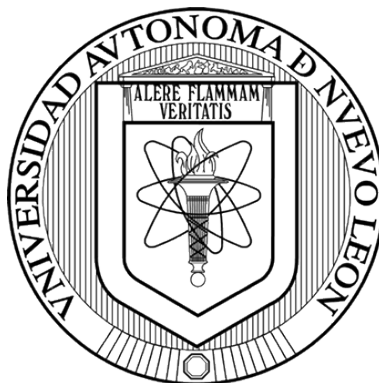


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



**DISEÑO, SÍNTESIS VERDE Y CARACTERIZACIÓN DE DERIVADOS DE
Sn(IV) COMO SENSORES LUMINISCENTES DE pH Y SU MICROSCOPIA
CONFOCAL *IN VITRO***

POR

I.B.T MARGARITA LÓPEZ ESPEJEL

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN QUÍMICA
DE LOS MATERIALES**

AGOSTO, 2019

DISEÑO, SÍNTESIS VERDE Y CARACTERIZACIÓN DE DERIVADOS DE Sn(IV) COMO SENSORES LUMINISCENTES DE pH Y SU MICROSCOPIA CONFOCAL *IN VITRO*.

Aprobación de la tesis:

**Dr. Víctor Manuel Jiménez Pérez
PRESIDENTE**

**Dr. Tomas Constantino Hernández García
SECRETARIO**

**Dra. María Concepción García López
VOCAL**

**Dr. Jesús Alberto Gómez Treviño
SUPLENTE**

**Dra. María Aracely Hernández Ramírez
SUB-DIRECTORA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

DISEÑO, SÍNTESIS VERDE Y CARACTERIZACIÓN DE DERIVADOS DE Sn(IV) COMO SENSORES LUMINISCENTES DE pH Y SU MICROSCOPIA CONFOCAL *IN VITRO*.

Aprobación de la tesis:

**Dr. Víctor Manuel Jiménez Pérez
DIRECTOR DE TESIS**

**Dr. Jesús Alberto Gómez Treviño
CO-DIRECTOR DE TESIS**

**Dra. María Concepción García López
COMITÉ DE TESIS**

**Dr. Israel Alejandro López Hernández
COMITÉ DE TESIS**

**Dr. Tomas Constantino Hernández García
COMITÉ DE TESIS**

**Dra. María Aracely Hernández Ramírez
SUB-DIRECTORA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

Esta tesis se realizó en el laboratorio de materiales III, en el área de posgrado de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León, bajo la dirección del Dr. Víctor Manuel Jiménez Pérez y como Co-director el Dr. Jesús Alberto Gómez Treviño.

Este proyecto fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT con número de becario 635738 y fue complementado con una estancia corta con la colaboración del Dr. Mario Sánchez Vázquez.

RESUMEN

Margarita López Espejel

Fecha de graduación: 14 de Agosto 2019

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Ciencias Químicas

Título del estudio: Diseño, síntesis verde y caracterización de derivados de Sn(IV) como sensores luminiscentes de pH y su microscopía confocal *in vitro*.

Candidato para el grado de
Maestría en ciencias con
Orientación en química de los materiales

Área de estudio: Química de los materiales

Propósito y Método de estudio: Realizando un análisis de lo que ya reportado en la literatura, se realizó el diseño de moléculas fluorescentes de Sn(IV) derivadas de bases de Schiff. La síntesis de los complejos que se llevó a cabo por irradiación vía microondas mostró una mejora reduciendo el tipo de reacción y obtención de rendimientos químicos altos en comparación con el método convencional, los productos fueron caracterizados químicamente. La evaluación de las propiedades fotofísicas nos permitió observar el efecto *push pull* por la alineación del grupo electrodonador con el electro aceptor presentando rendimientos cuánticos altos. El estudio de halocromismo se observó que algunas moléculas en medios ácidos presentan la máxima intensidad de luminiscencia debido a la protonación que ocurre en la molécula. Los complejos mostraron la potencial aplicación como marcadores fluorescentes obteniendo bioimágenes de células de hepatocitos y MCF7-7 mediante microscopía confocal *in vitro* observando que se tiñe específicamente al citoplasma de dichas células.

Conclusiones y contribuciones: La síntesis de complejos luminiscentes de Sn(IV) derivados de bases de Schiff por método verde y caracterizados químicamente, fue de vital importancia para poder observar un cambio significativo en la luminiscencia de los mismos debido a la protonación ocurrida y finalmente nos permitió observar y obtener mediante microscopía confocal bioimágenes luminiscentes. Esto con la finalidad de que en un futuro estos complejos sirvan como diagnóstico selectivo de enfermedades relacionadas con el cambio de pH celular realizando estudios más sensibles.

ASESOR DE TESIS

Dr. Víctor Manuel Jiménez Pérez

DIVULGACIÓN DEL PROYECTO

El trabajo de investigación realizado en esta tesis se presentó en un congreso internacional:

Margarita López-Espejel, Jesús A. Gómez-Treviño, Rosa L. Santillán-Baca, Alma L. Saucedo-Yáñez, Blanca M. Muñoz-Flores y Víctor M. Jiménez-Pérez. Tinción del citoplasma celular de Hepatocitos de hígado con materiales fluorescentes de Sn(IV) sensibles al cambio de pH. 1^{er} Congreso Internacional de NanoBioingeniería. Monterrey N. L. Del 7 al 9 de noviembre del 2018.

El trabajo de investigación realizado en esta tesis se presentó en un congreso nacional:

Margarita López-Espejel, Jesús A. Gómez-Treviño, Rosa L. Santillán-Baca, Alma L. Saucedo-Yáñez, Blanca M. Muñoz-Flores y Víctor M. Jiménez-Pérez. Moléculas luminiscentes de Sn(IV) derivadas de base de Schiff sensibles al pH y obtención de bioimágenes *in vitro*. XV Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica. Cuernavaca, Morelos. Los días 11 y 12 de abril del 2019.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo		Página
	Portada	0
	Hoja de aprobación	0
	Hoja de aprobación	
	Agradecimientos	0
	Dedicatorias	0
	Resumen	V
	Divulgación del proyecto	VI
	Contenido	VII
	Lista de complejos sintetizados	V
	Lista de figuras	IX
	Lista de tablas	X
	Lista de esquemas	XIV
1.	INTRODUCCIÓN	2
2.	ANTECEDENTES	
2.1	Generalidades de los complejos de organoestaño (IV)	8
2.2	Bases de Schiff	9
2.3	Biomarcadores	13
2.4	Métodos luminiscentes	15
2.5	Síntesis verde	18
2.6	Bioimágenes y sensores de pH	21
3.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	
3.1	Hipótesis	29
3.2	Objetivo general	29
3.3	Objetivos específicos	30
4.	METODOLOGÍA GENERAL	
4.1	Materiales y equipos	33
4.1.1	Síntesis por método convencional de los complejos 1-8	34
4.1.2	Síntesis vía microondas de los complejos 1-8	34
4.1.3	Resonancia Magnética Nuclear de los complejos 1-8	35

4.1.4	Espectrometría de Masas de Alta Resolución de los complejos 1-8	35
4.1.5	Difracción de rayos X de monocristal	35
4.2	Determinación de propiedades fotofísicas	36
4.2.1	Espectroscopía de Ultravioleta Visible de los complejos 1-8	36
4.2.2	Espectroscopía de Fluorescencia de los complejos 1-8	36
4.2.3	Evaluación del rendimiento cuántico (Φ) de los complejos 1-8	36
4.3	Cultivo celular	37
4.3.1	Mantenimiento general del cultivo	37
4.3.2	Conteo y comprobación de la viabilidad celular	38
4.3.3	Viabilidad celular de los complejos 1-8	38
4.3.4	Obtención de bioimágenes	38
4.4	Modelado molecular	39
4.5	Síntesis de los complejos 1-8	39
4.6	Disposición de residuos	48
5.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
5.1	Rendimientos y tiempos de reacción	50
5.2	Caracterización estructural	52
5.2.1	Análisis de RMN ^1H para complejo 1	52
5.2.2	Análisis de RMN ^{13}C para complejo 1	53
5.2.3	Análisis de Masas de Alta Resolución complejo 4	58
5.2.4	Análisis de difracción de rayos X en monocristal para complejo 1	59
5.3	Propiedades fotofísicas de los complejos 1-8	63
5.4	Halocromismo de los complejos 1-4 y 6-8	65
5.5	Citotoxicidad de los complejos 1-8	68
5.6	Bioimágenes	70
5.7	Estudio de modelado molecular (1-8)	73
6.	CONCLUSIONES	76
7.	REFERENCIAS	79
8.	ANEXOS	85

Lista de compuestos sintetizados

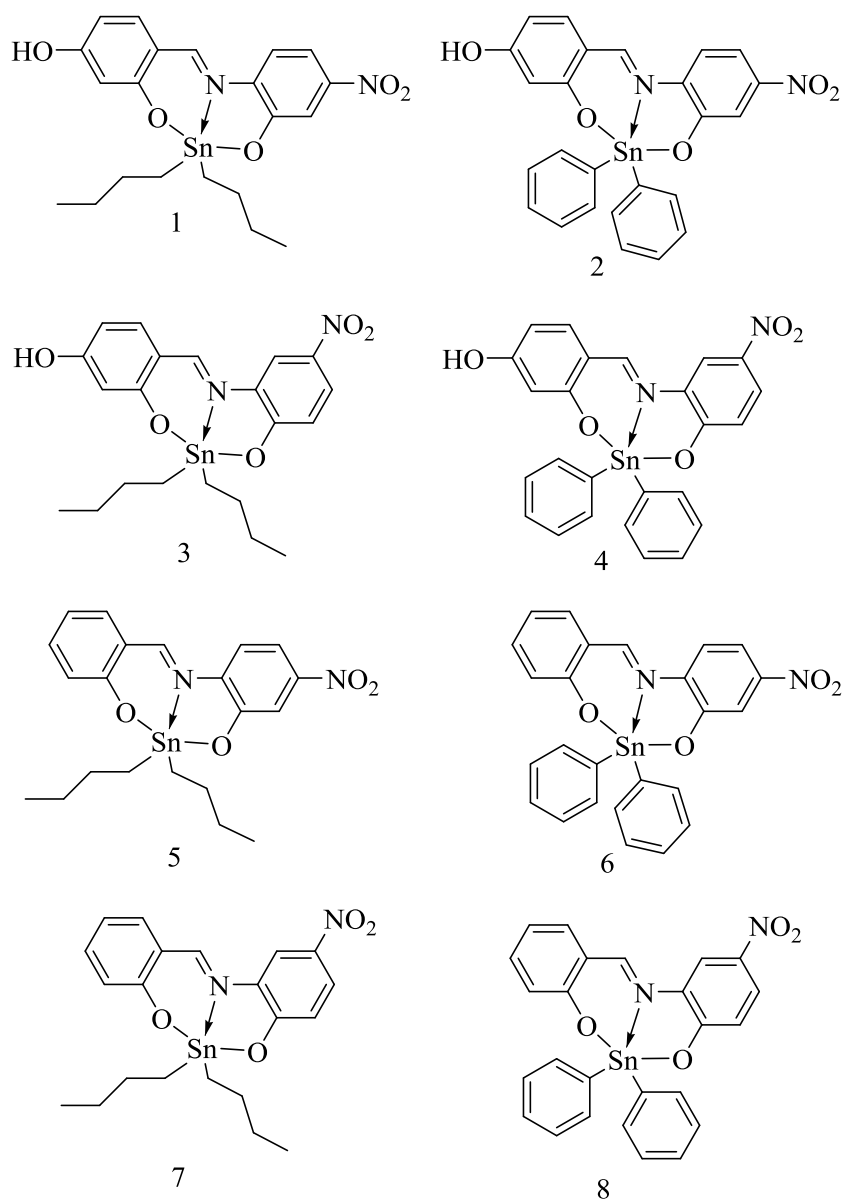


Figura. 1 Complejos de estaño(IV) derivados de bases de Schiff.

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Complejos de estaño(IV) derivados de bases de Schiff	V
2	Aplicaciones de complejos de Sn(IV)	4
3	Complejos utilizados como sensores de pH	6
4	Principales geometrías de coordinación de complejos de Sn(IV)	8
5	a)Espectro de absorción (10 μ M) en presencia y ausencia de CT-DNA. b) Acoplamiento de complejos con BSA	11
6	Actividad antibacteriana de complejos de Sn(IV)	12
7	Actividad antifungica de complejos de Sn(IV)	13
8	Bioimágenes de complejos de iridio	17
9	Síntesis vía microondas	21
10	Sondas fluorescentes para obtener imágenes del pH fisiológico	23
11	Experimentos con imágenes de súper resolución realizados en células HeLa	25
12	Bioimágenes de células de melanoma B16F10 teñidas con compuestos de Sn(IV)	26
13	Efecto del pH sobre la luminiscencia de compuestos derivados de azacumarinas	27
14	Complejo 1 de Sn(IV)	39
15	Complejo 2 de Sn(IV)	41
16	Complejo 3 de Sn(IV)	42
17	Complejo 4 de Sn(IV)	43
18	Complejo 5 de Sn(IV)	44
19	Complejo 6 de Sn(IV)	45
20	Complejo 7 de Sn(IV)	46
21	Complejo 8 de Sn(IV)	47
22	Espectro de RMN ^1H para el complejo 1 en DMSO- D_6	53
23	Espectro de RMN ^{13}C para el complejo 1 en DMSO- D_6	54
24	Espectro de HSQC región aromática para el complejo 1 en DMSO- D_6	55
25	Espectro de HSQC correlación ($\delta\text{H}/\delta\text{C}$) región alifática del complejo 1 en DMSO- D_6	55

26	Espectro de COSY correlación (δ_H/δ_H) región aromática del complejo 1 en DMSO D_6	56
27	Espectro de COSY correlación (δ_H/δ_H) zona alifática del complejo 1 en DMSO- D_6	57
28	Espectro de ^{119}Sn del complejo 1 en DMSO- D_6	57
29	Molécula de Sn pentacoordinada	58
30	Espectro de masas del complejo 4	59
31	a) Estructura cristalina para el complejo 1, b) plano de la estructura de rayos X de monocristal para del complejo 1	60
32	Ángulo de torsión C7-N1-C8-C9 del complejo 1	61
33	Interacciones intermoleculares de hidrogeno del complejo 1	61
34	Espectros de absorción a) complejos 1-4 y b) complejos 5-8 d) espectro de emisión de los complejos 1-8 en cloroformo (CHCl_3) y d) espectro de absorción de complejo de Sn	64
35	Gráficas halocromismo (absorción) de los complejos 1(a), 2(b), 3(c), 4(d), 6(e), 7(f) y 8(g)	66
36	Graficas de halocromismo (emisión) de los complejos 1, 2, 3, 4, 6, 7 y 8	67
37	Viabilidad de los complejos 1-8 en la línea celular MCF-7	69
38	Viabilidad de complejos de Sn(IV) en células A549	69
39	Bioimágenes con células de hepatocitos de hígado	71
40	Bioimágenes con células MCF-7	72
41	Orbitales moleculares HOMO y LUMO de los complejos 1-4	73
42	Orbitales moleculares HOMO y LUMO de los complejos 5-8	74
A1	Espectro de masas de alta resolución del complejo 1	85
A2	^1H RMN (DMSO- D_6) espectro del complejo 1	86
A3	^{13}C RMN (DMSO- D_6) Espectro del complejo 1	86
A4	^{119}Sn RMN (DMSO- D_6) Espectro del complejo 1	87
A5	COSY correlación (δ_H/δ_H) correspondiente a la región aromática de complejo 1	87
A6	COSY correlación (δ_H/δ_H) espectro correspondiente a la zona alifática del complejo 1	88

A7	HSQC correlación ($\delta\text{H}/\delta\text{C}$) espectro correspondiente a la zona aromática del complejo 1	88
A8	HSQC correlación ($\delta\text{H}/\delta\text{C}$) espectro correspondiente a la zona alifática del complejo 1	89
A9	Espectro de masas de alta resolución del complejo 2	89
A10	^1H RMN (CDCl_3) Espectro del complejo 2	90
A11	^{13}C RMN (CDCl_3) Espectro del complejo 2	90
A12	^{119}Sn RMN (CDCl_3) Espectro del complejo 2	91
A13	COSY correlación ($\delta\text{H}/\delta\text{H}$) espectro correspondiente al complejo 2	91
A14	HSQC correlación ($\delta\text{H}/\delta\text{C}$) espectro correspondiente al complejo 2	92
A15	Espectro de masas de alta resolución del complejo 3	92
A16	^1H RMN (CDCl_3) Espectro del complejo 3	93
A17	^{13}C RMN (CDCl_3) Espectro del complejo 3	93
A18	^{119}Sn RMN (CDCl_3) Espectro del complejo 3	94
A19	COSY correlación ($\delta\text{H}/\delta\text{H}$) correspondiente a la región aromática de complejo 3	94
A20	COSY correlación ($\delta\text{H}/\delta\text{H}$) correspondiente a la región alifática de complejo 3	95
A21	HSQC correlación ($\delta\text{H}/\delta\text{C}$) espectro correspondiente a la región aromática del complejo 3	95
A22	HSQC correlación ($\delta\text{H}/\delta\text{C}$) espectro correspondiente a la región alifática del complejo 3	96
A23	Espectro de masas de alta resolución del complejo 4	96
A24	^1H RMN ($\text{DMSO}-D_6$) Espectro del complejo 4	97
A25	^{13}C RMN ($\text{DMSO}-D_6$) Espectro del complejo 4	97
A26	^{119}Sn RMN ($\text{DMSO}-D_6$) Espectro del complejo 4	98
A27	COSY correlación ($\delta\text{H}/\delta\text{H}$) espectro correspondiente al complejo 4	98
A28	HSQC correlación ($\delta\text{H}/\delta\text{C}$) espectro correspondiente al complejo 4	99
A29	^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) Espectro del complejo 5	99
A30	^{119}Sn RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) Espectro del complejo 5	100
A31	^{119}Sn RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) Espectro del complejo 5	100
A32	COSY correlación ($\delta\text{H}/\delta\text{H}$) correspondiente a la región aromática de complejo 5	101

A33	COSY correlación (δ_H/δ_H) correspondiente a la región alifática de complejo 5	101
A34	HSQC correlación ($\delta H/\delta C$) espectro correspondiente a la región aromática del complejo 5	102
A35	HSQC correlación ($\delta H/\delta C$) espectro correspondiente a la región alifática del complejo 5	102
A36	Espectro de masas de alta resolución del complejo 6	103
A37	^1H RMN (CDCl_3) Espectro del complejo 6	103
A38	^{13}C RMN (CDCl_3) Espectro del complejo 6	104
A39	^{119}Sn RMN (CDCl_3) Espectro del complejo 6	104
A40	Espectro de masas de alta resolución del complejo 7	105
A41	^1H RMN (CDCl_3) Espectro del complejo 7	105
A42	^{13}C RMN (CDCl_3) Espectro del complejo 7	106
A43	^{119}Sn RMN (CDCl_3) Espectro del complejo 7	106
A44	COSY correlación (δ_H/δ_H) correspondiente a la región aromática de complejo 7	107
A45	COSY correlación (δ_H/δ_H) correspondiente a la región alifática de complejo 7	107
A46	HSQC correlación ($\delta H/\delta C$) espectro correspondiente a la región aromática del complejo 7	108
A47	HSQC correlación ($\delta H/\delta C$) espectro correspondiente a la región alifática del complejo 7	108
A48	Espectro de masas de alta resolución del complejo 8	109
A49	^1H RMN (CDCl_3) Espectro del complejo 8	109
A50	^{13}C RMN (CDCl_3) Espectro del complejo 8	110
A51	^{119}Sn RMN (CDCl_3) Espectro del complejo 8	110

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1	Criterios de diseño para sensores de aniones vs sondas de aniones <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	22
2	Comparación de tiempos de reacción y rendimientos químicos en el método convencional y síntesis asistida vía microondas de la reacción para los compuestos 1-8	51
3	Tabla de complejos irradiados en luz UV 365 nm y luz ambiente	51
4	Análisis de masas de alta resolución	58
5	Propiedades fotofísicas de los complejos 1-8 en cloroformo	65
6	Comparación de absorción calculada y experimental.	

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema		Página
1	Características de un biomarcador ideal	15
2	Mecanismo para sensor de pH	23
3	Síntesis de complejos de estaño 1-8.	33

CAPÍTULO 1

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad las técnicas que se basan en la luminiscencia han incrementado debido a su gran potencial en aplicaciones de diversos campos de la investigación aplicada y tecnológica (dosimetría, dispositivos ópticos, biomedicina, etc.). El uso de biomarcadores fluorescentes permite facilitar y acelerar el diagnóstico de enfermedades mortales en etapas tempranas como el cáncer; basado en la evaluación de ciertas moléculas que al estar en contacto con una muestra biológica sufren un cambio significativo, así la detección de agentes de alto riesgo y la detección de enfermedades son fáciles de visualizar, dado esto, poder llevar a cabo un tratamiento en forma y reducir el índice de morbilidad y mortalidad.^{1,2} Mediante la obtención de bioimágenes en organismos vivos (*in vivo*) o en células individuales (*in vitro*) mediante microscopía confocal.³ Sin embargo, no solo se requiere que la molécula pueda penetrar en la célula y teñirla si no que también requiere ser sensible a los cambios halocrómicos, ya que una célula sana se encuentra en pH aproximado de 7.4 cuando se sufre una mutación genética y ya no existe una apoptosis (muerte celular), además de hipoxia (ausencia de oxígeno) dicha célula sufrirá una acidosis con pH de 6.5, lo cual conlleva a una carcinogénesis⁴.

Los sensores de pH luminiscentes son una gran alternativa para la formación de bioimágenes fluorescentes que sirven como herramientas experimentales que pueden

detectar ciertas enfermedades como el cáncer, agentes patógenos que se introducen y causan alteraciones en las células y también detectan previamente un desequilibrio y desestabilización en los procesos celulares y a su vez en las funciones fisiológicas de los seres vivos. En la literatura se han reportado una gran variedad de estudios acerca de los sensores de pH entre ellos se encuentran las nanopartículas de carbono⁵, complejos de boro^{3,6}, complejos derivados de europio⁷, sensores de dos fotones basados en benzimidazol⁸ e iridio⁹. Los sensores tienen una variedad de aplicaciones en diversos campos de la ciencia y tecnología como control de procesos químicos, diagnóstico médico y aplicaciones industriales¹⁰. Para que un sensor molecular fluorescente se considere ideal su síntesis debe ser fácil, debe ser soluble en medios acuosos y además este debe ser capaz de indicar si un microambiente está fuera o dentro de un rango de pH (sensible a pH's ligeramente ácidos), y de una baja citotoxicidad.

Existen reportes de una gran variedad de moléculas orgánicas, las cuales son utilizadas para la obtención de bioimágenes por fluorescencia; sin embargo, existen inconvenientes con este tipo de moléculas ya que presentan problemas asociados con la autofluorescencia, fotoblanqueamiento, bajos desplazamientos Stokes e hidrofobicidad, siendo estos incompatibles en medios acuosos. Por ello los complejos organometálicos resultan ser mejores candidatos debido a la solubilidad en solventes orgánicos, tiempos de vida largos (≥ 500 ns), facilidad de reacción tomando en cuenta que este tipo de complejos es ideal para la obtención de bioimágenes debido a que no se presenta el fenómeno de autofluorescencia. Los complejos organometálicos como el Sn(IV) se han estudiado para una gama de aplicaciones tales como: acoplamiento molecular, actividad fúngica,

interacción con ADN, actividad anticancerígena, actividad antibacteriana, entre otras¹¹⁻¹⁷

(Fig. 2).

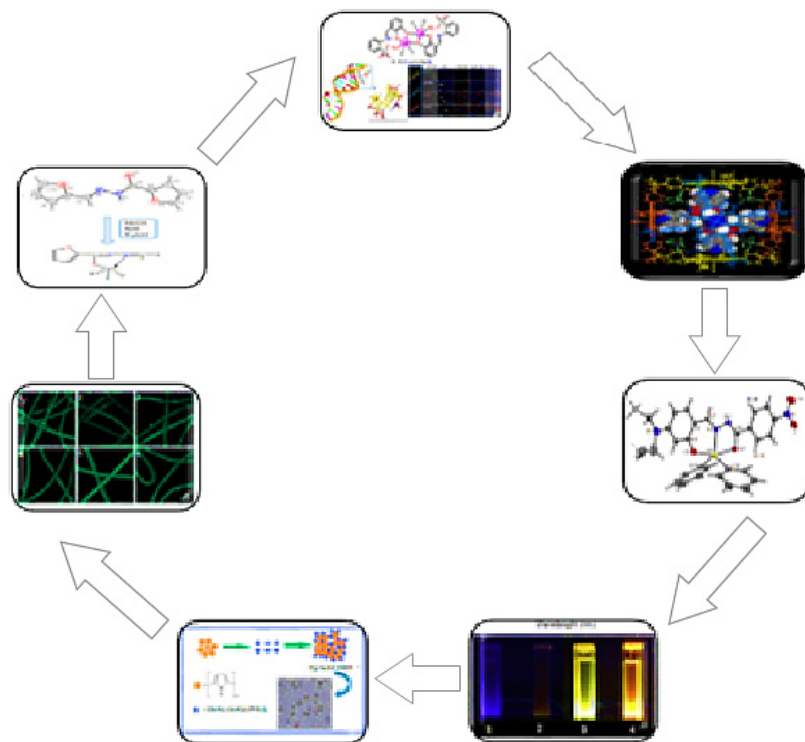


Figura 2. Aplicaciones de complejos de Sn(IV).

Abordando el tema de las bases de Schiff dado que estas juegan un papel muy importante en la química de coordinación ya que son sencillas de sintetizar, los complejos derivados de bases de Schiff con metales sirven como modelos para sistemas biológicos como las metaloporfirinas (hemoglobina, mioglobina, citocromos, corrinas (vitamina B12), y antibióticos. Actualmente las investigaciones acerca de compuestos que forman complejos con metales de tierras raras o metales de transición y que poseen propiedades químicas, espectroscópicas y magnéticas y a su vez los complejos tienen aplicaciones importantes como: sensores, agentes de contraste en resonancia magnética

nuclear, clivaje hidrolítico de nucleasas artificiales y sensores para terapia fotodinámica y diagnóstico biomédico¹⁸⁻²¹.

En el grupo de investigación se ha trabajado con materiales luminiscentes de Sn(IV) derivados de bases de Schiff, los cuales mostraron actividad biológica²², propiedades electroluminiscentes²³, propiedades ópticas no lineales²⁴, efecto *push-pull*²⁵, una viabilidad en células B16F10 del 96% y producción de fibrina de seda luminiscente¹⁷. Relacionando lo estudiado por el grupo de investigación y lo descrito en la literatura, se realizó el diseño de moléculas de Sn(IV) derivadas de bases de Schiff pentacoordinadas mediante método convencional por multicomponentes y método verde. Se caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas; Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Espectrometría de masas de alta resolución (HR-MS), Espectrofotometría Ultravioleta Visible, Espectroscopía de Fluorescencia y Difracción de rayos X de monocristal, además se realizaron estudios de halocromismo. A las moléculas se les adiciono un grupo electrodonador y un grupo electroaceptor, ya que la mayoría de los complejos reportados en la literatura^{3,42,47} contienen un grupo hidroxilo (OH) mostrados en la figura 3, se decidió que las moléculas tuvieran un control cada 1 para verificar que el grupo OH es el que afecta en la variación de pH.

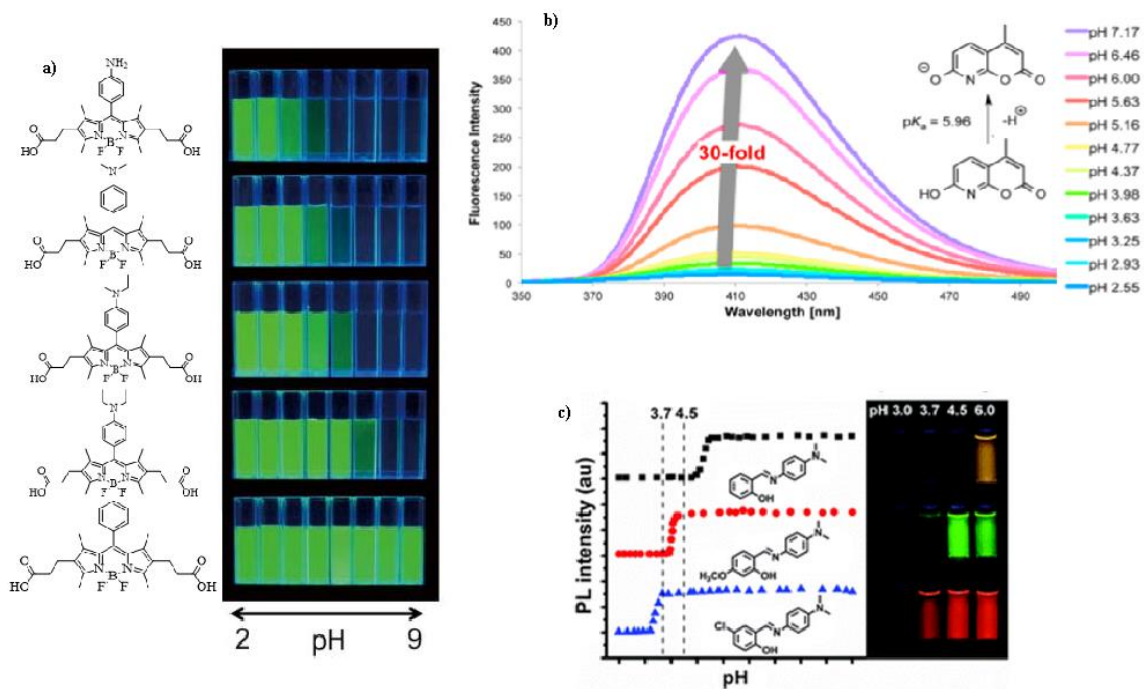


Figura 3. Complejos utilizados como sensores de pH.

Además, se realizó el estudio de citotoxicidad con el ensayo rojo neutro con células MCF7 y se obtuvieron bioimágenes *in vitro* con líneas celulares de hepatocitos sanos y MCF-7 (cáncer de mama).

CAPÍTULO 2

2. ANTECEDENTES

2.1 Generalidades de los complejos de organoestaño (IV)

Los compuestos de organoestaño (IV) son moléculas simples, tetraédricas que contienen átomos de estaño de 4 coordenadas. Las técnicas de RMN de protones y espectroscopía infrarroja han sido complementadas por la espectroscopía de RMN $^{119}\text{Sn}^{26,27}$, y difracción de rayos X, ya que ayudan a la investigación de una gran cantidad de compuestos de organoestaño. Así mismo, se conocen muchos derivados que no solo contienen 5 y 6 incluso 7 átomos de estaño coordinados²⁸.

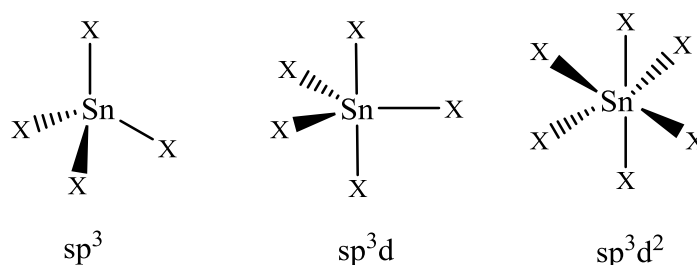


Figura 4. Principales geometrías de coordinación de complejos de Sn(IV).

Actualmente los complejos de organoestaño se han revisado exhaustivamente debido a que presentan actividad antitumoral⁴⁹ teniendo la capacidad de inhibir a las células cancerígenas^{50,51}, sin embargo, para algunos investigadores trabajar con estaño es un reto ya que en la literatura se reportan estudios basados en la alta citotoxicidad *in vitro* que presentan comparados con el cisplatino siendo este la referencia siendo este un agente alquilante usado contra el cáncer en la quimioterapia a base de un metal

(platino)⁵², en comparación con el platino los complejos de estaño no desarrollan resistencia a las células malignas⁵³. Otro estudio realizado acerca de estudios *in vitro* es el de Gennari y *col.* sobre Dicloruro de Di-*n*-butilestaño y Cloruro de Tri-*n*-butilestaño el cual demostró que estos compuestos inducen apoptosis en timocitos de rata incrementando la síntesis de ARN (Ácido Ribonucleico) e inhibiendo la síntesis de ADN (Ácido Desoxirribonucleico)⁵⁴.

2.2 Bases de Schiff

Las bases de Schiff fueron descritas por primera vez en 1864 por Hugo Schiff, siendo el producto de la condensación entre una amina y una cetona o un aldehído generando un grupo azometino. El producto generado ha ocupado una posición importante como ligandos en la química de coordinación de los metales; debido a la facilidad de su preparación, variedad de propiedades: medicinales, bioquímicas, e industriales. En la actualidad, su facilidad de preparación, sus propiedades como catalizadores y su aplicación en distintos procesos biológicos hace que, los ligandos de base de Schiff sean moléculas especialmente atractivas para ser utilizadas en el diseño de sensores y biosensores.

Las bases de Schiff son ligantes de complejos de metales versátiles utilizadas como coordinantes de casi todos los metales del bloque *d* y lantánidos⁵⁵, Formando complejos estables con los metales de transición (como el paladio) con diferente carácter de coordinación y excelentes propiedades fotofísicas de absorción y emisión⁵⁶.

Complejos luminiscentes de Sn(IV) derivados de bases de Schiff

El interés de estos los complejos de Sn(IV) se atribuye a sus características estructurales; causada por la identidad múltiple de ligandos de bases de Schiff. Se ha descrito que la presencia en la molécula del grupo C=N, con diversos sustituyentes, promueve la actividad anticancerígena²⁹, en el caso de los complejos luminiscentes de Sn(IV) derivados de bases de Schiff se encuentran trabajos reportados por:

Liu y *col.* en 2017 sintetizaron complejos de Sn(IV) derivados de salicilaldehídos, donde la estructura cristalina presenta una quelación del ligando de la base de Schiff de hidrazona enólica en el centro del átomo de estaño de modo tridentado ONO, la citotoxicidad de los complejos se evaluó en células HeLa y A549 (cáncer de pulmón), por medio del ensayo MTT; mostrando una buena actividad anticancerígena, además todos los complejos exhiben mejor citotoxicidad que el *Cisplatino*, lo que indica que estos complejos de organoestaño se pueden usar como posibles fármacos contra el cáncer.

Para explorar las interacciones entre los complejos y CT-ADN (Ácido Desoxirribonucleico de timo de ternera), se realizaron estudios acerca de las propiedades fotofísicas (UV-Vis) (Fig. 5a) en presencia y ausencia de CT-ADN observando un cambio batocrómico debido a la unión intercalada entre los cromóforos aromáticos y los pares de bases de ADN por la presencia del grupo fenilo que facilita la interacción con la doble cadena de ADN.

A su vez se realizó un estudio con albumina de suero bovino (BSA) mediante UV-Vis teniendo como resultado que los complejos apagan la fluorescencia intrínseca en un proceso de extinción estática por el estudio de acoplamiento con CT-ADN Y BSA (Fig. 5b)³⁰.

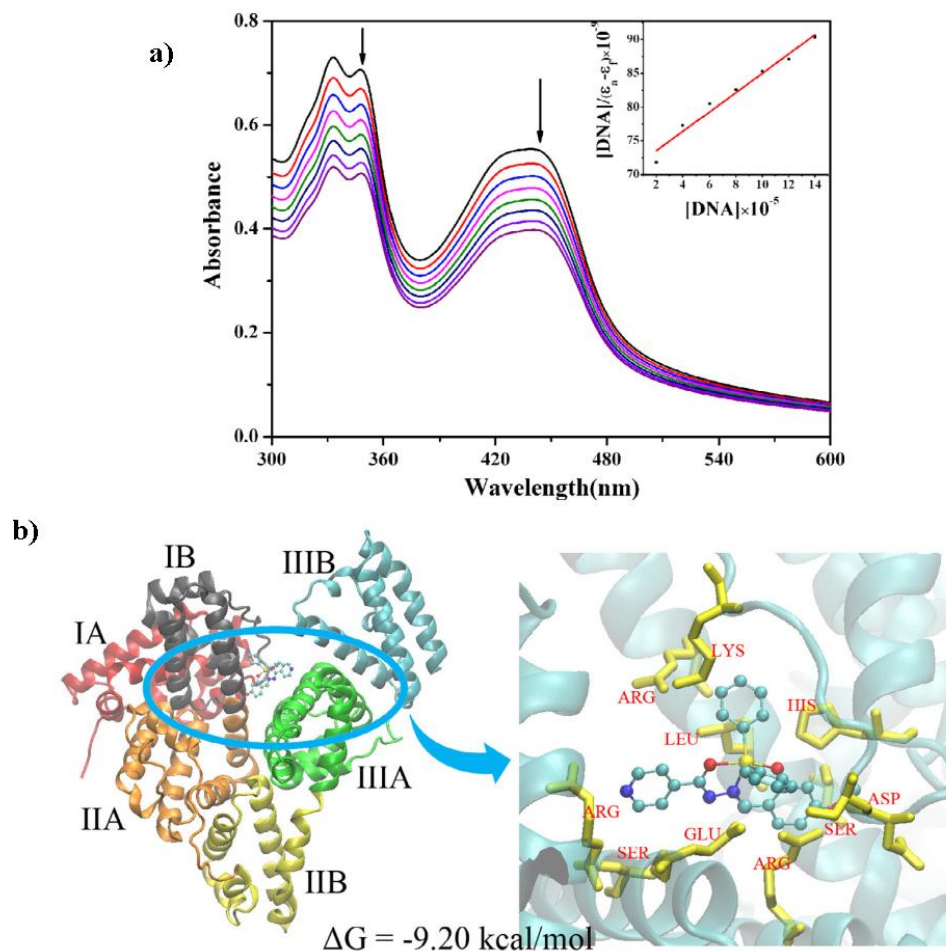


Figura 5. a) Espectro de absorción (10 μ M) en presencia y ausencia de CT-DNA y b) acoplamiento de complejos con BSA. (Liu K., 2017)

Shujah y *col.* realizaron la síntesis de complejos de Sn(IV) derivados de bases de Schiff, la estructura cristalina del producto en el átomo de Sn presenta una geometría

piramidal cuadrada distorsionada, se reveló la naturaleza homobimetálica con cada átomo de Sn, los complejos sintetizados se probaron para determinar actividad antibacteriana contra *Escherichia coli* ATCC11229, *Bacillus subtilis* ATCC 11774, *Shigella flexneri* ATCC 10782, *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10245 y *Salmonella typhi* ATCC 10749 donde se mostró completa inhibición (Fig. 6).

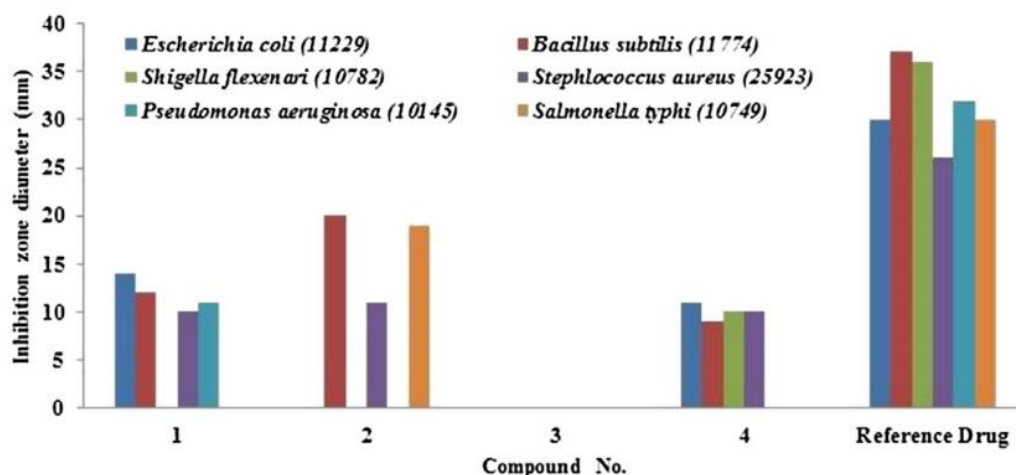


Figura 6. Actividad antibacteriana de complejos de Sn(IV). (Shujah, S., 2014)

La actividad antifúngica *in vitro* se evaluó en *Trichophyton longifusus* ATCC 22397, *Candida albicans* ATCC 2192, *Aspergillus flavus* ATCC 1030, *Microsporium canis* ATCC 9865, *Fusarium solani* ATCC 11712, *Candida glabrata* ATCC 90030 (Fig. 7), el mecanismo de la actividad antifúngica de ligando y complejo se racionalizó en términos de formación de enlaces de hidrógeno entre el nitrógeno azometínico del complejo sintetizado y algunos bioreceptores en las células de microorganismos que causan la alteración en el movimiento del ribosoma junto con el ARN (ácido Ribonucleico)

teniendo como consecuencia la síntesis de proteínas y ADN en el núcleo celular se bloquea³¹.

