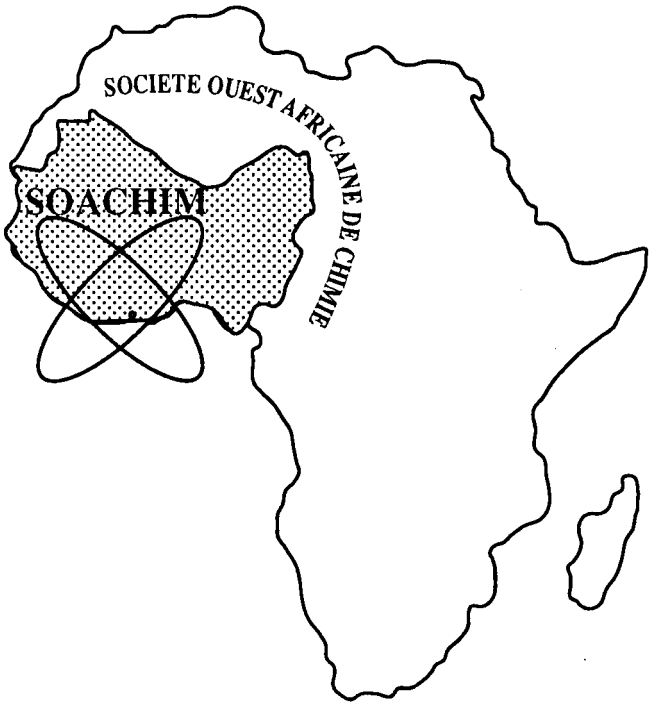
Synthèse, caractérisation et mesure de l'activité anti-tumorale d'un complexe organo-étain

Adama Moussa Sakho, Aboubacar Diallo, Abdoulaye Keita, Mamady Kourouma, Lancinet Doumbouya, Dong Sheng Zhu

Journal de la Société Ouest-Africaine de Chimie
J. Soc. Ouest-Afr. Chim.(2015), 040 : 55 - 61
20ème Année, Décembre 2015



ISSN 0796-6687
Code Chemical Abstracts : JSOCF2
Cote INIST (CNRS France) : <27680>
Site Web: http://www.soachim.org

Synthèse, caractérisation et mesure de l'activité anti-tumorale d'un complexe organo-étain

Adama Moussa Sakho[1*], Aboubacar Diallo[1], Abdoulaye Keita[1], Mamady Kourouma[1], Lancinet Doumbouya[2], Dong Sheng Zhu[3]

[1] Département de Chimie, Université Gamal Abdel Nasser, Conakry BP : 1147 Rep. de Guinée
[2]Direction Nationale de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique, Conakry R.de Guinée
[3] Department of Chemistry, Northeast Normal University, Changchun 130024, P R of China

Résumé : Un complexe organo-étain de formule $[(Bu)_2Sn]_4(L_1)_2O_3(Br)_2]$ (2) a été synthétisé à partir de la réaction entre oxyde de dibromo, tétrabutyl et de diétain ($Bu_2BrSnOSnBu_2Br$) et l'acide 4-(2,4-diméthylphenyl)-4-oxobutanoïque (HL_1)(1)en quantité équimolaire 1 :1. Il a été caractérisé par les analyses élémentaires, spectroscopiques (RMN ^1H et FT-IR) et par la diffraction des rayons X. Le complexe obtenu est $Sn_4O_2Br_2$unit, chaque atome d'oxygène O(1), O(2) et brome Br(1) Br(2) est considéré comme ligand pontant lié a deux ou trois atomes d'étain. Sn(1), Sn(3) et Sn(4) sont liés au ligand O(1) ; Sn(2), Sn(3) et Sn(4) sont liés au ligand O(2) dans une nomenclature μ_3-O. Sn(1) et Sn(4) sont liés à Br(1) ; Sn(2) et Sn(3) liés à Br(2) dans une nomenclature μ_2-Br ; il présente une activité anti-tumorale. Les concentrations inhibitrices médianes CI50% sont : 3,095 Hela ; 8,943 HT1080 ; 285,281 U87.

Mots-clés : organo-étain, acide4-(2,4-diméthylphenyl)-4-oxobutanoïque, spectroscopiques, diffraction, anti-tumorale.

