

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

# FACULTAD DE QUÍMICA

TESIS

# SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPUESTOS PENTACOORDINADOS DE ESTAÑO (IV) CON POSIBLES PROPIEDADES ANTICANCERÍGENAS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

JAVIER ORDÓÑEZ HERNÁNDEZ



MÉXICO, D.F. 2012



Universidad Nacional Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

# DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

# JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE:	Profesor: M. en C. JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET
VOCAL:	Profesor: M en C. BLAS FLORES PÉREZ
SECRETARIO:	Profesor: Dr. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA
1er. SUPLENTE:	Profesor: Dr. HECTOR GARCÍA ORTEGA
2° SUPLENTE:	Profesor: M en C. MARGARITA ROMERO ÁVILA

# SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO FACULTAD DE QUIMICA, SECCIÓN DE QUIMICA ORGÁNICA LABORATORIO 201

ASESOR DEL TEMA:

Dr. JOSÉ NORBERTO FARFÁN GARCÍA

**SUPERVISOR TÉCNICO:** 

M. EN C. MARGARITA ROMERO ÁVILA

SUSTENTANTE (S):

JAVIER ORDÓÑEZ HERNÁNDEZ

#### AGRADECIMIENTOS

A Dios, por colmar mi vida de bendiciones y por ser mi inspiración para esforzarme cada día.

De manera especial al Dr. José Norberto Farfán García por todo su apoyo y confianza que depositó en mí y por darme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo.

Con cariño para la M. en C. Margarita Romero Ávila por su apoyo en la realización de cada uno de los experimentos.

A los miembros del jurado:

M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

M en C. Blas Flores Pérez

Dr. José Norberto Farfán García

Dr. Héctor García Ortega

M en C. Margarita Romero Ávila

Por el tiempo dedicado en la revisión de esta tesis.

Al personal de la USAI :

M. en C. Rosa Isela del Villar Morales

M. en C. Nuria Esturan Escopet

Q. Marisela Gutiérrez Franco

M. en C. Nayeli López Balbiux

Q.F.B. Víctor Hugo Lemus Neri

Q. Georgina Duarte Lisci

M. en C. Margarita Romero Ávila

Por su apoyo en la caracterización espectroscópica de cada uno de los compuestos.

A mis padres y hermanos por su amor incondicional que siempre me han mostrado.

A mi prima Sonia, a mi primo José Luis y a mis sobrinas Jocelyn, Betsabé y Janai por su amistad y por su apoyo a lo largo de toda la licenciatura.

A mis mejores amigas, Daniela, Ángela y Estefany por su amistad y por qué juntos hemos pasado grandes momentos.

# INDICE

	RE AB	SUMEN STRACT		1 2
	1.1	NIRODUC	CION	3
	II. /	ANTECEDE	NTES	4
	1.	Generalid	lades de los compuestos de organoestaño como agentes	
		medicinal	les y biocidas	4
		1.1 Mecar	nismo de captación	5
		1.2 Mecar	nismo de toxicidad	5
		1.3 Relaci	ón entre estructura y actividad	6
2. Avances químicos y biotecnológicos de			químicos y biotecnológicos de los compuestos de organoesta	año
		en quimic	oterapia	7
		2.1 Descri	pción	7
		2.2 Avanc	es en el diseño de compuestos de organoestaño contra el cá	ncer
				8
	3.	Actividad	cardiovascular de los compuestos de organoestaño	14
		3.1 Activio	dad cardiovascular de haluros, hidróxidos y óxidos de	
organoestaño			taño	14
3.2 Actividad cardiovascular de los compuestos de organoestañ			dad cardiovascular de los compuestos de organoestaño deriv	ados
		de aminoa	ácidos	15
	4.	Actividad	insecticida y larvicida de los compuestos de organoestaño	16
		4.1 Descri	pción	16
		4.2 Mosca	as	17
		4.3 Mosqu	uitos	17
		4.3.1	Mosquito Aedes aegypti	18
		4.3.2	Mosquito Anopheles Stephensi	18
		4.3.3	Mosquito Culex pipiens	19
	5.	Actividad	antifúngica	19
		5.1 Los ho	ongos y las infecciones fúngicas	19

5.2 Complejos de organoestaño con ésteres, carboxilato, amino	oácidos y
péptidos que presentan propiedades antifúngicas	20
III. OBJETIVO	23
IV PARTE EXPERIMENTAL	23
Instrumentación	23
Reactivos	23
Síntesis	24
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	32
Esquema general de reacción	32
Espectroscopía de RMN para los compuestos del 1-7	35
Espectroscopía de RMN de <sup>1</sup> H	34
Espectroscopía de RMN de <sup>1</sup> H bidimensional COSY	41
Espectroscopía de RMN de <sup>13</sup> C y DEPT	43
Espectroscopía de dos dimensiones HSQC	46
Espectroscopía de <sup>119</sup> Sn	50
Espectroscopía de RMN para el compuesto 8	52
Espectroscopía de RMN de <sup>1</sup> H	52
Espectroscopía de RMN de <sup>13</sup> C	54
Espectroscopía de RMN de 119Sn	56
Espectrometría de masas	57
VI. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS	59
VII. BIBLIOGRAFÍA	60

#### RESUMEN

Durante las pasadas décadas se ha incrementado la investigación en la síntesis de nuevos compuestos de organoestaño, debido a sus diversas aplicaciones biológicas. Recientemente ha habido interés por la síntesis de derivados de aminoácidos y salicilaldehído acomplejados a diferentes metales debido a sus propiedades electroquímicas, magnéticas, así como su potencial uso en sistemas biológicos y para el estudio del mecanismo del piridoxal. Los compuestos de estaño han presentado actividad como: antimicrobianos, contra la malaria, antiproliferativos, quimioterapéuticos, radiofarmacéuticos, miméticos de insulina y fungicidas. Una de las más importantes áreas de investigación de los compuestos de organoestaño es debida a su acción antiproliferativa. Sin embargo, los compuestos de organoestaño (IV) se caracterizan por la presencia de uno a más enlaces carbono-estaño, los cuales han probado tener actividad contra el carcinoma de pecho (adenocarcinoma tumor MCF-7) y el cáncer de colon (WiDr).

En general, se sabe que la citotoxicidad de los compuestos de organoestaño se incrementa conforme aumenta la cadena del grupo alquilo, frecuentemente los más activos son los derivados del grupo arilo. Los resultados más recientes indican que para el diseño de nuevos compuestos antitumorales es necesario balancear entre algunos factores tales como solubilidad y liposolubilidad con el fin de mejorar su eficacia. La importancia de las propiedades electrónicas del estaño han sido discutidas en el contexto del rol que juegan en las interacciones biológicas.

Recientemente en nuestro grupo de investigación se han sintetizado derivados de bases de Shiff de diorganoestaño (IV) en un sólo paso. Esta ruta involucra la reacción equimolar de un  $\alpha$ -aminoácido con salicilaldehído y el óxido de di-n-butilestaño o de difenilestaño (IV) conduciendo a la formación de un sólo producto en buenos rendimientos.

1

#### ABSTRACT

During the past decades have increased research in the synthesis of new organotin compounds due to their different biological applications. Recently there has been interest in the synthesis of amino acids and salicylaldehyde derivatives complexed to different metals due to their electrochemical and magnetic properties, and its potential use in biological systems and to study the mechanism of pyridoxal. Tin compounds presented activity as antimicrobial, antimalarial, antiproliferative, chemotherapeutics, radiopharmaceuticals, insulin mimetics and fungicides. One of the most important research areas of organotin compounds is due to its antiproliferative action. Organotin (IV) compounds characterized by the presence of one or more carbon-tin bonds, which have proven activity toward the mammarian tumor MCF-7 and a colon carcinoma (WiDr)

In general, it is known that the cytotoxicity of organotin compounds increases with increasing alkyl chain, often the most active are aryl derivatives. The most recent results indicate that the design of new antitumor compounds is necessary to balance between factors such as solubility and lipid solubility in order to improve their effectiveness. The importance of the electronic properties of tin have been discussed in the context of the role they play in biological interactions.

Recently our research group have been synthesized Schiff-base diorganotin (IV) derivatives in a single step. This route involves the reaction of an equimolar with salicylaldehyde, a  $\alpha$  amino acid and oxides of di-n-butyltin or diffenilestaño (IV) leading to the formation of a single product in good yields.

#### I. INTRODUCCIÓN

Los compuestos de organoestaño pertenecen a los compuestos organometálicos más usados, con una producción anual estimada de aproximadamente 60 000 toneladas. La química de los compuestos de organoestaño (IV) se ha convertido en una de las áreas más fuertes en el campo interdisciplinario debido a su amplia gama de aplicaciones industriales, sintéticas, agrícolas y biológicas. Los compuestos de organoestaño (IV) tienen diversas aplicaciones comerciales, tales como estabilizadores de (PVC), biocidas industriales, catalizadores industriales, agentes de curado de superficie.<sup>1-5</sup>, detectores de centelleo para los rayos X y  $\chi$ , aditivos balísticos, ionóferos en electrodos ión-selectivos de membrana líquida<sup>6-7</sup>, etc. Los compuestos de organoestaño (IV) particularmente los di-nbutilestaño, difenilestaño y di-n-octilestaño son usados en la industria como estabilizadores de PVC, como catalizadores en varios productos, y para el curado del vulcanizado de elastómeros de silicona a temperatura ambiente, mientras que los compuestos de triorganoestaño, como el tri-n-butilestaño, triciclohexilestaño y trifenilestaño se utilizan en la agricultura como fungicidas, molusquicidas, acaricidas y pesticidas, en la industria han sido utilizados como biocidas y también como agentes marinos anti-incrustantes en pinturas para grandes buques.<sup>8-10</sup> Además de las aplicaciones antes mencionadas, los compuestos de organoestaño han sido utilizados como desinfectantes de superficie, como bacteriostáticos, como antimicrobianos, productos antimoho, productos de lavandería, fungicidas, repelentes de roedores, desinfectantes de hospital y veterinaria.

# II. ANTECEDENTES

# 1. Generalidades de los compuestos de organoestaño como agentes medicinales y biocidas

Los compuestos de organoestaño (IV) se caracterizan por la presencia de uno o más enlaces carbono-estaño, estos compuestos tienen varias actividades biocidas, y muestran una toxicidad que depende tanto del número y naturaleza de los grupos orgánicos unidos al estaño. En general, para la serie de compuestos de organoestaño (IV), RnSnX<sub>4-n</sub>, donde n=1-4, aquellos que contienen 3 enlaces Sn-C tienen la mayor actividad biológica y la toxicidad tiende a disminuir con la disminución de los grupos orgánicos unidos al átomo de estaño. Por lo tanto los compuestos de diorganoestaño son más tóxicos que sus análogos monosustituidos, los cuales son considerados no tóxicos. La toxicidad de los compuestos tetrasustituidos surge de la descomposición de estos compuestos en sus derivados de triórganoestaño.<sup>16,17</sup>

En general la toxicidad disminuye en el orden  $R_3SnX > R_2SnX_2 > RSnX_3$ . Algunos autores han propuesto que la toxicidad de la serie  $R_3Sn$  se correlaciona con la superficie total de la molécula, por lo tanto los compuestos de organoestaño con sustituyentes n-propil, n-butil, n-pentil, fenil y ciclohexil deben ser más tóxicos que los compuestos con etil y metil.<sup>18</sup>

Si los efectos tóxicos se ejercen intracelularmente, seguidos de un transporte a través de la membrana, una correlación debe existir entre la toxicidad y la lipofilicidad.<sup>19</sup>

Los compuestos de triorganoestaño son tóxicos para los diversos organismos, sus propiedades biocidas están reportadas en la literatura.<sup>20-22</sup> Por ejemplo, los compuestos de trimetilestaño presentan una alta toxicidad contra los insectos y mamíferos, los compuestos de trietilestaño son efetivos contra los mamíferos, los compuestos de tri-n-propilestaño son efectivos contra la bacteria *Gram negativa*, mientras que los compuestos de tri-n-butil y trifenilestaño son efectivos contra hongos. Las especies acuáticas como peces y moluscos, son sensibles a los compuestos de tri-n-butil y trifenilestaño, mientras que los compuestos de triorganoestaño son tóxicos contra varios mosquitos y sus larvas. Con el aumento de la longitud de la cadena R disminuye la actividad de los compuestos de trialquilestaño, los compuestos de tri-n-octilestaño no son tóxicos para los organismos.<sup>23-25</sup>

En una serie de compuesto de organoestaño R<sub>3</sub>SnX, el grupo aniónico X, no juega un papel importante en la toxicidad de los compuestos, sin embargo si el grupo X es en sí mismo biológicamente activo, entonces la actividad del compuesto mejora, el grupo X también aumenta la solubilidad del compuesto en agua. Se han efectuado estudios sobre los efectos insecticidas de los compuestos de triorganoestaño sobre la polilla de col, *plutella xylostells (Linnaeus*), estos estudios indicaron que el cambio en el grupo aniónico X tuvo efectos. La sustitución de los grupos alquilo con sustituyentes arilo o ciclohexilo convierte los compuestos de triorganoestaño en efectivos fungicidas agrícolas, debido a su actividad fagodeterrente y a que son poco fitotóxicos.<sup>16-17</sup>

#### 1.1 Mecanismo de captación

La captación microbiana de los compuestos de organoestaño puede ocurrir como resultado de las interacciones lipofílicas o metal-biomasa. La superficie de la célula es predominantemente aniónica debido a la presencia de grupos iónicos como el carboxilato, el hidroxilo y el fosfato en los polímeros de la pared celular; estos grupos pueden actuar como ligantes de metales y unirse a la superficie celular. Por lo tanto, la captación, comprende inicialmente un proceso metabólico independiente de los procesos a través de la adsorción, complejación, precipitación o cristalización dentro de la pared celular, seguido por la bioacumulación metabólica por medio del transporte del metal a través de la membrana hacia el interior de la célula. Los compuestos de organoestaño pueden presentar interacciones lipofílicas con las membranas celulares. La captación por difusión de la membrana puede ocurrir, además o en lugar de la adsorción de los iones metálicos libres. Las especies hidrofóbicas no polares pueden disolverse dentro de la membrana y entrar en el citosol, al entrar en éste, el complejo lipofílico puede ser distribuido entre los componentes celulares, o el metal puede ser liberado del complejo y se unen a otros sitios.<sup>18</sup>

#### 1.2 Mecanismo de toxicidad

El mecanismo de acción biológica de los compuestos de organoestaño aún no está claro. Sin embargo han surgido algunas propuestas tentativas. Debido a su lipofília, los compuestos de organoestaño están en la membrana activa en la membrana citoplasmática como claro blanco de acción. La interrupción de la integridad de la membrana puede ocurrir debido a la unión de los compuestos de organoestaño o a la inserción dentro de la membrana. Los compuestos de organoestaño también pueden actuar intracelularmente y los organelos intactos pueden ser interrumpidos.<sup>18</sup>

Estudios de las interacciones del estaño con la levadura *Candida maltosa* revelaron que la pared celular es el sitio dominante de las interacciones del Sn (IV) con la levadura, las interacciones lipofílicas juegan un papel importante en la absorción y en la toxicidad de los compuestos de tri-n-butilestaño (TBT). La absorción de TBT conduce a la muerte celular y a la fuga de K<sup>+</sup>, mientras que la absorción de Sn (IV) no tuvo ningún efecto. Los compuestos de trimetilestaño (TMT) no interactúan con las células. De los tres tipos de compuestos sólo el TBT alteró la fluidez de la membrana.<sup>18</sup> Si la especie organometálica entra en el citosol, el metal puede disociarse del ligante y unirse a sitios internos. El Sn (IV) es capaz de formar complejos con las moléculas biológicas, tioles, péptidos, proteínas, aminoácidos, ácidos nucleicos, carbohidratos y esteroides.<sup>26-28</sup> El potencial redox para el par Sn<sup>4+</sup>/Sn<sup>2+</sup> es de -0.154 V (comparado contra el electrodo estándar de hidrógeno) y se encuentra dentro del rango fisiológico encontrado para varias enzimas y tioles. Por lo tanto es posible que los procesos enzimáticos o la interacción con tioles como agentes reductores estén involucrados en la actividad biológica de los compuestos de organoestaño.<sup>29</sup>

