

UNIVERSIDAD DE SONORA

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION EN POLIMEROS Y MATERIALES

Síntesis y Caracterización de Nuevos Ligandos Macrocíclicos
de 15-, 16- y 17- Miembros con Tres Grupos Carboximetil
Pendientes y sus Complejos con Gadolinio (III)



**MAESTRO EN CIENCIAS DE POLIMEROS
Y MATERIALES**

Presenta:

Iliana Celina Infanta Muñoz Palma

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

CONTENIDO

	Página
CONTENIDO	ii
LISTA DE FIGURAS	iv
LISTA DE TABLAS	vi
OBJETIVOS	vii
RESUMEN	viii
INTRODUCCION	1
ASPECTOS TEORICOS	4
Ligandos: Definición y Clasificación	4
Ligandos Macrocíclicos	5
El Efecto Macrocíclico	9
Síntesis de Macrocíclicos	11
Complejación de Ligandos Macrocíclicos con Cationes	11
Complejación en Medio Acuoso	12
Condiciones para la Quelación	14
Tamaño de la cavidad del ligando y Selección del Ión Metálico	15
Reconocimiento Molecular	17
Breve descripción del desarrollo en la síntesis de Agentes de Contraste	20
PARTE EXPERIMENTAL	28
Materiales	28
Síntesis de Ligandos	29
Efecto de la Temperatura de Síntesis	32

CONTENIDO (Cont.)

	Página
Efecto del Solvente	33
Purificación de N,N-Dimetilformamida (DMF)	33
Purificación de Dimetilsulfóxido (DMSO)	34
Purificación de N,N-Dimetilacetamida (DMA)	34
Purificación de los Ligandos	34
L-16DMF y L-17DMF	34
L-16DMSO y L-17DMSO	35
L-16DMA y L-17DMA	35
Preparación de los Complejos Metálicos	35
Preparación de Monocristales	37
Estudios Espectroscópicos	38
RESULTADOS Y DISCUSION	39
Caracterización de los Ligandos Macrocíclicos	42
L-15	42
L-16	46
L-17	51
Caracterización de los Complejos de Gadolinio	56
Estudios de Infrarrojo de los complejos de Gadolinio	56
Estudios de Difracción de Rayos-X de los Complejos de Gadolinio	63
Gd(L-15)DMF	63
Gd(L-16)DMF	63
Gd(L-17)DMF	70
CONCLUSIONES	85
BIBLIOGRAFIA	87

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1.	a) Formación del anillo quelato del ligando bidentado etiléndiamina. b) Complejo de cobalto del ligando hexadentado etilendiamino-tetraacético [Co(EDTA) ⁻]	6
2.	Ligandos macrocíclicos: a) Porphirina. b) Dibenzo-18-corona-6. c) 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano	7
3.	Tres conformaciones comúnmente encontradas en los complejos de tetraazamacrociclos	16
4.	a) Estructuras y constantes de estabilidad para tetraazamacrocíclicos. b) Selectividad para algunos iones metálicos de 12-corona-4 y 14-corona-4	18
5.	Influencia de iones paramagnéticos en el tiempo de relajación de spín enrejado	22
6.	Algunas estructuras de ligandos que han sido acomplejado con Gadolinio	23
7.	Ligandos macrocíclicos de 12-, 13- y 24-miembros, recientemente preparados en este centro	27
8.	Sistema de reacción para la síntesis de ligandos	30
9.	Asignación protónica para el ligando L-15	44
10.	Espectro de resonancia magnética nuclear del ligando L-15DMF en agua deuterada con DSS como referencia interna	45
11.	Espectro de infrarrojo del ligando L-16DMF25	47
12.	Espectro de resonancia magnética nuclear del ligando L-16DMF en agua deuterada con DSS como referencia interna	48
13.	Asignación protónica para el ligando L-16	49
14.	Espectro de resonancia magnética nuclear del ligando L-16DMSO en agua deuterada con DSS como referencia interna	50
15.	Espectro de resonancia magnética nuclear del ligando L-16DMA en agua deuterada con DSS como referencia interna	52
16.	Espectro de infrarrojo del ligando L-17DMF	53
17.	Asignación protónica para el ligando L-17.....	54

LISTA DE FIGURAS (CONT.)

Figura		Página
18.	Espectro de resonancia magnética nuclear del ligando L-17DMF en agua deuterada con DSS como referencia interna	55
19.	Espectro de resonancia magnética nuclear del ligando L-17DMSO en agua deuterada con DSS como referencia interna	57
20.	Espectro de resonancia magnética nuclear del ligando L-17DMA en agua deuterada con DSS como referencia interna	58
21.	Espectro de infrarrojo del complejo Gd-L16DMF	59
22.	Espectro de infrarrojo del complejo Gd-L17DMF	60
23.	Espectro de infrarrojo del complejo Gd-L15DMF	62
24.	Estructura molecular de $Gd_2(L15)_2 \cdot 2H_2O$	65
25.	Tetradecahedro alrededor del ión gadolinio en $Gd_2(L15)_2 \cdot 2H_2O$...	66
26.	Estructura molecular de $Gd-L16 \cdot H_2O$	68
27.	Tetradecahedro alrededor del ión gadolinio en $Gd-L16 \cdot H_2O$	69
28.	Estructura molecular de $Gd-L17 \cdot H_2O$	72
29.	Tetradecahedro alrededor del ión gadolinio en $Gd-L17 \cdot H_2O$	73
30.	Puentes de hidrógeno en $[Gd_2(L-15)_2(H_2O)_2] \cdot 14H_2O$	79
31.	Puentes de hidrógeno en $[Gd(L-16)(H_2O)] \cdot 3H_2O$	80
32.	Puentes de hidrógeno en $[Gd(L-17)(H_2O)] \cdot 3H_2O$	81

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1.	Descripción de las condiciones de síntesis de los ligandos	31
2.	Descripción de las condiciones de síntesis de los complejos de gadolinio	36
3.	Rendimiento de la reacción para la síntesis de L-16DMF a diferentes temperaturas	40
4.	Rendimiento de la reacción para la síntesis de L-16 y L-17 con diferentes medios de reacción	41
5.	Composición y datos del análisis elemental para los ligandos L-15DMF, L-16DMF y L-17DMF	43
6.	Datos del cristal de $[\text{Gd}_2(\text{L-15})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$	64
7.	Datos del cristal de $[\text{Gd}(\text{L-16})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	67
8.	Datos del cristal de $[\text{Gd}(\text{L-17})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	71
9.	Ángulos dihedrales del tetradecaedro para $[\text{Gd}_2(\text{L-15})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Gd}(\text{L-16})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Gd}(\text{L-17})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	75
10.	Distancias (Å) de enlace entre Gd y átomos coordinados en $[\text{Gd}_2(\text{L-15})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Gd}(\text{L-16})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Gd}(\text{L-17})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	77
11.	Distancias interatómicas (Å) asociadas con puentes de hidrógeno en el complejo $[\text{Gd}(\text{L-16})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	83
12.	Distancias interatómicas (Å) asociadas con puentes de hidrógeno en el complejo $[\text{Gd}(\text{L-17})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	84

OBJETIVOS

- Sintetizar los ligandos macrocíclicos funcionalizados L-15= $C_{16}H_{27}N_5O_8$, L-16= $C_{17}H_{29}N_5O_8$ y L-17= $C_{18}H_{31}N_5O_8$, por condensación entre el dianhídrido dietilentriaminopentaacético y las diaminas etiléndiamina, propiléndiamina y butiléndiamina, respectivamente.

- Caracterizar los ligandos preparados por medio de su análisis elemental, estudios del espectro infrarrojo y de resonancia magnética nuclear.

- Sintetizar complejos de gadolinio con los ligandos L-15, L-16 y L-17 y caracterizarlos por estudios del espectro infrarrojo y difracción de rayos X de monocristal.

- Estudiar el efecto de los cambios estructurales en los ligandos por el aumento del número de miembros en el anillo, sobre la estructura cristalina de sus complejos con gadolinio.

RESUMEN

En este trabajo fueron sintetizados los ligandos macrocíclicos de 15-, 16- y 17-miembros por condensación del dianhídrido dietilentriaminopentaacético con etiléndiamina, propiléndiamina y butiléndiamina, respectivamente. L-15= C₁₆H₂₇N₅O₈, L-16= C₁₇H₂₉N₅O₈ y L-17= C₁₈H₃₁N₅O₈. Los ligandos fueron caracterizados por análisis elemental, espectroscopía infrarroja y RMN.

A partir de los ligandos macrocíclicos obtenidos y Gd₂(CO₃)₃ se prepararon sus complejos con gadolinio(III): [Gd₂(L-15)₂(H₂O)₂].14H₂O, [Gd(L-16)(H₂O)].3H₂O y [Gd(L-17)(H₂O)].3H₂O. Las estructuras de los quelatos fueron determinadas por análisis de rayos-X de sus monocristales. En [Gd₂(L-15)₂(H₂O)₂].14H₂O dos iones Gd(III) se localizan entre dos moléculas de ligando formando una molécula de quelato metálico binuclear con un centro de inversión. En cambio [Gd(L-16)(H₂O)].3H₂O y [Gd(L-17)(H₂O)].3H₂O forman cada uno una estructura mononuclear. En todos los quelatos metálicos, una molécula de agua se coordina con cada ión gadolinio(III), el cual presenta una estructura nonacoordinada formando un prisma trigonal tricapa distorsionado. Las diferencias entre las conformaciones de los quelatos son resultado de los cambios en su flexibilidad por el aumento del número de miembros en el anillo de los macrocíclicos.

INTRODUCCION

Con el desarrollo de técnicas de imagen de resonancia magnética nuclear en el diagnóstico clínico, se ha impulsado recientemente la necesidad de fármacos para aumentar el contraste de las imágenes. Estos agentes de contraste se administran en pacientes con tumores cancerosos o metástasis, consiguiendo distinguir de mejor manera entre tejido normal y enfermo.

La técnica de imagen en resonancia magnética nuclear (RMN) del ^1H está principalmente compuesta de la observación de la señal debida al agua en el cuerpo humano, y la intensidad de la imagen depende de los tiempos de relajación nuclear.

Los complejos de metales de transición e iones lantánidos paramagnéticos son capaces de disminuir los tiempos de relajación de núcleos cercanos por medio de interacciones dipolares. Los iones lantánidos en su forma libre son tóxicos para el humano, por lo que es necesario acomplejarlos para reducir su toxicidad.

Complejos de gadolinio(III), fierro(III) y manganeso(II) revisten gran importancia por sus altos momentos magnéticos y eficiencia en la relajación. El ión Gd^{III} es el que produce mayor efecto sobre la relajatividad del protón.

El complejo $[\text{Gd}(\text{DTPA})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ (DTPA:dietilentriaminopentaacetato) es el primer agente de contraste que ha sido aprobado para uso en humanos y se emplea actualmente en rutina en dosis 0.5M. Este compuesto presenta carga negativa que produce una elevada osmolalidad en condiciones fisiológicas [7].

Un gran número de grupos de investigación, trabajan intensamente para desarrollar nuevos complejos con la intención de obtener cada vez mejores. Los complejos preparados con el ión Gd^{III} han recibido gran atención, debido a las cualidades del ión.

Se han elaborado algunos complejos que son neutros, como Gd-DTPA-bis(metilamida) [29], Gd-DTPA-bis(etilamida) [13] y Gd-DTPA-bis(propilamida) [27]. Estos complejos presentan estructura abierta, por lo tanto, su estabilidad no será muy alta.

Los compuestos empleados en las técnicas de imagen de RMN deben reunir ciertas características para que sea posible su aplicación con éxito en humanos. El complejo metal-ligando deberá ser estable, no tóxico, soluble, neutro y de ser posible, selectivo hacia ciertos órganos o tejidos del humano. Así, se plantea la necesidad de nuevos compuestos.

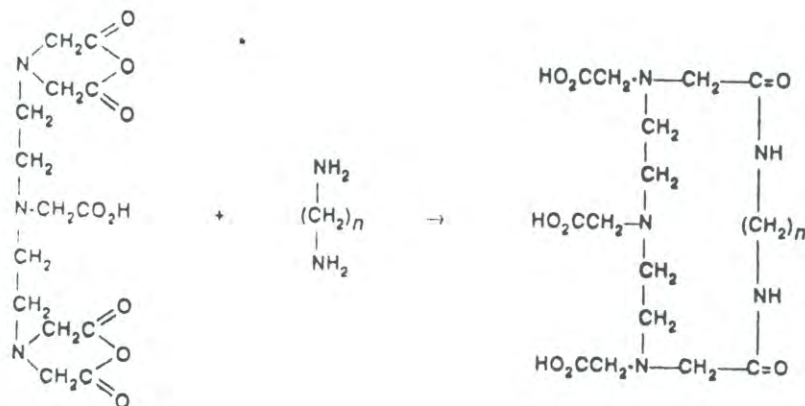
Las estrategias en el diseño del ligando incluyen la presencia de tres grupos acetato pendientes que, al acomplejarse con el ión Gd^{3+} , generen quelatos neutros (i.e. no iónicos). El aspecto de la estabilidad de los complejos se ataca haciendo uso de una estructura macrocíclica, que confiere gran estabilidad a los complejos.

De la combinación de la ausencia de carga neta y la mayor estabilidad del complejo metal-ligando, se espera obtener baja toxicidad del mismo. Este trabajo, se desarrolló con la intención de contribuir a ese objetivo.

Recientemente este centro reportó un método para la síntesis de ligandos macrocíclicos con grupos acetato pendiente, a partir del acoplamiento entre el dianhídrido etilendiaminotetraacético y la diamina etiléndiamina o propiléndiamina [10]. Estos ligandos pudieron ser acomplejados con Cu(II), Mn(II) y Pb(II) obteniéndose quelatos neutros.

Se espera que mediante la aplicación de dicho método, se puedan sintetizar macrocíclicos con tres grupos carboximetilo pendientes, que formen quelatos metálicos neutros con iones metálicos trivalentes.

En este trabajo se sintetizaron ligandos macrocíclicos funcionalizados a partir de la reacción general:



por condensación del dianhídrido dietilentriaminopentaacético con etiléndiamina ($n=2$), propiléndiamina ($n=3$) y butiléndiamina ($n=4$) se obtuvieron los macrociclos de 15-, 16- y 17-miembros, respectivamente. Para favorecer la reacción de ciclización se emplearon condiciones de alta dilución. Los ligandos obtenidos se caracterizaron mediante IR y RMN. Con estos ligandos macrocíclicos se prepararon complejos neutros de Gd^{3+} , cuya estructura fue confirmada mediante análisis de rayos-X de monocristal.

Es posible obtener importante información desde el punto de vista químico de los quelatos preparados en este trabajo. Así, se pretende estudiar el efecto del incremento del número de miembros en el anillo macrocíclico sobre las estructuras moleculares de sus complejos con gadolinio, esperando además, encontrar diferencias en sus propiedades físicas.

FUNDAMENTOS TEORICOS

Ligandos: Definición y Clasificación.

Un ligando puede definirse como cualquier molécula o ión que tiene al menos un par electrónico que puede donar a un ión metálico. Los ligandos pueden considerarse como bases de Lewis, en los términos de la química orgánica; es decir, son nucleófilos, mientras que el ión metálico actúa como ácido de Lewis.

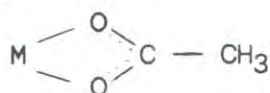
Los ligandos pueden ser clasificados de muchas maneras; así, son descritos como:

a) Ligandos clásicos o donadores simples que actúan como donadores de pares de electrones a iones o moléculasceptoras y forman complejos con todo tipo de ácidos de Lewis, metales, iones o moléculas.

b) Ligandos no-clásicos, enlazantes- π o ligandos ácidos- π , forman complejos con casi todos los metales de transición. Este tipo de interacción es el que ocurre en la retrocoordinación. Los ejemplos de este tipo de ligando son: CO, $R_3P:$, $R_3As:$, Br^- , I^- , CN^- .

Los ligandos pueden ser clasificados también electrónicamente, esto es, de acuerdo al número de electrones con que ellos contribuyen al átomo central, cuando estos son considerados como especies neutras. Así, aquellos que pueden formar un enlace covalente son entonces donadores de un electrón, por ejemplo F, SH y CH_3 . Cualquier compuesto con un par de electrones es un donador de dos electrones, es el caso de $:NH_3$ y $H_2O:$. Los grupos que pueden formar un enlace

sencillo y al mismo tiempo donar pueden ser considerados como donadores de tres electrones, por ejemplo el ión acetato:



Una molécula con dos pares de electrones tal como $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ puede ser considerada como un donador de cuatro electrones y así sucesivamente.

Una tercera manera de clasificar a los ligandos es de aspecto estructural, esto es, por el número de conexiones que presentan con el átomo central. Cuando únicamente un átomo del ligando es enlazado, se le llama monodentado o unidentado, es decir que el ligando dona solo un par electrónico a solo un ión metálico. Cuando un ligando se une por dos átomos, es bidentado; por tres átomos o más es tridentado, tetradentado y así sucesivamente, generalmente llamados multidentados o polidentados [4,20].

Los ligandos polidentados son con frecuencia quelantes que pueden formar un anillo que incluye al átomo del metal. El complejo resultante es llamado quelato. Un ejemplo es el ligando bidentado etilendiamina ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$) el cual forma un anillo de cinco miembros (figura 1a). Un ejemplo más complejo es el ligando hexadentado tal como el ácido etilendiaminotetraacético (figura 1b). Un caso especial de la quelación ocurre con un ligando macrocíclico, un ligando polidentado en el cual varios átomos donadores forman un anillo de apreciable tamaño aún antes de que el complejo sea formado. Un ejemplo lo constituye el anillo porfirina (figura 2 a), el cual se acompleja con fierro en la hemoglobina y con magnesio en la clorofila [28].

Ligandos Macrocíclicos.

Aunque muy pocos trabajos habían sido reportados con ligandos macrocíclicos hasta hace aproximadamente 30 años, el crecimiento en este campo ha sido tal, que

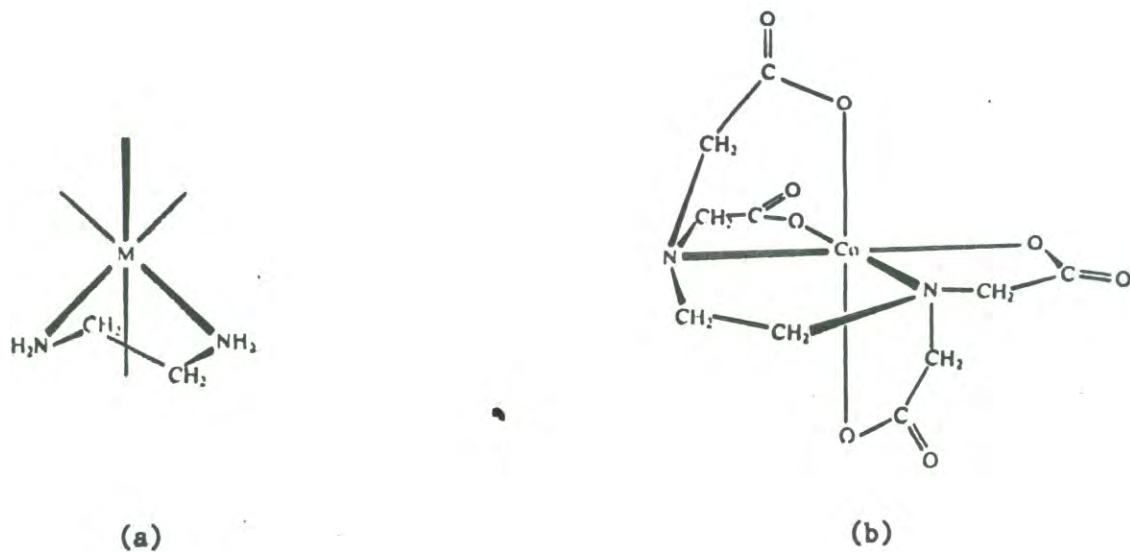
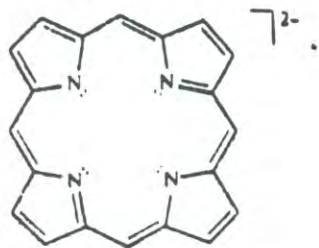
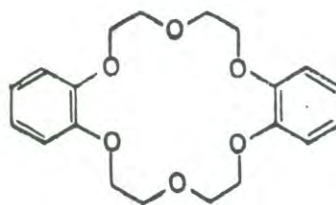


Figura 1. a) Formación del anillo quelato del ligando bidentado etilendiamina.
 b) Complejo de cobalto del ligando hexadentado etilendiamino-tetraacético $[\text{Co}(\text{EDTA})^-]$.