Synthesis, characterization and measurement of anti-tumor activity of an organotin Complex

Abstract: An organotin complex whose formula is $[(Bu)_2Sn]_4(L_1)_2O_3(Br)_2]$ has been synthesized from a reaction between $Bu_2BrSnOSnBu_2Br$ and 4-(2,4-dimethylphenyl)-4-oxobutanoic acid (HL_1) in a 1:1 molar ratio. It has been characterized by elemental analysis, FT-IR, ^1H NMR spectroscopy and single crystal X-ray diffraction analysis. The complexe obtained is $Sn_4O_2Br_2$ unit, each oxygen atom O(1), O(2) and bromine Br(1) and Br(2) considered as bridging ligand each bound to two or three tin atoms. Sn(1), Sn(3), and Sn(4) are related to O(1); Sn(2), Sn(3), and Sn(4) are related to O(2) in μ_3-O nomenclature. Sn(1), and Sn(4)are related to Br(1); Sn(2), and Sn(3) to Br(2) in μ_2-O. It shows antitumor activities. The Inhibitions Concentrations IC 50% are: 3,095 Hela; 8,943 HT1080; 285,281 U87

Keywords: Organotin, 4-(4-éthylphenyl)-4-oxobutanoic acid, spectroscopy, diffraction, anti-tumor

[*] ***Auteur correspondance*** *:*Adama Moussa Sakho :: *Email:* adamsacko@yahoo.fr*;*
Tel : (00224)666168662 / ou (00224)657148626

1. Introduction

Le Chirurgien Roswell Park avait prédit en 1899, que le cancer pourrait être la plus meurtrière des affections pour les Américains. En moins de trente ans, le cancer est monté au deuxième rang des causes de décès des Américains après les maladies cardiaques. La même tendance est constatée en Afrique aujourd'hui. 77% en Afrique subsaharienne, 32% en Europe et 58% aux États-Unis représentent les taux de croissance des patients atteints [1]. Et d'ici 2030, il pourrait dépasser certaines maladies infectieuses en Afrique [1].Très peu de chercheurs Africains s'intéressent à la synthèse de molécules possédant des activités anti-tumorales. Cette étude traduit notre engagement à proposer la synthèse des complexes organo-étains possédant des activités anti-tumorales. Des études sur la structure chimique et l'activité biologique de certains complexes d'organo-étains et de leurs applications en écologie, industrie et en médecine, ont fait l'objet de nombreuses publications [1-3]. En effet, nous avons récemment reporté la synthèse des complexes organo-étains en utilisant les acides oxo carboxyliques comme ligand dans la réaction de complexation de l'oxyde di-cyclohexyl-étain et hydroxyde de tri-phényl-étain [4].

Comme extension de nos études, nous reportons dans le présent travail, la synthèse, caractérisation et la mesure de l'activité anti-tumorale d'une nouvelle molécule de complexe d'organo-étain de formule $[(Bu)_2Sn]_4(L_1)_2O_3(Br)_2]$ où l'organo-étain utilisé, est l'oxyde de tétra-butyl-di-étain. Le CCDC N°805736 contient les données cristallographiques supplémentaires du complexe. Les données du complexe synthétisé peuvent être obtenues à partir de Cambridge Crystallographic Data Center (tableau 1). Le complexe obtenu est un organo-stannoxane, qui peut être décrit comme un dispositif d'escalier et possédant une activité biologique.

2. Partie expérimentale

2.1. Produits chimiques

Ethylbenzène, anhydride succinique et l'oxyde de dibromodibutyl étain $Bu_2SnOSnBr_2$ ont été obtenus du Laboratoire (laboratory of Organotin compound of Northeast Normal University Changchun 130024 P.R of China) et ont été utilisés sans être purifiés. L'acide 4-(2,4-dimethylphenyl)-4-oxobutanoïque (HL_1) (1) a été préparé par la méthode d'acylation de Friedel Crafts selon le mode opératoire reporté dans la littérature [5]. Les solvants utilisés, ont été tous purifiés avant leur utilisation selon les procédures standards [6].