#### 1.3 Relación entre estructura y actividad

Una forma de reducir el número de derivados de organoestaño en el medio ambiente y de reducir el costo, es el desarrollo de biocidas de estaño más eficientes. Los estudios de las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSAR) parecen ser una estrategia interesante para solucionar este problema. Por ejemplo en un estudio se reportó la toxicidad de una serie de compuestos de arilestaño contra el hongo, *Ceratocystus ulmi*, el agente causante de la enfermedad del olmo y mediante un análisis QSAR se llegó a la conclusión que el fragmento de trifenilestaño es responsable de la actividad biológica.<sup>30</sup>

# 2. Avances químicos y biotecnológicos de los compuestos de organoestaño en quimioterapia

### 2.1 Descripción

Durante las últimas décadas, varios compuestos de organoestaño, con diferentes estructuras y actividad antineoplásica hacia el tumor mamario MCF-7 y carcinoma de colon WiDr, han sido desarrollados.<sup>31-36</sup>

La actividad anti-tumoral de la mayoría de los compuestos orgánicos de estaño se muestra a través de diferentes mecanismos a nivel molecular. Muchos de ellos parecen unirse al DNA a través de las bases nitrogenadas, mientras que los grupos fosfato del esqueleto de azúcar del DNA por lo general actúan como anclaje de sitios para el estaño. Además se ha señalado que las fracciones  $R_2Sn^{2+}y R_3Sn^+$  (R= grupos alquil o aril) son las últimas especies reactivas de los compuestos de organoestaño di y trisustituidos; los enlaces Sn-C son los enlaces más hidrolíticamente estables. Se ha propuesto que estos compuestos ejercen sus efectos mediante la unión a los grupos tiol de las proteínas.<sup>37</sup>

Estudios recientes han demostrado que dosis bajas de compuestos de organoestaño pueden presentar actividad antitumoral y sugieren un modo de acción a través de una vía genética mediada por las células cancerosas. Se han desarrollado últimamente compuestos metálicos capaces de activar la apoptosis tales como el supresor tumoral p53, el receptor TRAIL, las caspasas, y la familia de proteínas Bcl-2.<sup>38</sup>

Existen dos tipos de apoptosis, la intracelular y la extracelular. La apoptosis inducida por metales se cree que inicia intracelularmente, la mitocondria es relevante en la mediación de la apoptosis inducida por metales en especies reactivas de oxígeno.<sup>39</sup>

Los compuestos de cloruro de di-n-butil y tri-n-butilestaño inducen la apoptosis in vitro en timocitos de rata a través de la inhibición de la síntesis de DNA al mismo tiempo que se inrementa la sistesis de RNA. La vía apoptótica inducida por los cloruros de di-n-butil y trin-butilestaño comienza con un incremento de iones Ca<sup>2+</sup>, después se libera el citocromo C de la mitocondria, seguido por la activación de las caspasas y finalmente por la fragmentación del DNA.<sup>40-42</sup>

La reducción de los efectos secundarios, tales como la neurotoxicidad y la inmunosupresión, debe considerarse un objetivo importante a considerar. Se sabe que los

compuestos de trietilestaño son capaces de atacar la mielina del sistema nervioso central y los compuestos de trimetilestaño causar hiperexcitación neuronal.<sup>43</sup>

# 2.2 Avances en el diseño de compuestos de organoestaño contra el cáncer

Los primeros estudios sistemáticos de las relaciones estructura-actividad y toxicidad en los compuestos de organoestaño se llevó a cabo en varios carboxilatos de di y triorganoestaño (IV).<sup>36</sup>

Compuestos de organoestaño que contienen restos de esteroides han sido sintetizados y su actividad in vitro se ha puesto a prueba frente a una serie de líneas celulares tumorales humanas. Estos compuestos (figura 1) exhibieron actividad in vitro. En especial el compuesto 3 es altamente efectivo contra las células cancerosas y puede ser empleado como modelo para una mayor investigación sobre las relaciones estructura- actividad en los compuestos de organoestaño antitumorales.<sup>44</sup>



Figura 1. Estructura de esteroides de organoestaño.

Se ha reportado la actividad antitumoral de dos carbohidratos de trifenilestaño, llegando a las siguientes conclusiones: 1) los carbohidratos de trifenilestaño son menos activos que el Ph<sub>3</sub>SnCl con respecto a su actividad de interferir con el DNA, RNA y la síntesis de proteínas aisladas de timocitos proliferan rápidamente. 2) Las pruebas in vitro hacia la síntesis de proteínas en ratas mostraron que la líneas tumorales más sensibles son MOPC315, P815, SL2 y L1210. Además se encontró que los enlaces Sn-C de los carbohidratos de trifenilestaño son menos efectivos que los de Ph<sub>3</sub>SnCl, el carbohidrato (A) (figura 2) es más efectivo que el carbohidrato B, esto puede estar relacionado con la longitud del enlace Sn-

C(carbohidrato) en el compuesto A el cual muestra una actividad biológica sorprendente.<sup>45</sup>



Figura 2. Estructura de carbohidratos de trifenilestaño.

Recientemente se sintetizaron 6 compuestos de carboxilatos bis-aromáticos de dibutilestaño (figura 3), se pusieron a prueba in vitro en contra de la línea celular de tumor de mama MCF-7 presentando una actividad mucho mayor que la del cis-platino además de ser solubles en agua.<sup>46</sup>



Figura 3. Estructuras de carboxilatos de di-n-butilestaño bis-heteroaromáticos.

Una clase innovadora de compuestos de diorgano y dicloroestaño (figura 4) basados en ácido hidroxámico presentan actividad antitumal. Estos compuestos son solubles en alcoholes y soluciones hidroalcohólicas, y presentan citotoxicidad para una serie de líneas celulares tumorales en algunos casos superior a la del cis-platino.<sup>47</sup>



Figura 4. Compuestos derivados de ácido hidroxámico usados para la síntesis de compuestos de organoestaño.

Una serie de aductos de R<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub> con bases de Schiff han sido recientemente seleccionados en contra de tres líneas celulares tumorales, L929, K562 y HeLa, los resultados son similares y en algunos casos mejores que los del oxaliplatino.<sup>48</sup>

En el curso de las últimas décadas, se han descrito varios aductos de organoestaño (IV) y estaño (IV) que muestran una significativa actividad antitumoral in vitro contra líneas celulares del carcinoma humano KB, basados en ligantes quelatantes N,N.<sup>49</sup> Algunos de estos sistemas contienen donantes no simétricos de dinitrógeno como mepirizola (agente anti-inflamatorio)<sup>50</sup> y 3,5-dimetil-1(2´-piridil)pirazola<sup>51</sup> (Figura 5). Todos estos compuestos de organoestaño que son activos poseen una característica estructural específica, a saber un promedio de longitud de enlace Sn-N mayor a 239 ppm, mientras que los compuestos inactivos tienen longitudes de enlace menores a 239 ppm. Esto parece implicar que la predisociación del ligante puede ser importante en el modo de acción de los sistemas activos, por otro lado, el ligante coordinado puede favorecer el transporte de los compuestos de estaño a través de las membranas celulares al sitio de acción en las celulas, y luego los restos orgánicos de estaño son liberados por hidrólisis.



Figura 5. Estructura del mepirizola, del 3,5-dimetil-1-(2´-piridil)pirazola y sus aductos de  $R_2SnCl_2$ .

Otra investigación reciente ha explorado la interacción entre haluros de di y triorganoestaño (IV) con gliciltirosina, gliciltriptófano, leuciltirosina, leucilleucina,

valilvalina y alanilvalina. Estos ligantes actúan en forma dianiónica como donadores tridentados coordinados hacia  $R_2Sn(IV)$  a través de COO<sup>-</sup>,  $NH_2$  y los grupos N-péptido. Todos estos compuestos han sido probados contra varias líneas celulares de cáncer humano, proporcionando actividades significativamente más altas que las del etopósido y el cisplatino.<sup>52</sup>

El dicloruro de dietilestaño-N-(2-piridilmetileno)-4-toluidina fue probado en ratones mostrando efectos antineoplásicos. Este compuesto ha provocado un retraso significativo en el ciclo celular en las células de médula ósea de ratón.

Cuando el nivel de glutatión (GSH) es bajo el grado de retraso en el ciclo celular se reduce.<sup>53</sup> La actividad anticancerígena de los polímeros de organoestaño de la norfloxacina en contra de las células normales Babl/3T3 se ha reportado,<sup>54</sup> el orden de la actividad es el siguiente:

n-butilestaño >> n-propilestaño >> etilestaño >> metilestaño = n-octilestaño = laurilestaño

Debido a la naturaleza no tóxica de los polímeros de organoestaño, son los principales candidatos en la lucha contra el cáncer.

La actividad anti-proliferativa y antitumoral de los compuestos de di-n-butil y tri-nbutilestaño hacia el tumor de carcinoma *Ehrlich ascites*, IMC, P388 y sarcoma 180 ha sido probada. El mecanismo celular de la actividad antiproliferativa revela que el di-n-butil y tri-n-butilestaño se acumulan cerca del núcleo, aparato de Golgi y retículo endoplásmico de la célula, después destruyen la estructura del aparato de Golgi y del retículo endoplásmico, inhibiendo la función del metabolismo de la ceramida, Inositol trifosfato (IP3) inducida por la movilización de Ca<sup>2+</sup> intracelular y, finalmente deteniendo la membrana mediada por la transducción de señales que conducen a la síntesis de DNA.<sup>55</sup>

Dos compuestos de organoestaño (IV) derivados de saliciloxamato (figura 6), contienen un átomo de estaño tetracoordinado, se ha informado que poseen una alta potencia en comparación del *cis*-platino, 5-fluorouracilo y etopósido contra varias líneas celulares de tumores humanos, pero menos activos que el metotetrexato y la doxorubicina.<sup>56</sup>

Los complejos de di-n-butilestaño (IV) de bis (carboximetil)bencilaminas (figura 6) se ha publicado que poseen citotoxicidad hacía varias líneas celulares tumorales humanas más altas que el cisplatino, 5-fluorouracilo y etopósido.<sup>57</sup>



Figura 6. **A**. estructura de salicilaxamatos de diorganoestaño (IV), **B**. complejos de bis(carboximetil)bencilaminas.

Los sistemas de organoestaño (IV) que contienen ligantes de azufre unidos al estaño, también se han explorado como agentes antitumorales. Se ha informado que compuestos de *orto*-aminofenil y 2-piridil-tiolatotrifenilestaño muestran actividad antitumoral, así como algunos cisteaminatos y N-N-dimetilcisteaminatos de n-butilestaño (IV). Los compuestos de diorganoestaño (IV) derivados de 2-mercapto-6-nitrobenzotiazola se ha informado y demostrado que existen con una geometría octaédrica y *cis*-bipiramide distorsiona (Figura 7). Su actividad en las pruebas in vitro muestra buenos índices de inhibición de carcinoma Ehrlich ascites, el compuesto de dibutilestaño es el más activo.<sup>58-</sup>



Figura 7. Estructura de derivados de diorganoestaño (IV) derivados de 2-mercapto-6nitrobenzotiazol.

Un estudio tridimensional QSAR sobre los derivados de cloruro de dibencilestaño (IV) y diisocianato de dibencilestaño (IV) con ligantes donadores N,S (figura 8) muestran actividad significativa contra líneas celulares de cáncer humano, en comparación con sus análogos de dialquilestaño (IV) a través de un análisis comparativo del campo molecular (COMFA).<sup>61</sup>



Figura 8. Estructuras de sistemas de organoestaño utilizados en estudios tridimensionales QSAR.

Como los grupos orgánicos de estaño juegan un papel clave en los efectos tóxicos secundarios, se han diseñado compuestos antitumorales que implican el uso de quelatantes fuertes, acil-pirazolonas como ligantes espectadores y aceptores de haloestaño (IV). Los sistemas reportados son derivados de cis-dihaloestaño (IV) con una geometría octaédrica en la que dos ligantes quelatantes O,O o N,N se unen al estaño (figura 9), algunos de ellos muestran efectos antiproliferativos en algunas líneas celulares de melanoma humano, particularmente hacia SK-MEL-5, que es intrínsecamente resistente a toda las modalidades de tratamiento convencional.<sup>62</sup>



 $R^1 = C_6H_5 \text{ o } CH_3 R^2 = CH(C_6H_5)_2, CH_2C_6H_5 \text{ o } CH_3$ X = F, Cl, Br o I

Figura 9. Estructuras de di-acilpirazolonatos cis-dihaloestaño (IV).

Los compuestos de diorganoestaño con ligantes del tipo aminoácido como la cisteína, los di- y tripéptidos como penicilina y glicina, así como las bases púricas como adenina o 6-

mercaptopurina,<sup>63</sup> exhiben propiedades antitumorales y alargan el periodo de vida en ratones con leucemia P-388.

Uno de los compuestos de organoestaño que ha sido comúnmente probado en sistemas biológicos, es el dipéptido  $(C_7H_{15})_2SnCO_2NCONH_2$  de estaño IV, este compuesto tiene actividad importante in vitro contra la leucemia (linfocítica) del tipo P-388 (figura 10).



Figura 10. Compuesto dipéptido de estaño IV, con actividad biológica.

# 3. Actividad cardiovascular de los compuestos de organoestaño

#### 3.1 Actividad cardiovascular de haluros, hidróxidos y óxidos de organoestaño

Se ha observado que los compuestos de trialquiestaño probados en conejos provocan vasodilatación. Tras varios experimentos, se observó que los compuestos de trietilestaño producen debilidad muscular, seguida de temblores musculares, convulsiones y finalmente la muerte. El principal sitio de acción de los compuestos de trialquiestaño es el sistema nervioso central. Estudios experimentales "in vitro" de los efectos de las sales de n-butilestaño sobre la hemólisis indican que la acción hemolítica de Bu<sub>3</sub>SnCl sobre los glóbulos rojos de conejos es cien veces mayor que en el caso del Bu<sub>4</sub>Sn que apenas mostró acción.<sup>64</sup> Un estudio farmacológico del óxido de bis-(tri-n-butilestaño) (TBTO) en ratas, conejos y perros indicaron que el TBTO causa una caída en la presión arterial que resulta en una depresión del músculo liso vascular, el animal muere debido a un paro respiratorio<sup>65</sup>. Por otro lado la administración intravenosa de acetato de trifenilestaño (TPTA) en gatos a una dosis de 1 mg.Kg<sup>-1</sup> provoca un incremento en la presión arterial y una corta interrupción de la respiración, seguido por la estimulación de la respiración, y contracciones clónicas de los músculos de las extremidades<sup>66</sup>; la administración repetida de 1-2 mg.Kg<sup>-1</sup> a intervalos de 20-60 minutos genera hipotensión arterial, también provoca una disminución de noradrenalina sobre la presión arterial, cuando se aplica una dosis de 4-14 mg Kg<sup>-1</sup> el animal muere por parálisis de los centros respiratorios. La administración oral de hidróxido de trifenilestaño(TPTH) en ratas disminuye el número de leucocitos en 25 ppm y disminuye la hemoglobina en 50 ppm. El hidróxido de triciclohexilestaño (Plictran) inhibe la actividad de las enzimas Mg<sup>2+</sup>-ATPasa y Ca<sup>2+</sup>-ATPasa sensibles a la oligomicina (o.s) de las mitocondrias del corazón de res a concentraciones nanomolares a pH = 7.5, sin embargo no afecta la actividad de las enzimas Mg<sup>2+</sup>-ATPasa y Ca<sup>2+</sup>-ATPasa y Ca<sup>2+</sup>-ATPasa insensibles a la oligomicina (o.i). Es bien sabido que la membrana mitocondrial contiene enzimas Mg<sup>2+</sup>-ATPasa y Ca<sup>2+</sup>-ATPasa (o.s) que están involucradas en la etapa terminal de la fosforilación oxidativa donde se sintetiza ATP y se mantienen los niveles de Ca<sup>2+</sup> citoplasmático. La inhibición significativa de las enzimas Mg<sup>2+</sup>-ATPasa y Ca<sup>2+</sup>-ATPasa (o.s) indica que el Plictran puede interferir en la fosforilación oxidativa y por lo tanto en la reducción de la síntesis de ATP y del transporte del ión calcio en la mitocondria.<sup>67-71</sup>

Los índices más sensibles de la toxicidad de los compuestos de triorganoestaño parecen estar relacionados con los cambios de composición de los tejidos linfáticos y de la sangre en ratones. Los compuestos Ph<sub>3</sub>SnCl, Ph<sub>3</sub>Sn(OAc) (Brestran), y Cy<sub>3</sub>SnOH (Plictran) alteran la composición de la sangre: disminución de los linfocitos y leucocitos, aumento en los eritrocitos y en los niveles de hemoglobina, pérdida en el peso del corazón, el hígado y el bazo. Los compuestos PhSnCl<sub>3</sub>, Ph<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub> y Ph<sub>4</sub>Sn no muestran ningún efecto.<sup>72</sup>

El retículo sarcoplasmático (SR) cardiaco de la bomba de calcio junto con la fosforilación de proteínas, juegan un papel importante en la contracción y relajación del miocardio.<sup>73</sup> Si algún compuesto altera el transporte de calcio por el SR, afectará el funcionamiento normal del corazón. La relajación cardiaca está mediada por la estimulación  $\beta$ -adrenérgica a través de la absorción de Ca<sup>2+</sup> por el SR, se ha demostrado mediante estudios "in vivo" e "in vitro" en membranas de corazón de rata que bajas concentraciones de Plictran (2 x 10<sup>-8</sup> M) inhiben la actividad de la bomba de calcio alterando el flujo de calcio conduciendo a la disfunción cardiaca.<sup>74-75</sup>

Estudios "in vitro" en corazón de rata revelaron que los bromuros de tri-n-butilestaño (TBT) y trietilestaño (TET) y el cloruro de trimetilestaño inhiben la absorción de Ca<sup>2+</sup> del SR cardiaco y de la Ca<sup>2+</sup>-ATPasa. Siendo más potente el TBT. Además, el TET y el TMT ejercen efectos dosis-dependientes, mientras que el TBT no muestra una relación dosis-respuesta.<sup>76</sup>

# 3.2 Actividad cardiovascular de los compuestos de organoestaño (IV) derivados de aminoácidos

Es bien sabido que cuando un medicamento es administrado, se produce un cambio en la presión arterial con el paso del tiempo. Por lo tanto, un fármaco que disminuye la presión arterial durante un periodo controlado, se considera más eficaz contra la hipertensión que aquel fármaco que disminuye la presión arterial en un periodo más corto.