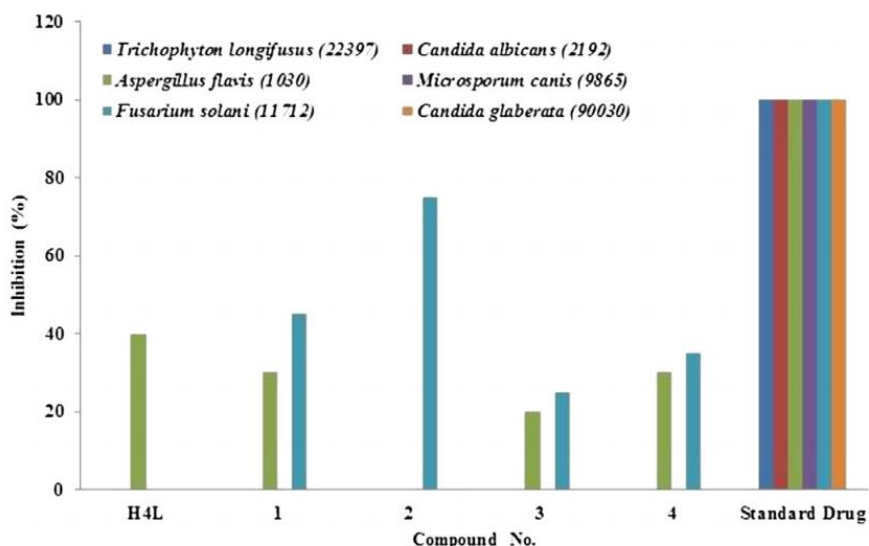


Figura 7. Actividad antifúngica de complejos de Sn(IV). (Shujah, S., 2014)

2.3 Biomarcadores

Un marcador biológico o biomarcador es una característica o un cambio fisiológico, bioquímico o morfológico que puede medirse a nivel molecular, bioquímico o celular, y a su vez actuar como indicador de procesos biológicos normales o patológicos, o de respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica y de esta manera proporcionar información de vital importancia. En el campo farmacéutico los objetivos de desarrollar un biomarcador son para la mejora del proceso de desarrollo de nuevos fármacos y ayudar a la prevención, a un diagnóstico oportuno para poder llevar a cabo un tratamiento en forma³².

Algunos ejemplos de su uso como medición son:

- En procesos biológicos del organismo

- Frecuencia cardíaca
- Presión sanguínea
- Temperatura
- En procesos patológicos de una enfermedad
 - Fase de la enfermedad
- En la respuesta a un tratamiento y/o medicamento

Un marcador ideal debe cumplir con ciertas características como se describen en el esquema 1 reportado en la literatura. Dichos biomarcadores se clasifican en:

- Biomarcadores de exposición:

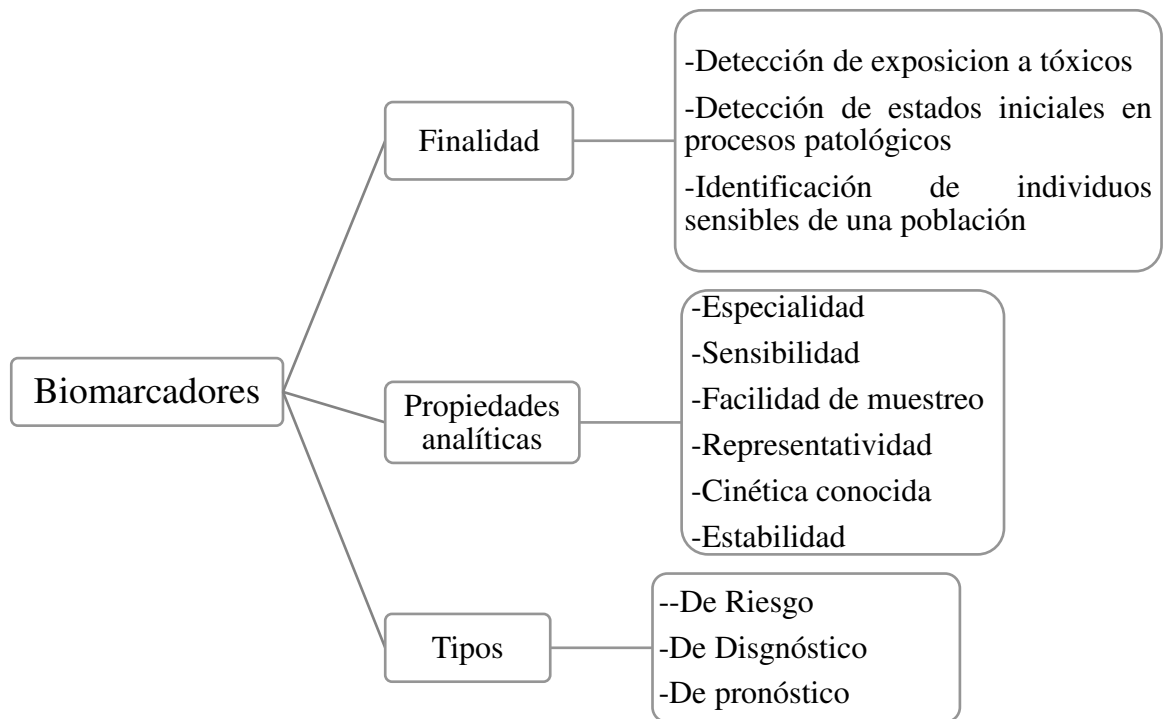
Este tipo de biomarcadores evalúa en organismos la presencia de toxinas exógenas, metabolitos o compuestos naturales o sintéticos que el organismo metaboliza y almacena y moléculas o células dianas⁵⁷.

- Biomarcadores de efecto:

Estos indican los cambios bioquímicos y fisiológicos que suceden en el organismo y que pueden asociarse a potenciales enfermedades. En los últimos años, el conocimiento sobre los biomarcadores del cáncer ha aumentado enormemente y ha brindado grandes oportunidades para mejorar el manejo de los pacientes con cáncer al mejorar la eficacia de la detección y la eficacia del tratamiento mejorando algunas técnicas para el desarrollo de nuevos biomarcadores. Teniendo más auge estos en pacientes con cáncer de mama⁶² Kutomi y col. señalan que los de mayor importancia se encuentran en la sangre.

- Biomarcadores de susceptibilidad:

Estos sirven como indicadores de respuesta al ataque de un agente toxico en el organismo. Debido a que no todos organismos de los individuos tienen la capacidad de destoxificar, excretar o reparar daños³³.



Esquema 1. Características de un biomarcador ideal. (Olives, A., 2010)

2.4 Métodos luminiscentes

Luminiscencia

Se conoce como luminiscencia al fenómeno donde la emisión de la luz se produce por la acción de un agente externo y asocia específicamente al aumento de temperatura si no que es un resultado de un proceso de relajación molecular desde un estado excitado

a un estado de menor energía. Existen diversas circunstancias por las cuales se observa la luminiscencia, pero todas tienen un aspecto en común que cuando un átomo o molécula luminiscente emite un fotón se produce un cambio de estructura electrónica dicho de otra forma un cambio de ordenamiento de los electrones en los orbitales moleculares³⁴. En la literatura se describen distintos fenómenos luminiscentes que se clasifican según el tipo de energía absorbida por la molécula:

Quimioluminiscencia:

Es la propiedad que tienen ciertas sustancias de emitir luz al absorber energía proveniente de una reacción oxidativa propia de la molécula, colocándolas en un estado de excitación electrónica y la emisión se produce cuando vuelve a su estado basal, donde la energía química que se absorbió se presentara en forma de fotones⁵⁸.

Bioluminiscencia:

Es la propiedad de ciertos organismos vivos que producen luz a partir de reacciones enzimáticas, donde las enzimas catalizan la reacción oxidativa de la luciferina o sustrato produciendo energía liberada en forma de luz³⁵. Ejemplo de ello son los insectos (luciérnagas, escarabajos), bacterias (*Vibrio*, *Photobacterium* y *Alteromonas*), crustáceos (ostrácodos), entre otros.

Fotoluminiscencia:

Es un proceso donde una molécula absorbe un fotón en la región visible, estimulando uno de sus electrones a un estado excitado electrónico más alto, luego irradia un fotón cuando el electrón regresa a un estado de energía más bajo. Existen dos tipos de fotoluminiscencia: fosforescencia y fluorescencia, una de las diferencias significativas entre ambas es; en la fosforescencia existe un cambio en el giro de los electrones resultando una vida más larga que va desde segundos a años y la fluorescencia en la transición de energía electrónica no existe un cambio de giro de los electrones resultado de esto es una vida corta de 10^{-5} segundos. Ambas se producen a una longitud de onda más larga que la de la radiación de excitación⁵⁹.

La utilización de complejos luminiscentes debido a las propiedades fotofísicas que presentan tienen diversas aplicaciones en sistemas biológicos como marcadores celulares⁶³, siendo de gran interés; si este presenta solubilidad en medios acuosos con lipofilidad alta se puede internalizar fácilmente en las células de lo contrario un complejo hidrófobo poco soluble no podrá internalizarse. Estudios con potencial aplicación de bioimagen de complejos luminiscentes de iridio (Fig. 8) han demostrado que son permeables a la membrana y que estos se incorporan al citoplasma debido a su característica anfifílica (capacidad para interactuar con lípidos y agua)⁶⁴.

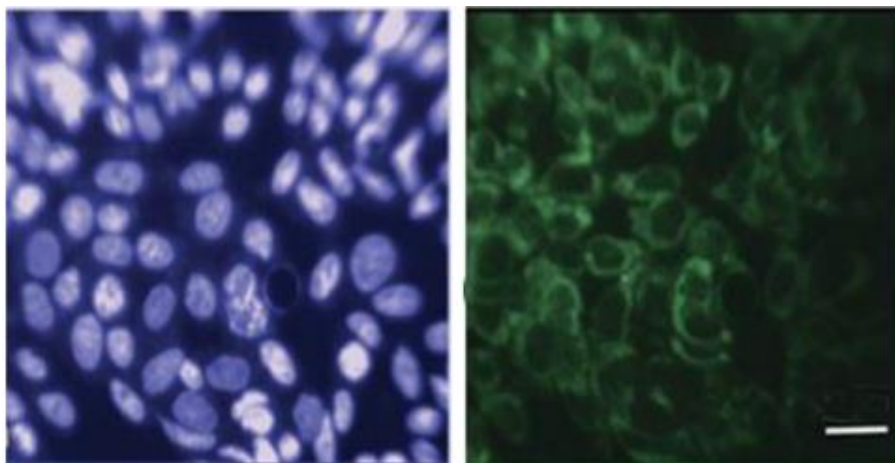


Figura 8 . Bioimágenes de complejos de iridio. (Yin, K., 2018)

2.5 Síntesis verde

La sustentabilidad de nuestra civilización depende del suministro de fuentes de energía, alimentos y productos químicos a la población sin comprometer la salud de nuestro planeta a largo plazo. Con el desarrollo de las herramientas para lograr esos objetivos se ha convertido en un gran reto científico, tecnológico y social. Paul Anastas y John Warner en la EPA (Environmental Protection Agency) en 1988 de Estados Unidos de América definieron los 12 principios de la química verde, que a la fecha se han aplicado en el desarrollo de una variedad de productos y procesos donde el objetivo es minimizar los riesgos a la salud y al medio ambiente, reduciendo la generación de desechos y la contaminación. Además, su aplicación ha resultado económicamente rentable reduciendo sustancialmente los costes cuando se generan y manejan sustancias peligrosas.

Las tecnologías de química verde pueden ser clasificadas en una o más de las tres áreas de enfoque siguientes:

- La utilización de rutas sintéticas alternativas basadas en química verde.
- La utilización de condiciones de reacción alternativas basadas en química verde.
- El diseño de sustancias químicas que sean, por ejemplo, menos tóxicas que las disponibles actual o inherentemente más seguras con respecto a su potencial de accidentes.

A continuación, se numeran los 12 principios de la química verde descritos por Anastas y Warner (1988)³⁷:

- 1- **Prevención:** Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de limpiarlo una vez que se haya formado.
- 2- **Maximizar la economía atómica:** Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos.
- 3- **Diseño de síntesis menos peligrosas:** Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente
- 4- **Generar productos eficaces, pero no tóxicos:** Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan la eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.
- 5- **Reducir el uso de sustancias auxiliares:** Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etcétera) y en el caso de que se utilicen que sean lo más inocuos posible.

- 6- **Disminuir el consumo energético:** Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientes.
- 7- **Utilización de materias primas renovables:** La materia prima ha de ser preferiblemente renovable en vez de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.
- 8- **Evitar la derivatización innecesaria:** Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).
- 9- **Potenciación de la catálisis:** Se emplearán catalizadores (lo más selectivos posible), reutilizables en lo posible, en lugar de reactivos estequiométricos.
- 10- **Generar productos biodegradables:** Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente, sino que se transformen en productos de degradación inocuos
- 11- **Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real:** Las metodologías analíticas serán desarrolladas posteriormente para permitir una monitorización y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.
- 12- **Minimizar el potencial de accidentes químicos:** Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

Debido a los grandes avances en la tecnología ejemplo de ello es el uso de la síntesis vía microondas transformando reacciones químicas que tardan horas o días en minutos

además del aumento de rendimientos químicos y minimización de las reacciones secundarias no deseadas para mejorar la pureza del producto. En la actualidad el número de publicaciones acerca de la síntesis verde vía microondas (Fig. 9) ha aumentado debido a su importancia en diversos campos como en la síntesis de polímeros, ciencia de los materiales, nanotecnología procesos bioquímicos, etc. en la síntesis de bases de Schiff, cumarinas, Triazoloquinoxalinas, complejos organometálicos, etc⁶⁵.

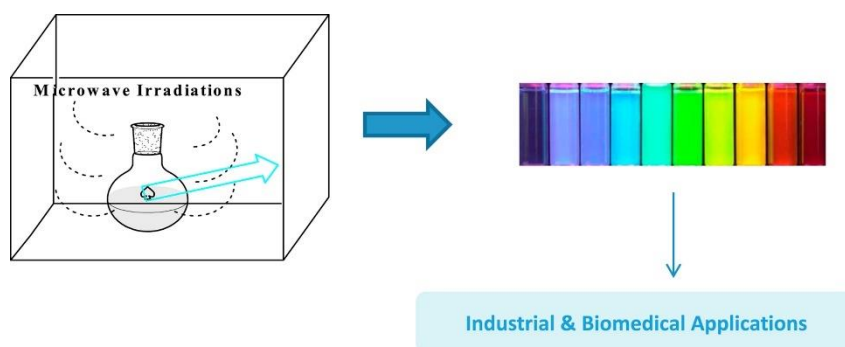


Figura 9. Síntesis vía microondas. (Elgemeie, G. H., 2018)

2.6 Bioimágenes y sensores de pH

Los métodos para "*in vivo*" o "*in vitro*" son esenciales para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, así como para la investigación en los procesos básicos de la vida, se requiere que los métodos utilizados no sean invasivos, es decir, que no debe implicar fragmentar el cuerpo o componentes celulares aislantes. Es por ello que las técnicas para visualizar los cambios fisiológicos o fisiopatológicos en el cuerpo y las células.

Las bioimágenes son una técnica que visualiza de manera no invasiva los procesos biológicos en tiempo real usada para obtener información sobre una estructura en 3D desde el exterior, la técnica permite la visualización que va desde estructuras

subcelulares y células sobre tejidos hasta organismos multicelulares completos, en comparación con otras tecnologías, como el etiquetado de radioisótopos, imágenes de resonancia magnética (MRI), espectroscopía de resonancia de espín de electrones (ESR), y detección electroquímica, las bioimágenes de fluorescencia ofrecen muchas ventajas, ya que permiten la detección altamente sensible, menos invasiva y segura utilizando instrumentos fácilmente disponibles, además de que la señal de fluorescencia de una molécula puede ser drásticamente modulada, por lo que las sondas que dependen de la activación, no sólo de la acumulación³⁸. En la tabla 1 se resumen los criterios más importantes a considerar para el diseño de sensores *in vivo* e *in vitro*.

Tabla 1. Criterios de diseño para sensores de aniones vs sondas de aniones *in vitro* e *in vivo*⁶⁰.
(Ashton, T., 2015)

Para reconocimiento/ detección en agua	Para el reconocimiento/sensar <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>
Selectivo para el objetivo en agua	Selectivo para el objetivo en células/microorganismos
Fuerte enlace/ señalización y límite de detección bajo	Sensible a concentraciones relevantes (por ejemplo, Cl ⁻ vs ONOO ⁻)
Soluble en agua	Soluble en agua, pero anfifílico para la permeabilidad celular. No tóxico
“Switch on” o ratiométrico	“Switch on” o ratiométrico
Buen: coeficiente de extinción, rendimiento cuántico y cambio de Stokes	Buen: coeficiente de extinción, rendimiento cuántico y cambio de Stokes Emisión en el rojo o NIR Fotoestable y metabólicamente estable

La regulación del pH intracelular es de gran importancia para el crecimiento y metabolismo de las células ya que tiene amplias consecuencias para el transporte de

nutrientes y hormonas, así como también para las reacciones enzimáticas, para visualizar este tipo de células se busca como alternativa el uso de sensores moleculares fluorescentes que sean sensibles al cambio de pH; un sensor molecular fluorescente es una molécula que interactúa con un analito para producir un cambio detectable como temperatura, viscosidad, presión, temperatura, polaridad del solvente y pH; al modificar una de estas variables la luminiscencia se verá afectada (aumenta o disminuye). Muchas sondas fluorescentes de moléculas, polímeros y nanopartículas con diferentes características y ventajas han sido desarrolladas para detección de pH e imagen. (Fig. 10).

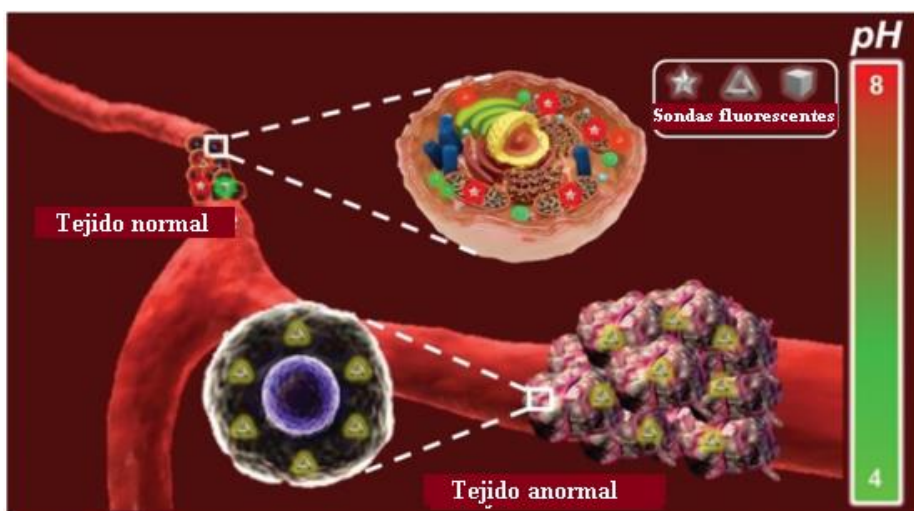
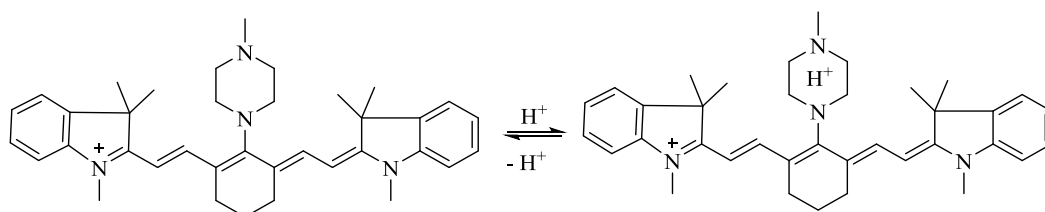


Figura 10. Sondas fluorescentes para obtener imágenes del pH fisiológico. (Guo, Z., 2014)

Se han ideado estrategias para el diseño de sensor sensibles al pH, una de ellas es la basada en la protonación y desprotonación reversible y la otra donde la sonda se basa en la supresión o mejora de la extinción de la transferencia de electrones fotoinducida (PET) a través de la protonación/desprotonación de los electrones donadores (Esquema 2)³⁹.

Además, estos pueden funcionar como sensores ratiométricos ajustando el valor de pKa por lo cual las mediciones ratiométricas de los cambios de pH tienen mayor rango en la obtención en mediciones *in vivo* e *in vitro*⁴⁰.



Esquema 2. Mecanismo para sensor de pH.

En el 2009 Urano y *col.* realizaron una síntesis de complejos derivados de compuestos tipo BODIPY (4-4-difluoro-4-borata-3a-azonia-4a-aza) con el uso de macromoléculas (Fig. 2a) obteniendo bioimágenes *in vivo* e *in vitro* con células de cáncer de pulmón de ratón; dentro de la célula el sensor estando en medios ácidos (células cancerígenas) se activó aumentando rendimiento cuántico de la fluorescencia hasta 300 veces más en forma la protonada. Los sensores mostraron una activación reversible con la activación de la molécula cuando está en contacto en medios ácidos, con la variación del pH a los sensores se les realizó una variación de pH en un rango de 2-9 observando el aumento de luminiscencia estando en medios ácidos³.

Um S.H. y *col.* en 2018 realizaron la síntesis y caracterización de complejos tipo diarileno que contiene grupos sulfonatos de sodio los cuales tienen un efecto fotoquímico reversible (on/off) en un rango de pH de 3 a 10 en solución acuosa. Además, los complejos mostraron baja citotoxicidad en células HeLa y se aplicaron para

bioimágenes de súper resolución mediante el uso de la técnica PALM. Utilizando una fuente de excitación de 488 nm, (Fig.11)⁴¹.

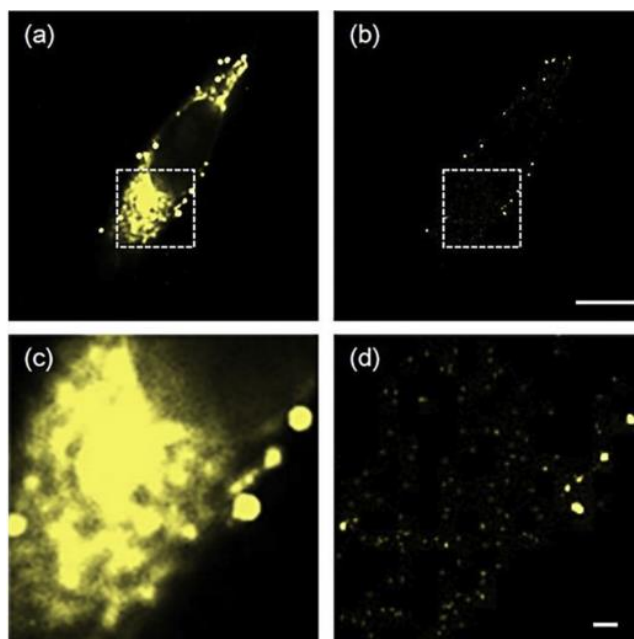


Figura 11. Experimentos con imágenes de súper resolución realizados en células HeLa. (a) Imagen de campo amplio y (b) imagen de súper resolución de toda el área de imagen. Barra de escala: 10 μm . (c) Imagen de campo amplio y (d) imagen de súper resolución de un área más pequeña definida por el cuadrado discontinuo blanco en (a) y (b). Barra de escala: 1 μm . (Um, S., 2018)

En el grupo de investigación, en el año 2015, realizaron la síntesis por multicomponentes de compuestos de estaño derivados de bases de Schiff los cuales fueron aplicados para la obtención de bioimágenes fluorescentes, realizando su respectiva caracterización estructural. Realizando pruebas de citotoxicidad los compuestos fueron evaluados en células de melanoma murino B16F10 a diferentes

concentraciones en DMSO (Dimetilsulfóxido), se dedujo que la viabilidad de las células es afectada debido a las concentraciones altas de los compuestos. En la figura 12 se logra apreciar la obtención de bioimágenes con la ayuda de un microscopio confocal a concentraciones de 10 mg/mL^{-1} (Fig. 12B, 12F y 12I), 1 mg/mL^{-1} (Fig. 12C, 12G y 12J) , 0.1 mg/mL^{-1} (Fig. 12D, 12H y 12K), células sin tratamiento (Fig. 12A) y células con DMSO (Fig. 12E) concluyendo que los compuestos tiñeron específicamente el citoplasma, pero no tiñeron el núcleo²³.

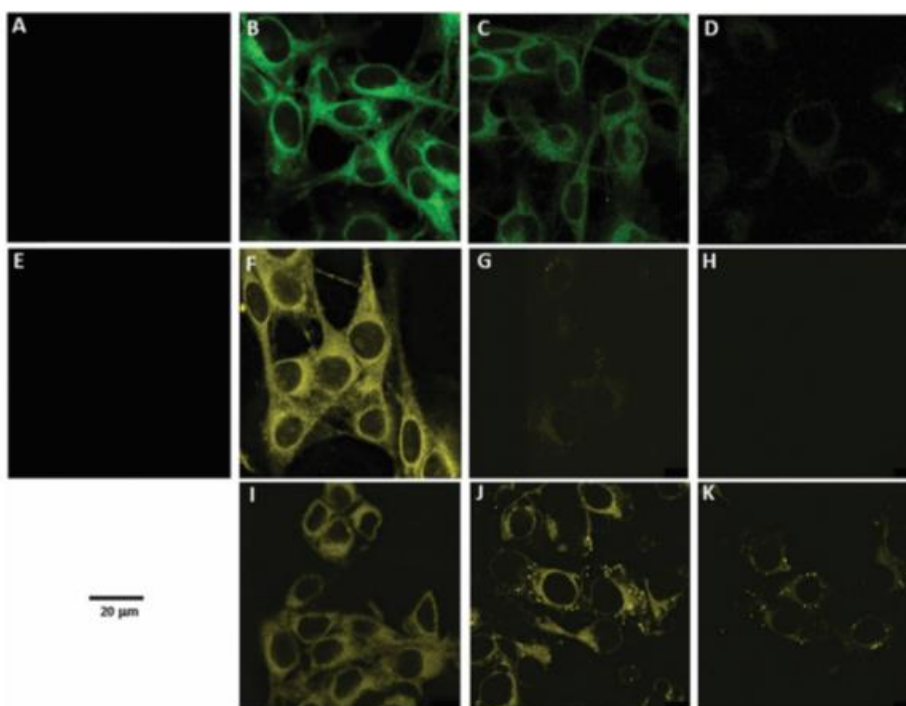


Figura 12. Bioimágenes de células de melanoma B16F10 teñidas con compuestos de Sn(IV).

(Jiménez, V. M., 2015).

Takano y *col.* recientemente desarrollaron la síntesis vía microondas y la caracterización de compuestos derivados de azacumarinas (8-aza-7-hidroxi-4-metilcumarina) obteniendo un alto rendimiento cuántico. Concluyeron que, debido a su

rendimiento y su solubilidad en agua, así como su emisión fluorescente en disolventes práticos a pH neutro será útil en biosensores que se requieren para emitir en ambientes hidrófilos tales como células. En la figura 13 se muestra el rendimiento cuántico a diferentes pH, donde a pH neutro obtuvieron un rendimiento cuántico 30 veces más que a pH básico⁴².

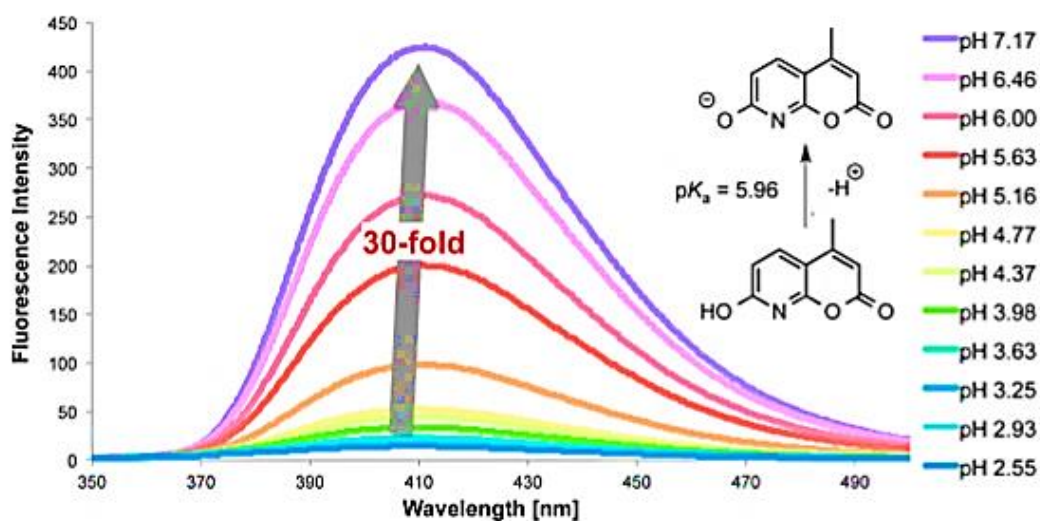


Figura 13. Efecto del pH sobre la luminiscencia de compuestos derivados de azacumarinas.

(Takano, H., 2017)

CAPÍTULO 4

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

El diseño de cuatro nuevos compuestos de Sn(IV) luminiscentes sintetizados presentan diferentes intensidades de emisión variando el pH, así como al estar en contacto en células sanas y células cancerígenas.

3.2 Objetivo general:

Diseñar, sintetizar por método verde y caracterizar compuestos de Sn(IV) derivados de bases de Schiff luminiscentes como sensores de pH y obtención de bioimágenes mediante microscopía confocal.

3.3 Objetivos específicos

- Diseñar moléculas de Sn(IV) derivadas de bases de Schiff.

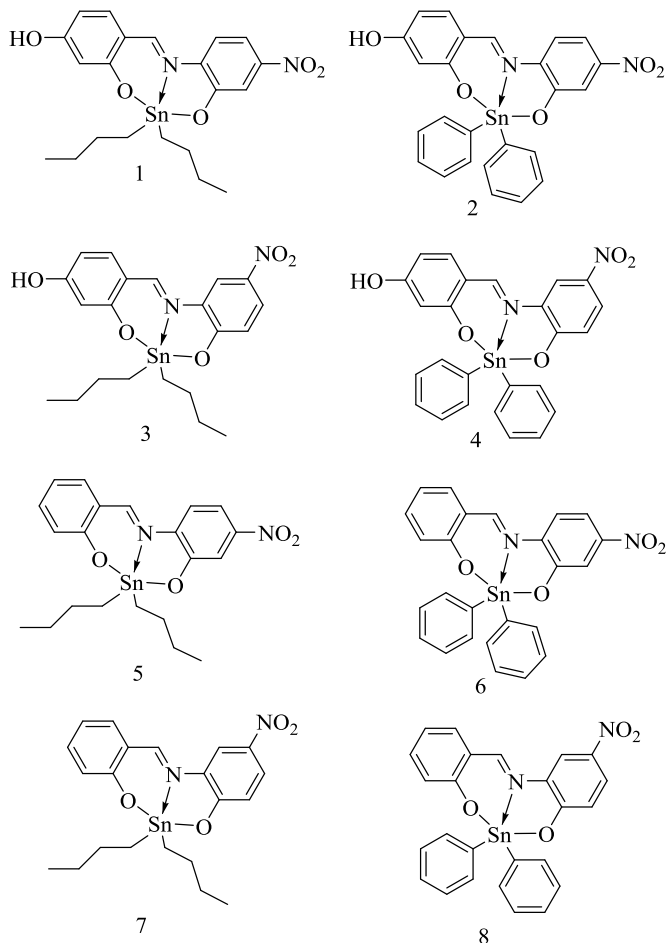


Figura. 1 Complejos de estaño(IV) derivados de bases de Schiff.

- Sintetizar complejos de Sn(IV) derivados de bases de Schiff empleando un método verde amigable con el medio ambiente.
- Caracterizar mediante técnicas espectroscópicas Resonancia Magnética Nuclear ¹H, ¹³C, ¹¹⁹Sn, difracción de rayos X de monocristal, Espectrofotometría Ultravioleta Visible, Espectroscopía de fluorescencia y espectrometría de masas de alta resolución.

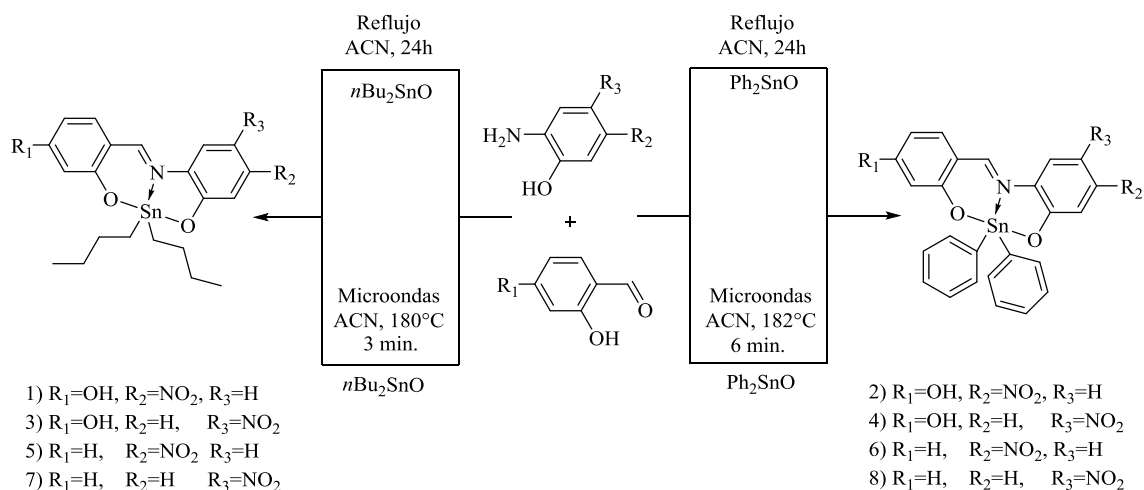
- Encontrar el valor de pH en donde los compuestos presenten la máxima intensidad de luminiscencia.
- Determinar la citotoxicidad de los compuestos de Sn(IV) obtenidos.
- Obtener bioimágenes de células MCF-7 y células de hepatocitos mediante microscopía confocal *in vitro*.

CAPÍTULO 4

4. METODOLOGÍA GENERAL

4.1 Materiales y equipos

Todos los materiales de partida fueron adquiridos de la casa comercial Sigma-Aldrich. Los disolventes se utilizaron sin purificación adicional. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Electrothermal Mel-Temp. La síntesis de los complejos (1-8) se realizó mediante 2 métodos: tradicional a reflujo y por microondas empleando un reactor marca AntonPaar Monowave 300 a un poder de 40 W y 20 bars (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de complejos de estaño 1-8.

4.1.1 Síntesis por método convencional de los complejos 1-8

La síntesis por método convencional de los complejos organometálicos de Sn(IV) derivados de bases de Schiff **1-8** se llevó a cabo mediante una reacción de condensación por multicomponentes entre un grupo aldehído, un grupo amino y su respectivo sustituyente óxido difenilestaño u óxido dibutilestaño a reflujo durante 24 horas utilizando como solvente acetonitrilo (Esquema 3). Las reacciones fueron monitoreadas por cromatografía de capa fina por medio de la cual también se verificó pureza de los mismos.

4.1.2 Síntesis vía microondas de los complejos 1-8

La síntesis de los complejos organometálicos de Sn(IV) derivados de bases de Schiff **1-8** se llevó a cabo mediante una reacción por multicomponentes en un reactor de microondas a través de una reacción por condensación entre un grupo aldehído, un grupo amino y su respectivo sustituyente óxido difenil estaño u óxido dibutil estaño en un tiempo de reacción de 3 min. cuando se emplea óxido dibutil estaño (**1, 3, 5 y 7**) a una temperatura de 180°C y 6 min. cuando se emplea óxido difenil estaño (**2, 4, 6 y 8**) a una temperatura de 182°C utilizando como solvente acetonitrilo (Esquema 3). Las reacciones fueron monitoreadas cada minuto por cromatografía de capa fina por medio de la cual también se verificó pureza de los mismos.

4.1.3 Resonancia Magnética Nuclear de los complejos 1-8

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C y ^{119}Sn , así como también los espectros en doble dimensión HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation) y COSY (Correlation Spectroscopy) se realizaron en un espectrómetro Bruker Advance DPX-400: para ^1H (400.13.78 MHz), ^{13}C (100.61 MHz) y ^{119}Sn (149.21 MHz). empleando como disolventes: DMSO- d_6 (comp. 1 y 4), CDCl_3 (comp.2, 3, 6-8) y para el complejo **5** $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ y como referencia interna tetrametilsilano (TMS).

4.1.4 Espectrometría de Masas de Alta Resolución de los complejos 1-8

Los espectros de masas de alta resolución fueron obtenidos por cromatografía de líquidos con analizador de tiempo de vuelo y detector de masas en un equipo Agilent Technologies, empleando ionización química a presión atmosférica (APCI) como fuente de iones y un analizador de tiempo de vuelo (TOF) para la separación de estos. Los datos se representan en relación masa/carga (m/z), de los correspondientes fragmentos con respecto al pico base. Atmósfera de nitrógeno a una velocidad de calentamiento de $10\text{ }^\circ\text{C}$ por minuto usando un analizador térmico TA instruments-SDT 2960.

4.1.5 Difracción de rayos X de monocristal

La estructura de rayos X de fue obtenida mediante la colección del cristal y montado con aceite de N-paratona sobre un circuito criogénico, e inmediatamente se colocó en una corriente de nitrógeno a baja temperatura a $100(2)\text{ K}$. Los datos se registraron en un sistema detector de área Bruker SMART APEX CCD equipado con un refrigerador

Oxford Cryosystems 700 Series Cryostream, un monocromador de grafito y un tubo sellado de enfoque fino utilizando $K\alpha$ de Mo ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$).

4.2 Determinación de las propiedades fotofísicas

4.2.1 Espectroscopía de Ultravioleta Visible de los complejos 1-8

Para la medición de los espectros de absorción UV-Vis de los compuestos se utilizó un espectrofotómetro marca PerkinElmer Lambda 365 con lámparas de deuterio y de tungsteno. Los análisis fueron realizados en solución en CHCl_3 grado espectroscópico a temperatura ambiente realizando barridos de 550 a 190 nm.

4.2.2 Espectroscopía de Fluorescencia de los complejos 1-8

La medición de los espectros de emisión de los compuestos se realizó en un espectrofluorímetro marca Horiba Scientific Fluorolog-3 con lámpara de xenón. Los complejos se evaluaron en solución en CHCl_3 grado espectroscópico a temperatura ambiente, con excitaciones a 10 nm por debajo de la longitud de onda de mayor absorbancia de cada compuesto con barridos de aproximadamente 300 a 800 nm.

4.2.3 Evaluación del rendimiento cuántico (Φ) de los complejos 1-8

Para la evaluación del rendimiento cuántico se empleó CHCl_3 grado espectroscópico como disolvente y como estándar de referencia sulfato de quinina en ácido sulfúrico 0.1M a 0.04 de absorbancia determinada a 310 nm (parámetros ya reportados en la literatura⁴⁶). Para la preparación de la muestra: se utilizó una pequeña alícuota del

complejo a analizar y se midieron 3 absorbancias menores a 0.1 (ejemplo: 0.04, 0.06 y .08) en el espectrofotómetro de Ultravioleta Visible, posteriormente en el espectrofluorímetro se fijaron los parámetros de longitud de onda máxima de UV-Vis a un Slit de 2.5 y se procedió a realizar la medición.

