

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

**COMPUESTOS HÍBRIDOS DE CIPROFLOXACINO CON
ORGANOESTAÑO(IV) Y EL ESTUDIO DE SU POTENCIAL
ANTIMICROBIANO**

TESIS PROFESIONAL PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTORADO EN CIENCIAS

PRESENTA:

M. en C. MARCO ANTONIO PÉREZ SALGADO

DIRECTOR: Dra. ELIA MARCELA LÓPEZ CARDOSO

CODIRECTOR: Dr. RAYMUNDO CEA OLIVARES

CUERNAVACA, MORELOS

Nov, 2025



CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

Esta tesis se realizó en el laboratorio de química de elementos representativos 309, perteneciente al Centro de Investigaciones Químicas (CIQ) en la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, bajo la dirección de la Dra. Elia Marcela López Cardoso y el Dr. Raymundo Cea Olivares.

El sustentante contó con el apoyo otorgado por la beca de doctorado No. 792290 asignada por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCyT)

Parte de este trabajo publicado en:
<https://doi.org/10.1002/aoc.70242>

RESEARCH ARTICLE

Ciprofloxacin Dithiocarbamates of Triorganotin(IV) and Chloro-Diorganotin(IV) as a New Alternative to Overcome the Multidrug Resistance of Bacteria

Marco Antonio Pérez-Salgado¹ | Marcela López-Cardoso¹ | Gabriela Vargas-Pineda² | Perla Román-Bravo¹ | Macdiel Acevedo-Quiroz² | Patricia Alvarez-Fitz³ | Fátima Romero-Rivera⁴ | Rodrigo S. Razo-Hernández⁴ | Raymundo Cea-Olivares⁵ 

¹Centro de Investigaciones Químicas, IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, Mexico | ²Departamento de Ingeniería Química y Bioquímica, Tecnológico Nacional de México/IT de Zacatepec, Zacatepec, Morelos, Mexico | ³Laboratorio de Toxicología, CONACYT-Universidad Autónoma de Guerrero, Chilpancingo, Guerrero, Mexico | ⁴Centro de Investigación en Dinámica Celular, IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, Mexico | ⁵Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico

Correspondence: Marcela López-Cardoso (marce@uaem.mx) | Raymundo Cea-Olivares (cea@unam.mx)

Received: 18 March 2025 | **Revised:** 14 May 2025 | **Accepted:** 22 May 2025

Funding: The authors received no specific funding for this work.

ABSTRACT

In this article, we report the synthesis and antibacterial activity of an alternative through organometallic Sn(IV) hybrids with ciprofloxacin dithiocarbamate, of new drugs active against pathogens resistant to traditional antibiotics. The synthesis of triorganotin(IV) ciprofloxacin dithiocarbamates of general formula R_3SnCip^{dth} ($R = Ph(1), Cy(2), ^nBu(3),$ and $Me(4)$) and chloro-diorganotin(IV) ciprofloxacin dithiocarbamates $R_2SnClCip^{dth}$ ($R = Ph(5), ^nBu(6),$ and $^tBu(7)$) was carried out. To understand the chemical properties and the biological activity, a structural and electron density study was carried out by DFT approximation, and a docking analysis was performed to explain the antibacterial activity of the compounds. The results show that some of the compounds bind as ciprofloxacin and others bind differently, which helps to explain the MIC values obtained in comparison with the drug reference. The compounds were characterized by elemental analysis, IR, TGA, MS (FAB⁺), and ¹H, ¹⁹F, ¹³C, and ¹¹⁹Sn NMR spectroscopy. The solid-state IR data suggest that the tin atom is coordinated to the ligand in the bidentate coordination mode, and in solution, the ¹¹⁹Sn NMR is consistent with tetracoordination for 2–4 and pentacoordination for 1 and 5–7. The molecular ion [M]⁺ of all compounds, 1–7, was detected (FAB⁺). In compounds 1–7, the Sn(IV) atom binds exclusively to the dithiocarbamate sulfurs, leaving the carboxylic acid oxygens intact. Antibacterial assays showed that all compounds except three were active in ATCC and clinically isolated strains. It is known that normally, the compounds containing triorganotin fragments typically exhibit higher antibacterial activity compared to those containing diorganotin. However, in the case of the compounds reported in this study, the antibacterial effect is contrary to this expectation. The presence of chlorine, instead of a second ciprofloxacin fragment, significantly increases the antibacterial efficiency.

1 | Introduction

Fluoroquinolones are an important class of chemotherapeutic agents, exhibiting potent antibacterial activity. Ciprofloxacin (1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)-1,4-dihydroquin

oline-3-carboxylic acid), a second-generation fluoroquinolone, is a prevalent clinical agent used as a broad-spectrum antimicrobial agent, where structure–activity studies (SAS) have been instrumental in elucidating its mechanism of action. It has been demonstrated that the nature of the substituents significantly

AGRADECIMIENTOS

Jesús:

Doy gracias a Dios por darme la oportunidad de ser mejor cada día y por darme la fortaleza para superar cada obstáculo.

A mis hijos:

Gracias por cada sonrisa, cada abrazo y cada momento que compartimos. Son una luz en mi vida y agradezco a Dios por ser padre de dos niños tan hermosos.

A Mis padres:

Quiero darles las gracias desde el fondo de mi corazón por todo lo que han hecho y siguen haciendo por mí. Por su amor incondicional, por enseñarme con su ejemplo y por apoyarme en todo lo que hago.

A la Dra. Marce y al Dr. Cea

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento por su apoyo durante el proyecto, por los consejos, generosidad y ayuda en tiempos difíciles. Es un privilegio contar con personas como ustedes en mi vida y no puedo agradecerles lo suficiente por su amabilidad y dedicación.

Al Dr. Macdiel

Por su colaboración, amistad y enseñanzas que permitieron mejorar este trabajo.

A mis Amigos:

Gracias por estar a mi lado en cada momento, por acompañarme en las buenas y en las malas y por darme ánimos cuando más lo necesité.

A mi esposa:

Gracias por todo tu apoyo, las palabras no son suficientes para agradecerte lo mucho que me has entregado, aunque lo más importante siempre serán nuestros hijos... Te amo.

A Marie Curie por su frase que me ha inspirado:

"La vida no es fácil para ninguno de nosotros. Pero debes tener perseverancia y sobre todo confianza en ti mismo. Tienes que creer que estás dotado para algo, y que tienes que lograrlo a toda costa."

	Página
ÍNDICE GENERAL	
ÍNDICE DE FIGURAS	I
ÍNDICE DE ESQUEMAS	II
ÍNDICE DE TABLAS	II
ABREVIATURAS	III
ESQUEMA DE SÍNTESIS	IV
RESUMEN	
SUMMARY	
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Compuestos de estaño	4
2.1.1 Coordinación del átomo de estaño(IV)	6
2.1.2 RMN ¹¹⁹ Sn	7
2.2 Ditiocarbamatos (DTCs)	7
2.2.1 Coordinación de los DTCs	8
2.2.2 Síntesis y ejemplos	9
2.3 Tetrazoles	13
3. HIPÓTESIS	18
4. OBJETIVOS	19
4.1 Objetivo general	
4.2 Objetivos específicos	
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	20
5.1 Síntesis y análisis del ligante ^{dtc} CIP	20
5.1.1 Síntesis del ligante ditiocarbamato de ciprofloxacino (^{dtc} CIP)	20
5.2 Síntesis de los compuestos 1-7 (serie 1 y 2)	26
5.3 Análisis por espectroscopia de infrarrojo	27
5.4 Análisis de espectroscopía de RMN (serie 1)	28
5.5 RMN ¹ H Análisis de intercambio por deuterio	31
5.6 Análisis por espectrometría de masas (Serie 1)	32
5.7 Análisis y síntesis de compuestos 5-7 (serie 2)	33
5.8 Comparaciones espectroscópicas de los compuestos 1-7	37
5.9 Preparación de ligantes tetrazólicos (8, 9, 16 y 17)	40
5.10 Síntesis de los compuestos 10-15 (serie 3 y 4)	41
5.11 Comparaciones espectroscópicas de los compuestos 10-15	44
5.12 Análisis de espectrometría de masas (serie 3 y 4)	45
5.13 Síntesis de los compuestos 18-23 (serie 5 y 6)	46
5.14 Análisis por espectroscopía de IR (serie 1-6)	47
5.15 Análisis de RMN de la serie 5 y 6	48
5.16 Espectrometría de masas (serie 5 y 6)	53
6. Análisis de la concentración mínima inhibitoria en compuestos de coordinación.	55

6.1 Análisis de la concentración mínima inhibitoria en serie 1 y 2	56
6.2 Análisis de la concentración mínima inhibitoria en serie 3 y 4	57
6.3 Análisis de la concentración mínima inhibitoria en serie 5 y 6	58
7 CONCLUSIONES	60
8 PARTE EXPERIMENTAL	61
8.1 Equipos y reactivos	
8.2 Metodología de las pruebas de inhibición bacteriana	
8.2.1 Preparación del inóculo	
8.2.2 Determinación de la concentración mínima inhibitoria (MIC)	61
8.3 Síntesis y datos espectroscópicos	62
9 REFERENCIAS	71
10 ANEXOS	

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Estructura química del ciprofloxacino.
- Figura 2. Estructura base de quinolonas y sus funciones respecto al sustituyente.
- Figura 3. Compuesto IST-F5 35 de Sn(IV) usado como antitumoral en estudios preclínicos.
- Figura 4. Sitios de unión de Sn(IV) y Pt(II) en el ADN.
- Figura 5. Complejos metálicos de quinolonas a través de carboxilatos.
- Figura 6.- Esfera de coordinación más habitual para los compuestos de estaño: a) monoorganoestaño, b) diorganoestaño, c) derivados de triorganoestaño. R = grupo orgánico, X = grupo orgánico o ligantes que incluyen grupos funcionales como N, O, S, entre otros.
- Figura 7. Formas resonantes del anión ditiocarbamato.
- Figura 8. Modos de coordinación de los DTCs.
- Figura 9. Estructura polar de los ligantes DTCs.
- Figura 10. Complejo del DTC con triorganoestaño con fórmula general $R_3Sn(S_2CNR'2)$.
- Figura 11. Estructura molecular (A) e interacciones supramoleculares $C-H\cdots S(B)$.
- Figura 12. Estructura molecular (A) e interacciones supramoleculares $C-H\cdots\pi(B)$.
- Figura 13. Complejo de moxifloxacino y ADN.
- Figura 14. Interacciones aromáticas no covalentes del sustituyente fenilo.
- Figura 15. Estructuras resonantes del compuesto 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol
- Figura 16. Ejemplos de medicamentos con un grupo tetrazol.
- Figura 17. Síntesis de compuestos híbridos de ciprofloxacino a partir de la reacción Ugi.
- Figura 18. Interacciones observadas en el estudio QSAR entre una quinolona y algunas proteínas.
- Figura 19. Estructura híbrida de ciprofloxacino; donde R= Ph, Et, Bn, 4-BrPh, 4-CF₃Ph.
- Figura 20. Formas tautoméricas del tetrazol (A) y mercapto-tetrazol (B).
- Figura 2. Modos de coordinación del mercapto-tetrazol.
- Figura 22. Estructura hexacoordinada a través de los átomos de azufre y nitrógeno.
- Figura 23. Espectro de infrarrojo del compuesto clorhidrato de ciprofloxacino en comparación con el ligante ^{dtc}CIP.
- Figura 24. Espectro de RNM ¹H (DMSO-d₆, 600 MHz) del compuesto ^{dtc}CIP
- Figura 25. Espectro de RNM ¹³C (DMSO-d₆, 200 MHz) del compuesto ^{dtc}CIP
- Figura 26. Espectro de RNM 2D HSQC (DMSO-d₆) del compuesto ^{dtc}CIP.
- Figura 27. Espectro de RNM 2D HMBC (DMSO-d₆) del ^{dtc}CIP
- Figura 28. Espectro de RNM 2D HMBC (DMSO-d₆) del ^{dtc}CIP [Expansión]
- Figura 29. Compuestos derivados de triorganoestaño(IV).
- Figura 30. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) del compuesto **2**.
- Figura 31. Espectro de RMN ¹³C del complejo **2** en CDCl₃
- Figura 32. Espectro de RMN ¹¹⁹Sn del compuesto **2** en CDCl₃.
- Figura 33. Experimento de intercambio de deuterio en CDCl₃. En la parte inferior se muestra el espectro después de adicionarle gotas de agua deuterada.
- Figura 34. Espectro de espectrometría de masas del compuesto **2** (FAB⁺ en CH₂Cl₂).
- Figura 35. Espectros de RMN ¹H de los compuestos **5** y **6** en CDCl₃.
- Figura 36. Estructuras de ditiocarbamatos derivados de difenilestaño(IV).
- Figura 37. Espectro de Masas (FAB⁺) del compuesto **6**.
- Figura 38. Mecanismo de reacción para la síntesis de ácidos carboxílicos.
- Figura 39. Experimentos de RMN ¹H de los compuestos **13** y **11** en CDCl₃.
- Figura 40. RMN ¹³C del compuesto **14** en CDCl₃.
- Figura 41. Espectro de RMN¹¹⁹Sn del compuesto **14** en CDCl₃.

- Figura 42. Espectro de espectrometría de masas del compuesto **11** (FAB⁺).
- Figura 43. Análisis comparativo de infrarrojo de algunos compuestos de las series **1-6**.
- Figura 44. Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **20**.
- Figura 45. Espectro de RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) del compuesto **20**.
- Figura 46. Espectro de RMN ¹¹⁹Sn (CDCl₃) del compuesto **19**.
- Figura 47. Espectrometría de FAB⁺ del compuesto **19**.

INDICE DE ESQUEMAS

- Esquema 1. Síntesis general de los DTCs.
- Esquema 2. Síntesis del ligante ditiocarbamato de ciprofloxacino (^{dtc}CIP).
- Esquema 3. Síntesis de los compuestos derivados de di- y triorganoestaño (**1-7**).
- Esquema 4. Reacciones de los ligantes tetrazólicos.
- Esquema 5. Síntesis de los compuestos híbridos con feniltetrazol y metiltetrazol (compuestos **10-15**).
- Esquema 6. Síntesis de compuestos híbridos (**18-23**) a partir de los compuestos **5-7** y los ligantes **16** y **17**.

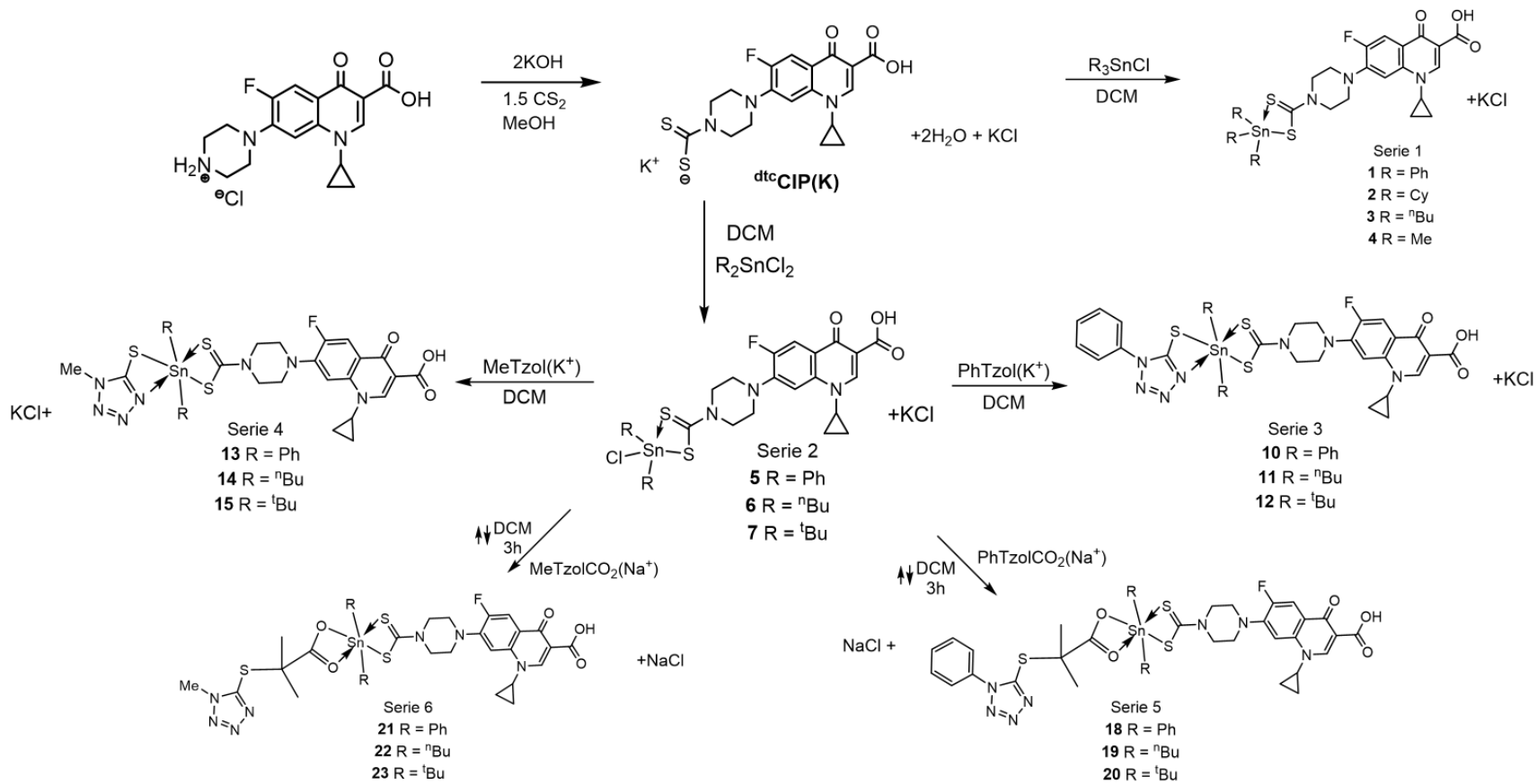
ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Datos comparativos de distancias y ángulos de los DTCs de triorganoestaño.
- Tabla 2. Características físicas y datos analíticos de los compuestos **1-4**.
- Tabla 3. Datos de infrarrojo de los compuestos **1-7**.
- Tabla 4. RMN ¹³C y ¹¹⁹Sn en CDCl₃ de los compuestos derivados de triorganoestaño.
- Tabla 5. Datos de análisis elemental de los compuestos clorodiorganoestaño (**5-7**).
- Tabla 6. RMN ¹³C y ¹¹⁹Sn en CDCl₃ de los compuestos **5-7** derivados de los compuestos clorodiorganoestaño(IV).
- Tabla 7. Datos de los fragmentos más importantes en espectrometría de masas de los compuestos **1-7** en FAB⁺.
- Tabla 8. Datos de RMN ¹H [δ (ppm)] de los compuestos **1-7**.
- Tabla 9. RMN ¹³C y ¹¹⁹Sn [δ (ppm)] de los compuestos **1-7**.
- Tabla 10. Datos de RMN (ppm) de los compuestos **10-15** en CDCl₃.
- Tabla 11. Fragmentos característicos de compuestos **10-15**.
- Tabla 12. Datos de RMN ¹³C y ¹¹⁹Sn de compuestos hexacoordinados.
- Tabla 13.- Datos espectroscópicos (RMN ¹³C y ¹¹⁹Sn) de los compuestos **18-23** en CDCl₃
- Tabla 14. Fragmentos característicos de los compuestos **18-23** en espectrometría de masas (FAB⁺)
- Tabla 15. Actividad antibacteriana de compuestos **1-7** contra cepas ATCC y aislados clínicos.
- Tabla 16. Actividad antibacteriana de compuestos **10-15** contra cepas ATCC y aislados clínicos.
- Tabla 17. Actividad antibacteriana de los compuestos **18-23** contra cepas ATCC y de aislados clínicos.

ABREVIATURAS

A.E.	Análisis Elemental	mg	Miligramo
Å	Angstrom	mL	Mililitro
FAB	Bombardeos de átomos acelerados	mmol	Milimol
F. M.	Formula mínima	Cy	Ciclohexilo
n-Bu	n-Butilo	Ph	Fenilo
IR	Infrarrojo	E.M.	Espectrometría de masas
Me	Metilo	t-Bu	Tert-butilo
MeOH	Metanol	Tzol	Tetrazol
MHz	Megahertz	P.M.	Peso molecular
cm ⁻¹	Centímetros recíprocos	s	Singulete
°	Grados	m	Multiplete
Hz	Hertz	µg	Microgramo
G	Gramos	µM	Micromolar
RMN	Resonancia Magnética Nuclear	h	Horas
δ	Desplazamiento químico	¹ H	Protón
Ppm	Partes por millón	¹³ C	Carbono 13
M	Metal	¹¹⁹ Sn	Estaño 119
CO ₂ H	ácido carboxílico	K	Grados kelvin
R ₃ SnCl	Cloruro de triorganoestaño	R ₂ SnCl ₂	Dicloruro de diorganoestaño
R	Sustituyente	^{dte} CIP	Ditiocarbamato de ciprofloxacino
DTC	Ditiocarbamato		

ESQUEMA DE SÍNTESIS



RESUMEN

Las fluoroquinolonas representan una clase de agentes quimioterapéuticos con reconocida actividad antibacteriana de amplio espectro, especialmente relevantes frente a bacterias multirresistentes. El ciprofloxacino, un miembro de segunda generación, también conocido como HCIP (ácido 1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico), actúa inhibiendo la topoisomerasa II (ADN girasa) y la topoisomerasa IV, esenciales en la replicación del ADN bacteriano. La modificación estructural en las posiciones C-3 y C-7 de su núcleo quinolónico ha demostrado influir notablemente en su actividad, perfil farmacológico y propiedades fisicoquímicas.[4,8]

En este trabajo, se sintetizaron y caracterizaron compuestos de organoestaño derivados del ligante ditiocarbamato de ciprofloxacino (^{dtc}CIP), sin alterar el sitio de unión con el enzima blanco. Se obtuvieron 6 series de complejos de estaño(IV). La serie 1 incluye compuestos de triorganoestaño(IV) (R= Ph, Cy, n-Bu y Me), mientras que la serie 2 corresponde a complejos de clordiorganoestaño(IV) (R= Ph, n-Bu y t-Bu). Las series 3 y 4 se derivan de la sustitución del átomo de cloro por ligantes tetrazólicos (1-fenil-1H-tetrazol-5-tiolato de potasio y 1-metil-1H-tetrazol-5-tiolato de potasio, respectivamente). Las series 5 y 6 involucran complejos híbridos obtenidos mediante reacciones multicomponente con ligantes carboxilatos.

Todos los compuestos fueron caracterizados mediante análisis elemental, IR, RMN (¹H, ¹⁹F, ¹³C, ¹¹⁹Sn) y espectrometría de masas (FAB⁺). La evaluación antimicrobiana se realizó frente a cepas clínicas multirresistentes y de referencia, determinando la concentración mínima inhibitoria (MIC). Si bien los complejos de las series 1 y 2 mostraron una actividad comparable a la del fármaco original, los compuestos **10**, **12**, **13** y **15** (series 3 y 4) exhibieron una mayor eficacia frente a *Salmonella* Dublín, *Streptococcus agalactiae* y *S. aureus*. Por su parte, los compuestos **18** y **21** (series 5 y 6) destacaron como los más potentes, con valores de MIC en el rango de 13.26-14.87 μM.

SUMMARY

Fluoroquinolones represent a class of chemotherapeutic agents with well-established broad-spectrum antibacterial activity, particularly relevant against multidrug-resistant bacteria. Ciprofloxacin, a second-generation fluoroquinolone, exerts its bactericidal effect by inhibiting topoisomerase II (DNA gyrase) and topoisomerase IV, enzymes essential for bacterial DNA replication. Structural modifications at positions C-3 and C-7 of the quinolone core have been shown to significantly influence antibacterial potency, pharmacological profile, and physicochemical properties.

In this study, organotin(IV) complexes derived from ciprofloxacin dithiocarbamate (^{dtc}CIP) were synthesized and characterized, preserving the drug's native binding site to its enzymatic target. Six series of tin(IV) complexes were obtained: series 1 includes triorganotin derivatives (R = Ph, Cy, n-Bu, Me), while series 2 consists of chlorodiorganotin complexes (R = Ph, n-Bu, t-Bu). Series 3 and 4 were generated through chloride substitution with tetrazolyl ligands (1-phenyl-1H-tetrazole-5-thiolate and 1-methyl-1H-tetrazole-5-thiolate, respectively). Series 5 and 6 involved hybrid complexes obtained via multicomponent reactions with carboxylate ligands.

All compounds were structurally characterized using elemental analysis, IR spectroscopy, NMR (¹H, ¹³C, ¹⁹F, ¹¹⁹Sn), and FAB⁺ mass spectrometry, where applicable. Antibacterial activity was evaluated against clinical multidrug-resistant and reference strains by determining minimum inhibitory concentrations (MIC). While series 1 and 2 exhibited comparable activity to the parent drug, compounds 10, 12, 13, and 15 (series 3 and 4) demonstrated enhanced efficacy against *Salmonella dublin*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, and *S. epidermidis*. Notably, compounds **18** and **21** (series 5 and 6) were the most potent, with MIC values ranging from 13.26 to 14.87 μM.

1. INTRODUCCIÓN

El ciprofloxacino es un agente antimicrobiano sintético perteneciente a la familia de las fluoroquinolonas, con reconocida eficacia frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Su estructura contiene un núcleo quinolónico caracterizado por sustituyentes funcionales en posiciones clave: un grupo ciclo propilo en N-1, ácido carboxílico en C-3, carbonilo de un grupo cetona en C-4, un átomo de flúor en C-6 y un grupo piperazina en C-7 (figura 1). [1]

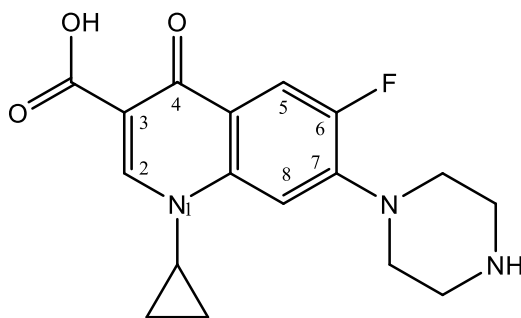


Figura 1. Estructura química del ciprofloxacino

Diversas investigaciones farmacológicas han abordado la mejora de fármacos mediante la formación de complejos de metal-fármaco, dado que se ha demostrado que la coordinación metálica puede aumentar la eficacia, reducir la toxicidad y modificar el perfil farmacológico del ligante.[2] Las fluoroquinolonas, además de su uso clínico para infecciones bacterianas, [3] actúan como inhibidores de la topoisomerasa II (ADN girasa) y IV, interfiriendo directamente con la replicación y transcripción del ADN bacteriano. Esta actividad bactericida depende, en gran parte, de la capacidad del compuesto para formar un complejo ternario con la enzima y el ADN.[4-6]

Estudios basados en la relación estructura-actividad (SAR) han mostrado que modificaciones en el C-7 pueden influir significativamente en la potencia, seguridad y propiedades fisicoquímicas de estos compuestos.[7] Por ejemplo, la incorporación de un átomo de flúor en el C-6 y un grupo piperazina en el C-7 incrementó notablemente su espectro de acción.[8]

Debido a estas propiedades estructurales, el ciprofloxacino también ha sido estudiado como ligante en química de coordinación, permitiendo la formación de complejos binarios, mixtos y polímeros de coordinación con posibles aplicaciones biológicas. [9] En este contexto, los compuestos de organoestaño(IV) han cobrado interés por su

versatilidad estructural y actividad antibacteriana, atribuida a la presencia de enlaces Sn-C, grupos funcionales hidrolizables y la posibilidad de interacción con blancos biológicos a través de ligantes con átomos donadores (O/N/S).[10-14]

En este trabajo se presenta la síntesis de complejos de organoestaño(IV) derivados del ciprofloxacino, modificados selectivamente en el C-7 mediante grupos ditiocarbamato y ligandos tetrazólicos, preservando la integridad de los grupos ácido carboxílico y del grupo cetona, esenciales para su actividad biológica. Los complejos fueron caracterizados estructuralmente mediante técnicas espectroscópicas y evaluados frente a cepas bacterianas multirresistentes. Los resultados obtenidos sugieren que estos derivados podrían servir como base estructural para el desarrollo de fármacos más eficaces frente a bacterias resistentes, contribuyendo al diseño racional de nuevos agentes antimicrobianos basados en complejos metalofarmacológicos.

Por lo tanto, hemos desarrollado y sintetizado compuestos en nuestro esfuerzo por encontrar compuestos bioactivos que no modifiquen sitios de conexión del medicamento con la enzima topoisomerasa. Los resultados obtenidos en las pruebas de inhibición antibacteriana demuestran que compuestos como el ditiocarbamato de ciprofloxacino (^{dtc}CIP) y derivados de clorodiorganostaño podrían emplearse como base para futuras modificaciones estructurales que consigan sobrepasar al medicamento de referencia. Con ese enfoque, nuestro equipo de trabajo persigue el mejoramiento del medicamento que permita combatir la resistencia bacteriana, frenar el incremento de la resistencia a los fármacos y desarrollar derivados más efectivos.

2. ANTECEDENTES

Las quinolonas constituyen una de las clases de antimicrobianos de mayor desarrollo en la industria farmacéutica. Estructuralmente, presentan un sistema biciclo heteroatómico conformado por un núcleo de ácido β -carboxílico-piridona fusionado con un anillo aromático. La relación estructura-actividad (SAR) ha sido clave para la optimización de su eficacia, promoviendo el diseño de nuevos derivados con sustituyentes en posiciones específicas.[15]

Por ejemplo, en la posición de C-1 (figura 2); la introducción de un grupo ciclopropilo ha demostrado mejorar la actividad frente a bacterias Gram-negativas debido a sus propiedades estéricas y electrónicas. [16] Las posiciones en C-2, C-3 y C-4 suelen mantenerse sin modificaciones, ya que su alteración reduce significativamente la actividad del compuesto.[17]

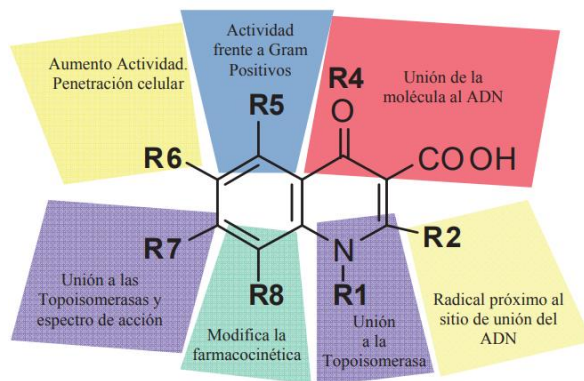


Figura 2. Estructura base de quinolonas y sus funciones respecto al sustituyente.

En la posición de C-5, la adición de grupos amino o metilo ha mostrado beneficios en farmacocinética, especialmente frente a bacterias Gram-positivas.[18] Aunque el átomo de flúor en el C-6 es característico en la mayoría de las quinolonas modernas, existen derivados experimentales sin este átomo que presentan actividad in vitro relevante.[19] La introducción de halógenos en la posición 8 puede mejorar la acción frente a bacterias anaerobias, aunque se ha asociado con efectos tóxicos.[20]

Respecto a la posición en C-7, es una de las más investigadas y de las que se han generado mayores modificaciones estructurales, por ejemplo, la incorporación de grupos como H, Cl, CH_3 , $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, NHCH_3 y NH_2NH_2 no generó un incremento en la potencia antibacteriana. En contraste, la inclusión de anillos heterocíclicos de cinco o seis miembros, si han potenciado la actividad, como se ha observado en: [17, 18, 19, 20]

- Piperazina (norfloxacin y ciprofloxacino).
- Metilpiperazina (levofloxacin, esparfloxacino y ofloxacin, etc.).
- Pirrolidina (tosufloxacin y clinafloxacino).
- Pirrol (irloxacin).
- Anillos biciclo como azabicyclo (trovafloxacin).

2.1 Compuestos de Estaño

Los compuestos organometálicos de estaño son definidos como compuestos que contienen enlaces covalentes metal-carbono y han sido ampliamente utilizados como biocidas, agroquímicos y estabilizantes en polímeros como el PVC.[21]

El estaño tetravalente posee una notable capacidad para coordinarse con átomos donadores de tipo N, S y O, generando especies penta u hexacoordinadas mediante interacciones intra e intermoleculares.[22] Se ha propuesto que estas interacciones juegan un papel clave en la actividad biológica de compuestos de triorganoestaño(IV), [23] lo que ha motivado su estudio como agentes antibacterianos, antifúngicos y antitumorales. [24] La mayoría de estos complejos provienen de ligandos con grupos funcionales como carboxilatos, aminoácidos o heteroátomos donadores. [25]

Algunos ejemplos estudiados con actividad biológica siempre han destacado los derivados di- y triorganoestaño(IV), como el mostrado en la figura 3, aunque únicamente se encuentran en investigaciones preclínicas debido a la ligera toxicidad intrínseca que presenta el ion Sn(IV). [26]

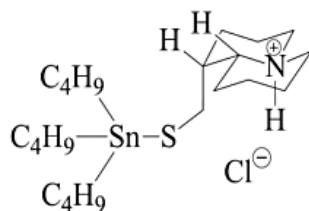


Figura 3. Compuesto IST-F5 35 de Sn(IV) usado como agente antitumoral en estudios preclínicos

La actividad que presentan los compuestos de estaño (IV) en los tratamientos contra el cáncer es debida, principalmente, a su capacidad para inducir apoptosis en las células cancerosas. El caso específico del fragmento de organoestaño(IV) (figura 4) se enlaza a los grupos fosfatos del ADN, al contrario de los complejos derivados de platino(II) (ejemplo: cisplatino) que se unen al nitrógeno N(7) de las guaninas. [27]

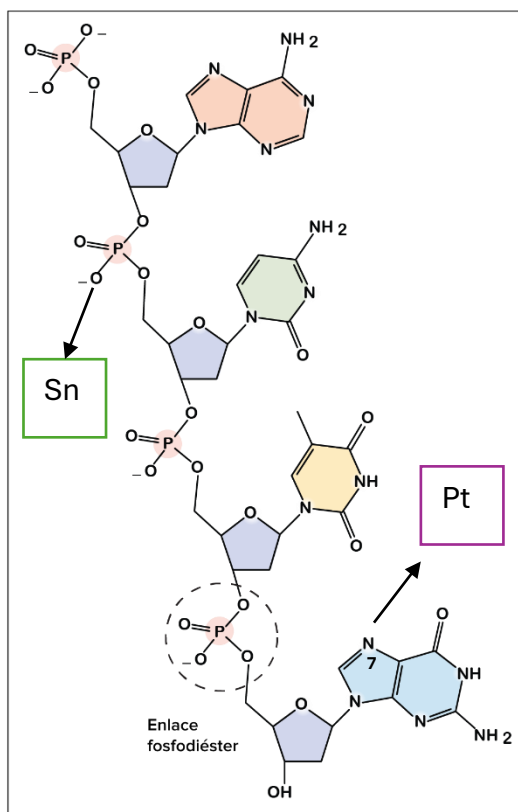


Figura 4. Sitios de unión de Sn(IV) y Pt(II) en el ADN

Esta interacción depende del número de coordinación del centro metálico y de la naturaleza de los grupos orgánicos R, siendo el fosfato del ADN un sitio preferente de anclaje debido a su carga negativa. [28] Adicionalmente, se ha propuesto que ciertos complejos pudieran interferir en el empaquetamiento del ADN mediante intercalación entre bases púricas y pirimídicas. [29] Algunos derivados tributilados también inducen apoptosis celular por la generación de especies reactivas de oxígeno y alteración de flujo de Ca^{2+} extracelular.[30]

La mayoría de los complejos metálicos con quinolonas muestran coordinación a través del grupo carboxilato (Figura 5). Sin embargo, algunos derivados no metálicos de ciprofloxacino conservan dicho grupo sin modificación [31], con el objetivo de mantener la capacidad del ácido carboxílico para participar en puentes de hidrógeno o en la formación del complejo quinolona-enzima-ADN necesario para la inhibición de la topoisomerasa II y IV.[32]

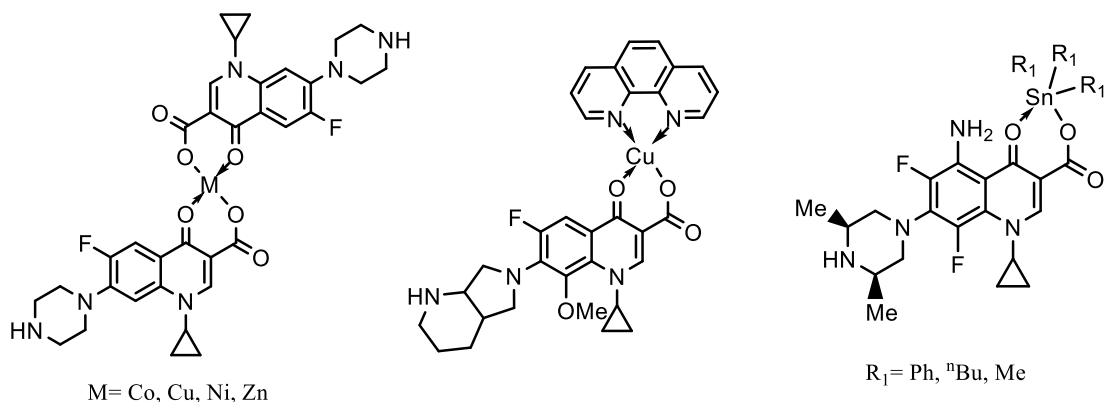


Figura 5. Complejos metálicos de quinolonas derivados de carboxilatos

2.1.1 Coordinación del átomo de estaño(IV)

Los compuestos de organoestaño se clasifican según el número de grupos R unidos al átomo metálico, como mono-, di-, tri- y tetraorganoestaño ($R\text{Sn}X_3$, $R_2\text{Sn}X_2$, $R_3\text{Sn}X$, $R_4\text{Sn}$), donde R es un grupo alquilo o arilo, y X puede corresponder a aniones como haluros, oxo, hidróxi, carboxilato o tiolato. [64]

Las geometrías de coordinación más habituales para los compuestos de estaño son el tetraedro (tetraordinado), la bipirámide trigonal (pentacoordinado), el octaedro (hexacoordinado) y la bipirámide pentagonal (heptacoordinado). Los compuestos de estaño exhiben altos niveles de coordinación, ya sea mediante interacciones intra o intermoleculares. El número de coordinación se basa en la cantidad de reemplazos orgánicos vinculados al átomo de estaño y en la naturaleza de los átomos que proporcionan los ligantes. [65] La Figura 6 presenta las geometrías de coordinación utilizadas en los compuestos de estaño.

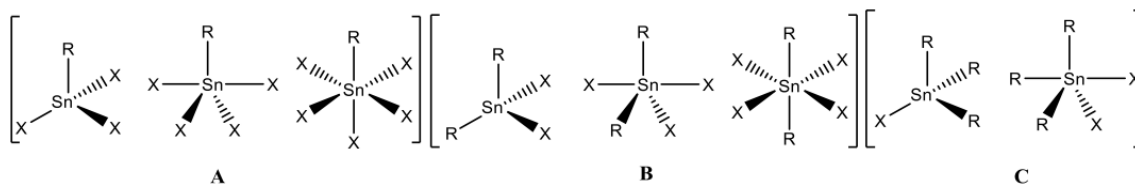


Figura 6.- Geometría de coordinación más habitual para los compuestos de estaño: a) monoorganoestaño, b) diorganoestaño, c) derivados de triorganoestaño. R = grupo orgánico, X = grupo orgánico o ligantes que incluyen grupos funcionales como N, O, S, entre otros.

2.1.2 RMN ^{119}Sn

La resonancia magnética nuclear ha sido una técnica de elucidación estructural muy importante para el hetero-núcleo de ^{119}Sn , tanto así que ha sido posible generar afirmaciones del comportamiento del núcleo en solución y nos da una idea de posibles geometrías presentes en la molécula a partir de la constante de acoplamiento $^2J(^{119}\text{Sn}, ^1\text{H})$ y su desplazamiento químico.[82]

Los valores sobre el análisis de las satélites del ^{119}Sn en RMN ^1H sugieren que en compuestos tetracoordinados presentan valores de ~ 59 Hz $^2J(^{119}\text{Sn}, ^1\text{H})$, mientras los compuestos pentacoordinados muestran valores de 65-80 Hz. Estos rangos pueden asociarse a los ángulos C-Sn-C de $\leq 112^\circ$ y $115-130^\circ$ respectivamente.[83]

La estimación mediante el desplazamiento químico genera una aproximación del número de coordinación que presenta el heteronúcleo y por lo tanto es un parámetro que proporciona información importante sobre la geometría del estaño(IV). Aunque existen variaciones en el desplazamiento químico generadas por factores como la temperatura, concentración, disolvente y la acidez del medio, que a su vez están ligadas a las propiedades electrónicas y estéricas de los ligantes unidos al núcleo. [84]

Los desplazamientos del núcleo ^{119}Sn son el resultado de la coordinación que adquiere el hetero-núcleo; los grupos donadores de electrones protegen al núcleo generando que los desplazamientos sean menores en ^{119}Sn . En términos generales las coordinaciones pueden ser asignadas de la siguiente manera:

- Tetracoordinación: +200 a -60 ppm
- Pentacoordinación: -90 a -190 ppm
- Hexacoordinación: -210 a -400 ppm
- Heptacoordinación: -700 a -800 ppm

Los grupos donadores ricos en electrones tienden a proteger el núcleo de estaño, desplazando las señales hacia campo alto (valores más negativos). [85]

2.2 Ditiocarbamatos (DTCs)

Los ditiocarbamatos son compuestos ampliamente reconocidos de una categoría significativa de agentes de coordinación con metales. Las propiedades de coordinación son bastante parecidas a las del grupo carboxilato; no obstante, a diferencia de estos, los DTCs muestran una deslocalización electrónica π a través de los átomos N-CS₂ tal como se ilustra en la Figura 7. Por esta razón, se les atribuye una excelente estabilidad para la creación de nuevos complejos. [33]

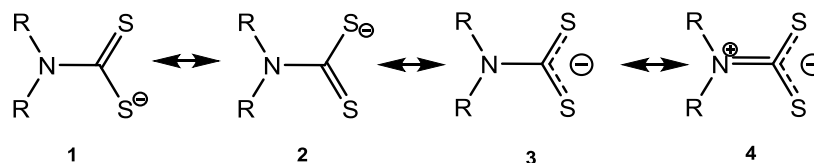


Figura 7. Formas resonantes del anión ditiocarbamato.

Los ditiocarbamatos $[R_2NCS_2]$ forman fácilmente complejos metálicos al coordinarse generalmente de manera bidentada; esto permite la formación de heterociclos metálicos de cuatro miembros. Los parámetros estructurales que presentan estos ligantes no son modificados significativamente en presencia de la coordinación con un metal, por ejemplo, las distancias entre los DTCs del grupo principal (Å) presentan intervalos de $C=N= 1.24-1.52$ (1.33 en promedio); $C-S= 1.52-1.82$ (1.72 en promedio) y ángulos ($^\circ$) de $S-C-S= 110.1-128.9$ (118.6 en promedio). Por lo tanto, las distancias $C-S$ son importantes para determinar el modo de coordinación que presentará el ligante.[34]

2.2.1 Coordinación de los DTCs

Los modos de coordinación de los DTCs permiten la formación de compuestos versátiles; algunas de estas coordinaciones se encuentran en la figura 8. Los DTCs comúnmente actúan como ligandos quelatos mediante la formación de dos enlaces con la misma distancia entre el metal y el azufre (isobidentada “**B**”). Al hacerlo, forman un pequeño ángulo de mordida que varía de 65° a 80° dependiendo del tamaño del átomo metálico. A su vez, la coordinación monodentada (**A**) tiende a formarse cuando las repulsiones estéricas y electrónicas del otro compuesto son altas y dictan que no hay espacio suficiente para una segunda coordinación del azufre con el metal. En algunos casos, las distancias de enlace entre metal y azufre son un poco diferentes [una mayor que otra (**C**)] pero aún así cae dentro de la distancia esperada para ser considerada una interacción de enlace (anisobidentada). Todos los demás modos de coordinación [bimetálica (**D**), trimetálica (**E**) y tetrametálica (**F**)] involucran al DTC que une dos o más átomos de metal hasta un máximo de cuatro. La coordinación cuatro es rara y no tiene relevancia biológica conocida.[35]

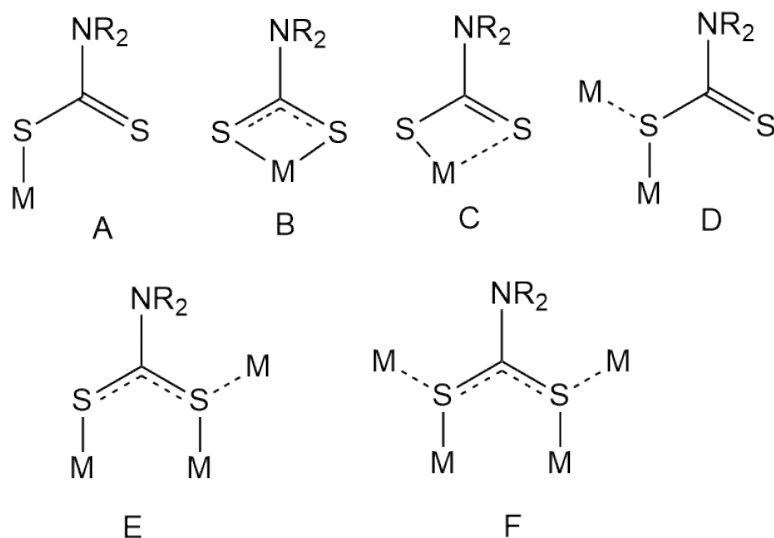
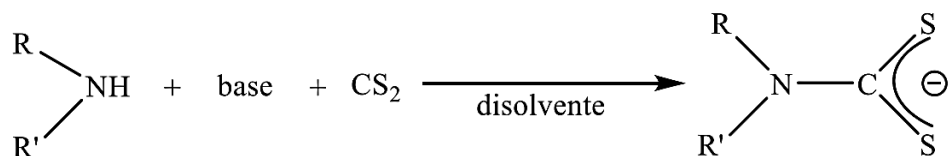


Figura 8. Modos de coordinación de los DTCs

2.2.2 Síntesis y ejemplos

Los DTCs pueden obtenerse fácilmente mediante la reacción entre una amina primaria o secundaria y disulfuro de carbono (CS_2) en presencia de una base (Esquema 1). Esta reacción, de tipo nucleofílico, ocurre en disolventes como agua, etanol o metanol, generalmente a temperatura ambiente y se caracteriza por su alta eficiencia limpieza y buenos rendimientos. [36]



Esquema 1. Síntesis general de los DTCs

Desde el punto de vista espectroscópico, el análisis por infrarrojo (IR) es útil para determinar el modo de coordinación del ligante. La presencia de una banda intensa en la región ν 1450-1550 cm^{-1} se asocia con la vibración tipo “*tiureida (figura 9)*” (ν C=N), mientras que la señal característica de estiramiento ν C—S aparece entre ν 950-1050 cm^{-1} . Aunque la banda correspondiente al enlace ν M—S suele ser débil (ν 350-400 cm^{-1}), puede ser observada bajo ciertas condiciones. [37] La aparición de una sola banda en la región de ν 950-1050 cm^{-1} indica una coordinación bidentada simétrica, mientras que la presencia de dos bandas distintas sugiere un modo monodentado. [38-39]

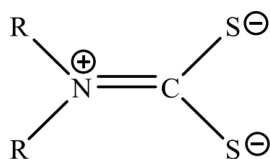


Figura 9. Estructura polar de los ligantes DTCs

Los ligantes DTCs pueden coordinarse de forma monodentada, bidentada simétrica, anisobidentada, etc. En los complejos de triorganoestaño(IV), el modo más común es la coordinación bidentada asimétrica (anisobidentada), dando lugar a una geometría bipirámide trigonal. Un ejemplo típico (Figura 10), con compuestos de fórmula general $R_3Sn(S_2CNR_2)$, donde se observan distancias covalentes Sn—S de 2.45-2.48 Å y distancias de interacción Sn \cdots S de 2.92-3.24 Å. Estas variaciones estructurales dependen directamente del volumen estérico del sustituyente R (por ejemplo, el ciclohexilo genera distancias mayores) (Tabla 1). [40]

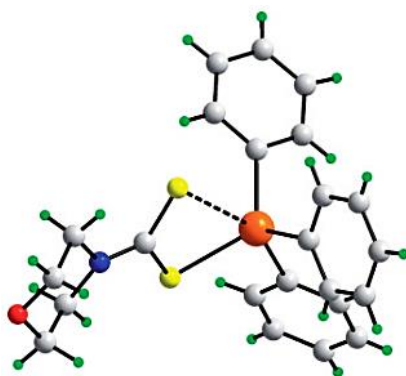


Figura 10. Complejo de un DTC con trifenilestaño con fórmula general $R_3Sn(S_2CNR_2)$.

Tabla 1. Datos comparativos de distancias y ángulos de algunos DTCs de triorganoestaño.

Compuesto	Distancias (Å)		Ángulo (°)	Referencia
	C—S	C \cdots S	C—Sn \cdots S	
$Me_3Sn(S_2CNMe_2)$	2.47(1)	3.0(3)	153(1)	41 ^a
$Ph_3Sn(S_2CNR^1)$	2.482(3)	2.91(2)	156.5(1)	41 ^b
$Ph_3Sn[S_2CN(^nBu)_2]$	2.482(2)	2.94(2)	158.9(1)	41 ^c
$(C_6H_5CH_2)_3Sn(S_2CNR^2)$	2.480(19)	3.02(18)	159.4(1)	41 ^d
$(C_6H_5CH_2)_3Sn(S_2CNR^3)$	2.487	3.05(7)	156.2(8)	41 ^e

NR^1 =Piperidina. NR^2 =Pirrolidina. NR^3 =Morfolina

Por su parte, los complejos de organoestaño(IV) presentan un amplio desarrollo principalmente en la industria como resultado de sus favorables propiedades medioambientales y toxicológicas.[42] Cuando estos compuestos se coordinan con DTCs, adquieren un destacado potencial biológico, con actividades reportadas que incluyen efectos antifúngicos [43], antibacterianos [44] y, especialmente, actividad citotóxica frente a líneas celulares tumorales. [45]

En complejos DTC de diorganoestaño(IV), también han mostrado coordinaciones anisobidentadas. Por ejemplo, “ $n\text{-Bu}_2\text{Sn}[\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe})\text{Me}]_2$ ” (figura 11A) mostró, una geometría de bipirámide trapezoidal distorsionada donde los grupos *n*-butilo ocupan las posiciones axiales. También se observaron cadenas supramoleculares en dirección del eje *a* sostenidas por una interacción $\text{C—H}\cdots\text{S}$ ($x-1, y, z$) en el empaquetamiento molecular (figura 11B). [46]

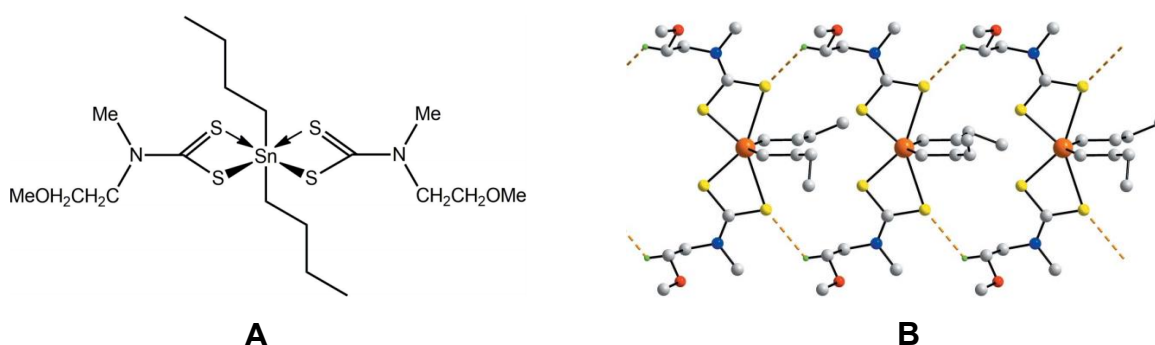


Figura 11. Estructura molecular(A) e interacciones supramoleculares $\text{C—H}\cdots\text{S}$ (B)

En el complejo de triorganoestaño(IV), el ligante DTC presenta un modo de coordinación asimétrico, en conjunto con sus sustituyentes, la geometría que adquiere el Sn(IV) es considerada como bipirámide trigonal. Los contactos intermoleculares observados son de tipo $\text{fenil-C—H}\cdots\pi(\text{fenil})$ generando una cadena supramolecular que se propaga en dirección del eje *a* (figura 12).[47]

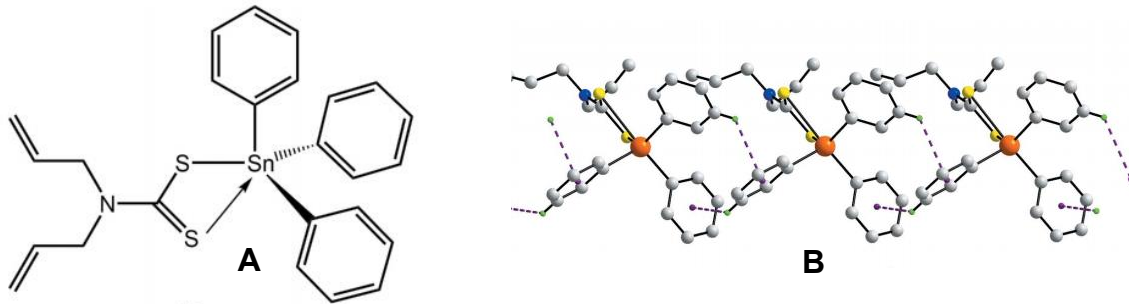


Figura 12. Estructura molecular(A) e interacciones supramoleculares C—H \cdots π (B)

Como se ha señalado previamente, las fluoroquinolonas desempeñan un rol crucial en el desarrollo de nuevos fármacos activos frente a bacterias multiresistentes. En ese contexto, en esta tesis se ha logrado un avance significativo al lograr la síntesis de nuevos compuestos derivados de organoestaño, coordinados y orientados hacia el grupo ditiocarbamato (DTC) sin modificar las posiciones funcionales clave del ciprofloxacino (grupo carboxílico y ceto) responsables de la interacción con la enzima topoisomerasa.[48] En particular, los compuestos (clorodiorganoestaño **5-7**) tienen la capacidad para formar complejos hexacoordinados al reaccionar con nuevos ligantes bidentados, lo que podría mejorar la solubilidad y eficacia terapéutica del fármaco.

Este planteamiento se sustenta en estudios como el de Wohlkonig, quién demostró que las quinolonas pueden formar π - π con el ADN, y que sus grupos funcionales pueden participar en la coordinación a cationes metálicos como el Mg^{2+} en entornos biológicos (Figura 13). [48-49]

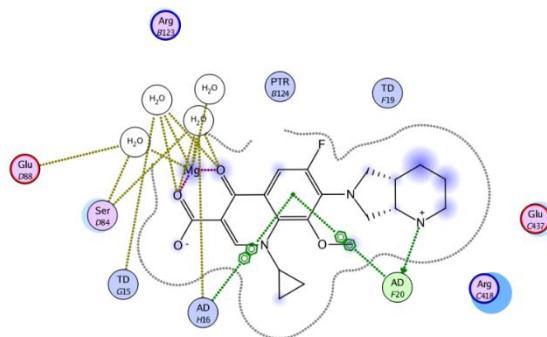


Figura 13. Complejo de moxifloxacino y ADN.

2.3 Tetrazoles

En relación con lo anteriormente expuesto, los ligantes tio-tetrazólicos representan una clase estructural prometedora para la formación de complejos metálicos con aplicaciones biológicas. Cuando el sustituyente R es un anillo aromático (por ejemplo, fenilo), el sistema resultante presenta dos unidades aromáticas coplanares que favorecen la formación de interacciones π - π y C-H \cdots π , relevantes en química supramolecular y en el reconocimiento molecular por parte de biomacromoléculas (Figura 14). [50]

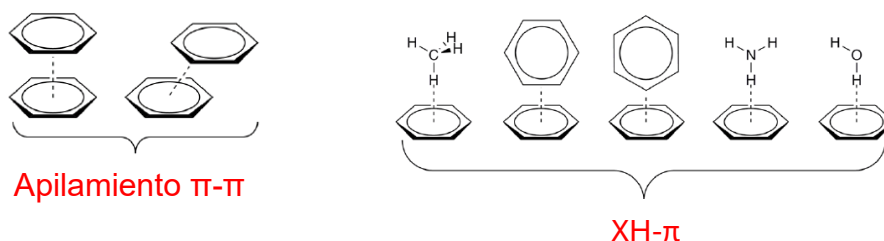


Figura 14. Interacciones aromáticas no covalentes del sustituyente fenilo.

Además de la aromaticidad que posee el fenilo, los tetrazoles muestran diversas estructuras resonantes donde la densidad electrónica π se desplaza por todos los átomos de nitrógeno del anillo tetrazólico, incluyendo al azufre exocíclico (figura 15). También es importante destacar que no hay una conjugación electrónica entre ambos anillos. [51]

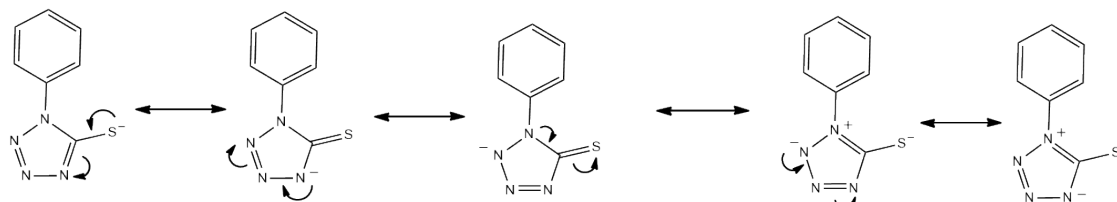


Figura 15. Estructuras resonantes del compuesto 1-fenil-1H-tetrazol-5-tiol

En este trabajo, se enfatiza la obtención de compuestos metálicos de ciprofloxacino que conservan el grupo ácido carboxílico en la posición del C-3 al tiempo que se introducen sustituyentes tetrazólicos en el C-7 mediante ligantes bidentados. Esta modificación estructural busca incrementar las interacciones supramoleculares y, por ende, mejorar la actividad biológica. [52]

Sin embargo, diversas investigaciones sobre la relación estructura-actividad (SAR) en quinolonas determinaron que la alteración en la posición C-7 provoca un incremento en el potencial antibacteriano. Por lo general, los análogos híbridos de quinolonas con grupos tetrazólicos muestran mejoras en las propiedades antibacterianas.[53]

Un ejemplo destacado del uso de tetrazoles como bioisómeros del grupo carboxilo se encuentra en los fármacos valsartan y losartan (Figura 16), donde el grupo tetrazol [54] reemplaza al ácido carboxílico conservando sus propiedades ácido-base y características estructurales [54,55]. Esta estrategia de diseño se utiliza ampliamente en química medicinal para mejorar la estabilidad, solubilidad y biodisponibilidad de los fármacos.

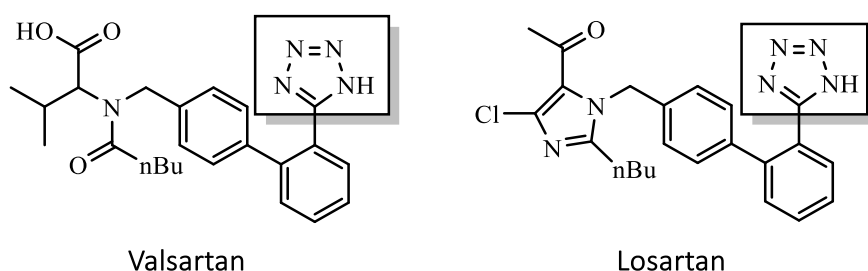


Figura 16. Ejemplos de medicamentos con un grupo tetrazol

Esa estrategia se utiliza en compuestos híbridos de quinolonas, ya que hay una gran cantidad de derivados de este tipo. Por ejemplo, el Dr. Rodrigo Razo-Hernández y sus colaboradores (figura 17) han informado sobre compuestos híbridos mediante la reacción multicomponente azida-Ugi, resultando en tetrazoles 1,5-disustituidos a partir de aldehídos, cetonas, éteres, entre otros, una amina, azida de trimetilsililo y un isocianuro.[55]

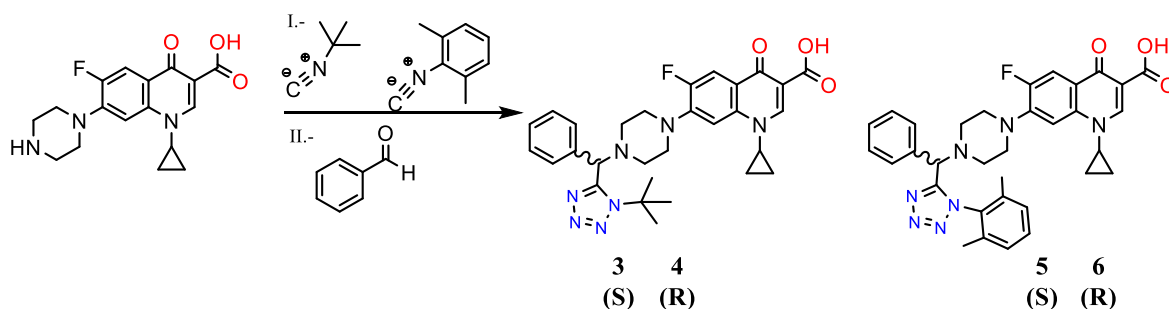


Figura 17. Síntesis de compuestos híbridos de ciprofloxacino a partir de la reacción Ugi.