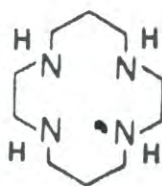
FUENTE: [28]



(a)



(b)



(c)

Figura 2. Ligandos macrocíclicos: a) Porfirina. b) Dibenzo-18-corona-6. c) 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano.

FUENTES: a y c[28], b:[12]

actualmente es tratado como un campo separado de la tradicional química de coordinación de ligandos acíclicos.

Existe una marcada preferencia a los ligandos macrocíclicos sobre los unidentados o bidentados. Esta preferencia se deriva de la mayor estabilidad e incluso inercia de sus complejos, además de las propiedades físicas que con frecuencia resultan de su fuerte campo de ligando [2].

El primer compuesto macrocíclico multidentado sintetizado que demostró capacidad para formar complejos estables con cationes alcalinos y alcalinotérreos, fue el dibenzo-18-corona-6, figura 2 b [11]. La utilidad e inusual propiedad de este poliéter permitieron la preparación de muchos otros y eventualmente los que contienen



en lugar de algunos de los enlaces éter.

Aparecieron así mismo los tetraazamacrociclos, de los primeros tipo aza, seguidos de los triaza y más recientemente los pentaazamacrociclos. Han sido pocos, o tal vez ninguno, los macrociclos que han sido mas estudiados que el 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano, figura 2 c, comunmente llamado cyclam el cual fue reportado hace unos 25 años [12]. Estos ligandos sintéticos son similares en sus estructuras y reacciones a muchos compuestos del tipo macrocíclico que se presentan en la naturaleza y que exhiben una complejación de cationes selectiva [11].

El siguiente paso en este campo ha sido la funcionalización de los ligandos como el derivado del cyclam con capacidad de ocupar tantos como ocho sitios de coordinación, no necesariamente con el mismo ión metálico. Así tambien, triazamacrociclos pueden convertirse a ligandos quadridentados, quinquedentados o hexadentados, dependiendo del número de brazos pendientes unidos y del ión metálico con que se acompleje [2].

El Efecto Macrocíclico.

El término se puede definir, como la gran estabilidad termodinámica de un complejo formado por un ligando polidentado cíclico, cuando se le compara al complejo de un ligando no cíclico análogo.

Cabiness y Margerum (1969) fueron los primeros en observar un aumento en la estabilidad de un complejo con ligando cíclico respecto a uno con ligando no-cíclico; comparando la estabilidad de complejos de cobre-tetraamina macrocíclicos y las estabilidades de sus análogos tetraamina no-cíclicos, encontraron que la estabilidad del complejo macrocíclico es cerca de diez veces más grande que la observada para el no-cíclico; ellos llamaron a este fenómeno "efecto macrocíclico" [11,12]. Hinz y Margerum señalaron que tal efecto no está limitado a ligandos macrocíclicos, sino que se aplica a cualquier ligando en el cual los grupos donadores sean forzados a acercarse unos a otros o de alguna manera intenten protegerse de la solvatación. Así, la terminología usada por Bush et al (1971) de "multiple juxtapositional fixedness" (estabilidad por multiple yuxtaposición) podría considerarse más apropiada.

Muchos intentos se han realizado para determinar el origen, sea entálpico o entrópico, para el efecto macrocíclico, y mientras que algunos autores aseguran que el efecto total tiene origen en ambos [8]; otros señalan que dependiendo del sistema investigado uno de ellos, o ambos orígenes, pueden identificarse para este efecto [11].

Hancock resume las causas de una mayor contribución entálpica tanto para efecto criptato como macrocíclico en tres principales razones [8]:

- a).- Efectos inductivos, como la adición de grupos formadores de puentes.
- b).- Remoción de fuerzas de repulsión electrostática entre átomos donadores adyacentes, al tiempo que el complejo es formado.

c).- Pobre solvatación de los átomos donadores de cavidades restringidas en el ligando libre.

Ampliando este último punto, si se asume que una desolvatación similar del ión metálico ocurre en su reacción tanto con el macrociclo como con el ligando de cadena abierta; entonces, la diferencia estará en la desolvatación de los respectivos ligandos. Tomando en cuenta que ocurra una menor solvatación para los ligandos cíclicos que para sus análogos de cadena abierta, dado que la forma de los primeros es más compacta, puede esperarse que las entalpías para desolvatación del ligando sean menores en el proceso de complejación del ligando macrocíclico, contribuyendo a aumentar la estabilidad termodinámica para el sistema cíclico, en relación al sistema de cadena abierta [17].

Ahora bien, el aumento de estabilidad debido al efecto macrocíclico ha sido atribuido a la lenta velocidad de descomposición de los complejos de iones metálicos con macrociclos, en comparación con sus análogos de cadena abierta.

Aparentemente este efecto está presente en la velocidad de descomposición de, por ejemplo, complejos de Cu^{2+} con tetraaminas cíclicas en donde resulta mucho más lenta que en sus análogos lineales. La disociación de un complejo de un ligando macrocíclico requiere la distorsión del ligando así como el debilitamiento de un enlace de coordinación para la ruptura final, e invariablemente, esto impartirá una más alta estabilidad a los complejos con ligandos cíclicos [11].

Con las evidencias existentes, el efecto macrocíclico no puede ser todavía definido: diferentes sistemas pueden responder con diferentes factores estabilizantes.

Síntesis de Macrocíclicos

Existen muchos y variados procedimientos para la síntesis de ligandos macrocíclicos; sin embargo, este amplio espectro puede dividirse en dos principales categorías. La primera de ellas es la síntesis directa, en la cual el proceso de ciclización procede por una reacción orgánica convencional y no depende de la influencia directa de un ión metálico. En el segundo grupo de reacciones, la generación del producto cíclico está influenciada por la presencia de un ión metálico que actúa como un molde para la reacción de ciclización. Sin embargo, existen procedimientos de síntesis que se componen de ambas reacciones en las que puede ser difícil definir el rol preciso del ión metálico.

Una prioridad en ambos procedimientos es maximizar los rendimientos del producto requerido y esto se logra mediante estrategias las cuales inhiben la competencia de la polimerización lineal y otras reacciones.

Un procedimiento típico para la síntesis directa incluye la reacción en concentraciones equimolares de los dos reactivos, incorporándose los fragmentos requeridos de modo que la condensación ocurra 1:1. Tales reacciones frecuentemente se efectúan bajo condiciones de alta dilución, las cuales tienden a favorecer la ciclización, sobre la condensación intermolecular con otras moléculas de la solución de reacción. Si lo último ocurre, se habrá dado el paso inicial de un proceso de oligomerización o polimerización, y desde luego, no se obtendrá el producto monocíclico requerido [17].

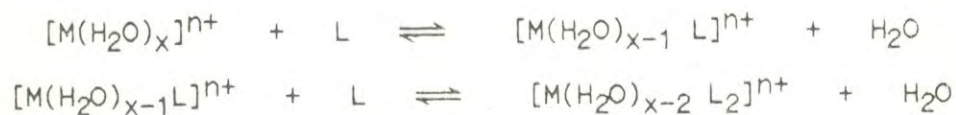
Complejación de Ligandos Macrocíclicos con Cationes

El diseño y síntesis de nuevos ligandos macrocíclicos con diferentes tamaños de cavidad, tipos de átomos donadores, anillos substituyentes, etc. han dado

lugar a una gran variedad y número de compuestos. Pocos de estos macrociclos han sido estudiados con respecto a sus propiedades de complejación con cationes. Sin embargo, los que si lo han sido, muestran un comportamiento de complejación selectiva. El proceso de asociación entre el ión y el macrociclo depende de varios factores relacionados a propiedades características del ligando, del ión reaccionante y del solvente.

Complejacion en Medio Acuoso.

La reacción en medios acuosos puede describirse considerando que cada ión metálico M^{n+} hidratado reacciona con un ligando L, substituyéndose moléculas de agua de su capa de coordinación. Cuando L es un ligando unidentado, sin carga alguna, la formación de los complejos se desarrolla en forma escalonada con substituciones sucesivas de moléculas de agua:



Para un ligando bidentado (L-L), en cada etapa se substituyen dos moléculas de agua:

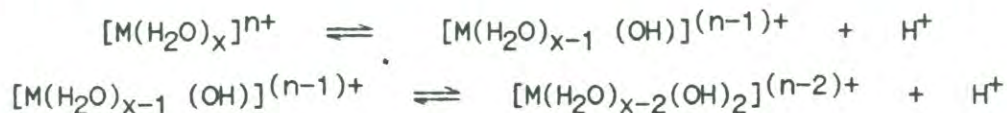


En el caso particular de un ligando multidentado (L_x), en el que x es igual al número de coordinación del metal, todas las moléculas de agua coordinadas pueden substituirse durante la reacción con una molécula del ligando:



Ahora bien, en solución existe siempre la posibilidad de que se desarrollen reacciones competitivas, que pueden afectar el grado de quelación de los iones metálicos.

Los iones metálicos hidratados se comportan como ácidos, y pueden sufrir hidrólisis liberando uno o más protones de las moléculas de agua coordinadas:



El grado de hidrólisis depende de varios factores, incluyendo la potencia de polarización del ión metálico y el pH de la solución. Según estas ecuaciones, es evidente que la formación de los complejos de hidroxilo puede inhibirse mediante la adición de ácido. Aunque este podría causar el efecto deseado de asegurar que el ión metálico esté presente en forma predominante como $[M(H_2O)_x]^{n+}$, puede promover reacciones competitivas como la protonación que involucra al ligando.

Debido a sus propiedades como donadores, los ligandos tienen características básicas, de manera que tienden a reaccionar con los ácidos para crear especies protonadas:



Un ligando bidentado del género de la etilendiamina puede absorber un protón:

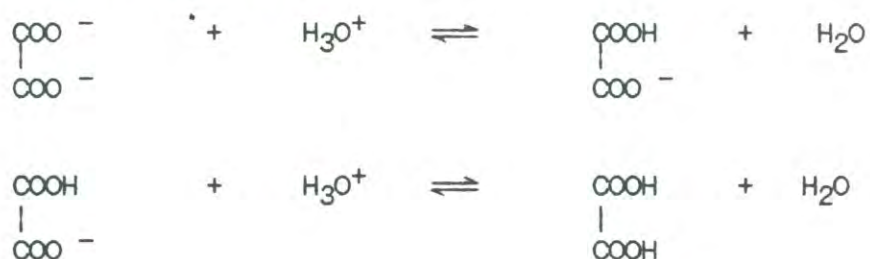


o absorber dos protones:



La cantidad de etilendiamina libre (es decir, la no protonada) disponible para la quelación con el ión metálico y, por consiguiente, el grado al que se desarrolla la formación del quelato, varía en función del pH y con la magnitud de las constantes de equilibrio.

Estas mismas observaciones se aplican a ligandos que se coordinan en la forma de aniones. Por ejemplo, el ión oxalato existe en solución acuosa en equilibrio con sus formas protonadas:



Por tanto, estas reacciones de protonación compiten con la acción quelante del oxalato con los iones metálicos [1].

Condiciones para la Quelación.

Para que se produzca la quelación, el ligando debe contener por lo menos dos átomos donadores capaces de unirse al mismo átomo metálico. Los elementos que actúan como donadores son los más electronegativos, del lado derecho de la tabla periódica de los elementos y se encuentran primordialmente en el grupo V (nitrógeno, fósforo, arsénico y antimonio) y en el grupo VI (oxígeno, azufre, selenio y telurio). Aunque se conocen numerosos complejos con elementos del grupo VII, de los halógenos, los iones de haluros simples se comportan ya sea como ligandos unidentados en complejos mononucleares o bien, en algunas ocasiones, como puentes en complejos polinucleares. Los halógenos que se enlazan en forma covalente no actúan como donadores en los sistemas quelantes.

Los átomos donadores pueden formar parte de un grupo funcional básico o ácido. Un grupo es básico, cuando contiene un átomo portador de un par electrónico no compartido que puede interaccionar con un ión metálico (o con un protón). Algunos de los más importantes son: $-\text{NH}_2$ (amino), $>\text{NH}$ (imino), $>\text{C}=\text{O}$ (carbonilo), $-\text{O}-$ (éter, éster), $-\text{S}-$ (tioéter), $-\text{PR}_2$ (fosfina sustituida)

y $-\text{AsR}_2$ (arsina sustituida). Un grupo ácido es aquel que pierde un protón y se coordina con un átomo de metal; por ejemplo $-\text{COOH}$ (carboxílico), $-\text{SO}_3\text{H}$ (sulfónico), $-\text{PO}(\text{OH})_2$ (fosfórico), $-\text{OH}$ (enólico y fenólico), $-\text{SH}$ (tioenólico y tiofenólico).

Otra condición para la quelación es que los grupos funcionales deben de estar ubicados en el ligando de tal manera que la formación del quelato sea estéricamente posible.

La presencia de grupos voluminosos sustituyentes en otros puntos de la molécula, pueden estorbar o impedir por completo, el acercamiento íntimo entre el ligando y el metal. En este caso la quelación será difícil o realmente imposible de obtener, aún cuando los átomos donadores aparecen correctamente situados. Este efecto se denomina impedimento estérico [1].

Tamaño de la Cavidad del Ligando y Selección del Ión Metálico.

El tamaño de la cavidad de un ligando macrocíclico es un parámetro estructural fundamental, el cual tiene una gran influencia sobre las propiedades de los complejos metálicos resultantes [17].

En la mayoría de los textos de química inorgánica la selectividad en los macrocíclicos se explica por la selectividad de "size-match". De acuerdo a ello, el complejo más estable será formado por un ión metálico y aquel miembro de la serie de macrocíclicos, que presenten la correspondencia más cercana entre el radio iónico del ión metálico y la cavidad del macrociclo.

Estudios realizados de la selectividad en los tetraazamacrociclos han demostrado que estos ligandos son mucho más flexibles de lo que se cree. Así, al menos tres conformaciones trans-I, trans-III y cis-V (figura 3) tienen energía comparable, pero favorecen a diferente tamaño de ión metálico. Por ejemplo, la conformación trans-I favorece a iones metálicos grandes coordinándose con ellos

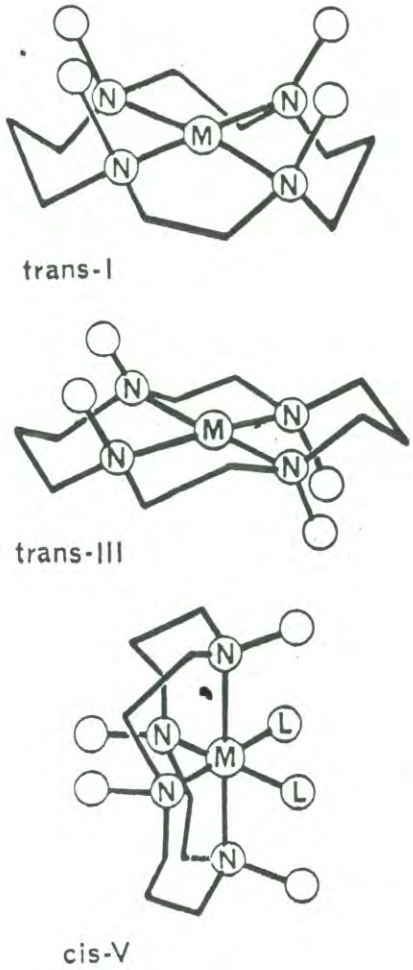


Figura 3. Tres conformaciones comúnmente encontradas en los complejos de tetraazamacrociclos.

FUENTE: [8]

en una posición fuera del plano. En esta situación, los factores que gobiernan la selectividad son muy similares a los de ligandos de cadena abierta, esto es, el tamaño del anillo quelato. Los confusos resultados en los que complejos de iones muy grandes como $Pb(II)$ decrecen en estabilidad conforme el tamaño del anillo macrocíclico se incrementa, se pueden explicar en términos de tamaño del anillo quelato formado. Así, conforme la cavidad del macrociclo se hace más grande, los anillos quelato cambian de anillos de cinco miembros a anillos quelato de seis, los cuales forman tensos ángulos de enlace con iones grandes, y por tanto, complejos menos estables (figura 4a).

Cálculos mecánico moleculares muestran que el pequeño efecto del tamaño del anillo macrocíclico en la estabilidad de los complejos se deriva de la flexibilidad del mismo cuando el anillo es grande. Pequeños anillos pueden ser bastante rígidos como para competir, como factor de control de la selectividad, contra el tamaño del anillo quelato.

El concepto de selectividad de "size-match" parece ser mejor apoyado por el comportamiento de éteres corona. Sin embargo, las evidencias sugieren que un componente importante de la selectividad de "size-match" de éteres corona es, en realidad, una selectividad gobernada por consideraciones de tamaño del anillo quelato. En la figura 4b se muestra un claro ejemplo de lo anterior [8].

Reconocimiento Molecular

La complejación de un ligando L puede efectuarse con diferentes sustratos M1, M2, M3. Sin embargo, dicha asociación puede mostrar selectividad por un sustrato dado, M1 por ejemplo, permitiéndolo preferentemente la formación del complejo específico LM1. Este complejo puede llevar a cabo reacciones

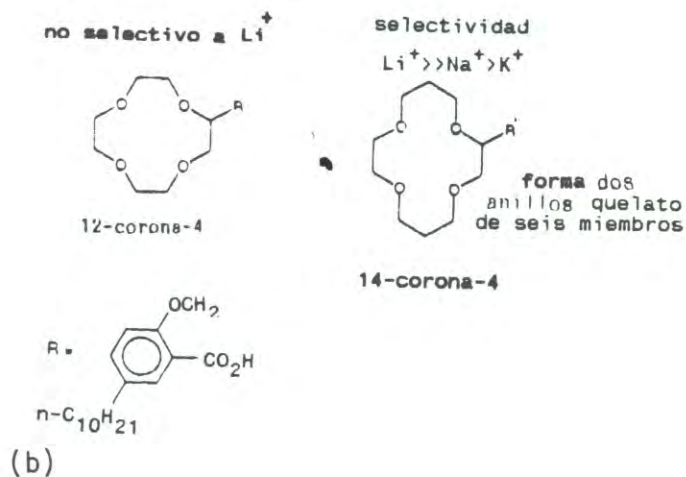
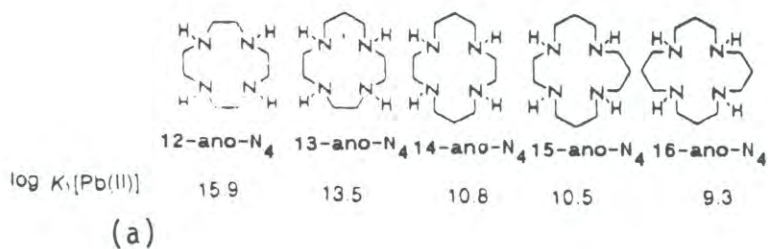


Figura 4. a) Estructuras y constantes de estabilidad para tetraazamacrocíclicos
b) Selectividad para algunos iones metálicos de 12-corona-4 y 14-corona-4.

FUENTE a:[8], b:[9]

específicas y/o permitir el transporte selectivo de un sustrato dado, lo que se conoce como selectividad funcional.

El proceso total del reconocimiento molecular puede considerarse que incluye los dos aspectos antes descritos: un proceso de selección con la formación de un complejo específico y una función específica. El reconocimiento molecular es así, una forma mas elevada de comportamiento molecular que la complejación selectiva sola.

La naturaleza proporciona extraordinarios ejemplos de reconocimiento molecular: tal es el caso de las reacciones enzimáticas y de las interacciones farmaco-receptor.

Los compuestos que realizan reconocimiento molecular generalmente presentan grandes anillos macrocíclicos. Ciclodextranos, ciclofanos y éteres corona presentan la ventaja de que llevan fácilmente al cabo interacciones con otras moléculas que tienen estructuras mas pequeñas. Los éteres corona, por ejemplo, actúan casi exclusivamente sobre sustratos iónicos.

