.7	3.7



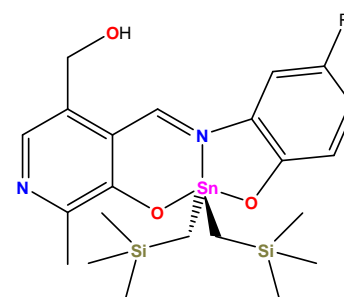
9.10 R= H	R ₂ = H	Z= O
9.11 R= F	R ₂ = H	Z= O
9.12 R= Cl	R ₂ = H	Z= O
9.13 R= CH ₃	R ₂ = H	Z= O
9.14 R= OCH ₃	R ₂ = H	Z= O
9.15 R= NO ₂	R ₂ = H	Z= O
9.16 R= t-Bu	R ₂ = H	Z= O
9.17 R= H	R ₂ = Cl	Z= O
9.18 R= H	R ₂ = CH ₃	Z= O
9.19 R= H	R ₂ = NO ₂	Z= O
9.20 R= H	R ₂ = H	Z= S



9.21 R= H
9.22 R= Cl
9.23 R= CH ₃



9.24 R= H
9.25 R= F
9.26 R= Cl
9.27 R= CH ₃
9.28 R= OCH ₃
9.29 R= NO ₂
9.30 R= t-Bu



9.31 R= H
9.32 R= F
9.33 R= Cl
9.34 R= CH ₃
9.35 R= OCH ₃
9.36 R= NO ₂
9.37 R= t-Bu

14. Estudio de la actividad citotóxica de los complejos 9.1-9.37

La actividad citotóxica de compuestos de coordinación de diorganoestaño ha sido extensamente estudiada para complejos con los grupos *n*-butilo y fenilo en su estructura,⁶⁻⁷ sin embargo, no existe un estudio comparativo en función del impedimento estérico utilizando los fragmentos ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metilo],^{10,74} además, para este último fragmento la actividad biológica en organoestanos se ha restringido a estudios de actividad antimicrobiana y su potencial citotóxico no ha sido explorado.⁶⁷

14.1.1. Determinación de la actividad citotóxica de los complejos 9.1-9.37

La determinación de actividad citotóxica se realizó utilizando el ensayo de la sulforrodamina B (SRB) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI, por sus siglas en inglés).¹⁶⁶⁻¹⁶⁷ Para los complejos **9.1-9.8** de piridoxamina, se efectuó el bioensayo en las líneas celulares humanas de cáncer U-251 (glioblastoma), PC-3 (próstata), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), SKLU-1 (pulmón) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos), asimismo, para los complejos **9.10-9.37** de piridoxal, no se consideró la línea celular humana de cáncer PC-3. El tiempo de exposición de las líneas celulares humanas de cáncer a los complejos de diorganoestaño en cuestión, fue de 48 horas, los detalles de la metodología experimental se pueden consultar en la sección 18.8 de la parte experimental.

Se determinó el porcentaje de inhibición de la proliferación celular en líneas celulares humanas de cáncer mencionadas anteriormente, el complejo **9.9** de piridoxamina y dicitclohexilestaño no fue considerado para el bioensayo de citotoxicidad, debido a su baja solubilidad en disolventes orgánicos comunes, en tanto para los complejos **9.10-9.37** de piridoxal se procedió a determinar las correspondientes curvas dosis-respuesta gradual. Los resultados de las CI_{50} (μM) se expresan como el promedio de tres réplicas \pm desviación estándar de la media.

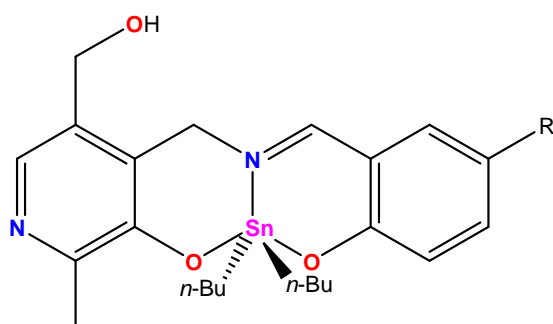
14.1.2. Estudio de la actividad citotóxica de los complejos 9.1-9.8

Los complejos de piridoxamina **9.1-9.8** poseen dos enlaces de coordinación transanulares Sn-N que da origen a dos anillos de seis miembros. Los resultados del cernimiento primario para los complejos **9.1-9.8** se presentan en la tabla 14.1.

Tabla 14.1 Porcentaje de inhibición de la proliferación celular para los complejos **9.1-9.8** por línea celular (1 μ M).

Compuesto	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	MDA-MB-231
9.1	87.9 \pm 7.30	86.1 \pm 8.6	92.70 \pm 5.1	58.4 \pm 2.4	92.2 \pm 5.1	100.00	100.00
9.2	86.6 \pm 12.0	42.1 \pm 3.8	81.40 \pm 6.4	82.2 \pm 7.0	64.5 \pm 4.6	97.7 \pm 1.3	93.9 \pm 6.0
9.3	80.9 \pm 11.6	54.9 \pm 3.5	83.50 \pm 6.6	35.4 \pm 3.0	66.9 \pm 4.4	92.5 \pm 4.6	94.0 \pm 5.9
9.4	81.8 \pm 1.70	43.9 \pm 3.1	76.80 \pm 4.6	40.2 \pm 0.7	74.8 \pm 7.0	92.8 \pm 6.0	94.8 \pm 5.1
9.5	83.2 \pm 3.90	53.0 \pm 3.3	86.40 \pm 5.8	46.1 \pm 0.3	68.7 \pm 2.6	92.8 \pm 4.3	99.7 \pm 0.2
9.6	81.7 \pm 10.6	65.8 \pm 5.6	98.50 \pm 1.4	39.8 \pm 0.7	76.0 \pm 5.7	93.3 \pm 5.5	96.0 \pm 3.9
9.7	81.3 \pm 7.80	81.7 \pm 0.8	96.60 \pm 3.3	56.4 \pm 4.5	80.2 \pm 3.4	97.5 \pm 1.4	93.3 \pm 6.7
9.8	87.5 \pm 19.4	65.9 \pm 4.3	98.07 \pm 1.9	41.7 \pm 0.7	68.8 \pm 3.0	94.1 \pm 3.4	89.3 \pm 4.9
<i>cis</i> -platino	39.9 \pm 3.10	16.9 \pm 0.4	19.90 \pm 1.8	7.6 \pm 3.1	28.4 \pm 1.1	27.9 \pm 1.9	12.7 \pm 1.2

Los datos se expresan como el promedio de tres replicas \pm error estándar de la media



- | | |
|------------------|--------------------------------|
| 9.1 R= H | 9.5 R= CH ₃ |
| 9.2 R= Cl | 9.6 R= OCH ₃ |
| 9.3 R= Br | 9.7 R= NO ₂ |
| 9.4 R= I | 9.8 R= <i>t</i> -Bu |

Los ensayos de actividad citotóxica mostraron que los complejos **9.1-9.8** de piridoxamina y di-*n*-butilestaño presentaron mayor citotoxicidad que el *cis*-platino, el cual fue utilizado como referencia.

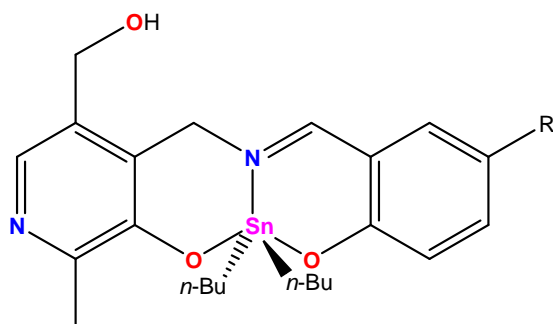
La citotoxicidad de los complejos antes mencionados presentó el mismo orden de magnitud, la introducción de sustituyentes tanto electroattractores como electrodonadores no proporcionó cambios profundos en la citotoxicidad. Un análisis más detallado, mostró para la línea celular humana de cáncer K-562, que los complejos con los sustituyentes -OCH₃, -NO₂, y *t*-Bu (**9.6-9.8**) en posición quince, presentaron mayor potencia en comparación a sus análogos que contienen átomos de halógeno. En cuanto a las líneas celulares humanas de cáncer U-251, PC-3 y SKLU-1, no se observó una tendencia en cuanto a la naturaleza del sustituyente en la potencia de los complejos, en contraste, para HCT-15 el complejo **9.2** con un átomo de cloro en posición quince presentó la mayor actividad intrínseca, que se define en función de un compuesto utilizado como referencia.

Los complejos **9.1-9.8** mostraron mayor citotoxicidad hacia las líneas celulares humanas de cáncer de mama MDA-MB-231 en comparación a MCF-7; en este caso el complejo **9.1** presentó la mayor potencia y los análogos restantes mostraron moderada citotoxicidad. Los resultados del crecimiento primario de la actividad antiproliferativa, indicaron una mayor disparidad para HCT-15 y MCF-7, por lo que se determinaron para estas líneas celulares los valores de CI_{50} para los complejos **9.1-9.8**, debido a que presentan mejor actividad antiproliferativa que sus análogos de la serie bencénica derivados de difenilestaño descritos con anterioridad, por lo que se determinaron los valores de CI_{50} de los complejos piridoxamina y di-*n*-butilestaño en dichas líneas celulares humanas de cáncer. Los resultados se presentan en la gráfica 14.1 y los datos correspondientes en la tabla 14.2.

Tabla 14.2 CI_{50} (μ M) de los complejos **9.1-9.8**

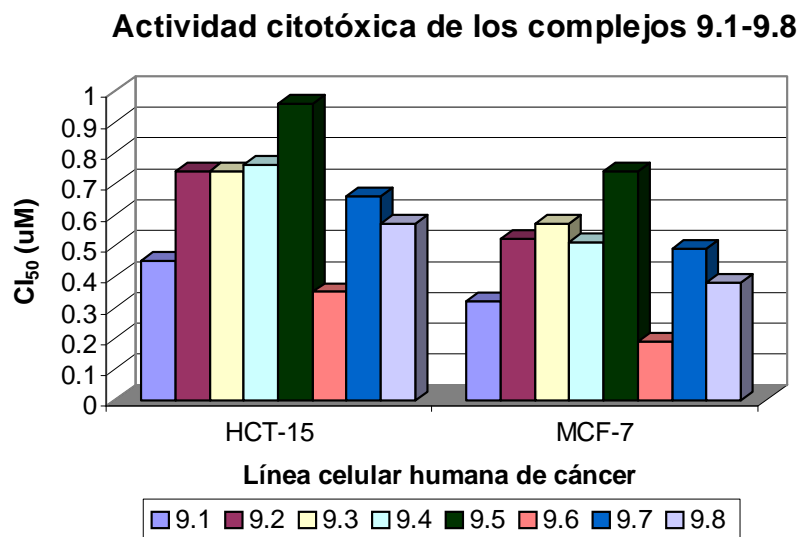
Complejo	HCT-15	MCF-7
9.1	0.45±0.060	0.32±0.03
9.2	0.74±0.080	0.52±0.04
9.3	0.74±0.010	0.57±0.05
9.4	0.76±0.010	0.51±0.05
9.5	0.96±0.040	0.74±0.02
9.6	0.35±0.007	0.19±0.01
9.7	0.66±0.030	0.49±0.03
9.8	0.57±0.070	0.38±0.02
<i>cis</i> -platino	13.31±1.30	14.14±0.80

Los datos se expresan como el promedio de tres réplicas \pm error estándar de la media.



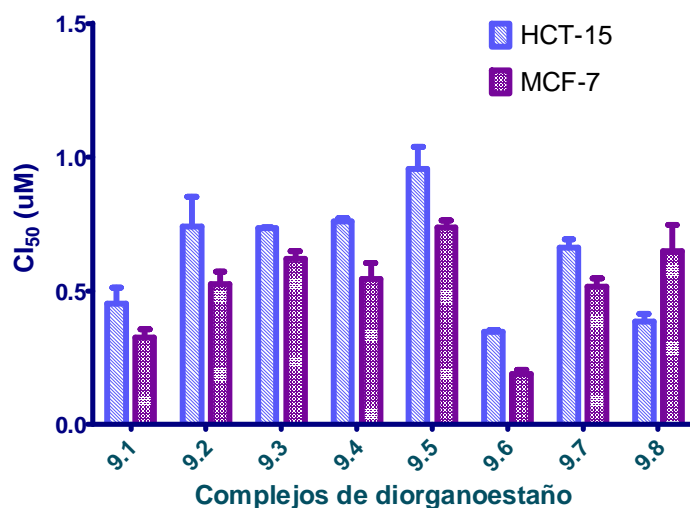
- | | |
|------------------|--------------------------------|
| 9.1 R= H | 9.5 R= CH ₃ |
| 9.2 R= Cl | 9.6 R= OCH ₃ |
| 9.3 R= Br | 9.7 R= NO ₂ |
| 9.4 R= I | 9.8 R= <i>t</i> -Bu |

Gráfica 14.1 Actividad citotóxica de los complejos **9.1-9.8** en cada línea celular humana de cáncer CI_{50} (μM).



Los compuestos son más potentes que sus análogos de la serie bencénica descritos en la literatura hacia las líneas celulares humanas de cáncer U-251, MCF-7 y SKLU-1.¹⁵⁷ El complejo **9.7** con el sustituyente $-NO_2$ que experimentó un cambio de número de coordinación en RMN de ^{119}Sn en disolvente no coordinante no mostró la mayor potencia, ya sea, hacia HCT-15 o MCF-7 sugiriendo que el cambio de número de coordinación no influye en la potencia. Al realizar un análisis de varianza (ANOVA) de dos vías (comparando cada complejo con cada línea celular) con un nivel de significancia de 5% utilizando el programa GradPadPrism® versión 5.01, los resultados mostraron diferencia significativa entre las líneas celulares humanas de cáncer (Gráfica 14.2). La citotoxicidad de los complejos **9.1-9.8** es mayor hacia MCF-7, en comparación a HCT-15.

Gráfica 14.2 Comparación de la actividad citotóxica CI_{50} (μM) de los complejos **9.1-9.8** en las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 y HCT-15. Se realizó un análisis de varianza de dos vías con un nivel de significancia de 5%.



Un análisis comparativo mostró que los compuestos son más potentes que sus análogos de la serie bencénica descritos en la literatura hacia las líneas celulares humanas de cáncer U-251, MCF-7 y SKLU-1.¹⁵⁷ El complejo **9.7** con el sustituyente $-NO_2$ que experimentó un cambio de número de coordinación en RMN de ^{119}Sn en disolvente no coordinante no mostró la mayor potencia, ya sea, hacia HCT-15 o MCF-7 sugiriendo que el cambio de número de coordinación no influye en la potencia.

En cuanto a la potencia relativa, que es la proporción de la dosis entre el compuesto con menor actividad en comparación al de mayor actividad,¹⁶⁸ para los complejos **9.1-9.8** en comparación al *cis*-platino, se encontró para la línea celular humana de cáncer HCT-15 que dicho parámetro decrece en el orden: OCH_3 (38.02) > H (29.57) > *t*-Bu (23.35) > NO_2 (20.16) > Cl (17.98) = Br (17.98) > I (17.51) > CH_3 (13.86). Mientras, para MCF-7 es: OCH_3 (74.42) > H (44.19) > *t*-Bu (37.21) > NO_2 (28.85) > Cl (27.19) = Br (24.80) > I (27.72) > CH_3 (19.11). El complejo **9.6** con el sustituyente $-OCH_3$ en posición quince mostró la mayor potencia relativa para ambas líneas celulares, por tanto, el complejo es selectivo hacia MCF-7.

Los complejos **9.1-9.8** no presentaron actividad citotóxica hacia células mononucleares de rata wistar en concentración de 1 μM , por tanto los compuestos son selectivos hacia células tumorales.

14.1.3 Estudio de la actividad citotóxica de los complejos 9.10-9.37

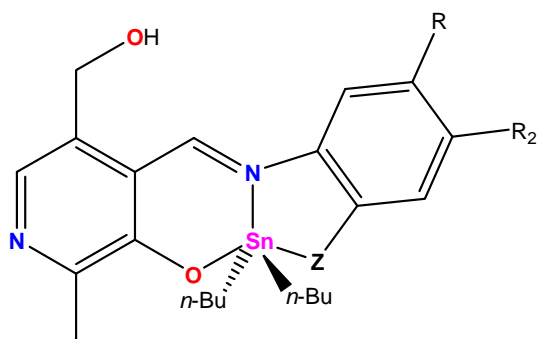
El ensayo de actividad citotóxica para los complejos sintetizados a partir de piridoxal con los fragmentos *n*-butilo (**9.10-9.20**), fenilo (**9.21-9.23**) enlazados al centro metálico (Tabla 14.3, Gráfica 14.3), así como los compuestos obtenidos a partir de óxidos de diorganoestaño (IV) impedidos estéricamente con los grupos ciclohexilo (**9.24-9.30**) y bis[(trimetilsilil)metilo] (**9.31-9.37**, Tabla 14.4, Gráfica 14.4) unidos al átomo de estaño presentaron mayor citotoxicidad que el *cis*-platino, el cual fue utilizado como referencia.

Nuevamente, como en el caso de sus análogos de piridoxamina **9.1-9.8**, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de dos vías con un nivel de significancia de 5% utilizando el programa GradPadPrism® versión 5.01, los resultados muestran diferencias significativas entre las líneas celulares humanas de cáncer (Gráficas 14.5-14.7). Los complejos **9.17-9.19** no fueron tomados en cuenta, en el caso del complejo **9.19**, mostró una citotoxicidad similar en todas las líneas celulares humanas de cáncer, lo que sugiere que el mecanismo de acción no solo puede ser idéntico, sino que potencialmente puede actuar de forma similar hacia las células no cancerosas. Los complejos de difenilestaño **9.21-9.23** no fueron considerados debido a que el estudio se realizó en función del impedimento estérico, adicionalmente, los difenilestananos han presentado problemas de solubilidad acuosa durante el proceso de optimización del prototipo.⁷

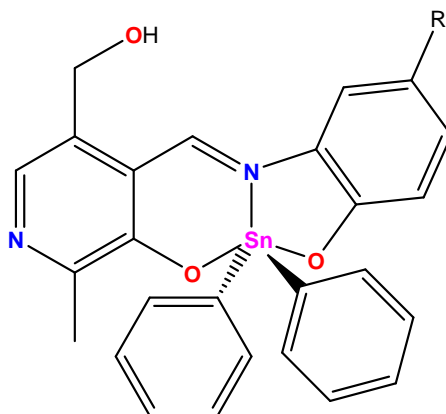
Tabla 14.3 CI_{50} (μM) de los complejos **9.10-9.23** por línea celular

Complejo	U-251	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
9.10	0.43±0.03	0.24±0.010	1.08±0.04	0.56±0.03	0.62±0.010
9.11	0.49±0.01	0.13±0.002	0.87±0.03	0.59±0.08	0.45±0.009
9.12	0.53±0.03	0.46±0.020	2.40±0.08	1.14±0.10	0.54±0.030
9.13	0.82±0.02	0.21±0.008	2.40±0.10	3.20±0.20	0.57±0.030
9.14	0.70±0.02	0.46±0.040	1.60±0.10	0.93±0.08	0.67±0.050
9.15	0.50±0.04	0.12±0.010	1.10±0.10	0.64±0.02	0.53±0.010
9.16	0.87±0.02	0.21±0.008	1.40±0.02	1.30±0.10	0.57±0.030
9.17	0.73±0.06	0.36±0.001	0.88±0.02	0.34±0.02	0.62±0.050
9.18	1.00±0.04	0.50±0.010	1.50±0.10	0.85±0.07	0.90±0.800
9.19	0.16±0.007	0.22±0.010	0.45±0.04	0.21±0.007	0.12±0.008
9.20	0.53±0.050	0.44±0.040	0.99±0.05	0.64±0.010	0.27±0.020
9.21	1.01±0.06	0.37±0.01	1.05±0.10	0.64±0.03	0.57±0.03
9.22	0.23±0.01	0.10±0.01	0.21±0.02	0.15±0.01	0.17±0.05
9.23	1.14±0.08	0.15±0.01	2.33±0.05	0.83±0.06	0.87±0.08
<i>cis</i> -platino	9.09±0.80	15.20±1.400	13.83±0.70	13.03±1.30	7.13±0.200

Los datos se expresan como el promedio de tres réplicas \pm error estándar de la media
 nd= no determinado



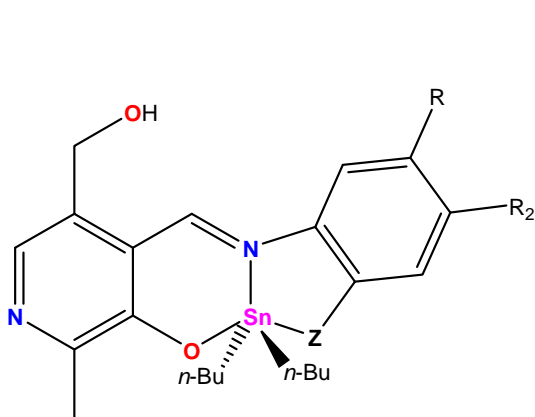
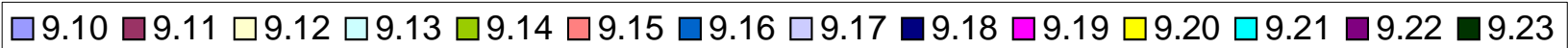
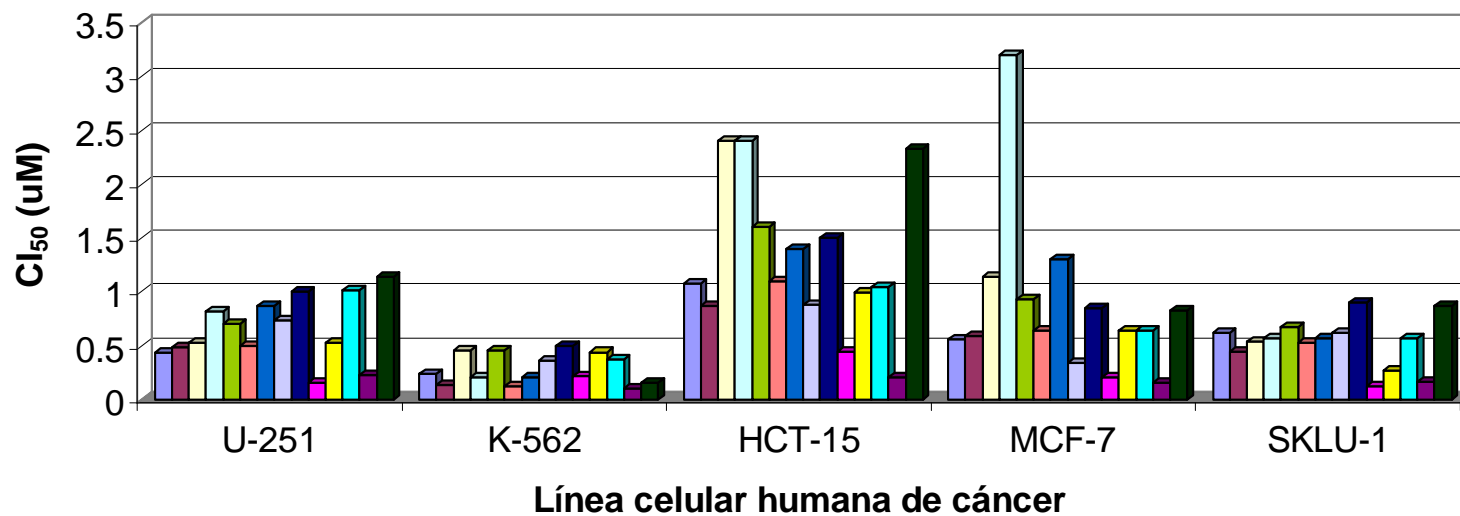
9.10	R= H	R ₂ = H	Z= O
9.11	R= F	R ₂ = H	Z= O
9.12	R= Cl	R ₂ = H	Z= O
9.13	R= CH ₃	R ₂ = H	Z= O
9.14	R= OCH ₃	R ₂ = H	Z= O
9.15	R= NO ₂	R ₂ = H	Z= O
9.16	R= t-Bu	R ₂ = H	Z= O
9.17	R= H	R ₂ = Cl	Z= O
9.18	R= H	R ₂ = CH ₃	Z= O
9.19	R= H	R ₂ = NO ₂	Z= O
9.20	R= H	R ₂ = H	Z= S



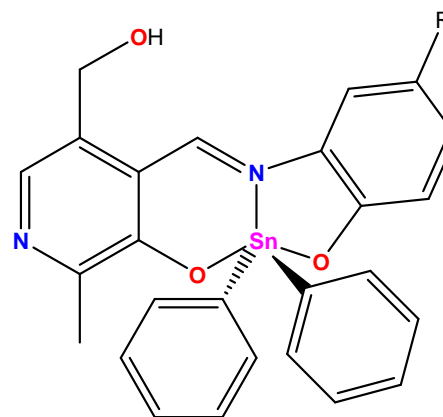
9.21	R= H
9.22	R= Cl
9.23	R= CH ₃

Gráfica 14.3 Actividad citotóxica de los complejos **9.10-9.23** CI_{50} (μM).

Actividad citotóxica de los complejos 9.10-9.23



- | | | |
|---------------------------------|----------------------------------|------|
| 9.10 R= H | R ₂ = H | Z= O |
| 9.11 R= F | R ₂ = H | Z= O |
| 9.12 R= Cl | R ₂ = H | Z= O |
| 9.13 R= CH ₃ | R ₂ = H | Z= O |
| 9.14 R= OCH ₃ | R ₂ = H | Z= O |
| 9.15 R= NO ₂ | R ₂ = H | Z= O |
| 9.16 R= t-Bu | R ₂ = H | Z= O |
| 9.17 R= H | R ₂ = Cl | Z= O |
| 9.18 R= H | R ₂ = CH ₃ | Z= O |
| 9.19 R= H | R ₂ = NO ₂ | Z= O |
| 9.20 R= H | R ₂ = H | Z= S |

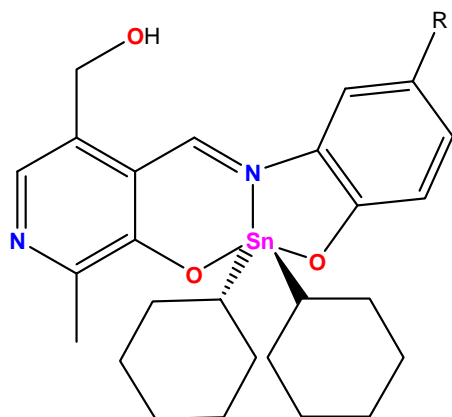


- | |
|--------------------------------|
| 9.21 R= H |
| 9.22 R= Cl |
| 9.23 R= CH ₃ |

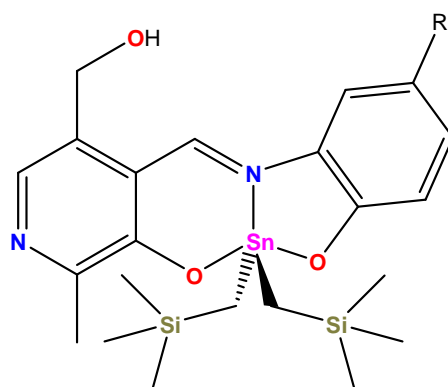
Tabla 14.4 Cl_{50} (μM) de los complejos **9.24-9.37** por línea celular

Complejo	U-251	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	MDA-MB-231
9.24	0.19±0.010	0.047±0.030	0.52±0.05	0.21±0.01	0.16±0.020	0.15±0.009
9.25	0.14±0.010	0.040±0.010	0.24±0.01	0.16±0.01	0.11±0.010	0.12±0.010
9.26	0.24±0.010	0.087±0.008	0.55±0.01	0.25±0.01	0.19±0.010	0.11±0.010
9.27	0.24±0.010	0.075±0.007	0.52±0.04	0.16±0.01	0.23±0.007	0.10±0.004
9.28	0.22±0.010	0.099±0.010	0.47±0.02	0.28±0.03	0.19±0.009	0.25±0.010
9.29	0.28±0.008	0.130±0.010	0.50±0.05	0.21±0.02	0.31±0.030	0.44±0.020
9.30	0.19±0.010	0.080±0.002	0.63±0.01	0.17±0.03	0.21±0.010	0.35±0.020
9.31	0.13±0.008	0.08±0.010	0.64±0.01	0.14±0.010	0.13±0.009	0.29±0.020
9.32	0.14±0.008	0.17±0.330	0.23±0.008	0.11±0.010	0.16±0.006	0.20±0.010
9.33	0.33±0.030	0.18±0.007	0.27±0.010	0.16±0.009	0.12±0.010	0.14±0.010
9.34	0.12±0.010	0.08±0.009	0.19±0.001	0.17±0.010	0.16±0.010	0.32±0.020
9.35	0.32±0.010	0.20±0.008	0.49±0.001	0.20±0.008	0.34±0.030	0.35±0.020
9.36	0.29±0.020	0.15±0.010	0.36±0.020	0.22±0.004	0.21±0.009	0.22±0.010
9.37	0.32±0.010	0.22±0.003	0.40±0.040	0.31±0.010	0.29±0.005	0.27±0.010
<i>cis</i> -platino	9.09±0.80	15.20±1.400	13.83±0.70	13.03±1.30	7.13±0.200	13.03±1.30

Los datos se expresan como el promedio de tres réplicas \pm error estándar de la media
 nd= no determinado



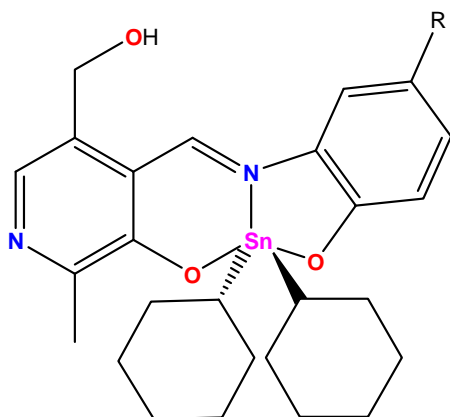
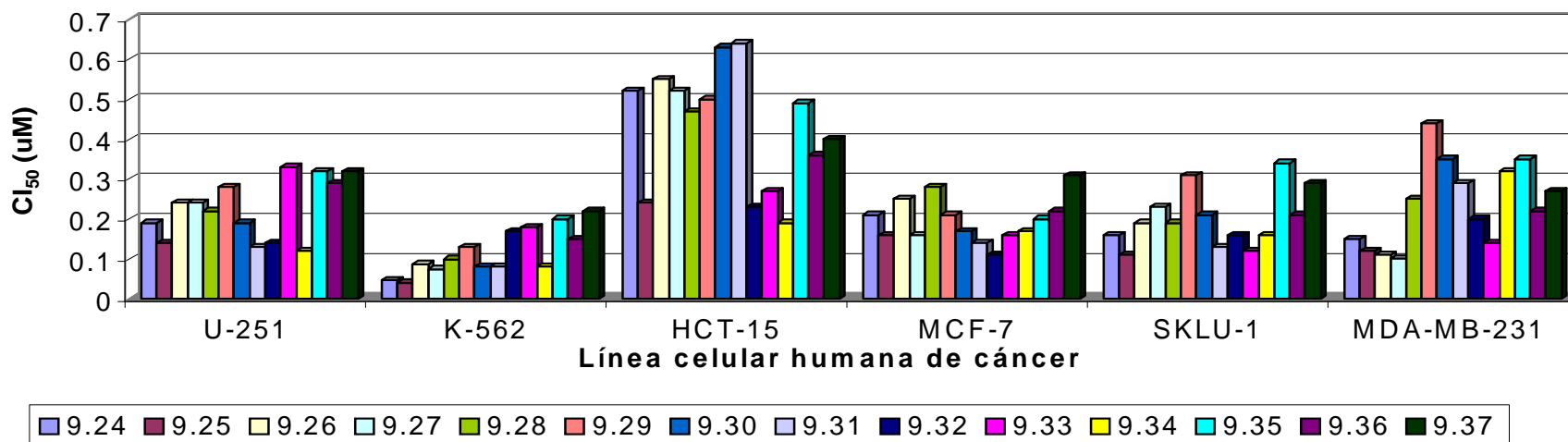
9.24 R= H
9.25 R= F
9.26 R= Cl
9.27 R= CH₃
9.28 R= OCH₃
9.29 R= NO₂
9.30 R= *t*-Bu



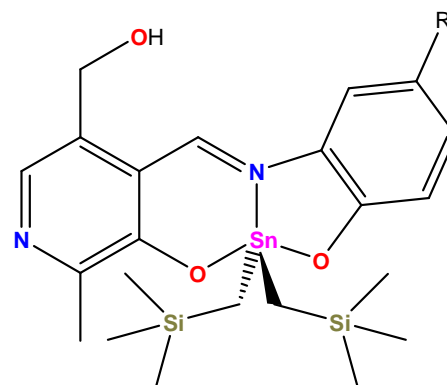
9.31 R= H
9.32 R= F
9.33 R= Cl
9.34 R= CH₃
9.35 R= OCH₃
9.36 R= NO₂
9.37 R= *t*-Bu

Gráfica 14.4 Actividad citotóxica de los complejos **9.24-9.37** Cl_{50} (μM).

Actividad citotóxica de los complejos 9.24-9.37

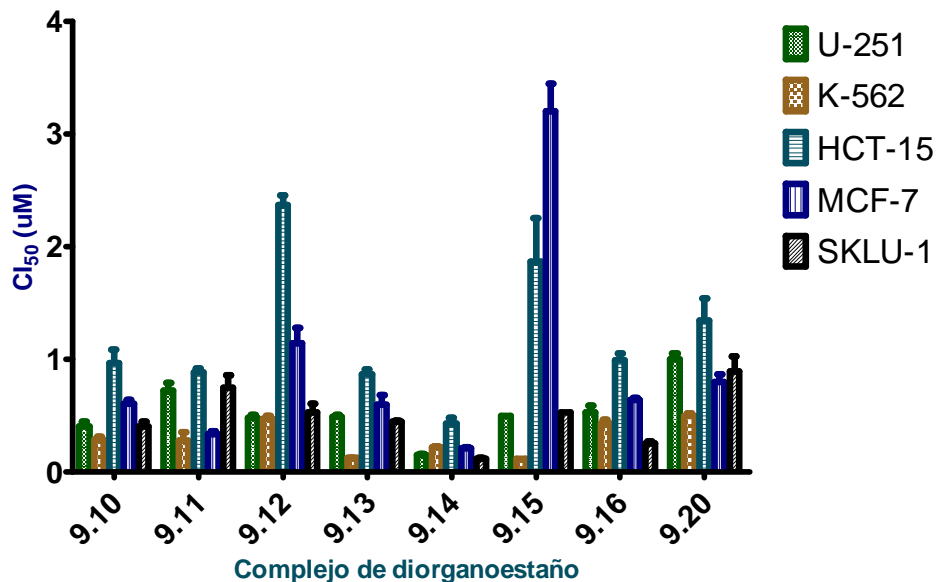


- 9.24 R= H
- 9.25 R= F
- 9.26 R= Cl
- 9.27 R= CH₃
- 9.28 R= OCH₃
- 9.29 R= NO₂
- 9.30 R= t-Bu



- 9.31 R= H
- 9.32 R= F
- 9.33 R= Cl
- 9.34 R= CH₃
- 9.35 R= OCH₃
- 9.36 R= NO₂
- 9.37 R= t-Bu

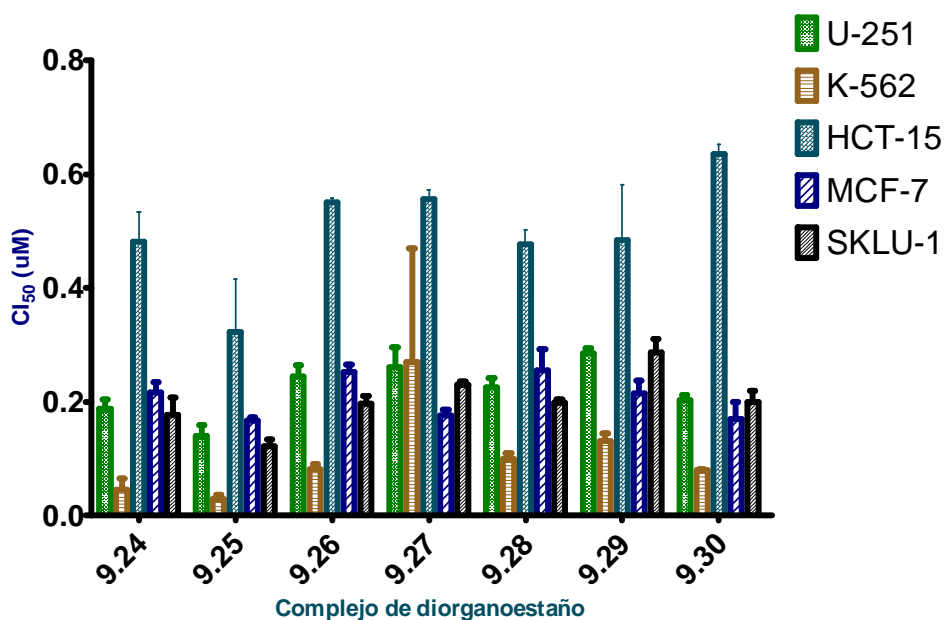
Gráfica 14.5 Comparación de la actividad citotóxica CI_{50} (μM) de los complejos **9.10-9.16** y **9.20** en las diferentes líneas celulares humanas de cáncer utilizadas. Análisis de varianza de dos vías con un nivel de significancia de 5%.



El análisis de varianza de dos vías mostró diferencias significativas entre las líneas celulares humanas de cáncer U-251, K-562, HCT-15, MCF-7 y SKLU-1 (Gráfica 14.5) para los complejos **9.10-9.16** y **9.20**, observándose que la citotoxicidad de los complejos en general es mayor hacia K-562, en particular el complejo **9.11** con el sustituyente $-F$, no obstante se aprecia para el complejo **9.14** con el sustituyente $-NO_2$, sin embargo, dicho compuesto no es candidato a la optimización debido a problemas de solubilidad acuosa (dicha determinación se llevó a cabo de forma cualitativa). Por otra parte, el reemplazo bioisostérico O-S mostró que existe una diferencia entre los complejos **9.10** y **9.20** hacia la línea celular humana de cáncer SKLU-1, en tanto para U-251, HCT-15 y MCF-7 la mayor citotoxicidad se aprecia para el complejo **9.14** con el sustituyente $-OCH_3$.

Para los derivados de dicitclohexilestaño, se realizó un análisis de varianza de dos vías como en el caso de los complejos de di-*n*-butilestaño con un nivel de significancia de 5% (Gráfica 14.6).

Gráfica 14.6 Comparación de la actividad citotóxica CI_{50} (μM) de los complejos **9.24-9.30** en las líneas celulares humanas de cáncer en estudio. Análisis de varianza de dos vías con un nivel de significancia de 5%.

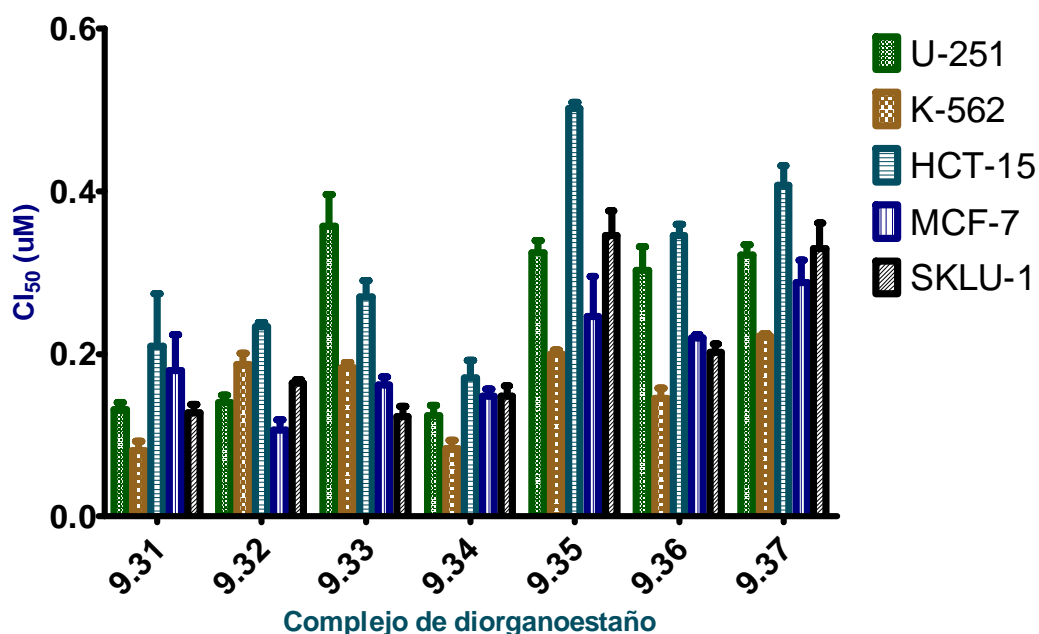


El análisis mostró diferencias significativas en la citotoxicidad hacia las líneas celulares humanas de cáncer en estudio, con base en el análisis de varianza se observa que la mayor potencia se presenta en K-562, nuevamente, como en los análogos de di-*n*-butilestaño el sustituyente –F otorga mayor potencia, en contraste los complejos presentaron menor citotoxicidad hacia HCT-15. En cuanto a U-251, MCF-7 y SKLU-1, se apreció que la mayor citotoxicidad corresponde al complejo **9.25** con el sustituyente –F.

Al comparar la citotoxicidad de los diorganoestanoos entre las diversas líneas celulares humanas de cáncer y los complejos de diorganoestaño se encontró que el efecto citotóxico es significativamente mayor hacia K-562, en especial, para los derivados de dicitclohexilestaño (**9.24-9.30**) y particularmente del complejo **9.25** con el sustituyente –F.

Para los derivados de bis[(trimetilsilil)metil]estaño, se realizó un análisis de varianza de dos vías como en el caso de sus análogos de di-*n*-butil- y dicitclohexilestaño (IV) con un nivel de significancia de 5% (Gráfica 14.7).

Gráfica 14.7 Comparación de la actividad citotóxica CI_{50} (μM) de los complejos **9.31-9.37** en cada línea celular humana de cáncer en cuestión. Se realizó un análisis de varianza de dos vías con un nivel de significancia de 5%.



El análisis de varianza mostró diferencias significativas en la citotoxicidad de los complejos **9.31-9.37** hacia las líneas celulares humanas de cáncer en estudio, se apreció que la presencia del átomo de flúor en la posición quince confiere mayor citotoxicidad en los complejos **9.31**, **9.34-9.35** y **9.36**, con los sustituyentes $-H$, $-CH_3$, OCH_3 y $-NO_2$. El comportamiento observado anteriormente, específicamente hacia K-562 significa que la naturaleza de los sustituyentes (electroatractor o electrodonador) no es el factor dominante para la potencia de los complejos **9.31-9.37**, para HCT-15, nuevamente se apreció la menor potencia.

Realizando un análisis comparativo de los complejos sintetizados con los descritos por H. Beltrán (Figura 14.1), los compuestos antes mencionados fueron más potentes que sus análogos de la serie bencénica descritos en la literatura hacia las líneas celulares humanas de cáncer U-251, MCF-7 y SKLU-1, como sus congéneres de piridoxamina.¹⁵⁷

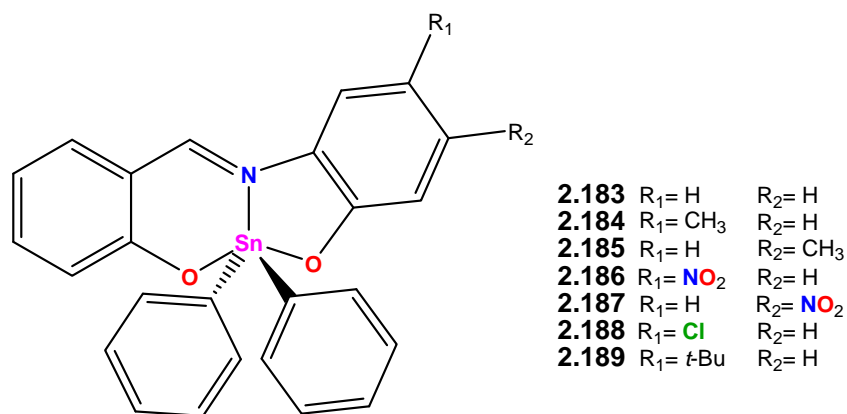


Figura 14.1 Complejos de difenilestaño (IV) descritos por H. Beltrán.

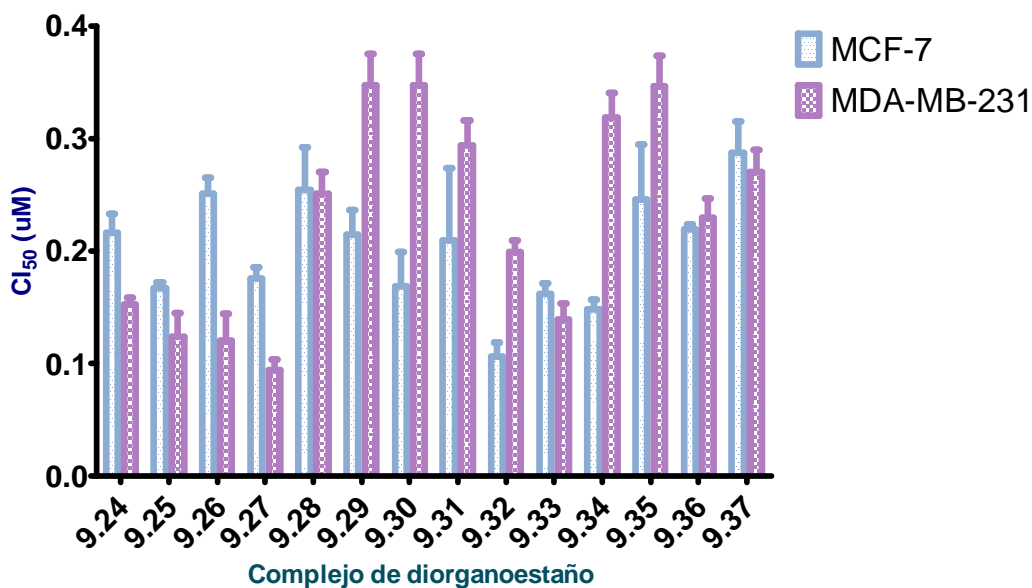
La potencia relativa en relación al *cis*-platino de los complejos de di-*n*-butilestaño (IV) fue más elevada para el derivado con el sustituyente –F hacia las líneas celulares humanas de cáncer K-562, HCT-15 y MCF-7 (especialmente para K-562), para U-251 el derivado más potente fue el **9.10** con el sustituyente –H, mientras para SKLU-1 fue el complejo **9.20**.

Para los complejos de dicitclohexilestaño **9.24-9.30**, nuevamente el complejo con el sustituyente –F, presentó la mayor potencia hacia U-251, K-562, HCT-15, MCF-7 y SKLU-1, dicho parámetro fue más pronunciado hacia K-562.

En los derivados de bis[(trimetilsilil)metilestaño (IV), se observó que el complejo **9.34** presentó mayor potencia relativa hacia U-251, K-562 y HCT-15, particularmente hacia K-562. Con base en lo anterior, se observó que la mayor potencia relativa de los complejos, corresponde a los análogos que contienen el sustituyente –F, además, el fragmento orgánico unido al átomo de estaño es fundamental en la actividad citotóxica. Los datos de observados de potencia relativa sugieren que la selectividad está dada en el orden: ciclohexilo > bis[(trimetilsilil)metilo] > *n*-butilo, especialmente para K-562. Las magnitudes de potencia relativa de los complejos **9.10-9.37** de diorganoestaño, se pueden consultar en las tablas 20.1 y 20.2 presentes en el anexo 1.

Finalmente, se realizó un estudio comparativo a través de un análisis de varianza de dos vías para las líneas celulares humanas de cáncer de mama (Gráfica 14.8).

Gráfica 14.8 Comparación de la actividad citotóxica CI_{50} (μM) de los complejos **9.24-9.37** en las líneas celulares humanas de cáncer mamario. Se realizó un análisis de varianza de dos vías con un nivel de significancia de 5%.



En cuanto a las líneas celulares humanas de cáncer MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-251 (mama independiente de estrógenos) se observó mediante análisis de varianza que la citotoxicidad de los complejos **9.24-9.27** mostró diferencia significativa, es decir, se apreció mayor citotoxicidad hacia MDA-MD-231, en comparación a MCF-7, mientras que para los compuestos **9.28-9.30** se observó lo contrario. Para los derivados de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV), se apreció una diferencia significativa entre ambas líneas celulares, observándose mayor citotoxicidad en general hacia MCF-7. Los complejos de piridoxal poseen un enlace de coordinación transanular Sn-N que da origen a un anillo de seis y otro de cinco miembros, sin embargo, los derivados de piridoxamina que presentan dos anillos de seis miembros presentan mayor citotoxicidad, sin embargo, a pesar de haber presentado mayor potencia estos últimos, no se escogieron para estudiar el efecto del impedimento estérico debido a que el complejo **9.9** presentó baja solubilidad en disolventes orgánicos apróticos polares como el sulfóxido de dimetilo (DMSO) e insoluble en próticos polares como el metanol.

14.2. Relación estructura-actividad (SAR) para los complejos de piridoxamina (9.1-9.8) y piridoxal (9.10-9.37)

Complejos de piridoxamina 9.1-9.8

El estudio de la actividad citotóxica de los complejos **9.1-9.8** mostró que tanto para HCT-15 como MCF-7 la potencia de los complejos esta dada, en función de los sustituyentes en la posición quince en el anillo bencénico, en el siguiente orden: $\text{OCH}_3 > \text{H} > t\text{-Bu} > \text{NO}_2 > \text{Cl} = \text{Br} > \text{I} > \text{CH}_3$, lo anterior sugiere que posiblemente la formación de puentes de hidrógeno en el sitio receptor es fundamental, con base en la secuencia anterior, el efecto estérico es el segundo en importancia y en tercer sitio se encuentra el efecto electrónico, por otra parte, en ambas líneas celulares, el reemplazo bioisósterico de $\text{CH}_3\text{-I}$ aumenta la potencia.

Complejos de piridoxal 9.10-9.37

Los compuestos de difenilestaño sustituidos en la posición quince presentan en general mayor potencia que sus análogos de di-*n*-butilestaño, en estos últimos compuestos se observó en todos los casos que la presencia del átomo de cloro proporcionó mayor citotoxicidad. Los complejos sustituidos en posición catorce, la introducción del grupo electroattractor $-\text{NO}_2$ proporcionó mayor potencia a dichos compuestos.

