



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**“SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE DI-*n*-BUTIL Y DIFENILESTAÑO DERIVADOS DE
2-HIDROXI-1-NAFTALDEHÍDO Y L-AMINOÁCIDOS ALIFÁTICOS, AROMÁTICOS,
BÁSICOS Y POLARES”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.F.B. JOSÉ MIGUEL GALVÁN HIDALGO



TUTOR: DRA. ELIZABETH GÓMEZ PÉREZ.

AÑO: 2011.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 5 del Departamento de Química Inorgánica del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), bajo la dirección de la Dra. Elizabeth Gómez Pérez y con el apoyo de la beca 227084 otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y el proyecto IN200911-3 concedido por DGAPA.

Parte de éste trabajo de investigación fue presentado en:

“XLV Congreso Mexicano de Química”

(Riviera Maya, Quintana Roo; 18-22 de Septiembre de 2010. Con apoyo otorgado por la Coordinación del Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas de la Universidad Nacional Autónoma de México).

“Actividad académica QuimiUNAM 2010”

(Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México. Coordinación de estudios de posgrado. 24-26 de noviembre de 2010).

“Simposio Interno 2010 del Instituto de Química”

(Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México. 7-10 de diciembre de 2010).

AGRADECIMIENTOS.

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

A la Universidad Nacional Autónoma de México por haberme dado grandes conocimientos, por formar recursos humanos que demanda la nación Mexicana y por seguir siendo mi casa.

Al CONACYT por la beca 227084 y el financiamiento otorgado para el proyecto IN200911-3 por parte de la DGAPA.

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

Al Dr. Fernando Cortés Guzmán por la elaboración y apoyo de los cálculos DFT que formaron parte del estudio Relación Estructura-Actividad, parte importantísima de éste trabajo, sin su apoyo no se habría logrado dicho objetivo.

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

Al Instituto de Química y su personal: Q.F.B. Rocío Patiño Maya y M. en C. Elizabeth Huerta Salazar por las determinaciones de IR y Polarimetría, al Dr. Francisco Javier Pérez Flores e Ing. Luis Velasco por la realización de los espectros de masas, al M.en C. Simón Hernández Ortega por las determinaciones de rayos-X de monocristal, así como a la M. en C. María Teresa Ramírez Apan por la realización de los ensayos de actividad citotóxica y antiinflamatoria; y nuevamente al Dr. Fernando Cortés Guzmán por su dedicación al estudio Relación Estructura-Actividad, a todos ellos gracias porque su trabajo fue indispensable para culminación de la presente tesis.

A mi madre Luz María Hidalgo Pimentel, mis tíos Mario y Jorge; y a mis abuelos maternos Miguel Hidalgo Cruz (†) y Victoria Pimentel Silva (†) por su amor en vida.

A mis profesores, muchos de ellos héroes nacionales perdidos en el anonimato sin el reconocimiento que merecen, ellos saben quienes son.

A las personas con quienes compartí en laboratorio de Inorgánica 5: Dr. Juan Manuel Fernández González, Arturo, Armando, Mireille, Hugo, Adrián, Alejandro y Joaquín, con quienes pase momentos muy agradables.

A mis amigos de la Maestría: Rosa María Chávez, Lizbeth Triana y César.

A mis amigos de la Facultad de Química: Tania, Rodrigo, Jorge y Ernesto.

A mis amigos del C.C.H. Oriente: Noé, Gaspar, Roberto Carlos, Jeannette y Chucho.

A mis cuates de Chimalhuacán Aviación Civil Caracol y Colonias del Vaso de Texcoco S.A de C.V.

A los médicos del Hospital General de México, en especial al Dr. Pedro Espinoza Aguilar y al Dr. Abel Jalife Montaña.

A los que se que me aprecian y cuyos nombres no aparecen aquí.

“Cualquiera que veza heredará estas cosas, y yo seré su dios y el será mi hijo” Rev. 21:7

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

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. Rafael Moreno Esparza.
Vocal	Dr. Pankaj Sharma.
Vocal	Dra. Verónica García Montalvo.
Vocal	Dr. Herbert Höpfl Bachner.
Secretario	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo.

Tutor: Dra. Elizabeth Gómez Pérez.

Sustentante: Q.F.B. José Miguel Galván Hidalgo.

ÍNDICE

Código de tres letras para los α -aminoácidos	I
Índice de compuestos	II
I. Introducción	1
II. Antecedentes	3
A. Compuestos inorgánicos en medicina	3
B. Importancia biológica del estaño	5
C. Búsqueda de compuestos de estaño con actividad terapéutica	6
D. Compuestos de organoestaño(IV) con actividad antiinflamatoria y antihipertensiva	10
E. Compuestos de organoestaño(IV) derivados de ligantes fisiológicamente activos	12
Ácidos nucleicos y purinas	13
Vitaminas	13
Antibióticos β -lactámicos	14
Antibióticos macrólidos	15
Esteroides	15
Porfirinas	16
Analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos no esteroidales	17
F. Métodos generales de preparación de compuestos de coordinación de diorganoestaño(IV) derivados de α -aminoácidos	18
G. Modos de coordinación de los aminoácidos hacia átomos metálicos	20
H. Compuestos de organoestaño(IV) derivados de α -aminoácidos	21
Compuestos de organoestaño(IV) derivados de α -aminoácidos	21
Compuestos de organoestaño(IV) derivados de bases de Schiff de α -aminoácidos	23
I. Mecanismo de citotoxicidad de compuestos de organoestaño(IV)	27
J. Uso de métodos computacionales para el estudio de la actividad biológica de compuestos de organoestaño(IV)	29

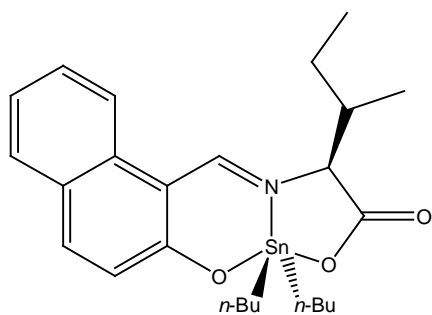
III. Objetivos y justificación	31
IV. Resultados y discusión	33
Síntesis	33
A. Caracterización por espectroscopía infrarroja	35
B. Caracterización por RMN	39
Caracterización por RMN de ^1H para los complejos 4a-i	39
Caracterización por RMN de ^1H para los complejos 4j-l	46
Caracterización por RMN de ^{13}C para los complejos 4a-i	48
Caracterización por RMN de ^{13}C para los complejos 4j-l	53
Caracterización por RMN de ^{119}Sn para los complejos 4a-i	55
C. Espectrometría de Masas (FAB ⁺)	57
D. Difracción de rayos-X de monocristal	58
E. Estudio de la actividad citotóxica de los complejos 4a-i	66
F. Relación Estructura-Actividad de los complejos 4a-i	70
G. Estudio de la actividad antiinflamatoria de los complejos 4a-i	77
V. Conclusiones	80
VI. Parte experimental	82
VII. Referencias	100
ANEXO	106
Tablas de datos para el análisis de descriptores electrónicos para los compuestos 4a-i .	

CÓDIGO DE TRES LETRAS PARA LOS AMINOÁCIDOS

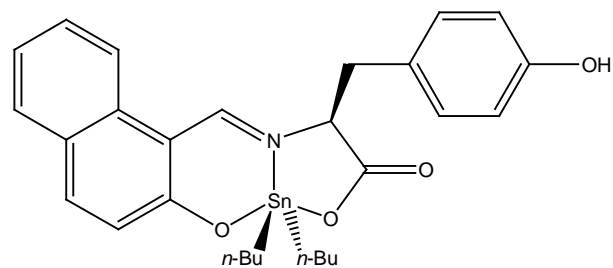
A continuación se presenta la convención aceptada para identificar a los aminoácidos comunes que se utilizaron en el presente trabajo, con base a su familia química, la cual está en función de la cadena lateral de los mismos, los cuales se presentan de acuerdo a su orden de aparición.

<u>Aminoácido</u>	<u>Código</u>	<u>Naturaleza Química</u>
Isoleucina	Ile	Alifático
Tirosina	Tyr	Aromático
Fenilalanina	Phe	Aromático
Triptófano	Trp	Aromático
Histidina	His	Básico
Glutamina	Gln	Polar
Asparragina	Asp	Polar
Serina	Ser	Polar
Treonina	Thr	Polar

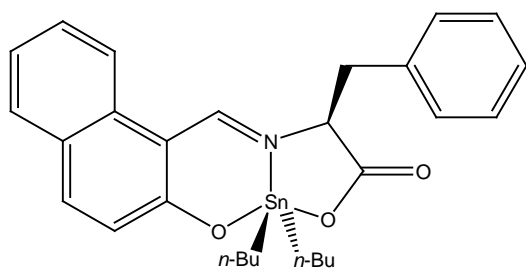
ÍNDICE DE COMPUESTOS



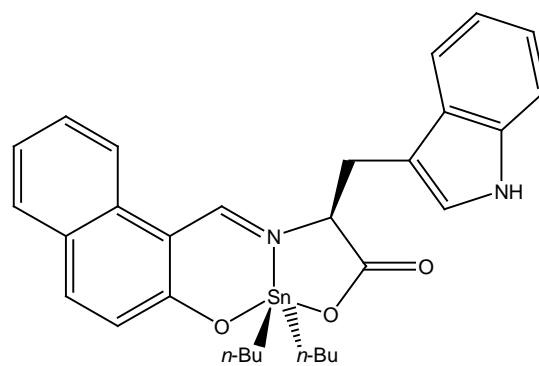
4a



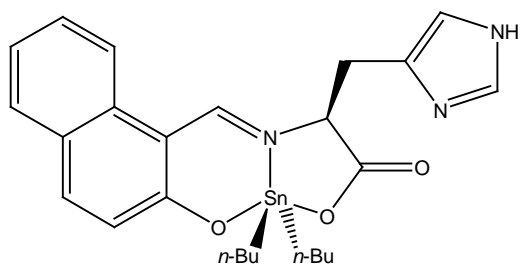
4b



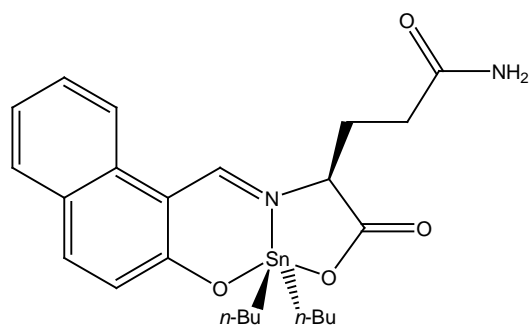
4c



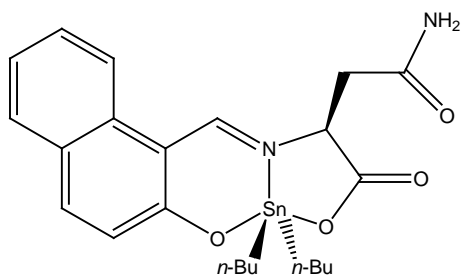
4d



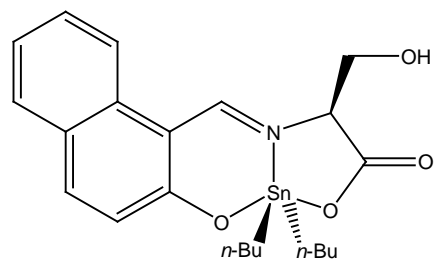
4e



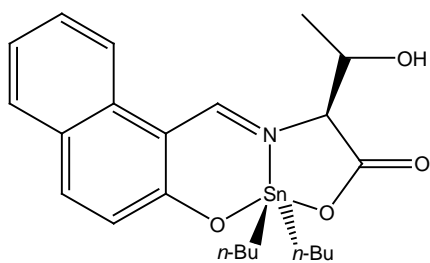
4f



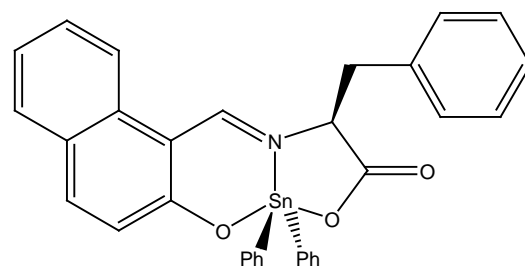
4g



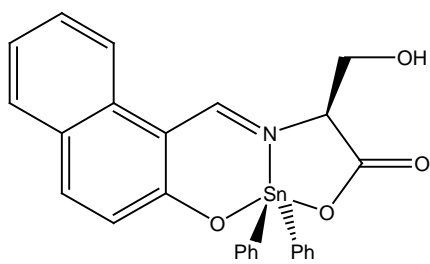
4h



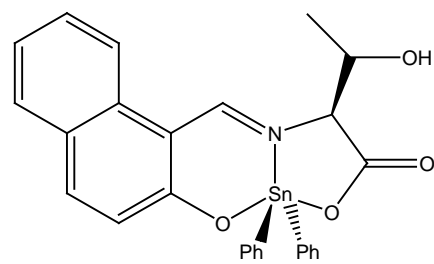
4i



4j



4k



4l

I. INTRODUCCIÓN

El estaño es un elemento metálico perteneciente al grupo 14 dentro del bloque *p* de la tabla periódica.

Dicho elemento se encuentra presente a una concentración de 2.2 partes por millón (ppm) en la corteza terrestre y su principal fuente en la naturaleza es la casiterita (SnO_2).¹ El estaño metálico es un metal maleable y dúctil que muestra dos formas alotrópicas las cuales son el estaño α y β , donde la transición entre uno u otro alótropo depende de la temperatura y ocurre a 13.2 °C.² En cuanto a sus propiedades químicas este elemento forma compuestos *estanosos* cuando se encuentra en estado de oxidación Sn(II), mientras cuando presenta como Sn(IV) da lugar a derivados *estánicos*; los cuales pueden expandir su capa de valencia utilizando orbitales *d*, lo que permite tener más de cuatro pares de electrones en la capa valencia dando lugar a compuestos con gran diversidad estructural cuya geometría depende tanto del número como de la naturaleza del ligante,³ el cual puede ser aniónico o neutro, monodentado o polidentado y que puede ser duro o blando.⁴

Por otra parte, la química de los compuestos de organoestaño se inició en 1849 cuando Frankland sintetizó el yoduro de dietilestaño a partir de yoduro de etilo y estaño metálico, dichos compuestos se caracterizan por poseer al menos un enlace C-Sn en su estructura y actualmente tienen un numerosas aplicaciones,⁵ principalmente en síntesis orgánica, ya que son utilizados en reacciones de transesterificación, ciclización de olefinas, polimerización del uretano y estabilización del PVC.⁶ Asimismo, destaca la formación de enlaces C-C por medio de la reacción de Stille y recientemente en reacciones tipo Reformatsky.^{5,7} Adicionalmente, los compuestos de organoestaño tienen elevada afinidad por ligantes que contienen átomos donadores de pares de electrones como azufre, nitrógeno y oxígeno, característica que les confiere actividad biocida de amplio espectro (principalmente antimicrobiana, antifúngica, antiviral, etc.), la cual está determinada por el número y tipo de grupo orgánico enlazado al metal,^{1,8} en este contexto, es de particular interés su actividad citotóxica frente a diversas líneas celulares de origen humano y murino lo que ha impulsado la investigación en el desarrollo de nuevos fármacos, por lo que se han sintetizado compuestos obtenidos a partir aminas, ácidos carboxílicos, alcoholes, tioles y

heterociclos de diversa naturaleza que únicamente son activos *in vitro*, ya que sus propiedades biofarmacéuticas no permiten realizar estudios *in vivo* debido a su escasa solubilidad en sistemas acuosos en la mayoría de los casos;⁸⁻⁹ por este motivo en los últimos años se han descrito compuestos con ligantes fisiológicamente activos, entre ellos antibióticos β -lactámicos, sulfonamidas, antiinflamatorios derivados del ácido acetilsalicílico, corticoesteroides, carbohidratos, porfirinas, nucleótidos, péptidos y aminoácidos;¹⁰ puesto que estos ligantes poseen grupos hidrofílicos en su estructura que mejoran las perspectivas en cuanto al perfil biofarmacéutico de dichos compuestos.¹¹ Por otra parte, los compuestos de diorganoestaño presentan actividad antiinflamatoria y antihipertensiva en mamíferos, representando una potencial alternativa frente a los efectos adversos de los medicamentos utilizados en clínica.^{9,12} El presente trabajo comprende la síntesis de compuestos de coordinación derivados de di-*n*-butilestaño y difenilestaño con ligantes tridentados de tipo base de Schiff obtenidos a partir de α -aminoácidos alifáticos, aromáticos, básicos, polares y 2-hidroxi-1-naftaldehído.¹³ Todos los compuestos sintetizados se caracterizaron por RMN de ¹H, ¹³C, ¹¹⁹Sn, espectroscopía de infrarrojo así como por espectrometría de masas. Además, se realizó una evaluación de la actividad antiinflamatoria de los di-*n*-butilderivados en un modelo de edema inducido por el 13-acetato-12-O-tetradecanoilforbol (TPA), así como su actividad citotóxica hacia las líneas celulares humanas K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (adenocarcinoma adherente de colon), MCF-7 (adenocarcinoma mamario ductal infiltrante) y SKLU-1 (adenocarcinoma pulmonar de células gigantes) determinando las DI₅₀. Finalmente, se utilizaron herramientas computacionales para realizar un análisis estructura-actividad.

II. ANTECEDENTES

A. COMPUESTOS INORGÁNICOS EN MEDICINA

El uso de compuestos inorgánicos con fines terapéuticos o química inorgánica medicinal se ha practicado desde la antigüedad.¹⁴

Uno de los primeros registros se remonta al siglo I donde el médico romano *Aretaios*, describió el uso de sales de cobre en el tratamiento de la epilepsia documentando un importante éxito, el cual se retomó en el siglo XVII dando lugar a la exploración de nuevos procedimientos terapéuticos basados en sales de plomo, hierro, plata, estaño y mercurio, lo cual fue conocido en la época como *metaloterapia*; no obstante, el uso de tales compuestos disminuyó drásticamente con el paso del tiempo debido a su escasa selectividad y toxicidad pronunciada en muchos casos, por lo que se dio prioridad a la investigación de compuestos orgánicos obtenidos de plantas y microorganismos para su uso en medicamentos.¹⁵ Debido al éxito que ha alcanzado la química farmacéutica en el desarrollo de compuestos orgánicos, se ha limitado el uso de compuestos que contienen metales en programas de investigación dedicados a la búsqueda de nuevos principios activos, aunado a la falta de experiencia de farmacólogos y químicos farmacéuticos en el manejo de estos compuestos, así como las campañas gubernamentales donde se advierte la “toxicidad” de los iones metálicos; como consecuencia, el desarrollo de principios activos basados en metales y la química inorgánica medicinal se ha retardado.¹⁶

Antes de la descripción de las propiedades antiproliferativas del *cis*-platino por Barnett Rosenberg en 1965,¹⁷ el uso de compuestos inorgánicos en medicina se limitaba al uso de sales de bismuto en combinación con la mezcla de hidróxido de aluminio y magnesio para mitigar padecimientos gastrointestinales,^{18,19} el tratamiento de la tripanosomiasis utilizando compuestos de arsenico, así como de la leshmaniasis con derivados de antimonio,¹⁴ la terapéutica de litio en la farmacología del trastorno maníaco-depresivo y la profilaxis de la artritis reumatoide con sales de oro refractaria a antiinflamatorios tradicionales.²⁰

Después de 1965, las principales aportaciones de la química inorgánica medicinal han sido el desarrollo de técnicas de diagnóstico como la Resonancia Magnética Nuclear y la Tomografía Computada, ya que el empleo de medios de contraste basados en ^{99}Tc (Cardiolyte®) y Gd^{3+} (Dotarem®) permiten la detección temprana de numerosos padecimientos que antes de su descubrimiento no era posible (Figura 2.1);²¹ asimismo, el desarrollo de agentes terapéuticos que contienen isótopos radiactivos como ^{89}Sr y ^{153}Sm aprobados para el tratamiento de osteosarcomas dieron lugar al nacimiento de la medicina nuclear.²²

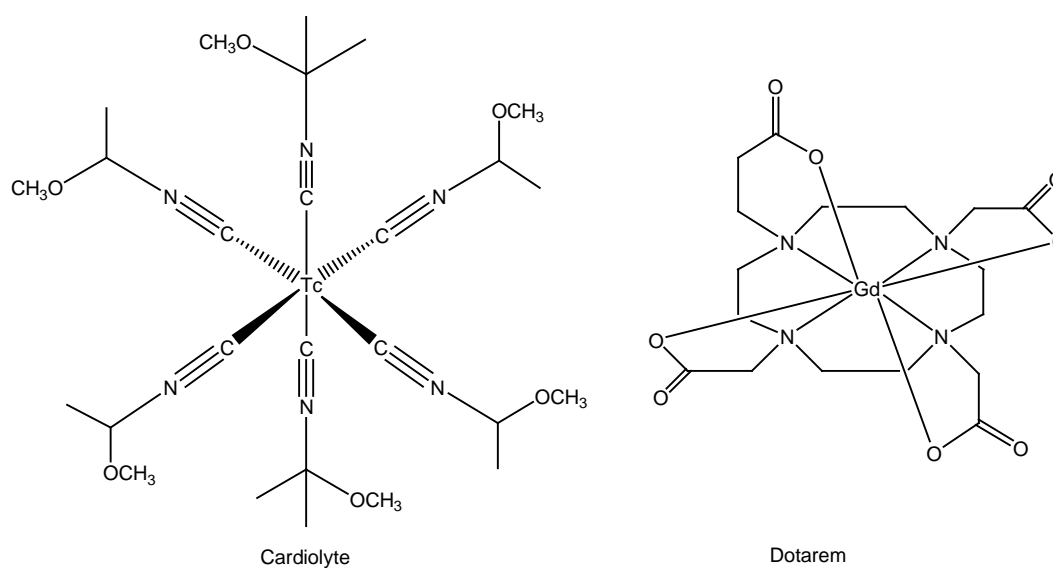


Figura 2.1 Compuestos de coordinación utilizados como medios de contraste en Resonancia Magnética Nuclear y Tomografía Computada.

Aunque la mayoría de los fármacos están basados en compuestos orgánicos, los iones metálicos están implicados en innumerables procesos biológicos y los elementos químicos considerados esenciales para la vida son: H, C, N, O, F, Na, Mg, Si, P, S, Cl, K, Ca, V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Se, Mo, Sn y I, los cuales presentan efectos terapéuticos a bajas concentraciones, por lo que existen amplias posibilidades de diseñar principios activos a partir de iones metálicos,²³ ya que los compuestos basados en metales con su amplio intervalo en cuanto número de coordinación, estereoquímica y geometría más allá de la disposición tetraédrica común a los compuestos orgánicos, la preferencia cinética y termodinámica por ligantes con determinados átomos donadores de pares electrónicos, posibilitan mecanismos de

acción no disponibles para compuestos orgánicos como la activación fotoquímica y por óxido-reducción; donde la naturaleza del ión, estado de oxidación, así como el número y tipo de ligantes unidos al centro metálico determinan su actividad biológica,^{16,24} lo cual proporciona un amplio panorama para la exploración de las propiedades de dichos elementos en el desarrollo de potenciales fármacos para su aplicación como agentes de diagnóstico, farmacodinámicos, quelantes, quimioterapéuticos e inhibidores enzimáticos.¹⁸

B. IMPORTANCIA BIOLÓGICA DEL ESTAÑO

Los compuestos inorgánicos de estaño presentan baja biodisponibilidad ya que su absorción depende del estado de oxidación del metal, en el caso de Sn(II) es 2.85% mientras para el Sn(IV) es 0.64%; su biodisponibilidad en mamíferos depende tanto del pH de los alimentos como de fluidos fisiológicos como saliva, jugos gástricos e intestinales, ya que a valores de pH inferiores a cuatro la biodisponibilidad de los mismos se incrementa sustancialmente.²⁵

El ingreso de estaño al cuerpo humano se inicia por medio de la formación de compuestos de coordinación con los aminoácidos cisteína, arginina e histidina presentes en la saliva y, en menor medida, a partir de complejos formados con los ácidos cítrico, oxálico y tartárico contenidos en los alimentos para su posterior absorción en el intestino delgado.²⁶ Una vez efectuada la absorción, la unión de dichos complejos a proteínas plasmáticas y posteriormente a la hemoglobina,²⁷ constituyen el principal medio de transporte y distribución en el organismo depositando dicho elemento principalmente en el timo y huesos; finalmente, la excreción del estaño se realiza a través de la orina y heces.²⁸ Actualmente la principal fuente de este elemento para el ser humano son los alimentos enlatados,²⁶ estudios realizados en décadas anteriores confirmaron que es un oligoelemento necesario en la dieta de los mamíferos mostrando necesaria la ingesta de 10 mg/día para mantener la homeostasis en humanos,²⁹ el déficit en la ingesta de este elemento retarda el crecimiento en 30% por el descenso de los niveles plasmáticos de hierro y cobre asociado al desarrollo de anemia.³⁰

C. BÚSQUEDA DE COMPUESTOS DE ESTAÑO(IV) CON ACTIVIDAD TERAPÉUTICA

Las sales inorgánicas de estaño se han utilizado desde tiempos remotos para combatir diversos padecimientos cutáneos e infecciones en la piel causadas por *Stafiloccocus aureus*.⁸

Sin embargo, desde el descubrimiento de la actividad biocida de los compuestos de organoestaño hacia la década de 1940, dichos compuestos se utilizaron en la eliminación de microorganismos para la limpieza de pabellones deportivos y hospitalarios, despertando interés en el desarrollo de antimicrobianos de amplio espectro a partir de compuestos de organoestaño,¹ lo que condujo al desarrollo del yoduro de dietilestaño (Et_2SnI_2) en medicamentos prescritos en el tratamiento de afecciones cutáneas como el acné, carbunco y forúnculos bajo los nombres de “Stalinon” y “Staniform” en Francia e Inglaterra, respectivamente. Por otra parte, el óxido de estaño se formuló en polvo y tabletas con el nombre de “Stanoxyl” y fue empleado en el resto de Europa para los mismos padecimientos hasta finales de la década de 1980.³¹

Desde la introducción del *cis*-platino y sus análogos en clínica como antineoplásicos, se han realizado numerosas investigaciones con el objetivo de desarrollar nuevos principios activos debido a sus efectos adversos como la nefrotoxicidad, neurotoxicidad, inmunotoxicidad y emésis, la búsqueda de nuevos antineoplásicos derivados de platino está siendo abandonada debido a problemas como dificultad de síntesis, inestabilidad química, problemas de solubilidad, incremento sustancial de la toxicidad, entre otras, por lo que se han realizado investigaciones para desarrollar antineoplásicos de base metálica diferente al platino.³² Además, se ha documentado que la concentración de estaño en tumores malignos es una tercera parte de la encontrada en tejidos normales; por lo que basándose en la información anterior se pueden explorar nuevas estrategias para el desarrollo de principios activos basados en estaño para el tratamiento del cáncer.³³

En 1972 Crowe informó que el acetato de trifenilestaño mostraba efectos citostáticos en tumores malignos murinos, iniciándose así una línea de investigación con la finalidad de desarrollar antineoplásicos a partir de compuestos de organoestaño (IV), emulando al *cis*-platino (Figura 2.2).^{8,34}

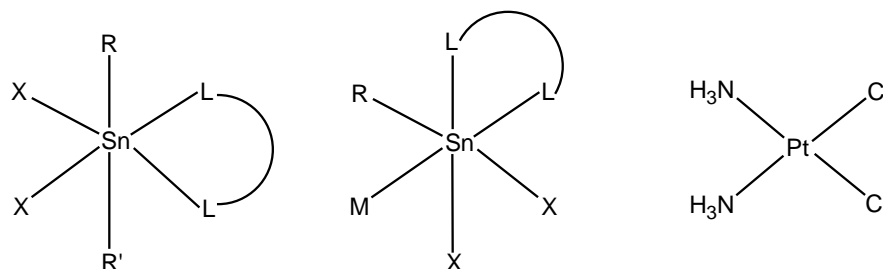


Figura 2.2 Geometría de compuestos hexacoordinados de organoestaño y *cis*-platino.

Los ensayos de actividad biológica *in vitro* (principalmente antimicrobiana y citotóxica) muestran que dicho comportamiento está en función tanto del número de grupos orgánicos unidos al metal como de su naturaleza en el siguiente orden: $R_3SnX > R_2SnX_2 > RSnX_3 > R_4Sn$, en donde el orden de citotoxicidad se muestra en orden descendente siendo proporcional a la longitud de la cadena alquílica; asimismo, los tetraorganoestanoanos y monorganoestanoanos generalmente son inactivos. De acuerdo a los estudios de citotoxicidad frente a diversas líneas celulares humanas y murinas, se observa que la mayor selectividad, potencia y menor toxicidad corresponden a los *n*-butilderivados; donde la presencia de átomos donadores de pares electrónicos como azufre, nitrógeno y oxígeno es fundamental.⁸

Para los pseudohalogenuros de diorganoestaño de la forma $R_2SnX_2L_2$ ($X = Cl, Br, I$ y $L =$ ligante con un átomo donador de par electrónico) que presentan actividad citotóxica, se ha observado que para átomos donadores de pares de electrones, particularmente en el caso del nitrógeno, la distancia entre este átomo y el centro metálico debe ser mayor a 2.39 Å, de lo contrario el compuesto se considera inactivo, aunque recientemente se ha informado de compuestos activos *in vitro* que no cumplen con lo expuesto anteriormente.

No obstante, los pseudohalogenuros de diorganoestaño de la forma $R_2SnX_2L_2$ tienen la desventaja de presentar un marcado descenso de pH en soluciones acuosas debido a la ruptura del enlace Sn-X (X= Cl, Br, I) dando lugar a hidroxocompuestos altamente insolubles, como consecuencia de ello la permeabilidad de dichos compuestos en membranas celulares es insignificante, constituyendo de este modo la principal desventaja desde el punto de vista biofarmacéutico, razón por la cual estos compuestos activos *in vitro* son inactivos en modelos *in vivo*.¹¹

Para resolver dicha problemática se han sintetizado compuestos de diversa naturaleza utilizando ligantes como alcoholes, tioles, aminas, ácidos carboxílicos, bases de Schiff, compuestos orgánicos heterocíclicos, observando en todos los casos elevada actividad biocida (principalmente antimicrobiana y citotóxica), debido a que se han descrito numerosos compuestos en la literatura, solo se citan algunos ejemplos representativos, los cuales se describen a continuación.³⁵

Se han obtenido compuestos monoméricos derivados de 2,6-piridindicarboxilatos con óxidos de di-*n*-butilestaño, difenilestaño, di-isobutilestaño, di-isopropilestaño y dibencilestaño, respectivamente (Figura 2.3a-d), los cuales presentan mayor actividad citotóxica que el *cis*-platino en las líneas celulares MCF-7 (mama) y WiDr (colon).³⁶

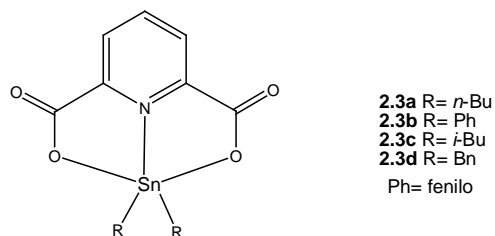
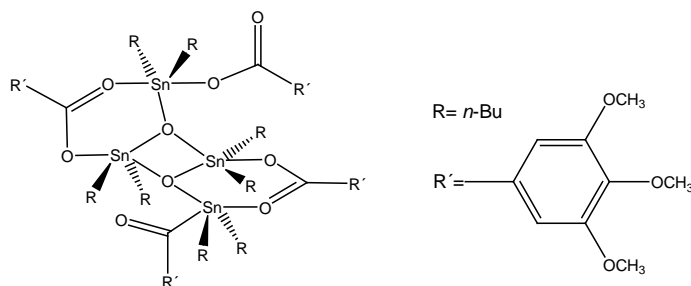


Figura 2.3 Compuestos de diorganoestaño obtenidos a partir del ácido 2,6-piridincarboxílico.

Los compuestos de diorganoestaño sintetizados a partir de ácidos carboxílicos han sido ampliamente estudiados y los productos obtenidos están dados en función de la naturaleza del ácido carboxílico utilizado y el compuesto de organoestaño de partida, donde la formación de especies diméricas o poliméricas se debe a la formación de enlaces de coordinación intermoleculares por parte de los grupos carbonilo y átomos de estaño vecinos; no obstante, al evaluar la actividad citotóxica de los carboxilatos de diorganoestaño utilizando las líneas celulares MCF-7 (mama) y WiDr (colon), su

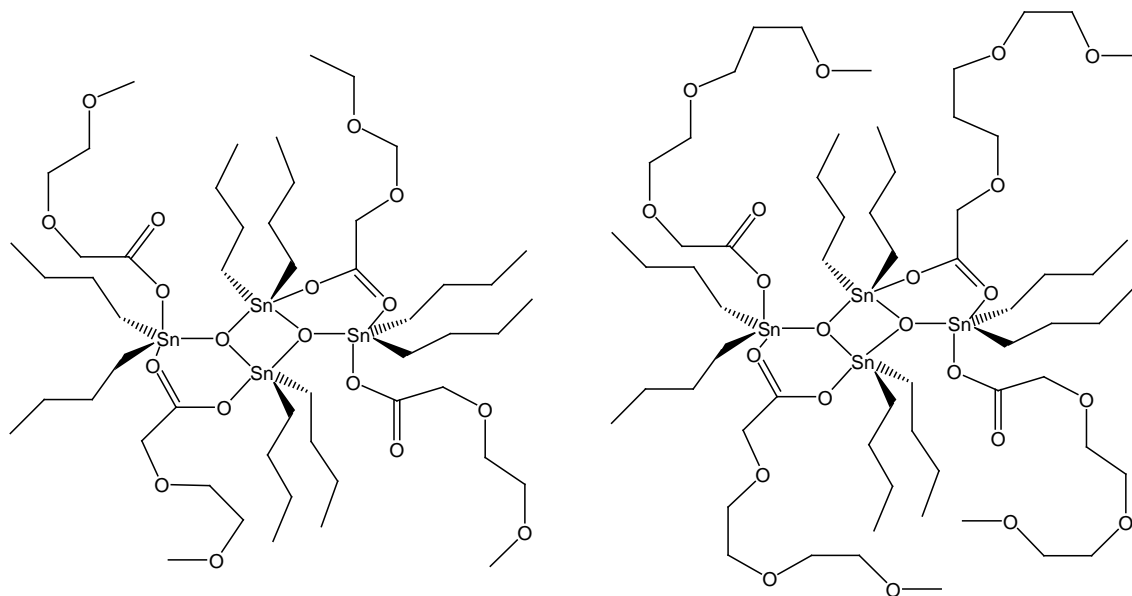
citotoxicidad es mayor a la del *cis*-platino; sin embargo, presentan problemas de solubilidad en solución acuosa e impiden su evaluación *in vivo* (Figura 2.4).³⁷



2.4

Figura 2.4 Dímero de Bis(3,4,5-metoxibenzoato)tetra-*n*-butildiestanoxano.

Una manera de mejorar la solubilidad en medio acuoso consiste en hacer uso de ligantes con varios grupos aceptores y donadores de puentes de hidrógeno; partiendo de esta idea, se realizó la síntesis de polioxoalquilcarboxilatos de di-*n*-butilestaño (Figura 2.5a-b), los cuales presentaron elevada citotoxicidad hacia las líneas celulares MCF-7 (mama), EVSA-T (mama), WiDr (colon), IGROV (ovario), M19 MEL (melanoma), A498 (renal), H226 (pulmonar de células gigantes), además, los compuestos son apreciablemente solubles en solución acuosa.³⁵



2.5a

2.5b

Figura 2.5 Compuestos derivados de polioxoalquilcarboxilatos.

Por otra parte, complejos obtenidos a partir de ligantes tridentados tipo aminoalcohol y evaluados frente a líneas celulares PC-3 (próstata), MCF-7 (mama), HCT-15 (colon), U-251 (glioblastoma) y K-562 (leucemia mielógena crónica), mostraron actividad citotóxica superior al *cis*-platino y los mejores resultados se observaron para la línea celular K-562. Los valores de desplazamiento químico en RMN de ^{119}Sn para estos compuestos corresponden a geometría pentacoordinada (Figura 2.6a-d).⁹

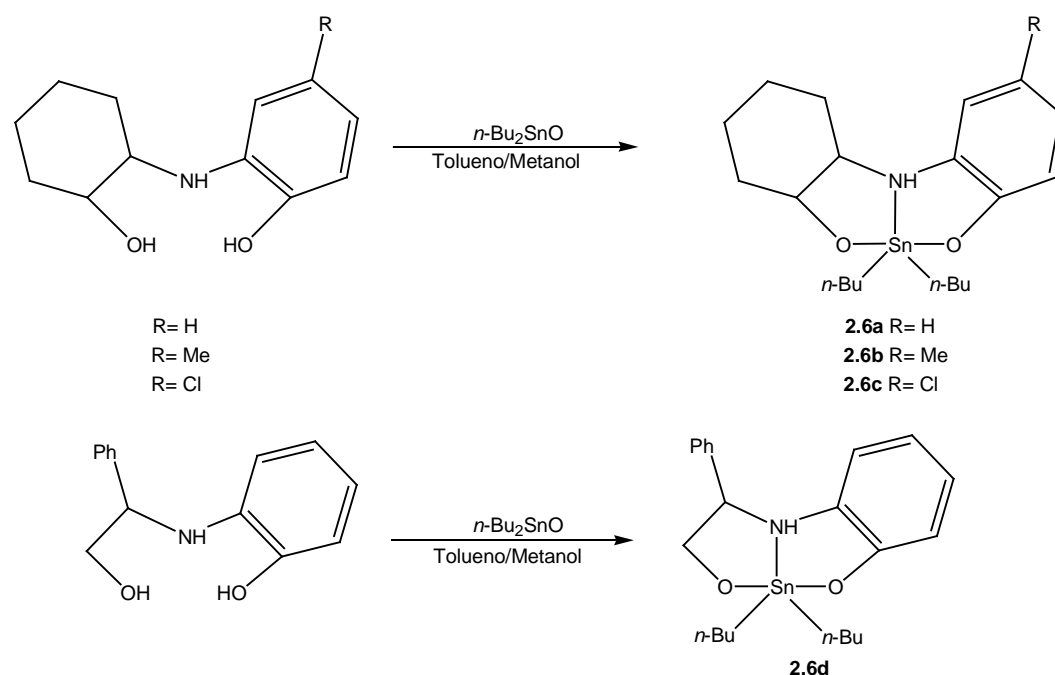


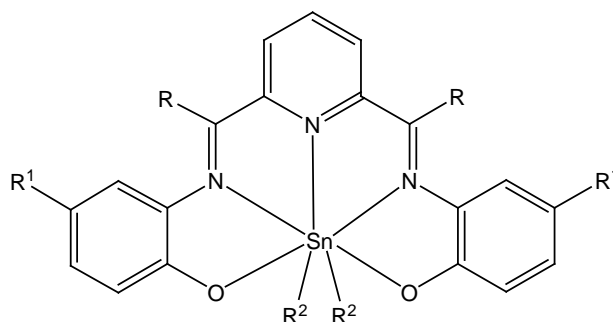
Figura 2.6 Compuestos de coordinación sintetizados a partir de ligantes de tipo aminoalcohol.

D. COMPUESTOS DE ORGANOESTAÑO(IV) CON ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA Y ANTIHIPERTENSIVA

Los compuestos de organoestaño presentan actividad biológica *in vivo*, principalmente antihipertensiva y antiinflamatoria;⁹⁻¹⁰ para evaluar el efecto hipotensivo se utilizó acetato de tri-*n*-butilestaño y se informó que dicho efecto se debe a que los compuestos de organoestaño actúan en el sistema nervioso parasimpático en forma inespecífica produciéndose una disminución en los niveles plasmáticos de adrenalina, y como consecuencia se presenta el descenso en la presión arterial.^{10,38}

Por otra parte, desde la década de 1970 se sabe que los fármacos antiinflamatorios analgésicos y antipiréticos no esteroideos (AINES, por sus siglas en inglés) son inhibidores no selectivos de las *ciclooxigenasas*; no obstante, tienen efectos adversos importantes como irritación de la mucosa gastrointestinal en el tratamiento de enfermedades crónicas como la artritis reumatoide, por lo que el interés en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos se ha incrementado notablemente.³⁹

Se sabe que compuestos de diorganoestaño heptacoordinados de tipo base de Schiff sintetizados a partir de *o*-aminofenoles (Figura 2.7a-q), presentan actividad antiinflamatoria en un modelo de edema inducido por el 13-acetato-12-O-tetradecanoilforbol (TPA) utilizando indometacina como referencia.⁴⁰



2.7a	R= H	R ¹ = H	R ² = <i>n</i> -Bu	2.7j	R= Me	R ¹ = H	R ² = <i>n</i> -Bu
2.7b	R= H	R ¹ = Me	R ² = <i>n</i> -Bu	2.7k	R= Me	R ¹ = Me	R ² = <i>n</i> -Bu
2.7c	R= H	R ¹ = Cl	R ² = <i>n</i> -Bu	2.7l	R= Me	R ¹ = Cl	R ² = <i>n</i> -Bu
2.7d	R= H	R ¹ = NO ₂	R ² = <i>n</i> -Bu	2.7m	R= Me	R ¹ = NO ₂	R ² = <i>n</i> -Bu
2.7e	R= H	R ¹ = H	R ² = <i>n</i> -Bu	2.7n	R= Me	R ¹ = H	R ² = Me
2.7f	R= H	R ¹ = Me	R ² = <i>n</i> -Bu	2.7o	R= Me	R ¹ = Me	R ² = Me
2.7g	R= H	R ¹ = Cl	R ² = <i>n</i> -Bu	2.7p	R= Me	R ¹ = Cl	R ² = Me
2.7h	R= H	R ¹ = NO ₂	R ² = <i>n</i> -Bu	2.7q	R= Me	R ¹ = NO ₂	R ² = Me
2.7i	R= H	R ¹ = H	R ² = Ph				

Ph= fenilo

Figura 2.7 Compuestos heptacoordinados de diorganoestaño tipo base de Schiff con actividad antiinflamatoria.

El mecanismo por cual ejercen su efecto se desconoce, aunque estudios basados en métodos computacionales sugieren que los complejos de diorganoestaño son inhibidores competitivos de las *lipooxigenasas*; utilizando modelos *in silico* para el diseño de antiinflamatorios, se obtuvo un inhibidor a partir del ácido 2-mercaptónico y cloruro de difenilestaño (Figura 2.8), el cual fue evaluado *in vitro*.⁴¹

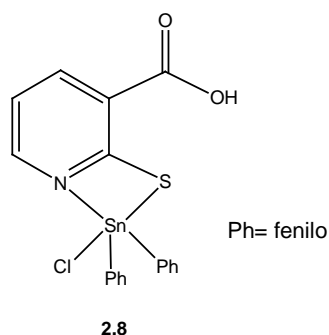


Figura 2.8 Complejo inhibidor competitivo de las *lipooxigenasas*.

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

En los últimos años se ha descrito la síntesis y la evaluación de actividad antimicrobiana, citotóxica y antiinflamatoria de compuestos de coordinación derivados de organoestaño (IV) derivados de ligantes fisiológicamente activos.¹¹

Las razones para emplear estos ligantes se deben principalmente a que poseen en su estructura grupos donadores y aceptores de puentes de hidrógeno que potencialmente mejoran la solubilidad de los complejos de organoestaño y por tanto su perfil biofarmacéutico; además, al sintetizar compuestos de coordinación a partir de ligantes con actividad farmacológica se puede potenciar dicha actividad o por el contrario, el compuesto resultante puede presentar actividad biológica distinta al compuesto de partida.⁴² Existe en la literatura gran cantidad de publicaciones acerca de compuestos como ácidos nucleicos,³³ purinas,⁴³ vitaminas hidrosolubles,³⁵ antibióticos β -lactámicos y macrólidos,^{11,44} esteroides,^{35,45} porfirinas y antiinflamatorios no esteroideos;^{18,42} por lo que en el presente trabajo solo se presentará un ejemplo representativo de cada uno de los ligantes mencionados anteriormente describiendo sus características generales.