Se han realizado estudios de la actividad cardiovascular de un gran número de compuestos de organoestaño derivados de aminoácidos, dipéptidos, triglicina, trimina, ácido ascórbico y umbeliferona, al ser administrados por vía intravenosa, ya sea en gatos adultos o en perros mestizos.<sup>77</sup>

Los compuestos de di-n-butilestaño y difenilestaño derivados de L-prolina (Hpro), el trifenilestaño derivado de D-penicilinamina (H<sub>2</sub>Pen), trans-hidroxi-L-prolina (HHyp) y glutaminas, y los compuestos de tri-n-butilestaño y trimetilestaño derivados de Hpro, HHyp y Hglu exhibieron efectos sobre el retraso de la actividad antihipertensiva en diferente grado y duración sin afectar la oclusión carotídea (CO) y las respuestas de presión de la noradrenalina (NA). Ninguno de estos complejos de estaño estudiados ha mostrado bradicardia (descenso de la frecuencia cardiaca), así como taquicardia (aumento de la frecuencia cardiaca). Esto sugiere que estos compuestos pueden actuar como vasodilatadores directos sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos. Los compuestos Ph<sub>2</sub>Sn(Pen), Ph<sub>2</sub>Sn(Hyp)<sub>2</sub>, n-Bu<sub>2</sub>SnCl(HPen).H<sub>2</sub>O y n-Bu<sub>2</sub>Sn(Pen) mostraron una potente actividad anti-hipertensiva.<sup>78</sup>

# 4. Actividad insecticida y larvicida de los compuestos de organoestaño

# 4.1 Descripción

Existen numerosos estudios reportados en la literatura sobre la actividad pesticida de los compuestos de triorganoestaño, la mayoría se centra en sus aplicaciones como agroquímicos, para evaluar dicha actividad se han hecho estudios en moscas y mosquitos.<sup>79-81</sup>

#### 4.2 Moscas

Las moscas son organismos polinizadores que son una molestia para los seres humanos, ya que son portadores de varios tipos de patógenos que causan un gran número de enfermedades. Por tanto se han hecho estudios sobre los efectos insecticidas de los compuestos de organoestaño en las moscas, principalmente en el género *musca*.

Estudios efectuados demostraron que el hidróxido de trietilestaño y varios de sus ésteres causan parálisis rápida y la muerte de las moscas con dosis que oscilan entre 0.25 a 1.28  $\mu$ g mosca<sup>-1</sup>. La dosis efectiva depende de si las moscas son susceptibles o resistentes a los compuestos de organoestaño.<sup>64</sup> En un estudio posterior que se hizo con 42 compuestos de organoestaño, se encontró que la toxicidad máxima se logró con los compuestos de triorganoestaño, R<sub>3</sub>SnX, el grupo X no juega un papel importante en la toxicidad del compuesto. Los valores de LD<sub>50</sub> (dosis que mata al 50% de la población) oscilan entre un mínimo 4.5x10<sup>-10</sup> y 24x10<sup>-10</sup> mol mosca<sup>-1</sup>.

Los compuestos de trioganoestaño más eficientes contra las moscas son, el acetato de trimetilestaño con una concentración mínima de 0.01 g.m<sup>-2</sup>, el cloruro de trimetilestaño con un valor de LD<sub>50</sub> para la cepa de moscas susceptibles de  $6x10^{-9}$  mol mosca<sup>-1</sup> y de 5.1 a  $8x10^{-9}$  mol mosca<sup>-1</sup> para las cepas resistentes a los insecticidas, los compuestos de trialquiestaño derivados de 1,2,4-triazoles a una concentración de  $5x10^2$  ppm tienen una tasa de mortalidad efectiva de 0 a 100% dependiendo del grupo orgánico unido al átomo de estaño, mientras que una serie de tiofosfatos de triciclohexilestaño tienen valores de LD<sub>50</sub> de 2-3x10<sup>-9</sup> mol mosca<sup>-1</sup>.<sup>69-71</sup>

También se ha reportado que las moscas son resistentes a los insecticidas, tales como el cloruro de tri-n-butilestaño

#### 4.3 Mosquitos

Los mosquitos son responsables de la transmisión de diversas enfermedades. Por ejemplo, ciertas especies de mosquitos *Aedes* son responsables de la transmisión de la fiebre amarilla, el dengue y otros virus patógenos, los mosquitos del género *Anopheles* son los transmisores de la malaria, mientras que los mosquitos *Culex* son los transmisores del virus del Nilo Occidental.<sup>79-80</sup>

#### 4.3.1 Mosquito aedes aegypti

Las larvas de mosquito son a menudo utilizadas en la evaluación de los compuestos de la toxicidad de los compuestos de triorganoestaño. Como en todos los mosquitos se suceden cuatro estadios larvales progresivamente más grandes, en el último estadio el mosquito adulto emerge en la fase de pupa.

Una serie de compuestos de borato de triorganoestaño son eficaces contra las larvas de los mosquitos aedes aegypti. El borato de tris(trifenilestaño) es el más eficiente ya que tiene una tasa de mortalidad del 100 % a una concentración de 0.2 ppm.<sup>81</sup> Otra serie de compuestos eficientes en contra de este tipo de mosquitos es la serie de compuestos de hexaalquilestaño, donde el compuesto más efectivo es el hexametildiestaño con una tasa de mortalidad del 100 % después de 48 horas de exposición a una concentración de 0.1 ppm.<sup>82</sup> Los derivados de triciclopentilestaño también son efectivos, donde el bromuro de triciclopentilestaño a una concentración de 1 ppm resultó ser el más tóxico para el 95% de las larvas en el tercero y cuarto estadio.<sup>83</sup> También se han hecho estudios con sulfinatos de trimetilestaño (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SnOS(O)R, donde R es un anillo de fenilo sustituido, el compuesto más efectivo como larvicida es aquel en donde el grupo R es 4-bromofenil y 4-ciclohexilfenil, con una eficacia del 100% a una concentración de 1 ppm.<sup>84</sup>

Los compuestos de tetraorganoestaño también muestran propiedades contra las larvas en el cuarto estadio, se trata de una serie de compuestos donde el átomo de estaño está unido a un átomo de carbono vinílico, esta serie de compuestos mostró una tasa de mortalidad entre 90 y 100 %, con disoluciones que contienen hasta 3 ppm.<sup>71</sup>

Los complejos de estaño (II) también han sido evaluados contra esta especie de larvas de mosquitos, estos compuestos no son tan eficientes como los de estaño (IV).<sup>85</sup>

#### 4.3.2 Mosquito Anopheles Stephensi

Entre los estudios realizados sobre la actividad de los compuestos de organoestaño en esta especie de mosquitos destacan los siguientes:

catorce compuestos de triorganoestaño fueron aplicados en contra de las larvas para el segundo, tercero y cuarto estado del ciclo larval, estos compuestos presentaron un  $LC_{50}$  menor de 0.01 ppm<sup>25</sup>. La actividad larvicida de los compuestos de cloruro de

triciclohexilestaño y cloruro de tri-n-butilestaño es comparable a la de algunos insecticidas sintéticos, la eficacia de estos compuestos se reduce conforme avanza el ciclo larval, esta disminución se atribuye a la formación de una capa más gruesa de quitina.

Una serie de compuestos de tris(fenil-*para*-sustituido) de estaño,  $(X-C_6H_4)_3$ SnY, donde X= Cl, F, CH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub> y Y= Cl<sup>-</sup>, OH<sup>-</sup> y OAc<sup>-</sup>), se aplicó contra las larvas *Stephensi*. La eficacia de estos compuestos está relacionada con el tamaño del sustituyente en posición *para* unido al anillo de fenilo.<sup>78</sup>

En un estudio posterior en 19 compuestos de triorganoestaño (R<sub>3</sub>SnX) fueron evaluados contra los mosquitos adultos *Anopheles. Stephensi*. Las actividades están en función del grupo orgánico unido al átomo de estaño. El orden de actividad es el siguiente: trimetil> tri-n-butil> trifenil> triciclohexil. El anión desempeña un papel importante en la toxicidad de los compuestos, resultando más efectivo los derivados de fluor.<sup>86-88</sup>

# 4.3.3 Mosquito *Culex pipiens*

En un estudio realizado en un serie de compuestos de organoestaño contra las larvas de mosquitos Culex pipiens, los compuestos más tóxicos son los que contienen tres grupos alquil o arilo, siendo el más efectivo el cloruro de trifenilestaño con un  $LC_{50}$  de 0.25 ppm, sin embargo estos compuestos son menos efectivos que los insecticidas como el DDT, el lindano y malatión en un factor de 10.<sup>89</sup>

Recientemente, se han probado una serie de butiratos de triorganoestaño contra el segundo estadio larval del mosquito *Culex pipiens quinquefasciatus* (*Cx. P. quinquefasciatus*), los efectos tóxicos varían entre 0.39 y 3.21 ppm.<sup>90-91</sup>

# 5. Actividad antifúngica

# 5.1 Los hongos y las infecciones fúngicas

Los hongos representan a un gran número de organismos que son frecuentes en los hábitats terrestres. El reino de los hongos incluye algunos de los organismos más importantes por sus funciones ecológicas y económicas.

Ecológicamente, este reino es importante, ya que algunos hongos son recicladores de la materia orgánica muerta; además la mayoría de las plantas crecen con hongos simbióticos que viven en sus raíces y suministran nutrientes esenciales. Otros hongos proporcionan diferentes fármacos, como antibióticos, por ejemplo la penicilina fue aislada del hongo *penicillum*. Sin embargo los hongos también causan una serie de enfermedades en plantas y animales.<sup>92</sup>

Las enfermedades causadas por los hongos se denominan micosis y se pueden dividir en 4 grupos: *La micosis superficial* es causada por un hongo que crece en la superficie de la piel o el cabello. *La micosis cutánea* son infecciones que se producen solo en las capas superficiales de la piel, las uñas y el pelo. *La micosis subcutánea* penetra en la piel, tejido conectivo, y el tejido óseo. *La micosis sistemática o profunda* es capaz de infectar los órganos internos y se difunde ampliamente por todo el cuerpo, este tipo de micosis a menudo es fatal.<sup>93</sup>

Las infecciones sistemáticas causadas por hongos son la meningitis *Cryptococus, aspergillosis* pulmonar y cerebral, *blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis* y *paracoccidiomicosis*. Las infecciones superficiales se clasifican en *dermatomicosis* (infecciones de la piel, cabello y uñas) y la *candidiasis* (infección por ejemplo por hongos que afecta a las membranas mucosas de la boca, vagina y piel).

Entre los fármacos empleados en el tratamiento de las infecciones por hongos se encuentran los antibióticos tales como anfotericina, histatina, flucitosina, toltaftato y azoles.

En los últimos 30 años ha habido un aumento constante de las infecciones por hongos, no solo por hongos patógenos conocidos, sino también por los hongos que anteriormente se consideraban inocuos, con la aparición concominante de infecciones oportunistas.<sup>93</sup>

# 5.2 Complejos de organoestaño con ésteres, carboxilato, aminoácidos y péptidos que presentan propiedades antifúngicas.

Se han hecho diversas investigaciones sobre las propiedades antimicrobiales de los compuestos de organoestaño derivados de aminoácidos y péptidos. Los complejos de diorganoestaño (IV) con fórmula general R<sub>2</sub>SnL donde R= n-Bu, Ph; y L= dianión de dipeptidos, alanilfenilalanina, fenilalanilleucina, fenilalanilfenilalanina, glicilleucina,

glicilisoleucina. Se pusieron a prueba en contra de las de Aspergillus niger, Penicillium Chrysogenum, Aureobasidium pullulans y Verticillium dahliae<sup>94</sup>.(Figura 11)



Figura 11. Estructura de complejos de diorganoestaño (IV) de dipéptidos.

Los resultados indicaron que los complejos de organoestaño poseen una alta actividad fúngica. Los complejos de di-n-butilestaño resultaron ser más activos que el (n-Bu)<sub>2</sub>SnO, mientras que los derivados de difenilestaño fueron menos activos que Ph<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub>. Los datos revelaron que el catión di-n-butilestaño impartía una mayor actividad que el análogo de fenilo.<sup>95</sup>

Los complejos  $R_3SnL$ ,  $R_2'Sn(L)_2$  con aminoácidos (R= Me, Ph, n-Bu, Ph; HL= varios aminoácidos) fueron activos contra un amplio espectro de hongos. El orden de la actividad fue: trifenil> difenil> di-n-butil> trimetilestaño.<sup>94</sup>

Los compuestos de triorganoestaño (IV) derivados de dipéptidos con fórmula general  $R_3Sn(HL)$  (R= Ph, HL = monoanión de de glicilisoleucina (Gly-IIe), valilvalina(Val-Val), alanilvalina (Ala-Val), leucilalanina (Leu-Leu), y R= Me, HL= monoanión de leucilalanina (Leu-Ala), han sido sintetizados y probados como antifúngicos. Solo Sn(n-Bu)<sub>3</sub>(Gly-IIe) y SnPh<sub>3</sub>(Ala-Val) exhibieron una actividad fúngica satisfactoria contra los hongos *Candida albicans*, *Microsporum gypseum* y *Euglena gracilis*.<sup>96</sup>

La actividad antifúngica de complejos de Sn(n-Bu)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Figura 12) se puso a prueba contra el crecimiento del hongo *Fusarium oxysporium*, *Alternia alternata* y *Alternaria solani*. Fue evidente que el aumento de actividad antifúngica se correlaciona con la presencia de estaño, esto se ha atribuido al carácter lipofílico de los complejos, responsables de la penetración a través de la capa lipídica de la membrana fúngica.<sup>97</sup>



Figura 12. Estructura de complejos heterocíclicos de  $\beta$ -dicetonato-di-n-butil.

