



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL
ESTADO DE MORELOS**

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

**“ESTUDIO QUÍMICO Y ESTRUCTURAL DE
COMPLEJOS DE ORGANOESTAÑO CON EL LIGANTE
DITIOCARBAMATO DE EFEDRINA”.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

P R E S E N T A:

Q. I. ALDO SAMUEL ARIZA ROLDAN

DIRECTOR DE TESIS:

ELIA MARCELA LÓPEZ CARDOSO

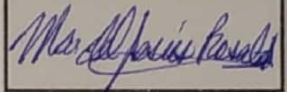
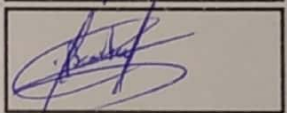
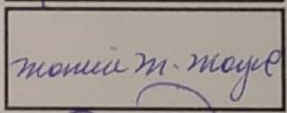
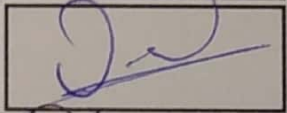
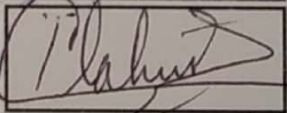
CODIRECTOR DE TESIS:

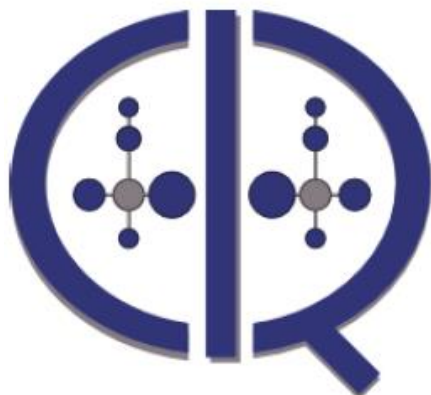
RAYMUNDO CEA OLIVARES

DR. VICTOR BARBA LÓPEZ
COORDINADOR DEL POSGRADO EN CIENCIAS
PRESENTE

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la TESIS titulada "*ESTUDIO QUÍMICO Y ESTRUCTURAL DE COMPLEJOS DE ORGANOESTAÑO CON EL LIGANTE DITIOCARBAMATO DE EFEDRINA*" que presenta el alumno **Aldo Samuel Ariza Roldán (10009530)** para obtener el título de **Maestro en Ciencias**.

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dra. María del Jesús Rosales Hoz CINVESTAV-IPN	APROBADO	
Dr. Victor Barba López CIQ-UAEM	APROBADO	
Dra. Mónica Moya Cabrera CCIQS-UAEM-UNAM	APROBADO	
Dr. Hugo Morales Rojas CIQ-UAEM	APROBADO	
Dr. Hugo Tlahuext Romero CIQ-UAEM	Aprobado	



**CENTRO DE
INVESTIGACIONES
QUÍMICAS**

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

Este trabajo de tesis se realizó gracias al apoyo otorgado por la beca de Maestría no. 627711 asignada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) durante el periodo agosto 2017– julio 2019.

Parte de este trabajo fue presentado en:

“IV Simposio Mexicano de Química Supramolecular”, celebrado del 15 al 17 de agosto del 2018 en la ciudad de Colima, Col. Mex.



“4 Reunión de Resonancia Magnética Nuclear Experimental”, celebrado del 6 al 8 de septiembre del 2018 en la ciudad de Pachuca de Soto. Hgo. México



AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

A mis padres Alfonso Ariza Torres y Cenobia Roldán Domínguez por todo el apoyo, los consejos, la educación, valores y los sacrificios que han hecho por mí, los cuales me han llevado hasta donde estoy hoy en día.

A Irving y Alan quienes me han ayudado a lo largo de mi formación académica y sé que siempre podré contar con su apoyo en todo momento.

A mis compañeros de laboratorio por apoyarme y ayudarme en el trascurso de la realización de mi proyecto de investigación.

A cada uno de los investigadores que formaron parte de mi comité tutorial. ¡Gracias! por sus valiosas aportaciones.

A los investigadores que formaron parte de mi comité revisor de tesis, sus aportaciones y opiniones sobre el proyecto me ayudaron para mejorar mi tesis.

Agradecimiento especial

A la Dra. Marce por haberme dado la oportunidad de trabajar en su área de investigación, por su paciencia, enseñanzas y observaciones con la finalidad de ser profesionalista y mejor persona. por ser la mejor asesora y una gran persona ¡Gracias!

Al Dr. Raymundo Cea Olivares, por su enseñanza, sabiduría y consejo, es uno de los mejores Doctores que he tenido la oportunidad de conocer. ¡Gracias! por el apoyo e interés a esta investigación.

ÍNDICE

PAGINAS

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. ANTECEDENTES.....	4
3.1 Efedrina.....	4
3.1.1 Complejos de efedrina.....	4
3.2 Generalidades de los ditiocarbamatos.....	7
3.2.1 Actividad biológica de los ditiocarbamatos.....	8
3.3 Determinación estructural de complejos de Sn(IV) con ditiocarbamatos.....	9
3.4 Estudios de los complejos ditiocarbamatos por espectroscopía de IR.....	13
3.5 Análisis de complejos ditiocarbamatos por RMN de ¹³ C.....	14
3.6 Estudios por RMN de ¹¹⁹ Sn de complejos de estaño.....	15
3.7 Actividad biológica de ditiocarbamatos de organoestaño.....	16
4. OBJETIVOS.....	18
4.1 Objetivo General.....	18
4.2 Objetivos Particulares.....	18
5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	20
5.1 Síntesis de la sal del ligante DTCEFE-Na	20
5.1.1 Espectroscopía de infrarrojo.....	20
5.1.2 Resonancia magnética nuclear.....	21
5.2 Síntesis de los compuestos de la serie 1.....	24
5.2.1 Espectroscopía de infrarrojo.....	24
5.2.2 Resonancia magnética nuclear.....	26
5.2.3 Espectrometría de masas.....	31
5.2.4 Difracción de rayos x.....	33
5.3 Síntesis de los compuestos de la serie 2.....	36
5.3.1 Espectroscopía de infrarrojo.....	36
5.3.2 Resonancia magnética nuclear.....	38
5.3.3 Espectrometría de masas.....	43
5.4 Actividad antimicrobiana.....	44
6. CONCLUSIONES.....	48
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	49
7.1 Equipos y reactivos.....	49
7.1.1 Pruebas de inhibición bacteriológicas.....	49
7.2 Síntesis de la sal del ligante DTCEFE-Na	50
7.3 Síntesis de los complejos de la serie 1.....	51

7.4 Síntesis de los complejos de la serie 2.....	55
8. BIBLIOGRAFÍA.....	59
9. ANEXOS.....	64
9.1 Serie 1.....	64
9.2 Serie 2.....	71
9.3 Difracción de rayos x. datos del cristal, distancias y ángulos.....	79
9.4 Preparación de microorganismos e inóculos.....	83
9.4.1 Determinación de la concentración mínima inhibitoria. (MIC).....	83

ÍNDICE DE FIGURAS

PAGINAS

Figura 1. Estructura del metil ditiocarbamato de <i>N</i> -(-)-efedrina.....	6
Figura 2. Modos de coordinación de los ditiocarbamatos.....	8
Figura 3. Disulfiram.....	8
Figura 4. Estructura molecular del complejo [Sn(S ₂ CNMe ₂) ₄].....	9
Figura 5. Dibujo ORTEP de la esfera de coordinación del átomo de Sn en el complejo Me ₂ Sn(S ₂ CNEt ₂).....	10
Figura 6. Estructura molecular del complejo Ph ₂ Sn(S ₂ CNEt ₂) ₂	10
Figura 7. Estructura molecular del complejo (t-Bu) ₂ Sn(S ₂ CNMe ₂) ₂	11
Figura 8. Dibujo ORTEP de la esfera de coordinación del átomo de Sn en el complejo Me ₂ Sn(S ₂ CNEt ₂)Cl.....	12
Figura 9. Dibujo ORTEP de la esfera de coordinación del átomo de Sn en el complejo [Ph ₃ Sn{S ₂ CN(C ₇ H ₈)(2-piridil)}].....	12
Figura 10. Dibujo ORTEP de la esfera de coordinación del átomo de Sn en el complejo [C ₃ Sn{S ₂ CNMe(CH ₂ CH(OMe) ₂)}].....	13
Figura 11. Estructura molecular del complejo Me ₃ Sn(S ₂ CNMe ₂).....	13
Figura 12. Estructura polar de ligante ditiocarbamato.....	14
Figura 13. Espectro de IR de DTCEFE-Na	21
Figura 14. Espectro de RMN de ¹ H de DTCEFE-Na en CD ₃ OD	22
Figura 15. Espectro de RMN de ¹³ C de DTCEFE-Na en CD ₃ OD	23
Figura 16. Espectro de IR de 1C	25
Figura 17. Espectro de RMN de ¹ H de 1A en CDCl ₃	28
Figura 18. Espectro de RMN de ¹³ C de 1D en CDCl ₃	29
Figura 19. Espectro de RMN de ¹¹⁹ Sn de 1A en CDCl ₃	30
Figura 20. Espectro de masas por FAB ⁺ de 1B , mostrando la posible fórmula de los principales fragmentos.....	31
Figura 21. Patrón isotópico del fragmento [C ₂ Sn(DTCEFE)] ⁺ de 1B	32
Figura 22. Diagrama ORTEP de 1B	34
Figura 23. Interacciones intermoleculares tipo puente de hidrogeno de 1B	35
Figura 24. Espectro de IR de 2B	37
Figura 25. Espectro de RMN de ¹ H de 2D en CDCl ₃	40
Figura 26. Espectro de RMN de ¹³ C de 2C en CDCl ₃	41
Figura 27. Espectro de RMN de ¹¹⁹ Sn de 2A en CDCl ₃	42
Figura 28. Espectro de masas por FAB ⁺ de 2D , mostrando la posible fórmula de los principales fragmentos.....	43
Figura 29. Patrón isotópico del fragmento [Me ₂ Sn(DTCEFE)] ⁺ de 2D	44

ÍNDICE DE ESQUEMAS

PAGINAS

Esquema 1. Síntesis del complejo de Cu(II) con el <i>N, N'</i> -etilenbis-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-efedrina.....	5
Esquema 2. Síntesis de algunos complejos de estaño con <i>N, N'</i> -etilenbis (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-efedrina	5
Esquema 3. Síntesis de los complejos de tris-ditiocarbamato de efedrina de As(III), Sb(III), Bi(III), Ga(III) y In(III).....	6
Esquema 4. Síntesis de ligantes ditiocarbamato.....	7
Esquema 5. Formas resonantes de los ditiocarbamatos.....	7
Esquema 6. Síntesis de la sal del ligante DTCEFE-Na	20
Esquema 7. Síntesis general de los compuestos de la serie 1.....	24
Esquema 8. Síntesis general de los compuestos de la serie 2.....	36

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Frecuencias de IR cm ⁻¹ de la serie 1.....	25
Tabla 2: Desplazamientos químicos (ppm) de RMN de ¹ H y ¹³ C de la serie 1.....	26
Tabla 3: Desplazamientos químicos (ppm) de la serie 1 por RMN de ¹¹⁹ Sn.....	30
Tabla 4: Datos del cristal, datos de colección y parámetros de refinamiento de 1B	33
Tabla 5: Frecuencias de IR cm ⁻¹ de la serie 2.....	37
Tabla 6: Desplazamientos químicos (ppm) de RMN de ¹ H y ¹³ C de la serie 2.....	38
Tabla 7: Desplazamientos químicos (ppm) de la serie 2 por RMN de ¹¹⁹ Sn.....	42
Tabla 8: MIC (μM) de las materias primas y de los compuestos sintetizados.....	45
Tabla 9: Cantidades de materia prima utilizadas para la serie 1.....	51
Tabla 10: Cantidades de materia prima utilizadas para la serie 2.....	55

ABREVIATURAS.

ADN	Ácido desoxirribonucleico	h	Horas
ARN	Ácido ribonucleico	IR	Infrarrojo
A.E.	Análisis elemental	MHz	Megahertz
Å	Ángstrom	M	Metal
FAB	Bombardeo de átomos acelerados	Me	Metilo
nBu	Butilo	Mg	Microgramos
cm ⁻¹	Centímetros recíprocos	mL	Mililitro
Cy	Ciclohexilo	mmol	Milimol
δ	Desplazamiento químico	m	multiplete
d	Doblete	ppm	Partes por millón
dc	Doble de cuartetos	P.M.	Peso molecular
Et	Etilo	P. F.	Punto de fusión
E. M.	Espectrometría de masas	RMN	Resonancia magnética nuclear
Ph	Fenilo	S	Singulete
°	Grados	T. A.	Temperatura Ambiente
K	Grados Kelvin	t-Bu	Terbutilo
g	Gramos		
Hz	Herz		

1. RESUMEN

En la presente tesis se describe la síntesis, caracterización y propiedades antibacterianas de dos series de complejos organometálicos de Sn(IV) con el ditiocarbamato de (1*R*,2*S*)-efedrina como ligante. Se obtuvieron dos series de complejos una con los mono y otra con los bis-ditiocarbamatos.

La serie 1 incluye 4 complejos, sintetizados a partir de la sal de sodio de un ditiocarbamato de una amina secundaria con actividad biológica como es la (1*R*,2*S*)-efedrina con los cloruros de tri-organoestaño(IV), Ph₃SnCl, Cy₃SnCl, Bu₃SnCl y Me₃SnCl. Todos los complejos obtenidos se caracterizaron por análisis elemental, espectroscopia de IR, espectrometría de masas (FAB⁺), RMN ¹H, ¹³C y ¹¹⁹Sn.

Los resultados obtenidos para los complejos, se comparan con las características de la sal del ligante. Se obtuvo la estructura por difracción de rayos X de monocristal de **1B**, la cual manifiesta un modo de coordinación anisobidentado, una geometría de tipo bipirámide trigonal distorsionada y la presencia de interacciones por puentes de hidrógeno.

La serie 2 comprende 4 complejos, obtenidos a partir de **DTCEFE-Na** y Ph₂SnCl₂, tBu₂SnCl₂, Bu₂SnCl₂ y Me₂SnCl₂. Los compuestos se caracterizaron por las mismas técnicas utilizadas en la serie 1, sin embargo, no fue posible obtener un cristal de esta serie para su caracterización mediante difracción de rayos X de monocristal.

Los ensayos de inhibición bacteria muestran que a excepción de **1D** todos los compuestos muestran actividad antibacteriana en al menos un tipo de cepa y los más activos son **1A**, **1B**, **1C**, **2A** y **2C**.

2. INTRODUCCIÓN

La química de coordinación de ligantes bidentados a través de átomos de calcógeno ha sido de gran interés y ampliamente investigada.¹ La coordinación a los centros metálicos y la interesante geometría de los complejos obtenidos ha llamado ampliamente la atención. Los complejos con cationes metálicos y ligantes que contienen como átomos donadores azufre, oxígeno o selenio son de gran importancia debido a sus propiedades fotofísicas,² aplicaciones para la obtención de nanopartículas calcogenadas³ y su uso como modelo para sistemas biológicos.

Dentro de los ligantes bidentados que contienen átomos de calcógeno, se encuentran aquellos que al coordinarse a un centro metálico forman metaloheterociclos, los cuales poseen características geométricas inusuales y los que generan geometrías más complejas como oligómeros o polímeros. Como ejemplo de estos ligantes se encuentran los carboxilatos (RCO_2^-), ácidos diorganofosfínicos (R_2PO_2^-), diorganofosfónicos $[(\text{RO})(\text{R})\text{PO}_2^-]$, diorganofosfóricos $[(\text{RO})_2\text{PO}_2^-]$ etc. y sus tio análogos, como los ditiocarbamatos (R_2NCS_2), entre otros. Estos ligantes han sido ampliamente estudiados y muestran interesantes propiedades y aplicaciones cuando se coordinan a diversos centros metálicos.⁴⁻⁸

Los ditiocarbamatos son ligantes versátiles con capacidad para quelatar diversos tipos de iones metálicos.⁹ La geometría de coordinación depende de diversos factores tales como: el número de oxidación del centro metálico, el número total de ligantes coordinados al centro metálico, las interacciones inter e intramoleculares presentes en el sistema, así como el tipo de grupos R de la amina, cabe mencionar que la variación en los grupos R modifica la polaridad del compuesto y este factor es de importancia para el la posible actividad fármaco-biológica de los complejos.¹⁰⁻¹¹

Existe un gran interés en el uso de compuestos químicos biológicamente activos, que se pueden utilizar como precursores para la síntesis de ligantes ditiocarbamato.¹²⁻¹³ La efedrina es una amina secundaria que se ha utilizado como broncodilatador y agente dietético. Se conocen diversos complejos metálicos a partir de la efedrina y sus derivados, pero la síntesis y caracterización de complejos utilizando ditiocarbamatos de efedrina ha sido muy pobremente estudiada.¹³⁻¹⁴

Los compuestos de coordinación organometálicos de Sn (IV) son atractivos entre otras muchas razones, por su capacidad para generar diversas geometrías y patrones de coordinación. Algunos complejos organometálicos de Sn (IV) tienden a tener un número de coordinación alto, ya sea por interacciones intra o intermoleculares. Las geometrías de coordinación más frecuentes son los poliedros tetraédricos, bipirámides trigonales, octaedros y bipirámides pentagonales. Es importante considerar que tanto el número, la naturaleza de los sustituyentes y las interacciones inter o intramoleculares¹⁵ pueden influir en su bioactividad.¹⁶⁻¹⁷

Los compuestos de organoestaño (IV) han mostrado tener actividad terapéutica en diversas células tumorales, pero su modo de acción aún no se comprende totalmente.¹⁸

Adicionalmente, muestran actividad antibacteriana, esquizotónica, antipalúdica y como biocidas en la agricultura.^{9,19-20} Los sistemas organoestaño (IV) pueden formar fácilmente complejos con ligantes que poseen átomos donadores como S, N, O y P.¹⁶

Se ha prestado mucha atención a la síntesis, caracterización y actividad biológica de los ditiocarbamatos de organoestaño (IV), los cuales presentan propiedades como agentes anticancerígenos,¹⁸ antimicrobianos y son precursores para la formación de nanopartículas de SnS.²¹⁻²³

En la presente tesis, se informa de la síntesis, caracterización y algunos estudios antibacterianos de dos series de complejos organometálicos de estaño (IV) con el ditiocarbamato de efedrina.

3. ANTECEDENTES

3.1 Efedrina

La efedrina; (*1R-2S-2*-metilamino-1-fenilpropan-1-ol) es una amina secundaria presente en muchas preparaciones farmacéuticas. Es obtenida por síntesis total o a partir de fuentes naturales de plantas del género *Ephedra* (*Ephedraceae*) tales como las especies chinas *Ephedra sinica* y *Ephedra equisetina*, también conocidas como *ma huang* y las especies de la India y Paquistán *E. gerardiana*, *E. intermedia* y *E. major* son la principal fuente de efedrina.²⁴

La efedrina presenta 4 isómeros espaciales los cuales son (*1R-2S-2*-metilamino-1-fenilpropan-1-ol), (*1S-2R-2*-metilamino-1-fenilpropan-1-ol), (*1S-2S-2*-metilamino-1-fenilpropan-1-ol) y (*1R-2R-2*-metilamino-1-fenilpropan-1-ol).²⁴

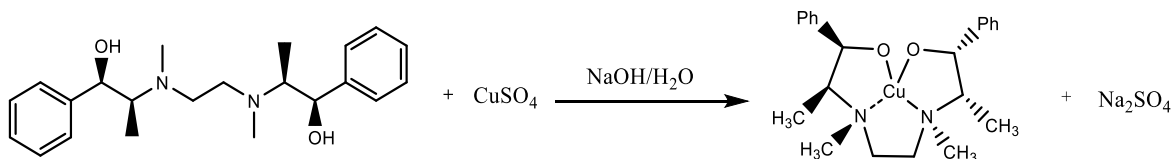
La efedrina es un alcaloide con efectos similares a los de la adrenalina, por lo que se toma con mayor frecuencia como un descongestivo o para la potenciación de la energía como un suplemento dietético.²⁵⁻²⁶ La forma más pura de efedrina se ha utilizado como broncodilatador, descongestionante y vasopresor. La actividad broncodilatadora promueve alivio en el asma, relajando el músculo liso bronquial en pacientes asmáticos. La acción vasoconstrictora en las mucosas la convierte en un descongestionante nasal,²⁵ siendo este su principal uso clínico. Se puede usar solo o en combinación con otros agentes para el alivio de los síntomas del resfriado.²⁷

3.1.1 Complejos de efedrina

La efedrina y sus derivados se han utilizado como ligantes y juegan un papel importante en la síntesis de compuestos ópticamente activos.²⁸ Los ligantes se han empleado para la síntesis de algunos complejos derivados de metales de transición y de los elementos representativos, donde el átomo de nitrógeno se convierte en un nuevo centro estereogénico.²⁹

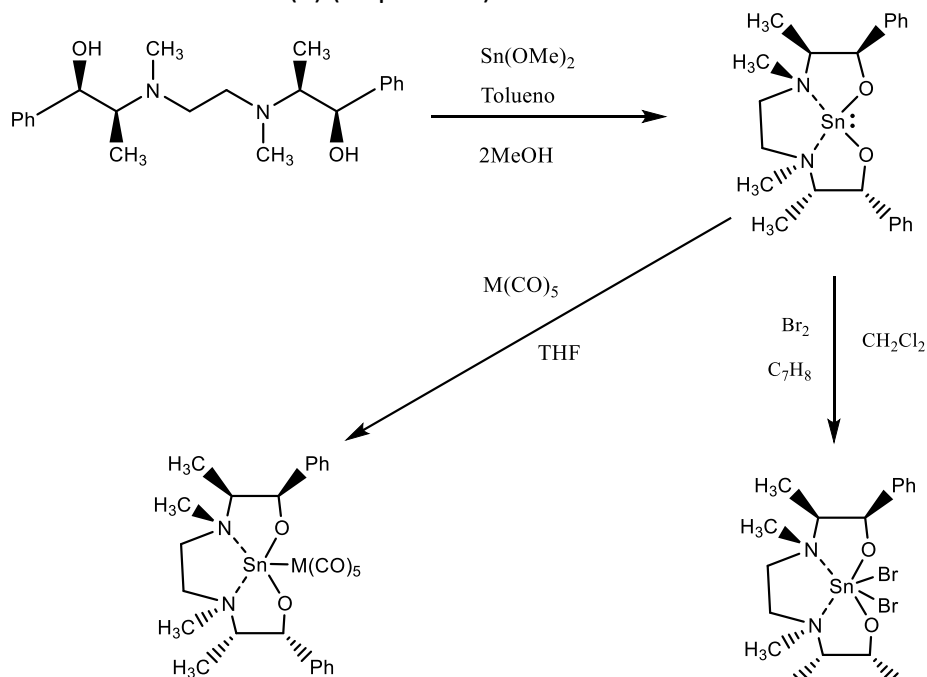
Los complejos sintetizados a partir de derivados de (-)-efedrina tienen papeles relevantes como agentes catalíticos, auxiliares quirales o inductores en síntesis orgánica asimétrica como sucede con el *trans*-bis-[-]efedrinato] de paladio (II).³⁰⁻³¹

Un derivado ópticamente activo de la efedrina es el {CH₂N(Me)-(S)-CH(Me)-(R)-CH(Ph)OH}₂, que se prepara fácilmente a partir de (*1R,2S*)-efedrina y 1,2-dibromoetano². En 1967, Amano y colaboradores³² informaron la síntesis de un compuesto tricíclico de cobre (II), obtenido mediante la reacción entre la *N, N'*-etilenbis-(*1R,2S*)-efedrina y sulfato de cobre (II) (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis del complejo de Cu(II) con el *N, N'*-etilenbis-(1*R*,2*S*)-efedrina.

Se han sintetizado compuestos de coordinación con el mismo de ligante, utilizando como materia prima el alcóxido de Sn(II) (Esquema 2).



Donde M= W, Cr

Esquema 2. Síntesis de algunos complejos de estaño con *N, N'*-etilenbis-(1*R*,2*S*)-efedrina

Estos complejos se estabilizan mediante una coordinación doble N-Sn, donde la información quiral proporcionada por el ligante basado en efedrina controla la configuración absoluta en los átomos de nitrógeno como resultado de la coordinación N-Sn.³³

Se conocen algunos ditiocarbamatos de (-)-efedrina y de (+)-pseudoefedrina³⁴ y con la alquilación correspondiente, la estructura de uno de ellos se presenta en la Figura 1.

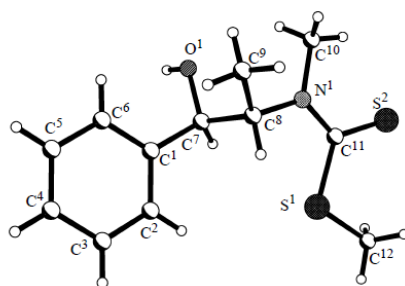
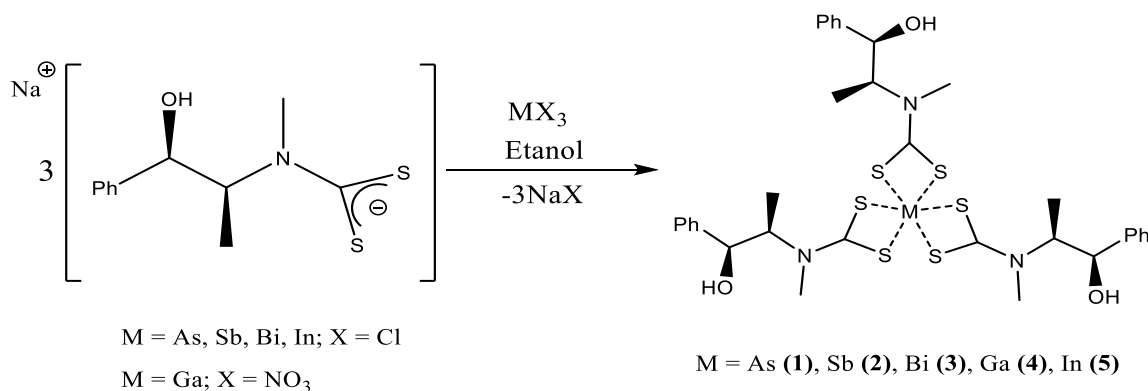


Figura 1. Estructura del metil ditiocarbamato de *N*-(-)-efedrina.

La química de coordinación de los ditiocarbamatos de efedrina es prácticamente desconocida, los pocos complejos que se han descrito corresponden a los complejos de Co(II) y Ni(II),¹³⁻¹⁴ sin embargo, no se tiene información de su caracterización estructural.

Se han llevado a cabo en ensayos de inhibición *in vitro* del crecimiento de *Escherichia Coli*, con los ditiocarbamatos de (+)-pseudoefedrina y (-)-efedrina y el estudio *in vitro* determinó un incremento considerable en la inhibición bacteriana cuando la amina se convierte al ditiocarbamato correspondiente, mostrando valores en la determinación de la dosis letal media entre 2.6 y 30.1 $\mu\text{g/mL}$.³⁵

En el caso de los cationes derivados de los elementos representativos, se han sintetizado y caracterizado los complejos de tris efedrinditiocarbamato de As(III), Sb(III), Bi(III), Ga(III) e In(III) (Esquema 3),³⁶ los cuales fueron probados en cepas bacterianas, dando como resultado que los complejos de In y Bi manifiestan la mayor inhibición bacteriana. La efedrina por sí sola no posee efecto inhibitorio contra las cepas bacterianas, mientras que la sal de sodio del ditiocarbamato de efedrina es activa.

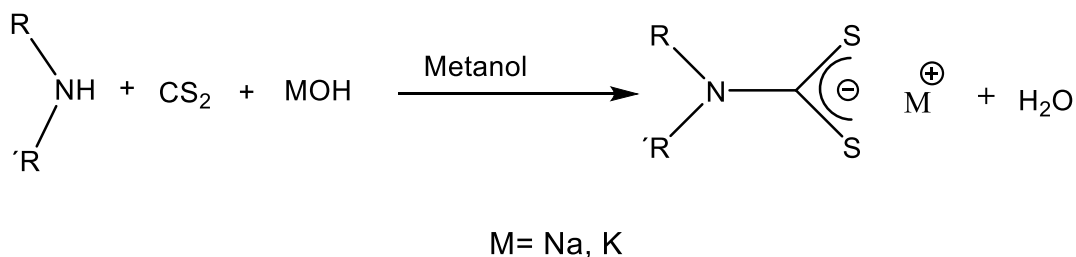


Esquema 3. Síntesis de los complejos de tris-ditiocarbamato de efedrina de As(III), Sb(III), Bi(III), Ga(III) e In(III).

3.2 Generalidades de los ditiocarbamatos

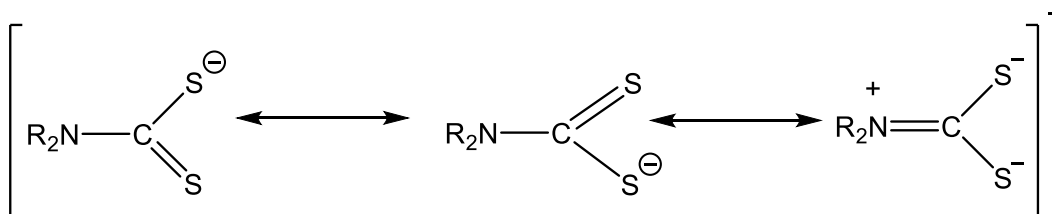
Los ditiocarbamatos son compuestos análogos a los carbamatos (R_2NCO_2), con dos átomos de azufre enlazados al átomo de carbono (R_2NCS_2). Estos compuestos han sido ampliamente utilizados como ligantes, ya que pueden estabilizar una gran diversidad de estados de oxidación y geometrías de coordinación, debido a que forman fácilmente quelatos con los iones metálicos a través de sus dos átomos donadores de azufre.³⁷

Los ditiocarbamatos generalmente se preparan fácilmente, como resultado de la reacción entre el disulfuro de carbono con una amina secundaria, en presencia de una base (Esquema 4). Las reacciones normalmente se llevan a cabo en agua, metanol o etanol y los hidróxidos de sodio o potasio sirven como base. Algunas síntesis se llevan a cabo a baja temperatura, pero en la mayoría de los casos la reacción se lleva a temperatura ambiente. Las reacciones son típicamente rápidas y proceden de forma limpia y con alto rendimiento.³⁸⁻³⁹



Esquema 4. Síntesis de ligantes ditiocarbamato.

Los ditiocarbamatos presentan una notable habilidad para estabilizar cationes metálicos en estados de oxidación altos, lo cual sucede debido a la deslocalización electrónica del par de electrones libres del átomo de nitrógeno, lo cual genera un incremento en la densidad electrónica en los átomos de azufre,⁴⁰ favoreciendo el comportamiento bidentado. En los ditiocarbamatos se presentan tres modos resonantes (Esquema 5), lo cual posibilita diferentes modos de coordinación.



Esquema 5. Formas resonantes de los ditiocarbamatos

Se conocen varios modos de coordinación de los ligantes ditiocarbamatos hacia los cationes metálicos, siendo los más comunes: a. Monodentada (monometálica, monoconectiva), b. Anisobidentada (monometálica biconectiva asimétrica), c. Isobidentada (monometálica biconectiva simétrica), d. Bimetálica triconectiva y e. Bimetálica biconectiva (Figura 2).⁴¹

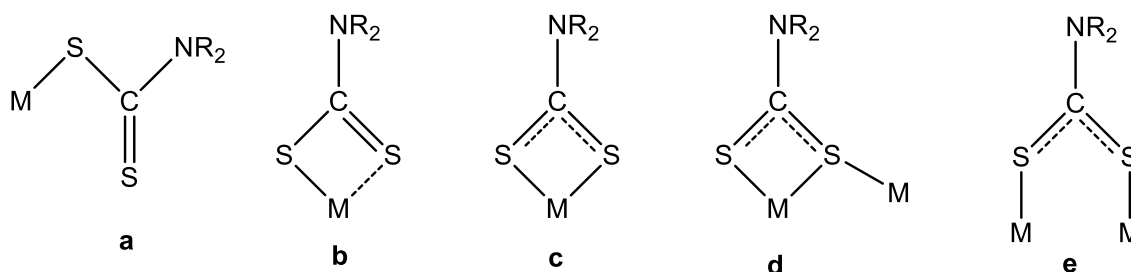


Figura 2. Modos de coordinación de los ditiocarbamatos.

3.2.1 Actividad biológica de los ditiocarbamatos.

Los ditiocarbamatos (DTC) y sus derivados son compuestos con amplio uso en la agricultura como fungicidas y herbicidas, en la industria del caucho, como aceleradores de vulcanización y como aditivos para agua contaminada etc..⁴²⁻⁴³

El disulfiram (Figura 3) se ha utilizado como fármaco en el tratamiento de alcoholismo crónico,⁴⁴⁻⁴⁵ así como agente catalizador en el proceso de vulcanización.⁴⁶⁻⁴⁷

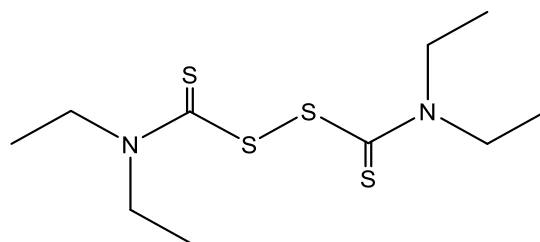


Figura 3. Disulfiram.

El mecanismo de la actividad antibacteriana y antifúngica de los ditiocarbamatos no se conoce totalmente, pero se ha propuesto que, dado que son capaces de actuar como agentes quelantes de metales, que permiten quelatar a los iones metálicos esenciales para el crecimiento y desarrollo de bacterias y hongos.⁴⁸

El dietilditiocarbamato y posiblemente el dimetilditiocarbamato son inhibidores de la enzima superóxido dismutasa, responsable de la destrucción de radicales libres. La acumulación de radicales libres dentro de las bacterias o hongos, causa peroxidación lipídica y daño oxidativo.⁴⁹

3.3 Determinación estructural de complejos de Sn(IV) con ditiocarbamatos

Los ditiocarbamatos son ligantes altamente versátiles, ya que pueden estabilizar una gran variedad de estados de oxidación y de geometrías de coordinación de los iones metálicos y pequeñas modificaciones en el ligante puede llevar a cambios significativos en el comportamiento estructural de los complejos formados.

En el caso de la coordinación con los iones de los elementos representativos se observa que en estado sólido las distancias (Å) y ángulos ($^{\circ}$) se encuentran en los intervalos C–N(R_2) = 1.240–1.520 (1.330 en promedio); C–S = 1.520–1.820 (1.720 en promedio); S–C–S = 110.10–128.90 (118.60 en promedio). Las dos distancias C–S usualmente varían ligeramente, indicando el modo de coordinación. Las distancias C–S más cortas se asocian con el átomo de azufre que está unido con menor fuerza al centro metálico. La distancia C–S es de importancia para determinar si el ligante se coordina de modo isobidentado o anisobidentado o aún monodentado. El ángulo de enlace S–C–S se incrementa de forma lineal con el tamaño del ion al que el ditiocarbamato se está coordinando.⁵⁰

Los complejos tetrakis(ditiocarbamato) de Sn (IV) son de interés debido a los diferentes modos de enlace de los ligantes, Se han sintetizado algunos ditiocarbamatos de estaño (IV), por ejemplo, $\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNMe}_2)_4$ ⁵¹ y $\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNEt}_2)_4$,⁵² la estructura del primero se muestra en la Figura 4, donde el átomo de estaño está coordinado octaédricamente por dos ligantes quelantes y dos ligantes monodentados, los ligantes monodentados ocupan las posiciones *cis*. Las distorsiones al octaedro están relacionadas con el ángulo de mordida restringido de los ligantes quelantes.

