

UNIVERSIDADE DA CORUÑA FACULTADE DE CIENCIAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
ÁREA DE QUÍMICA INORGÁNICA



**COMPLEJOS DE LANTÁNIDOS CON
PROPIEDADES PREDETERMINADAS:
SISTEMAS BASADOS EN MACROCICLOS
CON GRUPOS 6-METILPICOLINATO**

Adrián Roca Sabio

A Coruña, Mayo 2013

Dra. Dña. M^a Teresa Rodríguez Blas
Dr. D. Carlos Platas Iglesias

Memoria presentada en la Facultade de Ciencias de la Universidade da Coruña por D. **Adrián Roca Sabio** para obtener el *Grado de Doctor* en Química por la Universidade da Coruña

Mayo, 2013

Doctorando:

Adrián Roca Sabio

Directores:

Dra. Dña. M^a Teresa Rodríguez Blas

Dr. D. Carlos Platas Iglesias



Dra. Dña. **M^a TERESA RODRÍGUEZ BLAS**, Catedrática de Universidad y Dr. D. **CARLOS PLATAS IGLESIAS**, Profesor Titular de Universidad pertenecientes al Departamento de Química Fundamental (Área de Química Inorgánica) de la Facultade de Ciencias de la Universidade da Coruña,

INFORMAN:

Que la presente memoria titulada ***“Complejos de lantánidos con propiedades predeterminadas: sistemas basados en macrociclos con grupos 6-metilpicolinato”*** ha sido realizada bajo su dirección por el Licenciado en Química D. **ADRIÁN ROCA SABIO** en el Área de Química Inorgánica dependiente del Departamento de Química Fundamental y, habiendo sido concluida, **AUTORIZAN** su presentación para optar al Grado de Doctor en Química.

En A Coruña, a 11 de Marzo de dos mil trece.

Dra. Dña. M^a Teresa Rodríguez Blas

Dr. D. Carlos Platas Iglesias

La presente Tesis Doctoral ha sido realizada dentro de las Acciones Europeas COST D38 (*“Metal-Based Systems for Molecular Imaging Applications”*) y CM1006 (*“EUFEN: European f-Elements Network”*) financiadas por la *European Science Foundation* (ESF) de la Unión Europea, y ha sido subvencionada con cargo al **Proyecto de Investigación: “Agentes de Contraste para Imagen por Resonancia Magnética: Hacia Sistemas con Mínima Toxicidad y Máxima Eficacia a Campos Magnéticos Elevados”** financiados por el Ministerio de Ciencia e Innovación y por el FEDER (CTQ2009-10721/PPQ).

A mis padres y a mi hermano

A Coruña, Marzo 2013.

Así que éste es el final del camino... En los agradecimientos de la tesina comenté que había empezado en este mundo de la investigación casi por casualidad. Ahora, han pasado muchos años desde aquellos (duros) comienzos y muchísimas cosas han cambiado en mi vida. Algunas para bien, otras para mal y otras... no lo tengo muy claro. En estos años he conocido gente maravillosa y he madurado como persona en muchos aspectos. Lo que al principio parecía una simple cuestión académica se fue convirtiendo poco a poco en un viaje iniciático. He viajado, he discutido, he visto diferentes formas de hacer las cosas, he encontrado mis límites, he descubierto cualidades que no sabía que tenía y me he dado cuenta de que hay cosas en las que nunca seré bueno. He llorado y he reído. Me he caído y me he levantado. En definitiva, he *Aprendido*. Y aunque muchas veces me escuchéis decir *si lo llego a saber no me meto aquí*, quiero deciros que no me arrepiento de nada. Que ha valido la pena por todo lo que he vivido y que estoy orgulloso de las personas con las que he recorrido este camino.

Si os soy sincero nunca pensé que fuera a llegar hasta aquí. Todo me resultaba demasiado difícil, demasiado duro. Si he llegado hasta el punto de escribir este texto, ha sido a hombros de todas las personas que me han ayudado día a día con sus palabras o con sus acciones. Es de recibo dedicar unas líneas a cada una de ellas.

En primer lugar, quiero agradecer al Dr., tutor y mentor Carlos Platas Iglesias, por su infinita paciencia, por su desconcertante habilidad para ver el lado positivo de un experimento fallido y por ser esa persona que siempre te da una palmada en la espalda cuando lo ves todo negro. Sin él, esta tesis jamás habría sido posible. Hay pocas personas a las que *admire* y sin duda Carlos es una de ellas. Carlos, no te puedes ni imaginar cuántas veces una conversación trivial contigo eliminó mis ganas de plantarlo todo. Gracias de corazón.

Gracias también a la Dra. M^a Teresa Rodríguez Blas por permitirme formar parte de su grupo de investigación, por el apoyo que siempre me ha dedicado y por su paciencia al responder mis no siempre inteligentes preguntas.

Gracias al Dr. David Esteban por su ayuda con todas mis dudas y por la confianza y la paciencia con la que me ha tratado todos estos años. Gracias a la Dra. Marta Mato. Los comienzos siempre son difíciles, salvo si Marta es tu tutora.

Gracias al Dr. Martín Regueiro por su apoyo a nivel profesional y personal durante toda esta etapa. Martín, tu forma de hacer las cosas me ha inspirado más de

lo que crees. Tus palabras me han animado muchas veces. Los dos sabemos que sin tu ayuda no habría llegado hasta aquí. Gracias por tu nobleza y sinceridad.

Gracias a todos mis compañeros del laboratorio: a Israel, por su apoyo incondicional y su amabilidad de auténtico *gentleman*; a Aurora, por su confianza y su sonrisa tranquila; a Breogán, por compartir conmigo tantas risas ¡es un público muy agradecido!; a Claudia, por soportar mis tonterías y reírse con ellas; a Leti, por su optimismo y energía positivos, a Susana, por su apoyo desde el minuto uno, a los “novatos” Juan e Isma, por mejorar aún más el ambiente de trabajo. Así da gusto. También los demás compañeros que ya han terminado su etapa aquí merecen un “gracias”.

Gracias, por supuesto, a los demás profesores del área, siempre dispuestos a ayudar con cualquier cosa.

Gracias a mis padres, a mi hermano, a mi abuela y a madrina. Gracias por vuestro apoyo y por vuestra paciencia cada vez que volvía frustrado por la investigación. Gracias a mi prima Paula, por sus consejos dolorosamente sinceros.

Gracias a mis amigos: a Melody, por leer en diagonal y saber ver detrás de la máscara; a Roberto, por ser la piedra del hogar; a Jacobo, por su retorcido sentido de la realidad; a Lidia, por ser de las pocas personas capaces de hacerme reír de verdad; a Pablo y sus maldades; a David y Angélica, por su lealtad; a Eva, Héctor, Alfonso, Laura, Vidal, David el Rey, Alba, Eni, Dani, Nacho, Lorena... ¡gracias! ¡y a todos a los que olvide en este párrafo os pido perdón!

Gracias también a la Dra. Eva Tóth y a su colaborador Zoltan Palinkas (*Centre de Biophysique Moléculaire-CNRS en Orleáns*, Francia) por la realización de las medidas complementarias. Gracias también a Mauro Botta y a su grupo de investigación (*Dipartimento di Scienze dell' Ambiente e della Vita, Università del Piemonte Orientale*, Italia) por su rapidez en las medidas en esta última etapa.

Gracias a los *Servicios Xerais de Apoio á Investigación* (SXAI) de la Universidade da Coruña por el apoyo prestado y al *Centro de Supercomputación de Galicia* (CESGA) por proporcionar el soporte informático necesario para los estudios de mecánica cuántica. Gracias también a la Xunta de Galicia por la concesión y prórroga de mi beca predoctoral.

Y finalmente, gracias a la persona que me enseñó dos importantes lecciones de la vida: yo no soy imprescindible para nadie y nadie es imprescindible para mí. Lecciones duras, pero valiosas.

ABREVIATURAS

AE: Análisis Elemental

bipy: Bipiridina

BPI: Intensidad respecto al pico base ("Base Peak Intensity")

ciclen: 1,4,7,10-tetraazaciclododecano

COSY: "Correlated Spectroscopy"

do3a: Ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético

dota: Ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético

dpa12c4: *N,N'*-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-1,7-diaza-12-corona-4

dpa15c5: *N,N'*-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-1,7-diaza-15-corona-5

dpa18c6: *N,N'*-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-1,10-diaza-18-corona-6

dpabp: *N,N'*-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-2,11-diaza-[3,3](2,6)-piridinofano

dtpa: Ácido dietilentriaminopentaacético

dtpa-bma: Ácido 5,8-bis(carboximetil)-11-[2-(metilamino)-2-oxoetil]-3-oxo-2,5,8,11-tetraazatridecan-13-oico

edta: Ácido etilendiaminotetraacético

ENDOR: Espectroscopia Nuclear Electrónica de Doble Resonancia

ESI: Ionización por electrospray (espectrometría de masas)

FAB: Ionización por Bombardeo Atómico Rápido (espectrometría de masas)

HEPES: Ácido *N*-2-(hidroxietil)-piperacina-*N'*-2-etanosulfónico

hiba: ácido 2-hidroxiisobutírico

HMBC: "Heteronuclear Multiple Bond Correlation"

HSQC: "Heteronuclear Multiple Quantum Correlation"

IR: Infrarrojo

IRM: Imagen por Resonancia Magnética

MGd: Motexafin Gadolinio

MOPS: Ácido 3-(*N*-morfolino)propanosulfónico

NIR: Infrarrojo cercano ("Near Infrared")

NOESY: "Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy"

PET: Tomografía por Emisión de Positrones

PARACEST: "Paramagnetic Chemical Exchange Saturation Transfer"

Rdto: Rendimiento

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

SPIO: "Superparamagnetic Iron Oxide"

tpaen: *N,N,N,N'*-tetrakis[(6-carboxipiridin-2-il)metil]etilendiamina

tpatcn: 1,4,7-tris[(6-carboxipiridin-2-il)metil]-1,4,7-triazaciclononano

UV-vis: Ultravioleta visible

Relacionadas con la Química Computacional:

B3LYP: Teoría del Funcional de Densidad de tres parámetros de Becke

B3PW91: Funcional híbrido de Becke y funcional de correlación de Perdew-Wang

BB95: Funcional de intercambio y funcional de correlación de Becke de 1995

H&H: Funcional de tipo “*half and a half*”

BLYP: Funcional de intercambio de Becke y funcional de correlación de Lee, Yang y Parr

BP86: Funcional de intercambio de Becke y funcional de correlación de Perdew de 1986

CAM-B3LYP: “Coulomb Attenuating Method” aplicado al funcional B3LYP

cc-pVxZ: conjunto base de Dunning consistente en correlación de valencia polarizada de orden x

DFT: Teoría del Funcional de Densidad

ECP: Potencial Efectivo del *Core*

G96LYP: Funcional de intercambio de Gill y funcional de correlación de Lee, Yang y Parr

GGA: Aproximación del Gradiente Generalizado

GTO: “Gaussian-Type Orbitals”

HF: Hartree-Fock

IEFPCM: Formulación de la ecuación integral del método PCM

IPCM: Modelo PCM de isodensidad

KS: orbitales de tipo Kohn-Sham.

LDA: “Local Density Aproximation”

LSDA: “Local Spin Density Aproximation”

M06: Funcional híbrido de Truhlar y Zhao

MM: Mecánica Molecular

MP2: Teoría de perturbaciones de segundo orden de Møller-Plesset

MP3: Teoría de perturbaciones de tercer orden de Møller-Plesset

mPWB95: Funcional de intercambio de Perdew-Wang y funcional de correlación de Becke de 1995

mPWLYP: Funcional híbrido de Becke y funcional de correlación de Lee, Yang y Parr

PCM: Modelo del Continuo Polarizado

QCISD: Interacción de configuración cuadrática

RECP: Potencial Efectivo del *Core* Relativista

SCF: Campo Autoconsistente

SCRf: Campo de Reacción Autoconsistente

SPL: Funcional de intercambio de Slater y funcional de correlación local de Perdew

STO: “Slater-Type Orbitals”

SVWN: Funcional de intercambio de Slater y funcional de correlación de Vosko, Wilk y Nusair

TPSS: Funcional de intercambio de Tao, Perdew, Staroverov y Scuseria

TPSSh: Funcional híbrido que emplea varios funcionales de tipo TPSS

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
I. INTERÉS Y PLANTEAMIENTO	5
II. INTRODUCCIÓN	19
II.1. QUÍMICA DE LA COORDINACIÓN MACROCÍCLICA	21
II.1.1. <i>Complejos de los Lantánidos con Ligandos Macrocíclicos.....</i>	<i>35</i>
II.2. MÉTODOS TEÓRICOS APLICADOS A LA QUÍMICA: QUÍMICA COMPUTACIONAL	42
II.2.1. <i>Mecánica Molecular</i>	<i>44</i>
II.2.2. <i>Métodos de Estructura Electrónica.....</i>	<i>45</i>
II.2.3. <i>Modelos Químicos.....</i>	<i>46</i>
III. COMPLEJOS DE LANTÁNIDOS CON LIGANDOS MACROCÍCLICOS CONTENIENDO GRUPOS PICOLINATO: POTENCIALES APLICACIONES TECNOLÓGICAS Y EN IMAGEN MOLECULAR ...	59
III.1. ANTECEDENTES	63
III.2. PARTE EXPERIMENTAL	71
III.2.1. <i>Disolventes y reactivos.....</i>	<i>71</i>
III.2.2. <i>Síntesis de los Ligandos</i>	<i>73</i>
III.2.3. <i>Síntesis de los Complejos</i>	<i>81</i>
III.2.4. <i>Técnicas de Caracterización.....</i>	<i>83</i>
III.2.5. <i>Métodos Computacionales</i>	<i>94</i>
III.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	97
III.3.1. <i>Síntesis y Caracterización de los Ligandos</i>	<i>97</i>
III.3.2. <i>Síntesis y Determinación Estructural de los Complejos</i>	<i>100</i>
III.3.3. <i>Estabilidad Termodinámica. Potencial Aplicación en la Extracción Selectiva de Lantánidos</i>	<i>190</i>
III.3.4. <i>Potencial Aplicación como Agentes de Contraste en imagen por resonancia magnética (IRM).....</i>	<i>206</i>
III.4. CONCLUSIONES.....	248

IV. DEPENDENCIA DE LAS GEOMETRÍAS MOLECULARES CON LOS FUNCIONALES DE DENSIDAD EN COMPLEJOS DE LOS LANTÁNIDOS	253
IV.1. ANTECEDENTES	255
IV.2. METODOLOGÍA COMPUTACIONAL	263
IV.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	268
IV.3.1. <i>Cálculos en Sistemas Modelo.....</i>	<i>268</i>
IV.3.2. <i>Dependencia de las Geometrías con Diferentes Conjuntos Base.....</i>	<i>277</i>
IV.3.3. <i>Extrapolación al Conjunto Base Completo.....</i>	<i>283</i>
IV.3.4. <i>Efectos del Disolvente</i>	<i>286</i>
IV.3.5. <i>Cálculos en Complejos Más Grandes</i>	<i>288</i>
IV.4. CONCLUSIONES	293
V. CONCLUSIONES GLOBALES.....	295
VI. APÉNDICE.....(contenidos en el CD ROM)	

CONTENIDO DEL CD-ROM:

En el CD-ROM adjunto se incluye una copia de la Tesis en formato PDF y los correspondientes apéndices, que contienen los espectros IR, de RMN y de masas de todos los compuestos sintetizados en la presente memoria, así como las tablas de las coordenadas de las geometrías obtenidas mediante cálculos teóricos.

RESUMEN

En la presente Tesis Doctoral se han desarrollado nuevas plataformas estructurales basadas en complejos de los iones lantánidos con potencial aplicación en la separación selectiva de los mismos y en Imagen por Resonancia Magnética (IRM).

Tres de los sistemas estudiados incorporan receptores basados en un esqueleto macrocíclico derivado de azacoronas, mientras que el cuarto está basado en una estructura macrocíclica derivada del azapiridinofano. A las cuatro plataformas se les han anclado cadenas colgantes 6-metilpicolinato en los nitrógenos pivote para aumentar su solubilidad en agua, su denticidad y sus propiedades coordinantes hacia los iones trivalentes de los lantánidos. Los receptores pueden clasificarse en dos grupos atendiendo a su estructura y objetivos de estudio:

- Receptores con un tamaño de cavidad que aumenta gradualmente.
- Receptores con una estructura macrocíclica aromática y rígida.

El fin último de este exhaustivo estudio estructural es entender como afectan los principales factores de diseño de ligandos macrocíclicos (tamaño, forma, flexibilidad, número de átomos dadores, conformación, moléculas de agua coordinadas, rigidez...) a las propiedades cinéticas, termodinámicas y estructurales y utilizar la información obtenida para el diseño racional de nuevos receptores con aplicaciones programadas. La caracterización de los sistemas objeto de estudio se realizó utilizando tanto métodos experimentales como métodos de química computacional. Por ello, en la segunda parte de esta Tesis se llevó a cabo un análisis computacional que permitió seleccionar los procedimientos de cálculo que reproducen mejor las geometrías moleculares en disolución acuosa de los complejos de los iones Ln^{3+} con relevancia en IRM.

RESUMO

Na presente Tese Doutoral desenvolvéronse novas plataformas estruturais baseadas en complexos dos ións lantánidos con potencial aplicación na separación selectiva dos mesmos e en Imaxe por Resonancia Magnética (IRM).

Tres dos sistemas estudados incorporan receptores baseados nun esqueleto macrocíclico derivado de azacoroas, mentras que o cuarto está baseado nunha estrutura macrocíclica derivada do azapiridinofano. Ás catro plataformas ancoráronselles cadeas colgantes 6-metilpicolinato nos nitróxenos pivote para aumentar a súa solubilidade en auga, a súa denticidade e as súas propiedades coordinantes cara os ións trivalentes dos lantánidos. Os receptores poden clasificarse en dous grupos atendendo a súa estrutura e obxetivos de estudo:

- Receptores cun tamaño de cavidade que aumenta gradualmente.
- Receptores cunha estrutura macrocíclica aromática e ríxida.

O fin último deste exhaustivo estudo estrutural é entender como afectan os principais factores de deseño de ligandos macrocíclicos (tamaño, forma, flexibilidade, número de átomos dadores, conformación, moléculas de auga coordinadas, rixidez...) ás propiedades cinéticas, termodinámicas e estruturais, e empregar a información obtida para o deseño racional de novos receptores con aplicacións programadas. A caracterización dos sistemas obxecto de estudo realizouse empregando tanto métodos experimentais como métodos de química computacional. Por elo, na segunda parte de esta Tese levouse a cabo unha análise computacional que permitiu seleccionar os procedementos de cálculo que reproducen mellor as xeometrías moleculares en disolución acuosa dos complexos dos ións Ln^{3+} con relevancia en IRM.

ABSTRACT

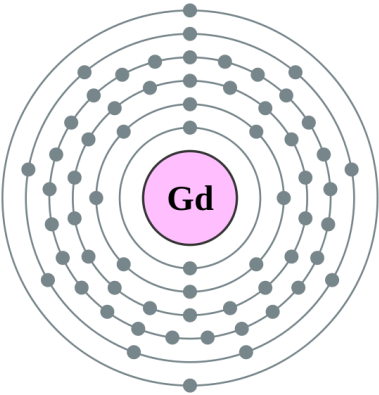
In the present Doctoral Thesis new structural platforms based on lanthanide ion complexes with potential application in selective separation and Magnetic Resonance Imaging (MRI) were developed.

Three of the studied systems incorporate receptors based on a macrocyclic moiety derived from azacrown while the fourth system is based on a macrocyclic structure derived from azapyridinophan. For the four platforms, 6-methylpicolinate pendant arms were cleaved to the pivot nitrogens in order to increase their solubility in water, density and their coordination properties towards the lanthanide trivalent ions. Receptors can be classified in two groups attending to their structure and goals of study:

- Receptors with a cavity size that increases gradually.
- Receptors with an aromatic and rigid structure.

The ultimate goal of this exhaustive structural study is to understand how the main factors of design of macrocyclic ligands (size, shape, flexibility, number of donor atoms, conformation, number of coordinated water molecules, rigidity...) affect to the kinetic, thermodynamic and structural properties and using the information obtained to the rational design of new receptors with programmed applications. The characterization of the systems object of study was achieved using either experimental methods and computational chemistry methods. According to that, in the second part of this Doctoral Thesis a computational analysis was performed and it allowed us to choose the calculation methods that best reproduce the geometries in aqueous solution of the complexes of Ln^{3+} with relevance in MRI.

I. INTERÉS Y PLANTEAMIENTO



Los lantánidos constituyen una familia de elementos químicos que despierta un gran interés por sus múltiples aplicaciones, tanto tecnológicas como químicas o médicas.^[1] Así, por ejemplo, las propiedades electroluminiscentes de varios complejos de los lantánidos encuentran aplicación como emisores en aparatos que utilizan esta propiedad.^[2-6] Estos elementos también son un componente importante en los láseres de fibra óptica,^[7] en óxidos que se comportan como conductores iónicos^[8] (son un componente clave en células de combustible), en la deposición de óxidos para aplicaciones en microelectrónica (MOCVD, *Metal Organic Chemical Vapor Deposition*)^[9] e incluso en cristales líquidos y tensoactivos.^[10] Los reactivos basados en lantánidos también han experimentado un gran auge en síntesis orgánica^[11,12] así como en catálisis asimétrica.^[13,14] Y, sin duda alguna, hoy en día su uso es imprescindible en el campo de la medicina tanto en diagnosis, donde se emplean para mejorar las imágenes en diversas técnicas (Imagen por Resonancia Magnética o Imagen Óptica),^[15] como en radioterapia.^[16]

- 1 a) Kagan, H. B. *Chem. Rev.* **2002**, *102* 1805. b) Bünzli, J.-C. G.; *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2729. c) Kahn, O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 647. d) Dam, H. H.; Reinhoudt, D. N.; Verboom W. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *36*, 367.
- 2 Evans, R. C.; Douglas, P.; Winscom, C. J.; *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2093.
- 3 Gawryszewska, P.; Sokolnick, J.; Legendziewick, J. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2489.
- 4 Kalinowski, J.; Mezyk, J.; Meinardi, F.; Tubino, R.; Cocchi, M.; Virgili, D. *Chem. Phys. Lett.* **2008**, *453*, 82.
- 5 Yu, J. B.; Zhou, L.; Zhang, H. J.; Zheng, Y. X.; Li, H. T.; Deng, R. P.; Peng, Z. P.; Li, Z. F. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 1611.
- 6 Zheng, X. L.; Liu, Y.; Pan, M.; Lu, X. Q.; Zhang, J. Y.; Zhao, C. Y.; Tong, Y. X.; Su, C. Y.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7399.
- 7 Kuriki, K.; Koike, Y.; Okamoto, Y. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2347.
- 8 Adachi, G. Y.; Imanaka, N.; Tamura, S.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2405.
- 9 Jones, A. C.; Aspinall, H. C.; Chalker, P. R. *Surf. Coat. Technol.* **2007**, *201*, 9046.
- 10 Binnemans, K.; Gorller-Walrand, C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2303.
- 11 Kobayashi, T. *J. Nucl. Sci. Technol.* **2008**, *45*, 79.
- 12 Molander, G. A.; Romero, J. A. C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2161.
- 13 Inagaga, J.; Furuno, H.; Hayano, T. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2211.
- 14 Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187.
- 15 a) Merbach, A. E.; Tóth, É. “*The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*”, Wiley: New York, **2001**. b) Terreno, E.; Delli Castelli, D.; Viale, A.; Aime, S.; *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3019.

Bajo el término **lantánidos** se engloba al lantano y a los catorce elementos que lo siguen en la tabla periódica (desde el cerio al lutecio). Estos elementos se parecen mucho más entre sí que los miembros de las series ordinarias de transición y ello se debe, en gran parte, a su existencia en estado trivalente como el más estable en disolución acuosa en todos los casos. Esta trivalencia es el resultado de las energías relativas de los orbitales electrónicos $4f$, $5d$ y $6p$ en el intervalo $Z = 57$ a 71 donde los orbitales $4f$ son de muy baja energía y uno de los electrones $5d$ y los dos electrones $6s$ se pierden fácilmente (ver **Tabla I.1**). Con todo, europio y samario también pueden persistir durante un tiempo en disolución acuosa en estado de oxidación +II, mientras que el cerio y terbio puede alcanzar el +IV.

Tabla I.1. Configuraciones electrónicas de los átomos e iones de los lantánidos

Número atómico	Nombre	Símbolo	Átomo	Ln(III)
57	Lantano	La	$[\text{Xe}]5d^16s^2$	$[\text{Xe}]$
58	Cerio	Ce	$[\text{Xe}]4f^15d^16s^2$	$[\text{Xe}]4f$
59	Praseodimio	Pr	$[\text{Xe}]4f^36s^2$	$[\text{Xe}]4f^2$
60	Neodimio	Nd	$[\text{Xe}]4f^46s^2$	$[\text{Xe}]4f^3$
61	Promecio	Pm	$[\text{Xe}]4f^56s^2$	$[\text{Xe}]4f^4$
62	Samario	Sm	$[\text{Xe}]4f^66s^2$	$[\text{Xe}]4f^5$
63	Europio	Eu	$[\text{Xe}]4f^76s^2$	$[\text{Xe}]4f^6$
64	Gadolinio	Gd	$[\text{Xe}]4f^75d^16s^2$	$[\text{Xe}]4f^7$
65	Terbio	Tb	$[\text{Xe}]4f^96s^2$	$[\text{Xe}]4f^8$
66	Disprosio	Dy	$[\text{Xe}]4f^{10}6s^2$	$[\text{Xe}]4f^9$
67	Holmio	Ho	$[\text{Xe}]4f^{11}6s^2$	$[\text{Xe}]4f^{10}$
68	Erbio	Er	$[\text{Xe}]4f^{12}6s^2$	$[\text{Xe}]4f^{11}$
69	Tulio	Tm	$[\text{Xe}]4f^{13}6s^2$	$[\text{Xe}]4f^{12}$
70	Yterbio	Yb	$[\text{Xe}]4f^{14}6s^2$	$[\text{Xe}]4f^{13}$
71	Lutecio	Lu	$[\text{Xe}]4f^{14}5d^16s^2$	$[\text{Xe}]4f^{14}$

En la inmensa mayoría de sus aplicaciones, los iones lantánidos se encuentran formando parte de compuestos de coordinación, lo que ha hecho que la **Química de Coordinación de los Lantánidos**, inicialmente considerada de poco interés por la comunidad científica, haya experimentado en las últimas décadas un enorme desarrollo. A ello han contribuido, sin duda, los avances experimentados en el campo del diseño de ligandos y la llegada de la conocida como *Química de Coordinación Macrocíclica*. El diseño de quelatos de los lantánidos para su aplicación en diferentes campos requiere un control adecuado de sus propiedades, que se alcanza mediante un control preciso de la esfera de coordinación del ion metálico (accesibilidad, geometría, simetría, tipo y número de átomos dadores...).[17,18] Ello hace que el diseño de quelatos de lantánidos continúe siendo todavía un reto muy sugerente para los científicos, ya que la variable y versátil coordinación de los iones Ln^{3+} limita su introducción selectiva en arquitecturas supramoleculares o moleculares organizadas, necesarias para potenciar dichas propiedades.

En particular, la química de la coordinación de los iones lantánidos en disolución acuosa ha experimentado un gran desarrollo en los últimos años,[19] principalmente debido a las importantes aplicaciones biomédicas de los quelatos de los lantánidos tanto en el campo del diagnóstico^[20,21] como en el de la terapia.^[16,22] Más en concreto, la introducción en el ámbito médico de los agentes de contraste

17 Piguet C.; Bünzli J. -C. G. *Chimia* **1998**, 52, 579.

18 Piguet C.; Bünzli J. -C. G. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 347.

19 Parker, D.; Dickins, R. S.; Puschmann, H.; Crossland, C.; Howard, J. A. K. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1977.

20 Bünzli, J.-C. G.; Choppin, G. R. “*Lanthanide Probes in Life, Chemical and Earth Sciences: Theory and Practice*”, Ed. Elsevier: Amsterdam, **1989**.

21 a) Caravan, P.; Ellinson, J. J.; McMurry, T. J.; Lauffer, R. B. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2293. b) de León-Rodríguez, L. M.; Lubag, A. J. M.; Malloy, C. R.; Martínez, G. V.; Gillies, R. J.; Sherry, A. D. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 948. c) Chan, K. W.-Y.; Wong, W.-T. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 2428.

22 a) Liu, S. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, 60, 1347. b) Volkert, W. A.; Hoffman, T. J. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2269. c) Tweedle, M. F. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 958.

basados en complejos de Gd^{3+} para su uso en Imagen por Resonancia Magnética (IRM), junto con la rápida evolución que ha sufrido esta técnica en los últimos años, ha dado lugar a una creciente demanda de agentes de contraste más específicos y efectivos. Aunque se han aprobado, para uso clínico, agentes de contraste basados en manganeso y hierro, los primeros que se aprobaron (y, con diferencia, los más utilizados hoy en día en nuestros hospitales) están basados en Gd^{3+} . Su relajación electrónica relativamente lenta debida al estado fundamental 8S simétrico, junto con el hecho de ser uno de los iones estables más paramagnéticos que existen, hacen del Gd^{3+} un ion óptimo para su uso como agente de contraste en IRM. Ahora bien, dada la toxicidad de este ion, para su uso *in vivo* se precisa que se encuentre complejo de forma muy eficaz formando quelatos de elevada estabilidad termodinámica y, sobre todo, inercia cinética en condiciones fisiológicas a fin de que, durante el tiempo que permanezca en el organismo, dicho quelato se mantenga intacto y sin disociar. El primer agente de contraste aprobado para su uso *in vivo* fue $[Gd(\mathbf{dtpa})(H_2O)]^{-2}$ (Magnevist[®]), que apareció en el mercado en 1988, y al que en menos de un año siguió el $[Gd(\mathbf{dota})(H_2O)]^{-}$ (Dotarem[®]), más inerte desde el punto de vista cinético. Posteriormente se desarrollaron otros muchos, en todos los casos derivados del \mathbf{dtpa}^{5-} y \mathbf{dota}^{4-} . En la **Figura I.1** se muestran los diferentes agentes aprobados para uso clínico, todos ellos conteniendo ligandos de tipo poliaminocarboxilato. El problema de la toxicidad del ion Gd^{3+} ha recibido gran atención a raíz del descubrimiento de una nueva patología, la *fibrosis sistémica nefrogénica*, observada en pacientes con insuficiencia renal que habían sido inyectados con agentes de contraste basados en Gd^{3+} .^[23] Estudios recientes han demostrado que los complejos de Gd^{3+} con ligandos de cadena abierta del tipo \mathbf{dtpa}^{5-} no son lo suficientemente estables frente a la disociación desde el punto de vista cinético y, a este respecto, la *Agencia Española de Medicamentos y Productos*

23 a) Chang, S.; Abramova, L.; Saab, G.; Turabelidze, G.; Patel, P.; Arduino, M.; Hess, T.; Kallen, A.; Jhung, M. *JAMA* **2007**, 297, 1542. b) Grobner, T. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2006**, 21, 1104.

Sanitarios (AEMPS) ha clasificado los agentes de contraste basados en gadolinio en tres grandes grupos:

- De *riesgo alto*: incluye OptiMARK[®], Omniscam[®] y Multihance[®]
- De *riesgo medio*: incluye Vasovist[®], Primovist[®] y Magnevist[®]
- De *riesgo bajo*: incluye Dotarem[®], ProHance[®] y Gadovist[®]

observando que los de menor riesgo son los que incluyen ligandos con esqueletos de tipo macrocíclico.

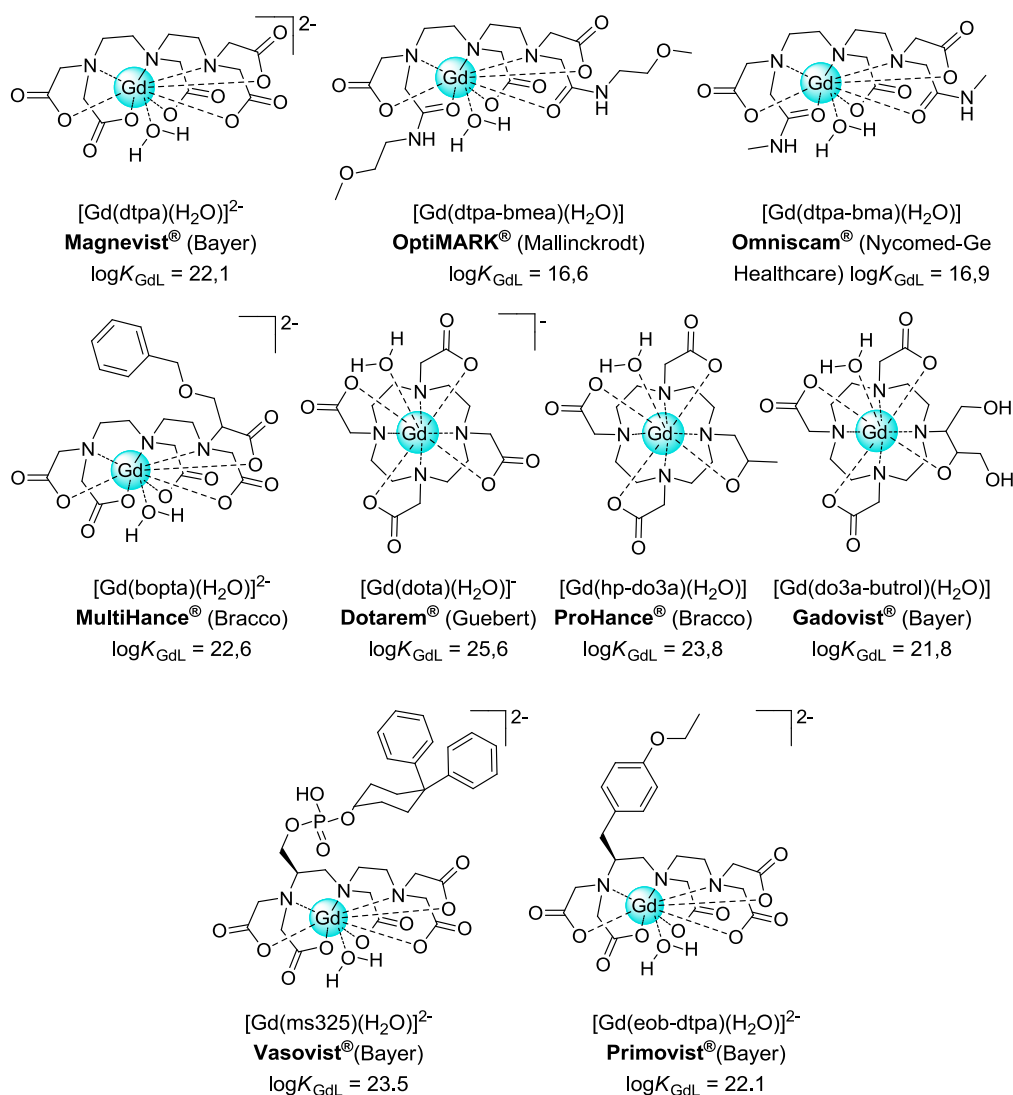


Figura I.1. Quelatos de Gd³⁺ utilizados como agentes de contraste en IRM.^[24]

24 Idée, J. M.; Port, M.; Robic, C.; Medina C.; Sabatou M.; Corot C. *J. Magn. Reson. Imaging* **2009**, 30, 1249.

Asimismo, y tal como se puede observar en la **Figura I.1**, todos estos quelatos usados como agentes de contraste en IRM incorporan una molécula de agua en sus esferas de coordinación. La adecuada solubilidad en agua y la presencia de, al menos, una molécula de agua en la primera esfera de coordinación son condiciones imprescindibles para que un complejo de gadolinio pueda valorarse para su uso como agente de contraste en IRM, ya que esta molécula de agua se encuentra en intercambio con el agua del tejido permitiendo que la influencia del ion paramagnético llegue al mismo.

En otro orden de cosas, el aumento en el número de aplicaciones técnicas en las que participan los lantánidos, y muy especialmente en el caso de aplicaciones biomédicas o para su determinación analítica, hace que sea imprescindible separar adecuadamente los diferentes elementos de la serie y obtenerlos en muy alta pureza. La dificultad de separar unos lantánidos de otros es un problema presente desde la etapa de su descubrimiento y clara consecuencia de la gran similitud de sus propiedades. Se han desarrollado diferentes técnicas, aunque la mayoría de ellas son muy poco eficientes. Tenemos: recristalización fraccionada, extracción con disolventes,^[25,26] cromatografía de extracción,^[27,28] cromatografía de par iónico,^[29] cromatografía de intercambio catiónico^[30-32] y, más recientemente, se ha introducido el uso de resinas de cambio iónico^[33] modificadas con grupos funcionales que permiten un reconocimiento de los lantánidos y una mejor separación. Esta última técnica es muy adecuada para aplicaciones analíticas, pero cuando se necesita tratar

25 Tang, J. Wai, C. M. *Anal. Chem.* **1986**, 58, 3233.

26 Sun, Xiao Q.; Peng, B.; Chen, J.; Li, D. Q.; Luo, F. *Talanta* **2008**, 74, 1071.

27 Modolo, G.; Asp, H.; Schreinemachers, C.; Vijgen, H. *Radiochim. Acta* **2007**, 95, 391.

28 Bhattacharyya, A.; Mohapatra, P. K.; Manchanda, V. K. *Solvent Extr. Ion Exc.* **2007**, 25, 27.

29 Mulero, O.; Nelson, D. A.; Archer, V. S.; Miknis, G. B., James, R.; McLean, H. L. *Talanta* **1990**, 37, 381.

30 Pourjavid, M. R.; Norouzi, P.; Ganjali, M. R. *Int. J. Electrochem. Sc.* **2009**, 4, 923.

31 De Carlo, E. H.; *Separ. Sci. Technol.* **1990**, 25, 781.

32 Farol, P. J.; *J. Radioanal. Chem.* **1975**, 24, 17.

33 Draye, M.; Czerwinski, K. R.; Favre-Réguillon, A.; Foos, J.; Guy, A.; Lemaire, M. *Separ. Sci. Technol.* **2000**, 35, 1117.

grandes volúmenes de disolución procedentes de las menas para obtener grandes cantidades de los diferentes metales de la serie, es más conveniente recurrir a métodos de extracción líquido-líquido. Para esto, se introducen extractantes selectivos en una de las fases que lo que hacen es aprovechar la disminución monótona del radio iónico que se produce a medida que aumenta el número atómico de los lantánidos.^[34] En particular, la mayor dificultad no está en separar los lantánidos más pesados (de menor radio) de los más ligeros (de mayor radio), sino en separar elementos de radio iónico muy próximo dentro de estos grupos, esto es, separar lantánidos que difieren en una unidad de número atómico, para lo cual hoy en día se usan tediosos sistemas multietapa.

A la luz de todas estas cuestiones, en la presente Tesis Doctoral se ha pretendido profundizar en la *Química de Coordinación de Lantánidos* con ligandos de tipo macrocíclico teniendo presente un doble punto de mira: **i)** el desarrollo de nuevos sistemas con aplicación como agentes de contraste en IRM, y **ii)** el desarrollo de receptores selectivos para los iones lantánidos con aplicación en su separación. Para ello, se proponen los receptores macrocíclicos mostrados en la **Figura I.2**. Los ligandos **H₂dpa12c4**, **H₂dpa15c5** y **H₂dpa18c6** derivan, respectivamente, de las azacoronas 1,7-diaza-12-corona-4; 1,7-diaza-15-corona-5 y 1,10-diaza-18-corona-6 y son, desde el punto de vista estructural, éteres *lariat* bibraquiales conteniendo brazos con grupos ácido picolínico. Los éteres *lariat* son estructuras macrocíclicas derivadas de los éteres corona en las que se incorporan cadenas laterales con átomos dadores que proporcionan posiciones de coordinación adicionales. Desde el punto de vista coordinativo poseen una gran capacidad encapsulante.

34 Elshani, S.; Noriyuki, R.; Wai, C. M.; Natale, N. R.; Bartsch, R. A. *J. Heterocyclic Chem.* **1998**, *35*, 875.

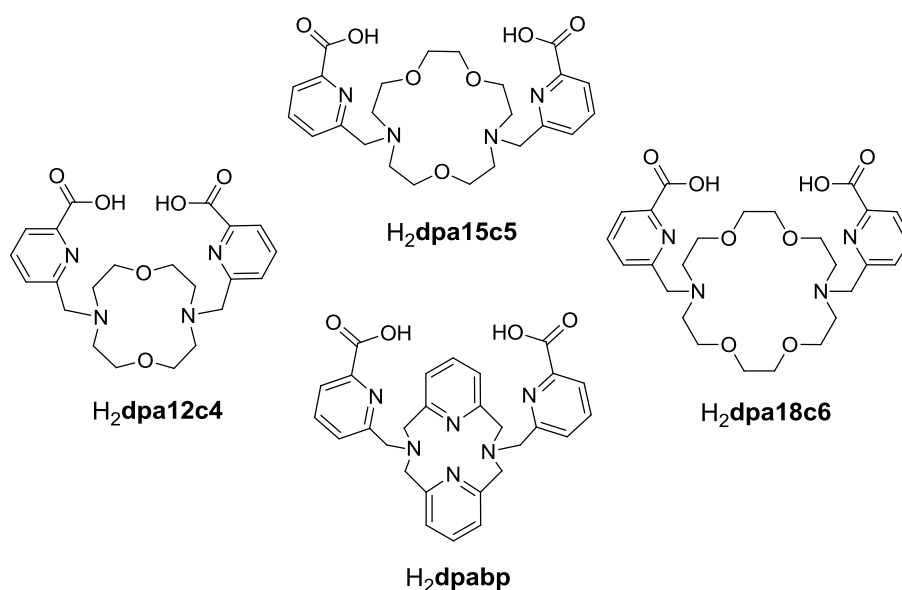


Figura I.2. Estructura de los receptores objeto de estudio *N,N'*-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-1,7-diaza-12-corona-4 ($H_2dpa12c4$), *N,N'*-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-1,7-diaza-15-corona-5 ($H_2dpa15c5$), *N,N'*-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-1,10-diaza-18-corona-6 ($H_2dpa18c6$) y *N,N'*-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-2,11-diaza[3,3](2,6)piridinofano (H_2dpabp).

Previamente al estudio de los sistemas descritos en esta Tesis (ver **Figura I.2**), nuestro grupo de investigación había valorado la capacidad coordinativa de los receptores análogos mostrados en la **Figura I.3**,^[35] que contienen grupos salicilaldimino en los brazos. Se observó que estos sistemas presentan una cierta selectividad hacia los iones Ln^{3+} , especialmente el ligando decadentado *N,N'*-bis(2-salicilaldiminobencil)-1,10-diaza-18-corona-6 (H_2L^3) que, en su forma doblemente desprotonada, únicamente es capaz de formar complejos estables con los tres miembros más ligeros de la serie (La^{3+} , Ce^{3+} y Pr^{3+}).^[36] Los complejos de los lantánidos con estos éteres *lariat* que incorporan brazos salicialdiminato son solubles en disolventes orgánicos pero su solubilidad en agua es muy baja. A fin de incrementar su solubilidad en agua y aumentar su estabilidad, se optó por rediseñar

35 González Lorenzo, M. *Tesis Doctoral* **2005**, Universidade da Coruña.

36 Platas Iglesias, C.; AVECILLA, F.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Bastida, R.; Macías, A.; Rodríguez A.; Adams, H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 1699.

estos receptores, sustituyendo los brazos salicialdimino por brazos ácido picolínico. Los grupos ácido picolínico también son susceptibles de desprotonarse para dar grupos aniónicos picolinato que aumentan considerablemente la capacidad coordinante del ligando hacia los lantánidos y favorecen la solubilidad en agua del complejo que forman.

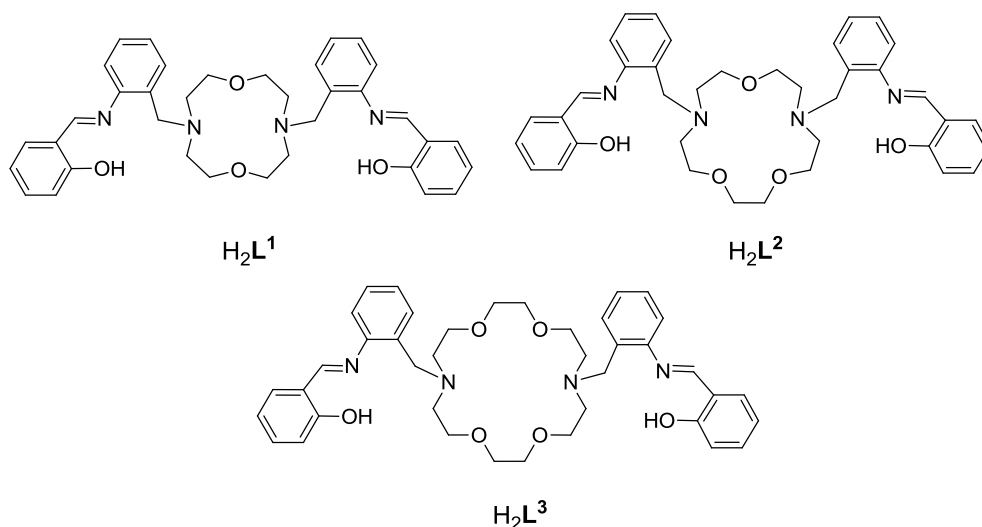


Figura I.3. Éteres lariat estudiados previamente en nuestro grupo de investigación.^[35]
N,N'-bis(2-salicialaldiminobencil)-1,7-diaza-12-corona-4 (H_2L^1)
N,N'-bis(2-salicialaldiminobencil)-1,7-diaza-15-corona-5 (H_2L^2)
N,N'-bis(2-salicialaldiminobencil)-1-10-diaza-18-corona-6 (H_2L^3).

Desde el punto de vista de su denticidad, los receptores dianiónicos **dpa12c4²⁻**, **dpa15c5²⁻** y **dpa18c6²⁻**, objeto de estudio en la presente Tesis Doctoral, son potencialmente octa-, nona- y decadentados en virtud del tamaño de la azacorona que incorporan. Es sabido que, en los lantánidos trivalentes, los electrones de valencia 4*f* están muy apantallados por los 5*s* y 5*p* y no están disponibles para interactuar covalentemente con los ligandos.^[37] En consecuencia, las interacciones Ln-ligando son prácticamente electrostáticas en su totalidad, y de existir cierto grado de covalencia ésta implica a los orbitales 5*d* y 6*s*, pero difícilmente a los 4*f*.^[38] Como resultado del carácter fundamentalmente iónico de las interacciones metal-

37 Maron, L.; Eisestein, O. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 7140.

38 Eisestein, O.; Maron, L. *J. Organomet. Chem. A* **2002**, *647*, 190.

ligando, la geometría de los complejos de los iones lantánidos suele venir determinada en mayor medida por los factores estéricos que por los electrónicos.^[20,39] Resultado de ello es que el número de coordinación suele depender de las exigencias estéricas del ligando (o los ligandos). Se han observado números de coordinación de entre 3 y 12, si bien números altos como el 8 y 9 son los más frecuentes.^[40] En general, los iones más ligeros de la serie suelen alcanzar el NC 9 e incluso el 10, que se observa con cierta frecuencia en complejos de los iones más grandes.^[41-43] Por su parte los iones de los elementos más pesados, de menor radio, presentan con mayor frecuencia el índice de coordinación 8.^[44-47] Ello hace que, a menudo, los quelatos de lantánidos con ligandos de denticidad 8 o menor, se vean obligados a completar su esfera de coordinación con moléculas de disolvente, en particular agua, lo que resulta de gran utilidad a la hora de diseñar sistemas con potencial aplicación como agentes de contraste en IRM.

Por su parte, el ligando octadentado **H₂dpabp** (ver **Figura I.2**), que incorpora un azapiridinofano como unidad macrocíclica en lugar de una azacorona, se ha planteado como una alternativa al receptor **H₂dpa12c4**. Las denticidades y topologías son similares en ambos ligandos, pero la unidad macrocíclica es considerablemente más rígida en el segundo. Ello nos permite valorar el impacto de la rigidez del macrociclo en la estabilidad de los complejos que forman este tipo de

39 Rizkalla, E. N. *Radiochim. Acta* **1993**, *61*, 181.

40 Palenik, G. J.; Sinha, S. P. (Editores) “*Systematics and Properties of the lanthanides*”, NATO ASI, Ser. C, **1983**, *109*, Capítulo 5.

41 Trzesowska-Kruszynska, A.; Kruszynski, R.; Zalewicz, M.; Bartczak, T. J. *J. Coord. Chem.* **2010**, *63*, 1013.

42 Sinha, S. P.; Simas, A. M.; Moura, G. L. C. *J. “Rare Earth”*, **2010**, *28*, 847.

43 Chatterton, N.; Bretonnière, Y.; Pécaut, J.; Mazzanti, M. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2005**, *44*, 7595.

44 Cossy, C.; Barnes, A. C.; Merbach, A. E.; Enderby, J. J. *Chem Phys.* **1989**, *90*, 3254.

45 Helm, L.; Merbach, A. E.; *Eur. J. Sol. State Inor.* **1991**, *28*, 245.

46 Cossy, C.; Helm, L.; Powell, D. H.; Merbach, A. E. *New J. Chem.* **1995**, *19*, 27.

47 Djanashvili, K.; Platas-Iglesias, C.; Peters, J. A. *Dalton Trans.* **2008**, 602.

sistemas, así como su efecto en la coordinación de moléculas de agua y su velocidad de intercambio con el medio.

El análisis estructural de los complejos presentados en esta memoria se complementó con estudios computacionales a nivel de la teoría del funcional de densidad (DFT de sus siglas en inglés). Inicialmente, se usó el funcional híbrido B3LYP, que es el funcional más ampliamente utilizado en estudios DFT de compuestos de coordinación en general, y de complejos de los lantánidos en particular.^[48-50] Sin embargo, con anterioridad al trabajo recogido en esta tesis no se realizó un estudio sistemático de diferentes funcionales de densidad, en relación a su capacidad para predecir las geometrías y propiedades de complejos de los lantánidos. Ello nos llevó a incluir, como una segunda parte importante de esta Tesis, un amplio estudio sobre la influencia de los diferentes tipos de funcionales en el cálculo de las geometrías de los complejos de lantánidos. Además, se investigaron también otros factores que pueden afectar a la calidad de las geometrías calculadas, tales como los conjuntos base utilizados, la descripción explícita de los electrones *4f* en el conjunto de orbitales de valencia, y la inclusión de los efectos del disolvente.

Todo el trabajo realizado en esta Tesis Doctoral se presenta en esta memoria distribuido en dos capítulos: **i)** uno relativo al estudio de los complejos con los ligandos macrocíclicos indicados y su potencial aplicación como agentes de contraste en IRM y/o en extracción selectiva (*Capítulo III*); y **ii)** otro centrado en Química Computacional que incluye el análisis de la dependencia de las geometrías moleculares con diferentes funcionales de densidad en complejos de lantánidos (*Capítulo IV*). Cada uno de estos dos capítulos contiene una breve revisión sobre los antecedentes, los métodos experimentales y/o computacionales utilizados, el análisis y discusión de los resultados obtenidos y unas breves conclusiones. Con anterioridad

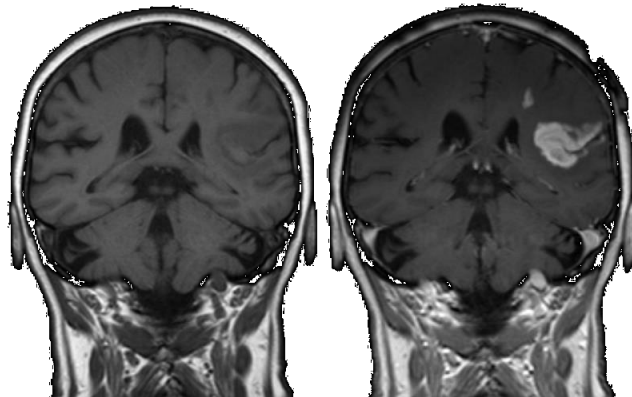
48 Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098.

49 Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.

50 Heiberg, H.; Gropen, O.; Laerdahl, J. K.; Swang, O.; Wahlgren, U. *Theor. Chem. Acc.* **2003**, 110, 118.

a los mismos, en el *Capítulo II* se presenta una breve *Introducción* general donde se comentan algunas cuestiones relevantes sobre la *Química de la Coordinación Macrocíclica* y los *Métodos Teóricos Aplicados a la Química Computacional*. Finalmente, en el *Capítulo V* se presentan unas *Conclusiones* globales de todo el trabajo.

II. INTRODUCCIÓN



II.1. QUÍMICA DE LA COORDINACIÓN MACROCÍCLICA

Un **macrociclo** se puede definir, de manera general, como una estructura cíclica con un mínimo de nueve miembros que contiene, cuando menos, tres heteroátomos que pueden actuar de dadores.^[51]

Las estructuras macrocíclicas presentan características que confieren propiedades particulares a los complejos que forman: **i)** son grandes y contienen cavidades y huecos de tamaño y forma apropiados para alojar diferentes sustratos, y **ii)** pueden poseer numerosas ramas, puentes y conexiones que permitan la construcción de una estructura bi o tridimensional dada dotada de ciertas características que le permiten el ordenamiento de los grupos estructurales, de las posiciones de enlace y de los grupos funcionales reactivos.

A la hora de establecer una clasificación de macrociclos se puede atender a diferentes factores. En función de las subunidades empleadas en su formación y del número de conexiones que se establecen en las mismas, se distinguen (ver **Figura II.1**):

- 1- Macromonociclos: resultado de la conexión de dos subunidades quelato.
- 2- Bis-macrociclos: resultado de la unión de dos macromonociclos con una unidad puente.
- 3- Macrobiciclos axiales: que resultan de una disposición coaxial de dos subunidades trípode enlazadas entre sí por tres puentes.
- 4- Macrobiciclos laterales: resultado de la conexión de una unidad quelatante a un macromonociclo.
- 5- Macrotríciclos cilíndricos: resultado de la conexión de la unión de dos macromonociclos a través de dos unidades puente.
- 6- Macrotríciclos esféricos (esferandos): con disposición esférica de cuatro subunidades trípode enlazadas entre sí por cinco puentes e incluso con mayor número de ciclos.

51 Lindoy, L. F. "The Chemistry of Macrocyclic Ligand Complexes", Cambridge University Press, 1989.

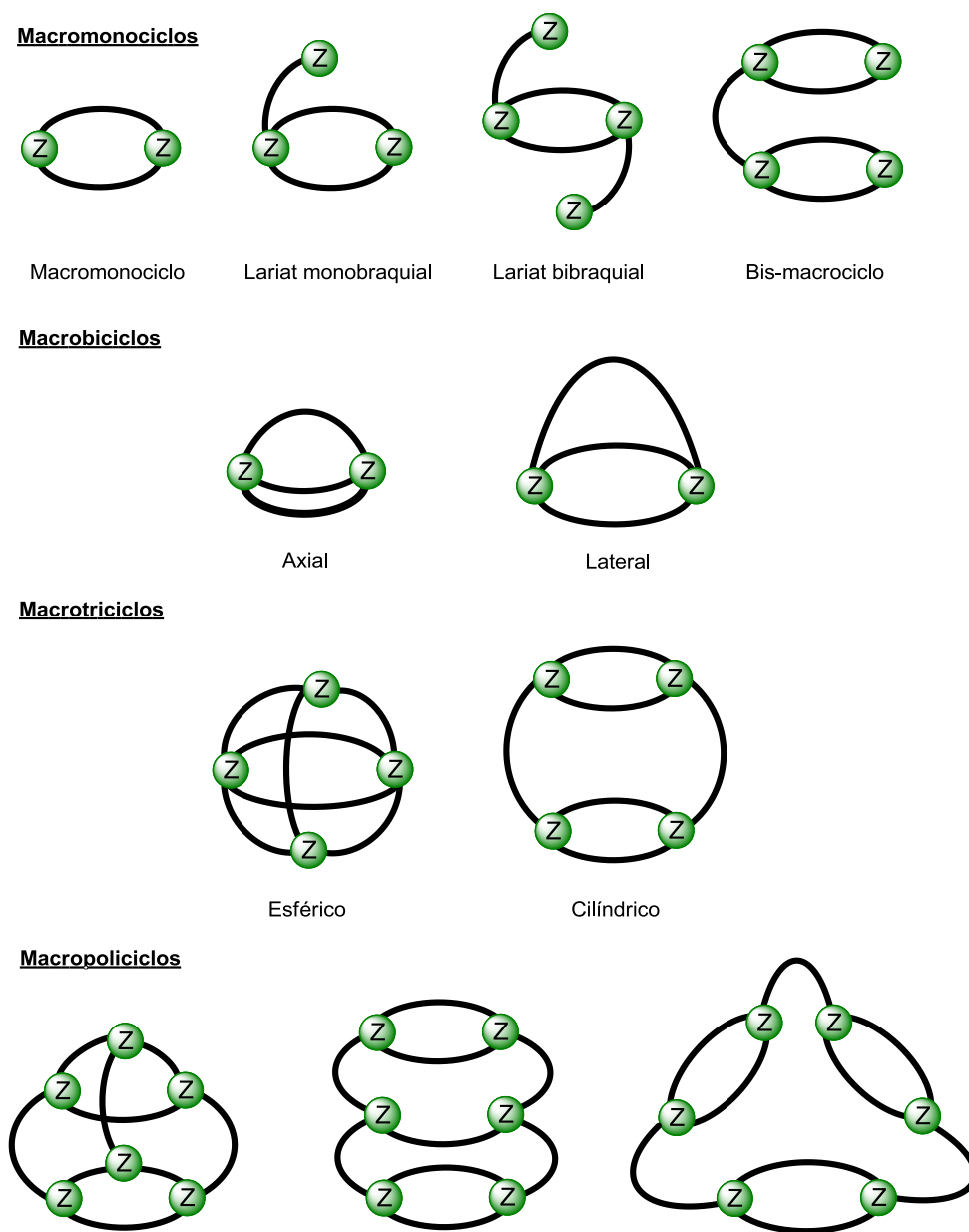


Figura II.1. Ligandos macrocíclicos resultado de la conexión de subunidades quelatantes, trípode y macrocíclicas.

Los bis-macrociclos y los macromonociclos permiten que el ion metálico esté alojado en el interior de la cavidad con una mayor flexibilidad en la disposición geométrica que pueda adoptar. Las cuatro últimas clases de macrociclos mencionados responden al término genérico de *criptando* y se caracterizan por encapsular fuertemente a los iones metálicos limitando su interacción con el medio e

imponiéndole una estereoquímica determinada. En la **Figura II.2** se muestran algunos ejemplos de ligandos macrocíclicos.

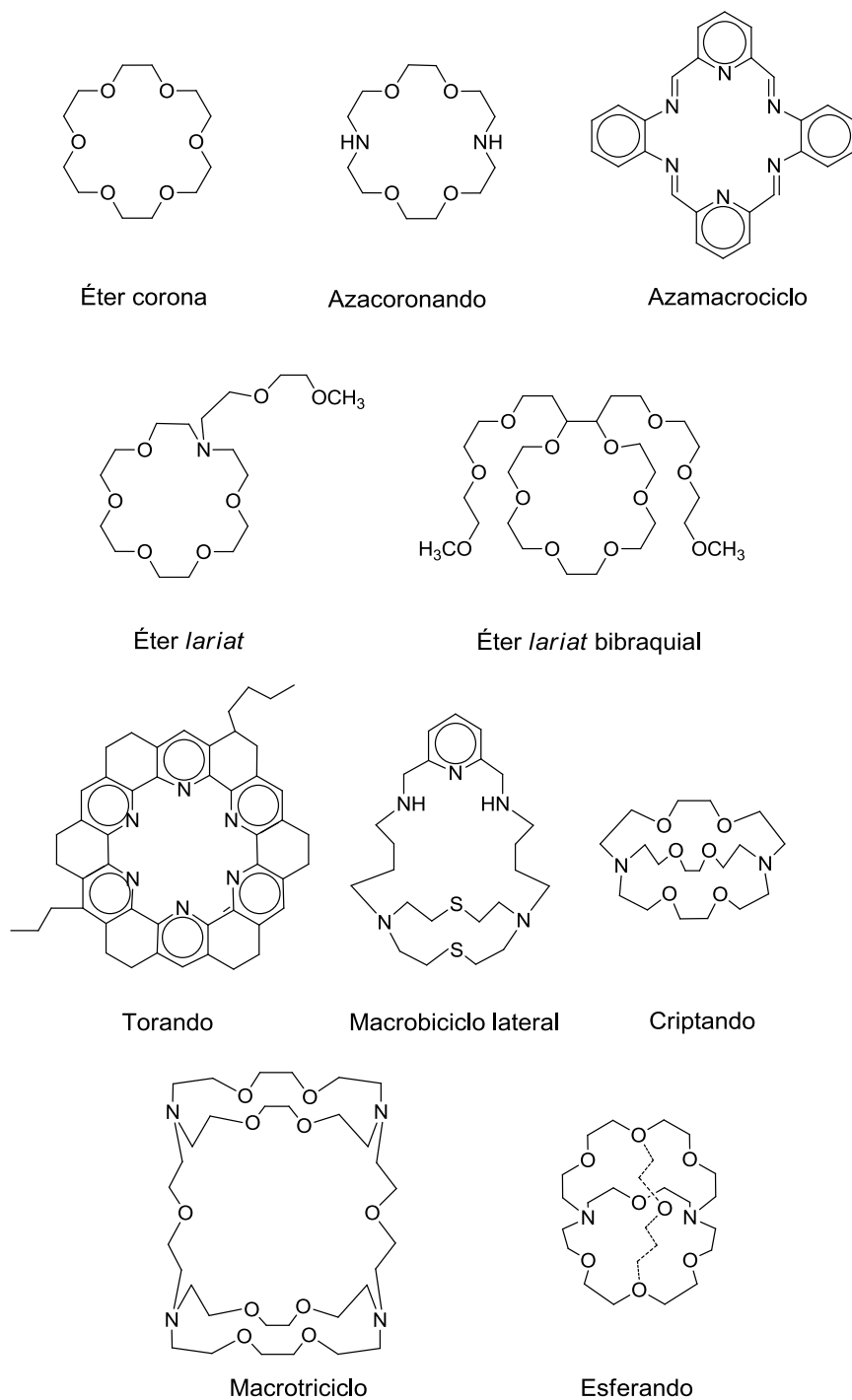


Figura II.2. Ejemplos de ligandos macrocíclicos.

Independientemente de su estructura, y atendiendo a la naturaleza de los átomos dadores que contienen, los ligandos macrocíclicos pueden clasificarse en dos tipos extremos:

1- Sistemas que contienen principalmente átomos dadores que presentan nubes electrónicas polarizables y dan lugar a interacciones covalentes como son: nitrógeno, azufre, fósforo y/o arsénico. Estos macrociclos se caracterizan por presentar una afinidad considerable por iones metálicos de transición en estados de oxidación bajos y metales pesados. Presentan una menor tendencia a formar complejos con iones alcalinos y alcalinotérreos.

2- Macrociclos que incorporan átomos dadores de oxígeno como los éteres corona. Estos ligandos tienen mayor afinidad por los iones alcalinos y alcalinotérreos, así como por los iones trivalentes de los lantánidos, predominando interacciones de tipo electrostático.

Esta clasificación de los ligandos macrocíclicos está de acuerdo con el concepto de ácidos y bases duras y blandas de Pearson^[52] según el cual los ligandos con átomos dadores más blandos (fundamentalmente átomos del tercer período y posteriores que poseen nubes electrónicas fácilmente polarizables) forman complejos más estables con centros metálicos blandos (aquellos cuyos HAO y LUAO están muy próximos en energía), mientras que átomos dadores duros como el oxígeno (con nubes electrónicas fuertemente retenidas) forman complejos más estables con centros metálicos duros como son los iones alcalinos, alcalinotérreos y lantánidos.

También se conoce una gran cantidad de ligandos macrocíclicos que incorporan a su estructura átomos dadores de diferentes tipos entre los ya mencionados con el fin de compatibilizar las propiedades coordinativas del ligando con las exigencias estéricas y electrónicas del ion central. Así, muchos éteres corona

52 Pearson, R. G. J. *Am. Chem. Soc.* **1983**, 85, 3533.

incorporan otro tipo de heteroátomo distinto del oxígeno como los sistemas N_2O_4 preparados por primera vez por Dietrich, Lehn y Sauvage^[53] en 1969.

De acuerdo con lo comentado hasta ahora, para diseñar macrociclos que puedan actuar como receptores de cationes metálicos se deben tener en cuenta tres factores principales:

- i) La naturaleza de los átomos dadores (N, O, P, S...), de los cuales dependerá la selectividad del ligando macrocíclico a la hora de complejar determinados cationes metálicos.
- ii) Las propiedades de las subunidades enlazantes empleadas en la síntesis del receptor macrocíclico, de las que destacan: la naturaleza y geometría (quelatante, trípode, cíclica,...), número y disposición de los átomos dadores (que determina la saturación de coordinación de los cationes), factores conformacionales y estereoquímicos o la toposelectividad (por ejemplo, la selectividad orientacional para la localización del catión, determinando si este se encuentra unido dentro o fuera de la cavidad molecular).
- iii) La arquitectura macrocíclica, que define el esqueleto básico y establece como se constituye la estructura final a partir de las subunidades. Dentro de la arquitectura macropolicíclica se incluyen geometría, ordenamiento cíclico, número y disposición (distancia y orientación) de las subunidades enlazantes, dinámicas internas (flexibilidad vs rigidez) de los sistemas policíclicos, naturaleza, número y flexibilidad de los puentes que unen las subunidades.
- iv) El tamaño de la cavidad, que es un factor muy importante para modular tanto la selectividad de complejación como determinadas propiedades de los complejos metálicos con receptores macrobíclicos.

La elección de las subunidades determina el número y la dirección de los centros coordinantes, mientras que la longitud y geometría de los puentes define las

53 Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 34, 2885.

posiciones relativas de los cationes complejados. Lo que hace particularmente atractivo el estudio de los ligandos macrocíclicos es, precisamente, la posibilidad de poder controlar los factores comentados y poder diseñar ligandos a medida.

La importancia concedida a la Química Macrocíclica se debe, en gran medida, al desarrollo de nuevos métodos de síntesis que han permitido preparar macrociclos de muy diversos tipos: polioxa y oxaazacoronandos, criptandos, cavitandos, calixarenos, ciclodextrinas, ciclofanos, hemisferandos, esferandos...

Debido a la complejidad creciente de los ligandos macrocíclicos, la *Química de la Coordinación Macrocíclica* entronca con la llamada *Química Supramolecular*. Esta última es una rama de la Química que se ocupa del estudio de entidades organizadas de una elevada complejidad que resultan de la asociación de dos o más especies químicas unidas por fuerzas intermoleculares débiles. Los componentes de una especie supramolecular se denominan *sustrato* y *receptor* molecular. El término *sustrato* se refiere a cualquier catión, molécula neutra o anión de naturaleza orgánica o inorgánica que pueda formar complejos con receptores químicamente afines. Históricamente, en la química de coordinación se asoció este concepto *sustrato* con un catión metálico que actúa como ácido de Lewis y puede unirse a un ligando que se comporta como base de Lewis mediante un enlace covalente dativo. En la década de los años 70, el concepto se amplió y empezaron a considerarse también como sustratos no sólo cationes moleculares^[54-57] sino también moléculas neutras^[58-60] e

54 Lenh, J. M. *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50, 871.

55 Cram, D. J.; Helgeson, R. C.; Sousa, L. R.; Timko, J. M.; Newcomb, M.; Moreau, P.; DeJong, F.; Gokel, G. W.; Hoffman, D. H.; Domeoer, L. A.; Peacock, S. C.; Madan, K.; Kaplan, L. *Pure Appl. Chem.* **1979**, 43, 327.

56 Prelog, V. *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50, 893.

57 Stoddart, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **1979**, 8, 85.

58 Izatt, R. M.; "Synthesis of macrocycles", John Willey & Sons, New York **1987**, cap 7.

59 Adams, H.; Bastida, R.; de Blas, A.; Carnota, M.; Fenton, D. E.; Macías, A.; Rodríguez, A.; Rodríguez-Blas, T. *Polyhedron* **1997**, 16, 567.

60 Vögtle, F.; Sieger, H.; Muller, W. M. *Top. Curr. Chem.* **1981**, 98, 107. y en "Host Guest Complex Chemistry Macrocyclus", ed. Vögtle y G. Weber, Springer, Berlín, **1985**.

incluso aniones^[54-62]. Por su parte, se considera como *receptor molecular* a cualquier ligando que pueda establecer algún tipo de interacción con un sustrato.

La formación de complejos proviene de la interacción de, al menos, dos especies químicas cargadas o neutras a través de varias posibles interacciones y es por ello que en la formación de los mismos hay que tener en cuenta tanto las características del receptor como las propiedades del sustrato que se va a complejar. En el caso de receptores macrocíclicos tienen especial importancia los siguientes factores:

a) Tamaño relativo de la cavidad macrocíclica y del ion metálico

Como se ha comentado, la dimensión de la cavidad macrocíclica es un parámetro extraordinariamente importante que puede llegar a justificar determinadas propiedades que presentan los complejos metálicos con receptores macrocíclicos. La relación de tamaños entre el catión metálico y la cavidad macrocíclica tiene importantes consecuencias de tipo estructural (**Figura II.3**):

1. Cuando el catión metálico presenta un tamaño idéntico o muy similar al de la cavidad macrocíclica, tiende a situarse en el centro de la cavidad con los átomos dadores en disposición planar o muy ligeramente desplazados.

2. Cuando el catión metálico posee un tamaño mayor al de la cavidad del macrociclo, se han observado diferentes posibilidades para la estabilización del complejo:

i) Que el catión metálico se sitúe por encima de la cavidad completando su índice de coordinación con moléculas de disolvente o más comúnmente con aniones.^[63] Esto da lugar a complejos con una relación metal/ligando 1:1.

61 Clegg, J. K.; Lindoy, L. F. *Anion Coord. Chem.* **2012**, 289.

62 Kang, S., Linares, J. M.; Day, V. W.; Bowman-James, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3980.

63 Turtell, M. R. et al. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1972**, 341.

ii) Que el catión metálico se coordine a dos moléculas de ligando dando lugar a estructuras tipo sándwich,^[64] formando complejos con una relación metal/ligando 1:2.

iii) Que el catión metálico de lugar a estructuras binucleares en las que incluso diversos contraiones pueden llegar a actuar como puente entre los cationes metálicos, dando lugar a estructuras con relación 2:2.

3. Cuando el catión metálico tiene un tamaño menor a la dimensión de la cavidad macrocíclica se han encontrado varias estructuras: i) Mononucleares en las que el ligando macrocíclico se pliega sobre el catión. Para ello es necesario que el receptor sea bastante flexible y habitualmente suelen permanecer algunos átomos dadores sin coordinar;^[65] y ii) Polinucleares, habitualmente binucleares, en las que son varios los cationes metálicos incorporados en el interior de la cavidad macrocíclica.^[66]

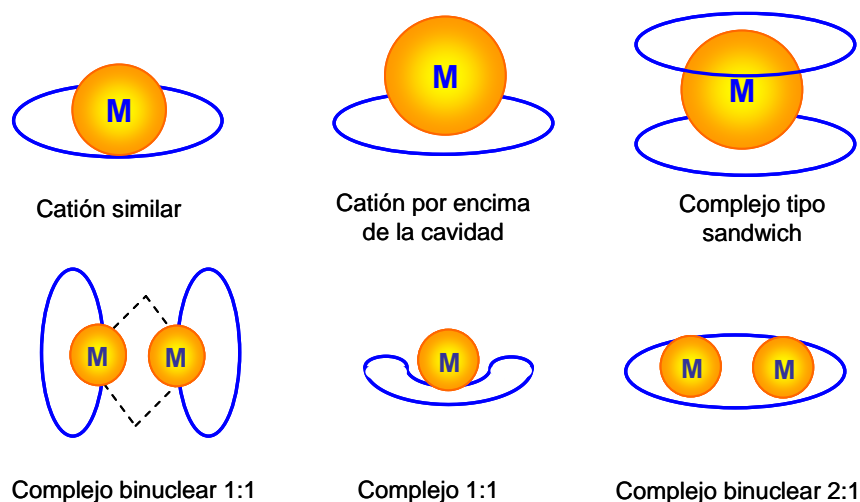


Figura II.3. Distintas disposiciones en función de tamaños relativos de catión metálico y cavidad macrocíclica.

64 Turtell, M. R. et al. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1972**, 1812.

65 Hilgenfeld, R. et al. *Top. Curr. Chem.* **1982**, 1, 101.

66 Hughes, D. L. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1975**, 2374.

Pese a todo lo comentado, la estequiometría final del tándem sustrato-receptor no depende únicamente de la relación de tamaños entre la cavidad macrocíclica y el catión metálico, sino que también van a influir otros factores como pueden ser las energías de estabilización de las conformaciones del macrociclo, la densidad electrónica del metal o la naturaleza del contraión.

b) Efectos estructurales

La arquitectura del receptor macrocíclico es uno de los factores determinantes en el tamaño y la forma de la cavidad macrocíclica, pudiendo dar lugar a barreras estéricas capaces de afectar a su selectividad y estabilidad. De manera general, el tamaño y forma de la cavidad vienen determinados por las interacciones entre el ion metálico y el anillo macrocíclico, de manera que este último puede distorsionarse para adaptarse a los requerimientos estéricos y electrónicos del metal. Teniendo en cuenta esto, los átomos con hibridación sp^3 son más flexibles y suelen adaptarse a varios tamaños al mismo tiempo, mientras que átomos con hibridación sp^2 aportan una mayor rigidez y selectividad a la estructura y además pueden introducir una componente π al enlace metal-ligando. Así, cuando el ligando posee un esqueleto rígido provoca una estructura en la que la capacidad de adaptación del anillo al catión metálico se ve restringida y en consecuencia los valores para la distancia entre el metal y los átomos dadores se ven limitados. Un ejemplo de esto lo constituirían los esferandos, que poseen una estructura marcadamente forzada.

Según lo visto, la rigidez de la cavidad influye en la selectividad del ligando. Cuando se produce un aumento de la rigidez se aumenta la energía conformacional del sistema y con ello la estabilidad cinética de los complejos puesto que se reducen las posibles vías de disociación del ligando debido a que no serán posibles aquellas conformaciones que impliquen una deformación en el receptor en el estado de transición en el que se intercambian moléculas de disolvente durante el proceso de solvatación/desolvatación.

