



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA
MAESTRÍA EN QUÍMICA

TESIS

**“Complejos de halógeno-alil-paladio (II) derivados de
4-metilumbeliferona decorada con diferentes
piridinas sustituidas”**

Que para obtener el grado de:

Maestro en Química

Presenta:

L. Q. Willyfredo Fragoso Soto

Director de Tesis

Dr. Simplicio González Montiel

Comité tutorial

Dra. Noemí Andrade López

Dr. Francisco Javier Zuno Cruz.

Dra. Verónica Salazar Pereda

Mineral de la Reforma, Hgo, México, diciembre 2024



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo
 Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
School of Engineering and Basic Sciences
 Área Académica de Química
Department of Chemistry

Número de control: ICBI-AAQ/2157/2024
 Asunto: Autorización de impresión

Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado
Directora de Administración Escolar
 Presente.

El Comité Tutorial de la Tesis de Maestría titulada **“COMPLEJOS DE HALÓGENO-ALIL-PALADIO (II) DERIVADOS DE 4-METILUMBELIFERONA DECORADA CON DIFERENTES PIRIDINAS SUSTITUIDAS”**, realizada por el sustentante **Willyfredo Fragoso Soto** con número de cuenta **282843** perteneciente al programa de **Maestría en Química**, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

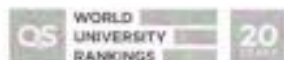
Por lo que el sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

Atentamente
“Amor, Orden y Progreso”
Mineral de la Reforma, Hidalgo a 21 de octubre de 2024

El Comité Tutorial

		
Dr. Simplicio González Montiel Director de Tesis		Dra. Noemí Andrade López
		
Dr. Francisco Javier Zuno Cruz		Dra. Verónica Salazar Pereda.

Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. C.P. 42184
 Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 40088, 40087
 aaq_icbi@uaeh.edu.mx, nandrade@uaeh.edu.mx



El presente trabajo se realizó en el laboratorio 8 del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, bajo la dirección del Dr. Simplicio González Montiel.

Esta investigación fue financiada por la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH-DIDI-DI-ICBIQUI-22-004), y por CONAHCYT a través de la beca de maestría *ID* 824678.

Parte de los resultados se presentaron en:

“VIII Seminario Regional de Materiales Avanzados (2024), organizado por el Cuerpo Académico de Materiales Avanzados perteneciente al Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales (UAEH). Con el trabajo “*Complejos de η^3 -alil-Pd(II) derivados de esteres 2-, 3- y 4-piridilmetil-4-metilumbelliferona*” W. Fragoso Soto, S. González Montiel, D J. Cruz. Mineral de la Reforma, Hgo. del 1 al 4 de octubre de 2024”.

Agradecimientos.

Gracias a dios por permitirme llegar a obtener este grado de formación académico y a mis padres Armando F.Z, Natividad S.G, por darme el apoyo incondicional, anímica y económicamente, por sus consejos su dedicación en mi formación como estudiante y persona.

Agradezco a mi hermana D. Arely y mi cuñado Ray, por aceptarme invadir su casa y robarles un poco de espacio, por las buenas platicas y ante todo por las atenciones que tienen conmigo.

Agradezco mi novia Anahí R. por ser un pilar de apoyo y siempre darme ánimos, por las sonrisas y comprensión de su parte.

Gracias a mi asesor el Dr. Simplicio G.M. por creer en mí, por ser un gran profesor, amigo, y asesor. Sus platicas constructivas, y no tan constructivas, así como el relajó, pero siempre pendiente del trabajo. Gracias por darme la confianza de formar parte de su grupo de investigación.

Agradezco a mi comité tutorial Dra. Noemí Andrade López, Dra. Verónica Zalazar Pereda y el Dr. Francisco J. Zuno Cruz por sus comentarios en cada uno de los seminarios presentados, así como en la redacción de tesis.

Agradezco a la Dra. Irais S. O. por el tiempo, paciencia y dedicación al realizar la parte experimental biológica, así como los reactivos utilizados.

A la Dra Edna por su apoyo académico, convivencia y amistad.

A mis compañeros del laboratorio 8, Oscar, por sus enseñanzas en la utilización de los equipos, Viri, las buenas platicas y enseñanzas, Itzel, Xana y Paty por sus anécdotas y trabajo en equipo.

A mis compañeros de generación, por la buena amistad y ante todo siempre darnos ánimos, Enoch, Aurelio, Abril, Yahir, y mi estimado A. Molina "gallo" gracias por ese apoyo en el transcurso de la maestría, las risas, la convivencia.

A mis compañeros de los demás laboratorios que siempre mantuve una sana convivencia, Angy, Isabel, las K, Milton, Erick, Mariana`s, Z, X Gracias totales.

A la Universidad Autónoma de Estado de Hidalgo por las instalaciones prestadas y el área de trabajo que proporciono.

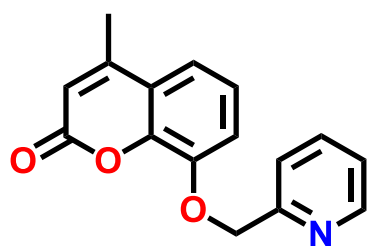
Contenido

Lista de símbolos, abreviaturas y acrónimos.	1
Índice de compuestos.	2
Resumen.....	3
1. Introducción.....	4
2. Objetivos.	14
2.1. Objetivo General.....	14
2.2. Objetivos específicos	14
3. Hipótesis	14
4. Resultados y discusión.....	15
4.1. Síntesis de los ligantes derivados de la 4-metilumbeliferona acoplados con <i>o</i> -, <i>m</i> - y <i>p</i> -metilen-piridina (L1 – L3).	15
4.2. Análisis mediante Espectroscopía de RMN de ¹ H y ¹³ C{ ¹ H} de los ligantes L1 – L3	16
4.3 Síntesis de los complejos cloro-η ³ -alilpaladio(II) (Pd1 – Pd3) derivados de los ligantes L1 – L3	24
4.4. Análisis mediante espectroscopía de RMN de ¹ H y ¹³ C{ ¹ H} de los complejos cloro-η ³ -alilpaladio(II) (Pd1 – Pd3).	25
4.5. Síntesis de los complejos bromo-η ³ -alilpaladio(II) (Pd4 – Pd6).	33
4.6. Análisis mediante espectroscopia de RMN de ¹ H y ¹³ C{ ¹ H} de los complejos bromo-η ³ -alilpaladio(II) (Pd4 – Pd6).	34
4.7. Análisis de difracción de rayos X de monocristal de los compuesto L1, L1a, L2, L3, Pd1 y Pd4	43
4.8. Estructura molecular de los ligantes L1, L1a, L2 y L3 , y sus complejos halógeno-alilpaladio(II) Pd1 y Pd4	46
4.9 Estructura cristalina de los ligantes L1, L1a, L2 y L3 y los complejos halógeno-η ³ -alilpaladio(II) (Pd1 y Pd4).	51
4.10. Evaluación de la actividad biológica de los ligantes L1 – L3 y de complejos halogeno-η ³ -alilpaladio(II) (Pd1 – Pd6).	57
4.10.1 Método de difusión en pozo.	57
5. Conclusiones.....	62
6. Parte experimental	64
6.1. Material, reactivos y equipos.....	64
6.2. Síntesis de los ligantes derivados de la 4-metilumbeliferona acoplados con 2-, 3- y 4-metilen-piridina (L1 – L3).	64
6.3. Síntesis de los complejos cloro-η ³ -alilpaladio(II) (Pd1 – Pd3).....	66
6.4 Síntesis de los complejos bromo-η ³ -alilpaladio(II) (Pd4 – Pd6).	67
Bibliografía	70
Anexos	77

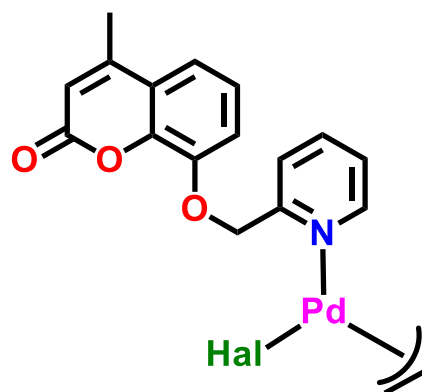
Lista de símbolos, abreviaturas y acrónimos.

RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de protón
RMN ¹³ C{ ¹ H}	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece desacoplado de protón
ppm	Partes por millón
δ	Desplazamiento químico
<i>J</i>	Constante de acoplamiento en Resonancia Magnética Nuclear
THF	Tetrahidrofurano
Hz	Hertz
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
TMS	Tetrametilsilano
Å	Angstrom (1 × 10 ⁻¹⁰ m)
NC	Número de coordinación
ORTEP	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot (por sus siglas en inglés)
p. f.	Punto de fusión
s	Señal simple en Resonancia Magnética Nuclear
d	Señal doble en RMN
dd	Señal doble de doble en Resonancia Magnética Nuclear
m	Señal múltiple en Resonancia Magnética Nuclear
py	Piridina
DMSO	dimetilsulfóxido
UMB	Umbeliferona

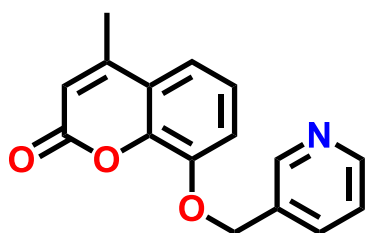
Índice de compuestos.



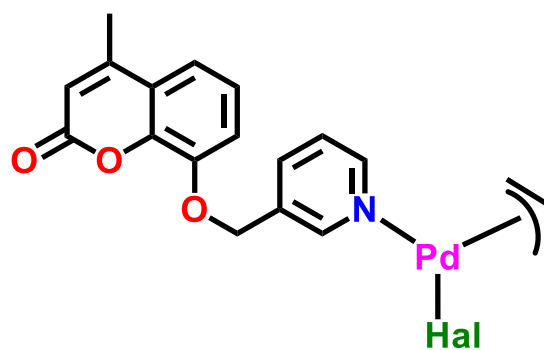
L1



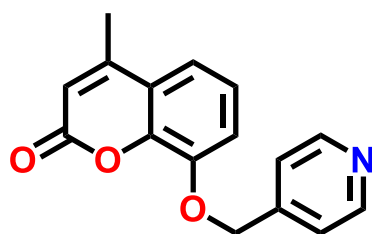
Hal
Cl Pd1
Br Pd4



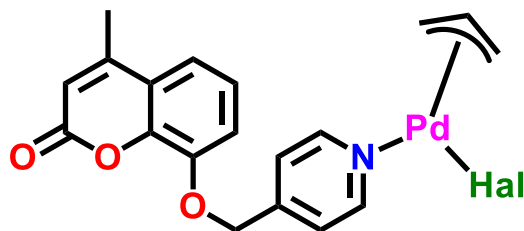
L2



Hal
Cl Pd2
Br Pd5



L3



Hal
Cl Pd3
Br Pd6

Resumen

En el presente trabajo se evaluó la capacidad coordinante de ligantes derivados de *o*-, *m*- y *p*-metilpiridil-4-metilumbeliferona (**L1** – **L3**) hacia derivados halógeno- η^3 -alilpaladio(II). Los ligantes **L1** – **L3** y sus complejos halógeno- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1** – **Pd6**) fueron sintetizados y caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas como Resonancia Magnética Nuclear, espectroscopía vibracional y en algunos casos por difracción de rayos X de monocristal. Adicionalmente, la actividad antibacteriana de los ligantes **L1** – **L3** y sus complejos de halógeno- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1** – **Pd6**) contra bacterias Gram positiva y Gram negativas fue realizada.

En el presente trabajo se describe la capacidad coordinante de los ligantes **L1** – **L3** hacia cloro-, y bromo- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1** – **Pd6**), la cual fue determinada empleando diferentes técnicas espectroscópicas tales como, Resonancia Magnética Nuclear en 1D y 2D y estudios de difracción de Rayos X de Monocristal para los compuestos **L1** – **L3**, **Pd1** y **Pd4**.

La estructura cristalina de los ligantes **L1** – **L3** y los derivados cloro-, y bromo- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1** y **Pd4**) muestra la presencia de interacciones intermoleculares tales como puentes de hidrógeno, interacciones $\pi \cdots \pi$ y $C-H \cdots \pi$, que promueven la formación de diversos arreglos supramoleculares.

Finalmente, se determinó la actividad antibacteriana de los ligantes **L1** – **L3** y sus complejos de halógeno- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1** – **Pd6**) contra bacterias Gram positiva y Gram negativas.

1. Introducción.

Los compuestos heterocíclicos como las cumarinas han sido ampliamente estudiados debido a que la mayoría de éstos tienen importantes propiedades biológicas [1]. La cumarina y sus derivados son ampliamente encontrados en productos naturales, por ejemplo, en plantas como *Dipteryx odorata*, *Anthoxanthum odoratum*, *Galium odoratum* [2]. Los derivados sintéticos de la cumarina tienen un amplio uso como herbicidas, fungicidas y productos farmacéuticos. Adicionalmente son empleados en la síntesis de complejos de coordinación que poseen diversas propiedades biológicas, físicas y químicas. Por esta razón es de gran interés para diversos grupos de investigadores debido a sus amplias aplicaciones [3^{a-j}].

La cumarina es un heterociclo también llamado benzopirona o 2H-1-benzopiran-2-ona, 1,2-benzopirona, y 2-oxo-1-benzopirano caracterizado por la fusión de un anillo bencénico y un anillo de α -pirona [4] (Figura 1). Los derivados de la cumarina tienen múltiples aplicaciones químicas y por ello se han desarrollado diferentes métodos para su síntesis.

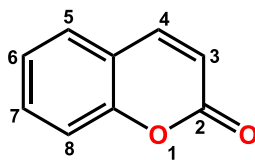


Figura 1. Estructura de la cumarina.

La estructura de la cumarina es π -deficiente, debido a que el oxígeno del grupo carbonilo es capaz de abstraer la carga del anillo de la pirona fusionado al anillo aromático (Figura 2), todas sus posiciones son susceptibles de ser post-funcionalizadas, donde las más estables son las posiciones 6 y 7 del anillo de benceno y los sitios 3 y 4 del grupo vinilo. Se ha reportado que casi todas las cumarinas naturales tienen un sustituyente oxigenado en la posición 7 del anillo de benceno, mientras que las cumarinas que tienden a ser fluorescentes tienen un sustituyente amino o hidroxilo en dicha posición.

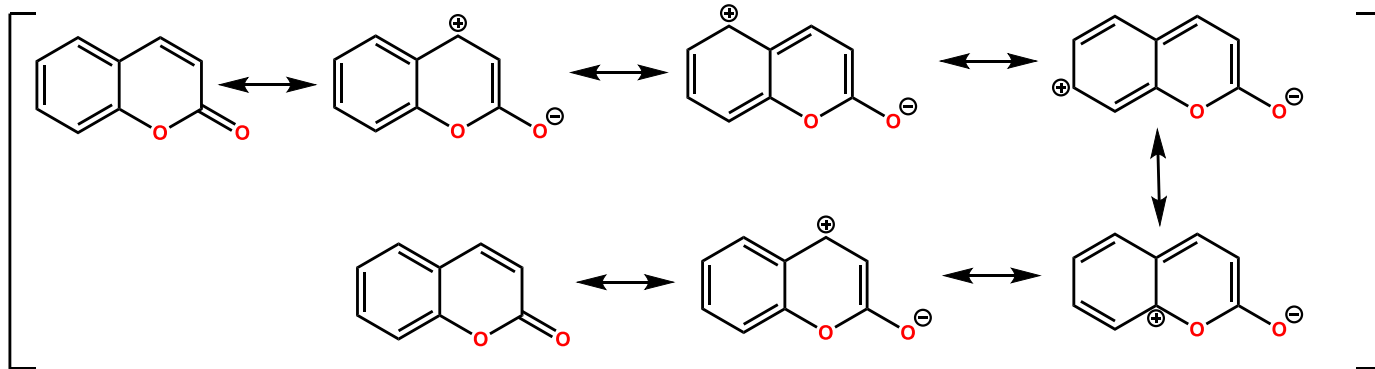


Figura 2. Estructuras resonantes de la cumarina.

La cumarina fue sintetizada por primera vez por Perkin en 1868 mediante el tratamiento de la sal sódica de salicilaldehído con anhídrido acético, lo que se conoce ahora como reacción de Perkin [5]. La cumarina también ha sido sintetizada por otros métodos, como la condensación de Pechmann de acetatos fenólicos con acrilatos mediante ciclación catalítica [6], el tratamiento de salicilaldehído con inamidas utilizando bromuro de zinc ($ZnBr_2$) como catalizador y la reacción irradiada con microondas de 1,3-dihidroxibenceno con acetoacetato de etilo en condiciones libres de disolvente [7^{a,b}]. En la actualidad este tipo de síntesis han sido sustituidas por reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, esta nueva metodología dio paso a la obtención de un mayor número de derivados de una manera más eficiente y sostenible [8^{a,b}].

Desde el aislamiento de la cumarina como producto natural, sus derivados se encuentran presentes en un rango amplio de compuestos bioactivos que son de gran interés debido a sus importantes aplicaciones. Entre las que destacan están estudios en estado sólido ya que generan un autoensamblaje molecular [9] además de actividades biológicas como antimicrobianas [10], antibacterianas [11], antifúngicas [12], antivirales [13], antioxidante [14^{a,b}], antituberculosis [15^{a,b}], antidepresivo [16], antiinflamatorio [17^{a-c}] agentes anticancerígenos [18], e inhibición del virus de hepatitis b [19] entre otros (Figura 3). Los derivados de cumarina son química, biológica y económicamente importantes y por esta razón múltiples grupos de investigación se han enfocado en su estudio y aplicación.

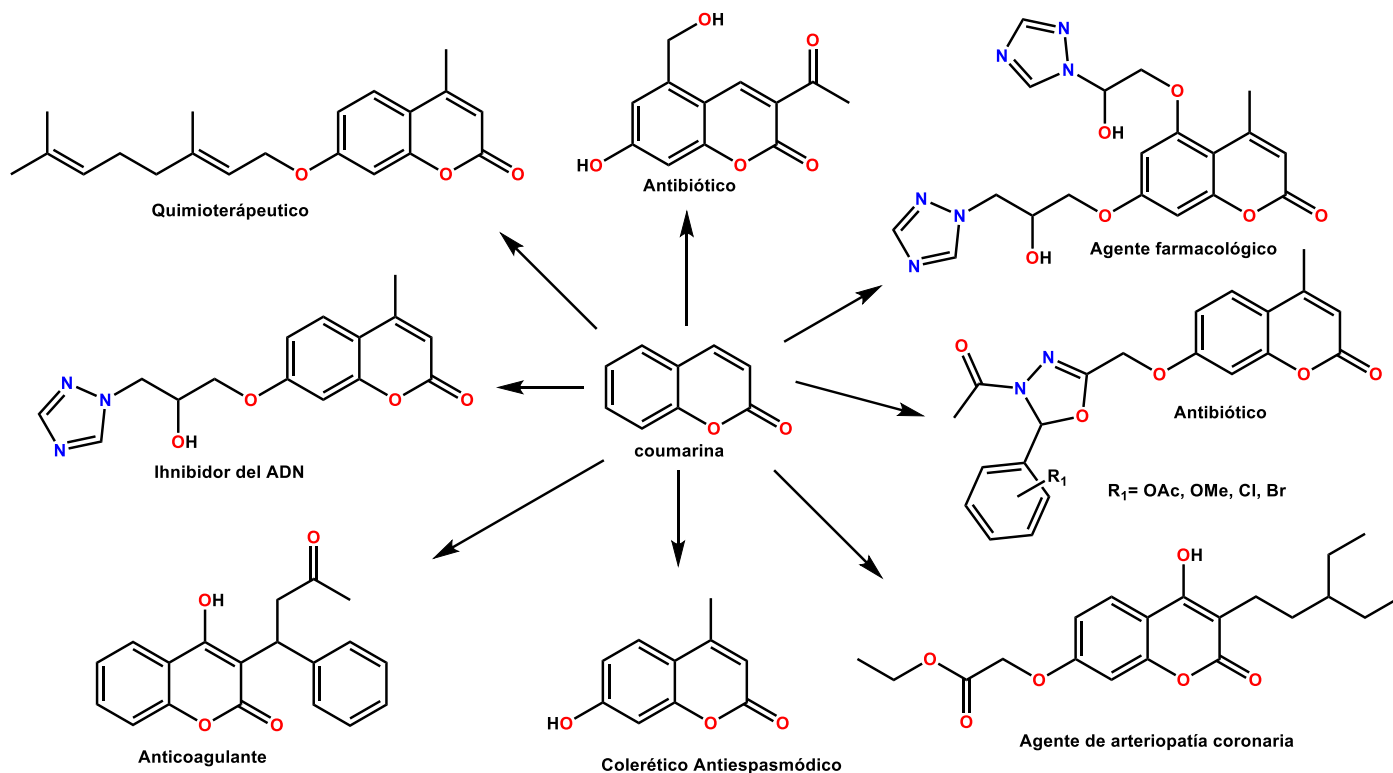


Figura 3. Estructura de cumarina como núcleo multifuncional acoplada con diversos grupos funcionales y moléculas.

En la naturaleza existen sistemas biológicos de auto-ensamblaje molecular en los que existen interacciones débiles enlazantes. Existen varias fuerzas no covalentes, como los enlaces de hidrógeno, $\pi \cdots \pi$, $C-H \cdots \pi$, $cation \cdots \pi$, $anion \cdots \pi$, $par \text{ libre} \cdots \pi$, $S \cdots S$, $Se \cdots Se$, interacciones metal \cdots metal, interacción de enlaces de puente de hidrógeno, entre otras que se han utilizado ampliamente para dirigir el ensamblaje molecular hacia la construcción de estructuras supramoleculares. Las moléculas que tienen núcleo base de cumarina poseen esqueletos moleculares capaces de auto-asociarse a través de interacciones $C-H \cdots O$ con una gran variedad de enlaces de puente de hidrógeno. Estas moléculas también poseen dos anillos aromáticos fusionados, en donde promueven el empaquetamiento molecular en forma de sándwich ya que hay un apilamiento por interacciones π o cara a cara desplazado. El ensamblaje molecular en estos sistemas es el resultado de la cooperación mutua entre los enlaces de puente de hidrógeno e interacciones $\pi \cdots \pi$ [9].

Los derivados de la cumarina presentan una amplia gama de propiedades farmacológicas, convirtiéndolos en objetos de un amplio estudio en posibles aplicaciones biológicas tales como:

Actividad antitrombótica (anticoagulante y antiplaquetario), el derivado cumarínico prototípico la warfarina (Figura 4), se ha utilizado durante mucho tiempo como anticoagulante oral para prevenir la

formación de coágulos de sangre, debido a que inhibe la vitamina K epóxido reductasa, una enzima clave en la coagulación. Esta propiedad condujo al desarrollo de diversos productos a base de cumarina como medicamentos anticoagulantes [17^{a-c}].

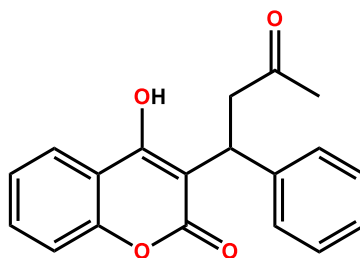


Figura 4. Estructura de warfarina (anticoagulante).

Los derivados de cumarina tienen propiedades antiinflamatorias atribuidas a su capacidad para inhibir las enzimas proinflamatorias y las citocinas [17^c]. Derivados cumarínicos como la escopoletina (**1a**) y herniarina (**1b**), han demostrado potencial actividad antiinflamatoria (Figura 5).[17^d].

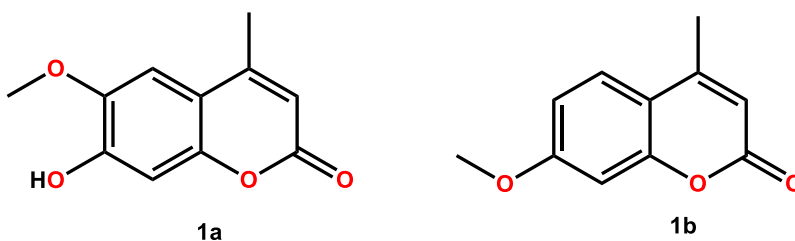


Figura 5. Estructura de la escopoletina (**1a**) y herniarina (**1b**).

Algunas cumarinas (Figura 6) exhiben propiedades antioxidantes que protegen a células y tejidos del daño oxidativo. Los antioxidantes eliminan los radicales libres y reducen estrés oxidativo que, potencialmente contribuye a la prevención de diversas enfermedades crónicas [14^a].

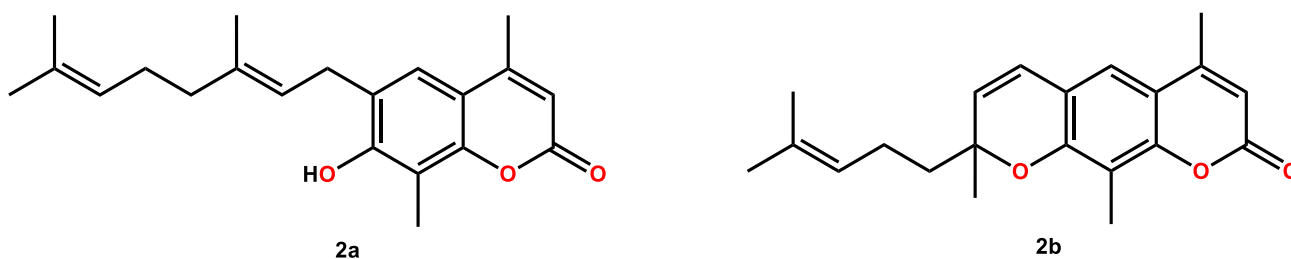


Figura 6. Estructuras de paramicumarina A (**2a**) y paramicumarina B (**2b**).

La cumarina y sus derivados han mostrado la capacidad de inhibir la replicación de ciertos virus (Actividad antiviral). Esta inhibición puede ocurrir a través de diferentes mecanismos, incluyendo interferencia con la síntesis del ARN o ADN viral, alteración de la función de las proteínas virales o

inhibición de entrada viral a las células huésped. Su eficacia ha sido reportada contra una variedad de virus, como el de la hepatitis, influenza y el VIH [12^{b,c}].

La umbelliferona (UMB) (Figura 7), al igual que otros compuestos relacionados con la cumarina, representa un grupo importante de metabolitos de la manzanilla (*Matricaria recutita* L) y esta especie tiene propiedades antidiarreicas demostradas en ratones, reafirmando su uso en la medicina tradicional [19]. Un estudio de plantas que contienen UMB ha demostrado propiedades antimotilidad que pueden ayudar a aliviar enfermedades gastrointestinales [20].

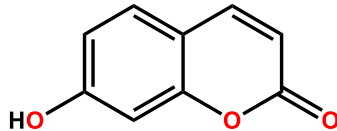


Figura 7. Estructura de la umbeliferona (UMB).

La UMB tiene efecto gastro protector, así como de reducir la capacidad de reducir el tránsito intestinal y los síntomas de diarrea sin presentar efectos tóxicos. En otros estudios se concluye que la exposición a productos cumarínicos no presenta riesgos para la salud humana [20].

Ha sido reportado que algunos extractos de plantas que contienen compuestos derivados de cumarina y algunos compuestos sintéticos presentan actividad antimicrobiana contra muchas bacterias [21]. En general, las cumarinas simples como la UMB tienen una actividad antibacteriana muy baja, pero los compuestos sustituidos de cadenas de largas de hidrocarburos muestran actividad contra bacterias resistentes. El mecanismo de acción de los compuestos cumarínicos sobre las bacterias puede explicarse por la presencia de grupos hidroxilo y carboxílico en el núcleo de la cumarina, que son necesarios para la actividad antimicrobiana [22]

Los antibióticos que contienen el núcleo de cumarina, como la novobiocina, la clorobiocina y la cumermicina A1 (Figura 8), son potentes inhibidores catalíticos de la ADN girasa de las bacterias. Además, se ha demostrado que estos antibióticos son más activos contra las bacterias Gram positivas [23^{a-c}].

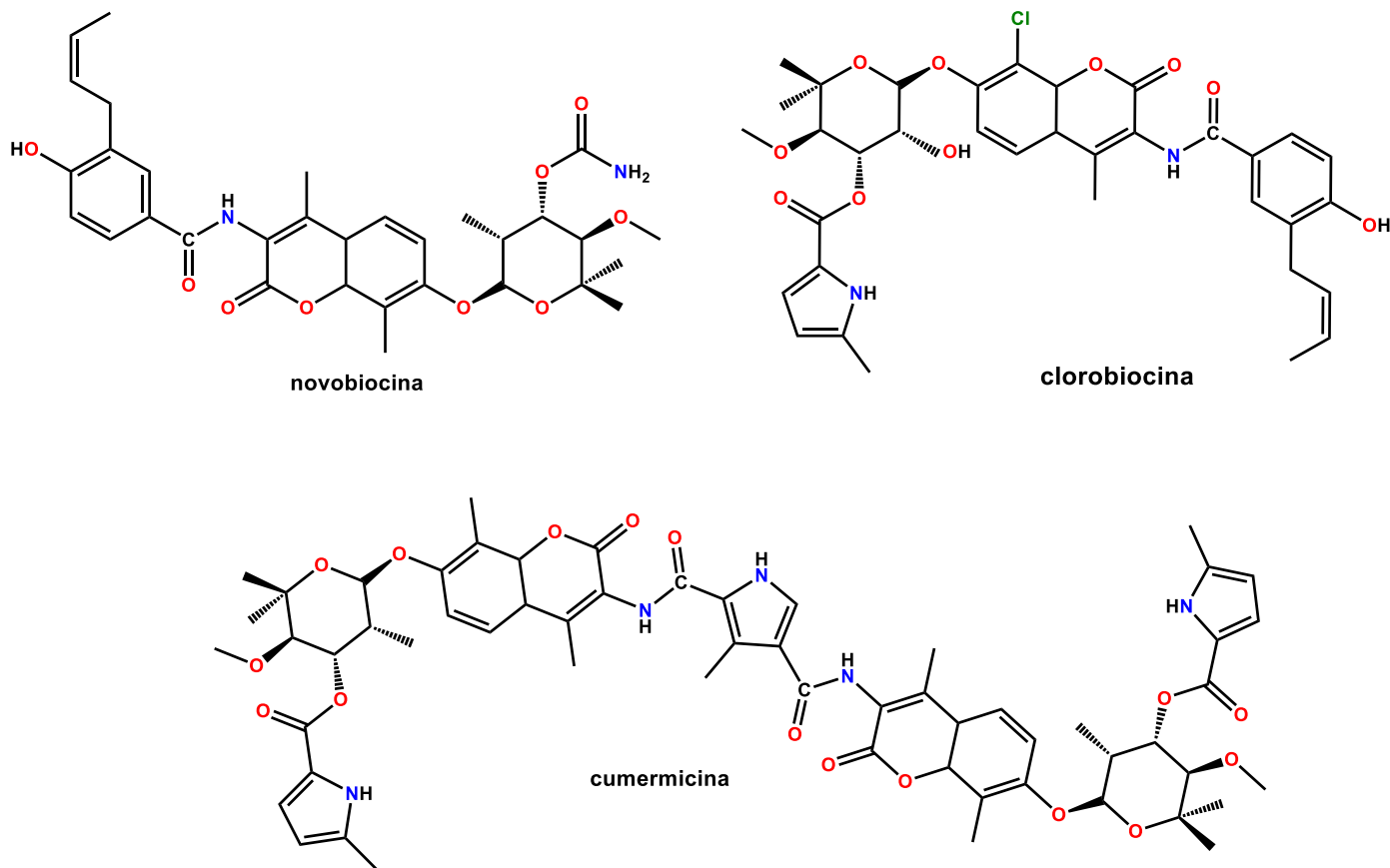


Figura 8. Antibióticos que contienen como núcleo base la cumarina.

Los antibióticos son esenciales para el tratamiento de infecciones bacterianas, pero la resistencia a los medicamentos y la falta de fármacos eficaces contra las infecciones bacterianas resistentes ha hecho necesario el descubrimiento de nuevos fármacos antibacterianos con alta eficacia. Las modificaciones estructurales en la cumarina han proporcionado numerosos derivados con actividad de amplio espectro y potencia mejorada, las moléculas híbridas pueden ampliar el espectro biológico, mejorar la actividad, superar la resistencia a los medicamentos y reducir los efectos secundarios [24]. Es importante considerar que la bioactividad de las cumarinas puede variar ampliamente dependiendo de su estructura química, concentración y el contexto biológico. Sin embargo, es necesario realizar investigaciones para determinar las características específicas sobre los mecanismos de acción y potencial clínico de diferentes derivados cumarínicos [24].

Los diversos heterociclos que existen en la naturaleza, así como los derivados de piridina son considerablemente atractivos en la química medicinal debido a su aplicación generalizada en moléculas naturales con fines terapéuticos, por lo cual varios derivados sintéticos han sido desarrollados, por ejemplo, la isoniazida (antituberculoso), sulfapiridina (antibacteriano), antagonista

del receptor de adenosina A3 (antiinflamatorio, antiasmático), amrinona (cardiotónico), entre otros. Los compuestos que contienen un grupo cumarina acoplado a un grupo diazo y a un grupo piridina han demostrado tener actividad citotóxica en líneas celulares de glioblastoma de cerebro humano, LN-229, incluso muestra que el compuesto sintetizado es más eficaz en comparación con la propia cumarina (Figura 9) [25].

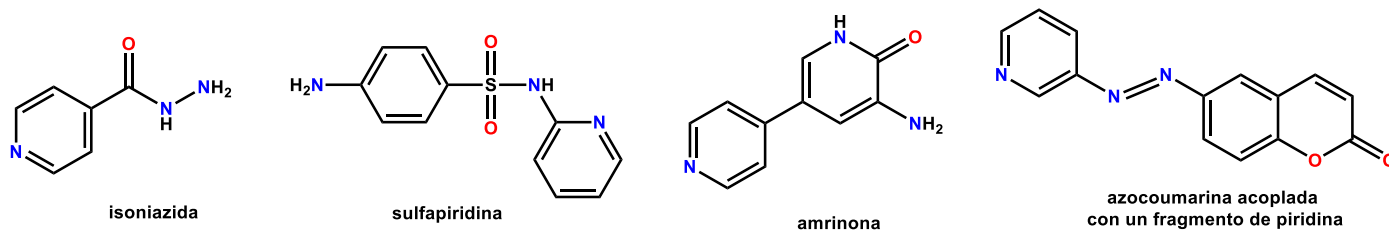


Figura 9. Derivados de piridina con diversos usos terapéuticos.

Las cumarinas más comunes que contienen un grupo hidroxilo como la 7-hidroxicumarina (umbelliferona) y la 4-hidroxicumarina (Figura 10) han sido estudiadas ampliamente debido a su versatilidad para unir otras moléculas mediante enlaces O-C para el desarrollo de compuestos bioactivos [26^{a-d}].

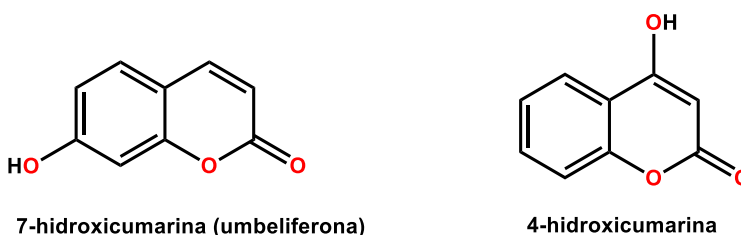


Figura 10. Estructura de 7-hidroxicumarina (umbelliferona) y la 4-hidroxicumarina

A inicios del siglo XX se reportó la primera aplicación de compuestos metálicos con el descubrimiento de un antibiótico organometálico a base de arsénico llamado salvarsán [27^a]. A mediados del mismo siglo se realizaron estudios con nitrato de plata y sulfadiazina de plata como antimicrobianos en el tratamiento de heridas [27^{b,c}] y la aplicación de cisplatino [27^d], en quimioterapia lo que detono a que muchos investigadores contribuyeran con estudios sobre el potencial terapéutico de los metalofármacos. Con base en más estudios se hicieron evidentes algunas deficiencias de estos agentes y se comenzaron a investigar alternativas para estos, por ejemplo, el carboplatino y el oxaliplatino (Figura 11) debido a algunos efectos secundarios del cisplatino, como la toxicidad dependiente de la dosis.

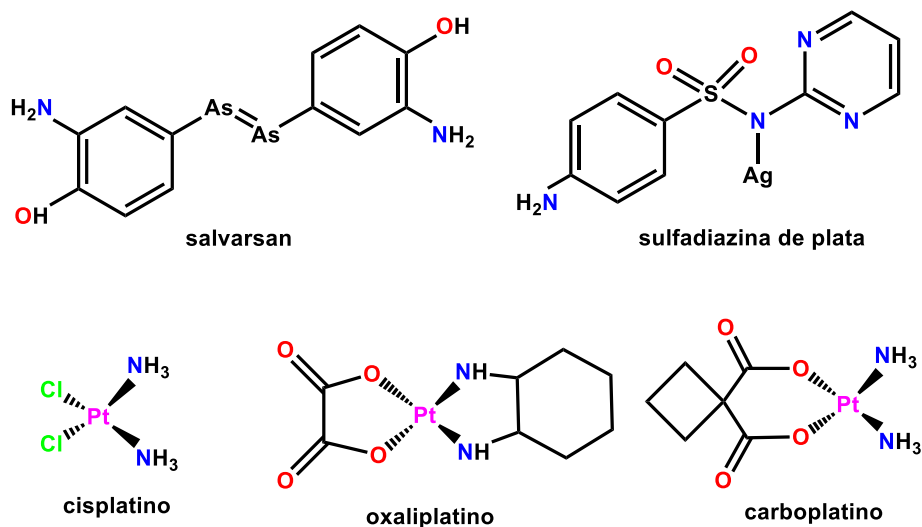


Figura 11. Metalo-fármacos como el sarvasan, sulfadiazina de plata, cisplatino, oxalaplato y carboplatino.

La capacidad de potencializar las propiedades biológicas de los complejos metálicos con diferentes ligantes, apertura un nuevo horizonte para el trabajo de los químicos. Muchos grupos de investigación sintetizaron miles de complejos metálicos con diversos ligantes, incluidos compuestos orgánicos, para investigar sus propiedades biológicas [27^{e-9}].

Una de las ventajas al utilizar metales de transición es la gran variedad de números de coordinación en los átomos de dos a diez lo que permite una diversidad geométrica, que es muy importante en el diseño de fármacos, en comparación con los compuestos orgánicos que solo tienen geometrías lineales, trigonales o tetraédricas. Otra ventaja es la diferencia de electronegatividad entre los átomos que forman el esqueleto carbonado en los compuestos orgánicos es menor que entre los átomos que forman los complejos organometálicos. Los enlaces relativamente débiles en los complejos organometálicos permiten la interacción de los complejos con fragmentos biológicos [27^h]. En investigaciones recientes se han estudiado los derivados de cumarina unidos a en centros metálicos con la intención de potencializar la actividad biológica, aplicaciones ópticas y catalíticas entre otras que evalúan un efecto sinérgico [28^{a-e}].

La actividad antimicrobiana complejos de Cu(II), Co(II), Ni(II) y Zn(II) [3^c] derivados de ligantes que incluyen un fragmento de comarina ha sido descrita. En estos trabajos se reportó que los complejos metálicos inhibieron las cepas de estudio *S. Aureus*, *P. Aeruginosa*, and *C. Albicans* argumentando que la actividad depende de los átomos donadores de nitrógeno y oxígeno (Figura 12). Donde la inhibición se explicó con la teoría de la quelación [29^{a-c}]. También se considera que la quelación

aumenta la actividad bactericida y/o fungicida al inhibir el crecimiento de bacterias y hongos, [29^d] donde el carácter lipófilo de los anillos quelatos metálicos aumenta y favorece su permeación a través de la capa lipóide de las membranas celulares bacterianas y bloqueando los sitios de unión de metales en las enzimas de los microorganismos, lo cual indica que los complejos metálicos son más activos que los ligantes porque los complejos metálicos pueden servir como transporte para la activación de los ligantes como principal especie citotóxica [3^c].

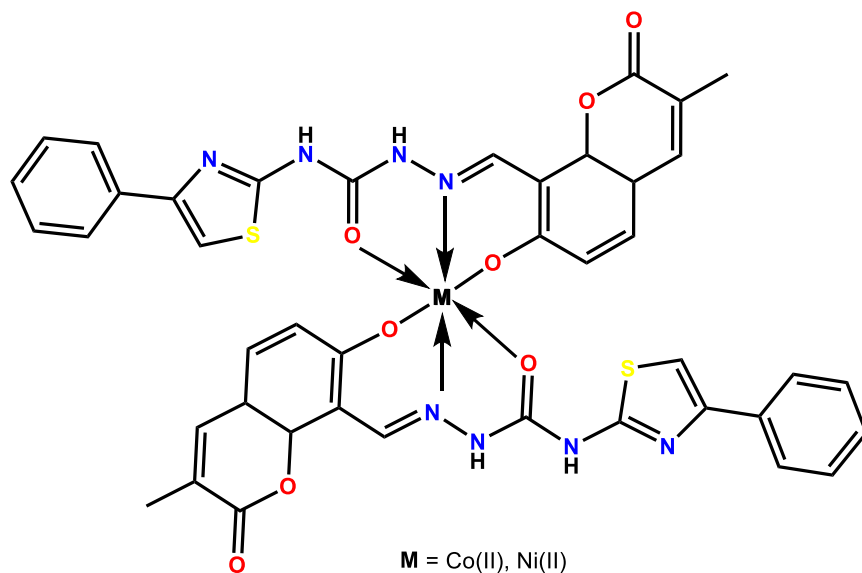


Figura 12. Complejo de Co(II) y Ni(II) derivados de ligantes cumarínicos.

En la actualidad, una nueva estrategia para el diseño de complejos metálicos es utilizar ligantes que presentan una actividad biológica, generalmente se han utilizado compuestos N-heterocíclicos. La cumarina es otro grupo utilizado como ligante en complejos metálicos. La cumarina es un miembro de la familia de los flavonoides que se les asocia una baja toxicidad. Aunque los derivados de cumarina de origen natural se han utilizado ampliamente, miles de compuestos de cumarina se pueden sintetizar en el laboratorio [17-24].

Debido a las similitudes estructurales y termodinámicas entre los complejos de platino(II) y paladio(II), la investigación también se centra en la síntesis de nuevos complejos de Pd(II). Se han realizado numerosos estudios sobre complejos de paladio(II), incluidos aquellos sobre su citotoxicidad y actividad anticancerígena [30^{a-c}].

En el grupo de investigación han sido desarrollados complejos derivados de cloro- η^3 -alilpaladio(II) acoplados a diferentes piridinas sustituidas, los cuales dan pauta a seguir investigando este tipo de compuestos para comprender su comportamiento en solución y en estado sólido (Figura13) [3^l].

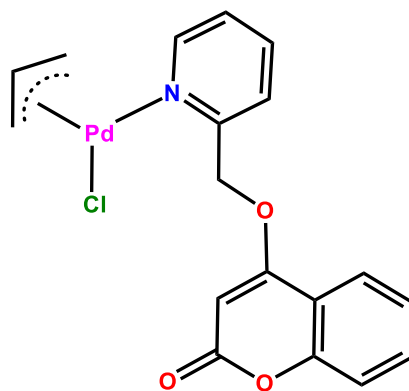


Figura 13. Complejo de cloro- η^3 -alilpaladio(II) derivado de la 4-hidroxycumarina acoplada con un anillo de piridina.

2. Objetivos.

2.1. Objetivo General

Sintetizar complejos de halógeno- η^3 -alilpaladio(II) derivados de la 4-metilumbeliferona acoplados con *o*-, *m*- y *p*-metilen-piridina para su evaluar su actividad antibacterial.

2.2. Objetivos específicos

- 1- Sintetizar y caracterizar derivados *o*-, *m*- y *p*-metilen-piridina de la 4-metilumbeliferona, para evaluar su capacidad coordinante hacia derivados halógeno- η^3 -alilpaladio(II).
- 2- Realizar un análisis estructural de derivados halógeno- η^3 -alilpaladio(II) acoplados con *o*-, *m*- y *p*-metilen-piridina, para determinar su estructura en solución y estado sólido.
- 3- Determinar la actividad antibacterial de los derivados de la 4-metilumbeliferona acoplados con *o*-, *m*- y *p*-metilen-piridina y de sus complejos halógeno- η^3 -alilpaladio(II), para determinar la existencia de potencializar la actividad antibacterial debido a la presencia del centro metálico.

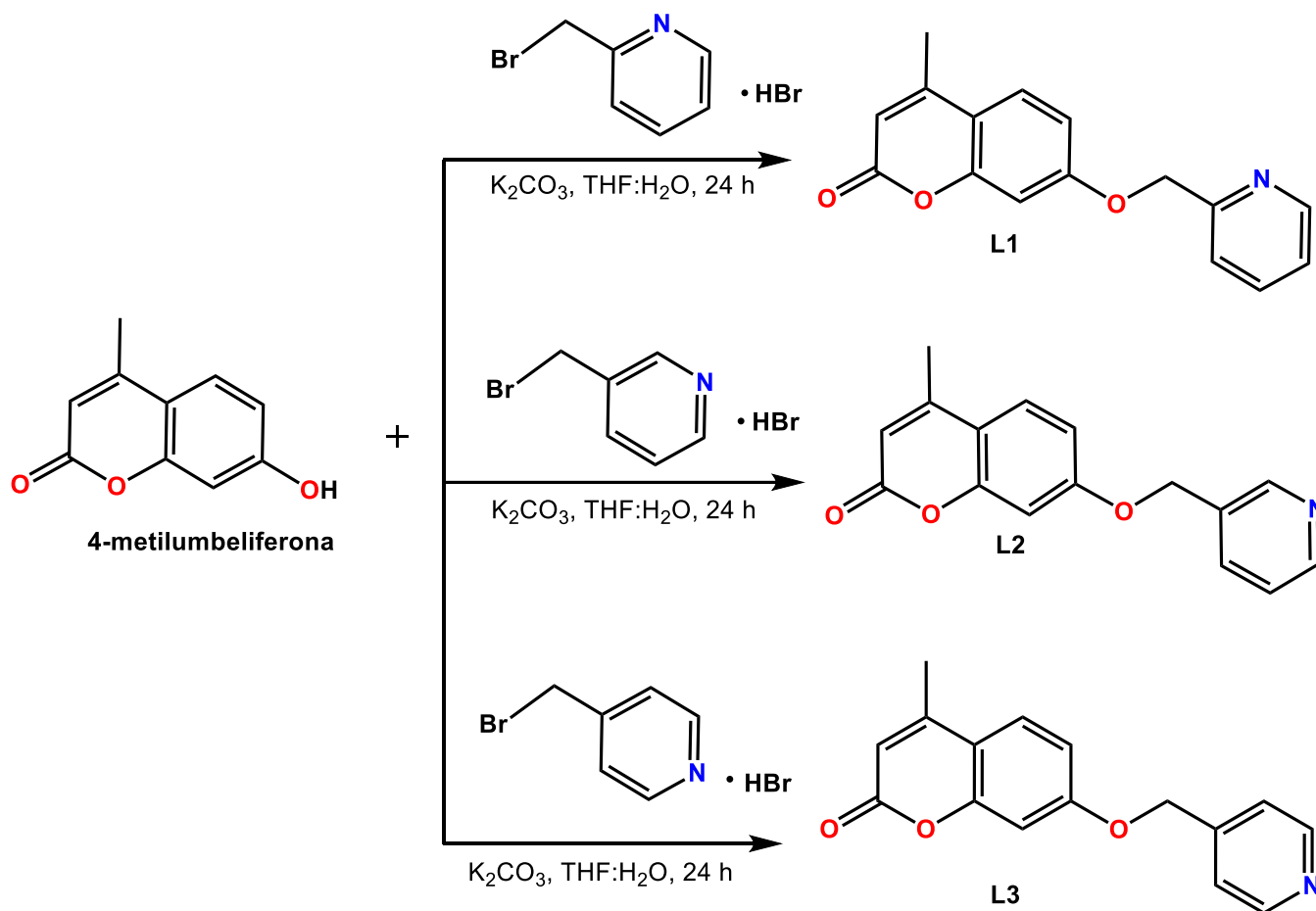
3. Hipótesis

Los complejos de halógeno- η^3 -alilpaladio(II) derivados de la 4-metilumbeliferona acoplada con la *o*-, *m*- y *p*-metilen-piridina serán viables para potencializar la actividad antibacteriana sobre bacterias Gram positivas y Gram negativas.

4. Resultados y discusión.

4.1. Síntesis de los ligandos derivados de la 4-metilumbeliferona acoplados con *o*-, *m*- y *p*-metileno-piridina (**L1** – **L3**).

La síntesis de los ligandos **L1** – **L3**, se llevó a cabo entre la reacción de la 4-metilumbeliferona y el bromhidrato de 2-, 3- y 4-bromometil-piridina en presencia de K_2CO_3 en una solución de THF/agua (5:1) como se muestra en el Esquema 1. Los ligandos (**L1** – **L3**) fueron purificados por cromatografía por columna de sílica-gel empleando como eluyente hexano/acetato de etilo (6:4). Los ligandos fueron obtenidos con un rendimiento del 44 al 72% después de su purificación por cromatografía por columna de sílica-gel, como cristales o sólidos incoloros. Los compuestos obtenidos son solubles en THF, $CHCl_3$, DMSO en insolubles en hexano.



Esquema 1. Síntesis de los derivados metileno-piridil de la 4-metilumbeliferona (**L1** – **L3**).

4.2. Análisis mediante Espectroscopía de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los ligantes **L1** – **L3**.

La asignación inequívoca de los protones y los átomos de carbono de los compuesto **L1** – **L3** se asignó mediante experimentos de RMN en 1D y 2D, como ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, COSY, HMBC, y HSQC en CDCl_3 .

El espectro de RMN de ^1H del compuesto **L1** (Figura 14) muestra diez señales, cuatro señales se observan en un patrón ABCD típico que corresponde al anillo de piridina *orto*-sustituida, a frecuencias altas en 8.61 ppm se observa una señal doble (H15), en 7.72 ppm una señal doble de doble de dobles (H13), en 7.48 ppm una señal doble (H12), en 7.25 ppm una señal doble de dobles (H14). Las señales pertenecientes al fragmento de cumarina se observan en dos grupos, las señales para el anillo aromático en 7.50 ppm una señal doble (H4), en 6.95 ppm una señal doble de dobles (H5) y en 6.88 ppm una señal doble asignado para H7. Las señales del anillo de la α -pirona que se observan en 6.12 ppm como una señal simple (H2), en 5.25 ppm se observa una señal simple para el grupo metileno (H10) que está uniendo al anillo de la piridina y al fragmento de la cumarina, por último, la señal simple en 2.38 ppm que corresponde al grupo metilo (H16) Todas las señales integran para un protón a excepción de H10 y H16, que integran para dos y tres protones respectivamente.

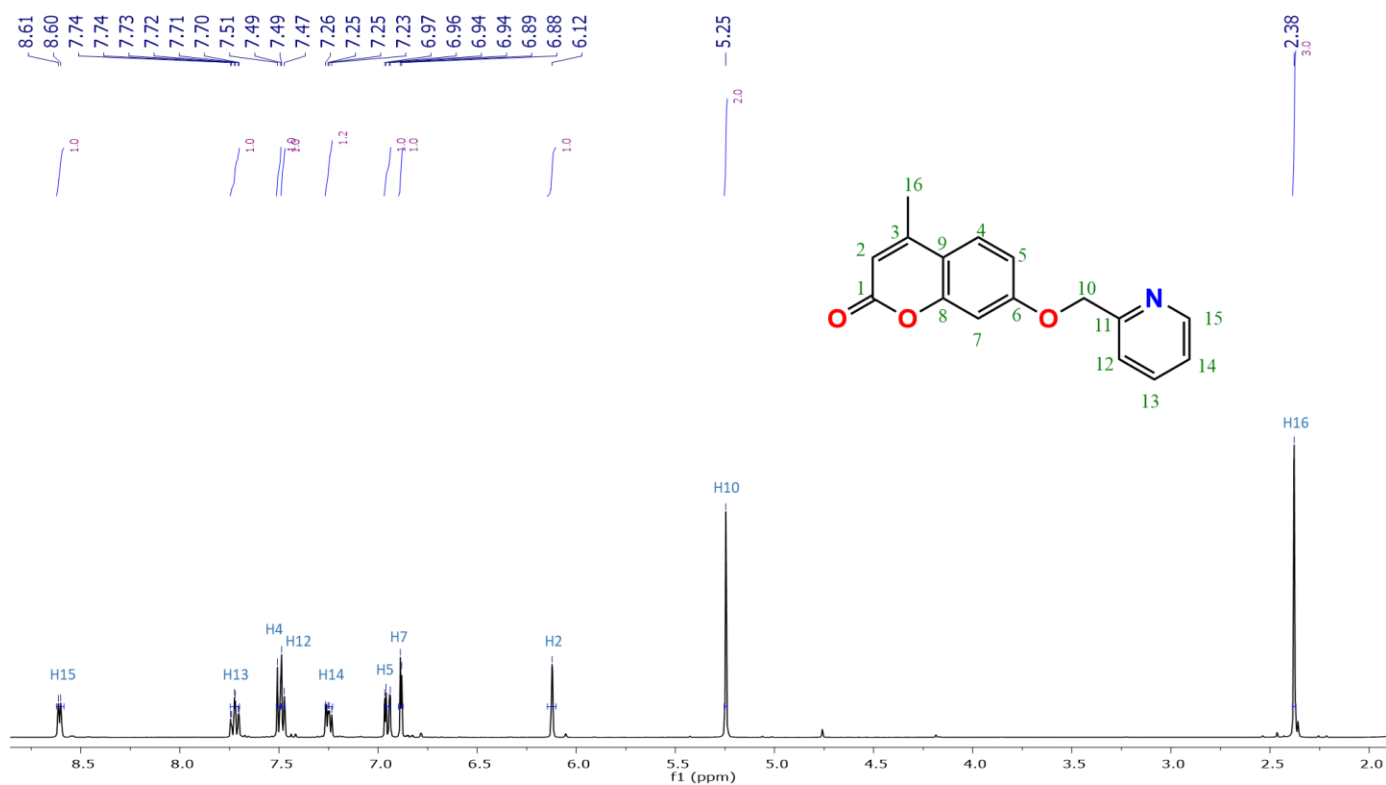


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H de **L1** en CDCl_3 (δ en ppm, 400.13MHz, t.a.).

Respecto al espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **L1** (Figura 15) muestra una señal para C1 en 161.4 ppm correspondiente al grupo carbonilo de la α -pirona, en 161.3 ppm una señal para C6 (C-O) del carbono del anillo de benceno unido al oxígeno puente con el fragmento metilen-piridina. En 156.1 ppm una señal correspondiente al carbono adyacente al átomo de nitrógeno de la piridina C11, en 155.3, 152.6 y 114.1 ppm los carbonos (C=C) del fragmento de cumarina C8, C3 y C9 respectivamente. En 149.6, 137.1, 125.8 y 123.1 ppm, las señales correspondientes (=C-H) del anillo de piridina, C15, C13, C12 y C14 respectivamente, en 112.4 una señal asignada al fragmento (=C-H) del carbono C2 adyacente al carbonilo, en 121.6, 112.7 y 112.3 ppm, señales correspondientes al (=C-H) del anillo de benceno fusionado con la α -pirona C4, C5 y C7 respectivamente. La señal en 71.2 ppm corresponde al grupo metileno puente C10 (-CH₂-) y finalmente en 18.8 ppm la señal que se asigna al grupo metilo (C16).