2.2. Instruments et méthodes

Le point de fusion a été déterminé à l'aide d'un appareil à point de fusion (Melting point apparatus, Digital, SMP10). Le spectre RMN du proton ($CDCl_3$) a été enregistré à l'aide d'un spectromètre RMN Varian Mercury-300. Le spectre IR (pastille de KBr) a été enregistré sur un spectromètre Alpha Centauri FI/IR (gamme variant entre 400-4000 cm^{-1}). Pour l'analyse élémentaire, nous avons utilisé le spectromètre d'absorption atomique SAA de marque Perkin-Elmer PE 2400 CHN.

Les données cristallographiques du complexe suite à une mesure de diffraction des rayons X, ont été obtenues à l'aide d'un diffractomètre (Bruker CCD Area detector image plate) par l'utilisation de ω/φ scan technique avec une radiation Mo-Kα (λ= 0,71073 Å). La correction d'absorption a été appliquée à l'aide d'une technique multi-scan [7]. La résolution de la structure a été faite grâce au programme SHELXS-97[8], et affinée par full-matrix least squares SHELXL-97[9] dans le programme WINGX [10].

Tous les atomes non-hydrogènes ont été affinés en anisotropique. Les atomes d'hydrogène ont été affinés comme des groupes rigides. Les paramètres de résolution de la structure cristallographique du complexe sont donnés dans le **tableau I**.

2.3. Mesure des activités anti-tumorales.

Hela (cervical), HT1080 (fibrosarcoma) et U87 (glioma), sont des lignées cellulaires ou cellules cancéreuses retenues pour cette mesure et ont été fournies par L'American Tissue Culture Collection (ATCC). Les réactifs pour la culture des cellules ont été fournis par Gibco BRL (Life Technologies, Cergy-Pontoise, France). Pour leur étude, les cellules ont été cultivées en monocouche dans le milieu RPMI 1640 avec addition d'un sérum contenant 10% de bovin fœtal (GIBCO), 100 U/mL de pénicilline et 100 mg/mL de streptomycine tous dissous dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) et homogénéiser à 4°C.

A une concentration de 0,01% de la solution les effets antiprolifératifs n'ont pas été visibles.

Tableau I: Paramètres d'affinement de la structure cristallographique.

Formule empirique	C_{56} H_{98} Br_2 O_8 Sn_4
Poids moléculaire	1533.92
Température (K)	293(2) K
Longueur d'onde (Å)	0.71073 Å
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	P2(1)
Dimensions de la cellule unitaire	
***a* (Å)**	11.5838(18) Å
***b* (Å)**	21.218(3) Å
***c* (Å)**	13.329(2) Å
***α* (°)**	90
***β* (°)**	94.108(3)
***γ* (°)**	90
***V* (Å^3)**	3267.7(9)
Z	2
Densité calculée (Mg/m^3)	1.559
Coefficient d'absorption (mm^{-1})	2.779
***F*(000)**	1536
Taille des cristaux	0.34 x 0.31 x 0.24
Plage de θ pour la collecte de données (°)	1.53-25.05
Gammes Index	-13≤h≤13,-25≤k≤20,-15≤l≤15
Réflexions collectées/unique	9282/10131[R(int)=0.0751]
Exhaustivité àθ= 25.00°	99.6%
Correction d'absorption	Equivalent semi-empirique
Transmission max et min.	0.513 et 0.404
Méthode de résolution	Matrice-complète des moindres carréssurF^2
Données/restrictions/paramètres	10131 / 1 / 631
Bonté de l'ajustement sur F^2	0.993
R Indices Final [I>2 θ(I)]	R1 = 0.0605, wR2 = 0.1141
Indices R (toutes les données)	R1 = 0.1052, wR2 = 0.1311
Le plus grand pic de différence et le trou (e.Å^{-3})	1.983 et -0.753

L'essai du bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltetrazolium (MTT) qui différencie les cellules mortes aux vivantes, a été appliqué [11]. Les cellules ont été ensemencées dans des microplaques de 96 puits (environ 1×10^4cellules/puits) et incubées pendant 24 h. En suite, elles ont été traitées avec différentes concentrations du complexe pendant 24 h. Cependant, le MTT prie à 0,5 mg/mL, avec 200 µL de la solution précédente pendant 4 h d'incubation à 37 °C. La densité optique (A) a été lue à 570 nm. La variation (ΔA) de ce paramètre détermine le degré de diminution du nombre de cellules cancéreuses soumises au test.