4.3 Cultivo celular

Se utilizaron las líneas celulares adherentes de hepatocitos de hígado murino BpRc1 (ATCC CRL-2217™) y MCF-7 de cáncer humano de mama (ATCC CRL-HTB-22™). Se seleccionó esta línea celular debido a que presentan dimensiones suficientemente apropiadas por su distensión en la superficie de cultivo para realizar imágenes ideales, además de que un buen resultado permitiría en un futuro llevar a cabo estudios en un modelo *in vivo*.

4.3.1 Mantenimiento general del cultivo

Ambas líneas celulares se cultivaron en medio de cultivo esencial mínimo DMEM suplementado con suero fetal bovino (SFB) al 10%, 100 UI/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomycin y 0.25 µg/mL de anfotericina B contenidos en cajas estériles de 75 cm² para cultivo celular, adquiridos en la casa comercial GIBCO, e incubadas en condiciones estándar (37 °C en un ambiente de 5 % de CO₂ y 95 % de aire húmedo) utilizando una incubadora Thermo Scientific modelo 3403.

4.3.2 Conteo y comprobación de la viabilidad celular

Para las pruebas fue necesario tratar los cultivos en estado de 80% de confluencia con una solución de tripsina al 0.25 %-EDTA (ácido etilendiamino tetrácetico) al 0.03 % en condiciones estándar. Posteriormente, se tomó una alícuota de la suspensión obtenida por tripsinización, y se llevó a cabo una tinción con azul de tripano al 4%, y se hizo el conteo de las células en una cámara de Neubauer.

4.3.3 Viabilidad celular de los complejos 1-8

La viabilidad celular de los complejos de estaño se evaluó con el ensayo rojo neutro. De un cultivo celular de células MCF-7 se preparó una suspensión de 100,000 células por mL para posteriormente adicionar 100 μ L de células en cada pocillo de una placa de 96 pocillos, posteriormente se adicionaron los complejos en concentraciones de 10, 5, 2.5, 1.25 y 0.62 μ g/mL previamente preparados en DMSO posteriormente se incubaron durante 20 minutos a 37 °C con 5% de CO₂. Después se retiró el excedente de compuesto y se realizaron lavados con PBS (Buffer de fosfatos) para después adicionar rojo neutro y finalmente se llevó a un lector de placas marca BIO-RAD.

4.3.4 Obtención de bioimágenes

De un cultivo celular de hepatocitos sanos se añadieron 500 μ L de células a una placa, posteriormente se adicionaron los complejos previamente preparados en DMSO a concentraciones de 10 y 5 μ g/mL, después se incubaron durante 30 minutos a 37 °C con 5% de CO₂, luego se retiró el medio con el exceso de compuesto, posteriormente se

realizaron lavados con medio en que se cultivaron las células, después las células se fijaron con paraformaldehído durante 10 minutos y por último se realizó un lavado con PBS para después observarse en un microscopio confocal Olympus marca Fluoview IX70 y obtener las bioimágenes correspondientes.

4.4 Modelado molecular

Para complementar este estudio se llevó a cabo un estudio de modelado molecular usando la teoría de DTF (B3LYP) en combinación con la base Def2-TZVP. Las estructuras de los complejos **1-8** se optimizaron y caracterizaron mediante la obtención de las frecuencias. Posteriormente se calcularon los espectros de absorción y se construyeron los orbitales moleculares involucrados.

4.5 Síntesis de los complejos 1-8

(E)-6,6-dibutyl-9-nitrodibenzo[*d,h*][1,3,6,2]dioxazastannonin-3-ol (**1**).

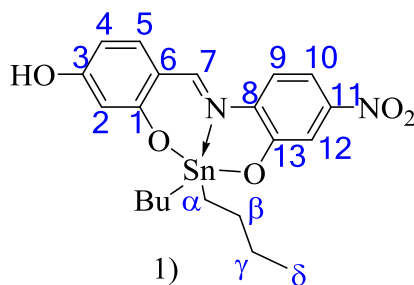


Figura 14. Complejo **1** de Sn(IV).

El complejo 1 se sintetizó como se describe en los apartados 4.1.1, 4.1.2 y esquema 3. Con 2,4-Dihidroxibenzaldehído (0.0511 g, 0.036 mmol), 2-Amino-5-nitrofenol (0.0575 g, 0.037 mmol) y Óxido de dibutilestaño (IV) (0.0905 g, 0.036 mmol). Obteniendo un sólido color café con punto de fusión 163-165 °C. ^1H RMN (400.13 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ : 0.86 (t, 6H, H- δ), 1.33 (m, 4H, H- γ), 1.47 (m, 4H, H- α), 1.58 (m, 4H, H- β), 6.14 (d, 1H, H-2), 6.38 (dd, 1H, H-4), 6.83 (d, 1H, H-9), 7.57 (d, 1H, H-5), 8.08 (dd, 1H, H-10), 8.63 (d, 1H, H-12), 9.18 (s, 1H $^3J(^1\text{H}^{119/117}\text{Sn})=40$ Hz, H-7), 10.03 (s, 1H, OH) ppm. ^{13}C RMN (100.61 MHz, DMSO- d_6 298 K) δ : 14.54 (C- δ), 24.74 (C- α), 26.85 (C- γ), 27.73 (C- β), 106.52 (C-2), 109.39 (C-4), 113.10 (C-6), 113.35 (C-12), 117.88 (C-9), 125.50 (C-10), 133.95 (C-11), 137.07 (C-8), 140.41 (C-5), 164.90 (C-7), 167.16 (C-1), 168.17 (C-3), 173.06 (C-13) ppm. COSY correlación ($\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$): 0.86/1.33 (H- δ /H- γ), 1.20/1.46 (H- γ / H- β), 1.47/1.36 (H- β /H- α), 6.14/6.38 (H-2/H-4), 6.35/7.50 (H-4/H-5), 6.76/7.99 (H-9/H10), 8.02/8.62 (H-10/H-12). HSQC correlación ($\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$): 0.86/14.54 (H- δ /C- δ), 1.33/26.85 (H- γ /C- γ), 1.46/24.74 (H- α /C- α), 1.59/24.74 (H- β /C- β), 6.14/106.52 (H-2/C-2), 6.39/109.39 (H-4/C-4), 6.84/117.88 (H-9/C-9), 7.59/140.41 (H-5/C-5), 8.08/125.50 (H-10/C-10), 8.63/113.35 (H-12/C-12), 9.18/164.90 (H-7/C-7). ^{119}Sn RMN (149.21 MHz, DMSO- d_6 , 298 K) δ = -221.590 ppm. HR-MS [(C₂₁H₂₆N₂O₅Sn + H)⁺]: Calculado 505.158; encontrado 507.0936 (error =1.3395 ppm).

(E)-9-nitro-6,6-diphenyldibenzo[d,h][1,3,6,2]dioxazastannonin-3-ol (2).

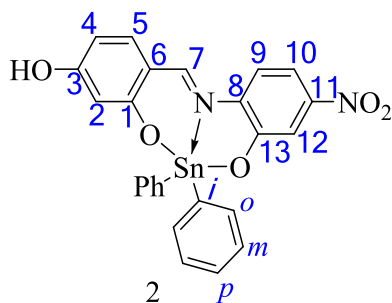


Figura 15. Complejo 2 de Sn(IV).

El complejo 2 se sintetizó como se describe en los apartados 4.1.1, 4.1.2 y esquema 3. Con 2,4-Dihidroxibenzaldehído (0.0510 g, 0.369 mmol), 2-Amino-5-nitrofenol (0.0558 g, 0.362 mmol), y óxido difenilestaño (IV) (0.1046 g, 0.362 mmol). Obteniendo un sólido color naranja con punto de fusión 240-242°C. ^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3-d , 298 K) δ : 6.38 (dd, 1H, H-4), 6.51 (d, 1H, H-2), 7.18 (d, 1H, H-5), 7.33 (d, 1H, H-10), 7.41 (m, 3H, H-p), 7.42 (m, 3H, H-m), 7.44 (m, 3H, H-o), 7.58 (dd, 1H, H-9), 7.89 (s, 1H, H-12), 8.58 (s, 1H $^3J(^1\text{H}^{119/117}\text{Sn}) = 56$ Hz, H-7), 9.71 (s, 1H, OH) ppm. ^{13}C RMN (100.61 MHz, CDCl_3-d) δ : 107.14 (C-2), 109.24 (C-4), 111.92 (C-9), 113.05 (C-6) 113.38 (C-11), 114.24 (C-10), 128.88 (C-m), 130.62 (C-p), 136.44 (C-12), 138.73 (C-o), 139 (C-5), 147.81 (C-8), 158.41 (C-i), 162.40 (C-7), 173.17 (C-1), 180.09 (C-13) ppm. COSY correlación ($\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$): 6.38/7.21 (H-4/H-5), 7.33/7.59 (H-10/H-9), 7.41/7.91 (H-10/H-12). HSQC correlación ($\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$): 6.41/108.57 (H-4/C-4), 6.53/107.5 (H-2/C-2), 7.20/138.63 (H-5/C-5), 7.35/114.11 (H-10/C-10), 7.43/128.78 (C-m/C-m), 7.43/130.55 (H-p/C-p), 7.60/11.83 (H-9/C-9), 7.91/136.37 (H-12/C-12), 8.60/162.46 (H7/C-7). ^{119}Sn RMN (149.21 MHz, CDCl_3-d , 298 K) δ = -320.61 ppm. HR-MS [($\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{Sn} + \text{H}$) $^+$]: calculada 545.138; encontrada 547.0310 (error = 0.8438 ppm)

(E)-6,6-dibutyl-10-nitrodibenzo[d,h][1,3,6,2]dioxazastannonin-3-ol (3).

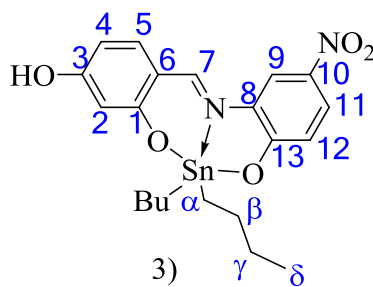


Figura 16. Complejo 3 de Sn(IV).

El complejo 3 se sintetizó como se describe en los apartados 4.1.1, 4.1.2 y esquema 3. Con 2,4-Dihidroxibenzaldehído (0.0497 g, 0.359 mmol), 2-Amino-4-nitrofenol (0.0573 g, 0.371 mmol), y óxido difenilestaño(IV) (0.0913 g, 0.316 mmol). Obteniendo un sólido amarillo con punto de fusión 150-152 °C. ^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3 -*d*, 298 K) δ : 0.85 (m, 6H, H- δ), 1.25 (m, 4H, H- γ), 1.52 (m, 4H, H- α), 6.19 (s, 1H, H-2), 6.37 (d, 1H H-4), 7.17 (d, 1H, H-5), 7.35 (d, 1H, H-11), 7.57 (dd, 1H, H-12), 7.63 (s, 1H, H-9), 8.56 (s, 1H, $J(^1\text{H}^{119/117}\text{Sn}) = 44$ Hz, H-7), ^{13}C RMN (100.61 MHz, CDCl_3 -*d*) δ : 13.56 (C- δ), 22.37 (C- α), 26.58 (C- β), 29.71 (C- γ), 106.66 (C-2), 108.88 (C-4), 11.54 (C-12), 112.70 (C-9), 112.98 (C-6), 114.32 (C-11), 138.10 (C-8), 138.51 (C-5), 147.75 (C-10), 158.91 (C-1), 162.62 (C-7), 165.52 (C-3), 173.17 (C-13) ppm. COSY correlación ($\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$): 0.85/1.34 (H- δ /H- γ), 1.32/1.62 (H- γ /H- β), 1.64/1.50 (H- β /H- α), 6.21/6.38 (H-2/H-4), 6.37/7.20 (H-4/ H-5), 7.35/7.58 (H-11/H-12). HSQC correlación ($\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$): 0.85/13.56 (H- δ /C- δ), 1.27/29.71 (H- γ /C- γ), 1.52/22.37 (H- α /C- α), 1.34/26.58 (H- β /C- β), 6.21/106.66 (H-2/C-2), 6.38/108.88 (H-4/C-4), 7.19/138.51 (H-5/C-5), 7.36/114.32 (H-11/C-11), 7.59/111.54 (H-12/C-12), 7.65/112.70 (H-9/C-9), 8.58/162.62 (H-7/C-7).

^{119}Sn RMN (149.21 MHz, CDCl_3-d , 295.4 K) $\delta = -176.35$ ppm. HR-MS [$(\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{Sn} + \text{H})^+$]: Calculado 505.158 encontrado 507.0936 (error = 0.318055 ppm).

(E)-10-nitro-6,6-diphenyldibenzo[d,h][1,3,6,2]dioxazastannonin-3-ol (4)

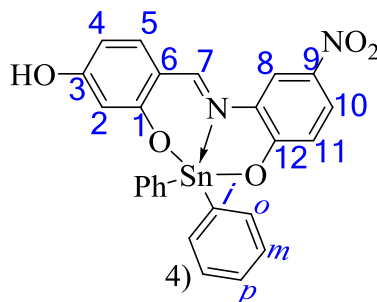


Figura 17. Complejo 4 de Sn(IV).

El complejo 4 se sintetizó como se describe en los apartados 4.1.1, 4.1.2 y esquema 3. Con 2,4-Dihidroxibenzaldehído (0.0526 g, 0.380 mmol), 2-Amino-4-nitrofenol (0.0569g, 0.369 mmol), y óxido difenilestaño(IV) 0.1070 g (0.370 mmol), obteniendo un sólido color café con punto de fusión 300-302 °C. ^1H RMN (400.13 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 298 K) δ : 6.32 (s, 1H, H-2), 6.37 (d, 1H, H-4), 7.01 (d, 1H, H-12), 7.34 (m, 4H, H-*m*), 7.37 (m, 2H, H-*p*), 7.53 (d, 1H, H-5), 7.63 (d, 4H, H-*o*), 8.07 (dd, 1H, H-11), 8.64 (s, 1H, H-9), 9.13 (s, 1H, $^3J(^1\text{H}^{119/117}\text{Sn}) = 60$ Hz, H-7), 9.96 (s, 1H, OH) ppm. ^{13}C RMN (100.61 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 105.26 (C-2), 107.72 (C-4), 110.67 (C-9), 111.44 (C-6), 116.56 (C-12), 123.25 (C-11), 127.06 (C-*m*), 127.65 (C-*p*), 130.82 (C-8), 133.84 (C-*o*), 135.56 (C-10), 137.99 (C-5), 145.65 (C-*i*), 160.07 (C-7), 163.21 (C-1), 165.34 (C-3), 169.96 (C-13) ppm. COSY correlación ($\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$): 6.37/7.53 (H-4/H-5), 7.01/8.05 (H-12/H11), 7.30/7.60 (H-*m*/H-*o*), 8.05/8.63 (H-11/H-9). HSQC correlación ($\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$):

6.32/105.25 (H-2/C-2), 6.36/108.02 (H-4/C-4), 6.97/116.58 (H-12/C12), 7.30/127.60 (H-*m*/C-*m*), 7.35/127.63 (H-*p*/C-*p*), 7.53/138.02 (H-5/C-5), 7.64/134.05 (H-*o*/C-*o*), 8.09/123.31 (H-11/C-11), 8.65/111.01 (H-9/C-9), 9.05/161.03-9.20/161.03 (H-7/C-7). ^{119}Sn NMR (149.21 MHz, CDCl_3 -*d*, 295.4 K) δ = -415.81 ppm. HR-MS [$(\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{Sn} + \text{H})^+$]: Calculado 545.138 encontrado 547.0310 (error = 0.452631 ppm).

(E)-6,6-dibutyl-9-nitrodibenzo[*d,h*][1,3,6,2]dioxastannonine (5).

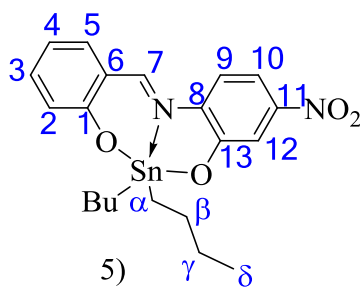


Figura 18. Complejo 5 de Sn(IV).

El complejo 5 se sintetizó como se describe en los apartados 4.1.1, 4.1.2 y esquema 3. Con Salicilaldehído (0.0505 g, 0.413 mmol), 2-Amino-5-nitrofenol (0.0560 g, 0.363 mmol), y óxido dibutilestaño (IV) (0.0907 g, 0.364 mmol). Obteniendo un aceite color rojo. ^1H RMN (400.13 MHz (CD_3) $_2\text{CO}$ 298 K) δ : 0.82 (t, 6H, H- δ), 1.30 (m, 4H, H- γ), 1.52 (m, 4H, H- α), 1.64 (m, 4H, H- β), 6.79 (t, 1H, H-4), 6.96 (d, 1H, H-2), 7.05 (t, 1H, H-5), 7.49 (d, 1H, H-9), 7.58 (t, 1H, H-3), 7.74 (dd, 1H, H-10), 7.80 (d, 1H, H-12), 9.23 (s, 1H, $^3J(^1\text{H}^{119/117}\text{Sn}) = 44$ Hz, H-7) ppm. ^{13}C RMN (100.61 MHz, (CD_3) $_2\text{CO}$) δ : 14.43 (C- δ), 14.71 (C- α), 23.42 (C- γ), 27.70 (C- β), 112.00 (C-6), 113.31 (C-9), 117.57 (C-12), 118.49 (C-2), 121.26 (C-4), 122.42 (C-5), 135.11 (C-10), 138.26 (C-3), 139.43

(C-8), 161.25 (C-11), 162.73 (C-1), 168.12 (C-7), 172.29 (C-13) ppm. COSY correlación (δ_H/δ_H): 0.81/1.33 (H- δ /H- γ), 1.31/1.64 (H- γ /H- β), 1.62/1.53 (H- β /H- α). 6.79/7.60 (H-4/H-3), 6.96/7.58 (H-2/H-3), 7.50/7.79 (H-9/H-12). HSQC correlación (δ_H/δ_C): 0.82/14.50 (H- δ /C- δ), 1.32/24.02 (H- γ /C- γ), 1.47/21.91 (H- α /C- α), 1.65/ 25.68 (H- β /C- β), 6.79/121.02 (H-4/C4), 6.97/117.63 (H-2/C-2), 7.04/124.45 (H-5/C-5), 7.51/112.36 (H-9/C-9), 7.59/138.23 (H-3/C-3), 7.75/133.74 (H-10/C-10), 7.80/117.56 (H-12/C-12), 9.23/167.75 (H-7/C-7). ^{119}Sn NMR (149.21 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 295.4 K) $\delta = -184.98$ ppm.

(E)-9-nitro-6,6-diphenyldibenzo[d,h][1,3,6,2]dioxazastannonine (6).

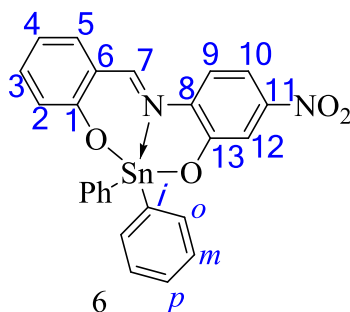


Figura 19. Complejo 6 de Sn(IV).

El complejo 6 se sintetizó como se describe en los apartados 4.1.1, 4.1.2 y esquema 3. Salicilaldehído (0.0507 g, 0.415 mmol), 2-Amino-5-nitrofenol (0.0643 g, 0.417 mmol) y Óxido difenilestaño(IV) (0.1160 g, 0.401 mmol) Obteniendo un sólido color naranja con punto de fusión 198-200 °C. ^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3-d , 298 K) δ : δ : 6.84 (t, 1H, H-4), 7.15 (d, 1H, H-2), 7.30 (d, 1H, H-5), 7.32 (d, 1H, H-9), 7.38-7.48 (m, 4H, H- m y 2H, H- p), 7.59 (t, 1H, H-3), 7.61 (d, 1H, H-10), 7.92 (s, 1H, H- i), 7.93 (d, 4H H- o), 8.75

(s, 1H, $^3J(^1\text{H}^{119/117}\text{Sn}) = 52 \text{ Hz}$, H-7) ppm. ^{13}C RMN (100.61 MHz, CDCl_3-d) δ : 111.88 (C-10), 113.80 (C-12), 114.92 (C-9), 117.75 (C-6) 118.22 (C-4), 123.19 (C-2), 128.94 (C-*m*), 130.72 (C-*p*), 136.08 (C-5), 136.47 (C-*o*), 136.79 (C-8), 138.75 (C-3), 138.83 (C-*i*), 148.53 (C-11), 158.95 (C-13), 164.48 (C-7), 170.76 (C-1) ppm. ^{119}Sn RMN (149.21 MHz, CDCl_3-d , 294.7 K) $\delta = -319.76 \text{ ppm}$.) HR-MS $[(\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Sn} + \text{H})^+]$: calculado 529.139; encontrado 531.0361 (error = 1.695254 ppm).

(E)-6,6-dibutyl-10-nitrodibenzo[*d,h*][1,3,6,2]dioxazastannone (7).

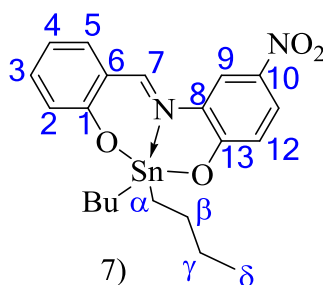


Figura 20. Complejo 7 de Sn(IV).

El complejo 7 se sintetizó como se describe en los apartados 4.1.1, 4.1.2 y esquema 3. Con Salicilaldehído (0.0502 g, 0.411 mmol), 2-Amino-4-nitrofenol (0.0557 g, 0.361 mmol), y Óxido dibutilestaño(IV) (0.0901 g, 0.311 mmol), Obteniendo cristales amarillos opacos con punto de fusión 88-90 °C. ^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3-d) δ : 0.85 (t, 6H, H- δ), 1.32 (m, 4H, H- γ), 1.56 (m, 4H, H- α), 1.62 (m, 4H, H- β), 6.78 (m, 3H, H-4) (m, 3H, H-12) H-2), 7.33 (d, 1H, H-5), 7.47 (t, 1H, H-3), 8.12 (dd, 1H, H-11), 8.34 (s, 1H, H-9), 8.77 (s, 1H, $^3J(^1\text{H}^{119/117}\text{Sn}) = 44 \text{ Hz}$, H-7) ppm. ^{13}C RMN (100.61 MHz, CDCl_3-d) δ : 13.54 (C- δ), 22.52 (C- α), 26.57 (C- γ), 26.87 (C- β), 111.79 (C-9),

117.54 (C-4), 117.71 (C-6), 117.94 (C-12), 122.74 (C-2), 126.05 (C-11), 131.40 (C-8), 135.92 (C-5), 137.16 (C-10), 138.25 (C-3), 164.09 (C-7), 165.98 (C-13), 170.31 (C1) ppm. ^{119}Sn RMN (149.21 MHz, CDCl_3-d , 294.7 K) $\delta = -176.35$ ppm.) COSY correlación ($\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$): 0.84/1.33 (H- δ /H- γ), 1.34/1.63 (H- γ /H- β), 1.63/1.53 (H- β /H- α), 6.79/7.38 (H-4/H-5), 6.83/7.48 (H-2/H-3), 6.84/8.15 (H-12/H-11), 8.14/8.36 (H-11/H-9). HSQC correlación ($\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$): 0.86/13.53 (H- δ /C- δ), 1.35/26.55 (H- γ /C- γ), 1.55/22.20 (H- α /C- α), 1.64/26.86 (H- β -C β), 6.79/117.56 (H-4/C-4), 6.82/117.71 (H-2/C-2), 6.84/117.90 (H-12/C-12), 7.34/35.91 (H-5/C-5), 7.48/138.24 (H-3/C-3), 8.16/126.04 (H-11/C-11), 8.35/111.80 (H-9/C-9), 8.79/164.03 (H-7/C-7). HR-MS $[(\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{Sn} + \text{H})^+]$: calculado 489.159; encontrado 491.0987 (error = 0.054733 ppm).

(E)-10-nitro-6,6-diphenyldibenzo[d,h][1,3,6,2]dioxazastannonine (8).

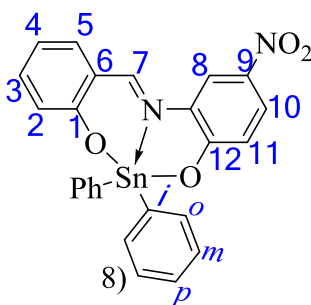


Figura 21. Complejo 8 de Sn(IV).

El complejo 8 se sintetizó como se describe en los apartados 4.1.1, 4.1.2 y esquema 3. Con salicilaldehído (0.0503 g, 0.411 mmol), 2-Amino-5-nitrofenol (0.0652 g, 0.423 mmol) y Óxido difenilestaño (IV) (0.1212 g, 0.418 mmol). Obteniendo cristales con punto de fusión 218-220 °C. ^1H RMN (400.13 MHz, CDCl_3-d) δ : 6.84 (t, 1H, H-4), 7.08

(d, 1H, H-12), 7.13 (d, 1H, H-2), 7.33 (d, 1H, H-5), 7.38-7.46 (m, 4H H-*m* y 2H, H-*p*), 7.54 (t, 1H, H-3), 7.88 (t, 4H, H-*o*), 8.16 (dd, 1H, H-11), 8.33 (d, 1H, H-9), 8.78 (s, 1H, $^3J(^1\text{H}^{119/117}\text{Sn}) = 52 \text{ Hz}$, H-7) ppm. ^{13}C RMN (100.61 MHz, CDCl_3 -*d*) δ : 11.70 (C-9), 117.59 (C-6), 118.29 (C-4), 118.50 (C-12), 122.96 (C-2), 126.04 (C-11), 128.95 (C-*m*), 130.76 (C-*p*), 130.91 (C-8), 136.16 (C-5), 136.38 (C-*o*), 136.65 (C-10), 137.68 (C-3), 138.59 (C-*i*), 164.02 (C-7), 165.01 (C-13), 170.19 (C-1) ppm. ^{119}Sn RMN (149.21 MHz, CDCl_3 -*d*, 294.7 K) $\delta = -320.28 \text{ ppm}$) HR-MS $[(\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Sn} + \text{H})^+]$: calculado 529.139; encontrado 531.0361 (error = 0.363899 ppm).

4.6 Disposición de residuos.

Los residuos peligrosos generados durante el desarrollo experimental de este proyecto se desecharon de acuerdo con el plan de gestión integral de residuos peligrosos establecido en la Universidad Autónoma de Nuevo León como se indica en la Tabla 2.

Tabla 2. Disposición de residuos peligrosos.

Tipo	Disposición
Soluciones salinas, sales ácidos y bases.	Colector A
Sólidos inorgánicos, sales inorgánicas.	Colector B
Tóxicos e inflamables, aminas, solventes orgánicos no halogenados.	Colector C
Tóxicos e inflamables, aminas, solventes orgánicos halogenados.	Colector D
Muy tóxico, cancerígeno, orgánico.	Colector E
Muy tóxico, cancerígeno, inorgánico.	Colector E
Sales de metales preciosos.	Colector F
Combinaciones orgánicas sólidas.	Colector G

CAPÍTULO 5

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Rendimientos y tiempos de reacción





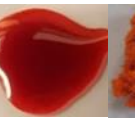




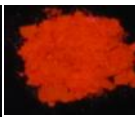
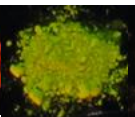
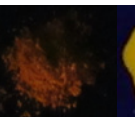
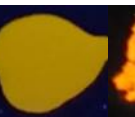
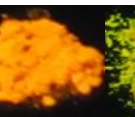
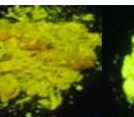
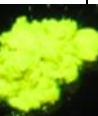
Al realizar una síntesis por método verde la reducción de tiempo es algo imprescindible, así como también el rendimiento químico de la reacción. En la tabla 2 se muestran los rendimientos obtenidos para los complejos 1-8. Con rendimientos de 57 a 72% para método convencional y de 83 a 97% por vía microondas, el tiempo de reacción en vía microondas para los complejos con sustituyentes butilos fue de 3 min. con una optimización de tiempo de 480 veces y para los complejos con sustituyentes fenilos fue de 6 min. con una optimización de tiempo de 240 veces. Cabe mencionar que los complejos 5 y 7 se realizaron con lo descrito por Farfán y *col*⁴³. mediante ultrasonido durante 30 min. a temperatura ambiente la purificación de estos complejos se verificó por TLC y se obtuvo una optimización de tiempo de 16 veces.

En la tabla 3 se muestran los complejos obtenidos con los puntos de fusión que van desde 88 a 302 °C de los complejos 1-4 y 6 se obtuvieron en solido mientras que el complejo 5 se obtuvo en aceite y se obtuvieron cristales para los complejos 7 y 8.

Tabla 2. Comparación de tiempos de reacción y rendimientos químicos en el método convencional y síntesis asistida vía microondas de la reacción para los compuestos 1-8.

Complejo	Rendimiento		Tiempo de reacción		Optimización del tiempo (veces)
	(%)		(h)	(min)	
	Convencional	Microondas	Convencional	Microondas	
1	78	83	24	3	480
2	63	86	24	6	240
3	60	97	24	3	480
4	59	89	24	6	240
5	72	91	24	3	480
6	63	88	24	6	240
7	57	90	24	3	480
8	62	87	24	6	240

Tabla 3. Tabla de complejos irradiados en luz UV 365 nm y luz ambiente.

	1	2	3	4	5	6	7	8
P.F.	163- 165°C	240- 242°C	150- 152°C	300- 302°C	----	198- 200°C	88-90°C	218- 220°C
Luz ambiente								
Luz UV (365 nm)								

5.2 Caracterización estructural

Análisis de Resonancia Magnética Nuclear

5.2.1 Análisis de RMN ^1H para Complejo 1

En el espectro de RMN ^1H para el complejo 1 (Fig. 22) en altas frecuencias se observan ocho señales que corresponden al total de hidrógenos que constituyen a la molécula en la región aromática, y cuatro señales a frecuencias bajas, correspondientes a los hidrógenos H- α , H- β , H- γ y H- δ , en la región alifática. Haciendo una ampliación en frecuencias bajas se presenta una señal triple en un desplazamiento 0.86 ppm que corresponde a los H- δ , que integra para 6 protones, a 1.33 ppm se encuentra un multiplete correspondiente a H- γ el cual integra para 4 protones, a 1.47 ppm se observa un triplete correspondiente a H- α el cual integra para 4 protones, este desplazamiento a frecuencias bajas se debe a que se encuentra unido al átomo de estaño, en 1.58 ppm se presenta un multiplete, que integra para los 4 protones de H- β . En la zona aromática se observa la presencia de ocho señales a 10.03 ppm se observa un singulete correspondiente a la señal de OH presente en la molécula, a 9.18 ppm se aprecia un singulete correspondiente al protón amínico H-7 de la molécula el cual confirma la formación del enlace C=N de la base de Schiff y a un lado se observan los satélites de los isotopos del estaño $^{117}\text{Sn}/^{119}\text{Sn}$, a 8.63 ppm se observa una señal doble que corresponde al H-12, el cual hace un acoplamiento a cuatro enlaces con el H-10 el cual tiene una señal doble de doble que se encuentra a 8.08 ppm, a 7.57 ppm se encuentra una señal de un singulete correspondiente al H-5, para el H-9 se observa una señal doble a un desplazamiento de 6.83 ppm, por último se observa una señal doble a 6.14 ppm

correspondiente al H-2, el cual hace un acoplamiento a cuatro enlaces con el protón H-4 que se encuentra a 6.38 ppm.

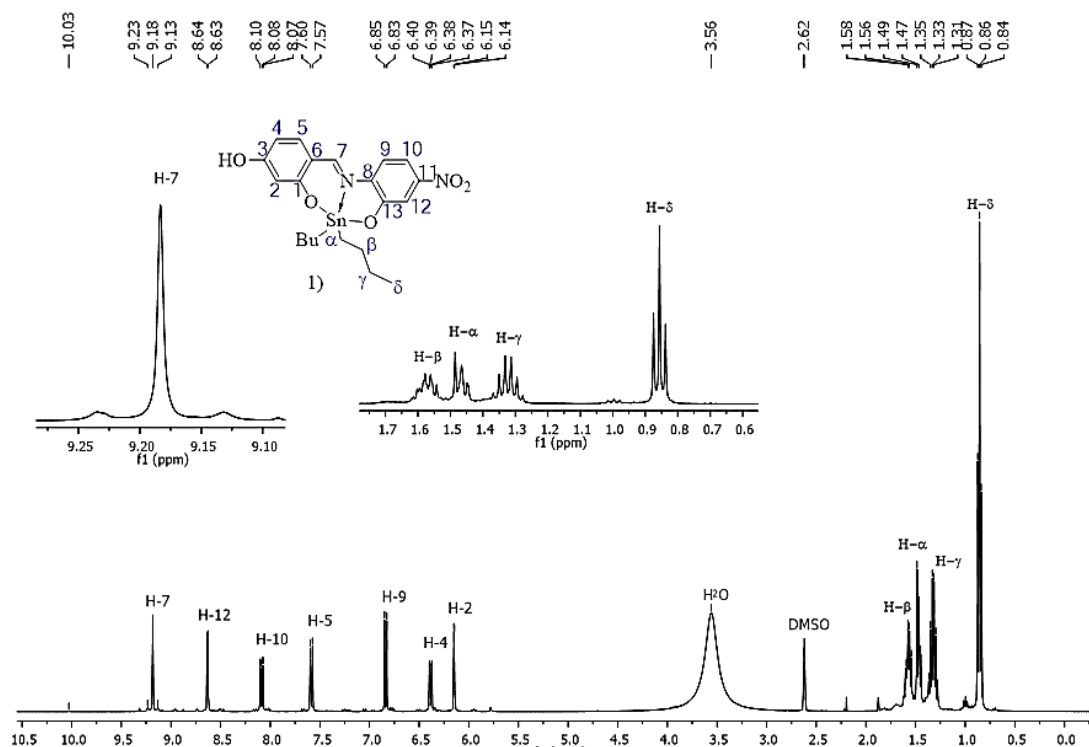


Figura 22. Espectro de RMN ^1H para el complejo **1** en $\text{DMSO-}D_6$.

5.2.2 Análisis de RMN ^{13}C para Complejo 1

En el espectro de ^{13}C (Fig. 23) se observan 17 señales correspondientes a los carbonos cuaternarios y primarios asociados a desplazamientos en altas regiones por el ambiente químico en el que se encuentran. Para la asignación de señales correspondientes a los carbonos unidos a los hidrógenos se realizó una correlación heteronuclear a partir de un espectro de RMN- ^1H ya asignado previamente ayudado de un espectro HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation) (Fig. 24 y 25). En una ampliación de la zona aromática del espectro podemos observar una señal de baja

intensidad a 171.91 ppm correspondiente al C-13, seguido de esta se observaron dos señales más con diferente intensidad a 167.27 y 166.06 ppm las cuales corresponden C-3 y C-1 respectivamente, a un desplazamiento de 163.81 ppm se encuentra una señal correspondiente al C-7, dicho carbono es aquel que forma el enlace “C=N” de la base de Schiff, seguido a esta señal se observa a 132.92 ppm una señal de intensidad media, la cual corresponde al C-11 que tiene un enlace al grupo NO₂.

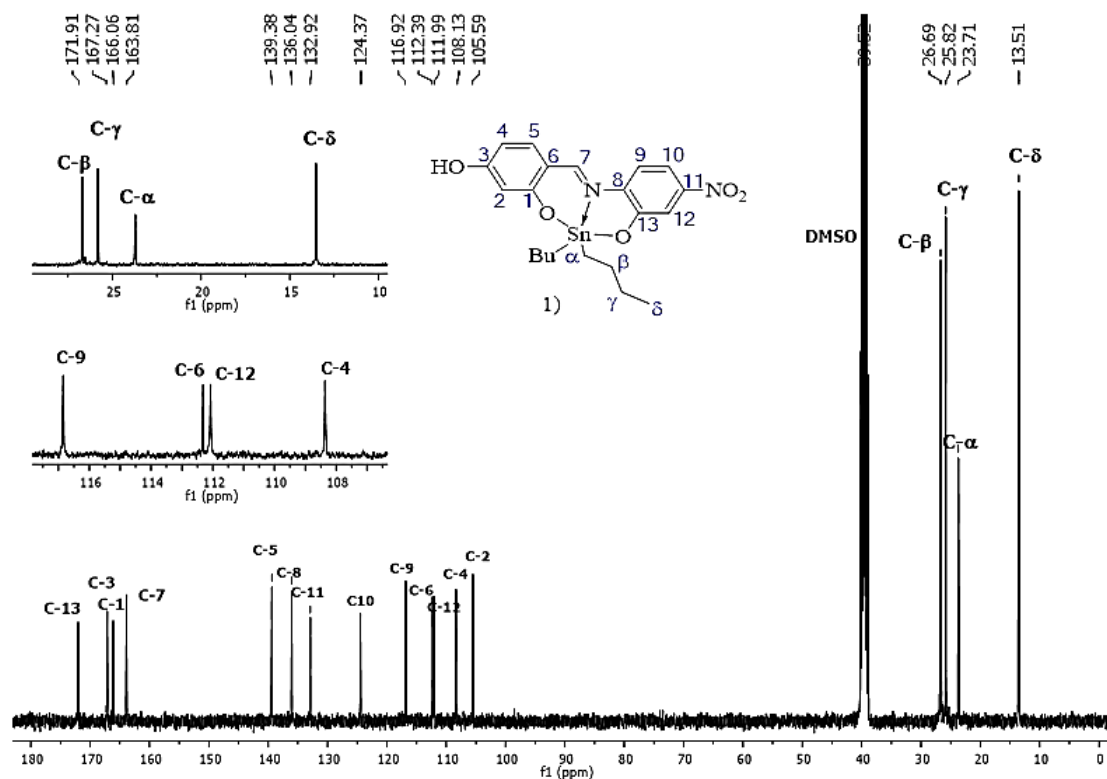


Figura 23. Espectro de RMN ¹³C para el complejo 1 en DMSO-D₆.

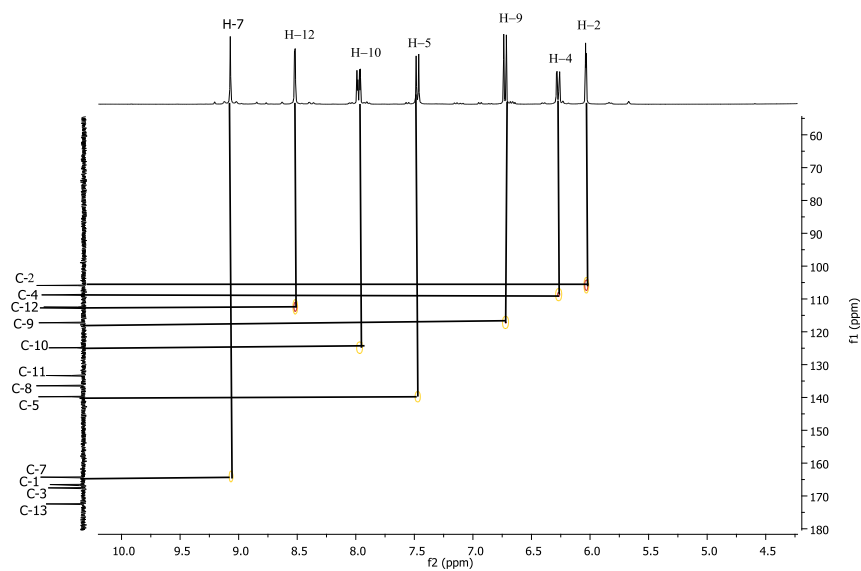


Figura 24. Espectro de HSQC región aromática para el complejo 1 en DMSO- D_6 .