Estos compuestos han sido evaluados mediante estudios de acoplamiento molecular (docking), donde se observó que su volumen, las interacciones hidrofílicas e hidrofóbicas, enlaces de hidrógeno y apilamiento aromático son determinantes por su afinidad por las dianas biológicas (Figura 18). El grupo cetona y el ácido carboxílico interactúan con cationes divalentes (como Mg^{2+}), mientras que el fragmento tetrazólico participa en enlaces de hidrógeno adicionales. [55]

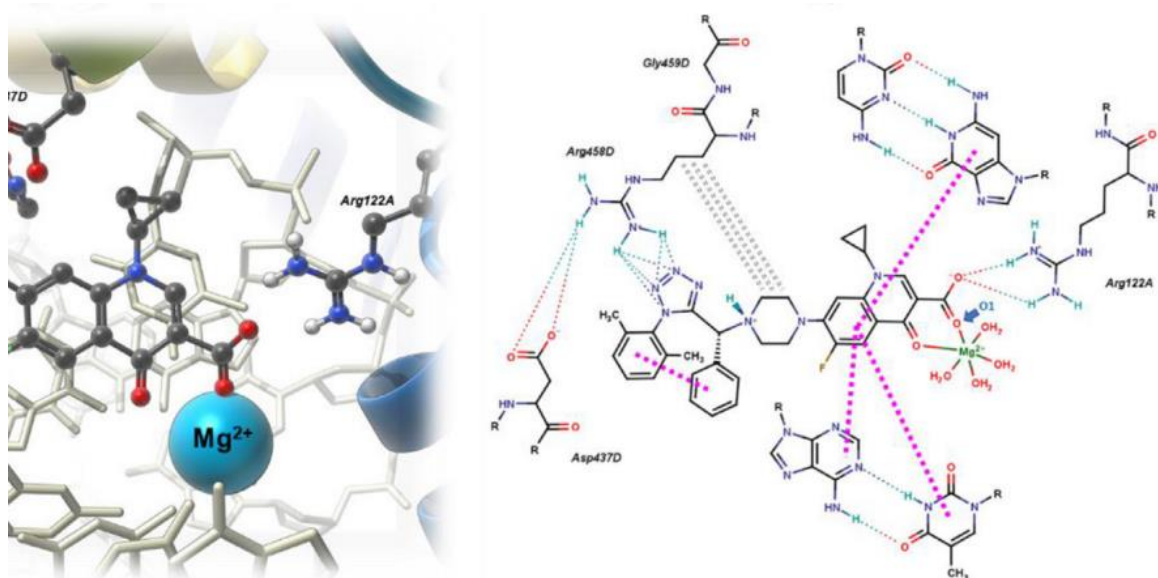


Figura 18. Interacciones observadas en el estudio QSAR entre una quinolona y algunas proteínas.

La figura anterior muestra las interacciones π - π (señales en rosa) y puentes de hidrógeno en el fragmento tetrazólico, lo cual refuerza la afinidad del ligante por su blanco molecular. [55] Estos hallazgos sugieren que, en este estudio, la coordinación de un metal manteniendo intacto el C-9 de la quinolona, junto a sustituyentes tetrazólicos, podría mejorar significativamente las propiedades biológicas de los compuestos derivados.

El diseño de compuestos híbridos requiere la selección estratégica de ligantes que puedan mejorar la actividad biológica del núcleo farmacofórico. Estos derivados presentan ventajas frente a los compuestos originales, como mayor eficacia, reducción de toxicidad y posibilidades de superar mecanismos de resistencia. Entre estos, los tetrazoles han sido ampliamente utilizados en fármacos clínicos debido a sus propiedades bioisostéricas y de estabilidad. [56-60]

Los tetrazoles son considerados estructuras bioisostéricas estables de ácidos carboxílicos y *cis*-amidas, gracias a su similitud en geometría, densidad electrónica y propiedades fisicoquímicas. Estas características contribuyen a mejorar la actividad

farmacológica, incrementar la estabilidad metabólica y prolongar la vida media de los compuestos en el organismo. [56-60]

Estudios recientes han reportado compuestos híbridos tetrazol-quinolona con mejores perfiles biológicos que los fármacos de referencia. Por ejemplo, los derivados ilustrados en la figura 19, muestran mayor eficacia antiparasitaria en ciertos casos, especialmente aquellos con sustituyentes aromáticos como fenilo, que favorecen interacciones π - π relevantes para la unión al blanco molecular. Además, estudios recientes muestran que los derivados híbridos ciprofloxacino-tetrazol con sustituyentes aromáticos (fenilo, 4-Br-fenilo, 4-CF₃-fenilo), presentan una mayor actividad que aquellos con cadenas alquilo (etilo, bencilo), atribuible al fortalecimiento de las interacciones π - π . [61-63]

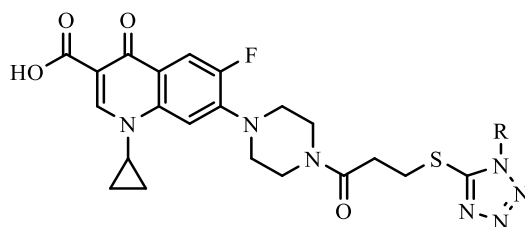


Figura 19. Estructura híbrida de ciprofloxacino; Donde R= Ph, Et, Bn, 4-BrPh, 4-CF₃Ph

Desde el punto de vista ácido-base, los tetrazoles monosustituídos existen como dos formas tautoméricas (Figura 20), con un protón sea ácido ($pK_a \approx 4-5$), comparable al de los ácidos carboxílicos (ácido acético $pK_a = 4.74$) y mucho más ácido que las aminas (metilamina $pK_a \approx 10.64$). [66,67]

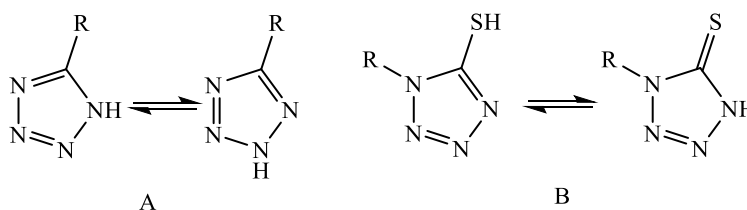


Figura 20.- Formas tautoméricas del tetrazol (A) y mercapto-tetrazol (B).

Los tetrazoles sustituidos en posición cinco con grupos azufrados también presentan tautomería entre formas “*tiona y tior*”, manteniendo en ambos casos características aromáticas según el criterio de Hückel (Figura 20B: [1-organo-4H-tetrazol-5-tiona] y [1-organo-tetrazol-5-tio]). [68,69]

Existen numerosos compuestos de mercapto-tetrazol que se encuentran coordinados con varios cationes y cada uno de ellos depende del tamaño, carga y factores estéricos

e interacciones presentes en los compuestos. Por ejemplo, el mercapto-tetrazol puede presentar diferentes modos de coordinación (Figura 21) monodentado, por medio del azufre (A) o del nitrógeno (B), bidentado por el nitrógeno y azufre (C), puenteada por azufre (D) y de forma bimetalica a través del nitrógeno y el azufre (E).[86]

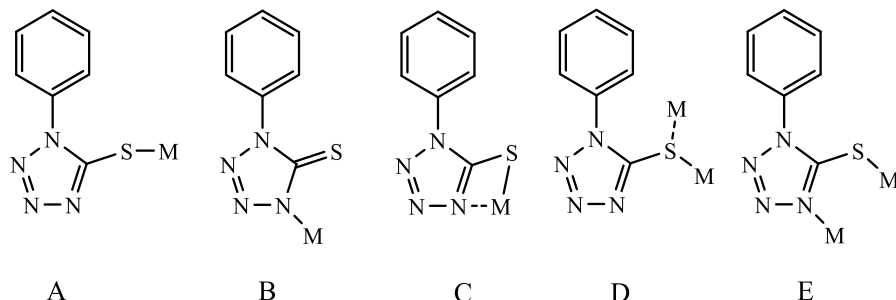


Figura 21. Modos de coordinación del mercapto-tetrazol.

La figura 22 muestra un ejemplo de uno de estos métodos de coordinación, específicamente el fenil-1H-tetrazol-5-tiona. En este caso, el ligante se encuentra coordinado en forma bidentada mediante el nitrógeno y el azufre, creando un anillo quelato de cuatro miembros. Dado que las distancias de enlace Sn(1)–S(1) y Sn(1)–N(4) son 2.477 (19) y 2.994 (5) Å respectivamente, el modo de coordinación es anisobidentado. Su geometría en el estaño es de bipirámide trapezoidal sesgada, con los butilos ocupando las posiciones axiales y S(1), S(1B), N(4) y N(4B) ubicándose en los lugares ecuatoriales.[87]

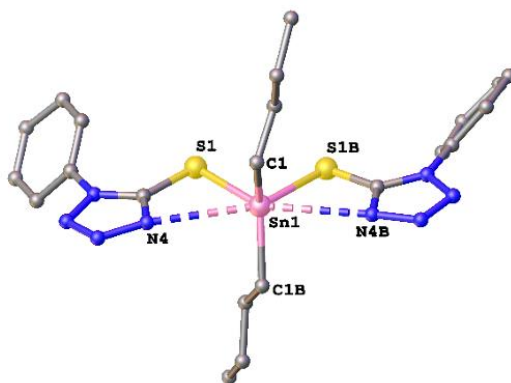


Figura 22. Estructura hexacoordinada a través de los átomos de azufre y nitrógeno.

3. HIPÓTESIS

De acuerdo con los antecedentes se plantean las siguientes hipótesis.

1. Se plantea que el ligante ditiocarbamato derivado de ciprofloxacino, al coordinarse con compuestos de di- y triorganoestaño(IV), generará complejos anisobidentados estables. Se espera que la modificación selectiva en el grupo piperazina preserve el grupo carboxílico libre y, con ello, el modo de interacción farmacológica característico del antibiótico. Asimismo, se anticipa que la coordinación al centro Sn(IV) modificará las propiedades electrónicas y lipofílicas del sistema, lo que podría influir en la estabilidad química, la geometría de coordinación y la actividad antibacteriana del ligando, dependiendo del tipo de sustituyentes orgánicos unidos al centro metálico
2. Dado que la literatura describe predominantemente complejos homolépticos de Sn(IV) con bisditiocarbamatos y biscarboxilatos, pero muy pocos complejos heterolépticos que combinen ditiocarbamatos de cloro diorganoestaño, se plantea que la sustitución controlada de un átomo de cloro por un ligante diferente permitirá acceder a nuevos complejos híbridos hexacoordinados. Se prevé que la presencia simultánea de ligantes orgánicos genere variaciones en la polarización Sn-X y en la geometría, permitiendo correlacionar estas diferencias estructurales con tendencias en los ensayos antibacterianos y con potenciales relaciones estructura-actividad
3. La incorporación de sustituyentes aromáticos (fenilos) en ligantes tetrazólicos favorecerá interacciones supramoleculares del tipo π - π y C-H... π dentro de los complejos de Sn(IV), mientras que sustituyentes alquílicos podrán inducir interacciones débiles del tipo C-H...X (X = S, O, F). Estas diferencias en el patrón de interacción podrían modular la organización supramolecular, la lipofilidad global y, en consecuencia, la permeabilidad bacteriana y la respuesta biológica de los complejos sintetizados.
4. Considerando que los tetrazoles son bioisómeros funcionales de los grupos carboxílicos —con similitudes en tamaño, distribución electrónica y capacidad de establecer enlaces por resonancia—, se propone que su incorporación en los ligantes generará una redistribución electrónica distinta al grupo carboxilato. Se anticipa que esta modificación estructural fortalecerá interacciones del complejo con blancos bacterianos y conducirá a una mejora significativa de la actividad antibacteriana frente a cepas clínicas y multirresistentes

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Diseñar, sintetizar y caracterizar nuevos complejos híbridos derivados del ligante ditiocarbamato de ciprofloxacino con centros di- y triorganoestaño(IV), así como evaluar sus propiedades estructurales, electrónicas y su actividad antibacteriana mediante la determinación de la concentración mínima inhibitoria (MIC) frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas

4.2 Objetivos específicos

1. Sintetizar una serie de complejos penta- y hexacoordinados de Sn(IV)

Empleando haluros de di- y triorganoestaño(IV) como precursores, optimizar las condiciones de reacción para la obtención de complejos heterolépticos con ligantes ditiocarbamato derivados de ciprofloxacino y ligantes auxiliares seleccionados.

2. Incorporar ligantes conectores (ditiocarbamatos, carboxilatos y tetrazoles) para generar complejos híbridos.

Utilizar sales aniónicas de ácidos carboxílicos y ligantes tetrazólicos aromáticos y alquílicos como ligantes del centro metálico de Sn(IV), con el fin de modular la geometría y la lipofilidad de los complejos.

3. Caracterizar exhaustivamente los complejos sintetizados

Aplicar técnicas espectroscópicas y analíticas: RMN (^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , HSQC ^1H - ^{13}C , HMBC ^1H - ^{13}C), espectroscopía FT-IR, espectrometría de masas, análisis elemental y, si es posible, difracción de rayos X de monocristal.

4. Correlacionar parámetros estructurales con propiedades electrónicas y determinar el modo de coordinación de los ligantes al centro metálico de Sn.

Estudiar desplazamientos químicos en ^{119}Sn , variaciones en acoplamientos $J(^{119}\text{Sn}-\text{X})$ y la influencia de los sustituyentes aromáticos/alquílicos sobre el número de coordinación y la geometría del complejo.

5. Evaluar la actividad antibacteriana de los complejos sintetizados y establecer relaciones estructura-actividad

Determinar la MIC frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas y comparar los valores obtenidos con el antibiótico de referencia (ciprofloxacino) y con ligantes libres.

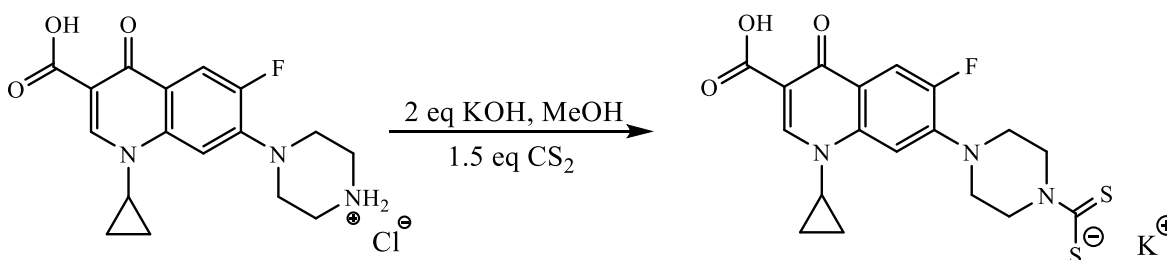
5. DISCUSION DE RESULTADOS

5.1 Síntesis y análisis del ligante ^{dtc}CIP

Al inicio del proyecto se planteó la idea de generar el ditiocarbamato en el grupo piperazina del ciprofloxacino y llevar a cabo la esterificación del ácido carboxílico en la posición 3 “DTC⁻(M⁺)/CO₂Me”, sin embargo, aunque la protección del ácido carboxílico hacia el grupo éster metílico se obtenía con buenos rendimientos, por el contrario, obtener el ditiocarbamato de ciprofloxacino esterificado “DTC⁻(M⁺)/CO₂Me” no fue posible porque la reacción era reversible y se generaba la hidrólisis del éster hacia el ácido carboxílico. Esto resultó beneficioso porque a pesar de que inicialmente no se consiguió el ligante propuesto, finalmente se logró la sal de potasio del ligante en su forma de DTC⁻(M⁺)/CO₂H, asimismo, el ligante adquirido fue de mayor importancia, dado que usualmente en ligantes ditópicos de esta naturaleza, se producen ambas sales de ditiocarbamato y carboxilato (DTC⁻(M⁺)/CO₂⁻(M⁺)).

5.1.1 Síntesis del ligante ditiocarbamato de ciprofloxacino (^{dtc}CIP)

Con la idea de generar nuevos complejos de organoestaño primero se llevó a cabo la síntesis del ligante ^{dtc}CIP a partir de la reacción ácido-base, para ello se disolvió el clorhidrato de ciprofloxacino en MeOH y se añadieron 2 equivalentes de base en un matraz y a la solución se añadieron 1.5 equivalentes de disulfuro de carbono. El producto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 94% como se muestra en el esquema 2. Se analizó el compuesto obtenido por análisis elemental %C:48.5, %H:3.8 y %N:9.4 (teórico) y %C:48.0, %H:3.3 y %N:9.1 (experimental).



Esquema 2. Síntesis del ligante ditiocarbamato de ciprofloxacino (^{dtc}CIP)

Todos los complejos de organoestaño que se consiguieron sintetizar se coordinaron mediante el grupo DTC a través de los átomos de azufre y conservaron el grupo CO₂H. Esto en las quinolonas es crucial ya que usualmente las posiciones 2, 3 y 4 no muestran alteraciones estructurales, dado que cambiar dichas posiciones reduce significativamente la actividad del medicamento. [70]

En el espectro infrarrojo del ^{dtc}CIP (fig.23) se puede apreciar la presencia de grupos carbonilo en las posiciones 3 y 4, que son parte de las vibraciones de estiramiento C=O en 1701 y 1621 cm⁻¹ correspondientes al grupo ácido carboxílico y el grupo cetona. El conjunto de bandas que oscilan entre 2600-2400 cm⁻¹ se relaciona con las vibraciones producidas por el clorhidrato presente en la piperazina, que cuando se transforma en DTC, estas desaparecen. De igual forma, en el ^{dtc}CIP se detectaron bandas de tiureida en 1471 cm⁻¹ y también se observaron bandas C—S en 926 cm⁻¹ del grupo ditiocarbamato.

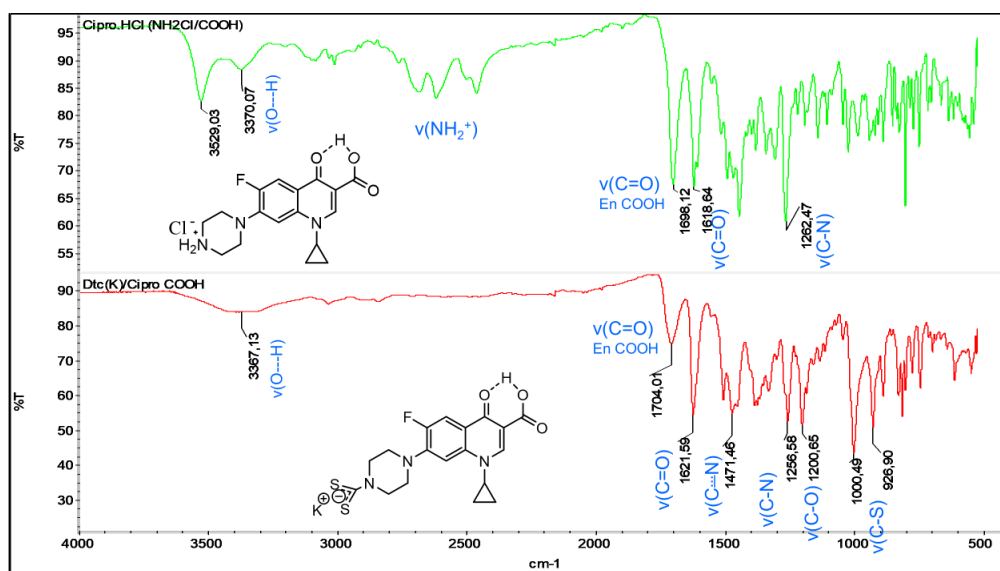


Figura 23. Espectro de infrarrojo (FTIR) del compuesto clorhidrato de ciprofloxacino en comparación con el ligante ^{dtc}CIP.

La síntesis del ligante ditiocarbamato de ciprofloxacina (^{dtc}CIP) se realizó de manera concreta cambiando su entorno químico y mostrando una mejora en su solubilidad en DMSO. Esto facilitó el estudio estructural gracias a la amplia gama de señales que se mostraron.

En el espectro de RMN ¹H de ^{dtc}CIP (fig. 24), se detectaron las señales del ciclopropilo relacionadas con una señal múltiple de metilenos aproximadamente a 1.31 y 1.10 ppm, mientras que en 3.74 ppm, el protón del CH (H-c) se percibe como una señal múltiple. Las señales detectadas como tripletes en 4.53 y 3.25 ppm se relacionan con los hidrógenos H-E y H-D del ciclo de piperazina, respectivamente.

La señal H-E fue atribuida mediante HMBC (ver fig. 26) debido al acoplamiento entre el carbono cuaternario del DTC (C-14) y las señales de hidrógeno de los metilenos; en

cambio, la señal H-D fue asignada a través del acoplamiento con el anillo aromático C-7. Además, se notan dos dobletes por causa de los acoplamientos ^1H - ^{19}F a 4 y 3 enlaces de distancia, con un desplazamiento químico de 7.48-7.47 ppm (H-8) y 7.83-7.81 ppm (H-5), respectivamente, con $J=6$ y 12 Hz. La señal con mayor desplazamiento en 8.54 ppm se relaciona con un singulete atribuido al protón vinílico H-2 (C=C—H).

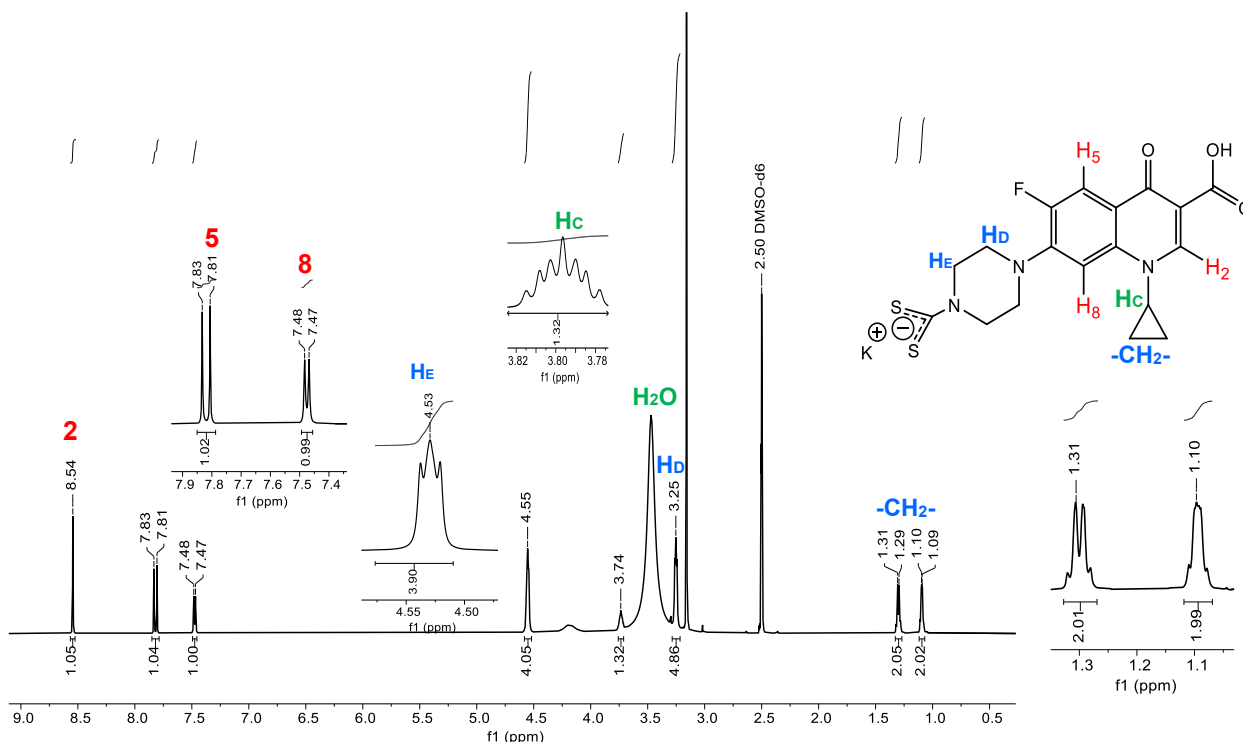


Figura 24. Espectro de RNM ^1H (DMSO- d_6 , 600 MHz) del compuesto ^{dtc}CIP

En relación al espectro de ^{13}C (fig. 25), se registró un desplazamiento químico de 214.73 ppm en el carbono cuaternario del DTC (C-14) en su forma de sal.[89] Los desplazamientos cuaternarios del carbono en los ácidos carboxílicos (C-9) y del grupo ceto (C-4) en comparación con el clorhidrato de ciprofloxacino, no mostraron alteraciones significativas, registrándose alrededor de 166 y 176 ppm respectivamente. Sin embargo, los ^{13}CO (ceto) y $^{13}\text{CO}_2$ reportados por Joshi [79] cuando coordinan el metal de estaño, presentan un desplazamiento químico más elevado con valores de 169.5-171.1 ppm y 177.8-182.4, respectivamente. De igual manera, podemos notar que cuando las señales de carbono están próximas al átomo de flúor se produce un acoplamiento y, por consecuencia, las señales se dobletean. Por ejemplo, se puede notar este efecto en algunas de las señales del anillo bicíclico C-5: 110.97/110.81 (24 Hz), C-6: 153.76/152.11 (247.5 Hz), C-7: 145.31/145.24 (10.5 Hz), C-8: 106.15/106.12 (4.5 Hz), C-4a: 118.36/118.31 (7.5 Hz), y otras como la C-10: 49.44/49.41 (4.5 Hz), aunque existen 4 enlaces de distancia. Los carbonos C-2, C-3 y

C-8a representan las señales del anillo bicíclico: C-2 al carbono vinílico en 147.90, mientras que C-3 al carbono alfa en relación a los carbonilos y C-8a al carbono alfa en relación con el nitrógeno. Los carbonos no aromáticos C-11, C-12 y C-13 se hallaron en 48.4, 35.9 y 7.61 ppm.

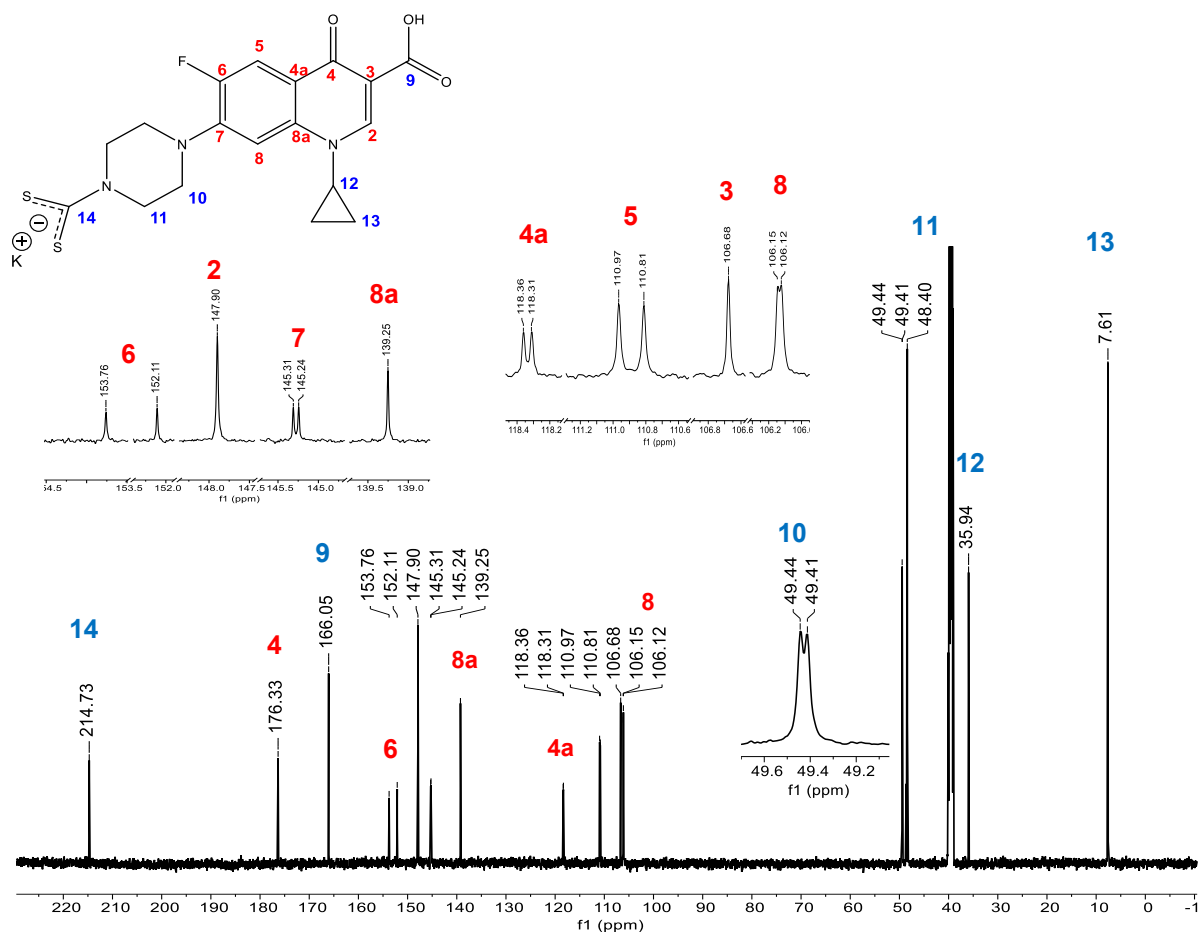


Figura 25. Espectro de RNM ^{13}C (DMSO- d_6 , 200 MHz) del compuesto ^{dtc}CIP

En los espectros de 2D, se confirmó la obtención del ligante, por ejemplo, HSQC (fig.26) contribuyó a que la señal del C-10, donde había un acoplamiento con flúor, pudiera ser correctamente asignada, ya que C-11 tiene un desplazamiento muy parecido. Además, se notó que los hidrógenos de metilenos representan una misma señal en C-13 por simetría, aunque espacialmente difieren entre sí.

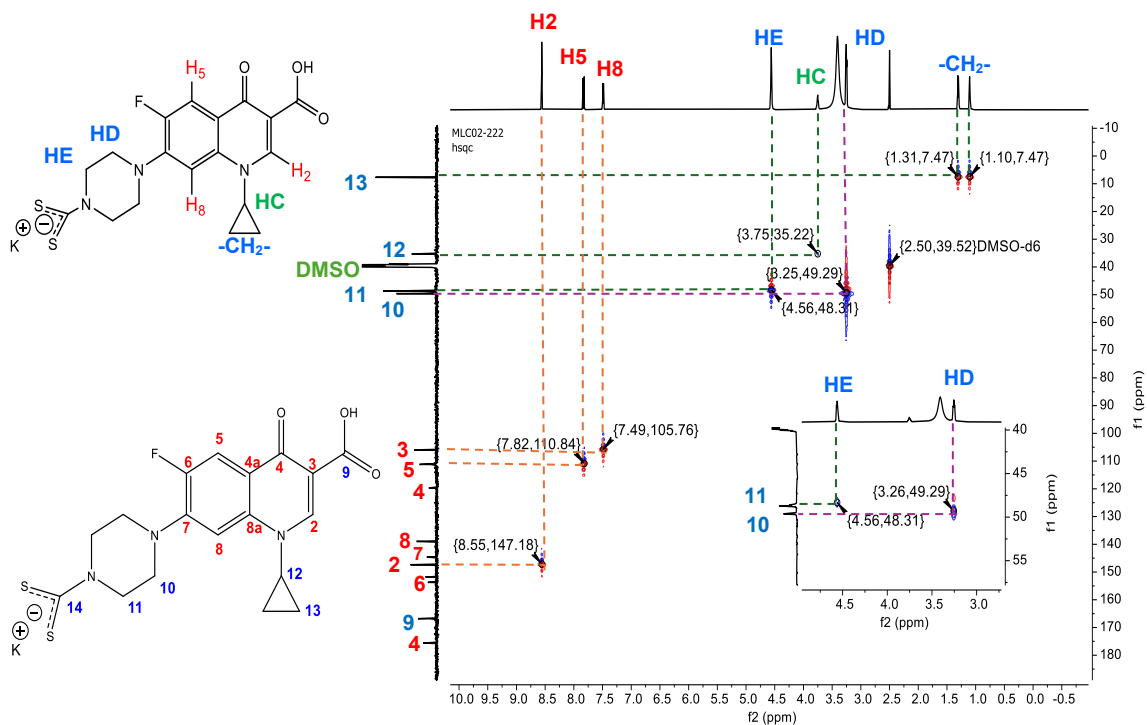


Figura 26. Espectro de RNM 2D HSQC (DMSO- d_6) del compuesto ^{dtc}CIP

El experimento de HMBC (fig. 27 y 28) ayudó a distinguir la señal C-9 de la C-4, ya que ambos carbonos tenían una correlación con el hidrógeno vinílico (H-2) y la diferencia entre ellos radicaba en que los hidrógenos H-5 y H-8 solo correlacionaban con el carbono ceto (C-4). A su vez, la correlación entre el carbono del ditiocarbamato (C-14) y el hidrógeno H-E también se observaba y, en conclusión, las señales detectadas en 2D contribuyeron a la correcta asignación de los espectros del ligante, facilitando así un análisis efectivo de los nuevos compuestos creados, donde se mostraron señales en relación con la molécula que se incorporaba.

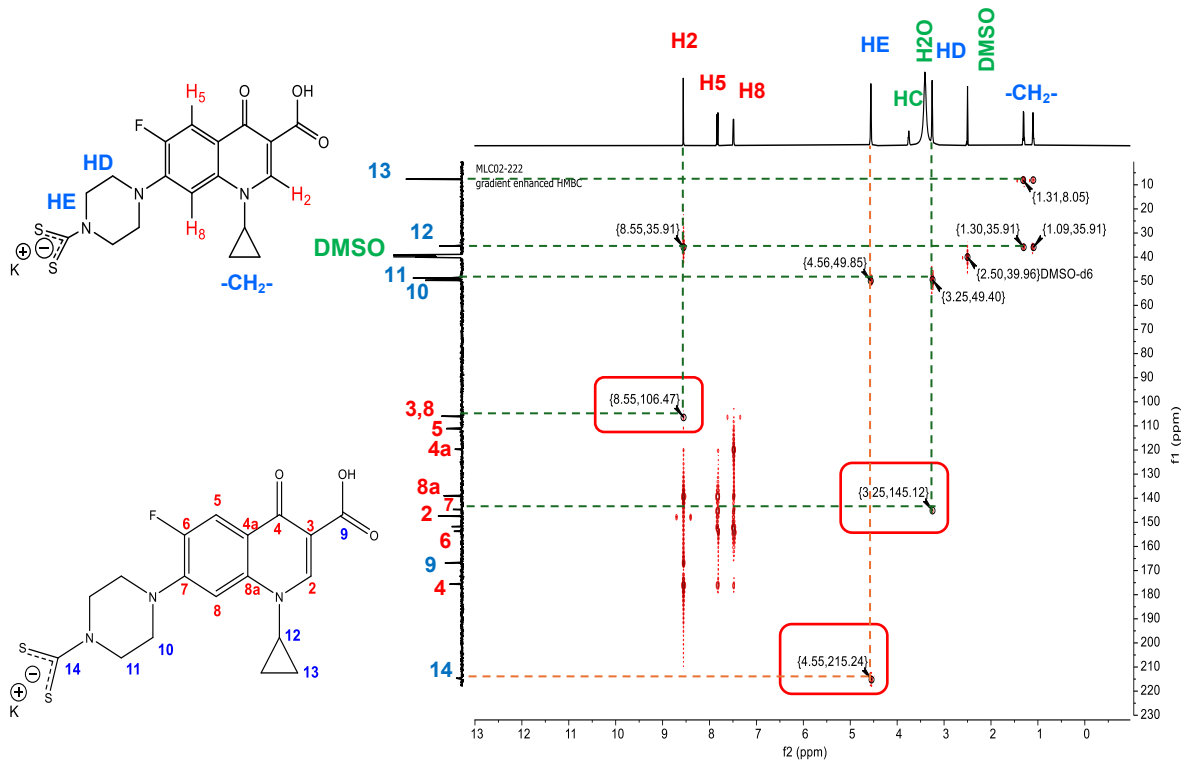


Figura 27. Espectro de RNM 2D HMBC (DMSO-d₆) del dtcCIP.

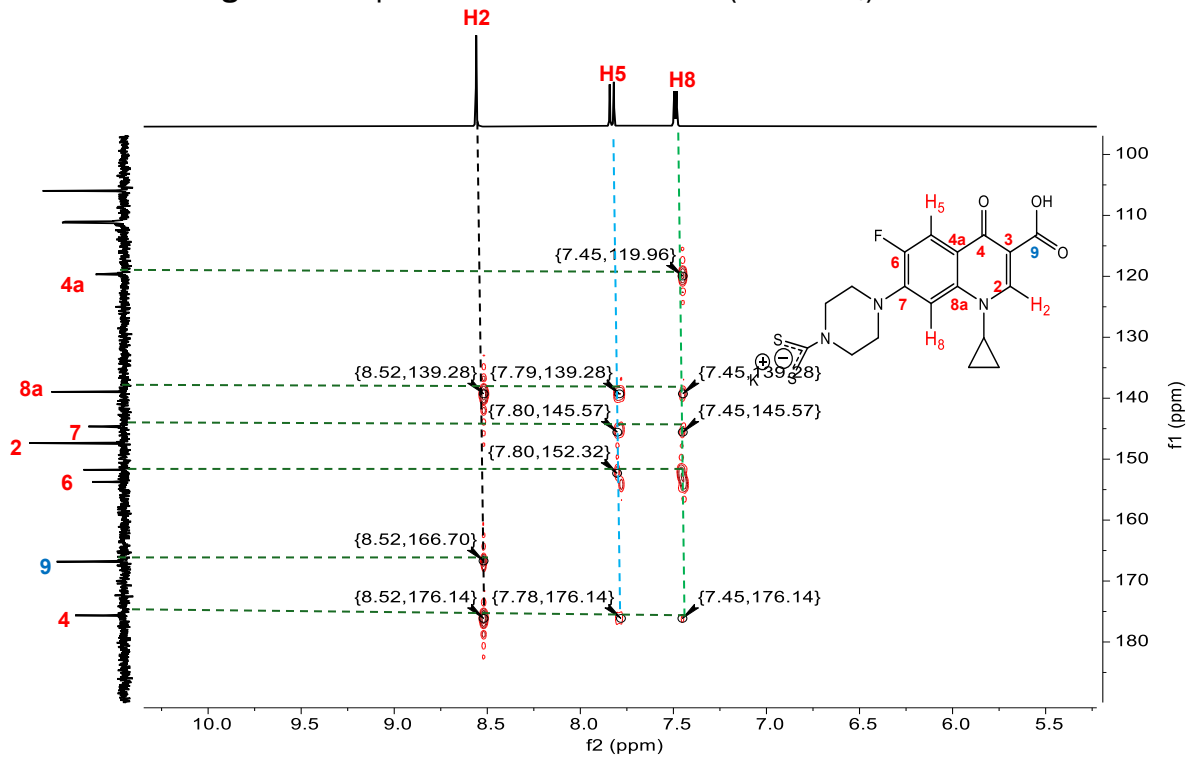
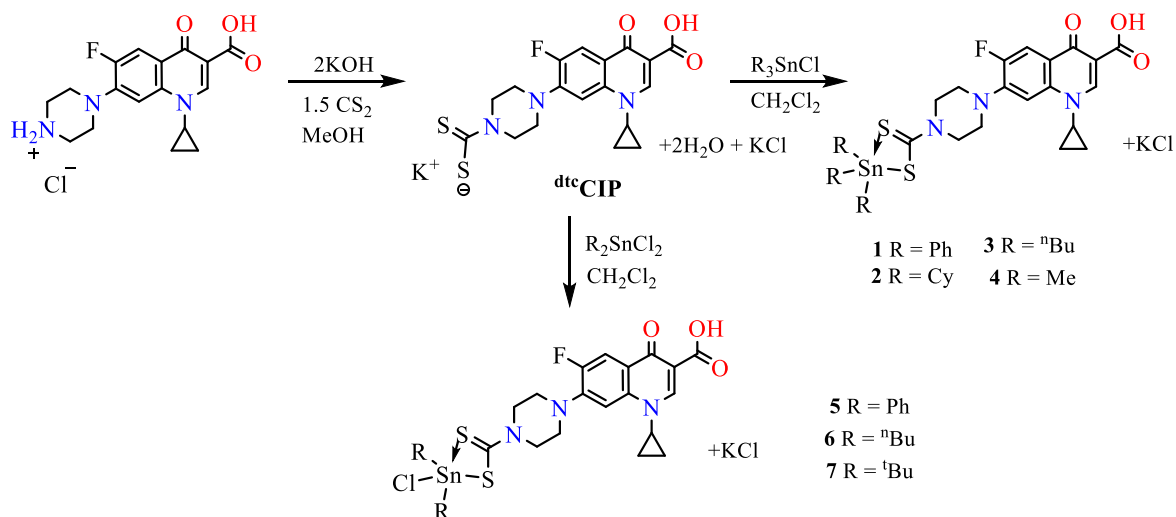


Figura 28. Espectro de RNM 2D HMBC (DMSO-d₆) del dtcCIP [Expansión].

5.2 Síntesis de los compuestos 1-7 (Serie 1 y 2)

Los compuestos derivados de triorganoestaño, compuestos **1-4**, y los derivados de clordiorganoestaño, compuestos **5-7**, se generaron a partir del nuevo ligante de potasio del ditiocarbamato de ciprofloxacino (**dtcCIP**) en combinación con los correspondientes cloruros de organoestaño (IV) en presencia de diclorometano (esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de los compuestos derivados de di- y triorganoestaño (**1-7**).

Se lograron cuatro compuestos de triorganoestaño (R= fenilo, ciclohexilo, n-butilo y metilo) que se muestran en la figura 29, de los cuales se han llevado a cabo estudios de análisis elemental, espectroscopía de infrarrojo y resonancia magnética nuclear 1D (^1H , ^{13}C , ^{19}F y ^{119}Sn). Por otro lado, estos compuestos han sido examinados por espectrometría de masas usando el método de FAB^+ para identificar el ion quasi-molecular.

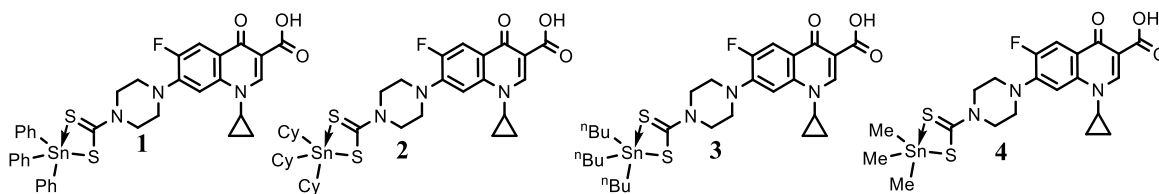


Figura 29. Compuestos derivados de triorganoestaño(IV)

La tabla dos presenta los resultados de análisis elemental, rendimiento, así como su temperatura de descomposición de los compuestos obtenidos y datos generales de los compuestos sintetizados. Se llevaron a cabo diversas pruebas alterando las condiciones de reacción para conseguir un rendimiento superior, modificando los tiempos de reacción, la temperatura, los equivalentes molares, el disolvente, y por lo

tanto se presentan los datos finales. Es importante destacar que la baja solubilidad del ciprofloxacino dificulta la creación de nuevos complejos. No obstante, se consiguió obtener la serie de triorganoestaño, que es soluble en diclorometano. En cambio, algunos complejos reportados en la bibliografía sobre carboxilatos presentan señales anchas en el análisis de RMN.

Tabla 2. Características físicas y datos analíticos de los compuestos **1-4**.

Compuesto	SnR ₃	Formula empírica	Peso molecular [g/mol]	Rendimiento (%)	(°C)	Análisis (%): Encontrado (calculado)		
						C	H	N
Ligante DTC(K)/COOH	-	C ₁₈ H ₁₇ FN ₃ O ₃ S ₂	445.57	94	237-240	50.29 (50.34)	4.07 (3.99)	9.20 (9.78)
1	SnPh ₃	C ₃₆ H ₃₂ FN ₃ O ₃ S ₂ Sn	756.50	87	232-235	57.09 (57.16)	4.11 (4.26)	5.13 (5.55)
2	SnCy ₃	C ₃₆ H ₅₀ FN ₃ O ₃ S ₂ Sn	774.64	84	235-238	55.61 (55.82)	6.30 (6.51)	5.31 (5.42)
3	Sn ⁿ Bu ₃	C ₃₀ H ₄₄ FN ₃ O ₃ S ₂ Sn	696.53	76	210-214	51.98 (51.73)	6.19 (6.37)	6.24 (6.03)
4	SnMe ₃	C ₂₁ H ₂₆ FN ₃ O ₃ S ₂ Sn	570.04	82	220-223	44.98 (44.29)	4.87 (4.60)	7.68 (7.37)

5.3 Análisis por espectroscopía de Infrarrojo

La tabla tres muestra las frecuencias y características más significativas de todos los compuestos. En ella se detalla el ligante ^{dtc}CIP de ciprofloxacino, y se puede observar la permanencia de las dos bandas carbonilo asignadas al grupo carboxílico en 1700 cm⁻¹ y al grupo ceto en 1600 cm⁻¹. En contraste con otros compuestos de quinolonas reportados por joshi y sus colegas, sintetizaron complejos de carboxilato con triorganoestaño y la banda relacionada con el carbonilo del ácido carboxílico desaparece. [79]

Los espectros de infrarrojo de todos los compuestos analizados en este estudio señalan que la coordinación del metal se produce en el grupo ditiocarbamato, donde se puede apreciar la banda (C=N) aproximadamente en 1450-1460 cm⁻¹ y una única banda que corresponde a la vibración asimétrica del fragmento CS₂ situada entre 992 y 1012 cm⁻¹. Esto nos permite proponer que la coordinación de los compuestos en su estado sólido es bidentada. [80]

En cuanto a la vibración del grupo hidroxilo v(OH), solo se puede observar en la sal del compuesto ^{dtc}CIP en 3367 cm⁻¹, mientras que para los compuestos **1-4**, esta falta de vibración podría atribuirse a la inclusión de grupos apolares y a la existencia del puente

intramolecular (C=O...H—O=C) formado con el grupo ceto, lo que produce un enlace no polar. No obstante, la evidencia persuasiva fue la observación del hidrógeno del CO₂H en RMN ¹H en CDCl₃, así como lo reportó Ture y colaboradores. [81]

Compuesto	sp ³ & sp ²	C=O Ac. Carboxílico	C=O Grupo Ceto	C≡N	C-S	C=C-H
^{dte} CIP	-	1704	1621	1471	1049	-
1	3061	1708	1627	1474	1009	728 & 691
2	2910 & 2843	1730	1633	1503	1003	-
3	2910 & 2849	1712	1624	1485	1008	-
4	2907 & 2843	1727	1609	1456	1009	-
5	3064	1715	1624	1462	1009	726 & 691
6	2957 & 2854	1704	1627	1450	1009	-
7	2922 & 2846	1712	1630	1468	1009	-

Tabla 3. Datos de infrarrojo en cm⁻¹ de los compuestos **1-7**.

5.4 Análisis por espectroscopía de RMN (serie 1)

La presencia del ciprofloxacino coordinado y de los grupos triorganoestaño se reflejó en los espectros de RMN ¹H de los complejos **1-4**. Como ejemplo, en la figura 30 se muestra el espectro del compuesto **2**, el cual presenta señales del ciclopropilo relacionadas con una señal CH₂ entre 1.41 y 1.20 ppm, mientras que en 3.53 ppm se puede apreciar el protón del CH (Hc). Se percibe una señal múltiple entre 1.99-1.30 ppm de los ciclohexilos, mientras que las señales en 3.45 y 4.46 ppm corresponden a los hidrógenos H-E y H-D del ciclo de piperazina. Además, se pueden apreciar dos dobletes a causa de los acoplamientos de 4 y 3 enlaces de distancia entre ¹H-¹⁹F en 7.37-7.35 (H-8) y 8.07-8.4 (H-5), con J=6 y 12 Hz, respectivamente. El desplazamiento químico en 8.77 ppm corresponde a un singulete asignado al protón vinílico H-2 (C=C—H), el cual presenta un desplazamiento químico superior al del ligante (8.54 ppm), como resultado de un efecto inductivo superior hacia los grupos cetona (C=O) y ácido carboxílico (CO₂H) generada por la interacción de puente de hidrógeno.

Finalmente se observa una señal derivada del hidrógeno del ácido carboxílico en 14.88 ppm, demostrando así la permanencia del grupo CO₂H. Para el compuesto **4** (anexo), la constante de acoplamiento $^2J(^1\text{H}-^{119}\text{Sn})$ es de 56 Hz y el ángulo estimado $\angle\text{C}-\text{Sn}-\text{C}$ utilizando la ecuación de Lockhart ($\theta = 0.0161|{}^2J|^2 - 1.32|{}^2J| + 133.4$) es de 110° perteneciente a una geometría tetraédrica. [88]

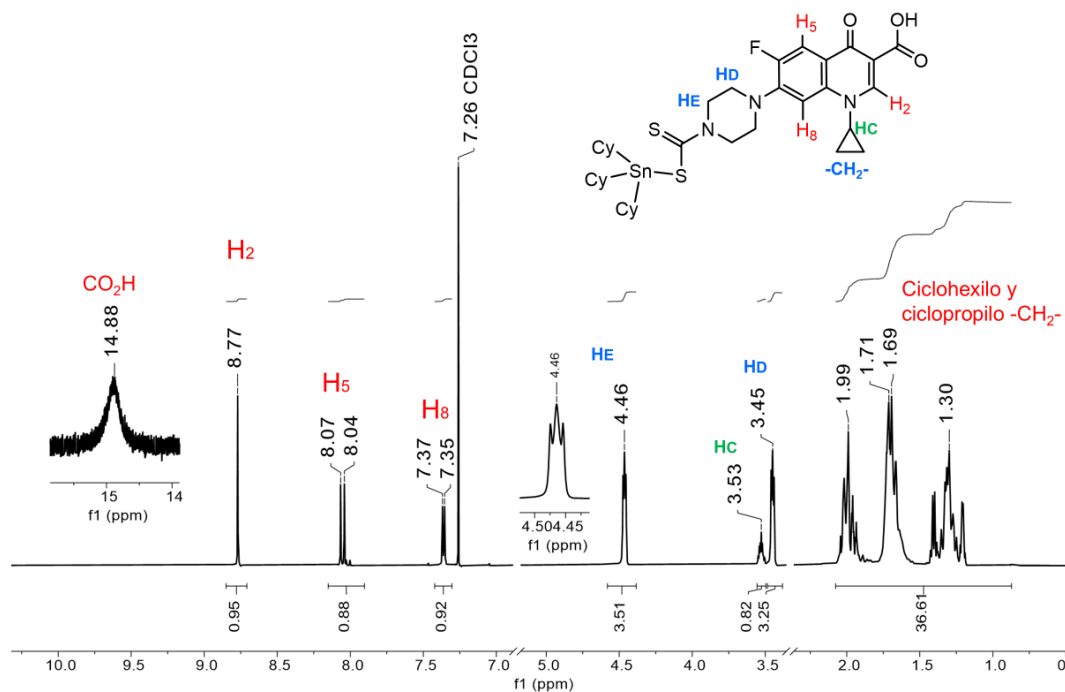


Figura 30. Espectro de RMN ¹H (CDCl₃) del compuesto **2**.

En la figura 31 del espectro de RMN ¹³C, las señales fueron asignadas en función de sus desplazamientos químicos, constantes de acoplamiento ¹⁹F-¹³C y con el apoyo de experimentos de RMN 2D (HSQC y HMBC). Para las señales de los grupos ciclohexilo correspondientes a "α, β, γ, δ" (expansión en anexo), se detectaron las satélites producidas mediante acoplamiento ¹¹⁹Sn-¹³C, que mostraron $J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}) = 163.7, 32.5, 8.7$ y 0 Hz, respectivamente. De acuerdo con el grupo DTC del complejo, se nota un desplazamiento inferior a 200 ppm en relación con la sal de potasio del ligante DTC, con 214 ppm, lo que señala la coordinación del grupo DTC con el triorganoestaño.

El carbono cuaternario del grupo carboxílico y del grupo cetona (Tabla cuatro) no experimenta alteraciones significativas en su desplazamiento químico en los compuestos **1-4**.

Así mismo, se estableció la constante de acoplamiento del compuesto **4** de $1J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn})$ que es de 381 Hz, y el ángulo C-Sn-C que se calculó con la ecuación $\{|(J(^{13}\text{C}-^{119}\text{Sn}))| = 11.4\theta - 875\}$ es de 110° . [88] Este valor se asocia a una geometría tetraédrica.

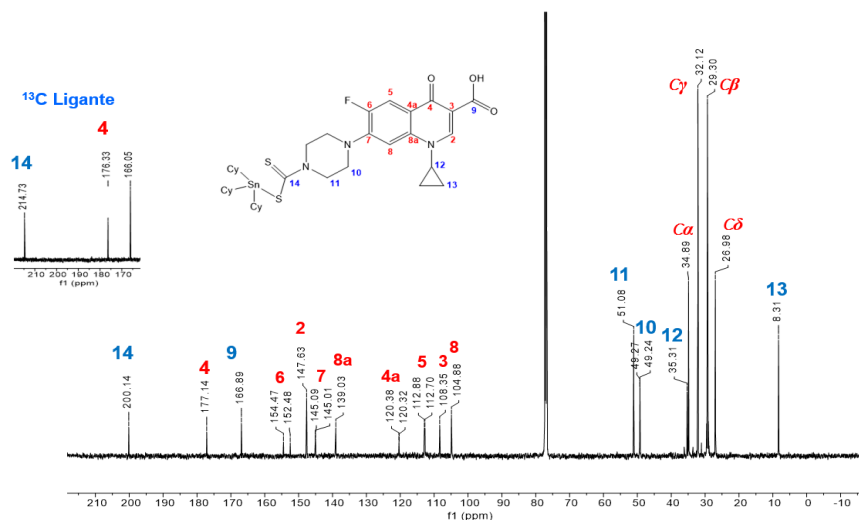


Figura 31. Espectro de RMN ^{13}C del complejo **2** en CDCl_3

La RMN ^{119}Sn proporciona datos relevantes que indican el número de coordinación en solución y la geometría potencial que el átomo metálico puede obtener. Por ejemplo, hay rangos de desplazamiento químico para complejos de triorganoestaño que contribuyen a calcular la cantidad de coordinaciones. Estos valores oscilan entre +200 y -60 ppm si está tetracoordinado, entre -90 y -190 ppm si está pentacoordinado y entre -210 y -400 ppm si muestra una hexacoordinación.[71] En el espectro subsiguiente de ^{119}Sn en la Figura 32, presenta una señal desplazada a -17.64 ppm, lo que indica que la RMN del estaño en disolución del compuesto **2** está coordinado de forma monodentada con el DTC, y que el átomo metálico presenta una geometría tetra-coordinada.

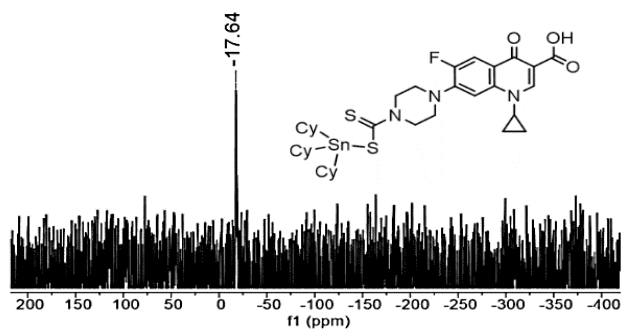


Figura 32. Espectro de RMN ^{119}Sn del compuesto **2** en CDCl_3 .

Tabla 4. RMN ^{13}C y ^{119}Sn en CDCl_3 de los compuestos derivados de triorganoestaño,

Señal	Ligante	1	2	3	4
C-14 (DTC)	214.7	197.5	200.1	199.6	199.3
C-9 (CO_2H)	166.0	166.9	166.8	166.5	166.9
C-4 ($\text{C}=\text{O}$)	176.3	177.2	177.1	176.5	177.1
^{119}Sn	-	-170.0	-17.6	38.7	38.8

La RMN ^{119}Sn facilitó la discusión sobre la geometría que el metal puede adquirir a través de sus desplazamientos químicos. Por ejemplo, de acuerdo con los datos de la bibliografía mencionados en los antecedentes se observó una forma pentacoordinada en el compuesto **1**, mientras que en los complejos **2-4** se observó una forma tetra-coordinada.

5.5 RMN ^1H Análisis de intercambio por deuterio

Se realizó un estudio de intercambio de deuterio con el objetivo de reemplazar el hidrógeno lábil del ácido carboxílico (CO_2H). La figura 33 presenta dos espectros: el primero, en la parte superior, corresponde al compuesto **2**, mientras que el segundo, en la parte inferior, corresponde al mismo compuesto, pero 15 minutos después de añadirle gotas de agua deuterada. Este estudio revela que, aunque en teoría el hidrógeno del ácido carboxílico debería ser lábil, no lo es. Esto se atribuye a que, como se indicó previamente, participa en la creación de un enlace intramolecular con el grupo cetona. Esto se confirma a través de su desplazamiento químico, que se observa hasta 14.8 ppm.[9] Si la señal del hidrógeno hubiera desaparecido, esto indicaría un intercambio total de deuterio. Sin embargo, la situación es completamente distinta y sería necesario emplear otra técnica de síntesis para poder desprotonarlo o utilizar bases más fuertes.

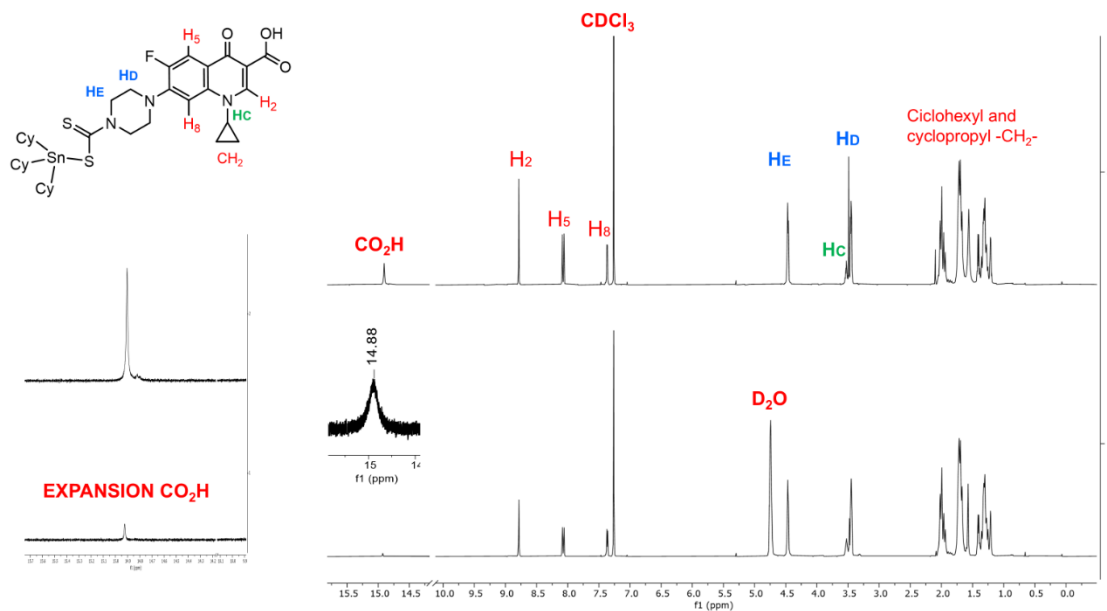


Figura 33. Experimento de intercambio de deuterio en CDCl_3 . En la parte inferior se muestra el espectro después de adicionarle gotas de agua deuterada.

5.6 Análisis de espectrometría de Masas (serie 1)

De acuerdo con el espectro de masas de la figura 34 obtenido a través del método FAB^+ , para el compuesto **2** (derivado de ciclohexilo) se puede observar el ion cuasimolecular $[\text{M}+1]^+$ en 776 m/z, con una intensidad elevada del 60%. En relación con la distribución isotópica, se llevaron a cabo comparaciones entre el patrón isotópico calculado y el experimental, los cuales demostraron ser bastante similares. Además, se notó que la pérdida de un grupo $\text{R} = \text{Ciclohexilo}$ con 692 m/z (100%) se relaciona con el pico base. Por lo general, en el análisis de espectrometría de masas (FAB^+) se identificaron iones quasi moleculares altamente estables $[\text{M}+\text{H}]^+$ que pertenecen a los compuestos **1-4**, presentando una abundancia del 25 al 100%. Además, se identificaron fragmentos únicos a causa de la desaparición de un grupo orgánico enlazados al átomo de estaño $[\text{M}-\text{R}]^+$ (ver tabla 7)

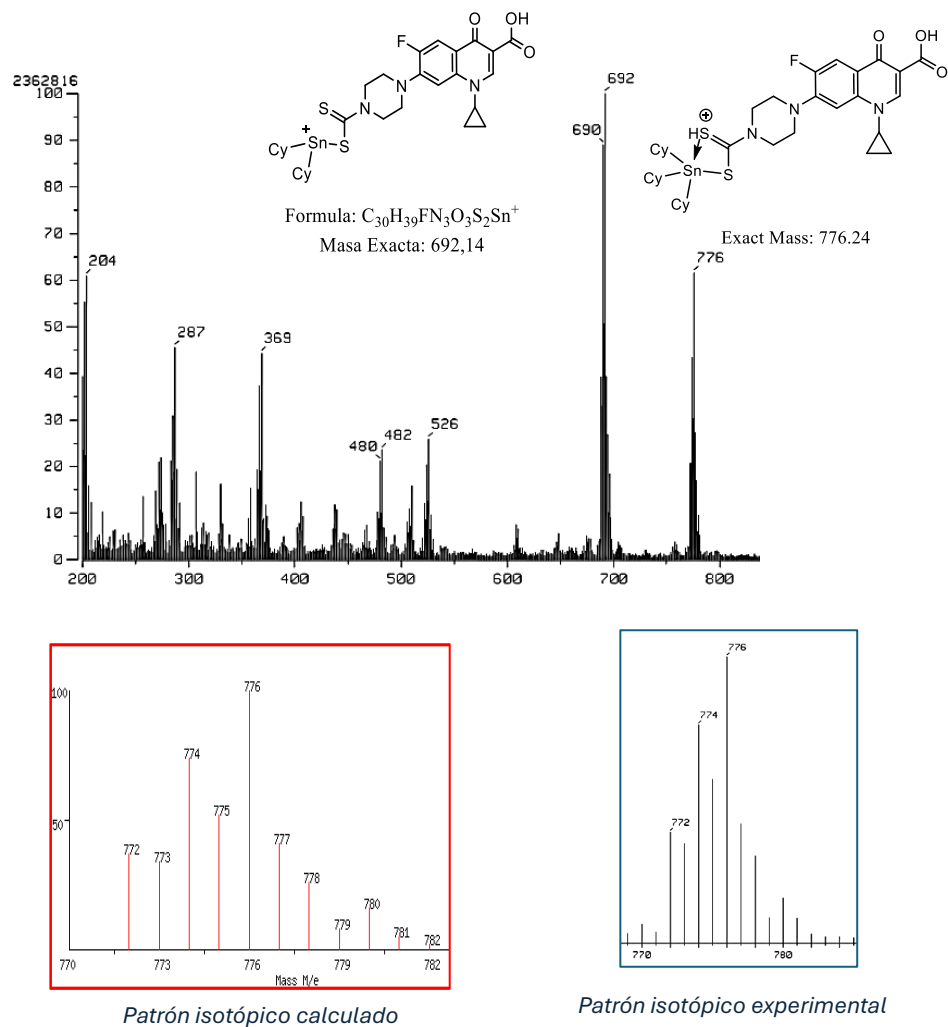


Figura 34. Espectro de espectrometría de masas del compuesto **2** (FAB⁺ en CH₂Cl₂)

5.7 Análisis y síntesis de compuestos 5-7 (serie 2)

Se lograron tres compuestos de clorodi-organoestaño **5-7** (R=fenilo, n-butilo y t-butilo), que sirvieron como base para la generación de nuevos compuestos tetrazólicos, con la finalidad de investigar fármacos y, mediante la utilización de estos ligantes, potenciar en cierto grado la actividad biológica y la solubilidad. La tabla cinco muestra los datos de peso molecular, rendimiento, fórmula empírica y análisis elemental.