Los ésteres de organoestaño  $Me_2SnL_2$ ,  $Me_3SnL$ ,  $(n-Bu)_2SnL_2$ ,  $(n-Bu)_3SnL$ ,  $(PhCH_2)SnL_2$ ,  $[(Me_2SnL)_2O]_2$ ,  $Et_2SnL_2$  y n-Oct\_2SnL\_2, (L = (E)-3-(3-fluorofenil)-2-(4-clorofenil)-propanoato) han demostrado tener baja toxicidad antifúngica.<sup>98</sup>

Las propiedades lipofílicas han sido propuestas para explicar la actividad antifúngica de los carboxilatos de difenilestaño (IV) y de di-n-butilestaño (IV) contra los hongos *Aspergillus niger, Aspergilluus flavus y Penicillium citrium*. Los compuestos exhibieron mayor fungotoxicidad que los dicloruros de diorganoestaño (IV) y que los ácidos carboxílicos de los cuáles fueron sintetizados.<sup>99</sup>

La actividad fúngica de los ésteres de N-arillideno-omega-aminoacidos de fórmula general R<sub>3</sub>SnOCO(CH<sub>2</sub>)nN=CHAr (R= Ph, n-Bu; Ar= 2-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-HOC<sub>10</sub>H<sub>6</sub>, n= 1, 2, 3 y 5) ha sido probada. Los complejos de tri-n-butil y trifenilestaño fueron los inhibidores más efectivos del hongo *Ceratocystis ulmi*, con actividades superiores a las de los fungicidas de tri-n-butil y trifenil que se encuentran disponibles en el mercado. Estos compuestos también son más eficientes que los antimicrobiales comerciales de tri-n-butil y trifenilestaño. Los resultados sugieren que los compuestos estudiados pueden ser considerados como candidatos para el control de la enfermedad holandesa del olmo.<sup>100</sup>

Los carboxilatos de trifenilestaño y varios aductos de cloruro de trifenilestaño con tiazolidin-4-onas 2,3-disustituidas fueron evaluadas in vitro contra *C. ulmi*. Ambas clases de compuestos mostraron una actividad inhibitoria contra el crecimiento del hongo. Los carboxilatos de organoestaño Ph<sub>3</sub>SnOCOR, {R=  $2-C_4H_3O$ ,  $2-C_4H_3S$ ,  $4-CH_3OC_6H_4$ , Ph,  $4-NH_2C_6H_4$ ,  $4-NO_2C_6H_4$ } mostraron ser eficaces en la reducción de las colonias de *Ceratocystis ulmi* responsable de la enfermedad del olmo. Se observaron valores IC50, en comparación con los fungicidas comerciales Ph<sub>3</sub>SnOH y Ph<sub>3</sub>SnCl.<sup>101</sup>

# **III. OBJETIVO**

Sintetizar y caracterizar por medio de técnicas espectroscópicas una serie de compuestos pentacoordinados de estaño (IV) para ser evaluados como agentes antiproliferativos en diferentes tipos de carcinomas.

# **IV PARTE EXPERIMENTAL**

# Instrumentación

Los espectros de IR fueron determinados por medio de un Espectrofotómetro de transformada de Furier FT-IR Espectrometer Perkin Elmer, Las señales se reportan en número de onda v (cm<sup>-1</sup>).

Los espectros de masas (EM) se determinaron en un espectrómetro marca Thermo-Electron modelo: DFS (Double Focus Sector), analizador másico: doble sector(magnético y eléctrico, geometría inversa), para la introducción de las muestras se utilizaron dos métodos: FAB, bombardeo con iones de Cesio, la temperatura de la cámara fue menor a 50 °C, detección de iones positivos e introducción directa por impacto electrónico utilizando una sonda con una velocidad de calentamiento de 100 °C/min

Los espectros de resonancia nuclear magnética (RMN) de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>119</sup>Sn, así como los espectros de dos dimensiones COSY y HSQC fueron determinados mediante los siguientes espectrómetros: Espectrómetro VARIAN modelo MR, 400 MHz, Espectrómetro VARIAN modelo VNMRS, 400 MHz y el espectrofotómetro VARIAN modelo Unity Inova 300 MHz. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm. Las muestras se prepararon utilizando dimetil sulfóxido (DMSO) y cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>). El análisis elemental se determinó a través de un analizador elemental marca Perkin Elmer modelo PE2400 estándar empleado: Cistina Perkin Elmer. El punto de fusión se determinó por medio del equipo Electrothermal MEL-TEMP.

# Reactivos

Los reactivos utilizados fueron: 4-(dietilamino)salicilaldehido, salicilaldehído, óxido de dibutil estaño, óxido de difenil estaño, alanina, leucina, isoleucina, valina, fenilalanina, tirosina, tionina y ácido glutámico, de la casa. Aldrich.

#### Síntesis

(E)-2,2-dibutil-10(dietilamino)-5-metilbenzo[h][1,3,6,2]dioxazastanonin-4(5H)-ona (1)

El compuesto **1** fue sintetizado a partir de 0.2 g (2.2mmol) de alanina, 0.4329 g (2.2mmol) de 4- (dietilamino)salicilaldehído, 0.5583 g (2.2 mmol) de óxido de dibutilestaño, utilizando 50 ml de metanol como disolvente. El producto se obtuvo como un sólido color rosa (1.0007 g) con un rendimiento del 92%, p.f: 138-140°C. IR(ATR) v<sub>max</sub>



(cm<sup>-1</sup>): 3028, 2953, 2927, 2869, 1667, 1609, 1583, 1515, 1498,1466, 1447, 1426, 1374, 1395, 1349, 1326, 1273, 1249, 1231, 1192, 1167, 1138, 1116, 1093, 1075, 1054,, 1014. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ(ppm): 0.75(3H, t, J=7.3 Hz, H-δ), 0.83(3H, t, J=7.3 Hz, H-δ'), 1.06(6H,t, J=7Hz, H-11, H-13) 1.15-1.70(12H,m, Hα, Hα',Hβ,Hβ',Hχ,Hχ'), 1.36(3H,d, J=7.3Hz H-14), 3.33(4H, c, J=7.3 Hz, H-10, H-12), 3.97(1H, c, J=7.3Hz, H-8), 5.75(1H, d, J=2.4Hz, H-3), 6.18(1H, dd, J=2.5 Hz, 9.1Hz, H-5), 7.02(1H, d, J=9.1Hz), 8.27(1H, s, H-7). RMN de <sup>13</sup>C (100.59 MHz, DMSO) δ(ppm): 13.05(C11, C13), 13.92(Cδ, Cδ'), 21.67, 21.73(Cα, Cα'), 22.40(C-14), 26.26, 26.38(Cχ, Cχ'), 27.01, 27.24(Cβ, Cβ'), 44.47(C-10, C-12), 61.44(C-8), 99.98(C-5), 104.26(C-3), 108.84(C-1), 138.15(C-6), 155.02(C-4), 169.40(C-7), 170.43(C-2), 174.65(C-9). RMN de <sup>119</sup>Sn (111.88MHz, DMSO) δ(ppm): -118.73. EM (FAB) (m/z, %), 497[M<sup>+</sup>+ H<sup>+</sup>] (100), 495(80), 493(45), 452(9) 451(11), 383(25), 381(22), 379(14), 339(40), 337(61), 335(43), 311(17), 309(21), 307(15), 296(50), 294(34), 292(18). Análisis Elemental Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sn (%): C, 53.35; H, 7.33; N, 5.66. Análisis Elemental Encontrado (%): C 53.37, H 7.49, N 5.91. (E)-2,2-dibutil-10-(dietilamino)-5-isopropilbenzo[h][1,3,6,2]dioxazastannonin-4(5H)-ona (2)

El compuesto **2** fue sintetizado a partir de 0.2 g (1.7 mmol) de valina, 0.3285 g (1.7 mmol) de 4(dietilamino) salicilaldehído, 0.4228 g (1.7 mmol) de óxido de dibutilestaño, utilizando 50 ml de metanol como disolvente. El producto que se obtuvo fue un sólido color naranja (0.7333 g) rendimiento del 92%, p.f: 104-106 °C. IR(ATR)  $v_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3175, 3080, 2954,



2925, 2870, 1666, 1609, 1584, 1515, 1499, 1466, 1417, 1397, 1377, 1349, 1330, 1314, 1293, 1267, 1248, 1228, 1192, 1167, 1140, 1093, 1046, 1015, 971, 925, 880, 866, 848, 829, 786, 776, 762, 703, 667. . RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 0.82(3H, t, J= 7.3 Hz, H- $\delta$ ),  $0.94(3H, t, J = 7.3 Hz, H\delta'), 1.05(6H, t, H-11, H-11, H-13), 1.21(6H, t, J=7.1 Hz, H-15, H-16),$ 1.25-1.65(12H, m, H-α, H-α΄, H-β, H-β΄, H-χ, H-χ΄), 2.25-2.33(1H, m, H-14), 3.40(4H, c, J=7.2 Hz, H-10, H-12), 3.74(1H, d, J=4.5 Hz, H-8), 5.93(1H, d, J=2.4 Hz, H-3), 6.18(1H, dd, J=2.1 Hz, J=9.1 Hz, H-5), 6.94(1H, d, J=9.1 Hz, H-6), 7.86(1H, s, H-7). ). RMN de <sup>13</sup>C (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 11.77(C-11, C-13), 12.58, 12.59(Cδ, Cδ'), 17.22(C-15, C-16), 18.12(C-15), 19.46, 20.78(C-α, C-α'), 25.55, 25.67(Cχ, Cχ'), 26.02, 26.09(Cβ, Cβ'), 33.52(C-14), 43.72(C-10, C-12), 72.41(C-8), 99.46(C-3), 103.44(C-5), 107.49(C-1), 136.52(C-6), 154.14(C-4), 167.06(C-7), 169.84(C-2), 173.29(C-9). RMN de <sup>119</sup>Sn (111.88MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): -195.10 Hz). EM (FAB) (m/z, %) 525[M<sup>+</sup>+ H<sup>+</sup>](100), 523(83), 521(47), 480(10), 479(14), 478(9), 477(10), 411(20), 409(19), 407(12), 367(40), 365(65), 363(47), 311(28), 309(31), 307(22), 296(71), 294(53), 292(37), 203(38), 73(58). Análisis Elemental Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sn (%): C, 55.08; H, 7.70; N, 5.35. Análisis Elemental Experimental (%): C 55.12, H 7.69, N 5.49

(E)-2,2-dibutil-10-(dietilamino)-5-isobutilbenzo[h][1,3,6,2]dioxazastannonin-4(5H)-ona (3)

El compuesto **3** fue sintetizado a partir de 0.2 g (1.5 mmol) de leucina, 0.7333 g (1.5 mmol) de 4-(dietilamino)salicilaldehído, 0.3731 g (1.5 mmol) de óxido de dibutilestaño, utilizando 50 ml de metanol como disolvente. El producto se obtuvo como un sólido color rosa (0.7333 g) rendimiento del 90%, p.f: 128-130°C. IR(ATR)  $v_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2955, 2918, 2869, 1659, 1615, 1587, 1518, 1496, 1466, 1431, 1399, 1375, 1354, 1331,



1294, 1249, 1231, 1191, 1167, 1139, 1093, 1071, 1034, 1013, 953, 921, 869, 852, 826, 781. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ(ppm): 0.74(3H, t, J=7.3 Hz, H-δ), 0.85(3H, t, J=7.3 Hz, H-δ'), 0.89(6H, t, J=5.8 Hz), 1.06(3H, t, H-11, H-13), 1.11-1.37(12, m, Hα, Hα', Hβ, Hβ', Hχ, Hχ'), 1.36-1.48(2H, m, H-14a, H-15), 1.52-1.66(1H, m, H-14b), 3.34(4H, m, H-10, H-12), 3.94(1H, J=5.4 Hz, J=7.9 Hz, H-8), 5.76(1H, d, J=2.4 Hz, H-3), 6.18(1H, dd, J=2.5 Hz, J=9.1 Hz, H-5), 7.05(1H, d, J=9.1 Hz, H-6), 8.19(1H, s, H-7). RMN de <sup>13</sup>C (75.47 MHz, DMSO) δ(ppm): 13.05(C-11, C-13), 13.94(C-δ, C-δ'), 21.29, 21.54(C-α, C-α'), 22.71, 23.21(C-16, C-17), 24.16(C-15), 26.27, 26.43(C- $\chi$ , C- $\chi'$ ), 27.04, 27.25(C-β, C-β'), 44.48(C-10, C-12), 45.96(C-14), 65.45(C-8), 100.07(C-3), 104.38(C-5), 108.67(C-1), 138.11(C-6), 154.94(C-4), 169.20(C-7), 170.52(C-2), 174.20(C-9).<sup>119</sup>Sn (111.88 MHz, DMSO) δ(ppm): -211.01 Hz. EM (EI) (m/z, %) 538[M<sup>+</sup>](2), 536(4), 534(3), 494(17), 492(13), 490(7), 425(3), 381(100), 379(90), 377(51), 298(58), 296(67), 294(42), 162(30) Análisis Elemental Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sn (%): C, 55.88; H, 7.88; N, 5.21. Análisis Elemental Experimental (%): C 55.81, H 7.61, N 5.58 (E)-5-(sec-butil)-2,2-dibutil-10-(dietilamino)benzo[h][1,3,6,2]dioxazastannonin4(5H)-ona (4)

El compuesto **4** fue sintetizado a partir de 0.2 g (1.5 mmol) de isoleucina, 0.7333 g (1.5 mmol) de 4-(dietilamino)salicilaldehído, 0.3731 g (1.5 mmol) de óxido de dibutilestaño, utilizando 50 ml de metanol como disolvente. El producto se obtuvo como un sólido color rosa (0.7817 g) rendimiento del 94%, p.f: 88-90°C. IR(ATR)



v<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>): 3085, 2959, 2923, 2871, 1662, 1614, 1584, 1517, 1496, 1465, 1430, 1396, 1374, 1355, 1332, 1299, 1265, 1228, 1190, 1167, 1092, 1072, 1012, 1000, 969, 933, 881, 869, 827, 780, 718, 676. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO)  $\delta$ (ppm): 0.73(3H, t, J=7.3 Hz, H- $\delta$ ), 0.84-0.89(9H, m, H-17, H-16, H- $\delta'$ ), 1.06(6H, t, J=7.0 Hz, H-11, H-13), 1.10-1.78(m, 14H, H- $\alpha$ , H- $\alpha'$ , H- $\beta$ , H- $\beta'$ , H- $\chi$ , H- $\chi'$ , H-15), 3.42(4H, m, H-10, H-12), 3.83(1H, d, J=4.4 Hz, H-8), 5.75(1H, d, J=2.3 Hz, H-3), 6.19(1H, dd, J=2.4 Hz, J=9.1 Hz, H-5), 7.06(1H, d, J=9.1 Hz, H-6), 8.22(1H, s, H-7). RMN de <sup>13</sup>C (75.47 MHz, DMSO)  $\delta$ (ppm): 12.18(C-16), 13.03(C-11, C-13), 13.90, 13.92(C- $\delta$ , C- $\delta'$ ), 15.15(C-17), 20.54, 21.56(C- $\alpha$ , C- $\alpha'$ ), 25.75(C-15), 26.25, 26.41(C $\chi$ , C $\chi'$ ), 27.03, 27.14(C- $\beta$ , C- $\beta'$ ), 41.75(C-14), 44.50(C-10, C-12), 70.81(C-8), 100.05(C-3), 104.51(C-5), 108.80(C-1), 138.23(C-6), 154.98(C-4), 169.93(C-7), 170.60(C-2), 172.96(C-9). <sup>119</sup>Sn (111.88 MHz, DMSO)  $\delta$ (ppm): -206.73 ppm . EM (EI) (m/z, %) 494(13), 492(11), 490(6), 381(100), 379(90), 377(54), 298(87), 296(95), 294(63), 292(17), 162(32) Análisis Elemental Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sn (%): C, 55.88; H, 7.88; N, 5.21. Análisis Elemental Experimental (%): C 56.13, H 8.00, N 5.26

(E)-5-bencil-2,2-dibutil-10-(dietilamino) benzo[h][1,3,6,2]dioxazastannonin-4(5H)-ona (5)

El compuesto **5** fue sintetizado a partir de 0.2 g (1.21 mmol) de fenilalanina, 0.2338 g (1.21 mmol) de 4-(dietilamino)salicilaldehído, 0.3009 g (1.21 mmol) de óxido de dibutilestaño, utilizando 50 ml de metanol como disolvente. El producto se obtuvo como un aceite color café (0.5654g) rendimiento del 82%, IR(ATR)  $v_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3028, 2956, 2923, 2870, 1662, 1611, 1580, 1516, 1495, 1454, 1429, 1391, 1348, 1249, 1183, 1167, 1140,