2.4. Synthèse

2.4.1. Synthèse de l'acide 4-(2,4-diméthyle phényle)-4-oxobutanoïque (HL_1) (1)

Dans un ballon tricol muni d'un réfrigérant surmonté d'une garde à chlorure de calcium, d'un thermomètre et d'un agitateur mécanique sont placés 4,003g (0,04 mol) d'anhydride succinique, 10,67 g (0,08 mol) de Chlorure d'aluminium et 60 ml de l'éthylbenzène. Le mélange a été vigoureusement agité pendant 6 h à 50^{o}C. Après refroidissement à la température ambiante, le mélange réactionnel a été transvasé dans un Erlenmeyer contenant 50g de glace broyée et une solution aqueuse d'acide chlorhydrique HCl à 20%. Un solide blanc a été obtenu puis filtré. Le solide blanc obtenu, a été dissout dans une solution aqueuse de NaOH (20%). L'excès de solvant de cette solution a été éliminé par filtration. Le distillat obtenu, a été acidifié par HCl (20%) et le précipité blanc obtenu a été lavé avec de l'eau puis recristallisé dans l'éthanol. Une poudre blanche pure a été obtenue (**tableau II**).

2.4.2. Synthèse de $[(Bu)_2Sn]_4(L_1)_2O_3(Br)_2]$ (2)

Un mélange d'oxyde de di-bromo-di-butyl-étain $Bu_2BrSnOSnBu_2Br$ (0,641g, 1mmol), de (HL_1)

(0,206g, 1mmol) et le benzène purifié (40 ml), a été porté à l'ébullition pendant 8 heures dans un montage de Dean-Stark (séparateur de Dean-Stark). Après refroidissement à la température ambiante, il a été filtré jusqu'à l'obtention des cristaux. Le produit obtenu, a été recristallisé dans l'éthanol et des cristaux présentant un système monoclinique ont été obtenus. Les trois longueurs : a, b, c avec a ≠ b ≠ c et les trois angles : α, β, γ entre les axes (α = γ et β ≠ α et γ) trouvés sont respectivement égal : a = 11,5838(18) Å ; b = 21,218(3) Å ; c = 13,329(2) Å. Et, α = γ = 90° ; β = 94.108(3)°; nombre de motif par maille Z = 2. (**Tableau I)**.

3. Résultats et Discussion

3.1 Synthèse du complexe (2)

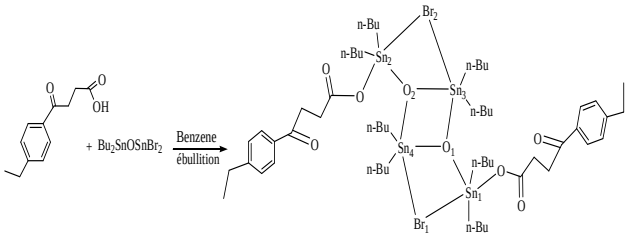


Figure 1: schéma de synthèse du complexe (2)

3.2. Études Spectroscopiques

3.2. 1.Spectre Infra Rouge

Dans le spectre infra rouge du ligandHL_1 (1), l'absence de la bande d'absorption entre 3450-2800 cm^{-1} indique la formation d'une liaison métal-ligand. L'expression: ν_{as}(COO)-ν_{sym}(COO) est utilisée pour déterminer la nature de la coordination dans le complexe obtenu [12] .Si $\Delta\nu$ est en dessous de 200 cm^{-1}, le groupement carboxylate est bi-dentate et si $\Delta\nu$ est plus grand que 200 cm^{-1}, le groupement carboxylate est mono-dentate [13]. Dans le complexe obtenu, les bandes d'absorptions 467 et 420 cm^{-1} indiquent la formation d'un pont (Sn–Br–Sn). Les bandes 535 et 520 cm^{-1} indique la coordination ν(Sn–C).

La différence $\Delta\nu$ pour le complexe étant égale à 212 cm^{-1}, le groupe carboxylate serait coordiné à l'atome d'étain dans une coordination mono-dentate [14, 15].