Dos sustratos podrían, en principio, presentar muy similares comportamientos de complejación termodinámica y cinética, pero solo uno de ellos puede ser capaz de llevar a cabo una reacción específica por diferencias geométricas por ejemplo, y de esa manera ser reconocida.

Para alcanzar una complejación selectiva y llevar a cabo funciones específicas, L debe poseer almacenada información química que debe ser leída por M. Se refiere aquí a características que permitirán un control sobre la estabilidad, selectividad, reactividad y propiedades de transporte del complejo. Dichas características incluyen, la topología del ligando (forma, tamaño, conformaciones, quiralidad), sitios de enlace (número, propiedades electrónicas, reactividad) y propiedades de capa (grosor, polaridad). Esta información debe ser proporcionada en el diseño del ligando. Por otro lado, las características

ambientales son también importantes, ya que la naturaleza del medio puede tener una fuerte influencia en el proceso de reconocimiento [16].

Breve Descripción del Desarrollo en la Síntesis de Agentes de Contraste

Los experimentos con agentes de contraste para RMN de imagen se habían enfocado hacia 1983 en tres diferentes tipos de sustancias paramagnéticas. El primer grupo, el de los radicales nitroxil libres, conteniendo un electrón desapareado, mostraron ser relativamente estables, bien tolerados en animales de experimentación y reducir los tiempos de relajación del protón.

El segundo grupo de sustancias paramagnéticas está compuesto por elementos de transición y tierras raras, entre los cuales sobresale el manganeso bivalente Mn^{+2} , que presenta un alto grado de paramagnetismo por sus cinco electrones desapareados. Sin embargo, su oxidación espontánea ocasiona el cambio o pérdida de sus propiedades paramagnéticas, lo que limita su aplicación. Una tercera clase de compuestos paramagnéticos es representada por el oxígeno molecular, el cual sin embargo posee la desventaja de que puede rápidamente perder sus propiedades paramagnéticas al ingresar al organismo, por medio de la formación de oxihemoglobina diamagnética.

Así pues, los esfuerzos se perfilaron hacia la búsqueda de un compuesto que permaneciera estable *in-vivo*, tuviera una poderosa influencia en los tiempos de relajación del protón, y fuera libre de efectos tóxicos en dosis apropiadas para aumentar el contraste *in-vivo*. Mas aún, se hizo esencial el hecho de que el compuesto tuviera especificidad en el tejido o al menos fuera capaz de distribuirse en ciertos compartimientos específicos del organismo vivo.

Se reconoció entonces al gadolinio (Gd), una tierra rara cuyo ión Gd^{3+} tiene siete electrones desapareados, y que posee un poco común efecto de relajación de

spín enrejado sobre los protones. El efecto sobresaliente del gadolinio se observa claramente en la figura 5 que lo compara con otros elementos.

De hecho, de todos los elementos el gadolinio tiene la más fuerte influencia en los tiempos de relajación del protón. Este poderoso efecto relajante del protón puede atribuirse a una compleja interrelación de varios factores, incluyendo la configuración y movilidad de moléculas de hidratación, el fuerte momento magnético, y la proximidad de núcleos de hidrógeno al centro paramagnético.

Dada la pobre tolerancia para los iones gadolinio inalterados, una vía de detoxificación es necesaria para la administración *in-vivo*. En vista de que los átomos de tierras raras no forman enlaces covalentes estables con moléculas orgánicas, la vía para reducir la toxicidad de gadolinio puede ser, y en efecto lo es, la quelación [30].

Con la quelación del gadolinio se disminuye, aunque lejos de eliminarse, la fuerte influencia del gadolinio en los T1 y T2 de relajación del protón; sin embargo, la misma influencia puede alcanzarse, por ejemplo, por el complejo Gd^{III} -dietilentriamino-N,N',N'',N''',N''''-pentaacetato, $[Gd-(DTPA)(H_2O)]^{2-}$, doblando la concentración del mismo [15]. El ligando DTPA aparece en la figura 6a(1).

Este complejo es el primer agente de contraste que ha sido aprobado para su uso en humanos, y se usa hoy en día en los procedimientos de rutina. Dicho complejo paramagnético contiene una molécula de agua de esfera interna que se intercambia rápidamente con el agua en el cuerpo, proporcionando un eficiente mecanismo para el aumento de las velocidades de relajación de los protones del agua. Estos parámetros contribuyen a la intensidad de la señal del NMR y así al contraste de las imágenes.

Una desventaja del complejo $[Gd-(DTPA)(H_2O)]^{2-}$ es que posee carga negativa, la cual, dado que se administra normalmente en dosis de 0.5M, produce una

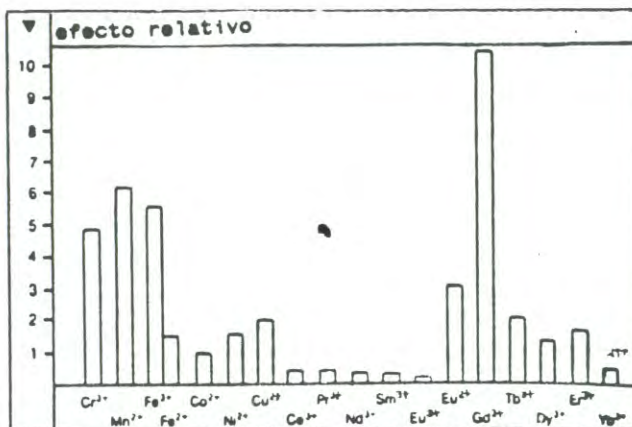
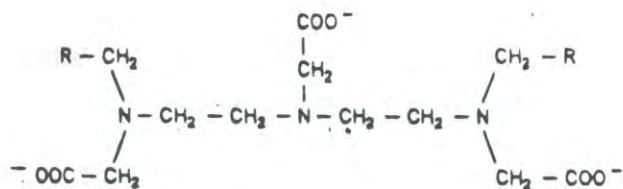
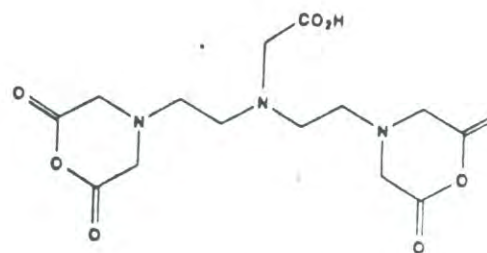


Figura 5. Influencia de iones paramagnéticos en el tiempo de relajación de espín enrejado.

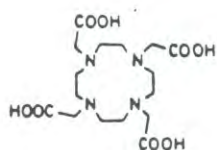
FUENTE: [30]



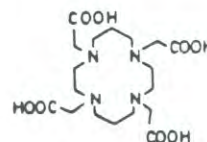
- a) 1. R = COO⁻ DTPA
 2. R = CONHCH₃ DTPA-Bis(metilamida)
 3. R = CONHCH₂CH₃ DTPA-Bis(etilamida)
 4. R = CONHCH₂CH₂CH₃ DTPA-Bis(propilamida)



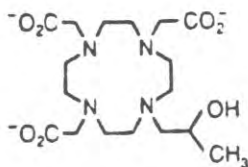
b) DTPA dianhidro



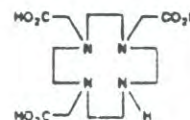
c) DOTA



d) TETA



e) HP-DO3A



f) DO3A

Figura 6. Algunas estructuras de ligandos que han sido acomplejados con Gadolinio.

FUENTES: a:[7], b:[13], c,d:[18], e:[29], f:[6]

osmolalidad relativamente alta bajo condiciones fisiológicas y consecuentemente efectos laterales no deseados.

Así pues, un número considerable de grupos de investigación se han dedicado a la búsqueda de nuevos compuestos que sirvan como agentes de contraste, de manera que superen las características del agente actualmente en uso y represente menos riesgo para el humano [7].

En ese sentido, encontramos reportes de la síntesis de DTPA conjugado a macromoléculas (por ejemplo, anticuerpos) [3,5,14,19,27]. En la mayoría de los casos el quelato se conjuga a la proteína por medio de uniones amida o éster por la simple mezcla del DTPA dianhidro (figura 6b) con la proteína de interés. Sin embargo, se sabe que esta reacción produce una mezcla de mono y diconjugados que tienen afinidades considerablemente reducidas [26].

Haciendo uso del efecto de ciclización se han sintetizado complejos de lantánidos con macrocíclicos, y se ha demostrado que tal efecto proporciona mejores características a los agentes de contraste. Es el caso de los complejos preparados con lantánidos y ligandos como el ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N,N',N'',N'''-tetraacético, DOTA, figura 6c, o el ácido 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-N,N',N'',N'''-tetraacético, TETA, figura 6d. Estos complejos presentan ciertas propiedades que no son exhibidas por los complejos de ligandos similares como EDTA o DTPA. Los quelatos DOTA y TETA de iones lantánidos son marcadamente rígidos y altamente simétricos (simetría C_4 y C_2 , respectivamente) [18]. Estos complejos presentan una elevada estabilidad: particularmente el complejo macrocíclico $Gd(DOTA)^-$ posee una constante de estabilidad termodinámica $\log K = 24.7$, mientras que $Gd(DTPA)^{2-}$ tiene $\log K = 22.3$, lo que proporciona al primero de estos una mayor estabilidad *in-vitro* en suero sanguíneo, que se traduce en una más baja toxicidad en animales y una mayor

relajatividad del protón en campos bajos. Ambos complejos tienen en su esfera interna una molécula de H₂O que se intercambia rápidamente con el solvente agua [26].

Sin embargo, dado que la presencia de carga neta en el quelato constituye un factor negativo para estos compuestos, algunos grupos se avocaron a preparar y caracterizar complejos neutros. Por ejemplo el complejo Gd-DTPA-bis(metilamida) figura 6a(2), posee carga neta cero, lo cual le proporciona características favorables para su uso clínico en concentraciones más elevadas que los agentes usados en rutina. Sin embargo, presenta más baja estabilidad y por consiguiente menor inercia cinética a la disociación de Gd libre *in-vitro* que Gd(DOTA)⁻ (figura 6c); así mismo, presenta mayor Gd residual *in-vivo* en ratón [29].

Por otra parte, Sherry y colaboradores (1988) sintetizaron al ligando DTPA-bis(propilamida), a(4) en la figura 6 [27], mientras que Konings y colaboradores (1990) sintetizaron el ligando DTPA-bis(etilamida), figura 6a(3) por la reacción de condensación entre el anhídrido bicíclico de dietilentriaminopentaacético con etilamina. Posteriormente el complejo Gd-DTPA-bis(etilamida) se obtuvo, a su vez, por reacción con Gd₂(CO₃)₃. Una mínima osmolalidad puede esperarse para este complejo neutro; y de hecho, permite una reducción en tres veces la osmolalidad en relación al dianión [Gd(DTPA)(H₂O)]²⁻ [13].

En otros estudios, Tweedle y col. (1991) prepararon una nueva familia de quelatos de gadolinio estables y altamente solubles en agua. Este grupo obtuvo un nuevo ligando, el 1,4,7-tris(carboximetil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano, DO3A. Este ligando es heptadentado, proporcionando cuatro átomos de nitrógeno en el macrociclo y tres grupos carboxilato pendientes. El ligando puede ser modificado en solo uno de sus nitrógenos, de donde se desprende la variedad de

ligandos que se pueden obtener, para dar un ligando octadentado, el cual puede formar un complejo de Gd(III) neutro que es altamente soluble en agua, inerte a la disociación y substitución del gadolinio, y efectivo como catalizador de la relajación del protón [6]; tales el caso de Gd-HP-DO3A (figura 6e).

Recientemente, este centro reportó la síntesis de nuevos macrociclos de 12, 13 y 24 miembros con grupos acetato pendientes (figura 7). Estos ligandos se obtienen de la reacción de condensación entre EDTA dianhidro (dianhídrido etilendiaminotetraacético) y etilendiamina (macrociclos de 12 y 24 miembros) o propilendiamina (13 miembros) empleando N,N-dimetilformamida como medio de reacción, y pueden esperarse buenas cualidades de ellos, ya que forman quelatos neutros con Mn(II), Pb(II) o Cu(II) y presentan una estructura cíclica que debe conferirles gran estabilidad [10].

Empleando este método de síntesis, en este trabajo se planteó el diseño de ligandos macrocíclicos, con el propósito de preparar complejos neutros de gadolinio que presenten mejores características que las reportadas para otros compuestos y sean potencialmente aplicables en RMN de imagen.

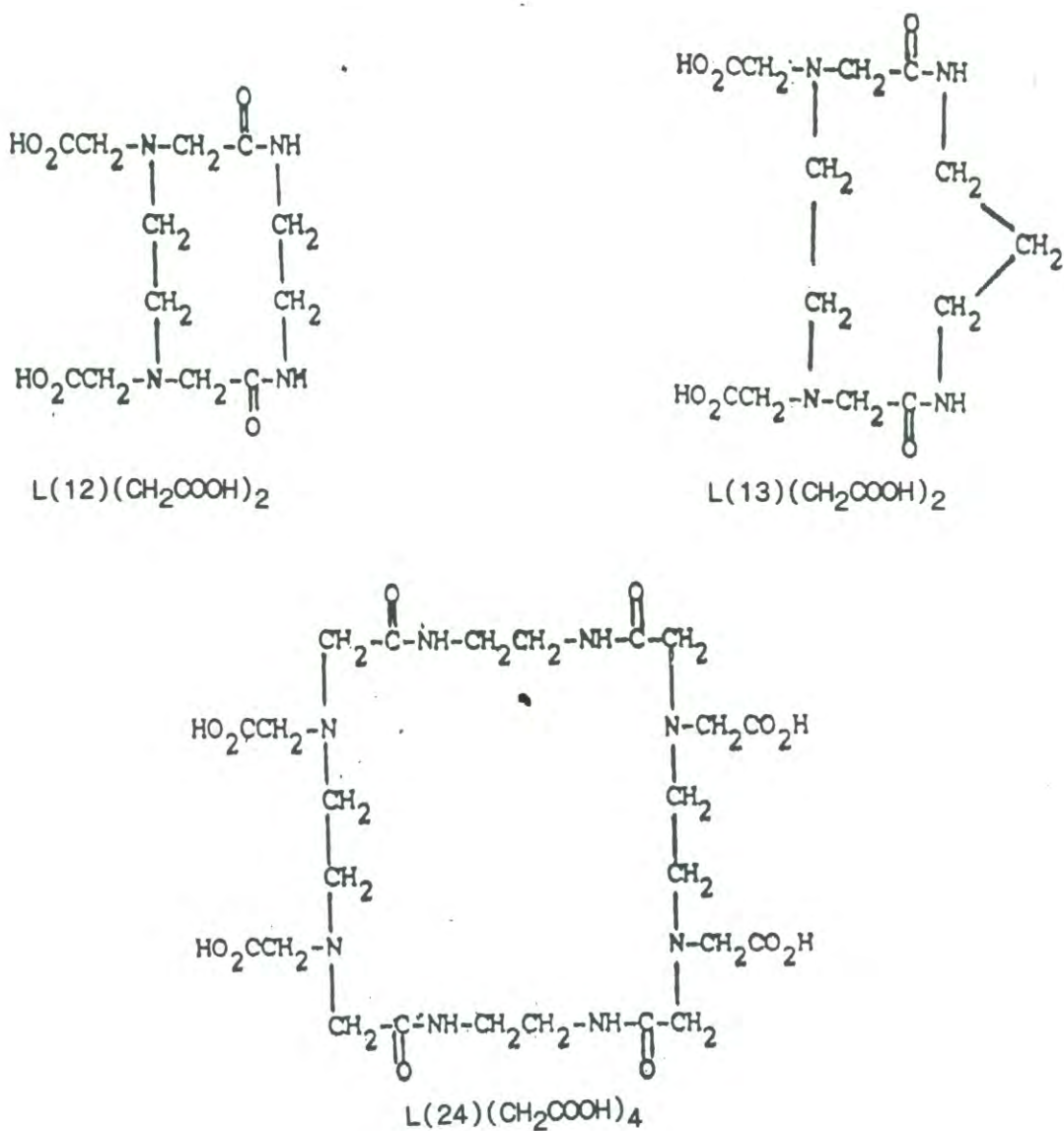


Figura 7. Ligandos macrocíclicos de 12-, 13- y 24-miembros, recientemente preparados en este centro.

FUENTE [10]

PARTE EXPERIMENTAL

Materiales

En este trabajo se emplearon los reactivos que a continuación se enuncian, todos ellos adquiridos comercialmente:

Los ligandos fueron preparados empleando DTPA dianhidro marca Aldrich 98% puro y las diaminas; etiléndiamina marca Fluka al 99.5% de pureza, propiléndiamina 99% puro y butiléndiamina 99% puro, ambos marca Aldrich. Todos ellos se usaron directamente de su contenedor sin purificaciones previas.

Se emplearon diferentes medios de reacción así, N,N-dimetilformamida (DMF) marca Fisher Scientific fué purificada antes de su uso por destilación de una mezcla azeotrópica de agua destilada y benceno marca Merck para análisis. El dimetil sulfóxido (DMSO) marca Aldrich 99.9% puro fue purificado por destilación a vacío; mientras que N,N-dimetilacetamida (DMA) marca Aldrich 99% pura fue primeramente refluja con BaO marca Adrich 90% puro para luego ser destilada. Los detalles de purificación para cada uno de los solventes anteriores se describirán posteriormente.

El $Gd_2(CO_3)_3$ usado en la preparación de los complejos de gadolinio fue de la marca REacton al 99.99% de pureza y se empleó directamente sin purificación previa.

Se utilizó para la precipitación de los ligandos tetrahidrofurano (THF) marca Merck para análisis y en el caso de los complejos su recuperación se efectuó con acetona o etanol, ambos marca Merck y grado análisis.

Síntesis de Ligandos

El método de síntesis de los ligandos es básicamente el mismo que el reportado por Inoue M.B. et. al. 1992. Se construyó un aparato de reacción como el mostrado en la figura 8. En el matraz de tres bocas conteniendo un agitador magnético se ensamblaron un condensador, un embudo de adición y un tubo introductor de nitrógeno. En cada uno de los dos primeros se conectó un desecador con CaCl_2 . Al matraz de reacción se introdujo solvente seco y recién destilado en el que se suspendió cierta cantidad de dianhídrido dietilentriaminopentaacético (DTPA dianhidro). En el embudo de adición se colocó una solución preparada con el solvente seco y recién destilado y la diamina. En este trabajo se probaron tres diaminas: 1,2-diaminoetano, 1,3-diaminopropano y 1,4-diaminobutano que por condensación con el DTPA dianhidro produjeron L-15, L-16 Y L-17, respectivamente. La solución de diamina se añadió gota a gota, con agitación vigorosa y un flujo constante de nitrógeno al matraz de reacción. El tiempo empleado para la adición de una solución con 7.1 mmol de diamina varió entre 3-5 horas según la diamina y a partir de esta relación en condiciones aproximadamente proporcionales; por ejemplo, 3.26 mmol:2.5 horas. Se observó como al adicionar cada gota de solución de diamina, se formaba un sólido blanco, que por efecto de la agitación se suspendió homogéneamente en la solución. Las cantidades exactas de solvente, diamina y DTPA dianhidro que se usaron en cada síntesis así como la temperatura empleada para la adición de la diamina, se especifican en la Tabla 1. Una vez añadido todo el volumen de la solución de diamina, se detuvo el flujo de nitrógeno, y la mezcla se dejó por aproximadamente 16 horas sin agitación y a temperatura ambiente para que se completara la reacción. Se observó como el sólido suspendido se incrementó grandemente después

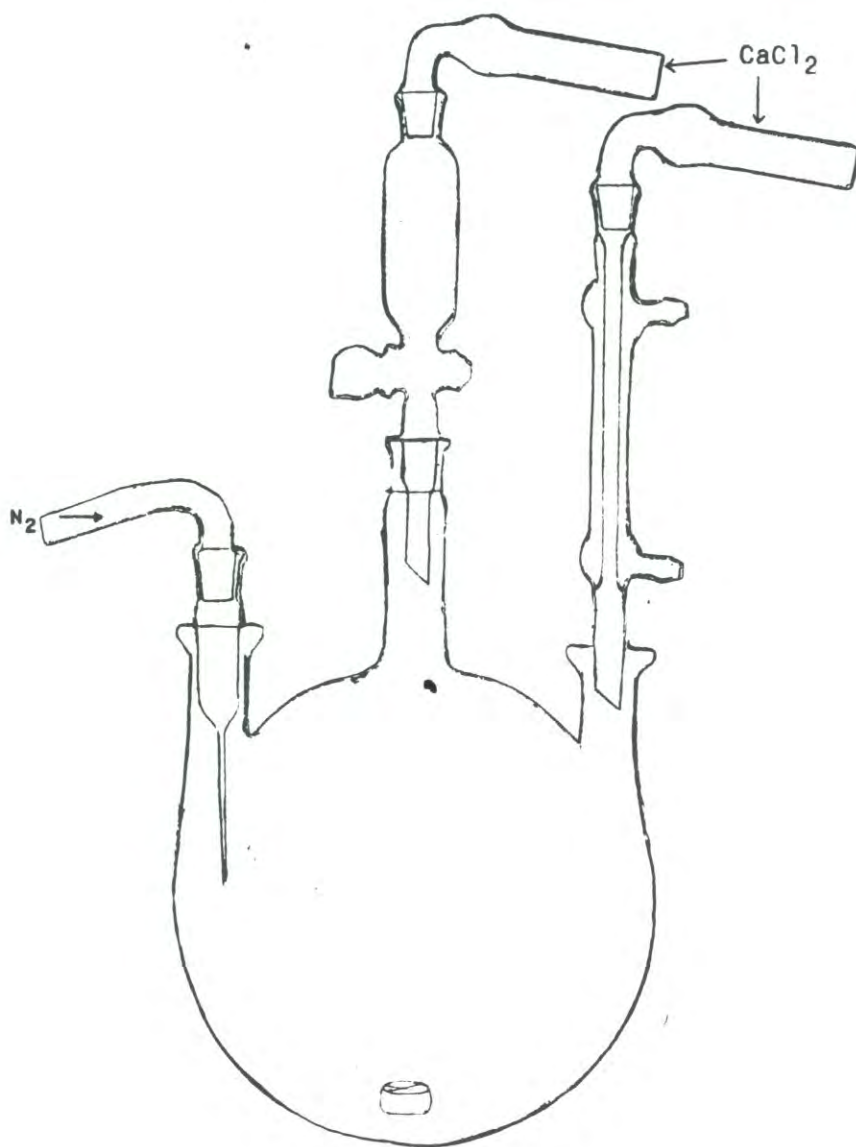


Figura 8. Sistema de reacción para la síntesis de ligandos.