Tabla 5. Datos de análisis elemental de los compuestos clorodiorganoestaño (5-7).

Compuesto	Formula empírica	Peso molecular [g/mol]	Rendimiento (%)	Temperatura (°C)	Análisis (%): Encontrado(calculado)		
					C	H	N
5	C ₃₀ H ₂₇ ClFN ₃ O ₃ S ₂ Sn	714.84	87	235-	49.17	3.78	5.81
				238	(50.41)	(3.81)	(5.88)
6	C ₂₆ H ₃₅ ClFN ₃ O ₃ S ₂ Sn	674.86	92	220-	45.91	5.02	6.11
				223	(46.27)	(5.23)	(6.23)
7	C ₂₆ H ₃₅ ClFN ₃ O ₃ S ₂ Sn	674.86	89	230-	46.12	5.07	6.01
				233	(46.27)	(5.23)	(6.23)

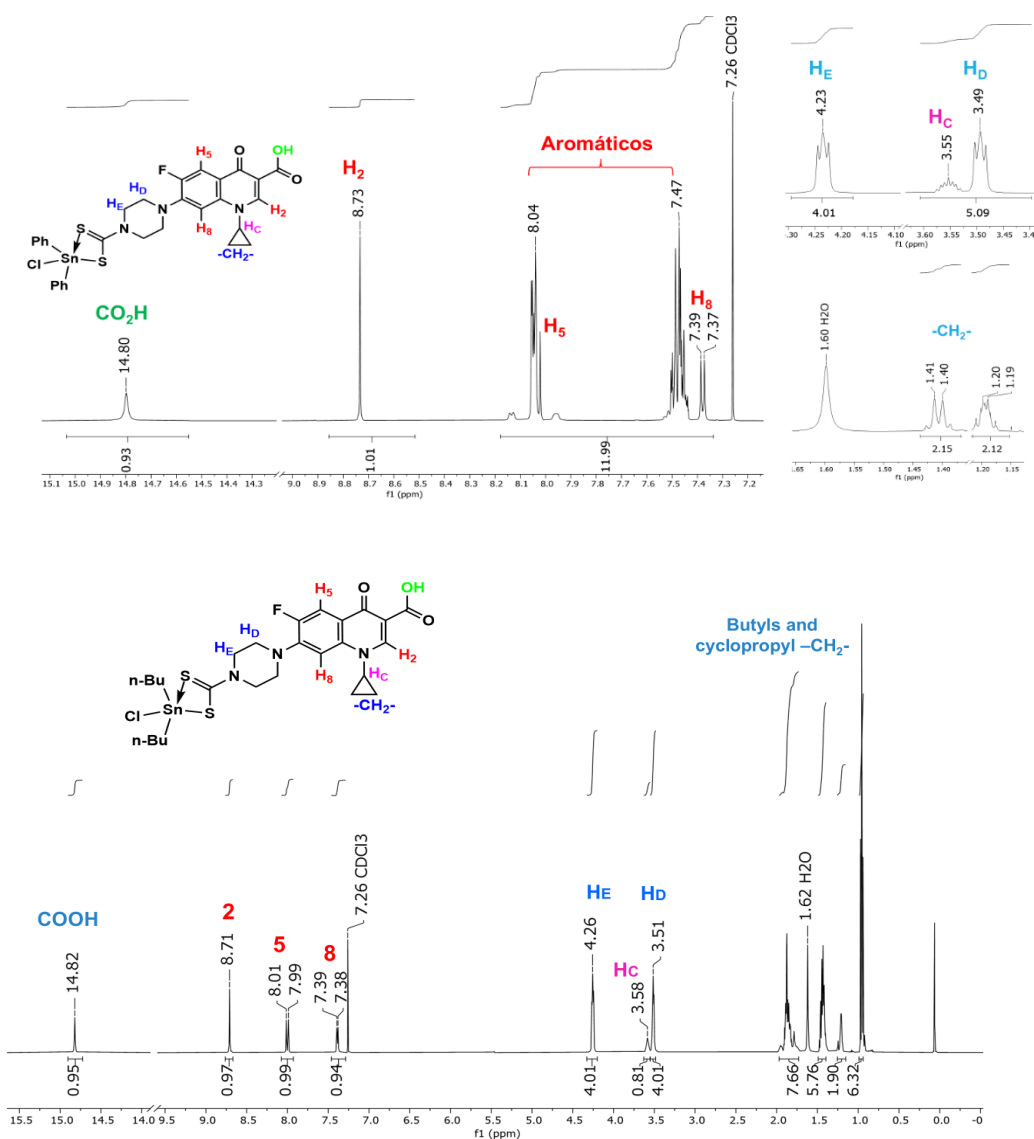


Figura 35. Espectros de RMN ¹H de los compuestos 5 y 6 en CDCl₃.

La figura 35 muestra los espectros de los compuestos **5** y **6** donde se puede observar las señales asociadas al ligante dtc de ciprofloxacino y señales de los grupos diorganoestaño con fenilo y n-butilo. Es evidente la cantidad de señales en ambos espectros y su asignación derivan en su mayoría del ciprofloxacino, por ejemplo, el compuesto **5** derivado de R=fenilo, incorpora dos anillos aromáticos adicionales, los cuales sumados a los hidrógenos H-2 y H-8 generan doce hidrógenos entre 7.4-8.2 ppm. De igual forma, las señales en el compuesto **6** derivados de dibutilestaño se intercalan con las de metilenos del ciclopropilo entre 2 y 1 ppm. Es igualmente importante destacar las señales identificadas en 14.8 ppm, que aluden a la del grupo carboxílico. En RMN ^{13}C se observa que las señales de los compuestos **5-7**, el átomo de estaño se coordina a través del DTC (C-14) que se percibe en 197-199 ppm. Los demás carbonos cuaternarios se mantienen sin modificaciones significativas, lo que sugiere que la coordinación solo se dirige al DTC.

Tabla 6. RMN ^{13}C y ^{119}Sn en CDCl_3 de los compuestos **5-7** derivados de los compuestos clordiorganoestaño(IV)

Señal	^{13}C dtcCIP	5	6	7
C-14 (DTC)	214.70	197.50	198.69	199.36
C-9 (CO ₂ H)	166.00	166.80	166.83	166.83
C-4 (C=O)	176.30	177.20	177.08	177.15
^{119}Sn	-	-315.00	-185.56	-196.59

En RMN ^{119}Sn , la tabla seis presenta los desplazamientos químicos observados de los compuestos **5-7**. En ella se puede notar que el compuesto con difenilestaño muestra un desplazamiento considerablemente superior en -315 ppm, lo que es congruente dado que los sustituyentes aromáticos tienen un efecto de protección al núcleo de estaño, ya sea a través de su efecto estérico y/o su densidad electrónica. Estos cambios químicos se asemejan a los datos proporcionados por Juan Pablo Fuentes-Martínez y su equipo en la figura 36, donde se pueden apreciar diversos ditiocarbamatos derivados de difenilestaño, con desplazamientos químicos observados para dichos compuestos de a) -309, b) -313 y c) -311 ppm respectivamente.[72] De igual manera, se atribuyen a los compuestos **5-7** con geometrías pentacoordinadas en solución, conforme a la bibliografía.

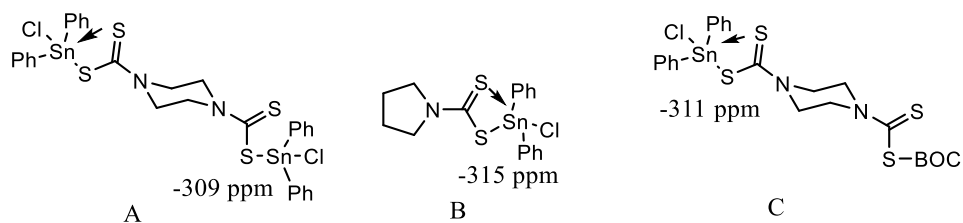


Figura 36. Estructuras de ditiocarbamatos derivados de difenilestaño(IV)

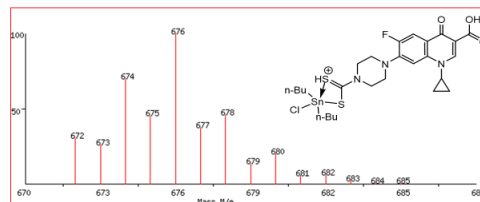
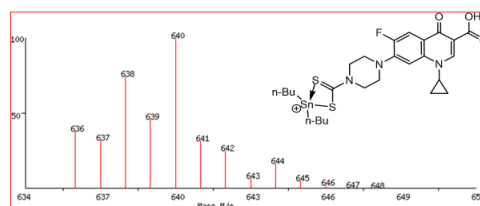
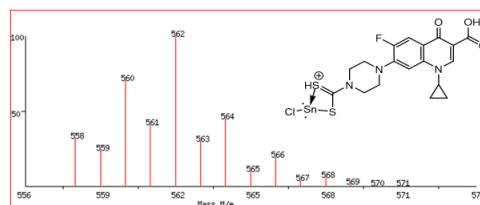
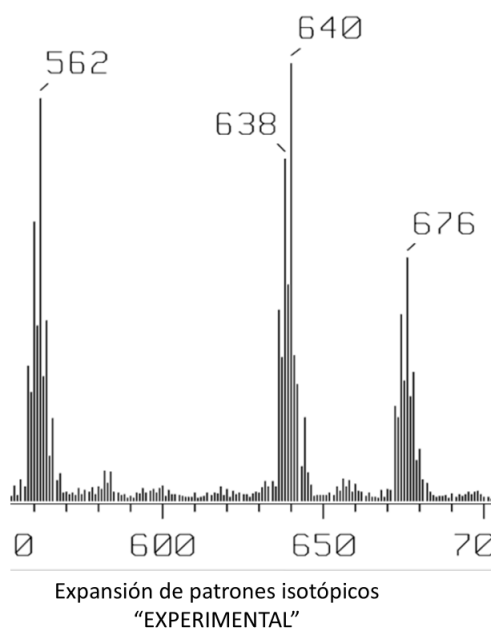
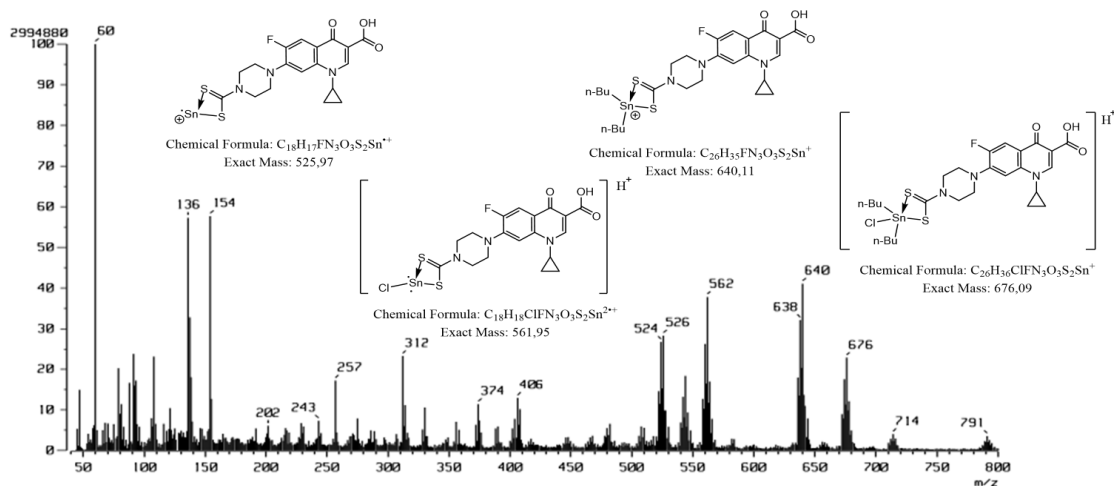
Otros compuestos sintetizados por Jorge Antonio Guerrero y sus colaboradores reportan desplazamientos químicos muy similares. Para el caso de butilestaño reportan valores de -191 hasta -195 ppm mientras que los derivados de difenilestaño de -320 a -322 ppm.[73]

El análisis de espectrometría de masas (FAB⁺) mostró fragmentos muy característicos en el espectro con patrones isotópicos bien definidos. El compuesto **6** (figura 37) presenta fragmentos importantes, por ejemplo, el ion cuasimolecular en 676 m/z (20%) [M+1]⁺ y en 640 m/z (40%) el fragmento obtenido por la pérdida del átomo de cloro, en 562 m/z, el fragmento de la pérdida de dos grupos R y para finalizar, en 526 m/z (30%) el ligante unido solamente al átomo de estaño. Se realizaron las comparaciones del patrón isotópico calculado contra el experimental arrojando datos muy similares.

La tabla siete resume los fragmentos más destacados encontrados, donde se pudo apreciar todos los iones cuasimoleculares. Los iones con mejor estabilidad son por parte de los compuestos triorganoestaño, por ejemplo, en el compuesto **4**, donde su pico base (PB) simboliza el ion cuasimolecular. Los compuestos diorganoestaño generaron fragmentos en menor cantidad, no obstante, la fragmentación producida se menciona en la bibliografía, como, por ejemplo, la pérdida del átomo de cloro [M-Cl]. [73]

Tabla 7. Datos de los fragmentos más importantes en espectrometría de masas de los compuestos **1-7** en FAB⁺.

Compuesto	Fragmentos
1	758 (25%) [M+H], 680 (35%) [M-Ph], 351 (PB) [Ph ₃ Sn]
2	776 (60%) [M+H], 692 (PB) [M-Cy], 369 (45%) [Cy ₃ Sn], 526 (25%) [M-Cy ₃]
3	698 (95%) [M+H], 640 (96%) [M-nBu], 291 (PB) [n-Bu ₃ Sn]
4	572 (PB) [M+H], 556 (50%) [M-Me ₃]
5	716 (3%) [M+H], 680 (5%), 638 (3%) [M-Ph]
6	676 (20%) [M+H], 640 (40%) [M-Cl], 562 (38%) [M-nBu ₂], 526% (35%) [^{dtc} CIPSn]
7	676 (10%) [M+H], 640 (15%) [M-Cl], 526% (3%) [^{dtc} CIPSn]



Expansión del patrón isotópico "CALCULADO"

Figura 37. Espectro de Masas (FAB⁺) del compuesto 6.

5.8 Comparaciones espectroscópicas de los compuestos 1-7

La tabla ocho muestra los datos de análisis de la RMN ¹H; ahí se puede observar que todos los compuestos muestran la señal del grupo carboxílico. Como dato general en el análisis del ^{dtc}CIP se utilizaron 3 mg del compuesto en 1 mL de disolvente (DMSO-d₆) con la finalidad de tener señales más finas. Así mismo esto significa que se trata de una muestra diluida y por tal motivo el CO₂H no se observa porque el disolvente contiene una gran cantidad de agua que intercambia fácilmente el protón del grupo

carboxílico, mientras que estudios de otros compuestos se realizaron en un disolvente libre de agua, sí se observa el protón del ácido (por ejemplo, los compuestos **5** y **6** de la figura 35). En el intercambio de deuterio al utilizar CDCl_3 y gotas de D_2O no ocurre el intercambio instantáneamente como es en el caso del $^{\text{dtc}}\text{CIP}$. Esto quiere decir que dicho análisis depende de las condiciones de la RMN y en gran medida de la cantidad de agua que contenga el disolvente, pues en el experimento se redujo la señal del protón a pesar de adicionarle gotas de agua deuterada que, a nivel molecular para ser una muestra diluida, la señal permaneció por la fuerza de la interacción intramolecular. Así mismo, esto significa que la generación del ion carboxilato no ocurrirá con bases débiles, pues en este trabajo se utilizaron 2 equivalentes de KOH para reemplazar los hidrógenos del clorhidrato ($\text{R}_2\text{N}^+\text{H}_2\text{-Cl}$) y generar el DTC al adicionar disulfuro de carbono. Lo que podría sugerir para la desprotonación del grupo carboxílico es la adición de más equivalentes de base de KOH debido a que el pH de la solución aumenta por los iones hidróxido, lo que resulta favorable, pues al adicionarle un equivalente más, el compuesto se solubiliza completamente y en consecuencia el rendimiento aumenta.

Tabla 8. Datos de RMN ^1H [δ (ppm)] de los compuestos **1-7**.

Señales	Compuestos							
	* $^{\text{dtc}}\text{CIP}$	1	2	3	4	5	6	7
CO_2H	-	14.86	14.88	14.80	14.87	14.80	14.80	14.81
H-2	8.54	8.75	8.77	8.70	8.74	8.73	8.73	8.74
H-5	7.83/7.81 (12Hz)	8.05/8.03 (10Hz)	8.07/8.04 (15Hz)	7.98/7.96 (10Hz)	8.03/8.01 (10Hz)	**8.02/8.01 (traslape)	8.04/8.01 (15Hz)	8.04/8.01 (15Hz)
H-8	7.48/7.47 (6Hz)	7.35/7.34 (5Hz)	7.37/7.35 (10Hz)	7.35/7.33 (10Hz)	7.36/7.35 (5Hz)	7.39/7.37 (10Hz)	7.40/7.38 (10Hz)	7.40/7.39 (5Hz)
H _c	3.74	3.52	3.53	3.54	3.53	3.55	3.58	3.58
-CH ₂ - (ciclopropilo)	1.31- 1.09	1.40- 1.20	1.41- 1.20	**1.41- 1.20	1.41- 1.20	1.41-1.19	**1.41- 1.20	**1.41- 1.20
H _D	3.26	3.44	3.45	3.46	3.45	3.49	3.51	3.51
H _E	4.53	4.36	4.46	4.45	4.43	4.23	4.26	4.28
Fenilo		7.73- 7.41				8.04-7.47		
Ciclohexilo			1.99- 1.30					
n-Butilo				1.64- 0.91			1.88- 0.96	
t-Butilo								1.52
Metilo					0.65			

* Los datos de RMN ^1H fueron adquiridos en 600 y 500 MHz. $^{\text{dtc}}\text{CIP}$ en $\text{DMSO}-d_6$ y compuestos **1-7** en CDCl_3 . **Traslape de señales.

Los espectros de RMN ^{19}F (anexo) exhiben señales singulares centradas aproximadamente en -121 ppm para los compuestos **1**, **3**, **5** y **7** con multiplicidad doble de doble (dds). Esto se debe al acoplamiento entre flúor e hidrógeno H-2 y H-5, con

constantes de acoplamiento de $^3J(^{19}\text{F}-^1\text{H}) = \sim 10 \text{ Hz}$ y $^4J(^{19}\text{F}-^1\text{H}) = \sim 5 \text{ Hz}$, lo que señala un ambiente químico único para el flúor. Estas variaciones son propias de sistemas altamente electronegativos de fluoro-aromáticos. La señal de flúor indica que todos los átomos se encuentran en un ambiente equivalente o simétrico. Y en resumen, solamente se optó por examinar esos compuestos ya que no había una variación significativa en sus desplazamientos químicos de ^{19}F . Los datos de la tabla nueve de la RMN ^{13}C indican que antes de ser coordinado con estaño, el C-14 del $^{\text{dtc}}\text{CIP}$ presenta un desplazamiento de 214 ppm. El desplazamiento a campo bajo se debe a que el par libre del nitrógeno interactúa mejor con el carbono, lo que se percibe más como un enlace doble y provoca una circulación paramagnética o una menor protección en el $^{\text{dtc}}\text{CIP}$ (figura 9). Por ejemplo, los C-14 en los compuestos **1-7** también variarán dependiendo del tipo de sustituyente en el átomo de estaño, siendo los grupos alquilo los que más desplazamiento químico tienen.

Basándonos en la información espectroscópica, podemos examinar lo siguiente: En RMN ^{119}Sn , los grupos aromáticos provocan una protección electrónica y estérica al proteger el núcleo de estaño. Por esta razón, los compuestos que poseen fenilos se perciben con un desplazamiento más negativo que los derivados de alquilo, por ejemplo, los compuestos **1** y **5**. También es notable que, entre los alquilados, el compuesto **2**, al contener ciclohexilos, produce un efecto estérico superior en comparación con los de n-butilos o metilos; esto podría deberse a las distintas conformaciones que dicho sustituyente tiene. Se observa una mayor protección de los compuestos diorganoestaño en comparación con los compuestos **1-4**, lo que coincide con los rangos encontrados en la bibliografía donde los compuestos pentacoordinados se encuentran entre -90 a -190 ppm, mientras que los tetracoordinados oscilan entre +200 a -60 ppm, con algunas excepciones de los derivados organoestaño aromáticos que muestran un efecto de protección muy evidente.

Tabla 9. RMN ^{13}C y ^{119}Sn [δ (ppm)] de los compuestos **1-7**.

Compuesto	δ
Ph_3SnCl	-49.19
Cy_3SnCl	+69.98
Bu_3SnCl	+153.08
Me_3SnCl	+169.15

1 R = Ph
2 R = Cy
3 R = ^nBu
4 R = Me

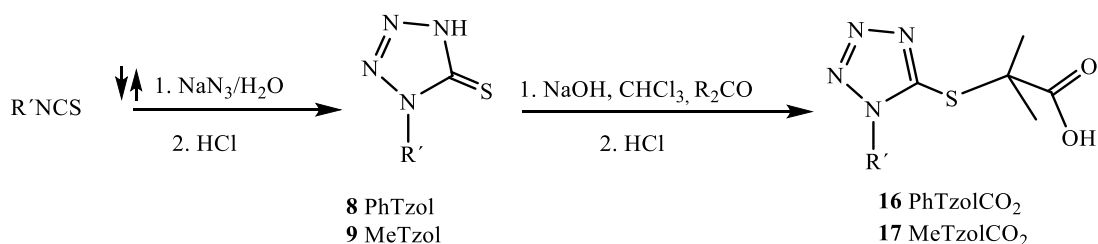
5 R = Ph
6 R = ^nBu
7 R = ^iBu

Señales	Compuestos							
	^{13}C	1	2	3	4	5	6	7
C-14 (DTC)	214.7	197.5	200.1	199.6	199.3	197.5	198.69	199.36
C-9 (CO_2H)	166.0	166.9	166.8	166.5	166.9	166.8	166.83	166.83
C-4 (C=O)	176.3	177.2	177.1	176.5	177.1	177.2	177.08	177.15
^{119}Sn	-	-170	-17.6	38.71	38.8	-315	-185.56	-196.59

5.9 Preparación de ligantes tetrazólicos (8, 9, 16 y 17)

En esta sección se logró sintetizar diferentes compuestos tetrazólicos con la finalidad de ser utilizados como ligantes coordinantes hacia el átomo de estaño. Al unir los compuestos tetrazólicos con los complejos **5-7** mediante una reacción ácido-base, generamos compuestos hexacoordinados y con el propósito de mejorar los resultados antibacterianos y realizar un análisis estructural diferente, se incluyeron grupos tetrazólicos alquílicos y aromáticos. Estos ligantes tetrazólicos se describen a continuación, porque sirvieron como base para la generación de los compuestos hexacoordinados de diorganoestaño(IV).

Para la obtención de los compuestos **8, 9, 16** y **17** (esquema cuatro), como primer paso se realizó una reacción de ciclo-adición 1,3-dipolar, mediante el isotiocianato de fenilo y/o metilo, con azida de sodio en medio acuoso. La reacción se mantuvo a reflujo durante 24 horas hasta que la mezcla se homogeneizó, luego se filtró para eliminar los residuos. Posteriormente se añadió HCl, lo que resultó en un precipitado blanco que fue filtrado en el embudo Buchner. Una vez analizados los resultados, como segundo paso se llevó a cabo la reacción multicomponente, conocida comúnmente como reacción de Bargellini. Esta reacción es un acoplamiento *in situ* de cloroformo, NaOH, acetona y un nucleófilo (compuestos **8** y **9**) para generar ácidos carboxílicos (compuestos **16** y **17**) que posteriormente sirvieron para la obtención de complejos híbridos hexacoordinados.



Esquema 4. Reacciones de los ligantes tetrazólicos.

El mecanismo de reacción sugerido por Weizmann (figura 38) para la reacción y obtención de ácidos carboxílicos implica varios pasos. El primer paso es el resultado del ataque nucleofílico de la base NaOH al cloroformo para la creación del carbanión. El siguiente paso implica la creación del intermediario 2,2-dicloro-3,3-dimetiloxirano mediante el carbanión y la cetona, lo que provoca una rápida sustitución intramolecular. La reacción del epóxido, al ser reactivo, es propensa a los ataques nucleofílicos y genera un cloruro de acilo que puede ser hidrolizado al carboxilato bajo las condiciones básicas del medio. El paso final consiste en añadir un medio ácido para la protonación y formación del ácido carboxílico. [90]

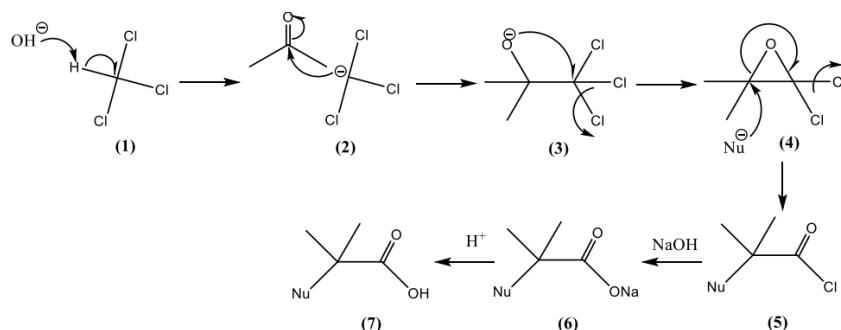
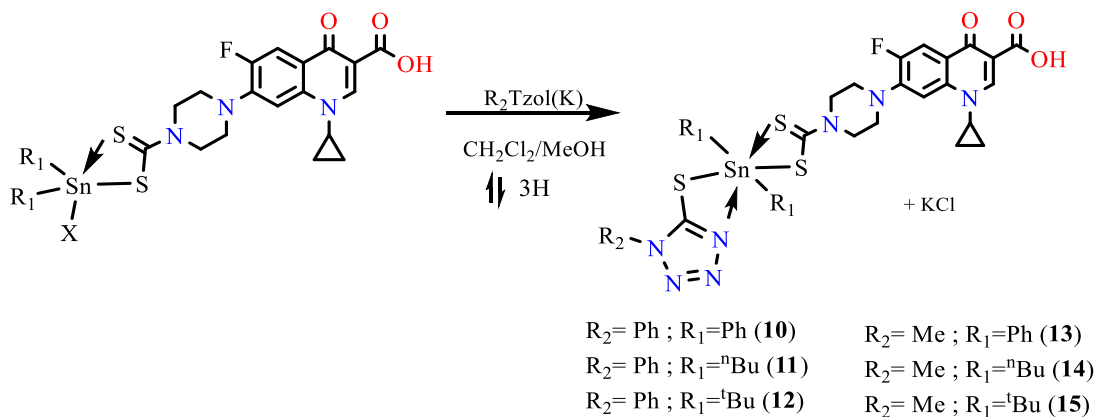


Figura 38. Mecanismo de reacción para la síntesis de ácidos carboxílicos.

5.10. Síntesis de los compuestos 10-15 (Serie 3 y 4)

Los compuestos híbridos de las series 3 y 4 se obtuvieron mediante sustitución nucleofílica del átomo de cloro en los clorodiorganoestaños (compuestos **5-7**, serie 2) por los ligandos tetrazólicos **8** y **9** (esquema cinco). Este procedimiento permitió preparar complejos heterolépticos del tipo $^{dtc}CIPSnR'_2Tzol-R$ (donde $R'=Ph$, n-butilo y t-butilo) y sustituyentes R equivalentes a fenilo y metilo.



Esquema 5. Síntesis de los compuestos híbridos con feniltetrazol y metiltetrazol (compuestos **10-15**).

La figura 39 presenta los espectros de RMN 1H para dos ejemplos; el espectro del lado izquierdo corresponde al compuesto **13** y el espectro del lado derecho al compuesto **11**. Los dos espectros exhiben las señales del ^{dtc}CIP (metilenos de ciclopropilo, metilenos de piperazina, hidrógenos Hc, H-2, H-5 y H-8). La distinción entre estos se basa en los sustituyentes R_1 y R_2 , por ejemplo, entre la zona de ocho y siete ppm el compuesto **13** incluye doce hidrógenos aromáticos, diez hidrógenos de los dos grupos fenilo y dos hidrógenos de H-5 y H-8 respectivamente. De igual forma, se observan protones del grupo ($R_2 = Me$) como singulete en 3.75 ppm. En el caso del espectro del compuesto **11**, el sustituyente $R_2 = Ph$ evidencia una incorporación de cinco protones aproximadamente en 7.5 ppm, mientras que entre 2.0 y 1.0 ppm se pueden detectar las señales de los n-butilos que incorporan dieciocho hidrógenos, junto con los cuatro de los metilenos del ciclopropilo. Las señales del protón del ácido carboxílico se registraron en 14.82 y 14.80 ppm, respectivamente.

de C-14 pertenecen al carbono del ditiocarbamato con un valor de 198.70 ppm, C-4 y C-9 aparecen en 176.94 y 166.78 ppm sin alteraciones en su desplazamiento respecto al ligante y respecto a las señales aromáticas y no aromáticas del fragmento del ciprofloxacino, ya fueron descritas en la sección de caracterización del ligante ^{dtc}CIP.

En RMN ¹¹⁹Sn los compuestos clorados **5-7** muestran un cambio significativo cuando son coordinados con el ligante tetrazólico correspondiente, por ejemplo: el espectro del compuesto **6** tiene un desplazamiento de -185.56 ppm y al transformarlo tiene un valor de -213.03 ppm en el compuesto **14** (figura 41). De acuerdo con los desplazamientos químicos que presentan los compuestos **10-15**, podemos sugerir una coordinación hexacoordinada con rangos que se encuentran dentro del margen propuesto en la bibliografía (-210 a -400 ppm).

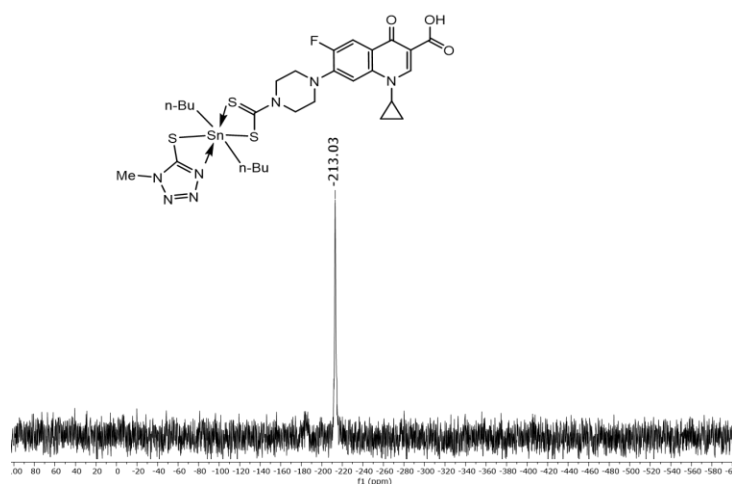


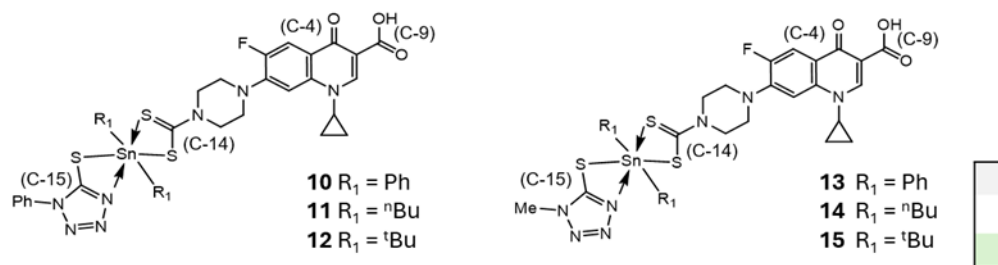
Figura 41. Espectro de RMN ¹¹⁹Sn del compuesto **14** en CDCl₃

5.11 Comparaciones espectroscópicas de los compuestos 10-15

En la tabla 10 se presentan de forma comparativa los datos de RMN ¹³C y ¹¹⁹Sn de los compuestos **10-15**, donde se puede apreciar que los desplazamientos químicos de los DTCs se encuentran entre 196.6 y 199.03 ppm. En el ligante los sustituyentes fenilo en comparación con los de alquilo tienen un efecto de protección a través del efecto estérico e inductivo, lo que produce una protección al núcleo de estaño, razón por la cual en ¹¹⁹Sn se presentan en valores más negativos. Los desplazamientos químicos en C-9 y C-4 no varían, ya que el átomo de estaño no se coordina hacia ese sitio. El carbono cuaternario (NCS) de los ligantes tetrazólicos **8** y **9** se encuentra en 163.8 y 158.6 ppm en su forma protónica, mientras que su desplazamiento químico se modifica en 158.4 para el tetrazol-Ph y mientras que para el tetrazol-Me se mantiene en ~158.3 ppm cuando ambos se coordinan con el átomo de estaño.

El intercambio del grupo fenilo por metilo en el tetrazol no genera alteraciones en los desplazamientos químicos de los núcleos, lo que parece sugerir que los desplazamientos químicos de ^{13}C y ^{119}Sn están vinculados más con el tipo de sustituyente que rodea al estaño.

Tabla 10. Datos de RMN ^{13}C y ^{119}Sn (ppm) de los compuestos **10-15** en CDCl_3 .



		COMPUESTOS					
Señal	^{13}C CIP	10	11	12	13	14	15
C-14(DTC)	214.7	197.48	199.03	198.87	196.60	198.70	198.66
C-9 (CO_2H)	166.0	166.81	166.78	166.93	166.72	166.78	166.79
C-4 (C=O)	176.3	177.16	177.07	176.99	176.98	176.94	176.19
C-15 (NCS)	-	158.24	158.44	159.16	157.00	160.31	158.92
^{119}Sn	-	-322.22	-213.56	-216.74	-320.60	-213.03	-215.08

5.12 Análisis de espectrometría de masas (serie 3 y 4)

Tras el estudio de RMN en el que se confirmó la coordinación del estaño de penta a hexacoordinación, en la espectrometría de masas (FAB^+) del compuesto **11** (figura 42), no se detecta el ion molecular. No obstante, es posible observar otro fragmento significativo que evidencia la coordinación de (fragmento 792 m/z). Este fragmento posee una abundancia del 15% y es caracterizado por la pérdida de nitrógeno molecular (N_2). El fragmento identificado como DTCsSnR_2^+ es el fragmento más visible en otros espectros como por ejemplo los compuestos **12**, **13** (tabla once) y en ciertas situaciones simboliza el pico base (ejemplo: compuesto **15**). La tabla once presenta los fragmentos más significativos observados en espectrometría de masas. Los compuestos **14** y **15** mostraron los fragmentos Me-TzolSnR_2 con abundancia del 20% y 10%, respectivamente, lo que demuestra la coordinación con el tetrazol. Así mismo

también el fragmento $[DTCSn]^+$ fue observado en varios compuestos. Se realizaron otros análisis en otras técnicas de ionización; sin embargo, FAB^+ fue la más adecuada a pesar de no observarse los iones moleculares.

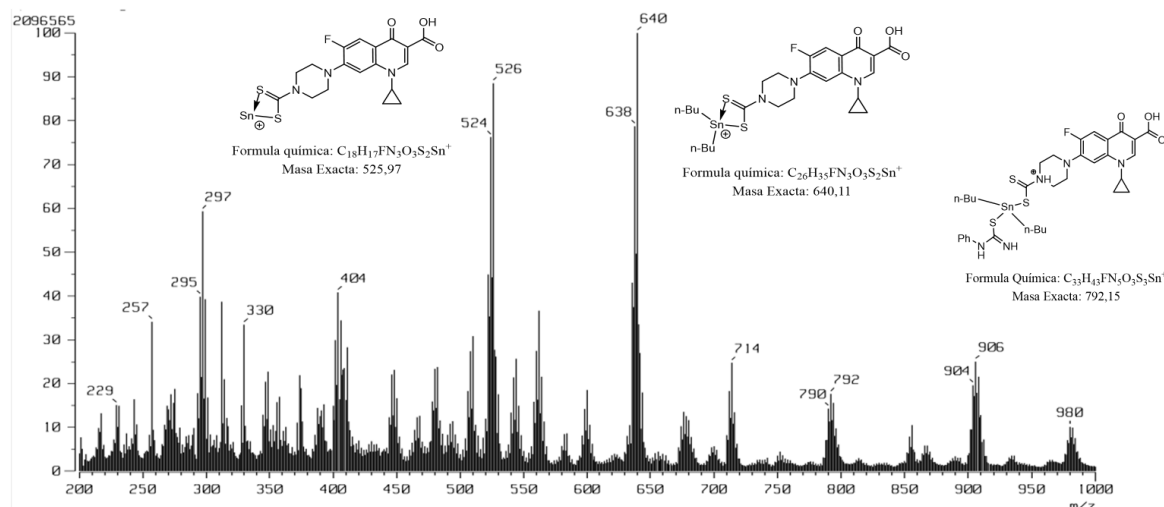


Figura 42. Espectro de espectrometría de masas del compuesto 11 (FAB^+).

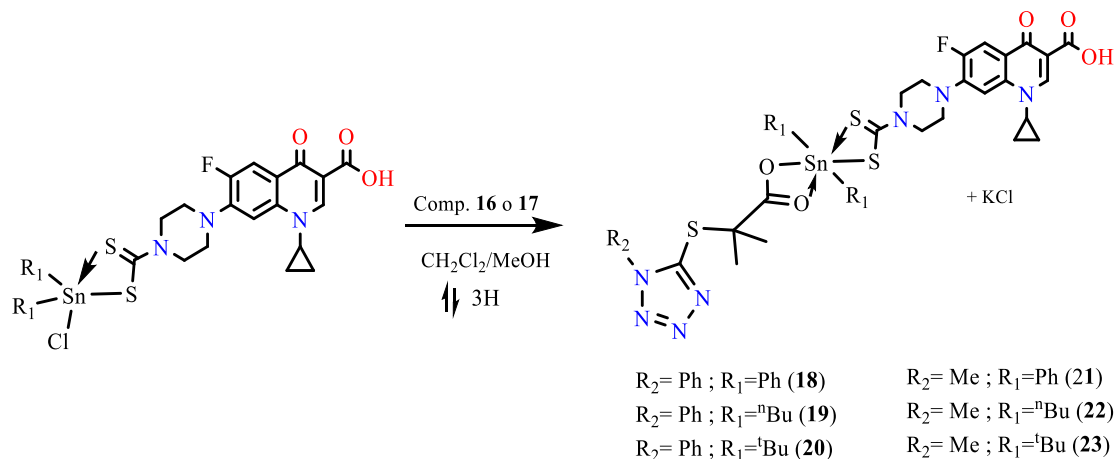
Tabla 11. Fragmentos característicos de compuestos 10-15.

Compuesto	Fragmentos (m/z)
10	680 (20%) $[^{dtc}CIPSnPh_2]^+$
11	792 (15%) $[^{dtc}CIPSn^nBu_2SCN_2H_2Ph]^+$, 640 (PB) $[^{dtc}CIPSn^nBu_2]^+$, 526 (90%) $[^{dtc}CIPSn]^+$
12	640 (20%) $[^{dtc}CIPSn^tBu_2]^+$, 526 (5%) $[^{dtc}CIPSn]^+$
13	754 (5%) $[^{dtc}CIPSnHPh_2SCNMe]^+$, 680 (50%) $[^{dtc}CIPSnPh_2]^+$, 636 (20%) $[^{dtc}CIPSnHPh_2-CO_2H]^+$ 389 (20%) [MeTzol-Ph]
14	712 (5%) $[^{dtc}CIPSn^nBu_2SCNMe-1]^+$, 640 (90%) $[^{dtc}CIPSn^nBu_2]^+$, 55 (PB) Fragmento de Matriz. 349 (20%) [MeTzol- ^t Bu]
15	526 (80%) $[^{dtc}CIPSn]^+$, 640 (PB) $[^{dtc}CIPSn^nBu_2]^+$,

5.13 Síntesis de los compuestos 18-23 (serie 5 y 6)

La síntesis de las series cinco y seis (esquema seis) se realizó in situ a partir del ligante tetrazólico (compuestos **16** y **17**). El primer paso es una desprotonación del ácido carboxílico (en MeOH) mediante una base de KOH en relación 1:1 hasta generar completamente el ligante carboxilato. Después, la solución se filtra en un embudo ordinario y es adicionada al respectivo ditiocarbamato de clordiorganoestaño (compuestos **5-7**) previamente solubilizado en diclorometano. Para finalizar, la solución fue llevada a reflujo por 3 horas y después se mantuvo en agitación durante

21 horas. Posteriormente, se añade sulfato de sodio anhidro y se filtra y la solución se concentra en sequedad y luego se examina el compuesto.



Esquema 6. Síntesis de compuestos híbridos (**18-23**) a partir de los compuestos **5-7** y los ligantes **16** y **17**.

5.14 Análisis por espectroscopía de IR (serie 1-6)

En los espectros de IR de los compuestos enlistados en la figura 43 no se observa la banda $\nu(\text{OH})$ que representa el ácido carboxílico; sin embargo, sí se observa la banda de estiramiento observada en 1700 cm^{-1} que corresponde al grupo carbonilo. La ausencia de la banda del $\nu(\text{OH})$ se atribuye a la formación de un puente de hidrógeno generado por una interacción intramolecular entre el grupo cetona, que crea un anillo de 6 miembros. Esto impide que la banda de estiramiento entre el oxígeno e hidrógeno anule la polaridad del enlace. Así mismo, se puede observar la banda de estiramiento del enlace C—O del grupo carboxilo en $\sim 1200 \text{ cm}^{-1}$, por lo que no cabe duda de la presencia del grupo CO_2H . Si el caso fuera contrario, que la especie estuviera ionizada en su forma de carboxilato (CO_2^-), la vibración del carbonilo no se observaría en 1700 cm^{-1} y se desplazaría a un valor alrededor de $\sim 1550 \text{ cm}^{-1}$ por la vibración fuerte de estiramiento asimétrica y otra en $\sim 1400 \text{ cm}^{-1}$ de estiramiento simétrico, que en resumen son bandas que no se observan en los espectros. En la región de 1600 cm^{-1} se muestra la banda de la vibración del carbonilo del grupo cetona y del mismo modo, en relación con el grupo DTC, tiene una única vibración en $\sim 1000 \text{ cm}^{-1}$, lo que indica una coordinación asimétrica bidentada.

Con relación a los compuestos resultantes de la reacción de bargellini (compuestos **18-23**), no se logró llevar a cabo un estudio de la diferencia entre las bandas de $V_{\text{asim}}(\text{CO}_2)$ y $V_{\text{sim}}(\text{CO}_2)$ para determinar la variación en sus frecuencias y proponer la forma de coordinación del grupo carboxilato, ya que la vibración asimétrica del grupo

carboxilato se interpone con la vibración del grupo ceto del ligante ciprofloxacino y la vibración simétrica con otras bandas. En conclusión, los espectros de infrarrojo de los compuestos **1**, **5** y **10** (figura 43) no muestran diferencias significativas entre ellos. Al tener grupos similares, pareciera que se trata del mismo compuesto, no obstante, a través de otras técnicas espectroscópicas se puede distinguir concretamente los diferentes compuestos. La modificación de los sustituyentes de grupos alquilo, como por ejemplo el compuesto **3**, y contrastarlos con compuestos con grupos fenilo, se nota la diferencia, ya que en 2800 y 2900 cm^{-1} se pueden apreciar las vibraciones CH_2 y CH_3 en los sustituyentes de n-butilo y t-butilo, mientras que en 3000 cm^{-1} bandas $\nu(\text{C}-\text{H}_{\text{Aromáticos}})$ así mismo en 600-700 cm^{-1} las vibraciones de flexión aromáticas (C-H).

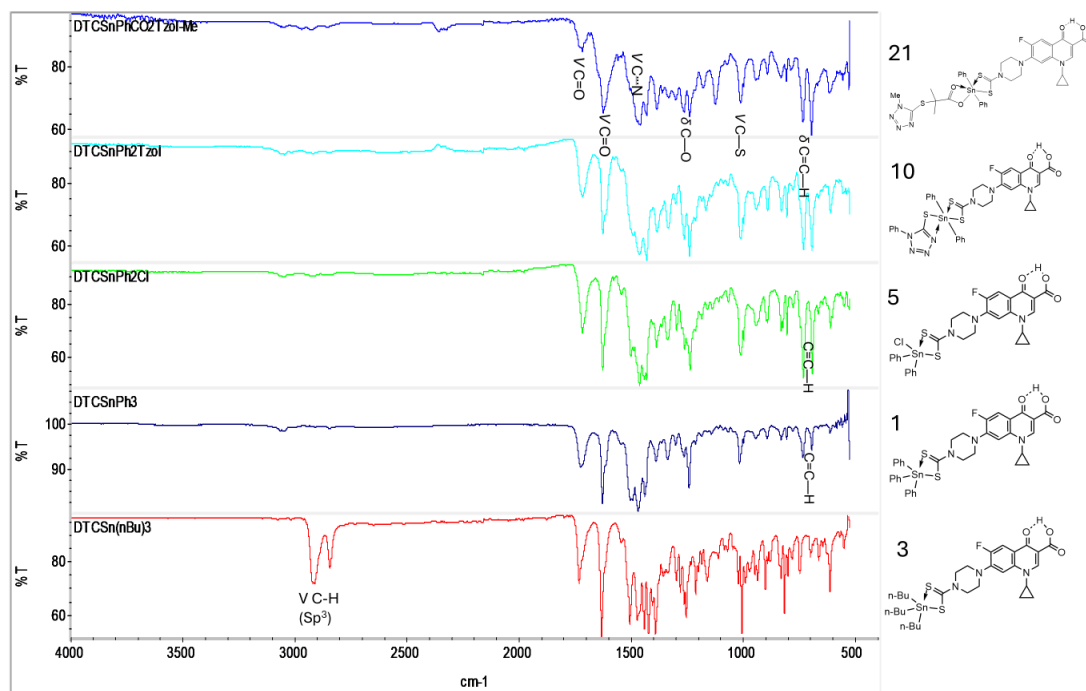


Figura 43. Análisis comparativo de FT-IR de algunos compuestos de las series 1-6.

5.15 Análisis de RMN la serie 5 y 6

En el espectro de RMN ^1H del compuesto **20** (figura 44) se puede observar en 14.80 ppm la señal que corresponde al ácido carboxílico característico de las quinolonas, en 8.72 ppm la señal del protón vinílico H-2, en 8.02 y 7.40 ppm se observaron los dobletes generados por los acoplamiento con flúor y corresponden a las señales H-5 y H-8, respectivamente. La señal alrededor de 7.5-7.6 corresponde al grupo fenilo del anillo tetrazol e integra para 5 protones, así mismo las señales de los dos metilos β al carbonilo del carboxilato en el ligante se observan en 1.82 ppm, sin embargo, se

traslapa con otra señal de los butilos. Las señales de la piperazina en 4.27 y 3.50 corresponden a **H-E** y **H-D** y no presentan grandes cambios en sus desplazamientos al igual que **H_c** en 3.58 ppm. Las señales del ciclopropilo también se superponen con la señal de los metilenos del butilo, sin embargo, con la integración y tomando en cuenta las señales de los butilos, metilenos de ciclopropilo y los metilos β al carbonilo integran para dieciocho, cuatro y seis protones respectivamente y sumados integran para veintiocho hidrógenos.

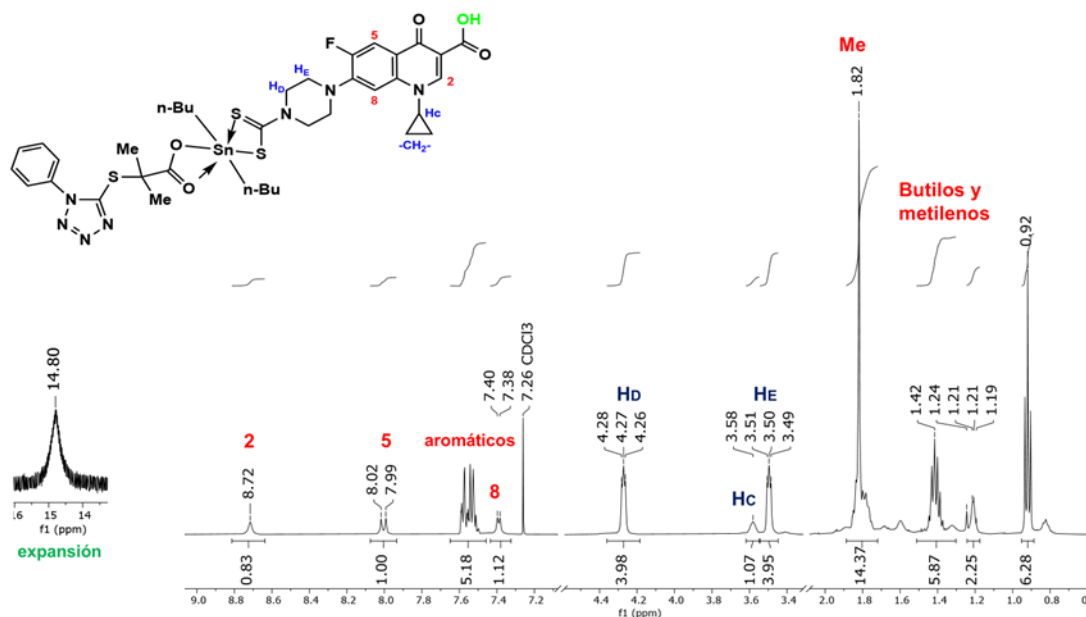


Figura 44. Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **20**.

En RMN ^{13}C (figura 45) se observaron las señales del ciprofloxacino, las cuales corresponden a los carbonos de C2-C14, y se observaron señales adicionales provenientes del ligante, por ejemplo, la señal que corresponde al carbono cuaternario (C-15) del anillo tetrazólico (NCS) es observada en 153.16 ppm. Las señales junto a ella corresponden al carbono seis (C-6), y constituyen un doblete (154.56 y 152.57 ppm) por el acoplamiento con flúor y tienen una constante de acoplamiento de 248.75 Hz. El carbono dieciséis correspondiente al grupo carboxilato unido al estaño es observado en 178.87 ppm, mientras que este átomo en el espectro de su análogo TzolCO_2Na es observado en 174.17 ppm, lo cual demuestra la coordinación del carboxilato hacia el átomo de estaño. La señal del C-17 corresponde al carbono cuaternario C- α al carbonilo observado en 57.71 ppm y la señal de C-18 “metilos” se observa en 26.46 ppm mientras que las señales para los carbonos aromáticos del fenilo unido al tetrazol se observaron de 124 a 134 ppm.

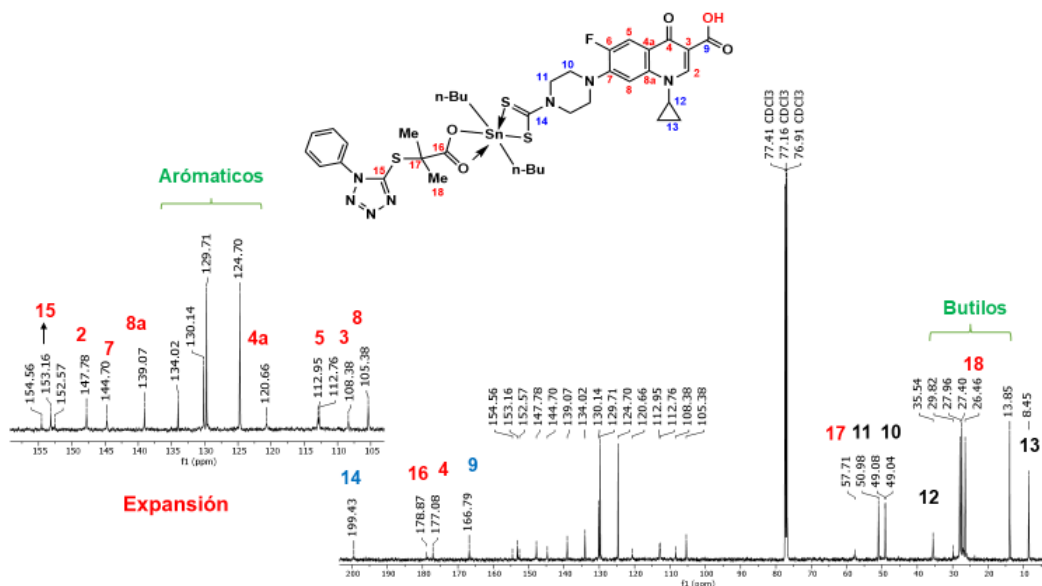


Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **20**

Otra prueba significativa para demostrar la coordinación hexacoordinada fue el estudio de RMN ^{119}Sn . Por ejemplo, en el compuesto **6** se registró un desplazamiento de -185.56 ppm, al coordinarlo con el ligante carboxilato para generar el compuesto **19**, la señal cambia hacia -221.26 ppm ocasionada por la sustitución de cloro por oxígeno (figura 46).

De acuerdo con la bibliografía, en compuestos similares (ver tabla doce) a los mencionados en esta sección, se observaron desplazamientos químicos con valores cercanos a [-223 (SnMe_2) y -230 (Sn^nBu_2)] para derivados de sustituyentes alquilo, mientras que en RMN ^{13}C los valores de desplazamiento químico para carboxilatos y ditiocarbamatos tienen desplazamientos alrededor de 198-200 ppm en ditiocarbamatos y 178-178.5 ppm encarboxilatos. [91]

En los compuestos **18** y **21** derivados de sustituyentes R= fenilo, el desplazamiento químico de estaño es observado en -363.42 y -364.65 ppm respectivamente y en el compuesto reportado en la literatura se observó en (-371.6 ppm). [91]

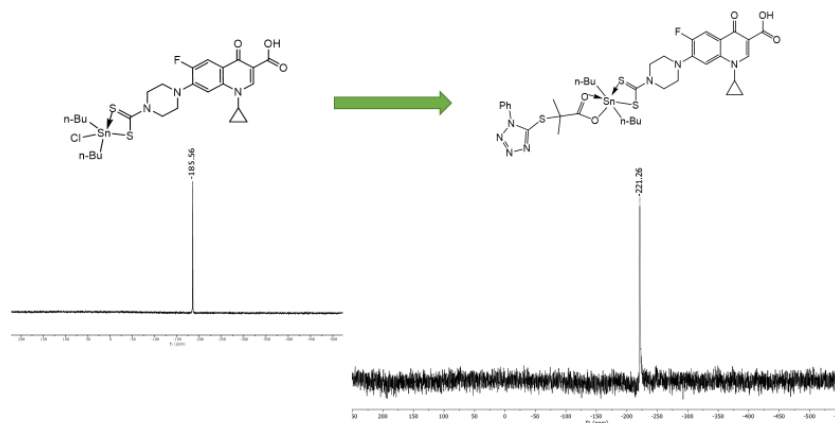


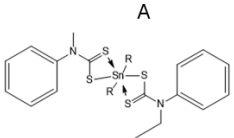
Figura 46. Espectro de RMN ^{119}Sn (CDCl_3) del compuesto **19**.

La tabla trece presenta los datos de RMN ^{13}C y ^{119}Sn en los compuestos **18-23**, ahí los desplazamientos químicos en el C-14 del ditiocarbamato, tienen un valor de ~ 199 ppm, con excepción del compuesto **21** que tiene el valor más bajo con 197.72 ppm, no obstante, no hay una tendencia evidente entre los desplazamientos del C-14 que pueda permitir explicar algún efecto inductivo. Sin embargo, en la tabla doce se presentan diferentes compuestos a manera de ejemplo donde la esfera de coordinación es similar a la de los compuestos **18-23**. La tabla doce de la figura C, muestra una serie de compuestos que tienen desplazamientos de 198.2 a 200.7 ppm en el DTC y 178.0-178.5 ppm en el carboxilato CO_2 los cuales fueron comparados con los compuestos **18** al **23** donde se observan valores similares de 197.72-199.54 ppm en el DTC y de 176.43 a 179.70 ppm para los CO_2 .

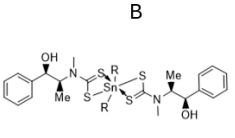
Los desplazamientos de RMN ^{119}Sn son bastante parecidos a los reportados, por ejemplo, en la tabla doce el compuesto con sustituyente R=fenilo se encuentra en -371 ppm, mientras que los derivados de fenilo (tabla trece, compuestos **18** y **21**) mostrados en este estudio se encuentran en -363.42 y -364.65 ppm. En relación con los derivados de alquilo, se observaron desplazamientos parecidos a los compuestos **19**, **20**, **22** y **23** con valores de -221.26 a -257.44 ppm, mientras que los informes indican -230 para n-butilos y -223 ppm para metilos. En compuestos hexacoordinados el desplazamiento químico demuestra que el tipo de sustituyente unido directamente al átomo metálico depende en gran medida de la capacidad de donación del ligante. Por ejemplo, los compuestos biscarboxilatos de diorganoestaño de la figura D de la tabla doce muestran un desplazamiento menor de -138 ppm para R=n-butilo y -109 ppm para R=metilo en comparación con los compuestos bisditiocarbamato de las figuras A y B (para n-butilo) con valores de -318.8 y -333 ppm respectivamente. De igual forma, las figuras A y B (para R=metilo) presentan valores de -311 y -330 ppm. Esto quiere decir que los compuestos hexacoordinados de bisditiocarbamato poseen un

desplazamiento más negativo y podría ser atribuido al par electrónico del nitrógeno que está deslocalizado a través del N=C y es apreciado como un enlace parcialmente doble permitiendo una mejor donación de carga electrónica por medio de los azufres. Esta analogía puede observarse con los compuestos de la figura C donde al tener un ligante ditiocarbamato y un ligante carboxilato presentan un desplazamiento más negativo que un biscalcarboxilato de la figura D. En resumen, el orden de protección o desplazamiento químico de estos ejemplos es el siguiente: [A,B>C>D]

Tabla 12. Datos de RMN ^{13}C y ^{119}Sn de compuestos hexacoordinados. [91]



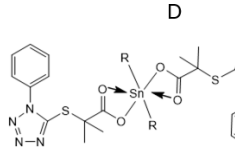
A



B



C

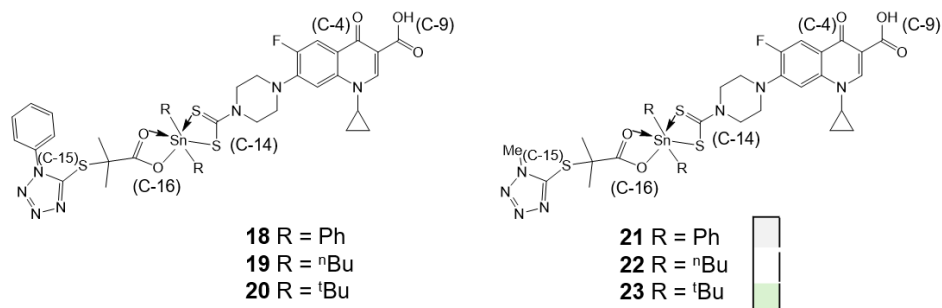


D

Grupos	^nBu	Me	^tBu	^nBu	Me	Ph	^nBu	Me	^nBu	Me
^{119}Sn	-318.8	-311.9	-320.0	-333.0	-330.0	-371.0	-230.0	-223.0	-138.4	-109.0
CS_2	203.8	202.0	181.4	183.0	181.6	198.2	200.7	199.6	-	-
CO_2	-	-	-	-	-	178.5	178.1	178.0	182.3	182.2

De igual manera, si examinamos la tabla trece, los compuestos **18-23** tienen desplazamientos parecidos a los mencionados en la figura C de la tabla doce. Al contrastar los desplazamientos de los compuestos **18-23**, nuevamente en los derivados de difenilestaño son los más protegidos, lo que evidencia los efectos estéricos e inductivos generados por los fenilos.

Tabla 13.- Datos espectroscópicos (RMN ^{13}C y ^{119}Sn) de los compuestos **18-23** en CDCl_3 .



Señal	dtcCIP	18	19	20	21	22	23
C-14 (DTC)	214.7	199.52	199.43	199.54	197.72	199.37	199.48
C-9 (CO_2H)	166.0	166.84	166.79	166.85	167.01	166.85	166.83
C-16 (CO_2)	-	176.43	178.87	176.43	177.55	179.70	178.54
C-15 (NCS)	-	153.60	153.16	153.61	152.34	152.15	153.46
^{119}Sn	-	-363.42	-221.26	-257.44	-364.65	-222.37	-257.85

Al examinar los compuestos **5-7**, también se notó una variación en el número de coordinación, ya que cambian de pentacoordinados a hexacoordinados con el grupo tetrazólico en los compuestos **18-23**.

5.16 Espectrometría de masas (serie 5 y 6)

En la figura 47 se observó el ion de 904 m/z con una abundancia del 10% en el espectro de masas (FAB^+) y corresponde al ion cuasimolecular del compuesto **19**. Así mismo, en otro experimento de ESI^+ el fragmento de 926 m/z es observable y se representa como molécula ionizada con un ion de sodio, con una abundancia de ~3%.