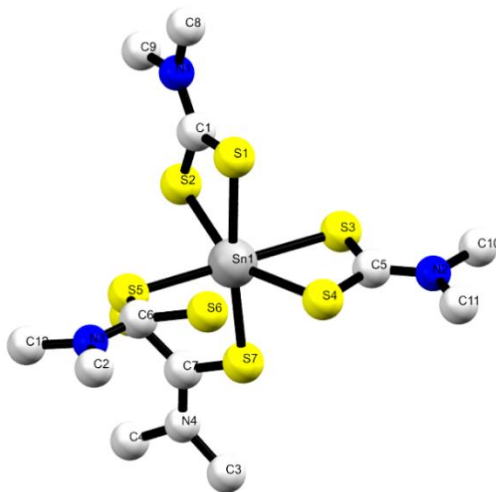


Figura 4. Estructura molecular del complejo $[\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNMe}_2)_4]$

Los ditiocarbamatos de diorganoestaño han sido ampliamente estudiados, presentando una gran diversidad estructural. En la mayoría de los casos,⁵³⁻⁵⁹ la geometría en el estaño se describe como un octaedro altamente distorsionado o una bipirámide trapezoidal torcida, con los ligantes ditiocarbamato coordinados asimétricamente. Aunque el ángulo de enlace C–Sn–C en los $[\text{R}_2\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNR}_2)_2]$ es altamente variable ($\sim 100.00^{\circ}$ – 150.00°), no hay una tendencia obvia con respecto al impedimento estérico de los sustituyentes

orgánicos en el Sn. Sin embargo, si uno o ambos grupos orgánicos se sustituyen por un halógeno, el ángulo de enlace (R–Sn–X o X–Sn–X) disminuye a ~89.0–96.0°, esto se fundamenta por la regla de Bent, la cual menciona que los sustituyentes más electronegativos prefieren orbitales híbridos que tengan un menor carácter s y los sustituyentes más electropositivos ingresan en orbitales híbridos con mayor carácter s.⁶⁰ Debido a que los halógenos son muy electronegativos, preferirán traslaparse con orbitales híbridos con más carácter p y al tener una mayor contribución p el ángulo será menor. El complejo $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNET}_2)_2$, (Figura 5)⁶¹ presenta dos ligantes ditiocarbamato con coordinación asimétrica, mismos que definen un plano trapezoidal torcido y dos grupos metilo unidos al estaño, los cuales se encuentran sobre la interacción más débil Sn⋯S y la geometría de coordinación se describe como bipirámide trapezoidal torcida.

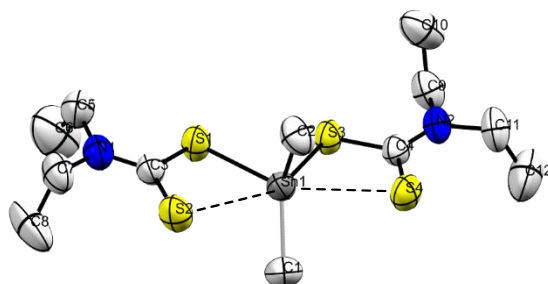


Figura 5. Dibujo ORTEP de la esfera de coordinación del átomo de Sn en el complejo $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNET}_2)_2$

Los ditiocarbamatos de $\text{Ph}_2\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNR}'_2)_2$, generan estructuras octaédricas, ya que los sustituyentes fenilo al ser más electronegativos que los alquilo (y vinilo), inducen a que el átomo de estaño tenga mayor deficiencia de carga, por lo cual el ligante preferirá coordinarse de manera más simétrica. El complejo $\text{Ph}_2\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNET}_2)_2$ (Figura 6) presenta una geometría octaédrica distorsionada y disposición *cis* de los fenilos, cristaliza en dos polimorfos, uno monoclinico⁶² y otro tetragonal.⁵⁷ En la forma monoclinica, un ditiocarbamato es anisobidentado y el otro casi isobidentado y en la forma tetragonal, ambos están coordinados asimétricamente.

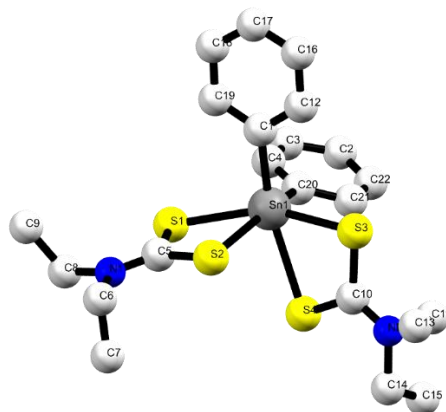


Figura 6. Estructura molecular del complejo $\text{Ph}_2\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNET}_2)_2$

Los efectos de los sustituyentes en el átomo de N del ditiocarbamato en las estructuras de los complejos de fenilo y vinilo [$\text{Ph}_2\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNR}_2)_2$] y [$(\text{CH}=\text{CH}_2)_2\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNR}_2)_2$] han sido analizados por Tiekink y Hall, ⁶³⁻⁶⁴ quienes han concluido que cuanto mayor sea la electronegatividad de los ligantes, más simétrica es la unión del ditiocarbamato. La reducción de la asimetría se debe presumiblemente al aumento de la acidez de Lewis del centro metálico. El efecto de los grupos orgánicos en el ángulo de enlace de C–Sn–C es considerable, el ángulo de C–Sn–C promedio en los complejos de fenilo es 102.40° , lo que contrasta con 136.20° en los complejos de vinilo.

Los complejos de $(t\text{-Bu})_2\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNR}_2)_2$, ⁶⁵⁻⁶⁶ R=Me y Et (Figura 7), muestran diferencias estructurales importantes, hay una torsión en uno de los enlaces Sn–S, de modo que el átomo de azufre del ditiocarbamato se coordina débilmente y se sitúa en una posición aproximadamente ortogonal al plano SnS_4 original, al hacerlo, la distancia Sn...S se expande a $3.531(1) \text{ \AA}$, claramente sin enlace formal; ambas distancias de enlace Sn–S del ligante ditiocarbamato quelatado restante disminuyen significativamente y el ángulo C–Sn–C se contrae a 119.10° . La geometría de coordinación resultante es intermedia entre pirámide de base cuadrada y bipirámide trigonal, tal y como se desprende del valor de $\tau = 0.47$ ⁶⁷ y estructuralmente son más parecidos a los ditiocarbamatos de triorganoestaño.

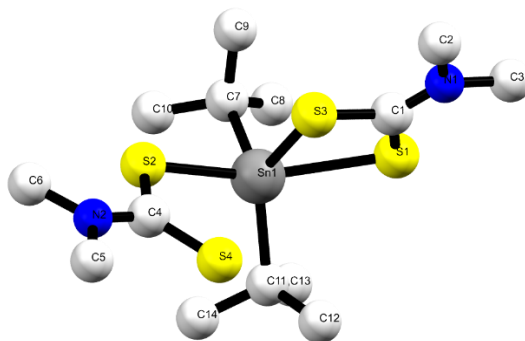


Figura 7. Estructura molecular del complejo $(t\text{-Bu})_2\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNMe}_2)_2$

En la mayoría de los ditiocarbamatos de diorganoestaño, $\text{R}_2\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNR}_2')\text{X}$, donde X suele ser cloruro.⁶⁸⁻⁷⁰ el número de coordinación del estaño es 5 y el ditiocarbamato está coordinado de manera anisobidentada. En el complejo $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNET}_2)\text{Cl}$ ⁷⁰ (Figura 8), el estaño es pentacoordinado y quelatado por un ditiocarbamato coordinado de manera asimétrica. La distancia de enlace Sn–S *trans* al átomo de halógeno es siempre más larga que la otra distancia Sn–S. La geometría de coordinación es casi intermedia entre pirámide de base cuadrada y bipirámide trigonal.⁶⁷

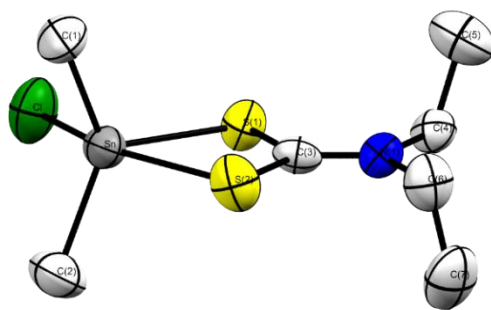


Figura 8. Dibujo ORTEP de la esfera de coordinación del átomo de Sn en el complejo $\text{Me}_2\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNET}_2)\text{Cl}$

En la mayoría de los ditiocarbamatos de triorganoestaño,⁷¹⁻⁷⁵ los ligantes tienden hacia la coordinación anisobidentada, la geometría en el estaño suele ser considerada como bipirámide trigonal distorsionada y las distancias Sn–S más largas están entre 2.920–3.240 Å y 2.450–2.480 Å las más cortas. En $[\text{Ph}_3\text{Sn}[\text{S}_2\text{CN}(\text{C}_7\text{H}_8)(2\text{-piridil})]]$ ⁷⁶ (Figura 9) el Sn presenta un ditiocarbamato coordinado de forma asimétrica y tres átomos de carbono de los grupos fenilo unidos a él. Las distancias de enlace Sn–S son 2.465(1) y de 3.058(2) Å, la geometría de coordinación corresponde a una bipirámide trigonal distorsionada, en la cual el átomo de S con el enlace Sn…S más largo ocupa una de las posiciones axiales, junto con un fenilo.

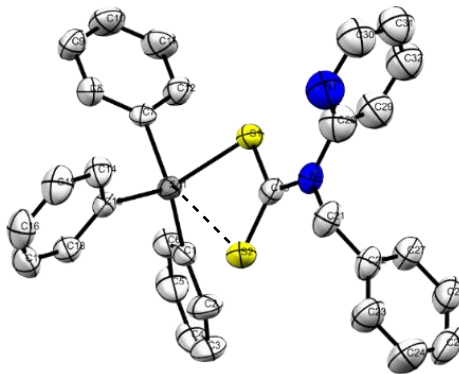


Figura 9. Dibujo ORTEP de la esfera de coordinación del átomo de Sn en el complejo $[\text{Ph}_3\text{Sn}[\text{S}_2\text{CN}(\text{C}_7\text{H}_8)(2\text{-piridil})]]$

En la estructura del compuesto $[\text{Cy}_3\text{Sn}\{\text{S}_2\text{CNMe}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2)\}]$ ⁷⁷ (Figura 10) el estaño está coordinado asimétricamente por el ditiocarbamato y tres átomos de carbono de los sustituyentes orgánicos, generando una geometría tipo bipirámide trigonal distorsionada. Las posiciones ecuatoriales están ocupadas por dos grupos ciclohexilo y uno de los azufres, que corresponde al enlace Sn–S más corto, 2.469(1) Å y en posiciones axiales un grupo ciclohexilo y un azufre, formando el enlace Sn–S más largo, 3.216(1) Å.

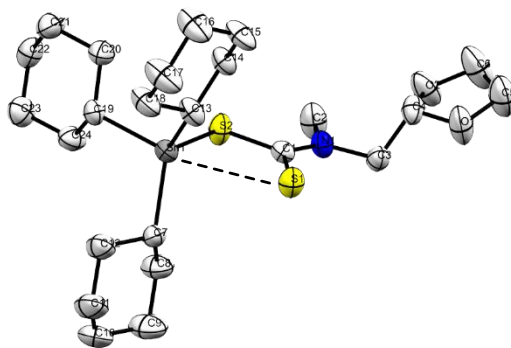


Figura 10. Dibujo ORTEP de la esfera de coordinación del átomo de Sn en el complejo $[\text{Cy}_3\text{Sn}\{\text{S}_2\text{CNMe}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2)\}]$.

El $\text{Me}_3\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNMe}_2)^{71}$ (Figura 11) tiende hacia la coordinación monodentada y la geometría en el estaño se considera como tetraédrica distorsionada, la distancia de enlace Sn–S más corta es 2.467(1) Å.

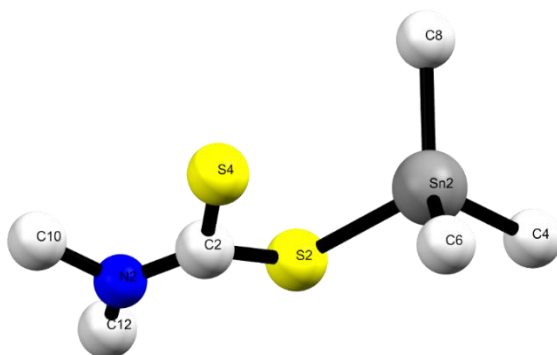


Figura 11. Estructura molecular del complejo $\text{Me}_3\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNMe}_2)$

3.4 Estudios de los complejos de ditiocarbamatos por espectroscopía IR

El análisis de los espectros de IR de los complejos de ditiocarbamato es de mucha utilidad, ya que con la interpretación de estos espectros se puede sugerir el modo de coordinación, así como confirmar los diferentes grupos funcionales existentes. Existen tres regiones principales de interés en el análisis de los espectros de IR. La región entre $\tilde{\nu}$ 1450–1550 cm^{-1} está asociada con la banda de la “tioureida” debida a la vibración $\nu \text{C}\equiv\text{N}$ del ligante ditiocarbamato, la región entre $\tilde{\nu}$ 950–1050 cm^{-1} debida a las vibraciones $\nu \text{C-S}$ y aquella entre $\tilde{\nu}$ 350–400 cm^{-1} corresponde a las vibraciones $\nu \text{M-S}$.⁷⁸

La presencia de una banda de absorción alrededor de los $\tilde{\nu}$ 1500 cm^{-1} es asignada a la vibración de alargamiento $\nu \text{C}\equiv\text{N}$ que surge de la estructura polar, tal como la que se muestra en la Figura 12.⁷⁸

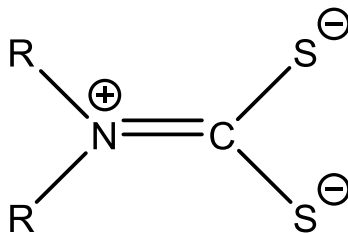


Figura 12. Estructura polar de ligante ditiocarbamato

La región comprendida entre $\tilde{\nu}$ 950–1050 cm^{-1} está asociada con la vibración de alargamiento ν C–S. Ugo y Bonati⁷⁹ sugieren que la presencia de una sola banda en dicha región indica un modo de enlace bidentado, por el contrario, dos bandas indican un grupo C=S no enlazado y un C–S enlazado, es decir, un enlace monodentado. En general este criterio ha sido ampliamente utilizado para sugerir el modo de coordinación de los ligantes ditiocarbamatos, adicionalmente, se observa una banda fuerte alrededor de $\tilde{\nu}$ 350 a 400 cm^{-1} correspondiente a la vibración ν M–S⁸⁰

2.5 Análisis de complejos ditiocarbamatos por RMN de ¹³C

A partir de la espectroscopía de RMN de ¹³C se pueden analizar los cambios en los desplazamientos químicos del átomo de carbono del fragmento NCS₂ que están correlacionados al enlace π en el fragmento NCS₂. Un estudio acerca de los desplazamientos químicos de RMN de ¹³C del fragmento NCS₂ clasifica a los ditiocarbamatos en cinco clases: (1) ligantes libres; (2) ditiocarbamatos con cationes transicionales d en estado de oxidación “normal”; (3) ditiocarbamatos de cationes representativos con número de coordinación “normal”, (4) ditiocarbamatos de cationes transicionales d con “alto” número de oxidación; (5) ditiocarbamatos de cationes representativos con “bajo” número de coordinación.⁸¹

Las variaciones en los desplazamientos químicos de RMN de ¹³C en los ditiocarbamatos de los cationes transicionales d respecto a los representativos, no se deben a una diferencia intrínseca entre dichos cationes, sino más bien a la diferencia entre la unión simétrica o asimétrica del ditiocarbamato, misma que distingue las clases (2) y (4) de las clases (3) y (5). Un enlace más simétrico genera una mayor deslocalización del par de electrones del nitrógeno en el enlace C–N y este enlace genera una contribución paramagnética generando una mayor protección al átomo de carbono.⁸¹ Por lo tanto, los ligantes libres (clase 1), están situados en el límite más alto para los valores de δ ; los compuestos con ditiocarbamatos unidos simétricamente (clases 2 y 4) tienen valores altos de δ , mientras que los compuestos con ditiocarbamatos unidos asimétricamente (clases 3 y 5) tienen valores bajo de δ .⁸²⁻⁸³

3.6 Estudios por RMN de ^{119}Sn de complejos de estaño

Se ha utilizado ampliamente la RMN de ^{119}Sn ^{53-57,84-88} para el estudio de los ditiocarbamatos de Sn(IV), los desplazamientos químicos de ^{119}Sn se ven afectados por una serie de factores, tales como el número de coordinación del átomo de Sn, la electronegatividad de los ligantes así como, entre otros más, el ángulo alrededor del centro metálico. En general, se ha observado que conforme aumenta el número de coordinación la señal en el espectro de RMN de ^{119}Sn se sitúa gradualmente a frecuencias más bajas. Las diferentes frecuencias de desplazamiento en RMN de ^{119}Sn sugieren la forma en la que el átomo de Sn se encuentra coordinado, el intervalo asignado para estas frecuencias es: de 200 a -60 ppm para tetracoordinados, -90 a -190 ppm para pentacoordinados, -210 a -400 ppm para hexacoordinados.⁸⁹

Las constantes de acoplamiento $^nJ(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$ y $^nJ(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ son un parámetro utilizado para predecir el número de coordinación del estaño. Se ha demostrado que la coordinación de los compuestos de dimetil y trimetil estaño (IV) presentan valores de $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$ menores que 59 Hz, indicativo de que el estaño está tetracoordinado, si los valores están entre 65 y 80 Hz se sugiere que el estaño está pentacoordinado y si los valores son mayores que 83 Hz el estaño está hexacoordinado. Para los valores $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ si el valor es menor que 400 Hz se sugiere que el estaño sea tetracoordinado, si la constante de acoplamiento está entre 450 y 670 Hz corresponde a una pentacoordinación y si el valor es mayor que 670 Hz el estaño es hexacoordinado.⁹⁰⁻⁹¹ Estos valores de J pueden ser utilizados para calcular el ángulo de enlace (θ) de C-Sn-C en solución utilizando las ecuaciones de Lockhart.

$$\Theta = [0.0105 \{^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})^2\}] - [0.779 \{^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})\}] + 122.4$$

$$[^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})] = 11.4 \Theta - 875$$

Si el ángulo de enlace es $\leq 112^\circ$ el Sn está tetracoordinado, si el ángulo es entre $115-130^\circ$ está pentacoordinado y si el ángulo es de $129-179^\circ$ está hexacoordinación.⁹⁰

La RMN de ^{119}Sn ha sido ampliamente utilizada, aunque a menudo es difícil establecer de manera inequívoca la coordinación del átomo de estaño, debido al carácter anisobidentado de algunos complejos y el comportamiento fluctuante latente que suele presentarse, sin embargo, los cambios en los desplazamientos químicos de RMN de ^{119}Sn proporcionan una guía razonable respecto al número de coordinación, dentro de una serie particular de complejos.

Los cambios en el desplazamiento químico de la RMN de ^{119}Sn en los ditiocarbamatos correspondientes se pueden deber a diferentes factores, entre los que se encuentran: a) la asimetría del enlace Sn-S, destacando un incremento en el número efectivo de coordinación del Sn, b) la presencia de sustituyentes electronegativos. Estos dos factores generan que la señal se presente a una frecuencia más baja.⁹²⁻⁹³

El número de coordinación se puede ver afectado por diversos factores, entre los cuales destacan: las interacciones entre el átomo de estaño y el disolvente, las auto-asociaciones

entre mismas moléculas, el ángulo alrededor del centro metálico y los cambios en la temperatura.⁹²⁻⁹³

3.7 Actividad biológica de ditiocarbamatos de organoestaño

Los ligantes que contienen azufre poseen propiedades estéricas y electrónicas particulares, estas propiedades causan que dichos ligantes presenten actividad antimicrobiana,⁹⁴ mientras que la actividad antimicrobiana de los compuestos organometálicos de Sn (IV) a menudo se rige por su peso molecular y lipofilidad.⁹⁵ La formación de complejos altera la naturaleza polar del átomo de estaño, mediante la deslocalización de los electrones y la carga compartida con los grupos donantes de azufre, lo cual provoca un aumento de la actividad antimicrobiana,⁹⁶ al mejorar la permeabilidad de los complejos a través de la membrana plasmática.²⁰

Rehman y otros, han sugerido que el mecanismo de la actividad biológica de los complejos de organoestaño (IV) se da a partir de la inhibición al sitio activo, impidiendo la multiplicación de los microorganismos.⁹⁷

Debido a su potencial y útil actividad biológica, se ha pretendido, utilizar los ditiocarbamatos organometálicos de Sn(IV) como farmacóforos, en el desarrollo de fármacos basados en metales.⁹⁸

Awang y otros, sintetizaron algunos ditiocarbamato de organoestaño (IV) del tipo $R_mSn[S_2CN(CH_3)(C_6H_{11})]_{4-m}$ con diferentes derivados de alquilo y fenilo (donde $m = 2$, $R = CH_3$, C_2H_5 ; $m = 3$, $R = C_6H_5$) los cuales fueron probados contra diferentes bacterias. Los complejos estudiados generalmente mostraron actividad antibacteriana de moderada a buena.⁹

Los complejos metálicos han demostrado, a lo largo del tiempo, ser útiles en la lucha contra el cáncer. El cisplatino, es un medicamento ampliamente utilizado contra el cáncer. Sin embargo, se ha encontrado que el uso clínico del cisplatino está limitado por sus efectos secundarios significativos, como el daño al ADN y la aparición de resistencia farmacológica.⁹⁹ Debido a esto, se han realizado investigaciones hacia la búsqueda de fármacos alternativos a base de metales con actividad antitumoral amplia. Se han registrado buenas actividades con metales tales como cobre, oro,¹⁰⁰ galio, germanio, estaño, rutenio, iridio, lantano.¹⁰¹ Los derivados de oro y de estaño han generado gran interés al haberse mostrado muy activos como posibles fármacos anticancerosos.⁹⁷

El mecanismo relacionado con su actividad biológica de los compuestos de organoestaño (IV) implica la inhibición de la F1FO ATP sintasa,¹⁰³⁻¹⁰⁴ ya que la F1FO ATP sintasa es perjudicial para todas las formas de vida.¹⁰⁴ En su forma no combinada como compuestos simples, se ha informado que los compuestos de organoestaño (IV), como el cloruro de tributilestaño (IV), inhiben las ATP sintasas al atacar el canal de Na^+ , del mismo modo, se ha sugerido que la fosforilación oxidativa y la síntesis de ATP en las mitocondrias se suprimen mediante el dicloruro de dibutilestaño (IV).¹⁰⁵ Otros informes han sugerido que su mecanismo de acción implica la unión tanto a la base de ADN como al fosfato, a diferencia del cisplatino, que podría unirse al ADN con un enlace cruzado. Esto puede

inducir daño en el ADN al inhibir la síntesis de ADN y proteínas al mismo tiempo que aumenta la síntesis de ARN de manera selectiva.¹⁰⁶

Se han realizado diversos estudios *in vitro* sobre las propiedades antitumorales de los ditiocarbamatos de organoestaño(IV), frente a un amplio panel de líneas celulares tumorales de origen humano.¹⁰⁷ Series de ditiocarbamatos de fenilestaño (IV) de fórmula $\text{Ph}_{4-n}\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNEt}_2)_n$, donde $n = 1-3$, se evaluaron para determinar su citotoxicidad contra la línea celular de leucemia L1210 de ratón; se encontró un índice de inhibición del crecimiento de aproximadamente el 50% de 0.3 M (molar), en comparación con 0.6 y 1.2 M para los fármacos cisplatino y carboplatino, respectivamente. Se sabe que la presencia de cloro, como en $\text{PhSn}(\text{S}_2\text{CNEt}_2)_2\text{Cl}$ y en $\text{Ph}_2\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNEt}_2)\text{Cl}$, produce una baja toxicidad y posee un efecto citotóxico mayor que los fármacos que contienen Pt.¹⁰⁸

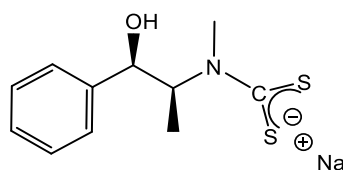
4. OBJETIVOS.

4.1 Objetivo general.

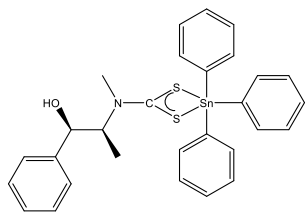
El objetivo general de esta tesis de investigación es la síntesis, el estudio químico, estructural y ensayos de inhibición bacteriana de complejos con el ligante ditiocarbamato de efedrina unidos a centros organometálicos de estaño (IV).

4.2 Objetivos particulares.

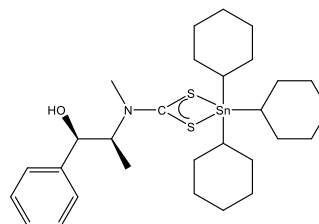
1. Síntesis y caracterización de la sal de sodio del ditiocarbamato de (1*R*,2*S*)-efedrina



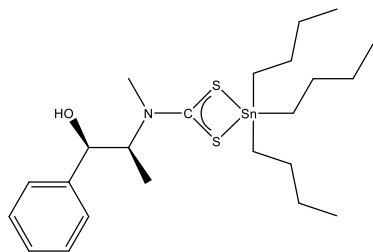
2. Síntesis de ditiocarbamatos de (1*R*,2*S*)-efedrina con centros organometálicos de triorganoestaño (IV) (Serie 1)



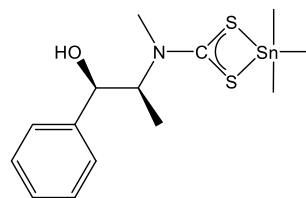
Complejo 1A



Complejo 1B

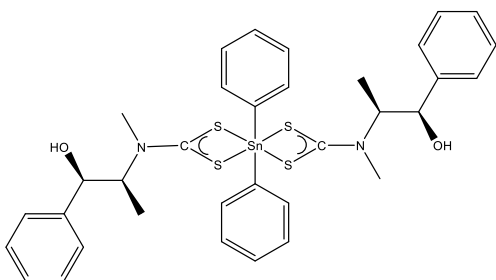


Complejo 1C

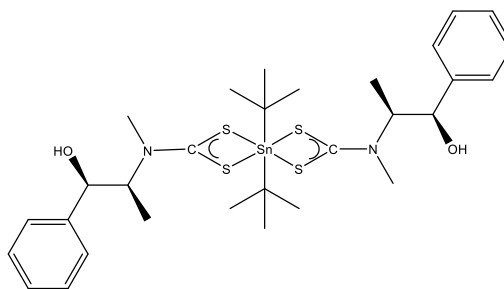


Complejo 1D

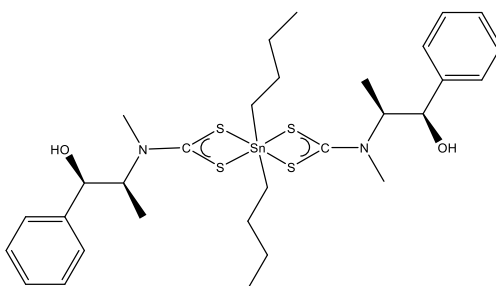
3. Síntesis de ditiocarbamatos de (1*R*,2*S*)-efedrina con centros organometálicos de diorganoestaño (IV) (Serie 2)



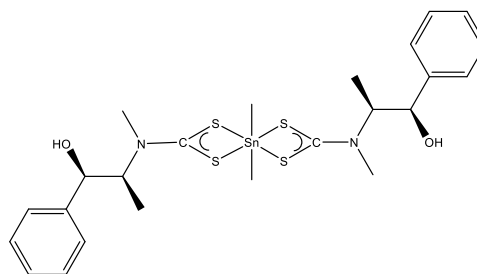
Complejo 2A



Complejo 2B



Complejo 2C



Complejo 2D

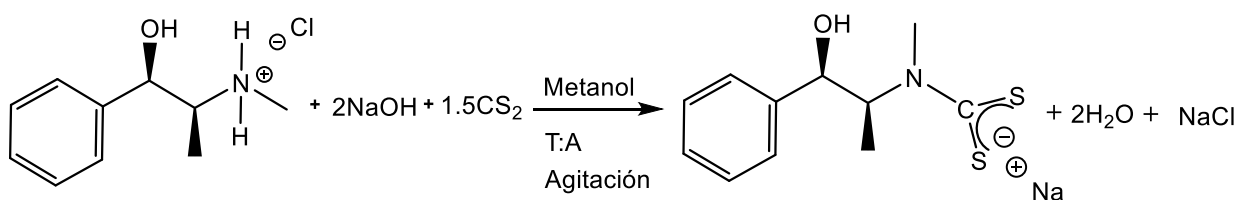
4. Caracterización de los nuevos compuestos obtenidos por técnicas analíticas y espectroscópicas comunes, incluyendo, si es posible, la difracción de rayos X de monocristal.
5. Realización de ensayos de inhibición bacteriana de los compuestos obtenidos.
6. Discusión de los resultados.

5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En esta tesis, se informa de la obtención y caracterización de dos series de compuesto: la serie 1 corresponde a los complejos tri-organoestaño (IV) de mono-ditiocarbamato de (1*R*,2*S*)-efedrina y la serie 2 a los di-organoestaño(IV) de bis-ditiocarbamato de (1*R*,2*S*)-efedrina.

5.1 Síntesis de la sal del ligante DTCEFE-Na

La síntesis de **DTCEFE-Na** (Esquema 6) se realizó de acuerdo al método previamente descrito,³⁶ en donde una solución de 2 equivalentes de hidróxido de sodio disuelto en metanol se adicionó gota a gota a una solución de 1 equivalente del clorhidrato de [(1*R*,2*S*)-2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol], (-)-efedrina, disuelta en metanol y posteriormente a esta solución se adicionó 1.5 equivalentes de bisulfuro de carbono, la mezcla se dejó agitar por 24 horas a temperatura ambiente y posteriormente el disolvente se evaporó en un rotavapor y el producto se recristalizó con CH₂Cl₂. Se obtuvo un precipitado blanco, soluble en metanol y etanol.



Esquema 6. Síntesis de la sal del ligante **DTCEFE-Na**

La síntesis y caracterización de **DTCEFE-Na** fue informada previamente.³⁶ En base a esto se realizó la síntesis por el mismo método y la caracterización de dicha sal utilizando las técnicas de espectroscopía de infrarrojo y de RMN de ¹H y ¹³C y se compararon los resultados con los ya descritos y fueron semejantes.

5.1.1 Espectroscopía de infrarrojo.

El análisis por IR muestra las bandas más características que presenta **DTCEFE-Na** (Figura 13). En $\tilde{\nu}$ 3339 cm⁻¹ se observa una banda ancha correspondiente a la vibración O–H, en $\tilde{\nu}$ 3063 cm⁻¹ la vibración ν C–H de carbono sp² de aromático y la vibración ν C–H de carbono sp³ en $\tilde{\nu}$ 2976 cm⁻¹, en $\tilde{\nu}$ 1436 cm⁻¹ se observa la banda asignada a la tioureida (C≡N), una banda de mediana intensidad en $\tilde{\nu}$ 1026 cm⁻¹, que corresponde a la vibración ν C–O, finalmente se asigna a una banda intensa en $\tilde{\nu}$ 954 cm⁻¹ a la vibración ν C–S.

Los datos de IR obtenidos corresponden a lo previamente informado.³⁶

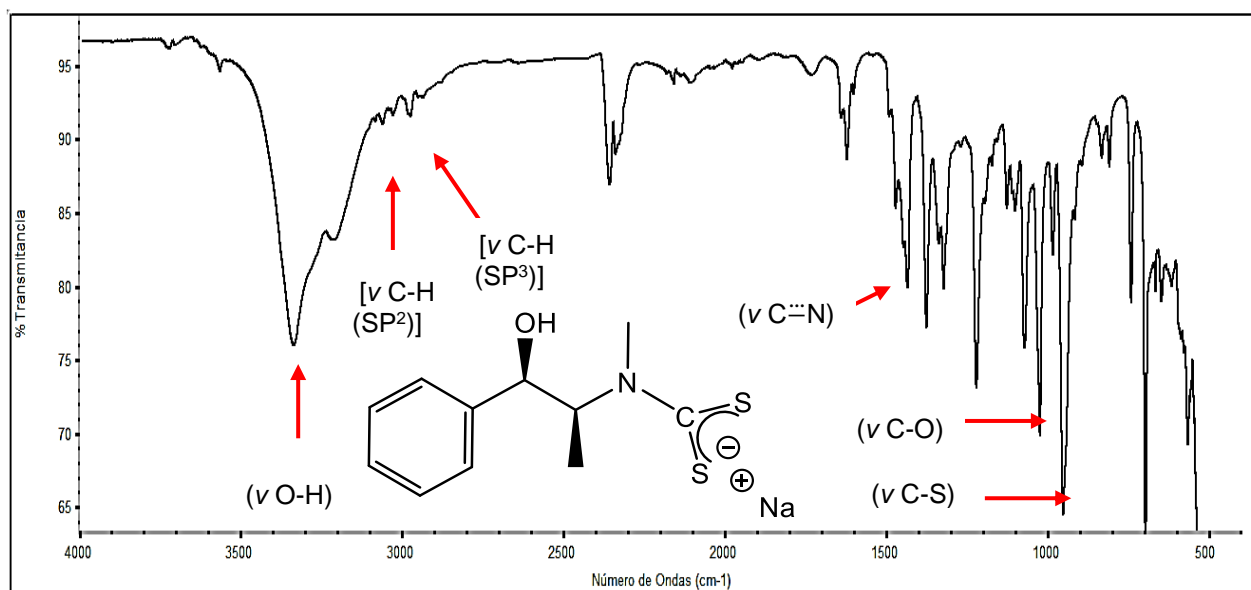


Figura 13. Espectro de IR de DTCEFE-Na

5.1.2 Resonancia magnética nuclear

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C de DTCEFE-Na fueron adquiridos en CD₃OD y se muestran respectivamente en las Figuras 14 y 15. El espectro de protón muestra un doblete en δ 1.13 ppm que integra para 3H, asignado a los protones del metilo (a), en δ 3.38 ppm un singulete que integra para 3H que corresponde a los protones del metilo (b). En δ 4.99 ppm una señal doble con ³J_{H-H} 4Hz correspondiente al protón (c), en δ 6.29 ppm un doble de cuarteto con ³J_{H-H} 8 y 4 Hz asignados al protón (d). A campo bajo una serie de señales múltiples entre 7.26–7.53 ppm debidas a los protones enlazados a los carbonos aromáticos, esto debido a que se espera una señal de doble de dobles para el H en posición *orto* al sustituyente aromático con constantes de acoplamiento ²J_{H-H} (*orto*) de 6–8 Hz y ³J_{H-H} (*meta*) de 1–3 Hz, otra señal doble de dobles para el H en posición *meta* al sustituyente aromático con constantes de acoplamiento ²J_{H-H} (*orto*) de 6–8 Hz y dos tripletes para el H en posición *para* al sustituyente aromático con constantes de acoplamiento ²J_{H-H} (*orto*) 6–8 Hz y ³J_{H-H} (*meta*) de 1-3 Hz. Los datos obtenidos corresponden con la información previa.³⁶