En cuanto a los fragmentos orgánicos unidos al centro metálico se observó que para las líneas celulares humanas de cáncer U-251, K-562 y MDA-MB-231 la potencia decrece en el siguiente orden: $\text{diciclohexilo} > \text{bis}[(\text{trimetilsilil})\text{metilo}] > \text{di-}n\text{-butilo}$; para HCT-15 el orden es: $\text{bis}[(\text{trimetilsilil})\text{metilo}] > \text{diciclohexilo} > \text{di-}n\text{-butilo}$; para las líneas celulares mencionadas en líneas anteriores no se observó una correlación en función de la naturaleza del sustituyente en la posición quince en el anillo bencénico. Para MCF-7 el tipo de sustituyente si influyó en la potencia de los complejos otorgada por el fragmento orgánico unido al átomo de estaño, en este sentido, para los sustituyentes electroattractores el orden es: $\text{bis}[(\text{trimetilsilil})\text{metilo}] > \text{diciclohexilo} > \text{di-}n\text{-butilo}$, mientras que en presencia de sustituyentes electrodonadores se observó: $\text{diciclohexilo} > \text{bis}[(\text{trimetilsilil})\text{metilo}] > \text{di-}n\text{-butilo}$. En el caso de SKLU-1 no se observó una tendencia clara.

Por otra parte, la presencia de sustituyentes de diversa naturaleza en la posición quince del anillo bencénico en los complejos de di-*n*-butilestaño, mostró en U-251, K-562, HCT-15, MCF-7 y SKLU-1 que los sustituyentes electroattractores aumentan la potencia en comparación a los electrodonadores, en tanto, para los derivados de dicitclohexilestaño y bis[(trimetilsilil)metil]estaño, el efecto no es claro.

Para los complejos de di-*n*-butilestaño sustituidos en posición quince, en general presentaron mayor potencia en comparación a sus congéneres sustituidos en posición catorce para las líneas celulares humanas de cáncer U-251 y K-562, mientras que para HCT-15 y MCF-7 se observa el comportamiento opuesto. En SKLU-1 no se observó diferencia entre los complejos sustituidos tanto en una posición como en la otra de las antes mencionadas.

El reemplazo bioisósterico H-F es una estrategia de optimización efectiva para los derivados de di-*n*-butilestaño, puesto que el complejo sustituido en la posición quince con un átomo de flúor (**9.11**) es el que posee mayor potencia hacia HCT-15, asimismo, se observó un incremento en la potencia en K-562 y SKLU-1, mientras que para U-251 y MCF-7 los complejos con mayor citotoxicidad corresponden al complejo **9.10**, en contraste, el reemplazo isostérico O-S no es una estrategia adecuada para la optimización para U-251, K-562, HCT-15 y MCF-7, puesto que se observó una disminución de la potencia del compuesto **9.20**, el cual fue preparado a partir de 2-aminotiofenol y su análogo **9.10** obtenido a partir de *o*-aminofenol, excepto para SKLU-1, donde se presentó el efecto contrario.

Por otra parte, los complejos de dicitclohexil- (**9.24-9.30**) y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (**9.31-9.37**) impedidos estéricamente y sustituidos en posición quince mostraron mayor potencia en comparación a sus análogos de di-*n*-butil- y difenilestaño; se observó para los compuestos **9.24-9.30** que los sustituyentes electrodonadores incrementan la actividad citotóxica en MCF-7 en comparación a los electrodonadores, en cambio, se apreció el efecto contrario en SKLU-1, en el resto de las líneas celulares no se observó una tendencia, nuevamente, el reemplazo bioisósterico H-F es una estrategia de optimización adecuada puesto que como en el caso de su análogo de di-*n*-butilestaño **9.11**, el complejo **9.25** mostró mayor potencia hacia K-562, U-251, HCT-15, MCF-7 y SKLU-1, sin embargo, se presentó el efecto contrario hacia MDA-MB-231, es decir, el reemplazo bioisósterico de -F por -H incrementó la potencia en MCF-7, una línea celular humana de cáncer de mama dependiente de estrógenos, pero no en una que no es dependiente de estrógenos (MDA-MB-231).

Lo anterior indicó, que el impedimento estérico es crucial, puesto que el acceso del grupo hemo de las enzimas del citocromo P-450 dificultaría la desalquilación del átomo de estaño, en contraste, para los complejos **9.31-9.32** el reemplazo de -H por -F mejoró potencia del complejo; lo antes mencionado se presentó en las líneas celulares humanas de cáncer HCT-15 y MDA-MB-231. En cuanto a los sustituyentes que potencialmente pueden formar puentes de hidrógeno -F y -OCH₃, para todos los complejos se apreció que los derivados de flúor poseen mayor potencia independientemente, del fragmento orgánico unido al centro metálico o de la línea celular humana de cáncer en cuestión; además, es conocido que la introducción de un átomo de flúor en el anillo aromático disminuye la susceptibilidad metabólica al bloquear o disminuir o ambas las reacciones de oxidación,¹⁶⁹ lo que podría explicar el comportamiento observado para **9.25**.

Para los dicitclohexilderivados **9.27-9.28** con sustituyentes electroattractores y que mostraron un cambio en el número de coordinación en RMN de ¹¹⁹Sn, fenómeno solo apreciado en los difenilestananos, en comparación al complejo **9.7** derivado de piridoxamina con el sustituyente electroattractor -NO₂, no se observó un cambio en la potencia, es decir, el cambio de número de coordinación no tiene un efecto neto.

Con base a la información anterior la potencia de los complejos decrece en función del fragmento orgánico unido al átomo de estaño en el siguiente orden: ciclohexilo > fenilo > bis[(trimetilsilil)metilo] > di-*n*-butilo, desafortunadamente esta tendencia no esta de acuerdo con la donación σ de dichos grupos encontrada mediante RMN de ¹¹⁹Sn, ni con los ángulos en solución C-Sn-C calculados a partir de las ¹J(¹¹⁹Sn-¹³C) del espectro de RMN de ¹³C y ¹¹⁹Sn, lo que implica que los efectos estereoelectrónicos no son los únicos que intervienen en la actividad citotóxica, debido a que el receptor de los organoestananos se desconoce.

14.3. Coeficiente de partición *in silico* de los complejos de piridoxamina y piridoxal

El coeficiente de partición (LogP) se define con la relación de concentraciones de un compuesto en particular entre una fase acuosa y un sistema lipofílico, usualmente 1-octanol; una forma de evaluar el balance lipofílico-hidrofílico, el cual permite estimar el comportamiento de un compuesto en particular frente a la membrana plasmática y para ello existen diversas metodologías experimentales, así como métodos *in silico* (ClogP).⁹³⁻⁹⁴

14.3.1. Coeficiente de partición in silico de los complejos 9.1-9.8 y 9.10-9.37

Se determinaron los coeficientes de partición calculados (ClogP) mediante el programa Marvin 6.0 de los todos complejos.¹⁷⁰

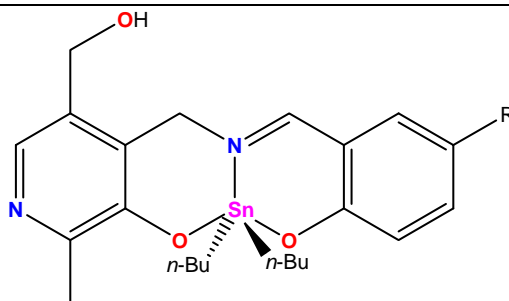
Adicionalmente, se calculó el porcentaje de absorción intestinal de los complejos de piridoxal y piridoxamina en el tracto gastrointestinal humano utilizando la ecuación 1.1, descrita en la literatura, la cual fue deducida utilizando un diverso número de fármacos de uso común.¹⁷¹ Cabe mencionar que los complejos son estables en medio ácido (pH=2.5) y básico (pH=8.5) condiciones similares a las existentes en el tracto digestivo.

$$\% ABS = \frac{100}{[1 + 10^{-(0.453 + 0.283CLogP)}]} ; R^2 = 0.72, n = 169, s = 13 \quad \text{Ecuación 1.1}$$

La potencial extensión de la absorción en el tracto gastrointestinal de un candidato a fármaco, es crucial, puesto que la administración de un principio activo es preferentemente a través de vía oral, de manera, que la absorción determinará el posible régimen posológico, así como vías de administración alternas, como la parenteral. Los complejos 9.1-9.8 derivados de piridoxamina presentaron valores de CLogP en el intervalo comprendido entre 5.32 y 6.39 (Tabla 14.5), no se observó una tendencia en función de los sustituyentes presentes en el anillo bencénico.

Tabla 14.5 CLogP de los complejos 9.1-9.8.

Complejo	CLogP	%ABS	Complejo	CLogP	%ABS
9.1	5.32	98.91	9.5	5.69	99.14
9.2	6.17	99.37	9.6	5.39	98.95
9.3	6.28	99.41	9.7	5.44	98.99
9.4	6.39	99.45	9.8	6.33	99.43



- | | |
|-----------|-------------------------|
| 9.1 R= H | 9.5 R= CH ₃ |
| 9.2 R= Cl | 9.6 R= OCH ₃ |
| 9.3 R= Br | 9.7 R= NO ₂ |
| 9.4 R= I | 9.8 R= t-Bu |

Por otra parte, para los complejos de piridoxal de di-*n*-butilestaño (**9.10-9.20**) este valor se encuentra entre 3.67 y 4.32, mientras para sus análogos de difenilestaño (**9.21-9.23**) entre 3.40 y 3.94 (Tabla 14.6), por su parte, los dicitclohexilestananos (**9.24-9.30**) en el intervalo comprendido entre 4.51-5.01 (Tabla 14.7) y los derivados de bis[(trimetilsilil)metilo] (**9.31-9.37**) entre 8.82-6.03 (Tabla 14.8), en ningún caso se observó una tendencia en función de los sustituyentes presentes en el anillo bencénico, ya sea electroattractores o electrodonadores.

Tabla 14.6 CLogP de los complejos **9.10-9.23**.

Complejo	CLogP	%ABS	Complejo	CLogP	%ABS
9.10	3.72	96.97	8.17	3.76	97.89
9.11	3.96	97.40	8.18	4.29	97.62
9.12	4.32	97.93	8.19	4.10	96.87
9.13	4.10	97.62	8.20	3.76	97.04
9.14	3.74	97.01	8.21	3.40	96.29
9.15	3.78	97.08	8.22	3.94	97.36
9.16	4.79	98.46	8.23	3.73	96.99

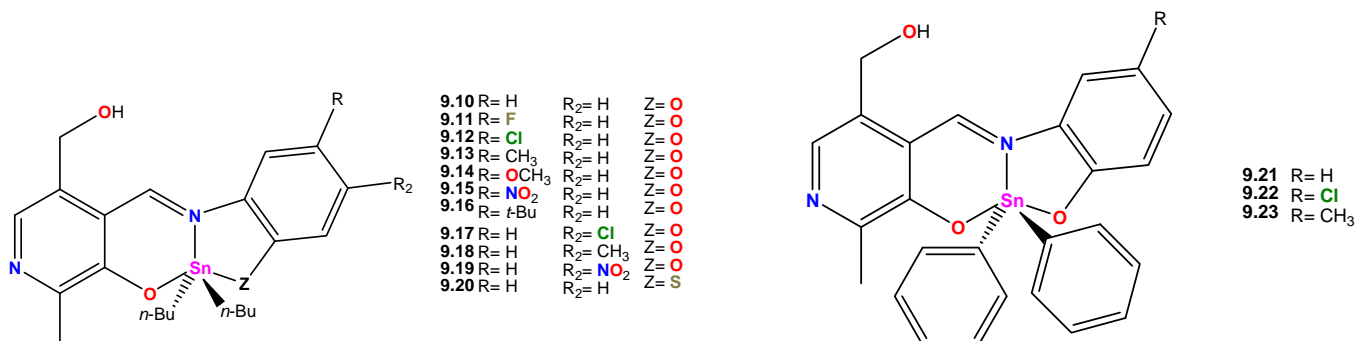
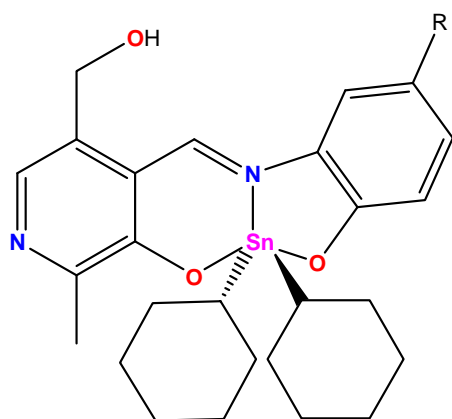
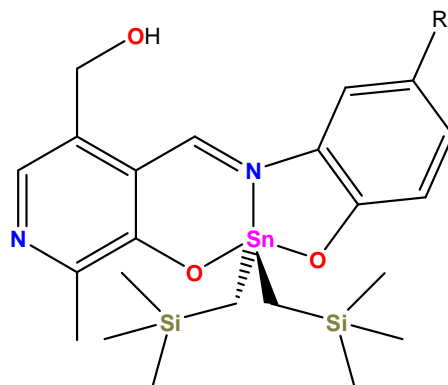


Tabla 14.7 CLogP de los complejos de los complejos impedidos estéricamente **9.24-9.30** y **9.31-9.37**.

Complejo	CLogP	%ABS	Complejo	CLogP	%ABS
9.24	4.51	98.17	9.31	4.82	98.49
9.25	4.70	98.37	9.32	4.99	98.65
9.26	5.01	98.67	9.33	5.46	99.00
9.27	4.85	98.52	9.34	5.28	98.88
9.28	4.54	98.20	9.35	4.86	98.53
9.29	4.45	98.09	9.36	4.91	98.58
9.30	5.43	98.98	9.37	6.03	99.31



- 9.24 R= H
 9.25 R= F
 9.26 R= Cl
 9.27 R= CH₃
 9.28 R= OCH₃
 9.29 R= NO₂
 9.30 R= *t*-Bu



- 9.31 R= H
 9.32 R= F
 9.33 R= Cl
 9.34 R= CH₃
 9.35 R= OCH₃
 9.36 R= NO₂
 9.37 R= *t*-Bu

El valor de LogP de un compuesto proporciona información con respecto a su posible comportamiento *in vivo*, en la tabla 14.8 se encuentran las principales implicaciones de dicho parámetro.

Tabla 14.8 Consideraciones del valor de CLogP de los complejos de los complejos impedidos estéricamente **9.24-9.30** y **9.31-9.37**.¹⁷² (Esquema adaptado del Profesor Francisco Hernández Luis)

Log P	Consideraciones
< 0	Problemas de permeabilidad intestinal y en SNC. Susceptibilidad de depuración renal.
0-1	Buen balance solubilidad-permeabilidad
1-3	Baja susceptibilidad metabólica. Buen ingreso a SNC.
3-5	Baja solubilidad y mayor susceptibilidad metabólica.
> 5	Baja solubilidad y biodisponibilidad, absorción errática, alta susceptibilidad metabólica, altos volúmenes de distribución (V_d) para aminas.

Los resultados obtenidos mostraron que los complejos organoestaño presentan un orden creciente de valor de CLogP en el siguiente orden: fenilo > *n*-butilo > ciclohexilo > bis[(trimetilsilil)metilo], lo que indica que los primeros poseen un mejor balance lipofílico-hidrofílico, lo que explica la mayor potencia de estos compuestos en comparación a sus análogos de di-*n*-butilestaño, sin embargo, dicho parámetro no explica la mayor potencia de los complejos de dicitclohexilestaño hacia K-562. Finalmente, los complejos obtenidos a partir de piridoxal y piridoxamina presentarían buena absorción en el tracto gastrointestinal humano, no existiendo diferencias sustanciales entre las diferentes familias de compuestos.

14.4. Relación estructura-actividad cuantitativa (2D-QSAR) de los complejos de diorganoestaño

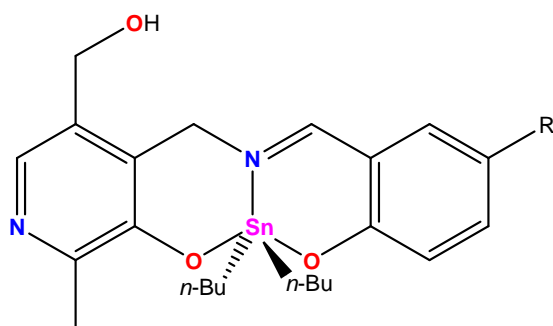
El estudio de relación estructura-actividad cuantitativo bidimensional (2D-QSAR) se realizó utilizando los valores de π de Hansch,¹³³ para los complejos de di-*n*-butilestaño de piridoxamina, conforme a la metodología establecida.¹³² La actividad citotóxica de los complejos está dada por ecuaciones de primer grado para las líneas celulares humanas de cáncer HCT-15 y MCF-7, en ambos casos, la relación esta dada por la ecuaciones 1.2 y 1.3 de la forma:

$$\text{Log (1/C)} = a \pi + b$$

Donde C es la CI_{50} (μM) de los complejos hacia la línea celular humana de cáncer en cuestión, π es un descriptor de la hidrofobicidad (en función del sustituyente presente en el anillo bencénico de las moléculas), las constantes a y b, son los coeficientes de regresión. Las correlaciones observadas fueron obtenidas mediante regresión lineal simple y se presentan en la tabla 14.9.

Tabla 14.9 Modelos matemáticos del estudio 2D-QSAR para derivados de di-*n*-butilestaño y piridoxamina.

Línea celular	Coeficientes de regresión		Parámetros de regresión			Complejos	Ecuación
	a	b	R ²	r	n		
HCT-15	4.6388	2.9894	0.8607	0.9277	5	9.2-9.5, 9.8	1.2
MCF-7	1.3760	0.4604	0.7111	0.8432	5	9.2-9.5, 9.8	1.3



- | | |
|-----------|-------------------------|
| 9.1 R= H | 9.5 R= CH ₃ |
| 9.2 R= Cl | 9.6 R= OCH ₃ |
| 9.3 R= Br | 9.7 R= NO ₂ |
| 9.4 R= I | 9.8 R= <i>t</i> -Bu |

La información anterior sugiere que la actividad citotóxica se incrementa conforme aumenta el valor de π en forma proporcional en función de la lipofilia de los sustituyentes considerados.

Las ecuaciones anteriores incluyen principalmente sustituyentes de naturaleza desactivante y electroattractores. En contraste, el estudio correspondiente 2D-QSAR para los complejos de piridoxal se obtuvieron tres grupos de ecuaciones de segundo grado en función de π de Hansch, de la forma:

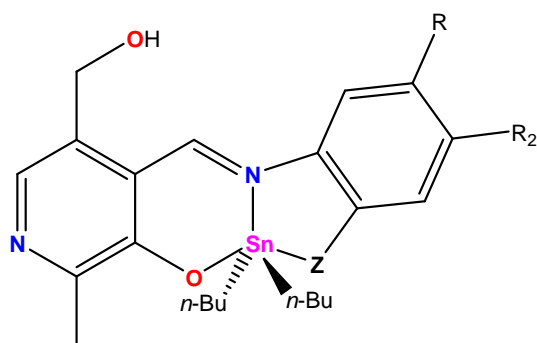
$$\text{Log}(1/C) = -a\pi^2 + \pi b + c$$

Los modelos matemáticos fueron obtenidos en función de los fragmentos orgánicos unidos al átomo de estaño: di-*n*-butil-, difenil-, dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metilo], en todos los casos se alcanzó un máximo y posteriormente se apreció una disminución en la potencia en las diferentes líneas celulares humanas de cáncer en cuestión, lo cual sugiere que el mecanismo de acción de dichos complejos podría ser inespecífico, es decir, desorganizando los componentes de la membrana plasmática.^{42-43,134} Además, uno de los principales factores responsables de las relaciones no lineales en estudios 2D-QSAR, es el impedimento estérico en el sitio receptor. Los derivados de difenilestaño no se tomaron en cuenta debido a la falta de puntos para obtener los modelos matemáticos correspondientes.

Para los derivados de di-*n*-butilestaño (IV) y piridoxal las correlaciones observadas (Ecuaciones 1.4-1.5) fueron para las líneas celulares humanas de cáncer K-562 y HCT-15, para las dos líneas celulares humanas de cáncer las correlaciones son para los complejos que contienen tanto sustituyentes electrodonadores como electroattractores, asimismo, los valores de π_{opt} muestran un mejor panorama para K-562, puesto que la citotoxicidad es óptima para un valor de π_{opt} de 3.10, en comparación a HCT-15. Las correlaciones obtenidas se presentan en la tabla 14.10.

Tabla 14.10 Modelos matemáticos del estudio 2D-QSAR para derivados de di-*n*-butilestaño (IV).

Línea celular	Coeficientes de regresión			Parámetros de regresión			Complejos	π_{opt}	Ecuación
	a	b	c	R ²	r	n			
K-562	4.6388	2.9894	6.5177	0.8607	0.9277	6	9.10-9.14, 9.16	3.10	1.4
HCT-15	1.3760	0.4604	5.9150	0.7111	0.8432	5	9.10-9.14	5.97	1.5

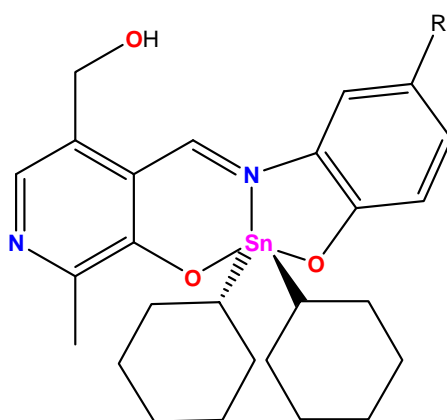


9.10	R= H	R ₂ = H	Z= O
9.11	R= F	R ₂ = H	Z= O
9.12	R= Cl	R ₂ = H	Z= O
9.13	R= CH ₃	R ₂ = H	Z= O
9.14	R= OCH ₃	R ₂ = H	Z= O
9.15	R= NO ₂	R ₂ = H	Z= O
9.16	R= t-Bu	R ₂ = H	Z= O
9.17	R= H	R ₂ = Cl	Z= O
9.18	R= H	R ₂ = CH ₃	Z= O
9.19	R= H	R ₂ = NO ₂	Z= O
9.20	R= H	R ₂ = H	Z= S

A continuación, se aprecian las correlaciones obtenidas (Ecuaciones 1.6-1.10) para los derivados de dicrohexilestaño (9.24-9.30) para U-251, K-562, MCF-7 y MDA-MB-231, apreciándose en la tabla 14.11.

Tabla 14.11 Modelos matemáticos del estudio 2D-QSAR para derivados de dicrohexilestaño (IV).

Línea celular	Coeficientes de regresión			Parámetros de regresión			Complejos	π_{opt}	Ecuación
	a	b	c	R ²	r	n			
U-251	1.1164	0.4317	6.7385	0.7705	0.8777	5	9.24-9.25, 9.27-9.29	5.17	1.6
K-562	0.5873	1.1049	7.2125	0.7294	0.8540	5	9.24-9.25, 9.28-9.30	1.06	1.7
MCF-7	2.2585	1.5660	6.6279	0.9108	0.9543	5	9.24-9.28	2.88	1.8
SKLU-1	0.5120	0.9540	6.7967	0.9539	0.9766	5	9.24-9.25, 9.28-9.30	1.07	1.9
MDA-MB-231	1.1668	1.1222	6.7475	0.9274	0.9630	6	9.24-9.27, 9.29-9.30	2.07	1.10



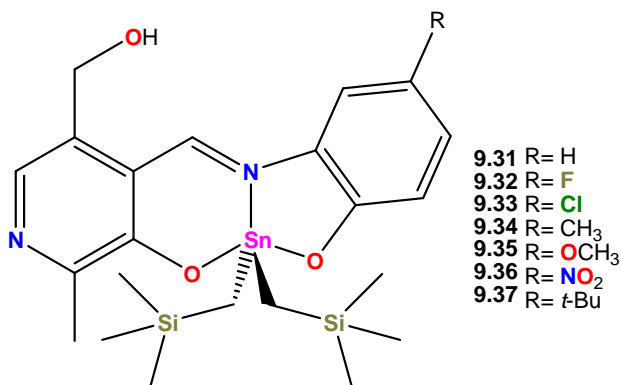
9.24	R= H
9.25	R= F
9.26	R= Cl
9.27	R= CH ₃
9.28	R= OCH ₃
9.29	R= NO ₂
9.30	R= t-Bu

Las ecuaciones obtenidas anteriormente, se observó para las líneas celulares de mama MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos) los mejores modelos matemáticos con base al valor de π_{opt} de 2.88 y 2.07, respectivamente, dichos modelos contienen tanto sustituyentes electrodonadores y electroattractores. Aunque el modelo con mejores perspectivas es la ecuación 1.8 para MCF-7.

Se observaron correlaciones para los derivados de bis[(trimetilsilil)metil]estaño y piridoxal en todas las líneas celulares, excepto para K-562 y las ecuaciones obtenidas (Ecuaciones 1.11-1.15) se muestran en la tabla 14.12.

Tabla 14.12 Modelos matemáticos del estudio 2D-QSAR para derivados de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV).

Línea celular	Coeficientes de regresión			Parámetros de regresión			Complejos	π_{opt}	Ecuación
	a	b	c	R ²	r	n			
U-251	0.3467	0.5397	6.7799	0.8918	0.9443	5	9.30-9.31, 9.34, 9.36-9.37	1.28	1.11
HCT-15	3.0816	5.2475	6.2944	0.9087	0.9532	5	9.31-9.35	2.41	1.12
MCF-7	0.3839	6.0040	6.8254	0.8532	0.9236	5	9.31-9.32, 9.35-9.37	1.27	1.13
SKLU-1	0.2327	0.3131	6.8093	0.9058	0.9517	5	9.31-9.33, 9.36-9.37	1.44	1.14
MDA-MB-251	0.3704	0.7517	6.5298	0.9064	0.9520	5	9.31-9.33, 9.36-9.37	0.98	1.15



Los resultados del estudio relación estructura-actividad cuantitativo (2D-QSAR) mostraron valores de π_{opt} entre 0.98 y 2.41 para los derivados de bis[(trimetilsilil)metil]estaño, de acuerdo a dicho valor, el mejor modelo matemático es para HCT-15.

Los resultados del estudio relación estructura-actividad cuantitativo (2D-QSAR) mostraron la siguiente tendencia para los valores de π_{opt} en función tanto del sustituyente en el anillo bencénico como del fragmento orgánico unido al centro metálico en orden descendente: *n*-butilo > ciclohexilo > bis[(trimetilsilil)metilo], en todas las correlaciones se observó la presencia tanto de sustituyentes electrodonadores como electratractores tanto para los derivados de di-*n*-butilestaño, como para sus análogos impedidos estéricamente de dicitlohexil- y bis[(trimetilsilil)metilestaño].

14.5. Interacción con 5'-GMP

La interacción de complejos metálicos con nucleótidos proporciona información valiosa para comprender su posible forma de interacción con el ADN, la cual puede evaluarse mediante resonancia magnética nuclear y valoración espectrofotométrica UV-Vis, utilizando nucleótidos monofosfato.⁸⁶

14.5.1. Validación mediante resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{31}P

Para dicho estudio se seleccionaron los compuestos **9.8**, **9.11**, **9.21**, **9.25** y **9.34**, los cuales mostraron mejor citotoxicidad y solubilidad, por lo que se preparó una solución de 5'-GMP (Figura 10.1) en condiciones fisiológicas y cuando se mezcló dicho nucleótido con el correspondiente complejo, el espectro de ^1H mostró las señales correspondientes a los protones H_8 , $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{4'}$ y $\text{H}_{5'}$, no se apreciaron cambios significativos en los desplazamientos químicos de estos hidrógenos en el espectro de ^1H , lo que sugiere que el respectivo complejo de diorganoestaño no interactúa ni con la base púrica del ácido guanílico, ni con el residuo de carbohidrato.

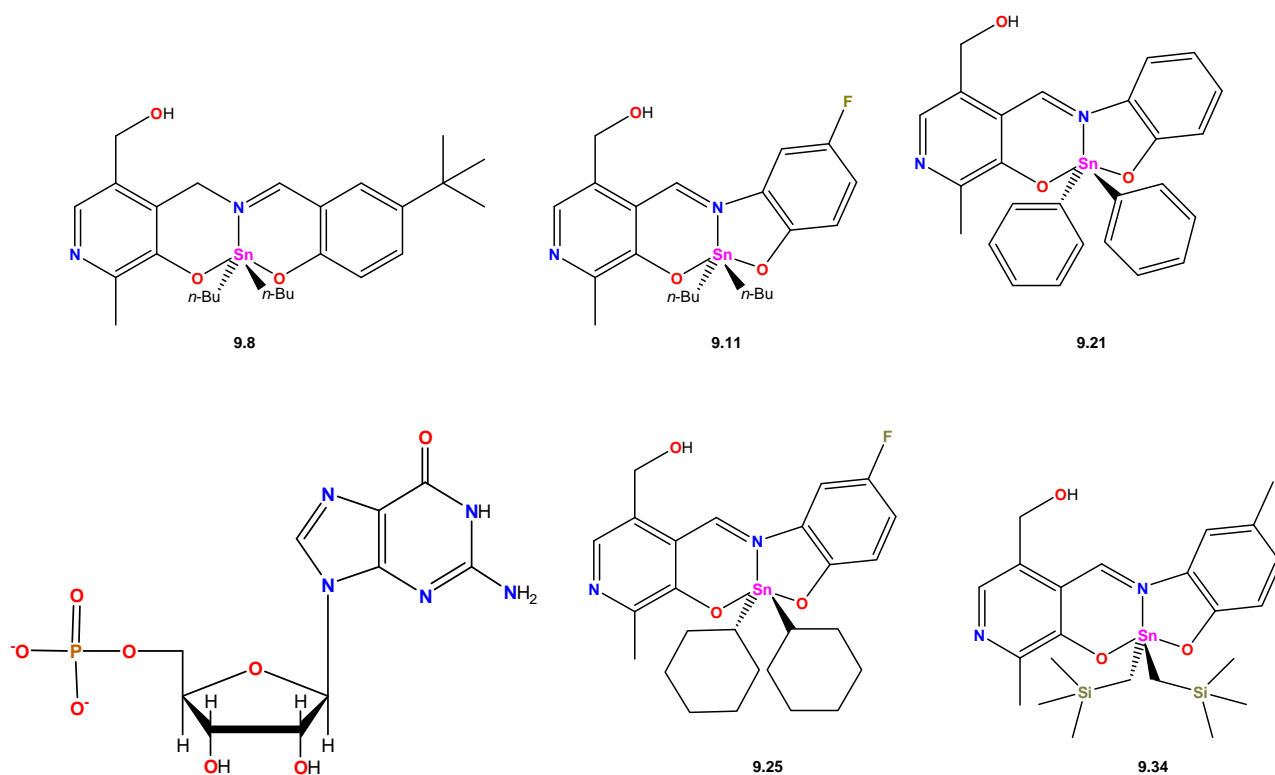


Figura 10.1 Complejos **9.8**, **9.11**, **9.21**, **9.25**, **9.34** y 5'-GMP

Sin embargo, la espectroscopia de RMN de ^{31}P reveló un cambio de desplazamiento en el espectro de 5'-GMP libre y cuando éste se encuentra mezclado con el complejo de diorganoestaño en cuestión, en general se tiene en promedio un δ :1.50 para el compuesto libre, mientras que cuando el 5'-GMP interactúa con el complejo, se aprecia un $\Delta\delta$:3.12, este comportamiento indica una interacción de tipo electrostático entre el átomo de estaño del complejo y el grupo fosfato del nucleótido, asimismo, no se observan diferencias sustanciales con sus congéneres de difenilestaño ni con sus análogos impedidos estéricamente que contienen los fragmentos ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metilo] unidos al centro metálico, además, el complejo derivado de piridoxamina no presentó diferencias con sus análogos de piridoxal.

14.5.2. Validación mediante espectroscopía UV-Vis

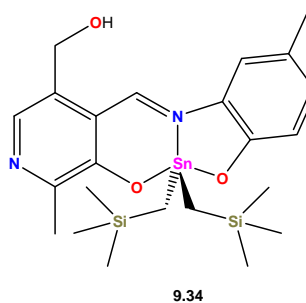
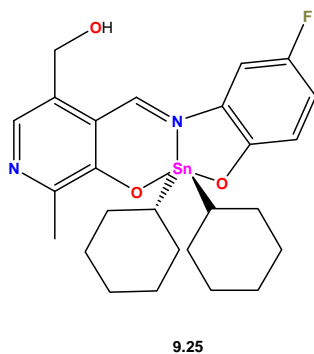
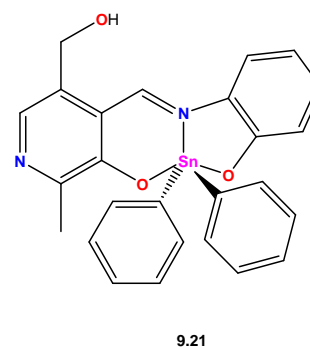
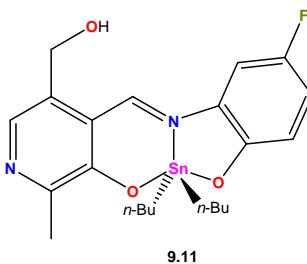
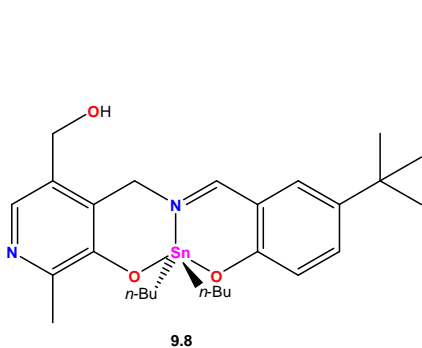
Los compuestos **9.8**, **9.11**, **9.21**, **9.25** y **9.34**, seleccionados previamente para el estudio de RMN, se valoraron espectrofotométricamente utilizando soluciones de 5'-GMP, con un intervalo de concentración entre 0.07×10^{-4} - 0.42×10^{-4} M en condiciones fisiológicas, en todos los casos se observó un desplazamiento hacia el rojo de los complejos al adicionar la solución del nucleótido, lo que indica la interacción entre el complejo organometálico y el 5'-GMP, asimismo, tanto los complejos de piridoxamina como de piridoxal mostraron un efecto hipercrómico, sugiriendo una interacción de tipo electrostático,⁵⁴⁻⁵⁹ y se observa un menor valor de %H para el complejo **9.8** derivado de piridoxamina; en cambio, sus análogos de piridoxal presentan valores de K_b en función del fragmento organometálico en su estructura, en el siguiente orden descendente: **9.25** (ciclohexilo) > **9.21** (fenilo) > **9.11** (*n*-butilo) > **9.34** [bis(trimetilsilil)metilo], indicando que el impedimento estérico no es el único factor que interviene en la interacción del correspondiente complejo con guanosín monofosfato. Por otra parte, mediante la ecuación de Benesi-Hildebrand se determinaron los valores de K_b a 25°C y 37°C, donde, los derivados de piridoxal mostraron mayor afinidad por el 5'-GMP que el complejo de piridoxamina **9.8**. A continuación, se determinaron los valores de ΔG utilizando la relación $\Delta G^\circ = -RT \ln K_b$ para después calcular el valor de ΔH° mediante la ecuación de Van't Hoff, (Ecuación 1.17), y luego los valores de ΔS° , mediante $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$, lo anterior se realizó considerando que dichos parámetros no presentan dependencia de la temperatura en el intervalo de estudio. Los resultados se presentan en la tabla 14.13.

Ecuación 1.17

$$\frac{\ln K_{T_2}}{\ln K_{T_1}} = \frac{\Delta H}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right)$$

Tabla 14.13 Constantes de unión y parámetros termodinámicos de interacción con 5'-GMP de los complejos **9.8**, **9.11**, **9.21**, **9.25** y **9.34**.

Complejo	K_b (M^{-1})	ΔG° ($KJ mol^{-1}$)	ΔH° ($KJ mol^{-1}$)	ΔS° ($J mol^{-1}$)	%H	Desplazamiento hacia el rojo (nm)
9.8	$2.45 \cdot 10^4$	-25.0520	-16.2848	294.05	29	5
9.11	$5.38 \cdot 10^4$	-27.0018	-17.9893	302.28	42	5
9.21	$5.43 \cdot 10^4$	-27.0247	-17.9171	305.47	48	4
9.25	$5.85 \cdot 10^4$	-27.2094	-17.9745	309.74	54	3
9.34	$4.26 \cdot 10^4$	-26.4232	-17.2831	306.56	31	6



Con base a los resultados anteriores, se observan valores de $\Delta H < 0$ y $\Delta S > 0$, lo que implica que las fuerzas electrostáticas son el factor dominante en la interacción,¹⁷³ confirmando las observaciones realizadas mediante RMN de 1H y ^{31}P , las cuales se dan en el orden: ciclohexilo > fenilo > *n*-butilo > bis[[trimetilsilil]metilo], asimismo, la interacción de los complejos de piridoxal es más favorable que para sus congéneres de piridoxamina.

Los complejos de diorganoestaño obtenidos a partir de los componentes de la vitamina B piridoxal y piridoxamina, presentaron K_b de unión mayores en comparación a compuestos descritos en la literatura; con base a lo anterior, los diorganoestanos en estudio podrían interactuar con el ADN a través de los grupos fosfato y no a través de las bases púricas y pirimídicas como se había informado anteriormente para otros derivados de organoestaño,⁵⁴⁻⁵⁹ cabe mencionar que el ligante tridentado tipo base de Schiff otorga a las moléculas una rigidez que podría sugerir la intercalación en el ADN, sin embargo, habría que efectuar estudios de fluorescencia.

14.6. Estudios de susceptibilidad hacia las enzimas del citocromo P-450 *in silico*

Durante el desarrollo y la optimización de un principio activo es fundamental conocer como podría metabolizarlo el organismo, puesto que se pueden generar metabolitos con actividad farmacológica, adicionalmente, es posible inferir las posibles interacciones farmacológicas con otros agentes quimioterapéuticos o farmacodinámicos. En la actualidad es posible visualizar dicho panorama utilizando herramientas computacionales.⁹³⁻⁹⁴

14.6.1. Estudio del metabolismo *in silico* utilizando el programa Marvin 6.0

El estudio de metabolismo *in silico* se realizó considerando las isoformas de las enzimas del citocromo P-450: A12, 2C19, 2C9, 2D6 y 3A4, disponibles en el programa Marvin 6.0 (Tablas 14.12 y 14.14).¹⁷¹ Sin embargo, existen otras isoformas, entre las principales se tienen: 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2E1, las cuales en su mayoría están implicadas en el metabolismo tanto de sustancias endógenas como en la bioactivación de xenobióticos, todas las isoformas de las enzimas del citocromo P-450 mencionadas anteriormente se encuentran tanto en hígado como en tejidos extrahepáticos y se expresan en diferentes grados.⁴²⁻⁴³

La importancia de la eliminación metabólica de agentes está implicada tanto en la acción farmacológica o tóxica del compuesto en cuestión, puesto que se pueden generar metabolitos con actividad biológica, ejemplo de ello es la acetanilida, la cual experimenta hidroxilación aromática dando lugar a paracetamol, (reacción de fase I) un fármaco antipirético de amplio uso clínico.²²

Por lo anterior, es fundamental el conocimiento del posible metabolismo de un compuesto en particular para inferir las posibles interacciones farmacológicas con el objetivo de evitar en la medida de lo posible evitar efectos sinérgicos catastróficos, es decir, interacciones químicas, enzimáticas o farmacocinéticas que originen efectos tóxicos; por ejemplo, un compuesto A o su metabolito altera la farmacocinética de un compuesto B por inhibición, inactivación o inducción de las enzimas encargadas del metabolismo de B y dicha interacción a menudo, es de tipo competitivo.²² A continuación se presentan los resultados de las simulaciones computacionales de susceptibilidad de los complejos **9.1-9.8** hacia las isoformas del citocromo P-450 mencionadas con anterioridad (Tabla 14.14).

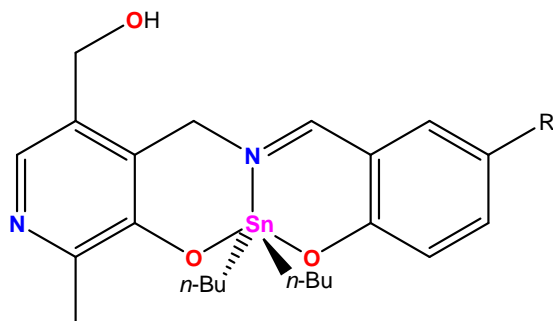
Tabla 14.14 Susceptibilidad de los complejos **9.1-9.8** hacia las enzimas microsomales del citocromo P-450

Complejo	CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
9.1	NI (58)	NI (84)	NI (73)	I (81)	NI (59)
9.2	I (62)	NI (81)	NI (77)	I (81)	NI (61)
9.3	NI (62)	NI (84)	NI (67)	I (81)	I (62)
9.4	NI (58)	NI (84)	NI (73)	I (81)	NI (62)
9.5	NI (64)	NI (85)	NI (74)	I (81)	I (64)
9.6	NI (58)	NI (84)	NI (73)	I (64)	I (56)
9.7	NI (58)	NI (84)	NI (72)	I (81)	I (62)
9.8	NI (64)	NI (82)	NI (80)	I (84)	I (64)

NI= No inhibidor

I= Inhibidor

Los números entre paréntesis indican la probabilidad de la interacción



- | | |
|------------------|--------------------------------|
| 9.1 R= H | 9.5 R= CH ₃ |
| 9.2 R= Cl | 9.6 R= OCH ₃ |
| 9.3 R= Br | 9.7 R= NO ₂ |
| 9.4 R= I | 9.8 R= t-Bu |

Los resultados mostraron que los complejos derivados de piridoxamina (9.1-9.8) son sustratos potenciales de las isoformas 2D6 y 3A4, por lo que tendrían interacciones farmacológicas con fármacos antidepresivos, opiáceos y agentes psicofarmacológicos; para la isoforma 3A4 las posibles interacciones farmacológicas serían con los principios activos mencionados en la tabla 14.15.²²

Tabla 14.15 Fármacos con posibles interacciones farmacológicas con los complejos 9.1-9.8

Principio activo	Actividad farmacológica
Carbamazepina	Anticonvulsivo
Barbitúricos	Anticonvulsivo
Griseofulvina	Antifúngico
Primidona	Anticonvulsivo
Rifampicina	Antileproso
Rifabutina	Antileproso
Ritonavir	Inhibidor de la proteasa del VIH
Eritromicina	Antibiótico macrólido
Irinotecan	Antineoplásico
Antihipertensivos	Antihipertensivo
Cisaprida	Procinético
Estatinas	Hipolipemiantes
Alcaloides del ergot	Antimigrañosos
Alcaloides de la Vinca	Antineoplásicos

En tanto sus análogos de piridoxal (9.10-9.37, tabla 14.14), además de ser sustratos de dichas enzimas, también serían susceptibles a la isoforma A12 lo cual indica que los complejos presentarían interacciones farmacológicas con clozapina y teofilina.²²

La susceptibilidad hacia la isoforma 2D6 merece atención especial debido a que un importante número de fármacos antidepresivos, antipsicóticos, antiarrítmicos y antagonistas de los receptores β -adrenérgicos es metabolizado por dicha isoforma, lo que implica que la saturación de ésta con otro sustrato, podría conducir a una falta de respuesta terapéutica, o bien, la aparición de signos de toxicidad clínica, además, la potencial susceptibilidad hacia la isoforma 3A4 sugiere la posible baja biodisponibilidad de los complejos, de manera, que para solucionar dicha situación los compuestos podrían ser administrados por vía parenteral. Para los derivados de piridoxal, tanto la presencia de sustituyentes electrodonadores o electroattractores, así como la variación del impedimento estérico alrededor del átomo de estaño, en general no influyen en la susceptibilidad potencial de los complejos hacia las diferentes isoformas de las enzimas del citocromo P-450.

Finalmente, los complejos **9.1-9.8** y **9.10-9.37** poseen una masa molar en el intervalo comprendido entre 490-630 g/mol, como consecuencia, una parte importante de ellos sería excretada mayoritariamente por vía biliar,¹⁷⁴ en lugar de hacerlo mediante excreción renal, aunque habría que realizar un estudio de parámetros farmacocinéticos *in vivo* para confirmar la información anterior, así como la determinación de los posibles metabolitos y si alguno de ellos posee actividad farmacológica.

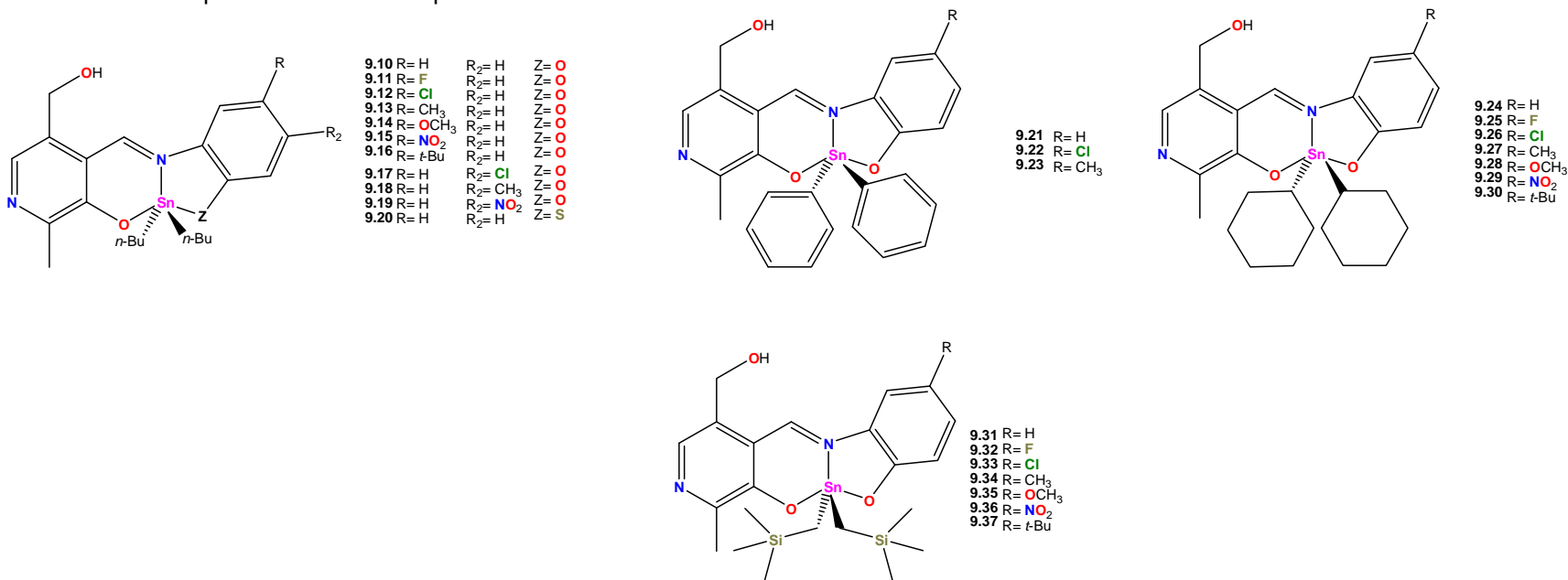
Tabla 14.16 Susceptibilidad de los complejos **9.10-9.37** hacia las enzimas microsomales del citocromo P-450.

Complejo	CYP12	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	Complejo	CYP12	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
9.10	I (63)	NI (84)	NI (77)	I (75)	NI (54)	9.24	I (64)	NI (80)	NI (73)	I (78)	I (74)
9.11	I (62)	NI (84)	NI (71)	I (72)	I (61)	9.25	I (58)	NI (76)	NI (84)	I (67)	I (74)
9.12	I (60)	NI (81)	NI (74)	I (79)	I (58)	9.26	I (59)	NI (63)	NI (71)	I (79)	I (73)
9.13	NI (62)	NI (85)	NI (76)	I (81)	I (61)	9.27	NI (65)	NI (81)	NI (69)	I (72)	I (74)
9.14	I (62)	NI (81)	NI (71)	I (76)	I (61)	9.28	I (64)	NI (80)	NI (67)	I (72)	I (79)
9.15	I (58)	NI (84)	NI (71)	NI (59)	I (61)	9.29	NI (65)	NI (71)	NI (62)	NI (72)	I (74)
9.16	NI (67)	NI (84)	NI (77)	I (76)	I (71)	9.30	NI (72)	NI (60)	NI (72)	I (76)	I (61)
9.17	I (65)	NI (85)	NI (81)	I (78)	I (56)	9.31	I (59)	NI (78)	NI (71)	I (65)	NI (64)
9.18	NI (62)	NI (81)	NI (85)	I (81)	I (61)	9.32	I (59)	NI (81)	NI (71)	I (57)	I (72)
9.19	I (58)	NI (82)	NI (82)	NI (64)	I (59)	9.33	I (63)	NI (80)	NI (85)	I (70)	I (64)
9.20	NI (60)	NI (76)	NI (73)	I (81)	NI (56)	9.34	NI (62)	NI (78)	NI (62)	I (67)	I (58)
9.21	I (63)	NI (58)	I (58)	NI (57)	I (56)	9.35	I (62)	NI (78)	NI (62)	I (65)	I (61)
9.22	I (62)	I (55)	I (55)	NI (65)	I (54)	9.36	NI (59)	NI (80)	NI (65)	NI (76)	I (61)
9.23	NI (58)	NI (61)	I (61)	I (59)	I (59)	9.37	NI (67)	NI (82)	NI (69)	I (59)	NI (54)

NI= No inhibidor

I= Inhibidor

Los números entre paréntesis indican la probabilidad de la interacción



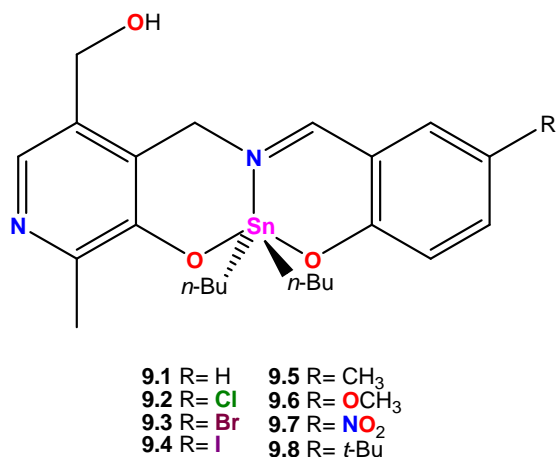
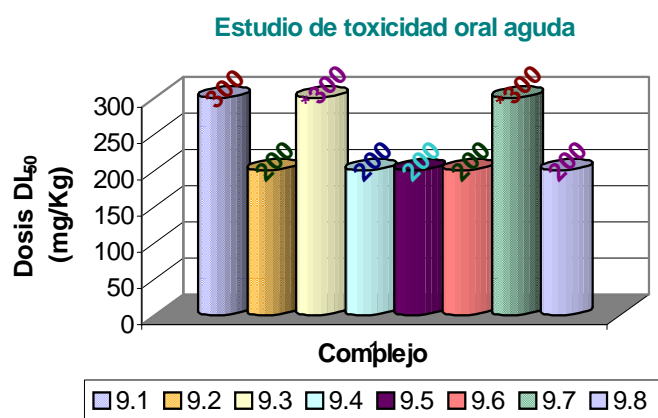
14.7. Estudios de toxicidad oral aguda

Se determinó la toxicidad aguda de los compuestos **9.1-9.8** obtenidos a partir de piridoxamina utilizando ratones albinos entre 25-30 g de peso mediante el protocolo 423 de la OCDE,¹⁷⁵ el cual establece que los agentes xenobióticos se pueden clasificar en cinco categorías GHS (Sistema de clasificación armonizada global para sustancias químicas y mezclas, por sus siglas en inglés) en función de su toxicidad oral en ratones, de acuerdo a la dosis letal 50 (DL₅₀), estas categorías se muestran en la tabla 14.17.