Tabla 1. Descripción de las condiciones de síntesis de los ligandos.

Ligando	DTPA dianhidro		Diamina		Solvente(ml)			T/t ^a °C/Horas
	g	mmol	ml	mmol	Nombre	DTPA	Diamina	
L-15DMF	2.5370	7.10	0.48 ^b	7.11	DMF	350	50	Ambiente
L-16DMF0	1.5000	4.20	0.35 ^b	4.20	DMF	200	100	0°/2
L-16DMF25	1.0812	3.02	0.27	3.26	DMF	150	20	25°
L-16DMF40	2.5000	6.99	0.58 ^b	6.99	DMF	350	50	40°/7
L-16DMSO	1.0254	2.87	0.26	3.11	DMSO	150	20	Ambiente
L-16DMA	1.0092	2.82	0.25	3.02	DMA	150	20	Ambiente
L-17DMF	0.7241	2.03	0.22	2.19	DMF	150	20	Ambiente
L-17DMSO	0.8000	2.24	0.24	2.40	DMSO	130	20	Ambiente
L-17DMA	1.0296	2.88	0.31	3.09	DMA	150	20	Ambiente

a Temperatura/tiempo

b Sin exceso

de este tiempo. Dicho sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró en un rotavapor marca Sibata-Buchi modelo RE111 a una presión de 5mm de Hg y temperatura menor o igual a 40 °C para las síntesis efectuadas usando DMF como medio de reacción; a 44 °C o menos, en el caso de DMA y a 49 °C o menos cuando se utilizó DMSO. En todos los casos, tras la evaporación se obtuvo un líquido aceitoso color amarillo brillante, al cual se le añadieron cuidadosamente 40 ml de tetrahidrofurano con lo que se formó un precipitado de laminillas delgadas de colores amarillo tenue y blanco que se desprendieron fácilmente de las paredes del matraz. Este producto se lavó con un volumen igual de THF y se puso a secar a vacío por un tiempo de 7 horas. El procedimiento de purificación de los productos se explicará más adelante.

Efecto de la Temperatura de Síntesis

Con el objeto de evaluar el efecto de la temperatura de síntesis sobre el rendimiento de reacción, se preparó a diferentes temperaturas L-16. Se realizó la síntesis a bajas temperaturas, empleando un baño de salmuera que mantuvo la temperatura entre 2 y 4 °C durante el tiempo en que se adicionó la diamina para posteriormente retirar el baño y dejar por aprox. 16 horas para que se completara la reacción. La síntesis se efectuó además a temperatura ambiente durante el desarrollo total de la misma, y por último calentando a 40 °C por el tiempo de adición de la diamina y por dos horas más, para luego eliminar el baño y dejar por 16 horas a temperatura ambiente.

Efecto del Solvente

Con el propósito de mejorar el rendimiento de síntesis de L-16 y L-17 se probó empleando otros medios de reacción; así, se seleccionaron solventes de elevada polaridad tales como dimetilsulfóxido (DMSO) y dimetilacetamida (DMA); obteniéndose en cada caso a L-16DMSO, L-17DMSO y L-16DMA, L-17DMA; así como también a L-15DMF, L-16DMF y L-17DMF cuando se usó DMF como medio de reacción. Todos los solventes fueron previamente purificados como se señala a continuación.

Purificación de N,N-Dimetilformamida (DMF).

La DMF puede presentar como contaminante a la dimetilamina que es producto de su descomposición, y la cual puede provocar serias interferencias en las reacciones, dando lugar entre otras, a bajos rendimientos. La dimetilamina presenta elevada solubilidad en agua, así que se incorporó un 2.5% de agua destilada en la DMF para eliminarla. Posteriormente se llevó a cabo una destilación azeotrópica empleando benceno al 10% V/V. Benceno y agua fueron destilados a presión atmosférica, la primera parte a una temperatura de 80 °C y para el resto fue necesario incrementarla hasta 110 °C. Este destilado se desechó. Al DMF libre de benceno y agua se le añadió inmediatamente tamiz molecular 13X grado 542, de 4-8 mesh y tamaño efectivo de poro de 10 Å y se dejó por 24 horas para eliminar cualquier residuo de aminas e incluso de agua. Se decantó y el sobrenadante se destiló a 76 °C y 39 mm de Hg en un aparato de destilación perfectamente limpio y seco. Este destilado, se trató para eliminar vestigios de agua que pudieran estar presentes, empleando para este propósito tamiz molecular de 8-12 mesh y tamaño de poro de 4 Å por una noche, agitando ocasionalmente. Inmediatamente después el solvente puro fue usado para las síntesis de L-16DMF Y L-17DMF.

Purificación De Dimetilsulfóxido (DMSO).

El dimetilsulfóxido usado para la síntesis se destiló a una temperatura de 85 °C y 25 mm de Hg; el solvente destilado se trató con tamiz molecular de 8-12 mesh y tamaño de poro de 4 Å por una noche con el propósito de eliminar el agua que pudiera estar presente. Pasadas las 24 horas el solvente se usó para las síntesis de L-16DMSO y L-17DMSO.

Purificación de N,N-Dimetilacetamida (DMA).

N,N-dimetilacetamida fue mantenida en agitación con BaO en una concentración de 100g por litro por una noche, posteriormente se llevó a un sistema de reflujo, donde permaneció por una hora una vez que la temperatura alcanzó los 165 °C empleando un baño de aceite. Se enfrió y decantó para separar el solvente que luego fue destilado a vacío a una temperatura de 58 °C y presión de 11.4 mm de Hg. El destilado se trató con tamiz molecular de 8-12 mesh y tamaño de poro de 4 Å por una noche, agitando ocasionalmente. Al término de ese tiempo se decantó y el solvente se usó para la síntesis de L-16DMA y L-17DMA.

Purificación de los Ligandos

L-16DMF y L-17DMF.

Los productos secos se disolvieron separadamente en agua destilada en una proporción de 1g por 2 ml obteniéndose en todos los casos una solución amarilla. Posteriormente se dejó en reposo por espacio de una hora después de la cual, se distinguió la formación de un sólido blanco suspendido; se filtró y se separó el sólido blanco y el líquido amarillo, de este último se extrajo un precipitado color crema tras la adición de aproximadamente 20 ml de tetrahidrofurano (THF).

Estos sólidos color blanco y crema constituyeron el producto de interés, esto es, el ligando. Posteriormente cada producto se secó a vacío por espacio de 7 horas.

L16-DMSO Y L17-DMSO.

Cada uno de los productos secos fueron disueltos por separado en una proporción de 1g por 3 ml de DMF, la solución se filtró y al filtrado se añadieron 30 ml de THF para obtener en cada caso un sólido color blanco. El precipitado se lavó con THF y se secó a vacío por 7 horas.

L-16DMA y L-17DMA.

Se procedió de la misma forma que en el caso anterior purificando con DMF y precipitando con THF. Los productos se secaron a vacío por 7 horas.

Preparación de los Complejos Metálicos

Los complejos metálicos de gadolinio (Gd), Gd-L15DMF, Gd-L16DMF y Gd-L17DMF fueron preparados por reacción de $Gd_2(CO_3)_3$ con los ligandos L-15DMF, L-16DMF y L-17DMF, respectivamente. Las cantidades de ligando y carbonato usadas para cada síntesis aparecen en la tabla 2. Los ligandos L-16DMF y L-17DMF se disolvieron en 20 ml de agua deionizada y se hicieron reaccionar con $Gd_2(CO_3)_3$ en un 10% de exceso y a una temperatura de 40 °C con agitación, por una noche. Los sólidos que no reaccionaron fueron separados por filtración. Del filtrado se obtuvo el complejo metálico de gadolinio; así, para recuperar a Gd-L16DMF se empleó acetona para precipitarlo mientras que Gd-L17DMF pudo precipitar con acetona o con etanol indistintamente. La preparación de Gd-L15DMF fué básicamente igual a los anteriores con la diferencia de que la reacción permaneció por 48 horas, enseguida se filtró y el filtrado se concentró por

Tabla 2. Descripción de las condiciones de síntesis de los complejos de gadolinio.

Nombre	Ligando (g)	Gd ₂ (CO ₃) ₃ (g)	Tiempo de Reacción Horas	Temperatura °C
L-15DMF	0.5285	0.3443	48	40
L-16DMF	0.2313	0.1458	24	40
L-17DMF	0.1000	0.0611	24	40

acción de una corriente de aire hasta la mitad de su volumen (10 ml aproximadamente); se le añadieron 80 ml de etanol absoluto y se reposó por una noche, se agitó unos minutos, se reposó ahora por 10 minutos y finalmente se filtró para obtener la fracción principal de Gd-L15DMF. Fracciones menos importantes del complejo que se encontraban ocluidas en el $Gd_2(CO_3)_3$ que no reaccionó, se recuperaron por medio de repetidos lavados con 30 ml de H_2O deionizada, agitación y calentando a 40 °C por dos horas. Se filtró y el filtrado se concentró con una corriente de aire hasta tener 40 ml (10 horas aproximadamente), luego se añadieron 80 ml de etanol y se dejó en reposo por 24 horas después de las cuales aparecieron pequeños cristales del complejo que fueron separados por filtración. El complejo se secó a vacío por 5 horas.

Preparación de Monocristales

El monocristal de Gd-L16DMF se obtuvo en este laboratorio mediante una técnica de difusión lenta como se explica a continuación. En un tubo de vidrio de 5 mm de diámetro se colocó 0.1 ml de una solución concentrada de Gd-L16DMF. Por encima de la solución del complejo, con extremo cuidado para evitar el rose con las paredes del tubo o la formación de turbulencia, se depositaron 0.1 ml de H_2O deionizada, y enseguida 1.5 ml de acetona el tubo se tapó perfectamente y se introdujo a un termo que contenía agua con el propósito de mantener a temperatura constante el tubo y su contenido; favoreciendo de esta manera la formación del cristal. Así permaneció sin movimiento por algunas semanas hasta que la colonia alcanzó el crecimiento adecuado.

Los monocristales de Gd-L15DMF y Gd-L17DMF fueron obtenidos en la Universidad de Arizona mediante evaporación lenta en solución acuosa.

Estudios Espectroscópicos

Se prepararon pastillas con KBr de los ligandos L-16DMF y L-17DMF, y de los complejos con gadolinio Gd-L15DMF, Gd-L16DMF y Gd-L17DMF para obtener su espectro de infrarrojo. Para tal efecto se empleó un espectrofotómetro Perkin Elmer modelo 1420.

Los estudios de resonancia magnética nuclear fueron de gran importancia en el desarrollo de este trabajo; así, se obtuvieron los espectros de RMN para L-15DMF, L-16DMF, L-17DMF, L-16DMSO, L-17DMSO, L-16DMA y L-17DMA a partir de soluciones al 1% en D₂O mediante un espectrómetro Bruker WM 250 en la Universidad de Arizona. Se empleó 2,2-dimetil-2-silapentano-5-sulfonato de sodio (DSS) como referencia interna.

Los análisis de rayos-X de los monocristales se realizaron en la Universidad de Arizona empleándose un difractorómetro Enraf-Nonius CAD4 para el análisis de Gd-L15DMF, y un difractorómetro Syntex P2₁ para el estudio de los cristales de Gd-L16DMF y Gd-L17DMF.

RESULTADOS Y DISCUSION

En este trabajo se sintetizaron los ligandos macrocíclicos L-15, L-16 y L-17 por la condensación del dianhídrido DTPA y etiléndiamina, propiléndiamina y butiléndiamina, respectivamente. Esta reacción también puede conducir a la polimerización, por lo que se emplearon condiciones de alta dilución y solvente polar para favorecer la reacción de formación de los macrocíclicos. Aún así, se presentó una importante competencia por la reacción de polimerización en todos los casos. Con el fin de minimizar tal competencia, se estudió el efecto de distintas temperaturas y medios de reacción sobre el rendimiento del macrocíclico obtenido.

Para la síntesis de L-16DMF se estudió el efecto de la temperatura de reacción sobre el rendimiento de síntesis, manteniendo constantes el resto de los factores (solvente, tiempo de adición de la diamina, concentración de reactantes). En la tabla 3 se presentan los rendimientos de reacción obtenidos a las diferentes temperaturas. Se encontró que a temperatura ambiente se obtiene el mejor resultado.

Por otra parte, se probó el efecto del solvente utilizando para ello DMF, DMSO y DMA como medio de reacción en las síntesis de L-16 y L-17 a temperatura ambiente. Del mismo modo que en el caso anterior, se mantuvieron sin cambio el resto de las condiciones. En la tabla 4 se presentan los rendimientos obtenidos en cada caso.

Se observa como para L-16, DMA produce el mejor resultado (52% de rendimiento), luego DMF (28.83%) y solo un 13.63% de producto al emplear DMSO.

Tabla 3. Rendimiento de la reacción para la síntesis de L-16DMF a diferentes temperaturas.

	Temperatura (°C)	Rendimiento (%)
L-16DMF0	0	0
L-16DMF25	25	28.83
L-16DMF40	40	13.65

Tabla 4. Rendimiento de la reacción para la síntesis de L-16 y L-17 con diferentes medios de reacción.

	Solvente	Rendimiento(%)
L-16DMF	DMF	28.83
L-16DMSO	DMSO	13.63
L-16DMA	DMA	52.00
L-17DMF	DMF	53.30
L-17DMSO	DMSO	9.64
L-17DMA	DMA	6.15

En contraste con lo observado por L-16, DMF genera el mayor rendimiento para la síntesis de L-17 (53.30%), mientras que con DMSO y DMA el rendimiento es de solo 9.64% y 6.15%, respectivamente.

Un inesperado comportamiento se observó en estos casos, ya que DMA produce marcada diferencia en el rendimiento respecto a DMF, cuya polaridad es muy semejante a la del primero; además, DMSO que es un solvente significativamente más polar que los anteriores da lugar a bajos rendimientos. De estos resultados puede concluirse que DMA es el solvente óptimo para la síntesis de L-16; mientras que, para L-17, el empleo de DMF da lugar a mejores rendimientos. Sin embargo, es probable que estos resultados estén siendo influenciados por la presencia de contaminantes en los solventes utilizados, a pesar de la cuidadosa purificación a la que fueron sometidos.

Caracterización de los Ligandos Macrocíclicos.

L-15

El análisis elemental del polvo fino de color blanco obtenido de la reacción entre DTPA dianhidro y etiléndiamina conduce a la fórmula molecular ($C_{16}H_{27}N_5O_8 \cdot 2H_2O$). En la tabla 5 aparecen los valores del análisis elemental calculado y encontrado. En la figura 9 se observa la estructura del ligando y los diferentes tipos de protones presentes. En la figura 10 se presenta el espectro de resonancia magnética del 1H generado por L-15DMF. Se observan cinco señales: en $\delta = 3.29$ ppm la señal ancha corresponde a los protones b_1 y b_2 , los cuales presentan desplazamientos muy cercanos por lo que las señales se traslapan; a $\delta = 3.42$ ppm aparece un singulete asignado a los protones tipo a , mientras que en 3.68 ppm el singulete corresponde a los protones d . Cercano a este último en 3.73 ppm se observa el singulete producido por los protones c y

Tabla 5. Composición y datos del análisis elemental para los ligandos L-15DMF, L-16DMF y L-17DMF.

MUESTRA			% C	% H	% N
L-15DMF	$C_{16}H_{27}N_5O_8 \cdot 2H_2O$	encontrado	42.41	6.81	15.31
		calculado	42.38	6.89	15.44
L-16DMF	$C_{17}H_{29}N_5O_8 \cdot 3H_2O$	encontrado	41.80	6.94	14.06
		calculado	42.06	7.27	14.42
L-17DMF	$C_{18}H_{31}N_5O_8 \cdot 2H_2O$	encontrado	44.90	7.01	14.26
		calculado	44.90	7.32	14.54

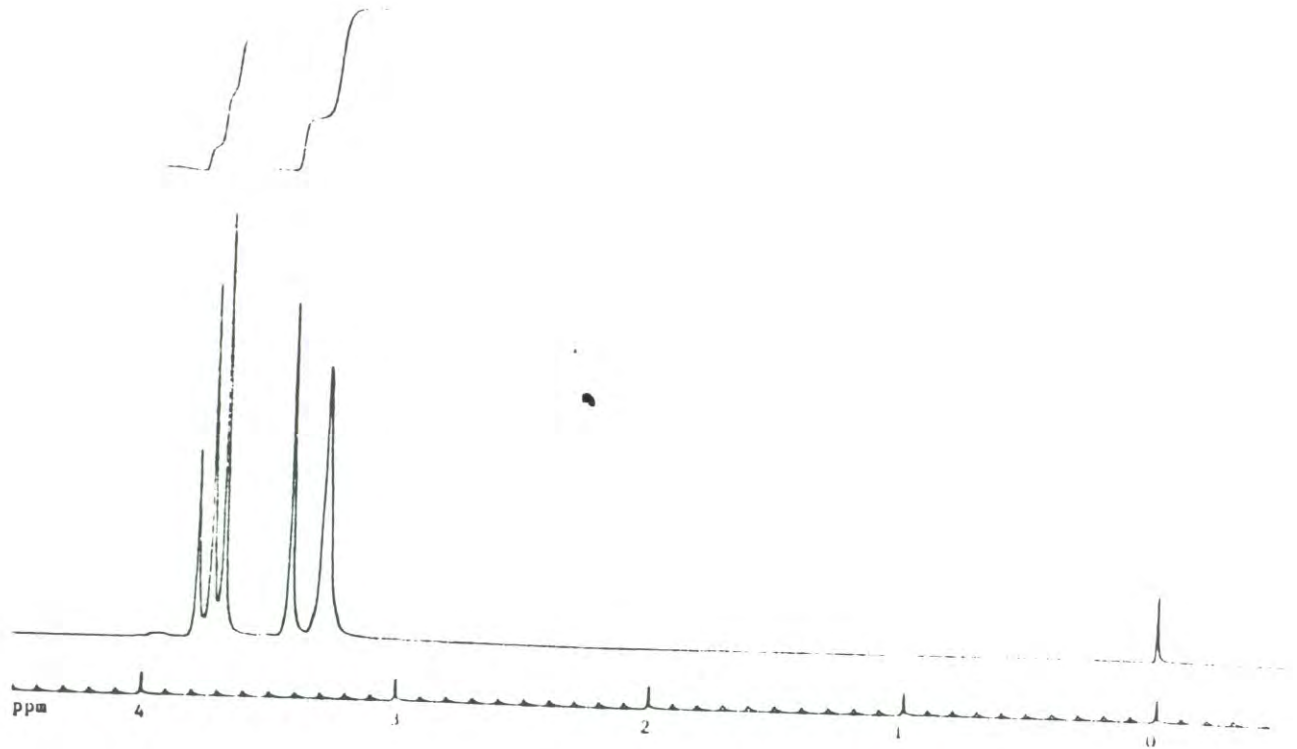


Figura 10. Espectro de resonancia magnética nuclear del ligando L-15DMF en agua deuterada con DSS como referencia interna.

finalmente en 3.78 ppm el singulete de los protones tipo e. Las cinco señales se observan a razón aproximada de (2+2):2:2:2:1.