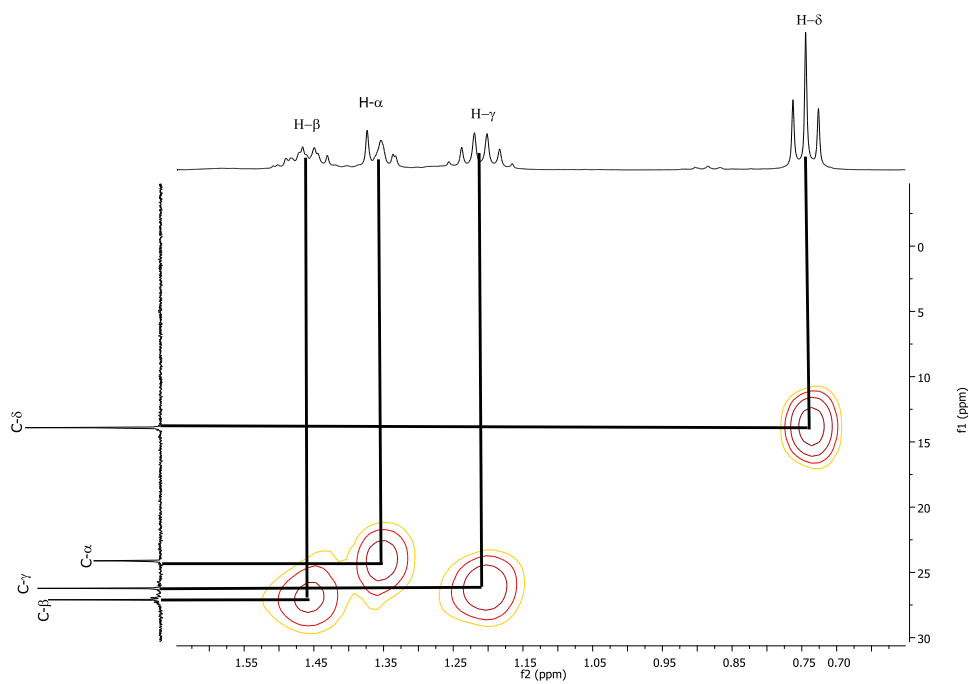


Figura 25. Espectro de HSQC correlación ($\delta H/\delta C$) región alifática del complejo 1 en DMSO- D_6 .

El análisis del espectro de correlación homonuclear (COSY, Correlation Spectroscopy) en dos dimensiones (2D), permitió asignar de manera inequívoca los protones que se correlacionan entre sí, a manera de ejemplo en la Figura 26 y 27, se puede observar la correlación entre las señales de los protones H-2/H-4, otras correlaciones observadas son las de los protones H-4/H-5, H-9/H-10, H-10/H-12, correspondientes a la región aromática y H- δ /H- γ , H- γ /H- β y H- β /H- α , correspondiente a la región alifática.

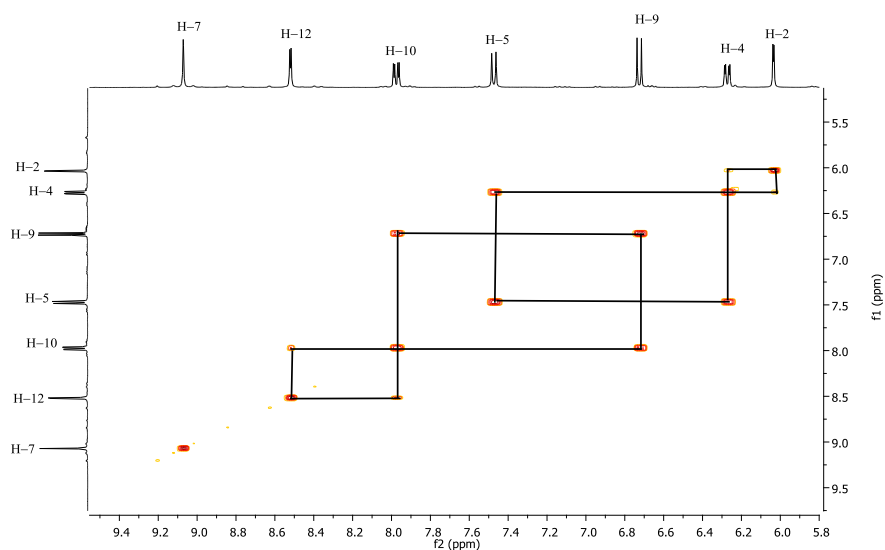


Figura 26. Espectro de COSY correlación (δ_H/δ_H) región aromática del complejo 1 en DMSO D_6 .

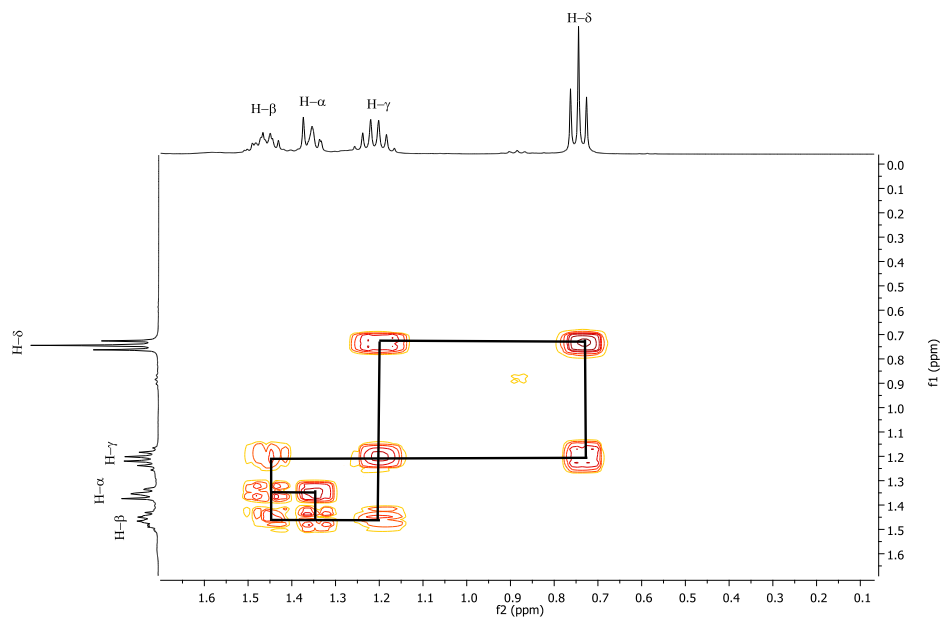


Figura 27. Espectro de COSY correlación (δ_H/δ_H) zona alifática del complejo 1 en DMSO- D_6 .

El análisis de ^{119}Sn se puede observar el desplazamiento de -221.590 ppm (Fig. 28) de acuerdo con lo reportado en la literatura con complejos similares de Sn se tienen desplazamientos de -210 a -450 ppm para complejos pentacoordinados (Fig. 29)⁴⁴.

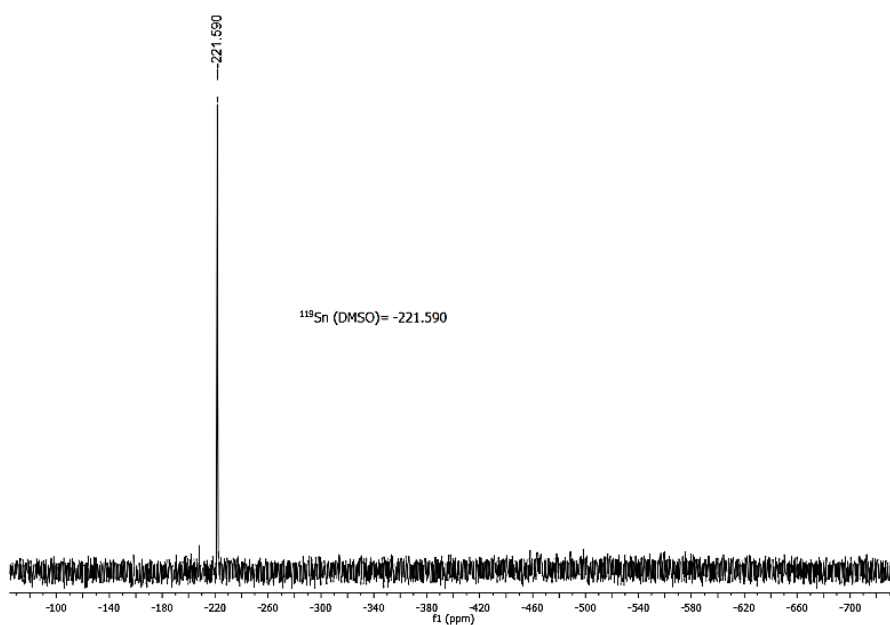


Figura 28. Espectro de ^{119}Sn del complejo 1 en DMSO- D_6 .

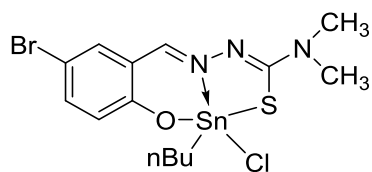


Figura 29. Molécula de Sn pentacoordinada.

Nota: Los espectros correspondientes a los complejos del **1-8** se encuentran en los anexos correspondientes al capítulo 8.

5.2.3 Análisis de masas de alta resolución complejo 4

El análisis mediante espectrometría de masas de alta resolución para el complejo 3 (Fig. 30) se puede observar que el pico base corresponde al ion molecular del ligante de este complejo, además, se puede observar el ion molecular del complejo teniendo valores semejantes a la masa teórica los espectros correspondientes a los demás complejos se encuentran en el capítulo 8. En la tabla 4 se pueden observar los valores de la masa teórica, masa experimental y error (ppm) de cada complejo.

Tabla 4. Análisis de masas de alta resolución.

Complejo	Masa teórica (g/mol)	Masa experimental (m/z)	Error (ppm)
1	505.158	507.093647	1.3395
2	545.138	547.031043	0.8438
3	505.158	507.093647	0.318055
4	545.138	547.031295	0.452631
6	529.139	531.036132	1.695254
7	489.159	491.098733	0.054733
8	529.139	531.036132	0.363899

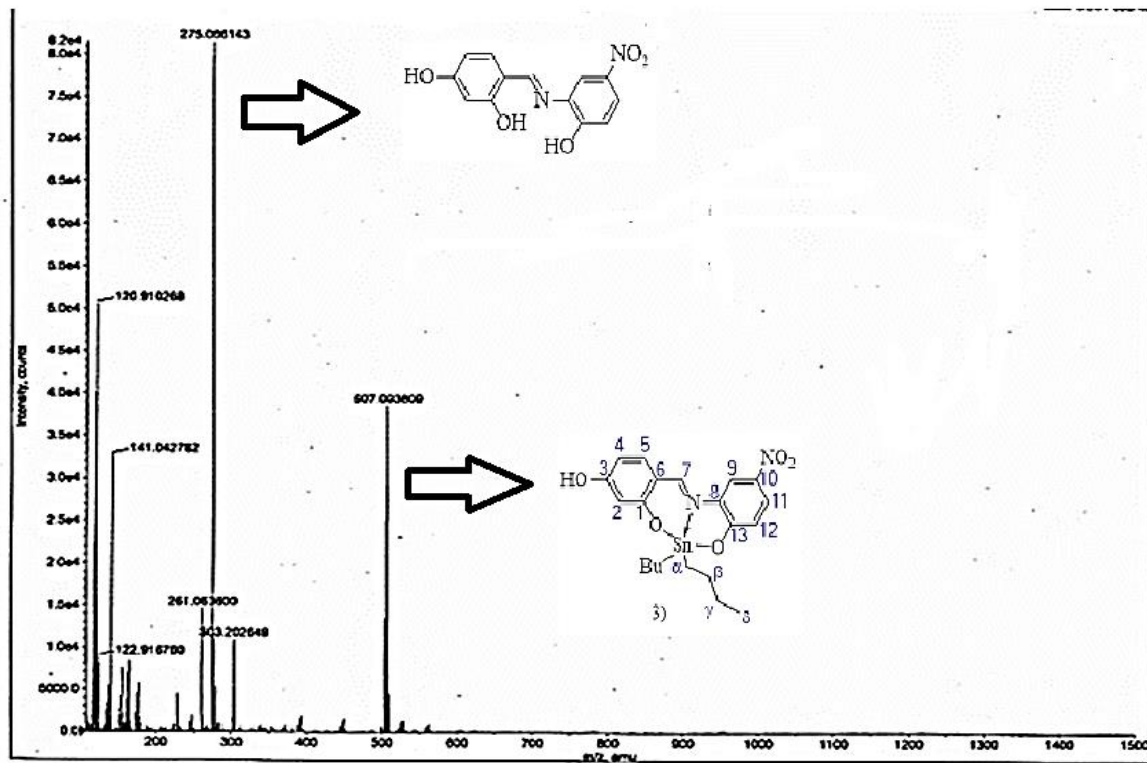


Figura 30. Espectro de masas del complejo 4.

5.2.4 Análisis de difracción de rayos X en monocristal para complejo 1

Mediante evaporación lenta en una mezcla de Cloroformo-Hexano se obtuvo un cristal del complejo 1, el cual se analizó mediante rayos X de monocristal (Fig. 31a). Los datos de torsión, distancia de los enlaces y ángulos son presentados en la Tabla-5.

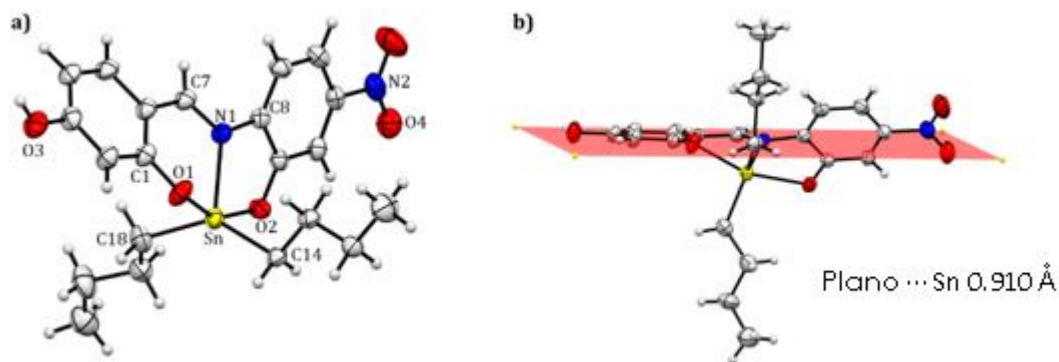


Figura 31. a) Estructura cristalina para el complejo 1, b) plano de la estructura de rayos X de monocristal para del complejo 1.

La estructura cristalina muestra que la molécula contiene un átomo de estaño (Sn) pentacoordinado, este se encuentra fuera del plano del ligante a 0.910 Å (Fig. 31b). Además, se observa la formación de 4 anillos fusionados debido a la coordinación entre N→Sn, dicho enlace tiene una longitud de enlace de 2.174 Å. El átomo de estaño adopta una geometría de bipirámide trigonal distorsionada, donde la posición apical está ocupada por átomos de oxígeno (Sn-O1 2.118 Å, Sn-O2 2.182 Å), la posición ecuatorial está ocupada por nitrógeno y los carbonos alfa (Sn-C α 2.182 Å, Sn-C α' 2.118 Å). Vale la pena mencionar que los dos anillos de arilo no son coplanares, tienen un ángulo de torsión (C7, N1, C8 y C9) de 30.61° (Fig. 32). Además, se observa una cadena infinita (Fig. 33) de las interacciones intermoleculares con los átomos de hidrógeno correspondientes al grupo hidroxilo (O3-H) con el oxígeno 2 (O2-H) A 1.988 Å.

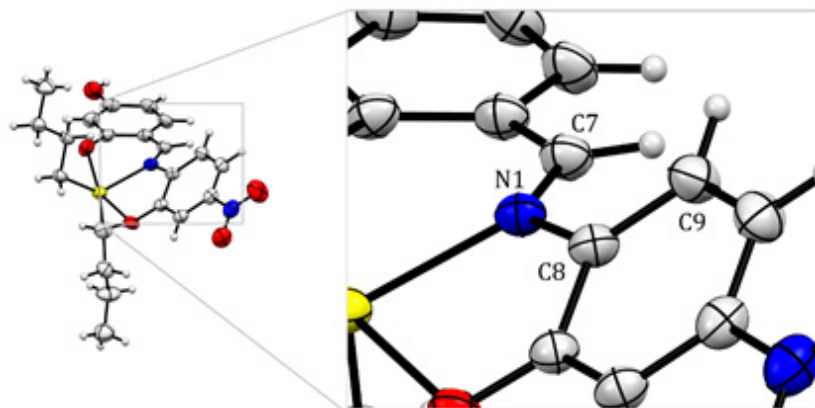


Figura 32. Ángulo de torsión C7-N1-C8-C9 del complejo 1.

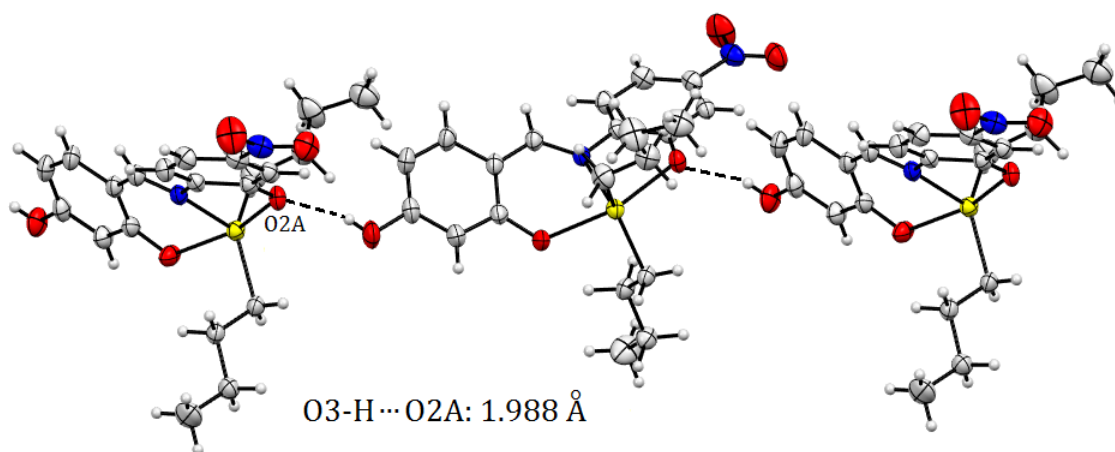


Figura 33. Interacciones intermoleculares de hidrogeno del complejo 1.

Tabla 5. Datos cristalográficos para el complejo **1**.

	1
Formula empírica	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O ₅ Sn
Formula molecular	505.13
Temperatura, K	293(2)
Longitud de onda	0.71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2(1)/c
a, Å	9.67160 (10)
b, Å	16.2257 (3)
c, Å	14.4268 (15)
α	90.00 o
β	109.6280(10)o
γ	90.00o
V, Å ³	2132.42 (5)
Z	4
ρ_{calc} , mg.cm ⁻³	1.573
μ , mm ⁻¹	1.232
2 θ rango de colección de datos	2.924 – 27.466°
Índice de rango	-18 ≤ h ≤ 18, -21 ≤ k ≤ 21, -12 < l < 12
No. de reflns colectadas	43394
No. de reflns indep	3977
[Rint]	0.0311
Bondad de ajuste	1.054
R1, wR2 (I>2 σ (I))	0.0317/0.0767 0.1318
R1, wR2 (todos los datos)	0.0430/0.0843 0.1387

5.3 Propiedades fotofísicas de los complejos 1-8

Los espectros de absorción de los complejos 1-8 se realizaron en cloroformo grado espectroscópico mostrados en la en la figura 34a y b mostrando una banda de absorción amplia en la región del visible resumido en la tabla 5 que van desde 442-485 y 307-338 nm a una concentración de 1.7×10^{-5} mol/L. Observando las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ en aproximadamente 335 nm, las $\eta \rightarrow \pi^*$ correspondientes al grupo NO_2 en la gráfica se observa un desplazamiento hacia el rojo aproximadamente a 450 nm se observan las transiciones $\eta \rightarrow \pi^*$ que se debe a la coordinación de los átomos con las bases de Schiff, y los electrones se transfieren del ligando al átomo de Sn como lo descrito por Tan y *col* (Fig. 34d)⁴⁵. En la figura 33c se observa el espectro de emisión en CHCl_3 con 497 nm correspondientes al complejo 4 hasta 551 nm correspondiente al complejo 5. Además, se evaluó el rendimiento cuántico (Φ) como se describe en la literatura⁴⁶ el estudio se realizó por triplicado obteniendo Φ desde 14.45% (438) para el complejo 3, hasta 41.83 % (456) como se muestra en la tabla 5 la medición de estas propiedades proporciona información para poder realizar análisis cualitativos o cuantitativos.

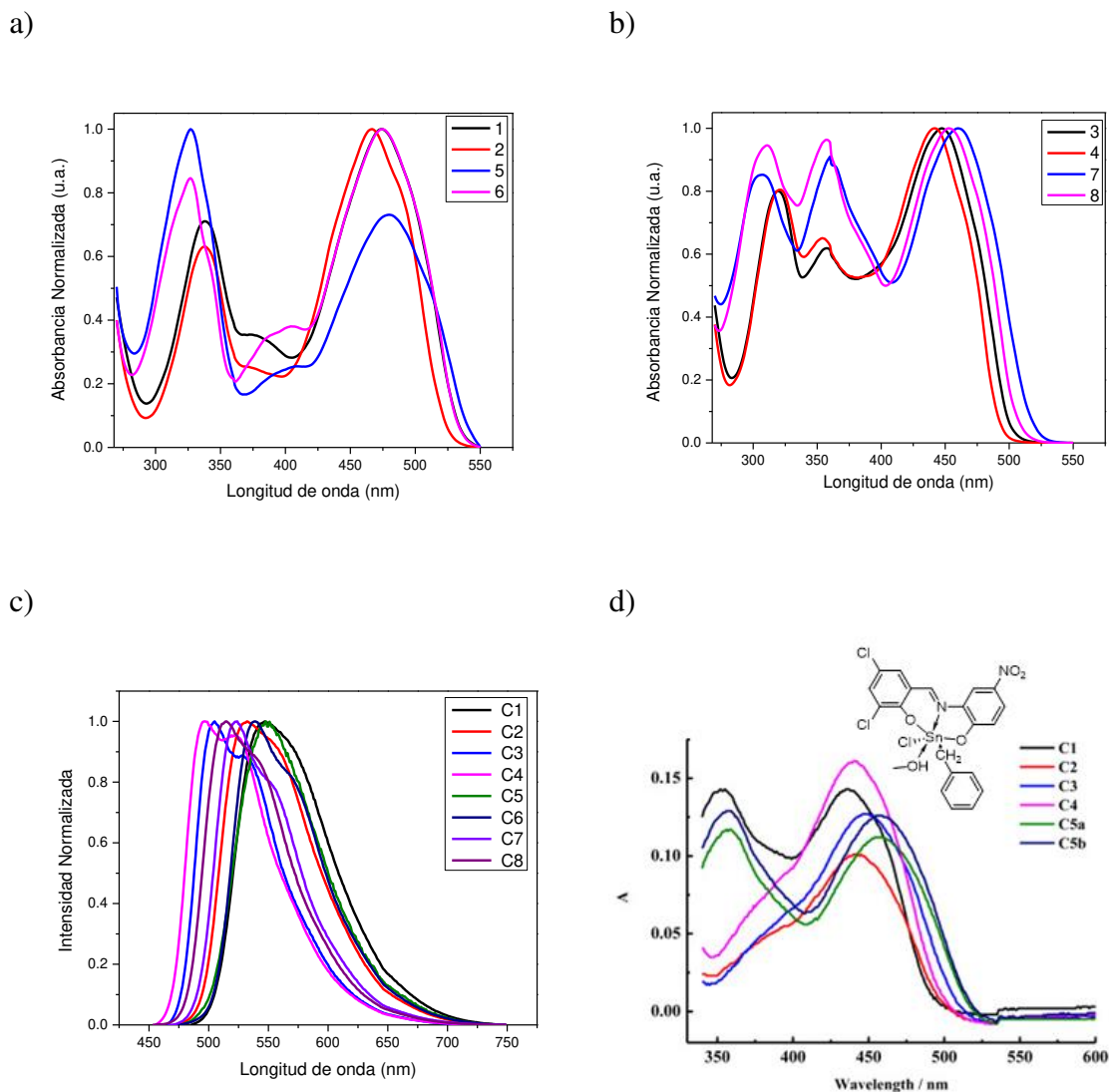


Figura 34. Espectros de absorción a) complejos 1-4 y b) complejos 5-8 d) espectro de emisión de los complejos 1-8 en cloroformo (CHCl_3) y d) espectro de absorción de complejo de Sn.

Tabla 5. Propiedades fotofísicas de los complejos 1-8 en cloroformo.

Comp	λ_{max} [nm]	$\epsilon \cdot 10^4$ [$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]	λ_{em} [nm]*	$\Delta\nu$ [cm^{-1}]	Φ [%]
1	474, 338	2.279, 0.044	547 (464)	2815.51	38.93
2	466, 338	2.362, 0.057	532 (456)	2662.23	41.83
3	448, 358, 319	2.447, 0.056	506, 533 (438)	2558.58	14.45
4	442, 354, 320	1.156, 0.027	497, 524 (432)	2503.71	22.82
5	485, 328	1.058, 0.092	552 (475)	2502.61	23.35
6	475, 327	1.464, 0.036	538 (465)	2465.27	33.71
7	458, 360, 307	1.855, 0.040	523, 551(448)	2713.60	25.41
8	454, 357, 310	2.564, 0.064	513, 539 (444)	2533.25	34.82

*En paréntesis, longitud de onda de excitación

5.4 Halocromismo de los complejos 1-4 y 6-8

Como ya se había mencionado uno de los objetivos de este estudio es observar si los complejos muestran cambios de luminiscencia al variar el pH en un rango de 5-8 debido a que, para este objetivo se utilizó un potenciómetro HANNA 221. Para variar el pH se utilizaron soluciones de NaOH 0.1M y HCl 0.1M se midió absorbancia (Fig.35) y emisión (Fig. 36).

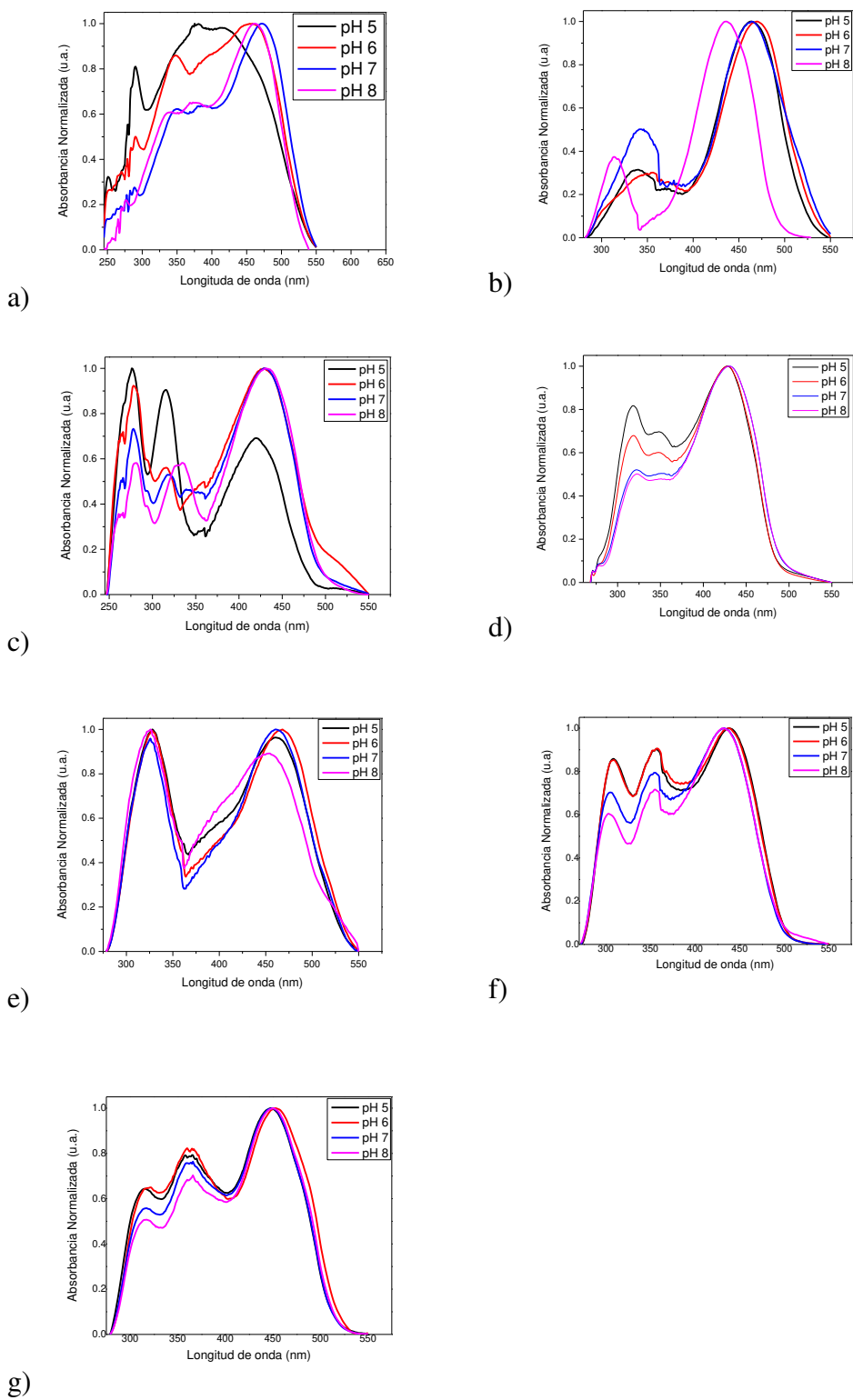


Figura 35. Gráficas halocromismo (absorción) de los complejos 1(a), 2(b), 3(c), 4(d), 6(e), 7(f) y 8(g).

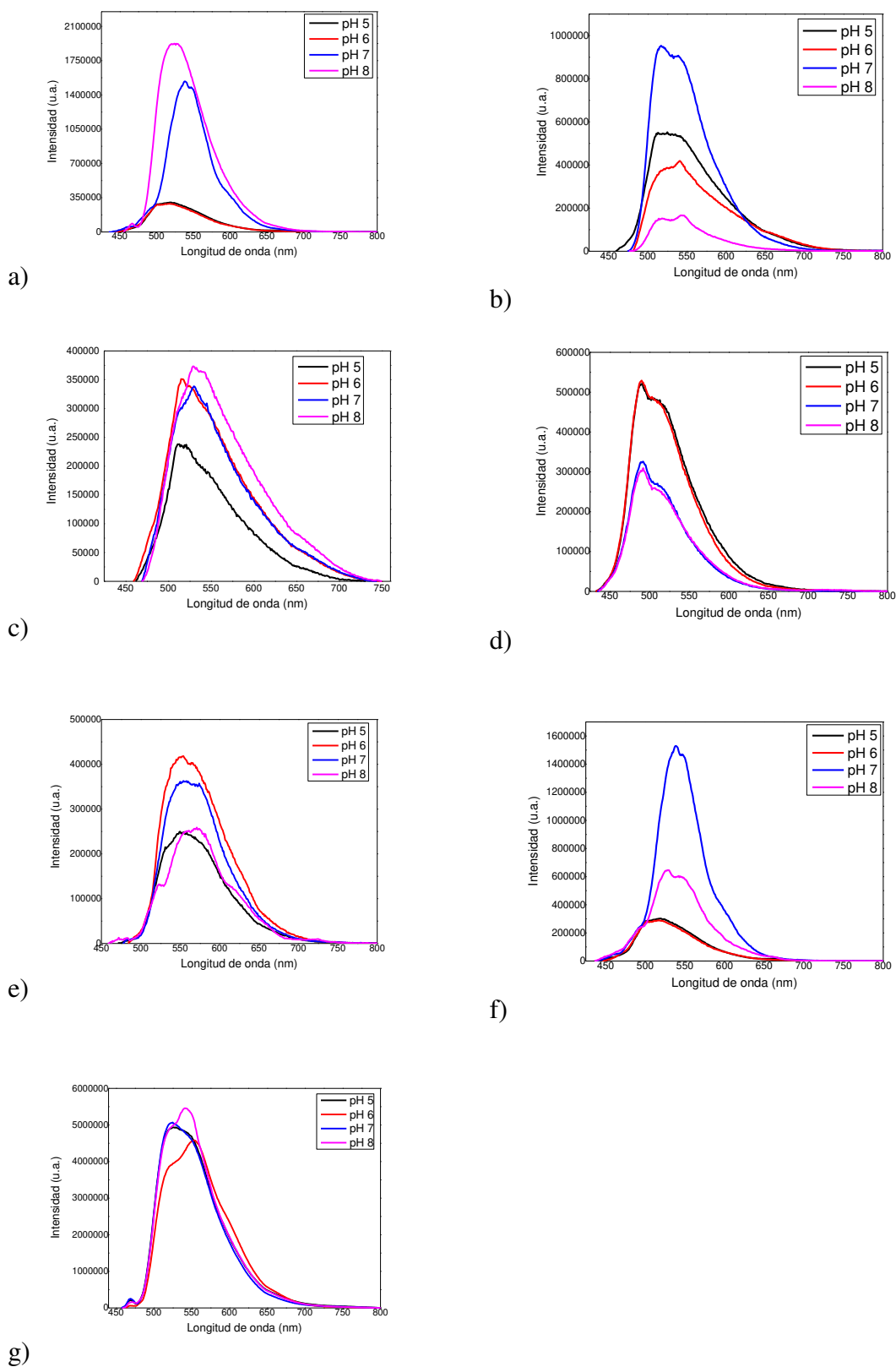


Figura 36. Graficas de halocromismo (emisión) de los complejos 1, 2, 3, 4, 6, 7 y 8.

En la figura 35 se observan las gráficas de absorción correspondientes al estudio de halocromismo de los complejos 1-4 y 6-8 para el complejo 5 se notó una insolubilidad para este estudio. En las gráficas 35c y 35d se observa un desplazamiento hipercrómico de pH 5 a pH 8 para los complejos 3 y 4, las figuras 35e y 35f muestran desplazamiento hipocrómico en un rango de pH de 5 a 8 correspondiente al complejo 6 y 5 a 7 para el complejo 7.

Para las gráficas 36b (complejo 2), 36d (complejo 4) y 36e (complejo 6) de emisión fueron las que mostraron la máxima intensidad de luminiscencia a pH's ácidos mostrando una intensidad máxima a 491 nm y 555 nm correspondiente al complejo 4 y 6 respectivamente y el complejo 2 no también podría ser de gran ayuda para posteriores análisis. De acuerdo a lo reportado en la literatura el valor en un ambiente ácido es de gran importancia, ya que podría ayudar a detectar el cambio de pH en células tumorales de forma más precisa debido a la protonación que se da en las moléculas.

5.5 Citotoxicidad de los complejos 1-8

En el estudio de citotoxicidad *in vitro* mediante el método rojo neutro en DMSO de las 8 moléculas de Sn(IV) nos demuestra una viabilidad mayor al 80% sobre la línea celular MCF-7 (cáncer de mama) en concentraciones que van desde 10 a 0.06 µg/mL (Fig. 37) el estudio se realizó por duplicado tomando como control un pozo el cual las células no presentaron ningún tratamiento y uno con DMSO siendo este el disolvente de los complejos para este estudio. Comparando la gráfica con estudios reportados en la

literatura de complejos de Sn(IV) (Fig. 38) frente a la línea celular A549 mediante el ensayo de citotoxicidad MTT a concentraciones similares a las de este estudio se demuestra que los complejos de esta tesis muestran viabilidad de hasta 96.34% a concentraciones de 1.25µg/mL (comp.4) mientras que los reportados muestran viabilidad menor al 50%.

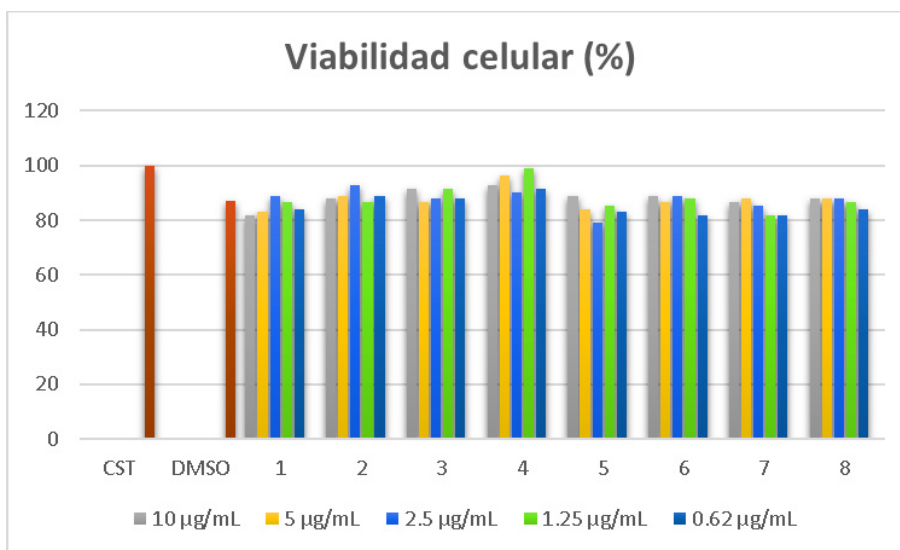


Figura 37. Viabilidad de los complejos 1-8 en la línea celular MCF-7.

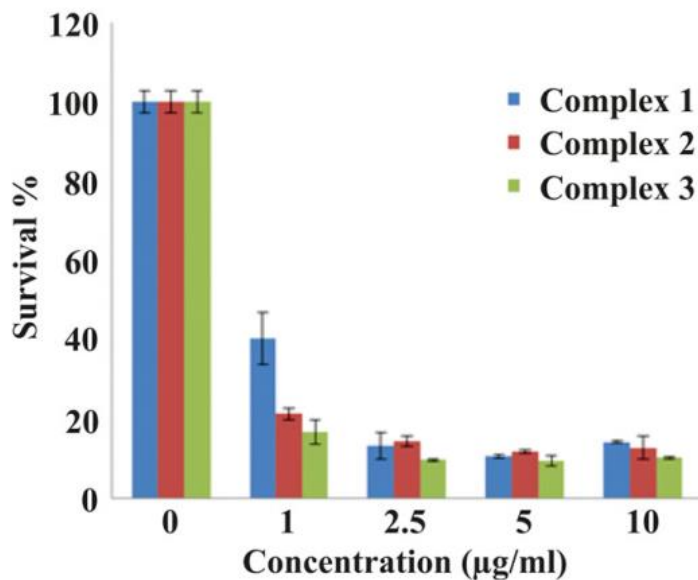


Figura 38. Viabilidad de complejos de Sn(IV) en células A549. (Vinayak, R. 2018)⁶¹

5.6 Bioimágenes

Para determinar la capacidad de los complejos de Sn(IV) como marcadores celulares se evaluaron en las líneas celulares de hepatocitos sanos y MCF-7 a concentraciones de 10 y 5 $\mu\text{g/mL}$, cada complejo se analizó mediante microscopía confocal usando como referencia FITC (isotiocianato de fluoresceína) a 20 megapíxeles, usando un objetivo 5X y una longitud de excitación en un rango de 500 nm. En las imágenes obtenidas con ambas líneas celulares se aprecia de manera predominante la tinción del citoplasma, revelando la ubicación del núcleo en el centro de la célula, el cual se aprecia en una tonalidad más oscura. Las imágenes obtenidas tanto de hepatocitos (Fig. 39), como de células de cáncer de mama (Fig. 40). Simultáneamente se llevó un control sin tratamiento de cada una de las líneas celulares (Fig. 39a y 40a) donde no se presenta ningún tipo de autofluorescencia o agente que sea visible en las células. Lo mismo sucede con las células tratadas con medio de cultivo adicionado DMSO como control de solvente (Fig. 39b y 40b).

En la figura 39 correspondiente a la línea celular de hepatocitos se observa un aglomeramiento de células (Fig. 39d-39h), mientras que en las figuras 39i, 39j y 39l no es notable la unión del complejo con la célula debido a la cristalización que se mostraron los complejos 6 y 7 respectivamente.