1075, 1013, 887, 820, 783, 748, 700, 667, 606, 583, 519, 482. RMN de 1H (400 MHz, DMSO) δ(ppm): 0.82(3H,t, J=7.3 Hz, Hδ), 0.88(3H, t, J= 7.2 Hz, Hδ'), 1.15(4H, t, J=6.9 Hz, H-11, H-13), 1.18-1.51(12H, m, Hα, Hα', Hβ, Hβ', Hχ, Hχ') 3.21(1H, dd, J=5.3 Hz, J= 13.5 Hz, H-14a), 3.28(1H, dd, J=5.1 Hz, J= 13.6 Hz, H-14b), 3.40-3.48(4H, m, H-10, H-12), 4.34(1H, t, J=5.2 Hz, H-8), 5.79(1H, d, J=2.4Hz, H-3), 6.25(1H, dd, J=9.1 Hz, H-5), 7.01(1H, d, J=9.2 Hz, H-6), 7.10-7.13(1H, m, H-18), 7.24-7.30(4H, m, H-16, H-17, H-19, H-20), 8.14(1H, s, H-7). RMN de <sup>13</sup>C (100.59 MHz, DMSO) δ(ppm): 13.05(C-11, C-13), 13.88, 13.89(Cδ, Cδ'), 20.45, 21(Cα, Cα'), 26.22, 26.36(Cχ, Cχ'), 26.98, 27.01(Cβ, Cβ'), 40.87(C-14), 44.42(C-10, C-12), 66.53(C-8), 99.85(C-3), 104.36(C-5), 108.63(C-1), 127.17(C-18), 128.73(C-17, C-19), 130.50(C-16, C-20), 136.36(C-15), 138.20(C-6), 155.03(C-4), 169.82(C-7), 170.53(C-2), 173.27(C-9). RMN de <sup>119</sup>Sn (111.88MHz, DMSO) δ(ppm): -205.63. EM (FAB) (m/z, %) 573[M<sup>+</sup> + H<sup>+</sup>](100), 571(82), 569(46), 528(11), 527(14), 526(10), 459(33), 457(29), 455(20), 415(64), 413(94), 411(68),409(29), 311(47), 309(53), 307(36), 296(100),295(43), 294(81), 293(56), 203(86). Análisis Elemental Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Sn (%): C, 58.86; H, 7.06; N, 4.90. Análisis Elemental Experimental (%): C 58.77, H 7.08, N 5.01

(E)-2,2-dibutil-10-(dietilamino)-5-(4-hidroxibencil)benzo[h][1,3,6,2]dioxazastannonin-4(5H)-ona (6)

El compuesto **6** fue sintetizado a partir de 0.2 g (1.1 mmol) de tirosina, 0.2126 g (1.1 mmol) de 4-(dietilamino)salicilaldehído, 0.2736 g (1.1 mmol) de óxido de dibutilestaño, utilizando 50 ml de metanol como disolvente. El producto se obtuvo como un sólido color naranja (0.6147g) rendimiento del 95%, p.f: 82-84 °C. IR(ATR)  $v_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3164, 2956, 2923, 2870, 1643, 1612, 1579, 1515, 1495, 1430, 1392, 1376, 1348,



1268, 1248, 1170, 1140, 1075, 1105, 1013, 969, 891, 853, 827, 808, 784, 734, 704, 667, 592, 519, 484, 441. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 0.80(3H, J=7.3 Hz, H- $\delta$ ), 0.89(3H, J=7.3Hz, H-δ′), 1.15(6H, t, J=7.0 Hz, H-11, H-13), 1.19-1.64(12H, m, H-α, H-α′, H-β, H-β′, Hχ, H-χ'), 3.02(1H,dd, J=7.7 Hz, J=13.9 Hz, H-a), 3.28(1H, dd, J=7.7 Hz, J=13.8 Hz, H-b), 3.34(4H, c, J=7 Hz, H-10, H-12), 4.09(1H, dd, J= 3.9 Hz, J= 7.5 Hz, H-8), 5.89(1H, d, J=2.1Hz, H-3), 6.08(1H, dd, J=9.1 Hz, H-5), 6.66(1H, d, J=9.1 Hz, H-6), 6.79(2H, d, J=8.4 Hz), H-17, H-19), 6.97(2H, d, J=8.4 Hz, H-16, H-20), 7.35(1H, s, H-7). RMN de <sup>13</sup>C (100.59 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 12.73(C-11, C-13), 13.54, 13.63(Cδ, Cδ'), 21.10, 21.14(C-α, C-α'), 26.51, 26.68(Cχ,  $C\chi'$ ), 26.92, 27.21(C $\beta$ , C $\beta'$ ), 41.47(C-14), 44.72(C-10, C-12), 68.97(C-8), 100.30(C-3), 104.52(C-5), 108.29(C-1), 115.92(C-17, C-19), 126.36(C-15), 131.31(C-16, C-20), 137.66(C-6), 155.26(C-4), 156.21(C-18), 167.84(C-7), 170.05(C-2), 175.30(C-9). RMN de <sup>119</sup>Sn  $(111.88MHz, CDCl_3) \delta$  (ppm): -192.05. EM (FAB) (m/z, %) 589[M<sup>+</sup> + H<sup>+</sup>](100), 587(83), 585(45), 544(5), 543(9), 541(7), 475(15), 473(13), 471(8), 431(20), 429(38), 427(29), 311(28), 309(36), 307(20), 296(50), 294(40), 292(22), 203(55) Análisis Elemental Calculado para C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Sn (%): C, 57.26; H, 6.86; N, 4.77. Análisis Elemental Experimental (%): C 56.90, H 6.89, N 4.83
(E)-2,2-dibutil-10-(dietilamino)-5-(2-(metiltio)etil)benzo[h][1,3,6,2]dioxazastannonin-4(5H)-ona (7)

El compuesto **7** fue sintetizado a partir de 0.2 g (1.34 mmol) de tionina, 0.2589 g (1.34 mmol) de 4-(dietilamino)salicilaldehído, 0.3333 g (1.34 mmol) de óxido de dibutilestaño, utilizando 50 ml de metanol como disolvente. El producto se obtuvo como un polvo color amarillo (0.7442g) rendimiento del 93%, p.f: 68-70 °C IR(ATR)  $v_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 2959, 2917, 2870, 2852, 1660,



1611, 1580, 1517, 1494, 1430, 1391, 1350, 1320, 1248, 1231, 1191, 1166, 1138, 1072, 1005, 968, 878, 823, 779, 697, 593, 520, 420. RMN de <sup>1</sup>H (300.13 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 0.83(3H, t, J=7.3 Hz, H-δ), 0.93(3H, t, J=7.3 Hz, H-δ'), 1.21(6H, t, J=7.1 Hz, H-11, H-13), 1.26-1.80(12H, m, H- $\alpha$ , H- $\alpha$ ', H- $\beta$ , H- $\beta$ ', H- $\chi$ , H- $\chi$ '), 1.98-2.10(1H, m, H-15a), 2.11(3H, s, H-16), 2.24-2.36(1H, m, H-15b), 2.51-2.63(1H, m, H-14a), 2.65-2.74(1H, m, H-14b), 3.40(4H, c, J=7.2 Hz, H-10, H-12), 4.15(1H, dd, J=5.5 Hz, J=7.4 Hz, H-8), 5.91(1H, d, J=2.4 Hz, H-3), 6.17(1H, dd, J=2.5 Hz, J=9.1 Hz, H-5), 6.93(1H, d, J=9.1 Hz, H-6), 7.95(1H, s, H-7). RMN de <sup>13</sup>C (75.47 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 12.79(C-11, C-13), 13.59, 13.60(C-δ, C-δ'), 15.24(C-16), 21.18, 21.59(C-α, C-α'), 26.58, 26.73(C-χ, C-χ'), 26.98, 27.18(Cβ, Cβ'), 29.66(C-14), 35.30(C-15), 44.77(C-10, C-12), 65.81(C-8), 100.34(C-3), 104.54(C-5), 108.59(C-1), 137.57(C-6), 155.34(C-4), 167.79(C-7), 170.58(C-2), 174.54(C-9). RMN de <sup>119</sup>Sn (111.88) MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): -195.41 EM (FAB) (m/z, %) 557[M<sup>+</sup> + H<sup>+</sup>](100), 555(83), 553(47), 512(11), 509(16), 507(11), 443(28), 441(24), 399(39), 397(29), 395(24), 311(20), 309(23), 307(18), 296(45), 294(34), 292(18), 203(48). Análisis Elemental Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SSn (%): C, 51.90; H, 7.26; N, 5.04. Análisis Elemental Experimental (%): C 52.24, H 7.19, N 5.24

Ácido (E)-3-(4-oxo-2,2-difenil-4-5-dihidrobenzo[h]dioxazastannonin-5-il) propanoico (8)

El compuesto **8** fue sintetizado a partir de 0.2 g (1.4 mmol) de ácido glutámico, 0.1660 g (1.4 mmol) de salicilaldehído, 0.4042 g (1.4 mmol) de óxido de dibutilestaño, utilizando 100 ml de metanol como disolvente. El producto se obtuvo como un sólido color amarillo (0.7332 g) rendimiento del 80%, p.f: 110-112 °C. IR(ATR)  $v_{max}$  (cm<sup>-1</sup>): 3144, 3057, 2950, 1727, 1685, 1618, 1583, 1539, 1481, 1467, 1448, 1433, 1416, 1391, 1361, 1244, 1313, 1294, 1221, 1197, 1165, 1146, 1128, 1091, 1075, 1028, 1007,



921, 874, 857. . RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl3) δ(ppm): 2.04-2.19(2H, m, H-10a, H-10b), 2.35(1H, m, H-11a), 2.62(1H, m, H-11b), 4.25(1H, t, J=6.5 Hz, H-8), 6.81(1H, t, J=7.4 Hz, H-5), 7.14(1H, d, J=8.5 Hz, H-3), 7.35(4H, m, H-meta', H-para'), 7.23(1H, d, J=7.4 Hz, H-6), 7.42(4H, m, H-meta, H-para), 7.55(1H, t, J=7.3 Hz, H-4), 7.80(2H, m, H-orto'), 7.98(2H, m, H-orto), 8.46(1H, s, H-7). RMN de <sup>13</sup>C (75.47 MHz, CDCl3) δ(ppm): 29.57(C-11), 31.95(C-10), 67.01(C-8), 117.48(C-1), 118.08(C-5), 123(C-3), 129.06, 129.18(C-meta, C-meta'), 130.90, 131.06(C-para, C-para'), 135.98(C-6), 136.50, 136.68(C-orto, C-orto'), 137.56, 137.81(C-ipso, C-ipso'), 138.57(C-4), 169.60(C-7), 173(C-2), 173.10(C-9), 173.43(C-12). <sup>119</sup>Sn (111.88 MHz, DMSO) δ (ppm): -138.57. (EI) (m/z, %) 495(10), 493(55), 491(43), 489(24), 420(100), 418(74), 416(51), 303(40), 301(31), 299(18), 303(40), 301(31), 299(18), 225(7), 197(54), 195(40), 193(23), 167(18), 132(22), 120(25) Análisis Elemental Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>Sn (%): C, 55.21; H, 4.05; N, 2.68. Análisis Elemental Experimental (%): C 53.87, H 4.11, N 2.86

# **V RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

# Esquema general de reacción

Síntesis de los compuestos del 1-7



Compuesto	$-R^1$		
1	-CH <sub>3</sub>		
2	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		
3	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		
4	-CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		
5	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		
6	-CH <sub>2</sub> -4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>		
7	- <sup>14</sup> CH <sub>2</sub> <sup>15</sup> CH <sub>2</sub> S <sup>17</sup> CH <sub>3</sub>		

## Síntesis del compuesto 8



En el esquema 1 se muestra la reacción que se utilizó para sintetizar los compuestos del **1-7**. Estos compuestos se sintetizaron partiendo de 0.2 g de aminoácido y utilizando cantidades equimolares de óxido de dibutilestaño y de 4-(dietilamino)salicilaldehído, en todos las reacciones se utilizó 50 ml de metanol, la reacción se dejó a reflujo por aproximadamente 14 horas y cada uno de los productos se purificó, por medio de filtración sobre celita, esta filtración se realizó con el objetivo de eliminar el óxido de estaño que no reaccionó, se hicieron lavados con hexano para eliminar los restos de 4-(dietilamino)salicilaldehído que pudiese contener el producto.

El esquema 2 muestra la síntesis del compuesto 8; este compuesto se sintetizó partiendo de 0.2 g de ácido glutámico y cantidades equimolares de óxido de difenilestaño y de salicilaldehído utilizando 100 ml de metanol debido a la baja solubilidad del aminoácido.

Los rendimientos para la síntesis de los 8 compuestos fueron buenos, ya que se obtuvieron rendimientos entre 80 y 94 % (tabla 2).

### TABLA 1

COMPUESTO	RENDIMIENTO (%)	PUNTO DE FUSIÓN (°C)
1	92	138-140
2	92	104-106
3	90	128-130
4	94	88-90
5	87	64-66
6	95	82-84
7	93	68-70
8	80	110-112

#### Rendimiento y punto de fusión de los compuestos del 1-8

En la literatura se encuentran descritos resultados similares para compuestos derivados de difenilestaño y con sustituyentes metoxilo o metilo en el anillo aromático.<sup>102-103</sup> En el caso del compuesto **8** se puede notar que el rendimiento está por abajo del 90%, esto debido a que fue difícil de solubilizar la mezcla de reacción aún después de haber utilizado 100 mL de metanol como disolvente, además también se le hicieron 3 lavados con hexano para eliminar restos de salicilaldehído que no reaccionaron.

Para poder establecer la estructura de los compuestos **1-8** se realizaron sus espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de una y dos dimensiones, además se realizó su caracterización por

infrarrojo y espectrometría de masas, a continuación se muestra como fueron caracterizados los compuestos **1-8** por técnicas espectroscópicas.

### TABLA 2

# Desplazamientos químicos más importantes de RMN de <sup>1</sup>H en ppm y bandas de vibración para los enlace C=N y C=O para los compuestos del **1-8**

	RMN de <sup>1</sup> H Desplazamientos químicos en ppm						IR (cm⁻¹)	
Compuesto	H-3	H-5	H-6	H-7	CH <sub>2</sub> -N	CH₃	C=O	C=N
1	5.75	6.18	7.02	8.27	3.33	1.06	1666	1583
2	5.93	6.18	6.94	7.86	3.40	1.05	1666	1584
3	5.76	6.18	7.05	8.19	3.34	1.06	1659	1587
4	5.75	6.19	7.06	8.22	3.4	1.06	1662	1584
5	5.79	6.25	7.01	8.14	3.40	1.15	1662	1580
6	5.89	6.08	6.66	7.35	3.34	1.15	1643	1579
7	5.91	6.17	7.95	7.95	3.40	1.21	1660	1580
8	7.14	6.81	7.23	8.46			1685	1583

En la tabla 2 se puede observar que los desplazamientos químicos de RMN de <sup>1</sup>H son muy parecidos para los hidrógenos del anillo aromático y para el hidrógeno imínico cuyo desplazamiento para los compuestos del **1-8** se encuentran entre 7.35-8.46 ppm. En el espectro de IR el valor de la banda C=O es intensa y se encuentra entre 1643- 1685 cm<sup>-1</sup> y es característica de las bases de Schiff. Otra banda característica para este tipo de

compuestos es la banda intensa del enlace C=N y tiene valores que van desde 1579-1587 cm<sup>-1</sup>. En el caso del compuesto **8** en el espectro de IR se observa una banda intensa correspondiente al enlace C=O del ácido carboxílico en 1721 cm<sup>-1</sup>

## Espectroscopía de RMN para los compuestos 1-7

### Espectroscopía de RMN de <sup>1</sup>H

A continuación se analizarán algunos espectros de RMN de <sup>1</sup>H para explicar los desplazamientos químicos comunes a los compuestos del **1-7**, y los desplazamientos químicos particulares de cada compuesto dependiendo del sustituyente R<sup>1</sup>.



Figura 1. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 300.13 MHz en CDCl<sub>3</sub> para el compuesto **7** que muestra el hidrógeno imínico y los hidrógenos aromáticos.