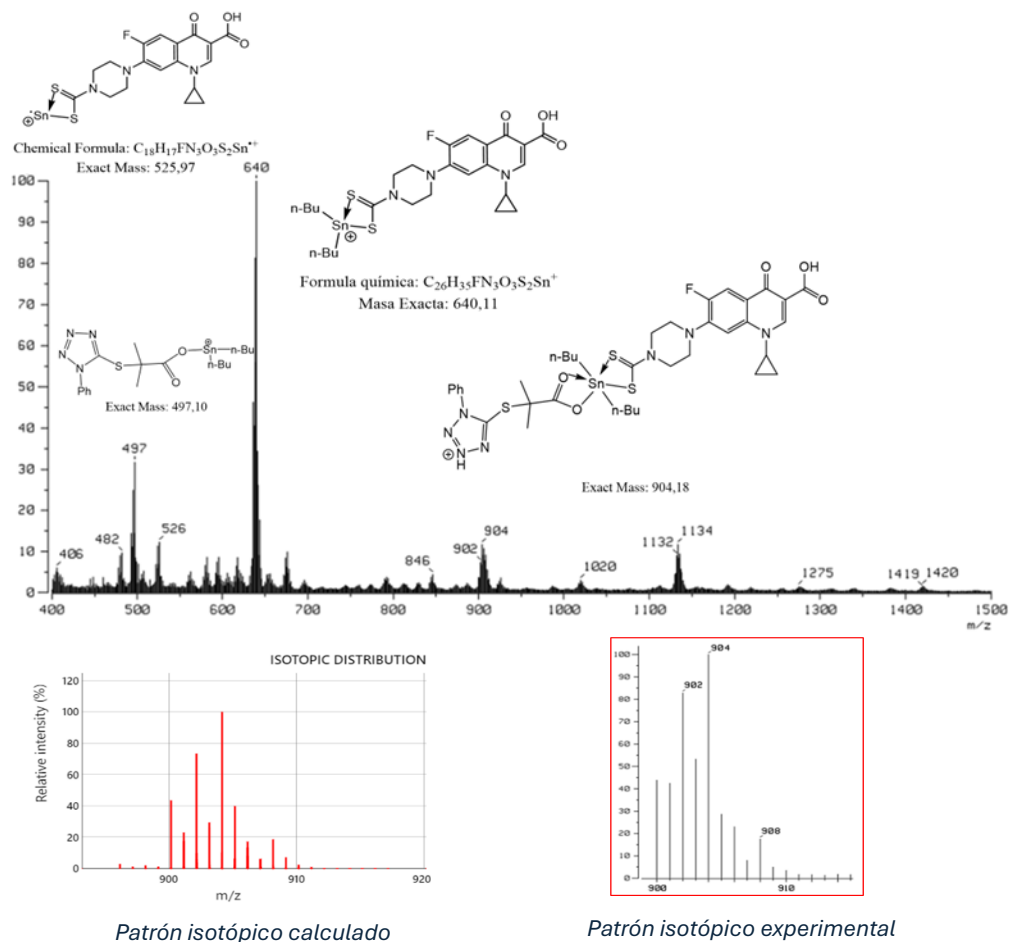


Figura 47. Espectrometría de FAB⁺ del compuesto **19**.

En ambas técnicas el ion cuasimolecular se hacía presente, sin embargo, se optó por FAB⁺ ya que generaba una mejor fragmentación y los datos se pueden observar en la tabla catorce. El fragmento que se percibe como pico base en 640 m/z correspondiente al fragmento ionizado por la pérdida del ligante carboxilato, mientras que 526 m/z corresponde al ditiocarbamato de ciprofloxacino unido exclusivamente al estaño, presentando una abundancia del 10%. También se observa el fragmento del carboxilato del tetrazol (497 m/z) unido al estaño con abundancia del 35%. Los compuestos **18** y **20** también presentaron el ion cuasi-molecular con abundancia del 5%. Todos los espectros con excepción del compuesto **21** mostraron que el PB corresponde al fragmento ^{dtc}CIPSnR₂, así mismo también mostraron el fragmento del ligante tetrazol coordinado al estaño (R-TzolCO₂-SnR₂) con abundancias del 20-35 %.

Tabla 14. Fragmentos característicos de los compuestos **18-23** en espectrometría de masas (FAB⁺)

Compuesto	Fragmentos (m/z)
18	944 (4%) [^{dtc} CIPSnPh ₂ CO ₂ TzolPh] ⁺ , 680 (PB) [^{dtc} CIPSnPh ₂] ⁺
19	904 (10%) [^{dtc} CIPSn ⁿ Bu ₂ CO ₂ TzolPh] ⁺ , 640 (PB) [^{dtc} CIPSn ⁿ Bu ₂] ⁺ , 497 (35%) [PhTzolCO ₂ Sn ⁿ Bu ₂] ⁺ , 526 (10%) [^{dtc} CIPSn] ⁺
20	904 (12%) [^{dtc} CIPSn ⁿ Bu ₂ CO ₂ TzolPh] ⁺ , 640 (PB) [^{dtc} CIPSn ⁿ Bu ₂] ⁺ , 497 (30%) [PhTzolCO ₂ Sn ⁿ Bu ₂] ⁺
21	680 (3%) [^{dtc} CIPSnPh ₂] ⁺
22	640 (PB) [^{dtc} CIPSn ⁿ Bu ₂] ⁺ , (25%) [MeTzolCO ₂ Sn ⁿ Bu ₂] ⁺
23	(35%) [MeTzolCO ₂ Sn ⁿ Bu ₂] ⁺ , 640 (PB) [^{dtc} CIPSn ⁿ Bu ₂] ⁺ , 526 (80%) [^{dtc} CIPSn] ⁺

6. Análisis de la concentración mínima inhibitoria en compuestos de coordinación.

Mediante el ensayo in vitro se evaluó la actividad antibacteriana de los compuestos y se determinaron las concentraciones mínimas inhibitorias. La concentración inhibitoria mínima (MIC) es la concentración (expresada como solución μM) de un compuesto requerida para inhibir totalmente el crecimiento del microorganismo (cepas ATCC y aislados clínicos) a 37 °C.

La presente investigación sobre el análisis bacteriológico de los compuestos de organoestaño(IV) se muestra en las tablas (16-18), los datos con un MIC menor se consideran más eficientes, por ejemplo, en la tabla quince el ligante ^{dtc}CIP sobre la cepa Sa: *Staphylococcus aureus* tiene una mejor MIC de 0.44 μM mientras que el compuesto **1** presenta una MIC de 2.06 μM.

Las pruebas antibacterianas se realizaron utilizando el método de microilución en serie [74]. Se realizó una comparación de los compuestos ^{dtc}CIP y de los compuestos **1-23**, utilizando el clorhidrato de ciprofloxacino como fármaco de referencia. Como punto de partida se elaboró un análisis previo de las materias primas derivadas de cloruros de organoestaño (IV) donde R=fenilo, ciclohexilo, butilo y metilo) los cuales mostraron poca actividad (MICs superiores a 100 μM para casi todas las cepas evaluadas). Solo el compuesto t-Bu₂SnCl₂ demostró tener una mejor MIC con 82.28 μM contra *S. sciuri*, *S. dublin* y *S. aureus* y de 41.14 μM contra *E. coli*. Los cloruros de tributilestaño y trifenilestaño fueron particularmente efectivos contra *C. tropicalis* y *E. coli*, con MIC de 76.8 y 32.43 μM, respectivamente. Los compuestos de diclorofenilestaño y cloruro de triciclohexilestaño mostraron una mínima inhibición en

todas las cepas probadas, indicando su baja eficacia. De igual forma, los ligantes tetrazólicos **8**, **9**, **16** y **17** no presentaron actividad bacteriana relevante; las cepas estudiadas para esos casos generaron valores de MIC de >100 µM y por lo tanto no fueron activos.

Esta investigación generó la oportunidad de demostrar que los compuestos híbridos obtenidos mediante la transformación de dos moléculas aumentaron su eficacia de inhibición. Esto podría sugerir que la unión de dos moléculas que no necesariamente tienen buena actividad antibacteriana podría ocasionar un aumento considerable en los resultados biológicos.

6.1 Análisis de la concentración mínima inhibitoria en serie 1 y 2

La tabla quince muestra los resultados de los compuestos **1-7**, los cuales presentan actividad contra al menos seis cepas bacterianas, con una concentración mínima inhibitoria (MIC) que varía entre <0.05 y 87.71 µM. Los compuestos con mejor actividad tienen una MIC en el rango de 0-9 µM. El compuesto **4** derivado de trimetilestaño destacó por su baja MIC y por ser activo contra todas las cepas evaluadas, mientras que el compuesto **3** presentó las MIC más altas, siendo el menos activo de la serie. Notablemente, con excepción del ligante, los complejos clorados mostraron en algunos casos actividad superior al ciprofloxacino, el antibiótico de control. Cabe destacar que los compuestos fueron más efectivos contra las cepas de referencia ATCC que contra cepas multirresistentes (aislados clínicos). Sin embargo, respecto a estos últimos, la mejor evaluación de inhibición fue particularmente notable contra las cepas de *S. pseudintermedius* y *S. aureus*.

Tabla 15. Actividad antibacteriana de compuestos 1-7 contra cepas ATCC y aislados clínicos.

Subclave	Concentración mínima inhibitoria (µM)									
	Compuestos	Cepas ATCC				Cepas de aislados clínicos				
		Sa	Sd	Ss	Sag	Sp	Sm	Sa1	Ec	Se
Ligante DTC	^{dtc} CIP	0.44	28.05	3.50	<0.05	0.44	>100	28.05	7.01	0.21
DTCSnPh₃	1	2.06	0.52	8.26	1.03	2.06	>100	33.05	>100	2.06
DTCSnCy₃	2	1.12	0.56	8.97	1.12	17.95	>100	1.12	>100	1.12
DTCSnⁿBu₃	3	32.27	2.02	>100	4.03	32.27	>100	32.27	>100	8.07
DTCSnMe₃	4	1.37	0.69	5.48	5.48	21.93	87.71	1.37	5.48	1.37
DTCSnPh₂Cl	5	2.19	0.55	34.97	0.27	1.09	>100	2.19	69.95	2.19
DTCSnⁿBu₂Cl	6	2.32	0.58	18.52	0.58	1.16	>100	2.32	>100	2.32
DTCSnⁿBu₂Cl	7	2.32	0.58	37.04	<0.29	2.32	>100	2.32	>100	2.32
	CIPRO	0.13	0.52	32.40	0.26	0.26	2.02	1.30	4.04	0.52
	MH	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Cepas ATCC: Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 24213; Sd: *Samonella dublin* ATCC 9676; Ss: *Staphylococcus sciuri* ATCC 29067; Sag: *Streptococcus agalactae* ATCC 208310265. Las cepas de aislados clínicos: Sp: *Staphylococcus pseudintermedius*; Sm: *Stenotrophomonas maltophilia*; Sa,1: *Staphylococcus aureus*; Ec: *Enterobacter cloacae*; Se: *S. epidermidis*. CIPRO: Ciprofloxacino. MH: Medio Muller-Hinton. +: Crecimiento normal de la cepa.

Las fluoroquinolonas como el ciprofloxacino tienen una notable actividad que se genera por la intercalación entre las bases púricas y pirimídicas del ADN. La coordinación de un fármaco sobre un ion metálico genera un aumento en su actividad biológica. En complejos de triorganoestaño las cepas evaluadas mostraron mejor actividad antibacteriana en comparación con los cloruros de diorganoestaño de ciprofloxacino, los valores de las MICs de compuestos **5-7** se acercan a los valores de los triorganoestaño y no existe una diferencia contundente. El orden de la actividad antibacteriana mostrada en la tabla quince tomando en cuenta al ligante ditiocarbamato y el tipo de sustituyente organoestaño podría ordenarse de la siguiente manera: ^{dte}**CIP > 1, 2 > 4 > 5 > 6,7 > 3.**

6.2 Análisis de la concentración mínima inhibitoria en serie 3 y 4

Al igual que el estudio previo de las series 1 y 2, en este caso los controles de los ligantes tetrazólicos libres no registraron actividad antimicrobiana (MIC >100 µM). Las evaluaciones de la tabla dieciséis son obtenidas a partir de los compuestos híbridos generados por la transformación de los ligantes tetrazólicos **8 y 9** con sus respectivos cloros diorganoestaño de ciprofloxacino que dan origen a los compuestos **10-15**.

Los valores de la tabla dieciséis evidenciaron la actividad contra al menos siete cepas bacterianas, con una Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) que varió desde <0.24 a 58.37 µM. Dentro de la serie, los compuestos **11 y 14** resultaron ser los menos activos. Se observó una mayor eficacia en los compuestos evaluados con MIC inferiores a 8.5 µM. De forma notable, los compuestos **10, 12, 13 y 15** superaron en actividad al antibiótico de control, en ciertos casos. Cabe mencionar que, exceptuando a los aislados clínicos de *S. mirabilis* y *Enterobacter cloacae*, todos los compuestos resultaron efectivos contra las demás cepas evaluadas, incluidas las de referencia ATCC.

La actividad antibacteriana de los compuestos diorganoestánnicos estudiados muestra una relación interesante con sus sustituyentes. Los compuestos **11 y 14**, con sustituyentes n-butilo en el átomo de estaño, fueron los menos activos, lo que podría indicar una menor eficacia de este grupo funcional en la interacción con bacterias. Por otro lado, los compuestos **10 y 13**, con sustituyentes fenilo, y los compuestos **12 y 15**, con ter-butilo, mostraron mayor eficacia, superando incluso al ciprofloxacino en algunos casos.

Esta diferencia en la actividad podría estar relacionada con la estructura y la naturaleza lipofílica de los sustituyentes, por ejemplo, el compuesto **10** (R=fenilo) tiene valores más efectivos en comparación con los compuestos derivados de butilestaño (**11** y **12**).

Los sustituyentes fenilo y ter-butilo podrían mejorar la interacción de los compuestos con las membranas bacterianas o sus sitios de acción dentro de las células. Además, los compuestos **10-12** con un sustituyente fenil-tetrazol y los compuestos **13-15** con un sustituyente metil-tetrazol podrían influir en la actividad debido a diferencias en la polaridad, la estabilidad o la habilidad para interactuar con componentes celulares específicos.

Tabla 16. Actividad antibacteriana de compuestos **10-15** contra cepas ATCC y aislados clínicos.

Compuestos	Concentración mínima inhibitoria (µM)								
	Cepas ATCC				Cepas de aislados clínicos				
	Sa-2	Sd-4	Ss-6	Sag-7	Sp-1	Sm-3	Sa1-5	Ec-8	Se-9
8	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
9	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
^{dtc} CIP	0.44	28.05	3.50	<0.05	0.44	>100	28.05	7.01	0.21
10	0.49	0.12	3.93	0.12	0.98	>100	0.49	3.93	0.49
11	2.07	0.52	16.57	0.52	2.07	>100	2.07	>100	2.07
12	2.07	0.29	8.28	0.13	0.52	>100	1.04	8.28	1.04
13	0.91	0.46	29.17	0.11	0.46	>100	0.91	58.37	0.91
14	1.92	0.96	30.73	0.96	3.84	>100	1.92	>100	1.92
15	3.83	0.12	7.65	<0.24	0.48	>100	0.96	7.65	<0.24
CIPRO	0.13	0.52	32.40	0.26	0.26	2.02	1.30	4.04	0.52
MH	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Cepas ATCC: Sa: *Staphylococcus aureus* ATCC 24213; Sd: *Samonella dublin* ATCC 9676; Ss: *Staphylococcus sciuri* ATCC 29067; Sag: *Streptococcus agalactae* ATCC 208310265. Las cepas de aislados clínicos: Sp: *Staphylococcus pseudintermedius*; Sm: *Stenotrophomonas maltophilia*; Sa1: *Staphylococcus aureus*; Ec: *Enterobacter cloacae*; Se: *S. epidermidis*. CIPRO: Ciprofloxacino. MH: Medio Muller-Hinton. +: Crecimiento normal de la cepa.

6.3 Análisis de la concentración mínima inhibitoria en serie 5 y 6

Todos los compuestos evidenciaron actividad contra todas las cepas bacterianas, con una Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) que varió desde <13.26-14.87 µM. Dentro de la serie, los compuestos **22** y **23** resultaron ser los menos activos. Los compuestos que presentaron actividad antimicrobiana sobresaliente en al menos una cepa microbiológica con una MIC <100 µM (3.26-59.48 µM), siendo la cepa *Acinetobacter baumannii* la más resistente. Todos los compuestos fueron activos contra las cepas de aislados clínicos con una MIC = 3.26-14.87 µM, siendo el compuesto **18** el más activo. Los controles de medio (MH) y vehículo (DMSO al 20%) mostraron crecimiento en todas las cepas, confirmando la validez del ensayo.

Los compuestos **19** y **20** en comparación con **22** y **23** destacaron por su potente actividad inhibidora frente a un espectro amplio de microorganismos, incluidas cepas clínicas y de referencia. Estos resultados sugieren su potencial como agentes antimicrobianos candidatos para futuras investigaciones. En términos generales los compuestos derivados a partir de sustituyentes fenilo **18** y **21** presentan mejores MICs de 13.26 y 14.20 μM que los derivados de sustituyentes dibutilestaño. Así mismo, en compuestos con sustituyentes fenilo en el anillo tetrazólico fueron mejores que con metilo.

Tabla 17. Actividad antibacteriana de los compuestos **18-23** contra cepas ATCC y de aislados clínicos.

Compuestos	Concentración mínima inhibitoria (μM)											
	Cepas ATCC						Cepas de aislados clínicos					
	Ec	Kp	Ab	Ss	Sa	Sd	Ec1	Ec2	Ec3	Pm	Sa1	Ct
16	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
17	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
18	13.26	>100	>100	13.26	13.26	13.26	13.26	13.26	13.26	13.26	13.26	13.26
19	6.92	27.69	>100	6.92	6.92	6.92	6.92	13.85	3.36	13.85	13.85	6.92
20	6.92	>100	>100	6.92	6.92	6.92	6.92	13.85	6.92	13.85	13.85	6.92
21	7.10	>100	>100	7.10	7.10	7.10	7.10	14.20	14.20	14.20	14.20	7.10
22	14.87	>100	>100	14.87	14.87	14.87	14.87	14.87	14.87	14.87	14.87	14.87
23	14.87	59.48	>100	14.87	14.87	14.87	14.87	14.87	14.87	14.87	14.87	14.87
CIPRO	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MH	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Vehículo	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Cepas ATCC: Ec: *Escherichia coli* ATCC 25922; Kp: *Klebsiella pneumoniae* ATCC 34072; Ab: *Acinetobacter baumannii* ATCC 9736; Ss: *Staphylococcus sciuri* ATCC 29061; Sa: *Streptococcus agalactiae* ATCC 208320265, Sd: *Salmonella dubli* ATCC 9676. Las cepas de aislados clínicos: Ec1, Ec2 y Ec3: *Escherichia coli*; Pm: *Proteus mirabilis*; Sa1: *Staphylococcus aureus*; Ct: *Candida tropicalis*. CIPRO: Ciprofloxacino a 2 μM . MH: Medio Muller-Hinton. Vehículo: DMSO al 20% acuoso. +/-: Crecimiento/sin crecimiento normal de la cepa.

7. CONCLUSIONES

En este trabajo se sintetizó una serie de complejos híbridos empleando ligantes ditiocarbamato y tetrazólicos. La estrategia sintética permitió conservar los grupos funcionales esenciales del ciprofloxacino (grupo carboxílico y ceto), responsables de la interacción con las enzimas topoisomerasa II y IV, lo que constituye una ventaja significativa frente a otras rutas de derivatización reportadas

A pesar de no haber obtenido compuestos monocristalinos, el estudio en solución no demerita el trabajo de elucidación estructural; por el contrario, ayudó a realizar una descripción más detallada. En ese contexto, se observó que los sustituyentes orgánicos influenciaron directamente el desplazamiento químico del ^{119}Sn con la aparición de efectos inductivos y estéricos. Así mismo, el átomo de estaño se vio influenciado por la clase de ligante coordinado, siendo los compuestos tetrazólicos de fenilo los que proporcionaron mayor protección al núcleo.

La caracterización estructural obtenida por espectroscopía vibracional y resonancia magnética nuclear confirma que los ligantes ditiocarbamato y carboxilato coordinan al centro Sn(IV) mediante un modo quelante anisobidentado. Asimismo, los datos espectroscópicos respaldan la presencia de geometrías de coordinación variables (tetra-, penta- y hexacoordinadas), influenciadas por la naturaleza electrónica y estérica de los grupos orgánicos unidos al metal y por la identidad del ligante empleado

Las evaluaciones antibacterianas demostraron que los complejos de triorganoestaño(IV) y cloro-organoestaño(IV) presentan actividad comparable al antibiótico de referencia (HCl-CIP). No obstante, varios compuestos mostraron actividades superiores frente a cepas específicas de *Staphylococcus* (incluyendo *S. sciuri*, *S. aureus* y *S. epidermidis*), lo que sugiere que la coordinación al centro metálico modifica favorablemente la interacción con dichos microorganismos.

Los complejos híbridos que contienen ligantes tetrazólicos exhibieron una mejora notable en la actividad antibacteriana cuando incorporaron sustituyentes fenilo, en comparación con los derivados sustituidos con grupos butilo. Esta tendencia fue particularmente evidente en las series 3 y 4, donde los compuestos 10 y 13 presentaron las mejores actividades, lo que indica una correlación directa entre la incorporación del anillo tetrazol aromático y la respuesta biológica

El análisis bacteriológico también confirmó que ninguno de los controles empleados (ligantes libres o soluciones de referencia sin metal) mostró actividad significativa ($\text{MIC} > 100 \mu\text{M}$). Por tanto, la actividad observada se atribuye inequívocamente a la formación de los nuevos complejos organometálicos sintetizados, lo cual valida la relevancia química y biológica del sistema propuesto.

8. PARTE EXPERIMENTAL

8.1 Equipos y reactivos.

En este trabajo realizado, todos los reactivos eran de clase comercial, los disolventes eran de clase reactivo analítico y de esta forma se utilizaron. Las frecuencias se reportan en cm^{-1} en la región de ν 4000 a 525 cm^{-1} , utilizando un espectrómetro NICOLET 6700 de tipo ATR Smart ITR. Se establecieron los puntos de fusión en un equipo MELT-TEMP de 200 watts, empleando tubos capilares. Se realizó un análisis elemental en un equipo TERMO SCIENTIFIC modelo FLASH 2000. Se obtuvieron espectros de masas FAB^+ en un equipo JEOL JMS-AX-505-H.

Los espectros de RMN ^1H , ^{13}C y ^{119}Sn en cloroformo deuterado, a temperatura ambiente, se observan en un espectrómetro Bruker Avance III HD 500 MHz y JOEL ECZ600R 600 MHz, respectivamente, a 125, 150 y 186.47, 223.47 MHz. Se empleó tetrametilsilano como referencia para los espectros de ^1H y ^{13}C , reportándose los desplazamientos químicos en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz.

8.2 Metodología de las pruebas de inhibición bacteriana

Las pruebas bacteriológicas fueron realizadas en colaboración con el Dr. Macdiel Acevedo Quiroz y la Dra. Patricia Álvarez Fitz, en la Universidad Autónoma de Guerrero (UAGro) en la facultad de ciencias químico-biológicas en Chilpancingo, Guerrero.

8.2.1 Preparación del inóculo.

Los microorganismos utilizados en este estudio incluirán cepas de la American Type Culture Collection (ATCC) y cepas aisladas clínicamente. Los cultivos se mantuvieron en agar Mueller-Hinton (MH) a $4 \text{ }^\circ\text{C}$ hasta antes de su uso. Las bacterias se inocularán en 4 mL de caldo MH y se incubarán a $37 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 18 h antes del inicio de la prueba. Posteriormente, se ajustarán a la escala estándar de 0.5 McFarland.

8.2.2 Determinación de la concentración mínima inhibitoria (MIC)

Las pruebas antibacterianas se realizaron utilizando los métodos de microdilución en serie. [74] Los compuestos y los antibióticos estándar (ciprofloxacino) se disolvieron en DMSO (20% del volumen final) y agua estéril (80% del volumen final) y se colocaron en serie en pocillos de microplacas en un rango de concentración de 12.5-100 $\mu\text{g/mL}$. Se agregaron 5 μL de cultivo a cada pocillo. La microplaca se colocó bajo incubación a $37 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 h, después de este período se añadió bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolio (MTT 0.5 mg/mL) a cada pozo de la microplaca. La formación de un color azul violeta es indicativa de viabilidad celular. El valor de concentración mínima inhibitoria (MIC) se determinará como la concentración más

baja de la muestra analizada que no formó el color azul violeta como resultado de tres ensayos diferentes.

8.3 Síntesis y datos espectroscópicos.

Compuesto (^{dtc}CIP)

El ligante ditiocarbamato (^{dtc}CIP) se obtiene a partir del clorhidrato de ciprofloxacino. El sólido blanco es pulverizado en un mortero para obtener un polvo totalmente fino, después se añaden 100 mL de MeOH en un matraz bola provisto de agitación fuerte. Se añadieron 2 equivalentes de hidróxido de potasio hasta solubilizar la reacción y en caso de observar sólido, filtrarla en un embudo ordinario. A la solución, adicionar 1.5 equivalentes de disulfuro de carbono, al observar la formación del precipitado dejarla durante 14 horas a temperatura ambiente y posteriormente filtrar el sólido en un embudo Buhner y secarlo a vacío.

- Compuesto (^{dtc}CIP)

Rendimiento: (94 %), P.F.: 225-228 °C. IR (cm⁻¹): 3367 (OH), 1704 (grupo carboxílico, C=O), 1621 (grupo ceto, C=O), 1471 C≡N, 1258 C-N, 1200 C-O, 1000 C=S, 926 C-S. RMN ¹H [DMSO-d₆, 600 MHz, δ = ppm y J(Hz)]: 8.54 H2 (s), 7.83 H5 (d, 12 Hz), 7.48 H8 (d, 6 Hz), piperazina: [4.55 HE (t, 4H), 3.25 HD (t, 4H)], ciclopropilo: [3.74 Hc (m, 1H), 1.31-1.10 (m, 4H, -CH₂-)]. RMN ¹³C (150 MHz, DMSO-d₆, δ = ppm): 214.73 C-14, 166.05 C-9, 176.33 C-4, 147.90 C-2, 106.68 C-3, 139.25 C-8a, 110.97-110.81 (J_{C-F}= 24 Hz) C-5, 153.76-152.11 (247.5 Hz) C-6, 145.31-145.24 (10.5 Hz) C-7, 106.15-106.12 (4.5 Hz) C-8, 118.36-118.31 (7.5 Hz) C-4a, 49.44-49.41 (4.5 Hz) C-10, 48.40 C-11, 35.94 C-12, 7.61 C-13. RMN ¹⁹F (600 MHz, DMSO-d₆, δ = ppm): -121.31 (dd's). Análisis elemental (%) calc. para C₁₈H₁₇FKN₃O₃S₂: C 48.52, H 3.85, N 9.43. Encontrado: C 48.02, H 3.35, N 9.13

- Compuesto ^{dtc}CIPSnPh₃ (**1**)

Rendimiento: (88%), punto de decomposición: 236 °C. IR (cm⁻¹): 3061 (C=C-H), 1706 (grupo carboxílico, C=O), 1627 (grupo ceto, C=O), 1471 C≡N, 1235 C-O, 1009 C=S, 736-691 δC-H. RMN ¹H [CDCl₃, 600 MHz, δ = ppm y J(Hz)]: 8.75 H2 (s), 8.05 H5 (d, 12 Hz), 7.35 H8 (d, 6 Hz), 7.73-7.41 SnPh₃ (m, 15 H), piperazina: [4.35 HE (t, 4H), 3.44 HD (t, 4H)], ciclopropilo: [3.52 Hc (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 4H, -CH₂-)]. RMN ¹³C (150 MHz, CDCl₃, δ = ppm): 200.14 C-14, 166.89 C-9, 177.14 C-4, 147.63 C-2, 108.45 C-3, 139.03 C-8a, 112.88-112.70 (J_{C-F}= 22.5 Hz) C-5, 154.47-152.48 (249 Hz) C-6, 145.09-144.01 (10.5 Hz) C-7, 104.88 (3 Hz) C-8, 120.38-120.32 (7.5 Hz) C-4a, 49.27-49.24 (6 Hz) C-10, 51.08 C-11, 35.31 C-12, 8.31 C-13. SnPh₃: 141.77 (J_{C-Sn} 482.61 Hz) C-ipso, 128.79 (J_{C-Sn} 51.52 Hz) C-orto, 136.89 (J_{C-Sn} 38.96 Hz) C-meta, 129.51 (J_{C-Sn} 10.05 Hz) C-para. RMN ¹⁹F

(600 MHz, CDCl₃, δ = ppm): -121.17 (dd ´s). RMN ¹¹⁹Sn (186.47 MHz, CDCl₃, δ = -170.40 ppm): MS (FAB⁺) m/z: 758 ([M+H]⁺, 30%), 680 ([M-Ph]⁺, 35%), 351 ([SnPh₃]⁺, PB). Análisis Elemental (%) calc. para C₃₆H₃₂FN₃O₃S₂Sn: C 57.16, H 4.26, N 5.55. Encontrado: C 56.76, H 4.13, N 5.49

- Compuesto ^{dtc}CIPSnCy₃ (**2**)

Rendimiento: (84%), P.F.: 235-238 °C. IR (cm⁻¹): 2910 (V_{asim} CH₂), 2843 (V_{sim} CH₂), 1730 (ácido carboxílico, C=O), 1633 (grupo ceto, C=O), 1503 C=N, 1250 C-O, 1003 C-S. RMN ¹H [CDCl₃, 500 MHz, δ = ppm y J(Hz)]: 8.77 H₂ (s), 8.07 H₅ (d, 15 Hz), 7.37 H₈ (d, 10 Hz), piperazin: [4.46 HE (t, 4H), 3.45 HD (t, 4H)], ciclopropilo: [3.53 H_c (m, 1H), 1.41-1.21 (m, 4H, -CH₂-)], Ciclohexilo: 1.99-1.30 (m, 33H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ = ppm): 197.55 C-14, 166.94 C-9, 177.23 C-4, 147.80 C-2, 108.45 C-3, 139.19 C-8a, 112.99-112.84 (J_{C-F} = 22.5 Hz) C-5, 154.43-152.77 (249 Hz) C-6, 145.00-144.93 (10.5 Hz) C-7, 105.23-105.21 (3 Hz) C-8, 120.68-120.63 (7.5 Hz) C-4a, 49.22-49.18 (6 Hz) C-10, 51.59 C-11, 35.45 C-12, 8.43 C-13, SnCy₃: 34.89 (J_{C-Sn} 329.28 Hz) C-α, 32.12 (J_{C-Sn} 65.35 Hz) C-β, 29.30 (J_{C-Sn} 17.58 Hz) C-γ, 26.98 C-δ. RMN ¹⁹F (600 MHz, CDCl₃, δ = ppm): -121.07 (dd ´s). RMN ¹¹⁹Sn (18647 MHz, CDCl₃, δ = -17.64 ppm): MS (FAB⁺) m/z: 776 ([M+H]⁺, 60%), 692 ([M-Cy]⁺, PB), 369 ([SnCy₃]⁺, 45%). Análisis Elemental (%) calc. para C₃₆H₅₀FN₃O₃S₂Sn: C 55.82, H 6.51, N 5.42. Encontrado: C 55.02, H 6.28, N 5.14

- Compuesto ^{dtc}CIPSnⁿBu₃ (**3**)

Rendimiento: (76%), P.F.: 215-218 °C. IR (cm⁻¹): 2910 (V_{asim} CH₂), 2843 (V_{sim} CH₂), 1712 (ácido carboxílico, C=O), 1624 (grupo ceto, C=O), 1455 C=N, 1224 C-O, 1006 C-S. RMN ¹H [CDCl₃, 500 MHz, δ = ppm and J(Hz)]: 8.70 H₂ (s), 7.98 H₅ (d, 10 Hz), 7.35 H₈ (d, 10 Hz), piperazina: [4.45 HE (t, 4H), 3.46 HD (t, 4H)], ciclopropilo: [3.54 H_c (m, 1H), 1.41-1.20 (m, 4H, -CH₂-)], nbutyl: 1.64-0.91 (m, 27 H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ = ppm): 199.98 C-14, 166.89 C-9, 177.09 C-4, 147.65 C-2, 108.27 C-3, 139.12 C-8a, 112.77-112.58 (J_{C-F} = 23.75 Hz) C-5, 154.54-152.55 (248.75 Hz) C-6, 145.17-145.19 (12.5 Hz) C-7, 104.99 C-8, 120.27-120.21 (7.5 Hz) C-4a, 49.26-49.22 (5 Hz) C-10, 51.08 C-11, 35.45 C-12, 8.40 C-13, SnⁿBu₃: 17.85 (J_{C-Sn} 346.87 Hz) C-α, 27.23 (J_{C-Sn} 66.61 Hz) C-β, 29.00 (J_{C-Sn} 20.10 Hz) C-γ, 19.85 C-δ. RMN ¹⁹F (600 MHz, CDCl₃, δ = ppm): -121.10 (dd ´s). ¹¹⁹Sn RMN (186.47 MHz, CDCl₃, δ = 38.71 ppm). MS (FAB⁺) m/z: 698 ([M+H]⁺, 95%), 640 ([M-nBu]⁺, 98%), 291 ([SnⁿBu₃]⁺, PB). Análisis elemental (%) calc. para C₃₀H₄₄FN₃O₃S₂Sn: C 51.73, H 6.37, N 6.03. Encontrado: C 51.02, H 6.31, N 5.92

- Compuesto ^{dtc}CIPSnMe₃ (**4**)

Rendimiento: (91%), P.F.: 195-198 °C. IR (cm⁻¹): 3561 v(OH), 2900 (V_{asim} CH₂), 2800 (V_{sim} CH₂), 1718 (ácido carboxílico, C=O), 1624 (grupo ceto, C=O), 1456 C=N, 1262 C-O,

1003 C-S. RMN ^1H [CDCl_3 , 500 MHz, δ = ppm and J(Hz)]: 14.87 CO_2H , 8.74 H_2 (s), 8.03 H_5 (d, 10 Hz), 7.36 H_8 (d, 5 Hz), piperazina: [4.43 HE (t, 4H), 3.45 HD (t, 4H)], ciclopropilo: [3.53 Hc (m, 1H), 1.41-1.20 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$)], Me_3 : 0.65 (s, 9H, $^2\text{J}(\text{H}-^{119}\text{Sn})=30$ Hz). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , δ = ppm): 199.33 C-14, 166.95 C-9, 177.18 C-4, 147.73 C-2, 108.39 C-3, 139.13 C-8a, 112.92-112.74 ($J_{\text{C-F}}=22.5$ Hz) C-5, 154.58-152.59 (248.75 Hz) C-6, 145.14 C-7, 105.06 C-8, 120.42 C-4a, 49.24-49.21 (3.75 Hz) C-10, 51.01 C-11, 35.45 C-12, 8.43 C-13, SnMe_3 : 0.86 (317.5Hz) C- α . RMN ^{19}F (600 MHz, CDCl_3 , δ = ppm): -121.15 (dd 's). RMN ^{119}Sn (186.47 MHz, CDCl_3 , δ = 38.85 ppm). MS (FAB $^+$) m/z: 572 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, PB), 556 ($[\text{M}-\text{Me}]^+$, 50%). Análisis Elemental (%) calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3\text{S}_2\text{Sn}$: C 44.23, H 4.60, N 7.37. Encontrado: C 44.01, H 4.39, N 7.23

- Compuesto $^{\text{dtc}}\text{CIPSnPh}_2\text{Cl}$ (**5**)

Rendimiento: (87%), Punto de descomposición: 272 °C. IR (cm^{-1}): 2900 ($V_{\text{asim}} \text{CH}_2$), 2800 ($V_{\text{sim}} \text{CH}_2$), 1715 (ácido Carboxílico, C=O), 1624 (Grupo ceto, C=O), 1462 $\text{C}\equiv\text{N}$, 1230 C-O, 1009 C-S, 726-691 $\delta\text{C}=\text{C}-\text{H}$. RMN ^1H [CDCl_3 , 500 MHz, δ = ppm and J(Hz)]: 14.80 CO_2H , 8.73 H_2 (s), 8.4 H_5 (d), 7.39 H_8 (d, 10 Hz), piperazina: [4.23 HE (t, 4H), 3.49 HD (t, 4H)], ciclopropyl: [3.55 Hc (m, 1H), 1.41-1.19 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$)], Fenilo: 8.04-7.47 (m, 10 H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , δ = ppm): 197.48 C-14, 166.81 C-9, 177.16 C-4, 147.87 C-2, 108.48 C-3, 139.07 C-8a, 112.90 C-5, 154.57-152.56 (251.25 Hz) C-6, 144.46 C-7, 105.61 C-8, 121.01 C-4a, 49 C-10, 51.99 C-11, 35.53 C-12, 8.47 C-13, SnPh_3 : 141.80 C-*ipso*, 135.85-129.08 Aromáticos. RMN ^{19}F (600 MHz, CDCl_3 , δ = ppm): -121.34 (dd 's). RMN ^{119}Sn (186.47 MHz, CDCl_3 , δ = -315.07 ppm). MS (FAB $^+$) m/z: 716 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, <5%), 680 ($[\text{M}-\text{Cl}]^+$, <5%), 638 ($[\text{M}-\text{Ph}]$, <5%). Análisis Elemental (%) calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}_2\text{Sn}$: C 50.41, H 3.81, N 5.88. Encontrado: C 50.29, H 3.76, N 5.72

- Compuesto $^{\text{dtc}}\text{CIPSn}^n\text{Bu}_2\text{Cl}$ (**6**)

Rendimiento: (92%), P.F.: 230-233 °C. IR (cm^{-1}): 2957 ($V_{\text{asim}} \text{CH}_2$), 2854 ($V_{\text{sim}} \text{CH}_2$), 1704 (ácido Carboxílico, C=O), 1627 (grupo ceto, C=O), 1450 $\text{C}\equiv\text{N}$, 1235 C-O, 1009 C-S. RMN ^1H [CDCl_3 , 500 MHz, δ = ppm and J(Hz)]: 14.80 CO_2H , 8.73 H_2 (s), 8.4 H_5 (d, 15 Hz), 7.40 H_8 (d, 10 Hz), piperazina: [4.26 HE (t, 4H), 3.51 HD (t, 4H)], ciclopropilo: [3.58 Hc (m, 1H), 1.60-1.22 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$)], nbutilo: 1.88-0.996 (m, 18H)]. RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , δ = ppm): 198.65 C-14, 166.68 C-9, 177.01 C-4, 147.68 C-2, 108.31 C-3, 138.96 C-8a, 112.89-112.71 ($J_{\text{C-F}}=22.5$ Hz) C-5, 154.43-152.43 (250 Hz) C-6, 144.56 C-7, 105.31 C-8, 120.64 C-4a, 48.92-48.88 (5 Hz) C-10, 51.05 C-11, 35.40 C-12, 8.34 C-13, Sn^nBu_2 : 29.45-13.68. ^{19}F RMN (600 MHz, CDCl_3 , δ = ppm): -121.24 (dd 's). RMN ^{119}Sn (186.47 MHz, CDCl_3 , δ = -185.76 ppm). MS (FAB $^+$) m/z: 676 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 10%), 640 ($[\text{M}-\text{Cl}]^+$, 15%). Análisis Elemental (%) calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{ClFN}_3\text{O}_3\text{S}_2\text{Sn}$: C 46.27, H 5.23, N 6.23. Encontrado: C 46.04, H 5.16, N 6.17

- Compuesto ^{dte}CIPSn^tBu₂Cl (**7**)

Rendimiento: (89 %), punto de descomposición: 270 °C. IR (cm⁻¹): 3448 ν(OH), 2922 (V_{asim} CH₂), 2846 (V_{sim} CH₂), 1712 (Ac. carboxílico, C=O), 1630 (Grupo ceto, C=O), 1460 C=N, 1153 C-O, 1009 C-S. RMN ¹H [CDCl₃, 500 MHz, δ = ppm and J(Hz)]: 14.81 CO₂H, 8.74 H₂ (s), 8.4 H₅ (d, 15 Hz), 7.40 H₈ (d, 5 Hz), piperazina: [4.28 H_E (t, 4H), 3.51 H_D (t, 4H)], ciclopropilo: [3.58 H_c (m, 1H), 1.60-1.22 (m, 4H, -CH₂-), ^tbutilo: 1.52 (s, 18H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ = ppm): 199.36 C-14, 166.83 C-9, 177.15 C-4, 147.82 C-2, 108.43 C-3, 139.10 C-8a, 113.01-112.83 (J_{C-F} = 22.5 Hz) C-5, 154.56-152.56 (250 Hz) C-6, 144.70-144.62 (10Hz) C-7, 105.45 C-8, 120.81-120.74 (8.75 Hz) C-4a, 49.13-49.09 (5 Hz) C-10, 51.52 C-11, 35.54 C-12, 8.47 C-13, Sn^tBu₂: 44.34 C-α, 30.28 C-β. RMN ¹⁹F (600 MHz, CDCl₃, δ = ppm): -121.29 (dd 's). RMN ¹¹⁹Sn (186.47 MHz, CDCl₃, δ = -195.06 ppm). MS (FAB⁺) m/z: 676 ([M+H]⁺, 25%), 640 ([M-Cl]⁺, 40%), 562 ([M-2^tBu]⁺, 39%), 526 ([M-149]⁺, 30%). Análisis Elemental (%) calc. para C₂₆H₃₅ClFN₃O₃S₂Sn: C 46.27, H 5.23, N 6.23. Encontrado: C 46.01, H 5.09, N 6.12

- Compuesto Tzol-Ph (**8**)

Rendimiento: 95%. punto de fusión: 145-147°C. IR en cm⁻¹ : 3060 ν(N—H), 1510 δ(N—H), 1593 ν(C=N), 2900 ν(C—H), 1417 δ(C—H), 2550 ν(S—H), δ(C=C—H) RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.9 (m, 2H, Horto), 7.5 (m, 3H, Hmeta y Hpara). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 124.30 Corto, 129.20 Cpara, 129.50 Cmeta, 134.00 Cipso y 163.80 Carbono cuaternario (Cq). E.M. FAB⁺ (m/z): [IM] + 178 (70%), [M-43] + 135 (PB), [M-28] + 150 (15%), [M-101] + 77 (85%).

- Compuesto Tzol-Me (**9**)

Rendimiento: 91% punto de fusión: 125-128°C. IR en cm⁻¹ : 3060 ν(N—H), 1510 δ(N—H), 1593 ν(C=N), 2900 ν(C—H), 1417 δ(C—H), 2550 ν(S—H), δ(C=C—H) RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.81 (s, 3H). RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 33.2 Me-N 163.8 Carbono cuaternario (Cq)

- Compuesto ^{dte}CIPSnPh₂Tzol-Ph (**10**)

Rendimiento: 82 (%), punto de fusión: 180-183 °C. IR (cm⁻¹): 2900 (V_{asim} CH₂), 2800 (V_{sim} CH₂), 1700 (ácido Carboxílico, C=O), 1630 (Grupo ceto , C=O), 1468 C=N, 1231 C-O, 1010 C-S, 726-691 δC=C-H. RMN ¹H [CDCl₃, 500 MHz, δ = ppm and J(Hz)]: 14.83 CO₂H, 8.73 H₂ (s), 8.03-7.38 H₅, H₈, Aromáticos (m, 15H), piperazina: [4.24 H_E (t, 4H), 3.50 H_D (t, 4H)], ciclopropyl: [3.57 H_c (m, 1H), 1.42-1.20 (m, 4H, -CH₂-),. RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ = ppm): 197.22 C-14, 166.86 C-9, 177.11 C-4, 147.85 C-2, 108.39 C-3, 139.07 C-8a, 112.99-112.81 C-5, 154.55-152.55 (251.25 Hz) C-6, 144.50 C-7, 105.63 C-8,

120.89 C-4a, 49.00 C-10, 52.02 C-11, 35.56 C-12, 8.46 C-13, 135.62-124.06 Aromáticos. RMN ^{119}Sn (186.47 MHz, CDCl_3 , $\delta = -322.5$ ppm). MS (FAB $^+$) m/z: 680 ($[\text{DTCSnPh}_2]^+$, 20%). Análisis Elemental (%) calc. para $\text{C}_{37}\text{H}_{32}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_3\text{Sn}$: C 51.88, H 3.77, N 11.45. Encontrado: C 51.12, H 3.65, N 11.22

- Compuesto $^{dtc}\text{CIPSn}^n\text{Bu}_2\text{Tzol-Ph}$ (**11**)

Rendimiento: 86 (%), punto de fusión: 176-181 °C. IR (cm^{-1}): 2900 ($V_{\text{asim}} \text{CH}_2$), 2800 ($V_{\text{sim}} \text{CH}_2$), 1709 (ácido Carboxílico, C=O), 1627 (Grupo ceto, C=O), 1470 C=N, 1233 C-O, 1012 C-S, 726-691 $\delta\text{C}=\text{C-H}$. RMN ^1H [CDCl_3 , 500 MHz, $\delta =$ ppm and J(Hz)]: 14.80 CO_2H , 8.71 H2 (s), 8.01 H5 (d), 7.39 H8 (d, 10 Hz), piperazina: [4.30 HE (t, 4H), 3.51 HD (t, 4H)], ciclopropyl: [3.57 Hc (m, 1H), 1.41-1.19 (m, 4H, -CH $_2$ -), Fenilo: 7.81-7.45 (m, 5 H), -), n butilo: 2.03-1.0 (s, 18H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , $\delta =$ ppm): 199.03 C-14, 166.78 C-9, 177.07 C-4, 147.87 C-2, 108.47 C-3, 139.06 C-8a, 112.95-112.77 C-5, 154.55-152.56 (251.25 Hz) C-6, 144.67 C-7, 105.34 C-8, 120.69 C-4a, 49.08-49.04 C-10, 51.27 C-11, 35.52 C-12, 8.45 C-13, SnPh $_3$: 135.03 C-ipso, 123.79 Co, 129.27 Cm, 129.38 Cp, 158.44 NCS. 29.77-13.83 Butilos. RMN ^{119}Sn (186.47 MHz, CDCl_3 , $\delta = -213.56$ ppm). MS (FAB $^+$) m/z: 792 ($[\text{DTCSn}^n\text{Bu}_2\text{CSN}_2\text{H}_2\text{Ph}]^+$ o (MH-N $_2$), 20%), 640 ($[\text{DTCSn}^n\text{Bu}_2]^+$, PB), 526 ($[\text{DTC}+\text{Sn}]$, 90%). Análisis Elemental (%) calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_3\text{Sn}$: C 48.54, H 4.94, N 12.01. Encontrado: C 48.33, H 4.80, N 11.86

- Compuesto $^{dtc}\text{CIPSn}^t\text{Bu}_2\text{Tzol-Ph}$ (**12**)

Rendimiento: 79 (%), punto de fusión: 185-188 °C. IR (cm^{-1}): 2900 ($V_{\text{asim}} \text{CH}_2$), 2800 ($V_{\text{sim}} \text{CH}_2$), 1709 (ácido Carboxílico, C=O), 1627 (Grupo ceto, C=O), 1470 C=N, 1233 C-O, 1012 C-S, 726-691 $\delta\text{C}=\text{C-H}$. RMN ^1H [CDCl_3 , 500 MHz, $\delta =$ ppm and J(Hz)]: - CO_2H , 8.68 H2 (s), 7.94-7.92 H5 (d), 7.38-7.36 H8 (d, 10 Hz), piperazina: [4.23 HE (t, 4H), 3.48 HD (t, 4H)], ciclopropyl: [3.58 Hc (m, 1H), 1.43-1.20 (m, 4H, -CH $_2$ -), Fenilo: 7.73-7.38 (m, 5 H), 1.53 (s, 18H t butilo). RMN ^{13}C (DEP-Q) (125 MHz, CDCl_3 , $\delta =$ ppm): 198.87 C-14, 166.93 C-9, 176.99 C-4, 147.73 C-2, 108.1 C-3, 139.05 C-8a, 112.69-112.50 C-5, 154.46-152.46 (251.25 Hz) C-6, 144.70-144.66 C-7, 105.45-105.43 C-8, 120.45-120.39 C-4a, 49.01 C-10, 51.54 C-11, 35.57 C-12, 8.39 C-13, 135.17-124.48 Aromáticos 158.35 NCS, Sn t Bu $_2$: 45.80 C α , 30.70 C β . RMN ^{119}Sn (186.47 MHz, CDCl_3 , $\delta = -216.74$ ppm). MS (FAB $^+$) m/z: 307 (Matriz, 20%), 640 ($[\text{DTCSn}^t\text{Bu}_2]^+$, 20%), 526 ($[\text{DTC}+\text{Sn}]$, 2%). Análisis Elemental (%) calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_3\text{Sn}$: C 48.54, H 4.94, N 12.01. Encontrado: C 48.35, H 4.76, N 11.79

- Compuesto $^{dtc}\text{CIPSnPh}_2\text{Tzol-Me}$ (**13**)

Rendimiento: 73 (%), punto de fusión: 185-190 °C. IR (cm^{-1}): 2900 ($V_{\text{asim}} \text{CH}_2$), 2800 ($V_{\text{sim}} \text{CH}_2$), 1700 (ácido Carboxílico, C=O), 1630 (Grupo ceto, C=O), 1468 C=N, 1231 C-O,

1010 C-S, 726-691 δ C=C-H. RMN ^1H [CDCl_3 , 500 MHz, δ = ppm and J(Hz)]: 14.83 CO_2H , 8.73 H_2 (s), 8.03-7.38 H_5 , H_8 , Aromáticos (m, 15H), piperazina: [4.24 H_E (t, 4H), 3.50 H_D (t, 4H)], ciclopropyl: [3.57 H_c (m, 1H), 1.42-1.20 (m, 4H, - CH_2 -). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , δ = ppm): 197.22 C-14, 166.86 C-9, 177.11 C-4, 147.85 C-2, 108.39 C-3, 139.07 C-8a, 112.99-112.81 C-5, 154.55-152.55 (251.25 Hz) C-6, 144.50 C-7, 105.63 C-8, 120.89 C-4a, 49.00 C-10, 52.02 C-11, 35.56 C-12, 8.46 C-13, 135.62-124.06 Aromáticos. RMN ^{119}Sn (186.47 MHz, CDCl_3 , δ = -320.60 ppm). MS (FAB $^+$) m/z: 754 ([$\text{DTCSnPh}_2\text{CNSMe}+1$] $^+$, <5%), 680 ([DTCSnPh_2] $^+$, 50%), 636 ([$\text{DTCSnHPh}_2\text{-CO}_2\text{H}$] $^+$, 20%), 602 ([DTCSnPh_2-1] $^+$, 15%), 389 (Sn Ph_2 Tzol-Me), 73 PB (matriz). Análisis Elemental (%) calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_3\text{Sn}$: C 48.37, H 3.81, N 12.34. Encontrado: C 48.09, H 3.76, N 12.01

- Compuesto $^{\text{dtc}}\text{CIPSn}^n\text{Bu}_2\text{Tzol-Me}$ (**14**)

Rendimiento: 76 (%), punto de fusión: 180-183 °C. IR (cm^{-1}): 2900 ($\text{V}_{\text{asim}} \text{CH}_2$), 2800 ($\text{V}_{\text{sim}} \text{CH}_2$), 1709 (ácido Carboxílico, C=O), 1627 (Grupo ceto, C=O), 1470 C=N, 1233 C-O, 1012 C-S, 726-691 δ C=C-H. RMN ^1H [CDCl_3 , 500 MHz, δ = ppm and J(Hz)]: 14.80 CO_2H , 8.71 H_2 (s), 8.01 H_5 (d), 7.39 H_8 (d, 10 Hz), piperazina: [4.30 H_E (t, 4H), 3.51 H_D (t, 4H)], ciclopropyl: [3.57 H_c (m, 1H), 1.41-1.19 (m, 4H, - CH_2 -), Fenilo: 7.81-7.45 (m, 5 H), -), n butilo: 2.03-1.0 (s, 18H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , δ = ppm): 199.03 C-14, 166.78 C-9, 177.07 C-4, 147.87 C-2, 108.47 C-3, 139.06 C-8a, 112.95-112.77 C-5, 154.55-152.56 (251.25 Hz) C-6, 144.67 C-7, 105.34 C-8, 120.69 C-4a, 49.08-49.04 C-10, 51.27 C-11, 35.52 C-12, 8.45 C-13, Sn Ph_3 : 135.03 C-ipso, 123.79 Co, 129.27 Cm, 129.38 Cp, 158.44 NCS. 29.77-13.83 Butilos. RMN ^{119}Sn (186.47 MHz, CDCl_3 , δ = -213.03 ppm). MS (FAB $^+$) m/z: 712 ([$\text{DTCSn}^n\text{Bu}_2\text{SCNMe-1}$] $^+$, 3%), 640 ([$\text{DTCSn}^n\text{Bu}_2$] $^+$, 90%), 349 (Sn n Bu $_2$ Tzol-Me, 18%) 55 (Matriz, PB). Análisis Elemental (%) calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{FN}_7\text{O}_3\text{S}_3\text{Sn}$: C 44.57, H 5.08, N 12.99 Encontrado: C 44.43, H 5.01, N 12.58

- Compuesto $^{\text{dtc}}\text{CIPSn}^t\text{Bu}_2\text{Tzol-Me}$ (**15**)

Rendimiento: 78 (%), punto de fusión: 172-175 °C. IR (cm^{-1}): 2900 ($\text{V}_{\text{asim}} \text{CH}_2$), 2800 ($\text{V}_{\text{sim}} \text{CH}_2$), 1709 (ácido Carboxílico, C=O), 1627 (Grupo ceto, C=O), 1470 C=N, 1233 C-O, 1012 C-S, 726-691 δ C=C-H. RMN ^1H [CDCl_3 , 500 MHz, δ = ppm and J(Hz)]: - CO_2H , 8.68 H_2 (s), 7.94-7.92 H_5 (d), 7.38-7.36 H_8 (d, 10 Hz), piperazina: [4.23 H-E (t, 4H), 3.48 H-D (t, 4H)], ciclopropyl: [3.58 H_c (m, 1H), 1.43-1.20 (m, 4H, - CH_2 -), Fenilo: 7.73-7.38 (m, 5 H), 1.53 (s, 18H t butilo). RMN ^{13}C (DEP-Q) (125 MHz, CDCl_3 , δ = ppm): 198.87 C-14, 166.93 C-9, 176.99 C-4, 147.73 C-2, 108.1 C-3, 139.05 C-8a, 112.69-112.50 C-5, 154.46-152.46 (251.25 Hz) C-6, 144.70-144.66 C-7, 105.45-105.43 C-8, 120.45-120.39 C-4a, 49.01 C-10, 51.54 C-11, 35.57 C-12, 8.39 C-13, 135.17-124.48 Aromáticos 158.35 NCS, Sn t Bu $_2$: 45.80 Ca, 30.70 C β . RMN ^{119}Sn (186.47 MHz, CDCl_3 , δ = -215.08 ppm). MS

(FAB⁺) m/z: 640 ([DTCsnⁿBu₂]⁺, PB) y/o 640 ([M-R₂]⁺, 100%), 526 ([DTC+Sn], 80%).
Análisis Elemental (%) calc. para C₂₈H₃₈FN₇O₃S₃Sn: C 44.57, H 5.08, N 12.99.
Encontrado: C 43.78, H 4.98, N 12.23

- Síntesis de la reacción multicomponente (Bargellini)

Se realizó la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con el objetivo de conseguir los ligantes 8 y 9. El compuesto se generó mediante la reacción del isotiocianato de metilo con azida de sodio en medio acuoso. La reacción permaneció a reflujo durante 24 horas hasta que la mezcla se unió de manera homogénea y se filtró para eliminar impurezas. Luego se añadió HCl, lo que resultó en un precipitado que fue filtrado en el embudo Buchner. El sólido obtenido se disolvió en diclorometano. Para una purificación más efectiva, se añadió agua y se llevaron a cabo extracciones, las cuales se llevaron a sequedad para obtener un sólido blanco. Luego, se realizó la producción del ácido carboxílico a través de una reacción multicomponente, añadiendo el hidróxido de sodio, la acetona y el cloroformo. Después de 24 horas, la reacción se concentra al eliminar la acetona y se añade agua destilada para luego acidificarla con ácido clorhídrico. Se llevan a cabo las extracciones correspondientes en diclorometano y, para concluir, se requiere concentrar y añadir hexano para conseguir un sólido blanco.