ÁCIDOS NUCLEICOS Y PURINAS

En 1975 investigadores japoneses sintetizaron compuestos de diorganoestaño a partir de 5-fluorouracilo, un ácido nucleico utilizado como antineoplásico, cuyos derivados fueron estudiados como anticancerígenos en modelos murinos, encontrándose como limitante problemas de solubilidad en medio acuoso (Figura 2.9a-e). Posteriormente, cuando obtuvieron complejos de diorganoestaño a partir de adenina y se estudió su actividad citotóxica en modelos murinos de leucemia se sugirió que la hidrólisis de los complejos da lugar a la especie R_2Sn^{IV} , responsable de la citotoxicidad hacia las células cancerosas (Figura 2.9f-i).^{33,43}

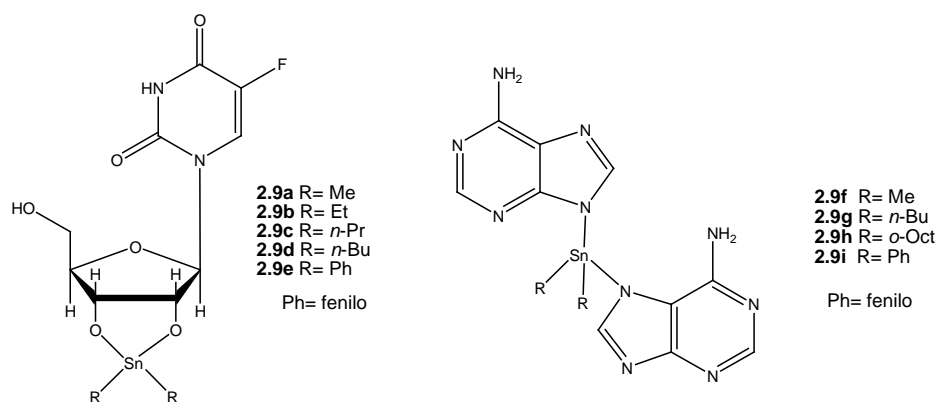


Figura 2.9 Estructura general de complejos derivados del antineoplásico 5-fluorouracilo y adenina.

VITAMINAS

Dentro de este grupo de compuestos se han descrito compuestos derivados de vitaminas hidrosolubles pertenecientes al complejo B, en particular de la piridoxina (Vitamina B₆), donde el di-*n*-butilestanano presentó citotoxicidad hacia las líneas celulares P388, L1210 y P815, correspondientes a leucemias murinas (Figura 2.10).³⁵

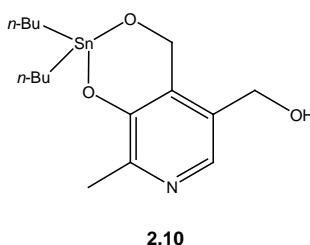


Figura 2.10 Compuesto de di-*n*-butilestaño derivado de piridoxina.

ANTIBIÓTICOS β -LACTÁMICOS

Los antibióticos β -lactámicos son agentes quimioterapéuticos útiles en la profilaxis de enfermedades de origen bacteriano, de hecho, estos compuestos se han estudiado como posibles *lead* (líder en idioma inglés) en el desarrollo de antineoplásicos; lo cual condujo al desarrollo del profármaco tripartita mutuo sultamicina que se encuentra en investigación clínica (Figura 2.11).⁴⁴

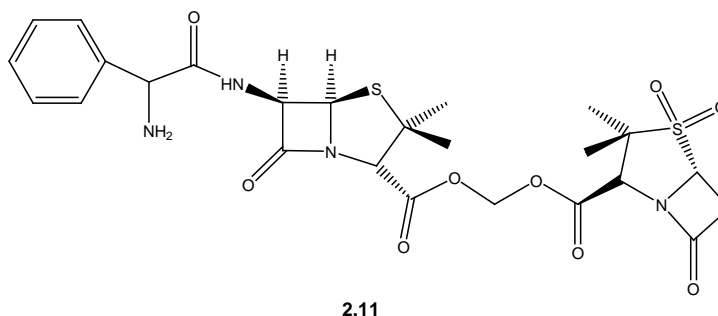


Figura 2.11 Profármaco tripartita mutuo β -lactámico en investigación clínica como antineoplásico.

En este sentido, los antibióticos β -lactámicos (Ant) como: ampicilina, amoxicilina, meticilina y penicilina G, respectivamente (Figura 2.12a-d); se han usado para obtener complejos de la forma $R_2Sn(Ant)_2 \cdot 2H_2O$ (Donde $R = n\text{-Bu, Ph}$) utilizando una relación estequiométrica 2:1, de antibiótico y óxido de organoestaño.¹¹

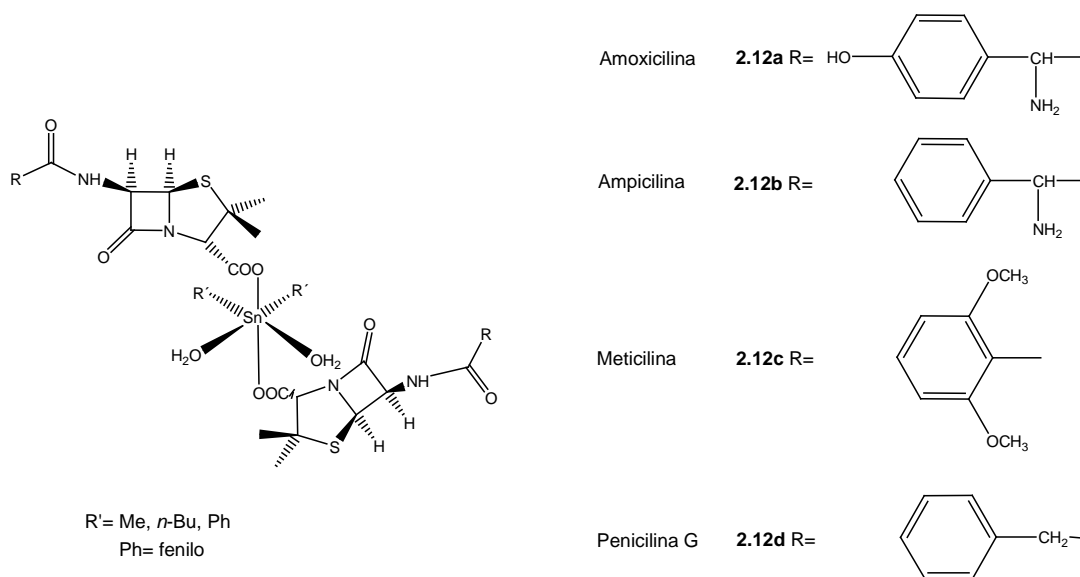


Figura 2.12 Estructuras de los antibióticos β -lactámicos utilizados en la preparación de compuestos de diorganoestaño.

Los complejos poseen geometría hexacoordinada alrededor del átomo de estaño, donde el grupo carboxilo del antibiótico se une al centro metálico en forma monodentada ocupando las posiciones axiales, mientras las posiciones ecuatoriales son ocupadas por moléculas de agua y los grupos orgánicos unidos al metal.

ANTIBIÓTICOS MACRÓLIDOS

Se sabe que los antibióticos macrólidos reaccionan en presencia de benceno con óxidos de organoestaño formando los correspondientes organoestanoxanos, los cuales muestran actividad citotóxica hacia diversas líneas celulares, como el tetra-*t*-butildiestanoxano de eritromicina (Figura 2.13), el cual presentó actividad citotóxica hacia la línea celular WiDr (colon).⁴⁵

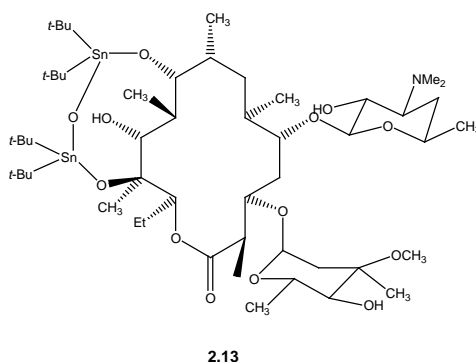


Figura 2.13 Estructura del tetra-*t*-butildiestanoxano del antibiótico macrólido eritromicina.

ESTEROIDES

Otro tipo de ligantes fisiológicamente activos son los esteroides, ya que éstos además desempeñan funciones metabólicas imprescindibles en mamíferos, poseen una buena solubilidad en lípidos, lo que favorece su transporte a través de membranas celulares. Partiendo de esta idea, se prepararon los compuestos 2.14a-c (Figura 2.14), los cuales presentaron citotoxicidad frente a la línea celular murina Colon 206.³⁵

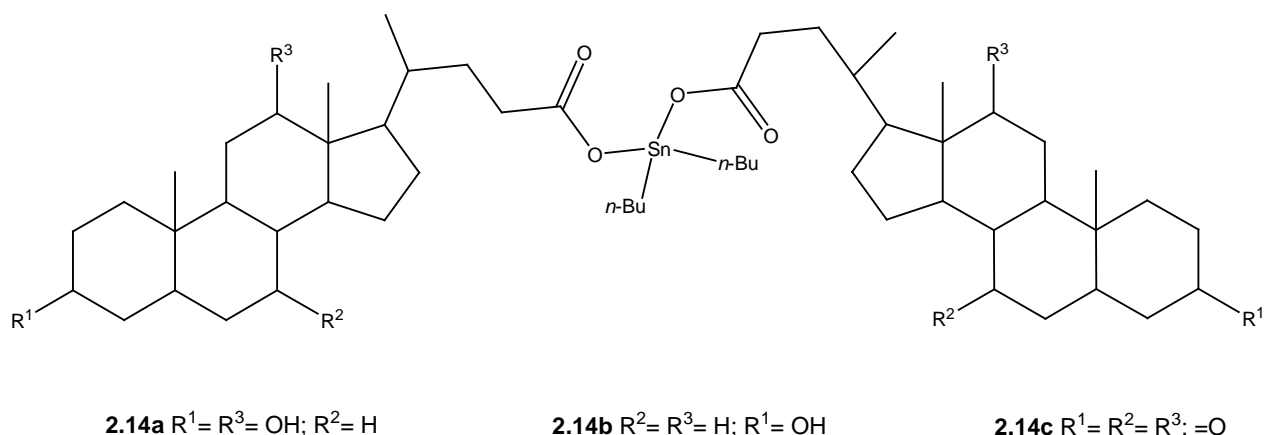
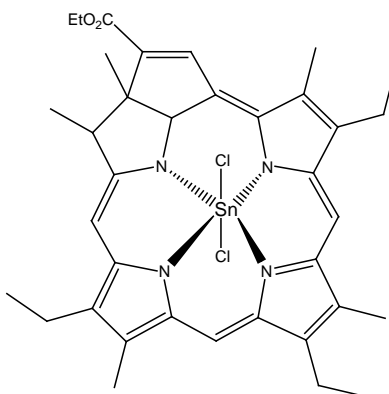


Figura 2.14 Estructuras moleculares de esteroidocarboxilatos de diorganoestaño.

PORFIRINAS

Las porfirinas son compuestos aromáticos derivados del heterociclo pirrol y por tanto contienen átomos de nitrógeno donadores de pares electrónicos que posibilitan la formación de compuestos de coordinación ya que estos compuestos absorben luz a determinada longitud de onda.⁴⁶ Con la finalidad de aprovechar dicha propiedad con fines terapéuticos, un compuesto obtenido a partir de etiopurina se encuentra en ensayos clínicos como fotosensibilizador (Figura 2.15). Su potencial indicación terapéutica podría ser el tratamiento del esófago de Barret, ictericia, leucemias y diversas enfermedades hematológicas; ya que este compuesto se une selectivamente a lipoproteínas de alta densidad (HDL) en el suero sanguíneo.³⁹



2.15

Figura 2.15 Compuesto fotosensibilizador de etiopurina en evaluación clínica.

ANALGÉSICOS, ANTIINFLAMATATORIOS Y ANTIPIRÉTICOS NO ESTEROIDALES

Se han descrito complejos derivados de antiinflamatorios no esteroideos como el ácido mefenámico, tolfenámico, flufenámico y diclofenaco, respectivamente (Figura 2.16a-d), estos ligantes se coordinaron al centro metálico de forma bidentada dimérica y los estudios de difracción de rayos-X de monocristal mostraron que las cadenas alquílicas se encuentran en posición axial, en tanto, los grupos carboxilato se encuentran en la posición ecuatorial dando lugar a complejos hexacoordinados. Los estudios de actividad biológica mostraron que los complejos poseen actividad antimicrobiana frente *Mycobacterium tuberculosis*.⁴²

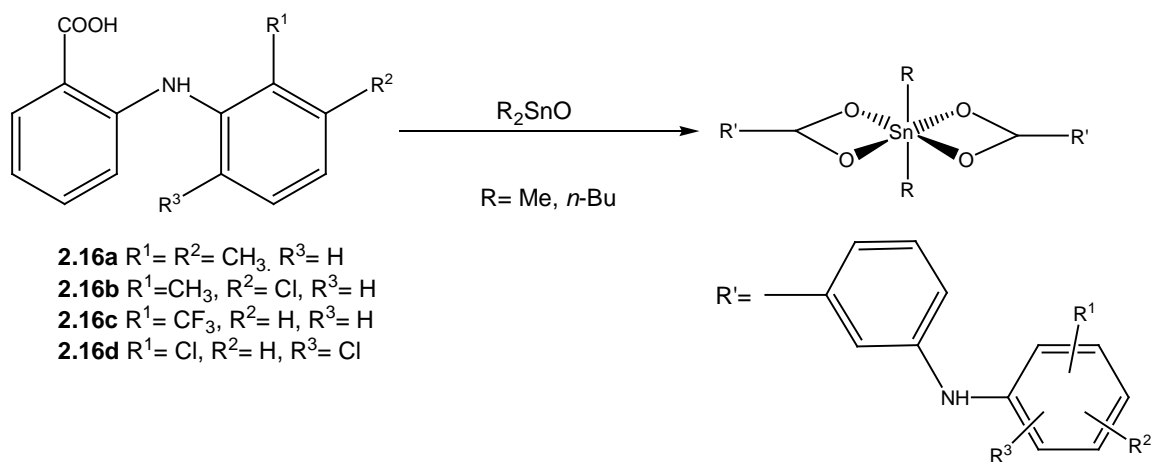
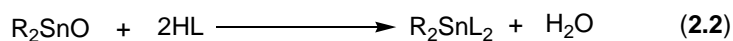
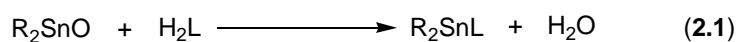


Figura 2.16 Estructuras de diorganoorganotin(IV) de antiinflamatorios no esteroideos.

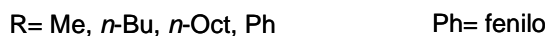
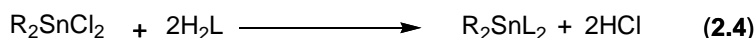
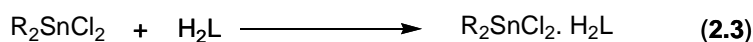
F. MÉTODOS GENERALES DE PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DE DIORGANOESTAÑO(IV) DERIVADOS DE α -AMINOÁCIDOS

Los compuestos de coordinación de diorganoestaño(IV) derivados de α -aminoácidos y péptidos se pueden preparar utilizando diferentes métodos; el más utilizado consiste en una reacción de sustitución entre los respectivos óxidos de organoestaño con los aminoácidos y péptidos o sus bases de Schiff, utilizando benceno o tolueno como disolvente y la posterior destilación azeotrópica de agua generada como subproducto de reacción (Esquema 2.1) donde L es un aminoácido en su forma neutra; ya sea agregando uno (Ecuación 2.1) o dos equivalentes (Ecuación 2.2).



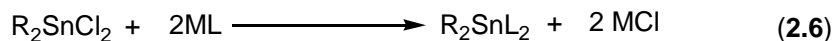
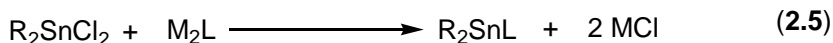
Esquema 2.1 Obtención de compuestos de coordinación derivados de diorganoestaño (IV) a partir de aminoácidos y óxidos de organoestaño (IV).

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



Esquema 2.2 Obtención de complejos de diorganoestaño (IV) mediante aminoácidos y cloruros de organoestaño (IV).

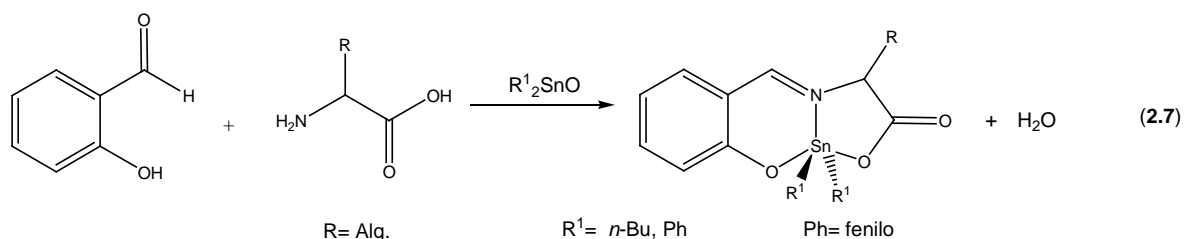
Una variante del método anterior consiste en usar las sales de metales alcalinos de los aminoácidos para obtener los respectivos complejos utilizando cloruros de organoestaño (IV).⁴⁷



R= Me, *n*-Bu, *n*-Oct, Ph L= Ligante de tipo aminoacidato
 Ph= fenilo M= Na, K

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

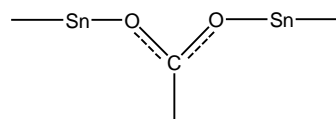
Los salicilidenaminoacidatos tipo base de Schiff se sintetizan utilizando alguna de las metodologías expuestas anteriormente, o bien al hacer reaccionar *in situ* el compuesto carbonílico respectivo, el aminoácido y el óxido de organoestaño utilizando como disolvente etanol, metanol, benceno o tolueno, entre otros, o bien mezclas de ellos a reflujo y posteriormente el disolvente usado se elimina por destilación azeotrópica (Ecuación 2.7, Esquema 2.4).⁴⁸



Esquema 2.4 Obtención de complejos de diorganoestaño (IV) a través de la reacción *in situ* de los componentes de partida.

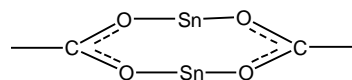
G. MODOS DE COORDINACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS HACIA ÁTOMOS METÁLICOS

Los aminoácidos pueden presentar diferentes maneras de coordinarse al estaño, las cuales se muestran a continuación (Esquema 2.5):⁴⁹



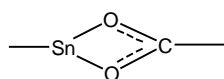
2.17a

Bidentado puente
anti-anti



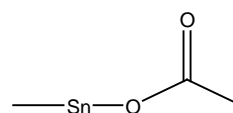
2.17b

Bidentado dímero puente
syn-syn



2.17c

Ligante quelato



2.17d

Ligante monodentado

Esquema 2.5 Estructuras de los posibles modos de coordinación de los aminoácidos a átomos de estaño a través del grupo carboxilo.

Dicho modo de coordinación se puede determinar a través de espectroscopía infrarroja utilizando los valores de $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ del enlace Sn-O del grupo carboxilo unido al centro metálico para predecir dicho comportamiento, que puede ser bidentado o monodentado.

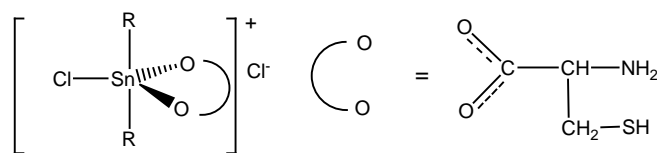
En el caso de las formas bidentadas se ha informado la forma bidentada tipo puente y bidentada tipo dímero. En el primer caso (Estructura 2.17a) la vibración $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ se presenta entre $1560\text{-}1540\text{ cm}^{-1}$; en tanto para la estructura dimérica tipo bidentado dimérico puente *syn-syn* (Estructura 2.17b) la $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ se encuentra en el intervalo de $1640\text{-}1560\text{ cm}^{-1}$, además, dicha vibración también es característica para la estructuras de tipo bidentado tipo quelato monomérico (Estructura 2.17c). Por otra parte, es muy común encontrar la forma monodentada libre en donde, $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ se observa entre $1680\text{-}1640\text{ cm}^{-1}$ o bien la diferencia entre la $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ y la $\nu_s(\text{COO}^-)$ es mayor a 200 cm^{-1} (Estructura 2.17d).

H. COMPUESTOS DE ORGANOESTAÑO(IV) DERIVADOS DE α -AMINOÁCIDOS

Los compuestos de coordinación de organoestaño sintetizados a partir de α -aminoácidos y sus derivados de bases de Schiff han sido estudiados ampliamente desde la década de 1970, como consecuencia de ello la cantidad de información recopilada en la literatura en cuanto a su diversidad estructural y de actividad biológica es considerable, por lo que en el presente trabajo solo se describirán algunos ejemplos abordando sus propiedades de manera general.

COMPUESTOS DE ORGANOESTAÑO(IV) DERIVADOS DE α -AMINOÁCIDOS

Se ha informado que complejos de cisteína derivados de dimetil y di-*n*-butilestaño sintetizados, utilizando una mezcla 80:20 etanol-agua, presentan geometría bipirámide trigonal donde el residuo de aminoácido se coordina de forma bidentada al centro metálico, observándose que el grupo amino se encuentra libre (Figura 2.18a-b).⁵⁰



2.18a R= Me
2.18b R= *n*-Bu

Figura 2.18 Diorganoestananos derivados de L-cisteína obtenidos en solución hidroalcohólica.

En un estudio más detallado utilizando sarcosina (N-metilglicina) y los cloruros de di-*n*-butil, dimetil y difenilestaño, se informó que al añadir un equivalente de sarcosina usando etanol anhidro como disolvente se obtuvieron complejos pentacoordinados donde el átomo de cloro se localiza en posición ecuatorial junto con el grupo carboxilato del aminoácido, mientras que los grupos orgánicos unidos al centro metálico se encuentran en posición axial (Figura 2.19a-b). Al agregar dos equivalentes de aminoácido utilizando la misma metodología se aislaron complejos hexacoordinados, los cuales presentaron un comportamiento similar al descrito cuando se usó un equivalente, sólo que en la posición ecuatorial se encuentran dos grupos carboxilato (Figura 2.19c-e).

En ambos casos el análisis por espectroscopía infrarroja estableció que el modo de coordinación del grupo carboxilato del aminoácido al estaño es bidentado, puesto que la diferencia entre la ν_s y ν_{as} es menor a 200 cm^{-1} , en tanto la localización de los ligandos alrededor del centro metálico se estableció por medio de Resonancia Magnética Nuclear y difracción de rayos-X de monocristal. Los complejos presentaron elevada actividad citotóxica frente a la línea celular HeLa (cervicouterino).⁴⁹

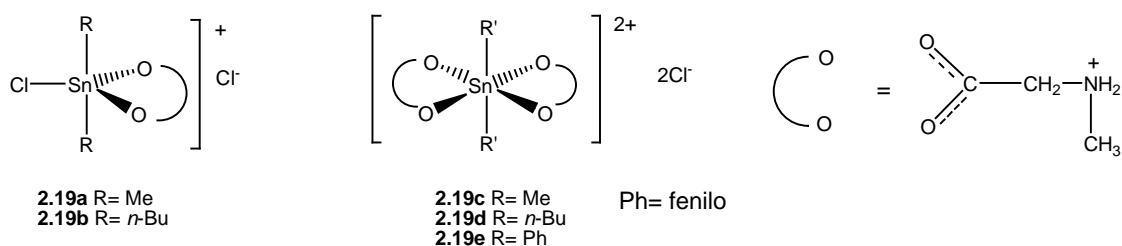


Figura 2.19 Compuestos de diorganoestaño obtenidos a partir de sarcosina.

Cuando se obtuvieron complejos de los L-aminoácidos histidina y triptófano a partir de óxidos de di-*n*-butilestaño y difenilestaño, respectivamente (Figura 2.20a-d), el grupo carboxilato del aminoácido en cuestión se coordina al metal de manera monodentada y localizándose en las posiciones axiales, a diferencia de los derivados de cisteína y sarcosina, donde el grupo amino se une al átomo de estaño ocupando las posiciones ecuatoriales junto con los fragmentos orgánicos unidos al átomo de estaño, dando lugar a anillos de cinco miembros en complejos hexacoordinados de tipo monomérico.

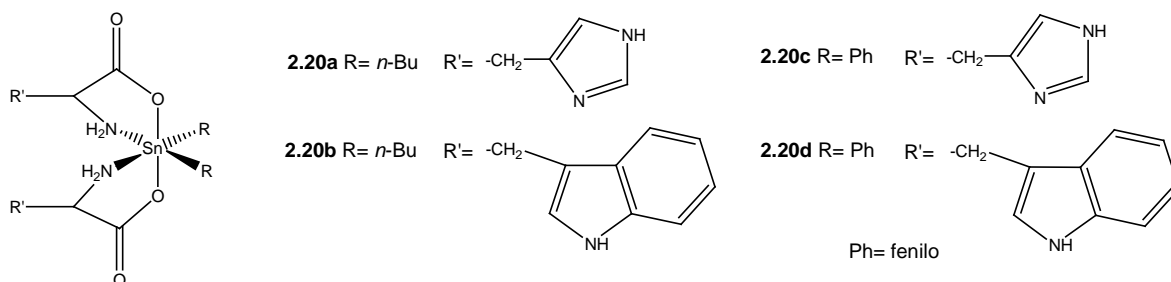


Figura 2.20 Diorganoestanos de los L-aminoácidos histidina y triptófano con actividad antimicrobiana de amplio espectro.

Los estudios de evaluación biológica mostraron que los complejos poseen actividad antimicrobiana de amplio espectro utilizando norfloxacinó como referencia, y actividad antifúngica frente a hongos dermatofitos.

En contraste, al hacer reaccionar los mismos aminoácidos con óxidos de triorganoestaño se obtienen compuestos poliméricos lineales pentacoordinados, a diferencia de sus análogos de diorganoestaño, los cuales presentan actividad antimicrobiana comparable a los compuestos citados anteriormente (Figura 2.21a-b). No obstante, los complejos de triorganoestaño derivados de α -aminoácidos presentan problemas de solubilidad acuosa.⁵¹

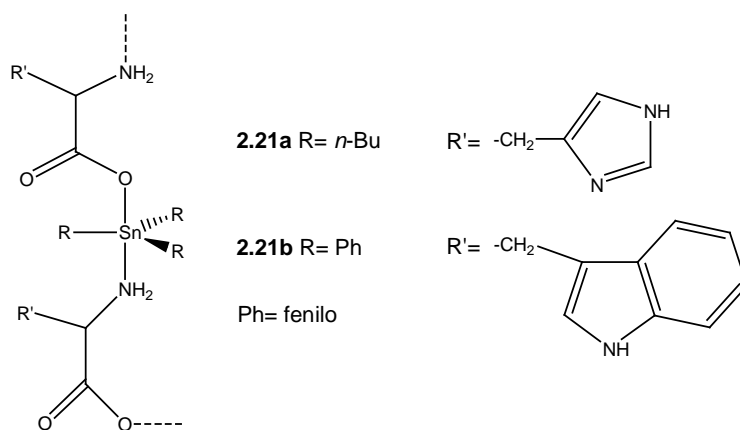


Figura 2.21 Estructura de complejos de triorganoestaño de los L-aminoácidos histidina y triptófano.

COMPUESTOS DE ORGANOESTAÑO(IV) DERIVADOS DE BASES DE SCHIFF DE α -AMINOÁCIDOS

Por otra parte, se sabe que las bases de Schiff derivadas de α -aminoácidos y piridoxal son intermediarios de suma importancia en seres vivos, cuyos derivados de salicilaldehído son análogos del piridoxal por reemplazo bioisostérico del átomo de nitrógeno en el anillo aromático en esta molécula (Concepto basado en la “ley de desplazamiento de hidruro de Grim”, así como en los conceptos de Erlenmeyer, Figura 2.22a-c), de manera que se podrían explorar las propiedades estos compuestos para su potencial aplicación como antimetabolitos en la quimioterapia del cáncer; por tal motivo se ha procedido a la síntesis de compuestos de diorganoestaño tipo base de Schiff utilizando L-aminoácidos.⁴⁴

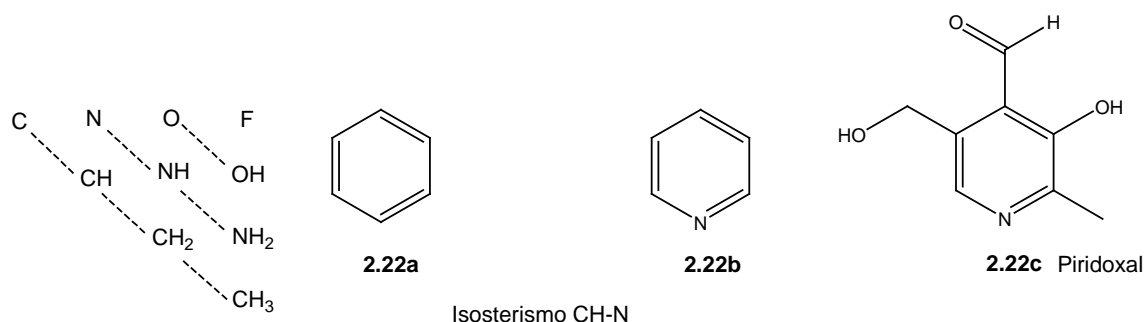


Figura 2.22 Isosterismo entre el sistema bencénico y el anillo piridínico.⁴⁴

Estructuralmente los salicilidenaminoacidatos presentan en Resonancia Magnética Nuclear de ¹¹⁹Sn geometría pentacoordinada en CDCl₃ alrededor del átomo de estaño, mientras que en presencia de disolventes coordinantes como sulfóxido de dimetilo (DMSO) se observan compuestos hexacoordinados.

Por otra parte, la espectroscopía infrarroja establece que el modo de coordinación del residuo de aminoácido al átomo de estaño es monodentado, además, a través de difracción de rayos-X de monocristal se observa que el grupo carboxilo del residuo de aminoácido y el átomo de oxígeno fenólico del ligante se encuentran en posición axial, mientras que el nitrógeno imínico y los grupos orgánicos ocupan las posiciones ecuatoriales (Figura 2.23a-h).^{48,51-56}

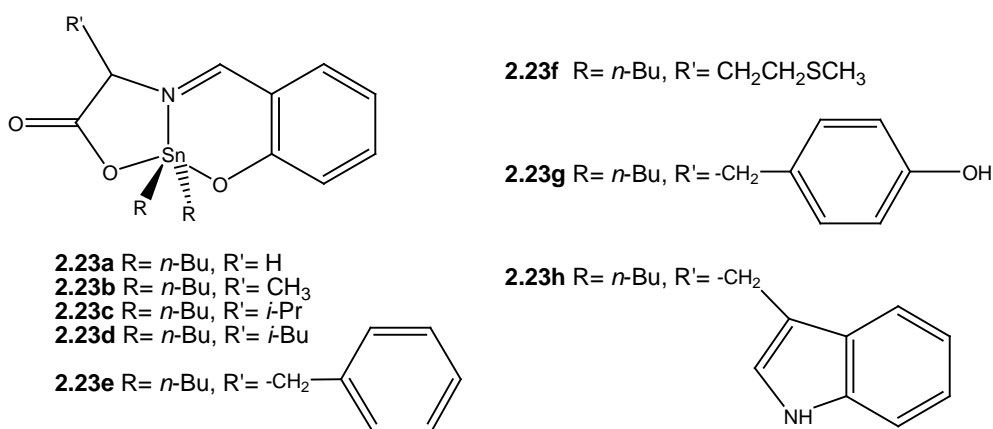


Figura 2.23 Estructura de los salicilidenaminoacidatos de di-*n*-butilestaño.

Los derivados de glicina, metionina, leucina y fenilglicina, así como de los DL-aminoácidos valina y aminobutírico sintetizados a partir de 2-hidroxi-1-naftaldehído (Figura 2.24a-j) presentan propiedades estructurales y espectroscópicas similares a los salicilidenaminoacidatos. Asimismo, los complejos presentaron actividad antimicrobiana de amplio espectro y citotóxica frente a las líneas celulares: MCF-7 (mama), EVSA-T (mama), WiDr (colon), IGROV (ovario), M19 MEL (melanoma), A498 (renal) y H226 (pulmonar de células gigantes) utilizando carboplatino como referencia.⁵²

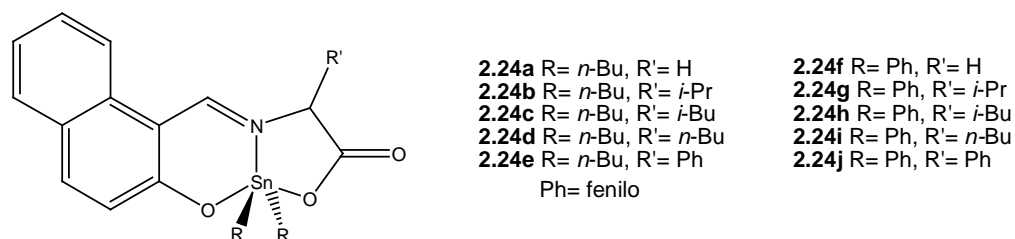


Figura 2.24 Compuestos de diorganostaño de L-aminoácidos alifáticos y 2-hidroxi-1-naftaldehído.

Por otro lado, los 5-halosalicilidenaminoacidatos derivados de glicina, valina y leucina dan lugar a complejos pentacoordinados (Figura 2.25a-ñ). Estos compuestos presentan actividad citotóxica mayor al del *cis*-platino en las líneas celulares HeLa (cervicouterino), CoLo205 (colon) y MCF-7 (mama), donde la citotoxicidad está en función del fragmento orgánico unido al metal en el orden: Cy> *n*-Bu > Ph.⁵⁵

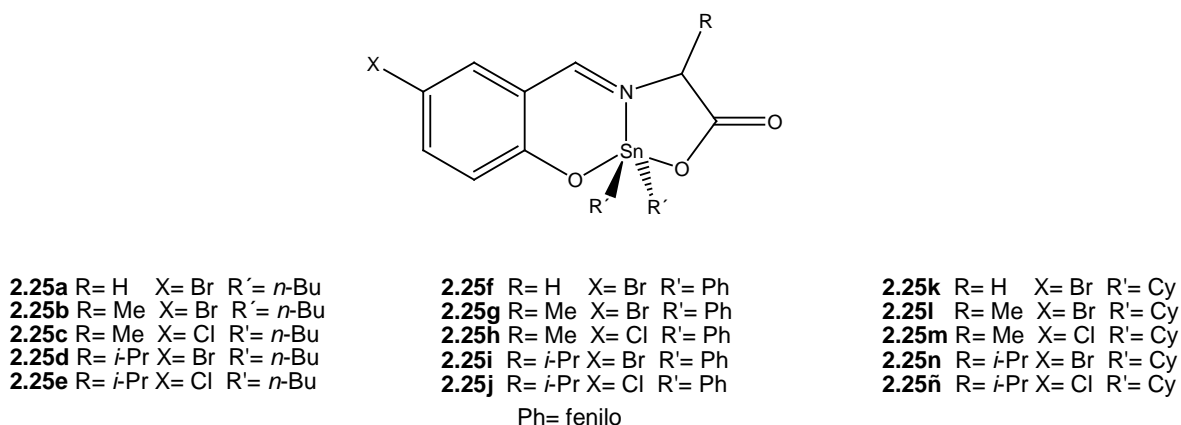


Figura 2.25 Complejos derivados de tipo 5-salicilidenaminoacidatos.

Al evaluar la actividad citotóxica de los 3,5-dibromosalicilidenaminoácidos de glicina, valina y leucina (Figura 2.26a-c), se encontró que la citotoxicidad es mayor con respecto a los 5-halosalicilidenaminoácidos.⁵⁴

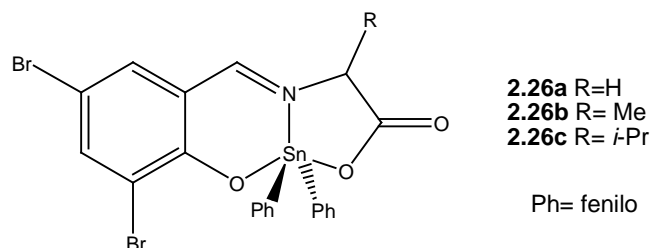


Figura 2.26 Estructura de los 3,5-dibromosalicilidenaminoácidos de glicina, valina y leucina.

Al reaccionar estos compuestos con un equivalente de cloruro de difenilestaño se obtienen los aductos correspondientes (Figura 2.27a-c), que tienen un enlace de coordinación intermolecular entre el grupo carbonilo del residuo de aminoácido y el centro metálico del cloruro de difenilestaño, dando origen a un compuesto bimetálico de estaño, donde dichos átomos poseen diferente número de coordinación. Los complejos resultantes presentan actividad antimicrobiana y citotóxica superior a los 3,5-dibromosalicilidenaminoácidos.⁵³

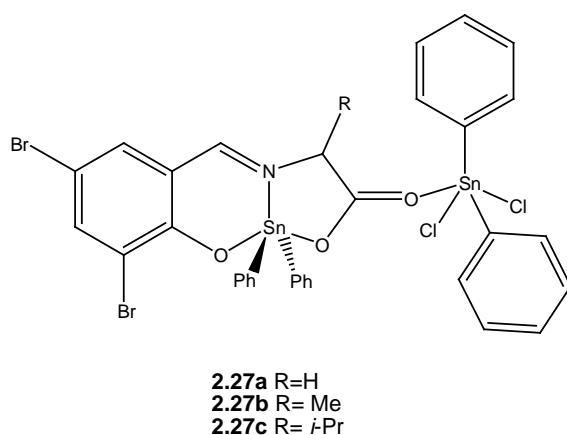


Figura 2.27 Aductos derivados de los 3,5-dibromosalicilidenaminoácidos de diorganoestaño.

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

El mecanismo de acción es bastante complejo, las investigaciones realizadas plantean que estos compuestos ejercen su acción al interactuar en primer lugar con la membrana plasmática al intercalarse entre los fosfolípidos de membrana interfiriendo con la síntesis y el transporte de los mismos, afectando su empaquetamiento y promoviendo la peroxidación de lípidos de membrana.⁵⁷ En segundo lugar, los organoestanoanos inhiben la fosforilación oxidativa en las mitocondrias por la alteración en el equilibrio de intercambio iónico de Cl^- y OH^- en la membrana mitocondrial, además, se ha descrito la interacción con proteínas y glicoproteínas en el citoplasma.⁵⁸⁻⁵⁹

Recientemente, se han llevado a cabo estudios para elucidar el mecanismo de acción de los compuestos de diorganoestaño utilizando compuestos del tipo $\text{R}_2\text{SnX}_2\text{L}_2$, donde L es el compuesto orgánico *o*-fenantrolina; el complejo se adicionó a una solución de nucleótidos y de ADN de timo de becerro, demostrándose que la predisiociación y la liberación de especies de la forma R_2Sn^{2+} es fundamental; asimismo, se sabe que el ligante se intercala en el ADN, pero el fragmento R_2Sn^{2+} forma enlaces de coordinación con los grupos fosfato del ADN; una explicación plausible se obtiene en la teoría de ácidos y bases de Pearson, debido a que los iones fosfato son bases duras, mientras que los compuestos del tipo R_2Sn^{2+} son ácidos duros.⁶⁰

Debido a que el mecanismo de acción es desconocido, se han realizado estudios 3D-QSAR en su modalidad de CoMFA (Análisis de campo comparativo molecular, por sus siglas en inglés) en pseudohalogenuros de estaño de la forma R_2SnLBr_2 (Donde L corresponde a ligantes bidentados de tipo *o*-fenantrolina) y comparando los resultados con la citotoxicidad de los complejos frente a las líneas celulares MCF-7 (mama) y WiDr (colon), al analizar los efectos estereoelectrónicos de los sustituyentes se llegó a la conclusión de que los sustituyentes voluminosos disminuyen la citotoxicidad (Figura 2.28a-h).⁶¹

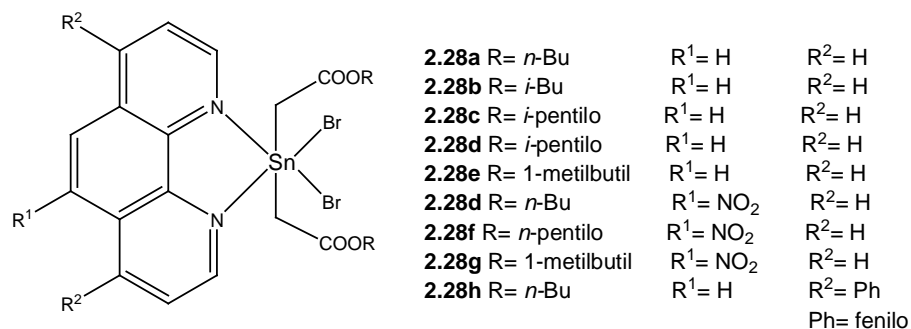


Figura 2.28 Compuestos estudiados de diorganoestaño y *o*-fenantrolina a través de la técnica análisis de campo comparativo molecular (CoMFA).

A fin de establecer el mecanismo de acción, se tomaron datos de *screening* del NCI (National Cancer Institute) creando un software organizando esta información en mapas, clasificando los compuestos en cuatro categorías de acuerdo al proceso metabólico en el cual ejercen su acción, relacionando su toxicidad diferencial y sus características estructurales, las cuales son: Mitosis(M), Funciones de Membrana (N), Metabolismo de ácidos nucleicos y *stress* metabólico (S), y supervivencia celular (Q). Finalmente, los organoestanos se ubicaron en la categoría Q, la cual se caracteriza por el hecho de que el estaño y metales como Sb, Pb, Bi, Ag y Pd presentan gran afinidad por azufre debido a la formación de enlaces metal-ligante con marcada contribución covalente, por ello, se ha propuesto que los organoestanos inhiben la enzima *Glutación transferasa* mediante la unión del –SH de la enzima al centro metálico, de acuerdo a los resultados de experimentos llevados a cabo en hepatocitos de rata. Aunque si bien esta información representa un avance muy importante, el mecanismo de acción aún no se ha definido por completo.⁶²

J. USO DE MÉTODOS COMPUTACIONALES PARA EL ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE COMPUESTOS DE ORGANOESTAÑO(IV)

La química computacional es una herramienta que estudia la estructura y las reacciones químicas basándose en las leyes de la física utilizando métodos matemáticos en el desarrollo de modelos para la descripción de un sistema químico con el objetivo de predecir su comportamiento.^{63,64}

El estudio de la actividad biológica en organoestanos derivados de aminoácidos a través de métodos computacionales ha sido hasta la fecha poco estudiada, ya que la mayoría de los trabajos se orientan a determinar magnitudes como son vibraciones armónicas en el infrarrojo,⁶⁵ estimaciones de Resonancia Magnética Nuclear,⁶⁶ así como la determinación de conformaciones de mínima energía para análisis de datos de difracción de rayos-X de monocristal, en todos los casos utilizando el funcional B3LYP en compuestos no relacionados con aminoácidos (Figura 2.29a-b).⁶⁷

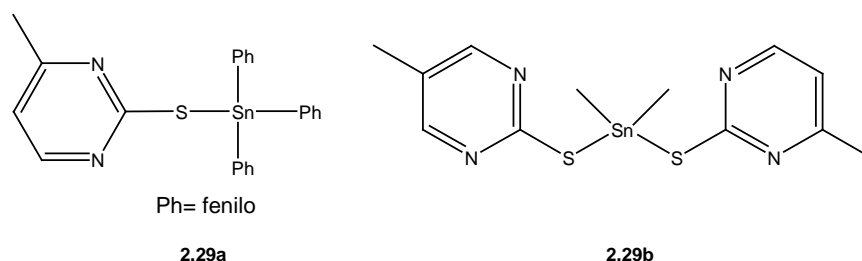
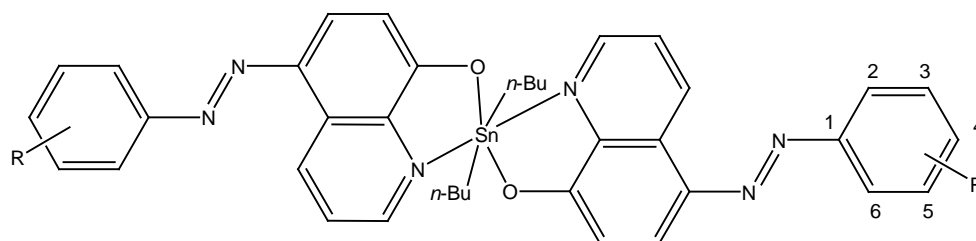


Figura 2.29 Complejos de diorganoestaño estudiados por métodos DFT para correlacionar sus conformaciones de mínima energía con resultados de difracción de rayos-X.