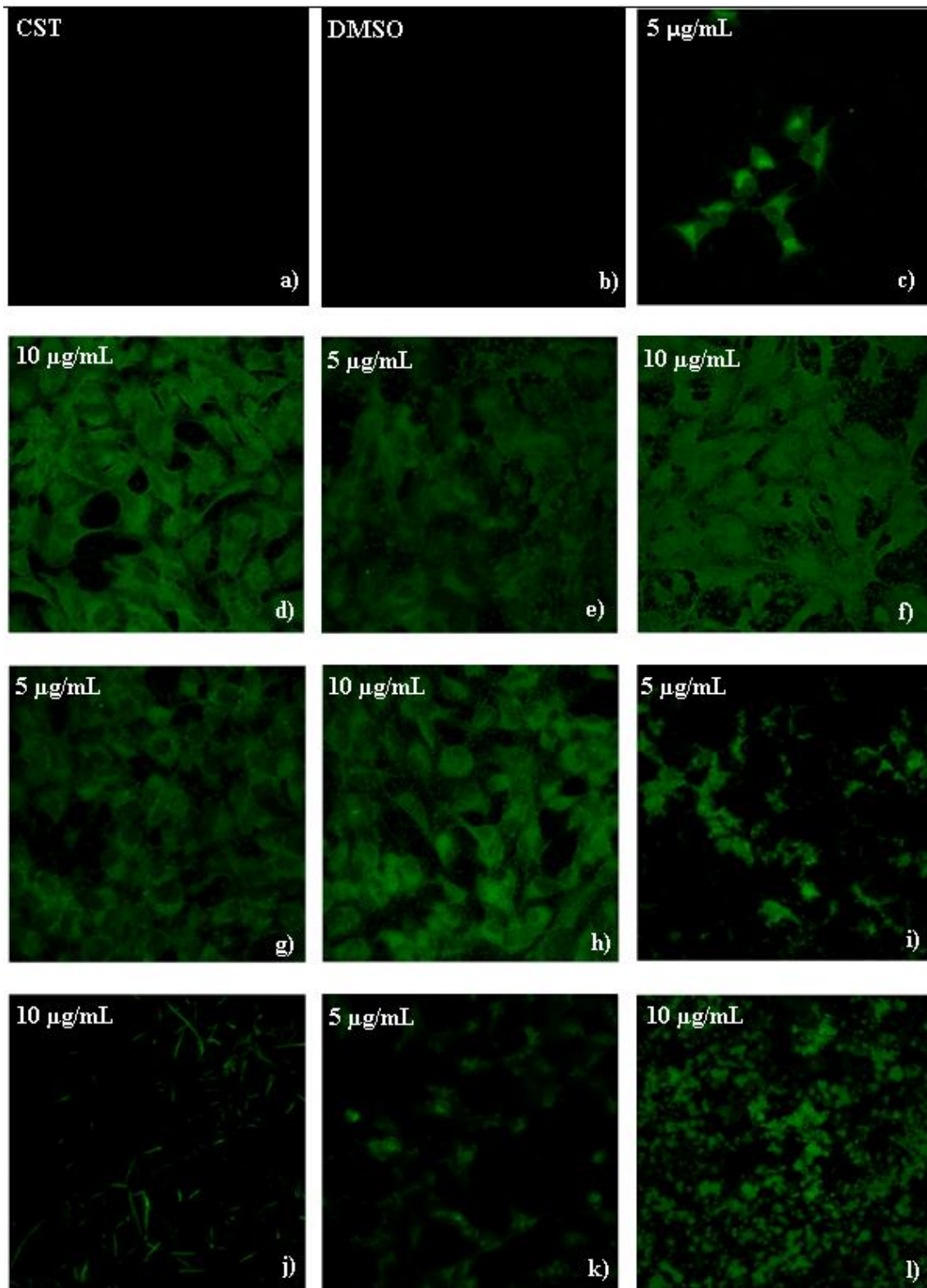


Figura 39. Bioimágenes con células de hepatocitos de hígado **1** (c y d), **2** (e y f), **4** (g y h), **6** (i y j), **7** (k y l), células sin tratamiento (a) y con DMSO (b).

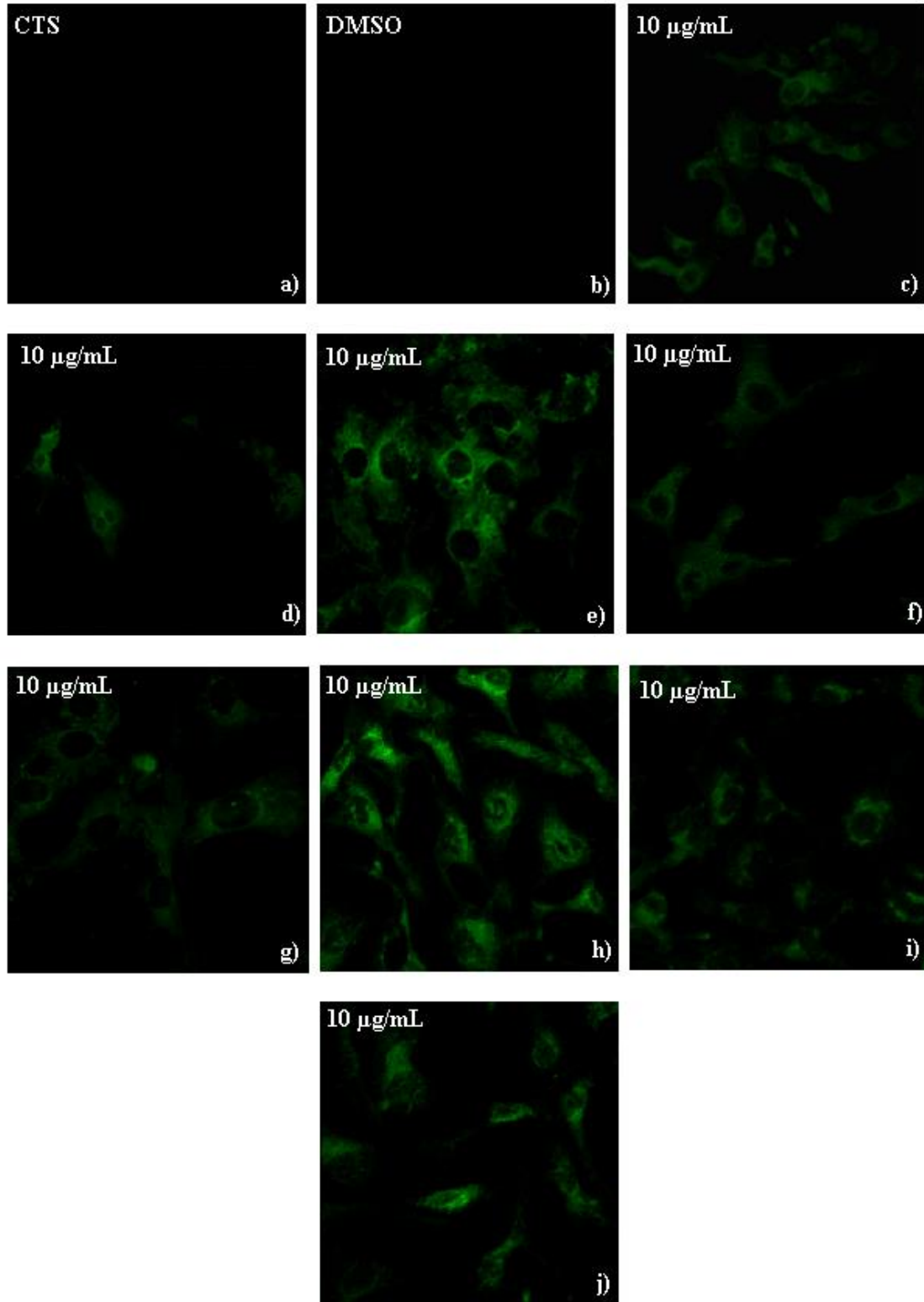


Figura 40. Bioimágenes con células MCF-7 **1** (c), **2** (d) **3** (e), **4** (f), **5** (g), **6** (h), **7** (i) y **8** (j), sin tratamiento (a) y con DMSO (b).

5.7 Estudio de modelado molecular

Se realizó un estudio de modelado molecular basándose en los cálculos de la teoría funcional de la densidad (DFT), donde los complejos **1-8** fueron optimizados con softwares científicos. En las figuras 41 y 42 se pueden apreciar los orbitales moleculares de los complejos **1-8** con una deslocalización electrónica solo en los ligandos.

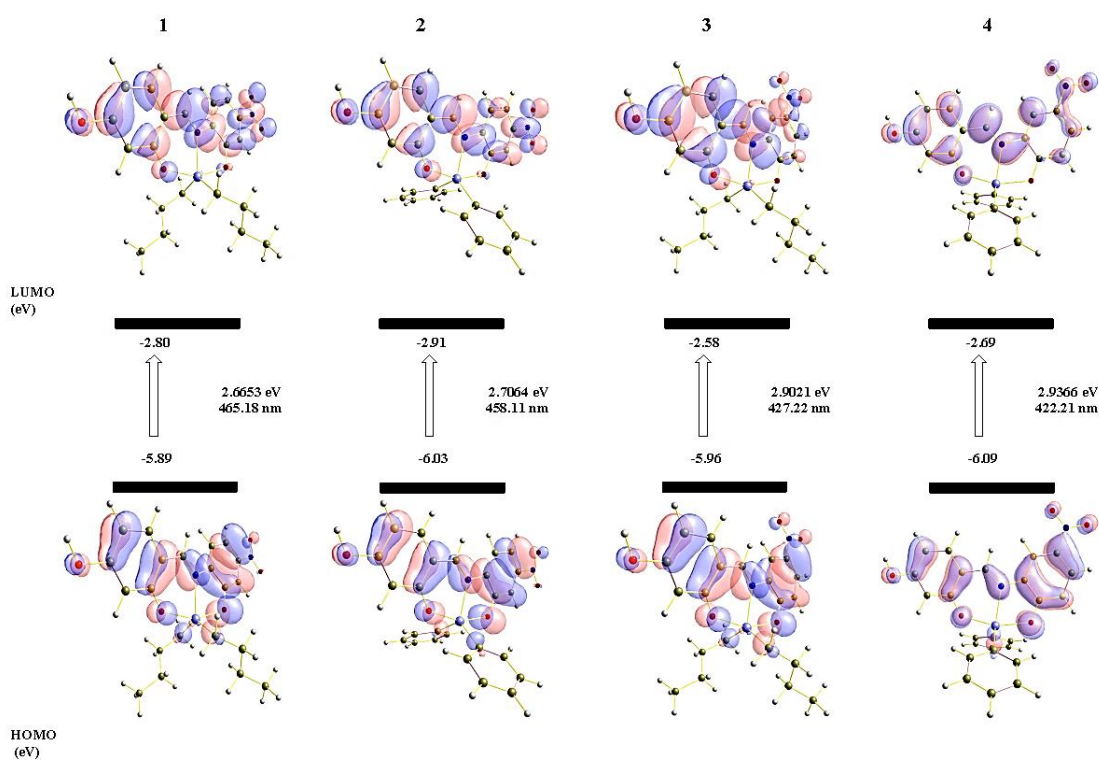


Figura 41. Orbitales moleculares HOMO y LUMO de los complejos **1-4**.

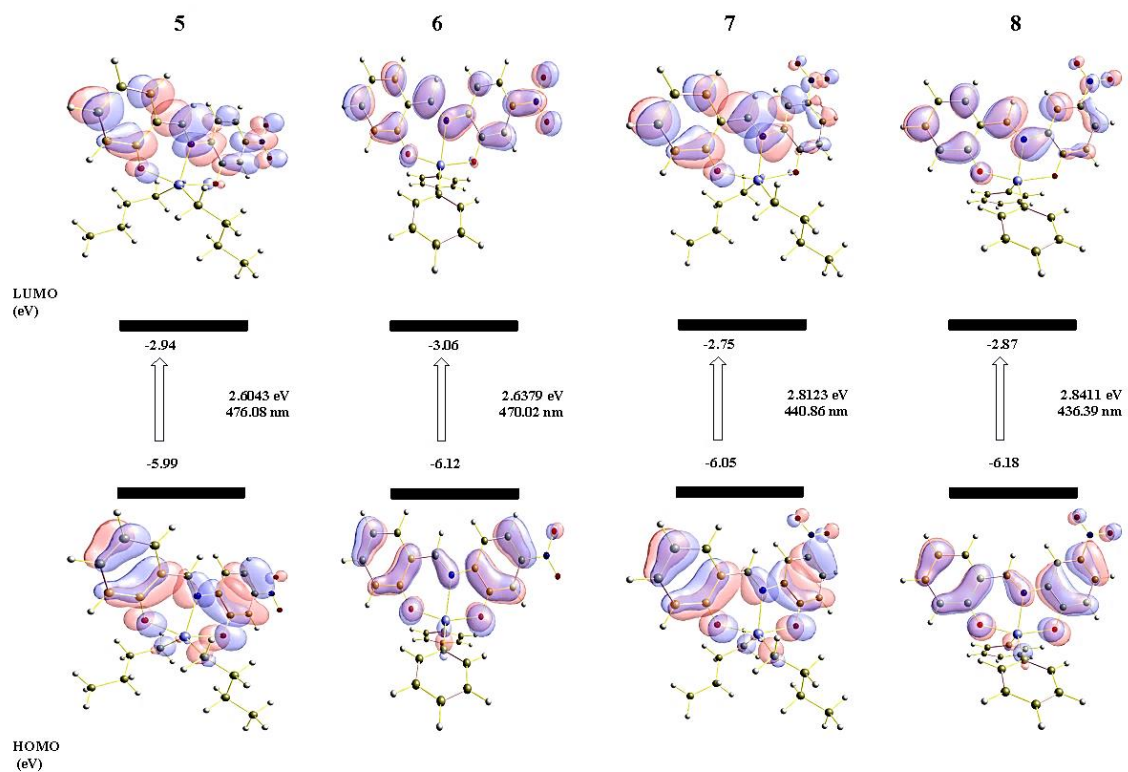


Figura 42. Orbitales moleculares HOMO y LUMO de los complejos **5-8**.

Las longitudes de onda de absorción calculadas para las estructuras más estables correspondientes a los complejos (**1-8**) se muestran en la Tabla 6 y se comparan con los experimentales determinados en cloroformo grado HPLC, teniendo valores ligeramente más bajos para todos los casos.

Tabla 6. Comparación de absorción calculada y experimental.

Molécula	Absorción calculada (nm)	Absorción experimental (nm)
1	465	474
2	458	466
3	427	448
4	422	442
5	476	485
6	470	475
7	440	458
8	436	454

CAPÍTULO 6

6 CONCLUSIONES

Por medio de la comparación de método convencional con el método vía microondas encontramos una reducción mayor a 400 veces en el tiempo de reacción, como ya se sabe la síntesis verde es una gran alternativa para obtener productos tiempos cortos y usando la mínima cantidad de disolvente como se demostró a lo largo de la realización de este proyecto.

Por medio de la caracterización mediante técnicas espectroscópicas y espectrométricas se confirmó la identidad de los complejos organometálicos de Sn(IV) derivados de bases de Schiff; mediante resonancia magnética nuclear de ^{119}Sn técnicas se encontró que en base a lo ya reportado en la literatura los compuestos se encuentran dentro del rango reportado. En el análisis de RMN ^1H se observa una señal característica en forma de singulete acompañado de dos antenas satelitales correspondientes a su la coordinación con el átomo de Sn(pentacoordinado). Por difracción de rayos X de monocristal para el complejo 1 se muestra la coordinación de $\text{N}\rightarrow\text{Sn}$ mostrando una geometría de bipirámide trigonal distorsionada y las interacciones intermoleculares presentes en la molécula.

Al realizar el diseño y acomodo del grupo electrodonador y electroceptor alineados se observa un efecto *push-pull* lo cual hace que los rendimientos de las moléculas 1 y 2 sean altos en comparación con los que tienen el grupo electroceptor en diferente

posición se sabe que uno de los parámetros que ayudan al aumento de la luminiscencia es la estructura de la molécula⁵⁹.

Los compuestos 2, 4 y 6 mostraron mayor luminiscencia en pH's ligeramente ácidos teniendo gran importancia, ya que podría ayudar a detectar el cambio de pH en células tumorales de forma más precisa. El estudio de halocromismo a futuro se podría realizar con más sensibilidad con variaciones de pH con escala de 0.2 con un rango de pH de 6 a 7.

Los complejos **1-8** mostraron una viabilidad mayor al 80% a concentraciones de 10-0.62µg/mL en células de cáncer de mama (MCF-7) además los complejos 1, 2, 4, 6 y 7 mostraron propiedad como marcadores tiñiendo específicamente el citoplasma de células de hepatocitos de hígado y **1, 2 y 4** de células MCF-7.

Con el estudio de modelado molecular se optimizaron observando que la densidad de electrones está más localizada hacia el fragmento del ligante de cada complejo y las longitudes de onda calculadas son ligeramente más bajas que las experimentales realizadas en cloroformo.

CAPÍTULO 7

7 REFERENCIAS

1. Andriole, G. L., Crawford, E. D., Grubb, R. L., Buys, S. S., Chia, D., Church, T. R., Berg, C. D. (2009). Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *New England Journal of Medicine*, 360(13), 1310–1319.
2. Tambor, V., Fučíková, A., Lenčo, J., Kacerovský, M., Řeháček, V., Stulík, J., & Pudil, R. (2010). Application of proteomics in biomarker discovery: A primer for the clinician. *Physiological Research*. Czech Academy of Sciences.
3. Urano, Y.; Asanuma, D.; Hama, Y.; Koyama, Y.; Barrett, T.; Kamiya, M.; Nagano, T.; Watanabe, T.; Hasegawa, A.; Choyke, P. L. & Kobayashi, H. (2009) Selective molecular imaging of viable cancer cells with pH-activatable fluorescence probes. *Nature Medicine*, 15(1), 104–109.
4. Damaghi, M., Tafreshi, N. K., Lloyd, M. C., Sprung, R., Estrella, V., Wojtkowiak, J. W., Gillies, R. J. (2015). Chronic acidosis in the tumour microenvironment selects for overexpression of LAMP2 in the plasma membrane. *Nature Communications*, 6.
5. Kang, E. B., Lee, J. E., Mazrad, Z. A. I., In, I., Jeong, J. H., & Park, S. Y. (2018). pH-Responsible fluorescent carbon nanoparticles for tumor selective theranostics: Via pH-turn on/off fluorescence and photothermal effect in vivo and in vitro. *Nanoscale*, 10(5), 2512–2523.
6. Zhang, J., Yang, M., Li, C., Dorh, N., Xie, F., Luo, F. T., Liu, H. (2015). Near-infrared fluorescent probes based on piperazine-functionalized BODIPY dyes for sensitive detection of lysosomal pH. *Journal of Materials Chemistry B*, 3(10), 2173–2184.
7. Blair, S., Lowe, M. P., Mathieu, C. E., Parker, D., Senanayake, P. K., & Katakly, R. (2001). Narrow-range optical pH sensors based on luminescent europium and terbium complexes immobilized in a sol gel glass. *Inorganic Chemistry*, 40(23), 5860–5867.
8. Kim, H. J., Heo, C. H., & Kim, H. M. (2013). Benzimidazole-based ratiometric two-photon fluorescent probes for acidic pH in live cells and tissues. *Journal of the American Chemical Society*, 135(47), 17969–17977.
9. Nakagawa, A., Hisamatsu, Y., Moromizato, S., Kohno, M., & Aoki, S. (2014). Synthesis and photochemical properties of pH responsive tris-cyclometalated iridium(III) complexes that contain a pyridine ring on the 2-phenylpyridine ligand. *Inorganic Chemistry*, 53(1), 409–422.
10. Qi, J., Liu, D., Liu, X., Guan, S., Shi, F., Chang, H., Yang, G. (2015). Fluorescent pH Sensors for Broad-Range pH Measurement Based on a Single Fluorophore. *Analytical Chemistry*, 87(12), 5897–5904.
11. Hadjikakou, S. K., Abdallah, M. A., Hadjiliadis, N., Kubicki, M., Bakas, T., Kourkoumelis, N., Butler, I. S. (2009). Synthesis, characterization, and biological studies of organotin(IV) derivatives with o- or p-hydroxybenzoic acids. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2009.
12. Hadjikakou, S. K., Ozturk, I. I., Xanthopoulou, M. N., Zachariadis, P. C., Zartilas, S., Karkabounas, S., & Hadjiliadis, N. (2008). Synthesis, structural characterization and

- biological study of new organotin(IV), silver(I) and antimony(III) complexes with thioamides. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 102(5–6), 1007–1015.
13. Sirajuddin, M., Ali, S., McKee, V., Wadood, A., & Ghufuran, M. (2019). Exploration of organotin(IV) derivatives for medicinal applications: Synthesis, spectroscopic characterization, structural elucidation and molecular docking study. *Journal of Molecular Structure*, 1181, 93–108.
 14. Hazra, S., Paul, A., Sharma, G., Koch, B., da Silva, M. F. C. G., & Pombeiro, A. J. L. (2016). Sulfonated Schiff base Sn(IV) complexes as potential anticancer agents. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 162, 83–95.
 15. Cantón-Díaz, A. M., Muñoz-Flores, B. M., Moggio, I., Arias, E., Turlakov, G., Del Angel-Mosqueda, C., Jiménez-Pérez, V. M. (2019). Molecular structures, DFT studies and their photophysical properties in solution and solid state. Microwave-assisted multicomponent synthesis of organotin bearing Schiff bases. *Journal of Molecular Structure*, 1180, 642–650.
 16. Cantón-Díaz, A. M., Muñoz-Flores, B. M., Moggio, I., Arias, E., De León, A., García-López, M. C., Jiménez-Pérez, V. M. (2018). One-pot microwave-assisted synthesis of organotin Schiff bases: An optical and electrochemical study towards their effects in organic solar cells. *New Journal of Chemistry*, 42(17), 14586–14596.
 17. Lara-Cerón, J. A., Jiménez-Pérez, V. M., Molina-Paredes, A. A., Rasika Dias, H. V., Chávez-Reyes, A., Ram Paudel, H., Muñoz-Flores, B. M. (2017). Luminescent Silk Fibroin with Organotin Compounds from Amino Acid Schiff Bases – Microwave-Assisted Synthesis, Chemo-Optical Characterization, Cytotoxicity, and Confocal Microscopy. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2017(21), 2818–2827.
 18. Zhang, J., Xu, L., & Wong, W. Y. (2018). Energy materials based on metal Schiff base complexes. *Coordination Chemistry Reviews*. Elsevier B.V.
 19. Egekenze, R., Gultneh, Y., & Butcher, R. (2018). Catalysis of alkene epoxidation by manganese(II) and (III) complexes of both Schiff base and reduced Schiff base ligands utilizing environmentally benign H₂O₂. *Polyhedron*, 144, 198–209.
 20. Ismail, E. H., Mohamed, G. G., Badr, A., Zayed, E. M., & Khalil, M. M. H. (2012). Synthesis and characterization of a novel schiff base metal complexes and their application in determination of iron in different types of natural water. *Open Journal of Inorganic Chemistry*, 02(02), 13–21.
 21. Mohamed, G. G., Omar, M. M., & Hindy, A. M. (2006). Metal complexes of Schiff bases: Preparation, characterization, and biological activity. *Turkish Journal of Chemistry*, 30(3), 361–382.
 22. Jiménez-Pérez, V. M.; Muñoz-Flores, B. M.; Gómez, A.; Kharisov, B.; Santillan, R.; Ochoa, M.E.; Blanco-Jerez, L. M.; García, C.; Waksman, N. & Ramírez, R. (2014). Synthesis, structural characterization, cytotoxicity in vitro, and effect on DNA of sulfate-trans-dichloro-trans-bis(dimethylsulfoxide)-transdimethyl-tin(IV). *Journal of Molecular Structure*, 1058, 9-13.
 23. Jiménez-Pérez, V. M.; García-López, M. C.; Muñoz-Flores, B. M.; Chan-Navarro, R.; Berrones-Reyes, J. C.; Dias, H. V. R.; Moggio, I.; Arias, E.; Serrano-Mireles, J. A. & Chavez-Reyes, A. (2015), New application of fluorescent organotin compounds derived

- from Schiff bases: Synthesis, X-ray structures, photophysical properties, cytotoxicity and fluorescent bioimaging. *J. Mater. Chem. B*, **3**, 5731-5745.
24. Muñoz-Flores, B. M.; Muñoz-Flores, B. M.; Santillán, R.; Farfán, N.; Álvarez-Venicio, V.; Jiménez-Pérez, V. M.; Rodríguez, M.; Morales-Saavedra, O. G.; Lacroix, P. G.; Lepetit, C. & Nakatani, K. (2014), Synthesis, X-ray diffraction analysis and nonlinear optical properties of hexacoordinated organotin compounds derived from Schiff bases. *Journal of Organometallic Chemistry*, 769, 64–71.
 25. García-López, M. C.; Muñoz-Flores, B. M.; Chan-Navarro, R.; Jiménez-Pérez, V. M.; Moggio, I.; Arias, E.; Rodríguez-Ortega, A. & Ochoa, M. E. (2016) Microwave-assisted synthesis, third-order nonlinear optical properties, voltammetry cyclic and theoretical calculations of organotin compounds bearing push-pull Schiff bases. *Journal of Organometallic Chemistry*, 806, 68–76.
 26. Roelens S, Taddei M (1985) Group 4 Organometallic Reagents. A ¹H, ¹³C, and ¹¹⁹Sn nuclear magnetic resonance study on 2,2-Dibutyl-1,3,2- dioxastannolane Structure in Solution. *J Chem Soc Perkin Trans 2(0)*: 799-804. 13.
 27. Meurice JC, Vallier M, Ratier M, Duboudin JG, Petraud M (1996) *J Chem Soc Perkin Trans 2(0)*: 1311-13137.
 28. Ho BYK, Zuckerman JJ (1973) Structure organotin chemistry. *J Organomet Chem* 49(1): 1-84.
 29. Kuz'min, V., Artemenko, A., Lozytska, R., Fedtchouk, A., Lozitsky, V., Muratov, E., Mescheriakov, A., (2005). Investigation of anticancer activity of macrocyclic Schiff bases by means of 4D-QSAR based on simplex representation of molecular structure. *SAR and QSAR In Environmental Research*, 16(3), 219-230.
 30. Lui, K., Yan, H., Chang, G., Li, Z., Niu, M. (2017). Organotin(IV) complexes derived from hydrazone Schiff base: Synthesis, crystal structure, *in vitro* cytotoxicity and DNA/BSA interactions. *Inorganica chimica acta*, 464, 137-146.
 31. Shujah, S., Zia-Ur-Rehman, Muhammad, N., Shah, A., Ali, S., Meetsma, A., & Hussain, Z. (2014). Homobimetallic organotin(IV) complexes with hexadentate Schiff base: Synthesis, crystal structure and antimicrobial studies. *Journal of Organometallic Chemistry*, 759, 19–26.
 32. Kelloff, G. J. & Sigman, C. C. (2005) New science-based endpoints to accelerate oncology drug development. *Eur. J. Cancer*. 41: 491-501.
 33. Olives, A. I., Del Castillo, B., & Martín, M. A. (2010). Técnicas analíticas luminiscentes y de separación aplicadas a la identificación y cuantificación de biomarcadores. *Facultad de Farmacia*.
 34. Enciclopedia Libre Universal en español. (2010). Obtenido de <http://enciclopedia.us.es>
 35. Seliger, H. H. (1965). *Light: Physical and Biological Action*. New York: Academic Press
 36. Skoog, D. a., West, D. M., Holler, F. J., & Couch, S. R. (2005). Fundamentos de Química Analítica. *Fundamentos de Química Analítica*, 606-608.
 37. Cuba. Ministerio de Educación Superior., E. O. V., & Sociedad Cubana de Química., L. P. R. (2007). Química verde en el siglo XXI; Química verde, una química limpia. *Revista Cubana de Química*, XIX (1), 29–32. Obtenido de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?>
 38. Nagano, T. (2010). Development of fluorescent probes for bioimaging applications. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 86(8), 837–847.

39. H. Lee, W. Akers, K. Bhushan, S. Bloch, G. Sudlow, R. Tang and S. (2011) Achilefu, *Bioconjugate Chem.*, 22, 777
40. Guo, Z., Park, S., Yoon, J., & Shin, I. (2014). Recent progress in the development of near-infrared fluorescent probes for bioimaging applications. *Chemical Society Reviews*.
41. Um, S. H., Kim, H. J., Kim, D., Kwon, J. E., Lee, J. W., Hwang, D., ... Park, S. Y. (2018). *Highly fluorescent and water soluble turn-on type diarylethene for super-resolution bioimaging over a broad pH range. Dyes and Pigments*, 158, 36–41.
42. Takano, H., Narumi, T., Nomura, W., & Tamamura, H. (2017). Microwave-Assisted Synthesis of Azacoumarin Fluorophores and the Fluorescence Characterization. *Journal of Organic Chemistry*, 82(5), 2739–2744.
43. H.I. Beltrán *et al.* (2007) *Journal of Inorganic Biochemistry* 101, 1070–1085.
44. H.D. Yin, S.W. (2006) Chen / *Inorganica Chimica Acta* 359, 3330–3338.
45. Tan, Y. *et al.* (2017). *Journal of Molecular Structure*, 1149, 874–881
46. Williams, A. T. R., Winfield, S. A., & Miller, J. N. (2004). Relative fluorescence quantum yields using a computer-controlled luminescence spectrometer. *The Analyst*, 108(1290), 1067.
47. Feng, Q., Li, Y., Wang, L., Li, C., Wang, J., Liu, Y., Hou, H. (2016). Multiple-color aggregation-induced emission (AIE) molecules as chemodosimeters for pH sensing. *Chemical Communications*, 52(15), 3123–3126.
48. Moromizato, S., Hisamatsu, Y., Suzuki, T., Matsuo, Y., Abe, R., & Aoki, S. (2012). Design and synthesis of a luminescent cyclometalated iridium(III) complex having N, N - diethylamino group that stains acidic intracellular organelles and induces cell death by photoirradiation. *Inorganic Chemistry*, 51(23), 12697–12706
49. Seng, H. L., & Tiekink, E. R. T. (2013). Main-Group Medicinal Chemistry Including Li and Bi. In *Comprehensive Inorganic Chemistry II (Second Edition): From Elements to Applications* (Vol. 3, pp. 951–974). Elsevier Ltd.
50. Awang, N., Kamaludin, N. F., & Ghazali, A. R. (2011). Cytotoxic effect of organotin(IV) benzylopropyldithiocarbamate compounds on Chang liver cell and hepatocarcinoma HepG2 Cell. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 14(15), 768–774.
51. Gómez, E., Contreras-Ordoñez, G., & Ramírez-Apan, T. (2006). Synthesis, Characterization and in Vitro Cytotoxicity of Pentacoordinated Tin(IV) Complexes Derived from Aminoalcohols. *CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN*, 54(1), 54–57.
52. Mokdsi, G., & Harding, M. M. (2001). Inhibition of human topoisomerase II by the antitumor metallocenes. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 83(2–3), 205–209.
53. Gómez-Ruiz, S. (2010). Investigación Química Evolución y desarrollo de complejos metálicos con aplicación potencial como agentes antitumorales. *Anales*, 106(1), 13–21.
54. Gennari, A., Bleumink, R., Viviani, B., Galli, C. L., Marinovich, M., Pieters, R., & Corsini, E. (2002). Identification by DNA macroarray of nur77 as a gene induced by Di-n-butyltin Dichloride: Its role in organotin-induced apoptosis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 181(1), 27–31.
55. Hameed, A., al-Rashida, M., Uroos, M., Abid Ali, S., & Khan, K. M. (2017). Schiff bases in medicinal chemistry: a patent review (2010-2015). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. Taylor and Francis Ltd.

56. Santana, M. D., García-Bueno, R., García, G., Sánchez, G., García, J., Pérez, J., Serrano, J. L. (2011). Luminescence properties of cyclopalladated complexes with Schiff base ligands. *Inorganica Chimica Acta*, 378(1), 49–55.
57. Arango, S. (2012). Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*, 30(1), 75–84.
58. Toller JR. (1966) Chemical events leading to chemiluminescence of luciferin and luminol. En: FH Johnson y J. Hanida, comps. *Bioluminescence in Progress*. Princeton: Princeton Univ. Press, 1966: 23-33
59. Valeur, B. (2001). *Molecular Fluorescence Principles and Applications. Methods* (Vol. 8, p. 402). Weinheim, Germany: Wiley - VCH Verlag.
60. Ashton, T. D., Jolliffe, K. A., & Pfeffer, F. M. (2015). Luminescent probes for the bioimaging of small anionic species in vitro and in vivo. *Chemical Society Reviews*. Royal Society of Chemistry.
61. Vinayak, R., Dey, D., Ghosh, D., Chattopadhyay, D., Ghosh, A., & Nayek, H. P. (2018). Schiff base supported mononuclear organotin(IV) complexes: Syntheses, structures and fluorescence cell imaging. *Applied Organometallic Chemistry*, 32(3).
62. Kutomi, G., Mizuguchi, T., Satomi, F., Maeda, H., Shima, H., Kimura, Y., & Hirata, K. (2017). Current status of the prognostic molecular biomarkers in breast cancer: A systematic review. *Oncology Letters*. 13(3): 1491–1498.
63. Escobedo, J. O., Rusin, O., Lim, S., & Strongin, R. M. (2010). NIR dyes for bioimaging applications. *Current Opinion in Chemical Biology*. 14(1): 64.
64. Zhang, K. Y., Yu, Q., Wei, H., Liu, S., Zhao, Q., & Huang, W. (2018). Long-Lived Emissive Probes for Time-Resolved Photoluminescence Bioimaging and Biosensing. *Chemical Reviews*. American Chemical Society. 118, 1770–1839.
65. Elgemeie, G. H., & Mohamed, R. A. (2018). Microwave synthesis of fluorescent and luminescent dyes (1990–2017). *Journal of Molecular Structure*. Elsevier B.V. 1173, 707-742.

CAPÍTULO 8

8 ANEXOS

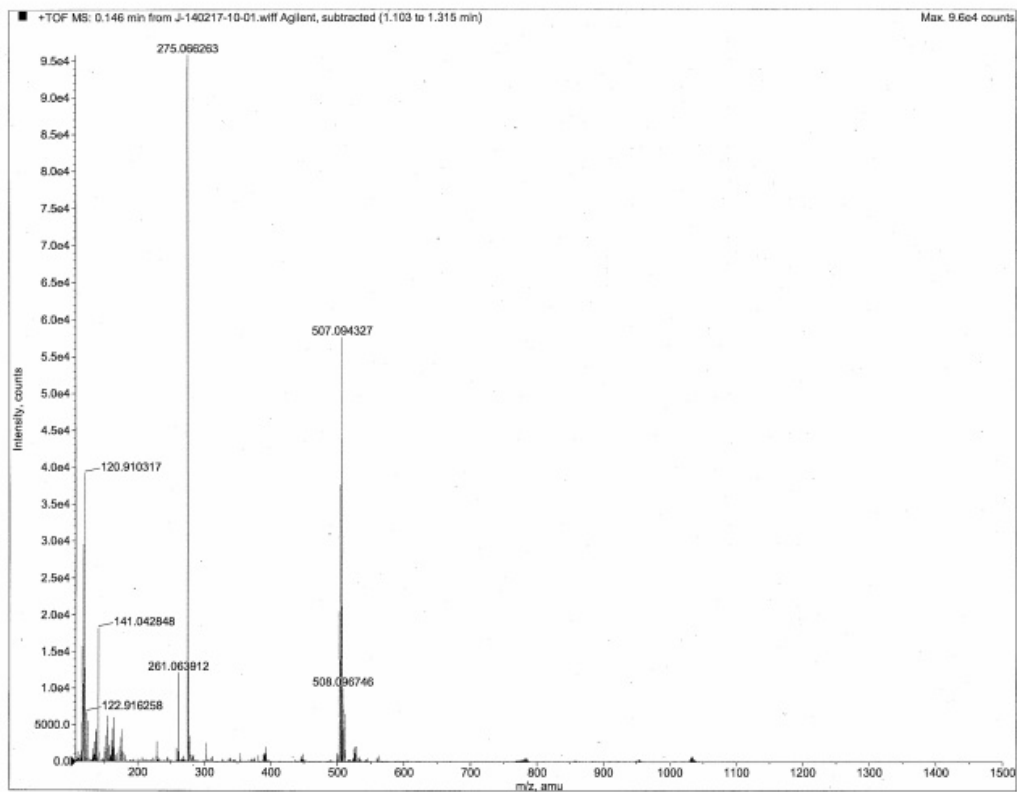


Figura A1. Espectro de masas de alta resolución del complejo 1.

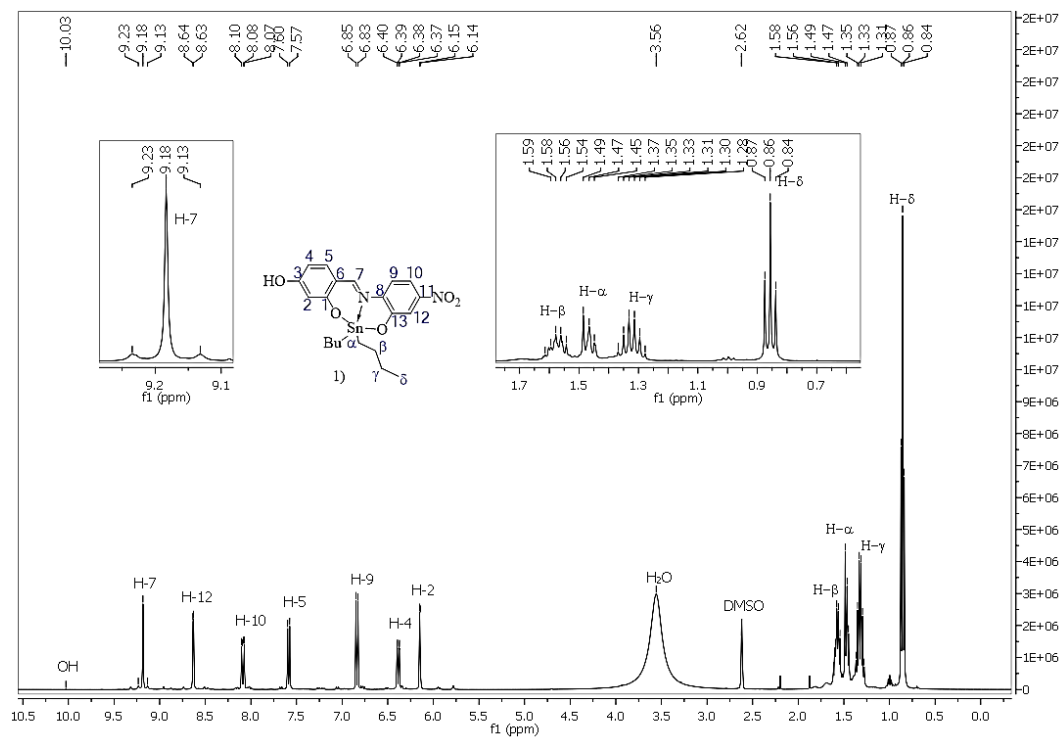


Figura A2. ^1H RMN ($\text{DMSO-}D_6$) espectro del complejo 1.

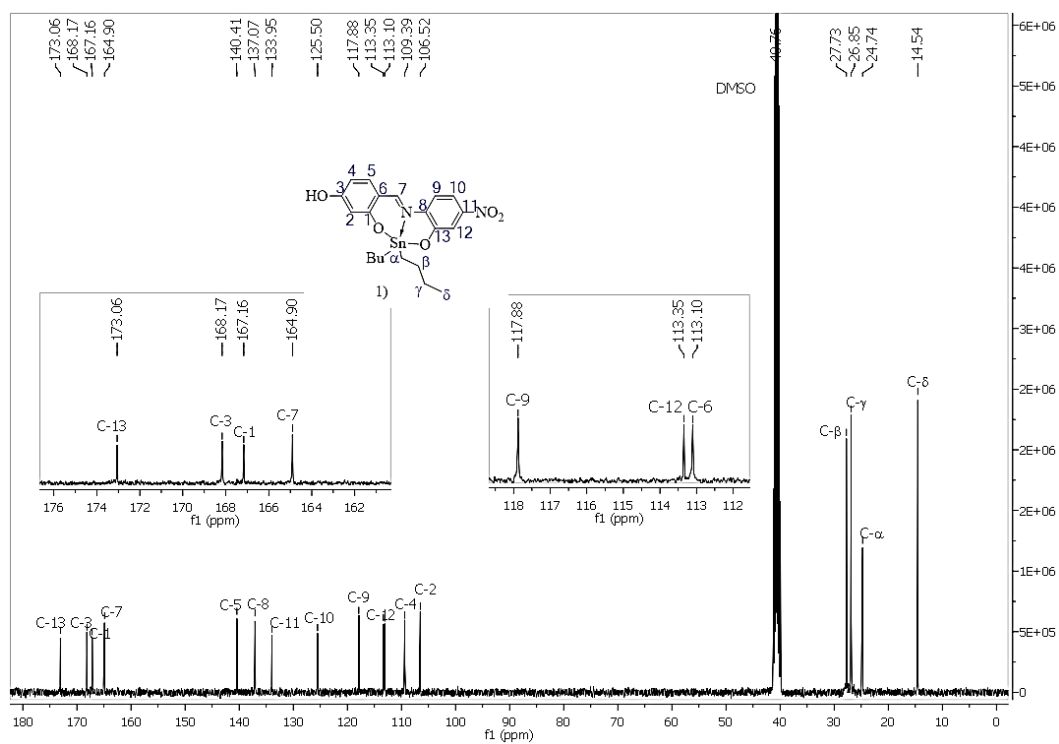


Figura A3. ^{13}C RMN ($\text{DMSO-}D_6$) Espectro del complejo 1.