Por otro lado, el centro de enlace debe tener, topológicamente, la forma del sustrato que va a recibir y una óptima distribución de los átomos dadores. Cuando se produce el emparejamiento entre el ion central y la cavidad, el plegamiento del ligando genera un estado estructural y/o electrónico forzado alrededor del centro metálico que puede mostrar asimismo una deformación de su esfera de coordinación. Incluso se han descrito casos en los que el macrociclo estabiliza al metal en un estado de oxidación distinto al correspondiente en un ligando acíclico mediante compuestos binucleares en los que el diferente entorno químico modifica las propiedades de los iones metálicos, y también mediante compuestos mononucleares en los que el ligando rodea completamente al ion metálico aislándolo del medio e impidiendo la solvatación.^[67]

c) Átomos dadores y efectos electrónicos

Los átomos dadores más frecuentes son O, N, S y P. Según el concepto de ácidos y bases duros y blandos de Pearson, el oxígeno es una base dura y por lo tanto interaccionará preferiblemente con iones de metales alcalinos y alcalinotérreos, que son ácidos duros. Sin embargo, si para un mismo anillo remplazamos el O por el N se produce una leve reducción de la constante de estabilidad de los complejos con los cationes duros ya que el N es un dador intermedio en dureza. Finalmente, la inclusión de S y P que son típicos centros blandos da lugar a una fuerte desestabilización de los complejos de los cationes duros y una marcada preferencia por los iones blandos como Ag^+ o Hg^{2+} . Sin embargo, a pesar de este hecho, existen otros factores como la hibridación del átomo dador o el que forme parte de anillos aromáticos que pueden modificar sus propiedades dadoras. También es importante el número de centros coordinativos que posee el macrociclo; a este respecto se ha establecido que la mayor estabilidad de los correspondientes complejos se consigue cuando el número máximo de centros coordinativos del ligando están disponibles

67 García, J.; Matthew, J. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 29, 4550.

para remplazar a todas las moléculas de disolvente complejadas con el catión metálico.^[68]

Las insaturaciones en un receptor macrocíclico tienen consecuencias estéricas y electrónicas de gran importancia. Así, un número grande de insaturaciones dará lugar a una pérdida de la flexibilidad con una correspondiente restricción del número de posibles modos de coordinación que puede reflejarse en una intensificación del efecto macrocíclico. Esto significa una mayor diferencia entre complejos de ligandos no cíclicos y los ligandos cíclicos análogos.

d) Efecto del medio y del contraión

Las constantes de estabilidad de los complejos macrocíclicos varían apreciablemente con el medio debido a que se pueden producir reacciones de desplazamiento. Entre los efectos inducidos por el disolvente se encuentran los derivados de su polaridad, su carácter dador, propiedades ácido base de Lewis, capacidad para formar enlaces de hidrógeno y si es prótico o no. Al respecto de la polaridad del disolvente, ésta puede llegar a afectar a la capacidad coordinativa de un ligando macrocíclico. Un ejemplo típico lo constituyen los éteres corona, macrociclos que poseen dadores oxígeno, con un carácter hidrofílico, unidos por cadenas etilénicas de marcado carácter lipofílico. El equilibrio entre este carácter lipofílico e hidrofílico es el que justifica la solubilidad universal de los éteres corona y sus derivados. Esta solubilidad se puede explicar a través de las distintas conformaciones representadas en la **Figura II.4**. En un medio hidrofílico, los átomos de oxígeno orientan sus pares electrónicos hacia fuera, dando lugar a la formación de un núcleo lipofílico carbonado. En un medio lipofílico, las polaridades se invierten y los átomos de oxígeno se orientan hacia dentro de la cavidad formándose una cavidad hidrofílica rica en electrones en la que se pueden incorporar

68 Cox, B. G.; Schneider, H. “*Coordination and Transport Properties of Macrocyclic Compounds in Solution*”, Ed. Elsevier, Amsterdam, **1992**.

los cationes metálicos, pudiéndose considerar el macrociclo como un sustituyente de las moléculas de disolvente que rodean el ion libre.

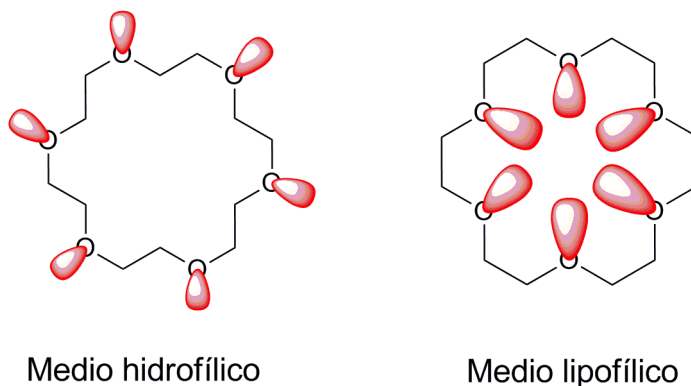


Figura II.4. *Orientación de los pares solitarios de los átomos de oxígeno de las coronas en disolventes hidrofílicos y en disolventes lipofílicos.*

Una medida conveniente de la capacidad de los disolventes para estabilizar el catión es el número dador de Gutmann (ND). Este es un parámetro empírico que mide la tendencia a donar pares de electrones de las moléculas de disolvente y se define como la variación de la entalpía de formación cambiada de signo del aducto entre una molécula de soluto y un ácido de Lewis de referencia, SbCl_5 en 1,2-dicloroetano como disolvente. En disolventes polares y para iones monovalentes donde la formación de pares iónicos es despreciable las energías libres de solvatación muestran una dependencia prácticamente lineal con el ND. Así, por ejemplo, en la formación de los complejos de dibenzo-18-corona-6 con Na^+ y K^+ en distintos disolventes polares apróticos se encuentra una disminución de las constantes de estabilidad a medida que se incrementa en ND (debido a la competencia entre el ligando y las moléculas de disolvente por el ion metálico). Por otro lado, en el caso de disolventes polares próticos y en especial el agua, el pH y la formación de enlaces de hidrógeno juega también un papel muy importante.

Los efectos del disolvente sobre los complejos tipo criptato permiten una interpretación más clara, ya que las constantes de estabilidad en disolventes polares apróticos muestran una mayor variación con los ND del disolvente para cationes cuyos diámetros son ligeramente más pequeños o comparables a la cavidad del ligando. Este hecho demuestra que en los criptatos el ion metálico está perfectamente aislado del medio y por ello la constante de estabilidad está determinada por la interacción catión-disolvente del ion libre. Todo esto sólo es estrictamente aplicable para cationes monovalentes ya que para cationes di y trivalentes la formación de pares iónicos se produce de forma apreciable incluso en disolventes apróticos fuertemente polares, por lo que también deberá tenerse en cuenta en los criptatos.

Finalmente, hay que tener en cuenta las características del anión ya que pueden influir en la formación del complejo dependiendo de su capacidad coordinativa por el catión metálico. Así, si el contraión tiene propiedades fuertemente quelatantes, el catión metálico puede variar su posición pudiendo ser empujado fuera de la cavidad debido a su fuerte interacción con el anión.^[69] Por otro lado, se ha observado que pueden tener lugar reacciones de disociación catalizadas por aniones,^[70] especialmente para cationes metálicos con cargas altas (M^{2+} y M^{3+}) y para reacciones en disolventes de baja polaridad. Por ejemplo, se ha observado que las constantes de velocidad de formación de complejos de metales alcalinotérreos con diazacoronas corona en metanol son objeto de una fuerte catálisis por parte de iones nitrato, mientras que las constantes de velocidad son independientes de la concentración de iones perclorato.^[71]

69 Vaiana, L.; Platas-Iglesias, C.; Esteban-Gómez, D.; Avecilla, F.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *13*, 1874.

70 Lima, L. M. P.; Esteban-Gómez, D.; Delgado, R.; Platas-Iglesias, C.; Tripier, R. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 6916.

71 Basallote, M. G.; Castillo, C. E.; Manez, M. A.; Lubal, P.; Martinez, M.; Rodriguez, C.; Vanek, J. *Inorg. Chem. Commun.* **2010**, *13*, 1272.

En otro orden de cosas, y respecto a la estabilidad de los complejos, un catión metálico rodeado por un mismo número de átomos dadores experimenta un gran incremento en la estabilidad según el siguiente orden de estructura de ligandos.

Ligandos acíclicos < ligandos acíclicos quelato < ligandos monocíclicos < ligandos policíclicos

El incremento de la estabilidad puede justificarse respectivamente para los sucesivos pares de tipos de ligandos en términos de los llamados efecto quelato, efecto macrocíclico y efecto criptato. Los tres se pueden justificar desde el punto de vista termodinámico. El efecto quelato es la estabilización adicional que se produce en la complejación de un ion metálico por un ligando polidentado acíclico con respecto a la complejación del mismo metal con los correspondientes ligandos monodentados manteniendo las mismas condiciones. El efecto macrocíclico se entiende como la estabilización adicional (mayor a la esperada teniendo en cuenta el efecto quelato) para la formación de un complejo metálico con un ligando macrocíclico con respecto a la formación de un complejo metálico análogo cuando el ligando es de cadena abierta. Por su parte, el efecto criptato se puede definir como la estabilidad adicional de un complejo con un ligando macropolicíclico cuando se compara a la de otro complejo teniendo dos macromonociclos, sin conexiones entre sí y similares a los presentes en el criptando.

Teniendo en cuenta ambos factores termodinámicos, entrópico y entálpico, se puede considerar que el efecto quelato es un efecto mayoritariamente entrópico. En los otros dos ya no es tan evidente el peso de uno de los dos factores sobre el otro y es necesario considerar ambas contribuciones a la estabilidad del complejo.

El efecto macrocíclico, por su parte, se manifiesta por lo siguiente.

- 1-** Menor grado de solvatación del compuesto cíclico. Menor aún en compuestos macrobíclicos que en macromonociclos.
- 2-** Mayor estabilidad del complejo metálico provocado por ajustarse óptimamente a la cavidad (debido a la gran selectividad y especificidad de los criptandos).

- 3- Similitud conformacional de un ligando macrociclo en estado libre solvatado y estado complejado.
- 4- El catión complejado se encuentra fuertemente apantallado por el entorno.
- 5- Alta repulsión electrostática entre pares solitarios de átomos dadores a causa de la proximidad; que se alivia con la coordinación.

Al igual que en el efecto macrocíclico, en el efecto criptato es necesario considerar dos contribuciones a la estabilidad; la contribución entálpica y la contribución entrópica. Se concluye que, en general, es un efecto principalmente entálpico donde el factor entrópico tiene más importancia para cationes pequeños.

II.1.1. COMPLEJOS DE LANTÁNIDOS CON LIGANDOS MACROCÍCLICOS

Los complejos de los iones lantánidos encuentran aplicaciones en muchos campos gracias a sus geometrías de coordinación flexibles, a sus propiedades ópticas únicas y a sus particulares características magnéticas. Estas señas de identidad surgen del llenado gradual de la capa electrónica $4f$. En una primera aproximación, estos electrones $4f$ se consideran electrones del núcleo con una pequeña expansión radial que provoca su apantallamiento por las capas llenas $5s^25p^6$.^[72] Este apantallamiento de las perturbaciones externas provoca un efecto de campo cristalino muy pequeño y es el responsable del comportamiento particular de estos elementos, con un fuerte contraste respecto a los metales de transición del bloque d . Como consecuencia, desde un punto de vista químico, los electrones f no están excesivamente involucrados en el enlace y los iones Ln^{3+} presentan una química de coordinación, inorgánica y organometálica muy similar. Las interacciones metal-ligando son principalmente electrostáticas, sin una dirección de enlace preferencial y la estabilidad del complejo está gobernada por una combinación intuitiva de los efectos electrónicos y estéricos, obteniéndose así una rica química de coordinación

72 Freeman, A. J.; Watson, R. E. *Phys. Rev.* **1962**, *127*, 2058.

basada en ligandos macrocíclicos y/o polidentados.^[73-76] Los iones lantánidos requieren, por lo general, números de coordinación en torno a 8, aunque el número de coordinación 9 es también muy común. Aunque los números de coordinación elevados son difíciles de conseguir, el uso de macrociclos suele permitir cumplir estos requisitos coordinativos.^[77]

La mayoría de los lantánidos también presentan propiedades espectroscópicas especiales. Algunos complejos de los lantánidos en disolución acuosa son luminiscentes y presentan bandas de emisión muy estrechas, principalmente en el intervalo del espectro visible y del infrarrojo cercano. Su emisión desde el estado excitado depende de cómo de eficiente pueda ser poblado dicho estado excitado y de cómo puedan minimizarse los mecanismos de relajación no-radiativa. Normalmente esto se consigue mediante el diseño a medida del ligando. Iones como el Tb³⁺ y Eu³⁺ son muy utilizados como marcadores biomoleculares, ya que su emisión se produce a una longitud de onda corta, en la región espectral de la radiación visible, y con tiempos de vida de emisión largos (del orden del ms).

Su naturaleza de ácidos duros de Lewis hace que los iones lantánidos sean particularmente atractivos para ligandos que contengan grupos amida, carboxilato, y heterociclos basados en nitrógeno. Por tanto, la posibilidad de diseñar estructuras con fragmentos orgánicos simples es el punto de partida para desarrollar arquitecturas supramoleculares complejas. Por otro lado, estas estructuras, en

73 Parker, D.; Dickins, R. S.; Pushmann, H.; Crossland, C.; Howard, J. A. K. *Chem Rev.* **2002**, *102*, 1977.

74 a) Gunlaugsson, T.; Stomeo, F. *Org. Biomedical Chem.* **2007**, *5*, 1999. b) Aspinal, H. C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1807. c) Bünzli, J. C. G.; Piguet, C. *Chem Rev.* **2002**, *102*, 1897.

75 Alexander, V. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 273.

76 a) Kalsoyanis, N.; Scott, P. “*The f Elements*”, Oxford Univ. Press, Oxford, **1999**. b) Cotton, S. “*Comprehensive Coordination Chemistry II*”, Elsevier, Amsterdam, **1994**, vol. 3, 93.

77 a) Bünzli, J.-C. G. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 53. b) Bünzli, J.-C. G.; Piguet, C. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 1048. c) Faulkner, S.; Matthews, J. “*Comprehensive Coordination Chemistry: Application of Coordination Complexes*”, 2ª edición, vol. 9, ed. M. D. Ward, Elsevier, Amsterdam, **2003**. d) Bünzli, J.-C. G.; Piguet, C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1977. e) Tsukube, H.; Shinoda, S. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2389.

comparación con estructuras supramoleculares basadas en metales de transición, son menos frecuentes^[77]. A pesar de ello, en los últimos años han surgido arquitecturas muy complejas con propiedades fotofísicas realmente interesantes.^[73,77,78] En relación con estas propiedades se han publicado un gran número de trabajos detallando aspectos de la estructura de los agentes de contraste y dinámica en disolución,^[79-81] aplicaciones biomédicas y de RMN,^[79,80,82] estudios de diseño de complejos,^[75] aspectos termodinámicos de formación de complejos,^[79,83] desarrollo de complejos de los lantánidos luminiscentes de los lantánidos en medio acuoso^[81,84,85] y diagnóstico y uso terapéutico de los lantánidos (complejos de texafirinas y porfirinas).^[86,87]

La variedad estructural de sistemas macrocíclicos que se han diseñado para complejar iones lantánidos es inmensa. Únicamente se van a reseñar algunos ejemplos representativos (ver **Figura II.5**). No es objeto de esta introducción hacer una presentación exhaustiva de los muchísimos ejemplos de complejos de lantánidos con receptores macrocíclicos. Los diferentes derivados del *ciclen* presentados en la

-
- 78 a) Gunlaugsson, T.; Leonard, J. P. *Chem. Commun.* **2005**, 3114. b) Gunlaugsson, T.; Leonard, J. P. *J. Fluoresc.* **2005**, *15*, 585. c) Parker, D. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 156. d) McCoy, C. P.; Stomeo, F.; Plush, S. E.; Gunlaugsson, *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 4336. e) Parker, D.; Williams, J. A. G. “*Metal Ions in Biological Systems*”, Marcel Dekker Inc., New York, **2003**. f) Gunlaugsson, T.; Mac Dónaill, D. A.; Parker, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12866. g) Mac Dónaill, D. A.; Parker, D. *Chem. Commun.* **2000**, *93*. h) Parker, D.; Williams, J. A. G. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 316.
- 79 Merbach, A. E.; Tóth, É. “*The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*”, Wiley: New York, **2001**.
- 80 Caravan, P.; Ellison, J. J.; McMurray, T. J.; Lauffer, R. B. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2293.
- 81 Tóth, É.; Burai, L.; Merbach, A. E. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, *216*, 363.
- 82 Aime, S.; Botta, M.; Fasano, M.; Terreno, E. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 19.
- 83 Bianchi, A.; Calabi, L.; Corona, F.; Fontana, F.; Losi, P.; Maiocchi, A.; Paleari, L.; Valtancoli, B. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *204*, 309.
- 84 Hemmila, I. K. “*Applications of Fluorescence in Immunoassays*”, Wiley and sons, New York, **1991**.
- 85 Mathis, G. *Clin. Chem.* **1995**, *41*, 1391.
- 86 Mody, T. D.; Sessler, J. L. “*Supramolecular Technology*”, Reinhoudt, D. N.; Ed. J. Wiley, New York, **1999**, capítulo 7, 245.
- 87 Mody, T. D.; Sessler, J. L. *J. Porphyr. Phthalocya.* **2001**, *5*, 134.

Figura II.5 se obtienen funcionalizando los nitrógenos pivote para modificar su estructura, reactividad y aplicaciones. Uno de los más conocidos es el $H_4\text{dota}$ (*ácido 1,4,7,10-tetraacético-1,4,7,10-tetraazaciclododecano*) que incorpora grupos acetato. Este sistema, en su forma desprotonada, es capaz de actuar como ligando octadentado enlazándose por los cuatro grupos amina y los cuatro grupos carboxilato, dando lugar a complejos de lantánidos especialmente estables. La mayoría de los complejos presentan, además, una molécula de agua unida al ion lantánido proporcionando un número de coordinación 9. El $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ es el principio activo del agente de contraste no-específico *dotarem*[®] comercializado por primera vez en 1989 en el mercado francés por la casa Guebert. El *dotarem*[®] es uno de los agentes de contraste más utilizados hoy en día en IRM gracias a su aceptable relajatividad y a su elevada estabilidad cinética y termodinámica en condiciones fisiológicas. El do3a^{3-} y el do2a^{2-} se pueden considerar estructuralmente derivados del anterior en el que se han perdido uno o dos grupos carboxilato, respectivamente. Por su parte, el dotp^{8-} incorpora grupos metilénfosfonato, en lugar de carboxilato, y se usa como agente desplazante para cationes metálicos *in vivo*.^[88] El $H_4\text{do3mpdma}$ incorpora grupos fosfinato muy voluminosos y fue diseñado para aumentar la velocidad de intercambio de la molécula de agua debido al impedimento estérico.^[89] Además de estos ejemplos, cabe destacar las tetraamidas **dotam**, **dtma**, **dotta**, cuyos complejos de lantánidos se usan, de forma muy habitual, para la investigación sobre agentes de contraste para IRM *PARACEST*.^[90,91] Por su parte, el (SSSS)-**thp** se ha utilizado para evaluar la influencia de la presencia de carbonos quirales y su efecto sobre la orientación de los brazos laterales.^[92]

88 a) Sherry, A. D.; Malloy, C. R.; Jeffrey, F. M. H.; Cacheris, W. P.; Gerald, C. F. G. C. *J. Magn. Reson.* **1988**, *76*, 528.

89 Rudovský, J.; Cígler, P.; Kotek, J.; Hermann, P.; Vojtíšek, P.; Lukeš, I.; Peters, J. A.; Vander Elst, L.; Muller, R. N. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2373.

90 Zhang, S.; Merritt, M.; Woessner, D. E.; Lenkinski, R. E.; Sherry, A. D. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 783.

91 Woods, M.; Woessner, D. E.; Sherry, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 500.

92 Chin, K. O. A.; Morrow, J. R.; Lake, C. H.; Churchill, M. R. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 656.

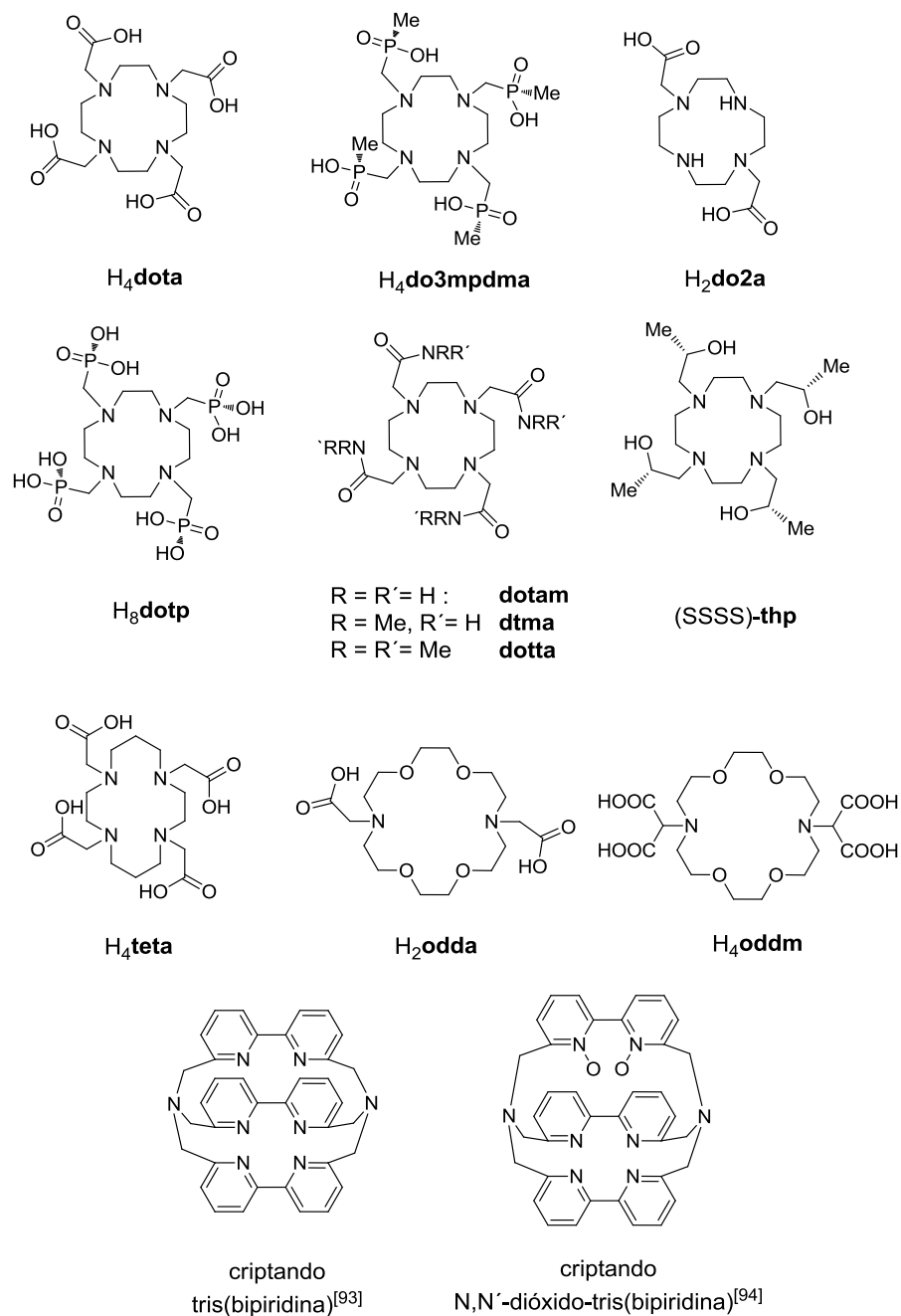


Figura II.5. Ligandos macrocíclicos más utilizados la formación de complejos con los iones lantánidos en disolución acuosa.

93 a) Lehn, J. M.; Roth, C. O. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 572. b) Rodriguez-Ubis, J. C.; Alpha, B.; Plancherel, D.; Lehn, J. M. *Helvetica Chimica Acta* **1984**, 67, 226.

94 Doffek, C.; Alzakham, N.; Bischof, C.; Washner, J.; Gueden-Silber, T.; Luegger, J.; Platas-Iglesias, C.; Seitz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 16413.

El **H₄teta** es un análogo del **H₄dota**, pero derivado del *ciclam*. Se diseñó para estudiar la influencia del tamaño de la cavidad macrocíclica en la estabilidad de los complejos de los Ln³⁺ formados.^[95] Por otro lado, para ilustrar con dos ejemplos los criptandos utilizados en la Química de la Coordinación Macrocíclica se muestran las estructuras derivadas de la tris-bipiridina^[93] y del *N-N'*-dióxido de tris-bipiridina.^[94] Estas dos tris-bipiridinas se emplean en técnicas de *fluoroimmunoensayo*. Esta es una técnica de inmunomarcación que hace uso de anticuerpos unidos químicamente a una sustancia fluorescente para revelar la presencia de una determinada molécula problema. La investigación en fluoroimmunoensayo y en fluoroluminiscencia está experimentando un gran avance y en la bibliografía pueden hallarse muchos trabajos relacionados.^[96-98] Finalmente, los ligandos derivados de éteres corona **odda** y **oddm**^[99] son capaces de discriminar selectivamente iones lantánidos.

Las texafirinas también son macrociclos de importante relevancia en la investigación actual.^[100] Las texafirinas son pentaaza bases de Schiff derivadas de porfirinas expandidas que forman complejos estables 1:1 con muchos cationes metálicos, incluyendo la serie trivalente de los lantánidos.^[101,102] Esta subclase de porfirinas tiene aplicaciones en la lucha contra el cáncer. Existen dos aspectos clave en la elección y propiedades de la texafirina como núcleo localizador: **a)** la

-
- 95 Choi, K. Y.; Kim, J. C.; Kim, D. W. *J. Coord. Chem.* **1993**, *30*, 1.
- 96 a) Charbonnière, L. J.; Hildebrandt, N.; Ziessel, R. F.; Löhmansröben, H. G. *Proc. SPIE-Int. Soc. Opt. Eng.* **2006**, 6191. b) Tripiet, R.; Platas-Iglesias, C.; Boos, A.; Morfin, J. F.; Charbonnière, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 2735.
- 97 a) Noguera, P.; Maquieira, A.; Puchades, R.; Brunet, E.; Carramolino, M. M.; Rodríguez-Ubis, J. C. *Analytica Chimica Acta* **2002**, *460*, 279. b) Latva, M.; Takalo, H.; Mikkala, V.-M.; Matachescu, C.; Rodríguez-Ubis, J. C.; Kankare, J. *J. Lumin.* **1997**, *75*, 149. c) Rodríguez-Ubis, J. C.; Takalo, H. Mikkala, V.-M. *Eur. Pat. Appl. EP 770610 A1* **1997**.
- 98 Bazin, H.; Preaudat, M.; Trinquet, E.; Mathis, G.; *Spectrochim. Acta Part A* **2001**, *57*, 2197.
- 99 Chang, C. A.; Rowland, M. E. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 3866.
- 100 Arambula, J. F.; Preihls, C.; Borthwick, D.; Magda, D.; Sessler, J. R. *Anti-Cancer Agents ME*, **2011**, *11*, 222.
- 101 Sessler, J. L.; Mody, T. D.; Hemmi, G. W.; Lynch, V. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 3175.
- 102 Sessler, J. L.; Hemmi, G. W.; Mody, T. D.; Murai, T.; Burrell, A.; Young, S. W. *Acc Chem. Res.* **1994**, *27*, 43.

subunidad de unión y **b)** el fármaco transportado por la texafirina mediante dicha subunidad. Desde una perspectiva sintética, el problema de diseñar y preparar agentes anticáncer conjugados de texafirinas (llamados simplemente “conjugados” o “texafirinas conjugadas”) se resume en desarrollar texafirinas que reconozcan los tejidos tumorales y que puedan presentar estrategias de unión sencillas y generalizables con el agente quimioterapéutico que transportan. El complejo de Gd^{3+} de un derivado de texafirina particular, el *motexafin gadolinio* (MGd; Xcytrin[®][103]) (**Figura II.6**) se ha estudiado exhaustivamente como *agente de contraste* de RMN. Diversos estudios clínicos han demostrado que este conjugado se introduce en las células tumorales con una alta especificidad. Este conjugado y su presencia en la investigación biomédica actual ponen de manifiesto la utilidad de las texafirinas y de la *Química Macrofónica* en el futuro de la lucha contra el cáncer.

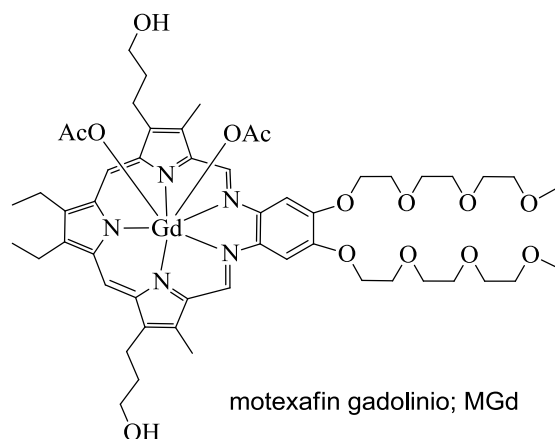


Figura II.6. Estructura del derivado de texafirina motexafin gadolinio.

II.2. MÉTODOS TEÓRICOS APLICADOS A LA QUÍMICA: QUÍMICA COMPUTACIONAL ^[104]

Desde sus inicios, toda construcción científica se apoya en modelos, desde las ideas del átomo del mundo griego hasta las actuales teorías de las supercuerdas de la Física de partículas subatómicas. Cada una de las ciencias surgidas a lo largo de la historia ha ido desarrollando sus propias formas de entender y representar la realidad, adaptando los descubrimientos empíricos a representaciones mentales que podían describirla con sencillez. Estos “modelos” eran tanto mejores cuanto más fielmente podían reproducir la situación real y cuanto más capacidad tenían para predecir comportamientos del mismo sistema en otras circunstancias. El “átomo” es en realidad un modelo que intenta acercarse a lo verdadero en el mundo microscópico y los orbitales atómicos no son más que representaciones matemáticas de algo que no sabemos cómo es realmente. Sin embargo, estos dos modelos han permitido levantar sobre ellos todo el edificio de la Química y sus numerosas ramas: Inorgánica, Orgánica, Analítica, Bioquímica... La importancia de los modelos en la ciencia es fundamental, incluso sabiendo que lo que ocurre realmente no es exactamente así, pero que funciona y que todo modelo existente sólo tiene vigencia hasta la aparición de uno mejor y más cercano al caso real.

La *Química Computacional* es uno de los *modelos* más avanzados que se han desarrollado hasta la fecha y una herramienta imprescindible para los químicos en la actualidad. Se podría decir que la Química Computacional es la representación de la Química prescindiendo de los ensayos en el laboratorio, ya que el fundamento de la Química Computacional es que, partiendo de una serie de leyes fundamentales de la Física y/o de la Mecánica Cuántica, se pueda representar cualquier molécula o reacción que se le ocurra al investigador utilizando para ello la capacidad de cálculo de un ordenador. En el fondo, lo que se pretende es emular a la misma Naturaleza,

104 Foresman, J. B.; Frisch, A. E. “*Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*”, segunda edición, Gaussian Inc. Pittsburg, PA, 1996.

ya que ésta, partiendo también de leyes básicas genera todo el conjunto de los procesos naturales. La Química Computacional parte de la suposición del conocimiento de estas “reglas” a nivel mecanocuántico para evaluar mediante cálculos cómo será el desarrollo de la “partida”.

Esta rama de la Química ha evolucionado muchísimo desde la aparición de los superordenadores, capaces de realizar muchos millones de cálculos en un segundo, hasta el punto de casi haberse constituido como una ciencia independiente. Hoy en día permite a los científicos evaluar los fenómenos químicos llevando a cabo cálculos en un ordenador en lugar de examinar reacciones y compuestos de forma experimental. Esto supone una enorme ganancia de tiempo y mejora de la economía en la investigación. Algunos métodos se pueden usar para modelar no solamente moléculas estables, sino también intermedios inestables de tiempo de vida corto e incluso estados de transición. De esta forma se puede tener información sobre moléculas y reacciones que no es posible obtener a través de la observación. Por tanto, la Química Computacional es un complemento fundamental para los estudios experimentales, así como un área de investigación común para químicos, físicos e informáticos.

La gran importancia de los métodos teóricos en química (incluidos los métodos DFT) se ha reconocido a través de la concesión del Premio Nobel de Química 1998 a Walter Kohn y a John A. Pople. Kohn desarrolló la *Teoría del Funcional de Densidad*, mientras que Pople fue galardonado por el desarrollo de *Métodos Computacionales en Química Cuántica*. En concreto, Pople diseñó programas informáticos basados en la Teoría Cuántica Clásica y en la Teoría del Funcional de Densidad.

Existen dos grandes áreas dentro de la Química Computacional dedicadas al estudio estructural de las moléculas y su reactividad: la *Mecánica Molecular* y la *Teoría de la Estructura Electrónica*. Ambas áreas realizan el mismo tipo básico de cálculos:

- Cálculo de la energía (y de otros parámetros relacionados) de una estructura molecular en particular.
- Optimización de geometrías que localicen la estructura molecular de más baja energía, próxima a la geometría de partida.
- Cálculo de frecuencias vibracionales de las moléculas debidas a interacciones intramoleculares, que dependen de la segunda derivada de la función con respecto a las coordenadas atómicas.

II.2.1. MECÁNICA MOLECULAR

Las simulaciones de Mecánica Molecular emplean las leyes de la Física clásica para predecir las estructuras y propiedades moleculares. Existen diferentes métodos de mecánica molecular caracterizados por su particular *campo de fuerzas*.

Un campo de fuerzas se compone de:

- Un conjunto de ecuaciones que definen como varía la energía potencial de una molécula con la posición de los átomos que la constituyen.
- Una serie de *átomos tipo* que definen las características de un elemento dentro de un contexto químico específico. Por ejemplo, un átomo de carbono en un grupo carbonilo se trata de diferente forma que uno enlazado a tres hidrógenos.
- Uno o más conjuntos de parámetros que ajustan las ecuaciones y los átomos tipo a los datos experimentales. Estos parámetros definen constantes de fuerza, que son valores usados en las ecuaciones para relacionar características atómicas con la energía y datos estructurales como distancias y ángulos de enlace.

Los cálculos de Mecánica Molecular no tratan explícitamente los electrones de un sistema molecular, sino que basan sus cálculos en interacciones entre núcleos. Los efectos electrónicos se incluyen en los campos de fuerza. Esta aproximación

hace que los cálculos de Mecánica Molecular sean poco costosos desde el punto de vista computacional, de manera que pueden aplicarse a sistemas con muchos miles de átomos. Sin embargo, la Mecánica Molecular presenta una serie de limitaciones:

- Cada campo de fuerza proporciona buenos resultados para un número limitado de moléculas relacionadas con aquellas con las que ha sido parametrizado.
- Dado que los efectos electrónicos se incluyen de forma implícita en el campo de fuerza mediante parametrización, los métodos de mecánica molecular no pueden tratar problemas químicos donde predominan los efectos electrónicos, por ejemplo procesos que involucren la formación o ruptura de enlaces.

II.2.2. MÉTODOS DE ESTRUCTURA ELECTRÓNICA

Los métodos de estructura electrónica utilizan las leyes de la Mecánica Cuántica en vez de las de la Física clásica como base de sus cálculos. La Química Cuántica afirma que la energía, así como otras propiedades de la molécula, pueden obtenerse mediante la resolución de la ecuación de Schrödinger:

$$H\Psi = E\Psi \quad (\text{Ec. II.1})$$

Sin embargo, salvo para los sistemas más pequeños, no es posible resolver esta ecuación de forma exacta, caracterizándose los métodos de estructura electrónica por las diferentes aproximaciones matemáticas a su solución. Las distintas clases de métodos de estructura electrónica son:

- Los *Métodos Semi-empíricos*, que usan parámetros derivados de datos experimentales con el fin de simplificar los cálculos. De este modo resuelven una forma aproximada de la ecuación de Schrödinger que depende de la disponibilidad de parámetros adecuados para el tipo de sistema químico que se quiera estudiar.

- Los *Métodos Ab Initio*, que no utilizan parámetros experimentales en sus cálculos sino que se basan en las leyes de la Mecánica Cuántica y en un pequeño número de constantes físicas como son: la velocidad de la luz, las masas y cargas de electrones y núcleos y la constante de Planck.
- Los *Métodos del Funcional de Densidad* (DFT), que son similares a los métodos *ab initio* más sencillos, pero incluyen los efectos de la correlación electrónica.

II.2.3. MODELOS QUÍMICOS

Un modelo teórico debe de ser uniformemente aplicable a sistemas de cualquier tamaño y tipo, hasta un tamaño máximo que viene determinado únicamente por la disponibilidad práctica de fuentes computacionales. Por tanto, un modelo teórico debe estar especialmente definido para cualquier configuración de núcleos y electrones. Esto significa que lo único que se requiere para obtener una solución aproximada de la ecuación de Schrödinger es especificar la estructura molecular. No se necesita ningún otro parámetro para especificar el problema o su solución. Por otra parte, un modelo teórico debe ser imparcial, no debe confiar en suposiciones previas sobre la estructura molecular o los procesos químicos, que lo harían inadecuado para clases de sistemas o fenómenos en los que esas suposiciones no se pudiesen aplicar. En general no se debe recurrir a procedimientos especiales para tipos específicos de moléculas.

Una vez que un modelo teórico ha sido definido y ejecutado, tiene que ser examinado sistemáticamente sobre diferentes sistemas químicos y sus resultados deben ser comparados con los valores experimentales conocidos. Una vez que se ha demostrado que el modelo puede reproducir los resultados experimentales, se puede utilizar para predecir las propiedades de aquellos sistemas para los que no se dispone de datos experimentales.

Un modelo químico está caracterizado por la combinación de un procedimiento teórico y un *conjunto base* que consiste en una representación matemática de los orbitales moleculares de la especie. Los modelos teóricos más utilizados están recogidos en la **Tabla II.1**. Hay que tener en cuenta que cuanto más exacto es el método teórico utilizado, mayor es su coste computacional.

Tabla II.1. *Métodos teóricos más comunes.*

HF	Teoría del campo autoconsistente de Hartree- Fock
B3LYP	Teoría del funcional de densidad de tres parámetros del estilo Becke (usando el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr)
MP2	Teoría de la perturbación de segundo orden de Møller-Plesset
MP4	Teoría de la perturbación de cuarto orden de Møller-Plesset
QCISD(T)	Interacción de configuración cuadrática (sustituciones simples, dobles o triples)

a) Conjunto Base

Un conjunto base es una aproximación que consiste en representar los orbitales moleculares como combinaciones lineales de un conjunto predefinido de funciones monoeléctricas conocidas como *funciones base*. Estas funciones base están normalmente centradas en el núcleo atómico y tienen algún parecido con los orbitales atómicos. Sin embargo, el tratamiento matemático actual es más general, y se puede utilizar cualquier conjunto de funciones, definidas de forma apropiada.

Un orbital molecular individual se define como:

$$\varphi_i = \sum_{\mu=1}^N c_{\mu i} \chi_{\mu} \quad (\text{Ec. II.2})$$

donde los coeficientes c_i se conocen como los coeficientes de expansión del orbital molecular y las funciones base $\chi_1 \cdots \chi_N$ se eligen normalizadas. Aquí, se emplea el convenio de notación que utiliza caracteres latinos para las funciones de los orbitales moleculares y caracteres griegos para las funciones base. Por lo tanto, χ_{μ} se refiere a

una función base arbitraria de la misma forma que φ_i se refiere a un orbital molecular arbitrario. *Gaussian* y otros programas *ab initio* de estructura electrónica utilizan funciones atómicas de tipo gaussiano como funciones base. Una función gaussiana tiene la fórmula general:

$$g(\alpha, \vec{r}) = cx^n y^m z^l e^{-\alpha r^2} \quad (\text{Ec. II.3})$$

donde, α es una constante que determina el tamaño (extensión radial) de la función. En la función gaussiana el término $e^{-\alpha r^2}$ es multiplicado por potencias de x , y , z , y una constante de normalización de tal forma que la integral en todo el espacio sea la unidad:

$$\int_{\text{espacio}} g^2 = 1 \quad (\text{Ec. II.4})$$

Por tanto, la constante c depende tanto del valor de α como de los valores de l , m y n . En la ecuación anterior x , y y z son las coordenadas electrónicas cartesianas y l , m y n son conjuntos de números enteros mayores o iguales a cero. Estos números no pueden asociarse a los números cuánticos, aunque caracterizan la simetría de las funciones de base (**Tabla II.2**).

Tabla II.2. Valores de l, m y n y su relación con la simetría.

l	m	n	l+n+m	Simetría
0	0	0	0	s
1	0	0	1	p _x
0	1	0	1	p _y
0	0	1	1	p _z
2	0	0	2	d _x ²
0	2	0	2	d _y ²
0	0	0	2	d _z ²
1	1	0	2	d _{xy}
1	0	1	2	d _{xz}
0	1	1	2	d _{yz}

Puede verificarse que la suma de $l+n+m$ produce los números cuánticos de momento angular que caracterizan las funciones del tipo s, p, d, \dots

A continuación se muestran algunas funciones gaussianas representativas de los tipos s , p_y y d_{xy} :

$$g_s(\alpha, \vec{r}) = \left(\frac{2\alpha}{\pi} \right)^{3/4} e^{-\alpha r^2} \quad (\text{Ec. II.5})$$

$$g_y(\alpha, \vec{r}) = \left(\frac{128\alpha^5}{\pi^3} \right)^{1/4} y e^{-\alpha r^2} \quad (\text{Ec. II.6})$$

$$g_{xy}(\alpha, \vec{r}) = \left(\frac{2048\alpha^7}{\pi^3} \right)^{1/4} xye^{-\alpha r^2} \quad (\text{Ec. II.7})$$

Se utilizan combinaciones lineales de funciones gaussianas de este tipo para formar las funciones base, denominándose éstas gaussianas contraídas, que tienen la forma:

$$\chi_\mu = \sum_p d_{\mu p} g_p \quad (\text{Ec. II.8})$$

donde $d_{\mu p}$ es una constante fija (para un conjunto base dado) que se denomina coeficiente de contracción y p es el número de funciones gaussianas primitivas que componen la función base. Una función base compuesta de una única gaussiana se denomina no-contraída. Todas estas consideraciones llevan a la siguiente expresión para los orbitales moleculares:

$$\phi_i = \sum_\mu c_{\mu i} \chi_\mu = \sum_\mu c_{\mu i} \left(\sum_p d_{\mu p} g_p \right) \quad (\text{Ec. II.9})$$

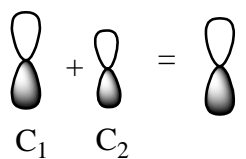
Los **conjuntos base mínimos** contienen el número mínimo de funciones base que se necesitan para cada átomo. Por ejemplo, un conjunto base mínimo describe los átomos de H o C de la siguiente manera:

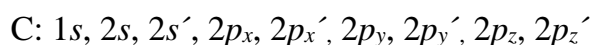
H: $1s$

C: $1s, 2s, 2p_x, 2p_y, 2p_z$

Los conjuntos base mínimos utilizan orbitales de tipo atómico de tamaño fijo. Por ejemplo, el conjunto base STO-3G es un conjunto base mínimo (aunque no el conjunto base más pequeño posible). Utiliza tres funciones gaussianas primitivas por función base, tal y como indica 3G en su nombre. STO significa orbitales de tipo Slater (*Slater-Type Orbitals*), y así el conjunto base STO-3G aproxima los orbitales de Slater con tres funciones gaussianas. De hecho, los orbitales de tipo Slater proporcionan más precisión en cálculos de orbitales moleculares que un número similar de funciones gaussianas, pero son más difíciles de utilizar por cuestiones matemáticas.

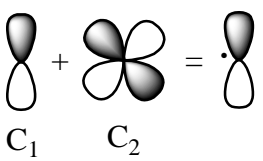
Una primera manera con la que se puede hacer un conjunto base mayor es incrementar el número de funciones base por átomo. Por ejemplo, los **conjuntos**

 **base del tipo *split valence*** aumentan el tamaño de la base creando orbitales similares a los que se utilizan normalmente pero con tamaño diferente. Así, el átomo de carbono se describiría de la siguiente manera:

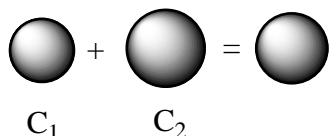


donde las funciones con o sin prima difieren en tamaño. Conjuntos base típicos del tipo *split valence* son el 3-21G y el 6-31G. Del mismo modo, los conjuntos base del tipo *triple split valence* utilizan tres funciones de diferente tamaño para cada tipo de orbital atómico.

Los **conjuntos base polarizados** añaden orbitales con un momento angular mayor que el requerido para la descripción de cada átomo. Por ejemplo un conjunto

 base polarizado añade una función *d* a un carbono o una función *f* a un metal de transición y en algunos casos, añade una función *p* al átomo de hidrógeno. Los conjuntos base polarizados permiten, en cierta medida, cambiar la forma de los orbitales. Por ejemplo, el conjunto base 6-31G(d) (ó 6-31G*) añade una función *d* en átomos

pesados. El conjunto base 6-31G(d,p) (ó 6-31G**) añade funciones p a los átomos de H además de funciones d a los átomos pesados.



Las **funciones difusas** son versiones de gran tamaño de funciones del tipo s y p que hacen que la función orbital decaiga de manera mucho más suave y permiten a los orbitales ocupar una región más grande del espacio. Las funciones difusas son muy importantes para sistemas donde los electrones están relativamente lejos del núcleo como moléculas cargadas, sistemas en estado excitado, sistemas con bajos potenciales de ionización, descripción de la acidez absoluta, etc... El conjunto base 6-31+G(d) es idéntico al 6-31G(d), pero añadiendo funciones difusas en los átomos pesados. La versión 6-31++G(d) añade funciones difusas a los hidrógenos.

En el proceso de formación de moléculas y cristales sólo los electrones de *valencia* juegan un papel relevante, mientras que el resto de electrones, los del *core*, se mantienen esencialmente igual que en los átomos separados. Esta es la base del desarrollo de métodos mecanocuánticos *ab initio* aproximados que sólo calculan explícitamente las funciones de onda y las energías de los electrones de valencia, eso sí, sometidos a la influencia de los electrones internos o del *core* además de a los núcleos o a otros campos externos. Los efectos de los electrones del *core* se incluyen por medio de los **Potenciales Efectivos del Core** y los métodos que hacen esto se llaman genéricamente métodos ECP.

Aunque existe cierta confusión en la nomenclatura usada para estos métodos esencialmente por razones históricas, podemos acordar denominar como métodos ECP a todos aquellos que de un modo u otro usan potenciales efectivos del *core* basados en la aproximación del *core congelado*. Estos pueden agruparse en dos familias:

i) la familia de los *Pseudopotenciales*, que se basa en la aceptación de la *transformación pseudoorbital*, y que tienen su origen en la ecuación de Phillips-Kleinman.^[105]

ii) la familia de los *Potenciales Modelo*, que no realiza ninguna transformación orbital y que se basa en la ecuación de Huzinaga-Cantu.^[106] En la bibliografía, sin embargo, pueden encontrarse métodos de ambas familias llamados, simplemente, métodos ECP.

Hoy en día los métodos ECP se usan ampliamente en cálculos *ab initio* en moléculas y cristales. De hecho, en la inmensa mayoría de los cálculos *ab initio* en sistemas con algún elemento pesado o semipesado se utilizan ECPs. La principal razón de su uso está en el ahorro de cálculo asociado, al tratar solamente los electrones de valencia, pero hay otras ventajas responsables de su éxito. Una de ellas es que los ECPs eliminan en gran medida el error de superposición del conjunto base (BSSE), que se debe primordialmente a deficiencias en la representación de los electrones más internos. Otra ventaja, que cada día cobra más importancia, es la sencillez y eficacia con la que se incluyen los efectos relativistas más importantes en los cálculos moleculares con ECPs. De hecho, los cálculos relativistas con hamiltonianos sin operadores de espín son formalmente idénticos a los cálculos con hamiltonianos no relativistas.

b) Métodos de Hartree-Fock (HF) y del Funcional de Densidad (DFT)

Tal y como se indicó en la sección anterior, un determinado orbital molecular viene dado por la siguiente expresión.

$$\phi_i = \sum_{\mu} c_{\mu i} \chi_{\mu} = \sum_{\mu} c_{\mu i} \left(\sum_p d_{\mu p} g_p \right) \quad (\text{Ec. II.10})$$

donde g_p es una función gaussiana primitiva

105 Phillips, J. C.; Kleinman, L. *Phys. Rev.* **1959**, *116*, 287.

106 Huzinaga, S.; Cantu, A. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, *55*, 5543.

$d_{\mu p}$ son constantes fijas para un conjunto base determinado

$c_{\mu i}$ son los coeficientes de expansión del orbital molecular.

El problema que se plantea a continuación es como obtener este conjunto de coeficientes. La *teoría de Hartree-Fock* utiliza el Principio Variacional para resolver este problema. El Principio Variacional establece que para el estado fundamental de una función normalizada antisimétrica de las coordenadas electrónicas (la cual denotaremos como Ξ) el valor esperado de la energía será siempre mayor que el correspondiente a la función de onda exacta:

$$E(\Xi) > E(\psi), \quad \Xi \neq \psi \quad \text{(Ec. II.11)}$$

En otras palabras, la energía de la función de onda exacta sirve como punto más bajo para las energías calculadas para cualquier otra función antisimétrica normalizada. Así, el problema se reduce a encontrar el conjunto de coeficientes que minimicen la energía de la función de onda resultante. Esto no se puede resolver analíticamente, siendo necesario el uso de un método iterativo conocido como *Método del Campo Autoconsistente (Self Consistent Field, SCF)*. Cuando se alcanza la convergencia, la energía es un mínimo y los orbitales generan un campo que produce los mismos orbitales, de acuerdo con el nombre del método. La solución genera un conjunto de orbitales ocupados y desocupados, siendo el número de orbitales igual al número de las funciones base utilizadas.

En la teoría de Hartree-Fock, la energía tiene la forma:

$$E_{\text{HF}} = V + \langle hP \rangle + 1/2 \langle PJ(P) \rangle - 1/2 \langle PK(P) \rangle \quad \text{(Ec. II.12)}$$

donde: V es la energía de repulsión electrónica.

P es la matriz de densidad

$\langle hP \rangle$ representa la energía (cinética y potencial) de un electrón

$1/2 \langle PJ(P) \rangle$ es la repulsión culombiana clásica de los electrones

$\frac{1}{2}\langle PK(P) \rangle$ es la energía de intercambio que resulta de la naturaleza cuántica de los electrones

Los métodos basados en la teoría del funcional de densidad derivan en el fondo de las investigaciones sobre Mecánica Cuántica de los años 20, especialmente del modelo de Thomas-Fermi-Dirac, y del trabajo fundamental realizado por Slater en los años 50 sobre Mecánica Cuántica. La teoría DFT se basa en la estrategia de modelar la correlación electrónica mediante unos funcionales generales de la densidad electrónica. Un funcional es una función, cuya definición es en sí una función, por tanto, un funcional es una función de una función. Estos métodos tienen sus orígenes en el teorema de Hohenberg-Kohn, publicado en 1964, el cual demostró la existencia de un único funcional que determina la energía del estado fundamental y la densidad de manera exacta. Sin embargo, el teorema no proporciona la forma de dicho funcional.

Los métodos del funcional de densidad son, como se ha comentado anteriormente, una clase de métodos de estructura electrónica similares en muchos aspectos, a los métodos *ab initio*. Los cálculos del funcional de densidad (cálculos DFT) requieren una cantidad de recursos computacionales aproximadamente similar a la teoría Hartree-Fock que es, desde el punto de vista computacional, el método menos costoso de los métodos *ab initio*.

Los cálculos DFT son atractivos porque incluyen los efectos de la correlación electrónica, esto es, el hecho de que los electrones en un sistema molecular interactúan desde el punto de vista electrostático. En los cálculos Hartree-Fock se promedia este efecto (cada electrón “ve” y reacciona con una densidad electrónica media), mientras que los métodos que incluyen la correlación electrónica tienen en cuenta las interacciones instantáneas de pares de electrones con espín opuesto. Esta aproximación provoca que los resultados obtenidos con la teoría Hartree-Fock sean menos exactos para algunos tipos de sistemas. Entonces, los métodos DFT pueden

proporcionar los beneficios de algunos de los métodos *ab initio* computacionalmente más costosos, pero con un coste computacional similar al del método Hartree-Fock.

La teoría del funcional de densidad utiliza una expresión más general de la energía que la teoría de HF. En ella se incluyen los funcionales de correlación e intercambio, que puede incluir términos que expliquen la energía de intercambio y la correlación electrónica que se omite en la teoría Hartree-Fock:

$$E_{\text{HF}} = V + \langle hP \rangle + 1/2 \langle PJ(P) \rangle + E_x[P] + E_c[P] \quad (\text{Ec. II.13})$$

donde $E_x[P]$ es el funcional de intercambio, y $E_c[P]$ el funcional de correlación. Los funcionales de intercambio describen las interacciones entre electrones con el mismo espín, mientras que los de correlación describen las interacciones entre electrones de espín diferente.

La teoría Hartree-Fock, es en realidad, un caso especial de la teoría del funcional de densidad donde $E_x[P]$ viene dada por la integral de intercambio $-1/2 \langle PK(P) \rangle$ y $E_c[P] = 0$. Los funcionales que se usan normalmente en la teoría del funcional de densidad son integrales de alguna función de la densidad y en ocasiones del gradiente de densidad:

$$E_x[P] = \int f(\rho_\alpha(r), \rho_\beta(r), \nabla \rho_\alpha(r), \nabla \rho_\beta(r)) dr \quad (\text{Ec. II.14})$$

Los funcionales locales dependen exclusivamente de la densidad electrónica ρ , mientras que los funcionales corregidos para el gradiente dependen tanto de ρ como de su gradiente $\nabla \rho$. Los funcionales híbridos formulados por Becke se definen de la siguiente manera:

$$E_{\text{híbrido}}^{XC} = c_{\text{HF}} E_{\text{HF}}^X + c_{\text{DFT}} E_{\text{DFT}}^{XC} \quad (\text{Ec. II.15})$$

donde c_{HF} y c_{DFT} son constantes

E_{HF}^X es el término de intercambio tal y como se define en la teoría de HF

E_{DFT}^X representa el funcional de correlación e intercambio característico del método DFT.

c) Modelos de Solvatación

Mientras que las predicciones realizadas para fase gas son apropiadas para muchos propósitos, resultan inadecuadas para describir las características de muchas moléculas en disolución. Así, las propiedades de las moléculas y de los estados de transición en fase gas pueden diferir considerablemente de las que presentan en disolución. Por ejemplo, los efectos electrostáticos suelen ser mucho menos importantes para especies situadas en un disolvente con una elevada constante dieléctrica que para aquellas que se encuentran en fase gas.

Los métodos que normalmente se emplean para modelar sistemas en disolución se conocen como métodos SCRF (*Self-Consistent Reaction Field*). Todos ellos modelan el disolvente como un continuo de constante dieléctrica ϵ : el campo de reacción. El soluto está situado en el interior de una cavidad dentro del disolvente. Los métodos SCRF se diferencian entre sí en como definen la cavidad y el medio de reacción (**Figura II.7**).

El modelo SCFR más sencillo es el modelo del campo de reacción de Onsager. En este método, el soluto ocupa una cavidad esférica fija de radio a_0 dentro del campo de disolvente. Un dipolo en la molécula inducirá un dipolo en el medio, y el campo eléctrico aplicado por el dipolo del disolvente interaccionará con el dipolo de la molécula, conduciendo a una estabilización neta. Hay que tener en cuenta que los sistemas que tienen un momento dipolar igual a cero no exhibirán efectos del disolvente para el modelo SCRF de Onsager y, por lo tanto, los cálculos llevados a cabo con el mismo darán los mismos resultados obtenidos en fase gas. Esta es una limitación intrínseca al enfoque del modelo de Onsager.

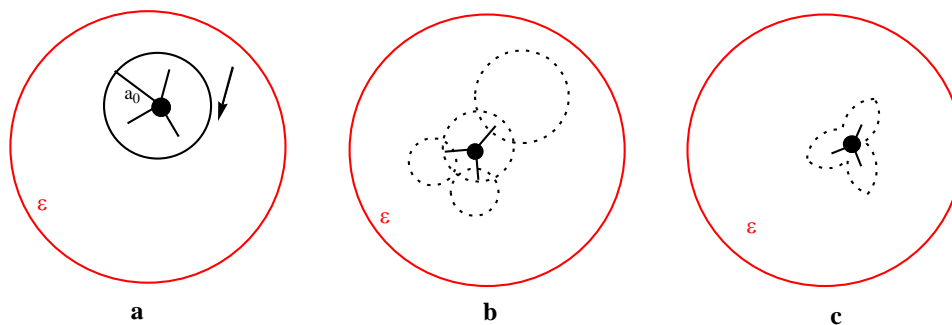
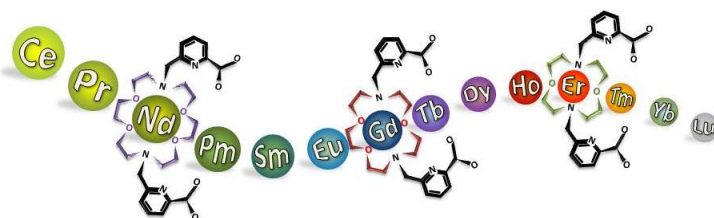


Figura II.7. Representación esquemática de los diferentes modelos de solvatación empleados en el estudio de sistemas moleculares: a) Modelo de Onsager (dipolo y esfera); b) Modelo de Continuo polarizado de Tomasi (PCM); c) Modelo PCM de isodensidad (IPCM).

El modelo de continuo polarizado de Tomasi (PCM) define la cavidad como la unión de una serie de esferas entrelazadas que engloban átomos o grupos de átomos. El efecto de la polarización del continuo disolvente se representa numéricamente y se calcula mediante integración numérica en vez de mediante aproximación a la forma analítica usada en el modelo de Onsager. Los dos modelos SCFR basados en la superficie de isodensidad también utilizan una representación numérica del medio disolvente.

Por último, el modelo PCM de isodensidad (IPCM) define la cavidad como una superficie de la molécula con la misma densidad. Esta isodensidad se determina por un proceso interactivo en el que se realiza un ciclo SCF, que converge usando la superficie de isodensidad actual, la función de onda resultante se utiliza para calcular una superficie de isodensidad actualizada y el ciclo se repite hasta que la forma de la cavidad ya no cambia al terminar el ciclo SCF. Una superficie de isodensidad es una forma muy natural e intuitiva para la cavidad al corresponder a la forma reactiva de la molécula de la forma más precisa posible (en lugar de ser una forma predefinida más simple como una esfera o un conjunto de esferas entrelazadas)

III. COMPLEJOS DE LANTÁNIDOS CON LIGANDOS MACROCÍCLICOS CONTENIENDO GRUPOS PICOLINATO: POTENCIALES APLICACIONES TECNOLÓGICAS Y EN IMAGEN MOLECULAR



En la primera parte de esta Tesis Doctoral se describen los estudios llevados cabo con los receptores macrocíclicos mostrados en la **Figura III.1**.

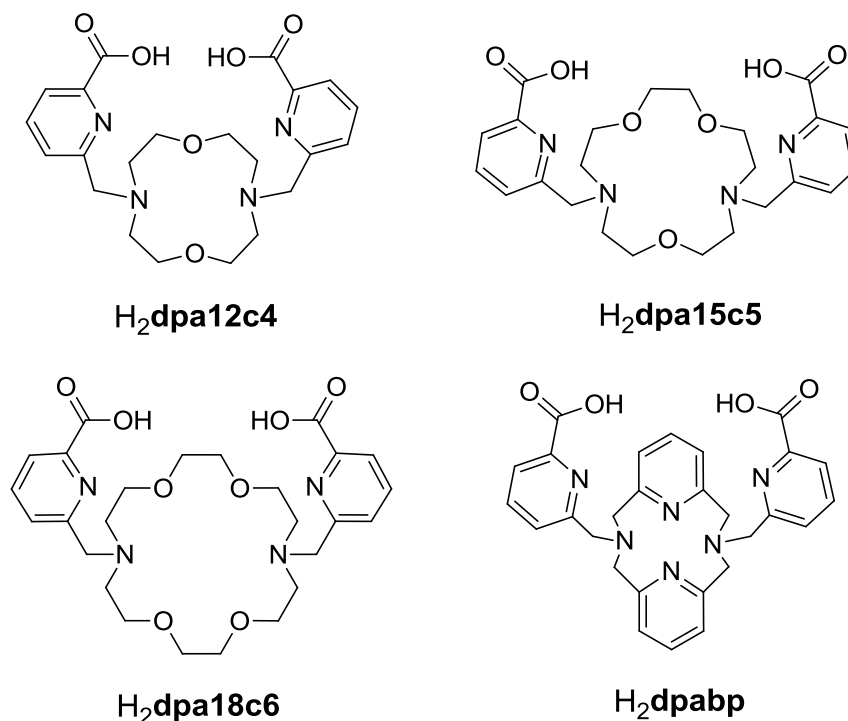


Figura III.1. Estructura de los receptores objeto de estudio:
N,N'-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-1,7-diaza-12-corona-4 (**H₂dpa12c4**),
N,N'-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-1,7-diaza-15-corona-5 (**H₂dpa15c5**),
N,N'-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-1,10-diaza-18-corona-6 (**H₂dpa18c6**) y
N,N'-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-2,11-diaza[3,3](2,6)piridinofano (**H₂dpabp**)

Tal como se indicó anteriormente, los receptores **H₂dpa12c4**, **H₂dpa15c5** y **H₂dpa18c6** pertenecen a la clase estructural de los llamados *éteres lariat* que, de acuerdo con la definición de Gokel,^[107] son macrociclos derivados de éteres corona en los que se incorporan cadenas laterales con átomos dadores que proporcionan posiciones de coordinación adicionales. Si nos atenemos a esta definición en su sentido más estricto, el receptor **H₂dpabp**, que incorpora un azapiridinofano en lugar de una azacorona, no pertenecería a esta clase estructural. Ahora bien, la

107 Gokel, G. "Crown Ethers and Criptands", The Royal Society of Chemistry, 1991.

presencia de un azamacrociclo y de cadenas colgantes ancladas a él en su esqueleto le permiten ser considerado un análogo estructural de los mismos hasta el punto de poder entenderlo como un pseudo-éter *lariat*.

Con idea de aumentar su solubilidad en agua y formar complejos estables con los iones lantánidos, los cuatro ligandos seleccionados incorporan en su esqueleto el grupo ácido picolínico, fácilmente desprotonable. El grupo *picolinato* posee unas características químicas muy interesantes como grupo coordinante en general y suele utilizarse como brazo lateral en macrociclos diseñados para la complejación de iones lantánidos en particular. La inclusión de grupos picolinato en este tipo de sistemas se debe a dos factores principales:

1- Su elevada capacidad de coordinación. El grupo picolinato incluye en su estructura dos átomos dadores, oxígeno y nitrógeno, mientras que por regla general los brazos utilizados en la mayoría de los macrociclos que los incorporan aportan un solo átomo dador. Este hecho es de especial interés para lograr los elevados índices de coordinación implicados en las exigencias coordinativas de los iones lantánidos.

2- Su elevada solubilidad en agua. El grupo picolinato contiene en su estructura un grupo funcional carboxilato que contribuye a aumentar la solubilidad en agua del macrociclo al que se une. En el caso de la coordinación con iones lantánidos y sus posibles aplicaciones en IRM éste es un factor crítico: los complejos deben ser solubles en medio acuoso a pH fisiológico manteniendo una elevada estabilidad cinética y termodinámica para evitar la liberación del ion lantánido, que es tóxico, en el organismo.

Previo a la descripción del trabajo realizado, se presenta una breve revisión de este grupo funcional en la Química de Coordinación de lantánidos.

III.1. ANTECEDENTES

El grupo picolinato se ha incorporado tanto a sistemas macrocíclicos como a ligandos de cadena abierta.

Los sistemas de cadena abierta permiten una mejor acomodación del ligando a las necesidades espaciales del ion lantánido. Para gobernar éste y otros parámetros relacionados con la eficacia de los agentes de contraste en IRM, se pueden ensayar diferentes modificaciones en las estructuras de cadena abierta y estudiar cómo afectan al número de hidratación, a la velocidad de intercambio de la molécula de agua coordinada o a la dinámica de rotación del complejo. Por ejemplo, se ha demostrado que el aumento del impedimento estérico alrededor de los enlaces $\text{H}_2\text{O-Ln}^{3+}$ facilita la liberación de las moléculas de agua coordinadas, acelerando así su velocidad de intercambio con las moléculas de agua del disolvente en sistemas que presentan un mecanismo disociativo o de intercambio disociativo.^[108,109] Nuestro grupo de investigación ha publicado diversos trabajos en esta línea, destacando la obtención de velocidades de intercambio de moléculas de agua coordinada muy elevadas^[110] (ver **Figura III.2**). Estos ligandos forman complejos termodinámicamente estables con los iones lantánidos.^[111] Estructuralmente son quelatos acíclicos que contienen brazos picolinato y grupos carboxilato o fosfonato diseñados para la complejación en disolución de Gd^{3+} .^[110,112,113] Como resultado interesante podemos destacar que la velocidad de intercambio de la molécula de

-
- 108 Aime, S.; Barge, A.; Borel, A.; Botta, M.; Chemerisov, S.; Merbach, A. E.; Müller, U.; Pubanz, D. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5104.
- 109 a) Ruloff, R.; Tóth, É.; Scopelliti, R.; Tripier, R.; Handel, H.; Merbach, A. E. *Chem. Commun.* **2002**, 2630. b) Laus, S.; Ruloff, R.; Tóth, É.; Merbach, A. E. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3555.
- 110 Balogh, E.; Mato-Iglesias, M.; Platas-Iglesias, C.; Tóth, É.; Djanashvili, K.; Joop, A. P.; De Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 8719.
- 111 Mato-Iglesias, M.; Balogh, E.; Platas-Iglesias, C.; Tóth, É.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. *Dalton Trans.* **2006**, 5404.
- 112 Mato-Iglesias, M.; Platas-Iglesias, C.; Djanashvili, K.; Peters, J. A.; Tóth, É.; Balogh, E.; Muller, R. N.; Vander Elst, L.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. *Chem. Commun.* **2005**, 4729.
- 113 Platas-Iglesias, C.; Mato-Iglesias, M.; Djanashvili, K.; Muller, R. N.; Vander Elst, L.; Peters, J. A.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3579.

agua encontrada en el complejo derivado de Gd^{3+} con H_6L^5 es excepcionalmente alta y comparable a la observada para el acuaión.^[110,112] Este intercambio rápido se ha relacionado con la naturaleza flexible del quelato y, de hecho, la introducción de un anillo ciclohexilo (H_6L^6) y el consecuente aumento en la rigidez del sistema provocó una disminución en la velocidad de intercambio de la molécula de agua.^[110,112] En trabajos posteriores, C. Orvig *et al.* se basaron en algunos de estos ligandos para desarrollar nuevos agentes complejantes con grupos picolinato para su potencial aplicación en la fabricación de radiofármacos^[114,115] y en Tomografía de Emisión de Positrones (PET).^[116]

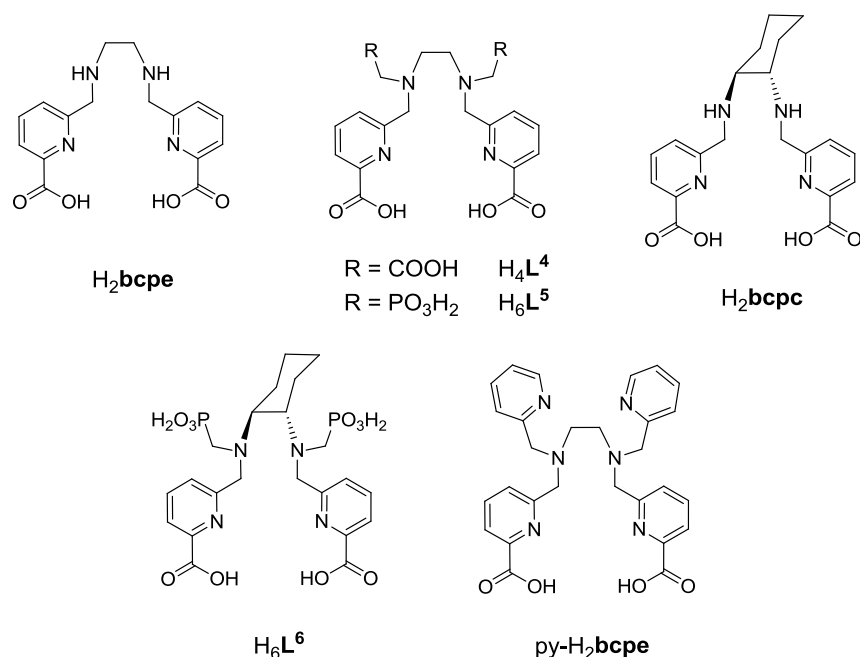


Figura III.2. Ejemplos de ligandos de cadena abierta que contienen grupos picolinato sintetizados por nuestro grupo de investigación.^[110-113,117]

- 114 Price, E. W.; Cawthray, J. F.; Bailey, G. A.; Ferreira, C. L.; Boros, E.; Adam, M. J.; Orvig, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8670.
- 115 Boros, E.; Cawthray, J. F.; Ferreira, C. L.; Patrick, B. O.; Adam, M. J.; Orvig, C. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 6279.
- 116 Boros, E.; Ferreira, C. L.; Patrick, B. O.; Adam, M. J.; Orvig, C. *Nucl. Med. Biol.* **2011**, *38*, 1165.
- 117 a) Ferreirós-Martínez, R.; Esteban-Gómez, D.; Platas-Iglesias, C.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 10976. b) Ferreirós-Martínez, R.; Esteban-Gómez, D.; Platas-Iglesias, C.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. *Dalton Trans.* **2008**, *42*, 5754.

En la Figura III.3 se muestran algunos ligandos macrocíclicos conteniendo grupos picolinato, también desarrollados por nuestro grupo de investigación. Se han utilizado en el diseño de sondas luminiscentes basadas en lantánidos (**H₄do3a-pic** y **H₄do3a-picOMe**),^[118] para estudiar el efecto del impedimento estérico en el número de hidratación (**H₂dodpa** y **H₂Me-dodpa**)^[119] o el diseño de radiofármacos de Cu²⁺ para aplicaciones en imagenaría PET (**HL⁷** y **HL⁸**).^[120]

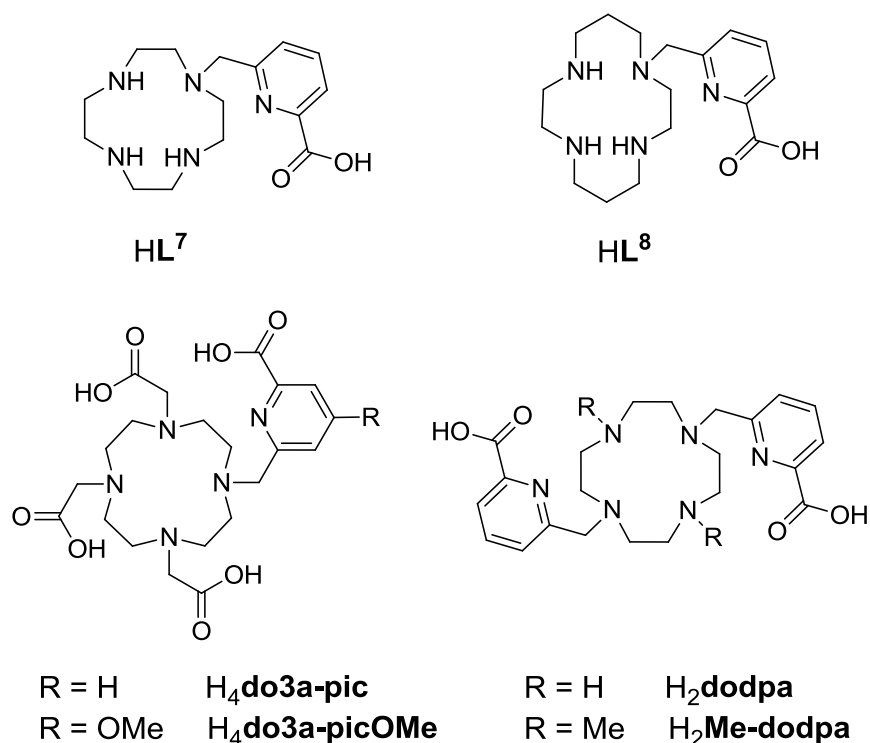


Figura III.3. Ejemplos de ligandos macrocíclicos que contienen grupos picolinato desarrollados por nuestro grupo de investigación.^[118-120]

- 118 Regueiro-Figueroa, M.; Bensenane, B.; Ruscsak, E.; Esteban-Gómez, D.; Charbonnière, L. J.; Tircso, G.; Tóth, I.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 4125.
- 119 Rodríguez-Rodríguez, A.; Esteban-Gómez, D.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Fekete, M.; Botta, M.; Tripier, R.; Platas-Iglesias, C. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 2509.
- 120 Lima, L. M. P.; Esteban-Gómez, D.; Delgado, R.; Platas-Iglesias, C.; Tripier, R. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 6916.

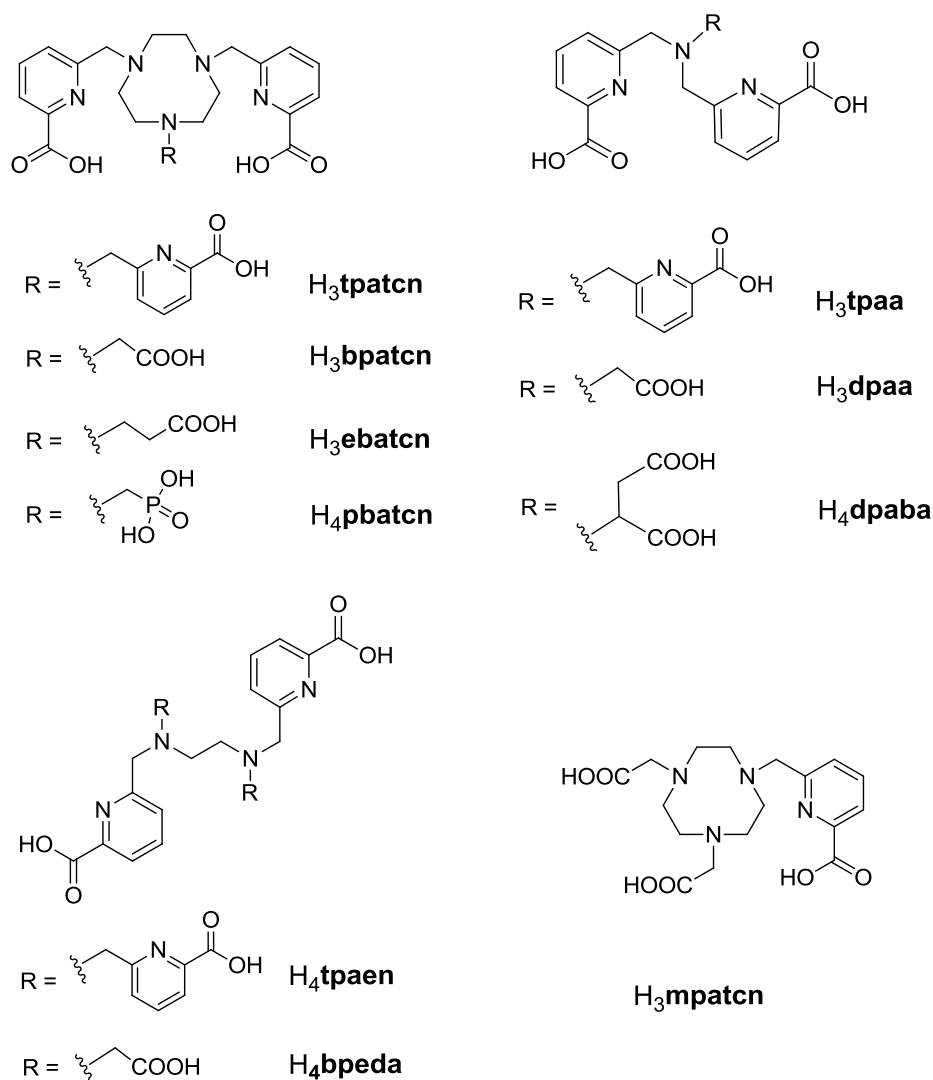


Figura III.4. Ejemplos de los ligandos que contienen grupos picolinato sintetizados por M. Mazzanti y col.^[122-124]

Se ha observado que los complejos de lantánidos con ligandos polidentados conteniendo grupos picolinato poseen un gran interés para su aplicación en imagen de luminiscencia con resolución temporal.^[121] De hecho, este tipo de unidades ancladas sobre plataformas lineales o macrocíclicas proporcionan una estabilidad termodinámica elevada a sus complejos, junto con una excitación eficaz de los iones que emiten en la región visible del espectro como son el Eu^{3+} o el Tb^{3+} .^[118]

121 Charbonnière, L.; Weibel, N.; Estournes, C.; Leuvre, C.; Ziessel, R. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 777.