En este sentido, los diazenilquinolinatos sustituidos de di-*n*-butilestaño con actividad citotóxica frente a las líneas celulares WiDr (colon), M19 MEL (melanoma), A498 (renal), IGROV (ovario), H226 (pulmonar de células no pequeñas) y MCF-7 (mama); se sometieron a estudios donde se optimizó la geometría de los ligantes mediante métodos DFT utilizando el funcional B3LYP y la base 6-31G(*d*) estimando la afinidad protónica en función del sustituyente, la cual se correlacionó con la actividad citotóxica, encontrándose que la actividad biológica disminuye conforme la basicidad se incrementa (Figura 2.30a-f).⁶⁸



2.30a $R^2 = -CH_3$

2.30b $R^3 = -CH_3$

2.30c $R^4 = -CH_3$

2.30c $R^4 = -OCH_3$

2.30d $R^4 = -OCH_2CH_3$

2.30e $R^4 = -Cl$

2.30f $R^4 = -Br$

Figura 2.30 Elucidación de la relación estructura-actividad de complejos de di-*n*-butilestano y 5-[(*E*)-2-(Aрил)-1-diazenil]quinolin-8-oles a través de métodos DFT.

III. JUSTIFICACIÓN

Desde el descubrimiento de las propiedades antiproliferativas del *cis*-platino, se han buscado nuevos antineoplásicos basándose en otros metales, en este contexto, los derivados de diorganoestaño presentan elevada actividad biológica *in vitro*, en particular citotóxica, y desde 1972 se ha buscado un compuesto líder, sin éxito hasta el presente.

Por otro lado, las bases de Schiff derivadas de α -aminoácidos se consideran análogos del piridoxal, por lo que se han estudiado desde hace tiempo con el objetivo de desarrollar posibles antimetabolitos.³⁹ La utilización de α -aminoácidos en la preparación de compuestos de organoestaño (IV) radica en que estos ligantes biológicamente activos poseen características que les permiten ser asimilados por organismos vivos debido a que forman parte de las proteínas; además, están involucrados en diversas vías metabólicas y son el principal medio de transporte de estaño en seres humanos.¹¹

Como se mencionó en la sección II.B, la histidina se encuentra presente en la saliva ,y además, es el principal medio de transporte en el organismo al unirse a la hemoglobina en la sangre,²⁷ mientras que la glutamina es de particular interés en el desarrollo de antimetabolitos como potenciales inhibidores de la biosíntesis de purinas; puesto que a la fecha no existe ningún antineoplásico disponible en clínica de este tipo;⁶² aunque se han descrito en la literatura una gran cantidad de compuestos organometálicos de estaño obtenidos a partir de aminoácidos con actividad citotóxica, destaca la ausencia de un estudio donde se evalúe el efecto de la naturaleza química del residuo de aminoácido y su actividad biológica.⁴⁷

OBJETIVO GENERAL

El presente trabajo comprende la síntesis y caracterización de complejos de di-*n*-butil y difenilestaño a partir de 2-hidroxi-1-naftaldehído debido a que el sistema naftólico puede potencialmente mejorar sus propiedades biofarmacéuticas en comparación a los derivados de salicilaldehído; y α -aminoácidos alifáticos (isoleucina), aromáticos (fenilalanina, tirosina y triptófano), básicos (histidina) y polares (asparragina, glutamina, serina y treonina).

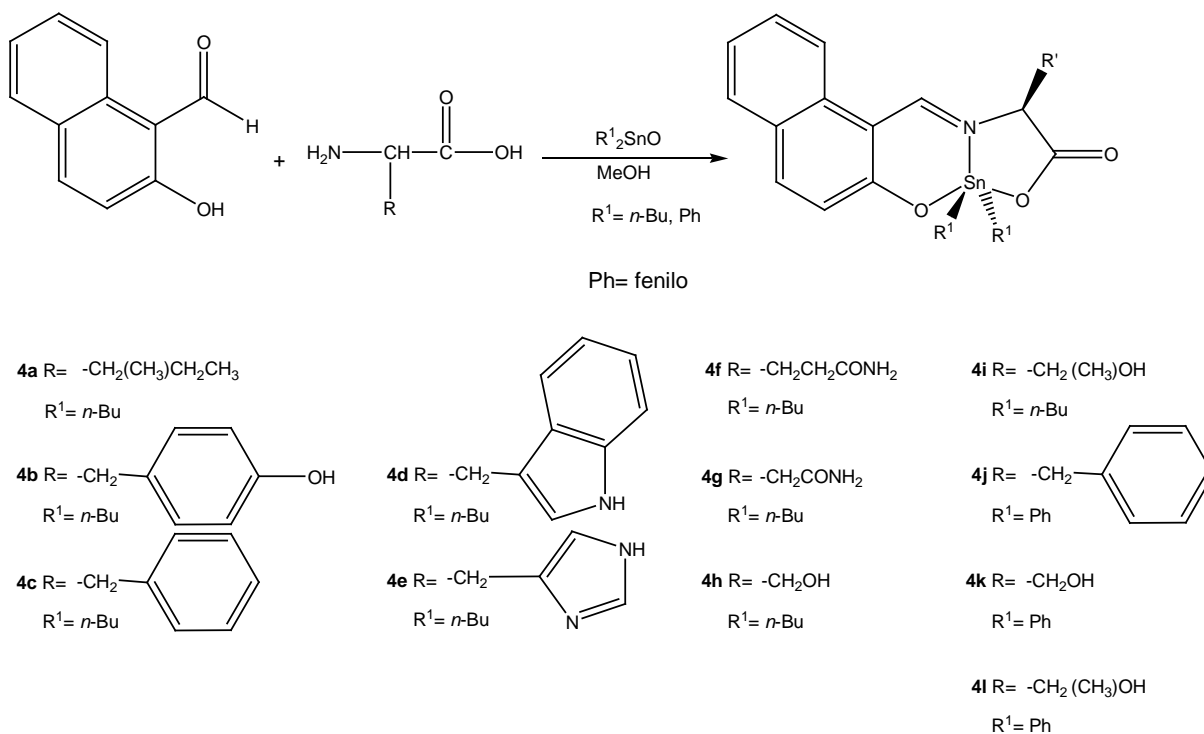
OBJETIVOS PARTICULARES

1. Sintetizar compuestos de di-*n*-butil y difenilestaño a partir de 2-hidroxi-1-naftaldehído y α -aminoácidos alifáticos, aromáticos, básicos y polares.
2. Caracterizar los compuestos obtenidos por medio de espectroscopía de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn e IR, así como por espectrometría de masas; en el caso de obtener cristales adecuados, realizar el estudio correspondiente de difracción de rayos-X de monocristal.
3. Llevar a cabo la evaluación de la actividad citotóxica de los compuestos obtenidos frente a las líneas celulares K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (adenocarcinoma adherente de colon), MCF-7 (adenocarcinoma mamario ductal infiltrante) y SKLU-1 (adenocarcinoma pulmonar de células gigantes).
4. Evaluar la actividad antiinflamatoria utilizando el modelo de edema inducido por 13-acetato-12-*O*-tetradecanoilforbol (TPA) por medio de su aplicación tópica en oreja de ratón.
5. Determinar si existe la relación entre la actividad citotóxica y la naturaleza del residuo de aminoácido de los compuestos obtenidos mediante descriptores electrónicos.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis y caracterización de complejos pentacoordinados de di-*n*-butilestaño(IV) y difenilestaño(IV) derivados de L-aminoácidos

Se realizó la síntesis de doce complejos de di-*n*-butilestaño derivados de los aminoácidos alifáticos (isoleucina), aromáticos (tirosina, fenilalanina, triptófano), básicos (histidina) y polares (glutamina, asparragina, serina, treonina) haciendo reaccionar *in situ* óxido de di-*n*-butilestaño, 2-hidroxi-1-naftaldehído y el correspondiente L-aminoácido en relación estequiométrica 1:1:1 utilizando metanol como disolvente. Para llevar a cabo la síntesis de los complejos de di-*n*-butilestaño **4a-i** no fue necesario utilizar calentamiento como se ha descrito en otros trabajos,^{47,48,52-56} sin embargo, para los complejos **4j-l** obtenidos a partir de fenilalanina, serina, treonina y difenilestaño la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 45 horas (Esquema 4.1).



Esquema 4.1 Síntesis de los complejos de diorganoestaño(IV) derivados de α-aminoácidos.

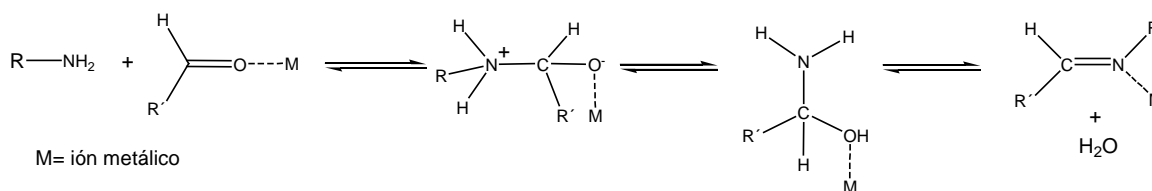
En todos los casos se obtuvieron sólidos amorfos de color amarillo claro, ámbar, café o marfil después de la eliminación del disolvente, con rendimientos entre el 41-93% (Tabla 4.1).

Tabla 4.1 Propiedades físicas de los complejos **4a-l**.

Compuesto	Rendimiento(%)	Color	T _{Fus} (°C)
4a	41	Marfil	194-197
4b	93	Amarillo	100-102
4c	42	Ámbar	90-91
4d	75	Amarillo	120-121
4e	89	Amarillo	110-112
4f	76	Amarillo	198-200
4g	89	Amarillo	145-147
4h	89	Amarillo	143-145
4i	85	Amarillo	90-92
4j	82	Amarillo	110-111
4k	71	Amarillo	135-137
4l	75	Amarillo	129-130

Las correspondientes bases de Schiff no se aislaron debido a la escasa solubilidad de los aminoácidos en disolventes orgánicos y reacciones de competencia que conducen a impurezas que resultan imposibles de separar,⁶⁹ razón por la cual se eligió el método de sintético en un solo paso para todos los complejos, esta estrategia de síntesis se basa en el *efecto plantilla*, donde el ión metálico realiza la función de desplazar el equilibrio de la reacción hacia los productos puesto que el ligante se forma unido al ión metálico.

En el caso de las bases de Schiff el metal ejerce un efecto termodinámico estabilizando el intermediario tetraédrico de tipo carbinolamina y posteriormente favorece su deshidratación dando lugar a la imina coordinada al centro metálico en cuestión (Esquema 4.2).⁷⁰



Esquema 4.2 Formación de bases de Schiff mediada por iones metálicos.

IV.A Caracterización por espectroscopía infrarroja

Todos los espectros de IR se obtuvieron mediante la técnica de pastilla en bromuro de potasio (KBr). Para los complejos **4a-i** se observaron las vibraciones tanto simétricas $\nu_s(\text{C-H})$ como antisimétricas $\nu_{as}(\text{C-H})$ características de enlaces entre un carbono con hibridación sp^3 y los hidrógenos que describen a los metilos y metilenos de los butilos unidos al centro metálico en el intervalo $2959\text{-}2831\text{ cm}^{-1}$, así como sus deformaciones simétricas $\delta_s(\text{C-H})$ en 1459 cm^{-1} ; asimismo, la presencia de la vibración de balanceo $r(\text{C-H})$ entre $711\text{-}750\text{ cm}^{-1}$ que se presenta en series homólogas de tres o más grupos metilenos enlazados linealmente entre sí, confirma que los complejos sintetizados contienen los fragmentos organometálicos sugeridos.

Por otra parte, entre $3086\text{-}3055\text{ cm}^{-1}$ se aprecia una banda $\nu(\text{C-H})$ de mediana intensidad debida a la tensión de enlaces (C-H) típica de sistemas aromáticos, así como la vibración $\nu(\text{C-C})$ característica de enlaces carbono-carbono con hibridación sp^2 alrededor de 1540 cm^{-1} ; todos los complejos presentan las vibraciones $\nu(\text{C-H})$ del sistema naftólico en dos regiones, la primera de ellas en el intervalo de $950\text{-}1250\text{ cm}^{-1}$ y la segunda entre $650\text{-}980\text{ cm}^{-1}$, correspondientes a las vibraciones $\delta_{ip}(\text{C-H})$ y $\delta_{oop}(\text{C-H})$, respectivamente, en todos los casos se observa la coordinación del átomo de oxígeno naftólico del ligante, este hecho se confirma con la presencia de la vibración $\nu(\text{Sn-O})$ en aproximadamente 550 cm^{-1} en el infrarrojo lejano, indicando que el sistema naftólico forma parte de los compuestos **4a-i**.⁷¹

En este sentido, la ausencia de las bandas de deformación simétrica y antisimétrica del grupo amino, así como la desaparición de las bandas de absorción del carboxilo y de su vibración armónica δ_{oop} del $-\text{OH}$ perteneciente a dicho grupo de los correspondientes aminoácidos, sugiere la formación de los compuestos propuestos, lo cual se confirma en todos los casos al observar una señal intensa $\nu(\text{C=N})$ en el intervalo comprendido entre $1604\text{-}1614\text{ cm}^{-1}$, indicando la presencia de imina (C=N)

coordinada al estaño en estado sólido; dicha interacción se corrobora con la presencia de una señal situada entre $416\text{-}420\text{ cm}^{-1}$ que corresponde a la vibración $\nu(\text{Sn-N})$ a excepción de los compuestos **4b**, **4f** y **4g-h**,⁵¹⁻⁵⁶ la razón de ello radica en que esta absorción se traslapa con la frecuencia de tensión $\nu(\text{Sn-C})$ para el enlace (Sn-C) situada entre 450 cm^{-1} y 464 cm^{-1} ; cuyos valores están de acuerdo a los descritos con anterioridad para compuestos de organoestaño.^{49,51}

Por otra parte, el análisis del espectro de IR del complejo **4e** sugiere que la ciclización de la histidina entre el anillo de imidazol y el grupo azometino, propuesta anteriormente en la literatura para derivados de salicilaldehído (Figura 4.1), no se presenta, ya que la síntesis de este compuesto se llevó a cabo en condiciones anhidras y sin utilizar ácidos o bases;⁷² y no se observa la banda de absorción ancha e intensa $\nu(\text{C-N})$ esperada para una amina secundaria en el intervalo comprendido entre $1020\text{-}1200\text{ cm}^{-1}$, resultante para un producto de ciclización, en cambio, se aprecia la frecuencia de absorción intensa $\nu(\text{C=N})$ en 1611 cm^{-1} .

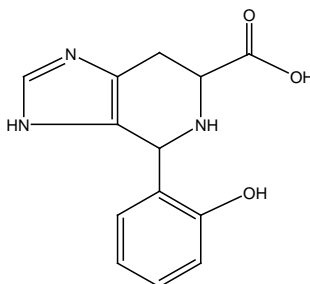


Figura 4.1. Compuesto producto de la ciclización de la L-Histidina propuesto en la literatura.⁷²

Por otro lado, la correlación propuesta por Deacon entre las vibraciones C-O y el modo de coordinación en carboxilatos, donde se propone que cuando la diferencia ($\Delta\nu$) entre la tensión antisimétrica $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$ como de la tensión simétrica $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$ es mayor a 200 cm^{-1} la forma de coordinarse de un grupo carboxilato es de tipo monodentado y que en principio se propuso que era inadecuado extrapolar dichas observaciones a complejos formados con aminoácidos.⁷³

Así, para los complejos **4a-l** la vibración correspondiente a la tensión antisimétrica $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ del carboxilato unido al metal se sitúa entre de 1647 cm^{-1} y 1690 cm^{-1} , en tanto la frecuencia de absorción simétrica $\nu_s(\text{COO}^-)$ se ubica entre 1330 cm^{-1} y 1370 cm^{-1} . De estos datos se observa que la diferencia ($\Delta\nu$) entre la tensión antisimétrica $\nu_{as}(\text{COO}^-)$ como de la tensión simétrica $\nu_s(\text{COO}^-)$ es mayor a 200 cm^{-1} indicando que la forma de coordinarse del carboxilato perteneciente al residuo de aminoácido es de tipo monodentado,⁵² por lo que los resultados anteriores y los descritos en trabajos previos demuestran que las correlaciones empíricas estimadas para el modo de coordinación en carboxilatos pueden extrapolarse a complejos derivados de bases de Schiff obtenidas a partir de aminoácidos.^{49,51-56}

Adicionalmente, en los complejos **4f-g** derivados de glutamina y asparragina, se observan las frecuencias de tensión antisimétrica $\nu_{as}(\text{N-H})$ y simétrica $\nu_s(\text{N-H})$ de mediana intensidad para la amida, así como de sus vibraciones armónicas simétricas en el plano $\delta_{ip}(\text{N-H})$ y antisimétricas fuera del plano $\delta_{oop}(\text{N-H})$ en aproximadamente 1100 cm^{-1} y 750 cm^{-1} respectivamente, indicando en ambos casos que el grupo amida no se coordina al átomo de estaño, de hecho, se sabe que no existen interacciones significativas entre el oxígeno y el nitrógeno en amidas frente a átomos metálicos, éste comportamiento se debe a que las amidas son usualmente planas con un carácter de doble enlace en la unión C-N de aproximadamente 40%, por lo que los iones metálicos no interactúan con amidas neutras.⁷⁴

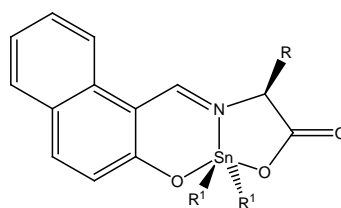
En el caso de los complejos **4b**, **4h** y **4i**, se observa la presencia de bandas de absorción anchas e intensas $\nu(\text{OH})$ debidas al grupo hidroxilo (OH), entre 3203 cm^{-1} y 3337 cm^{-1} , cuya forma sugiere que estos grupos se encuentran enlazados por puentes de hidrógeno, en tanto la aparición de las vibraciones armónicas $\nu(\text{C-O})$ en 1188 cm^{-1} y de la absorción $\delta_{oop}(\text{C-H})$ en 692 cm^{-1} confirman que estos grupos no se coordinan al átomo de estaño, además, la presencia del grupo electrodonador $-\text{OH}$ en el anillo aromático del complejo **4b**, se confirma por una fuerte absorción en 1510 cm^{-1} .

Para los complejos **4d-e**, se tiene la presencia de bandas de absorción anchas e intensas $\nu(\text{NH})$ para el grupo -NH en 3273 cm^{-1} y 3126 cm^{-1} cuya forma sugiere la presencia de enlaces de hidrógeno, en ambos casos, para los grupos -NH de los sistemas heterocíclicos de indol e imidazol, respectivamente, los cuales tampoco presentan efecto quelato como se propone para los complejos **4b**, **4h** y **4i**.

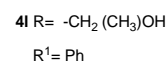
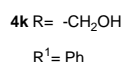
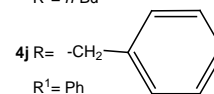
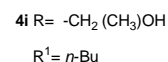
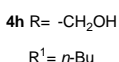
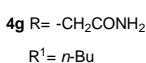
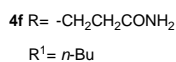
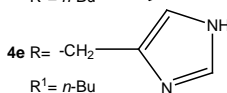
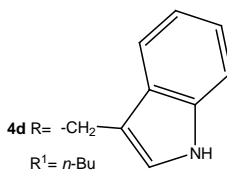
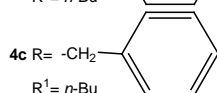
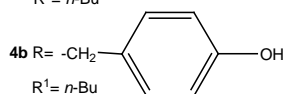
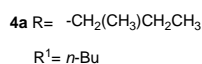
Asimismo, en los derivados de difenilestaño se presentan las frecuencias de absorción correspondientes a las vibraciones $\nu(\text{C-H})$ y $\nu(\text{C-C})$ de sistemas con hibridación sp^2 que confirma tanto la presencia del sistema naftólico como del fragmento organometálico en los complejos obtenidos, en tanto, se aprecian las absorciones esperadas para los complejos **4h** y **4i**, donde los grupos -OH no forman enlaces de coordinación como sus análogos de di-*n*-butilestaño. Los datos espectroscópicos se resumen en la tabla 4.2.

Tabla 4.2 Absorciones representativas en el espectro de IR de los compuestos **4a-l**.

Complejo	$\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$	$\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$	$\Delta\nu$	$\nu(\text{Sn-C})$	$\nu(\text{Sn-O})$	$\nu(\text{Sn-N})$	$\nu(\text{C=N})$
4a	1668	1341	327	451	560	418	1605
4b	1648	1370	278	450	590	490	1610
4c	1667	1343	324	453	560	416	1605
4d	1661	1345	316	470	562	421	1610
4e	1662	1368	294	462	562	417	1611
4f	1691	1339	352	459	561	-	1614
4g	1676	1363	313	451	558	-	1610
4h	1657	1359	298	464	523	-	1610
4i	1659	1342	317	452	559	416	1611
4j	1659	1343	316	462	556	420	1611
4k	1664	1342	322	452	559	-	1606
4l	1657	1345	312	-	559	-	1615



Ph= fenilo



IV.B Caracterización por Resonancia Magnética Nuclear

IV.B.1. Caracterización por RMN de ¹H para los complejos **4a-i**

En general, para los complejos **4a-i**, en el espectro de RMN de ¹H se observaron en la región alifática dos señales triples en aproximadamente δ :0.71 y 0.93, correspondientes a los metilos de los grupos butilos unidos al centro metálico, lo que indica que ambos grupos carecen de equivalencia química y magnética debido a que las moléculas son asimétricas; en tanto los metilenos presentan una señal múltiple en el intervalo de δ :1.00-1.79 que integra para doce hidrógenos.

En cuanto al centro quiral de la posición cinco se observa para el complejo **4a**, un doblete por acoplamiento de dicho protón con H-18; mientras para los complejos **4b-f** se aprecia un doble de dobles en el intervalo comprendido entre δ :4.34 y δ :4.61 por la interacción de éste hidrógeno con los protones H-18.

Por otra parte, para el fragmento unido al carbono quiral del aminoácido se aprecia un comportamiento en función de la naturaleza del residuo de aminoácido presente en cada compuesto, estos protones se asignaron por medio de los experimentos DEPT y HETCOR; en el caso particular del complejo **4a** se observa el triplete esperado para los hidrógenos H-20 que se encuentra traslapado con los de la posición δ de los

grupos *n*-butilo enlazados al estaño, asimismo, las señales de los protones H-18 y H-19 se presentan dentro de la señal múltiple asignada al fragmento organometálico debido al traslape de señales con los metilenos de los butilos.

Para los complejos **4b-f** los protones diasterotópicos H-18, presentan dos señales doble de dobles debido al acoplamiento con H-5, es decir, los hidrógenos H-18 son núcleos no equivalentes químicamente y por tanto ambos hidrógenos no presentan el mismo desplazamiento químico explicando de este modo los dos grupos de señales en esta región del espectro. En la figura 4.2 se muestra como ejemplo al espectro del complejo **4c**.

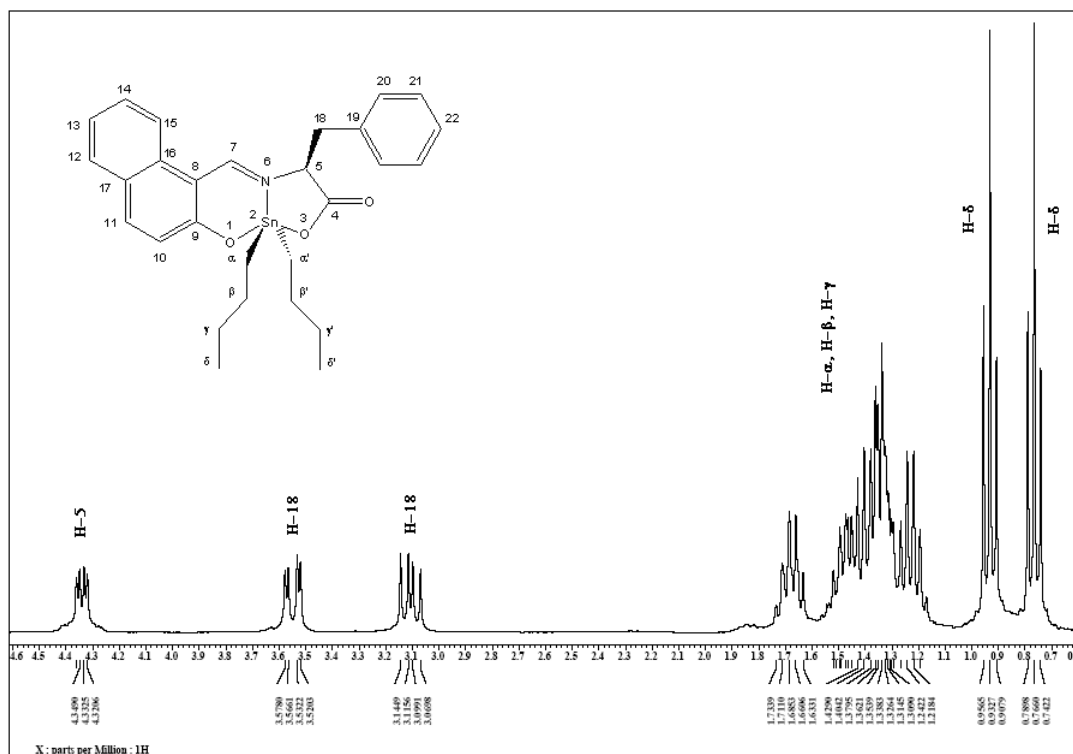


Figura 4.2 Espectro de RMN de ^1H (300.5 MHz, CDCl_3) del compuesto **4c** de la región alifática.

Para el complejo **4f** se observa un doble de triples en δ :2.44, así como un doble de dobles (ddd) en δ :2.74 para los protones H-18 y un doble de dobles para H-19; mientras que para los compuestos **4g-i** se aprecian señales anchas para los hidrógenos diasterotópicos, comportamiento que se puede atribuir a la presencia de enlaces de hidrógeno intra o intermoleculares. Los datos espectroscópicos para la región alifática de los compuestos **4a-i** se resumen en la tabla 4.3.

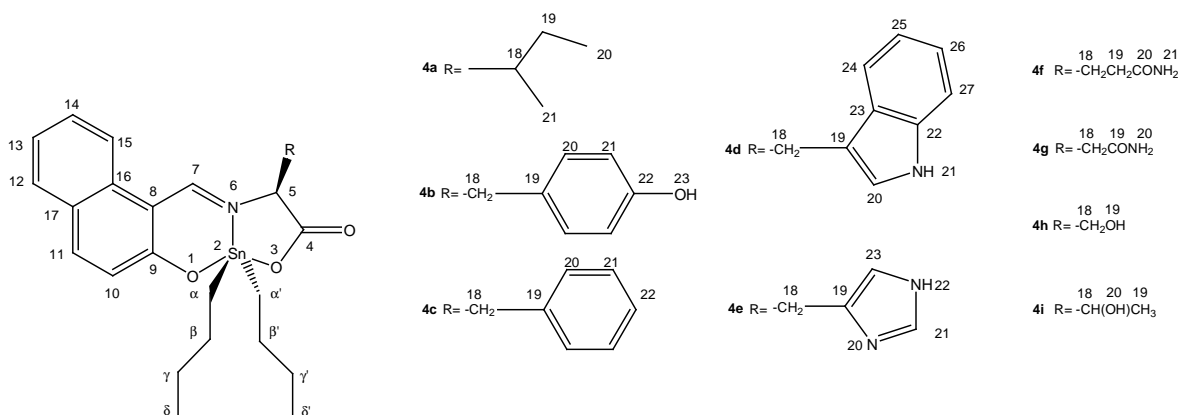


Tabla 4.3 Datos representativos de RMN de ^1H para los compuestos **4a-i** en la región alifática.

Complejo	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h	4i
H-δ	0.71 (t)	0.68 (t)	0.76 (t)	0.68 (t)	0.70 (t)	0.78 (t)	0.77 (t)	0.77 (t)	0.77 (t)
	0.91 (t)	0.86 (t)	0.93 (t)	0.81 (t)	0.85 (t)	0.93 (t)	0.90 (t)	0.89 (t)	0.93 (t)
H-α, H-β, H-γ	1.14-1.28 (m)	1.00-1.53 (m)	1.17-1.73 (m)	1.13-1.36 (m)	1.13-1.68 (m)	1.22-1.76 (m)	1.21-1.68 (m)	1.21-1.74 (m)	1.26-1.79 (m)
H-5	4.04 (d)	4.61 (dd)	4.34 (dd)	4.65 (dd)	4.49 (dd)	4.26 (dd)	4.62 (S _{Ancho})	4.33 (S _{Ancho})	4.12 (d _{Ancho})
H-18	1.65-1.76 (m)	3.01 (dd)	3.10 (dd)	3.21 (dd)	2.87 (dd)	2.44 (dt)	2.81 (dd)	3.91 (S _{Ancho})	4.22-4.27 (m)
		3.24 (dd)	3.54 (dd)	3.53 (dd)	3.44 (dd)	2.74 (ddd)	3.15 (d _{Ancho})	4.24 (d _{Ancho})	
H-19	1.34-1.45 (m)	-	-	-	-	2.19 (dd)	5.85 (s)	4.82 (s)	1.23 (d)
							6.73 (s)		
H-20	0.91 (t)	-	-	-	-	-	-	-	4.39 (s)
H-21	-	-	-	-	-	5.72 (s)	5.85 (s)	-	-
						6.67 (s)	6.73 (s)		

Para la región aromática del espectro, se aprecia en los complejos **4a-c** y **4f-i** que los hidrógenos H-10, H-11, H-12 y H-15 presentan señales dobles en aproximadamente δ :6.88, δ :7.80, δ :7.64 y δ :7.95, respectivamente.⁵² Mientras que los protones H-13 y H-14, presentan dos señales triples en δ :7.29 y δ :7.50, esto contrasta con lo descrito por M. Nath para compuestos relacionados de aminoácidos alifáticos, donde dichos hidrógenos presentan una señal doble de dobles (Figura 4.3).⁵²

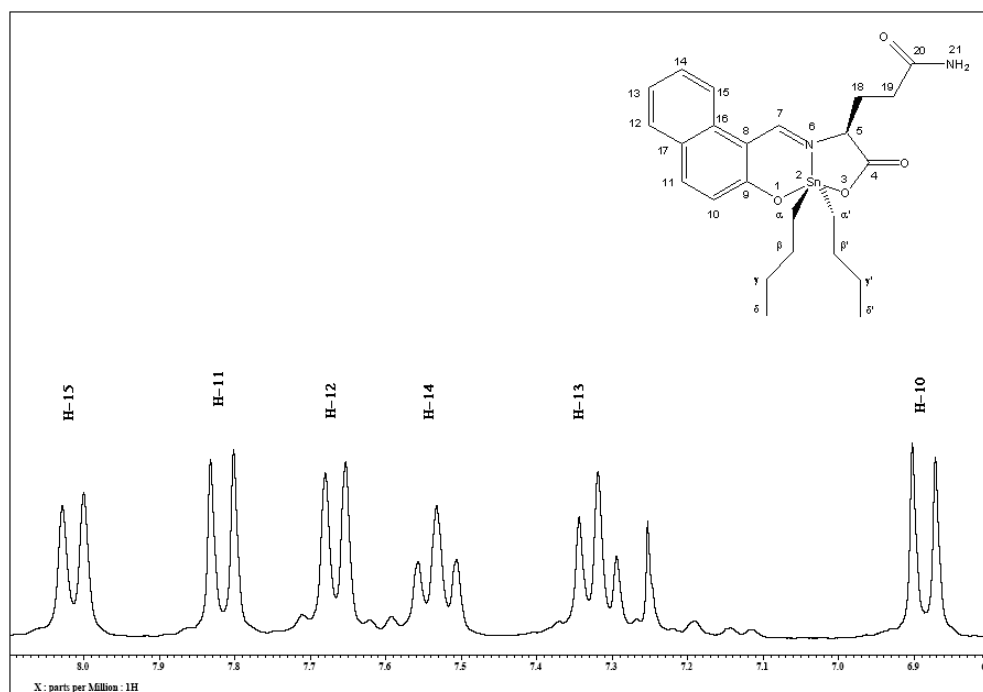
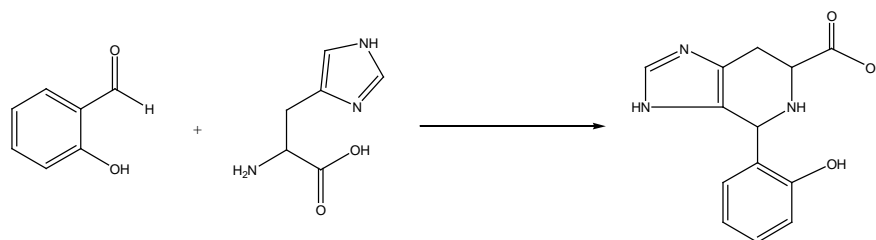


Figura 4.3 Espectro de RMN de ¹H (300.5 MHz, CDCl₃) del compuesto **4f** de la región aromática.

Por otra parte, los hidrógenos aromáticos correspondientes al complejo **4b**, derivado del aminoácido de tirosina y conformado por un anillo aromático que tiene un grupo hidroxilo en posición *para* presenta dos señales dobles en δ :6.86 y δ :6.90 para H-20 y H-21, en contraste, para el complejo **4c** obtenido a partir de fenilalanina H-20 y H-21 presentan una señal múltiple que se ubica entre 7.11-7.18 ppm, mientras que para H-10, H-11, H-12 y H-15 se observan los cuatro dobletes esperados, asimismo, se aprecia un triple de dobles para H-14 en δ :7.36 y una señal doble de dobles para H-13, siendo el único caso donde se presenta el comportamiento propuesto por M. Nath para este tipo de compuestos.

Asimismo, para el complejo **4d** obtenido a partir de triptófano se observa un comportamiento similar, y el espectro de RMN de ^1H fue asignado de acuerdo al trabajo de Pedersen para aminoácidos en disolución acuosa.⁷⁵

En el caso del complejo **4e**, de acuerdo a lo descrito en la literatura se podría esperar la formación de un producto de ciclización similar al observado para compuestos obtenidos a partir de salicilaldehído (Esquema 4.3),⁷² sin embargo, las señales en RMN de protón para este compuesto no muestra evidencia de la formación del mismo; ya que el anillo de imidazol presenta dos señales simples en δ :6.62 y δ :7.41 para H-23 y H-21, las cuales no sugieren que la ciclización se llevara a cabo, esto puede atribuirse a que la reacción se realizó bajo atmósfera inerte.⁷² En este contexto, las asignaciones se realizaron basándose en las descripciones encontradas en la literatura para compuestos de coordinación de di-*n*-butilestaño sintetizados a partir de péptidos derivados de L-histidina.⁷⁶



Esquema 4.3. Reacción propuesta para la ciclización de la L-histidina.⁷²

Por otra parte, el protón imínico (H-7) presenta una señal simple que integra para un hidrógeno entre δ : 8.44 y 9.44 para todos los complejos, inclusive para aquellos compuestos cuyo residuo de aminoácido tiene un anillo aromático o un sistema heterocíclico (**4b-e**), se esperaría que el protón del azometino estuviera protegido a causa de las corrientes anisotrópicas de dichos sistemas; no obstante, este fenómeno que se ha descrito para derivados del tipo N-salicidenaminoácidos no se presenta; en todos los complejos se observan las señales satélite correspondientes al acoplamiento ^3J ($^{119/117}\text{Sn}-^1\text{H}$), esto permitió determinar el valor de la constante de acoplamiento entre el protón imínico y el núcleo de ^{119}Sn ; el cual se encuentran entre 36 y 70 Hz, lo que implica de acuerdo a la literatura que el átomo de estaño se encuentra en posición

E en relación al protón imínico confirmando la presencia de enlaces de coordinación Sn-N en los compuestos **4a-i**.⁷⁷

Finalmente, los complejos **4b** y **4d** presentaron una señal simple a alta frecuencia para los grupos –OH y –NH, respectivamente; éstas señales se asignaron a éstos grupos funcionales mediante la adición de agua deuterada y su posterior desaparición en el espectro. Los datos espectroscópicos de la parte aromática se resumen en la tabla 4.4.

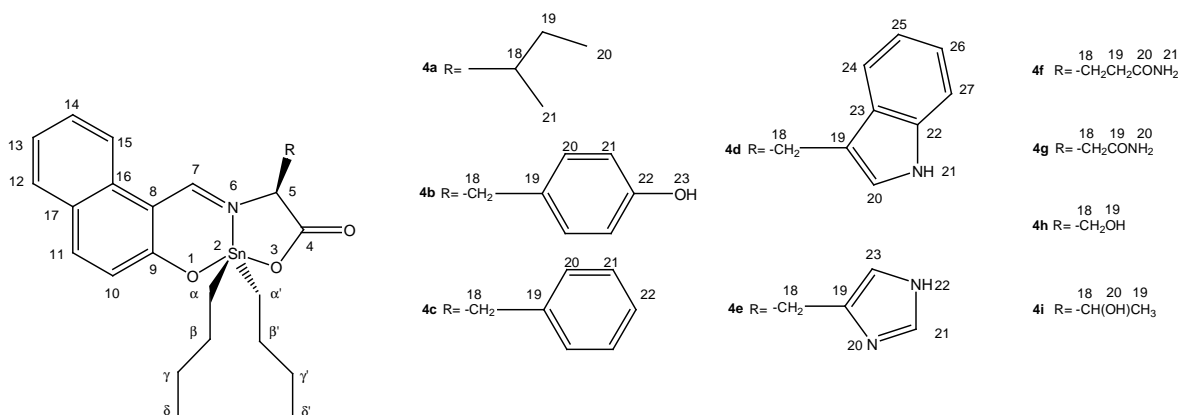


Tabla 4.4 Datos representativos de RMN de ^1H para los compuestos **4a-i** en la región aromática.

Complejo	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h	4i
H-7	9.02 (s)	9.10 (s)	8.44 (s)	8.90 (s)	8.55 (s)	9.36 (s)	9.44 (s)	9.28 (s)	9.11 (s)
H-10	6.88 (d)	6.88 (d)	6.88 (d)	6.82 (d)	6.77 (d)	6.88 (d)	6.87 (d)	6.88 (d)	6.91 (d)
H-11	7.78 (d)	7.92 (d)	7.77 (d)	7.88 (d)	7.64 (d)	7.81 (d)	7.79 (d)	7.77 (d)	7.83 (d)
H-12	7.64 (d)	7.75 (d)	7.62 (d)	7.72 (d)	7.49 (d)	7.66 (d)	7.67 (d)	7.63 (d)	7.69 (d)
H-13	7.28 (t)	7.31 (t)	7.27 (dd)	7.06 (t)	7.15 (t)	7.31 (t)	7.29 (t)	7.28 (t)	7.33 (t)
H-14	7.49 (t)	7.48 (t)	7.36 (td)	7.24-7.36 (m)	7.31 (t)	7.53 (t)	7.50 (t)	7.49 (t)	7.53 (t)
H-15	7.88 (d)	7.97 (d)	7.29 (d)	7.48 (dd)	7.64 (d)	8.01 (d)	7.96 (d)	7.98 (d)	7.95 (d)
H-20	-	6.86 (d)	7.11-7.18 (m)	7.24-7.36 (m)	-	-	-	-	4.39 (s)
H-21	-	6.60 (d)	7.11-7.18 (m)	10.90 (s)	7.41 (s)	-	-	-	-
H-22	-	-	7.23 (t)	-	-	-	-	-	-
H-23	-	9.25 (s)	-	-	6.62 (s)	-	-	-	-
H-24	-	-	-	6.98 (d)	-	-	-	-	-
H-25	-	-	-	6.91 (t)	-	-	-	-	-
H-26	-	-	-	7.24-7.36 (m)	-	-	-	-	-
H-27	-	-	-	7.49 (d)	-	-	-	-	-
$^3J(^{119/117}\text{Sn}-\text{H})-\text{H-7}$	53	54	53	55	55	53	54	54	54

IV.B.2. Caracterización por RMN de ^1H para los complejos **4j-l**

El espectro de RMN de ^1H para **4j** mostró en la región alifática un comportamiento similar al de los complejos **4a-i**, para los protones H-5 y H-18 mientras que los compuestos **4k-l** presentan señales anchas para dichos hidrógenos (Figura 4.4).

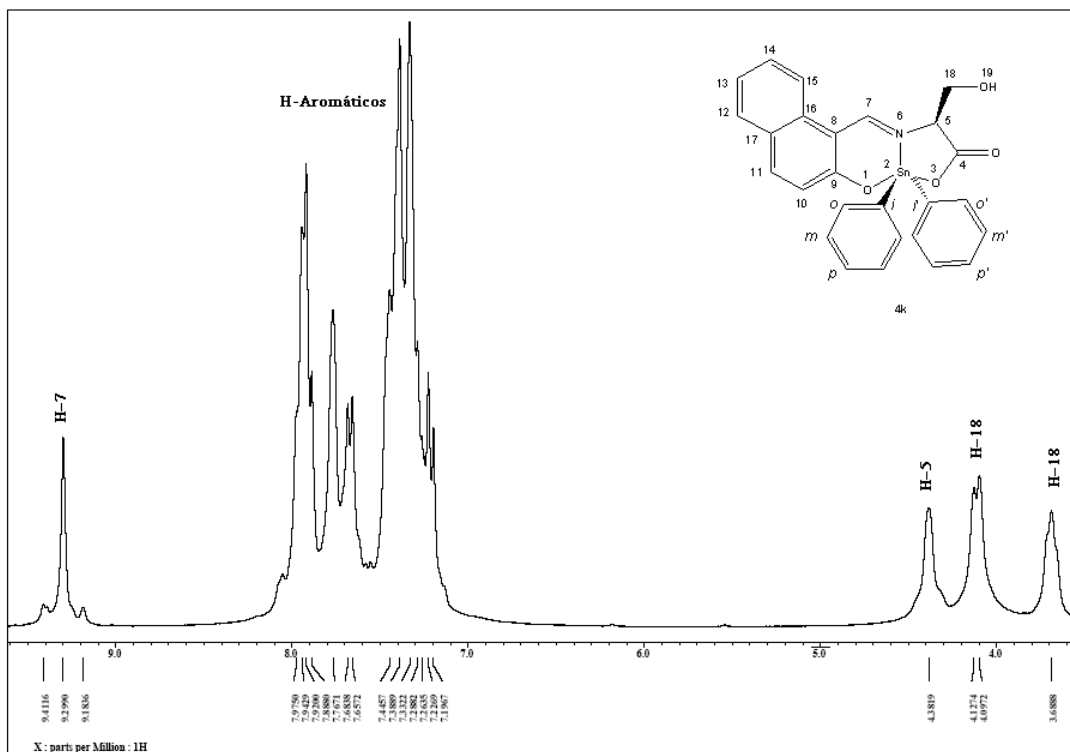


Figura 4.4 Espectro de RMN de ^1H (300.5 MHz, CDCl_3) del compuesto **4k**.

Por otra parte, en la región aromática se observan señales múltiples para todos los hidrógenos tanto del sistema naftólico como de los grupos fenilo enlazados al átomo de estaño. Finalmente, el protón imínico presenta desplazamientos químicos similares a los complejos **4a-i** y los datos espectroscópicos se presentan en la tabla 4.5.

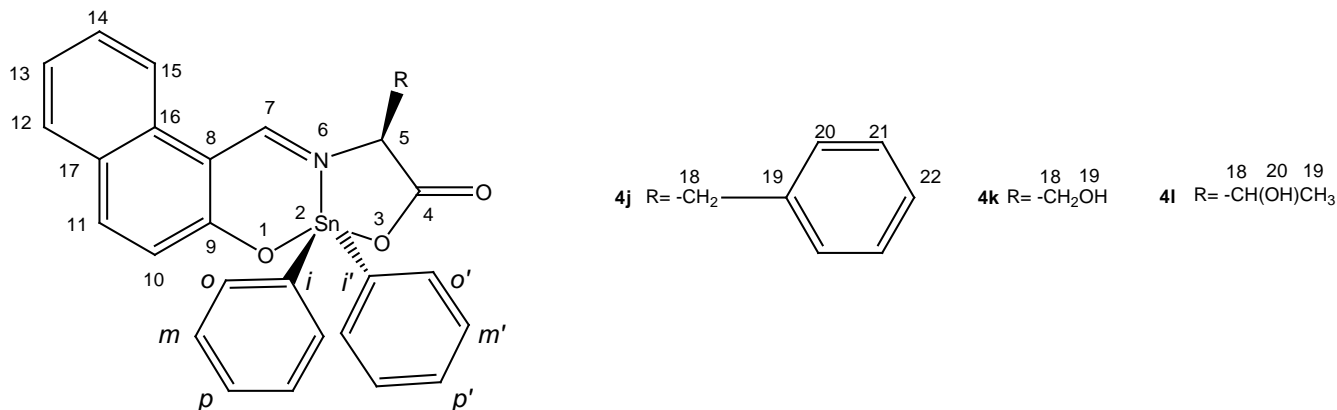


Tabla 4.5 Datos de RMN de ¹H para los compuestos **4j-l**.