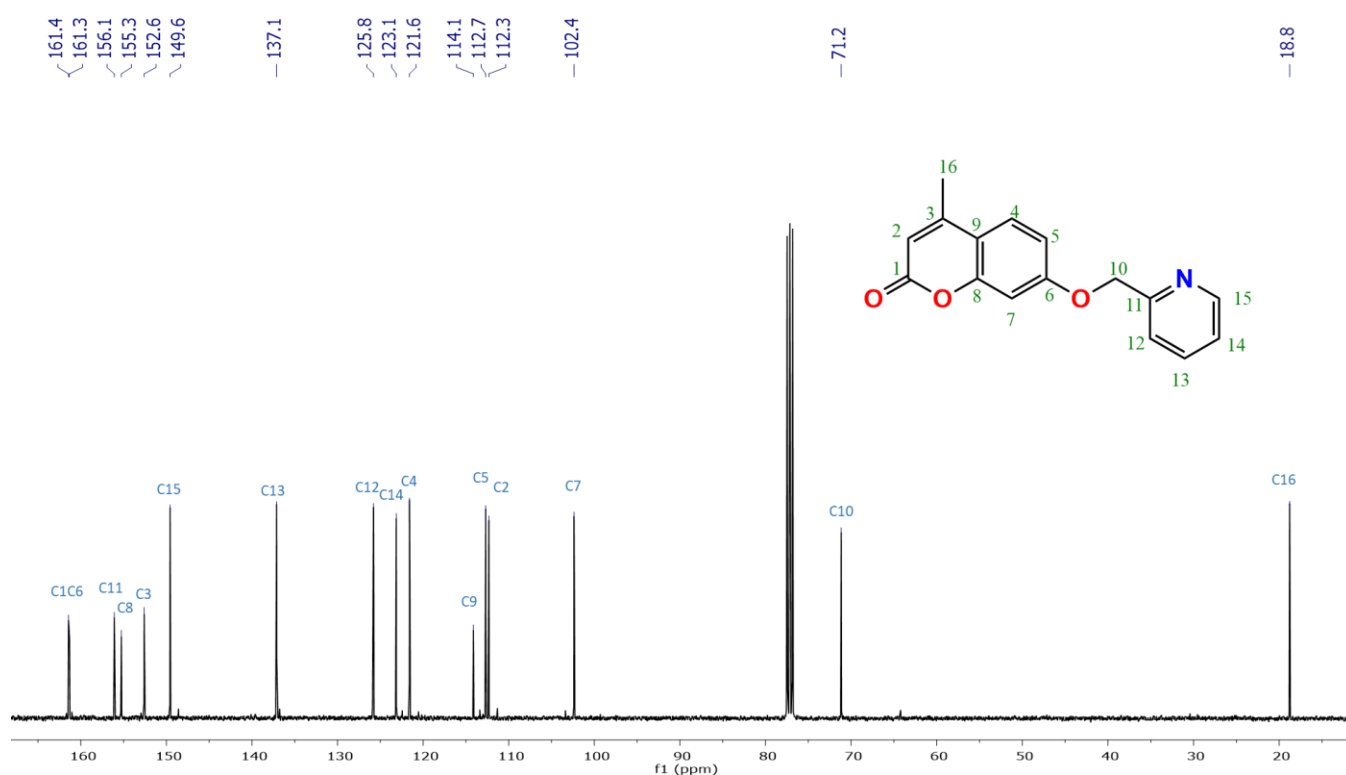


Figura 15. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **L1** en CDCl_3 (δ en ppm, 100.1 MHz, t.a.).

La asignación inequívoca de los protones y los átomos de carbono del compuesto **L1** se asignó mediante experimentos de RMN en 1D y 2D, tales como ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, COSY, HMBC y HSQC en CDCl_3 (Tabla 1).

Tabla 1. Datos de RMN de ^1H y de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **L1** en CDCl_3 (δ ppm, J en Hz).

H	RMN de ^1H			RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	
	δ	multiplicidad	J	C	δ
15	8.61	d, 1H	$^3J = 4.8$	1	161.4
13	7.72	ddd, 1H	$^3J = 7.7, ^3J = 4.7, ^4J = 1.8$	6	161.3
4	7.50	d, 1H	$^3J = 6.5$	11	156.1
12	7.48	d, 1H	$^3J = 5.5$	8	155.3
14	7.25	dd, 1H	$^3J = 7.5, ^4J = 4.9$	3	152.6
5	6.95	dd, 1H	$^3J = 8.8, ^4J = 2.5$	15	149.6
7	6.88	d, 1H	$^4J = 2.5$	13	137.1
2	6.12	s, 1H	-	12	125.8
10	5.25	s, 2H	-	14	123.1
16	2.38	s, 3H, CH_3	-	4	121.6
				9	114.1
				5	112.7
				2	112.3
				7	102.4
				10	71.2
				16	18.8

El espectro de RMN de ^1H del compuesto **L2** (Figura 16) muestra diez señales de las cuales tres se observa con un patrón ABC que corresponde al anillo de piridina *meta*-sustituido. A frecuencias altas en 8.69 ppm se observa una señal simple correspondiente a (H12), en 8.60 ppm una señal doble para (H13), en 7.77 ppm una señal doble para (H15) y en 7.33 ppm una señal doble de dobles correspondiente a (H14). Las señales que pertenecen al fragmento de cumarina se dividen en dos grupos, las señales correspondientes para el anillo aromático en 7.50 ppm como una señal doble, para H4, por otro lado, la señal doble de dobles en 6.92 ppm que se asigna a (H5) y en 6.86 ppm una señal doble para (H7). Respecto a las señales del anillo de la α -pirona estas se observan en 6.13 ppm una señal simple etiquetada como (H2), en 5.12 ppm una señal simple correspondiente a los protones de grupo metileno (H10), y en 2.38 ppm una señal simple para los protones del grupo metilo (H16). Todas las señales integran para un protón a excepción de H10 y H16, que integran para dos y tres protones, respectivamente.

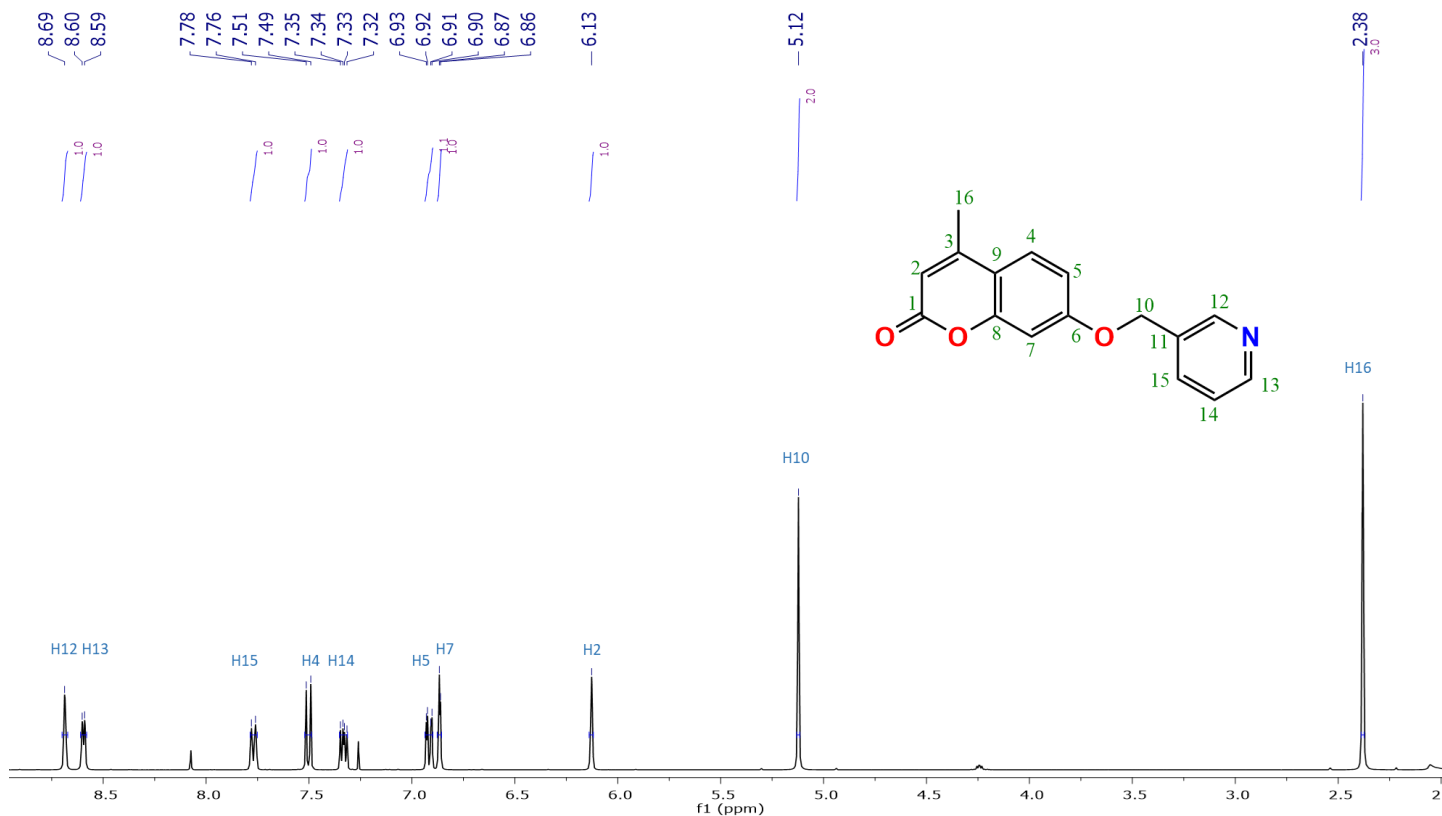


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H de **L2** en CDCl_3 (δ en ppm, 400.13MHz, t.a.).

El espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **L2** (Figura 17) muestra en 161.3 ppm la señal para C1 (C=O) correspondiente al grupo carbonilo de la α -pirona, en 161.2 ppm una señal para C6 (C-O) del carbono del anillo bencénico unido al oxígeno puente con el fragmento metil-piridina, en 155.3, 152.5 y 114.2 ppm los carbonos (C=C) del fragmento de cumarina C8, C3 y C9 respectivamente, en 112.4 una señal del carbono C2 (=C-H) adyacente al grupo carbonilo, las señales de los átomos de carbono del anillo de piridina en 149.9, 149.1, 135.4, 131.5 y 123.7 ppm para C13, C12, C14, C11 y C15 respectivamente. En 125.8, 112.8 y 102.0 ppm se observan las señales (=C-H) del anillo de benceno fusionado con la α -pirona C4, C5 y C7 respectivamente, en 71.2 una señal del metileno puente (-CH₂-) C10 y finalmente en 18.8 ppm la señal del grupo metilo C16 (-CH₃).

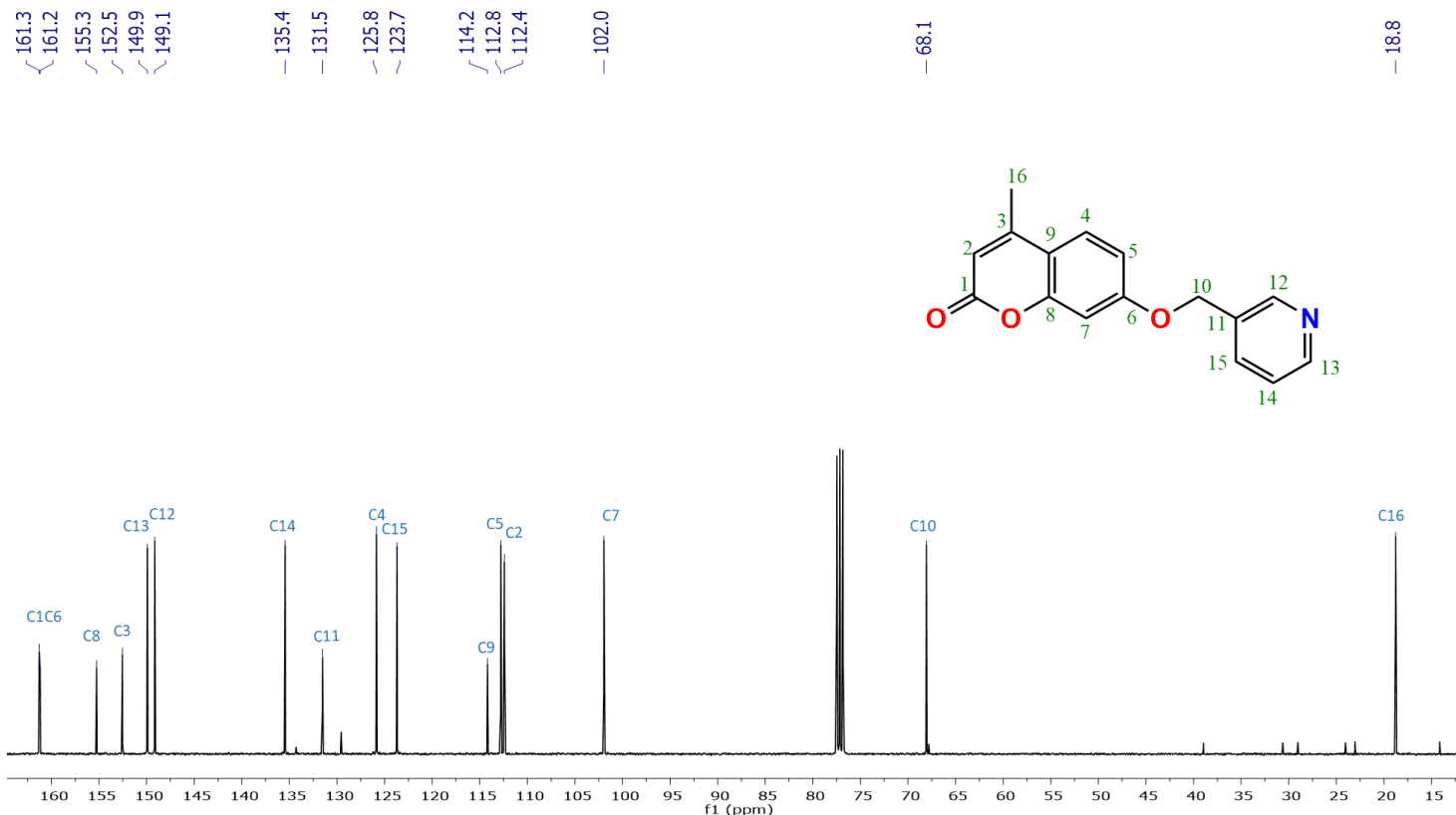


Figura 17. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **L2** en CDCl_3 (δ en ppm, 100.1 MHz, t.a.).

La asignación inequívoca de los protones y los átomos de carbono del compuesto **L2** se asignó mediante experimentos de RMN en 1D y 2D, tales como ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, COSY, HMBC y HSQC en CDCl_3 (Tabla 2).

Tabla 2. Datos de RMN de ^1H y de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **L2** en CDCl_3 (δ ppm y J en Hz).

RMN de ^1H RMN				RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	
H	δ	Multiplicidad	J	C	δ
12	8.69	s, 1H	-	1	161.3
13	8.60	d, 1H	$^3J = 4.8$	6	161.2
15	7.77	d, 1H	$^3J = 7.9$	8	155.3
4	7.50	d, 1H	$^3J = 8.8$	3	152.5
14	7.33	dd, 1H	$^3J = 7.8, ^4J = 4.9$	13	149.9
5	6.92	dd, 1H	$^3J = 8.8, ^4J = 2.4$	12	149.1
7	6.86	d, 1H	$^4J = 2.4$	14	135.4
2	6.13	s, 1H	-	11	131.5
10	5.12	s, 2H	-	4	125.8
16	2.38	s, 3H, CH_3	-	15	123.7
				9	114.2
				5	112.8
				2	112.4
				7	102.0
				10	68.1
				16	18.8

El espectro de RMN de ^1H del compuesto **L3** (Figura 18) despliega ocho señales; particularmente se observa un patrón AX típico que corresponde al anillo de piridina *para*-sustituida en 8.64 ppm una señal doble para H12, en 7.37 ppm, una señal doble para H13. Las señales que pertenecen al fragmento de cumarina se dividen en dos grupos, las señales para el anillo aromático en 7.53 ppm una señal doble (H4), en 6.94 ppm una señal doble de dobles (H5) y en 6.86 ppm una señal doble (H7). Las señales del anillo de la α -pirona que se observan en 6.16 ppm una señal simple (H2), en 5.16 ppm una señal simple para el grupo metileno puente (H10) y en 2.41 ppm una señal simple para el grupo metilo (H16). Todas las señales integran para un protón a excepción de las señales que corresponde a los protones de grupo metileno (H10) del grupo metilo (H16) que integran para dos y tres protones, respectivamente.

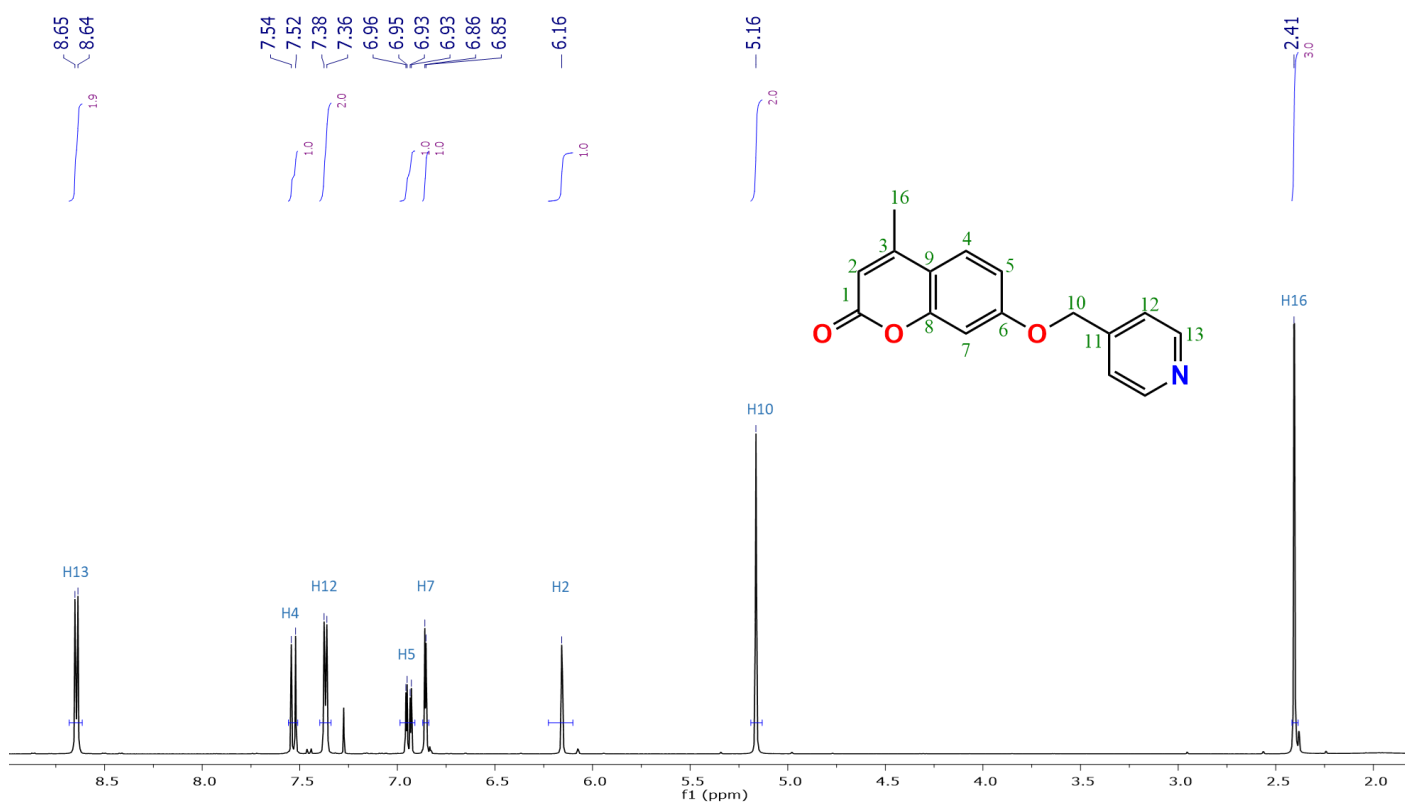


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H de **L3** en CDCl_3 (δ en ppm, 400.13MHz, t.a.).

El espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **L3** (Figura 19) muestra en 161.0 ppm una señal para C1 (C=O) correspondiente al grupo carbonilo de la α -pirona, en 161.0 ppm una señal para C6 (C-O) del carbono del anillo de bencénico unido al oxígeno puente con el fragmento metil-piridina, en 155.2, 152.4 y 114.2 ppm los carbonos (C=C) del fragmento de cumarina C8, C3 y C9 respectivamente, en 150.1 y 121.5 ppm señales correspondientes a los carbonos (=C-H) de la piridina *para*-sustituida, en 112.4 la señal del carbono C2 (=C-H) adyacente al carbonilo, en 125.8, 112.4 y 102.0 ppm las señales

del anillo de benceno fusionado con la α -pirona C4, C5 y C7 (=C-H) respectivamente, en 68.5 ppm la señal del metileno puente C10 (-CH₂-) y en 18.7 ppm la señal del metilo H16 (-CH₃).

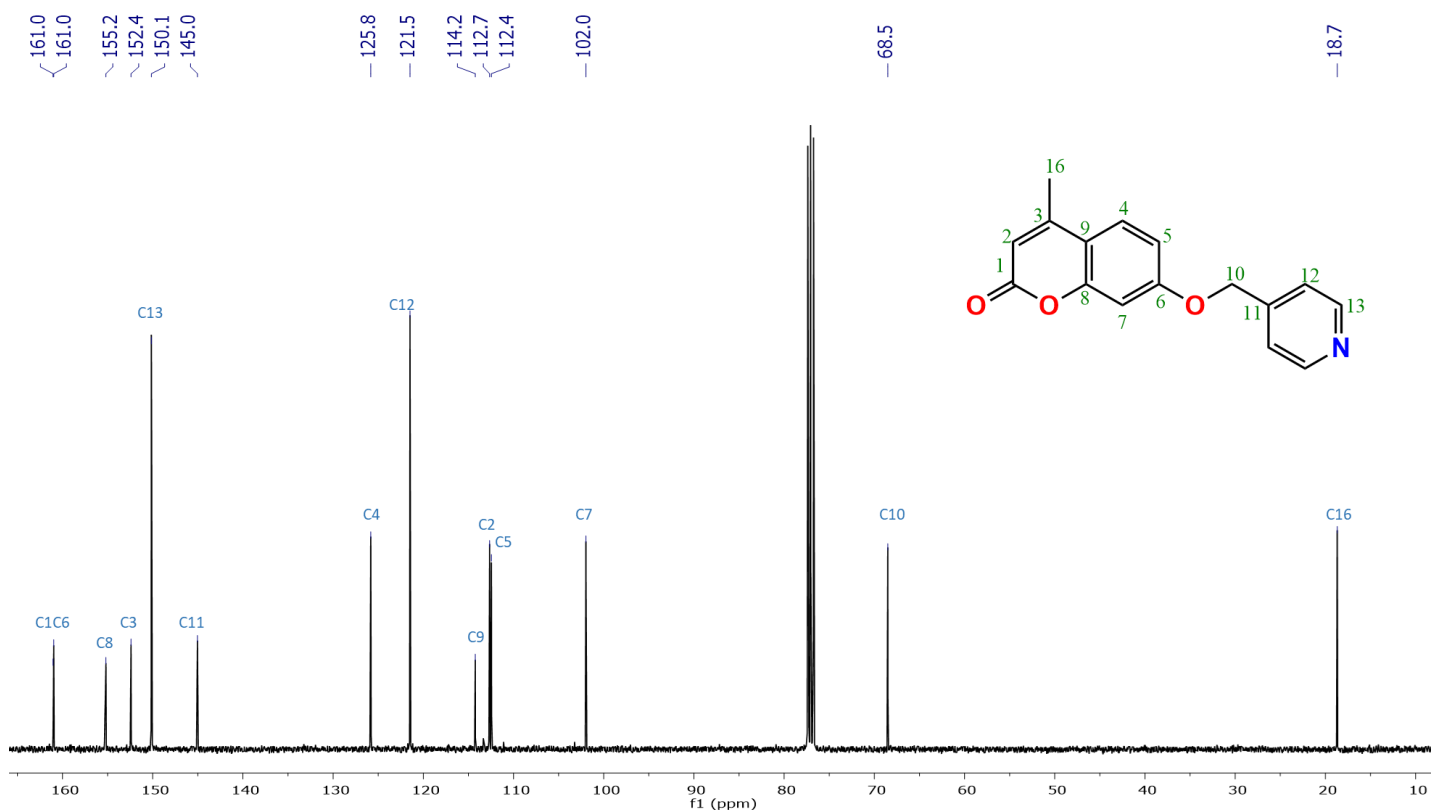


Figura 19. Espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **L3** en CDCl_3 (δ en ppm, 100.1 MHz, t.a.).

La asignación inequívoca de los protones y los átomos de carbono del compuesto **L3** se asignó mediante experimentos de RMN en 1D y 2D, tales como ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, COSY, HMBC y HSQC en CDCl_3 (Tabla 3).

La figura 20 muestra una comparación de los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **L1** – **L3**, donde se observan los patrones ABCD, ABC, y AX del anillo de piridina.

Tabla 3. Datos de RMN de ^1H y de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **L3** en CDCl_3 (δ ppm, J en Hz).

RMN de ^1H				RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	
H	δ	Multiplicidad	J	C	δ
13	8.64	d, 2H	$^3J = 6.0$	1	161.0
4	7.53	d, 1H	$^3J = 8.8$	6	161.0
12	7.37	d, 2H	$^3J = 5.8$	8	155.2
5	6.94	dd, 1H	$^3J = 8.8, ^4J = 2.5$	3	152.4
7	6.86	d, 1H	$^4J = 2.5$	13	150.1
2	6.16	s, 1H	-	11	145.0
10	5.16	s, 2H	-	4	125.8
16	2.41	s, 3H, CH_3	-	12	121.5
				2	112.7
				5	112.4
				7	102.0
				10	68.5
				16	18.7

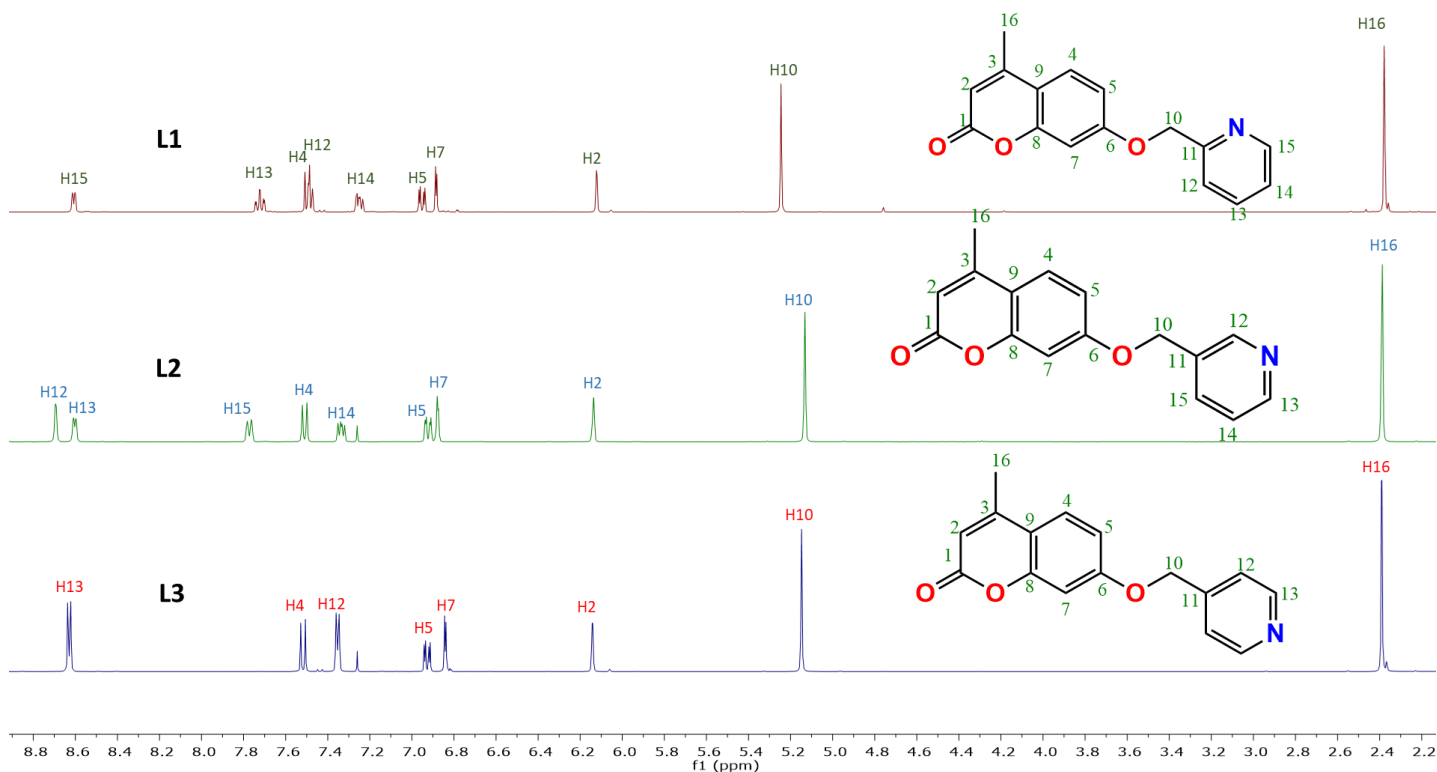
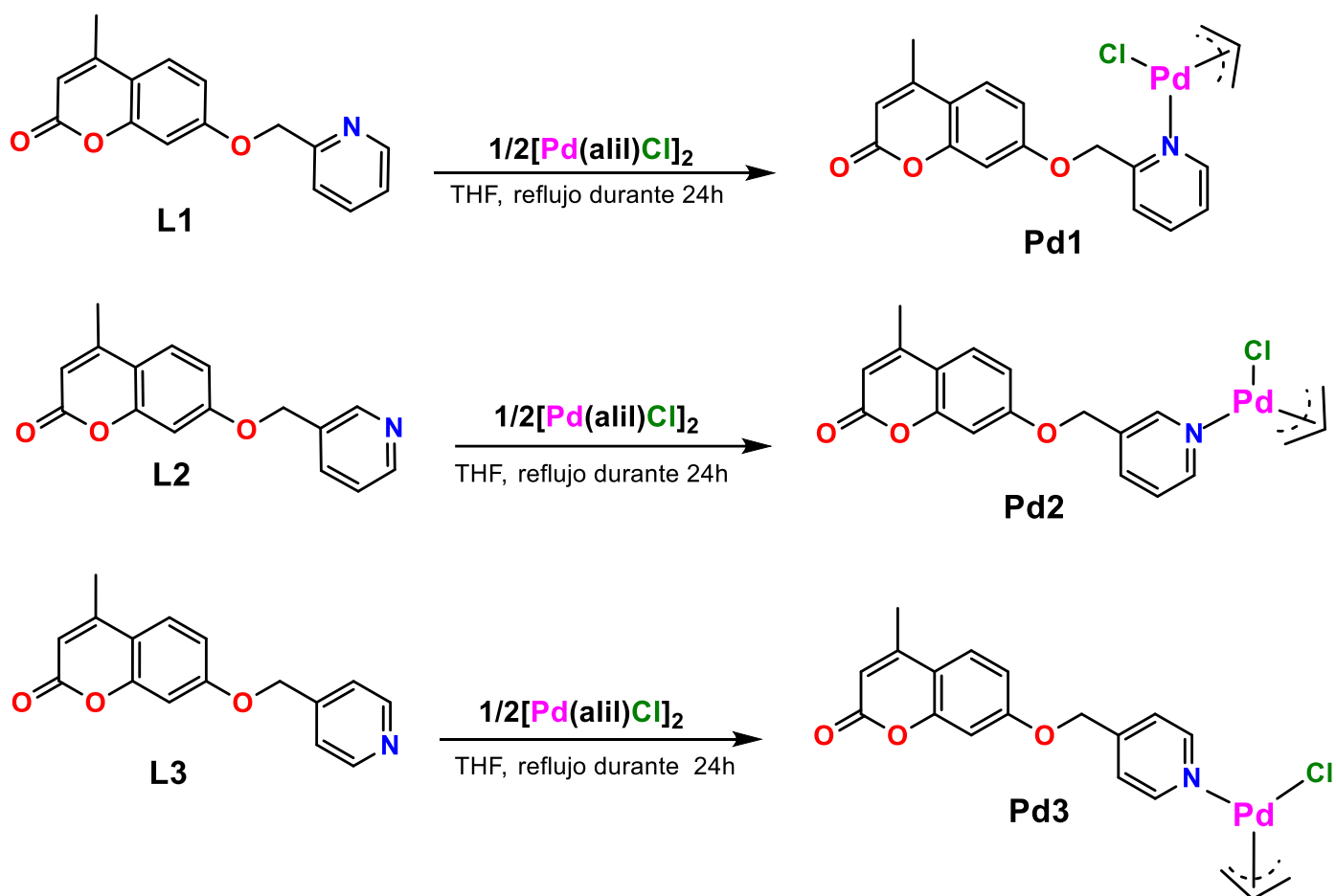


Figura 20. Comparación de los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **L1** – **L3** en CDCl_3 .

4.3 Síntesis de los complejos cloro- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1** – **Pd3**) derivados de los ligantes **L1** – **L3**.

Los complejos cloro- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1** – **Pd3**), se obtuvieron a partir de la reacción de (**L1** – **L3**) y el dímero de cloruro de alilpaladio(II) en relación (2:1) en THF a reflujo durante 24 horas (Esquema 2). Posteriormente, el THF se evaporó a presión reducida y el sólido obtenido se disolvió con cloroformo (CHCl_3), después de evaporar el disolvente, se obtuvo los complejos **Pd1** – **Pd3** como sólidos blancos con rendimientos desde el 85 al 96%. Los compuestos fueron solubles en cloroformo, y en DMSO se descomponen lentamente. En disolventes como THF, hexano, acetato de etilo fueron insolubles.



Esquema 2. Síntesis de los complejos cloro- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1** – **Pd3**).

4.4. Análisis mediante espectroscopía de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los complejos cloro- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1** – **Pd3**).

El espectro de RMN de ^1H del complejo **Pd1** en CDCl_3 (Figura 21) muestra que la señal correspondiente al protón (H15) del átomo de carbono en posición *orto* al átomo de nitrógeno de la piridina, se desplaza a frecuencias mayores aproximadamente por ($\Delta\delta \approx 0.17$ ppm) con respecto al ligante libre **L1**. Las señales del anillo de la piridina *orto*-sustituida se desplazan a frecuencias más altas entre ($\Delta\delta \approx 0.05$ y 0.11 ppm) comparadas con el ligante libre **L1**. Entre 5.56 y 5.47 ppm se observa una señal múltiple que integra para tres protones, indicando un traslape de dos señales. La señal que corresponde al hidrógeno central del grupo alilo (Hc) y la señal del grupo metileno (H10): esta asignación fue determinada mediante experimentos en dos dimensiones COSY y HSQC. Las señales de los protones del fragmento **cumarina** no presentan un cambio significativo en el desplazamiento con respecto a los que muestra el ligante libre **L1**. Adicionalmente a las señales del fragmento de la metilenedipiridina *o*-sustituida y el fragmento de la 4-metilumbeliferona se observan un grupo de tres señales que son atribuidas a los protones del grupo alilo, entre 5.56 y 5.47 ppm se encuentra una señal múltiple asignada para (Hc), en 4.11 ppm se observa una señal doble que corresponde a (H_{syn}), con una $^3J = 5.9$ Hz, mientras que a 3.05 ppm se observa una señal doble asignada a (H_{anti}), con una $^3J = 12.0$ Hz, estos valores de desplazamiento químico y las constantes de acoplamiento son similares a los compuestos que presentan un fragmento alilo unido al átomo de paladio [31, 32].

El espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del complejo **Pd1** (Figura 22) muestra dieciocho señales, principalmente hay un cambio en el desplazamiento hacia frecuencias altas son los carbonos C11, C15, C13, C12 y C14 de ($\Delta\delta \approx 0.9, 1.5, 1.1, 0.3$ y 0.2 ppm), respectivamente que corresponden al anillo de piridina, de la cuales las señales que más se desplazan hacia frecuencias altas son C15 y C11 que están adyacentes al átomo de nitrógeno, lo que indica la coordinación del compuesto átomo de nitrógeno de la piridina a paladio(II) La presencia de dos señales anchas confirman la presencia del grupo alilo, una señal ancha en 112.9 ppm es atribuido al carbono central (Cc) y en 62.0 ppm una señal asignada a los carbonos adyacentes (Ca) del fragmento alilo.

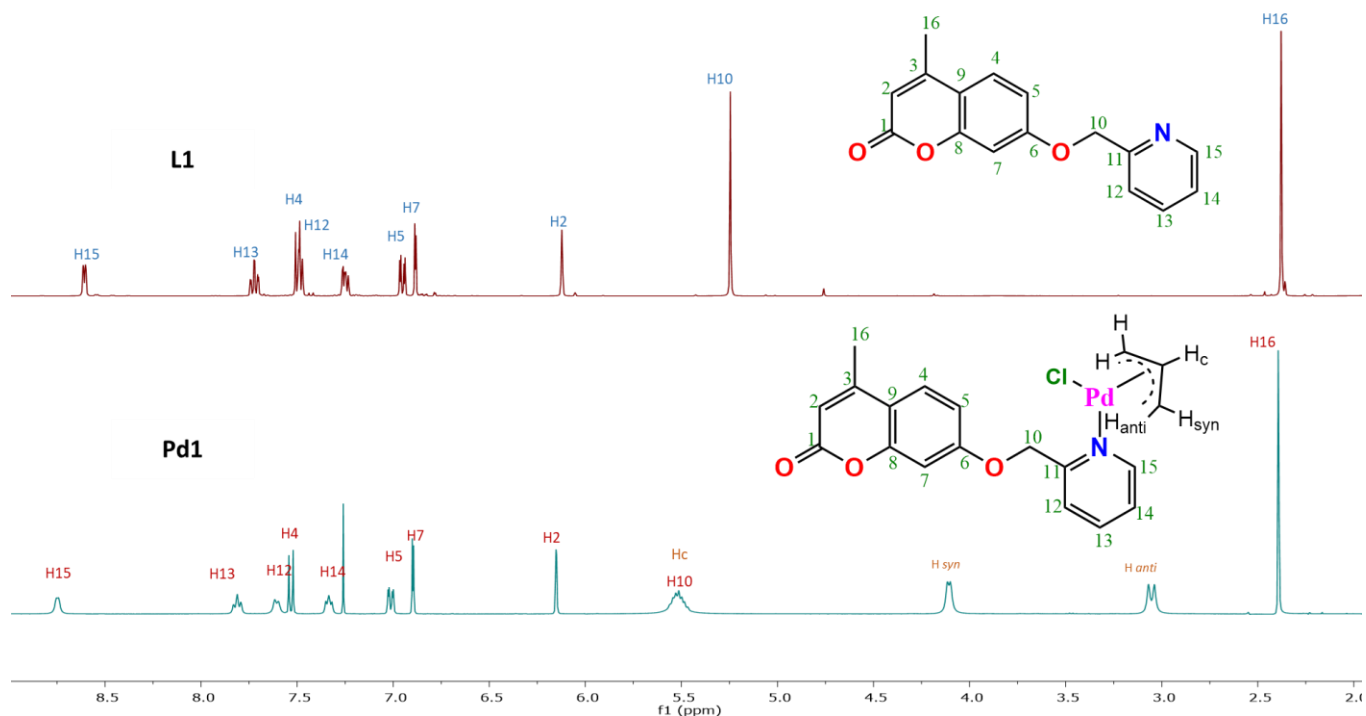


Figura 21. Comparación de los espectros de RMN de ^1H de **L1** y su complejo cloro- η^3 -alilpaladio(II) **Pd1** en CDCl_3 (δ en ppm, 400.13 MHz, t.a.).

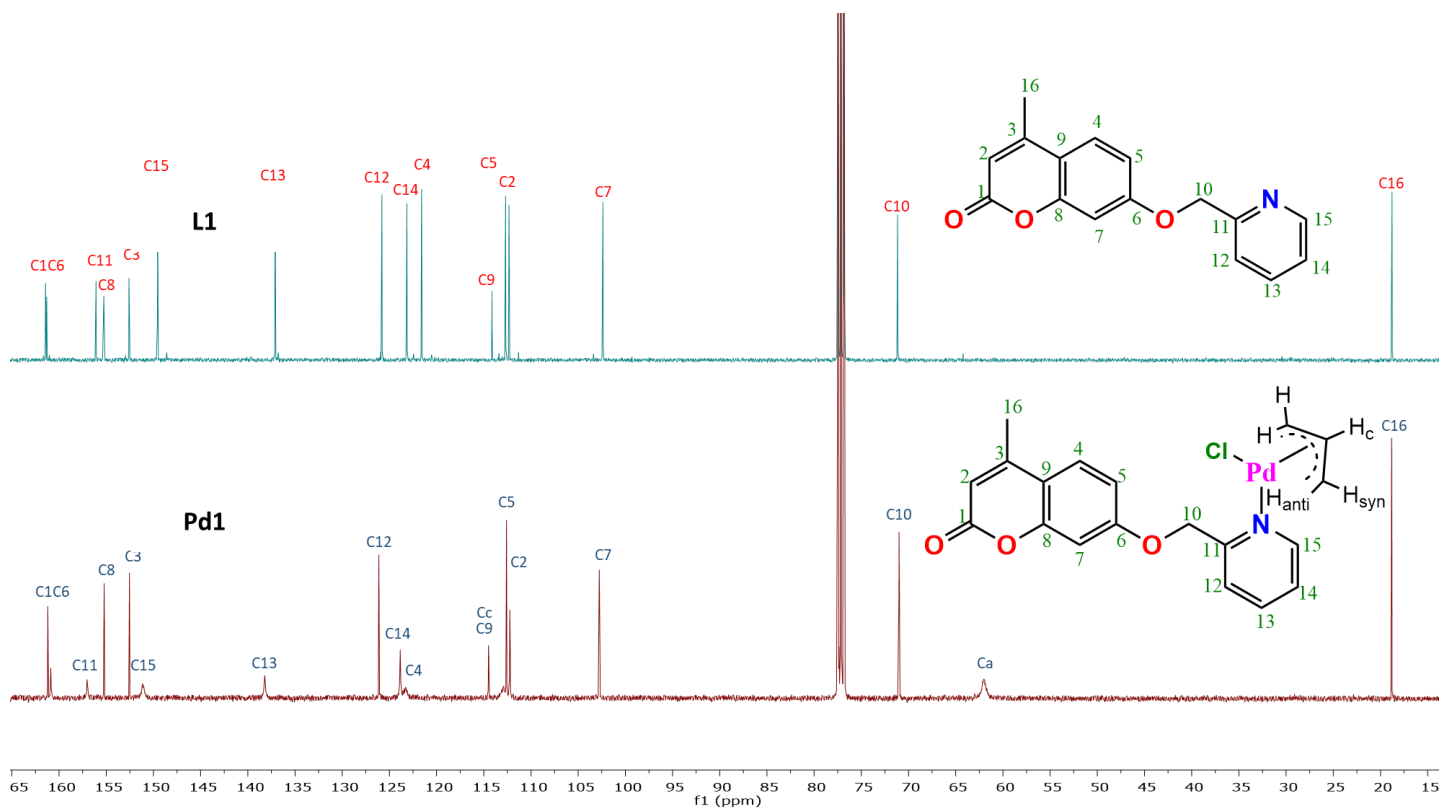


Figura 22. Comparación de los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del ligante **L1** y su complejo de cloro- η^3 -alilpaladio(II) **Pd1** en CDCl_3 (δ en ppm, 100.1 MHz, t.a.).

La asignación inequívoca de los protones y los átomos de carbono del complejo cloro- η^3 -alilpaladio(II) **Pd1**, se asignó mediante experimentos de RMN en 1D y 2D, tales como ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, COSY, HMBC, y HSQC en CDCl_3 (Tabla 4).

Tabla 4. Datos de RMN de ^1H y de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **Pd1** en CDCl_3 (δ ppm, J en Hz).

RMN de ^1H				RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	
H	Δ	Multiplicidad	J	C	Δ
15	8.78 – 8.70	m, 1H		1	161.2
13	7.81	t, 1H	$^3J = 7.5$	6	160.9
4	7.61	d, 1H	$^3J = 7.3$	11	157.0
12	7.53	d, 1H	$^3J = 8.8$	8	155.2
14	7.36 – 7.31	m, 1H		3	152.5
5	7.01	dd, 1H	$^3J = 8.8, ^4J = 2.4$	15	151.1
7	6.90	d, 1H	$^4J = 2.5$	13	138.2
2	6.15	s, 1H		12	126.1
10, Hc	5.56 – 5.47	m, 3H, =CH _c y CH ₂		4	123.9
H _{syn}	4.11	d, 2H, =CH _{syn}	$^3J = 5.9$	14	123.3
H _{anti}	3.05	d, 2H, =CH _{anti}	$^3J = 12.0$	9	114.5
16	2.39	s, 3H, CH ₃	-	Cc	112.9 (br)
				5	112.6
				2	112.2
				7	102.8
				10	71.0
				Ca	62.0 (br, =CH ₂)
				16	18.8

El espectro de RMN de ^1H del complejo **Pd2** (Figura 23) muestra que la señal correspondiente al protón de los átomos de carbono en posición *orto* al átomo de nitrógeno de la piridina (H12 y H13) esta desplazada hacia frecuencias altas altas entre ($\Delta\delta \approx 0.03$ y 0.26 ppm) comparadas con el compuesto **L2**. Las señales del fragmento de la 4-metilumbeliferona no muestran un cambio significativo en el desplazamiento químico. Adicionalmente, a los fragmentos de la metil-piridina *m*-sustituida y la 4-metilumbeliferona se observan un conjunto de tres señales que son atribuidas a los protones del grupo alilo [31, 32], donde el protón central Hc se observa como una señal múltiple en 5.67-5.67 ppm que integra para un protón y dos señales dobles que integra para dos protones cada una con los siguientes desplazamientos químicos 4.04 ppm (=CH_{syn}, $^3J = 6.7$ Hz) y 3.12 (=CH_{anti}, $^3J = 12.0$ Hz). Lo cual indica que el átomo de nitrógeno coordina al centro metálico [31, 32].

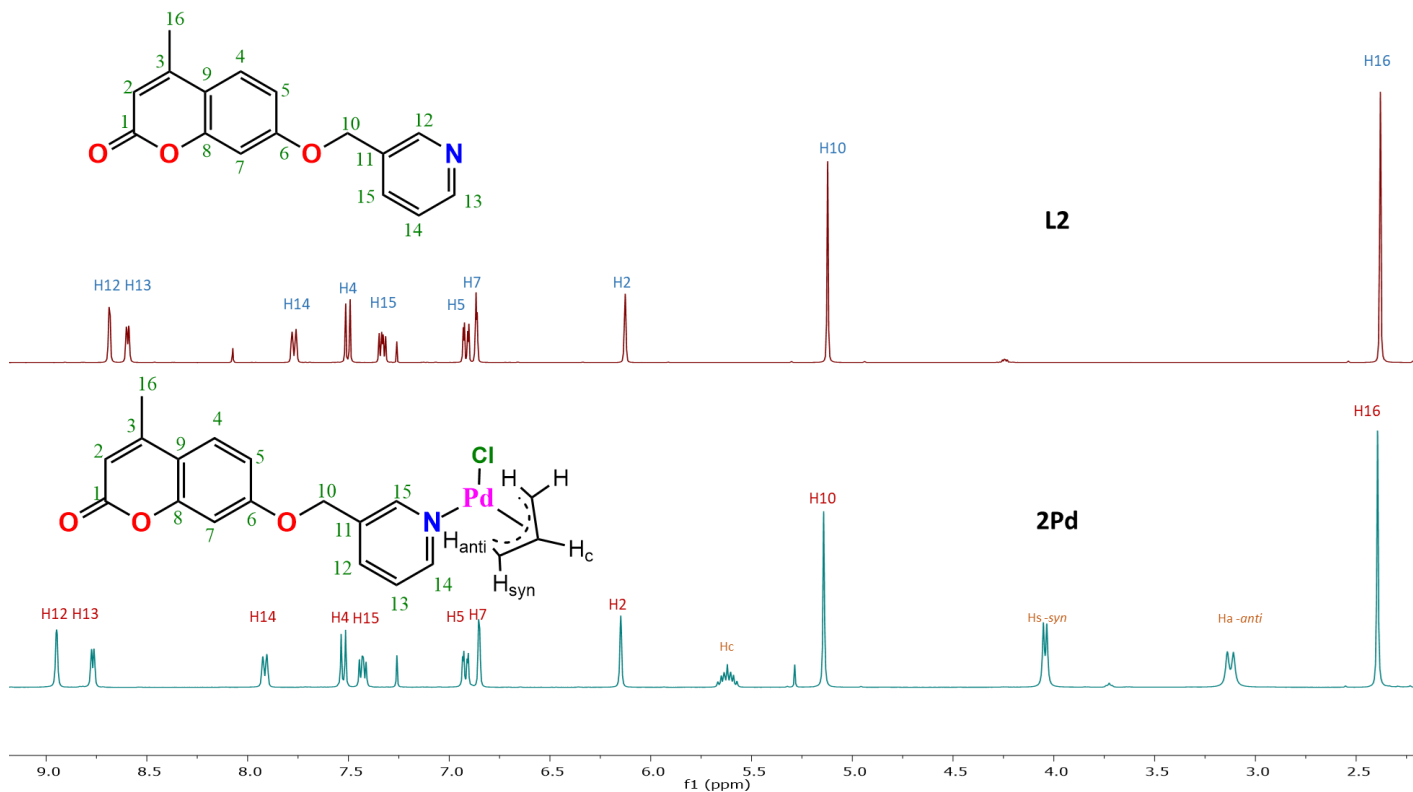


Figura 23. Comparación de los espectros de RMN de ¹H de **L2** y su complejo cloro-η³-alilpaladio(II) **Pd2** en CDCl₃ (δ en ppm, 400.13MHz, t.a.).

El espectro de RMN de ¹³C{¹H} del complejo **Pd2** (Figura 24) muestra dieciséis señales en donde los carbonos del anillo de piridina *meta*-sustituida C13, C12, C14, C11 y C15 muestran la mayor variación de su desplazamiento químico con respecto a **L2** ($\Delta\delta \approx 2.5, 2.3, 1.8, 2.1$ y 1.3 ppm respectivamente). Las señales del grupo alilo son observadas en un desplazamiento químico de 114.5 ppm para el átomo de carbono central etiquetado como (Cc) del grupo alilo, esta señal se traslapa con la señal de C9, lo cual fue determinado con experimentos en 2D como HSQC, y HMBC. En cuanto a la señal del carbono adyacente etiquetado como (Ca) del grupo alilo no se logra observar, lo cual sugiere que el tiempo de relajación del experimento de RMN de ¹³C{¹H} es mayor que el observable o como consecuencia de un comportamiento fluxional, un movimiento dinámico (rotación aparente del grupo alilo) en solución [31,32]. Las señales correspondientes al fragmento 4-metilcumarina no sufren un cambio significativo en cuanto a desplazamiento químico.

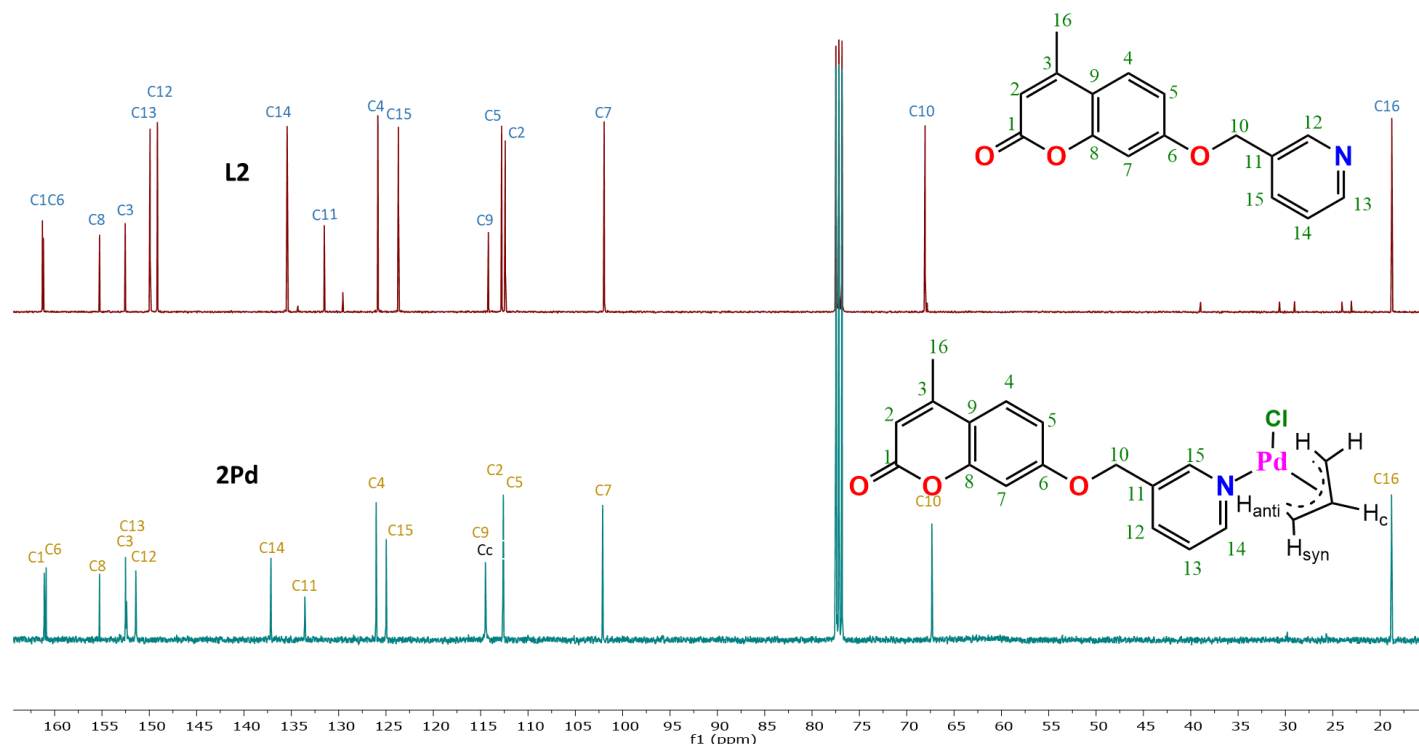


Figura 24. Comparación de los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del ligante **L2** y su complejo cloro- η^3 -alilpaladio(II) **Pd2** en CDCl_3 (δ en ppm, 100.1 MHz, t.a.).