En la figura 1 se muestra una porción del espectro de RMN de <sup>1</sup>H para el compuesto **7**, se puede observar una señal simple en 7.95 ppm correspondiente al protón imínico H-7, se

pueden ver fácilmente las señales satélites correspondientes al acoplamiento del hidrógeno con los núcleos de <sup>117</sup>Sn y <sup>119</sup>Sn, los valores de las constantes de acoplamiento H-Sn para los compuestos del 1-7 se describen más adelante.

La señal doble que aparece en 6.93 ppm corresponde al protón H-6, aparece como señal doble, ya que como se puede ver en la estructura del compuesto 7, este protón se encuentra acoplado con el H-5 en posición orto, la constante de acoplamiento tiene un valor aproximado de  $J_{H6-H5}$ = 9.1 Hz. También se observa una señal doble de dobles a 6.17 ppm correspondiente al protón H-5, esta señal se forma debido al acoplamiento con el H-5, H-6 y con H-3, las constantes de acoplamiento son:  $J_{H5-H3}$ = 2.5 Hz y  $J_{H5-H6}$ =9.1 Hz. La señal que aparece a 5.76 ppm corresponde a H-3 por el acoplamiento vecinal con el H-5, el valor de la constante de acoplamiento es  $J_{H3-H5}$ = 2.5 Hz.

Como se puede observar, las señales de los hidrógenos aromáticos y del hidrógeno imínico son comunes para los compuestos del **1-7** con desplazamientos químicos muy parecidos (tabla 2).



Figura 2. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en DMSO para el compuesto **7** que muestra las señales de los hidrógenos alifáticos.

En la figura 2 se muestra la región alifática del espectro de RMN de <sup>1</sup>H para el compuesto **7** donde se puede observar una señal doble de dobles a 4.15 ppm para el hidrógeno H-8,

debido al acoplamiento de H-8 con los dos hidrógenos diasterotópicos H-14a y H-14b, las contantes de acoplamientos son J= 5.5 Hz y J= 7.4 Hz.

El ambiente químico para el hidrógeno H-8 es diferente para cada uno de los compuestos por qué se tienen diferentes sustituyentes para  $R^1$ , a continuación se analiza de manera breve las señales para los hidrógenos H-8 de los demás compuestos. En el compuesto **1** en el espectro de RMN <sup>1</sup>H aparece una señal cuádruple en 3.97 ppm correspondiente al hidrógeno H-8 que se encuentra acoplado con 3 hidrógenos del grupo metilo con una constante de acoplamiento de J= 7.3 Hz.

Para el compuesto **2** el hidrógeno H-8 se encuentra acoplado únicamente con un hidrógeno (H-14), y se observa una señal doble en 3.83 ppm con una constante de acoplamiento de J= 4.4 Hz

En el caso de los compuestos **3** y **6** el hidrógeno 8 se encuentra acoplado con 2 hidrógenos diasterotópicos (H-14a, H-14b), en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H para el compuesto 3 se observa una señal doble de dobles, con constantes de acoplamiento de J= 5.4 Hz y 7.9 Hz, lo mismo ocurre para el compuesto **6**, cuya señal aparece a 4.09ppm (J= 3.9 Hz y J= 7.5Hz)

El compuesto **5** presenta una señal triple para el hidrógeno H-8 con una constante de acoplamiento de J= 5.2 Hz.

Regresando al análisis del espectro de RMN de <sup>1</sup>H para el compuesto **7**, se puede observar una señal cuádruple a 3.40 ppm que corresponde a los hidrógenos H-10 y H-12, la contante de acoplamiento es de J= 7.1 Hz. La señal para los desplazamientos químicos de los hidrógenos H-10 y H-12 es común para los compuestos del **1-7** ya que todos estos compuestos contienen el grupo 4-(dietilamino), la señal aparece como una señal cuádruple para los compuestos **1**, **2**, **6** y **7** con constantes de J= 7.3 Hz, J= 7.1 Hz, J= 7.0 Hz y J= 7.2 Hz respectivamente.

En la figura 2 también se puede observar varias señales múltiples que aparecen entre 2.65-2.74 y entre 2.51-2.63 ppm que corresponden a cada uno de los dos hidrógenos diaterotópicos (H-14a, H-14b) ambos hidrógenos se encuentran acoplados entre sí, con H-8 y con los dos hidrógenos diasterotópicos H-15. Otras dos señales múltiples se observan entre 2.24-2.36 y 1.98-2.10 ppm correspondientes a los dos hidrógenos diasterotópicos H-15a y H-15b.

La señal simple que aparece a 2.11 ppm corresponde al grupo metilo unido al azufre.

La señal múltiple entre 1.26-1.80 ppm que integra para 12 hidrógenos corresponde a los hidrógenos H- $\alpha$ , H- $\alpha$ ', H- $\beta$ , H- $\beta$ ', H- $\chi$ , H- $\chi$ ' del grupo butilo unido al estaño.

En 1.21 ppm se observa una señal triple que corresponde a los 6 hidrógenos de los grupos metilo del 4-(dietilamino) la constante de acoplamiento es de J= 7.1 Hz.

Finalmente, se observan dos señales triples que aparecen a 0.93 ppm y a 0.83 ppm que corresponden a los dos metilos del grupo butilo unido al estaño, hidrógenos H- $\delta$  y H- $\delta$ ', y presentan una constante de acoplamiento de J= 7.3 ppm. Cabe mencionar que se observan dos señales diferentes debido a que son también grupos diasterotópicos.

Los compuestos **5** y **6** contienen un anillo aromático que forma parte del sustituyente R<sup>1</sup>. El análisis de los desplazamientos químicos para los hidrógenos aromáticos se realiza a continuación.



Figura 3. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en DMSO para el compuesto **5** que muestra las señales de los hidrógenos aromáticos

En la figura 3 se puede observar una señal múltiple que se encuentra entre 7.24-7.34 ppm, donde se encuentran contenidos los hidrógenos *orto* y *meta* (H-16, H-17, H-19, H-20) y entre 7.10-7.13 ppm corresponde al hidrógeno *para* (H-18), la asignación inequívoca de estas señales se realizó por medio del espectro de dos dimensiones HSQC.

En la figura 4 se muestra el espectro de RMN de <sup>1</sup>H para el compuesto **6**, donde se puede observar dos señales dobles, que aparecen en 6.97 ppm, correspondientes a los hidrógenos H-16 y H-20, la otra señal doble en 6.79 ppm correspondiente a los hidrógenos H-17 y H-19, las constantes de acoplamiento para estas señales es de J= 8.4 Hz



Figura 4. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> para el compuesto **6** que muestra las señales de los hidrógenos aromáticos

Las señales de los hidrógenos del grupo  $R^1$  son diferentes para cada compuesto, ya que cada uno de los compuestos tiene sustituyentes  $R^1$  con diferente estructura. Los desplazamientos químicos para este tipo de hidrógenos se encuentran descritos en la parte experimental. A continuación a manera de ejemplo se analizarán los desplazamientos químicos de los hidrógenos alifáticos de la cadena  $R^1$  del compuesto **3**.

En la figura 5 se observa una señal múltiple entre 1.52-1.67 ppm que corresponde a uno de los dos hidrógenos diaterotópicos (H-14a) ambos hidrógenos se encuentran acoplados entre sí y con H-8 y H-15. Existen otras dos señales múltiples que se encuentran

traslapadas entre 1.36-1.48 ppm correspondientes a H-15 y al hidrógeno H-14b, el hidrógeno H-15 se encuentra acoplado con los hidrógenos H-14a, H-14b y con los del grupo metilo (H-16 y H-17).

Las señales dobles correspondientes a los grupos metilo de H-16 y H-17 se encuentran entre 0.87 y 0.90 ppm, estos hidrógenos se encuentran acoplados con el H-15, sin embargo, en el espectro se observa una señal triple, esto se debe a que uno de los dos picos del doblete de los hidrógenos H-16 está sobrepuesta con el otro pico de la señal doble de los hidrógenos H-17, como consecuencia se observa una señal triple con una constante de acoplamiento de J= 5.8 Hz. En el caso del compuesto **2** ocurre exactamente lo mismo para los hidrógenos H-15 y H-16, ya que aparece una señal triple a 1.21 ppm.



Figura 5. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz para el compuesto **3** que muestra las señales para los protones H-11, H-13, H-15, H-16, H-17, H- $\alpha$ , H- $\beta$ , H- $\chi$ , H- $\delta$ 

### Espectroscopía de RMN de <sup>1</sup>H bidimensional COSY

Por medio de la RMN de <sup>1</sup>H de dos dimensiones COSY se logró observar los acoplamientos H-H hasta 5 enlaces de distancia; como ejemplo se muestra el espectro COSY para el compuesto **7** 



Figura 6. Espectro de RMN COSY para el compuesto **7** que muestra los acoplamientos <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H de los hidrógenos aromáticos vecinales.

En la figura 6, se observa el espectro RMN COSY para el compuesto **7**, en esta porción del espectro se encuentra la correlación entre los hidrógenos aromáticos H-3, H-5, H-6 y el hidrógeno imínico H-7. De acuerdo al espectro COSY el hidrógeno H-7 (7.95 ppm) se encuentra acoplado con H-6 (6.93 ppm) y con H-5 (6.17 ppm) y con H-3(5.91 ppm). El hidrógeno H-6 se encuentra acoplado a 5 enlaces con H-3, el hidrógeno H-5 se encuentra acoplado con H-3 a 4 enlaces.



Figura 7. Espectro de RMN COSY para el compuesto 7 que muestra el acoplamiento <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H para los hidrógenos no aromáticos.

Del espectro COSY (figura 7) para el compuesto **7** se pueden observar algunos acoplamientos. El hidrógeno H-8(4.15 ppm) se encuentra acoplado con los hidrógenos H-15a, H-15b (2.51-2.63 ppm, 2.65 ppm) los metilos H-10 y H-12 (3.40 ppm) se encuentran acoplados con los hidrógenos de los grupos metilo H-11 y H-13. El resto de los acoplamientos correspondientes a los hidrógenos de la cadena de n-butilo y al grupo -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> se pueden apreciar en el espectro, aunque algunas de las señales se encuentran traslapadas.

# Espectroscopía de RMN de <sup>13</sup>C y DEPT

Con el objetivo de asignar inequívocamente las señales de los átomos de carbono en el espectro de RMN<sup>13</sup>C. También se utilizó la técnica DEPT-135 para identificar los tipos de carbono de acuerdo con el número de hidrógenos que tiene unidos. A continuación se hará un análisis de los desplazamientos de los carbonos a través de estas técnicas como ejemplo se describe la asignación para el compuesto **7**.



Figura 7. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para el compuesto 7 que muestra los carbonos aromáticos, el carbono imínico y el carbono del éster.



Figura 8. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C para el compuesto 7 que muestra las señales de los carbonos alifáticos.

En la figura 7 se observa el espectro de RMN de <sup>13</sup>C para el compuesto **7**; la señal del carbono del grupo carbonilo (C-9, 174.5 ppm), a continuación se encuentran las señales de los carbonos aromáticos cuaternarios C-2 (170.6 ppm) y C-4 (155.3 ppm); el carbono imínico C-7 se localiza a 167.8 ppm, estos cuatro átomos de carbono se encuentran unidos directamente a átomos más electronegativos lo cual genera que estos carbonos estén más desprotegidos y generen una señal a campo más bajo; en 137.0 ppm aparece la señal del carbono C-6, seguida de las señales correspondientes a los carbonos C-1 (108.6 ppm), C-5 (104.5 ppm) y C-3 (100.3 ppm), todos estos carbonos son comunes a los compuestos del **1-7** y los desplazamientos químicos son muy parecidos.

En la figura 8 se observa el espectro de RMN de <sup>13</sup>C que muestra el resto de las señales de los carbonos de tipo alifático, el carbono C-8 se encuentra a 65.8 ppm, este carbono es afectado por el grupo carbonilo que actúa como grupo desprotector; los carbonos C-10 y C-12 son equivalentes, como puede verse en la estructura del compuesto **7**, estos carbonos se encuentran unidos al nitrógeno que forma parte de la amina, el nitrógeno es más electronegativo que el carbono, la señal de estos carbonos aparece a 44.8 ppm. El resto de los carbonos alifáticos tienen desplazamientos por debajo de 40 ppm, los carbonos que se encuentran a campo más altos son los carbonos equivalentes C-11 y C-13 su señal se encuentra a 12.8 ppm.

Una forma de identificar los carbonos de acuerdo al número de hidrógenos que poseen (metilo, metileno, metino y cuaternario) es mediante un experimento DEPT. Con el objetivo de diferenciar el tipo de carbono se muestra a continuación un espectro DEPT para el compuesto **7**.

El espectro DEPT (figura 9) para el compuesto 7, se efectuó mediante un pulso de 135°, bajo estas condiciones se obtienen señales con fase negativa para los carbonos del metileno, y señales positivas para los carbonos del metino y del metilo. Es por eso que observa en el espectro las señales de los carbonos aromáticos que contienen un sólo hidrógeno con fase positiva (C-7, C-6, C-5 y C.3), el carbono que forma parte de la imina y el carbono C-8 son positivas, esta técnica permite diferenciar perfectamente los carbonos de metilos, tal es el caso de los carbonos C-11 y C-13 que son equivalentes y cuya señal positiva se puede observar en el espectro a 12.8 ppm, lo mismo acurre para los carbonos C- $\alpha$  y C- $\alpha$ ', las señales aparecen en 13.60 y 13.59 ppm. El resto de los carbonos que aparecen en el espectro corresponden a carbonos de tipo metileno, por debajo de 45 ppm, cabe mencionar que en este experimento los carbonos cuaternarios no aparecen.



El análisis mediante el espectro de RMN de <sup>13</sup>C para los compuestos **1-4** se efectuó de manera similar, es importante señalar que los tipos de carbono presentan desplazamientos semejantes, a excepción de los carbonos alifáticos de la cadena R<sup>1</sup> en donde los carbonos se diferenciaron mediante la técnica de DEPT-135, En el caso de los compuestos **5** y **6** estos contienen en la cadena R<sup>1</sup> un anillo aromático cuyas señales aparecen a valores entre 115-132 ppm, los carbonos también fueron asignados por este método.

#### Espectroscopía de dos dimensiones HSQC

Con el objetivo de asignar correctamente los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se utilizó la técnica HSQC (heteronuclear multiple-quantum correlaction) que permite observar los acoplamientos a un enlace. A continuación se muestran los espectros HSQC para los compuestos **6** y **7**.



Figura 10. Espectro HSQC que muestra la región aromática del compuesto 7

En la figura anterior, se observa el espectro de RMN de dos dimensiones para el compuesto **7**, en el eje horizontal aparecen los desplazamientos químicos para los hidrógenos y en el eje vertical los desplazamientos químicos de los carbonos, en el espectro se puede observar la correlación de H6 y C6, en este caso la señal que aparece a 6.90 ppm corresponde a la señal doble correspondiente al hidrógeno H-6, la correlación entre las señales de 6.20 y 104.5 ppm corresponde a H5 y C5, en donde la señal doble de dobles en 6.20 ppm pertenece al hidrógeno H-5, la correlación de H-3 y C-3 está determinada por la señal que aparece en 5.9, 100.3 ppm, además se puede observar en el espectro que la señal doble que aparece en el eje horizontal en 5.90 ppm correspondiente al hidrógeno H-3, por último se puede observar la correlación entre las señales de H8 y C-8 cuya señal aparece en 4.10, 65.8 ppm



Figura 11. Espectro de HSQC que muestra la región alifática del compuesto 7

En la figura 11 se puede observar la correlación <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H correspondiente a los carbonos alifáticos. En el espectro se puede observar la correlación de H-10 con C-10 y H-12 con C-12, en este caso los hidrógenos H-10 y H-12 son equivalentes, así como también los carbonos C-10 y C-12, la señal cuádruple que aparece a 3.41 ppm confirma la presencia de los hidrógenos H-10 y H-12 generada por el acoplamiento con los hidrógenos H-11 y H-13 respectivamente, si observamos el espectro de protón se puede ver que aparecen dos señales múltiples una entre 2.65-2.74 ppm y otra entre 2.51-2.63 ppm pertenecientes a los hidrógenos H-14a y H-14b, estos hidrógenos se correlacionan de acuerdo con el espectro HSQC con el carbono cuyo desplazamiento está en 29.59 ppm y que corresponde al C-14, también se pueden observar que las dos señales entre 2.24-2.36 y 1.98-2.10 ppm que corresponden a los hidrógenos H-15a y H-15b, se encuentran unidos con el carbono C-15 cuyo desplazamiento aparece en 35.3 ppm, en 2.11 ppm aparece una señal simple generada por el metilo (H-16), esta señal se correlaciona con el carbono C-16, cuya señal aparece en 15.2 ppm, en el espectro de protón aparece una señal múltiple entre 1.26-1.80 ppm, que integra para 12 hidrógenos y corresponde a los hidrógenos H- $\alpha$ ,  $\alpha'$ , H- $\beta$ ,  $\beta'$ , H- $\chi$ ,  $\chi'$  en este caso es posible identificar los hidrógenos H- $\alpha$ ,  $\alpha'$  por medio de la correlación con su carbonos cuyos desplazamientos se encuentran en 21.6 y 21.2 ppm y

que se puede observar perfectamente en el espectro HSQC, a los hidrógenos H- $\beta$ , $\beta'$  y H- $\chi$ ,  $\chi'$  no es posible diferenciar ya que presentan una diferencia en sus desplazamientos químicos muy pequeña (C- $\beta$  27.2 ppm, C- $\beta'$  27.0 ppm, C- $\chi$  26.7, C- $\chi'$  26.6 ppm); en el eje horizontal también se puede observar una señal triple en 1.21 ppm perteneciente a los hidrógenos H-11 y H-13, la correlación del acoplamiento con el carbono C-11 y C-13 se encuentran en 12.8 ppm; finalmente, en 0.93 y 0.83 ppm se encuentran dos señales triples correspondientes a los hidrógenos H- $\delta$  y H- $\delta'$  que se correlacionan con los carbonos C- $\delta$  y C- $\delta'$  en 13.60 y 13.59 ppm respectivamente.