Complejo	H-5	H-7	H-10	H-11	H-12	H-13	H-14	H-15	H-18	H-19	H-20	H-21	H-22	H-o	H-m	H-p	³ J(^{119/117} Sn- ¹ H) H-7
4j	4.36 (dd)	8.21 (s)	6.94- 8.02 (m)	6.94- 8.02 (m)	6.94- 8.02 (m)	6.94- 8.02 (m)	6.94- 8.02 (m)	6.94- 8.02 (m)	2.79 (dd)	-	6.94- 8.02 (m)	6.94- 8.02 (m)	6.94- 8.02 (m)	6.93-8.02 (m)	6.94- 8.02 (m)	7.08- 7.76 (m)	61
4k	4.38 (S _{Ancho})	9.29 (s)	7.21 (d)	7.88- 7.97 (m)	7.65- 7.76 (m)	7.26- 7.44 (m)	7.65- 7.76 (m)	7.88- 7.97 (m)	3.68 (S _{Ancho})	-	7.22- 7.53 (m)	7.22- 7.53 (m)	7.22- 7.53 (m)	7.65-7.76 (m)	7.26- 7.44 (m)	7.26- 7.44 (m)	69
4l	4.36 (S _{Ancho})	8.90 (s)	7.28- 7.51 (m)	7.98 (S _{Ancho})	7.28- 7.51 (m)	7.28- 7.51 (m)	7.72 (S _{Ancho})	7.98 (S _{Ancho})	3.91 (S _{Ancho})	1.12 (d)	7.25- 7.51 (m)	7.25- 7.51 (m)	7.25- 7.51 (m)	7.72 (S _{Ancho})	7.28- 7.51 (m)	7.28- 7.51 (m)	67

IV.B.3. Caracterización por RMN de ^{13}C para los complejos **4a-i**

Los espectros de RMN de ^{13}C se asignaron mediante las técnicas monodimensionales y bidimensionales (DEPT y HETCOR); en todos los casos se encontraron en la región alifática del espectro ocho señales correspondientes a los carbonos de los grupos butilo unidos al átomo de estaño, evidenciando que ambos grupos no son equivalentes debido a la asimetría de las moléculas; los desplazamientos químicos de los carbonos de los grupos butilos se asignaron de acuerdo a la literatura.⁷⁸

Por otra parte, para el residuo de aminoácido se presentan las señales esperadas para cada complejo y la asignación se realizó de acuerdo a la literatura,⁷⁹ para todos los compuestos la señal asignada al centro quiral (C-5) se muestra en aproximadamente δ : 70.0, mientras el carbono diastereotópico (C-18) se observa en el intervalo comprendido entre δ : 46.0 y 34.0 para los complejos **4a-e** y **4g** (Figura 4.5).

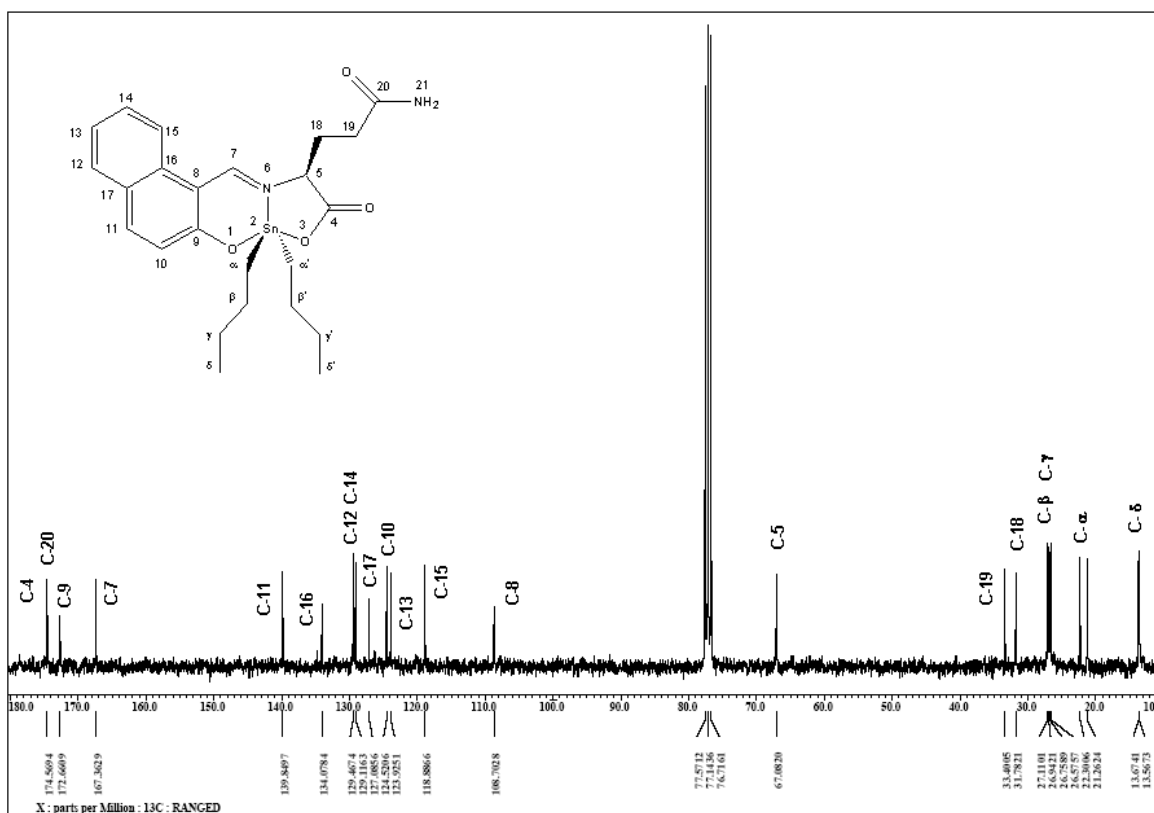


Figura 4.5 Espectro de RMN de ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) del compuesto **4f**.

Para el compuesto **4f** se presentan las señales esperadas por la homologación de la cadena en relación a **4g**; en este sentido **4f** presenta un comportamiento espectroscópico similar en la región alifática al descrito para N-salicilidenaminoacidos de Zinc,⁷⁹ en tanto para los complejos **4h-i** el desplazamiento químico de C-5 se muestra en aproximadamente δ : 70.0, debido a que dicho carbono se encuentra unido a un átomo de oxígeno (Figura 4.6).

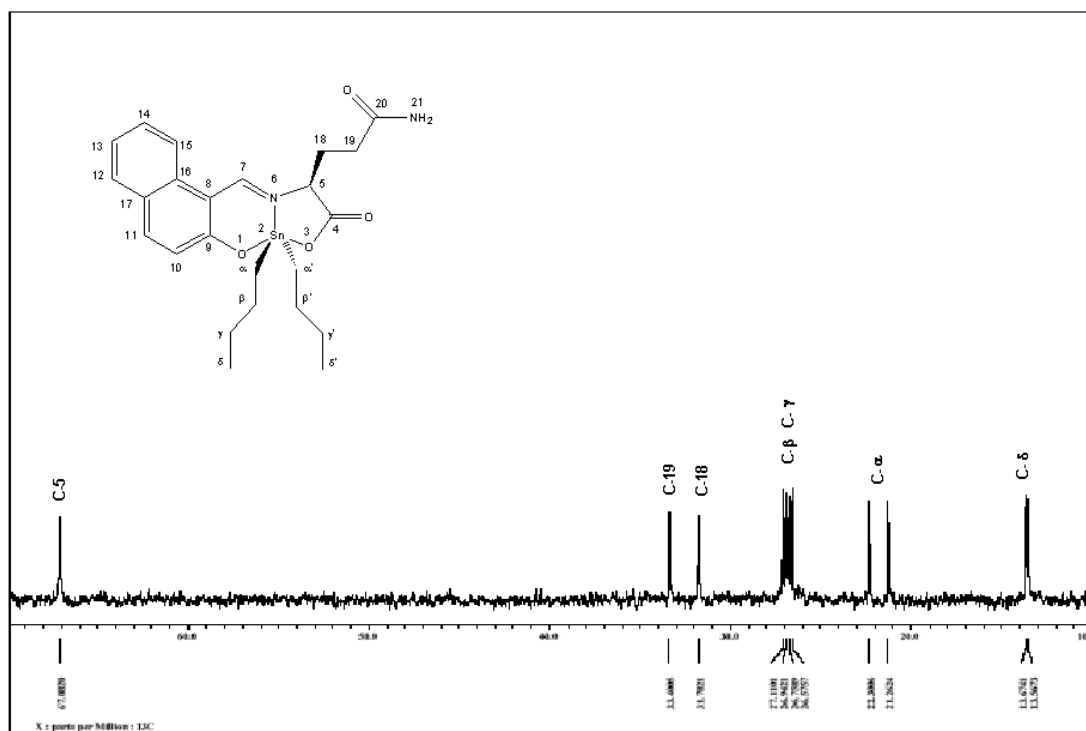


Figura 4.6 Ampliación del espectro de RMN de ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) del compuesto **4f** en la región alifática.

En la región aromática para los complejos **4a** y **4f-i** se observan las diez señales debidas a los carbonos del sistema naftólico y el C-9 base de oxígeno para todos los complejos presenta la correspondiente señal en aproximadamente δ : 171.0;⁵² en tanto, para los complejos **4b-e** las señales del sistema naftólico se asignaron por comparación de los desplazamientos químicos observados en los complejos **4a** y **4f-i**. En este sentido para los compuestos **4f-g** el carbono del grupo amida aparece entre δ : 172.0 y δ : 174.0, es decir, a menor frecuencia en relación al carboxilato coordinado al metal (C-4).

Por otra parte la señal del carbono imínico se ubica en aproximadamente δ : 167.0 para todos los compuestos, aún en los complejos **4b-e** que poseen un anillo aromático o heterocíclico (Figura 4.7).

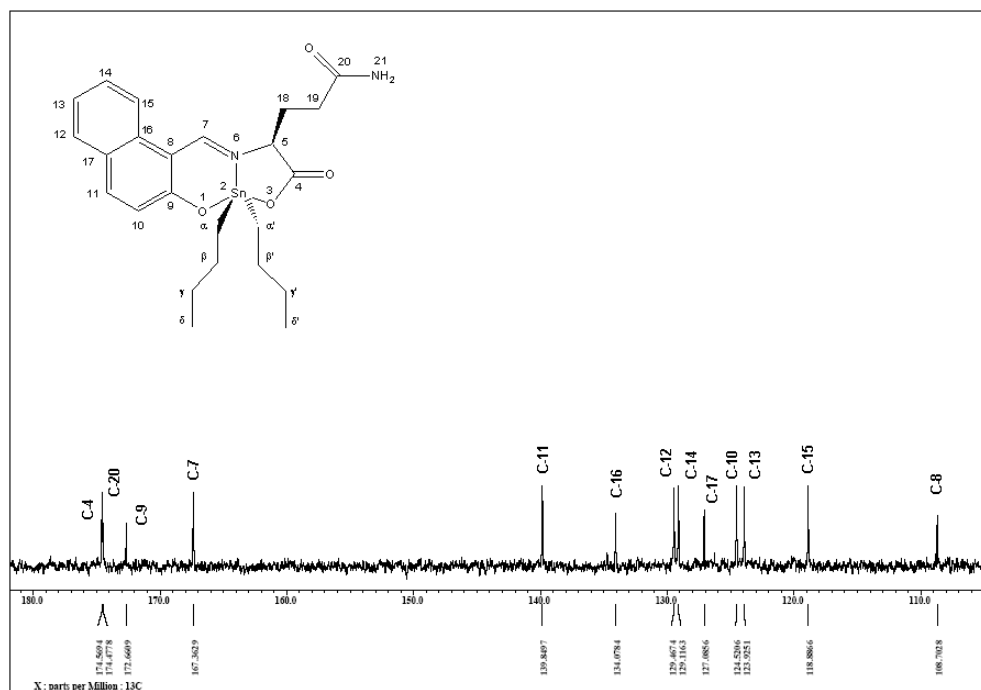


Figura 4.7 Ampliación del espectro de RMN de ^{13}C (75.5 MHz, CDCl_3) del compuesto **4f** en la región aromática.

En el caso particular del compuesto **4e** obtenido a partir de L-histidina la señal en 118.5 ppm correspondiente a C-23 se traslapa con la señal del carbono C-15 del anillo aromático y la señal de C-21 del imidazol se ubica en 136.2 ppm. Por otro lado, la señal del carbono cuaternario del imidazol esta ausente en el espectro debido al equilibrio tautomérico existente en el anillo heterocíclico de imidazol que forma parte del residuo de aminoácido y es fuertemente dependiente del pH, y por tanto se tomó en cuenta el comportamiento a pH neutro, que es en el que se encuentra este compuesto, para realizar la asignación del heterociclo.⁷⁶ Con los argumentos anteriores se puede afirmar que el anillo de imidazol no experimentó condensación con el grupo azometino como se ha propuesto en la literatura, confirmándose con la presencia del carbono imínico que la ciclización de la histidina no se presenta (Figura 4.8).⁸⁰

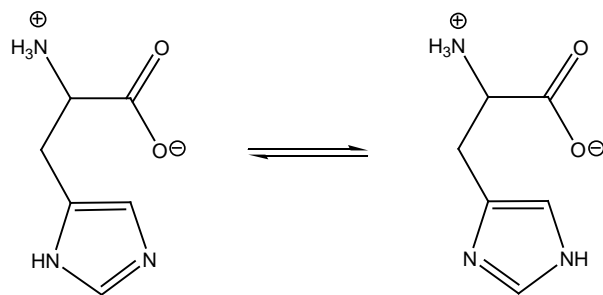


Figura 4.8 Formas tautoméricas predominantes de la histidina a pH neutro.⁷⁵

Finalmente, la señal del grupo carboxilato del residuo de aminoácido para éste y los demás complejos aparece en aproximadamente δ :174.0. Los datos espectroscópicos se resumen en la tabla 4.6.

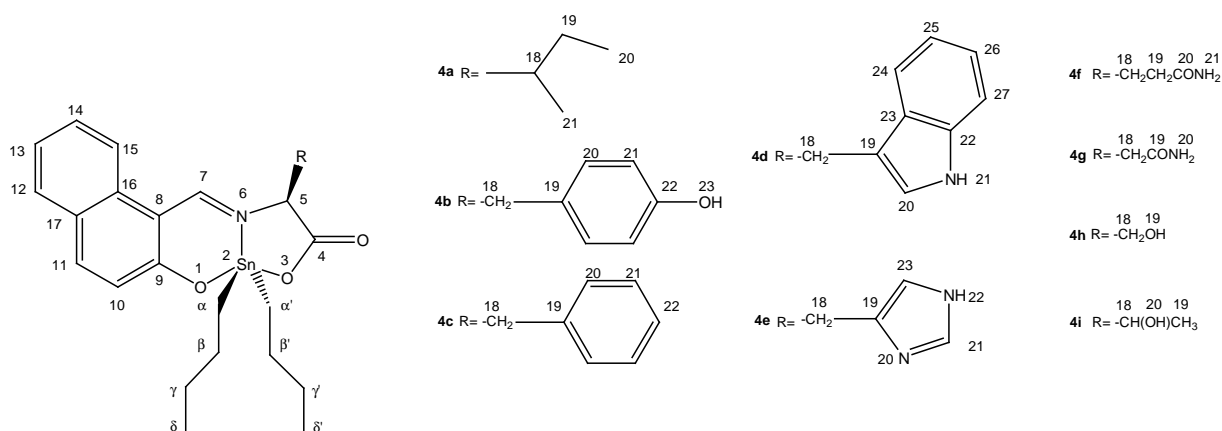


Tabla 4.6 Datos representativos de RMN de ^{13}C para los compuestos **4a-i**.

Complejo	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h	4i
C-4	173.7	173.7	173.9	174.1	175.1	174.6	174.6	174.0	174.2
C-5	74.2	68.5	70.2	64.7	67.9	67.1	63.9	70.5	73.2
C-7	166.4	168.8	166.4	168.4	167.8	167.3	168.1	167.6	167.1
C-8	108.5	108.6	107.8	108.3	108.5	108.7	108.7	108.7	108.6
C-9	172.7	171.7	172.7	171.6	172.1	172.6	171.6	172.4	172.9
C-10	124.7	124.8	124.6	124.8	124.7	124.5	124.6	124.6	124.7
C-11	139.4	139.1	139.6	139.0	139.4	139.8	139.7	139.6	139.7
C-12	129.6	129.6	129.1	129.5	129.4	129.5	129.4	129.4	129.5
C-13	123.8	123.8	123.6	123.6	123.8	123.9	123.8	123.7	123.9
C-14	128.9	128.8	128.0	128.6	128.9	129.1	129.0	128.9	128.9
C-15	118.6	120.0	118.3	119.0	118.6	118.8	119.0	118.9	118.7
C-16	134.0	134.6	133.9	134.5	134.0	134.0	134.2	134.3	134.1
C-17	127.1	126.9	126.9	127.5	126.9	127.1	127.1	127.1	127.1
C-18	46.8	39.7	42.5	32.4	34.2	31.8	41.5	65.7	70.2
C-19	25.4	126.0	135.6	108.5	-	33.4	172.6	-	19.4
C-20	11.8	131.6	130.3	125.6	-	174.5	-	-	-
C-21	15.3	115.8	127.6	-	136.2	-	-	-	-
C-22	-	156.9	129.4	127.0	-	-	-	-	-
C-23	-	-	-	136.7	123.8	-	-	-	-
C-24	-	-	-	121.8	-	-	-	-	-
C-25	-	-	-	119.3	-	-	-	-	-
C-26	-	-	-	119.7	-	-	-	-	-
C-27	-	-	-	112.0	-	-	-	-	-
C- α	20.2 20.0	21.7 21.2	21.6 21.1	21.6 21.4	21.9 21.2	22.3 21.2	22.4 20.9	21.3 21.2	22.6 20.5
C- β	26.7 26.5	27.3 27.1	27.9 27.2	27.2 27.1	27.0 26.9	27.1 26.9	27.1 27.0	27.1 27.0	27.0 26.7
C- γ	25.3 25.2	26.5 26.2	26.7 26.5	26.5 26.3	26.7 26.5	26.7 26.5	26.7 26.6	26.7 26.6	26.9 26.6
C- δ	13.6 13.4	14.1 13.9	13.7 13.5	14.1 13.9	13.7 13.6	13.7 13.6	13.7 13.6	13.7 13.6	13.7 13.5

IV.B.4. Caracterización por RMN de ^{13}C para los complejos **4j-l**

El análisis de los espectros de RMN de ^{13}C mostró para los complejos **4j-l** que tanto el carbono del centro quiral (C-5) como el diasterotópico (C-18) presentan desplazamientos químicos similares a sus congéneres de di-*n*-butilestano.

Por otra parte, en la región aromática se observan todas las señales esperadas para los carbonos del sistema naftolico y los correspondientes a los fenilos unidos al centro metálico, en el primer caso dichos carbonos se asignaron por comparación con sus análogos de di-*n*-butilestano, mientras que en el segundo caso la asignación se realizó tomando en cuenta los desplazamientos químicos informados en derivados de N-salicilidenaminoacidatos de difenilestano en la literatura y se encontró que, como en el caso de los complejos **4a-i**, los grupos fenilo no son ni química ni magnéticamente equivalentes,^{48,53-55} puesto que se apreciaron ocho señales correspondientes a los dos fenilos diferentes enlazados al átomo de estaño. Por otra parte el grupo carboxilato coordinado al estaño (C-4) muestra un comportamiento espectroscópico similar a los compuestos **4a-i**. Finalmente, el carbono del grupo azometino (C-7) de los complejos **4j-l** presenta desplazamientos químicos idénticos a los complejos **4a-i**. Los datos espectroscópicos se presentan en la tabla 4.7.

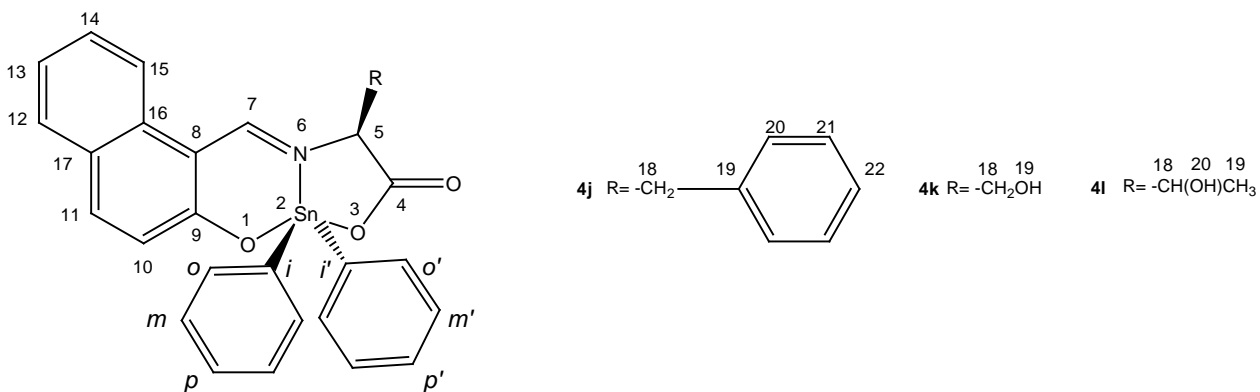


Tabla 4.7 Datos de RMN de ^{13}C para los compuestos **4j-l**.

Complejo	4j	4k	4l
C-4	174.0	173.5	174.0
C-5	70.8	70.2	72.8
C-7	166.3	168.0	167.8
C-8	107.9	108.9	108.9
C-9	172.5	172.4	173.9
C-10	124.6	124.5	124.7
C-11	140.1	140.2	140.1
C-12	129.2	129.1	129.1
C-13	123.9	124.1	124.2
C-14	128.7	128.5	128.5
C-15	118.4	119.1	119.0
C-16	133.8	134.2	134.0
C-17	127.2	127.3	127.4
C-18	42.1	65.3	70.7
C-19	135.3	-	19.3
C-20	129.1	-	-
C-21	130.1	-	-
C-22	127.6	-	-
C-i	137.7 137.5	137.6 137.4	137.8 137.6
C-o	136.5 136.4	136.3 136.0	136.4 136.3
C-m	129.5 129.3	129.7 129.5	129.6 129.3
C-p	131.0 130.8	130.9 130.5	130.9 130.6

IV.B.5. Caracterización por RMN de ^{119}Sn para los complejos **4a-l**

La Resonancia Magnética Nuclear de ^{119}Sn para los complejos **4a-i** mostró desplazamientos químicos ubicados entre δ : -90 y -200 en una solución de CDCl_3 , mismos que corresponden a compuestos pentacoordinados de acuerdo con los datos descritos en la literatura (Figura 4.9);⁷⁸ sin embargo, cuando las determinaciones se realizaron utilizando un disolvente polar como DMSO se observaron valores de desplazamiento químico situados entre δ : -210 y -400 , los cuales corresponden a especies hexacoordinadas.

Este fenómeno podría deberse a la coordinación por parte del disolvente en todos los complejos (**4a-i**) derivados de di-*n*-butilo; esta diferencia en desplazamientos químicos se deben a la protección en el átomo de estaño en comparación con los encontrados para las especies pentacoordinadas. En contraste, los complejos **4j-l** muestran un comportamiento distinto, ya que se aprecian especies hexacoordinadas tanto en disolventes coordinantes como no coordinantes, lo que sugiere un proceso asociativo en estos compuestos cuando se encuentran disueltos en CDCl_3 ; ya que en estos complejos se encuentran presentes grupos donadores de pares electrónicos que pueden formar enlaces de coordinación con el estaño. Por otra parte, al comparar los desplazamientos de difenilestanos y sus análogos de di-*n*-butilestaño en disolventes coordinantes como $\text{DMSO-}d_6$, se observa que los derivados difenilados presentan desplazamientos químicos a campo más alto en aproximadamente 100 ppm con relación a sus congéneres de dialquilestaño en estos disolventes, ya que el átomo de estaño se encuentra más protegido por la mayor electronegatividad de los sustituyentes arilo en comparación con los grupos *n*-butilo.⁸² Los desplazamientos en RMN de ^{119}Sn se presentan en la tabla 4.8.

Tabla 4.8. Desplazamientos químicos en RMN de ^{119}Sn para compuestos de coordinación de diorganoestaño derivados de α -aminoácidos en distintos disolventes.

Compuestd	CDCl_3	$\text{DMSO-}d_6$	Compuestd	CDCl_3	$\text{DMSO-}d_6$	Compuestd	CDCl_3	$\text{DMSO-}d_6$
4a	-198	-215	4e	-199	-229	4i	-197	-215
4b	-195	-217	4f	-198	-222	4j	-339	-387
4c	-197	-217	4g	-199	-222	4k	-338	-370
4d	-198	-217	4h	-198	-219	4l	-337	-357

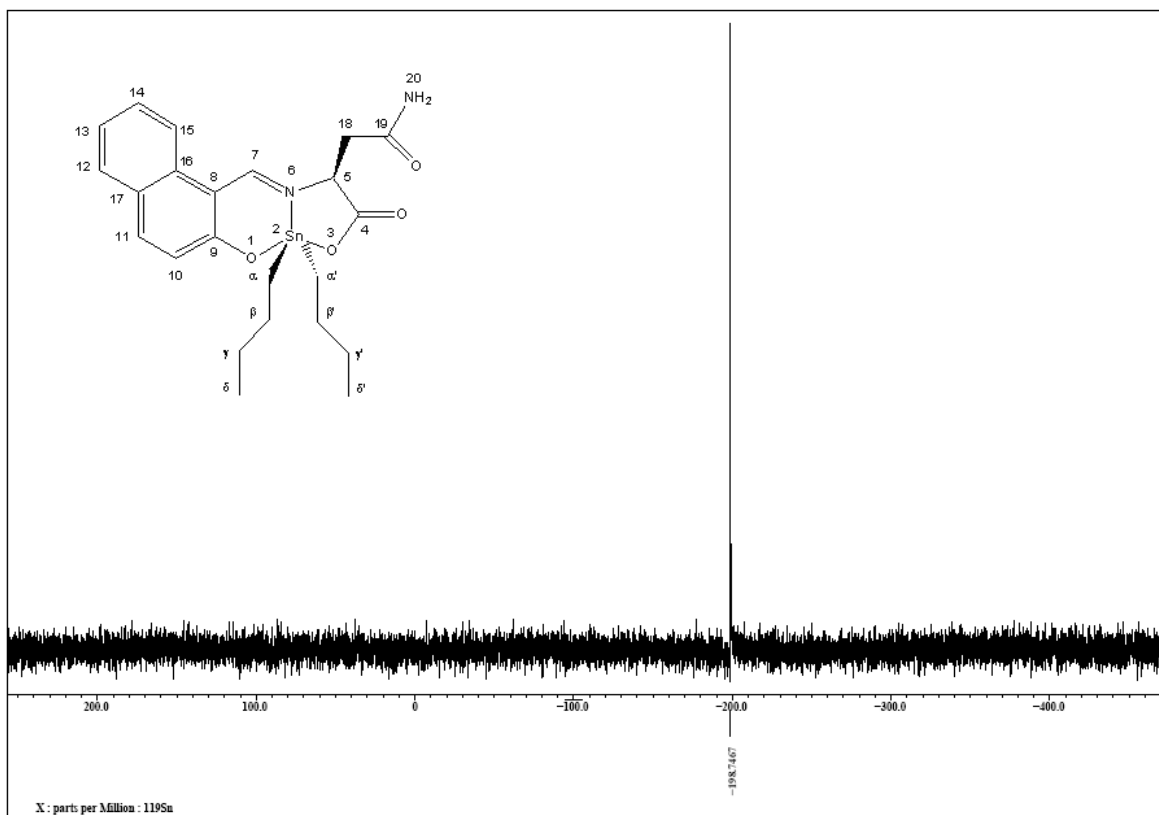


Figura 4.9 Espectro de RMN de ^{119}Sn (112.8 MHz, CDCl_3) del compuesto **4g**.

IV.C Espectrometría de masas (FAB⁺)

En general, los compuestos exhiben el ión molecular con abundancia relativa entre el 45-100%. Para todos los sistemas es común la pérdida de ambos grupos butilo [$M^+ - Bu$] y [$M^+ - 2Bu$], los cuales se encuentran unidos al átomo metálico seguido por descarboxilación [$M^+ - CO_2$], apreciándose un patrón de fragmentación similar al de compuestos derivados de N-salicilidenaminoácidos (Figura 4.10).^{47,48,52-56}

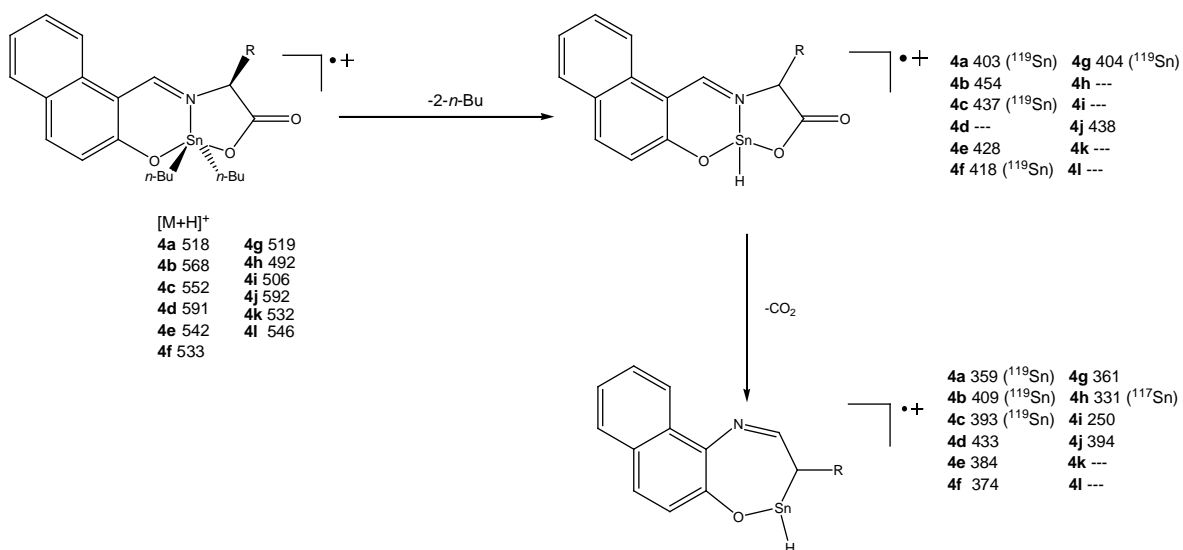


Figura 4.10 Patrón de fragmentación propuesto para los compuestos 4a-l.

IV. D Difracción de rayos-X de monocristal

Para los complejos **4b** y **4d** se obtuvieron cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X de monocristal, el complejo **4b** cristalizó en una mezcla cloroformo-heptano con dos moléculas en la unidad asimétrica (**4b₁** y **4b₂**), mientras que el complejo **4d** en metanol. Los datos cristalográficos y de refinamiento se muestran en la tabla 4.9.

Tabla 4.9 Datos cristalográficos para los complejos **4b** y **4d**.

	4b	4d
Datos del compuesto.		
Fórmula	C ₂₈ H ₃₃ NO ₄ Sn ₂ , CHCl ₃	C ₆₀ H ₇₀ N ₄ O ₆ Sn, CH ₃ OH
PM (g/mol ⁻¹)	685.61	1211.71
Tamaño (mm)	0.38x0.24x0.18	0.50x0.18x0.09
Color	Amarillo	Amarillo
Datos del cristal.		
Sistema cristalino	Triclínico	Triclínico
Grupo espacial	P-1	P-1
Parámetros de celda.		
a (Å)	10.0516(11)	9.4759(17)
b (Å)	16.2284(18)	9.9507(18)
c (Å)	20.2750(2)	15.924(3)
α (°)	77.265(2)	82.138(3)
β (°)	82.976(2)	87.713(3)
γ (°)	77.559(2)	81.147(3)
V (Å ³)	3140.5(6)	1469.4(5)
Z	4	1
ρ (g/cm ³)	1.450	1.369
Datos de colección.		
Intervalo de θ para datos de colección.(°)	1.82-25.34	2.09-25.41
No. reflex. colectadas.	26098	12156
No. reflex. indepen (R _{int}).	11445(0.0640)	5386(0.0483)
Datos	11445	5386
No. Parámetros	859	370
Refinamiento.		
GOOF	0.903	1.091
Índices finales R [>2σ(I)] (R ₁ /wR ₂)	0.0472	0.0722
Índices finales (todos los datos) (R ₁ /wR ₂)	0.0788	0.0988

El estudio de difracción de rayos-X de monocristal para los complejos **4b** y **4d** mostró en los dos casos que los compuestos cristalizaron en el sistema cristalino triclinico y en el grupo espacial P-1, indicando que los complejos carecen de elementos de simetría; los complejos derivados de α -aminoácidos son de naturaleza monomérica a diferencia de los obtenidos a partir de ácidos carboxílicos, los cuales suelen ser diméricos o poliméricos en estado sólido.^{35,36} En ambos casos se aprecian compuestos pentacoordinados con geometría bpirámide trigonal distorsionada donde el ligante de tipo N-naftiliden- α -aminoacidato actúa como agente quelante tridentado a través del oxígeno naftólico, el nitrógeno imínico y el oxígeno del carboxilato perteneciente al residuo de aminoácido, donde los grupos *n*-butilo y el nitrógeno imínico definen el plano ecuatorial, mientras que el oxígeno del sistema naftólico y del carboxilato ocupan las posiciones axiales, apreciándose que alrededor del átomo de estaño se tienen dos heterocíclicos; por el lado del oxígeno naftólico se tiene un sistema anular de seis miembros que incluye el grupo azometino de la base de Schiff coordinada al metal, mientras que por parte del carboxilato se forma un anillo de cinco miembros. Además, los ángulos diedros formados a partir de los sustituyentes localizados en el plano ecuatorial conformados entre N(6)-Sn(2)-C(5'), así como por N(6)-Sn(2)-C(1') para **4b₁** (Figura 4.11) cuyos valores son 122.84(19)° y 107.1(2)°; por otra parte, en **4b₂** (Figura 4.12) los ángulos formados entre N(26)-Sn(22)-C(55) y N(26)-Sn(22)-C(51) con magnitud de 106.94(18)° y 120.89(16)°, respectivamente; así como los ángulos entre N(6)-Sn(2)-C(32) con 118.8(4)° y para N(6)-Sn(2)-C(28) de 111.3(3)° para **4d**, se encuentran alejados del valor ideal (120°); en tanto los ángulos C-Sn-C se sitúan en el intervalo comprendido entre 129.7° y 131.6° por otra parte, los sustituyentes ubicados en las posiciones axiales, los cuales son O-Sn-O forman ángulos entre 155.17° y 157.19°, menores al ideal de 180° considerando el átomo central.

En el complejo **4b** se observa que la unidad asimétrica contiene dos moléculas cristalográficamente independientes, donde las distancias Sn-N presentan valores de 2.139(4) Å para **4b₁** y 2.146(3) Å en **4b₂**, mientras que para **4d** (Figura 4.13) es

de 2.131(5) Å; en todos los casos la distancia Sn-N es mayor a la suma de radios covalentes del estaño y nitrógeno (2.10 Å), pero menor a la suma de radios de Van der Waals (3.75 Å), confirmando la presencia del enlace de coordinación Sn-N.

No obstante, la distancia Sn-N, en el caso de **4b** es menor en comparación a su derivado de difenilestaño sintetizado a partir del aminoácido fenilalanina (**2.22e**) siendo esta última 2.170(3) Å;⁵³ en el caso del compuesto **4d** se pudo apreciar que frente a su similar de di-*n*-butilestaño (**2.22h**) obtenido a partir de triptófano y salicilaldehído por Han Don Ying, se presenta la misma tendencia.⁵⁶

Por el contrario, al comparar las distancias Sn-N de ambos complejos sintetizados frente a un complejo derivado de glicina, pero esta vez obtenido a partir de 2-hidroxi-1-naftaldehído (**2.23a**), no se observan variaciones significativas para **4b**, en contraste, el enlace Sn-N en **4d** es más corto.⁸³

En el caso de las distancias Sn-O(1) para **4b₁** y **4b₂** se observa que éstas son de 2.109(4) Å y 2.096(3) Å, respectivamente, en tanto que para **4d** es de 2.102(5) Å; en el caso del enlace Sn-O(3) las distancias son de 2.146(4) Å en **4b₁** y 2.173(3) Å para **4b₂**, así como 2.102(5) Å en **4d**; todas las distancias Sn-O son menores a la suma de radios covalentes entre oxígeno y estaño lo que implica la existencia del enlace covalente. Nuevamente al confrontar las distancias Sn-O descritas en la literatura, tanto para los derivados análogos que contienen salicilaldehído, así como de 2-hidroxi-1-naftaldehído, se observan distancias de enlace Sn-O similares; las comparaciones comentadas en líneas anteriores se muestran en la tabla 4.10.^{48,53-56, 83}

Tabla 4.10 Comparativa de distancias representativas de los complejos **4b** y **4d** frente a compuestos descritos en la literatura.

Distancia (Å)	2.22a	2.22h	2.23a	4b₁	4b₂	4d
Sn-O(1)	2.084(3)	2.093(3)	2.092(4)	2.109(4)	2.096(3)	2.102(5)
Sn-C(α')	2.109(4)	2.112(4)	2.126(6)	2.117(5)	2.125(4)	2.115(9)
Sn-C(α)	2.113(3)	2.127(4)	2.109(6)	2.128(6)	2.123(5)	2.126(8)
Sn-N	2.170(3)	2.161(3)	2.142(5)	2.139(4)	2.146(3)	2.131(5)
Sn-O(3)	2.125(2)	2.162(3)	2.124(4)	2.146(4)	2.173(3)	2.152(5)
C(4)-O(3)	1.297(4)	1.267(5)	1.273(17)	1.279(6)	1.278(5)	1.274(8)
C(4)-O(4)	1.213(4)	1.218(4)	1.216(8)	1.231(6)	1.229(5)	1.219(8)

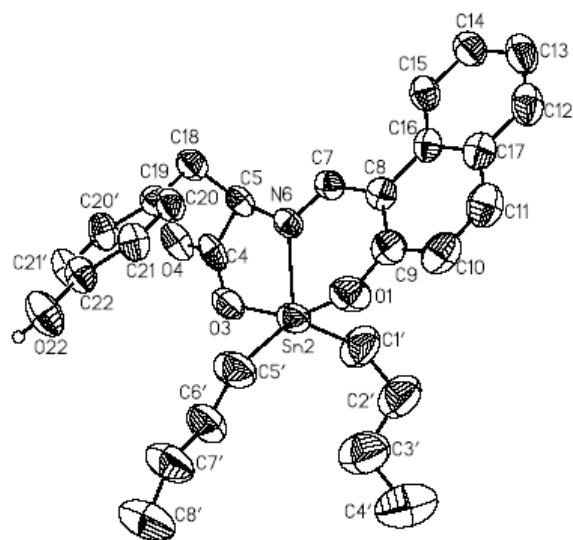


Figura 4.11 Perspectiva molecular del complejo **4b₁**, las elipsoides muestran el 40% de probabilidad de la ubicación de las posiciones atómicas.

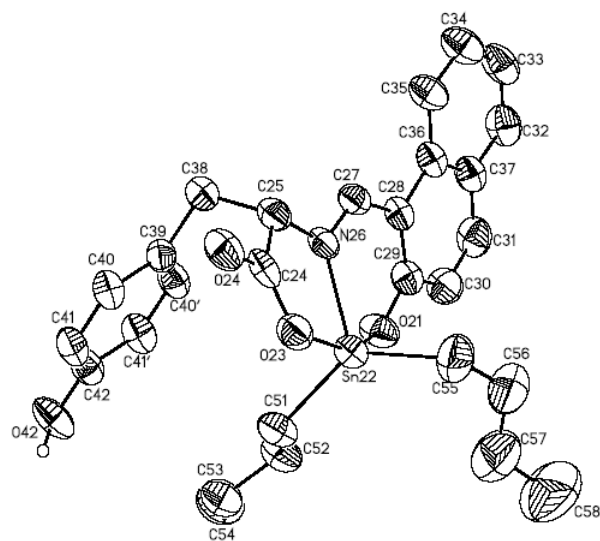


Figura 4.12 Perspectiva molecular del complejo **4b₂**, las elipsoides muestran el 40% de probabilidad de la ubicación de las posiciones atómicas.

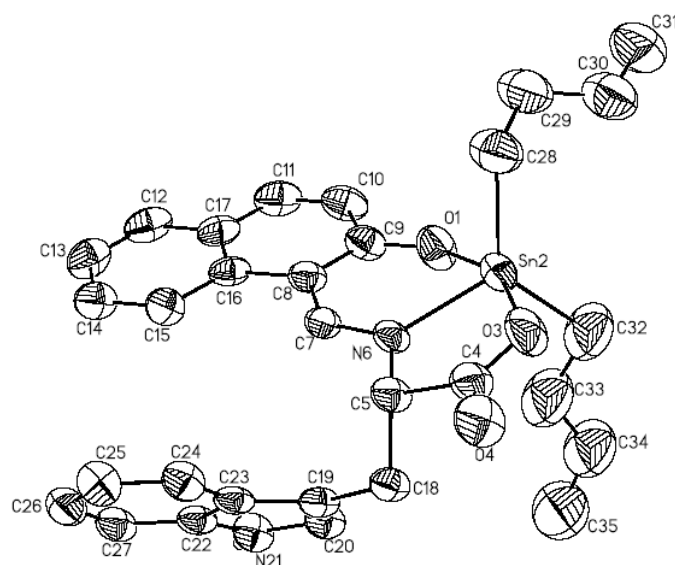


Figura 4.13 Perspectiva molecular del complejo **4d**, las elipsoides muestran el 40% de probabilidad de la ubicación de las posiciones atómicas.

Además, en ambos complejos sintetizados se observa un puente de hidrógeno intermolecular entre el grupo -OH y el grupo carbonilo del carboxilato de otra molécula vecina para **4b**; y de manera similar en **4d** se aprecia un comportamiento parecido con el grupo -NH del indol.

En este sentido, los puentes de hidrógeno desempeñan un papel fundamental en el empaquetamiento cristalino de los complejos, ya que en el caso del complejo **4b** las moléculas que cristalizaron en la unidad asimétrica se encuentran interconectadas por un enlace $\text{O}\cdots\text{H}$ intermolecular (cuyas distancias son $1.878(14)$ Å en **4b₁** y $1.830(18)$ Å para **4b₂**, Figura 4.14) conformado por el grupo -OH y el átomo de oxígeno del grupo carbonilo del carboxilato de una molécula vecina para formar un puente entre las dos moléculas. Para el complejo **4d** el puente de hidrógeno con el carbonilo de una molécula vecina se constituye por el grupo -NH del sistema heterocíclico indol del residuo de triptófano (Figura 4.15); en este caso particular se aprecia que las unidades monoméricas se unen a otra molécula en cadena por puentes de hidrógeno para formar una especie de “polímero”, el cual se encuentra construido por interacciones intermoleculares a través del cristal, recordando un polímero sindiotáctico.

Asimismo, al comparar las distancias entre C(4)-O(4) frente al análogo de glicina descrito por G. Eng, la cual es de 2.131(6) Å,⁸³ encontrándose un valor idéntico de esta para **4b₁**, por otra parte, se aprecia un alargamiento en las distancias C-O en los complejos **4b₂** y **4d**, las cuales son 1.229(5) Å y de 1.219(8) Å, respectivamente, esto debido a que el grupo carbonilo del carboxilato está implicado en el enlace de hidrógeno (Tabla 4.11).

Tabla 4.11 Distancias (Å) y ángulos (°) de los puentes de hidrógeno para los complejos **4b** y **4d**.