3.2.2. Spectre de Résonnance Magnétique Nucléaire du proton

Dans le spectre RMN du proton du complexe synthétisé, le déplacement chimique du proton du groupe COO–H à disparu ; ce qui montre que le groupe carboxylate effectivement a coordiné l'atome d'étain. Les protons du n-butyle et éthyle, montrent un multiplet et le déplacement chimique des squelettes $–CH_2-CH_2-CH_2-$, $CH_3-CH_2-C_6H_5$, et $–CH_2–CH_2–$ sont respectivement aux environs de 1,33-1,76; 1,35-1,68 et 2,68-2,59 ppm. La présence d'un multiplet aux environs de 7,20-7,86 ppm a été attribuée aux protons phényle du ligand (**tableau II**).

3.3. Structure moléculaire (2)

La **figure 1** montre le schéma de synthèse du complexe; cependant, les longueurs des liaisons, leurs angles et les valeurs d'une légère coordination O→Sn dans la structure cristalline sont dans le **tableau III**.

La réaction entre l'acide 4-(2,4-dimethylphenyl)-4-oxobutanoïque (HL_1) (1) et $Bu_2BrSnOSnBu_2Br$, en passant par la résolution de la structure cristalline, suite à une mesure de diffraction des rayons X, a donné un tétraorganodistannoxane de formule $[(Bu)_2Sn]_4(L_3)_2O_3(Br)_2]$ (2). La structure présente une forme d'arrangement successif de marches d'escalier composée des molécules $Sn_4O_2(Br)_2$ dont les atomes sont unis à travers deux ponts ligands métal-oxygène (μ_3-O) ; les atomes d'étain montrent différents modes de coordinations. Sn(1) et Sn(2) sont respectivement liés à un μ_3-O et un μ_2-Br. Cependant, Sn(3) et Sn(4) sont liés chacun à deux μ_3-O et un μ_2-Br. Le cycle central formé par les membres Sn_2O_2, est lié aux deux exo cycliques par l'intermédiaire des atomes O(1), O(2), Sn(3) et Sn(4) formant un complexe cyclique de huit membres ($Sn_4O_2Br_2$). Les ligands O(1), O(2) sont tri-dentate et peuvent être considérés comme des ligands de type-LX_2. Cependant, les ligands (Br_1) et (Br_2) peuvent être considérés comme de type-LX. Les atomes d'étain sont penta-coordinés et présentent une distorsion géométrique trigonale bipyramidale comme le montre la **Figure 2**. Les atomes d'étain exo-cyclique Sn(1) et Sn(2), sont dans une coordination mono-dentate avec le groupe carboxylate dont les distances entre eux sont [Sn(1)-O(3) = 2,127(12)Å et Sn(2)-O(5) = 2,156(11)Å]. L'environnement autour de Sn(1), Sn(2), Sn(3) et Sn(4) est défini par 2C, 2O, Br en position axiale et équatoriale. L'excès d'utilisation de Bu_2SnBr_2 dans cette réaction, peut justifier la présence de la configuration μ-Br dans cette structure. Les distances des liaisons Sn-O dans le cycle d'en bas sont seulement différents de 0,003Å. [Sn(1)-O(1) = 2,045(8) et Sn(4)-O(1) = 2,042(8)Å]; l'angle est Sn(1)-O(1)-Sn(4) = 129,2(4)°. Ainsi,

cette ouverture angulaire à 129,2(4)° loin de l'angle idéal de 120° peut être dû à l'influence de la liaison Sn(1)-O(3). Au même moment, une légère coordination de O→Sn dans la structure cristalline du complexe a été observée entre l'atome d'étain Sn(1) et O(4) ; entre l'étain Sn(2) et O(6) dans la structure cristalline du complexe [Sn(1)···O(4) = 2,796 et Sn(2)···O(6) = 2,761Å] (**Tableau III**).