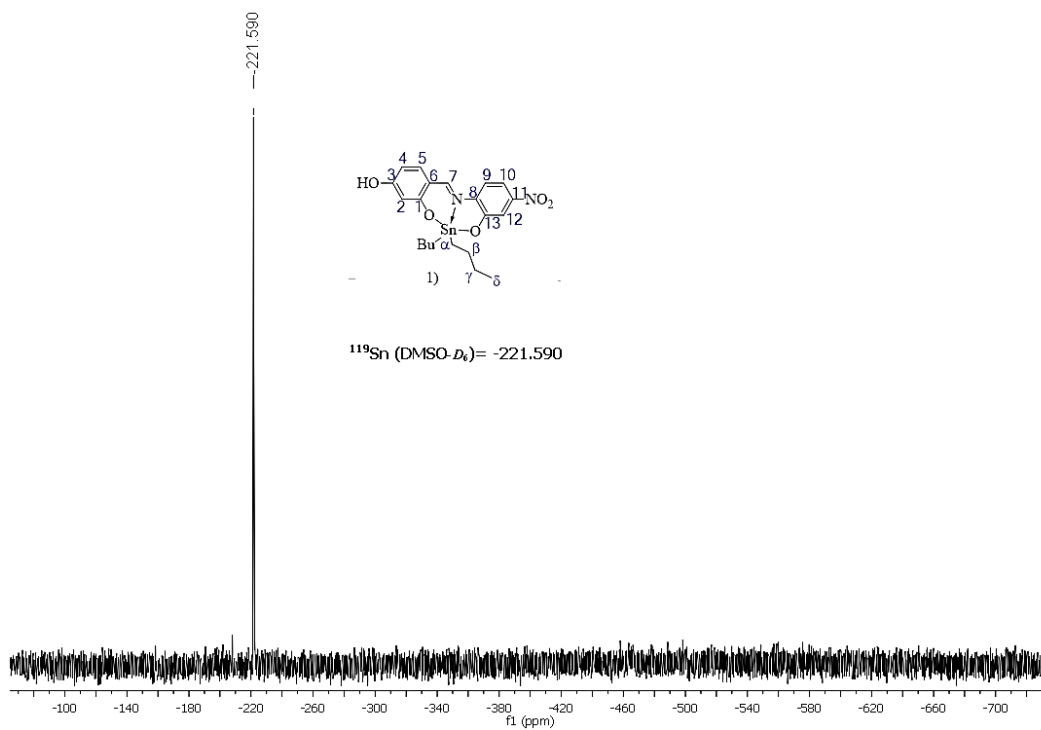


Figura A4. ^{119}Sn RMN (DMSO- D_6) Espectro del complejo **1**.

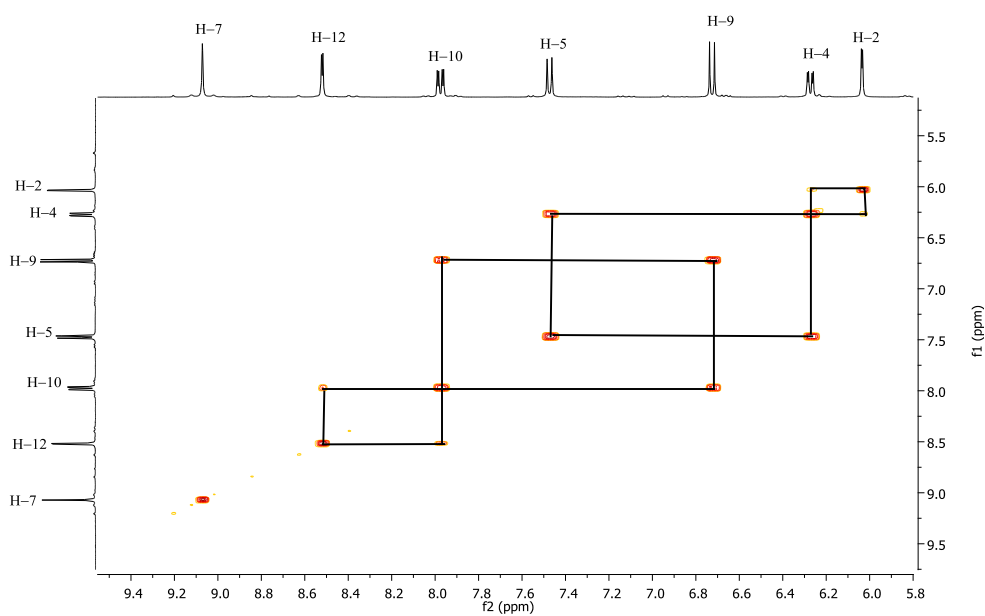


Figura A5. COSY correlación ($\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$) correspondiente a la región aromática de complejo **1**.

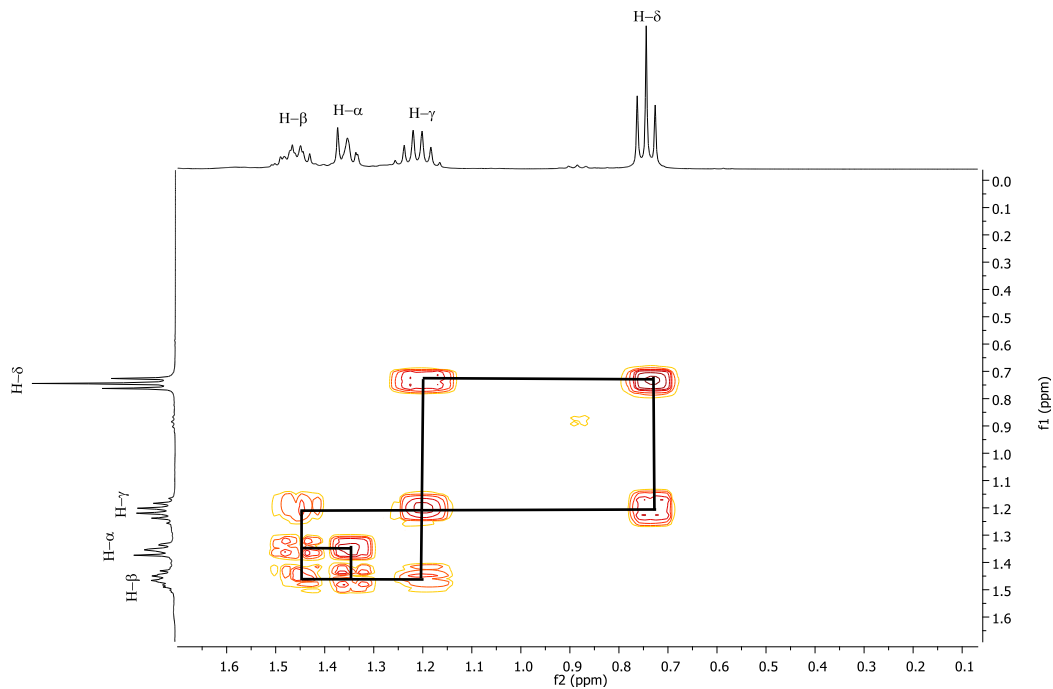


Figura A6. COSY correlación (δ_H/δ_H) espectro correspondiente a la zona alifática del complejo **1**.

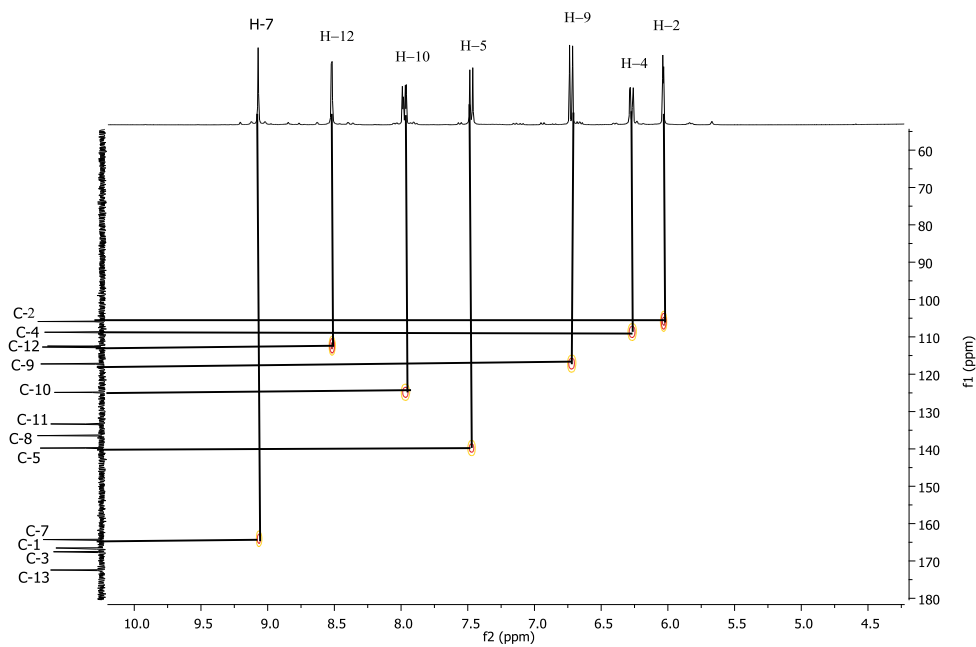


Figura A7. HSQC correlación (δ_H/δ_C) espectro correspondiente a la zona aromática del complejo **1**.

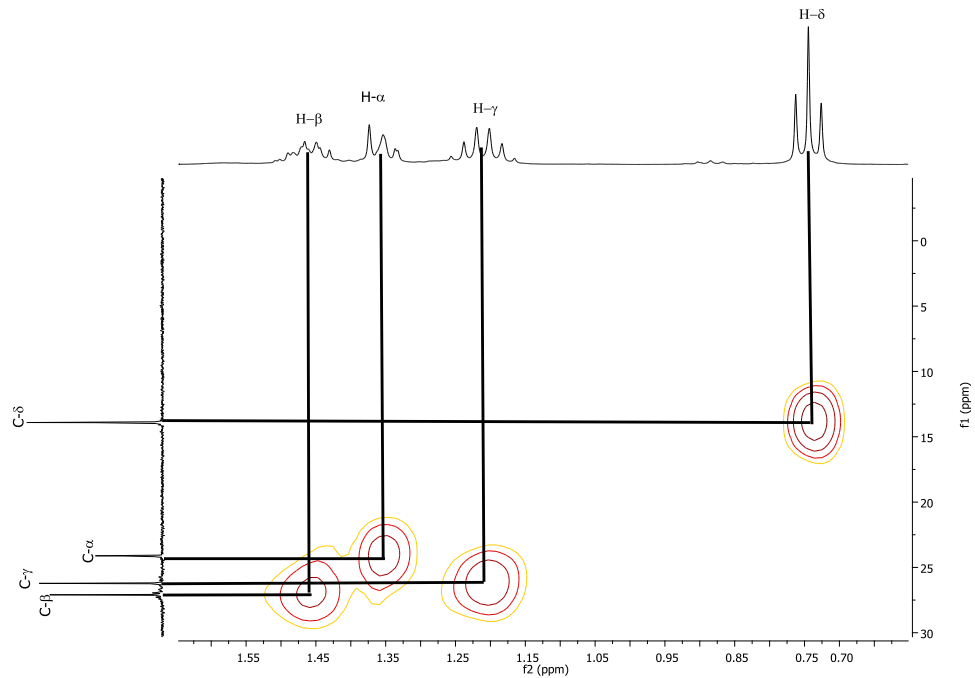


Figura A8. HSQC correlación ($\delta\text{H}/\delta\text{C}$) espectro correspondiente a la zona alifática del complejo

1.

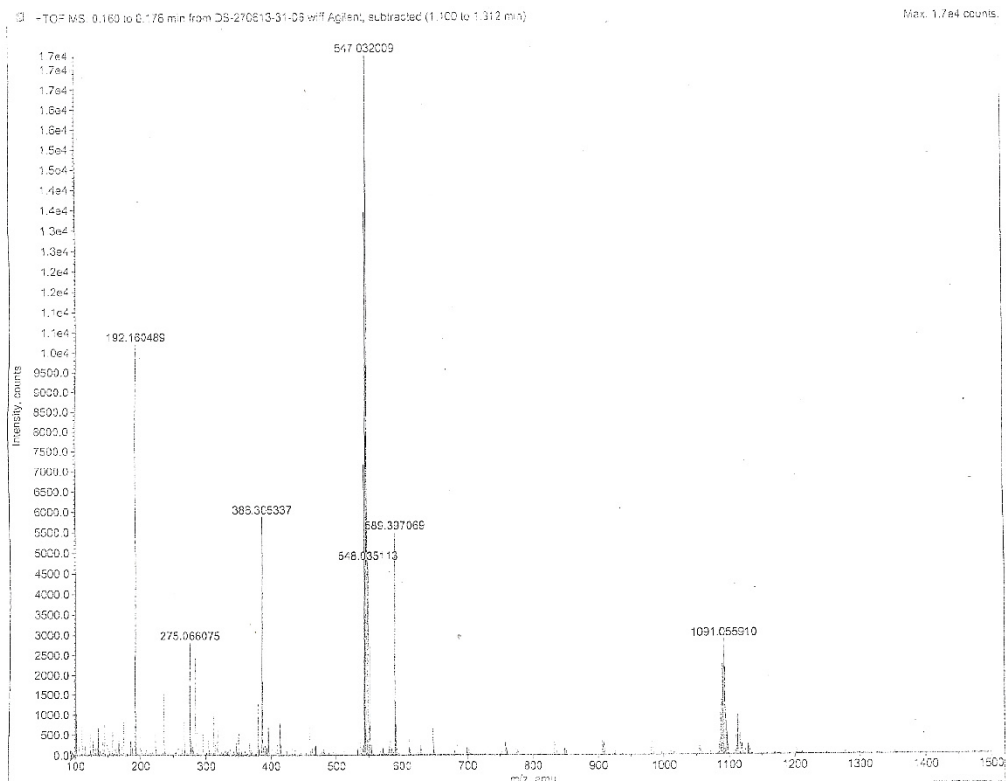


Figura A9. Espectro de masas de alta resolución del complejo **2.**

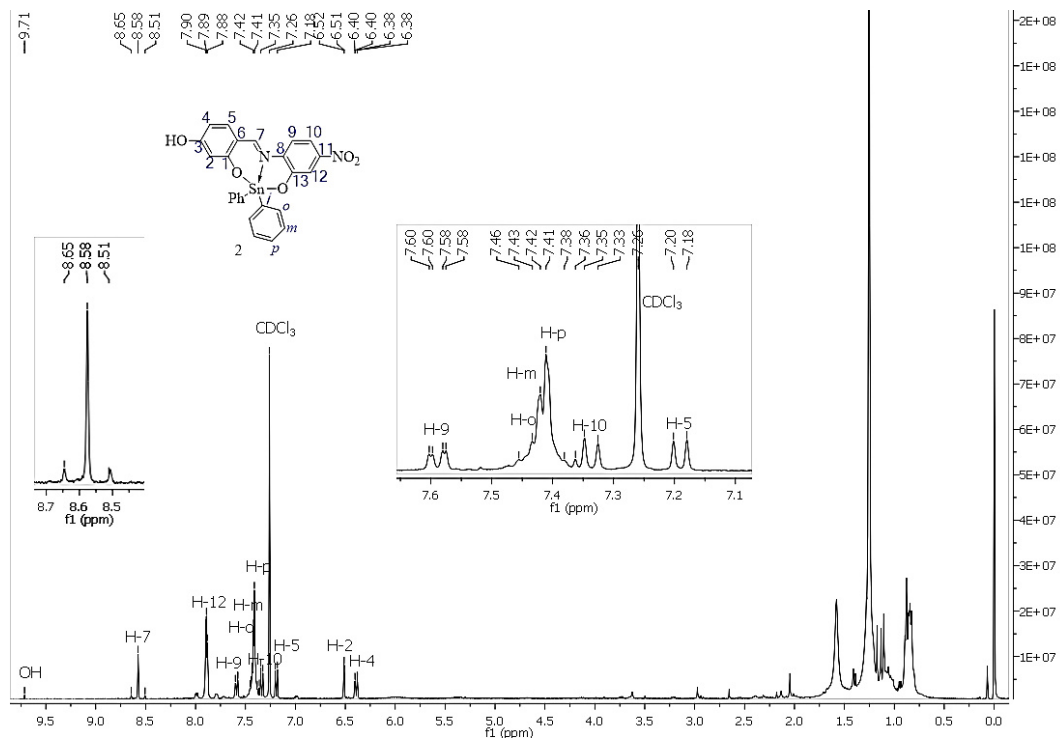


Figura A10. ¹H RMN (CDCl₃) Espectro del complejo 2.

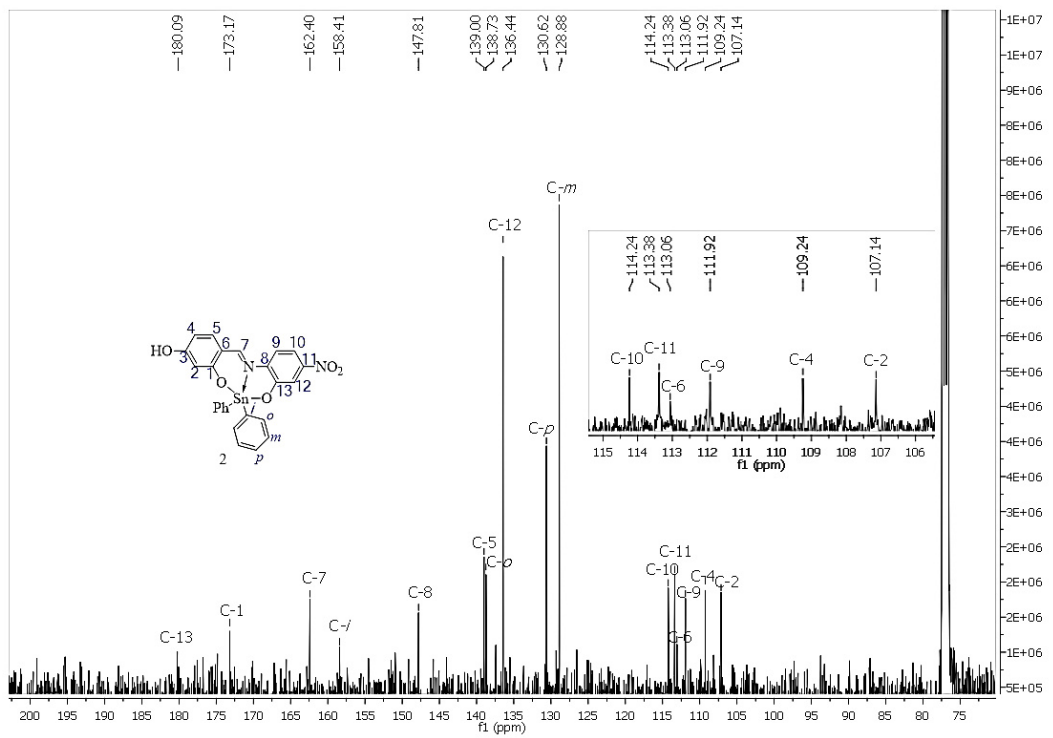


Figura A11. ¹³C RMN (CDCl₃) Espectro del complejo 2.

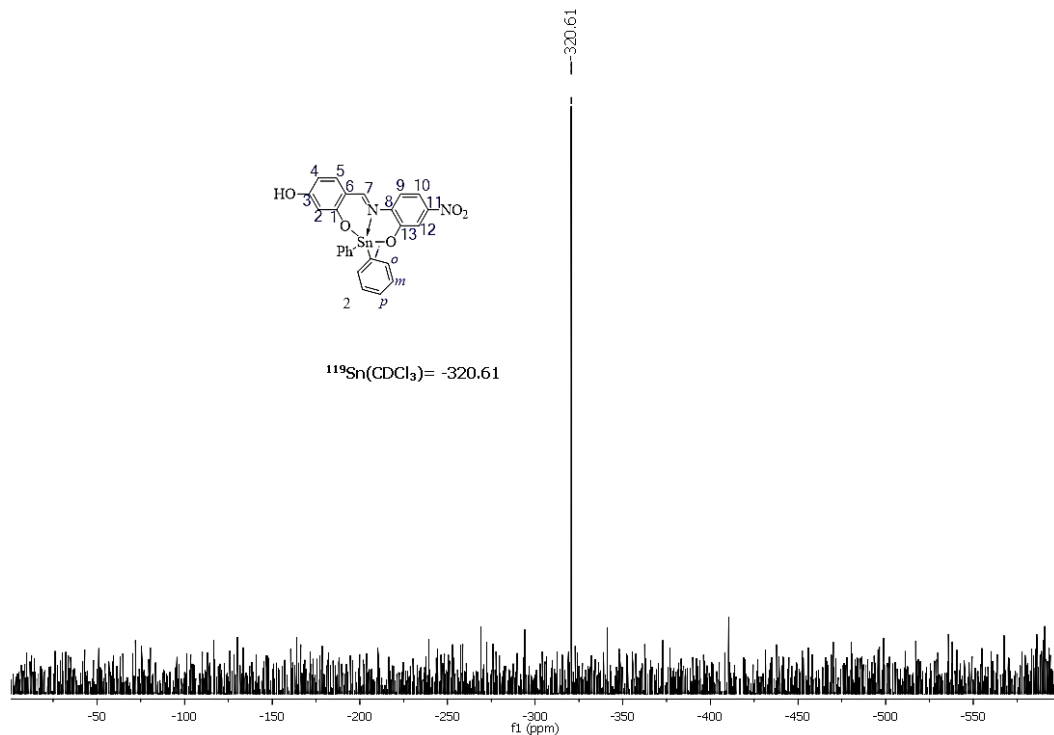


Figura A12. ^{119}Sn RMN (CDCl_3) Espectro del complejo **2**.

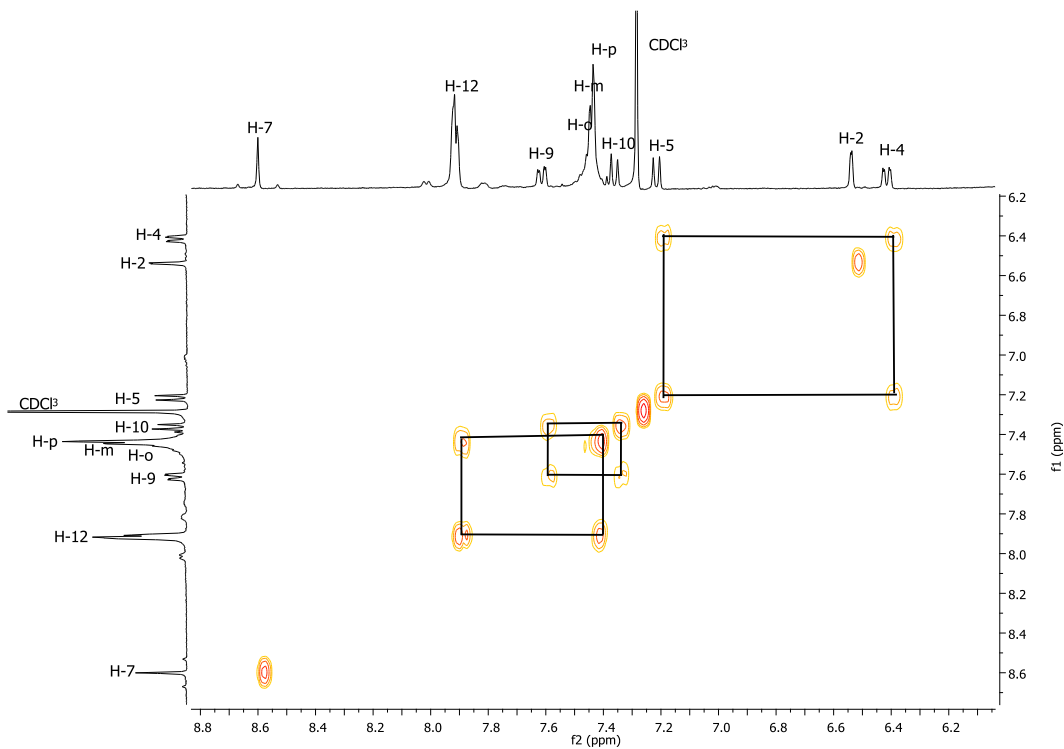


Figura A13. COSY correlación ($\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$) espectro correspondiente al complejo **2**.

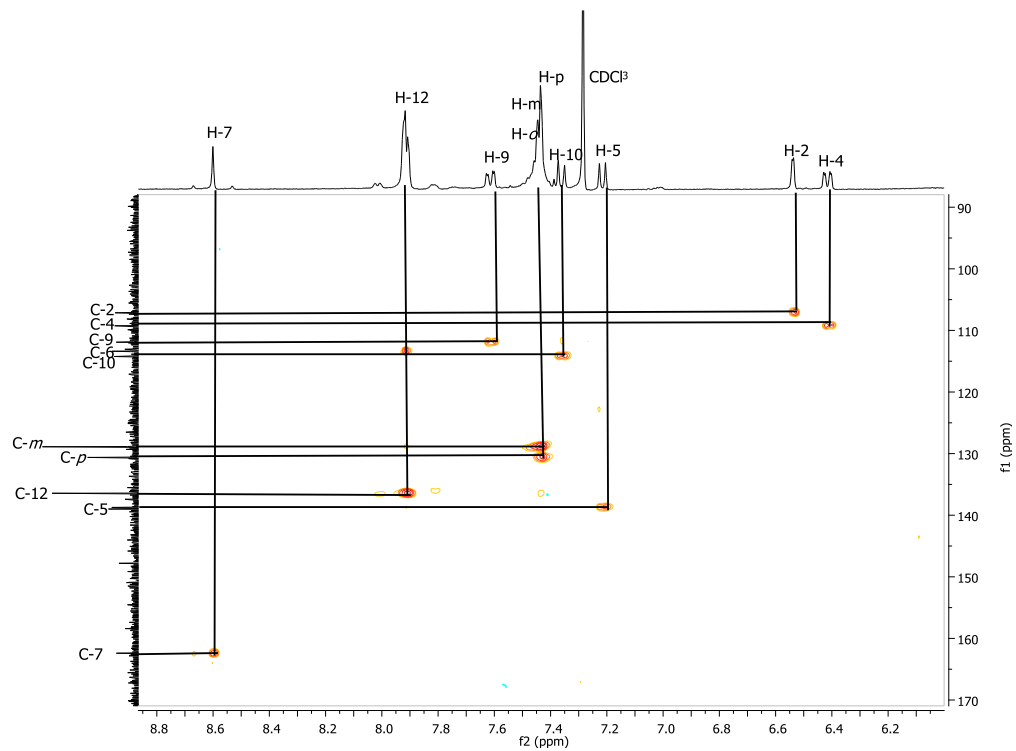


Figura A14. HSQC correlación ($\delta H/\delta C$) espectro correspondiente al complejo 2.

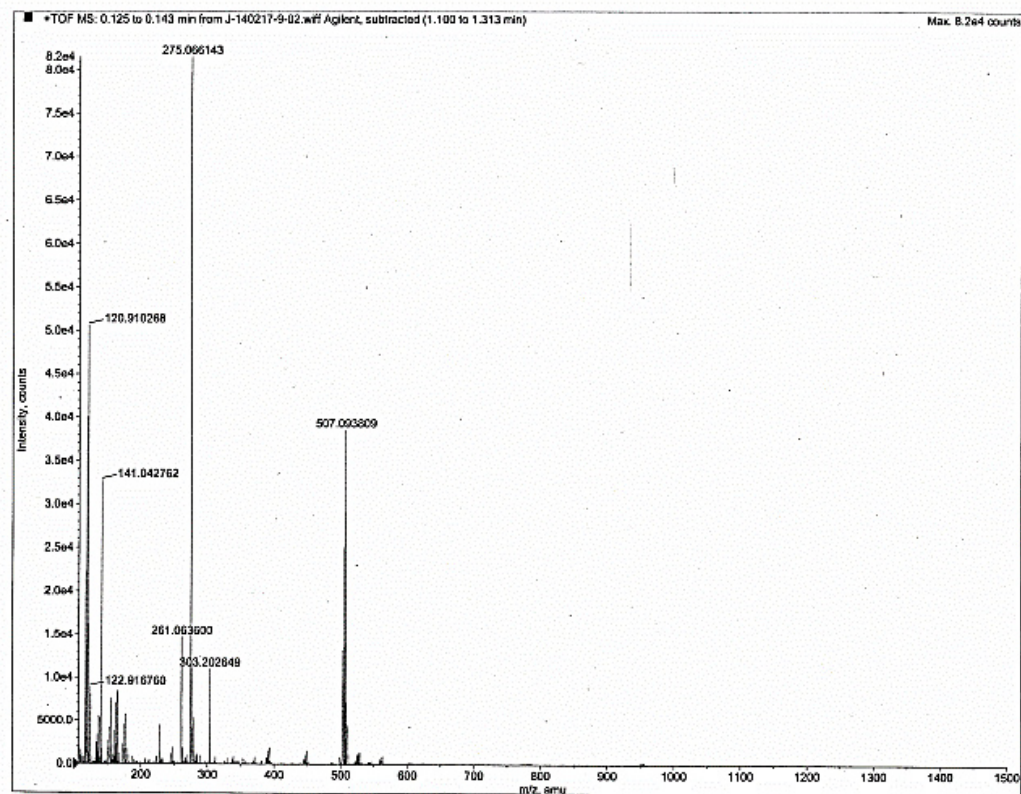


Figura A15. Espectro de masas de alta resolución del complejo 3.

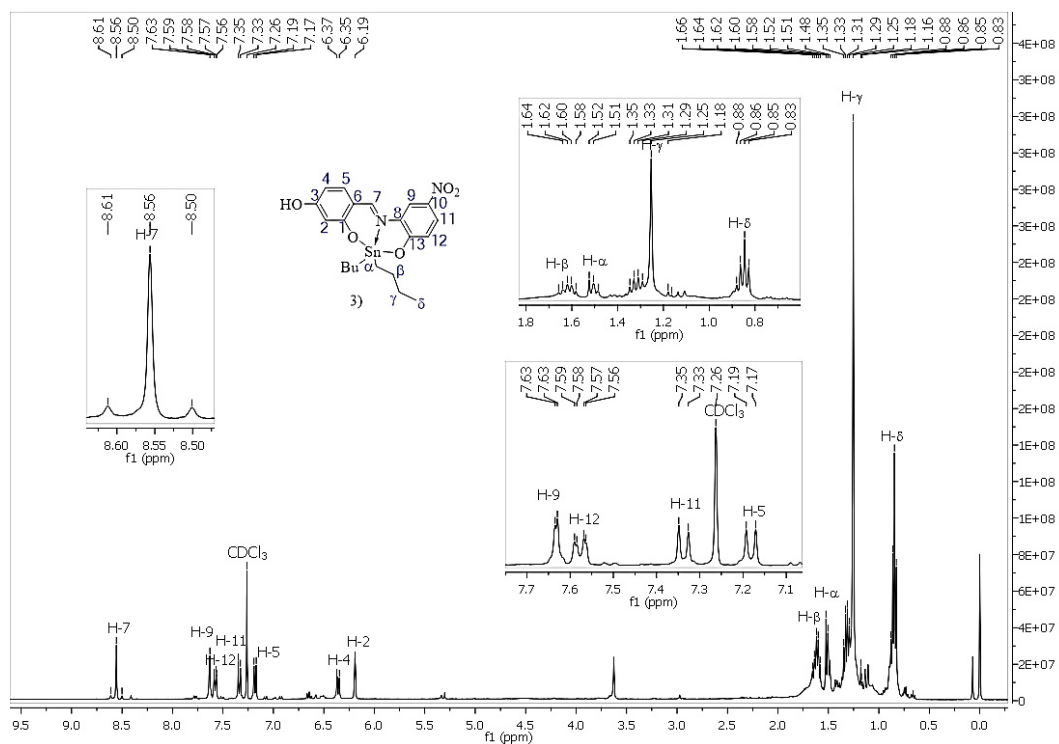


Figura A16. ^1H RMN (CDCl_3) Espectro del complejo 3.

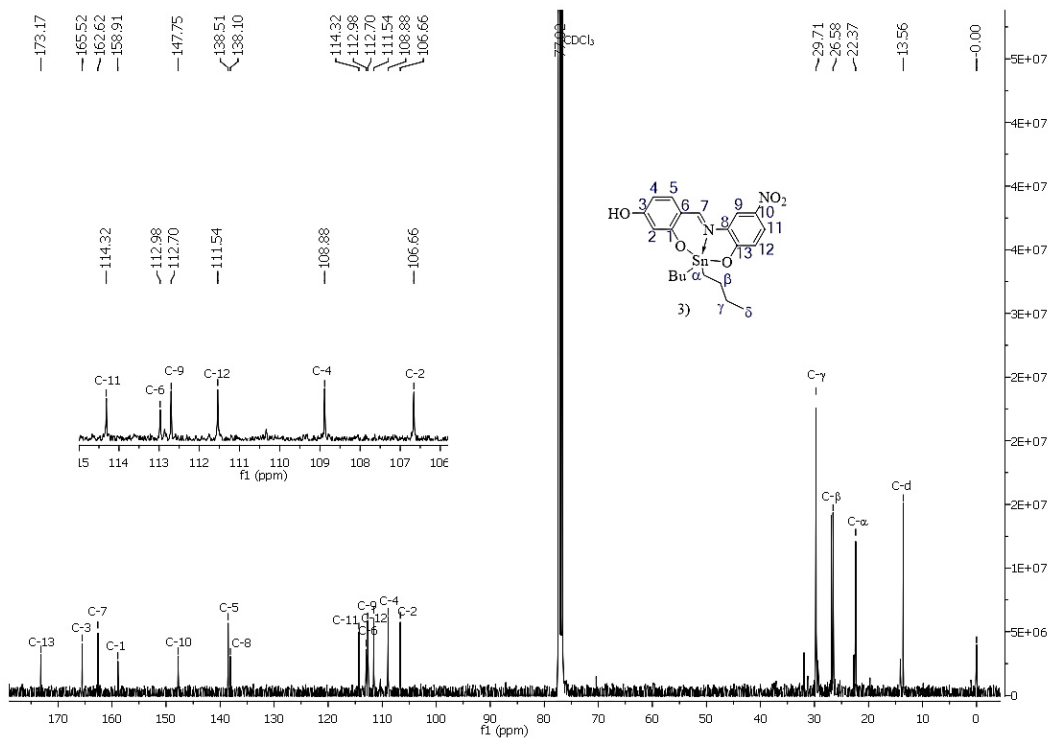


Figura A17. ^{13}C RMN (CDCl_3) Espectro del complejo 3.

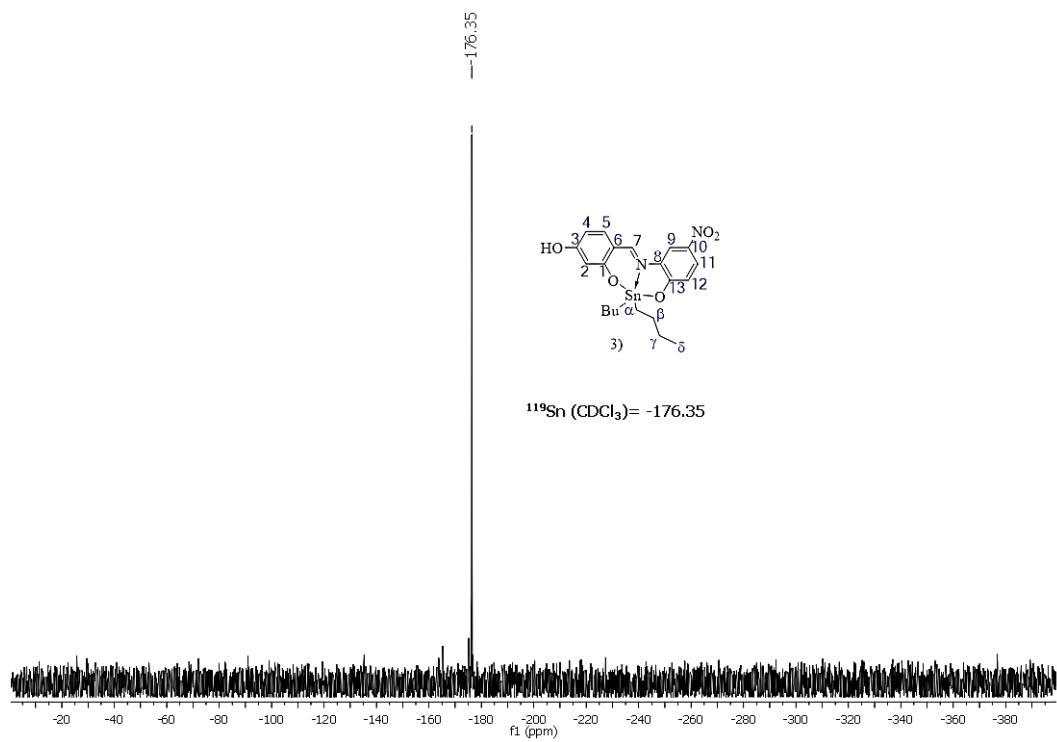


Figura A18. ^{119}Sn RMN (CDCl_3) Espectro del complejo **3**.

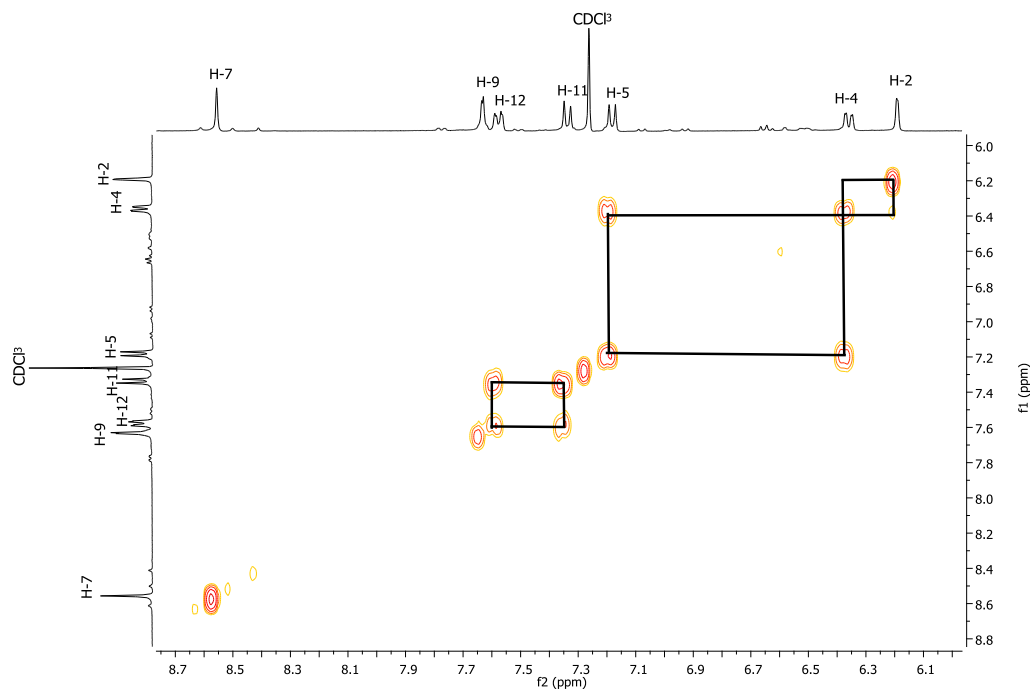


Figura A19. COSY correlación ($\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$) correspondiente a la región aromática de complejo **3**.