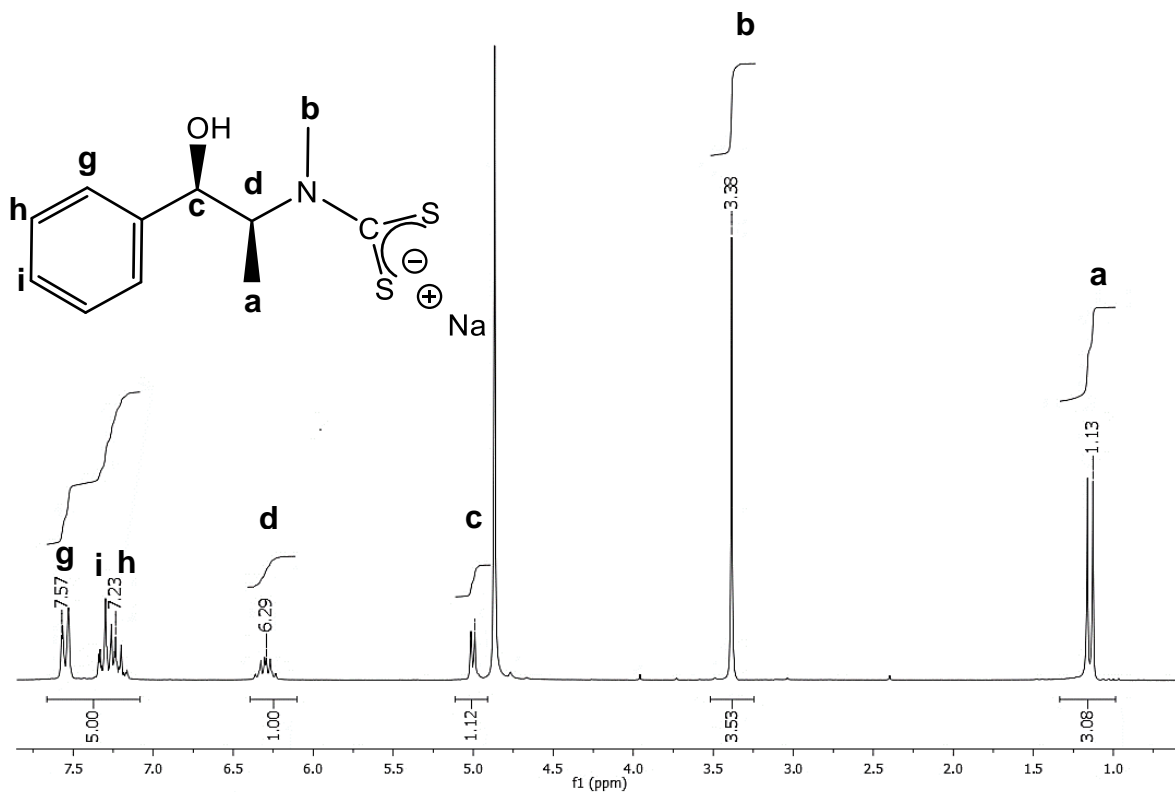


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H de DTCEFE-Na en CD_3OD

Para el espectro de ^{13}C se asignaron las siguientes señales: una señal en δ 10.9 ppm para el carbono (a), en δ 36.78 una señal que corresponde al carbono (b), a δ 61.85 ppm se asigna la señal para el carbono (d), la señal a δ 75.87 ppm corresponde al carbono (c), se observan cuatro señales que corresponden a los carbonos aromáticos, el carbono (g) en 126.09, (i) en 126.66, (h) en 127.56 y (f) en 142.81 ppm. En δ 211.95 ppm se observa la señal correspondiente al carbono cuaternario (CS_2), la cual confirma la formación de la sal del ditiocarbamato de efedrina. Los datos de RMN de ^1H y ^{13}C obtenidos corresponden con la información presente en la literatura para esta sal.³⁶

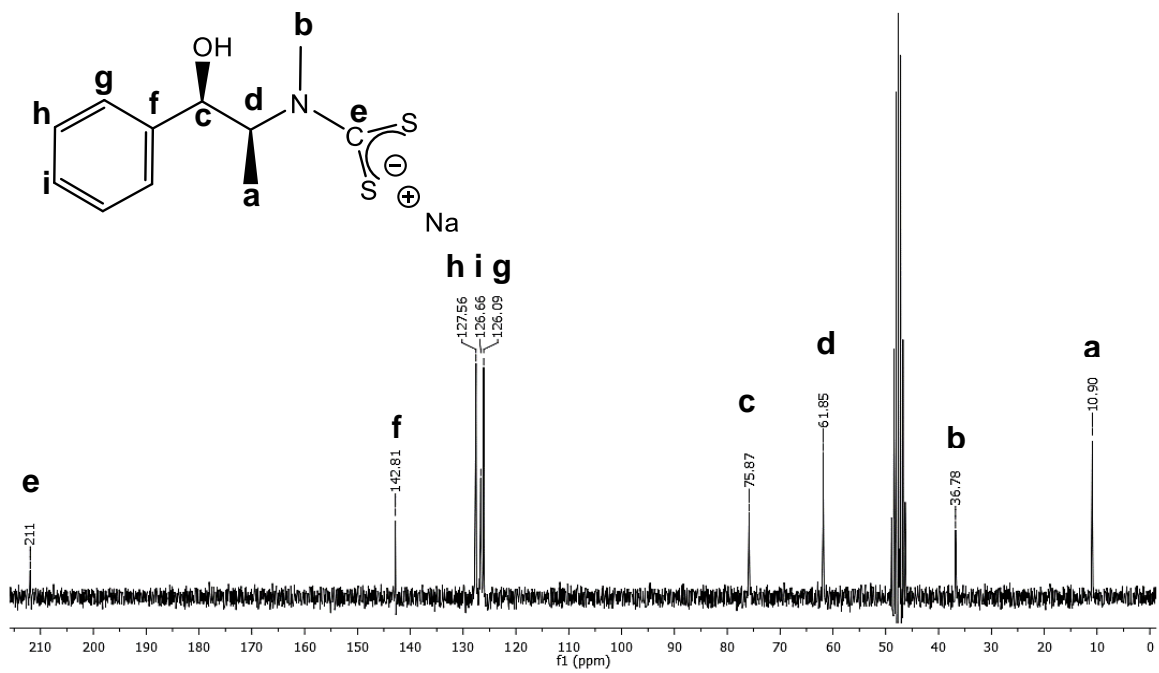
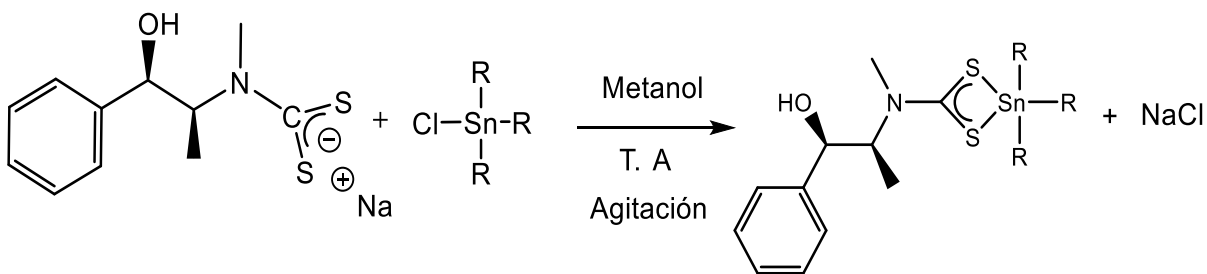


Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C de DTCEFE-Na en CD_3OD

5.2 Síntesis de los compuestos de la serie 1

El método sintético para los complejos de la serie 1 se presenta en el Esquema 7 y se describe a continuación. A una solución de 1 equivalente de **DTCEFE-Na**, en metanol se adicionó 1 equivalente del cloruro de triorganoestaño, se dejó en agitación por 24h y posteriormente se evaporó el disolvente con en rotavapor, el residuo se disolvió en diclorometano y se filtró, finalmente se evaporó el disolvente. Los complejos se purificaron mediante precipitación utilizando mezcla de disolventes hexano-diclorometano en frío, obteniendo los compuestos **1A**, **1B**, **1C** y **1D**. Los cuales son sólidos blancos, estable a temperatura ambiente y solubles en diclorometano y cloroformo.



Donde R =

- Fenilo (**1A**) (73%, 83° C)
- Ciclohexilo (**1B**) (74%, 117° C)
- Butilo (**1C**) (72%, 181° C)
- Metilo (**1D**) (70%, 126° C)

Esquema 7. Síntesis general de los compuestos de la serie 1

5.2.1 Espectroscopía de infrarrojo.

Las bandas principales en los espectros de infrarrojo de los compuestos de la serie 1 se observan en la Tabla 1. Todos los espectros muestran una banda ancha entre $\tilde{\nu}$ 3300 y 3410 cm^{-1} correspondiente a la vibración ν O-H. Otra banda aparece alrededor de $\tilde{\nu}$ 3060 cm^{-1} que corresponde a la vibración ν C-H de los sistemas aromáticos. En el intervalo entre $\tilde{\nu}$ 2910 y 2980 cm^{-1} una serie de bandas características para las vibraciones ν C-H de los carbonos alifáticos, se presenta una banda fuerte en la región $\tilde{\nu}$ 1460-1480 cm^{-1} correspondiente a la banda tioureida ν C \equiv N, indicativa del carácter parcial de enlace doble del fragmento S₂CN.⁷⁸ La vibración ν C-S se observan en un rango de $\tilde{\nu}$ 1021 a 1025 cm^{-1} .

Todos los complejos muestran una sola banda en la vibración ν C-S, lo que sugiere un modo de coordinación bidentado para los ditiocarbamatos de la serie 1.⁷⁹ En la Figura 16 se muestra el espectro de IR de **1C**.

Se observa un incremento en el número de onda para las vibraciones $\nu \text{C}\equiv\text{N}$ y $\nu \text{C-S}$ de la serie 1, en comparación con **DTCEFE-Na** esto se debe a que cuando el ligante se coordina al átomo de estaño, se genera mayor deslocalización del par de electrones del nitrógeno, induciendo que el enlace doble parcial sea más fuerte.

Tabla 1: Frecuencias de IR cm^{-1} de la serie 1

Compuestos	$\nu (\text{O-H})$	$\nu (\text{C-H})$	$\nu (\text{C-H})$	$\nu (\text{C}\equiv\text{N})$	$\nu (\text{C-O})$	$\nu (\text{C-S})$
DTCEFE-Na	3339	3063	2976	1436	1026	954
1A	3327	3062	2986	1477	1071	1021
1B	3407	3062	2913	1474	1069	1022
1C	3404	3062	2954	1464	1075	1025
1D	3392	3060	2978	1470	1077	1025

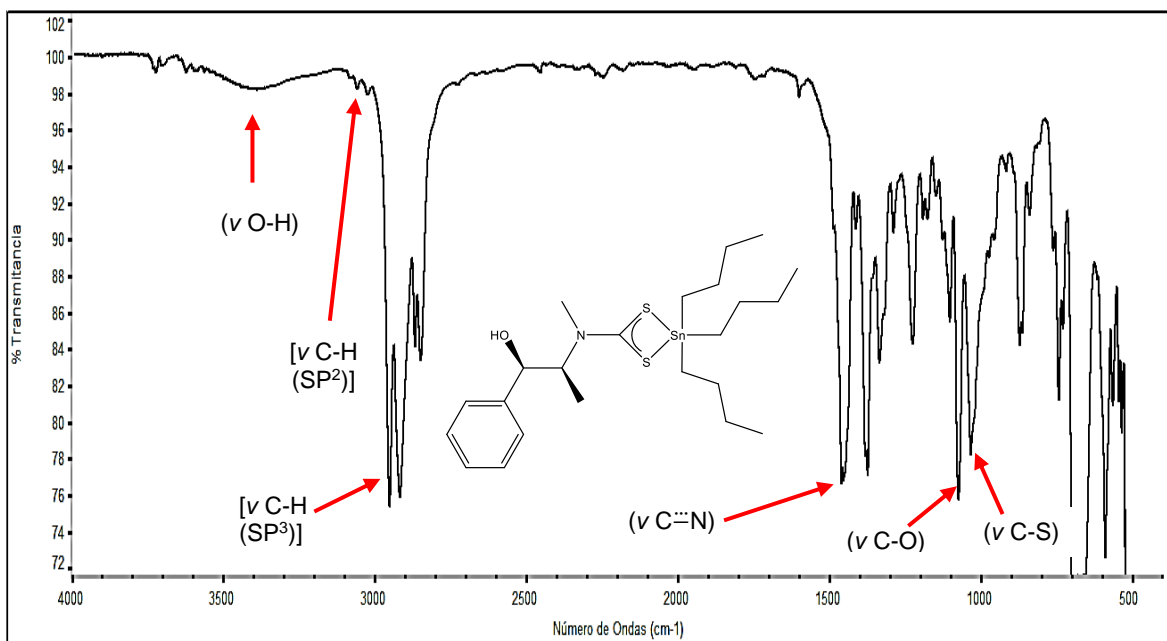


Figura 16. Espectro de IR de **1C**

5.2.2 Resonancia magnética nuclear

La Tabla 2 presenta los desplazamientos químicos RMN de ^1H y ^{13}C de la serie 1. Los espectros de RMN de ^1H fueron adquiridos en CDCl_3 . En la Figura 17 se presenta el espectro de ^1H de **1A**, el cual muestra múltiples señales en el rango δ 7.25–7.74 ppm correspondientes a los protones de los anillos aromáticos presentes tanto en la porción de la efedrina como en el átomo de estaño. Una señal múltiple a δ 5.26 ppm corresponde al protón (d), con multiplicidad de doble de cuarteto con $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz y $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Hz. Se observa también un doblete alrededor de δ 5.12 ppm con una $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Hz que se asigna al protón (c). Los desplazamientos químicos a campo alto corresponden a las dos señales de los protones de los metilos, un singulete alrededor de δ 3.39 ppm se asigna a los protones del metilo (b), mientras que para los protones del metilo (a) se observa un doblete aproximadamente en δ 1.17 ppm con $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Hz.

Tabla 2: Desplazamientos químicos (ppm) de RMN de ^1H y ^{13}C de la serie 1

Compuestos	Núcleo	$\text{CH}_3\text{-CH}$	$\text{CH}_3\text{-N}$	CH-OH	CH-CH_3	Ar	R-Sn	CS_2
DTCEFE-Na	^1H	1.13 (d) (3H) $^3J_{\text{H-H}}$ 8 Hz	3.38 (s) (3H)	4.99 (d) (1H) $^3J_{\text{H-H}}$ 4 Hz	6.29 (dc) (1H) $^3J_{\text{H-H}}$ 8 Hz y 4Hz	7.26 ($\text{H}_{\text{Ar-p}}$), 7.32($\text{H}_{\text{Ar-m}}$), 7.53 ($\text{H}_{\text{Ar-o}}$), (m) (5H)	–	–
	^{13}C	10.90	36.78	75.87	61.85	126.09 ($\text{C}_{\text{Ar-o}}$), 126.66 ($\text{C}_{\text{Ar-p}}$), 127.56 ($\text{C}_{\text{Ar-m}}$), 142.81 (C_{Ar})	–	211.95
1A	^1H	1.17 (d) (3H) $^3J_{\text{H-H}}$ 8 Hz	3.39 (s) (3H)	5.12 (d) (1H) $^3J_{\text{H-H}}$ 4 Hz	5.26 (dc) (1H) $^3J_{\text{H-H}}$ 8 Hz y 4 Hz	7.25-7.74 (m) (5H)	7.25-7.74 (m) (15H)	–
	^{13}C	11.48	38.62	75.63	65.25	125.79 ($\text{C}_{\text{Ar-o}}$), 127.85 ($\text{C}_{\text{Ar-p}}$), 135.71 ($\text{C}_{\text{Ar-m}}$), 142.66 (C_{Ar}),	128.41 ($\text{C}_{\text{Ar-o}}$), 128.97 ($\text{C}_{\text{Ar-p}}$), 136.67 ($\text{C}_{\text{Ar-m}}$), 141.16 (C_{Ar}),	197.17
1B	^1H	1.22 (d) (3H) $^3J_{\text{H-H}}$ 8 Hz	3.32 (s) (3H)	5.07 (d) (1H) $^3J_{\text{H-H}}$ 4 Hz	5.66 (dc) (1H) $^3J_{\text{H-H}}$ 8 Hz y 4 Hz	7.27 ($\text{H}_{\text{Ar-p}}$), 7.33, ($\text{H}_{\text{Ar-m}}$), 7.46 ($\text{H}_{\text{Ar-o}}$), (m) (5H)	1.26-2.0 (m) (33H)	–

	¹³ C	12.13	38.18	76.37	63.83	126.04 (C _{Ar-o}), 127.74 (C _{Ar-p}), 128.30 (C _{Ar-m}), 141.32 (C _{Ar})	27.00 (C-δ) 29.30 (C-γ) 30.06 (C-δ), 34.85 (C-α)	200.10
1C	¹ H	1.18 (d) (3H) ³ J _{H-} _H 8 Hz	3.34 (s) (3H)	5.11 (d) (1H) ³ J _{H-} _H 4 Hz	5.58 (dc) (1H) ³ J _{H-H} 8 Hz y 4 Hz	7.27 (H _{Ar-p}), 7.35, (H _{Ar-m}), 7.45 (H _{Ar-o}), (m) (5H)	0.88-1.83 (t,m) (27H)	-
	¹³ C	11.95	38.59	76.22	64.11	126.16 (C _{Ar-o}), 127.94 (C _{Ar-p}), 128.55 (C _{Ar-m}), 141.65 (C _{Ar}),	13.95 (C-δ), 17.95 (C-γ), 27.34 (C-β), 28.06 (C-α)	199.90
1D	¹ H	1.16 (d) (3H) ³ J _{H-} _H 8 Hz	3.36 (s) (3H)	5.13 (d) (1H) ³ J _{H-} _H 4 Hz	5.51 (dc) (1H) ³ J _{H-H} 8 Hz y 4 Hz	7.26, (H _{Ar-p}), 7.34 (H _{Ar-m}), 7.46 (H _{Ar-o}), (m) (5H)	0.61 (s) (9H)	-
	¹³ C	11.69	38.6	76.02	64.13	126.08 (C _{Ar-o}), 127.96 (C _{Ar-p}), 128.59 (C _{Ar-m}), 141.63 (C _{Ar})	-0.65	199.14

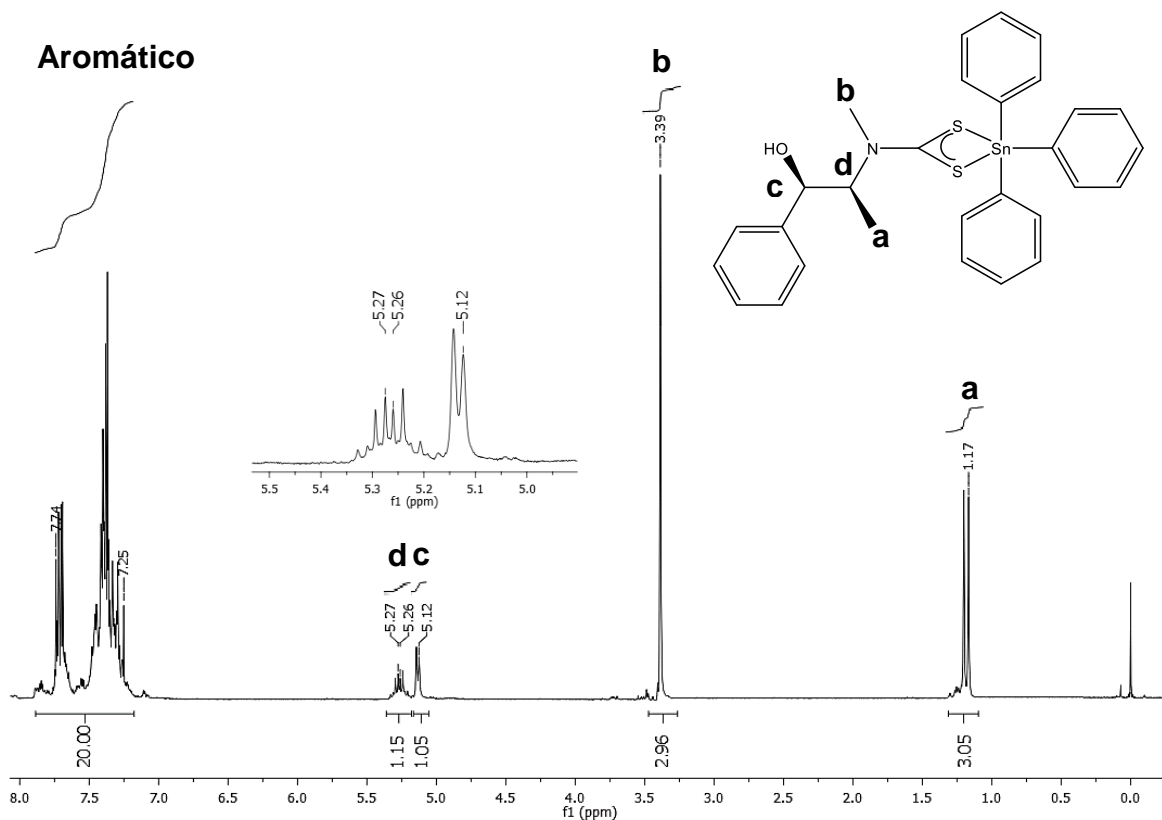


Figura 17. Espectro de RMN de ¹H de **1A** en CDCl₃

Los espectros de RMN de ¹³C de la serie 1 fueron adquiridos en CDCl₃ y muestran un patrón similar en los desplazamientos químicos de la **DTCEFE-Na**. Por ejemplo, el espectro de RMN de ¹³C de **1D** (Figura 18). Se presenta una señal en -0.65 ppm proveniente de los carbonos de los metilos enlazados al estaño, con una ¹J(¹¹⁹Sn-¹³C) 331.25 Hz. Una señal en δ 11.69 ppm se asigna al carbono (a), en δ 38.60 ppm al carbono (b). La señal en δ 63.13 ppm para el carbono (d), una señal en δ 76.02 ppm que corresponde al carbono (c). Hacia campo bajo se observan los carbonos de la zona aromática, el carbono (g) en 126.08 ppm, el (i) en 127.96 ppm, el (h) en 128.57 ppm y el (f) en 141.63 ppm. Mientras que la señal del carbono cuaternario (e) del CS₂ se observa δ 199.14 ppm. Existe una diferencia en el δ del carbono cuaternario entre los complejos de la serie 1 y **DTCEFE-Na**, esto es debido a que el par libre del nitrógeno está más comprometido en el enlace C-N, generando un enlace doble parcial, este enlace genera una circulación paramagnética⁸²⁻⁸³ causando una mayor protección en el carbono cuaternario para los compuestos de la serie 1. Este último desplazamiento se puede comparar con el de otros complejos de mono-ditiocarbamato de trimetil estaño, por ejemplo, [Me₃Sn{S₂CN(Me)(2-metil-1,3-dioxolano)}]⁷⁷ a δ 201.10 ppm, Me₃Sn(DTC(1-Piperonilpiperazina))¹⁰⁹ a δ 197.50 ppm y para [Me₃Sn(S₂CN(CH₃)C₄H₉)]⁸⁶ en δ 198.70 ppm.

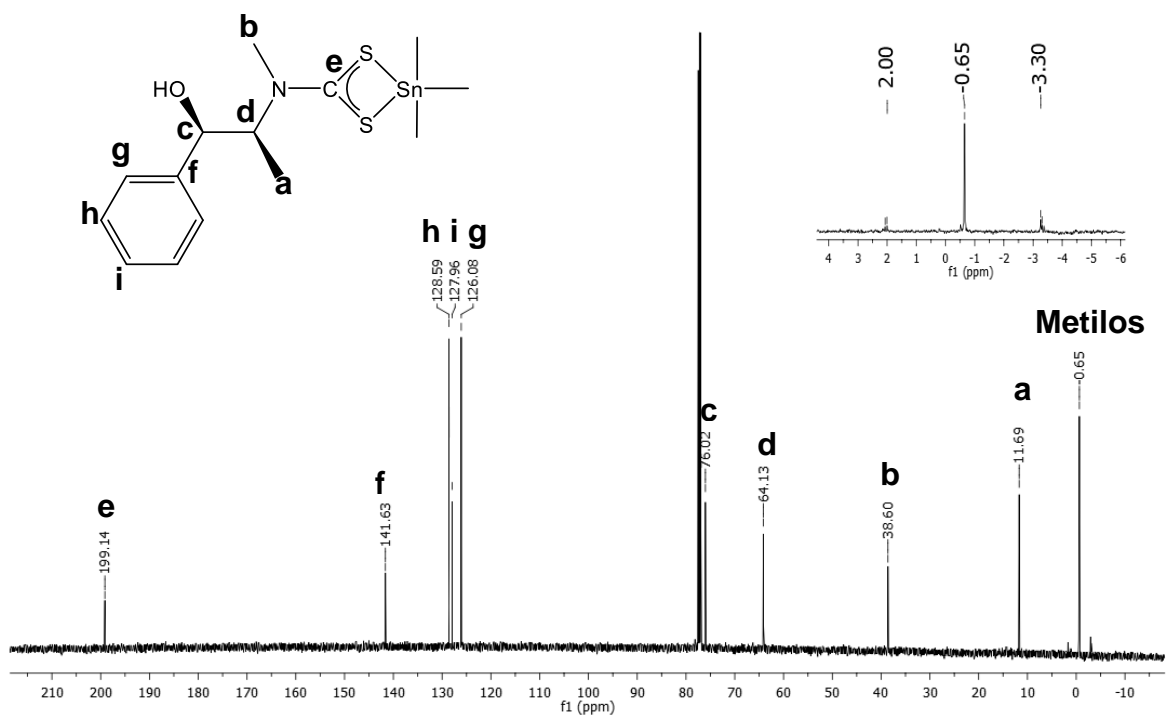


Figura 18. Espectro de RMN de ^{13}C de **1D** en CDCl_3

La Tabla 3 presenta los desplazamientos químicos de RMN de ^{119}Sn de la serie 1. Los espectros de RMN de ^{119}Sn fueron adquiridos en CDCl_3 . En la figura 19, se presenta el espectro de RMN de ^{119}Sn de **1A** conformado por una sola señal en -189.11 ppm. Se ha sugerido, que los δ de ^{119}Sn son indicativos del número de coordinación en el estaño, siendo los intervalos: 200 a -60 ppm para tetracoordinados, -90 a -190 ppm para pentacoordinados, -210 a -400 ppm para hexacoordinados.⁸⁹ Con base en los desplazamientos el complejo **1A** se puede considerar que en solución, es pentacoordinado, mientras que **1B**, **1C** y **1D** son en solución tetracoordinados debido a que sus desplazamientos químicos de ^{119}Sn aparecen a campo más bajo. El comportamiento variable de los desplazamientos químicos de ^{119}Sn podría ser causado por la diferencia entre los sustituyentes orgánicos del estaño, en este caso los grupos fenilos por ser grupos electronegativos generan una deficiencia de carga mayor en el estaño, en consecuencia, **DTCEFE-Na** preferirá coordinarse de manera bidentada y por ende el estaño se protegerá más, mientras que los grupos R no aromáticos no generan esa gran deficiencia y prefieren coordinarse de manera monodentada. El desplazamiento de **1A** es comparable con el que se presenta algunos mono-ditiocarbamato de trifenil estaño como $[\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_3)(\text{C}_4\text{H}_9))]^{86}$, δ de -190.00 ppm, $[\text{Ph}_3\text{Sn}(\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_2)_2\text{CHMe}(\text{CH}_2)_2)]^{110}$, δ -191.00 ppm y $\text{Ph}_3\text{Sn}\{\text{S}_2\text{CN}(\text{Me})(\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2)\}^{77}$ con δ -181.75 ppm.

Tabla 3: Desplazamientos químicos (ppm) de la serie 1 por RMN de ^{119}Sn

Compuestos	δ
1A	-189.11
1B	-29.14
1C	-24.73
1D	-24.31

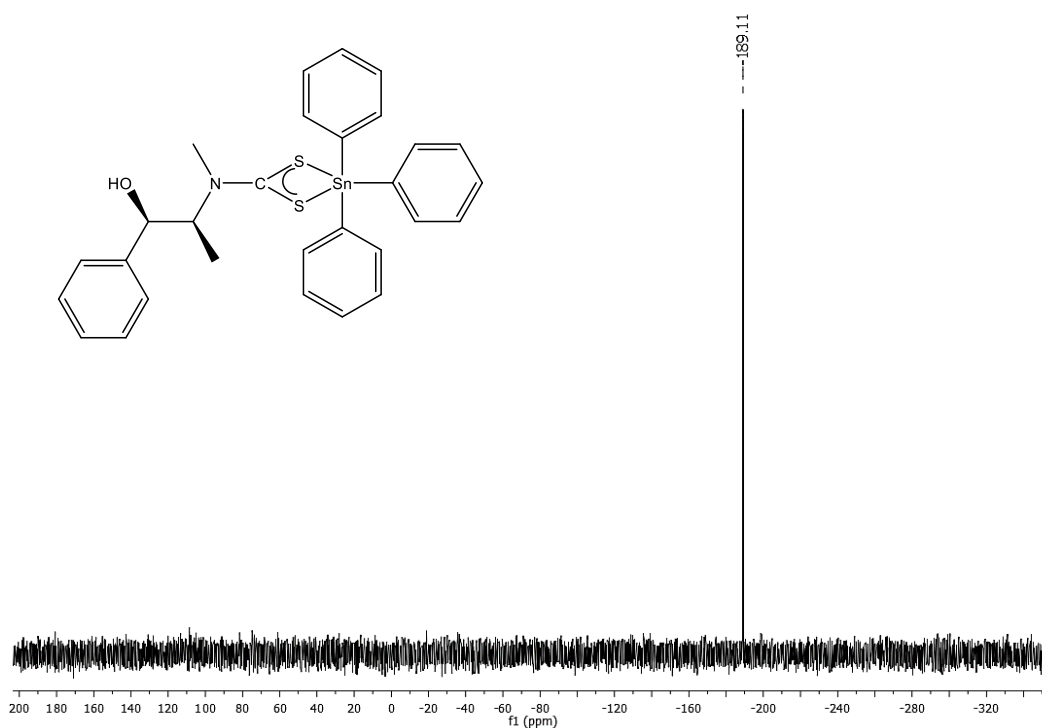


Figura 19. Espectro de RMN de ^{119}Sn de **1A** en CDCl_3

Se observan las constantes de acoplamiento $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$ y $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ para el compuesto **1D**, de acuerdo a lo informado, si $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H}) < 59$ Hz el estaño está tetracoordinado, 65–80 Hz es pentacoordinado y si > 83 Hz el estaño está hexacoordinado. Para los valores $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ si el valor es < 400 Hz, lo cual sugiere que el estaño está tetracoordinado, 450–670 Hz el estaño está pentacoordinado y si el valor > 670 Hz el estaño está hexacoordinado.⁹⁰⁻⁹¹ Los valores de las constantes de acoplamiento para **1D** son 30 Hz y 331.25 Hz, lo cual sugiere, una tetracoordinación.

El ángulo de enlace C–Sn–C fue calculado mediante la ecuación de Lockhart⁹¹ y los resultados se muestran a continuación:

$$\Theta = [[0.0105 (30\text{Hz})^2] - \{0.779 (30\text{Hz})\}] + 122.4 = 108.48$$

$$[^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})] = 11.4 \Theta - 875 \quad \theta = \frac{[119\text{Sn}-^{13}\text{C}]+875}{11.4} \quad \theta = \frac{331.25\text{Hz}+875}{11.4} = 105.81$$

De acuerdo a la literatura, Si el ángulo de enlace es $\leq 112^\circ$ el Sn está tetracoordinado, si el ángulo es entre $115-130^\circ$ está pentacoordinado y si el ángulo es de $129-179^\circ$ está hexacoordinación.⁹⁰

Debido a que el ángulo de enlace obtenido es $\leq 112^\circ$ se sugiere que el átomo de estaño es tetracoordinado.

5.2.3 Espectrometría de masas

Los espectros de masas fueron adquiridos por la técnica de FAB⁺, los compuestos de la serie 1 muestran el fragmento $[\text{R}_2\text{Sn}(\text{DTCEFE})]^+$, que corresponde al pico base en **1B** y **1C**, mientras que en **1A** y **1D** tiene una abundancia del 85 %. Se encuentra el fragmento $[\text{R}_3\text{M}]^+$ con una abundancia < 10%, otro fragmento característico es $[\text{M}(\text{DTCEFE})]^+$, con una abundancia de aprox. 40%. Se muestra en la Figura 20 el espectro de **1B** y la distribución isotópica del fragmento $[\text{C}_y\text{Sn}(\text{DTCEFE})]^+$ en la Figura 21.

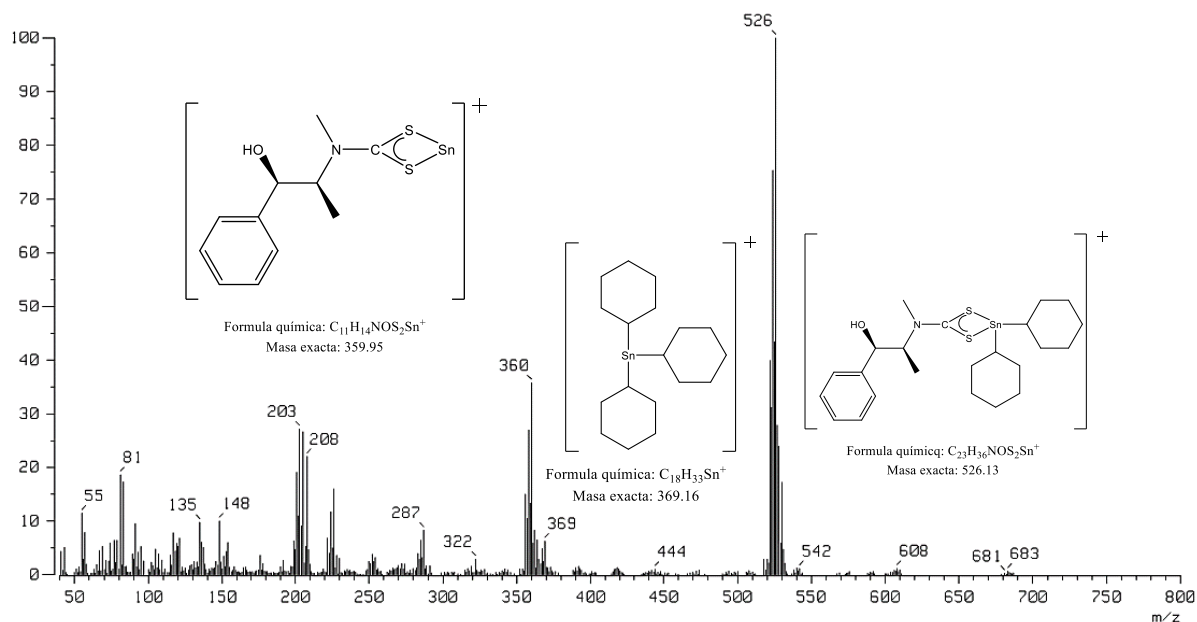


Figura 20. Espectro de masas por FAB⁺ de **1B**, mostrando la posible fórmula de los principales fragmentos.

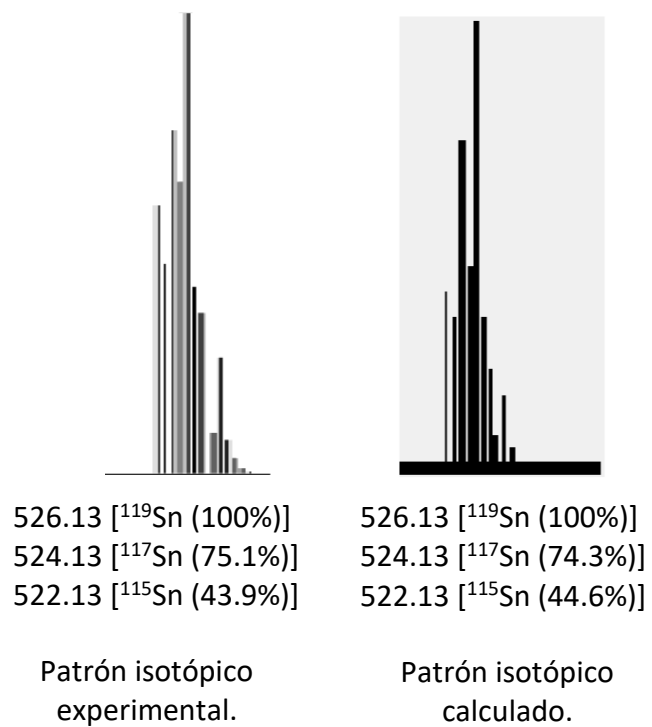


Figura 21. Patrón isotópico del fragmento $[\text{Cy}_2\text{Sn}(\text{DTCEFE})]^+$ de **1B**.

5.2.4 Difracción de rayos X

Se realizó el estudio por difracción de rayos X de monocristal de **1B**. El cristal se obtuvo por evaporación lenta de una solución de cloroformo en un tubo de RMN. El compuesto cristaliza en el grupo espacial monoclinico $P2_1$. Los datos del cristal, los datos de colección y los parámetros de refinamiento se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Datos del cristal, datos de colección y parámetros de refinamiento de **1B**.