La asignación inequívoca de los protones y los átomos de carbono del complejo cloro- η^3 -alilpaladio(II) **Pd2**, se asignó mediante experimentos de RMN en 1D y 2D, tales como ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, COSY, HMBC, y HSQC en CDCl_3 (Tabla 5)

Tabla 5. Datos de RMN de ^1H y de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **Pd2** en CDCl_3 (δ ppm, J en Hz).

RMN de ^1H				RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	
H	Δ	Multiplicidad	J	C	δ
12	8.95	s, 1H	-	1	161.1
13	8.77	d, 1H	$^3J = 5.0$	6	160.9
15	7.91	d, 1H	$^3J = 7.9$	8	155.3
4	7.53	d, 1H	$^3J = 8.8$	3	152.5
14	7.43	dd, 1H	$^3J = 7.7, ^4J = 5.5$	13	152.4
5	6.92	dd, 1H	$^3J = 8.8, ^4J = 2.4$	12	151.4
7	6.85	m, 1H	-	14	137.2
2	6.15	s, 1H	-	11	133.6
H _c	5.67 – 5.57	m, 1H, =CH _{central}	-	4	126.0
10	5.14	s, 2H	-	15	125.0
H _{syn}	4.04	d, 2H, =CH _{syn}	$^3J = 6.7$ Hz),	9 y Cc	114.5
H _{anti}	3.12	d, 2H, =CH _{anti}	$^3J = 12.0$ Hz	5	112.6
16	2.39	s, 3H	-	2	112.6
				7	102.1
				10	67.4
				16	18.8

El espectro de RMN de ^1H del complejo **Pd3** (Figura 25) muestra once señales, dos señales dobles para los protones etiquetados como H13 e H14 en 8.83 y 7.45 ppm, respectivamente asignados a los protones de la piridina *para*-sustituida, la señal del H13 corresponde al átomo hidrogeno *orto* al átomo de nitrógeno del anillo de la piridina, la cual se desplaza a frecuencias altas ($\Delta\delta \approx 0.19$ ppm), en comparación al ligante libre **L3**, lo cual sugiere que el átomo de nitrógeno del anillo de la piridina está coordinando al átomo de Pd(II). Las señales del fragmento de la 4-metilumbeliferona no presentan un cambio de desplazamiento químico significativo. Adicionalmente de los fragmentos metilénpiridina *para*-sustituida y el fragmento de la 4-metilumbeliferona se observan un conjunto de señales que son atribuidas a los protones del grupo alilo; donde una señal múltiple en 5.67 - 5.67 ppm la cual integra para un protón, y dos señales más, una señal ancha para H_{syn} en 4.05 ppm, otra señal doble para H_{anti} 3.12 ppm con una $^3J = 10.7$ Hz, en ambas señales integran para dos protones respectivamente.

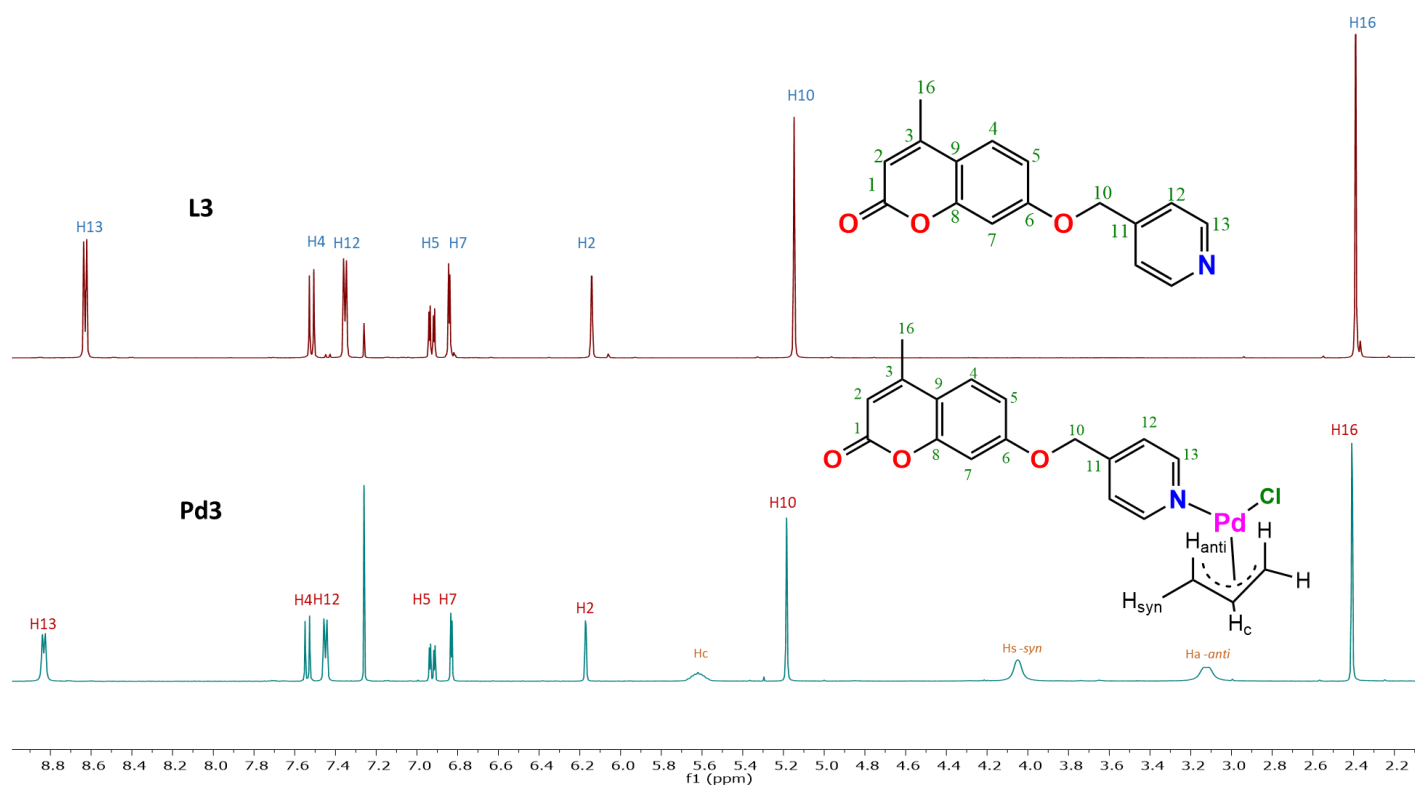


Figura 25. Comparación de los espectros de RMN de ^1H de **L3** y su complejo cloro- η^3 -alilpaladio(II) **Pd3** en CDCl_3 (δ en ppm, 400.13MHz, t.a.).

El espectro de RMN ^{13}C del complejo **Pd3** (Figura 26) muestra trece señales, los átomos de carbono del anillo de piridina *para*-sustituida C13 y C12 se desplazan a frecuencias altas por ($\Delta\delta \approx 0.18$ y 0.08 ppm) respectivamente, en comparación al ligante libre **L3**. La señal del C13 corresponde al átomo de carbono *orto* al átomo de nitrógeno del anillo de la piridina, el cambio de desplazamiento químico se atribuye a la coordinación del átomo de nitrógeno hacia el átomo de Pd(II). Adicionalmente se puede

observar la presencia de una señal que corresponde al (Cc) del grupo alilo con un desplazamiento químico de 114.7 ppm esta señal se traslapa con la señal de C9 lo cual fue corroborado con experimentos en 2D como HSQC y HMBC. Respecto a la señal del Ca y del C11 no es visible debido al tiempo de relajación del experimento de RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, lo cual sugiere que el tiempo de relajación del experimento de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ es mayor que el observable o como consecuencia de un comportamiento fluxional, un movimiento dinámico (rotación aparente del grupo alilo) en solución [31, 32]. Finalmente, las señales correspondientes al fragmento 4-metilcumarina no sufren en cambio significativo en su desplazamiento químico con respecto al ligante libre **L3**.

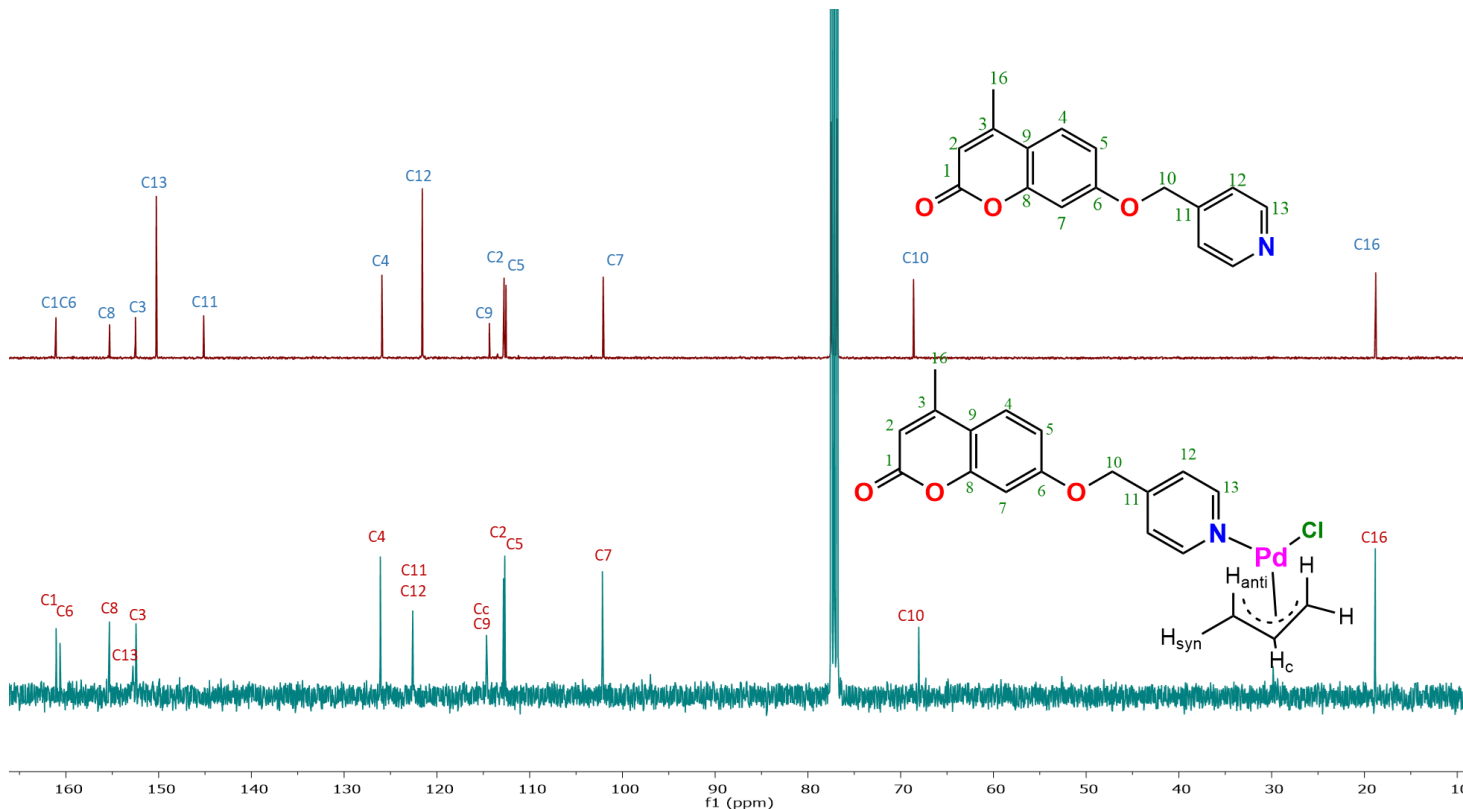


Figura 26. Comparación de los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del ligante **L3** y de su complejo cloro- η^3 -alilpaladio(II) **Pd3** en CDCl_3 (δ en ppm, 100.1 MHz, t.a.).

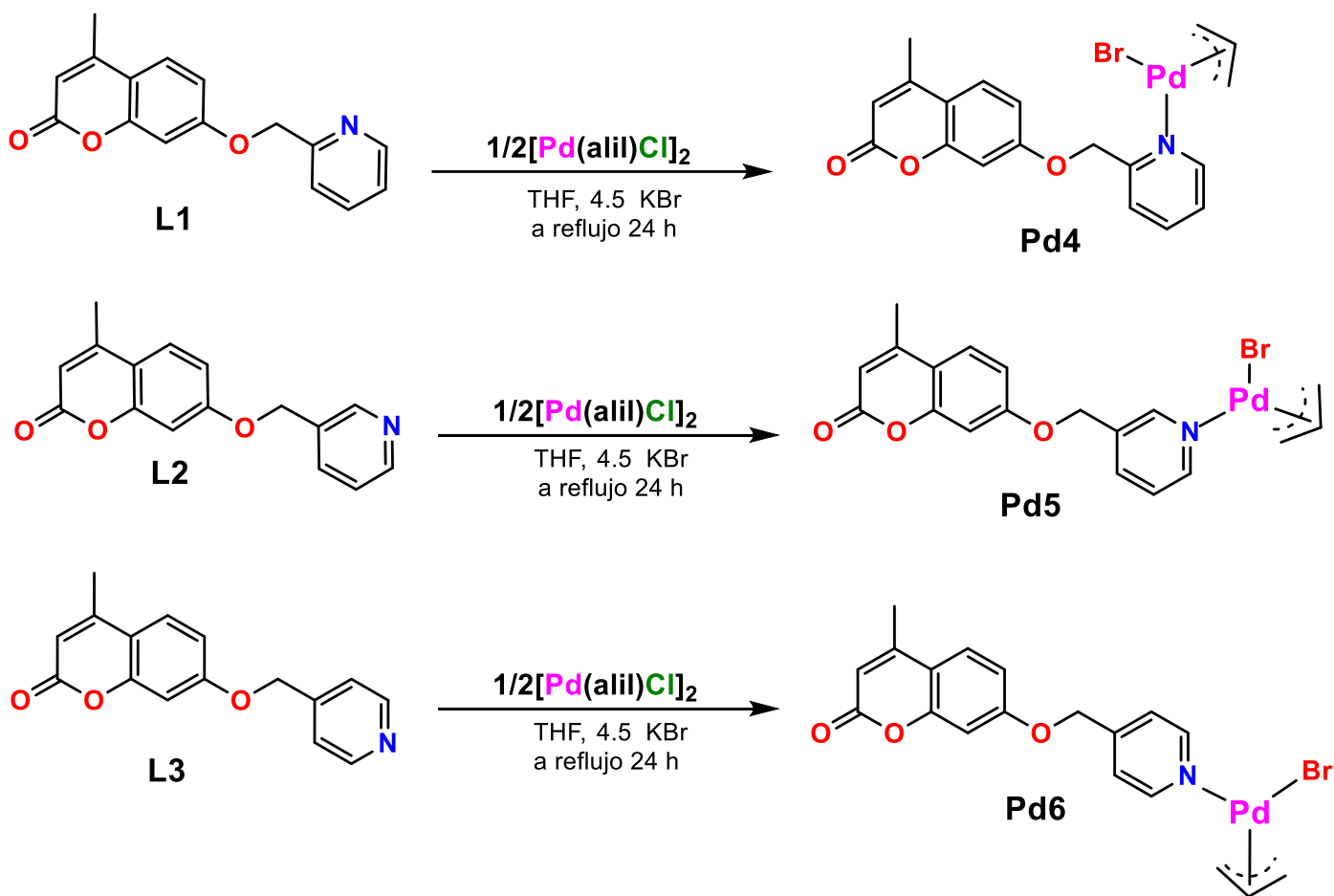
La asignación inequívoca de los protones y los átomos de carbono del complejo cloro- η^3 -alilpaladio(II) **Pd3**, se asignó mediante experimentos de RMN en 1D y 2D, tales como ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, COSY, HMBC, y HSQC en CDCl_3 (Tabla 6).

Tabla 6. Datos de RMN de ^1H y de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **Pd3** en CDCl_3 (δ ppm, J en Hz).

RMN de ^1H				RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	
H	Δ	Multiplicidad	J	C	δ
13	8.83	d, 2H	$^3J = 6.0$	1	161.1
4	7.54	d, 1H	$^3J = 8.8$	6	160.6
12	7.45	d, 2H	$^3J = 6.2$	8	155.3
5	6.93	dd, 1H	$^3J = 8.8, ^4J = 2.5$	3	152.8
7	6.83	d, 1H	$^4J = 2.5$	13	152.4
2	6.17	s, 1H	-	11	-
H _c	5.67 – 5.57	m, 1H, =CH _{central}	-	4	126.1
10	5.18	s, 2H	-	12	122.6
H _{syn}	4.05	br, 2H, =CH _{syn}	-	9 y Cc	114.7
H _{anti}	3.12	d, 2H, =CH _{anti}	$^3J = 10.7$	2	112.8
16	2.41	s, 3H	-	5	112.7
				7	102.2
				10	68.0
				16	18.8

4.5. Síntesis de los complejos bromo- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd4** – **Pd6**).

La síntesis de los complejos bromo- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd4** – **Pd6**), se obtuvieron de la reacción de los ligandos (**L1** - **L3**) con el dímero de cloruro de alilpaladio(II) en una relación (2:1) en THF en presencia de un exceso de KBr (4.5 equivalentes) (para generar *insitu* el bromuro de alilpaladio(II)) a reflujo durante 24 horas, con rendimientos del 71 al 90% (Esquema 4).



Esquema 3. Síntesis de los complejos bromo- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd4** – **Pd6**).

4.6. Análisis mediante espectroscopia de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de los complejos bromo- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd4** – **Pd6**).

El espectro de RMN de ^1H del complejo **Pd4** (Figura 27) muestra que la señal correspondiente al protón H15 del átomo de carbono en posición *orto* al átomo de nitrógeno de la piridina, está desplazada a frecuencias mayores por ($\Delta\delta \approx 0.13$ ppm) comparado con el ligante libre **L1**; con respecto al complejo **Pd1** no se observa un cambio significativo. Las señales del anillo de la piridina *orto*-sustituida se desplazan a frecuencias altas ($\Delta\delta \approx$ de 0.04 a 0.13 ppm) comparadas con el compuesto **L1** libre. Entre aproximadamente 5.51 - 5.41 ppm se observa una señal múltiple que integra para tres protones; lo que indica un traslape de dos señales; la señal que corresponde al hidrogeno central etiquetado como (Hc) del fragmento alilo y la señal del grupo metileno denotado como (H10), esta asignación realizó mediante un experimento en dos dimensiones COSY y HSQC. Las señales de los protones del fragmento de la cumarina no presentan un cambio significativo con respecto a los compuestos **L1** y **Pd2**, respectivamente. El espectro de RMN de ^1H **Pd4** al igual que le espectro de **Pd1** presenta tres señales atribuidas a los protones del grupo alilo, el protón central (Hc) en 5.51 – 5.41 ppm como una señal múltiple, y dos señales dobles; una señal en 4.15 ppm con una $^3J = 6.8$ Hz para (H_{syn}), y otra señal en 3.07 ppm con una $^3J = 12.3$ Hz para (H_{anti}), ambas señales integran para dos protones respectivamente. Los valores de desplazamiento químico del grupo alilo son similares a los observados en el compuesto con cloro **Pd1**. Lo cual indica que existe la coordinación del átomo de nitrógeno al átomo de Pd(II), mientras que el intercambio del cloro por bromo no muestra un cambio significativo en el desplazamiento químico de RMN de ^1H .

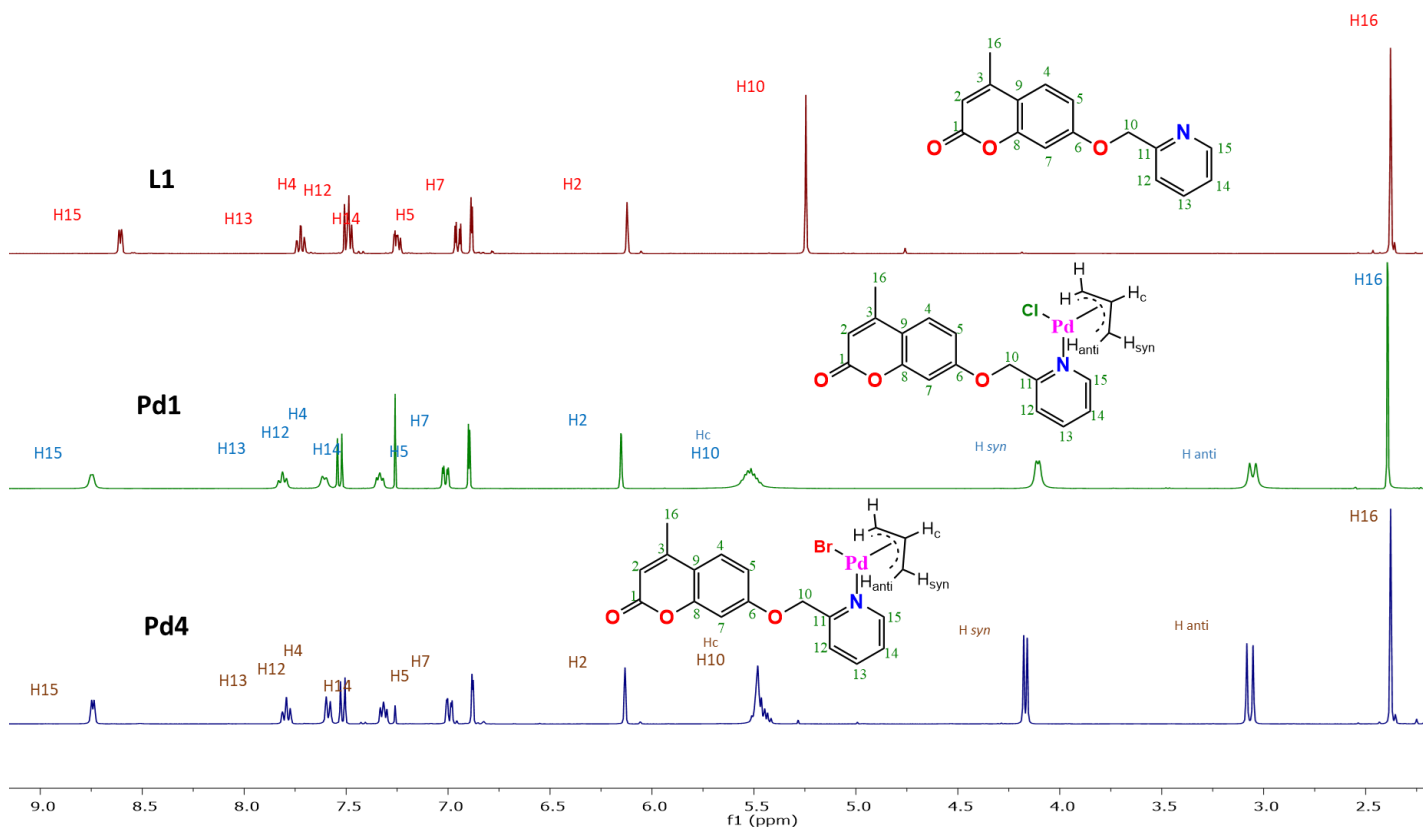


Figura 27. Comparación de los espectros de RMN de ^1H del ligante **L1**, el complejo cloro- η^3 -alilpaladio(II) **Pd1** y el complejo bromo- η^3 -alilpaladio(II) **Pd4** en CDCl_3 (δ en ppm, 400.13MHz, t.a.).

El espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del complejo **Pd4** (Figura 28) muestra dieciocho señales, las señales de los átomos de carbono que corresponden al anillo de piridina C11, C15, C13, C12 y C14 se desplazan a frecuencias altas por ($\Delta\delta \approx 0.8, 1.8, 1.2, 0.3$ y 0.4 ppm), con respecto a **L2** libre y son muy similares a las encontradas en el complejo **Pd1**. La señal del carbono orto al átomo de nitrógeno (C15) se desplaza a mayor frecuencia ($\Delta\delta \approx 1.8$ ppm), lo que indica la coordinación del átomo de nitrógeno de la piridina del compuesto **L1** al centro metálico de Pd(II). Las señales anchas en 111.8 y 63.8 ppm son atribuidas al átomo de carbono central (Cc) y átomos de carbonos adyacentes (Ca), la señal del (Cc) se desplaza a frecuencias bajas ($\Delta\delta \approx 1.1$ ppm) comparado con cloro compuesto **Pd1**, mientras la señal para el (Ca) se desplaza a frecuencias altas ($\Delta\delta \approx 1.8$ ppm), lo cual se le atribuye un intercambio de halógeno: un átomo de cloro por el átomo de bromo para generar el compuesto **Pd4**.

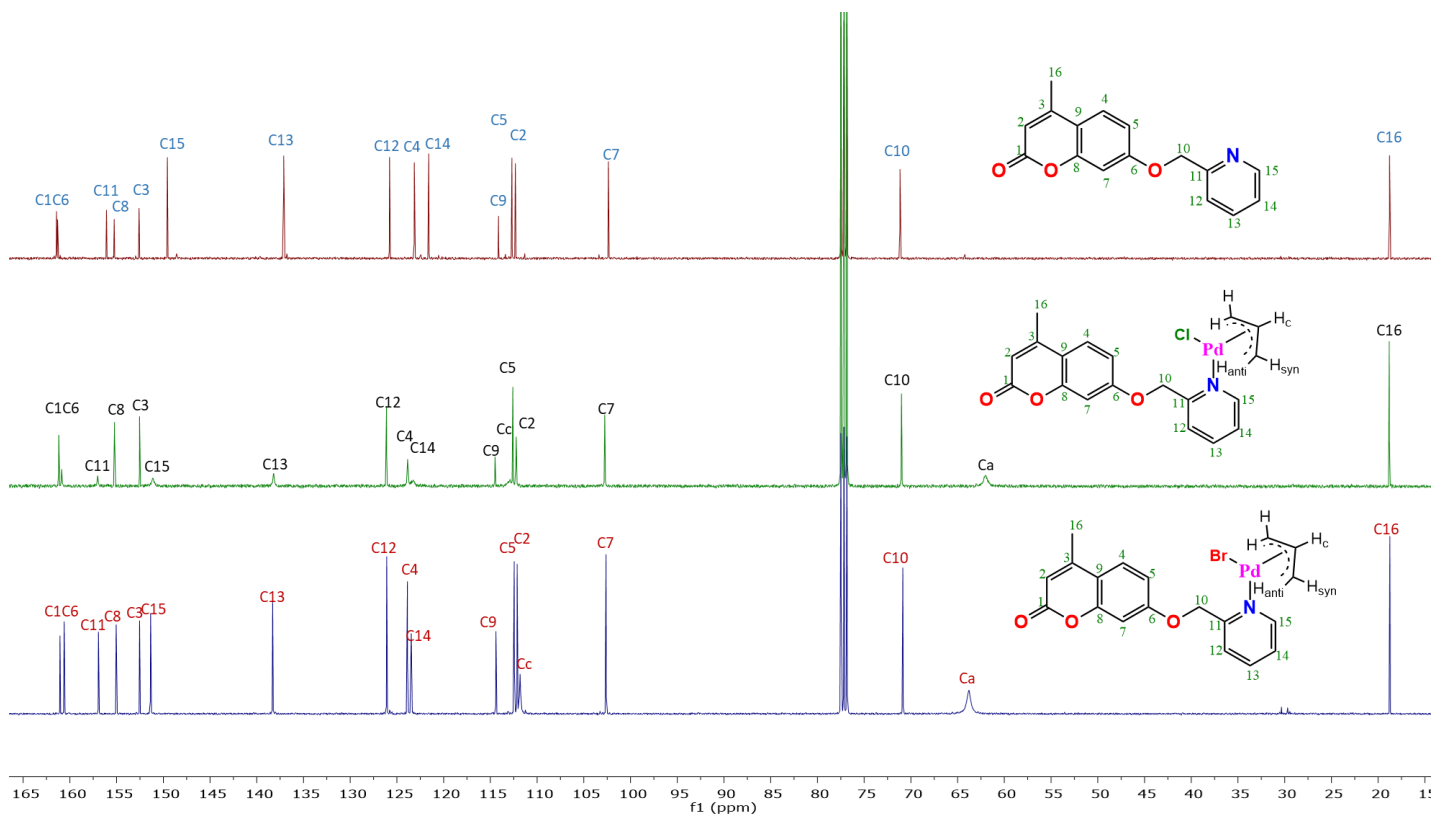


Figura 28. Comparación de los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del ligante **L1**, el complejo cloro- η^3 -alilpaladio(II) **Pd1** y el complejo bromo- η^3 -alilpaladio(II) **Pd4** en CDCl_3 (δ en ppm, 100.1 MHz, t.a.).

La asignación inequívoca de los protones y los átomos de carbono del complejo bromo- η^3 -alilpaladio(II) **Pd4**, se asignó mediante experimentos de RMN en 1D y 2D, tales como ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, COSY, HMBC, y HSQC en CDCl_3 (Tabla 7).

Tabla 7. Datos de RMN de ^1H y de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **Pd4** en CDCl_3 (δ ppm, J en Hz).

RMN de ^1H				RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	
H	Δ	Multiplicidad	J	C	δ
15	8.74	d, 1H	$^3J = 5.0$	1	161.1
13	7.79	t, 1H	$^3J = 7.6$	6	160.6
4	7.59	d, 1H	$^3J = 7.9$	11	156.9
12	7.52	d, 1H	$^3J = 8.8$	8	155.0
14	7.34 – 7.30	m, 1H	-	3	152.5
5	6.99	dd, 1H	$^3J = 8.8, ^4J = 2.3$	15	151.4
7	6.88	d, 1H	$^4J = 2.4$	13	138.3
2	6.13	s, 1H	-	12	126.1
10Hc	5.51 – 5.41	m, 3H	-	4	123.9
H _{syn}	4.17	d, 2H, =CH _{syn}	$^3J = 6.8$	14	123.5
H _{anti}	3.07	d, 2H, =CH _{anti}	$^3J = 12.3$	9	114.4
16	2.38	s, 3H	-	5	112.4
				2	112.1
				Cc	111.8 (br, = CH)
				7	102.6
				10	70.9
				Ca	63.8 (br, = CH ₂)
				16	18.7

El espectro de RMN de ^1H del complejo **Pd5** (Figura 29) muestra que las señales de los protones H12 y H13 correspondientes los átomos de carbono en posición *orto* al átomo de nitrógeno del anillo de la piridina se desplazan a mayor frecuencia respecto al ligante libre **L2** por ($\Delta\delta \approx 0.17$ y 0.26 ppm), mientras que el desplazamiento químico es similar al encontrado en el compuesto con cloro **Pd2**. Las señales de protones del fragmento de la metilen-pidirina *m*-sustituida y el fragmento de la 4-metilumbeliferona no muestran un cambio en el desplazamiento químico de manera significativa. El espectro de RMN de ^1H de **Pd5** al igual que le espectro de **Pd2** presenta tres señales atribuidas a los protones del grupo alilo, el protón central Hc se observa como una señal múltiple en $5.63 - 5.54$ ppm que integra para un protón, y dos señales dobles que integran para dos protones cada una, con los siguientes desplazamientos: en 4.12 ppm con una $^3J = 6.9$ Hz para (H_{syn}) y en 3.14 ppm con una $^3J = 11.4$ Hz para (H_{anti}). Los valores del desplazamiento químico del grupo alilo son similares a los observados en el compuesto con cloro **Pd2**, lo cual indica que existe la coordinación del átomo de nitrógeno al átomo de Pd(II), mientras que el intercambio del cloro por bromo no muestra un cambio significativo en el desplazamiento químico de RMN de ^1H .

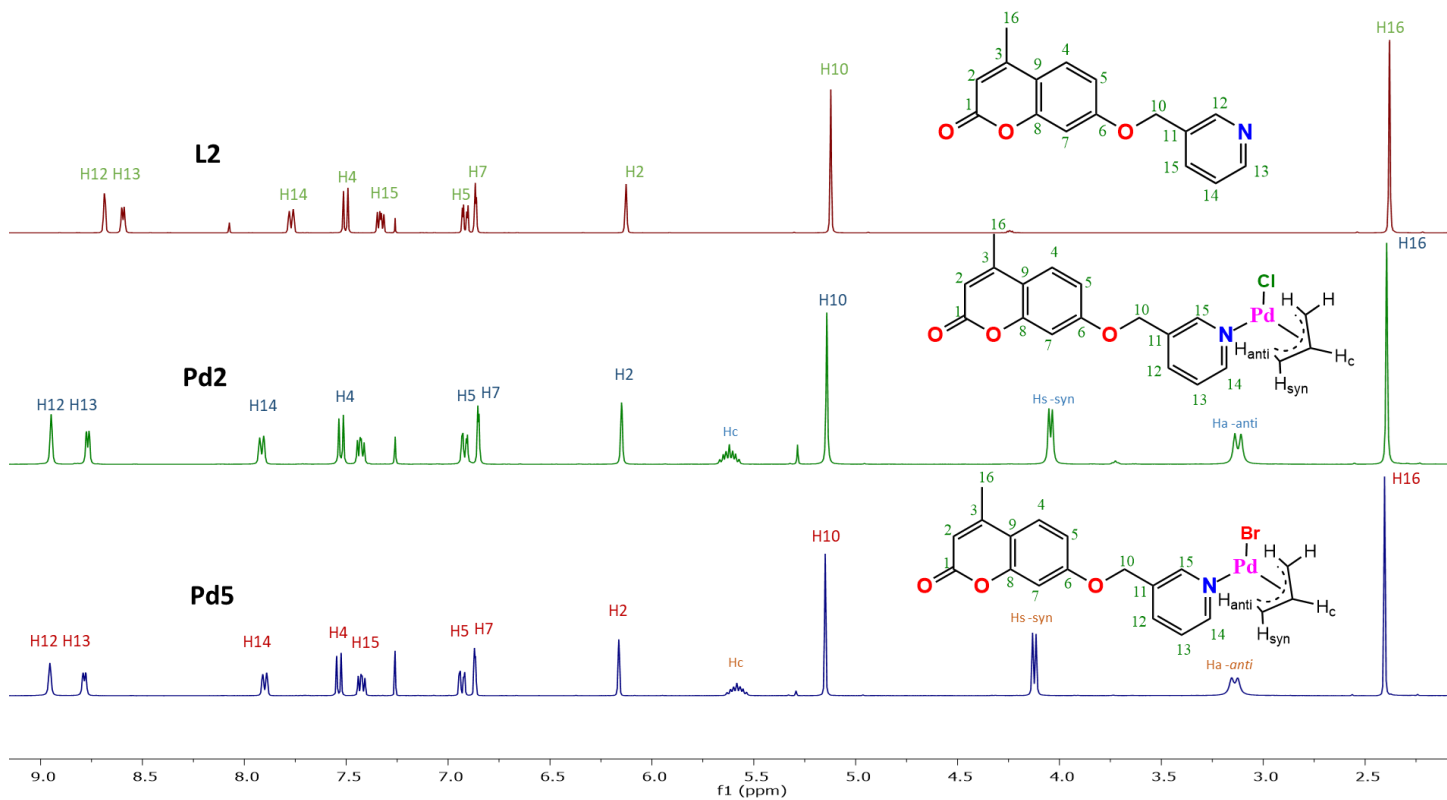


Figura 29. Comparación de los espectros de RMN de ^1H del ligante **L2**, el complejo cloro- η^3 -alilpaladio(II) **Pd2** y el complejo bromo- η^3 -alilpaladio(II) **Pd5** en CDCl_3 (δ en ppm, 400.13MHz, t.a.).

El espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del complejo **Pd5** (Figura 30) muestra quince señales, se observa que el desplazamiento químico de átomos de carbono que corresponden al anillo de piridina *meta*-sustituida C13, C12, C14, C11 y C15 se desplazan por ($\Delta\delta \approx 2.6, 1.5, 1.6, 1.9$ y 1.2 ppm), respectivamente. Las señales que se desplazan a mayor frecuencia son las asignadas como C13 y C12 que corresponden a los átomos de carbono en posición orto al átomo de nitrógeno del anillo de piridina, lo que indica la coordinación del compuesto **L2** al centro de paladio(II). Las señales de los C3 y C13 están traslapadas y solo se observa una señal en 152.5 ppm, lo cual se corrobora con experimentos en 2D HSQC y HMBC. Las señales correspondientes al fragmento 4-metilcumarina no sufren un cambio significativo en el desplazamiento químico en sus señales. La señal ancha en 113.9 ppm es atribuida al carbono central del grupo alilo, desafortunadamente bajo las condiciones experimentales no se logra observar el átomo de carbono adyacente (Ca) al átomo central [31,32].

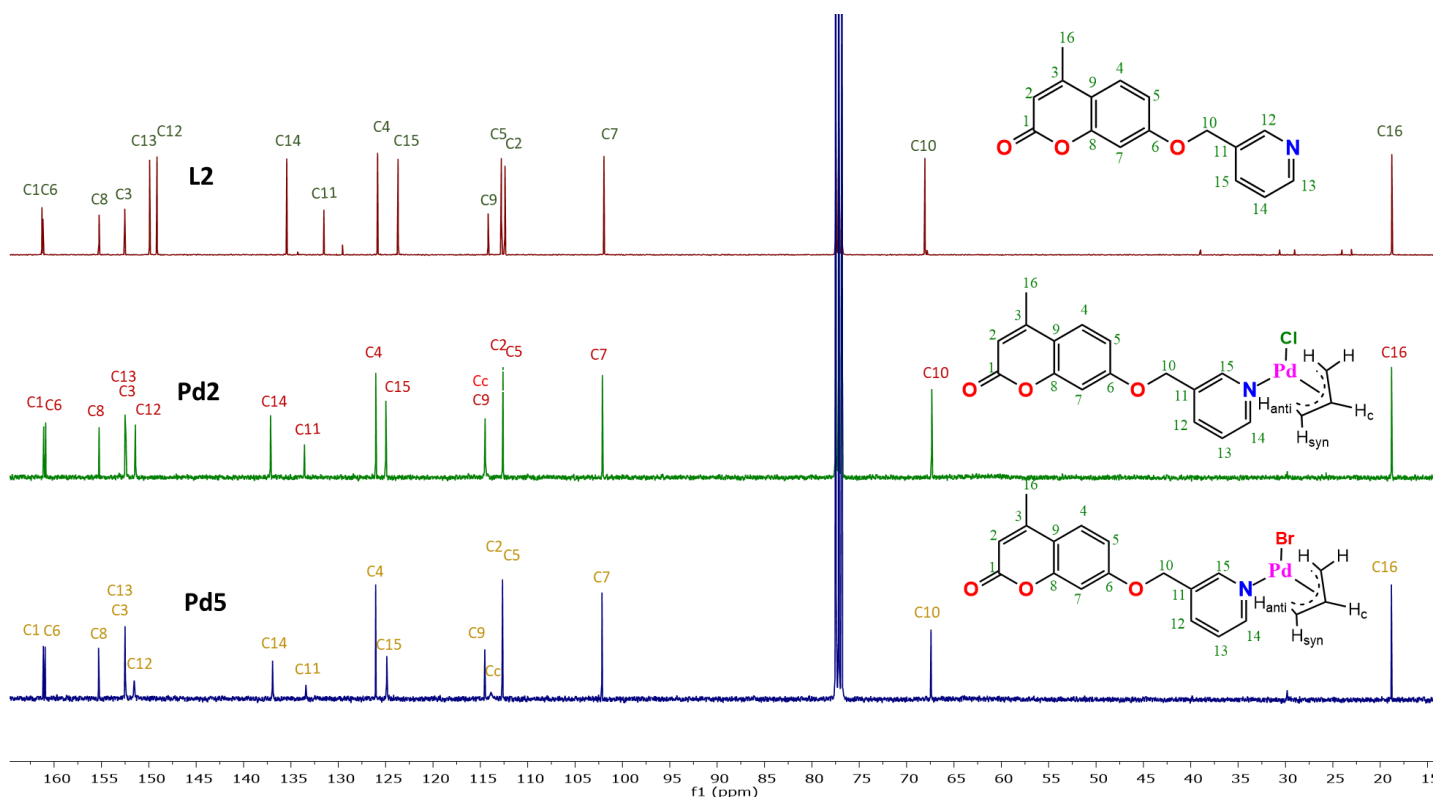


Figura 30. Comparación de los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del ligante **L2**, el cloro complejo de $-\eta^3$ -alilpaladio(II) **Pd2** y el bromo complejo de $-\eta^3$ -alilpaladio(II) **Pd5** en CDCl_3 (δ en ppm, 100.1 MHz, t.a.).

Tabla 8. Datos de RMN de ^1H y de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **Pd5** en CDCl_3 (δ ppm, J en Hz).

RMN de ^1H				RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	
H	Δ	Multiplicidad	J	C	δ
12	8.95	s, 1H	-	1	161.1
13	8.79	d, 1H	$^3J = 5.1$	6	160.9
15	7.90	d, 1H	$^3J = 7.8$	8	155.3
4	7.54	d, 1H	$^3J = 8.8$	3	152.5
14	7.42	dd, 1H	$^3J = 7.7$, $^4J = 5.5$	13	152.4
5	6.92	dd, 1H	$^3J = 8.8$, $^4J = 2.0$	12	151.4
7	6.88	m, 1H	-	14	137.2
2	6.16	s, 1H	-	11	133.6
H _c	5.63 - 5.54	m, 1H, =CH _{central}	-	4	126.0
10	5.15	s, 2H	-	15	125.0
H _{syn}	4.12	d, 2H, =CH _{syn}	$^3J = 6.9$	9	114.5
H _{anti}	3.14	d, 2H, =CH _{anti}	$^3J = 11.4$	Cc	113.9
16	2.40	s, 3H	-	5	112.7
				2	112.7
				7	102.2
				10	67.4
				16	18.8

El espectro de RMN de ^1H del complejo **Pd6** (Figura 31) se observan once señales. La señal correspondiente al protón H13 en posición *orto* al átomo de nitrógeno en el anillo de la piridina, se desplaza a mayor frecuencia respecto al ligante libre **L3**, por ($\Delta\delta \approx 0.20$ ppm), este desplazamiento es similar al observado a su homólogo con cloro **Pd3**, lo cual sugiere que existe la coordinación del átomo de nitrógeno de la piridina del ligante **L3** hacia Paladio(II). Las señales del fragmento de la 4-metilumbeliferona no presentan un cambio. Adicionalmente, a las señales de la 4-metilumbeliferona y el grupo 3-piridilo se observan tres señales atribuidas a los protones del grupo alilo las cuales son asignadas de la siguiente manera, la señal ancha entre 5.62 – 5.53 ppm se atribuye al átomo de hidrógeno del carbono central (Hc), la señal doble en 4.11 ppm con una $^3J = 6.4$ Hz al átomo de H_{syn} y la señal ancha en 3.21-3.0 ppm al átomo de H_{anti}, respectivamente.

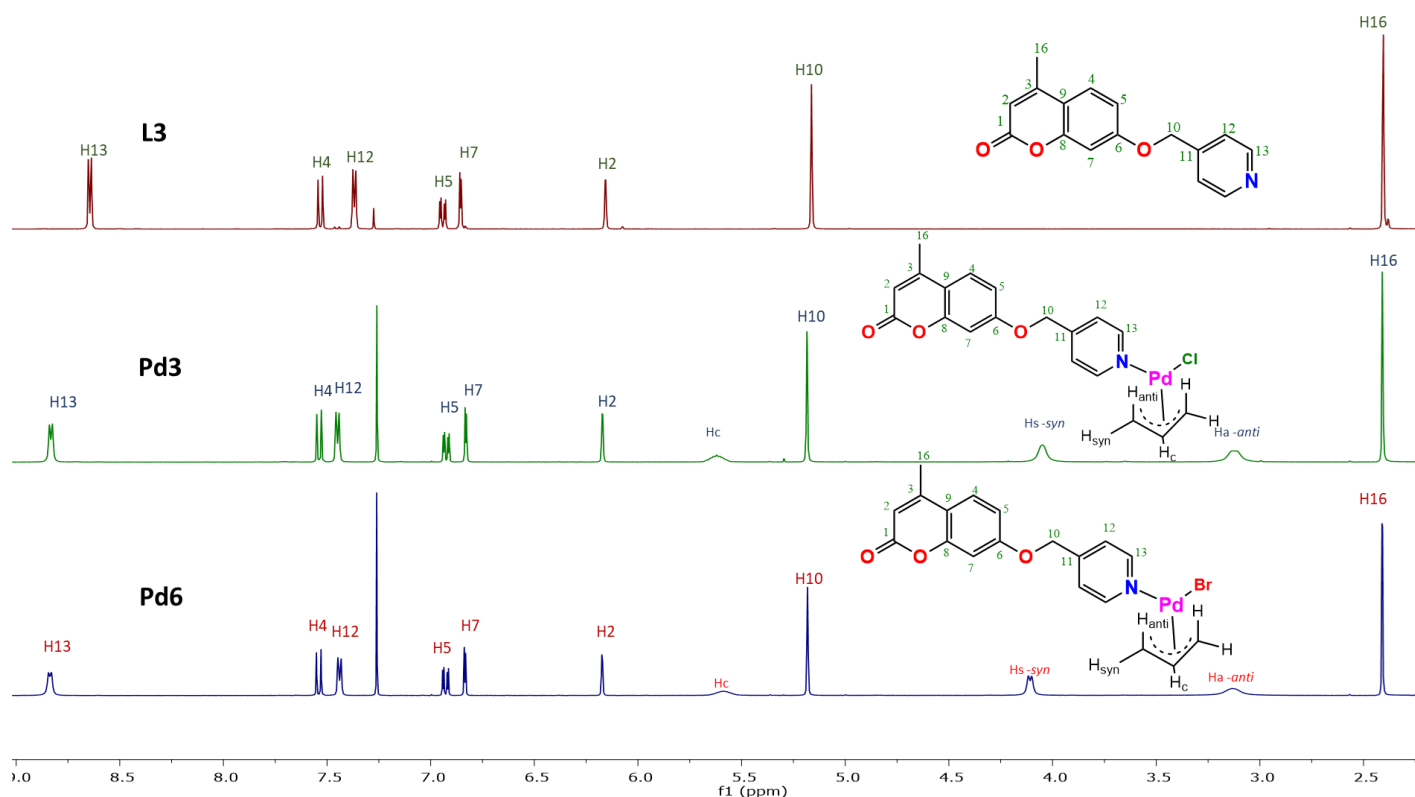


Figura 31. Comparación de los espectros de RMN de ^1H del ligante **L3**, el complejo cloro- η^3 -alilpaladio (II) **Pd3** y complejo bromo- η^3 -alilpaladio (II) **Pd6** en CDCl_3 (δ en ppm, 400.13MHz, t.a.).

El espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del complejo **Pd6** (Figura 32) muestra trece señales. El desplazamiento químico de los carbonos C13 y C12 que corresponden al anillo de piridina *para*-sustituida están desplazados a frecuencias más altas por ($\Delta\delta \approx 2.3$ y 1.0 ppm) con respecto a **L3** libre, y son similares al desplazamiento químico observado en el cloro complejo **Pd3**, lo que indica la coordinación del

compuesto **L3** al centro metálico de Pd(II). Las señales del fragmento de la 4-metilumbeliferona son presentan cambios significativos. La señal en 114.7 ppm corresponde al (Cc) del grupo alilo esta traslapada con la señal del C9, lo cual fue corroborado con experimentos en 2D como HSQC, y HMBC. La señal de Ca y C11 no es visible debido al tiempo de relajación del experimento de RMN de ^{13}C , en donde se ya se han reportado las condiciones para poder ver una señal de Ca además de otros factores que puedan ocasionar que no se logre observar esta señal, entre ellos es un comportamiento fluxional, un movimiento dinámico (rotación aparente del grupo alilo) en solución [31,32].

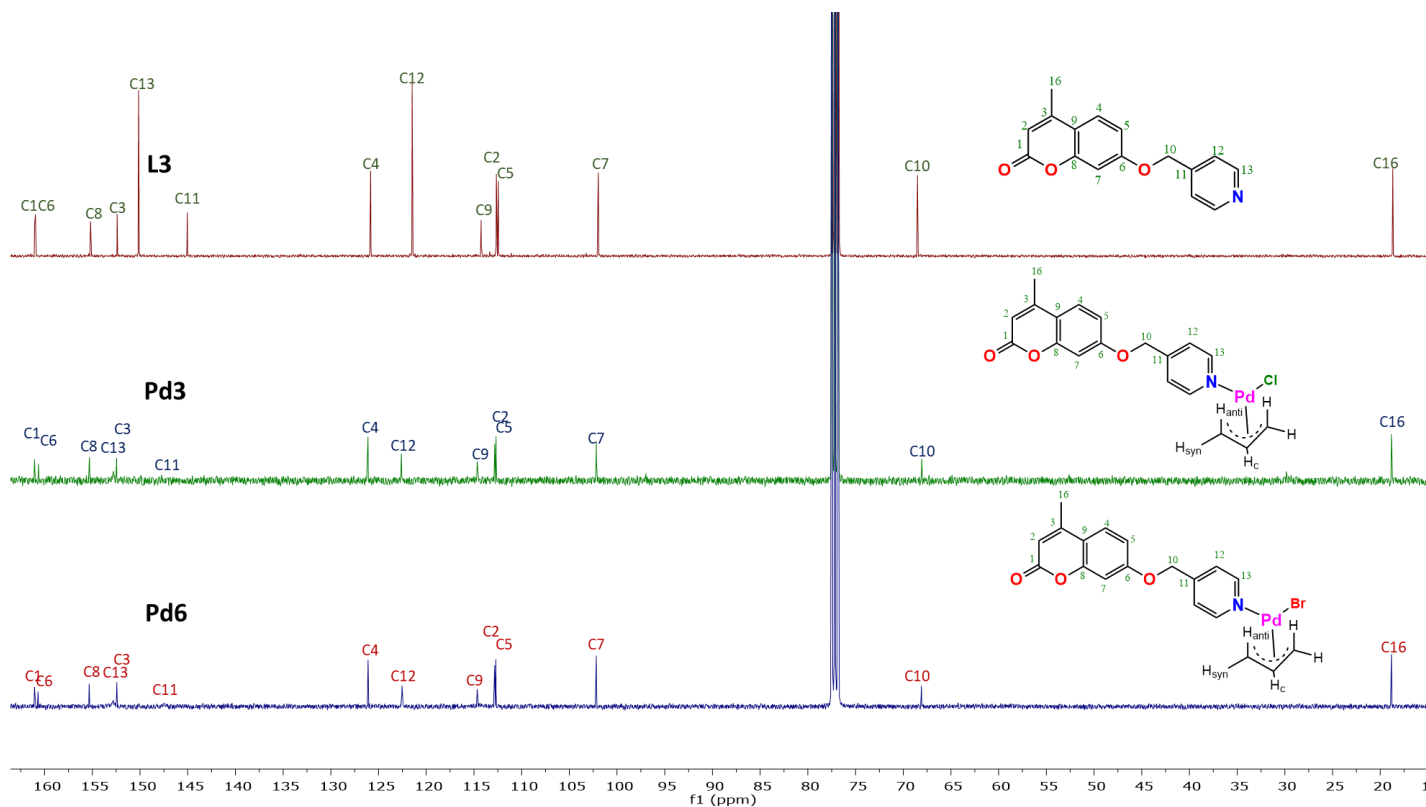


Figura 32. Comparación de los espectros de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del ligante **L3**, el complejo cloro- η^3 -alilpaladio(II) **Pd3** y el complejo bromo- η^3 -alilpaladio(II) **Pd6** en CDCl_3 (δ en ppm, 100.1 MHz, t.a.).

Tabla 9. Datos de RMN de ^1H y de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del compuesto **Pd6** en CDCl_3 , (δ ppm, J en Hz).

RMN de ^1H				RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$	
H	Δ	multiplicidad	J	C	δ
13	8.84	d, 2H	$^3J = 5.4$	1	161.1
4	7.54	d, 1H	$^3J = 8.8$	6	160.7
12	7.44	d, 2H	$^3J = 6.2$	8	155.3
5	6.93	dd, 1H	$^3J = 8.8, ^4J = 2.5$	3	152.8
7	6.83	d, 1H	$^4J = 2.5$	13	152.4
2	6.17	s, 1H	-	11	-
H _c	5.62 – 5.53	br, 1H, =CH _{central}	-	4	126.1
10	5.18	s, 2H	-	12	122.5
H _{syn}	4.11	d, 2H	=CH _{syn} , $^3J = 6.4$	9, C _c	114.7
H _{anti}	3.21-3.00	br, 2H, =CH _{anti}	-	2	112.8
16	2.41	s, 3H	-	5	112.7
				7	102.2
				10	68.1
				16	18.8

4.7. Análisis de difracción de rayos X de monocristal de los compuesto **L1**, **L1a**, **L2**, **L3**, **Pd1** y **Pd4**.

Los cristales de los compuestos **L1**, **L1a**, **L2** y **L3**. se obtuvieron mediante evaporación lenta a temperatura ambiente de una solución de cloroformo (CHCl_3) mientras los cristales de los compuestos **Pd1** y **Pd4** se obtuvieron por el método de difusión utilizando acetato de etilo y diclorometano a temperatura ambiente.

Los datos para los compuestos **L1**, **L1a** y **L2** se colectaron a 295 K en un difractor Gemini CCD con un monocromador de grafito Cu-K α ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$) y **Pd1** y **Pd4** Mo-K α ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), y para **L3** en un difractor CCD Bruker APEX-II con un monocromador de grafito Cu-K α ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$). Los cristales se mantuvieron a una temperatura de 293-296.15 K durante la recolección de datos. Los datos se integraron, escalaron, clasificaron y promediaron utilizando el paquete de software CrysAlis [34] Las estructuras iniciales para **L1**, **L1a**, **L2**, **Pd1** y **Pd4** se resolvieron con el programa de solución de estructura SHELXT [35] usando Intrinsic Phasing y se refinaron con SHELXL [36] mientras que la estructura de **L3** se resolvió con el programa de solución de estructura olex2.solve [37] usando Charge Flipping y se refinó. con el SHELXL [36] y paquete de refinamiento mediante el uso de minimización de mínimos cuadrados contra F^2 ; Ambos programas se ejecutan en la suite Olex2. [38^a]

La unidad asimétrica de **Pd1** y **Pd4** contiene dos moléculas cristalográficamente independientes. La unidad asimétrica para **Pd4** consta de dos moléculas independientes, en ambas moléculas los grupos alilo están desordenados en dos posiciones diferentes con ocupaciones relativas 0.696(8) y 0.304(8), para **Pd4** y para **Pd1** 0.732(10) y 0.268(10) también contiene 0.33 acetato de etilo y 0.17 diclorometano (dos moléculas con ocupaciones de 0.1982 y 0.1518). Los detalles cristalográficos y los refinamientos de las estructuras se presentan en la Tablas 10 y 11.

Tabla 10. Datos cristalográficos y parámetros de refinamiento de los compuestos **L1**, **L1a**, **L2** y **L3**.