Tabla 14.17 Categorías de clasificación de xenobióticos, según su toxicidad oral

Categoría	Categoría GHS [DL ₅₀ (mg/Kg)]
1	0-5
2	5-50
3	50-300
4	300-2000
5	2000-5000

Los resultados de la evaluación de toxicidad oral aguda de los complejos **9.1-9.8** se presentan en la gráfica 10.4. Los datos se encuentran en la tabla 1 del anexo 2.



Gráfica 10.4 Toxicidad oral aguda de los complejos **9.1-9.8**.

Con base a los resultados anteriores, los complejos **9.1-9.8** pertenecen a la categoría 3, es decir, no tóxicos, particularmente, los compuestos **9.3** y **9.7** con los sustituyentes -Br y -NO₂ presentaron menor toxicidad.

En comparación con informes previos de toxicidad de compuestos de triorganoestaño, así como derivados de esteroides; los complejos presentaron baja toxicidad sistémica, aunque en dichos informes se evaluaron compuestos hexacoordinados sintetizados a partir de ligantes no relacionados derivados de esteroides.⁸⁹⁻⁹⁰ Los valores elevados de DL₅₀ por vía oral podrían deberse a una baja biodisponibilidad, además, los complejos **9.1-9.8** son potenciales sustratos de la isorforma 3A4 del citocromo P-450 y de acuerdo a los resultados del metabolismo *in silico* descritos anteriormente, los compuestos que poseen baja biodisponibilidad son sustratos de dicha isoforma.²²

Lo anterior tiene como objetivo contribuir a determinar la potencial seguridad farmacológica, es decir, estimar los potenciales efectos farmacodinámicos indeseables traducidos en efectos fisiológicos adversos, para ello se deben realizar estudios para determinarlos, los más importantes a determinar durante el desarrollo y optimización de un principio activo a nivel fisiológico, se presentan en la tabla 14.18.

Tabla 14.18. Potenciales efectos fisiológicos de un candidato a fármaco a nivel fisiológico

Sistema	Efectos potenciales
Sistema Nervioso Central (SNC)	Cambios en la locomoción, coordinación motora, aparición de efectos extrapiramidales, cambios en el umbral convulsivo, trastornos del sueño, cambios cognitivos, potencial de abuso
Cardiovascular	Frecuencia cardíaca, presión arterial, presión arterial pulmonar, resistencia periférica vascular, flujo sanguíneo renal, presión arterial ortostática, antagonismo de receptores β-adrenérgicos.
Pulmonar	Alteración del tiempo de respiración-expiración.
Gastrointestinal	Tránsito y motilidad gastrointestinal, ulceración.
Otros	Genotoxicidad, inmunotoxicidad, teratogenicidad.

Los efectos antes mencionados se deben realizar en diferentes especies animales, además, se debe considerar la toxicidad subcrónica y crónica, las guías para realizar dichas determinaciones están disponibles en www.ich.org. Finalmente, numerosos compuestos han sido abandonados a pesar de haber presentado una elevada actividad biológica en particular,⁴³ debido a su elevada toxicidad, ya sea aguda, sub-crónica o crónica; desde estudios preclínicos, clínicos en sus diferentes etapas, incluso principios activos que han sido retirados del mercado debido a que son responsable tanto de efectos tóxicos e incluso la muerte de pacientes.^{4,5}

14.9. Requerimientos estructurales para el diseño de nuevos análogos.

El análisis de la citotoxicidad de los complejos de diorganoestaño sintetizados a partir de los componentes de la vitamina B piridoxamina y piridoxal, mostró que los primeros presentaron mayor potencia que sus congéneres de piridoxal hacia HCT-15 y MCF-7, lo anterior, significa que la presencia de un anillo de seis y uno de cinco miembros alrededor del centro metálico en comparación a dos de seis, es fundamental. Para los derivados de piridoxamina se observó que la citotoxicidad se favoreció con el sustituyente $-\text{OCH}_3$, implicado usualmente en la formación de puentes de hidrógeno en el sitio receptor. Adicionalmente, en los derivados de piridoxamina la solubilidad es una desventaja.

En cuanto a los complejos de piridoxal el impedimento estérico es crucial, puesto que el fragmento ciclohexilo proporcionó un aumento en la potencia de los complejos hacia las líneas celulares humanas de cáncer U-251, K-562, MDA-MB-231; el aumento en la actividad citotóxica en comparación a sus análogos de di-*n*-butilestaño indica que la restricción de la libertad y por tanto mayor rigidez conformacional asociada al impedimento estérico, así como el aumento en la lipofilia es determinante, en contraste, para las líneas celulares humanas de cáncer HCT-15 y MCF-7 los complejos derivados de bis[(trimetilsilil)metil]estaño presentaron mayor potencia que sus congéneres de dicitclohexil- y di-*n*-butilestaño, lo que sugiere que la ramificación de la cadena es el factor más importante en comparación a las restricciones conformacionales. Las observaciones abordadas en líneas anteriores fueron confirmadas en los estudios 2D-QSAR. Por otra parte, el reemplazo bioisostérico H-F mejoró la potencia para los derivados di-*n*-butilestaño en HCT-15, K-562 y SKLU-1, en tanto para los dicitclohexilderivados dicho fenómeno se observó para todas las líneas celulares humanas de cáncer, excepto para MDA-MB-231, mientras para los derivados de bis[(trimetilsilil)metil]estaño lo antes mencionado se apreció para HCT-15 y MDA-MB-231.

Para el diseño de análogos más potentes y selectivos se considerará para MDA-MB-231 (mama independiente de estrógenos) el sustituyente ciclohexilo, mientras que si se desea optimizar el prototipo hacia MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) el fragmento bis[(trimetilsilil)metil]estaño, es de elección. Con base en las observaciones descritas es posible que el receptor de estrógenos este involucrado. Si para la optimización es considerada la línea celular humana de cáncer SKLU-1, el reemplazo isostérico O-S es la estrategia que resultó más exitosa. Para HCT-15 el sustituyente bis[(trimetilsilil)metil]estaño es el que debe considerarse.

Finalmente, el cambio de número de coordinación observado al realizar las determinaciones en disolventes coordinantes y no coordinantes, no afecta la potencia de los complejos.

14.9. Estudio de la actividad citotóxica de complejos organometálicos de rutenio.

La actividad citotóxica de compuestos de coordinación de rutenio (III) ha sido ampliamente explorada debido a que presentan propiedades antimetastásicas en tumores de colon y pulmón, por lo que el estudio de complejos organometálicos “medio sándwich” ofrece nuevas oportunidades para el desarrollo de nuevas entidades químicas con esta actividad farmacológica. Por otra parte, una estrategia para la obtención de nuevos principios activos es la hibridación molecular, encontrándose numerosos compuestos orgánicos,¹⁹ sin embargo, la citotoxicidad de compuestos organometálicos híbridos de estaño y rutenio no está descrita en la literatura.

14.9.1. Estudio de la actividad citotóxica de los complejos 11.1-11.3 y 12.1

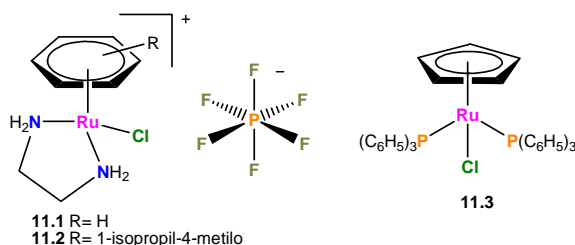
La determinación de actividad citotóxica se realizó utilizando el ensayo de la sulforrodamina B (SRB) del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI, por sus siglas en inglés).¹⁶⁷⁻¹⁶⁸, no se consideraron las líneas celulares humanas de cáncer PC-3 y MDA-MB-231. El tiempo de exposición de las líneas celulares humanas de cáncer a los complejos de organorrutenio en cuestión, fue de 48 horas, los detalles de la metodología experimental se pueden consultar en la sección 18.8 de la parte experimental.

El ensayo de actividad citotóxica de los complejos **11.1-11.2** y **11.3** frente a las líneas celulares humanas de cáncer U-251 (glioblastoma), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y SKLU-1 (pulmón), el complejo **11.1** no mostró actividad citotóxica, mientras los complejos **11.2** y **11.3** presentaron mayor citotoxicidad que el *cis*-platino. En el caso de los complejos **11.1-11.2** P.J. Sadler y colaboradores no describieron la citotoxicidad hacia las líneas celulares humanas de cáncer mencionadas, sin embargo, informaron elevada actividad citotóxica hacia A2780 (ovario), lo que sugiere selectividad dichos complejos hacia este último tipo de tumor.¹¹⁶ Finalmente, el comportamiento correspondiente del complejo **11.3** no ha sido descrito, los resultados se muestran en la tabla 14.19.

Tabla 14.19 Cl_{50} (μM) de los complejos **11.1-11.3** por línea celular

Complejo	U-251	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
11.1	>100	>100	>100	>100	>100
11.2	8.12±0.80	21.1±2.60	6.65±0.80	8.58±0.70	3.71±0.80
11.3	0.49±0.01	0.55±0.03	0.89±0.02	0.48±0.06	0.89±0.04
<i>cis</i> -platino	9.09±0.80	15.20±1.400	13.83±0.70	13.03±1.30	7.13±0.200

Los datos se expresan como el promedio de tres réplicas \pm error estándar de la media
nd= No determinado



14.10. Relación estructura-actividad (SAR) para los compuestos 11.1-11.3

Los compuestos de organometálicos “medio sándwich” de rutenio (II) presentaron una potencia considerablemente menor en comparación a los complejos de organoestaño. Sin embargo, aunque los derivados de rutenio poseen una geometría pseudo-octaédrica alrededor del centro metálico, existen diferencias entre los complejos que tienen coordinado un anillo de seis y de cinco miembros, observándose que el complejo **11.2** presentó mayor citotoxicidad en relación al compuesto **11.1**, es decir, a mayor impedimento estérico, menor citotoxicidad.

El complejo **11.3** con un anillo de ciclopentadienilo, presentó mayor citotoxicidad que los complejos “medio sándwich” con un areno de seis miembros, además, se observó una marcada citotoxicidad hacia K-562, por lo que dicho complejo se consideró para la obtención de un compuesto híbrido organometálico estaño-rutenio, además, dicho compuesto se ha utilizado ampliamente en catálisis, sin embargo, no se ha explorado su potencial citotóxico.¹⁷⁶ Se ha demostrado mediante cálculos teóricos que los compuestos organometálicos de rutenio (II) podrían tener un mecanismo de citotoxicidad similar al *cis*-platino, es decir, mediante solvólisis.¹⁷⁷ Con base en la información anterior, se observó para los complejos “medio sándwich” de rutenio que el reemplazo bioisostérico de un anillo de seis miembros por uno de cinco incrementa la potencia del complejo resultante, es decir, el intercambio de un anillo bencénico por uno de ciclopentadienilo, así como el reemplazo de los átomos donadores de nitrógeno presentes en los complejos “medio sándwich” derivados de arenos, por átomos de fósforo.

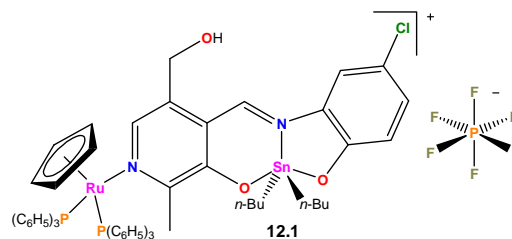
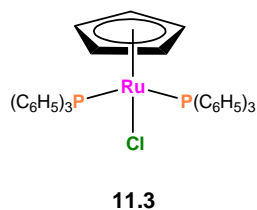
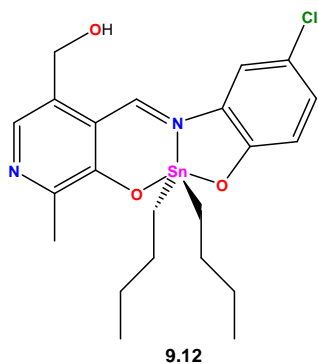
14.11. Hibridación molecular utilizando 11.4 y 9.12

El ensayo de actividad citotóxica del complejo **12.1** obtenido a partir de los complejos **9.12** y **11.4**, (cuya citotoxicidad se ha evaluado previamente) frente a las líneas celulares humanas de cáncer U-251(glioblastoma), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y SKLU-1 (pulmón), mostró que dicho compuesto presentó mayor citotoxicidad en comparación al *cis*-platino, utilizado como referencia. A continuación, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de dos vías con un nivel de significancia de 5% utilizando el programa GradPadPrism® versión 5.01; los resultados no mostraron diferencias significativas entre líneas celulares (Gráfica 15.6). Los resultados obtenidos se resumen en la tabla 14.20.

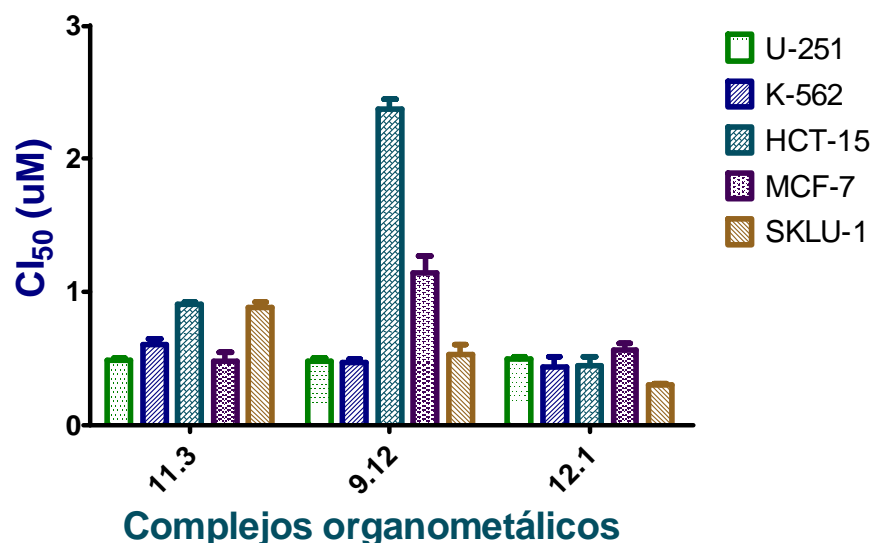
Tabla 14.20 Cl_{50} (μ M) de los complejos **9.12**, **11.4** y **12.1** por línea celular

Complejo	U-251	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
11.3	0.49 \pm 0.01	0.55 \pm 0.03	0.89 \pm 0.02	0.48 \pm 0.06	0.89 \pm 0.04
9.12	0.53 \pm 0.03	0.46 \pm 0.020	2.40 \pm 0.08	1.14 \pm 0.10	0.54 \pm 0.030
12.1	0.53 \pm 0.03	0.38 \pm 0.030	0.45 \pm 0.06	0.57 \pm 0.05	0.30 \pm 0.01
<i>cis</i> -platino	9.09 \pm 0.80	15.20 \pm 1.400	13.83 \pm 0.70	13.03 \pm 1.30	7.13 \pm 0.200

Los datos se expresan como el promedio de tres réplicas \pm error estándar de la media
nd= No determinado



Gráfica 15.6 Comparación de la actividad citotóxica CI_{50} (μM) de los complejos **11.3**, **9.12** y **12.1** en las diversas líneas celulares humanas de cáncer. Se realizó un análisis de varianza de dos vías con un nivel de significancia de 5%.



El análisis de varianza no mostró para las líneas celulares humanas de cáncer HCT-15 y SKLU-1 diferencias significativas, observándose el mismo comportamiento para U-251 y MCF-7.

El estudio de la actividad citotóxica mostró que la potencia relativa de los complejos organometálicos de estaño (IV) como de rutenio (II) no presenta diferencias en la línea celular humana de cáncer U-251. Para K-562 dicho parámetro presenta en el siguiente orden: complejo híbrido (40.00) > organoestannano (33.04) > complejo de rutenio (27.63); para HCT-15 se observó: complejo híbrido (30.73) > complejo de rutenio (15.74) > organoestannano (5.76); en MCF-7 se apreció un comportamiento similar, para SKLU-1 de la siguiente manera: complejo híbrido (22.28) > organoestannano (13.20) > complejo de rutenio (8.01).

Los resultados mostraron que los compuestos son selectivos en comparación al *cis*-platino, pero las diferencias entre ellos, no permiten establecer selectividad; excepto para HCT-15, donde la potencia relativa es considerablemente mayor para el complejo **12.1** en comparación a los complejos de partida **9.12** y **11.3** derivados de estaño y rutenio, respectivamente. Las potencias relativas de los complejos pueden consultarse en la tabla 20.3 del anexo 1.

14.11.1. Relación estructura-actividad (SAR) para el compuesto **12.1**

El complejo híbrido **12.1** obtenido a partir de los complejos **9.12** y **11.3**, mostró mayor potencia que ambos compuestos utilizados de forma independiente para las líneas celulares K-562, HCT-15 y SKLU-1; para U-251 y MCF-7 se observó mayor potencia para el complejo de rutenio de partida **11.3**.

15. CONCLUSIONES

- 15.1. Se sintetizaron, mediante una reacción multicomponente, compuestos de coordinación de diorganoestaño (IV) de piridoxamina con sustituyentes tanto electroattractores como electrodonadores en la posición quince.
- 15.2. La actividad citotóxica de los complejos de diorganoestaño y piridoxamina hacia las líneas celulares humanas de cáncer U-251 (glioblastoma), PC-3 (próstata), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos), MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos) y SKLU-1 (pulmón), fue elevada en comparación al *cis*-platino y mayor hacia HCT-15 y MCF-7.
- 15.3. Se logró la síntesis de los óxidos de diorganoestaño estéricamente impedidos con los fragmentos ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metilo] en su estructura mediante la metodología establecida previamente por Xianqi.
- 15.4. Se optimizaron las condiciones de reacción para obtener ligantes tridentados tipo base de Schiff a partir de piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos en las posiciones 4' y 5' mediante una metodología distinta a la descrita Sonika y Asija.
- 15.5. Se sintetizaron, mediante una reacción multicomponente, compuestos de coordinación de diorganoestaño de piridoxamina y piridoxal con los fragmentos *n*-butilo, fenilo, ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metilo], corresponden a especies pentacoordinadas y presentan estructuras moleculares con geometrías intermedias entre bpirámide trigonal (BPT) y pirámide de base cuadrada (PC).
- 15.6. La caracterización de los complejos mediante conductimetría, espectroscopía UV-Vis, infrarroja, resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , espectrometría de masas, y los correspondientes estudios de difracción de rayos-X de monocristal, permitieron establecer la estructura de los complejos propuestos.

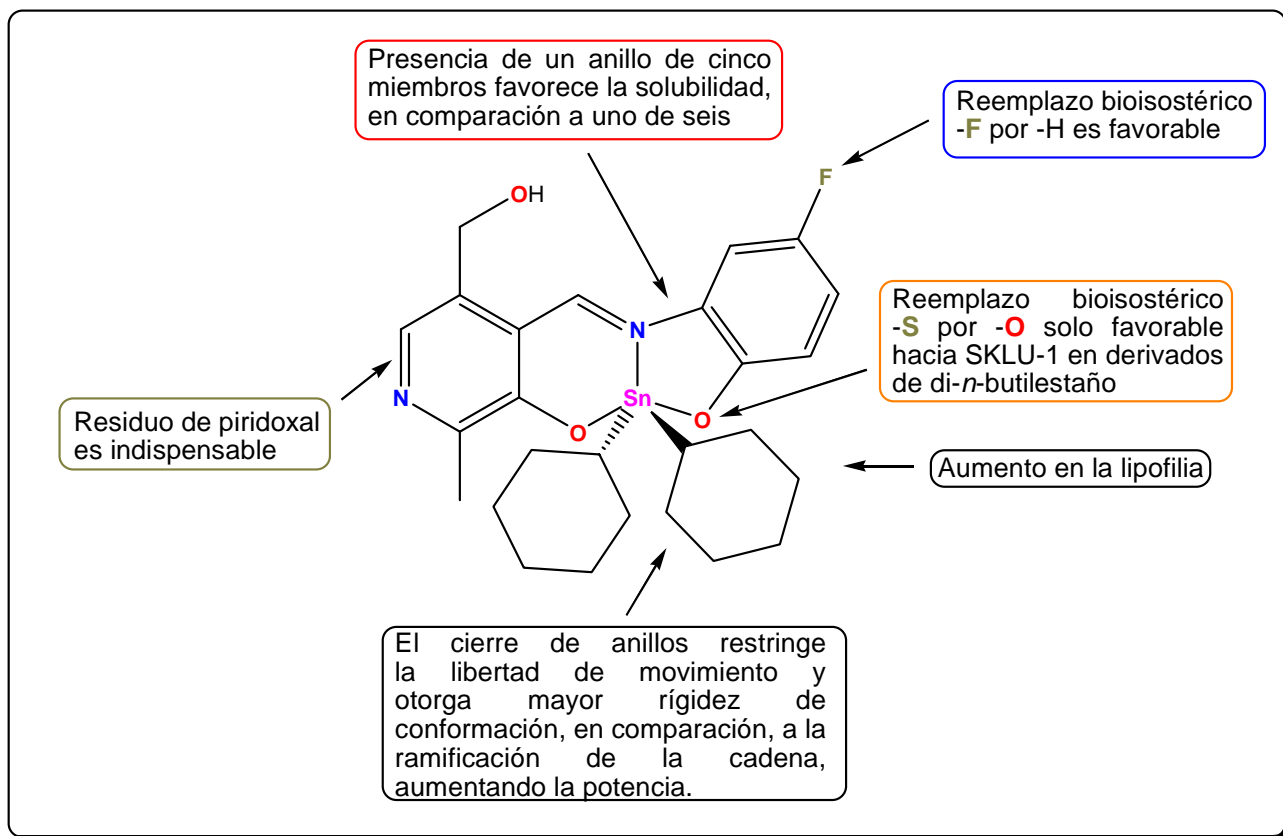
-
- 15.7. El efecto del impedimento estérico de los sustituyentes *n*-butilo, fenilo, ciclohexilo y bis[(trimetilsilil)metilo], alrededor del átomo de estaño en la geometría, es factor determinante tanto en la formación del enlace de coordinación como en el parámetro τ , que es una medida de la distorsión de la geometría en las estructuras moleculares, en función tanto del grupo orgánico, unido al átomo de estaño, como de la naturaleza del sustituyente en el anillo bencénico del ligante, siendo mayor dicho efecto para los derivados de ciclohexilestaño (IV).
- 15.8. Los complejos de piridoxamina presentan un enlace de coordinación transanular que origina dos anillos de seis miembros, el bioensayo de citotoxicidad indicó que estos compuestos son más potentes hacia las líneas celulares humanas de cáncer U-251 (glioblastoma), PC-3 (próstata), K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (colon), MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) y SKLU-1 (pulmón) en comparación a sus análogos de piridoxal que poseen un anillo de cinco miembros, además, los compuestos presentaron mayor potencia hacia MCF-7, además, en HCT-15 y MCF-7, la mayor potencia se observó con sustituyentes aceptores de puentes de hidrógeno; el descriptor π describió la citotoxicidad mediante una ecuación de primer grado, por otra parte, los complejos presentaron baja toxicidad oral aguda utilizando el protocolo establecido por la OCDE en ratones CD-1, en comparación a derivados de esteroides descritos por M. Gielen.
- 15.9. Los complejos de piridoxal presentaron elevada actividad citotóxica en comparación al *cis*-platino, hacia las líneas celulares de cáncer mencionadas anteriormente y MDA-MB-231 (mama no dependiente de estrógenos), tanto en función del fragmento orgánico unido al centro metálico como del sustituyente en el anillo bencénico del ligante tridentado tipo base de Schiff, donde la presencia de sustituyentes electroattractores, así como el incremento del impedimento estérico, favorecieron una mayor potencia y selectividad de los complejos, el descriptor π describió la citotoxicidad mediante una ecuación de segundo grado, calculando el valor de π_{opt} para dichas moléculas. Además, el reemplazo bioisostérico H-F es una estrategia adecuada para la optimización de los complejos de piridoxal, especialmente hacia la línea celular humana de cáncer K-562. Se encontró que existe diferencia entre la citotoxicidad de los complejos derivados de óxidos estéricamente impedidos hacia las líneas

celulares humanas de cáncer mamario MDA-MB-231 (no dependiente de estrógenos) y MCF-7 (dependiente de estrógenos), en el primer caso los diciclohexilestananos mostraron mayor potencia, mientras que hacia MCF-7 sus análogos de bis[(trimetilsilil)metil]estaño, presentaron mayor citotoxicidad.

- 15.10. La interacción de los complejos diorganoestaño con 5'-GMP es favorable, lo cual se reflejó en un valor alto de K_b , así como en los parámetros termodinámicos ΔH° (entalpía), ΔS° (entropía) y ΔG° (energía libre), siendo mayormente favorable, en el siguiente orden: ciclohexilo > fenilo > *n*-butilo > bis[(trimetilsilil)metilo], es decir, no se observó una tendencia en función del impedimento estérico.
- 15.11. Los estudios preliminares *in silico* indicaron que los derivados de piridoxal son más susceptibles a las isoformas de las enzimas del citocromo P-450 A12, 2C19, 2C9, 2D6 y 3A4, que sus análogos de piridoxamina, adicionalmente, ambas familias de compuestos presentarían una absorción en el tracto gastrointestinal mayor al 95%.
- 15.12. Los compuestos de rutenio “medio sándwich” descritos por P.J. Sadler presentaron menor citotoxicidad en comparación a los complejos de diorganoestaño, en función del impedimento estérico del areno coordinado al átomo de rutenio.
- 15.13. Se aplicó exitosamente la estrategia de hibridación molecular para obtener un complejo organometálico híbrido estaño-rutenio, puesto que ambos compuestos de partida poseen grupos funcionales que favorecen la formación de la especie química mencionada y la reactividad entre ambos tipos de complejos procedió favorablemente. El complejo híbrido organometálico derivado de estaño (IV) y rutenio (II), presentó mayor potencia en comparación a los compuestos de partida en las líneas celulares K-562, HCT-15 y SKLU-1.

16. CONCLUSIÓN GENERAL

Los resultados obtenidos mostraron que la citotoxicidad de los complejos de diorganoestaño obtenidos mediante *síntesis de novo*, es mayor en comparación a los complejos “medio sándwich” de rutenio descritos previamente, sin embargo, no se encontró en la literatura un estudio previo de reemplazo bioisostérico entre anillos de seis y cinco miembros, con respecto al areno coordinado al átomo de rutenio. La potencia de los organoestanoes esta definida por el fragmento orgánico unido al centro metálico y es proporcional al factor estérico. El cierre de anillos y el reemplazo bioisostérico H-F son las estrategias de optimización más adecuadas, lo que permitió establecer el grupo *farmacoforo* para los diorganoestanoes derivados de los constituyentes de la vitamina B. Lo anterior, se resume en el siguiente *mapa de actividad molecular*:



Finalmente, se estableció una ruta sintética para obtener potenciales complejos híbridos heterobimetálicos estaño-rutenio.

17. PERSPECTIVAS

Con base a lo expuesto anteriormente en el presente trabajo los complejos de piridoxal, son los candidatos a ser optimizados y examinados con mayor profundidad, a continuación se ofrece un panorama general de los posibles estudios:

- 17.1. En el diseño de análogos más potentes y selectivos hacia MDA-MB-231 (mama independiente de estrógenos) es conveniente utilizar los ciclohexilderivados, mientras que para MCF-7 (mama dependiente de estrógenos) con el fragmento bis[(trimetilsilil)metilo], se debe considerar conocer la citotoxicidad en presencia de estrógenos en los bioensayos de citotoxicidad para determinar si éstos influyen en la potencia de los complejos.
- 17.2. Para el complejo **9.25** de dicitclohexilestaño (IV) es pertinente la evaluación de la citotoxicidad en otras líneas celulares de leucemias humanas para determinar la potencial selectividad del compuesto, para posteriormente efectuar un ensayo de actividad antineoplásica en un modelo murino de leucemia linfocítica aguda utilizando la línea celular P388 estudiando parámetros farmacocinéticos,¹⁷⁸ así como realizar un ensayo de unión a albúmina sérica; en caso de resultar activo se podría proceder a utilizar un modelo murino de xenotrasplante utilizando líneas celulares humanas de cáncer.
- 17.3. Es conocido que los complejos “medio sándwich” de rutenio (II) derivados de PTA presentan actividad antimetastásica en modelos murinos, pero no hacia el tumor primario, por lo que si el complejo **9.25** resultara activo en el ensayo de actividad antineoplásica hacia el tumor primario, se podría realizar un análisis isoblográfico, así como estudio de régimen combinado evaluando la efectividad del tratamiento.
- 17.4. Para los complejos de piridoxal **9.10-9.37** es fundamental conocer la toxicidad oral aguda y realizar un estudio comparativo con sus análogos de piridoxamina **9.1-9.8** y de esta manera conocer si los efectos tóxicos están relacionados con el grupo farmacofórico, es decir, si es posible diferenciar un grupo *farmacóforo* de un *toxicóforo*,¹⁷⁹ además, es conveniente validar las simulaciones computacionales de metabolismo descritas en el presente trabajo mediante

estudios *in vitro* utilizando las isoformas de las enzimas del citocromo P-450, pero ésta vez extraídas de hígado de rata.

- 17.5. Si fueran exitosos los estudios de actividad antineoplásica se realizarían estudios de toxicidad sistémica en roedores, es decir, evaluando las posibles efectos de los complejos en los sistemas: nervioso central, respiratorio, circulatorio, digestivo y genitourinario; en forma sub-crónica y crónica, además, de realizar estudios de teratogenicidad, inmunotoxicidad y genotoxicidad.
- 17.6. Es conveniente explorar modificaciones alrededor del átomo de estaño mediante la introducción de fragmentos orgánicos con mayores ramificaciones, anillos con cinco o siete miembros para evaluar el impedimento estérico, así como estudiar el efecto de la homologación de la cadena y por lo tanto proponer el mapeo del posible receptor de los diorganoestanos, debido a los profundos cambios en ClogP observados es pertinente validar los estudios *in silico* correspondientes a través del método experimental *Shake-Flask*.¹⁸⁰ Con base en lo anterior, y con los estudios 2D-QSAR es posible proponer un estudio 3D-QSAR en su modalidad de CoMFA (análisis de campo comparativo molecular, por sus siglas en inglés) y CoMSIA (análisis de forma comparativa molecular) para la optimización de dichas estructuras, dichas metodologías son convenientes para compuestos cuyo sitio receptor es desconocido.
- 17.7. Finalmente, se debe evaluar para complejo **12.1** su potencial anticancerígeno y eventualmente antimetastásico para SKLU-1, ya que es donde se observó mayor potencia, puesto que la hibridación molecular fue exitosa en el ensayo *in vitro*; así como complementar su caracterización mediante difracción de rayos-X de monocristal y espectroscopía Raman.

18. PARTE EXPERIMENTAL

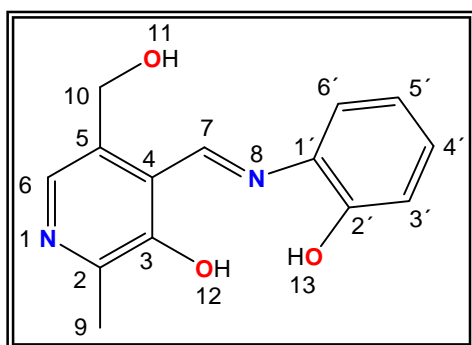
Todos los reactivos utilizados son productos comerciales de Aldrich Chemical Company ® y los disolventes empleados fueron destilados previamente. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de Fischer-Johns MEL-TEMP II y no están corregidos.

Las determinaciones de conductividad molar se realizaron con un conductímetro Metrohm 644 utilizando metanol anhidro como disolvente. Los espectros de absorción UV-Vis se realizaron en un instrumento Shimadzu UV-160UV utilizando metanol anhidro como disolvente. Los espectros de IR se determinaron en un aparato BRUKER TENSOR 27 empleando la técnica de pastilla (KBr ó Csl) y las absorciones están expresadas en cm^{-1} . Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn , se obtuvieron en un espectrómetro BRUKER ADVANCE III de 300 MHz, utilizando CDCl_3 ó $\text{DMSO}-d_6$ como disolventes, empleando como referencia interna el tetrametilsilano (TMS), los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). Para los datos de RMN de ^1H las señales se indican como simple (s), séxtuple (sext), doble (d), triple (t) doble de dobles (dd), triple de dobles (td) y múltiple (m). Los espectros de masas se determinaron en un aparato JEOL-JMS-X103 de doble sector de geometría inversa, usando la técnica de bombardeo de átomos acelerados (FAB^+), utilizando como matriz alcohol *p*-nitrobencílico y los valores entre paréntesis indican la intensidad relativa al pico base, donde los datos están 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 $\lambda_{(\text{Mo-K}\alpha)}=0.71073 \text{ \AA}$ (monocromador de grafito), a $T=298 \text{ K}$ para los complejos **9.13-9.14** y **9.32-9.34**, a $T=150 \text{ K}$ para **9.11** y **9.27**, y $T=123 \text{ K}$ para **9.5**. Las estructuras se resolvieron por métodos directos y los átomos diferentes 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 $-\text{CH}_3$) el valor del átomo fijado. Las estructuras y los refinamientos se desarrollaron utilizando el programa computacional SHELXTL v6.10. Las distancias interatómicas están expresadas en Angstroms (Å) y los ángulos en grados ($^\circ$); los números entre paréntesis corresponden a la desviación estándar de la última cifra significativa.

18.1. Procedimiento general para la obtención de los ligantes tridentados tipo base de Schiff derivados de piridoxal y o-aminofenoles sustituidos

A una solución de hidróxido de potasio en una mezcla tolueno:metanol (4:1 v/v) se adicionó clorhidrato de piridoxal y el correspondiente o-aminofenol sustituido en la posición cinco (1:1:1) y la mezcla de reacción, se mantuvo a temperatura ambiente durante tres días con agitación constante, posteriormente la mezcla de reacción se filtró para eliminar el cloruro de potasio formado durante la reacción, junto con el disolvente para obtener los ligantes tridentados tipo base de Schiff, complejos sólidos amorfos coloridos, los cuales solo son solubles en sulfóxido de dimetilo.

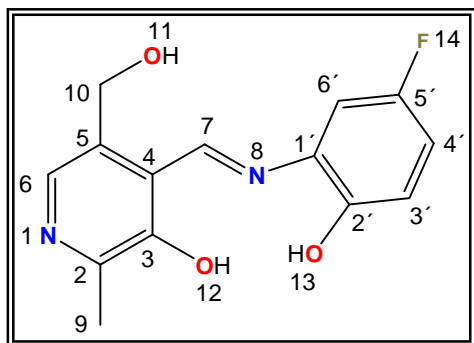
5-Hidroximetil-4-[(2-hidroxifenil)iminoiliden]-2-metilpiridín-3-ol (7.1).



El compuesto **7.1** fue sintetizado al hacer reaccionar 0.0450 g (0.8034 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1636 g de clorhidrato de piridoxal (0.8034 mmol) y 0.0989 g de 2-aminofenol (0.8034 mmol), obteniéndose 0.2050 g (99%) de un sólido naranja que funde con descomposición entre 230-232°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $65.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 208 (15894), $\pi-\pi^*$

(aromático), 289 (4808) $\pi-\pi^*$ (C=N), 367 (6231) $n-\pi^*$ (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3147 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2996 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2894 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1589 $\nu(\text{C=N})$, 1460 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1232 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1008 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$; ^1H RMN (300.52 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.50 (3H, s, H-9), 4.79 (2H, s, H-10), 5.52 (1H, s, H-11), 6.92 (1H, t, $J=7.81$ Hz, H-4'), 7.07 (1H, d, $J=7.81$ Hz, H-3'), 7.21 (1H, t, $J=7.51$ Hz, H-5'), 7.52 (1H, d, $J=7.51$ Hz, H-6'), 7.95 (1H, s, H-6), 9.26 (1H, s, H-7), 10.19 (1H, s, H-12), 14.95 (1H, s, H-13); ^{13}C RMN (75.57 MHz, DMSO-d_6) δ : 158.6 (C-7), 154.8 (C-3), 152.2 (C-2'), 148.7 (C-5), 137.2 (C-6), 134.1 (C-4), 134.0 (C-1'), 129.8 (C-5'), 120.6 (C-2), 120.08 (C-6'), 120.07 (C-4'), 117.2 (C-3'), 58.8 (C-10), 19.0 (C-9); EM: (FAB $^+$) [m/z] (%): [$\text{M}^+ + \text{H}$, 259] (12), [$\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{O}$, 165] (5), [$\text{M}^+ - \text{CH=N}$, 138] (27), [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$, 107] (17), [$\text{M}^+ - \text{OH}$, 91] (10); EM-AR (FAB $^+$) m/z : 259.1083 (Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$), Observada: 259.1085

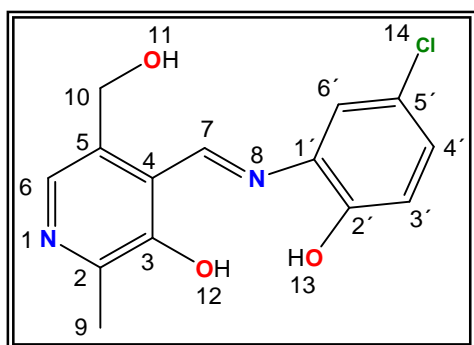
5-Hidroximetil-4-[(2-hidroxi-5-fluorofenil)iminoiliden]-2-metilpiridín-3-ol (**7.2**).



El compuesto **7.2** se preparó utilizando 0.0450 g (0.8034 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1636 g de clorhidrato de piridoxal (0.8034 mmol) y 0.1021 g de 2-amino-4-fluorofenol (0.8034 mmol), obteniendo 0.1559 g (70%) de un sólido café claro que funde con descomposición entre 265-267°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $5.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 209 (18903), 288 (6589)

$\pi-\pi^*$ (aromático), 382 (6783) $\pi-\pi^*$ (C=N), 451 (5637) $n-\pi^*$ (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3073 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 3009 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2892 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1597 $\nu(\text{C=N})$, 1434 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1259 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1146 $\nu(\text{C-F})$, 1016 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$; $^1\text{H RMN}$ (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.44 (3H, s, H-9), 4.80 (2H, s, H-10), 5.47 (1H, s, H-11), 7.07 (2H, d, $J=5.71$ Hz, H-4', H-6'), 7.50 (1H, d, $J=9.52$ Hz, H-3'), 7.99 (1H, s, H-6), 9.24 (1H, s, H-7), 10.13 (1H, s, H-12), 14.52 (1H, s, H-13); EM: (FAB $^+$) [m/z] (%): [$M^+ + H$, 277] (7), [$M^+ - \text{C}_6\text{H}_5\text{OF}$, 165] (5), [$M^+ - \text{CH=N}$, 138] (25), [$M^+ - \text{CH}_3\text{O}$, 107] (27), [$M^+ - \text{OH}$, 91] (10); EM-AR (FAB $^+$) m/z : 277.0988 (Calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$), Observada: 277.0992

5-Hidroximetil-4-[(2-hidroxi-5-clorofenil)iminoiliden]-2-metilpiridín-3-ol (**7.3**).

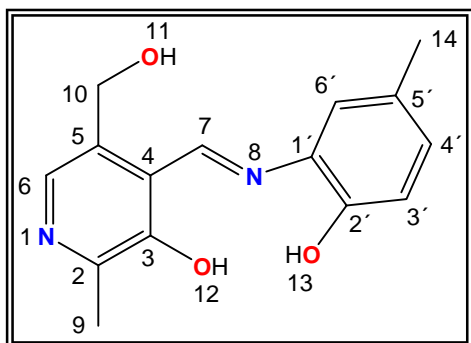


Para la obtención del compuesto **7.3** se utilizaron 0.0450 g (0.8034 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1636 g de clorhidrato de piridoxal (0.8034 mmol) y 0.1153 g de 2-amino-4-clorofenol (0.8034 mmol), obteniendo 0.2001 g (85%) de un sólido ocre que funde con descomposición entre 248-250°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $1.5 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 207 (27032), $\pi-$

π^* (aromático), 287 (8092) $\pi-\pi^*$ (C=N), 447 (4918) $n-\pi^*$ (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3034 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2960 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2968 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2888 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1614 $\nu(\text{C=N})$, 1550 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1483 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1234 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1081 $\nu(\text{C-Cl})$, 1016 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$; $^1\text{H RMN}$ (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.43 (3H, s, H-9), 4.80 (2H, s, H-10), 5.44 (1H, s, H-11), 7.05 (1H, d, $J=7.51$ Hz, H-3'), 7.25 (1H, d, $J=6.31$ Hz, H-4'), 7.63 (1H, s, H-6'), 7.98 (1H, s, H-6), 9.22 (1H, s, H-7), 10.34 (1H, s, H-12), 14.42 (1H, s, H-13); $^{13}\text{C RMN}$ (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.3 (C-7), 154.0 (C-3), 151.2 (C-2'), 148.8 (C-5), 138.1

(C-6), 135.6 (C-4), 134.0 (C-1'), 129.0 (C-4'), 123.7 (C-5'), 120.3 (C-6'), 119.7 (C-2), 118.4 (C-3'), 58.8 (C-10), 19.3 (C-9); EM: (FAB⁺) [*m/z*] (%): [M⁺+H, 293] (3), [M⁺-C₆H₅OCl, 165] (5), [M⁺-CH=N, 138] (10), [M⁺-CH₃O, 107] (20), [M⁺-OH, 91] (12).

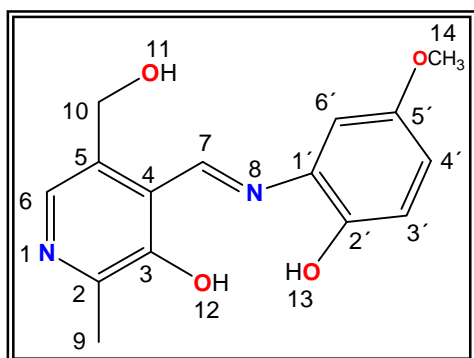
5-Hidroximetil-4-[(2-hidroxi-5-metilfenil)iminoiliden]-2-metilpiridín-3-ol (**7.4**).



El compuesto **7.4** fue sintetizado utilizando 0.0450 g (0.8034 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1636 g de clorhidrato de piridoxal (0.8034 mmol) y 0.0989 g de 2-amino-4-metilfenol (0.8034 mmol), obteniendo 0.1905 g (87%) de un sólido naranja claro que funde con descomposición entre 250-252°C; Conductividad molar, Λ_M (1X10⁻³ M, metanol): 80.0 ohm⁻¹ cm² mol⁻¹ (no-electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 208 (23557),

265 (7134) π - π^* (aromático), 291 (6748) π - π^* (C=N), 378 (8354) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm⁻¹: 3335 ν (OH_{Alcohol}), 3234 ν_{as} (C-H_{Arom}), 2882 ν_s (C-H), 1611 ν (C=N), 1240 ν (C-O_{Arom}), 1014 ν (C-O_{Prim}); ¹H RMN (300.52 MHz, DMSO-_{d6}) δ : 2.27 (3H, s, H-14), 2.50 (3H, s, H-9), 4.80 (2H, s, H-10), 5.58 (1H, s, H-11), 6.95 (1H, d, *J*=8.11 Hz, H-3'), 7.02 (1H, d, *J*=8.11 Hz, H-4'), 7.38 (1H, s, H-6'), 7.94 (1H, s, H-6), 9.25 (1H, s, H-7), 10.00 (1H, s, H-12), 15.19 (1H, s, H-13); ¹³C RMN (75.57 MHz, DMSO-_{d6}) δ : 157.7 (C-7), 155.4 (C-3), 150.0 (C-2'), 148.6 (C-5), 135.9 (C-6), 134.5 (C-4), 133.0 (C-1'), 130.5 (C-4'), 128.9 (C-5'), 120.8 (C-2), 120.0 (C-6'), 117.0 (C-3'), 58.7 (C-10), 20.6 (C-14), 18.6 (C-9); EM: (FAB⁺) [*m/z*] (%): [M⁺+H, 273] (25), [M⁺-C₆H₅O, 165] (7), [M⁺-CH=N, 138] (23), [M⁺-CH₃O, 107] (22), [M⁺-OH, 91] (16); EM-AR (FAB⁺) *m/z*: 273.1239 (Calculada para C₁₅H₁₆N₂O₃), Observada: 273.1239

5-Hidroximetil-4-[(2-hidroxi-5-metoxifenil)iminoiliden]-2-metilpiridín-3-ol (**7.5**).



El compuesto **7.5** fue preparado al hacer reaccionar 0.0450 g (0.8034 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1636 g de clorhidrato de piridoxal (0.0450 mmol), 0.1118 g de 2-amino-4-metoxifenol (0.8034 mmol), obteniéndose 0.1962 g (85%) de un sólido naranja oscuro que funde con descomposición entre 223-225°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $75.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 208

(20000), $\pi-\pi^*$ (aromático), 293 (6270) $\pi-\pi^*$ (C=N), 469 (9838) $n-\pi^*$ (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3063 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2909 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2828 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1613 $\nu(\text{C=N})$, 1540 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1462 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1194 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1152 $\nu(\text{C-OCH}_3)$, 1016 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$; ^1H RMN (300.52 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.45 (3H, s, H-9), 3.76 (3H, s, H-14), 4.81 (2H, s, H-10), 5.41 (1H, s, H-11), 6.85 (1H, d, $J=1.50$ Hz, $J=8.72$ Hz, H-4'), 6.98 (1H, d, $J=8.71$ Hz, H-3'), 7.17 (1H, d, $J=1.80$ Hz, H-6'), 7.95 (1H, s, H-6), 9.24 (1H, s, H-7), 9.77 (1H, s, H-12), 15.09 (1H, s, H-13); ^{13}C RMN (75.57 MHz, DMSO- d_6) δ : 158.5 (C-7), 155.0 (C-3), 153.2 (C-2'), 148.6 (C-5), 146.3 (C-5'), 136.6 (C-6), 134.4 (C-4), 133.8 (C-1'), 120.7 (C-2), 117.7 (C-3'), 115.8 (C-4'), 105.1 (C-6'), 58.7 (C-14), 56.2 (C-10), 18.8 (C-9); EM: (FAB $^+$) [m/z] (%): [$\text{M}^+ + \text{H}$, 289] (12), [$\text{M}^+ - \text{C}_7\text{H}_7\text{O}$, 165] (23), [$\text{M}^+ - \text{CH}=\text{N}$, 138] (23), [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$, 107] (19), [$\text{M}^+ - \text{OH}$, 91] (13); EM-AR (FAB $^+$) m/z : 289.1188 (Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$), Observada: 289.1191

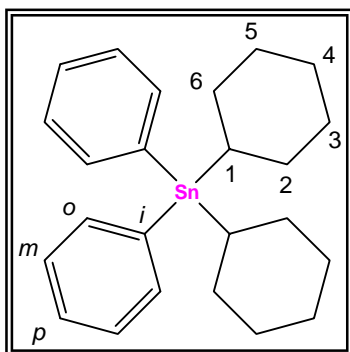
18.2. Procedimiento general para la obtención de los óxidos de diorganoestaño (IV) impedidos estéricamente

En la preparación de los compuestos **8.3** y **8.6** se utilizó la metodología descrita por Xianqui, K. et al.¹⁴⁵ Se preparó el correspondiente reactivo de Grignard del 1-clorociclohexano o (clorometil)trimetilsilano en THF seco, calentando la mezcla de reacción a reflujo y con agitación constante durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se adicionaron dos equivalentes de cloruro de difenilestaño (IV) en solución de THF, calentando la mezcla de reacción durante 12 horas. Una vez concluido dicho período, se adicionaron 30 ml de solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se filtró por gravedad obteniéndose los tetraorganoestanoanos **8.1** y **8.4**.

A continuación el correspondiente dialquildifenilestano se colocó en un matraz bola de 100 ml y se agregaron dos equivalentes de ácido cloroacético y la mezcla se calentó gradualmente a 160°C durante 20 minutos, posteriormente, el sólido resultante se suspendió en hexano, calentando la mezcla a reflujo durante una hora; a continuación el sólido se filtró por gravedad y el disolvente fue destilado utilizando un rotavapor para obtener los bis(cloroacetatos) de diorganoestano **8.2** y **8.5**.

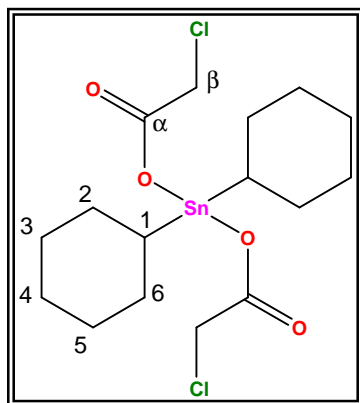
Finalmente, los compuestos obtenidos se disolvieron en 140 ml de éter etílico y se adicionaron 25 ml de una solución de hidróxido de sodio al 10%, agitando la mezcla de reacción durante una hora, el precipitado resultante fue lavado con agua destilada y acetona para obtener los óxidos de diorganoestano impedidos estéricamente **8.3** y **8.6** como sólidos blancos, los cuales fueron secados a 100°C durante 24 horas.

Diciclohexildifenilestano (**8.1**)



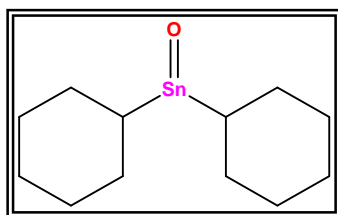
El compuesto **8.1** se preparó al hacer reaccionar 20 mL de clorociclohexano (1.6 mmol), 3.64 g de magnesio (1.5 mmol) y 20.6 g (0.6 mmol) de cloruro de difenilestano disuelto en 50 mL de THF anhidro obteniendo 11.1 g (42%) de un sólido blanco que funde entre 85-90°C; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 1.29-1.34 (3H, m, H-3a, H-4a, H-5a), 1.60-1.80 (5H, m, H-2a, H-3e, H-4e, H-5e, H-6a), 1.88-2.13 (3H, m, H-1, H-2e, H-6e), 7.31-7.60 (10H, m, H-Ar); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 139.9 (C-*i*), 137.5 (C-*o*), 128.4 (C-*p*), 128.3 (C-*m*), 32.0 (C-2, C-6), 29.2 (C-3, C-5), 27.9 (C-1), 27.0 (C-4); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -106.