Compuesto	1B
Fórmula	C ₂₉ H ₄₇ NOS ₂ Sn
Peso molecular	608.48
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	$P2_1$
Temp. K	293.51(10)
λ , Å	0.71073
a , Å	16.8248(4)
b , Å	8.4539(2)
c , Å	20.9277(6)
α , deg	90
β , deg	99.345(2)
γ , deg	90
V , Å ³	2937.14(13)
Z	4
ρ , g·cm ⁻³	1.376
μ , mm ⁻¹	1.034
$F(000)$	1272.0
Tamaño del cristal, mm ³	0.25 × 0.2 × 0.15
θ deg	5.206 a 58.298
Rango de índices	-22 ≤ h ≤ 22, -11 ≤ k ≤ 11, -28 ≤ l ≤ 26
No. de ref. colectadas	45623
No. de ref. in, (R_{int})	0.0438
No. de datos/restricciones/par.	13936/129/665
Ajuste F^2	1.023
$R1,^a wR2^b (I > 2\sigma(I))$	0.0432, 0.0964
$R1,^a wR2^b$ (todos los datos)	0.0490, 0.0992
Abs. estruct. par.	-0.022(10)
Diferencia/pico y pozo, e·Å ⁻³	3.26/-1.30

La esfera de coordinación del átomo de estaño puede describirse con una geometría de tipo bipirámide trigonal distorsionada (Figura 22), en las posiciones axiales se encuentra un grupo ciclohexilo y un átomo de azufre del ditiocarbamato y en las posiciones ecuatoriales se encuentra los otros dos grupos ciclohexilo restantes y el otro átomo de azufre del ditiocarbamato. La geometría en los compuestos pentacoordinados, corresponden a dos tipos: la geometría de bipirámide trigonal y la de pirámide de base cuadrada y es posible calcular el grado de trigonalidad⁶⁷ a partir de la siguiente formula:

$$T = \frac{\alpha - \beta}{60} = \frac{153.15 - 115.10}{60} = 0.634$$

Si el valor obtenido se acerca a 1 la geometría es de tipo bipirámide trigonal y se acerca a 0, del tipo pirámide de base cuadrada.⁶⁷ Debido a que, en nuestro caso, el valor se acerca a 1, la geometría en **1B** es del tipo bipirámide trigonal y se distorsiona posiblemente por a las repulsiones de las nubes electrónicas de los sustituyentes ciclohexilo.

El modo de coordinación del ditiocarbamato es anisobidentado con distancias Sn–S 2.483 Å (1) y 3.291(1) Å, los ángulos S1–Sn1–C7, S2–Sn1–C6, S2–Sn1–C13 y C6–Sn1–C13 son de 153.16(1), 106.68(2), 111.74(1) y 115.10(2) respectivamente. La diferencia entre las distancias de enlace Sn–S se debe a la posición del átomo de azufre, ya que en la posición axial presenta mayor repulsión de las nubes electrónicas de los grupos ciclohexilo influyendo en que el azufre interactione menos con el estaño.

El modo de coordinación anisobidentado es comparable con otros ditiocarbamatos de triciclohexil estaño (IV) como (Cy₃Sn[S₂CN(*n*-Bu)₂])¹¹¹ con distancias Sn–S 2.467(5) y 3.134(5) Å, [Cy₃Sn{S₂CNMe(CH₂CH(OMe)₂)}]⁷⁷ 2.469(1) y 3.216(1) Å y Cy₃SnS₂CNH(*n*Bu)]⁷² con distancias de 2.472(3) y 3.239(3) Å, todos con geometría de bipirámide trigonal distorsionada.

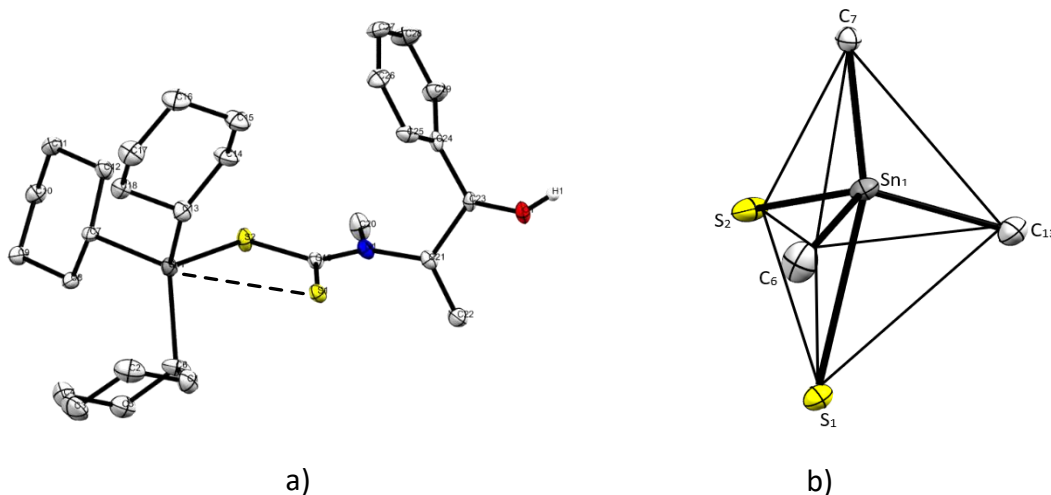


Figura 22. a) Diagrama ORTEP de **1B**. Los elipsoides térmicos se encuentran al 50% de probabilidad, los átomos de hidrógeno (excepto O-H) fueron omitidos para mejor claridad.
b) Geometría de coordinación en el átomo de estaño de **1B**.

Los hidrógenos de **1B** fueron calculados por refinación de los hidrógenos en posiciones ideales. Una vez calculados se observó que **1B** presenta interacciones intermoleculares tipo puente de hidrógeno entre el azufre del ditiocarbamato y el hidrógeno del OH del ditiocarbamato de otra molécula de **1B** (Figura 23). La distancia intermolecular entre el azufre e hidrógeno es de 2.474 Å (1) con un ángulo S...H...O 173.10°(1); lo cual es mayor a la suma de los radios covalentes, pero menor a la suma de los radios de van der Waals.

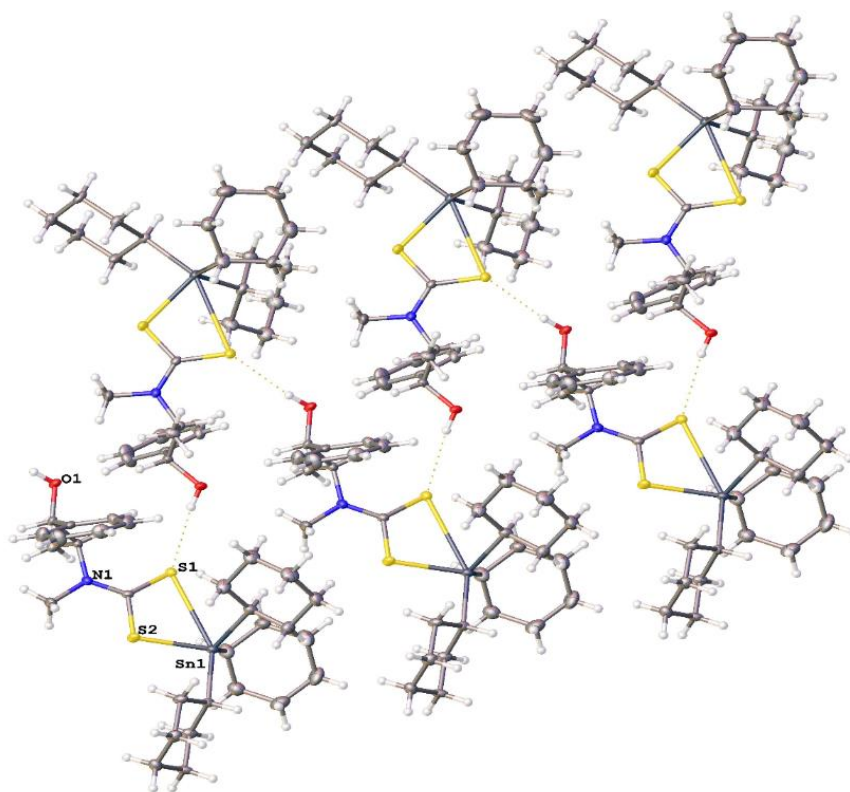
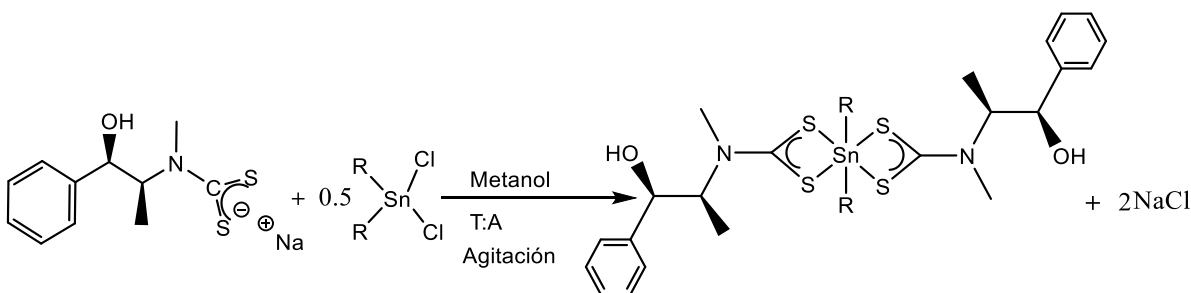


Figura 23. Interacciones intermoleculares tipo puente de hidrógeno de **1B**.

5.3 Síntesis de los compuestos de la serie 2

La síntesis de la serie 2 se presenta en el Esquema 8 y se describe a continuación, a una solución de 1 equivalente de **DTCEFE-Na** en metanol, se adicionó 0.5 equivalentes de los correspondientes cloruros de diorganoestaño, se dejó en agitación la mezcla de reacción por 24h y posterior se evaporó el disolvente en un rotavapor, se disolvió en diclorometano, se filtró y se evaporó el disolvente. Los compuestos se purificaron mediante precipitación utilizando mezcla de disolventes hexano-diclorometano en frío, obteniéndose los compuestos de esta serie 2 (**2A**, **2B**, **2C** y **2D**). Los cuales son sólidos blancos, estables a temperatura ambiente y solubles en diclorometano y cloroformo.



Donde R =

- Fenilo (**2A**) (74%, 94° C)
- Terbutilo (**2B**) (73%, 110° C)
- Butilo (**2C**) (70%, 125° C)
- Metilo (**2D**) (72%, 142° C)

Esquema 8. Síntesis general de los compuestos de la serie 2

5.3.1 Espectroscopía de infrarrojo

Las bandas principales en los espectros de infrarrojo de la serie 2 se presentan en la Tabla 5, todos ellos muestran una banda ancha entre $\tilde{\nu}$ 3300 y 3450 cm^{-1} correspondiente a la vibración ν O–H, alrededor de $\tilde{\nu}$ 3060 cm^{-1} aparece una banda que corresponde a la vibración ν C–H de los carbonos aromáticos. En el intervalo entre $\tilde{\nu}$ 2950 a 2990 cm^{-1} se observa una serie de bandas características para las vibraciones ν C–H de los carbonos alquílicos. La vibración ν C=N de tipo tiureida aparece como una banda en la región $\tilde{\nu}$ 1470-1490 cm^{-1} lo cual es indicativo del carácter parcial de enlace doble del fragmento S₂CN.⁷⁸ Las vibraciones ν C–S se observan en un intervalo entre $\tilde{\nu}$ 1021 y 1026 cm^{-1} .

Se observa un incremento en el número de onda para las vibraciones ν C[≡]N y ν C–S para los complejos de la serie 2 en comparación con **DTCEFE-Na**, esto es causado como ya se

mencionó anteriormente, por una mayor la participación del par de electrones del átomo de nitrógeno generando un enlace doble parcial más fuerte. Cuando se comparan las bandas entre la serie 1 y la serie 2, las bandas son muy parecidas, no existiendo cambios considerables.

Todos los complejos de esta serie muestran una sola banda en la región ν C–S, lo que sugiere un modo de coordinación bidentado.⁷⁹ La Figura 24 muestra el espectro de **2B**.

Tabla 5: Frecuencias de IR cm^{-1} de la serie 2

Compuestos	ν (O–H)	ν (C–H)	ν (C–H)	ν (C \equiv N)	ν (C–O)	ν (C–S)
DTCEFE-Na	3339	3063	2976	1436	1026	954
2A	3446	3065	2990	1491	1071	1021
2B	3420	3061	2954	1473	1075	1024
2C	3446	3062	2955	1485	1076	1026
2D	3368	3062	2961	1472	1077	1024

0

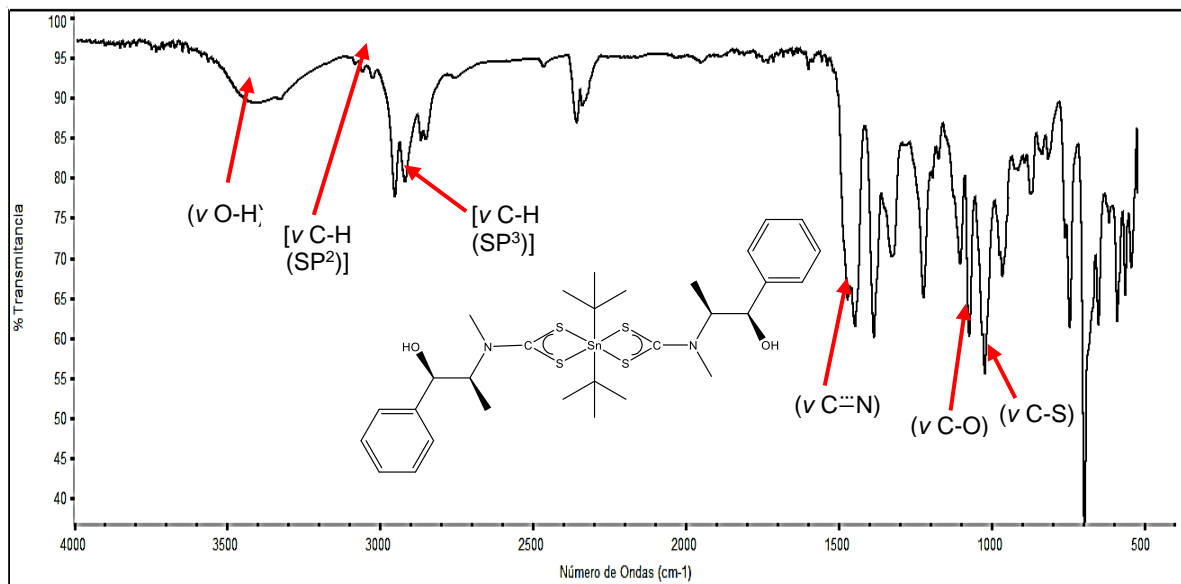


Figura 24. Espectro de IR de **2B**.

5.3.2 Resonancia magnética nuclear

La Tabla 6 presenta los desplazamientos químicos de RMN de ^1H y ^{13}C de la a serie 2. Los espectros de RMN de ^1H fueron adquiridos en CDCl_3 , en la Figura 25 se presenta el espectro de **2D**, el cual muestra múltiples señales en el intervalo entre δ 7.26 y 7.45 ppm, correspondientes a los protones de los anillos aromáticos de la porción del sistema efedrínico. Una señal múltiple a δ 5.39 ppm corresponde al protón (d), con una multiplicidad de doble de cuarteto con $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz y $^3J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz. Un doblete alrededor de δ 5.11 ppm con una $^3J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz se asigna al protón (c). Los desplazamientos químicos a campo alto corresponden a las dos señales de los protones metílicos, un singulete alrededor de δ 3.35 ppm asignado a los protones (b), mientras que para los protones metílicos (a) se observa un doblete aproximadamente en δ 1.22 ppm con $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz. El singulete en 1.51 ppm corresponde a los hidrógenos metílicos unidos al estaño con una $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$ de 85 Hz.

Tabla 6: Desplazamientos químicos (ppm) de RMN de ^1H y ^{13}C de la serie 2

Compuestos	Núcleo	$\text{CH}_3\text{-CH}$	$\text{CH}_3\text{-N}$	CH-OH	CH-CH_3	Ar	R-Sn	CS_2
DTCEFE-Na	^1H	1.13 (d) (3H) $^3J_{\text{H-H}}$ H 8 Hz (3.38 (s) (3H)	4.99 (d) (1H) $^3J_{\text{H-H}}$ H 4 Hz	6.29 (dc) (1H) $^3J_{\text{H-H}}$ 8 Hz y 4Hz	7.26 ($\text{H}_{\text{Ar-p}}$), 7.32($\text{H}_{\text{Ar-m}}$), 7.53 ($\text{H}_{\text{Ar-o}}$), (m) (5H)	–	–
	^{13}C	10.90	36.78	75.87	61.85	126.09 ($\text{C}_{\text{Ar-o}}$), 126.66 ($\text{C}_{\text{Ar-p}}$), 127.56 ($\text{C}_{\text{Ar-m}}$), 142.81 (C_{Ar})	–	211.95
2A	^1H	1.23 (d) (6H) $^3J_{\text{H-H}}$ H 7 Hz	3.40 (s) (6H)	5.12(d) (2H) $^3J_{\text{H-H}}$ H 3.5 Hz	4.90 (dc) (2H) $^3J_{\text{H-H}}$ 7 Hz y 3.5 Hz	7.20- 7.35 (m) (10H)	7.20-9.06 (m) (10H)	–
	^{13}C	11.25	38.83	75.24	66.38	125.89 ($\text{C}_{\text{Ar-o}}$), 128.53 ($\text{C}_{\text{Ar-p}}$), 130.43 ($\text{C}_{\text{Ar-m}}$), 142.23 (C_{Ar})	128.92 ($\text{C}_{\text{Ar-o}}$), 129.05 ($\text{C}_{\text{Ar-p}}$), 135.99 ($\text{C}_{\text{Ar-m}}$), 140.72 (C_{Ar})	196.59
2B	^1H	1.27 (d) (6H) $^3J_{\text{H-H}}$ H 6.7 Hz	3.36 (s) (6H)	5.05 (d) (2H) $^3J_{\text{H-H}}$ H 3.4 Hz	5.52 (dc) (2H) $^3J_{\text{H-H}}$ 6.7 Hz y 3.4	7.26 ($\text{H}_{\text{Ar-p}}$), 7.34, ($\text{H}_{\text{Ar-m}}$), 7.42($\text{H}_{\text{Ar-o}}$),	1.48 (s) (18H)	–

				Hz	(m) (5H)			
	¹³ C	11.67	37.94	75.44	60.45	126.08 (C_{Ar-o}), 128.15 (C_{Ar-p}), 128.63 (C_{Ar-m}), 141.31 (C_{Ar})	30.13 (C-δ), 43.44(C-α)	200.74
2C	¹ H	1.15(d) (6H) ³ J _{H-} _H 7 Hz	3.26 (s) (6H)	5.00 (d) (2H) ³ J _{H-} _H 3.5 Hz	5.38 (dc) (2H) ³ J _{H-H} 7 Hz y 3.5 Hz	7.27(H_{Ar-p}), 7.36 (H_{Ar-m}), 7.45(H_{Ar-o}), (m) (5H)	0.87-1.84 (m,t) (27H)	-
	¹³ C	10.67	36.87	74.95	62.45	124.96 (C_{Ar-o}), 126.87 (C_{Ar-p}), 127.41 (C_{Ar-m}), 140.19 (C_{Ar}),	12.82 (C- δ), 26.82 (C- γ), 27.53 (C- β), 28.03 (C-α)	200.28
2D	¹ H	1.22 (d) (6H) ³ J _{H-} _H 6.9 Hz	3.35 (s) (6H)	5.11 (d) (2H) ³ J _{H-} _H 3.5 Hz	5.39 (dc) (2H) ³ J _{H-H} 6.9Hz y 3.5 Hz	7.26 (H_{Ar-p}), 7.34 (H_{Ar-m}), 7.45 (H_{Ar-o}), (m) (5H)	1.51 (s) (6H)	-
	¹³ C	11.67	38.04	63.83	75.97	126.12 (C_{Ar-o}), 128.11 (C_{Ar-p}), 128.67 (C_{Ar-m}), 141.45 (C_{Ar})	8.73	200.62

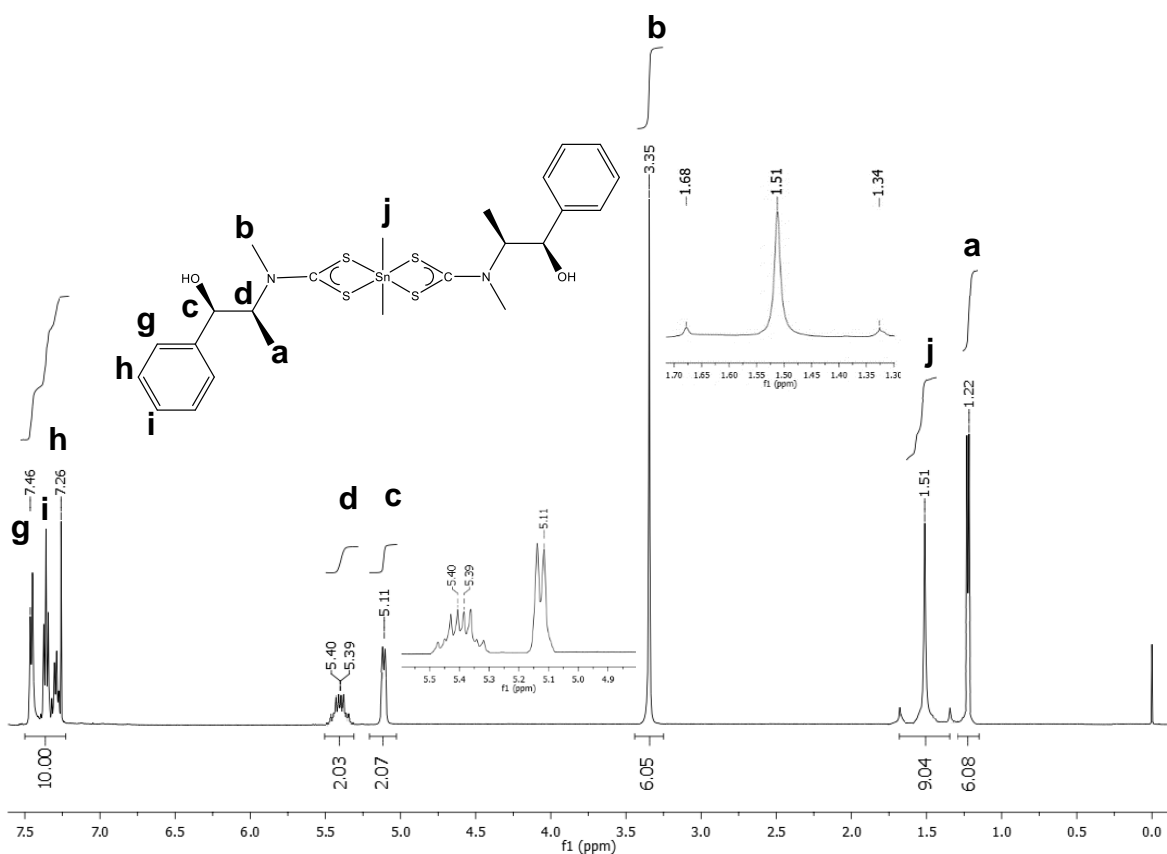


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H de **2D** en CDCl_3

Los espectros de RMN de ^{13}C de la serie 2 fueron adquiridos en CDCl_3 y muestran un patrón similar a los desplazamientos químicos de **DTCEFE-Na** y a los complejos de la serie 1. Por ejemplo, el espectro de RMN de ^{13}C de **2C** presenta señales en 28.03, 27.53, 26.82 y 12.82 ppm, las cuales corresponden a los carbonos (j), (k), (l) y (m) de los sustituyentes butilo, unidos al estaño. Una señal en δ 10.67 ppm se asigna para el carbono metílico (a), la señal en δ 36.87 ppm para el carbono metílico (b), en δ 62.45 ppm una señal para el carbono (d). Se observa también una señal en δ 74.95 ppm que corresponde al carbono (c). Hacia campo bajo se asigna cuatro señales para los carbonos aromáticos, en 140.19 ppm para el carbono (f), 127.41 para el carbono (h), 126.87 para el carbono (i) y (124.96) para el carbono (g). El carbono cuaternario (e) aparece a δ 200.28 ppm (Figura 26). Se observa una diferencia en el δ del carbono cuaternario entre la serie 2 y **DTCEFE-Na**, como se mencionó anteriormente, esto es causado por la deslocalización del par libre de electrones del átomo de nitrógeno en el enlace C–N, generando un enlace doble parcial, este enlace genera una circulación paramagnética⁸²⁻⁸³ causando una mayor protección en el carbono cuaternario para los compuestos de la serie 2, pero, los desplazamientos químicos entre las 2 series de compuestos son similares entre sí.

El desplazamiento químico del carbono cuaternario (CS_2) se puede comparar con la de otros bis-ditiocarbamatos de dibutil estaño, como $[\text{nBu}_2\text{Sn}\{\text{S}_2\text{CN}(\text{Me})(\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2)\}_2]$ ¹¹²

quien muestra una señal en 202.20 ppm, $[\text{nBu}_2\text{Sn}(\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_3)\text{C}_4\text{H}_9)_2]^{86}$ en 198.20 ppm y $\text{nBu}_2\text{Sn}(\text{S}_2\text{CN}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O})_2)^{113}$ a 201.52 ppm.

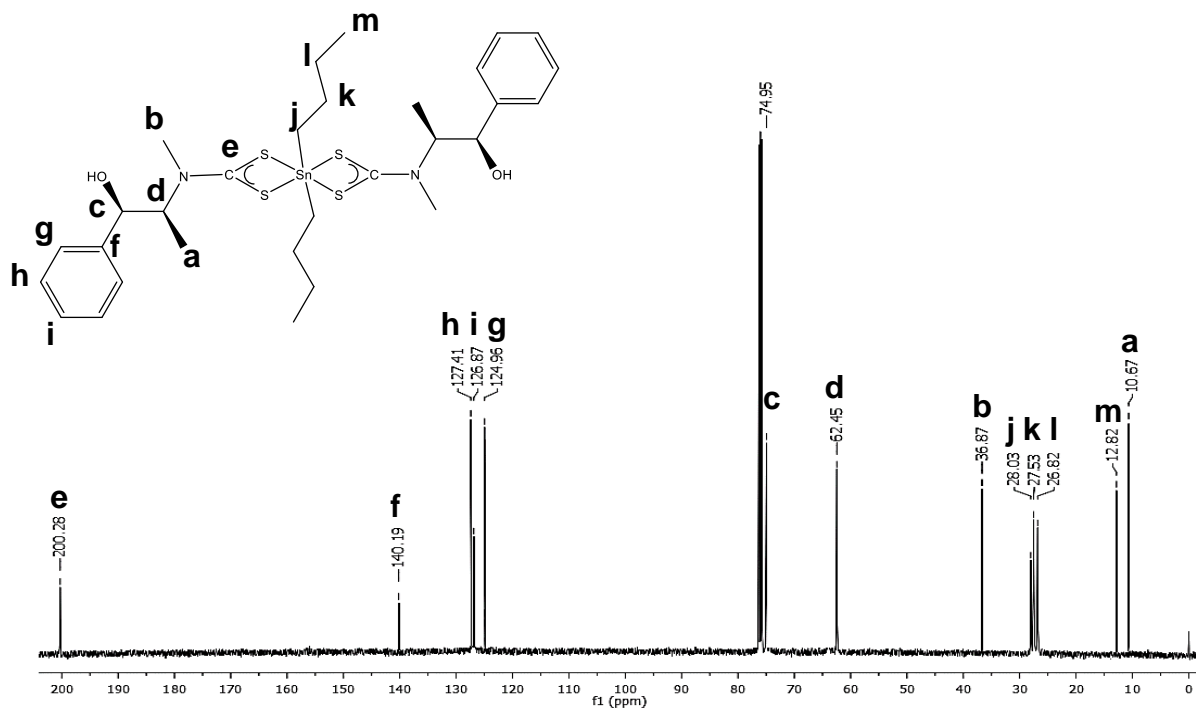


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C de **2C** en CDCl_3

La Tabla 7 presenta los desplazamientos químicos de RMN de ^{119}Sn de la serie 2, los espectros fueron adquiridos en CDCl_3 . A manera de ejemplo se presenta el espectro de ^{119}Sn de **2A** (Figura 27). En -320.03 aparece una sola señal, como se mencionó los δ de ^{119}Sn sugieren el número de coordinación en el estaño, los intervalos son: 200 a -60 ppm para tetracoordinados, -90 a -190 ppm para pentacoordinados, -210 a -400 ppm para hexacoordinados.⁸⁹ En base en los antecedentes, se propone que el número de coordinación en solución, del átomo de estaño, para esta serie, es hexacoordinado. Como se puede observar existe una gran diferencia entre número de coordinación de serie 2 con los de la serie 1, todos los compuestos de la serie 2 tuvieron la misma tendencia, mientras que los de la serie 1 no cumplieron con dicha tendencia

El desplazamiento químico de **2A** se puede comparar con otros bis-ditiocarbamato de difenil estaño, como son $\text{Ph}_2\text{Sn}[\text{S}_2\text{CN}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)]_2^{114}$ -324.20 ppm, $\text{Ph}_2\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNC}_4\text{H}_9\text{S})_2^{115}$ -353.00 ppm y $\text{Ph}_2\text{Sn}(\text{S}_2\text{CNC}_6\text{H}_{13}\text{O})_2^{110}$ -335.40 ppm.

Tabla 7: Desplazamientos químicos (ppm) de la serie 2 por RMN de ^{119}Sn

Compuestos	δ
2A	-320.03
2B	-232.32
2C	-333.13
2D	-330.98

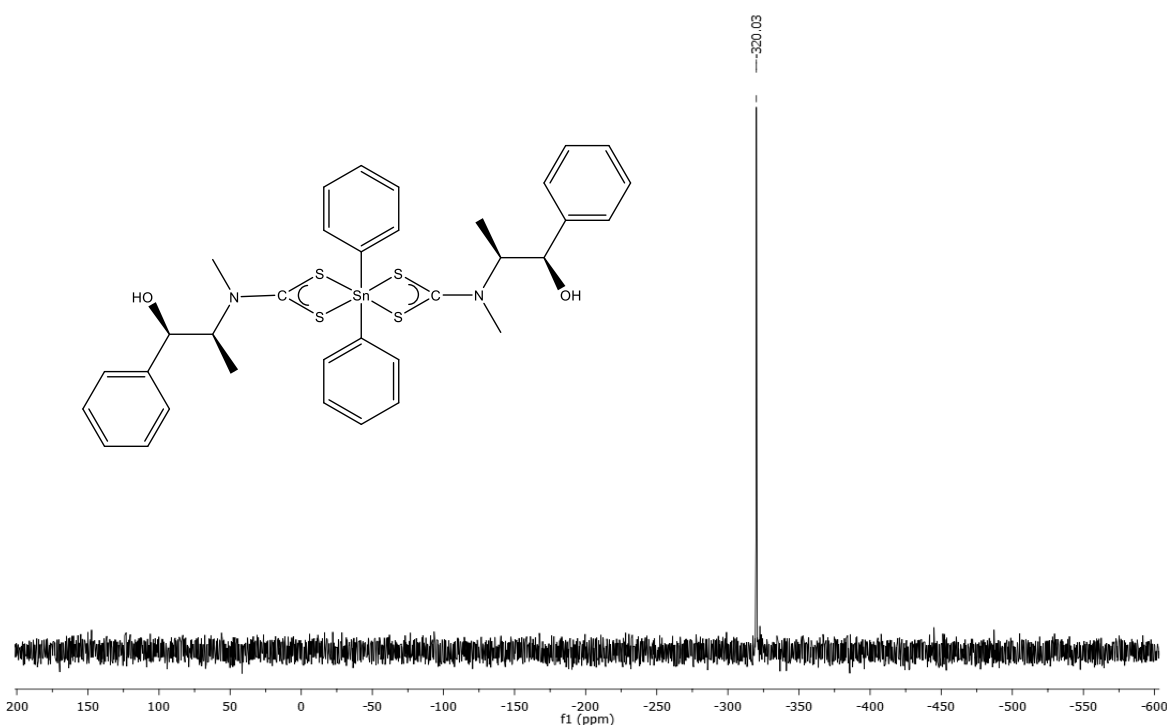


Figura 27. Espectro de RMN de ^{119}Sn de **2A** en CDCl_3

Se observan los constantes de acoplamiento $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H})$ y $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ para **2D**, de acuerdo a la literatura si $^2J(^{119}\text{Sn}-^1\text{H}) < 59$ Hz se dice que el estaño está tetracoordinado, 65–80 Hz para el estaño pentacoordinado y > 83 Hz para el estaño hexacoordinado. Para los valores $^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})$ si el valor es < 400 Hz se sugiere que el estaño está tetracoordinado, 450–670 Hz pentacoordinado y si el valor > 670 Hz está hexacoordinado.⁹⁰⁻⁹¹ Los valores de las constantes de acoplamiento para **2D** son 85Hz y 675 Hz, por lo tanto, se sugiere que el átomo de estaño es hexacoordinado.

El ángulo de enlace C–Sn–C fue calculado mediante la ecuación de Lockhart⁹¹ y los resultados se muestran a continuación:

$$\Theta = [(0.0105 (85\text{Hz})^2)] - [0.779 (85\text{Hz})] + 122.4 = 132.04$$

$$[^1J(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})] = 11.4 \Theta - 875 \quad \Theta = \frac{[(^{119}\text{Sn}-^{13}\text{C})]+875}{11.4} \quad \Theta = \frac{675\text{Hz}+875}{11.4} = 135.96$$

De acuerdo a lo informado si el ángulo de enlace es $\leq 112^\circ$ se atribuye un numero de coordinación tetraordinado, si el ángulo es $115-130^\circ$ es pentacoordinado y si el ángulo es de $129-179^\circ$ es hexacoordinado.⁹⁰

Debido a que el ángulo de enlace obtenido es $>129^\circ$ se sugiere que el número de coordinación en el átomo de estaño es hexacoordinado.

5.3.3 Espectrometría de masas

Los espectros de masas fueron adquiridos por la técnica FAB⁺, los complejos de la serie 2 muestran el fragmento $[\text{R}_2\text{Sn}(\text{DTCEFE})]^+$ el cual corresponde al pico base para los 4 complejos. Para todos los complejos también se observa el fragmento $[\text{R}\text{Sn}(\text{DTCEFE})_2]^+$ con una abundancia $< 5\%$. El fragmento $[\text{Sn}(\text{DTCEFE})]^+$ aparece en todos los complejos, excepto en **2D**, con una abundancia $< 65\%$. La Figura 28 muestra el espectro de **2D** y la distribución isotópica del fragmento $[\text{Me}_2\text{Sn}(\text{DTCEFE})]^+$ se muestra en la Figura 29.

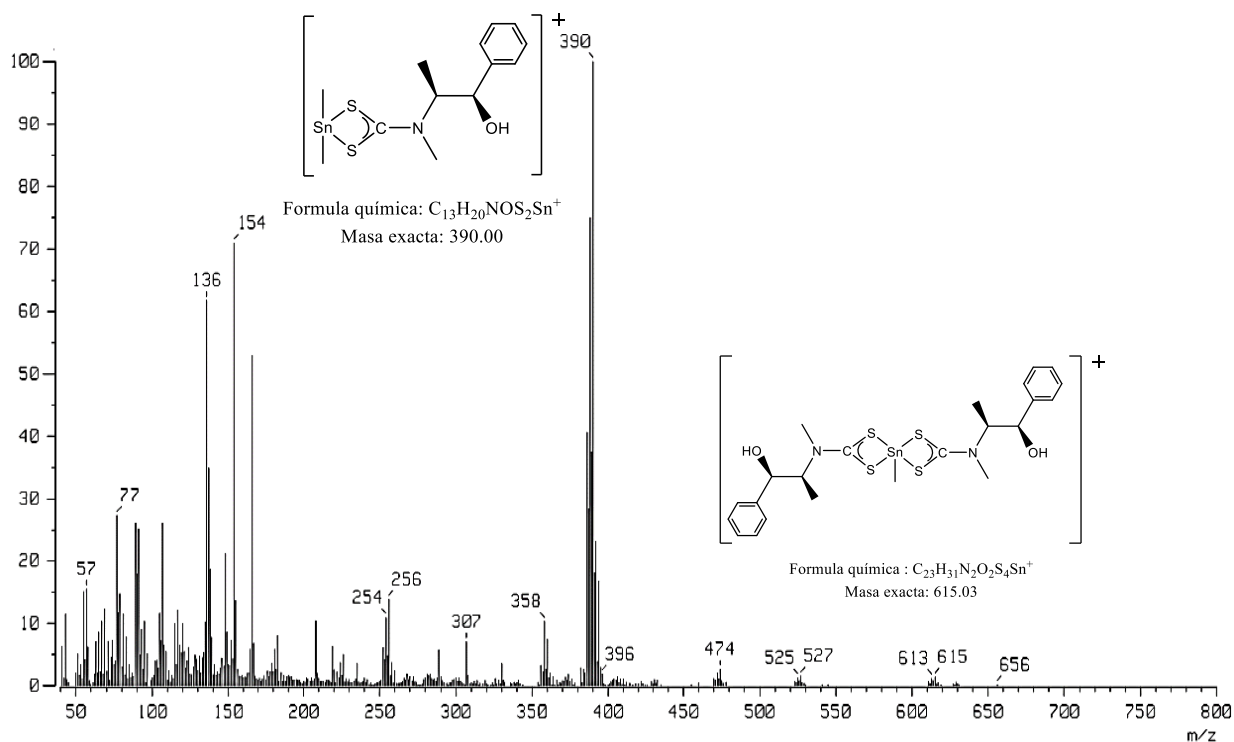


Figura 28. Espectro de masas por FAB⁺ de **2D**, mostrando la fórmula probable de los principales fragmentos.