- Compuesto CO₂H-TzolPh(**16**)

Rendimiento: 90%, P.F 120°C, IR (cm⁻¹) = ν(O-H) 3000-2600, ν(C-H) 3063, ν(C-H) 2979-2872, ν(C=O) 1702, ν(C=N) 1598, ν(C-O) 1283. RMN: ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm)= 1.80 (s, 6 H, CH₃-C), 7.16-7.65(m, 5 H, HAr), 10.20 (s, 1H, O-H) RMN: ¹³C (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm)= 26.48 (CH₃-C), 54.34 (C-CH₃), 124.55-133.55 (CAr), 151.81 (CN₂), 176.72 (CO₂), A. E. Calculado: C, 49.99; H, 4.58; N, 21.20 %. Obtenido: C, 4.90; H, 4.49; N, 20.82 %

- Compuesto CO₂H-TzolMe(**17**)

Rendimiento: 87%, IR (cm⁻¹) = ν(O-H) 3000-2600, ν(C-H) 3063, ν(C-H) 2979-2872, ν(C=O) 1708, ν(C=N) 1595, ν(C-O) 1280. RMN: ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm)= 1.75 (s, 6 H, CH₃-C), 4.04 (m, 3H), 8.42 (s, 1H, O-H) RMN: ¹³C (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm)= 26.39 (CH₃-C), 54.02 (C-CH₃), 39.42 (CH₃-N), 150.91 (CN₂), 176.97 (CO₂), A. E. Calculado: C, 49.99; H, 4.58; N, 21.20 %. Obtenido: C, 4.90; H, 4.49; N, 20.82 %

- Compuesto ^{dtc}CIPSnPh₂CO₂Tzol-Ph (**18**)

Rendimiento: 78%, P. de descomposición 218-221°C, IR (cm⁻¹): ν(C-H) 3053, 1623 (Grupo ceto, C=O), 1726 (ácido Carboxílico, C=O), 1497 C-N, 1267, 1121 C-O, 1012 C-S, 725-690 δC=C-H. RMN ¹H [CDCl₃, 500 MHz, δ = ppm]: 14.82 CO₂H, 8.73 H-2 (s), 8.04-8.01 H-5 (d), ~7.4 H8, piperazina: [4.25 H-E (t, 4H), 3.49 H-D (t, 4H)], ciclopropilo: [3.58 Hc (m, 1H), 1.43-1.18 (m, 4H, -CH₂-), Fenilos: 7.87-7.43 (m, 15 H), 1.83 (s, 6H, Me). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ = ppm): 199.52 C-14, 166.84 C-9, 176.43 C-4, 147.84 C-2, 108.47 C-3, 139.09 C-8a, 113.02-112.84 C-5, 154.57-152.57 C-6, 144.68 C-7, 105.50 C-8, 120.81 C-4a, 49.24 C-10, 51.51 C-11, 35.53 C-12, 8.47 C-13, 134.07-124.67 Aromáticos, 153.60 NCS (C-15), 177.17 C-16, 59.23 C-17, 30.13 C-18. RMN ¹¹⁹Sn (186.47 MHz, CDCl₃, δ = -363.42 ppm). MS (FAB⁺) m/z: 944 ([MH]⁺, 5%), 680 (DTCSnPh₂, PB). Análisis Elemental (%) calc. para C₄₁H₃₈FN₇O₅S₃Sn: C 52.24, H 4.06, N 10.40. Encontrado: C 52.01, H 3.89, N 10.19

- Compuesto ^{dtc}CIPSnⁿBu₂CO₂Tzol-Ph (**19**)

Rendimiento: 86%, P. de descomposición 208-211°C, IR (cm⁻¹): 2955 (V_{asim} CH₂), 2919 (V_{sim} CH₂), 1715 (ácido Carboxílico, C=O), 1621 (Grupo ceto, C=O), 1459 C-N, 1237, 1121 C-O, 1012 C-S, 744-685 δC=C-H. RMN ¹H [CDCl₃, 500 MHz, δ = ppm]: 14.80 CO₂H, 8.72 H2 (s), 8.02-7.99 H-5 (d), 7.40-7.38 H8, piperazina: [4.27 HE (t, 4H), 3.50 HD (t, 4H)], ciclopropilo: [3.58 Hc (m, 1H), 1.4-1.21(m, 4H, -CH₂-), Fenilo: 7.6-7.5 (m, 5 H), 1.82 (s, 6H, Me). 1.8-0.92 Butilos. RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ = ppm): 199.43 C-14, 166.79 C-9, 177.08 C-4, 147.78 C-2, 105.38 C-3, 139.07 C-8a, 112.95-112.76 C-5, 154.56-152.57 C-6, 144.70 C-7, 105.38 C-8, 120.66 C-4a, 49.08-49.04 C-10, 50.98 C-11, 35.54 C-12, 8.45 C-13, 134.02-124.70 Aromáticos, 153.16 NCS (C-15), 178.87 C-16, 57.71 C-17, 29.82 C-18. RMN ¹¹⁹Sn (186.47 MHz, CDCl₃, δ = -221.26 ppm). MS (FAB⁺) m/z: 904 ([MH]⁺, 12%), 640 [DTCSnⁿBu₂], PB), 497 ([SnⁿBu₂Tzol-Ph], 35%). Análisis Elemental (%) calc. para C₃₇H₄₆FN₇O₅S₃Sn: C 49.23, H 5.14, N 10.86. Encontrado: C 48.88, H 5.09, N 10.65

- Compuesto ^{dtc}CIPSn^tBu₂CO₂Tzol-Ph (**20**)

Rendimiento: 82%, P. de descomposición 213-215°C, IR (cm⁻¹): 2900 (V_{asim} CH₂), 2800 (V_{sim} CH₂), 1718 (ácido Carboxílico, C=O), 1624 (Grupo ceto, C=O), 1456 C-N, 1262, 1106 C-O, 1003 C-S. RMN ¹H [CDCl₃, 500 MHz, δ = ppm]: 14.81 CO₂H, 8.76 H-2 (s), 8.05-8.03 H-5 (d), 7.40-7.39 H-8, piperazina: [4.28 HE (t, 4H), 3.47 HD (t, 4H)], ciclopropilo: [3.50 Hc (m, 1H), 1.34-1.21(m, 4H, -CH₂-), Fenilo: 7.56-7.52 (m, 5 H), 1.84 (s, 6H, Me). 1.46 (s, 18H (Me) t-Butilos). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃, δ = ppm): 199.54 C-14, 166.85 C-9, 176.43 C-4, 147.86 C-2, 108.49 C-3, 139.09 C-8a, 113.05-112.87 C-5, 154.58-

152.58 C-6, 144.69 C-7, 105.50 C-8, 120.84 C-4a, 49.24 C-10, 51.48 C-11, 35.53 C-12, 8.47 C-13, 134.07-124.67 Aromáticos, 153.60 NCS (C-15), 177.19 C-16, 59.22 C-17, 27.52 C18, 43.20 Ca y 30.23 C β t-Butilo. RMN ^{119}Sn (186.47 MHz, CDCl_3 , $\delta = -257.44$ ppm). MS (FAB $^+$) m/z: 904 ($[\text{MH}]^+$, 10%), 640 [$\text{DTCSn}^n\text{Bu}_2$], PB), 497 ($[\text{Sn}^n\text{Bu}_2\text{Tzol-Ph}]$, 30%) Análisis Elemental (%) calc. para $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{FN}_7\text{O}_5\text{S}_3\text{Sn}$: C 49.23, H 5.14, N 10.86. Encontrado: C 48.97, H 5.01, N 10.69

- Compuesto $^{dtc}\text{CIPSnPh}_2\text{CO}_2\text{Tzol-Me}$ (**21**),

Rendimiento: 78%, RMN ^1H [CDCl_3 , 500 MHz, $\delta = \text{ppm}$]: 14.80 CO_2H , 8.73 H-2 (s), piperazina: [4.25 HE (t, 4H), 3.49 HD (t, 4H)], ciclopropilo: [3.54 Hc (m, 1H), 1.39-1.19 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), Fenilo/H-2/H-5: 7.56-7.52 (m, 12 H), 1.66 (s, 6H, Me)]. 3.80 N-Me. RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , $\delta = \text{ppm}$): 197.72 C-14, 167.02 C-9, 177.05 C-4, 147.96 C-2, 108 C-3, 141.40 C-8a, 113.03-112.85 C-5, 154.52-152.52 C-6, 144.47 C-7, 105.61 C-8, 121.07 C-4a, 49.05 C-10, 51.86 C-11, 35.51 C-12, 8.45 C-13, 139.02-129.12 Aromáticos, 152.35 NCS (C-15), 177.56 C-16, 57.67 C-17, 27.51 C18, 34.06 C-19. RMN ^{119}Sn (186.47 MHz, CDCl_3 , $\delta = -364.65$ ppm). MS (FAB $^+$) m/z: 680 [DTCSnPh_2]. Análisis Elemental (%) calc. para $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{FN}_7\text{O}_5\text{S}_3\text{Sn}$: C 49.10, H 4.12, N 11.13. Encontrado: C 48.98, H 4.03, N 10.89

- Compuesto $^{dtc}\text{CIPSn}^n\text{Bu}_2\text{CO}_2\text{Tzol-Me}$ (**22**)

Rendimiento: 85%, RMN ^1H [CDCl_3 , 500 MHz, $\delta = \text{ppm}$]: 14.85 CO_2H , 8.74 H-2 (s), 8.04-8.01 H-5, 7.41-7.39 H-8, piperazina: [4.28 HE (t, 4H), 3.50 HD (t, 4H)], ciclopropilo: [3.58 Hc (m, 1H), 1.39-1.19 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 1.75 (s, 6H, Me)]. 4.01 (3H) N-Me. RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , $\delta = \text{ppm}$): 199.29 C-14, 166.78 C-9, 177.11 C-4, 147.87 C-2, 108.44 C-3, 139.08 C-8a, 113.02-112.84 C-5, 154.59-152.59 C-6, 147.76 C-7, 105.37 C-8, 120.79 C-4a, 49.05-49.09 C-10, 51.01 C-11, 35.57 C-12, 8.46 C-13, 152.07 NCS (C-15), 179.62 C-16, 57.83 C-17, 27.54 C18, 34.21 C-19. 27.95/26.84/26.45/13.85 n-butilos. RMN ^{119}Sn (186.47 MHz, CDCl_3 , $\delta = -222.37$ ppm). MS (FAB $^+$) m/z: 640 [$\text{DTCSn}^n\text{Bu}_2$], 60%, 435 ($[\text{SnnBu}_2\text{Tzol-Me}]$, 23%) Análisis Elemental (%) calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{FN}_7\text{O}_5\text{S}_3\text{Sn}$: C 45.72, H 5.28, N 11.66. Encontrado: C 44.97, H 5.13, N 11.49

- Compuesto $^{dtc}\text{CIPSn}^t\text{Bu}_2\text{CO}_2\text{Tzol-Me}$ (**23**)

Rendimiento: 80%, RMN ^1H [CDCl_3 , 500 MHz, $\delta = \text{ppm}$]: 14.82 CO_2H , 8.68 H-2 (s), 7.97-7.94 H-5, 7.39-7.38 H-8, piperazina: [4.27 HE (t, 4H), 3.52 HD (t, 4H)], ciclopropilo: [3.60 Hc (m, 1H), 1.39-1.19 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 1.51 (s, 6H, Me)]. 3.99 N-Me. RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , $\delta = \text{ppm}$): 199.25 C-14, 166.89 C-9, 177.10 C-4, 147.79 C-2, 108.29 C-3, 139.18 C-8a, 112.85-112.66 C-5, 154.58-152.59 C-6, 144.77-144.69 C-7, 105.55-105.57 C-8, 121.60-120.54 C-4a, 49.12-49.08 C-10, 51.59 C-11, 35.68 C-12, 8.52 C-13, 153.55 NCS

(C-15), 178.59 C-16, 58.67 C-17, 29.91 C18, 34.24 C-19, (44.37 Cq, 30.35 (Me)₆ t-Butilos). RMN ¹¹⁹Sn (186.47 MHz, CDCl₃, δ = -257.85 ppm). MS (FAB⁺) m/z: 640 ([DTCSntBu₂]⁺, PB), 526 [DTCSn]⁺, 80%), 435 ([Sn^tBu₂Tzol-Me], 25%). Análisis Elemental (%) calc. para C₃₂H₄₄FN₇O₅S₃Sn: C 45.72, H 5.28, N 11.66. Encontrado: C 45.27, H 5.20, N 11.35

9. REFERENCIAS

- [1] a) H. Koga, A. Itoh, S. Murayama, S. Suzue, T. Irikura. *J. Med. Chem.* (1980), 23, 1358-1363.
b) V. Cecchetti; A. Fravolini; R. Fringuelli; G. Mascellani; P. Pagella; M. Palmioli; G. Segre, G.; P. Terni. *J. Med. Chem.* (1987), 30, 465-473.
- [2] B. Lippert, *Coord. Chem. Rev.* 2000, 487, 200.
- [3] V.T. Andriole, *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 41, S113-S119.
<https://doi.org/10.1086/428051>
- [4] a) J. H. Morais Cabral, A. P. Jackson, C. V. Smith, N. Shikotra, A. Maxwell and R. C. Liddington, *Nature*, 1997, 388, 903-906
b) L.A. Mitscher, *Chem. Rev.* 2005, 105, 559-592.
<https://doi.org/10.1021/cr030101q>
- [5] a) D.C. Hooper. Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. *Clin. Infect. Dis.* 2000, 31, S24-S28
b) A. Maxwell. The molecular basis of quinolone action. *J. Antimicrob. Chemother.* 1992, 30, 409-414
- [6] N.R. Cozzarelli. DNA gyrase and the supercoiling of DNA. *Science* 1980, 207, 953-960.
- [7] a) T.D. Gootz, K.E. Brighty, *Med. Res. Rev.* 1996, 16, 433-486.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1128\(199609\)16:5<433::AID-MED3>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1128(199609)16:5<433::AID-MED3>3.0.CO;2-W)
b) K.E. Brighty; T.D. Gootz. Chemistry and Mechanism of Action of the Quinolone Antibacterials. In *The Quinolones*, 3rd ed. Andriole, V.T., Ed.; Academic Press: San Diego, CA, USA, 2000; pp. 33-97.
- [8] H.J. Senf. Fluorochinolone (Gyraseshemmer). *Pharmazie* 1988, 43, 444-44
- [9] I. Turel, *Coord. Chem. Rev.* 2002, 232, 27-47.
[https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(02\)00027-9](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00027-9)
- [10] M.C. García-Lopez, B.M. Muñoz-Flores, R. Chan-Navarro, V.M. Jimenez-Perez, I. Moggio, E. Arias, A. Rodríguez-Ortega, M.E. Ochoa, *J. Organomet. Chem.* 2016, 806, 68-76.
<https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2016.01.030>
- [11] a) T. Sedaghat, M. Aminian, G. Bruno, H. Amiri Rudbari, *J. Organomet. Chem.* 2013, 737, 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.03.037>
b) T. Sedaghat, M. Aminian, H. Amiri Rudbari, G. Bruno, *J. Organomet. Chem.* 2014, 754, 26-31. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2013.12.034>
- [12] L. C. Dias, G.M. De Lima, J.A. Takahashi, J.D. Ardisson, *Appl. Organomet. Chem.* 2015, 29, 305-313. <https://doi.org/10.1002/aoc.3292>
- [13] J. I. Kroschwitz, Tin Compounds; In: Kirk-Othmer. *Encyclopedia of Chemical Technology*, 4th Edition, Vol. 24, (ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York, 1997pp. 122-161
- [14] A.K. Saxena, F. Huber. *Coord. Chem. Rev.* 1989, 95, 109-123
- [15] A. Ito, K. Hirai, M. Inoue. In vitro antibacterial activity of AM-715, a new nalidixic acid analog. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 17: 103-8.

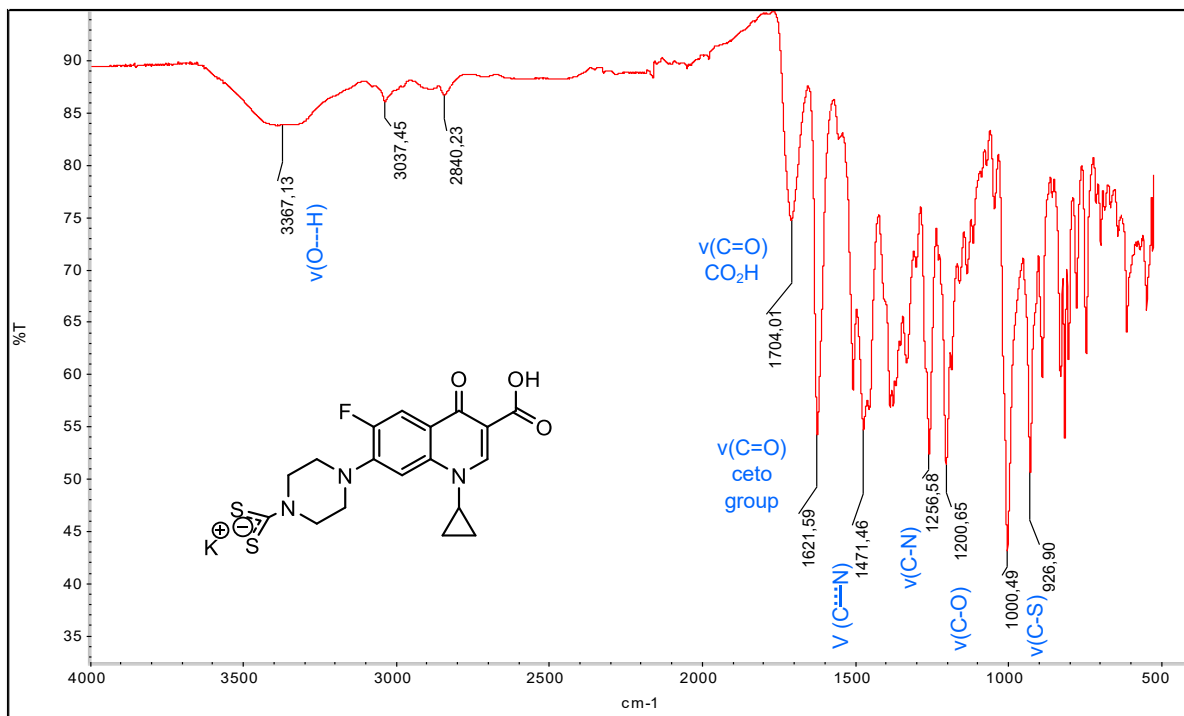
- [16] a) R. Wise, J. Andrews, L. Edwards. In vitro activity of Bay 09867, a new quinoline derivative, compared with those of other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23: 559-64.
- b) G. Acuña. *Quinolonas. Rev Chil Infec* 1989; 6: 29-33
- [17] a) W. Chu, B. Fernandes. Structure-activity relationships of the fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 131-5.
- b) M. Domagala. Structure-activity and structure side-effect relationship for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 585-706
- [18] a) S. Tillotson. Quinolones: structure-activity relationships and future predictions. *J Med Microbiol* 1996; 44: 320-4
- b) A. Bryskier, F. Chantot. Classification and structure-activity relationships of fluoroquinolones. *Drugs*. 1995; 49 (Suppl 2): 16-28
- [19] a) B. Fernandes. Mode of action, and in vitro and in vivo activities of fluoroquinolones. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 157-68
- b) T. Stith, S. Lewin. Chemistry and mechanisms of action of the quinolone antibacterials. In: Andriole, V.T. (Ed): *The Quinolones*. Academic Press, London 1988, pp 23-82.
- [20] a) D. Gootz, E. Brighty. Chemistry and mechanism relationships for the quinolone antibacterials. In: Andriole, V.T. (ed): *The quinolones*. Academic Press, San Diego, California, 1998, pp 29-80.
- b) I. Phillips, A. King, K. Shannon. In vitro properties of quinolones. In: Andriole, V.T. (ed): *The quinolones*. Academic Press, San Diego, California, 1998, pp 81-116.
- [21] J. M. Batt, in: *The World of Organotin Chemicals: Applications, Substitutes, and the Environment*,
http://www.arkema-inc.com/pdf/additives/World_of_Organotin_Chemicals.pdf, Accessed: 04/ 2011
- [22] A.G. Davies. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Abel, E. W.; Stone, F. G. A.; Wilkinson, G., Eds.; Elsevier Science Inc.: Tarrytown, NY, 1995; Vol. 2.
- [23] R.G. Swisher; J.F. Vollano; V. Chandrasekhar; R.O. Day; R. R. Holmes. *Inorg. Chem.* 1984, 23, 3147-3152.
- [24] M. Gielen, E.R.T. Tiekink (Eds.), *Metallotherapeutic Drugs and Metal-based Diagnostic Agents. The Use of Metals in Medicine*, Wiley-Chichester, 2005, p. 421.
- A.G. Davies, M. Gielen, K.H. Panell, E.R.T. Tiekink (Eds.), *Tin Chemistry – Fundamentals, Frontiers, and Applications*, Wiley-Chichester, 2008, p. 413 (Chapter 4).
- [25] Carboxilatos:
- M.K. Rauf, M.A. Saeed, Imtiaz-ud-Din, M. Bolte, A. Badshah, B. Mirza, *J. Organomet. Chem.* 693 (2008) 3043.
- M.I. Khan, M.K. Baloch, M. Ashfaq, A. Malik, S. Mehsud, *Main Group Met. Chem.* 29 (2006) 343;
- P. Alvarez-Boo, J.S. Casas, M.D. Couce, R., Farto, V., Fernandez-Moreira, E., Freijanes, J., Sordo, E., Vazquez-Lopez, *J. Organomet. Chem.* 691 (2006) 45
- Y.Z. Zhou, T. Jiang, S.M. Ren, J.S. Yu, Z.C. Xia, *J. Organomet. Chem.* 690 (2005) 2186;
- Aminoácidos:
- A. Szorcsik, L. Nagy, L. Pellerito, T. Yamaguchi, K. Yoshida, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 256 (2003) 3.
- M.I. Khan, *Main Group Met. Chem.* 29 (2006) 201.
- Átomos donadores;
- M. Nath, R. Jairath, G. Eng, X.Q. Song, A. Kumar, *Spectrochim. Acta Part A – Mol. Biomol. Spectrosc.* 62 (2005) 1179;

- R. Joshi, P. Kumar, S. Kumar, A.A. Hashmi, *J. Coord. Chem.* 61 (2008) 2437
 B. Koch, T.S.B. Baul, A.J. Chatterjee, *Appl. Tox.* 28 (2008) 430
- [26] M. Hong; G. Chang; R. Li; M. Niu. "Anti-proliferative activity and DNA/BSA interactions of five mono- or di-organotin(IV) compounds derived from 2-hydroxy-N[prime or minute]-[(2-hydroxy-3- methoxyphenyl)methylidene]-benzohydrazone", 2016, *New J Chem*, (40), 7889-7900.
- [27] Q. Li; P. Yang; H. Wang; M. Guo. "Diorganotin(IV) antitumor agent. (C₂H₅)₂SnCl₂ (phen)/nucleotides aqueous and solid-state coordination chemistry and its DNA binding studies", 1996, *J Inorg Biochem*, (64), 181-195
- Cisplatinato: J.P. Caradonna, S.J. Lippard, M.J. Gait, M. Singh. *Am. Chem. Soc.* 104, 1982, 5793.
- [28] V. Valla, & M. Bakola-Christianopoulou. *Chemical Aspects of Organotin Derivatives of Beta-diketones, Quinonoids, Steroids and Some Currently 89 Used Drugs: A Review of the Literature with Emphasis on the Medicinal Potential of Organotins. Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal Organic, y Nano-Metal Chemistry*, 37, 507-525. (2007)
- [29] P. Yang, M. Guo. *Coord. Chem. Rev.* 1999. 185. 189-211
- [30] D., Das Sarma, K., & Antony, A. Differential Effects of Tri-nButylstannyl Benzoates on Induction of Apoptosis in K562 and MCF-7 Cells. *IUBMB Life*, 49, 519-525. (2000).
- [31] Yanshu Jia, Liyan Zhao, The antibacterial activity of fluoroquinolone derivatives:(2018–2021), *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 224, 2021, 113741,
- [32] L.A. Mitscher. Bacterial topoisomerase inhibitors: quinolone and pyridone antibacterial agents. *Chem Rev.* 2005 Feb; 105(2): 559-92
- [33] P. J. Heard, Main Group Dithiocarbamate Complex. *Prog. Inorg. Chem.* 2005, 53, 1
- [34]. J. Heard, K. D. Karlin, *Prog. Inorg. Chem.* vol. 53 (2005).
- [35] E. R. T. Tiekink, *Cryst. Eng. Comm.* 21 (2003) 101–111
- [36] D. Coucouvanis, *Prog. Inorg. Chem.* 11 (1970) 233
 Gd. Thorn, R. Ludwig. Elsevier (1981) 40
- [37] C. V. Rodarte de Moura, A. P. G. de Sousa, R. M. Silva, A. Abras, M. Horner, A. J. Bortoluzzi, C. A. L. Filgueiras, J. L. Wardell, *Polyhedron* 18 (1999) 2961–2969.
- [38] H. D. Yin, C. H. Wang, C. L. Ma, Y. Wang, R. F. Zhang, *Chin. J. Org. Chem.* 18 (2002) 347–353
- [39] J. M. Wesseles, H. G. Nothofer. W. E. Ford, F. Von Wrochem, F. Soholz, T. Vossmeier, A. Schroedter, H. Weller, A. Vasuda, *J. Am. Chem. Soc.* 126 (2004) 3349–3356.
- [40] E.K. Tiekink. Tin dithiocarbamates: applications and structures. *Applied Organometallic Chemistry*, 22(9), (2008), 533-550.
- [41] a) G. M. Sheldrick, W. S. Sheldrick, *J. Chem. Soc. A* 1970, 490
 b) S. Chandra, B. D. James, R. J. Magee, W. C. Patalinghug, B. W. Skelton, A. H. White, *J. Organomet. Chem.* 1988, 346, 7.
 c) H.D. Yin, C.-H. Wang, C.-L. Ma, H.-X. Fang, *J. Jilin Univ., Sci. Ed. (in Chinese)*, 2003, 41, 361.
 d) H.D. Yin, C. L. Ma, R. Zhang, *ACH-Models Chem.* 1999, 136, 7.
 e) D. Zhu, R. Zhang, H.-D. Yin, C. L. Ma, *Orient. J. Chem.* 2001, 17, 351.
- [42] A.G. Davies, P.J. Smith, *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.* 23 (1980) 1–77
- [43] Y. Yu. H. Yang, Z. Wei. Y L. Tang. *Heteroat. Chem.* 25 (2014) 274-281
- [44] I.P. Ferreira, G.M. de Lima, E.B. Paniago, W.R. Rocha, J.A. Takahashi, C.B. Pinheiro, y J.D. Ardisson. *EUR. J. Med. Chem.* 58, (2012) 493–503.
- [45] I.P. Ferreira, G.M de Lima, E.B. Paniago, W.R. Rocha, J.A. Takahashi, C.B. Pinheiro y J.D. Ardisson. *Poliedron*, 79, (2014) 161-169.

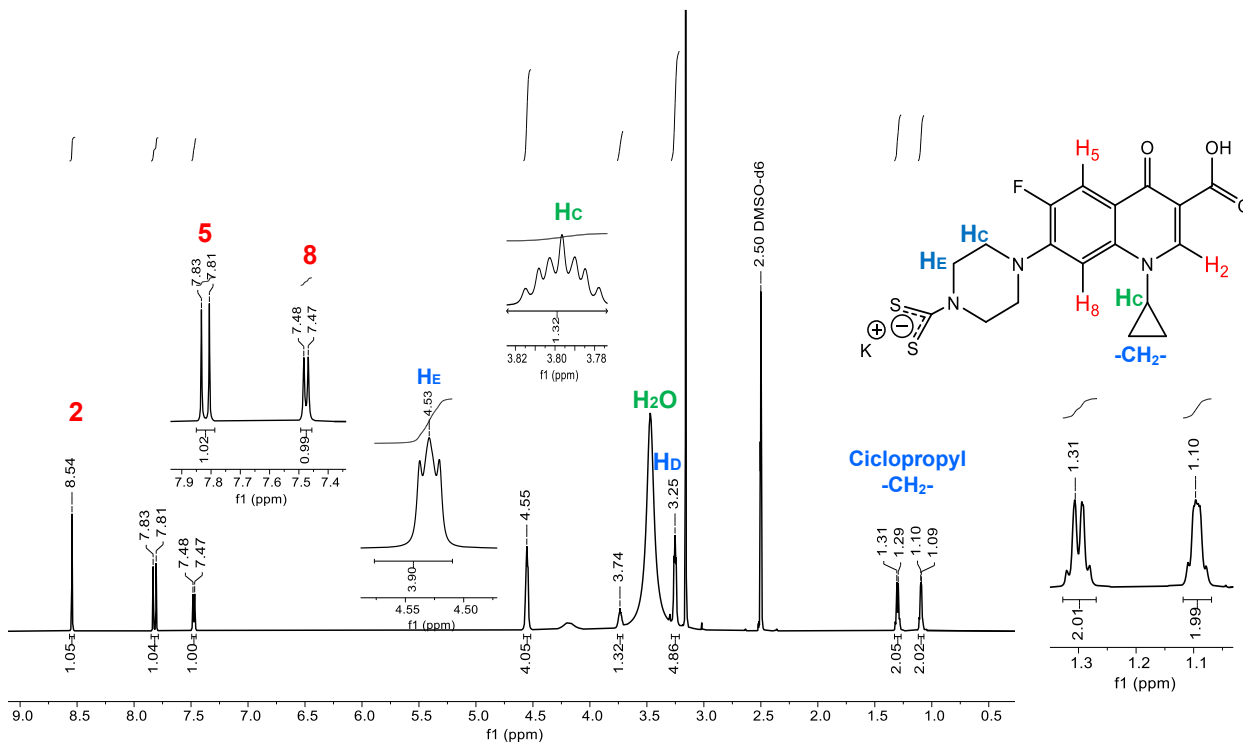
- [46] R. Mohamad, N. Awang, N. Kamaludin, M. Jotani y R.T. Tiekink. *Acta Cryst.* (2017). E73, 260–265
- [47] F.N. Haezam, N. Awang, N. Kamaludin, M. Jotani y R.T. Tiekink. *Acta Cryst.* (2020). E76, 167–176
- [48] T. Plech, B. Kapron, A. Paneth, U. Kosikowska, A. Malm, A. Strzelczyk, P. Stańczek, Ł. Swia tek, B. Rajtar, M. Polz-Dacewicz, Search for factors affecting antibacterial activity and toxicity of 1,2,4-triazole-ciprofloxacin hybrids, *Eur. J. Med. Chem.* 97 (2015) 94-103.
- [49] A. Wohlkonig, P. Chan, A. Fosberry. et al. Structural basis of quinolone inhibition of type IIA topoisomerases and target-mediated resistance. *Nat Struct Mol Biol* 17, 1152–1153 (2010).
- [50] E. Steven, Wheeler y W.G. Jacob. Bloom, Toward a More Complete Understanding of Noncovalent Interactions Involving Aromatic Rings, *J. Phys. Chem. A.* 2014, 118, 6133–6147.
- [51] O. Jimenez-Sandoval, R. Cea-Olivares, S. Hernandez-Ortega, I. Silaghi-Dumitrescu (1997) *Heteroat Chem* 8:351–359
- [52] J. Bojarska, M. Breza, M. Remko, Y. Yuan, Zyta M. Ziora, Tsun-Thai Chai, I. D. Madura, K. Kaczmarek, Mark A.T. Blaskovich, Wojciech M. Wolf, A supramolecular self-assembly of peptide-derived compounds via 1,5-disubstituted tetrazole-based supramolecular synthons: An experimental and computational study, *Journal of Molecular Structure*, Volume 1288, 2023.
- [53] L.L. Shen, L.A. Mitscher, P.N Sharma, T.J. Odonnell, D.W.T Chu, C.S. Cooper, T. Rosen, A.G.Pernet. Mechanism of inhibition of DNA gyrase by quinolone antibacterials: a cooperative drug– DNA binding model. *Biochemistry* 28:3886–3894, 1989.
- [54] RN. Butler, AR. Katritzky, CW. Rees, E.F.V. Scriven. (1996) *Comprehensive heterocyclic chemistry II*. Pergamon Press, Oxford, p-621.
- [55] C.F. Matta, A.A. Arabi, D.F. Weaver. The bioisosteric similarity of the tetrazole and carboxylate anions: clues from the topologies of the electrostatic potential and of the electron density. *Eur J. Med Chem* 45:1868–1872, 2010.
- [55] J. Cardoso-Ortiz, S. Leyva-Ramos, K. M. Baines, C. Fernando Azael Gómez-Durán, H. Hernández-López, F. José Palacios-Can, J. A. Valcarcel-Gamiño, M. A. Leyva-Peralta, R. Said Razo-Hernández, Novel ciprofloxacin and norfloxacin-tetrazole hybrids as potential antibacterial and antiviral agents: Targeting *S. aureus* topoisomerase and SARS-CoV-2-MPro, *Journal of Molecular Structure*, Volume 1274, Part 2, 2023.
- [56] E. A. Popova, R. E Trifonov. *Russ. Chem. Rev.*, 2015, 84(9), 891-916.
- [57] R. J Herr. *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, 10, 3379-3393.
- [58] Ch.X. Wei; M. Bian; G. H. Gong. *Molecules*, 2015, 20, 5528-5553.
- [59] E. A., Popova, A.V., Protas, R.E. Trifonov, R. E. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2018, 17(14).
doi: <https://doi.org/10.2174/1871520617666170327143148>
- [60] V.A. Ostrovskii, R.E. Trifonov, E.A. Popova. *Russ Chem Bull.* 2012, 61, 768–780.
<https://doi.org/10.1007/s11172-012-0108-4>
- [61] N. Khadtare, R. Stephani, V. Korlipara. *Bioorg. Med. Chem.* 2017, Lett 27, 2281-2285.

- [62] P. Angibaud, A.K. Saha, X. Bourdrez, D.W. End, E. Freyne, P. Lezouret, G. Mannens, L. Mevellec, C. Meyer, I. Pilatte, V. Poncelet, B. Roux, G. Smets, J.V. Dun, M. Venet, W. Wouters. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, Lett 13, 4361-4364.
- [63] K. Dileep, S. Polepalli, N. Jain, S.K. Buddana, R.S. Prakasham, M.S.R. Murty. *Mol. Divers.* 2018, 22, 83-93.
- [64] A. F. Hill, M. J. Fink, "Advances in Organometallic Chemistry". Elsevier. (2008) 354-356.
- [65] (a) M. Gielen, A. G. Davies, K. Pannell, E. Tiekink, *Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers, and Applications*, John Wiley & Sons, Ltd: United Kingdom, (2008) 10-14,
(b) M. Gielen, A. G. Davies, K. Pannell, E. Tiekink, *Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers, and Applications*, John Wiley & Sons, Ltd: United Kingdom, (2008) 4-6,
(c) M. Gielen, A. G. Davies, K. Pannell, E. Tiekink, *Tin Chemistry: Fundamentals, Frontiers, and Applications*, John Wiley & Sons, Ltd: United Kingdom, (2008) 118-120
- [66] O. Jiménez Sandoval, R. Cea Olivares, S. Hernández Ortega, I. Silaghi Dumitrescu, *Heteroat. Chem.* 8 (1997) 351-359
- [67] R. Mittal, S. K. Awasthi, *Synthesis* 51 (2019) 3765-3783.
- [68] A. Luqman, V., Blair, R. Brammananth, P. Crellin, R. Coppel, L. Kedzieski, A. Philip, *Chem. Eur. J.* 20 (2014) 14362-14377
- [69] F. Sonali Bhandari, G. M. Mahon, J. McGinley, K.C. Molloy*, y E.E. Charlotte. *Roper. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1998) 3425-3430
- [70] a) W. Chu, B. Fernandez. *Structure-activity relationships of the fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 131-5.
b) M. Domagala. *Structure-activity and structure side-effect relationship for the quinolone antibacterials. J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 585-706.
- [71] a) J. Holeček, M. Nadvornik, K. Handlíř, y A. Lyčka. *Journal of Organometallic Chemistry;* (1986), 315(3), 299-308.
b) A. Lyčka y J. Holeček. *Journal of organometallic chemistry;* (1985), 294(2), 179-182.
- [72] J. P. Fuentes-Martínez, I. Toledo-Martínez, P. Román-Bravo, P. García-García, C. Godoy-Alcántar, M. López-Cardoso, H. Morales-Rojas, *Diorganotin(IV) dithiocarbamate complexes as chromogenic sensors of anion binding, Polyhedron, Volume 28, Issue 18, 2009, Pages 3953-3966.*
- [73] A. M. A.Morales Fuentes, V. Barba, H.I. Beltrán, J.A. Guerrero Álvarez, *Analysis of the stability of chlorodiorganotin (IV) dithiocarbamates in deuteriochloric acid by NMR titration experiments, Journal of Molecular Structure, Volume 1270, 2022, 133931.*
- [74] J.L. Rios, M.C. Recio, A. Villar, *J. Ethnopharmacol.*, 23 (1988): 127-149.
- [75] M.P. Chrysouli, C.N. Banti, N. Kourkoumelis, E.E. Moushi, A.J. Tasiopoulos, A. Douvalis, C. Papachristodoulou, A.G. Hatzidimitriou, T. Bakas, y S.K. Hadjikakou. (2020). *Ciprofloxacin conjugated to diphenyltin(IV): a novel formulation with enhanced antimicrobial activity. Dalton Transactions, 49, 11522–11535. https://doi.org/10.1039/d0dt01665a.*
- [76] Z.H. Chohan, C.T. Supuran y A. Scozzafava. (2005). *Metal binding and antibacterial activity of ciprofloxacin complexes. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 20(3), 303–307. https://doi.org/10.1080/14756360310001624948*
- [77] J.O. Hill, S. Chirawongaram. *Thermal analysis studies of tin dithiocarbamate complexes— A short review. J. Therm. Anal.* 1994, 41, 511–518
- [78] a) J.O. Adeyemi, D.C. Onwudiwe, A.C. Ekennia, R.C. Uwaoma, E.C. Hosten. *Synthesis, characterization and antimicrobial studies of organotin(IV) complexes of N-methyl-N-phenyldithiocarbamate. Inorg. Chim. Acta* 2018, 477, 148–159.

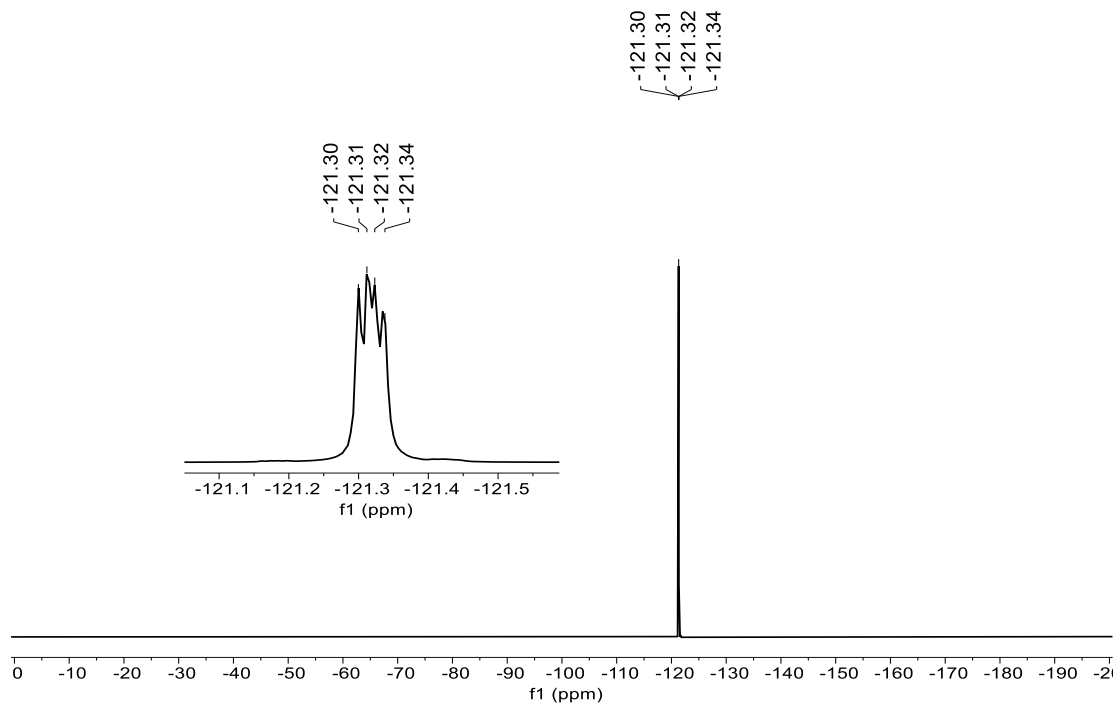
- b) A.C. Ekennia, D.C. Onwudiwe, A.A. Osowole. Spectral, thermal stability and antibacterial studies of copper, nickel and cobalt complexes of N-methyl-N-phenyl dithiocarbamate. *J. Sulfur Chem.* 2015, 36, 96–104.
- [79] R. Joshi, N. Pandey, R. Tilak, S.K. Yadav, H. Mishra, y S. Pokharia. (2018). New triorganotin (IV) complexes of quinolone antibacterial drug sparfloxacin: Synthesis, structural characterization, DFT studies, and biological activity. *Applied Organometallic Chemistry*, 32(5), 4324. <https://doi.org/10.1002/aoc.4324>
- [80] F. Bonati, R. Ugo, Organotin(IV) N, N-disubstituted dithiocarbamates, *J. Organomet. Chem.* 10 (1967) 257e264, [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(00\)93085-7](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(00)93085-7).
- [81] A. Türe, N. Kulabaş, S. İ. Dingiş, K. Birgül, A. Bozdeveci, Ş. A. Karaoğlu, V. S. Krishna, D. Sriram, İ. Küçükgülzel. Design, synthesis, and molecular modeling studies on novel moxifloxacin derivatives as potential antibacterial and antituberculosis agents, *Bioorganic Chemistry*, Volume 88, 2019, 102965. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102965>.
- [82] J. Holeček, M. Nadvornik, K. Handlíř, y A. Lyčka. *J. Organomet. Chem.*, 1983, 241, 177-184.
- [83] D. Dakternieks, H. Zhu, D. Masi, C. Mealli. *Inorg. Chem.*, 1992, 31, 3601-3606. [84] Sedaghat, T., Goodarzi, K., *Main Gr. Chem.*, 2005, 4, 121–126.
- [85] S. Xue, H. Yin, Q. Wang, D. Wang, *Heteroat. Chem.*, 2005, 16, 271- 277.
- [86] (a) Y. J. Kim, J. T. Han, S. Kang, W. S. Han, S. W. Lee, *Dalton Trans.* 17 (2003) 3357-3364, (b) A. M. Mansour, K. Radacki, O. R. Shehab, *Polyhedron*, 221 (2022) 115857.
- (c) J. F. Song, J. Wang, S. Z. Li, Y. Li, R. S. Zhou, *J. Mol. Struct.* 1129 (2017) 1-7, (d) R. K. Askerov, A. M. Magerramov, V. K. Osmanov, E. V. Baranov, G. N. Borisova, A. D. Samsonova, A. V. Borisov, *Russ. J. Coord. Chem.* 45, (2019) 112-117
- [87] R. J. Deeth, K. C. Molloy, M. F. Mahon, S. Whittaker, *J. Organomet. Chem.* 430 (1992) 25-35
- [88] a) J. O. Adeyemi y D.C. Onwudiwe. (2018). Organotin(IV) Dithiocarbamate Complexes: Chemistry and Biological Activity. *Molecules*, 23(10), 2571.
- b) M. Sirajuddin, S. Ali, V. Mckee. *RSC adv.* 4(2014) 57505
- c) T. P. Lockhart, W.F. Manders. *Inorg. Chem.* 25(1986) 583
- [89] H.Tlahuext, E. Rosas-Valdéz, M. López-Cardoso, P. Román-Bravo, G. Vargas-Pineda, V. Montiel-Palma, A. Cotero-Villegas, María del Carmen Pérez-Redondo, Raymundo Cea-Olivares, *Journal of Molecular Structure*, 2018, Volume 1169, P 68-74.
- [90] C. H. Weizmann, M. Sulzbacher, E. Bergmann, *J. Am. Chem. Soc.* 70 (1948) 1153–1158.
- [91] a) Jorge Cruz-Huerta *Química inorgánica* 2008 47 (21), 9874-9885
- b) A. Ariza-Roldán, M. López-Cardoso, H. Tlahuext, G. Vargas-Pineda, Perla Román Bravo, M. Acevedo-Quiroz, P. Alvarez-Fitz, R. Cea Olivares, *J. Organomet. Chem.* 1002 (2023) 122924
- c) A. Ariza-Roldán; M. **López-Cardoso**, H. Tlahuext, G. Vargas-Pineda, P. Román-Bravo, M. Acevedo-Quiroz, P. Alvarez-Fitz, R. Cea-Olivares. *Inorganica Chim. Acta* 2022, 534, 120810.
- d) Rapidah Mohamad. *Acta Cryst.* (2018). E74, 302–308



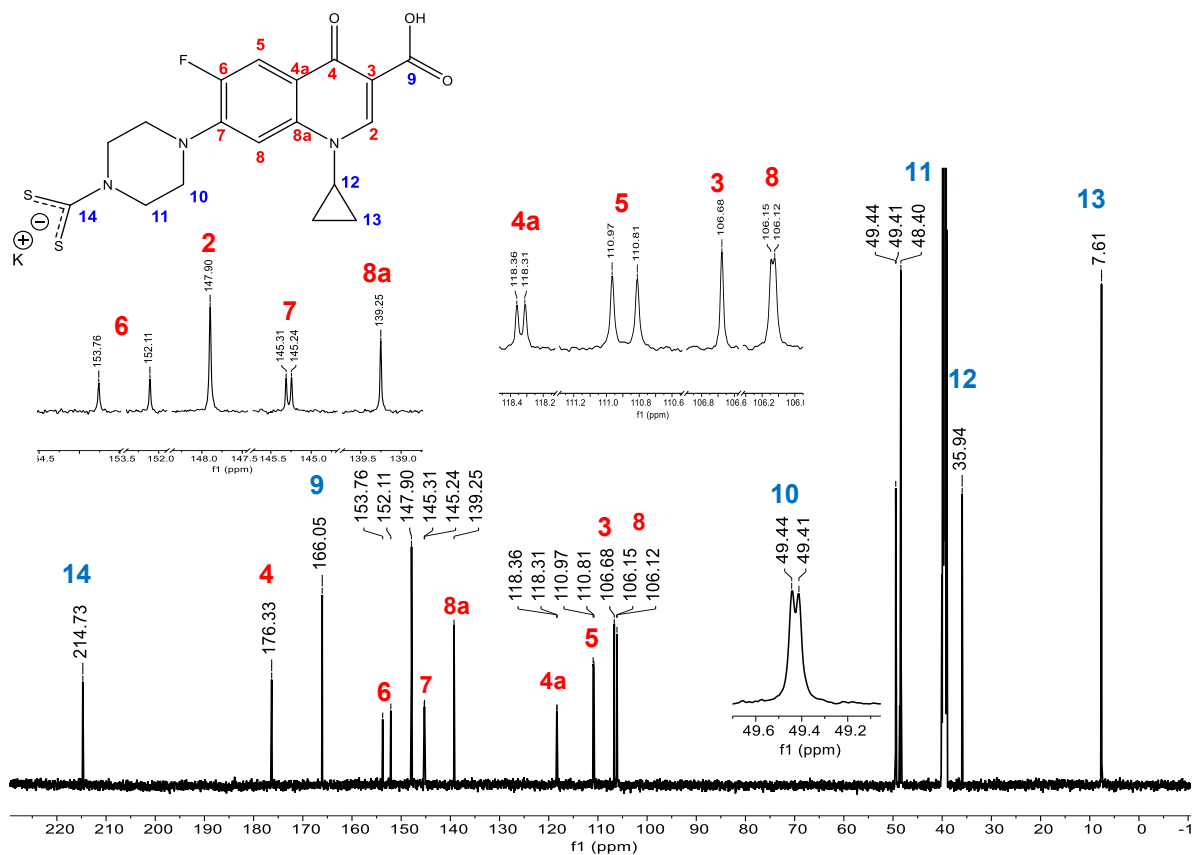
Espectro de infrarrojo ^{dtc}CIP



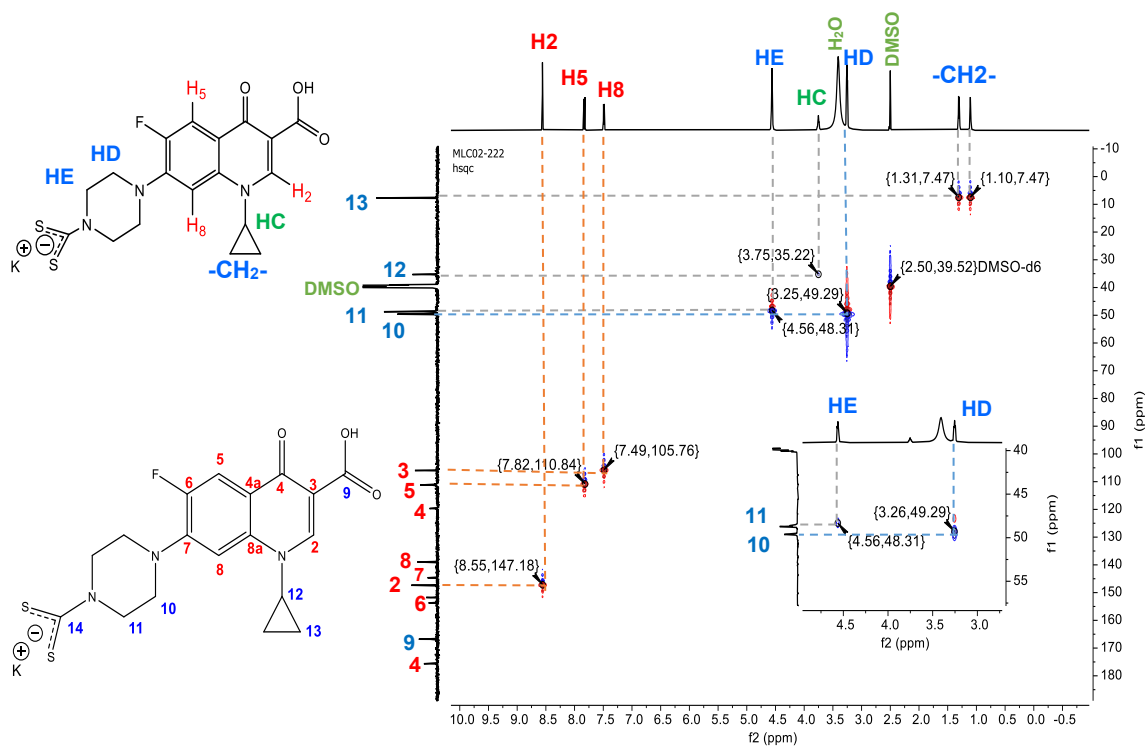
Espectro de RMN ¹H (DMSO-d₆, 600 MHz) de ^{dtc}CIP



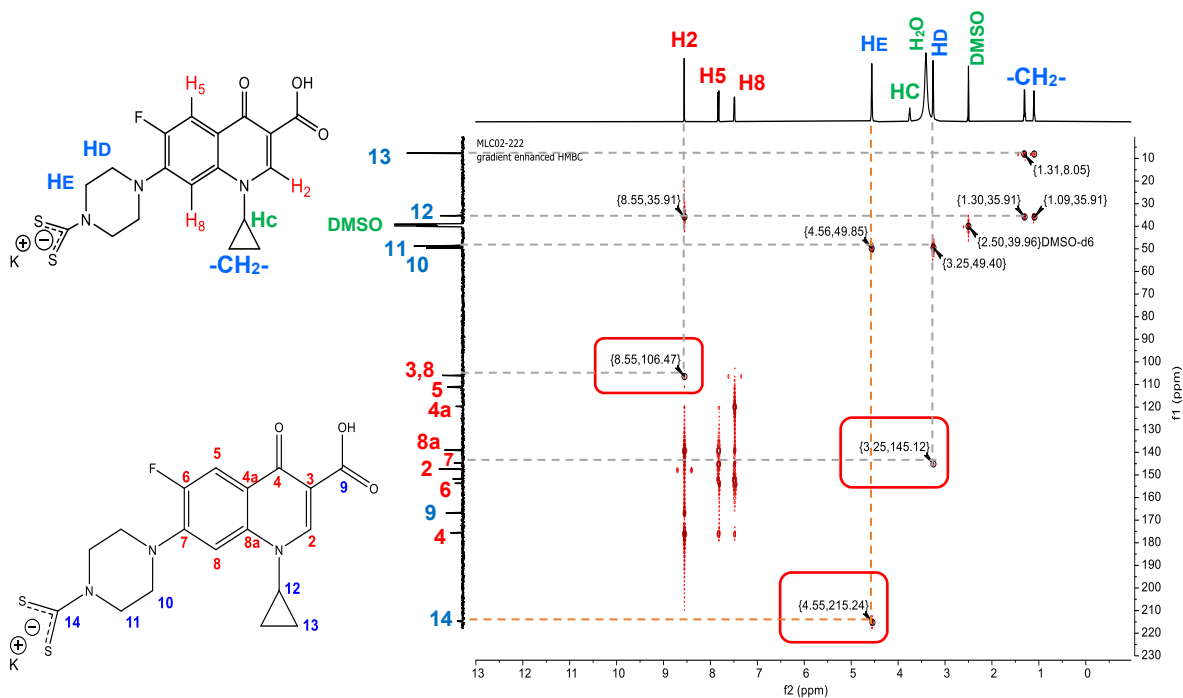
Espectro de ^{19}F (DMSO- d_6 , 564 MHz) de ^{dtc}CIP



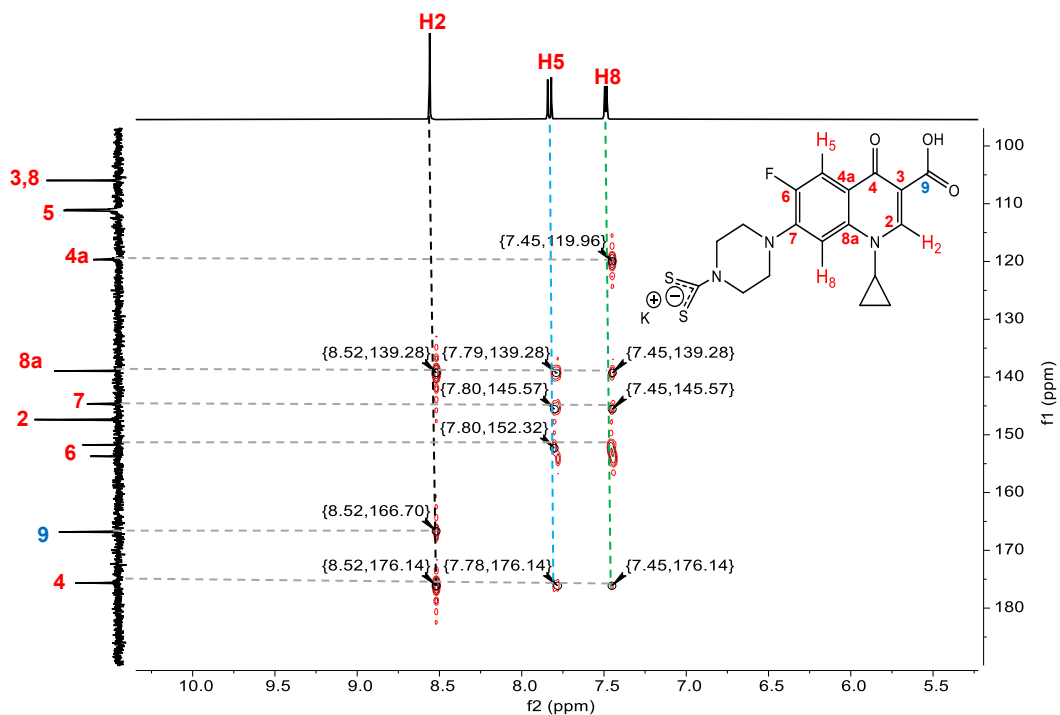
Espectro de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 150 MHz) de ^{dtc}CIP



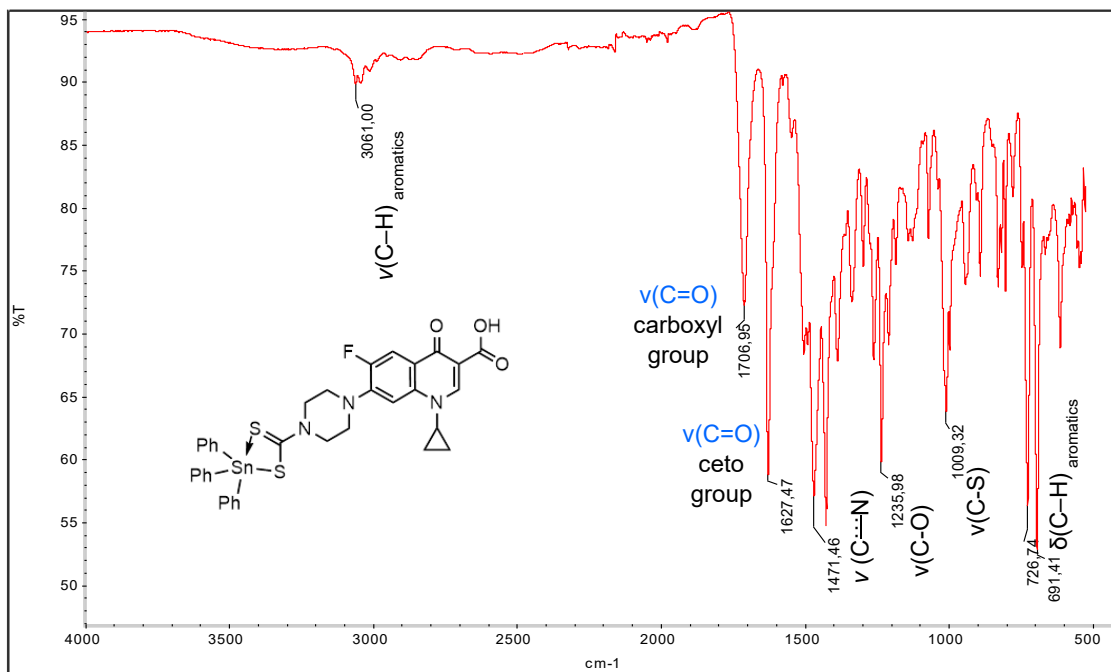
Espectro de RMN de HSQC en 2D (DMSO-d₆) de ^{dtc}CIP



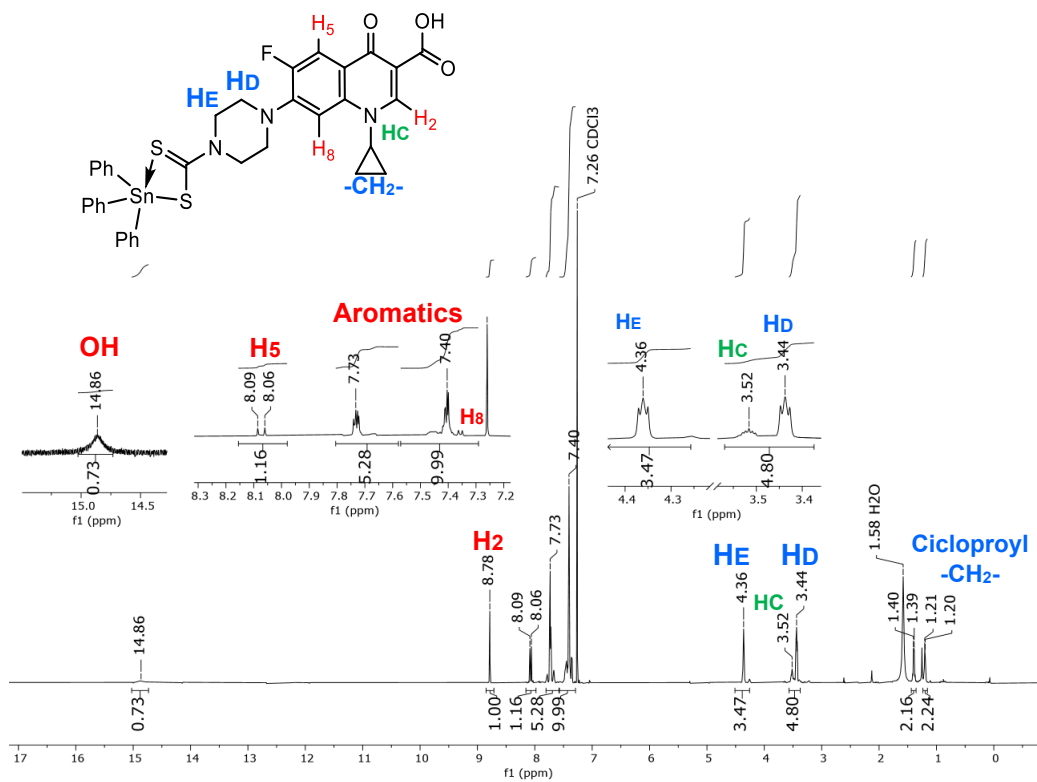
Espectro de RMN de 2D HMBC (DMSO-d₆) de ^{dtc}CIP



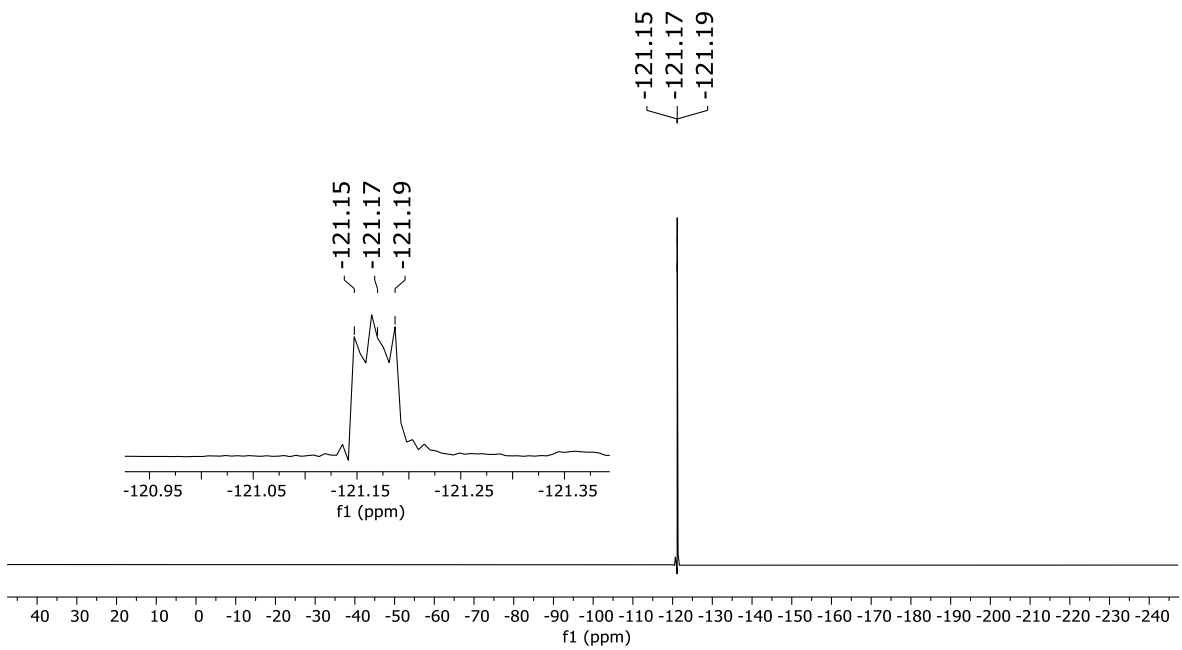
Espectro de RMN de HMBC 2D “expansión” (DMSO- d_6) de ^{13}C CIP



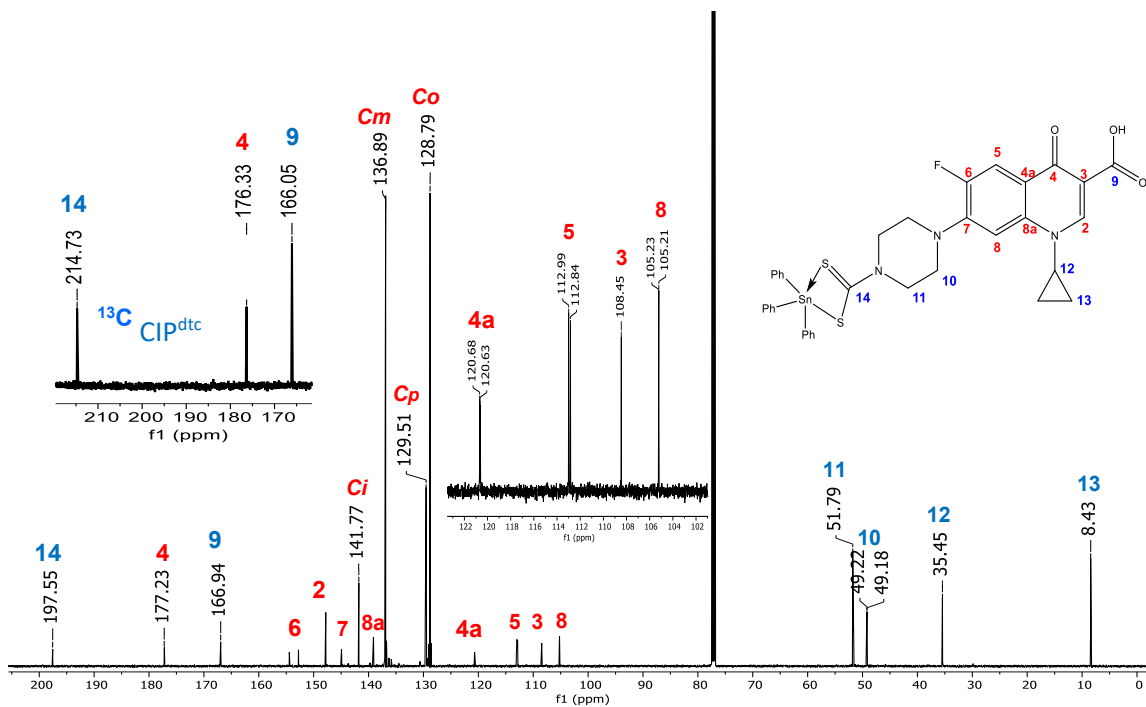
Espectro de infrarrojo del compuesto **1**.



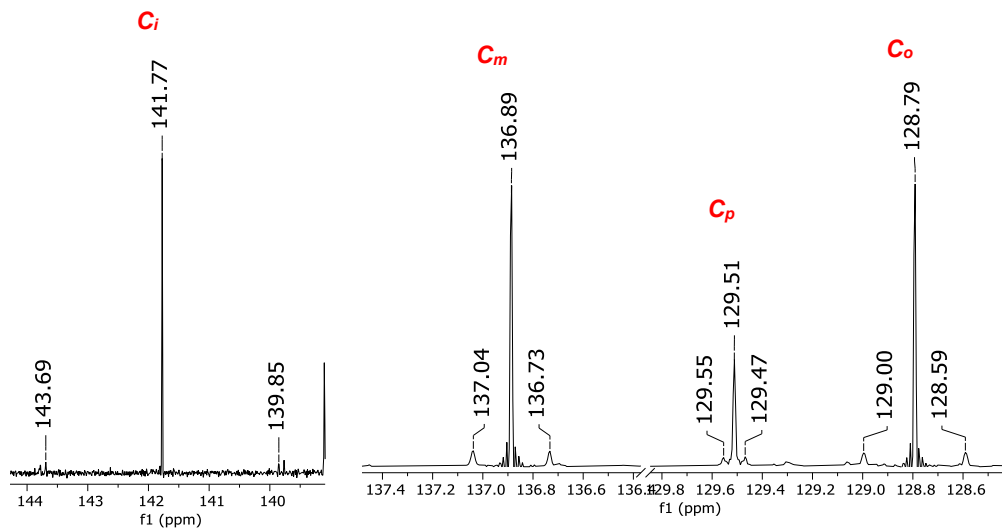
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) del compuesto 1.



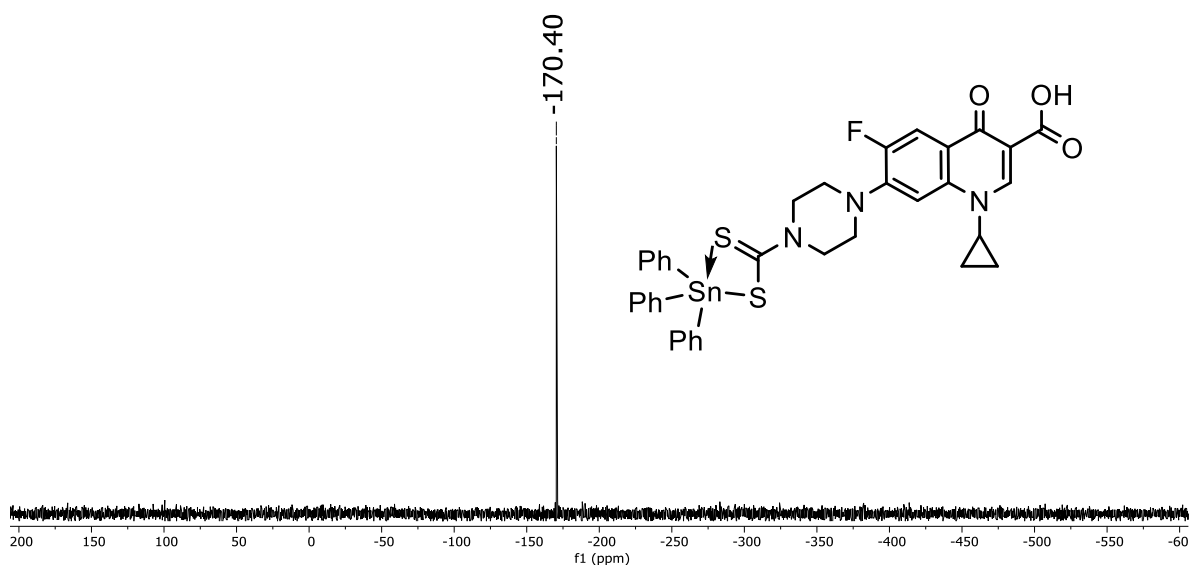
Espectro de RMN de ¹⁹F (CDCl₃, 564 MHz) del compuesto 1.