Compuesto	L1	L1a	L2	L3
Formula empírica	C ₁₆ H ₁₃ NO ₃	C ₁₆ H ₁₃ NO ₃	C ₁₆ H ₁₃ NO ₃	C ₁₆ H ₁₃ O ₃ N
Mr.	267.27	267.27	267.27	267.27
T[K]	293(2)	293(2)	293(2)	296.15
longitud de onda [Å]	1.54184	1.54184	1.54184	1.54178
Tamaño de cristal [mm ³]	0.12 × 0.09 × 0.05	0.15 × 0.12 × 0.08	0.15 × 0.10 × 0.05	0.54 × 0.41 × 0.34
Sistema Cristalino	ortorrómbico	Monoclínico	monoclínico	monoclínico
Grupo Espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	C2/c	P2 ₁ /c	P2 ₁ /n
a [Å]	7.0466(2)	11.8109(3)	7.9531(1)	7.3347(2)
b [Å]	10.1107(2)	10.4851(2)	7.5440(1)	11.4392(3)
c [Å]	18.2716(4)	21.4490(4)	21.3606(3)	15.6226(3)
α [°]	90	90	90	90
β [°]	90	103.725(2)	90.808(1)	99.835(1)
γ [°]	90	90	90	90
Volumen [Å ³]	1301.78(6)	2580.36(10)	1281.47(3)	1291.52(5)
Z	4	8	4	4
ρ _{cál} [g/cm ³]	1.364	1.376	1.385	1.375
μ [mm ⁻¹]	0.778	0.785	0.790	0.784
F(000)	560.0	1120.0	560.0	560.0
2θ rango para la recopilación de datos [°]	9.682 – 155.146	8.488 – 155.27	8.28 – 154.89	9.632 – 138.26
Índice de rangos	-8 ≤ h ≤ 8 -12 ≤ k ≤ 12 -23 ≤ l ≤ 23	-14 ≤ h ≤ 14 -13 ≤ k ≤ 13 -27 ≤ l ≤ 21	-9 ≤ h ≤ 9 -9 ≤ k ≤ 9 -26 ≤ l ≤ 26	-6 ≤ h ≤ 8 -13 ≤ k ≤ 13 -18 ≤ l ≤ 18
Corrección por absorción	MULTI-SCAN	MULTI-SCAN	MULTI-SCAN	MULTI-SCAN
Reflexiones colectadas	27216	16319	25324	16315
Reflexiones Únicas	2758	2713	2701	2402
R _{int} , R _{sigma}	0.0880, 0.0458	0.0213, 0.0090	0.0435, 0.0150	0.0346, 0.0168
Datos/restricciones/parámetros	2758/0/182	2713/0/182	2701/0/187	2402/0/182
Goodness-of-fit on F ²	1.038	1.074	1.045	1.038
R ₁ , wR ₂ [I ≥ 2σ (I)]	0.0467, 0.1309	0.0421, 0.1183	0.0415, 0.1186	0.0429, 0.1179
R ₁ , wR ₂ [Todos los datos]	0.0501, 0.1365	0.0444, 0.1209	0.0430, 0.1205	0.0490, 0.1256
Mayor diferencia. pico/agujero/e [Å ⁻³]	0.22/-0.24	0.22/-0.19	0.22/-0.21	0.17/-0.23
Parámetro de Flack	0.08(15)			

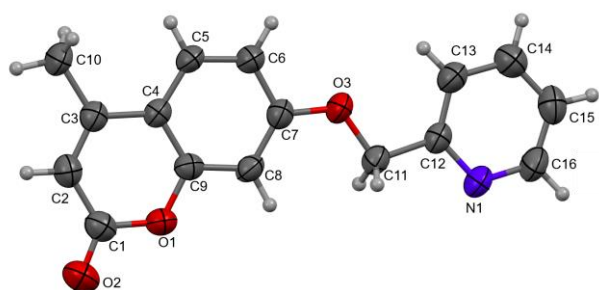
Tabla 11. Detalles de datos cristalográficos y parámetros de refinamiento de estructura para los compuestos **Pd1** y **Pd4**.

Compuesto	Pd1	Pd4
Formula empírica	C ₁₉ H ₁₈ NO ₃ ClPd•0.33 C ₄ H ₈ O ₂ •0.17 CH ₂ Cl ₂	C ₁₉ H ₁₈ NO ₃ BrPd
Mr.	493.70	494.65
T [K]	293(2)	293(2)
Longitud de onda [Å]	0.71073	0.71073
Tamaño de cristal [mm ³]	0.32 × 0.26 × 0.13	0.86 × 0.31 × 0.06
Sistema Cristalino	Monoclínico	Triclínico
Grupo Espacial	P2 ₁ /c	P-1
a [Å]	26.8498(7)	7.8008(3)
b [Å]	19.7837(5)	12.9194(5)
c [Å]	7.64202(18)	19.5394(8)
α [°]	90	75.210(3)
β [°]	96.279(2)	80.268(3)
γ [°]	90	80.721(3)
Volumen [Å ³]	4035.00(17)	1862.11(13)
Z	8	4
ρ _{cál} [g/cm ³]	1.625	1.764
μ [mm ⁻¹]	1.122	3.159
F(000)	1992.0	976.0
2θ rango para la recopilación de datos [°]	6.094 – 51.026	5.914 – 52.742
Índice de rangos	-32 ≤ h ≤ 32 -23 ≤ k ≤ 23 -9 ≤ l ≤ 9	-9 ≤ h ≤ 9 -16 ≤ k ≤ 16 -24 ≤ l ≤ 24
Corrección por absorción	ANALYTICAL	SPHERE
Reflexiones colectadas	184657	76366
Reflexiones Únicas	7507	7609
R _{int} , R _{sigma}	0.0747, 0.0222	0.0829, 0.0453
Datos/restricciones/parámetros	7507/179/563	7609/165/509
Goodness-of-fit on F ²	1.123	1.011
R ₁ , wR ₂ [I ≥ 2σ (I)]	0.0428, 0.0962	0.0373, 0.0745
R ₁ , wR ₂ [Todos los datos]	0.0581, 0.1018	0.0772, 0.0888
Mayor diferencia pico/agujero/e [A ⁻³]	0.78/-0.55	0.57/-0.68

4.8. Estructura molecular de los ligantes **L1**, **L1a**, **L2** y **L3**, y sus complejos halógenoalilpaladio(II) **Pd1** y **Pd4**.

El compuesto **L1** presenta dos polimorfos **L1** y **L1a**, que cristalizaron en el sistema ortorrómbico con un grupo espacial $P2_12_12_1$ y monoclinico con un grupo espacial $C2/c$, respectivamente. Las características estructurales de ambos polimorfos fueron comparadas vía un análisis de traslape de las estructuras moleculares mostrando un valor de RMSD de 1.3394 Å (Figura 33).

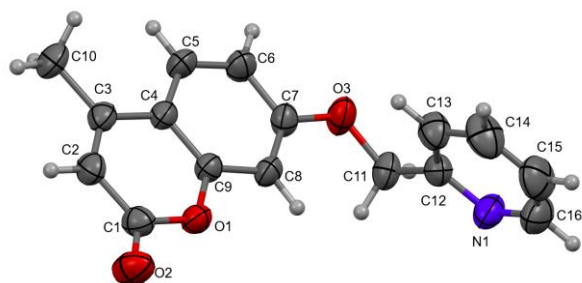
La estructura molecular del compuesto **L1**, **Pd1** y **Pd4** muestra que el fragmento de 4-metilumbeliferona y el grupo metilen-piridina son coplanares, mientras que en los compuestos **L1a**, **L2** y **L3** esos grupos están formando un ángulo diedro de 76.06° en **L1a**, 65.37° en **L2** y 40.09° en **L3**, respectivamente (Figuras 33, 34, 35 y 36)



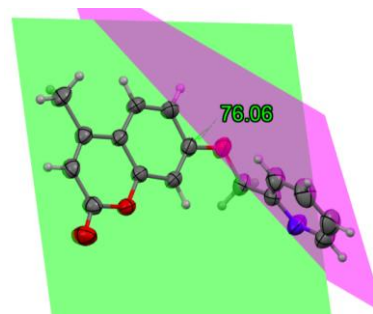
Compuesto **L1**



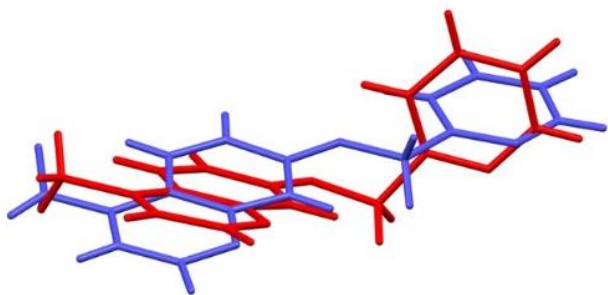
Compuesto **L1**



Compuesto **L1a**

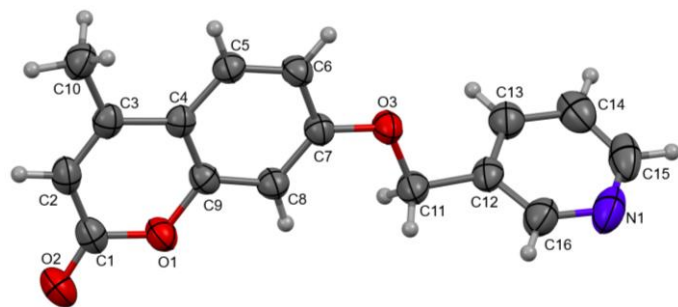


Compuesto **L1a**

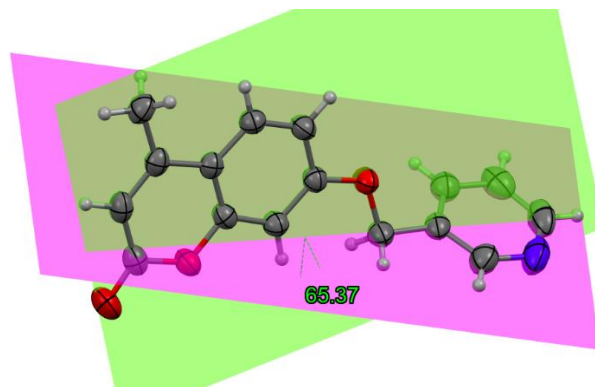


Traslape de las moléculas de los polimorfos **L1** (color azul) y **L1a** (color rojo), RMSD de 1.3394 Å

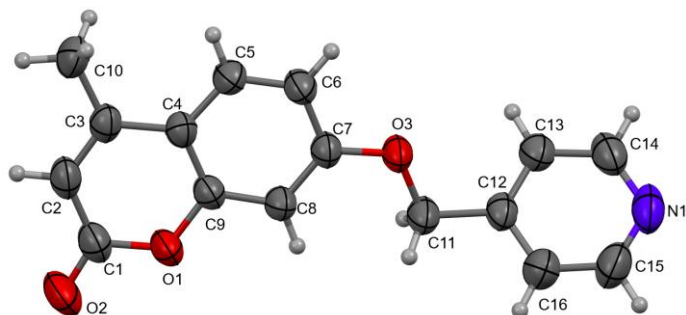
Figura 33. Vista de la estructura molecular de **L1** y **L1a**, elipsoides térmicos al 50 % de probabilidad.



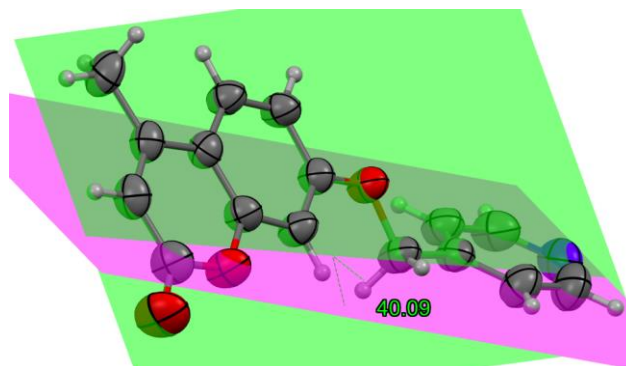
Compuesto **L2**



Compuesto **L2**



Compuesto **L3**



Compuesto **L3**

Figura 34. Vista de la estructura molecular de **L2** y **L3**, elipsoides térmicos al 50 % de probabilidad.

Las estructuras moleculares de los complejos **Pd1** y **Pd4** muestran que el átomo de paladio(II) se encuentra pentacoordinado adoptado una geometría de estrella de cinco picos, donde el fragmento alilo actúa como un ligante tricoordinado en un modo de coordinación η^3 mientras las otras dos posiciones están ocupadas por el átomo de halógeno (Cl o Br) y por el átomo de nitrógeno del anillo de la piridina, si la coordinación del átomo de carbono de la posición central del grupo alilo se omitiera entonces el ion de Pd^{II} adopta una geometría cuadrada donde el átomo de halógeno y el átomo de nitrógeno así como el grupo alilo están orientados hacia el metal en posición *cis* (Figura 35).

Las distancias de enlace Pd1–N1 [2.129(3) Å], Pd1–Cl1 [2.3669(11) Å], Pd1–C(17–19) [2.099(4) – 2.103(5) Å], Pd2–N2 [2.141(3) Å], Pd2–Cl2 [2.3535(11) Å] and Pd2–C(36–38) [2.098(5)– 2.110(5)Å], ángulos de enlace N1–Pd1–Cl1 [95.06(9)°], C17–Pd1–Cl1 [98.43(14)°], C17–Pd1–N1 [165.69(16)°], C17–Pd1–C19 [68.7(2)°], C19–Pd1–Cl1 [165.95(17)°], C19–Pd1–N1 [(97.38(19)°], N2–Pd2–Cl2 [94.18(10)°], C36–Pd2–Cl2 [97.83(15)°], C36–Pd2–N2 [167.06(17)°], C38–Pd2–Cl2 [164.98(10)°], C38–Pd2–N2 [99.0(2)°] y C38–Pd2–C36 [68.5(2)°] del compuesto **Pd1**.

Las distancias de enlace Pd1–N1 [2.120(3) Å], Pd1–Br1 [2.4923(6) Å], Pd1–C(17–19) [2.125(11) – 2.139(7) Å], Pd2–N2 [2.136(4)Å], Pd2–Br2 [2.4781(6) Å] y Pd2–C(17–19) [2.112(11)– 2.146(17) Å] y

ángulos de enlace , N1–Pd1–Br1 [95.38(10)°], N1–Pd1–C17 [98.4(10)°], N1–Pd1–C19 [167.0(3)°], C17–Pd1–Br1 [163.7(3)°], C19–Pd1–Br1 [97.3(3)°], C17–Pd1–C19 [38.7(4)°], N2–Pd2–Br2 [96.14(10)°], N2–Pd2–C34 [165.7(3)°], C35–Pd2–Br2 [165.7(3)°], C35–Pd2–N2 [165.7(3)°], C35–Pd2–C34 [68.4(4)°] and C34–Pd2–Br2 [98.0(3)°] del compuesto **Pd4**. En ambos compuestos **Pd1** y **Pd4** las distancias de enlace y los ángulos de enlace son similares a los valores encontrados en compuestos de que contiene el fragmento halógeno- η^3 -alil y el grupo piridina [38^{b-j}].

Para comparar las características estructurales de las dos moléculas independientes en los compuestos **Pd1** y **Pd4**, se llevó a cabo la superposición de ambas moléculas el cual muestra valores de RMSD de 0.0650 y 0.1351 Å, para **Pd1** y **Pd1'**, **Pd4** y **Pd4'** como se muestra en la figura 35.

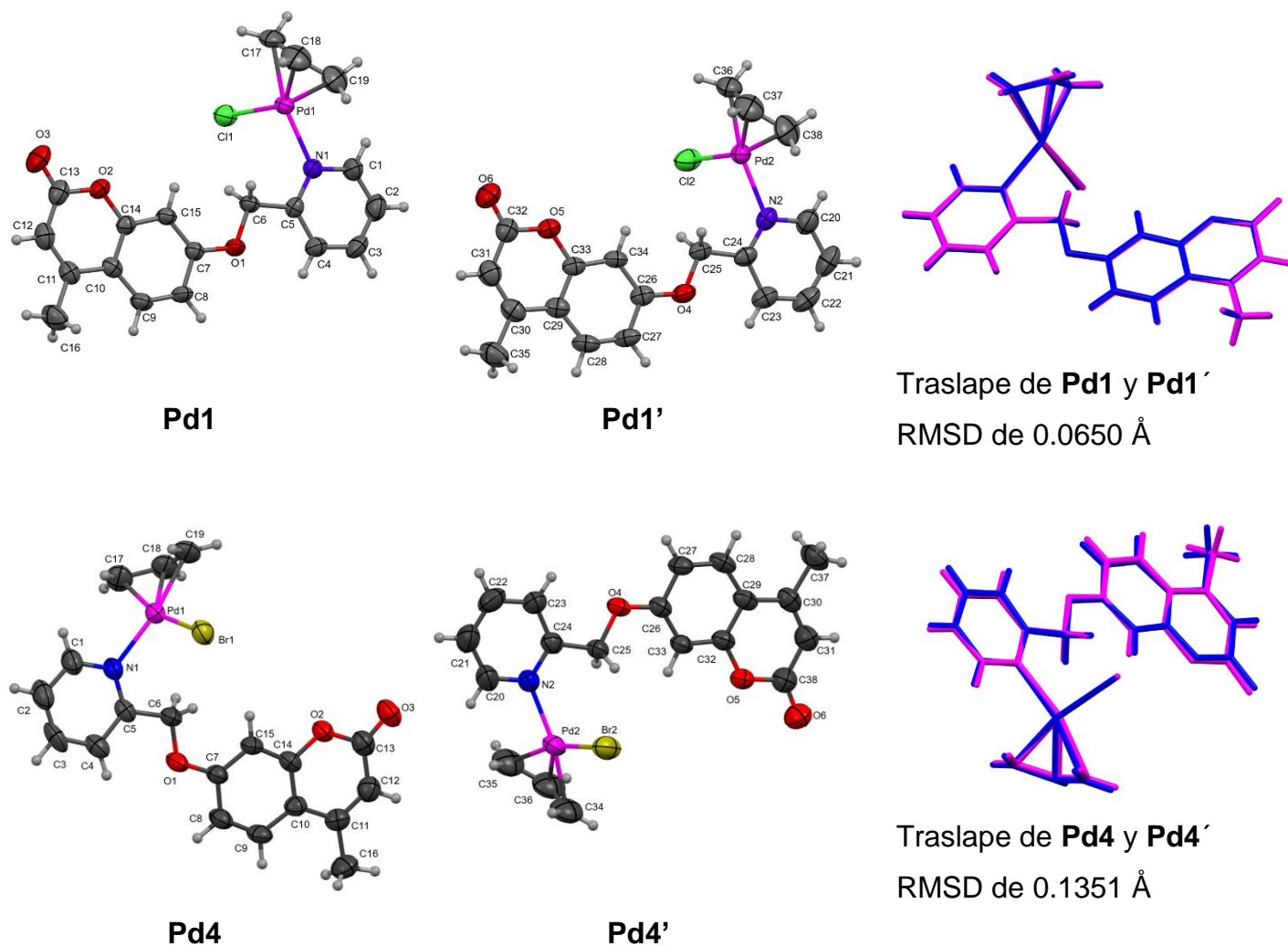


Figura 35. Vista de la estructura molecular de **Pd1**, **Pd1'**, **Pd4** y **Pd4'**, Diagramas ORTEP al 50 % de probabilidad.

La geometría de estrella de cinco picos del átomo de paladio(II) se determinó mediante el análisis de los ángulos de enlace alrededor de átomo central, así como la distancia del átomo de carbono central del grupo alilo con respecto al plano formado por los dos átomos de carbono adyacentes, el halógeno y el átomo de nitrógeno, generando dos grupos de valores en los ángulos alrededor de Pd^{II} de 94.18 – 99.02° y de 36.34 – 39.55°. Los valores de los ángulos de enlace entre 36.34 – 39.55° corresponde a los ángulos promovidos por el grupo alilo por separado, cuando solo se considera el ángulo de enlace de los átomos de carbonos adyacentes al átomo central se genera un ángulo con valores entre 68.40 y 68.70°, mientras que la suma de los ambos ángulos es entre 7 y 8° más grande si se consideran ambos valores entre los ángulos de átomo central de carbono y sus átomos de carbono adyacentes, esto genera que la estrella de cinco picos no sea plana, donde el átomo de carbono central del grupo alilo se encuentra a una distancia entre 0.606 y 0.623 Å sobre el plano formado por los cuatro átomos unidos a Pd^{II} (Figura 36).

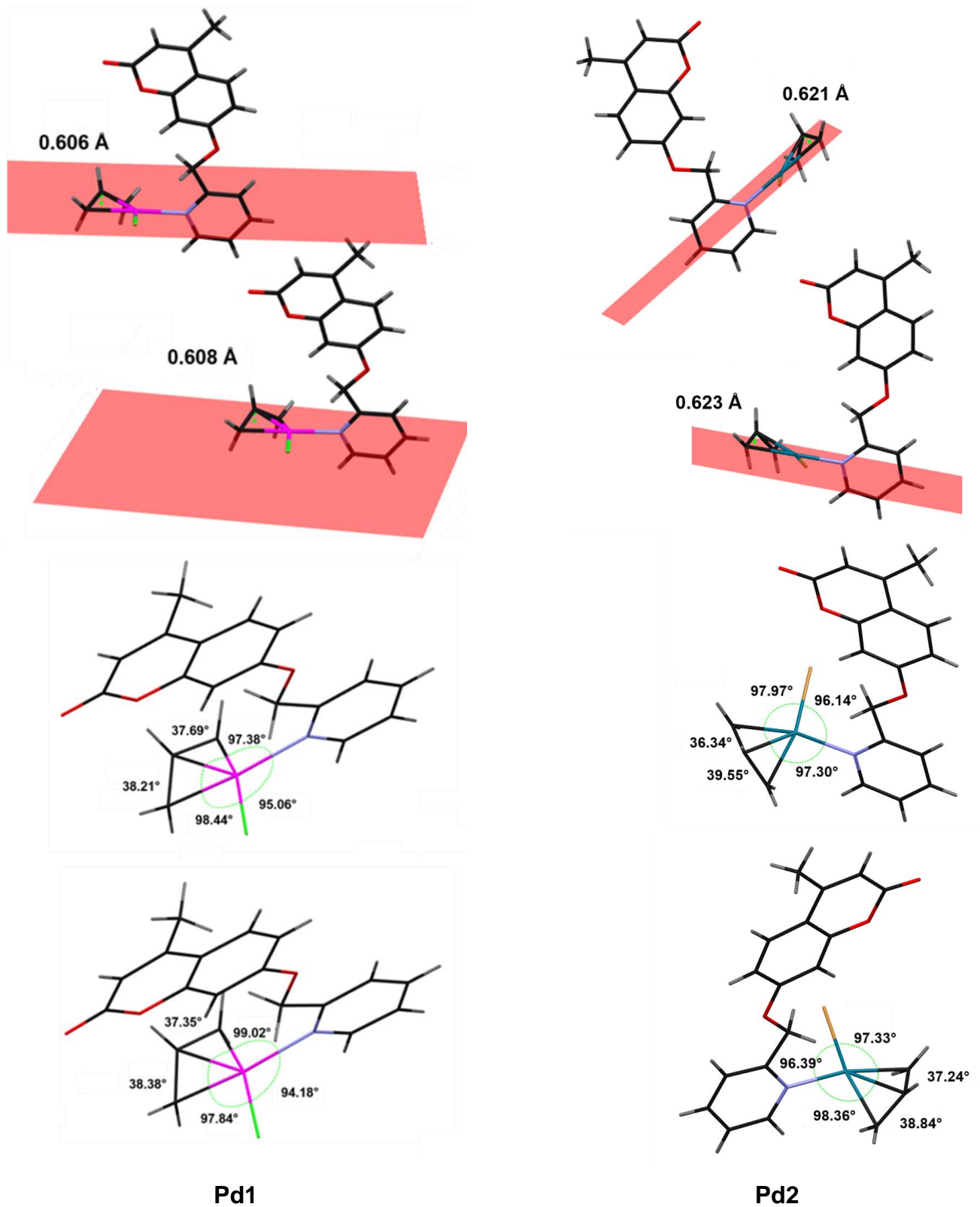


Figura 36. Aspectos estructurales para determinar la geometría de estrella de cinco picos del átomo de Paladio en los compuestos **Pd1** y **Pd4**.

4.9 Estructura cristalina de los ligantes **L1**, **L1a**, **L2** y **L3** y los complejos halógeno- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1** y **Pd4**).

El análisis de las interacciones intermoleculares por puentes de hidrógeno C–H \cdots O/N/Hal e interacciones $\pi\cdots\pi$ y C–H $\cdots\pi$ en el empaquetamiento cristalino de los compuestos **L1**, **L1a**, **L2**, **L3**, **Pd1** y **Pd4**, fueron analizadas considerando al siguiente criterio numérico la distancia de enlace H \cdots O/N/Hal con valores entre 2.0 – 3.0 Å y en ángulo de enlace entre 90 y 180°, [39,40], mientras que para los planos de separación en las interacciones $\pi\cdots\pi$ cara-cara y cara desplazada se consideraron valores entre 3.0 y 3.8 Å con una distancia de centroide a centroide de hasta 5 Å. Las interacciones par libre $\cdots\pi$ pueden ser consideradas significativas si la distancia que separa el átomo rico en electrones de un átomo del anillo de cinco o seis miembros está en el intervalo de la suma de sus radios de van der Waals, respectivamente [40-42].

El empaquetamiento cristalino de **1**, **1a**, **2**, **3**, **Pd1** y **Pd4** presenta un arreglo supramolecular vía puentes de hidrógeno C–H \cdots N and C–H \cdots O generando cadenas poliméricas y anillos de varios miembros, así como también los arreglos poliméricos forman capas interconectadas vía interacciones $\pi\cdots\pi$ paralelo desplazadas, C–H $\cdots\pi$ y par libre $\cdots\pi$.

El arreglo cristalino del ligante **1** (Figura 37), presenta tres tipos de anillo con descripción gráfica de $R_2^2(7)$ [C₁₆–H₁₆ \cdots O₂; H₁₆ \cdots O₂ = 2.710 Å, \angle C₁₆–H₁₆ \cdots O₂ = 123.99° y C₁₅–H₁₅ \cdots O₁; H₁₅ \cdots O₁ = 2.662 Å, \angle C₁₅–H₁₅ \cdots O₁ = 135.39°], $R_3^2(8)$ [C₁₆–H₁₆ \cdots O₂; H₁₆ \cdots O₂ = 2.710 Å, \angle C₁₆–H₁₆ \cdots O₂ = 123.99°, C₆–H₆ \cdots O₂; H₆ \cdots O₂ = 2.700 Å, \angle C₆–H₆ \cdots O₂ = 145.77°, y C₅–H₅ \cdots N₁; H₅ \cdots N₁ = 2.745 Å, \angle C₅–H₅ \cdots N₁ = 170.85°], $R_3^3(25)$ [C₁₆–H₁₆ \cdots O₂; H₁₆ \cdots O₂ = 2.710 Å, \angle C₁₆–H₁₆ \cdots O₂ = 123.99°, C₁₅–H₁₅ \cdots O₁; H₁₅ \cdots O₁ = 2.662 Å, \angle C₁₅–H₁₅ \cdots O₁ = 135.39° y C₅–H₅ \cdots N₁; H₅ \cdots N₁ = 2.745 Å, \angle C₅–H₅ \cdots N₁ = 170.85°], los cuales están interconectados formando arreglos poliméricos los cuales generan placas vía interacciones paralelo desplazadas $\pi\cdots\pi$ y C–H $\cdots\pi$ [Cg_{py} \cdots Cg_A = 3.561 y 3.684 Å con un ángulo interplanar = 3.93°; CH $\cdots\pi$, H_{11a} \cdots Cg_B = 2.699 y 2.774 Å, \angle C₁₁H_{11a} \cdots Cg_B = 146.40 y 143.14°] con una distancia entre las capas adyacentes de 3.575 Å.

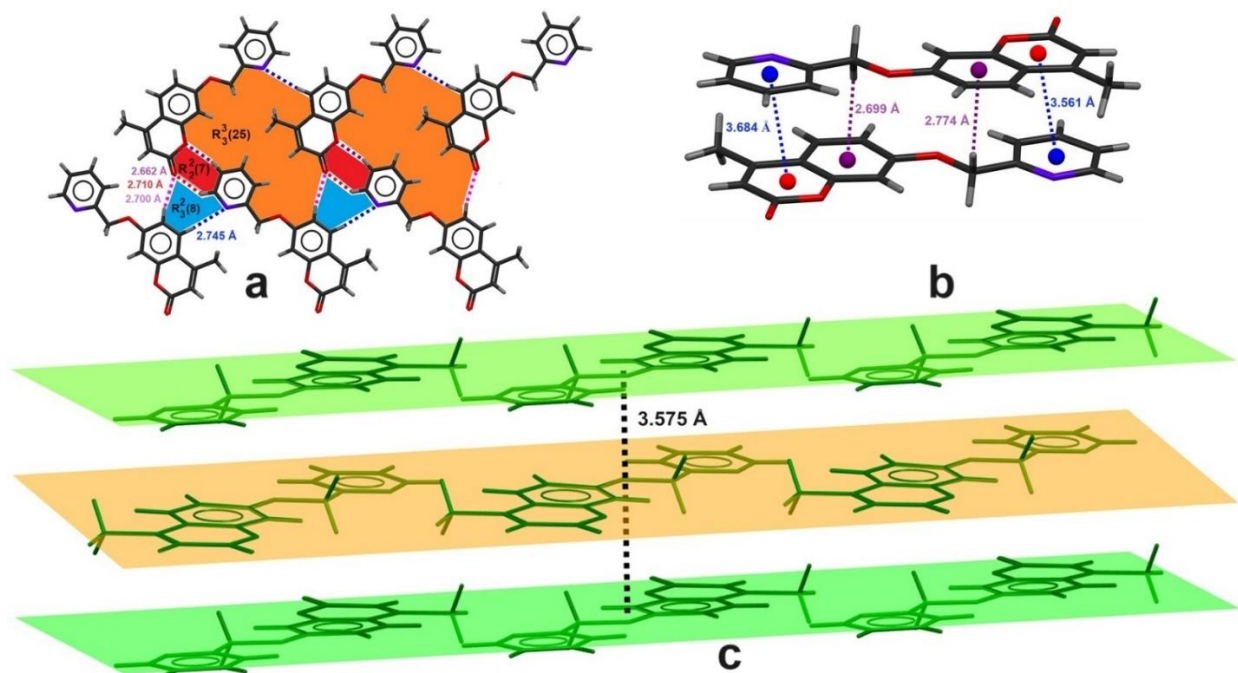


Figura 37. Empaquetamiento cristalino de **1**: **a**) anillos $R_2^2(7)$, $R_3^2(8)$ y $R_3^3(25)$; **b**) interacciones $\pi\cdots\pi$ paralelo-desplazadas y $C-H\cdots\pi$; **c**) capas adyacentes.

El empaquetamiento cristalino **1a** (Figura 38), muestra un arreglo de cadena polimérica la cual está formado vía puentes de hidrógeno $C-H\cdots N$ [$C_2-H_2\cdots N_1$; $H_2\cdots N_1 = 2.575 \text{ \AA}$, $\angle C_5-H_5\cdots N_1 = 158.04^\circ$], estas cadenas poliméricas están interconectadas por interacciones paralelo desplazadas $\pi\cdots\pi$ y $C-H\cdots\pi$ [$Cg_{py}\cdots Cg_A = 3.650 \text{ \AA}$, ángulo = 8.55° ; $C-H\cdots\pi$, $H_{14}\cdots Cg_B = 3.893 \text{ \AA}$, $\angle C_{14}H_{14}\cdots Cg_B = 74.38^\circ$], interacciones $C-H\cdots\pi$ y enlaces de puentes de hidrógen $C-H\cdots O$ [$C-H\cdots\pi$; $H_{14}\cdots Cg_B = 3.165 \text{ \AA}$ and $\angle C_{14}-H_{14}\cdots Cg_B = 165.48^\circ$; $C-H\cdots O$; $H_5\cdots O_2 = 2.565 \text{ \AA}$ and $\angle C_5-H_5\cdots O_2 = 165.48^\circ$], este compuesto no muestra la formación de placas como es el caso de su polimorfo **1**.

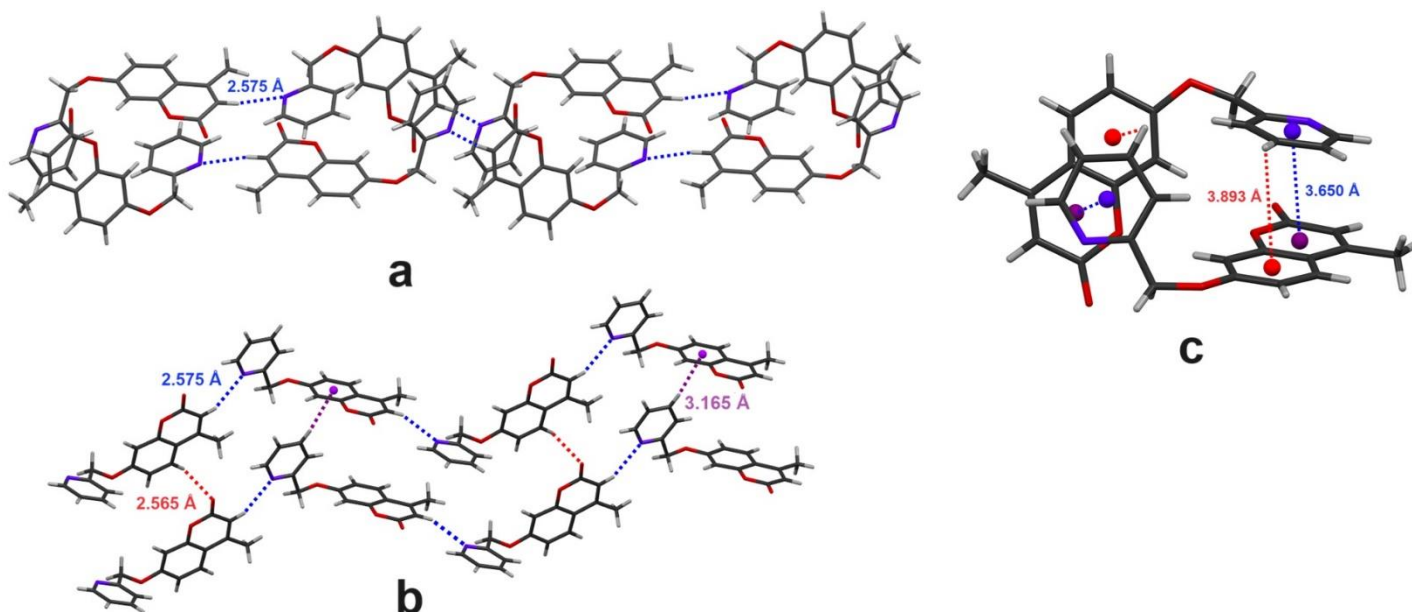


Figura 38. Vista del empaquetamiento de **1a**: **a)** Puentes de hidrógeno C–H•••N; **b)** Puentes de hidrógeno C–H•••N/O e interacciones C–H•••π; **c)** Interacciones π•••π paralelo-desplazadas y C–H•••π.

El cristal de compuesto **L2** (Figura 39), muestra dos anillos promovidos por un enlace de hidrógeno C–H•••O con una descripción gráfica de $R_2^2(8)$ [contactos C2–H2•••O2; H2•••O2 = 2.607 Å, \sphericalangle C2–H2•••O2 = 166.42° ; contactos C6–H6•••O3; H6•••O3 = 2.729 Å, \sphericalangle C6–H6•••O3 = 168.98°], generando una cadena polimérica formada por un enlace de hidrógeno C–H•••N [contacto C15–H15•••N1; H15•••N1 = 2,627 Å, \sphericalangle C 15–H15•••N1 = 145,85°], estas cadenas poliméricas están interconectadas mediante paralelo-desplazadas π•••π y C–H•••π [Cg_A ••• Cg_B = 3.704 Å y distancia interplanar = 3.390°; Interacciones C–H•••π, H2••• Cg_B = 3,543 Å, \sphericalangle C2–H2••• Cg_B = 76,34°, H6••• Cg_B = 3.554 Å y \sphericalangle C6–H6••• Cg_A = 89.49° y H5••• Cg_A = 3.616 Å y \sphericalangle C5–H5••• Cg_B = 80.20°] generando un auto ensamble de capas con una distancia entre capas de 3.390Å

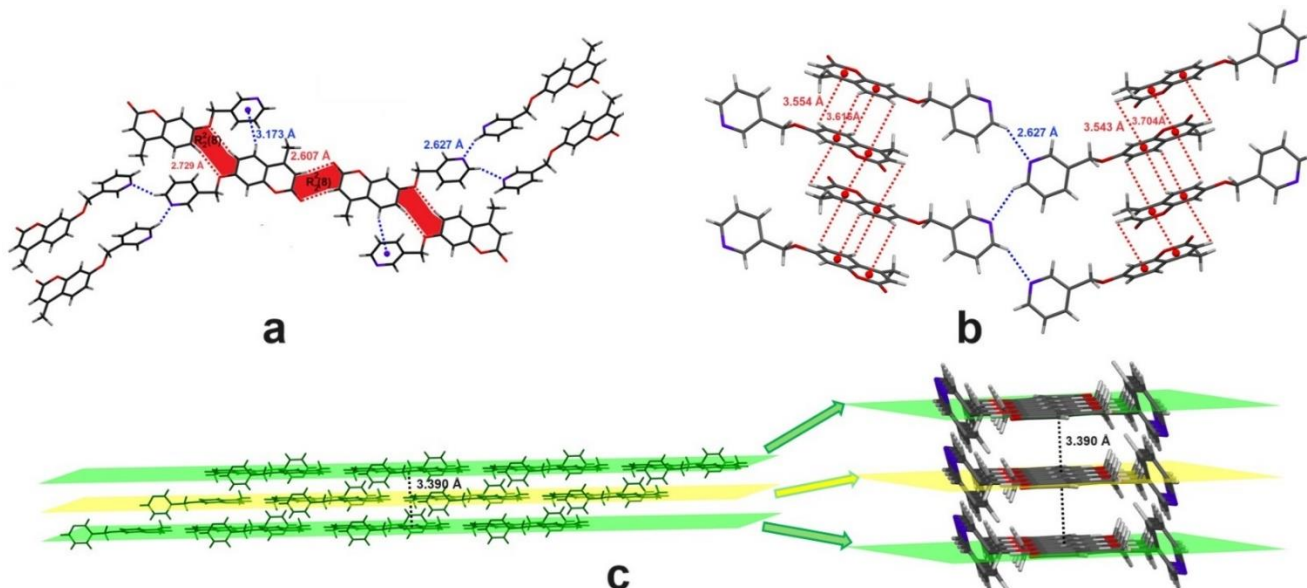


Figura 39. Vista del empaquetamiento cristalino de **2**: **a)** $R_2^2(8)$ e interacciones C–H... π ; **b)** Puentes de hidrógeno C–H...N e interacciones π ... π paralelo-desplazas y C–H... π ; **c)** capas adyacentes.

La estructura supramolecular del compuesto **3** (Figura 40), presenta cadenas poliméricas formadas por puentes de hidrógeno C–H...N [contactos C2–H2...N1; H2...N1 = 2.495 Å, \angle C5–H5...N1 = 169.65°], esas cadenas poliméricas están interconectadas vía interacciones C–H... π [C–H... π ; H5...Cg_B = 3.509 Å and \angle C5–H5...Cg_B = 106.66°], mientras que los puentes de hidrogeno C–H...O forman anillos con una descripción $R_2^2(18)$ [C–H...O; H5...O2 = 2.565 Å y \angle C5–H5...O2 = 165.48°], la distancia entre las capas es de 3.363 Å

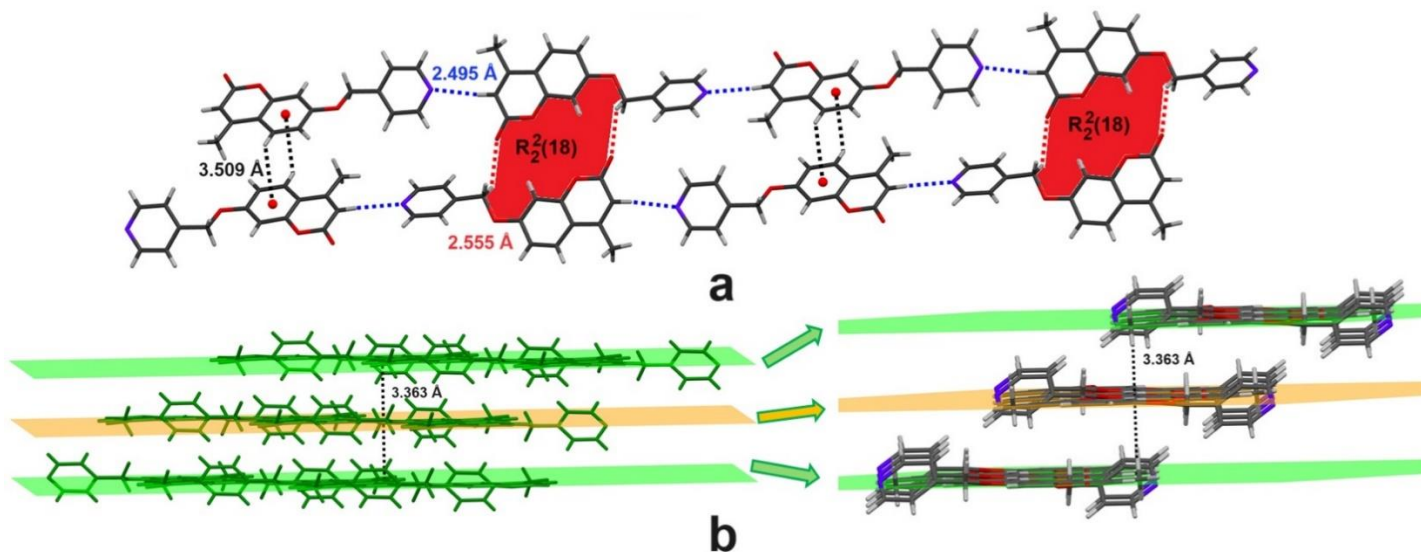


Figura 40. Vista del empaquetamiento de **3**: **a)** Anillos $R_2^2(18)$, puentes de hidrógeno C–H...N e interacciones C–H... π ; **b)** Autoensamble de placas.

En la estructura cristalina **Pd1** (Figura 41), se muestra la formación de las cadenas poliméricas que conectan a las dos moléculas cristalográficas independientes a través de un enlace de puente de hidrógeno C–H···O [contactos C–H···O; H2···O6 = 2.635 Å, \angle C2–H2···O6 = 133.8°; H21···O3 = 2.738 Å, \angle C21–H21···O3 = 164.03°] y esas cadenas poliméricas se unen mediante un enlace de puente de hidrógeno C–H···O formado con la molécula de acetato de etilo y el grupo alilo, lo cual genera diversos anillos con descripciones gráficas tales como $R_3^2(9)$ [C–H···O; H2···O6 = 2.635 Å, \angle C2–H2···O6 = 133.8° ; H39c···O6 = 2.767 Å, \angle C39–H39c···O6 = 120.41°; y H1···O7 = 2.531 Å, \angle C1–H1···O7 = 145.94°], $R_3^2(11)$ [C–H···O; H20···O8 = 2.220 Å, \angle C20–H20···O8 = 165.54° ; H21···O3 = 2.783 Å, \angle C21–H21···O3 = 164.03° y H42b···O3 = 2.585 Å, \angle C42–H42b···O3 = 134.75°], $R_3^3(13)$ [C–H···O; H39c···O6 = 2.767 Å, \angle C39–H39c···O6 = 120.41°; H20···O8 = 2.220 Å, \angle C20–H20···O8 = 165.54° y H36a···O5 = 2.656 Å, \angle C36–H36a···O5 = 151.93°], $R_3^3(13)$ [C–H···O; H1···O7 = 2.531 Å, \angle C1–H1···O7 = 145.94°; H42b···O3 = 2.585 Å, \angle C42–H42b···O3 = 134.75° y H17a···O2 = 2.751 Å, \angle C17–H17a···O2 = 143.77°], $R_3^3(13)$ [C–H···O; H36a···O5 = 2.656 Å, \angle C36–H36a···O5 = 151.93°; H39c···O6 = 2.767 Å, \angle C39–H39c···O6 = 120.41° y H20···O8 = 2.220 Å, \angle C20–H20···O8 = 165.54°], $R_2^2(22)$ [C–H···O; H36a···O5 = 2.656 Å, \angle C36–H36a···O5 = 151.93°] y $R_2^2(22)$ [C–H···O; H17a···O2 = 2.751 Å, \angle C17–H17a···O2 = 143.77°]. La cadena polimérica se une a otra a través de un enlace del halógeno por el átomo de cloro y un átomo de hidrógeno del grupo alilo [contactos C–H···Cl; H19a···Cl1 = 2.701 Å, \angle C19–H19a···Cl1 = 151.72° y H38a···Cl2 = 2.704 Å, \angle C38–H38a···Cl2 = 135.64°] y por una gran variedad de interacciones cara a cara paralelo-desplazadas π ··· π e interacciones C–H··· π con valores entre 3.489 y 3.885 Å.

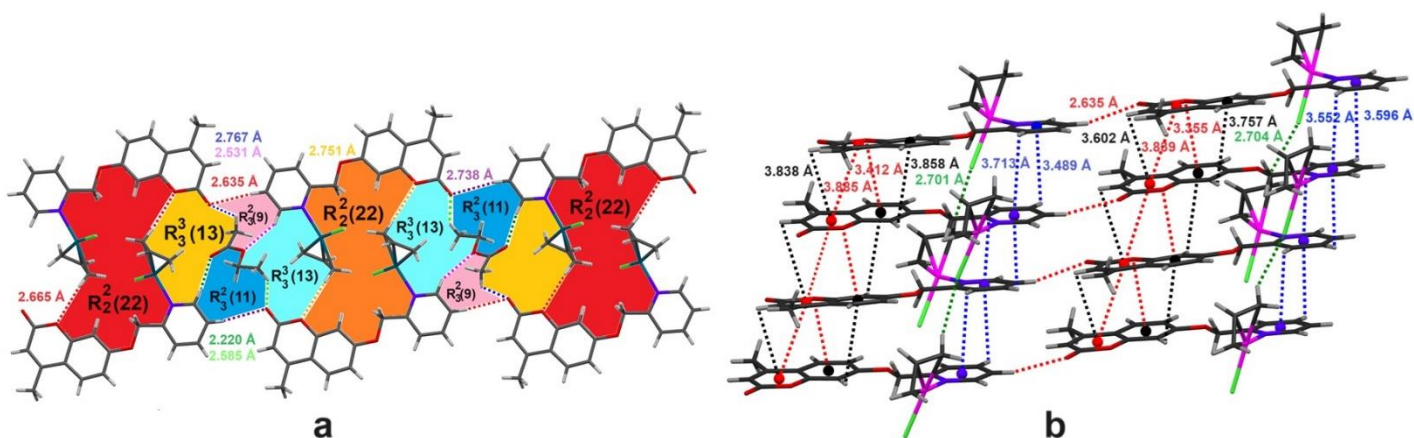


Figura 41. Vista del empaquetamiento cristalino de **Pd1**: **a)** Anillos con diversos arreglos; **b)** Interacciones C–H···Cl, π ··· π y C–H··· π .

El empaquetamiento cristalino de **Pd4** (Figura 42), forma dímeros entre la misma molécula independientemente vía enlace de puente de hidrógeno C–H...O generando tres tipos de anillos una descripción gráfica de $R_2^1(5)$ [C–H...O; H20...O3 = 2.667 Å, \sphericalangle C20–H20...O3 = 128.52° y H21...O3 = 2.635 Å, \sphericalangle C21–H21...O3 = 122.82°], $R_5^1(5)$ [C–H...O; H12...O6 = 2.741 Å, \sphericalangle C12–H12...O6 = 148.97° y H16c...O6 = 2.443 Å, \sphericalangle C16–H16c...O6 = 167.56°] y $R_4^4(32)$ [C–H...O; contactos C–H...O; H12...O6 = 2.741 Å, \sphericalangle C12–H12...O6 = 148.97° y H20...O3 = 2.667 Å, \sphericalangle C20–H20...O3 = 128.52°] y la otra molécula independiente se une a través de interacciones paralelo-desplazadas π ... π promovidas por los anillos de piridina [C–H... π ; H2...Cg_{py} = 3.707 Å, \sphericalangle C2–H2...Cg_{py} = 93.73° y una distancia interplanar = 3.329 Å]. Las dos moléculas independientes se unen mediante interacciones paralelo-desplazadas π ... π , interacciones C–H... π y par libre... π con valores entre 3.489 y 3.885 Å, respectivamente.

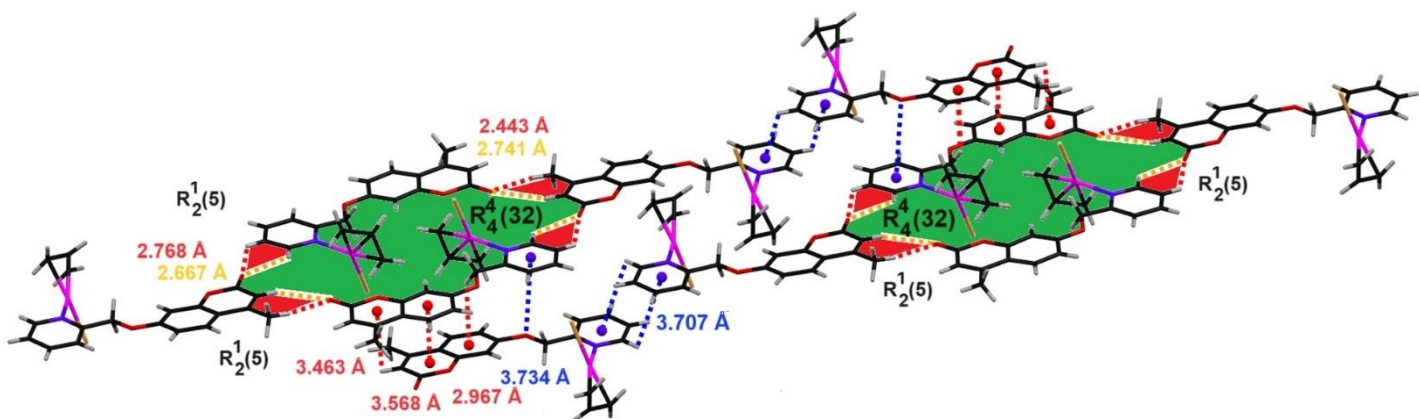


Figura 42. Vista de empaquetamiento de **Pd4**: contactos C–H...O, anillos de diversos miembros $R_2^1(5)$, $R_5^1(5)$ y $R_4^4(32)$, interacciones π ... π paralelo-desplazadas, interacciones C–H... π y par libre... π .

4.10. Evaluación de la actividad biológica de los ligantes **L1 – L3** y de complejos halogeno- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1 – Pd6**).

4.10.1 Método de difusión en pozo.

La actividad antibacterial de los compuestos **L1 – L3** y de sus complejos halogéno- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1 – Pd6**), fue determinada *in vitro* contra dos cepas bacterianas Gram negativas (*Salmonella spp.* y *Escherichia coli*) y dos Gram positivas (*Listeria monocytogenes* y *Staphylococcus aureus*) mediante el método de difusión en pozo [43,44]. Primero, se vertió una capa base de agar tripticaseína de soya en cada placa de Petri de 90 mm y se dejó solidificar. A continuación, se inocularon los tubos de ensayo que contenían 8 mL de agar blando (0.8% v/v), por separado, con 20 μ L de cada uno de los aislados bacterianos para obtener una concentración final de 1×10^6 UFC/mL. Los tubos se mezclaron cuidadosamente y se vertieron sobre la capa base. Después de la solidificación de la capa superior, se usaron barrenadores de corcho estériles (6 mm) para cortar pocillos en las placas de agar y se colocaron 20 μ L de las sustancias de prueba en cada pocillo a diferentes concentraciones (15, 10, 5, 2.5 y 1.25 mg/mL). Se utilizaron estreptomycin (20 mg/mL) y el disolvente DMSO (pureza del 99.9%) como control positivo y negativo, respectivamente. Las placas se incubaron durante 24 h a 37°C. Después de la incubación, se observaron las placas en busca de zonas claras de inhibición alrededor de los pocillos y los diámetros (en mm) se midieron con un Vernier [45]. Todas las mediciones se realizaron por triplicado y los resultados se analizaron con el programa estadístico JMP V. 8.0. [46].

Los ligantes **L1**, **L2** y **L3** no presentaron actividad antimicrobiana contra las bacterias Gram negativas (*Salmonella spp.* y *Escherichia coli*) y dos Gram positivas (*Listeria monocytogenes* y *Staphylococcus aureus*).

Los complejos **Pd1 – Pd6** mostraron inhibición bacteriana, sin embargo, los complejos **Pd1** y **Pd4** resultaron los más efectivos, sin importar el microorganismo probado. Por ejemplo, en *Escherichia coli* **Pd1** resultó más efectivo con hasta 15mm de zona de inhibición y **Pd5** presentó menor zona de inhibición de 10.78 mm. Los demás compuestos presentan resultados similares en la zona de inhibición. Para *Salmonella spp.* todos presentaron zonas de inhibición similares a la última concentración probada que oscila de los 15.05 mm hasta 11.05 mm ((Figura 43).

La cepa más sensible a los complejos **Pd1 – Pd6** fue *Listeria monocytogenes* donde se observaron zonas de inhibición hasta de 20 mm incluso en la concentración más baja de prueba, mientras la cepa *Staphylococcus aureus* fue la más resistente debido a que los compuestos **Pd3**, **Pd2** y **Pd6** no

presentaron zona de inhibición en la última concentración probada como se observan en la tabla 11 y en las gráficas de la figura 44.