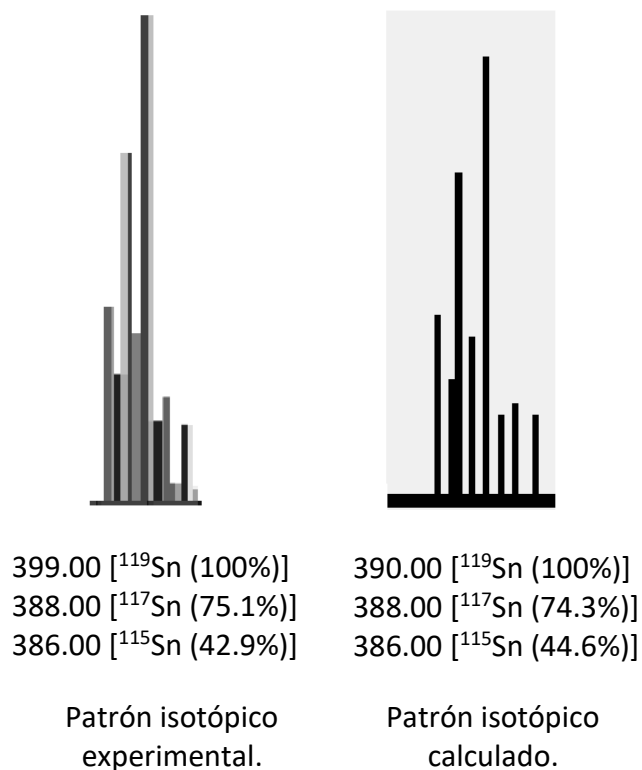


Figura 29. Patrón isotópico del fragmento $[\text{Me}_2\text{Sn}(\text{DTCEFE})_2]^+$ de **2D**.

5.4 Actividad antimicrobiana.

La concentración mínima inhibitoria (MIC) de los compuestos se evaluó por un ensayo *in Vitro*. Los complejos se evaluaron frente a tres cepas de bacterias Gram negativas y tres Gram-positivas, además se probaron contra cinco cepas bacterianas multirresistentes para determinar su actividad antimicrobiana (Tabla 8). La concentración mínima inhibitoria (MIC) de los complejos muestra la concentración más baja en los que fue visible la actividad antimicrobiana, lo cual se logró mediante la dilución en serie de la solución madre de los compuestos a diversas concentraciones desde 100 a 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ o menos, en algunos casos (considerándose compuestos activos al presentar una concentración menor de 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Los resultados se presentan en unidades micro-molares (μM).

Tabla 8: MIC (μM) de las materias primas y de los compuestos sintetizados

Compuestos	Cepas ATCC						Cepas clínicas aisladas				
	Ec1	Ec2	Ec	Ef	Sd	Sa1	Ec3	Kp	Sa2	Sha	Sho
EFE	>605.2	>605.2	>605.2	>605.2	>605.2	>605.2	>605.2	>605.2	>605.2	>605.2	>605.2
DTCEFE-Na	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	47.46
1A	>100	>100	>100	>100	>100	21.17	>100	>100	21.17	>100	21.17
1B	>100	>100	>100	>100	>100	20.54	>100	>100	20.54	20.54	20.54
1C	>100	94.27	>100	>100	>100	23.57	>100	>100	23.57	23.57	23.57
1D	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
2A	66.35	33.17	>100	>100	33.17	16.59	>100	>100	16.59	16.59	16.59
2B	>100	>100	35.03	>100	>100	17.51	>100	35.03	>100	35.03	35.03
2C	70.06	>100	>100	>100	70.06	35.03	>100	>100	70.06	17.51	17.51
2D	>100	>100	>100	>100	79.43	>100	>100	>100	>100	>100	19.86
CAM	3.87	3.87	30.95	7.74	1.55	7.74	61.89	3.87	61.89	3.87	30.95
GEN	<1.31	41.88	>41.88	20.94	>41.88	41.88	>41.88	<1.31	41.88	>41.88	41.88
MH	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
DMSO	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

ATCC cepas: Ec1: *E. coli* ATCC 35218, Ec2: *E. coli* ATCC 25923, Ec: *E. cloaca* ATCC 700323, Ef: *E. faecalis* ATCC 29212, Sd: *S. dublin* ATCC 9676 y Sa1: *S. aureus* 25923. Las cepas aisladas clínicas: Ec3: *E. coli*, Kp: *K. pneumoniae*, Sa2: *S. aureus*, Sha: *S. haemolyticus* y Sho: *S. hominis* 0433. CAM y GEN: Cloranfenicol y gentamicina, respectivamente a [2 M]. MH: medio Muller-Hinton, DMSO: MH con DMSO 20%. +: Crecimiento normal de la cepa.

La concentración mínima inhibitoria de los complejos fue evaluada *in vitro* (Tabla 8). La MIC muestra la concentración más baja de los complejos en los que la actividad antibacteriana fue visible. Todos los complejos fueron activos ($\leq 79.43 \mu\text{M}$) con excepción de **1D**, casi todos mostraron una gran actividad inhibitoria contra cepas de aislamientos clínicos (MIC = $16.59-70.06 \mu\text{M}$) en comparación con las cepas ATCC (MIC = $16.59-94.27 \mu\text{M}$). Los compuestos **2A** y **2B** fueron los más activos contra la cepa *S. aureus* 25923 de ATCC Gram-positiva (MIC 16.59 y $17.51 \mu\text{M}$), y los compuestos **2D**, **2C** y **2A** fueron los más activos en al menos una cepa aislada clínica Gram-positiva *S. aureus*, *S. haemolyticus* y *S. hominis* 0433 (MIC $<20 \mu\text{M}$). Los complejos **1C**, **1A** y **1B** mostraron actividad antibacteriana contra una cepa ATCC gram positiva y al menos dos cepas aisladas clínicas gram positivas (MIC $20.54-23.57 \mu\text{M}$). El compuesto más potente fue **2A** con una actividad excepcional en ATCC gram positivas y cepas aisladas clínicas (MIC $16.59-33.17 \mu\text{M}$).

En general, los mecanismos de acción antimicrobiana se relacionan con la interferencia de la síntesis de la pared celular (alterar la permeabilidad celular), la interferencia metabólica

con diversas enzimas celulares, el deterioro celular debido a la desnaturalización de las proteínas y la alteración de los procesos celulares normales.²⁰

El ditiocarbamato presenta actividad antibacteriana ya que puede generar enlaces de hidrógeno a través del grupo azometina con constituyentes celulares activos¹¹⁶ y por las propiedades estéreo-electrónicas de los ligantes que contienen azufre, que se ve reforzada por la coordinación con los metales.⁹⁴ Mientras que para los organoestaño (IV) a menudo se rigen por su peso molecular y lipofilidad, ya que al aumentar la cantidad de átomos de carbono en el organoestaño aumenta la lipofilidad.⁹⁵ La formación de complejos provoca un aumento de la actividad antimicrobiana debido a que la naturaleza polar del metal se altera mediante la deslocalización de los electrones y la carga compartida con grupos donantes de azufre. Esta deslocalización de electrones mejora la permeabilidad de la membrana plasmática para los complejos.^{20,96}

En base a esto, el aumento del peso molecular y la coordinación presentada de los grupos ditio con el átomo de Sn (IV), reducen la polaridad del ión metálico debido a la participación parcial de su carga positiva con los grupos donantes y posiblemente la deslocalización de electrones π dentro del sistema del anillo quelato que se forma durante la coordinación. Estos factores aumentan la naturaleza lipófila del átomo metálico, lo que aumenta el carácter hidrófobo y la liposolubilidad de la molécula, lo que favorece su permeación a través de las bicapas lipídicas de la membrana bacteriana. Esto aumenta la tasa de captación y, por lo tanto, la actividad antibacteriana de los complejos.

Es por ello que todos los compuestos de coordinación presentaron inhibición bacteriana, se observa además que los compuestos que presentan sustituyentes orgánicos de mayor peso, presentaron inhibición en al menos una cepa bacteriana. También se explica que **1D** no presenta inhibición bacteriana puesto que no es lo bastante lipofílico como para poder atravesar la pared celular de las bacterias.

Se sugiere que los fenilos de **2A** interactúan con los receptores de la membrana celular en el N_T y C_T de las proteínas, lo que explicaría su actividad antimicrobiana al interferir el transporte celular de las bacterias;¹¹⁷ y/o que la presencia de los grupos de fenilo planos unidos al centro de estaño, aumente las propiedades lipofílicas de los complejos a través de la bicapa lipídica de los organismos bacterianos.¹¹⁸ Además, se sabe que las bacterias Gram positivas tienen una pared celular más simple en comparación con la pared más compleja de las bacterias Gram negativas, por lo tanto, esto puede explicar la mayor actividad de **2A** en las bacterias Gram positivas.¹¹⁹

Estos resultados se compararon con una serie de 6 complejos de mono y bis ditiocarbamatos de organoestaño (IV). Awang¹²⁰ y colaboradores sintetizaron el etil y butilfenil ditiocarbamato y los coordinaron a dibutilestaño, difenilestaño y trifenilestaño. Los complejos con mejores resultados fueron el etilfenil ditiocarbamato de trifenilestaño con zonas de inhibición ≤ 15 mm, con MIC 78 μ M, 78 μ M y 39 μ M contra las bacterias *Bacillus cereus*, *Streptococcus pneumonia* y *Vibrio cholerea* respectivamente y el butilfenil ditiocarbamato de trifenilestaño con zonas de inhibición ≤ 15 mm, con MIC 39 μ M y 156

μM contra las bacterias multirresistentes *Acinetobacter baumannii* *Staphylococcus Aureus*.

Cabe destacar que los complejos con mejores resultados tuvieron mayor MIC que los fármacos de referencia utilizados, los cuales fueron estreptomycin con MIC= 5 μM contra *Bacillus cereus*, MIC= 1 μM contra *Streptococcus pneumonia* y MIC= 5 μM contra *Vibrio cholerae*. Para Imipenem y la vancomicina con valores MIC= 1 μM contra *Acinetobacter baumannii* y MIC= 4 μM contra *Staphylococcus Aureus*.

Los complejos informados en esta tesis tuvieron mejores resultados que los complejos sintetizados por Awang y colaboradores, puesto que los complejos derivados de **DTCEFE-Na** tuvieron mejor inhibición bacteriana que los mismos fármacos de referencias, mientras que los complejos de Awang no fueron mejores que el fármaco de referencia.

6. CONCLUSIONES.

A partir de un ditiocarbamato de la efedrina se logró la síntesis de 2 diferentes clases de compuestos organometálicos de (IV), los cuales se obtuvieron con buenos rendimientos y son estables a temperatura ambiente.

Se esperaba que al variar los grupos R en los organometálicos de estaño (IV), ocurrieran variaciones en el modo de coordinación del ditiocarbamato, debido a efectos estéricos o efectos inductivos que estos grupos pudieran generar, estos efectos se observan en los compuestos de la serie 1, mediante RMN de ^{119}Sn se sugiere que el compuesto **1A** está coordinado de manera bidentada, mientras que los compuestos **1B**, **1C** y **1D** se sugiere que están coordinados de manera monodentada, esto debido al efecto inductivo que los sustituyentes fenilos generaron en el átomo de estaño.

El modo de coordinación del ditiocarbamato en el compuesto **1B** es posiblemente diferente en solución que, en estado sólido, ya que en RMN de ^{119}Sn sugiere que el modo de coordinación del ditiocarbamato es monodentado, mientras la difracción de rayos X de monocristal manifiesta que el ditiocarbamato está coordinado de manera anisobidentada. Esta variación se puede deber a que en solución el estaño puede ser influenciado por diversos factores como es el disolvente y las auto-asociaciones, entre otros factores.

Los compuestos de la serie 2, a diferencia de los de la serie 1, no presentaron variación en el modo de coordinación del ditiocarbamato.

Los complejos de estaño (VI) con sustituyentes fenilos (**1A** y **2A**) presentaron una mayor participación del par de electrones del nitrógeno del enlace NCS_2 ya que al ser grupos mas electronegativos generaron una mayor deficiencia de carga en el estaño por lo cual se fortaleció el enlace $\text{C}\equiv\text{N}$ y esto se observó tanto en el infrarrojo como en la RMN de ^{13}C .

Las pruebas de inhibición bacteriana mostraron que los compuestos con sustituyentes R de mayor tamaño presentan mayor inhibición antibacteriana, ya que poseen mejor lipofilidad y dado que el ditiocarbamato reduce la polaridad del estaño, genera que puedan interactuar fácilmente con la membrana de la bacteria, teniendo mejor inhibición bacteriana.

7. PARTE EXPERIMENTAL.

7.1 equipos y reactivos.

Durante el trabajo realizado todos los reactivos fueron de grado comercial, los disolventes fueron de grado reactivo analítico y así se utilizaron.

Los espectros de IR fueron determinados en la región de ν 4000 a 525 cm^{-1} en un espectrómetro NICOLET 6700 tipo ATR Smart ITR y las frecuencias se reportan en cm^{-1} . Los puntos de fusión se determinaron en un aparato MELT-TEMP 200 watts utilizando tubos capilares.

El análisis elemental de se obtuvo en un equipo TERMO SCIENTIFIC modelo FLASH 2000.

Los espectros de masas FAB^+ fueron adquiridos en un equipo JEOL JMS-AX-505-H.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , fueron obtenidos a temperatura ambiente en metanol y cloroformo deuterado, en un espectrómetro VARIAN-UNITY 400 a 399.74 y 100 MHz, respectivamente. Los espectros de RMN de ^{13}C y ^{119}Sn a temperatura ambiente en cloroformo deuterado, en un espectrómetro Bruker Avance III HD 500 a 125 y 186.47 MHz, respectivamente. Como referencias para los espectros de ^1H y ^{13}C se utilizó tetrametilsilano, los desplazamientos químicos fueron reportados en ppm.

Los datos cristalográficos se adquirieron en un equipo AGILENT TECHNOLOGIES SUPERNOVA, equipado con un detector de área CCD (EosS2) usando radiación Mo- $\text{K}\alpha$ ($\lambda=0.71073$), con monocromador de grafito, de una fuente de rayos X de microfoco, así como un enfriador Cryojet marca OXFORD INSTRUMENT.

La estructura fue colectada a $T=293.51^\circ\text{K}$. Las intensidades medidas fueron reducidas a F^2 y corregido por absorción, usando armónicos esféricos (CrysAlisPro).¹²¹ La estructura se resolvió mediante métodos directos¹²² y el refinamiento de mínimos cuadrados de F^2 se realizó con SHELXL-2014/7.¹²³ Los átomos que no tiene hidrógenos se refinaron anisotrópicamente. Los átomos de hidrógeno C–H se colocaron en posiciones calculadas geométricamente y se refinaron utilizando un modelo de conducción, en el que a cada átomo de H se le asignó un parámetro de desplazamiento isotrópico fijo con un valor igual a $1.2U_{\text{eq}}$ de su átomo C original ($1.5U_{\text{eq}}$ para grupos metilo).

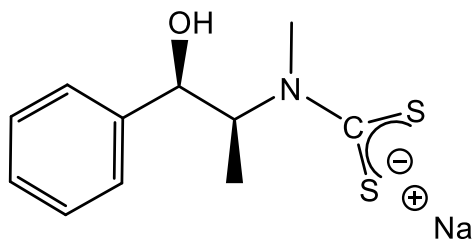
7.1.1 Pruebas de inhibición bacteriológicas

Las pruebas bacteriológicas fueron realizadas en el UAGro. En la facultad de ciencias químico-biológicas, (Chilpancingo Gro.) por los Doctores Macdiel Acevedo Quiroz y Patricia Álvarez Fitz.

7.2 Síntesis de la sal del ligante DTCEFE-Na

La síntesis de la sal del ligante (DTCEFE-Na) se realizó de acuerdo a lo informado en la literatura, ³⁶ a partir del clorhidrato de (-)-efedrina (2g, 9.9162 mmol), hidróxido de sodio (0.7932 g, 19.8324 mmol) y bisulfuro de carbono (1.1323 g, 14.8743 mmol) en metanol. Se mantiene en agitación a temperatura ambiente por 24 horas, el disolvente se extrajo en un rotavapor y el producto se recristalizó con CH₂Cl₂.

(*N*-METIL-*N*-[(1*R*, 2*S*)-1-METIL-2-FENIL-2-HIDROXI] ETILDITIOCARBAMATO) DE SODIO. DTCEFE-Na



Rendimiento: 90%

Fórmula: C₁₁H₁₄NOS₂Na

P.M: 263.35 g/mol.

P.F: 145 °C

P.F: 145 °C

A. E. Calculado: C, 50.17; H, 5.36; N, 5.32 %. **Obtenido:** C, 49.95; H, 5.22; N, 5.23 %

IR (cm⁻¹) = ν (O-H) 3339, ν (C-H) 3063, ν (C-H) 2976, ν (C-N) 1436, ν (C-O) 1026, ν (C-S) 954

RMN: ¹H (CD₃OD, 200 MHz) δ (ppm)= 1.13 (d, 3 H, CH₃-CH, ³J_{H-H}= 8 Hz), 3.38 (s, 3H, CH₃-N), 4.98 (d, 1 H, CH-OH, ³J_{H-H}= 4 Hz), 6.28 (dc, 1 H, CH-N, ³J_{H-H}= 8 Hz y ³J_{H-H}= 4 Hz), (7.26, 7.32, 7.53) (m, 5H, H_{Ar-p}, H_{Ar-m} y H_{Ar-o}).

RMN: ¹³C (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm)= 10.9 (CH₃-CH), 36.78 (CH₃-N), 61.85 (CH-N), 75.87 (CH-O), 126.09 (CH_{Ar-o}) 126.66 (CH_{Ar-p}), 127.56 (CH_{Ar-m}), 142.81(C_{Ar}), 211.95 (CS₂).

7.3 Síntesis de los complejos de la serie 1

(*N*-METIL-*N*-[(1*R*,2*S*)-1-METIL-2-FENIL-2-HIDROXI] ETILDITIOCARBAMATO) DE TRIORGANOESTAÑO

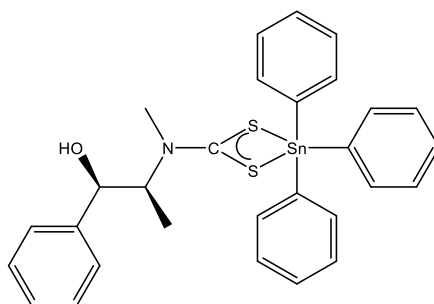
En un matraz de bola se adicionó 1 equivalente de **DTCEFE-Na** disuelto en 20 mL de metanol grado absoluto, se hizo reaccionar con 1 equivalente de los respectivos cloruros de triorganoestaño, en 20 ml de metanol, la reacción se llevó a cabo por 24 horas con agitación constante. Las cantidades utilizadas se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Cantidades de materia prima utilizadas para los compuestos de la serie 1

Materias primas	Cantidades (g/mmol)
DTCEFE-Na	0.25/0.9493
Ph ₃ SnCl	0.3659/0.9493
Cy ₃ SnCl	0.3831/0.9493
Bu ₃ SnCl	0.3089/0.9493
Me ₃ SnCl	0.1891/0.9493

El producto de reacción se concentró a sequedad y posteriormente se disolvió en 25 ml de diclorometano, seguido de esto se filtró y la solución filtrada se evaporó en un rotavapor. Los complejos se purificaron mediante precipitación utilizando mezcla de disolventes hexano-diclorometano en frío, obteniendo sólidos blancos, estable a temperatura ambiente y solubles en diclorometano y cloroformo.

(*N*-METIL-*N*-[(1*R*,2*S*)-1-METIL-2-FENIL-2-HIDROXI] ETILDITIOCARBAMATO) DE TRIFENIL ESTAÑO(IV) (1A)



Rendimiento: 73 %

Fórmula: C₂₉H₂₉NOS₂Sn

P.M: 590.39 g/mol.

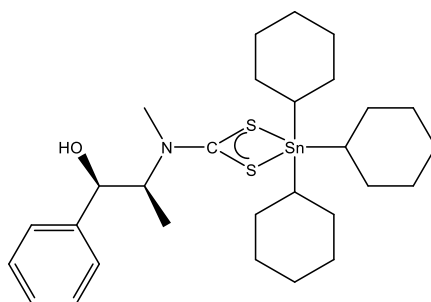
P.F: 82 °C.

A. E. Calculado: C, 59.00; H, 4.95; N, 2.37 %. Obtenido: C, 57.98; H, 4.86; N, 2.34 %.

IR (cm⁻¹) = ν(O-H) 3327, ν(C-H) 3062, ν(C-H) 2986, ν(C≡N) 1477, ν(C-O) 1071, ν(C-S) 1021

RMN: ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm)= 1.17 (d, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CH}$, $^3J_{\text{H-H}}= 8$ Hz), 3.39 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 5.12 (d, 1 H, CH-OH , $^3J_{\text{H-H}}= 4$ Hz), 5.26 (dc, 1 H, CH-N , $^3J_{\text{H-H}}= 8$ Hz y $^3J_{\text{H-H}}= 4$ Hz), 7.25–7.74 ppm (m, 5 H, H_{Ar}), 7.25–7.74 ppm (m, 10 H, Ph-Sn)
RMN: ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm)= 11.48 ($\text{CH}_3\text{-CH}$), 38.62 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 65.25 (CH-N), 75.63 (CH-O), 125.79 ($\text{CH}_{\text{Ar-m}}$), 127.85($\text{CH}_{\text{Ar-p}}$), 135.71($\text{CH}_{\text{Ar-o}}$), 142.66 (C_{Ar}), 196.59 ppm (CS_2), Ph-Sn , 128.41, 128.97, 136.67, 141.16 ($\text{CH}_{\text{Ar-o}}$, $\text{CH}_{\text{Ar-p}}$, ($\text{CH}_{\text{Ar-m}}$ y CH_{Ar})
 ^{119}Sn : (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm)= -189.11.
E. M. FAB⁺ (m/z): [$\text{R}_3\text{M}(\text{DTCEFE})$]⁺ 590 (2%), [$\text{R}_2\text{M}(\text{DTCEFE})$]⁺ 514 (85%), [R_3M]⁺ 531 (P.B.), [$\text{M}(\text{DTCEFE})$]⁺ 360 (8%).

(N-METIL-N-[(1R,2S)-1-METIL-2-FENIL-2-HIDROXI] ETILDITIOCARBAMATO) DE TRICICLOHEXIL ESTAÑO(IV) (1B)



Rendimiento: 74%

Fórmula: $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{NOS}_2\text{Sn}$

P.M: 608.53g/mol.

P.F: 117°C.

A. E. Calculado: C, 57.24; H, 7.79; N, 2.30 %. **Obtenido:** C, 56.96; H, 7.61; N, 2.27 %.

IR (cm^{-1}) = $\nu(\text{O-H})$ 3407, $\nu(\text{C-H})$ 3062, $\nu(\text{C-H})$ 2913, $\nu(\text{C}^{\equiv}\text{N})$ 1474, $\nu(\text{C-O})$ 1069, $\nu(\text{C-S})$ 1022

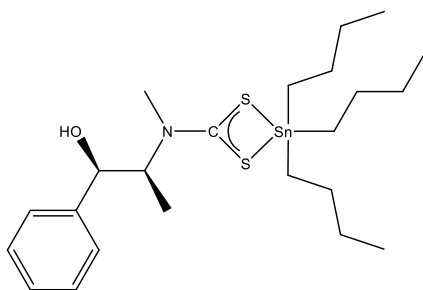
RMN: ^1H (CDCl_3 , 200 MHz) δ (ppm)= 1.22 (d, 3 H, $\text{CH}_3\text{-CH}$, $^3J_{\text{H-H}}= 8$ Hz), 3.32 (s, 3 H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 5.07 (d, 1 H, CH-OH , $^3J_{\text{H-H}}= 4$ Hz), 5.66 (dc, 1 H, CH-N , $^3J_{\text{H-H}}= 8$ Hz y $^3J_{\text{H-H}}= 4$ Hz), 7.27, 7.33, 7.46 (m, 5 H, $\text{H}_{\text{Ar-p}}$, $\text{H}_{\text{Ar-m}}$ y $\text{H}_{\text{Ar-o}}$), 1.26–2.0 (m, 33 H, Cy-Sn)

RMN: ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm)= 12.13 ($\text{CH}_3\text{-CH}$), 38.18 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 63.83 (CH-N), 76.37 (CH-O), (126.04 ($\text{CH}_{\text{Ar-o}}$), 127.74($\text{CH}_{\text{Ar-p}}$), 128.30($\text{CH}_{\text{Ar-m}}$), 141.32 (C_{Ar}), 200.10 (CS_2), 27.00, 29.30, 30.06, 34.85 ($\text{CH}_2\text{-Sn-}\delta$, $\text{CH}_2\text{-Sn-}\gamma$, $\text{CH}_2\text{-Sn-}\beta$ y $\text{CH-Sn-}\alpha$)

RMN ^{119}Sn : (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm)= -29.1.

E. M. FAB⁺ (m/z): [$\text{R}_3\text{M}(\text{DTCEFE})$]⁺ 608 (2%), [$\text{R}_2\text{M}(\text{DTCEFE})$]⁺ 526 (P.B.), [R_3M]⁺ 369 (8%), [$\text{M}(\text{DTCEFE})$]⁺ 360 (37%).

(N-METIL-N-[(1R,2S)-1-METIL-2-FENIL-2-HIDROXI] ETILDITIOCARBAMATO) DE TRIBUTIL ESTAÑO(IV) (1C)



Rendimiento: 72 %

Fórmula: C₂₃H₄₁NOS₂Sn

P.M: 530.42g/mol.

P.F: 181°C.

A. E. Calculado: C, 52.08; H, 7.79; N, 2.64 %. Obtenido: C, 51.87; H, 7.70; N, 2.59 %.

IR (cm⁻¹) = ν(O-H) 3404, ν(C-H) 3062, ν(C-H) 2954, ν(C≡N) 1464, ν(C-O) 1075, ν(C-S) 1025

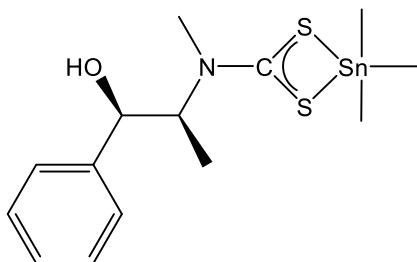
RMN: ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm)= 1.18 (d, 3 H, CH₃-CH, ³J_{H-H}= 8 Hz), 3.34 (s, 3 H, CH₃-N), 5.11 (d, 1 H, CH-OH, ³J_{H-H}= 4 Hz), 5.58 (dc, 1 H, CH-N, ³J_{H-H}= 8 Hz y ³J_{H-H}= 4 Hz), 7.27, 7.35, 7.45 (m, 5 H, H_{Ar-p}, H_{Ar-m} y H_{Ar-o}), 0.88-1.68 (m, t, 27 H, Bu-Sn)

RMN: ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm)= 11.95 (CH₃-CH), 38.59 (CH₃-N), 64.13 (CH-N), 76.22 (CH-O), 126.16 (CH_{Ar-m}), 127.94 (CH_{Ar-p}), 128.55(CH_{Ar-o}), 141.65 (C_{Ar}), 199.9 (CS₂), 13.95, 17.95, 27.34, 28.06 (CH₂-Sn-δ, CH₂-Sn-γ CH₂-Sn-β, CH₂-Sn-α).

RMN ¹¹⁹Sn: (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm)= 24.73.

E. M. FAB⁺ (m/z): [R₃M(DTCEFE)]⁺ 530 (5%), [R₂M(DTCEFE)]⁺ 474 (P.B.), [R₃M]⁺ 291 (32%), [M(DTCEFE)]⁺ 360 (28%).

(N-METIL-N-[(1R,2S)-1-METIL-2-FENIL-2-HIDROXI] ETILDITIOCARBAMATO) DE TRIBUTIL ESTAÑO(IV) (1D)



Rendimiento: 70%

Fórmula: C₁₄H₂₃NOS₂Sn

P.M: 404.17 g/mol.

P.F: 126 °C.

A. E. Calculado: C, 41.60; H, 5.74; N, 3.47 %. Obtenido: C, 41.47; H, 5.68; N, 3.43 %.

IR (cm⁻¹) = ν(O-H) 3392, ν(C-H) 3060, ν(C-H) 2978, ν(C≡N) 1470, ν(C-O) 1077, ν(C-S) 1025

RMN: ¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ (ppm)= 1.16 (d, 3 H, CH₃-CH, ³J_{H-H}= 8 Hz), 3.36 (s, 3 H,

CH₃-N), 5.13 (d, 1 H, CH-OH, ³J_{H-H}= 4 Hz), 5.51 (dc, 1 H, CH-N, ³J_{H-H}= 8 Hz y ³J_{H-H} = 4 Hz), 7.26, 7.34, 7.46 (H_{Ar-p}, H_{Ar-m} y H_{Ar-o}), 0.61 (s, 9 H, Me-Sn), 30 Hz ²J(¹¹⁹Sn-¹H).

RMN: ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm)= 11.69 (CH₃-CH), 38.6 (CH₃-N), 64.13 (CH-N), 76.02 (CH-O), 126.08 (CH_{Ar-o}), 127.96 (CH_{Ar-p}), 128.59 (CH_{Ar-m}), 141.63 (C_{Ar}), 199.11 (CS₂), -0.65 (Me-Sn), 331.25 Hz ¹J(¹¹⁹Sn-¹³C).

RMN ¹¹⁹Sn: (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm)= 24.31.

E. M. FAB⁺ (m/z): [R₃M(DTCEFE)]⁺ 404 (9%), [R₂M(DTCEFE)]⁺ 390 (89%), [R₃M]⁺ 165 (92%), [M(DTCEFE)]⁺ 360 (12%).

7.4 Síntesis de los complejos de la serie 2

BIS (*N*-METIL-*N*-[(1*R*,2*S*)-1-METIL-2-FENIL-2-HIDROXI] ETILDITIOCARBAMATO) DE DIORGANOESTAÑO.

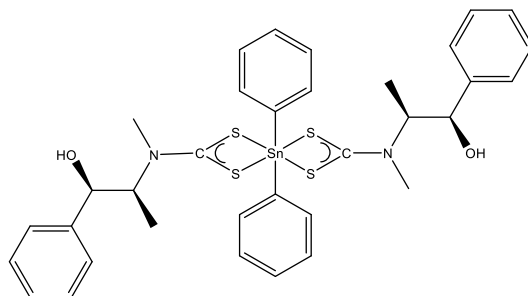
En un matraz bola se adicionó 1 equivalente de la sal de ligante **DTCEFE-Na** disuelta en 20 mL de metanol grado absoluto se hizo reaccionar con 0.5 equivalentes de los respectivos cloruros de diorganoestaño, en 20 mL de metanol grado absoluto, la reacción se llevó a cabo por 24 horas con agitación constante. Las cantidades utilizadas se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10: Cantidades de materia prima utilizadas para los compuestos de la serie 2.

Materias primas	Cantidades (g/mmol)
DTCEFE-Na	0.25/0.9493
Ph ₂ SnCl ₂	0.1631/0.4746
tBu ₂ SnCl ₂	0.1442/0.4746
nBu ₂ SnCl ₂	0.1442/0.4746
Me ₂ SnCl ₂	0.1042/0.4746

El producto de reacción se concentró a sequedad y posteriormente se disolvió en 25 ml de diclorometano, seguido de esto se filtró y la solución filtrada se evaporó en un rotavapor. Los complejos se purificaron mediante precipitación utilizando mezcla de disolventes hexano-diclorometano en frío, obteniendo sólidos blancos, estable a temperatura ambiente y solubles en diclorometano y cloroformo.

BIS (*N*-METIL-*N*-[(1*R*,2*S*)-1-METIL-2-FENIL-2-HIDROXI] ETILDITIOCARBAMATO) DE DIFENIL ESTAÑO(IV) (2A)



Rendimiento: 74 %

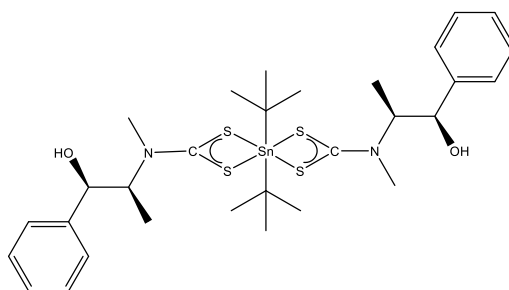
Fórmula: C₃₄H₃₈N₂O₂S₄Sn

P.M: 753.64 g/mol.

P.F: 94 °C.

A. E. Calculado: C, 54.19; H, 5.08; N, 3.72 %. Obtenido: C, 53.96; H, 5.01; N, 3.65 %.
IR (cm^{-1}) = $\nu(\text{O-H})$ 3446, $\nu(\text{C-H})$ 3065, $\nu(\text{C-H})$ 2990, $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1491, $\nu(\text{C-O})$ 1071, $\nu(\text{C-S})$ 1021
RMN: ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm)= 1.23 (d, 6 H, $\text{CH}_3\text{-CH}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz), 3.40 (s, 6 H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 5.12 (d, 2 H, CH-OH , $^3J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz), 4.90 (dc, 2 H, CH-N , $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz y $^3J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz), 7.20–7.35 (m, 10 H, H_{Ar}), 7.20–9.06, (m, 10 H, Ph-Sn)
RMN: ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm)= 11.25 ($\text{CH}_3\text{-CH}$), 38.83 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 63.38 (CH-N), 75.24 (CH-O), 125.89 ($\text{CH}_{\text{Ar-m}}$), 128.53 ($\text{CH}_{\text{Ar-p}}$), 130.43 ($\text{CH}_{\text{Ar-o}}$), 142.23 (C_{Ar}), 196.59 ppm (CS_2), Ph-Sn , 128.92, 129.05, 135.99, 140.72) ($\text{CH}_{\text{Ar-o}}$, $\text{CH}_{\text{Ar-p}}$, ($\text{CH}_{\text{Ar-m}}$ y CH_{Ar})
RMN ^{119}Sn : (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm)= -320.03
E. M. FAB $^+$ (m/z): [$\text{R}_2\text{M}(\text{DTCEFE})_2$] $^+$ 753 (1%), [$\text{RM}(\text{DTCEFE})_2$] $^+$ 677 (7%), [$\text{R}_2\text{M}(\text{DTCEFE})$] $^+$ 514 (P.B.), [$\text{M}(\text{DTCEFE})$] $^+$ 360 (3%).

BIS (N-METIL-N-[(1R,2S)-1-METIL-2-FENIL-2-HIDROXI] ETILDITIOCARBAMATO) DE DIT-BUTIL ESTAÑO(IV) (2B)



Rendimiento: 73 %

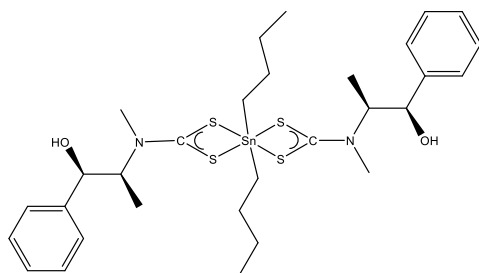
Fórmula: $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_4\text{Sn}$

P.M: 713.66 g/mol.

P.F: 110 °C.