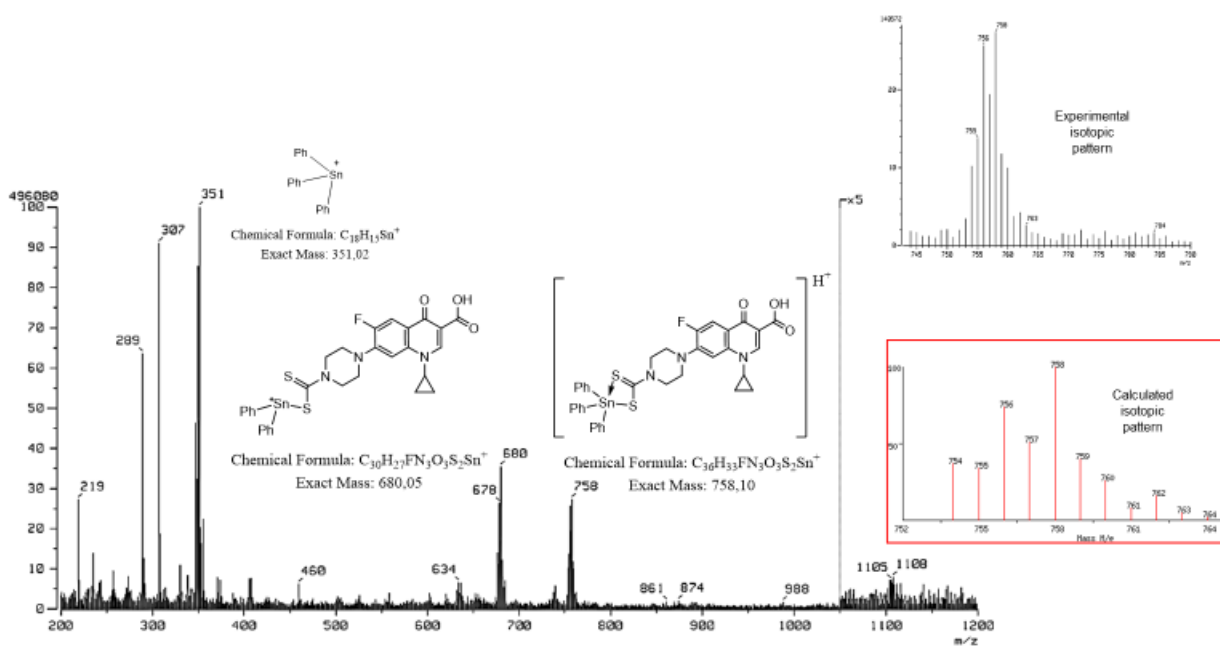
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) del compuesto **1**.



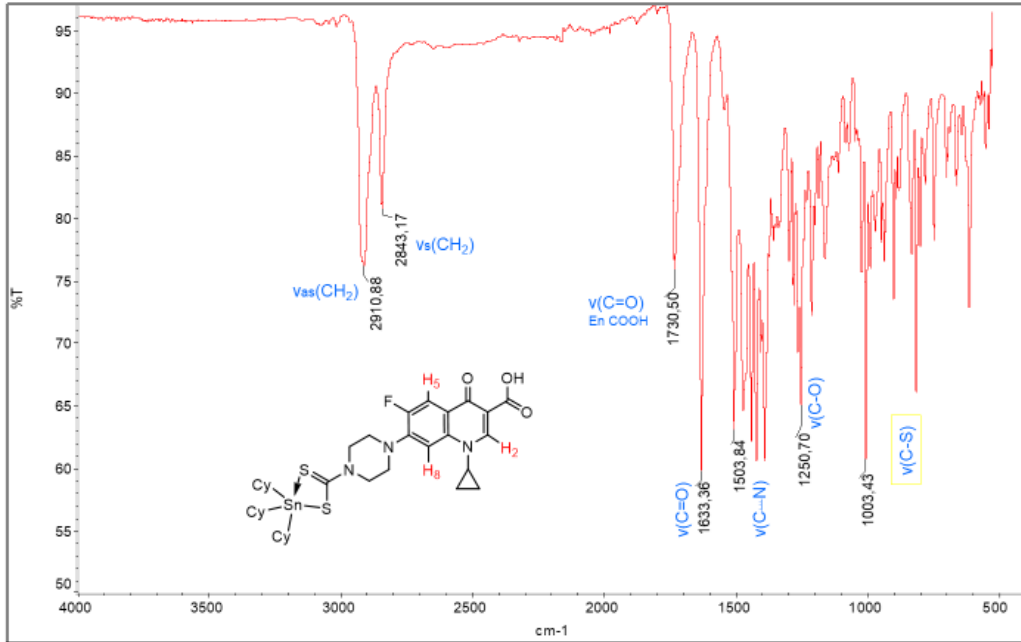
Espectro de expansión de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) del compuesto **1**.



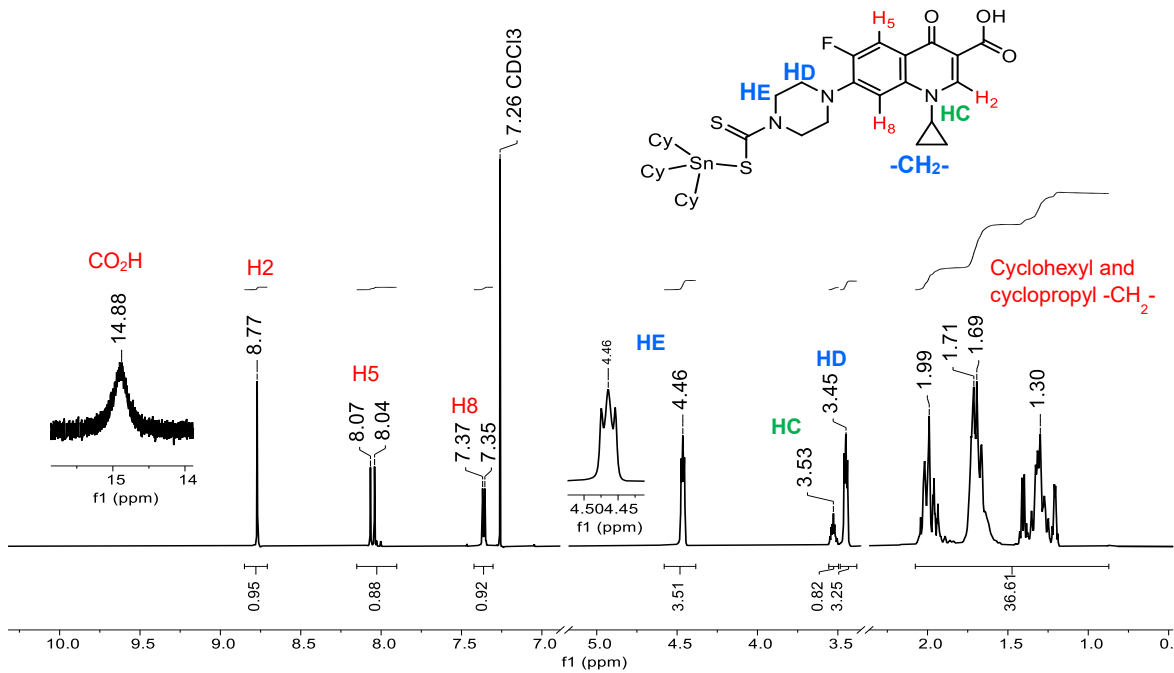
Espectro de RMN ^{119}Sn (CDCl_3 , 186 MHz) del compuesto 1



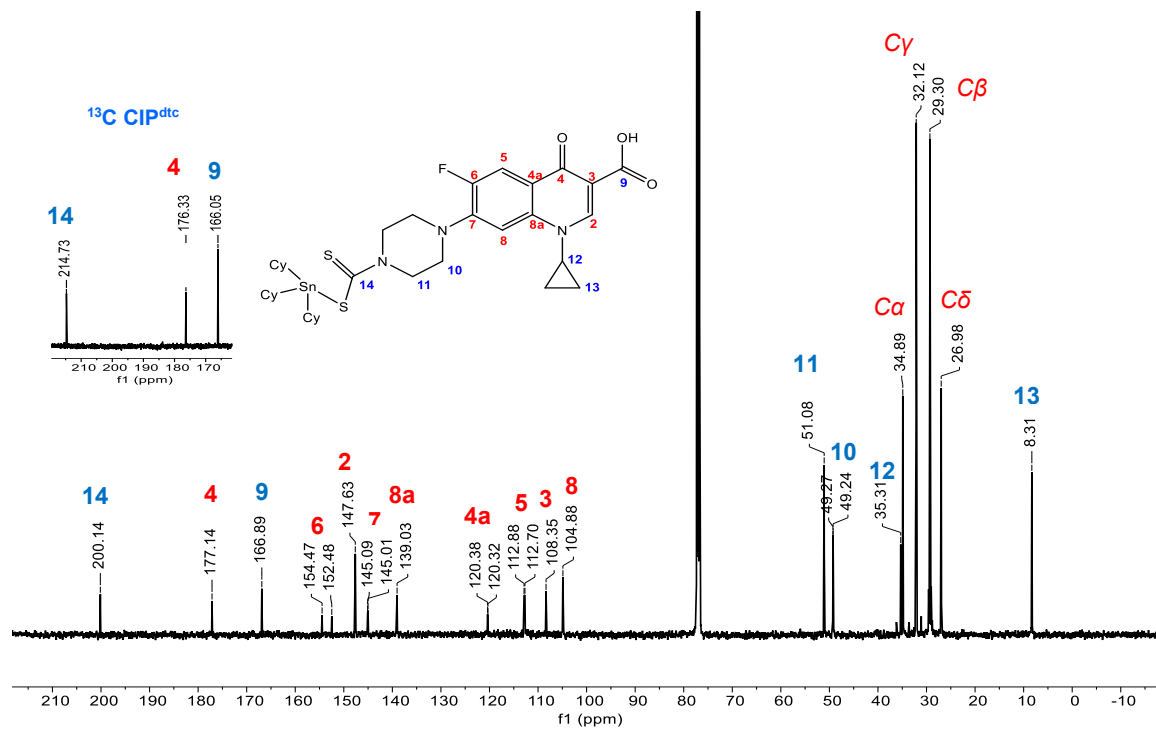
Espectro de espectrometría de Masas (FAB^+) del compuesto 1



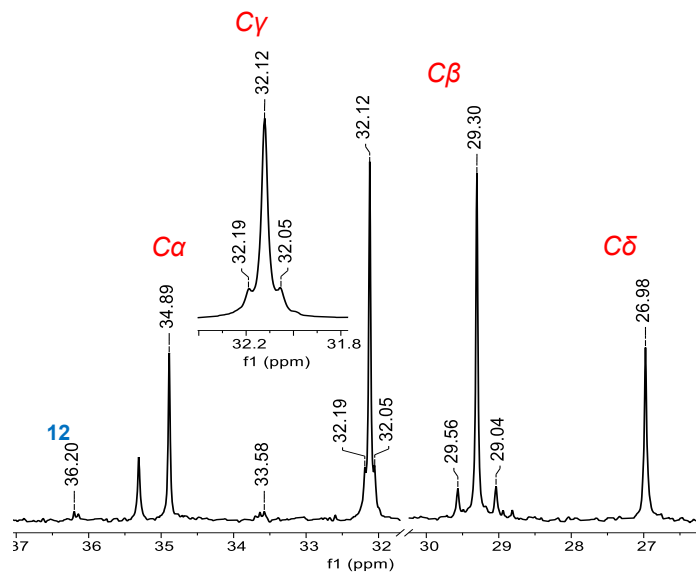
Espectro de infrarrojo del compuesto 2



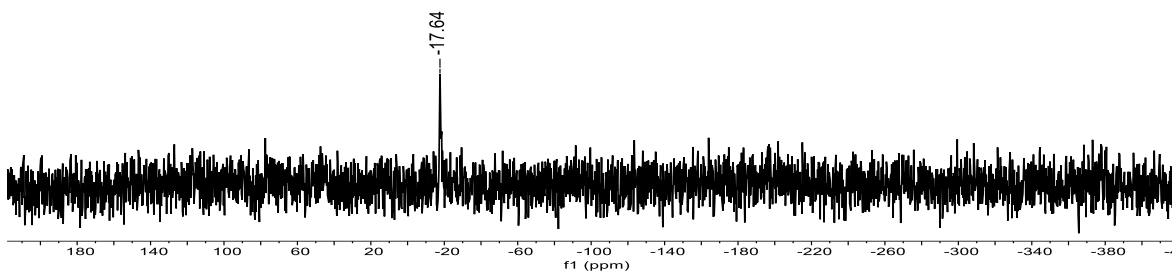
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) del compuesto 2.



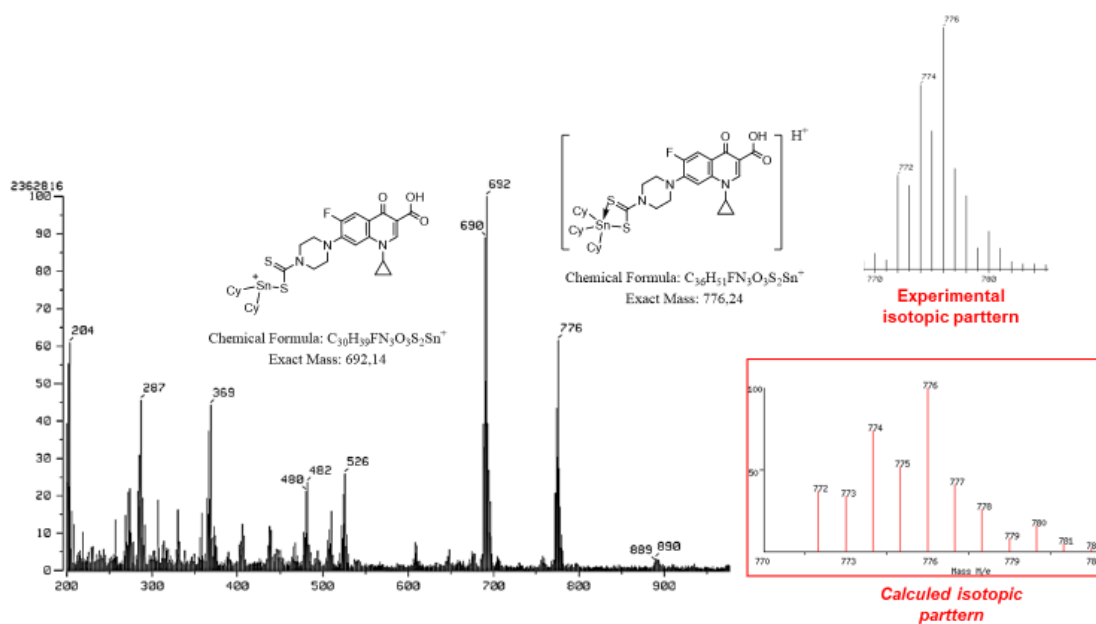
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto **2**.



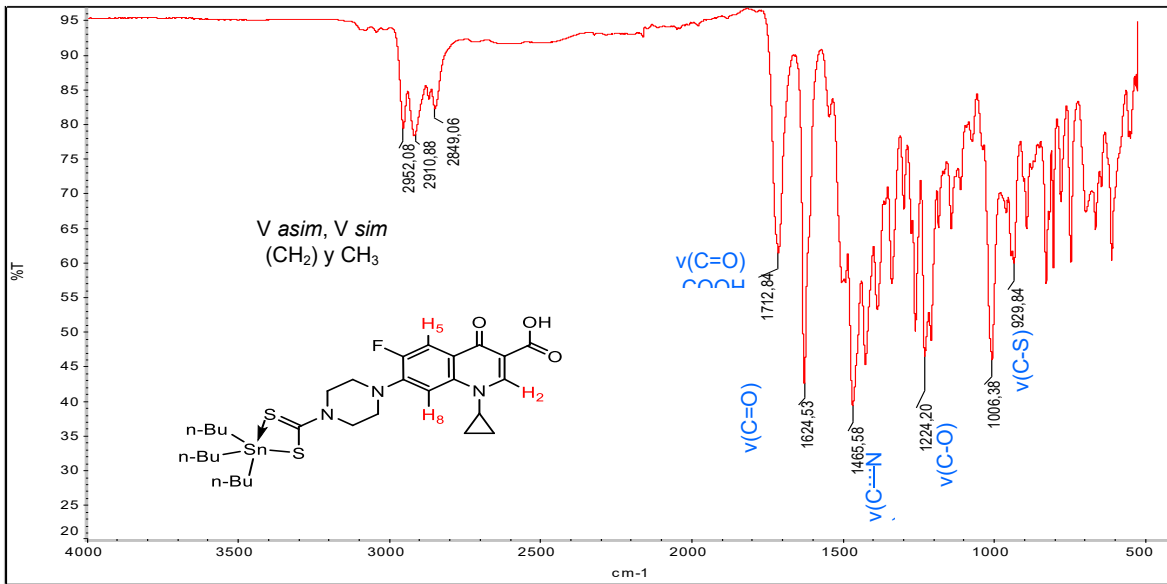
Espectro de expansión de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto **2**.



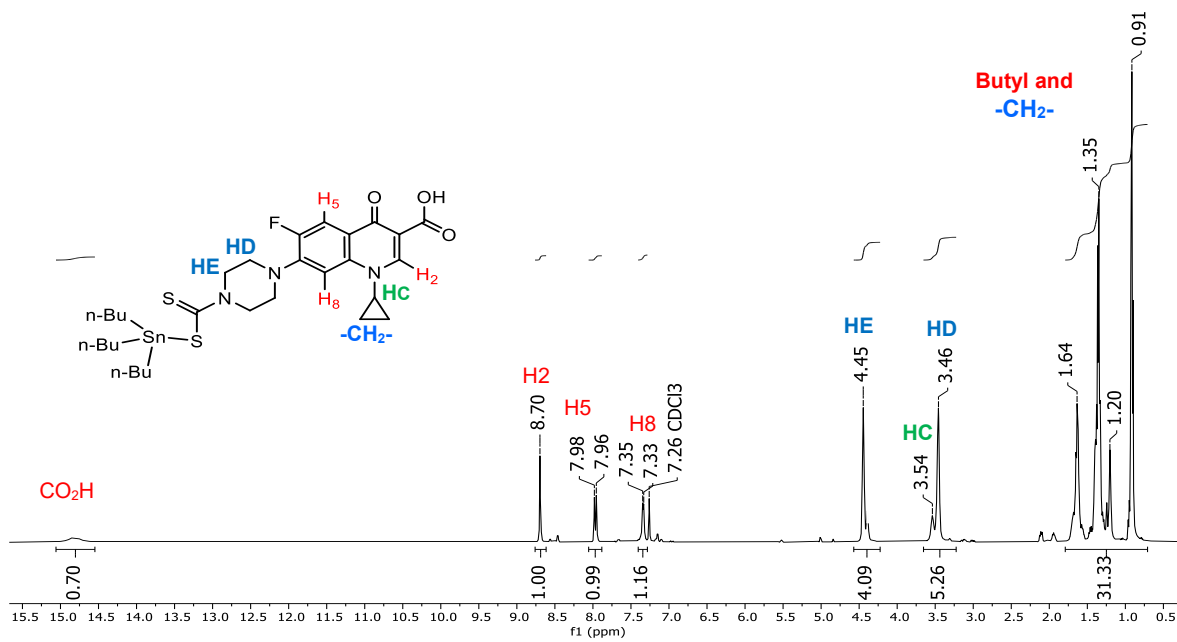
Espectro de RMN ^{119}Sn (CDCl_3 , 186 MHz) del compuesto **2**.



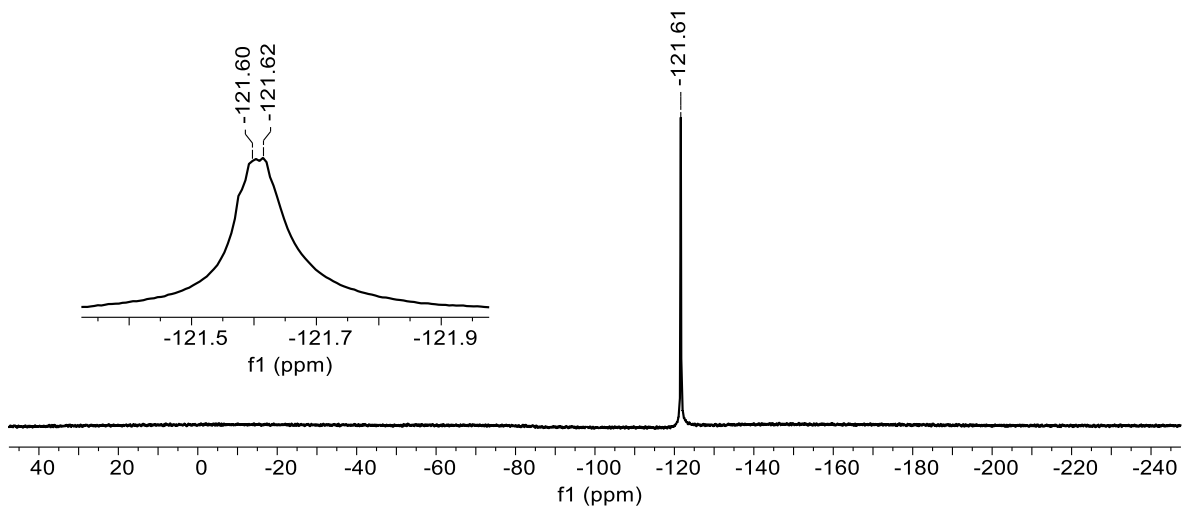
Espectro de espectrometría de Masas (FAB^+) del compuesto **2**.



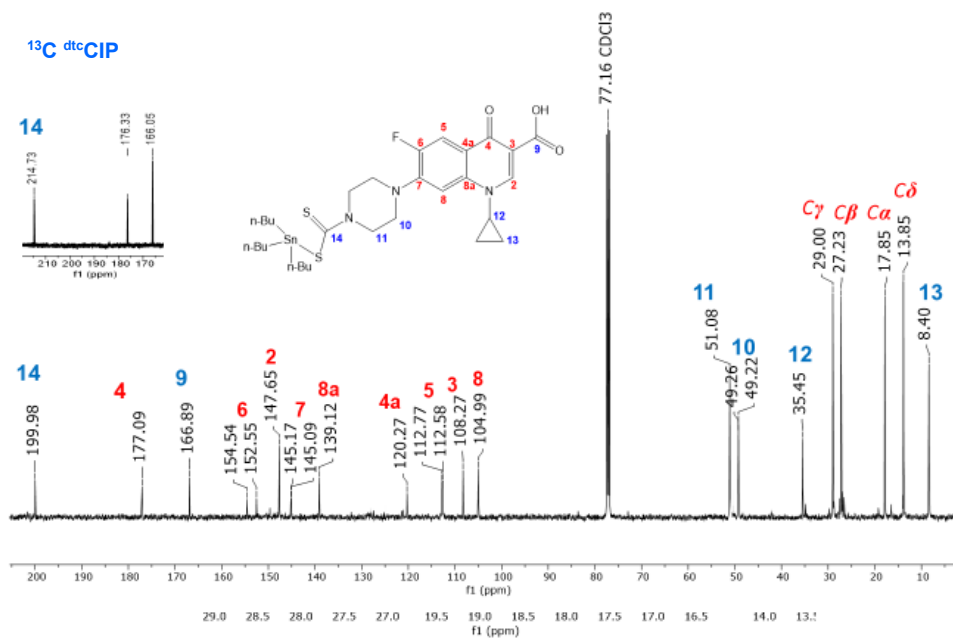
Espectro de infrarrojo del compuesto **3**.



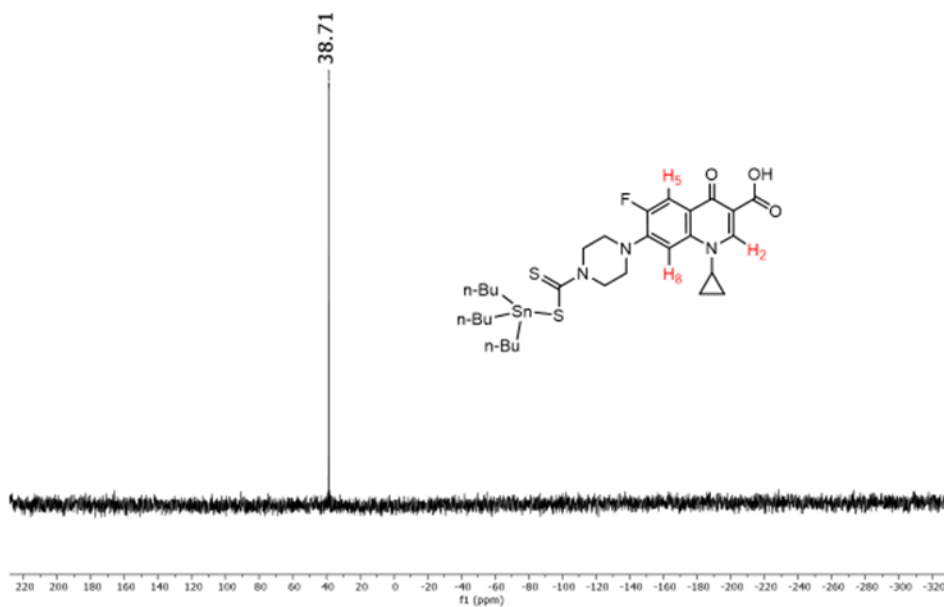
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz) del compuesto **3**.



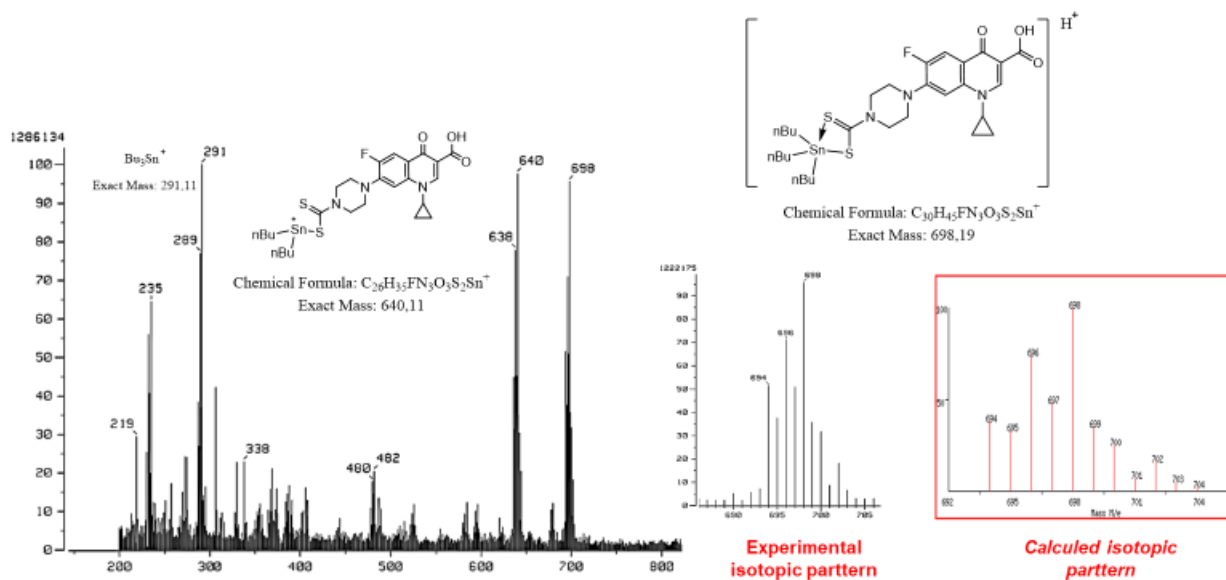
Espectro de RMN ^{19}F (CDCl_3 , 564 MHz) del compuesto **3**.



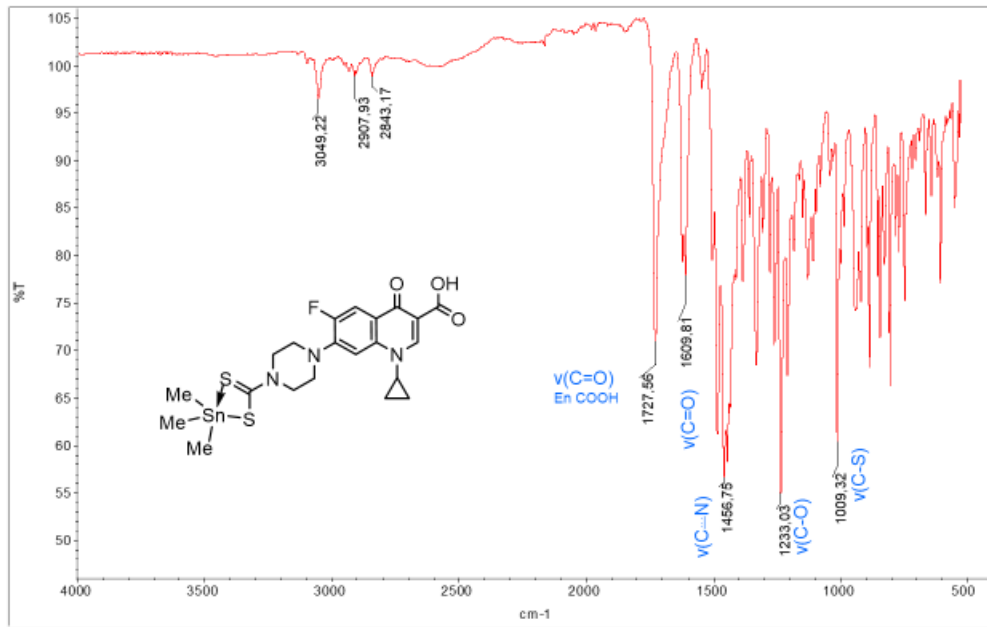
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) del compuesto **3**.



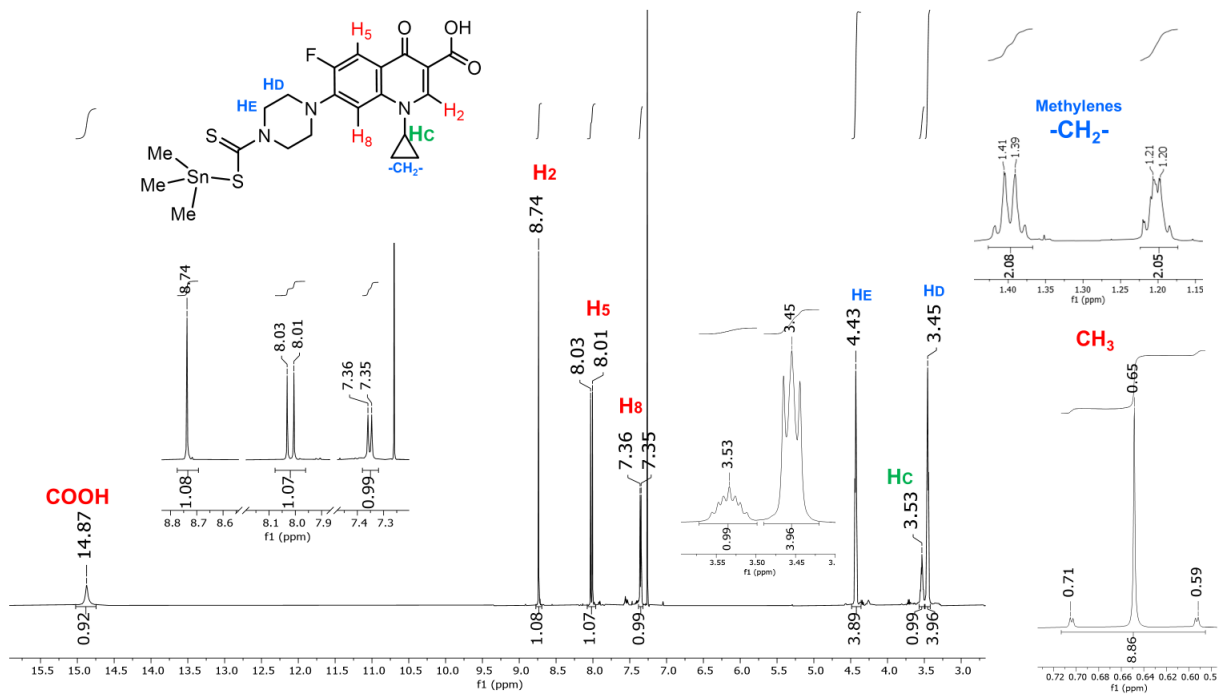
Espectro de RMN ^{119}Sn (CDCl_3 , 186 MHz) del compuesto **3**



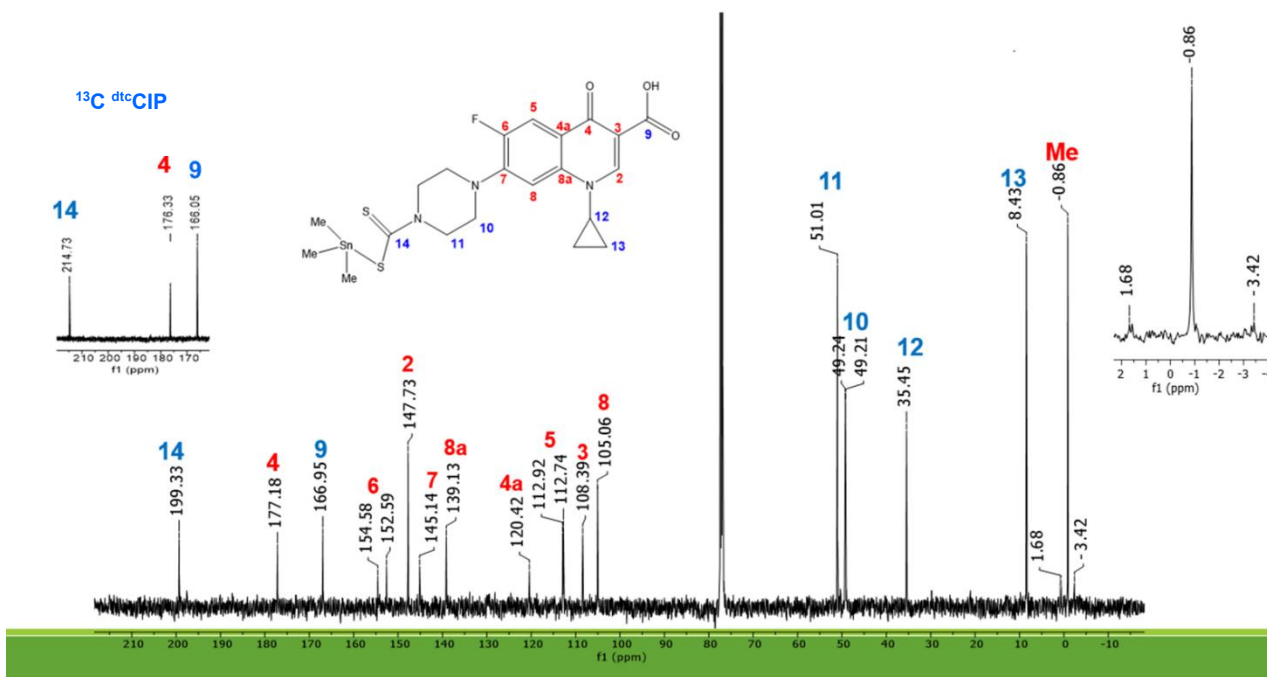
Espectro de espectrometría de Masas (FAB^+) del compuesto **3**.



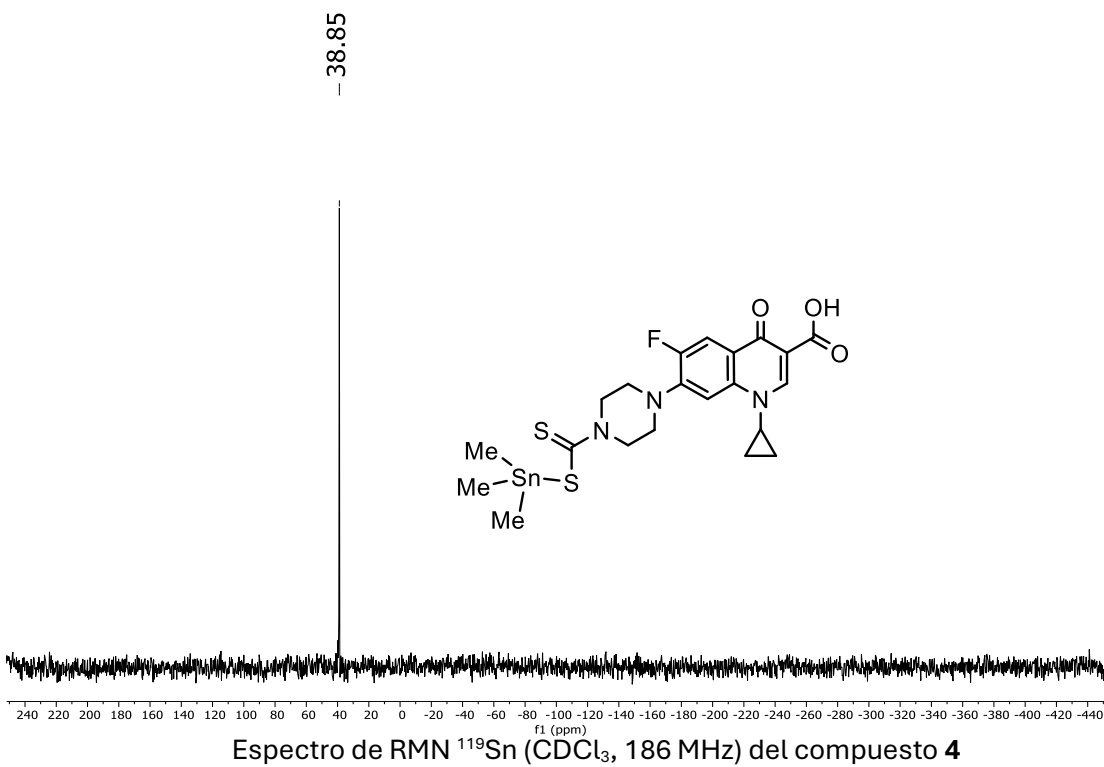
Espectro de infrarrojo del compuesto 4



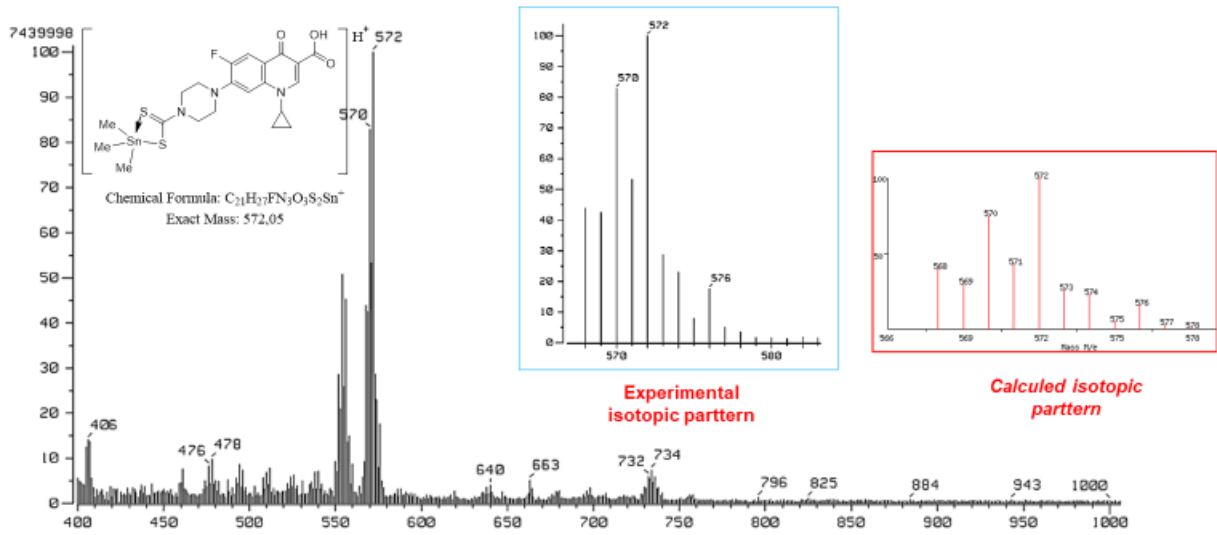
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) del compuesto 4.



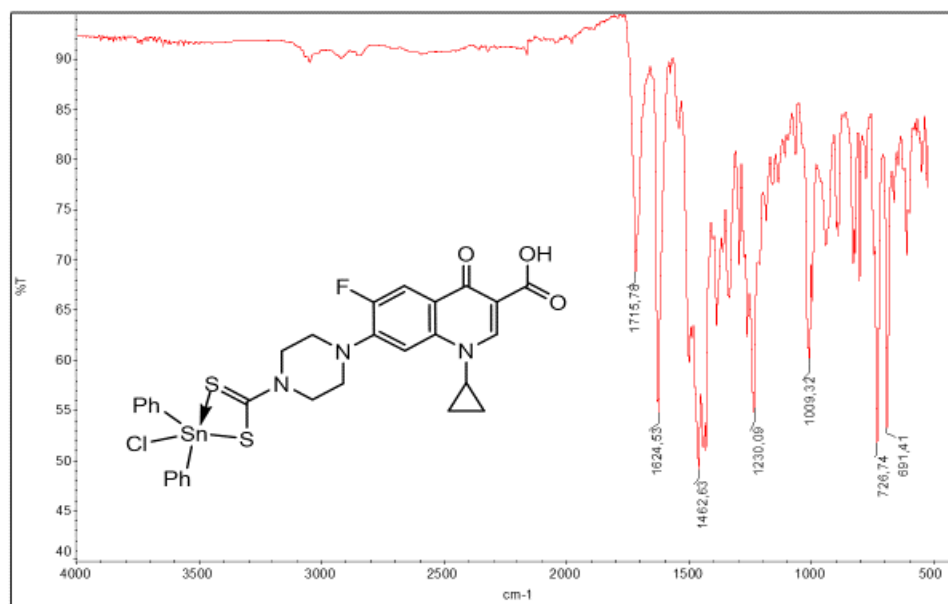
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto 4.



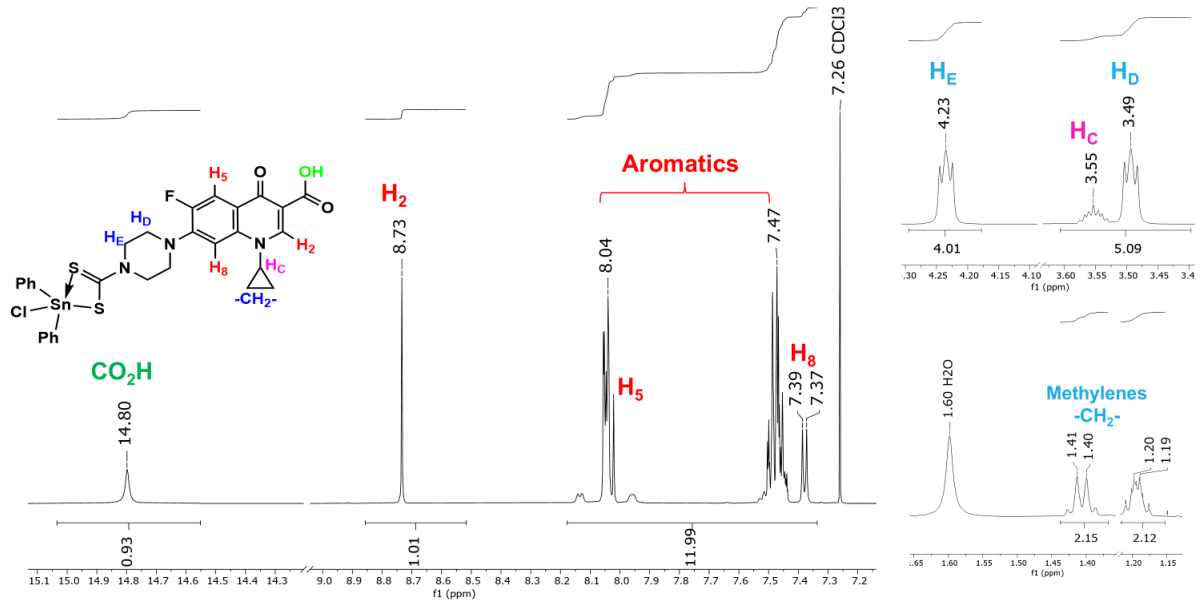
Espectro de RMN ¹¹⁹Sn (CDCl₃, 186 MHz) del compuesto 4



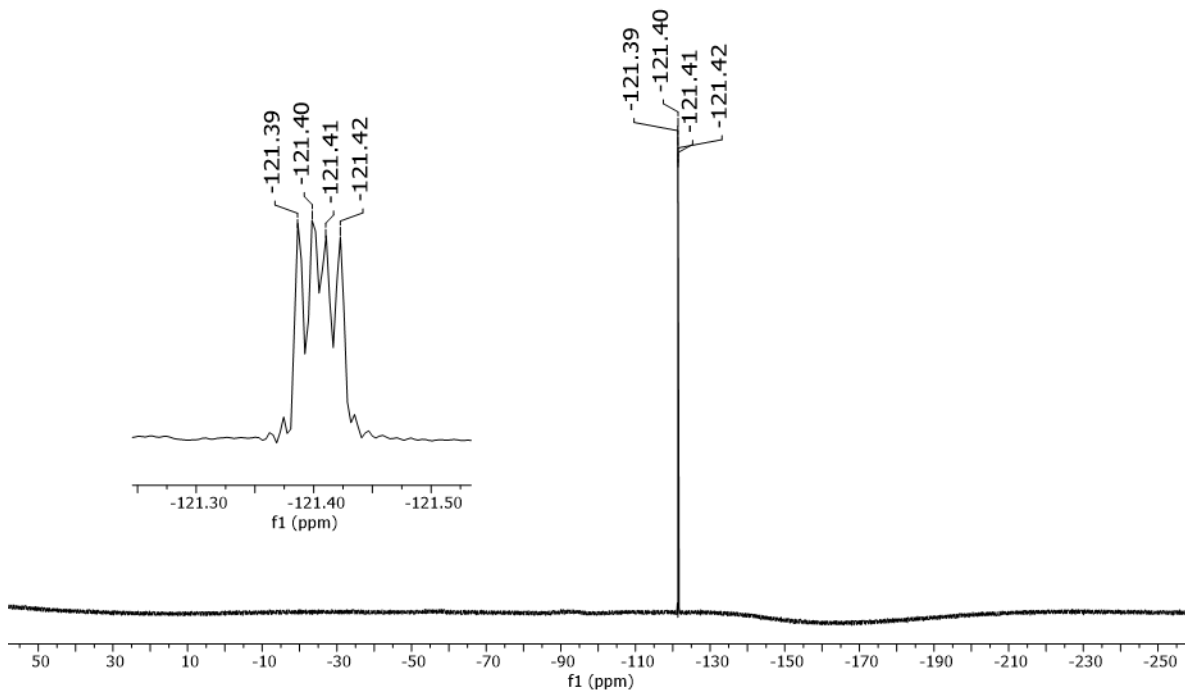
Espectro de espectrometría de Masas (FAB⁺) del compuesto 4.



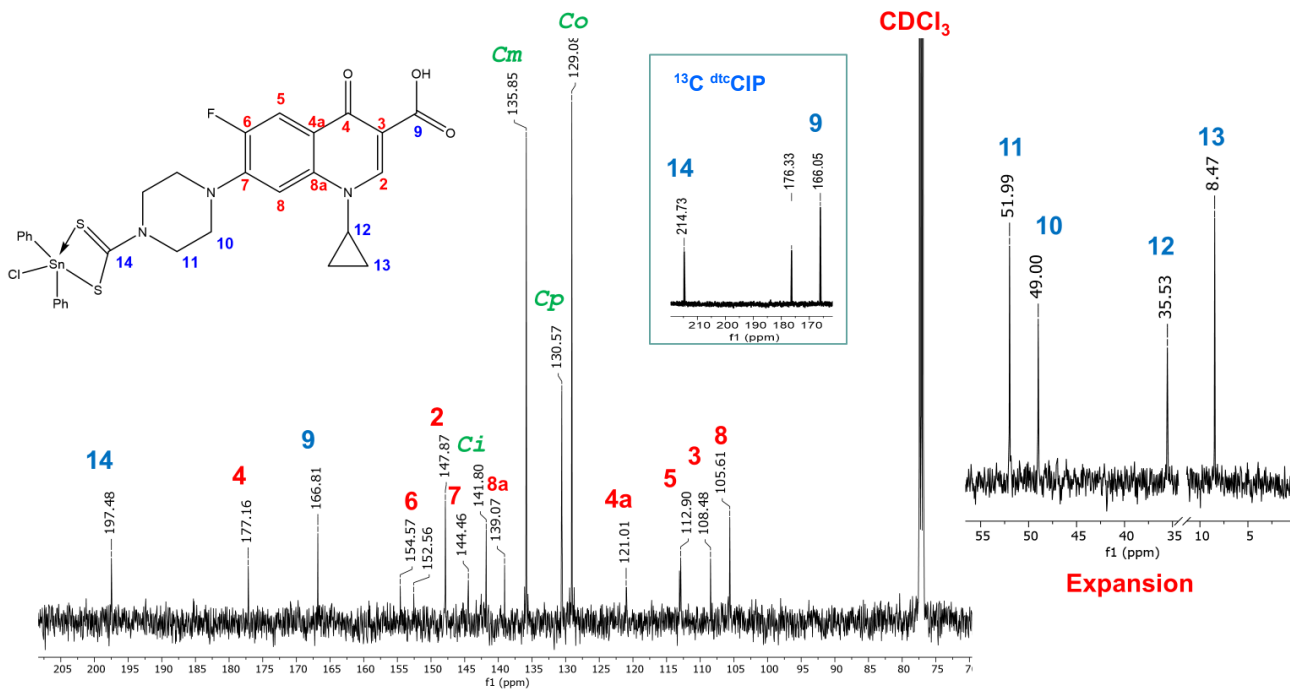
Espectro de infrarrojo del compuesto 5.



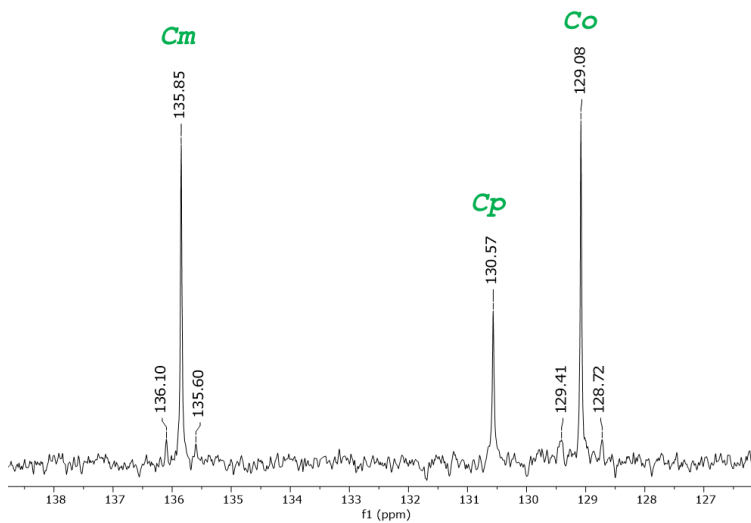
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) del compuesto 5.



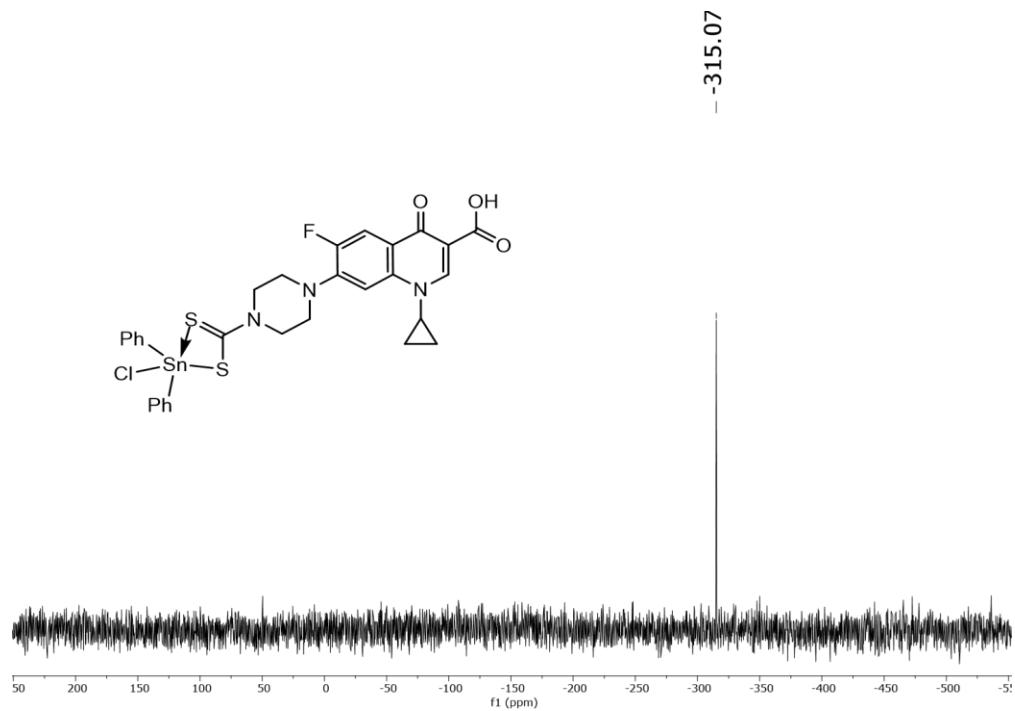
Espectro de RMN ^{19}F (CDCl_3 , 564 MHz) del compuesto 5.



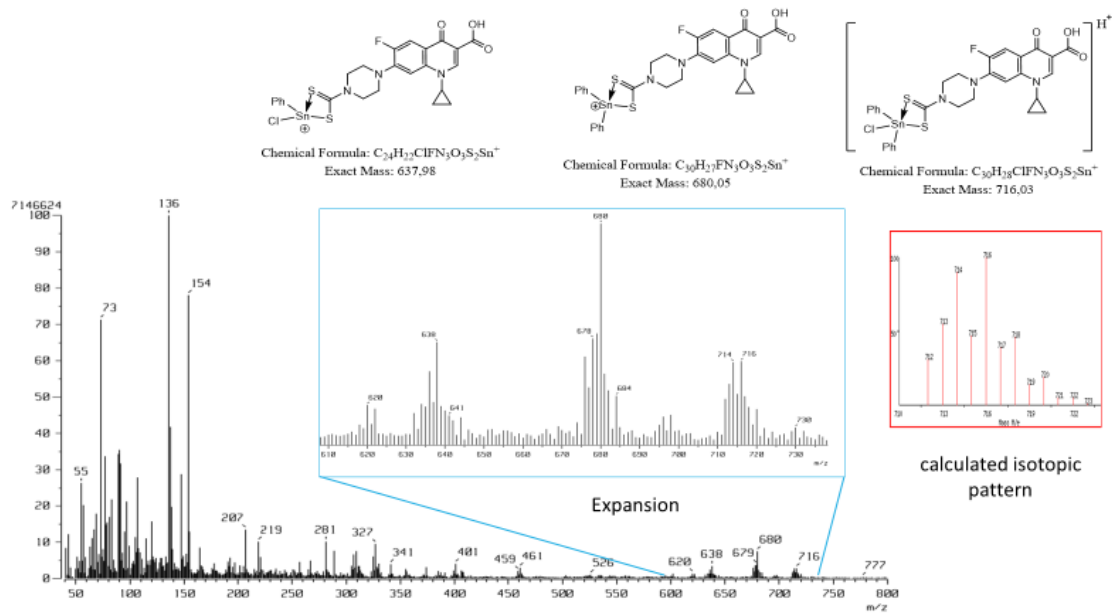
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto 5.



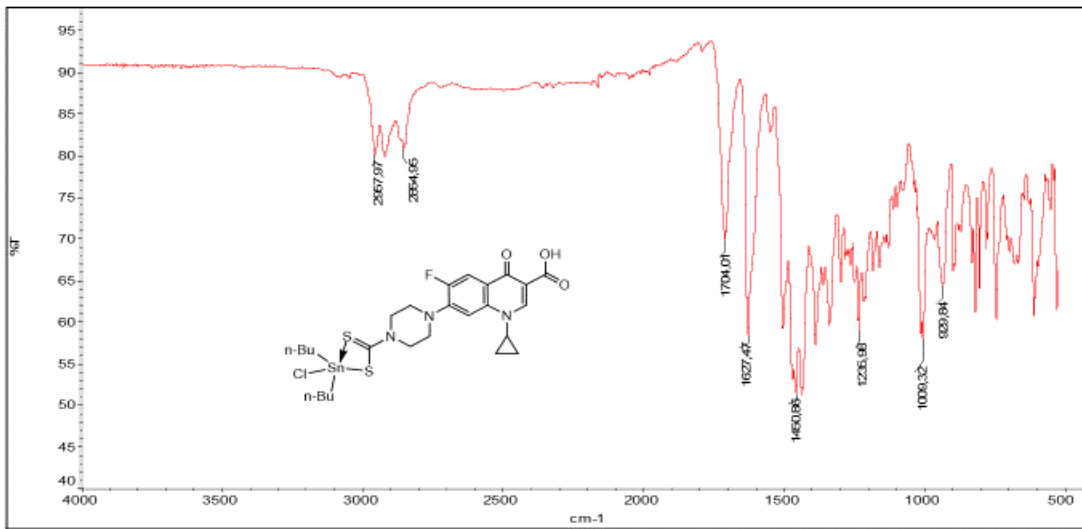
Espectro de expansión de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto 5.



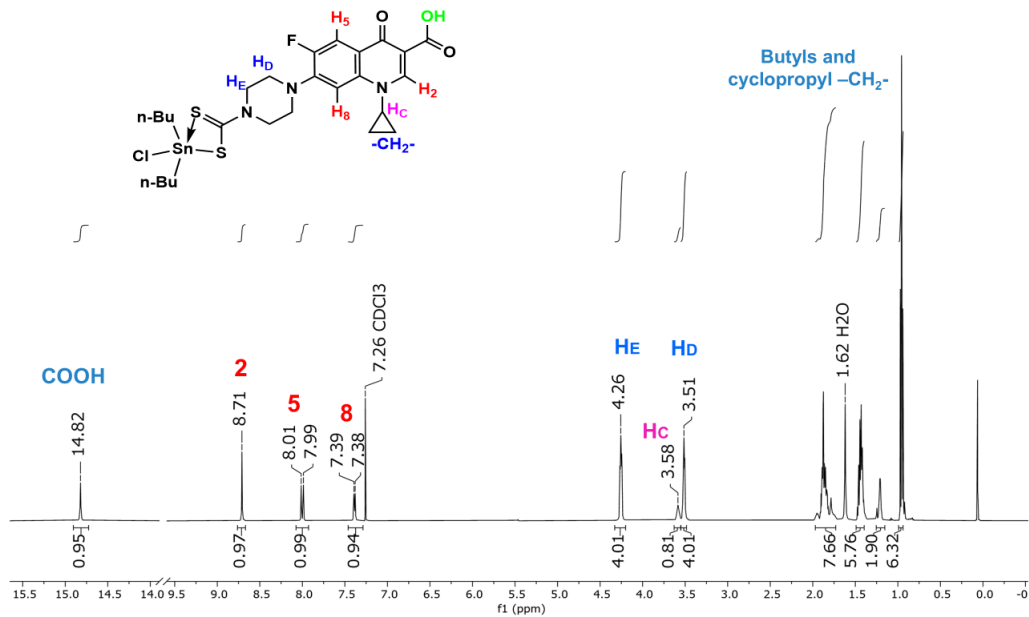
Espectro de RMN ^{119}Sn (CDCl_3 , 186 MHz) del compuesto **5**



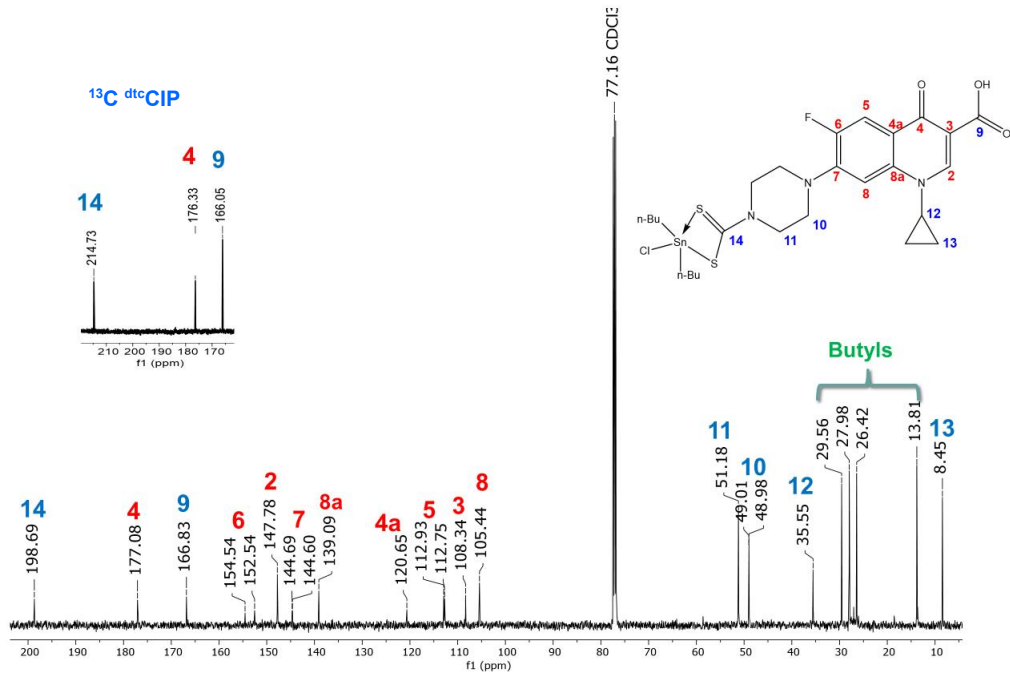
Espectro de espectrometría de Masas (FAB^+) del compuesto **5**.



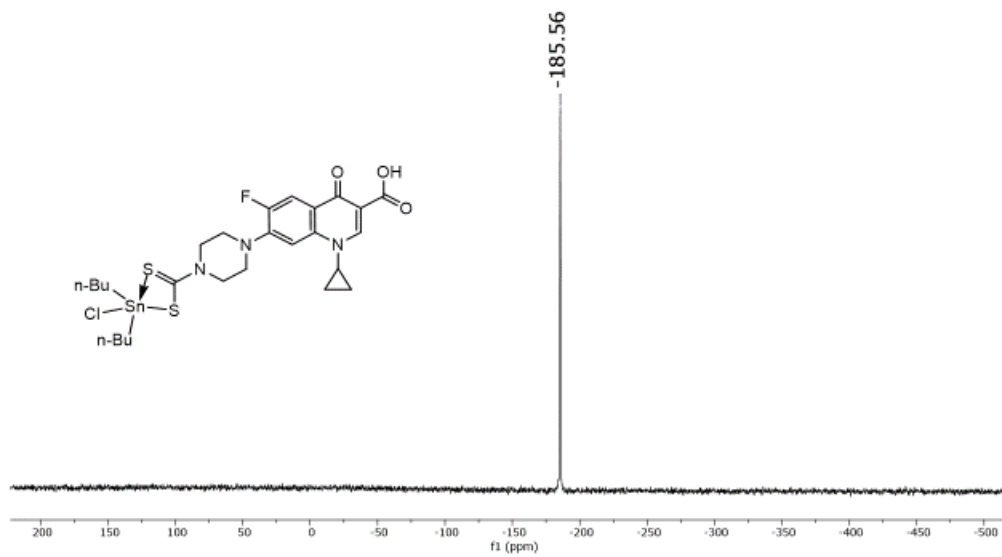
Espectro de infrarrojo del compuesto **6**.