L-16

Un polvo fino color blanco, fue obtenido después de repetidas purificaciones del producto de la reacción entre DTPA dianhidro y propiléndiamina. El análisis elemental encontrado y calculado para L-16DMF, aparecen en la tabla 5. Se calculó la fórmula molecular $(C_{17}H_{29}N_5O_8) \cdot 3H_2O$ para este ligando. En la figura 11 se presenta el espectro de infrarrojo de L-16DMF25. Se observan las bandas características del grupo amida, lo cual apoya la formación del macrocíclico. En 3424 cm^{-1} aparece una banda generada por la vibración de estiramiento de N-H amida, en 1624 y 1567 cm^{-1} las bandas amida I y amida II respectivamente, resultantes del acoplamiento de las vibraciones de flexión en el plano de N-H y estiramiento de C=O de amida. Se observa además una banda en 1716 cm^{-1} , que se asigna a la vibración del carbonilo del grupo ácido.

El espectro de RMN de L-16DMF aparece en la figura 12 y en la figura 13 se señalan los tipos de protones presentes. En 1.83 ppm se observa un quintuplete debido a los protones a_1 que se acoplan a los protones a_2 . Las señales en el rango de 3.25 a 3.45 ppm se atribuyen a los multipletes generados por los protones a_2 , b_1 y b_2 , cuyos desplazamientos son un tanto semejantes y en consecuencia las señales se traslapan. El singulete en 3.69 ppm se asigna a los protones e, mientras que en 3.75 y 3.93 ppm aparecen los singuletes asignados a los protones d y c respectivamente. Estas señales aparecen a razón aproximada: 1:(2+2+2):1:2:2. El espectro de RMN para el ligando L-16DMSO se presenta en la figura 14 encontrándose las señales características. En 1.88 ppm el quintuplete por los protones a_1 . En el rango de 3.22 a 3.45 ppm aparecen los multipletes producidos por los protones a_2 , b_1 y b_2 . A 3.72 ppm se observa la superposición

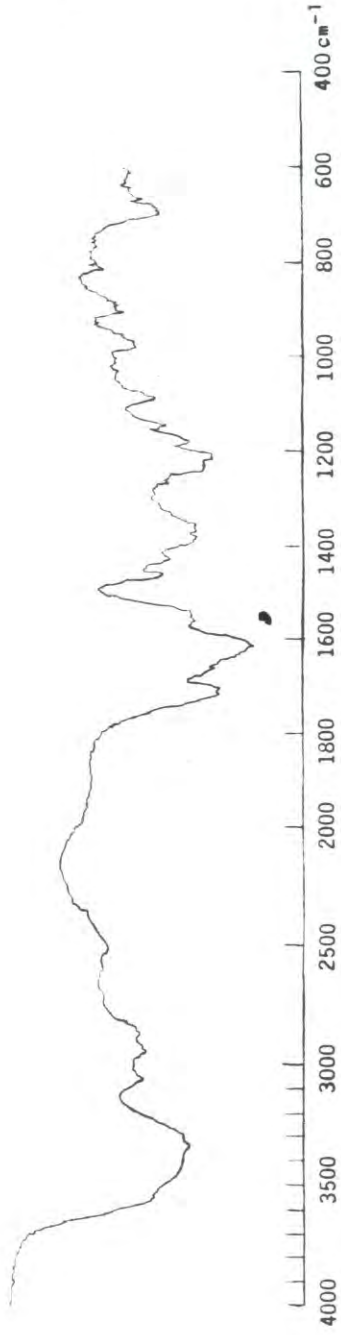


Figura 11. Espectro de infrarrojo del ligando L-16DMF25.

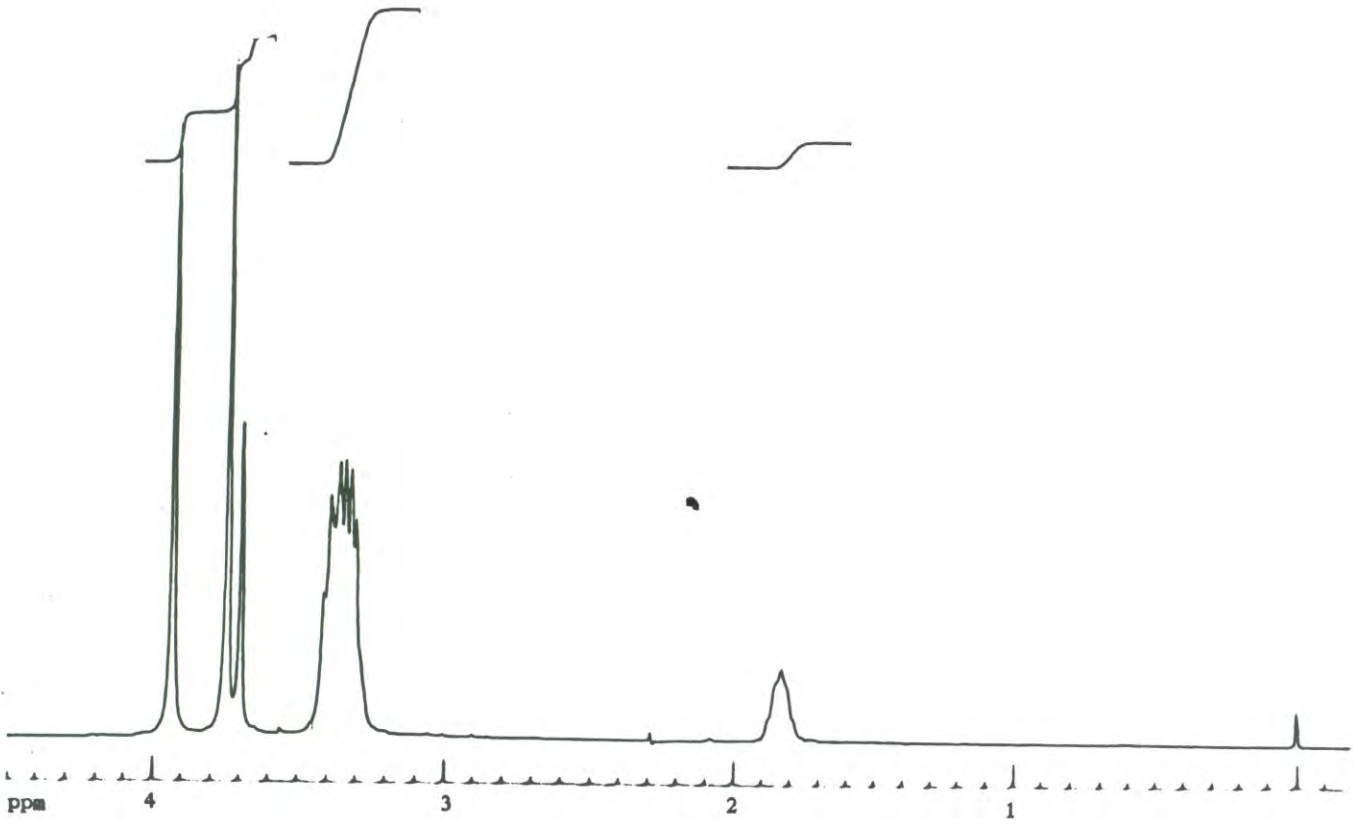


Figura 12. Espectro de resonancia magnética nuclear del ligando L-16DMF en agua deuterada con DSS como referencia interna.

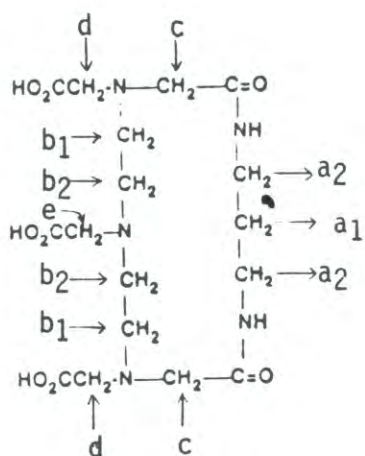


Figura 13. Asignación protónica para el ligando L-16.

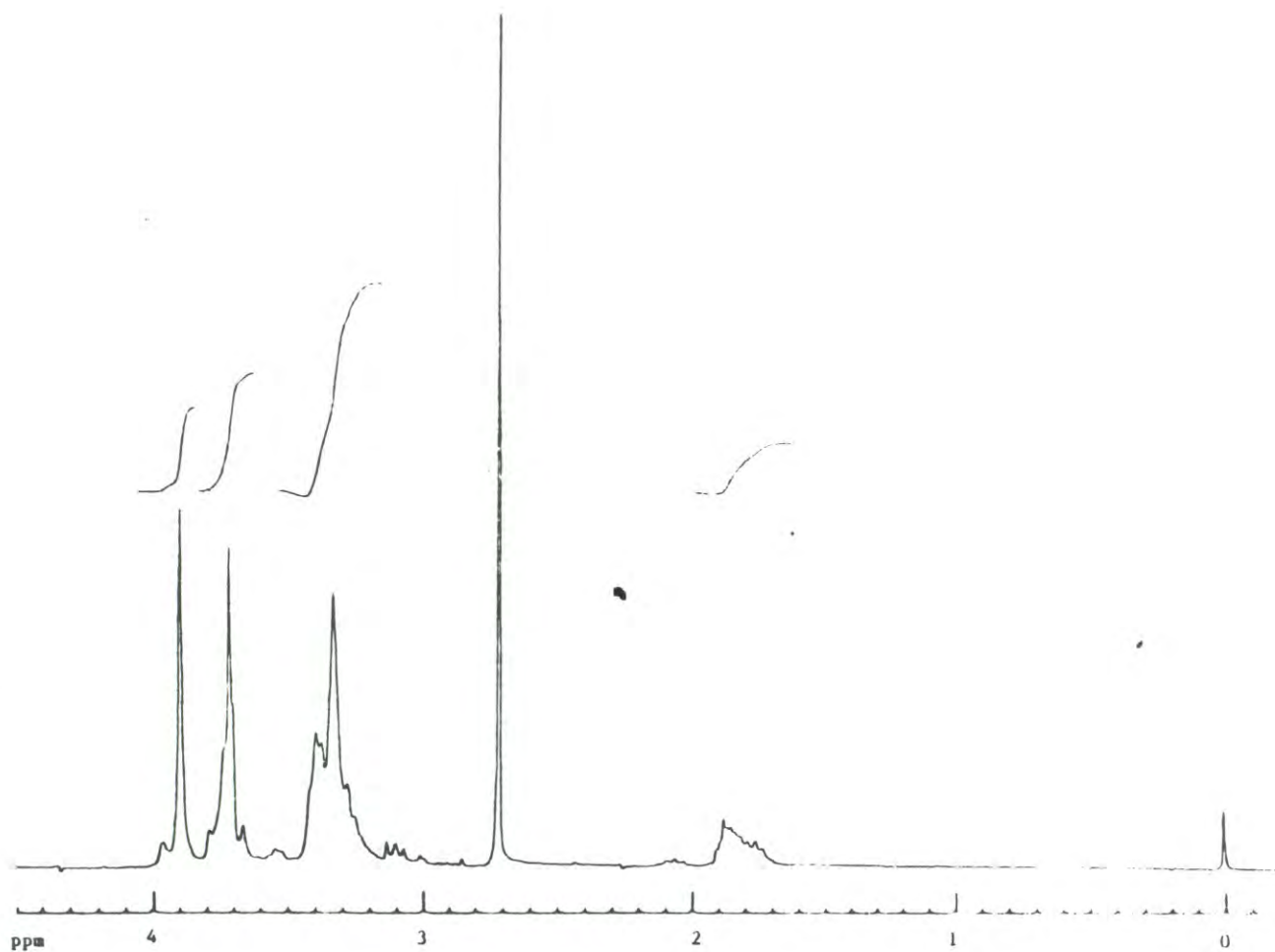


Figura 14. Espectro de resonancia magnética nuclear del ligando L-16DMSO en agua deuterada con DSS como referencia interna.

de las señales singulete de los protones tipo d y e, y por último en 3.90 ppm un singulete que se asigna a los protones c. La intensa señal en 2.74 ppm se asigna a DMSO. La razón aproximada entre las señales indica: 1:(2+2+2):(2+1):2. En la figura 15 se presenta el espectro de resonancia de L-16DMA; nuevamente aparecen las señales típicas del ligando con dieciséis miembros en el anillo: 1.83(q) originado por los protones a_1 , en el rango de 3.24 a 3.46 ppm multipletes de los protones a_2 , b_1 y b_2 ; y en 3.70(s), 3.74(s) y 3.92 ppm(s) las señales asignadas a los protones e, d y c respectivamente. La razón aproximada para las señales de este espectro es: 1:(2+2+2):1:2:2. Las señales en 2.09, 2.90 y 3.05 ppm pertenecen a DMA.

L-17

Un polvo color blanco fué obtenido, luego de repetidas purificaciones del producto de las síntesis realizadas a partir del dianhídrido del DTPA y butilendiamina. El análisis elemental calculado y encontrado de L-17DMF aparece en la tabla 5. A partir de esos datos se determinó la fórmula molecular: $C_{18}H_{31}N_5O_8 \cdot 2H_2O$. En la figura 16 se presenta el espectro de infrarrojo de este ligando. Al igual que en el caso anterior, las bandas características del grupo amida están presentes: en 3445 cm^{-1} se distingue la banda producida por la vibración de estiramiento de N-H amida y en 1622 y 1560 cm^{-1} las bandas amida I y amida II, respectivamente. En 1715 cm^{-1} aparece la banda relacionada a la vibración del carbonilo del grupo ácido.

En la figura 17 se aprecia la asignación protónica correspondiente a L-17. En el espectro de RMN de la figura 18, que corresponde a L-17DMF, se observa en 1.59 ppm la señal asignada a los protones a_1 . En 3.29 ppm la señal corresponde a los multipletes traslapados y no resueltos de los protones a_2 , b_1 y b_2 , pero que, a las condiciones en que se obtuvo el espectro, aparecen como una señal

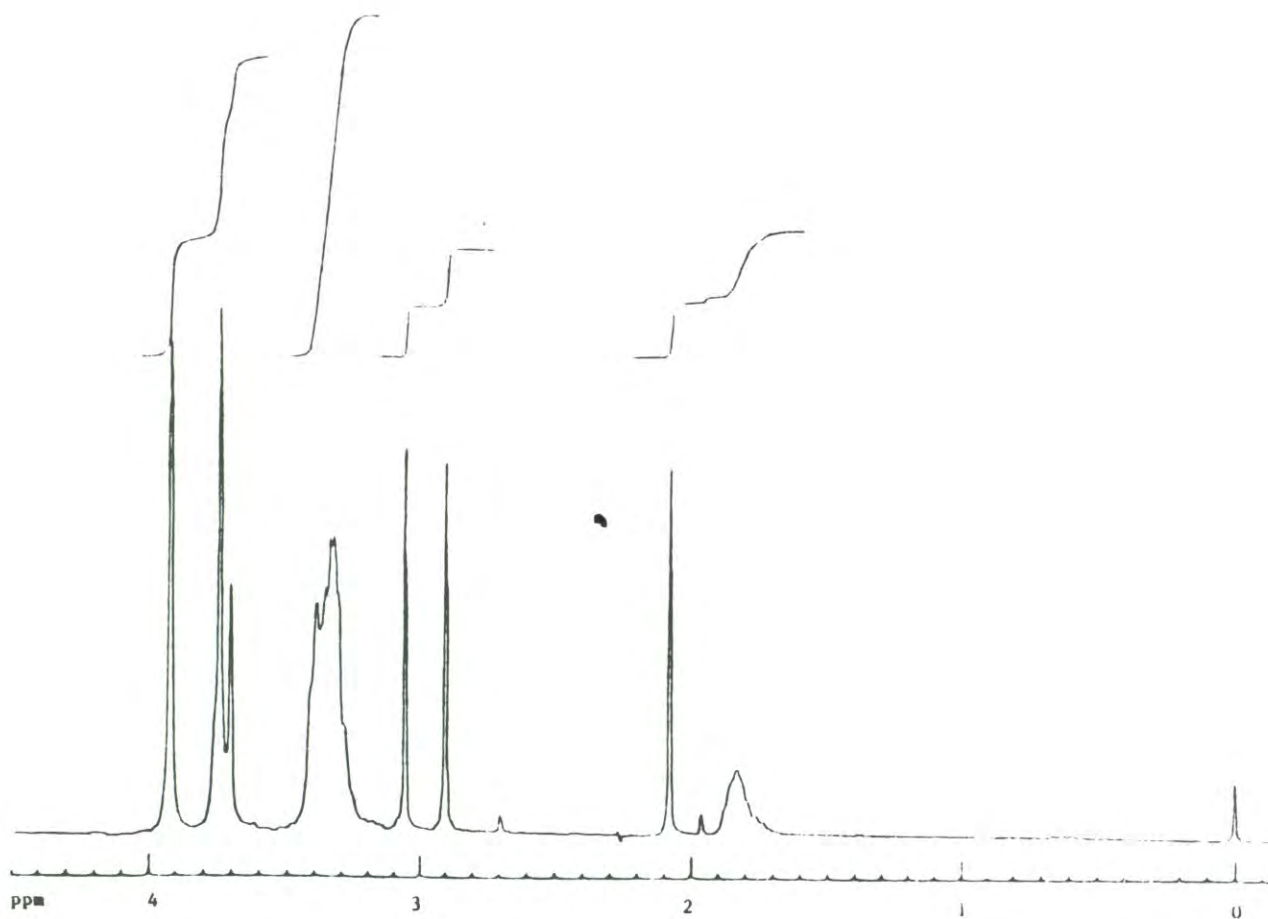


Figura 15. Espectro de resonancia magnética nuclear del ligando L-16DMA en agua deuterada con DSS como referencia interna.

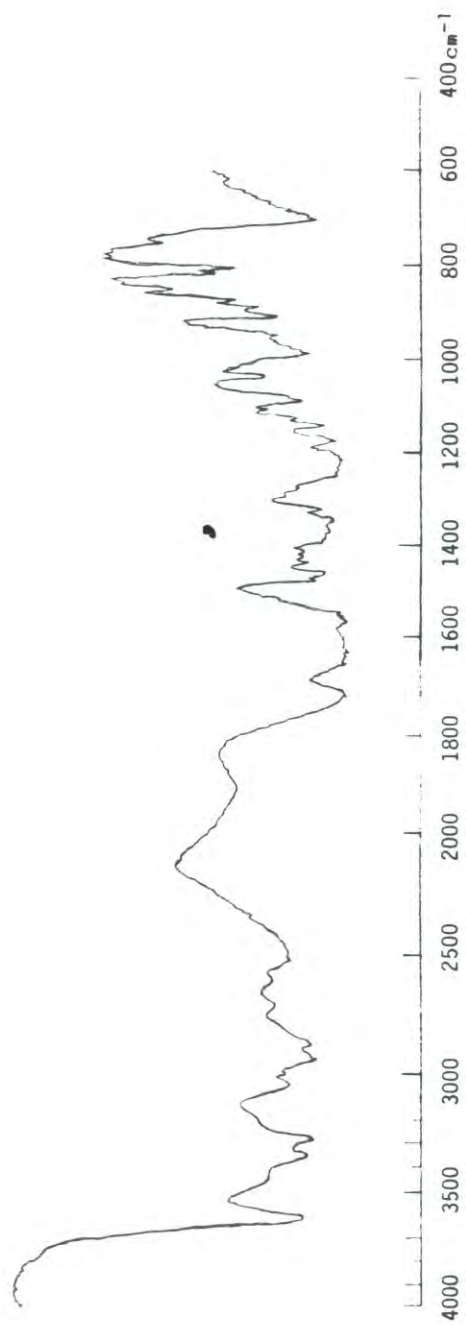


Figura 16. Espectro de infrarrojo del ligando L-17DMF.