Bis(cloroacetato) de dicitlohexilestaño (**8.2**)



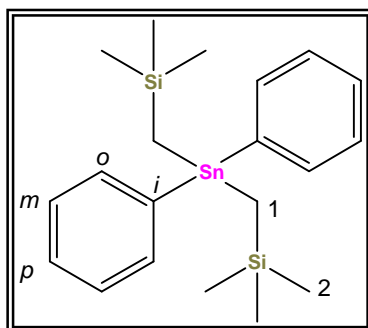
El compuesto **8.2** se preparó al hacer reaccionar 8.78 g de dicitlohexildifenilestaño (0.2 mmol) y 3.78 g de ácido cloroacético (0.4 mmol) obteniendo 2.10 g (22%) de un sólido blanco que funde entre 91-93°C; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 4.15 (4H, s, H- β), 1.35-1.38 (3H, m, H-3a, H-4a, H-5a), 1.62-1.72 (5H, m, H-2a, H-3e, H-4e, H-5e, H-6a), 1.97-2.43 (2H, m, H-1, H-2e, H-6e); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 176.4 (C- α), 44.6 (C- β), 41.1 (C-2, C-6), 29.7 (C-3, C-5), 28.5 (C-1), 26.2 (C-4); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -186.

Óxido de dicitlohexilestaño (**8.3**)



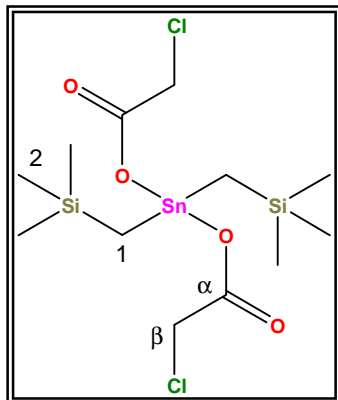
El compuesto **8.3** se preparó al hacer reaccionar 9.44 g de dicitlohexildifenilestaño (0.2 mmol) disueltos en 144 ml de éter etílico y 2.00 g de hidróxido de sodio (0.5 mmol) disueltos en 25 ml de agua, agitando la mezcla de reacción durante una hora, el precipitado resultante fue lavado con agua (5 X 10 ml) y posteriormente con acetona (5 X10 ml). Finalmente, el sólido fue secado a 100°C durante toda la noche, obteniendo 5.90 g (95%) de un sólido blanco que descompone entre 275-276°C.

Bis[(trimetilsilil)metil]difenilestaño (**8.4**)



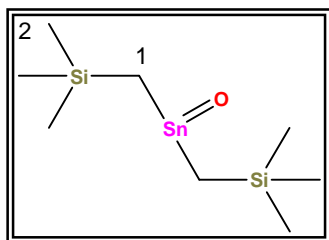
El compuesto **8.4** se preparó al hacer reaccionar 23 mL de (clorometil)trimetilsilano (1.6 mmol), 3.64 g de magnesio (1.5 mmol) y 20.6 g (0.6 mmol) de cloruro de difenilestaño disuelto en 50 mL de THF anhidro obteniendo 11.1 g (42%) de un sólido blanco que se descompone entre 245-247°C; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.00 (18H, s, H-2), 0.42 (4H, s, H-1), 7.34-7.65 (10H, m, H-Ar); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 140.0 (C-*i*), 135.0 (C-*o*), 126.9 (C-*m*), 126.6 (C-*p*), 0.00 (C-1), -5.2 (C-2); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -48.

Bis(cloroacetato) de bis[(trimetilsilil)metil]estaniolo (**8.5**)



El compuesto **8.5** se preparó al hacer reaccionar 8.94 g de bis[(trimetilsilil)metil]difenilestano (0.2 mmol) y 3.78 g de ácido cloroacético (0.4 mmol) obteniendo 2.10 g (22%) de un sólido blanco que funde entre 53-54°C. ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 3.96 (4H, s, H- β), 0.63 (4H, s, H-1), 0.00 (18H, s, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 171.6 (C- α), 39.5 (C- β), 12.0 (C-1), 0.00 (C-2); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : 147.

Óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (**8.6**)



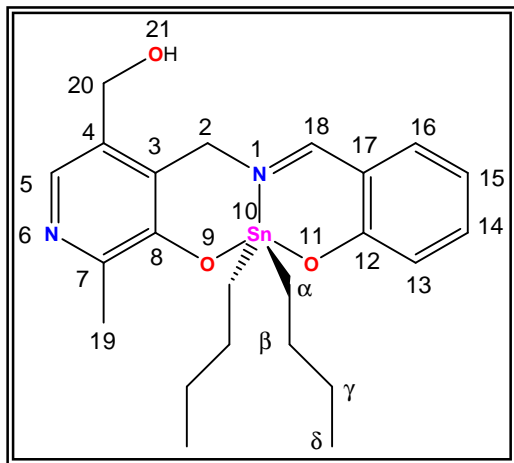
El compuesto **8.6** se preparó al hacer reaccionar 9.60 g de bis(cloroacetato) de bis[(trimetilsilil)metil]estaniolo (0.02 mol) y 2.00 g de hidróxido de sodio (0.5 mmol) disueltos en 25 ml de agua, agitando la mezcla de reacción durante una hora, el precipitado resultante fue lavado con agua (5 X 10 ml) y posteriormente con acetona (5 X10 ml).

Finalmente, el sólido fue secado a 100°C durante toda la noche, obteniendo 5.90 g (95%) de un sólido blanco que descompone entre 130-132°C.

18.3. Procedimiento general para la obtención de los complejos de diorganoestaño (IV) de piridoxamina y salicilaldehídos sustituidos

A una solución de hidróxido de potasio en una mezcla tolueno:metanol (4:1 v/v) se adicionó diclorhidrato de piridoxamina, el correspondiente salicilaldehído sustituido en la posición cinco y óxido de di-*n*-butilestano (IV) en relación estequiométrica (2:1:1:1) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante ocho horas con agitación constante, posteriormente la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró para eliminar el cloruro de potasio formado durante la reacción y el disolvente fue destilado a presión reducida para obtener los complejos propuestos como sólidos amorfos amarillos, los cuales son solubles en disolventes orgánicos comunes.

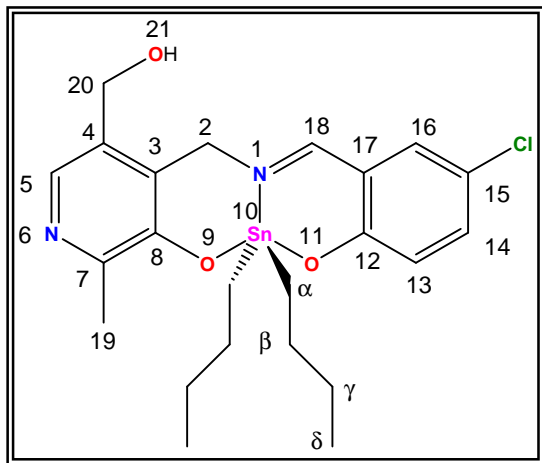
10,10-Di-*n*-butil-4-hidroxi metil-7-metil-1,6-diaza-10-estana-9,11-dioxatetraciclo[8. 0. 0. 0^{3,8}. 0^{12,17}] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.1**).



El compuesto **9.1** se preparó al hacer reaccionar 0.0901 g (1.6069 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1937 g de clorhidrato de piridoxamina (0.8034 mmol), 0.0981 g de salicilaldehído (0.8034 mmol) y 0.2 g de óxido de di-*n*-butilestano (0.8034 mmol), obteniendo 0.2720 g (67%) de un sólido amarillo claro que funde con descomposición entre 177-179°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 16.0 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 207 (30103), 239 (25249) π - π^* (aromático), 283 (13689)

π - π^* (C=N), 384 (4051) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3120 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 3023 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 2956 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2920 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2853 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1612 $\nu(\text{C=N})$, 1536 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1445 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1240 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1096 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 761 $\delta_{\text{t}}(\text{C-H})$, 565 $\nu(\text{Sn-C})$, 514 $\nu(\text{Sn-O})$, 436 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (6H, t, $J=7.21$ Hz, H- δ), 1.29-1.51 (8H, m H- α , γ), 1.57-1.64 (4H, m, H- β), 2.48 (3H, s, H-19), 4.63 (2H, s, H-2), 4.92 (1H, s, H-20), 6.63 (1H, d, $J=7.15$ Hz, H-14), 6.70 (1H, d, $J=8.41$ Hz, H-13), 7.13 (1H, d, $J=7.81$ Hz, H-16), 7.32 (1H, dd, $J=7.81$ Hz, $J=15.32$ Hz, H-15), 7.46 (1H, s, H-5), 8.62 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=44$ Hz, H-18); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 175.0 (C-8), 169.2 (C-12), 158.1 (C-18), 148.4 (C-7), 137.3 (C-15), 135.5 (C-5), 134.2 (C-16), 133.2 (C-4), 133.0 (C-3), 122.4 (C-13), 117.4 (C-17), 116.7 (C-14), 60.2 (C-20), 58.0 (C-2), 27.3 (C- β), 26.7 (C- γ), 22.4 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=706$ Hz), 17.5 (C-19), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -246; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -288; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [(M⁺+H), 505] (100), [M⁺-2*n*Bu, 391] (30), [M⁺-CH₃O, 360] (11); EM-AR (FAB⁺) m/z : 505.1513 (Calculada para C₂₃H₃₂N₂O₃Sn). Observada: 505.1514

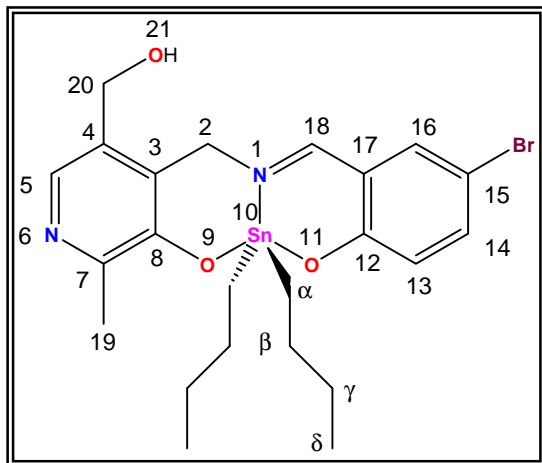
10,10-Di-*n*-butil-15-cloro-4-hidroximetil-7-metil-1,6-diaza-10-estana-9,11-dioxatetraciclo[8.0.0.0.0^{3,8}.0^{12,17}]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.2**).



El compuesto **9.2** se obtuvo al hacer reaccionar 0.0901 g (1.6069 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1937 g de clorhidrato de piridoxamina (0.8034 mmol), 0.1257 g de 5-clorosalicilaldehído (0.8034 mmol) y 0.2 g de óxido de di-*n*-butilestano (0.8034 mmol), obteniendo 0.2822 g (65%) de un sólido amarillo que funde con descomposición entre 115-116°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 15.0 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 207 (34803), 234 (33300) π - π^* (aromático),

283 (11407) π - π^* (C=N), 397 (4406) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3150 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2956 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2922 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2855 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1616 $\nu(\text{C=N})$, 1527 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1458 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1239 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1096 $\nu(\text{C-Cl})$, 1010 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 717 $\delta_{\text{t}}(\text{C-H})$, 605 $\nu(\text{Sn-C})$, 568 $\nu(\text{Sn-O})$, 441 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (6H, t, $J=7.21$ Hz, H- δ), 1.27-1.44 (8H, m, H- α , γ), 1.53-1.66 (4H, m, H- β), 2.34 (3H, s, H-19), 4.54 (2H, s, H-2), 4.87 (2H, s, H-20), 6.65 (1H, d, $J=9.01$ Hz, H-13), 7.01 (1H, d, $J=2.20$ Hz, H-16), 7.24 (1H, dd, $J=2.40$ Hz, $J=9.31$ Hz, H-14), 7.27 (1H, s, H-5), 8.47 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{19/117}\text{Sn})=42$ Hz, H-18); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 173.4 (C-18), 168.0 (C-12), 157.0 (C-8), 150.4 (C-7), 137.0 (C-5), 136.1 (C-14), 133.3 (C-16), 131.9 (C-3), 131.8 (C-4), 123.9 (C-13), 120.5 (C-15), 117.7 (C-17), 60.8 (C-20), 58.5 (C-2), 27.2 (C- β), 26.7 (C- γ), 22.6 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=707$ Hz), 18.3 (C-19), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -247; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -301; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [(M^+ +H), 539] (85), [M^+ -2*n*Bu, 425] (25), [M^+ - CH_3O , 394] (7); EM-AR (FAB⁺) m/z : 539.1123 (Calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{SnCl}$). Observada: 539.1127

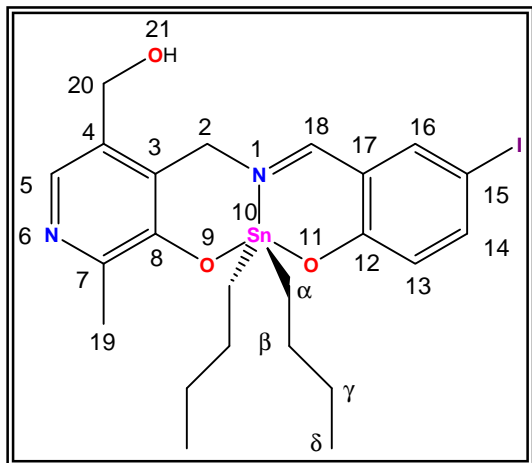
10,10-Di-*n*-butil-15-bromo-4-hidroxi metil-7-metil-1,6-diaza-10-estana-9,11-dioxatetraciclo[8.0.0.0^{3,8}.0^{12,17}]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.3**).



El compuesto **9.3** se sintetizó al hacer reaccionar 0.0901 g (1.6069 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1937 g de clorhidrato de piridoxamina (0.8034 mmol), 0.1615 g de 5-bromosalicilaldehído (0.8034 mmol) y 0.2 g de óxido de di-*n*-butilestano (0.8034 mmol), obteniendo 0.2875 g (62%) de un sólido amarillo que funde con descomposición entre 118-119°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 29.0 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 206 (49174), 240 (46605) π - π^* (aromático),

284 (15572) π - π^* (C=N), 394 (5846) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3176 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2955 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2928 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2855 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1614 $\nu(\text{C=N})$, 1525 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1458 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1239 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1077 $\nu(\text{C-Br})$, 1010 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 771 $\delta_{\text{t}}(\text{C-H})$, 694 $\nu(\text{Sn-C})$, 567 $\nu(\text{Sn-O})$, 440 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (6H, t, $J=7.21$ Hz, H- δ), 1.27-1.45 (8H, m, H- α , γ), 1.56-1.63 (4H, m, H- β), 2.38 (3H, s, H-19), 4.61 (2H, s, H-2), 4.94 (1H, s, H-20), 6.61 (1H, d, $J=9.01$ Hz, H-13), 7.24 (1H, s, H-16), 7.35 (1H, d, $J=9.31$ Hz, H-14), 7.40 (1H, s, H-5), 8.58 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=42$ Hz, H-18); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 173.9 (C-18), 168.3 (C-12), 157.7 (C-8), 149.0 (C-7), 139.7 (C-5), 136.6 (C-16), 134.2 (C-14), 133.3 (C-3), 132.8 (C-4), 124.3 (C-13), 118.6 (C-17), 107.3 (C-15), 60.3 (C-20), 58.3 (C-2), 27.2 (C- β), 26.7 (C- γ), 22.6 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=670$ Hz), 17.8 (C-19), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -247; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -305; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [(M^+ +H), 583] (100), [M^+ -2*n*Bu, 469] (32), [M^+ - CH_3O , 438] (12); EM-AR (FAB⁺) m/z : 583.0618 (Calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{SnBr}$). Observada: 583.0605

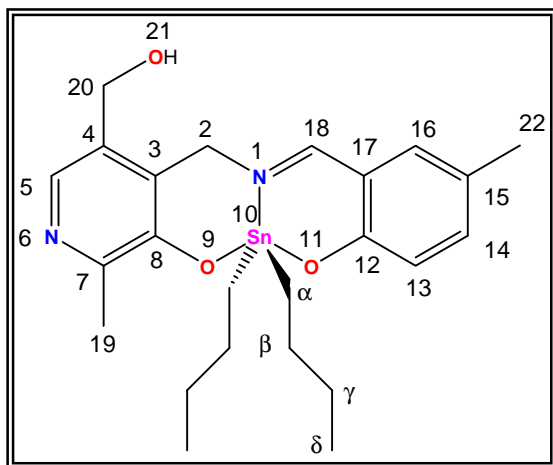
10,10-Di-*n*-butil-4-hidroximetil-7-metil-15-yodo-1,6-diaza-10-estana-9,11-dioxatetraciclo[8.0.0.0.0^{3,8}.0^{12,17}]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.4**).



El compuesto **9.4** se preparó al hacer reaccionar 0.0901 g (1.6069 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1937 g de clorhidrato de piridoxamina (0.8034 mmol), 0.1992 g de 5-yodosalicilaldehído (0.8034 mmol) y 0.2 g de óxido de di-*n*-butilestano (0.8034 mmol), obteniendo 0.2869 g (57%) de un sólido amarillo que funde con descomposición entre 121-123°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 14.0 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 206 (32512), 238 (36641) π - π^* (aromático), 284

(11167) π - π^* (C=N), 395 (3606) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3152 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2954 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2920 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2853 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1611 $\nu(\text{C=N})$, 1520 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1456 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1239 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1095 $\nu(\text{C-I})$, 1010 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 771 $\delta_{\text{r}}(\text{C-H})$, 604 $\nu(\text{Sn-C})$, 568 $\nu(\text{Sn-O})$, 439 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (6H, t, $J=7.51$ Hz, H- δ), 1.29-1.45 (8H, m, H- α , γ), 1.55-1.63 (4H, m, H- β), 2.37 (3H, s, H-19), 4.59 (1H, s, H-2), 4.82 (2H, s, H-20), 6.50 (1H, d, $J=9.01$ Hz, H-13), 7.36 (1H, s, H-16), 7.39 (1H, s, H-5), 7.49 (1H, d, $J=9.01$ Hz, H-14), 8.53 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=42$ Hz, H-18); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 173.3 (C-18), 168.9 (C-12), 157.3 (C-8), 150.2 (C-7), 145.1 (C-14), 142.9 (C-5), 135.4 (C-16), 132.3 (C-3), 131.7 (C-4), 124.8 (C-13), 119.7 (C-17), 75.7 (C-15), 60.5 (C-20), 58.4 (C-2), 27.3 (C- β), 26.7 (C- γ), 22.6 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=694$ Hz), 18.0 (C-19), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -247; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -303; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [(M^+ +H), 631] (95), [M^+ -2*n*Bu, 517] (25), [M^+ - CH_3O , 486] (12); EM-AR (FAB⁺) m/z : 631.0480 (Calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{SnI}$). Observada: 631.0480

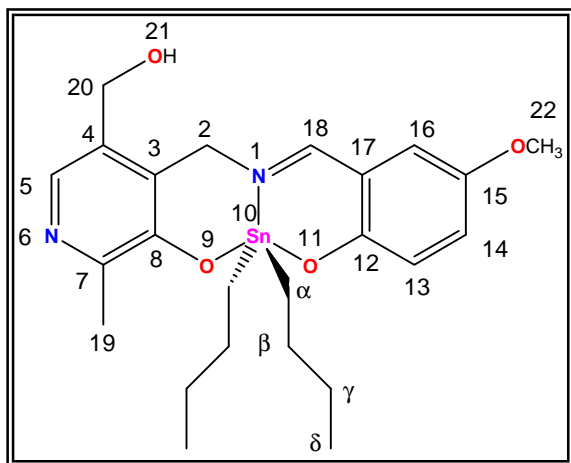
10,10-Di-*n*-butil-4-hidroxiometil-1,7-dimetil-1,6-diaza-10-estana-9,11-dioxatetraciclo[8.0.0.0.0^{3,8}.0^{12,17}] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.5**).



El compuesto **9.5** se sintetizó haciendo reaccionar 0.0901 g (1.6069 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1937 g de clorhidrato de piridoxamina (0.8034 mmol), 0.1093 g de 5-metilsalicilaldehído (0.8034 mmol) y 0.2 g de óxido de di-*n*-butilestano (0.8034 mmol), obteniendo 0.3270 g (79%) de un sólido amarillo que funde con descomposición entre 115-117°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 17.0 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 207 (20546), 242 (17380) $\pi-\pi^*$ (aromático),

286 (10559) $\pi-\pi^*$ (C=N), 398 (2897) $n-\pi^*$ (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3297 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 3162 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 2956 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2920 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2855 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1623 $\nu(\text{C=N})$, 1539 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1467 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1239 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1019 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 703 $\delta_{\text{t}}(\text{C-H})$, 538 $\nu(\text{Sn-C})$, 508 $\nu(\text{Sn-O})$, 437 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (6H, t, $J=7.21$ Hz, H- δ), 1.27-1.42 (8H, m, H- α , γ), 1.56-1.64 (8H, m, H- β), 2.17 (3H, s, H-19), 2.37 (1H, s, H-22), 4.56 (2H, s, H-2), 4.83 (1H, s, H-20), 6.63 (1H, d, $J=8.71$ Hz, H-13), 6.84 (1H, s, H-16), 7.16 (1H, d, $J=8.41$ Hz, H-14), 7.32 (1H, s, H-5), 8.47 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=45$ Hz, H-18); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 174.3 (C-18), 167.5 (C-12), 157.3 (C-8), 150.1 (C-7), 138.8 (C-14), 135.5 (C-5), 134.4 (C-16), 132.6 (C-3), 131.8 (C-4), 125.5 (C-15), 122.1 (C-13), 116.8 (C-17), 60.8 (C-20), 58.2 (C-2), 27.3 (C- β), 26.7 (C- γ), 22.2 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=730$ Hz), 20.3 (C-22), 18.5 (C-19), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -246; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -281; EM: (FAB $^+$) [m/z] (%): [(M^+H), 519] (100), [M^+-2nBu , 405] (50), [$\text{M}^+-\text{CH}_3\text{O}$, 374] (23); EM-AR (FAB $^+$) m/z : 519.1670 (Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{Sn}$). Observada: 519.1663

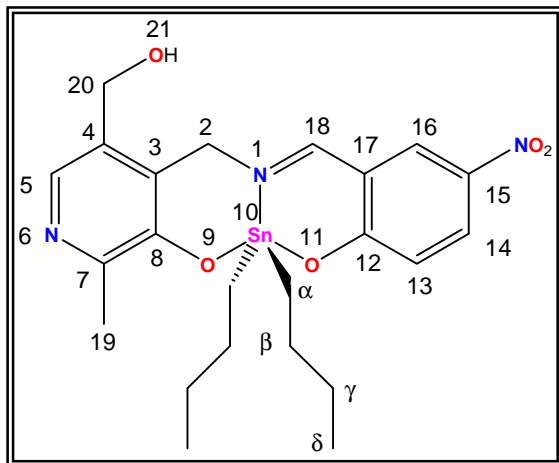
10,10-Di-*n*-butil-4-hidroximetil-7-metil-15-metoxi-1,6-diaza-10-estana-9,11-dioxatetraciclo [8.0.0.0^{3,8}. 0^{12,17}]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.6**).



El compuesto **9.6** se obtuvo al hacer reaccionar 0.0901 g (1.6069 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1937 g de clorhidrato de piridoxamina (0.8034 mmol), 0.1222 g de 5-metoxisalicilaldehído (0.8034 mmol) y 0.2 g de óxido de di-*n*-butilestano (0.8034 mmol), obteniendo 0.2595 g (61%) de un sólido amarillo que funde con descomposición 95-97°C; Conductividad molar, Λ_M (1X10⁻³ M, metanol): 16.0 ohm⁻¹ cm² mol⁻¹ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 207 (35126), 235

(15765) π - π^* (aromático), 288 (13006) π - π^* (C=N), 409 (3687) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm⁻¹: 3258 ν (OH_{Alcohol}), 2956 ν_{as} (C-H), 2923 ν_{as} (C-H), 2854 ν_{s} (C-H), 1600 ν (C=N), 1538 ν (C-C_{Arom}), 1467 δ_{s} (C-H), 1215 ν (C-O_{Arom}), 1100 ν (C-OCH₃), 1032 ν (C-O_{Prim}), 767 δ (C-H), 605 ν (Sn-C), 512 ν (Sn-O), 447 ν (Sn-N); ¹H RMN (300.52 MHz, CDCl₃) δ : 0.86 (6H, t, J =7.21 Hz, H- δ), 1.25-1.44 (8H, m, H- α , γ), 1.57-1.65 (4H, m, H- β), 2.41 (3H, s, H-19), 3.70 (3H, s, H-22), 4.63 (2H, s, H-2), 4.90 (1H, s, H-20), 6.55 (1H, d, J =3.00 Hz, H-16), 6.68 (1H, d, J =9.01 Hz, H-13), 7.02 (1H, dd, J =3.00 Hz, J =9.01 Hz, H-14), 7.43 (1H, s, H-5), 8.55 (1H, s, ³ J (¹H-^{119/117}Sn)=42 Hz, H-18); ¹³C RMN (75.57 MHz, CDCl₃) δ : 174.4 (C-8), 174.2 (C-18), 164.6 (C-12), 150.3 (C-15), 148.9 (C-7), 133.8 (C-5), 133.7 (C-3), 132.6 (C-4), 127.5 (C-14), 123.4 (C-13), 116.1 (C-17), 114.1 (C-16), 60.1 (C-20), 57.8 (C-2), 55.9 (C-22), 27.3 (C- β), 26.8 (C- γ), 22.2 (C- α), 17.7 (C-19), 13.6 (C- δ); ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, CDCl₃) δ : -245; ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, DMSO-_{d6}) δ : -282; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [(M⁺+H), 535] (60), [M⁺-2*n*Bu, 421] (33), [M⁺-CH₃O, 390] (22); EM-AR (FAB⁺) m/z : 535.1619 (Calculada para C₂₄H₃₄N₂O₄Sn). Observada: 535.1622

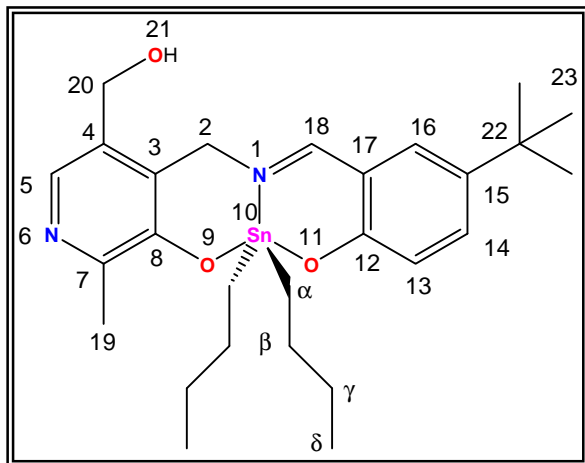
10,10-Di-*n*-butil-4-hidroximetil-7-metil-15-nitro-1,6-diaza-10-estana-9,11-dioxatetraciclo[8.0.0.0.0^{3,8}.0^{12,17}]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.7**).



El compuesto **9.7** se preparó haciendo reaccionar 0.0901 g (1.6069 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1937 g de clorhidrato de piridoxamina (0.8034 mmol), 0.1342 g de 5-nitrosalicilaldehído (0.8034 mmol) y 0.2 g de óxido de di-*n*-butilestaño (0.8034 mmol), obteniendo 0.2880 g (65%) de un sólido amarillo que funde con descomposición entre 90-92°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 17.0 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 207 (19605), 232 (15765) π -

π^* (aromático), 294 (12990) π - π^* (C=N), 346 (10645) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3163 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2955 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2922 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2855 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1605 $\nu(\text{C=N})$, 1551 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1467 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1239 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1316 $\nu(\text{NO}_2)$, 1010 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 756 $\delta(\text{C-H})$, 606 $\nu(\text{Sn-C})$, 499 $\nu(\text{Sn-O})$, 440 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (6H, t, $J=7.21$ Hz, H- δ), 1.29-1.52 (8H, m, H- α , γ), 1.56-1.63 (4H, m, H- β), 2.44 (3H, s, H-19), 4.68 (2H, s, H-2), 5.02 (2H, s, H-20), 6.70 (1H, d, $J=9.31$ Hz, H-13), 7.54 (1H, s, H-16), 8.15 (1H, d, $J=9.61$ Hz, H-14), 8.21 (1H, s, H-5), 8.78 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=41$ Hz, H-18); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 174.2 (C-18), 174.1 (C-12), 157.3 (C-8), 149.6 (C-7), 137.2 (C-15), 135.1 (C-16), 132.9 (C-3), 132.5 (C-4), 132.3 (C-5), 131.3 (C-14), 123.0 (C-13), 115.9 (C-17), 60.5 (C-20), 58.9 (C-2), 27.2 (C- β), 26.7 (C- γ), 23.2 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=643$ Hz), 18.5 (C-19), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -246; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -345; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [(M⁺+H), 550] (100), [M⁺-2*n*Bu, 436] (25), [M⁺-CH₃O, 405] (9); EM-AR (FAB⁺) m/z : 550.1364 (Calculada para C₂₃H₃₁N₃O₅Sn). Observada: 550.1373

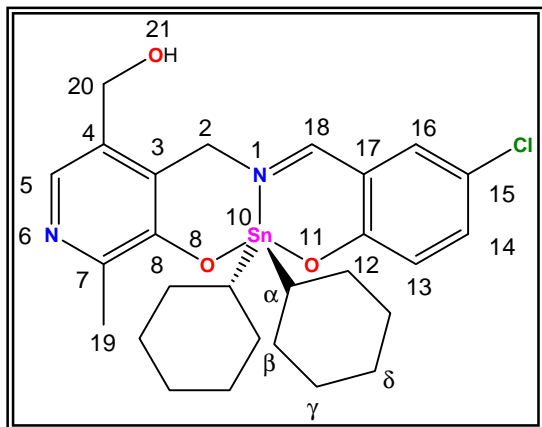
10,10-Di-*n*-butil-15-*t*-butil-4-hidroxi metil-7-metil-1,6-diaza-10-estana-9,11-dioxatetraciclo[8.0.0.0.0^{3,8}.0^{12,17}]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.8**).



El compuesto **9.8** se obtuvo haciendo reaccionar 0.0901 g (1.6069 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1937 g de clorhidrato de piridoxamina (0.8034 mmol), 0.1432 g de 5-*t*-butilsalicilaldehído (0.8034 mmol) y 0.2 g de óxido de di-*n*-butilestano (0.8034 mmol), obteniendo 0.1813 g (40%) de un sólido amarillo que funde con descomposición entre 110-112°C; Conductividad molar, Λ_M (1X10⁻³ M, metanol): 27.0 ohm⁻¹ cm² mol⁻¹ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol)

nm: 209 (40009), 240 (36990) π - π^* (aromático), 285 (14990) π - π^* (C=N), 374 (5392) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm⁻¹: 3152 ν (OH_{Alcohol}), 3005 ν (C-H_{Arom}), 2958 ν_{as} (C-H), 2905 ν_{as} (C-H), 2868 ν_{s} (C-H), 1606 ν (C=N), 1462 δ_{s} (C-H), 1209 ν (C-O_{Arom}), 1000 ν (C-O_{Prim}), 763 δ_{r} (C-H), 572 ν (Sn-C), 498 ν (Sn-O), 424 ν (Sn-N); ¹H RMN (300.52 MHz, CDCl₃) δ : 0.86 (6H, t, J =7.21 Hz, H- δ), 1.24 (3H, s, H-23), 1.29-1.41 (4H, m, H- α , γ), 1.57-1.65 (4H, m, H- β), 2.40 (3H, s, H-19), 4.63 (1H, s, H-2), 4.88 (2H, s, H-20), 6.67 (1H, d, J =8.71 Hz, H-13), 7.04 (1H, dd, J =2.40 Hz, J =9.29 Hz, H-16), 7.42 (1H, dd, J =2.40 Hz, J =9.31 Hz, H-14), 7.44 (1H, s, H-5), 8.55 (1H, s, ³ J (¹H-^{119/117}Sn)=44 Hz, H-18); ¹³C RMN (75.57 MHz, CDCl₃) δ : 174.9 (C-18), 167.4 (C-12), 157.7 (C-8), 149.0 (C-7), 139.2 (C-15), 135.6 (C-14), 134.0 (C-5), 133.6 (C-3), 132.5 (C-4), 130.8 (C-16), 121.9 (C-13), 116.3 (C-17), 60.5 (C-20), 58.2 (C-2), 33.8 (C-22), 31.5 (C-23), 27.3 (C- β), 26.8 (C- γ), 22.4 (C- α , ¹ J (¹¹⁹Sn-¹³C)=621 Hz), 17.8 (C-19), 13.6 (C- δ); ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, CDCl₃) δ : -245; ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, DMSO-_{d6}) δ : -281; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [(M⁺+H), 561] (100), [M⁺-2*n*Bu, 447] (35), [M⁺-CH₃O, 416] (20); EM-AR (FAB⁺) m/z : 561.2139 (Calculada para C₂₇H₄₀N₂O₃Sn). Observada: 561.2144

10,10-Diciclohexil-15-cloro-4-hidroximetil-7-metil-1,6-diaza-10-estana-9,11-dioxatetraciclo [8.0.0.0^{3,8}. 0^{12,17}]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.9**).



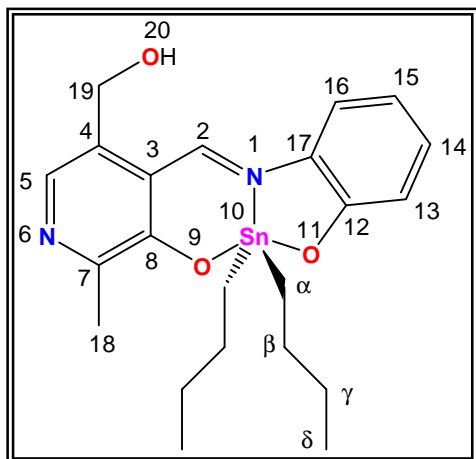
El compuesto **9.9** se obtuvo al hacer reaccionar 0.0745 g (1.3288 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1602 g de clorhidrato de piridoxamina (0.8034 mmol), 0.1040 g de 5-clorosalicilaldehído (0.6644 mmol) y 0.2 g de óxido de diciclohexilestaño (0.6644 mmol), 0.2822 g (65%) de un sólido amarillo que funde con descomposición entre 175-177°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 0.3 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm:

207 (34803), 234 (33300) $\pi-\pi^*$ (aromático), 283 (11407) $\pi-\pi^*$ (C=N), 397 (4406) $n-\pi^*$ (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3290 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2918 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2846 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1617 $\nu(\text{C=N})$, 1527 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1457 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1240 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1090 $\nu(\text{C-Cl})$, 1028 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 717 $\delta_{\text{f}}(\text{C-H})$, 605 $\nu(\text{Sn-C})$, 567 $\nu(\text{Sn-O})$, 439 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.26-1.28 (4H, d_{ancho} , $J=7.81$ Hz, H- δ), 1.50-1.62 (8H, m, H- γ), 1.63-1.73 (8H, m, H- β) 1.89-1.99 (2H, m, H- α), 2.52 (3H, s, H-19), 4.58 (2H, s, H-2), 4.88 (2H, s, H-20), 6.69 (1H, d, $J=9.01$ Hz, H-13), 7.36 (1H, dd, $J=2.40$ Hz, $J=8.71$ Hz, H-14), 7.40 (1H, s, H-16), 7.68 (1H, s, H-5), 8.82 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=42$ Hz, H-18); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 174.6 (C-18), 168.4 (C-12), 157.6 (C-8), 148.4 (C-7), 136.6 (C-5), 135.9 (C-14), 134.2 (C-16), 132.8 (C-3), 130.6 (C-4), 124.0 (C-13), 120.5 (C-15), 118.7 (C-17), 59.5 (C-20), 58.7 (C-2), 41.2 (C- α), 30.3 (C- β), 28.7 (C- γ), 26.7 (C- δ), 19.2 (C-19); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, DMSO-d_6) δ : -329; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [($\text{M}^+\text{+H}$), 591] (85), [$\text{M}^+\text{-2Cy}$, 425] (45), [$\text{M}^+\text{-CH}_3\text{OSn}$, 274] (20); EM-AR (FAB⁺) m/z : 591.1436 (Calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3\text{SnCl}$). Observada: 591.1443

18.4. Procedimiento general para la obtención de los complejos de diorganoestaño (IV) de piridoxal y α -aminofenoles sustituidos

A una solución de hidróxido de potasio en una mezcla tolueno:metanol (4:1 v/v) se adicionó clorhidrato de piridoxal, el correspondiente α -aminofenol sustituido en la posición cinco y óxido de di-*n*-butil, difenil, dicitclohexil o bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV) en relación estequiométrica (1:1:1:1); para los derivados tanto de di-*n*-butilestaño como de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV) sintetizados a partir de piridoxal la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante ocho horas con agitación constante; en tanto, para los complejos de difenilestaño la mezcla de reacción se calentó durante 16 horas y, en el caso de los complejos de dicitclohexilestaño, el período de calentamiento fue de 48 horas, posteriormente la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró para eliminar el cloruro de potasio formado durante la reacción y el disolvente fue destilado a presión reducida para obtener los complejos propuestos como sólidos coloridos, los cuales son solubles en disolventes orgánicos comunes.

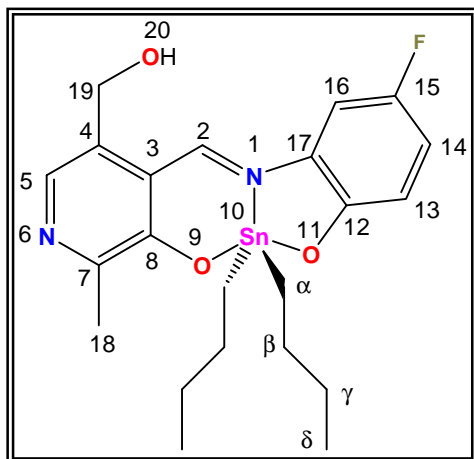
10,10-Di-*n*-butil-4-hidroximetil-7-metil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3,8}.0^{12,17}]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.10**).



El compuesto **9.10** fue sintetizado al hacer reaccionar 0.0450 g (0.8034 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1636 g de clorhidrato de piridoxal (0.8034 mmol), 0.0989 g de 2-aminofenol (0.8034 mmol) y 0.2 g de óxido de di-*n*-butilestaño (0.8034 mmol), obteniéndose 0.3354 g (85%) de un sólido rojo que funde con descomposición entre 100-102°C; Conductividad molar, Λ_M (1X10⁻³ M, metanol): 11.0 ohm⁻¹ cm² mol⁻¹ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 207 (29774), 227 (26970) π - π^* (aromático), 321 (6404) π - π^* (C=N), 466 (13537) n - π^* (C=N); IR

(KBr) cm⁻¹: 3157 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 3060 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 2956 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2919 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2867 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1590 $\nu(\text{C=N})$, 1517 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1471 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1264 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1024 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 733 $\delta_{\text{t}}(\text{C-H})$, 564 $\nu(\text{Sn-C})$, 528 $\nu(\text{Sn-O})$, 408 $\nu(\text{Sn-N})$; ¹H RMN (300.52 MHz, CDCl₃) δ : 0.86 (6H, t, $J=7.21$ Hz, H- δ), 1.34 (4H, sext, $J=7.21$ Hz, H- γ), 1.46-1.52 (4H, m, H- α), 1.57-1.65 (4H, m, H- β), 2.40 (3H, s, H-18), 4.77 (2H, s, H-19), 5.01 (1H, s, H-20), 6.71 (1H, t, $J=7.81$ Hz, H-15), 6.83 (1H, d, $J=7.81$ Hz, H-13), 7.21 (1H, t, $J=7.81$ Hz, H-14), 7.42 (1H, d, $J=7.81$ Hz, H-16), 7.56 (1H, s, H-5), 9.41 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=45$ Hz, H-2); ¹³C RMN (75.57 MHz, CDCl₃) δ : 161.6 (C-8), 159.9 (C-12), 158.8 (C-2), 155.6 (C-4), 133.5 (C-5), 133.1 (C-17), 131.8 (C-3), 131.5 (C-14), 119.0 (C-13), 118.7 (C-7), 117.2 (C-15), 115.9 (C-16), 60.6 (C-19), 26.7 (C- β), 26.6 (C- γ), 22.3 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=670$ Hz, $^1J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=580$ Hz), 18.9 (C-18), 13.6 (C- δ); ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, CDCl₃) δ : -187, $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=610$ Hz; ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -236; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M^+ +H, 490] (8), [M^+ (¹¹⁹Sn)-2*n*Bu, 376] (7), [M^+ -CH₃O, 346] (10), [M^+ -Sn, 226] (23), [M^+ -C₇H₅NO, 107] (7); EM-AR (FAB⁺) m/z : 491.1357 (Calculada para C₂₂H₃₀N₂O₃Sn), Observada: 491.1368

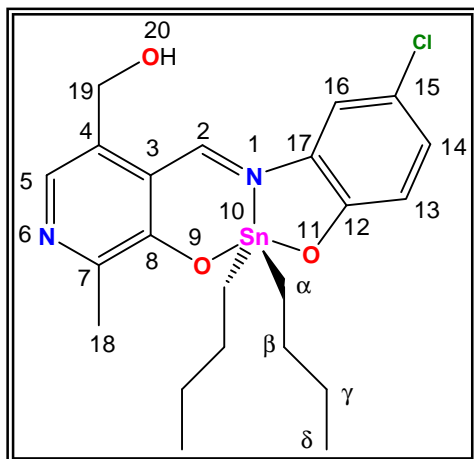
10,10-Di-*n*-butil-15-fluoro-4-hidroximetil-7-metil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3.8}0.12,17] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.11**).



El compuesto **9.11** se preparó utilizando 0.0450 g (0.8034 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1636 g de clorhidrato de piridoxal (0.8034 mmol), 0.1021 g de 2-amino-4-fluorofenol (0.8034 mmol) y 0.2 g de óxido de di-*n*-butilestaño (0.8034 mmol), obteniendo 0.3689 g (90%) de un sólido rojo oscuro que funde con descomposición entre 153-155°C; Conductividad molar, Λ_M (1X10⁻³ M, metanol): 8.3 ohm⁻¹ cm² mol⁻¹ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 206 (17374), 227 (14215), 283 (4359) π - π^* (aromático), 306 (3917) π - π^* (C=N),

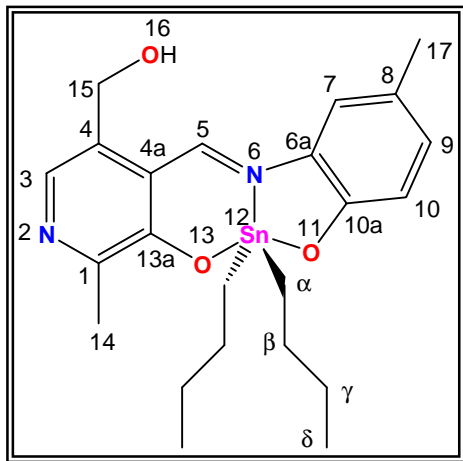
474 (8782) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm⁻¹: 3162 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2955 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2919 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2853 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1591 $\nu(\text{C=N})$, 1518 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1482 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1251 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1198 $\nu(\text{C-F})$, 1029 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 760 $\delta_{\text{t}}(\text{C-H})$, 545 $\nu(\text{Sn-C})$, 520 $\nu(\text{Sn-O})$, 415 $\nu(\text{Sn-N})$; ¹H RMN (300.52 MHz, CDCl₃) δ : 0.86 (6H, t, $J=7.21$ Hz, H- δ), 1.30-1.37 (4H, m, H- γ), 1.50-1.52 (4H, m, H- α), 1.60-1.62 (4H, m, H- β), 2.41 (3H, s, H-18), 4.23 (1H, s, H-20), 4.78 (2H, s, H-19), 6.78 (1H, dd, $J=4.81$ Hz, $J=8.11$ Hz, H-13), 6.96 (1H, dd_{anchoro}, $J=7.51$ Hz, H-14), 7.13 (1H, d, $J=8.11$ Hz, H-16), 7.51 (1H, s, H-5), 9.31 (1H, s, ³ $J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=43$ Hz, H-2); ¹³C RMN (75.57 MHz, CDCl₃) δ : 161.7 (C-8), 159.7 (C-2), 156.3 (d, ¹ $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=17.43$ Hz, C-15), 156.0 (C-4), 153.0 (C-12), 133.8 (C-5), 132.9 (C-3), 131.2 (d, ¹ $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=35.40$ Hz, C-17), 119.2 (d, ¹ $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=31.25$ Hz, C-13), 118.4 (C-7), 118.2 (d, ¹ $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=23.03$ Hz, C-16), 102.4 (d, ¹ $J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=25.90$ Hz, C-14), 60.5 (C-19), 26.9 (C- β , ² $J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=76$ Hz), 26.6 (C- γ), 22.4 (C- α , ¹ $J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=676$ Hz), 19.1 (C-18), 13.6 (C- δ); ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, CDCl₃) δ : -181, ¹ $J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=606$ Hz; ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -237; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M^+ +H, 509] (100), [$M^+(^{119}\text{Sn})-2n\text{Bu}$, 394] (22), [$M^+-\text{CH}_3\text{O}$, 363] (8), [$M^+-\text{Sn}$, 243] (11), [$M^+-\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}$, 124] (8); EM-AR (FAB⁺) m/z : 509.1262 (Calculada para C₂₂H₂₉N₂O₃SnF), Observada: 509.1256

10,10-Di-*n*-butil-15-cloro-4-hidroximetil-7-metil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0.0^{3.8.0}.^{12,17}] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.12**).



Para la obtención del compuesto **9.12** se utilizaron 0.0450 g (0.8034 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1636 g de clorhidrato de piridoxal (0.8034 mmol), 0.1153 g de 2-amino-4-clorofenol (0.8034 mmol) y 0.2 g de óxido de di-*n*-butilestaño (0.8034 mmol), obteniendo 0.3755 g (89%) de un sólido rojo pálido que funde con descomposición entre 158-160°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 62.0 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 207 (13658), 234 (12828) $\pi-\pi^*$ (aromático), 313 (3000) $\pi-\pi^*$ (C=N), 470 (7276) $n-\pi^*$ (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3135 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 3061 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 2960 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2925 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2846 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1597 $\nu(\text{C=N})$, 1514 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1475 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1260 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1045 $\nu(\text{C-Cl})$, 1028 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 702 $\delta_{\text{i}}(\text{C-H})$, 543 $\nu(\text{Sn-C})$, 523 $\nu(\text{Sn-O})$, 417 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (6H, t, $J=7.21$ Hz, H- δ), 1.30-1.37 (4H, m, H- γ), 1.44-1.52 (4H, m, H- α), 1.57-1.65 (4H, m, H- β), 2.42 (3H, s, H-18), 4.79 (2H, s, H-19), 5.14 (1H, s, H-20), 6.77 (1H, d, $J=8.72$ Hz, H-13), 7.16 (1H, d, $J=8.41$ Hz, H-14), 7.35 (1H, s, H-16), 7.53 (1H, s, H-5), 9.32 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=43$ Hz, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 161.8 (C-8), 159.8 (C-2), 158.5 (C-12), 156.5 (C-4), 134.0 (C-5), 132.8 (C-3), 132.3 (C-17), 131.1 (C-14), 121.7 (C-15), 119.9 (C-13), 118.0 (C-7), 115.8 (C-16), 60.7 (C-19), 26.9 (C- β , $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=87$ Hz), 26.6 (C- γ), 22.4 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=656$ Hz), 19.3 (C-18), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -182, $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=606$ Hz; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -243; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M^++H , 525] (53), [M^+-2nBu , 410] (25), [$\text{M}^+(^{119}\text{Sn})-\text{CH}_3\text{O}$, 379] (10), [M^+-Sn , 259] (10); EM-AR (FAB⁺) m/z : 525.0967 (Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{SnCl}$), Observada: 525.0970

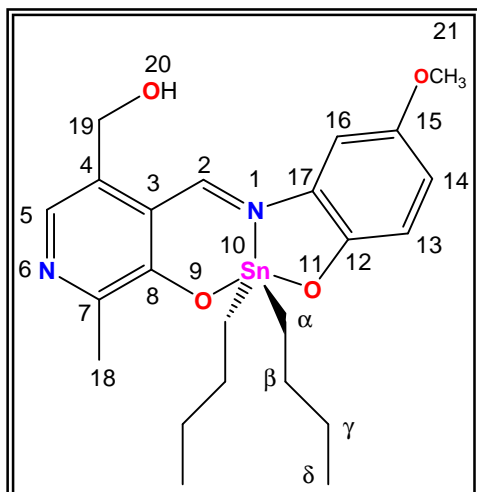
10,10-Di-*n*-butil-4-hidroxi-7,15-dimetil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3,8}.0^{12,17}]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.13**).



El compuesto **9.13** fue sintetizado utilizando 0.0450 g (0.8034 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1636 g de clorhidrato de piridoxal (0.8034 mmol), 0.0989 g de 2-amino-4-metilfenol (0.8034 mmol) y 0.2 g óxido de di-*n*-butilestano (0.8034 mmol), obteniendo 0.3660 g (90%) de un sólido rojo oscuro que funde con descomposición entre 156-157°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 32.0 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 208 (23014), 229 (17998) π - π^* (aromático), 323 (4470) π - π^* (C=N), 478 (8797) n - π^* (C=N); IR

(KBr) cm^{-1} : 3135 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2955 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2921 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2856 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1593 $\nu(\text{C=N})$, 1514 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1490 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1254 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1041 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 700 $\delta(\text{C-H})$, 561 $\nu(\text{Sn-C})$, 479 $\nu(\text{Sn-O})$, 408 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.85 (6H, t, $J=7.51$ Hz, H- δ), 1.36 (4H, sext, $J=7.51$ Hz, H- γ), 1.42-1.48 (4H, m, H- α), 1.56-1.64 (4H, m, H- β), 2.30 (3H, s, H-21), 2.40 (3H, s, H-18), 4.32 (1H, s, H-20), 4.75 (2H, s, H-19), 6.74 (1H, d, $J=8.41$ Hz, H-13), 7.03 (1H, d, $J=8.41$ Hz, H-14), 7.18 (1H, s, H-16), 7.46 (1H, s, H-5), 9.34 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=46$ Hz, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 161.3 (C-8), 158.5 (C-2), 157.6 (C-12), 156.1 (C-4), 133.9 (C-5), 132.9 (C-17), 132.4 (C-14), 131.3 (C-3), 126.6 (C-15), 118.6 (C-13), 118.3 (C-7), 115.8 (C-16), 60.8 (C-19), 26.9 (C- β), 26.6 (C- γ), 22.0 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=689$ Hz, $^1J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=663$ Hz), 20.9 (C-21), 19.1 (C-18), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -187; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -233; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [$\text{M}^+\text{+H}$, 505] (7), [M^+-2nBu , 391] (7); EM-AR (FAB⁺) m/z : 505.1513 (Calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{Sn}$), Observada: 505.1508

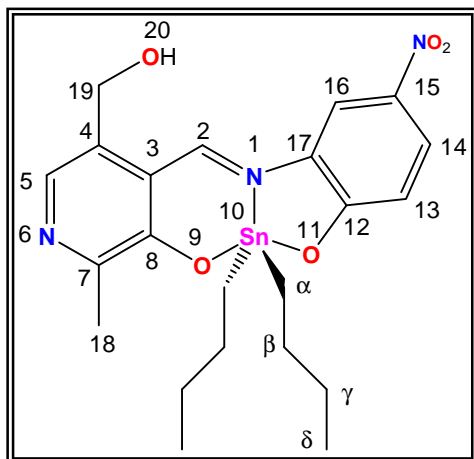
10,10-Di-*n*-butil-4-hidroximetil-7-metil-15-metoxi-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3,8}.0^{12,17}] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.14**).