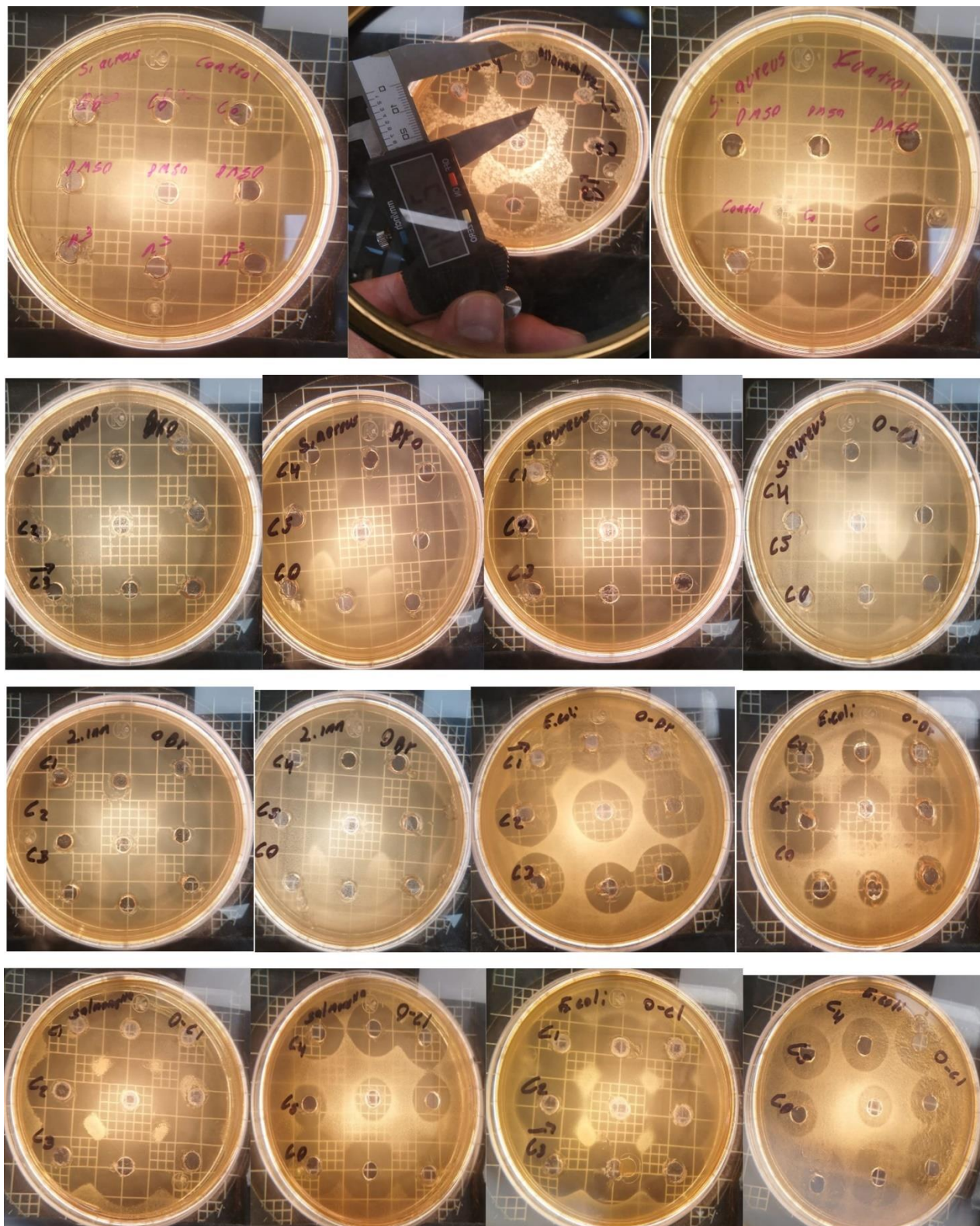


Figura 43. Ejemplos de medición de halos de inhibición.

Tabla 11. Actividad antibacteriana de los complejos halógeno- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1 – Pd6**), determinadas mediante el método de difusión en pozo de agar.

Compuesto	Zona de inhibición (mm)				
	<i>L. monocytogenes</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Salmonella spp.</i>	<i>E. coli</i>	
Pd1	C1	24.64 ± 0.01 ^{AB}	25.38 ± 1.66 ^{AB}	24.54 ± 0.02 ^{AB}	21.73 ± 0.89 ^{AB}
	C2	20.93 ± 0.47 ^{AB}	21.98 ± 0.01 ^{AB}	23.18 ± 0.02 ^{AB}	20.87 ± 0.02 ^{AB}
	C3	16.12 ± 1.27 ^{AB}	21.98 ± 0.01 ^{AB}	19.29 ± 1.05 ^{AB}	17.65 ± 1.28 ^{AB}
	C4	14.35 ± 0.27 ^{AB}	16.31 ± 0.01 ^{AB}	16.24 ± 1.14 ^{AB}	15.11 ± 0.01 ^{AB}
	C5	11.17 ± 0.23 ^{AB}	12.80 ± 0.01 ^{AB}	12.72 ± 2.58 ^{AB}	11.61 ± 0.02 ^{AB}
	Ctrl	27.72 ± 0.01 ^{AB}	29.53 ± 0.00 ^{AB}	24.51 ± 0.01 ^{AB}	20.52 ± 0.02 ^{AB}
Pd2	C1	21.01 ± 0.64 ^B	25.60 ± 0.00 ^B	22.92 ± 0.01 ^B	17.77 ± 1.53 ^B
	C2	18.94 ± 0.01 ^B	21.70 ± 0.01 ^B	20.58 ± 0.49 ^B	17.42 ± 1.31 ^B
	C3	16.95 ± 0.04 ^B	18.14 ± 0.01 ^B	18.96 ± 0.61 ^B	15.62 ± 0.01 ^B
	C4	16.53 ± 0.12 ^B	17.58 ± 0.01 ^B	16.11 ± 0.01 ^B	13.45 ± 0.01 ^B
	C5	16.93 ± 1.56 ^B	13.20 ± 0.00 ^B	11.05 ± 0.00 ^B	10.78 ± 0.01 ^B
	Ctrl	32.27 ± 0.00 ^B	29.60 ± 0.00 ^B	23.12 ± 0.00 ^B	21.93 ± 0.01 ^B
Pd3	C1	19.51 ± 0.24 ^B	22.01 ± 0.01 ^B	21.44 ± 0.01 ^B	16.47 ± 0.01 ^B
	C2	19.47 ± 1.04 ^B	20.54 ± 0.81 ^B	20.56 ± 0.01 ^B	15.23 ± 0.03 ^B
	C3	16.54 ± 0.61 ^B	15.32 ± 1.31 ^B	19.07 ± 0.01 ^B	14.33 ± 0.60 ^B
	C4	13.60 ± 0.79 ^B	8.15 ± 0.01 ^B	16.49 ± 0.70 ^B	14.39 ± 0.51 ^B
	C5	10.60 ± 0.01 ^B	0.10 ± 0.00 ^B	13.09 ± 0.00 ^B	11.72 ± 1.14 ^B
	Ctrl	30.74 ± 0.01 ^B	27.14 ± 0.00 ^B	23.25 ± 0.00 ^B	19.01 ± 0.00 ^B
Pd4	C1	29.43 ± 1.69 ^A	26.70 ± 0.01 ^A	26.15 ± 0.02 ^A	22.40 ± 0.00 ^A
	C2	24.57 ± 0.91 ^A	21.31 ± 0.01 ^A	25.71 ± 1.09 ^A	22.40 ± 0.00 ^A
	C3	24.24 ± 2.33 ^A	19.04 ± 1.25 ^A	23.62 ± 0.01 ^A	22.40 ± 0.00 ^A
	C4	25.27 ± 0.30 ^A	15.15 ± 0.98 ^A	19.49 ± 0.59 ^A	18.36 ± 0.01 ^A
	C5	20.76 ± 0.05 ^A	11.60 ± 0.01 ^A	15.16 ± 0.56 ^A	15.03 ± 0.77 ^A
	Ctrl	29.17 ± 0.00 ^A	28.54 ± 0.00 ^A	29.16 ± 0.01 ^A	23.11 ± 0.01 ^A
Pd5	C1	24.43 ± 0.02 ^B	19.40 ± 0.17 ^B	22.53 ± 0.84 ^B	21.13 ± 0.02 ^B
	C2	21.51 ± 0.02 ^B	19.38 ± 0.71 ^B	20.63 ± 0.02 ^B	20.40 ± 0.01 ^B
	C3	17.67 ± 0.01 ^B	14.59 ± 0.79 ^B	17.56 ± 0.02 ^B	19.56 ± 0.73 ^B
	C4	16.82 ± 0.24 ^B	8.44 ± 0.46 ^B	15.41 ± 0.38 ^B	15.94 ± 0.28 ^B
	C5	13.05 ± 0.02 ^B	0.10 ± 0.00 ^B	10.15 ± 1.24 ^B	13.68 ± 0.79 ^B
	Ctrl	31.35 ± 0.00 ^B	28.59 ± 0.36 ^B	24.93 ± 0.00 ^B	19.04 ± 0.03 ^B
Pd6	C1	22.40 ± 0.08 ^B	19.13 ± 1.16 ^B	21.41 ± 0.42 ^B	20.05 ± 0.04 ^B
	C2	20.28 ± 0.93 ^B	19.78 ± 0.01 ^B	20.40 ± 1.14 ^B	19.60 ± 0.52 ^B
	C3	19.32 ± 2.10 ^B	15.74 ± 0.01 ^B	19.64 ± 1.51 ^B	17.54 ± 0.27 ^B
	C4	16.48 ± 0.96 ^B	0.00 ± 0.00 ^B	11.47 ± 1.88 ^B	17.30 ± 2.12 ^B
	C5	14.89 ± 1.03 ^B	0.00 ± 0.00 ^B	2.49 ± 4.31 ^B	14.92 ± 1.80 ^B
	Ctrl	30.17 ± 0.06 ^B	25.30 ± 0.01 ^B	23.72 ± 0.01 ^B	21.67 ± 1.37 ^B

C1 = 15 mg/mL, C2 = 10 mg/mL, C3 = 5 mg/mL, C4 = 2.5 mg/mL, C5 = 1.25 mg/mL, Ctrl = Streptomycin 20 mg/mL. Valores expresados como media ± desviación estándar de tres réplicas. Letras diferentes en una misma columna indican diferencias significativas ($p < 0.05$).

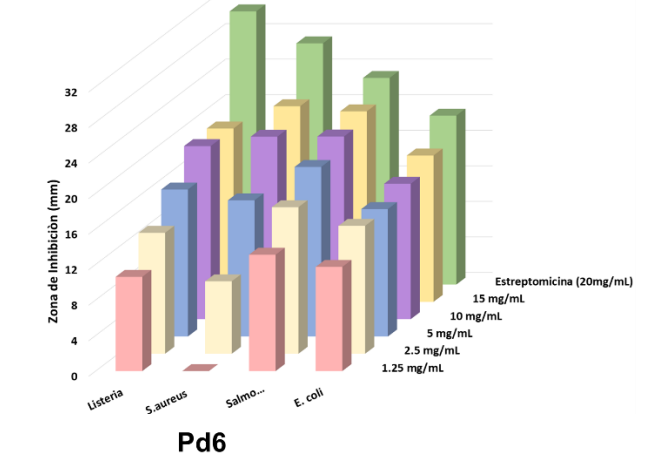
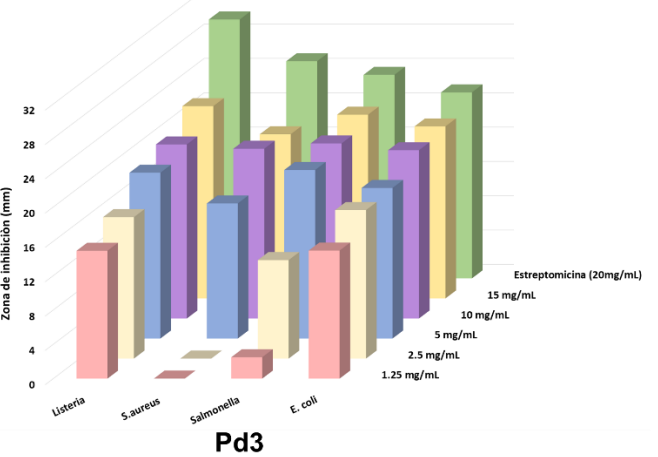
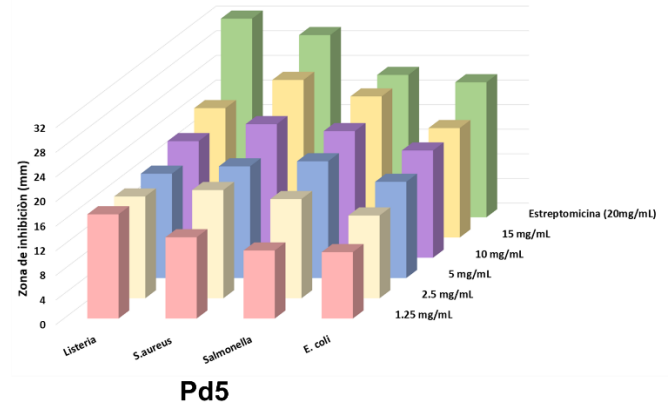
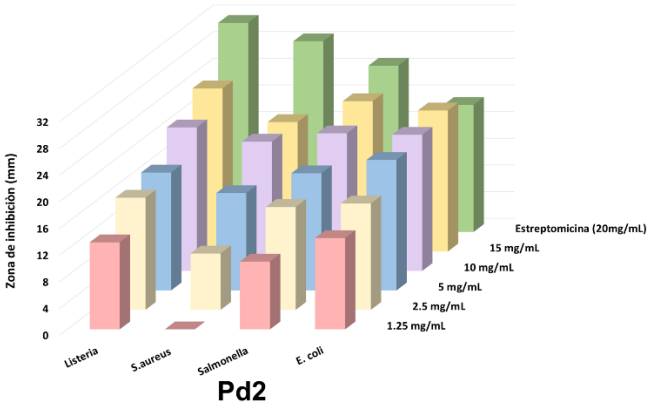
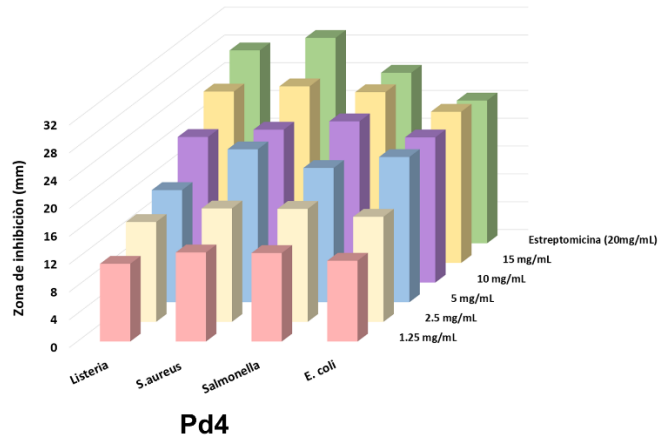
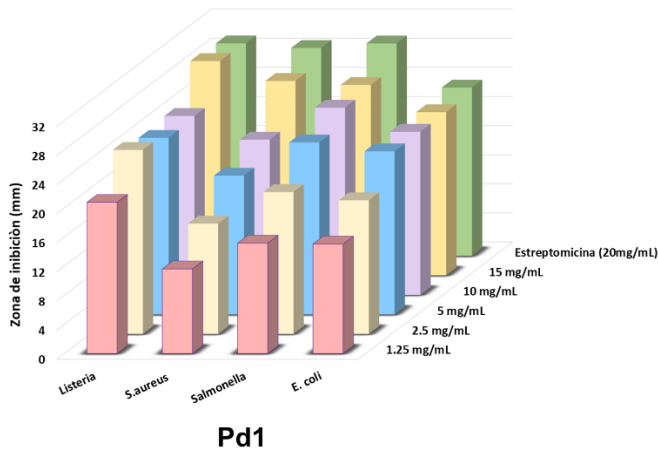


Figura 44. Graficas de la actividad (**Pd1 – Pd6**) frente a bacterianas Gram negativas (*Salmonella spp.* y *Escherichia coli*) y Gram positivas (*Listeria monocytogenes* y *Staphylococcus aureus*).

Todos los complejos tuvieron un comportamiento similar, sin mostrar una diferencia estadística significativa entre ellos al aplicar la prueba de Tukey (Tabla 11) (Figura 44). El orden general de las actividades de inhibición para todos los compuestos sintetizados registrados para todas las bacterias analizadas fue el siguiente: dímero de cloruro de alilpaladio(II) > Estreptomycin > **Pd1 = Pd4** > **Pd5 =**

Pd3 = Pd6 = Pd2 > L2 = L1. Los compuestos **L1 – L3** presentaron actividad antibacteriana menor que sus halógeno-complejos **Pd1 – Pd6** (zonas de inhibición que oscilaron entre 9.41 y 12.75 mm) en comparación con los complejos en las mismas concentraciones (16.47 a 29.43 mm) y con el antibiótico utilizado como control, como se ha reportado en varios trabajos.[47] Puede deberse al aumento de la afinidad lipídica del complejo que facilita su introducción a través de las membranas celulares microbianas. Por otro lado, se ha descrito que los complejos pueden modificar factores como la geometría molecular, biodisponibilidad, conductividad, solubilidad, tamaño, estructura molecular, entre otros, contribuyendo a la efectividad de los complejos.[48]

5. Conclusiones.

Tres nuevos derivados de la 4-metilumbeliferona acoplada a 2-, 3- y 4 metilen-piridina (**L1 – L3**) y sus complejos halogeno- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1 – Pd6**) fueron sintetizados y caracterizados por diferentes técnicas espectroscópicas.

El análisis de RMN de ^1H de los compuestos **L1 – L3** y sus halogeno- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1 – Pd6**), sugiere que el cambio de desplazamiento químico a frecuencias altas en RMN de ^1H de los protones en posición *orto* al átomo de nitrógeno del anillo de la piridina de los halogeno- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1 – Pd6**) con respecto a los ligantes libres **L1 – L3** es debido a la coordinación del átomo de nitrógeno al átomo de Pd(II), lo cual es también evidenciado por la presencia de las tres señales que corresponde al grupo alilo unido al átomo de paladio(II).

El intercambio de halógeno de cloro por bromo en los complejos cloro- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1 – Pd6**) es evidenciado en el análisis de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}$ debido que el átomo de carbono central del grupo alilo unido al centro de paladio (II) se desplaza a frecuencias más altas que el derivado de cloro (**Pd1 – Pd2**) lo cual es debido al efecto del átomo pesado.

La capacidad de coordinación de los ligantes de esteres 2-, 3- o 4-metilen-piridil-4-metilumbeliferona (**L1 – L3**) hacia los haluro complejos de- η^3 -alilpalladio(II) fue determinado por los estudios en solución y en estado sólido.

La estructura molecular de los ligantes **L1 – L3** y los complejos cloro-, bromo- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1** y **Pd4**) fue determinada por análisis de difracción de rayos X de monocristal. La estructura molecular de los ligantes **L1 – L3** muestra que el fragmento de 4-metilumbeliferona y el grupo metilen-piridina pueden ser coplanares o formar un ángulo diedro con valores de 40.09 a 76.06°. La estructura molecular de los complejos cloro-, y bromo- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1** y **Pd4**) muestran que el ligante **L1** se coordina al átomo de paladio(II) de manera monodentada via el átomo de nitrógeno el grupo metilen-piridina y la esfera de coordinación del átomo de Pd(II) es completada por el fragmento del grupo alilo que se coordina de manera tridentada η^3 y el átomo de halógeno (cloro o bromo) los cuales están orientados en forma *cis*. El átomo de paladio (II) se encuentra pentacoordinado adoptado una geometría de estrella de cinco picos.

Los ésteres de 2-, 3- o 4-metilen-piridil-4-metilumbeliferona (**L1** – **L3**) y sus complejos de halógeno- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd1** – **Pd6**) fueron probados como agentes antibacterianos contra bacterias Gram negativas y Gram positivas y los resultados obtenidos indican que los complejos **Pd1** – **Pd6** presentan mayor actividad que los ligantes libres **L1** – **L3**, lo cual muestra que la presencia del centro metálico Pd(II) potencializa la actividad biológica.

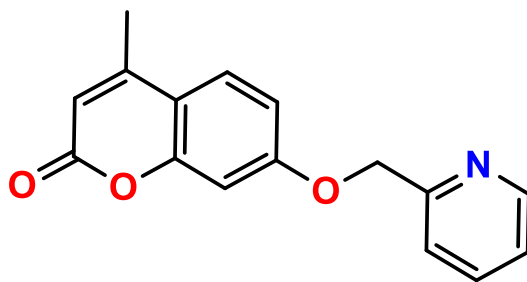
6. Parte experimental

6.1. Material, reactivos y equipos

La 4-metilumbeliferona, el bromhidrato de 2-(bromometil)piridina, el bromhidrato de 3-(bromometil)piridina, el bromhidrato de 4-(bromometil)piridina, el carbonato de potasio y el dímero de cloruro de alilpaladio(II) se adquirieron de Aldrich y se utilizaron tal como se recibieron. Los disolventes como tetrahidrofurano, diclorometano, metanol, cloroformo, acetato de etilo, hexano y dimetilsulfóxido se obtuvieron de Sigma Aldrich y se utilizaron tal como se recibieron. La cromatografía en columna se realizó en gel de sílice 60 (Aldrich, malla 230–400 ASTM). Los puntos de fusión se registraron en un aparato Mel-Temp II y se informaron sin corrección. Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Bruker Ascend 400 a 400.13 MHz para ^1H y 100.1 MHz para ^{13}C $\{^1\text{H}\}$, y se realizaron experimentos heteronucleares y homonucleares bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC). Los desplazamientos químicos (δ) en (ppm) de los espectros de ^1H y ^{13}C $\{^1\text{H}\}$ son relativos a la frecuencia de SiMe_4 .

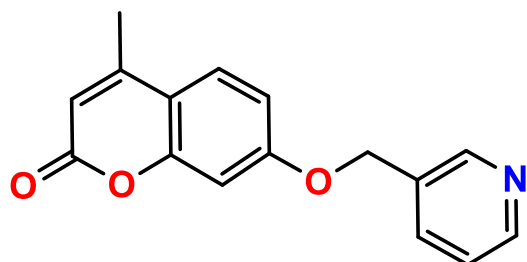
6.2. Síntesis de los ligantes derivados de la 4-metilumbeliferona acoplados con 2-, 3- y 4-metilen-piridina (**L1** – **L3**).

Una solución (3.95mmol) (1000 mg) de bromhidrato de 2-, 3-, o 4-(bromometil)piridina en H_2O (5ml) se adiciono un solución de 4-metilumbeliferona (3.95 mmol) (696 mg) y K_2CO_3 (15.80 mmol) (1676 mg) en 50ml de tetrahidrofurano (THF); la suspensión se tornó naranja, se colocó a agitación constante y reflujo durante 24 horas. La suspensión resultante se filtró a vacío. El disolvente fue evaporado a presión reducida y se obtuvo una suspensión aceitosa rojiza. A esta se hicieron extracciones (3 x 25mL). La fase orgánica fue pasada por una columna de sulfato de sodio anhidro (NaSO_4) y celita. El sólido obtenido se purifico mediante cromatografía en columna en sílica-gel usando una mezcla hexano/acetato de etilo (6:4) como eluyente; generando cristales incoloros de los ligantes (**L1** – **L3**). Los ligantes fueron obtenidos con un rendimiento del 44 al 72% después de su purificación.



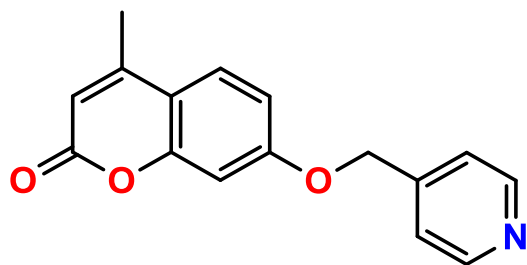
L1

Compuesto **L1**. Rendimiento 53% (560 mg). Cristales incoloros. p.f: 127-131°C. Anal. Calc. para $C_{16}H_{13}NO_3$ (%): C, 71.90; H, 4.90; N, 5.24, encontrado C, 70.81; H, 4.92, 5.21. RMN de 1H ($CDCl_3$): δ = 8.61 (d, 1H, 3J = 4.8 Hz), 7.72 (dd, 1H, 3J = 7.7, 3J = 4.8 4J = 1.8 Hz), 7.50 (d, 1H, 3J = 6.5 Hz), 7.48 (d, 1H, 3J = 5.5 Hz), 7.25 (dd, 1H, 3J = 7.5, 4J = 4.9 Hz), 6.95 (dd, 1H, 3J = 8.8, 4J = 2.5 Hz), 6.88 (d, 1H, 4J = 2.5 Hz), 6,12 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.38 (s, 3H, CH_3) ppm. RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ = 161.4, 161.3, 156.1, 155.3, 152.6, 149.6, 137.1, 125.8, 123.1, 121.6, 114.1, 112.7, 112.3, 102.4, 71.2, 18.8 ppm.



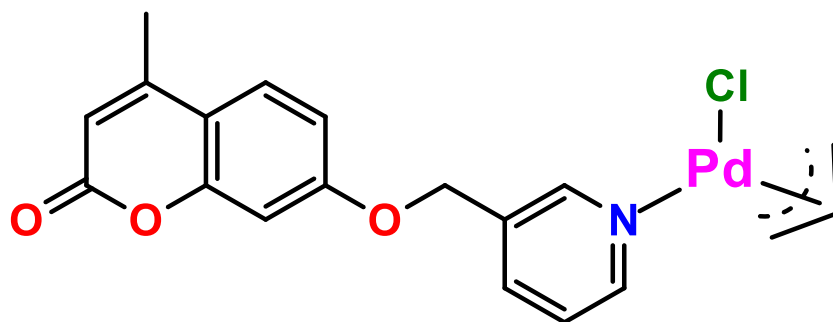
L2

Compuesto **L2**. Rendimiento 44% (464 mg). Cristales incoloros. p.f. 145-148 °C. Anal. Calc. para $[C_{16}H_{13}NO_3]$ (%): C, 71.90; H, 4.90; N, 5.24 Encontrado C, 69.81; H, 4.95; N, 5.34. RMN de 1H ($CDCl_3$): δ = 8.69 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, 3J = 4.8 Hz), 7.77 (d, 1H, 3J = 7.9 Hz), 7.50 (d, 1H, 3J = 8.8 Hz), 7.33 (dd, 1H, 3J = 7.8, 4J = 4.9 Hz), 6.92 (dd, 1H, 3J = 8.8, 4J = 2.4 Hz), 6.86 (d, 1H, 4J = 2.4 Hz), 6.13 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 2.38 (s, 3H, CH_3) ppm. RMN de $^{13}C\{^1H\}$ ($CDCl_3$): δ = 161.3, 161.2, 155.3, 152.5, 149.9, 149.1, 135.4, 131.5, 125.8, 123.7, 114.2, 112.8, 112.4, 102.0, 68.1, 18.8 ppm.



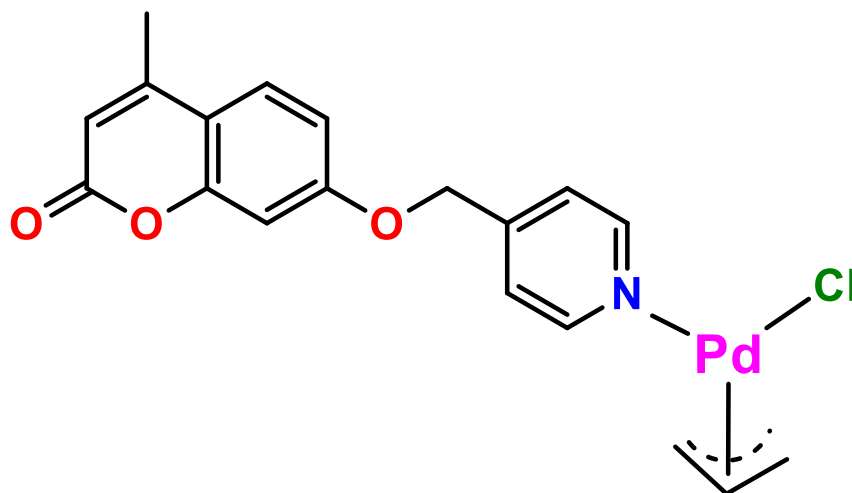
L3

Compuesto **L3**. Rendimiento 72% (760 mg). Cristales incoloros. p.f. 157-160 °C. Anal. Calc. para $[C_{16}H_{13}NO_3]$ (%): C, 71.90; H, 4.90; N, 5.24 Encontrado C, 70.54; H, 4.95; N, 5.14. RMN de 1H ($CDCl_3$):



Pd2

Compuesto **Pd2**. Sólido blanco. Rendimiento: 88% (165 mg). p.f. 155 - 160 °C. RMN de ^1H (CDCl_3): δ = 8.95 (s, 1H), 8.77 (d, 1H, 3J = 5.0 Hz), 7.91 (d, 1H, 3J = 7.9 Hz), 7.53 (d, 1H, 3J = 8.8 Hz), 7.43 (dd, 1H, 3J = 7.7, 4J = 5.5 Hz), 6.92 (dd, 1H, 3J = 8.8, 4J = 2.4 Hz), 6.85 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.67 – 5.57 (m, 1H, =CH_{central}), 5.14 (s, 2H), 4.04 (d, 2H, =CH_{syn}, 3J = 6.7 Hz), 3.12 (d, 2H, =CH_{anti}, 3J = 12.0 Hz), 2.39 (s, 3H) ppm. RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 161.1, 160.9, 155.3, 152.5, 152.4, 151.4, 137.2, 133.6, 126.0, 125.0, 114.5, 112.6, 112.6, 102.1, 67.4, 18.8 ppm.



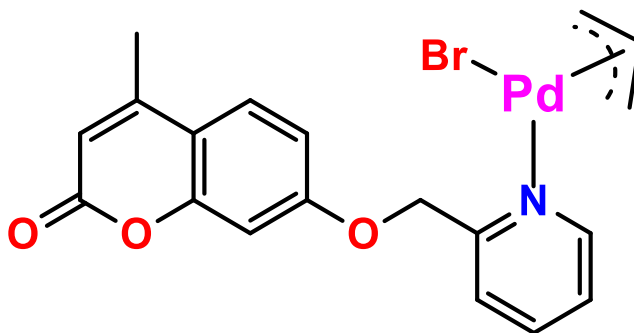
Pd3

Compuesto **Pd3**. Sólido blanco. Rendimiento: 96% (181 mg). p.f. 195-200 °C. RMN de ^1H (CDCl_3): δ = 8.83 (d, 2H, 3J = 6.0 Hz), 7.54 (d, 1H, 3J = 8.8 Hz), 7.45 (d, 2H, 3J = 6.2 Hz), 6.93 (dd, 1H, 3J = 8.8, 4J = 2.5 Hz), 6.83 (d, 1H, 4J = 2.5 Hz), 6.17 (s, 1H), 5.67 – 5.57 (m, 1H, =CH_{central}), 5.18 (s, 2H), 4.05 (br, 2H, =CH_{syn}), 3.12 (d, 2H, =CH_{anti}, 3J = 10.7 Hz), 2.41 (s, 3H) ppm. RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 161.1, 160.6, 155.3, 152.8, 152.4, 126.1, 122.6, 114.7(=CH), 112.8, 112.7, 102.2, 68.0, 18.8 ppm.

6.4 Síntesis de los complejos bromo- η^3 -alilpaladio(II) (**Pd4** – **Pd6**).

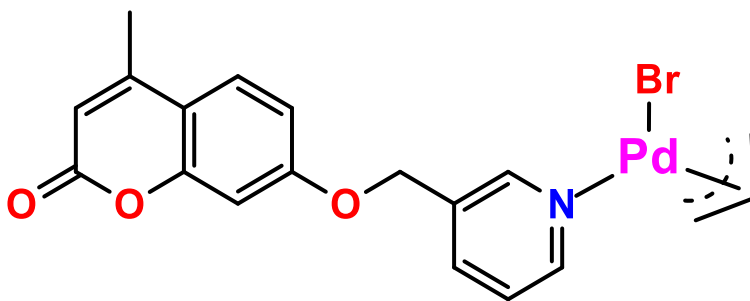
La síntesis de los bromo complejos de η^3 -alilpaladio(II) (**Pd4** – **Pd6**), se llevó a cabo entre los ligantes (**L1** - **L3**) (0.42 mmol) y el dímero de cloruro de alilpaladio(II) (0.21 mmol) y KBr (0.84mmol) en THF (50 mL). La suspensión resultante se colocó en agitación constante y calentamiento durante 24h. La suspensión resultante se enfrió y se filtró a través de una columna de celita, el disolvente se eliminó

mediante evaporación lenta para dar un sólido color amarillo en cada caso. Cada sólido amarillo se disolvió en CHCl_3 (50 mL), la solución resultante se filtró a través de una columna de celita y carbón activado, y el disolvente se eliminó mediante evaporación lenta para dar los compuestos **Pd4**, **Pd5** y **Pd6** como sólidos blancos.



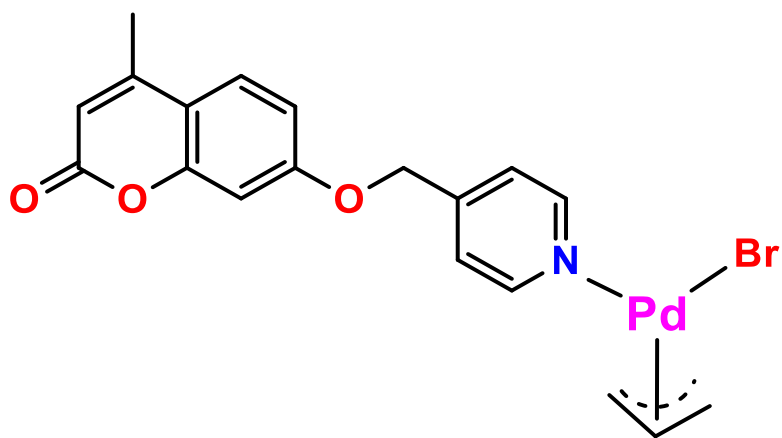
Pd4

Compuesto **Pd4**. Sólido blanco. Rendimiento 71% (148 g). p.f. 155 - 158 °C. RMN de ^1H (CDCl_3): δ = 8.74 (d, 1H, 3J = 5.0 Hz), 7.79 (t, 1H, 3J = 7.6 Hz), 7.59 (d, 1H, 3J = 7.9 Hz), 7.52 (d, 1H, 3J = 8.8 Hz), 7.34 – 7.30 (m, 1H), 6.99 (dd, 1H, 3J = 8.8, 4J = 2.3 Hz), 6.88 (d, 1H, 4J = 2.4 Hz), 6.13 (s, 1H), 5.51 – 5.37 (m, 3H, =CH_{central}), 4.17 (d, 2H, =CH_{syn}, 3J = 6.8 Hz), 3.07 (d, 2H, =CH_{anti}, 3J = 12.3 Hz), 2.38 (s, 3H) ppm. RMN de ^{13}C { ^1H } (CDCl_3): δ = 161.1, 160.6, 156.9, 155.0, 152.5, 151.4, 138.3, 126.1, 123.9, 123.5, 114.4, 112.4, 112.1, 111.8 (br, = CH), 102.6, 70.9, 63.7 (br, = CH₂), 18.7 ppm.



Pd5

Compuesto **Pd5**. Sólido blanco. Rendimiento 90% (167 mg). p.f. 158 - 163 °C. RMN de ^1H (CDCl_3): δ = 8.95 (s, 1H), 8.79 (d, 1H, 3J = 5.1 Hz), 7.90 (d, 1H, 3J = 7.8 Hz), 7.54 (d, 1H, 3J = 8.8 Hz), 7.42 (dd, 1H, 3J = 7.7, 4J = 5.5 Hz), 6.92 (dd, 1H, 3J = 8.8, 4J = 2.0 Hz), 6.88 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.63 - 5.54 (m, 1H, =CH_{central}), 5.15 (s, 2H), 4.12 (d, 2H, =CH_{syn}, 3J = 6.9 Hz), 3.14 (d, 2H, =CH_{anti}, 3J = 11.4 Hz), 2.40 (s, 3H) ppm. RMN de ^{13}C { ^1H } (CDCl_3): δ = 161.1, 160.9, 155.3, 152.5, 152.5, 151.4, 137.2, 133.6, 126.0, 125.0, 114.5, 113.9 (br, = CH), 112.7, 112.7, 102.2, 67.4, 18.8 ppm.



Pd6

Compuesto **Pd6**. Sólido blanco. Rendimiento 85% (178 mg). p.f. 190-195 °C. RMN de ^1H (CDCl_3): δ = 8.84 (d, 2H, 3J = 5.4 Hz), 7.54 (d, 1H, 3J = 8.8 Hz), 7.44 (d, 2H, 3J = 6.2 Hz), 6.93 (dd, 1H, 3J = 8.8, 4J = 2.5 Hz), 6.83 (d, 1H, 4J = 2.5 Hz), 6.17 (s, 1H), 5.62 – 5.53 (br, 1H, =CH_{central}), 5.18 (s, 2H), 4.11 (d, 2H, =CH_{syn}, 3J = 6.4 Hz), 3.21-3.00 (br, 2H, =CH_{anti}), 2.41 (s, 3H) ppm. RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (CDCl_3): δ = 161.1, 160.7, 155.3, 152.8, 152.4, 147.2, 126.1, 122.5, 114.7 (=CH), 112.8, 112.7, 102.2, 68.1, 18.8 ppm.

Bibliografía

- [1] WHO. (10 de junio de 2024). Obtenido de World Health Organization: <https://www.who.int/news/item/08-02-2024-who-medically-important-antimicrobial-list-2024>.
- [2] Sarivastav, V. K. (2020). In plant secondary metabolites as lead compounds for the production of potent drugs. *Phytochemicals as Lead Compounds for New Drug Discovery*, 3-14, Elsevier, Editado por Chukwuebuka Egbuna, Shashank Kumar, Jonathan C. Ifemeje, Shahira M. Ezzat, Saravanan Kaliyaperumal, ISBN,978-0-12-817890-4. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817890-4.00001-9>
- [3] a) Kou X., Hu C, Pang Z., Zhang X., Wang H., Shena R., Yang A. (2023). A coumarin-based multifunctional chemosensor for Cu²⁺/Al³⁺ as an AD theranostic agent: Synthesis, X-ray single crystal analysis and activity study. *Anal. Chim. Acta*, 1279, 341818. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2023.341818>
- b) Lozan T., Saso L., Kostova I. (2023). Antioxidant Activity of Coumarins and Their Metal Complexes. *Pharmaceuticals*, 16(5), 651. <https://doi.org/10.3390/ph16050651>
- c) Maharjan Shrestha R., Mahiya K., Shrestha A., Ranjan Mohanty S., Kumar Yadav S., Nath Yadav P. (2024). Synthesis, characterization, anticancer, pharmacokinetics and molecular docking investigation of N (3)-alkyl incorporated-3-acetyl-4-hydroxycoumarin thiosemicarbazones and their copper(II) complexes, *J. Mol. Struct.*, 1299,136945. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.136945>
- d) Masuri S., Cabiddu M. G, MoráñbL., Vesselá T, Bartosik M., Havel J., Meloni F., Cadoni E., Vañhara, Pivett T. (2023). Ternary Copper (II) complexes of 1,10-phenanthroline and coumarin-based oxylacetates as proapoptotic UPR CHOP inducer. *New J. Chem.*, 47, 15125. <https://doi.org/10.1039/D3NJ01317K>
- f) Stepanenko I., Babak M. V., Spengler G., Hammerstad M., Popovic-Bijelic A., Shova S, Büchel G.E, Darvasiova D., Rapta P., Arion V. B. (2021). Coumarin-Based Triapine Derivatives and Their Copper(II) Complexes: Synthesis, Cytotoxicity and mR2 RNR Inhibition Activity. *Biomolecules*, 11(6), 862. <https://doi.org/10.3390/biom11060862>
- g) Vanitha R. Naina, Akhil K. Singh, Pascal Rauthe, Sergei Lebedkin, Gamer M. T., Kappes M. M., Andreas-Neil, Peter W. Roesk. (2023). Phase-Dependent Long Persistent Phosphorescence in Coumarin-Phosphine-Based Coinage Metal Complexes. *Chem. Eur. J.*, 29, e202300497. <https://doi.org/10.1002/chem.202300497>
- h) Bera B., Mondal S., Mandal S., Saha K. D., Monda T. K. (2023). New palladium (II) and platinum (II) complexes with coumarin based O,N,N pincer: Synthesis, structure elucidation, BSA protein binding studies, and anticancer activity. *Appl. Organomet. Chem.*, 37(8), e7185. <https://doi.org/10.1002/aoc.7185>
- i) Avdović E. H., Marko A., Dušica S., Sunčica R., Vikić Topić D., Grozdanić N., Stanojković T., Radojević I., Vojinović R., Marković Z. (2023). Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of Novel Coumarin–Palladium(II) Complexes against Human Cancer Cell Lines. *Pharmaceuticals*, 16(1), 49. <https://doi.org/10.3390/ph16010049>
- j) González-Montiel, S., Velázquez-Jiménez, R., Segovia-Pérez, R. Fragoso-Soto, W., Martínez-Otero, D., Andrade-López, N., Salazar-Pereda V., Cruz-Borbolla, J. (2023). η^3 -allyl-Pd(II) complexes of 2-, 3- and 4-pyridylmethyl-coumarin esters. *Transit. Met. Chem.*, 48, 21. <https://doi.org/10.1007/s11243-022-00518-3>
- [4] Egan, D., O'Kennedy, R., Moran, E., Cox, D., Prosser, E., Thornes, R. D. (1990). The pharmacology, metabolism, analysis, and applications of coumarin and coumarin-related compounds. *Drug Metab. Rev.*, 22, 503. <https://doi.org/10.3109/03602539008991449>

- [5] Perkin, W. H. (1868). On the Artificial Production of Coumarin and Formation of its Homologues. *J. Chem. Soc.*, 21, 53. <http://pubs.rsc.org/doi:10.1039/JS8682100053>
- [6] Bogdal, D. (1998). Coumarins: Fast Synthesis by Knoevenagel Condensation under Microwave Irradiation. *J. Chem. Research*, 8, 468. <http://pubs.rsc.org/doi:10.1039/A801724G>
- [7] a) Yoo, H. J., Youn, S. W. (2019). Zn(II)-Catalyzed One-Pot Synthesis of Coumarins from Ynamides and Salicylaldehydes. *Org. Lett.*, 21, 3422. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01181>
- b) Valizadeh, H., Shockravi, A. (2005). An efficient procedure for the synthesis of coumarin derivatives using TiCl₄ as catalyst under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, 46, 3501. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.03.124>
- [8] a) Martin, R., Buchwald, S. (2008). Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions employing dialkylbiaryl phosphine ligands. *Acc. Chem. Res.*, 41(11), 1461. <https://doi.org/10.1021/ar800036s>
- b) Carin, C. C., Seechurn, J., Kitching, M. O., Colacot, T. J., Snieckus, V. (2012). Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angew Chem. Int. Ed.*, 51(21), 5062. <https://doi.org/10.1002/anie.201107017>
- [9] Saikar-Kumar, S. (2011). On the Possibility of Tuning Molecular Edges To Direct Supramolecular Self-Assembly in Coumarin Derivatives Through Cooperative Weak Forces Crystallographic and Hirshfeld Surface Analyses. *Cryst. Growth Des.*, 4837. <https://doi.org/10.1021/cg2006343>
- [10] Tamokou, J., Mbaveng, A., Kuete, V. (2017). Chapter 8 - Antimicrobial Activities of African Medicinal Spices and Vegetables. En V. Kuete, *Medicinal Spices and Vegetables from Africa*, Elsevier. 207-237. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809286-6.00008-X>
- [11] Matos, M., Vazquez-Rodriguez, S., Santana, L., Uriarte, E., Fuentes-Edfuf, C., Santos, Y., Muñoz-Crego, A. (2013). Synthesis and structure-activity relationships of novel amino/nitro substituted 3-arylcoumarins as antibacterial agents. *Molecules*, 18, 1394 - 1404. <https://doi.org/10.3390/molecules18021394>
- [12] a) Elias, R., Benhamou, R. I. (2019). Antifungal activity, mode of action variability, and subcellular distribution of coumarin-based antifungal azoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 179, 779. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.07.003>
- b) Bhat, S., Hasan, S., Parray, Z., I., S. Z., Ansari, S., Anwer, A., Fatima, A. (2023). Potential antiviral activities of chrysin against hepatitis B virus. *Gut Pathogens*, 15, 11. <https://doi.org/10.1186/s13099-023-00531-6>
- c) R. Mythilypriya, P. Shanthi, P. Sachdanandam. (2007). Oral acute and subacute toxicity studies with Kalpaamruthaa, a modified indigenous preparation, on rats, *J. Heal. Sci.* 53, 351. <https://doi.org/10.1248/jhs.53.351>
- [13] Yu-Feng, S., Lei, L., Chen-Zhang, F., Yang, H., Cheng, C., Gao-Xue, W., Bin, Z. (2018). Synthesis and antiviral activity of a new coumarin derivative against spring viraemia of carp virus. *Fish & Shellfish Immunology*, 81, 57-66. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2018.07.005>
- [14] a) Mei-Hsiang, L. (2011). Antioxidant Properties of 5,7-Dihydroxycoumarin Derivatives in in vitro Cell-free and Cell-containing Systems. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 3, 126. <https://doi.org/10.1016/j.ijecm.2011.04.006>
- b) Todorov, L., Saso, L., Kostova, I. (2023). Antioxidant Activity of Coumarins and Their Metal Complexes. *Pharmaceuticals*, 16(5), 651. <https://doi.org/10.3390/ph16050651>

- [15] a) Reddy, D. S., Kongot, M., Kumar, A. (2021). Coumarin hybrid derivatives as promising leads to treat tuberculosis: Recent developments and critical aspects of structural design to exhibit anti-tubercular activity. *Tuberculosis*, 127, 1. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.102050>
- b) Hu, Y.-Q. (2017). Recent developments of coumarin-containing derivatives and their anti-tubercular activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 138, 122. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.05.004>
- [16] a) Tiwari, R., Mishra, S., Danaboina, G., Kalaivani, M., Kalaiselvan, V., Dhobi, M., Raghuvanshi, R. S. (2023). Comprehensive chemo-profiling of coumarins enriched extract derived from *Aegle marmelos* (L.) Correa fruit pulp, as an anti-diabetic and anti-inflammatory agent. *Saudi Pharm. J.*, 31, 101708. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101708>
- [17] a) Sashidhara, K. (2011). Discovery and synthesis of novel 3-phenylcoumarin derivatives as antidepressant agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 1937. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.02.040>
- b) Gao, L., Wang, F., Chen, Y., Li, F., Han, B., Liu, D. (2021). The antithrombotic activity of natural and synthetic coumarins. *Fitoterapia*, 154, 104947. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2021.104947>
- c) Khan, S., Shehzad, O., Cheng, M.-S., Li, R.-J., Kim, Y. S. (2015). Pharmacological mechanism underlying anti-inflammatory properties of two structurally divergent coumarins through the inhibition of pro-inflammatory enzymes and cytokines. *J. Inflamm.*, 12, 1. <https://doi.org/10.1186/s12950-015-0087-y>
- d) Santibáñez, A., Maribel, H.-R., González-Cortazar, M., Nicasio-Flores, P., Sharma, A., Jiménez-Ferrer, E. (2023). Dose-Effect Determination of a Neuroprotector Fraction Standardized in Coumarins of *Tagetes lucida* and Bioavailability. *Pharmaceutics*, 15(3), 967. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030967>
- [18] Karan, P. (2023). Synthesis of water-soluble novel bioactive pyridine-based azo coumarin derivative and competitive cytotoxicity, DNA binding, BSA binding study, and in silico analysis with coumarin. *Biorg. Chem.*, 138, 106532. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106532>
- [19] A. Díaz, I. Vargas-Perez, L. Aguilar-Cruz, R. Calva-Rodríguez, S. Treviño, B. Venegas, I.R. Contreras-Mora. (2014) A mixture of chamomile and star anise has antimotility and antidiarrheal activities in mice, *Braz. J. Pharmacogn.* 24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2014.07.008>
- [20] B.G. Lake. (1999). Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment, *Food Chem. Toxicol.* 37, 423. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(99\)00010-1](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(99)00010-1)
- [21] M. Porwal, N.A. Khan, K.K. Maheshwari. (2017). Evaluation of acute and subacute oral toxicity induced by ethanolic extract of *Marsdenia tenacissima* leaves in experimental rats, *Sci. Pharm.* 85, <https://doi.org/10.3390/scipharm85030029>.
- [22] V.M. Navarro-García, G. Rojas, M. Avilés, M. Fuentes, G. Zepeda. (2011). In vitro antifungal activity of coumarin extracted from *Loeselia mexicana* Brand, *Mycoses*, 54, e569, <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2010.01993.x>
- [23] a) R.P. Araldi, T.C. de Melo, T.B. Mendes, P.L. de Sá Júnior, B.H.N. Nozima, E.T. Ito, R.F. de Carvalho, E.B. de Souza, R. de Cassia Stocco. (2015). Using the comet and micronucleus assays for genotoxicity studies: a review, *Biomed. Pharmacother.* 72 74–82, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.04.004>.
- b) R.P. Fedato, E.L. Maistro. (2014). Absence of genotoxic effects of the coumarin derivative 4-methylscutletin in vivo and its potential chemoprevention against doxorubicin-induced DNA damage, *J. Appl. Toxicol.* 34, 33. <https://doi.org/10.1002/jat.2823>.