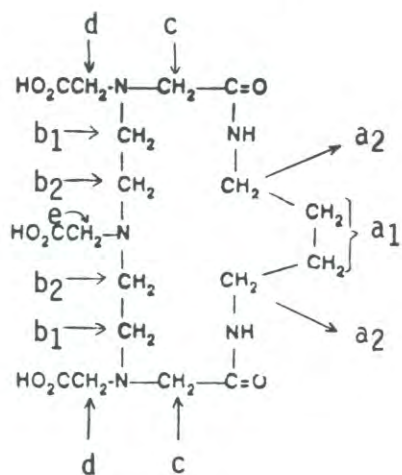


Figura 17. Asignación protónica para el ligando L-17.

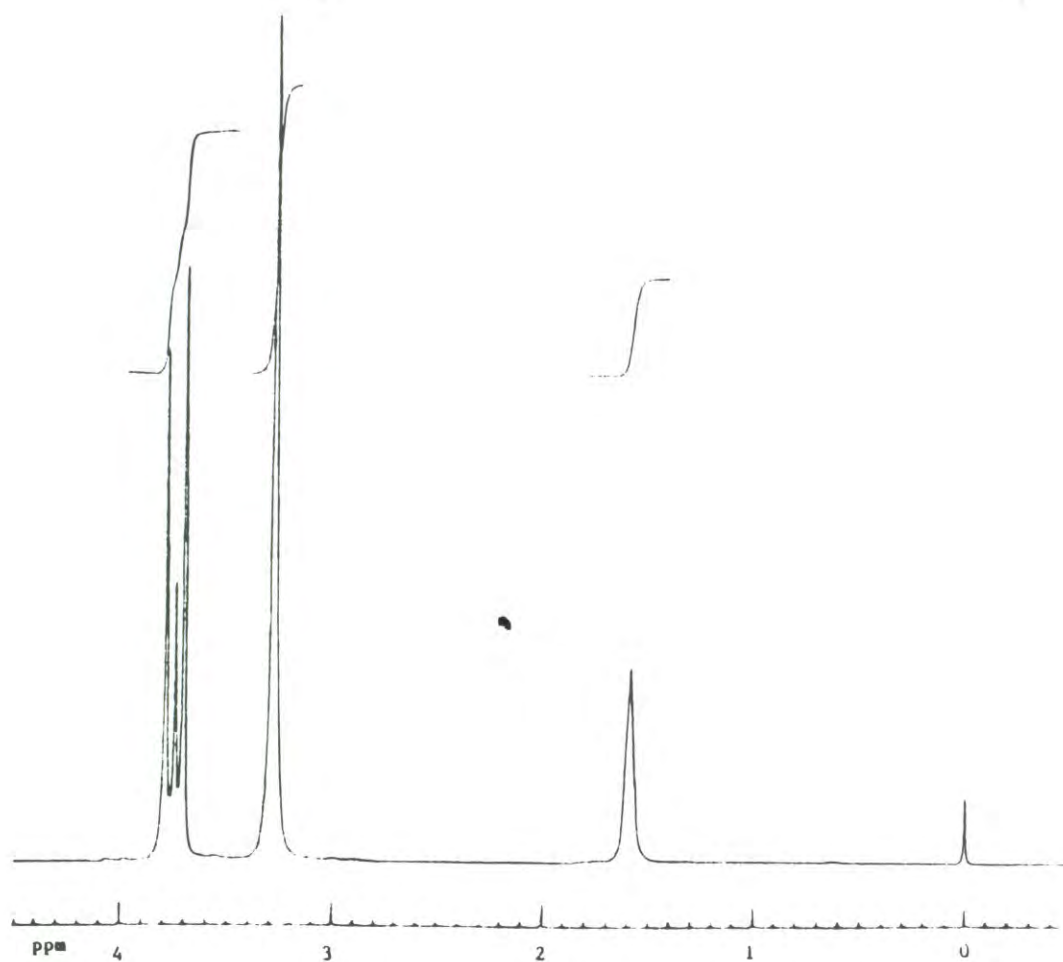


Figura 18. Espectro de resonancia magnética nuclear del ligando L-17DMF en agua deuterada con DSS como referencia interna.

ancha. En 3.71(s), 3.75(s) y 3.79(s) ppm las señales se asignan a los protones d, e y c, respectivamente. La integración de estas señales indica una razón aproximada: 2:(2+2+2):2:1:2. El espectro de la figura 19 corresponde a L-17DMSO. Puede observarse la señal de los protones a_1 en $\delta = 1.54$ ppm. En 3.28 ppm la ancha señal se asigna a los protones a_2 , b_1 y b_2 . Los protones d presentan una señal a 3.66 ppm y los protones c y e se superponen uno a otro a 3.74 ppm. La integración de las señales de este espectro indica una razón aproximada: 2:(2+2+2):2:(1+2). El pico a 3.9 ppm se debe a una impureza. En la figura 20 aparece el espectro de L-17DMA. Se observa una ancha señal en 1.59 ppm asignada al triplete que originan los protones a_1 . La señal ancha en 3.28 ppm indica la presencia de tres tripletes no resueltos y superpuestos de los protones a_2 , b_1 y b_2 . La señal singulete en 3.65 ppm corresponde a los protones d y en 3.74 ppm se traslapan los singuletes asociados a los protones c y e. La razón aproximada entre los picos es 2:(2+2+2):2:(1+2).

Caracterización de los Complejos de Gadolinio.

Estudios de Infrarrojo de los Complejos de Gadolinio

Los espectros de infrarrojo de los complejos de gadolinio-macro-cíclico sirvieron solo como un auxiliar en la demostración de la formación de los mismos, para posteriormente proceder a la preparación de sus monocristales para los estudios de difracción de rayos-X. Por comparación del espectro de infrarrojo del complejo con el del ligando, se observa que la banda amida I se desplaza a menor frecuencia en los espectros de Gd-L16DMF (de 1624 cm^{-1} a 1613 cm^{-1}), figura 21, y Gd-L17DMF (de 1622 cm^{-1} a 1610 cm^{-1}), figura 22; lo cual puede indicar que el oxígeno del carbonilo de amida se encuentra coordinado.

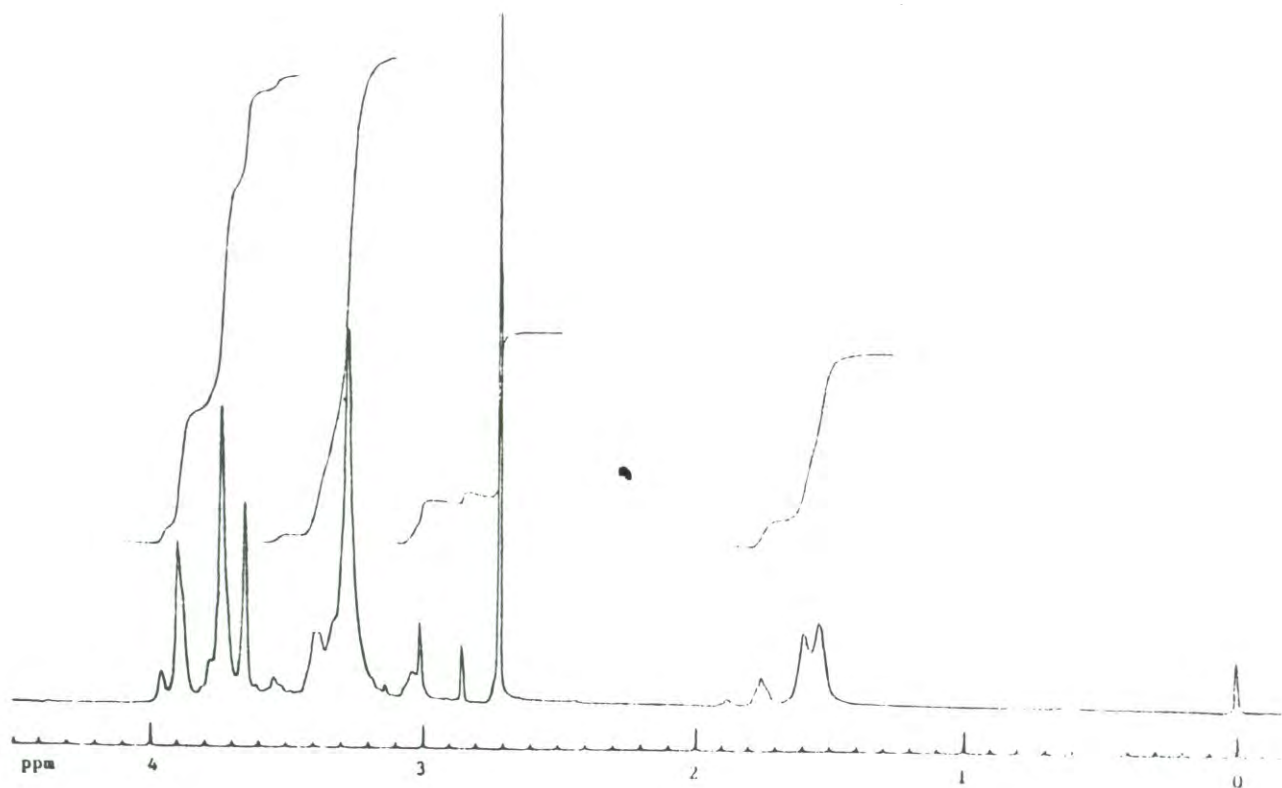


Figura 19. Espectro de resonancia magnética nuclear del ligando L-17DMSO en agua deuterada con DSS como referencia interna.

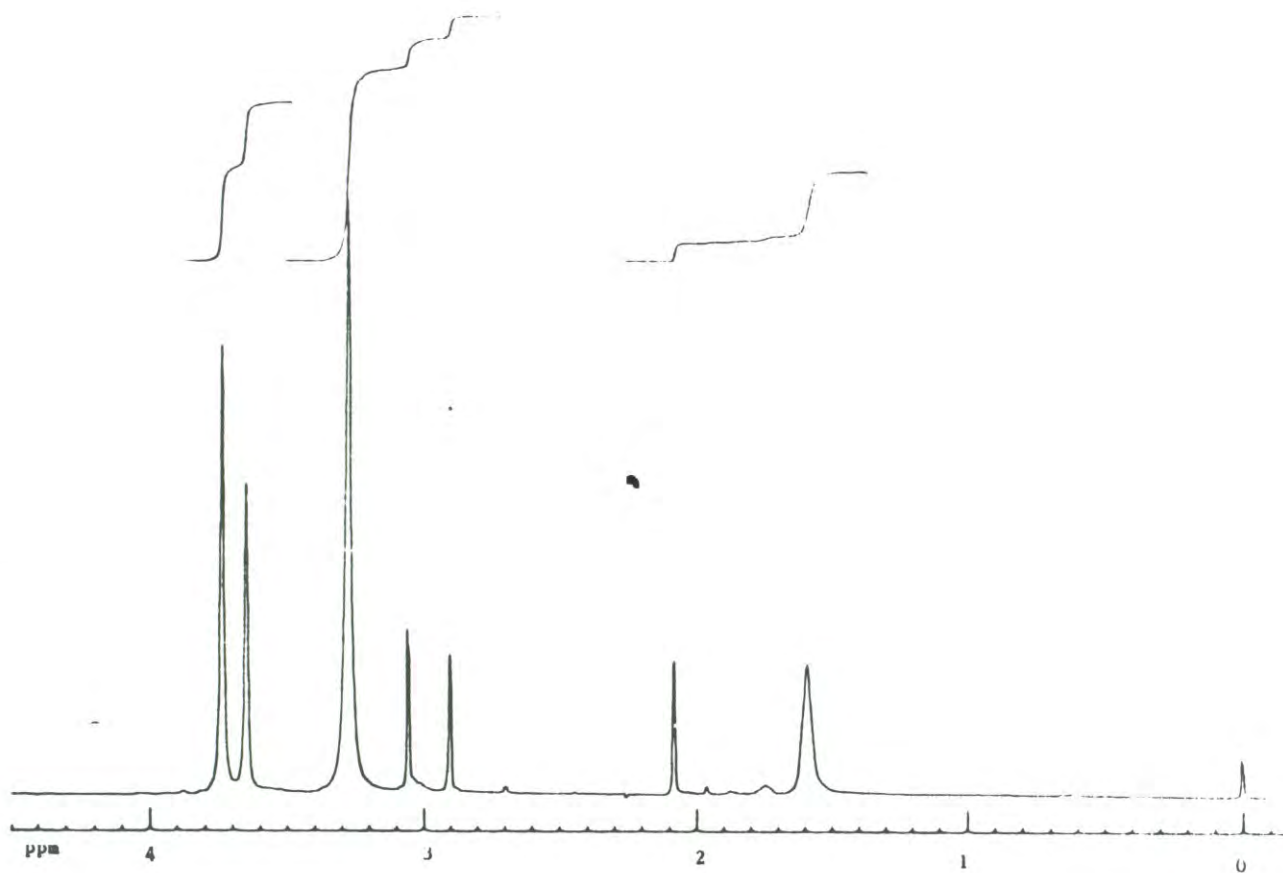


Figura 20. Espectro de resonancia magnética nuclear del ligando L-17DMA en agua deuterada con DSS como referencia interna.

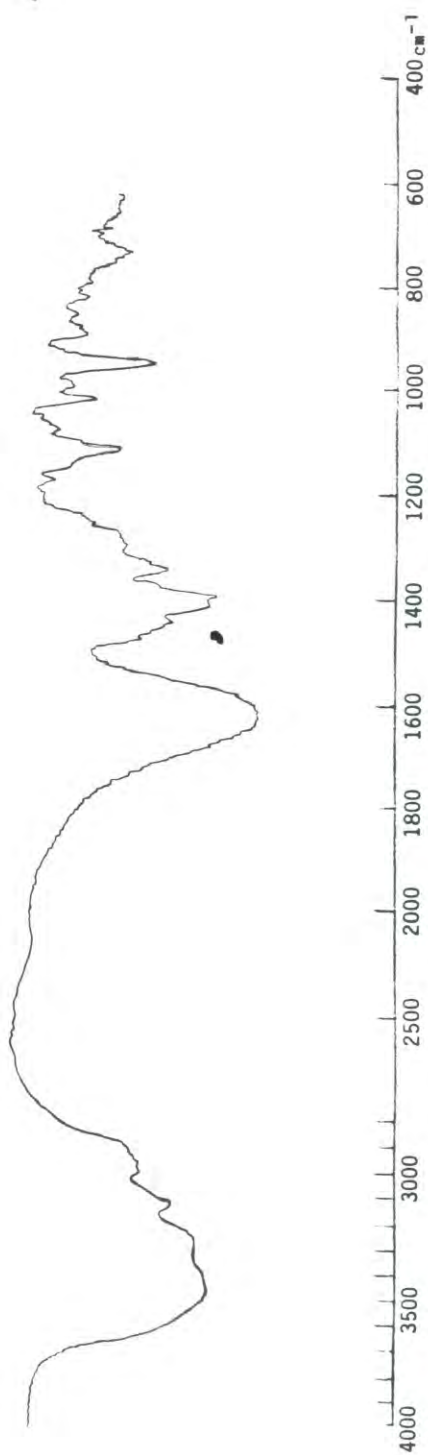


Figura 21. Espectro de infrarrojo del complejo Gd-L16DMF.

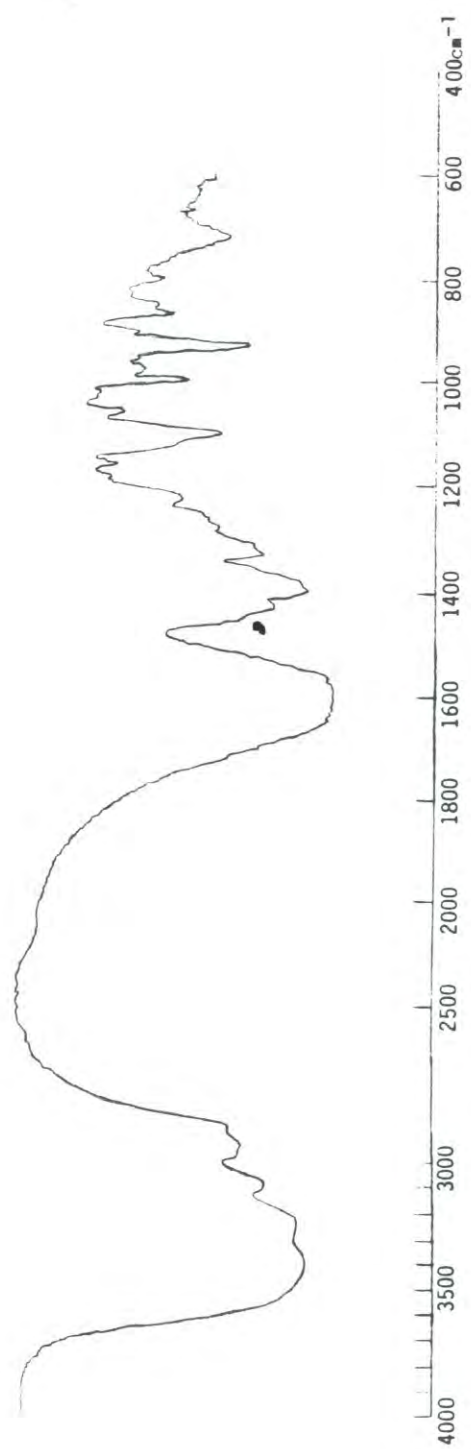


Figura 22. Espectro de infrarrojo del complejo Gd-L17DMF.

Este fenómeno ha sido observado en complejos que presentan la coordinación del carbonilo amida al metal, tales como Gd-DTPA bis(etilamida), nitrato de erbio(III){diisopropil[1,2-bis(dietilcarbamoil)etil]fosfonato} y en los complejos de Mn, Cu y Pb de ligandos de 12, 13 y 24 miembros con tres o cuatro grupos carboximetil pendientes, los tres últimos preparados en este laboratorio a partir de EDTA dianhidro y propiléndiamina (13) o etiléndiamina (12 y 24). Además, en los espectros de Gd-L16DMF y Gd-L17DMF, desaparecieron las bandas de 1716 cm^{-1} y 1715 cm^{-1} las cuales se observaron en los ligandos L-16 y L-17, respectivamente; lo que puede ser indicativo de la formación de grupos carboxilato por la coordinación del ligando con el metal, de acuerdo con la regla simple de que la banda de estiramiento de COO no coordinado y no ionizado, ocurre en $1750\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$; mientras que, la banda de estiramiento antisimétrico del COO ionizado y coordinado se presenta en $1650\text{--}1590\text{ cm}^{-1}$. La frecuencia de esta última banda depende de la naturaleza del metal.

En base a lo anterior, puede asumirse que la banda de estiramiento antisimétrico de carbonilo de carboxilato, aparece superpuesta con la banda de amida I en el espectro de infrarrojo de los complejos Gd-L16DMF y Gd-L17DMF.

En el espectro de la figura 23, que corresponde a Gd-L15DMF, se aprecia en 1637 cm^{-1} lo que aparentemente es la banda de vibración por estiramiento antisimétrico de carbonilo de carboxilato, superpuesta a la banda de amida I que aparece en 1605 cm^{-1} . No se observa la banda correspondiente a la vibración de carbonilo del grupo ácido. La banda producida por la vibración de estiramiento simétrico de carbonilo de carboxilato, aparece en 1405 , 1385 y 1406 cm^{-1} para Gd-L15DMF, Gd-L16DMF y Gd-L17DMF, respectivamente.

Estudios de difracción de Rayos-X de los Complejos de Gadolinio

Los resultados de rayos-X confirman que los ligandos macrocíclicos de 15, 16 y 17 miembros con tres grupos carboximetil pendientes fueron obtenidos de la reacción descrita en la introducción de este trabajo. Dichos resultados demuestran también, la formación de quelatos metálicos neutros en todos los casos. Sin embargo, existen diferencias estructurales entre ellos; por lo que a continuación se describen sus características.