En los últimos años se han diseñado numerosos receptores conteniendo grupos picolinato con propiedades espectroscópicas muy interesantes.^[122-124] Entre estos trabajos destacan los de M. Mazzanti y col. (**Figura III.4**). En particular, los complejos [Tb(**tpatcn**)] y [Tb(**tpaen**)]⁻ poseen unos de los rendimientos cuánticos en agua más altos recogidos en la bibliografía para este tipo de compuestos (60 y 45% respectivamente).

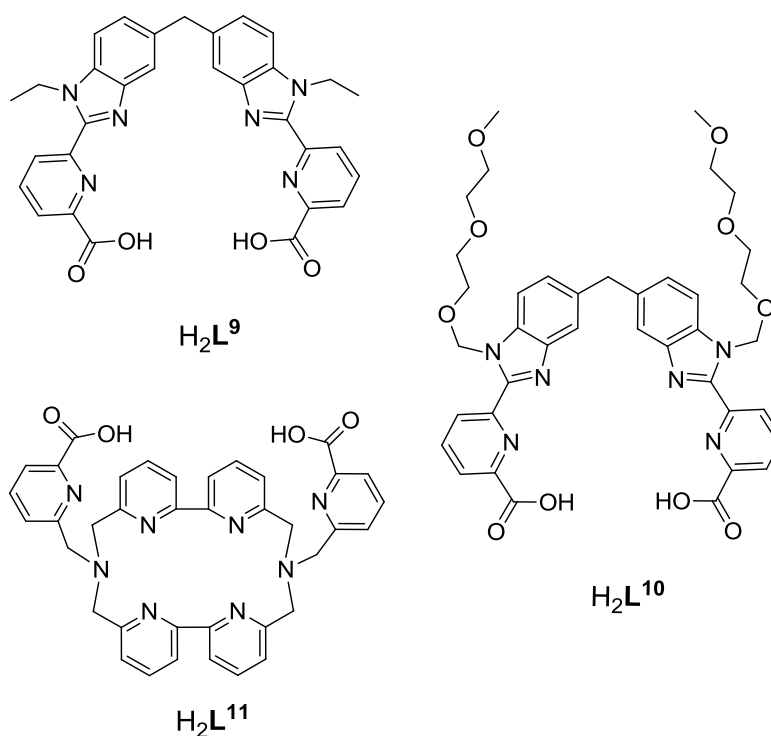


Figura III.5. Ejemplos de los ligandos que contienen grupos picolinato sintetizados por J.-C. G. Bünzli y col.^[125,126]

- 122 Bretonnière, Y.; Mazzanti, M.; Dunand, F. A.; Merbach, A.; Pécaut, J. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6737
- 123 Chatterton, N.; Gateau, C.; Mazzanti, M.; Pécaut, J.; Borel, A.; Helm, L.; Merbach, A. *Dalton Trans.* **2005**, 1129
- 124 a) Nonat, A.; Gateau, C.; Fries, H.; Mazzanti, M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7133. b) Nocton, G.; Nonat, A.; Gateau, C.; Mazzanti, M. *Helv. Chim. Act.* **2009**, *92*, 2257. c) Nonat, A.; Giraud, M.; Gateau, C.; Fries, P. H.; Helm, L.; Mazzanti, M. *Dalton Trans.* **2009**, 8033. d) Chatterton, N.; Bretonnière, Y.; Pécaut, J.; Mazzanti, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7595. e) Nonat, A. M.; Fries, P. H.; Pécaut, J.; Mazzanti, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8489. f) Nonat, A. M.; Gateau, C.; Fries, Pascal P. H.; Helm, L.; Mazzanti, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *12*, 2049.

En el marco de la investigación sobre autoensamblaje molecular con posibles aplicaciones biomédicas (H_2L^9 y H_2L^{10} , ver **Figura III.5**) Bünzli y su grupo de investigación han diseñado unidades hexadentadas con grupos picolinato capaces de formar complejos binucleares de lantánidos con estructura de triple hélice.^[125] La incorporación de los grupos picolinato permite aumentar la solubilidad en agua de los helicanos, obteniéndose estructuras supramoleculares muy estables termodinámicamente, y con una luminiscencia intensa en el caso de los helicanos de europio y terbio. Es importante señalar también que el propio Bünzli, en colaboración con O. Maury, publicó recientemente un estudio de la estructura y las propiedades fotofísicas del complejo de Eu^{3+} con el ligando H_2L^{11} ,^[126] relacionado estructuralmente con los ligandos $H_2dpa18c6$ y H_2dpabp que se presentan en esta memoria.

Por otro lado, se ha descrito que las unidades de tipo picolinato y dipicolinato pueden ser funcionalizadas fácilmente en la posición 4 del anillo piridínico mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd,^[127,128] o reacciones de cicloadición azida-alquino catalizadas por Cu^{1+} ,^[129] lo que permite modificar radicalmente las propiedades fotofísicas y/o la solubilidad de sus complejos con los lantánidos. Es más, estas estrategias sintéticas permiten también funcionalizar los grupos picolinato

-
- 125 a) Elhabiri, M.; Scopelliti, R.; Bünzli, J.-C. G.; Piguet, C. *Chem. Commun.* **1998**, 21, 2347. b) Elhabiri, M.; Scopelliti, R.; Bünzli, J.-C. G.; Piguet, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10747. c) Chauvin, A.-S.; Comby, S.; Baud, M.; De Piano, C.; Duhot, C.; Bünzli, J.-C. G. *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 10687.
- 126 Bourdolle, A.; Allali, M.; Mulatier, J.-C.; Le Guennic, B.; Zwier, J. M.; Baldeck, P. L.; Bünzli, J.-C. G.; Andraud, C.; Lamarque, L.; Maury, O. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 4987.
- 127 Platas-Iglesias, C.; Piguet, C.; Andre, N.; Bünzli, J.-C. G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 3084.
- 128 a) D'Aleo, A.; Piccot, A.; Baldeck, P. L.; Andraud, C.; Maury, O. *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 10269. b) Chauvin, A.-S.; Gras, S.; Bünzli, J.-C. G. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 737. c) Tripiet, R.; Hollenstein, M.; Elhabiri, M.; Chauvin, A.-S.; Zucchi, G.; Piguet, C.; Bünzli, J.-C. G. *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 1915. d) Piccot, A.; D'Aleo, A.; Baldeck, P. L.; Grichine, A.; Duperray, A.; Andraud, C.; Maury, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 1532.
- 129 a) Teysot, M.-L.; Nauton, L.; Canet, J.-L.; Cisnetti, F.; Chevry, A.; Gautier, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3507. b) Chamas, Z. E. A.; Guo, X.; Canet, J.-L.; Gautier, A.; Boyer, D.; Mahiou, R. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 7091.

con fragmentos adecuados para el acoplamiento a material biológico, consiguiendo así diseñar aplicaciones bioanalíticas para este tipo de compuestos. En este sentido, Zetch *et al.* han preparado el complejo $[\text{Gd}(\text{L}^{12})]^{2-}$, que está basado en la plataforma do3a^{3-} y que lleva anclado un grupo bisfenilo que confiere al sistema una gran afinidad por la seroalbúmina humana^[130] (**Figura III.6**). Esta proteína se encarga de transportar sustancias de naturaleza química muy diversa, como ácidos grasos, aminoácidos, esteroides, metales y numerosos fármacos, facilitando la transferencia de muchas de ellas desde el torrente sanguíneo a diversos órganos tales como el hígado, el riñón, el intestino y el cerebro. Mediante espectroscopía nuclear electrónica de doble resonancia de ^1H (ENDOR), Zetch *et al.* demostraron la ausencia de moléculas de agua de esfera interna coordinadas al ion metálico en este complejo, lo que imposibilita la aplicación del mismo como agente de contraste.

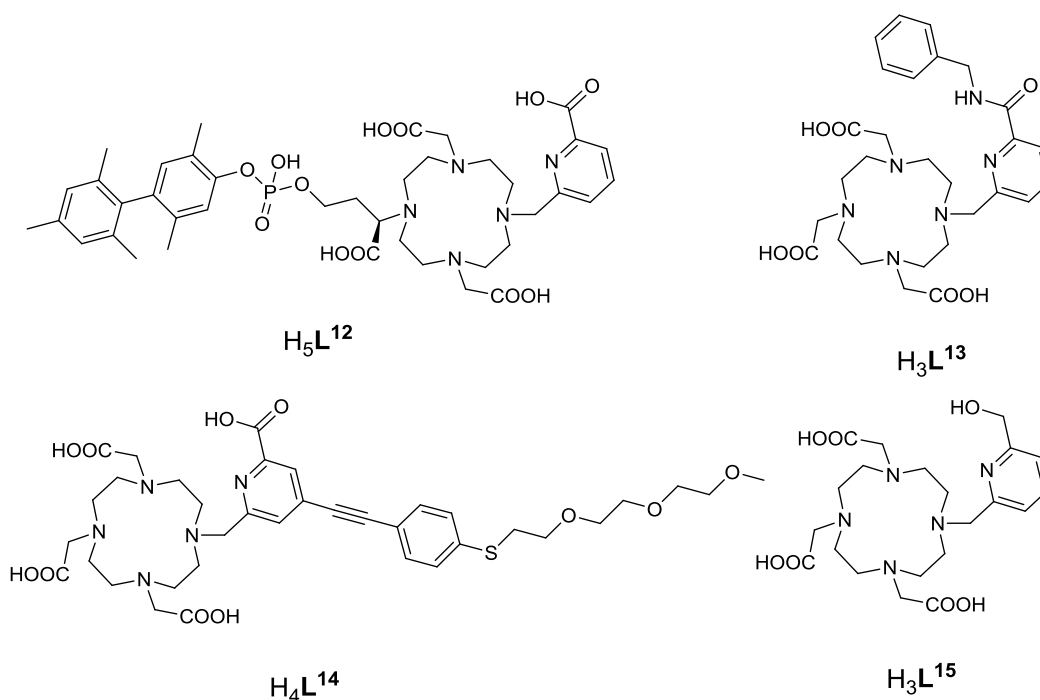


Figura III.6. Ligandos H_5L^{12} sintetizado por Zech *et al.*; H_4L^{14} preparado por Maury *et al.*; y H_3L^{13} y H_3L^{15} recogidos en una patente de Kaspersen *et al.* ^[130-132]

130 Zech, S. G.; Sun, W.-C.; Jacques, V.; Caravan, P.; Astashkin, A. V.; Raitsimring, A. M. *ChemPhysChem* **2005**, *6*, 2570.

Maury y col.^[131] han publicado la síntesis y las propiedades fotofísicas del complejo Na[Eu(L¹⁴)] (**Figura III.6**). Este compuesto posee unas excelentes propiedades fotofísicas y un rendimiento cuántico de emisión alto ($\Phi = 28.4\%$) debido, en parte, a que no presenta moléculas de agua en su primera esfera de coordinación. Por último, también existen en la bibliografía de patentes ligandos estructuralmente derivados de los anteriores pero con grupos hidroximetil o 6-bencilaminocarbonil en la posición 4 del anillo piridínico.^[132] Estos ligandos son derivados del H₃do3a potencialmente nonadentados que se complejan con lantánidos y actínidos radioactivos que pueden usarse en radiodiagnóstico y radioterapia mediante conjugación con unidades que reconozcan dianas biológicas.

131 D'Aléo, A.; Allali, M.; Picot, A.; Baldeck, P. L.; Toupet, L.; Andraud, C.; Maury, O. C. R. *Chimie* **2010**, *13*, 681.

132 Kaspersen, F. M.; Reinhoudt, D. N.; Verboom, W.; Van Staveren, C. J. *PCT Int. Appl. WO 9501346 A1 19950112* **1995**.

III.2. PARTE EXPERIMENTAL

III.2.1. DISOLVENTES Y REACTIVOS

III.2.1.1. Disolventes

Todos los disolventes empleados se utilizaron sin purificación previa.

Disolventes empleados para síntesis:

- 2-Propanol (99.5%) de la casa PANREAC.
- Alcohol metílico de la casa PANREAC p.s.
- Cloroformo de la casa PANREAC p.s.
- Tolueno de la casa PANREAC p.s.
- Acetonitrilo de la casa PANREAC p.s.
- Éter dietílico de la casa PANREAC p.s.
- Acetato de etilo de la casa PANREAC p.s.
- *N,N*-Dimetilformamida (DMF) de la casa PANREAC prs.
- Hexano de la casa PANREAC (QP).
- Diclorometano de la casa PANREAC (99.8%).
- Ciclohexano de la casa SIGMA-ALDRICH (purísimo).

Disolventes empleados para espectroscopia:

- Cloroformo-*d* (gr. deut. mín. 99.8%) de la casa SCHARLAU.
- Agua-*d*₂ (gr. deut. mín. 99.9%) de la casa MERK.
- Agua purificada (Milli-Q).
- Ácido clorhídrico-*d* (solución en D₂O, 20% en peso, deut. mín. 99.5%) de la casa ALDRICH.
- Hidróxido amónico-*d*₄ (25% en D₂O, gr. deut. mín. 99%) de la casa ISOTEC.
- 2-Metil-2-propanol ó *tert*-butanol (99.3%) de la casa ALDRICH.

III.2.1.2. Reactivos

Todos los reactivos empleados en la síntesis de los complejos son comerciales y fueron utilizados sin purificación previa.

- Ácido piridina-2,6-dicarboxílico (99%) de la casa ALDRICH.
- Trietilamina (99%) de la casa ALDRICH.
- Tetrahidrobórato sódico de la casa ALDRICH.
- Ácido clorhídrico 37% QP de la casa PANREAC.
- Ácido sulfúrico 96% de la casa PANREAC p.a.
- Sulfato sódico de la casa PANREAC p.s.
- Hidrógeno carbonato de sodio de la casa PANREAC p.s.
- Cloruro de tionilo de la casa FLUKA p. a.
- Carbonato de sodio de la casa PROBUS a.c.s.
- 1,7-Diaza-12-corona-4 de la casa CheMatech.
- 1,7-Diaza-15-corona-5 de la casa MERCK p.s.
- 1,10-Diaza-18-corona-6 de la casa MERCK p.s.
- Etóxido sódico 95% de la casa SIGMA-ALDRICH.
- *Para*-toluensulfonamida 98% de la casa ALDRICH.
- 2,6-Bis(clorometil)piridina 99% de la casa ALDRICH.
- Cloruros hidratados de los lantánidos de la casa ALDRICH. (99.9%)
- Cloruros hidratados de los lantánidos de la casa ALFA AESAR. (99.9%)
- Percloratos hidratados de los lantánidos de la casa ALFA AESAR. (99.9%)
- Yoduro potásico p.a. de la casa PANREAC.
- Alúmina neutra activada para cromatografía, de la casa Sigma-Aldrich (Brockman I).
- Sulfato de magnesio de la casa FLUKA (purísimo).

III.2.2. SÍNTESIS DE LOS LIGANDOS

III.2.2.1. Síntesis del Precursor 6-(clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo

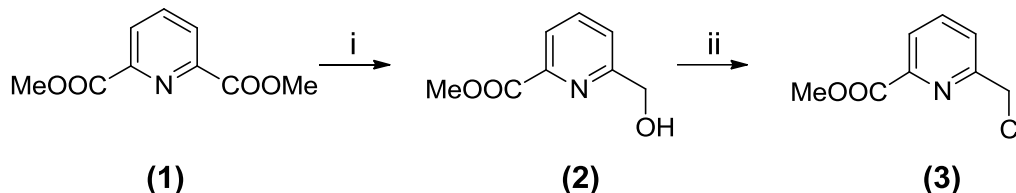


Figura III.7. Síntesis del precursor 6-(clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo
i) NaBH_4 , MeOH ii) SOCl_2

El compuesto dimetilpiridina-2,6-dicarboxilato (**1**) se preparó siguiendo el método descrito en la bibliografía.^[133]

6-(Hidroximetilpiridina)-2-carboxilato de metilo (2): Se disolvieron 7.45 g (38.17 mmol) de dimetilpiridina-2,6-dicarboxilato en 300 mL de MeOH. La disolución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se le añadieron 4.31 g (113.42 mmol) de NaBH_4 en pequeñas porciones a lo largo de un período de 30 minutos. Después de terminada la adición, la mezcla se dejó agitando a 0 °C durante 3 horas, y a continuación se vertió sobre 200 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 . El MeOH se eliminó por evaporación a presión reducida y la disolución acuosa resultante se extrajo con CHCl_3 (5 x 100 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron con MgSO_4 , evaporándose a continuación la disolución a sequedad, obteniéndose 4.37 g de (**2**) como un sólido blanco (Rdto: 75%). **$^1\text{H-RMN}$** (disolvente CDCl_3 , 295 K, 300 MHz): δ_{H} (ppm) 8.02 (d, 1H, py, $^3J=7.7$ Hz); 7.84 (t, 1H, py); 7.54 (d, 1H, py, $^3J=7.8$ Hz); 4.86 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 3.99 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$). **$^{13}\text{C-RMN}$** (CDCl_3 , 295 K, 75.5 MHz): δ_{C} (ppm) 52.6 (C primario); 64.6 (C secundario); 137.7, 124.0, 123.8 (C terciario); 165.5, 160.3, 146.9 (C cuaternario). **Análisis elemental:** C, 56.9; H, 5.3; N, 8.3%. Calculado para $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3$: C, 57.5; H, 5.4; N, 8.4%. **Espectroscopia IR:** 1740 $\nu(\text{C}=\text{O})$,

133 Chrystal, E. T. J.; Couper, L.; Robins, D. J. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 10241.

1591 $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{py}}$ cm^{-1} . **Espectrometría de masas: (FAB-MS)** (m/z (%BPI)): 168 (100) $[\mathbf{2}+\text{H}]^+$.

6-(Clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo (3): Se añadieron lentamente 5 mL de SOCl_2 sobre **(2)** (1.20 g, 7.18 mmol) a 0 °C bajo atmósfera inerte (Ar). La disolución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C y el exceso de SOCl_2 se eliminó a presión reducida en la línea de vacío. El residuo obtenido se disolvió en tolueno (50 mL) y se lavó con una disolución 1 M de $\text{NaHCO}_{3(\text{ac})}$. El disolvente de la fase orgánica se eliminó por evaporación y el aceite resultante se precipitó con éter obteniéndose 1.09 g del compuesto **(3)** como un sólido amarillo claro (Rdto: 82%). **^1H -RMN** (disolvente CDCl_3 , 295 K, 300 MHz): $\delta_{\text{H}}(\text{ppm})$ 8.09 (d, 1H, py, $^3J=7.6$ Hz); 7.90 (t, 1H, py); 7.75 (d, 1H, py, $^3J=7.6$ Hz); 4.79 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$); 4.02 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$). **^{13}C -RMN** (CDCl_3 , 295 K, 75.5 MHz): $\delta_{\text{C}}(\text{ppm})$ 43.0 (C primario); 46.2 (C secundario); 138.1, 126.1, 124.4, (C terciario); 165.3, 157.2, 147.4 (C cuaternario). **Análisis elemental:** C, 51.6; H, 4.4; N, 7.6% Calculado para $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}_2$: C, 51.8; H, 4.3; N, 7.6%. **Espectroscopia IR:** 1738 $\nu(\text{C}=\text{O})$, 1581 $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{py}}$ cm^{-1} . **Espectrometría de masas: (FAB-MS)** (m/z (%BPI)): 186 (100) $[\mathbf{3}+\text{H}]^+$.

III.2.2.2. Síntesis del Ligando $\text{H}_2\text{dpa12c4}$

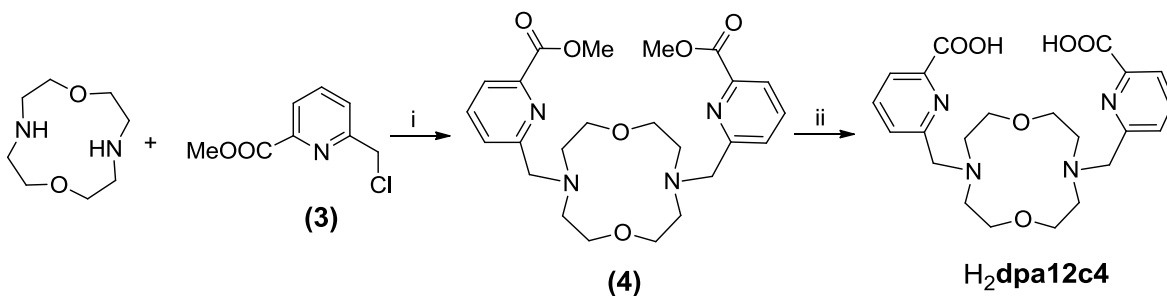


Figura III.8. Síntesis del ligando $\text{H}_2\text{dpa12c4}$ i) Na_2CO_3 , CH_3CN ii) $\text{HCl}_{(\text{ac})}$ 6 M

***N,N'*-Bis[(6-metoxicarbonil-2-piridil)metil]-1,7-diaza-12-corona-4 (4):** A una disolución de 1,7-diaza-12-corona-4 (0.95 g, 5.43 mmol) en acetonitrilo (75 mL) se añadió el precursor (**3**) (2.00 g, 10.81 mmol) y Na₂CO₃ (3.40 g, 32.10 mmol). La mezcla resultante se mantuvo a reflujo con agitación durante 24 h. El exceso de Na₂CO₃ se eliminó por filtración. La disolución resultante se concentró a sequedad y el residuo amarillo se extrajo con una mezcla CH₂Cl₂/agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío obteniéndose un aceite marrón. La adición de hexano provocó la precipitación de un sólido amarillo pálido que se recogió por filtración y se secó a vacío. (Rdto: 1.92 g, 75 %). **¹H-RMN** (CDCl₃, 295 K, 300 MHz): δ_H(ppm) 8.09 (d, 2H, py, ³J=8.6 Hz); 8.01 (d, 2H, py, ³J=7.6 Hz); 7.82 (t, 2H, py); 4.00 (s, 6H, -OCH₃); 3.97 (s, 4H, -CH₂-); 3.63 (t, ³J=4.6 Hz 8H, -CH₂-); 2.83 (m, 8H, -CH₂-). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 295 K, 75.5 MHz): δ_C(ppm) 52.9 (C primario); 55.3, 62.2, 69.5 (C secundario); 123.5, 126.3, 137.3 (C terciario); 147.1, 161.4, 165.9 (C cuaternario). **Análisis elemental:** C, 60.4; H, 6.7; N, 11.5%. Calculado para C₂₄H₃₂N₄O₆: C, 61.0; H, 6.8; N, 11.8%. **Espectroscopia IR:** 1709 ν(C=O), 1589 ν(C=N)_{py} cm⁻¹. **Espectrometría de masas: (FAB-MS) (m/z(%BPI)):** 473(100) [4+H]⁺.

***N,N'*-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-1,7-diaza-12-corona-4 (H₂dpa12c4·4HCl):** El compuesto (**4**) (1.02 g, 2.12 mmol) se disolvió en una disolución de HCl_(ac) 6 M (10 mL) y se calentó a reflujo con agitación durante 24 h. A continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente, formándose un precipitado blanco que se recogió por filtración y se secó a vacío. (Rdto: 1.044 g, 81%) **¹H-RMN** (disolvente D₂O, 295 K, 300 MHz, pD = 8.0): δ_H(ppm) 7.98 (t, 2H, py); 7.89 (d, 2H, py, ³J=7.7 Hz); 7.65 (d, 2H, py, ³J=7.6 Hz); 4.07 (s, 4H, -CH₂-); 3.55 (t, ³J=4.6 Hz 8H, -CH₂-); 3.02 (t, ³J=4.6 Hz, 8H, -CH₂-). **¹³C-RMN** (D₂O, 295 K, 75.5 MHz): δ_C(ppm) 55.4, 62.8, 68.3 (C secundario); 140.3, 128.7, 124.9 (C terciario); 174.6, 156.1, 155.1 (C cuaternario). **Análisis elemental:** C, 43.4; H, 6.4; N, 9.1%. Calculado para C₂₂H₂₈N₄O₆·4HCl·H₂O: C, 43.4; H, 5.6; N, 9.2%. **Espectroscopia IR:** 1697

$\nu(\text{C}=\text{O})$, $1592 \nu(\text{C}=\text{N})_{\text{py}} \text{ cm}^{-1}$. **Espectrometría de masas: (FAB-MS)** (m/z (%BPI)): 445(100) $[\text{L}+\text{H}]^+$.

III.2.2.3. Síntesis del Ligando $\text{H}_2\text{dpa15c5}$

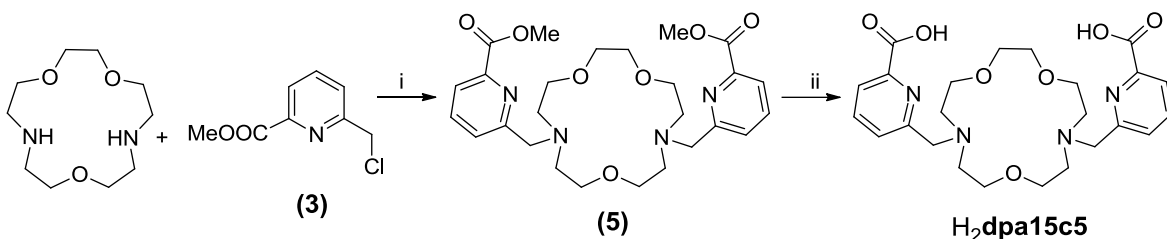


Figura III.9. Síntesis del ligando $\text{H}_2\text{dpa15c5}$ i) N,N' -Diisopropiletilamina, CH_3CN
ii) $\text{HCl}_{(\text{ac})}$ 6 M

N,N' -Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-1,7-diaza-15-corona-5

($\text{H}_2\text{dpa15c5} \cdot 4\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$): A una disolución de 1,7-diaza-15-corona-5 (1.01 g, 4.60 mmol) en acetonitrilo (75 mL) se añadió el precursor (**3**) (1.70 g, 9.27 mmol), una cantidad catalítica de KI y N,N' -diisopropiletilamina (2.97g, 22.96 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo con agitación durante 24 h. El exceso de KI se eliminó por filtración. La disolución resultante se concentró a sequedad y el residuo marrón se extrajo con una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{agua}$, eliminándose en el proceso las sales de amonio generadas durante la reacción. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío obteniéndose (**5**) como un aceite marrón. Este aceite se redisolvió en una disolución de $\text{HCl}_{(\text{ac})}$ 6 M (10 mL) y se calentó a reflujo con agitación durante 24h. A continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente, formándose un precipitado marrón higroscópico que se recogió por filtración y se secó a vacío. (Rdto: 0.90 g, 40 %). $^1\text{H-RMN}$ (D_2O , 295 K, 500 MHz, $\text{pD}=7.0$): δ_{H} (ppm) 7.95 (m, 2H, py); 7.84 (d, 2H, py, $^3J=7.6$ Hz); 7.58 (d, 2H, py, $^3J=7.2$ Hz); 4.35 (s, 4H, CH_2 py); 3.81 (m, 4H, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 3.62 (m, 8H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 3.30 (s, 8H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$). $^{13}\text{C-RMN}$ (D_2O , 295 K, 75.5 MHz, $\text{pD}=7.0$): δ_{C} (ppm) 173.1; 157.0, 153.3, 138.3, 125.9, 122.4, 69.3; 68.1, 68.0, 60.7, 53.7, 53.3. **Análisis elemental:** C, 41.6; H, 5.9; N, 8.0%. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_7 \cdot 4\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$: C, 41.9.0; H, 6.1; N, 8.1%. **Espectroscopia IR:** 1731 $\nu(\text{C}=\text{O})$, 1633 $\nu(\text{C}=\text{N})$, 1593

$\nu(\text{C}=\text{C})$, $1123 \nu(\text{C}-\text{O}) \text{ cm}^{-1}$. **Espectrometría de masas: (ESI⁺-MS)** (m/z (%BPI)): 489 (100) [$\text{L}+\text{H}$]⁺ $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_7$.

III.2.2.4. Síntesis del Ligando $\text{H}_2\text{dpa18c6}$

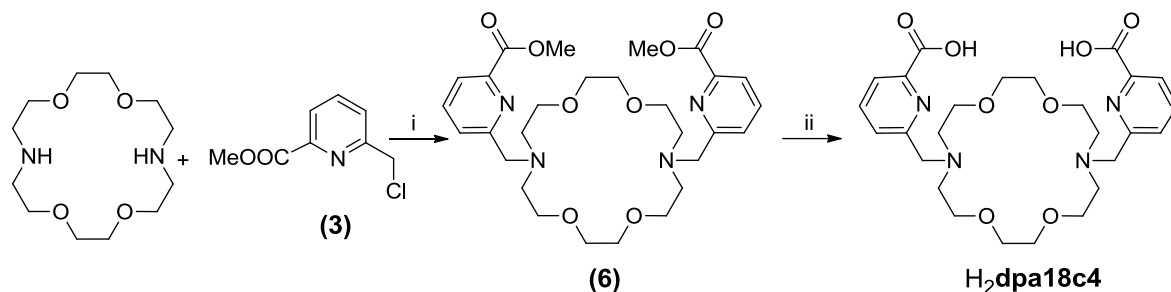


Figura III.10. Síntesis del ligando $\text{H}_2\text{dpa18c6}$ i) N,N' -Diisopropiletilamina, CH_3CN
ii) $\text{HCl}_{(\text{ac})}$ 6 M

N,N' -Bis[(6-metoxicarbonil-2-piridil)metil]-1,10-diaza-18-corona-6 (6): A una disolución de 1,10-diaza-18-corona-6 (1.03 g, 3.81 mmol) en acetonitrilo (75 mL) se añadió el precursor (3) (1.41 g, 7.50 mmol), una cantidad catalítica de KI y N,N' -diisopropiletilamina (2.97g, 22.96 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo con agitación durante 24 h. El exceso de KI se eliminó por filtración. La disolución resultante se concentró a sequedad y el residuo amarillo se extrajo con una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{agua}$. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío obteniéndose un aceite marrón. ¹H-RMN (CDCl_3 , 295 K, 300 MHz): δ_{H} (ppm) 7.95 (d, 2H, py, $^3J=7.5$ Hz); 7.86 (d, 2H, py, $^3J=7.3$ Hz); 7.76 (t, 2H, py); 3.97 (s, 6H, -OCH₃); 3.94 (s, 4H, -CH₂-); 3.60 (m, 16H, -CH₂-); 2.85 (m, 8H, -CH₂-). ¹³C-RMN (CDCl_3 , 295 K, 75.5 MHz): δ_{C} (ppm) 52.8 (C primario); 70.7, 69.8, 61.5, 54.5 (C secundario); 137.3, 126.1, 123.4 (C terciario); 165.9, 161.4, 147.0 (C cuaternario). **Espectroscopia IR:** $1728 \nu(\text{C}=\text{O})$, $1586 \nu(\text{C}=\text{N})_{\text{py}} \text{ cm}^{-1}$. **Espectrometría de masas: (FAB-MS)** (m/z (%BPI)): 561 (100) [$\text{6}+\text{H}$]⁺.

N,N' -Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-4,13-diaza-18-corona-6

($\text{H}_2\text{dpa18c6} \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$): El compuesto (6) se disolvió en una disolución de $\text{HCl}_{(\text{ac})}$ 6 M (10 mL) y se calentó a reflujo con agitación durante 48 h. Tras dejar enfriar a temperatura ambiente, la adición de acetona provocó la formación de un precipitado

blanco que se recogió por filtración y se secó a vacío. (Rdto: 1.55 g , 64%) ¹H-RMN (disolvente D₂O, 295 K, 300 MHz, pD = 8.0): δ_H(ppm) 7.93 (t, 2H, py); 7.84 (d, 2H, py, ³J=7.6 Hz); 7.56 (d, 2H, py, ³J=7.6 Hz); 3.85 (s, 4H, -CH₂-); 3.60 (m, 8H, -CH₂-); 3.42 (m, 8H, -CH₂-); 2.85 (m, 8H, -CH₂-). ¹³C-RMN (D₂O CDCl₃, 295 K, 75.5 MHz): δ_C(ppm) 46.9, 51.1, 59.7, 61.1 (C secundario); 114.0, 117.6, 130.0 (C terciario); 144.7, 149.7, 164.7 (C cuaternario). **Análisis elemental:** C, 49.4; H, 6.0; N, 8.8%. Calculado para C₂₆H₃₆N₄O₈·2HCl·2H₂O: C, 48.7; H, 6.6; N, 8.7%. **Espectroscopia IR:** 1744 ν(C=O), 1623 ν(C=N)_{py} cm⁻¹. **Espectrometría de masas: (ESI⁺-MS) (m/z (%BPI)):** 533 (100) [L+H]⁺.

III.2.2.5. Síntesis del Ligando H₂dpabp

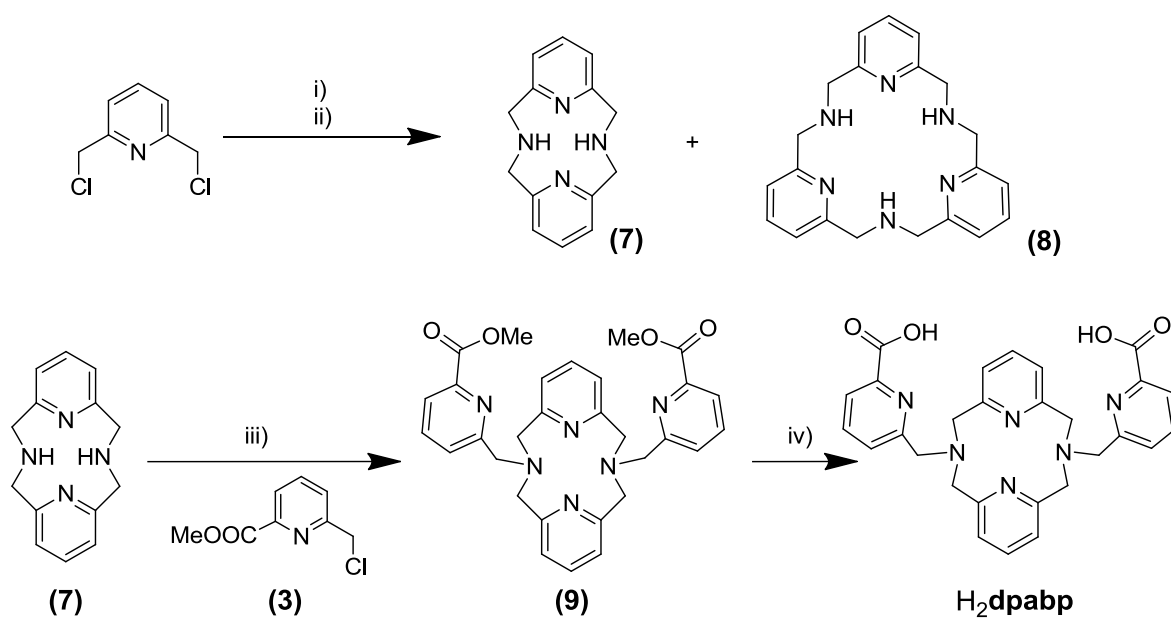


Figura III.11. Síntesis del ligando H₂dpabp i) TSNHNa, DMF ii) H₂SO₄ iii) N,N'-Diisopropiletilamina, CH₃CN, iv) HCl_(ac) 6 M

La síntesis del diazapiridinofano (7) se realizó siguiendo una ligera modificación del procedimiento experimental descrito por Bottino *et al.*^[134]

134 Bottino, F.; Di Gracia, M.; Finocciaro, P.; Fronczek, F. R.; Mamo, A.; Pappalardo, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3521.

2,11-Diaza[3,3](2,6)piridinofano (7): Se añadió gota a gota bajo atmósfera de N_2 una disolución diluída de 2,6-bis(clorometil)piridina (0.89 g, 5.00 mmol) en 40 mL de DMF sobre una disolución de tosilamida monosódica (TsNHNa) (0.97 g, 5.00 mmol) en 150 mL de DMF a temperatura controlada de 80 °C. Después de una hora de reacción, se añadieron de una sola vez 0.89 g (5.00 mmol) de TsNHNa sólido. La mezcla se mantuvo con agitación a 80 °C durante 4 h. Se dejó enfriar a temperatura ambiente precipitando una mezcla de dos macrociclos (7) y (8). Estos dos macrociclos se separaron mediante cromatografía en columna (SiO_2 , eluyente $CHCl_3/AcOEt$ en gradiente desde 0% de AcOEt hasta 50% de AcOEt). Las fracciones conteniendo el macrociclo deseado (7) se combinaron y se evaporaron a sequedad formándose un sólido blanco. La fracción de macrociclo (7) se disolvió en H_2SO_4 (90%, 5 mL) y se calentó a reflujo con agitación durante 24h. La disolución se dejó enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se diluyó cuidadosamente con agua (5 mL) y se vertió sobre una disolución conteniendo un exceso de Na_2CO_3 . El sólido resultante se extrajo con una mezcla $CHCl_3$ /agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío obteniéndose un sólido blanco. (Rdto: 0.26 g, 7%). 1H -RMN ($CDCl_3$, 295 K, 300 MHz): δ_H (ppm) 7.14 (t, 2H, py, $^3J=7.59$ Hz); 6.57 (d, 4H, py, $^3J=7.61$ Hz); 4.04 (s, 8H, $-CH_2-$). ^{13}C -RMN ($CDCl_3$, 295 K, 125.8 MHz): δ_C (ppm) 158.2, (C cuaternario), 136.1, 120.2, (C terciario); 55.6 (C secundario). **Spectrometría de masas: (FAB-MS) (m/z (%BPI)):** 241(100) [$7+H$] $^+$.

***N,N'*-Bis[(6-metoxicarbonil-2-piridil)metil]-piridinofano (9):** Una mezcla de 2,11-Diaza[3,3](2,6)piridinofano (7) (0.29g, 1.22 mmol) y *N,N'*-diisopropiletilamina (1.48 g, 11.50 mmol) en acetonitrilo (60 mL) se calentó a reflujo durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo se añadió el precursor (3) (0.45 g, 2.44 mmol) y KI en cantidades catalíticas disueltos en 15 mL de acetonitrilo. La mezcla se mantuvo a reflujo con agitación durante 24 h. El exceso de KI se eliminó por filtración. La disolución resultante se concentró a sequedad y el residuo marrón se extrajo con una mezcla $CHCl_3$ /agua (4 x 50 mL). La fase orgánica se secó con

Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío obteniéndose un precipitado marrón. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía en columna (Al₂O₃ neutra, gradiente MeOH/CHCl₃ desde 0% de MeOH hasta 5% de MeOH) proporcionando 0.37 g del compuesto deseado como un aceite amarillo. (Rdto: 0.37 g, 57%). **¹H-RMN** (CDCl₃, 295 K, 500 MHz): δ_H(ppm) 7.93 (d, 2H, py, ³J=7.50 Hz); 7.86 (t, 2H, py, ³J=7.74 Hz); 7.75 (m, 2H); 7.68 (dd, 2H, py, ³J=7.78 Hz); 7.34 (d, 4H, ³J=7.74 Hz); 4.57 (s, 8H, -CH₂-); 4.35 (s, 4H, -CH₂-). 3.96 (s, 6H, -CH₃). **¹³C-RMN** (CDCl₃, 295 K, 125.8 MHz): δ_C(ppm) 164.3, 151.4, 150.1, 147.4, 139.1, 139.0, 127.9, 125.5, 123.9, 61.7, 60.2, 52.9. **Espectrometría de masas: (FAB-MS)** (*m/z* (%BPI)): 539 (100) [**9**+H]⁺.

***N,N'*-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-2,11-diaza[3,3](2,6)piridinofano**

(H₂dpabp·7HCl·H₂O): El compuesto (**9**) se disolvió en una disolución de HCl_(ac) 6 M (10 mL) y se calentó a reflujo con agitación durante 48 h. La mezcla se filtró en caliente y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en agua (5 mL) y el disolvente se eliminó a presión reducida. Este proceso se repitió cuatro veces para dar 0.24 g del compuesto deseado como un sólido marrón. (Rdto: 67%). **¹H-RMN** (disolvente D₂O, 295 K, 500 MHz, pD = 1.3): δ_H(ppm) 8.48 (m, 2H); 8.16 (d, 2H, ³J=7.79 Hz); 8.01 (d, 2H, ³J=7.78 Hz); 7.71 (t, 2H, ³J=7.78 Hz); 7.13 (d, 4H, ³J=7.78 Hz); 4.79 (s, 4H, -CH₂-); 4.44 (s, 8H, -CH₂-); 4.42. **¹³C-RMN** (D₂O CDCl₃, 295 K, 125.8 MHz, pD = 1.3): δ_C(ppm) 59.6, 58.5 (C secundario); 122.1, 125.3, 128.9, 142.0, 147.6 (C terciario); 144.4, 152.2, 155.4, 162.2 (C cuaternario). **Análisis elemental:** C, 43.25; H, 4.36; N, 10.41%. Calculado para C₂₈H₂₆N₆O₄·7HCl·H₂O: C, 42.91; H, 4.50; N, 10.72%. **Espectroscopia IR:** 1724 ν(C=O), 1592 ν(C=N)_{py} cm⁻¹. **Espectrometría de masas: (ESI⁺-MS)** (*m/z* (%BPI)): 511 (100) [**L**+H]⁺.

III.2.3. SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS

Para su estudio estructural en disolución acuosa los complejos se prepararon *in situ*. Se disolvieron cantidades equimolares del ligando y de la correspondiente sal de lantánido en D₂O y seguidamente se ajustó el pD de la disolución a 8.0 con ND₄OD y DCl en D₂O. En la **Tabla III.1** se indican las cantidades de sal metálica y ligando empleadas en cada caso.

Tabla III.1. Cantidades de reactivos empleadas en la preparación de los complejos.

Lantánido	LnCl ₃ ·xH ₂ O /mg	H ₂ dpa12c4·4HCl·H ₂ O /mg
Lantano	17.7	20.6
Praseodimio	6.6	10.5
Neodimio	6.8	10.5
Samario	8.0	10.8
Europio	7.7	9.8
Terbio	7.5	10.9
Iterbio	7.7	11.8
Lutecio	8.1	10.2

Lantánido	LnCl ₃ ·xH ₂ O /mg	H ₂ dpa15c5·4HCl·3H ₂ O /mg
Lantano	6.8	12.6
Cerio	7.4	15.6
Europio	6.4	10.9
Gadolinio	6.5	10.9
Disprosio	6.6	10.9
Iterbio	8.2	14.5
Lutecio	9.1	14.0

Tabla III.1. (Continuación) Cantidades de reactivos empleadas en la preparación de los complejos.

Lantánido	$\text{LnCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ /mg	$\text{H}_2\text{dpa18c6} \cdot 6\text{HCl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$
Lantano	3.0	6.6
Cerio	2.9	6.6
Praseodimio	5.3	11.9
Neodimio	3.1	6.6
Samario	5.5	11.9
Europio	3.0	6.6
Gadolinio	3.0	6.6
Terbio	5.6	11.9
Disprosio	3.8	8.2
Holmio	5.7	11.9
Erbio	5.7	11.9
Tulio	2.9	6.6
Iterbio	3.9	8.2
Lutecio	3.2	6.6
Lantánido	$\text{LnCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ /mg	$\text{H}_2\text{dpabp} \cdot 7\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ /mg
Lantano	3.5	7.5
Neodimio	3.4	7.5
Europio	3.6	7.5
Gadolinio	3.5	7.5
Disprosio	3.6	7.5
Iterbio	3.7	7.5
Lutecio	3.7	7.5

Para el **estudio estructural en estado sólido** mediante difracción de rayos X de monocristal, se procedió a aislar algunos de estos complejos:

[Gd(dpa12c4)]Cl·MeOH. Se disolvieron 0.06 g (0.09 mmol) del ligando $\text{H}_2\text{dpa12c4} \cdot 4\text{HCl}$ y 76 μL de Et_3N (0.55 mmol) en 5 mL de 2-propanol, y la mezcla se calentó a reflujo durante media hora. A continuación se añadieron 0.04 g (0.09 mmol) de $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ disueltos en 3 mL de 2-propanol, y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 1.5 h. La disolución resultante se filtró por gravedad. Por difusión

lenta de éter dietílico sobre esta disolución se obtuvieron cristales incoloros aptos para su medida por difracción de rayos X.

[Lu(dpa12c4)]Cl·MeOH·3H₂O. Se disolvieron 0.04 g (0.09 mmol) de LuCl₃·6H₂O, 0.05 g (0.08 mmol) del ligando **H₂dpa12c4·4HCl** y 76 μL de Et₃N (0.55 mmol) en 5 mL de 2-propanol, y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 1.5 h. La disolución resultante se filtró por gravedad y se dejó evaporar lentamente, apareciendo cristales incoloros aptos para su medida por difracción de rayos X.

[Gd(dpa18c6)](ClO₄)·C₃H₈O. Se disolvieron 0.05 g (0.08 mmol) de Gd(ClO₄)₃·6H₂O, 0.06 g (0.08 mmol) del ligando **H₂dpa18c6·2HCl·2H₂O** y 67 μL de Et₃N (0.48 mmol) en 6 mL de 2-propanol, y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 0.5 h. La disolución resultante se filtró por gravedad y se dejó evaporar lentamente, apareciendo cristales incoloros aptos para su medida por difracción de rayos X.

[Yb(dpa18c6)](ClO₄)₃(Et₃NH)₂ (H₂O). Se disolvieron 0.05 g (0.08 mmol) de Yb(ClO₄)₃·6H₂O, 0.06 g (0.08 mmol) del ligando **H₂dpa18c6·2HCl·2H₂O** y 67 μL de Et₃N (0.48 mmol) en 6 mL de 2-propanol, y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 0.5 horas. La disolución resultante se filtró por gravedad y se dejó evaporar lentamente, apareciendo cristales incoloros aptos para su medida por difracción de rayos X.

III.2.4. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

III.2.4.1. Análisis Elemental

Los porcentajes de carbono, nitrógeno e hidrógeno se determinaron en un analizador elemental *Carlo Erba 1108*.

III.2.4.2. Espectroscopia Infrarroja

Los espectros de IR se midieron en un espectrofotómetro infrarrojo *Bruker Vector22* mediante la técnica de ATR o “Attenuated Total Reflectance” equipado con un accesorio Golden Gate de la marca Specac.

III.2.4.3. Espectrometría de Masas

Los espectros de masas se registraron empleando un espectrómetro de masas de sector magnético Termo MAT95XP, mediante la técnica de bombardeo con átomos rápidos (FAB) con iones Cs^+ utilizando alcohol nitrobenzílico como matriz. En algunos casos se utilizó un espectrómetro de masas *LC-Q-q-TOF Applied Biosystems QSTAR Elite* mediante la técnica de electrospray en modo positivo.

III.2.4.4. Espectroscopia Electrónica

Los espectros electrónicos en la región de UV-vis se registraron a 20 °C en un espectrofotómetro *Perkin-Elmer Lambda 900 UV-Vis-Nir* usando celdas de cuarzo de 1.0 cm de paso óptico. Los espectros de excitación y emisión de los complejos de Tb^{3+} y Eu^{3+} se midieron en un espectrofotómetro *Perkin-Elmer LS-50B*. Los tiempos de vida media τ se midieron analizando la intensidad del máximo de emisión a 490 nm para los complejos de Tb^{3+} , o a 615 nm en el complejo de Eu^{3+} , utilizando el promedio de 3-5 determinaciones independientes. Las curvas de disminución de la intensidad de la emisión se ajustaron a una ecuación exponencial de forma $I(t) = I(0) \cdot \exp(-t/\tau)$, donde $I(t)$ es la intensidad a un tiempo t después del pulso de excitación, $I(0)$ es la intensidad a $t = 0$, y τ es el tiempo de vida media de la luminiscencia. Los espectros UV-vis medidos en la región ${}^5\text{D}_0 \leftarrow {}^7\text{F}_0$ ($\lambda = 577\text{-}581$ nm) para el complejo de $[\text{Eu}(\text{dpa12c4})]^+$ se registraron a diferentes temperaturas en un espectrofotómetro *Perkin-Elmer Lambda 19* empleando celdas termostatazadas de 10 cm de paso óptico.

Los rendimientos cuánticos de luminiscencia absolutos^[135] se midieron mediante procedimientos convencionales con disoluciones diluídas (densidad óptica < 0.05) utilizando [Ru(**bipy**)₃]Cl₂ en agua no desgaseada ($\Phi = 2,8\%$ ^[136]), rodamina 6G en agua ($\Phi = 76\%$ a $\lambda_{exc} = 488 \text{ nm}$)^[137] y sulfato de quinina en ácido sulfúrico diluído como referencias externas. Los rendimientos cuánticos se calcularon utilizando la siguiente expresión:

$$\frac{Q_x}{Q_r} = \frac{A_r}{A_x} \cdot \frac{D_x}{D_r} \quad \text{(Ecuación III.1)}$$

donde Q_r , A_r y D_r son, respectivamente, el rendimiento cuántico de la sustancia de referencia, la absorbancia de la sustancia de referencia y el área bajo la curva del espectro de emisión de la sustancia de referencia. Por su parte, Q_x , A_x y D_x son las variables correspondientes al complejo estudiado.

Los estudios de interacción con los aniones carbonato, fosfato, citrato y lactato se llevaron a cabo siguiendo los cambios espectrales que se producen en los espectros de emisión y absorción del complejo [Eu(**dpa12c4**)⁺] provocados por la adición de sustrato. En un experimento típico, se valoró una disolución acuosa 10^{-5} M del complejo de [Eu(**dpa12c4**)⁺] tamponada a $\text{pH} = 7.4$ (0.01 M HEPES), 0.15 M NaCl, con una disolución *ca* 0.01 M del anión correspondiente en forma de sal sódica y tamponada al mismo pH.

III.2.4.5. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear

Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se registraron a temperatura ambiente utilizando espectrómetros *Bruker AVANCE 300* o *Bruker AVANCE 500* empleándose como disolvente CDCl₃ o D₂O. Para las medidas en D₂O, se empleó como referencia interna alcohol *tert*-butílico, con la señal del grupo metilo calibrada

135 Meech, S. R.; Philips, D. J. *J. Photochem.* **1983**, 23, 193.

136 Nakamaru, K.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 2697.

137 Olmsted, J.; *J. Phys. Chem.* **1979**, 83, 2581.

a $\delta = 1.2$ (^1H) y $\delta = 31.2$ ppm (^{13}C). Los espectros de los quelatos se asignaron con ayuda de los experimentos bidimensionales NOESY, COSY, HMQC y HMBC.

El análisis de los desplazamientos paramagnéticos de protón de los complejos $[\text{Yb}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$, $[\text{Ce}(\text{dpa18c6})]^+$, $[\text{Pr}(\text{dpa18c6})]^+$, e $[\text{Yb}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ se realizó empleando el programa *Shift Analysis* desarrollado por Forsberg.^[138] Los desplazamientos paramagnéticos inducidos por los iones Yb^{3+} , Ce^{3+} , y Pr^{3+} se calcularon empleando los desplazamientos observados para el correspondiente complejo de Lu^{3+} como referencia diamagnética. El programa *Shift Analysis* no hace ninguna suposición *a priori* acerca de la simetría magnética del complejo. Como modelos estructurales se emplearon las estructuras calculadas mediante métodos teóricos (ver *Sección III.3.2.4*), definidas por sus correspondientes coordenadas cartesianas con el ion Ln^{3+} situado en el origen. El acuerdo entre los valores de los desplazamientos paramagnéticos observados y calculados, inducidos por el ion Ln^{3+} , se evaluó empleando el factor de acuerdo AF_j :^[139]

$$AF_j = \left[\frac{\sum_i (\delta_{ij}^{\text{exp}} - \delta_{ij}^{\text{cal}})^2}{\sum_i (\delta_{ij}^{\text{exp}})^2} \right]^{1/2} \quad (\text{Ec. III.1})$$

donde δ_{ij}^{exp} y δ_{ij}^{cal} representan los valores experimentales y calculados del núcleo i para un complejo j .

III.2.4.6. Medida del pH

El pH de las disoluciones se midió a temperatura ambiente con una sonda microcombinada calibrada de *Aldrich Chemical Co*. Los valores de pH obtenidos son los medidos directamente, sin corrección debida a efectos del isótopo de deuterio.

138 Forsberg, J. H.; Delaney, R. M.; Zhao, Q.; Harakas, G.; Chandran, R. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 3705.

139 Davis, R. E.; Willcott, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1744.

III.2.4.7. Medidas Potenciométricas

Las disoluciones madre de LnCl_3 se prepararon a partir de $\text{LnCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$. La concentración de las disoluciones se determinó por valoración complexométrica de una disolución estándar de $\text{Na}_2\text{H}_2\text{edta}$ (H_4edta = ácido etilendiaminotetraacético) usando *xyleneol orange* como indicador. Las disoluciones madre de ligando se prepararon en agua bidestilada y la concentración exacta de ligando se determinó a partir del análisis de las curvas de valoración potenciométrica de los ligandos con KOH.

Las constantes de protonación del ligando y las constantes de estabilidad de los complejos de los lantánidos se determinaron por valoración potenciométrica de pH a 25°C en KCl 0.1 M. Las muestras se mantuvieron bajo agitación aisladas del aire mediante una capa inmisible de ciclohexano sobre la disolución valorada. El pH de la mezcla de valoración se ajustó mediante la adición de un volumen conocido de una disolución acuosa estándar de HCl. Las valoraciones se llevaron a cabo mediante la adición de una disolución estandarizada de KOH con una bureta automática Metrohm 702 SM. Para la medida del pH se utilizó un pH-metro Metrohm 692. La concentración de H^+ se obtuvo de los valores medidos de pH utilizando el método de corrección propuesto por Irving *et al.*^[140] Las disoluciones de los ligandos en ausencia o en presencia de los iones lantánidos (1:1) (1.9 mM a 3 mM) se valoraron en el intervalo de pH 2.0 <pH <12.0. Los datos de complejación potenciométrica para los iones Ln^{3+} se refinaron con éxito asumiendo la presencia de una única especie compleja en disolución con relación estequiométrica metal-ligando 1:1. En todos los casos se emplearon únicamente los datos correspondientes a la parte baja de las curvas de valoración para evitar problemas surgidos a raíz de la competición con procesos de hidrólisis y/o precipitación del ion metálico a valores

140 Irving, H. M.; Miles, M. G.; Pettit, L. *Anal. Chim. Acta* **1967**, 28, 475.

de pH elevados. Las constantes de protonación y estabilidad fueron calculadas mediante valoraciones paralelas con el programa PSEUDOQUAD.^[141]

III.2.4.8. Difracción de Rayos X de Monocristal

Las medidas de difracción de rayos X de monocristal se realizaron con un difractorómetro Bruker X8 APEXII CCD en el caso de los compuestos [Gd(**dpa12c4**)]Cl·MeOH, [Gd(**dpa18c6**)](ClO₄)·C₃H₈O y [Yb(**dpa18c6**)](Et₃NH)₂(ClO₄)₃·H₂O, y en un difractorómetro *Bruker Smart 1000 CCD* para el compuesto de [Lu(**dpa12c4**)]Cl·MeOH·3H₂O. La totalidad de las reflexiones medidas se corrigieron de los efectos de Lorentz y polarización. Además, se llevó a cabo una corrección de absorción mediante el método semiempírico^[142] basado en la medida repetida de reflexiones equivalentes por simetría. Los factores de dispersión complejos se tomaron del programa SHELX97^[143] incluido en el sistema de programas WinGX^[144] empleando un ordenador Pentium®. Todas las estructuras se resolvieron utilizando el método de Patterson con DIRDIF99^[145] y se refinaron^[146] por el método de mínimos cuadrados de matriz completa de F², permitiendo la anisotropía en todos los átomos excepto los de hidrógeno. Para los compuestos de Gd³⁺ todos los átomos de hidrógeno se incluyeron en posiciones calculadas y se refinaron vinculados al átomo al que están unidos. Para los compuestos de Yb³⁺ y Lu³⁺ los átomos de hidrógeno también fueron

141 Zékany, L.; Nagypál, I. “*Computation Methods for Determination of Formation Constants*”, Ed. Leggett, D.J. Plenum, New York, **1985**, 291.

142 Sheldrick, G. M. SADABS Version 2.10. University of Göttingen, Germany, **2004**.

143 SHELX97 [Includes SHELXS97, SHELXL97, CIFTAB] - Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2). G. M. Sheldrick, Institut für Anorganische Chemie der Universität, Tammanstrasse 4, D-3400 Göttingen, Germany, **1998**.

144 Farrugia L. J. *J. Appl. Cryst.* **1999**, 32, 837.

145 Beurskens P. T., G. Beurskens, R. de Gelder, S. Garcia-Granda, R. O. Gould, R. Israel, J. M. Smits M., DIRDIF99 program system, Crystallography Laboratory, University of Nijmegen, The Netherlands, **1999**.

146 SHELX97 [Incluye SHELXS97, SHELXL97, CIFTAB] - Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2). G. M. Sheldrick, Institut für Anorganische Chemie der Universität, Tammanstrasse 4, D-3400 Göttingen, Germany, **1998**.

incluidos en posiciones calculadas y se refinaron vinculados al átomo al que están unidos, excepto los átomos de hidrógeno de las moléculas de agua, que fueron localizados inicialmente en un mapa de diferencias de densidad electrónica, y a continuación la distancia se fijó al correspondiente átomo de oxígeno. Para el cristal de Lu^{3+} se prosiguió el refinado hasta alcanzar la convergencia de todos los parámetros refinados teniendo en cuenta la anisotropía de todos los átomos no hidrogenoides, mientras que para el catión complejo de $[\text{Gd}(\mathbf{dpa12c4})]^+$ se encontraron algunos problemas de convergencia con moléculas de disolvente muy desordenadas, por lo que fue necesario limpiar estas áreas con el programa SQUEEZE implementado en el sistema de programas PLATON.^[147] En último término se alcanzó la convergencia de todos los parámetros refinados teniendo en cuenta la anisotropía de todos los átomos no hidrogenoides. Los cristales conteniendo los complejos del ligando $\text{H}_2\mathbf{dpa12c4}$ presentan desordenes en el anión cloruro que fueron resueltos, obteniéndose factores de ocupación para Cl(1) de 0.4(1) y 0.47(2) para los cristales de gadolinio y lutecio, respectivamente. En el cristal de lutecio una molécula de metanol y otra de agua presentaban también desorden; este desorden fue también resuelto con factores de ocupación para los átomos de la molécula de metanol de 0.60(9) para O(10A) y C(23A), y de 0.50(1) para el oxígeno de la molécula de agua. El cristal de fórmula $[\text{Yb}(\mathbf{dpa18c6})](\text{Et}_3\text{NH})_2(\text{ClO}_4)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ presenta desorden en la estructura de la corona que fue resuelto con factores de ocupación de 0.546(9) para C12A y 0.561(5) para C15A y C17A. Los datos de los cristales y los detalles de la toma de datos se recogen en las **Tablas III.2, III.3, III.4 y III.5**.

147 Spek A.L.; PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, 2007.

Tabla III.2. Datos cristalográficos del compuesto [Gd(*dpa12c4*)]Cl·MeOH.

Fórmula empírica	C ₂₃ H ₃₀ ClGdN ₄ O ₇
Masa molecular	667.21
Temperatura	100.0(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
Dimensiones celda unidad	a = 11.1596(6) Å α = 90°
	b = 11.5025(7) Å β = 102.7540(10)°
	c = 23.3465(13) Å γ = 90°
Volumen	2922.9(3) Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.516 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	2.404 mm ⁻¹
F(000)	1332
Tamaño del cristal	0.416 x 0.345 x 0.214 mm ³
Intervalo de θ para la toma de datos	1.79 a 28.28°.
Intervalo de los índices	-11 ≤ h ≤ 14, -15 ≤ k ≤ 15, -31 ≤ l ≤ 28
Reflexiones recogidas	31016
Reflexiones independientes	7145 [R(int) = 0.0193]
Datos/ restricciones / parámetros	7145 / 0 / 338
Calidad del método de ajuste	1.312
Indíces R finales [I > 2 σ(I)] ^a	R ₁ = 0.0377, wR ₂ = 0.1171
R índices (todos los datos) ^a	R ₁ = 0.0394, wR ₂ = 0.1179
Densidad residual	2.523 y -4.919 e·Å ⁻³

$$^{[a]} R_1 = \sum | |F_0| - |F_c| | / \sum |F_0| ; wR_2 = \{ \sum [w(|F_0|^2 - |F_c|^2)^2] / \sum [w(F_0^4)] \}^{1/2}$$

Tabla III.3. Datos cristalográficos del compuesto [Lu(**dpa12c4**)]Cl·MeOH·3H₂O.

Fórmula empírica	C ₂₃ H ₃₆ ClLuN ₄ O ₁₀
Masa molecular	738.98
Temperatura	100.0(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
Dimensiones celda unidad	a = 8.6420(19) Å α = 99.883(4)°
	b = 8.7926(19) Å β = 91.113(4)°
	c = 18.355(4) Å γ = 98.435(4)°
Volumen	1357.7(5) Å ³
Z	2
Densidad (calculada)	1.808 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	3.796 mm ⁻¹
F(000)	740
Tamaño del cristal	0.108 x 0.085 x 0.085 mm ³
Intervalo de θ para la toma de datos	1.13 a 28.33°.
Intervalo de los índices	-11 ≤ h ≤ 11, -11 ≤ k ≤ 11, -24 ≤ l ≤ 24
Reflexiones recogidas	18640
Reflexiones independientes	6723 [R(int) = 0.0657]
Datos/ restricciones / parámetros	6723 / 12 / 403
Calidad del método de ajuste	1.026
Índices R finales [I > 2 σ(I)] ^a	R ₁ = 0.0388, wR ₂ = 0.0654
Índices R (todos los datos) ^a	R ₁ = 0.0589, wR ₂ = 0.0747
Densidad residual	0.761 y -1.271 e·Å ⁻³

$$^{[a]} R_1 = \sum | |F_0| - |F_c| | / \sum |F_0| ; wR_2 = \{ \sum [w(|F_0|^2 - |F_c|^2)^2] / \sum [w(F_0^4)] \}^{1/2}$$

Tabla III.4. Datos cristalográficos del compuesto $[Gd(dpa18c6)]ClO_4 \cdot C_3H_8O$.

Fórmula empírica	$C_{29}H_{42}ClGdN_4O_{13}$
Masa molecular	847.37
Temperatura	100.0(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	Pbca
	a = 16.267(1)
Dimensiones celda unidad	b = 14.905(2) Å β = 91.113(4)°.
	c = 26.814(2) Å
Volumen	6501.1(8) Å ³
Z	8
Densidad (calculada)	1.732 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	2195 mm ⁻¹
F(000)	3432
Tamaño del cristal	0.168 x 0.098 x 0.046 mm ³
Intervalo de θ para la toma de datos	2.73 a 27.52°.
Intervalo de los índices	-21 ≤ h ≤ 21, -19 ≤ k ≤ 19, -35 ≤ l ≤ 19
Reflexiones recogidas	59584
Reflexiones independientes	8025 [R(int) = 0.0881]
Datos/ restricciones / parámetros	8025 / 0 / 436
Calidad del método de ajuste	1.018
Índices R finales [I > 2 σ(I)] ^a	R ₁ = 0.00293, wR ₂ = 0.0525
Índices R (todos los datos) ^a	R ₁ = 0.067, wR ₂ = 0.0637
Densidad residual	0.945 y -1.032 e·Å ⁻³

$$^{[a]} R_1 = \sum | |F_0| - |F_c| | / \sum |F_0| ; wR_2 = \{ \sum [w(|F_0|^2 - |F_c|^2)^2] / \sum [w(F_0^4)] \}^{1/2}$$

Tabla III.5. Datos cristalográficos del compuesto $[Yb(\text{dpa18c6})](\text{ClO}_4)_3 \cdot (\text{Et}_3\text{NH})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

Fórmula empírica	$\text{C}_{38}\text{H}_{68}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}_{21}\text{Yb}$
Masa molecular	1224.37
Temperatura	100.0(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	$\text{P2}_1/\text{c}$
Dimensiones celda unidad	$a = 14.8493(8)$ Å $\alpha = 90^\circ$.
	$b = 22.4655(9)$ Å $\beta = 93.825(2)^\circ$.
	$c = 14.9641(8)$ Å $\beta = 90^\circ$.
Volumen	$4980.9(4)$ Å ³
Z	4
Densidad (calculada)	1.633 Mg/m ³
Coefficiente de absorción	2121 mm ⁻¹
F(000)	2508
Tamaño del cristal	$0.280 \times 0.120 \times 0.120$ mm ³
Intervalo de θ para la toma de datos	1.37 to 29.57° .
Intervalo de los índices	$-20 \leq h \leq 20$, $0 \leq k \leq 31$, $0 \leq l \leq 20$
Reflexiones recogidas	13982
Reflexiones independientes	13982 [R(int) = 0.0473]
Datos/ restricciones / parámetros	13982 / 104 / 646
Calidad del método de ajuste	1.026
Índices R finales [$I > 2 \sigma(I)$] ^a	$R_1 = 0.0325$, $wR_2 = 0.0659$
Índices R (todos los datos) ^a	$R_1 = 0.0481$, $wR_2 = 0.0713$
Densidad residual	1.228 y -0.729 e·Å ⁻³

$$^{[a]} R_1 = \frac{\sum ||F_0| - |F_c||}{\sum |F_0|}; wR_2 = \left\{ \frac{\sum [w(|F_0|^2 - |F_c|^2)^2]}{\sum [w(F_0^4)]} \right\}^{1/2}$$

III.2.5. MÉTODOS COMPUTACIONALES

Todos los cálculos se realizaron utilizando los paquetes de programas Gaussian 98 (Revisión A.11.3)^[148], Gaussian 03 (Revisión C.01)^[149] y Gaussian 09 (Revisión A.02)^[150] empleándose los recursos computacionales del Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA).

-
- 148 Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A. Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *Gaussian 98*, revision A.11; Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **1998**.
- 149 Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004*.
- 150 *Gaussian 09*, Revision A.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009*.

III.2.5.1. Optimización de las Geometrías

Los sistemas $[\text{Ln}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$, $[\text{Ln}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Nd}, \text{Gd}, \text{Tb}, \text{Ho}, \text{Yb}$ o Lu), $[\text{Ln}(\mathbf{dpa15c5})]^+$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Eu}, \text{Gd}, \text{Ho}, \text{Yb}$ o Lu), $[\text{Ln}(\mathbf{dpa18c6})]^+$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Eu}, \text{Gd}, \text{Ho}, \text{Yb}$ o Lu) y $[\text{Ln}(\mathbf{dpabp})]^+$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Ce}, \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Eu}, \text{Gd}, \text{Ho}, \text{Yb}$ o Lu) se estudiaron en vacío mediante cálculos DFT empleando el modelo B3LYP.^[151,152] La optimización de las geometrías se realizó sin ningún tipo de restricción relativa a la simetría de los complejos. Como geometrías de partida se utilizaron modelos moleculares construidos con el programa GaussView^[153] empleando distancias y ángulos de enlace estándar. Con el objeto de reducir el coste computacional de los cálculos, así como considerar los efectos relativistas más importantes, en estos cálculos se aplicó el Potencial Efectivo del Core (ECP) quasirelativista de Dolg y col.^[154] y el conjunto base de valencia asociado [5s4p3d]-GTO. Este ECP incluye los $46+4f^n$ electrones del lantánido en el core, tratando de forma explícita los once electrones más externos. Los átomos de los ligandos se describieron utilizando el conjunto base estándar 6-31G(d). La naturaleza como mínimos locales de los puntos estacionarios calculados, y no como estados de transición, se confirmó mediante el análisis de frecuencias. Se usaron los valores que asigna el programa por defecto para la reja de integración (75 capas radiales y 302 puntos angulares) y el criterio de convergencia del cálculo de campo autoconsistente (10^{-8} hartree).

III.2.5.2. Energías Relativas

Para los complejos de los lantánidos con $\mathbf{dpa12c4}^{2-}$ nuestros cálculos proporcionan tres conformaciones diferentes como mínimos relativos de energía: $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$, $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ o $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$. Las energías relativas de dichos conformeros se

151 Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.

152 Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.

153 Gaussian, Inc. Pittsburgh, USA 2000-2003 Semichem, Inc.

154 Dolg, M.; Stoll, H.; Savin, A.; Preuss, H. *Theor. Chim. Acta* **1989**, 75, 173.

calcularon en disolución acuosa para las especies $[\text{Ln}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ ($q = 1$ o 2). En el caso de los complejos $[\text{Ln}(\text{dpa15c5})]^{2-}$ y $[\text{Ln}(\text{dpa18c6})]^{2-}$ las optimizaciones de sus geometrías condujeron a un número relativamente elevado de mínimos en la curva de energía potencial. En ambos casos las energías relativas de estas conformaciones se calcularon también en disolución acuosa. Los efectos del disolvente (agua) se incluyeron empleando el modelo C-PCM, que emplea condiciones de superficie conductora en vez de dieléctrica, consiguiéndose así una herramienta de cálculo más robusta. De acuerdo con el modelo topológico de átomos unidos (UATM),^[155] la cavidad se construye como un grupo de esferas centradas sobre átomos o grupos atómicos de radio apropiado. Cada esfera se divide en 60 teselas iniciales en forma de pentakisdodecaedro. Los cálculos se realizaron empleando una superficie media de 0.2 \AA^2 para todos los elementos finitos (teselas) utilizados para describir la cavidad del soluto. Para los átomos de los lantánidos, se emplearon los radios previamente parametrizados.^[156] Las energías libres calculadas incluyen tanto las contribuciones electrostáticas como las no electrostáticas. Los resultados obtenidos utilizando el modelo PCM tienen estatus de energía libre, por los que denotaremos las energías libres C-PCM como G^{sol} .^[157]

155 Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3210.

156 Cosentino, U.; Villa, A.; Pitea, D.; Moro, G.; Barone, V. *J. Chem. Phys. B* **2000**, *104*, 8001.

157 Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027.

III.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

III.3.1. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS LIGANDOS

El procedimiento sintético empleado para la obtención del precursor 6-(clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo (**3**) (**Figura III.12**) se describe en detalle en la *Parte Experimental*. En primer lugar el ácido dipicolínico comercial se transforma en el correspondiente éster metílico (**1**) por reacción con metanol utilizando ácido sulfúrico. Posteriormente, este diéster se reduce parcialmente con NaBH_4 en metanol obteniéndose el monoalcohol (**2**), que finalmente se transforma en el derivado monoclorado por reacción con SOCl_2 bajo atmósfera inerte. El rendimiento global de la reacción, calculado a partir del ácido dipicolínico, es del 56%.

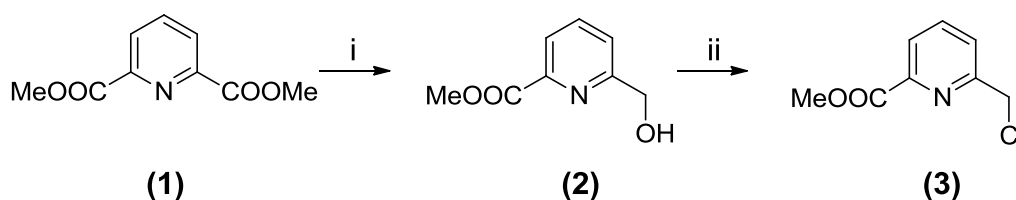


Figura III.12. Síntesis del precursor 6-(clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo
i) NaBH_4 , MeOH ii) SOCl_2

El procedimiento sintético empleado para la obtención de los ligandos $\text{H}_2\text{dpa12c4}$, $\text{H}_2\text{dpa15c5}$ y $\text{H}_2\text{dpa18c6}$ (**Figura III.13**) se describe en detalle en la *Parte Experimental*. Básicamente consiste en la reacción del compuesto 6-(clorometilpiridin)-2-metilcarboxilato (**3**) con la azacorona correspondiente (1,7-diaza-12-corona-4, 1,7-diaza-15-corona-5 y 1,10-diaza-18-corona-6, respectivamente) en presencia de una base, y posterior hidrólisis de los ésteres metílicos resultantes con una disolución acuosa de HCl 6M. Los rendimientos globales obtenidos para las dos etapas varían entre el 40% para $\text{H}_2\text{dpa15c5}$ y el 64% para $\text{H}_2\text{dpa18c6}$.

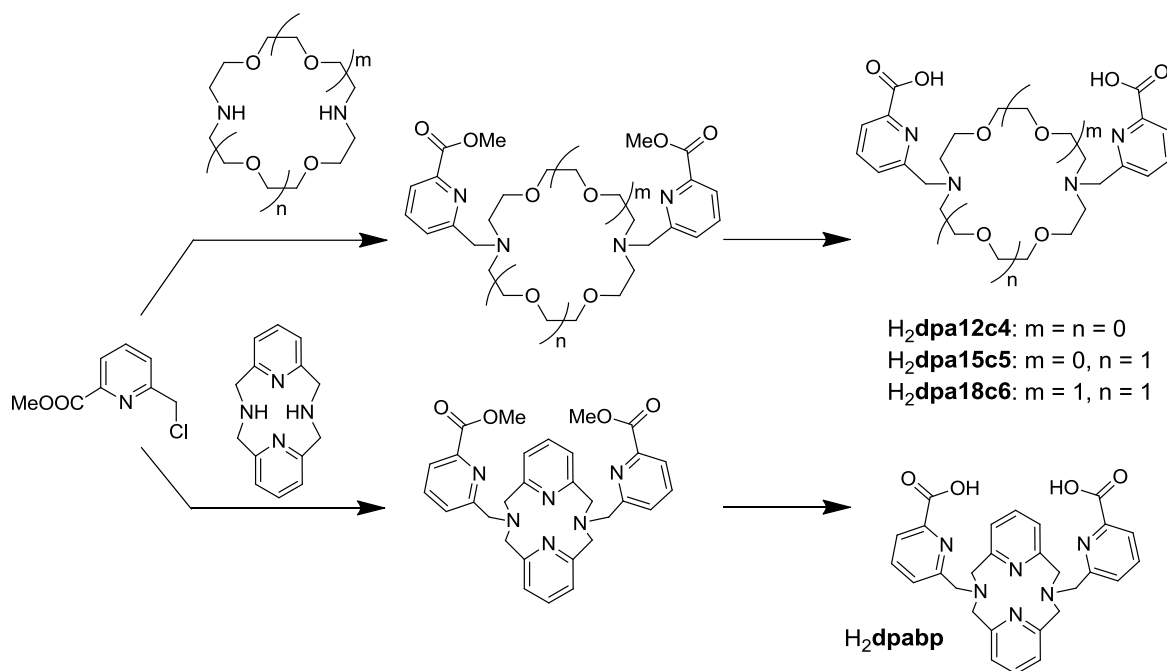
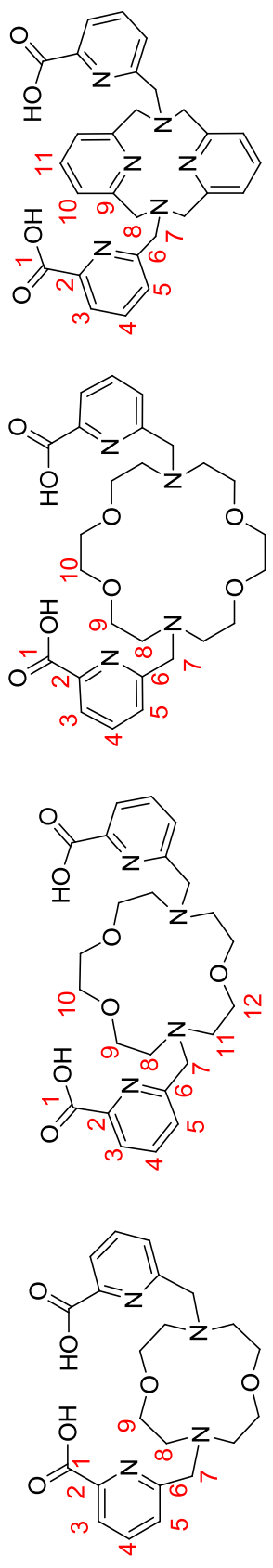


Figura III.13. Síntesis general de los ligandos $H_2dpa12c4$, $H_2dpa15c5$, $H_2dpa18c6$ y H_2dpabp

La estrategia sintética seguida en la preparación de H_2dpabp es similar, pero empleando el macrociclo 2,11-diaza[3,3](2,6)piridinofano en lugar de una azacorona. Este macrociclo no es comercial, y por tanto tuvo que ser sintetizado siguiendo el procedimiento de Bottino y col.^[134] Este método implica la reacción de la 2,6-bis(clorometil)piridina con la sal sódica de la tosilamida, seguida por la desprotección de los grupos tosilo en medio ácido. Este procedimiento conduce a la formación de una mezcla de los macrociclos conteniendo dos y tres unidades piridina, que deben separarse mediante cromatografía. El rendimiento global, calculado a partir de la 2,6-bis(clorometil)piridina, se sitúa en torno al 2% debido a que el rendimiento de la síntesis del 2,11-Diaza[3,3](2,6)piridinofano (7%) resultó mucho menor que el proporcionado en la bibliografía (66%).^[134]

Tabla III.6. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C obtenidos en D_2O a 295 K para los ligandos $\text{H}_2\text{dpa12c4}$, $\text{H}_2\text{dpa15c5}$, $\text{H}_2\text{dpa18c6}$ y H_2dpabp .