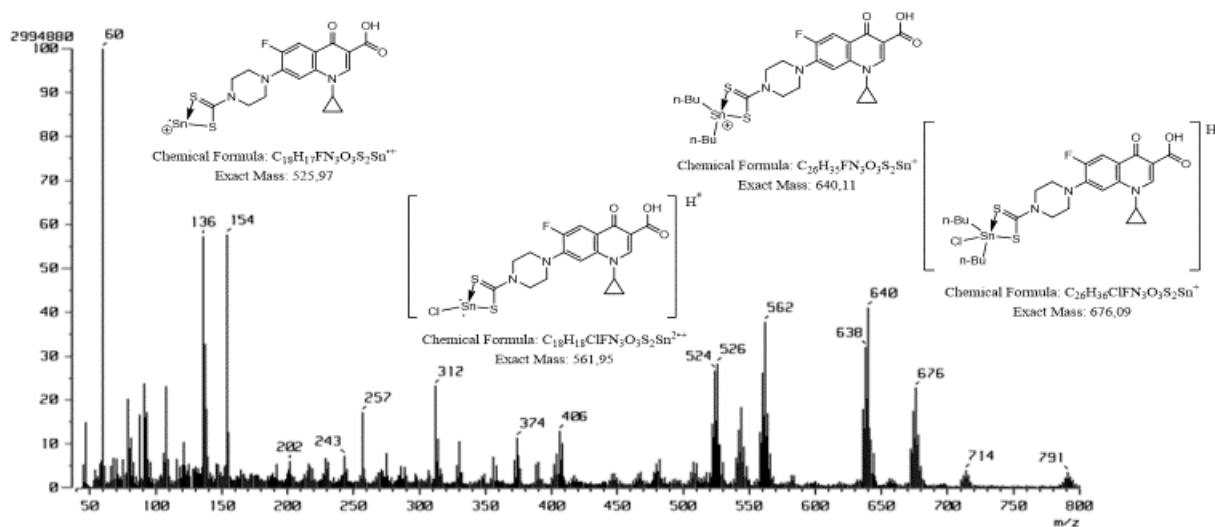
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) del compuesto **6**.



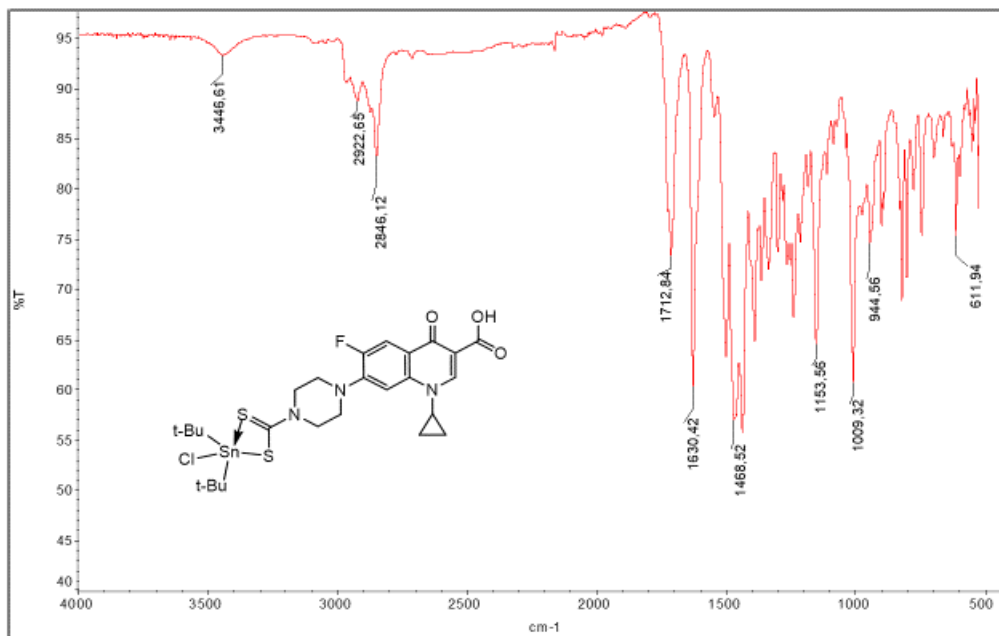
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto 6.



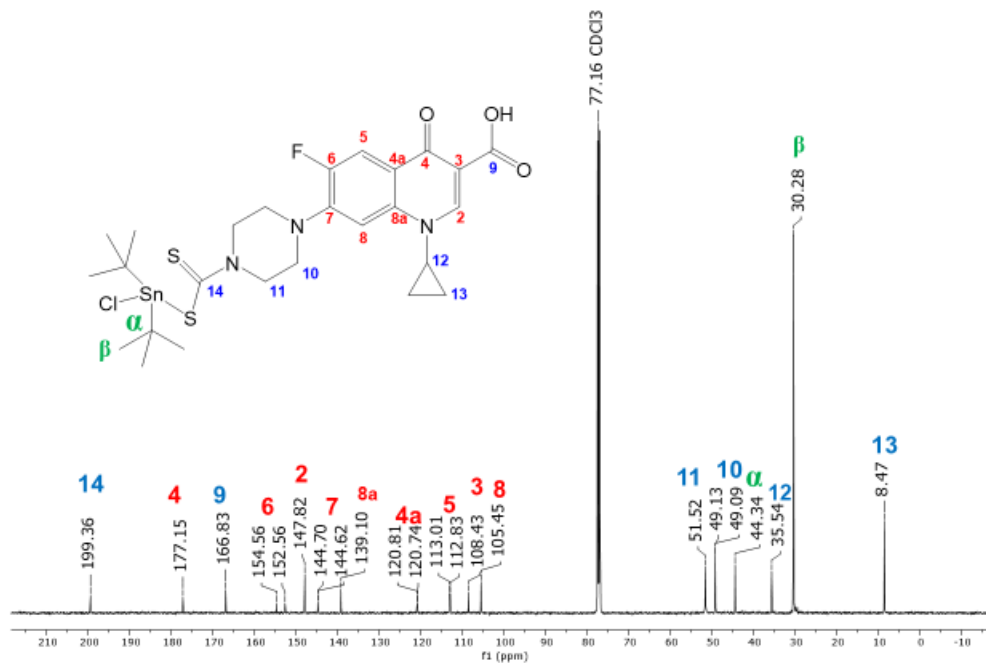
Espectro de RMN ¹¹⁹Sn (CDCl₃, 186 MHz) del compuesto 6



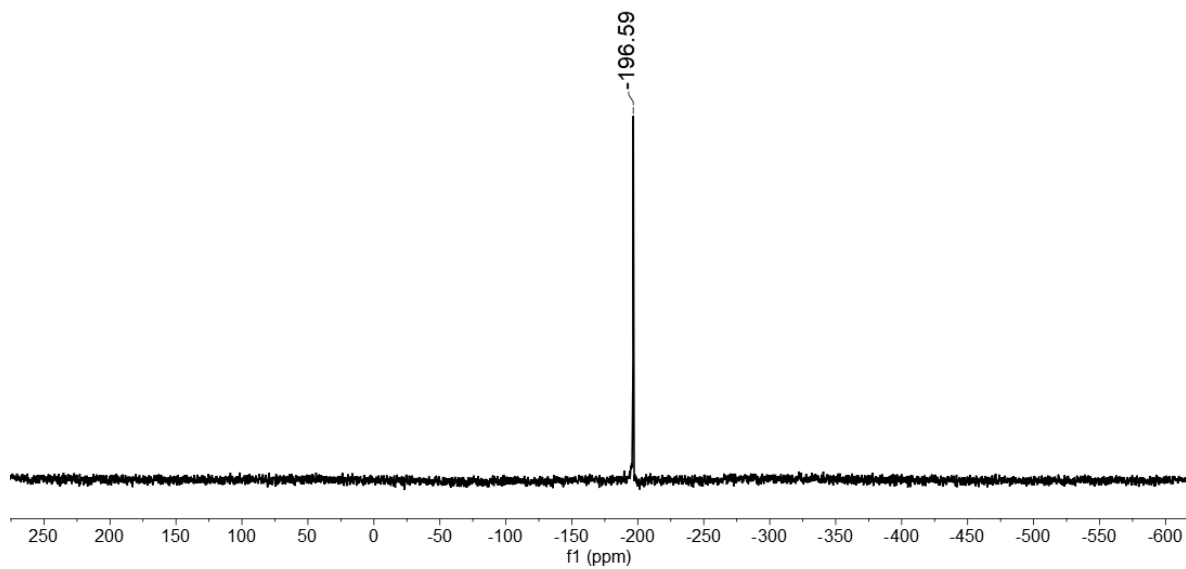
Mass Spectrum (FAB⁺) of compound 6.



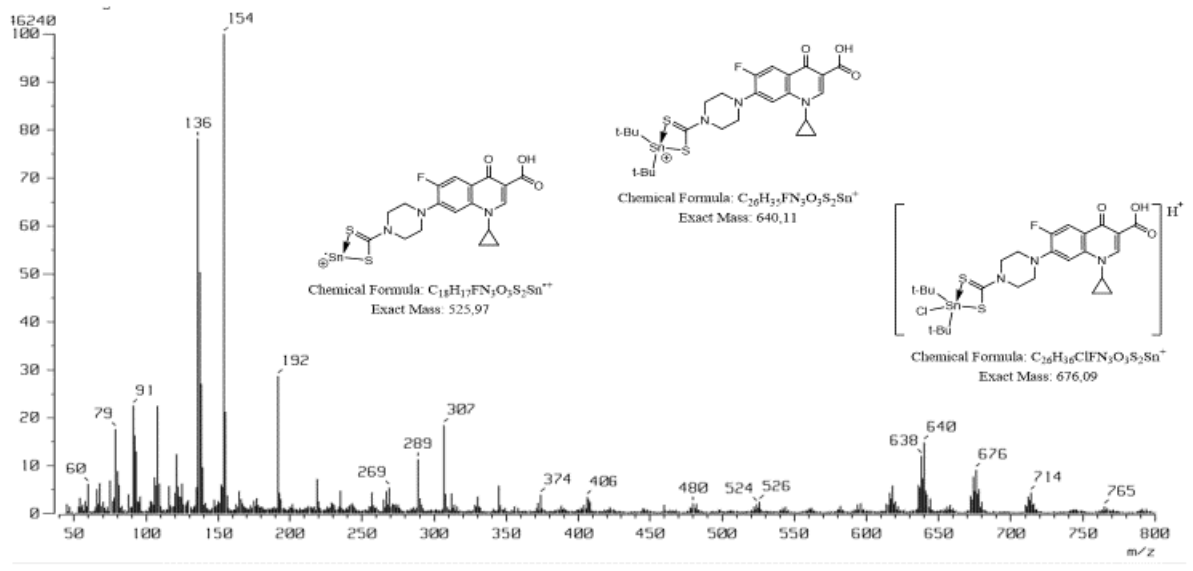
Espectro de infrarrojo del compuesto 7.



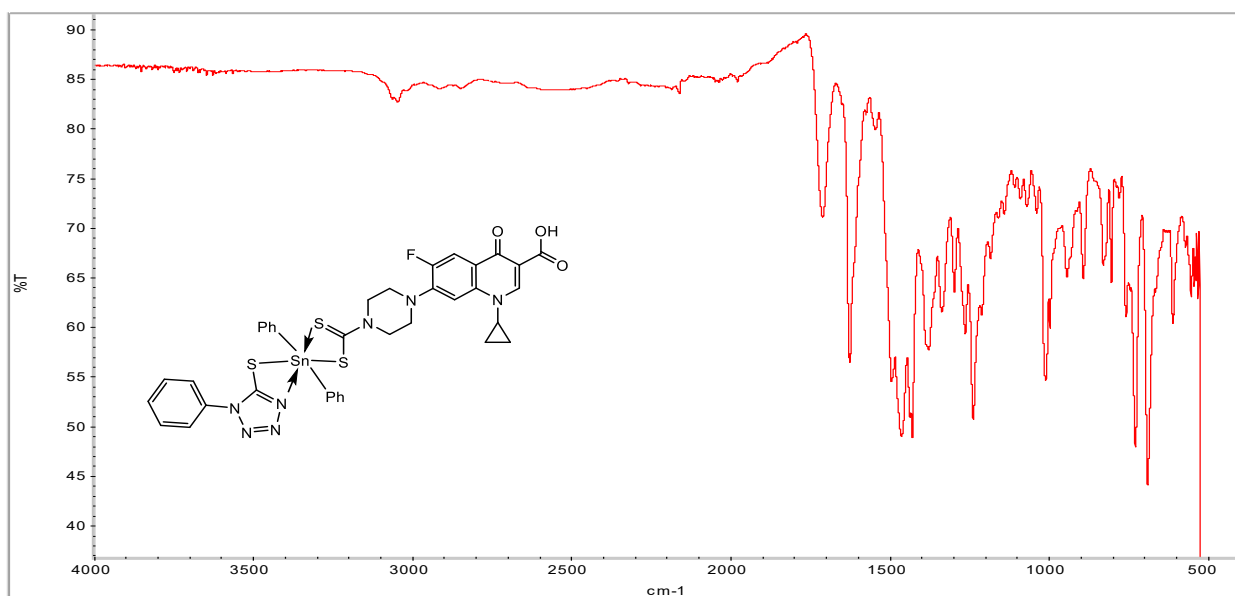
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto 7.



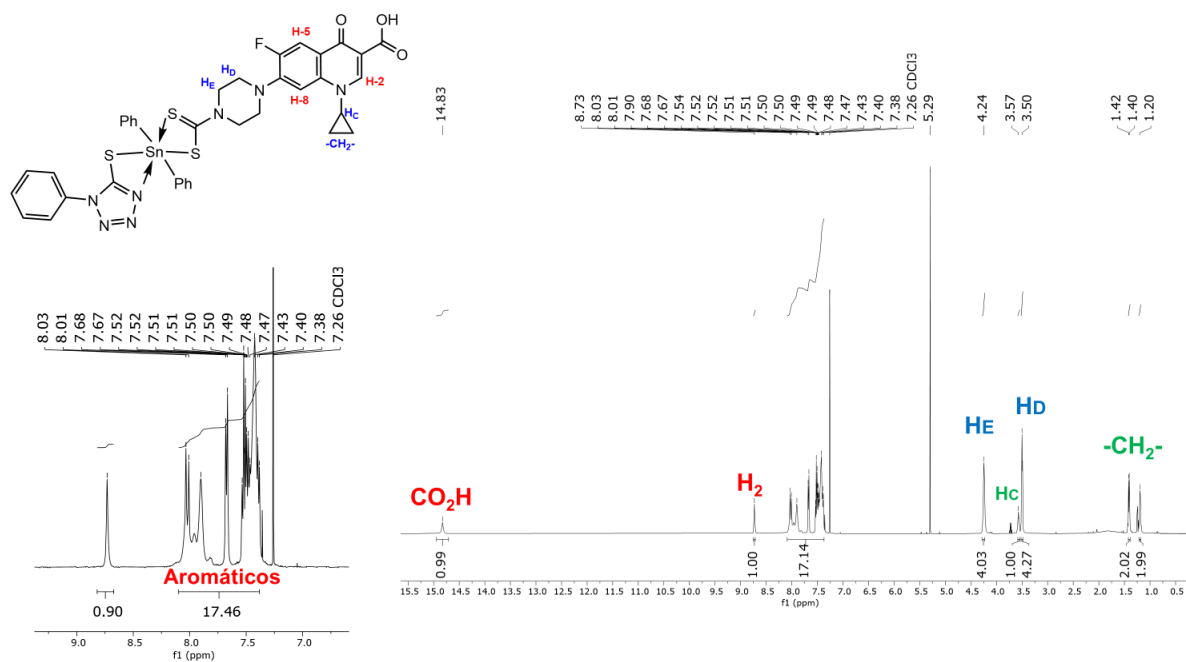
Espectro de RMN ^{119}Sn (CDCl₃, 186 MHz) del compuesto 7



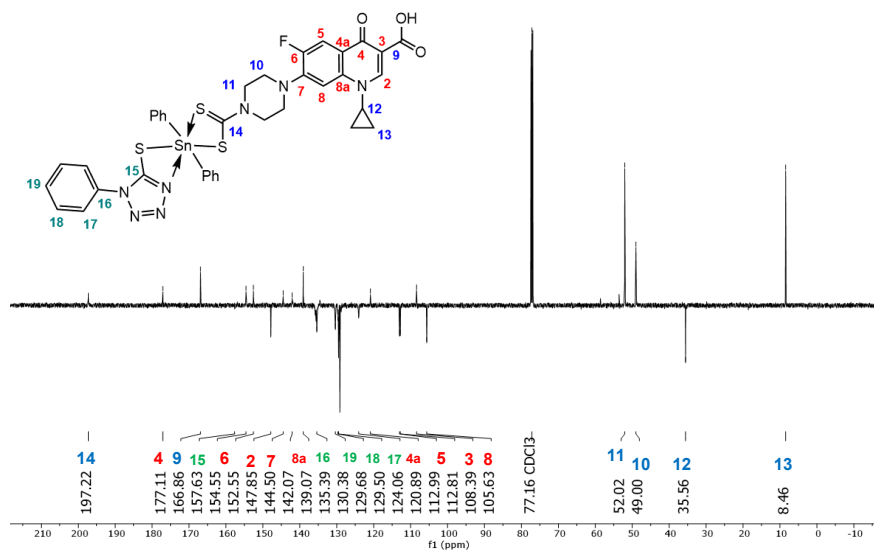
Espectro de espectrometría de Masas (FAB⁺) del compuesto 7.



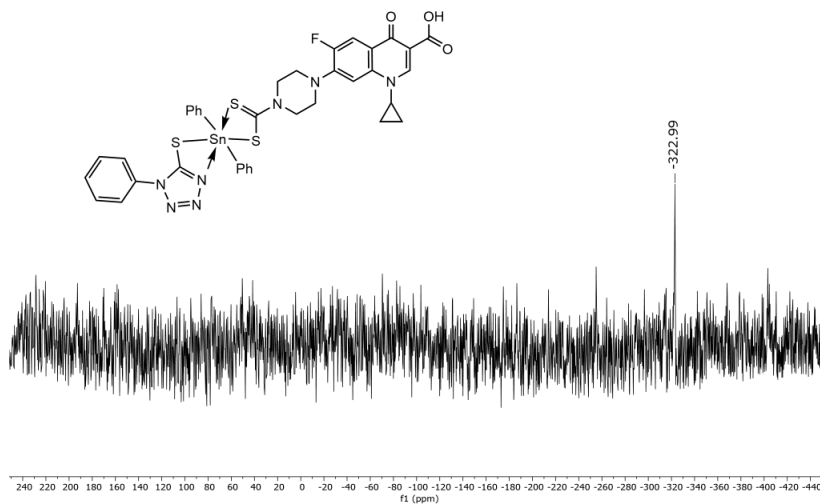
Espectro de infrarrojo del compuesto **10**



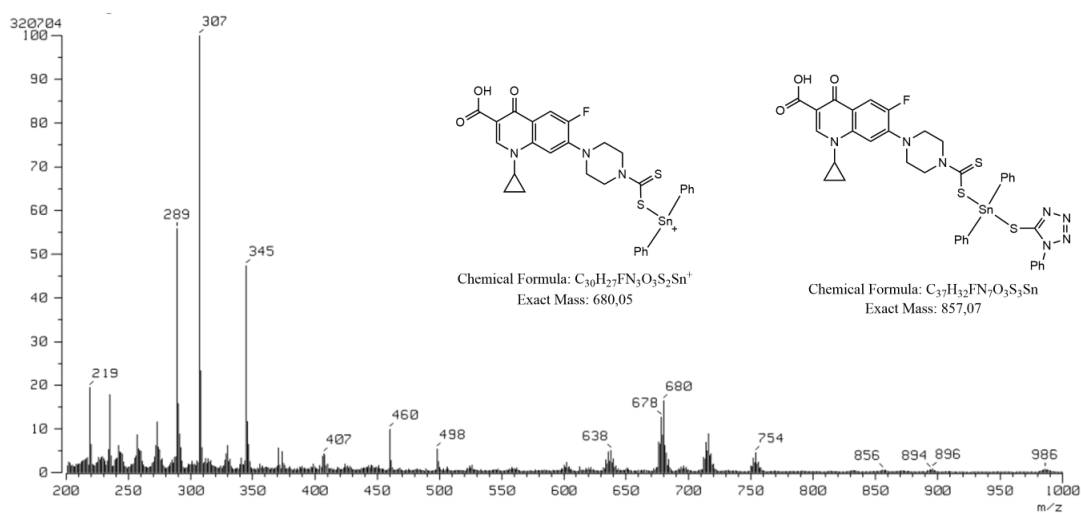
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) del compuesto **10**



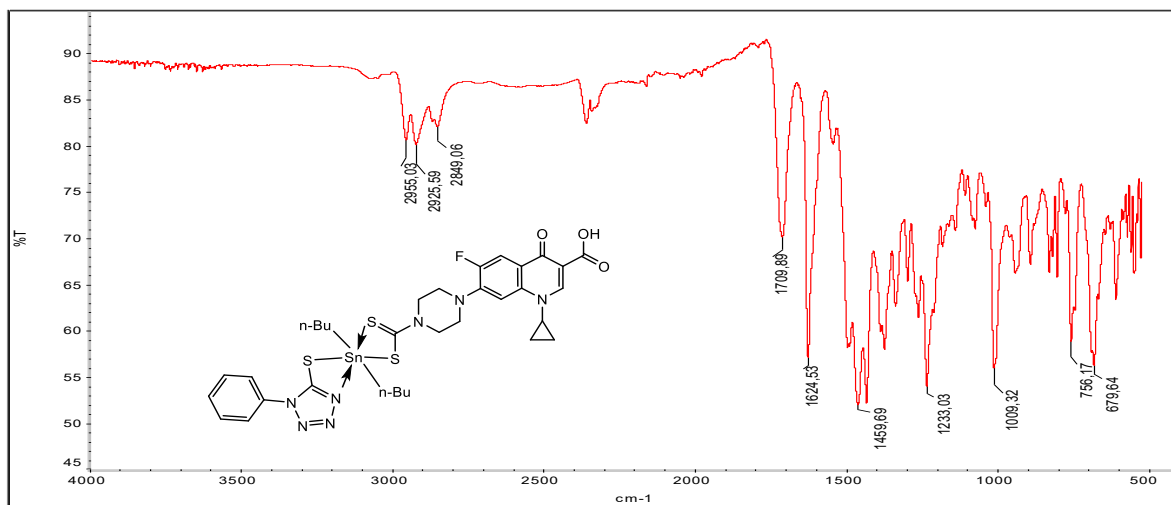
Espectro de RMN ^{13}C DEPT-Q (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto 10



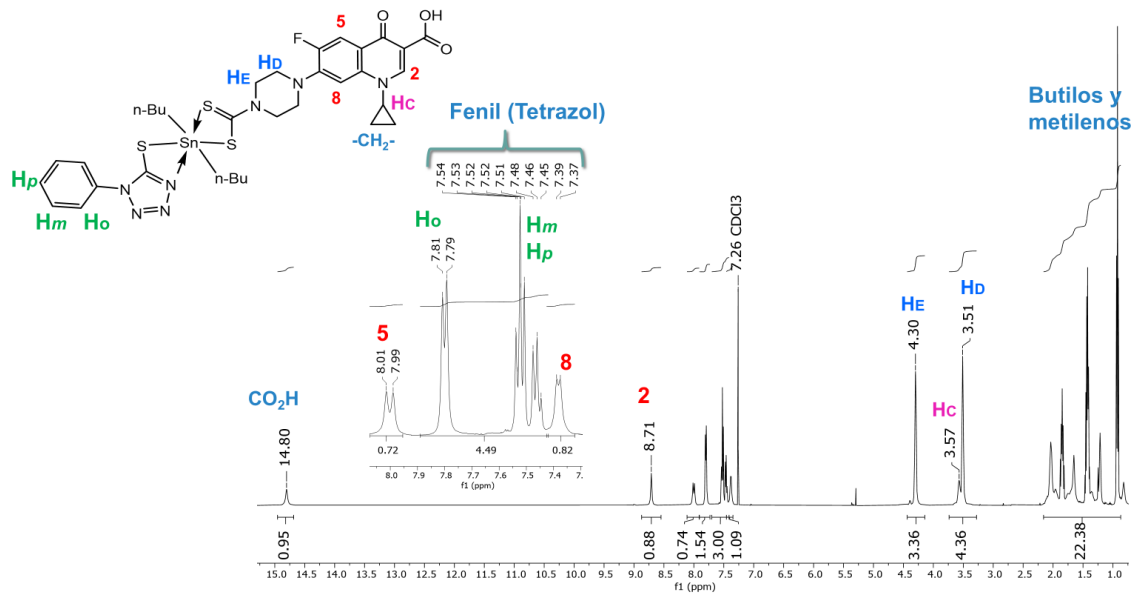
Espectro de RMN ^{119}Sn (CDCl₃, 186 MHz) del compuesto 10



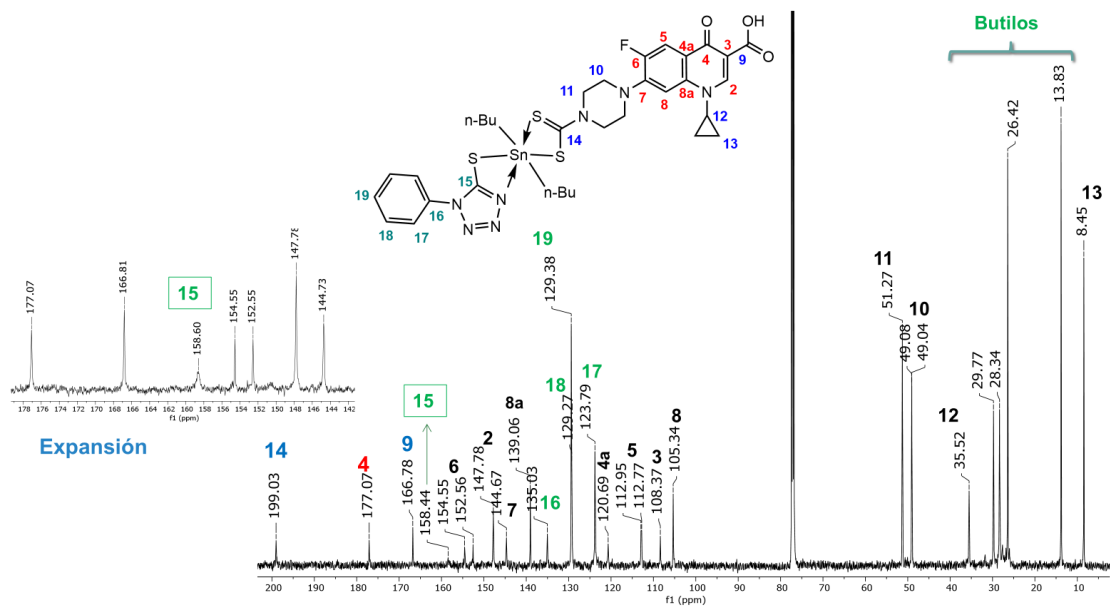
Espectro de espectrometría de Masas (FAB⁺) del compuesto 10



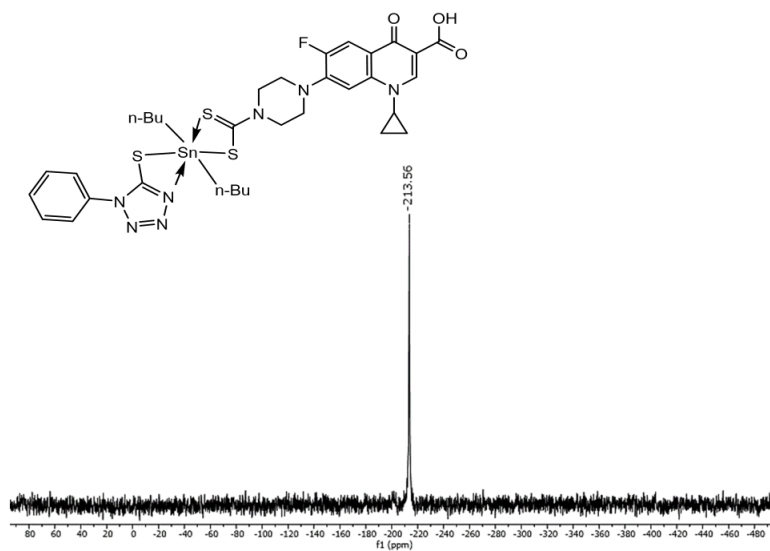
Espectro de infrarrojo del compuesto 11



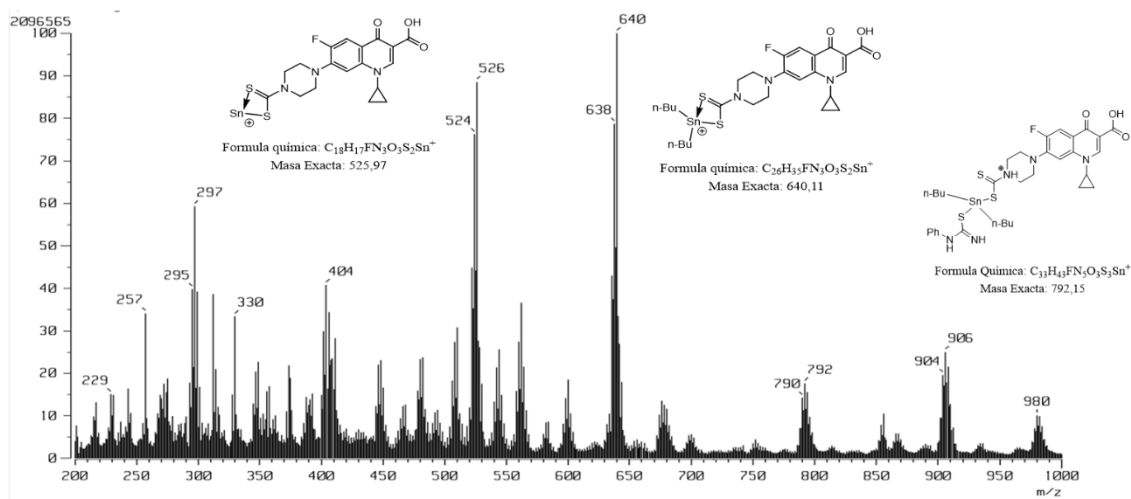
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) del compuesto 11



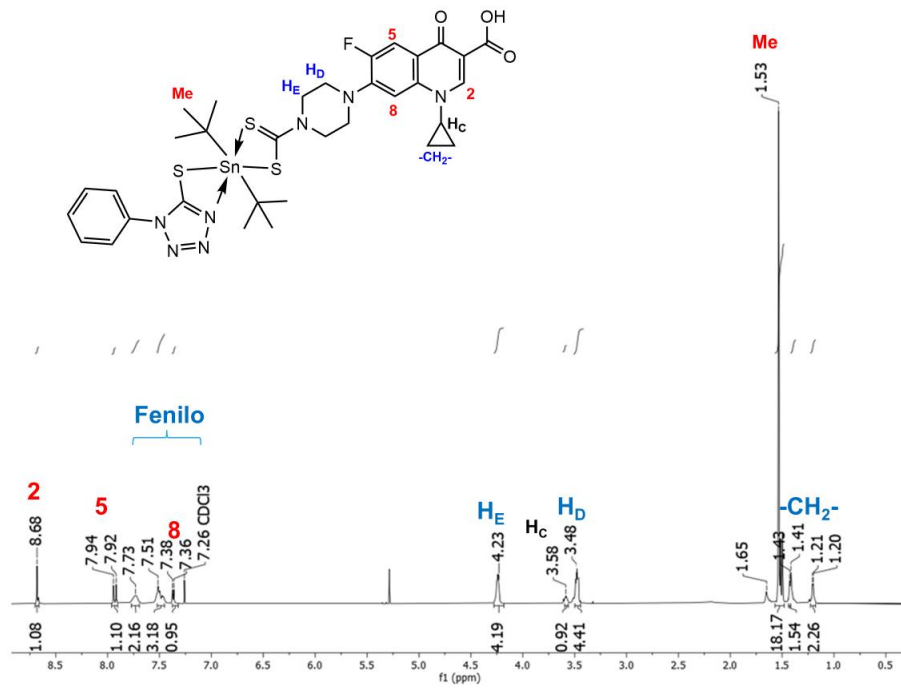
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto 11



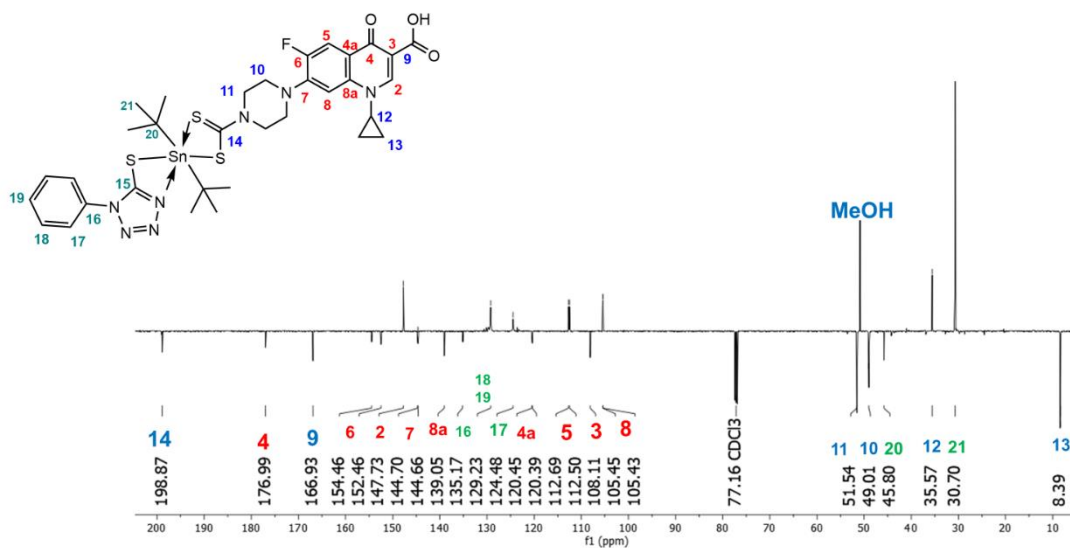
Espectro de RMN ^{119}Sn (CDCl_3 , 186 MHz) del compuesto **11**



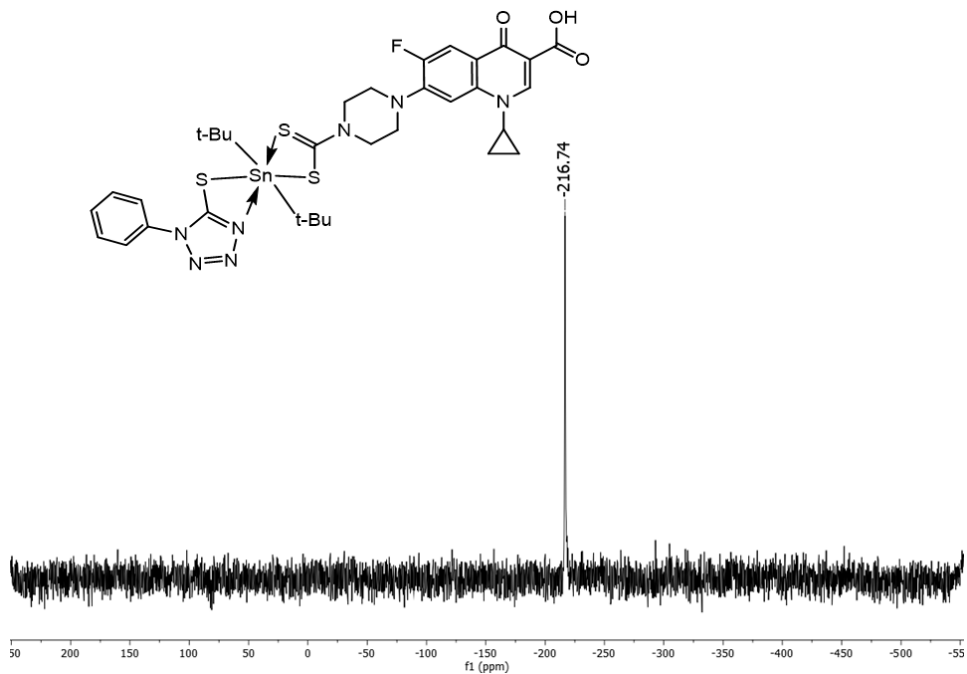
Espectro de espectrometría de Masas (FAB^+) del compuesto **11**



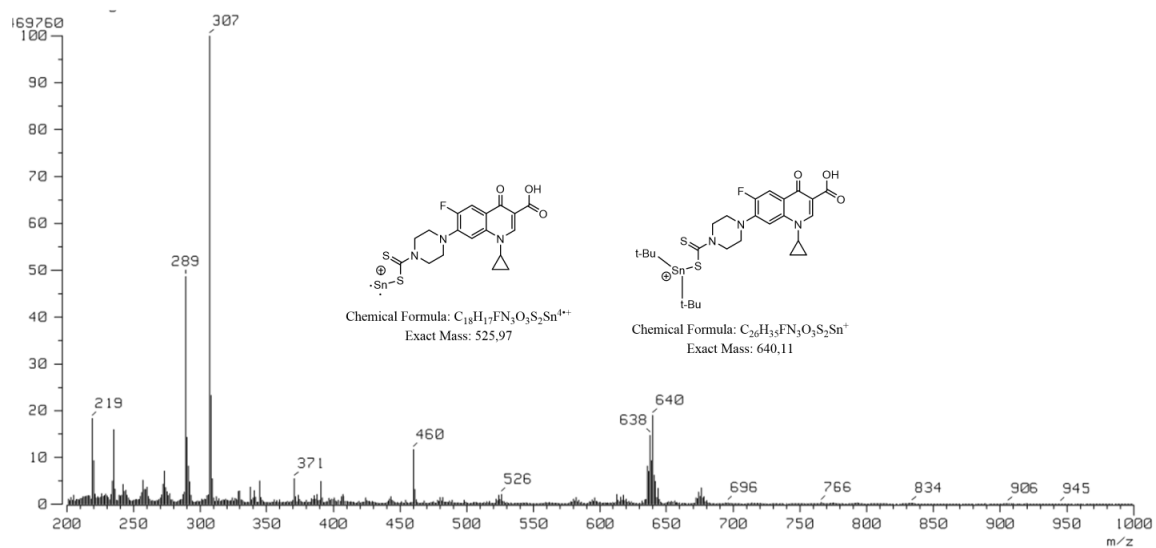
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) del compuesto **12**



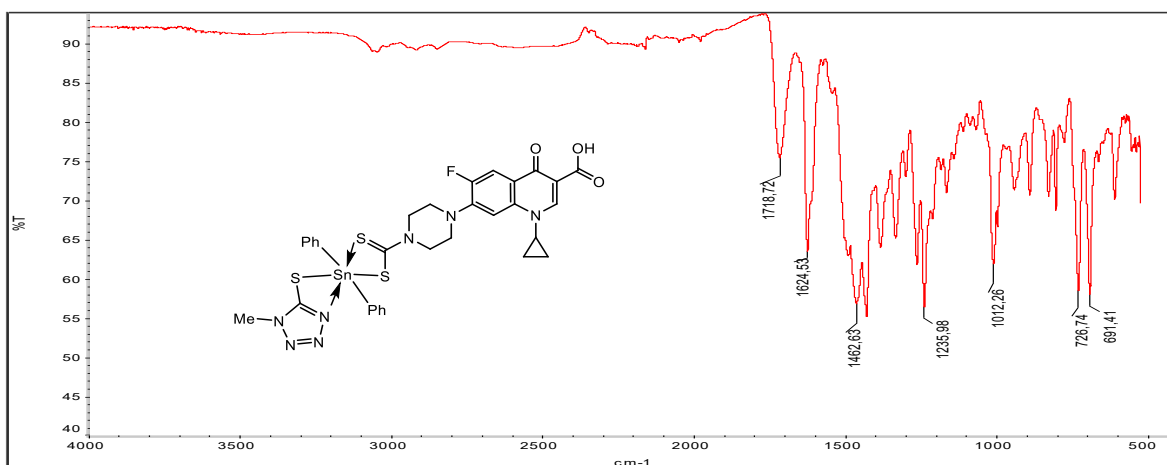
Espectro de RMN ¹³C DEPT-Q (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto **12**



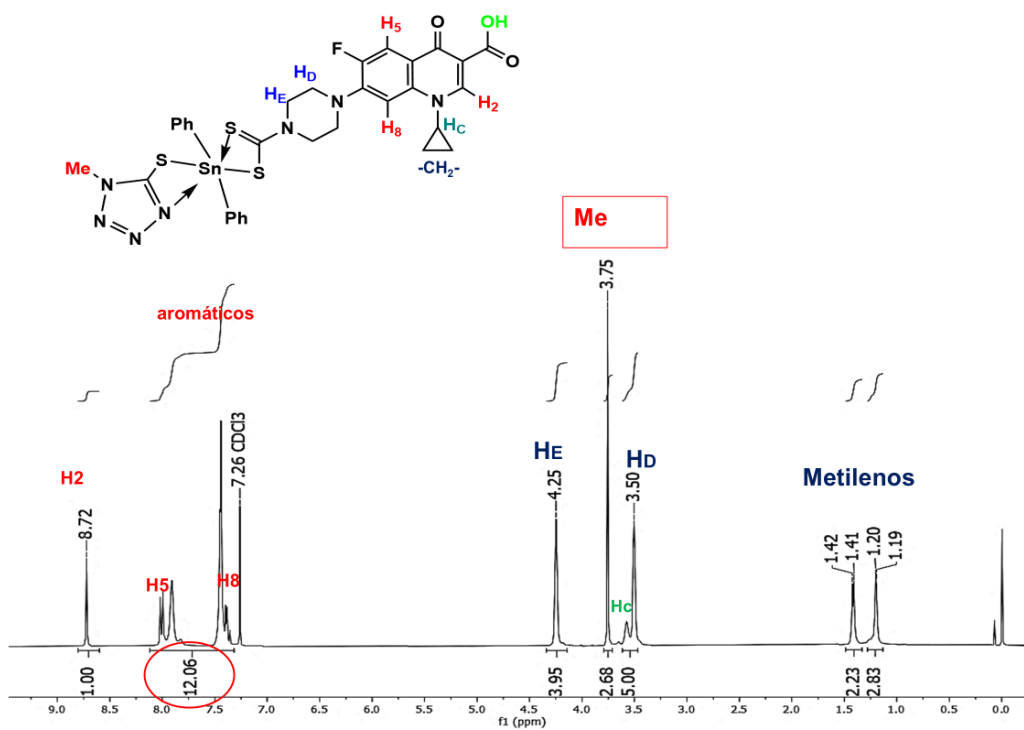
Espectro de RMN ^{119}Sn (CDCl_3 , 186 MHz) del compuesto **12**



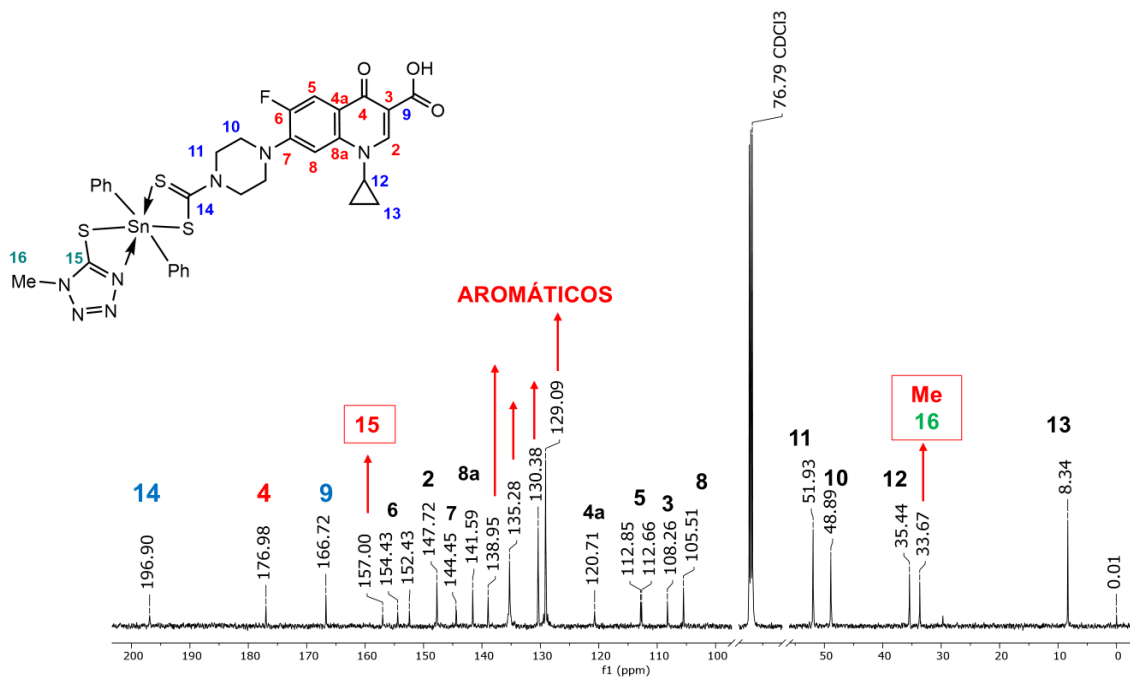
Espectro de espectrometría de Masas (FAB^+) del compuesto **12**



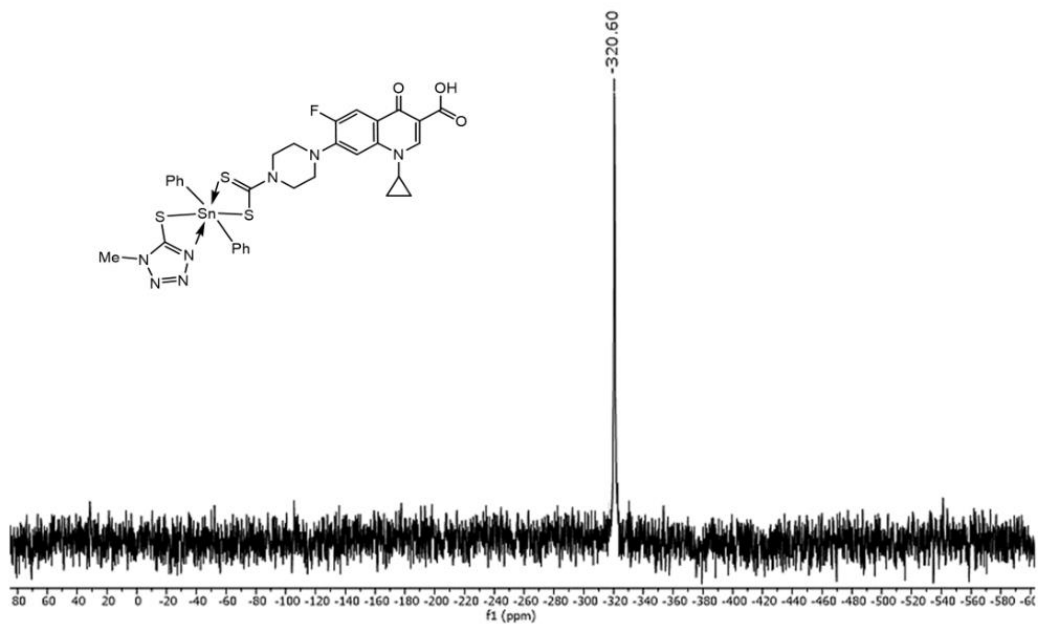
Espectro de infrarrojo del compuesto **13**



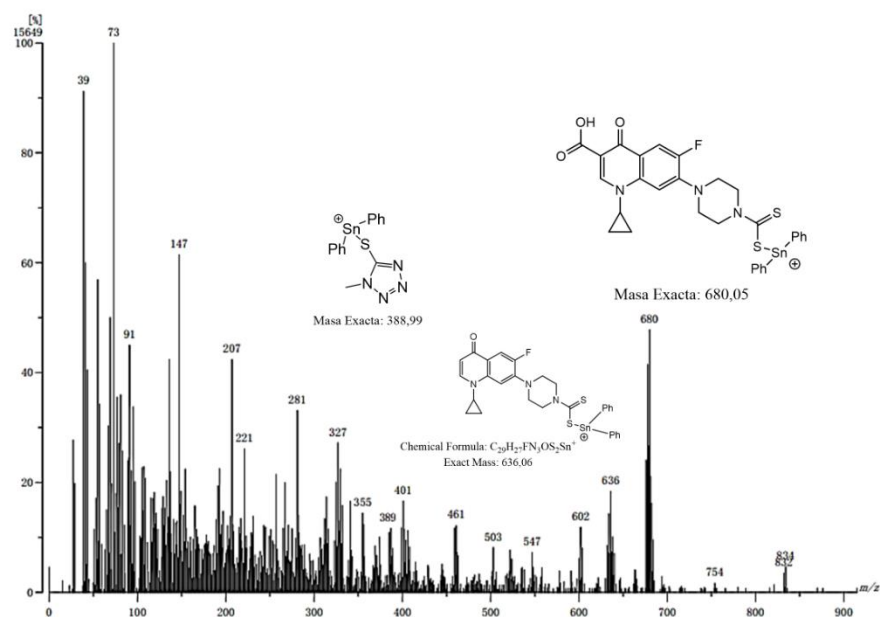
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) del compuesto **13**



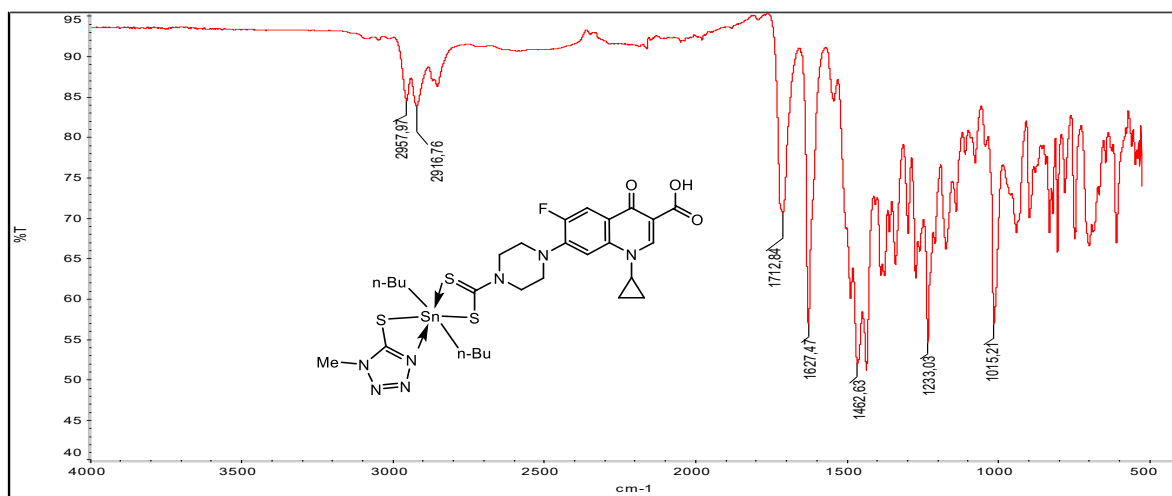
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto 13



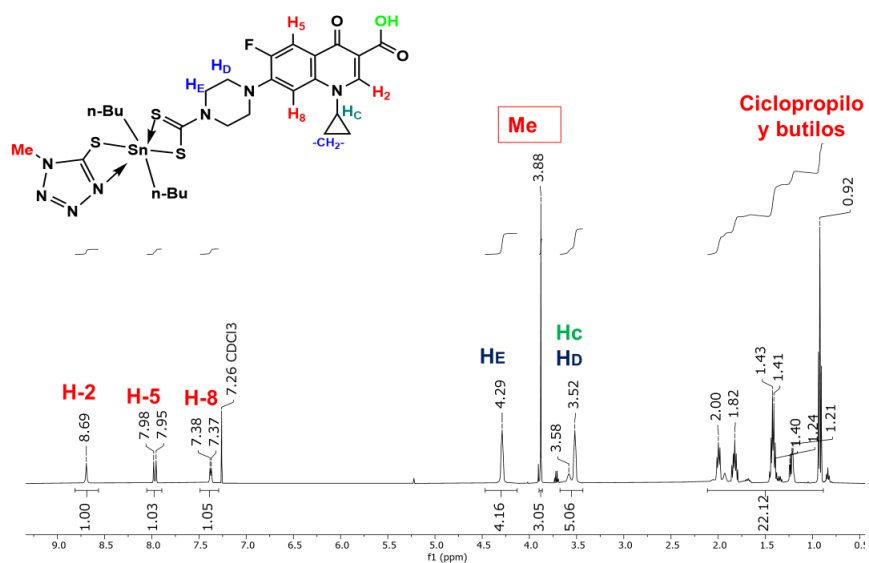
Espectro de RMN ¹¹⁹Sn (CDCl₃, 186 MHz) del compuesto 13



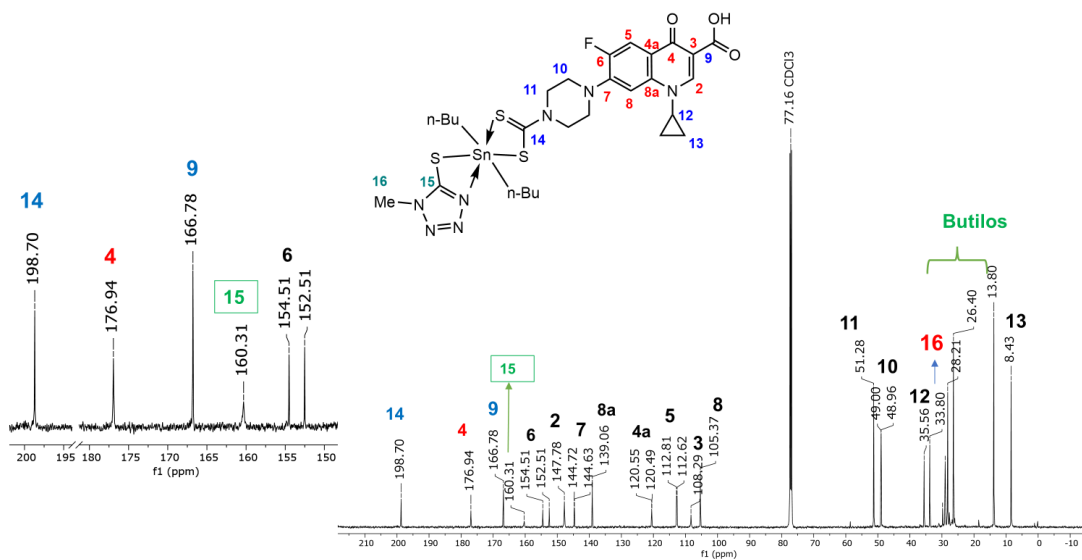
Espectro de espectrometría de Masas (FAB⁺) del compuesto **13**



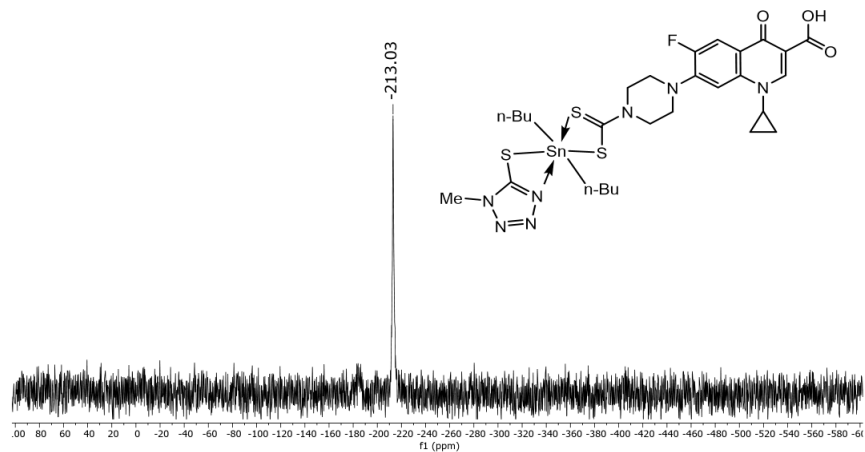
Espectro de infrarrojo del compuesto **14**



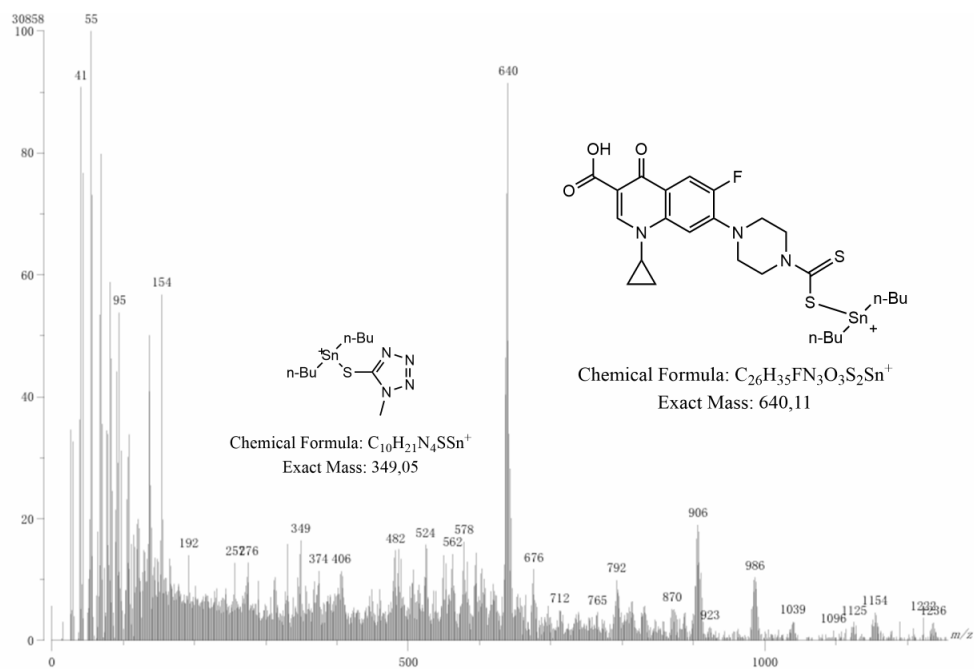
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) del compuesto 14



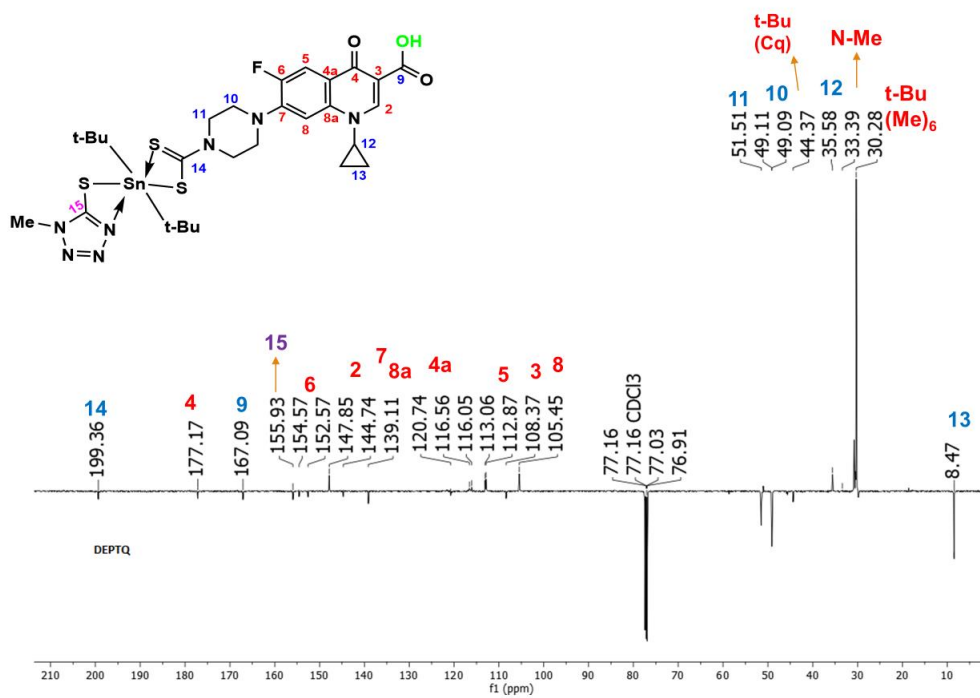
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto 14



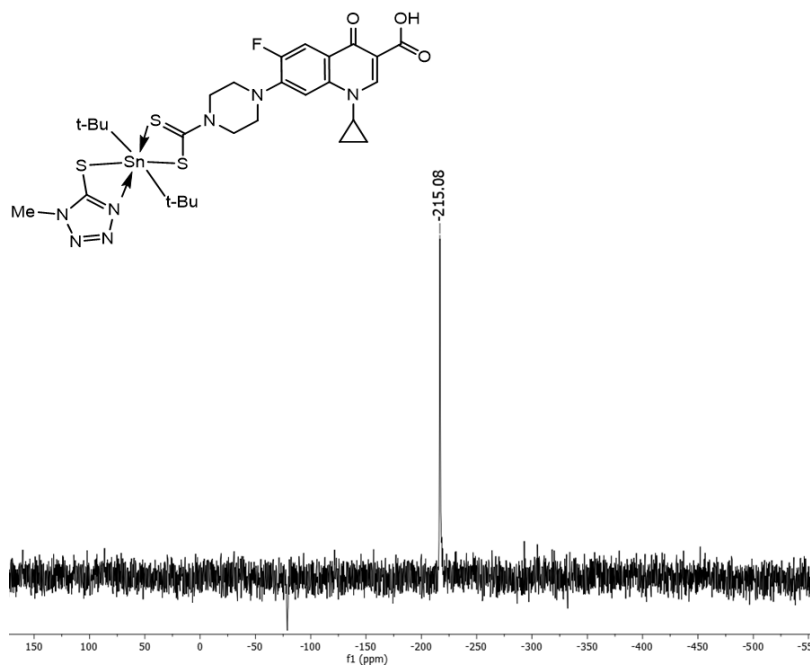
Espectro de RMN ^{119}Sn (CDCl_3 , 186 MHz) del compuesto 14