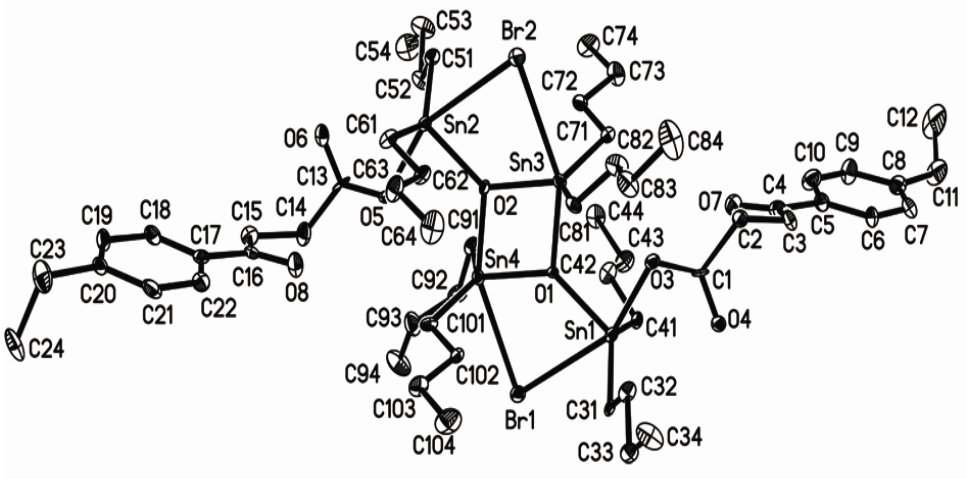


Figure 2: Structure Moléculaire du complexe (2)

Tableau II. Récapitulatif des propriétés physico-chimiques et spectroscopiques des composés 1 et 2

Composés	Rendement (%)	Point de fusion (°C)	Fonction	Bandes D'absorption(cm^{-1})	^{1}H Radicaux et nombre de proton	Déplacement chimique δ (ppm)	Nature des pics	Anal. élémentaire Calculée $C_{17}H_{16}O_3$ et $C_{56}H_{98}Br_2O_8Sn_4$		Anal. élémentaire Trouvée $C_{17}H_{16}O_3$ et $C_{56}H_{98}Br_2O_8Sn_4$	
								Atomes	(%)	Atomes	(%)
(1)	68	116-118	ν_{sym}(COO)	1421,1559	-CH_3- 3H	2,10-3,12	Triplet	C	76,10	C	69,88
			ν_{asym}(COO)	1583, 1617	-CH_2- 2H	5,20-6,30	Quadruplet	H	6,01	H	6,84
			ν(O-H)	3439	Ar--, 5H	7,20-7,50	Multiplet	O	17,89	O	23,28
					-COOH 1H	11,630	singulet				
(2)	69	188-190	ν(C-H)	2933, 2820, 2763	SnC_4H_9- (-CH_2-) 72H	1,26-2,01	Multiplet	C	43,75	C	43,85
			ν(Sn-C)	538	-$C_6H_4C_2H_5$- (-CH_3-) 6H	2,70-2	Triplet	H	6,38	H	6,44
			ν_{sym}(COO)	1366, 1532	$C_6H_4C_2H_5$- (-CH_2,-) 4H,	3,50-2,48	Multiplet	Sn	30,91	Sn	30,95
			ν_{as}(COO)	1578, 1550	Ph 8H	7,17-7,55	Multiplet				

Tableau III .La longueur des liaisons (Å) et angles (°) du complexe

Longueur des liaisons (Å)		Angles(°)	
Sn1-O1	2,045(8)	O1-Sn1-O3	78,8(3)
Sn1-C31	2,127(13)	O2-Sn3-O1	74,9(3)
Sn2-O2	2,058(8)	O2-Sn4-C101	101,3(5)
Sn1-O3	2,127(12)	O2-Sn2-O5	79,7(4)
Sn2-O5	2,156(11)	Sn1-O1-Sn3	125,9(4)
Sn4-O1	2,042(8)	Sn4-O1-Sn1	129,2(4)
O3-C1	1,242(16)	Sn4-O1-Sn3	104,8(3)
O4-C1	1,242(15)		
Sn1···O4	2,796		
Sn2···O6	2,761		

3.4. Activité

L'activité du complexe synthétisé a été examinée sur une collection de lignées cellulaires HeLa, HT1080 et U87 avec différentes concentrations (0.3, 1,3, 10 et 30µg/mL) du complexe. Les quantités de produit (complexe) nécessaire pour inhiber à moitié 50% de chaque cellule cancéreuse (concentration inhibitrice médiane CI_{50}), sont portés dans le **tableau VI**. Les résultats montrent que la destruction varie suivant le type de cellules cancéreuses en fonction de la dose du complexe **Figure 3**. L'inhibition de croissance de la cellule HeLa à la concentration 30µg/mL de solution du complexe est la plus élevée **Figure 3** (C_1).