- c) S. Biljali, V.A. Hadjimitova, M.N. Topashka-Ancheva, D.B. Momekova, T.T. Traykov, M.H. Karaivanova. (2012). Antioxidant and antiradical properties of esculin, and its effect in a model of epirubicin-induced bone marrow toxicity, *Folia Med. (Plovdiv)* 54, 42. <https://doi.org/10.2478/v10153-011-0096-4>.
- [24] Mishra, S., Pandey, A., Manvati, S. (2020). Coumarin: An emerging antiviral agent. *Heliyon*, 6, e03217. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03217>
- [25] Karan, P., Shit, B., Panja, P., Khatun, A., Pal, J., Chakarabarti, S., Hossain, M. (2023). Synthesis of water-soluble novel bioactive pyridine-based azo coumarin derivative and competitive cytotoxicity, DNA binding, BSA binding study, and in silico analysis with coumarin. *Bioorg. Chem.*, 138, 106532. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106532>
- [26] a) Shaik, J. B. (2023). Chapter 3 - Synthetic strategies of functionalized pyridines and their therapeutic potential as multifunctional anti-Alzheimer's agents. En P. Singh, *Recent Developments in the Synthesis and Applications of Pyridines*. 69-126. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91221-1.00014-2>
- b) Yadav, S. (2022). Environmental benign synthesis of some novel biologically active 7-hydroxy-4-methyl coumarin derivatives. *Curr. Res. Green Sustainable Chem.*, 5, 100260. <https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2022.100260>
- c) Ibrahim, A. A., Kaid, M. M., ALi, S. L., Samra, S. E., El-Hakam, S., Ahmed, A. I. (2023). Applications of nanostructure phosphomolybdic acid/strontium MOF for removal of Rhodamine B and synthesis of pharmaceutically significant 14-Aryl-14-alkyl-14-H-dibenzoxanthene and 7-hydroxy-4-methyl coumarin. *Inorg. Chem. Comm.*, 153, 110748. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2023.110748>
- d) Karnaš, M., V., R., Vrandečić, K., Čosić, K., K., Š. G., Agić, D., Subaric, D. (2024). Synthesis, antifungal, antibacterial activity, and computational evaluations of some novel coumarin -1,2,4-triazole hybrid compounds. *Journal of Taibah University for Science*, 18, 2331456. <https://doi.org/10.1080/16583655.2024.2331456>
- [27] a) Hartinger CG, Metzler-Nolte N, Dyson PJ. Challenges and opportunities in the development of organometallic anticancer drugs. (2012). *Organometallics*.31, 5677. <https://doi.org/10.1021/om300373t>
- b) Moyer CA, Brentano L, Gravens DL, Margraf HW, Monafu WW. (1965). Treatment of large human burns with 0.5% silver nitrate solution. *Arch. Surg.*, 90, 812. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1965.01320120014002>
- c) Fox CL. (1968) Silver sulfadiazine—a new topical therapy for pseudomonas in burns. *Arch Surg.*, 96, 184. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1968.01330200022004>
- d). Rosenberg B, Vancamp L, Trosko JE, Mansour VH. (1969). Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. *Nature*. 222, 385. <https://doi.org/10.1038/222385a0>
- e). Gasser G, Ott I, Metzler-Nolte N. (2011). Organometallic anticancer compounds. *J. Med. Chem.*, 54(1), 3. <https://doi.org/10.1021/jm100020w>
- f) Medici S, Peana M, Nurchi VM, Lachowicz JI, Crisponi G, Zoroddu MA. (2015). Noble metals in medicine: latest advances. *Coord. Chem. Rev.*, 284, 329. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.08.002>
- g) Zhang P, Sadler PJ. (2017). Advances in the design of organometallic anticancer complexes. *J. Organomet. Chem.*, 839, 5. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.03.038>
- h) Noffke AL, Habtemariam A, Pizarro AM, Sadler PJ. (2012). Designing organometallic compounds for catalysis and therapy. *Chem Commun*. 48, 5219. <https://doi.org/10.1039/c2cc30678f>

- [28] a) V. Marković, M.D. Joksović, S. Marković, I. Jakovljević. (2014). Influence of anthraquinone scaffold on E/Z isomer distribution of two thiosemicarbazone derivatives. 2D NMR and DFT studies. *J. Mol. Struct.* 1058, 291. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2013.11.025>
- b) D.X. West, S.L. Dietrich, I. Thientanavanich, C.A. Brown, A.E. Liberta. (1994). Copper(II) complexes of 6-methyl-2-formylpyridine 4N-substituted thiosemicarbazones, *Transit. Met. Chem.* 19, 195. <https://doi.org/10.1007/BF00161888>
- c) A.A. Ali, H. Nimir, C. Aktas, V. Huch, U. Rauch, K.H. Schöfer, M. Veith. (2012). Organoplatinum(II) complexes with 2-acetylthiophene thiosemicarbazone: synthesis, characterization, crystal structures, and in vitro antitumor activity, *Organometallics*, 31, 2256. <https://doi.org/10.1021/om201178g>
- d) G. Achar, C.R. Shahini, S.A. Patil, J.G. Małecki, S.H. Pan, A. Lan, X.R. Chen, S. Budagumpi. (2018). Sterically modulated silver(I) complexes of coumarin substituted benzimidazol-2-ylidenes: synthesis, crystal structures and evaluation of their antimicrobial and antitumor cancer potentials, *J. Inorg. Biochem.* 183, 43. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.02.012>
- e) V. Jevtić, M. Pešić, G. P. Radić, N. Vuković, S. Sukdolak, O. Klisurić, A. Podolski-Renić, N. Tanić, Srećko R. Trifunović. (2013). Synthesis, characterization and cytotoxicity of a new palladium(II) complex with a coumarin-derived ligand. Crystal structure of 4-hydroxy-3-(1-(p-tolylimino)ethyl)-2H-chromen-2-one-palladium(II) complex, *J. Mol. Struct.* 1040, 216. <https://doi.org/10.1016/j.mol.struc.2013.03.013>
- [29] a) Balcioglu, S. (2020). Therapeutic potential of coumarin bearing metal complexes: We are we headed?. *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 30(2), 1. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.126805>
- b) M. Varma, B. Shrivastava, S. Tayade, A. Kumbhar, R. Butcher, V. Jani, U. Sonavane, R. Joshi, P.P. Kulkarni. (2021). A simple methyl substitution of 3-acetylcoumarin thiosemicarbazone enhances cellular autophagy flux, reduces inflammation and ameliorates rough eye phenotype in the *Drosophila* model of Alzheimer's disease, *J. Mol. Struct.*, 1235, 130265. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130265>.
- c) G. Kalaiarasi, S.R.J. Rajkumar, S. Dharani, F.R. Fronczek, M.S.A. Muthukumar Nadar, R. Prabhakaran. (2018). Cyclometallated ruthenium(II) complexes with 3-acetyl-2-[H]-chromene-2-one derived CNS chelating ligand systems: synthesis, X-ray characterization and biological evaluation, *New J. Chem.*, 42, 336. <https://doi.org/10.1039/C7NJ02877F>
- d) D. Orsolya, N.V. May, K. Pelivan, T. Kiss, B.K. Keppler, C. R. Kowol, É. A. Enyedy. (2018). A comparative study of α -N-pyridyl thiosemicarbazones: spectroscopic properties, solution stability and copper(II) complexation, *Inorg. Chim. Acta*, 472, 264. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.07.001>
- [30] a) A.S. Abu-Surrah, K.A.A. Safieh, I.M. Ahmad, M.Y. Abdalla, M.T. Ayoub, A.K. Qaroush, A.M. Abu-Mahtheieh. (2010). New palladium (II) complexes bearing pyrazole-based Schiff base ligands: Synthesis, characterization and cytotoxicity. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 471. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.10.029>
- b) A.S. Abu-Surrah, T.A. Al-Allaf, L.J. Rashan, M. Klinga, M. Leskelä (2002). Synthesis, crystal structure and initial biological evaluation of the new enantiomerically pure chiral palladium (II) complex trans-bis {endo-(1R)-1,7,7-trimethylbicyclo [2.2.1]-heptan-2-amino} palladium (II) dichloride. *Eur. J. Med. Chem.*, 37, 919. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.10.029>
- c) L. Tušek-Božić, A. Furlani, V. Scarica, E. De Clercq, J. Balzarini. (1998). Spectroscopic and biological properties of palladium (II) complexes of ethyl 2-quinolylmethylphosphonate. *J. Inorg. Biochem.* 72, 201. [https://doi.org/10.1016/S0162-0134\(98\)10081-8](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(98)10081-8)

- [31] L.Canovece, F. Visentin, C. Santo, G. Chessa, P. Uguagliati. (2001). Mechanism of the reaction of allyl amination of Pd(II) allyl complexes containing chelating pyridine-chalcogen ligands. A surprising low influence of the chalcogen atom. *Polyhedron*, 20, 3171. [https://doi.org/10.1016/s0277-5387\(01\)00922-6](https://doi.org/10.1016/s0277-5387(01)00922-6)
- [32] M.Carrión, A. Díaz, A. Guerrero, F. A.Jalón, B. R. Manzano. (2002). New studies on the apparent allyl rotation in scorpion-like palladium complexes. The influence of non-directly bonded groups. X-ray molecular structures of [Pd(η^3 -2-Me-C₃H₄)L]TfO, L=bpzmArOMe and bpz*mCy. *J. Organomet. Chem.*, 650, 210. [https://doi.org/10.1016/S0022-328X\(02\)01253-6](https://doi.org/10.1016/S0022-328X(02)01253-6)
- [33] B. T. Khan, K. Murali Mohan, S. R. li Khan, K. Venkatasubramanian, T. Satyanarayana, G.Y.S.K. Swamy (1996). Crystal and molecular structure of bromo(π -allyl)cytidine palladium(II), *Polyhedron*, 15(1), 63. [https://doi.org/10.1016/0277-5387\(95\)00212-B](https://doi.org/10.1016/0277-5387(95)00212-B)
- [34] Oxford Diffraction CrysAlis software system, version 1.171.37.35. (2014). Oxford Diffraction Ltd., Abingon. UK
- [35] G.M. Sheldrick. (2015). SHELXT - Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Cryst. A71*, 3, <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>
- [36] G.M. Sheldrick. (2015). Crystal structure refinement with SHELXL, *Acta Cryst. C71*,3, <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>
- [37] L.J. Bourhis, O.V. Dolomanov, R.J.Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann. (2015). The anatomy of a comprehensive constrained, restrained refinement program for the modern computing environment - Olex2 dissected. *Acta Cryst. A71*, 59. <https://doi.org/10.1107/S2053273314022207>
- [38] a) O.V. Dolomanov, L.J. Bourhis, R.J. Gildea, J.A.K. Howard, H. Puschmann, (2009) OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Cryst.* 42, 339. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>
- b) G. Reck, B. Heyn, H.-P. Schroer. (1982). *Cryst. Struct. Comm.* 11, 179.
- c) D. A. Cheshkov, B. A. Belyaev, A. P. Belov, V. B. Rybakov. (2004). Chloro(1-methoxy-methyl- π -allyl)(pyridine- κ N)-palladium(II). *Acta Cryst.*, E60, m300. <https://doi.org/10.1107/S1600536804001631>
- d) M.Imaji, Y.Tanabe, Y.Mutoh, Y.Ishii (2009) CCDC 719033. <https://doi.org/10.5517/ccs46mq>
- e) A. Maronna, O. Hübner, M. Enders, E. Kaifer, H.-J. Himmel. (2013). Bisguanidines with Biphenyl, Binaphthyl, and Bipyridyl Cores: Proton-Sponge Properties and Coordination Chemistry. *Chem. Eur. J.*, 19, 8958. <https://doi.org/10.1002/chem.201204294>
- f) A. Satake, Y. Katagami, Y. Odaka, Y. Kuramochi, S. Harada, T. Kouchi, H. Kamebuchi, M. Tadokoro. (2020). Synthesis of Double-Bridged Cofacial Nickel Porphyrin Dimers with 2,2'-Bipyridyl Pillars and Their Restricted Coordination Space. *Inorg. Chem.*, 59, 8013. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c00177>
- g) K. Itami, T. Koike, J. Yoshida. (2001). Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkenyldimethyl(2-pyridyl)silanes with Organic Halides: Complete Switch from the Carbometalation Pathway to the Transmetalation Pathway. *J. Am. Chem. Soc.*, 123(23), 5600. <https://doi.org/10.1021/ja015655u>
- h) B. Bichler, L.F. Veiros, O. Oztopcu, M. Puchberger, K. Mereiter, K. Matsubara, K.A. Kirchner. (2011). **Synthesis, Structure, Ligand Dynamics, and Catalytic Activity of Cationic [Pd(η^3 -allyl)(κ^2 (E,M)-EN-chelate)]⁺ (E = P, O, S, Se) Complexes.** *Organometallics*, 30(21), 5928. <https://doi.org/10.1021/om200766y>

- i) T. Welzel, D. Weiss, R. Beckert, H. Górs. (2010). Synthesis and Modification of Substituted 2-Azaanthraquinones. *Z. Naturforsch. B.*, 65, 833. <https://doi.org/10.1515/znb-2010-0709>
- j) B.T. Khan, K.M. Mohan, S.R.A. Khan, K. Venkatasubramanian, T. Satyanarayana. (1996). Crystal and molecular structure of bromo(π -allyl)cytidine palladium(II). *Polyhedron*, 15, 63. [https://doi.org/10.1016/0277-5387\(95\)00212-B](https://doi.org/10.1016/0277-5387(95)00212-B)
- [39] J. Bernstein, R.E. Davis, L. Shimoni, N.L. Chang. (1995). Patterns in hydrogen bonding: functionality and graph set analysis in crystals. *Angew Chem. Int. Ed.*, 34,1555. <https://doi.org/10.1002/anie.199515551>
- [40] G.R. Desiraju, T. Steiner. (2001). The weak hydrogen bond. In: *Structural Chemistry and Biology*. International Union of Crystallography Monographs on Crystallography, Oxford.
- [41] E.R.T. Tiekink, J. Zukerman-Schpector. (2012). The importance of pi-interactions in crystal engineering: frontiers in crystal engineering. Wiley, UK.
- [42] T. J. Mooibroek, P. Gamez, J. Reedijk. (2008). Lone pair– π interactions: a new supramolecular bond? *Cryst. Eng. Commun*, 10,1501. <https://doi.org/10.1039/B812026A>
- [43] A. Macura. (1993). In vitro susceptibility of dermatophytes to antifungal drugs: a comparison of two methods. *Int. J. Dermatol.*, 32 (7), 533. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1993.tb02844.x>
- [44] M. Bubonja-Šonje, S. Knežević, M. Abram. (2020). Challenges to antimicrobial susceptibility testing of plant-derived polyphenolic compounds. *Arh. Hig. Rada. Toksikol.*, 71 (4), 300. <https://doi.org/10.2478/aiht-2020-71-3396>
- [45] K. L. Hockett. D. A. Baltrus. (2017). Use of the Soft-agar Overlay Technique to Screen for Bacterially Produced Inhibitory Compounds. *JOVE*, 119, 1. <https://doi.org/10.3791/55064>
- [46] JMP. (11 de 05 de 2024). JMP Statistical Discovery LLC. Obtenido de https://www.jmp.com/en_us/home.html
- [47] L. K. Hasan, B. Deadwiler, A. Haratian, I. K. Bolia, A. E. Weber. (2021). Effects of COVID-19 on the Musculoskeletal System: Clinician's Guide. *Orthop. Res. Rev.*, 13, 141. <https://doi.org/10.2147/ORR.S321884>
- [48] a) H. S. Elshafie, S. A. Sadeek, I. Camele, A. A. Mohamed. (2022). Biochemical Characterization of New Gemifloxacin Schiff Base (GMFX-o-phdn) Metal Complexes and Evaluation of Their Antimicrobial Activity against Some Phyto- or Human Pathogens. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(4), 2110. <https://doi.org/10.3390/ijms23042110>
- b) A. Catalano, D.Lacopetta, J. Ceramella, D. Scumaci, F. Giuzio, C. A. Saturnino, M. S. Sinocripi. (2022). Multidrug Resistance (MDR): A Widespread Phenomenon in Pharmacological Therapies. *Molecules*, 27(3), 616. <https://doi.org/10.3390/molecules27030616>

Anexos

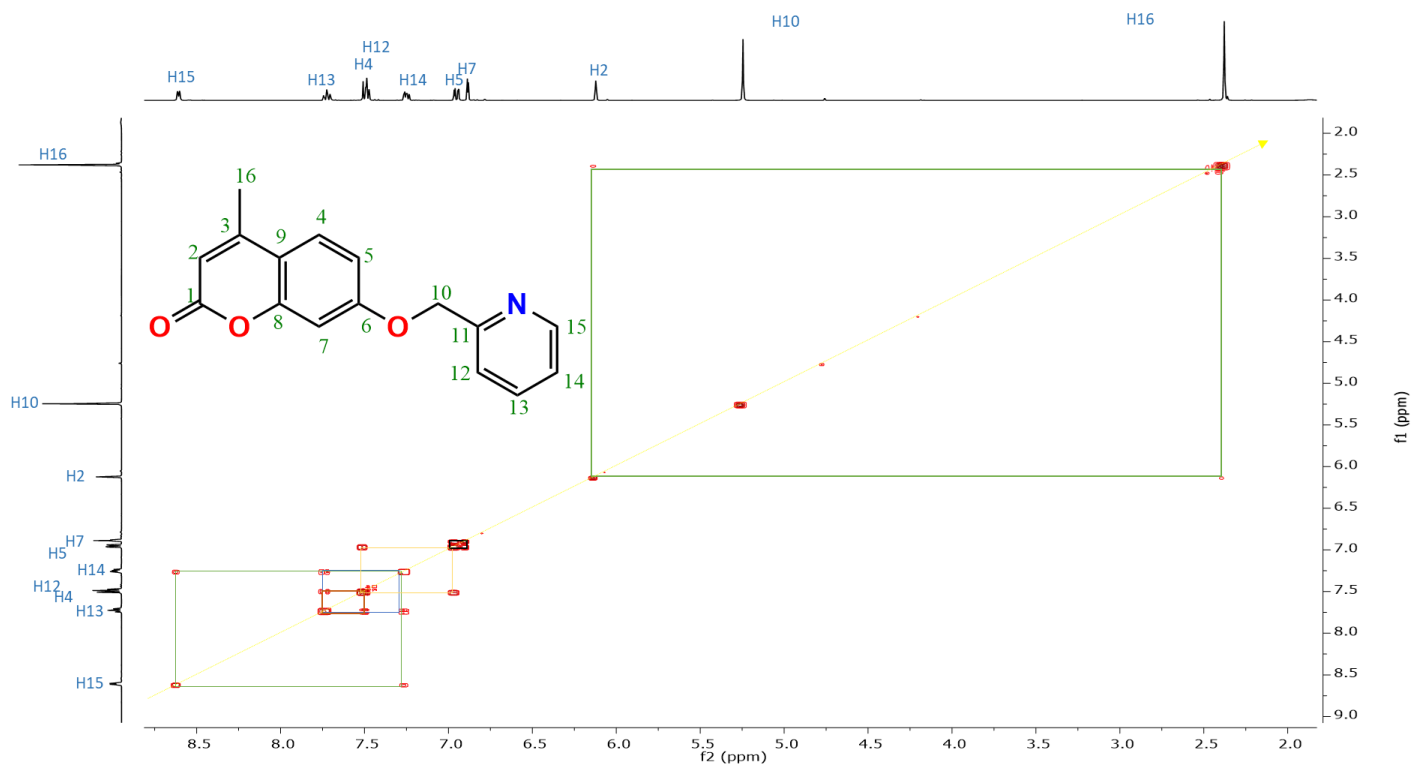


Figura A1. Espectro COSY 2D-RMN del compuesto L1.

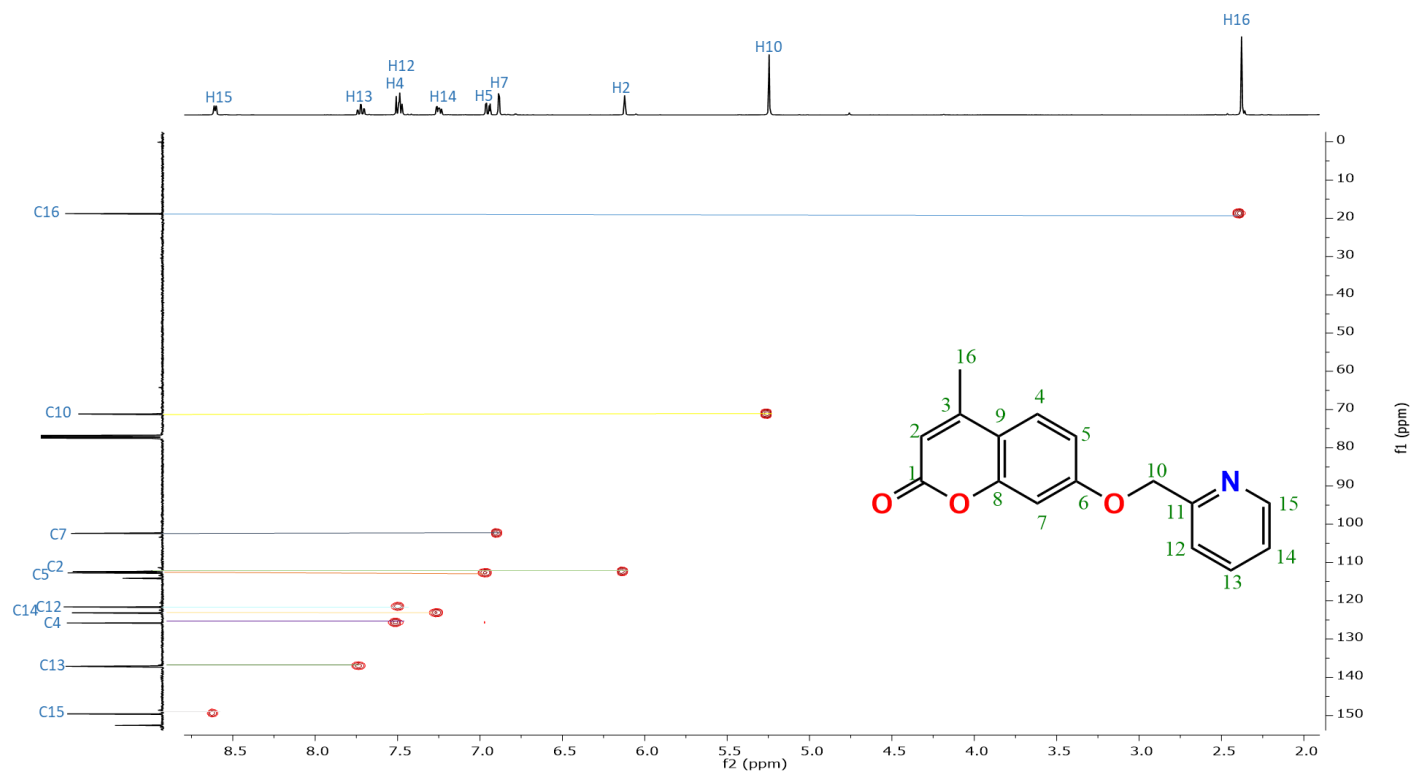


Figura A2. Espectro HSQC 2D-RMN del compuesto L1.

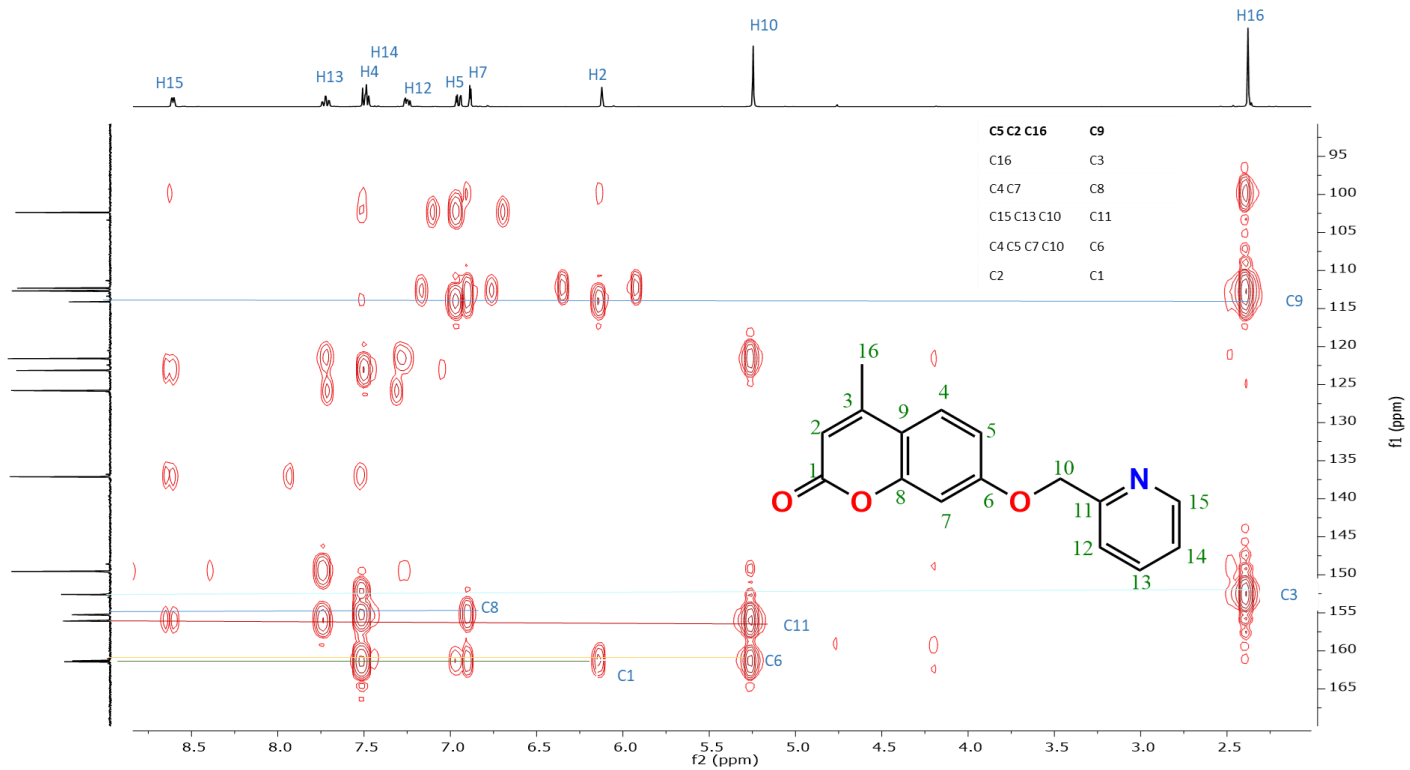


Figura A3. Espectro HMBC 2D-RMN del compuesto L1.

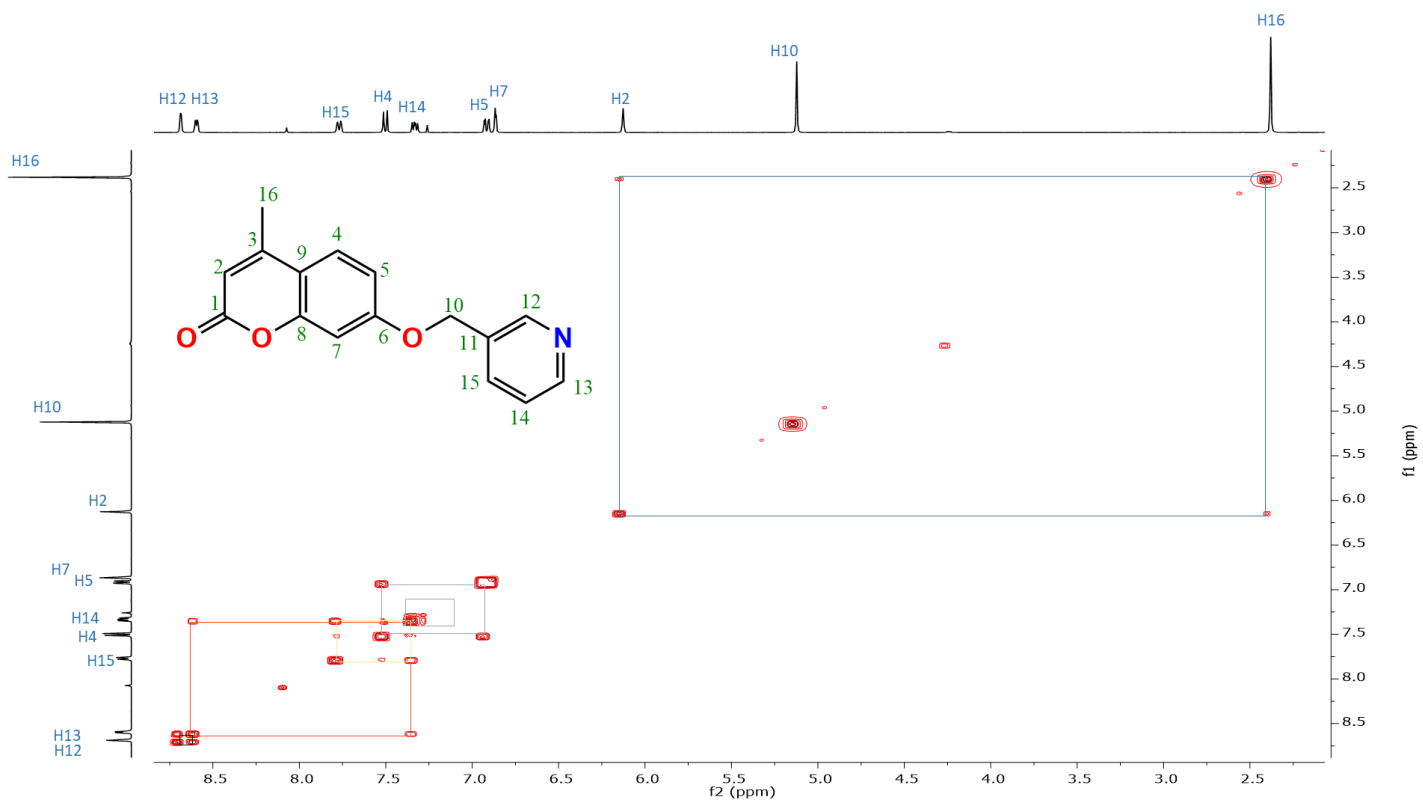


Figura A4. Espectro COSY 2D-RMN del compuesto L2.

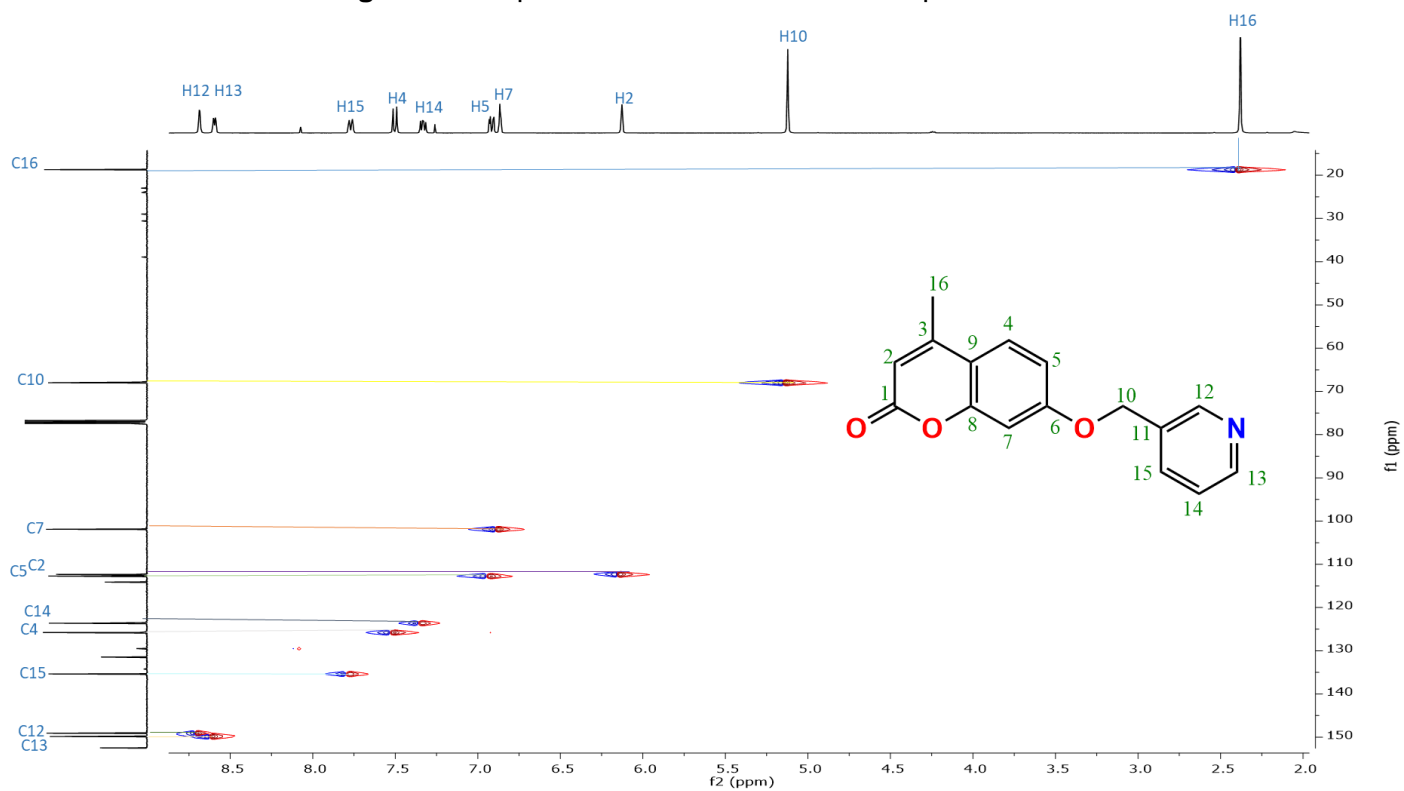


Figura A5. Espectro HSQC 2D-RMN del compuesto L2.

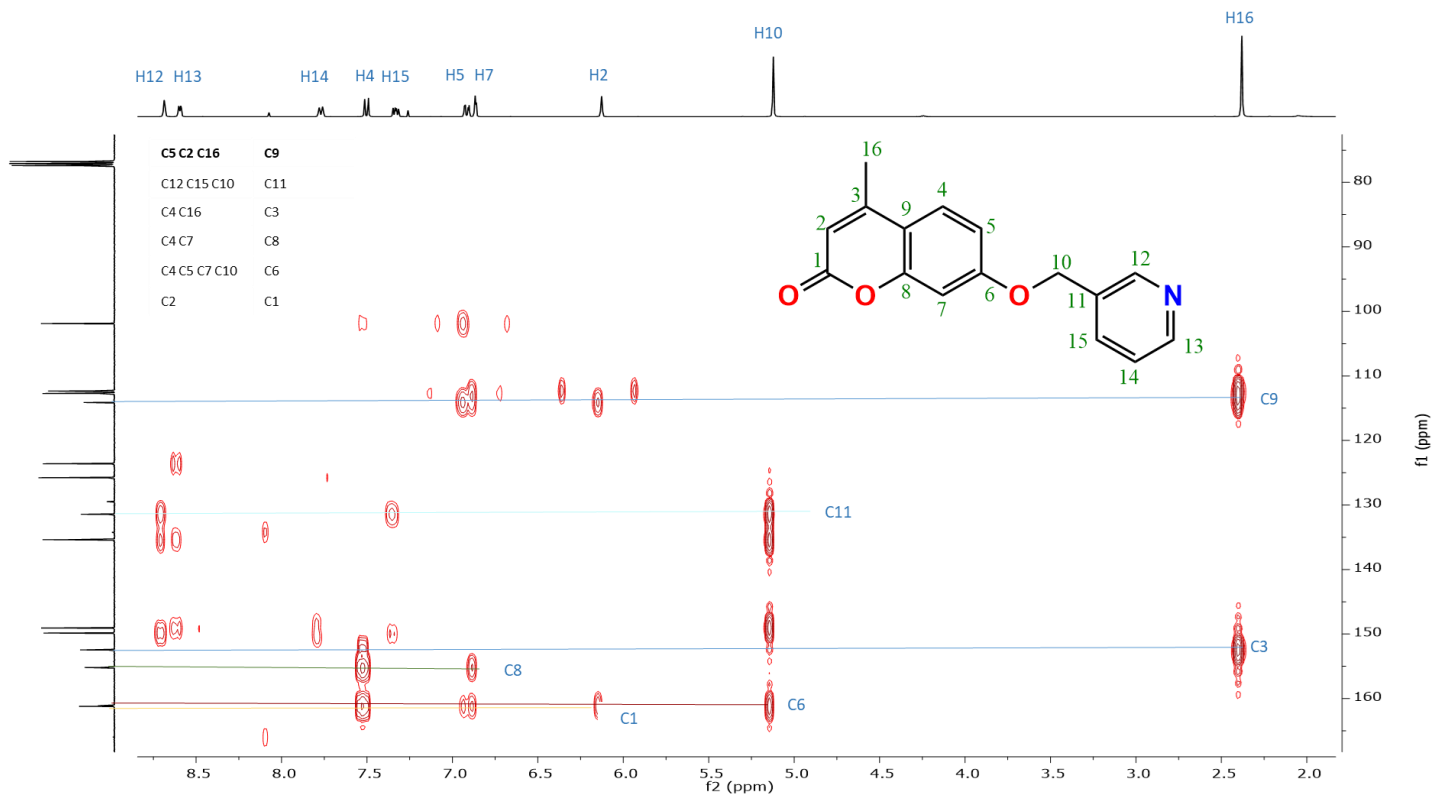


Figura A6. Espectro HMBC 2D-RMN del compuesto L2.

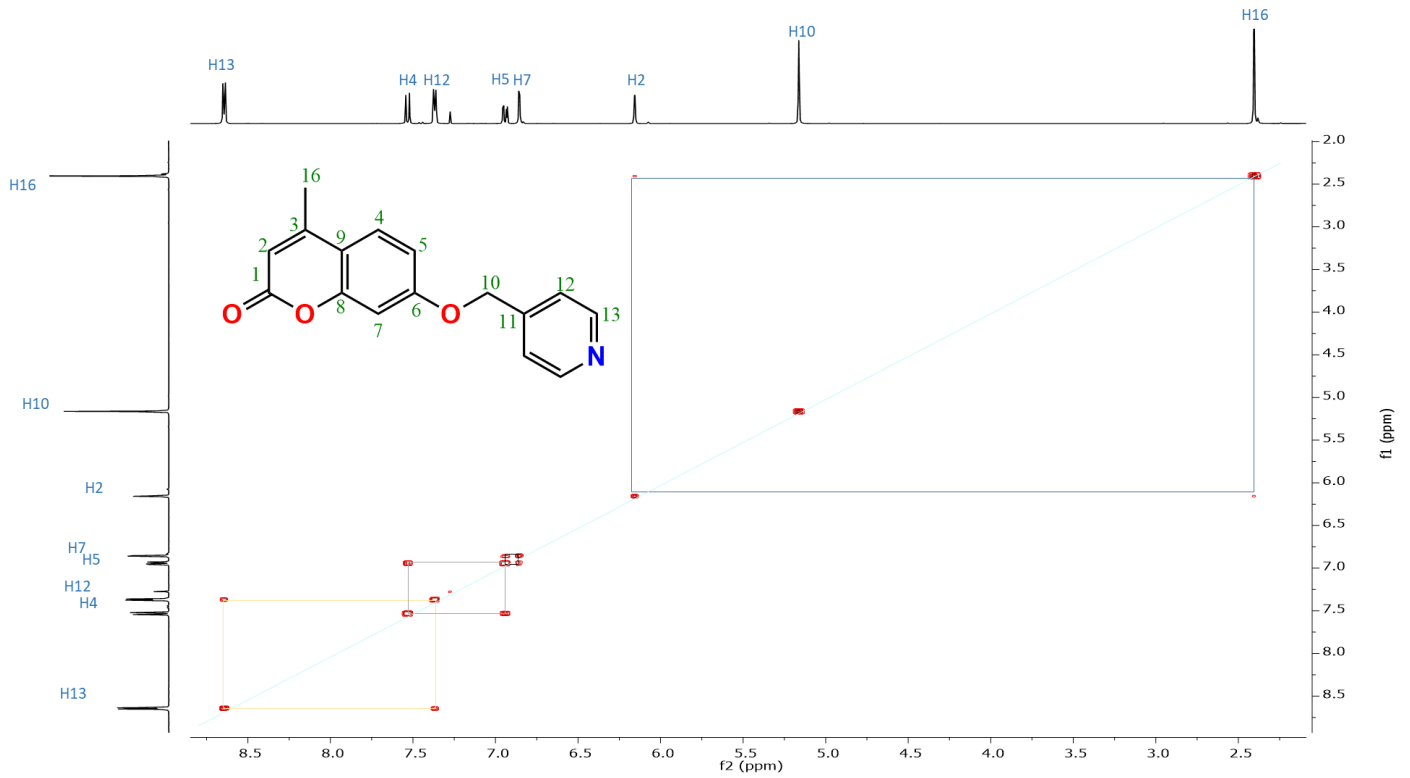


Figura A7. Espectro COSY 2D-RMN del compuesto L3.

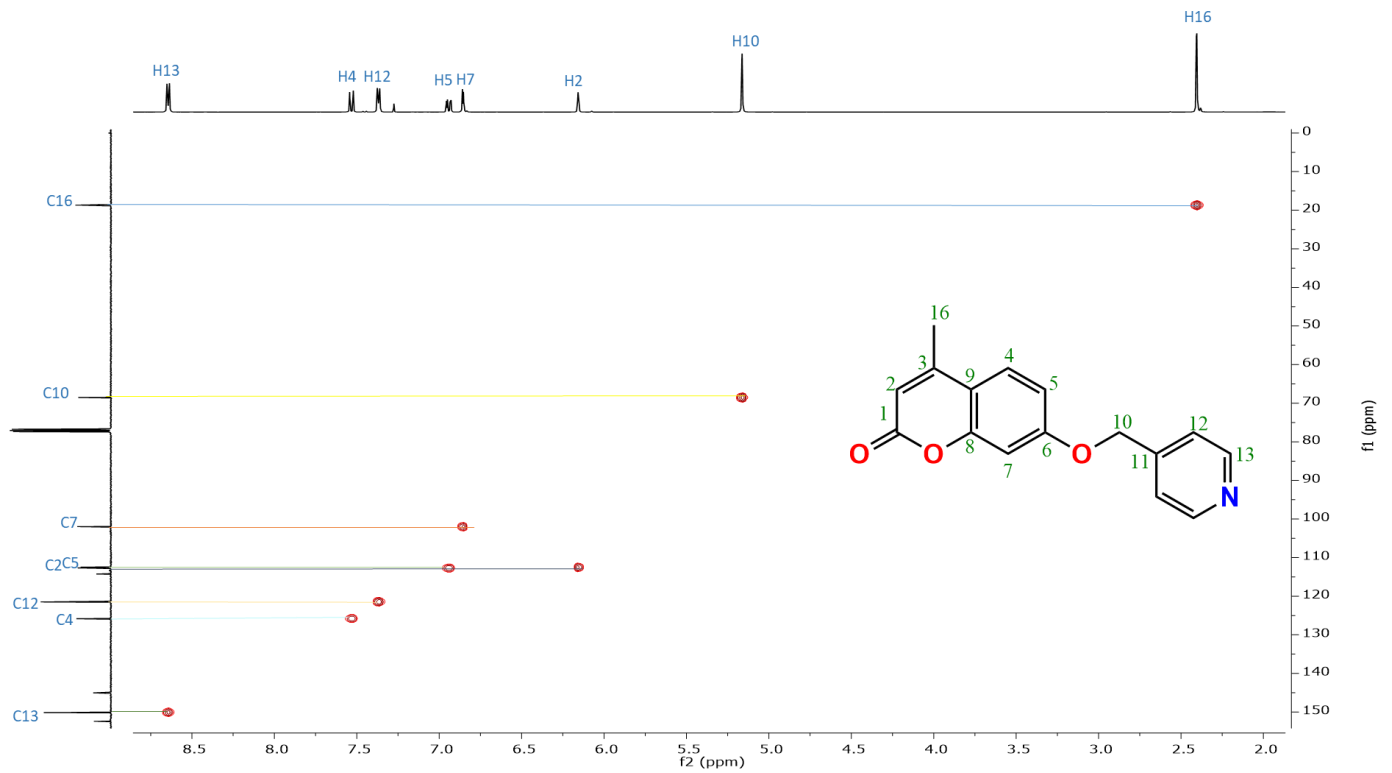


Figura A8. Espectro HSQC 2D-RMN del compuesto L3.

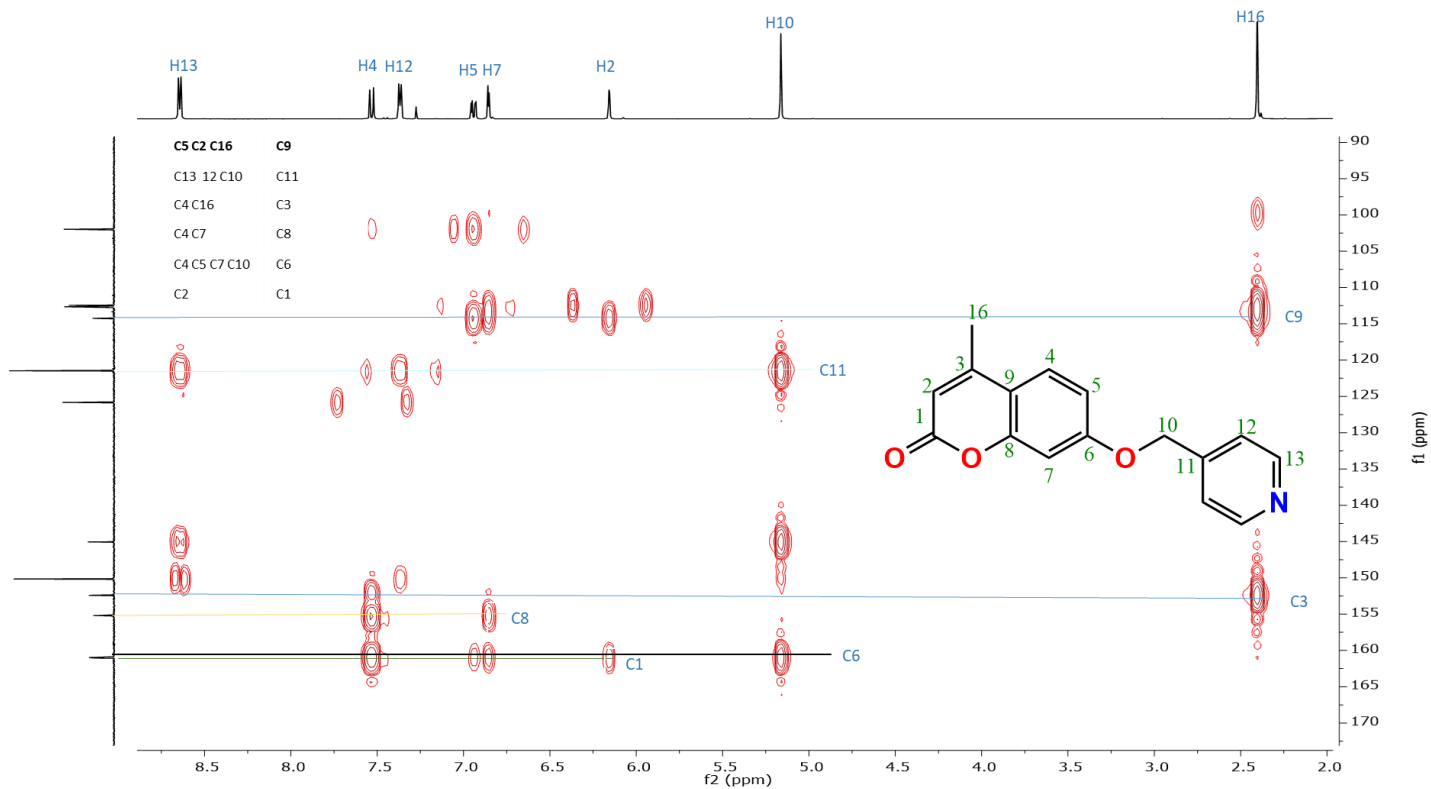


Figura A9. Espectro HMBC 2D-RMN del compuesto L3.

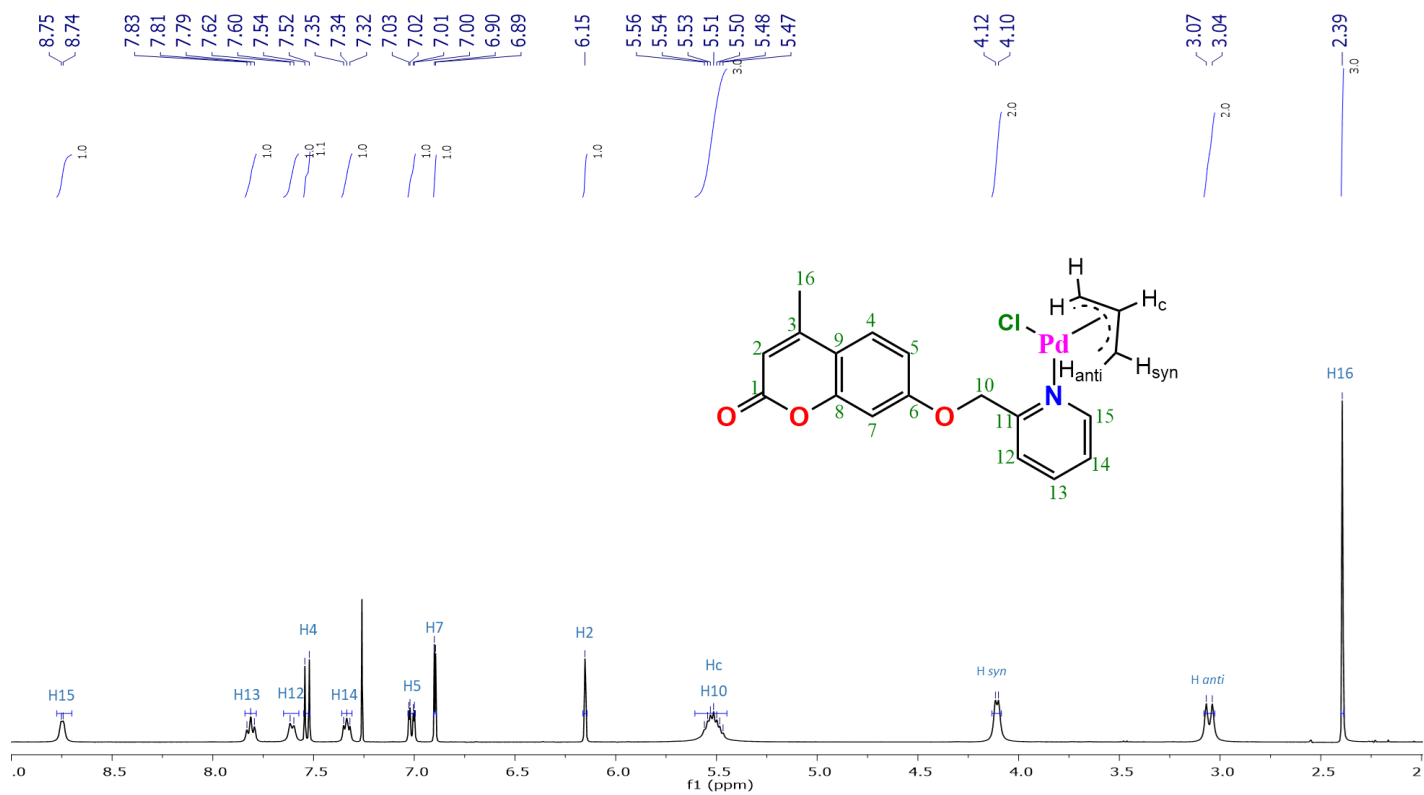


Figura A10. Espectro de RMN de ^1H del compuesto Pd1 en CDCl_3 .

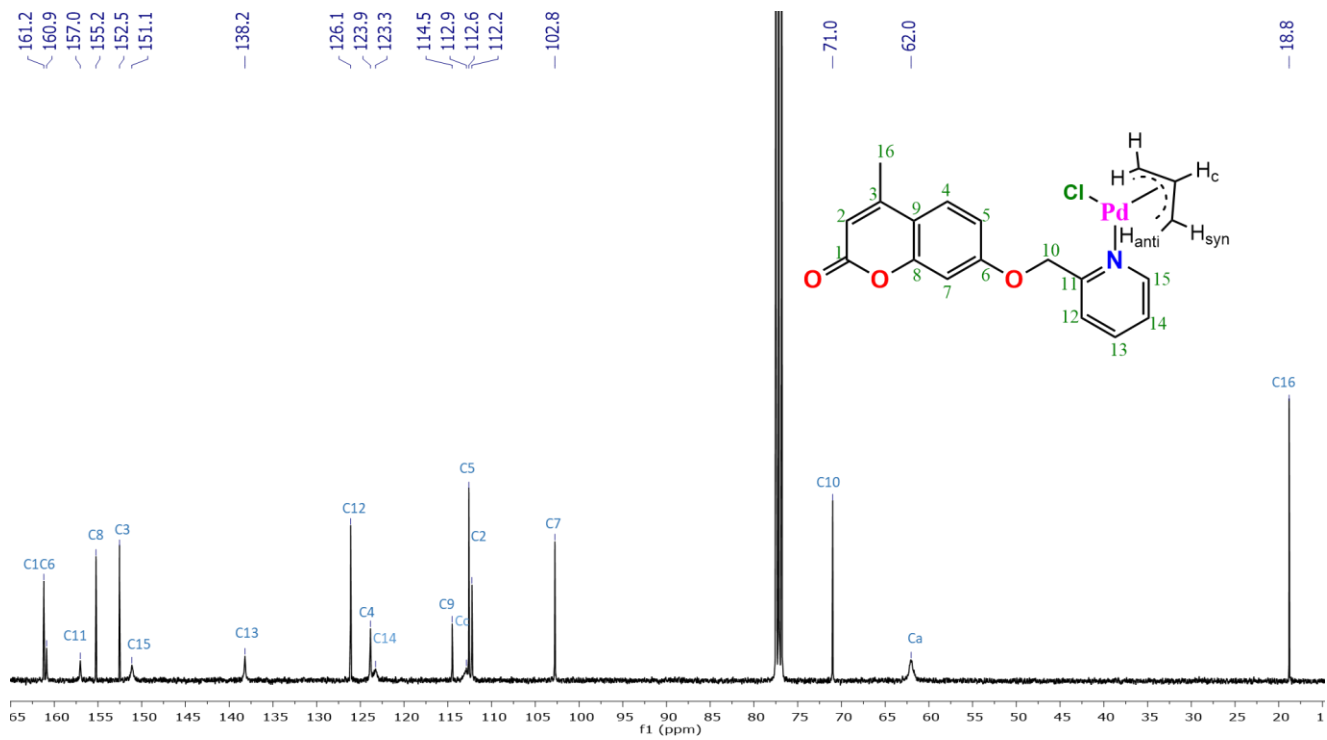


Figura A11. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto Pd1 en CDCl_3 .

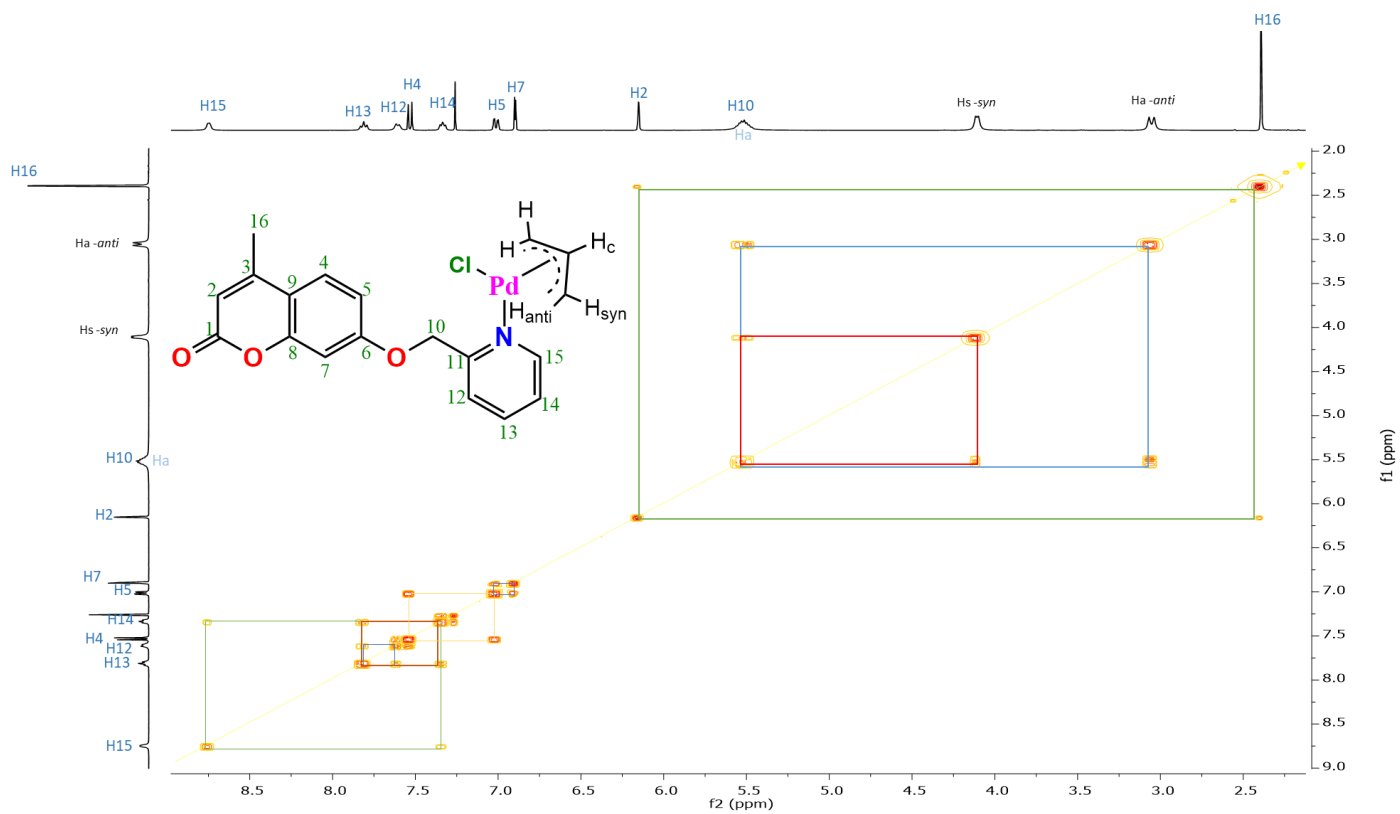


Figura A12. Espectro COSY 2D-RMN del compuesto Pd1.

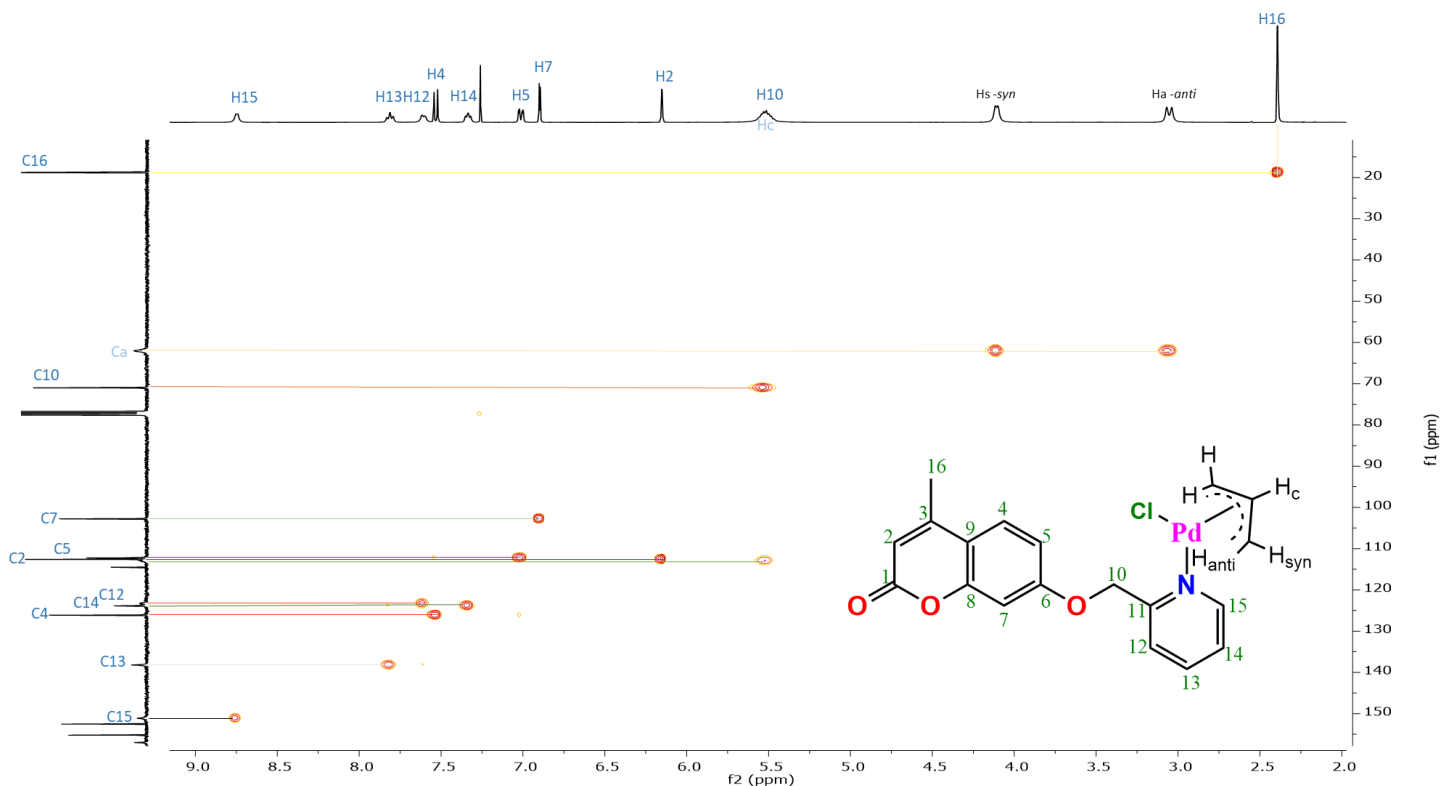


Figura A13. Espectro HSQC 2D-RMN del compuesto Pd1.