Ligando	H3	H4	H5	H7	H8	H9	H10	H11	H12
$\text{H}_2\text{dpa12c4}^{[a]}$	7.89,d,2H	7.98,t,2H	7.65,d,2H	4.07,s,4H	3.55,t,8H	3.02,t,8H	---	---	---
$\text{H}_2\text{dpa15c5}$	7.84,m,2H	7.95,d,2H	7.58,d,2H	4.35,s,4H	3.30,m,4H	3.62,m,4H	3.81,m,4H	3.30,t,4H	3.62,m,4H
$\text{H}_2\text{dpa18c6}^{[c]}$	7.84,d,2H	7.93,t,2H	7.56,d,2H	3.85,s,4H	2.85,m,8H	3.42,m,8H	3.60,m,8H	---	---
$\text{H}_2\text{dpabp}^{[d]}$	8.01,d,2H	8.48,m,2H	8.16,d,2H	4.79,sa,4H	4.45,sa,8H	---	7.13,d,4H	7.71,t,2H	---

Ligando	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
$\text{H}_2\text{dpa12c4}$	174.6	156.1	124.9	140.3	128.7	155.1	62.8	55.4	68.3	---	---	---
$\text{H}_2\text{dpa15c5}$	173.1	157.0	122.4	138.3	125.9	153.0	60.7	53.7	68.1	69.3	53.3	68.0
$\text{H}_2\text{dpa18c6}$	164.7	149.7	130.0	114.0	117.6	144.7	51.1	46.9	59.7	61.1	---	---
H_2dpabp	162.2	152.2	125.3	147.6	128.9	144.4	59.6	58.5	155.4	142.0	122.1	---

La asignación se realizó con ayuda de los experimentos 2D ^1H , ^1H COSY, HSQC y HMBC $^{[a]}$ $pD = 8.0$ ^1H 300 MHz, $^3\text{J}_{3-4} = 7.7$ Hz; $^3\text{J}_{8-9} = 4.6$ Hz; ^{13}C 75.5 MHz $^{[b]}$ $pD = 7.0$ ^1H 500 MHz $^3\text{J}_{3-4} = 7.6$ Hz; $^3\text{J}_{5-4} = 7.2$ Hz; ^{13}C 75.5 MHz $^{[c]}$ $pD = 7.0$ ^1H 300 MHz; $^3\text{J}_{3-4} = 7.6$ Hz; $^3\text{J}_{5-4} = 7.6$ Hz; ^{13}C 75.5 MHz $^{[d]}$ $pD = 1.3$ ^1H 500 MHz $^3\text{J}_{4-5} = 7.8$ Hz; $^3\text{J}_{3-4} = 7.8$ Hz; $^3\text{J}_{10-11} = 7.8$ Hz; ^{13}C 128.5 MHz

Los datos del **análisis elemental** (recogidos en la *Parte Experimental*) indican que los compuestos obtenidos son químicamente puros y cristalizan con moléculas de H₂O y HCl. Los **espectros de RMN** de protón y carbono-13 (**Tabla III.6**) y de IR confirman la integridad de la entidad macrocíclica en los ligandos preparados y el ancaje de los brazos conteniendo el grupo ácido 6-(metilpiridin)-2-metilcarboxílico. Los **espectros IR**, registrados mediante la técnica ATR muestran, entre otras, una banda característica muy intensa entre 1697-1736 cm⁻¹ asociada con la vibración de tensión del sistema C=O y otra banda a 1618-1634 cm⁻¹ debida a la vibración de tensión del sistema C=N del anillo de piridina. Los **espectros de masas** registrados mediante la técnica FAB (H₂**dpa12c4**) o electrospray en modo positivo (ESI⁺) presentan picos a *m/z* 445 (100 %BPI) para H₂**dpa12c4**, *m/z* 489 (100 %BPI) para H₂**dpa15c5**, *m/z* 533 (100 %BPI) para H₂**dpa18c6** y *m/z* 511 (100 %BPI) para H₂**dpabp** correspondientes al ion molecular esperado.

III.3.2. SÍNTESIS Y DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPLEJOS

Para su estudio estructural en disolución acuosa los complejos se prepararon *in situ*. Se disolvieron cantidades equimolares del ligando y de la correspondiente sal de lantánido en D₂O y el pD se ajustó a 8.0 con disoluciones de ND₄OD y DCl en D₂O. Para su estudio en estado sólido, se aislaron y cristalizaron los complejos de Gd³⁺ y Lu³⁺ con el ligando **dpa12c4**²⁻ y los complejos de Gd³⁺ e Yb³⁺ con el ligando **dpa18c6**²⁻.

III.3.2.1. Caracterización en Estado Sólido por Difracción de Rayos X de Monocristal

Desde hace algunas décadas, la **difracción de rayos X de monocristal** se ha convertido en una técnica imprescindible cuando se aborda la caracterización de sólidos. La limitación más importante de esta técnica nace de la necesidad de

disponer de un monocristal de tamaño adecuado de la sustancia que queremos estudiar, lo cual no siempre es posible. Una vez salvada esta dificultad, esta técnica nos permite conocer la posición relativa de los átomos más pesados que el hidrógeno, de modo que conocemos las distancias y los ángulos de enlace con una precisión que depende, entre otras cosas, de la calidad del cristal. En el caso particular de los compuestos de coordinación esta técnica resulta, además, extraordinariamente informativa porque permite determinar con casi total exactitud la naturaleza de los átomos dadores implicados en la esfera de coordinación y el poliedro de coordinación que crean. Además, cuando los ligandos que forman parte del complejo son especies orgánicas con diferentes posibilidades conformacionales, como los ejemplos que nos ocupan en el presente trabajo, la difracción de rayos X de monocristal permite determinar con claridad la conformación adoptada por el ligando en el complejo.

Con objeto de tener datos sobre la estructura en estado sólido mediante esta técnica, se llevaron a cabo diversos intentos para obtener monocristales a partir de disoluciones acuosas. Estos experimentos fueron infructuosos debido a la gran solubilidad aportada al complejo en virtud de los grupos picolinato presentes, por lo que los cristales se obtuvieron por evaporación lenta de una disolución de los complejos preparados *in situ* en 2-propanol. De este modo se aislaron y cristalizaron convenientemente los compuestos de fórmulas $[\text{Gd}(\mathbf{dpa12c4})]\text{Cl}\cdot\text{MeOH}$, $[\text{Lu}(\mathbf{dpa12c4})]\text{Cl}\cdot\text{MeOH}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Gd}(\mathbf{dpa18c6})](\text{ClO}_4)\cdot\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$ y $[\text{Yb}(\mathbf{dpa18c6})](\text{Et}_3\text{NH})_2(\text{ClO}_4)_3\cdot\text{H}_2\text{O}$. En los tres últimos cristales están presentes cationes complejos de fórmula $[\text{Ln}(\text{ligando})]^+$, mientras que en el cristal de $[\text{Gd}(\mathbf{dpa12c4})]\text{Cl}\cdot\text{MeOH}$ se observa una estructura polimérica a través de puentes carboxilato del tipo $[\text{Gd}(\mathbf{dpa12c4})]_n^+$.

En el caso del complejo de Yb^{3+} con el ligando $\mathbf{dpa18c6}^{2-}$ varios átomos de carbono de la estructura macrocíclica se encuentran desordenados entre dos posiciones, como se observa de forma habitual en complejos con Ln^{3+} con ligandos

basados en plataformas de éteres corona^[158,159] (**Figura III.14**). El complejo de Gd^{3+} con el ligando **dpa18c6**²⁻ presenta una estructura muy similar al de Yb^{3+} , pero no presenta desorden en su estructura. En ambos complejos el metal está directamente enlazado a los diez átomos dadores del ligando **dpa18c6**²⁻ con los brazos laterales sobre el plano de la unidad macrocíclica y el catión metálico situado sobre la cavidad generada por la estructura de la corona. Las distancias entre el ion Ln^{3+} y los átomos de oxígeno de la estructura de la corona son más cortas que las distancias entre el ion metálico y los nitrógenos pivote, como ya fue observado anteriormente por nuestro grupo de investigación en complejos derivados del ligando análogo *N,N'-bis(2-salicilaldiminobencil)-1,10-diaza-18-corona-6*.^[159] Las distancias entre el lantánido y los átomos dadores de los brazos picolinato son aproximadamente de 0.01-0.11 Å más cortas que las halladas para otros complejos decacoordinados de Gd^{3+} con ligandos acíclicos conteniendo estructuras picolinato.^[123] La mayoría de las distancias de enlace del entorno de coordinación del metal son más cortas en el complejo de Yb^{3+} que en el análogo de Gd^{3+} . Sin embargo, las distancias de enlace Yb-N1 e Yb-N2 son claramente más largas que las distancias análogas observadas en el complejo de Gd^{3+} , que tiene un radio iónico mayor. Estos resultados sugieren un mayor grado de correspondencia entre los centros de enlace ofrecidos por la estructura del ligando y los centros de enlace requeridos por el ion metálico Gd^{3+} , más grande. Esto está de acuerdo con los valores de K_{ML} observados para Gd^{3+} e Yb^{3+} a medida que el radio iónico del ion Ln^{3+} decrece. En la **Figuras III.14** se muestra una vista de los cationes complejos de $[Ln(\mathbf{dpa18c6})]^+$ ($Ln = Gd$ o Yb) presentes en los monocristales. Las distancias y ángulos de enlace de los respectivos entornos de coordinación se recogen en las **Tablas III.7** y **III.8**.

158 González-Lorenzo, M.; Platas-Iglesias, C.; Avecilla, F.; Galdes, C. F. G. C.; Imbert, D.; Bünzli, J.-C. G.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 6946.

159 Platas, C.; Avecilla, F.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Bastida, R.; Macías, A.; Rodríguez, A.; Adams, H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 1699.

Tabla III.7. Distancias [\AA] y ángulos [$^\circ$] de enlace del entorno de coordinación del ion metálico en la estructura cristalina de $[\text{Yb}(\text{dpa18c6})]^+$.

$[\text{Yb}(\text{dpa18c6})]^+$			
Yb(1)-O(1)	2.274(2)	O(5)-Yb(1)-N(4)	149.73(7)
Yb(1)-O(3)	2.253(2)	O(8)-Yb(1)-N(4)	134.43(7)
Yb(1)-O(5)	2.432(2)	O(6)-Yb(1)-N(4)	120.74(7)
Yb(1)-O(6)	2.487(2)	O(7)-Yb(1)-N(4)	82.63(7)
Yb(1)-O(7)	2.491(2)	O(3)-Yb(1)-N(1)	77.14(7)
Yb(1)-O(8)	2.440(2)	O(1)-Yb(1)-N(1)	64.73(7)
Yb(1)-N(1)	2.534(2)	O(5)-Yb(1)-N(1)	81.97(7)
Yb(1)-N(2)	2.884(3)	O(8)-Yb(1)-N(1)	121.83(8)
Yb(1)-N(3)	2.865(2)	O(6)-Yb(1)-N(1)	134.86(7)
Yb(1)-N(4)	2.499(2)	O(7)-Yb(1)-N(1)	150.95(7)
		N(4)-Yb(1)-N(1)	74.04(7)
O(3)-Yb(1)-O(1)	132.99(6)	O(3)-Yb(1)-N(3)	112.97(7)
O(3)-Yb(1)-O(5)	126.63(7)	O(1)-Yb(1)-N(3)	66.57(7)
O(1)-Yb(1)-O(5)	75.44(7)	O(5)-Yb(1)-N(3)	120.27(6)
O(3)-Yb(1)-O(8)	76.34(7)	O(8)-Yb(1)-N(3)	120.58(8)
O(1)-Yb(1)-O(8)	147.41(7)	O(6)-Yb(1)-N(3)	61.83(6)
O(5)-Yb(1)-O(8)	74.29(7)	O(7)-Yb(1)-N(3)	61.19(8)
O(3)-Yb(1)-O(6)	147.63(7)	N(4)-Yb(1)-N(3)	59.01(7)
O(1)-Yb(1)-O(6)	76.68(6)	N(1)-Yb(1)-N(3)	117.33(7)
O(5)-Yb(1)-O(6)	65.83(6)	O(3)-Yb(1)-N(2)	66.57(7)
O(8)-Yb(1)-O(6)	80.14(7)	O(1)-Yb(1)-N(2)	110.35(7)
O(3)-Yb(1)-O(7)	77.61(7)	O(5)-Yb(1)-N(2)	60.63(7)
O(1)-Yb(1)-O(7)	127.10(8)	O(8)-Yb(1)-N(2)	63.71(8)
O(5)-Yb(1)-O(7)	125.19(7)	O(6)-Yb(1)-N(2)	121.06(7)
O(8)-Yb(1)-O(7)	64.81(8)	O(7)-Yb(1)-N(2)	122.26(8)
O(6)-Yb(1)-O(7)	72.36(7)	N(4)-Yb(1)-N(2)	117.81(7)
O(3)-Yb(1)-N(4)	65.71(7)	N(1)-Yb(1)-N(2)	58.33(8)
O(1)-Yb(1)-N(4)	77.74(7)	N(3)-Yb(1)-N(2)	175.65(8)

Tabla III.8. Distancias [\AA] y ángulos [$^\circ$] de enlace del entorno de coordinación del ion metálico en la estructura cristalina de $[\text{Gd}(\text{dpa18c6})]^+$.

$[\text{Gd}(\text{dpa18c6})]^+$			
Gd(1)-O(2)	2.323(2)	O(8)-Gd(1)-O(5)	74.62(8)
Gd(1)-O(3)	2.360(2)	O(7)-Gd(1)-O(5)	123.57(8)
Gd(1)-O(8)	2.515(2)	N(1)-Gd(1)-O(5)	81.89(8)
Gd(1)-O(7)	2.518(2)	O(6)-Gd(1)-O(5)	62.64(7)
Gd(1)-O(6)	2.560(2)	O(2)-Gd(1)-N(4)	76.28(8)
Gd(1)-O(5)	2.589(2)	O(3)-Gd(1)-N(4)	62.98(8)
Gd(1)-N(1)	2.522(3)	O(8)-Gd(1)-N(4)	134.41(8)
Gd(1)-N(4)	2.597(4)	N(7)-Gd(1)-N(4)	82.38(8)
Gd(1)-N(2)	2.768(3)	N(1)-Gd(1)-N(4)	75.90(9)
Gd(1)-N(3)	2.921(3)	O(6)-Gd(1)-N(4)	121.06(8)
		O(5)-Gd(1)-N(4)	150.35(8)
O(2)-Gd(1)-O(3)	130.54(8)	O(2)-Gd(1)-N(2)	114.46(8)
O(2)-Gd(1)-O(8)	148.08(8)	O(3)-Gd(1)-N(2)	68.34(8)
O(3)-Gd(1)-O(8)	79.89(8)	O(8)-Gd(1)-N(2)	63.03(8)
O(2)-Gd(1)-O(7)	125.08(8)	O(7)-Gd(1)-N(2)	120.15(8)
O(3)-Gd(1)-O(7)	77.56(8)	N(1)-Gd(1)-N(2)	60.48(9)
O(8)-Gd(1)-O(7)	63.65(7)	O(6)-Gd(1)-N(2)	119.51(8)
O(2)-Gd(1)-N(1)	64.68(8)	O(5)-Gd(1)-N(2)	63.14(8)
O(3)-Gd(1)-N(1)	78.60(8)	N(4)-Gd(1)-N(2)	119.24(9)
O(8)-Gd(1)-N(1)	123.49(8)	O(2)-Gd(1)-N(3)	66.46(8)
O(7)-Gd(1)-N(1)	153.16(8)	O(3)-Gd(1)-N(3)	108.55(8)
O(2)-Gd(1)-O(6)	76.18(8)	N(8)-Gd(1)-N(3)	118.07(8)
O(3)-Gd(1)-O(6)	148.94(7)	O(7)-Gd(1)-N(3)	59.37(8)
O(8)-Gd(1)-O(6)	78.58(8)	N(1)-Gd(1)-N(3)	118.24(8)
O(7)-Gd(1)-O(6)	72.91(7)	O(6)-Gd(1)-N(3)	63.74(7)
N(1)-Gd(1)-O(6)	132.25(8)	O(5)-Gd(1)-N(3)	120.05(7)
O(2)-Gd(1)-O(5)	76.58(8)	N(4)-Gd(1)-N(3)	57.60(8)
O(3)-Gd(1)-O(5)	131.25(7)	N(2)-Gd(1)-N(3)	176.67(8)

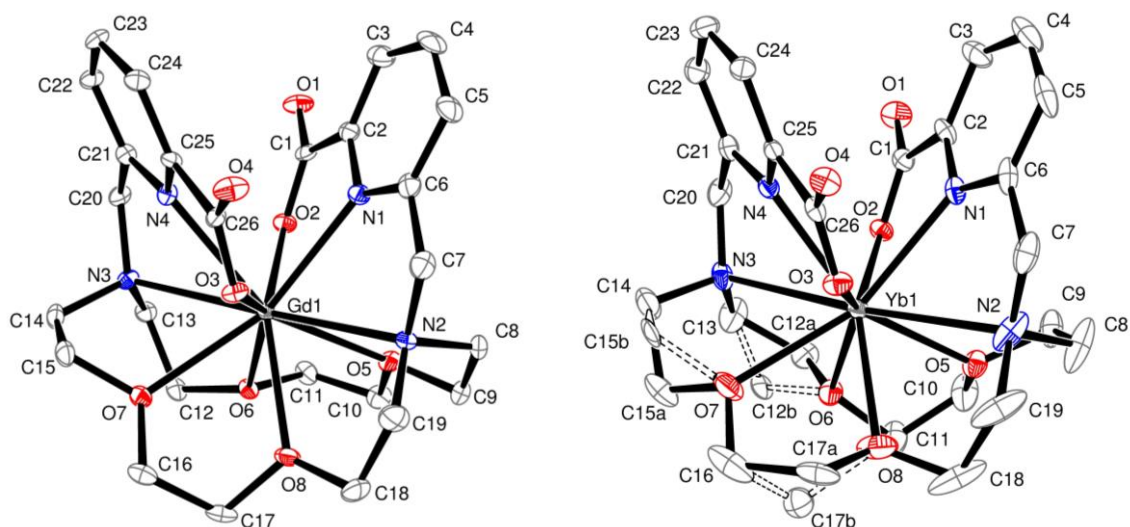


Figura III.14. Estructura cristalina del catión $[Gd(\mathbf{bp18c6})]^+$ (izquierda) y del catión $[Yb(\mathbf{bp18c6})]^+$ (derecha). Los átomos de hidrógeno se omiten por simplicidad. El gráfico ORTEP se generó al nivel de probabilidad del 50%.

Los poliedros de coordinación alrededor del ion Ln^{3+} en los complejos $[\text{Ln}(\mathbf{dpa18c6})]^+$ ($\text{Ln} = \text{Gd}$ o Yb) son similares y pueden tratarse de forma conjunta para ambos lantánidos, ya que presentan entornos de coordinación similares (**Figura III.15**). Puede describirse como un antiprisma cuadrado biapicado ligeramente distorsionado, compuesto de dos planos pseudoparalelos: los átomos N(1), O(3), O(8) y O(5) definen el plano superior, y O(2), O(6), O(7) y N(4) definen el pseudoplano inferior. N(2) se encuentra en posición apical en el plano N(1), O(3), O(8) y O(5) mientras que N(3) se encuentra apicando la cara del prisma formada por O(2), O(6), O(7) y N(4). Las desviaciones medias de la planaridad del plano superior son de 0.087 y 0.081 Å para los complejos de Gd^{3+} e Yb^{3+} , respectivamente, mientras que los valores correspondientes al plano inferior son de 0.080 Å (Gd^{3+}) y 0.091 Å (Yb^{3+}). Los ángulos que describen los planos de mínimos cuadrados (2.1 y 3.2° para Gd^{3+} e Yb^{3+} respectivamente) son próximos a los esperados para un antiprisma cuadrangular (0°). Finalmente, el ángulo de torsión del plano superior con respecto al inferior es de 33.4° para el complejo de Gd^{3+} , y de

35.0° para el de Yb^{3+} , lo que indica una cierta distorsión del poliedro desde el antiprisma cuadrado (valor ideal de 45°) hacia el cubo (valor ideal 0°).

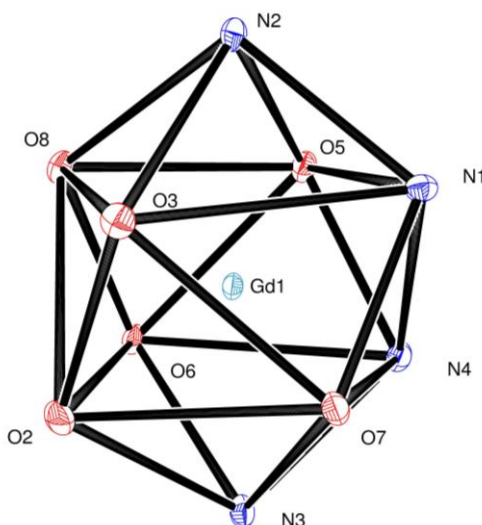


Figura III.15. Poliedro de coordinación del cristal del catión $[\text{Gd}(\text{dpa18c6})]^+$

En el complejo de Lu^{3+} con el ligando dpa12c4^{2-} el ion metálico se encuentra coordinado exclusivamente a los ocho potenciales dadores del ligando: los dos oxígenos y los dos nitrógenos del coronando, los dos nitrógenos del grupo picolinato y dos oxígenos de los grupos carboxilato. La presencia de sólo ocho dadores no es extraña, ya que es común observar una disminución en el índice de coordinación del ión lantánido de nueve a ocho al avanzar en la serie, tal como se ha constatado para los acuocomplejos.^[160] Las distancias entre el ion lantánido y los átomos de oxígeno de la corona son más cortas que aquellas entre el ion metálico y los átomos de nitrógeno pivote, tal y como se observó previamente para otros complejos de lantánidos derivados de la 1,7-diaza-12-corona-4.^[161] Las distancias entre el ión lantánido y los átomos dadores de los brazos picolinato son unos 0.04-0.09 Å más cortas que las encontradas para complejos nona-coordinados de Gd^{3+} y octa-

160 Cossy, C.; Helm, L.; Powell, D. H.; Merbach, A. E. *New J. Chem.* **1995**, 19, 27.

161 González Lorenzo, M.; De Blas, A.; Esteban Gómez, D.; Platas Iglesias, C.; Rodríguez-Blas, T. *Acta Cryst., Sect. C* **2006**, C62, m360.

coordinados de Lu³⁺ con ligandos acíclicos conteniendo grupos picolinato.^[122] En la **Figura III.16** se muestra una representación del catión complejo de Lu³⁺ con el ligando **dpa12c4**²⁻ y las distancias y ángulos de enlace del entorno de coordinación del catión se recogen en la **Tabla III.9**.

Tabla III.9. Distancias [Å] y ángulos [°] de enlace del entorno de coordinación del ion metálico en la estructura cristalina de [Lu(**dpa12c4**)]⁺.

[Lu(dpa12c4)] ⁺			
Lu(1)-O(5)	2.208(3)	O(4)-Lu(1)-N(1)	137.47(12)
Lu(1)-O(2)	2.218(3)	O(5)-Lu(1)-N(4)	69.41(13)
Lu(1)-O(3)	2.303(3)	O(2)-Lu(1)-N(4)	83.27(12)
Lu(1)-O(4)	2.319(3)	O(3)-Lu(1)-N(4)	135.84(12)
Lu(1)-N(1)	2.347(4)	O(4)-Lu(1)-N(4)	77.56(12)
Lu(1)-N(4)	2.359(4)	N(1)-Lu(1)-N(4)	135.14(13)
Lu(1)-N(2)	2.481(4)	O(5)-Lu(1)-N(2)	83.14(12)
Lu(1)-N(3)	2.486(4)	O(3)-Lu(1)-N(2)	71.07(12)
		O(4)-Lu(1)-N(2)	68.90(12)
O(5)-Lu(1)-O(2)	105.21(12)	N(1)-Lu(1)-N(2)	68.90(13)
O(5)-Lu(1)-O(3)	153.21(11)	N(4)-Lu(1)-N(2)	137.85(13)
O(2)-Lu(1)-O(3)	89.20(12)	O(5)-Lu(1)-N(3)	134.57(13)
O(5)-Lu(1)-O(4)	85.94(12)	O(2)-Lu(1)-N(3)	83.29(12)
O(2)-Lu(1)-O(4)	152.84(11)	O(3)-Lu(1)-N(3)	68.48(12)
O(3)-Lu(1)-O(4)	91.27(12)	O(4)-Lu(1)-N(3)	71.70(12)
O(5)-Lu(1)-N(1)	84.05(13)	N(1)-Lu(1)-N(3)	138.36(13)
O(2)-Lu(1)-N(1)	69.24(12)	N(4)-Lu(1)-N(3)	67.44(13)
O(3)-Lu(1)-N(1)	80.10(12)	N(2)-Lu(1)-N(3)	121.56(12)

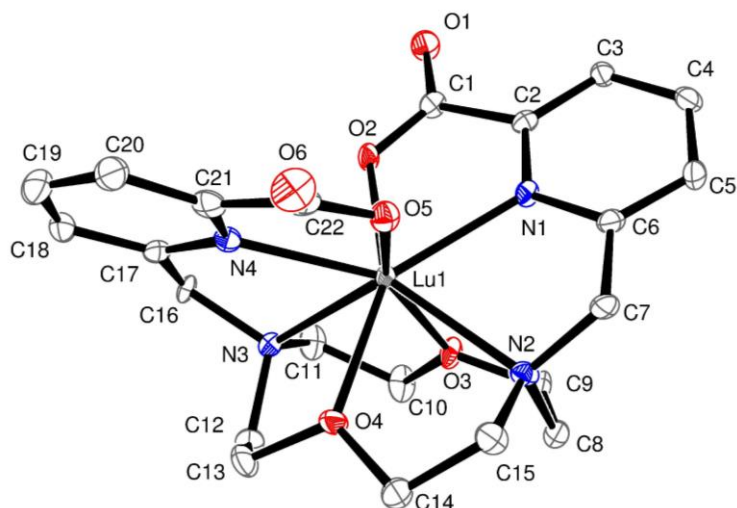


Figura III.16. Estructura cristalina del catión $[Lu(dpa12c4)]^+$. Los átomos de hidrógeno se omiten por simplicidad. El gráfico ORTEP se generó al nivel de probabilidad del 50%.

El poliedro de coordinación alrededor del ion Lu^{3+} en el complejo puede describirse como un antiprisma cuadrado fuertemente distorsionado (**Figura III.17**) compuesto de dos planos pseudoparalelos donde N(1), N(4), O(2) y O(5) definen el plano superior (desviación media de la planaridad 0.223 Å), mientras que N(2), N(3), O(3) y O(4) definen el pseudoplano inferior (desviación media de la planaridad 0.202 Å). El ángulo que forman los dos planos de mínimos cuadrados es de 1.5°, estando el átomo de Lu situado a 1.12 Å del plano superior y a 1.41 Å del plano definido por N(2), N(3), O(3) y O(4). El ángulo de giro entre los dos planos, ω ,^[162] es de 40.4°, un valor que está muy próximo al esperado para un antiprisma cuadrado (valor ideal 45°).

162 Piguet, C.; Bünzli, J-C G.; Bernardinelli, G.; Bochet, C.G.; Froidebaux, P. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 83.

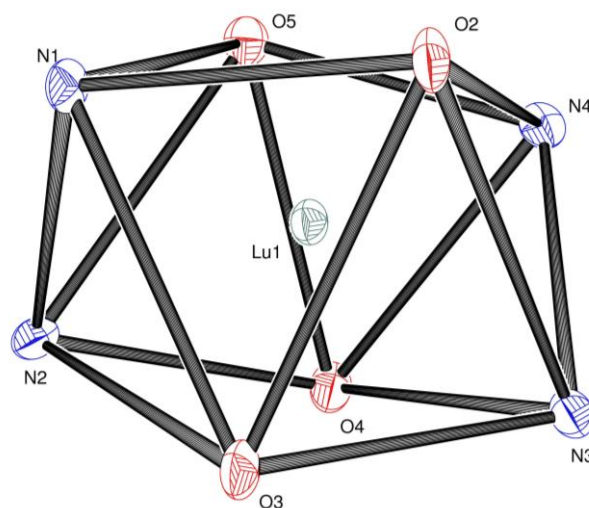


Figura III.17. Poliedro de coordinación del cristal del catión $[Lu(\mathbf{dpa12c4})]^+$.

A diferencia del análogo de Lu^{3+} , en el complejo de Gd^{3+} con el ligando $\mathbf{dpa12c4}^{2-}$ el ion metálico presenta un índice de coordinación de 9, estando directamente enlazado a los ocho átomos dadores del ligando. El índice de coordinación nueve se completa con un oxígeno de un grupo carboxilato de una unidad $[Gd(\mathbf{dpa12c4})]^+$ vecina [O(1_2) en la **Figura III.18**], lo que da lugar a la formación de un polímero por compartición de grupos carboxilato entre quelatos adyacentes. Una situación similar se observó previamente en el complejo de Gd^{3+} del ligando ácido 1-oxa-4,7,10-triazaciclododecano-4,7,10-triacético (**odotra**).^[163] Las distancias y ángulos de enlace se dan en la **Tabla III.10**. Por tanto, la estructura en estado sólido de los dos complejos de $\mathbf{dpa12c4}^{2-}$ muestra una disminución del número de coordinación de nueve a ocho a medida que decrece el radio iónico de los iones lantánidos, que como ya se ha comentado, es un resultado bastante habitual al avanzar en la serie.^[160]

163 Spirlet, M.-R.; Rebizant, J.; Wang, X.; Jin, T.; Gilsoul, D.; Comblin, V.; Maton, F.; Muller, R. N.; Desreux, J. F. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 497.

El poliedro de coordinación alrededor del ion Gd^{3+} puede describirse como un prisma trigonal triapicado fuertemente distorsionado o bien como un dodecaedro de caras triangulares monoapicado fuertemente distorsionado, no siendo posible una asignación inequívoca del poliedro de coordinación en este caso.

Tabla III.10. Distancias [Å] y ángulos [°] de enlace del entorno de coordinación del ion metálico en la estructura cristalina de $[Gd(dpa12c4)]_n^+$.

$[Gd(dpa12c4)]^+$			
Gd(1)-O(2)	2.404(3)	O(3)-Gd(1)-N(1)	74.97(12)
Gd(1)-O(4)	2.565(3)	N(4)-Gd(1)-N(1)	126.56(13)
Gd(1)-O(3)	2.449(3)	O(1_2)-Gd(1)-O(4)	66.90(12)
Gd(1)-O(5)	2.372(3)	O(5)-Gd(1)-O(4)	139.13(11)
Gd(1)-N(3)	2.617(4)	O(2)-Gd(1)-O(4)	143.70(11)
Gd(1)-N(2)	2.617(4)	O(3)-Gd(1)-O(4)	76.36(11)
Gd(1)-N(4)	2.493(4)	N(4)-Gd(1)-O(4)	108.86(12)
Gd(1)-N(1)	2.494(4)	N(1)-Gd(1)-O(4)	124.56(12)
Gd(1)-O(1_2)	2.351(3)	O(1_2)-Gd(1)-N(2)	86.27(12)
		O(5)-Gd(1)-N(2)	112.45(12)
O(1_2)-Gd(1)-O(5)	72.37(12)	O(2)-Gd(1)-N(2)	121.20(11)
O(1_2)-Gd(1)-O(2)	144.31(12)	O(3)-Gd(1)-N(2)	68.16(11)
O(5)-Gd(1)-O(2)	75.84(11)	N(4)-Gd(1)-N(2)	165.37(13)
O(1_2)-Gd(1)-O(3)	142.06(11)	N(1)-Gd(1)-N(2)	62.93(12)
O(5)-Gd(1)-O(3)	142.57(11)	O(4)-Gd(1)-N(2)	62.60(11)
O(2)-Gd(1)-O(3)	73.34(11)	O(1_2)-Gd(1)-N(3)	100.80(12)
O(1_2)-Gd(1)-N(4)	79.28(12)	O(5)-Gd(1)-N(3)	130.47(12)
O(5)-Gd(1)-N(4)	65.28(12)	O(2)-Gd(1)-N(3)	87.66(12)
O(2)-Gd(1)-N(4)	72.96(12)	O(3)-Gd(1)-N(3)	68.88(12)
O(3)-Gd(1)-N(4)	123.09(12)	N(4)-Gd(1)-N(3)	65.26(13)
O(1_2)-Gd(1)-N(1)	118.61(12)	N(1)-Gd(1)-N(3)	139.85(12)
O(5)-Gd(1)-N(1)	73.16(12)	O(4)-Gd(1)-N(3)	62.79(12)
O(2)-Gd(1)-N(1)	65.30(12)	N(2)-Gd(1)-N(3)	115.99(12)

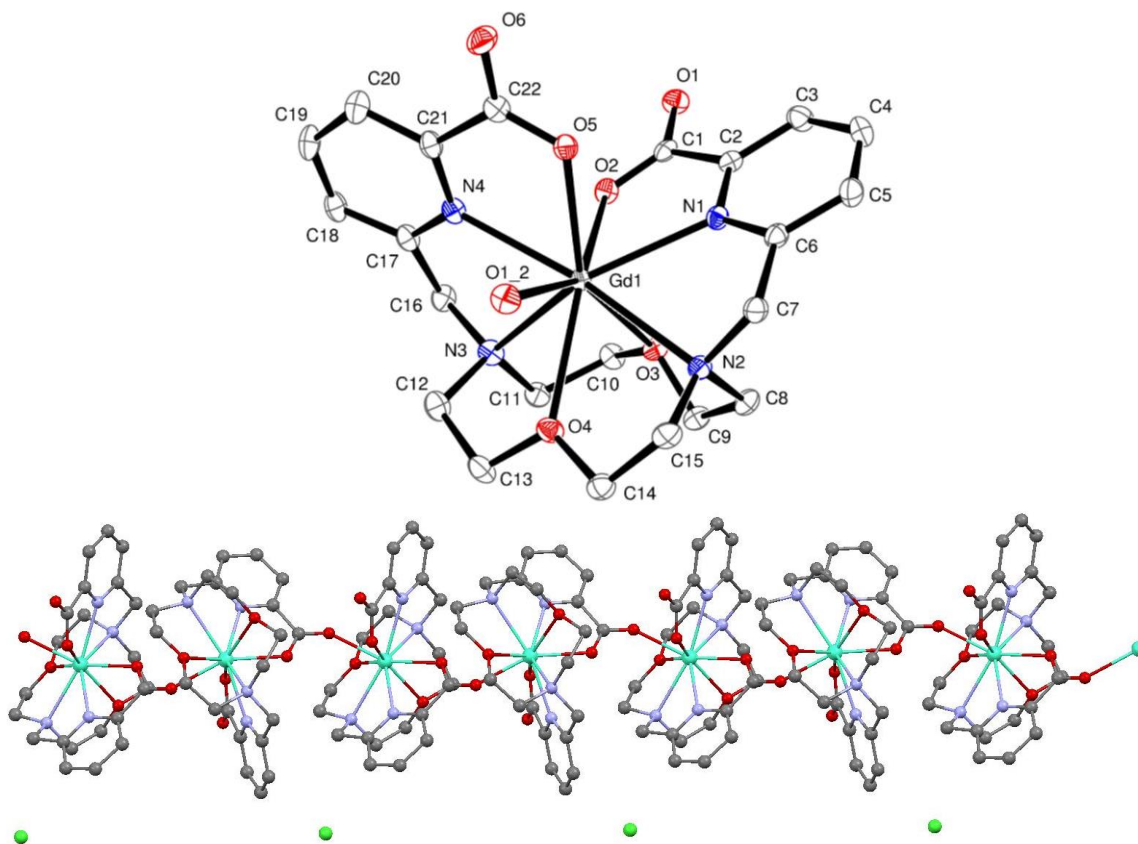


Figura III.18. Estructura cristalina del catión $[Gd(dpa12c4)]^+$ (arriba) y del polímero observado en el monocristal de fórmula $[Gd(dpa12c4)]Cl \cdot MeOH$ (abajo). Los átomos de hidrógeno se omiten por simplicidad. El gráfico ORTEP se generó al nivel de probabilidad del 50%.

Desde el punto de vista conformacional, los éteres *lariat* bibraquiales pueden adoptar dos tipos de conformaciones: *sin* (los brazos se disponen hacia el mismo lado respecto al plano ideal del macrociclo) o *anti* (los brazos se disponen en sentidos opuestos respecto al mismo plano). Se ha observado que hay una mayor preferencia hacia la forma *anti* cuando los éteres *lariat* no están coordinados, aunque se conocen éteres *lariat* bibraquiales derivados de la 1,7-diaza-12-corona-4 que adoptan conformación *sin* en estado sólido.^[164] Por su parte, en los complejos la

164 Regueiro-Figueroa, M.; Esteban-Gómez, D.; Platas-Iglesias, C.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2198.

conformación depende en gran medida de la relación de tamaño del huésped y la cavidad macrocíclica. Así, la tendencia es *sin* cuando el metal se sitúa por encima de la cavidad del coronando, mientras que es *anti* cuando el metal se encuentra en el interior de la corona.^[165] Los estudios realizados hasta la fecha sobre complejos de los lantánidos con éteres *lariat* como *N,N'*-bis(2-salicilaldiminobencil) 1,7-diaza-12-corona-4^[166] indican que los receptores adoptan una conformación *sin* debido al tamaño relativamente grande del ión lantánido con respecto a la cavidad del macrociclo. Más aún, incluso los complejos de los lantánidos con éteres corona bibraquiales funcionalizados con el grupo salicilaldiminobencil derivados de la 1,7-diaza-15-corona-5^[167] y la 1,10-diaza-18-corona-6^[159] muestran también una conformación *sin* del receptor macrocíclico.

En el caso que nos ocupa, en los cuatro complejos cuya estructura se describe, los brazos picolinato se encuentran situados por encima del plano del coronando en una conformación *sin*, con los pares solitarios de los nitrógenos pivote apuntando hacia el interior de la cavidad macrocíclica, en una conformación *endo-endo*. El catión [Lu(**dpa12c4**)]⁺ presenta una simetría C_2 ligeramente distorsionada en el estado sólido, donde el eje de simetría es perpendicular al pseudoplano descrito por los cuatro átomos dadores de la unidad macrocíclica. En el caso del catión [Gd(**dpa12c4**)]⁺ presente en la estructura polimérica, el ángulo formado por el vector O(1_2)-Gd(1) y el centroide descrito por los cuatro átomos dadores de la corona es de 100.7° (**Figura III.18**). Para una simetría C_2 cabría esperar un ángulo de 180°. Esto, unido al hecho de que el átomo dador O(1_2) no se encuentre situado entre los dos brazos picolinato, sino entre la unidad picolinato conteniendo O(5) y el

165 Platas-Iglesias, C.; Esteban, D.; Ojea, V.; Avecilla, F.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 4299.

166 González-Lorenzo, M.; Platas-Iglesias, C.; Avecilla, F.; Faulkner, S.; Pope, S.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. *Inorg. Chem.* **2005**, *12*, 4254.

167 Gonzalez-Lorenzo, M.; Platas-Iglesias, C.; Avecilla, F.; Geraldès, C. F. G. C.; Imbert, D.; Bünzli, J.-G.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. *Inorg. Chem.* **2003**, *21*, 6946.

fragmento de la corona conteniendo O(4) indica una simetría C_1 en estado sólido para el catión $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})]^+$.

Los cationes $[\text{Gd}(\text{dpa18c6})]^+$ e $[\text{Yb}(\text{dpa18c6})]^+$, al igual que el catión $[\text{Lu}(\text{dpa12c4})]^+$, presentan una simetría C_2 ligeramente distorsionada en el estado sólido donde el eje de simetría es perpendicular al pseudoplano descrito por los cuatro átomos dadores de la unidad macrocíclica.

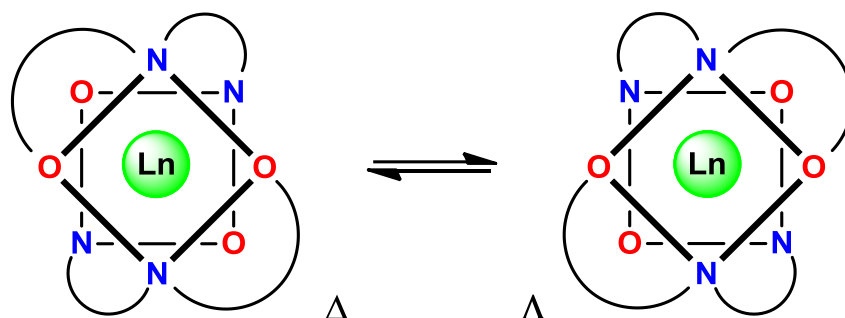


Figura III.19. Formas Δ y Λ en complejos con macrociclos bibráquiales del tipo éter lariat en conformación *sin*.

La orientación de las cadenas colgantes en disposición *sin* en complejos de éteres *lariat* bibráquiales genera dos posibles isómeros ópticos que se denominan Δ y Λ ^[164] (**Figura III.19**). Si la hélice, al avanzar, gira en sentido contrario a las agujas del reloj (hacia la izquierda) se denomina hélice Λ . En el caso contrario, la hélice al avanzar lo hace según las agujas del reloj, es decir, hacia la derecha: se denomina hélice Δ . Sumada a ésta, hay otra fuente de quiralidad en este tipo de complejos que se debe a la conformación de cada uno de los anillos quelato de cinco miembros que se forman por la coordinación de los dadores de la corona. Tal como se muestra en la **Figura III.20**, podemos encontrarnos con dos conformaciones posibles de los anillos quelato, de configuración absoluta λ o δ . Esta notación se obtiene mediante la aplicación del sistema de líneas inclinadas, según el cual dos líneas inclinadas tienen la propiedad de que solo tienen una normal en común. Puede

describirse una hélice mediante este sistema de dos líneas, una de ellas inclinada respecto a la otra, vertical u horizontal. Llamaremos AA a la línea vertical (u horizontal) que se supone que es el eje del cilindro donde se inscribe la hélice. La línea BB (la inclinada) es tangente a este cilindro. Para definir la quiralidad es necesario que la línea principal AA quede situada detrás de la línea BB. Si para superponer AA con BB se debe dar a AA un giro en sentido contrario a las agujas del reloj (hacia la izquierda) AA y BB se describen como una hélice de quiralidad izquierda (λ). Si para que AA coincida con BB se ha de girar hacia la derecha, se dice que AA y BB describen una hélice de quiralidad derecha (δ) (**Figura III.20**). De esta forma, si se mira a través de un eje binario de rotación de un ciclo “metal-Dador-CH₂-CH₂-Dador”, el enlace C-C y la línea imaginaria que une los dos átomos dadores se cruzan formando un ángulo no recto y describen una hélice, quedando así definida la quiralidad por λ o δ . (**Figura III.21**). Así pues, los complejos de los lantánidos derivados de éteres *lariat* bibraquiales que nos ocupan en este trabajo, mostrarán dos fuentes de quiralidad: una debida a la helicidad asociada a la coordinación de las cadenas colgantes y otra debida a la conformación de los anillos quelato.

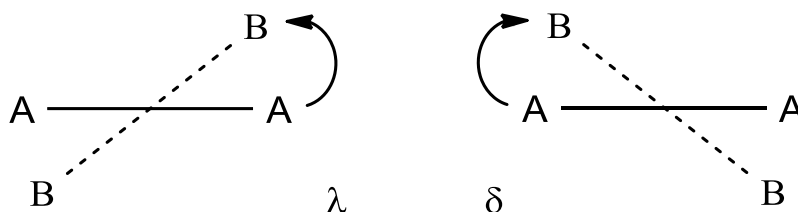


Figura III.20. Sistema de las líneas inclinadas y relación con la quiralidad

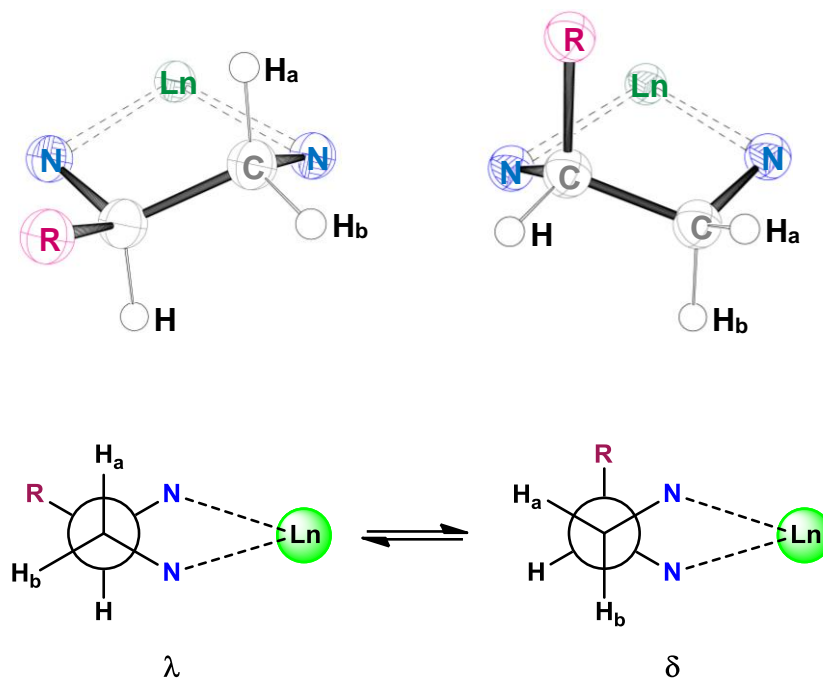


Figura III.21. Conformación de los anillos quelato surgidos por la coordinación al ion lantánido.

La inspección de las cuatro estructuras cristalinas aquí descritas indica que en la red cristalina están presentes dos enantiómeros que corresponden a las conformaciones $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\delta)$ y $\Delta(\delta\delta\delta\lambda)$ en el caso del complejo $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})]^+$, y a las conformaciones $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ y $\Lambda(\delta\delta\delta\delta)$ en el complejo $[\text{Lu}(\text{dpa12c4})]^+$. Para el complejo de Gd^{3+} con el ligando dpa18c6^{2-} los enantiómeros $\Delta(\delta\lambda\lambda)(\lambda\delta\lambda)$ y $\Lambda(\lambda\delta\delta)(\delta\lambda\delta)$ co-cristalizan en cantidades iguales dando origen a una mezcla racémica. Por el contrario, el complejo de Yb^{3+} con el ligando dpa18c6^{2-} cristaliza en una única conformación $\Delta(\delta\lambda\lambda)(\lambda\delta\delta)$ [o $\Lambda(\lambda\delta\delta)(\delta\lambda\lambda)$], teniendo en cuenta las posiciones con los factores de ocupación más altos (C12a, C15a y C17a). El desorden estructural observado para el complejo de Yb^{3+} sugiere que la estructura flexible del éter corona puede adoptar conformaciones ligeramente diferentes de energía similar y por tanto las fuerzas del empaquetamiento cristalino pueden jugar un papel importante en la conformación observada en el sólido.

III.3.2.2. Determinación del Número de Moléculas de Agua Coordinadas (q)

El número de moléculas de agua directamente enlazadas al centro metálico, o *número de hidratación*, (q) es uno de los parámetros más importantes a la hora de afrontar el estudio de los compuestos de coordinación de los iones lantánidos en disolución acuosa ya que en muchas ocasiones estos iones satisfacen sus elevados números de coordinación enlazándose con moléculas de agua. En particular, de especial importancia es este parámetro cuando se plantea el diseño de complejos de Gd^{3+} con aplicación como agentes de contraste para Imagen por Resonancia Magnética (IRM) puesto que, tal como se comentó anteriormente, para que la influencia del ion paramagnético llegue al agua del tejido es imprescindible la presencia de, al menos, una molécula de agua en la primera esfera de coordinación en rápido intercambio con el agua del mismo. Existen diversas técnicas para la obtención del número de hidratación en complejos de lantánidos, aunque ninguna puede aplicarse directamente a quelatos de Gd^{3+} .

Se ha demostrado que los desplazamientos de contacto de **RMN de ^{17}O** inducidos por los iones lantánidos en las moléculas de agua de la primera esfera de coordinación son independientes de la estructura del complejo, pero directamente proporcionales al número de hidratación. Por lo tanto, la comparación del desplazamiento de contacto inducido por un determinado ion Ln^{3+} en un complejo, con el observado para el correspondiente acuoiión, nos podrá proporcionar el número de hidratación del mismo.^[168] En principio, el desplazamiento de contacto podría obtenerse directamente empleando el complejo de Gd^{3+} , puesto que la contribución dipolar es nula para este ion ($C_j = 0$). Sin embargo, en la práctica, la medida del desplazamiento paramagnético de ^{17}O en complejos de este catión es difícil debido a la anchura de las señales y a los fenómenos de intercambio. Como alternativa, se emplea normalmente el Dy^{3+} , ya que presenta una relación favorable entre el

168 Peters, J. A.; Huskens, J.; Raber, D. J. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1996**, 28, 283.

desplazamiento paramagnético inducido y la anchura de pico. Para el Dy^{3+} , los desplazamientos de ^{17}O están dominados por la contribución de contacto (>85%) por lo que se evita la separación entre las contribuciones de contacto y dipolar. En general, la representación de los desplazamientos de ^{17}O de una disolución de un quelato de Dy^{3+} frente a la concentración de dicho complejo da una línea recta cuya pendiente es proporcional al número de hidratación del complejo. Por lo tanto, la relación de pendientes de distintos complejos de Dy^{3+} proporciona la relación de sus números de hidratación. Si se emplea un complejo de referencia del que se conoce su q (generalmente $[\text{Dy}(\text{H}_2\text{O})_8]^{3+}$) la relación de desplazamientos (o de las pendientes) nos proporciona el número de hidratación para el complejo problema.

También es posible determinar el número de hidratación utilizando **medidas de luminiscencia**. El método de Horrocks y Sudnick se basa en la diferente velocidad de desactivación de la luminiscencia del Eu^{3+} y Tb^{3+} en disoluciones de los complejos en H_2O y D_2O :^[169]

$$q = A_{Ln} (\tau_{\text{H}_2\text{O}}^{-1} - \tau_{\text{D}_2\text{O}}^{-1}) \quad (\text{Ec. III.2})$$

donde A_{Ln} es una constante de proporcionalidad específica para cada ion lantánido, y τ es el tiempo de vida medio de luminiscencia.

Este método se basa en que los osciladores O-H de una molécula de agua coordinada al lantánido desactivan la luminiscencia de éste de manera más eficaz que los osciladores O-D. Parker y col. introdujeron una modificación a este método, al considerar la contribución de las moléculas de agua que difunden en la proximidad del complejo del ion Ln^{3+} y de otros osciladores de grupos con protones intercambiables.^[170] Estos dos lantánidos, Eu y Tb, son vecinos del Gd en la tabla periódica, y por lo tanto sus iones trivalentes tienen radios iónicos similares al Gd^{3+} . Por consiguiente, esta técnica debería proporcionar buenas estimaciones para el

169 Horrocks, W. D. Jr.; Sudnick, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 334.

170 Beeby, A.; Clarkson, I. M.; Dickins, R. S.; Faulkner, S.; Parker, D.; Royle, L.; Sousa, A. S. de; Williams, J. A. G.; Woods, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, 493.

número de hidratación del quelato análogo de Gd^{3+} . En general, los resultados obtenidos por RMN de ^{17}O están en buen acuerdo con los obtenidos por luminiscencia.

En ocasiones, los números de hidratación obtenidos por cualquiera de las dos técnicas comentadas no resultan ser números enteros, sino fraccionarios. Esto puede deberse a problemas de exactitud del método, pero también a la existencia de un equilibrio entre dos o más especies con diferentes números de hidratación. La confirmación de esta última posibilidad puede obtenerse utilizando la **espectroscopia UV-vis** en quelatos de Eu^{3+} .^[171] El Eu^{3+} tiene una banda de absorción en el espectro visible, a una longitud de onda de unos 578-582 nm, que es muy sensible a pequeños cambios en el entorno de coordinación del ion metálico. A pesar de que la intensidad de esta transición ($^5D_0 \leftarrow ^7F_0$) es baja, las bandas son relativamente agudas, lo que permite distinguir diferentes entornos de coordinación alrededor del ion metálico. Un complejo de Eu^{3+} que posee dos especies con número de hidratación diferente en disolución acuosa presenta normalmente dos bandas de absorción separadas aproximadamente por 0.5 nm que pertenecen a las dos especies. En todos los casos la intensidad de la banda a menor longitud de onda disminuye mientras que la de la segunda banda aumenta con la temperatura indicando, por lo tanto, la existencia de un equilibrio dinámico entre las dos especies de diferente número de coordinación:



Basándose en el comportamiento con la temperatura, la banda a mayor longitud de onda puede atribuirse al quelato con menor número de hidratación y la banda a menor longitud de onda, a la especie con mayor número de hidratación.

En conclusión, no existe un método para la determinación directa del número de hidratación en un complejo de Gd^{3+} , por lo que es necesario extrapolar el valor de

171 Graepi, N.; Powell, D. H.; Laurency, G.; Zékány, L.; Merbach, A. E. *Inorg. Chim. Acta* **1995**, 235, 311.

q a partir de los valores determinados en complejos análogos de Dy^{3+} , Eu^{3+} o Tb^{3+} . Sin embargo, ni los desplazamientos inducidos por el Dy^{3+} , ni los métodos de luminiscencia, nos pueden confirmar la existencia de un equilibrio entre especies con diferentes números de hidratación, teniendo que recurrir entonces a la espectroscopia UV-vis para una determinación precisa del grado de hidratación.

En nuestro caso, para determinar q hemos empleado la medida de tiempos de vida media de emisión de los complejos de Eu^{3+} y Tb^{3+} .

Como consecuencia de la baja probabilidad de las transiciones $f \rightarrow f$, la emisión de iones lantánidos como el Eu^{3+} o Tb^{3+} presenta tiempos de vida media del estado excitado largos (del orden del milisegundo). Sin embargo, en disoluciones acuosas se observa que los tiempos de vida media son menores de lo esperado. Esto se debe a que los estados excitados son sensibles a procesos de desactivación no radiativos por procesos de transferencia de energía vibracional, fundamentalmente debido a acoplamiento con osciladores O-H del agua,^[172] aunque también modos vibracionales del ligando (osciladores N-H y ocasionalmente osciladores C-H) pueden provocar una desactivación no radiativa de la luminiscencia centrada en el lantánido.^[170] El número de moléculas de agua coordinadas al ion lantánido (q) y las moléculas de agua en difusión libre cercanas al complejo metálico pueden variar dependiendo de diversos factores, en especial del diseño del ligando.

Para la determinación q se siguió el método propuesto por Horrocks y Sudnick,^[169] que se basa en la medida de los tiempos de vida media de emisión de los niveles excitados ($^5\text{D}_0$) de Eu^{3+} y ($^5\text{D}_4$) de Tb^{3+} en D_2O y H_2O . Las **Ecuaciones III.3** y **III.4** permiten determinar el número de moléculas de agua coordinadas (q) con una incertidumbre de ± 0.5 , para complejos de Eu^{3+} y Tb^{3+} , respectivamente.

$$q_{\text{Eu}} = 1.05 \Delta k_{\text{obs}} \quad \text{(Ec. III.3)}$$

$$q_{\text{Tb}} = 4.2 \Delta k_{\text{obs}} \quad \text{(Ec. III.4)}$$

172 Haas, Y.; Stein, G. J. *Phys. Chem.* **1971**, 75, 3668.

En estas ecuaciones, $\Delta k_{obs} = k_{obs}(H_2O) - k_{obs}(D_2O)$ (k_{obs} en ms^{-1}) y $\Delta k_{obs} = 1/\tau_{obs}$, donde τ_{obs} es el tiempo de vida medio de emisión. Estas ecuaciones se establecieron a partir de complejos cristalinos en los cuales no existen interacciones generadas por moléculas de agua en la segunda esfera de coordinación. Por lo tanto, Beeby *et al.*^[170] propusieron las **Ecuaciones III.5** (Eu^{3+}) y **III.6** (Tb^{3+}) para disoluciones de complejos de poliaminocarboxilatos con $q \leq 1$ y dónde q^N es el número de osciladores N-H de grupos amida coordinados al ion metálico:

$$q_{Eu} = 1.2(\Delta k_{obs} - 0.25 - 0.075q^N) \quad \text{(Ec. III.5)}$$

$$q_{Tb} = 5.0(\Delta k_{obs} - 0.06) \quad \text{(Ec. III.6)}$$

Con posterioridad al trabajo de Beeby, Horrocks propuso una nueva ecuación^[173] más refinada (**Ecuación III.7**) para complejos de Eu^{3+} en disolución, con una incertidumbre en el valor de q de tan solo ± 0.1 .

$$q = 1.11(\Delta k_{obs} - 0.31 - 0.075q^N) \quad \text{(Ec. III.7)}$$

Con objeto de determinar el número de moléculas de H_2O coordinadas al ion lantánido en los complejos objeto de esta Tesis, se registraron los correspondientes espectros de emisión y tiempos de vida de los complejos de Tb^{3+} y Eu^{3+} en H_2O y D_2O a 298 K. Para el estudio se trabajó en un intervalo de pH (pD) de 7.4 a 8.9. Los espectros de emisión se registraron bajo excitación en los niveles del ligando ($\nu_{exc} = 272$ nm), lo que permite la excitación del ion lantánido mediante una transferencia de energía desde estados excitados del ligando, normalmente desde el estado excitado triplete. A este mecanismo se le denomina normalmente *efecto antena*^[174] y permite una excitación más eficaz del ion lantánido que la excitación directa en los niveles $4f$, pues las transiciones $f-f$ presentan coeficientes de extinción molar muy bajos. El *efecto antena* se define como un proceso de conversión de luz

173 Supkowski, R. M.; Horrocks, W. D. Jr. *Inorg. Chim. Acta* **2002**, 340, 44.

174 Sabbatini, N.; Perathoner, S.; Balzani, V.; Alpha, B.; Lehn, J.-M. “*Supramolecular Chemistry*”, Balzani, V.(ed.) Reidel Publishing Co., Dordrecht, **1987**.

mediante una secuencia absorción-transferencia-emisión que incluye distintos componentes para la absorción y la emisión. La primera tiene lugar en el ligando (antena) y la segunda en el ión metálico (emisor).

La **Figura III.22** muestra los espectros de emisión y absorción del complejo $[\text{Tb}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$. El espectro de emisión presenta las transiciones ${}^5\text{D}_4 \rightarrow {}^7\text{F}_J$ características de los complejos de Tb^{3+} a 490 ($J = 6$), 544 ($J = 5$), 585 ($J = 4$) y 622 nm ($J = 3$). Por su parte, el espectro de absorción muestra una banda a 272 nm con dos hombros a 265 y 279 nm, que pueden asignarse a una combinación de transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y $n \rightarrow \pi^*$ de los cromóforos picolinato.^[175] La **Figura III.22** también muestra la comparación de los espectros de absorción y excitación, este último registrado analizando a 545 nm. El parecido entre ambos espectros demuestra que el ligando dpa12c4^{2-} es capaz de actuar como *antena* para la emisión radiativa de los iones Tb^{3+} .

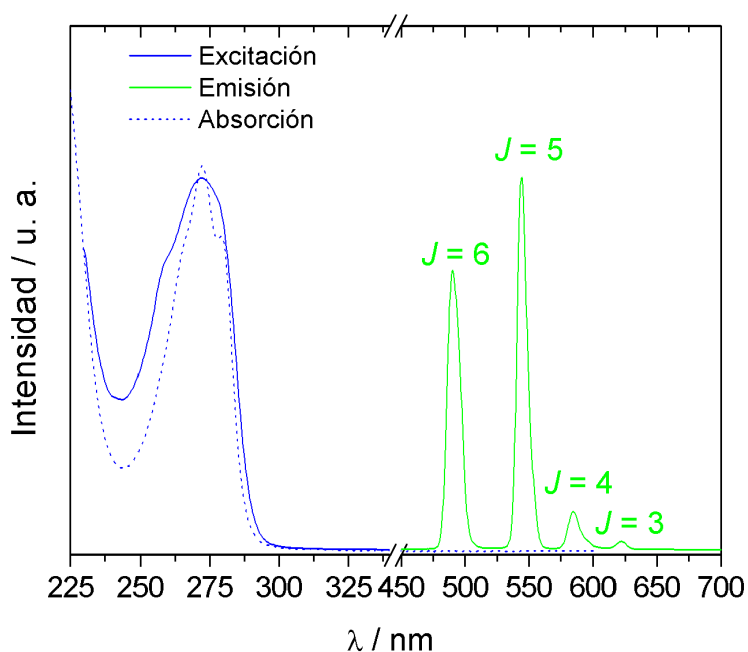


Figura III.22. Espectros de emisión, excitación y absorción registrados para el complejo $[\text{Tb}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ en disolución acuosa a pH 8.9 (10^{-5}M).

175 Renaud, F.; Piguet, C.; Bernardelli, G.; Bünzli, J.-C. G.; Hopfgartner, G.; *Chem. Eur. J.*; **1997**, *3*, 1646.

Los espectros de excitación y emisión registrados en disolución acuosa para el análogo de europio, $[\text{Eu}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$, se muestran en la **Figura III.23**. Puede observarse que el espectro de excitación es prácticamente idéntico al registrado para el complejo de Tb^{3+} , lo que indica que el ligando dpa12c4^{2-} también es capaz de actuar como *antena* para la emisión radiativa del ion Eu^{3+} . El espectro de emisión muestra las transiciones ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_J$ características de los complejos de Eu^{3+} a 580 ($J = 0$), 592 ($J = 1$), 616 ($J = 2$), 650 ($J = 3$) y 685 nm ($J = 4$) y está dominado por la transición ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$. Dicho espectro también muestra una banda ancha entre 300 y 500 nm con un máximo a 387 nm cuya intensidad disminuye rápidamente cuando el espectro se adquiere en modo fosforescencia y se aplica un tiempo de espera corto (0.1 ms). Estos datos nos permiten asignar esta banda de emisión al estado excitado singlete (${}^1\pi\pi^*$) centrado en el ligando. El hecho de que el espectro de emisión del complejo de Eu^{3+} muestre emisión residual centrada en el ligando, fenómeno que no ocurría en el caso del complejo de Tb^{3+} , indica que la transferencia de energía al ion Eu^{3+} es menos eficaz que la que se produce al ion Tb^{3+} .

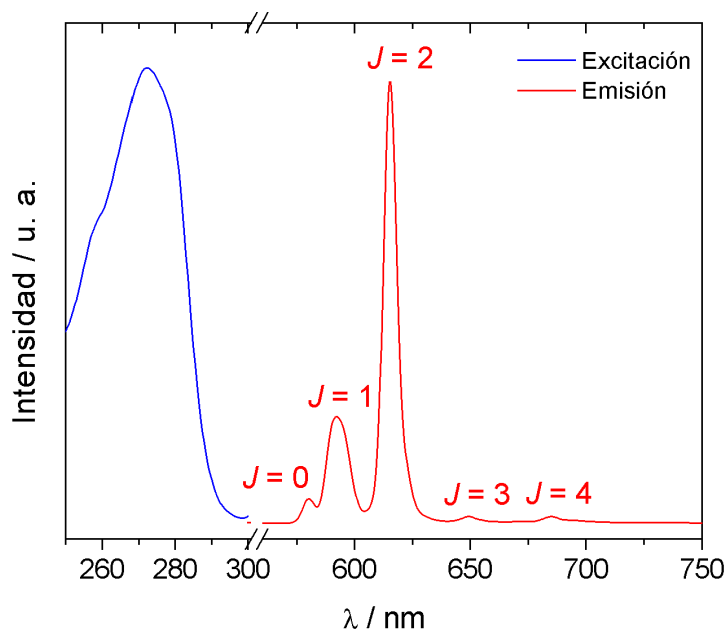


Figura III.23. Espectros de excitación y emisión registrados para el complejo $[\text{Eu}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ en disolución acuosa a pH 8.0 (10^{-5} M).

Los espectros de emisión, excitación y absorción para los complejos con el ligando **dpa15c5**²⁻ son muy similares a los comentados para los complejos con **dpa12c4**²⁻. No es un resultado extraño, pues ambos receptores son isoestructurales variando únicamente el tamaño de la cavidad macrocíclica. Por su parte, el receptor **dpabp**²⁻ tampoco presenta grandes diferencias en sus espectros de absorción, excitación, y emisión respecto a los observados para los demás ligandos. (**Figura III.24**).

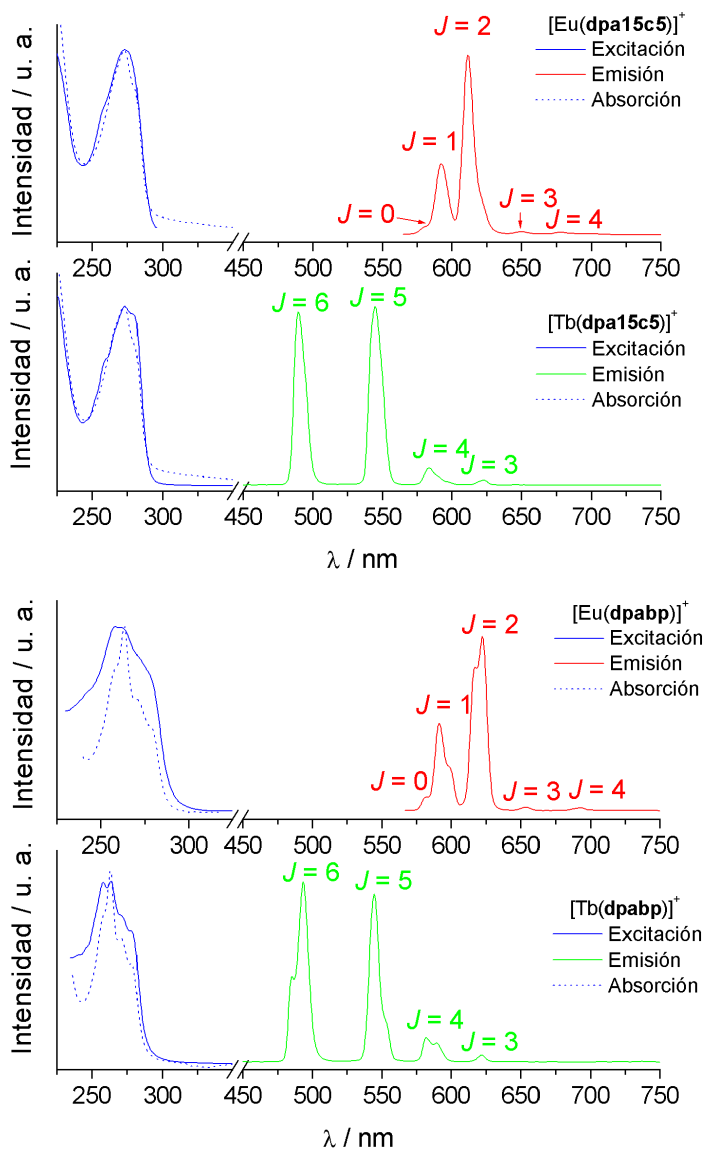


Figura III.24. Espectros de emisión, excitación absorción registrados en disolución acuosa a 298 K para los complejos de Eu^{3+} y Tb^{3+} con los ligandos dpa15c5^{2-} ($\text{pH} = 7, 10^{-5}\text{M}$) y dpabp^{2-} ($\text{pH} 7.4, 10^{-5}\text{M}, \text{MOPS } 0.1 \text{ M}$).

Tanto el ligando **dpa15c5**²⁻ como el ligando **dpabp**²⁻ presentan las mismas bandas características en sus espectros de emisión, correspondientes a las transiciones ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_J$ ($J = 0-4$) para los complejos con Eu^{3+} y a las transiciones ${}^5D_4 \rightarrow {}^7F_J$ ($J = 6-3$) para los complejos de Tb^{3+} . De la misma forma, la comparación de los espectros de absorción y excitación en cada uno de los sistemas, demuestra que ambos ligandos son capaces de actuar como *antena* para la emisión radiativa de los iones Eu^{3+} y Tb^{3+} . Cabe destacar que la mayor rigidez de la estructura del ligando **dpabp**²⁻, claramente diferenciada de los otros dos ligandos de tipo éter corona, no afecta a su capacidad para actuar como *antena*.

La **Figura III.25** muestra la caída de la intensidad de fosforescencia en función del tiempo para el complejo $[\text{Eu}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$. En dicha figura puede apreciarse que la caída de la intensidad de la emisión en H_2O es notablemente más rápida que en D_2O . Los tiempos de vida de emisión (τ) para los complejos de Eu^{3+} y Tb^{3+} se midieron en disoluciones 10^{-5} M a 298 K con una $\nu_{exc} = 272$ nm. La intensidad de la emisión en función del tiempo se estudió analizando el máximo que presenta el correspondiente espectro a 615 (Eu^{3+}) o 490 (Tb^{3+}) nm.

La **Tabla III.11** muestra los valores de los tiempos de vida media de emisión para los diferentes quelatos de Eu^{3+} y Tb^{3+} estudiados. Tal y como se observa normalmente, los tiempos de vida de emisión en los quelatos de Tb^{3+} son sustancialmente más largos que los registrados para los quelatos de Eu^{3+} . Esto se debe a la mayor diferencia de energía entre los niveles excitado y fundamental en Tb^{3+} , lo que hace que los procesos de desactivación por efecto de los osciladores O-H sean menos eficaces. Para la determinación de q se usaron las **Ecuaciones III.3** a **III.7**, considerando $q^N = 0$ ya que en nuestros sistemas no existen osciladores N-H pertenecientes a grupos amida.

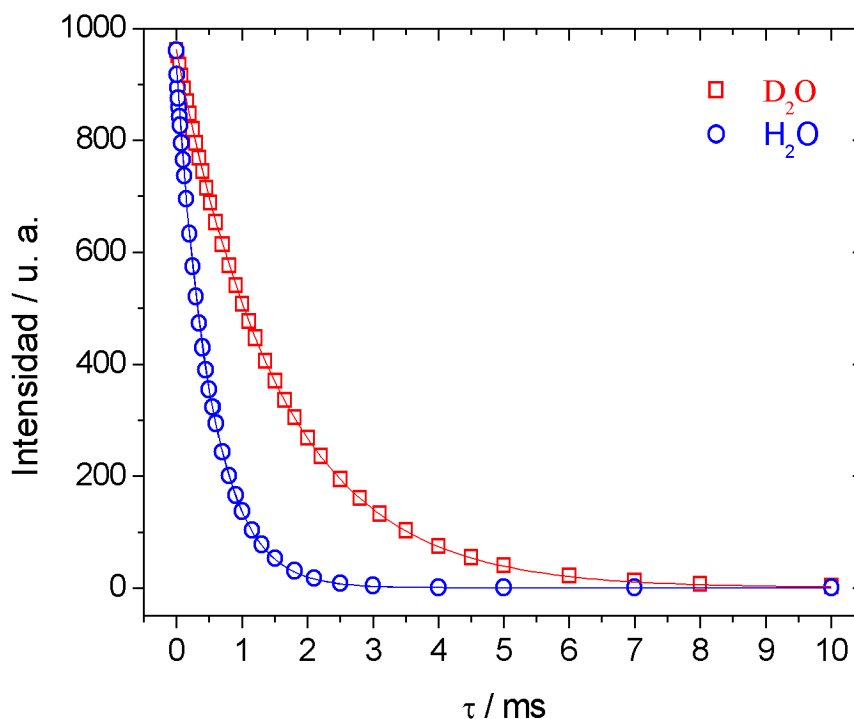


Figura III.25. Variación de la intensidad de fosforescencia para el complejo $[Eu(dpa12c4)(H_2O)_q]^+$ en función del tiempo en H_2O y D_2O . Las líneas continuas corresponden al ajuste de mínimos cuadrados para una caída monoexponencial.

Tabla III.11. Valores de los tiempos de vida media (ms) medidos para los quelatos de Eu^{3+} y Tb^{3+} en disoluciones $10^{-5} M$ a 298 K y número de moléculas de agua coordinadas al ion lantánido (q).^[a]

	dpa12c4 ²⁻		dpa15c5 ²⁻		dpabp ²⁻	
	Eu	Tb	Eu	Tb	Eu	Tb
ν_{exc} / nm	272		273		264	
τ_{H_2O}	0.52	1.48	0.92	2.5	0.66	1.16
τ_{D_2O}	1.56	2.32	1.47	2.99	1.70	1.53
Δk_{obs}	1.29	0.24	0.40	0.07	0.93	0.21
q [Ec. III.3 y III.4]	1.36	1.03	0.42	0.03	0.98	0.88
q [Ec. III.5 y III.6]	1.25	0.92	0.18	0.05	0.82	0.74
q [Ec. III.7]	1.09	-	0.09	-	0.69	-

^[a] La intensidad de la emisión en función del tiempo se estudió analizando en el máximo que presentan los correspondientes espectros a 615 (Eu^{3+}) y 490 nm (Tb^{3+}).