Tableau VI. Concentration inhibitrice médiane CI_{50}

CI 50 en %			
Cellules	Hela	HT1080	U87
Quantité du composé	3,095	8,943	285,281

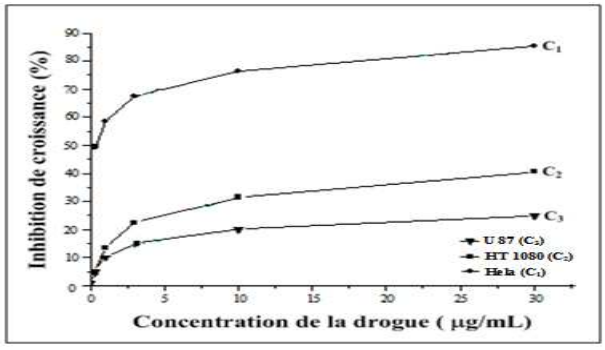


Figure 3: Variation d'inhibition de croissance des cellules en fonction des concentrations du complexe

3.5. Conclusion

En résumé, nous avons synthétisé et caractérisé un nouveau complexe organo-étain par la réaction d'estérification de l'acide 4-(2,4-dimethylphenyl)-4-oxobutanoïque (HL_1) (1) avec l'oxyde dedibromodibutyl-étain ($Bu_2BrSnOSnBu_2Br$) dans un rapport équimolaire de 1:1. Il a été montré que, le complexe obtenu est un tétra-organo-stannoxane et présente une activité anti-tumorale. La susceptibilité de destruction des cellules, diminue suivant l'ordre Hela>HT1080 >U87.

Cependant, des études supplémentaires sur la structure chimique et son activité biologique sont recommandées.

3.6. Remerciements

Nous remercions le Département de Chimie de l'Université Gamal Abdel Nasser, Conakry 1147 République de Guinée, ainsi que le Postdoctoral Science Foundation PR. China (No. 2005038561) et les chercheurs du Laboratoire des composés organo-étains de la Faculté de Chimie du Northeast Normal University of Changchun, Jilin Province, 130024 R.P. of China

References

[1] (a) Guide de la recherche sur le cancer en Afrique : Organisation mondiale de la santé Bureau régional de l'OMS pour l'Afrique Brazzaville. (2013) sources internet., (b) Sougoulé A S, Zemin M, Xiao X, Baldé C A, Samoura S, Dolo A, Zhu D, A novel macrocyclic organotin carboxylate containing a penta-nuclear long ladder, J. Of Organometal Chem, (2014), 758, 19-24; (c) Zhang R, Yang M, Ma C, Self-assembly of di- and triorganotin(IV) complexes: Syntheses, characterization and crystal structures of 1D polymeric chain containing O,O-diethyl or O,O-diisopropyl phosphoric acid ligands , J. Of Organometal. Chem, (2008), 693, 2551-2560

[2] (a) Liu C, Liu S, Du D, Zhu D, Xu, J. of Mol. Struct, (2011), 100, 134-140, (b) GQ Geng HP Zhou, LH Cheng, FY Hao, GY Xu, FX Zhou , ZP Yu, Z Zheng, JQ Wang , JY Wu, YP Tian , Synthesis and structural characterization of organotin (IV) carboxylates based on different heterocyclic substituents, Polyhed, (2012), 31, 738-747, (c); Sougoulé A S, Balde CA, Keita N, Xiao X, Xiao H, Jingwen L, Zhu D, A novel tetranuclear organotin (IV) carboxylate with chain structure: synthesis, crystal structure, and characterizations Heteroatom Chem, (2015) 26,5,382-390