Molécula	D-H...A	D-H	H...A	D...A	< D-H...A
4b ₁	O(22)-H(22)...(4)	0.848(11)	1.878(14)	2.720(5)	172(5)
4b ₂	O(42)-H(42)...O(24)	0.843(11)	1.830(18)	2.653(4)	165(5)
4d	N(21)-H(21)...O(4)	0.896(10)	2.010(2)	2.879(7)	162(6)

A diferencia de ciertos compuestos del tipo N-salicilidenaminoacidato de diorganoestaño descritos en la literatura, en los complejos sintetizados no se presenta un enlace de coordinación entre el carbonilo del carboxilato y el átomo de estaño de otra molécula vecina.^{48,53}

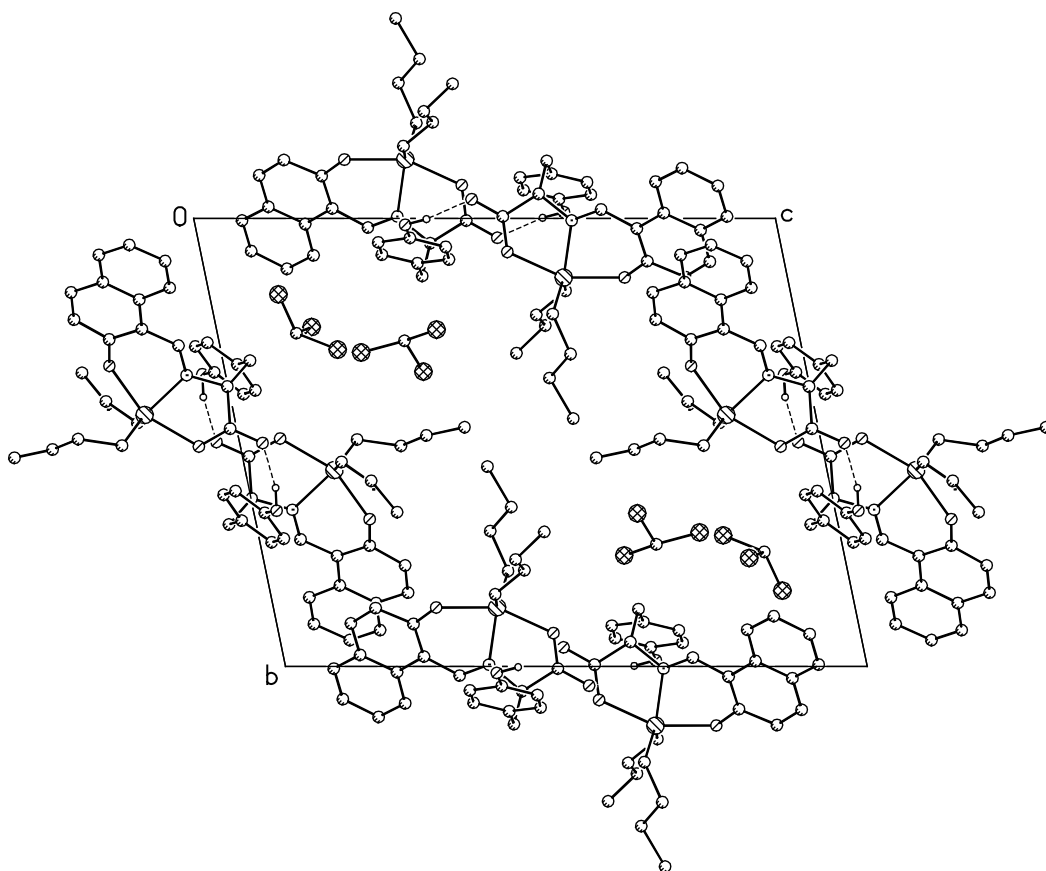


Figura 4.14 Empaquetamiento cristalino del complejo **4b** que muestra los puentes de hidrógeno intermoleculares.

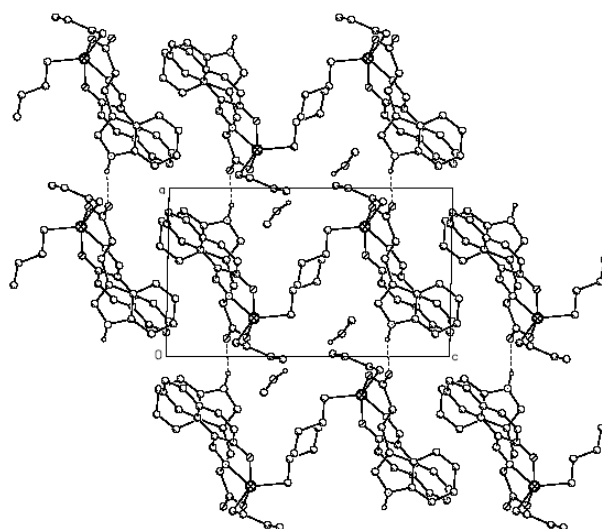


Figura 4.15 Empaquetamiento cristalino del complejo **4d** donde se aprecian puentes de hidrógeno intermoleculares.

Tabla 4.13 Distancias enlace (Å) selectas para los complejos **4b** y **4d**.

Complejo 4b.				Complejo 4d.	
Molécula 4b ₁		Molécula 4b ₂			
Sn(2)-N(6)	2.139(4)	Sn(22)-N(26)	2.146(3)	Sn(2)-N(6)	2.131(5)
Sn(2)-C(1')	2.128(6)	Sn(22)-C(55)	2.123(5)	Sn(2)-C(28)	2.126(8)
Sn(2)-C(5')	2.117(5)	Sn(22)-C(51)	2.125(4)	Sn(2)-C(32)	2.115(9)
Sn(2)-O(1)	2.109(4)	Sn(22)-O(21)	2.096(3)	Sn(2)-O(1)	2.102(5)
Sn(2)-O(3)	2.146(4)	Sn(22)-O(23)	2.173(3)	Sn(2)-O(3)	2.152(5)
C(7)-N(6)	1.301(5)	C(27)-N(26)	1.304(5)	C(7)-N(6)	1.304(7)
C(5)-N(6)	1.473(5)	C(25)-N(26)	1.468(5)	C(5)-N(6)	1.478(8)
C(4)-O(3)	1.279(6)	C(24)-O(23)	1.278(5)	C(4)-O(3)	1.274(8)
C(7)-C(8)	1.418(6)	C(27)-C(28)	1.180(6)	C(7)-C(8)	1.418(9)
C(8)-C(9)	1.403(6)	C(28)-C(29)	1.401(6)	C(8)-C(9)	1.398(9)
C(4)-C(5)	1.524(6)	C(24)-C(25)	1.517(6)	C(4)-C(5)	1.527(8)
C(4)-O(4)	1.231(6)	C(24)-O(24)	1.229(5)	C(4)-O(4)	1.219(8)
C(9)-O(1)	1.292(8)	C(29)-O(21)	1.311(5)	C(9)-O(1)	1.292(8)

Tabla 4.14 Ángulos de enlace selectos para los complejos **4b** y **4d**.

Complejo 4b.				Complejo 4d.	
Molécula 4b ₁		Molécula 4b ₂			
C(5')-Sn(2)-C(1')	130.2(3)	C(55)-Sn(22)-C(51)	131.6(2)	C(28)-Sn(2)-C(32)	129.7(4)
O(1)-Sn(2)-C(1')	98.7(2)	O(21)-Sn(22)-C(51)	95.39(16)	O(1)-Sn(2)-C(28)	95.8(3)
O(1)-Sn(2)-C(5')	90.4(2)	O(21)-Sn(22)-C(55)	98.46(19)	O(1)-Sn(2)-C(32)	94.7(4)
O(3)-Sn(2)-C(5')	94.4(2)	O(23)-Sn(22)-C(55)	94.98(18)	O(3)-Sn(2)-C(32)	93.6(4)
O(3)-Sn(2)-C(1')	96.7(2)	O(23)-Sn(22)-C(51)	90.66(15)	O(3)-Sn(2)-C(28)	95.2(3)
O(1)-Sn(2)-O(3)	155.27(14)	O(21)-Sn(22)-O(23)	155.65(12)	O(1)-Sn(2)-O(3)	157.19(19)
N(6)-Sn(2)-C(5')	122.84(19)	N(26)-Sn(22)-C(55)	106.94(18)	N(6)-Sn(2)-C(32)	118.8(4)
N(6)-Sn(2)-C(1')	107.1(2)	N(26)-Sn(22)-C(51)	120.89(16)	N(6)-Sn(2)-C(28)	111.3(3)
N(6)-Sn(2)-O(1)	81.65(14)	N(26)-Sn(22)-O(21)	81.47(12)	N(6)-Sn(2)-O(1)	82.28(19)
N(6)-Sn(2)-O(3)	75.37(14)	N(26)-Sn(22)-O(23)	75.21(12)	N(6)-Sn(2)-O(3)	74.92(18)
C(7)-C(8)-N(6)	129.2(4)	C(27)-C(28)-N(26)	128.8(4)	C(7)-C(8)-N(6)	129.1(6)
C(7)-C(8)-C(9)	121.0(5)	C(27)-C(28)-C(29)	120.7(4)	C(7)-C(8)-C(9)	121.4(6)
C(8)-C(9)-O(1)	123.6(5)	C(28)-C(29)-O(21)	123.9(4)	C(8)-C(9)-O(1)	124.0(6)
C(4)-C(5)-O(3)	117.5(5)	C(25)-N(26)-Sn(22)	116.6(2)	C(4)-C(5)-O(3)	118.4(6)
C(9)-O(1)-Sn(2)	128.8(3)	C(27)-N(26)-Sn(22)	124.4(3)	C(9)-O(1)-Sn(2)	130.7(5)
C(5)-N(6)-Sn(2)	116.9(3)	C(24)-O(23)-Sn(22)	120.0(3)	C(5)-N(6)-Sn(2)	117.3(4)
C(7)-N(6)-Sn(2)	124.5(3)	C(24)-C(25)-N(26)	110.0(4)	C(7)-N(6)-Sn(2)	125.7(4)
C(4)-O(3)-Sn(2)	120.0(3)	C(24)-C(25)-O(23)	119.0(3)	C(4)-O(3)-Sn(2)	120.8(4)
C(4)-C(5)-N(6)	109.3(4)	C(29)-O(21)-Sn(22)	127.6(3)	C(4)-C(5)-N(6)	109.7(5)

IV.E Estudio de la actividad citotóxica de los complejos 4a-i

Desde hace décadas se han sintetizado complejos de diorganoestaño del tipo N-salicilidenaminoacidoato de diversos aminoácidos con el propósito de llevar a cabo la elucidación estructural de los mismos. Puesto que estos derivados se consideran análogos del piridoxal,^{14,72} en años recientes se ha explorado la actividad citotóxica y antimicrobiana de estos compuestos; a pesar del interés en este tipo de compuestos, en pocos trabajos se han utilizado estrategias conocidas en el diseño y búsqueda de principios activos como el uso del diagrama de Topliss propuesto en la década de 1970, y que solamente utilizan aminoácidos alifáticos (Figura 4.16).^{48,52-56,84}

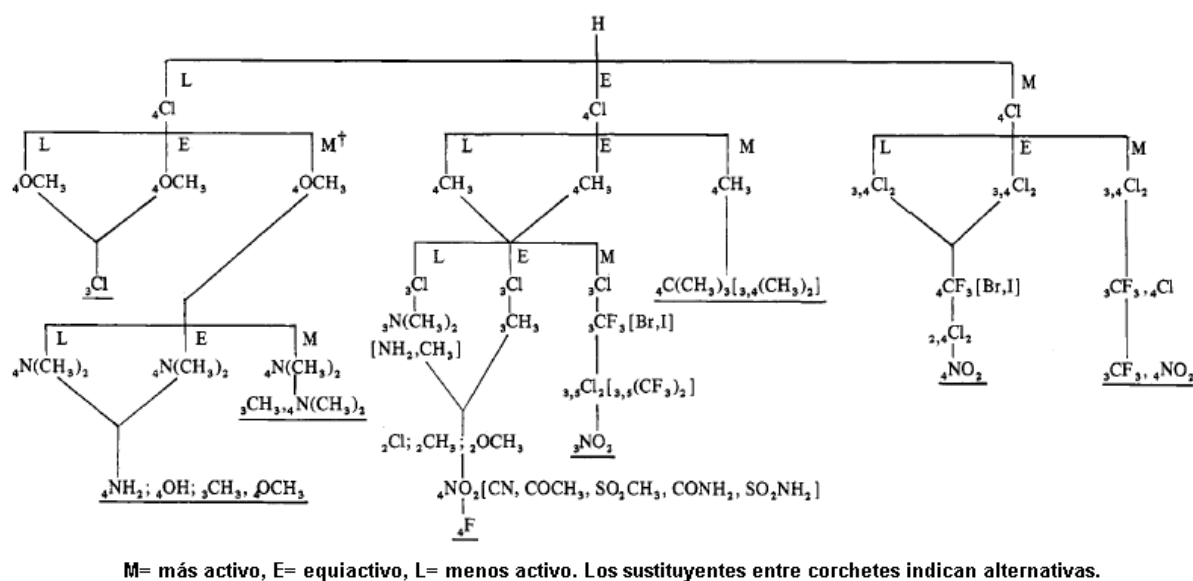


Figura 4.16 Árbol de decisión de Topliss para el diseño de análogos en el anillo benzénico.⁸⁴

Por lo que en el presente trabajo se utilizan aminoácidos de las diversas familias químicas de aminoácidos para realizar un estudio comparativo entre las mismas; asimismo, la elección de 2-hidroxi-1-naftaldehído obedece a que el sistema naftólico presenta buenas propiedades biofarmacéuticas y como prueba de ello dicho sistema forma parte del propanolol, un antihipertensivo que funciona como antagonista de los receptores β -adrenérgicos; dicho fármaco es uno de los mejores agentes farmacológicos en uso clínico en cuanto a seguridad, toxicidad, mutagenicidad e índice terapéutico, así como el analgésico, antipirético y antiinflamatorio no esterooidal

naproxeno que es un inhibidor no selectivo de la enzima *ciclooxigenasa* (Figura 4.17),^{11,39} además, se sabe que los compuestos que poseen un sistema anular similar son estructuras privilegiadas, es decir, esenciales para cualquier estudio que involucre la búsqueda de nuevos principios activos.⁸⁵

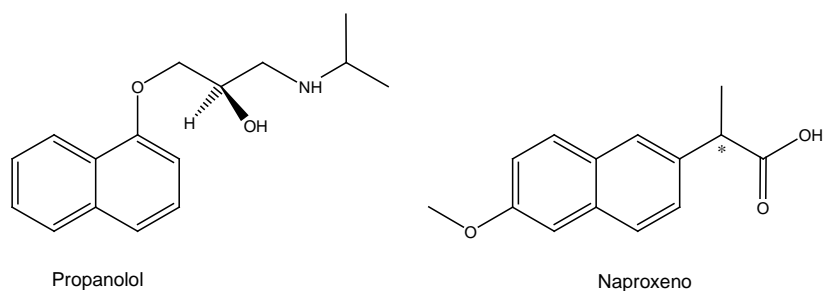


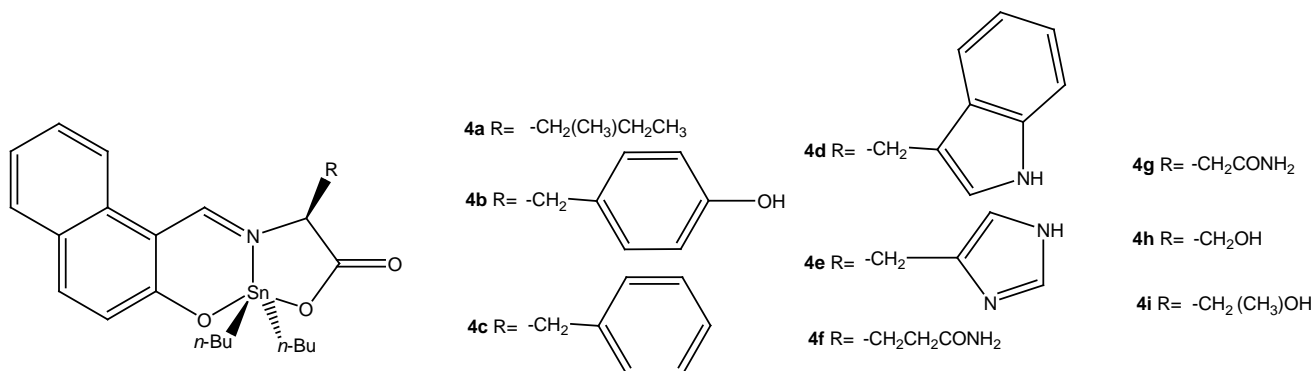
Figura 4.17 Estructuras del propranolol y naproxeno.

Para realizar los ensayos de citotoxicidad se tomaron en cuenta los compuestos **4a-i**, los cuales presentaron elevada solubilidad en disolventes orgánicos polares. En el presente trabajo las líneas celulares utilizadas son K-562 (leucemia mielógena crónica), HCT-15 (adenocarcinoma adherente de colon), MCF-7 (adenocarcinoma mamario ductal infiltrante) y SKLU-1 (adenocarcinoma pulmonar de células gigantes), donde las características de cada línea celular se describen en la parte experimental.

Asimismo, la elección de estas líneas celulares obedece a que los modelos ortotrópicos utilizados en estudios preclínicos corresponden a éstas o sus afines.⁸⁶ El estudio de la actividad citotóxica mostró que todos los compuestos tienen marcada actividad citotóxica con relación al *cis*-platino y los resultados se presentan en la tabla 4.14.

Tabla 4.14 Estudio de la actividad citotóxica de los compuestos **4a-i**.

Compuesto	DI ₅₀ de los complejos de di- <i>n</i> -butilestano por línea celular (µM).			
	K-562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1
4a	1.66±0.050	3.60±0.070	3.19±0.160	2.51±0.150
4b	0.96±0.007	0.47±0.060	0.40±0.030	0.32±0.040
4c	0.21±0.007	0.55±0.200	0.39±0.008	0.43±0.050
4d	1.13±0.100	1.96±0.030	2.19±0.150	1.44±0.100
4e	0.28±0.020	0.60±0.100	0.54±0.050	0.51±0.030
4f	0.56±0.040	1.59±0.320	2.23±0.160	1.46±0.100
4g	0.30±0.020	0.66±0.070	1.05±0.070	0.93±0.100
4h	1.08±0.100	1.03±0.050	1.82±0.020	1.04±0.200
4i	0.33±0.040	0.93±0.030	0.67±0.010	0.56±0.100
<i>cis</i>-platino	15.20±1.40	13.83±0.70	13.03±1.30	7.13±0.200



El análisis de la citotoxicidad muestra que al comparar la naturaleza química del residuo de aminoácido en los complejos, se presenta una tendencia general, observándose que los derivados de aminoácidos aromáticos **4b-c** son los más activos, seguidos por el compuesto obtenido a partir del aminoácido básico histidina **4e**, enseguida, se sitúan sus congéneres de aminoácidos polares **4f-i** y posteriormente se ubica el compuesto con un sistema de indol **4d**. Finalmente, el derivado del aminoácido alifático isoleucina **4a** se sitúa en el último sitio de la serie. En la tabla 4.15 se resumen las tendencias para cada línea celular.

Tabla 4.15 Tendencia en la actividad citotóxica en función del residuo de aminoácido.

Línea celular.	Tendencia en la actividad citotóxica en función del residuo de aminoácido.
K-562	Phe> His> Asp> Thr> Gln> Tyr> Ser> Trp> Ile.
HCT-15	Tyr> Phe> His> Asp> Thr> Ser> Gln> Trp> Ile.
MCF-7	Phe> Tyr> His> Thr> Asp> Ser> Trp> Gln> Ile.
SKLU-1	Tyr> Phe> His> Thr> Asp> Ser> Trp> Gln> Ile.

* Las abreviaturas de los aminoácidos corresponden a la convención de tres letras.¹³

En todos los casos los derivados de aminoácidos **4b-c** que contienen un anillo aromático, las variaciones en el orden de magnitud en la citotoxicidad podrían deberse a la interacción por puentes de hidrógeno en el sitio activo, para el caso del derivado de histidina los factores adicionales que podrían explicar este comportamiento a diferencia de **4b-c**, son que posee un grupo donador y uno aceptor de puentes de hidrógeno en el heterociclo y la basicidad del anillo de imidazol son los responsables de dicho comportamiento.

Para los complejos con un residuo de aminoácido polar se aprecia que en los compuestos **4f-g** la homologación de la cadena disminuye la actividad citotóxica, dicho efecto se atribuye al aumento en la lipofilia del compuesto. Por otra parte, en los compuestos **4h-i** se observa que la ramificación de la cadena potencia la actividad biológica indicando que la disminución de interacciones hidrofóbicas se traduce en un aumento en la citotoxicidad; lo cual se confirma por el compuesto **4d**, puesto que en los aminoácidos aromáticos la sustitución del anillo aromático por indol hace que la citotoxicidad disminuya considerablemente, asimismo, el compuesto **4a** presenta la actividad citotóxica más baja en todos los casos, este comportamiento puede atribuirse a efectos estéricos en el sitio de acción.⁸⁷

En general, los complejos muestran cierta concordancia con la regla de Lipinsky (Regla de los 5), la cual es una guía práctica para el diseño de principios activos, que establece que las moléculas en cuestión deben tener una masa molar menor a 500 g/mol, un coeficiente de partición (Log P) menor a 5, un máximo de 5 grupos donadores en enlaces de hidrógeno y a lo más 10 grupos aceptores de puentes de hidrógeno (Tabla 4.16); para tener al menos teóricamente, un perfil farmacológico promisorio, aunque si bien es cierto que ha tenido éxito considerable en el desarrollo de compuestos orgánicos debe tenerse precaución en compuestos organometálicos y de coordinación,

ya que dicha propuesta no ha sido explorada para compuestos con metales en su estructura.⁴⁴

Tabla 4.16 Comparación de los complejos **4a-i** frente a la regla de los 5.

Criterio	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h	4i
Masa molar (g/mol)	517	567	560	590	541	532	518	491	505
Log P	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grupos donadores de enlaces de hidrógeno.	0	1	0	1	1	1	1	1	1
Grupos aceptores de enlaces de hidrógeno.	4	4	4	4	5	5	5	4	4

*(-) Parámetro no determinado.

IV.F Relación Estructura-Actividad de los complejos **4a-i**

Debido a que se observó una tendencia en la actividad citotóxica para los complejos **4a-i**, de acuerdo a la naturaleza química del residuo de aminoácido, se llevó a cabo un estudio de relación estructura-actividad tomando las estructuras cristalográficas de los compuestos **4b** y **4d** como punto de partida para realizar la optimización de la geometría para cada uno de los compuestos, modelando el efecto electrostático del disolvente con el método PCM (Polarization Continuum Model) tomando al sulfóxido de dimetilo (DMSO) como disolvente utilizando el programa *Gaussian 09*.⁸⁸

Los resultados de actividad citotóxica se presentan de la forma $\text{Log}(1/C)$, donde C es la DI_{50} de cada uno de los complejos **4a-i**; asimismo, dicho estudio se realizó para cada línea celular encontrándose en todos los casos que el único descriptor que muestra una tendencia es la deslocalización electrónica (D) en el sistema naftólico de las moléculas (número de electrones deslocalizados), obtenido mediante la diferencia de N (número de electrones localizados y deslocalizados) y L (número de electrones localizados) en el fragmento propuesto a partir de la ecuación 4.1 (cuyos valores se encuentran en el anexo correspondiente); observándose dos grupos de compuestos para cada línea celular.

$$N(\text{Grupo}) = L(\text{Grupo}) + D(\text{Grupo}) \quad (4.1)$$

Cabe mencionar que solo se observan tendencias más no correlación debido a la falta de puntos en los modelos para que éstos sean validados estadísticamente.⁴⁴

Asimismo, para átomos donadores de pares de electrones, particularmente en el caso del nitrógeno, se había propuesto que la distancia entre este átomo y el centro metálico debe ser mayor a 2.39 Å para que el compuesto se considere citotóxico, sin embargo, la magnitud de dicho parámetro de acuerdo al estudio de difracción de rayos-X de monocristal en los complejos **4b** y **4d** es menor a la distancia propuesta; lo cual significa que la longitud del enlace Sn-N no es determinante para la citotoxicidad para este tipo de compuestos.

Para la línea celular K-562 se tienen dos grupos (Figura 4.18), el primero de ellos está conformado por los complejos que poseen los residuos de aminoácidos de isoleucina, tirosina, triptófano y serina (Figura 4.19); en tanto, en el segundo se encuentran los derivados obtenidos a partir de fenilalanina, histidina, glutamina, asparragina y treonina (Figura 4.20).

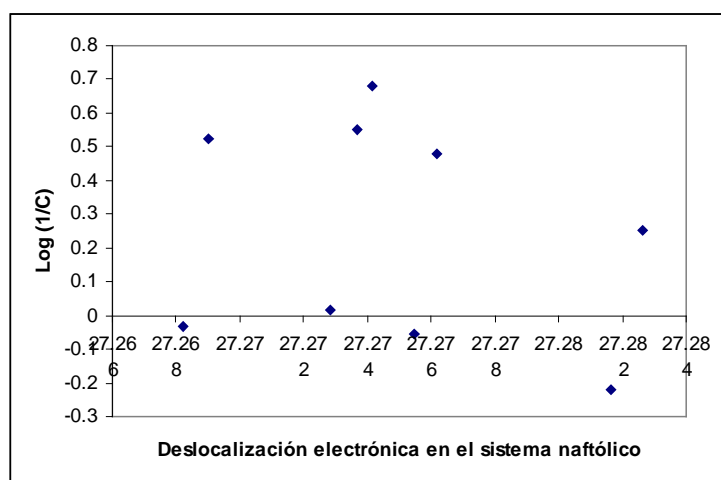


Figura 4.18 Gráfica de la tendencia en la actividad citotóxica de los complejos **4a-i** VS Deslocalización electrónica en el sistema naftólico para la línea celular K-562.

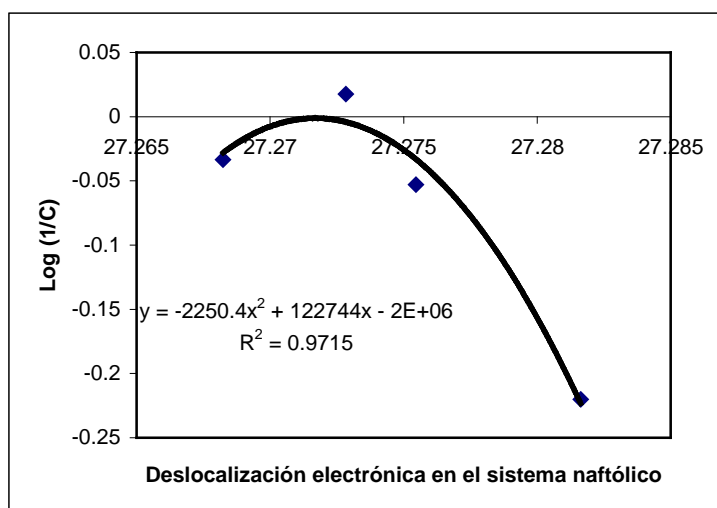


Figura 4.19. Gráfica de la tendencia en la actividad citotóxica de los complejos **4a**, **4b**, **4d** y **4h** VS Deslocalización electrónica en el sistema naftólico para la línea celular K-562.

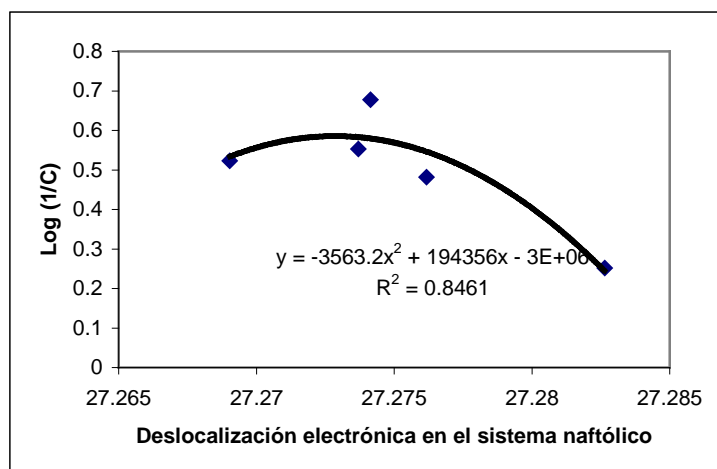


Figura 4.20. Gráfica de la tendencia en la actividad citotóxica de los complejos **4c**, **4e-g** y **4i** VS Deslocalización electrónica en el sistema naftólico para la línea celular K-562.

En ambos grupos se encontró que una ecuación polinomial de segundo grado se ajusta a los datos; en el grupo uno, que corresponde a las moléculas menos activas, el coeficiente de correlación ajustado es mejor comparado con el modelo propuesto para las moléculas activas, donde, un máximo en la deslocalización electrónica se refleja en una mayor actividad citotóxica para ambos grupos, esta observación es similar con

respecto al modelo de Hansch y Fujita para el efecto de la lipofilia con respecto a la actividad biológica.⁸⁹

Para la línea celular HCT-15, se tienen dos grupos como en el caso anterior (Figura 4.21), donde el primer grupo se compone por los complejos derivados de isoleucina, triptófano, histidina, serina y asparragina (Figura 4.22); en tanto, en el segundo se encuentran sus congéneres de tirosina, fenilalanina, glutamina y treonina (Figura 4.23).

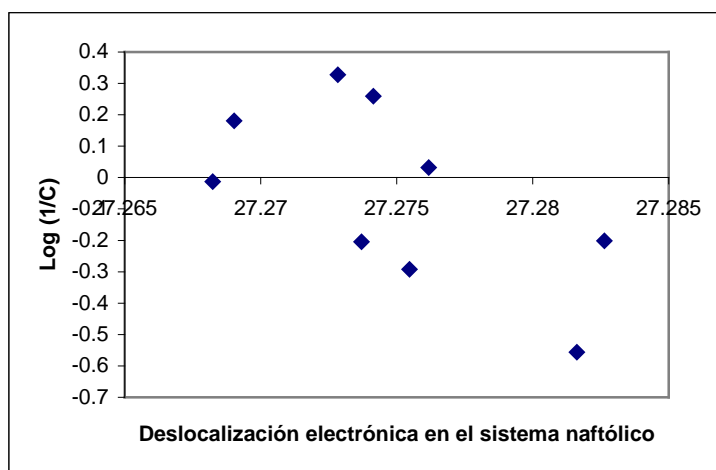


Figura 4.21. Gráfica de la tendencia en la actividad citotóxica de los complejos **4a-i** VS Deslocalización electrónica en el sistema naftólico para la línea celular HCT-15.

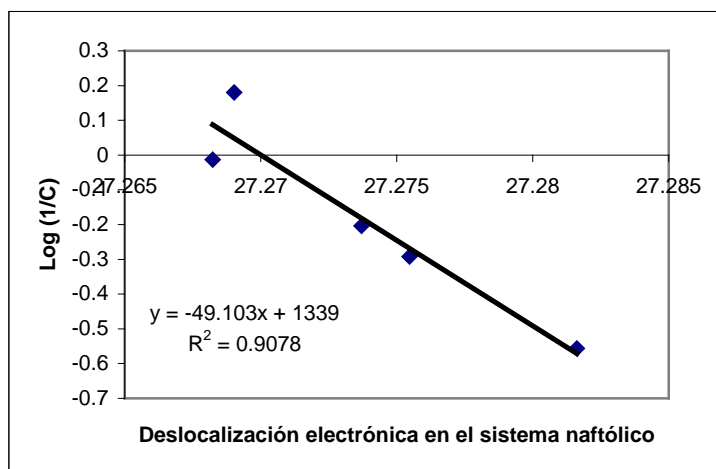


Figura 4.22. Gráfica de la tendencia en la actividad citotóxica de los complejos **4a**, **4d-e** y **4g-h** VS Deslocalización electrónica en el sistema naftólico para la línea celular HCT-15.

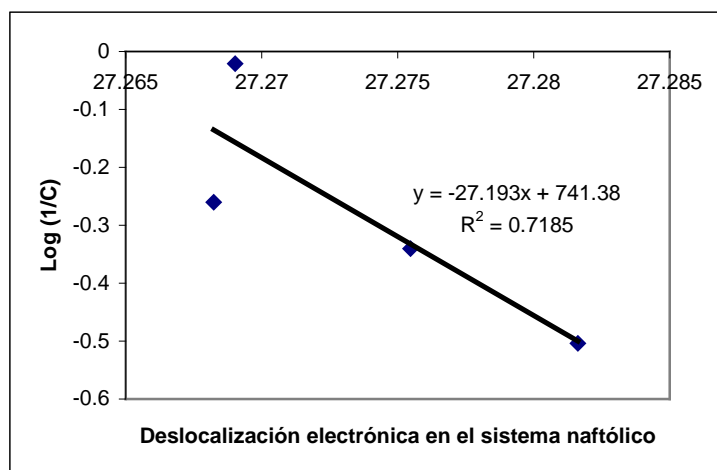


Figura 4.23. Gráfica de la tendencia en la actividad citotóxica de los complejos **4b-c**, **4f** y **4i** VS Deslocalización electrónica en el sistema naftólico para la línea celular HCT-15.

Para la línea celular MCF-7, nuevamente se aprecian dos grupos (Figura 4.24), el primero de ellos está integrado por los complejos derivados de isoleucina, triptófano, asparragina y serina (Figura 4.25); en tanto, en el segundo se encuentran los complejos obtenidos a partir de tirosina, fenilalanina, histidina, glutamina y treonina (Figura 4.26).

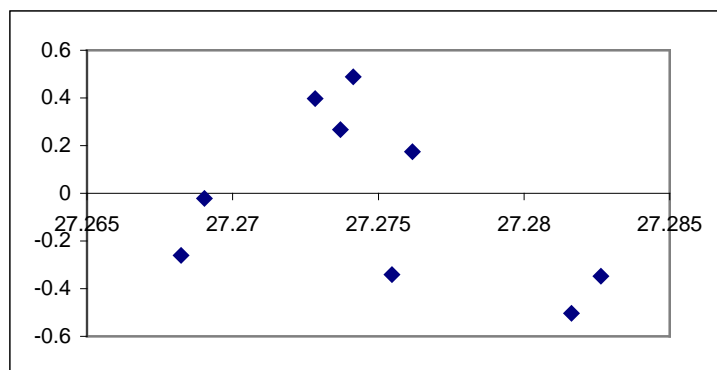


Figura 4.24. Gráfica de la tendencia en la actividad citotóxica de los complejos **4a-i** VS Deslocalización electrónica en el sistema naftólico para la línea celular MCF-7.

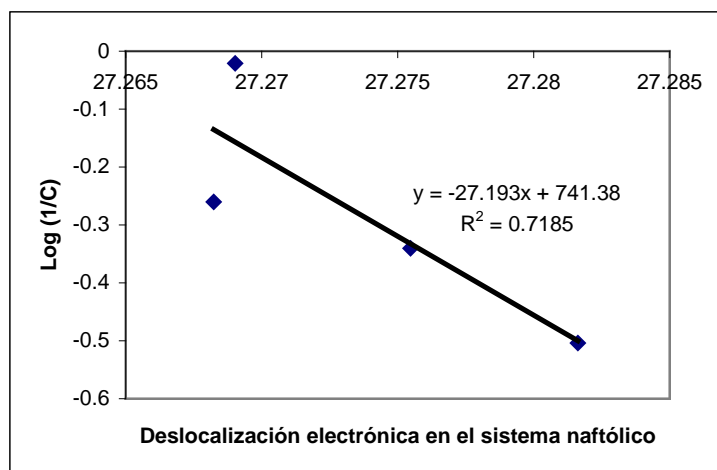


Figura 4.25. Gráfica de la tendencia en la actividad citotóxica de los complejos **4a**, **4d** y **4g-h** VS Deslocalización electrónica en el sistema naftólico para la línea celular MCF-7.

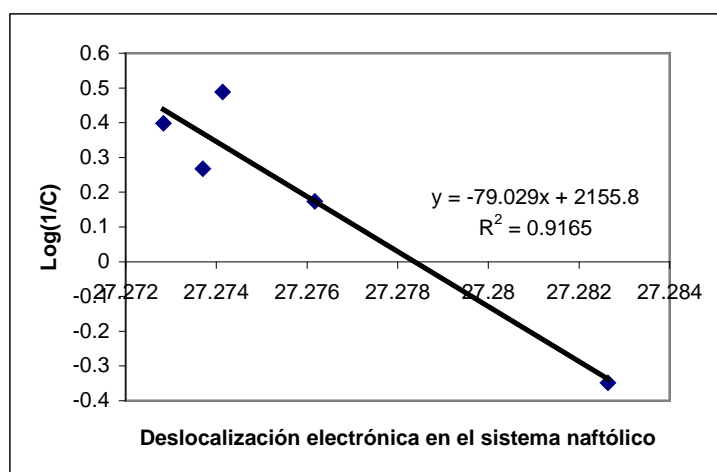


Figura 4.26. Gráfica de la tendencia en la actividad citotóxica de los complejos **4b-c**, **4i** y **4e-f** VS Deslocalización electrónica en el sistema naftólico para la línea celular MCF-7.

Para la línea celular SKLU-1, se repite el comportamiento descrito para el caso anterior (Figura 4.27), donde ambos grupos se encuentran integrados por los mismos complejos que para la línea celular MCF-7 (Figura 4.28 y 4.29).

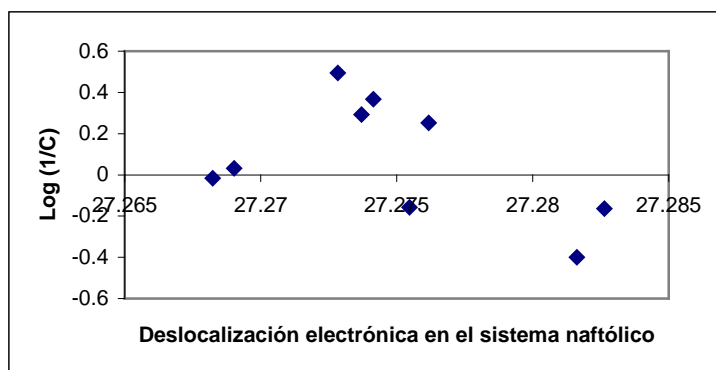


Figura 4.27. Gráfica de la tendencia en la actividad citotóxica de los complejos **4a-i** VS Deslocalización electrónica en el sistema naftólico para la línea celular SKLU-1.

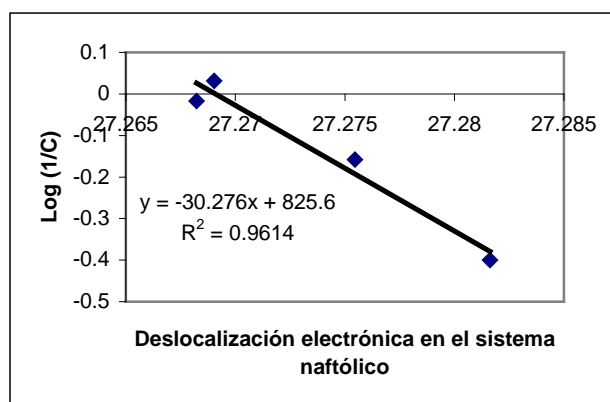


Figura 4.28. Gráfica de la tendencia en la actividad citotóxica de los complejos **4a**, **4d** y **4g-h** VS Deslocalización electrónica en el sistema naftólico para la línea celular SKLU-1.

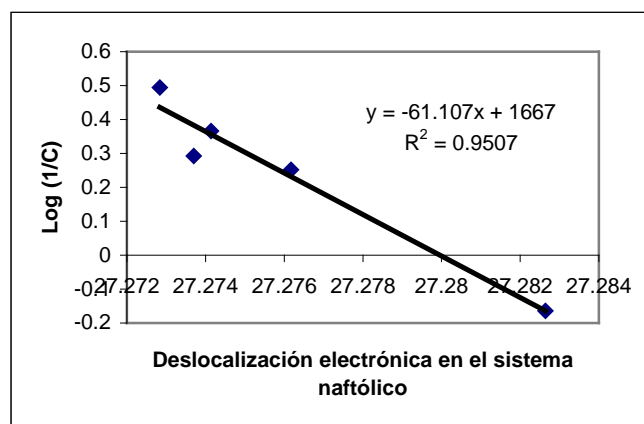


Figura 4.29. Gráfica de la tendencia en la actividad citotóxica de los complejos **4b-c**, **4i** y **4e-f** VS Deslocalización electrónica en el sistema naftólico para la línea celular SKLU-1.

En base a las tendencias apreciadas para las líneas celulares HCT-15, MCF-7 y SKLU-1, se establece que a mayor deslocalización electrónica en el sistema naftólico de las moléculas la actividad citotóxica es menor, es decir, existe una tendencia inversamente proporcional, lo cual podría deberse a interacciones de tipo π - π en el sitio activo,⁸⁷ aunque si bien es cierto que el mecanismo de acción aún es desconocido.⁵⁹ Otra posibilidad, es que dichas interacciones faciliten el transporte del complejo a través de la membrana plasmática.⁵⁷

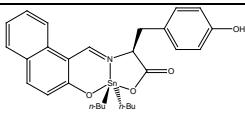
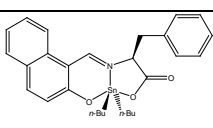
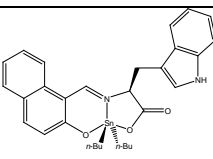
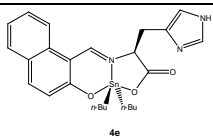
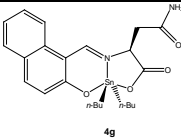
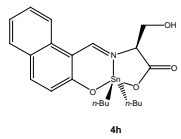
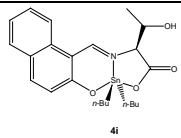
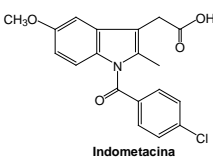
Finalmente, se aprecian patrones de comportamiento similares para las líneas celulares MCF-7 y SKLU-1, lo que significaría que el mecanismo de acción pueda ser similar, por lo que se sugiere se inicien estudios dirigidos a establecer su farmacodinamia, estudios toxicológicos y, de ser el caso, se inicien estudios en modelos ortotrópicos para explorar su actividad anticancerígena.^{85,90}

IV.G Estudio de la actividad antiinflamatoria de los complejos 4a-i

En diversas publicaciones se ha descrito que los compuestos de organoestaño derivados de L-aminoácidos poseen actividad antiinflamatoria, sin embargo, no se han descrito en la literatura estudios sobre la potencial actividad farmacológica de compuestos del tipo N-salicilidenaminoacidatos; en éste sentido, nuestro grupo de investigación ha encontrado que ciertos derivados del aminoácido básico histidina presentan actividad antiinflamatoria.⁹¹

Por lo anterior, en el presente trabajo se exploró la actividad antiinflamatoria de compuestos del tipo N-hidroxi-naftilidenaminoacidato para posteriormente realizar un estudio comparativo en función del residuo de aminoácido de estos compuestos utilizando el modelo de edema inducido por aplicación tópica de 13-acetato-12-O-tetradecanoilforbol (TPA) en oreja de ratón usando como vehículo metanol determinando las DI_{50} para los complejos **4b-c**, **4e** y **4g-i**. Asimismo, los compuestos **4a** y **4f** no fueron evaluados debido a su escasa solubilidad a las concentraciones utilizadas en el cernimiento primario. Los resultados de las pruebas de actividad antiinflamatoria se presentan en la tabla 4.17.

Tabla 4.17 Estudio de la actividad antiinflamatoria de los complejos **4a-i**. % Inhibición de edema+esm (error estándar de la media) los valores * $P \leq 0.05$ se consideraron como diferencia significativa con respecto al grupo control.

Compuesto.	Dosis ($\mu\text{mol}/\text{oreja}$)	Edema+esm (mg)	% Inhibición	DI ₅₀ ($\mu\text{mol}/\text{oreja}$)
 4b	Control 0.031 0.100 0.310 1.000	14.91±0.3 13.78±0.8 9.60±1.3* 9.54±1.0* 8.37±1.7*	----- 7.57 35.61 36.01 43.86	>1.0 μmol
 4c	Control 0.031 0.100 0.310 1.000	15.17±0.41 16.22±0.65 15.07±0.71 13.60±1.3 12.65±1.5*	----- ----- 0.70 10.34 16.61	>1.0 μmol
 4d	Control 0.031 0.100 0.310 1.000	16.02±1.10 13.70±1.30 9.87±0.40 5.77±0.70 3.62±0.20	----- 14.48 38.38 63.98 77.38	0.17
 4e	Control 0.031 0.100 0.310 1.000	11.7±0.62 12.72±0.57 7.22±0.9* 4.42±1.8* 2.77±1.7*	----- ----- 38.25 62.18 76.28	0.18
 4g	Control 0.031 0.100 0.310 1.000	14.9±1.2 12.35±1.0 10.02±0.71* 4.77±1.0* 2.1±0.8*	----- 17.11 18.83 52.37 85.91	0.29
 4h	Control 0.031 0.100 0.310 1.000	15.6±0.69 14.24±1.1 13.91±0.68 12.23±0.45 49.52±0.52*	----- 8.89 11.0 21.75 49.52	>1.0 μmol
 4i	Control 0.031 0.100 0.310 1.000	14.03±0.4 13.45±0.6 10.15±1.0* 7.55±1.1* 5.60±1.2*	----- 4.13 27.66 46.19 60.09	0.46
 Indometacina	Control 0.100 0.310 1.000	15.0±0.47 11.83±0.70* 6.82±1.27* 1.99±0.68*	----- 21.11 54.53 83.73	0.27

De acuerdo con la tabla 4.17 los compuestos **4d** y **4e** presentan actividad antiinflamatoria de 1.6 y 1.5 veces mayor con respecto a la indometacina, respectivamente. Dichos compuestos poseen sistemas heterocíclicos en la cadena lateral correspondiente al residuo de aminoácido; en el complejo **4d** su elevado peso molecular puede facilitar la difusión del compuesto (ya que conforme sea mayor peso molecular de un compuesto, la lipofilia del mismo se incrementa) a través de la membrana celular de la epidermis en la oreja de ratón y de este modo se presente la absorción.¹¹

Por otra parte, en el complejo **4e** con un anillo de imidazol del residuo de histidina se puede plantear un comportamiento similar; asimismo, el transporte a través del organismo una vez absorbido el compuesto es facilitado por la hemoglobina, lo cual es indispensable para que un compuesto presente actividad biológica *in vivo*.²⁷

En el resto de los complejos que fueron inactivos en comparación con la indometacina esto podría deberse a la presencia de grupos polares en la cadena lateral correspondiente al residuo de aminoácido originando que dichos compuestos sean incapaces de cruzar membranas biológicas y, por tanto, no lleguen al sitio de acción.⁸⁷

Por otra parte, el compuesto **4c** carente de grupos polares en la cadena lateral es inactivo probablemente al aumento en la lipofilia en el compuesto facilite que este quede atrapado en la bicapa lipídica en las células. Otra posible explicación a estos resultados es que en todos los casos la causa puede ser un peso molecular mayor a 500 g/mol lo que constituye una violación a la regla de Lipinsky y de esta manera se explique la falta de actividad antiinflamatoria con base a los argumentos presentados en líneas anteriores.⁴⁴ Finalmente, para explorar de manera integral la actividad antiinflamatoria de compuestos similares se sugiere evaluar análogos que contengan diversos sistemas heterocíclicos.