Empleando las ecuaciones más precisas, y tanto para Eu^{3+} como para Tb^{3+} , los datos recogidos en la **Tabla III.11**, proporcionan valores de q próximos a cero para los complejos con el ligando **dpa15c5**²⁻ lo que nos permite afirmar que los correspondientes quelatos de Eu^{3+} y Tb^{3+} con el ligando no contienen moléculas de agua coordinadas en disolución acuosa. En principio este hecho no es sorprendente dada la naturaleza nonadentada del ligando **dpa15c5**²⁻, y habida cuenta que los números de coordinación más usuales para los complejos de los lantánidos trivalentes en disolución suelen ser 8 y 9.

Por su parte, para los análogos con los receptores octadentados **dpa12c4**²⁻ y **dpabp**²⁻ el cálculo de q sugiere la presencia de una molécula de agua en la esfera de coordinación en disolución acuosa. Los números de hidratación obtenidos para el ligando **dpabp**²⁻ son más bajos que los obtenidos para el ligando **dpa12c4**²⁻. Normalmente, números de hidratación superiores a la unidad pueden indicar la existencia de un equilibrio de hidratación entre especies con $q = 1$ y $q = 2$ y los menores a ese valor pueden indicar la existencia de un equilibrio similar entre complejos con $q = 0$ y $q = 1$. Para el ligando **dpabp**²⁻ los valores obtenidos para los complejos de Eu^{3+} y Tb^{3+} son muy similares entre sí y muy próximos a la unidad, lo que sugiere la presencia de una especie mayoritaria en disolución con $q = 1$. El valor obtenido con la **Ecuación III.7** para el complejo con Eu^{3+} es bastante bajo, pero teniendo en cuenta la predilección de los iones lantánidos voluminosos por el número de coordinación 9 y la rigidez de la azacorona del ligando, parece improbable la existencia de un equilibrio entre una especie octacoordinada con $q = 0$ y una especie nonacoordinada con $q = 1$.

En el caso particular de **dpa12c4**²⁻, los valores de q obtenidos para el complejo de Eu^{3+} , ligeramente mayores que los obtenidos para el Tb^{3+} , oscilan entre 1.36 y 1.09, dependiendo de la ecuación empleada. Esto podría indicar la presencia del equilibrio de hidratación entre una especie con $q = 1$ (nonacoordinada) y una especie con $q = 2$ (decaordinada). Con objeto de investigar la posible existencia

de un equilibrio de hidratación se registraron los espectros de absorción UV-vis del complejo de Eu^{3+} a diferentes temperaturas. La banda de absorción del Eu^{3+} correspondiente a la transición ${}^5\text{D}_0 \leftarrow {}^7\text{F}_0$, que aparece en la región visible del espectro, es muy sensible a pequeños cambios en el entorno de coordinación del metal, y por lo tanto permite detectar la presencia de especies en disolución con diferente q .^[171] El espectro UV-vis de una disolución acuosa de $[\text{Eu}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ se registró en el intervalo de temperaturas de 288 a 333 K. Dicho espectro muestra dos bandas con máximos a 579.5 nm y a 579.9 nm, cuya relación de intensidades varía con la temperatura, tal y como se observa en la **Figura III.26**.

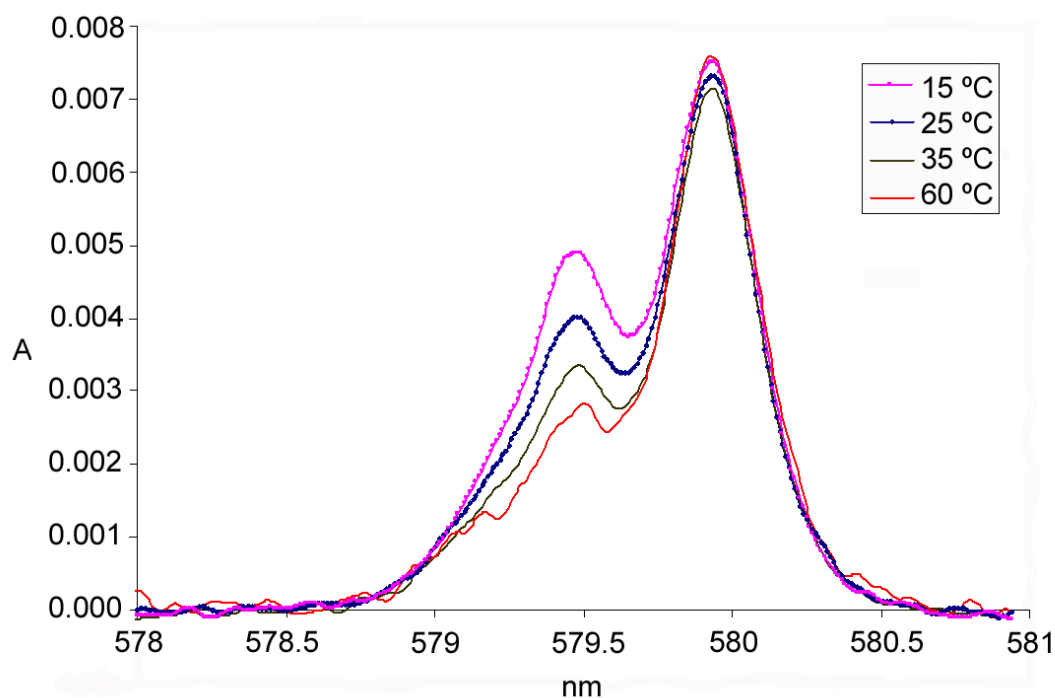
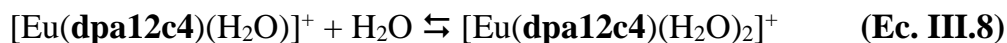


Figura III.26. Espectros UV-vis registrados a diferentes temperaturas en la región ${}^5\text{D}_0 \leftarrow {}^7\text{F}_0$ para el complejo $[\text{Eu}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ ($\text{pH} = 7.0$).

La variación con la temperatura se puede explicar en términos de un equilibrio de hidratación entre una especie nonacoordinada y otra decacoordinada, ya que los valores de q determinados mediante la medida de los tiempos de vida

media de emisión proporcionan valores fraccionarios superiores a 1. Al aumentar la temperatura, la intensidad de la banda a longitud de onda más corta decrece, mientras que la de longitud de onda más larga aumenta. La banda a menor energía se asigna a la especie $[\text{Eu}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$ de acuerdo con el menor efecto nefelauxético que presenta comparado con la especie $[\text{Eu}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$.^[176] El equilibrio de hidratación se define por la siguiente ecuación:



Dado que la concentración de agua es efectivamente constante, la constante del equilibrio de hidratación se puede definir según la ecuación:

$$K_{\text{Eu}(\text{dpa12c4})} = \frac{[\text{Eu}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_2]^+}{[\text{Eu}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+} \quad (\text{Ec. III.9})$$

La relación de las integrales de las dos bandas está relacionada con la constante de equilibrio (K_{Eu}), y su dependencia con la temperatura proporciona la entalpía y entropía de reacción, según la ecuación:

$$\ln K_{\text{Eu}(\text{dpa12c4})} = \frac{\Delta S^0}{R} - \frac{\Delta H^0}{RT} \quad (\text{Ec. III.10})$$

El análisis de los datos experimentales proporciona los siguientes parámetros: $K_{\text{LnL}}^{298} = 0.81 \pm 0.3$, $\Delta H^0 = -9.45 \pm 2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ y $\Delta S^0 = -33.4 \pm 5 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$. A partir de dichos datos se obtiene un valor de q a 298 K de 1.44. Este valor muestra un acuerdo razonable con los datos obtenidos mediante medidas de tiempo de vida de emisión en el complejo de Eu^{3+} , en particular cuando se usa la **Ecuación III.3** para la determinación de q .

En la *Sección III.3.2.1* pudimos observar como en la estructura cristalina el catión de Gd^{3+} completaba el número de coordinación 9 enlazándose con un grupo carboxilato del catión vecino y dando lugar a un polímero. Pese a las evidentes diferencias entre el estado sólido y el comportamiento en disolución de los especies

176 Frey, S.T.; Horrocks, W.de W. Jr. *Inorg. Chim. Acta* **1995**, 229, 383

químicas, es un buen ejemplo de como los iones lantánidos completan su esfera de coordinación tomando moléculas del disolvente o dadores de moléculas cercanas y de su *avidez* por números de coordinación elevados.

En la *Sección III.3.2.1* se observó que los iones lantánidos presentes en los cristales obtenidos con el ligando **dpa18c6**²⁻ eran decacoordinados y que no presentaban enlaces con moléculas del disolvente o con otros dadores. Aunque las condiciones en disolución son diferentes, es muy improbable la presencia de moléculas de agua en la esfera interna. El número de coordinación 10 se puede forzar mediante ligandos macrocíclicos encapsulantes, pero no es un número de coordinación preferente en la química de los lantánidos. En el caso del ligando **dpa18c6**²⁻ su estructura y el número de átomos dadores implicados en el enlace con el ion lantánido imposibilitan la coordinación del mismo con moléculas de agua de esfera interna. Por tanto, no se llevaron a cabo estudios de tiempo de vida medio para los complejos con el ligando **dpa18c6**²⁻ y se asumió un valor de $q = 0$.

III.3.2.3. Caracterización en Disolución Acuosa: Espectroscopia RMN

La técnica más útil para elucidar la estructura en disolución de los complejos de los lantánidos es la **espectroscopia de RMN**. Los iones Ln³⁺ forman una serie peculiar del sistema periódico donde el primer y último elemento (La³⁺ y Lu³⁺ respectivamente) son diamagnéticos, mientras que el resto de los miembros de la serie tienen de 1 a 7 electrones desapareados en los orbitales 4*f* y, por lo tanto, son paramagnéticos.

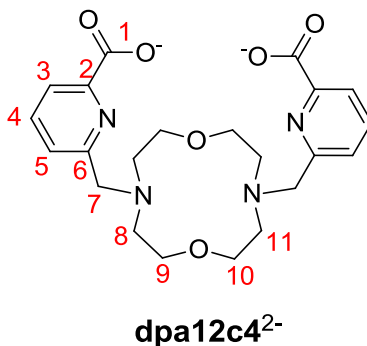
Los **espectros de ¹H y ¹³C** de los complejos de **La**³⁺ y **Lu**³⁺ con los cuatro receptores se registraron en D₂O. Los estudios de RMN de los complejos de **dpa12c4**²⁻ y **dpabp**²⁻ se realizaron a pD~7.0 mientras que para los complejos de **dpa15c5**²⁻ y **dpa18c6**²⁻ se realizaron a pD~8.0. La asignación de las señales de protón se llevó a cabo por comparación con los desplazamientos de otros complejos

análogos de Ln^{3+} , con la ayuda de experimentos bidimensionales homonucleares COSY, que muestran picos cruzados entre los protones geminales $-\text{CH}_2-$ y entre los protones de las unidades de piridina. Para la asignación completa de los espectros de protón y carbono-13 se emplearon los experimentos bidimensionales HMBC y HSQC.

En las **Tablas III.12** a **III.15** se recogen los correspondientes desplazamientos para los complejos $[\text{La}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$, $[\text{Lu}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$, $[\text{La}(\mathbf{dpa15c5})]^+$, $[\text{La}(\mathbf{dpa18c6})]^+$, $[\text{Lu}(\mathbf{dpa18c6})]^+$ y $[\text{Lu}(\mathbf{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$. El espectro de protón del complejo de $[\text{La}(\mathbf{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ registrado a temperatura ambiente presenta señales excesivamente anchas y no se pudo lograr su asignación completa. El espectro de protón del complejo de $[\text{Lu}(\mathbf{dpa15c5})]^+$ presenta una gran complejidad debido al elevado número de señales y tampoco se pudo conseguir su asignación completa.

Todos los espectros de protón indican una simetría efectiva C_2 de los complejos en disolución con los receptores $\mathbf{dpa12c4}^{2-}$, $\mathbf{dpa18c6}^{2-}$ y \mathbf{dpabp}^{2-} , ya que los espectros presentan un número de señales correspondiente a la mitad del número total de protones presentes en el ligando. La simetría C_2 se confirma con el número de señales de carbono-13, ya que de nuevo hay el doble de carbonos en cada estructura que señales observadas en el espectro. Por el contrario, en los espectros de protón de los complejos con $\mathbf{dpa15c5}^{2-}$, debido al gran número de señales presentes, es claramente apreciable que los dos brazos picolinato no son magnéticamente equivalentes lo que sugiere una simetría efectiva C_1 en disolución. De nuevo, esto se confirma mediante el espectro de carbono-13, que muestra 24 señales para un total de 24 carbonos presentes en la estructura del ligando.

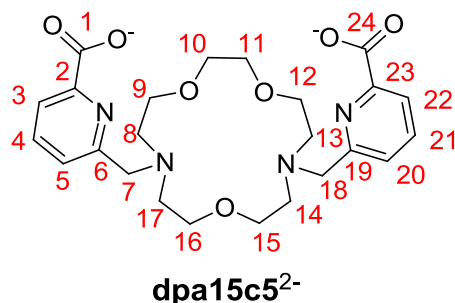
Tabla III.12. Desplazamientos de RMN de ^1H y ^{13}C de los complejos $[\text{Lu}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ ^[a] y $[\text{La}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$. ^[c]



	$[\text{Lu}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ ^[a]		$[\text{La}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ ^[c]	
	^1H ^[b]	^{13}C	^1H ^[d]	^{13}C
1	-	174.3	-	[e]
2	-	151.1	-	153.3
3	8.03(d)	125.5	7.91(d)	125.5
4	8.24(t)	144.8	8.06(t)	142.6
5	7.83(d)	127.4	7.62(d)	127.2
6	-	159.6	-	158.8
7a	4.43(d)	65.2	4.24(d)	64.1
7b	4.77(d)		4.33(d)	
8ax	3.54	56.5	3.28	54.6
8eq	3.18		2.83	
9ax	3.39	72.1	4.11	71.0
9eq	3.79		3.96	
10ax	4.34	73.2	3.80	71.3
10eq	4.18		3.69	
11ax	3.60	56.0	3.31	54.3
11eq	2.91		2.62	

^[a] Asignación basada en experimentos 2D H,H COSY, HSQC, y HMBC a 298 K.

^[b] $^3J_{3,4} = 7.5$ Hz; $^3J_{4,5} = 7.8$ Hz; $^2J_{7a,7b} = 16.5$ Hz. ^[c] Asignación basada en experimentos 2D H,H COSY 348 K. ^[d] $^3J_{3,4} = 7.6$ Hz; $^3J_{4,5} = 7.7$ Hz; $^2J_{7a,7b} = 15.8$ Hz. ^[e] No observada.

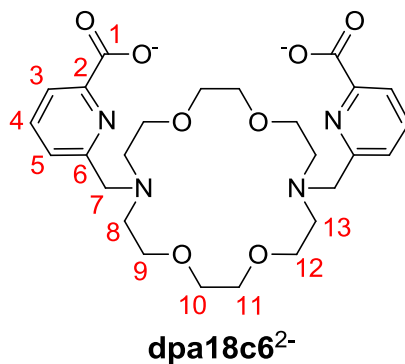
Tabla III.13. Desplazamientos de RMN de ^1H y ^{13}C del complejo $[\text{La}(\text{dpa15c5})]^+$. ^[a]


$[\text{La}(\text{dpa15c5})]^+$ ^[a]					
	$^1\text{H}^{[b]}$	^{13}C		$^1\text{H}^{[b]}$	^{13}C
1	-	173.3	13ax	3.68	
2	-	150.6	13eq	2.91	55.8
3	8.03	123.8	14ax	3.45	
4	8.14	140.8	14eq	2.61	53.0
5	7.70	125.8	15ax	3.70	
6	-	157.7	15eq	3.45	68.8
7a	3.97	64.2	16ax	3.96	
7b	4.52	54.4	16eq	3.13	68.9
8ax	2.72	54.4	17ax	2.74	
8eq	3.12		17eq	2.74	55.1
9ax	3.74	71.2	18a	4.16	
9eq	3.21		18b	4.40	63.4
10ax	3.60	69.6	19	-	158.6
10eq	3.91		20	7.73	124.6
11ax	3.81	69.6	21	8.13	141.1
11eq	4.18		22	8.07	123.5
12ax	4.15	68.1	23	-	149.1
12eq	4.15		24	-	173.1

^[a] Asignación basada en experimentos 2D H,H COSY, HSQC, y HMBC a 298 K.

^[b] $^2J_{18a,18b} = 16.8 \text{ Hz}$; $^2J_{7a,7b} = 15.4 \text{ Hz}$.

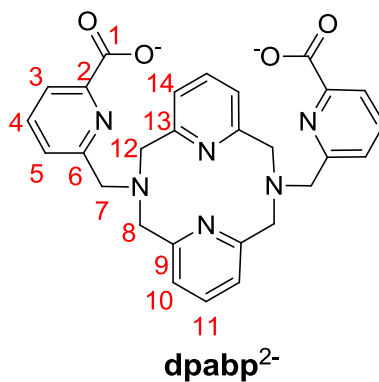
Tabla III.14. Desplazamientos de RMN de ^1H y ^{13}C de los complejos $[\text{Lu}(\text{dpa18c6})]^+$ y $[\text{La}(\text{dpa18c6})]^+$.^[a]



	$[\text{Lu}(\text{dpa18c6})]^+$ ^[a]		$[\text{La}(\text{dpa18c6})]^+$ ^[a]	
	^1H ^[b]	^{13}C	^1H ^[c]	^{13}C
1	-	171.5	-	171.9
2	-	148.4	-	149.6
3	7.27	122.2	7.27	121.6
4	7.76	141.2	7.76	140.3
5	7.44	126.8	7.44	126.2
6	-	158.1	-	158.1
7a	3.99	64.0	3.47	59.5
7b	4.59		5.10	
8ax	2.84	56.8	2.28	55.5
8eq	3.58		2.65	
9ax	4.10	74.7	3.39	68.6
9eq	4.49		4.00	
10ax	4.13	72.5	3.51	71.3
10eq	4.33		3.99	
11ax	3.84	71.4	3.57	69.5
11eq	4.12		3.90	
12ax	3.27	71.1	3.65	67.4
12eq	3.57		4.33	
13ax	2.42	54.5	2.47	53.4
13eq	2.92		3.45	

^[a] Asignación basada en experimentos 2D H,H COSY, HSQC, y HMBC a 298 K.

^[b] $^3J_{3,4} = 7.5 \text{ Hz}$; $^3J_{5,4} = 7.8 \text{ Hz}$; $^2J_{7a,7b} = 15.8 \text{ Hz}$. ^[c] $^3J_{3,4} = 7.7 \text{ Hz}$; $^3J_{5,4} = 7.8 \text{ Hz}$; $^2J_{7a,7b} = ^2J_{7a,7b} = 16.4 \text{ Hz}$.

Tabla III.15. Desplazamientos de RMN de ^1H y ^{13}C del complejo $[\text{Lu}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$. ^[a]


$[\text{Lu}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ ^[a]		
	$^1\text{H}^{[b]}$	^{13}C
1	-	174.8
2	-	152.2
3	7.90	125.0
4	8.14	144.4
5	7.89	128.4
6	-	159.1
7a	4.57	63.6
7b	5.14	
8ax	4.29	65.1
8eq	5.13	
9	-	158.1
10	7.22	124.3
11	7.54	142.3
12ax	4.21	64.6
12eq	4.21	
13	-	159.4
14	6.88	123.3

^[a] Asignación basada en experimentos 2D H,H COSY, HSQC, y HMBC a 298 K.

^[b] $^3J_{2,1} = 7.7$ Hz; $^2J_{5\text{ax},5\text{eq}} = 14.4$ Hz; $^3J_{7,1} = 7.4$ Hz; $^2J_{8\text{ax},8\text{eq}} = 15.2$ Hz.

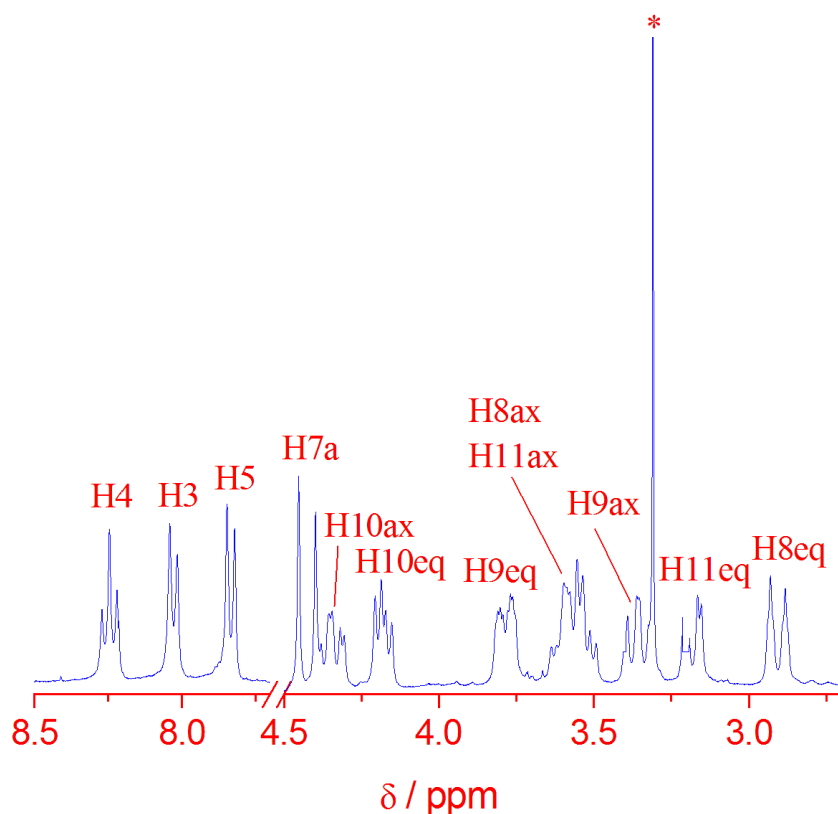


Figura III.27. Espectro de RMN de ^1H del complejo de $[\text{Lu}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_9]^+$ registrado en D_2O a 298 K ($\text{pD} = 7.0$). (*) indica la señal debida a la presencia de acetona.

La característica más distintiva de los espectros de protón para todos los ligandos es la aparición de sistemas de acoplamiento AB ($^2J \sim 15\text{-}17$ Hz) para los protones diastereotópicos de los grupos metilénicos de las cadenas colgantes, en vez de los singuletes observados en los ligandos libres (ver **Figura III.27**). Este hecho indica que la coordinación del ligando al centro metálico hace que la interconversión entre los isómeros Δ y Λ que surgen de la diferente orientación de las cadenas colgantes sea lenta en la escala de tiempo de RMN.

Por su parte, los protones de los grupos etilénicos de los fragmentos macrocíclicos proporcionan sistemas de espín ABXX', donde A y B representan protones unidos al mismo átomo de carbono, y X y X' indican protones a tres enlaces de distancia de A y B. Esta diferencia en el ambiente magnético percibido

por los protones axial y ecuatorial en el fragmento macrocíclico indica que la interconversión de las conformaciones δ y λ de los quelatos de cinco miembros surgidos de la coordinación del centro metálico con la estructura de la corona es lenta en la escala de tiempos de la RMN. Por su parte, los protones metilénicos del fragmento macrocíclico en $[\text{Lu}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (H8 y H7) se observan como sistemas AB con constantes de acoplamiento ${}^2J_{8\text{ax},8\text{eq}} = 14.4$ y ${}^2J_{7\text{ax},7\text{eq}} = 15.2$ Hz. Estos hechos apuntan a una estructura relativamente rígida en disolución para los fragmentos macrocíclicos de todos los complejos estudiados. En este mismo complejo, las señales de los protones H10 y H14 se observan a un campo considerablemente alto (7.22 y 6.88 ppm respectivamente), lo que es típico de los piridofanos que adoptan conformaciones *sin* en disolución.^[177] Este hecho puede atribuirse a un efecto de apantallamiento simultáneo de los protones piridínicos causado por la corriente de anillo de la unidad piridina vecina del macrociclo.^[178]

A pesar de que no se pudo realizar una asignación específica de los protones de los grupos metilénicos de las cadenas colgantes por medio de los espectros de RMN bidimensionales, éstos pudieron asignarse utilizando la dependencia estereoquímica en los desplazamientos de protón que resulta de la polarización de los enlaces C-H debido a la carga del catión.^[179] Esto provoca un desapantallamiento de los protones H7b (y también H18b en $[\text{La}(\text{dpa15c5})]^+$) que apuntan en sentido contrario a la posición del ión Ln^{3+} . En algunos casos los espectros bidimensionales NOESY no fueron definitivos para asignar inequívocamente los protones axial y ecuatorial de estas unidades CH_2 . Estudios de ${}^1\text{H}$ RMN previos en complejos de los Ln^{3+} con ligandos macrocíclicos muestran que los protones axiales del anillo macrocíclico experimentan un fuerte acoplamiento con los protones geminales y con los protones axiales vecinos, mientras que los protones ecuatoriales proporcionan un

177 Newkome, G. R.; Pappalardo, S.; Fronczek, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5152.

178 McConnell, H. M. *J. Chem. Phys.* **1957**, *27*, 226.

179 Harris, R. K. “*Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: A Physicochemical View*”, Pitman; London, **1983**.

fuerte acoplamiento sólo con los protones geminales.^[180] De hecho, las constantes de acoplamiento ${}^3J_{\text{H-H}}$ que caracterizan el acoplamiento entre pares de protones vecinos (axial-axial, axial-ecuatorial y ecuatorial-ecuatorial) siguen la ecuación de *Karplus* [${}^3J_{\text{H-H}} = 7 - \cos\Phi + 5\cos 2\Phi$, donde Φ representa el ángulo dihédrico H-C-C-H]^[181,182]. De acuerdo con nuestros cálculos DFT que se discuten en el siguiente apartado (ver *Sección III.3.2.4*), los valores de Φ correspondientes a protones axiales vecinos son próximos a 180° (171 - 178°), mientras que los ángulos dihédricos definidos por los protones vecinos axial-ecuatorial y ecuatorial-ecuatorial caen en el intervalo de los 43 - 77° . De esta forma, la asignación específica pudo llevarse a cabo en algunos casos mediante la observación de los patrones de acoplamiento de las señales de protón. Por ejemplo, las señales debidas a los protones H14 y H13 observadas a 2.61 y 2.91 ppm para el complejo $[\text{La}(\text{dpa15c5})]^+$ (**Figura III.28**) pueden asignarse a protones ecuatoriales, ya que el patrón de acoplamiento de spin está dominado por una constante ${}^2J_{\text{H-H}}$ de 12 - 13 Hz, siendo los valores de ${}^3J_{\text{H-H}}$ sustancialmente menores (<4 Hz).

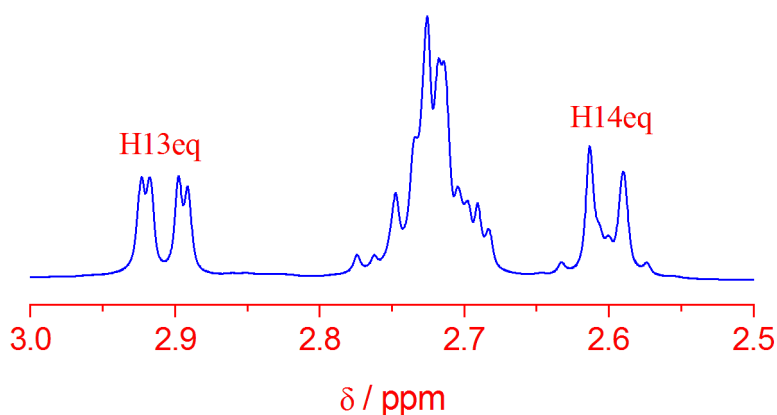


Figura III.28. Detalle del espectro de RMN de protón del complejo $[\text{La}(\text{dpa15c5})]^+$

180 Aime, S.; Botta, M.; Ermondi, G. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4291.

181 Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2870.

182 Geraldes, C. F. G. C.; Sherry, A. D.; Kiefer, G. E., *J. Magn.* **1992**, *97*, 290.

En algunos casos la asignación de protones ecuatoriales y axiales pudo lograrse observando los picos cruzados en los espectros bidimensionales COSY, ya que los protones axiales proporcionan dos picos cruzados intensos (geminal y axial-axial), mientras que los protones ecuatoriales deberían mostrar un pico cruzado intenso (geminal) y dos picos cruzados débiles (ecuatorial-ecuatorial y ecuatorial-axial).

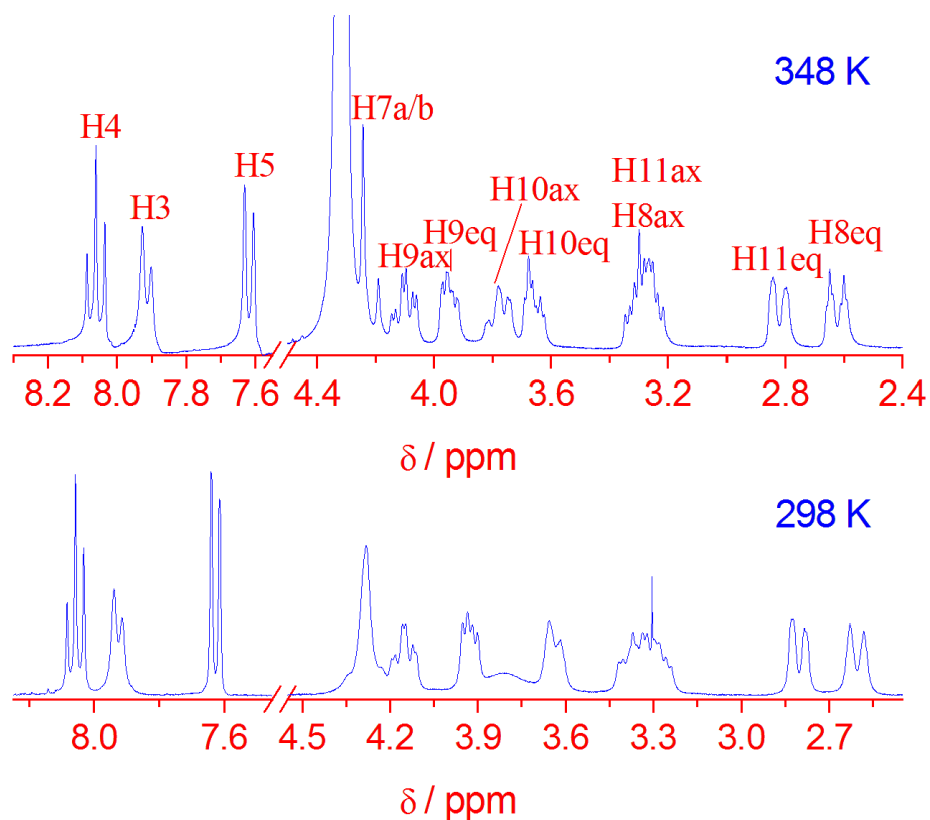


Figura III.29. Espectros de RMN de protón del complejo de $[\text{La}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ ($pD = 8.0$), registrados en D_2O a 348 K (arriba) y a 298 K (abajo).

El espectro de ^1H RMN del complejo $[\text{La}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ registrado a 298 K (**Figura III.29**) presenta señales anchas para algunos de los protones alifáticos. De manera similar las señales de los carbonos alifáticos también aparecen ensanchadas en el espectro de ^{13}C . Sin embargo, el espectro de protón registrado a 348 K (**Figura III.29**) aparece mejor resuelto y pudo ser asignado utilizando el

espectro bidimensional COSY, así como la comparación con los espectros del correspondiente complejo de Lu^{3+} . Los espectros registrados a 348 K indican una simetría efectiva C_2 del complejo en disolución, tal y como se observa para el complejo de Lu^{+3} . El hecho de que a temperatura ambiente tanto el espectro de protón como el de carbono-13 muestren señales anchas, así como la simplificación del espectro a alta temperatura, indican la presencia de un proceso dinámico de intercambio en disolución. Con objeto de estudiar este proceso dinámico, se realizaron experimentos de ^1H RMN a baja temperatura. Sin embargo, estos experimentos no permitieron alcanzar la región de intercambio lento incluso bajando la temperatura a 228 K tras añadir d_3 -MeOD a la disolución. Estos resultados indican que el proceso dinámico que tiene lugar en disolución acuosa es relativamente rápido y que posee una barrera de activación baja. Teniendo en cuenta la rigidez del complejo que se observa en el espectro a alta temperatura (simetría C_2 con protones axiales y ecuatoriales no equivalentes), parece poco probable que el proceso dinámico observado se deba a un intercambio conformacional. Esto parece indicar la existencia de un equilibrio en disolución entre dos especies con $q = 2$ y $q = 1$, es decir, entre una estructura nonacoordinada (NC 9) y otra decacoordinada (NC 10), tal y como se observó mediante espectroscopia UV-vis para el complejo de Eu^{3+} . Debemos indicar que el índice de coordinación diez no es en absoluto infrecuente en complejos de los iones lantánidos más grandes con ligandos macrocíclicos decadentados.^[183,184]

Desde el punto de vista estructural, los **espectros de RMN de los lantánidos paramagnéticos** son especialmente informativos, y más aún cuando se complementan con cálculos DFT. Cuando una base de Lewis interacciona con un ion lantánido paramagnético, se produce un desplazamiento de las frecuencias de

183 Fernández-Fernández, M. del C.; Bastida, R.; Macías, A.; Pérez-Lourido, P.; Platas-Iglesias, C.; Valencia, L. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4484.

184 Valencia, L.; Martínez, J.; Macías, A.; Bastida, R.; Carvalho, R. A.; Geraldes, C. F. G. C. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 530.

RMN de dicha base cuya magnitud depende tanto de la naturaleza del ion Ln^{3+} como de la posición relativa de los núcleos observados con respecto al centro metálico.^[168] Estos desplazamientos inducidos por los lantánidos (LIS) son muy sensibles a cambios estructurales. Para un núcleo determinado, el desplazamiento observado (δ^{exp}) es el resultado de la acción de tres mecanismos: el diamagnético (δ^{dia}), el de contacto (δ^{con}) y el dipolar o de pseudocontacto (δ^{dip}).

$$\delta^{\text{exp}} = \delta^{\text{dia}} + \delta^{\text{con}} + \delta^{\text{dip}} \quad (\text{Ec. III.11})$$

Los desplazamientos diamagnéticos suelen ser pequeños y se pueden obtener a partir de los desplazamientos inducidos por los miembros diamagnéticos de la serie (La^{3+} o Lu^{3+}). La substracción de la contribución diamagnética al desplazamiento observado proporciona el desplazamiento paramagnético. La contribución de contacto resulta de la transmisión de densidad de espín de los electrones desapareados del Ln^{3+} a través de los enlaces, mientras que la contribución dipolar es el resultado de la interacción dipolo-dipolo a través del espacio entre los momentos magnéticos de los electrones desapareados en el ion Ln^{3+} y el núcleo en estudio.^[185] Si el eje magnético lo hacemos coincidir con el eje de coordenadas del sistema, el desplazamiento paramagnético puede expresarse:

$$\delta_{ij}^{\text{para}} = \delta_{ij}^{\text{exp}} - \delta_{ij}^{\text{dia}} = \delta_{ij}^{\text{con}} + \delta_{ij}^{\text{dip}} = F_i \langle S_z \rangle_j + G_i C_j \quad (\text{Ec. III.12})$$

donde F_i es proporcional a la constante de acoplamiento hiperfina del núcleo i , G_i es el factor geométrico que contiene la información estructural, $\langle S_z \rangle_j$ es el valor reducido de la polarización de espín media y C_j es el factor de Bleany^[186] del ion lantánido paramagnético. Así, tanto la contribución de contacto como la dipolar pueden expresarse como el producto de dos términos: el primero característico del ion lantánido pero independiente del ligando ($\langle S_z \rangle_j$ y C_j) y el segundo característico

185 Bertini, I.; Turanom, P.; Vila, A. J. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2833.

186 Bleaney, B. J. *Magn. Reson.* **1972**, 8, 91.

del núcleo en estudio (F_i y G_i). En la **Tabla III.16** se recogen los valores para $\langle S_z \rangle_j$ y C_j para los diferentes iones Ln^{3+} .

Tabla III.16. Valores de $\langle S_z \rangle$ y C_j a temperatura ambiente^[187,188] y tiempos de relajación electrónica (T_{1e})^[189] para los iones Ln^{3+} .

Ln	$\langle S_z \rangle$	C_j	T_{1e} (10^{-13}s)
Ce	-0.974	-6.3	0.9
Pr	-2.956	-11.0	0.57
Nd	-4.453	-4.2	1.15
Sm	0.224	-0.7	0.45
Eu	7.569	4.0	0.009
Gd	31.500	0	10^4 - 10^5
Tb	31.853	-86	2.03
Dy	28.565	-100	2.99
Ho	22.642	-39	1.94
Er	15.382	33	2.38
Tm	8.210	53	3.69
Yb	2.589	22	1.37

La contribución dipolar se puede expresar como:

$$\delta_{ij}^{dip} = D_1 \frac{3 \cos^2 \theta - 1}{r^3} + D_2 \frac{\sin^2 \theta \cos 2\varphi}{r^3} \quad (\text{Ec. III.13})$$

donde r , θ y φ son las coordenadas esféricas del núcleo observado con respecto al lantánido, y D_1 y D_2 son proporcionales a la anisotropía axial [$\chi_{zz} - 1/3(\chi_{xx} + \chi_{yy} + \chi_{zz})$] y rómbica ($\chi_{xx} - \chi_{yy}$), respectivamente, del tensor de susceptibilidad magnética χ . Para sistemas con simetría axial (aquellos con un eje C_3 o de orden superior) $D_2 = 0$.

Alternativamente, la contribución dipolar puede expresarse utilizando coordenadas cartesianas como una combinación lineal de los cinco componentes del tensor de susceptibilidad magnética, χ , tal y como se indica en la **Ecuación III.14**.

187 Holding, R. M.; Halton, M. P. *Aust. J. Chem.* **1972**, 25, 2577.

188 Pinkerton, A. A.; Rossier, M.; Stavros, S. *J. Magn. Reson.* **1985**, 64, 420.

189 Alsaadi, B. M.; Rossotti, F. J. C.; Williams, R. J. P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1980**, 2147.

$$\begin{aligned} \delta_{ij}^{dip} = & \left(\chi_{zz} - \frac{1}{3} Tr\chi \right) \left(\frac{3z^2 - r^2}{r^5} \right) + (\chi_{xx} - \chi_{yy}) \left(\frac{x^2 - y^2}{r^5} \right) + \\ & \chi_{xy} \left(\frac{4xy}{r^5} \right) + \chi_{xz} \left(\frac{4xz}{r^5} \right) + \chi_{yz} \left(\frac{4yz}{r^5} \right) \end{aligned} \quad (\text{Ec. III.14})$$

$$r = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}$$

En esta ecuación se utilizan las coordenadas cartesianas del átomo i relativas a la posición del ion paramagnético en lugar de las coordenadas esféricas, que son más habituales. Si el sistema de referencia coincide con el magnético, esto es, si los ejes cartesianos coinciden con la posición de los ejes que define el tensor de susceptibilidad magnética, entonces $\chi_{xy} = \chi_{xz} = \chi_{yz} = 0$. Además, en el caso concreto de la simetría axial se cumple que $\chi_{xx} - \chi_{yy} = 0$.

La velocidad de relajación transversal de los protones próximos a un ión lantánido paramagnético (excluyendo el Gd^{3+}) viene dada por la **Ecuación III.15**:^[168]

$$\pi\Delta\nu_{1/2} = \frac{1}{T_2} = \frac{4}{3} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \frac{\gamma^2 \mu_{eff}^2 \beta^2}{r^6} T_{1e} + \frac{1}{5} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \frac{\gamma^2 \mu_{eff}^4 \beta^4 H_0^2}{(3kT)^2 r^6} \left(4\tau_R + \frac{3\tau_R}{1 + \omega^2 \tau_R^2} \right) \quad (\text{Ec. III.15})$$

donde $\Delta\nu_{1/2}$ es la anchura a media altura de la señal de RMN, $\mu_0/4\pi$ es la permeabilidad magnética del vacío, γ es la razón giromagnética, μ_{eff} es el momento magnético efectivo, β es el magnetón de Bohr, H_0 es el campo magnético aplicado, T_{1e} es el tiempo de relajación longitudinal del espín electrónico (**Tabla III.16**), r es la distancia entre el protón y el ión paramagnético, τ_R es el tiempo de correlación rotacional, y ω es la frecuencia Larmor del protón. Esta ecuación indica que aquellos núcleos más próximos al ión lantánido deben presentar anchuras de banda mayores que aquellos que están más alejados. Además, debido a que la anchura a media altura es una función de $1/r^6$, el efecto decrece rápidamente a medida que aumenta r . En la **Ecuación III.15**, el primer sumando corresponde a la contribución dipolar a la velocidad de relajación transversal, mientras que el segundo sumando representa la

contribución de Curie-espín. La dependencia de esta última contribución con el cuadrado del campo magnético aplicado hace que las anchuras de las señales de RMN de complejos paramagnéticos de los lantánidos aumenten apreciablemente a medida que lo hace H_0 .

Los espectros paramagnéticos de RMN de ^1H para los complejos de fórmula $[\text{Ln}(\text{dpa15c5})]^+$ ($\text{Ln} = \text{Ce}, \text{Eu}, \text{Yb}$) se registraron en D_2O a pD 7.0 (**Figura III.30**). Los espectros de protón presentan 30 señales. Este elevado número de señales nos confirma la asimetría de los complejos $[\text{Ln}(\text{dpa15c5})]^+$ y apunta a una simetría efectiva C_1 en disolución. Observamos que la coordinación al ion lantánido induce a grandes desplazamientos en las frecuencias de RMN, con magnitudes y signos dependiendo de la naturaleza del ion lantánido y de la posición del núcleo en relación al centro metálico. Así, podemos observar desplazamientos químicos que van desde -45 ppm a 70 ppm para el Yb^{3+} .

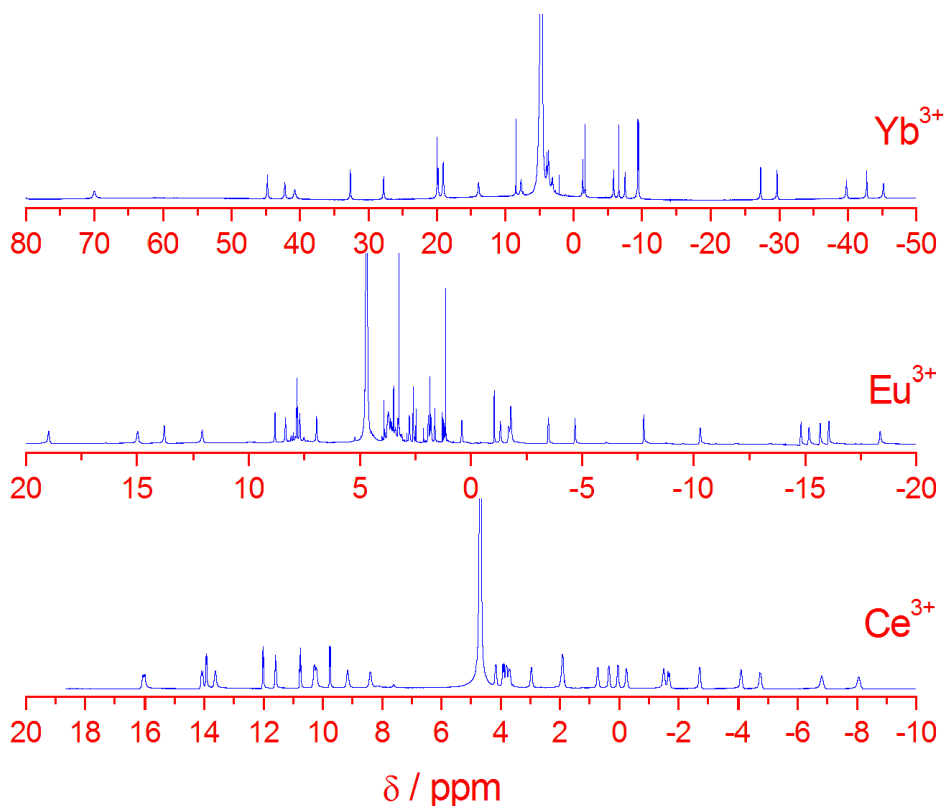


Figura III.30. Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) de los complejos de $[\text{Ln}(\text{dpa15c5})]^+$ ($\text{Ln} = \text{Ce}, \text{Eu}$ o Yb) en D_2O a 298 K y pD = 7.0.

Las 30 señales de protón pueden ser divididas en dos grupos según su anchura relativa a media altura; correspondiendo con protones axiales y ecuatoriales. Desafortunadamente, la asignación completa de los espectros no fue posible debido al elevado número de señales de protón y a la baja simetría del complejo. Sin embargo, estos espectros confirman la coordinación nonadentada del ligando al ion metálico en disolución.

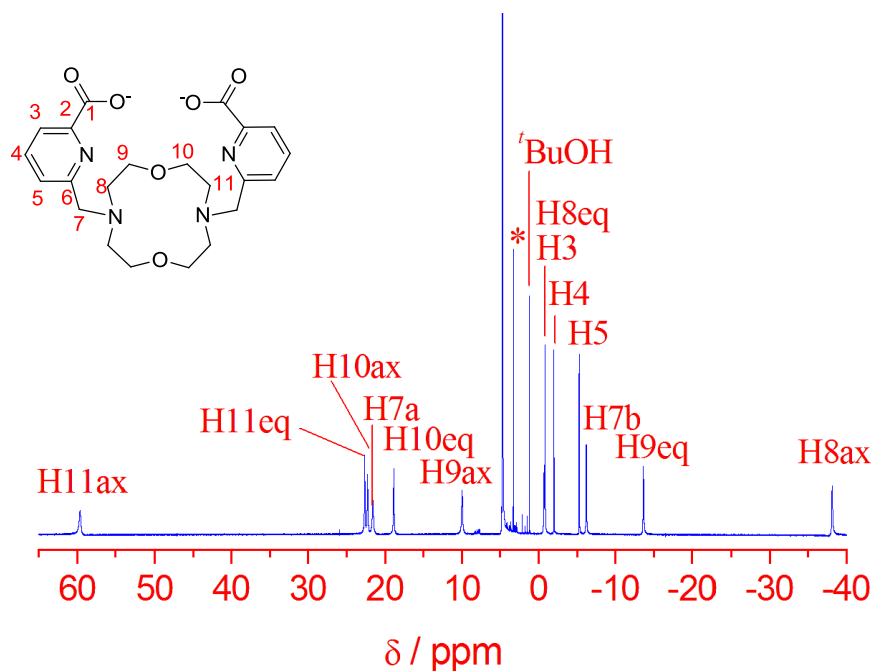


Figura III.31. Espectro de RMN de protón del complejo de $[Yb(dpa12c4)(H_2O)_q]^+$ registrado en D_2O a 298 K. El asterisco (*) denota la presencia de acetona.

El espectro de RMN de 1H de $[Yb(dpa12c4)(H_2O)_q]^+$ presenta 13 señales correspondientes a los 13 protones con diferente entorno magnético de la molécula del ligando (**Figura III.31**). Este hecho indica una simetría efectiva C_2 para el complejo en disolución, tal y como se observó para los análogos diamagnéticos de La^{3+} y Lu^{3+} . La asignación de las señales de protón se basó en experimentos 2D-COSY homonucleares que presentaron picos cruzados intensos entre los protones CH_2 geminales (7-11) y entre los protones en situación *orto* del picolinato. Picos cruzados más débiles entre los protones 8-9 y 10-11 permitieron identificar las

señales de protón correspondientes a cada una de las unidades N-CH₂-CH₂-O. Los diez picos debidos a los protones 7-11 pueden ser clasificados en dos grupos diferentes de acuerdo a sus anchuras relativas a media altura. Cinco resonancias muestran una anchura a media altura de 40-84 Hz, y cinco señales con anchuras de pico en el intervalo de 25-36 Hz (a 300 MHz y 298 K). Estos dos grupos de señales corresponden a dos grupos de distancias Yb³⁺...H, estando por tanto las señales más anchas asociadas a los protones axiales, mientras que el segundo grupo se debe a los protones ecuatoriales. Un examen cuidadoso de las distancias Yb³⁺...H en las diferentes estructuras optimizadas obtenidas mediante cálculos DFT para el sistema [Yb(**dpa12c4**)(H₂O)]⁺ (ver *Sección III.3.2.4*) muestra que los protones H11ax presentan distancias Yb³⁺...H especialmente cortas. Esto está de acuerdo con los datos de anchuras de pico: la señal a 59.63 ppm presenta una anchura a media altura especialmente grande (84.4 Hz), mientras que se observan picos apreciablemente más estrechos para los restantes protones axiales de la estructura de la corona (40-63 Hz). Basándonos en esto, la señal a 59.63 ppm se asignó a los protones H11ax, y por consiguiente, se logró una asignación completa de todas las señales del espectro.

Los espectros paramagnéticos de RMN de ¹H para los complejos de fórmula [Ln(**dpa18c6**)]⁺ (Ln = Ce, Pr, Nd, Eu, Yb) se registraron en D₂O a pD 8.0. En la **Figura III.32** se presenta el de Eu³⁺ e Yb³⁺. Ambos espectros muestran 17 señales, en acuerdo con una simetría efectiva C₂ para los complejos en disolución. La asignación de las señales de protón se basó en experimentos 2D-COSY homonucleares y en el análisis de ancho de banda de la misma forma que la empleada para el sistema **dpa12c4**²⁻. Las 14 señales debidas a los protones 7-13 pueden separarse en dos grupos de picos de acuerdo a sus diferentes anchuras relativas a media altura. Siete resonancias muestran una anchura a media altura considerablemente mayor que las restantes. Estos dos grupos de señales se asocian a dos grupos diferentes de distancias Ln³⁺...H, correspondiendo las resonancias más anchas con los protones más próximos al ion metálico. Así, las resonancias más anchas se asignaron a los protones axiales mientras que las resonancias más

estrechas se asignaron a los protones ecuatoriales. La asignación completa de los espectros se logró utilizando el programa *Shift Analysis* de forma análoga al método utilizado con el sistema **dpa12c4**²⁻. Los espectros paramagnéticos de RMN de ¹H para los complejos de **dpa18c6**²⁻ con iones Ln³⁺ más paramagnéticos (Tb-Tm) también se obtuvieron en D₂O. Sin embargo, la asignación completa de estos complejos no fue posible debido a la anchura excesiva de la mayoría de las señales de protón.

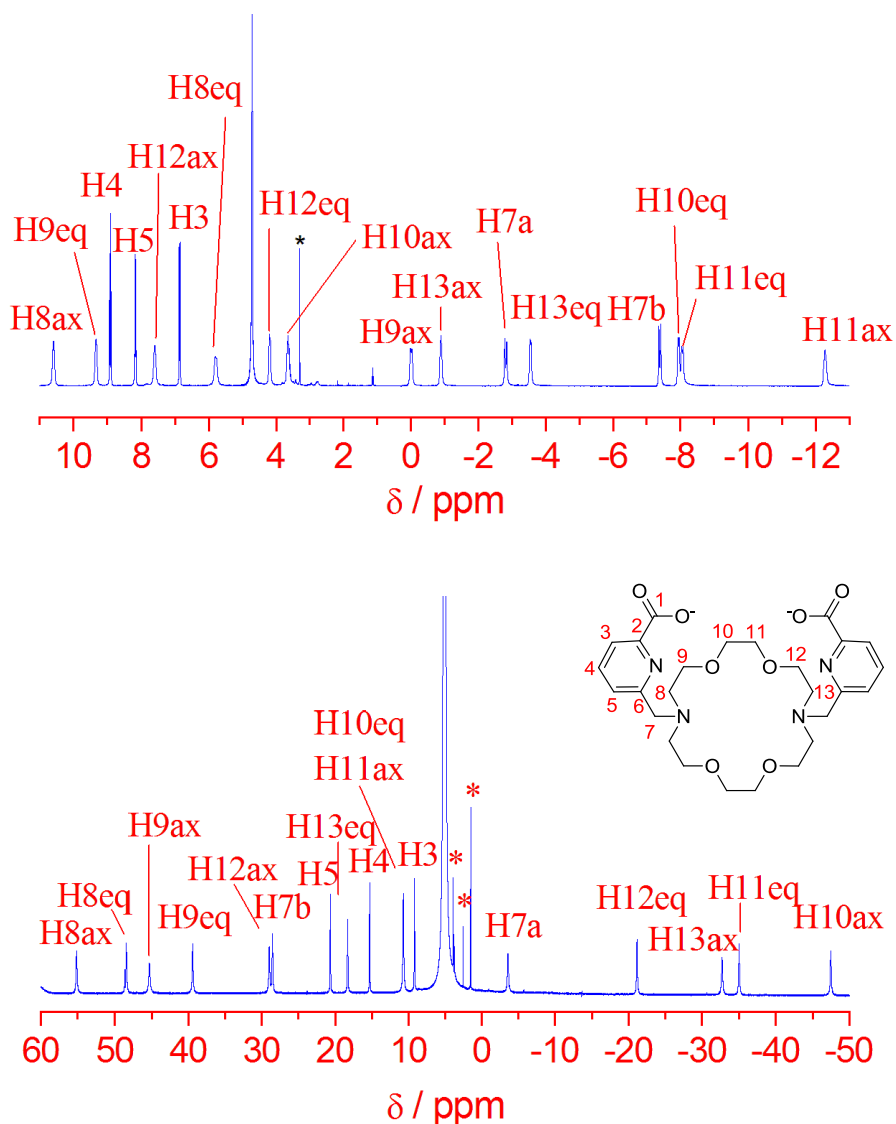


Figura III.32. Espectros de RMN de ¹H de los complejos de [Eu(**dpa18c6**)]⁺ (arriba) e [Yb(**dpa18c6**)]⁺ (abajo) en D₂O a 300K y pD = 8.0. Las impurezas diamagnéticas están marcadas con un asterisco.

Por su parte, el espectro de RMN de ^1H para el complejo paramagnético de fórmula $[\text{Yb}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ se registró a 298 K en D_2O a pD 7.0. Como se puede observar en la **Figura III.33**, este espectro presenta doce señales correspondientes a los doce protones con diferentes entornos magnéticos presentes en la estructura del ligando, lo que apunta a una simetría efectiva C_2 para el complejo en disolución. La asignación de las señales de protón (**Tabla III.17**) se basó de nuevo en experimentos 2D-COSY homonucleares que presentaron picos cruzados fuertes entre los protones geminales de los grupos CH_2 (H7, H8 y H12) y entre los protones acoplados en *orto* de los anillos de piridina. Las seis señales de RMN de ^1H debidas a los protones H7, H8 y H12 pueden ser agrupadas en dos conjuntos diferentes de acuerdo a sus anchos de banda relativos, al igual que en el caso de los complejos de **dpa12c4**²⁻ y **dpa18c6**²⁻ comentados anteriormente. Las tres resonancias correspondientes a protones axiales muestran anchuras a media altura de 90-175 Hz (experimento realizado a 500 MHz y 298 K), mientras que las señales debidas a protones ecuatoriales presentan anchuras a media altura en el intervalo 40-65 Hz.

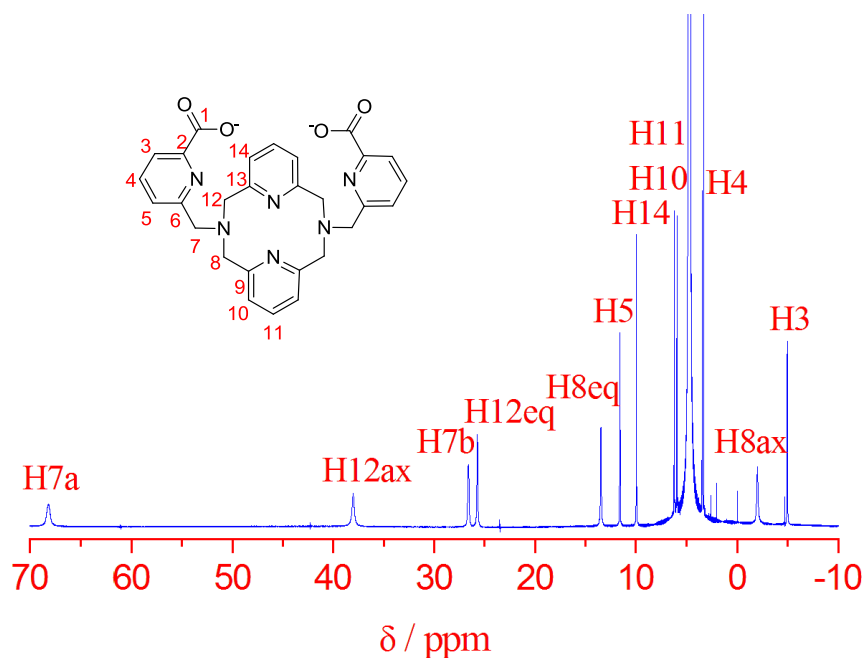
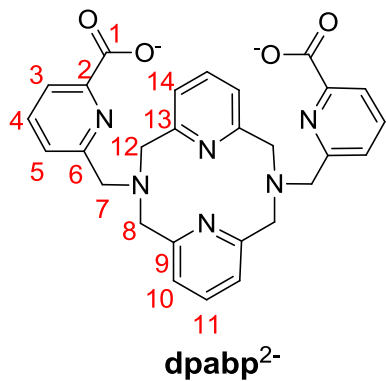


Figura III.33. Espectro de RMN de ^1H del complejo $[\text{Yb}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ en D_2O a 298 K y pD = 7.0.

Tabla III.17. Desplazamientos de RMN de ^1H (ppm respecto al TMS) para el complejo $[\text{Yb}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ y comparación de los desplazamientos paramagnéticos de ^1H Experimentales y Calculados (ppm).^[a]



^1H	Yb^{3+}		
	δ_i^{exp}	$\delta_i^{\text{para[b]}}$	$\delta_i^{\text{calc[c]}}$
H3	-4.95	-4.95	-6.02
H4	3.42	3.42	3.03
H5	11.58	11.58	10.64
H7a	68.19	68.52	66.86
H7b	26.61	27.54	28.29
H8ax	-1.98	-2.34	0.07
H8eq	13.46	13.46	14.38
H10	5.13	11.58	10.64
H11	6.20	6.19	5.07
H12ax	38.02	38.02	39.80
H12eq	25.71	25.71	25.63
H14	9.94	9.94	10.17

^[a] Asignación apoyada por experimentos 2D COSY registrados a 298K. ^[b] La contribución diamagnética se estimó utilizando los desplazamientos observados para el correspondiente complejo de Lu^{3+} . ^[c] Valores calculados utilizando la **Ecuación III.14** y la geometría del complejo optimizada a nivel B3LYP/6-31G(d).

Los desplazamientos paramagnéticos de RMN de protón en complejos de Yb^{3+} se consideran principalmente originados por la contribución de pseudocontacto (o dipolar). De hecho, la comparación de las constantes $\langle S_Z \rangle_j$ y C_j para el Yb^{3+} (**Tabla III.16**) indica que la contribución teórica de contacto (que es proporcional a $\langle S_Z \rangle_j$) supone en torno al 10% del desplazamiento paramagnético total. Teniendo esto en cuenta se inició el análisis de los desplazamientos paramagnéticos observados en el espectro RMN de ^1H del complejo de Yb^{3+} asumiendo que éstos están gobernados por la contribución dipolar según la **Ecuación III.14**.

El análisis de los desplazamientos paramagnéticos para obtener información estructural se inicia generalmente asumiendo una estructura en disolución para el complejo, lo que permite el cálculo de los factores geométricos. Una práctica común es asumir que la estructura en disolución es la misma que la determinada en estado

sólido mediante difracción de rayos X.^[190] Otra alternativa, que a menudo proporciona mejores resultados, es utilizar modelos estructurales obtenidos mediante cálculos de mecánica molecular^[127,191] o de mecánica cuántica^[183] para aproximar la estructura del complejo. En el presente caso, se utilizaron modelos estructurales obtenidos mediante cálculos DFT para analizar los desplazamientos paramagnéticos inducidos por los lantánidos. Comenzaremos por analizar los desplazamientos paramagnéticos observados para el complejo $[\text{Yb}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ dada su menor riqueza conformacional. De acuerdo con el principio de Neumann,^[192] uno de los ejes magnéticos principales del complejo de $[\text{Yb}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ debe coincidir con el eje de simetría binario de la molécula. Así, se puede asumir que el eje z del tensor de susceptibilidad magnética coincide con el eje C_2 de la molécula. Como consecuencia, se han considerado sólo tres (en lugar de cinco) parámetros en el análisis de los desplazamientos paramagnéticos, que son la anisotropía axial $[\chi_{zz} - 1/3(\chi_{xx} + \chi_{yy} + \chi_{zz})]$ y la anisotropía rómbica $(\chi_{xx} - \chi_{yy})$ del tensor de susceptibilidad magnética χ (**Ecuación III.14**), y la orientación del eje magnético en el plano xy dado por el ángulo α . La geometría DFT calculada para este complejo (véase *Sección III.3.2.4*) se utilizó para evaluar el acuerdo entre los desplazamientos paramagnéticos inducidos por el ion Yb^{3+} experimentales y los calculados con la **Ecuación III.14**. Para ello, se utilizó un ajuste de mínimos cuadrados basado en el ajuste de estos tres parámetros. Se obtuvo un acuerdo excelente entre los datos de desplazamientos paramagnéticos experimentales y los calculados siendo $\chi_{zz} - 1/3(\chi_{xx} + \chi_{yy} + \chi_{zz}) = -199 \pm 50 \text{ ppm}\cdot\text{Å}^3$ y $\chi_{xx} - \chi_{yy} = 2693 \pm 56 \text{ ppm}\cdot\text{Å}^3$. Tal y como era de esperar para un sistema no axial los valores de $1/3(\chi_{xx} + \chi_{yy} + \chi_{zz})$ y $\chi_{xx} - \chi_{yy}$ definen un tensor de susceptibilidad magnética rómbico, en el que la contribución no axial de hecho domina los desplazamientos observados.

190 Platas, C.; Avecilla, F.; de Blas, A.; Geraldés, C. F. G. C.; Rodríguez-Blas, T.; Adams, H.; Mahía, J. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3190.

191 Di Bari, L.; Pescitelli, G.; Sherry, A. D.; Woods, M. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8391.

192 Terazzi, E.; Rivera, J. P.; Ouali, N.; Pigué, C. *Magn. Reson. Chem.* **2006**, *44*, 539.

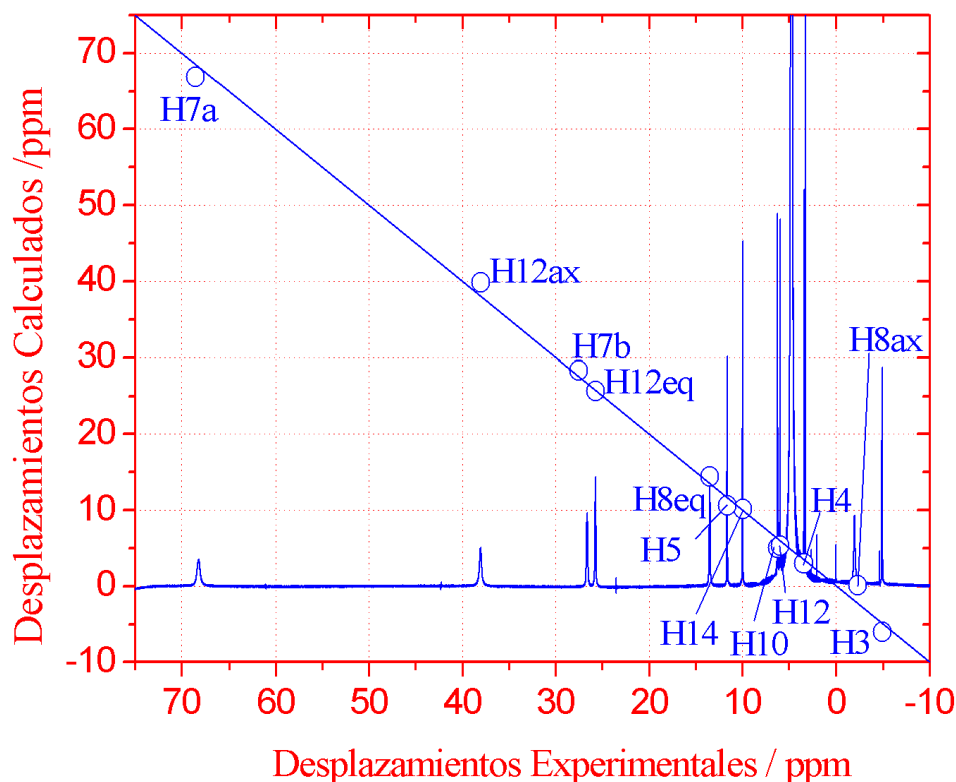


Figura III.34. Espectro de RMN de ^1H del complejo $[\text{Yb}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ en D_2O a 298 K y $pD = 7.0$ y representación de los desplazamientos experimentales contra los desplazamientos calculados. La línea recta representa un acuerdo perfecto entre valores experimentales y calculados.

En la **Figura III.34** se muestra la representación gráfica de los valores de los desplazamientos obtenidos mediante este ajuste y los valores de los desplazamientos experimentales. Ambos conjuntos de datos incluyen la contribución diamagnética de forma que son comparables. La línea recta representa un acuerdo exacto entre el valor experimental hallado y el calculado. Puede observarse que el acuerdo entre los datos experimentales y calculados es muy bueno. El acuerdo entre los datos experimentales y calculados se estimó utilizando el factor de acuerdo AF_j .^[139]

$$AF_j = \left[\frac{\sum_i (\delta_{ij}^{\text{exp}} - \delta_{ij}^{\text{calc}})^2}{\sum_i (\delta_{ij}^{\text{exp}})^2} \right]^{1/2} \quad (\text{Ec. III.16})$$

donde δ_{ij}^{exp} y δ_{ij}^{calc} representan los desplazamientos paramagnéticos experimentales y calculados para un núcleo i en un complejo de un ion lantánido j . En el caso particular del complejo $[\text{Yb}(\mathbf{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ se obtuvo un valor de $AF_j = 0.0463$. Este valor es inferior a los obtenidos utilizando un procedimiento similar complejos de Yb^{3+} no axiales,^[193] lo que demuestra sin ambigüedad que nuestros cálculos DFT proporcionan una descripción adecuada de la estructura en disolución de los complejos estudiados con el ligando $\text{H}_2\mathbf{dpabp}$.

Para el complejo $[\text{Yb}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$ nuestros cálculos DFT proporcionan tres mínimos de energía que corresponden a las conformaciones $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$, $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ y $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$ (ver *Sección III.3.2.4*). Estas geometrías se emplearon para analizar el acuerdo entre los desplazamientos paramagnéticos experimentales y calculados inducidos por el ión Yb^{3+} siguiendo un procedimiento análogo al descrito para $[\text{Yb}(\mathbf{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$. El acuerdo entre los desplazamientos experimentales y calculados obtenidos usando las estructuras calculadas para el complejo $[\text{Yb}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$ en las conformaciones $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ y $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ es muy pobre [$AF_j = 0.49$ y 0.50 , respectivamente]. Por el contrario, se obtiene un factor de acuerdo mucho mejor para el complejo en conformación $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$ [$AF_j = 0.1558$]. El acuerdo entre los datos experimentales y calculados mejora enormemente cuando se excluyen los protones H9eq del proceso de ajuste. De hecho, el acuerdo obtenido excluyendo estos protones [$AF_j = 0.0657$] es muy similar al obtenido por otros autores al analizar los desplazamientos paramagnéticos en complejos de Yb^{3+} no axiales,^[193] y sólo ligeramente superior al obtenido para el complejo de \mathbf{dpabp}^{2-} . La importante mejora del factor de acuerdo tras excluir el protón H9eq para el proceso de ajuste puede deberse a: **i**) una importante contribución de contacto para este núcleo o **ii**) discrepancias entre el modelo estructural y la estructura real del complejo en disolución. En este sentido, estudios realizados recientemente indican que los protones ecuatoriales en complejos con ligandos macrocíclicos presentan las

193 Lisowski, J.; Sessler, J. L.; Lynch, V.; Mody, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2273.

contribuciones de contacto más elevadas,^[194] lo que está en línea con el primero de los motivos esgrimidos. La **Tabla III.18** muestra los valores de $1/3(\chi_{xx} + \chi_{yy} + \chi_{zz})$ y $\chi_{xx} - \chi_{yy}$ que proporcionan el mejor ajuste entre los desplazamientos experimentales y los calculados de acuerdo con el modelo dipolar, así como una comparación de los desplazamientos paramagnéticos experimentales y calculados.

Tabla III.18. Desplazamientos de RMN de ^1H (ppm respecto al TMS) para el complejo $[\text{Yb}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ y comparación de los desplazamientos paramagnéticos de ^1H Experimentales y Calculados (ppm).

	δ_i^{exp}	$\delta_i^{\text{para [a]}}$	$\delta_i^{\text{dip [b]}}$	$\delta_i^{\text{dip [b,c]}}$
H3	-0.85	8.88	9.76	9.92
H4	-1.99	10.23	10.77	10.85
H5	-5.30	13.13	13.93	14.06
H7a	21.57	-17.14	-18.23	-17.25
H7b	-6.21	10.98	8.45	8.77
H8ax	-38.14	41.32	40.91	40.93
H8eq	-0.73	4.27	6.68	6.27
H9ax	9.97	-6.58	-7.23	-8.77
H9eq	-13.65	17.44	5.88	<i>c</i>
H10ax	22.27	-18.09	-15.17	-16.15
H10eq	18.86	-14.52	-16.19	-16.24
H11ax	59.63	-56.72	-58.38	-57.00
H11eq	22.64	-19.04	-16.68	-16.63
AF_j			0.1558	0.0659
$1/3(\chi_{xx} + \chi_{yy} + \chi_{zz})$			-372 ± 67	-426 ± 30
$\chi_{xx} - \chi_{yy}$			2780 ± 80	2763 ± 35

^[a] Los valores positivos corresponden a desplazamientos a campo alto. La contribución diamagnética se estimó a partir de los desplazamientos de análogos de Lu^{3+} . ^[b] Valores calculados utilizando la **Ecuación III.14** y la estructura optimizada a B3LYP/6-31G(d) del complejo $[\text{Yb}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$ en la conformación $\Delta(\lambda\delta\lambda\delta)$. ^[c] H9eq fue excluido del proceso de ajuste (ver texto).

194 Rodríguez-Rodríguez, A.; Esteban-Gómez, D.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Botta, M.; Tripier, R.; Platas-Iglesias, C. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 13419.

La exclusión de los protones H9eq no modifica sustancialmente los valores de $1/3(\chi_{xx} + \chi_{yy} + \chi_{zz})$ y $\chi_{xx} - \chi_{yy}$ (**Tabla III.18**), lo que indica que la supresión de estos protones no modifica apreciablemente el tensor de susceptibilidad magnética. Para el análisis de los desplazamientos paramagnéticos el ion Yb^{3+} se situó en el origen del sistema cartesiano molecular, con el eje z conteniendo el átomo de oxígeno de la molécula de H_2O coordinada al ión metálico. Por tanto, el eje z coincide con el eje de simetría C_2 de la molécula. La posición del eje x se eligió de modo que formase un ángulo de $72,4^\circ$ con la proyección del vector Ln-O_{coo} en el plano xy [O_{coo} es el átomo de oxígeno del grupo carboxilato coordinado al ion Yb^{3+}]. En principio, cualquier otra orientación de los ejes cartesianos habría proporcionado los mismos factores de acuerdo entre los datos experimentales y calculados, si bien los valores de D_1 y D_2 podrían ser diferentes. Como se espera para un sistema no axial, el tensor de susceptibilidad obtenido en el sistema de ejes fijo de la molécula es rómbico, y éste se diagonalizó proporcionando un grupo de ángulos de Euler que relacionan el eje magnético principal con el sistema de coordenadas molecular. Los mejores factores de acuerdo (excluyendo el protón H9eq) proporcionaron ángulos de Euler con valores próximos a cero, indicando que los ejes magnéticos coinciden con el sistema de coordenadas moleculares elegido. Esto indica que el eje magnético principal de la molécula coincide exactamente con el eje de simetría C_2 . Previamente se observó una situación similar en complejos de los lantánidos con simetría D_2 , para los que se demostró que los ejes magnéticos coinciden exactamente con los tres ejes de simetría C_2 del sistema.^[183] Es importante destacar que se obtuvieron valores muy similares de $1/3(\chi_{xx} + \chi_{yy} + \chi_{zz})$ y $\chi_{xx} - \chi_{yy}$ para los complejos $[\text{Ln}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$ y $[\text{Ln}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$, lo que indica que presentan anisotropías magnéticas similares, presumiblemente debido a que presentan entornos de coordinación similares alrededor del ion metálico. Podemos concluir que el análisis de los desplazamientos paramagnéticos inducidos por el Yb^{3+} en su complejo con **dpa12c4**²⁻ indica, sin ambigüedad, que este complejo presenta una

conformación en disolución $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$ (o la correspondiente forma enantiomérica), de acuerdo con las energías libres relativas discutidas en la *Sección III.3.2.4* y que presenta una única molécula de agua coordinada en su primera esfera de coordinación.

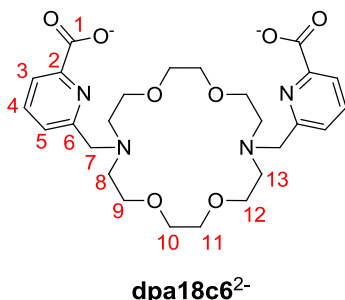
Las estructuras optimizadas mediante cálculos DFT para los complejos de $[\text{Ln}(\mathbf{dpa18c6})]^+$ en las conformaciones $\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$ y $\Delta(\lambda\delta\lambda)(\lambda\delta\lambda)$ se utilizaron para evaluar el acuerdo entre los desplazamientos paramagnéticos experimentales inducidos por los iones lantánidos y los desplazamientos paramagnéticos calculados. Se llevó a cabo el análisis de los desplazamientos paramagnéticos observados para los complejos de Ce^{3+} , Pr^{3+} e Yb^{3+} utilizando una metodología similar a la descrita para los complejos anteriores. El acuerdo entre los desplazamientos paramagnéticos para los complejos de Ce^{3+} y Pr^{3+} obtenido utilizando las correspondientes estructuras optimizadas en vacío para la conformación $\Delta(\lambda\delta\lambda)(\lambda\delta\lambda)$ es bastante pobre [$AF_j = 0.4203$ y 0.3084 para Ce^{3+} y Pr^{3+} respectivamente]. Sin embargo, se obtiene un acuerdo mucho mejor para los complejos en la conformación $\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$ [$AF_j < 0.16$ (ver **Tabla III.19**)]. Estos resultados confirman inequívocamente que estos complejos presentan una conformación $\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$ en disolución acuosa, y están de acuerdo con las energías relativas obtenidas mediante cálculos DFT (*Sección III.3.2.4*). La **Tabla III.19** muestra los valores de $1/3(\chi_{xx} + \chi_{yy} + \chi_{zz})$ y $\chi_{xx} - \chi_{yy}$ que proporcionan el mejor ajuste entre los desplazamientos paramagnéticos experimentales. De nuevo, los valores obtenidos para $1/3(\chi_{xx} + \chi_{yy} + \chi_{zz})$ y $\chi_{xx} - \chi_{yy}$ definen tensores rómbicos, con el eje magnético z coincidiendo con el eje de simetría C_2 de los complejos. Los desplazamientos paramagnéticos, al igual que en los casos anteriores, parecen estar dominados por la contribución rómbica y no por la contribución axial.