A. E. Calculado: C, 54.49; H, 6.50; N, 3.93 %. Obtenido: C, 53.79; H, 6.41; N, 3.85 %.
IR (cm^{-1}) = $\nu(\text{O-H})$ 3420, $\nu(\text{C-H})$ 3061, $\nu(\text{C-H})$ 2954, $\nu(\text{C}=\text{N})$ 1473, $\nu(\text{C-O})$ 1075, $\nu(\text{C-S})$ 1024
RMN: ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm)= 1.27 (d, 6 H, $\text{CH}_3\text{-CH}$, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz), 3.36 (s, 6 H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 5.05 (d, 2 H, CH-OH , $^3J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz), 5.52 (dc, 2 H, CH-N , $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Hz y $^3J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz), 7.26, 7.34, 7.42, ($\text{H}_{\text{Ar-p}}$, $\text{H}_{\text{Ar-m}}$ y $\text{H}_{\text{Ar-o}}$), ppm, 1.48 ppm (s, 18 H, tBu-Sn)
RMN: ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm)= 11.67 ($\text{CH}_3\text{-CH}$), 37.94 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 60.45 (CH-N), 75.44 (CH-O), 126.08 ($\text{CH}_{\text{Ar-o}}$), 128.15 ($\text{CH}_{\text{Ar-p}}$), 128.63 ($\text{CH}_{\text{Ar-m}}$), 141.31 (C_{Ar}), 200.74 ppm (CS_2), 30.13, 43.44 ($\text{CH}_2\text{-Sn-}\alpha$, C-Sn).
RMN ^{119}Sn : (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm)= -232.32
E. M. FAB $^+$ (m/z): [$\text{RM}(\text{DTCEFE})_2$] $^+$ 657 (3%) (, [$\text{R}_2\text{M}(\text{DTCEFE})$] $^+$ 474 (P.B.), [$\text{M}(\text{DTCEFE})$] $^+$ 360 (64%).

BIS (N-METIL-N-[(1R,2S)-1-METIL-2-FENIL-2-HIDROXI] ETILDITIOCARBAMATO) DE DIBUTIL ESTAÑO(IV) (2C)



Rendimiento: 70 %

Fórmula: C₃₀H₄₆N₂O₂S₄Sn

P.M: 713.66 g/mol.

P.F: 125°C.

A. E. Calculado: C, 50.49; H, 6.50; N, 3.93 %. **Obtenido:** C, 49.83; H, 6.39; N, 3.86 %.

IR (cm⁻¹) = ν(O-H) 3446, ν(C-H) 3062, ν(C-H) 2955, ν(C≡N) 1485, ν(C-O) 1076, ν(C-S) 1026

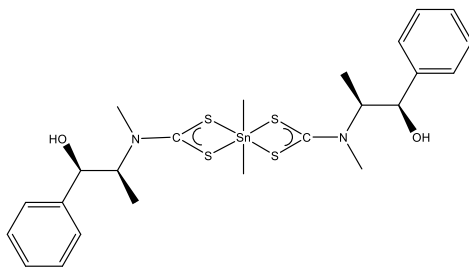
RMN: ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm)= 1.15 (d, 6 H, CH₃-CH, ³J_{H-H}= 7 Hz), 3.26 (s, 6 H, CH₃-N), 5.00 (d, 2 H, CH-OH, ³J_{H-H}= 3.5 Hz), 5.38 (dc, 2 H, CH-N, ³J_{H-H}= 7 Hz y ³J_{H-H}= 3.5 Hz), 7.27, 7.36, 7.45 (H_{Ar-p}, H_{Ar-m} y H_{Ar-o}), 0.87-1.84 (m, t, 18H, Bu-H)

RMN: ¹³C (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm)= 10.67 (CH₃-CH), 36.87 (CH₃-N), 62.45 (CH-N), 74.95 (CH-O), 124.96 (CH_{Ar-o}), 126.87 (CH_{Ar-p}), 127.41(CH_{Ar-m}),140.19 (C_{Ar}), 200.28 (CS₂), 12.82, 26.82, 27.53, 28.03 (CH₂-Sn-δ, CH₂-Sn-γ, CH₂-Sn-β, CH₂-Sn-α).

RMN ¹¹⁹Sn: (CDCl₃, 500 MHz) δ (ppm)= -333.13.

E. M. FAB⁺ (m/z): [RM(DTCEFE)₂]⁺ 657 (4%) (, [R₂M(DTCEFE)]⁺ 474 (P.B.), [M(DTCEFE)]⁺ 360 (15%).

BIS (N-METIL-N-[(1R,2S)-1-METIL-2-FENIL-2-HIDROXI] ETILDITIOCARBAMATO) DE DIMETIL ESTAÑO(IV) (2D)



Rendimiento: 72 %

Fórmula: C₂₄H₃₄N₂O₂S₄Sn

P.M: 629.50 g/mol.

P.F: 142° C.

A. E. Calculado: C, 45.79; H, 5.44; N, 4.45 %. **Obtenido:** C, 45.60; H,5.36; N, 4.37 %.

IR (cm^{-1}) = $\nu(\text{O-H})$ 3368, $\nu(\text{C-H})$ 3062, $\nu(\text{C-H})$ 2961, $\nu(\text{C}\equiv\text{N})$ 1472, $\nu(\text{C-O})$ 1077, $\nu(\text{C-S})$ 1024
RMN: ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm)= 1.22 (d, 6 H, $\text{CH}_3\text{-CH}$, $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz), 3.35 (s, 6 H, $\text{CH}_3\text{-N}$), 5.11 (d, 2 H, CH-OH , $^3J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz), 5.39 (dc, 2 H, CH-N , $^3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz γ $^3J_{\text{H-H}} = 3.5$ Hz), 7.26, 7.34, 7.45, ($\text{H}_{\text{Ar-p}}$, $\text{H}_{\text{Ar-m}}$ γ $\text{H}_{\text{Ar-o}}$), 1.51 (s, 6 H, Me-H), 85 Hz $^2J(^{119}\text{Sn-}^1\text{H})$.
RMN: ^{13}C (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm)= 11.67 ($\text{CH}_3\text{-CH}$), 38.04 ($\text{CH}_3\text{-N}$), 63.83 (CH-N), 75.97 (CH-O), 126.12 ($\text{CH}_{\text{Ar-o}}$), 128.11 ($\text{CH}_{\text{Ar-p}}$), 128.67 ($\text{CH}_{\text{Ar-m}}$), 141.45 (C_{Ar}), 200.62 (CS_2), 8.73 (Me-Sn), 675 Hz $^1J(^{119}\text{Sn-}^{13}\text{C})$.
RMN ^{119}Sn : (CDCl_3 , 500 MHz) δ (ppm)= -330.98.
E. M. FAB+ (m/z): [$\text{R}_2\text{M}(\text{DTCEFE})_2$] $^+$ 629 (1%), [$\text{RM}(\text{DTCEFE})_2$] $^+$ 615 (2%), [$\text{R}_2\text{M}(\text{DTCEFE})$] $^+$ 390 (P.B.)

8. BIBLIOGRAFÍA:

- [1] C. M. Che, S. W. Lai, *Coord. Chem. Rev.* 249 (2005) 1296.
- [2] D. L. Philips, C. M. Che, M. C. Tse, *Coord. Chem. Rev.*, 249 (2005) 1476
- [3] K. Saito, T. Arai, N. Takahashi, T. Tsukuda y T. Tsubomura, *Dalton Trans.* (2006) 4444.
- [4] M. Afzaal, D. J. Crouch, P. O. Brien, D. J. Williams, *J. Mater Chem.* 14 (2004) 233.
- [5] R. C. Mehrotra, G. Srivastava, B.P.S. Chauhan, *Coord. Chem. Rev.* 55 (1984) 207.
- [6] E. R. T. Tiekink, *Main Group Metal Chem.* 15 (1992) 161.
- [7] V. K. Jain, *Coord. Chem. Rev.* 809 (1994) 135.
- [8] C. Silvestru, J.E. Drake, *Coord. Chem. Reviews.* 223 (2001) 117.
- [9] N. Awang, I. Baba, B. M. Yamin, M. S Othman, N. F. Kamaludin, *J. Applied Sci.* 8 (2011) 310.
- [10] S. S Garje, V. K. Jain, *Coord. Chem. Rev.* 236 (2003) 35.
- [11] B. J. Chen, N. S. Jamaludin, C. H. Khoo, T. H. See, J. H. Sim, Y. K. Cheah, S. N. A. Halim, H. L. Seng, E. R. T. Tiekink, *J. Inorg. Biochem.* 163 (2016) 68.
- [12] H. P. S. Chauhan, U. P. Singh, *Appl. Organometal. Chem.* 20 (2006) 404.
- [13] B. Martinez, J. C. Orte, M. Miro, G Crovetto, J. Thomas, *J. of Chromatogr. A* 655 (1993) 45.
- [14] G. Crovetto, M. I. Gómez, J. Thomas. *Anal. Real. Acade. Farm.* 58 (1992) 49.
- [15] R. G. Swisher, J.F. Vollano, V. Chandrasekhar, R.O. Day, R.R. Holmes, *Inorg. Chem.* 23 (1984) 3147.
- [16] C. Pellerito, L. Nagy, L. Pellerito, A. Szorcisk, *J. Organomet. Chem.* 691 (2006) 1733.
- [17] A. Alama, B. Tasso, F. Novelli, F. Sparatore, *Drug Discov. Today.* 14 (2009) 500.
- [18] A. Szorcisk, L. Nagy, L. Pellerito, E. Nagy, F.T. Edelmann, *J. Radioanal. Nucl. Chem.* 252 (2002) 523.
- [19] D. C. Menezes, F.T. Vieira, G.M. De Lima, J.L. Wardell, M.E. Cortés, M.P. Ferreira, M. a Soares, a Vilas Boas, *Appl. Organomet. Chem.* 22 (2008) 221.
- [20] F. Javed, M. Sirajuddin, S. Ali, N. Khalid, M.N. Tahir, N.A. Shah, Z. Rasheed, M.R. Khan, *Polyhedron.* 104 (2016) 80.
- [21] E. R. T. Tiekink, *Appl. Organomet. Chem.* 22 (2008) 533.
- [22] K. Ramasamy, V.L. Kuznetsov, K. Gopal, M.A. Malik, J. Raftery, P.P. Edwards, P. O'Brien, *Chem. Mater.* 25 (2013) 266.
- [23] N. Singh, S. Bhattacharya, *J. Organomet. Chem.* 700 (2012) 69.
- [24] W.C. Evans, *Alkaloids. In: Trease and Evans Pharmacognosy, Saunders/ Elsevier, US* (2009) 1218.
- [25] P.M. Dewick *Medicinal natural products. Wiley, Inglaterra* (1997) 404.
- [26] D. Samenuk, M.S. Link, M.K. Homoud, R. Contreras, T.C. Theoharides, P.J. Wang, *Mayo Clin Proc.* 77 (2002) 12.
- [27] W. Martindale, *The extra pharmacopoeia XI, Royal Pharmaceutical society, Inglaterra* (1996) 2739.
- [28] R. Contreras, A. Flores Parra, H. C. López Sandoval, N. Barba-Behrens, *Coord. Chem. Rev.* 251 (2007) 1852.
- [29] H. Nishimura, O. Yamauchi, H. Takamatsu, *Chem. Pharm. Bull.* 12 (1964) 1004.

- [30] S. Bouquillon, S. Humbel, U. Létinois-Halbes, F. Henin, J. Muzart, J. Organomet. Chem. 687 (2003) 377.
- [31] A. G. Myers, H. Bryant, H.C. Yang, L. McKinstry, D.J. Kopecky, J.L. Gleason, J. Am. Chem. Soc. 119 (1997) 6496.
- [32] M. Motohashi, Y. Amano, T. Uno, Bull. Chem. Soc. Jpn. 41 (1968) 2007.
- [33] T. Zöllner, L. Iovkova-Berends, T. Berends, C. Dietz, G. Bradtmöller, K. Jurkschat, Inorg. Chem. 50 (2011) 8645.
- [34] D. M. Turdybekov, M. B. Isabaeva, K. M. Turdybekov, O. A. Nurkenov, M. K. Ibraev, A. M. Gazaliev Russ. J. Gen. Chem. 7 (2005) 1139.
- [35] Espigares, G. Crovetto, R. Gálvez, Environ. Toxicol. Water Qual. 13 (1998) 165.
- [36] A. Ariza Roldán, E. López Cardoso, M. Rosas-Valdez, P. Roman Bravo, D. Vargas Pineda, R. Cea Olivares, M. Acevedo Quiroz, R. S. Razo Hernández, P. Alvarez Fitz, V. Jancik, Polyhedron. 134 (2017) 221.
- [37] O. S. Jung, Y. S. Sohn, Bull. Korean Chem. Soc. 9 (1988) 365.
- [38] D. Coucouvanis, Prog. Inorg. Chem. 11 (1970) 233.
- [39] (a) D. Coucouvanis, Prog Inorg Chem. 23 (1979) 233.
(b) Gd Thorn, R. Ludwig. Elsevier, Holanda, (1981) 40.
- [40] J. Cookson, P. D. Beer, J. Chem. Soc., Dalton Trans. (2007) 1459.
- [41] G. Hogarth, Mini-Rev Med chem., 12 (2012) 1202.
- [42] (a) G. Hogarth, Prog. Inorg. Chem. 53 (2005) 71.
(b) C. Rafin, E. Veignie, M. Sancholle, D. Postal, C. Len, P. Villa, G. Ronco, J. Agric. Food Chem. 48 (2000) 5278.
(c) L. Ronconi, C. Marzano, P. Zanello, M Corsini, G. Miolo, C. Macca, A. Trevisan, D. Fregona, J. Med. Chem. 49 (2006) 1648.
(d) G. H. Elgemeie, S.H. Sayed, Synthesis (2001) 1747.
- [43] B. Cvek, Z.T. Dvorak, Curr. Pharm. Des. 30 (2007) 3155.
- [44] (a) N. N. Yarovenko, A. S. Vasileva, Zh. Obshch. Khim. 29 (1959) 3786.
(b) L. M. Yagupol'skii, M. I. Dronkina, Zh. Obshch. Khim. 36 (1966) 1309.
(c) B. Baasner, G. M. Petruck, H. Hagemann, E. Klauke, Chem. Abstr. 97 (1982) 181.
- [45] T. I. Bychkova, M. A. Vasiléva, L. B. Krivdin, A. V. Kalabina, Zh. Org. Khim. 20 (1984) 2114.
- [46] B. Banerjee, Kautsch. Gummi. Kunstst. 37 (1984) 21.
- [47] J. Kelm, D. Gross, Rubber Chem. Technol. 58 (1985) 37.
- [48] S. K. Delap, J. K. Skeeles, D. L. Kreider, C. E. Whitfill, J. N. Beasley, G. E. Houghten, E. M. Walker, Jr., D. J. Cannon, Avian Diseases 1 (1989) 8.
- [49] S. K. Delap, J. K. Skeeles, D. L. Kreider, C. E. Whitfill, J. N. Beasley, G. E. Houghten, E. M. Walker, Jr., D. J. Cannon, Res. Comm. Chem. Pathol. Pharmacol. 56 (1987) 253.
- [50] P. J. Heard, K. D. Karlin, Prog. Inorg. Chem. 53 (2005) 2.
- [51] C. Preti, G. Tosi, and P. Zannini, J. Mol. Struct. 65 (1980) 283.
- [52] B. F. Hoskins, R. L. Martin, N. M. Rohde, Aust. J. Chem. 29 (1976) 213.
- [53] J. Otera, T. Hinoshi, R. Okawara, J. Organomet. Chem. 202 (1980) 93.
- [54] J. Otera, Organomet. Chem. 221 (1981) 57.
- [55] D. Dakternieks, H. Zhu, D. Masi, C. Mealli, Inorg. Chim. Acta 211 (1993) 155.
- [56] N. Seth, V. D. Gupta, H. Noth, M. Thomann, Chem. Ber. 125 (1992) 1523.

- [57] J. M. Hook, B. M. Linahan, R. L. Taylor, E. R. T. Tiekink, L. van Gorkom, L. K. Webster, *Main Group Met. Chem.* 17 (1994) 293.
- [58] J. P. Fuentes Martínez, I. Toledo Martínez, P. Román-Bravo, P. García y García, C. Godoy-Alcántar, M. López Cardoso, H. Morales Rojas *Polyhedron* 28 (2009) 3953.
- [59] V. Barba, B. Arenaza, J. Guerrero, R. Reyes *Heteroatom Chemistry* 23 (2012) 3953.
- [60] H. A. Bent, *Chem. Rev.* 3 (1961) 275.
- [61] A. K. Mohamed, N. Auner, M. Bolte, *Acta Crystallogr.* E59 (2003) m190.
- [62] P. F. Lindley, P. Carr, *J. Cryst. Mol. Struct.* 4 (1974) 173.
- b) N. W. Alcock, J. Culver, S. M. Roe, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1992) 1477.
- [63] V. J. Hall, E. R. T. Tiekink, *Main Group Met. Chem.* 18 (1995) 611.
- [64] V. J. Hall, E. R. T. Tiekink, *Main Group Met. Chem.* 21 (1998) 245.
- [65] K. Kim, J. A. Ibers, O. S. Jung, Y. S. Sohn, *Acta Crystallogr., Sect. C* 43 (1987) 2317.
- [66] D. Dakternieks, H. Zhu, D. Masi, C. Mealli, *Inorg. Chem.* 31 (1992) 3601.
- [67] A. W. Addison, T. N. Rao, J. Reedijk, J. van Rijn, G. C. Verschoor, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1984) 1349.
- [68] S. C. Xue, H. D. Yin, Q. Wang, D. Wang, *Heteroat. Chem.* 16 (2005) 271.
- [69] H. D. Yin, Y. Wang, C. H. Wang, *Chin. J. Inorg. Chem.* 23 (2004) 926.
- [70] E. R. T. Tiekink, V. J. Hall, M. A. Buntine, *Z. Kristallogr.* 214 (1999) 124.
- [71] G. M. Sheldrick, W. S. Sheldrick, *J. Chem. Soc. A* (1970) 490.
- [72] X. Song, C. Cahill, G. Eng, *Main Group Met. Chem.* 25 (2002) 13.
- [73] D. Zhu, R. Zhang, C.-L. Ma, H.-D. Yin, *Indian J. Chem. Sect. A* 41 (2002) 1634.
- [74] H. D. Yin, C. H. Wang, C. L. Ma, H. X. Fang, *J. Jilin Univ. Sci.* 41 (2003) 361.
- [75] R Reyes Martínez, P. García y García, M. López Cardoso, H. Höpfl, H. Tlahuext, *Dalton Trans.* (2008), 6624.
- [76] Y. Yu, H. Yang, Z. Wei, L. Tang, *Heteroat. Chem.*, 25 (2014) 274.
- [77] I. P. Ferreira, G. M. de Lima, E. B. Paniago, W. R. Rocha, J. A. Takahashi, C. B. Pinheiro, J. D. Ardisson. *Polyhedron*. 79 (2014) 161.
- [78] D. A. Brown, W. K. Glass, M. A. Burke, *Spectrochimica Acta*. 32 (1976) 137.
- [79] F. Bonati and R. Uqo, *J. Organometall. Chem.* 10 (1967) 257.
- [80] F. A. Cotton J. A. McCleverty, *Inorg. Chem.* 3 (1964) 1398.
- [81] H. L. M. Van Gaal, J. W. Diesveld, F. W. Pijpers, J. G. M, Van Der Linden, *Inorg. Chem.* 11 (1979) 3251.
- [82] M. Karplus J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* 38, (1963) 2803.
- [83] T. D. Alger, D. M. Grant, E. G. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 5397.
- [84] G. Barone, T. Chaplin, T. G. Hibbert, A. T. Kana, M. F. Hahon, K. C. Molloy, I. D. Worsley, I. P. Parkin, L. S. Price, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (2002) 1085.
- [85] M. F. Mahon, K. C. Molloy, P. C. Waterfield, *Organometallics*. 12 (1993) 769.
- [86] A. T. Kana, T. G. Hibbert, M. F. Mahon, K. C. Molloy, I. P. Parkin, L. S. Price, *Polyhedron*. 20 (2001) 2989.
- [87] N. Seth, A. K. Mishra, V. D. Gupta, *Synth. React. Inorg. Met. -Org. Chem.* 20 (1990) 1001.
- [88] T. G. Hibbert, M. F. Mahon, K. C. Molloy, *Main Group Met. Chem.* 22 (1999) 235.
- [89] M. Sirajuddin, S. Ali, M. N. Tahir, *Inorg. Chim. Acta*. 439 (2016) 145.
- [90] M. Sirajuddin, S. Ali, V. McKee, S. Zaib, J. Iqbal, *RSC Adv.* 4 (2014) 57505.

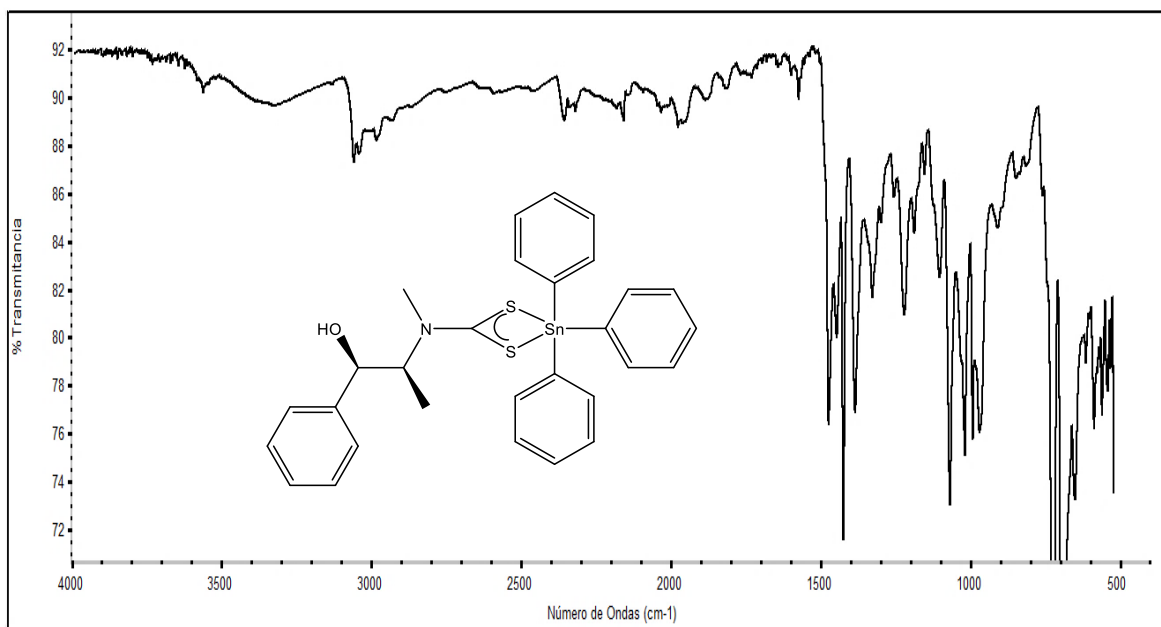
- [91] T.P. Lockhart, W.F. Manders, *Inorg. Chem.* 25 (1986) 583.
- [92] P. J. Smith, *Ann R. NMR. S.* 8 (1978) 299.
- [93] B. Wrackmeyer, *Ann R. NMR. S.* 16 (1985) 84.
- [94] R. Kadu, H. Roy, V.K. Singh, *Appl. Organomet. Chem.* 29 (2015) 746.
- [95] F. Shaheen, Zia-Ur-Rehman; S. Ali, A. Meetsma, *Polyhedron.* 31 (2012) 697.
- [96] Y. Anjaneyulu, R.P. Rao, *Synth. React. Inorg. Met. Chem.* 16 (1986) 257.
- [97] W. Rehman, M.K. Baloch, A. Badshah, *Eur. J. Med. Chem.* 43 (2008) 2380.
- [98] J. O. Adeyemi, D.C. Onwudiwe, A.C. Ekennia, R.C. Uwaoma, E.C. Hosten, *Inorg. Chim. Acta* 477 (2018) 148.
- [99] N. Farrell, *Compr. Coord. Chem. II* 11 (2012) 809.
- [100] S. Rafique, M. Idrees, A. Nasim, A. Haji, A. Athar, *Biotechnol. Mol. Biol. Rev.* 5 (2010) 38.
- [101] A. Bagchi, P. Mukherjee, A. Raha, *Int. J. Recent Adv. Pharm. Res.* 5 (2015) 171.
- [102] A. Alama, B. Tasso, F. Novelli, F. Sparatore, *Drug Discov. Today* 14 (2009) 500.
- [103] M. J. Selwyn, *Organotin Compounds: New Chemistry and Applications*, American Chemical Society, USA, (1976) 204.
- [104] K. Cain, *Biochem. J.* 162 (1977) 575.
- [105] K. Cain, R. L. Hyams, D. E. Griffiths, *FEBS Lett.* 82 (1977) 23.
- [106] L. Niu, Y. Li, Q. Li, *Inorg. Chim. Acta* 423 (2014) 2.
- [107] M. K. Amir, S. Khan, Zia-Ur-Rehman; A. Shah, I. S. Butler, *Inorg. Chim. Acta* 423 (2014) 14.
- [108] E. R. T. Tiekink, *Appl. Organomet. Chem.* 22 (2008) 533.
- [109] F. Shaheen, M. Sirajuddin, S. Ali, Zia-ur Rehman, P. J. Dyson, N. AliShah, M. Nawaz Tahir, *J. Org. Chem.* 856 (2018) 13.
- [110] J. Sharma, Y. Singh, A. K. Rai, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, 112 (1996) 19.
- [111] X. Song, R. Pike, G. Eng, *Anal. Sci.: X-Ray Struct. Anal. Online* 22 (2006) 137.
- [112] I. P. Ferreira, G. M. de Lima, E. B. Paniago, W. R. Rocha, J. A. Takahashi, C. B. Pinheiro, J. D. Ardisson., *Eur. J. of Med. Chem.* 58 (2012) 493.
- [113] N. Awang, N. F. Kamaludin, I. Baba, K. M. Chan, N. F. Rajab, A. Hamid, *Orient. J. Chem* 32 (2016) 101.
- [114] A. Faizah, A. Muthalib, I. Baba, Y. Farina, M. W. Samsudin, *Malaysian J. Anal. Sci.* 15 (2011) 106.
- [115] M. Mahato, S. Mukherji, K. Van Hecke, K. Harms, A. Ghosh, H. Pada Nayek, *Journal of Organometallic Chemistry* 853 (2017) 27.
- [116] A. C. Ekennia, D. C. Onwudiwe, A.A. Osowole, L. O. Olasunkanmi, E. E. Ebenso, *J. Chem.* (2016) 1.
- [117] Y. S. Tarahovsky, *Plant Signal Behav.* 3 (2008) 1.
- [118] J. O. Adeyemi, D. C. Onwudiwe, *Molecules.* 23 (2018) 2571.
- [119] S. Jabbar, I. Shahzadi, R. Rehman, H. Iqbal, Q. Balouch, A. Jamil, R. Kousar, S. Ali, S. Shahzadi, M. A. Choudhary, *J. Coord. Chem.* 65 (2012) 572.
- [120] N. Awang, S. M. Mohktar, N. M. Zin, N. F. Kamaludin, *Asian J. Applied Sci.* 8 (2015) 165.
- [121] CrysAlis PRO, Version 1.171.3632, Agilent Technologis Ltd, Yarnton, Oxfordshire, England, 2014

- [122] G. M. Sheldrick, SHELXS97, Program for solution of crystal structures, University of Gottingen, Germany, 1997
- [123] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. Sect. C* 71, (2015) 3.
- [124] J. L. Rios, M. C. Recio, A. Villar, *J. Ethnopharmacol.* 23 (1988) 127.

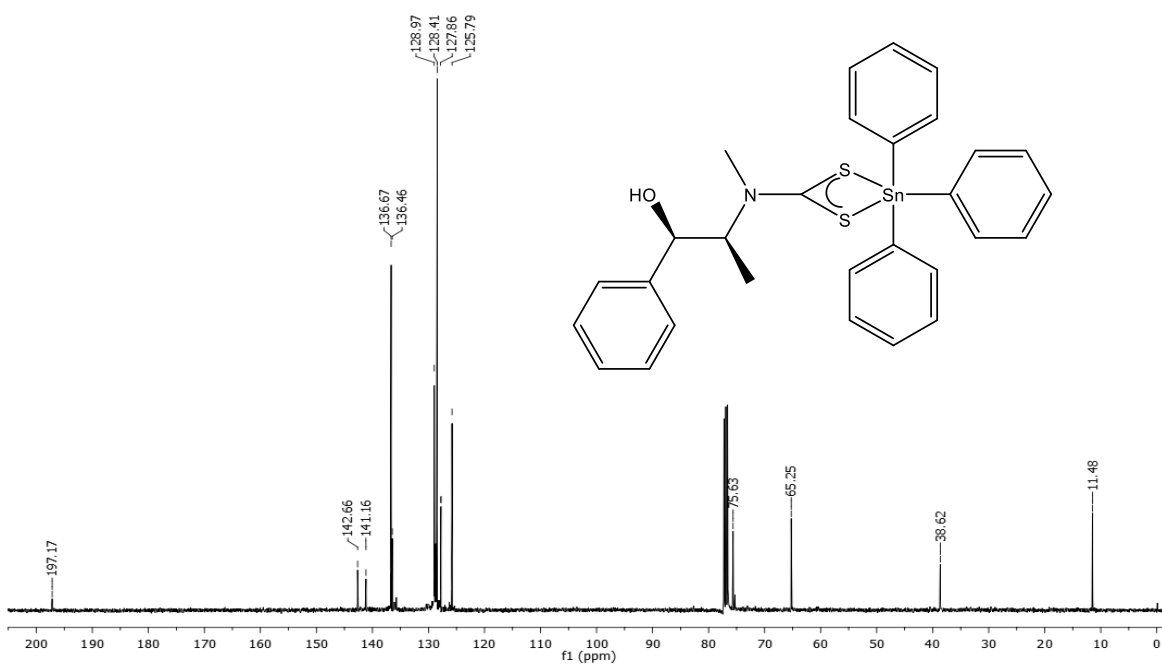
ANEXOS.