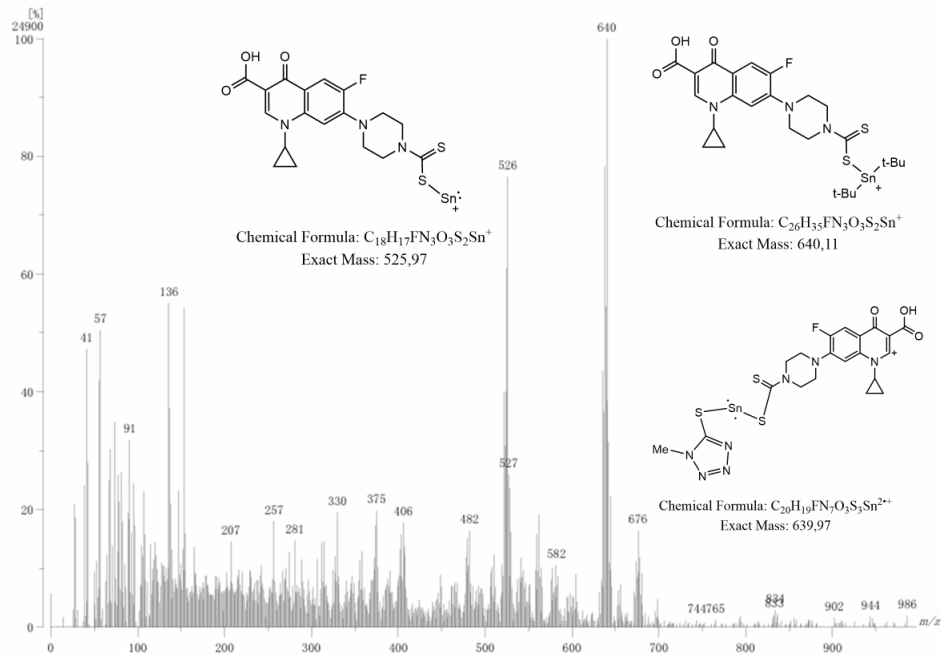
Espectro de espectrometría de Masas (FAB^+) del compuesto 14



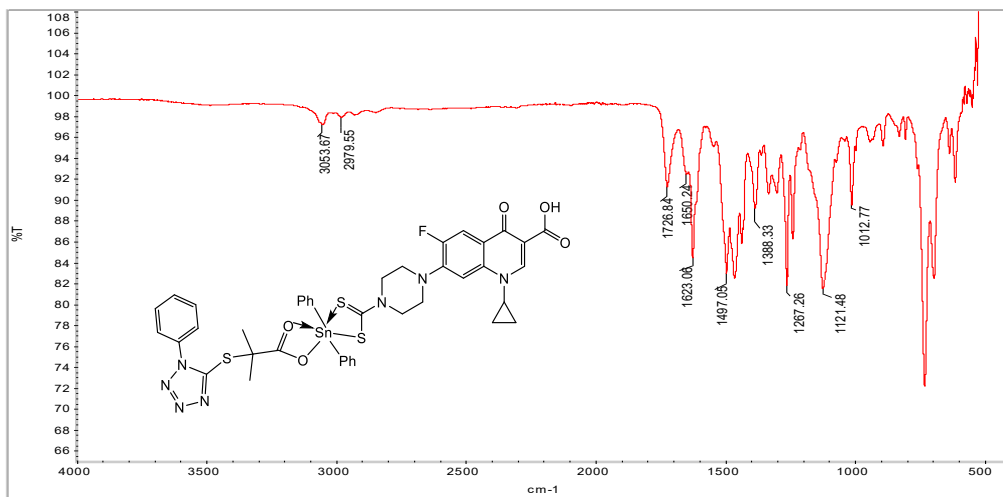
Espectro de RMN ¹³C DEPT-Q (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto **15**



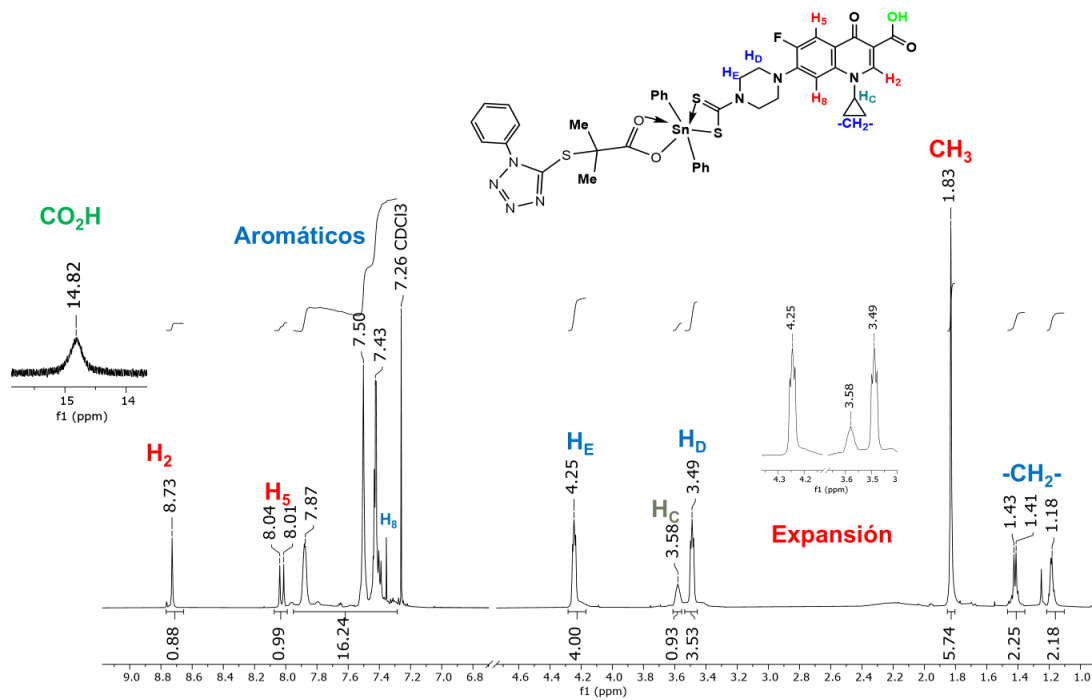
Espectro de RMN ¹¹⁹Sn (CDCl₃, 186 MHz) del compuesto **15**



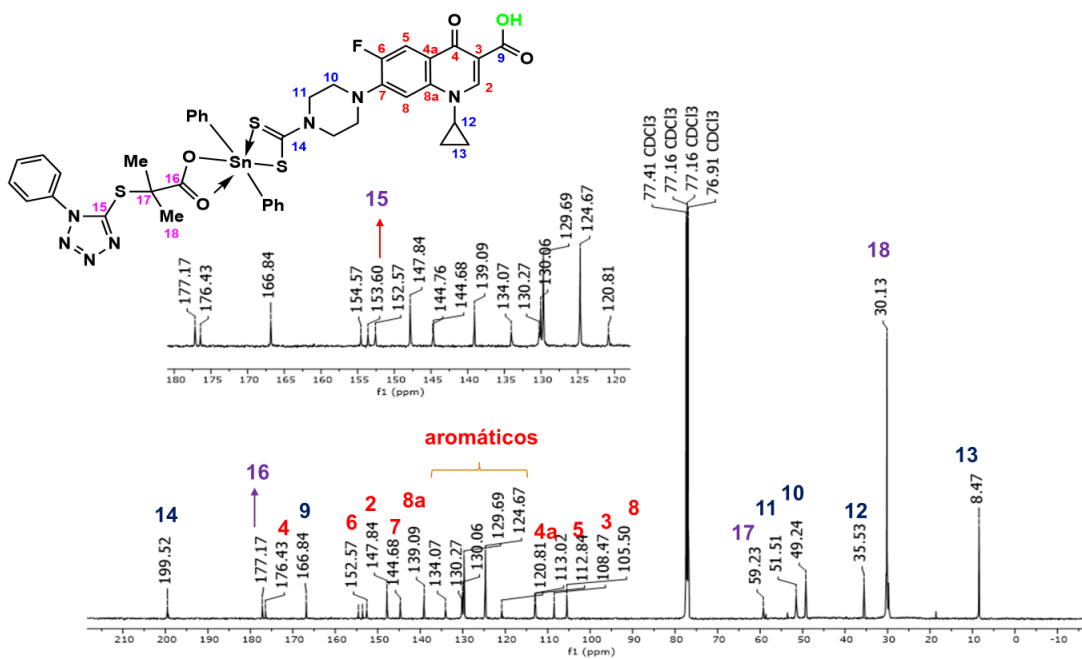
Espectro de espectrometría de Masas (FAB⁺) del compuesto **15**



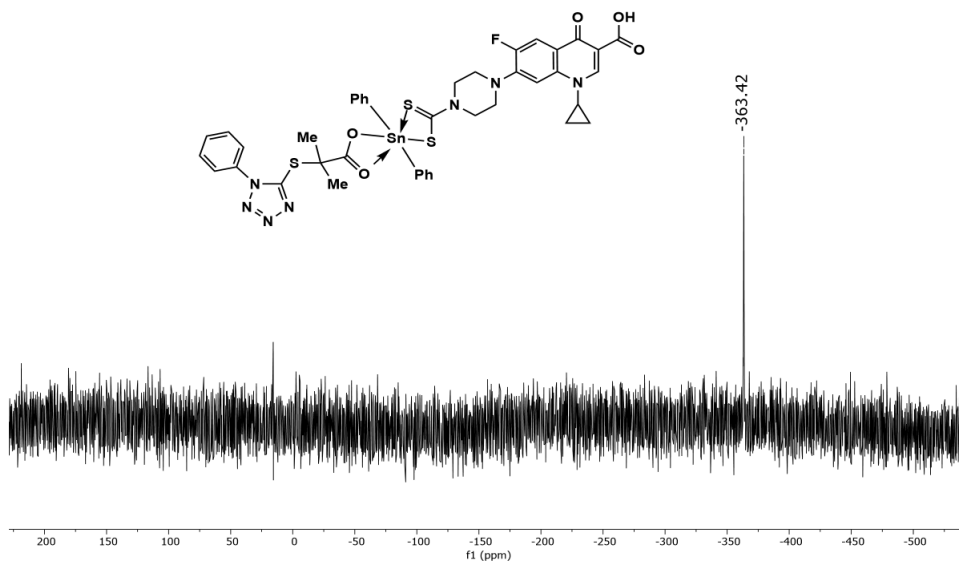
Espectro de infrarrojo del compuesto **18**



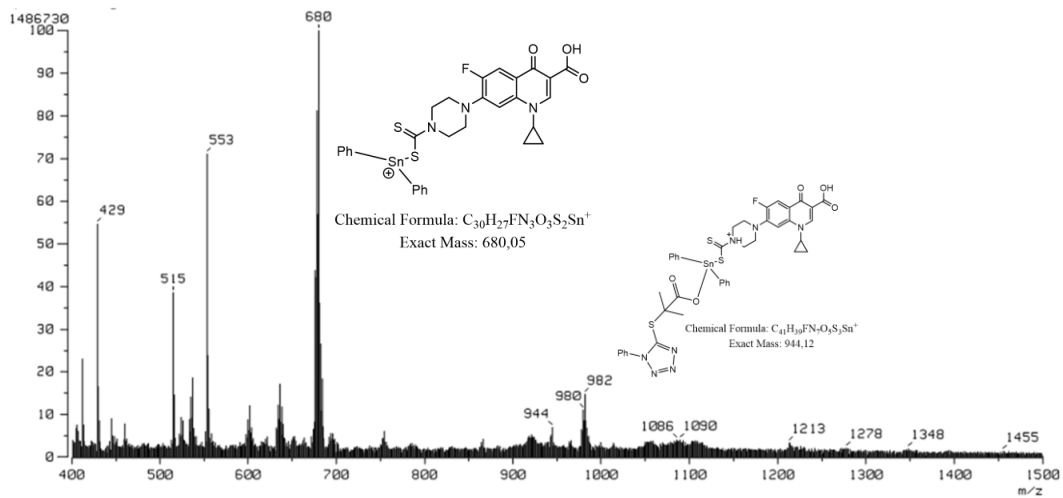
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) del compuesto 18



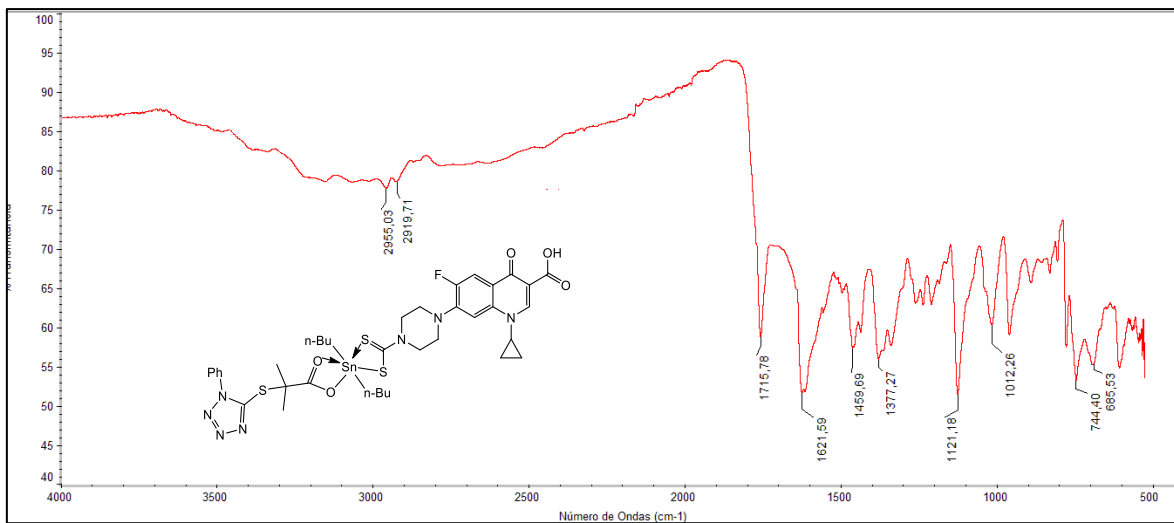
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto 18



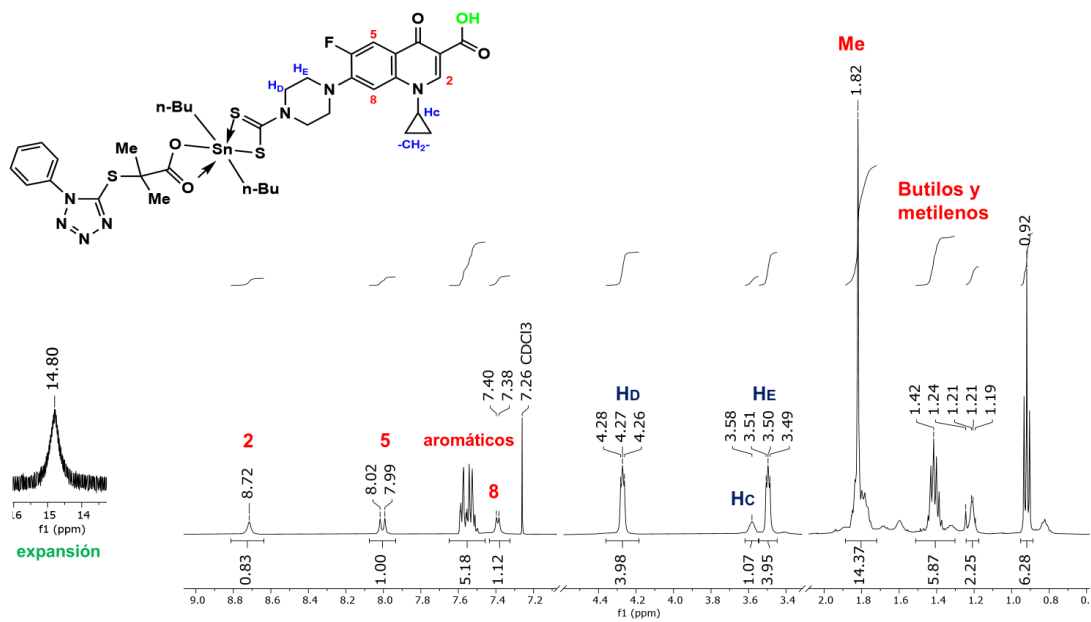
Espectro de RMN ^{119}Sn (CDCl_3 , 186 MHz) del compuesto **18**



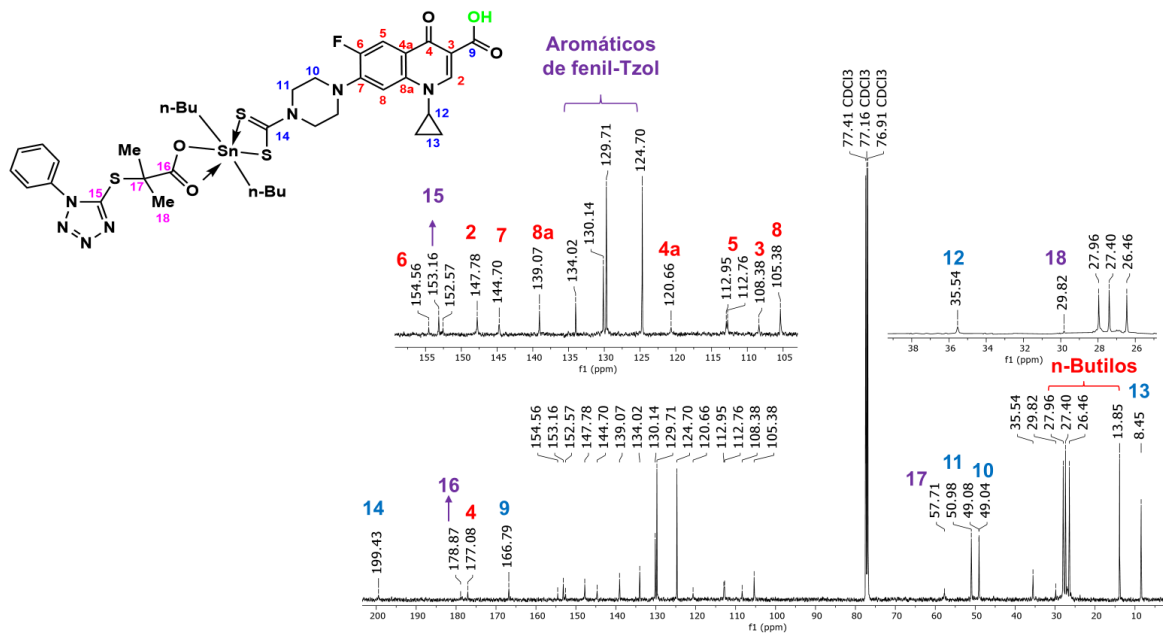
Espectro de espectrometría de Masas (FAB^+) del compuesto **18**



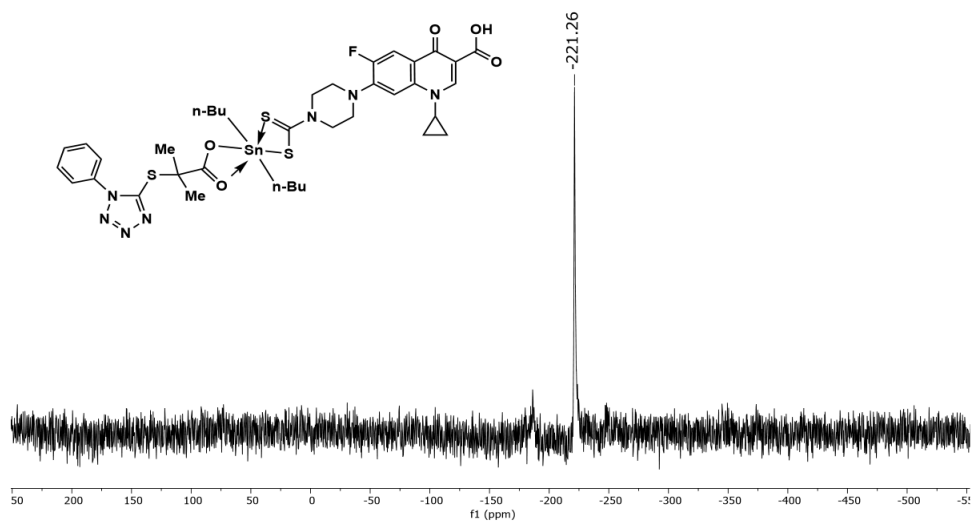
Espectro de infrarrojo del compuesto **19**



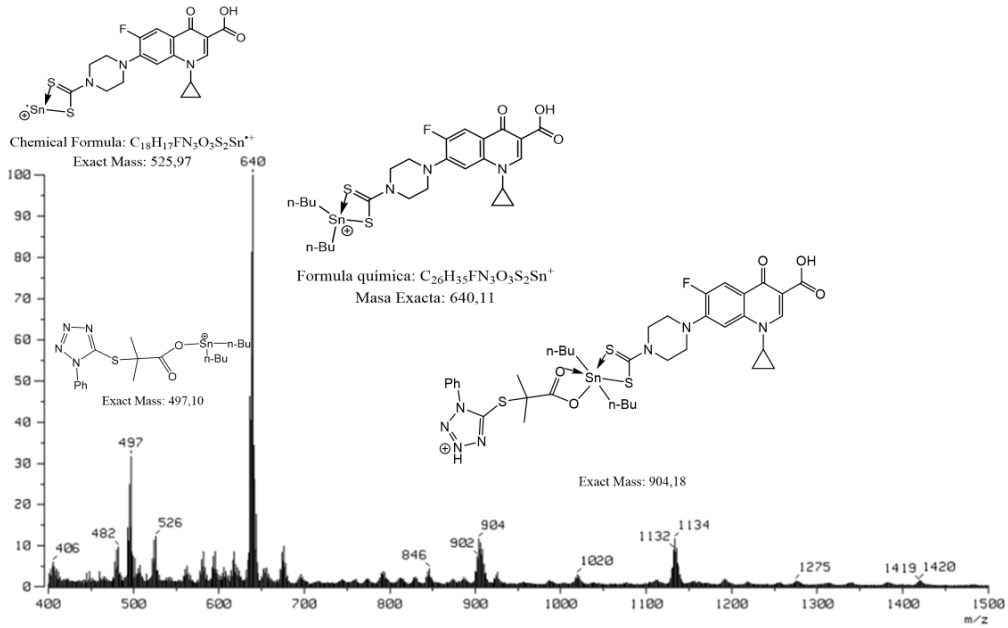
Espectro de RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) del compuesto **19**



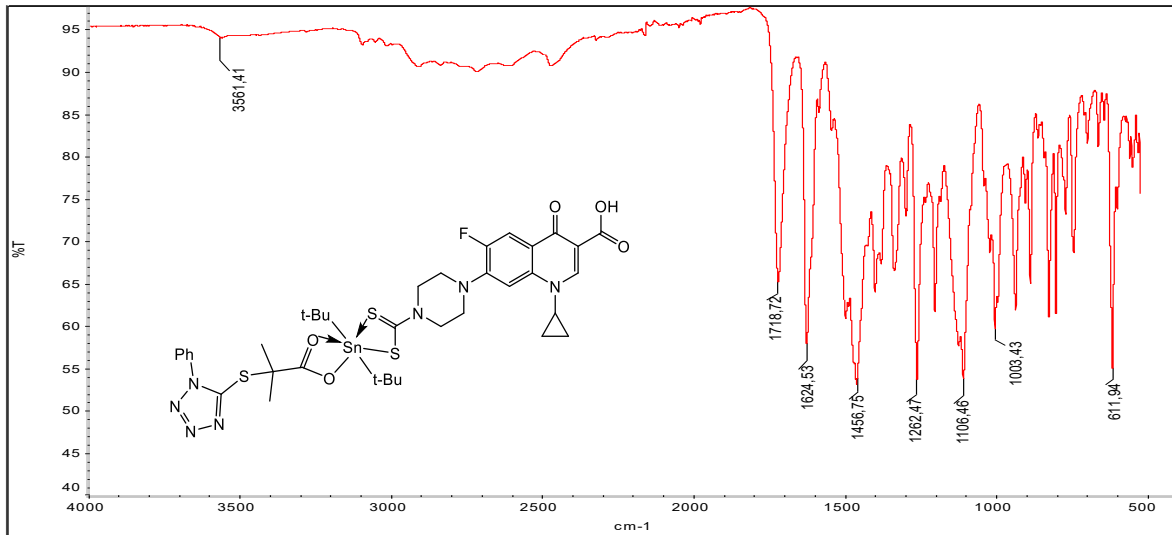
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto **19**



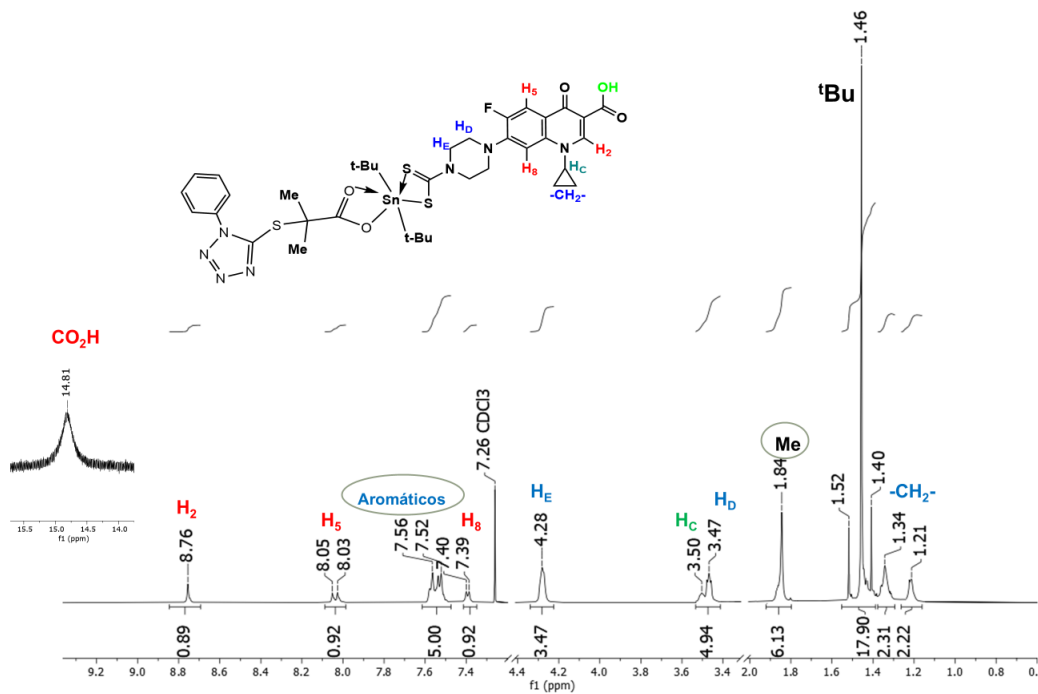
Espectro de RMN ¹¹⁹Sn (CDCl₃, 186 MHz) del compuesto **19**



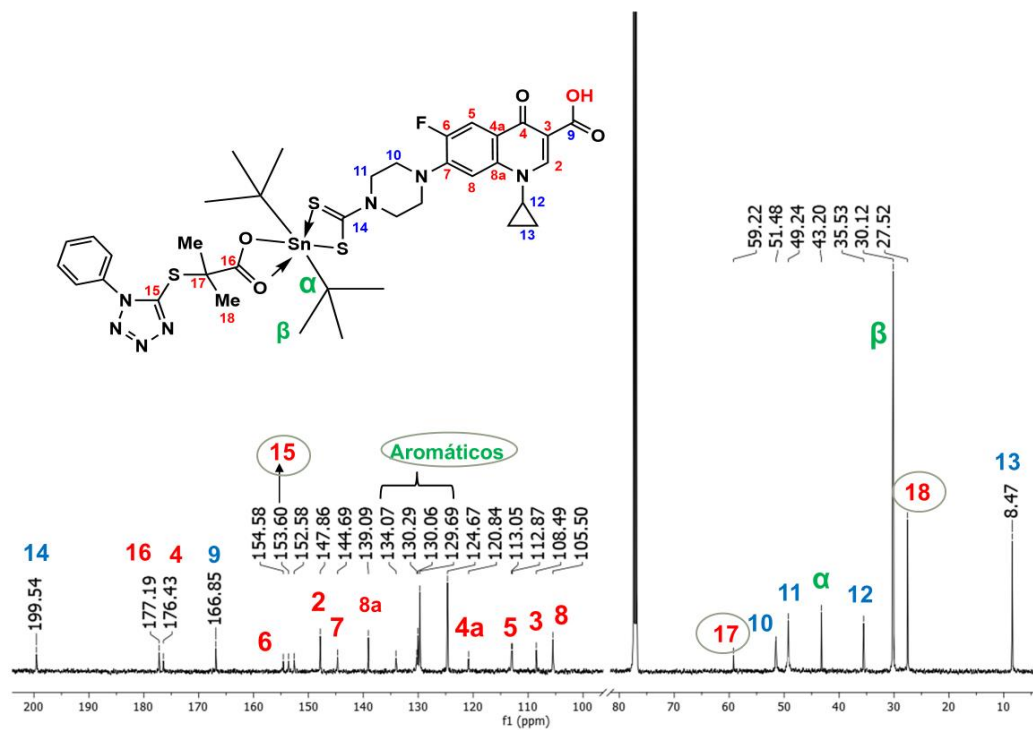
Espectro de espectrometría de Masas (FAB⁺) del compuesto **19**



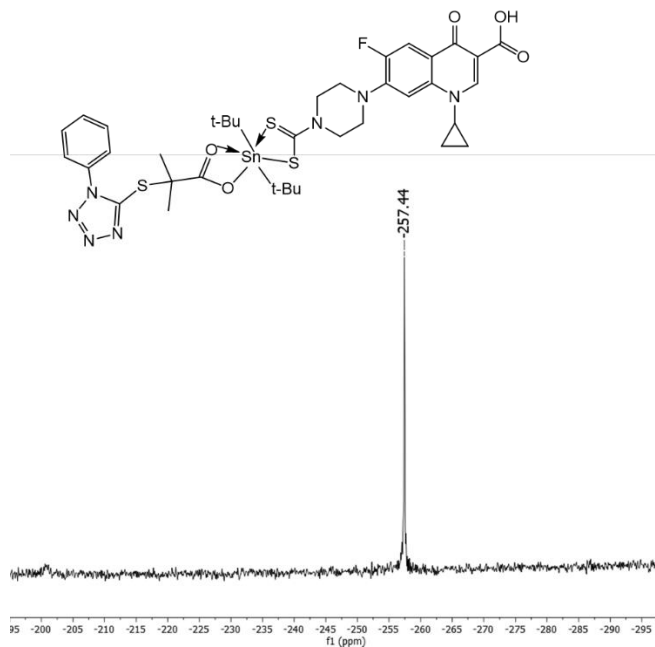
Espectro de infrarrojo del compuesto **20**



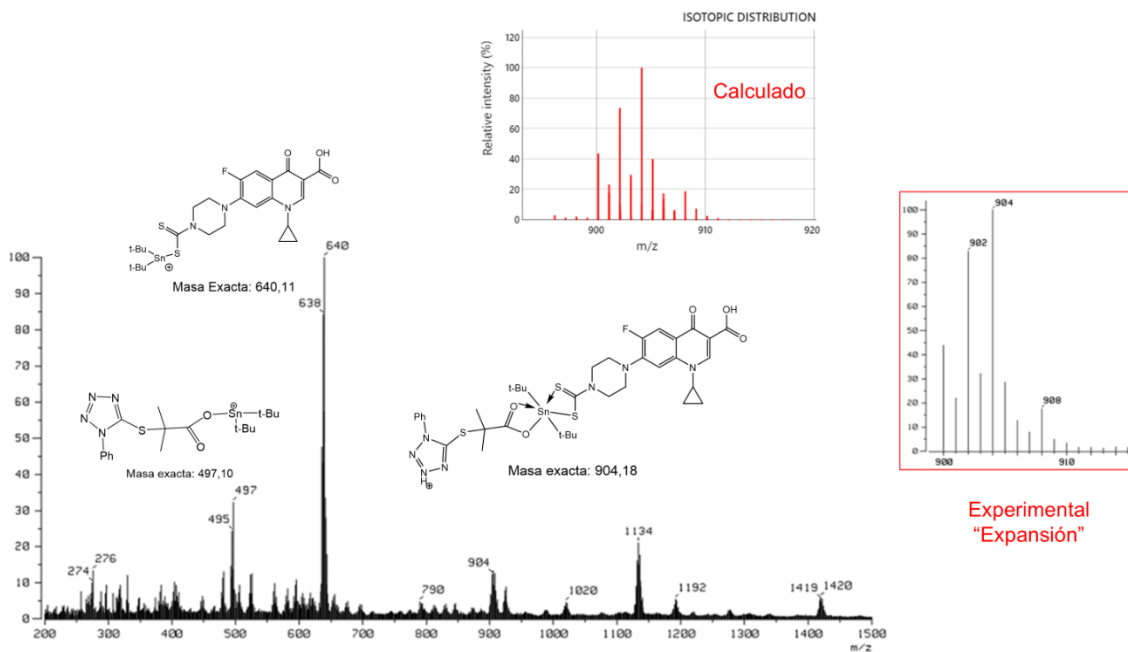
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) del compuesto 20



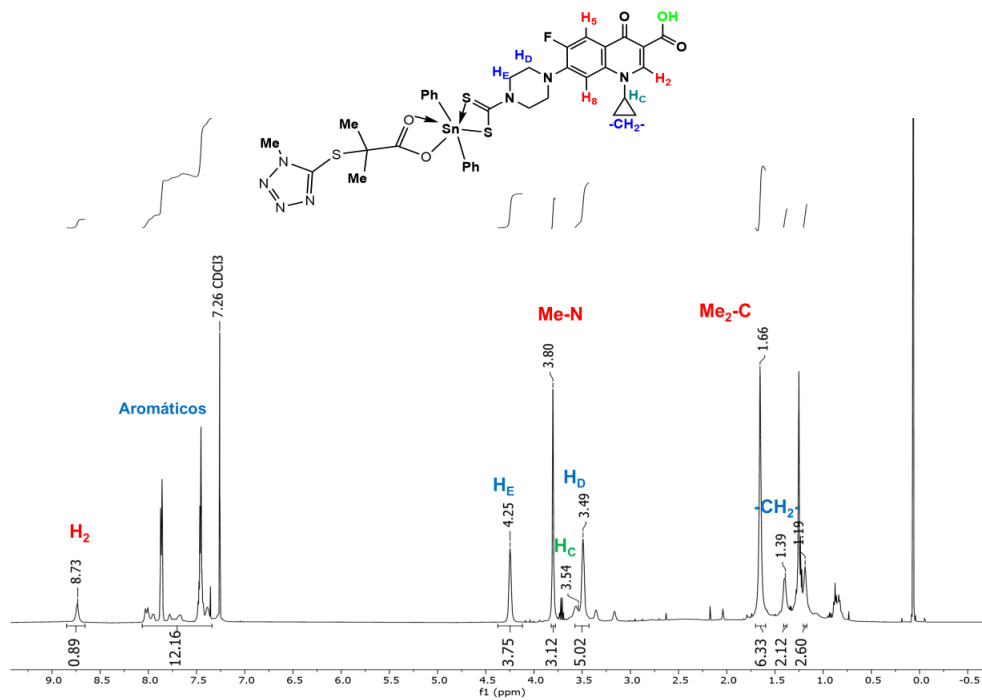
Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto 20



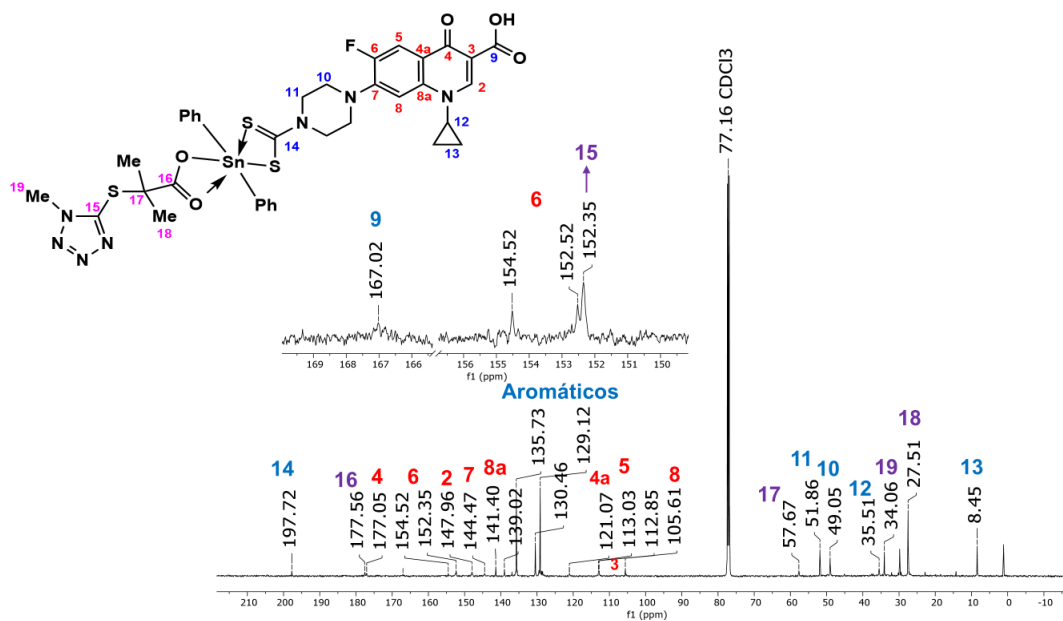
Espectro de RMN ^{119}Sn (CDCl_3 , 186 MHz) del compuesto **20**



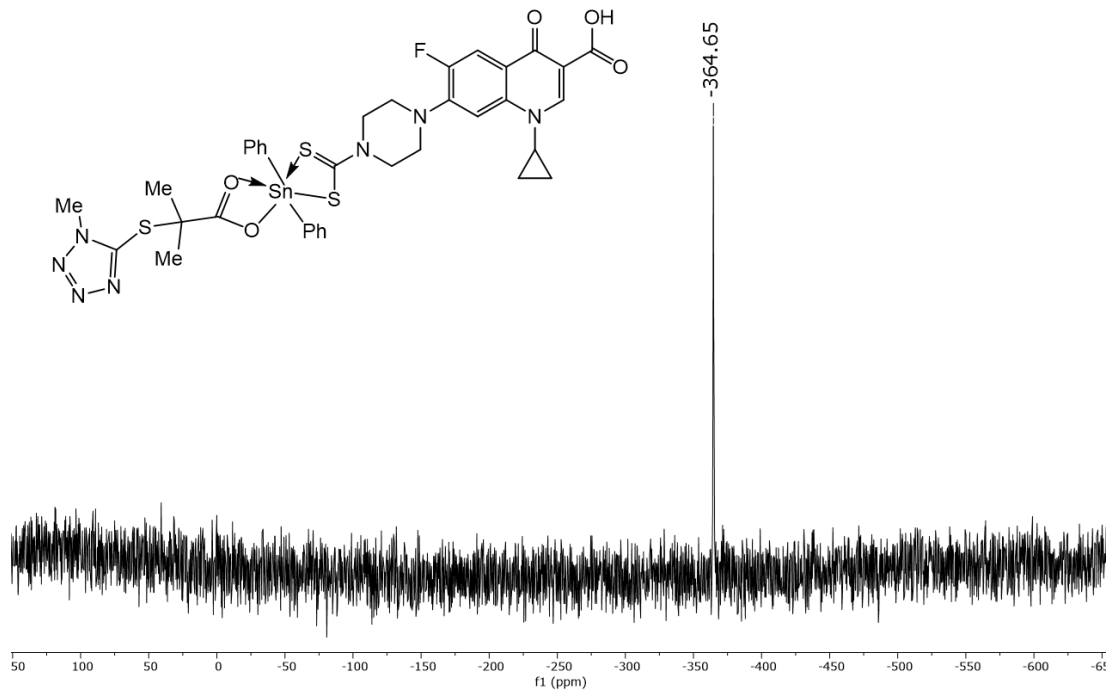
Espectro de espectrometría de Masas (FAB^+) del compuesto **20**



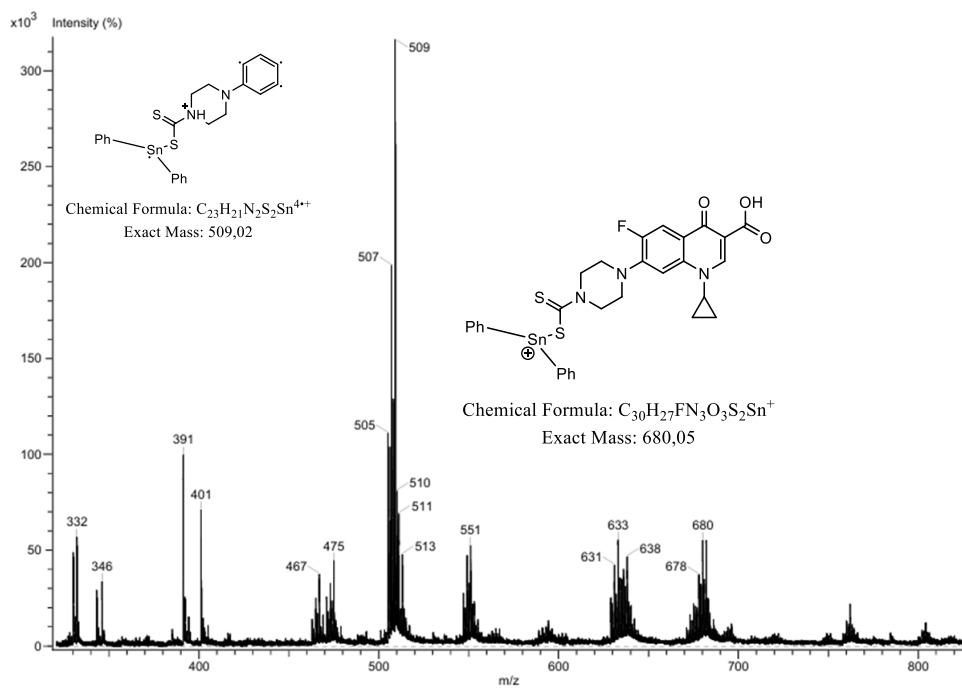
Espectro de RMN 1H (CDCl₃, 500 MHz) del compuesto 21



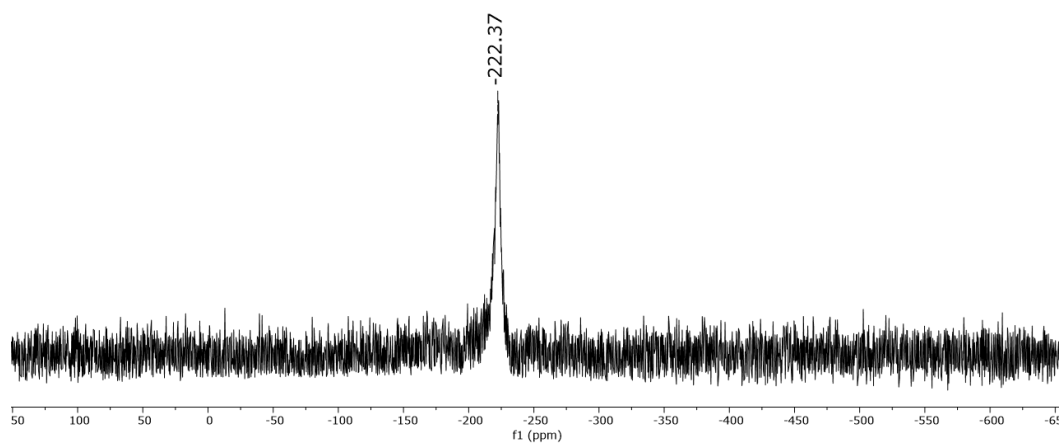
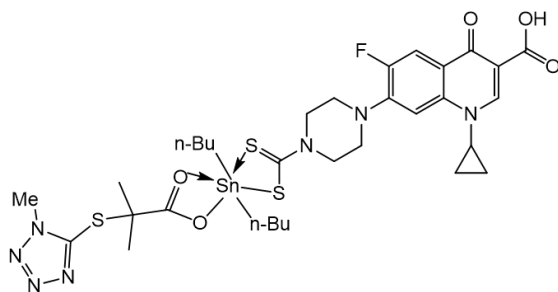
Espectro de RMN ^{13}C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto 21



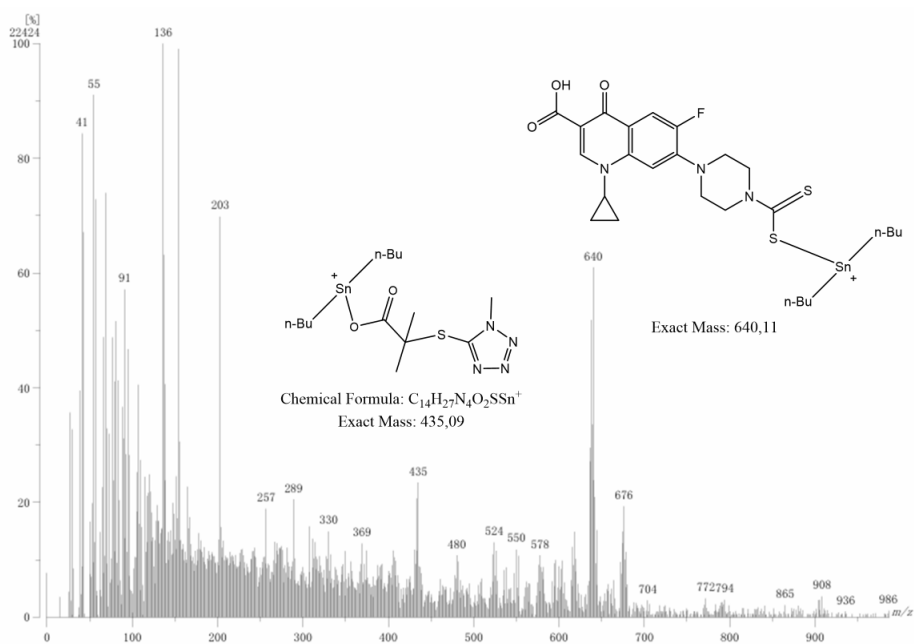
Espectro de RMN ^{119}Sn (CDCl_3 , 186 MHz) del compuesto **21**



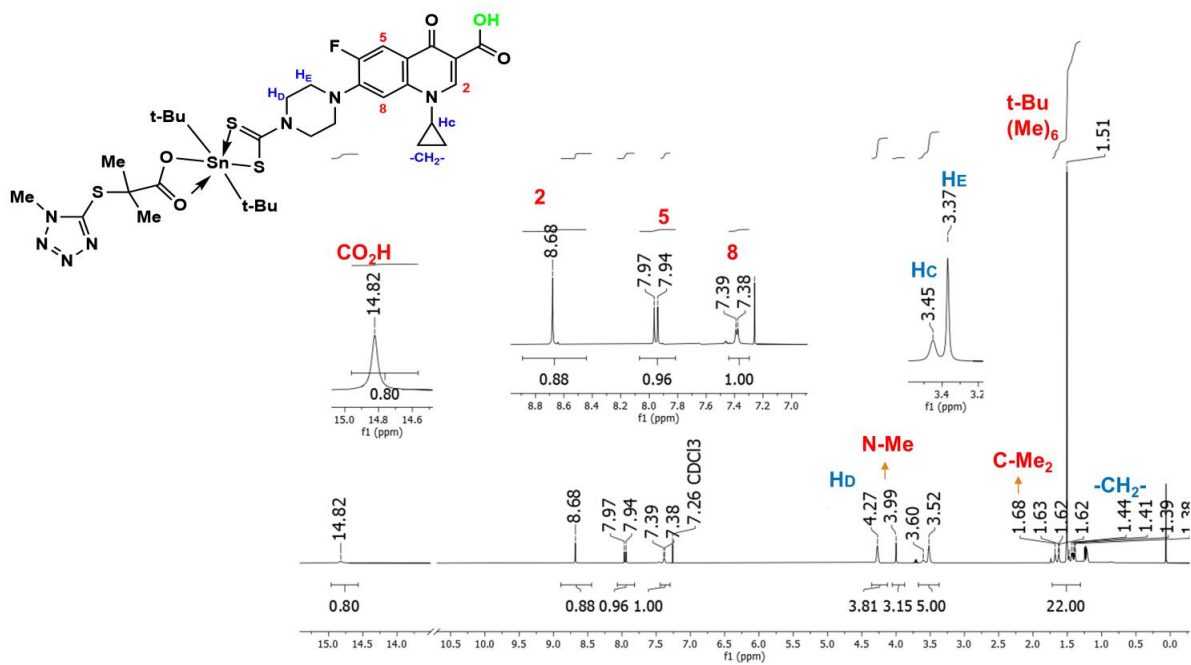
Espectro de espectrometría de Masas (FAB^+) del compuesto **21**



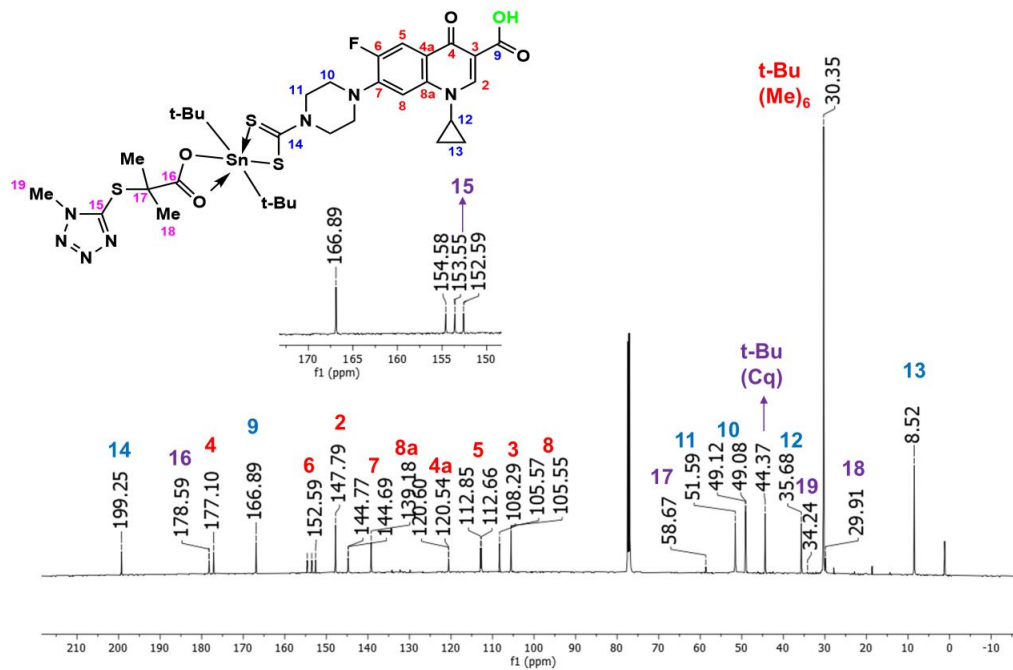
Espectro de RMN ^{119}Sn (CDCl_3 , 186 MHz) del compuesto **22**



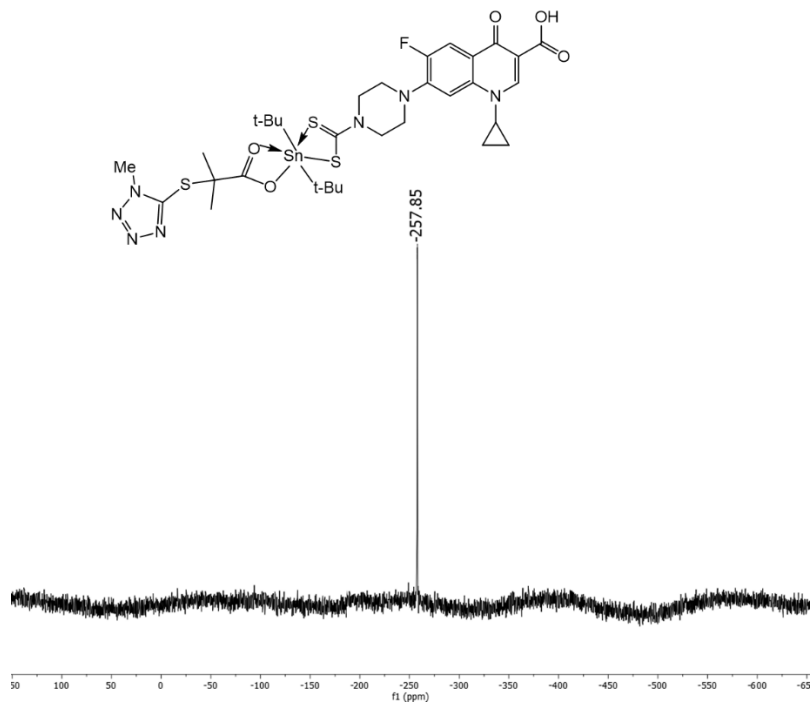
Espectro de espectrometría de Masas (FAB^+) del compuesto **22**



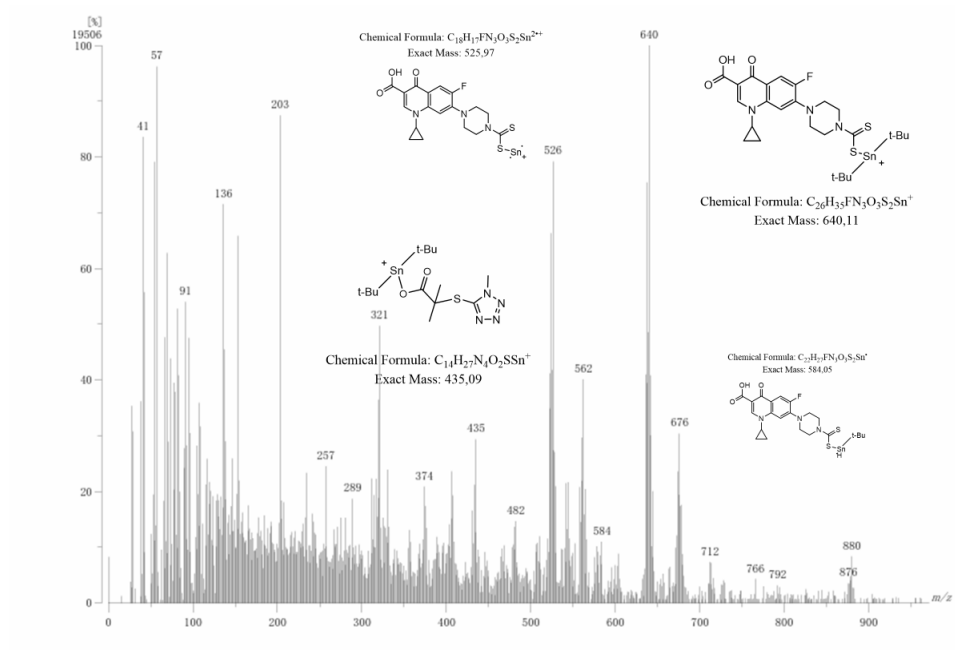
Espectro de RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) del compuesto 23



Espectro de RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) del compuesto 23



Espectro de RMN ^{119}Sn (CDCl_3 , 186 MHz) del compuesto **23**



Espectro de espectrometría de Masas (FAB^+) del compuesto **23**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



Instituto de
Investigación en
Ciencias
Básicas y
Aplicadas



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

POSGRADO EN CIENCIAS

Cuernavaca, Mor., a 21 de noviembre de 2025

DRA. LINA ANDREA RIVILLAS ACEVEDO
COORDINADORA DEL POSGRADO EN CIENCIAS
PRESENTE

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la tesis titulada: **COMPUESTOS HÍBRIDOS DE CIPROFLOXACINO CON ORGANOESTAÑO(IV) Y EL ESTUDIO DE SU POTENCIAL ANTIMICROBIANO**, que presenta el M. en C. Marco Antonio Pérez Salgado (10019234) para obtener el título de Doctorado en Ciencias.

Director de tesis: Dra. Elia Marcela López Cardoso

Codirección de tesis: Dr. Raymundo Cea Olivares

Unidad Académica: Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas (IICBA)

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dr. Víctor Barba López CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Jorge Antonio Garduño Rojas CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Jorge Antonio Guerrero Álvarez CIQ-UAEM	APROBADO	
Dra. Mónica Mercedes Moya Cabrera IQ-UNAM	APROBADO	
Dr. Herbert Höpfl Bachner CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Macdiel Emilio Acevedo Quiroz IBT-ITA-UPEMOR	APROBADO	
Dra. Elia Marcela López Cardoso CIQ-UAEM	APROBADO	





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

ELIA MARCELA LOPEZ CARDOSO | Fecha:2025-11-21 15:51:21 | FIRMANTE

EtiVQoFHVcpe+lopTlowhRyT0xk0QICLWntn+5yZxY0o0GVrON50p2ySaMwIhwUND/p01wu2GRcWwUrNajKUEfEbUd5jykMmhuhs2FrMFpUMbPVK1DwB6fETXrNfLo0PErX
uaYffx7nb2pQBC1IZp8H4wJAMyH2q5OPNNbtK0SYiyqrPrGkhglRjBsjgl759vI4K6PkzJ9HbBMGxsl/BnmRbTsjA8cGdGxqrnNgI7JnMVVFWsvHd2SoKwDifMuS1FKGHZG/vAnLz
W31xP19ok11yqM3diWHWDwXuB+pZFDt1Xnjs7QJDGOm3oVeGNBOnB/vFEZd0npwUIBDp5g==

JORGE ANTONIO GUERRERO ALVAREZ | Fecha:2025-11-21 15:56:17 | FIRMANTE

EaHm6d/ln30q5RU1H8hdGIYdoQDY3i2j/51d4gWigZltg6cqeZK0bGLGx4Fz6rglZGSBhvnzeXH4q7I2oz4UznxZ6uJ0+9g9rnbWuscjE/8PAE9JHEX1cEh3DcJb++zW+znmN02NB+S
bwE9mvdsm1X1OrS5bBXg2Cif0UW1qWiryckiezgskZgedbJCTN2u1avM+9CBKbZDUoJs5AT134Mbn1BzWwHQyNZ0QSPw80Qd/UAQWng8RrAy/8L1RPsGwjnuTpEf2z0CmX
kUTi/fEpejfbHtbr71n0IGfsLVYQDZhwQJvejuZ8grTY1wnOOq6Bd+2ZO0vmrzS1+Y45aEA==

VICTOR BARBA LOPEZ | Fecha:2025-11-21 16:14:30 | FIRMANTE

QeR9pe+pZUj9y+cHTbunZumfDy+U07RBwkikYelk3H4Ma+8UMK9JG7jffKeFzUI3CXbio6k4mtpzm/UPUXcEhBW6uJ1Kz+V08fNjBfC633zON0FRzJf7Saseurk3Ko74VziD1sTgN
0s3sffCIGX3YV90hL664QE5aL1O3XAwp/+nvTxuLPSyl37OIORXOWVPmUQBAGsBAulE0Is7VqlXdruijcaUxjvGUpkl9m5NNdyYQMqen4C56F2aj3PqzM5GpO1OFOOuz8qhW
qJrBwRfMkPSP+OvpMEKTMakRB2+jYrqr62q/ldwc6T6olqKic90fe4iU/YUj3U1X521c+bV8A==

MACDIEL EMILIO ACEVEDO QUIROZ | Fecha:2025-11-21 16:54:43 | FIRMANTE

aM+V31bAPoMc8G41iKYV7I83U15apQLBoyQg/HPKA+rb2kzYUhnQ8LJmAppHumBCTNkpCeB9SxEJ7IdEgn5cy18IOFayIR8Q7X0u2zYrajT3bj2HcTWIERo2HJ+9IRXrkDaQofiE
7rCUPBWigyc29EHw+jdZWAGzP4K9J/mfr7TKZRG32g+0LTWXPnJ7R31qcTla2eL544fp/D7pJx+J3bZ85aJC42/h5nF9/rZSwJUFyzOB8W6svFed9pPv4frlEbEykm8roWdwcGcgy
MzngzIICpMt6z423TfbbWrlr+H9l3sjsve4Bq7KJwaXTIEbgGk0LS9JTbh9nkDm/j6IEQ==

JORGE ANTONIO GARDUÑO ROJAS | Fecha:2025-11-21 18:28:59 | FIRMANTE

KZ/blm+fstSUmmF3SWWY2YHEfgrtB9irKv2VqapfkNXxRsGJQ3/dub/BZx1BmhkM8WGi5jsqa4X6h282ltpku0IC/LkpacWq0W8UsuzYZRIW6aGFVqRuUxwo2Q+vzPvnOail9nGh
UG/qh7uC6cX4F9bWZw+9QhOZPKDX0xHWosSIXTAdGyk6XqWqjHSIPWlkQ7xaQsc+kers40gpWQVo2uApVksle2enuBzNh02SYDlRpmehlaNo8Qs2fGgBcVgXNuX2+58PTxqt
lr24nAWi8pnE06z/hQ99zyyAWwvzULHRsWS0OmPfpGpwlS1LlaSIXnK7Ar2tP6Alw7KgE8fA==

MÓNICA MERCEDES MOYA CABRERA | Fecha:2025-11-24 11:41:20 | FIRMANTE

pzJPxSTZY+1F+fer9ZXOc+nvdGcmC//T5sWGxQAZpWL5zz12kwUcFQqdYfT7glmnVsoppdR6hh4zVN3qJ8oXemJf8rQNpGYsF0zclzlmYwiSRTjh+v3w9SUMgRE5dyWlUy+ETLI
dzbGnDaEi8tadj9UNknyQODO1MH9fhnq6knRAjQ8O0tWSoOyl3eD/cgnvbeHY9+KvQYEH2EMBGeh08hNG+pm61pTJrPDaaXLFej74XWJb3CGvb+8WNTMZRX80lbDGIWsYE
/TNla9KB6wf1fMbU0jEP2SEXNDzwFACur8TYVPh6/QpSre0GkZTgts2J9wWkPdsdZlixGmzHwFQ==

HERBERT HOPFL BACHNER | Fecha:2025-11-25 14:23:50 | FIRMANTE

sWugetLfkFSLs4C4HvI22Qml15oH2maBys7VwQ7SLIA2xwLWAEj6CpSTsU9rJ5Snik6Y4YRms3P+d/8MxFARSVSdRWPATHb329NdVib3iVsWGd6ZEw8pMjML6b2J++08XmY
JogLciAsRgJ7RKpzveGFMzTER4njNclBqIKi3mAziL8BDIOUlebZ9YoHwsi4WOiy+wbuOUR+aPLU5A7zOhU7KKovZsRQSAO7UDc6gcVBDsqnUnfnrXieKv/i8EgSu5s/O1cn1ocs
7WenvWpR54QoXZJrmQlbbVUf80a7KxA9LzKqb3x97bX+offLmJ0XvEPMECdKerkaQ7CewVnA==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



VW3kKaOPX

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/jhd5nBl2BmPqqgJK2r73mvFjk3A8VA>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029