V. CONCLUSIONES

1. Se obtuvieron doce nuevos compuestos derivados de L-aminoácidos alifáticos (isoleucina), aromáticos (tirosina, fenilalanina y tritófano), básicos (histidina) y polares (glutamina, asparragina, serina y treonina) mediante síntesis en un solo paso con buenos rendimientos haciendo reaccionar en relación estequiométrica 1:1:1, 2-hidroxi-1-naftaldehído, el correspondiente L-aminoácido y óxido de di-*n*-butilestaño o difenilestaño.
2. Mediante las diferentes técnicas espectroscópicas se determinó la presencia de complejos pentacoordinados, en los cuales se confirmó la formación de la imina coordinada al átomo de estaño, dando lugar a compuestos con geometría de bipirámide trigonal distorsionada (BPT); la espectroscopía infrarroja reveló que el modo de coordinación del carboxilato del residuo de aminoácido es de tipo monodentado, encontrándose que las estimaciones para dicho comportamiento propuestas en la literatura para derivados de ácidos carboxílicos son aplicables para complejos de aminoácidos. Por su parte, la espectrometría de masas mostró que los complejos son de naturaleza monomérica y el estudio de difracción de rayos-X de monocristal permitió establecer las posiciones de los átomos donadores de pares electrónicos del ligante alrededor del centro metálico.
3. El estudio de la actividad citotóxica mostró que todos los compuestos son marcadamente activos con relación al *cis*-platino. Al comparar la citotoxicidad con la familia química de los L-aminoácidos, en general, se observó que los derivados de aminoácidos con un anillo aromático son los más activos, seguidos por el compuesto obtenido a partir del aminoácido básico histidina, enseguida, se sitúan sus congéneres de aminoácidos polares, posteriormente, se ubica el compuesto con un anillo de indol, y al final de la serie se sitúa el derivado del aminoácido alifático isoleucina.

-
4. El estudio de relación estructura-actividad (QSAR) se encontró que el descriptor que correlaciona con la actividad citotóxica es la deslocalización electrónica en el sistema naftólico de los complejos y que una interacción de tipo π - π podría estar presente con el sitio activo, en todas las líneas celulares se aprecian dos grupos de compuestos con menos de seis elementos, por lo cual dicho estudio permite establecer una tendencia y no correlación debido a la falta de puntos para que los modelos sean estadísticamente confiables. Al establecer tendencias entre la citotoxicidad y el descriptor electrónico en la línea celular K-562 (leucemia mielógena crónica) la tendencia se ajusta a una ecuación polinomial de segundo grado, en tanto que para las líneas celulares HCT-15 (adenocarcinoma adherente de colon), MCF-7 (adenocarcinoma mamario ductal infiltrante) y SKLU-1 (adenocarcinoma pulmonar de células gigantes) dicha tendencia se ajusta a un modelo lineal. Por su parte, las dos últimas líneas celulares presentan un comportamiento idéntico entre sí. Además, los resultados obtenidos mostraron que la citotoxicidad en compuestos de diorganoestaño(IV) derivados de bases de Schiff de α -aminoácidos no depende de la longitud del enlace Sn-N como se suponía anteriormente.
5. El estudio de la actividad antiinflamatoria en un modelo de edema inducido por 13-acetato-12-O-tetradecanoilforbol (TPA) mostró que solamente los complejos obtenidos a partir de aminoácidos que poseen sistemas heterocíclicos en su estructura son activos en comparación con la indometacina, lo cual podría deberse a la presencia de grupos donadores de puentes de hidrógeno en la cadena lateral correspondiente al residuo de aminoácido originando que dichos compuestos sean incapaces de cruzar membranas biológicas y, por tanto, no lleguen al sitio de acción.

VI. PARTE EXPERIMENTAL

Todos los reactivos utilizados son productos comerciales de Aldrich Chemical Company®, el 2-hidroxi-1-naftaldehído fue purificado por recristalización en metanol antes de utilizarse y los disolventes empleados fueron destilados previamente. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de Fischer-Johns MEL-TEMP II y no están corregidos.

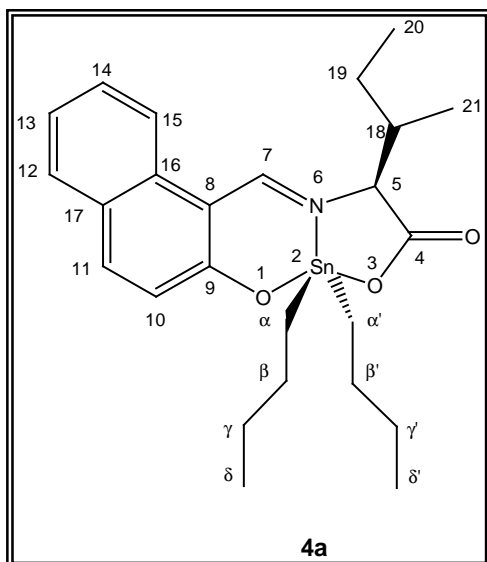
Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn se obtuvieron en un espectrómetro JEOL ECLIPSE de 300 MHz utilizando CDCl_3 ó $\text{DMSO-}d_6$ como disolventes empleando como referencia interna el tetrametilsilano (TMS), los desplazamientos químicos (δ) están expresados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz). Para los datos de RMN de ^1H las señales se indican como singulete (s), doblete (d), triplete (t) doble de dobles (dd), doble de dobles de dobles (ddd), doble de triples (dt), triple de dobles (td) y multiplete (m). Los espectros de masas se determinaron en un aparato JEOL-JMS-X103 doble sector de geometría inversa usando la técnica de bombardeo de átomos acelerados (FAB^+) utilizando como matriz alcohol *p*-nitrobencílico y los valores entre paréntesis indican la intensidad relativa al 100% del pico base donde los datos están expresados en unidades de masa-carga $[\text{m/z}]^+$. Los espectros de IR se determinaron en un aparato BRUKER TENSOR 27 empleando la técnica de pastilla (KBr) y las absorciones están expresadas en cm^{-1} . Los estudios de difracción de rayos-X de monocristal se realizaron en un difractómetro BRUKER SMART APEX CCD con una longitud de onda $\lambda_{(\text{Mo-K}\alpha)}=0.71073 \text{ \AA}$ (monocromador de grafito), a $T=293 \text{ K}$. Las estructuras se resolvieron por métodos directos y los átomos diferentes al hidrógeno se refinaron anisotrópicamente usando la técnica full-matrix least-squares. Los átomos de hidrógeno fueron colocados en posiciones ideales basándose en la hibridación con parámetros térmicos corregidos 1.2 veces (para C-H) y 1.5 veces (para $-\text{CH}_3$) el valor del átomo fijado. Las estructuras y los refinamientos se desarrollaron utilizando el programa computacional SHELXTL v 6.10.

Las distancias interatómicas están expresadas en Amgstrongs (Å) y los ángulos en grados (°); los números entre paréntesis corresponden a la desviación estándar de la última cifra significativa. Las determinaciones de polarimetría se efectuaron en un aparato PERKIN ELMER 343 usando metanol como disolvente.

A. Procedimiento general para la obtención de los complejos

El correspondiente compuesto carbonílico, el respectivo L-aminoácido y óxido de di-*n*-butilestaño, se hicieron reaccionar *in situ* en cantidades equimolares durante cuatro días a temperatura ambiente utilizando metanol anhidro como disolvente, mientras que para los complejos de difenilestaño la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 45 horas; una vez concluida la reacción se procedió a filtrar la solución, posteriormente el disolvente se eliminó por destilación en un rotavapor para finalmente obtener un residuo sólido.

(5*S*)-2,2-Di-*n*-butil-6-aza-1,3-dioxa-5-(*sec*-butil)-2-estananafto[1,2-*h*]ciclonona-6,8-dien-4-ona (**4a**).

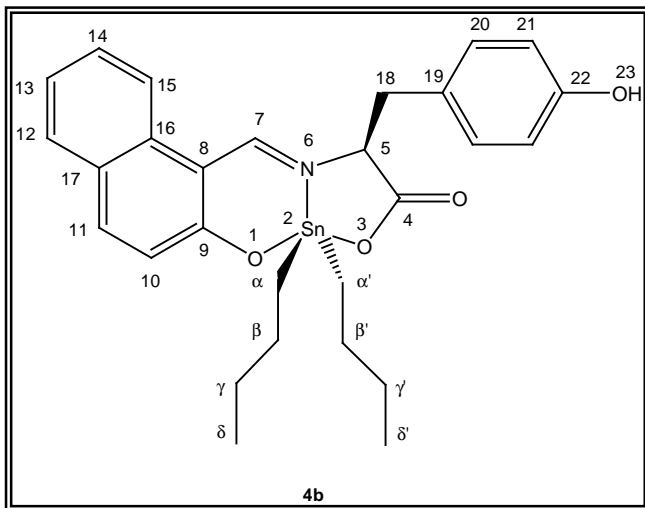


El compuesto **4a** se preparó al hacer reaccionar 0.145g de L-isoleucina (0.8 mmol), 0.138g de 2-hidroxi-1-naftaldehído (0.8 mmol) y 0.2g de óxido de di-*n*-butilestaño (0.8 mmol), obteniéndose 0.195g (41%) de un sólido color marfil claro que funde con descomposición entre 194-197°C. IR (KBr)cm⁻¹: 3057 ν_s (C-H_{Arom}), 2960 ν_{as} (C-H), 2927 ν_{as} (C-H), 2872 ν_s (C-H), 1668 ν_{as} (COO⁻), 1604 ν (C=N), 1541.3 ν (C-C_{Arom}), 1460 δ_s (C-H), 1341 ν_s (COO⁻), 751 δ (C-H), 561 ν (Sn-O), 451 ν (Sn-C), 418 ν (Sn-N).; ¹H RMN

(300.5 MHz, CDCl₃) δ : 0.71(3H, t, J=7.4 Hz, H- δ), 0.91(6H, t, J=7.4 Hz, H- δ , H-20), 1.03(3H, d, J=6.6Hz, H-21), 1.14-1.28(12H, m, H- α , H- β , H- γ), 1.34-1.45(2H, m, H-19), 1.65-1.76(1H, m, H-18), 4.04(1H, d, J=4.4 Hz, H-5), 6.88(1H, d, J= 9.1 Hz, H-10), 7.28(1H, t, J=7.4 Hz, H-13), 7.49(1H, t, J=7.2 Hz, H-14), 7.64(1H, d, J=7.7 Hz, H-12),

7.78(1H, d, J=9.1 Hz, H-11), 7.88(1H, d, J= 8.2 Hz, H-15), 9.02(1H, s, $^3J(^{119/117}\text{Sn}-^1\text{H})=53$, H-7); ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 173.7(C-4), 172.7 (C-9), 166.4(C-7), 139.4(C-11), 134.0(C-16), 129.6(C-12), 128.9(C-14), 127.1(C-17), 124.7(C-10), 123.8(C-13), 118.6(C-15), 108.5(C-8), 74.2(C-5), 46.8(C-18), 26.7, 26.5(C $_{\beta}$), 25.4(C-19), 25.3, 25.2(C $_{\gamma}$), 20.2, 20.0(C $_{\alpha}$), 15.3(C-21), 13.6, 13.4(C $_{\delta}$), 11.8(C-20); ^{119}Sn RMN (112.8 MHz, CDCl_3) δ : -198; ^{119}Sn RMN (112.8 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -215; EM: (FAB $^+$) [m/z] (%): [M(^{120}Sn)+H, 518] (80), [M $^+$ (^{119}Sn)-C $_8\text{H}_{18}$, 403] (33), [M $^+$ (^{119}Sn)-CO $_2$, 359] (51), [M $^+$ (^{120}Sn)-C $_5\text{H}_9\text{O}$, 275] (34); EM-AR (FAB $^+$) m/z : 518.1717 (Calculada para C $_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_3\text{Sn}$), Observada: 518.1728; [α] $_D^{20}$ = -2.0 (c=0.001; CH $_3\text{OH}$).

(5S)-2,2-Di-*n*-butil-6-aza-1,3-dioxa-5-(4-hidroxibencil)-2-estanafto[1,2-*h*]ciclonona-6,8-dien-4-ona (**4b**).

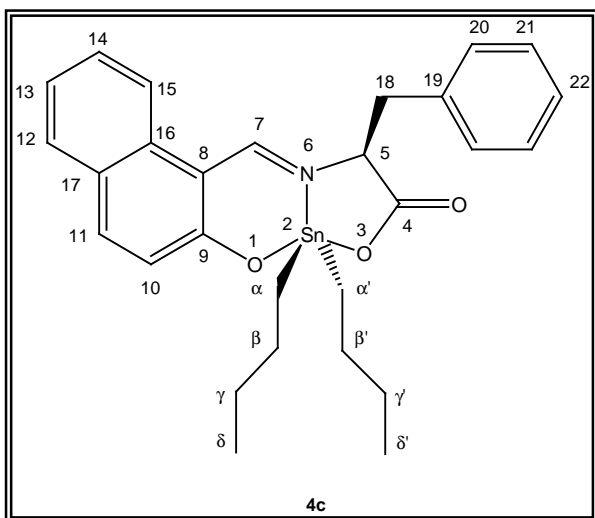


El compuesto **4b** se preparó al hacer reaccionar 0.146g de L-tirosina (0.8 mmol), 0.138g de 2-hidroxi-1-naftaldehído (0.8 mmol) y 0.2g de óxido de di-*n*-butilestaño (0.8 mmol) obteniendo 0.421g (93%) de un sólido color amarillo claro que funde con descomposición entre 100-102°C. IR (KBr) cm^{-1} : 3203 $\nu(\text{OH}_{\text{Arom}})$, 3063 $\nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{H}_{\text{Arom}})$, 2957 $\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{H})$, 2924 $\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{H})$,

2860 $\nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{H})$, 1648 $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, 1610 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1541 $\nu(\text{C}-\text{C}_{\text{Arom}})$, 1458 $\delta_{\text{s}}(\text{C}-\text{H})$, 1370 $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, 1190 $\nu(\text{C}-\text{O})$, 749 $\delta_{\text{t}}(\text{C}-\text{H})$, 698 $\delta_{\text{op}}(\text{O}-\text{H})$, 553 $\nu(\text{Sn}-\text{O})$, 490 $\nu(\text{Sn}-\text{N})$, 450 $\nu(\text{Sn}-\text{C})$.; ^1H RMN (300.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.68(3H, t, J=7.2 Hz, H- δ), 0.86(3H, t, J=7.2 Hz, H- δ), 1.00-1.53(12H, m, H- α , H- β , H- γ), 3.01(1H, dd, J=6.9 Hz, J=13.8 Hz, H-18a), 3.24(1H, dd, J=4.7 Hz, J=14.0 Hz, H-18b), 4.61(1H, dd, J=5.0Hz, J=10.5 Hz, H-5), 6.60(2H, d, J= 8.2 Hz, H-21), 6.86(1H, J=8.3 Hz, H-20), 6.88(1H, d, J= 9.1 Hz, H-10), 7.31(1H, t, J=7.4 Hz, H-13), 7.48(1H, t, J=7.2 Hz, H-14), 7.75(1H, d, J=7.7 Hz, H-12), 7.92(1H, d, J=9.1 Hz, H-11), 7.97(1H, d, J=8.5 Hz, H-15), 9.10(1H, s, $^3J(^{119/117}\text{Sn}-$

^1H)=54, H-7), 9.25(1H, s, H-23); ^{13}C RMN (75.5 MHz, DMSO- d_6) δ : 173.7(C-4), 171.7(C-9), 168.8(C-7), 156.9(C-22), 139.1(C-11), 134.6(C-16), 131.6(C-20), 129.6(C-12), 128.8(C-14), 126.9(C-17), 126.0(C-19), 124.8(C-10), 123.8(C-13), 120.0(C-15), 115.8(C-21), 108.6(C-8), 68.5(C-5), 39.7(C-18), 27.3, 27.1(C $_{\beta}$), 26.5, 26.2(C $_{\gamma}$), 21.7, 21.2(C $_{\alpha}$), 14.1, 13.9(C $_{\delta}$); ^{119}Sn RMN (112.8 MHz, CDCl $_3$) δ : -195; ^{119}Sn RMN(112.8 MHz, DMSO- d_6) δ : -217; EM: (FAB $^+$) [m/z] (%): [M(^{120}Sn)+H, 568] (100), [M $^+$ (^{120}Sn)-C $_8\text{H}_{18}$, 454] (28), [M $^+$ (^{119}Sn)-CO $_2$, 409] (35), [M $^+$ (^{119}Sn)-C $_8\text{H}_7\text{O}_2$, 273] (47).; EM-AR (FAB $^+$) m/z : 568.1510 (Calculada para C $_{28}\text{H}_{34}\text{NO}_4\text{Sn}$), Observada: 568.1514; [α] $_D^{20}$ =+4.0 (c =0.001; CH $_3\text{OH}$).

(5S)-2,2-Di-*n*-butil-6-aza-1,3-dioxa-5-(bencil)-2-estanafto[1,2-*h*]ciclonona-6,8-dien-4-ona (**4c**).

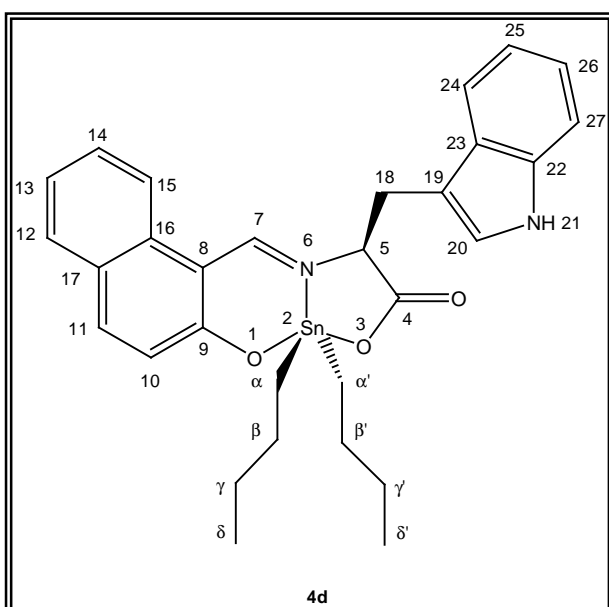


El compuesto **4c** se preparó al hacer reaccionar 0.133g de L-fenilalanina (0.8 mmol), 0.138g de 2-hidroxi-1-naftaldehído (0.8 mmol) y 0.2g de óxido de di-*n*-butilestaño (0.8 mmol), obteniendo 0.184g (42%) de un sólido color ámbar claro que funde con descomposición entre 90-91°C. IR (KBr)cm $^{-1}$: 3061 ν (C-H $_{\text{Arom}}$), 2957 ν_{as} (C-H), 2925 ν_{as} (C-H), 2857 ν_{s} (C-H), 1667 ν_{as} (COO $^-$), 1605 ν (C=N), 1542 ν (C-C $_{\text{Arom}}$), 1459 δ_{s} (C-

H), 1343 ν_{s} (COO $^-$), 750 δ_{f} (C-H), 560 ν (Sn-O), 453 ν (Sn-C), 416 ν (Sn-N).; ^1H RMN (300.5 MHz, CDCl $_3$) δ : 0.76(3H, t, J=8.9 Hz, H- δ), 0.93(3H, t, J=8.9 Hz, H- δ), 1.17-1.73(12H, m, H- α , H- β , H- γ), 3.10(1H, dd, J=8.8 Hz, J=13.8 Hz, H-18a), 3.54(1H, dd, J=3.6 Hz, J=13.8 Hz, H-18b), 4.34(1H, dd, J=3.6Hz, J=8.5 Hz, H-5), 6.88(1H, d, J= 9.1 Hz, H-10), 7.11-7.18(4H, m, H-20, H-21), 7.23(1H, t, J=7.2 Hz, H-22), 7.27(1H, dd, J=1.1 Hz, J=8.5Hz, H-13), 7.29(1H, d, J=7.7 Hz, H-15), 7.36(1H, td, J=1.3 Hz, J=7.8 Hz, H-14), 7.62(1H, d, J=7.7 Hz, H-12), 7.77(1H, d, J=9.1 Hz, H-11), 8.44(1H, s, $^3J(^{119/117}\text{Sn}-^1\text{H})$ =53, H-7); ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl $_3$) δ : 173.9(C-4), 172.7(C-9), 166.4(C-7), 139.6(C-11), 135.6(C-19), 133.9(C-16), 130.3(C-20), 129.4(C-22), 129.1(C-12), 128.0(C-14), 127.6(C-21),

126.9(C-17), 124.6(C-10), 123.6(C-13), 118.3(C-15), 107.8(C-8), 70.2(C-5), 42.5(C-18), 27.9, 27.2(C $_{\beta}$), 26.7, 26.5(C $_{\gamma}$), 21.6, 21.1(C $_{\alpha}$), 13.7, 13.5(C $_{\delta}$); ^{119}Sn RMN (112.8 MHz, CDCl_3) δ : -197; ^{119}Sn RMN (112.8 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -217; EM: (FAB $^+$) [m/z] (%): [M(^{120}Sn)+H, 552] (100), [M $^+$ (^{119}Sn)-C $_8\text{H}_{18}$, 437] (35), [M $^+$ (^{119}Sn)-CO $_2$, 393] (50), [M $^+$ (^{120}Sn)-C $_7\text{H}_7\text{O}$, 287] (43).; EM-AR (FAB $^+$) m/z : 552.1561 (Calculada para C $_{28}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{Sn}$), Observada: 552.1557; [α] $_D^{20}$ = -1.0 ($c=0.001$; CH $_3\text{OH}$).

(5S)-2,2-Di-*n*-butil-6-aza-1,3-dioxa-5-(indol-3-il)-2-estananafto[1,2-h]ciclonona-6,8-dien-4-ona (**4d**).

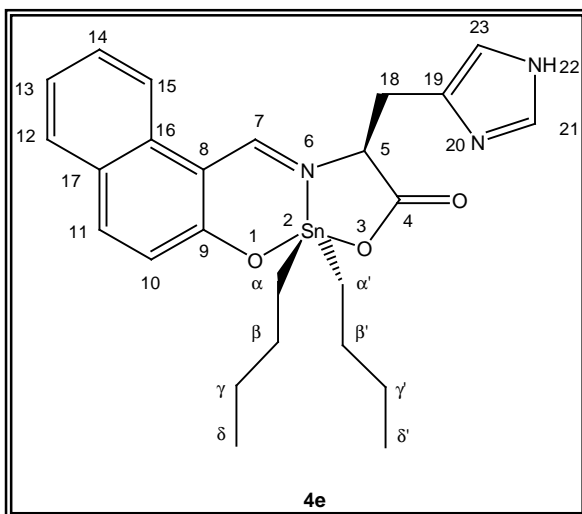


El compuesto **4d** se preparó al hacer reaccionar 0.164g de L-triptófano (0.8 mmol), 0.138g de 2-hidroxi-1-naftaldehído (0.8 mmol) y 0.2g de óxido de di-*n*-butilestano (0.8 mmol), obteniendo 0.474g (75%) de un sólido color ámbar claro que funde con descomposición entre 120-121°C. IR (KBr) cm^{-1} : 3273 $\nu(\text{N-H}_{\text{Arom}})$, 3056 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 2956 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2924 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2862 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1661 $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, 1610 $\nu(\text{C=N})$, 1541 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1459 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1345 $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, 745 $\delta_{\text{f}}(\text{C-H})$, 562 $\nu(\text{Sn-O})$,

470 $\nu(\text{Sn-C})$, 421 $\nu(\text{Sn-N})$.; ^1H RMN (300.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0.68(3H, t, $J=7.2$ Hz, H- δ), 0.81(3H, t, $J=7.2$ Hz, H- δ), 1.13-1.36(12H, m, H- α , H- β , H- γ), 3.21(1H, dd, $J=7.5$ Hz, $J=14.6$ Hz, H-18a), 3.53(1H, dd, $J=4.4$ Hz, $J=14.6$ Hz, H-18b), 4.65(1H, dd, $J=4.4$ Hz, $J=6.6$ Hz, H-5), 6.82(1H, d, $J=9.1$ Hz, H-10), 6.91(1H, t, $J=7.4$ Hz, H-25), 6.98(1H, d, $J=1.9$ Hz, H-24), 7.06(1H, t, $J=7.4$ Hz, H-13), 7.24-7.36(3H, m, H-14, H-20, H-26), 7.48(2H, d, $J=7.7$ Hz, H-15), 7.49(1H, $J=7.5$ Hz, H-27), 7.72(1H, d, $J=7.4$ Hz, H-12), 7.88(1H, d, $J=9.1$ Hz, H-11), 8.90(1H, s, $^3J(^{119/117}\text{Sn-}^1\text{H})=55$, H-7), 10.90(1H, s, H-21); ^{13}C RMN (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 174.1(C-4), 171.6 (C-9), 168.4(C-7), 139.0(C-11), 136.7(C-23), 134.5(C-16), 129.5(C-12), 128.6(C-14), 127.0(C-22), 127.5(C-17), 125.6(C-

20), 124.8(C-10), 123.6(C-13), 121.8(C-24), 119.7(C-26), 119.3(C-25), 119.0(C-15), 112.0(C-27), 108.5(C-19), 108.3(C-8), 64.7(C-5), 32.4(C-18), 27.2, 27.1(C_β), 26.5, 26.3(C_γ), 21.6, 21.4(C_α), 14.1, 13.9(C_δ); ¹¹⁹Sn RMN (112.8 MHz, CDCl₃)δ: -198; ¹¹⁹Sn RMN(112.8 MHz, DMSO-d₆)δ: -217; EM: (FAB⁺) [*m/z*] (%): [M(¹²⁰Sn)+H, 591] (45), [M⁺(¹²⁰Sn)-C₉H₁₈O₂, 433] (19), [M⁺(¹²⁰Sn)-C₉H₁₈NO, 277] (30).; EM-AR (FAB⁺) *m/z*: 591.1670 (Calculada para C₃₀H₃₅N₂O₃Sn), Observada: 591.1678; [α]_D²⁰ = -394.0 (c=0.001; CH₃OH).

(5S)-2,2-Di-*n*-butil-6-aza-1,3-dioxa-5-(imidazol-4-il)-2-estanafto[1,2-*h*]ciclonona-6,8-dien-4-ona (**4e**).

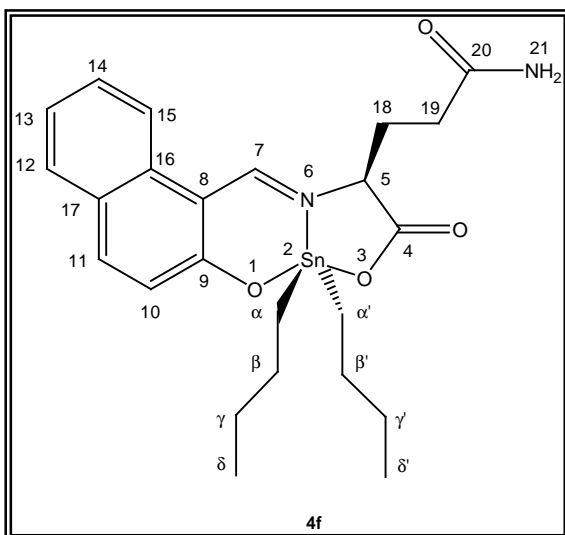


El compuesto **4e** se preparó al hacer reaccionar 0.107g de L-histidina (0.8 mmol), 0.138g de 2-hidroxi-1-naftaldehído (0.8 mmol) y 0.2g de óxido de di-*n*-butilestaño (0.8 mmol), obteniendo 0.374g (89%) de un sólido color ámbar claro que funde con descomposición entre 110-112°C. IR (KBr)cm⁻¹: 3126 ν(N-H_{Arom}), 3087 ν_s(C-H_{Arom}), 2944 ν_{as}(C-H), 2924 ν_{as}(C-H), 2861 ν_s(C-H), 1662 ν_{as}(COO⁻), 1611 ν(C=N), 1541 ν(C-

C_{Arom}), 1460 δ_s(C-H), 1368 ν_s(COO⁻), 749 δ_t(C-H), 562 ν(Sn-O), 462 ν(Sn-C), 417 ν(Sn-N).; ¹H RMN (300.5 MHz, CDCl₃)δ: 0.70(3H, t, J=7.2 Hz, H-δ), 0.85(3H, t, J=7.2 Hz, H-δ), 1.13-1.68(12H, m, H-α, H-β, H-γ), 2.87(1H, dd, J=9.6 Hz, J=14.3 Hz, H-18a), 3.44(1H, dd, J=2.8 Hz, J=14.9 Hz, H-18b), 4.49(1H, dd, J=2.7Hz, J=9.1 Hz, H-5), 6.62(1H, s, H-23), 6.77(1H, d, J= 9.1 Hz, H-10), 7.15(1H, d, J= 7.2Hz, H-13), 7.31(1H, t, J=7.7Hz, H-14), 7.41(1H, s, H-21), 7.49(1H, t, J=7.4Hz, H-12), 7.64(2H, d, J=7.3Hz, H-11, H-15), 8.55(1H, s, ³J(^{119/117}Sn-¹H)=55, H-7); ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃)δ: 175.1(C-4), 172.1 (C-9), 167.8(C-7), 139.4(C-11), 136.2(C-23, C-21), 134.0(C-16), 129.4(C-12), 126.9(C-17), 128.9(C-14), 124.7(C-10), 123.8(C-13), 118.6(C-15), 108.5(C-8), 67.9(C-5), 34.2(C-18), 27.0, 26.9(C_β), 26.7, 26.5(C_γ), 21.9, 21.2(C_α), 13.7, 13.6(C_δ); ¹¹⁹Sn RMN (112.8

MHz, CDCl₃)δ: -199; ¹¹⁹Sn RMN(112.8 MHz, DMSO-*d*₆)δ: -229; EM: (FAB⁺) [*m/z*] (%): [M(¹²⁰Sn)+H, 542] (100), [M⁺(¹²⁰Sn)-C₄H₈, 485] (33), [M⁺(¹²⁰Sn)-C₄H₈, 428] (35) [M⁺(¹²⁰Sn)-CO₂, 384] (50), [M⁺(¹²⁰Sn)-C₅H₅N₂O, 276] (46).; EM-AR (FAB⁺) *m/z*: 542.1466 (Calculada para C₂₅H₃₂N₃O₃Sn), Observada: 542.1469; [α]_D²⁰ = -51.0 (*c*=0.001; CH₃OH).

(5*S*)-2,2-Di-*n*-butil-6-aza-1,3-dioxa-5-(carbamoiletil)-2-estananafto[1,2-*h*]ciclonona-6,8-dien-4-ona (**4f**).

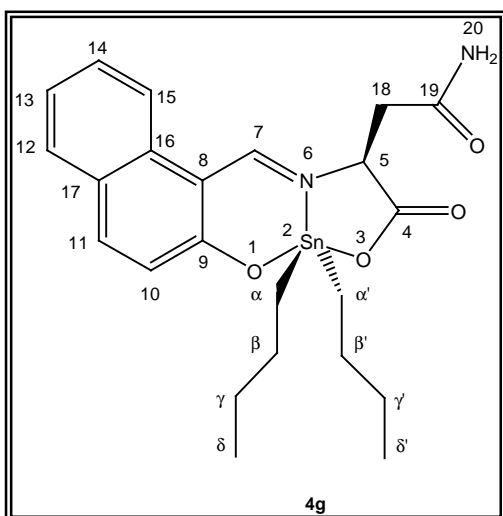


Para la obtención del compuesto **4f** se utilizaron 0.117g de L-glutamina (0.8 mmol), 0.138g de 2-hidroxi-1-naftaldehído (0.8 mmol) y 0.2g de óxido de di-*n*-butilestaño (0.8 mmol), obteniendo 0.325g (76%) de un sólido color amarillo que funde con descomposición entre 198-200°C. IR (KBr)cm⁻¹: 3340 ν_{as}(N-H_{Amida}), 3164 ν_s(N-H_{Amida}), 3059 ν(C-H_{Arom}), 2959 ν_{as}(C-H), 2924 ν_{as}(C-H), 2855 ν_s(C-H), 1691 ν_{as}(COO⁻), 1614 ν(C=N), 1542 ν(C-C_{Arom}),

1457 δ_s(C-H), 1397 ν(C-N), 1338 ν_s(COO⁻), 1096 δ_p(N-H), 752 δ_{oop}(N-H), 711 δ_r(C-H), 561 ν(Sn-O), 459 ν(Sn-C).; ¹H RMN (300.5 MHz, CDCl₃)δ: 0.78(3H, t, J=7.2Hz, H-δ), 0.93(3H, t, J=7.2Hz, H-δ), 1.22-1.76(12H, m, H-α, H-β, H-γ), 2.19(1H, dd, J=6.6 Hz, J=13.2 Hz, H-19), 2.44(1H, dt, J= 5.8 Hz, J=15.1 Hz, H-18a), 2.74(1H, ddd, J=5.8 Hz, J=6.63 Hz, J=16.1 Hz, H-18b), 4.26(1H, dd, J=5.8Hz, J=9.4 Hz, H-5), 5.72(1H, s, H-21), 6.67(1H, s, H-21), 6.88(1H, d, J=9.1 Hz, H-10), 7.31(1H, t, J=7.5 Hz, H-13), 7.53(1H, t, J=8.0 Hz, H-14), 7.66(1H, d, J=8.0Hz, H-12), 7.81(1H, d, J=9.1Hz, H-11), 8.01(1H, d, J=8.7Hz, H-15), 9.36(1H, s, ³J(^{119/117}Sn-¹H)=53, H-7); ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃)δ: 174.6(C-4), 174.5(C-20), 172.6(C-9), 167.3(C-7), 139.8(C-11), 134.0(C-16), 129.5(C-12), 129.1(C-14), 127.1(C-17), 124.5(C-10), 123.8(C-13, C-23), 118.8(C-15), 108.7(C-8), 67.1(C-5), 33.4(C-19), 31.8(C-18), 27.1, 26.9(C_β), 26.7, 26.5(C_γ), 22.3, 21.2(C_α), 13.7, 13.6(C_δ); ¹¹⁹Sn (112.8 MHz, CDCl₃)δ: -198; ¹¹⁹Sn (112.8 MHz, DMSO-*d*₆)δ: -222; EM: (FAB⁺) [*m/z*] (%): [M(¹²⁰Sn)+H, 533] (90), [M⁺(¹²⁰Sn)-C₄H₉, 476] (68), [M⁺(¹¹⁹Sn)-C₄H₉,

418] (30), $[M^+(^{120}\text{Sn})\text{-CO}_2, 375]$ (18), $[M^+(^{120}\text{Sn})\text{-C}_4\text{H}_6\text{NO}_2, 275]$ (49).; EM-AR (FAB⁺) m/z : 533.1462 (Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{Sn}$), Observada: 533.1465; $[\alpha]_D^{20} = -40.0$ ($c=0.001$, CH_3OH).

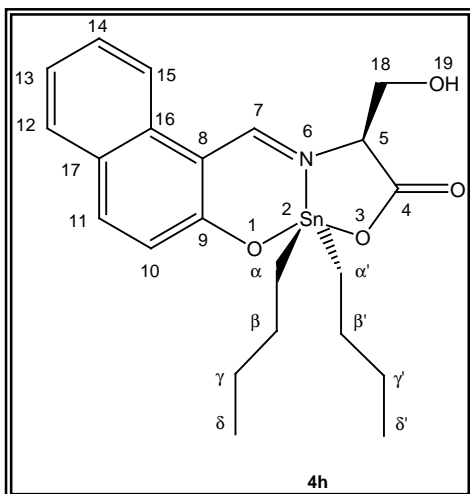
(5S)-2,2-Di-*n*-butil-6-aza-1,3-dioxa-5-(carbamoilmetil)-2-estana-nafto[1,2-*h*]ciclonona-6,8-dien-4-ona (**4g**).



Para la obtención del compuesto **4g** se utilizaron 0.106g de L-asparagina (0.8 mmol), 0.138g de 2-hidroxi-1-naftaldehído (0.8 mmol) y 0.2g de óxido de di-*n*-butilestano (0.8 mmol) obteniendo 0.369g (89%) de un sólido color amarillo que funde con descomposición entre 145-147°C.; IR (KBr) cm^{-1} : 3382 $\nu_{\text{as}}(\text{N-H}_{\text{Amida}})$, 3199 $\nu_{\text{s}}(\text{N-H}_{\text{Amida}})$, 3056 $\nu(\text{C-H}_{\text{Arom}})$, 2956 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2926 $\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$, 2859 $\nu_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1676 $\nu_{\text{as}}(\text{COO}^-)$, 1610 $\nu(\text{C=N})$, 1540 $\nu(\text{C-C}_{\text{Arom}})$, 1459 $\delta_{\text{s}}(\text{C-H})$, 1400 $\nu(\text{C-N})$, 1363 $\nu_{\text{s}}(\text{COO}^-)$, 1111

$\delta_{\text{p}}(\text{N-H})$,), 748 $\delta_{\text{oop}}(\text{N-H})$, 700 $\delta_{\text{t}}(\text{C-H})$, 558 $\nu(\text{Sn-O})$, 451 $\nu(\text{Sn-C})$.; ^1H RMN (300.5 MHz, CDCl_3) δ : 0.77(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$, H- δ), 0.90(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$, H- δ), 1.21-1.68(12H, m, H- α , H- β , H- γ), 2.81(1H, dd, $J=7.2\text{Hz}$, $J=15.7\text{Hz}$, H-18a), 3.15(1H, d, $J=15.4\text{Hz}$, H-18b), 4.62(1H, s_{Ancho} , H-5), 5.85(1H, s, H-20), 6.73(1H, s, H-20), 6.87(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$, H-10), 7.29(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$, H-13), 7.50(1H, t, $J=7.2\text{Hz}$, H-14), 7.64(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$, H-12), 7.79(1H, d, $J=9.1\text{Hz}$, H-11), 7.96(1H, d, $J=7.9\text{Hz}$, H-15), 9.44(1H, s, $^3J(^{119/117}\text{Sn}-^1\text{H})=53.63$, H-7); ^{13}C RMN (75.5 MHz, CDCl_3) δ : 174.6(C-4), 172.6(C-19), 171.6(C-9), 168.1(C-7), 139.7(C-11), 134.2(C-16), 129.4(C-12), 129.0(C-14), 127.1(C-17), 124.6(C-10), 123.8(C-13), 119.0(C-15), 108.7(C-8), 63.9(C-5), 41.5(C-18), 27.1, 27.0(C- β), 26.7, 26.6(C- γ), 22.4, 20.9(C- α), 13.7, 13.6(C- δ); ^{119}Sn (112.8 MHz, CDCl_3) δ : -199; ^{119}Sn (112.8 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : -222; EM: (FAB⁺) $[m/z]$ (%): $[M(^{120}\text{Sn})+\text{H}, 519]$ (29), $[M^+(^{120}\text{Sn})\text{-C}_4\text{H}_9, 462]$ (23), $[M^+(^{119}\text{Sn})\text{-C}_4\text{H}_9, 404]$ (15), $[M^+(^{120}\text{Sn})\text{-CO}_2, 361]$ (14), $[M^+(^{120}\text{Sn})\text{-C}_3\text{H}_4\text{NO}_2, 275]$ (24).; EM-AR (FAB⁺) m/z : 519.1306 (Calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{Sn}$), Observada: 519.1303; $[\alpha]_D^{20} = -28.0$ ($c=0.001$, CH_3OH).

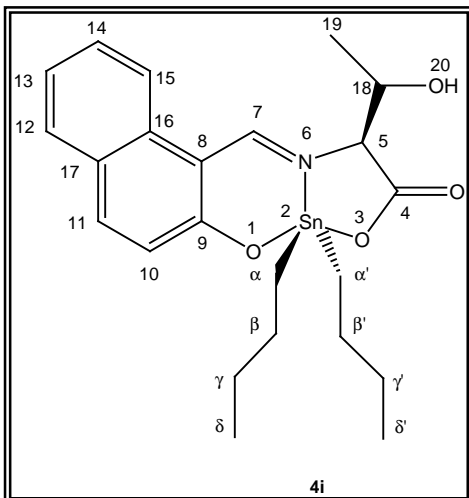
(5S)-2,2-Di-*n*-butil-6-aza-1,3-dioxa-5-(hidroximetil)-2-estananafto[1,2-*h*]ciclonona-6,8-dien-4-ona (**4h**).



Para la obtención del compuesto **4h** se utilizaron 0.084g de L-serina (0.8 mmol), 0.138g de 2-hidroxi-1-naftaldehído (0.8 mmol) y 0.2g de óxido de di-*n*-butilestaño (0.8 mmol) obteniendo 0.358g (89%) de un sólido amarillo que funde con descomposición entre 143-145°C. IR (KBr)cm⁻¹: 3250 ν (OH_{Alcohol}), 3062 ν (C-H_{Arom}), 2955 ν_{as} (C-H), 2922 ν_{as} (C-H), 2862 ν_s (C-H), 1657 ν_{as} (COO⁻), 1610 ν (C=N), 1541 ν (C-C_{Arom}), 1457 δ_s (C-H), 1359 ν_s (COO⁻), 1068 ν (C-O), 747 δ (C-H), 523 ν (Sn-O), 464 ν (Sn-C).; ¹H RMN

(300.5 MHz, CDCl₃) δ : 0.77(3H, t, J=7.2Hz, H- δ), 0.89(3H, t, J=7.2Hz, H- δ), 1.21-1.74(12H, m, H- α , H- β , H- γ), 3.91(1H, s, H-18a), 4.24(1H, d, J=9.6 Hz, H-18b), 4.33(1H, s_{Ancho}, H-5), 4.82(1H, s_{Ancho}, H-5), 6.88(1H, d, J=9.3 Hz, H-10), 7.28(1H, t, J=7.5 Hz, H-13), 7.49(1H, t, J=6.8Hz, H-14), 7.63(1H, d, J=7.9Hz, H-12), 7.77(1H, d, J=9.3 Hz, H-11), 7.98(1H, d, J=8.2Hz, H-15), 9.28(1H, s, ³J(^{119/117}Sn-¹H)=54, H-7); ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ : 174.0(C-4), 172.4(C-9), 167.6(C-7), 139.6(C-11), 134.3(C-16), 129.4(C-12), 128.9(C-14), 127.1(C-17), 124.6(C-10), 123.7(C-13), 118.9(C-15), 108.7(C-8), 70.5(C-5), 65.7(C-18), 27.1, 27.0(C β), 26.7, 26.6(C γ), 21.3, 21.2(C α), 13.7, 13.6(C δ); ¹¹⁹Sn (112.8 MHz, CDCl₃) δ : -198; ¹¹⁹Sn (112.8 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -219; EM: (FAB⁺) [*m/z*] (%): [M(¹²⁰Sn)+H, 492] (65), [M(¹²⁰Sn)-C₄H₉, 435] (23), [M(¹¹⁷Sn)-C₉H₁₈O₂, 331] (18).; EM-AR (FAB⁺) *m/z*: 492.1197 (Calculada para C₂₂H₃₀NO₄Sn), Observada: 492.1206; [α]_D²⁰ = -16.0 (c= 0.001, CH₃OH).