Serie 1

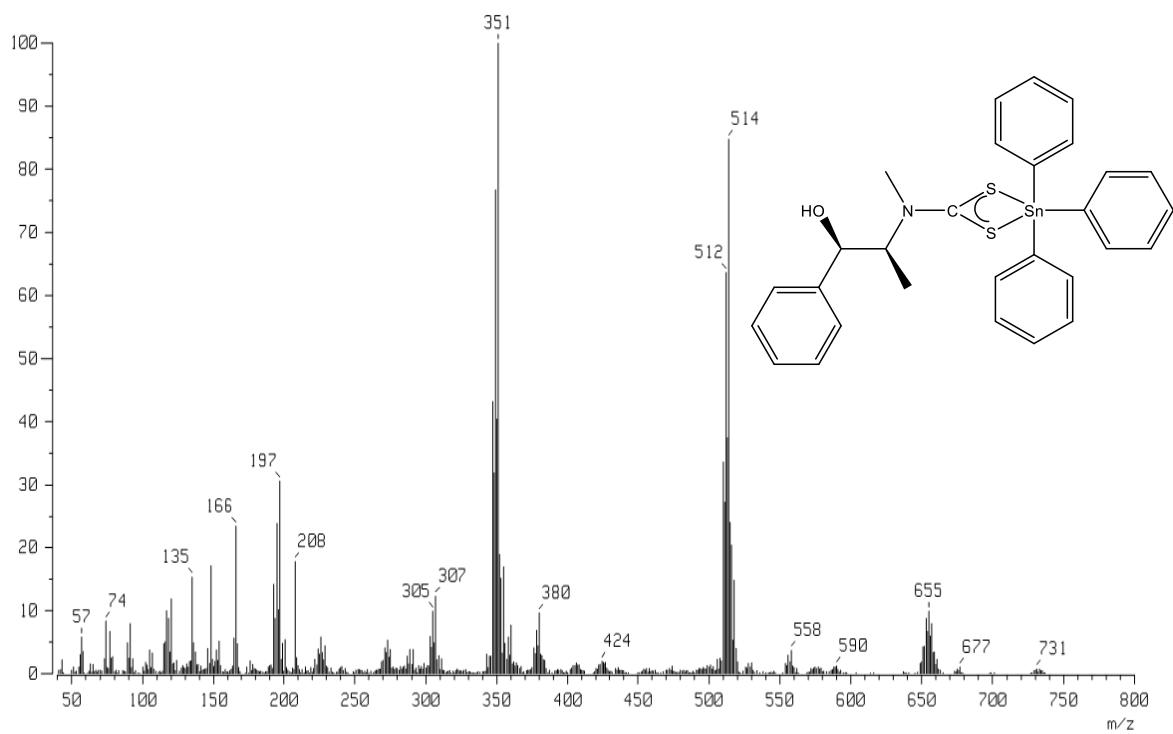
Complejo 1A



Espectro IR

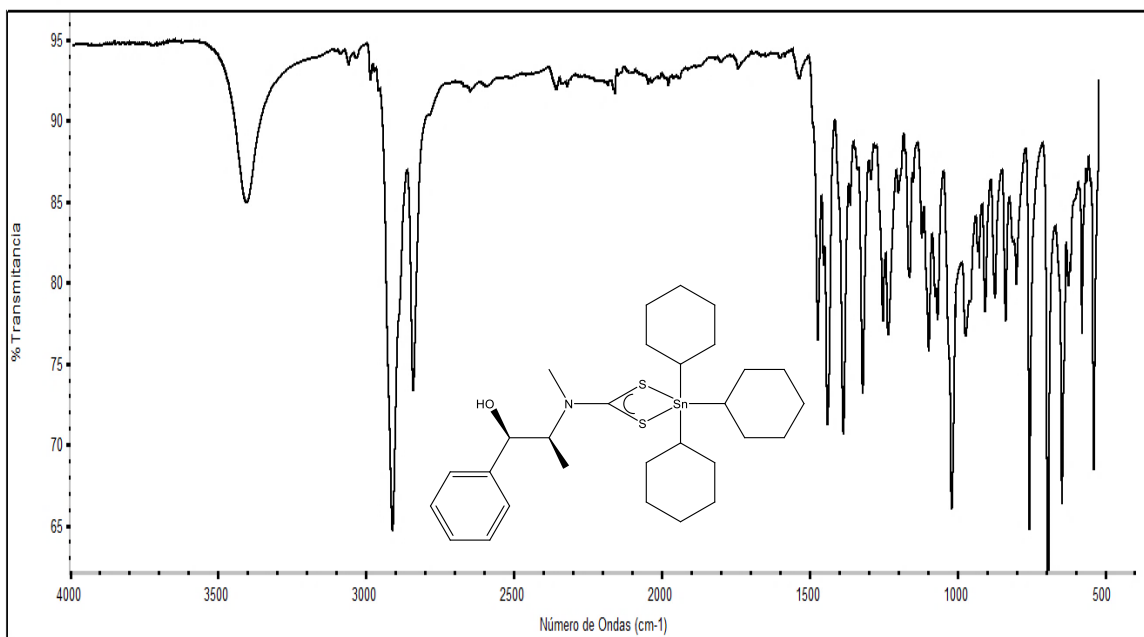


Espectro de RMN de ¹³C en CDCl₃

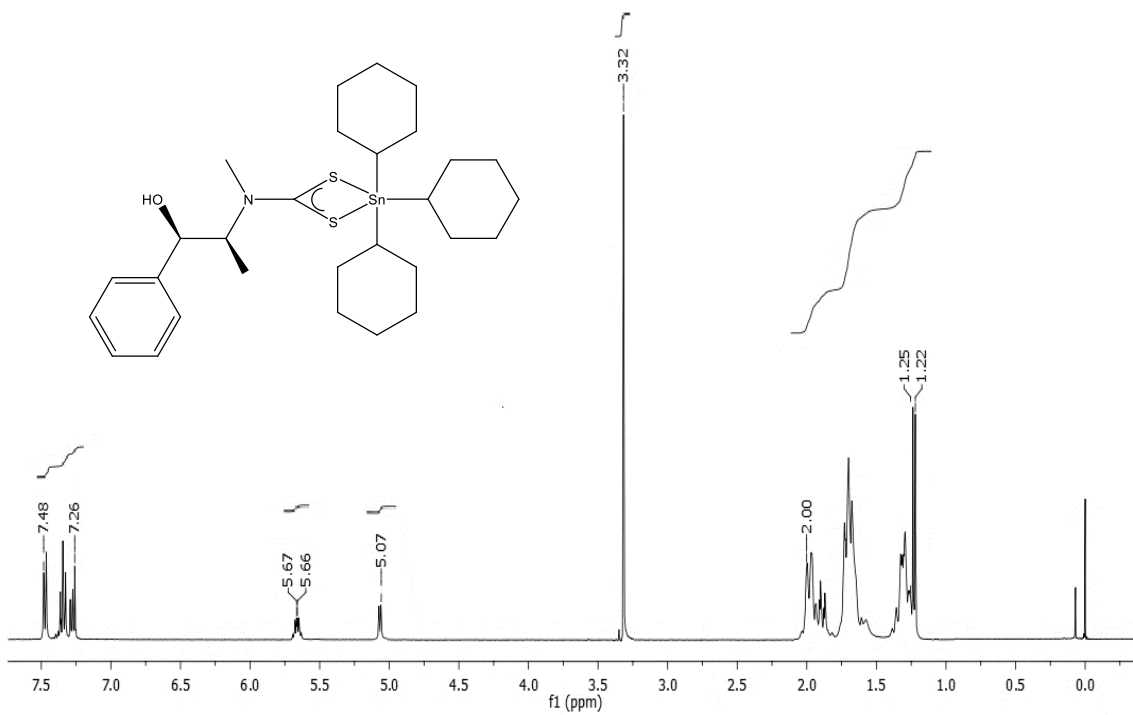


Espectro de E.M. FAB⁺

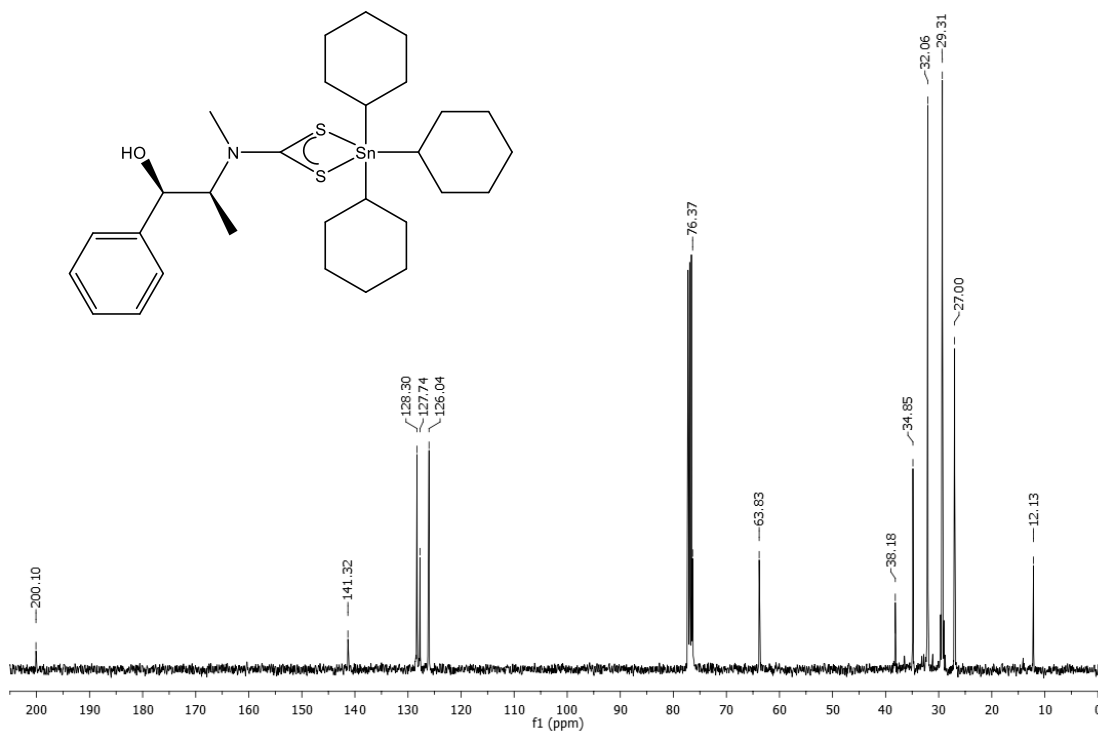
Complejo 1B



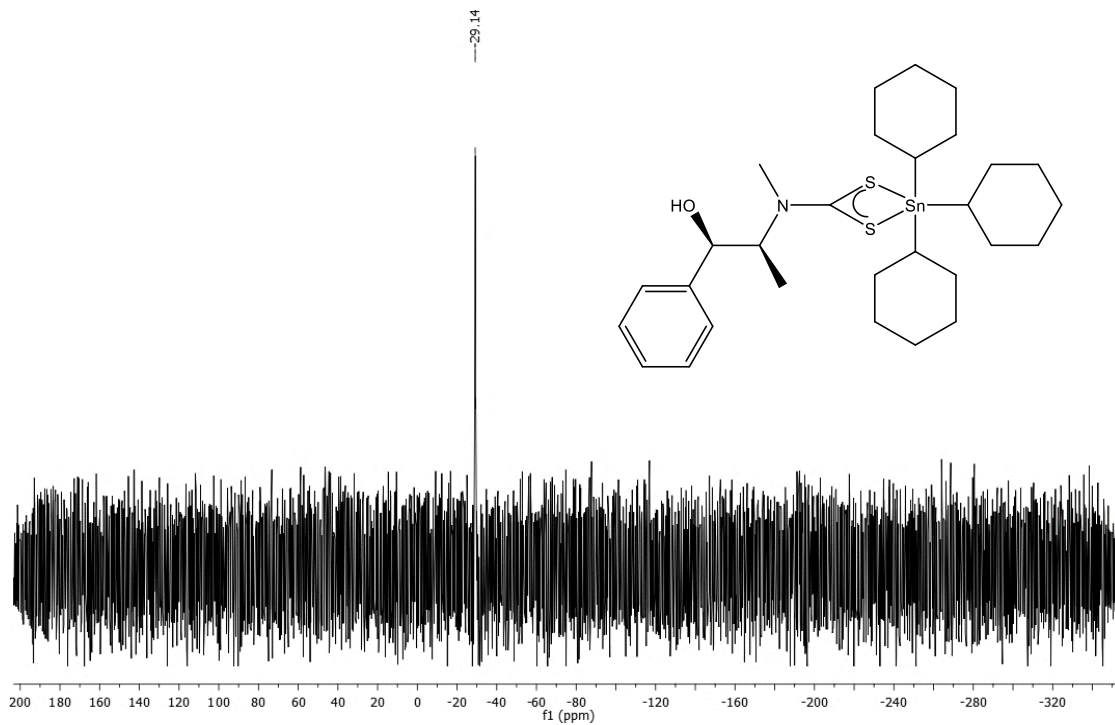
Espectro IR



Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3

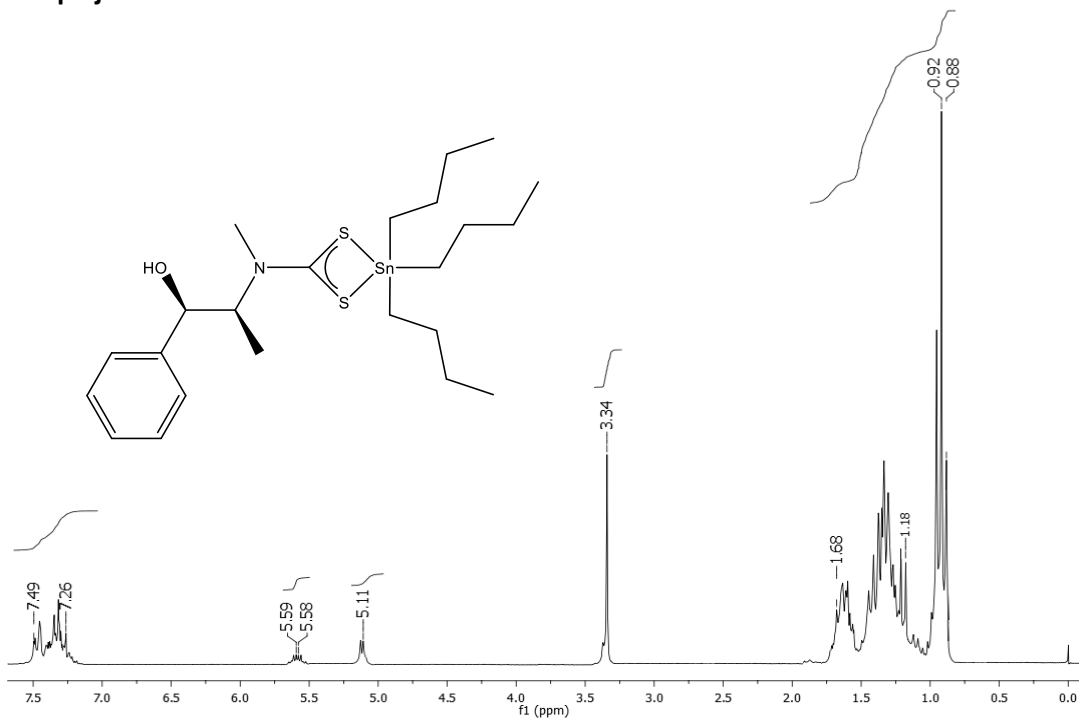


Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3

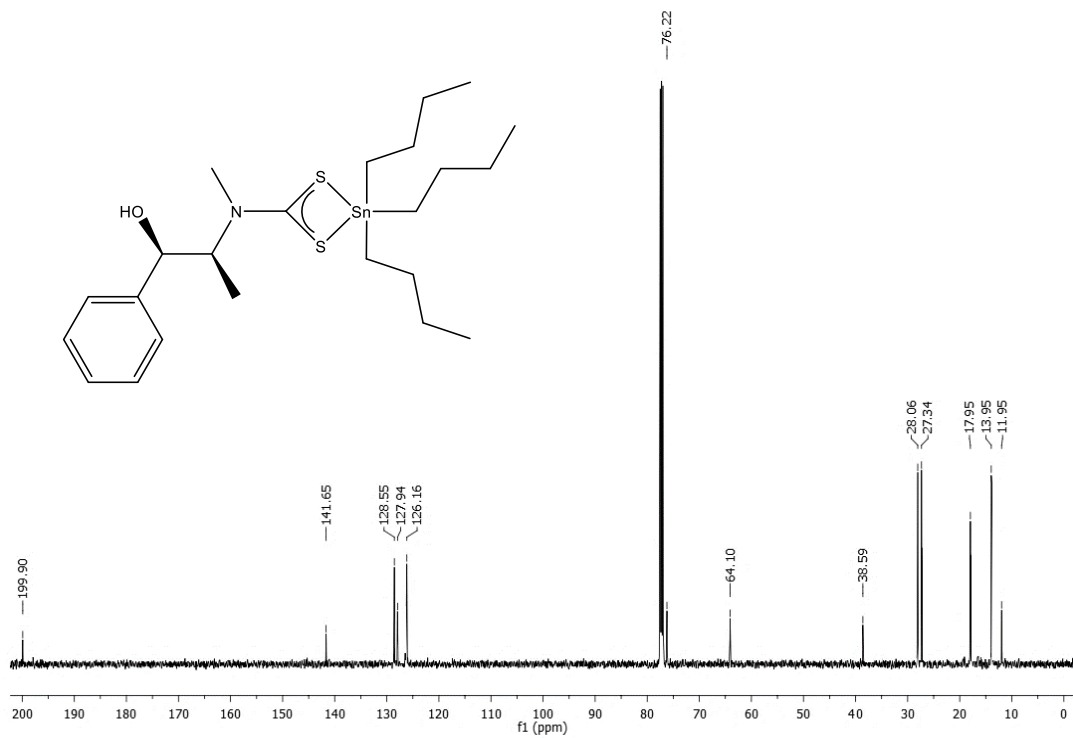


Espectro de RMN de ^{119}Sn en CDCl_3

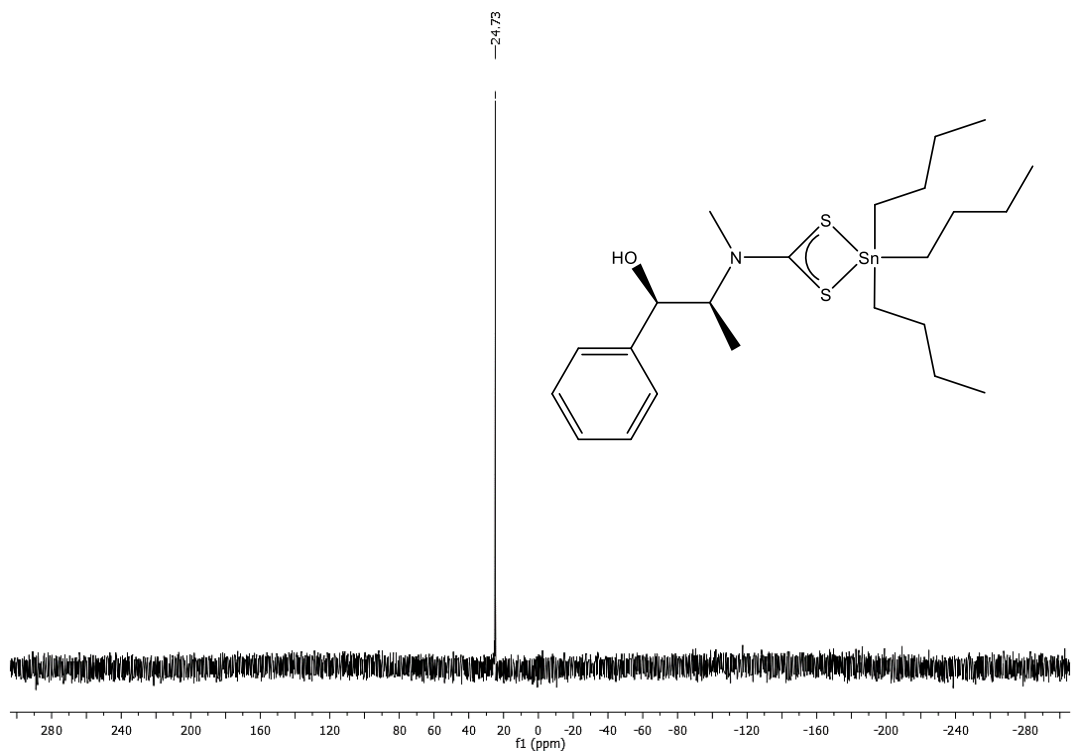
Complejo 1C



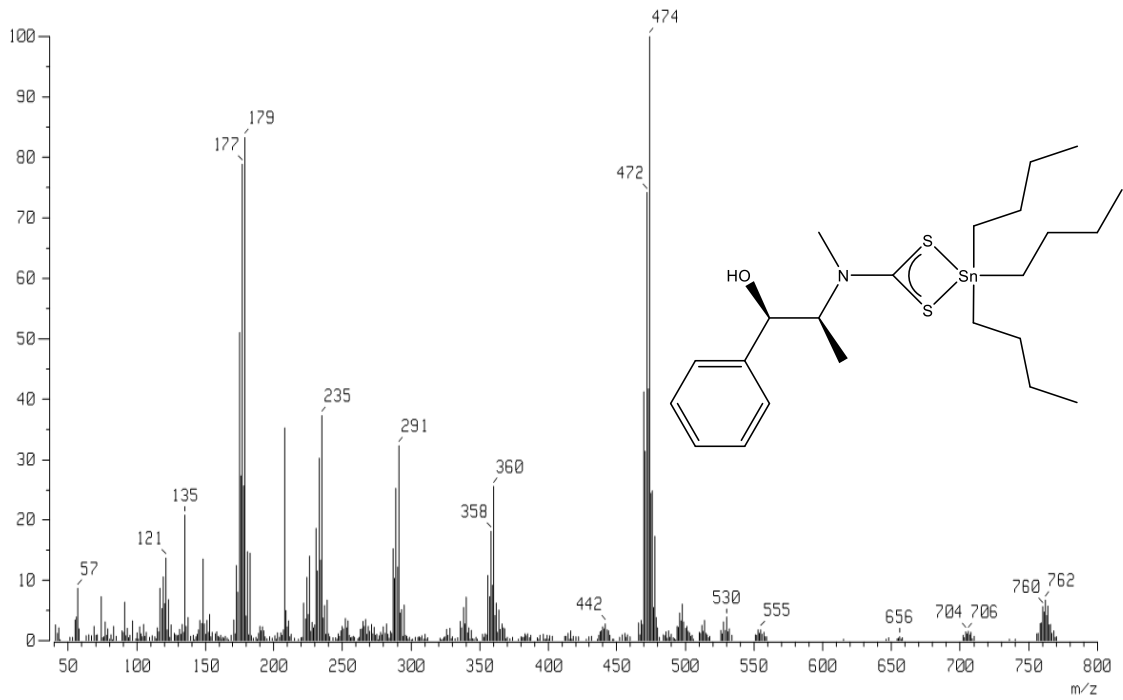
Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3



Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3

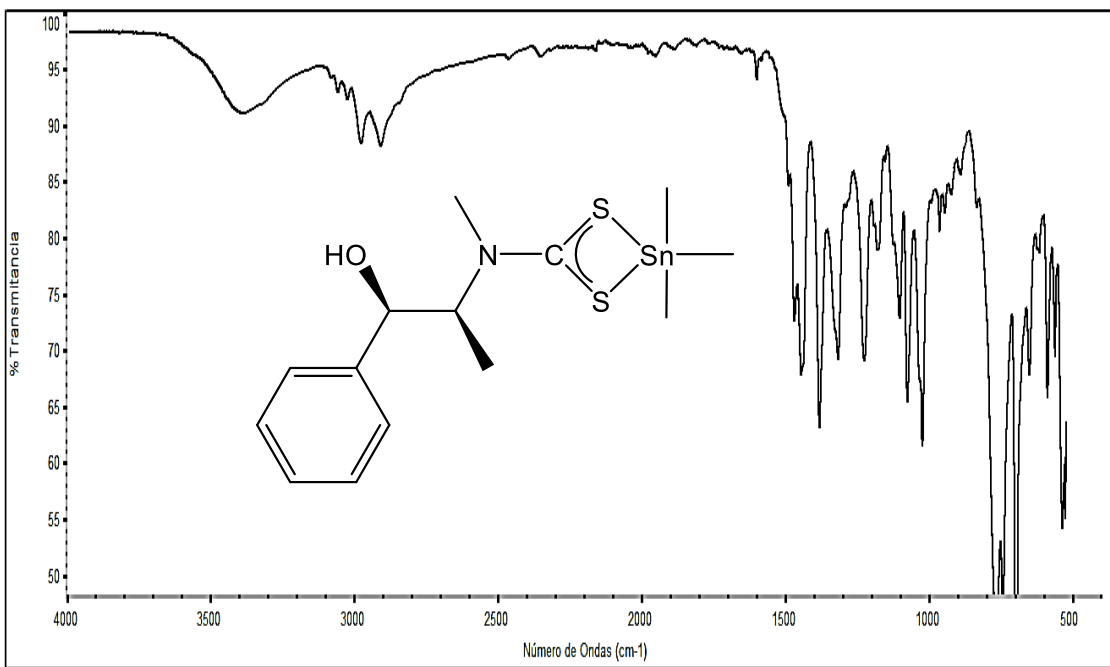


Espectro de RMN de ^{119}Sn en CDCl_3

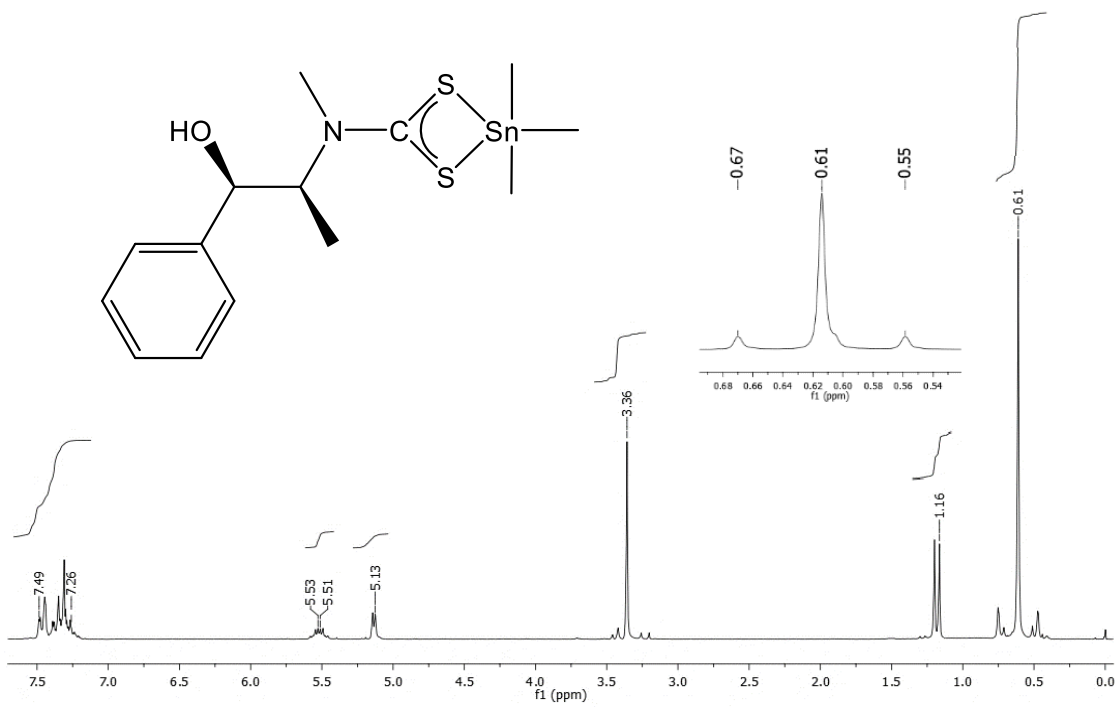


Espectro de E.M. FAB⁺ en CDCl₃

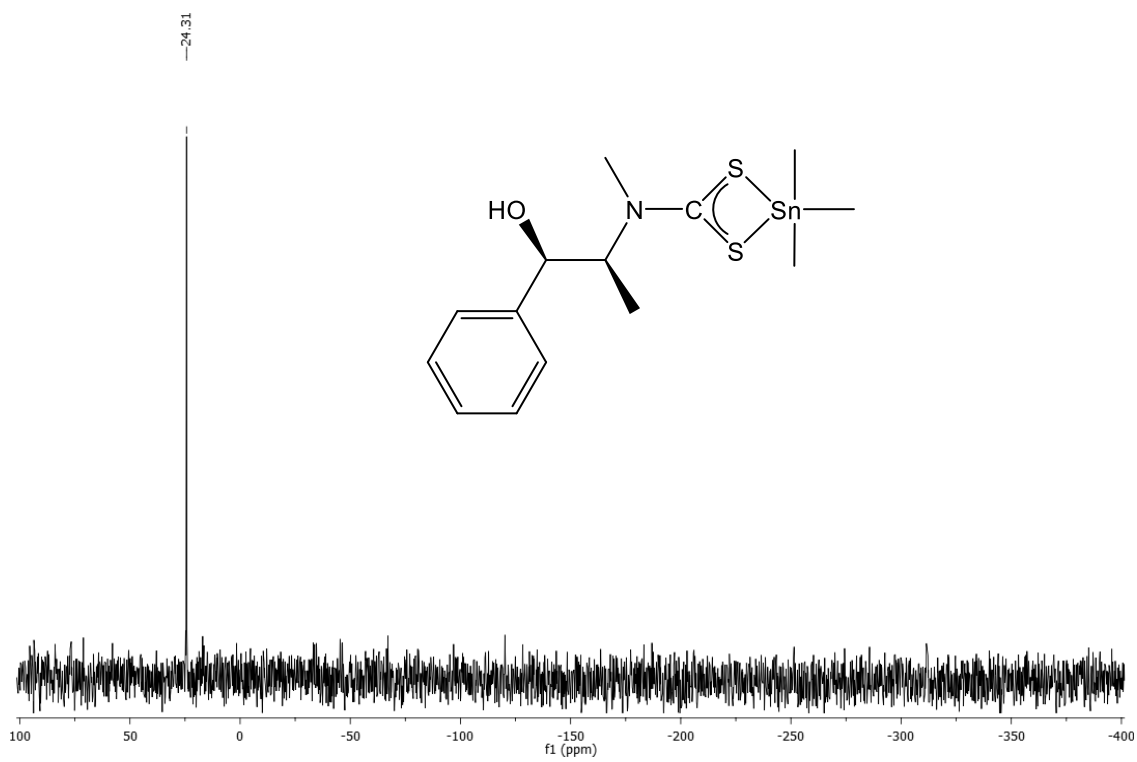
Complejo 1D



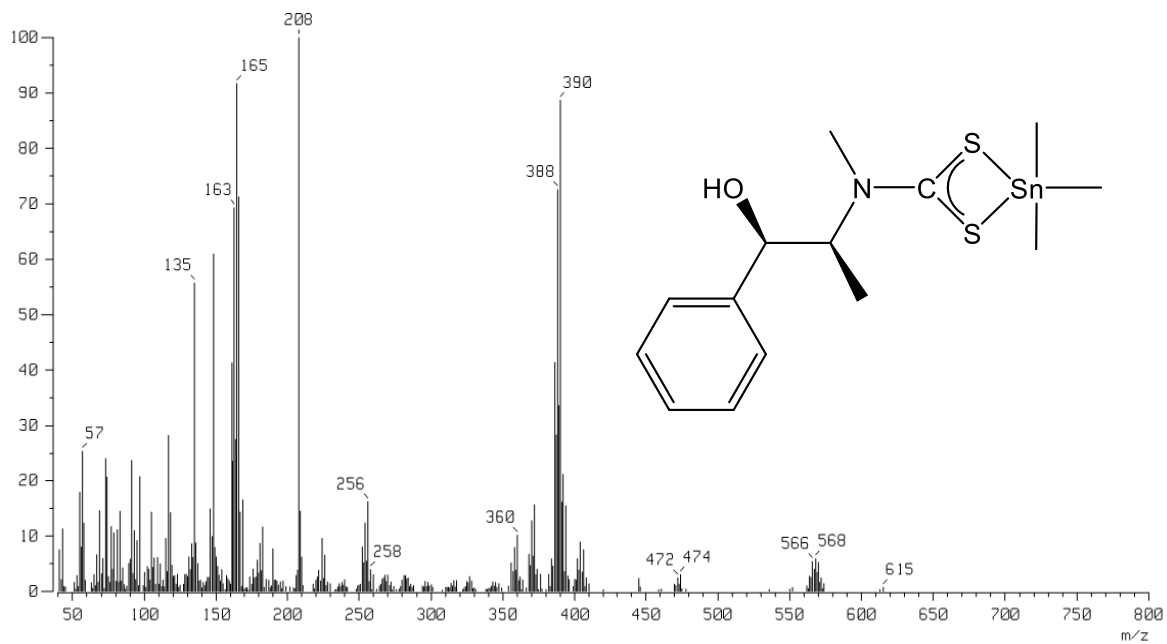
Espectro IR



Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3



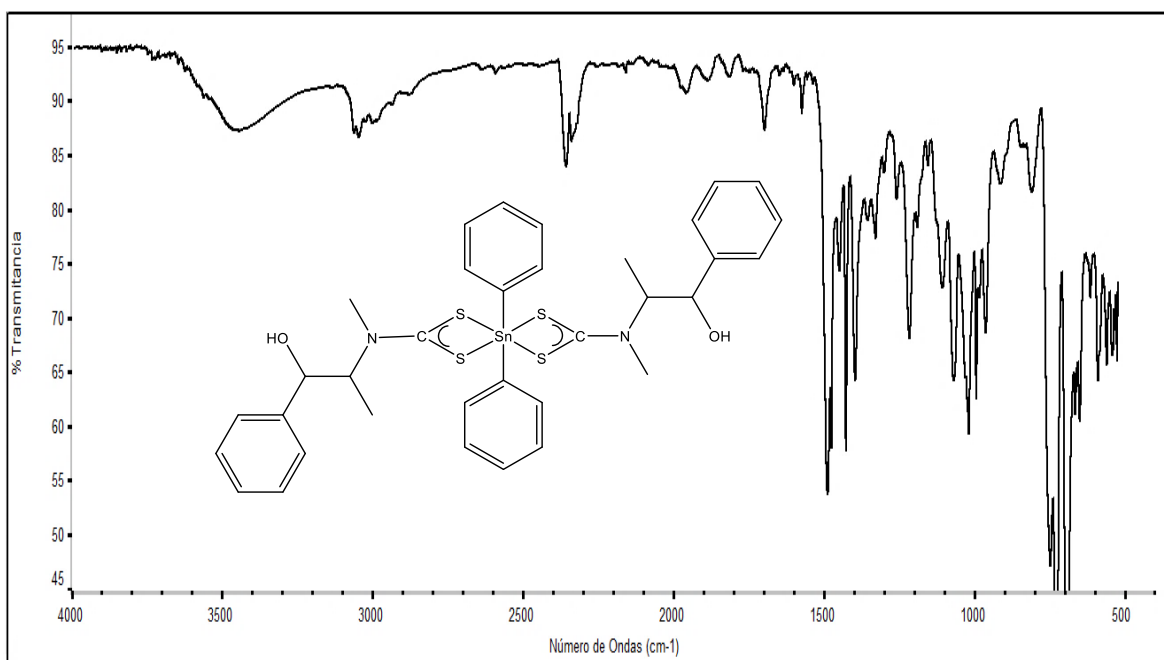
Espectro de RMN de ^{119}Sn de 1D en CDCl_3