El compuesto **9.14** fue preparado al hacer reaccionar 0.0450 g (0.8034 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1636 g de clorhidrato de piridoxal (0.0450 mmol), 0.1118 g de 2-amino-4-metoxifenol (0.8034 mmol) y 0.2 g de óxido de di-*n*-butilestaño (0.8034 mmol), obteniéndose 0.3893 g (93%) de un sólido violeta oscuro que funde con descomposición entre 153-155°C; Conductividad molar, Λ_M (1X10⁻³ M, metanol): 65.0 ohm⁻¹ cm² mol⁻¹ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 207 (16273), 229 (12872) π - π^* (aromático), 294 (3610) π - π^* (C=N), 496 (5965) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm⁻¹: 3129 ν (OH_{Alcohol}), 2953 ν_{as} (C-

H), 2921 ν_{as} (C-H), 2854 ν_{s} (C-H), 1597 ν (C=N), 1562 ν (C-C_{Arom}), 1480 δ_{s} (C-H), 1260 ν (C-O_{Arom}), 1149 ν (C-OCH₃), 1027 ν (C-O_{Prim}), 751 δ_{i} (C-H), 548 ν (Sn-C), 515 ν (Sn-O), 421 ν (Sn-N); ¹H RMN (300.52 MHz, CDCl₃) δ : 0.85 (6H, t, J =7.21 Hz, H- δ), 1.35 (4H, sext, J =7.21 Hz, H- γ), 1.43-1.49 (4H, m, H- α), 1.56-1.64 (4H, m, H- β), 2.40 (3H, s, H-18), 3.79 (3H, s, H-21), 4.36 (1H, s, H-20), 4.75 (2H, s, H-19), 6.78 (1H, d, J =9.01 Hz, H-13), 6.88 (1H, dd, J =2.70 Hz, J =9.01 Hz, H-14), 6.93 (1H, d, J =2.40 Hz, H-16), 7.48 (1H, s, H-5), 9.32 (1H, s, ³ J (¹H-^{119/117}Sn)=45 Hz, H-2); ¹³C RMN (75.57 MHz, CDCl₃) δ : 161.5 (C-8), 158.5 (C-2), 155.7 (C-4), 154.7 (C-12), 151.4 (C-15), 133.4 (C-5), 133.2 (C-17), 131.2 (C-3), 119.3 (C-13), 118.7 (C-14), 118.6 (C-7), 100.7 (C-16), 60.6 (C-19), 56.2 (C-21), 26.9 (C- β , ² J (¹¹⁹Sn-¹³C)=85 Hz), (26.6 (C- γ), ³ J (¹¹⁹Sn-¹³C)=47 Hz), 22.2 (C- α , ¹ J (¹¹⁹Sn-¹³C)=691 Hz, ¹ J (¹¹⁷Sn-¹³C)=667 Hz), 19.0 (C-18), 13.6 (C- δ); ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, CDCl₃) δ : -184, ¹ J (¹¹⁹Sn-¹³C)=612 Hz; ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -233; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M⁺+H, 521] (12), [(M⁺)-Sn C₂₆H₂₇NO₂, 140] (84); EM-AR (FAB⁺) m/z : 521.1462 (Calculada para C₂₃H₃₂N₂O₄Sn), Observada: 521.1479

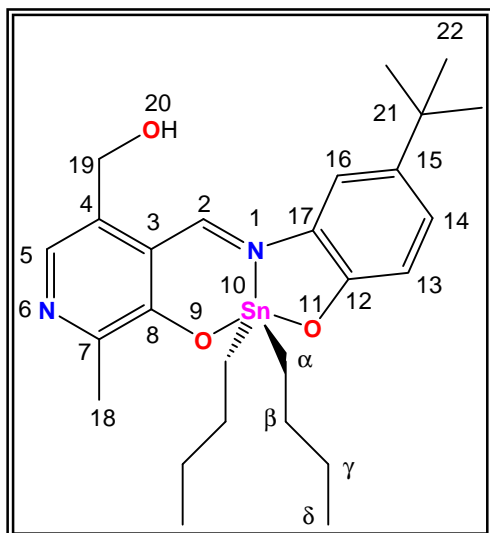
10,10-Di-*n*-butil-4-hidroximetil-7-metil-15-nitro-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3,8}.0^{12,17}] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.15**).



El compuesto **9.15** se obtuvo al hacer reaccionar 0.0450 g (0.8034 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1636 g de clorhidrato de piridoxal (0.8034 mmol), 0.1238 g de 2-amino-4-nitrofenol (0.8034 mmol) y 0.2 g de óxido de di-*n*-butilestaño (0.8034 mmol), obteniendo 0.4027 g (94%) de un sólido naranja que funde con descomposición entre 188-190°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 61.0 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 206 (10470), 230 (9533) $\pi-\pi^*$ (aromático), 348 (7202) $\pi-\pi^*$ (C=N), 458 (6973) $n-\pi^*$ (C=N);

IR (KBr) cm^{-1} : 3159 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2927 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2849 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1595 $\nu(\text{C=N})$, 1480 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1304 $\nu(\text{NO}_2)$, 1192 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1021 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 748 $\delta(\text{C-H})$, 537 $\nu(\text{Sn-C})$, 507 $\nu(\text{Sn-O})$, 416 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (6H, t, $J=7.21$ Hz, H- δ), 1.32-1.39 (4H, m, H- γ), 1.56-1.67 (8H, m, H- α , β), 2.44 (3H, s, H-18), 4.89 (2H, s, H-19), 6.83 (1H, d, $J=9.31$ Hz, H-13), 7.69 (1H, s, H-5), 8.14 (1H, dd, $J=2.40$ Hz, $J=9.01$ Hz, H-14), 8.35 (1H, d, $J=2.40$ Hz, H-16), 9.53 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=42$ Hz, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 166.0 (C-8), 162.3 (C-2), 162.1 (C-12), 156.9 (C-4), 137.5 (C-15), 134.5 (C-5), 132.7 (C-17), 131.4 (C-3), 126.9 (C-14), 118.5 (C-13), 117.6 (C-7), 112.7 (C-16), 60.7 (C-19), 26.8 (C- β), 26.6 (C- γ), 22.7 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=622$ Hz, $^1J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=536$ Hz), 19.4 (C-18), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -177, $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=596$ Hz; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -293; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [$\text{M}^+\text{+H}$, 536] (5); EM-AR (FAB⁺) m/z : 536.1207 (Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{Sn}$), Observada: 536.1211

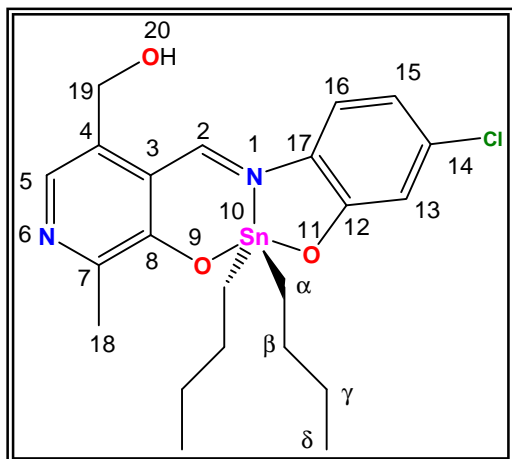
10,10-Di-*n*-butil-*t*-butil-4-hidroximetil-7-metil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3.8}0.^{12,17}] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.16**).



El compuesto **9.16** se sintetizó al hacer reaccionar 0.0450 g (0.8034 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1636 g de clorhidrato de piridoxal (0.8034 mmol), 0.1327 g de 2-amino-4-*t*-butilfenol (0.8030 mmol) y 0.2 g de óxido de di-*n*-butilestaño (0.0450 mmol), obteniendo 0.7020 g (75%) de un sólido rojo oscuro que funde con descomposición entre 75-77°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $72.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 207 (20460), 230 (16903) π - π^* (aromático), 325 (3695) π - π^* (C=N), 474 (8221) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3190 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2954 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$,

2921 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2863 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1595 $\nu(\text{C=N})$, 1459 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1262 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1024 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 764 $\delta_{\text{l}}(\text{C-H})$, 548 $\nu(\text{Sn-C})$, 516 $\nu(\text{Sn-O})$, 407 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.85 (6H, t, $J=7.21$ Hz, H- δ), 1.44 (9H, s, H-18), 1.45-1.65 (12H, m, H- α , β , γ), 2.43 (3H, s, H-18), 3.65 (1H, s, H-20), 4.80 (2H, s, H-19), 6.81 (1H, d, $J=9.46$ Hz, H-13), 7.30 (1H, dd, $J=1.50$ Hz, $J=9.46$ Hz, H-14), 7.38 (1H, d, $J=1.50$ Hz, H-16), 7.57 (1H, s, H-5), 9.41 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=46$ Hz, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 161.5 (C-8), 158.1 (C-2), 157.8 (C-4), 156.0 (C-12), 140.2 (C-15), 133.6 (C-5), 132.8 (C-17), 130.8 (C-3), 129.1 (C-14), 118.53 (C-7), 118.51 (C-13), 111.9 (C-16), 61.1 (C-19), 34.3 (C-21), 31.5 (C-22), 26.9 (C- β , $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=78$ Hz), 26.7 (C- γ), 22.2 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=593$ Hz), 19.2 (C-18), 13.6(C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -185; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -267; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M^++H , 547] (80), [M^+-2nBu , 433] (17); EM-AR (FAB⁺) m/z : 547.1983 (Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\text{Sn}$), Observada: 547.1998

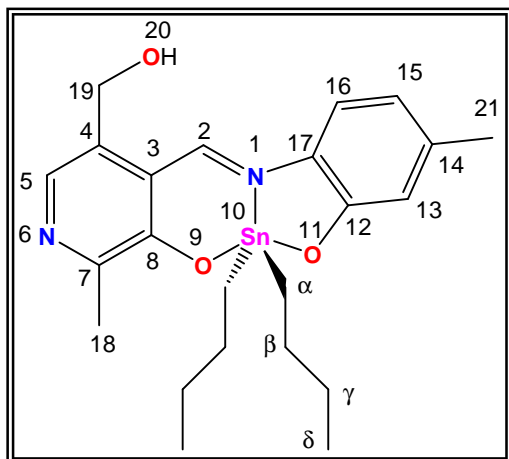
10,10-Di-*n*-butil-14-cloro-4-hidroximetil-7-metil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3.8}0.^{12,17}] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.17**).



El compuesto **9.17** se preparó haciendo reaccionar 0.0450 g (0.8034 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1636 g de clorhidrato de piridoxal (0.8034 mmol), 0.1153 g de 2-amino-5-clorofenol (0.8034 mmol) y 0.2 g de óxido de di-*n*-butilestaño (0.8034 mmol), obteniendo 0.3848 g (91%) de un sólido rojo oscuro que funde con descomposición entre 119-120°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 67.0 ohm⁻¹ cm² mol⁻¹ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 208 (22476), 281 (4191) π - π^* (aromático), 322 (4005) π - π^*

(C=N), 464 (9096) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm⁻¹: 3136 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2954 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2920 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2853 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1580 $\nu(\text{C=N})$, 1549 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1469 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1270 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1072 $\nu(\text{C-Cl})$, 1010 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 727 $\delta_{\text{t}}(\text{C-H})$, 596 $\nu(\text{Sn-C})$, 548 $\nu(\text{Sn-O})$, 408 $\nu(\text{Sn-N})$; ¹H RMN (300.52 MHz, CDCl₃) δ : 0.87 (6H, t, $J=7.21$ Hz, H- δ), 1.34 (4H, sext, $J=7.21$ Hz, H- γ), 1.48-1.53 (4H, m, H- α), 1.58-1.65 (4H, m, H- β), 2.41 (3H, s, H-18), 4.77 (2H, s, H-19), 3.51 (1H, s, H-20), 6.67 (1H, dd, $J=2.10$ Hz, $J=8.72$ Hz, H-16), 6.83 (1H, d, $J=2.10$ Hz, H-13), 7.29 (1H, d, $J=8.71$ Hz, H-15), 7.52 (1H, s, H-5), 9.35 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=44$ Hz, H-2); ¹³C RMN (75.57 MHz, CDCl₃) δ : 161.6 (C-8), 160.4 (C-12), 159.1 (C-2), 156.4 (C-4), 136.9 (C-5), 134.0 (C-17), 132.7 (C-14), 130.7 (C-3), 118.9 (C-13), 118.0 (C-7), 117.2 (C-8), 116.5 (C-16), 60.9 (C-19), 26.8 (C- β), 26.6 (C- γ), 22.4 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=655$ Hz, $^1J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=580$ Hz), 19.3 (C-18), 13.6(C- δ); ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, CDCl₃) δ : -184, $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=606$ Hz; ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -258; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M^+ +H, 525] (5), [M^+ +*n*Bu, 411] (7); EM-AR (FAB⁺) m/z : 525.0967 (Calculada para C₂₂H₂₉N₂O₃SnCl), Observada: 525.0961

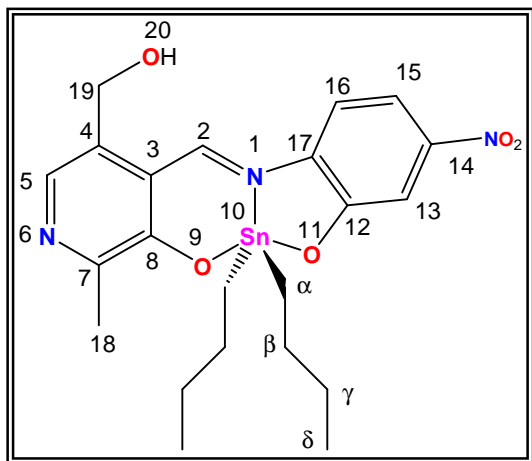
10,10-Di-*n*-butil-4-hidroximetil-7,14-dimetil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0.^{3,8}0.^{12,17}] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.18**).



El compuesto **9.18** se obtuvo al hacer reaccionar 0.0450 g (0.8034 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1636 g de clorhidrato de piridoxal (0.0450 mmol), 0.0989 g de 2-amino-5-metilfenol (0.8034 mmol) y 0.2 g óxido de di-*n*-butilestaño (0.8034 mmol), obteniendo 0.3560 g (88%) de un sólido rojo que funde con descomposición entre 162-164°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $69.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 209 (20759) $\pi-\pi^*$ (aromático), 331 (4195) $\pi-\pi^*$ (C=N), 471 (9987)

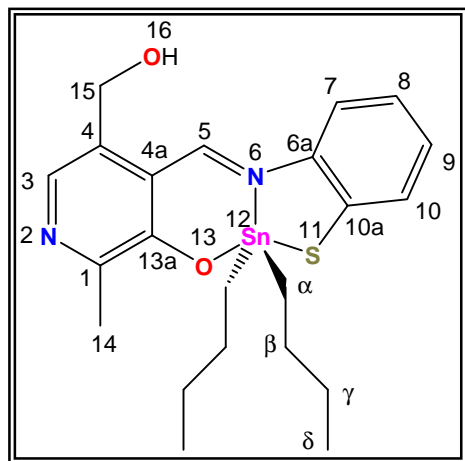
$n-\pi^*$ (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3146 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 3051 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 2953 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2921 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2855 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1590 $\nu(\text{C=N})$, 1518 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1450 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1260 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1028 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 732 $\delta(\text{C-H})$, 572 $\nu(\text{Sn-C})$, 500 $\nu(\text{Sn-O})$, 404 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (6H, t, $J=7.21$ Hz, H- δ), 1.34 (4H, t, $J=7.21$ Hz, H- γ), 1.44-1.53 (4H, m, H- α), 1.57-1.65 (4H, m, H- β), 2.29 (3H, s, H-21), 2.41 (3H, s, H-18), 3.72 (1H, s, H-20), 4.76 (2H, s, H-19), 6.52 (1H, d, $J=8.26$ Hz, H-15), 6.65 (1H, s, H-13), 7.29 (1H, d, $J=8.26$ Hz, H-16), 7.50 (1H, s, H-5), 9.34 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=46$ Hz, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 161.2 (C-8), 159.7 (C-12), 157.4 (C-2), 155.9 (C-4), 142.3 (C-17), 133.8 (C-5), 132.7 (C-3), 129.5 (C-14), 119.3 (C-13), 118.4 (C-7), 118.5 (C-15), 115.5 (C-16), 60.9 (C-19), 26.9 (C- β), 26.6 (C- γ), 22.1 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=667$ Hz, $^1J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=587$ Hz), 21.7 (C-21), 19.2 (C-18), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -187, $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=611$ Hz; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -238; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [$\text{M}^+\text{+H}$, 505] (13), [$\text{M}^+\text{-}2n\text{Bu}$, 390] (22), [$\text{M}^+\text{-CH}_3\text{O}$, 359] (5), [$\text{M}^+\text{-Sn}$, 239] (10), [$\text{M}^+\text{-C}_7\text{H}_5\text{NO}$, 120](9); EM-AR (FAB⁺) m/z : 505.1513 (Calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{Sn}$), Observada: 505.1529

10,10-Di-*n*-butil-4-hidroximetil-7-metil-14-nitro-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3,8}.0^{12,17}] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.19**).



El compuesto **9.19** se preparó al hacer reaccionar 0.0450 g (0.8034 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1636 g de clorhidrato de piridoxal (0.8034 mmol), 0.1238 g de 2-amino-5-nitrofenol (0.8034 mmol) y 0.2 g de óxido de di-*n*-butilestaño (0.8034 mmol), obteniendo 0.4027 g (94%) de un sólido rojo que funde con descomposición entre 126-128°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 7.3 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 209 (12994) $\pi-\pi^*$ (aromático), 315 (4080) $\pi-\pi^*$ (C=N), 470 (6556) $n-\pi^*$ (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3158 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2954 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2922 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2853 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1597 $\nu(\text{C=N})$, 1565 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1440 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1335 $\nu(\text{NO}_2)$, 1269 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1012 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 742 $\delta_{\text{t}}(\text{C-H})$, 594 $\nu(\text{Sn-C})$, 550 $\nu(\text{Sn-O})$, 492 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (6H, t, $J=7.21$ Hz, H- δ), 1.32-1.39 (4H, m, H- γ), 1.56-1.64 (8H, m, H- α , β), 2.43 (3H, s, H-18), 4.82 (2H, s, H-19), 7.46 (1H, d, $J=8.86$ Hz, H-16), 7.56 (1H, d, $J=8.86$ Hz, H-15), 7.64 (1H, s, H-5), 7.60 (1H, d, H-13), 9.51 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=41$ Hz, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 162.8 (C-2), 162.6 (C-8), 160.0 (C-12), 157.4 (C-4), 149.2 (C-14), 134.5 (C-5), 137.2 (C-3), 132.5 (C-17), 117.5 (C-7), 116.0 (C-16), 113.7 (C-13), 111.7 (C-15), 61.0 (C-19), 26.8 (C- β), 26.6 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=316$ Hz), 22.7 (C- α), 19.6 (C-18), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -177; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -289; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [$M^+ + \text{H}$, 536] (15), [$M^+ - 2n\text{Bu}$, 428] (7); EM-AR (FAB⁺) m/z : 534.1050 (Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{Sn}$), Observada: 534.1047

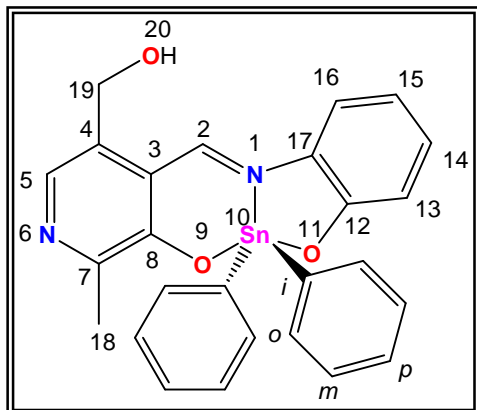
10,10-Di-*n*-butil-4-hidroximetil-7-metil-1,6-diaza-9-oxa-11-tio-tetraciclo[8.7.0.0^{3,8}.0^{12,17}]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.20**).



El compuesto **9.20** se sintetizó al hacer reaccionar 0.0383 g (0.6827 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1390 g de clorhidrato de piridoxal (0.6827 mmol), 0.0854 g de 2-aminotiofenol (0.6827 mmol) y 0.1699 g de óxido de di-*n*-butilestaño (0.6827 mmol), obteniendo 0.3272 g (81%) de un sólido negro que funde con descomposición entre 115-117°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $8.4 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 208 (5418) π - π^* (aromático); IR (KBr) cm^{-1} : 3212 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 3059 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$,

2952 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2917 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2852 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1591 $\nu(\text{C=N})$, 1511 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1457 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 743 $\delta_{\text{t}}(\text{C-H})$, 594 $\nu(\text{Sn-C})$, 562 $\nu(\text{Sn-S})$, 429 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.84 (6H, t, $J=7.21$ Hz, H- δ), 1.25-1.64 (12H, m, H- α , β , γ), 2.45 (3H, s, H-18), 4.75 (2H, s, H-19), 7.08 (1H, d, $J=7.81$ Hz, H-16), 7.19-7.23 (2H, m, H-14, H-15), 7.51 (1H, d, $J=6.51$ Hz, H-13), 7.55 (1H, s, H-5), 9.18 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=36$ Hz, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 164.2 (C-2), 162.5 (C-8), 156.8 (C-12), 143.9 (C-4), 138.7 (C-17), 134.0 (C-5), 132.8 (C-16), 132.3 (C-3), 129.1 (C-14), 124.7 (C-13), 119.8 (C-15), 118.2 (C-7), 60.8 (C-19), 27.4 (C- β), 26.7 (C- γ), 24.7 (C- α , $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=684$ Hz, $^1J(^{117}\text{Sn}-^{13}\text{C})=606$ Hz), 19.4 (C-18), 13.6(C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -127; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -177; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [$\text{M}^+\text{+H}$, 507] (43), [M^+-2nBu , 393] (35), [$\text{M}^+-\text{CH}_3\text{O}$, 362] (10); EM-AR (FAB⁺) m/z : 507.1128 (Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{SnS}$), Observada: 507.1120

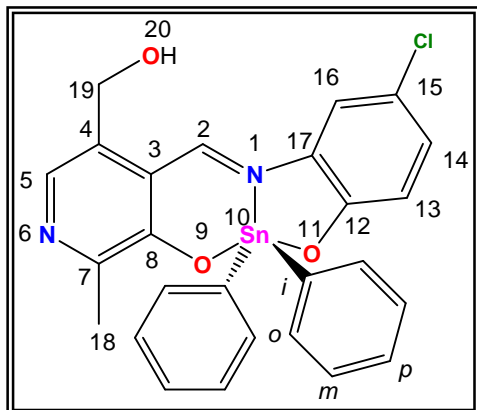
10,10-Difenil-4-hidroxi-7-metil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3.8}.0^{12,17}]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.21**).



El compuesto **9.21** se preparó al hacer reaccionar 0.0388 g (0.6922 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1409 g de clorhidrato de piridoxal (0.6922 mmol), 0.0755 g de 2-aminofenol (0.6922 mmol) y 0.2 g de óxido de difenilestaño (0.6922 mmol), obteniendo 0.2759 g (75%) de un sólido naranja claro que funde con descomposición entre 210-215°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $2.9 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 207 (37887) π - π^*

(aromático), 311(5574) π - π^* (C=N), 448 (8967) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3134 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 3058 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 2954 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2849 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1590 $\nu(\text{C=N})$, 1515 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1263 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1023 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 565 $\nu(\text{Sn-C})$, 528 $\nu(\text{Sn-O})$, 491 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.51 (3H, s, H-18), 4.75 (2H, d, $J=1.80\text{Hz}$, H-19), 5.54 (1H, t, H-20), 6.75 (1H, t, $J=7.81\text{ Hz}$, H-15), 6.99 (1H, d, $J=8.11\text{ Hz}$, H-13), 7.23-7.34 (8H, m, H-*o*, *m*), 7.63-7.66 (3H, m, H-*p*, H-16), 7.75 (1H, s, H-5), 7.70 (1H, d_{ancho} , $J=8.11\text{ Hz}$, H-9), 9.23 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=55\text{ Hz}$, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 159.9 (C-8), 159.0 (C-12), 155.9 (C-5), 154.5 (C-4), 148.7 (C-17), 135.4 (C-*o*), 135.2 (C-5), 134.9 (C-*m*), 131.8 (C-*p*), 131.2 (C-3), 128.9 (C-*i*), 128.0 (C-16), 119.5 (C-7), 119.3 (C-13), 117.0 (C-15), 116.9 (C-14), 59.4 (C-19), 20.5 (C-18); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -328; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -432, $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=977\text{ Hz}$; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M^+ +H, 531] (20), [M^+ - $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$, 345] (18); EM-AR (FAB⁺) m/z : 531.0730 (Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{Sn}$), Observada: 531.0715

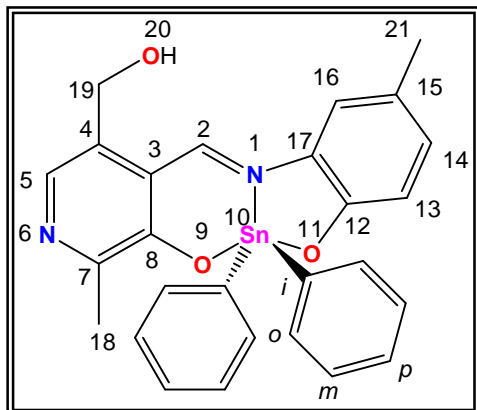
10,10-Difenil-15-cloro-4-hidroximetil-7-metil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3,8}.0^{12,17}] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.22**).



El compuesto **9.22** se preparó al hacer reaccionar 0.0388 g (0.6922 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1409 g de clorhidrato de piridoxal (0.6922 mmol), 0.0993 g de 2-amino-4-clorofenol (0.6922 mmol) y 0.2 g de óxido de difenilestaño (0.6922 mmol), obteniendo 0.2834 g (73%) de un sólido rojo oscuro que funde con descomposición entre 187-190°C; Conductividad molar, Λ_M (1X10⁻³ M, metanol): 70.0 ohm⁻¹ cm² mol⁻¹ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 208 (30832) π - π^*

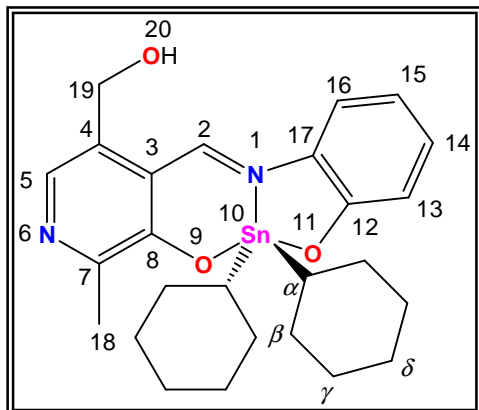
(aromático), 283 (3995) π - π^* (C=N), 449 (6251) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm⁻¹: 3105 ν (OH_{Alcohol}), 3055 ν (C-H_{Arom}), 2992 ν_{as} (C-H), 2890 ν_{s} (C-H), 1514 ν (C=N), 1252 ν (C-O_{Arom}), 1075 ν (C-Cl), 1025 ν (C-O_{Prim}), 670 ν (Sn-C), 544 ν (Sn-O), 414 ν (Sn-N); ¹H RMN (300.52 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.51 (3H, s, H-18), 4.73 (2H, d, J =4.80 Hz, H-19), 5.46 (1H, t, J =5.10 Hz, H-20), 6.79 (1H, dd, J =2.10 Hz, J =8.72 Hz H-14), 6.99 (1H, d, J =2.10 Hz, H-13), 7.26-7.33 (4H, m, H-o, m), 7.43-7.48 (2H, m, H-o, m), 7.57-7.60 (4H, m, H-o, m , p), 7.74 (1H, s, H-5), 7.88 (1H, d_{ancho} , J =5.41 Hz, H-16), 9.17 (1H, s, ³ J (¹H-^{119/117}Sn)=54 Hz, H-2); ¹³C RMN (75.57 MHz, DMSO-d₆) δ : 159.9 (C-8), 159.8 (C-12), 156.6 (C-2), 154.6 (C-4), 148.7 (C-17), 136.5 (C-5), 135.5 (C-o), 134.1 (C- m), 134.9 (C- p), 131.2 (C-3), 128.9 (C- i), 128.6 (C-15), 119.2 (C-7), 118.8 (C-13), 118.5 (C-16), 116.9 (C-14), 59.3 (C-19), 20.4 (C-18); ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, CDCl₃) δ : -324; ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, DMSO-d₆) δ : -436; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M^+ +H, 565] (20); EM-AR (FAB⁺) m/z : 563.0184 (Calculada para C₂₆H₂₁N₂O₃SnCl), Observada: 563.0197

10,10-Difenil-4-hidroxi-7,15-dimetil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3.8}.0^{12,17}]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.23**).



El compuesto **9.23** se sintetizó al hacer reaccionar 0.0388 g (0.6922 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1409 g de clorhidrato de piridoxal (0.6922 mmol), 0.0852 g de 2-amino-4-metilfenol (0.6922 mmol) y 0.2 g de óxido de difenilestaño (0.6922 mmol), obteniendo 0.2914 g (77%) de un sólido rojo claro que funde con descomposición entre 192-195°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): 75.0 $\text{ohm}^{-1} \text{cm}^2 \text{mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 207 (30015) π - π^* (aromático), 281 (4898) π - π^* (C=N) 458 (6617) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3140 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 3051 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 2946 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2916 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1596 $\nu(\text{C=N})$, 1552 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1254 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1025 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 692 $\nu(\text{Sn-C})$, 544 $\nu(\text{Sn-O})$, 413 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.51 (3H, s, H-18), 2.53 (3H, s, H-21), 4.75 (2H, d, $J=2.70\text{Hz}$, H-19), 5.55 (1H, t, $J=2.10\text{ Hz}$, H-20), 6.88 (1H, d, $J=8.41\text{ Hz}$, H-13), 7.07 (1H, d, $J=8.11\text{ Hz}$, H-14), 7.25-7.33 (6H, m, H-*m*, *p*), 7.51 (1H, s, H-16), 7.63 (4H, d, $J=6.31\text{ Hz}$, H-*o*), 7.74 (1H, s, H-5), 9.18 (1H, s, $^3J(^1\text{H-}^{119/117}\text{Sn})=55\text{ Hz}$, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 159.8 (C-8), 156.9 (C-12), 155.3 (C-2), 154.4 (C-4), 148.8 (C-17), 136.5 (C-*i*), 135.2 (C-5), 134.6 (C-*o*), 132.1 (C-*p*), 131.2 (C-3), 128.8 (C-*m*), 125.8 (C-15), 119.4 (C-14), 119.2 (C-7), 119.1 (C-13), 116.7 (C-16), 59.4 (C-19), 20.9 (C-18), 20.5 (C-21); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -327; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -431, $^1J(^{119}\text{Sn-}^{13}\text{C})=974\text{ Hz}$; EM: (FAB⁺) [*m/z*] (%): [$\text{M}^+\text{+H}$, 545] (9); EM-AR (FAB⁺) *m/z*: 545.0887 (Calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Sn}$), Observada: 545.0886

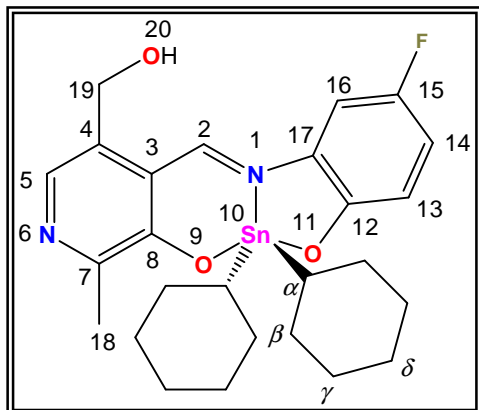
10,10-Diciclohexil-4-hidroximetil-7-metil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3,8}.0^{12,17}]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.24**).



El compuesto **9.24** fue sintetizado al hacer reaccionar 0.0372 g (0.6644 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1352 g de clorhidrato de piridoxal (0.6644 mmol), 0.0725 g de 2-aminofenol (0.6644 mmol) y 0.2 g de óxido de diciclohexilestaño (0.6644 mmol), obteniéndose 0.2596 g (72%) de un sólido rojo oscuro que funde con descomposición entre 168-170°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $6.5 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 207 (14332) π - π^*

(aromático), 317 (2612) π - π^* (C=N), 473 (4330) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3153 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 3058 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 2916 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2845 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1589 $\nu(\text{C=N})$, 1515 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1474 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1180 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1021 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 742 $\delta_{\text{t}}(\text{C-H})$, 592 $\nu(\text{Sn-C})$, 527 $\nu(\text{Sn-O})$, 408 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 1.26-2.13 (22H, m, H- α , β , γ , δ), 2.41 (3H, s, H-18), 4.75 (2H, s, H-19), 5.61 (1H, s, H-20), 6.67 (1H, t, $J=7.51$ Hz, H-14), 6.86 (1H, d, $J=8.41$ Hz, H-13), 7.19 (1H, t, $J=7.51$ Hz, H-15), 7.39 (1H, d, $J=8.71$ Hz, H-16), 7.43 (1H, s, H-5), 9.46 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=42$ Hz, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 162.2 (C-8), 160.5 (C-12), 158.8 (C-2), 155.8 (C-4), 133.4 (C-5), 132.2 (C-3), 131.3 (C-15), 129.0 (C-17), 119.0 (C-13), 118.4 (C-7), 116.9 (C-14), 115.8 (C-16), 60.6 (C-19), (40.5 (C- α), $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=579$ Hz), (30.03, 29.99 (C- β), $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=27$ Hz), (28.67, 28.61 (C- γ), $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=87$ Hz), 26.6 (C- δ), 18.9 (C-18); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -252; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -268; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M^+ +H, 543] (100), [M^+ -2Cy, 377] (37), [M^+ - CH_3O , 346] (8), [M^+ -Sn, 227](13), [M^+ - $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}$, 108] (12); EM-AR (FAB⁺) m/z : 543.1670 (Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{Sn}$), Observada: 543.1681

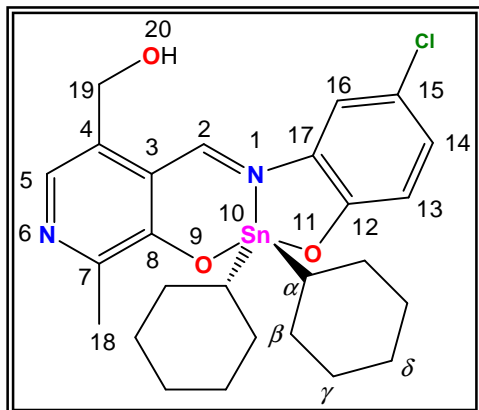
10,10-Diciclohexil-15-fluoro-4-hidroximetil-7-metil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3,8}.0^{12,17}] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.25**).



El compuesto **9.25** se preparó utilizando 0.0372 g (0.6644 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1352 g de clorhidrato de piridoxal (0.6644 mmol), 0.0844 g de 2-amino-4-fluorofenol (0.6644 mmol) y 0.2 g de óxido de diciclohexilestaño (0.6644 mmol), obteniendo 0.2871 g (77%) de un sólido color rojo oscuro que funde con descomposición entre 162-164°C; Conductividad molar, Λ_M (1X10⁻³ M, metanol): 7.3 ohm⁻¹ cm² mol⁻¹ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 206 (26373) π - π^*

(aromático), 286 (5632) π - π^* (C=N), 484 (7662) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm⁻¹: 3158 ν (OH_{Alcohol}), 2917 ν_{as} (C-H), 2846 ν_{s} (C-H), 1594 ν (C=N), 1514 ν (C-C_{Arom}), 1484 δ_{s} (C-H), 1253 ν (C-F), 1186 ν (C-O_{Arom}), 1023 ν (C-O_{Prim}), 718 δ (C-H), 619 ν (Sn-C), 540 ν (Sn-O), 409 ν (Sn-N); ¹H RMN (300.52 MHz, CDCl₃) δ : 1.27-2.17 (22H, m, H- α , β , γ , δ), 2.46 (3H, s, H-18), 3.99 (1H, s, H-20), 4.80 (2H, s, H-19), 6.83 (1H, dd, J =5.40 Hz, J =9.01 Hz, H-13), 6.96 (1H, td, J =2.40 Hz, J =8.56 Hz, H-14), 7.13 (1H, dd, J =2.40 Hz, J =9.31 Hz, H-16), 7.54 (1H, s, H-5), 9.33 (1H, s, ³ J (¹H-^{119/117}Sn)=40 Hz, H-2); ¹³C RMN (75.57 MHz, CDCl₃) δ : 162.4 (C-8), 159.4 (C-2), 156.6 (d, ¹ J (¹³C-¹⁹F)=38.1 Hz, C-15), 156.1 (C-4), 152.9 (C-12), 133.9 (C-5), 132.8 (C-3), 131.5 (d, ³ J (¹³C-¹⁹F)=8.8 Hz, C-17), 119.2 (d, ³ J (¹³C-¹⁹F)=7.92 Hz, C-13), 118.2 (C-14), 117.9 (C-7), 102.3 (d, ² J (¹³C-¹⁹F)=25.5 Hz, C-7), 60.1 (C-19), 40.7 (C- α , ¹ J (¹¹⁹Sn-¹³C)=559 Hz), 30.00, 29.96 (C- β , ² J (¹¹⁹Sn-¹³C)=26 Hz), 28.55, 28.59 (C- γ , ³ J (¹¹⁹Sn-¹³C)=79 Hz), 26.5 (C- δ), 19.4 (C-18); ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, CDCl₃) δ : -246; ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, DMSO-_{d6}) δ : -268; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M⁺+H, 561] (100), [M⁺-2Cy, 395] (10); EM-AR (FAB⁺) m/z : 561.1575 (Calculada para C₂₆H₃₃N₂O₃SnF), Observada: 561.1576

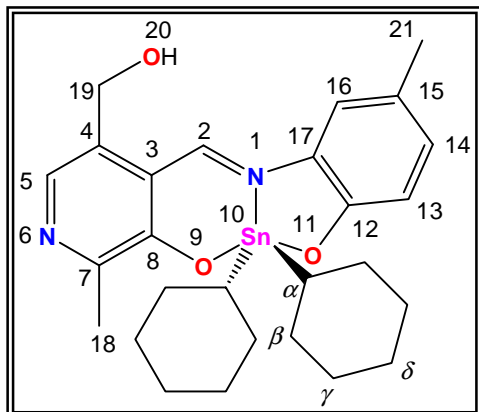
10,10-Diciclohexil-15-cloro-4-hidroximetil-7-metil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3.8}0.^{12,17}] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.26**).



Para la obtención del compuesto **9.26** se utilizaron 0.0372 g (0.6644 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1352 g de clorhidrato de piridoxal (0.6644 mmol), 0.0953 g de 2-amino-4-clorofenol (0.66444 mmol) y 0.2 g de óxido de diciclohexilestaño (0.6644 mmol), obteniendo 0.3266 g (85%) de un sólido color marrón que funde con descomposición entre 175-177°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $3.9 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 207 (16312),

$\pi-\pi^*$ (aromático), 288 (3198), $\pi-\pi^*$ (C=N), 477 (4325) $n-\pi^*$ (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3177 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2915 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2845 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1588 $\nu(\text{C=N})$, 1510 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1472 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1178 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1039 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 1070 $\nu(\text{C-Cl})$, 736 $\delta_{\text{r}}(\text{C-H})$, 586 $\nu(\text{Sn-C})$, 536 $\nu(\text{Sn-O})$, 406 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 1.26-2.15 (22H, m, H- α , β , γ , δ), 2.41 (3H, s, H-18), 4.77 (2H, s, H-19), 6.79 (1H, d, $J=8.71$ Hz, H-13), 7.14 (1H, d, $J=8.71$ Hz, H-14), 7.34 (1H, s, H-16), 7.48 (1H, s, H-5), 9.32 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=40$ Hz, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 162.4 (C-8), 159.6 (C-2), 159.1 (C-12), 156.4 (C-4), 133.9 (C-5), 132.8 (C-3), 132.7 (C-17), 130.9 (C-14), 121.4 (C-15), 119.9 (C-13), 117.9 (C-7), 115.7 (C-16), 60.7 (C-19), 40.7 (C- α), 30.00, 29.97 (C- β , $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=26$ Hz), 28.60, 28.57 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=72$ Hz), 26.5 (C- δ), 19.4 (C-18); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -247; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -273; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [$\text{M}^+ + \text{H}$, 577] (80), [$\text{M}^+ - 2\text{Cy}$, 411] (22), [$\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{O}$, 380] (12), [$\text{M}^+ - \text{Sn}$, 260] (10); EM-AR (FAB⁺) m/z : 577.1280 (Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3\text{SnCl}$), Observada: 577.1276

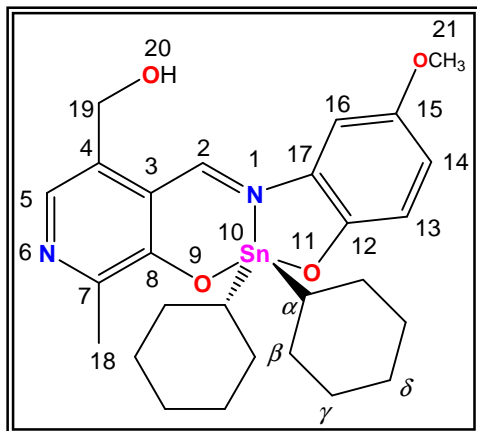
10,10-Diciclohexil-4-hidroximetil-7,15-dimetil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3,8}.0^{12,17}] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.27**).



El compuesto **9.27** fue sintetizado utilizando 0.0372 g (0.6644 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1352 g de clorhidrato de piridoxal (0.6644 mmol), 0.0818 g de 2-amino-4-metilfenol (0.6644 mmol) y 0.2 g óxido de diciclohexilestaño (0.6644 mmol), obteniendo 0.3132 g (85%) de un sólido rojo oscuro que funde con descomposición entre 200-202°C; Conductividad molar, Λ_M (1X10⁻³ M, metanol): 5.7 ohm⁻¹ cm² mol⁻¹ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 207 (30864),

286 (4973) π - π^* (aromático), 319 (5058) π - π^* (C=N), 481 (7673) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm⁻¹: 3197 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2916 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2846 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1589 $\nu(\text{C=N})$, 1489 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1182 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1139 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 716 $\delta_{\text{r}}(\text{C-H})$, 540 $\nu(\text{Sn-C})$, 518 $\nu(\text{Sn-O})$, 477 $\nu(\text{Sn-N})$; ¹H RMN (300.52 MHz, CDCl₃) δ : 1.26-2.15 (22H, m, H- α , β , γ , δ), 2.30 (3H, s, H-21), 2.43 (3H, s, H-18), 4.77 (2H, s, H-19), 6.78 (1H, d, J =8.41 Hz, H-13), 7.03 (1H, d, J =8.11 Hz, H-14), 7.17 (1H, s, H-16), 7.50 (1H, s, H-5), 9.35 (1H, s, ³ $J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})$ =46 Hz, H-2); ¹³C RMN (75.57 MHz, CDCl₃) δ : 162.0 (C-8), 158.4 (C-12), 158.1 (C-2), 156.3 (C-4), 133.9 (C-5), 132.6 (C-17), 132.3 (C-14), 131.6 (C-3), 126.2 (C-15), 118.7 (C-13), 118.2 (C-7), 115.7 (C-16), 61.0 (C-19), 40.3 (C- α), 30.05, 30.00 (C- β , ² $J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ =27 Hz), 28.60, 28.56 (C- γ , ³ $J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ =80 Hz], 26.6 (C- δ), 20.9 (C-21), 19.3 (C-18); ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, CDCl₃) δ : -251; ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -485; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M^+ +H, 557] (100), [M^+ -2Cy, 391] (36), [M^+ -CH₃O, 360] (5), [M^+ -Sn, 240] (10), [M^+ -C₇H₅NO, 121] (8); EM-AR (FAB⁺) m/z : 557.1826 (Calculada para C₂₇H₃₆N₂O₃Sn), Observada: 557.1840

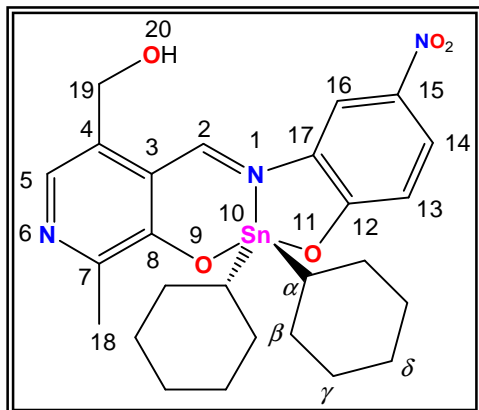
10,10-Diciclohexil-4-hidroxi-7-metil-15-metoxi-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3,8}.0^{12,17}] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.28**).



El compuesto **9.28** fue preparado al hacer reaccionar 0.0372 g (0.6644 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1352 g de clorhidrato de piridoxal (0.6644 mmol), 0.0924 g de 2-amino-4-metoxifenol (0.6644 mmol) y 0.2 g de óxido de diciclohexilestaño (0.6644 mmol), obteniéndose 0.3211 g (93%) de un sólido violeta oscuro que funde con descomposición entre 179-181°C; Conductividad molar, Λ_M (1X10⁻³ M, metanol): 5.9 ohm⁻¹ cm² mol⁻¹ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 209 (26001) π - π^* (aromático), 291 (6248) π - π^* (C=N), 493 (7100) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm⁻¹: 3190 ν (OH_{Alcohol}), 3052 ν (C-H_{Arom}), 2916 ν_{as} (C-H), 2846 ν_{s} (C-H), 1597 ν (C=N), 1545 ν (C-C_{Arom}), 1488 δ_{s} (C-H), 1220 ν (C-O_{Arom}), 1148 ν (C-OCH₃), 1025 ν (C-O_{Prim}), 752 δ (C-H), 549 ν (Sn-C), 512 ν (Sn-O), 419 ν (Sn-N);

¹H RMN (300.52 MHz, CDCl₃) δ : 1.25-2.12 (22H, m, H- α , β , γ , δ), 2.43 (3H, s, H-18), 3.79 (3H, s, H-21), 4.77 (2H, s, H-19), 6.81 (1H, d, J =8.71 Hz, H-13), 6.86 (1H, d, J =2.70 Hz, H-16), 6.91 (1H, dd_{ancho}, J =2.40 Hz, H-14), 7.54 (1H, s, H-5), 9.31 (1H, s, ³ J (¹H-^{119/117}Sn)=41 Hz, H-2); ¹³C RMN (75.57 MHz, CDCl₃) δ : 162.1 (C-8), 158.3 (C-2), 156.5 (C-4), 155.2 (C-12), 151.1 (C-15), 134.0 (C-5), 132.3 (C-3), 131.6 (C-17), 119.3 (C-13), 118.2 (C-16), 118.0 (C-7), 100.7 (C-14), 61.1 (C-19), 56.2 (C-21), 40.4 (C- α), 30.03, 29.99 (C- β , ² J (¹¹⁹Sn-¹³C)=27 Hz), 28.61, 28.57 (C- γ , ³ J (¹¹⁹Sn-¹³C)=80 Hz), 26.6 (C- δ), 19.6 (C-18); ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, CDCl₃) δ : -248; ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -475; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M⁺+H, 573] (17), [M⁺-2Cy, 407] (9); EM-AR (FAB⁺) m/z : 573.1775 (Calculada para C₂₇H₃₆N₂O₄Sn), Observada: 573.1784

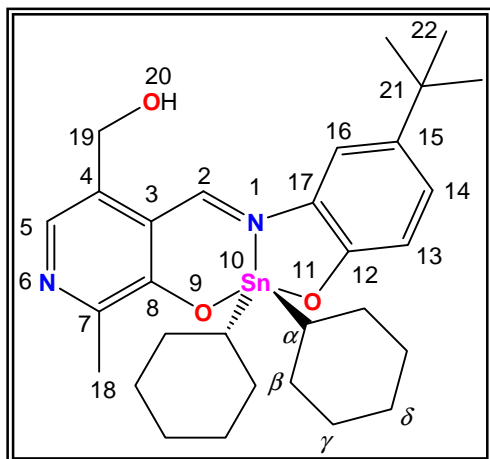
10,10-Diciclohexil-4-hidroximetil-7-metil-15-nitro-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3,8}.0^{12,17}] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.29**).