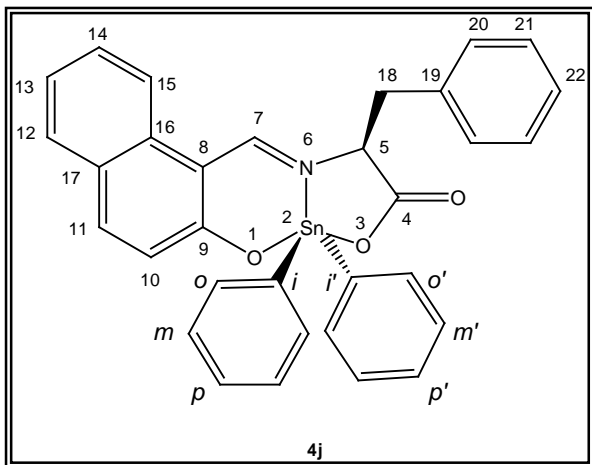
(5S)-2,2-Di-*n*-butil-6-aza-1,3-dioxa-5-(1-hidroxi-etil)-2-estana-nafto[1,2-*h*]ciclonona-6,8-dien-4-ona (**4i**).



Para la obtención del compuesto **4i** se utilizaron 0.096g de L-treonina (0.8 mmol), 0.138g de 2-hidroxi-1-naftaldehído (0.8 mmol) y 0.2g de óxido de di-*n*-butilestaño (0.8 mmol) obteniendo 0.343g (85%) de un sólido color amarillo que funde con descomposición entre 90-92°C. IR (KBr)cm⁻¹: 3337 ν (OH_{Alcohol}), 3058 ν (C-H_{Arom}), 2958 ν_{as} (C-H), 2925 ν_{as} (C-H), 2832 ν_s (C-H), 1659 ν_{as} (COO⁻), 1611 ν (C=N), 1541 ν (C-C), 1459 δ_s (C-H), 1342 ν_s (COO⁻), 1189 ν (C-O), 692 δ_{oop} (O-H), 749 δ_s (C-H), 559 ν (Sn-O), 452

ν (Sn-C), 416 ν (Sn-N).; ¹H RMN (300.5 MHz, CDCl₃) δ : 0.77(3H, t, J=7.4Hz, H- δ), 0.93(3H, t, J=7.4Hz, H- δ), 1.23(1H, d, J=6.3 Hz, H-19), 1.26-1.79(12H, m, H- α , H- β , H- γ), 4.12(1H, d, J=4.1Hz, H-5), 4.22-4.27(1H, m, H-18), 4.39(1H, s, H-20), 6.91(1H, d, J=9.4 Hz, H-10), 7.33(1H, t, J=7.4 Hz, H-13), 7.53(1H, t, J=8.8Hz, H-14), 7.69(1H, d, J=7.7Hz, H-12), 7.83(1H, d, J=9.4Hz, H-11), 7.95(1H, d, J=8.5Hz, H-15), 9.11(1H, s, ³J(^{119/117}Sn-¹H)=54 H-7); ¹³C RMN (75.5 MHz, CDCl₃) δ : 174.2(C-4), 172.9(C-9), 167.1(C-7), 139.7(C-11), 134.1(C-16), 129.5(C-12), 128.9(C-14), 127.1(C-17), 124.7(C-10), 123.9(C-13), 118.7(C-15), 108.6(C-8), 73.2(C-5), 70.2(C-18), 27.0, 26.7(C β), 26.9, 26.6(C γ), 22.6, 20.5(C α), 19.4(C-19), 13.7, 13.5(C δ); ¹¹⁹Sn (112.8 MHz, CDCl₃) δ : -197; ¹¹⁹Sn (112.8 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -214.5; EM: (FAB⁺) [*m/z*] (%): [M(¹²⁰Sn)+H, 506] (95), [M⁺(¹²⁰Sn)-C₄H₉, 449] (23), [M⁺(¹²⁰Sn)-C₁₂H₂₃O₂, 250] (67).; EM-AR (FAB⁺) *m/z*: 506.1353 (Calculada para C₂₃H₃₂NO₄Sn), Observada: 506.1360; [α]_D²⁰ = -228.0 (*c*= 0.001, CH₃OH).

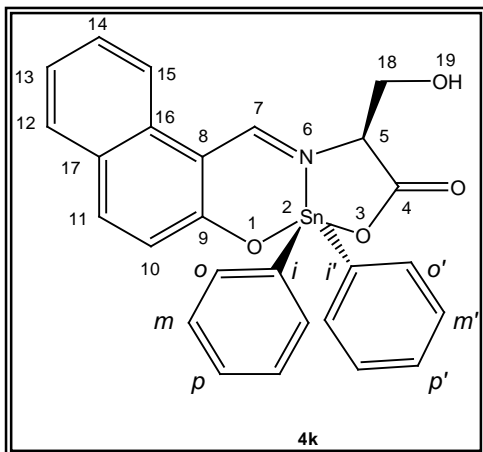
(5S)-2,2-Difenil-6-aza-1,3-dioxa-5-(bencil)-2-estananafto[1,2-h]ciclonona-6,8-dien-4-ona
(4j).



Para la obtención del compuesto **4j** se utilizaron 0.114g de L-fenilalanina (0.7 mmol), 0.117g de 2-hidroxi-1-naftaldehído (0.7 mmol) y 0.2g de óxido de difenilestaño (0.7 mmol) obteniendo 0.375g (82%) de un sólido color amarillo que funde con descomposición entre 100-111°C. IR (KBr)cm⁻¹: 3058 ν (C-H_{Arom}), 1657 ν_{as} (COO⁻), 1611 ν (C=N), 1540 ν (C-C_{Arom}), 1343 ν_s (COO⁻),

556 ν (Sn-O), 461 ν (Sn-C), 420 ν (Sn-N).; ¹H RMN (300.5 MHz, CDCl₃) δ : 2.79(1H, dd, J=10.2 Hz, J=13.8 Hz, H-18a), 3.57(1H, d, J=3.3 Hz, J=13.8 Hz, H-18b), 4.36(1H, dd, J=3.3 Hz, J=10.5 Hz, H-5), 6.94-8.02(21H, m, H-Aromáticos), 8.21(1H, s, ³J(¹¹⁹Sn-¹H)=61, H-7); ¹³C RMN (75.5 MHz) δ : 174.0(C-4), 172.5(C-9), 166.3(C-7), 140.1(C-11), 137.7, 137.5(C-*i*), 136.5, 136.4(C-*o*), 135.3(C-19), 133.8(C-16), 131.0, 130.8(C-*p*), 130.1(C-21), 129.1(C-20), 129.5, 129.3(C-*m*), 129.2(C-12), 128.7(C-14), 127.2(C-17), 127.6(C-22), 124.6(C-10), 123.9(C-13), 118.4(C-15), 107.9(C-8), 70.8(C-5), 42.1(C-18); ¹¹⁹Sn(112.8 MHz, CDCl₃) δ : -339; ¹¹⁹Sn (112.8 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -387; EM: (FAB⁺) [*m/z*] (%): [M(¹²⁰Sn)+H, 592] (63), [M⁺(¹²⁰Sn)-C₆H₅, 515] (27), [M⁺(¹²⁰Sn)-C₆H₅, 438] (17), [M⁺(¹²⁰Sn)-CO₂, 394] (15).; EM-AR (FAB⁺) *m/z*: 592.0947 (Calculada para C₃₂H₂₆NO₃Sn), Observada: 592.0935; [α]_D²⁰ = -378.0 (c= 0.001; CH₃OH).

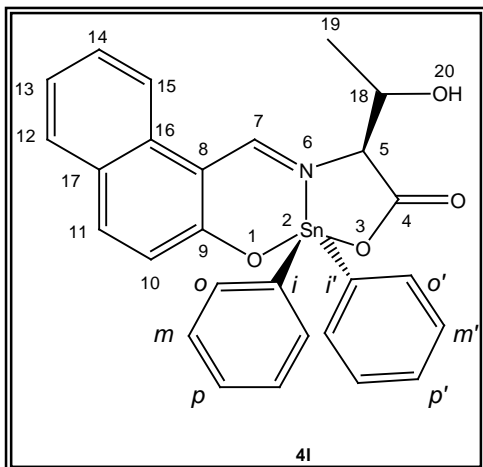
(5S)-2,2-Difenil-6-aza-1,3-dioxa-5-(hidroximetil)-2-estanafto[1,2-h]ciclonona-6,8-dien-4-ona (**4k**).



Para la obtención del compuesto **4k** se utilizaron 0.073g de L-serina (0.7 mmol), 0.117g de 2-hidroxi-1-naftaldehído (0.7 mmol) y 0.2g de óxido de difenilestano (0.7 mmol) obteniendo 0.261g (71%) de un sólido color amarillo que funde con descomposición entre 135-137°C. IR (KBr)cm⁻¹: 3374 ν (OH_{Alcohol}), 3053 ν (C-H_{Arom}), 2944 ν_{as} (C-H), 2873 ν_s (C-H), 1664 ν_{as} (COO⁻), 1606 ν (C=N), 1542 ν (C-C_{Arom}), 1460 δ_s (C-H), 1342 ν_s (COO⁻), 1191 ν (C-

O), 696 ν (C-C), 559 ν (Sn-O), 452 ν (Sn-C).; ¹H RMN (300.5 MHz, CDCl₃) δ : 3.68(1H, s_{Ancho}, H-18a), 4.11(1H, d, J=9.1 Hz, H-18b), 4.38(1H, s_{Ancho}, H-5), 7.21(1H, d; J=9.1Hz, H-10), 7.26-7.44(7H, m, H-13, H-m, H-m', H-p, H-p'), 7.65-7.76(4H, m, H-12, H-14, H-o), 7.88-7.97(4H, m, H-11, H-15, H-o'), 9.29(1H, s, ³J(¹¹⁹Sn-¹H)=69, H-7); ¹³C RMN (75.5 MHz) δ : 173.5(C-4), 172.4(C-9), 168.0(C-7), 140.2(C-11), 137.6, 137.4(C-*i*), 136.3, 136.0(C-*o*), 134.2(C-16), 130.9, 130.5(C-*p*), 129.7, 129.5(C-*m*), 129.1(C-12), 128.5(C-14), 127.3(C-17), 124.5(C-10), 124.1(C-13), 119.1 (C-15), 108.9(C-8), 70.2(C-5), 65.3(C-18); ¹¹⁹Sn (112.8 MHz, CDCl₃) δ : -338; ¹¹⁹Sn (112.8 MHz, DMSO-*d*₆) δ : -370; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M(¹¹⁹Sn)+H, 532] (20).; EM-AR (FAB⁺) m/z: 532.0571 (Calculada para C₂₆H₂₂NO₄Sn), Observada: 532.0577; [α]_D²⁰ = -321.0 (c= 0.001; CH₃OH).

(5S)-2,2-Difenil-6-aza-1,3-dioxa-5-(1-hidroxietil)-2-estanafto[1,2-h]ciclonona-6,8-dien-4-ona (**4I**).



Para la obtención del compuesto **4I** se utilizaron 0.082g de L-treonina (0.7 mmol), 0.117g de 2-hidroxi-1-naftaldehído (0.7 mmol) y 0.2g de óxido de difenilestano (0.7 mmol) obteniendo 0.283g (75%) de un sólido color amarillo que funde con descomposición entre 129-130°C. IR (KBr)cm⁻¹: 3377 ν (OH_{Alcohol}), 3075 ν (C-H_{Arom}), 2954 ν_{as} (C-H), 2893 ν_s (C-H), 1657 ν_{as} (COO⁻), 1615 ν (C=N), 1545 ν (C-C_{Arom}), 1457 δ_s (C-H), 1345 ν_s (COO⁻), 1175 ν_s (C-

O), 693 ν (C-C), 550 ν (Sn-O), 462 ν (Sn-C).; ¹H RMN (300.5 MHz, CDCl₃) δ : 1.12(1H, d, J=4.1 Hz, H-19), 3.91(1H, s_{Ancho}, H-18a), 4.11(1H, s_{Ancho}, H-18b), 4.36(1H, s_{Ancho}, H-5), 7.28-7.51(9H, m, H-10, H-12, H-13, H-m, H-m', H-p, H-p'), 7.72(3H, s_{Ancho}, H-14, H-o'), 7.98(4H, m, H-11, H-15, H-o), 9.24(1H, s, ³J(¹¹⁹Sn-¹H)=67, H-7); ¹³C RMN (75.5 MHz) δ : 174.0(C-4), 173.9(C-9), 167.8(C-7), 140.1(C-11), 137.8, 137.6(C-i), 136.5, 136.3(C-o), 134.0(C-16), 130.9, 130.6(C-p) 129.1(C-12), 129.6, 129.3(C-m), 128.5(C-14), 127.4(C-17), 124.7(C-10), 124.2(C-13), 119.0 (C-15), 108.9(C-8), 72.8(C-5), 70.7(C-18), 19.3(C-19); ¹¹⁹Sn (112.8 MHz, CDCl₃) δ : -337; ¹¹⁹Sn (112.8 MHz, DMSO-d₆) δ : -357; EM: (FAB⁺) [m/z] (%): [M(¹²⁰Sn)+H, 546] (63).; EM-AR (FAB+) m/z: 546.1521 (Calculada para C₂₆H₂₅NO₄Sn), Observada: 546.1575; [α]_D²⁰ = -390.0 (c= 0.001; CH₃OH).

B. Procedimiento de ensayo de citotoxicidad

Los ensayos de actividad citotóxica, se llevaron a cabo en la unidad de pruebas biológicas del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y las líneas celulares utilizadas son las siguientes:

- K-562: Leucemia Mielógena Crónica.
- HCT-15: Adenocarcinoma adherente de colon.
- MCF-7: Adenocarcinoma mamario ductal infiltrante.
- SKLU-1: Adenocarcinoma pulmonar de células gigantes.

Todas las líneas celulares pertenecen al panel del NCI (National Cancer Institute, USA), las cuales se adaptaron al medio de cultivo RPM1-1640 (Medio Roswell Park Memorial Institute), adicionado con suero fetal bovino al 5%, una mezcla de antibióticos al 10% y 2mM de glutamina. Con excepción de la línea celular K-562, las restantes se adhieren a las botellas de cultivo y para cosecharlas se adicionó 1 ml de tripsina-EDTA al 0.05%. Una vez que se desprendieron del sustrato plástico de la botella de cultivo, se les adicionó 5-10 ml de medio de cultivo para inactivar la tripsina. Las células en suspensión se depositaron en tubos de centrifuga y se sometieron a dicho proceso durante 3 minutos, una vez formado el paquete celular se le adicionó medio de cultivo para la resuspensión del mismo, a partir de éste se tomaron 0.05 ml de inóculo y se adicionaron 0.45 ml de azul de tripano, un colorante orgánico que permite distinguir las células viables y las no viables (Figura 6.1).

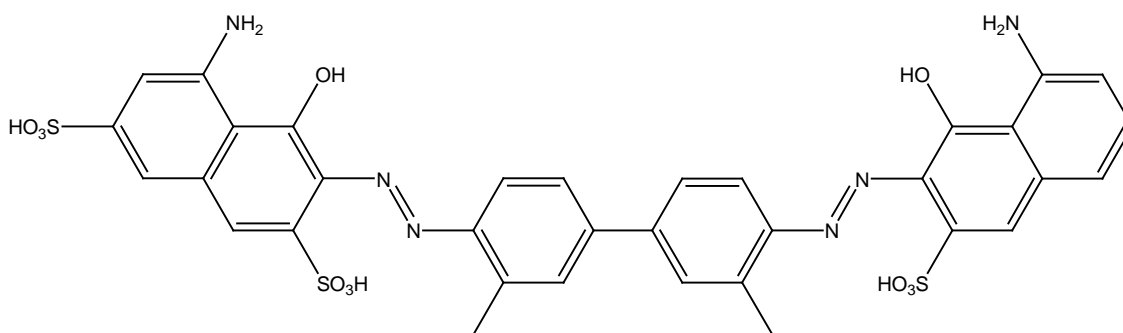


Figura 6.1 Estructura del azul de Tripano.

El recuento de células viables se llevó a cabo en una cámara de *Neubauer*, tomando una alícuota de 10 μ L de la suspensión celular y con la ayuda de un microscopio se contaron las células viables, localizadas en los cuatro cuadrantes correspondientes a la cuenta de linfocitos. El número de células por mililitro de suspensión se obtuvieron por medio de la siguiente ecuación:

$$C = (RC)(10^{-4})$$

Donde:

C= Número de células por mililitro de suspensión.

RC= Promedio de células obtenidas de la cuenta de los cuatro cuadrantes de la cámara.

Una vez determinado el número de células por mililitro se realizaron los ajustes necesarios para depositar un inóculo de 100 μ L/pozo a la densidad indicada. Para llevar a cabo los ensayos se utilizaron microplacas de plástico de 96 pozos. Cada placa se inoculó con dos líneas celulares por triplicado y se incubó por 24 horas a 37°C con una atmósfera de 5% de CO₂ y 100% de humedad relativa para permitir que las células alcanzaran la fase exponencial de crecimiento antes de adicionar los compuestos. Para realizar un cernimiento primario de los compuestos se utilizó la concentración más alta permitida de 100 μ M disolviendo todas las muestras en metanol añadiendo 100 μ L para un volumen final de 200 μ L e incubando la microplaca bajo las mismas condiciones descritas con anterioridad.

Tabla 6.1. Tiempo de duplicación de las líneas celulares utilizadas. * Leucemia Mielógena Crónica.

Línea celular	Procedencia	Tiempo de duplicación (H)	Células / Pozo
K-562	LMC*	19.0	5 000
HCT-15	Colon	18.1	10 000
MCF-7	Mama	25.6	5 000
SKLU-1	Pulmón	24.5	10 000

Al finalizar el período de incubación de las células con los respectivos compuestos, se procedió a la fijación de las mismas *in situ* añadiendo 50 μ L ácido tricloroacético (TCA) frío al 50% para las células adheridas o al 80% para células en suspensión y se incubaron a 4°C durante una hora.

Posteriormente se procedió a desechar el sobrenadante lavando las placas cinco veces con agua desionizada y dejando secar las mismas a la intemperie. El teñido de las células fijadas al sustrato del pozo, se realizó con 100 μ L de una solución al 0.4% de sulforodamina B y se incubaron por 30 minutos a temperatura ambiente; la SRB no unida se removió con tres lavados con ácido acético al 1% y la placa se dejó secar al ambiente.

La sulforodamina B es un colorante aniónico que reacciona con los grupos sulfhidrilo de las proteínas formando un complejo que se solubiliza en soluciones básicas débiles (Figura 6.2).

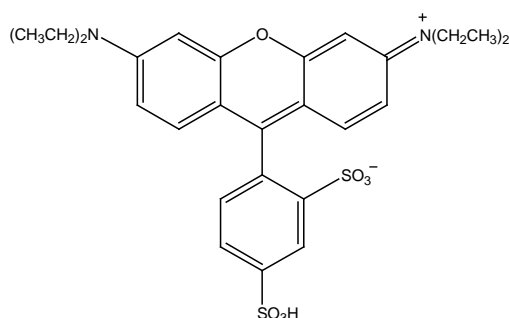


Figura 6.2 Estructura de la Sulforodamina B.

Una vez realizada la tinción, a las placas se les agregó 100 de un buffer de *tris* y se agitaron durante 10 minutos para favorecer la solubilización del complejo, a continuación se midió la densidad óptica (DO) en un lector de microplacas a una longitud de onda de 515 nm. Los datos se procesan obteniéndose el promedio de la DO de los tres pozos por línea tratados con el compuesto (DOt) y dos pozos control, que corresponden a aquellos que no contienen células, es decir, sólo el compuesto (DOb). Adicionalmente se manejan tres pozos tratados con metanol (DOc), que corresponden a aquellos que no contienen células pero sí el compuesto (DOb). El porcentaje de inhibición de crecimiento (%IC) se calcula con la siguiente ecuación:

$$\%IC = 100 - ((DO_t - DO_b) / (DO_c - DO_b)) * 100$$

Debido a que todos los compuestos presentaron actividad citotóxica en el cernimiento primario, se procedió a determinar su DI_{50} , para lo cual se realizaron curvas dosis-respuesta cuantales utilizando el procedimiento descrito anteriormente.

C. Relación Estructura-Actividad (QSAR)

Se dispuso de nueve compuestos de di-*n*-butilestano derivados de L-aminoácidos alifáticos (isoleucina), aromáticos (tirosina, fenilalanina, triptófano), básicos (histidina) y polares (glutamina, asparragina, serina, treonina), los cuales presentaron mayores valores de DI_{50} en relación al *cis*-platino.

Se tomaron las estructuras cristalográficas de los compuestos **4b** y **4d** como punto de partida para realizar la optimización de la geometría para cada uno de los compuestos **4a-i** modelando el efecto electrónico del disolvente con el método PCM (Polarization Continuum Model) tomando al sulfóxido de dimetilo (DMSO) como disolvente, lo anterior utilizando el programa *Gaussian 09*. Una vez obtenida la función de onda a partir de las optimizaciones se calculó la densidad electrónica y sus propiedades tanto locales como integradas, utilizando el programa AIMALL. Posteriormente, se extrajeron todos los parámetros correspondientes a la descripción de las moléculas y que van a formar parte del estudio Relación Estructura-Actividad (QSAR).

D. Ensayo de actividad antiinflamatoria; edema inducido con 13-acetato-12-O-tetradecanoilforbol (TPA)

Los ensayos de actividad citotóxica, se llevaron a cabo en la unidad de pruebas biológicas del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), para ello se pesaron ratones macho cepa *taconi* y posteriormente fueron separados en grupos de cuatro ratones, donde uno de los grupos se tomó como grupo control y los tres restantes como grupos tratados. Una vez marcados y separados los animales fueron anestesiados con pentobarbital sódico con una dosis de 30 mg/Kg, la cual fue administrada por vía intraperitoneal. A cada uno de los grupos se les administraron tópicamente 10 μ L de una solución etanólica de 13-acetato-12-O-tetradecanoilforbol distribuidos en ambas caras de la oreja derecha y 10 μ L de etanol en la oreja izquierda del mismo modo (Figura 6.3).

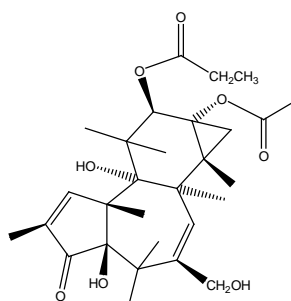


Figura 6.3 Estructura del 13-Acetato-12-O-tetradecanoilforbol (TPA).

Los compuestos se disolvieron en metanol un intervalo de concentración entre 0.1-3.1 μM y se aplicaron 20 μL de la solución en forma tópica distribuidos en ambas caras de la oreja derecha, mientras que en la oreja izquierda sólo se aplicó metanol. Después, se administraron las dosis correspondientes a los grupos tratados, mientras que al grupo control sólo se le administró metanol.

Después de la *post*-administración de 4 horas, se procedió a sacrificar a los animales por dislocación cervical y se tomó una biopsia de ambas orejas con un sacabocados de 7 mm, dicho procedimiento se llevó a cabo tanto para los grupos tratados como para el grupo control, cada biopsia se colocó en tubos eppendorf pesados previamente y se obtuvo por diferencia de pesos el grado de edema. El % de inhibición del edema se determinó de la siguiente forma:

$$\% \text{ Inhibición} = 100 - [(X_{\text{tratado}}/X_{\text{control}})100]$$

La indometacina se utilizó como estándar a las concentraciones de 0.10, 0.31 y 1.00 $\mu\text{mol/oreja}$. Los resultados de la actividad antiinflamatoria se representaron como el porcentaje de inhibición promedio \pm desviación estándar de la media. A los resultados se les aplicó un análisis de varianza (ANOVA), seguida de una prueba de Dunnet y los valores de $*P \leq 0.05$ se consideraron como diferencia significativa frente al control.

Finalmente, la DI_{50} se calculó al graficar el Log de la concentración contra el % de inhibición del edema aplicando una regresión lineal para obtener el valor de DI_{50} expresando el resultado en $\mu\text{mol/oreja}$.

VII. REFERENCIAS

1. Omae, I. *Applications of Organometallics Compounds*; John Wiley & Sons: Chichester, 1987; pp 199-211.
2. Housecroft, C. E.; Sharpe, A. G. *Química Inorgánica*. 2nd ed.; Pearson-Education: Madrid, 2006; pp 136-381.
3. Huheey, E. J.; Keiter, E. A.; Keiter, R. L. *Química Inorgánica, Principios de estructura y reactividad*. 4th ed.; Oxford University Press, México, D.F., 2005; pp 508-532.
4. Pearson, R.G. *J. Chem. Educ.* **1968**, 691, 1452-1461.
5. Pettinari, C. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 1435-1436.
6. Orita, A.; Otera, J. In *Main Group Metals in Organic Synthesis*. Vol. 2; Yamamoto, H.; Oshima, K. Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co: Weinheim, 2004; pp 621-708.
7. Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic applications of named reactions in organic synthesis, Background and detailed mechanisms*; Elsevier Academic Press, San Diego, CA, 2005; pp 199-211.
8. Ionel, H.; Silvestru, C. *Organometallics in Cancer Chemotherapy. Main Group Metal Compounds*. Vol I : CRC Press, Inc: Boca Raton, FL, 2000; pp 129-165.
9. Gómez, E.; Contreras-Ordoñez, G.; Ramírez-Apan, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 54-57.
10. Pellerito, L.; Nagy, Lázló. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 224, 111-150.
11. Aulton, M. E. *Farmacia, La Ciencia del diseño de las formas farmacéuticas*. 2nd ed.; Elsevier; Madrid, 2004; pp 213-274.
12. Nath, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, 22, 598-612.
13. Alberts, B.; Bray, D.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Watson, J. D. *Biología Molecular de la Célula*. 3rd ed.; Ediciones Omega: Barcelona, 1996; pp 58-59.
14. Avendaño, L.C. *Introducción a la química farmacéutica*. 2nd ed.; McGraw-Hill interamericana: México, D.F., 2002; pp 25-26, 85-112.
15. Nogrady, T.; Weaver, D. F. *Medicinal Chemistry, A Molecular and Biochemical Approach*. 3rd ed.; Oxford University Press: London, 2005, pp 108-119.
16. Clarke, M. J. *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 232, 69-93.
17. Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Krigas, T. *Nature.* **1965**, 205, 698-699.

-
18. Guo, Z.; Sadler, P. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1512-1531.
 19. Peacock, A. F. A.; Sadler, P. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1890-1899.
 20. Gielen, M.; Tiekink, E. R. T. In *Metallotherapeutic drugs and metal-based diagnostic agents. The use of metals in medicine*; Gielen, M.; Tiekink, E.R.T. Eds.; John Wiley & Sons: Chichester. 2005; pp 421-435.
 21. Cohen, S. M. *Curr. Op. Chem. Biol.* **2007**, 11, 115-120.
 22. Zeevaart, J.R.; Jansen, D.R.; Filomena Botelho, M.; Abrunhosa, A.; Gomes, C.; Metello, L.; Kolar, Z.I.; Krijger, G.C.; Louw, W.K.A.; Dormehl, I.C. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, 98, 1521-1530.
 23. Ronconi, L.; Sadler, P.J. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 1633-1648.
 24. Meggers, E. *Curr. Op. Chem. Biol.* **2007**, 11, 287-292.
 25. Rüdél, H. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2003**, 56, 180-189.
 26. Blunden, S.; Wallace, T. *Fd. Chem. Toxicol.* **2003**, 41, 1651-1662.
 27. Elliot, B. M.; Aldridge, N.; Bridges, J. W. *Biochem. J.* **1979**, 177, 461-470.
 28. Young, C. Y.; Lee, S.K.; Yang, J.Y.; In, S.W.; Kim, K.W.; Chung, K.H.; Chung, M.G.; Chung, S.Y. *J. Inorg Health Sci.* **2002**, 48, 186-194.
 29. Boogard, P. J.; Boiset, M.; Blunden, S.; Davies, S.; Ong, T.J.; Taverne, J.P. *Fd. Cosmet. Toxicol.* **2003**, 41, 1663-1670.
 30. Johnson, M. A.; Greger, J.L. *Fd. Cosmet. Toxicol.* **1981**, 19, 163-166.
 31. Tsangaris, J.M.; Williams, D.R.. *Appl. Organomet. Chem.* **1992**, 6, 3-18.
 32. Ledwohl, D.; Canetta, R. *Eur. J. Cancer.* **1998**, 10, 1522-1534.
 33. Saxena, A. K. *Coord. Chem. Rev.* **1989**, 95, 109-123.
 34. Crowe, A.J.; Smith, P.J.; Atassi, G. *Inorg. Chim. Acta.* **1984**, 93, 179-184.
 35. Gielen, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2002**, 16, 481-494.
 36. Gielen, M. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 151, 41-51.
 37. Gielen, M.; Acheddad, M.; Tiekink, E.R.T. *Main Group Met. Chem.* **1993**, 16, 367.
 38. Nath, M.; Jairath, R.; Eng, G.; Song, X.; Kumar, A. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 134-144.
 39. Goodman, A.; Gilman, A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica. McGraw-Hill interamericana.* 9th ed.; México, D.F., 1996. pp 643-657.

-
40. Gómez, E.; González, A.; Cortés-Lozada, A.; Hernández, S.; Ramírez-Apan, T.; Nieto-Camacho, A. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57, 5-15.
41. Xanthopolou, M.N.; Hadjikakou, S.K.; Hadjiliadis, N.; Kubicki, M.; Karkabounas, S.; Charalabopoulos, K.; Kourkoumelis, N.; Bakas, T. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, 691, 1780-1789.
42. Kovala-Demertzi, D. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 1767-1774.
43. Barbieri, R.; Pellerito, L.; Ruisi, G.; Logiudice, M.T.; Huber, F.; Atassi, G. *Inorg. Chim. Acta.* **1982**, 66, L39-L40.
44. Silverman, R.B. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*. 2nd ed.; Elsevier Academic Press: San Diego, 2004; pp 10, 29-34, 525-526.
45. Martins, J.C.; Willen, R.; Mercier, F.A.G.; Gielen, M.; Biesemans, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3284-3291.
46. Hauptmann, S.; Eicher. *The chemistry of Heterocycles. Structures, Reactions, Synthesis and applications*. 2nd ed.; Wiley-VCH GmbH & Co: Weinheim, 2005. pp 485-486.
47. Nath, M.; Pokharia, S.; Yadav, R.; Eng, G.; Musingarimi, P. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 215, 99-149.
48. Beltrán, H.I.; Zamudio-Rivera, L.S.; Mancilla, T.; Santillán, R.; Farfán, N. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 2291-2306.
49. Ronconi, L.; Marzano, C.; Russo, U.; Sitran, S.; Graziani, R.; Fregona, D. *J. Inorg. Biochem.* **2002**, 91, 413-420.
50. Domazetis, G.; Magee, B.D.; James, J. *J. Organomet. Chem.* **1978**, 162, 239-243.
51. Nath, M.; Yadav, R.; Eng, G.; Musingarimi, P. *Appl. Organomet. Chem.* **1999**, 13, 29-37.
52. Nath, M.; Yadav, R.; Gielen, M.; Dalil, H.; De Vos, V.; Eng, G. *Appl. Organomet. Chem.* **1997**, 11, 727-736.
53. Tian, L.; Qian, B.; Sun, Y.; Zheng, X.; Yang, M.; Li, H.; Liu, X. *Appl Organomet. Chem.* **2006**, 20, 74-80.
54. Tian, L.; Yuxi, S.; Qian, B.; Yang, G.; Yu, Y.; Shang, Z.; Zheng, *Appl Organomet. Chem.* **2005**, 19, 1127-1131.

-
55. Tian, L.; Shang, Z.; Zheng, X.; Yuxi, Y.; You, Y.; Qian, B.; Liu, X. *Appl Organomet. Chem.* **2005**, 19, 980-987.
56. Yin, H.D.; Wang, Q.B.; Xue, S.C. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2480-2485.
57. Teruel, J. A.; Ortiz, F.; Aranda, F. J. *Appl. Organomet. Chem.* **2004**, 18, 111-116.
58. Billingsley, M. L.; Yun, J.; Reese, B.E.; Davidson, C.E.; Buck-Koehntop, B. A.; Veglia. *J. Cell. Biochem.* **2006**, 98, 243-250.
59. Huang, R.; Wallqvist, A.; Covell, D. G. *Biochem. Pharmacol.* **2005**, 69, 1009-1039.
60. Li, Q.; Yang, P.; Wang, H.; Guo, M. *J. Inorg. Biochem.* **1996**, 64, 181-195.
61. Samuel, P. M.; De Vos, D.; Raveendra, D.; Sarma, J.A.R.P.; Roy, S. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 61-64.
62. Lyons, S.D.; Sant, M.E.; Christopherson, R.I. *J. Biol. Chem.* **1990**, 265, 11377-11381.
63. Jensen, F. *Introduction to Computacional Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 1999; pp 6-11.
64. Nicolás, V.M.I.; Marín, C.E.; Castro, M.F.; Ruvalcaba, M.R. *Algunos Aspectos Básicos de la Química Computacional*; UNAM: México, D.F., 2010; pp 31-34.
65. Hernández, B.; Pflüger, F.; Nsangou, M.; Ghomi, M. *J. Phys. Chem. B.* **2009**, 113, 3169-3178.
66. Pellerito, L.; Prinzivalli, C.; Casella, G.; Fiore, T.; Pellerito, O.; Giuliano, M.; Scopelliti, M.; Pellerito, C. *J. Inorg. Biochem.* **2010**, 104, 750-758.
67. Xanthopoulou, M.N.; Kourkoumelis, N.; Hadjikakou, S.K.; Hadjiliadis, N.; Kubicki, M.; Karkabounas, S.; Bakas, T. *Polyhedron.* **2008**, 27, 3318-3324.
68. Basu, B.S.T.; Mizar, A.; Chandra, A.K.; Song, X.; Eng, G.; Jirásko, R.; Holcapek, M.; De Vos, D.; Linden, A. *J. Inorg. Biochem.* **2008**, 102, 1719-1730.
69. MacDonald, L.G.; Brown, D.H.; Morris, J.H.; Smith, W.E. *Inorg. Chim. Acta.* **1982**, 67, 7-12.
70. Sheeran, D.J.; Mertes, K.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1055-1061.
71. Nath, M.; Goyal, G. *Main Group Met. Chem.* **1993**, 16, 167-177.
72. Casella, L.; Gulloti, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6338-6347.
73. Deacon, G.B.; Phillips, R.J. *Coord. Chem. Rev.* **1980**, 33, 227-250.

-
74. Van Rijt, S.H.; Hebden, A.J.; Amaresekera, T.; Deeth, R.J.; Clarkson, G.J.; Parsons, S.; McGowan, P.C.; Sadler, P.J. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7753-7764.
75. Bak, B.; Dambmann, C.; Nicolaisen, F.; Pedersen, E.J.; Bhaca, N.S. *J. Mol. Spectr.* **1968**, *45*, 210-212.
76. Girasolo, M.; Pizzino, T.; Mansueto, C.; Valle, G.; Stocco, G.C.; *Appl. Organomet. Chem.* **2000**, *14*, 197-211.
77. Kawakami, K.; Tanaka, T. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *49*, 409-415.
78. Holecek, J.; Nádvorník, M.; Handlir, K.; Lycka, A. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *315*, 299-308.
79. Horsley, W.; Sternlicht, H.; Cohen, J.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *3*, 680-686.
80. García-Raso, A.; Fiol, J.J.; López-Zafra, A.; Mata, I.; Espinosa, E.; Molins, E. *Polyhedron.* **2000**, *19*, 673-680.
81. Frey, M.H.; Opella, S.J. *J. Mag. Reson.* **1986**, *66*, 144-147.
82. Saraswat, B.S.; Mason, J. *Polyhedron.* **1986**, *5*, 1449-1458.
83. Smith, F.E.; Hynes, R.C.; Ang, T.T.; Khoo, L.E.; Eng, G. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1114.
84. Topliss, J.G. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 1006-1011.
85. Schneider, G.; Baringhaus, K.H. *Molecular Design: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co: Weinheim*, 2008; pp 15-16.
86. Porsolt, R.D.; Kruczynski, A.; Hill, B.T. In *Short Protocols in Pharmacology and Drug Discovery. A Compendium of Methods from Current Protocols in Pharmacology*; Enna, S.J.; Williams, M.; Ferkany, J.W.; Kenakin, T.; Porsolt, R.D. Eds.; John Wiley & Sons: New Jersey, 2007; pp 5-1, 5-126 to 5-132.
87. Wermuth, C.G. In *Analogue-Based Drug Discovery*; Fisher, J.; Ganellin, C.R. Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co: Weinheim, 2006; pp 3-11.
88. *Gaussian 09*; Revisión A.1. Fritch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G.A.; Nakatsuji, M.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H.P.; Izmaylov, A.F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J.L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.;

Montgomery, J.A.; Peralta, J.E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J.J.; Brothers, E.; Kudin, K.N.; Staroverov, V.N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J.C.; Iyengar, S.S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millan, J.M.; Klene, Knox, J.E.; Cross, J.B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R.E.; Yazyev, O.; Austin, A.J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J.W.; Martin, R.L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V.G.; Voth, G.A.; Salvador, P.; Dannenberg, J.J.; Dapprich, S.; Daniels, A.D.; Farkas, O.; Foresman, J.B.; Ortiz, J.V.; Cioslowski, J.; Fox, D.J.; Gaussian, Inc., Wallinford CT. **2009**.

89. Hansch, C.; Fujita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1616-1626.

90. Kelland, L.R. *Eur. J. Cancer.* **2004**, 40, 827-836.

91. Galván-Hidalgo, J.M. *Tesis de Licenciatura*: Facultad de Química. UNAM. México, D.F., 2008; pp 44-45.

ANEXO

Tablas de datos para el análisis de descriptores electrónicos para los compuestos **4a-i**.

Compuesto 4a.

	N(A)	K(A)	K_Scaled(A)	Ven(A)	VenO(A)	L(A)
C1	6.031505	37.884272	-38.183242	-279.752407	-89.943389	3.995865
C2	6.034188	37.875865	-38.174768	-265.771338	-89.956422	3.990055
C3	6.019436	37.890445	-38.189464	-275.404541	-90.014516	3.927107
C4	6.009984	37.852557	-38.151276	-291.249542	-89.917547	3.917932
C5	6.009792	37.873348	-38.172231	-314.544646	-89.920636	3.934967
C6	5.485471	37.541636	-37.837902	-293.806161	-87.823718	3.523113
H7	0.936665	0.591317	-0.595984	-23.757943	-1.231213	0.398465
H8	0.917225	0.582673	-0.587271	-28.189423	-1.212777	0.383086
H9	0.924365	0.586935	-0.591566	-25.254122	-1.220617	0.389337
C10	6.043842	37.870288	-38.169147	-248.555175	-89.965822	3.9971
C11	6.049039	37.868726	-38.167573	-269.592434	-89.975158	4.000591
C12	6.041433	37.849932	-38.14863	-246.53994	-89.924755	3.995856
C13	6.044766	37.850802	-38.149508	-239.07125	-89.932936	4.001067
H14	0.948666	0.602227	-0.60698	-29.530782	-1.248149	0.401125
H15	0.93448	0.59202	-0.596692	-23.399385	-1.230587	0.399742
H16	0.935039	0.591381	-0.596048	-21.886127	-1.230446	0.399831
C17	5.546966	37.616926	-37.913786	-299.61631	-88.089475	3.602998
H18	0.912734	0.594604	-0.599296	-33.235793	-1.220318	0.367669
O19	9.082504	75.369934	-75.964728	-541.75653	-184.310529	8.000565
N20	8.053064	55.00243	-55.436491	-477.811744	-134.033953	6.275839
C21	5.756965	37.740503	-38.038339	-310.352857	-89.036418	3.72719
H22	0.937664	0.60074	-0.605481	-33.681748	-1.23566	0.392571
C23	4.8001	37.144549	-37.437681	-266.839225	-85.073868	3.010588
O24	9.001088	75.27958	-75.873661	-448.249053	-183.779822	8.017822
O25	9.059638	75.364509	-75.959261	-539.063873	-184.196562	7.95543
Sn26	48.04323	0.598335	-0.603057	-16955.3844	-15501.3745	0.635826
C27	6.375028	37.944635	-38.244082	-331.744961	-90.849191	4.340638
C28	5.971757	37.782593	-38.080761	-282.857726	-89.729898	3.905377
H29	0.977278	0.604578	-0.609349	-35.155693	-1.258099	0.420131
H30	0.977779	0.603204	-0.607965	-36.064663	-1.256872	0.421512
C31	5.975684	37.78564	-38.083831	-251.249324	-89.745733	3.91122
H32	1.002924	0.622078	-0.626988	-33.370327	-1.28842	0.448805
H33	0.986279	0.617972	-0.622849	-33.640724	-1.27684	0.43184
C34	6.041992	37.8067	-38.105058	-228.249858	-89.927323	4.019203
H35	1.001713	0.621346	-0.62625	-28.244222	-1.286923	0.450391
H36	1.002369	0.62174	-0.626647	-27.876709	-1.287628	0.450924
H37	0.989653	0.610431	-0.615248	-22.493085	-1.271666	0.441308
H38	0.99207	0.611434	-0.61626	-24.515806	-1.273697	0.441828
H39	0.991505	0.611188	-0.616011	-24.76115	-1.27319	0.441376

C40	6.378477	37.946458	-38.245919	-333.54551	-90.862772	4.343385
C41	5.970792	37.782302	-38.080467	-285.751952	-89.727556	3.904419
H42	0.976838	0.603427	-0.608189	-36.526823	-1.256931	0.417959
H43	0.974114	0.602722	-0.607478	-34.863339	-1.254779	0.418165
C44	5.975516	37.785613	-38.083804	-253.71153	-89.745642	3.911237
H45	0.989469	0.618937	-0.623822	-34.625883	-1.279363	0.434158
H46	0.99997	0.621013	-0.625914	-33.519174	-1.286085	0.446399
C47	6.041777	37.806727	-38.105085	-230.640632	-89.927	4.019104
H48	1.001481	0.621381	-0.626285	-28.000443	-1.286896	0.450289
H49	1.001345	0.621244	-0.626146	-28.843542	-1.286702	0.450059
H50	0.989273	0.610271	-0.615087	-22.805519	-1.271361	0.441023
H51	0.991421	0.611194	-0.616018	-25.312375	-1.273172	0.441305
H52	0.991586	0.611263	-0.616087	-24.778836	-1.273315	0.441432
C53	5.948734	37.782244	-38.080408	-298.906418	-89.680551	3.856559
H54	0.989093	0.622048	-0.626957	-37.496288	-1.281842	0.431363
C55	5.983948	37.806333	-38.104688	-279.447725	-89.808196	3.918064
H56	0.993516	0.624658	-0.629587	-35.376749	-1.287249	0.432648
H57	0.993077	0.616761	-0.621628	-31.20129	-1.278765	0.441372
C58	6.035914	37.80997	-38.108354	-249.604384	-89.920231	4.013287
H59	0.986632	0.60896	-0.613766	-28.578271	-1.268908	0.436946
H60	0.982703	0.608202	-0.613001	-26.081354	-1.266185	0.435318
H61	0.987224	0.612404	-0.617237	-26.388503	-1.273219	0.432823
C62	6.041367	37.83772	-38.136322	-264.168734	-89.987038	4.016511
H63	0.977378	0.60895	-0.613755	-27.849396	-1.265276	0.423125
H64	0.982845	0.606846	-0.611635	-28.561967	-1.265241	0.432694
H65	0.969615	0.607916	-0.612713	-29.839068	-1.260254	0.414853
----	265.999989	1247.65564	-1257.50172	-26878.9468	-18471.3998	143.570787

Compuesto 4b.