Figura 12. Espectro de dos dimensiones HSQC para el compuesto 6

En la figura 12 se puede observar las correlación <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C; en el espectro HSQC podemos observar las siguientes correlaciones <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C: se observa una señal a 6.66 ppm que corresponde al hidrógeno H-6 que presenta correlación con el carbono C-6, cuya señal aparece en 136.7 ppm, en 6.97 ppm aparece una señal doble correspondiente a los hidrógenos H-16 y H-20 y correlacionan con los carbonos equivalentes C-17 y C-19, respectivamente, cuya señal aparece a 131.3 ppm, la señal doble de los hidrógenos H-17 y H-19 en 6.79 ppm se correlaciona con los carbonos equivalentes C-17 y C-19,

respectivamente, cuya señal aparece a 115.9 ppm; la señal del hidrógeno H-5 que aparece a 6.08 ppm correlaciona con la señal que aparece a 104.5 ppm (C-5); la señal del hidrógeno H-3 aparece como una señal doble en 5.89 ppm y correlaciona con la señal que se encuentra en 100.3 ppm (C-3), todas estas correlaciones corresponden a los anillos aromáticos, también se observan las correlaciones de la región alifática, la señal que aparece a 4.09 ppm corresponde al H-8 y presenta correlación con la señal que aparece en 68.97 ppm (C-8); en el espectro de protón se encuentra una señal múltiple en 3.30 ppm correspondiente a los hidrógenos H-10 y H-12 que se correlacionan con la señal que aparece a 44.7 ppm (C-10 y C-12); finalmente se observan señales múltiples en el espectro de protón una a 3.28 ppm y otra a 3.02 ppm, correspondientes a los hidrógenos diasterotópicos H-14a y H-14b que se correlacionan con la señal que aparece en 41.5 ppm (C-14).

#### TABLA 3

Desplazamientos químicos de <sup>13</sup>C para los núcleos que son comunes a los compuestos del

Compuesto	C-3	C-5	C-6	C-7	C-8	C-10 C-12	C-11 C-13
1	99.9	104.3	138.2	169.4	61.4	44.5	13.1
2	99.5	103.4	136.5	167.1	72.4	43.7	13.0
3	100.1	104.4	138.1	169.2	65.5	44.5	13.1
4	100.1	104.5	138.2	169.9	70.8	44.5	13.0
5	99.85	104.4	138.2	169.8	66.5	44.4	13.1
6	100.3	104.5	137.7	167.8	69.0	44.7	12.7
7	100.3	104.5	137.6	167.8	65.8	44.8	12.8

1-7

La tabla 3 anterior muestra la comparación de los valores de los desplazamientos químicos de <sup>13</sup>C para los núcleos que son comunes a los compuestos del **1-7** donde se puede observar que estos son muy parecidos, el único núcleo que presenta pequeñas variaciones

es el C-8, ya que este átomo se encuentra unido directamente a la cadena R<sup>1</sup> que es diferente para cada compuesto y afecta su ambiente químico

# Espectroscopia de RMN de <sup>119</sup>Sn

#### TABLA 4.

Desplazamientos químicos para el <sup>119</sup>Sn y constantes de acoplamiento <sup>3</sup>J<sub>H-Sn</sub>

Compuesto	$\delta$ <sup>119</sup> Sn (ppm)	<sup>3</sup> J <sub>H-Sn</sub> (Hz)
1	-198.7	57.3
2	-195.2	54.4
3	-211.0	56.2
4	-206.7	58.6
5	-205.6	57.3
6	-192.0	55.2
7	-195.4	53.6

En la tabla 4 se muestran los valores para los desplazamientos químicos del estaño para los compuestos del **1-7**, estos valores caen en el intervalo de los valores típicos para compuestos pentacoordinados de estaño.<sup>104-107</sup> También se muestran los valores para las constantes de acoplamiento entre el hidrógeno imínico H-7 y el estaño <sup>119</sup>Sn, este acoplamiento se lleva a cabo a tres enlaces, a continuación se muestran las señales satélites de dicho acoplamiento haciendo uso del espectro de RMN de <sup>1</sup>H para el compuesto **7**.



Figura 13. Espectro RMN de <sup>1</sup>H donde se observan las señales satélites correspondientes al acoplamiento del hidrógeno imínico H-7 con el núcleo de estaño a tres enlaces para el compuesto **7** 

### Espectroscopía de RMN para el compuesto 8

A continuación se hará el análisis mediante RMN para el compuesto **8**, este compuesto se trata por separado por que su estructura es diferente a los compuestos del **1-7**, ya que no contiene el grupo 4-(dietilamino) y en lugar de las dos cadenas de butilos contiene dos fenilos.



#### Espectroscopía de RMN de <sup>1</sup>H

Figura 14. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz para el compuesto **8** que muestra las señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos y al imínico

En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H anterior muestra las señales de los hidrógenos de los tres anillos aromáticos y del hidrógeno imínico, el hidrógeno imínico se encuentra más desplazado como una señal simple en 8.46 ppm, en 7.98 y 7.80 ppm se encuentran dos señales múltiples correspondientes a los hidrógenos *orto* y *orto*' respectivamente, en 7.55 ppm se observa una señal triple correspondiente al hidrógeno H-4 con un valor de constante de acoplamiento de J= 7.3 Hz, en 7.42 ppm se encuentra una señal múltiple correspondiente a los 4 hidrógenos H-*meta* y

H-*para*, la señal múltiple cuyo desplazamiento es de 7.35 ppm corresponde a los 2 hidrógenos H-*meta*' y al hidrógeno H-*para*', la señal doble con desplazamiento en 7.23 ppm corresponde al hidrógeno H-6, la constante de acoplamiento es de J= 7.4 Hz, en 7.14 ppm se observa otra señal doble que corresponde al hidrógeno H-3, este acoplamiento tiene una constante de J= 8.5 Hz, por último aparece una señal triple en 6.81 ppm correspondiente al hidrógeno H-5 que se encuentra acoplado con H-6 y H-5, el valor de la constante de acoplamiento es de J= 6.81 ppm



Figura 15. RMN de <sup>1</sup>H en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz para el compuesto **8** que muestra las señales de los hidrógenos alifáticos

En la figura 15 se muestra el espectro de RMN de <sup>1</sup>H para el compuesto **8** donde se encuentra la región alifática, en 4.25 ppm se localiza una señal triple correspondiente al hidrógeno H-8 que se encuentra acoplado con los dos hidrógenos diasterotópicos H-10a y H-10b, la constante para estos acoplamientos

es de J= 5.6 Hz, los hidrógenos H-11 y H-10 son diaterotópicos se acoplan al hidrógeno H-8, la señal para estos hidrógenos aparece como una señal múltiple en 2.62 y 2.35 ppm respectivamente, finalmente se observan dos señales dobles de dobles cada una en 2.09 y 2.16 ppm correspondientes a los hidrógenos diasterotópicos H-10a y H-10b.



### Espectroscopía de RMN de <sup>13</sup>C

En la figura 16 se muestra el espectro de RMN de <sup>13</sup>C para el compuesto **8**, en este espectro se pueden observar las señales más desplazadas; en 173.4 ppm se encuentra la señal del carbono C-12, muy cerca se encuentran las señales para los carbonos C-9 y C-7 en 173.1 y 173.0 ppm respectivamente, en 169.6 ppm aparece la señal del carbono C-2, en 138.6 ppm se encuentra el carbono C-4, enseguida aparecen dos señales más pequeñas en 137.8 y 137.6 ppm que fueron asignadas a los carbonos C-*ipso* y C-*ipso*', las dos señales de

mayor intensidad localizadas a 136.7 y 136.5 corresponden a los carbonos C-*orto* y C-*orto*', el carbono 6 se encuentra en 136.0 ppm, las señales para los carbonos C-*para* y C-*para*' se encuentran en 131.1 y 130.9 ppm, los carbonos C-*meta* y C-*meta*' cuyas señales se encuentran en 129.2 y 129.1 ppm, en 123.0 ppm se encuentra la señal del carbono C-3, las señales para los carbono C-5 y C-1 aparecen a 118.1 y 117.5 ppm, el desplazamiento del carbono C-8 aparece a 67.0 ppm y los carbonos C-11 y C-10 aparecen a 32.0 y 29.6 ppm respectivamente.

Con el objetivo de asignar correctamente las señales de los carbonos de tipo metino se realizó el experimento DEPT-90, lo que permitió, por ejemplo, asignar correctamente al carbono 7 correspondiente a la imina



En el espectro DEPT-90 mostrado en la figura anterior podemos observar únicamente los carbonos enlazados a un átomo de hidrógeno, en este espectro desaparecen las señales de los carbonos C-12 (173.4 ppm), C-9 (173.1 ppm), C-2 (169.6 ppm), C-*ipso* y C-*ipso* (137.8 y 137.6 ppm) y C-1 (117.5), ya que estos carbonos no contienen hidrógenos, los carbonos C-11 (31.95 ppm) y C-10 (29.57 ppm) tampoco aparecen en el espectro DEPT-90, ya que son carbonos que contienen dos hidrógeno (metilenos).



### Espectroscopía de RMN de <sup>119</sup>Sn

Figura 18. Espectro de RMN de <sup>119</sup>Sn para el compuesto 8

En la figura 18 muestra el espectro de RMN de <sup>119</sup>Sn para el compuesto **8**, donde se demuestra que el estaño se encuentra pentacoordinado, ya que la señal aparece en - 339.8 ppm, este valor se encuentra en el intervalo de valores reportados en la literatura para compuestos pentacoordinados de estaño que tienen dos fenilos como sustituyente, <sup>104-107</sup> podemos notar que los compuestos pentacoordinados de estaño que contienen dos sustituyentes fenilo se encuentran desplazados a campo más alto con relación a los compuestos pentacoordinados de estaño que contienen dos sustituyentes butilo.

En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H para la señal del hidrógeno H-7 se observan las señales satélites correspondientes al acoplamiento Sn-H a tres enlaces, el valor de la constante de acoplamiento es de <sup>3</sup>J=58.45 Hz y es similar a las encontradas para los compuestos **1-7**.

### **ESPECTROMETRÍA DE MASAS**



A continuación se muestra el mecanismo propuesto de fragmentación de los compuestos

1-7

En el diagrama anterior se muestra el mecanismo de fragmentación para los compuestos del **1-7**, es importante señalar que el pico del ión molecular para los compuestos **1**, **2**, **5**, **6**, **7** tiene una unidad de masa más, debido a que se utilizó la técnica de ionización FAB (Borbardeo con Átomos Rápidos) formándose iones  $[M^+ + H^+]$ , la propuesta de fragmentación se encuentra basada en lo descrito en la literatura.<sup>108</sup>



Figura 19. Espectro de masas para el compuesto 4.

A manera de ejemplo se muestra el espectro de masas para el compuesto **4** (figura 19), en este espectro se puede identificar fácilmente la presencia de los fragmentos que contienen estaño debido al patrón isotópico del estaño: <sup>120</sup>Sn, <sup>119</sup>Sn, <sup>118</sup>Sn y <sup>116</sup>Sn, cabe mencionar que este patrón isotópico se observa claramente en todos los espectros de masas de los 8 compuestos.

## **VI CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS**

Se logró sintetizar ocho nuevos compuestos pentacoordinados de estaño (IV) derivados de bases de Schiff con rendimientos entre el 80 y 94%.

Los compuestos fueron caracterizados por medio de técnicas espectroscópicas tales como IR, RMN de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>119</sup>Sn y RMN de dos dimensiones como HSQC y COSY y espectrometría de masas.

Los compuestos serán evaluados como agentes anticancerígenos en diferentes tipos de carcinomas. Cabe mencionar que estas pruebas serán realizadas por la Dra. Isabel Gracia de la Facultad de Química de la UNAM.

# **VII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Mala Nath. Medicinal/biocidal applications of tin compounds and environmental aspects. Department of chemistry, Indian Institute of Technology, Roorkee, India.

2. G. J. M. van der Kerk, Organotin Chemistry: Past, Present, and Future, in *Organotin Compounds, New Chemistry and Applications*, J. J. Zuckerman (Ed.), Advances in Chemistry Series 157, American Chemical Society, Washington, DC, 1976.

3. K. Fent, Crit. Rev. Toxicol., 26, 1 (1996).

4. Tin Compounds, in *Kirk-Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology*, J. I. Kroschwitz (Ed.), 4th Edn, Vol.**24**, John Wiley & Sons, Inc, New York, 1997.

5. R. C. Poller, *The Chemistry of Organotin Compounds*, Logos Press Limited, London, 1970.

6. D. Liu, W.-C. Chen, G.-L. Shen, and R.-Q., Yu, Analyst, 121, 1495 (1996).

7. I. Tsagkatakis, N. Chaniotakis, R. Altmann, K. Jurkschat, R.Willem, J. C. Martins, Y. Qin, E. Bakker, *Helv. Chim. Acta*, **84**, 1952 (2001).

8. J. Duncan, *Pharmacol. Ther.*, **10**, 407 (1980).

9. S. J. Blunden, P. A. Cusak, and R. Hill (Eds), The Industrial Uses of Tin Chemicals, Royal Society of Chemistry, London, UK, 1985.

10. W. T. Piver, Environ. Health Perspect., 4, 61 (1973).

11. M. Hoch, Appl. Geochem., **16**, 719 (2001).

12. P. J. Craig, G. Eng, R. O. Jenkins, Occurrence and Pathways of Organometallic Compounds in the Environment – General Considerations, in Organometallic Compounds in the Environment, 2nd Edn, P. J. Craig (Ed.), John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2003.

13. J. T. Byrd and M. O.Andrae, Science, **218**, 565 (1982).

14. A. Fait, A. Ferioli, F. Barbieri, Toxicology, **91**, 77 (1994).

15. P. J. Smith, Toxicological Data on Organotin Compounds, International Tin Research Institute Publications, Uxbridge, 538 (1978).

16. D. P. Miller, P. J. Craig, in Chemistry of Tin, 2nd Edn, P. J. Smith (Ed.), Blackie Academic & Professional, London, 1998, and references therein.

17. S. J. Blunden, A. Chapman, in Organometallic Compounds in the Environment: Principles and Reactions, P. J. Craig (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York, 1986, and references therein.

18. J.S. White, J.M. Tobin, J.J. Cooney, Can. J. Microbiol., 45, 541 (1999).

19. J. J. Cooney and S. Wuertz, J. Industrial Microbiol and Biotechnol 4, 375 (2005).

20. A. G. Davie, P. J. Smith, in Comprehensive Organometallic Chemistry, Vol. 2, G.Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel (Eds), Pergamon Press Ltd., Oxford, 1982, and references therein.