Para evaluar la importancia de los efectos del disolvente en las estructuras optimizadas por DFT de los complejos $[\text{Ln}(\mathbf{dpa18c6})]^+$, ($\text{Ln} = \text{Ce}$ o Pr) también se realizaron optimizaciones de geometría en disolución acuosa. Los resultados

muestran que la inclusión de los efectos del disolvente no afecta sustancialmente a la esfera de coordinación y que la conformación más estable no varía y sigue siendo $\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$. En el caso del complejo de Pr^{3+} se observa una importante mejora en el factor de acuerdo cuando los protones H12ax se excluyen del proceso de análisis (**Tabla III.19**) La mejora del factor de acuerdo excluyendo estos protones del proceso de ajuste puede estar relacionada con una contribución de contacto importante para estos núcleos, o bien a discrepancias entre el modelo estructural y la estructura real del complejo en disolución. El factor de acuerdo obtenido excluyendo los protones H12ax del análisis es excelente ($AF_j = 0.0835$) y en la bibliografía se pueden encontrar ejemplos de factores de acuerdo similares para complejos de Ln^{3+} no axiales de acuerdo con el modelo dipolar.^[193] Curiosamente, de forma habitual se observan factores de acuerdo entre los desplazamientos experimentales y calculados más pobres, incluso aunque se lleve a cabo una separación de la contribución de contacto para los desplazamientos paramagnéticos observados.^[168] Esto probablemente se debe a que las representaciones usadas para la separación de las contribuciones dipolar y de contacto suelen presentar comportamientos poco lineales, lo que indica que la separación de ambas contribuciones no es del todo exacta. Sin embargo, el buen factor de acuerdo obtenido para el complejo de Pr^{3+} según el modelo dipolar indica que: **i)** los desplazamientos paramagnéticos observados para el complejo de Pr^{3+} son esencialmente de origen dipolar y **ii)** que las geometrías optimizadas mediante B3LYP son buenos modelos para la estructura en disolución del complejo. Para el complejo de $[\text{Ce}(\text{dpa18c6})]^+$ se obtienen factores de acuerdo peores a pesar de la menor relación teórica entre la contribuciones de contacto y la contribución dipolar.^[168] Este resultado puede atribuirse a los desplazamientos paramagnéticos más pequeños inducidos por el Ce^{3+} en comparación con los desplazamientos mayores inducidos por el Pr^{3+} (**Tabla III.19**).

Por último, el factor de acuerdo para los desplazamientos paramagnéticos experimentales y calculados para el complejo $[\text{Yb}(\text{dpa18c6})]^+$ utilizando geometrías optimizadas en vacío para la conformación $\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$ es muy malo ($AF_j = 0.4203$), mientras que para la conformación $\Delta(\lambda\delta\lambda)(\lambda\delta\lambda)$ se obtiene un factor de acuerdo mejor ($AF_j < 0.26$, **Tabla III.19**). Estos resultados indican un posible cambio conformacional a lo largo de la serie de los lantánidos. En la sección siguiente se estudiará este posible cambio conformacional apoyándonos en cálculos DFT. La inclusión de los efectos del disolvente proporciona una ligera mejora en el factor de acuerdo. Se obtiene una mejora mucho mayor cuando los protones H11eq y H12eq se excluyen del proceso de ajuste. Sin embargo, el factor de acuerdo obtenido ($AF_j \sim 0.16$) es sustancialmente mayor que el obtenido para el complejo de Pr^{3+} a pesar de la mayor proporción entre las contribuciones dipolar y de contacto para el Yb^{3+} . De nuevo, este resultado sugiere que los desplazamientos paramagnéticos para estos protones presentan una importante contribución de contacto que surge de la transmisión de densidad de spin de los electrones desapareados del ion lantánido hasta el núcleo observado a través de los enlaces.^[168] Los protones H11eq y H12eq están conectados al centro paramagnético a través de enlaces H-C-O-Ln. La misma situación se da para el protón H12ax, cuya exclusión del procedimiento de ajuste condujo a una mejora significativa del factor de acuerdo del complejo de Pr^{3+} . Esto sugiere que los enlaces Ln-O proporcionan una vía más eficiente para generar densidad de spin en los núcleos del ligando que los enlaces Ln-N.

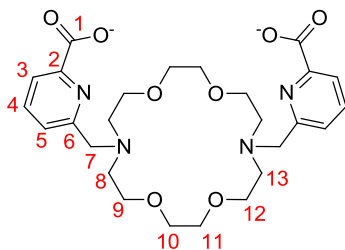
Tabla III.19. Desplazamientos de RMN de ^1H (ppm respecto al TMS) para el complejo $[\text{Ln}(\text{dpa18c6})(\text{H}_2\text{O})]^+$ ($\text{Ln} = \text{Ce}, \text{Pr}$ e Yb) y comparación de los desplazamientos paramagnéticos de ^1H Experimentales y Calculados (ppm).^[a]



^1H	Ce^{3+}			
	δ_i^{exp}	$\delta_i^{\text{para[b]}}$	$\delta_i^{\text{calc[c]}}$	$\delta_i^{\text{calc[d]}}$
H3	10.14	-2.87	-2.32	-2.16
H4	8.85	-1.09	-0.34	-0.32
H5	6.60	0.84	1.51	1.43
H7a	1.78	1.69	3.07	2.90
H7b	-2.01	7.11	6.05	5.91
H8ax	-13.98	16.26	16.76	16.48
H8eq	-6.48	9.13	8.69	8.69
H9ax	-3.53	6.92	4.98	5.31
H9eq	-2.77	6.77	5.62	5.68
H10ax	8.70	-5.19	-6.77	-6.99
H10eq	4.42	-0.43	-1.06	-1.22
H11ax	9.51	-6.00	-6.07	-6.12
H11eq	8.20	-4.30	-4.50	-4.66
H12ax	6.56	-2.91	-4.24	-4.34
H12eq	6.00	-1.67	-1.94	-2.01
H13ax	-2.48	4.95	4.84	5.07
H13eq	-1.58	5.03	4.08	4.08
$D_1/\text{ppm}\cdot\text{\AA}^3$			-303 ± 19	-285 ± 19
$D_2/\text{ppm}\cdot\text{\AA}^3$			698 ± 27	695 ± 27
AF_j			0.155	0.154

^[a] Los valores calculados se obtuvieron utilizando cálculos DFT en las conformaciones $\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$ ($\text{Ln} = \text{Ce}$ y Pr) y $\Delta(\lambda\delta\lambda)(\lambda\delta\lambda)$ ($\text{Ln} = \text{Yb}$) ^[b] La contribución diamagnética se estimó a partir de los desplazamientos análogos observados para La^{3+} (Ce y Pr) o Lu^{3+} (Yb); los valores positivos corresponden a desplazamientos a campo alto. ^[c] Valores obtenidos mediante las geometrías optimizadas en vacío a nivel B3LYP/6-31G(d) ^[d] Valores calculados mediante las geometrías optimizadas en disolución acuosa a nivel B3LYP/6-31G(d).

Tabla III.19. (Continuación) Desplazamientos de RMN de ^1H (ppm respecto al TMS) para los complejos $[\text{Ln}(\text{dpa18c6})(\text{H}_2\text{O})]^+$ ($\text{Ln} = \text{Ce}, \text{Pr}$ e Yb) y comparación de los desplazamientos paramagnéticos de ^1H Experimentales y Calculados (ppm).^[a]

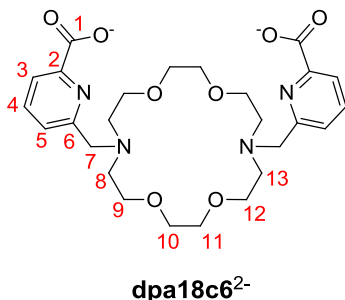


dpa18c6²⁻

^1H	Pr^{3+}				
	δ_i^{exp}	$\delta_i^{\text{para[b]}}$	$\delta_i^{\text{calc[c]}}$	$\delta_i^{\text{calc[d]}}$	$\delta_i^{\text{calc[e]}}$
H3	13.63	-6.36	-5.42	-5.04	-4.6
H4	9.58	-1.82	-0.73	-0.66	0.31
H5	4.76	2.68	3.98	3.86	4.13
H7a	-7.12	10.59	12.44	12.00	10.66
H7b	-9.74	14.84	15.64	15.42	15.23
H8ax	-31.72	34.00	33.89	33.38	34.21
H8eq	-16.54	19.19	18.79	19.61	19.86
H9ax	-12.21	15.60	11.45	12.12	13.02
H9eq	-7.64	11.64	10.15	10.15	10.68
H10ax	16.37	-12.86	-15.22	-15.55	-13.95
H10eq	9.90	-5.91	-4.68	-4.87	-4.47
H11ax	21.16	-17.65	-15.51	-17.14	-18.67
H11eq	14.72	-10.82	-10.32	-10.49	-10.82
H12ax	6.43	-2.78	-6.12	-6.31	---
H12eq	6.91	-2.58	-2.27	-2.33	-3.38
H13ax	-13.43	15.90	14.20	14.78	14.60
H13eq	-7.12	10.57	12.26	12.02	11.31
$D_1/\text{ppm} \cdot \text{Å}^3$			-597±34	-563±32	-502±25
$D_2/\text{ppm} \cdot \text{Å}^3$			1623±48	1628±4	1709±35
AF_j			0.126	0.118	0.083

^[a] Los valores calculados se obtuvieron utilizando cálculos DFT en las conformaciones $\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$ ($\text{Ln} = \text{Ce}$ y Pr) y $\Delta(\lambda\delta\lambda)(\lambda\delta\lambda)$ ($\text{Ln} = \text{Yb}$) ^[b] La contribución diamagnética se estimó a partir de los desplazamientos análogos observados para La^{3+} (Ce y Pr) o Lu^{3+} (Yb); los valores positivos corresponden a desplazamientos a campo alto. ^[c] Valores obtenidos mediante las geometrías optimizadas en vacío a nivel B3LYP/6-31G(d) ^[d] Valores calculados mediante las geometrías optimizadas en disolución acuosa a nivel B3LYP/6-31G(d). ^[e] Valores calculados con las geometrías optimizadas en disolución acuosa al nivel B3LYP/6-31G(d) excluyendo el protón H12ax del proceso de ajuste.

Tabla III.19. (Continuación) Desplazamientos de RMN de ^1H (ppm respecto al TMS) para los complejos $[\text{Ln}(\text{dpa18c6})(\text{H}_2\text{O})]^+$ ($\text{Ln} = \text{Ce}, \text{Pr}$ e Yb) y comparación de los desplazamientos paramagnéticos de ^1H Experimentales y Calculados (ppm).^[a]



^1H	Yb^{3+}				
	δ_i^{exp}	$\delta_i^{\text{para[b]}}$	$\delta_i^{\text{para[c]}}$	$\delta_i^{\text{calc[d]}}$	$\delta_i^{\text{calc[e]}}$
H3	8.75	-1.48	2.76	2.21	1.76
H4	14.92	-7.16	-5.01	-5.33	-5.40
H5	20.31	-12.87	-11.94	-12.26	-12.04
H7a	-4.03	8.02	+6.68	8.07	7.69
H7b	28.29	-23.70	-22.58	-23.13	-22.22
H8ax	55.16	-52.32	-43.87	-45.77	-43.80
H8eq	48.36	-44.78	-43.06	-45.15	-42.97
H9ax	45.22	-41.80	-52.06	-51.26	-47.23
H9eq	39.29	-34.80	-29.52	-30.21	-28.24
H10ax	-48.20	52.33	61.19	58.83	58.34
H10eq	10.26	-5.93	3.89	2.42	2.64
H11ax	10.26	-6.42	3.72	1.72	-0.15
H11eq	-35.75	39.87	22.86	21.94	---
H12ax	28.64	-25.37	-22.99	-26.49	-26.44
H12eq	-21.83	25.40	11.82	10.87	---
H13ax	-33.19	35.61	39.52	38.62	37.79
H13eq	18.01	-15.09	-8.12	-9.72	-9.24
$D_1/\text{ppm} \cdot \text{Å}^3$			-138 ± 122	-162 ± 112	-224 ± 75
$D_2/\text{ppm} \cdot \text{Å}^3$			4458 ± 173	4724 ± 173	4467 ± 106
AF_j			0.2590	0.2421	0.1619

^[a] Los valores calculados se obtuvieron utilizando cálculos DFT en las conformaciones $\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$ ($\text{Ln} = \text{Ce}$ y Pr) y $\Delta(\lambda\delta\lambda)(\lambda\delta\lambda)$ ($\text{Ln} = \text{Yb}$) ^[b] La contribución diamagnética se estimó a partir de los desplazamientos análogos observados para La^{3+} (Ce y Pr) o Lu^{3+} (Yb); los valores positivos corresponden a desplazamientos a campo alto. ^[c] Valores obtenidos mediante las geometrías optimizadas en vacío a nivel B3LYP/6-31G(d) ^[d] Valores calculados mediante las geometrías optimizadas en disolución acuosa a nivel B3LYP/6-31G(d). ^[e] Valores calculados con las geometrías optimizadas en disolución acuosa al nivel B3LYP/6-31G(d) excluyendo los protones H11eq y H12eq del proceso de ajuste.

III.3.2.4. Análisis Estructural Mediante Cálculos DFT

La investigación utilizando métodos teóricos es una herramienta muy útil para entender las estructuras y los procesos dinámicos de complejos de lantánidos. En el caso de los complejos de Gd^{3+} , el tiempo de relajación electrónica lento del ion metálico y su elevado paramagnetismo hacen que sea imposible su estudio mediante RMN de alta resolución. Debido a ello, sus propiedades y estructura en disolución deben deducirse a partir de los espectros de RMN de complejos de otros lantánidos. A veces se usan estructuras cristalinas obtenidas mediante difracción de rayos X de monocristal para explicar procesos que transcurren en disolución, lo que puede llevar a resultados erróneos ya que, en muchas ocasiones, las estructuras en estado sólido y en disolución son claramente diferentes y esa extrapolación de la información no es correcta.^[113,123] Pero, sin embargo, los cálculos *ab initio* y DFT proporcionan información directa sobre la estructura de los complejos de los lantánidos en disolución, así como de su comportamiento dinámico. Algunos de estos procesos dinámicos suelen ser demasiado rápidos para ser observados en la escala de tiempos de RMN, como por ejemplo, los intercambios de la molécula de agua coordinada.

En esta Tesis Doctoral se ha realizado un estudio computacional de los diferentes complejos de los iones Ln^{3+} con los cuatro ligandos objeto de estudio. Así, se han estudiado los complejos $[Ln(\mathbf{dpa12c4})(H_2O)_2]^+$ ($Ln = La, Nd, Gd$); $[Ln(\mathbf{dpa12c4})(H_2O)]^+$ ($Ln = Gd, Ho, Yb, Lu$); $[Ln(\mathbf{dpa15c5})]^+$ ($Ln = La, Nd, Gd, Ho, Lu$); $[Ln(\mathbf{dpa18c6})]^+$ ($Ln = La, Ce, Nd, Gd, Ho, Yb$) y $[Ln(\mathbf{dpabp})(H_2O)]^+$ ($Ln = La, Nd, Gd, Ho, Lu$). La optimización de las geometrías se realizó en vacío para todos los complejos mediante cálculos DFT utilizando el modelo B3LYP. Posteriormente, se continuó el estudio de todos los complejos mediante la realización de cálculos de energía de punto único en disolución acuosa. Para todos los cálculos realizados, los lantánidos se describieron utilizando el ECP de Dolg y col.^[154] y su conjunto base de valencia asociado $[5s4p3d]$ -GTO, mientras que los

átomos de los ligandos se describieron usando el conjunto base 6-31G(d). Al contrario que otros conjuntos base, los ECP tienen en cuenta ciertos efectos relativistas, que cobran importancia a partir de los elementos de la cuarta fila de la tabla periódica. Todas las geometrías descritas en este trabajo se han caracterizado mediante análisis de frecuencias. No se obtuvieron valores negativos, lo que indica que las estructuras obtenidas se corresponden con mínimos relativos en las curvas de energía-potencial.

Los estudios de RMN realizados en disolución acuosa para los sistemas con **dpa12c4**²⁻ y **dpa18c6**²⁻ indican una estructura rígida de los complejos en disolución con una simetría efectiva C_2 en este disolvente. Tal y como se ha comentado, los complejos de los éteres *lariat* presentan dos posibles fuentes de quiralidad: una a consecuencia de la orientación de los brazos colgantes (configuración absoluta Λ o Δ), y otra debida a la conformación de los anillos quelatos (λ o δ). Los estudios de RMN y rayos X para los complejos con **dpa12c4**²⁻ son compatibles con la existencia en disolución de una de las siguientes conformaciones: $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$, $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$, $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$ o $\Lambda(\lambda\delta\lambda\delta)$ (**Figura III.35**). Estas conformaciones son quirales, y por tanto en disolución se encontrará también el correspondiente enantiómero, que corresponderá a una de las cuatro formas siguientes: $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$, $\Lambda(\delta\delta\delta\delta)$, $\Delta(\lambda\delta\lambda\delta)$ o $\Delta(\delta\lambda\delta\lambda)$. El estudio conformacional de diferentes complejos de los lantánidos con ligandos derivados de la 1,7-diaza-12-corona-4^[166] y el 1,4,7,10,-tetraazaciclododecano^[195,196] demostró que las conformaciones de mínima energía corresponden a configuraciones ($\lambda\lambda\lambda\lambda$) o ($\delta\delta\delta\delta$). En el presente trabajo se han estudiado exclusivamente las conformaciones $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$, $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$, $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$, $\Lambda(\lambda\delta\lambda\delta)$, que son, junto con sus correspondientes enantiómeros, las únicas compatibles con una simetría C_2 . Estos isómeros son diastereoisómeros

195 Aime, S.; Botta, M.; Fasano, M.; Marques, M. P. M.; Geraldès, C. F. G. C.; Pubanz, D.; Merbach, A. E., *Inorg. Chem.* **1997**, *10*, 2059.

196 Cossentino, U.; Villa, A.; Pitea, D.; Moro, G.; Barone, V.; Maiocchi, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 4901.

(ver **Figura III.35**), y por tanto es de esperar que tengan diferentes propiedades físicas y químicas. Las correspondientes formas enantioméricas $[\Delta(\delta\delta\delta\delta), \Lambda(\delta\delta\delta\delta), \Delta(\lambda\delta\lambda\delta)$ y $\Delta(\delta\lambda\delta\lambda)]$ no fueron estudiadas ya que tienen las mismas propiedades fisicoquímicas en entornos no quirales.

Los estudios de RMN para los complejos con **dpa18c6**²⁻ son compatibles con la existencia en disolución de 16 conformaciones posibles para los complejos (ocho diastereoisómeros y sus correspondientes formas enantioméricas, ver **Figura III.35**) congruentes con una simetría C_2 . Se estudiaron exclusivamente las conformaciones $\Delta(\lambda\lambda\delta)(\lambda\lambda\delta), \Delta(\lambda\delta\delta)(\lambda\delta\delta), \Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta), \Delta(\delta\lambda\lambda)(\delta\lambda\lambda), \Delta(\delta\delta\delta)(\delta\delta\delta), \Delta(\delta\delta\lambda)(\delta\delta\lambda)$ y $\Delta(\lambda\delta\lambda)(\lambda\delta\lambda)$ ya que, de forma similar al sistema **dpa12c4**²⁻, las correspondientes formas enantioméricas tienen las mismas propiedades físicoquímicas en entornos no quirales.

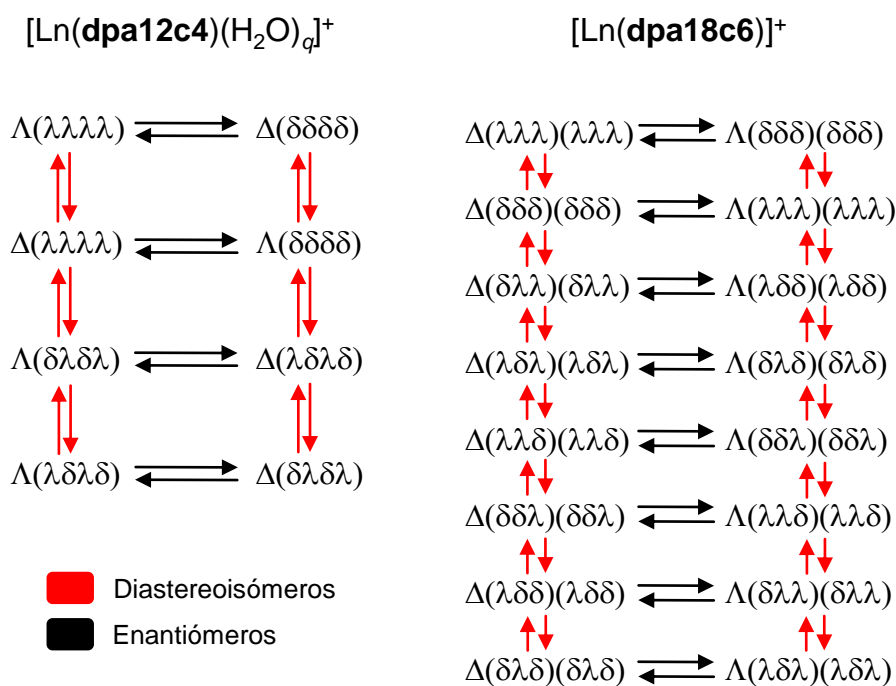


Figura III.35. Diagrama que recoge los posibles isómeros de los complejos $[\text{Ln}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ ($q=1$ o 2) y $[\text{Ln}(\mathbf{dpa18c6})]^+$ con simetría C_2 .

Para los **complejos de fórmula** $[\text{Ln}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (Ln = Gd, Ho, Yb o Lu) nuestros cálculos conducen a tres conformaciones con simetría C_2 que son mínimos de energía: $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$, $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ y $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$. Las estructuras calculadas para el complejo de Gd^{3+} se muestran en la **Figura III.36**. Todos los intentos de optimizar la conformación $\Lambda(\lambda\delta\lambda\delta)$ condujeron sistemáticamente a las formas $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ o $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$, lo que indica que la conformación $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$ no es un mínimo relativo en la curva de energía potencial. En estas estructuras el ligando se pliega alrededor del ión metálico, quedando éste por encima del plano definido por los dos dadores O y los dos dadores N de la corona. Los brazos picolinato se disponen en conformación *sin* envolviendo al catión metálico, de forma similar a la conformación observada en estado sólido. El índice de coordinación 9 se completa con una molécula de agua que se sitúa entre los dos brazos picolinato. Las únicas excepciones son los complejos de iterbio y lutecio en conformación $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$, para los que la optimización de la geometría condujo a complejos octa-coordinados, ya que la molécula de agua se encuentra a una distancia del ión lantánido demasiado larga para ser considerada como una distancia de enlace. Al ser el Yb^{3+} y Lu^{3+} los iones lantánidos de menor radio iónico, es habitual que adopten un índice de coordinación 8 en lugar de 9, tal como se ha comentado a lo largo de esta memoria.

Las distancias y ángulos de enlace calculados para el entorno de coordinación del ion Ln^{3+} en los complejos $[\text{Ln}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (Ln = Gd, Ho, Yb o Lu) se recogen en la **Tabla III.20**. Puede observarse como las distancias entre el ion y los átomos dadores del ligando decrecen a lo largo de la serie de los lantánidos, en concordancia con la disminución paulatina del radio iónico de los mismos.^[197] Una comparación de las distancias de enlace del entorno de coordinación del metal en las tres geometrías calculadas indica que todas ellas presentan distancias $\text{Ln}-\text{N}_{\text{py}}$ y $\text{Ln}-\text{O}_{\text{coo}}$ bastante parecidas, mientras que las distancias $\text{Ln}-\text{N}_{\text{cor}}$ son claramente más cortas y las $\text{Ln}-\text{O}_{\text{cor}}$ claramente más largas en el isómero $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$. Por lo tanto, la

197 Shannon, R. D. *Acta Cryst.* **1976**, A32, 751. (215)

conformación $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$ parece permitir una interacción más fuerte del ión lantánido con los nitrógenos de la corona, al mismo tiempo que debilita el enlace con los oxígenos del macrociclo. Se puede señalar también que las distancias Ln-O_w son claramente más largas para la forma $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ y más cortas para la forma $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$, encontrándose un valor intermedio entre los anteriores para la conformación $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$. En las tres conformaciones calculadas el ángulo N_{PY}-Ln-N_{PY} no es lineal. Es importante señalar que todas las geometrías calculadas presentan una simetría C_2 , a pesar de que las optimizaciones de las mismas se realizaron sin emplear restricciones de simetría.

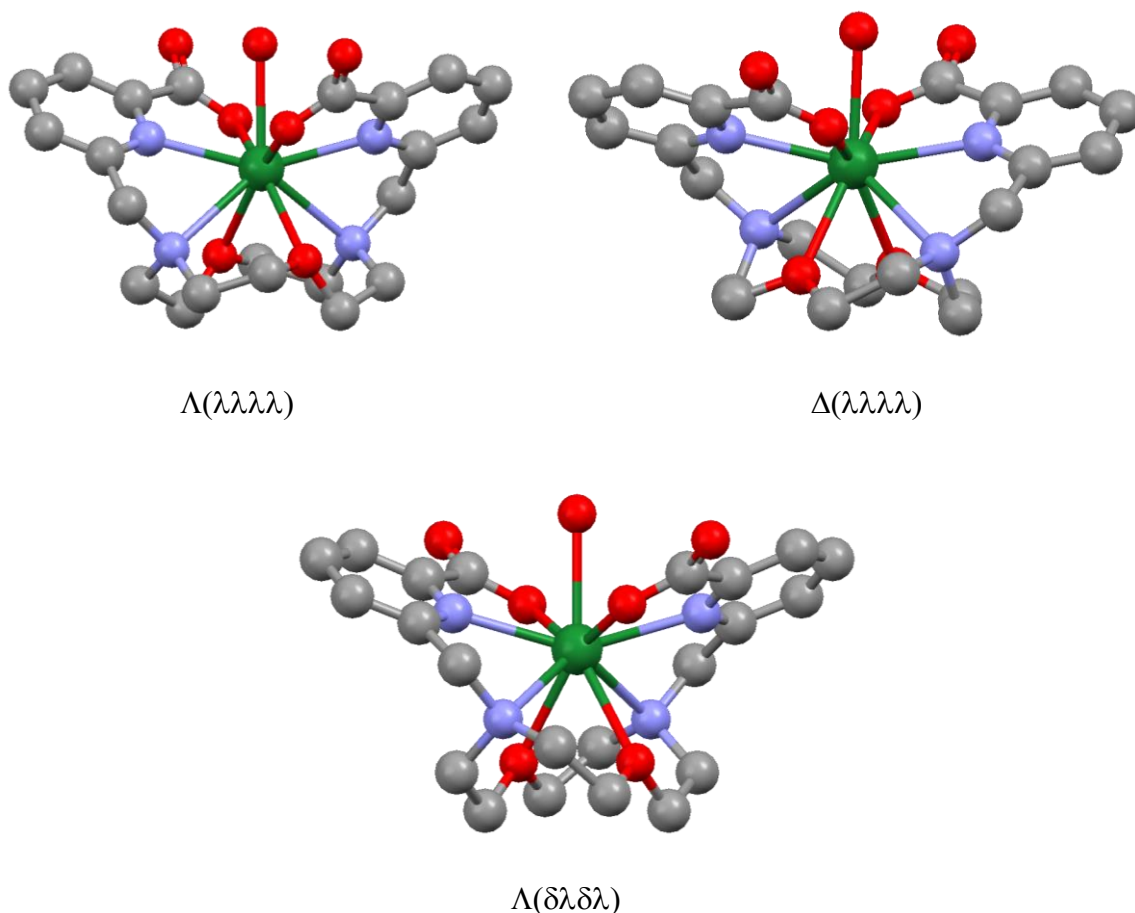


Figura III.36. Estructuras calculadas (B3LYP) para el complejo $[Gd(dpa12c4)(H_2O)]^+$. Por simplicidad, se han omitido los átomos de H.

Tabla III.20. Valores de los principales parámetros geométricos^[a] (distancias de enlace [Å], ángulos [°]) de las estructuras calculadas para los complejos [Ln(dpa12c4)(H₂O)]⁺ a nivel de B3LYP/6-31G(d).

[Ln(dpa12c4)(H ₂ O)] ⁺	$\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$	$\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$	$\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$
Gd	Distancias (Å)	Distancias (Å)	Distancias (Å)
Ln-N _{py}	2.506	2.529	2.508
Ln-O _{cor}	2.556	2.546	2.608
Ln-O _{coo}	2.305	2.321	2.317
Ln-O _w	2.639	2.543	2.585
Ln-N _{cor}	2.825	2.715	2.667
	Ángulos (°)	Ángulos (°)	Ángulos (°)
N _{py} -Ln-N _{py}	149.998	157.428	148.167
COO-Ln-OOC	132.16	165.373	136.856
O _{cor} -Ln-O _{cor}	82.242	71.687	67.717
N _{cor} -Ln-N _{cor}	107.372	113.773	119.803

[Ln(dpa12c4)(H ₂ O)] ⁺	$\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$	$\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$	$\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$
Ho	Distancias (Å)	Distancias (Å)	Distancias (Å)
Ln-N _{py}	2.455	2.484	2.467
Ln-O _{cor}	2.514	2.510	2.572
Ln-O _{coo}	2.264	2.284	2.280
Ln-O _w	2.674	2.526	2.574
Ln-N _{cor}	2.783	2.683	2.638
	Ángulos (°)	Ángulos (°)	Ángulos (°)
N _{py} -Ln-N _{py}	147.181	155.198	146.636
COO-Ln-OOC	131.801	135.454	137.107
O _{cor} -Ln-O _{cor}	82.758	72.768	68.509
N _{cor} -Ln-N _{cor}	109.213	115.115	120.929

^[a] N_{py} = átomos de nitrógeno del grupo picolinato, N_{cor} = átomos de nitrógeno de la corona, O_{cor} = átomos de oxígeno de la corona, O_{coo} = átomos de oxígeno de los grupos carboxilato, O_w = átomo de oxígeno de la molécula de agua.

Tabla III.20. (continuación) Valores de los principales parámetros geométricos^[a] (distancias de enlace [Å], ángulos [°]) de las estructuras calculadas para los complejos [Ln(**dpa12c4**)(H₂O)]⁺ a nivel de B3LYP/6-31G(d).

[Ln(dpa12c4)(H ₂ O)] ⁺	$\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$	$\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$	$\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$
Yb	Distancias (Å)	Distancias (Å)	Distancias (Å)
Ln-N_{py}	2.421	2.445	2.432
Ln-O_{cor}	2.449	2.480	2.542
Ln-O_{coo}	2.192	2.450	2.244
Ln-O_w	4.205	2.518	2.579
Ln-N_{cor}	2.693	2.658	2.617
	Ángulos (°)	Ángulos (°)	Ángulos (°)
N_{py}-Ln-N_{py}	134.650	153.398	145.190
COO-Ln-OOC	104.865	135.355	137.081
O_{cor}-Ln-O_{cor}	91.075	73.536	69.187
N_{cor}-Ln-N_{cor}	112.318	116.120	121.846

[Ln(dpa12c4)(H ₂ O)] ⁺	$\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$	$\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$	$\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$
Lu	Distancias (Å)	Distancias (Å)	Distancias (Å)
Ln-N_{py}	2.410	2.432	2.420
Ln-O_{cor}	2.438	2.470	2.533
Ln-O_{coo}	2.180	2.238	2.231
Ln-O_w	4.221	2.519	2.584
Ln-N_{cor}	2.685	2.651	2.610
	Ángulos (°)	Ángulos (°)	Ángulos (°)
N_{py}-Ln-N_{py}	134.125	152.795	144.662
COO-Ln-OOC	105.187	135.248	136.950
O_{cor}-Ln-O_{cor}	91.394	73.941	69.425
N_{cor}-Ln-N_{cor}	112.706	116.379	122.117

^[a] N_{py} = átomos de nitrógeno del grupo picolinato, N_{cor} = átomos de nitrógeno de la corona, O_{cor} = átomos de oxígeno de la corona, O_{coo} = átomos de oxígeno de los grupos carboxilato, O_w = átomo de oxígeno de la molécula de agua.

Para los **complejos de fórmula** $[\text{Ln}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Nd}$ o Gd) nuestros cálculos conducen a dos conformaciones con simetría C_2 que son mínimos de energía: $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ y $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$. Los intentos de optimizar las geometrías del conformero $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ resultaron en la expulsión de una molécula de agua de la primera esfera de coordinación durante las primeras etapas de la optimización y, por tanto, las optimizaciones de las geometrías no se completaron. En el caso de la geometría $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$, también se observa la expulsión de una molécula de agua de la primera esfera de coordinación para el complejo de Gd^{3+} . Estos resultados sugieren que la conformación $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ es la más favorable para albergar dos moléculas de agua en la primera esfera de coordinación del ión lantánido. Las estructuras calculadas para el complejo de La^{3+} [conformaciones $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ y $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$] se muestran en la **Figura III.37**, mientras que las distancias y ángulos de enlace calculados para el entorno de coordinación del ion Ln^{3+} se recogen en la **Tabla III.21**. Tal y como se observó para los complejos con $q = 1$, el ligando se pliega alrededor del ión metálico, quedando éste por encima del plano definido por los dos donadores O y los dos donadores N de la corona. De nuevo los brazos se disponen en conformación *sin* envolviendo al catión metálico y el índice de coordinación 10 se completa con dos moléculas de agua ubicadas entre las unidades de piridina de los grupos picolinato. Tal y como se acaba de mencionar, la única excepción es el complejo de Gd^{3+} en conformación $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$, para el que la optimización de la geometría condujo a un complejo nona-coordinado. Las distancias entre el ion lantánido y los átomos donadores del ligando decrecen a lo largo de la serie de los lantánidos en concordancia con la disminución paulatina del radio iónico de los mismos.^[197] Una comparación de las distancias de enlace del entorno de coordinación del metal en las dos geometrías calculadas para los complejos de La^{3+} y Nd^{3+} indica que ambas presentan distancias Ln-O_{coo} bastante parecidas, mientras que las distancias Ln-N_{cor} y Ln-N_{py} son más largas en el isómero $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ al tiempo que las distancias Ln-O_{cor} son más largas en el isómero $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$. Se puede señalar

también que las distancias Ln-O_w son claramente más largas para la forma $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$, lo que indica que la interacción entre las dos moléculas de agua y el ion lantánido es más fuerte para el isómero $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$. Esto concuerda con la expulsión de la molécula de agua durante la optimización de la geometría del conformero $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$ cuando Ln = Gd. La comparación de los ángulos N_{py}-Ln-N_{py} para los dos isómeros, proporciona una justificación clara de este comportamiento. De hecho, este ángulo toma valores en torno a 175° para la conformación $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$, y de unos 157° para la conformación $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$, lo que indica claramente que en la conformación $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ las dos cadenas colgantes se encuentran más abiertas. Esto genera un menor impedimento estérico para la coordinación de las dos moléculas de agua.

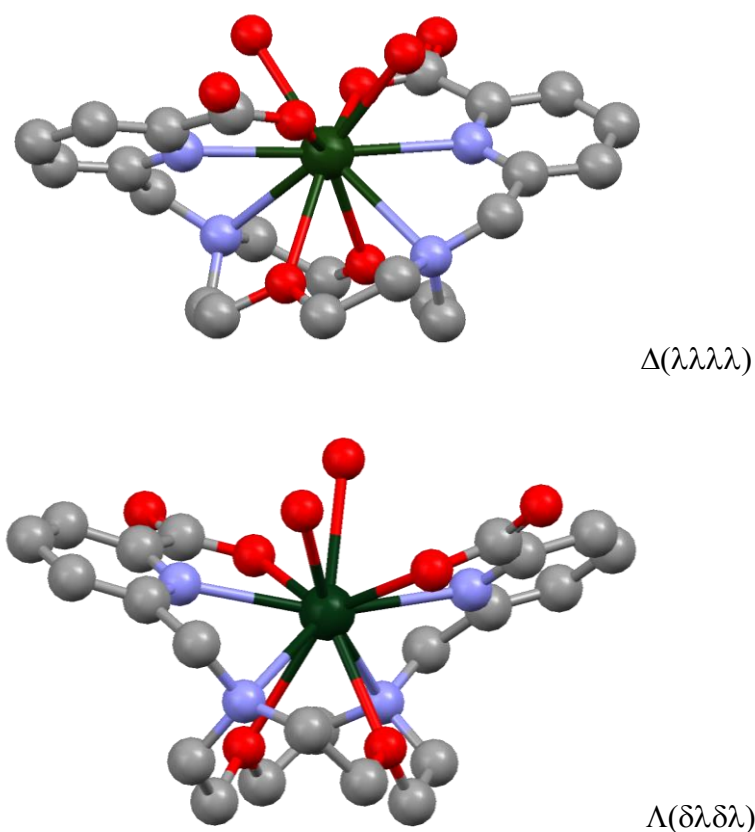


Figura III.37. Estructuras calculadas (B3LYP) para el complejo $[La(dpa12c4)(H_2O)_2]^+$. Por simplicidad, se han omitido los átomos de H.

Tabla III.21. Valores de los principales parámetros geométricos^[a] (distancias de enlace [Å], ángulos [°]) de las estructuras calculadas para los complejos [Ln(**dpa12c4**)(H₂O)₂]⁺ a nivel de B3LYP/6-31G(d).

[Ln(dpa12c4)(H ₂ O) ₂] ⁺	$\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$	$\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$
La	Distancias (Å)	Distancias (Å)
Ln-N_{py}	2.742	2.698
Ln-O_{cor}	2.705	2.788
Ln-O_{coo}	2.482	2.477
Ln-O_w	2.703	2.759
Ln-N_{cor}	2.864	2.833
	Ángulos (°)	Ángulos (°)
N_{py}-Ln-N_{py}	175.584	157.365
COO-Ln-OOC	137.125	136.503
O_{cor}-Ln-O_{cor}	68.113	63.099
N_{cor}-Ln-N_{cor}	105.783	111.626
Nd	Distancias (Å)	Distancias (Å)
Ln-N_{py}	2.688	2.640
Ln-O_{cor}	2.651	2.726
Ln-O_{coo}	2.432	2.424
Ln-O_w	2.666	2.743
Ln-N_{cor}	2.809	2.778
	Ángulos (°)	Ángulos (°)
N_{py}-Ln-N_{py}	174.267	156.817
COO-Ln-OOC	139.097	138.612
O_{cor}-Ln-O_{cor}	68.532	64.218
N_{cor}-Ln-N_{cor}	107.960	113.612
Gd	Distancias (Å)	Distancias (Å)
Ln-N_{py}	2.606	2.518
Ln-O_{cor}	2.602	2.614
Ln-O_{coo}	2.370	2.334
Ln-O_w	2.666	2.503 ^[b]
Ln-N_{cor}	2.765	2.674
	Ángulos (°)	Ángulos (°)
N_{py}-Ln-N_{py}	164.698	149.632
COO-Ln-OOC	138.419	140.690
O_{cor}-Ln-O_{cor}	69.795	67.234
N_{cor}-Ln-N_{cor}	109.991	119.442

^[a] N_{py} = átomos de nitrógeno del grupo picolinato, N_{cor} = átomos de nitrógeno de la corona, O_{cor} = átomos de oxígeno de la corona, O_{coo} = átomos de oxígeno de los grupos carboxilato, O_w = átomo de oxígeno de la molécula de agua.

^[b] La segunda molécula de agua no está coordinada; q = 1.

Tabla III.22. Energías relativas [$\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$] de los isómeros $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$, y $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$ con respecto al conformero $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ calculados en disolución acuosa [ΔG^{sol}].^[a]

	$[\text{Ln}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$		$[\text{Ln}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$	
	$\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$	$\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$	$\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$	$\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$
La	---	---	[b]	2.74
Nd	---	---	[b]	3.21
Gd	5.80	-1.07	[b]	[b]
Ho	6.27	-0.58	---	---
Yb	[b]	-0.45	---	---
Lu	[b]	-0.28	---	---

^[a]Las energías relativas se calcularon como $\Delta G^{\text{sol}} = G^{\text{sol}}_X - G^{\text{sol}}_{\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)}$, y por tanto un valor positivo de la energía relativa indica que la conformación $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ es más estable que la conformación X. ^[b]La optimización de las geometrías resultó en la expulsión de una molécula de agua de la esfera de coordinación del ion metálico.

Las **energías relativas** de los isómeros $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$, $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ y $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$ en los **complejos** $[\text{Ln}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (Ln = Gd, Ho, Yb o Lu), así como las energías relativas de los isómeros $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ y $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$ en los **complejos** $[\text{Ln}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ (Ln = La o Nd) se calcularon en disolución acuosa al nivel de cálculo B3LYP/6-31G(d). Los efectos del disolvente se incluyeron utilizando el modelo C-PCM^[198] que emplea condiciones de superficie conductora en vez de dieléctrica, consiguiéndose así una herramienta de cálculo más robusta. De acuerdo con el modelo topológico de átomos unidos (UATM),^[155] la cavidad se construye como un grupo de esferas centradas sobre átomos o grupos atómicos de radio apropiado. Los resultados obtenidos se recogen en la **Tabla III.22**. De acuerdo con nuestros cálculos, la forma $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$ es la más estable para los complejos con $q = 1$, mientras que la forma $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ es la más estable para los complejos con $q = 2$. Esto último está de acuerdo con el hecho de que esta última conformación presenta una estructura más abierta que genera menos impedimentos estéricos a la presencia de

198 Barone, V.; Cossi, M. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995.

dos moléculas de agua coordinadas al ion lantánido. Estos resultados están en perfecto acuerdo con el análisis de los desplazamientos paramagnéticos del complejo $[\text{Yb}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$, que confirman inequívocamente que esta especie adopta una estructura $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$ en disolución y que presenta una única molécula de agua coordinada.

Para los **complejos de fórmula** $[\text{Ln}(\text{dpa18c6})]^+$ ($\text{Ln} = \text{La}, \text{Nd}, \text{Gd}, \text{Ho}, \text{o Lu}$) los cálculos de energía de punto único en disolución acuosa conducen a dos conformaciones diferentes con simetría C_2 como mínimos globales de energía dependiendo del tamaño del ion lantánido: $\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$, $\Delta(\lambda\delta\lambda)(\lambda\delta\lambda)$. Las energías relativas de las diferentes conformaciones se recogen en la **Tabla III.23**. Nuestros cálculos predicen por tanto un cambio estructural a lo largo de la serie de los lantánidos: para el ion más grande, La^{3+} , la conformación más estable es la $\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$ mientras que para los iones Nd^{3+} a Lu^{3+} la conformación más estable es la $\Delta(\lambda\delta\lambda)(\delta\lambda\delta)$. Las energías relativas de los conformeros de los complejos $[\text{Ln}(\text{dpa18c6})]^+$ con simetría C_2 , calculados respecto al conformero $\Delta(\lambda\delta\lambda)(\delta\lambda\delta)$, son relativamente constantes a lo largo de toda la serie de los lantánidos (ver **Figura III.38** y **Tabla III.23**). Por el contrario, esto no es así para la conformación $\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$, que sufre una fuerte desestabilización a medida que decrece el radio iónico del ion Ln^{3+} . De hecho, la conformación $\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$ es la más estable para el complejo con La^{3+} , pero es aproximadamente $6.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ menos estable que la conformación $\Delta(\lambda\delta\lambda)(\delta\lambda\delta)$ para el Lu^{3+} . Estos resultados sugieren un cambio conformacional abrupto de los complejos $[\text{Ln}(\text{dpa18c6})]^+$ a lo largo de la serie de los lantánidos. La existencia de este posible cambio conformacional está apoyada por los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los complejos de La^{3+} , Lu^{3+} , Ce^{3+} , Pr^{3+} y Yb^{3+} previamente discutidos.

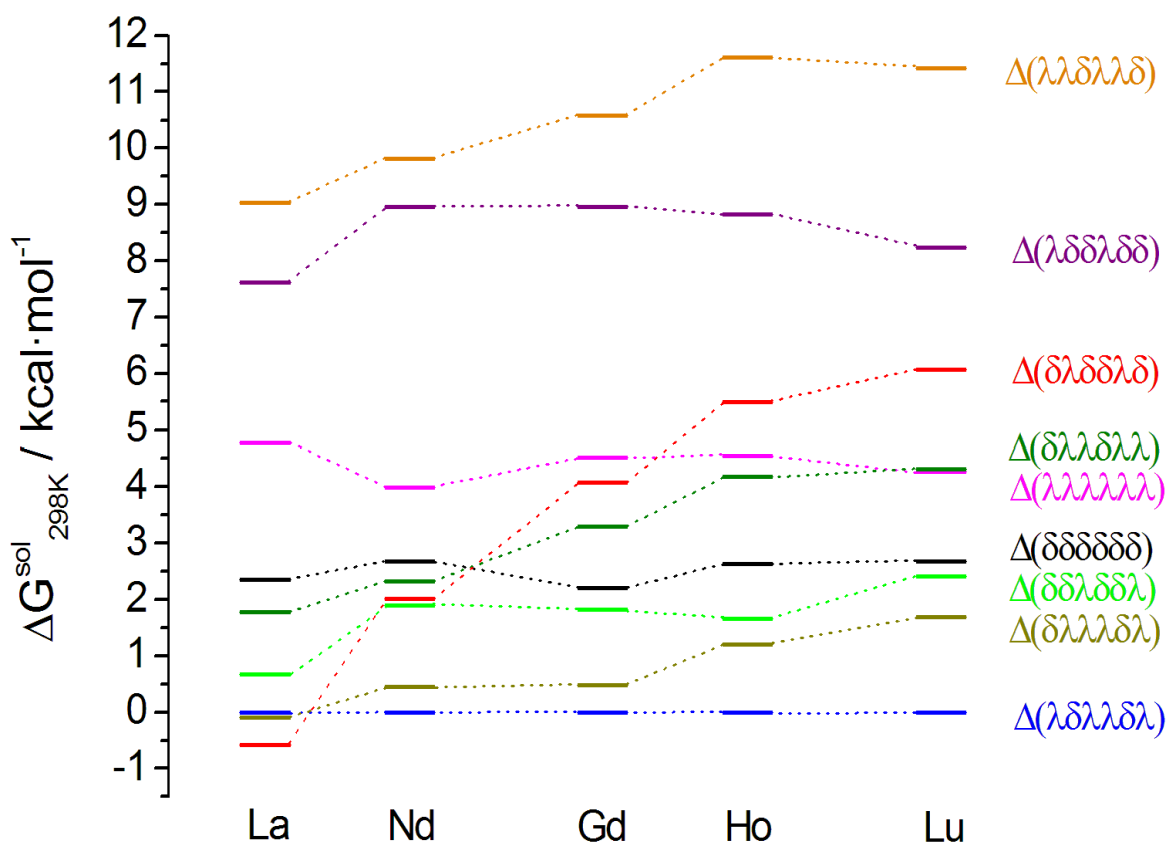


Figura III.38. Energías relativas obtenidas mediante el modelo C-PCM de los diferentes diastereoisómeros de los complejos $[Ln(\mathbf{dpa18c6})]^+$ en disolución acuosa. Solo las conformaciones que presentan simetría C_2 y la obtenida por resultados de difracción de rayos X se han incluido en la gráfica.

Como ya se ha comentado y discutido en la Sección III.3.2.1, el complejo de Gd^{3+} con $\mathbf{dpa18c6}^{2-}$ cristaliza como una mezcla de dos enantiómeros relacionados por un centro de inversión, $\Delta(\delta\lambda\lambda)(\lambda\delta\lambda)$ y $\Lambda(\lambda\delta\delta)(\delta\lambda\delta)$. Para evaluar la estabilidad relativa de estas conformaciones, se realizaron optimizaciones de geometría para los sistemas $[Ln(\mathbf{dpa18c6})]^+$ ($Ln = La, Nd, Gd, Ho$ o Lu) utilizando como geometría de partida la estructura cristalina del complejo de Gd^{3+} obtenida mediante el estudio por difracción de rayos X de monocristal. El cálculo de energía de punto único en disolución, utilizando como estructura de partida esta geometría optimizada en vacío, indica que la conformación $\Delta(\delta\lambda\lambda)(\lambda\delta\lambda)$ observada en estado sólido es menos

estable (por 0.44-1.68 kcal·mol⁻¹) que la conformación de más baja energía con simetría C₂. Este resultado es consistente con la simetría C₂ de los complejos indicada por los espectros de RMN en disolución acuosa. Aún así, la energía relativa de la conformación observada en estado sólido con respecto al conformero de mínima energía con simetría C₂ es bastante pequeña, por lo que no es sorprendente que efectos de empaquetamiento cristalino puedan forzar una conformación Δ(δλλ)(λδλ) en el estado sólido.

Tabla III.23. Energías relativas [kcal·mol⁻¹] de los diferentes diastereoisómeros de los complejos de [Ln(**dpa18c6**)]⁺ en disolución acuosa. [ΔG^{sol}].^[a]

	La ³⁺	Nd ³⁺	Gd ³⁺	Ho ³⁺	Lu ³⁺
Δ(λλλ)(λλλ)	4.77	3.99	4.52	4.55	4.27
Δ(δδδ)(δδδ)	2.36	2.67	2.21	2.63	2.68
Δ(δλλ)(δλλ)	1.77	2.33	3.30	4.18	4.31
Δ(λδλ)(λδλ)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Δ(λλδ)(λλδ)	9.04	9.81	10.58	11.61	11.43
Δ(δδλ)(δδλ)	0.66	1.90	1.82	1.66	2.42
Δ(λδδ)(λδδ)	7.62	8.96	8.95	8.83	8.24
Δ(δλδ)(δλδ)	-0.57	2.01	4.07	5.49	6.07
Δ(δλλ)(λδλ)	-0.10	0.44	0.48	1.21	1.68

^[a]Las energías relativas se calcularon como $\Delta G^{sol} = G^{sol}_X - G^{sol}_{\Delta(\lambda\delta\lambda)(\lambda\delta\lambda)}$, y por tanto un valor positivo de la energía relativa indica que la conformación Δ(λδλ)(λδλ) es más estable que la conformación X. Junto a las ocho formas diastereoisoméricas con simetría C₂ se muestra la conformación observada para el complejo de Gd³⁺ en estado sólido [Δ(δλλ)(λδλ)]

En todas las conformaciones con simetría C₂ estudiadas, y para toda la serie de los lantánidos, en los complejos con **dpa18c6**²⁻ se alcanza el número de coordinación 10 por interacción con los diez dadores potenciales del ligando que, a su vez, adopta una conformación *sin* alrededor del ión metálico, quedando éste por encima del plano definido por los cuatro dadores O y los dos dadores N de la corona. Las estructuras calculadas para el complejo de Gd³⁺ [conformaciones

$\Delta(\lambda\delta\lambda)(\lambda\delta\lambda)$ y $\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$] se muestran en la **Figura III.39** mientras que las distancias y ángulos de enlace calculados para el entorno de coordinación del ion Ln^{3+} se recogen en la **Tabla III.24**. De nuevo se observa que en general, las distancias entre el ion lantánido y los átomos dadores decrecen a lo largo de la serie de los lantánidos, en concordancia con la disminución paulatina del radio iónico de los mismos como consecuencia de la contracción lantánida.^[199] Sin embargo, las distancias entre el ion Ln^{3+} y los nitrógenos pivote de la estructura de la corona apenas cambian a lo largo de la serie (**Figura III.40**), hecho que también se observa para la distancia entre el ion Ln^{3+} y dos de los átomos de oxígeno de la estructura de la corona en la conformación $\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$.

Las distancias de enlace La- N_{cor} calculadas (N_{cor} = nitrógeno del grupo amina de la corona) son muy similares a las observadas en el complejo de La^{3+} con el receptor análogo decadentado *N,N'*-bis(2-salicilaldiminobencil)-4,13-diaza-18-corona-6 previamente estudiado por nuestro grupo de investigación.^[159] Finalmente, y al contrario de lo observado para los complejos con el ligando **dpa12c4²⁻**, no se observan grandes variaciones en los ángulos de enlace en las estructuras de mínima energía estudiadas. Los valores para el ángulo $\text{N}_{\text{py}}\text{-Ln}\text{-N}_{\text{py}}$, que determina el grado de apertura de la estructura, oscilan entre 79.8° para el complejo de lutecio y 82.8° para el complejo de neodimio. El cambio conformacional en el lantano tampoco afecta al grado de apertura, ya que el complejo $[\text{La}(\mathbf{dpa18c6})]^+$ presenta un valor para este ángulo de 84.0° . Esto nos indica que la interacción entre el ion Ln^{3+} y algunos de los átomos dadores del ligando se debilita a medida que el radio iónico del catión metálico disminuye. Este comportamiento puede interpretarse como un límite en la flexibilidad del ligando: a pesar de que la estructura de la corona es relativamente flexible, llega un punto en el que la cavidad no puede acomodar de forma óptima al catión metálico si éste es demasiado pequeño. Estos resultados indican claramente que existe un mejor ajuste entre los centros de enlace de la

199 Seitz, M.; Oliver, A. G.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11153.

estructura del ligando y los centros de enlace requeridos por los iones lantánidos más grandes. Ello resulta en una caída muy pronunciada de la estabilidad del complejo a medida que decrece el radio iónico del catión metálico. La fuerte desestabilización del conformero $\Delta(\lambda\delta\lambda)(\delta\lambda\delta)$ a medida que decrece el radio iónico del ion Ln^{3+} parece ser el resultado del debilitamiento no solo de la interacción $\text{Ln}-\text{N}_{\text{cor}}$, sino también la del ion metálico y dos de los oxígenos de la estructura de la corona.

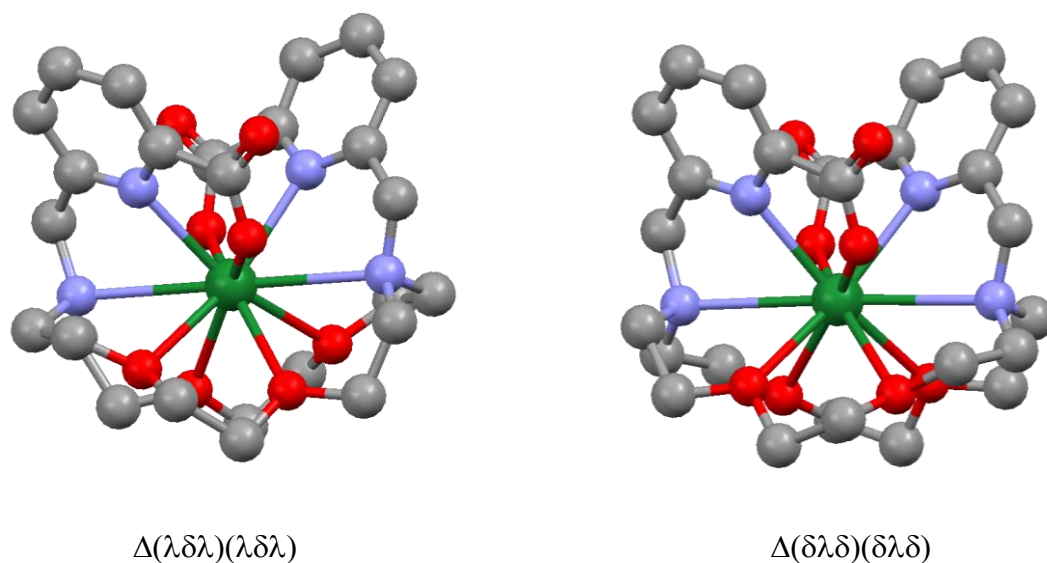


Figura III.39. Estructuras calculadas (B3LYP) para el complejo $[\text{Gd}(\text{dpa18c6})]^+$. Por simplicidad, se han omitido los átomos de H.

Tabla III.24. Valores de los principales parámetros geométricos^[a] (distancias de enlace [Å], ángulos [°]) de las estructuras calculadas para los complejos Ln(**dpa18c6**)⁺ a nivel de B3LYP/6-31G(d).

[Ln(dpa18c6) ⁺	$\Delta(\lambda\delta\lambda)(\lambda\delta\lambda)$	$\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$
La	Distancias (Å)	Distancias (Å)
Ln-N_{py}	2.719	2.706
Ln-O_{cor}	2.757	2.907
Ln-O_{cor}	2.805	2.802
Ln-O_{coo}	2.419	2.407
Ln-N_{cor}	2.977	3.017
	Ángulos (°)	Ángulos (°)
N_{py}-Ln-N_{py}	89.446	84.013
COO-Ln-OOC	125.317	121.302
O_{cor}-Ln-O_{cor}^[b]	74.906	81.405
O_{cor}-Ln-O_{cor}^[c]	59.328	59.194
N_{cor}-Ln-N_{cor}	176.325	176.244
Nd	Distancias (Å)	Distancias (Å)
Ln-N_{py}	2.664	2.662
Ln-O_{cor}	2.689	2.887
Ln-O_{cor}	2.736	2.761
Ln-O_{coo}	2.369	2.346
Ln-N_{cor}	2.968	3.007
	Ángulos (°)	Ángulos (°)
N_{py}-Ln-N_{py}	82.841	82.611
COO-Ln-OOC	128.882	123.887
O_{cor}-Ln-O_{cor}^[b]	74.462	79.235
O_{cor}-Ln-O_{cor}^[c]	60.879	59.655
N_{cor}-Ln-N_{cor}	179.036	177.036
Gd	Distancias (Å)	Distancias (Å)
Ln-N_{py}	2.617	2.616
Ln-O_{cor}	2.640	2.868
Ln-O_{cor}	2.684	2.713
Ln-O_{coo}	2.309	2.282
Ln-N_{cor}	2.962	3.003
	Ángulos (°)	Ángulos (°)
N_{py}-Ln-N_{py}	80.994	81.410
COO-Ln-OOC	131.243	126.932
O_{cor}-Ln-O_{cor}^[b]	73.352	76.834
O_{cor}-Ln-O_{cor}^[c]	61.812	60.213
N_{cor}-Ln-N_{cor}	179.797	111.744

Tabla III.24. (Continuación)

$[\text{Ln}(\text{dpa18c6})]^+$	$\Delta(\lambda\delta\lambda)(\lambda\delta\lambda)$	$\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$
Ho	Distancias (Å)	Distancias (Å)
Ln-N_{py}	2.588	2.586
Ln-O_{cor}	2.609	2.866
Ln-O_{cor}	2.651	2.687
Ln-O_{coo}	2.267	2.237
Ln-N_{cor}	2.967	3.007
	Ángulos (°)	Ángulos (°)
N_{py}-Ln-N_{py}	80.307	81.137
COO-Ln-OOC	132.537	128.775
O_{cor}-Ln-O_{cor}^[b]	72.916	75.808
O_{cor}-Ln-O_{cor}^[c]	62.464	60.474
N_{cor}-Ln-N_{cor}	179.961	177.882
Lu	Distancias (Å)	Distancias (Å)
Ln-N_{py}	2.552	2.548
Ln-O_{cor}	2.570	2.877
Ln-O_{cor}	2.614	2.655
Ln-O_{coo}	2.218	2.182
Ln-N_{cor}	2.982	3.020
	Ángulos (°)	Ángulos (°)
N_{py}-Ln-N_{py}	79.818	81.298
COO-Ln-OOC	134.283	131.075
O_{cor}-Ln-O_{cor}^[b]	72.263	74.415
O_{cor}-Ln-O_{cor}^[c]	63.310	60.803
N_{cor}-Ln-N_{cor}	179.825	177.667

^[a] N_{py} = átomos de nitrógeno del grupo picolinato, N_{cor} = átomos de nitrógeno de la corona, O_{cor} = átomos de oxígeno de la corona, O_{coo} = átomos de oxígeno de los grupos carboxilato.
^[b] átomos de oxígeno de la corona en unidades etilén diamina opuestas. ^[c] átomos de oxígeno de la corona en unidades etilén diamina contiguas.

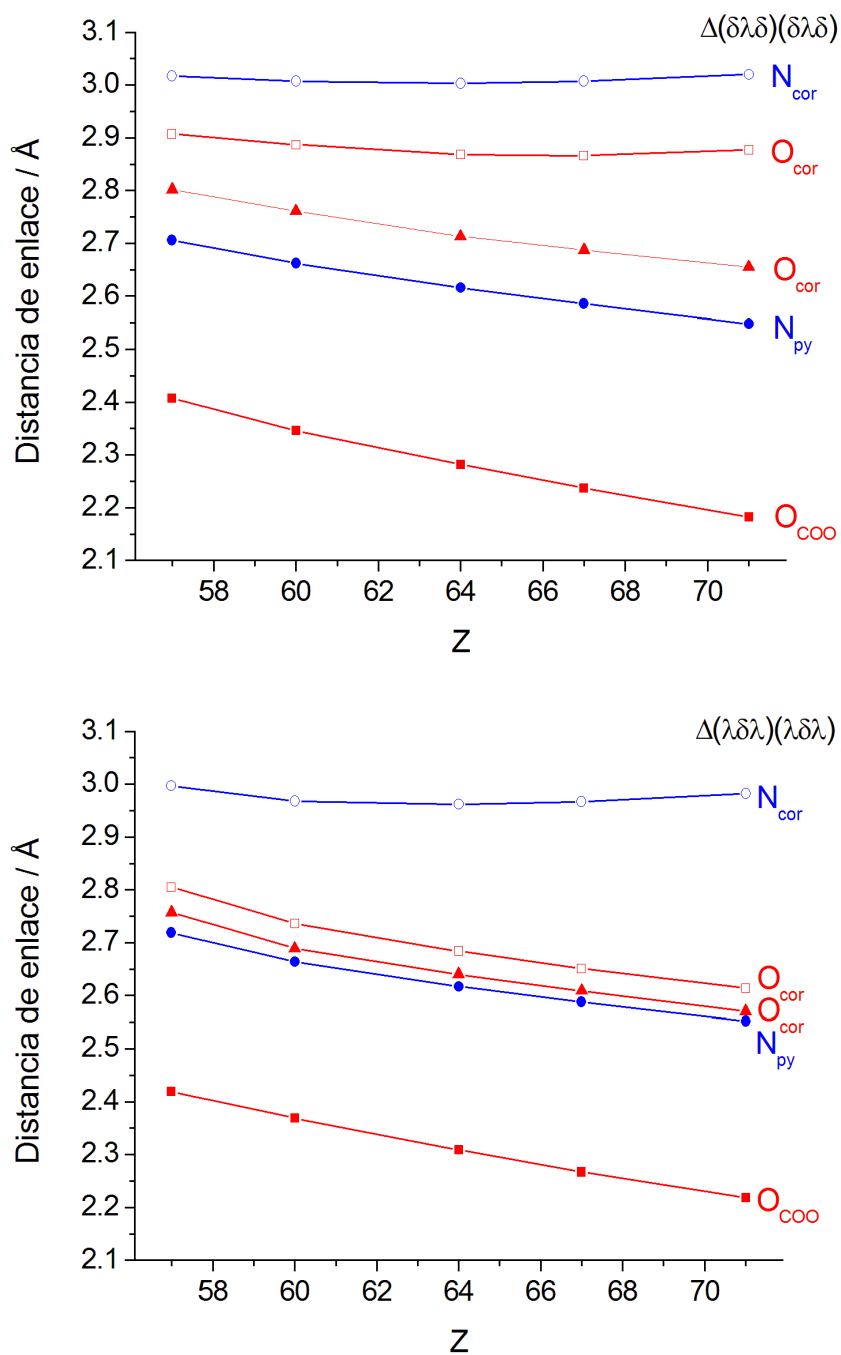


Figura III.40. Variación de las distancias de enlace calculadas para el entorno de coordinación del metal para los complejos $[Ln(dpa18c6)]^+$ al nivel B3LYP/6-31G(d). Arriba, conformación $\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$; abajo, conformación $\Delta(\lambda\delta\lambda)(\lambda\delta\lambda)$. N_{cor} = átomos de nitrógeno de la corona; N_{py} = átomos de nitrógeno del grupo picolinato; O_{cor} = átomos de oxígeno de la corona, O_{coo} = átomos de oxígeno de los grupos carboxilato.

De nuevo, y tal y como era previsible, en los **complejos de fórmula [Ln(dpa15c5)]⁺** (Ln = La, Nd, Gd, Ho, o Lu) el ligando también adopta una conformación *sin* con los dos brazos colgantes orientados hacia el mismo lado del fragmento macrocíclico. Un análisis detallado de las propiedades coordinativas del ligando **dpa15c5**²⁻ indica que, combinando las diferentes helicidades de los brazos colgantes y de los quelatos de cinco miembros generados por la coordinación del ion metálico con los dadores de la corona, existen hasta 64 conformaciones posibles para sus complejos (32 parejas enantioméricas de diastereoisómeros). Con el objetivo de reducir el coste computacional del análisis, se optó por empezar con un estudio conformacional al nivel de cálculo HF/3-21G. Se realizaron optimizaciones de geometría completas para los 32 posibles diastereoisómeros con los complejos [Ln(**dpa15c5**)]⁺ adoptando una conformación *sin*. Las diez conformaciones más estables para cada complejo fueron optimizadas a continuación al nivel B3LYP/6-31G(d). Se efectuaron las optimizaciones completas en vacío para cada una de estas conformaciones y se realizaron cálculos de energía de punto único en disolución acuosa con las mismas características de cálculo que para los complejos anteriormente discutidos. Para todos los iones lantánidos estudiados (Ln = La, Nd, Gd, Ho, o Lu) la conformación de mínima energía obtenida mediante estos cálculos se corresponde con la forma $\Lambda(\lambda\delta)(\delta\delta\lambda)$, ver **Figura III.41**. Una segunda forma diastereoisomérica, $\Lambda(\lambda\delta)(\delta\lambda\lambda)$, se encuentra muy próxima en energía a la anterior, particularmente para los lantánidos más grandes. La diferencia de energía entre ambas formas es de sólo 0.85 kJ·mol⁻¹ para el ion La³⁺ y se incrementa hasta 4.10 kJ·mol⁻¹ para Lu³⁺. El resto de las conformaciones estudiadas muestran energías relativas bastante altas respecto a la conformación de mínima energía (2.0-9.0 kcal mol⁻¹). En trabajos recientes se ha demostrado que este procedimiento computacional proporciona energías libres relativas para complejos de iones Ln³⁺ con ligandos tipo **dota**⁴⁻ que se desvían del valor experimental sobre 0.8-4.6 kJ mol⁻¹.^[200] Además, en los espectros de RMN de los complejos [Ln(**dpa15c5**)]⁺ (Ln =

200 Purgel, M.; Baranyai, Z.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Bányai, I.; Platas-Iglesias, C.;

La, Ce, Eu, Yb o Lu) solo se observa una especie en disolución. Por todo esto ello podemos concluir que lo más probable es que los complejos $[\text{Ln}(\text{dpa15c5})]^+$ adopten una conformación $\Lambda(\lambda\delta)(\delta\delta\lambda)$ en disolución acuosa (ver **Figura III.42**).

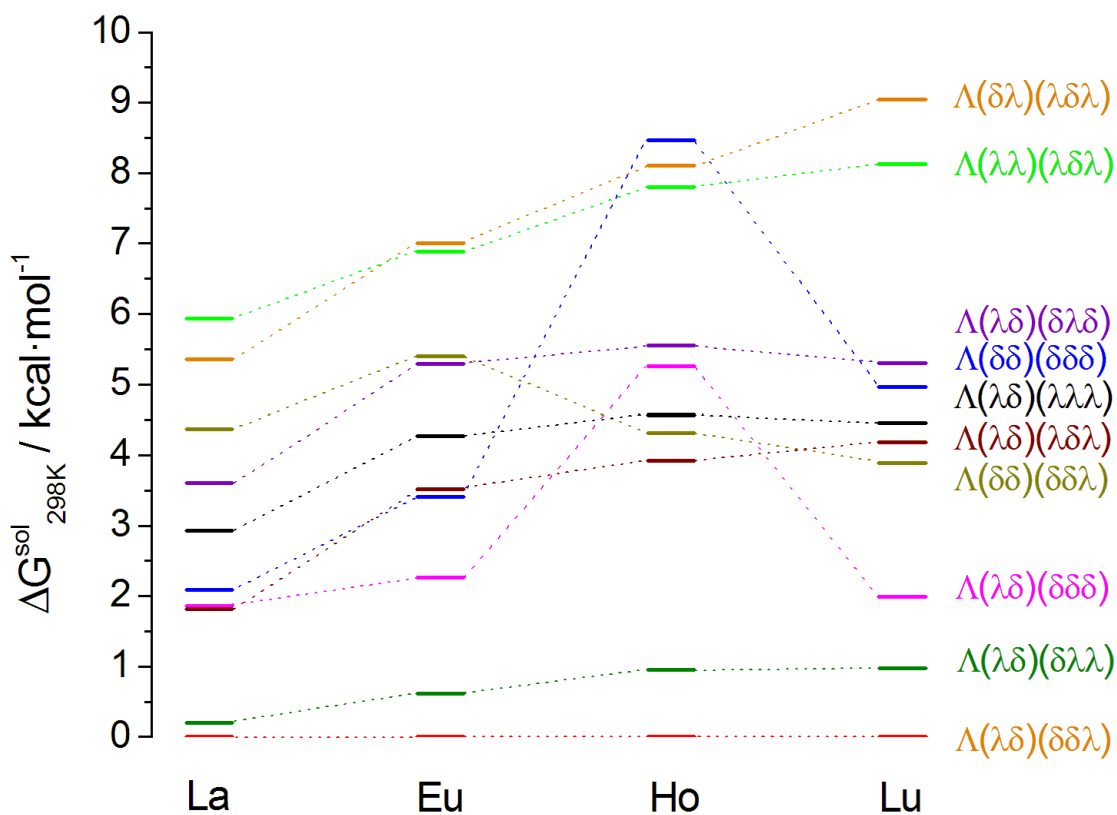


Figura III.41. Energías relativas obtenidas mediante el modelo C-PCM de los diferentes diastereoisómeros de los complejos $[\text{Ln}(\text{dpa15c5})]^+$ en disolución acuosa.

Las energías relativas de la mayoría de los conformeros estudiados presentan un cambio suave a lo largo de la serie de los lantánidos desde el La^{3+} hasta el Lu^{3+} . Por el contrario, dos conformaciones $[\Lambda(\delta\delta)(\delta\delta\delta)$ y $\Lambda(\lambda\delta)(\delta\delta\delta)]$ muestran una desestabilización brusca al descender el radio iónico del ion Ln^{3+} desde el Eu^{3+} al Ho^{3+} , pasando a estabilizarse para el Lu^{3+} . Este cambio brusco en la tendencia energética desde Eu^{3+} a Ho^{3+} se debe a la descoordinación de uno de los átomos de

oxígeno de la estructura de la corona (ver **Figura III.42**), que lleva a complejos octacoordinados. Este resultado es congruente con una mayor adecuación del tamaño de esta corona para los iones Ln^{3+} más grandes.

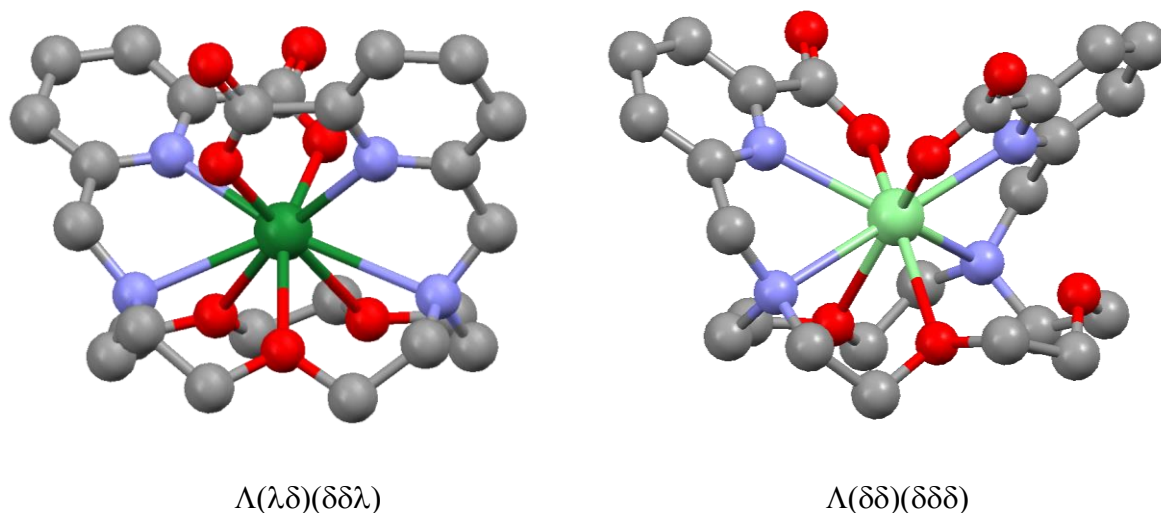


Figura III.42. Estructuras calculadas (B3LYP) para el complejo $[\text{Gd}(\text{dpa15c5})]^+$ (izquierda) y para el complejo $[\text{Ho}(\text{dpa15c5})]^+$ (derecha). Por simplicidad, se han omitido los átomos de H.

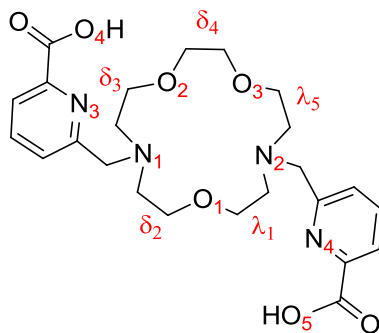
La **Tabla III.25** recoge las distancias de enlace para el entorno de coordinación del metal calculadas para la conformación $\Lambda(\lambda\delta)(\delta\delta\lambda)$. De nuevo, la mayoría de las distancias entre los iones Ln^{3+} y los átomos dadores del ligando dpa15c5^{2-} disminuyen a lo largo de la serie como consecuencia de la contracción lantánida.^[199] Sin embargo, las distancias entre el ion Ln^{3+} y dos de los átomos de oxígeno de la estructura de la corona (los dos pertenecientes a las dos subunidades etilénicas contiguas que unen los nitrógenos pivote) siguen una tendencia diferente. Estas distancias decrecen a lo largo de la serie desde el La^{3+} hasta el Gd^{3+} y después aumentan para los iones lantánidos más pequeños, Ho^{3+} y Lu^{3+} . En consecuencia, la interacción entre el ion Ln^{3+} y varios de los átomos dadores de este ligando se debilita a medida que el radio iónico del ion metálico decrece. Estos resultados

indican claramente que, al igual que para el ligando **dpa18c6**²⁻, también aquí existe un ajuste mejor entre los centros de enlace ofrecidos por el ligando y los centros de enlace requeridos por los iones lantánidos más grandes. Este hecho provoca un descenso de la estabilidad del complejo a medida que decrece el radio iónico del catión metálico.

En trabajos anteriores, nuestro grupo de investigación publicó la estructura de rayos X de monocristal para el complejo^[201] [Cd(**dpa15c5**)] en el que se observa que el ion metálico está heptacoordinado. En este complejo [Cd(**dpa15c5**)] los dos átomos dadores del ligando que quedan descoordinados corresponden a aquellos cuyas distancias Ln-átomo dador se alargan según predicen nuestros cálculos DFT (los dos átomos de oxígeno de la corona de unidades etilendiamina contiguas). Así, la elongación de las distancias entre el ion metálico y los átomos dadores parece ser una estrategia general adoptada por el ligando **dpa15c5**²⁻ para acomodar iones metálicos pequeños.

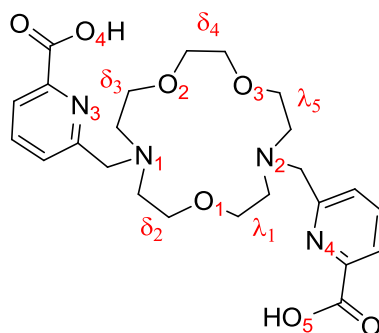
201 Ferreirós-Martínez, R.; Platas-Iglesias, C.; de Blas, A.; Esteban-Gómez, D.; Rodríguez-Blas, T. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 2495.