El compuesto **9.29** se obtuvo al hacer reaccionar 0.0372 g (0.6644 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1352 g de clorhidrato de piridoxal (0.6644 mmol), 0.1024 g de 2-amino-4-nitrofenol (0.6644 mmol) y 0.2 g de óxido de diciclohexilestaño (0.6644 mmol), obteniendo 0.2894 g (74%) de un sólido rojo claro que funde con descomposición entre 240-242°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $4.1 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 210 (24477) π - π^*

(aromático), 311 (11774) π - π^* (C=N), 454 (10564) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3093 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2918 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2845 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1589 $\nu(\text{C=N})$, 1484 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1305 $\nu(\text{NO}_2)$, 1265 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1041 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 729 $\delta_{\text{r}}(\text{C-H})$, 542 $\nu(\text{Sn-C})$, 503 $\nu(\text{Sn-O})$, 415 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 1.53-2.12 (22H, m, H- α , β , γ , δ), 2.44 (3H, s, H-18), 4.88 (2H, s, H-19), 6.85 (1H, d, $J=9.31$ Hz, H-13), 7.64 (1H, s, H-5), 8.12 (1H, dd, $J=2.40$ Hz, $J=9.01$ Hz, H-14), 8.34 (1H, d, $J=2.40$ Hz, H-16), 9.56 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=38$ Hz, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 166.7 (C-8), 162.6 (C-4), 162.1 (C-2), 156.6 (C-12), 137.3 (C-15), 134.2 (C-5), 133.0 (C-3), 131.8 (C-17), 126.8 (C-14), 118.5 (C-13), 117.7 (C-7), 112.8 (C-16), 61.0 (C-19), 41.3 (C- α), 29.99, 29.93 (C- β , $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=71$ Hz), 28.57, 28.54 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=86$ Hz), 26.4 (C- δ), 19.4 (C-18); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -244; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -290; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M^+ +H, 588] (57), [M^+ -2Cy, 422] (12), [M^+ - CH_3O , 391] (7); EM-AR (FAB⁺) m/z : 588.1520 (Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{Sn}$), Observada: 588.1514

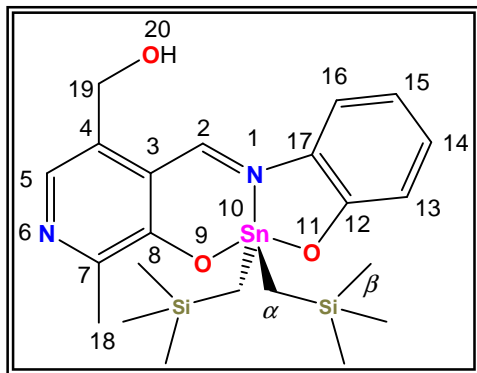
10,10-Diciclohexil-15-*t*-butil-4-hidroxi-7-metil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3,8}.0^{12,17}] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.30**).



El compuesto **9.30** se sintetizó al hacer reaccionar 0.0372 g (0.6644 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1352 g de clorhidrato de piridoxal (0.6644 mmol), 0.1097 g de 2-amino-4-*t*-butilfenol (0.6644 mmol) y 0.2 g de óxido de diciclohexilestano (0.6644 mmol), obteniendo 0.3143 g (79%) de un sólido rojo que funde con descomposición entre 75-77°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $57.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 208 (20031), 282 (3353) $\pi-\pi^*$ (aromático), 322 (3716) $\pi-\pi^*$ (C=N),

482 (6193) $n-\pi^*$ (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3222 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2918 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2847 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1595 $\nu(\text{C=N})$, 1490 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1263 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1023 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 763 $\delta_{\text{r}}(\text{C-H})$, 548 $\nu(\text{Sn-C})$, 516 $\nu(\text{Sn-O})$, 455 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (9H, s, H-22), 1.53-2.12 (22H, m, H- α , β , γ , δ), 2.43 (3H, s, H-18), 4.78 (2H, s, H-19), 6.82 (1H, d, $J=8.41$ Hz, H-13), 7.29 (1H, dd, $J=1.80$ Hz, $J=8.71$ Hz, H-14), 7.38 (1H, d, $J=1.80$ Hz, H-16), 7.46 (1H, s, H-5), 9.47 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=43$ Hz, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 162.1 (C-8), 158.3 (C-12), 158.0 (C-2), 155.7 (C-4), 139.8 (C-17), 133.3 (C-5), 133.2 (C-15), 131.1 (C-3), 128.9 (C-14), 118.6 (C-7), 118.5 (C-13), 111.9 (C-16), 60.9 (C-19), 34.3 (C-21), 31.5 (C-22), 40.4 (C- α), 30.05, 29.99 (C- β , $^2J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=67$ Hz), 28.63, 28.58 (C- γ , $^3J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=29$ Hz), 26.6 (C- δ), 19.1 (C-18); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -250; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -263; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [$M^+ + \text{H}$, 599] (36), [$M^+ - 2\text{Cy}$, 433] (10); EM-AR (FAB⁺) m/z : 599.2296 (Calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3\text{Sn}$), Observada: 599.2301

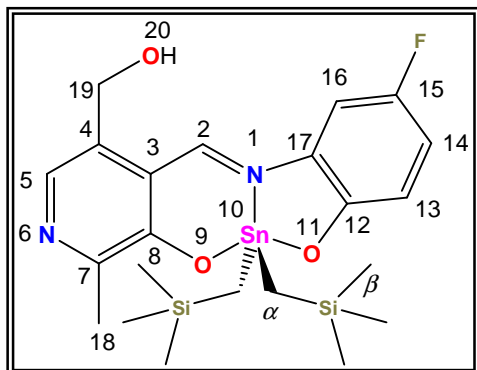
10,10-Bis[(trimetilsilil)metil]-4-hidroxi-7-metil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3,8}.0^{12,17}] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.31**).



El compuesto **9.31** fue sintetizado al hacer reaccionar 0.0362 g (0.6469 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1317 g de clorhidrato de piridoxal (0.6469 mmol), 0.0706 g de 2-aminofenol (0.6469 mmol) y 0.2 g de óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (0.6469 mmol), obteniéndose 0.2605 g (73%) de un sólido rojo claro que funde con descomposición entre 134-136°C; Conductividad molar, Λ_M (1X10⁻³ M, metanol): 11.0 ohm⁻¹ cm² mol⁻¹ (no electrolito); UV-Vis($\lambda_{m\acute{a}x}$, metanol) nm: 266 (6414) π - π^*

(aromático), 324 (5178) π - π^* (C=N), 471 (8090) n - π^* (C=N); IR (KBr) cm⁻¹: 3129 ν (OH_{Alcohol}), 2950 ν_{as} (C-H), 2893 ν_s (C-H), 1590 ν (C=N), 1516 ν (C-C_{Arom}), 1476 δ_s (C-H), 1186 ν (C-O_{Arom}), 1020 ν (C-O_{Prim}), 828 ν (Si-CH₃), 532 ν (Sn-C), 515 ν (Sn-O), 407 ν (Sn-N); ¹H RMN (300.52 MHz, CDCl₃) δ : 0.00 (18H, s, H- β), 0.45 (4H, s, H- α), 2.51 (3H, s, H-18), 4.86 (2H, s, H-19), 6.72 (1H, t, J =7.21 Hz, H-14), 6.81 (1H, d, J =7.81 Hz, H-13), 7.24 (1H, t, J =7.51 Hz, H-14), 7.46 (1H, d, J =8.11 Hz, H-16), 7.69 (1H, s, H-5), 9.40 (1H, s, ³ J (¹H-^{119/117}Sn)=41 Hz, H-2); ¹³C RMN (75.57 MHz, CDCl₃) δ : 159.9 (C-8), 157.2 (C-2), 158.2 (C-12), 154.8 (C-4), 132.1 (C-5), 131.9 (C-3), 131.8 (C-15), 130.1 (C-17), 118.1 (C-13), 117.3 (C-7), 116.0 (C-14), 114.5 (C-16), 59.7 (C-19), 18.1 (C-18), 7.0 (C- α), 0.0 (C- β); ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, CDCl₃) δ : -149; ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -161; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M⁺+H, 551] (100), [M⁺-2TMSM, 377] (37), [M⁺-CH₃O, 346] (8), [M⁺-Sn, 227] (13), [M⁺-C₇H₅NO, 108] (12); EM-AR (FAB⁺) m/z : 551.1208 (Calculada para C₂₂H₃₄N₂O₃Si₂Sn), Observada: 551.1198

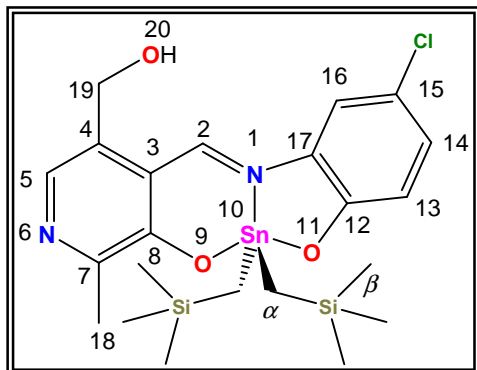
10,10-Bis[(trimetilsilil)metil]-15-fluoro-4-hidroximetil-7-metil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo [8.7.0.0^{3,8}.^{12,17}]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.32**).



El compuesto **9.32** se preparó utilizando 0.0362 g (0.6469 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1317 g de clorhidrato de piridoxal (0.6469 mmol), 0.0822 g de 2-amino-4-fluorofenol (0.6469 mmol) y 0.2 g de óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (0.6469 mmol), obteniendo 0.2756 g (75%) de un sólido rojo oscuro que funde con descomposición entre 140-142°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $11.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2$

mol^{-1} (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 281 (11241) π - π^* (aromático), 315 (6370) π - π^* (C=N), 482 (8257) n - π^* (C=N); IR (Csl) cm^{-1} : 3130 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2950 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2896 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1597 $\nu(\text{C=N})$, 1567 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1484 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1248 $\nu(\text{C-F})$, 1187 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1015 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 832 $\nu(\text{Si-CH}_3)$, 615 $\nu(\text{Sn-C})$, 538 $\nu(\text{Sn-O})$, 415 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.00 (18H, s, H- β), 0.42 (4H, s, H- α), 2.42 (3H, s, H-18), 4.80 (2H, s, H-19), 6.77 (1H, dd, $J=4.81$ Hz, $J=8.41$ Hz H-13), 6.97 (1H, t, $J=8.11$ Hz, H-14), 7.16 (1H, d, $J=6.61$ Hz, H-16), 7.55 (1H, s, H-5), 9.33 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=44$ Hz, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 160.1 (C-8), 158.2 (C-2), 155.0 (C-12), 154.5 (C-4), 132.3 (C-5), 131.9 (C-3), 129.5 (C-17), 129.4 (C-15), 118.4 (C-13, $^3J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=8$ Hz), 117.6 (C-7), 117.4 (C-14, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=23$ Hz), 101.1 (C-16, $^2J(^{13}\text{C}-^{19}\text{F})=26$ Hz), 59.6 (C-19), 18.2 (C-18), 7.2 (C- α), 0.0 (C- β); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -142; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -157; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M^++H , 569] (100), [M^+-2TMSM , 395] (5), [$\text{M}^+(^{13}\text{C})-\text{CH}_3\text{O}$, 364] (5), [$\text{M}^+-(^{13}\text{C})-\text{Sn}$, 245] (5), [$\text{M}^+-(^{13}\text{C})-\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}$, 137] (7); EM-AR (FAB⁺) m/z : 569.1114 (Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2\text{SnF}$), Observada: 569.1115

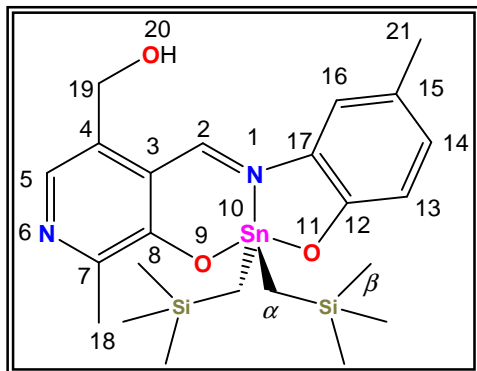
10,10-Bis[(trimetilsilil)metil]-15-cloro-4-hidroximetil-7-metil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo [8.7.0.0^{3,8,0.12,17}]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.33**).



Para la obtención del compuesto **9.33** se utilizaron 0.0362 g (0.6469 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1317 g de clorhidrato de piridoxal (0.6469 mmol), 0.0928 g de 2-amino-4-clorofenol (0.6469 mmol) y 0.2 g de óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (0.6469 mmol), obteniendo 0.2866 g (76%) de un sólido rojo pálido que funde con descomposición entre 145-147°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $50.0 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2$

mol^{-1} (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 207 (16760), 229(13333) π - π^* (aromático), 282 (4126), 314(3473) π - π^* (C=N), 478 (6247) n - π^* (C=N); IR (Csl) cm^{-1} : 3150 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2953 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2896 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1600 $\nu(\text{C=N})$, 1516 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1475 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1251 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1077 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 1024 $\nu(\text{C-Cl})$, 837 $\nu(\text{Si-CH}_3)$, 678 $\nu(\text{Sn-C})$, 541 $\nu(\text{Sn-O})$, 413 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.00 (18H, s, H- β), 0.44 (4H, s, H- α), 2.43 (3H, s, H-18), 4.18 (2H, s, H-19), 5.79 (1H, s, H-20), 6.75 (1H, d, $J=8.87$ Hz, H-13), 7.16 (1H, d, $J=8.87$ Hz, H-14), 7.39 (1H, s, H-16), 7.58 (1H, s, H-5), 9.34 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=46$ Hz, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 160.1 (C-8), 157.9 (C-2), 156.9 (C-4), 153.9 (C-12), 133.2 (C-3), 130.9 (C-5), 130.5 (C-14), 127.8 (C-15), 120.7 (C-17), 119.1 (C-13), 117.9 (C-7), 114.7 (C-16), 59.0 (C-19), 17.4 (C-18), 7.3 (C- α), 0.0 (C- β); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -143, ($^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})=503$ Hz; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -159; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [$\text{M}^+\text{+H}$, 585] (100), [M^+-2TMSM , 410] (15), [$\text{M}^+-\text{CH}_3\text{O}$, 379] (5), [M^+-Sn , 259] (5), [$\text{M}^+-\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}$, 140] (18); EM-AR (FAB⁺) m/z : 585.0819 (Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2\text{SnCl}$), Observada: 585.0818

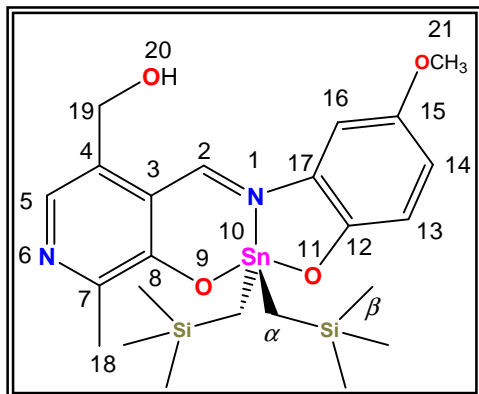
10,10-Bis[(trimetilsilil)metil]-4-hidroxi metil-7,15-dimetil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo [8.7.0.0^{3,8}.12,17]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.34**).



El compuesto **9.34** fue sintetizado utilizando 0.0362 g (0.6469 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1317 g de clorhidrato de piridoxal (0.6469 mmol), 0.0796 g de 2-amino-4-metilfenol (0.6469 mmol) y 0.2 g óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (0.6469 mmol), obteniendo 0.2099 g (58%) de un sólido rojo oscuro que funde con descomposición entre 168-170°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $4.3 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 264 (4409) π -

π^* (aromático), 325 (2972) π - π^* (C=N), 483 (5324) n - π^* (C=N); IR (Csl) cm^{-1} : 3128 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2951 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2896 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1594 $\nu(\text{C=N})$, 1491 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1250 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1018 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 830 $\nu(\text{Si-CH}_3)$, 544 $\nu(\text{Sn-C})$, 481 $\nu(\text{Sn-O})$, 407 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.00 (18H, s, H- β), 0.42, (4H, s, H- α), 2.30 (3H, s, H-21), 2.42 (3H, s, H-18), 4.79 (2H, s, H-19), 6.73 (1H, d, $J=8.41$ Hz, H-13), 7.05 (1H, d, $J=8.41$ Hz, H-14), 7.20 (1H, s, H-16), 7.54 (1H, s, H-5), 9.36 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=48$ Hz, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 159.7 (C-8), 156.9 (C-2), 156.0 (C-12), 155.2 (C-4), 132.9 (C-5), 131.4 (C-14), 131.3 (C-3), 129.5 (C-15), 125.2 (C-17), 117.7 (C-13), 116.9 (C-7), 114.3 (C-16), 59.8 (C-19), 19.7 (C-18), 18.4 (C-21), 6.9 (C- α), 0.0 (C- β); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -149; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -159; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M^++H , 565] (100), [M^+-2TMSM , 390] (10), [$\text{M}^+-\text{CH}_3\text{O}$, 359] (5), [M^+-Sn , 239] (10); EM-AR (FAB⁺) m/z : 565.1365 (Calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2\text{Sn}$), Observada: 565.1363

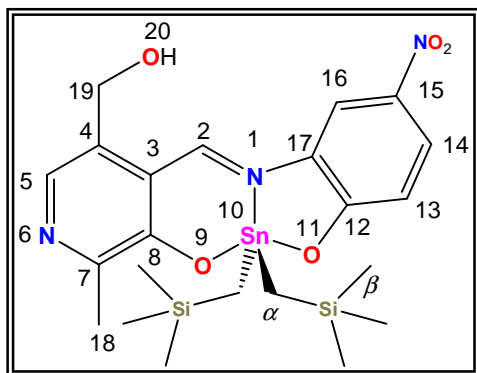
10,10-Bis[(trimetilsilil)metil]-4-hidroxi-7-metil-15-metoxi-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo [8.7.0.0^{3,8}.12,17]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.35**).



El compuesto **9.35** fue preparado al hacer reaccionar 0.0362 g (0.6469 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1317 g de clorhidrato de piridoxal (0.6469 mmol), 0.0900 g de 2-amino-4-metoxifenol (0.6469 mmol) y 0.2 g de óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (0.6469 mmol), obteniéndose 0.3298 g (88%) de un sólido violeta oscuro que funde con descomposición entre 120-121°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $4.1 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 266 (5881) π -

π^* (aromático), 322 (4433) π - π^* (C=N), 507 (6953) n - π^* (C=N); IR (Csl) cm^{-1} : 3165 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 3053 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 2948 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2853 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1596 $\nu(\text{C=N})$, 1554 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1489 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1250 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1145 $\nu(\text{C-OCH}_3)$, 1032 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 828 $\nu(\text{Si-CH}_3)$, 608 $\nu(\text{Sn-C})$, 517 $\nu(\text{Sn-O})$, 412 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.00 (18H, s, H- β), 0.43 (4H, s, H- α), 2.41 (3H, s, H-18), 3.80 (3H, s, H-21), 4.80 (2H, s, H-19), 6.77 (1H, d, $J=9.01$ Hz, H-13), 6.89 (1H, dd, $J=2.40$ Hz, $J=9.01$ Hz, H-14), 6.93 (1H, s, H-16), 7.58 (1H, s, H-5), 9.31 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=47$ Hz, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 159.7 (C-8), 157.2 (C-2), 155.6 (C-4), 152.8 (C-15), 150.0 (C-12), 133.3 (C-5), 130.9 (C-3), 129.5 (C-17), 118.3 (C-13), 117.3 (C-14), 116.6 (C-7), 99.3 (C-16), 59.9 (C-19), 54.9 (C-21), 18.7 (C-18), 6.9 (C- α), 0.0 (C- β); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -146; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -157; EM: (FAB $^+$) [m/z] (%): [$M^+ + \text{H}$, 581] (100), [$M^+ - 2\text{TMSM}$, 406] (10), [$M^+ - \text{CH}_3\text{O}$, 375] (5), [$M^+ - \text{Sn}$, 255] (12), [$M^+ - \text{C}_5\text{H}_7\text{NO}$, 136] (30); EM-AR (FAB $^+$) m/z : 581.1314 (Calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}_2\text{Sn}$), Observada: 581.1306

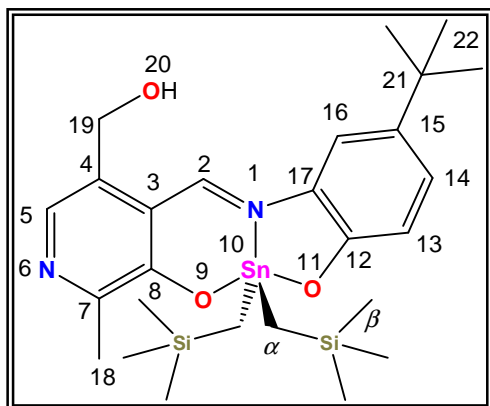
10,10-Bis[(trimetilsilil)metil]-4-hidroxi-7-metil-15-nitro-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo [8.7.0.0^{3,8}.12,17]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.36**).



El compuesto **9.36** se obtuvo al hacer reaccionar 0.0362 g (0.6469 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1317 g de clorhidrato de piridoxal (0.6469 mmol), 0.0997 g de 2-amino-4-nitrofenol (0.6469 mmol) y 0.2 g de óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (0.6469 mmol), obteniendo 0.2960 g (77%) de un sólido amarillo oscuro que funde con descomposición entre 183-185°C; Conductividad molar, Λ_M (1X10⁻³ M, metanol): 7.1 ohm⁻¹ cm² mol⁻¹ (no electrolito); UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 266

(9258) π - π^* (aromático), 320 (12111), 348(12794) π - π^* (C=N), 460 (10699) n - π^* (C=N); IR (Csl) cm⁻¹: 3185 ν (OH_{Alcohol}), 3075 ν (C-H_{Arom}), 2950 ν_{as} (C-H), 1604 ν (C=N), 1517 ν (C-C_{Arom}), 1489 δ_s (C-H), 1305 ν (NO₂), 1242 ν (C-O_{Arom}), 1013 ν (C-O_{Prim}), 830 ν (Si-CH₃), 532 ν (Sn-C), 504 ν (Sn-O), 418 ν (Sn-N); ¹H RMN (300.52 MHz, CDCl₃) δ : 0.00 (18H, s, H- β), 0.49 (4H, s, H- α), 2.45 (3H, s, H-18), 4.90 (2H, s, H-19), 6.81 (1H, d, J =8.41 Hz, H-13), 7.72 (1H, s, H-5), 8.13 (1H, d, J =8.41 Hz, H-14), 8.38 (1H, s, H-16), 9.54 (1H, s, ³ J (¹H-^{119/117}Sn)=43 Hz, H-2); ¹³C RMN (75.57 MHz, CDCl₃) δ : 164.2 (C-8), 160.8 (C-2), 160.4 (C-12), 155.0 (C-4), 136.5 (C-15), 132.5 (C-3), 132.4 (C-17), 132.3 (C-5), 126.0 (C-14), 117.6 (C-13), 117.1 (C-7), 111.7 (C-16), 59.4 (C-19), 18.0 (C-18), 7.4 (C- α), 0.0(C- β); ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, CDCl₃) δ : -138; ¹¹⁹Sn RMN (112.07 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -163; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M⁺+H, 596] (100), [M⁺-2TMSM, 420] (7); EM-AR (FAB⁺) m/z : 596.1059 (Calculada para C₂₂H₃₃N₃O₅Si₂Sn), Observada: 596.1076

10,10-Bis[(trimetilsilil)metil]-15-*t*-butil-4-hidroximetil-7-metil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo [8.7.0.0^{3,8}0.12,17]octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno (**9.37**).



El compuesto **9.37** se sintetizó al hacer reaccionar 0.0362 g (0.6469 mmol) de hidróxido de potasio, 0.1317 g de clorhidrato de piridoxal (0.6469 mmol), 0.1068 g de 2-amino-4-*t*-butilfenol (0.6469 mmol) y 0.2 g de óxido de bis[(trimetilsilil)metil]estaño (0.6469 mmol), obteniendo 0.2784 g (71%) de un sólido rojo oscuro que funde con descomposición entre 103-105°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $3.7 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (no electrolito); UV-

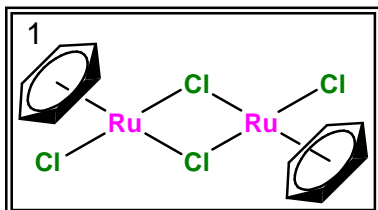
Vis ($\lambda_{\text{máx}}$, metanol) nm: 281 (8174) π - π^* (aromático), 322 (3716) π - π^* (C=N), 480 (4094) n - π^* (C=N); IR (Csl) cm^{-1} : 2952 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 1575 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1491 $\delta_s(\text{C}-\text{H})$, 1247 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{Arom}})$, 1019 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{Prim}})$, 831 $\nu(\text{Si}-\text{CH}_3)$, 539 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$, 512 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 409 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.00 (18H, s, H- β), 0.43 (4H, s, H- α), 1.31 (9H, s, H-22), 2.41 (3H, s, H-18), 4.81 (2H, s, H-19), 6.77 (1H, d, $J=8.72$ Hz, H-13), 7.28 (1H, d, $J=9.61$ Hz, H-14), 7.37 (1H, s, H-16), 7.58 (1H, s, H-5), 9.42 (1H, s, $^3J(^1\text{H}-^{119/117}\text{Sn})=48$ Hz, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 159.6 (C-8), 156.8 (C-2), 155.9 (C-4), 155.2 (C-12), 138.9 (C-15), 132.9 (C-5), 131.2 (C-3), 129.1 (C-17), 127.9 (C-14), 117.3 (C-13), 116.9 (C-7), 110.5 (C-16), 59.9 (C-19), 33.1 (C-21), 30.3 (C-22), 18.5 (C-18), 6.8 (C- α), 0.0 (C- β); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -149; ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -158; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M^++H , 607] (30), [M^+-2TMSM , 432] (10), [$\text{M}^+-\text{CH}_3\text{O}$, 401] (8); EM-AR (FAB⁺) m/z : 607.1834 (Calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}_2\text{Sn}$), Observada: 607.1846

18.5. Procedimiento general para la obtención de los dímeros de rutenio (II)

Para sintetizar los compuestos **10.1** y **10.2** se adicionó cloruro de rutenio (III) hidratado en 100 ml de etanol anhidro y posteriormente se agregó 1,3-ciclohexadieno ó 1-isopropil-4-metil-1,3-ciclohexadieno (α -terpineno) en relación estequiométrica 1:10, manteniendo la solución en agitación constante durante 10 minutos y a continuación se calentó la mezcla a reflujo durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno, de acuerdo a la metodología establecida por Bennet y Zeloka.¹⁶¹⁻¹⁶²

Una vez concluido el tiempo de reacción, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, observando la precipitación de un sólido, el cual se filtró al vacío para obtener los complejos **10.1** y **10.2**.

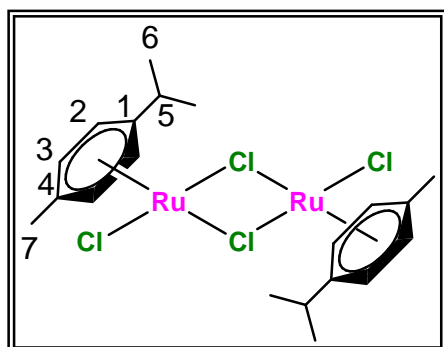
Bis[(η^6 -benceno)cloro(μ -cloro)rutenio] (**10.1**).



El compuesto **10.1** se obtuvo al hacer reaccionar 2.0 g (9.6418 mmol) de cloruro de rutenio (III) hidratado y 8.41 g de 1,3-ciclohexadieno (101.9544 mmol), obteniendo 1.87 g (78%) de un sólido café-rojizo que funde con descomposición entre 273-274°C; IR (Csl) cm^{-1} : 3075, 3038 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 2984 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2926 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2889 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1434 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 296 $\nu_{\text{s}}(\text{Ru-Cl})$;

^1H RMN (300.52 MHz, DMSO-d_6) δ : 5.99 (12H, s, H-1); ^{13}C RMN (75.57 MHz, DMSO-d_6) δ : 87.6 (C-1).

Bis[(μ -cloro)cloro(η^6 -1-isopropil-4-metilbenceno)rutenio] (**10.2**).



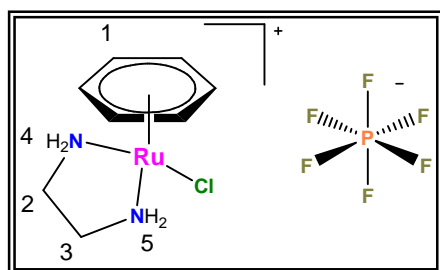
El compuesto **10.2** se obtuvo al hacer reaccionar 2.0 g (9.6418 mmol) de cloruro de rutenio (III) hidratado y 8.37 g de 1-isopropil-4-metil-1,3-ciclohexadieno [α -terpineno (61.4402 mmol)], obteniendo 1.55 g (53%) de un sólido café-rojizo que funde con descomposición entre 243-245°C; IR (Csl) cm^{-1} : 3051, 3034 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 2960 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2922 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2869 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1442 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 291 $\nu_{\text{s}}(\text{Ru-Cl})$;

^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (2H, d, $J=6.91$ Hz, H-6), 2.15 (3H, s, H-7), 2.87-2.96 (2H, m, H-5), 5.47 (1H, d, $J=6.01$ Hz, H-2), 5.34 (1H, d, $J=6.01$ Hz, H-3); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 101.2 (C-1), 96.7 (C-4), 81.3 (C-2), 80.5 (C-3), 30.6 (C-5), 22.1 (C-6), 18.5 (C-7).

18.6. Procedimiento general para la obtención de los complejos “medio sándwich” de rutenio (II)

Para la obtención de los complejos **11.1-11.2**, en 100 ml de metanol anhidro se adicionó 0.1 ml de etilendiamina recién destilada y el correspondiente dímero de rutenio(II) **10.1-10.2** en relación estequiométrica 2:1, manteniendo mezcla de reacción en agitación durante una hora en atmósfera de nitrógeno, posteriormente, se agregó un equivalente de hexafluorofosfato de potasio y se calentó la mezcla a reflujo durante ocho horas, con base al método descrito en la literatura.¹⁶⁰ Finalmente, se eliminó el disolvente utilizando un rotavapor obteniendo sólidos amarillos.

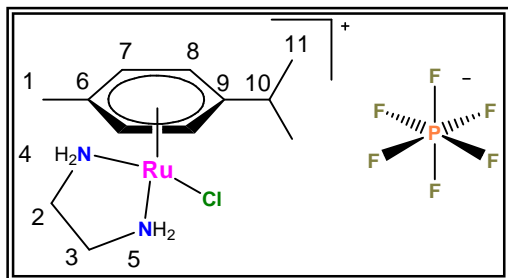
Rutenio(1+), (η^6 -benceno)cloro(1,2-etilendiamino- κ N, κ N)-,hexafluorofosfato(1-) (**11.1**).



El compuesto **11.1** se obtuvo al hacer reaccionar 0.0897 g (1.4925 mmol) de etilendiamina, 0.3732 g del compuesto **10.1** (0.7462 mmol) y 0.1373 g de hexafluorofosfato de potasio (0.7462 mmol), obteniendo 0.5551 g (78%) de un sólido ocre oscuro que funde con descomposición entre 213-215°C;

Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $160 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (electrolito); IR (Csl) cm^{-1} : $3341 \nu_{\text{as}}(\text{N-H})$, $3248 \nu_{\text{s}}(\text{N-H})$, $3158 \nu_{\text{s}}(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, $1426 \nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, $826 \nu_{\text{s}}(\text{P-F})$, $295 \nu_{\text{s}}(\text{Ru-Cl})$; ^1H RMN (300.52 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.28 (4H, t, $J=5.41$ Hz, H-2, H-3), 4.14 (2H, s_{ancho} , H-4), 5.68 (6H, s, H-1), 6.60 (2H, s_{ancho} , H-5); ^{13}C RMN (75.57 MHz, DMSO-d_6) δ : 83.2 (C-1), 44.8 (C-2, C-3).

Rutenio(1+),cloro(1,2-etilendiamino- κ N, κ N)[(η^6 -1-isopropil-4-metil)benceno]-,hexafluorofosfato(1-) (**11.2**).

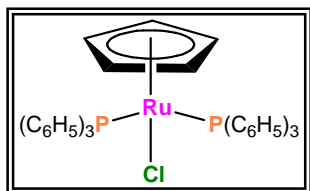


El compuesto **11.2** se obtuvo al hacer reaccionar 0.0897 g (1.4925 mmol) de etilendiamina, 0.4569 g del compuesto **10.2** (0.7462 mmol) y 0.1373 g de hexafluorofosfato de potasio (0.7462 mmol), obteniendo 0.5952 g (75%) de un sólido amarillo claro que funde con descomposición entre 183-185°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol):

$120 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (electrolito); IR (Csl) cm^{-1} : $3341 \nu_{\text{as}}(\text{N-H})$, $3248 \nu_{\text{s}}(\text{N-H})$, $3139 \nu_{\text{s}}(\text{C-H}_{\text{Arom}})$,

3046 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2966 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 1429 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 826 $\nu_{\text{s}}(\text{P-F})$, 283 $\nu_{\text{s}}(\text{Ru-Cl})$; ^1H RMN (300.52 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.21 (6H, d, $J=6.91$ Hz, H-11), 1.14 (3H, s, H-1), 2.20-2.23 (2H, m, H-3), 2.21-2.34 (2H, m, H-2), 2.78-2.87 (1H, m, H-10), 4.16 (2H, d_{ancho} , $J=4.81$, H-5), 5.42 (2H, d, $J=6.01$ Hz, H-7), 5.56 (2H, d, $J=5.71$ Hz, H-8), 6.10 (2H, d_{ancho} , $J=5.10$, H-4); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 104.2 (C-9), 96.5 (C-6), 82.1 (C-8), 80.1 (C-7), 44.5 (C-2, C-3), 30.5 (C-10), 22.7 (C-11), 17.9 (C-1).

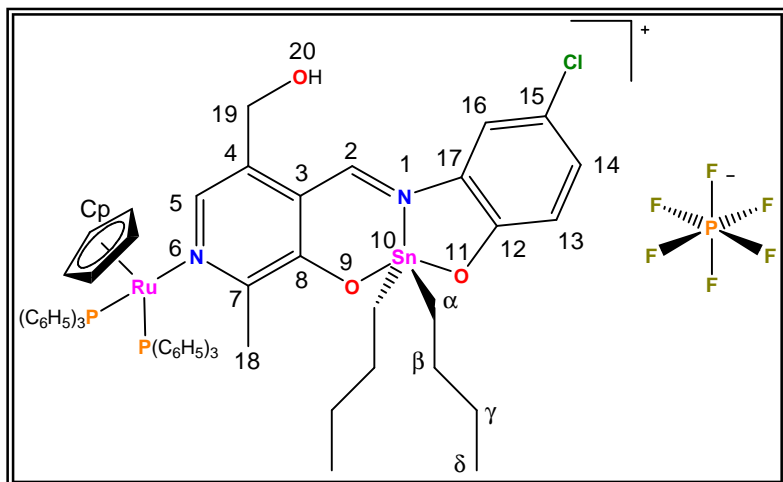
Clorociclopentadienil bis(trifenilfosfina)rutenio(II) (**11.3**).



El compuesto **11.3** se obtuvo al hacer reaccionar 0.0450 g (0.8034 mmol) de ciclopentadieno, 2.8000 g de cloruro de rutenio hidratado (13.4985 mmol) y 0.1500 g trifenilfosfina (5.7188 mmol) calentando la mezcla de reacción a reflujo en etanol durante 4 horas en atmósfera de nitrógeno,

obteniendo 0.9070 g (91%) de un sólido naranja que funde con descomposición entre 157-159°C; IR (Csl) cm^{-1} : 3049 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 1478 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1429 $\nu_{\text{s}}(\text{P-C}_6\text{H}_5)$, 274 $\nu_{\text{s}}(\text{Ru-Cl})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 4.12 (5H, s, Cp), 7.12-7.18 (12H, m, Ph), 7.23-7.28 (6H, m, Ph), 7.36-7.42 (12H, m, Ph); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 138.6, 138.4, 138.1, 137.8, 139.9, 133.8, 133.7, 132.2, 132.1, 132.0, 128.7, 128.6, 128.4, 127.6, 127.5, 59.4 (C-15); ^{31}P RMN (121.64 MHz, CDCl_3) δ : 39; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [$\text{M}^+\text{+H}$, 627] (20), [$\text{M}^+\text{-Cl}$, 691] (22), [$\text{M}^+\text{-(C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$, 429] (37), [$\text{M}^+\text{-Cp}$, 364] (7); EM-AR (FAB⁺) m/z . 726.0946 (Calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NO}_4\text{Sn}$), Observada: 726.0947

Clorociclopentadienil bis(trifenilfosfina) (10,10-Di-*n*-butil-15-cloro-4-hidroximetil-7-metil-1,6-diaza-9,11-dioxatetraciclo[8.7.0.0^{3.8}0^{.12,17}] octadeca-3,5,7,12,14,16-hexaeno)rutenio (II) (**12.1**).



El compuesto **12.1** se obtuvo al hacer reaccionar 0.0750 g (0.1032 mmol) del compuesto **11.3**, 0.0190 g de hexafluorofosfato de potasio (0.1032 mmol) y 0.0541 g del compuesto **9.12** (0.1032 mmol) calentando la mezcla de reacción a reflujo durante 8 horas en atmósfera de nitrógeno utilizando metanol anhidro como disolvente,

obteniendo 0.0357 g (45%) de un sólido púrpura que funde con descomposición entre 157-159°C; Conductividad molar, Λ_M (1×10^{-3} M, metanol): $110 \text{ ohm}^{-1} \text{ cm}^2 \text{ mol}^{-1}$ (electrolito); IR (Csl) cm^{-1} : 3056 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 2984 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2923 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2866 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1586 $\nu(\text{C=N})$, 1472 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1435 $\nu_{\text{s}}(\text{P-Ph})$, 1263 $\nu(\text{C-O}_{\text{Arom}})$, 1026 $\nu(\text{C-Cl})$, 1025 $\nu(\text{C-O}_{\text{Prim}})$, 833 $\nu_{\text{s}}(\text{P-F})$, 720 $\delta_{\text{r}}(\text{C-H})$, 692 $\nu(\text{Sn-C})$, 536 $\nu(\text{Sn-O})$, 433 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H RMN (300.52 MHz, CDCl_3) δ : 0.88 (6H, t, $J=7.21$ Hz, H- δ), 0.93-1.81 (12H, m, H- α , β , γ), 2.19 (3H, s, H-18), 4.63 (2H, s, H-19), 4.82 (1H, s, H-20), 5.26 (5H, s, Cp), 6.37 (1H, s, H-16), 6.80 (1H, d, $J=8.71$ Hz, H-13), 7.28 (1H, d, $J=8.51$ Hz, H-14), 7.50 (1H, s, H-5), 7.55-7.79 (30H, m, Ar), 9.32 (1H, s, $^3J(^{119/117}\text{Sn}-^1\text{H})=45$ Hz, H-2); ^{13}C RMN (75.57 MHz, CDCl_3) δ : 161.8 (C-8), 159.8 (C-2), 158.5 (C-12), 156.5 (C-4), 134.0 (C-5), 132.8 (C-3), 132.3 (C-17), 131.1 (C-14), 121.7 (C-15), 119.9 (C-13), 118.0 (C-7), 115.8 (C-16), 60.7 (C-19), 26.9 (C- β), 26.6 (C- γ), 22.4 (C- α), 19.3 (C-18), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn RMN (112.07 MHz, CDCl_3) δ : -182; ^{31}P RMN (121.64 MHz, CDCl_3) δ : 29; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [$\text{M}^+ + \text{H} - \text{PF}_6 - \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3 - \text{Cp}$, 878] (5).

18.7. Determinación de la estabilidad de los complejos en solución

Para la determinación de la estabilidad en solución de los complejos **9.1-9.8** y **9.10-9.37**, se seleccionaron los complejos **9.1**, **9.12**, **9.21**, **9.26** y **9.33** de los cuales se pesaron 10 mg y se transfirieron cuantitativamente a un matraz volumétrico de 1 ml y llevando al aforo con sulfóxido de dimetilo deuterado ($\text{DMSO-}d_6$). La disolución resultante se transfirió a un tubo de RMN y se procedió a realizar cinco veces el espectro de ^1H en un intervalo de 72 horas, determinando la concentración del complejo en mg/ml utilizando el método descrito por Hollis.¹⁶⁶

Una vez que las concentraciones han sido obtenidas, se realizó una prueba estadística t de student, la cual mostró que no hay evidencia que la concentración de los compuestos sea diferente a 10 mg/ml; por los compuestos son cinéticamente estables, de manera, que pueden utilizarse para el ensayo correspondiente de actividad citotóxica frente a diversas líneas celulares humanas.

18.8. Procedimiento de ensayo de citotoxicidad

Los ensayos de actividad citotóxica, se llevaron a cabo en la unidad de pruebas biológicas del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) utilizando el ensayo de sulforrodamina B (SRB),¹⁶⁷⁻¹⁶⁸ y las líneas celulares humanas de cáncer utilizadas son las siguientes:

- U-251: glioblastoma.
- K-562: leucemia mielógena crónica.
- PC-3: próstata.
- HCT-15: colon.
- MCF-7: mama dependiente de estrógenos.
- SKLU-1: pulmón.
- MDA-MB-231: mama no dependiente de estrógenos.

Todas las líneas celulares humanas de cáncer pertenecen al panel del NCI (National Cancer Institute, USA), las cuales se adaptaron al medio de cultivo RPM1-1640 (Medio Roswell Park Memorial Institute), adicionado con suero fetal bovino al 10%, una solución de antibióticos-antimicóticos (100x, Gibco) al 1% y 2 mM de glutamina. Cada línea tiene un tiempo de duplicación y con base en ello se estableció la densidad de inóculo, la cual se indica en la tabla 18.1.

Tabla 18.1 Tiempo de duplicación de las líneas celulares utilizadas. * leucemia mielógena crónica.

Línea celular	Procedencia	Tiempo de duplicación (H)	Células / Pozo
U-251	glioblastoma	25.4	7 500
PC-3	próstata	28.7	7 500
K-562	lmc*	19.0	5 000
HCT-15	colon	18.1	10 000
MCF-7	mama	25.6	5 000
SKLU-1	pulmón	24.5	10 000
MDA-MB-231	mama	39.5	10 000

Con excepción de la línea celular humana de cáncer K-562, las restantes se adhieren a las botellas de cultivo y para cosecharlas se adicionó 1 ml de tripsina-EDTA al 0.25%.

Una vez que se desprendieron del sustrato plástico de la botella de cultivo, se les adicionó 5 ml de medio de cultivo para inactivar la tripsina. Las células en suspensión se depositaron en tubos cónicos y se sometieron a centrifugación durante 3 minutos, una vez formado el paquete celular se adicionó medio de cultivo para la resuspensión del mismo. El conteo de células se llevó a cabo en un contador de células BIO-RAD TC20 automatizado, mezclando 10 μL de la suspensión celular mencionada anteriormente con 10 μL de azul de tripano, un colorante orgánico supravital. El contador proporcionó el número de células viables por ml y de esta manera se ajustó el volumen de células que se depositaron en 100 μL /pozo a la densidad referida en líneas anteriores.

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

Posteriormente, se procedió a desechar el sobrenadante lavando las placas cinco veces con agua destilada y dejando secar las mismas a la intemperie. El teñido de las células fijadas al sustrato del pozo, se realizó con 100 μL de una solución al 0.4% de sulforrodamina B y se incubaron por 30 minutos a temperatura ambiente, la SRB no unida se removió con lavados con 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*) y se agitaron durante 10 minutos para favorecer la disolución del complejo; a continuación se midió la densidad óptica (DO) en un lector de microplacas a una longitud de onda de 515 nm.

Los datos se procesan obteniéndose el promedio de la DO de los tres pozos por línea celular humana de cáncer tratados con el compuesto (DOt), los tres pozos tratados con sulfóxido de dimetilo (DOc) y dos pozos testigo, que corresponden a aquellos que no contienen células, es decir, sólo medio de cultivo con el compuesto (DOb). Adicionalmente se manejan tres pozos tratados con sulfóxido de dimetilo (DOc), que corresponden a aquellos que no contienen células, pero sí el compuesto (DObg). El porcentaje de inhibición de la proliferación celular (% IC) se calculó con la ecuación:

$$\% \text{ IC} = 100 - (\text{DOt} - \text{DObg} / \text{DOc} - \text{DObg}) * 100$$

Los resultados de las Cl_{50} (μM) se expresan como el promedio de tres réplicas \pm desviación estándar de la media, a continuación se realizó un análisis de varianza de una vía (ANOVA) con un valor de significancia de 5% utilizando el programa GradPadPrism® versión 5.01.

18.9. Relación Estructura-Actividad bidimensional (2D-QSAR)

Una vez realizado un estudio de relación estructura actividad cualitativo (SAR), se encontró que cinco complejos de piridoxamina de di-*n*-butilestaño, los compuestos de di-*n*-butil-, dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metilestaño (IV) de piridoxal y *o*-aminofenoles sustituidos presentaban una tendencia, los cuales presentaron mayores valores de Cl_{50} en relación al *cis*-platino.

Se tomaron los valores de $\text{Log}(1/\text{Cl}_{50})$ como variable dependiente y como variable independiente, el descriptor π de Hansch, obteniéndose ecuaciones de primer grado para los complejos **9.1-9.8**, en tanto para los complejos **9.10-9.37** se apreciaron ecuaciones de segundo grado, calculando los coeficientes de regresión, sus intervalos de confianza y la segunda derivada de las ecuaciones obtenidas para los complejos **9.10-9.37** para encontrar el valor de π_{opt} conformando el estudio relación estructura-actividad cuantitativo bidimensional (2D-QSAR), utilizando el método descrito por Hansch y Fujita.^{42-43,132,134}

18.10. Estudio de la interacción de los complejos de diorganoestaño con 5'-GMP mediante espectroscopia UV-Vis y su validación mediante resonancia magnética nuclear.

Para el estudio de la interacción con nucleótidos, se seleccionaron los complejos **9.10**, **9.22**, **9.25** y **9.32**, para lo cual se pesó 1 mg del correspondiente complejo y se transfirió cuantitativamente a un matraz volumétrico de 10 ml y se llevó al aforo con una solución de agua destilada y sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 10%; de dicha solución se tomó una alícuota de 2 ml y se transfirió a un matraz volumétrico de 10 ml y se llevó nuevamente al aforo con solución de agua destilada y sulfóxido de dimetilo al 10%.

Por otra parte, se pesaron 10 mg de ácido guanílico y se colocaron en un matraz volumétrico de 200 ml y se llevó al aforo con solución de agua destilada y sulfóxido de dimetilo al 10%, se tomó una alícuota de 8.4 ml y se transfirió a un matraz volumétrico de 10 ml; utilizando dicha metodología se prepararon 7 soluciones en un intervalo de concentración entre 0.07×10^{-4} - 0.42×10^{-4} M, se tomaron 2 ml de cada una de las soluciones y se agregaron a 2 ml de la solución del complejo y se incubaron durante 30 minutos a 25°C y 37°C. Posteriormente, se determinó la $\lambda_{\text{máx}}$ de absorción y la K_b de unión utilizando la ecuación de Benesi-Hildebrand (Ecuación 6.1) mediante el método de mínimos cuadrados, donde A_0 y A corresponden a la absorbancia del complejo en ausencia de 5'-GMP y en presencia de dicho nucleótido; análogamente, ϵ_G y ϵ_{H-G} son los coeficientes de extinción molar del complejo en cuestión y cuando éste se encuentra coordinado con 5'-GMP; lo anterior se realizó para concentración de 5'-GMP utilizada.

Una vez determinados los valores de K_b , se calculó el valor de ΔG° utilizando la relación $\Delta G^\circ = -RT \ln K_b$ y posteriormente los parámetros termodinámicos ΔH° y ΔS° mediante la ecuación Van't Hoff (Ecuación 6.2).

$$\frac{A_0}{A - A_0} = \frac{\epsilon_G}{\epsilon_{H-G} - \epsilon_G} + \frac{\epsilon_G}{\epsilon_{H-G} - \epsilon_G} \frac{1}{K_b [5'-GMP]} \quad \text{Ecuación 2}$$

$$\frac{\ln K_{T_2}}{\ln K_{T_1}} = \frac{\Delta H}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right) \quad \text{Ecuación 3}$$

$$\% H = \frac{A_{\text{LIBRE}} - A_{\text{UNIDO}}}{A_{\text{LIBRE}}} \times 100 \quad \text{Ecuación 4}$$

Lo anterior se llevó a cabo mediante los métodos descritos y utilizados previamente en la literatura.⁵⁵⁻⁵⁸

Finalmente, se calculó el %H mediante la ecuación 4, donde A_{LIBRE} es la absorbancia del complejo en cuestión sin interactuar con 5'-GMP, mientras A_{UNIDO} cuando el compuesto estudiado interacciona con este nucleótido.

18.11. Estudio del metabolismo *in silico* de los complejos 9.1-9.8 y 9.10-9.37

El estudio de susceptibilidad *in silico* se realizó para todos los complejos utilizando el programa Marvin 6.0,¹⁷¹ considerando las isoformas de las enzimas microsomales A12, 2C19, 2C9, 2D6 y 3A4.

18.12. Estudio de la estabilidad de los complejos de diorganoestaño en condiciones fisiológicas

Preparación de soluciones

Se colocaron en un matraz erlenmeyer de 500 ml aproximadamente 400 ml de agua destilada y se calentaron a 45°C durante 2 horas para su desgasificación, a continuación se prepararon 100 ml de solución acuosa a pH=2.5, utilizando ácido clorhídrico concentrado; por otra parte, se tomaron 100 ml de agua desgasificada y se preparó una solución saturada de bicarbonato de sodio con pH=8.5.

Metodología

Para el estudio de simulación de estabilidad y absorción de los complejos en el tracto gastrointestinal, se consideraron los complejos **9.1** y **9.10**, para lo que se pesaron 10 mg del correspondiente complejo y se adicionaron a una solución acuosa a pH=2.5 a 37°C y la mezcla se mantuvo en agitación constante durante 2 horas, al término de las cuales se adicionó una solución saturada de bicarbonato de sodio.

Finalmente, la solución resultante se sometió a un proceso de partición con diclorometano, recuperándose 4.2 mg del compuesto original, cuya identidad se verificó mediante espectroscopía de RMN de ¹H.

18.13. Estudio de la toxicidad oral aguda de los complejos de diorganoestaño derivados de piridoxamina.

Para la determinación de la toxicidad oral aguda, se utilizó el protocolo 423 de la organización para la cooperación y el desarrollo económico (OCDE).¹⁷⁵

Animales

Para el estudio de toxicidad oral aguda se utilizaron ratones hembra CD-1 con un peso en el intervalo de 25-30 g, los cuales se obtuvieron del bioterio de la UAM-Iztapalapa. El manejo de los animales se realizó conforme a las disposiciones de norma oficial mexicana para el manejo de animales de laboratorio (NOM-062-ZOO-1999)¹⁸¹ y los experimentos se realizaron utilizando tres animales por grupo.

Posología

Los complejos **9.1-9.8** se suspendieron en aceite de ajonjolí para su administración intragástrica vía oral en dosis de 30, 50, 300 y 2000 mg/Kg, observando efectos tóxicos como anorexia, convulsiones, salivación, temores, diarrea, coma y/o muerte. Si uno de los individuos del grupo manifiestan dichos síntomas, se prueba la dosis que le antecede, por el contrario, si dos o más animales presentan los síntomas descritos anteriormente, se procedió a su clasificación correspondiente tanto a toxicidad como a su categoría de la GHS, de acuerdo al valor de DL₅₀ encontrado (Tabla 18.2).

Tabla 18.2 Clasificación de xenobióticos en base asu toxicidad oral aguda.