21. R. C. Poller, The Chemistry of Organotin Compounds, Academic Press, New York, 1970, and references therein.

22. S. J. Blunden, P. A. Cusack, R. Hill, The Industrial Uses of Tin Chemicals, The Royal Society of Chemistry, London, 1985, and references therein.

23. V. G. Kumar Das, L. Y. Kuan, K. I. Sudderuddin, C. K. Chang, V. Thomas, C. K. Yap, M. K. Lo, G. C. Ong, W. K. Ng, Y. Hoi-Sen, Toxicology, **32**, 57 (1984).

24. P. Castel, G. Gras, J.-A. Rioux, A. Vidal, Trav. Soc. Pharm. Montpellier, 23, 45 (1963).

25. G. Eng, C. Whitmyer, B. Sina, N. Ogwuru, Main Group Met. Chem., 22, 311 (1999).

26. L. Pellerito and L. Nagy, Coord. Chem. Rev., 224, 11 (2002).

27. B.A. Buck-Koehntop, F. Porcelli, J.L. Lewin, C.J. Cramer, and G. Veglia, J. Organomet. Chem., **691**, 1748 (2006), and references therein.

28. K. C. Molloy, Bioorganotin compounds, in The Chemsitry of the Metal-Carbon Bond, Vol. 5, F. R. Hartley (Ed.), John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 1989.

29. J. M. Tsangaris D. R. Williams, Appl. Organomet.Chem., 6, 3 (1992).

30. G. Eng, D. Whalen, P. Musingarimi, J. Tierney, M. DeRosa, Appl. Organomet. Chem., **12**, 25 (1998).

31. W. N. Aldridge J. E. Cremer, Biochem. J., **61**, 406 (1955) and references therein; R. D. Kimbrough, Environmental Health Perspectives, **14**, 51 (1976) and references therein.

32. G. J. M. Van der Kerk, J. G. A. Luijten, J. Appl. Chem., **4**, 314 (1954); G. J. M. Van der Kerk, J. G. A. Luijten, J. Appl. Chem., **6**, 56 (1956).

33. M. Gielen, E. R. Tiekink, 50Sn Tin Compounds and Their Therapeutic Potential in Metallotherapeutic Drugs and Metal-Base Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine, M. Gielen, E. R. T. Tiekink (Eds), John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 2005, Ch. 22, pp. 421–439.

34. (a) A. Penninks, M. Bol-Schoenmakers, W. Seinen, Cellular Activity of Organotin Compounds in Relation to their Antitumor Series in Tin-Based Antitumor Drugs, M. Gielen (Ed.), NATO ASI Series, Springer, Berlin, 1990, p. 169; (b) C. Pettinari, F. Marchetti, A. Cingolani, A. Lonrenzotti, E. Mundorff, M. Rossi, F. Caruso, Inorg. Chim. Acta, **262**, 33 (1997).

35. (a) A. J. Crowe, Antitumor ctivity of Tin Compounds in Metal Compounds in Cancer Therapy, S. P. Fricker (Ed.), Chapman & Hall, London, 1994, pp. 147–179; (b) A. K. Saxena, F. Huber, Coord. Chem. Rev., **95**, 109 (1989).

36. M. Gielen, Coord. Chem. Rev., 151, 41 (1996).

37. A. H. Penninks, W. Seinen, Vet. Q., 6, 209 (1984).

38. (a) M. Gielen, J. Braz. Chem. Soc., **14**, 870 (2003); (b) N. Hoeti, J. Ma, S. Tabassum, Y. Wang, M. Wu, J. Biochem., **134**, 521 (2003); (c) N. M. Xanthopoulou, S. K. Hadjikakou, N. Hadjiliadis, M. Schurmann, K. Jurkschat, A. Michaelides, S. Skoulika, T. Bakas, J. Binolis, S. Karkabounas, K. Charalabopoulos, J. Inorg. Biochem., 96, 425 (2003).

39. F. Chen, V. Vallyathan, V. Castranova, X. Shi, Mol. Cell. BioChem., 222, 183 (2001).

40. A. Gennari, R. Bleumink, B. Vivani, C. L. Galli, M. Marinovich, R. Pieters, E. Corsini, Toxicol. Appl. Pharmacol., **181**, 27 (2002).

41. A. Gennari, R. Bleumink, B. Vivani, C. L. Galli, M. Marinovich, R. Pieters, E. Corsini, Toxicol. Appl. Pharmacol., **169**, 185 (2000).

42. J. Xiao, J. Cui, Y. Su, J. He, and J. Yao, J. Ch. Pharm. Sci., 2, 45 (1993).

43. D. De Vos, R. Willem, M. Gielen, K. E. Van Wingerden, K. K. Nooter, Met. Based Drugs, 5, 179 (1998).

44. M. Gielen, P. Lelieveld, D. de Vos, H. Pan, R.Willem, M. Biesemans, H. H. Fiebig, Inorg. Chim. Acta, **196**, 115 (1992).

45. F. Caruso, M. Bol-Schoenmakers, A. H. Penninks, J. Med. Chem., 36, 1168 (1993).

46. H.-D., Yin, Z.-J., Gao, C.-H. Wang, Ch. J. Chem., 23, 928 (2005).

47. (a) Q. Li, M. F. C. Guedes da Silva, A. J. L. Pombeiro, Chem. Eur. J., **10**, 1456 (2004); (b) Q. Li, M. F. C. Guedes da Silva, Z. Jinghua, A. J. L. Pombeiro, J. Organomet. Chem., **689**, 4584 (2004).

48. T. A. K. Al-Allaf, L. J. Rashan, A. Stelzner, D. R. Powell, Appl. Organometal. Chem., **17**, 891 (2003).

49. (a) A. Sanchez Gonzalez, J. S. Casas, J. Sordo, U. Russo, M. I. Lareo, B. J. Regueiro, J. Inorg. Biochem., **39**, 227 (1990); (b) J. S. Casas, A. Castineiras, E. Garcia Martinez, P. Rodriguez Rodriguez, U. Russo, A. Sanchez, A. Sanchez Gonzalez, J. Sordo, Appl.

Organometal. Chem., **13**, 69 (1999); (c) P. Alvarez-Boo, J. S. Casas, M. D. Couce, E. Freijanes, A. Furlani, V. Scarcia, J. Sordo, U. Russo, M. Varela, Appl. Organometal. Chem., **11**, 963 (1997).

50. P. Alvarez Boo, J. S. Casas, E. E. Castellano, M. D. Couce, E. Freijanes, A. Furlani, U. Russo, V. Scarcia, J. Sordo, M. Varela, Appl. Organometal. Chem., **15**, 75 (2001).

51. P. Alvarez-Boo, J. S. Casas, A. Castineiras, M. D. Couce, E. Freijanes, A. Furlani, U. Russo, V. Scarcia, J. Sordo, M. Varala, Inorg. Chim. Acta, **353**, 8 (2003).

52. M. Nath, S. Pokharia, X. Q. Song, G. Eng, M. Gielen, M. Kemmer, M. Biesemans, R. Willem, D. De Vos, Appl. Organometal. Chem., **17**, 305 (2003).

53. C. Syngai, B. Basu, S. Tushar, A. Chatterjee, J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol., **20**, 333 (2001).

54. W. D. Siegmann-Louda, E. C. Carraher Jr., M. Graham, R. Doucette, L. Lanz, in: Proceedings of the 224th ACS National Meeting, Boston, MA, United States, August 18–22, 2002, PMSE-170 (Abstracts).

55. C. Pellerito, L. Nagy, L. Pellerito, and A. Szorcisk, J. Organomet. Chem., **691**, 1733 (2006) and references therein.

56. M. Gielen, H. Dalil, D. de Vos, M. Biesemans, R. Willem, Met. Based Drugs, 5, 265 (1998).

57. T. Mancilla, L. Carrillo, L. S. Zamudio Rivera, C. Camacho Camacho, D. de Vos, H. Rahier, M. Gielen, M. Kemmer, M. Biesemans, and R. Willem, Appl. Organometal. Chem., **15**, 593 (2001).

58. M. Gielen, A. Bouhdid, E. R. T. Tiekink, D. de Vos, R. Willem, *Met. Based Drugs.*, **3**, 75 (1996).

59. M. Gielen, K. Handlir, M. Hollein, D. de Vos, Met. Based Drugs., 7, 233 (2000).

60. C. Ma, Q. Jiang, and R. Zhang, Appl. Organometal. Chem., 17, 623 (2003).

61. P. M. Samuel, D. de Vos, D. Raveendra, J. A. R. P. Sarmac, S. Roy, Bioorg. Med. Chem. Lett., **12**, 61 (2002).

62. C. Pettinari, F. Caruso, N. Zaffaroni, R. Villa, F. Marchetti, R. Pettinari, C. Phillips, J. Tanski, M. Rossi, J.Inorg. Biochem., **100**, 58 (2006).

63. I. Haiduc, C. Silverstru, M. Gielen, Bull. Soc. Chim. Belg., 92 (1983) 187

64. M. S. Blum F. A. Bower, J. Econ. Ent. 50, 84 (1957).

65. M. S. Blum J. J. Pratt, Jr. J. Econ. Ent. 53, 445 (1960).

66. P. N. Saxena A. J. Crowe, Appl. Organometal. Chem., 2, 185 (1988).

67. D. A. Kochkin, V. I. Vashkov, V. P. Dremova, J. Gen. Chem., Moscow, 34, 325 (1964).

68. G. P. Georghiou, R. L. Metcalf, E. P. Von Zboray, *Bull. World Health Organ.*, **33**, 479 (1965).

69. R. F. Hoyer and F. W. Plapp, Jr., J. Econ. Ent., 61, 1269 (1968).

70. J. P. Pellegrini, Jr, I. J. Spilners, (for Gulf Research and Development Co.), US Patent, 3 519 666 (1970).

71. R. H. Davis, M. E. Schroeder T. N. Mitchell (for Shell Internationale Research Maatschappij BV), Great Britain Patent, 2 112 644 (1983).

72. X. Xie, C. Chen, Q. Xie, X. Xu, Yingyong Huaxue, 9, 52 (1992).

73. K. C. Molloy, T. G. Purcell, D. Cunningham, P. McCardle, T. Higgins, *Appl. Organometal. Chem.*, **1**, 119 (1987).

74. Q. Xie and Y. Zhu, *Yingyong Huaxue*, **11**, 96 (1994).

75. G. Weissenberger (for Monsanto Co.), US Patent 3 312 725 (1967).

76. R. J. Strunk, W. L. Hubbard (for Uniroyal, Inc.), US Patent 4 209 452 (1980).

77. T. S. Basu Baul, K. S. Singh, X. Song, A. Zapata, G. Eng, A. Lycka, A. Linden, J. Organometal. Chem., **689**, 4702 (2004).

78. X. Song, Q. Duong, E. Mitrojorgji, A. Zapata, N. Nguyen, D. Strickman, J. Glass, G. Eng, Appl. Organometal. Chem., **18**, 363 (2004).

79. A. K. Saxena, Appl. Organometal. Chem., 1, 39 (1987).

80. S. Nicklin M. W. Robson, Appl. Organometal. Chem., 2, 487 (1988).

81. A. J. Crowe, Appl. Organometal. Chem., 1, 143 (1987).

82. H. Q. Smith and E. E. Ivy, (for Pennsalt Chemical Co.), US Patent 3 400 202 (1968).

83. M & T Chemicals, Inc., Great Britain Patent, 1 581 269 (1980).

84. R. J. Strunk, W. L. Hubbard (for Uniroyal, Inc.), US Patent 4 209 452 (1980).

85. A. Jain, S. Saxena, A. K. Rai, P. N. Saxena, J. V. Rao, Metal-Based Drugs, 6, 183 (1999).

86. T. S. Basu Baul, K. S. Singh, M. Hol<sup>\*</sup>capek, R. Jir<sup>′</sup>asko, A. Linden, X. Song, A. Zapata, G. Eng, Appl. Organometal. Chem., **19**, 935 (2005).

87. T. S. Basu Baul, K. S. Singh, A. Ly<sup>\*</sup>cka, A. Linden, X. Song, A. Zapata, and G. Eng, Appl. Organometal. Chem., **20**, 788 (2006).

88. N. Ogwuru, Q. Duong, X. Song, and G. Eng, Main Group Met. Chem., 24, 775 (2001).

89. G. Gras and J.-A. Rioux, Arch. Inst. Pasteur Tunis, 42, 9 (1965).

90. G. Eng, X. Song, A. Zapata, A. C. de Dios, L. Casabianca, R. D. Pike, J. Organometal. Chem., 692, 1398 (2007).

91. X. Song, A. Zapata, J. Hoerner, A. C. de Dios, L. Casabianca, G. Eng, Appl. Organometal. Chem., **21**, 545 (2007).

92. G.J. Tentora, B.R. Funke, C.L. Case, Microbiology: an Introduction, 8th Edn, Pearson Education, Inc., Benjamin Cummings Copyright, Upper Saddle River, NJ, 2004.

93. H.P. Hang, J.M. Ritter, and M.M. Dale, Pharmacology, 3rd Edn, Churchill Livingstone, Oxford, 1995.

94. M. Nath, S. Pokharia, R. Yadav, Coord. Chem. Rev. 215, 99 (2001).

95. M. Nath, R. Yadav, G. Eng, T. Nguyen, and A. Kumar *J. Organomet. Chem.*, **577**, 1 (1999).

96. M. Nath, S. Pokharia, G. Eng, X. Q. Song, A.Kumar, M. Gielen, R.Willem, M. Biesemans, *Appl. Organomet. Chem.*, **18**, 460 (2004).

97. A. Joshi, S. Verma, R. B. Gaur, R. R. Sharma, *Bioinorg. Chem. Applications*, **3**, 201 (2005).

98. K. Sadiq-ur-Rehman, S. Shahid, M. H. Ali, Bhatti, M. Parvez, J. Organomet. Chem. 690, 1396 (2005).

99. J. J. Bonire, G. A. Ayoko, P. F. Olurinola, J. O. Ehinmidu, N. S. N. Jalil, A. A. Omachi, *Metal Based Drugs*, **5**, 233 (1998).

100. N. K. Goh, C. K. Chu, L. E. Khoo, D. Whalen, G. Eng, F. E. Smith, R. C. Hynes, *Applied Organomet. Chem.*, **12**, 457 (1998).

101. F. T. Vieira, D. C. Menezes, G. M. de Lima, M. E. Cortés, G. A. B. Silva, A. Vilas-Boas, and J. R. S. Maia, *Appl. Organoment, Chem*. (2008), in press.

102. Nikoloz Kobakhidze, Norberto Farfán, Margarita Romero, J. Manuel Méndez-Stivalet ,M. Gabriela Ballinas-Lopez a, Hector García-Ortega a, Oscar Domínguez b, Rosa Santillan ,Francisco Sánchez-Bartez , Isabel Gracia-Mora.J. Organomet. Chem. **695** (2010) 1189-1199.

103. José María Rivera, Horacio Reyes, Armando Cortés, Rosa Santillan, Pascal G. Lacroix, Christine Lepetit, Keitaro Nakatani, Norberto Farfán. Chem Mater. 2006,18, 1174-1183.

104. 5. B. Wrackmeyer, Annu. Rep. NMR Spectrosc. 16, 73 (1985)
105. F. Kayser, M. Biesemans, M. Gielen, and R. Willem, in *Physical Organometallic Chemistry – Advanced Applications of NMR to Organometallic Chemistry*, M. Gielen, R. Willem, and B. Wrackmeyer (Eds.), Vol. 1, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 1996, pp. 45–86.

106. B. Wrackmeyer, in *Physical Organometallic Chemistry – Advanced Applications of NMR to Organometallic Chemistry,* M. Gielen, R.Willem, and B. Wrackmeyer (Eds.), Vol. 1, JohnWiley&Sons, Ltd, Chichester, 1996, pp. 87–122.

107. B. Wrackmeyer, Annu. Rep. NMR Spectrosc. 38, 203 (1999).

108. Hiram I. Beltrán, Luis S. Zamudio-Rivera, Teresa Mancilla, Rosa Santillan, Norberto Farfán, Chem. Eur. J. 2003, 9, 2291-2306.