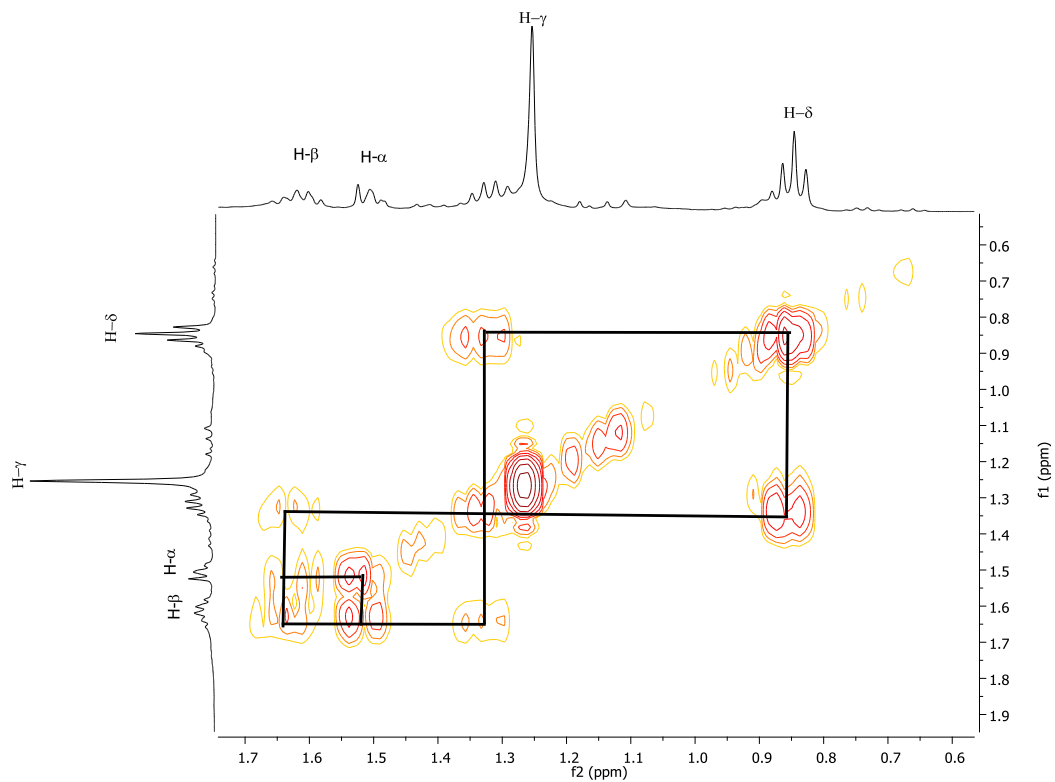


Figura A20. COSY correlación (δ_H/δ_H) correspondiente a la región alifática de complejo **3**.

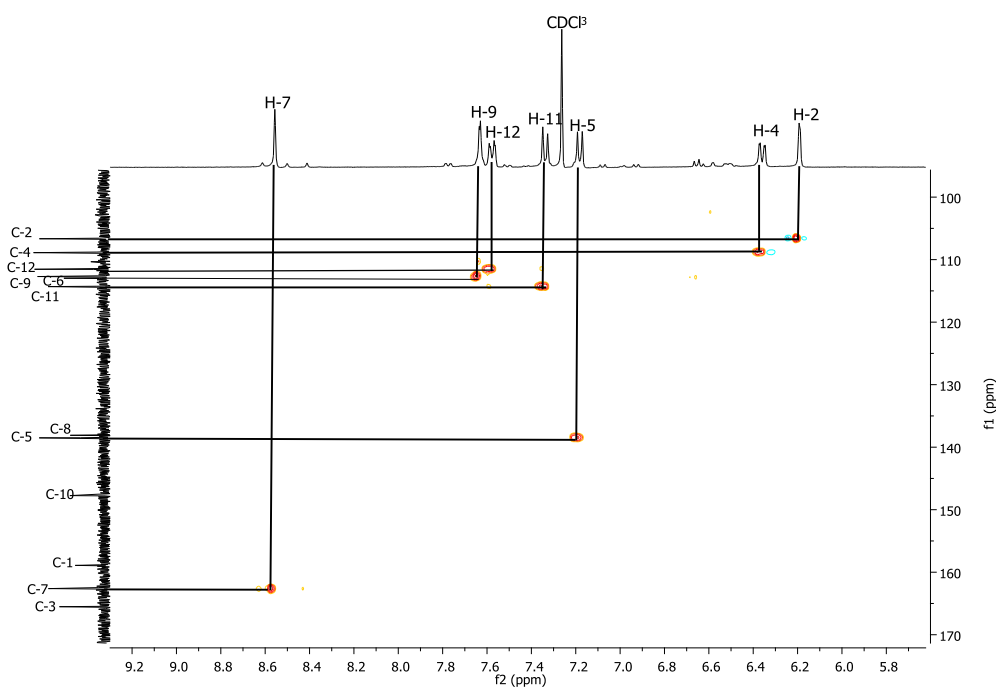


Figura A21. HSQC correlación (δ_H/δ_C) espectro correspondiente a la región aromática del complejo **3**.

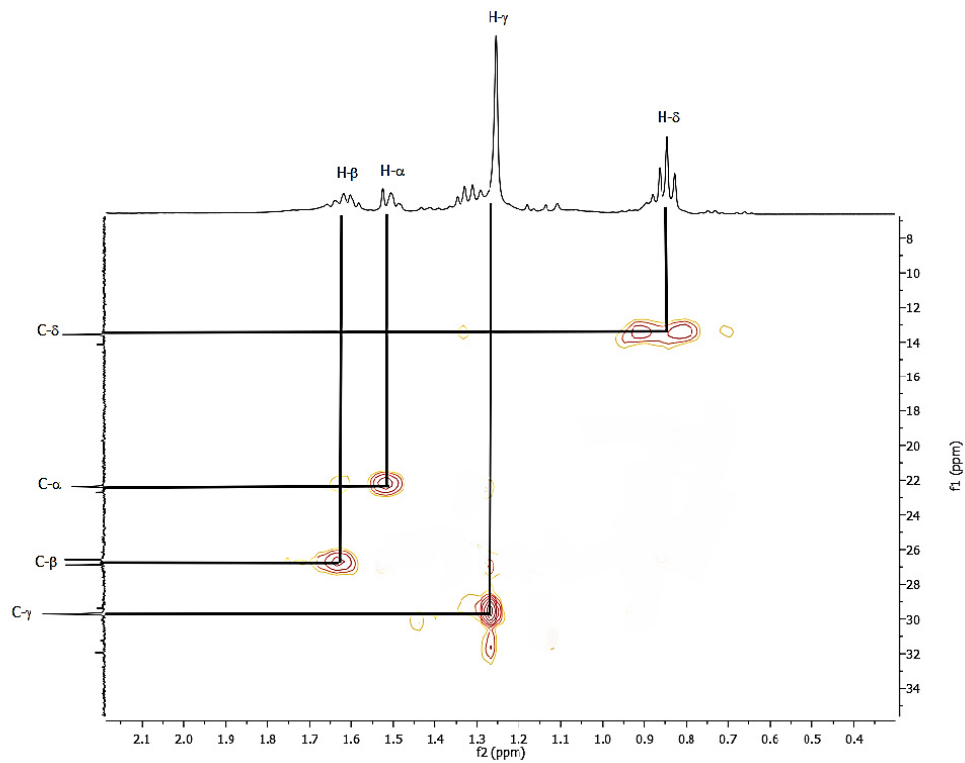


Figura A22. HSQC correlación ($\delta H/\delta C$) espectro correspondiente a la región alifática del complejo **3**.

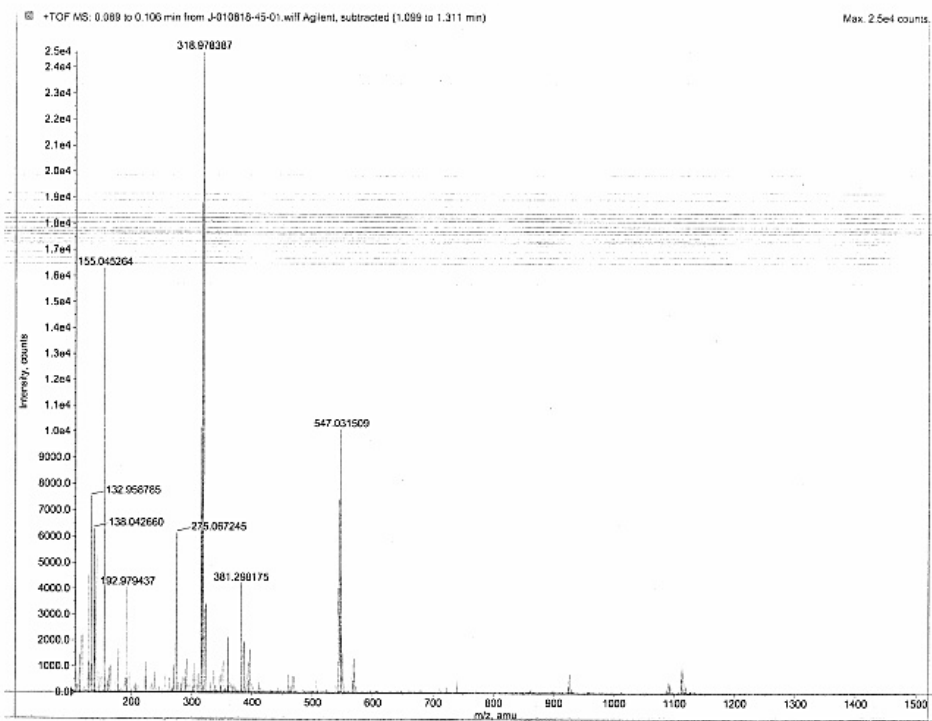


Figura A23. Espectro de masas de alta resolución del complejo **4**.

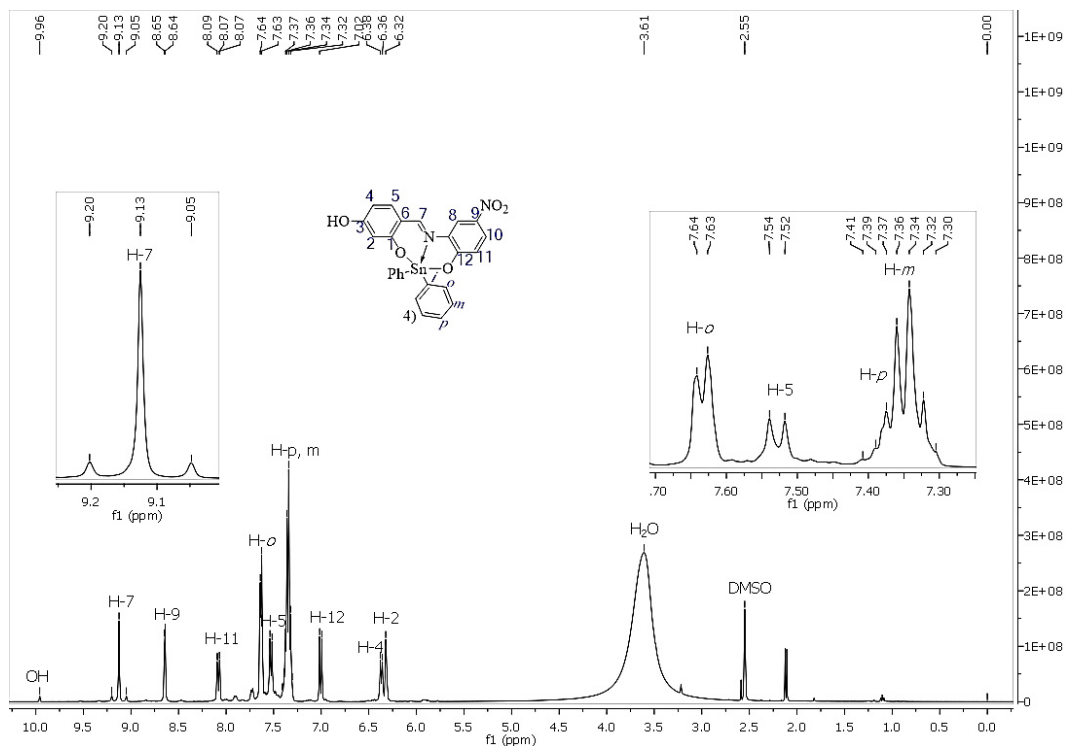


Figura A24. ^1H RMN ($\text{DMSO-}D_6$) Espectro del complejo 4.

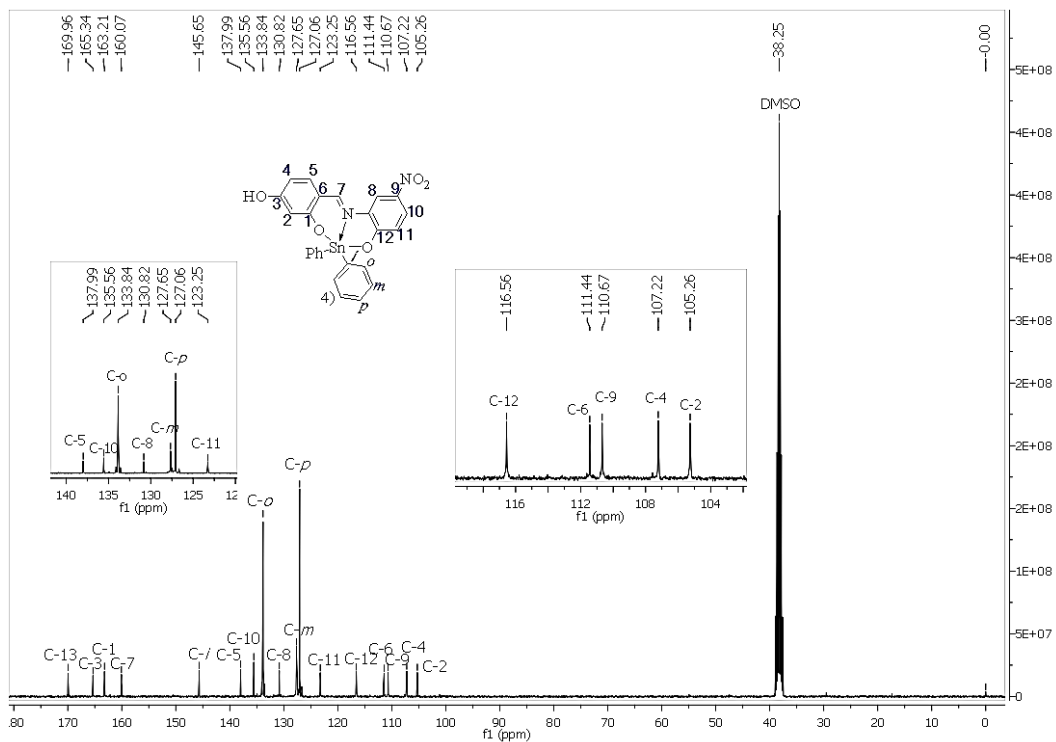


Figura A25. ^{13}C RMN ($\text{DMSO-}D_6$) Espectro del complejo 4.

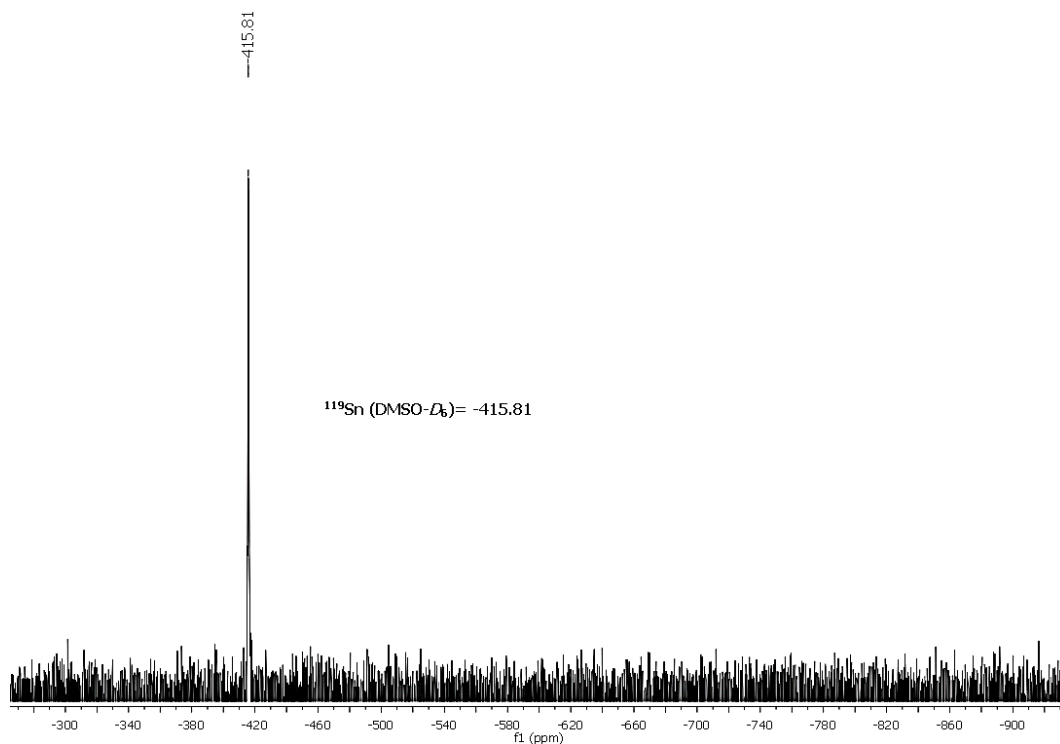


Figura A26. ^{119}Sn RMN ($\text{DMSO-}D_6$) Espectro del complejo 4.

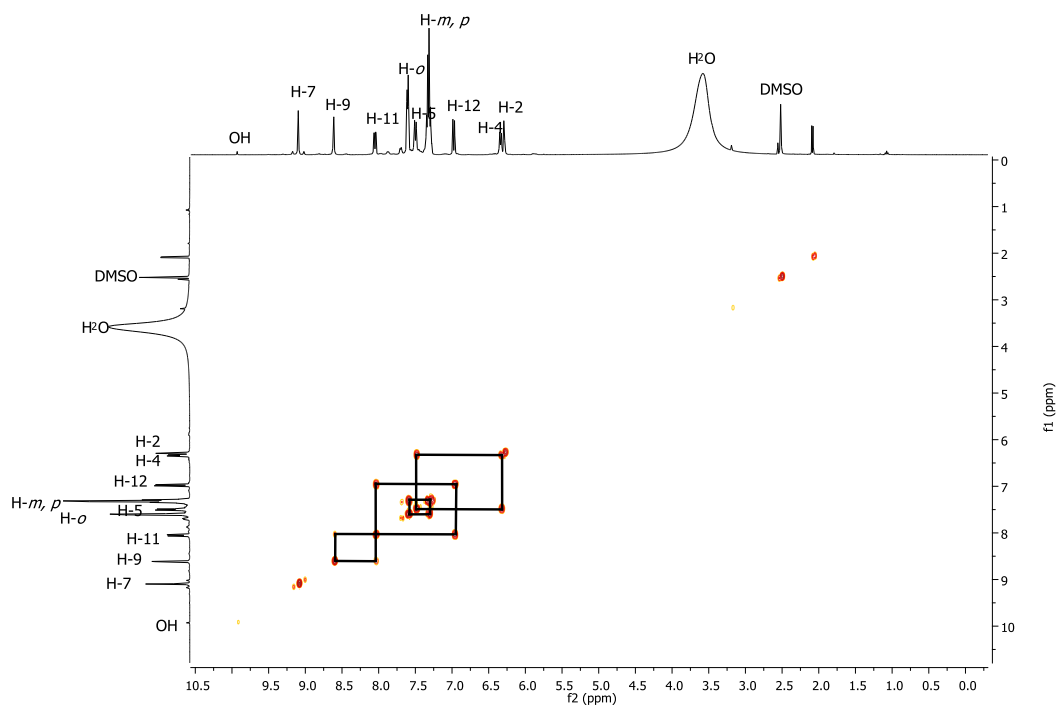


Figura A27. COSY correlación ($\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$) espectro correspondiente al complejo 4.

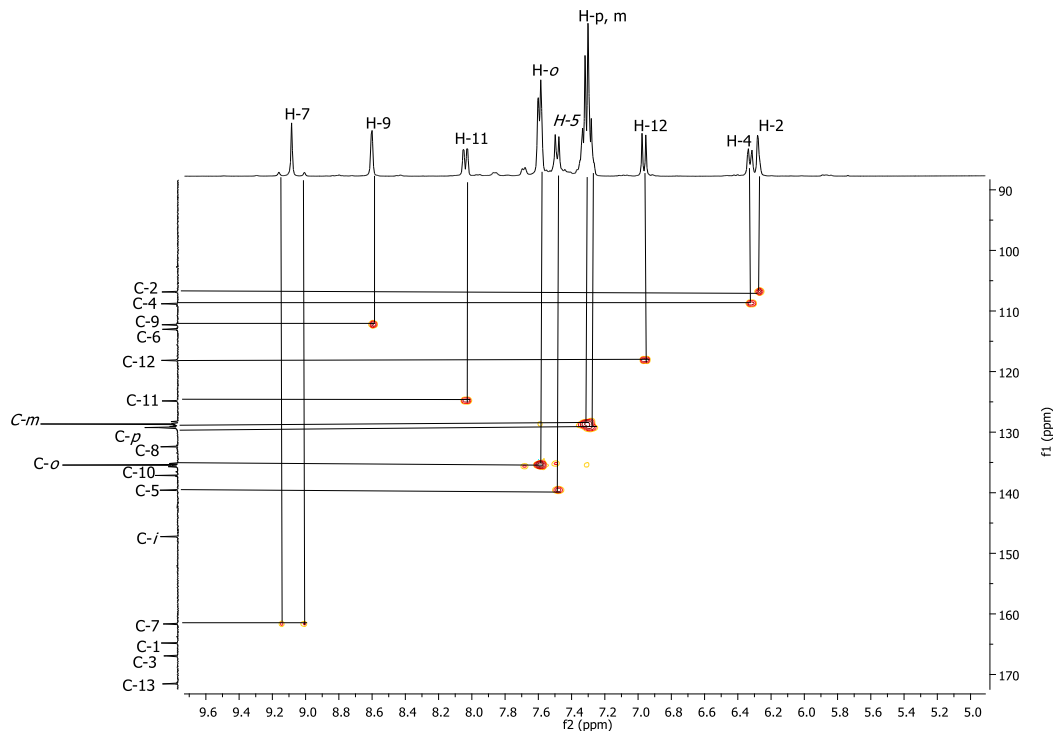


Figura A28. HSQC correlación ($\delta H/\delta C$) espectro correspondiente al complejo 4.

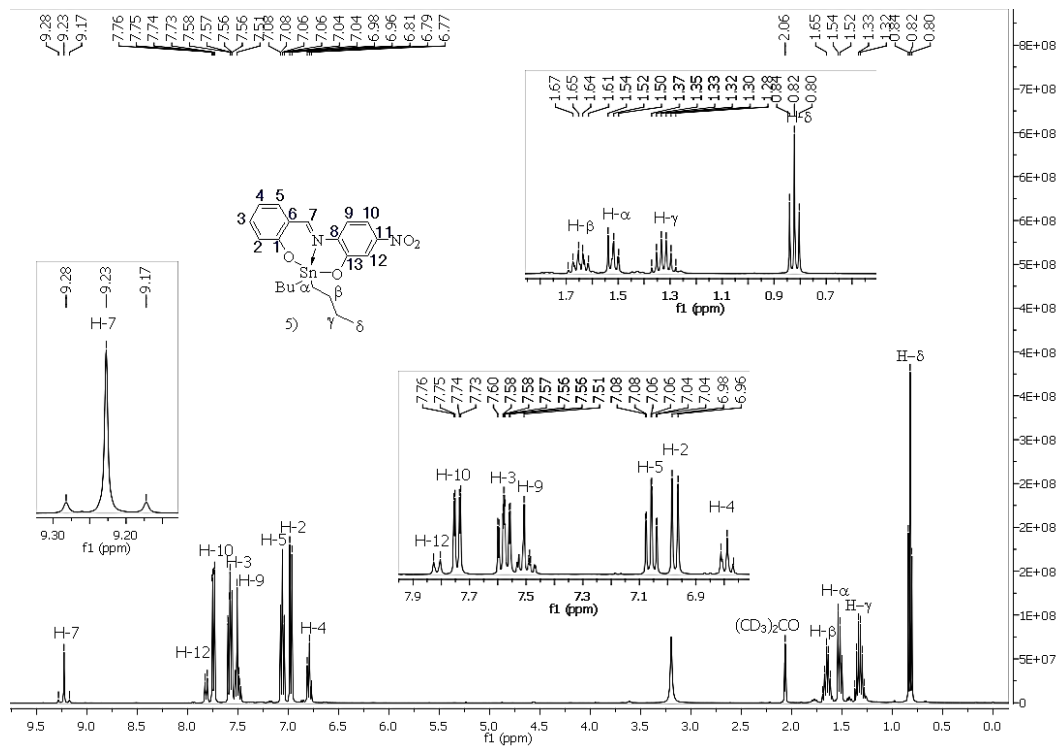


Figura A29. ^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) Espectro del complejo 5.

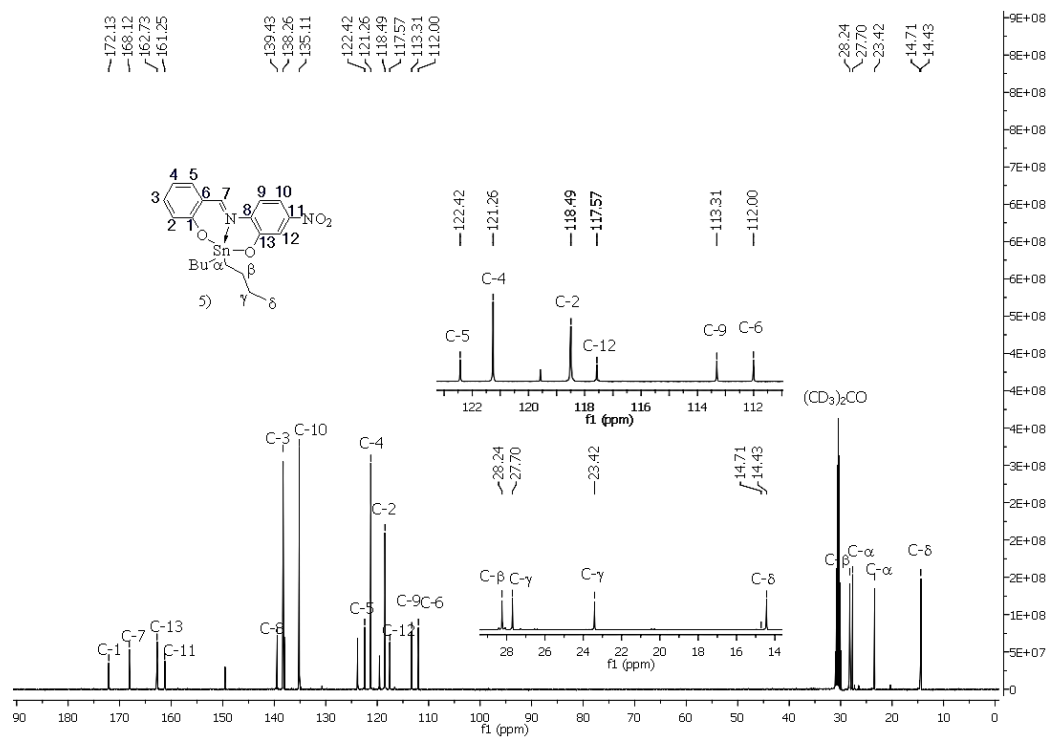


Figura A30. ^{13}C RMN $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ Espectro del complejo 5.

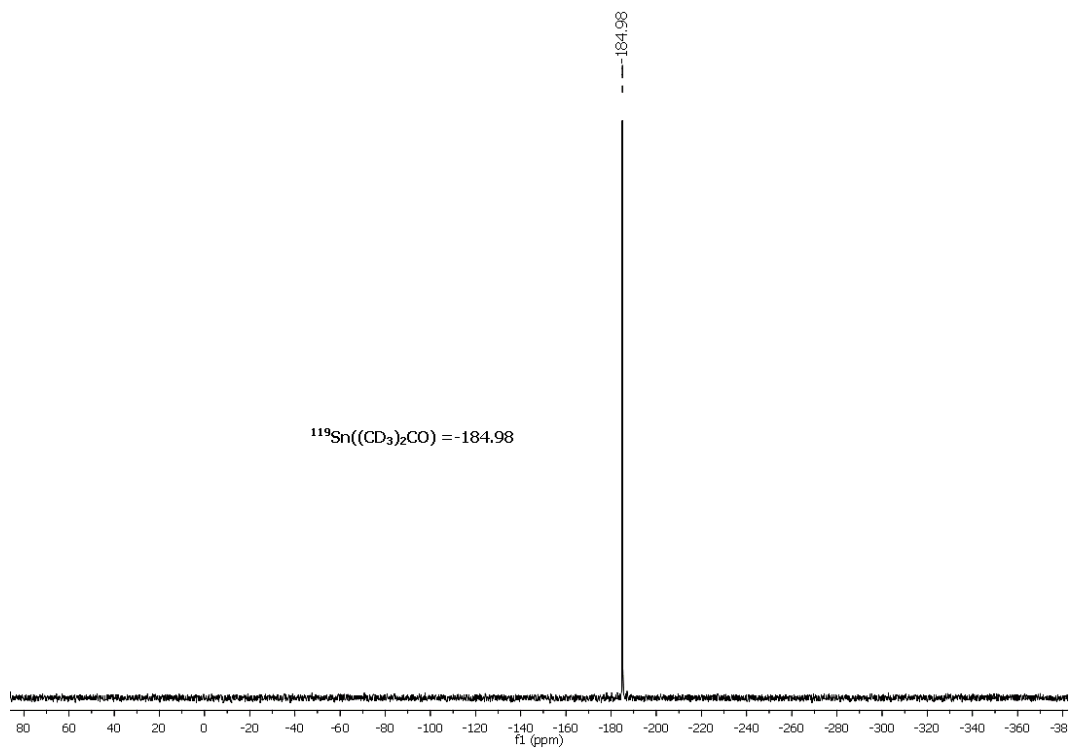


Figura A31. ^{119}Sn RMN $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ Espectro del complejo 5.

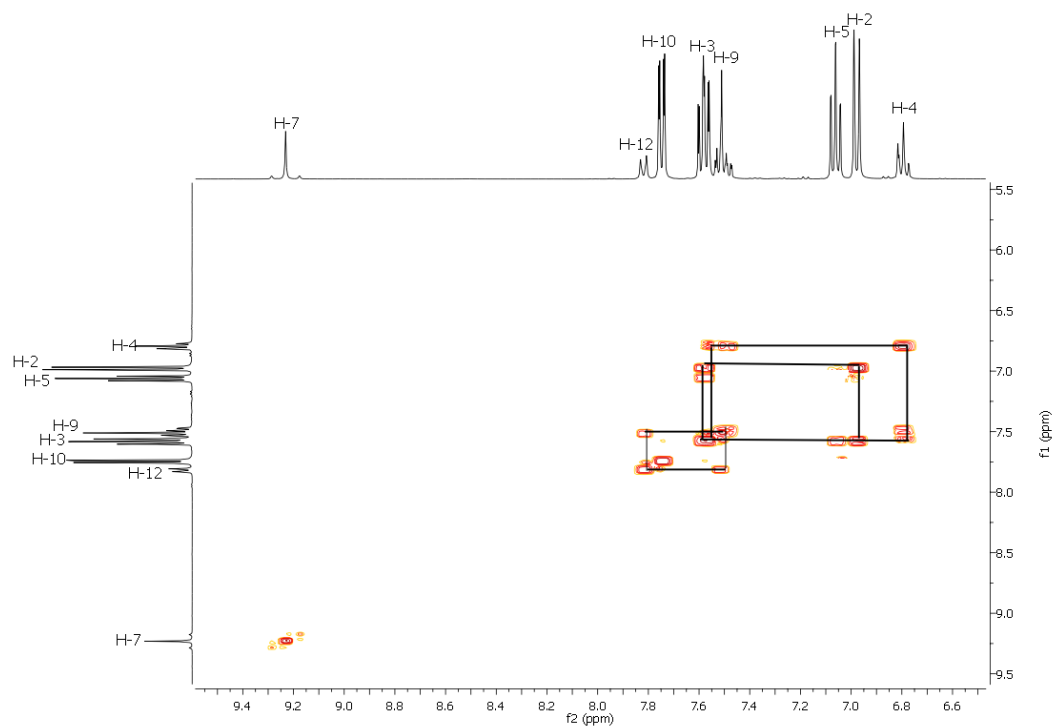


Figura A32. COSY correlación (δ_H/δ_H) correspondiente a la región aromática de complejo **5**.

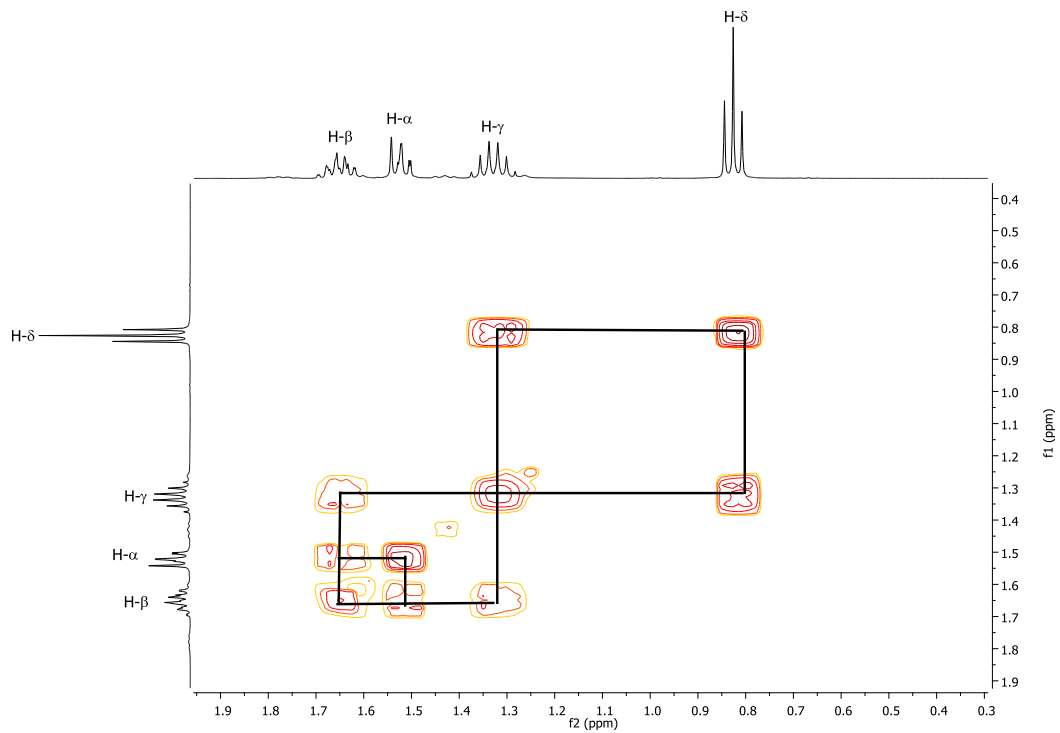


Figura A33. COSY correlación (δ_H/δ_H) correspondiente a la región alifática de complejo **5**.

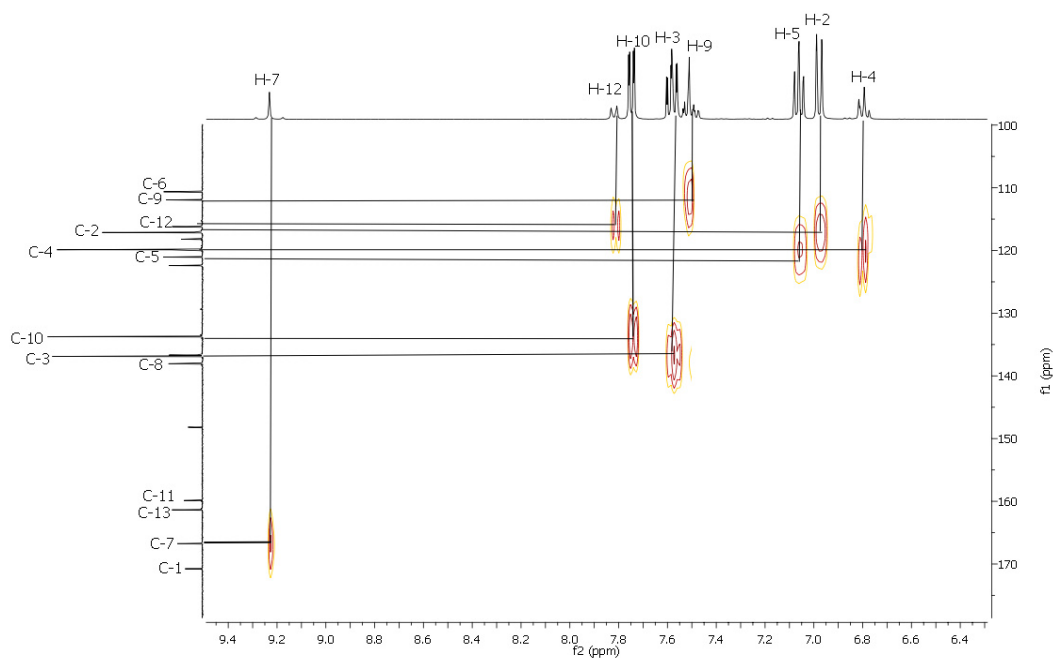


Figura A34. HSQC correlación ($\delta\text{H}/\delta\text{C}$) espectro correspondiente a la región aromática del complejo **5**.

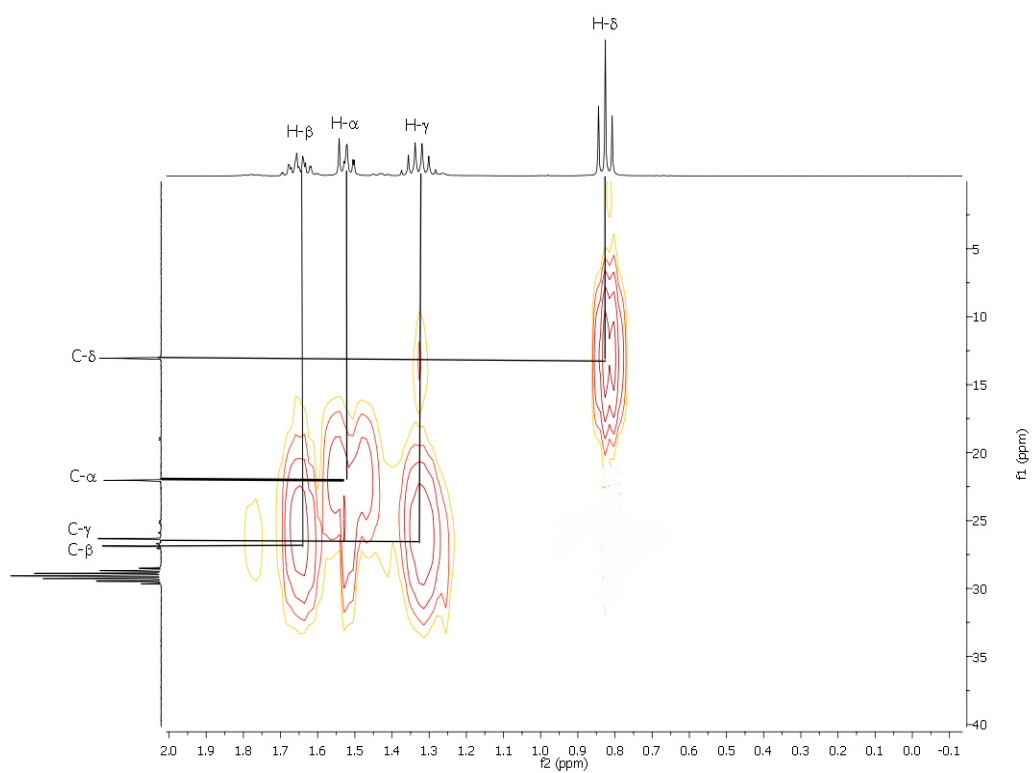


Figura A35. HSQC correlación ($\delta\text{H}/\delta\text{C}$) espectro correspondiente a la región alifática del complejo **5**.