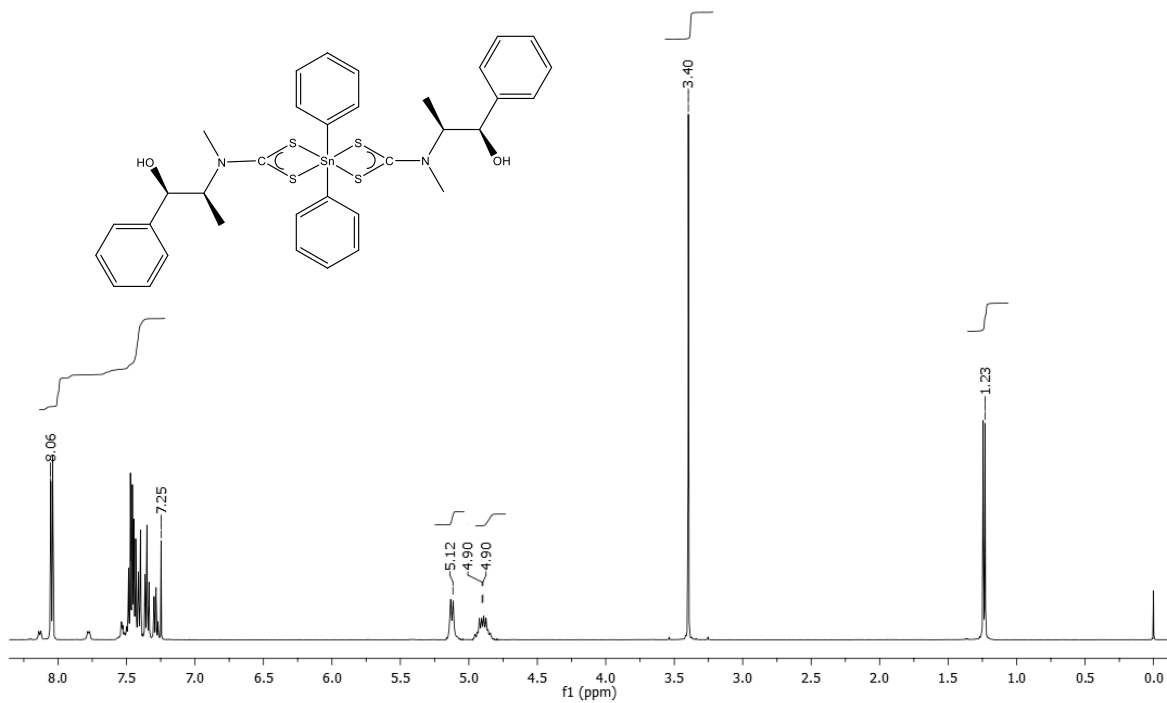
Espectro de E.M. FAB⁺

Serie 2

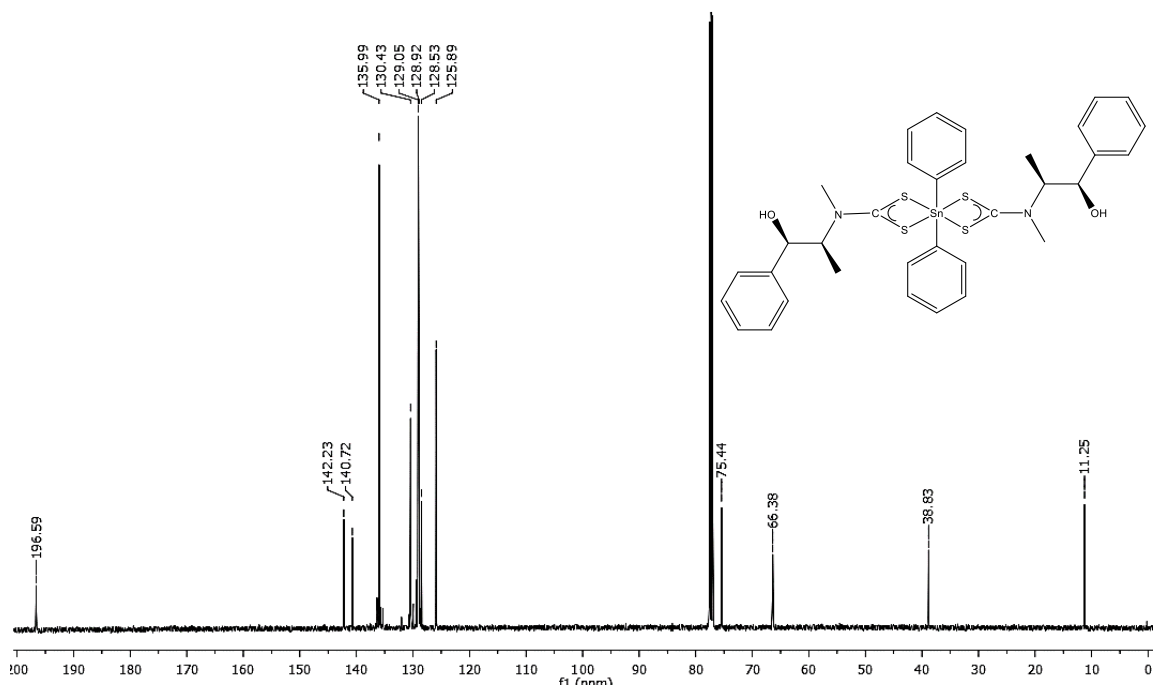
Complejo 2A



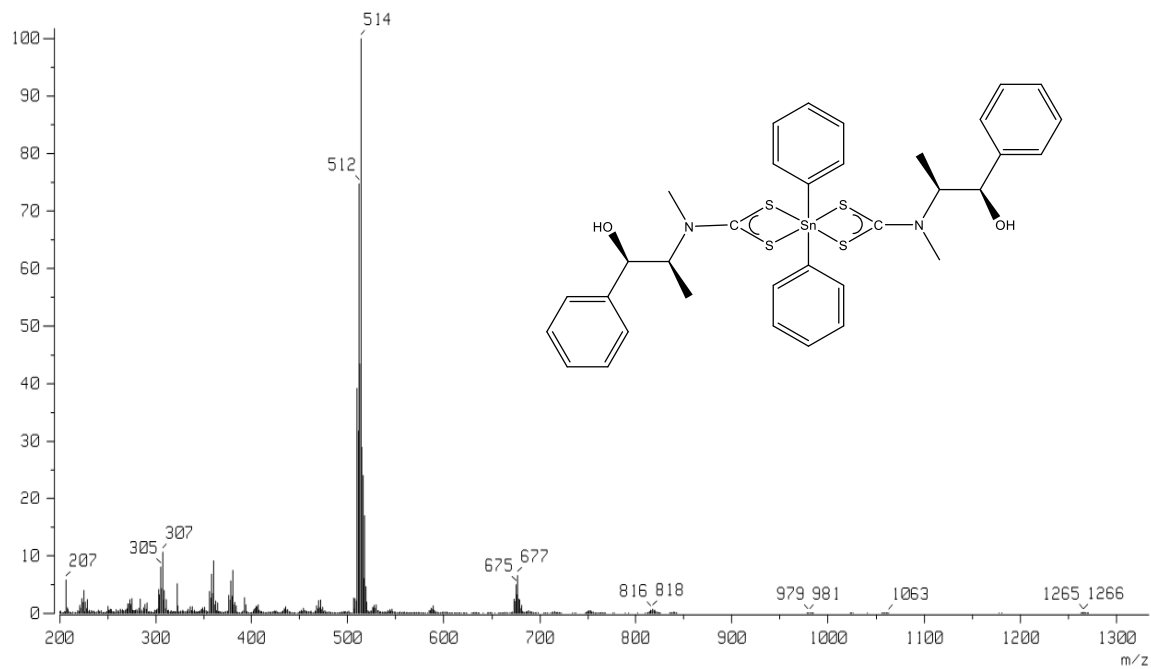
Espectro IR



Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3

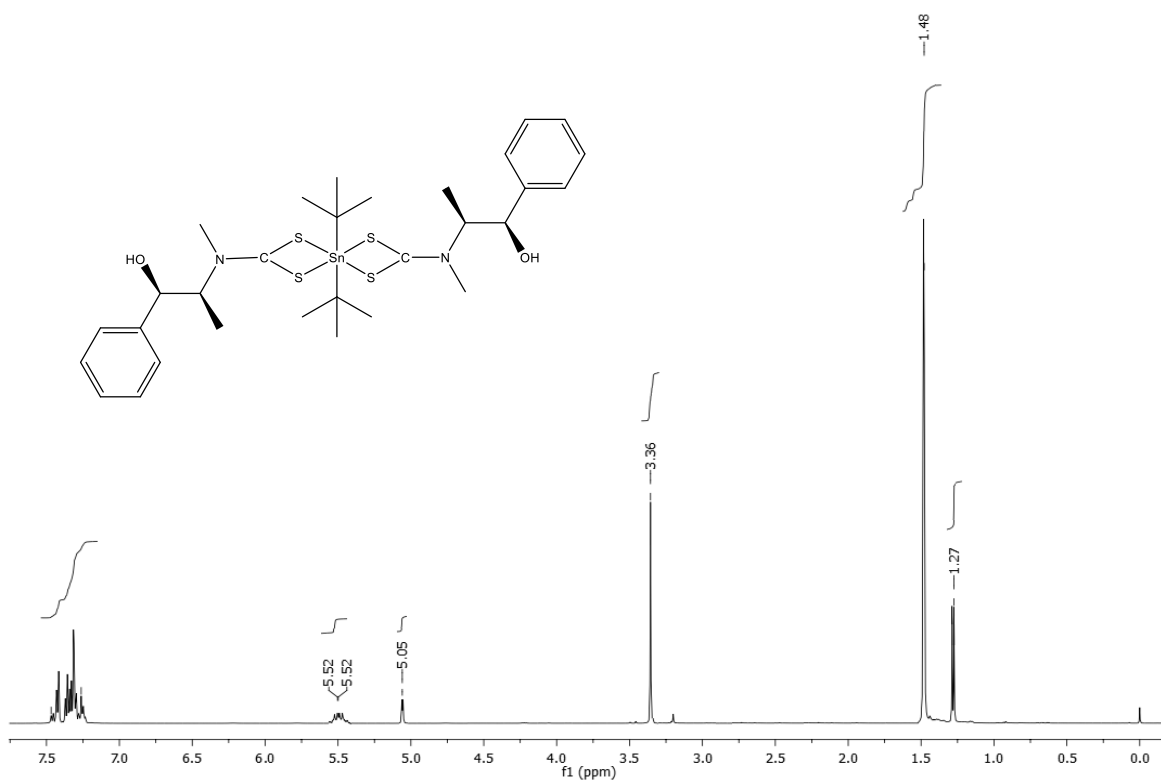


Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3

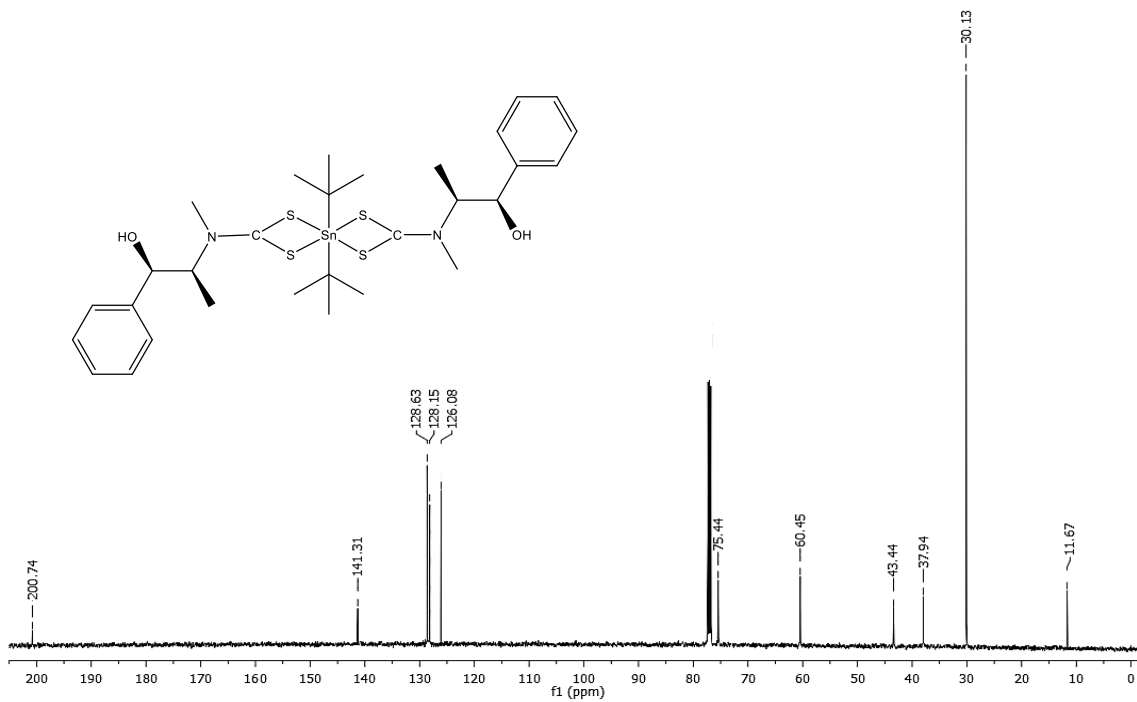


Espectro de E.M. FAB⁺

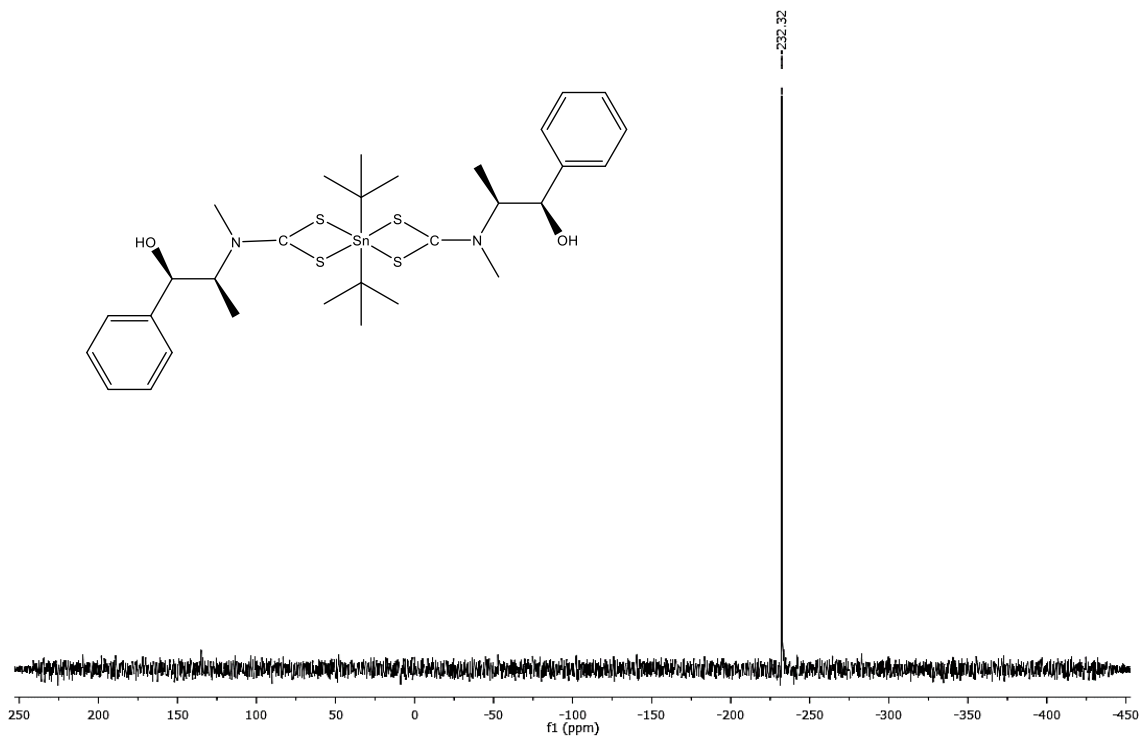
Complejo 2B



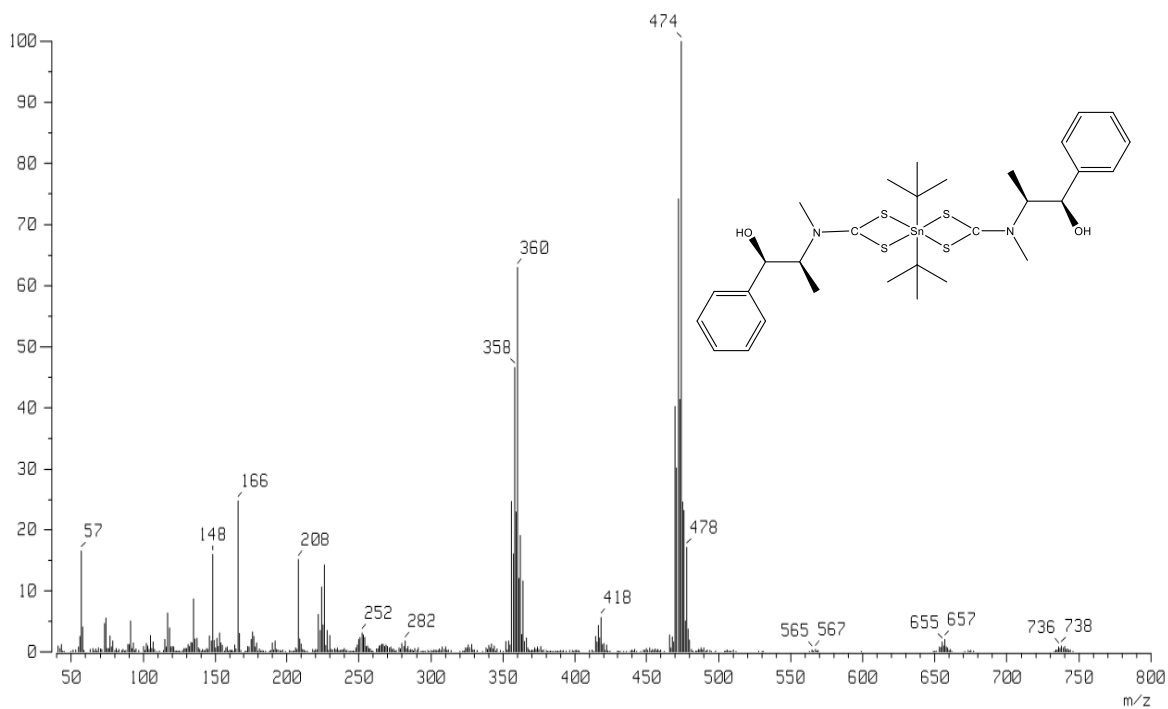
Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃



Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3

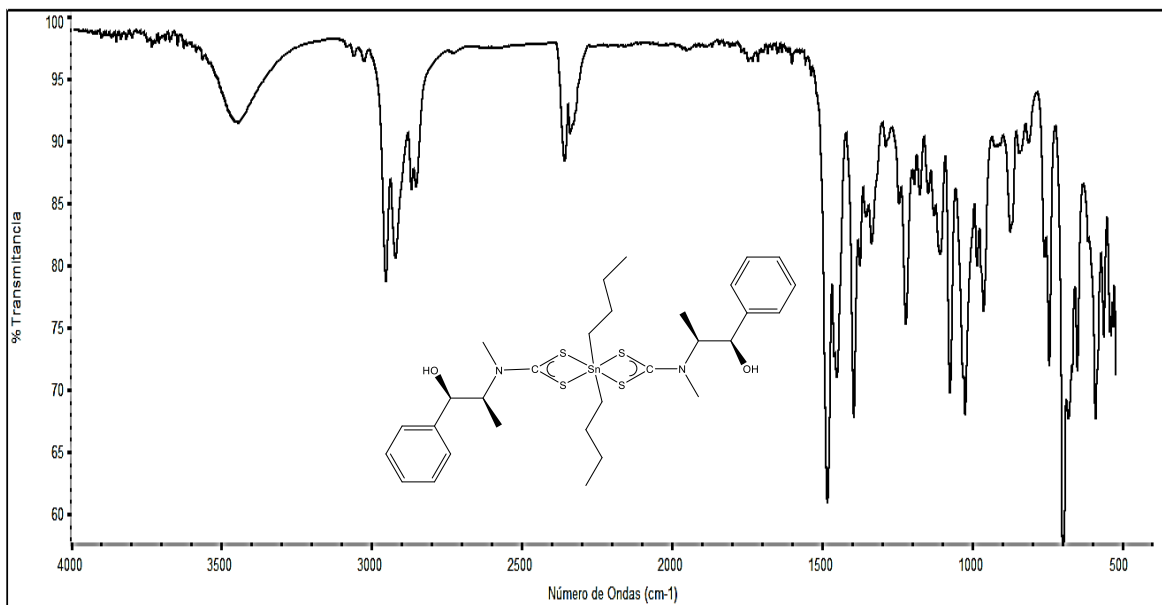


Espectro de RMN de ^{119}Sn en CDCl_3

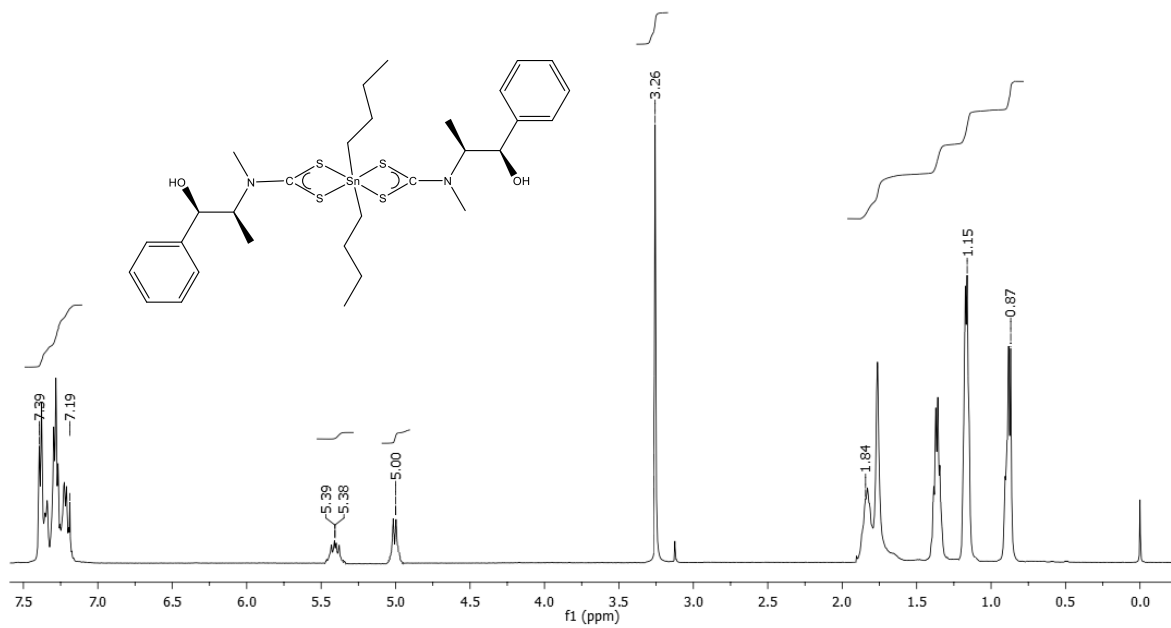


Espectro de E.M. FAB⁺

Complejo 2C



Espectro IR

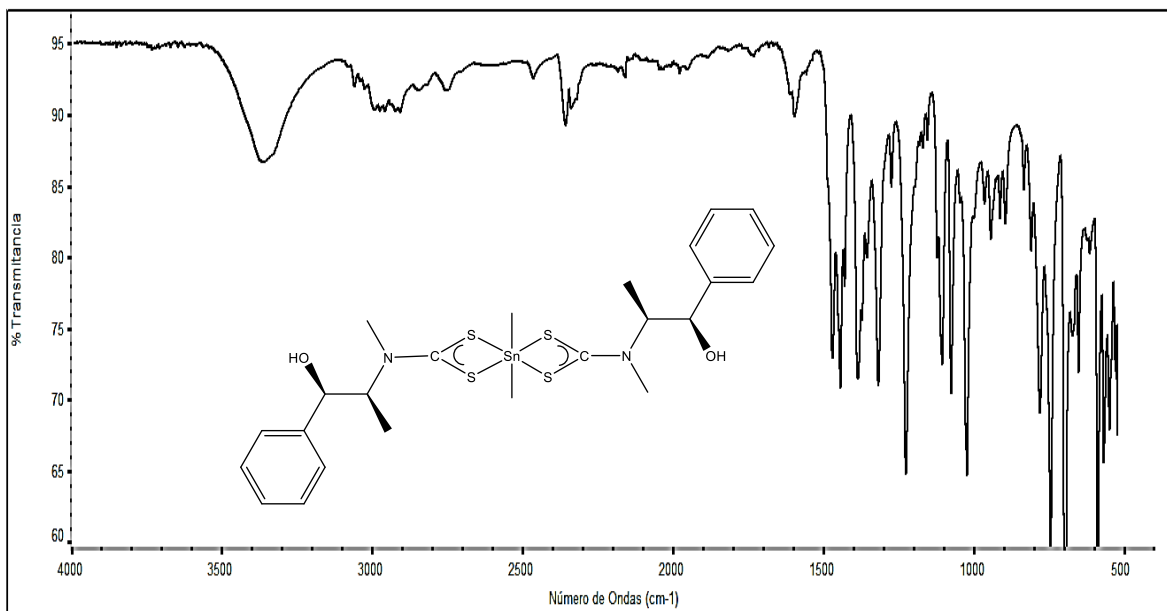


Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3

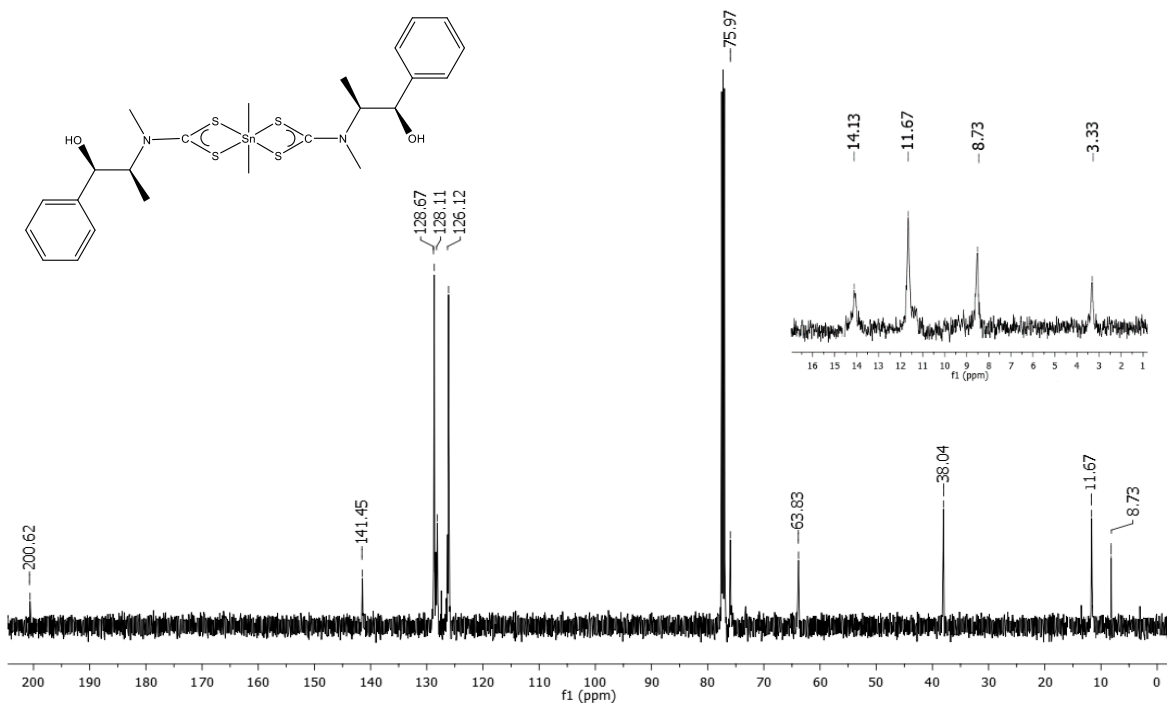


Espectro de RMN de ^{119}Sn en CDCl_3

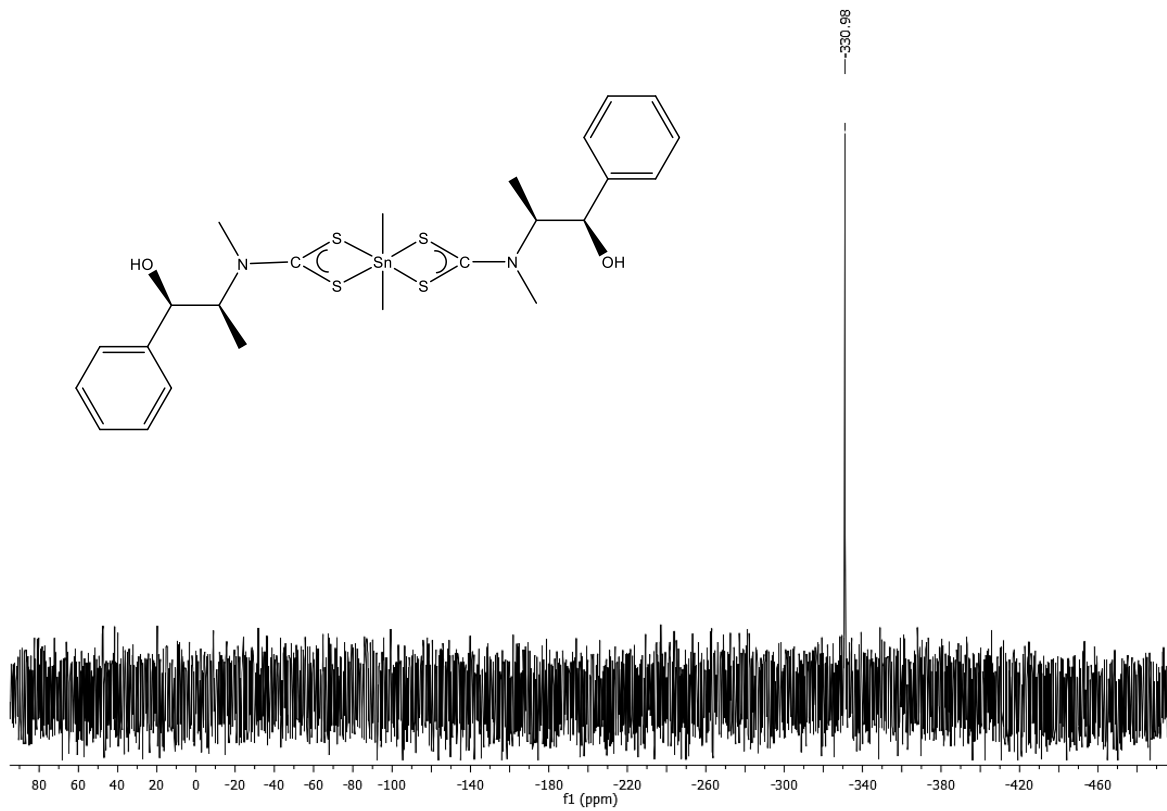
Complejo 2D



Espectro IR



Espectro de RMN de ¹³C en CDCl₃



Espectro de RMN de ^{119}Sn en CDCl_3

Difracción de rayos x. datos del cristal, distancias y ángulos.

Datos del cristal, datos de colección y parámetros de refinamiento de 1B.

Código de identificación	1B
Formula empírica	C ₂₉ H ₄₇ NOS ₂ Sn
Peso molecular	608.48
Temperatura/K	293.51(10)
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	<i>P</i> 2 ₁
<i>a</i> , Å	16.8248(4)
<i>b</i> , Å	8.4539(2)
<i>c</i> , Å	20.9277(6)
α /°	90
β /°	99.345(2)
γ /°	90
<i>V</i> /Å ³	2937.14(13)
<i>Z</i>	4
<i>P</i> _{calc.} g/cm ⁻³	1.376
μ , mm ⁻¹	1.034
<i>F</i> (000)	1272.0
Tamaño del cristal/mm ³	0.25 × 0.2 × 0.15
Radiación	MoK α (λ = 0.71073)
Rango teta para colección de datos/°	5.206 to 58.298
Rango de índices	-22 ≤ <i>h</i> ≤ 22, -11 ≤ <i>k</i> ≤ 11, -28 ≤ <i>l</i> ≤ 26
Reflexiones colectadas	45623
Reflexiones independientes	13936 [<i>R</i> _{int} = 0.0438, <i>R</i> _{sigma} = 0.0505]
Datos/restricciones/parámetros	13936/129/665
Ajuste <i>F</i> ²	1.023
Índice final <i>R</i> [<i>I</i> ≥ 2σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0.0432, <i>wR</i> ₂ = 0.0964
Índice <i>R</i> [todos los datos]	<i>R</i> ₁ 0.0357, <i>wR</i> ₂ = 0.0584
Diferencia entre Pico y pozo/e Å ⁻³	1.05/-0.39
Abs. estruct. par.	-0.022(10)
Parámetro Flack	-0.014(17)

Distancias de enlace de 1B

Átomos	Distancias/Å	Átomos	Distancias/Å
C1 C2	1.512(10)	C32 C33	1.535(8)
C1 C6	1.540(9)	C33 C34	1.528(8)
C2 C3	1.523(9)	C34 C35	1.532(8)
C3 C4	1.511(10)	C36 C37	1.547(8)
C4 C5	1.533(10)	C36 C41	1.522(8)
C5 C6	1.515(8)	C36 Sn2	2.153(6)
C6 Sn1	2.195(6)	C37 C38	1.525(9)
C7 C8	1.535(7)	C38 C39	1.503(9)
C7 C12	1.550(7)	C39 C40	1.531(9)
C7 Sn1	2.197(5)	C40 C41	1.526(8)
C8 C9	1.535(8)	C42 C43	1.507(12)
C9 C10	1.524(8)	C42 C47	1.504(11)
C10 C11	1.519(8)	C42 Sn2	2.206(8)
C11 C12	1.537(8)	C42A C43A	1.53(4)
C13 C14	1.522(8)	C42A C47	1.75(3)
C13 C18	1.533(9)	C42A Sn2	2.12(3)
C13 Sn1	2.180(6)	C43 C44	1.549(11)
C14 C15	1.549(8)	C43A C44A	1.47(3)
C15 C16	1.521(10)	C44 C45	1.528(12)
C16 C17	1.517(9)	C44A C45A	1.54(4)
C17 C18	1.534(8)	C45 C46	1.514(13)
C19 N1	1.349(7)	C45A C46A	1.59(4)
C19 S1	1.698(6)	C46 C47	1.541(10)
C19 S2	1.749(6)	C46A C47	1.62(3)
C20 N1	1.469(7)	C48 N2	1.328(7)
C21 C22	1.532(8)	C48 S3	1.755(6)
C21 C23	1.544(7)	C48 S4	1.696(6)
C21 N1	1.472(7)	C49 N2	1.472(8)
C23 C24	1.528(8)	C50 C51	1.529(8)
C23 O1	1.433(6)	C50 C52	1.540(7)
C24 C25	1.396(8)	C50 N2	1.484(7)
C24 C29	1.396(8)	C52 C53	1.517(8)
C25 C26	1.395(8)	C52 O2	1.443(6)
C26 C27	1.376(9)	C53 C54	1.400(9)
C27 C28	1.381(10)	C53 C58	1.370(9)

C28 C29	1.392(9)	C54 C55	1.392(8)
S1 Sn1	3.2912(13)	C55 C56	1.376(9)
S2 Sn1	2.4834(15)	C56 C57	1.368(10)
C30 C31	1.533(7)	C57 C58	1.405(9)
C30 C35	1.531(7)	S3 Sn2	2.4830(15)
C30 Sn2	2.179(5)	S4 Sn2	3.1950(15)
C31 C32	1.530(8)		

Ángulos de enlace de 1B

Átomos	Ángulo/°	Átomos	Ángulo/°
C2 C1 C6	111.2(6)	C33 C34 C35	110.5(5)
C1 C2 C3	112.1(6)	C30 C35 C34	112.1(4)
C4 C3 C2	110.4(5)	C37 C36 Sn2	106.8(4)
C3 C4 C5	111.4(6)	C41 C36 C37	110.0(5)
C6 C5 C4	110.9(6)	C41 C36 Sn2	115.6(4)
C1 C6 Sn1	109.4(4)	C38 C37 C36	111.3(5)
C5 C6 C1	109.8(5)	C39 C38 C37	111.8(5)
C5 C6 Sn1	116.7(5)	C38 C39 C40	111.2(6)
C8 C7 C12	110.3(5)	C41 C40 C39	111.2(5)
C8 C7 Sn1	112.3(3)	C36 C41 C40	112.6(5)
C12 C7 Sn1	110.9(3)	C43 C42 Sn2	112.9(6)
C7 C8 C9	112.1(4)	C47 C42 C43	110.2(7)
C10 C9 C8	110.9(5)	C47 C42 Sn2	112.5(6)
C11 C10 C9	110.5(5)	C43A C42A C47	108.1(19)
C10 C11 C12	111.1(5)	C43A C42A Sn2	111.2(18)
C11 C12 C7	112.8(5)	C47 C42A Sn2	106.7(14)
C14 C13 C18	110.2(5)	C42 C43 C44	111.5(7)
C14 C13 Sn1	113.0(4)	C44A C43A C42A	113(2)
C18 C13 Sn1	112.1(4)	C45 C44 C43	109.7(7)
C13 C14 C15	111.2(5)	C43A C44A C45A	115(2)
C16 C15 C14	111.4(6)	C46 C45 C44	111.5(7)
C17 C16 C15	112.1(5)	C44A C45A C46A	110(2)
C16 C17 C18	111.6(5)	C45 C46 C47	109.8(7)
C13 C18 C17	111.1(5)	C45A C46A C47	108(2)
N1 C19 S1	124.7(4)	C42 C47 C46	112.3(7)
N1 C19 S2	114.7(4)	C46A C47 C42A	98.1(15)
S1 C19 S2	120.6(3)	N2 C48 S3	115.6(4)

C22 C21 C23 112.2(5)	N2 C48 S4 125.2(4)
N1 C21 C22 110.3(4)	S4 C48 S3 119.2(3)
N1 C21 C23 110.8(4)	C51 C50 C52 113.0(5)
C24 C23 C21 113.2(4)	N2 C50 C51 109.8(4)
O1 C23 C21 104.3(4)	N2 C50 C52 109.9(4)
O1 C23 C24 111.7(4)	C53 C52 C50 114.1(5)
C25 C24 C23 121.7(5)	O2 C52 C50 103.8(4)
C29 C24 C23 119.9(5)	O2 C52 C53 111.3(4)
C29 C24 C25 118.4(5)	C54 C53 C52 121.4(5)
C26 C25 C24 120.5(6)	C58 C53 C52 120.1(6)
C27 C26 C25 120.1(6)	C58 C53 C54 118.4(5)
C26 C27 C28 120.3(6)	C55 C54 C53 120.8(6)
C27 C28 C29 119.8(6)	C56 C55 C54 119.7(6)
C28 C29 C24 120.8(6)	C57 C56 C55 120.2(6)
C19 N1 C20 121.4(5)	C56 C57 C58 120.0(6)
C19 N1 C21 121.2(5)	C53 C58 C57 120.8(6)
C20 N1 C21 117.3(5)	C48 N2 C49 121.3(5)
C19 S1 Sn1 76.40(19)	C48 N2 C50 121.9(5)
C19 S2 Sn1 102.37(19)	C49 N2 C50 116.8(4)
C6 Sn1 C7 116.7(2)	C48 S3 Sn2 100.5(2)
C6 Sn1 S1 75.08(18)	C48 S4 Sn2 78.1(2)
C6 Sn1 S2 106.68(19)	C30 Sn2 C42 104.5(3)
C7 Sn1 S1 153.16(15)	C30 Sn2 S3 92.73(15)
C7 Sn1 S2 92.58(15)	C30 Sn2 S4 154.41(14)
C13 Sn1 C6 115.1(2)	C36 Sn2 C30 105.6(2)
C13 Sn1 C7 111.6(2)	C36 Sn2 C42 117.0(3)
C13 Sn1 S1 80.88(17)	C36 Sn2 S3 117.28(16)
C13 Sn1 S2 111.74(17)	C36 Sn2 S4 89.14(16)
S2 Sn1 S1 60.58(4)	C42 Sn2 S3 115.0(3)
C31 C30 Sn2 112.7(3)	C42 Sn2 S4 86.3(3)
C35 C30 C31 110.4(4)	C42A Sn2 C30 120.0(9)
C35 C30 Sn2 112.7(4)	C42A Sn2 C36 106.9(8)
C32 C31 C30 112.7(4)	C42A Sn2 S3 114.2(8)
C31 C32 C33 111.0(5)	C42A Sn2 S4 73.4(9)
C34 C33 C32 110.5(5)	S3 Sn2 S4 61.75(5)

Tabla Interacciones tipo puentes de Hidrógeno del complejo 1B [Å y °]:

D-H...A	d(D-H)	d(H-A)	d(D-A)	<(DHA)
O(1)-H(1)···S(1)	0.82	2.47	3.2896(1)	173
O(2)-H(2)···S(4)	0.82	2.51	3.3208(1)	169

Códigos de simetría

$$[2545.] = -x, -1/2+y, -z$$

$$[2645.] = 1-x, -1/2+y, -z$$

9.4 Preparación de microorganismos e inóculos.

Los microorganismos utilizados para los complejos de la serie **1** y **2** incluyeron seis cepas de American Type Culture Collection (ATCC), tres gram negativas: *Escherichia coli* (ATCC 35218 y 25923) y *Enterobacter cloacae* (ATCC 700323); y tres gram positivos: *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Salmonella dublin* (ATCC 9676) y *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923). Además, se consideraron cinco cepas aisladas multirresistentes clínicas, dos gram negativas: *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*; y tres Gram positivos: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus* y *Staphylococcus hominis* 0433. Los cultivos se mantuvieron en agar Muller-Hinton (MH) a 4 ° C hasta su uso. Las bacterias se inocularon en 4 ml de caldo MH a 37 ° C, 18 h antes del inicio de la prueba y luego se ajustaron a la escala estándar de 0.5 McFarland.

9.4.1 Determinación de la concentración mínima inhibitoria. (MIC)

La prueba antibacteriana se realizó con una serie de diluciones utilizando el método de placas de micro-titulación.¹²⁴ Los compuestos y el antibiótico estándar (Gentamicina y cloranfenicol) se disolvieron en DMSO (20% del volumen final) y agua estéril (80% de volumen final), luego se diluyeron en series usando los pocillos de la placa de microtitulación a un intervalo de concentración de 12.5-100 µg/mL⁻¹. Se añadieron cinco microlitros de cultivo a cada pocillo que contenía medio de cultivo (100 µL) y las muestras diluidas de los compuestos. Las placas de microtitulación se pusieron bajo incubación a 37 °C durante 24h, y después de ese período, se añadieron 20 µL de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2, 5-difenil-2H-tetrazolio (MTT 0.5 mg/mL⁻¹) a cada pocillo de la microplaca. La formación de un color azul violáceo es indicativa de la viabilidad celular. El valor de Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) se determinó como la concentración más baja de la muestra ensayada que no formaba el color azul violáceo en el pocillo de la microplaca. Los resultados se repitieron por triplicado y se expresaron en concentración Micromolar (µM).