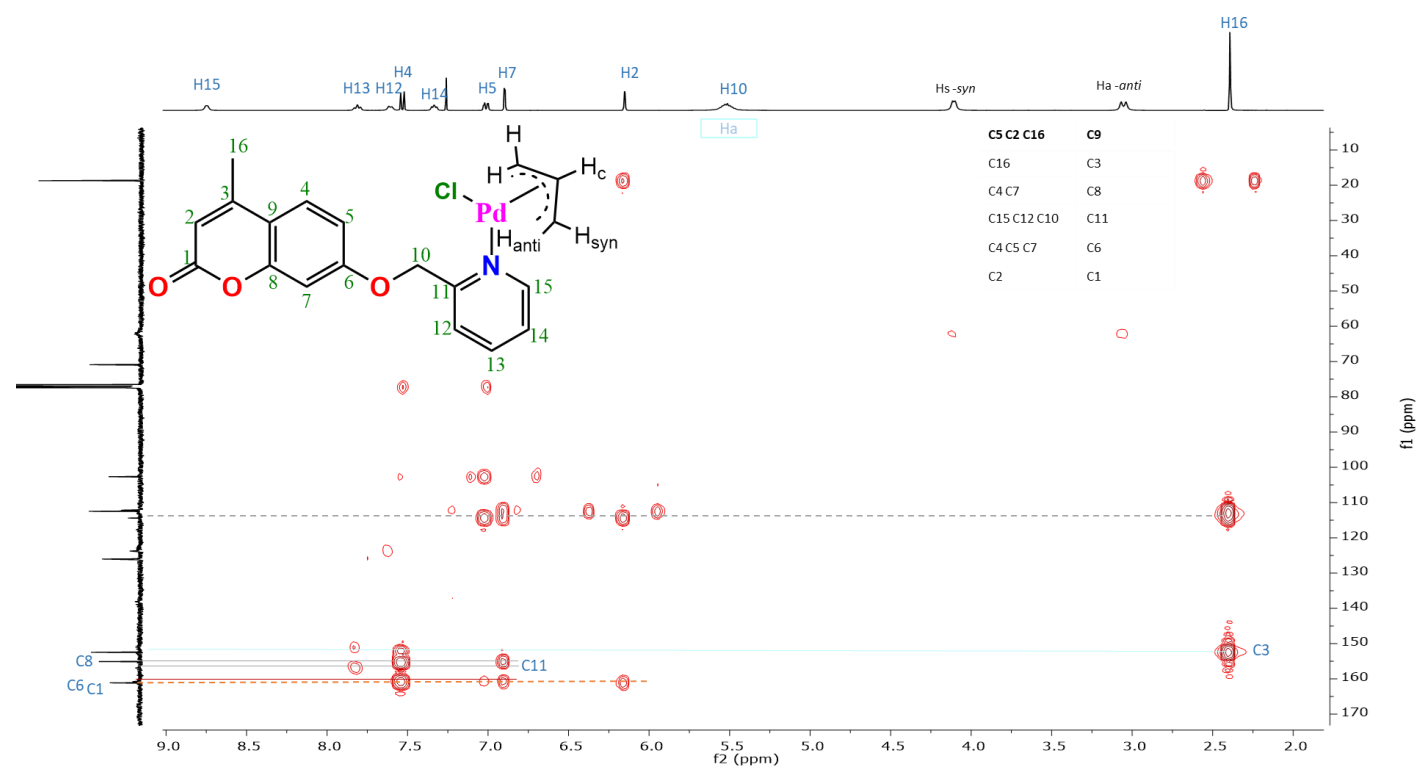


Figura A14. Espectro HMBC 2D-RMN del compuesto Pd1.

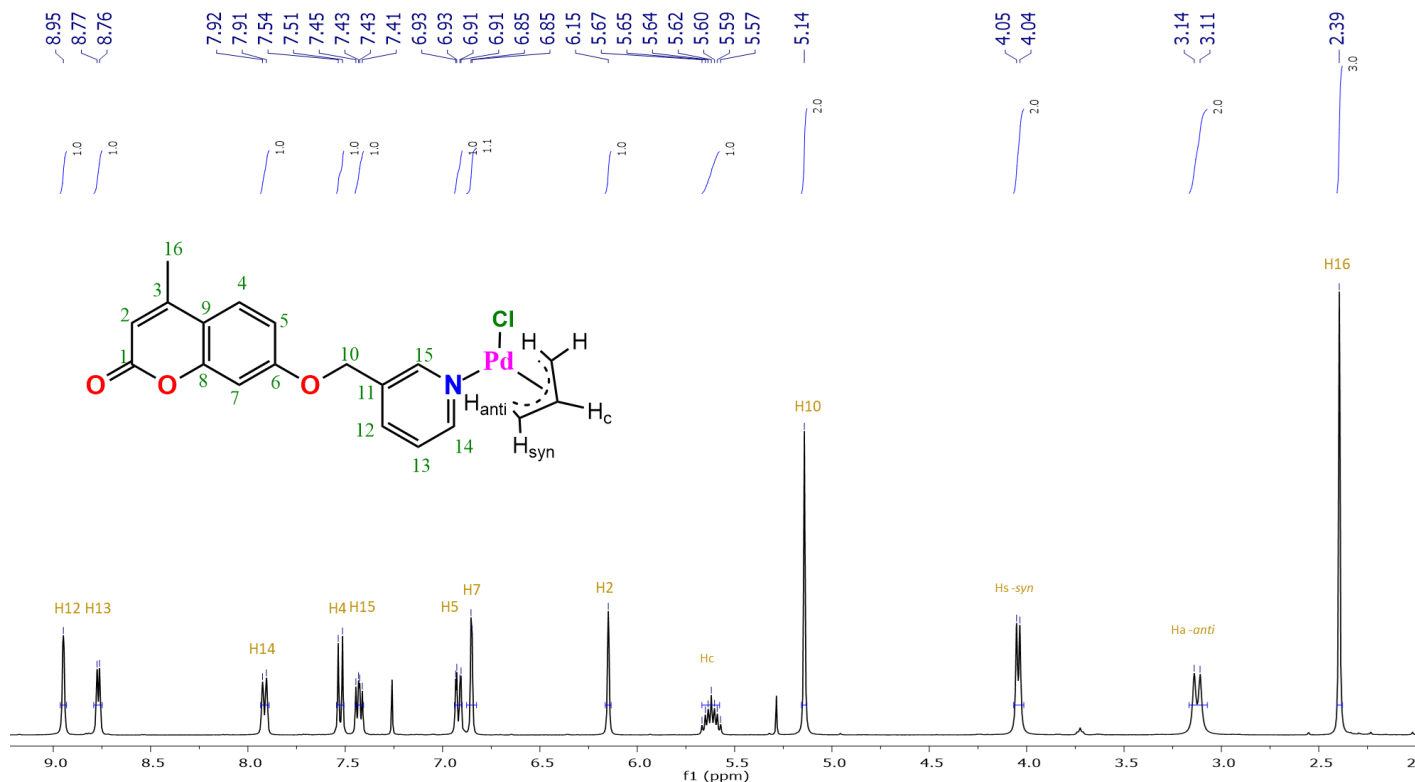


Figura A15. Espectro de RMN de ¹H del compuesto Pd2 en CDCl₃.

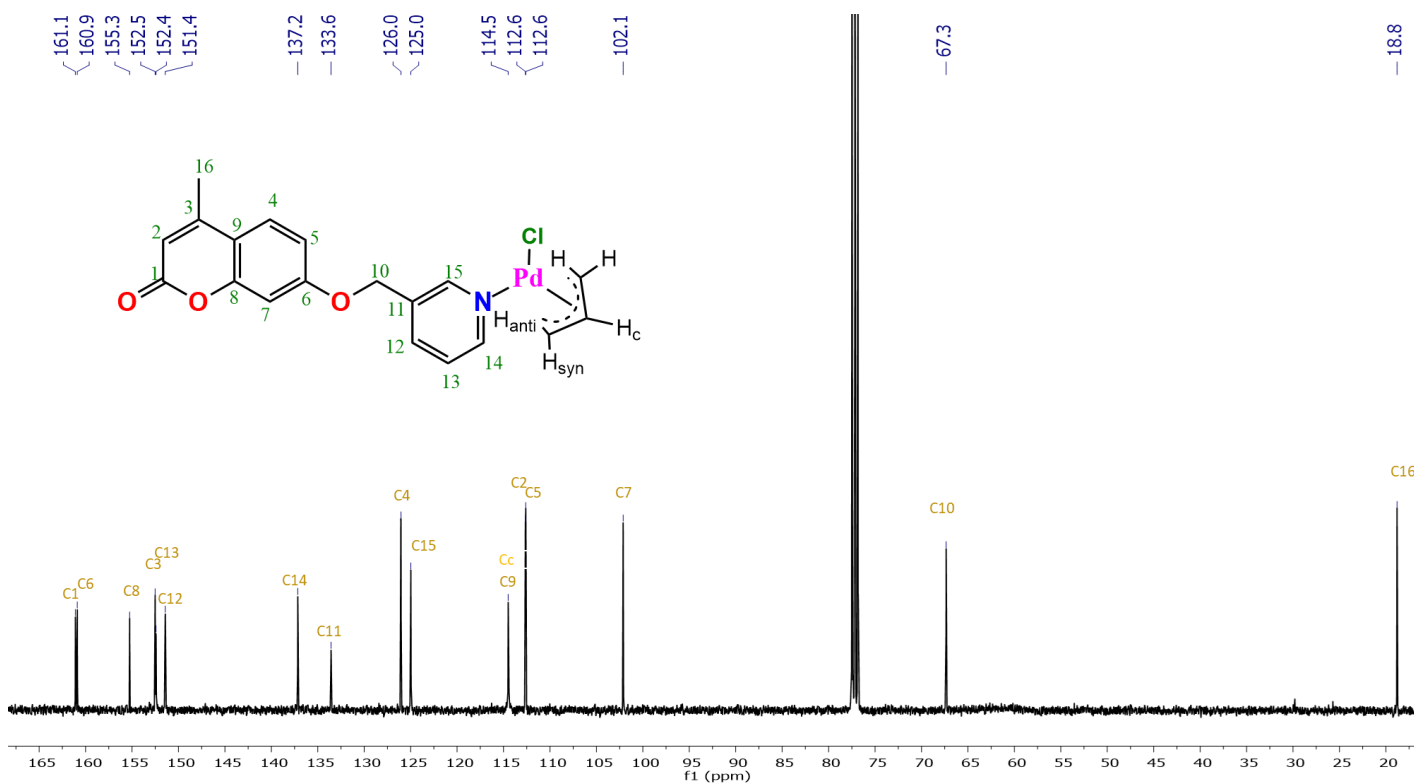


Figura A16. Espectro de RMN de ¹³C del compuesto Pd2 en CDCl₃.

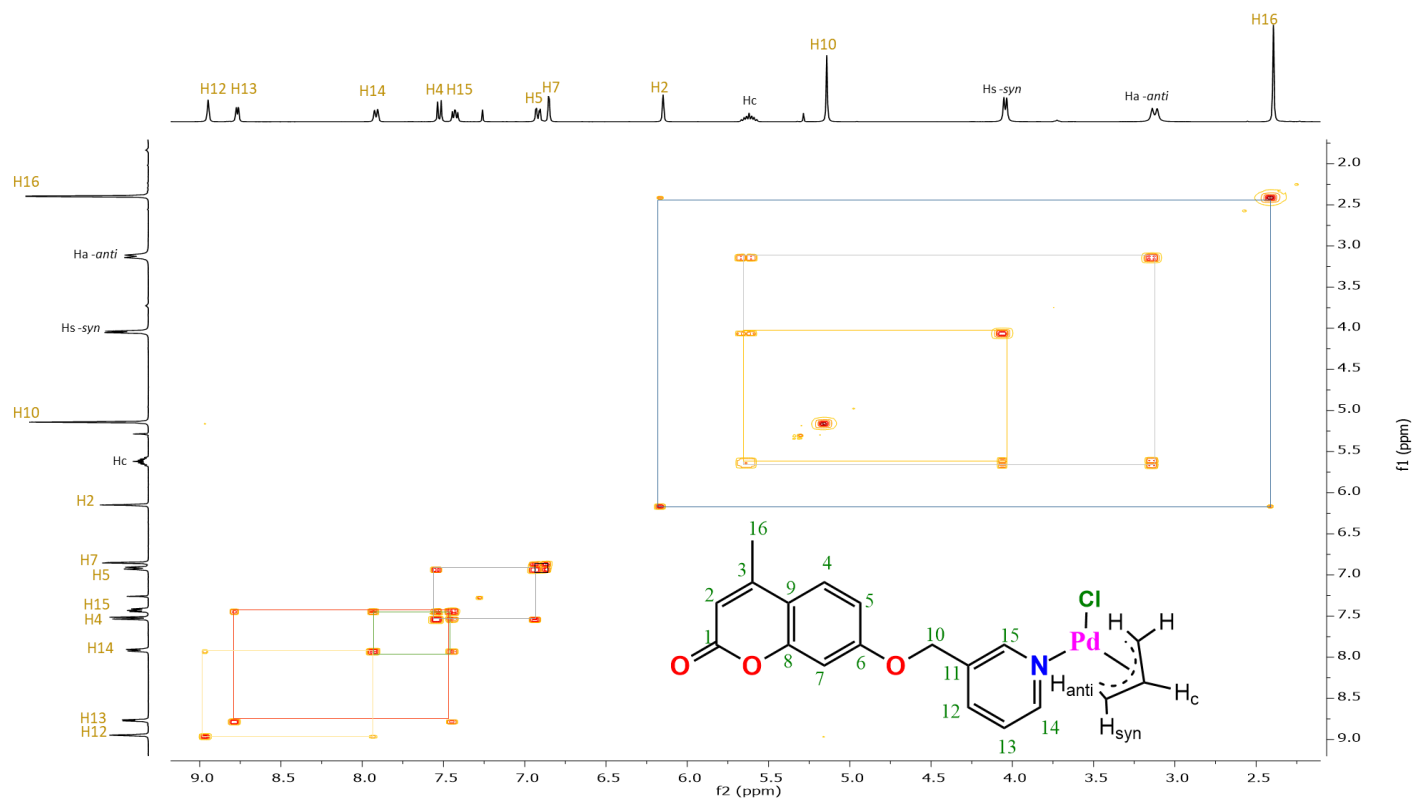


Figura A17. Espectro COSY 2D-RMN del compuesto Pd2.

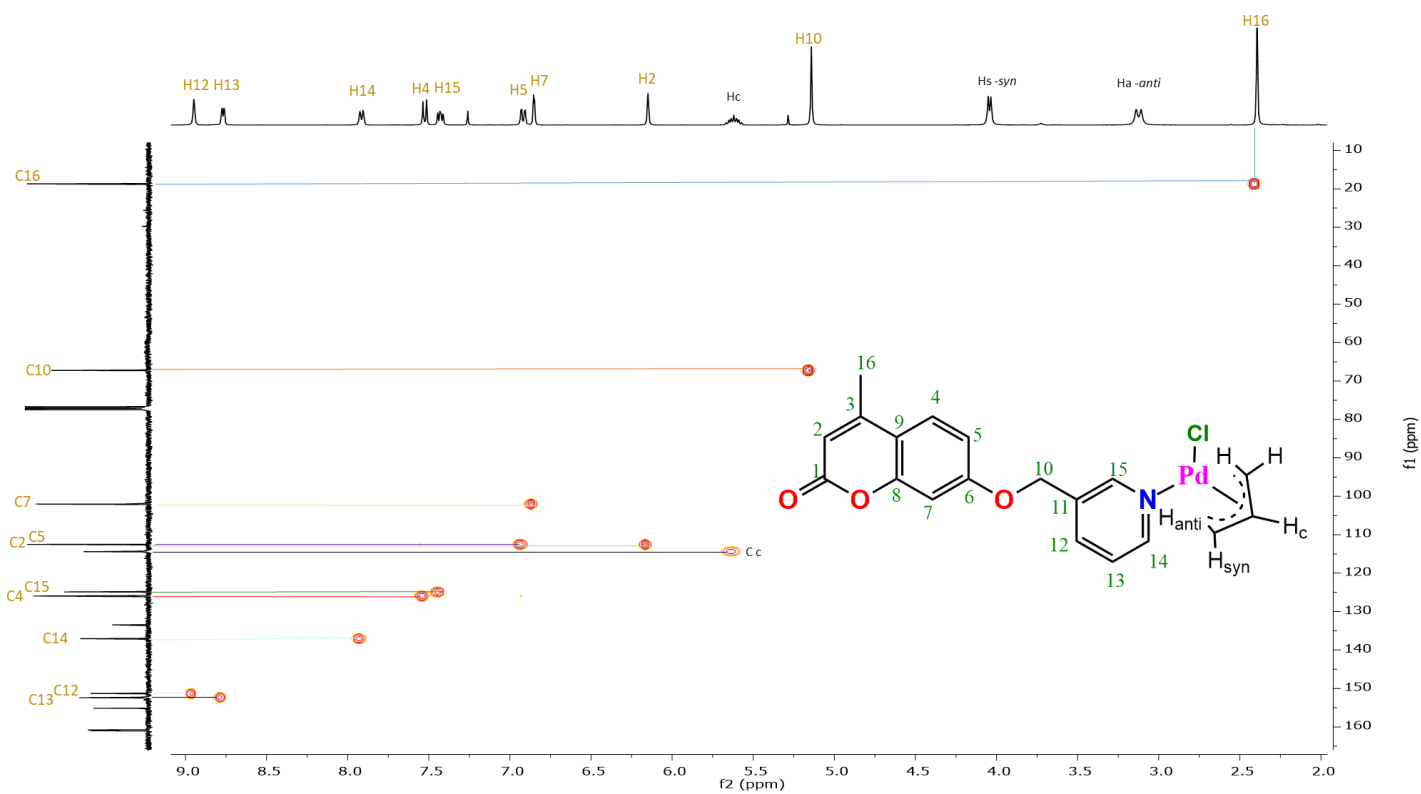


Figura A18. Espectro HSQC 2D-RMN del compuesto Pd2.

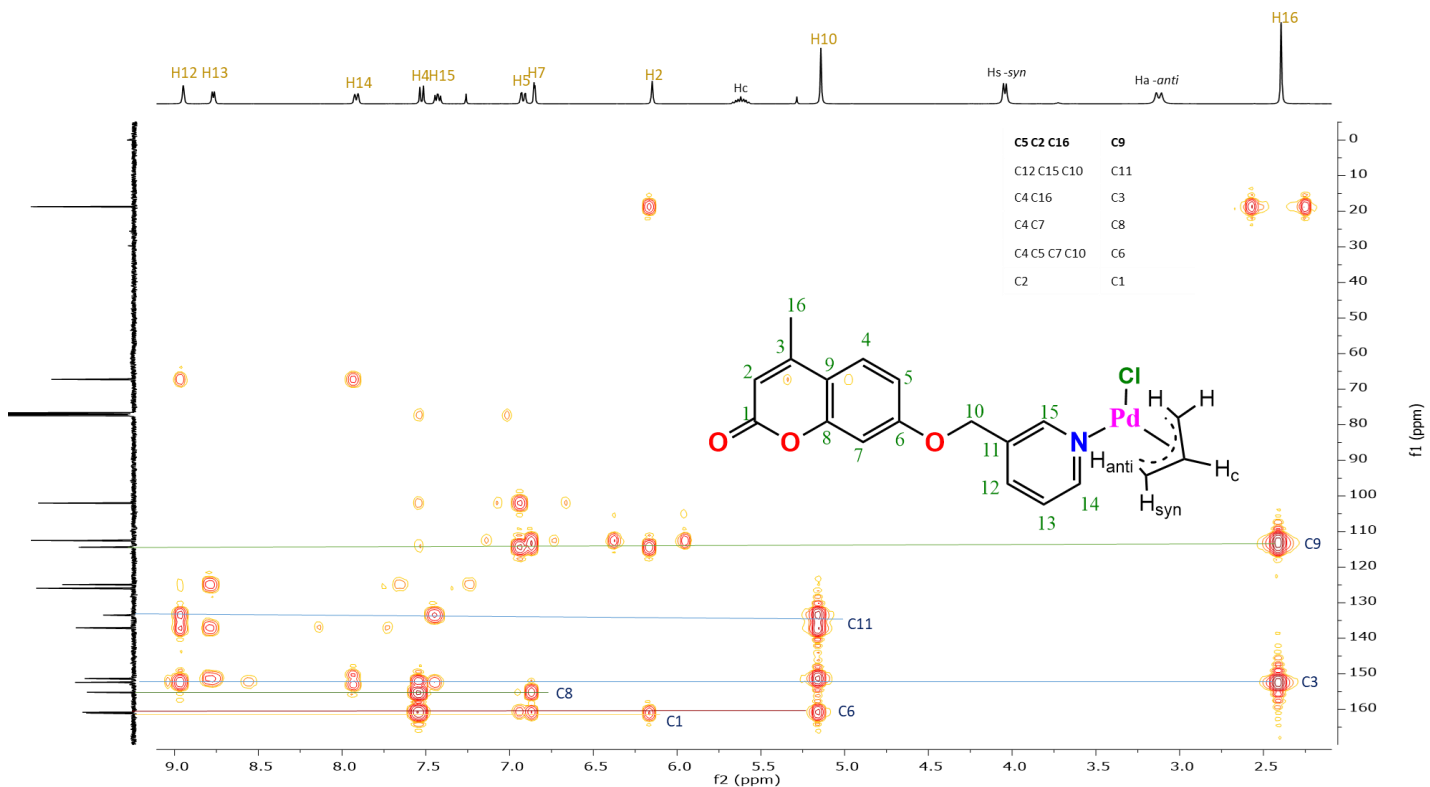


Figura A19. Espectro HMBC 2D-RMN del compuesto Pd2.

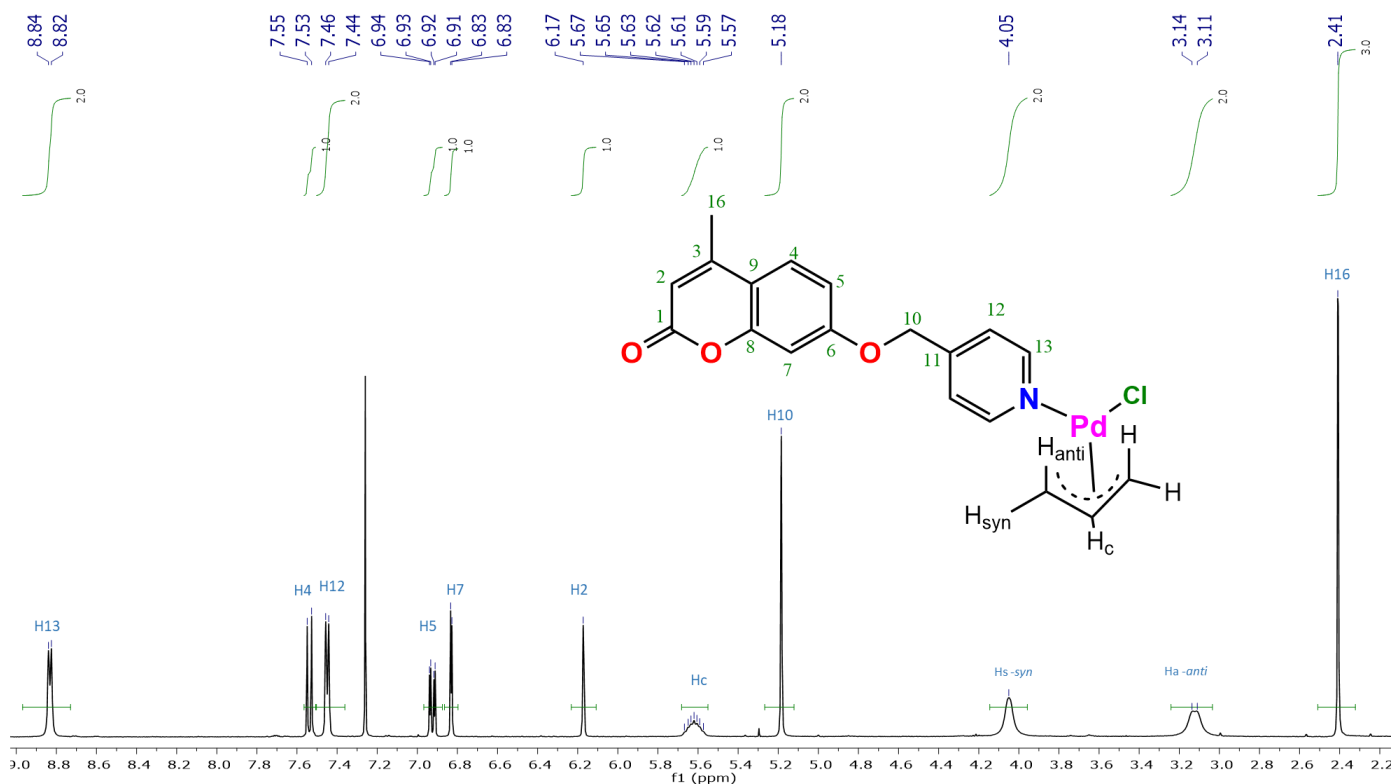


Figura A20. Espectro de RMN de ^1H del compuesto Pd3 en CDCl_3 .

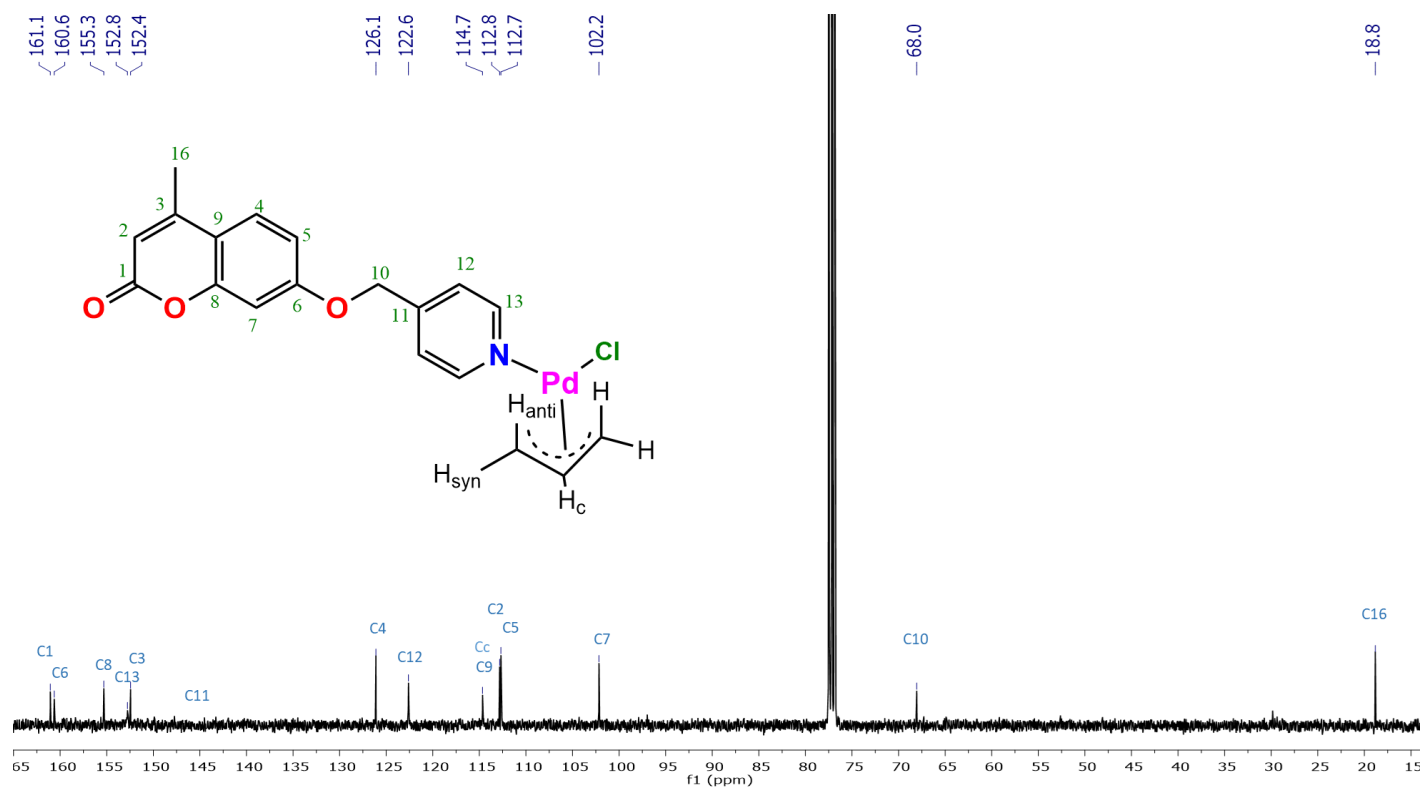


Figura A21. Espectro de RMN de ^{13}C del compuesto Pd3 en CDCl_3 .

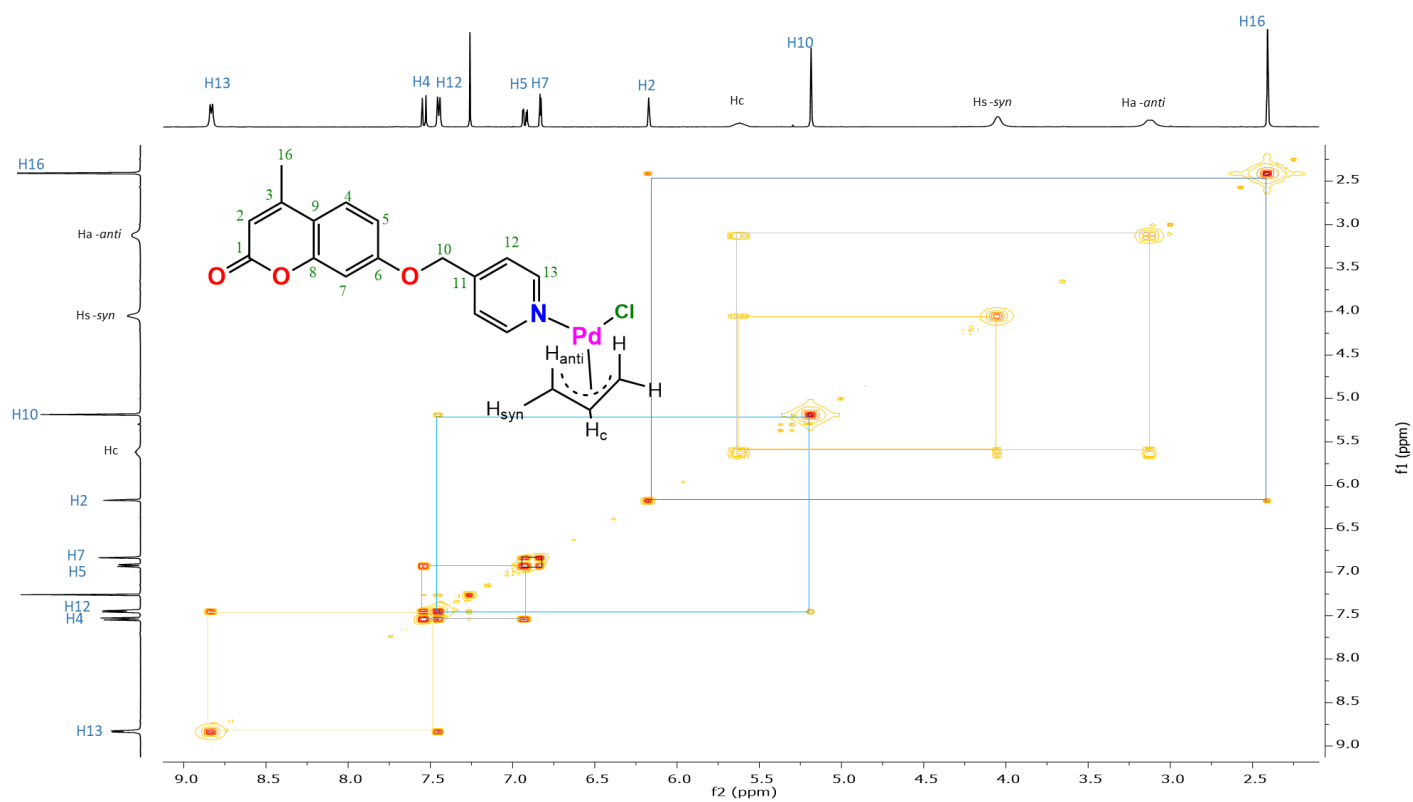


Figura A22. Espectro COSY 2D-RMN del compuesto Pd3.

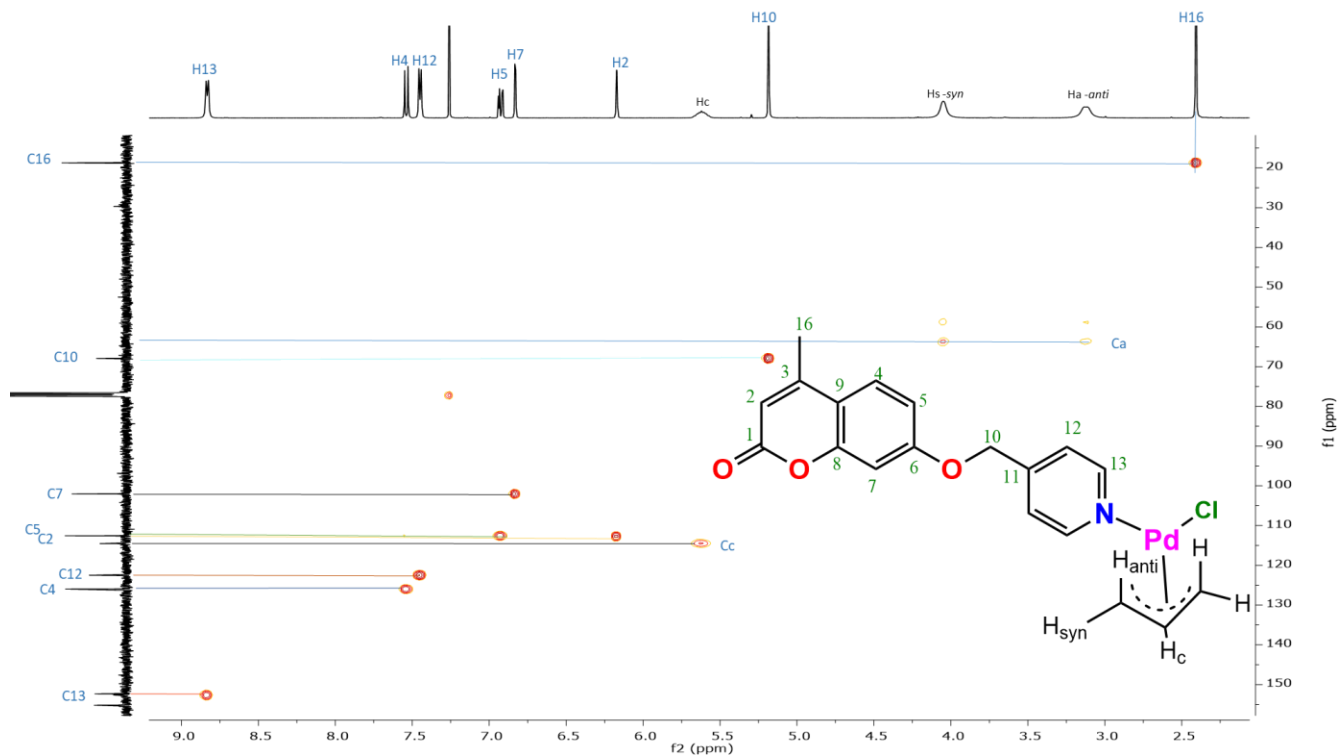


Figura A23. Espectro HSQC 2D-RMN del compuesto Pd3.

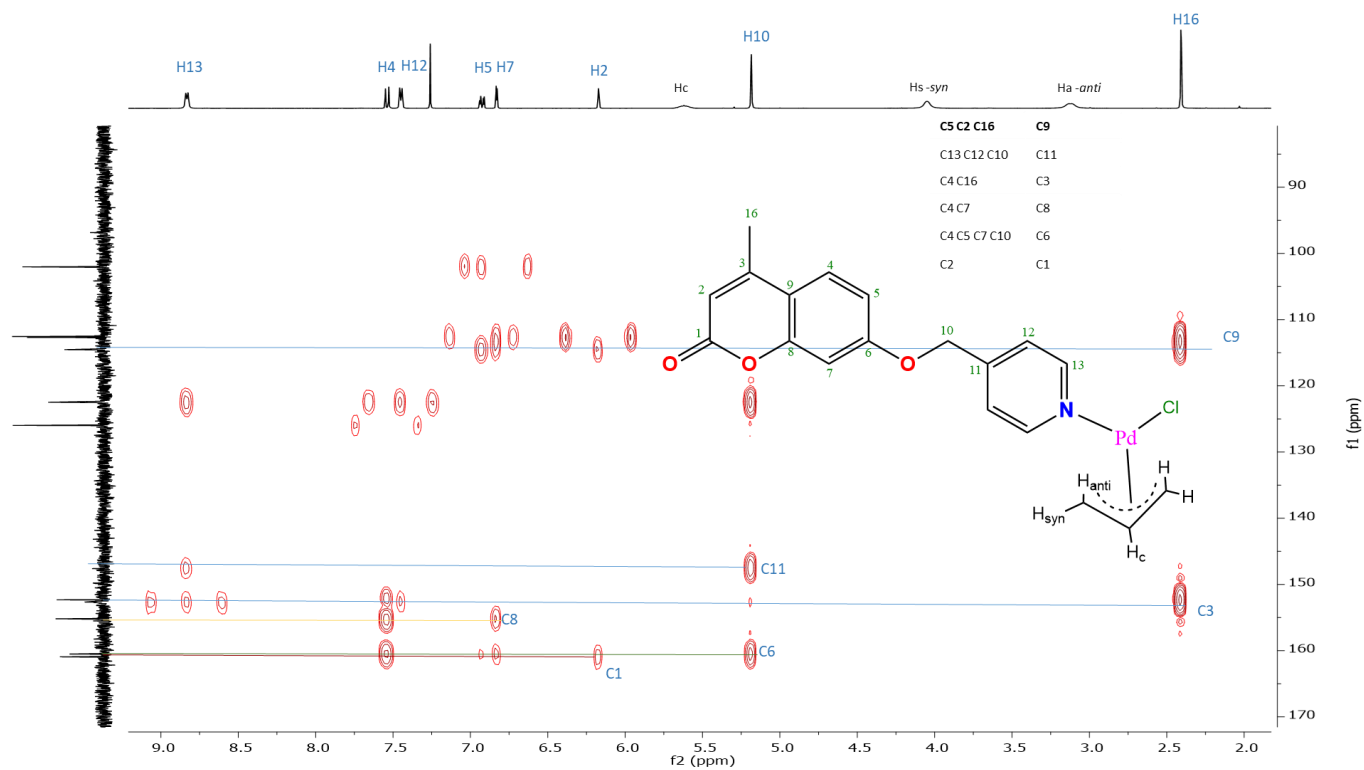


Figura A24. Espectro HMBC 2D-RMN del compuesto Pd3.

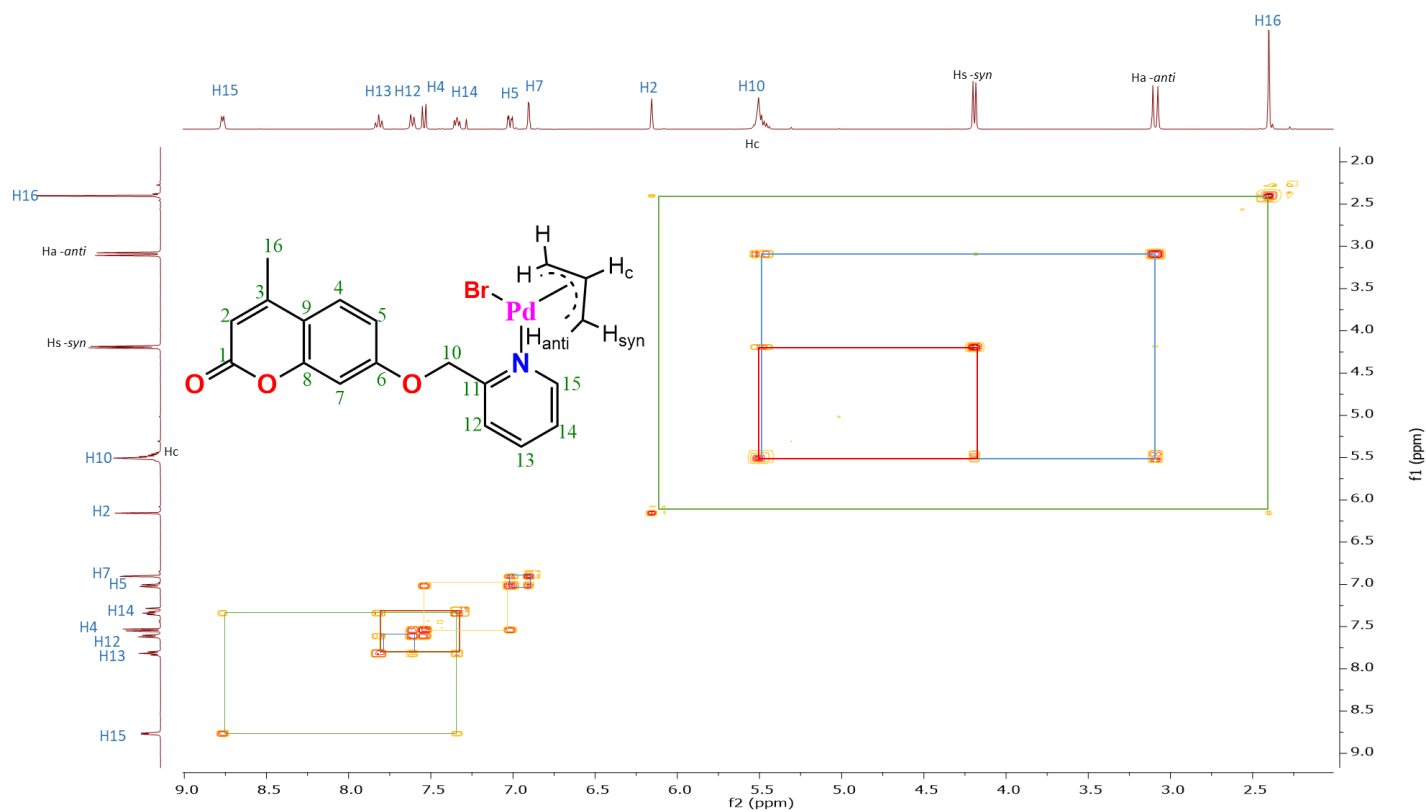


Figura A27. Espectro COSY 2D-RMN del compuesto Pd4.

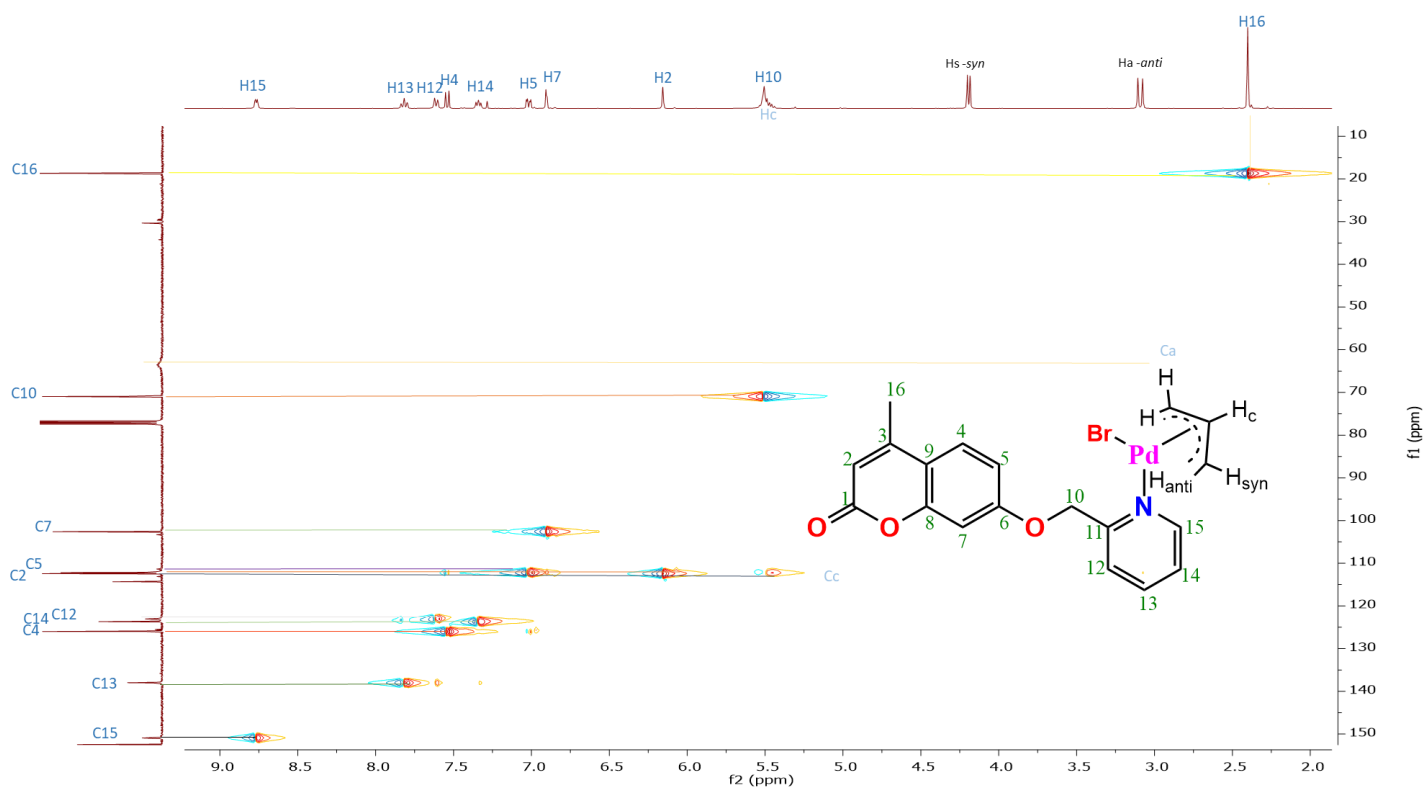


Figura A28. Espectro HSQC 2D-RMN del compuesto Pd4.

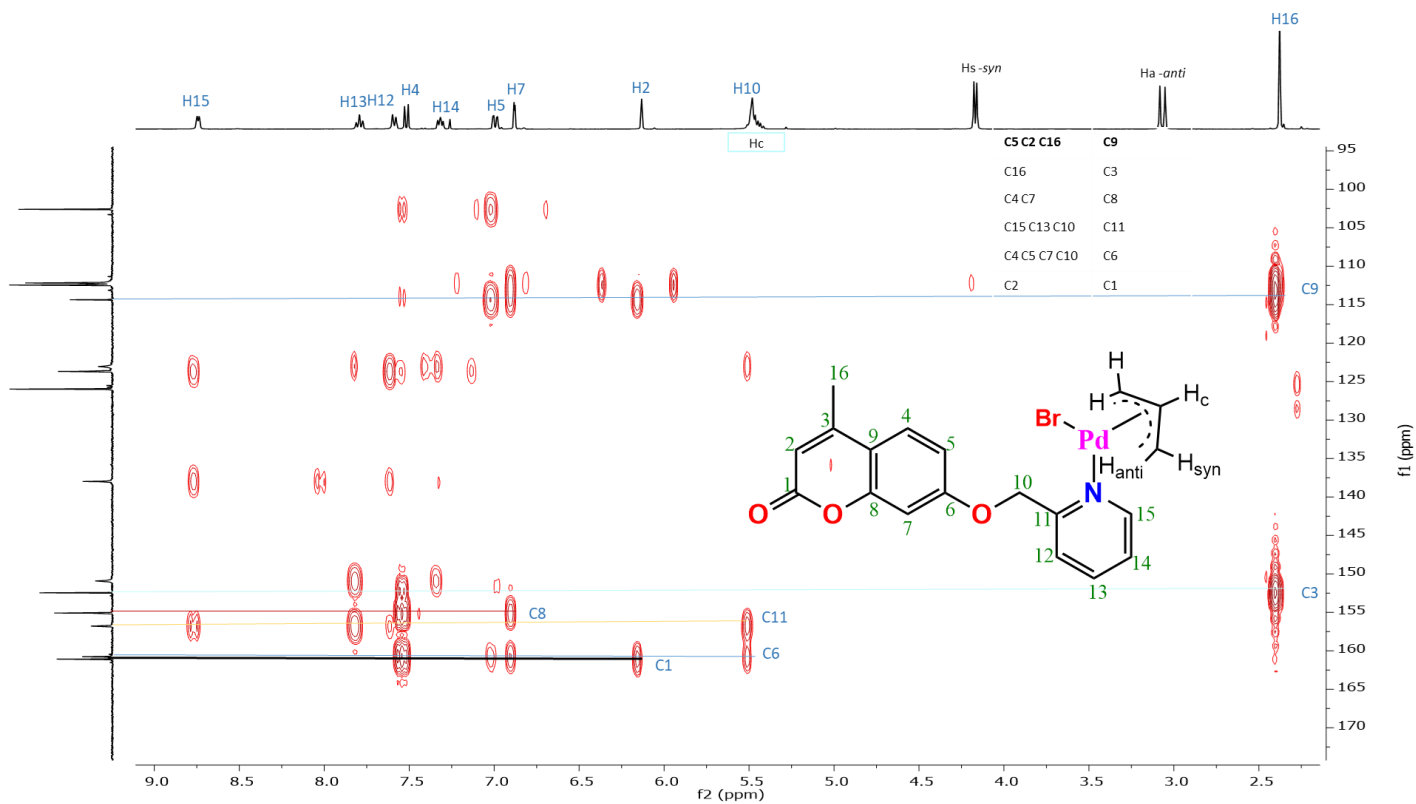


Figura A29. Espectro HMBC 2D-RMN del compuesto Pd4.

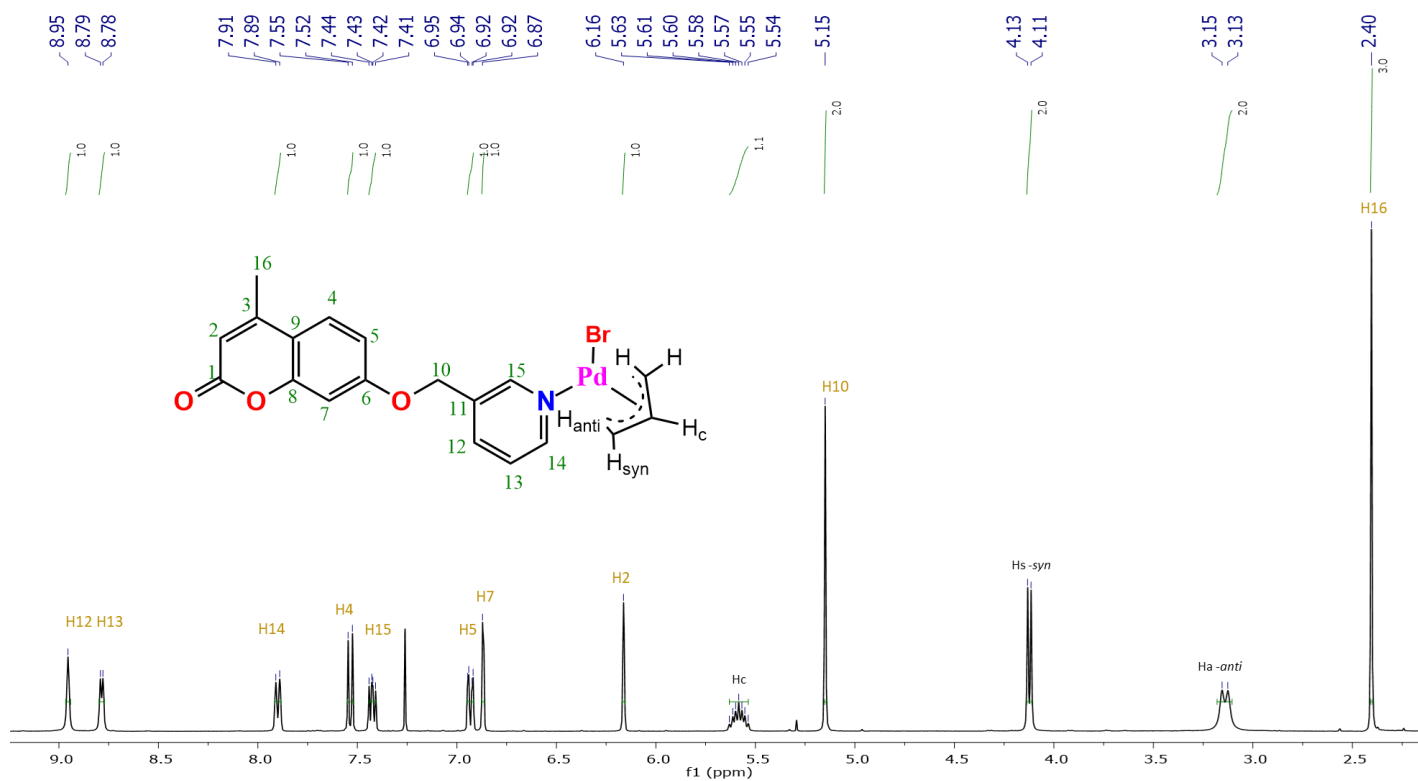


Figura A30. Espectro RMN de ^1H del compuesto Pd5 en CDCl_3 .