Tabla III.25. Valores de los principales parámetros geométricos (distancias de enlace [Å], ángulos [°]) de las estructuras calculadas para los complejos $[Ln(dpa15c5)]^+$ al nivel B3LYP/6-31G(d).



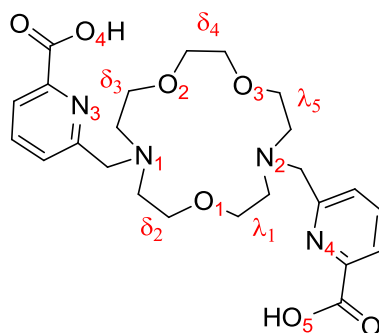
$[Ln(dpa15c5)]^+$	$\Lambda(\lambda\delta)(\delta\delta\lambda)$	$\Lambda(\lambda\delta)(\delta\lambda\lambda)$
La	Distancias (Å)	Distancias (Å)
Ln-O₁	2.657	2.682
Ln-O₂	2.777	2.815
Ln-O₃	2.843	2.784
Ln-O₄	2.371	2.368
Ln-O₅	2.398	2.396
Ln-N₁	2.819	2.841
Ln-N₂	2.976	2.979
Ln-N₃	2.630	2.646
Ln-N₄	2.717	2.711
	Ángulos (°)	Ángulos (°)
N₁-Ln-N₂	126.712	125.486
O₄-Ln-O₅	106.571	104.978
O₁-Ln-O₂	90.368	86.430
O₁-Ln-O₃	88.625	92.591
O₂-Ln-O₃	55.015	55.726
N₃-Ln-N₄	123.352	123.861

Tabla III.25. (Continuación) Valores de los principales parámetros geométricos (distancias de enlace [Å], ángulos [°]) de las estructuras calculadas para los complejos $[Ln(\text{dpa15c5})]^+$ al nivel B3LYP/6-31G(d).



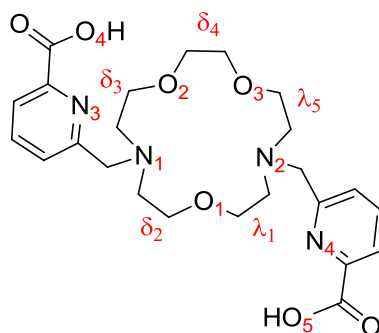
$[Ln(\text{dpa15c5})]^+$	$\Lambda(\lambda\delta)(\delta\delta\lambda)$	$\Lambda(\lambda\delta)(\delta\lambda\lambda)$
Nd	Distancias (Å)	Distancias (Å)
Ln-O ₁	2.599	2.617
Ln-O ₂	2.753	2.782
Ln-O ₃	2.825	2.763
Ln-O ₄	2.314	2.313
Ln-O ₅	2.343	2.342
Ln-N ₁	2.780	2.791
Ln-N ₂	2.936	2.930
Ln-N ₃	2.570	2.585
Ln-N ₄	2.688	2.659
	Ángulos (°)	Ángulos (°)
N ₁ -Ln-N ₂	128.306	127.507
O ₄ -Ln-O ₅	106.847	105.202
O ₁ -Ln-O ₂	91.535	88.585
O ₁ -Ln-O ₃	89.679	93.359
O ₂ -Ln-O ₃	55.077	55.503
N ₃ -Ln-N ₄	121.378	121.476

Tabla III.25. (Continuación) Valores de los principales parámetros geométricos (distancias de enlace [Å], ángulos [°]) de las estructuras calculadas para los complejos $[Ln(dpa15c5)]^+$ al nivel B3LYP/6-31G(d).



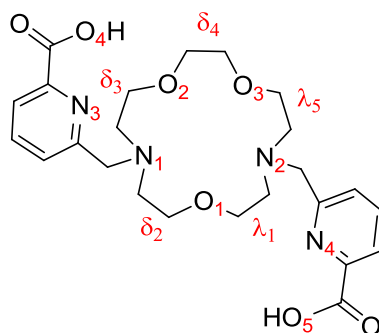
$[Ln(dpa15c5)]^+$	$\Lambda(\lambda\delta)(\delta\delta\lambda)$	$\Lambda(\lambda\delta)(\delta\lambda\lambda)$
Gd	Distancias (Å)	Distancias (Å)
Ln-O1	2.534	2.353
Ln-O2	2.737	2.750
Ln-O3	2.821	2.759
Ln-O4	2.253	2.534
Ln-O5	2.285	2.286
Ln-N1	2.737	2.754
Ln-N2	2.894	2.286
Ln-N3	2.508	2.520
Ln-N4	2.614	2.603
	Ángulos (°)	Ángulos (°)
N1-Ln-N2	130.035	129.250
O4-Ln-O5	107.634	106.127
O1-Ln-O2	93.176	90.759
O1-Ln-O3	90.856	93.685
O2-Ln-O3	54.891	55.073
N3-Ln-N4	119.232	119.324

Tabla III.25. (Continuación) Valores de los principales parámetros geométricos (distancias de enlace [Å], ángulos [°]) de las estructuras calculadas para los complejos $[Ln(dpa15c5)]^+$ al nivel B3LYP/6-31G(d).



$[Ln(dpa15c5)]^+$	$\Lambda(\lambda\delta)(\delta\delta\lambda)$	$\Lambda(\lambda\delta)(\delta\lambda\lambda)$
Ho	Distancias (Å)	Distancias (Å)
Ln-O ₁	2.490	2.501
Ln-O ₂	2.743	2.747
Ln-O ₃	2.839	2.768
Ln-O ₄	2.213	2.215
Ln-O ₅	2.245	2.246
Ln-N ₁	2.714	2.731
Ln-N ₂	2.866	2.855
Ln-N ₃	2.466	2.477
Ln-N ₄	2.577	2.566
	Ángulos (°)	Ángulos (°)
N ₁ -Ln-N ₂	131.043	130.306
O ₄ -Ln-O ₅	108.773	107.232
O ₁ -Ln-O ₂	93.737	91.636
O ₁ -Ln-O ₃	91.089	93.779
O ₂ -Ln-O ₃	54.441	54.587
N ₃ -Ln-N ₄	118.294	118.329

Tabla III.25. (Continuación) Valores de los principales parámetros geométricos (distancias de enlace [Å], ángulos [°]) de las estructuras calculadas para los complejos $[Ln(dpa15c5)]^+$ al nivel B3LYP/6-31G(d).



$[Ln(dpa15c5)]^+$	$\Lambda(\lambda\delta)(\delta\delta\lambda)$	$\Lambda(\lambda\delta)(\delta\lambda\lambda)$
Lu	Distancias (Å)	Distancias (Å)
Ln-O ₁	2.436	2.451
Ln-O ₂	2.771	2.759
Ln-O ₃	2.902	2.807
Ln-O ₄	2.165	2.170
Ln-O ₅	2.192	2.198
Ln-N ₁	2.686	2.706
Ln-N ₂	2.840	2.824
Ln-N ₃	2.415	2.423
Ln-N ₄	2.532	2.521
	Ángulos (°)	Ángulos (°)
N ₁ -Ln-N ₂	132.062	131.610
O ₄ -Ln-O ₅	110.443	109.902
O ₁ -Ln-O ₂	94.037	92.373
O ₁ -Ln-O ₃	90.695	92.848
O ₂ -Ln-O ₃	53.402	53.604
N ₃ -Ln-N ₄	117.878	117.164

Al igual que lo comentado para los derivados de azacoronas, en su conformación *sin* el ligando **dpabp**²⁻ también posee quiralidad determinada por la orientación de los brazos en relación a su helicidad cuando se coordina. Ahora bien, en su unidad macrocíclica, este ligando posee dos fragmentos rígidos piridina en lugar de grupos etilénicos flexibles, lo que impide la presencia de quiralidad asociada a los anillos quelato que se forman tras la coordinación. Por tanto, para los complejos de los lantánidos con el ligando **dpabp**²⁻ sólo hay una fuente de quiralidad, la debida a la helicidad asociada a la coordinación de las cadenas colgantes.

Tabla III.26. Valores de los principales parámetros geométricos (distancias de enlace [Å], ángulos [°]) de las estructuras calculadas para los complejos $[Ln(dpabp)(H_2O)]^+$ al nivel B3LYP/6-31G(d)^[a].

$[Ln(dpabp)(H_2O)]^+$	La	Gd	Lu
	Distancias (Å)	Distancias (Å)	Distancias (Å)
Ln-N_{pym}	2.755	2.616	2.532
Ln-N_{py}	2.649	2.518	2.432
Ln-O_{coo}	2.429	2.328	2.245
Ln-N_{cor}	2.800	2.686	2.624
Ln-O_w	2.682	2.596	2.593
	Ángulos (°)	Ángulos (°)	Ángulos (°)
N_{py}-Ln-N_{py}	153.77	148.91	144.81
COO-Ln-OOC	136.09	138.01	138.56
N_{cor}-Ln-N_{cor}	115.77	120.57	123.56

^[a] N_{pym} = átomos de nitrógeno de la piridina del fragmento macrocíclico, N_{py} = átomos de nitrógeno del grupo picolinato, N_{cor} = átomos de nitrógeno del grupo amino del fragmento macrocíclico, O_{coo} = átomos de oxígeno de los grupos carboxilato, O_w = átomo de oxígeno de la molécula de agua.

Los datos relativos a distancias y ángulos de enlace para los **complejos de fórmula $[Ln(dpabp)(H_2O)]^+$** (Ln = La, Nd, Gd, Ho, Yb, o Lu) se presentan en la **Tabla III.26**. Las geometrías optimizadas muestran una simetría C_2 ligeramente distorsionada donde el eje de simetría es perpendicular al pseudo-plano descrito por

los cuatro átomos dadores de la estructura del azamacrociclo del ion Ln^{3+} . La estructura aromática del azamacrociclo proporciona una rigidez mucho mayor que en los otros tres tipos de sistemas anteriormente estudiados, ofreciendo una única posibilidad conformacional. Esta conformación de mínima energía obtenida se muestra en la **Figura III.43**.

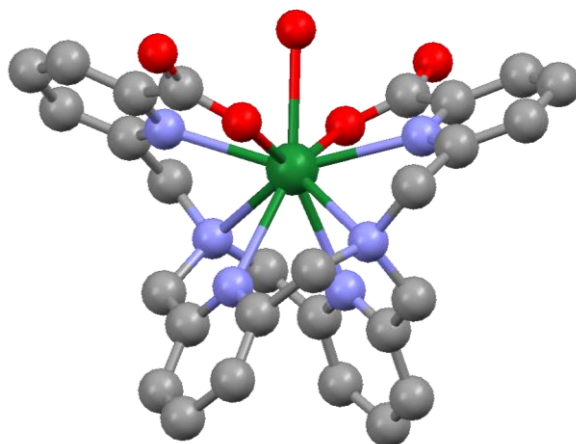


Figura III.43. Estructura calculada (B3LYP) para el complejo $[\text{Gd}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$. Por simplicidad, se han omitido los átomos de H.

La distancia Gd-O_w calculada para el sistema $[\text{Gd}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (2.596 \AA) es ligeramente más larga que la distancia aceptada en análisis de tiempos de relajación longitudinal de RMN de ^{17}O en complejos de Gd^{3+} nonacoordinados (2.50 \AA). Sin embargo, este resultado no es inesperado ya que los cálculos DFT fueron realizados en vacío. En disolución acuosa la distancia de enlace Gd-O_w se acorta debido a la fuerte interacción agua-ion, que surge de los efectos de polarización del disolvente. Estos efectos aumentan el momento dipolar de las moléculas de agua libres y ello provoca un incremento de las interacciones agua-ion.^[202] De hecho, estudios recientes indican que la obtención de distancias Gd-O_w en buen acuerdo con las determinadas experimentalmente requieren no sólo la inclusión de los

202 Djanashvili, K.; Platas-Iglesias, C.; Peters, J. A. *Dalton Trans.* **2008**, 602.

efectos de la masa de disolvente mediante un modelo de continuo polarizado, sino también el tratamiento específico de al menos dos moléculas de agua de la segunda esfera de coordinación.^[203] Se observa que las distancias entre los iones metálicos y los átomos dadores de la corona disminuyen nuevamente a lo largo de la serie de los lantánidos.

III.3.3. ESTABILIDAD TERMODINÁMICA. POTENCIAL APLICACIÓN EN LA EXTRACCIÓN SELECTIVA DE LANTÁNIDOS

La evaluación de las constantes de estabilidad termodinámica de los diferentes complejos se realizó mediante valoraciones potenciométricas en disolución acuosa. Como paso previo a la determinación de dichas constantes, se llevaron a cabo valoraciones potenciométricas de pH para determinar las constantes de protonación de los diferentes ligandos. Las constantes de protonación determinadas para los ligandos (**Ecuación III.17**) se recogen en la **Tabla III.27**, donde se comparan con las recogidas en la bibliografía para sistemas relacionados (**Figura III.44**).

$$K_i = \frac{[H_i L]}{[H_{i-1} L][H^+]} \quad (\text{Ec. III.17})$$

En el intervalo de pH estudiado, las curvas de valoración potenciométrica para los cuatro ligandos muestran la presencia de entre uno y tres centros ácidos fuertes y de dos débiles. Los datos indican que los protones más ácidos se neutralizan por debajo de pH ~ 5.3, uno entre pH 5.3 y 7.3 y el cuarto protón entre 7.5 y 9.6. En comparación con el **edta**⁴⁻,^[204] los cuatro ligandos presentan un menor valor de la constante para el primer proceso de protonación. El valor de la segunda constante de protonación está entre 0.8 y 1 unidades logarítmicas por encima para

203 Esteban-Gómez, D.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Helm, L.; Platas-Iglesias, C. *ChemPhysChem* **2012**, *13*, 3640.

204 Lacoste, R. G.; Christoffers, G. V.; Martell, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2385

los tres ligandos derivados de éteres corona mientras que el ligando **dpabp**²⁻ presenta un valor de aproximadamente una unidad logarítmica menor. Estos dos procesos de protonación tienen lugar en los átomos de nitrógeno de los grupos amino pivote, y el mayor valor de las constantes para el segundo proceso en el caso de los tres ligandos derivados de éteres corona parece ser consecuencia de la menor repulsión electrostática que existe entre los dos átomos de nitrógeno protonados, debido a una distancia relativamente larga entre ellos (en comparación con **edta**⁴⁻). De hecho, esto mismo se observa cuando se comparan los valores de $\log K_2$ para el **dtpa**⁵⁻ con respecto al **edta**⁴⁻: en el **dtpa**⁵⁻ el segundo proceso corresponde a la protonación de uno de los átomos de nitrógeno terminales acompañado por el desplazamiento del primer protón desde el átomo de nitrógeno central al otro átomo de nitrógeno terminal.^[205] Este mismo razonamiento explica por qué el ligando **dpa15c5**²⁻ presenta un valor de $\log K_2$ superior al observado para el ligando **dpa12c4**²⁻. Sin embargo, el receptor **dpa18c6**²⁻, más grande que los otros dos, muestra un valor intermedio que podría deberse a la existencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares en la especie monoprotonada que dificulten la segunda protonación. El valor menor de la constante para el ligando **dpabp**²⁻, comparada con la del **edta**⁴⁻, se debe precisamente a que los cuatro nitrógenos del azamacrociclo se encuentran próximos entre sí y el ligando no posee la flexibilidad adecuada para disminuir las repulsiones electrostáticas. Por otro lado, si se comparan los valores de estas dos primeras constantes de protonación para **dpa12c4**²⁻ y **datda**²⁻ (que deriva de la misma azacorona, 1,7-diaza-12-corona-4), para **dpa18c6**²⁻ con **odda**²⁻ y **oddm**⁴⁻ (que derivan de la misma azacorona 1,10-diaza-18-corona-6), y para **dpa15c5**²⁻ y **dapda**²⁻ (que derivan de la misma azacorona, 1,7-diaza-15-corona-5) se puede concluir que la sustitución de grupos carboxilato por grupos picolinato disminuye la basicidad de los átomos de nitrógeno pivote. Este resultado está de acuerdo con investigaciones previas que muestran que la sustitución de grupos carboxilato en el receptor **edta**⁴⁻ por grupos picolinato conduce a una disminución en

205 Costa, J.; Delgado, R.; Drew, M. G. B.; Félix, V. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 4331.

la basicidad de los átomos de nitrógeno de los grupos amino.^[123] Por su parte, los dos últimos procesos de protonación (K_3 y K_4) se atribuyen a la protonación de los grupos picolinato^[111] y, comparando los valores de la tabla para los receptores **dpa18c6**²⁻ y **Py₂[18]aneN₂O₄**, se aprecia que los grupos picolinato son considerablemente más básicos que las unidades de piridina,^[111] lo que sin duda está relacionado con la carga negativa de los primeros.

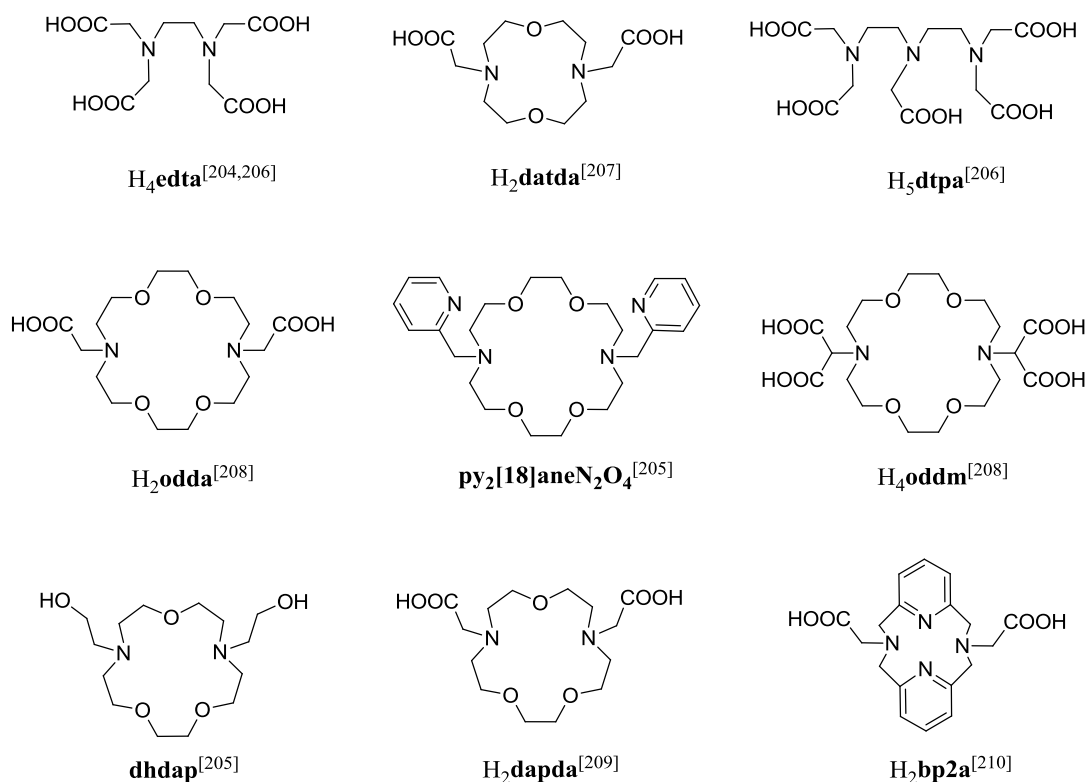
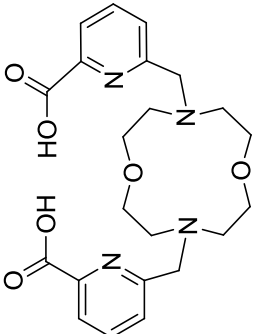
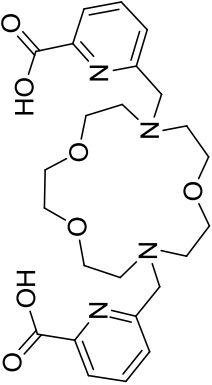
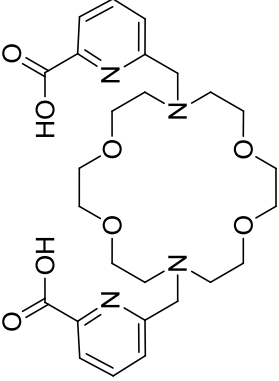
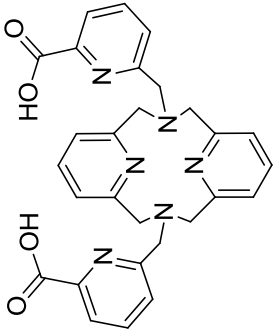


Figura III.44. Estructuras de sistemas utilizados para su comparación con los ligandos **H₂dpa12c4**, **H₂dpa15c5**, **H₂dpa18c6** y **H₂dpabp**.

- 206 Martell, A. E.; Motekaitis, R. J.; Smith, R. M. *NIST Critically selected stability constants of metal complexes database*, versión 8.0 for Windows; National Institute of Standards and Technology: Gaithersburg, MD, **2004**; Standard Reference Data Program.
- 207 Amorim, M. T. S.; Delgado, R.; Fraustro da Silva, J. J. R. *Polyhedron* **1992**, *11*, 1981.
- 208 Chang, C. A.; Rowland, M. E. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 3866.
- 209 Brücher, E.; Gyori, B.; Emri, S.; Jakab, Z.; Kovács, P.; Solymosi, P.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 3353
- 210 Kim, W. D.; Hrcir, D. C.; Kiefer, G. E.; Sherry, A. D. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 2225.

Tabla III.27. Valores de las constantes de protonación de los compuestos **dpa12c4²⁻**, **dpa15c5²⁻**, **dpa18c6²⁻** y **dpabp²⁻** a 25 °C ($\mu = 0.1 \text{ M KCl}$) y de algunos sistemas publicados para su comparación.

					H₂dpa12c4	H₂dpa15c5	H₂dpa18c6	H₂dpabp				
logK₁	9.16(3)	8.34(4)	7.41(1)	8.41(6)	10.17	8.41(6)	7.44	8.79	9.02	9.57		
logK₂	7.54(4)	6.85(4)	6.85(1)	5.34(7)	6.11	5.34(7)	6.26	7.57	8.79	5.99		
logK₃	3.76(5)	3.05(4)	3.32(1)	3.13(8)	2.68	3.13(8)	1.38	-	2.95	2.59		
logK₄	2.79(4)	-	2.36(1)	-	-	-	-	-	-	-		
logK₅	-	-	1.69(1)	-	-	-	-	-	-	-		
			dpa18c6²⁻	dpabp²⁻	edta⁴⁻	datda²⁻	odda²⁻	Py[18]aneN₂O₄	oddm⁴⁺	dhdap	dapda²⁻	bp2a²⁻

El quinto proceso observado para el ligando **dpa18c6**²⁻ se asocia al átomo de nitrógeno de la unidad piridina del grupo picolinato del brazo. Comparativamente, y en base a los valores obtenidos, podemos concluir que para los éteres *lariat* **dpa12c4**²⁻, **dpa15c5**²⁻ y **dpa18c6**²⁻ la basicidad de los nitrógenos amina decrece a medida que el tamaño de la corona aumenta. Por tanto la basicidad de los nitrógenos amina sigue el orden **dpa12c4**²⁻ > **dpa15c5**²⁻ > **dpa18c6**²⁻. Por su parte, la comparación de las constantes de protonación del ligando **dpabp**²⁻ con el **bp2a**²⁻ (el derivado del mismo azamacrociclo pero funcionalizado con dos grupos acetato, **Figura III.44**) muestra que las constantes de protonación del ligando **dpabp**²⁻ son considerablemente menores. Esto está en línea con observaciones previas que indicaban una disminución de la basicidad del nitrógeno pivote al reemplazar los brazos acetato por brazos picolinato.^[123]

Antes de realizar las correspondientes valoraciones potenciométricas con los iones Ln³⁺ se realizaron estudios espectroscópicos UV-vis para obtener información preeliminar sobre la velocidad de formación de los complejos con el receptor derivado del azapiridinofano, ya que la estructura macrocíclica rígida de este ligando podría dar lugar a cinéticas de formación de los complejos lentas. Para ello se prepararon disoluciones equimolares de **dpabp**²⁻ y de Eu³⁺ ajustadas a pH = 4.2, y se registraron los cambios espectrales en función del tiempo. El espectro del ligando cambió sustancialmente cuando se añadió Eu³⁺ a la muestra, tal y como se aprecia en la **Figura III.45**, lo que indica una rápida formación del complejo en el paso inicial. La serie de espectros registrados posteriormente indican que la formación del complejo es una reacción relativamente rápida que se completa prácticamente en 180 segundos. Para los ligandos derivados de las azacoronas, estudios de RMN de protón indican también que la complejación es un proceso relativamente rápido, observándose que se alcanzan las condiciones de equilibrio termodinámico en cuestión de pocos minutos. En consecuencia, las constantes de estabilidad de los complejos de los lantánidos con los receptores presentados en esta memoria pudieron obtenerse por valoraciones potenciométricas convencionales, sin necesidad

de recurrir a valoraciones *fuera de celda*. Este comportamiento contrasta con el observado para complejos de ligandos macrocíclicos como **dota**⁴⁻ y sistemas relacionados.^[118,211]

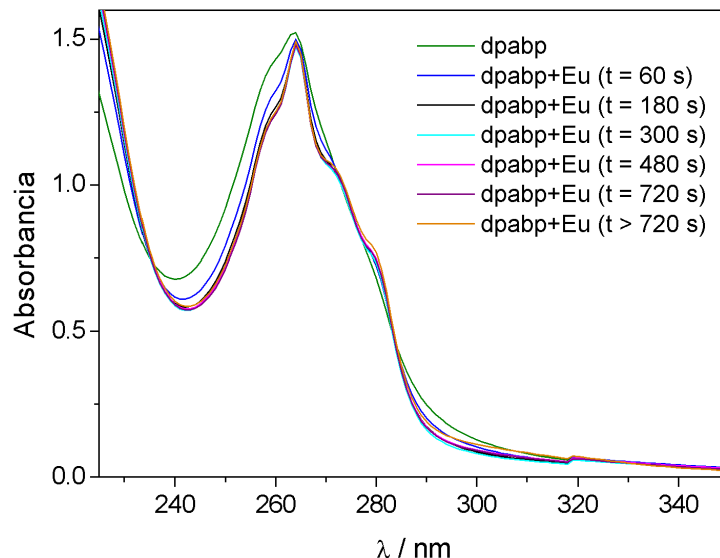


Figura III.45. Espectro de absorción del ligando **dpabp**²⁻ registrado a $pH = 4.2$ ($c_{dpabp} = 1.0 \cdot 10^{-4} M$, trazo verde) y cambios espectrales observados en función del tiempo al añadir un equivalente de Eu^{3+} .

Las constantes de estabilidad de los complejos se recogen en la **Tabla III.28** junto a sus desviaciones estándar obtenidas de los ajustes de mínimos cuadrados de los datos experimentales. Las constantes de estabilidad se definen en las **Ecuaciones III.18 y 19**, mientras que la expresión que describe las constantes de protonación de los complejos se da en la **Ecuación III.20**. En el caso particular de los complejos de **dpa12c4**²⁻ se observa un proceso de desprotonación a pH elevado que indica la formación de un hidroxocomplejo. En este caso el análisis de los datos potenciométricos se realizó incluyendo la especie $[Ln(dpa12c4)(OH)]^+$ en el modelo mediante la **Ecuación III.20**. La formación de hidroxocomplejos en los complejos de **dpa12c4**²⁻ está probablemente relacionada con la presencia de moléculas de agua coordinadas.

211 Tóth, É.; Brücher, E.; Lazar, I.; Tóth, I. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4070.

Tabla III.28. Valores de las constantes de estabilidad de los complejos de $[Ln(dpa12c4)(H_2O)_q]^+$; [1], $[Ln(dpa15c5)]^+$; [2], $[Ln(dpa18c6)]^+$; [3], $[Ln(dpabp)(H_2O)]^+$; [4] y $[Ln(edta)]$; [5] ($Ln = La, Ce, Pr, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb$ y Lu a $25\text{ }^\circ\text{C}$, $\mu = 0.1\text{ M KCl}$).

	[1]	[2]	[3]	[4]	[5] ^[204,206]
$\log K_{LaL}$	16.81 (6)	12.52 (2)	14.99 (2)	12.48 (3)	15.46
$\log K_{LaLH}$	-	-	2.28 (3)	-	
$\log K_{LaLOH}$	10.87 (8)	-	-	-	
$\log K_{CeL}$	16.94 (9)	12.32 (2)	15.11 (1)	-	15.94
$\log K_{CeLH}$	-	-	2.07 (2)	-	
$\log K_{CeLOH}$	9.78 (7)	-	-	-	
$\log K_{PrL}$	-	-	14.70 (2)	-	16.36
$\log K_{PrLH}$	-	-	2.96 (4)	-	
$\log K_{NdL}$	-	-	14.36 (1)	13.32 (5)	16.56
$\log K_{NdLH}$	-	-	2.08 (2)	-	
$\log K_{SmL}$	-	-	13.80 (1)	-	17.10
$\log K_{SmLH}$	-	-	2.70 (1)	-	
$\log K_{EuL}$	18.62 (8)	12.01 (2)	13.01 (1)	-	17.32
$\log K_{EuLH}$	-	-	1.97 (7)	-	
$\log K_{EuLOH}$	9.96 (7)	-	-	-	
$\log K_{GdL}$	18.82 (1)	11.41 (3)	13.02 (1)	13.62 (7)	17.35
$\log K_{GdLH}$	-	-	2.48 (3)	-	
$\log K_{GdLOH}$	9.49 (3)	-	-	-	
$\log K_{TbL}$	-	-	11.79 (1)	-	17.92
$\log K_{TbLH}$	-	-	2.91 (1)	-	
$\log K_{DyL}$	18.11 (8)	10.83 (4)	11.72 (1)	14.18 (7)	18.28
$\log K_{DyLH}$	-	-	2.42 (6)	-	
$\log K_{DyLOH}$	10.0 (10)	-	-	-	
$\log K_{HoL}$	-	-	10.59 (2)	-	18.60
$\log K_{ErL}$	-	-	10.10 (1)	-	18.83
$\log K_{TmL}$	-	-	9.59 (1)	-	19.30
$\log K_{YbL}$	18.08 (5)	9.99 (4)	8.89 (2)	-	19.48
$\log K_{YbLOH}$	10.15 (8)	-	-	-	
$\log K_{LuL}$	-	7.54 (8)	8.25 (2)	13.86 (8)	19.80

$$K_{ML} = \frac{[ML]}{[M][L]} \quad (\text{Ec. III.18})$$

$$K_{MHL} = \frac{[MHL]}{[ML][H^+]} \quad (\text{Ec. III.19})$$

$$K_{MLOH} = \frac{[ML]}{[ML(OH)][H^+]} \quad (\text{Ec. III.20})$$

Al respecto de su estabilidad en disolución acuosa, los complejos de los iones Ln^{3+} suelen atender a los siguientes comportamientos:

- i) Las constantes de estabilidad aumentan a lo largo de la serie de los lantánidos desde el La^{3+} al Lu^{3+} . Esto es lo más habitual y se explica por el incremento de la densidad de carga de los iones al avanzar en la serie.^[212]
- ii) La estabilidad de los complejos aumenta a lo largo de la serie, se estabiliza y finalmente decrece hacia el final.^[213,214] Este es el comportamiento que presentan por ejemplo los complejos de dtpa^{5-} .
- iii) La estabilidad decrece a lo largo de la serie de los lantánidos.^[208] Es la tendencia menos frecuente y sólo se ha observado para unos pocos ligandos.

En cualquier caso, e independientemente de la tendencia de estabilidad seguida, la mayoría de los ligandos descritos en la bibliografía apenas son capaces de discriminar a estos iones, y los pocos ejemplos que se describen en la bibliografía

212 a) Caravan, P.; Hedlund, T.; Liu, S.; Sjöberg, S.; Orvig, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11230. b) Chapon, D.; Morel, J. P.; Delangle, P.; Gateau, C.; Pécaut, J. *Dalton Trans.* **2003**, 2745. c) Tei, L.; Baranyai, Z.; Brücher, E.; Cassino, C.; Demicheli, F.; Masciocchi, N.; Giovenzana, G. B.; Botta, M. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 616.

213 Sarka, L.; Bányai, I.; Brücher, E.; Király, R.; Platzek, J.; Radüchel, B.; Scmitt-Willich, H. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 3699.

214 Mato-Iglesias, M.; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C.; Starck, M.; Kadjane, P.; Ziessel, R.; Charbonnière, L. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 1507.

donde hay una importante selectividad siguen la primera de las tendencias y dicha selectividad se manifiesta en los lantánidos más pesados.^[212]

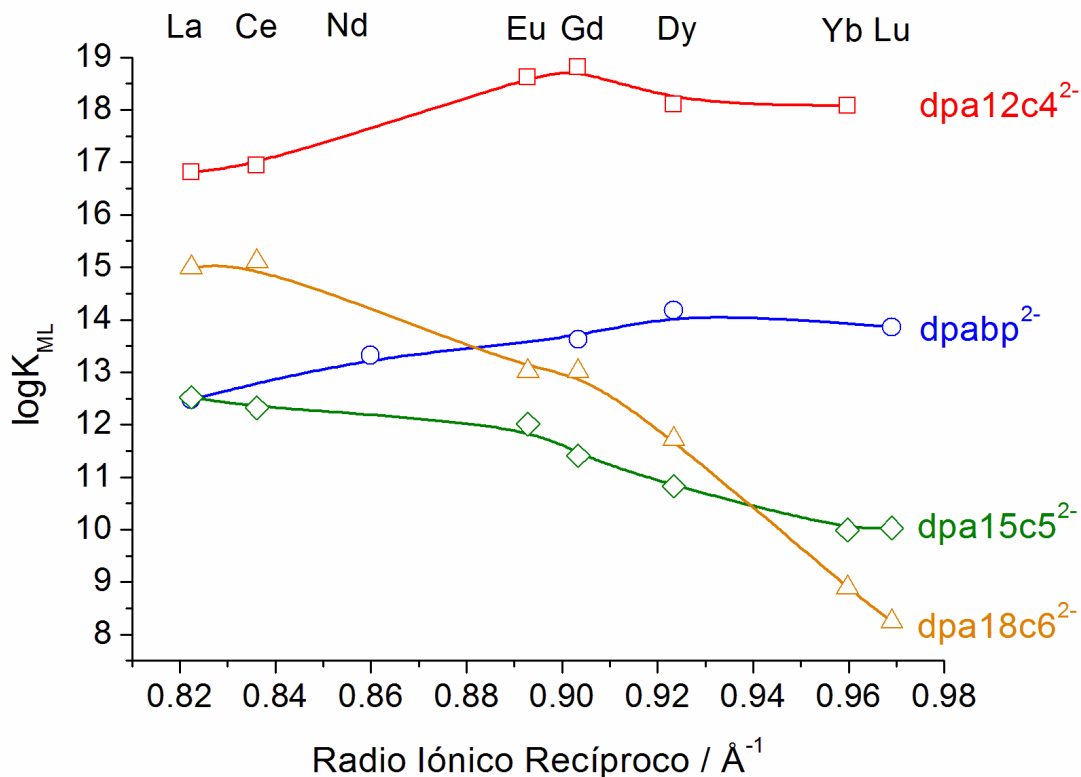


Figura III.46. Variación de las constantes de estabilidad (valores de $\log K_{ML}$, $I = 0.1 M$ KCl, 298 K) a lo largo de la serie de los lantánidos para los cuatro sistemas estudiados. Las líneas sólidas son, simplemente, una referencia visual. Los radios iónicos se han tomado de la referencia ^[197] asumiendo un número de coordinación 9.

En la **Figura III.46** se compara la variación de las constantes de estabilidad observadas para los sistemas presentados en esta memoria. Los complejos con el receptor derivado de la 1,7-diaza-15-corona-5 presentan un comportamiento del tercer tipo, ya que se observa una ligera caída de la estabilidad a lo largo de la serie desde el La³⁺ hasta el Lu³⁺ a medida que decrece el radio iónico, siendo el valor de K_{MLa} el más elevado de toda la serie. Esta tendencia es similar para los complejos con el receptor derivado de la azacorona más grande (1,10-diaza-18-corona-6), aunque la caída de estabilidad en el primer caso ($\Delta \log K_{ML} = \log K_{LaL} - \log K_{LuL} =$

2.5) es mucho menor que para el receptor con la cavidad de mayor tamaño ($\Delta \log K_{ML} = \log K_{LaL} - \log K_{LuL} = 6.7$). Como consecuencia, para los lantánidos más grandes los complejos de **dpa18c6**²⁻ son más estables que los análogos de **dpa15c5**²⁻, mientras que para los más pesados, esto es, los más pequeños, son más estables los de **dpa15c5**²⁻. Es importante reseñar que una comparación entre las constantes de estabilidad obtenidas para los complejos de **dpa15c5**²⁻ y **dpa18c6**²⁻ con las publicadas para los correspondientes derivados con bisacetato muestran que la sustitución de un grupo carboxilato por una unidad piridincarboxilato conduce a un aumento de la estabilidad para los iones lantánidos más grandes.^[208,215]

Por su parte, para los complejos con el receptor más rígido, **dpabp**²⁻, la tendencia de estabilidad cambia radicalmente y se observa un aumento de estabilidad hasta la mitad la serie y después un ligero descenso. El ligando que contiene la corona más pequeña y flexible, **dpa12c4**²⁻, sigue una tendencia más o menos similar, formando los complejos más estables con los iones lantánidos situados hacia el centro de la serie. Este ligando es el que forma los complejos más estables a lo largo de toda la serie de entre los cuatro ligandos estudiados, en parte porque el anillo macrocíclico de 12 miembros presente en este receptor proporciona el mejor ajuste con los iones Ln³⁺. De hecho, los complejos con **dpa12c4**²⁻ también son más estables que sus análogos con el ligando **edta**⁴⁻^[206] para los iones Ln³⁺ más grandes, mientras que esta situación se invierte hacia el final de la serie de los lantánidos. Esto pone de manifiesto las diferentes tendencias de los ligandos **edta**⁴⁻ y **dpa12c4**²⁻, donde los complejos del primer ligando representan un ejemplo clásico para el que la estabilidad aumenta a lo largo de toda la serie. Las constantes de estabilidad determinadas para los complejos con el ligando **dpabp**²⁻ son entre 4 y 5 órdenes de magnitud menores que los análogos con el ligando **dpa12c4**²⁻. La menor estabilidad de los complejos de **dpabp**²⁻ comparada con la del ligando **dpa12c4**²⁻, pese a tener un tamaño de cavidad similar, puede ser atribuída parcialmente a la baja

215 Chang, C. A.; Ochaya, V. O. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 355.

basicidad del primero ($\Sigma \log\{[H_i\mathbf{dpabp}]/[H_{i-1}\mathbf{dpabp}][H^+]\} = 16.9$) frente al segundo ($\Sigma \log\{[H_i\mathbf{dpa12c4}]/[H_{i-1}\mathbf{dpa12c4}][H^+]\} = 23.3$). Además de este efecto de la basicidad, las constantes de estabilidad relativamente bajas de los complejos de Ln^{3+} con \mathbf{dpabp}^{2-} están relacionadas con un desajuste entre el tamaño y la rigidez de la cavidad de la unidad diazapidinofano y los iones lantánidos grandes. La **Figura III.47** muestra una comparación entre las distancias de enlace del entorno de coordinación del metal calculadas al nivel B3LYP para los complejos $[\text{Ln}(\mathbf{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ y $[\text{Ln}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$ a lo largo de la serie de los lantánidos. Las distancias de enlace son generalmente más cortas en los complejos de $[\text{Ln}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$ que en los complejos de $[\text{Ln}(\mathbf{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$; lo que refleja la menor basicidad del ligando \mathbf{dpabp}^{2-} y el mejor ajuste entre los sitios de enlace ofrecidos por el ligando $\mathbf{dpa12c4}^{2-}$ y los iones Ln^{3+} más grandes.

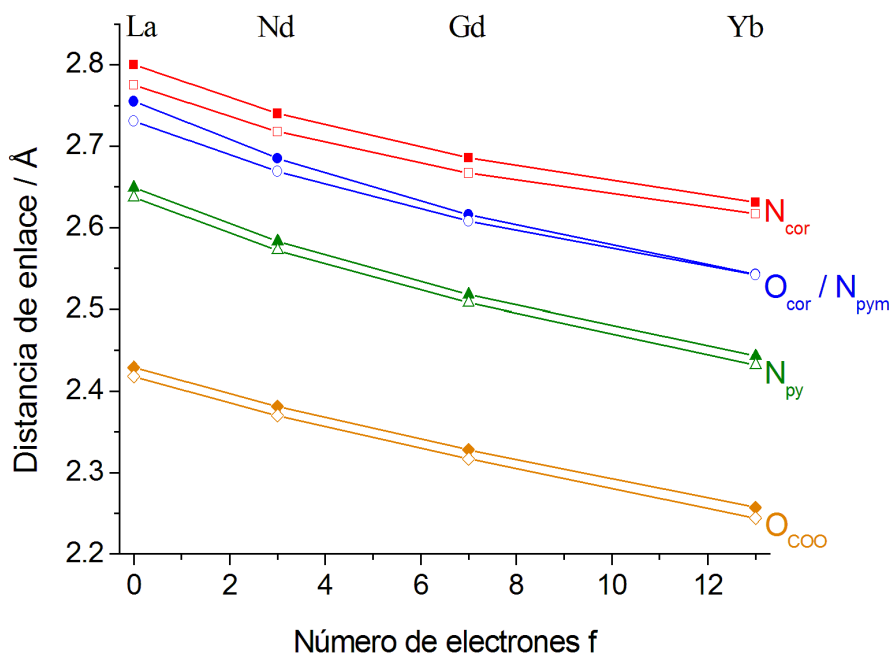


Figura III.47. Variación de las distancias de enlace en el entorno de coordinación del ion Ln^{3+} en los complejos $[\text{Ln}(\mathbf{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (símbolos sólidos) y $[\text{Ln}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (símbolos abiertos) a nivel B3LYP/6-31G(d). N_{pym} = átomos de nitrógeno de la piridina del fragmento macrocíclico, N_{py} = átomos de nitrógeno del grupo picolinato, N_{cor} = átomos de nitrógeno del grupo amino del fragmento macrocíclico, O_{coo} = átomos de oxígeno de los grupos carboxilato.

Para comparar mejor la estabilidad del complejo $[\text{Gd}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ con otros complejos de Gd^{3+} se calculó el valor de pGd a $\text{pH} = 7.4$, $c_{\text{dpabp}} = 1 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ y $c_{\text{Gd}} = 1 \cdot 10^{-6} \text{ M}$ ($pGd = -\log[\text{Gd}^{3+}]_{\text{libre}}$).^[216] El valor de pGd refleja la influencia de la basicidad del ligando y la protonación del complejo en la estabilidad, y se considera que es una medida más adecuada de la estabilidad de los complejos en condiciones fisiológicas. Cuanto mayor sea el pGd , más estable es el complejo bajo las condiciones de estudio y para calcularlo es necesario disponer de datos de $\log K_{\text{GdL}}$.^[217] Para el complejo de Gd^{3+} con dpabp^{2-} se obtuvo un valor de $pGd = 13.5$, un valor considerablemente menor que el obtenido para el complejo $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$ ($pGd = 17.6$). Este último valor es superior a los calculados para los complejos con edta^{4-} ($pGd = 15.5$) y dtpa-bma^{4-} (2,2'-ácido [(carboximetil)imino]bis[etilenbis(metilcarbamoilmetil)imino] diacético^[218] $pGd = 15.9$), pero inferior al calculado para el complejo de dtpa^{5-} ($pGd = 19.1$), que se utiliza comúnmente como agente de contraste.

Uno de los resultados más sobresalientes e importantes de todo el estudio de estabilidad aquí presentado viene de las constantes de estabilidad de los complejos con el ligando dpa18c6^{2-} , que muestra una selectividad sin precedentes para los iones lantánidos ligeros. Para demostrar esta elevada selectividad, se calculó la concentración de ion Ln^{3+} libre en disolución, ya que la comparación de las constantes de estabilidad en complejos de diferente estequiometría no tiene sentido. El examen exhaustivo de los valores de $pM = -\log[\text{Ln}^{3+}]_{\text{libre}}$ a lo largo de toda la serie de los lantánidos confirma la capacidad discriminatoria del ligando dpa18c6^{2-} . La **Figura III.48** representa la evolución del valor de pM en función del pH para iones Ln^{3+} seleccionados a lo largo de la serie. La selectividad del ligando dpa18c6^{2-} queda claramente demostrada por el diferente pH al que se forman los complejos (La , < 2 ; Eu , ~ 2.5 ; Lu , > 4).

216 Harris, W. R.; Carrano, C. J.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2213.

217 Caravan, P.; Ellinson, J. J.; McMurry, T. J.; Lauffer, R. B. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2293.

218 Baranyai, Z.; Palinkas, Z.; Uggeri, F.; Bruecher, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *13*, 1948.

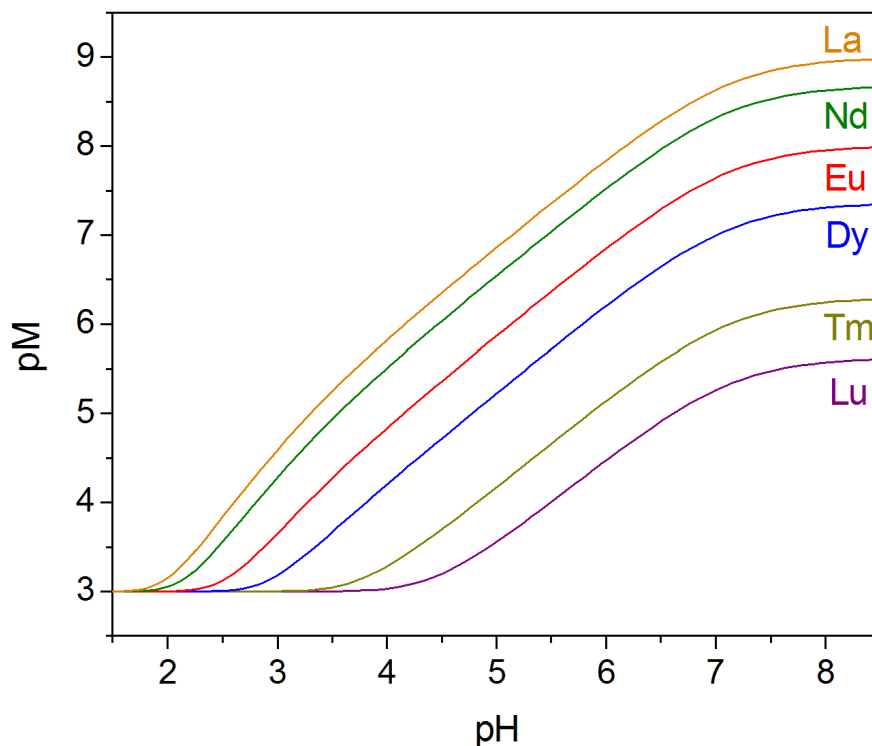


Figura III.48. $pM = -\log[Ln^{3+}]_{libre}$ como función del pH calculado en disolución acuosa KCl 0.1 M a 298 K con $[dpa18c6^{2-}] = 10^{-3} M$ y $[Ln^{3+}] = 10^{-3} M$.

El diagrama de distribución de especies para los complejos representativos de La^{3+} y Lu^{3+} se muestra en la **Figura III.49**. El diagrama obtenido para el complejo de lantano muestra la presencia de un complejo monoprotonado a $pH < 4.5$, mientras que la disociación del complejo ocurre por debajo de un $pH \sim 3.5$. La concentración máxima de la forma protonada del complejo (aproximadamente el 38%) se alcanza a un $pH \sim 2.2$. La baja estabilidad del complejo de lutecio se aprecia claramente en el hecho de que la disociación ocurre a $pH < 7$. En este caso el complejo monoprotonado no se forma como consecuencia de la disociación del complejo $[Lu(dpa18c6)]^+$ a un pH relativamente alto.

Es importante destacar que la formación de los complejos de Ln^{3+} con el ligando $dpa18c6^{2-}$ es muy rápida, lo que permite la aplicación práctica de este ligando en la separación selectiva de lantánidos. Otra propiedad indispensable para

la aplicación del ligando **dpa18c6**²⁻ en la separación de iones lantánidos es la variación progresiva de la estabilidad a lo largo de la serie de los lantánidos.^[219] Dicha característica puede apreciarse en la **Figura III.48**, donde se ve claramente la caída progresiva de la estabilidad de los complejos de **dpa18c6**²⁻ a lo largo de la serie. Como ya se estudió en la *Sección III.2.3.4* de esta memoria, las distancias de enlace optimizadas en vacío para el entorno de coordinación del metal para los dos conformeros relevantes en los complejos con **dpa18c6**²⁻, $\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$ y $\Delta(\lambda\delta\lambda)(\lambda\delta\lambda)$, varían sustancialmente en función del conformero y del lantánido. En cualquiera de las dos conformaciones se observa cómo algunas de las distancias de enlace metal-ligando aumentan a lo largo de la serie de los lantánidos, a pesar de la disminución del radio iónico. Este hecho indica que este ligando interacciona más fuertemente a los iones lantánidos más grandes.

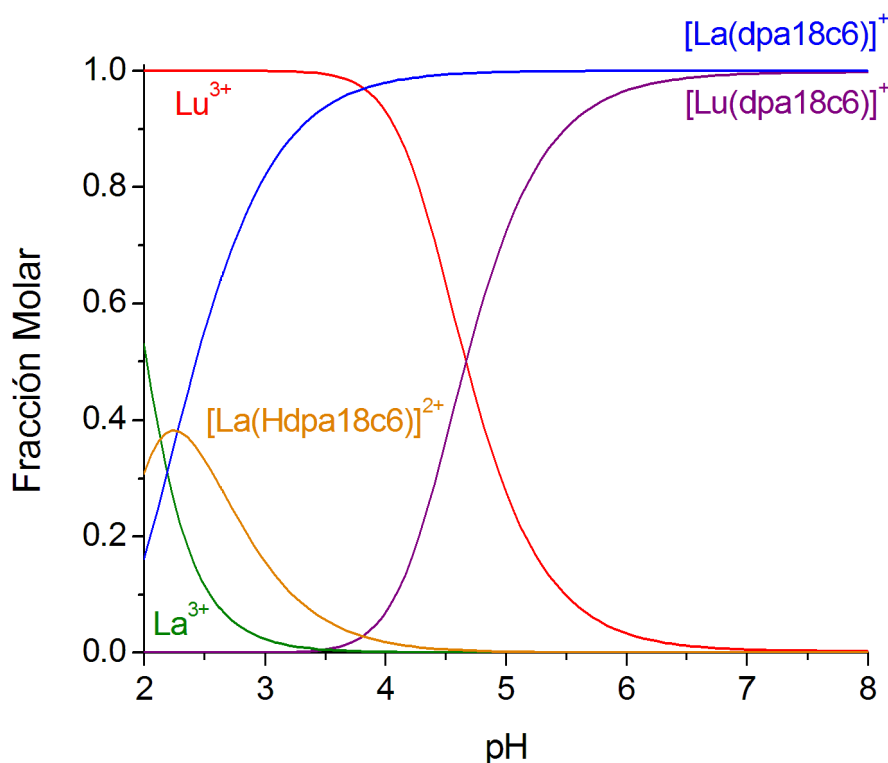


Figura III.49. Diagrama de distribución de especies de los sistemas $[La(dpa18c6)]^+$ y $[Lu(dpa18c6)]^+$. 1:1 Ln^{3+}/L ; $[Ln^{3+}] = 1mM$, $I = 0.1 M$ (KCl), 298 K.

Sobre la base de todo lo anterior, podemos afirmar que el ligando **dpa18c6**²⁻ es activo para la complejación selectiva y reversible de los iones lantánidos, propiedad que podría encontrar aplicación en la separación y la recuperación de estos iones a partir de sus menas, o bien a partir de material procedente de centrales nucleares. Este compuesto podría utilizarse en disolución para realizar una extracción simple, o bien añadirse al eluyente para recuperar los lantánidos de la columna de intercambio catiónico en la que se ha preconcentrado. También podría utilizarse combinadamente con alguno de los agentes complejantes que se usan en la actualidad en procesos de extracción líquido-líquido. De la misma forma también podría aprovecharse el comportamiento diferente de los agentes extractantes habituales y del ligando **dpa18c6**²⁻ utilizado como agente extractante de manera que es posible alcanzar una selectividad mucho mayor de la normal sumando los efectos de ambos agentes. Para ello es necesario utilizar un agente quelatante en la fase orgánica y el ligando **dpa18c6**²⁻ como agente enmascarante en la fase acuosa. De hecho, ya se ha utilizado el 18-corona-6 como agente enmascarante selectivo en la fase acuosa para mejorar la selectividad del proceso de separación,^[220] pero la selectividad de éste hacia los iones lantánidos más ligeros ($\Delta \log K_{ML} = \log K_{LaL} - \log K_{YbL} = 1.25$ medida en carbonato de propileno)^[221] es mucho menor que la de nuestro receptor **dpa18c6**²⁻ ($\Delta \log K_{ML} = \log K_{LaL} - \log K_{YbL} = 6.10$) de manera que se mejora la selectividad en cinco órdenes de magnitud.

Los agentes extractantes utilizados en la actualidad para la separación y recuperación de los iones Ln^{3+} muestran una mayor extractabilidad hacia los lantánidos más pequeños puesto que son con los que forman complejos más estables. Éste es el caso del ácido 2-hidroxiisobutírico (**hiba**) que, introducido en el año 1956, continúa siendo el mejor agente extractante usado en la actualidad.^[222-224]

220 Tsuborou, S.; Mizutani, M.; Kadota, Y.; Yamamoto, T.; Umetani, S.; Sasaki, T.; Le, Q. T. H.; Matsui, M. *Anal. Chem.* **1995**, *67*, 1465.

221 Almasio, M. C.; Arnaud-Neu, F.; Schwing-Weill, M. J. *Helv. Chim. Acta* **1983**, *66*, 1296.

222 Yan, S.; Lin, F.; Zhang, H.; Li, X.; Zhang, S. *J. Radioanal. Nuc. Ch.* **1988**, *124*, 187.

Al igual que nuestro receptor, el **hiba** también presenta una variación gradual de las constantes de estabilidad (ver **Tabla III.29**) permitiendo realizar separaciones analíticas en un solo paso. Pero la variación en las constantes de estabilidad del ligando **dpa18c6²⁻** es mayor que la que presenta el **hiba**, de manera que es de esperar que permita una separación más efectiva y un mayor grado de pureza en los lantánidos obtenidos. Además, al contrario que el **hiba**, nuestro receptor macrocíclico forma los complejos más estables con los lantánidos más grandes. A pH elevado todos los iones lantánidos deben formar complejos estables con el receptor y a medida que el pH va disminuyendo se van liberando los lantánidos más pesados de forma secuencial, desde el Lu al La de forma que al alcanzar pH = 2 se habrán recuperado y separado todos los iones.

Tabla III.29. Constantes de estabilidad para el agente extractante bidentado **hiba**.

M	logβ ₁	logβ ₂	logβ ₃
La³⁺	2.31	4.06	5.06
Ce³⁺	2.44	4.23	5.38
Pr³⁺	2.57	4.46	5.80
Nd³⁺	2.63	4.54	6.02
Sm³⁺	2.74	4.82	63.8
Eu³⁺	2.76	4.85	6.42
Gd³⁺	2.77	4.91	6.57
Tb³⁺	2.85	5.08	6.82
Dy³⁺	2.90	5.19	6.98
Ho³⁺	2.93	5.31	7.07
Er³⁺	2.99	5.41	7.30
Tm³⁺	3.03	5.49	7.44
Yb³⁺	3.10	5.47	7.47
Lu³⁺	3.13	5.68	7.76

$$\log \beta_n = \sum \log K_n \quad M + nL \leftrightarrow ML_n \quad \beta_n$$

223 Oztekin, N.; Eric, F. B. *J. Chromatogr.* **2001**, 934, 541.

224 Datta, A.; Sivaraman, N.; Srinivasan, T. G.; Vasudeva Rao, P. R. *Radiochim. Acta*, **2010**, 98, 277.

El ligando **dpa18c6²⁻** también se podría unir a cualquiera de los polímeros utilizados habitualmente en la preparación de resinas de intercambio iónico (especialmente copolímeros de estireno con divinilbenceno o con etilenglicol).^[225] De esta forma se obtendrá una resina de intercambio iónico selectiva puesto que la funcionalidad del receptor no debe cambiar si se introducen sustituyentes respetando el esqueleto del ligando **dpa18c6²⁻**.

La utilización del receptor dpa18c6²⁻ para la extracción selectiva de los iones lantánidos se ha protegido bajo patente (ES 2340129 B1). El grupo de investigación del Dr. Mark P. Jensen del *Argonne National Laboratory de Illinois (USA)* se ha interesado por este sistema y lo está aplicando, también, para la separación de actínidos. En particular, el *Oak Ridge National Lab*, entidad dependiente del gobierno norteamericano, está estudiando la utilidad de nuestro sistema para la recuperación de curio de residuos radiactivos de centrales nucleares, que también contienen americio y lantánidos.

III.3.4. POTENCIAL APLICACIÓN COMO AGENTES DE CONTRASTE EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA (IRM)

La **Imagen por Resonancia Magnética (IRM)** es una técnica diagnóstica médica imprescindible hoy en día. Es una técnica especialmente indicada para identificar lesiones o patologías en tejidos blandos, permitiendo, además, cortes a cualquier ángulo. A ello se suma que no utiliza radiaciones ionizantes, ya que las imágenes de resonancia magnética se basan en la intensidad de las señales de RMN del protón de las moléculas de agua presentes en los tejidos. La observación de esta señal es sencilla debido a la alta sensibilidad de la técnica de RMN y a la abundancia natural de estos núcleos, destacando que el 70% del cuerpo humano es agua, aunque el contenido varía según los tejidos y órganos. Además, diversos procesos

225 Bradshaw, J. S.; Krakowiak, K. E.; Tarbet, B. J.; Bruening, R. L.; Griffin, L. D.; Cash, D. E.; Rasmussen, T. D.; Izatta, R. M. *Solvent Extr. Ion Exc.* **1989**, 7, 855.

patológicos conducen a cambios en el contenido de agua que pueden ser reflejados en una imagen de resonancia magnética.

El contraste de las imágenes es función de tres factores principales: la densidad de protones y los tiempos de relajación longitudinal (T_1) y transversal (T_2) del espín de los protones. Dado que la variación en la densidad de protones entre diferentes tejidos es relativamente pequeña, las imágenes basadas simplemente en esta diferencia de densidad tienen un contraste pobre. Sin embargo, la variación de tiempos de relajación es más importante, lo cual puede aprovecharse para obtener un mejor contraste en la imagen de RM empleando la secuencia de pulsos adecuada. Con todo, muchas veces el contraste de las imágenes en estas condiciones es pobre, y hoy en día es habitual el uso de los llamados *agentes de contraste* para mejorarlo. Los agentes de contraste son sustancias paramagnéticas que funcionan reduciendo los tiempos de relajación T_1 y/o T_2 de los protones de la(s) molécula(s) de agua coordinada(s) al ion metálico. Estas moléculas de agua coordinadas se encuentran en intercambio con las moléculas de la masa del disolvente (presentes en el tejido de interés) permitiendo que la relajación se propague al resto de moléculas de agua presentes en el tejido, produciéndose el contraste en la imagen. Además, se puede afirmar que los agentes de contraste son fármacos con función catalítica, ya que catalizan la relajación de los protones del agua. La intensidad de la señal se incrementa al incrementar $1/T_1$ y decrece al incrementar $1/T_2$. Dado que $T_1 \gg T_2$ para la mayoría de los tejidos, generalmente el efecto del agente de contraste sobre T_1 es mucho mayor que sobre T_2 . En la práctica, se suelen diseñar agentes que actúen sobre T_1 ya que es más fácil detectar un efecto positivo en la intensidad de la señal.

La eficacia *in vivo* de un agente de contraste en IRM se mide en unidades de *relajatividad*, que indica su capacidad para disminuir el tiempo de relajación de los protones de las moléculas de agua en el entorno del agente de contraste. La relajatividad se define en la **Ecuación III.21**, donde $T_{i,obs}$ es el tiempo de relajación

longitudinal ($i = 1$) o transversal ($i = 2$) de RMN observado, $T_{i,p}$ y $T_{i,d}$ son, respectivamente, las contribuciones paramagnética y diamagnética al tiempo de relajación observado y $[M]$ es la concentración milimolar de la especie paramagnética.^[226] De acuerdo con la **Ecuación III.21**, la representación de la velocidad de relajación observada frente a la concentración de la especie paramagnética proporciona un línea recta cuya pendiente define la relajatividad, r_i , en unidades de $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$.

$$\frac{1}{T_{i,obs}} = \frac{1}{T_{i,d}} + \frac{1}{T_{i,p}} = \frac{1}{T_{i,d}} + r_i [M] \quad i = 1,2 \quad (\text{Ec. III.21})$$

La relajación paramagnética de los protones de las moléculas de agua se debe a interacciones dipolo-dipolo entre los espines nucleares y el campo magnético fluctuante creado por los espines de los electrones desapareados. Esta interacción dipolo-dipolo está modulada por la reorientación del vector espín nuclear-espín electrónico, por cambios en la orientación de este último espín y por el intercambio de la(s) moléculas de agua coordinada(s) con el disolvente. Tal como se indicó en la *Introducción* de esta memoria, los agentes de contraste más utilizados son complejos de Gd^{3+} que presentan al menos una molécula de agua coordinada al ion metálico. Los protones de la molécula de agua coordinada pueden intercambiarse con protones de las moléculas de agua que actúan como disolvente, de manera que la influencia del ion paramagnético se comunica a la disolución. Esta contribución a la relajatividad total debida a las moléculas de agua que están directamente enlazadas al ion metálico se denomina *relajatividad de esfera interna*, r_I^{IS} . Las moléculas de agua del disolvente también sufren el efecto al difundir libremente en las proximidades del agente paramagnético. Esta contribución a la relajatividad total se

226 Tóth, É.; Merbach, A. E. “*The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*”, Wiley-VCH (Editores), Chichester, UK, **2001**.

conoce como *relajatividad de esfera externa*, r_1^{OS} , siendo la *relajatividad total*, r_1 , la suma de las contribuciones de esfera interna y esfera externa:

$$r_1 = r_1^{IS} + r_1^{OS} \quad (\text{Ec. III.22})$$

Normalmente la contribución de esfera interna (r_1^{IS}) representa la contribución más importante a la relajatividad, por lo que los esfuerzos para la mejora de la eficacia de los agentes de contraste se han orientado principalmente hacia su optimización.

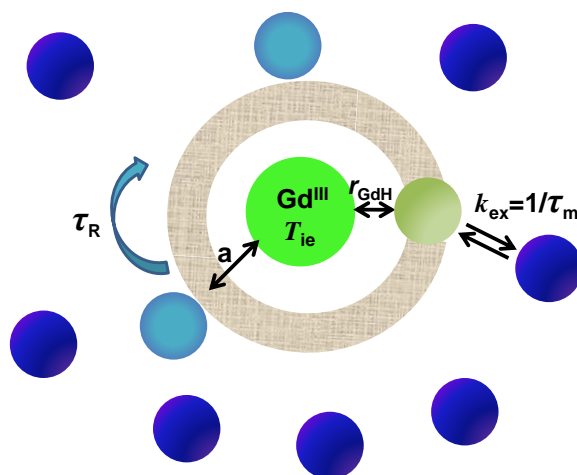


Figura III.50. Representación esquemática de los diversos tipos de moléculas de agua que rodean al quelato de Gd^{3+} . ● Molécula de agua coordinada; ● Molécula de agua de segunda esfera; ● Molécula de agua de esfera externa.

Algunos investigadores consideran, incluso, una tercera contribución. Esta contribución, denominada de *segunda esfera*,^[227-229] es debida a la relajación paramagnética inducida en las moléculas de agua no directamente enlazadas al centro metálico, pero que tampoco se encuentran en libre difusión, y que

227 Botta, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 399.

228 Bleuzen, A.; Foglia, F.; Furet, E.; Helm, L.; Merbach, A. E.; Weber, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12777.

229 Bonnet, C. S.; Fries, P. H.; Crouzy, S.; Delangle, P. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 8770.

interaccionan con el complejo por medio de enlaces de hidrógeno (por ejemplo, con grupos carboxilato o fosfonato, o con moléculas de disolvente en la primera esfera de coordinación). De hecho, la contribución de segunda esfera constituye una alternativa para incrementar la relajación paramagnética sin alterar el número de moléculas de agua en la esfera interna y sin que se vea afectada la estabilidad del complejo.^[230] En la **Figura III.50** se muestra una representación esquemática de los aspectos comentados en este apartado.

III.3.4.1. Determinación de los parámetros que determinan la Relajatividad

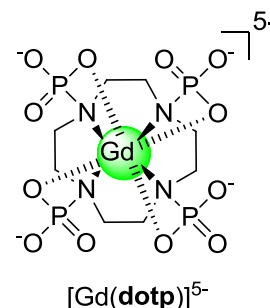
Los estudios de determinación estructural realizados sobre nuestros sistemas y presentados en la *Sección III.3.2* de esta memoria indican que los complejos de Gd^{3+} con los los ligandos **dpa12c4²⁻** y **dpabp²⁻** incorporan agua en la primera esfera de coordinación. Con objeto de estudiar su posible aplicación como agentes de contraste para IRM se abordó, en primer lugar, el estudio de los parámetros que determinan su **relajatividad**. Este estudio no se llevó a cabo para los análogos de **dpa15c5²⁻** y **dpa18c6²⁻** puesto que no presentan moléculas de agua directamente enlazadas al ion gadolinio. El objetivo de este trabajo no es tanto evaluar la posible aplicación de los complejos de **dpa12c4²⁻** y **dpabp²⁻** como agentes de contraste, ya que difícilmente podrán competir con los agentes de contraste comerciales basados en sistemas macrocíclicos, sino determinar los parámetros que gobiernan la relajatividad en estos sistemas, y correlacionarlos con la estructura de los complejos. En particular, nuestro grupo de investigación ha centrado parte de sus esfuerzos en la preparación de complejos de los lantánidos con velocidades de intercambio óptimas de la molécula de agua coordinada (k_{ex}),^[110,112,113] parámetro fundamental para la obtención de agentes de contraste más eficaces. Hasta la fecha, nuestros

230 Kotek, J.; Lebdušková, P.; Hermann, P.; Vander Elst, L.; Muller, R. N.; Geraldès, C. F. G. C.; Maschmeyer, T.; Lukěš, I. Peters, J. A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5899.

trabajos en la optimización de k_{ex} se han centrado en sistemas no macrocíclicos, que desde el punto de vista de la aplicación presentan el problema de una baja estabilidad cinética.

Debido a la gran cantidad de parámetros que afectan a la relajatividad en los complejos de Gd^{3+} y a la complejidad de las técnicas implicadas en estos estudios, es necesario realizar una evaluación de las cuestiones teóricas relacionadas antes de abordar el análisis de los resultados experimentales. Como ya hemos visto, las contribuciones de **esfera interna**, de **esfera externa** y de **segunda esfera** son de enorme importancia a la hora de modular la relajatividad. La consideración de una contribución de **segunda esfera** ha surgido de la necesidad

de explicar valores inesperados de la relajatividad para ciertos compuestos. Así, los perfiles de NMRD (Dispersión de Resonancia Magnética Nuclear) del complejo $[Gd(\text{dotp})]^{5-}$, que no presenta ninguna molécula de agua coordinada directamente al ion Gd^{3+} ($q = 0$), muestra una elevada relajatividad^[231] (el **dotp**⁸⁻ es un macrociclo



derivado del *ciclen* que incluye cuatro sustituyentes metilfosfonato). La relajatividad observada sólo se pudo ajustar considerando una fuerte contribución de segunda esfera. De esta forma, es frecuente recurrir a la teoría de la segunda esfera de coordinación para ajustar los datos de NMRD de quelatos que presentan en su estructura grupos funcionales capaces de establecer fuertes interacciones con las moléculas de agua de la masa del disolvente.^[232,233] En el caso concreto de los complejos de nuestros ligandos no es de esperar una contribución significativa de segunda esfera, que se observa tan solo en sistemas con grupos que presentan

231 Avecilla, F.; Peters, J. A.; Geraldès, C. F. G. C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 4179.

232 Kotek, J.; Lebdušková, P.; Hermann, P.; Vander Elst, L.; Muller, R. N.; Geraldès, C. F. G. C.; Maschmeyer, T.; Lukšs, I.; Peters, J. A. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 5899.

233 Aime, S.; Gianolio, E.; Corpillo, D.; Cavallotti, C.; Palmisano, M.; Sisti, M.; Giovenzana, G. B.; Pagliarin, R. *Helv. Chim. Acta.* **2003**, 86, 615.

elevada carga negativa como son los grupos fosfonato,^[227,234] por lo que a continuación únicamente se comentarán los factores que gobiernan las contribuciones de esfera interna y esfera externa.

Ya se ha dicho que la **contribución de esfera interna** (r_1^{IS}) representa normalmente la contribución más importante a la relajatividad. Depende de varios factores entre los que se pueden citar:

- El número de moléculas de agua directamente enlazadas al ión metálico (q).
- El tiempo de permanencia de las moléculas de agua en la primera esfera de coordinación (τ_m) que equivale a $1/k_{ex}$, donde k_{ex} es la velocidad de intercambio de dicha molécula.
- El tiempo de correlación rotacional del complejo (τ_R).
- La relajación electrónica del ion Gd^{3+} (T_{1e})
- La distancia entre los protones de las moléculas de agua y el centro paramagnético (r_{GdH}).

La siguiente ecuación representa la contribución de esfera interna a la relajatividad de protón:^[235]

$$r_1^{IS} = \frac{1}{1000} \times \frac{q}{55.5} \left(\frac{1}{T_{1m} + \tau_m} \right) \quad (\text{Ec. III.23})$$

donde el subíndice m se refiere a la molécula de disolvente en la esfera interna de coordinación, siendo $1/T_{1m}$ la velocidad de relajación longitudinal del protón de la molécula de agua directamente coordinada al ion gadolinio.

Se ha demostrado que en complejos de Gd^{3+} la contribución dipolar es la única que juega un papel relevante en la relajación paramagnética de los protones de las moléculas de agua directamente coordinadas al ion metálico (**Ecuación III.23**).^[168] Realizando esta simplificación, la **Ecuación III.24** describe

234 Aime, S.; Botta, M.; Crich, S. G.; Giovenzana, G.; Pagliarin, R.; Sisti, M.; Terreno, E. *J. Biol. Inorg. Chem.* **1997**, 2, 470.

235 Swift, T. J.; Connick, R. E. *J. Chem. Phys.* **1962**, 37, 307.

analíticamente la contribución a la relajatividad de las moléculas de agua directamente enlazadas al ion metálico.

$$\frac{1}{T_1^{DD}} \approx \frac{1}{T_{1m}} = \frac{2}{15} \frac{\gamma_I^2 g^2 \mu_B^2 S(S+1)}{r_{GdH}^6} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \left[\frac{3\tau_{1c}}{1 + \omega_I^2 \tau_{1c}^2} + \frac{7\tau_{2c}}{1 + \omega_S^2 \tau_{2c}^2} \right] \quad (\text{Ec. III.24})$$

donde, γ_I es la razón giromagnética nuclear

g es el factor g electrónico

μ_B es el magneton de Bohr

r_{GdH} es la distancia entre ion metálico Gd^{3+} y el protón de la molécula de agua coordinada

ω_S y ω_I son las frecuencias de Larmor de electrón y protón, respectivamente

($\omega = \gamma \cdot B$, donde B es el campo magnético)

$$\frac{1}{\tau_{ic}} = \frac{1}{\tau_m} + \frac{1}{\tau_R} + \frac{1}{T_{ie}} \quad (i=1,2) \quad (\text{Ec. III.25})$$

Las ecuaciones anteriores describen la relajación como una función del campo magnético. En cada ecuación hay un tiempo de correlación característico que está relacionado con distintos procesos dinámicos que ocurren a nivel molecular: τ_R es el tiempo de correlación relacionado con la reorientación del vector ion metálico-protón y T_{1e} y T_{2e} son los tiempos de relajación electrónicos longitudinal y transversal, respectivamente. A campos magnéticos elevados, especialmente si la rotación del agente de contraste es lenta (τ_R largos), el mecanismo de relajación de Curie-espín se hace importante, pero es despreciable a los campos magnéticos bajos empleados en IRM.

Los datos experimentales obtenidos del estudio de quelatos de Gd^{3+} a lo largo de los últimos años se han interpretado utilizando las ecuaciones anteriores, que se conocen como teoría de Solomon-Bloembergen-Morgan.^[236-238] Estos estudios han

236 Solomon, J. *Phys. Rev.* **1955**, 99, 559.

permitido un mejor entendimiento del papel de los distintos parámetros que afectan a la relajatividad, la relación entre ellos y la relación entre la relajatividad observada y factores estructurales de los complejos.

El control racional de la distancia r_{GdH} , así como el de la relajación electrónica (T_{ie}) es difícil de conseguir. Por tanto, las investigaciones encaminadas a la obtención de agentes de contraste más eficaces, se han centrado en la optimización de los restantes parámetros. A continuación, se describe el modo en que estos parámetros influyen en el incremento de la velocidad de relajación de los protones de agua en las proximidades de un ion Gd^{3+} .

a) Número de moléculas de agua coordinadas (q). Aunque se han investigado sistemas con hasta tres moléculas de agua en la esfera interna de coordinación, los agentes de contraste comerciales sólo poseen una molécula de agua directamente enlazada al ion Gd^{3+} . Esto se debe a la necesidad de mantener una elevada estabilidad del complejo, ya que el Gd^{3+} libre es tóxico, y a que los complejos con más de una molécula de agua coordinada presentan una estructura relativamente abierta que puede permitir que estas moléculas se vean desplazadas *in vivo* por la coordinación de material biológico, disminuyendo la eficacia del agente de contraste y aumentando la toxicidad del mismo.

b) Tiempo de residencia de los protones de las moléculas de agua en la primera esfera de coordinación (τ_m). Indica la eficacia del intercambio entre la(s) molécula(s) de agua en la esfera de coordinación del metal y la masa de disolvente que lo rodea, y contribuye al tiempo de correlación global (τ_{ic}) que gobierna la interacción dipolo-dipolo entre el electrón y el espín nuclear. La velocidad de intercambio de la molécula de agua

237 Bloembergen, N.; Morgan, L.O. *J. Chem. Phys.* **1961**, *34*, 842.

238 Bloembergen, N. *J. Chem. Phys.* **1957**, *27*, 572.

coordinada ($k_{ex}=1/\tau_m$) debe ser lo suficientemente rápida para permitir una transferencia eficaz de la relajación de esfera interna a la masa de disolvente pero, al mismo tiempo, no tan rápida que acorte los tiempos de correlación para las interacciones dipolo-dipolo.