	N(A)	K(A)	K_Scaled(A)	Ven(A)	VenO(A)	L(A)
C1	6.030653	37.884603	-38.172421	-284.235016	-89.94175	3.995469
C2	6.033578	37.876365	-38.164119	-270.228629	-89.955992	3.989693
C3	6.019206	37.89035	-38.178211	-280.155471	-90.01371	3.926999
C4	6.009934	37.850986	-38.138548	-296.416741	-89.914084	3.918146
C5	6.00525	37.870979	-38.158693	-319.218302	-89.904591	3.932228
C6	5.478713	37.537497	-37.822678	-297.676611	-87.796826	3.519556
H7	0.936338	0.59122	-0.595712	-24.448852	-1.230971	0.398198
H8	0.916453	0.582354	-0.586778	-28.870035	-1.212107	0.382504
H9	0.923568	0.586649	-0.591106	-25.89581	-1.219951	0.38874
C10	6.043429	37.870503	-38.158214	-253.345707	-89.965276	3.996756
C11	6.048521	37.868493	-38.156188	-275.762504	-89.973537	4.000139
C12	6.04088	37.849956	-38.13751	-252.491149	-89.923492	3.995402
C13	6.044212	37.85102	-38.138582	-244.254107	-89.932148	4.000637

H14	0.948878	0.60255	-0.607127	-30.703112	-1.248586	0.401275
H15	0.934124	0.591896	-0.596392	-24.392888	-1.230295	0.399468
H16	0.934601	0.591198	-0.59569	-22.656045	-1.230069	0.399508
C17	5.553387	37.621005	-37.90682	-305.54065	-88.115635	3.611073
H18	0.913203	0.594519	-0.599035	-34.475022	-1.22053	0.369019
O19	9.085462	75.378833	-75.951502	-550.243018	-184.339453	8.002746
N20	8.04775	54.98822	-55.405977	-486.744946	-133.987879	6.279774
C21	5.748667	37.736059	-38.022748	-320.962809	-89.01058	3.717325
H22	0.931541	0.599895	-0.604453	-35.611748	-1.23185	0.387271
C23	4.793748	37.138887	-37.421039	-277.241505	-85.049311	3.005126
O24	9.001689	75.275771	-75.847656	-473.896815	-183.768889	8.019368
O25	9.061161	75.368258	-75.940847	-555.234559	-184.210131	7.958715
Sn26	48.037828	0.595552	-0.600077	-17010.8722	-15501.2555	0.632435
C27	6.37559	37.945548	-38.233828	-338.352791	-90.852519	4.341995
C28	5.973215	37.782904	-38.069948	-289.926454	-89.733564	3.90648
H29	0.976386	0.604346	-0.608938	-36.031431	-1.257567	0.419604
H30	0.977011	0.602844	-0.607424	-36.897514	-1.256229	0.42122
C31	5.975631	37.785367	-38.07243	-257.253891	-89.745165	3.911327
H32	1.003263	0.622284	-0.627011	-34.612042	-1.288817	0.447991
H33	0.987335	0.618215	-0.622911	-34.996746	-1.277571	0.433037
C34	6.041885	37.806841	-38.094068	-234.501111	-89.927388	4.019108
H35	1.001308	0.621151	-0.62587	-29.189218	-1.286568	0.450099
H36	1.001994	0.621593	-0.626315	-28.772677	-1.287321	0.450659
H37	0.989511	0.610385	-0.615022	-23.412917	-1.271571	0.441205
H38	0.991986	0.611418	-0.616063	-25.563603	-1.273641	0.441732
H39	0.991375	0.611189	-0.615832	-25.874598	-1.273147	0.441271
C40	6.37672	37.946228	-38.234513	-340.961813	-90.85765	4.342529
C41	5.971826	37.782652	-38.069695	-293.34152	-89.730529	3.905534
H42	0.977815	0.603356	-0.607939	-37.594924	-1.257294	0.419945
H43	0.974632	0.603372	-0.607956	-36.033095	-1.255722	0.418244
C44	5.975643	37.78541	-38.072474	-260.906336	-89.745481	3.911303
H45	0.98857	0.618655	-0.623355	-35.947577	-1.278669	0.434088
H46	1.001705	0.621773	-0.626497	-34.879361	-1.287684	0.446774
C47	6.04175	37.806716	-38.093941	-238.09274	-89.926874	4.019065
H48	1.001574	0.621432	-0.626153	-29.12787	-1.286982	0.45034
H49	1.001468	0.62126	-0.62598	-30.043319	-1.286756	0.450208
H50	0.98935	0.610301	-0.614937	-23.959172	-1.271418	0.441081
H51	0.991491	0.611233	-0.615876	-26.668553	-1.273246	0.441363
H52	0.99169	0.611338	-0.615983	-25.960198	-1.273444	0.441518
C53	5.979874	37.830172	-38.117576	-310.17089	-89.838624	3.923655
H54	0.959125	0.605866	-0.610469	-35.262807	-1.251424	0.41018
H55	0.964054	0.606377	-0.610984	-37.569558	-1.256182	0.412656
C56	6.011367	37.859338	-38.146963	-295.784781	-89.918153	3.912182

C57	6.032316	37.854089	-38.141675	-279.496818	-89.913769	3.981833
C58	6.045972	37.861233	-38.148873	-276.387552	-89.960942	3.995141
C59	6.046908	37.863933	-38.151593	-260.402559	-89.948179	4.006284
H60	0.940089	0.593585	-0.598095	-30.857179	-1.234924	0.400842
C61	6.024518	37.854263	-38.14185	-257.597124	-89.879442	3.987751
H62	0.942326	0.59422	-0.598734	-29.848322	-1.236705	0.402938
C63	5.681405	37.654464	-37.940533	-248.193823	-88.563905	3.697157
H64	0.932093	0.586944	-0.591404	-25.443667	-1.224149	0.394616
H65	0.923731	0.585008	-0.589452	-24.760614	-1.218523	0.38909
O66	8.952357	75.286805	-75.858775	-380.473518	-183.845422	7.957994
H67	0.470144	0.396749	-0.399763	-11.510828	-0.759816	0.099879
-----	289.999772	1434.91447	-1445.81582	-28294.2358	-18920.3962	161.847487

Compuesto 4c.

	N(A)	K(A)	K_Scaled(A)	Ven(A)	VenO(A)	L(A)
C1	6.030762	37.884724	-38.178814	-282.153451	-89.942205	3.995579
C2	6.033726	37.876519	-38.170546	-268.284081	-89.956682	3.989775
C3	6.019258	37.890529	-38.184664	-278.162501	-90.014162	3.927013
C4	6.009987	37.850925	-38.144753	-294.227563	-89.914124	3.918177
C5	6.005096	37.871104	-38.165088	-316.84447	-89.904413	3.932057
C6	5.477912	37.537146	-37.828538	-295.551832	-87.794039	3.51875
H7	0.936461	0.591274	-0.595864	-24.181768	-1.231084	0.398291
H8	0.916464	0.582358	-0.586879	-28.559611	-1.212119	0.382514
H9	0.923731	0.586741	-0.591295	-25.622837	-1.220121	0.388859
C10	6.04336	37.870536	-38.164516	-251.47373	-89.965196	3.996665
C11	6.048492	37.868544	-38.162508	-273.536762	-89.97358	4.000088
C12	6.040826	37.849983	-38.143803	-250.42979	-89.92343	3.995329
C13	6.044213	37.851009	-38.144837	-242.356932	-89.932109	4.000641
H14	0.94902	0.602675	-0.607354	-30.336527	-1.248774	0.401336
H15	0.934171	0.591913	-0.596508	-24.07449	-1.230331	0.399505
H16	0.934624	0.591204	-0.595794	-22.379936	-1.230087	0.399524
C17	5.553899	37.622386	-37.914439	-303.134318	-88.120029	3.611058
H18	0.913931	0.595166	-0.599786	-34.098806	-1.221542	0.369392
O19	9.085293	75.379146	-75.964296	-546.472153	-184.340039	8.002476
N20	8.046656	54.98546	-55.412299	-482.652721	-133.979151	6.279595
C21	5.748776	37.734664	-38.027589	-317.433908	-89.009312	3.71695
H22	0.931111	0.599984	-0.604641	-35.063317	-1.231598	0.386692
C23	4.792927	37.138121	-37.426415	-274.301966	-85.04553	3.004728
O24	9.001353	75.275989	-75.860338	-468.009464	-183.768765	8.018325
O25	9.060834	75.370136	-75.955216	-550.324983	-184.213594	7.957392
Sn26	48.037581	0.595149	-0.599769	-16987.1003	-15501.2413	0.633028
C27	6.375936	37.945929	-38.240494	-335.782802	-90.853837	4.342075

C28	5.972678	37.782608	-38.075906	-287.092387	-89.731957	3.906188
H29	0.976589	0.6044	-0.609091	-35.667584	-1.257672	0.419682
H30	0.977626	0.603148	-0.60783	-36.610435	-1.25675	0.421562
C31	5.97573	37.785535	-38.078855	-254.993664	-89.745568	3.911157
H32	1.002499	0.62199	-0.626818	-34.021351	-1.28812	0.448486
H33	0.987761	0.618315	-0.623114	-34.52376	-1.277887	0.433413
C34	6.042045	37.806714	-38.100198	-232.169031	-89.92749	4.019265
H35	1.001575	0.621334	-0.626157	-28.870955	-1.28687	0.450252
H36	1.002156	0.621687	-0.626513	-28.416891	-1.287497	0.450795
H37	0.989546	0.610372	-0.61511	-23.076667	-1.271572	0.441233
H38	0.992013	0.611385	-0.616131	-25.143969	-1.273614	0.441773
H39	0.991429	0.611187	-0.615931	-25.485137	-1.273155	0.441294
C40	6.376199	37.945682	-38.240245	-337.541768	-90.855623	4.341867
C41	5.969687	37.781664	-38.074953	-290.541258	-89.723921	3.903494
H42	0.976395	0.602963	-0.607643	-36.958863	-1.256129	0.419431
H43	0.975577	0.603376	-0.60806	-35.529386	-1.256073	0.419124
C44	5.975913	37.785624	-38.078945	-258.246293	-89.746512	3.911432
H45	0.989703	0.6191	-0.623906	-35.599415	-1.279644	0.434812
H46	1.000426	0.621227	-0.626049	-34.397891	-1.286529	0.446831
C47	6.041877	37.806646	-38.100129	-235.752927	-89.927005	4.019159
H48	1.00181	0.621544	-0.626369	-28.699865	-1.287205	0.450508
H49	1.001725	0.621373	-0.626197	-29.541346	-1.286977	0.450398
H50	0.989471	0.610351	-0.615089	-23.584327	-1.271521	0.441176
H51	0.991603	0.611268	-0.616013	-26.314525	-1.273326	0.441435
H52	0.991699	0.611288	-0.616033	-25.590661	-1.273385	0.441543
C53	5.983096	37.833628	-38.127322	-305.707365	-89.853094	3.927333
H54	0.958333	0.605554	-0.610255	-34.590616	-1.250778	0.409375
H55	0.961841	0.605513	-0.610214	-36.691614	-1.254321	0.411755
C56	6.017378	37.861984	-38.155897	-290.040676	-89.939497	3.917354
C57	6.04942	37.863619	-38.157545	-272.983748	-89.970504	3.998835
C58	6.060598	37.869531	-38.163503	-270.240288	-90.008465	4.009826
C59	6.054431	37.850284	-38.144106	-250.478422	-89.958331	4.008091
H60	0.94598	0.595629	-0.600253	-30.132526	-1.239731	0.405183
C61	6.052722	37.849456	-38.143272	-248.523866	-89.952714	4.006599
H62	0.947525	0.595979	-0.600606	-29.236688	-1.240818	0.406603
C63	6.056802	37.847362	-38.141162	-242.083377	-89.956952	4.010895
H64	0.940857	0.594118	-0.59873	-24.217833	-1.235737	0.404893
H65	0.940987	0.594221	-0.598833	-23.811599	-1.23591	0.405051
H66	0.940774	0.593719	-0.598328	-22.494943	-1.235362	0.404599
----	282.000873	1360.04069	-1370.59835	-27768.1549	-18738.6514	154.598517

Compuesto 4d.

	N(A)	K(A)	K_Scaled(A)	Ven(A)	VenO(A)	L(A)
C1	6.031199	37.885024	-38.170965	-288.493036	-89.943841	3.995835
C2	6.034027	37.876658	-38.162535	-274.480232	-89.957636	3.989931
C3	6.019403	37.890185	-38.176165	-284.983309	-90.013771	3.927134
C4	6.010177	37.850317	-38.135996	-302.234474	-89.913364	3.918391
C5	6.005345	37.870534	-38.156365	-325.080806	-89.903975	3.932292
C6	5.478352	37.537172	-37.820487	-302.088654	-87.795394	3.519195
H7	0.936645	0.591349	-0.595813	-25.083126	-1.231242	0.398428
H8	0.916864	0.582524	-0.586921	-29.459346	-1.212467	0.38281
H9	0.92404	0.586857	-0.591286	-26.489635	-1.220387	0.389081
C10	6.043679	37.870653	-38.156485	-257.938587	-89.96617	3.996894
C11	6.048712	37.868637	-38.154454	-282.563818	-89.974192	4.00025
C12	6.041141	37.850019	-38.135696	-258.591067	-89.924197	3.995548
C13	6.044495	37.851248	-38.136934	-249.274725	-89.933202	4.00084
H14	0.949393	0.602911	-0.607462	-32.03157	-1.249229	0.401437
H15	0.934402	0.592007	-0.596476	-25.405607	-1.230532	0.399674
H16	0.934857	0.591299	-0.595762	-23.379102	-1.230289	0.399698
C17	5.552788	37.62084	-37.904787	-312.256076	-88.11348	3.610098
H18	0.914741	0.595523	-0.600017	-35.922435	-1.222355	0.369619
O19	9.086602	75.379961	-75.948899	-557.301037	-184.346338	8.004242
N20	8.048359	54.987274	-55.402296	-496.131631	-133.987331	6.279966
C21	5.748778	37.736065	-38.020882	-329.432891	-89.009432	3.718031
H22	0.933115	0.60073	-0.605264	-37.354715	-1.233591	0.387685
C23	4.794544	37.139387	-37.4197	-282.948807	-85.052635	3.005829
O24	9.003062	75.275175	-75.843321	-484.518715	-183.770797	8.021028
O25	9.061562	75.368673	-75.937525	-563.613727	-184.212705	7.958949
Sn26	48.03735	0.595243	-0.599736	-17049.4461	-15501.2428	0.632368
C27	6.374735	37.945787	-38.232187	-342.525171	-90.850853	4.340857
C28	5.973168	37.782911	-38.068081	-293.064152	-89.733568	3.906704
H29	0.976498	0.604506	-0.609069	-36.624216	-1.257806	0.419695
H30	0.97785	0.603264	-0.607817	-37.676579	-1.257004	0.421712
C31	5.975359	37.78555	-38.07074	-260.335401	-89.744727	3.911039
H32	1.00241	0.621769	-0.626462	-34.904072	-1.287819	0.448466
H33	0.987973	0.618469	-0.623137	-35.640525	-1.278124	0.433507
C34	6.042047	37.806741	-38.092091	-237.196359	-89.927528	4.019258
H35	1.001529	0.621305	-0.625995	-29.80911	-1.286814	0.450215
H36	1.00217	0.621667	-0.626359	-29.244271	-1.287475	0.450818
H37	0.98957	0.610387	-0.614994	-23.846435	-1.271593	0.441249
H38	0.992107	0.611454	-0.616069	-25.922263	-1.273731	0.441848
H39	0.991459	0.611188	-0.615801	-26.361612	-1.273172	0.441324
C40	6.376998	37.946487	-38.232892	-345.526803	-90.858797	4.342605
C41	5.96959	37.781526	-38.066686	-297.821641	-89.723328	3.903058
H42	0.976989	0.603324	-0.607877	-38.280103	-1.256777	0.419638

H43	0.975735	0.603324	-0.607878	-36.601483	-1.256088	0.419273
C44	5.975881	37.785661	-38.070851	-264.776898	-89.74653	3.911424
H45	0.990307	0.619153	-0.623826	-36.94588	-1.27997	0.435276
H46	1.000355	0.62132	-0.626009	-35.574803	-1.286616	0.446666
C47	6.041991	37.806636	-38.091985	-242.041529	-89.927263	4.019237
H48	1.0018	0.62156	-0.626251	-29.699066	-1.287224	0.450516
H49	1.001694	0.621347	-0.626036	-30.667661	-1.286942	0.450373
H50	0.989466	0.610337	-0.614943	-24.530417	-1.271509	0.441176
H51	0.991714	0.611288	-0.615901	-27.429131	-1.273386	0.441513
H52	0.99168	0.61129	-0.615903	-26.580219	-1.273377	0.441517
C53	5.966621	37.809362	-38.094731	-319.191763	-89.773924	3.911336
H54	0.961724	0.605097	-0.609664	-38.706537	-1.253531	0.4117
H55	0.961615	0.606197	-0.610772	-36.990804	-1.252755	0.411709
C56	6.042974	37.920318	-38.206525	-297.513613	-90.113227	3.947206
C57	5.745209	37.750892	-38.035821	-269.862199	-88.936585	3.729534
C58	6.031991	37.833626	-38.119178	-252.69302	-89.862501	3.99305
C59	6.053555	37.828878	-38.114395	-247.389682	-89.909157	4.005388
C60	6.059236	37.833955	-38.11951	-257.366328	-89.931839	4.011013
C61	6.051448	37.842298	-38.127917	-279.778287	-89.933122	4.002875
C62	6.003937	37.864346	-38.150131	-307.597937	-89.88786	3.911958
C63	5.758048	37.699626	-37.984167	-277.679038	-88.790088	3.800069
H64	0.934246	0.588446	-0.592887	-24.224406	-1.227114	0.398336
H65	0.946778	0.596302	-0.600803	-23.429475	-1.240586	0.408574
H66	0.950129	0.597597	-0.602108	-25.701068	-1.24341	0.411064
H67	0.948904	0.595676	-0.600172	-31.839888	-1.241633	0.406138
H68	0.902539	0.574987	-0.579327	-29.695508	-1.199889	0.372316
H69	0.560154	0.43547	-0.438757	-15.971961	-0.868014	0.144457
N70	8.016091	55.03404	-55.449415	-371.681243	-134.211451	6.284624
----	301.999907	1490.90163	-1502.15435	-29093.4418	-19051.226	168.445565

Compuesto 4e.

	N(A)	K(A)	K_Scaled(A)	Ven(A)	VenO(A)	L(A)
C1	6.031131	37.884756	-38.173916	-280.510589	-89.943166	3.995791
C2	6.033918	37.876372	-38.165468	-266.631656	-89.956817	3.989905
C3	6.019387	37.890382	-38.179586	-276.337985	-90.014185	3.927109
C4	6.01005	37.851352	-38.140257	-292.091004	-89.915139	3.91816
C5	6.006496	37.871441	-38.160499	-314.749715	-89.908382	3.933217
C6	5.479059	37.53775	-37.824262	-293.944177	-87.798443	3.519306
H7	0.936547	0.59131	-0.595823	-23.939421	-1.231158	0.398362
H8	0.916754	0.582487	-0.586933	-28.332123	-1.212374	0.382726
H9	0.923945	0.586795	-0.591274	-25.395701	-1.220277	0.389022
C10	6.043612	37.870457	-38.159508	-249.735934	-89.965626	3.996862
C11	6.048764	37.868481	-38.157517	-271.089007	-89.974049	4.000328
C12	6.041196	37.849871	-38.138765	-248.230593	-89.924078	3.995632

C13	6.044521	37.850921	-38.139823	-240.497061	-89.932622	4.000866
H14	0.949024	0.602565	-0.607164	-29.874084	-1.24865	0.401387
H15	0.934388	0.591993	-0.596511	-23.721578	-1.230513	0.39967
H16	0.934848	0.591296	-0.595809	-22.115809	-1.230279	0.39969
C17	5.551654	37.618709	-37.905838	-300.466765	-88.105984	3.610198
H18	0.912986	0.594181	-0.598716	-33.520678	-1.220056	0.369121
O19	9.084911	75.377279	-75.952605	-543.609609	-184.334838	8.002139
N20	8.049061	54.991703	-55.411434	-479.433111	-133.998885	6.28084
C21	5.745969	37.734653	-38.022668	-314.394637	-89.001629	3.715504
H22	0.931049	0.599566	-0.604142	-34.409558	-1.231215	0.388063
C23	4.791226	37.137071	-37.420524	-272.079674	-85.03938	3.00391
O24	9.001491	75.275469	-75.850019	-463.047175	-183.768095	8.021021
O25	9.060575	75.368403	-75.943662	-546.849703	-184.209398	7.957371
Sn26	48.040039	0.596348	-0.6009	-16971.787	-15501.2984	0.634972
C27	6.375258	37.946325	-38.235955	-333.951078	-90.853299	4.341152
C28	5.97265	37.782459	-38.070838	-285.14036	-89.731606	3.906418
H29	0.976213	0.604366	-0.608979	-35.405955	-1.257501	0.419436
H30	0.977646	0.603205	-0.607809	-36.391128	-1.256778	0.421416
C31	5.975462	37.785601	-38.074004	-253.403742	-89.745055	3.911104
H32	1.001937	0.621618	-0.626363	-33.564941	-1.287446	0.448497
H33	0.987693	0.618339	-0.623058	-34.224642	-1.277881	0.433316
C34	6.042155	37.806711	-38.095276	-230.530919	-89.927746	4.019351
H35	1.001664	0.621396	-0.626139	-28.64772	-1.286973	0.450331
H36	1.002144	0.621644	-0.626389	-28.161916	-1.287447	0.45078
H37	0.989581	0.610384	-0.615043	-22.839815	-1.271598	0.44126
H38	0.991997	0.611382	-0.616049	-24.84199	-1.273601	0.441758
H39	0.991397	0.611166	-0.61583	-25.214621	-1.273124	0.441261
C40	6.376543	37.946047	-38.235675	-335.832427	-90.857313	4.341641
C41	5.969241	37.781805	-38.070179	-289.190328	-89.723313	3.90303
H42	0.976218	0.603063	-0.607666	-36.720732	-1.25611	0.418798
H43	0.975499	0.603178	-0.607781	-35.216109	-1.25583	0.419237
C44	5.975994	37.785654	-38.074057	-257.015633	-89.746798	3.911414
H45	0.988659	0.618722	-0.623444	-35.454284	-1.278795	0.433536
H46	1.000119	0.621155	-0.625896	-34.075912	-1.286313	0.44702
C47	6.041869	37.806681	-38.095245	-234.604854	-89.927041	4.019155
H48	1.002219	0.621653	-0.626398	-28.459707	-1.287483	0.450887
H49	1.001543	0.621328	-0.62607	-29.362313	-1.286859	0.450215
H50	0.989731	0.610444	-0.615103	-23.400229	-1.271726	0.441388
H51	0.991111	0.611059	-0.615723	-26.142174	-1.272892	0.441048
H52	0.991939	0.611383	-0.616049	-25.392228	-1.273584	0.441712
C53	5.962638	37.818985	-38.107644	-302.479021	-89.781589	3.91106
H54	0.954666	0.603761	-0.608369	-33.858436	-1.247387	0.407843
H55	0.950025	0.600193	-0.604774	-36.146352	-1.242901	0.401769

C56	5.735425	37.736559	-38.024588	-277.944025	-88.894064	3.690517
C57	5.774867	37.708688	-37.996505	-255.923948	-88.837451	3.828931
C58	5.326644	37.482507	-37.768597	-228.309848	-87.176379	3.447118
H59	0.887195	0.56712	-0.571449	-25.508216	-1.184881	0.360116
H60	0.878838	0.567363	-0.571694	-22.21383	-1.179824	0.355093
H61	0.546721	0.427617	-0.430881	-13.655243	-0.851627	0.138026
N62	7.881808	54.775346	-55.193426	-365.207494	-133.079951	6.285873
N63	8.011623	55.067491	-55.4878	-341.251476	-134.241817	6.258607
-----	275.999532	1354.23401	-1364.57037	-27512.478	-18728.0857	152.961289

Compuesto 4f.

	N(A)	K(A)	K_Scaled(A)	Ven(A)	VenO(A)	L(A)
C1	6.030579	37.88487	-38.175862	-279.431165	-89.942076	3.995405
C2	6.033647	37.876697	-38.167626	-265.747898	-89.956875	3.989691
C3	6.019281	37.89027	-38.181303	-275.501543	-90.013686	3.927044
C4	6.009949	37.850298	-38.141024	-291.116031	-89.912788	3.918241
C5	6.004988	37.870707	-38.16159	-313.372497	-89.903406	3.932093
C6	5.478407	37.537734	-37.826059	-292.674808	-87.796447	3.51936
H7	0.936562	0.591325	-0.595867	-23.836356	-1.231181	0.398363
H8	0.916493	0.582377	-0.58685	-28.169554	-1.212155	0.382534
H9	0.92375	0.586763	-0.59127	-25.271336	-1.220158	0.388875
C10	6.043421	37.870693	-38.161576	-249.017627	-89.96563	3.996689
C11	6.048284	37.868537	-38.159403	-270.198582	-89.973061	3.999885
C12	6.0409	37.849909	-38.140632	-247.477432	-89.923436	3.995384
C13	6.044253	37.85114	-38.141872	-239.798137	-89.932477	4.000656
H14	0.949164	0.602793	-0.607423	-29.718533	-1.248982	0.401423
H15	0.934223	0.591944	-0.596491	-23.603452	-1.230389	0.399543
H16	0.934692	0.591234	-0.595775	-22.012471	-1.230149	0.399577
C17	5.55257	37.621845	-37.910817	-299.100894	-88.115968	3.609585
H18	0.913864	0.59541	-0.599984	-33.386431	-1.221722	0.369232
O19	9.085982	75.380602	-75.959597	-541.323836	-184.345483	8.003276
N20	8.045348	54.982034	-55.404348	-475.427892	-133.967795	6.279811
C21	5.75465	37.737117	-38.026974	-309.972435	-89.036349	3.722061
H22	0.931436	0.599402	-0.604006	-33.712803	-1.230435	0.388678
C23	4.794606	37.13857	-37.423829	-267.576431	-85.050864	3.007413
O24	9.000874	75.276009	-75.8542	-453.3324	-183.776853	8.018004
O25	9.06074	75.375416	-75.954371	-540.2109	-184.225306	7.956553
Sn26	48.036424	0.594763	-0.599332	-16950.0659	-15501.2234	0.632896
C27	6.375829	37.94612	-38.237583	-331.532702	-90.853953	4.342076
C28	5.972623	37.782186	-38.072389	-282.953769	-89.73097	3.906326
H29	0.976219	0.604446	-0.609089	-35.109227	-1.257588	0.419426
H30	0.977856	0.603276	-0.607909	-35.984511	-1.25694	0.421596
C31	5.975545	37.785625	-38.075855	-251.542947	-89.745303	3.911175

H32	1.001869	0.621682	-0.626457	-33.253971	-1.287525	0.447915
H33	0.988378	0.618508	-0.623258	-33.80332	-1.278386	0.434123
C34	6.041986	37.806788	-38.09718	-228.750091	-89.92752	4.019231
H35	1.001582	0.62135	-0.626123	-28.309688	-1.286895	0.450285
H36	1.001978	0.62158	-0.626354	-27.896639	-1.287297	0.450611
H37	0.98947	0.610337	-0.615025	-22.575295	-1.271499	0.441171
H38	0.991958	0.611384	-0.61608	-24.587008	-1.273588	0.441705
H39	0.991512	0.611221	-0.615915	-24.875424	-1.273237	0.441391
C40	6.375689	37.945663	-38.237121	-333.254224	-90.854526	4.341611
C41	5.970428	37.782388	-38.072593	-286.048214	-89.726937	3.9042
H42	0.976271	0.602809	-0.607439	-36.388658	-1.255887	0.419392
H43	0.975321	0.603358	-0.607993	-34.977172	-1.256055	0.418988
C44	5.975753	37.785515	-38.075744	-254.366087	-89.745942	3.9114
H45	0.988596	0.618938	-0.623692	-34.61896	-1.278894	0.433797
H46	1.001266	0.621597	-0.626371	-33.690511	-1.28727	0.447372
C47	6.041849	37.806727	-38.097118	-231.720865	-89.927062	4.019093
H48	1.001898	0.621548	-0.626322	-28.142946	-1.287247	0.450629
H49	1.001527	0.621267	-0.626038	-28.916784	-1.286788	0.450242
H50	0.989505	0.610363	-0.615051	-23.00354	-1.271551	0.441204
H51	0.991639	0.611287	-0.615983	-25.52524	-1.273357	0.441472
H52	0.991859	0.611349	-0.616044	-24.969009	-1.273515	0.441645
C53	5.975214	37.823003	-38.11352	-297.738596	-89.810608	3.917641
H54	0.952805	0.605343	-0.609993	-33.806622	-1.248289	0.400273
H55	0.965869	0.606682	-0.611342	-35.507979	-1.256884	0.418391
C56	5.999196	37.8599	-38.1507	-273.993172	-89.944231	3.944998
H57	0.942316	0.600102	-0.604711	-29.989876	-1.2386	0.392042
H58	0.945205	0.595536	-0.60011	-29.137286	-1.23401	0.402353
C59	4.913805	37.185092	-37.470708	-226.074014	-85.520948	3.094569
O60	9.006734	75.254387	-75.832412	-409.241295	-183.764478	8.0451
N61	8.060722	55.014558	-55.437122	-323.20831	-134.284279	6.495189
H62	0.572712	0.441313	-0.444703	-14.6277	-0.880723	0.148711
H63	0.571445	0.439412	-0.442787	-13.680528	-0.877859	0.148957
-----	271.999515	1337.3111	-1347.58292	-27204.8596	-18690.4037	151.288574

Compuesto 4g.

	N(A)	K(A)	K_Scaled(A)	Ven(A)	VenO(A)	L(A)
C1	6.02927	37.884468	-38.176894	-276.726369	-89.938147	3.994577
C2	6.032633	37.876375	-38.168738	-263.104354	-89.953844	3.989131
C3	6.018612	37.890348	-38.182818	-272.649983	-90.012339	3.926573
C4	6.00933	37.850711	-38.142876	-287.879251	-89.912047	3.917769
C5	6.002952	37.870062	-38.162376	-309.991692	-89.89716	3.930475
C6	5.476504	37.536264	-37.826002	-289.9269	-87.788045	3.518283
H7	0.935711	0.590955	-0.595516	-23.441016	-1.230417	0.397723
H8	0.915234	0.581854	-0.586345	-27.761082	-1.211045	0.381586
H9	0.922555	0.586307	-0.590832	-24.875106	-1.219134	0.387993
C10	6.042647	37.870335	-38.162651	-246.338963	-89.963141	3.996192
C11	6.047807	37.86852	-38.160823	-266.821583	-89.972059	3.999501
C12	6.040114	37.84985	-38.142008	-244.402396	-89.921537	3.994827
C13	6.043445	37.850997	-38.143164	-237.048775	-89.930423	4.000059
H14	0.949033	0.602717	-0.607369	-29.148494	-1.248859	0.401415
H15	0.933565	0.591685	-0.596252	-23.118662	-1.229826	0.399048
H16	0.933978	0.590959	-0.59552	-21.606063	-1.229545	0.399042
C17	5.556567	37.624116	-37.914532	-295.84675	-88.131606	3.614128
H18	0.912904	0.594715	-0.599305	-32.729908	-1.220635	0.368916
O19	9.084553	75.38131	-75.963169	-537.128639	-184.341689	8.001149
N20	8.042451	54.979262	-55.40364	-470.967504	-133.956248	6.278415
C21	5.744763	37.727313	-38.018525	-307.271547	-88.992488	3.711062
H22	0.926654	0.598652	-0.603273	-33.215177	-1.22781	0.383891
C23	4.78325	37.135214	-37.421856	-265.880105	-85.014392	2.996221
O24	8.994739	75.274835	-75.855872	-451.370247	-183.749059	8.011487
O25	9.05772	75.373902	-75.955703	-537.221441	-184.212565	7.952201
Sn26	48.039328	0.595791	-0.60039	-16930.527	-15501.2755	0.635387
C27	6.375797	37.946428	-38.239332	-329.275609	-90.855004	4.341756
C28	5.973505	37.783371	-38.075016	-281.462321	-89.735217	3.906975
H29	0.975494	0.60407	-0.608732	-34.736794	-1.256907	0.418976
H30	0.976411	0.602692	-0.607344	-35.518449	-1.2558	0.420644
C31	5.975576	37.785383	-38.077044	-249.873761	-89.745047	3.911129
H32	1.001942	0.621784	-0.626584	-33.066552	-1.287655	0.447807
H33	0.987497	0.618296	-0.623068	-33.533834	-1.277748	0.433211
C34	6.041938	37.806713	-38.098538	-227.290071	-89.927286	4.019228
H35	1.001283	0.621215	-0.62601	-27.993731	-1.286633	0.450045
H36	1.001839	0.62154	-0.626338	-27.601239	-1.287203	0.450559
H37	0.989371	0.610305	-0.615015	-22.332454	-1.271431	0.441098
H38	0.991847	0.611351	-0.61607	-24.369419	-1.273515	0.441617
H39	0.991289	0.611143	-0.61586	-24.632996	-1.273057	0.441216
C40	6.376958	37.945956	-38.238857	-330.451533	-90.858425	4.342497
C41	5.969991	37.782172	-38.073808	-283.999275	-89.725528	3.903803

H42	0.975561	0.602736	-0.607389	-35.773921	-1.255568	0.418766
H43	0.974577	0.602916	-0.607569	-34.509795	-1.25519	0.418478
C44	5.975641	37.785497	-38.077158	-252.0178	-89.745744	3.911422
H45	0.988046	0.618732	-0.623508	-34.316296	-1.278489	0.433386
H46	1.000504	0.621291	-0.626087	-33.403875	-1.286649	0.446646
C47	6.041727	37.806726	-38.098551	-229.651835	-89.92684	4.019054
H48	1.001932	0.621578	-0.626376	-27.759302	-1.287309	0.450655
H49	1.001264	0.62118	-0.625975	-28.423325	-1.286582	0.450047
H50	0.989474	0.61035	-0.615061	-22.64703	-1.271528	0.441188
H51	0.991075	0.611081	-0.615797	-25.190708	-1.272901	0.440988
H52	0.991831	0.611359	-0.616078	-24.666919	-1.273523	0.441654
C53	6.001225	37.874898	-38.167249	-294.589748	-89.961874	3.951
H54	0.938924	0.595466	-0.600062	-31.845285	-1.231895	0.394861
H55	0.932036	0.59378	-0.598363	-33.842761	-1.228095	0.38896
C56	4.896215	37.173228	-37.460164	-237.032154	-85.457183	3.071557
O57	8.996076	75.255051	-75.835935	-417.612839	-183.720712	8.034286
N58	8.057016	55.015334	-55.439991	-343.500224	-134.280426	6.484379
H59	0.567128	0.437427	-0.440803	-14.58297	-0.873468	0.146947
H60	0.572557	0.441296	-0.444703	-16.455401	-0.880785	0.148649
-----	263.999869	1298.24986	-1308.27089	-26810.9592	-18597.8708	146.450533

Compuesto 4h.

	N(A)	K(A)	K_Scaled(A)	Ven(A)	VenO(A)	L(A)
C1	6.02832	37.884333	-38.180782	-271.654035	-89.93577	3.993889
C2	6.031943	37.876506	-38.172894	-258.423622	-89.952408	3.988689
C3	6.018561	37.890299	-38.186795	-267.788115	-90.012146	3.926496
C4	6.009187	37.850102	-38.146284	-282.222269	-89.910376	3.917777
C5	6.001827	37.869271	-38.165603	-303.646646	-89.89335	3.929211
C6	5.477751	37.537764	-37.831502	-284.650811	-87.793963	3.519617
H7	0.935471	0.590893	-0.595517	-22.816046	-1.23025	0.397528
H8	0.914611	0.581582	-0.586133	-27.018895	-1.210496	0.381132
H9	0.921926	0.586078	-0.590664	-24.217703	-1.218611	0.387517
C10	6.042284	37.8705	-38.166841	-241.923422	-89.96259	3.995903
C11	6.04711	37.86833	-38.164655	-260.991483	-89.970142	3.998935
C12	6.039628	37.849831	-38.146011	-239.320589	-89.920352	3.994493
C13	6.042976	37.851146	-38.147336	-232.566788	-89.929699	3.999713
H14	0.948435	0.602573	-0.607289	-28.09932	-1.248443	0.400967
H15	0.933104	0.591518	-0.596146	-22.331222	-1.229446	0.398696
H16	0.933659	0.590834	-0.595457	-20.967158	-1.229275	0.398809
C17	5.558867	37.625673	-37.920099	-288.854157	-88.142034	3.615542
H18	0.912279	0.595423	-0.600082	-31.487768	-1.221149	0.368006
O19	9.08428	75.383079	-75.972962	-527.708528	-184.34444	8.001068
N20	8.044157	54.971908	-55.402071	-458.80569	-133.95166	6.284232

C21	5.762934	37.763496	-38.059	-296.450659	-89.099216	3.727294
H22	0.915746	0.591793	-0.596424	-31.141453	-1.214006	0.376587
C23	4.799014	37.147654	-37.438339	-257.799751	-85.081271	3.009505
O24	8.995414	75.275046	-75.864083	-435.636575	-183.771141	7.989124
O25	9.055719	75.378074	-75.967918	-522.158364	-184.214176	7.947922
Sn26	48.042203	0.596602	-0.601271	-16870.402	-15501.3365	0.638179
C27	6.378094	37.946445	-38.243381	-323.644351	-90.860557	4.343791
C28	5.971558	37.782194	-38.077845	-276.637891	-89.728751	3.905038
H29	0.974981	0.603234	-0.607954	-33.800359	-1.255739	0.418803
H30	0.975536	0.602549	-0.607264	-34.759046	-1.255134	0.419661
C31	5.975603	37.785578	-38.081255	-245.858239	-89.745737	3.911378
H32	1.000966	0.621502	-0.626365	-32.294645	-1.287081	0.446793
H33	0.984051	0.619295	-0.624141	-32.593828	-1.276641	0.430666
C34	6.04183	37.806722	-38.102564	-223.530989	-89.927099	4.019133
H35	1.001405	0.621272	-0.626133	-27.355912	-1.286732	0.450118
H36	1.001718	0.62148	-0.626343	-26.937393	-1.287106	0.450498
H37	0.989352	0.610313	-0.615088	-21.772998	-1.271426	0.441077
H38	0.991691	0.6113	-0.616083	-23.749953	-1.273402	0.441533
H39	0.991405	0.611193	-0.615976	-24.001425	-1.273163	0.441286
C40	6.375581	37.94754	-38.244484	-322.341611	-90.858805	4.340854
C41	5.973501	37.783491	-38.079152	-276.025819	-89.735624	3.907178
H42	0.974779	0.602049	-0.60676	-34.402324	-1.254489	0.41859
H43	0.971924	0.602759	-0.607476	-33.505087	-1.254074	0.416163
C44	5.975088	37.785468	-38.081144	-244.881482	-89.744384	3.910934
H45	0.988175	0.618367	-0.623206	-32.65756	-1.278163	0.433936
H46	1.001183	0.621453	-0.626316	-32.170554	-1.286981	0.446949
C47	6.041686	37.806733	-38.102575	-222.797109	-89.926816	4.019074
H48	1.001215	0.621292	-0.626154	-26.734171	-1.286695	0.450079
H49	1.00075	0.620988	-0.625847	-27.143767	-1.286163	0.449642
H50	0.989055	0.610198	-0.614973	-21.637628	-1.271188	0.44085
H51	0.991188	0.611094	-0.615876	-23.909374	-1.272967	0.441111
H52	0.991676	0.611306	-0.616089	-23.630965	-1.273404	0.441533
C53	5.619718	37.606185	-37.900458	-263.365883	-88.390828	3.6678
H54	0.943222	0.605586	-0.610324	-29.487707	-1.244407	0.403081
H55	0.953357	0.606623	-0.61137	-31.068342	-1.247953	0.41143
O56	8.966635	75.245721	-75.834529	-408.299998	-183.789381	8.000822
H57	0.468572	0.392679	-0.395752	-13.964409	-0.753728	0.092133
----	250.002901	1205.36291	-1214.79504	-25904.0439	-18375.9075	136.398763

Compuesto 4i.

	N(A)	K(A)	K_Scaled(A)	Ven(A)	VenO(A)	L(A)
C1	6.030091	37.884142	-38.179356	-275.987046	-89.939635	3.995006
C2	6.03322	37.875974	-38.171124	-262.347104	-89.95436	3.989521
C3	6.018915	37.890543	-38.185808	-271.893066	-90.01351	3.926728
C4	6.009572	37.851963	-38.146926	-287.197547	-89.915276	3.917687
C5	6.006594	37.87186	-38.166979	-309.734998	-89.909912	3.932853
C6	5.481108	37.539395	-37.831923	-289.632843	-87.807003	3.520577
H7	0.935967	0.591056	-0.595662	-23.309666	-1.230635	0.397926
H8	0.915961	0.582151	-0.586688	-27.631669	-1.211675	0.382139
H9	0.923114	0.586472	-0.591042	-24.760445	-1.21956	0.388409
C10	6.043013	37.870292	-38.165398	-245.460373	-89.963878	3.996493
C11	6.048233	37.868374	-38.163466	-265.742827	-89.972803	3.99992
C12	6.040648	37.849825	-38.144772	-243.229511	-89.922737	3.995283
C13	6.043879	37.850847	-38.145802	-236.047339	-89.931096	4.000385
H14	0.948427	0.602136	-0.606828	-28.894982	-1.247957	0.40102
H15	0.933795	0.591759	-0.59637	-22.904106	-1.23001	0.399229
H16	0.93435	0.59111	-0.595716	-21.453436	-1.229861	0.399317
C17	5.554132	37.620953	-37.914116	-294.992639	-88.117436	3.610457
H18	0.911443	0.594308	-0.598939	-32.43687	-1.21951	0.366366
O19	9.08208	75.373811	-75.961166	-535.155305	-184.317214	7.999052
N20	8.049785	54.990004	-55.418517	-469.834787	-134.001602	6.281025
C21	5.760319	37.765011	-38.059297	-305.367657	-89.086775	3.72652
H22	0.930461	0.597859	-0.602517	-32.645043	-1.229077	0.386987
C23	4.781648	37.130814	-37.420158	-262.745046	-84.99925	2.993347
O24	8.998831	75.278612	-75.865224	-442.794124	-183.768981	8.018153
O25	9.061349	75.366597	-75.953895	-533.05693	-184.206756	7.95575
Sn26	48.043806	0.598311	-0.602973	-16919.0222	-15501.3782	0.637793
C27	6.376673	37.945751	-38.241446	-328.586301	-90.85523	4.341594
C28	5.97316	37.782531	-38.076954	-280.269751	-89.732632	3.906338
H29	0.976101	0.604025	-0.608731	-34.586416	-1.257062	0.419505
H30	0.977039	0.603001	-0.6077	-35.645832	-1.256257	0.420663
C31	5.975846	37.785522	-38.079968	-249.077028	-89.745953	3.911387
H32	1.001886	0.621634	-0.626478	-32.762478	-1.287517	0.448077
H33	0.982469	0.618981	-0.623804	-33.199301	-1.275428	0.429248
C34	6.041959	37.806719	-38.10133	-226.251301	-89.927284	4.019195
H35	1.001717	0.621385	-0.626228	-27.954055	-1.286978	0.450352
H36	1.002139	0.62162	-0.626464	-27.456626	-1.287423	0.45084
H37	0.989566	0.61038	-0.615136	-22.191067	-1.27159	0.441248
H38	0.991939	0.611376	-0.616141	-24.148143	-1.273575	0.441716
H39	0.991431	0.611203	-0.615966	-24.47011	-1.273179	0.441288
C40	6.376822	37.946599	-38.2423	-328.146399	-90.859646	4.341829

C41	5.971041	37.782772	-38.077197	-281.091199	-89.729074	3.904985
H42	0.976933	0.603148	-0.607848	-35.487884	-1.256717	0.418617
H43	0.972957	0.602519	-0.607214	-34.169138	-1.254073	0.417088
C44	5.975458	37.785538	-38.079984	-249.306437	-89.74541	3.911207
H45	0.987511	0.618341	-0.623159	-33.667823	-1.277883	0.433137
H46	1.000203	0.621111	-0.625951	-32.892866	-1.286283	0.446571
C47	6.041756	37.806693	-38.101304	-226.761661	-89.926897	4.019109
H48	1.00156	0.621425	-0.626267	-27.365843	-1.286981	0.450346
H49	1.000961	0.62107	-0.62591	-27.960122	-1.286356	0.449808
H50	0.98928	0.610283	-0.615039	-22.216357	-1.271379	0.441031
H51	0.991078	0.611062	-0.615824	-24.615378	-1.272889	0.441033
H52	0.991705	0.611302	-0.616066	-24.22913	-1.273406	0.441524
C53	5.603455	37.580586	-37.873435	-279.242933	-88.324471	3.615082
H54	0.948973	0.613407	-0.618187	-34.683658	-1.253713	0.403949
O55	8.938458	75.242672	-75.829005	-430.653556	-183.690071	7.935839
H56	0.493472	0.409451	-0.412642	-14.560519	-0.78521	0.108512
C57	6.04791	37.858237	-38.153249	-263.650547	-90.035822	4.02685
H58	0.965402	0.601402	-0.606088	-31.012078	-1.252371	0.41357
H59	0.969052	0.600754	-0.605436	-28.096787	-1.252896	0.421927
H60	0.954887	0.596925	-0.601577	-26.543981	-1.242121	0.411571
-----	258.001539	1244.40361	-1254.10069	-26467.2302	-18468.3185	141.192977