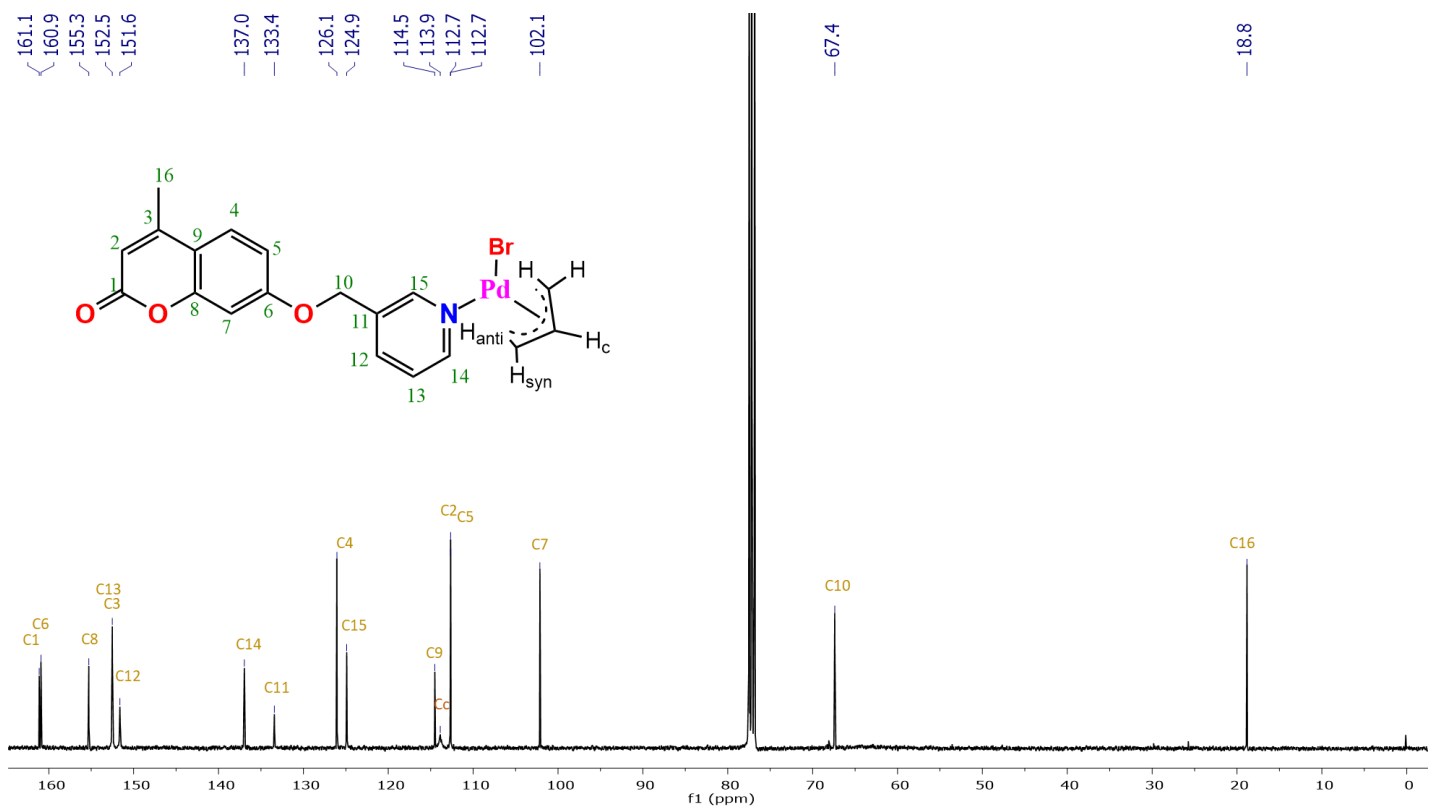


Figura A31. Espectro RMN de ^{13}C del compuesto **Pd5** en CDCl_3 .

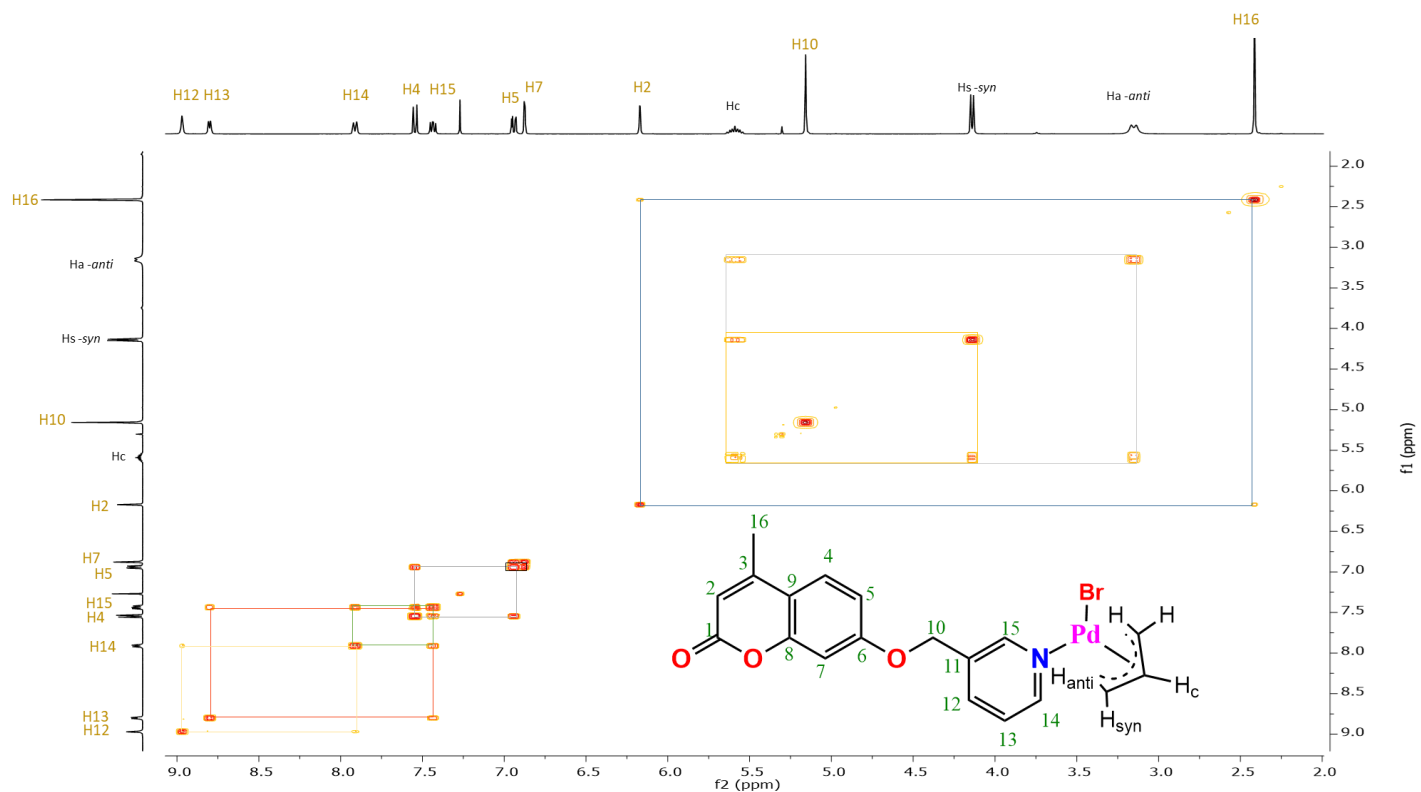


Figura A32. Espectro COSY 2D-RMN del compuesto **Pd5**.

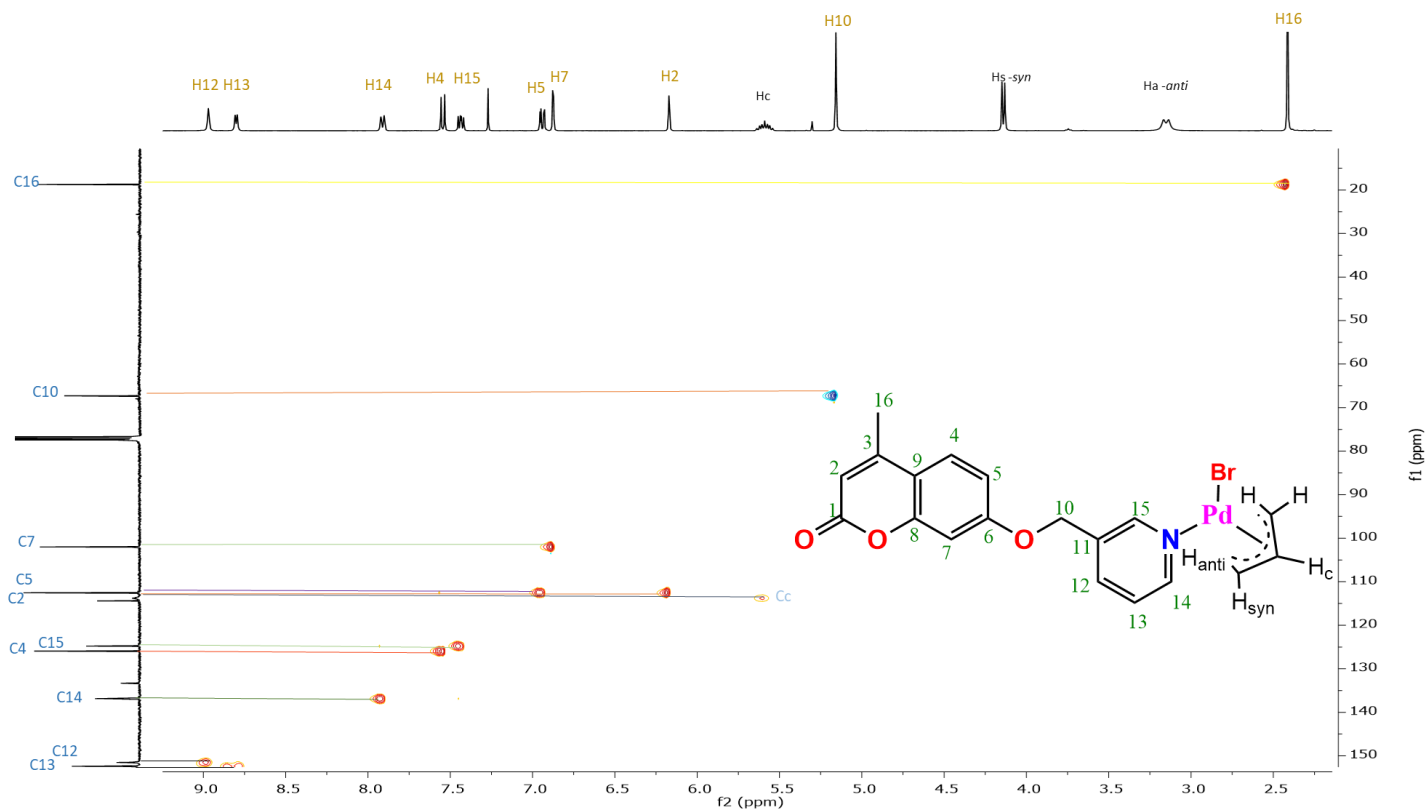


Figura A33. Espectro HSQC 2D-RMN del compuesto Pd5.

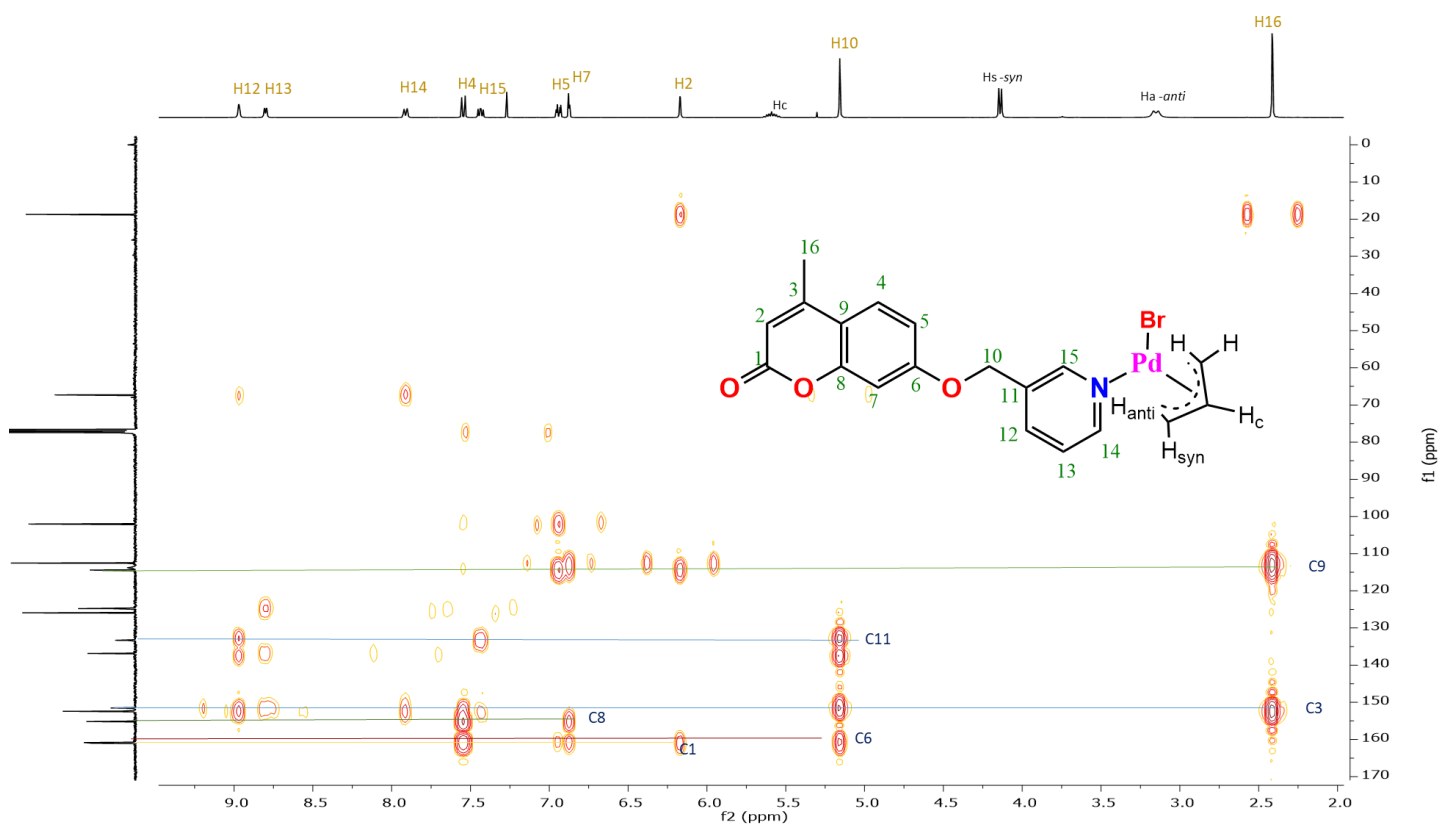


Figura A34. Espectro HMBC 2D-RMN del compuesto Pd5.

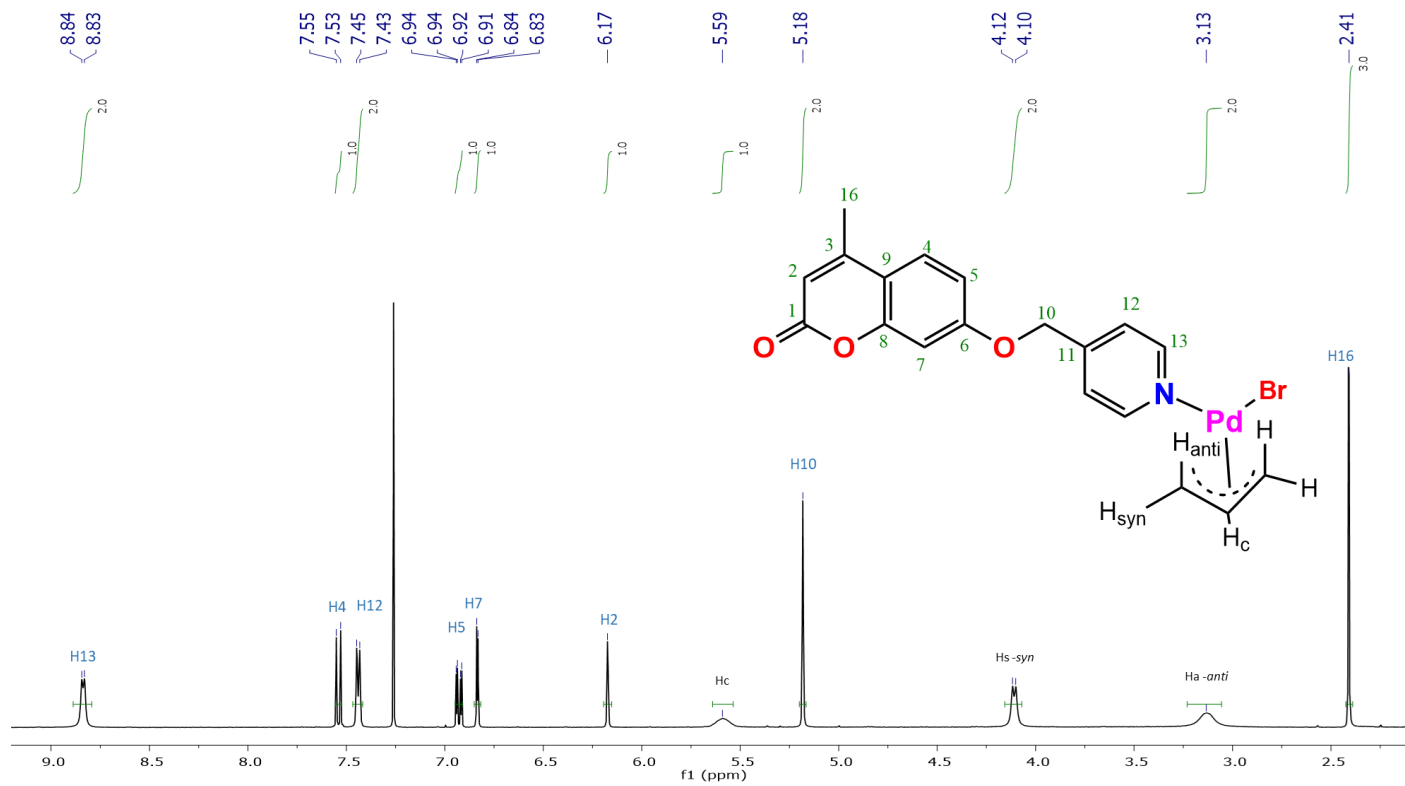


Figura A35. Espectro RMN de ^1H del compuesto Pd6 en CDCl_3 .

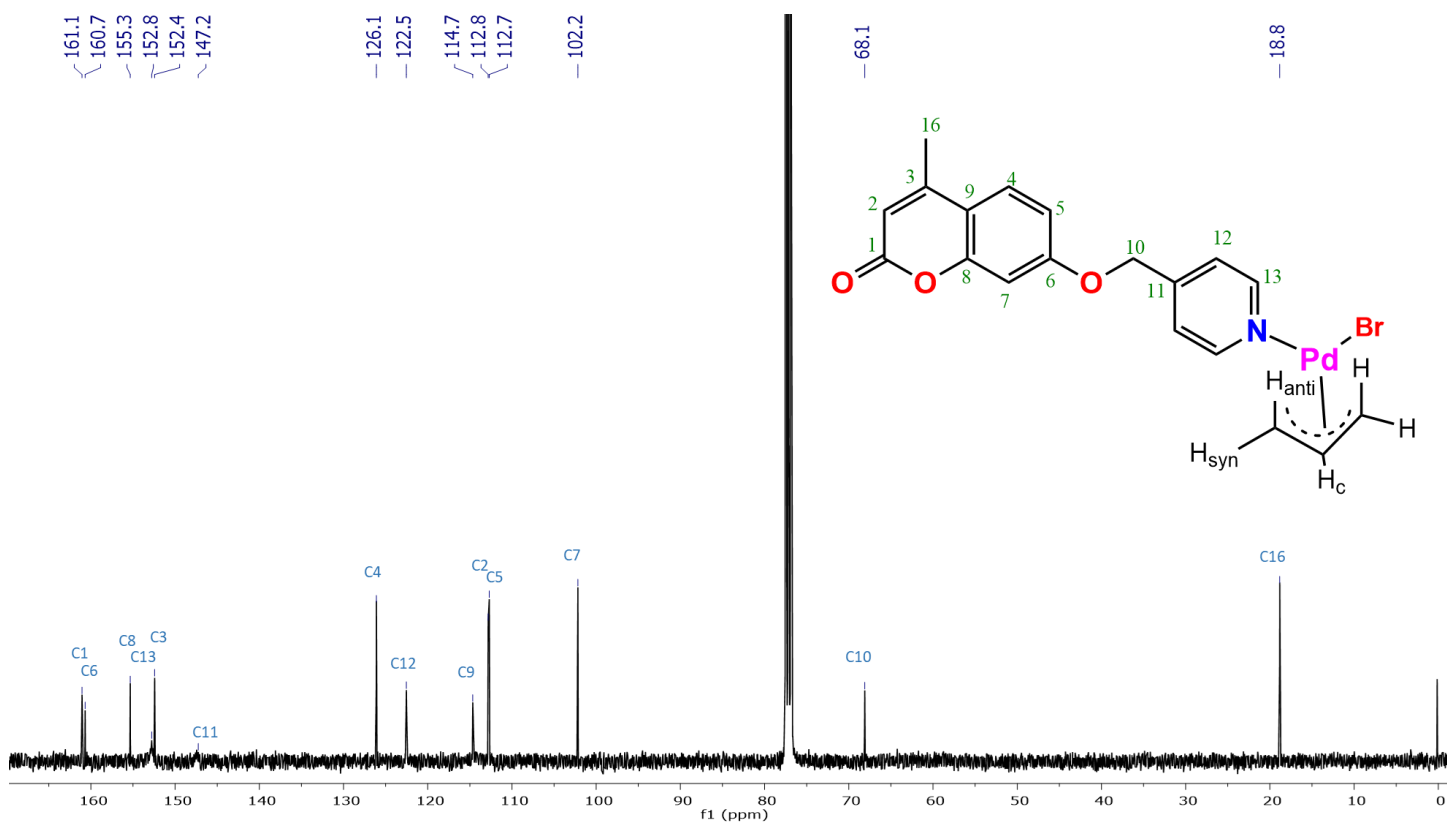


Figura A36. Espectro RMN de ^{13}C del compuesto **Pd6** en CDCl_3 .

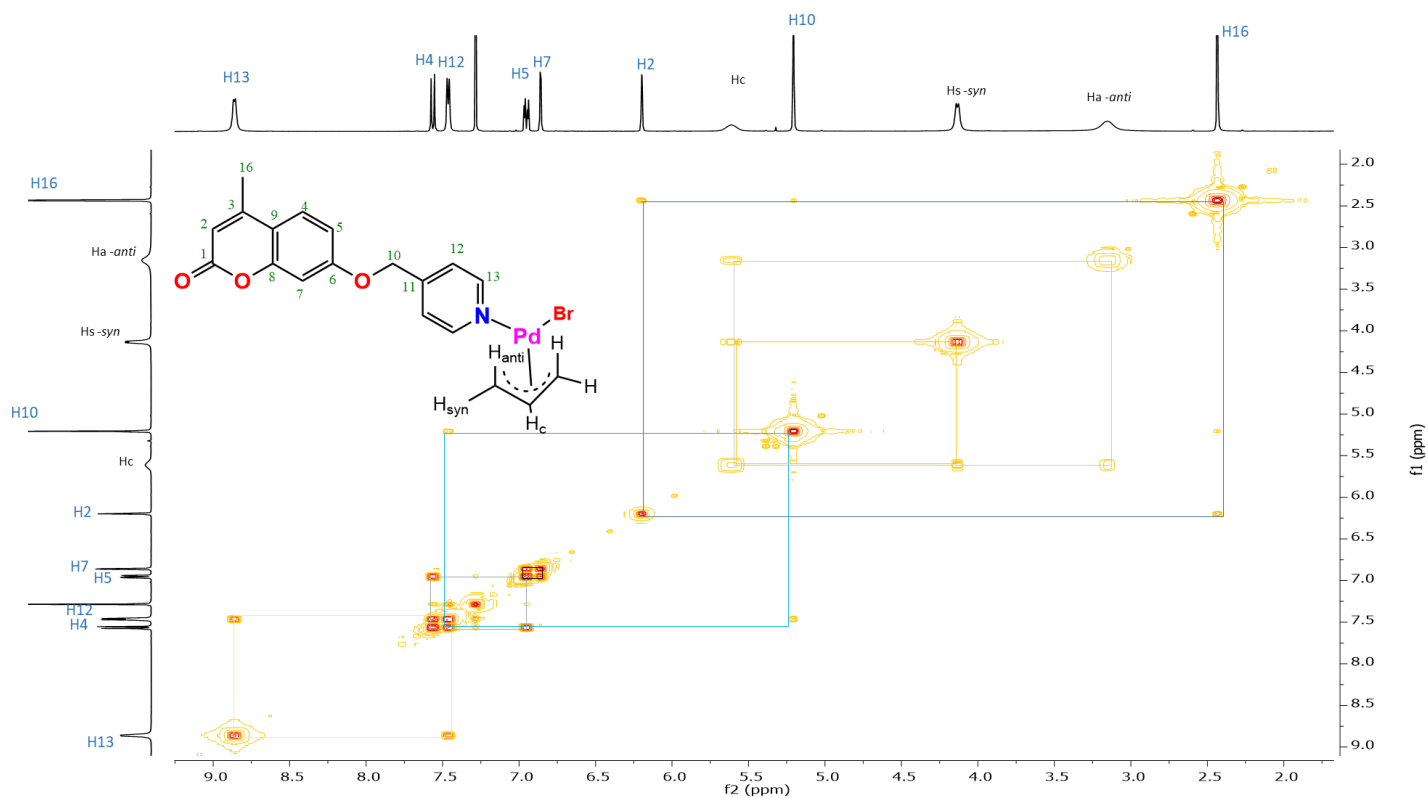


Figura A37. Espectro COSY 2D-RMN del compuesto **Pd6**.

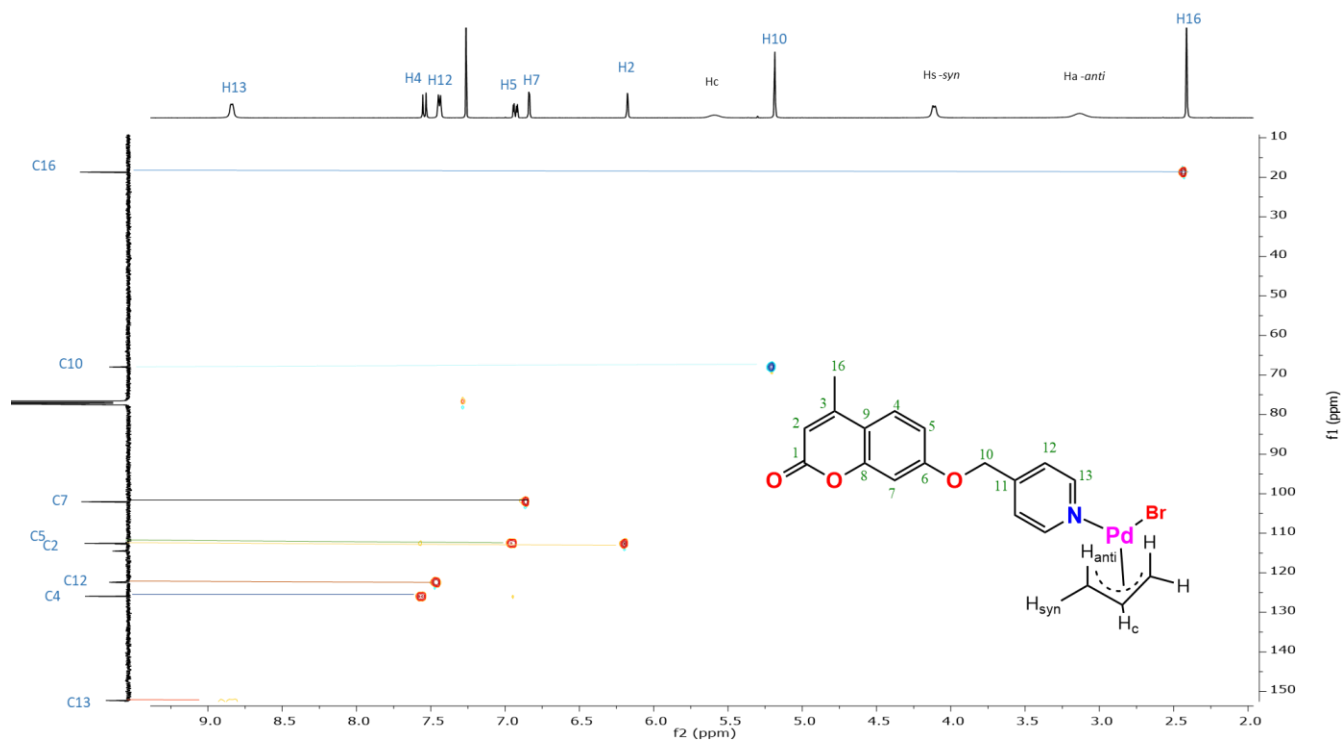


Figura A38. Espectro HSQC 2D-RMN del compuesto **Pd6**.

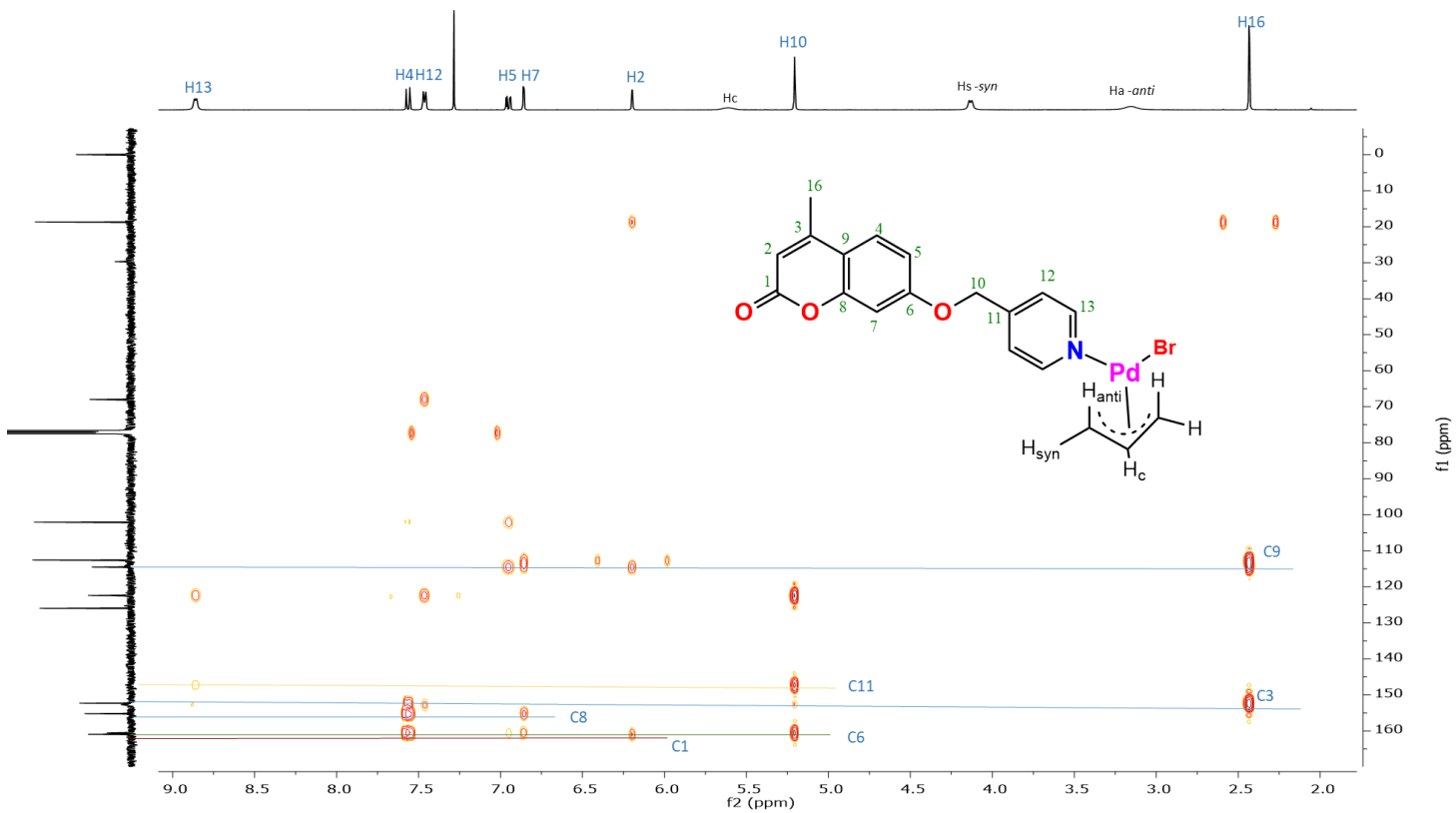


Figura A39. Espectro HMBC 2D-RMN del compuesto Pd6.

Tabla A1. Distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) del compuesto L1.

Atom Atom	Length/Å	Atom Atom Atom	Angle/°	Atom Atom Atom	Angle/°
C1 C2	1.435 (4)	O1 C1 C2	117.09 (19)	C7 C8 C9	117.94 (19)
C1 O1	1.391 (3)	O2 C1 C2	126.8 (2)	C4 C9 C8	122.94 (19)
C1 O2	1.201 (3)	O2 C1 O1	116.1 (2)	O1 C9 C4	121.44 (19)
C2 C3	1.343 (3)	C3 C2 C1	122.9 (2)	O1 C9 C8	115.62 (18)
C3 C4	1.450 (3)	C2 C3 C4	118.8 (2)	O3 C11 C12	107.18 (18)
C3 C10	1.500 (3)	C2 C3 C10	121.8 (2)	C13 C12 C11	122.2 (2)
C4 C5	1.402 (3)	C4 C3 C10	119.4 (2)	N1 C12 C11	114.90 (19)
C4 C9	1.392 (3)	C5 C4 C3	124.3 (2)	N1 C12 C13	122.9 (2)
C5 C6	1.372 (3)	C9 C4 C3	118.5 (2)	C12 C13 C14	118.7 (2)
C6 C7	1.401 (3)	C9 C4 C5	117.24 (19)	C15 C14 C13	119.0 (2)
C7 C8	1.384 (3)	C6 C5 C4	121.24 (19)	C14 C15 C16	118.2 (2)
C7 O3	1.359 (3)	C5 C6 C7	120.0 (2)	N1 C16 C15	124.4 (2)
C8 C9	1.394 (3)	C8 C7 C6	120.7 (2)	C9 O1 C1	121.28 (18)
C9 O1	1.373 (2)	O3 C7 C6	114.1 (2)	C7 O3 C11	120.25 (18)
C11 C12	1.508 (3)	O3 C7 C8	125.22 (19)	C16 N1 C12	116.7 (2)
C11 O3	1.422 (3)				
C12 C13	1.378 (3)				
C12 N1	1.338 (3)				
C13 C14	1.389 (4)				
C14 C15	1.365 (4)				
C15 C16	1.374 (4)				
C16 N1	1.333 (3)				

Tabla A2. Distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) del compuesto **L1a**.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C1	C2	1.4380 (19)	O1	C1	C2	117.22 (11)	C7	C8	C9	118.20 (11)
C1	O1	1.3832 (15)	O2	C1	C2	126.82 (13)	C8	C9	C4	122.96 (11)
C1	O2	1.2059 (17)	O2	C1	O1	115.95 (12)	O1	C9	C4	121.34 (11)
C2	C3	1.3426 (19)	C3	C2	C1	122.77 (12)	O1	C9	C8	115.69 (10)
C3	C4	1.4500 (17)	C2	C3	C4	118.84 (11)	O3	C11	C12	114.14 (11)
C3	C10	1.5036 (17)	C2	C3	C10	121.22 (12)	C13	C12	C11	124.07 (12)
C4	C5	1.4014 (18)	C4	C3	C10	119.94 (12)	N1	C12	C11	113.05 (12)
C4	C9	1.3950 (16)	C5	C4	C3	124.65 (11)	N1	C12	C13	122.88 (13)
C5	C6	1.3704 (18)	C9	C4	C3	118.32 (11)	C12	C13	C14	118.27 (15)
C6	C7	1.4011 (18)	C9	C4	C5	117.03 (11)	C15	C14	C13	119.22 (16)
C7	C8	1.3826 (18)	C6	C5	C4	121.28 (11)	C14	C15	C16	118.41 (15)
C7	O3	1.3621 (15)	C5	C6	C7	120.12 (12)	N1	C16	C15	123.55 (16)
C8	C9	1.3885 (17)	C8	C7	C6	120.41 (12)	C9	O1	C1	121.45 (9)
C9	O1	1.3740 (14)	O3	C7	C6	114.44 (12)	C7	O3	C11	120.18 (11)
C11	C12	1.5041 (18)	O3	C7	C8	125.15 (11)	C16	N1	C12	117.65 (14)
C11	O3	1.4267 (16)								
C12	C13	1.375 (2)								
C12	N1	1.3327 (17)								
C13	C14	1.385 (2)								
C14	C15	1.369 (3)								
C15	C16	1.369 (3)								
C16	N1	1.329 (2)								

Tabla A3. Distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) del compuesto **L2**.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C1	C2	1.4380 (19)	O1	C1	C2	116.99 (10)	C7	C8	C9	118.43 (11)
C1	O1	1.3821 (15)	O2	C1	C2	126.95 (12)	C8	C9	C4	122.87 (11)
C1	O2	1.2105 (16)	O2	C1	O1	116.06 (12)	O1	C9	C4	121.50 (10)
C2	C3	1.3446 (18)	C3	C2	C1	122.82 (11)	O1	C9	C8	115.63 (10)
C3	C4	1.4483 (15)	C2	C3	C4	118.84 (11)	O3	C11	C12	108.24 (9)
C3	C10	1.4977 (17)	C2	C3	C10	121.14 (11)	C13	C12	C11	122.16 (12)
C4	C5	1.4010 (16)	C4	C3	C10	120.02 (11)	C16	C12	C11	120.29 (13)
C4	C9	1.3902 (16)	C5	C4	C3	124.88 (11)	C16	C12	C13	117.54 (13)
C5	C6	1.3711 (16)	C9	C4	C3	118.26 (10)	C12	C13	C14	119.14 (14)
C6	C7	1.4020 (15)	C9	C4	C5	116.87 (10)	C15	C14	C13	118.70 (16)
C7	C8	1.3843 (17)	C6	C5	C4	121.90 (10)	N1	C15	C14	123.81 (14)
C7	O3	1.3655 (13)	C5	C6	C7	119.54 (11)	N1	C16	C12	124.29 (16)
C8	C9	1.3887 (16)	C8	C7	C6	120.39 (10)	C9	O1	C1	121.54 (9)
C9	O1	1.3742 (14)	O3	C7	C6	115.26 (10)	C7	O3	C11	116.80 (9)
C11	C12	1.4974 (17)	O3	C7	C8	124.34 (10)	C15	N1	C16	116.52 (14)
C11	O3	1.4334 (13)								
C12	C13	1.381 (2)								
C12	C16	1.3811 (19)								
C13	C14	1.383 (2)								
C14	C15	1.369 (3)								
C15	N1	1.333 (3)								
C16	N1	1.339 (2)								

Tabla A4. Distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) del compuesto **L3**.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
O1	C1	1.3758 (17)	C9	O1	C1	121.37 (11)	C8	C9	C4	123.43 (12)
O1	C9	1.3749 (16)	C7	O3	C11	115.96 (10)	C6	C5	C4	121.85 (12)
O2	C1	1.2095 (19)	C15	N1	C14	115.84 (13)	C5	C6	C7	119.87 (12)
O3	C7	1.3664 (14)	O1	C1	C2	117.49 (13)	O3	C7	C6	115.85 (11)
O3	C11	1.4306 (16)	O2	C1	O1	115.76 (14)	O3	C7	C8	123.88 (12)
N1	C15	1.326 (2)	O2	C1	C2	126.75 (14)	C8	C7	C6	120.27 (11)
N1	C14	1.326 (2)	C3	C2	C1	122.67 (13)	C7	C8	C9	118.18 (12)
C1	C2	1.432 (2)	C2	C3	C4	118.82 (13)	O3	C11	C12	109.09 (11)
C2	C3	1.342 (2)	C2	C3	C10	120.87 (12)	C16	C12	C11	119.99 (14)
C3	C4	1.4500 (17)	C4	C3	C10	120.31 (12)	C16	C12	C13	117.30 (13)
C3	C10	1.497 (2)	C9	C4	C3	118.23 (12)	C13	C12	C11	122.67 (14)
C4	C9	1.3899 (19)	C9	C4	C5	116.37 (12)	C12	C16	C15	119.37 (16)
C4	C5	1.4001 (19)	C5	C4	C3	125.40 (12)	N1	C15	C16	124.18 (17)
C9	C8	1.3844 (18)	O1	C9	C4	121.34 (11)	N1	C14	C13	124.23 (16)
C5	C6	1.3672 (18)	O1	C9	C8	115.23 (12)	C14	C13	C12	119.07 (15)
C6	C7	1.3993 (19)								
C7	C8	1.3809 (18)								
C11	C12	1.4992 (18)								
C12	C16	1.369 (2)								
C12	C13	1.383 (2)								
C16	C15	1.378 (2)								
C14	C13	1.376 (2)								

Tabla A5. Distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) del compuesto **Pd1**.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
Pd1	C11	2.3669 (11)	O4	C25	1.420 (5)
Pd1	N1	2.129 (3)	O4	C26	1.359 (5)
Pd1	C17	2.099 (4)	O5	C32	1.369 (5)
Pd1	C18	2.103 (5)	O5	C33	1.375 (5)
Pd1	C19	2.102 (5)	O6	C32	1.200 (5)
O1	C6	1.424 (4)	N2	C20	1.344 (6)
O1	C7	1.355 (4)	N2	C24	1.336 (5)
O2	C13	1.372 (5)	C20	C21	1.373 (7)
O2	C14	1.375 (4)	C21	C22	1.362 (8)
O3	C13	1.206 (5)	C22	C23	1.371 (7)
N1	C1	1.346 (5)	C23	C24	1.388 (6)
N1	C5	1.344 (5)	C24	C25	1.495 (6)
C1	C2	1.364 (6)	C26	C27	1.388 (6)
C2	C3	1.366 (7)	C26	C34	1.377 (5)
C3	C4	1.368 (6)	C27	C28	1.354 (6)
C4	C5	1.375 (5)	C28	C29	1.405 (6)
C5	C6	1.498 (5)	C29	C30	1.444 (6)
C7	C8	1.394 (5)	C29	C33	1.385 (5)
C7	C15	1.375 (5)	C30	C31	1.335 (7)
C8	C9	1.370 (6)	C30	C35	1.499 (6)
C9	C10	1.389 (6)	C31	C32	1.431 (7)
C10	C11	1.445 (6)	C33	C34	1.386 (6)
C10	C14	1.388 (5)	C36	C37	1.387 (8)
C11	C12	1.346 (6)	C37	C38	1.348 (8)
C11	C16	1.500 (6)	C39	C40	1.505 (8)
C12	C13	1.431 (7)	C40	O7	1.385 (8)
C14	C15	1.378 (5)	C40	O8	1.164 (8)
C17	C18	1.375 (8)	O7	C41	1.406 (7)
C18	C19	1.360 (8)	C41	C42	1.504 (8)
Pd2	C12	2.3535 (11)	C43	C13	1.674 (18)
Pd2	N2	2.141 (3)	C43	C14	1.684 (18)
Pd2	C36	2.105 (5)	C44	C15	1.684 (19)
Pd2	C37	2.110 (5)	C44	C16	1.707 (19)
Pd2	C38	2.098 (5)			

Atom Atom Atom	Angle/°	Atom Atom Atom	Angle/°
N1 Pd1 C11	95.06 (9)	C37 Pd2 C12	132.59 (18)
C17 Pd1 C11	98.43 (14)	C37 Pd2 N2	131.6 (2)
C17 Pd1 N1	165.69 (16)	C38 Pd2 C12	164.98 (19)
C17 Pd1 C18	38.2 (2)	C38 Pd2 N2	99.0 (2)
C17 Pd1 C19	68.7 (2)	C38 Pd2 C36	68.5 (2)
C18 Pd1 C11	132.76 (18)	C38 Pd2 C37	37.4 (2)
C18 Pd1 N1	130.4 (2)	C26 O4 C25	117.5 (3)
C19 Pd1 C11	165.95 (17)	C32 O5 C33	122.0 (3)
C19 Pd1 N1	97.38 (19)	C20 N2 Pd2	116.7 (3)
C19 Pd1 C18	37.7 (2)	C24 N2 Pd2	125.2 (3)
C7 O1 C6	117.2 (3)	C24 N2 C20	118.0 (4)
C13 O2 C14	121.6 (3)	N2 C20 C21	122.9 (5)
C1 N1 Pd1	116.6 (3)	C22 C21 C20	118.6 (5)
C5 N1 Pd1	125.7 (2)	C21 C22 C23	119.6 (4)
C5 N1 C1	117.7 (3)	C22 C23 C24	119.1 (5)
N1 C1 C2	123.2 (4)	N2 C24 C23	121.7 (4)
C1 C2 C3	118.4 (4)	N2 C24 C25	115.1 (3)
C2 C3 C4	119.7 (4)	C23 C24 C25	123.2 (4)
C3 C4 C5	119.3 (4)	O4 C25 C24	108.2 (3)
N1 C5 C4	121.7 (4)	O4 C26 C27	115.8 (4)
N1 C5 C6	114.6 (3)	O4 C26 C34	123.5 (4)
C4 C5 C6	123.7 (4)	C34 C26 C27	120.6 (4)
O1 C6 C5	108.1 (3)	C28 C27 C26	120.4 (4)
O1 C7 C8	115.0 (3)	C27 C28 C29	121.5 (4)
O1 C7 C15	124.5 (3)	C28 C29 C30	125.6 (4)
C15 C7 C8	120.5 (4)	C33 C29 C28	116.4 (4)
C9 C8 C7	119.7 (4)	C33 C29 C30	118.0 (4)
C8 C9 C10	121.5 (4)	C29 C30 C35	120.1 (4)

C9	C10	C11	124.8(4)	C31	C30	C29	118.8(4)
C14	C10	C9	116.9(4)	C31	C30	C35	121.1(5)
C14	C10	C11	118.3(4)	C30	C31	C32	123.5(4)
C10	C11	C16	120.0(4)	O5	C32	C31	116.5(4)
C12	C11	C10	118.3(4)	O6	C32	O5	116.8(4)
C12	C11	C16	121.7(4)	O6	C32	C31	126.7(5)
C11	C12	C13	123.4(4)	O5	C33	C29	121.3(4)
O2	C13	C12	116.9(4)	O5	C33	C34	115.3(3)
O3	C13	O2	117.0(4)	C34	C33	C29	123.4(4)
O3	C13	C12	126.1(4)	C26	C34	C33	117.7(4)
O2	C14	C10	121.5(3)	C37	C36	Pd2	71.0(3)
O2	C14	C15	115.4(3)	C36	C37	Pd2	70.6(3)
C15	C14	C10	123.1(3)	C38	C37	Pd2	70.8(3)
C7	C15	C14	118.3(3)	C38	C37	C36	119.7(6)
C18	C17	Pd1	71.1(3)	C37	C38	Pd2	71.8(3)
C17	C18	Pd1	70.7(3)	O7	C40	C39	113.0(7)
C19	C18	Pd1	71.1(3)	O8	C40	C39	127.4(9)
C19	C18	C17	120.2(6)	O8	C40	O7	119.4(8)
C18	C19	Pd1	71.1(3)	C40	O7	C41	117.4(7)
N2	Pd2	C12	94.18(10)	O7	C41	C42	107.3(8)
C36	Pd2	C12	97.83(15)	C13	C43	C14	112.3(15)
C36	Pd2	N2	167.06(17)	C15	C44	C16	118.6(17)
C36	Pd2	C37	38.4(2)				

Tabla A6. Distancias de enlace (Å) y ángulos de enlace (°) del compuesto **Pd4**.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
Pd1	Br1	2.4923 (6)	Pd2	Br2	2.4781 (6)
Pd1	N1	2.120 (3)	Pd2	N2	2.136 (4)
Pd1	C17	2.125 (11)	Pd2	C35	2.112 (11)
Pd1	C18	2.139 (7)	Pd2	C36	2.122 (8)
Pd1	C19	2.138 (17)	Pd2	C34	2.146 (17)
Pd1	C17A	2.17 (3)	Pd2	C35A	2.23 (3)
Pd1	C18A	2.120 (16)	Pd2	C36A	2.09 (2)
Pd1	C19A	2.05 (4)	Pd2	C37A	2.07 (5)
O1	C6	1.420 (5)	O4	C25	1.430 (5)
O1	C7	1.364 (5)	O4	C26	1.371 (5)
O2	C13	1.394 (6)	O5	C32	1.369 (5)
O2	C14	1.370 (5)	O5	C38	1.387 (6)
O3	C13	1.208 (5)	O6	C38	1.204 (6)
N1	C1	1.343 (6)	N2	C20	1.339 (6)
N1	C5	1.328 (5)	N2	C24	1.347 (5)
C1	C2	1.359 (7)	C32	C29	1.392 (6)
C2	C3	1.355 (8)	C32	C33	1.375 (6)
C3	C4	1.376 (7)	C20	C21	1.364 (8)
C4	C5	1.387 (6)	C21	C22	1.365 (8)
C5	C6	1.499 (6)	C22	C23	1.388 (7)
C7	C8	1.387 (6)	C23	C24	1.365 (6)
C7	C15	1.382 (6)	C24	C25	1.495 (6)
C8	C9	1.371 (6)	C26	C27	1.402 (6)
C9	C10	1.398 (6)	C26	C33	1.360 (6)
C10	C11	1.451 (6)	C27	C28	1.374 (6)
C10	C14	1.390 (6)	C28	C29	1.386 (6)
C11	C12	1.340 (6)	C29	C30	1.455 (6)
C11	C16	1.488 (7)	C30	C31	1.328 (7)
C12	C13	1.436 (7)	C30	C37	1.497 (6)
C14	C15	1.379 (6)	C31	C38	1.439 (7)
C17	C18	1.418 (10)	C35	C36	1.432 (12)
C18	C19	1.365 (13)	C36	C34	1.331 (14)
C17A	C18A	1.424 (17)	C35A	C36A	1.407 (19)
C18A	C19A	1.39 (2)	C36A	C37A	1.35 (2)

Atom Atom Atom	Angle/°	Atom Atom Atom	Angle/°
N1 Pd1 Br1	95.38 (10)	N2 Pd2 Br2	96.14 (10)
N1 Pd1 C17	98.4 (3)	N2 Pd2 C34	165.7 (3)
N1 Pd1 C18	131.4 (2)	N2 Pd2 C35A	103.4 (7)
N1 Pd1 C19	167.0 (3)	C35 Pd2 Br2	163.6 (3)
N1 Pd1 C17A	101.0 (5)	C35 Pd2 N2	97.3 (3)
C17 Pd1 Br1	163.7 (3)	C35 Pd2 C36	39.5 (3)
C17 Pd1 C18	38.8 (3)	C35 Pd2 C34	68.4 (4)
C17 Pd1 C19	68.7 (4)	C36 Pd2 Br2	131.3 (3)
C18 Pd1 Br1	131.4 (2)	C36 Pd2 N2	130.9 (3)
C19 Pd1 Br1	97.3 (3)	C36 Pd2 C34	36.3 (4)
C19 Pd1 C18	37.2 (3)	C34 Pd2 Br2	98.0 (3)
C17APd1 Br1	163.0 (6)	C35APd2 Br2	160.2 (7)
C18APd1 Br1	130.0 (5)	C36APd2 Br2	127.1 (6)
C18APd1 N1	128.5 (5)	C36APd2 N2	130.7 (7)
C18APd1 C17A	38.7 (5)	C36APd2 C35A	37.8 (6)
C19APd1 Br1	94.9 (7)	C37APd2 Br2	92.9 (7)
C19APd1 N1	167.0 (10)	C37APd2 N2	168.2 (12)
C19APd1 C17A	69.6 (8)	C37APd2 C35A	68.2 (9)
C19APd1 C18A	38.9 (8)	C37APd2 C36A	37.9 (8)
C7 O1 C6	118.1 (3)	C26 O4 C25	115.9 (3)
C14 O2 C13	121.5 (4)	C32 O5 C38	122.1 (4)
C1 N1 Pd1	117.5 (3)	C20 N2 Pd2	117.7 (3)
C5 N1 Pd1	125.1 (3)	C20 N2 C24	117.9 (4)
C5 N1 C1	117.1 (4)	C24 N2 Pd2	124.3 (3)
N1 C1 C2	123.9 (5)	O5 C32 C29	121.2 (4)
C3 C2 C1	118.2 (5)	O5 C32 C33	115.7 (4)
C2 C3 C4	120.1 (5)	C33 C32 C29	123.1 (4)
C3 C4 C5	118.0 (5)	N2 C20 C21	122.6 (5)

N1	C5	C4	122.6 (4)	C20	C21	C22	119.3 (5)
N1	C5	C6	115.2 (4)	C21	C22	C23	119.0 (5)
C4	C5	C6	122.1 (4)	C24	C23	C22	118.7 (5)
O1	C6	C5	109.1 (3)	N2	C24	C23	122.4 (5)
O1	C7	C8	115.5 (4)	N2	C24	C25	114.6 (4)
O1	C7	C15	124.0 (4)	C23	C24	C25	123.0 (4)
C15	C7	C8	120.4 (4)	O4	C25	C24	109.4 (4)
C9	C8	C7	119.6 (4)	O4	C26	C27	115.5 (4)
C8	C9	C10	121.9 (4)	C33	C26	O4	124.3 (4)
C9	C10	C11	124.9 (4)	C33	C26	C27	120.2 (4)
C14	C10	C9	116.7 (4)	C28	C27	C26	119.5 (4)
C14	C10	C11	118.4 (4)	C27	C28	C29	121.8 (4)
C10	C11	C16	120.0 (4)	C32	C29	C30	118.1 (4)
C12	C11	C10	118.9 (4)	C28	C29	C32	116.4 (4)
C12	C11	C16	121.1 (5)	C28	C29	C30	125.5 (4)
C11	C12	C13	122.9 (5)	C29	C30	C37	119.5 (5)
O2	C13	C12	116.9 (4)	C31	C30	C29	118.7 (4)
O3	C13	O2	114.9 (5)	C31	C30	C37	121.8 (5)
O3	C13	C12	128.2 (5)	C30	C31	C38	123.8 (5)
O2	C14	C10	121.4 (4)	O5	C38	C31	116.0 (5)
O2	C14	C15	115.9 (4)	O6	C38	O5	115.4 (5)
C15	C14	C10	122.7 (4)	O6	C38	C31	128.5 (5)
C14	C15	C7	118.8 (4)	C26	C33	C32	119.0 (4)
C18	C17	Pd1	71.1 (5)	C36	C35	Pd2	70.6 (5)
C17	C18	Pd1	70.0 (5)	C35	C36	Pd2	69.9 (6)
C19	C18	Pd1	71.3 (8)	C34	C36	Pd2	72.8 (8)
C19	C18	C17	119.6 (10)	C34	C36	C35	120.0 (12)
C18	C19	Pd1	71.4 (7)	C36	C34	Pd2	70.8 (8)
C18A	C17A	Pd1	68.6 (11)	C36A	C35A	Pd2	65.9 (14)
C17A	C18A	Pd1	72.6 (13)	C35A	C36A	Pd2	76.2 (17)
C19A	C18A	Pd1	68 (2)	C37A	C36A	Pd2	70 (2)
C19A	C18A	C17A	118 (3)	C37A	C36A	C35A	122 (3)
C18A	C19A	Pd1	73.3 (16)	C36A	C37A	Pd2	72.1 (19)