Gd(L-15)DMF. Este complejo forma un quelato metálico centrosimétrico binuclear, con dos iones gadolinio localizados entre las dos moléculas de ligando. En la tabla 6 aparecen los datos del cristal de $[\text{Gd}_2(\text{L-15})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$ y su estructura molecular se presenta en la figura 24. Los planos moleculares de los dos anillos macrocíclicos son paralelos entre sí. Cada ión metálico tiene nueve enlaces de coordinación: con el oxígeno amida O(1), con dos átomos de oxígeno carboxilato [O(3) y O(5)] y con dos nitrógenos amina N(1) y N(2) de una de las moléculas de ligando. Los enlaces restantes, se forman con el oxígeno amida O(2), con el oxígeno carboxilato O(7) y con el nitrógeno amina N(3) de la otra molécula de ligando. La coordinación se completa con un oxígeno O(W1) de una molécula de agua. La geometría de coordinación alrededor del ión Gd^{III} , se describe por un prisma trigonal tricapa distorsionado. El tetradecahedro formado aparece en la figura 25.

Gd(L-16)DMF. Los datos del cristal de $[\text{Gd}(\text{L-16})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ se presentan en la tabla 7. En la estructura molecular que se presenta en la figura 26, se aprecia la coordinación del ión Gd^{III} con nueve átomos: Dos átomos de oxígeno amida O(1) y O(2), tres átomos de oxígeno carboxilato O(3), O(5) y O(7), tres átomos de nitrógeno amina N(1), N(2) y N(3) y un último enlace con el átomo de oxígeno de una molécula de agua. En la figura 27 se observa la disposición de los átomos

Tabla 6. Datos del cristal de $[\text{Gd}_2(\text{L-15})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$.

Fórmula química	$[\text{Gd}_2(\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_8)_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$
Peso Fórmula	1431.54
Dimensiones del cristal (mm)	0.46 x 0.30 x 0.22
T(°C)	21
Grupo espacial	Ortorómbico Pbc _a (No 61)
Parámetros de la celda	
a (Å)	18.205(1)
b (Å)	18.930(1)
c (Å)	15.609(1)
V(Å ³)	5379(1)
Z	4

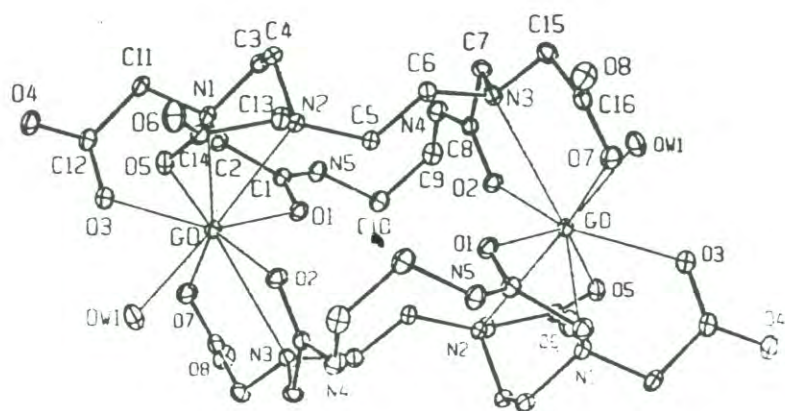


Figura 24. Estructura molecular de $Gd_2(L15)_2 \cdot 2H_2O$.

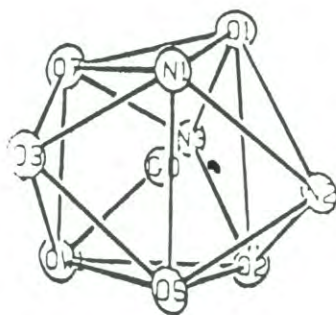


Figura 25. Tetradekahedro alrededor del i3n gadolinio en $Gd_2(L15)_2 \cdot 2H_2O$.

Tabla 7. Datos del cristal de $[\text{Gd}(\text{L}-16)(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Fórmula química	$[\text{Gd}(\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_8)(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
Peso Fórmula	657.74
Dimensiones del cristal (mm)	0.50 x 0.37 x 0.34
T(°C)	23
Grupo espacial	Monoclínico $P2_1/c$ (No 14)
Parámetros de la celda	
a (Å)	8.246(2)
b (Å)	14.995(3)
c (Å)	19.367(4)
beta(°)	90.258(2)
V(Å ³)	2395(1)
Z	4

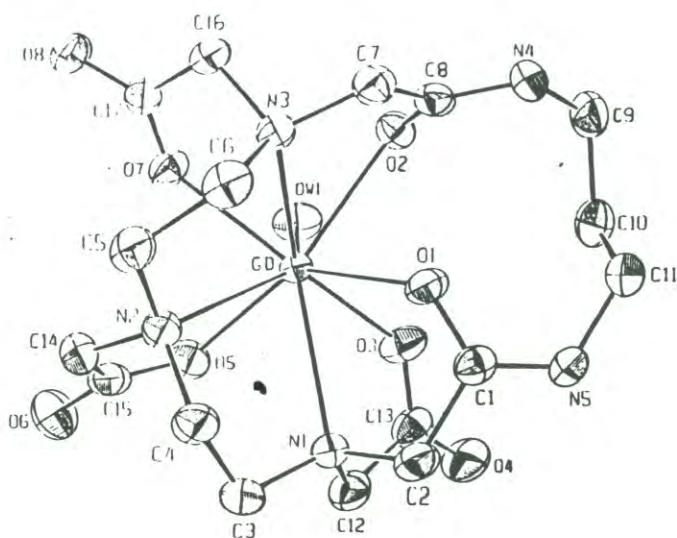


Figura 26. Estructura molecular de Gd-L16·H₂O.

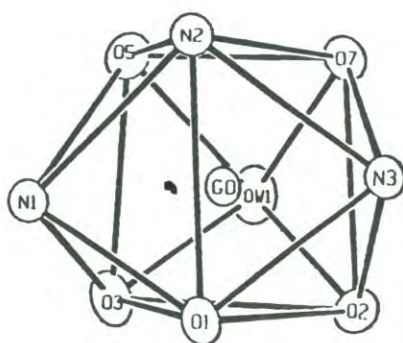


Figura 27. Tetradekahedro alrededor del ión gadolinio en $\text{Gd-L16}\cdot\text{H}_2\text{O}$.

de ligando y del agua coordinados al ión Gd^{III} formando una estructura mononuclear con una geometría tetradecahédrica distorsionada.

Gd(L-17)DMF. La tabla 8 presenta los datos del cristal de $[Gd(L-17)(H_2O)] \cdot 3H_2O$. Como se aprecia en la figura 28 el mismo patrón de coordinación observado para el complejo $[Gd(L-16)(H_2O)] \cdot 3H_2O$ se observa para el $[Gd(L-17)(H_2O)] \cdot 3H_2O$. El ión Gd^{III} presenta un número de coordinación de nueve enlazándose a una molécula de ligando y a una de agua. La coordinación se lleva a cabo con átomos equivalentes a los que se enlazan en $Gd(L-16)$. La estructura mononuclear formada muestra la geometría tetradecahédrica distorsionada que aparece en la figura 29.

Aún cuando la diferencia entre el ligando L-15 y L-16 radica en solo un grupo de $-CH_2-$ adicional en el anillo de este último, los quelatos de gadolinio formados muestran significativa diferencia: un quelato binuclear es formado por el ligando de quince miembros en el anillo y uno mononuclear por el de dieciséis. El quelato formado por L-17 es también mononuclear. Esta discrepancia podría ser explicada en términos del efecto size-match, esto es, el ión Gd^{III} puede ubicarse dentro de la cavidad del anillo de 16 ó 17 miembros pero no en la cavidad formada por el anillo de 15, probablemente más reducida. Factores estéricos que impidieran la entrada del ión a la cavidad del L-15 podrían también ser el origen de tales diferencias.

Otra diferencia importante entre los complejos de gadolinio preparados en este trabajo, se refiere a la secuencia de los átomos coordinados al metal. Como muestra la figura 25, en el primer plano del tetradecahedro (de arriba a abajo) para $[Gd_2(L-15)_2(H_2O)_2] \cdot 14H_2O$ se encuentran un átomo de nitrógeno amina N(1), oxígeno amida O(1) y oxígeno carboxilato O(7). El segundo plano presenta dos átomos de nitrógeno amina N(2) y N(3) y uno de oxígeno carboxilato O(3) y en el tercer plano la coordinación se efectúa con un átomo de oxígeno de agua O(W1),

Tabla 8. Datos del cristal de $[\text{Gd}(\text{L}-17)(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Fórmula química	$[\text{Gd}(\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_8)(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
Peso Fórmula	671.76
Dimensiones del cristal (mm)	0.50 x 0.48 x 0.45
T(°C)	20
Grupo espacial	Monoclíñico $\text{P}2_1/\text{c}$ (No 14)
Parámetros de la celda	
a (Å)	8.445(1)
b (Å)	19.328(3)
c (Å)	15.367(2)
beta(°)	90.339(2)
V(Å ³)	2465(1)
Z	4

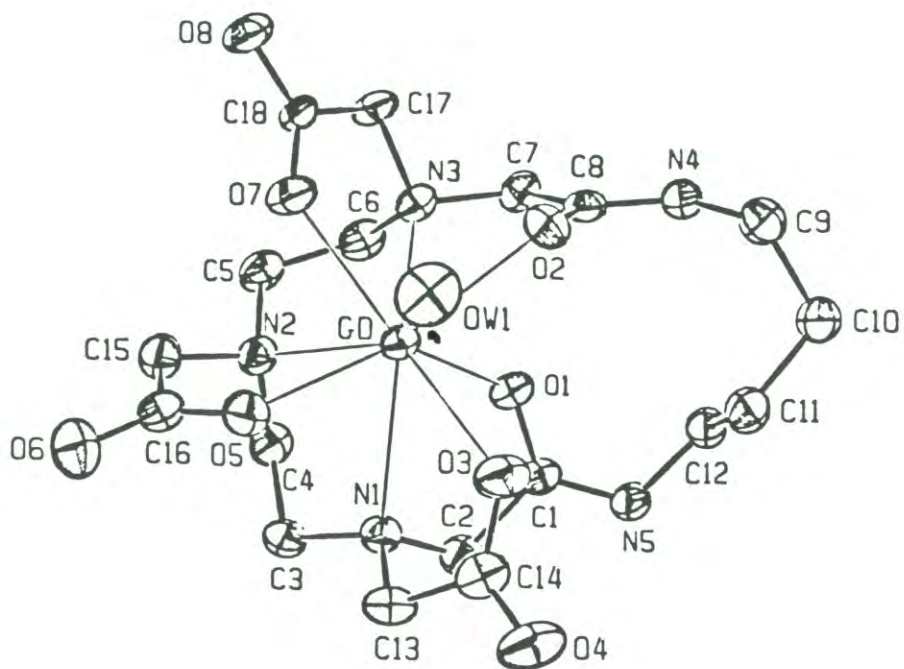


Figura 28. Estructura molecular de Gd-L17·H₂O.

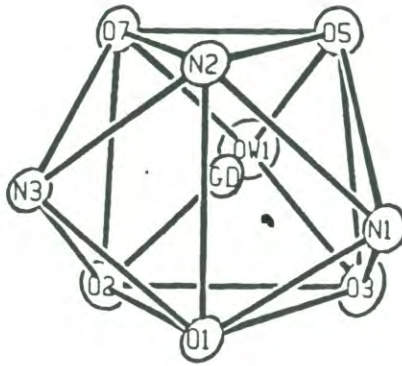


Figura 29. Tetradecahedro alrededor del ión gadolinio en $\text{Gd-L17}\cdot\text{H}_2\text{O}$.

uno de oxígeno carboxilato O(5) y un átomo oxígeno amida O(2). En contraste con esta secuencia, los quelatos $[\text{Gd}(\text{L-16})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Gd}(\text{L-17})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (figuras 27 y 29) presentan idéntica secuencia entre sí pero distinta en relación a $[\text{Gd}_2(\text{L-15})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$. Se observa en el primer plano un átomo de nitrógeno amina N(2), y dos de oxígeno carboxilato O(7) y O(5); en el segundo un átomo de oxígeno de una molécula de agua O(W1), y dos átomos de nitrógeno amina N(1) y N(3); por último, en el tercer plano del tetradecahedro se aprecian dos átomos de oxígeno amida O(1) y O(2) y uno de oxígeno carboxilato O(3). Los tres planos referidos están paralelos en el tetradecahedro regular.

En la tabla 9 se comparan los ángulos dihedrales entre los planos de cada tetradecahedro para $[\text{Gd}_2(\text{L-15})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Gd}(\text{L-16})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Gd}(\text{L-17})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, respecto al tetradecahedro con geometría D_{3h} . Una distorsión mayor respecto al tetradecahedro ideal es observada para $[\text{Gd}_2(\text{L-15})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$ en relación a los otros dos ligandos. Tal distorsión es más evidente entre los planos 1 y 2 del primero con 22.4° de desviación de la planaridad comparada con 5.59° y 5.16° para planos equivalentes en $[\text{Gd}(\text{L-16})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Gd}(\text{L-17})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, respectivamente. Se puede apreciar, en la tabla 9 como tal desviación se reduce al incrementarse el número de miembros en el anillo del macrocíclico.

Estas diferencias estructurales podrían tener su origen en las características geométricas de los ligandos macrocíclicos. La porción $-\text{C}-\text{CO}-\text{N}-\text{C}-$ en cada uno de los ligandos se encuentra ubicada en un mismo plano lo cual genera inflexibilidad en los mismos. El efecto se reduce del ligando de quince miembros en el anillo al de diecisiete, debido a que los grupos amida van separándose por los grupos metileno introducidos al anillo, según la diamina empleada para la síntesis del ligando. Así, el aumento de la flexibilidad del anillo favorece la conformación en torno a una geometría de tetradecahedro ideal.

Tabla 9. Angulos dihedrales del tetradecahedro para
 $[\text{Gd}_2(\text{L-15})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Gd}(\text{L-16})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y
 $[\text{Gd}(\text{L-17})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Planos	Cara 1	Cara 2	Angulo	Angulo Promedio	Angulo Ideal (D_{3h})
<u>L-15</u>					
1 y 2	O(7)N(1)O(1)	O(3)N(2)N(3)	22.4°	13.65°	0°
2 y 3	O(3)N(2)N(3)	O(5)O(2)O(w1)	4.9°		
<u>L-16</u>					
1 y 2	O(5)N(2)O(7)	N(1)N(3)O(w1)	5.59°	6.46°	0°
2 y 3	N(1)N(3)O(w1)	O(1)O(2)O(3)	7.34°		
<u>L-17</u>					
1 y 2	O(5)N(2)O(7)	N(1)N(3)O(w1)	5.16°	5.43°	0°
2 y 3	N(1)N(3)O(w1)	O(1)O(2)O(3)	5.71°		

Por otra parte, tal aumento de la flexibilidad explica la formación de estructuras mononucleares en el caso de los quelatos metálicos $[\text{Gd}(\text{L-16})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Gd}(\text{L-17})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ a diferencia de la estructura binuclear de $[\text{Gd}_2(\text{L-15})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$. Al ser más flexible la molécula de ligando, puede modificarse de modo que el ión metálico sea capaz de introducirse en el anillo.

Es de esperarse que la introducción en el anillo macrocíclico de grupos $-\text{CH}_2-$ adicionales, se acompañe por cambios en las propiedades físicas de los quelatos metálicos; y en efecto, la solubilidad del quelato de quince miembros en el anillo es mucho menor que la de los complejos de dieciséis y diecisiete miembros.

Como se observa, la geometría nonacoordinada del Gd^{III} , está presente en los quelatos preparados en este trabajo, e incluye una molécula de agua, la cual puede ser una parte clave de las propiedades de agente de contraste de estos complejos.

Las estructuras del cristal de cada uno de los complejos neutros preparados en este trabajo, revelan el importante rol que desempeñan los oxígenos amida en la esfera de coordinación interna del complejo. Se conocen pocos complejos de lantánidos estructuralmente caracterizados, en los cuales participan los oxígenos amida en la coordinación con el metal, por ejemplo: el nitrato de erbio(III){diisopropil[1,2-bis(diethylcarbamoyl)etil]fosfonato}, y en Gd-DTPA[bis-(etilamida)] .

En la tabla 10, aparece una selección de longitudes de enlace entre los átomos coordinados al ión Gd^{III} . Se confirma de nuevo en todos los casos, la coordinación entre el metal y cada átomo de oxígeno amida y tres átomos de oxígeno carboxilato; ya que, la distancia de enlace es más corta que la suma de sus radios iónicos estimada en 2.46 Å [17]. Las longitudes de enlace Gd-N se

Tabla 10. Distancias (Å) de enlace entre Gd y átomos coordinados en $[\text{Gd}_2(\text{L-15})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Gd}(\text{L-16})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Gd}(\text{L-17})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Gd-X	$\text{Gd}_2(\text{L-15})_2 \cdot 16\text{H}_2\text{O}$	$\text{Gd}(\text{L-16}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	$\text{Gd}(\text{L-17}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$
Gd-O(1) amida	2.449(2)	2.451(2)	2.397(3)
Gd-O(2) amida	2.406(2)	2.439(2)	2.454(3)
Gd-O(3) carboxilato	2.380(3)	2.371(2)	2.387(3)
Gd-O(5) carboxilato	2.381(3)	2.332(2)	2.356(3)
Gd-O(7) carboxilato	2.381(3)	2.391(2)	2.369(3)
Gd-N(1) amina	2.611(3)	2.748(3)	2.785(3)
Gd-N(2) amina	2.761(3)	2.618(2)	2.615(3)
Gd-N(3) amina	2.915(3)	2.664(2)	2.700(3)
Gd-O(w1) agua	2.412(3)	2.474(2)	2.431(3)

encuentran en un rango de 2.611–2.915 Å, y son 0.05–0.35 Å mayores que la suma de sus radios iónicos, estimada en 2.56 Å [17].

El comportamiento antes descrito, es decir, cortos enlaces metal-oxígeno y largos enlaces metal-nitrógeno, ha sido observado en una amplia variedad de complejos poliaminopolicarboxilatos; es el caso del complejo Gd[DTPA-bis(etilamida)] y de quelatos Lantánido-EDTA. En relación a estos últimos, se ha visto que el promedio de la longitud del enlace Ln-O es 0.0321 Å mas corta que la calculada a partir de sus radios iónicos, mientras que el promedio del enlace Ln-N es 0.087 Å mayor que la calculada.

En la celda unitaria de los quelatos metálicos, aparecen moléculas no coordinadas de agua (ver figuras 30, 31 y 32). En $[\text{Gd}_2(\text{L-15})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$ se observa una red de puentes de hidrógeno que involucra a las moléculas de quelato. Cada átomo de oxígeno carboxilato O(4) y O(8) forma puentes de hidrógeno con dos moléculas de agua y cada átomo de oxígeno carboxilato O(6) y O(7) se enlaza por puente de hidrógeno a una molécula de agua. Un sistema de puentes de hidrógeno se forma entre el oxígeno O(4) de una molécula de quelato y el oxígeno O(6) de una molécula de quelato adyacente. El nitrógeno (N-5) se une por puente de hidrógeno al oxígeno carboxilato O(6) de un quelato metálico adyacente y el nitrógeno (N-4) lo hace con el átomo de oxígeno de una molécula de agua.

$[\text{Gd}(\text{L-16})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (figura 31), presenta en cada uno de los átomos O(4), O(6), N(5) y O(W1) la formación de puente de hidrógeno con una molécula de agua. Un sistema de puentes de hidrógeno se forma entre los átomos de oxígeno O(4) y O(6) (del quelato metálico adyacente) con una molécula de agua OW2.