Categoría	Categoría GHS [DL₅₀(mg/Kg)]
1	0-5
2	5-50
3	50-300
4	300-2000
5	2000-5000

19. REFERENCIAS

1. www.inegi.org.mx página principal, accesado el 23 de febrero de 2016.
2. Karpozilos, A.; Pavlidis, N. *Eur. J. Cancer.* **2004**, 40, 2033-2040.
3. Riddle, J.M. *ISIS*, **1985**, 76, 319-330.
4. Ledwohl, D.; Canetta, R. *Eur. J. Cancer.* **1998**, 10, 1522-1534.
5. Wheate, N.J.; Walker, S.; Craig, G.E.; Oun, R. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 8113-8127.
6. Omae, I. *Applications of Organometallics Compounds*; John Wiley & Sons: Chichester, 1987; pp 199-211.
7. Gielen, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2002**, 16, 481-494.
8. Nath, M.; Saini, P.K. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 7077.
9. Hadjikakou, S.K.; Hadjiliadis, N. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 235-249.
10. Wang, Q.; Ding, R.; Wen, X.; Yin, F. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Rel. Elem.* **2013**, 188, 895-203.
11. Kostova, I. *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 1085-1107.
12. Ronconi, L.; Sadler, P.J. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 1633-1648.
13. Melchart, M.; Sadler, P.J. In *Bioorganometallics*; Jaouen, G. Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co: Weinheim, 2006; pp 39-64.
14. Alama, A.; Tasso, B.; Novelli, F.; Spatore, F. *Drug Discovery Today.* **2009**, 14, 500-508.
15. Therrien, B.; Thai, T.T.; Freudenreich, J.; Süsk-Fink, G.; Shapovalov, S.S.; Pasynskii, A.A.; Plasseraud, L. *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 409-414.
16. Filho, R.C.D.M.; Miranda de Moura, E.; Araújo de Souza, A.; Rocha, W.R. *J. Mol. Struct. Teochem.* **2007**, 816, 77-84.
17. Glesson, M.P.; Hersey, A.; Montanari, D.; Overington, J. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2011**, 10, 197-208.
18. Van de Waterbeemd, H.; Gifford, E. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2003**, 2, 192-204.
19. Nepali, K.; Sharma, S.; Sharma, M.; Bedi, P.M.S.; Dhar, K.L. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 77, 422-487.
20. Tariq, M.; Sirajuddin, M.; Ali, S.; Khalid, M.; Tahir, M.N.; Khan, H.; Ansari, TM. *J. Photochem. Photobiol. B.* **2016**, 158, 174-183.
21. Klug, W.S.; Cummings, M.R. Prentice-Hall Iberia. *Conceptos de genética*. Quinta edición. Madrid. 1999. pp. 625.

-
22. Lemke, L.L.; Williams, .D.A.; Roche, V.F.; Zito, S.W. Lippincott Williams & Wilkins. *Foye´s Principles of medicinal chemistry*. Sixth edition. Philadelphia. 2008. pp 1147-1192.
 23. Pan, M.H.; Chiou, Y.S.; Wang, Y.J.; Ho, C.H.; Lin, J.K. *Food Funct.* **2011**, 2, 101-110.
 24. Thangapazhan, R.L.; Sharma, A.; Maheshwari, R.K. *AAPS J.* **2006**, 8, E443-E449.
 25. Ramos, S. *Mol. Nutr. Food Res.* **2008**, 52, 507-526.
 26. Navarrete-Vázquez, J.G. *Carcinogénesis química*. Departamento de Farmacia. Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México: México, D.F. 2004; pp 56-68.
 27. McGregor, D. In *Fundamental Toxicology.*; Duffus, J.H., Worth, G.J. Eds.; RSC Publishing: Cambridge, 2006; pp 112-126.
 28. Vincent, T.L.; Gatenby, R.A. *Int. J. Oncol.* **2008**, 32, 729-737.
 29. Geiger, T.; Peeper, D.S. *Biochem. Biophys. Acta.* **2009**, 1796, 293-308.
 30. Oh, B.Y.; Hong, H.K.; Lee, W.Y.; Cho, Y.B. *Cancer Lett.* **2016**, *in press*.
 31. Veiseh, O.; Kievit, F.M.; Ellenbogen, R.G.; Zhang, M. *Adv. Drug Del. Rev.* **2011**, 63, 582-596.
 32. www.cancer.gov/espanol página principal, accesado el 4 de marzo de 2016.
 33. Ekmektzoglou, K.A.; Santos, T.; German, V.; Zografos, G.C. *Eur, J. Obstet. Gyn. R.B.* **2009**, 145, 3-8.
 34. Storr, T.; Thompson, K.H.; Orvig, C. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 534-544.
 35. Ronconi, L.; Sadler, P.J. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 1633-1648.
 36. Zhang, C.X.; Lippard, S.J. *Curr. Op. Chem. Biol.* **2003**, 7, 481-489.
 37. Peacock, A.F.A.; Sadler, P.J. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1890-1899.
 38. Guo, Z.; Sadler, P.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1512-1531.
 39. Mjos, K.D.; Orvig, C. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 4540-4563.
 40. Ramogida, C.F.; Orvig, C. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4720-4739.
 41. Tsangaris, J.M.; Williams, D.R. *Appl. Organomet. Chem.* **1992**, 6, 3-18.
 42. Avendaño, C. *Introducción a la química farmacéutica*. Segunda ed.; McGraw-Hill interamericana: Madrid, 2001; pp 1-3, 25-40, 63-113, 143-174.
 43. Silverman, R.B. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*. 2nd ed.; Elsevier Academic Press: San Diego, 2004; pp 17-34, 51-62, 64-70, 188-194, 406-408, 418-471.
 44. Ionel, H.; Silvestru, C. *Organometallics in Cancer Chemotherapy. Main Group Metal Compounds*. Vol I: CRC Press, Inc: Boca Raton, FL, 2000; pp 129-165.
 45. Crowe, A.J.; Smith, P.J.; Atassi, G. *Inorg. Chim. Acta.* **1984**, 93, 179-184.

-
46. Pellerito, L.; Nagy, Lázló. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 224, 111-150.
47. Labib, L.; Khalil, T.E.; Iskander, M.F.; Refaat, L.S. *Polyhedron*. **1996**, 15, 3697-3715.
48. Xanthopolou, M.N.; Hadjikakou, S.K.; Hadjiliadis, N.; Kubicki, M.; Karkabounas, S.; Charalabopoulos, K.; Kourkoumelis, N.; Bakas, T. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, 691, 1780-1789.
49. Sherman, L.R.; Huber, F. *Appl. Organomet. Chem.* **1988**, 2, 65-72.
50. Gómez, E.; Contreras-Ordoñez, G.; Ramírez-Apan, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 54-57.
51. Gielen, M. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 151, 41-51.
52. Gómez, E.; González, A.; Cortés-Lozada, A.; Hernández, S.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57, 5-15.
53. Nath, M.; Saini, P.K. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 7077-7121.
54. Nath, M.; Goyal, S. *Main Group. Met. Chem.* **1996**, 19, 75-102.
55. Arshad, N.; Bhatti, M.H.; Farooqi, S.I.; Saleem, S.; Mirza, B. *J. Photochem. Photobiol. B.* **2013**, 125, 70-82.
56. Arjmand, F.; Sayeed, F.; Parveen, S. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 3836-3845.
57. Arjmand, F.; Sharma, G.C.; Sayeed, F.; Muddassir, M.; Tabassum, S. *J. Photochem. Photobiol. B.* **2011**, 105, 167-174.
58. Arjmand, F.; Muddassir, M.; Yousuf, I. *J. Photochem. Photobiol. B.* **2014**, 136, 62-71.
59. Yadav, S.; Yousuf, I.; Usman, M.; Arjmand, F.; Tabassum, S. *RSC Adv.* **2015**, 5, 50673-50690.
60. Rojas-Oviedo, I.; Camacho-Camacho, C.; Sánchez-Sánchez, L.; Cárdenas, J.; López-Muñoz, H.; Eugenio-Robledo, H.; Velázquez, I.; Toscano, R.A. *Appl. Organomet. Chem.* **2014**, 28, 884-891.
61. Yan, C.; Zhang, J.; Liang, T.; Li, Q. *Biomed. Pharmacother.* **2015**, 71, 119-127.
62. Saxena, A. K. *Coord. Chem. Rev.* **1989**, 95, 109-123.
63. Kovala-Demertzi, D. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 1767-1774.
64. Gielen, M. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 151, 41-51.
65. Casas, J.S.; Rodríguez-Argüelles, M.C.; Russo, U.; Sánchez, A.; Sordo, J.; Vázquez-López, A.; Pinelli, S.; Lunghi, P.; Bonati, A.; Albertini, R. *J. Inorg. Biochem.* **1998**, 69, 283-292.
66. Sonika, N.; Malhotra, R. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Rel. Elem.* **2012**, 187, 1510-1520.
67. Sonika, N.; Malhotra, R. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Rel. Elem.* **2011**, 186, 1449-1459.

-
68. Casas, J.S.; Castiñeiras, A.; Condori, F.; Couce, M.D.; Russo, U.; Sánchez, A.; Seoane, R.; Sordo, J.; Varela, J.M. *Polyhedron*, **2003**, 22, 53-65.
69. Casas, J.S.; Castellano, E.E.; Couce, M.D.; Ellena, J.; Sánchez, A.; Sánchez, J.L.; Sordo, J.; Taboada, C. *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 1957-1963.
70. Maggio, F.; Pellerito, A.; Grimaudo, S.; Mansueto, C.; Vitturi, R. *Appl. Organomet. Chem.* **1994**, 8, 71-85.
71. Martins, J.C.; Willen, R.; Mercier, F.A.G.; Gielen, M.; Biesemans, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3284-3291.
72. Pellerito, A.; Fiore, T.; Guliani, A.M.; Maggio, F.; Pellerito, L.; Mansueto, C. *Appl. Organomet. Chem.* **1997**, 11, 707-719.
73. Nath, M.; Pokharia, S.; Yadav, R.; Eng, G.; Musingarimi, P. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 215, 99-149.
74. Hadjikakou, S.K.; Hadjiliadis, N. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 235-249.
75. Nath, M.; Yadav, R.; Gielen, M.; Dalil, H.; De Vos, V.; Eng, G. *Appl. Organomet. Chem.* **1997**, 11, 727-736.
76. Galván-Hidalgo, J.M. *Tesis de Maestría*: Facultad de Química. UNAM. México, D.F., 2011; pp 12-17.
77. Mun, L.S.; Hapipah, M.A.; Shin, S.K.; Nurestri, A.M.S.; Mun, L.K. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, 26, 310-319.
78. Lee, S.M.; Hapipah, M.A.; Sim, K.S.; Nurestri, A.M.S.; Lo, K.M. *Inorg. Chim. Acta.* **2013**, 406, 272-278.
79. Lee, S.M.; Sim, K.S.; Lo, K.M. *Inorg. Chim. Acta.* **2015**, 429, 195-208.
80. Pettinari, C.; Marchetti, F.; Cingolani, A.; Leonesi, D.; Mundorff, E.; Rossi, M.; Caruso, F. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 557, 187-205.
81. Tian, L.; Shang, Z.; Zheng, X.; Sun, Y.; Yu, Y.; Qian, B.; Liu, X. *Appl. Organomet. Chem.* **2006**, 20, 74-80.
82. Arjmand, F.; Parveen, S.; Tabassum, S.; Pettinari, C. *Inorg. Chim. Acta.* **2014**, 423, 26-37.
83. Billingsley, M. L.; Yun, J.; Reese, B.E.; Davidson, C.E.; Buck-Koehntop, B. A.; Veglia. *J. Cell. Biochem.* **2006**, 98, 243-250.
84. Teruel, J. A.; Ortiz, F.; Aranda, F. J. *Appl. Organomet. Chem.* **2004**, 18, 111-116.
85. Yang, P.; Guo, M. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 185, 189-211.

-
86. Tabassum, S.; Yadav, S. *Inorg. Chim. Acta.* **2014**, 423, 204-214.
87. Samuel, P. M.; De Vos, D.; Raveendra, D.; Sarma, J.A.R.P.; Roy, S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 61-64.
88. Alama, A.; Viale, M.; Cilli, M.; Bruzzo, C.; Novelli, F.; Tasso, B.; Sparatore, F. *Invest. New Drugs.* **2009**, 27, 124-130.
89. Barbieri, F.; Viale, M.; Sparatore, F.; Schettini, G.; Favre, A.; Bruzzo, C.; Novelli, F.; Alama, A. *Anti-Cancer Drugs.* **2002**, 13, 599-604.
90. Gielen, M.; Willem, R.; Dalil, H.; De Vos, D.; Kuiper, C.M.; Peters, G.J. *Metal Based Drugs.* **1998**, 5, 83-90.
91. Gleeson, M.P. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 817-834.
92. Norinder, U.; Bergström, C.A.S. *ChemMedChem.* **2006**, 1, 920-937.
93. Van de Waterbeemd, H.; Gifford, E. *Nature Rev.* **2003**, 2, 192-204.
94. Kirchmair, J.; Howlett, A.; Peironcely, J.E.; Murrel, D.S.; Williamson, M.J.; Adams, S.E.; Hankemeier, T.; Van Buren, L.; Duchateau, G.; Klaffke, W.; Glen, R.C. *J. Chem. Inf. Model.* **2013**, 53, 354-367.
95. Rehman, W.; Haq, S.; Muhammad, B.; Hassan, S.F.; Badshah, A.; Wasseem, M.; Rahim, F.; Abid, O.R.; Ansari, F.L.; Rashid, U. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 767, 91-100.
96. Pettinari, C. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 1435-1436.
97. Keiichi, S.; Yoshiyuki, T.; Jiro, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 538-541.
98. Süss-Fink, G. *J. Organomet. Chem.* **2014**, 751, 2-19.
99. Bergamo, A.; Gaidon, C.; Schellens, J.H.M.; Beijnen, J.H.; Sava, G. *J. Inorg. Biochem.* **2012**, 106, 90-99.
100. Meggers, E. *Curr. Op. Chem. Biol.* **2007**, 11, 287-292.
101. Dougan, S.J.; Sadler, P.J. *Chimia.* **2007**, 61, 704-715.
102. Clarke, M.J.; Zhu, F.; Frasca, D.R. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2511-2533.
103. Clarke, M.J. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 232, 69-93.
104. Bratsos, I.; Jedner, S.; Gianferrara, T.; Alessio, E. *Chimia.* **2007**, 61, 692-697.
105. Alessio, E.; Mestroni, G.; Bergamo, A.; Sava, G. *Curr. Top. Med. Chem.* **2004**, 4, 1525-1535.
106. Süss-Fink, G. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 1673-1688.
107. Jakupec, M.; Reisner, E.; Eichinger, A.; Pongratz, M.; Arion, V.D.; Galanski, M.; Hartinger, C.G.; Keppler, B. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2831-2837.

-
108. Timerbaev, A.R.; Hartinger, C.G.; Aleksenko, S.S.; Keppler, B. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2224-2248.
109. Scolaro, C.; Geldbach, T.; Rochat, S.; Dorcier, A.; Gossens, C.; Bergamo, A.; Cocchietto, M.; Tavernelli, I.; Sava, G.; Rothlisberger, U. Dyson, P. *Organometallics*. **2006**, 25, 756-765.
110. Scolaro, C.; Bergamo, A.; Brescacin, L.; Delfino, R.; Cocchietto, M.; Laurency, G.; Geldbach, T.J.; Sava, G.; Dyson, P.J. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 4161-4171.
111. Bergamo, A.; Sava, G. *Dalton Trans.* **2011**, 40, 7817-7823.
112. Schluga, P.; Hartinger, C.G.; Egger, A.; Reisner, E.; Galanski, M.; Jakupec, M.A.; Keppler, B. *Dalton Trans.* **2006**, 1796-1802.
113. Kostova, I.; Soni, R.K. *Inter. J. Curr. Chem.* **2010**, 133-143.
114. Karki, S.S.; Thota, S.; Darj, S.Y.; Balzarini, J.; De Clerq, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6632-6641.
115. Sharmin, A.; Darlington, R.C.; Hardcastle, K.I.; Rvera, M.; Rosenberg, E.; Ross, J.B.A. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 988-1000.
116. Habtemariam, A.; Melchart, M.; Fernández, R.; Parsons, S.; Oswald, I.D.H.; Parkin, A.; Fabbiani, F.P.A.; Davidson, J.E.; Dawson, A.; Aird, R.E.; Jodrell, D.I.; Sadler, P.J. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6858-6868.
117. Martínez, A.; Rajapakse, C.S.K.; Sánchez-Delgado, R.A.; Varela-Ramírez, A.; Lema, C.; Aguilera, R.J. *J. Inorg. Biochem.* **2010**, 104, 967-977.
118. Zagermann, J.; Kuchta, M.C.; Merz, K.; Meztler-Nolte, N. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 862-867.
119. Ang, W.A.; De Luca, A.; Chapuis-Bernasconi, C.; Juillerat-Jeaneret, L.; Lo Bello, M.; Dyson, P.J. *Chem. Med. Chem.* **2007**, 2, 1799-1806.
120. Ang, W.A. *Chimia*. **2007**, 61, 140-142.
121. Yan, Y.K.; Melchart, M.; Habtemariam, A.; Sadler, P.J. *Chem. Commun.* **2005**, 4764-4776.
122. Allardyce, C.S.; Dorcier, A.; Scolaro, C.; Dyson, P. *Appl. Organomet. Chem.* **2005**, 19, 1-10.
123. Chen, H.; Parkinson, J.A.; Morris, R.E.; Sadler, P.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 173-186.
124. Dorcier, A.; Dyson, P.J.; Gossens, C.; Rothlisberger, U.; Scopelleti, R.; Tavernelli, I. *Organometallics*. **2005**, 24, 2144-2123.
125. Bregman, H.; Carroll, P.J.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 877-884.

-
126. Vock, C.A.; Scolaro, C.; Phillips, A.D.; Scopelleti, R.; Sava, G.; Dyson, P.J. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 5552-5561.
127. Auzias, M.; Therrien, B.; Süss-Fink, G.; Stepnicka, P.; Ang, W.H.; Dyson, P.J.D. *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 578-583.
128. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic applications of named reactions in organic synthesis, Background and detailed mechanisms*: Elsevier Academic Press, San Diego, CA, 2005; pp 60-61
129. Zweifel, G.S.; Nantz, M.H. *Modern Organic Synthesis, An Introduction*: W.H. and Company, New York, 2007; pp 146-150
130. Kubinyi, H. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **2002**, 21, 348-355.
131. Rekker, R.F. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **1992**, 11, 195-199.
132. Hansch, C.; Muir, R.M.; Fujita, T.; Maloney, P.P.; Geiger, F.; Streich, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 85, 2817-2824.
133. Hansch, C.; Leo, A. In *Exploring QSAR. Fundamentals and applications in chemistry and biology*; American Chemical Society: Washington, D.C. 1995; pp 531-532.
134. Kubinyi, H. In *Computational Medicinal Chemistry for Drug Discovery*; Bultinck, P.; De Winter, H.; Langenaeker, W.; Tollenaere, J.P. Eds.; Marcel Dekker: New York, 2004; pp 540-570.
135. Quintin, J.; Roullie, C.; Thoret, S.; Lewin, G. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 4038-4051.
136. Thornber, C.W. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, 8, 563-580.
137. Meanwell, N.A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2529-2591.
138. Showell, G.A.; Mills, J.S. *Drug Discovery Today*. **2003**, 8, 551-556.
139. Tacke, R.; Heinrich, T.; Kornek, T.; Merget, M.; Wagner, S.A.; Gross, J.; Keim, C.; Lambrecht, G.; Mutschler, E.; Beckers, T.; Bernd, M.; Reissmann, T. *Phosphorus, Silicon Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1999**, 150, 69-87.
140. Barnes, M.J.; Conroy, R.; Miller, D.J.; mills, J.S.; Montana, J.G.; Pooni, P.K.; Showell, G.A.; Walsh, L.M.; Warneck, J.B.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 354-357.
141. Chen, C.A.; Sieburth, S.M.; Glekas, A.; Hewitt, G.W.; Trainor, G.L.; Erickson-Viitanen, S.; Garber, S.S.; Cordova, B.; Jeffry, S.; Klabe, R.M. *Chem. Biol.* **2001**, 8, 1161-1166.
142. Böhme, U.; Günther, B.; Schwarzer, A. *Acta Cryst. C.* **2008**, C64, o630-o632.

-
143. Syamal, A.; Singhal, O.P. *J. Indian Chem. Soc.* **1983**, 22A, 69-72.
144. Geary, W.J. *Coord. Chem. Rev.* **1971**, 7, 81-122.
145. Xianqi, K.; Grindley, T.B.; Bakshi, P.K.; Cameron, T.S. *Organometallics*, **1993**, 12, 4881-4886.
146. Holecek, J.; Lycka, A.; Handlir, K.; Nadvornik, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1990**, 55, 1093-1207.
147. Sheeran, D.J.; Mertes, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1055-1061.
148. Nath, M.; Vats, M.; Roy, P. *Med. Chem. Res.* **2015**, 24, 51-62.
149. Nath, M.; Pokharia, S.; Eng, G.; Song, X.; Kumar, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 289-298.
150. Saxena, A.; Tandon, J.P. *Inorg. Chim. Acta.* **1982**, 63, 71-74.
151. Ramsey, B.G. In *Electronic transitions in organometalloids*; Academic Press: Washington, D.C. 1969; pp 109-112.
152. Günzler, H.; Gremlich, H.U. In *IR Spectroscopy. An Introduction*; Wiley-VCH GmbH & Co: Weinheim, 2002. Chapter 6. pp 171-245.
153. Kawakami, K.; Tanaka, T. *J. Organomet Chem.* **1973**, 49: 409-415.
154. Holecek, J.; Nadvornik, M.; Handlir, K.; Lycka, A. *J. Organomet. Chem.* **1986**, 315, 299-308.
155. Addison, A.W.; Rao, T.N.; Reedijk, J.; Van Rijn, J.; Verschoor, G.C. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1984**, 1349.
156. Huheey, E. J.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L. *Química Inorgánica, Principios de estructura y reactividad*. 4th ed.; Oxford University Press, México, D.F., 2005; pp 318-319, 365-369, 664.
157. Beltrán, H.I.; Damián-Zea, C.; Hernández-Ortega, S.; Nieto-Camacho, A.; Ramírez-Apan, M.T. *J. Inorg. Biochem.* **2007**, 101, 1070-1085.
158. Steiner, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 48-76.
159. Wheeler, S.E. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 46, 1029-1038.
160. Plasseraud, L.; Therrien, B.; Ruzicka, A.; Cattey, H. *Inorg. Chim. Acta.* **2012**, 380, 50-56.
161. Bennet, M.A.; Smith, A.K. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1974**, 233-241.
162. Morris, R.E.; Aird, R.E.; Murdoch, P.S.; Chen, H.; Cummings, J.; Hughes, N.D.; Parsons, S.; Parkin, A.; Boyd, G.; Jodrell, D.I.; Sadler, P.J. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3616-3621.
163. Bruce, M.I.; Hameister, C.; Swincer, A.G.; Wallis, R.C. *Inorg. Synth.* **1982**, 21, 78-84.
164. Pearson, R.G. *J. Chem. Educ.* **1968**, 691, 1452-1461.

-
165. Hollis, D.P. *Anal. Chem.* **1963**, 35, 1682-1684.
166. Skehan, P.; Storeng, R.; Scudiero, D.; Monks, A.; McMahon, J.; Vistica, D.; Warren, J.T.; Bokesch, H.; Kenney, S.; Boyd, M.R. *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, 82, 1107-1112.
167. Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 757-766.
168. Tallarida, R.J. *Drug Synergism and Dose-Effect Data Analysis*: Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, FL, 2000; pp 4-12.
169. Thompson, T.N. *Med. Res. Rev.* **2001**, 21, 412-449.
170. www.eadmet.com página principal, accesado el 16 de abril de 2016.
171. Zhao, Y.H.; Abraham, M.H.; Le, J.; Hersey, A.; Luscombe, C.N.; Beck, G.; Sherborne, B.; Cooper, I. *Pharm. Res.* 2002, 19, 1446-1457.
172. Van de Waterbeemd, H. *Drug bioavailability. Estimation of solubility, permeability, absorption and bioavailability*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co: Weinheim, 2003; pp 23.
173. Ross, P.D.; Subramanian, S. *Biochem.* **1981**, 20, 3096-3102.
174. Van de Waterbeemd, H.; Smith, D.A.; Jones, B.C. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2001**, 15, 273-286.
175. OECD Guideline for testing of chemicals. 423, Acute Oral Toxicity, **2001**, 1-14.
176. Fernández, M.; Rodríguez-Arce, E.; Sarniguet, C.; Morais, T.S.; Tomaz, A.I.; Olea-Azar, C.; Figueroa, R.; Maya, J.D.; Medeiros, A.; Comini, M.; García, M.H.; Otero, L.; Gambino, D. *J. Inorg. Biochem.* **2015**, 153, 306-314.
177. Deubel, D.V.; Kai-Chai, L. *Chem. Comumm.* **2006**, 2451-2453.
178. Porsolt, R.D.; Kruczynski, A.; Hill, B.T. In *Short Protocols in Pharmacology and Drug Discovery. A Compendium of Methods from Current Protocols in Pharmacology*; Enna, S.J.; Williams, M.; Ferkany, J.W.; Kenakin, T.; Porsolt, R.D. Eds.; John Wiley & Sons: New Jersey, 2007; pp 5-1, 5-126 a 5-132.
179. Schneider, G.; Baringhaus, K.H. *Molecular Design*: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co: Weinheim, 2008; pp 15-16, 174.
180. Hansch, C. *Comprehensive Medicinal Chemistry. The Rational design, mechanistic study & therapeutic applications of chemical compounds*. Vol. 4; Pergamon press, Oxford, 1990; pp 265-273.

20. ANEXO

ANEXO 1

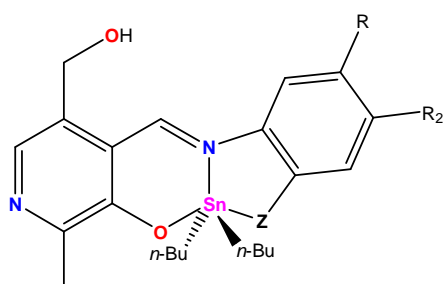
Potencia relativa de los complejos organometálicos

Tabla 20.1 Potencia relativa de los complejos de di-*n*-butil- y difenilestaño (IV) derivados de piridoxal.

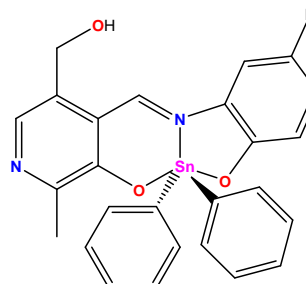
Tabla 20.1 Potencia relativa de los complejos **9.10-9.23** por línea celular con relación al *cis*-platino

Complejo	U-251	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
9.10	21.14	63.33	12.80	23.26	11.50
9.11	18.55	1116.92	15.90	22.08	15.84
9.12	17.15	33.04	5.76	11.42	13.20
9.13	11.08	72.38	5.76	4.07	12.51
9.14	12.98	33.04	8.64	14.01	10.64
9.15	18.18	126.65	12.57	20.35	13.45
9.16	10.94	72.38	9.87	10.02	12.51
9.17	12.45	42.22	15.71	38.32	11.50
9.18	9.09	30.40	9.22	15.33	7.92
9.19	56.81	69.09	30.73	62.04	59.41
9.20	17.15	34.54	13.96	20.36	26.40
9.21	9.00	41.08	13.17	20.36	12.51
9.22	39.52	152.00	65.85	86.86	41.94
9.23	7.97	101.33	5.93	15.70	8.20

Los datos se expresan como el promedio de tres réplicas \pm error estándar de la media
nd= no determinado



9.10 R= H	R ₂ = H	Z= O
9.11 R= F	R ₂ = H	Z= O
9.12 R= Cl	R ₂ = H	Z= O
9.13 R= CH ₃	R ₂ = H	Z= O
9.14 R= OCH ₃	R ₂ = H	Z= O
9.15 R= NO ₂	R ₂ = H	Z= O
9.16 R= <i>t</i> -Bu	R ₂ = H	Z= O
9.17 R= H	R ₂ = Cl	Z= O
9.18 R= H	R ₂ = CH ₃	Z= O
9.19 R= H	R ₂ = NO ₂	Z= O
9.20 R= H	R ₂ = H	Z= S



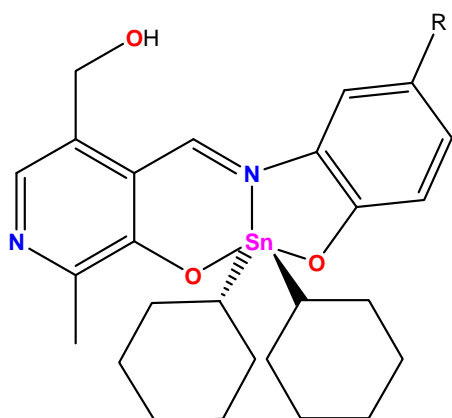
9.21 R= H
9.22 R= Cl
9.23 R= CH ₃

Tabla 20.2 Potencia relativa de los complejos de dicitclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV) derivados de piridoxal.

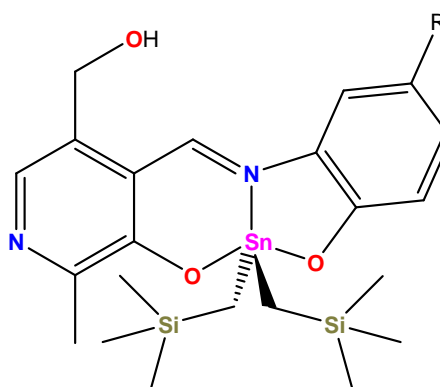
Tabla 20.2 Potencia relativa de los complejos **9.24-9.37** por línea celular con relación al *cis*-platino

Complejo	U-251	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	MDA-MB-231
9.24	47.84	323.40	26.59	62.05	44.56	86.86
9.25	64.92	380.00	57.63	81.43	64.81	108.58
9.26	37.88	174.71	25.15	52.12	37.52	118.45
9.27	37.88	202.66	26.60	81.44	31.00	130.30
9.28	41.32	153.53	29.43	46.53	37.53	52.12
9.29	32.46	116.92	27.66	62.05	23.00	29.61
9.30	47.84	190.00	21.95	76.64	33.95	37.23
9.31	69.92	190.00	21.61	93.07	54.84	44.93
9.32	64.93	89.41	60.13	118.45	44.57	65.15
9.33	27.54	84.44	51.22	81.42	59.41	93.07
9.34	75.75	190.00	72.79	76.64	44.57	40.72
9.35	28.41	76.00	28.22	65.15	20.97	37.23
9.36	31.34	101.33	38.41	59.22	33.95	59.22
9.37	28.41	69.09	54.58	42.03	24.58	48.26

Los datos se expresan como el promedio de tres réplicas \pm error estándar de la media
 nd= no determinado



9.24 R= H
9.25 R= F
9.26 R= Cl
9.27 R= CH₃
9.28 R= OCH₃
9.29 R= NO₂
9.30 R= *t*-Bu



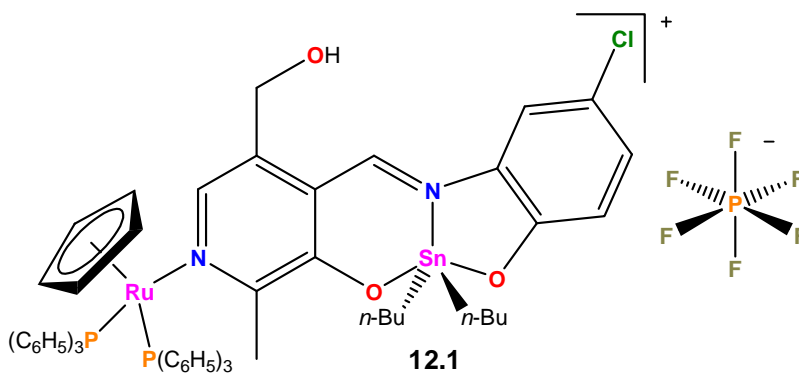
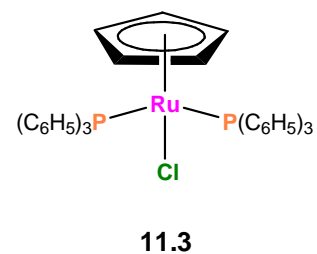
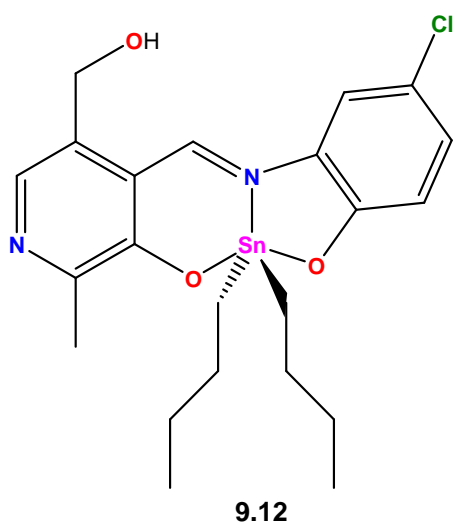
9.31 R= H
9.32 R= F
9.33 R= Cl
9.34 R= CH₃
9.35 R= OCH₃
9.36 R= NO₂
9.37 R= *t*-Bu

Tabla 20.3 Potencia relativa de los complejos de diciclohexil- y bis[(trimetilsilil)metil]estaño (IV) derivados de piridoxal.

Tabla 20.3 Potencia relativa de los complejos **9.12**, **11.3** y **12.1** por línea celular con relación al *cis*-platino

Complejo	U-251	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
11.3	18.55	27.63	15.54	27.14	8.01
9.12	17.15	33.04	5.76	11.43	13.20
12.1	17.15	40.00	30.73	22.86	22.28

Los datos se expresan como el promedio de tres réplicas \pm error estándar de la media
nd= No determinado



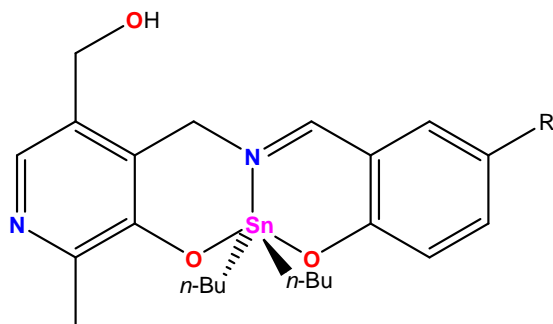
ANEXO 2

Resultados de la determinación de toxicidad oral aguda mediante el protocolo 423 de la OCDE.

Tabla 1. Determinación de la toxicidad oral aguda de los complejos tipo base de Schiff de di-*n*-butilestano (IV) obtenidos a partir de clorhidrato de piridoxamina y salicilaldehídos-5-R-sustituídos.

Complejo	Número de animales muertos o moribundos por paso a cada nivel de dosis					
	50 mg/Kg		300 mg/Kg		Categoría GHS (mg/Kg)	DL ₅₀ (mg/Kg)
	Paso 1	Paso 2	Paso 1	Paso 2		
9.1	0	0	1	2	3 (>50-300)	300
9.2	0	0	3	nd	3 (>50-300)	200
9.3	0	0	0	0	No asignado	>300
9.4	0	0	2	nd	3 (>50-300)	200
9.5	0	0	2	nd	3 (>50-300)	200
9.6	0	0	2	nd	3 (>50-300)	200
9.7	0	0	0	0	No asignado	>300
9.8	0	0	3	nd	3 (>50-300)	200

nd= No determinado



- | | |
|------------------|--------------------------------|
| 9.1 R= H | 9.5 R= CH ₃ |
| 9.2 R= Cl | 9.6 R= OCH ₃ |
| 9.3 R= Br | 9.7 R= NO ₂ |
| 9.4 R= I | 9.8 R= t-Bu |

Synthesis and cytotoxic activity of dibutyltin complexes derived from pyridoxamine and salicylaldehydes

José M. Galván-Hidalgo¹ · Elizabeth Gómez¹ · Teresa Ramírez-Apan¹ · Antonio Nieto-Camacho¹ · Simón Hernández-Ortega¹

Received: 11 December 2014 / Accepted: 29 June 2015 / Published online: 16 July 2015
© Springer Science+Business Media New York 2015

Abstract The synthesis of monomeric pentacoordinated diorganotin complexes derived from pyridoxamine dihydrochloride and substituted salicylaldehydes is described. The complexes were characterized using UV/Vis, IR, MS, as well as ¹H, ¹³C, and ¹¹⁹Sn NMR techniques; the molecular structure of the **1e** complex was established by X-ray diffraction, which showed a distorted trigonal bipyramidal geometry, in which the basal plane is defined by the butyl groups and the azomethine nitrogen atom, whereas the oxygen atoms from the aromatic ring occupy axial positions. The cytotoxic activity of the complexes against human cell lines U-251 (glioblastoma), PC-3 (prostate), K-562 (chronic myelogenous leukemia), HCT-15 (human colorectal), MCF-7 (human breast), SKLU-1 (non-small cell lung), and MDA-MB-251 (human breast) was evaluated, and the inhibitory percentage values indicated higher activities than the reference standard, *cis*-platin, and non-cytotoxic activity was observed in culture of mononuclear cells from peripheral blood on healthy Wistar rats. Oral toxicity studies were performed by the OECD test guide line 423 and reveals that LD₅₀ of complexes **1a**, **1b**, **1c–1g** is in the range of 200–300 mg/Kg body weight and can be classified under category 3, the complexes **1c** and **1h** resulted to be the less toxic.

Keywords Pyridoxamine · Schiff base · Organotin · Cytotoxic activity

Introduction

Since *cis*-platin was discovered, platinum-based coordination compounds have proven to be important anticancer agents with widespread clinical use. Unfortunately, significant side effects and drug resistance have limited their clinical applications (Wheate *et al.*, 2010; Ledwohl and Canetta, 1998). As a result, several coordination compounds based on other metallic centers have been the object of intensive investigation as possible anticancer agents (Omae, 1987).

Among the non-platinum metal-based compounds with antitumor activity, particular interest has been focused on organotin compounds, which represent an attractive option because of their superior cytostatic and toxicological profiles compared to other anticancer drugs including carboplatin, 5-fluorouracile, doxorubicin, and similar compounds (Gielen, 1996, 2002; Safari *et al.*, 2013; Nath *et al.*, 2015).

In recent decades, the synthesis of organotin complexes derived from physiologically active ligands, such as nucleic acids, purines, antimicrobial agents β-lactamic, macrolides antibiotics, steroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, carbohydrates, porphyrins, and vitamins, has been of interest (Gielen, 2002; Gielen and Tiekink, 2005; Pellerito and Nagy, 2002). Among these complexes, diorganotin derivatives from pyridoxal (Casas *et al.*, 2003; Labib *et al.*, 1996; Nagy *et al.*, 2008; Sonika and Malhotra, 2011; Sonika *et al.*, 2011; Casas *et al.*, 1998), pyridoxine, and thiamine (Gielen, 1996; Casas *et al.*, 1997, 2000, 2004), belonging to vitamin B group, have attracted attention in view of their interesting activity profiles. This

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00044-015-1407-8) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Elizabeth Gómez
eligom@unam.mx

¹ Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, C.P. 04510 Mexico, D.F., Mexico

class of compounds contains Schiff base skeletons in their molecular structures from thiosemicarbazide (Casas *et al.*, 1998), hydrazides, and substituted *o*-aminophenols (Sonika and Malhotra, 2011; Sonika *et al.*, 2011); this framework forms molecules with potent antimicrobial and cytotoxic activity.

Improved organotin(IV) antitumor agents occupy a significant place in cancer chemotherapy, owing to their therapeutic potential and apoptosis-inducing character (Pellerito *et al.*, 2005; Cima and Ballarin, 1999); consequently, the quantitative structure–activity relationships (QSAR) and other related studies have attracted broad scientific interest, particularly in the pharmaceutical industry for drug discovery. An assortment of new QSAR methods has been developed during the past decade, most of which are focused on drug discovery. Therefore, QSAR models have proven to be indispensable in not only the reliable prediction of specific properties of new compounds, but also in aiding the elucidation of a possible molecular mechanism for the receptor–ligand interactions (Verma and Hansch, 2007).

In the field of organotin, QSAR models have provided valuable information about the toxicity of a variety of organotin compounds, with a significant correlation and high predictive capability toward hydrophobic, electronic, steric, and topological descriptors (Song *et al.*, 2006).

In this paper, the synthesis and structural characterization diorganotin complexes derived from pyridoxamine dihydrochloride and substituted salicylaldehydes is described. The complexes were tested across a panel of human cell lines, namely, U-251 (glioblastoma), PC-3 (prostate), K-562 (chronic myelogenous leukemia), HCT-15 (human colorectal), MCF-7 (human breast), SKLU-1 (non-small cell lung), and MDA-MB-251 (human breast), to establish their activity.

Materials and methods

Materials

Potassium hydroxide, sodium hydroxide, pyridoxamine hydrochloride, salicylaldehyde, 5-chlorosalicylaldehyde, 5-bromosalicylaldehyde, 5-iodosalicylaldehyde, 5-methylsalicylaldehyde, 5-methoxysalicylaldehyde, 5-nitrosalicylaldehyde, 5-*t*-butylsalicylaldehyde, and dibutyltin oxide were obtained from the Aldrich Chemical Co. and were used without further purification. All solvents were used as received.

Physical measurements

The ^1H , ^{13}C , and ^{119}Sn NMR spectra were obtained using a Bruker Avance III instrument. The reported chemical

shifts (ppm) are relative to $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$, and the coupling constants are quoted in Hertz (Hz). The melting points were measured using Fisher Johns apparatus and are reported uncorrected. The mass spectra were obtained using a JEOL JMS-AX505 HA mass spectrometer operated in positive mode. The IR spectra were recorded on a Bruker Tensor 27 instrument. The spectra of the complexes were recorded using a Shimadzu UV160-UV instrument. The X-ray crystallographic studies were performed using a Bruker Smart Apex CCD diffractometer with a $\lambda_{(\text{Mo}-\text{K}\alpha)} = 0.71073 \text{ \AA}$ graphite monochromator at $T = 123 \text{ K}$.

The structure was solved with direct methods using a SHELXS program; all non-hydrogen atoms were refined anisotropically using full-matrix and least-squares techniques. All hydrogen atoms were placed in idealized positions based on hybridization with thermal parameters fixed at 1.2 times (for $-\text{CH}$) and 1.5 times (for $-\text{CH}_3$) the value of the attached atom.

The structure solutions and refinements were performed using SHELXTL (Sheldrick, 2013).

Complex **1e** possess disordered butyl groups, which were modeled in two major contributors. The ratio of the site occupational factor (SOF) for the butyl groups was C19 C20 C21/C19A C20A C21A (0.76/0.24), C23 C24 C25/C23A C24A C25A (0.58/0.42), C43 C44 C45/C43A C44A C45A (0.69/0.31), and C47 C48 C49/C47A C48A C49A (0.75/0.25). Crystallographic data for the structural analysis have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC 1058587.

General procedure for the synthesis of complexes

1a–h

Pyridoxamine dihydrochloride, potassium hydroxide, the corresponding salicylaldehyde, and dibutyltin oxide were added in a 1:2:1:1 ratio to a mixture of toluene/methanol (4:1 v/v). The reaction mixture was refluxed for 8 h with constant stirring; the reaction mixture was then cooled to room temperature and the solvent was removed under reduced pressure to give the resultant compound. The dried residue was dissolved in dichloromethane and filtered off to remove potassium chloride, and the filtrate was then evaporated to dryness in vacuo.

Cell culture and assay for cytotoxic activity

The in vitro cytotoxicity was tested on seven human tumor cell lines, namely, U-251 (glioblastoma), PC-3 (prostate), K-562 (chronic myelogenous leukemia), HCT-15 (human colorectal), MCF-7 (breast human), SKLU-1 (non-small cell lung), and MDA-MB-251 (breast human). The cytotoxicity of tumor cells with the tested compounds was

determined using the protein-binding dye sulforhodamine B (SRB) in microculture assay to measure cell growth (Monks *et al.*, 1991), using *cis*-platin as the reference.

Toxicity studies

For determination of the acute toxicity class (ACT) of complexes **1a–h**, The OECD 423 Guideline For Testing of Chemicals Acute Oral Toxicity—acute toxic class method (OECD, 2001) procedures were applied. According to the procedure, three mice of female sex (body weight 25–30 g) per step were used, depending on the mortality and/or the moribund status of the animals on average 2–4 steps were necessary to allow judgement on the acute toxicity of the test substance. The animals were randomly selected and marked and kept in their cages for 5 days prior to dosing (50 or 300 mg/kg). Animals were fasted prior to dosing; food was withheld for 3–4 h. The use of a solution of DMSO in sesame oil was required to prepare doses prior to administration. Control group received DMSO/sesame oil doses. The test substances were administered in a single dose by gavage using a stomach tube. The dose level was selected from fixed levels. After the substance was administered, food was withheld for 1–2 h. Over an observation period of 14 days, the behavior and number of survivors were checked. Body weight was recorded every 7 days. Survivor animals were killed by CO₂ at the end of the experiment.

Experimental section

13,13-Di-*n*-butyl-4-hydroxymethyl-1-methyl-5H-benzo[*i*]-pyrido[4,3-*d*]-12,14,6,2-dioxazaestanocine (**1a**)

Compound **1a** was obtained from 0.0901 g potassium hydroxide (1.6069 mmol), 0.1937 g pyridoxamine dihydrochloride (0.8034 mmol), 0.0981 g salicylaldehyde (0.8034 mmol), and 0.2 g dibutyltin oxide (0.8034 mmol), producing 0.2720 g (67.2 %) of a yellow powder; m.p._{dec}: 177–179 °C; UV/Vis (λ_{\max} , methanol) nm: 207, 239 π - π^* (aromatic), 283 π - π^* (C=N), 384 n - π^* (C=N); IR (KBr) cm⁻¹: 3120 ν (OH_{Alcohol}), 1612 ν (C=N), 565 ν (Sn-C), 514 ν (Sn-O), 436 ν (Sn-N); ¹H NMR (300.5 MHz, CDCl₃) δ : 0.86 (6H, t, J = 7.21 Hz, H- δ), 1.29–1.51 (8H, m, H- α,γ), 1.57–1.64 (4H, m, H- β), 2.48 (3H, s, H-15), 4.63 (2H, s, H-5), 4.92 (1H, s, H-16), 6.63 (1H, d, J = 7.15 Hz, H-10), 6.70 (1H, d, J = 8.41 Hz, H-11), 7.13 (1H, d, J = 7.81 Hz, H-8), 7.32 (1H, dd, J = 7.81 Hz, J = 15.32 Hz, H-9), 7.46 (1H, s, H-3), 8.62 [1H, s, ³ J (^{119/117}Sn-¹H) = 44 Hz, H-7]; ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ : 175.0 (C-13a), 169.2 (C-11a), 158.1 (C-14a), 148.4 (C-1), 137.3 (C-9), 135.5

(C-3), 134.2 (C-8), 133.2 (C-4), 133.0 (C-4a), 122.4 (C-11), 117.4 (C-7a), 116.7 (C-10), 60.2 (C-16), 58.0 (C-5), 27.3 (C- β), 26.7 (C- γ), 22.4 (C- α), 17.5 (C-15), 13.6 (C- δ), ¹ J (¹¹⁹Sn-¹³C) = 706 Hz; ¹¹⁹Sn NMR (112.8 MHz, CDCl₃) δ : -246; ¹¹⁹Sn NMR (112.8 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -288; MS: (FAB⁺) [m/z] (%): [(M⁺+1), 505](100), [M⁺-2*n*Bu, 390](30), [M⁺-CH₃O, 359](11); HR-MS (FAB⁺) m/z : 505.1513 (calcd for C₂₃H₃₂N₂O₃Sn); observed: 505.1514.

13,13-Di-*n*-butyl-9-chloro-4-hydroxymethyl-1-methyl-5H-benzo[*i*]-pyrido[4,3-*d*]-12,14,6,2-dioxazaestanocine (**1b**)

Compound **1b** was prepared from 0.0901 g potassium hydroxide (1.6069 mmol), 0.1937 g pyridoxamine dihydrochloride (0.8034 mmol), 0.1257 g 5-chlorosalicylaldehyde (0.8034 mmol), and 0.2 g of dibutyltin oxide (0.8034 mmol), producing 0.2822 g (65.3 %) of a yellow powder; m.p._{dec}: 115–116 °C; UV/Vis (λ_{\max} , methanol) nm: 207, 234 π - π^* (aromatic), 283 π - π^* (C=N), 397 n - π^* (C=N); IR (KBr) cm⁻¹: 3150 ν (OH_{Alcohol}), 1616 ν (C=N), 605 ν (Sn-C), 568 ν (Sn-O), 441 ν (Sn-N); ¹H NMR (300.5 MHz, CDCl₃) δ : 0.86 (6H, t, J = 7.21 Hz, H- δ), 1.27–1.44 (8H, m, H- α,γ), 1.53–1.66 (4H, m, H- β), 2.34 (3H, s, H-15), 4.54 (2H, s, H-5), 4.87 (2H, s, H-16), 6.65 (1H, d, J = 9.01 Hz, H-11), 7.01 (1H, d, J = 2.20 Hz, H-8), 7.24 (1H, dd, J = 2.40 Hz, J = 9.31 Hz, H-10), 7.27 (1H, s, H-3), 8.47 [1H, s, ³ J (^{119/117}Sn-¹H) = 42 Hz, H-7]; ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ : 173.4 (C-7), 168.0 (C-11a), 157.0 (C-14a), 150.4 (C-1), 137.0 (C-3), 136.1 (C-10), 133.3 (C-8), 131.9 (C-4a), 131.8 (C-4), 123.9 (C-11), 120.5 (C-9), 117.7 (C-7a), 60.8 (C-16), 58.5 (C-5), 27.2 (C- β), 26.7 (C- γ), 22.6 (C- α), 18.3 (C-17), 13.6 (C- δ), ¹ J (¹¹⁹Sn-¹³C) = 707 Hz; ¹¹⁹Sn NMR (112.8 MHz, CDCl₃) δ : -247; ¹¹⁹Sn NMR (112.8 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -301; MS: (FAB⁺) [m/z] (%): [(M⁺+1), 539](85), [M⁺-2*n*Bu, 424](25), [M⁺-CH₃O, 394](7); HR-MS (FAB⁺) m/z : 539.1123 (calcd for C₂₃H₃₁N₂O₃SnCl); observed: 539.1127.