[3] (a) Rehman S, Ali S, Shahzadi S, Organotin(IV) esters of (*E*)-3-furanyl-2-phenyl-2-propenoic acid: Synthesis, investigation of the coordination modes by IR, multinuclear NMR (^1H, ^{13}C, ^{119}Sn) and In Vitro

biological studies, Heteroatom Chem, (2008),19, 612-620; (b) Zhang R, Sun J, Ma C, Structural chemistry of mononuclear, tetranuclear and hexanuclear organotin(IV) carboxylates from the reaction of di-*n*-butyltin oxide or diphenyltin oxide with rhodanine-*N*-acetic acid, J. of Organometal. Chem, (2005), 19, 4366-4372

[4] Sakho A. M, Diarso M, Traora L, Dongsheng Z, Syntheses and characterizations of di-and tri-organotin carboxylates of 4-oxo4-phenyl butanoic and 4-(4-biphenyl)-4-oxobutyric acid, J. Coordination Chem, (2012), 65, 3860-3868, (b) Xiao X, Han X, Mei Z, Zhu D, Shao K, Liang J,Tian M, Xu L, Organotin(IV) carboxylates based on amide carboxylic acids: Syntheses, crystal structures and characterizations, J. of Organometal Chem, (2013), 729, 28-39

[5] Kang W, Wu X, Huang J, Synthesis, crystal structure and biological activities of four novel tetranuclear di-organotin(IV) carboxylates, J of. Organometal Chem, (2009), 694, 2402-2408

[6] Perrin D D, Armarego W.L.F, Perrin D.R, Purification of Laboratory Chemicals, second Edition, 1980, Pergamon, Oxford.

[7] Higashi T, A Program for absorption correction RigakuCorporation , (1995), Tokyo. Japan.

[8] Sheldrick G.M, SHELXS-97, A program for automatic solution of crystal structure, (1997), University of G.M., SHELXS-97

[9] Sheldrick G.M, SHELXL-97, *A* program for crystal structure Refinement, (1997), University of Gram for crystal s

[10] Farrugia L J, WINGX. A Windows-based program for crystal structure Analysis, (1988), University of Glasgow Glasgow UK

[11] Varvaresou A, Iakovou K., Antitumor activity of imidazothioxanthones in murine and human tumor models In vitro and In vivo, anticancer. Res, (2005), 25, 2253-2258

[12] Kovala-Demertzi, D, Kourkoumelis N, Koutsodimou A, Moukarika A, Horn E, Edward RT T, Synthesis and spectroscopic studies of diorganotin derivatives with tolfenamic acid. Crystal and molecular structure of the first complex of tolfenamic acid, 1,2:3,4-di-μ_2-2-[(3-chloro-2-methylphenyl)amino]-benzoato-*O*,*O*-1,3-bis-2-[(3-chloro-2-methylphenyl)amino]benzoato-*O*-1,2,4:2,3,4-di-μ_3-oxo-tetrakis[di-*n*-butyltin (IV), J of organomet Chem , (2001), 620, 194-201.

[13] (a) Zubita J.A., Zuckerman J J, Synthesis and structures of tris (organotin) a, b-keggin tungstosilicates Inorg.Chem, (1987), 24, 251-258; (b)Teoh. S.G, Ang S.H, Fun H K, Ong CW, Synthesis, crystal structure and biological activity of thiophene-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone and its tin complexes, J of. Organometal Chem, (1999), 580, 17-21

[14] Tushuar S B B, Cheerfulman M, Smita B, Eleonora R, Michal H, Robert J, Antoin L, Dick de V, Antony L, Synthesis, characterization, cytotoxic activity and crystal structures of tri- and di-organotin(IV) complexes constructed from the β-{[(*E*)-1-(2-hydroxyaryl) alkylidene]amino}propionate and β-{[(2*Z*)-(3-hydroxy-1-methyl-2-butenylidene)]amino}propionate skeletons, J of Organomet Chem, (2006), 691, 952-965

[15] Dey D K, Saha M K., Das M K, Bartiya N, Bansal R.K., Rosair G, Mitra S, Synthesis and characterization of diorganotin (IV) complexes of tetradentate Schiff bases: crystal structure of n-Bu 2 Sn (Vanophen), Polyhed, (1999), 18, 2687-269