En $[\text{Gd}(\text{L-17})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (figura 32) un sistema de puentes de hidrógeno se presenta entre los átomos O(4) y O(6) (del quelato metálico vecino), con una molécula de agua OW3. El átomo de oxígeno O(8) forma puente de hidrógeno con el átomo de nitrógeno amida N(4). Por último, el nitrógeno amida N(5) establece

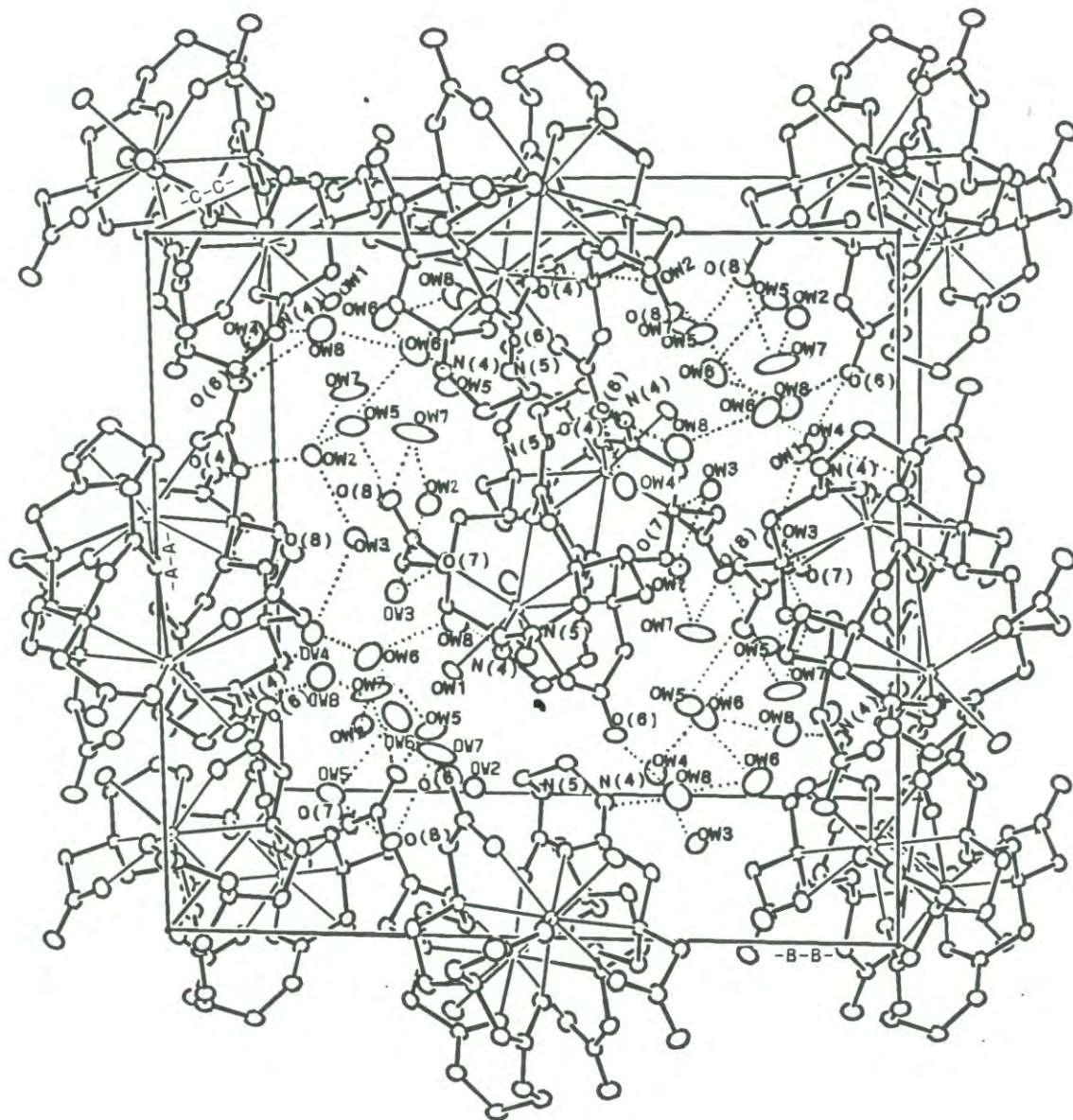


Figura 30. Puentes de hidrógeno en $[\text{Gd}_2(\text{L-15})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 14\text{H}_2\text{O}$.

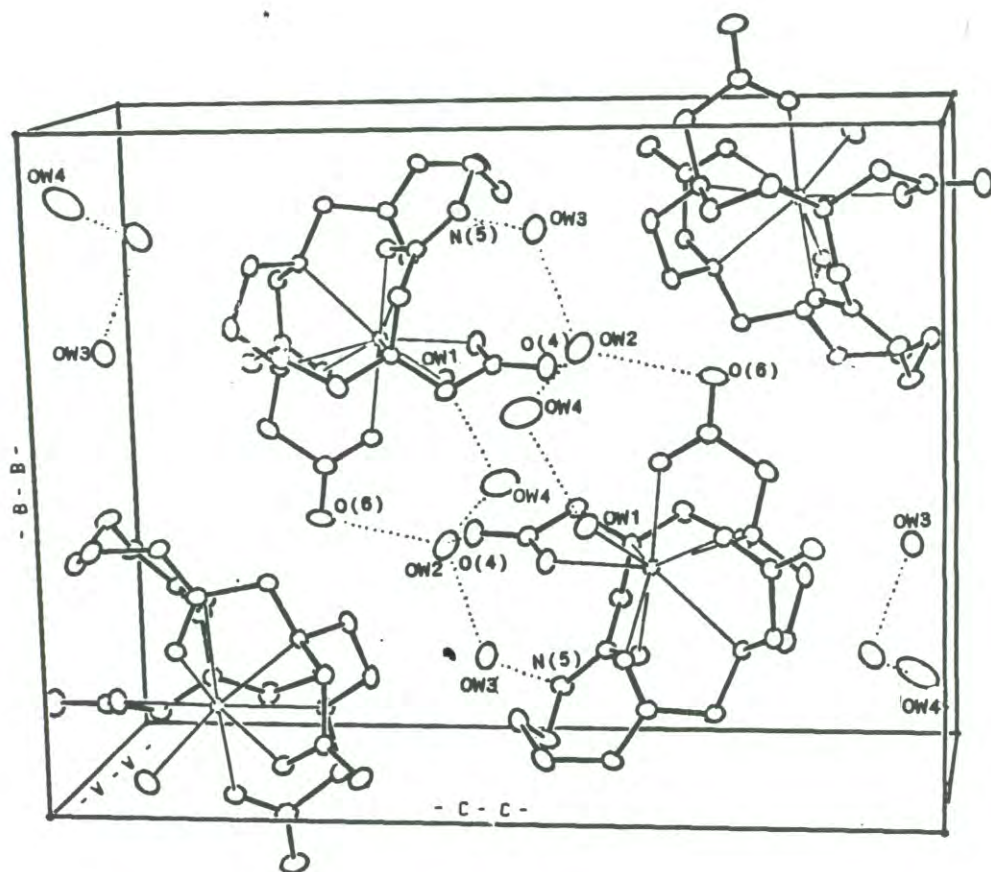


Figura 31. Puentes de hidrógeno en $[\text{Gd}(\text{L-16})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

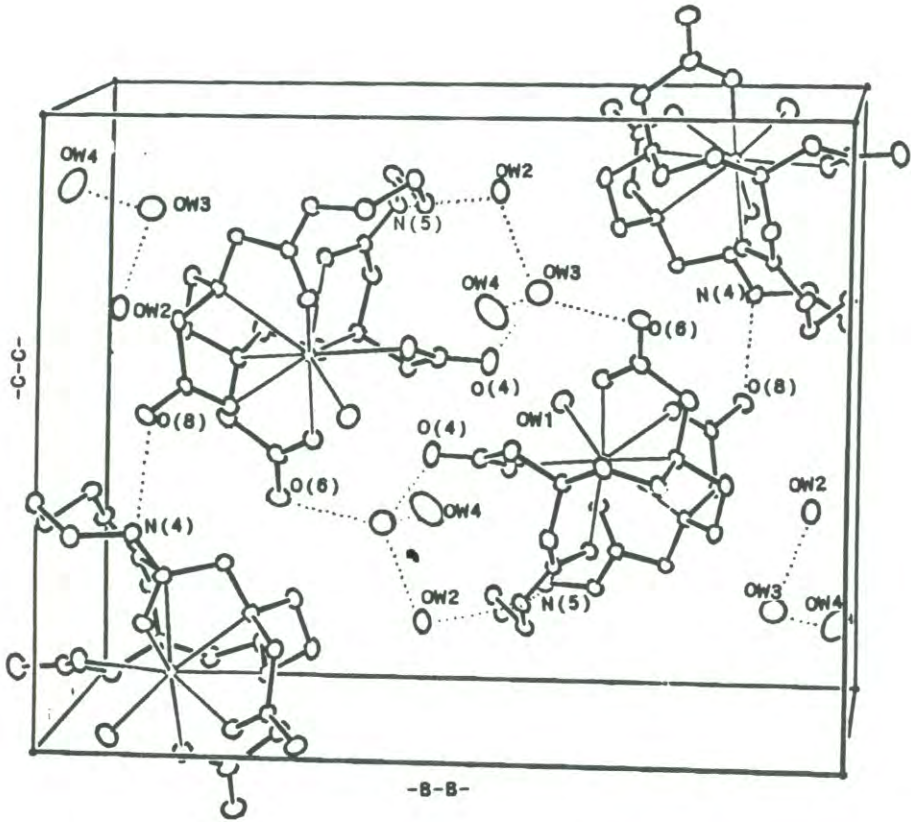


Figura 32. Puentes de hidrógeno en $[\text{Gd}(\text{L-17})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

también un puente de hidrógeno con una molécula de agua. En las tablas 11 y 12 se presentan las distancias interatómicas asociadas con puentes de hidrógeno de los complejos $[\text{Gd}(\text{L-16})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Gd}(\text{L-17})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Tabla 11. Distancias interatómicas (Å) asociadas con puentes de hidrógeno en el complejo $[\text{Gd}(\text{L-16})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Atomo 1	Atomo 2	Distancia
O(w1)	O(3)	2.796(3)
O(w1)	O(w4)	2.781(5)
O(w2)	O(4)	2.715(4)
O(w2)	O(6)	2.967(4)
O(w2)	O(w3)	2.740(4)
O(w2)	O(w4)	2.844(6)
O(w3)	N(5)	2.882(4)
H(n5)	O(w3)	1.944(3)
H(w2a)	O(4)	2.013(3)
H(w3b)	O(w2)	1.651(3)

Tabla 12. Distancias interatómicas (Å) asociadas con puentes de hidrógeno en el complejo $[\text{Gd}(\text{L-17})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Atomo 1	Atomo 2	Distancia
O(w2)	O(w3)	2.757(5)
O(w2)	N(5)	2.870(5)
O(w3)	O(4)	2.804(6)
O(w3)	O(6)	2.714(6)
O(w3)	O(w4)	2.974(7)
N(4)	O(8)	2.801(5)
H(n4)	O(8)	1.998(3)
H(n5)	O(w2)	1.983(3)

CONCLUSIONES

El presente estudio ha demostrado que el método de síntesis empleado es útil para la obtención de gran variedad de macrocíclicos. En este caso, se comprobó satisfactoriamente la síntesis de tres nuevos ligandos macrocíclicos de 15-, 16- y 17-miembros en el anillo con tres grupos carboximetil pendientes, a partir del dianhídrido dietilentriaminopentaacético y las diaminas etiléndiamina, propiléndiamina y butiléndiamina, respectivamente.

Se concluyó que la temperatura óptima para la síntesis de los ligandos es 25 °C y que, en términos del rendimiento de la reacción, DMA proporciona mejores resultados para la síntesis de L-16 y DMF para preparar L-17.

Las diferencias conformacionales entre los quelatos de los ligandos de 15-, 16- y 17-miembros en el anillo, son resultado de cambios en la flexibilidad de los mismos.

Las diferencias estructurales entre los quelatos implican diferencias en sus propiedades físicas; así, se encontró como los quelatos de gadolinio con 16- y 17-miembros en el anillo presentan mucho mayor solubilidad en agua que el quelato de gadolinio de 15-miembros.

De gran utilidad resultaron los grupos amida para coordinar al ión metálico, lo cual es particularmente importante, por que los grupos amida son agentes quelantes neutros a pH fisiológico. Por otro lado, es la porción amida de la estructura de los ligandos, la que controla en gran parte la flexibilidad de los mismos.

Los quelatos de gadolinio preparados en este trabajo, no poseen carga neta, lo cual reduce en forma importante su osmolalidad y facilita su aceptación como agentes de contraste para la imagen en resonancia magnética.

Se recomienda la medición de las constantes de estabilidad, las cuales pueden proporcionar interesante información al relacionarlas con los cambios estructurales de los quelatos preparados en este trabajo.

Las constantes de estabilidad, pueden también ser útiles para predecir la aplicabilidad de los complejos metálicos a las técnicas de imagen de RMN.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bell, C. F. 1980. QUELACION DE METALES: PRINCIPIOS Y APLICACIONES. Editorial El Manual Moderno. México.
- 2) Bernhardt, P. V. y G. A. Lawrance. 1990. "Complex of Polyaza Macrocycles Bearing Pendent Coordinating Groups". COORDINATION CHEMISTRY REVIEWS. Elsevier Science Publishers B.V. Amsterdam 104:297-343.
- 3) Brechbiel, M. W., O. A. Gansow, R. W. Atcher, J. Shlom, D. E. Simson y D. Colcher. 1986. "Synthesis of 1-(p-Isothiocyanatobenzyl) Derivatives of DTPA and EDTA. Antibody Labeling and Tumor-Imaging Studies". INORGANIC CHEMISTRY. 25:2772-2781.
- 4) Cotton F. A. y G. Wilkinson. 1988. ADVANCED INORGANIC CHEMISTRY. Fifth edition. John Wiley and Sons. U.S.A. 36-38, 47-53.
- 5) Curtet, C., C. Tellier, J. Boher, M. L. Conti, J. Saccavini, J. Dovillard, J. Chatal, y H. Koprowski. "Selective Modification of NMR Relaxation Time in Human Colorectal Carcinoma by Using Gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic Acid Conjugated With Monoclonal Antibody 19-9". PROCC. NATL. ACAD. SCI. 1986. 83(12):4277-81.
- 6) Dishino, D., E. Delaney, J. Emswiler, G. T. Gaughan, S. Srivastava, J. Prasad, y M. F. Tweedle. 1991. "Synthesis of Nonionic Gadolinium Chelates Useful as Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. 1,4,7-Tris(Carboxymethyl)-10-substituted-1,4,7,10-tetraza Cyclododecanes and their Corresponding Gadolinium Chelates". INORGANIC CHEMISTRY. 30:1265-1269.
- 7) Geraldes, C., F. G. Urbano, A. Hoefnagel, A. Matheus, y A.P. Joops 1993. "Multinuclear Magnetic Resonance Study of the Structure and Dynamics of Lanthanide(III) complex of the Bis(propylamide) of Diethylenetriaminepentaacetic Acid in aqueous solution". INORGANIC CHEMISTRY. 32:2426-2432.
- 8) Hancock, R. D. 1992. "Chelate Ring Size and Metal Ion Selection" JOURNAL OF CHEMICAL EDUCATION. 69(8):615-621.
- 9) Hancock, R.D., W. P. Wade, M. P. Ngwenya, A. Desousa, y V. D. Kity 1990. "Ligand design for complexation in aqueous Solution. 2. Chelation Ring Size as a Basis for Control of Size-Based Selectivity for Metal Ions". INORGANIC CHEMISTRY. 29:1968-1974
- 10) Inoue, M. B., C. A. Villegas, K. Asano, M. Nakamura, M. Inoue, y F. Quintus. 1992. "New 12-Membered and 24-Membered Macrocycles with Pendent Acetato Groups and X-Ray Crystal Structures of the copper(II) and Manganese(II) Complexes". INORGANIC CHEMISTRY. 31:2480-2483.

- 11) Izatt, R. M., J. S. Bradshaw, S. A. Nielsen, J. Lamb, y J.J. Christensen. 1985. "Thermodynamic and Kinetic Data For Cation-Macrocyclic Interaction". CHEMICAL REVIEW. 85:271-339.
- 12) Izatt, R. M. y J. J. Christensen. 1978. SYNTHETIC MULTIDENTATE MACROCYCLIC COMPOUNDS. Academic Press. U.S.A. 273-296.
- 13) Konings, M. S., W. C. Dow, D. C. Love, K. N. Raymond, S. C. Quay, y S. M., Rocklage. 1990. " Gadolinium Complexation by a New DTPA-Amide Ligand. Amide Oxygen Coordination ". INORGANIC CHEMISTRY. 29:1488-1491
- 14) Lauffer, R. B. y T. Brady. 1985. "Preparation and water relaxation properties of proteins labeled with paramagnetic metal chelates". J. MAGN. RESON. IMAGING. 3(1):11-6.
- 15) Lauffer, R. B. 1987. " Paramagnetic Metal Complex as Water Proton Relaxation Agents for NMR Imaging: Theory and Design". CHEMICAL REVIEW. 87:901-927.
- 16) Lehn, J. M. 1973. " Design of Organic Complexing Agents. Strategies towards Properties". STRUCTURE BONDING. 16:1-69
- 17) Lindoy, L. F. 1989. THE CHEMISTRY OF MACROCYCLIC LIGAND COMPLEX. Primera Edicion. Cambridge University Press. New York. 5-63, 175-181.
- 18) Loncin, M. F., J. F. Desreux, y E. Merciny. 1986. " Coordination of Lanthanides by two Polyamino Polycarboxylic Macrocyclics: Formation of Highly Stable Lanthanide Complexes ". INORGANIC CHEMISTRY. 25:2646-2648.
- 19) Manabe, Y., C. Longley, y P. Furmanski. BIOCHEM. BIOPHYS. 883:460
- 20) Mankú, G.S. PRINCIPIOS DE QUIMICA INORGANICA. 1988. Ed. Mc Graw Hill Mexico. 435-437.
- 21) Nakamoto, K. INFRARED SPECTRA OF INORGANIC AND COORDINATION COMPOUNDS 1970. Second Edition. Wiley-Interscience. USA. 232-239.
- 22) Nakanishi, K. y P. H. Solomon INFRARED ABSORPTION SPECTROSCOPY. 1977. Second Edition. Holden-Day INC. USA 39-40.
- 23) Parker, D. 1990. " Tumour Targeting ". CHEMISTRY IN BRITAIN. October. 942-945.
- 24) Quay, S. C. 1987. " Diamine-DTPA Paramagnetic Contrast Agents For MR Imaging. U. S. Patent N 4, 687.

- 25) Schmiedl, U., M. Ogan, H. Paalanen, M. Marotti, A. C. Brito, y R.C. Brash. 1987. "Albumin Labeled with Gd-DTPA as an intravascular, Blood Pool-Enhancing Agent For MR imaging: biodistribution and imaging studies". *RADIOLOGY*. 162:205-10
- 26) Sherry, D., R. Brown, C. Geraldes, F. G. Koenig, H. Seymour, K. Kahtiong, y S. Morga. 1989. "Synthesis and Characterization of the Gadolinium(3+) Complex of DOTA-Propylamide: A Model DOTA-Protein Conjugate. *INORGANIC CHEMISTRY*. 28:620-622.
- 27) Sherry, A.D., W. P. Cacheris, y K.T. Kuan. 1988. "Stability constants For Gd³⁺ binding to model DTPA-conjugates and DTPA-Proteins: Implications For Their Use As Magnetic Resonance Contrast Agents. *MAGNETIC RESONANCE MED.* Oct; 8(2):180-90
- 28) Shriver, D. F., P. W. Atkins, y C. H. Langford. 1990. *INORGANIC CHEMISTRY*. Ed. W.H. Freeman and Company. U.S.A. 200-203.
- 29) Tweedle, M. F. 1992. " Physicochemical properties of Gadoteridol and other Magnetic Resonance Contrast Agenmts ". *INVESTIGATIVE RADIOLOGY*. 27:52-56.
- 30) Weinmann, H. J., R. C. Brash, W. R. Press, y G. E. Wesbey. 1984. "Characteristics of Gadolinium-DTPA Complex: A Potencial NMR Contrast Agent ". *AJR*. 142:619-624

ANEXO

Publicación Relacionada con la Tesis de Maestría:

Inoue, M.B., M. Inoue, I.C. Muñoz, M.A. Bruck and Q. Fernando. 1993. "Syntheses of New 15-membered and 16-membered Macrocyclic Ligands with Three Pendant Acetato Groups and the Structures of the Gadolinium(III) Complexes". *Inorganica Chimica Acta*. 209:29-34.