13,13-Di-*n*-butyl-9-bromo-4-hydroxymethyl-1-methyl-5H-benzo[*i*]-pyrido[4,3-*d*]-12,14,6,2-dioxazaestanocine (**1c**)

Compound **1c** was synthesized from 0.0901 g potassium hydroxide (1.6069 mmol), 0.1937 g pyridoxamine dihydrochloride (0.8034 mmol), 0.1615 g 5-bromosalicylaldehyde (0.8034 mmol), and 0.2 g dibutyltin oxide (0.8034 mmol), producing 0.2875 g (61.5 %) of a yellow powder; m.p._{dec}: 118–119 °C; UV/Vis (λ_{\max} , methanol) nm: 206, 240 π - π^* (aromatic), 284 π - π^* (C=N), 394 n - π^* (C=N); IR (KBr) cm⁻¹: 3176 ν (OH_{Alcohol}), 1614 ν (C=N), 694

$\nu(\text{Sn-C})$, 567 $\nu(\text{Sn-O})$, 440 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H NMR (300.5 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (6H, t, $J = 7.21$ Hz, H- δ), 1.27–1.45 (8H, m, H- α,γ), 1.56–1.63 (4H, m, H- β), 2.38 (3H, s, H-15), 4.61 (2H, s, H-5), 4.94 (1H, s, H-16), 6.61 (1H, d, $J = 9.01$ Hz, H-11), 7.24 (1H, s, H-8), 7.35 (1H, d, $J = 9.31$ Hz, H-10), 7.40 (1H, s, H-3), 8.58 [1H, s, $^3J(^{119/117}\text{Sn}-^1\text{H}) = 42$ Hz, H-7]; ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 173.9 (C-7), 168.3 (C-11a), 157.7 (C-14a), 149.0 (C-10a), 139.7 (C-3), 136.6 (C-8), 134.2 (C-10), 133.3 (C-4a), 132.8 (C-4), 124.3 (C-11), 118.6 (C-7a), 107.3 (C-9), 60.3 (C-15), 58.3 (C-5), 27.2 (C- β), 26.7 (C- γ), 22.6 (C- α), 17.8 (C-15), 13.6 (C- δ), $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 670$ Hz; ^{119}Sn NMR (112.8 MHz, CDCl_3) δ : -247; ^{119}Sn NMR (112.8 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -305; MS: (FAB $^+$) [m/z] (%): [(M^+ +1), 583](100), [M^+ -2*n*Bu, 468](32), [M^+ -CH $_3$ O, 437](12); HR-MS (FAB $^+$) m/z : 583.0618 (calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{-SnBr}$); observed: 583.0605.

13,13-Di-*n*-butyl-4-hydroxymethyl-9-Iodo-1-methyl-5H-benzo[*i*]-pyrido[4,3-*d*]-12,14,6,2-dioxazaestanocine (1d)

Compound **1d** was prepared from 0.0901 g potassium hydroxide (1.6069 mmol), 0.1937 g pyridoxamine dihydrochloride (0.8034 mmol), 0.1992 g 5-iodosalicylaldehyde (0.8034 mmol), and 0.2 g dibutyltin oxide (0.8034 mmol), producing 0.2869 g (56.7 %) of a yellow powder; m.p._{dec}: 121–123 °C; UV/Vis (λ_{max} , methanol) nm: 206, 238 π - π^* (aromatic), 284 π - π^* (C=N), 395 n - π^* (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3152 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 1611 $\nu(\text{C=N})$, 604 $\nu(\text{Sn-C})$, 568 $\nu(\text{Sn-O})$, 439 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H NMR (300.5 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (6H, t, $J = 7.51$ Hz, H- δ), 1.29–1.45 (8H, m, H- α,γ), 1.55–1.63 (4H, m, H- β), 2.37 (3H, s, H-15), 4.59 (1H, s, H-5), 4.82 (2H, s, H-16), 6.50 (1H, d, $J = 9.01$ Hz, H-11), 7.36 (1H, s, H-8), 7.39 (1H, s, H-3), 7.49 (1H, d, $J = 9.01$ Hz, H-10), 8.53 [1H, s, $^3J(^{119/117}\text{Sn}-^1\text{H}) = 42$ Hz, H-7]; ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 173.3 (C-7), 168.9 (C-11a), 157.3 (C-14a), 150.2 (C-1), 145.1 (C-10), 142.9 (C-3), 135.4 (C-8), 132.3 (C-4a), 131.7 (C-4), 119.7 (C-7a), 75.7 (C-9), 60.5 (C-16), 58.4 (C-5), 27.3 (C- β), 26.7 (C- γ), 22.6 (C- α), 18.0 (C-14), 13.6 (C- δ), $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 694$ Hz; ^{119}Sn NMR (112.8 MHz, CDCl_3) δ : -247; ^{119}Sn NMR (112.8 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -303; MS: (FAB $^+$) [m/z] (%): [(M^+ +1), 631](5), [M^+ -2*n*Bu, 518](25), [M^+ -CH $_3$ O, 486](12); HR-MS (FAB $^+$) m/z : 631.0480 (calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{SnI}$); observed: 631.0480.

13,13-Di-*n*-butyl-4-hydroxymethyl-1,9-dimethyl-5H-benzo[*i*]-pyrido[4,3-*d*]-12,14,6,2-dioxazaestanocine (1e)

Compound **1e** was obtained from 0.0901 g potassium hydroxide (1.6069 mmol), 0.1937 g pyridoxamine dihydrochloride

(0.8034 mmol), 0.1093 g 5-methylsalicylaldehyde (0.8034 mmol), and 0.2 g dibutyltin oxide (0.8034 mmol), producing 0.3270 g (78.6 %) of a yellow powder; m.p._{dec}: 115–117 °C; UV/Vis (λ_{max} , methanol) nm: 207, 242 π - π^* (aromatic), 286 π - π^* (C=N), 398 n - π^* (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3297 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 1623 $\nu(\text{C=N})$, 538 $\nu(\text{Sn-C})$, 508 $\nu(\text{Sn-O})$, 437 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H NMR (300.5 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (6H, t, $J = 7.21$ Hz, H- δ), 1.27–1.42 (8H, m, H- α,γ), 1.56–1.64 (8H, m, H- β), 2.17 (3H, s, H-15), 2.37 (1H, s, H-18), 4.56 (2H, s, H-5), 4.83 (1H, s, H-16), 6.63 (1H, d, $J = 8.71$ Hz, H-11), 6.84 (1H, s, H-8), 7.16 (1H, d, $J = 8.41$ Hz, H-10), 7.32 (1H, s, H-3), 8.47 [1H, s, $^3J(^{119/117}\text{Sn}-^1\text{H}) = 45$ Hz, H-7]; ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 174.3 (C-7), 167.5 (C-11a), 157.3 (C-14a), 150.1 (C-1), 138.8 (C-10), 135.5 (C-3), 134.4 (C-8), 132.6 (C-4a), 131.8 (C-4), 125.5 (C-9), 122.1 (C-11), 116.8 (C-7a), 60.8 (C-116), 58.2 (C-5), 27.3 (C- β), 26.7 (C- γ), 22.2 (C- α), 20.3 (C-18), 18.5 (C-15), 13.6 (C- δ), $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C}) = 730$ Hz; ^{119}Sn NMR (112.8 MHz, CDCl_3) δ : -246; ^{119}Sn NMR (112.8 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -281; MS: (FAB $^+$) [m/z] (%): [(M^+ +1), 519](100), [M^+ -2*n*Bu, 404](50), [M^+ -CH $_3$ O, 373](23); HR-MS (FAB $^+$) m/z : 519.1670 (calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{Sn}$); observed: 519.1663.

13,13-Di-*n*-butyl-4-hydroxymethyl-9-methoxy-1-methyl-5H-benzo[*i*]-pyrido[4,3-*d*]-12,14,6,2-dioxazaestanocine (1f)

Compound **1f** was synthesized from 0.0901 g potassium hydroxide (1.6069 mmol), 0.1937 g pyridoxamine dihydrochloride (0.8034 mmol), 0.1222 g 5-methoxysalicylaldehyde (0.8034 mmol), and 0.2 g dibutyltin oxide (0.8034 mmol), producing 0.2595 g (60.5 %) of a yellow powder; m.p._{dec}: 95–97 °C; UV/Vis (λ_{max} , methanol) nm: 207, 235 π - π^* (aromatic), 288 π - π^* (C=N), 409 n - π^* (C=N); IR (KBr) cm^{-1} : 3258 $\nu(\text{OH}_{\text{Alcohol}})$, 1600 $\nu(\text{C=N})$, 605 $\nu(\text{Sn-C})$, 512 $\nu(\text{Sn-O})$, 447 $\nu(\text{Sn-N})$; ^1H NMR (300.5 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (6H, t, $J = 7.21$ Hz, H- δ), 1.25–1.44 (8H, m, H- α,γ), 1.57–1.65 (4H, m, H- β), 2.41 (3H, s, H-15), 4.63 (2H, s, H-5), 4.90 (1H, s, H-16), 6.55 (1H, d, $J = 3.00$ Hz, H-8), 6.68 (1H, d, $J = 9.01$ Hz, H-11), 7.02 (1H, dd, $J = 3.00$ Hz, $J = 9.01$ Hz, H-10), 7.43 (1H, s, H-3), 8.55 (1H, s, $^3J(^{119/117}\text{Sn}-^1\text{H}) = 42$ Hz, H-7); ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 174.4 (C-13a), 164.6 (C-11a), 158.0 (C-14a), 150.3 (C-9), 148.9 (C-1), 133.8 (C-3), 133.7 (C-4a), 132.6 (C-4), 127.5 (C-10), 123.4 (C-11), 116.1 (C-7a), 114.1 (C-8), 60.1 (C-16), 57.8 (C-5), 55.9 (C-18), 27.3 (C- β), 26.8 (C- γ), 22.2 (C- α), 17.7 (C-15), 13.6 (C- δ); ^{119}Sn NMR (112.8 MHz, CDCl_3) δ : -245; ^{119}Sn NMR (112.8 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -282; MS: (FAB $^+$) [m/z] (%): [(M^+ +1), 535](60), [M^+ -2*n*Bu, 419](33), [M^+ -

CH₃O, 388](22); HR-MS (FAB⁺) *m/z*: 535.1619 (calcd for C₂₄H₃₄N₂O₄Sn); observed: 535.1622.

13,13-Di-*n*-butyl-4-hydroxymethyl-1-methyl-9-nitro-5H-benzo[*i*]-pyrido[4,3-*d*]-12,14,6,2-dioxazaestanocine (1g)

Compound **1g** was prepared from 0.0901 g potassium hydroxide (1.6069 mmol), 0.1937 g pyridoxamine dihydrochloride (0.8034 mmol), 0.1342 g 5-nitrosalicylaldehyde (0.8034 mmol), and 0.2 g dibutyltin oxide (0.8034 mmol), producing 0.2880 g (65.3 %) of a yellow powder; m.p._{dec}: 90–92 °C; UV/Vis (λ_{\max} , methanol) nm: 207, 232 π - π^* (aromatic), 294 π - π^* (C=N), 346 n - π^* (C=N); IR (KBr) cm⁻¹: 3163 ν (OH_{Alcohol}), 1605 ν (C=N), 606 ν (Sn-C), 499 ν (Sn-O), 440 ν (Sn-N); ¹H NMR (300.5 MHz, CDCl₃) δ : 0.86 (6H, t, *J* = 7.21 Hz, H- δ), 1.29–1.52 (8H, m, H- α , γ), 1.56–1.63 (4H, m, H- β), 2.44 (3H, s, H-15), 4.68 (2H, s, H-5), 5.02 (2H, s, H-16), 6.70 (1H, d, *J* = 9.31 Hz, H-11), 7.54 (1H, s, H-8), 8.15 (1H, d, *J* = 9.61 Hz, H-10), 8.21 (1H, s, H-3), 8.78 [1H, s, ³*J*(¹¹⁹Sn-¹H) = 41 Hz, H-7]; ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ : 174.2 (C-7), 174.1 (C-11a), 157.3 (C-14a), 149.6 (C-1), 137.2 (C-9), 135.1 (C-8), 132.9 (C-4a), 132.5 (C-4), 132.3 (C-3), 131.3 (C-10), 123.0 (C-11), 115.9 (C-7a), 60.5 (C-16), 58.9 (C-5), 27.2 (C- β), 26.7 (C- γ), 23.2 (C- α), 18.5 (C-15), 13.6 (C- δ), ¹*J*(¹¹⁹Sn-¹³C) = 643 Hz; ¹¹⁹Sn NMR (112.8 MHz, CDCl₃) δ : -246; ¹¹⁹Sn NMR (112.8 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -345; MS: (FAB⁺) [*m/z*] (%): [(M⁺+1), 561](100), [M⁺-2*n*Bu, 446](35), [M⁺-CH₃O, 415](20); HR-MS (FAB⁺) *m/z*: 550.1364 (calcd for C₂₃H₃₁N₃O₅Sn); observed: 550.1373.

13,13-Di-*n*-butyl-9-*t*-butyl-4-hydroxymethyl-1-methyl-5H-benzo[*i*]-pyrido[4,3-*d*]-12,14,6,2-dioxazaestanocine (1h)

Compound **1h** was obtained from 0.0901 g potassium hydroxide (1.6069 mmol), 0.1937 g pyridoxamine dihydrochloride (0.8034 mmol), 0.1432 g 5-*t*-butylsalicylaldehyde (0.8034 mmol), and 0.2 g dibutyltin oxide (0.8034 mmol), producing 0.1813 g (40.3 %) of a yellow powder; m.p._{dec}: 110–112 °C; UV/Vis (λ_{\max} , methanol) nm: 209, 240 π - π^* (aromatic), 285 π - π^* (C=N), 374 n - π^* (C=N); IR (KBr) cm⁻¹: 3152 ν (OH_{Alcohol}), 1606 ν (C=N), 572 ν (Sn-C), 498 ν (Sn-O), 424 ν (Sn-N); ¹H NMR (300.5 MHz, CDCl₃) δ : 0.86 (6H, t, *J* = 7.21 Hz, H- δ), 1.29–1.65 (4H, m, H- α , γ), 1.58–1.65 (4H, m, H- β), 2.40 (3H, s, H-15), 4.63 (1H, s, H-5), 4.88 (2H, s, H-16), 6.67 (1H, d, *J* = 8.71 Hz, H-11), 7.04 (1H, dd, *J* = 2.40, *J* = 9.29 Hz, H-8), 7.42 (1H, dd, *J* = 2.40 Hz, *J* = 9.31 Hz, H-10), 7.44 (1H, s, H-3), 8.55 [1H, s, ³*J*(¹¹⁹Sn-¹H) = 44 Hz, H-7]; ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ :

174.9 (C-7), 167.4 (C-11a), 157.7 (C-14a), 149.0 (C-1), 139.2 (C-9), 135.6 (C-10), 134.0 (C-3), 133.6 (C-4a), 132.5 (C-4), 130.8 (C-8), 121.9 (C-11), 116.3 (C-7a), 60.5 (C-16), 58.2 (C-15), 33.8 (C-18), 31.5 (C-19), 27.3 (C- β), 26.8 (C- γ), 22.4 (C- α), 20.8 (C-17), 17.8 (C-15), 13.6 (C- δ), ¹*J*(¹¹⁹Sn-¹³C) = 621 Hz; ¹¹⁹Sn NMR (112.8 MHz, CDCl₃) δ : -245; ¹¹⁹Sn NMR (112.8 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -281; MS: (FAB⁺) [*m/z*] (%): [(M⁺+1), 561](100), [M⁺-2*n*Bu, 446](35), [M⁺-CH₃O, 415](20); HR-MS (FAB⁺) *m/z*: 561.2139 (calcd for C₂₇H₄₀N₂O₃Sn); observed: 561.2144.

Results and discussion

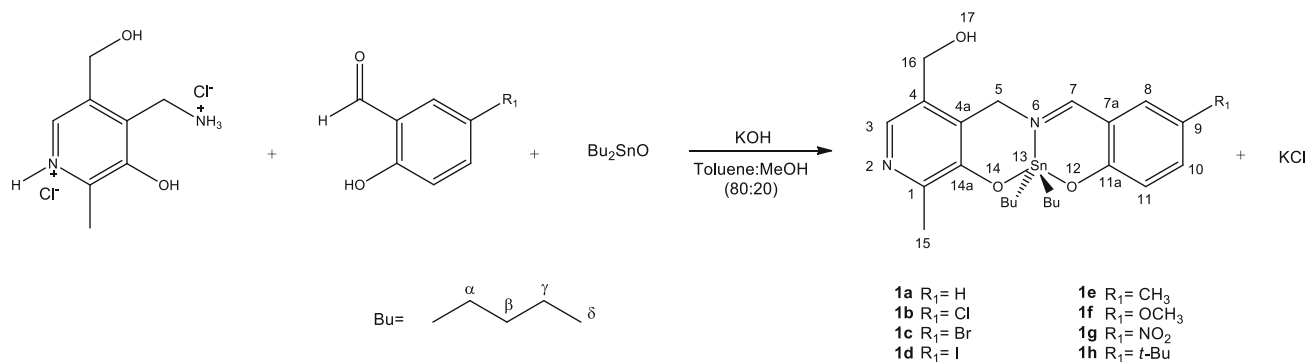
Complexes **1a–h** were obtained in a one-pot reaction from pyridoxamine dihydrochloride, the corresponding substituted salicylaldehyde, potassium hydroxide, and dibutyltin oxide in a 1:1:2:1 molar ratio. The complexes were isolated in yields ranging from 40 to 78 % (Scheme 1).

Electronic absorption spectra

The UV/Vis absorption spectra of complexes **1a–h** were recorded in a dry MeOH solution. The spectra of all complexes displayed two bands from 207 to 294 nm. These bands are typical for aromatic ring (π - π^*) charge-transfer transitions. Additionally, the spectra of the complexes revealed the presence of absorption bands in the ranges of 283–294 and 346–409 nm, which could be attributed the n - π^* and π - π^* transitions of the chromophore (C=N), respectively; this is in agreement with those transitions described in previously published reports (Nath *et al.*, 1997). Furthermore, a broad absorption band in the 232–242 nm range was observed, which could be assigned as a charge-transfer metal–ligand transition.

Infrared spectra

The infrared spectra of all complexes showed a broad adsorption band in the region of 3120–3297 cm⁻¹ that was assigned to the ν (OH) stretching vibration of the CH₂OH group bonded to the pyridoxal ring. The presence of this band in the spectra of the complexes supports the fact that the hydroxyl group is not coordinated to the tin atom in complexes **1a–h**. The azomethine ν (C=N) band appears in the range of 1600–1623 cm⁻¹ (Casas *et al.*, 2003; Labib *et al.*, 1996). The presence of new bands in the range of 538–694 cm⁻¹ has been attributed to ν (Sn-C). Additionally, stretching bands that occur between 440 and 568 cm⁻¹ were attributed to ν (Sn-O) and ν (Sn-N), respectively, which evidences the formation of Sn-O and Sn \rightarrow N bonds (Casas *et al.*, 2003; Sonika and Malhotra, 2011; Sonika *et al.*, 2011).



Scheme 1 Synthesis of complexes **1a–h**

Mass spectrometry (FAB⁺)

The monomeric structures of complexes **1a–h** were established by mass spectrometry; the spectra showed the molecular ion and a similar fragmentation pattern. In the first stage, the loss of the butyl group attached to the tin atom was observed to form [M⁺–2Bu] ion. For all complexes, the subsequent loss of a hydroxymethyl group was also observed. The fragmentation pattern exhibited a characteristic isotopic profile in which the ¹²⁰Sn is the most abundant isotope.

NMR spectroscopy

Evidence of the formation of the complexes was provided by ¹¹⁹Sn, ¹H, and ¹³C NMR spectroscopy. The ¹¹⁹Sn NMR spectra show signals in the range of –246 to –329 ppm, which are typical of hexacoordinated tin atoms (Kawakami and Tanaka, 1973; Holeček *et al.*, 1986, 1990). Despite the differences of the coordinating character of the solvent used (CDCl₃ or DMSO), the chemical shifts are quite similar. In the case of DMSO, it is expected that solvation molecules directly coordinated to the central metal atom of the complex could explain the chemical shifts for the hexacoordinated species (Casas *et al.*, 2003), whereas the unexpected values for CDCl₃ could be associated with the presence of intramolecular coordination of the free hydroxymethyl group to the metallic center.

The ¹H NMR spectra of complexes **1a–h** show signals for the butyl groups bonded to the tin atom in the range of 0.86–0.87 ppm. The single signal for the azomethine proton appeared between 8.47 and 8.78 ppm, with the corresponding satellites ¹H–¹¹⁹Sn and ¹H–¹¹⁷Sn coupling, ³J(^{119/117}Sn–¹H), as a result of the coordination of nitrogen to tin; the *J* values are in the range of 41–45 Hz, which agrees with previous reports (Kawakami and Tanaka, 1973).

The ¹³C NMR spectra of complexes display signals for the four carbons of the butyl substituents attached to the tin

atom, indicating that they are magnetically equivalent, as was observed in the proton NMR spectra. Likewise, the coupling constants, ¹J(¹³C–^{117/119}Sn), of complexes **1a–e** and **1g** were used to calculate the C–Sn–C bond angles to be between 136° and 147° using the Lockhard–Manders equation (Holeček *et al.*, 1986). These values indicate a high distortion of the expected hexacoordinated geometry in solution; however, according to (Holeček *et al.*, 1986), the electronic, steric, and stereochemical effects cause the deviation of the real structure of the organotin(IV) compounds and the θ values vary in a broad region (129°–176°). Therefore, if the values lie in the range of (129°–147°), it could be associated with irregular skew trapezoidal-bipyramidal (Aziz-ur-Rehman *et al.*, 2011). In addition, the occurrence of signals at 75.7–175.0 ppm in the spectra of the complexes was attributed to the aromatic carbons.

X-ray structural studies

Single crystals were obtained for complex **1e** from chloroform–heptane. Figure 1 shows the molecular structure of complex **1e**. Details of the crystallographic data as well as selected bonds and angles are listed in Tables 1, 2, and 3. Structural analysis revealed that the asymmetric unit of **1e** consists of a mononuclear moiety [(L)Sn(Bu₂)] The metallic center in the complex adopts a distorted trigonal bipyramid (BPT) geometry ($\tau = 0.43$) (Addison *et al.*, 1984). The equatorial plane consists of two carbon atoms of the butyl groups and one nitrogen atom of the azomethine in the chelated Schiff base ligand, whereas the apical positions are occupied by two oxygen atoms from the phenoxide and pyridoxal rings.

The Sn–N bond length of 2.170(4)/2.157(4) Å is similar to previously reported bond lengths (Casas *et al.*, 2003; Labib *et al.*, 1996), and it is shorter than the Van der Waals radii (3.75 Å). The Sn(1)–O(1)/Sn(2)–O(4) and Sn(1)–O(2)/Sn(2)–O(5) lengths are 2.122(3)/2.138(4) and 2.130(7)/2.080(4) Å,

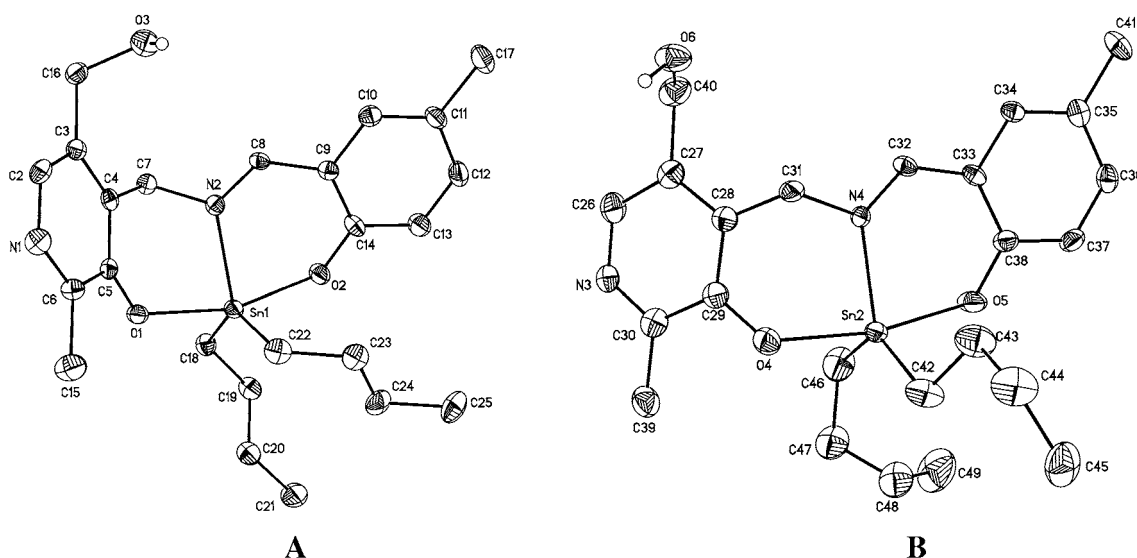


Fig. 1 Perspective view of the molecular structure of complex **1e** molecules **a** (left) and **b** (right). Thermal ellipsoids are shown at 40 % of the probability level. The minor component of the disordered butyl group was omitted for clarity

Table 1 Crystallographic data for **1e**

Empirical formula	$C_{24}H_{34}N_2O_3Sn$	a (Å)	8.738(7)
Formula weight ($g\ mol^{-1}$)	517.22	b (Å)	16.205(1)
Crystal size (mm^3)	$0.29 \times 0.13 \times 0.07$	c (Å)	17.208(14)
Color	Yellow	α (°)	81.795(2)
Crystal system	Triclinic	β (°)	87.351(2)
Space group	$P - 1$	γ (°)	81.644(2)
No. of collected reflections	32,662	V (Å ³)	2385.3(3)
No. of independent reflections (R_{int})	8710 (0.0875)	Z	4
No. of observed reflections	8710	ρ (g/cm^3)	1.440
No. of parameters	648	R [$I > 2\sigma(I)$] (R_1/wR_2)	0.0465
GOOF	1.013	R_w (all data) (R_1/wR_2)	0.0767

Table 2 Bond lengths (Å) for complex **1e**

Bond lengths (Å)	Molecule A	Molecule B
Sn(1)–N(2)	2.170(4)	Sn(2)–N(4) 2.157(4)
Sn(1)–C(18)	2.121(5)	Sn(2)–C(46) 2.152(6)
Sn(1)–C(22)	2.144(5)	Sn(2)–C(42) 2.105(6)
Sn(1)–O(1)	2.122(3)	Sn(2)–O(4) 2.138(4)
Sn(1)–O(2)	2.130(3)	Sn(2)–O(5) 2.080(4)

respectively. These values lie in the range expected for organotin complexes (Ramírez-Jiménez *et al.*, 2009, 2013).

The butyl groups bonded to the tin atom form a C–Sn–C angle of $135.24(2)^\circ/132.2(2)^\circ$. This value is lower than those calculated from the NMR solution data, which was

147° . The atoms in the equatorial plane exhibit C–Sn–N bond angles in the range of 111° – 114° , whereas the axial positions that are occupied by oxygen atoms form an O–Sn–O angle of $162.6(1)^\circ/168.6(1)^\circ$.

In the crystalline state, mononuclear units of **1e** are packed through weak intermolecular [O(3)–H(3)⋯N(3) = $1.98(2)$ Å] hydrogen bonds, affording a 2D sheet structure along the crystallographic ab plane.

Cytotoxic activity and structure activity relationship (SAR) for compounds **1a–h**

The cytotoxicity of complexes **1a–h** was screened in vitro against seven cancer human cell lines (Table 4), that is, U-251 (glioblastoma), PC-3 (prostate), K-562 (chronic

myelogenous leukemia), HCT-15 (human colorectal carcinoma), MCF-7 (breast human carcinoma), SKLU-1 (non-small cell lung cancer), and MDA-MB-251 (breast human carcinoma); *cis*-platin was used as a reference standard (Table 4). All of the tested compounds exhibited a cytotoxic effect on the selected cancer cell lines and displayed higher cytotoxicity than *cis*-platin. The cytotoxicity data for the test compounds (**1a–h**) are of the same order of magnitude, and a change in the ligand substitution pattern does not significantly improve the cytotoxic activity. However, closer inspection of the data shows that, with respect to human leukemia cell line (K-562), compounds with methoxy, NO₂, and *t*-Bu groups on the aromatic ring have higher cytotoxicity than their counterpart containing halogen atoms on the aromatic ring.

Additionally, the SAR of compounds **1a–h**, with respect to the prostate cancer cell line PC-3, in general and independent of the electronic character of the substituents (withdrawing or electron-donating groups) on aromatic ring, showed significant activity. In the case of U-251 cell lines (glioblastoma), complexes **1a–h** exhibited good cytotoxicity (80.9–87.9 %) as compared to the standard *cis*-platin (39.9 %).

Complexes **1a–h** showed moderate cytotoxic activity against the colon HCT-15 cell line, with exception of the complex **1b**, indicating that the introduction of a chlorine atom into the aromatic ring results in the highest inhibitory effect (82.2 %).

Compounds **1a–h** also showed potent cytotoxicity against breast cell line MDA-MB251 (89.3–100 %) compared to breast cell line MCF-7; in this case, complex **1a** exhibited the highest inhibitory effect (92.2 %) and the rest of the compounds exhibited moderate cytotoxicity (64.5–80.2 %). All complexes showed significant cytotoxicity against lung cell line SKLU-1.

The results of cytotoxic activity for complexes **1a–h** in terms of inhibition percentage of cancer cells (Table 4), indicate that the major disparity was displayed for the HCT-15 and MCF-7 cell lines. For this reason these cell lines were selected to calculate the IC₅₀ values, the data are presented in Table 5, and the potencies of all complexes have values below 1 μM and are more cytotoxic than the *cis*-platin. The examination of the data revealed that compounds **1a–1h** are more cytotoxic to MCF-7 (breast

Table 3 Bond angles (°) for complex **1e**

Bond angles (°)	Molecule A	Molecule B	
C(18)–Sn(1)–C(22)	135.2(3)	C(42)–Sn(2)–C(46)	132.2(2)
O(1)–Sn(1)–C(18)	94.8(2)	O(4)–Sn(2)–C(46)	90.6(2)
O(2)–Sn(1)–C(18)	91.8(2)	O(5)–Sn(2)–C(46)	91.9(2)
O(1)–Sn(1)–C(22)	90.5(2)	O(4)–Sn(2)–C(42)	92.2(2)
O(2)–Sn(1)–C(22)	96.1(2)	O(5)–Sn(2)–C(42)	94.3(2)
O(1)–Sn(1)–O(2)	162.6(1)	O(5)–Sn(2)–O(4)	168.6(1)
N(2)–Sn(1)–C(18)	111.6(2)	N(4)–Sn(2)–C(46)	113.6(2)
N(2)–Sn(1)–C(22)	113.2(2)	N(4)–Sn(2)–C(42)	114.2(2)
N(2)–Sn(1)–O(1)	82.1(1)	N(4)–Sn(2)–O(4)	83.4(1)
N(2)–Sn(1)–O(2)	80.5(1)	N(4)–Sn(2)–O(5)	85.3(1)

Table 5 Inhibitory concentration IC₅₀ (μM) values for compounds **1a–1h**

Compounds	HCT-15	MCF7
1a	0.45 ± 0.06	0.32 ± 0.03
1b	0.74 ± 0.08	0.52 ± 0.04
1c	0.74 ± 0.01	0.57 ± 0.05
1d	0.76 ± 0.01	0.51 ± 0.05
1e	0.96 ± 0.04	0.74 ± 0.02
1f	0.35 ± 0.007	0.19 ± 0.01
1g	0.66 ± 0.03	0.49 ± 0.03
1h	0.57 ± 0.07	0.38 ± 0.02
<i>cis</i> -platin	13.31 ± 1.3	14.14 ± 0.8

The present data are the three or four times averaged independent values ± standard error on the mean ($x \pm ES$)

Table 4 Cytotoxic activity for complexes **1a–h** in terms of inhibition percentage of cancer cells (1 μM)

Compounds	U-251	PC-3	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	MDA-MB-251
1a	87.9 ± 7.30	86.1 ± 8.6	92.70 ± 5.1	58.4 ± 2.4	92.2 ± 5.1	100	100
1b	86.6 ± 12.0	42.1 ± 3.8	81.40 ± 6.4	82.2 ± 7.0	64.5 ± 4.6	97.7 ± 1.3	93.9 ± 6.0
1c	80.9 ± 11.6	54.9 ± 3.5	83.50 ± 6.6	35.4 ± 3.0	66.9 ± 4.4	92.5 ± 4.6	94.0 ± 5.9
1d	81.8 ± 1.70	43.9 ± 3.1	76.80 ± 4.6	40.2 ± 0.7	74.8 ± 7.0	92.8 ± 6.0	94.8 ± 5.1
1e	83.2 ± 3.90	53.0 ± 3.3	86.40 ± 5.8	46.1 ± 0.3	68.7 ± 2.6	92.8 ± 4.3	99.7 ± 0.2
1f	81.7 ± 10.6	65.8 ± 5.6	98.50 ± 1.4	39.8 ± 0.7	76.0 ± 5.7	93.3 ± 5.5	96.0 ± 3.9
1g	81.3 ± 7.80	81.7 ± 0.8	96.60 ± 3.3	56.4 ± 4.5	80.2 ± 3.4	97.5 ± 1.4	93.3 ± 6.7
1h	87.5 ± 19.4	65.9 ± 4.3	98.07 ± 1.9	41.7 ± 0.7	68.8 ± 3.0	94.1 ± 3.4	89.3 ± 4.9
<i>cis</i> -platin	39.9 ± 3.10	16.9 ± 0.4	19.90 ± 1.8	7.6 ± 3.1	28.4 ± 1.1	27.9 ± 1.9	12.7 ± 1.2

The present data are the three or four times averaged independent values ± standard error on the mean ($x \pm ES$)

cells) than HCT-15 (colon cells). For both cell lines **1f** > **1a** > **1h**, and **1b–1d** exhibited similar potencies.

The percentage inhibition and the IC₅₀ of the tested compound show that the bioisosteric replacement of a methyl group with iodine showed an increase in cytotoxicity for five of the cell lines. The different cytotoxic potencies of **1a–h** may have been caused by the variation in the electronic, hydrophobic, and steric properties of the substituents.

The IC₅₀ values of MCF-7 and HCT-15 cell lines for **1a–1h** compounds, showed better inhibitory effect than those reported by (Beltrán *et al.*, 2007) for di-phenyltin(IV)-salicyliden-ortho-aminophenols compounds and by our group (Gómez *et al.*, 2006) for pentacoordinated dibutyltin complexes derived from aminoalcohols.

Additionally, compounds **1a–h** were tested in a primary culture of mononuclear cells from peripheral blood on healthy Wistar rats, at a density of 10⁶ cells/ml, a concentration of 1 μM of **1a–h** and 24 h of incubation. The cytotoxicity of the tested compounds was determined using the protein-binding dye sulforhodamine B (SRB) in microculture assay to measure cell growth (Monks *et al.*, 1991). The results indicated non-cytotoxic activity; this observation demonstrates the selective cytotoxicity of these compounds toward cancer cell lines.

Acute oral toxicity study

The toxicity of the complexes **1a–1h** was evaluated using the oral acute toxic class method (ATC method) that was developed as an alternative to replace the oral LD₅₀ test. The ATC method is a sequential testing procedure using only three animals of one sex per step at the defined dose

levels but never more than six animals are used per dose level. The Table 6 contains the number of dead mice during the study. After single oral administration of **1a–1h** (50 or 300 mg/kg body weight), the change in body weight was assessed in CD-1 mice, resulting in weight loss which occurred from day one to seven. However, in general, from day eight a clear increase in the mice weight was observed until the end of the treatment (Figs. 2, 3). The results of the acute oral toxicity on test performed for **1a–1h** indicate that these compounds should be classified to the third category in the United Nations Globally Harmonized System (GHS, 2007).

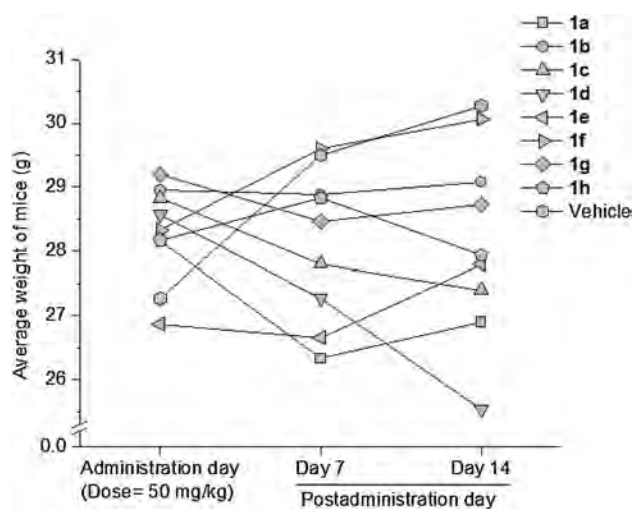


Fig. 2 Mice weight during the experimental period (acute oral toxicity dose 50 mg/kg)

Table 6 Acute oral toxicity—acute toxic class method (OECD 423) on CD-1 female mice administrated at two fixed doses, LD₅₀ values defining the respective categories

Compounds	Number of moribund or dead animals per step (n = 3) at each fixed dose				GHS Category (mg/kg b.w.)	LD50 cut-off (mg/kg b.w.)
	50 mg/kg b.w.		300 mg/kg b.w.			
	Step 1	Step 2	Step 1	Step 2		
1a	0	0	1	2	Category 3 (>50–300)	300
1b	0	0	3	–	Category 3 (>50–300)	200
1c	0	0	0	0	Unassigned	>300
1d	0	0	2	–	Category 3 (>50–300)	200
1e	0	0	2	–	Category 3 (>50–300)	200
1f	0	0	3	–	Category 3 (>50–300)	200
1g	0	0	2	–	Category 3 (>50–300)	200
1h	0	0	0	0	Unassigned	>300

b.w. body weight, the category was assigned according to the Globally Harmonized Classification System (GHS)

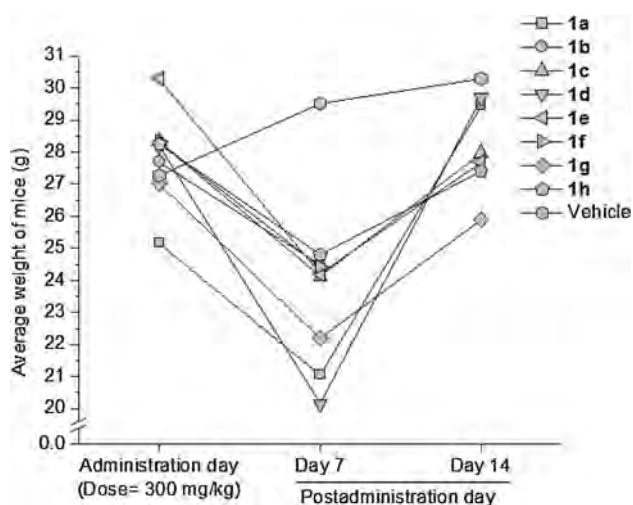


Fig. 3 Mice weight during the experimental period (acute oral toxicity dose 300 mg/kg)

Conclusions

In this paper, a series of dibutyl derivatives from pyridoxamine and substituted salicylaldehydes were designed to provide organotin(IV) complexes that incorporate substituents with different electronic character in the aromatic ring. It was expected that this variation would influence the cytotoxic activity. In solution organotin(IV) compounds **1a–h** could exist as hexacoordinated tin species because of the presence of an intramolecular coordination from the free hydroxymethyl group on the metallic center when a non-coordinating solvent was used. However, in the solid state, complex **1e** has distorted trigonal bipyramidal geometry.

The cytotoxic activity assay showed that dibutyltin complexes display higher activities than *cis*-platin. The cytotoxic results indicate that the bioisosteric replacement of a methyl group with iodine causes an increase in the cytotoxicity for five of the seven human tumor cell lines tested. Additionally, all complexes display preferential cytotoxicity toward cancer cells rather than the normal. The acute oral toxicity indicates that these compounds should be classified to the third category according to the United Nations Globally Harmonized System (GHS). All of these pharmacological results suggest the need for further research in this area to enhance the potency of this type of molecule based on the general structure on nature of the aryl substituents.

Acknowledgments Authors thank PAPIIT (IN204814) for financial support. J. M. G.-H. is thankful to CONACyT for a Ph.D. fellowship (227084). We also appreciate the technical assistance of Rocío Patiño, Javier Pérez, and Luis Velasco.

References

- Addison AW, Rao TN, Reedijk J, Van Rijn J, Verschoor GC (1984) Synthesis, structure, and spectroscopic properties of copper(II) compounds containing nitrogen–sulfur donor ligands; the crystal and molecular structure of aqua [1,7-bis(*N*-methylbenzimidazol-2'-yl)-2,6-dithiaheptane]copper(II) perchlorate. *J Chem Soc Dalton Trans.* doi:10.1039/DT9840001349
- Aziz-ur-Rehman Hussain M, Zia-ur-Rehman Ali S, Rauf A, Nasim FH, Helliwell M (2011) Self-assembled pentagonal bipyramidal and skew trapezoidal organotin(IV) complexes of substituted benzoic acids: their antibacterial, antifungal, cytotoxic, insecticidal and urease inhibition activities. *Inorg Chim Acta* 370:27–35. doi:10.1016/j.ica.2011.01.007
- Beltrán HI, Damian-Zea C, Hernández-Ortega S, Nieto-Camacho A, Ramírez-Apan MT (2007) Synthesis and characterization of diphenyl-tin(IV)-salicyliden-*ortho*-aminophenols: analysis of in vitro antitumor/antioxidant activities and molecular structures. *J Inorg Biochem* 101:1070–1085. doi:10.1016/j.jinorbio.2007.04.002
- Casas JS, Castellano EE, Condori F, Couce MD, Sánchez A, Sordo J, Varela JM, Zuckerman-Schpector J (1997) Synthesis of complexes of dimethyltin(IV) with mono- and di-deprotonated pyridoxine (PN) in media with various anions. Crystal structures of [SnMe₂(PN-H)NO₃·2H₂O], [SnMe₂(H₂O)(PN-H)Cl·H₂O] and [SnMe₂(H₂O)(PN-2H)]0.5H₂O. *J Chem Soc Dalton Trans* 22:4421–4430. doi:10.1039/A703167J
- Casas JS, Rodríguez-Arguelles MC, Russo U, Sánchez A, Sordo J, Vázquez-López A, Pinelli S, Lunghi P, Bonati A, Albertini R (1998) Diorganotin(IV) complexes of pyridoxal thiosemicarbazone: synthesis, spectroscopic properties, and biological activity. *J Inorg Biochem* 69:283–292. doi:10.1016/S0162-0134(98)00004-X
- Casas JS, Castiñeiras A, Condori F, Couce MD, Russo U, Sánchez A, Sordo J, Varela JM (2000) Reaction of the diethyltin(IV) cation with pyridoxine (PN, vitamin B6) in the presence of various anionic species: the crystal structure of [SnEt₂(PN-H)]Cl. *Polyhedron* 19:813–819. doi:10.1016/S0277-5387(00)00321-1
- Casas JS, Castiñeiras A, Condori F, Couce MD, Russo U, Sánchez A, Seoane R, Sordo J, Varela JM (2003) Diorganotin(IV)-promoted deamination of amino acids by pyridoxal: SnR₂²⁺ complexes of pyridoxal 5'-phosphate and of the Schiff base pyridoxal-pyridoxamine (PLPM), and antibacterial activities of PLPM and [SnR₂(PLPM-2H)] (R = Me, Et, Bu, Ph). *Polyhedron* 22:53–55. doi:10.1016/S0277-5387(02)01331-1
- Casas JS, Castellano EE, Couce MD, Ellena J, Sánchez A, Sánchez JL, Sordo J, Taboada C (2004) The reaction of dimethyltin(IV) dichloride with thiamine diphosphate (H₂TDP): synthesis and structure of [SnMe₂(HTDP)(H₂O)]Cl·H₂O, and possibility of a hitherto unsuspected role of the metal cofactor in the mechanism of vitamin-B₁-dependent enzymes. *Inorg Chem* 43:1957–1963. doi:10.1021/ic0351141
- Cima F, Ballarín L (1999) TBT-induced apoptosis in tunicated haemocytes. *Appl Organomet Chem* 13:697–703. doi:10.1002/(SICI)1099-0739(199910)13:10<697::AID-AOC916>3.0.CO;2-#
- Gielen M (1996) Tin-based antitumor drugs. *Coord Chem Rev* 151:41–51. doi:10.1016/S0010-8545(96)90193-9
- Gielen M (2002) Organotin compounds and their therapeutic potential: a report from the Organometallic Chemistry Department of the Free University of Brussels. *Appl Organomet Chem* 16:481–494. doi:10.1002/aoc.331
- Gielen M, Tiekink ERT (2005) ⁵⁰Sn tin compounds and their therapeutic potential. In: Gielen M, Tiekink ERT (eds) *Metallotherapeutic*

- drugs and metal-based diagnostic agents. The use of metals in medicine. Wiley, Chichester, pp 421–435
- Gómez E, Contreras-Ordoñez G, Ramírez-Apan T (2006) Synthesis, characterization and in vitro cytotoxicity of pentacoordinated tin(IV) complexes derived from aminoalcohols. *Chem Pharm Bull* 54:55–57. doi:10.1248/cpb.54.54
- Holeček J, Nádvorník M, Handlir K, Lycka A (1986) ^{13}C and ^{119}Sn NMR spectra of Di-*n*-butyltin(IV) compounds. *J Organomet Chem* 315:299–308. doi:10.1016/0022-328X(86)80450-8
- Holeček J, Lycka A, Handlir K, Nádvorník M (1990) ^{13}C and ^{119}Sn NMR spectra of diphenyl- and dibenzyltin(IV) compounds and their complexes. *Collect Czech Chem Commun Chem* 55:1193–1207. doi:10.1135/cccc19901193
- Kawakami K, Tanaka T (1973) Remarkable configurational changes of some dimethyltin complexes derived from ONO tridentate Schiff bases in strong donor solvents. *J Organomet Chem* 49:409–415. doi:10.1016/S0022-328X(00)84230-8
- Labib L, Khalil TE, Iskander MF, Refaat LS (1996) Organotin(IV) complexes with tridentate ligand-IV organotin(IV) complexes with *N*-salicylidene- and pyridoxylideneacylhydrazines. Crystal and molecular structure of monochloro monomethyl [(*N*-salicylidene-*p*-methoxybenzoylhydrazinato)ono(2)]tin(IV) methanol. *Polyhedron* 21:3697–3707. doi:10.1016/0277-5387(96)00125-8
- Ledwohl D, Canetta R (1998) Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update. *Eur J Cancer* 10:1522–1534. doi:10.1016/S0959-8049(98)00224-X
- Monks A, Scudiero D, Skehan P, Shoemaker R, Paull K, Vistica D, Hose C, Langley J, Cronise P, Vaigro-Wolff A, Gary-Goodrich M, Campbell H, Mayo J, Boyd M (1991) Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *J Natl Cancer Inst* 83:757–766. doi:10.1093/jnci/83.11.766
- Nagy L, Szorcsik A, Jankovics H, Yamaguchi T, Yoshida K, Scopelliti M, Pellerito L, Sletten E (2008) Preparation and XAFS studies of organotin(IV) with adenosine and related compounds and calf thymus DNA. *J Radioanal Nucl Chem* 275:193–200. doi:10.1007/s10967-007-6958-9
- Nath M, Yadav R, Gielen M, Dalil H, De Vos D, Eng G (1997) Synthesis, characteristic spectral studies, and in vitro antimicrobial and antitumor activities of organotin(IV) complexes of Schiff bases derived from amino-acids. *Appl Organomet Chem* 11:727–736. doi:10.1002/(SICI)1099-0739(199709)11:9<727:AID-AOC639>3.0.CO;2-X
- Nath M, Vats M, Roy P (2015) Design and microwave-assisted synthesis of tri- and dialkyltin(IV) hippurates, characterization, in vitro anti-cancer and in vivo anti-inflammatory activities. *Med Chem Res* 24:51–62. doi:10.1007/s00044-014-1098-6
- OECD (2001) Organization for Economic Co-operation and Development. Guidance Document on Acute Oral Toxicity Testing 423 [R]. Paris
- Omae I (1987) Applications of organometallics compounds. Wiley, Chichester, pp 199–211
- Pellerito L, Nagy L (2002) Organotin(IV) $^{n+}$ complexes formed with biologically active ligands: equilibrium and structural studies, and some biological aspects. *Coord Chem Rev* 224:111–150. doi:10.1016/S0010-8545(01)00399-X
- Pellerito C, D'Agati P, Fiore T, Mansueto C, Mansueto V, Stocco G, Nagy L, Pellerito L (2005) Synthesis, structural investigations on organotin(IV) chlorin- e_6 complexes, their effect on sea urchin embryonic development and induced apoptosis. *J Inorg Biochem* 99:1294–1305. doi:10.1016/j.jinorgbio.2005.03.002
- Ramírez-Jiménez A, Gómez E, Hernández S (2009) Penta- and heptacoordinated tin(IV) compounds derived from pyridine Schiff bases and 2-pyridinecarboxylate: synthesis and structural characterization. *J Organomet Chem* 694:2965–2975. doi:10.1016/j.jorganchem.2009.04.035
- Ramírez-Jiménez A, Luna-García R, Cortés-Lozada A, Hernández S, Ramírez-Apan T, Nieto-Camacho A, Gómez E (2013) Dinuclear heptacoordinated dibutyltin(IV) complexes derived from Schiff bases and dicarboxylates: synthesis, cytotoxicity, and antioxidant activity. *J Organomet Chem* 738:10–19. doi:10.1016/j.jorganchem.2013.03.038
- Safari M, Yousefi M, Jenkins HA, Torbati MB, Amanzadeh A (2013) Synthesis, spectroscopic characterization, X-ray structure, and in vitro antitumor activities of new triorganotin(IV) complexes with sulfur donor ligand. *Med Chem Res* 22:5730–5738. doi:10.1007/s00044-013-0549-9
- Sheldrick GM (2013) SHELXS 2013, Program for crystal structure solution. University of Göttingen, Göttingen
- Song X, Zapata A, Eng G (2006) Organotin(IV) and quantitative-structure activity/property relationships. *J Organomet Chem* 691:1756–1760. doi:10.1016/j.jorganchem.2005.12.003
- Sonika N, Malhotra R (2011) Synthesis and characterization of diorganotin(IV) complexes with tridentate Schiff base ligand pyridoxal aroylhydrazones. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem* 186:1449–1459. doi:10.1080/10426507.2010.517583
- Sonika A, Malhotra N, Malhotra R (2011) Bioactive penta-coordinated diorganotin(IV) complexes of pyridoxalimine Schiff bases. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem* 187:1510–1520. doi:10.1080/10426507.2012.692129
- United Nations (2007) Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS), ST/SGAC.10/30/Rev.2.Chapter 3.1
- Verma RP, Hansch C (2007) Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q)SARs. *Bioorg Med Chem* 15:2223–2268. doi:10.1016/j.bmc.2007.01.011
- Wheate NJ, Walker S, Craig GE, Oun R (2010) The status of platinum anticancer drugs in the clinic and in clinical trials. *Dalton Trans* 39:8113–8127. doi:10.1039/C0DT90045A