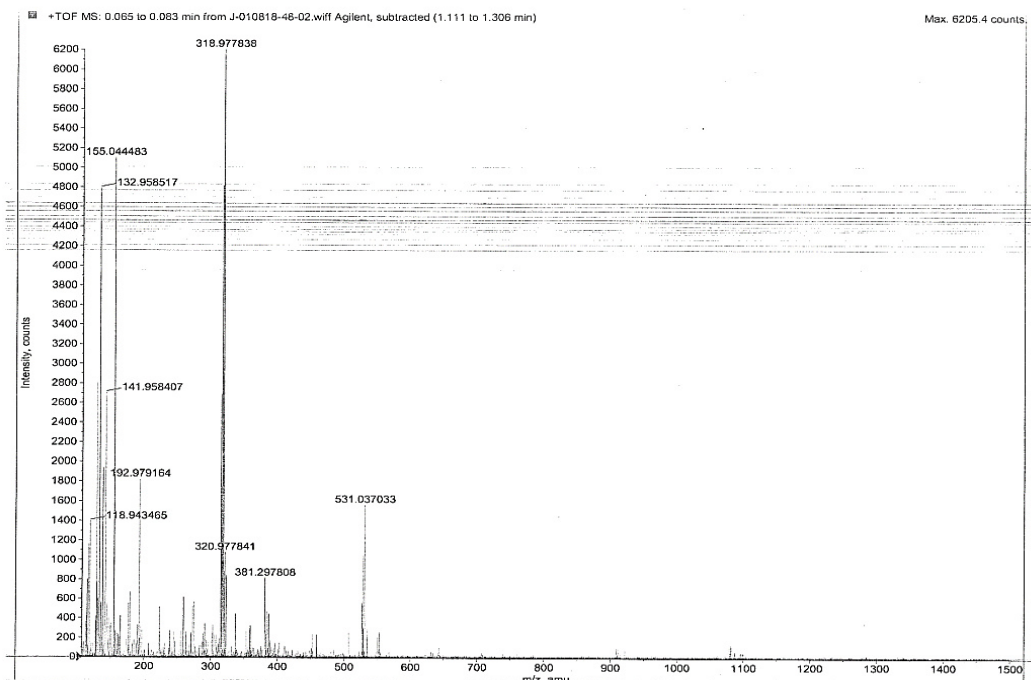


Figura A36. Espectro de masas de alta resolución del complejo 6.

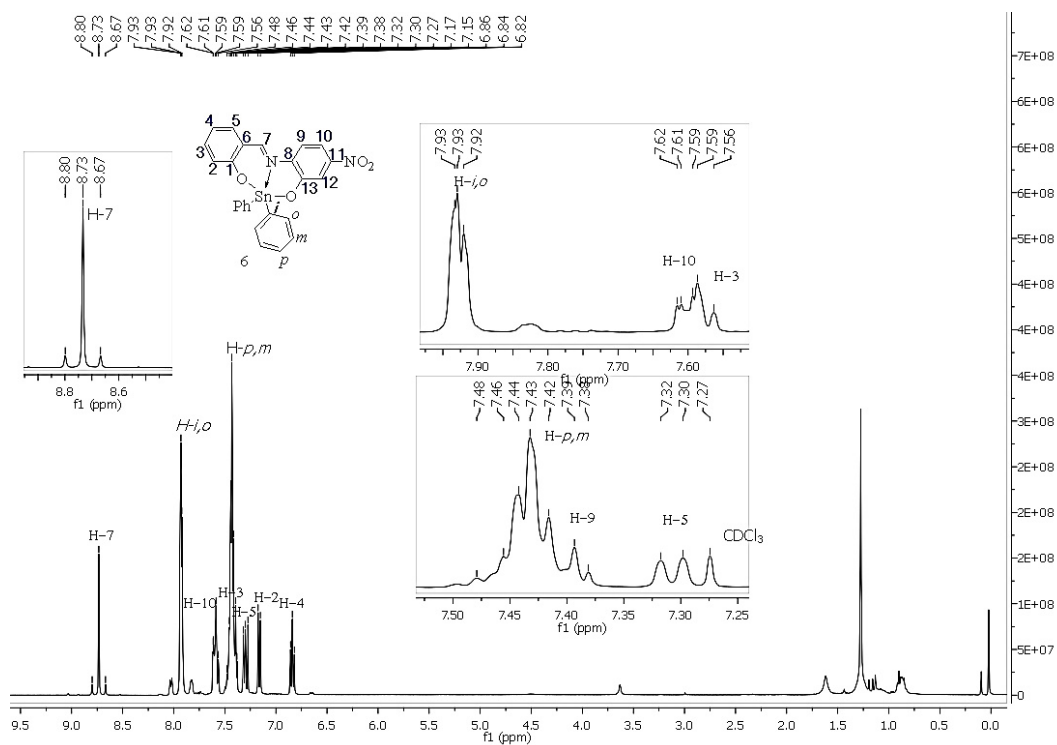


Figura A37. ¹H RMN (CDCl₃) Espectro del complejo 6.

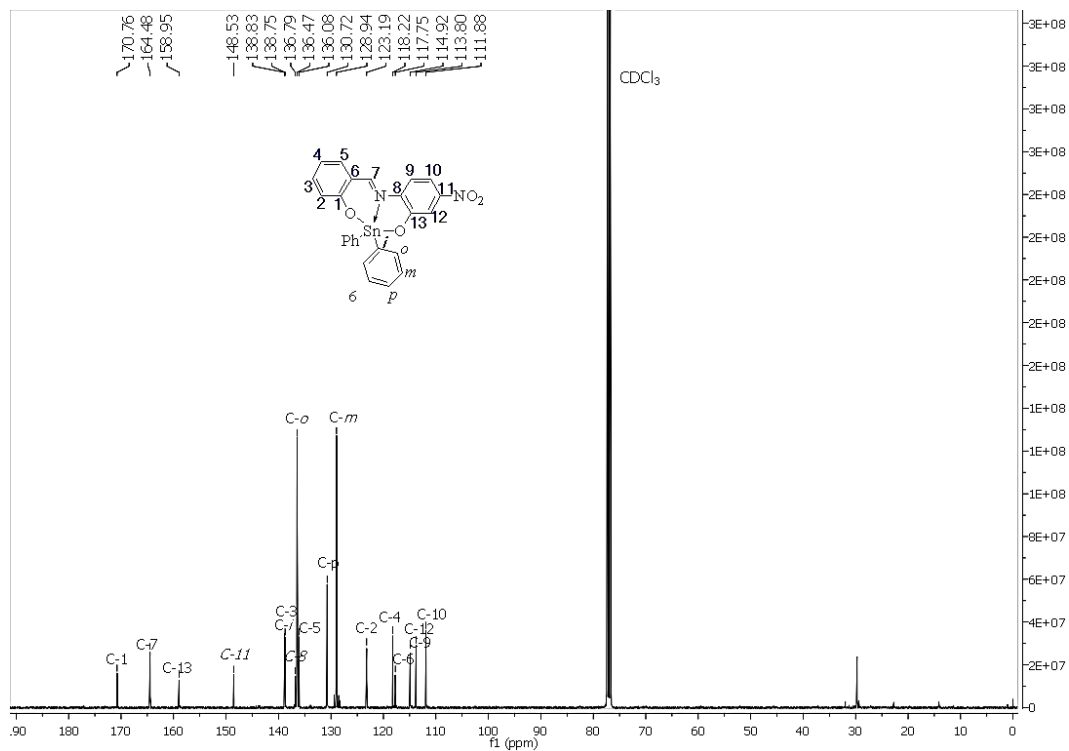


Figura A38. ¹³C RMN (CDCl₃) Espectro del complejo 6.

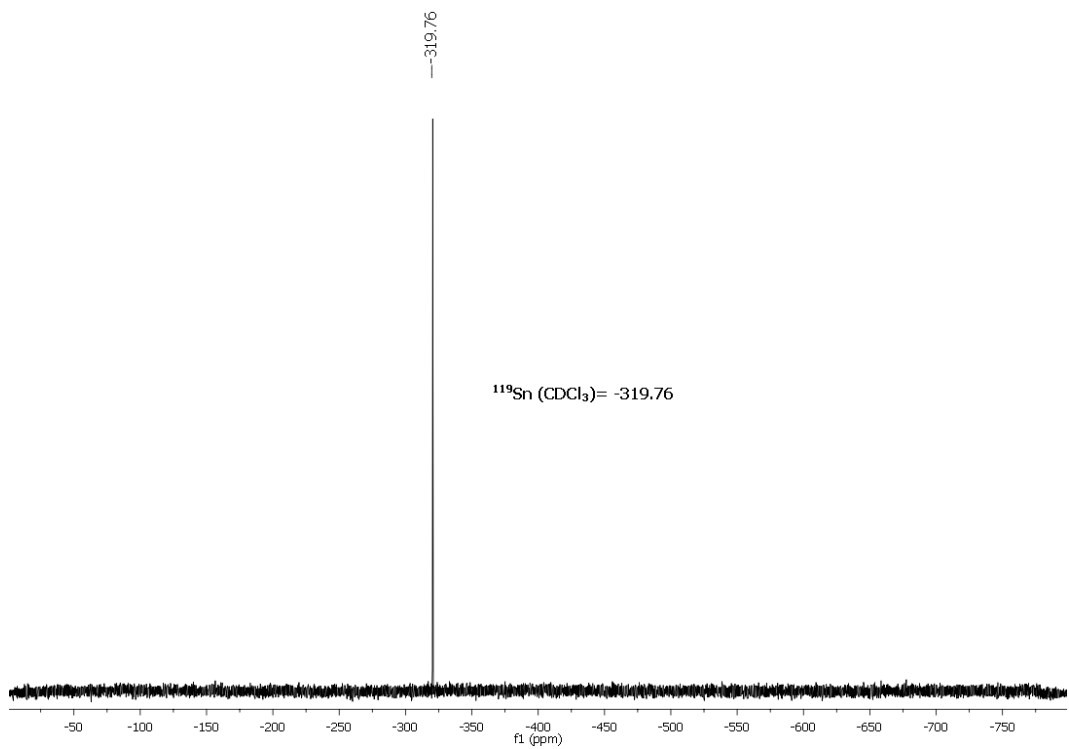


Figura A39. ¹¹⁹Sn RMN (CDCl₃) Espectro del complejo 6.

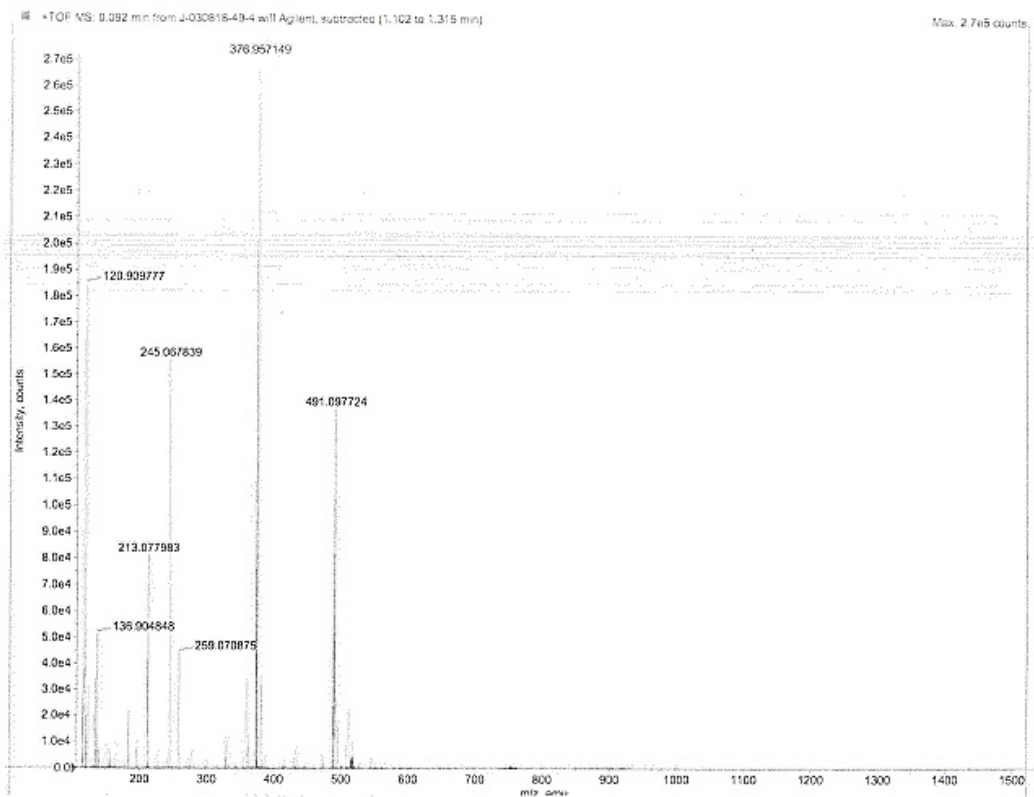


Figura A40. Espectro de masas de alta resolución del complejo 7.

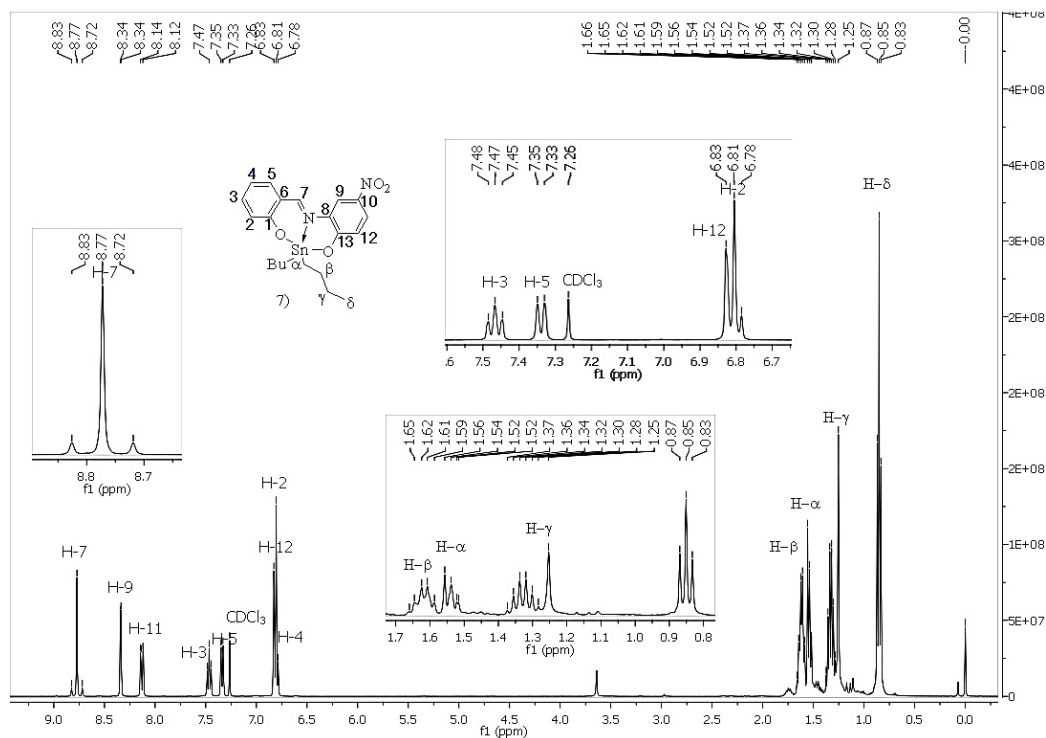


Figura A41. ¹H RMN (CDCl₃) Espectro del complejo 7.

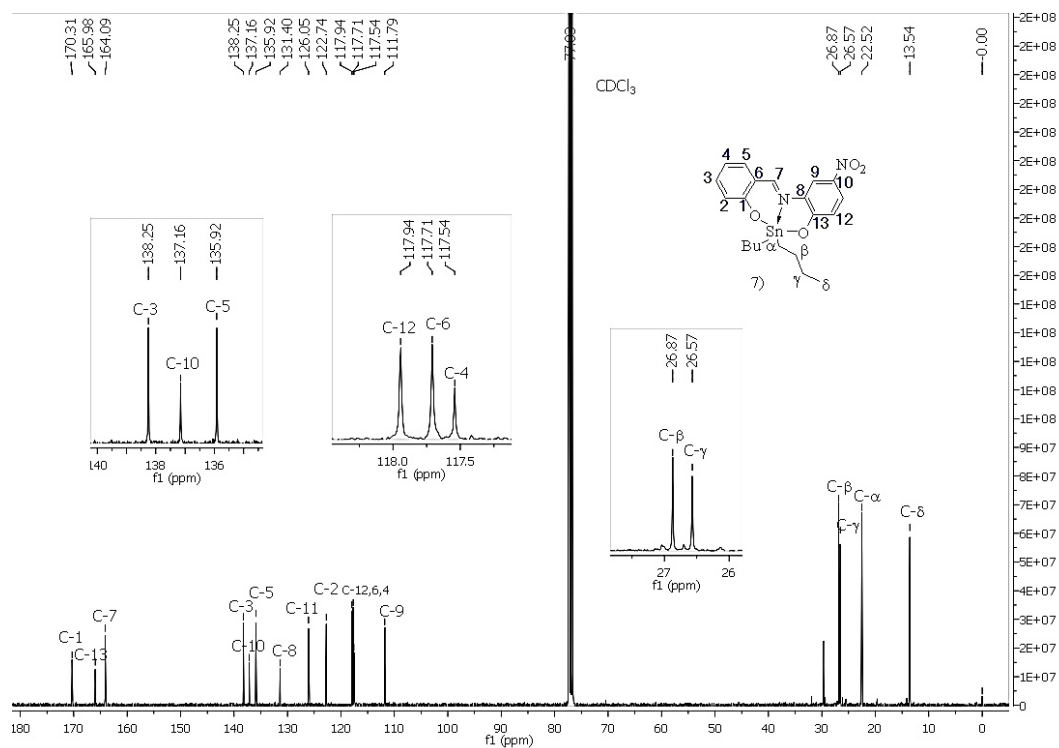


Figura A42. ¹³C RMN (CDCl₃) Espectro del complejo 7.

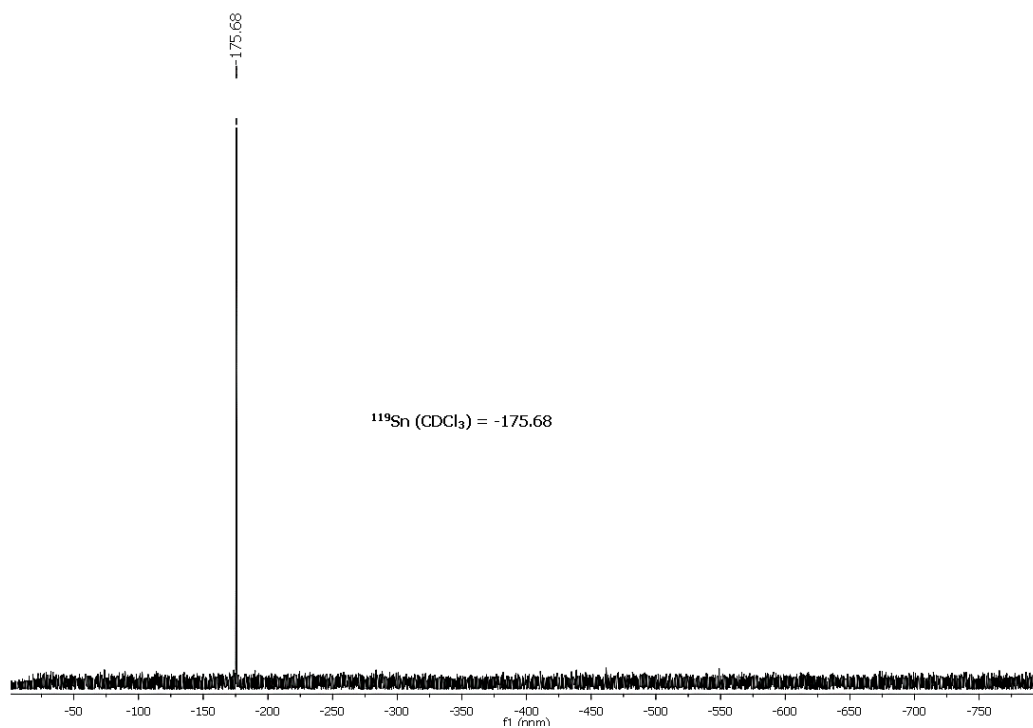


Figura A43. ¹¹⁹Sn RMN (CDCl₃) Espectro del complejo 7.

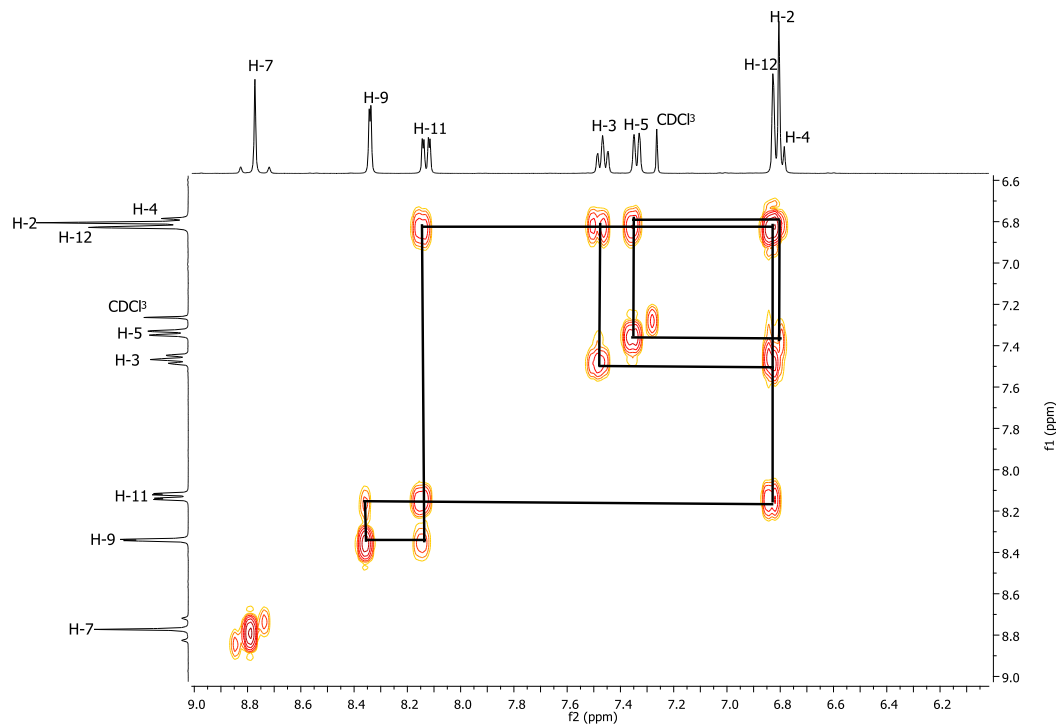


Figura A44. COSY correlación (δ_H/δ_H) correspondiente a la región aromática de complejo **7**.

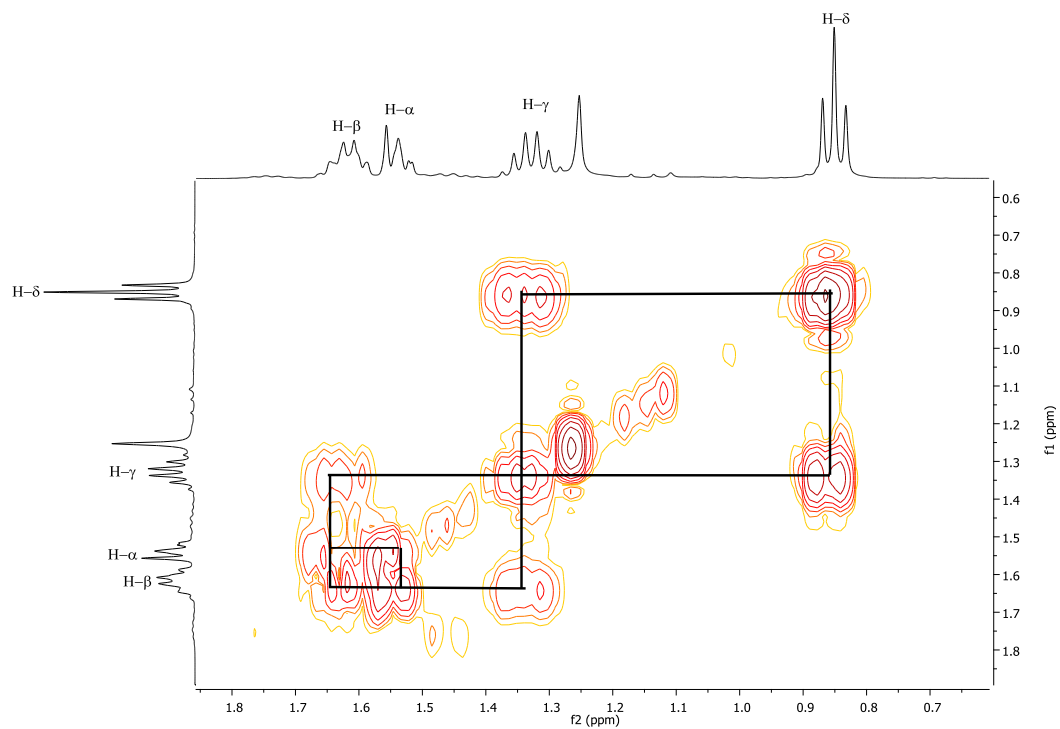


Figura A45. COSY correlación (δ_H/δ_H) correspondiente a la región alifática de complejo **7**.

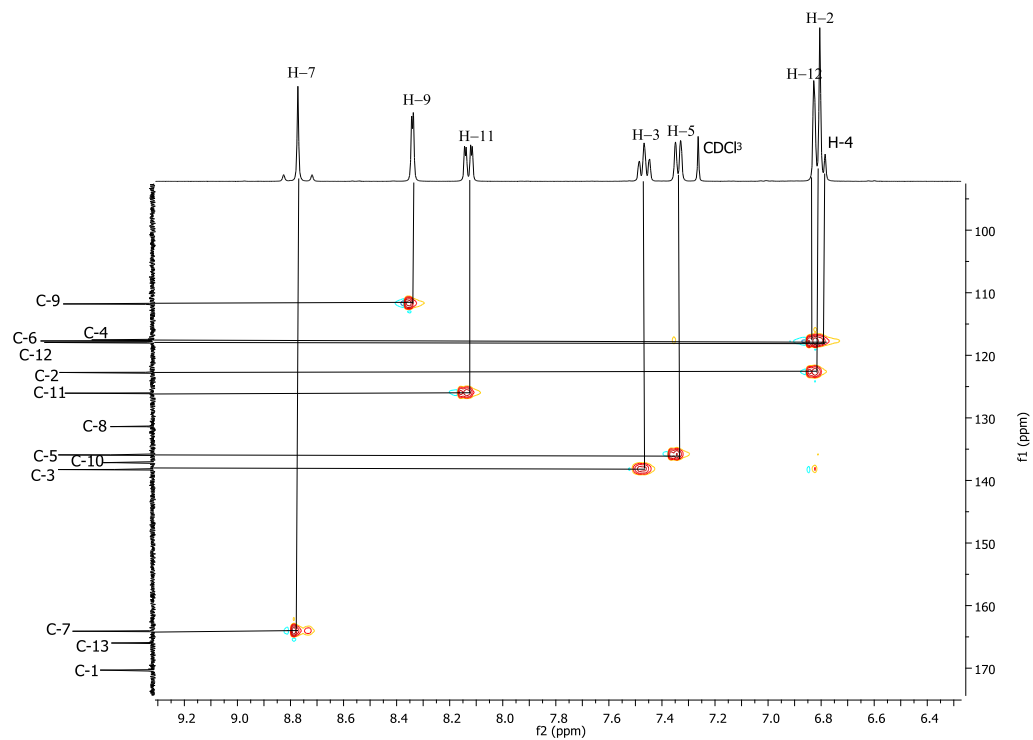


Figura A46. HSQC correlación ($\delta\text{H}/\delta\text{C}$) espectro correspondiente a la región aromática del complejo 7.

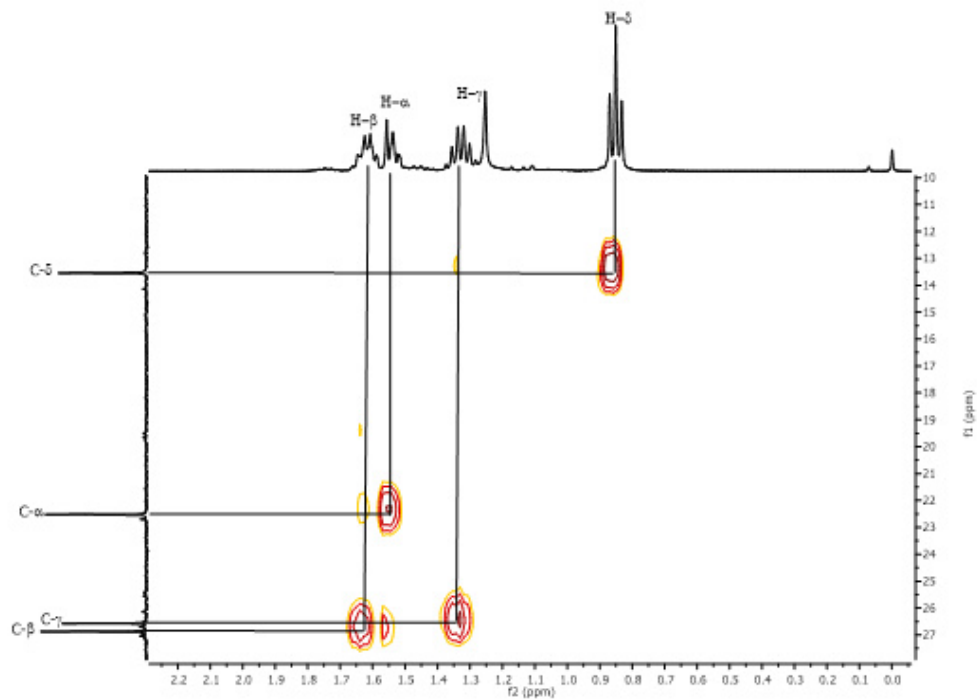


Figura A47. HSQC correlación ($\delta\text{H}/\delta\text{C}$) espectro correspondiente a la región alifática del complejo 7.

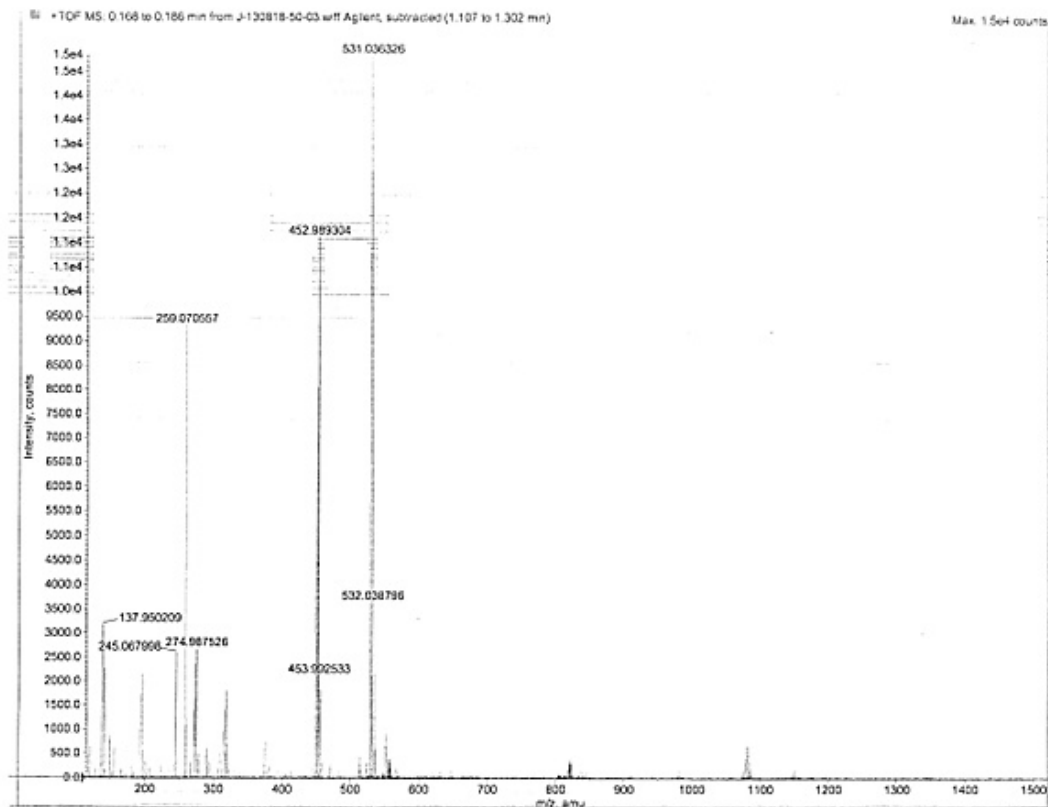


Figura A48. Espectro de masas de alta resolución del complejo **8**.

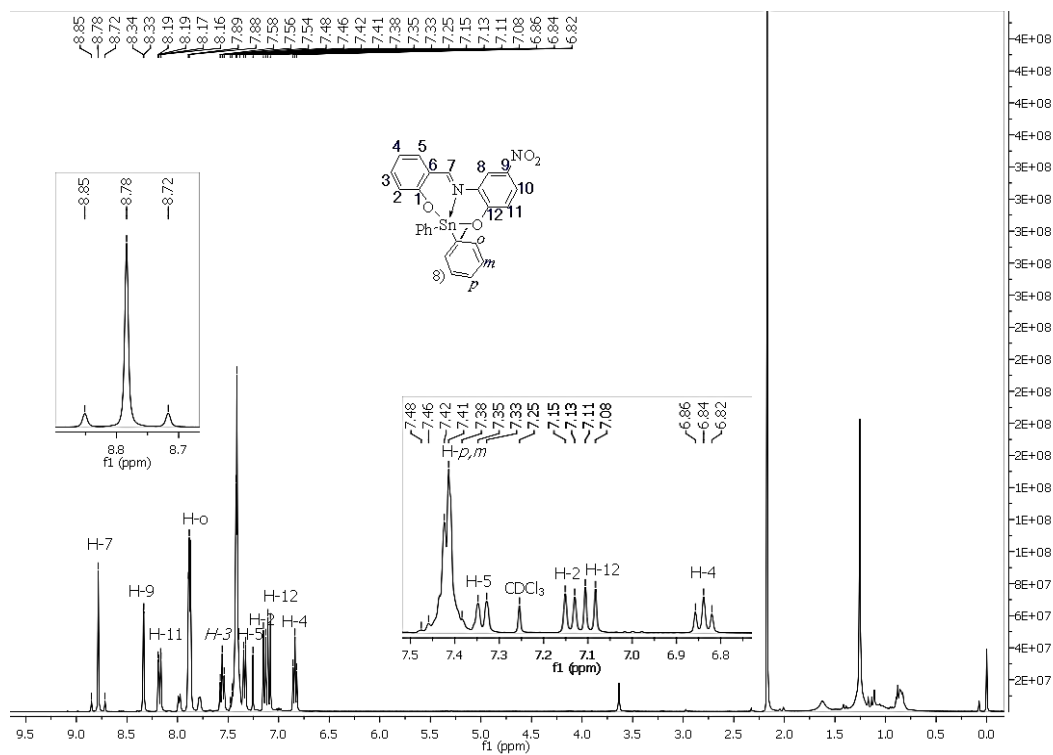


Figura A49. ^1H RMN (CDCl_3) Espectro del complejo **8**.

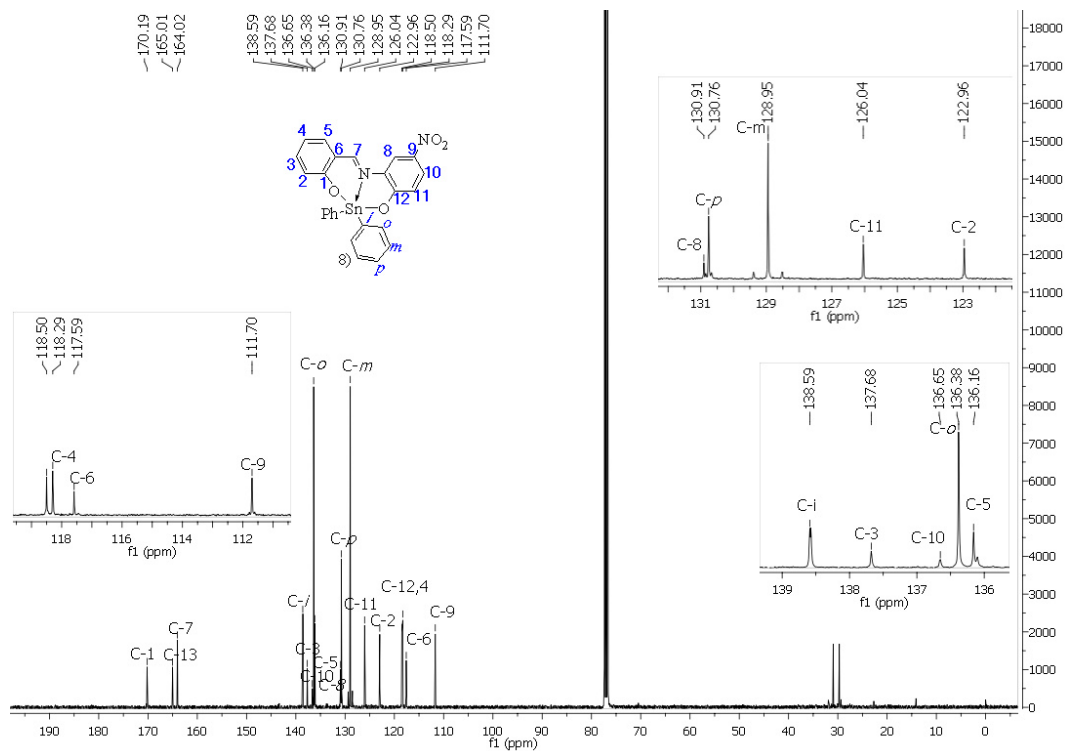


Figura A50. ¹³C RMN (CDCl₃) Espectro del complejo 8.

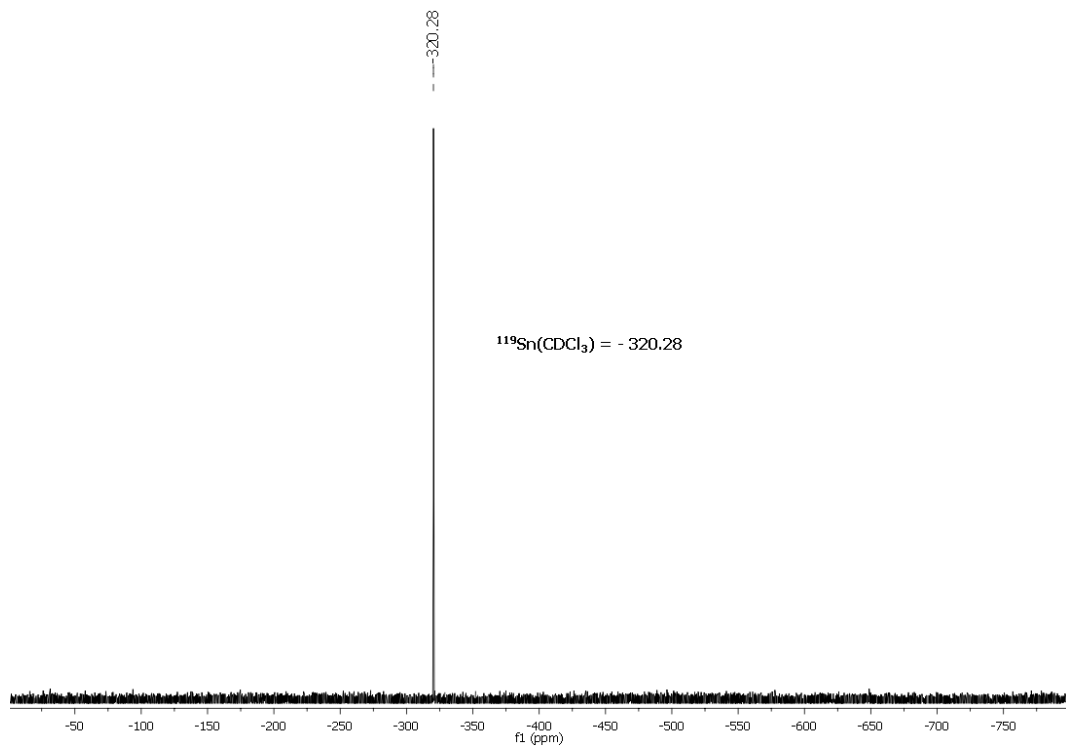


Figura A51. ¹¹⁹Sn RMN (CDCl₃) Espectro del complejo 8.