- c) Tiempo de correlación rotacional (τ_R).** Para quelatos de Gd^{3+} de bajo peso molecular, τ_R es el término que domina τ_{ic} . Por lo tanto, la rotación rápida en disolución es el factor limitante de la relajatividad en quelatos de bajo peso molecular. El valor de τ_R se incrementa linealmente al aumentar el mismo, pero esta relación no se mantiene sin embargo para moléculas grandes, ya que en ese caso el valor de τ_R se ve afectado no sólo por la rotación global de la molécula, sino también por movimientos locales. Por lo tanto, la rigidez juega un papel muy importante en la optimización de τ_R incrementando el peso molecular y por ello se han diseñado diversas estrategias para limitar la rotación de un determinado quelato mediante el incremento de su peso molecular.
- d) Relajación electrónica (T_{ie}).** La velocidad de relajación electrónica es, en sí misma, dependiente del campo magnético. Para los complejos de Gd^{3+} , la velocidad de relajación electrónica generalmente se atribuye al *desdoblamiento de campo cero* (ZFS), producido por colisiones o vibraciones moleculares. La modulación de la interacción ZFS se debe a distorsiones momentáneas del quelato que son inducidas por colisiones entre las moléculas de disolvente y la especie paramagnética. La velocidad de relajación electrónica en quelatos de Gd^{3+} generalmente se interpreta sobre la base de la interacción de ZFS empleando la teoría de McLachlan^[239] y se describe mediante las **Ecuaciones IV.29** y **IV.30**, donde la constante C está relacionada con el cuadrado de la energía media

239 McLachlan, A. D. *Proc. R. Soc. London.* **1964**, A280I, 271.

del desdoblamiento de campo cero (Δ^2) y τ_v es el tiempo de correlación para la modulación del ZFS.

$$\left(\frac{1}{T_{1e}}\right)^{ZFS} = 2C \left(\frac{1}{1 + \omega_S^2 \tau_v^2} + \frac{4}{1 + 4\omega_S^2 \tau_v^2} \right) \quad (\text{Ec. III.26})$$

$$\left(\frac{1}{T_{2e}}\right)^{ZFS} = C \left(\frac{5}{1 + \omega_S^2 \tau_v^2} + \frac{2}{1 + 4\omega_S^2 \tau_v^2} \right) \quad (\text{Ec. III.27})$$

donde $C = (1/50)\Delta^2\tau_v[4S(S+1)-3]$, y S es el espín total (7/2 para Gd^{3+}).

Un estudio EPR de varios quelatos de Gd^{3+} , realizado a diferentes campos magnéticos, muestra que $1/T_{1e}$ se describe adecuadamente empleando dichas ecuaciones.^[240] Sin embargo, la relajación electrónica es, sin duda, la parte que peor se comprende de la teoría de la relajación paramagnética, en parte por la ausencia de una teoría válida en todas las condiciones reales, y además por problemas técnicos para la determinación independiente y directa de los parámetros de la relajación electrónica. Como se ha comentado, esto hace difícil la optimización de los parámetros que gobiernan la relajación electrónica desde un punto de vista racional. Rast y Borel^[241] desarrollaron una nueva teoría que ha contribuido en gran medida a una mejor comprensión de la relajación electrónica en sistemas de Gd^{3+} . Esta teoría conduce a parámetros sin significado físico a la hora de describir la relajación electrónica de espín, y permite un mejor ajuste combinado de los datos experimentales de NMRD, RMN de ^{17}O y EPR. Sin embargo, este análisis profundo sólo se puede aplicar cuando se dispone de datos de EPR para un amplio intervalo de campos magnéticos. Por tanto, en ausencia de datos de EPR a diferentes campos se recurre normalmente a la teoría de McLachlan (**Ecuaciones III.26 y III.27**).

240 Powell, D. H.; Merbach, A. E.; Gonzales, G.; Brücher, E.; Micskei, K.; Ottaviani, M. F.; Köhler, K.; Von Zelewsky, A.; Grinberg, O. Ya.; Lebedev, Ya. S. *Helv. Chim. Acta.* **1993**, *76*, 2129.

241 a) Rast, S.; Borel, A.; Helm, L.; Belorizky, E.; Fries, P. H.; Merbach, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2637. b) Rast, S.; Fries, P. H.; Belorizky, E.; Borel, A.; Helm, L.; Merbach, A. E. *J. Chem. Phys.* **2001**, *115*, 7554.

Después de describir los factores que afectan a la relajatividad debida a las moléculas de agua en la esfera interna, es el momento de describir los modelos teóricos que establecen el efecto sobre la relajatividad de aquellas moléculas de agua que no están directamente coordinadas al ion Gd^{3+} . Las moléculas de agua en la **esfera externa** de coordinación presentan una interacción débil con el quelato de Gd^{3+} . Su contribución, que representa aproximadamente un 40% de la relajatividad total de un monoacuocomplejo de Gd^{3+} de bajo peso molecular, proviene de la modulación de la interacción dipolar por la difusión de las moléculas de agua desde la masa de disolvente hasta el centro paramagnético y viceversa. Ésta se describe normalmente utilizando las ecuaciones de Freed:^[242]

$$r_1^{OS} = \frac{32N_A\pi}{405} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \frac{\hbar^2 \gamma_S^2 \gamma_I^2}{a_{GdH} D_{GdH}} S(S+1) [3J^{OS}(\omega_I, T_{Ie}) + 7J^{OS}(\omega_S, T_{2e})] \quad (\text{Ec. III.28})$$

$$J^{OS}(\omega, T_{je}) = \text{Re} \left[\frac{1 + 1/4 \left(i\omega\tau_{GdH} + \frac{\tau_{GdH}}{T_{je}} \right)^{1/2}}{1 + \left(i\omega\tau_{GdH} + \frac{\tau_{GdH}}{T_{je}} \right)^{1/2} + \frac{4}{9} \left(i\omega\tau_{GdH} + \frac{\tau_{GdH}}{T_{je}} \right) + \frac{1}{9} \left(i\omega\tau_{GdH} + \frac{\tau_{GdH}}{T_{je}} \right)^{3/2}} \right] \quad (\text{Ec. III.29})$$

con $j=1,2$; $\tau_{GdH} = \frac{a_{GdH}^2}{D_{GdH}}$ y donde N_A es el número de Avogadro y J^{OS} una función de densidad espectral. La dependencia con la temperatura del coeficiente de difusión de los protones de las moléculas de agua lejos del quelato de Gd^{3+} , (D_{GdH}), se asume que es exponencial, con una energía de activación E_{DGdH} :

$$D_{GdH} = D_{GdH}^{298} \exp \left[\frac{E_{DGdH}}{R} \left(\frac{1}{T} - \frac{1}{298.15} \right) \right] \quad (\text{Ec. III.30})$$

242 Freed, J. H. *J. Chem. Phys.* **1978**, 68, 4030.

A los campos magnéticos que se suelen emplear, la **contribución de esfera externa** (r_I^{OS}) depende, principalmente, de la distancia mínima de aproximación de una molécula de la esfera externa al ion Gd^{3+} (a_{GdH}), que está relacionada con la dimensión molecular y con la distribución de carga del complejo, y del coeficiente de difusión relativo de soluto y disolvente (D_{GdH}).

El incremento en la relajatividad de esfera externa en compuestos de bajo peso molecular con $q = 1$ se puede evaluar considerando sistemas similares con $q = 0$. Como ejemplo de sistemas que poseen únicamente contribución de esfera externa, podemos citar los quelatos de Gd^{3+} con los ligandos **ttha**^[243,244] y **dotp**^{Ph} [245] (ver **Figura III.51**).

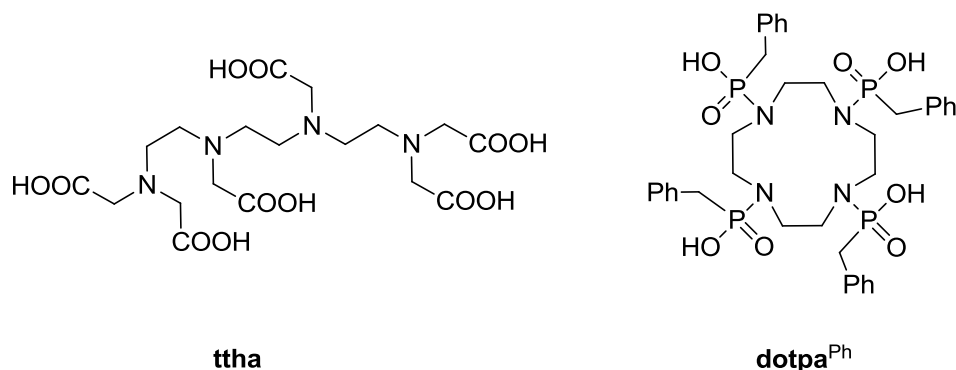


Figura III.51. Estructura de los ligandos **ttha** y **dotpa^{Ph}**.

La velocidad de relajación de los protones del disolvente en una disolución paramagnética presenta una clara dependencia con el campo magnético, tanto si se considera la contribución de esfera externa como la de esfera interna. Los parámetros que afectan a la relajatividad se pueden obtener a través de estudios dependientes del campo magnético. Este tipo de estudios consisten en medir la

243 Evans, C. H. "Biochemistry of the Lanthanides", Plenum, New York, **1990**.

244 Chang, C. A.; Brittain, H. G.; Trlsen, J.; Tweedle, M. F. *Inorg. Chem.* **1990**, 29, 4468.

245 Aime, S.; Batsanow, A. S.; Botta, M.; Howard, J. A. K.; Parker, D.; Senanayake, K.; Williams, G. *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 4696.

velocidad de relajación del disolvente en un amplio intervalo de campos magnéticos para luego ajustar los datos obtenidos a los modelos descritos previamente. La representación de la relajatividad frente a la magnitud del campo magnético (expresada como la frecuencia de Larmor) en una escala logarítmica, se conoce como perfil de **Dispersión de Relajación Magnética Nuclear (NMRD)**.^[234] A pesar del aspecto aparentemente poco definido de las curvas de NMRD, se ha observado que:

- i) La relajación de esfera interna en la región de campo magnético alto (entre 10-100 MHz) está principalmente controlada por el tiempo de correlación rotacional τ_R , dando lugar a una curva característica con forma de joroba para quelatos con τ_R elevado.
- ii) En la región de NMRD de campo bajo las diferencias entre varios quelatos se deben a τ_{SO} , el tiempo de relajación electrónica de campo cero ($\tau_{SO} = (12\Delta^2\tau_V)^{-1}$). Este parámetro es sensible a la simetría del complejo y a la naturaleza química de los grupos coordinantes.^[246]

En la **Figura III.52** se presentan los perfiles de dispersión de relajación magnética nuclear (NMRD) de los complejos $[\text{Gd}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ y $[\text{Gd}(\mathbf{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$. Se realizaron diferentes mediciones a 25, 37 y 50 °C en el intervalo de frecuencias de Larmor de protón entre 0.01-80 MHz, correspondientes a fuerzas de campo magnético que varían entre $2.35 \cdot 10^{-4}$ y 1.88 T.

246 Muller, R. N.; Vander Elst, L.; Rinck, P. A.; Vallet, P.; Maton, F.; Fischer, H.; Roch, A.; Van Haverbeke, Y. *Invest. Radiol.* **1988**, *23*, S229.

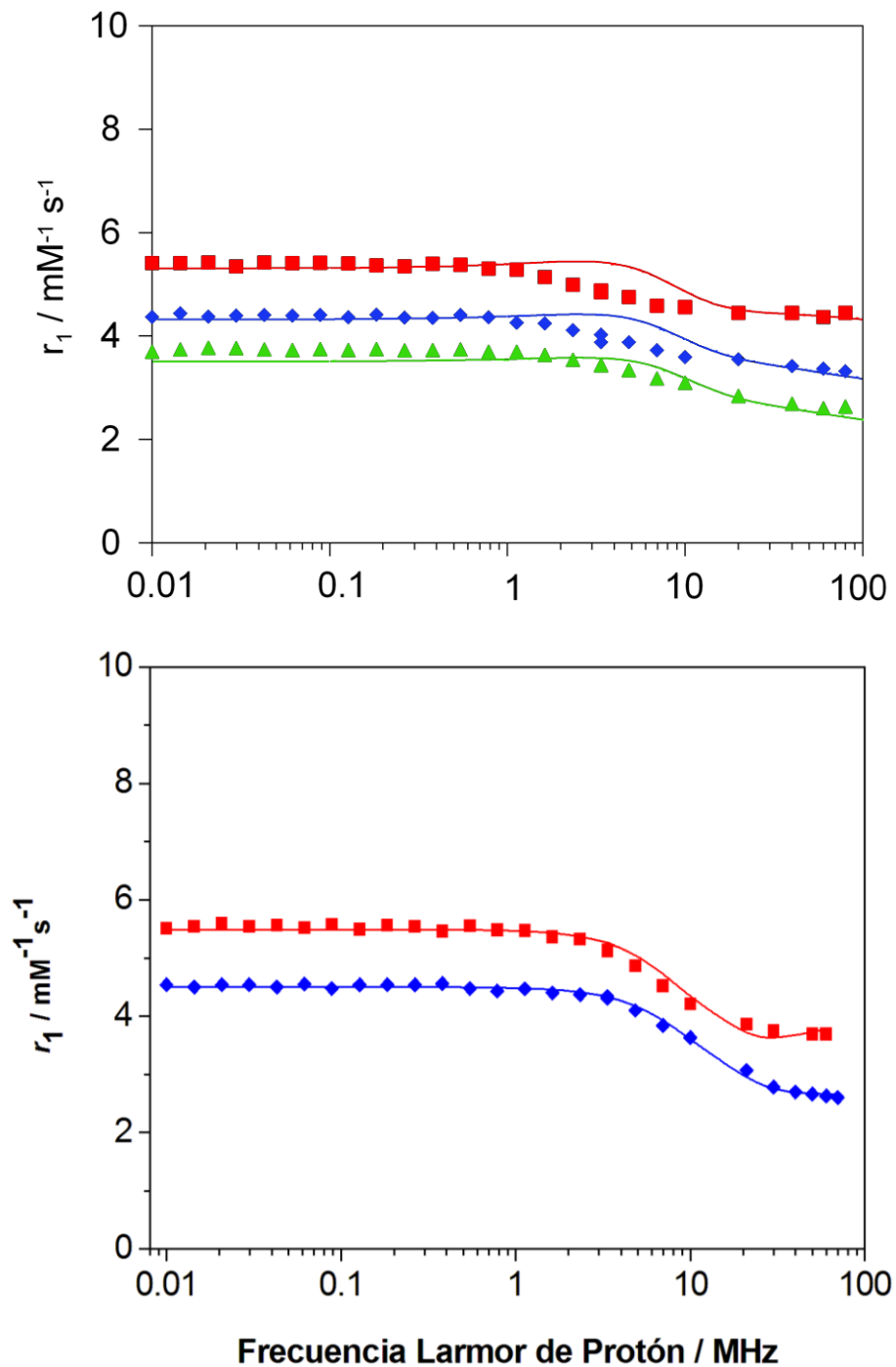


Figura III.52. Perfiles de NMRD registrados para $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ (abajo) y $[\text{Gd}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (arriba) a 25°C (■), 37°C (◆) y 50°C (▲). Las líneas curvas representan el ajuste de los datos experimentales como se describe en el texto.

La **relajatividad** de ambos complejos disminuye al aumentar la temperatura, indicando que la relajatividad está limitada por la rotación rápida del complejo en disolución en vez de por el intercambio de agua de las moléculas de esfera interna. Este comportamiento es típico de sistemas de bajo peso molecular. Las relajatividades observadas a 20 MHz y 25 °C son de 3.86 y 4.45 mM⁻¹·s⁻¹ para los complejos [Gd(**dpa12c4**)(H₂O)_q]⁺ y [Gd(**dpabp**)(H₂O)]⁺, respectivamente. El valor observado para [Gd(**dpabp**)(H₂O)]⁺ es del mismo orden que los observados para agentes de contraste comerciales tales como [Gd(**dota**)(H₂O)]⁻ (4.2 mM⁻¹·s⁻¹), [Gd(**dtpa**)(H₂O)]²⁻ (4.2 mM⁻¹·s⁻¹) y [Gd(**dopa-bma**)(H₂O)] (4.4 mM⁻¹·s⁻¹). Esto no es sorprendente, pues a 20 MHz la relajatividad depende fundamentalmente de τ_R, y todos estos complejos tienen un tamaño similar, además de números de hidratación idénticos. Sin embargo, la relajatividad medida para [Gd(**dpa12c4**)(H₂O)_q]⁺ es ligeramente inferior a la determinada para estos agentes de contraste comerciales.

Las **relajatividades** de los complejos [Gd(**dpa12c4**)(H₂O)_q]⁺ y [Gd(**dpabp**)(H₂O)]⁺ a 0.1 MHz y 25 °C son de 4.5 y 5.4 mM⁻¹·s⁻¹, respectivamente. Estos valores son considerablemente inferiores a los observados para los agentes comerciales: [Gd(**dota**)(H₂O)]⁻ (11.8 mM⁻¹·s⁻¹), [Gd(**dtpa**)(H₂O)]²⁻ (7.4 mM⁻¹·s⁻¹) y [Gd(**dopa-bma**)(H₂O)] (6.5 mM⁻¹·s⁻¹), lo que indica que nuestros complejos presentan una relajación electrónica relativamente rápida en comparación con los agentes comerciales, . Este efecto es también el responsable de la mayor relajatividad de [Gd(**dota**)(H₂O)]⁻ en comparación con [Gd(**dtpa**)(H₂O)]²⁻ en la región 0.01- 2 MHz, ya que el quelato con simetría axial [Gd(**dota**)(H₂O)]⁻ tiene un valor de τ_{SO} = (12Δ²τ_V)⁻¹ de aproximadamente 500 ps, mientras que el quelato de [Gd(**dtpa**)(H₂O)]²⁻ tiene para este parámetro un valor de 80 ps.^[247]

Dado que el número de parámetros que afectan a la relajatividad es elevado y que las curvas de NMRD no son específicas, es recomendable determinar el mayor

247 Powell, D. H; Ni Dhubhghaill, O. M.; Pubanz, D.; Lothar; H.; Lebedev, Y. S.; Schlaepfer, W.; Merbach, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9333.

número posible de parámetros por técnicas independientes. Los valores obtenidos para estos parámetros se pueden fijar inicialmente y luego incluirlos en el ajuste multiparametral, tal y como ha descrito el grupo del Prof. Merbach.^[247] Para evaluar los parámetros que caracterizan el intercambio del agua con el disolvente y la dinámica rotacional del complejo es habitual llevar a cabo medidas de velocidad de relajación transversal y longitudinal de RMN de ^{17}O a temperatura variable, así como medidas de los desplazamientos químicos de ^{17}O .

La velocidad de intercambio de la(s) molécula(s) de agua coordinada(s) al ion Gd^{3+} puede obtenerse directamente de la medida de las velocidades de relajación longitudinal y transversal de RMN de ^{17}O a temperatura variable, en una disolución de un complejo de Gd^{3+} . Las velocidades de relajación longitudinal y transversal reducidas ($1/T_{1r}$ y $1/T_{2r}$) de ^{17}O , pueden calcularse a partir de las velocidades de relajación de **RMN de ^{17}O** de una disolución paramagnética ($1/T_i$) y de una referencia ($1/T_{iA}$), tal y como se expresa en las **Ecuaciones III.31** y **III.32**, donde $1/T_{im}$ es la relajación de la señal de ^{17}O de la molécula de agua enlazada al ion metálico, y $\Delta\omega_m$ es la diferencia de desplazamiento químico entre la señal de la molécula de agua coordinada y la señal de la masa de disolvente en ausencia de interacción paramagnética.^[235,248]

$$\frac{1}{T_{1r}} = \frac{1}{P_m} \left[\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_{1A}} \right] = \frac{1}{T_{1m} + \tau_m} + \frac{1}{T_{1OS}} \quad (\text{Ec. III.31})$$

$$\frac{1}{T_{2r}} = \frac{1}{P_m} \left[\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_{2A}} \right] = \frac{1}{\tau_m} \frac{T_{2m}^{-2} + \tau_m^{-1} T_{2m}^{-1} + \Delta\omega_m^2}{(\tau_m^{-1} + T_{2m}^{-1})^2 + \Delta\omega_m^2} + \frac{1}{T_{2OS}} \quad (\text{Ec. III.32})$$

En las medidas de RMN de ^{17}O se emplea una referencia externa, que suele ser una disolución de un complejo diamagnético análogo a la muestra de Gd^{3+} . Para

248 a) Zimmerman, J. R.; Brittin, W. E. *J. Phys. Chem.* **1957**, *61*, 1328. b) Leigh, J. S. Jr. *J. Magn. Reson.* **1971**, *4*, 308. b) McLaughlin, A. C.; Leigh, J. S. Jr. *J. Magn. Reson.* **1973**, *9*, 296.

complejos de bajo peso molecular, si el pH de la muestra está en el intervalo 4.0-6.5, se puede emplear como referencia agua acidificada. La contribución de esfera externa tanto para la relajación transversal ($1/T_2^{OS}$) como para la longitudinal ($1/T_1^{OS}$) en ^{17}O es despreciable.^[249]

El desplazamiento químico del oxígeno de la molécula de agua coordinada ($\Delta\omega_m$) está gobernado por la interacción hiperfina entre el espín electrónico del ion Gd^{3+} y el núcleo de ^{17}O .^[250] Por lo tanto, la constante de acoplamiento hiperfina (A/\hbar) se puede obtener directamente a partir de la medida de los desplazamientos químicos de una muestra paramagnética (ω) y los de una muestra diamagnética usada como referencia (ω_A), según la ecuación:

$$\Delta\omega_r = \frac{1}{P_m}(\omega - \omega_A) = \frac{\Delta\omega_m}{(1 + \tau_m T_{2m}^{-1})^2 + \tau_m^2 \Delta\omega_m^2} + \Delta\omega_{OS} \quad (\text{Ec. III.33})$$

donde $\Delta\omega_{OS}$ hace referencia a la contribución de esfera externa.

$\Delta\omega_m$ está gobernado por la interacción hiperfina o escalar de acuerdo con la ecuación:

$$\Delta\omega_m = \frac{g_L \mu_B S(S+1) B A}{3k_B T \hbar} \quad (\text{Ec. III.34})$$

donde B representa el campo magnético, S el espín total del sistema, k_B es la constante de Boltzman, y g_L el factor isotrópico de Landé.

La velocidad de relajación longitudinal de ^{17}O RMN en disoluciones de Gd^{3+} está dominada por los mecanismos dipolo-dipolo y cuadrupolar, y viene dada por la siguiente ecuación:^[249,251]

249 Micskei, K.; Helm, L.; Brücher, E.; Merbach, A. E. *Inorg. Chem.* **1993**, 32, 3844.

250 Brittain, H. G.; Desreux, J. F. *Inorg. Chem.* **1995**, 23, 4459.

251 Micskei, K.; Powell, D. H.; Helm, L.; Brücher, E.; Merbach, A. E. *Magn. Reson. Chem.* **1993**, 31, 1011.

$$\frac{1}{T_{1m}} = \frac{2}{15} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \frac{\hbar^2 \gamma_I^2 \gamma_S^2}{r_{GdO}^6} S(S+1) \left[3\tau_{1c} + \frac{7\tau_{2c}}{1 + \omega_S^2 \tau_{2c}^2} \right] + \frac{3\pi^2}{10} \frac{2I+3}{I^2(2I-1)} \chi^2 \left(1 + \frac{\eta^2}{3} \right) \tau_R \quad (\text{Ec. III.35})$$

dónde γ_I es la razón giromagnética nuclear ($\gamma_I = -3.626 \cdot 10^7 \text{ rad s}^{-1} \text{ T}^{-1}$ para ^{17}O)

r_{GdO} es la distancia Gd³⁺-O

I es el espín nuclear ($I = 5/2$ para ^{17}O)

χ es la constante de acoplamiento cuadrupolar

η es un parámetro de asimetría

τ_{1c} se define en la **Ecuación III.25**.

Por lo tanto, la medida de tiempos de relajación longitudinal de RMN de ^{17}O permite obtener información sobre τ_R . La dificultad que implica este método es que el término $\chi^2(1+\eta^2/3)$ se desconoce, y la distancia Gd-O es variable. Además, recientemente se ha demostrado que la movilidad local de la molécula de agua coordinada en torno al eje Gd-O hace que τ_R para el vector Gd³⁺-O sea más largo que para el vector Gd³⁺-HOH. En el caso de los quelatos del tipo Gd-DOTA se demostró que τ_{RH}/τ_{RO} es 0.65.^[252]

Como el oxígeno está directamente enlazado a Gd³⁺, la contribución escalar es la más importante en el caso de la relajación transversal de ^{17}O , al contrario de lo que ocurre para el protón:^[253]

$$\frac{1}{T_{2m}} \cong \frac{1}{T_2^{SC}} = \frac{1}{3} S(S+1) \left(\frac{A}{\hbar} \right)^2 \tau_{el} \quad (\text{Ec. III.36})$$

$$\text{donde } \frac{1}{\tau_{el}} = \frac{1}{\tau_m} + \frac{1}{T_{1e}} \quad (\text{Ec. III.37})$$

252 Dunand, F. A.; Borel, A.; Merbach, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 710.

253 Southwood-Jones, R. V.; Earl, W. L.; Newman, K. E.; Merbach, A. E. *J. Chem. Phys.* **1980**, *73*, 5909.

Normalmente se asume que el tiempo que las moléculas de agua permanecen enlazadas en la esfera interna de coordinación ($\tau_m=1/k_{ex}$) tiene una dependencia con la temperatura descrita por la ecuación de Eyring (**Ecuación III.38**) dónde $\Delta S^\#$ y $\Delta H^\#$ son la entropía y entalpía de activación para el proceso de intercambio y k_{ex}^{298} es la velocidad de intercambio a 298.15 K.

$$\frac{1}{\tau_m} = k_{ex} = \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{\Delta S^\#}{R} - \frac{\Delta H^\#}{RT}\right) = \frac{k_{ex}^{298} T}{298.15} \exp\left[\frac{\Delta H^\#}{R} \left(\frac{1}{298.15} - \frac{1}{T}\right)\right] \quad (\text{Ec. III.38})$$

Los datos obtenidos por medidas de luminiscencia y por UV-vis de alta resolución para el complejo de Eu^{3+} con **dpa12c4**²⁻ probaron la existencia de un equilibrio de hidratación con un número promedio de hidratación de $q = 1.4$ a 298 K (ver *Sección III.3.2.2*). La dependencia de la temperatura con el equilibrio de hidratación se ha descrito también en el estudio de absorbancia UV-vis dando un resultado de entalpía de reacción $\Delta H^\circ = -9.5 \text{ kJ mol}^{-1}$ y una entropía de reacción $\Delta S^\circ = -33 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$. El cálculo de las velocidades de relajación reducidas, $1/T_{1r}$ y $1/T_{2r}$, así como de los desplazamientos reducidos ($\Delta\omega_r$) de ¹⁷O, requiere conocer la fracción molar de moléculas de agua coordinadas a diferentes temperaturas, y por tanto el número de hidratación del complejo. Para ello, se ha asumido que el complejo $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ presenta el mismo equilibrio de hidratación que el análogo de Eu^{3+} , caracterizado por estos dos parámetros termodinámicos, que proporciona un valor de $q = 1.4$ a 25 °C. Estos dos iones se encuentran en posiciones vecinas en la serie de los lantánidos y, por tanto, es de esperar que se comporten de manera similar en cuanto al número de hidratación. La variación de q con la temperatura, descrita por estos parámetros termodinámicos, se consideró tanto para la determinación de $1/T_{1r}$, $1/T_{2r}$ y $\Delta\omega_r$ como para el análisis de las curvas NMRD. En el caso del complejo $[\text{Gd}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ las medidas de luminiscencia indican la presencia de una molécula de agua coordinada al ion lantánido y, por tanto, los

valores de $1/T_{1r}$, $1/T_{2r}$ y $\Delta\omega_r$ se calcularon asumiendo que $q = 1$ en todo el intervalo de temperaturas investigado.

Las velocidades de relajación transversales reducidas, $1/T_{2r}$, y los desplazamientos reducidos de ^{17}O ($\Delta\omega_r$) obtenidos para los complejos $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ y $[\text{Gd}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ a diferentes temperaturas se muestran en la **Figura III.53**. En el caso del complejo $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$, se midieron también las velocidades de relajación longitudinales reducidas $1/T_{1r}$, ya que éstas proporcionan información acerca de la rotación del complejo.

Debido a los pequeños desplazamientos químicos observados para los complejos de Gd^{3+} , el valor de $\Delta\omega_m$ es prácticamente despreciable en la **Ecuación III.32** ($\Delta\omega_m \ll 1/T_{2m}; 1/\tau_m$), por lo que la se puede simplificar a:

$$\frac{1}{T_{2r}} = \frac{1}{T_{2m} + \tau_m} \quad (\text{Ec. III.39})$$

Al aumentar la temperatura, τ_m disminuye mientras que $1/T_{2m}$ suele aumentar. Por lo tanto, la dependencia de la temperatura de $1/T_{2r}$ dependerá del término que predomine en el denominador de la **Ecuación III.39**. El máximo observado habitualmente en la dependencia con la temperatura de $1/T_{2r}$ es característico de un cambio desde un régimen de “intercambio rápido” a alta temperatura, donde T_{2m} es el término dominante, a un régimen de “intercambio lento” a temperaturas bajas, donde el término dominante es τ_m . El límite entre el intercambio rápido y lento también se manifiesta a menudo en $\Delta\omega_r$, de tal modo que el máximo en $1/T_{2r}$ se corresponde al punto de inflexión en $\Delta\omega_r$.

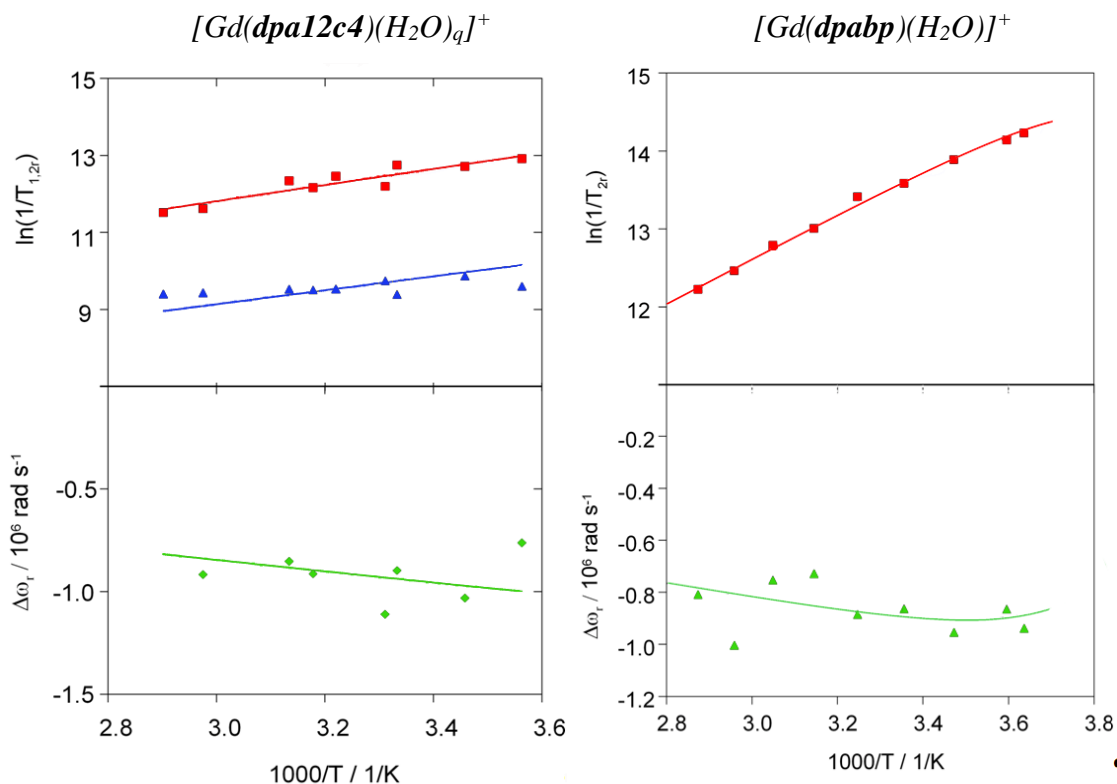


Figura III.53. Velocidades de relajación reducida longitudinal (\blacktriangle) y transversal (\blacksquare) de RMN de ^{17}O y desplazamientos químicos de RMN de ^{17}O (\blacklozenge) de una disolución de $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ a 11.75 T y pH = 6 (Izquierda). Velocidades de relajación transversales de ^{17}O (\blacksquare) y desplazamientos químicos de ^{17}O (\blacktriangle) de una disolución de $[\text{Gd}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ a 11.75 T y pH neutro. (Derecha). Las líneas representan el mejor ajuste experimental a los datos como se explica en el texto.

En el caso particular de $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ y $[\text{Gd}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ la velocidad de relajación transversal reducida de ^{17}O ($1/T_{2r}$) disminuye al aumentar la temperatura en todo el intervalo de temperaturas estudiado, indicando que nos encontramos en la región de intercambio rápido. Esto implica que la velocidad de intercambio de la molécula de agua es sustancialmente más rápida en estos complejos que en los agentes de contraste $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ y $[\text{Gd}(\text{dtpa})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$, para los que se observa un máximo en la dependencia de $1/T_{2r}$ con la temperatura. En la región de intercambio rápido, la velocidad de relajación transversal reducida

depende fundamentalmente de la velocidad de relajación transversal del oxígeno de la molécula de agua enlazada, $1/T_{2m}$, que está influenciada por: **a)** la velocidad de intercambio de la molécula de agua, k_{ex} , **b)** la velocidad de relajación longitudinal electrónica, $1/T_{1e}$ y **c)** la constante escalar de acoplamiento, A/\hbar . Por su parte, los desplazamientos químicos reducidos de ^{17}O están determinados por el valor de A/\hbar .

Los parámetros que gobiernan la relajatividad en los complejos $[\text{Gd}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ y $[\text{Gd}(\mathbf{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ se determinaron mediante el ajuste simultáneo de los datos de RMN de ^{17}O y las curvas NMRD. Sin embargo, las curvas de relajatividad y los datos de RMN de ^{17}O dependen de un número elevado de parámetros, lo que hace que sea de vital importancia determinar el mayor número de ellos de manera independiente. En este sentido, el mecanismo de esfera externa a la relajatividad depende del coeficiente de difusión relativo de las moléculas de soluto y disolvente, D , que es la suma de los coeficientes de autodifusión del disolvente y del soluto (el complejo), D'_s . Este parámetro puede determinarse por RMN de ^1H utilizando la secuencia de pulsos de eco de espín con gradientes pulsados, empleando un análogo al complejo de Gd^{3+} que sea diamagnético. Habitualmente suele utilizarse el análogo con lutecio. El coeficiente de autodifusión del complejo $[\text{Lu}(\mathbf{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ se evaluó mediante esta técnica a 298 K en D_2O , obteniéndose un resultado de $D'_s(\text{D}_2\text{O}) = 0.38(1) \cdot 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$. Este coeficiente de autodifusión varía con la viscosidad de la disolución (η), el radio de van der Waals del complejo (a), y el factor de microviscosidad translacional, (f'_s), que tiene en cuenta la naturaleza discreta de la disolución a través de la ecuación de Stokes-Einstein para la translación:^[254]

$$D'_s = \frac{k_B T}{6\pi a f'_s \eta} \quad (\text{Ec. III.40})$$

254 Rast, S.; Fries, P.H. *J. Chem. Phys.* **2000**, 113, 8724.

Mediante esta ecuación podemos deducir el valor del coeficiente de autodifusión en H₂O, ya que está relacionado con el cociente de viscosidades de D₂O y agua a razón de $\eta(\text{D}_2\text{O})/\eta(\text{H}_2\text{O}) = 1.24$). El valor obtenido para el coeficiente de autodifusión del complejo en H₂O es de $D'_s(\text{H}_2\text{O}) = 0.47 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$. El coeficiente de difusión relativa (D) puede deducirse finalmente sumando el anterior valor al del coeficiente de autodifusión del H₂O, $D'_w(\text{H}_2\text{O}) = 2.30 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$,^[255] lo que arroja un valor de $D(\text{H}_2\text{O}) = 2.77 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$.

Utilizando las ecuaciones propuestas por Solomon-Bloembergen-Morgan presentadas anteriormente, se realizó un ajuste simultáneo de los datos de NMRD y de RMN de ¹⁷O para los complejos $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ y $[\text{Gd}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$. Para ello, la distancia entre el núcleo del protón de la molécula de agua coordinada y el ion Gd³⁺ (r_{GdH}) se fijó en 3.1 \AA ,^[256] mientras que los coeficientes de difusión relativos para ambos complejos se ajustaron al valor obtenido experimentalmente para $[\text{Gd}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ ($2.77 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$). Es de esperar que los dos complejos presenten coeficientes de difusión muy similares dado su parecido tamaño e idéntica carga. El número de moléculas de agua de la primera esfera de coordinación en $[\text{Gd}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ se fijó en 1.0 sobre la base de los estudios de tiempos de vida de luminiscencia de los complejos de Eu³⁺ y Tb³⁺. Por su parte, en el caso del complejo $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ se consideró explícitamente la variación de q con la temperatura. Finalmente, la distancia mínima de aproximación de una molécula de la esfera externa al ion Gd³⁺ se fijó en $a_{\text{GdH}} = 4.1 \text{ \AA}$.

La relajación transversal de ¹⁷O está gobernada por el mecanismo de relajación escalar y, por lo tanto, no contiene información sobre la movilidad rotacional del sistema. Por el contrario, la velocidad de relajación longitudinal de ¹⁷O, ($1/T_{1r}$) está determinada por los mecanismos de relajación dipolar y el cuadrupolar, ambos relacionados con la rotación del sistema. El término dipolar

255 Holz, M.; Weingärtner, H. *J. Magn. Reson.* **1991**, *92*, 115.

256 Astashkin, A. V.; Raitsimring, A. M.; Caravan, P. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 1990.

depende de la distancia Gd³⁺-oxígeno de la molécula de agua enlazada, r_{GdO} , mientras que el término cuadrupolar está influenciado por la constante de acoplamiento cuadrupolar, $\chi(1+\eta^2/3)^{1/2}$. Los datos experimentales de RMN de ¹⁷O para [Gd(**dpa12c4**)(H₂O)_q]⁺ se ajustaron también utilizando las ecuaciones de la teoría de relajación paramagnética de Solomon-Bloembergen-Morgan. En el proceso de ajuste, la constante de acoplamiento cuadrupolar, $\chi(1+\eta^2/3)^{1/2}$, se ajustó al valor del agua pura, 7.58 MHz. Esta aproximación es razonable, ya que estudios DFT han mostrado que la constante de acoplamiento cuadrupolar en complejos de Gd³⁺ es muy similar a la del agua pura.^[257] Se tomó el valor de $r_{\text{GdO}} = 2.585 \text{ \AA}$ para la distancia entre el átomo de oxígeno de la molécula de agua coordinada y el ion Gd³⁺, que corresponde al obtenido mediante los cálculos DFT realizados en vacío y comentado en los apartados anteriores. Sin embargo, es de esperar una distancia más corta en disolución debido a la interacción más fuerte entre los iones y las moléculas de agua surgida por los efectos de polarización del disolvente. Esta interacción aumenta el momento dipolar de las moléculas de agua libres.^[202] Puesto que tanto los valores de $1/T_{1r}$ de ¹⁷O como la relajatividad de protón dependen de τ_R , y considerando que se ha demostrado que τ_{RH} es menor que τ_{RO} debido a la movilidad local de la molécula de agua,^[252] en el ajuste simultáneo de los datos de RMN de ¹⁷O y NMRD de [Gd(**dpa12c4**)(H₂O)_q]⁺ se utilizaron parámetros diferentes para describir la rotación de los vectores Gd-O (τ_{RO} y E_{RO}) y Gd···H (τ_{RH} y E_{RH}).

Los parámetros obtenidos del ajuste de los datos de NMRD y ¹⁷O para [Gd(**dpa12c4**)(H₂O)_q]⁺ y [Gd(**dpabp**)(H₂O)_q]⁺ se muestran en la **Tabla III.30**.

257 Yazyev, O. V.; Helm, L. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 054503.

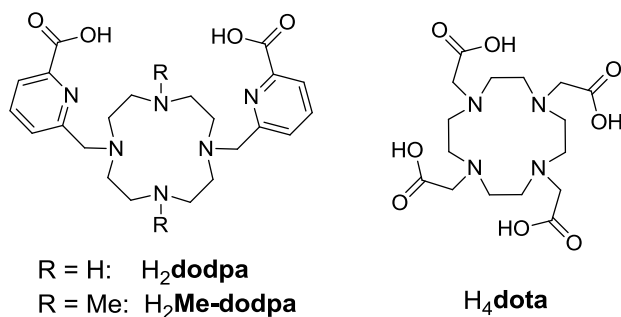


Tabla III.30. Parámetros obtenidos de los análisis simultáneos de RMN de ¹⁷O y NMRD para [Gd(L)(H₂O)_q]⁺ en nuestros complejos y sistemas relacionados.

Parámetro	dota ⁴⁻ [a]	dodpa ²⁻ [b]	Me-dodpa ²⁻ [b]	dpa12c4 ²⁻	dpabp ²⁻
q^{298}	1.0	0.8 ^c	0.0 ^c	1.4	1.0
$k_{\text{ex}}^{298} / 10^6 \text{ s}^{-1}$	4.1	58	-	220 ± 15	63 ± 6
$\Delta H^\ddagger / \text{kJ mol}^{-1}$	49.8	30.7	-	14.8 ± 3	22 ± 5
$A/\hbar / 10^6 \text{ rad s}^{-1}$	-3.7	-2.2	-	-3.4 ± 0.3	-3.3 ± 0.1
$\tau_{RH}^{298} / \text{ps}$	77	61.2	-	61 ± 1	83 ± 5
$E_{RH} / \text{kJ mol}^{-1}$	16.1	8	-	22 ± 1	15 ± 4
$\tau_{RO}^{298} / \text{ps}$	-	-	-	105 ± 16	-
$E_{RO} / \text{kJ mol}^{-1}$	-	-	-	15 ± 4.2	-
τ_v^{298} / ps	11	15.0	14.9	9.5 ± 1.0	18 ± 2
$\Delta^2 / 10^{20} \text{ s}^{-2}$	0.16	1.0	1.2	2.2 ± 0.2	1.3 ± 0.2
$E_v / \text{kJ mol}^{-1}$	1.0	1.5	-	5.3 ± 2	1.0 ^c
$D_{GdH}^{298} / 10^{-10} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$	22	22.4	21.7	27.7 ^c	27.7 ^c
$E_{DGdH} / \text{kJ mol}^{-1}$	20.2	44.8	21.1	23.3 ± 2.5	35 ± 5
$r_{GdH} / \text{Å}$	3.1	3.168	-	3.1 ^c	3.1 ^c
$a_{GdH} / \text{Å}$	3.5	4.0	4.1	4.1 ^c	4.1 ^c

[a] Referencia [247] [b] Referencia [119] [c] Fijado en el proceso de ajuste.

La velocidad de intercambio del agua para el complejo [Gd(dpa12c4)(H₂O)_q]⁺ es muy alta, siendo del orden de magnitud de la determinada para el acuoion [Gd(H₂O)₈]³⁺ ($k_{\text{ex}} = 800 \cdot 10^{-6} \text{ s}^{-1}$).^[247] Con los datos de la bibliografía que tenemos a nuestra disposición, podemos afirmar que este complejo presenta la

velocidad **de intercambio de agua más rápida encontrada hasta la fecha para un macrociclo de Gd³⁺**. En el régimen de intercambio rápido, las velocidades de relajación transversal de ¹⁷O están influenciadas por el intercambio del agua y por la relajación del espín electrónico. Hay que tener en cuenta que la relajación del espín electrónico, $1/T_{1e}$, tiene una contribución muy limitada (un máximo del 10%) al tiempo de correlación, τ_C , que gobierna la velocidad de relajación del oxígeno de la molécula de agua enlazada al ion lantánido, $1/T_{2m}$ ($1/\tau_C = k_{ex} + 1/T_{1e}$). De hecho, se realizaron pruebas variando los parámetros electrónicos entre límites razonables y se observó que los cambios no modificaban apreciablemente los valores de la velocidad de intercambio del agua. Teniendo esto en cuenta, podemos afirmar que la velocidad de intercambio de agua puede obtenerse con un buen nivel de exactitud.

La velocidad de intercambio del agua es también muy elevada en el complejo $[\text{Gd}(\mathbf{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$, al menos un orden de magnitud más rápida que la observada para los agentes de uso clínico $[\text{Gd}(\mathbf{dtpa})\text{H}_2\text{O}]^{2-}$, $[\text{Gd}(\mathbf{dota})(\text{H}_2\text{O})]^{-}$,^[247] y muy similar a la determinada previamente por nuestro grupo de investigación para el sistema $[\text{Gd}(\mathbf{dodpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$. Sin embargo, la velocidad de intercambio de la molécula de agua es mayor en el sistema $[\text{Gd}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$ que en el complejo $[\text{Gd}(\mathbf{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ (aproximadamente 3.7 veces más rápida). Esta apreciable diferencia puede atribuirse al importante grado de flexibilidad del macrociclo $\mathbf{dpa12c4}^{2-}$ comparado con la rigidez del azamacrociclo \mathbf{dpabp}^{2-} , aunque ambos sistemas tengan un tamaño muy parecido.

La entropía de activación determinada para $[\text{Gd}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ ($\Delta S^\ddagger = -35 \pm 8 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$) tiene un valor negativo bastante alto, indicando que el **proceso de intercambio de agua es de carácter asociativo**; (Figura III.54) esto es, que la molécula de agua entrante se introduce en la esfera de coordinación interna del complejo antes de la liberación de la molécula de agua saliente.

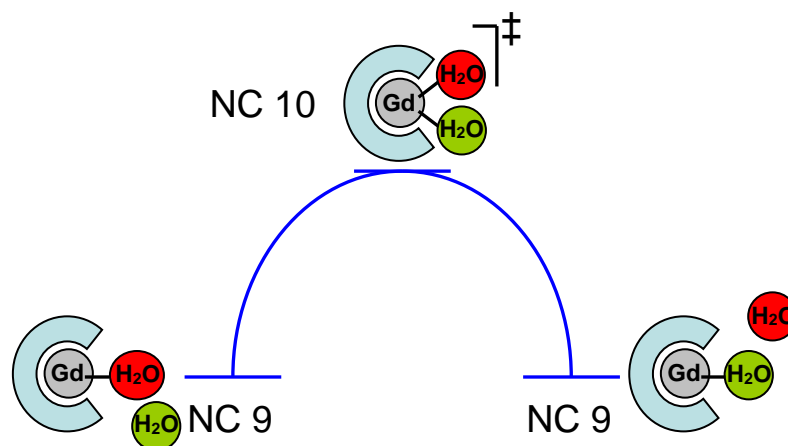


Figura III.54. Representación esquemática del mecanismo asociativo responsable del intercambio de las moléculas de agua coordinadas en $[Gd(dpa12c4)(H_2O)_q]^+$.

Hasta la fecha, se han publicado pocos complejos de Gd^{3+} con mecanismos asociativos para el intercambio de moléculas de agua^[247-260] y todos ellos son octacoordinados. La mayoría de los complejos de Gd^{3+} en los que se ha estudiado el intercambio de las moléculas de agua (poliaminocarboxilatos en su mayoría) son nonacoordinados y presentan mecanismos de intercambio disociativos. De nuevo, este hecho puede relacionarse a la naturaleza del ion Gd^{3+} , que suele preferir los números de coordinación 8 y 9 cuando se encuentra en disolución acuosa. De este modo, el mecanismo de intercambio de los complejos octacoordinados discurrirá mediante un mecanismo asociativo, implicando un estado de transición nonacoordinado, mientras que el intercambio en los complejos nonacoordinados discurrirá mediante un mecanismo disociativo con un estado de transición octacoordinado. Como regla general, la velocidad de intercambio del agua es mayor para procesos asociativos. En nuestro caso, el equilibrio de hidratación se da entre

- 258 Tóth, É.; Helm, L.; Merbach, A. E.; Hedinger, R.; Hegetschweiler, K.; Jánosy, A. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 4104.
- 259 Thompson, M. K.; Botta, M.; Nicolle, G. M.; Helm, L.; Aime, S.; Merbach, A. E.; Raymond, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14274.
- 260 Burai, L.; Tóth, É.; Bazin, H.; Benmelouka, M.; Jaszberenyi, Z.; Helm, L.; Merbach, A. E. *Dalton Trans.* **2006**, 629.

una especie nonacoordinada monohidratada y una especie decacoordinada dihidratada, presentes en cantidades equiparables. Dado el alto valor negativo obtenido para la entropía de activación, se puede especular que el intercambio del agua se produce más rápidamente en la especie nonacoordinada mediante un mecanismo asociativo, dominando este proceso los efectos observados en los RMN de ^{17}O registrados a temperatura variable (**Figura III.53**). La contribución de la especie decacoordinada dihidratada, que debería discurrir a través de un mecanismo disociativo, sería, por tanto, despreciable. La carga positiva del complejo puede ser otro factor que contribuye al mecanismo asociativo. La aproximación de la segunda molécula de agua con su oxígeno con una carga parcial negativa está favorecida por la carga positiva del complejo. Por tanto, el intercambio de agua en el complejo dihidratado debe de ser considerablemente menor que en el monohidratado, en acuerdo con la observación general de que los mecanismos asociativos son más rápidos que los disociativos. Basándose en este razonamiento, se intentaron ajustar los valores de $1/T_{2r}$ asumiendo que la única especie que contribuye al equilibrio de intercambio es el complejo monohidratado. Teniendo en cuenta la variación de la velocidad debido a la dependencia de la temperatura (basándonos en el estudio UV-vis en el análogo de Eu^{3+}), se obtuvieron valores de $k_{\text{ex}}^{298} = (8.0 \pm 1.0) \cdot 10^8 \text{ s}^{-1}$ para el complejo $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$ ($\Delta H^\ddagger = 18.7 \text{ kJ/mol}$). Desafortunadamente no disponemos de ninguna herramienta para dilucidar si la especie nonacoordinada es la única que contribuye a las velocidades de relajación transversal reducida de ^{17}O . Por tanto es preferible referir el valor de k_{ex} tal y como aparece reflejado en la **Tabla III.30**. En cualquier caso si se considerase la aplicación práctica de este complejo como agente de contraste de IRM, es el valor de k_{ex} lo que determinaría la eficiencia del quelato para mejorar la relajación de los protones del agua.

Podemos afirmar que la velocidad de intercambio extremadamente rápida observada para el complejo de $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ parece estar relacionada con el equilibrio de hidratación del complejo pero, sobre todo, con la gran flexibilidad de

la esfera de coordinación del ion metálico. Otros complejos de Gd^{3+} que también presentan equilibrios de hidratación no tienen necesariamente estas velocidades de intercambio tan rápidas. Así, los complejos $[Gd(\mathbf{do3a})(H_2O)_q]$ y $[Gd(\mathbf{do2a})(H_2O)_q]^+$ existen como especies de diferente hidratación en disolución acuosa ($q = 1.8$ y 2.8 respectivamente) pero sólo muestran un aumento limitado de la velocidad de intercambio de la molécula de agua comparadas con la especie monohidratada $[Gd(\mathbf{dota})(H_2O)]^-$.^[261] En estos complejos macrocíclicos el factor más importante y el que limita el intercambio del agua, es muy probablemente, la rigidez de la esfera interna.

Respecto a los otros parámetros calculados en los ajustes, los valores obtenidos para la constante de acoplamiento escalar A/\hbar son similares a los recogidos en la bibliografía para complejos con poliaminocarboxilatos y una molécula de agua en la esfera interna que, por lo general, toman valores de $-3.6 \pm 0.3 \cdot 10^6 \text{ rad s}^{-1}$.^[247,262] Los valores obtenidos también muestran un buen acuerdo con los calculados mediante DFT para diferentes agentes de contraste conteniendo Gd^{3+} .^[203] Esto confirma la presencia de una sola molécula de esfera interna en el complejo $[Gd(\mathbf{dpabp})(H_2O)]^+$, y que el número de hidratación utilizado para el cálculo de P_m para $[Gd(\mathbf{dpa12c4})(H_2O)_q]^+$ es correcto. Cabe destacar que en este caso la pendiente de la curva de los desplazamientos químicos reducidos frente al inverso de la temperatura se reproduce fielmente mediante el ajuste de los datos. Este hecho apoya que los parámetros que caracterizan la dependencia del equilibrio de hidratación con la temperatura son correctos (**Figuras III.53**).

Hay que enfatizar que el parámetro ajustado para el tiempo de correlación rotacional τ_R de $[Gd(\mathbf{dpabp})(H_2O)]^+$ presenta un acuerdo excelente con los valores predichos por la relación de Stokes-Einstein para la constante de difusión rotacional

261 Tóth, É.; Ni Dhubhghaill, O. M.; Besson, G.; Helm, L.; Merbach, A. E.; *Magn. Reson. Chem.* **1999**, 37, 701.

262 Alpoim, M. C.; Urbano, A. M.; Geraldès, C. F. G. C.; Peters, J. A. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 463.

del complejo (**Ecuación III.41**).^[254] De hecho, el tiempo de correlación rotacional de un complejo τ_R se define como $\tau_R \equiv 1/6D'_S$, siendo D'_S :

$$D'_S = \frac{k_B T}{8\pi a^3 f_s^r \eta} \quad (\text{Ec. III.41})$$

y donde f_s^r es el factor de microviscosidad dado por la siguiente ecuación:

$$f_s^r = \left[\frac{6a_w}{a} + \frac{1 + 3a_w / (a + 2a_w)}{(1 + 2a_w / a)^3} \right]^{-1} \quad (\text{Ec. III.42})$$

donde a_w es el radio de la molécula de agua ($a_w = 1.4 \text{ \AA}$).

El volumen del complejo $[\text{Gd}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ se obtuvo mediante cálculos DFT, definido como el volumen dentro de un contorno de 0.001 electrones·Bohr⁻¹^[217,263] y arrojó un valor de 642.127 Å³. El radio del complejo, (a) se estimó en $a = 5.35 \text{ \AA}$, considerándolo igual al de una esfera del mismo volumen. Estos datos conducen a un factor de microviscosidad de $f_s^r = 0.50$, y un tiempo de correlación rotacional $\tau_R = 78 \text{ ps}$ resultado que presenta un acuerdo excelente con el valor del ajuste de los datos experimentales (83 ps, ver **Tabla III.30**). El valor obtenido también es muy similar a los obtenidos para $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$, $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$ y $[\text{Gd}(\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$, tal y como cabe esperar ya que son complejos de tamaño similar.

En el caso del complejo $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$, el valor de τ_{RO}^{298} de 105 ps fue obtenido del análisis de las velocidades de relajación longitudinales de ¹⁷O, que están determinadas por los mecanismos dipolo-dipolo y cuadrupolar, ambos relacionados con la rotación. Por su parte, el valor de τ_{RH}^{298} que controla la

263 a) Chan, K. W.-Y.; Wong, W.-T. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 2428. b) Terreno, E.; Delli Castelli D.; Viale, A.; Aime, S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3019.

relajatividad de protón a frecuencias superiores a ~ 0.1 MHz arroja un valor de 61 ps. Estudios de dinámica molecular y RMN mostraron que la relación entre el tiempo de correlación rotacional del vector Gd-H_{agua} y el del vector Gd-O_{agua} es ~ 0.75 .^[264] En el caso particular de [Gd(**dpa12c4**)(H₂O)_q]⁺ el análisis de los datos proporciona un valor de $\tau_{RH}^{298}/\tau_{RO}^{298}$ algo inferior (0.58). Este dato puede relacionarse con el elevado grado de flexibilidad del entorno de coordinación del ion Gd³⁺ en este complejo, que parece resultar en un mayor grado de movilidad local del vector Gd...H en comparación con el complejo [Gd(**dpabp**)(H₂O)]⁺ más rígido. El menor tiempo de correlación rotacional de [Gd(**dpa12c4**)(H₂O)_q]⁺ ($\tau_{RH}^{298} = 61$ ps) con respecto a [Gd(**dpabp**)(H₂O)]⁺ ($\tau_{RH}^{298} = 83$ ps) es el responsable de la menor relajatividad del primero para frecuencias de Larmor > 1 MHz, a pesar del mayor grado de hidratación del complejo de **dpa12c4**²⁻.

En cuanto a los parámetros que determinan la relajación electrónica, somos conscientes de que la teoría de McLachlan no describe adecuadamente la relajación electrónica en complejos de Gd³⁺. No obstante, los valores obtenidos para el tiempo de relajación electrónica de campo cero ($\tau_{SO}=(12\Delta^2\tau_V)^{-1}$) en [Gd(**dpa12c4**)(H₂O)_q]⁺ (40 ps) y [Gd(**dpabp**)(H₂O)]⁺ (36 ps) son claramente inferiores a los determinados para [Gd(**dota**)(H₂O)]⁻ (500 ps) y [Gd(**dtpa**)(H₂O)]²⁻ (80 ps), pero muy similares a los obtenidos para [Gd(**dodpa**)(H₂O)_q]⁺ (55 ps). Estos resultados indican que los complejos estudiados presentan una relajación electrónica rápida que está relacionada al menos en parte con su baja simetría.^[265]

De los datos presentados en esta sección, se puede concluir que la velocidad de intercambio de la molécula de agua de esfera interna para ambos sistemas, [Gd(**dpa12c4**)(H₂O)_q]⁺ y [Gd(**dpabp**)(H₂O)]⁺, está próxima a los valores óptimos

264 a) Dunand, F. A.; Borel, A.; Merbach, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 710. b) Yeray, F.; Hardcastle, K. I.; Helm, L.; Aime, S.; Botta, M.; Merbach, A. E. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1031.

265 Borel, A.; Kang, H.; Gateau, C.; Mazzanti, M.; Clarkson, R. B.; Belforb, R. L. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 12434.

para obtener altas relajatividades a campos magnéticos de intensidad intermedia (0.5-1.5 T) siempre que τ_R sea optimizado simultáneamente.^[266]

III.3.4.2. Efecto de la Interacción con Aniones

Se sabe que los complejos de los lantánidos coordinativamente insaturados que contienen dos moléculas de agua de esfera interna, como los complejos con ligandos derivados del **do3a**³⁻ con iones Ln^{3+} , pueden enlazarse con aniones de importante relevancia biológica como el hidrógenocarbonato, el fosfato o el citrato.^[267] La capacidad de estos complejos de los lantánidos para formar complejos ternarios con estos y otros aniones bidentados probablemente está relacionado con la presencia de dos moléculas de agua de esfera interna coordinadas al ion Ln^{3+} en posiciones adyacentes. De hecho, muchos complejos de los lantánidos con $q = 2$ y coordinativamente insaturados no permiten la coordinación de aniones o la fortaleza del enlace observada es muy débil.^[268] Muy probablemente esta incapacidad está relacionada con una localización poco favorable, no adyacente, de las moléculas de agua alrededor del ion lantánido. Adicionalmente, la carga del complejo puede ser también un factor determinante, ya que un aumento de la carga positiva de éste es de esperar que conduzca a una interacción electrostática más fuerte con el anión. La coordinación del anión resulta en la sustitución, cuando menos parcial, de las moléculas de agua de la esfera de coordinación del metal. En consecuencia, es importante valorar la capacidad de cualquier agente de contraste para formar aductos ternarios con aniones de relevancia biológica.

266 Caravan, P.; Farrar, C. T.; Frullano, L.; Uppal, R. *Contrast Media Mol. Imaging* **2009**, *4*, 89.

267 a) Aime, S.; Botta, M.; Bruce, J. I.; Mainero, V.; Parker, D.; Terreno, E. *Chem. Commun.* **2001**, 115. b) Bruce, J. I.; Dickins, R. S.; Govenlock, L. J.; Gunnlaugsson, T.; Lopinski, S.; Lowe, M. P.; Parker, D.; Peacock, R. D.; Perry, J. J. B.; Aime, S.; Botta, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9674.

268 Loureiro de Sousa, P.; Livramento, J. B.; Helm, L.; Merbach, A. E.; Meme, W.; Doan, B.-T.; Beloeil, J.-C.; Prata, M. I. M.; Santos, A. C.; Geraldés, C. F. G. C.; Toth, É. *Contrast Media Mol. Imaging* **2008**, *3*, 78.

En los apartados anteriores, donde se discutió la estructura en disolución de los complejos de $[\text{Ln}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$, se demostró que en los complejos con $q = 2$, ambas moléculas de agua ocupan posiciones adyacentes en la esfera de coordinación del ion metálico. Por tanto, es posible que los complejos de $[\text{Ln}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ puedan coordinarse con aniones de relevancia biológica en disolución acuosa y se estudió su interacción con hidrogenocarbonato, fosfato y citrato. Estos aniones presentan concentraciones extracelulares relativamente elevadas (HCO_3^- 30 mM, HPO_4^{2-} 0.9 mM y citrato 0.13 mM).^[269] La dependencia de la relajatividad del complejo $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ (medida a 20 MHz y 37 °C) con el pH proporciona una evidencia clara de la interacción del complejo con el anión carbonato. La relajatividad del complejo permanece constante ($r_1 = 3.12 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$) dentro del error experimental en el intervalo de pH 4-7 (ver **Figura III.55**).

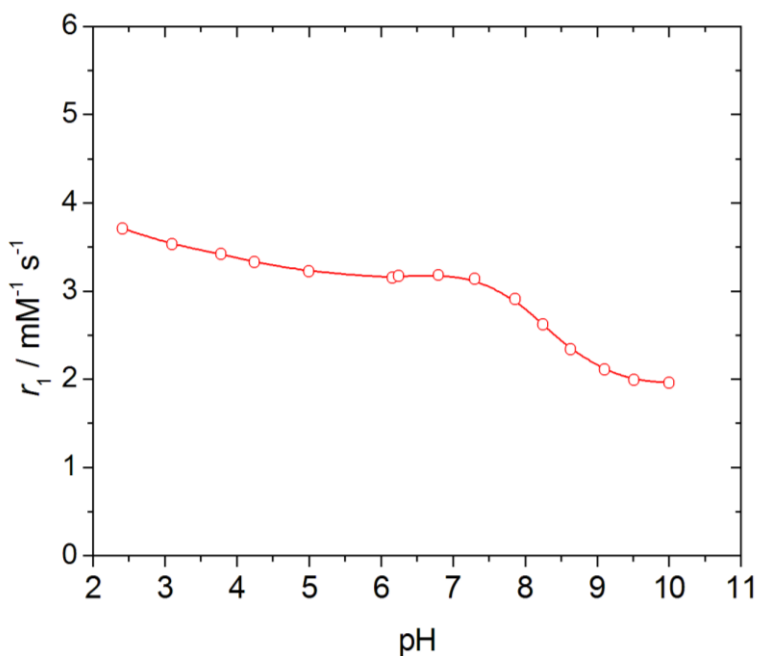


Figura III.55. Relajatividad del $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ (20 MHz, 37 °C) medida en función del pH.

Por debajo de pH 4 la relajatividad aumenta debido a la disociación del complejo, que libera el ion $[\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8]^{3+}$. A valores de pH superiores a 7 la relajatividad disminuye paulativamente, adoptando un valor de $1.96 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ a pH 10. Este comportamiento es típico de complejos con $q = 2$ con carga eléctrica positiva o neutra cuando las medidas de relajatividad se registran en disoluciones expuestas al aire. Este hecho se atribuye a la coordinación de aniones CO_3^{2-} al ion metálico, reemplazando así a las moléculas de agua que se encuentran en la primera esfera de coordinación.^[270,271]

La formación de complejos ternarios entre $[\text{Ln}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ y estos aniones se estudió mediante la medida de tiempos de relajación longitudinal ($1/T_1$) de los protones del agua a 500 MHz y 298 K (pH = 7.4, 0.01 M HEPES, $I = 0.15 \text{ M NaCl}$). Se emplearon disoluciones de complejo de Gd^{3+} de concentración 1 mM mientras que la concentración de cada anión varió entre 0 y 36 mM. Se observó que la adición del anión provoca un descenso en la relajatividad, como es de esperar si el agua coordinada es sustituida por el anión. Las gráficas de relajatividad frente a la relación $[\text{anion}]/[\text{complejo}]$ presentan perfiles de saturación para todos los aniones estudiados (ver **Figura III.56**).

El ajuste de mínimos cuadrados de los perfiles de valoración nos permitió determinar las constantes de afinidad, que se presentan en la **Tabla III.31**. El ajuste de los datos experimentales proporciona la relajatividad de los complejos ternarios ($r_{1,t}$, **Tabla III.31**). Se puede ver que el complejo $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ se une fuertemente a los tres aniones estudiados, como es de esperar en un complejo cargado positivamente, con constantes de enlace entre 250 y 630 M^{-1} . Se sigue la tendencia: hidrógenocarbonato > fosfato \approx citrato. Las relajatividades calculadas

270 Botta, M.; Aime, S.; Barge, A.; Bobba, G.; Dickins, R. S.; Parker, D.; Terreno, E. *Chem Eur. J.* **2003**, *9*, 2102.

271 Aime, S.; Botta, M.; Crich, S. G.; Giovenzana, G.; Pagliarin, R.; Sisti, M.; Terreno, E. *Magn. Reson. Chem.* **1998**, *36*, S200.

para los tres complejos ternarios son muy similares y consistentes con un valor de $q = 0$.

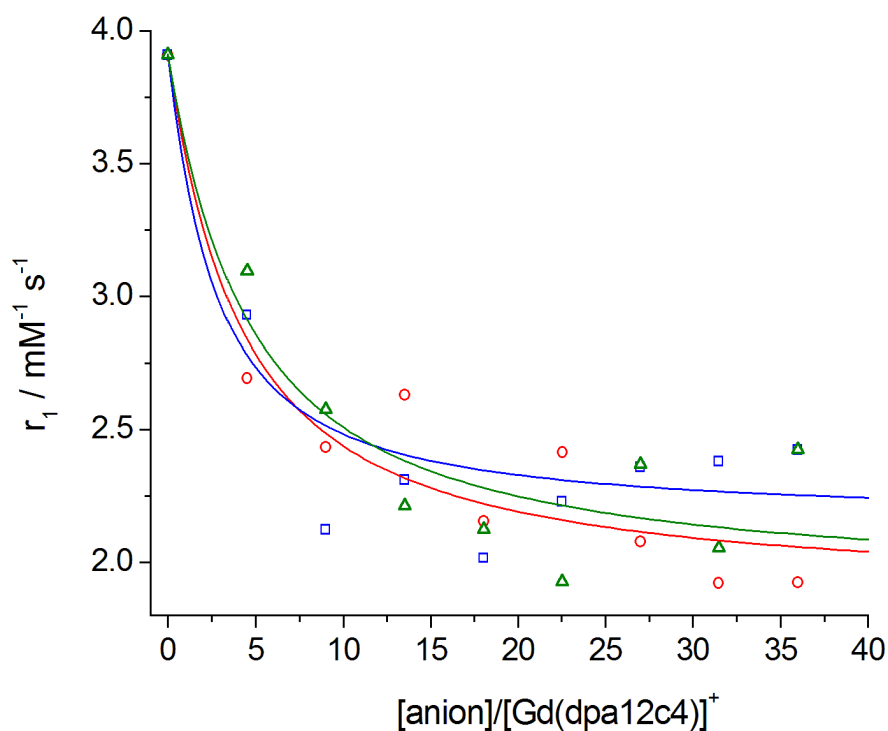


Figura III.56. Relajatividad del $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ ($\sim 1 \text{ mM}$) en presencia de cantidades crecientes de concentración del anión a 500 MHz y 25°C . Las líneas curvas representan el ajuste de los datos. Rojo: citrato; verde: fosfato; azul: hidrógenocarbonato.

Tabla III.31. Constantes de afinidad^[a] (K_{aff} , M^{-1}) para la interacción del complejo $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ con diferentes aniones y relajatividad ($r_{1,t}$, $\text{mM}^{-1} \text{s}^{-1}$) de los complejos ternarios obtenidos del ajuste de las medidas de relajatividad a 25°C .

	Citrato	HCO_3^-	Fosfato
K_{aff}	280 ± 20	630 ± 50	250 ± 20
$r_{1,t}$	1.90 ± 0.02	2.15 ± 0.02	1.90 ± 0.03

^[a] $\text{pH} = 7.4$, 0.01 M HEPES , $I = 0.15 \text{ M NaCl}$.

La coordinación del hidrógenocarbonato y del citrato al complejo de Eu^{3+} con el ligando **dpa12c4**²⁻ se estudió también observando los cambios en la intensidad de emisión y en el tiempo de vida medio de la emisión centrada en el metal. El espectro de emisión de una disolución 10^{-5} M del complejo de Eu^{3+} en H_2O (pH 7.4, 0.01 M HEPES, 0.15 M NaCl) obtenido por excitación a través de las bandas del ligando a 272 nm presenta las transiciones características $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_J$ (**Figura III.57**, $J = 0-4$). El tiempo de vida de emisión del nivel excitado de Eu^{3+} ($^5\text{D}_0$) determinado en estas condiciones asciende a 0.50 ms, un valor que es casi idéntico al determinado previamente en disoluciones no tamponadas a pH 8 y en ausencia de NaCl (0.52 ms, ver *Sección III.3.2.2*). La adición de hidrógenocarbonato provoca cambios importantes en el espectro de emisión del complejo (**Figura III.56**). En particular, la adición de aniones provoca un importante incremento de la intensidad de la transición $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$ mientras que la intensidad de las transiciones restantes $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_J$ aumentan mucho menos. Se ha demostrado que la naturaleza y la polarizabilidad del grupo que ocupa una posición sobre (o cercana) al eje principal del complejo afecta a la intensidad relativa de la transición $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$.^[269,272] Cuanto más polarizable es el átomo dador axial, más elevada es la intensidad relativa de la banda de emisión $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$.

272 a) Dickins, R. S.; Parker, D.; Bruce, J. I.; Tozer, D. J. *Dalton Trans.* **2003**, 1264. b) Bretonnière, Y.; Cann, M. J.; Parker, D.; Slater, R. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1624.

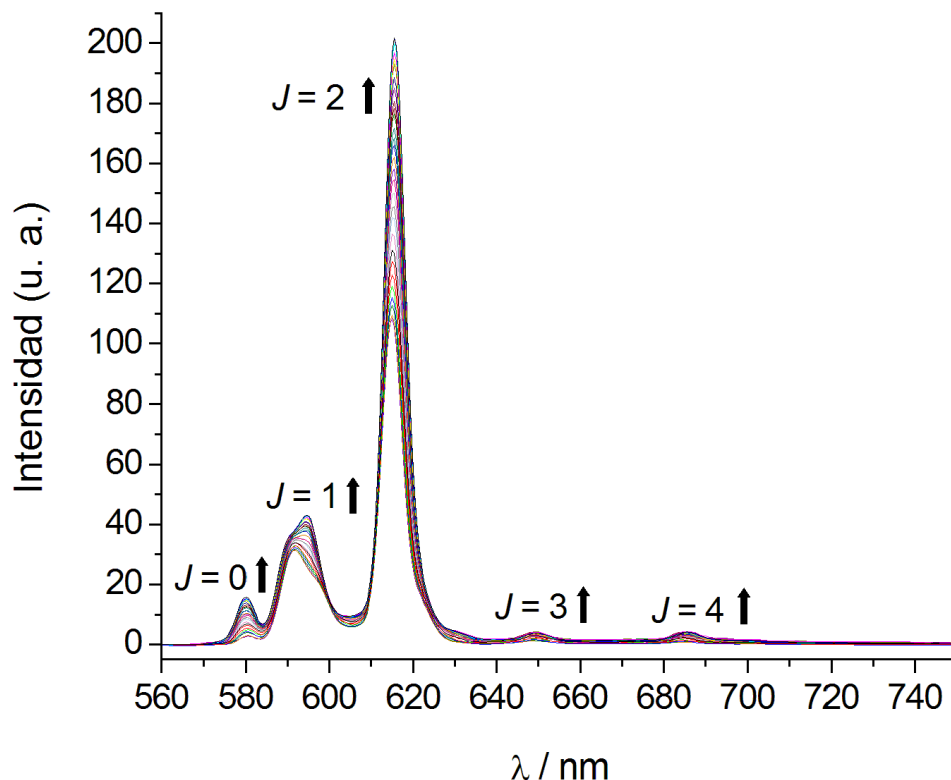


Figura III.57. Variación del espectro de emisión de $[Eu(dpa12c4)(H_2O)_q]^+$ con la adición de hidrógeno carbonato. $pH = 7.4$ (HEPES), $[complejo] = \text{aprox. } 10^{-5} M$, $\lambda_{exc} = 272 \text{ nm}$, $I = 0.15 M \text{ NaCl}$.

Tal y como se discutió en la *Sección III.3.2.3*, sabemos que el eje magnético principal del complejo de Yb^{3+} con el ligando **dpa12c4**²⁻ coincide con el eje de simetría C_2 de la molécula, que es perpendicular al plano de mínimos cuadrados descrito por los cuatro dadores del macrociclo, y contiene al ion lantánido. En el caso de los complejos con $q = 1$, el átomo de oxígeno de la molécula de agua de la esfera de coordinación interna se ubica en este eje principal. Por tanto, el incremento de la intensidad relativa de la transición $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ se atribuye a la sustitución de la molécula de agua (poco polarizable) por átomos dadores del anión, mucho más polarizables como consecuencia de la carga negativa. El espectro mostrado en la **Figura III.57** también hace patentes cambios sustanciales en el desdoblamiento de las diferentes componentes de la transición $J = 1$, que está relacionado con la

magnitud del coeficiente de segundo orden del campo cristalino, y que a su vez depende de la polarizabilidad de los átomos dadores próximos al eje principal del complejo.^[273]

La coordinación del citrato provoca cambios similares en el espectro de emisión del complejo de Eu^{3+} . La formación del aducto ternario da lugar a tiempos de vida de emisión más largos del nivel excitado $^5\text{D}_0$ del Eu^{3+} . El tiempo de vida de emisión se determinó después de la adición de 590 equivalentes de citrato y arrojó un resultado de 0.93 ms. Este valor es sustancialmente mayor que el obtenido en ausencia del anión (0.50 ms). Es importante señalar que a la luz de la constante de asociación determinada mediante medidas de relajatividad, en estas condiciones la concentración del aducto ternario se espera que constituya un 62% de la concentración total de complejo de Eu^{3+} . Estos resultados están de acuerdo con la formación de aductos ternarios en los que las moléculas de agua de esfera interna son sustituidas por la coordinación de los aniones.

Para obtener información sobre la estructura de los complejos ternarios, se modelaron los sistemas $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{HCO}_3)]$ $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{PO}_4)]$ y se estudiaron mediante cálculos DFT al nivel B3LYP. Para estos cálculos se empleó el potencial efectivo de core (ECP) de Dolg *et al.* y su conjunto base de valencia asociado [5s4p3d]-GTO. Este ECP incluye $46+4f^7$ electrones en el núcleo, dejando los 11 electrones más externos para ser tratados explícitamente en el cálculo, aliviando así la carga computacional. Se consideraron cuatro formas diastereoisómeras de los complejos: $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$, $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$, $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$ y $\Lambda(\lambda\delta\lambda\delta)$. Nuestros cálculos sobre $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{HCO}_3)]$ y $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{PO}_4)]$ predicen que la conformación $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ es la más estable para ambos, lo que se atribuye al hecho de que la conformación $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ posee una estructura más abierta que la conformación $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$, que es la más estable en el caso de complejos con $q = 1$. Las

273 Dickins, R. S.; Aime, S.; Batsanov, A. S.; Beeby, A.; Botta, M.; Bruce, J. I.; Howard, J. A. K.; Love, C. S.; Parker, D.; Peacock, R. D.; Puschmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12697.

geometrías optimizadas para los complejos con hidrógenocarbonato y dihidrógenofosfato junto con las estructuras correspondientes con $q = 1$ y $q = 2$ se muestran en la **Figura III.58**.

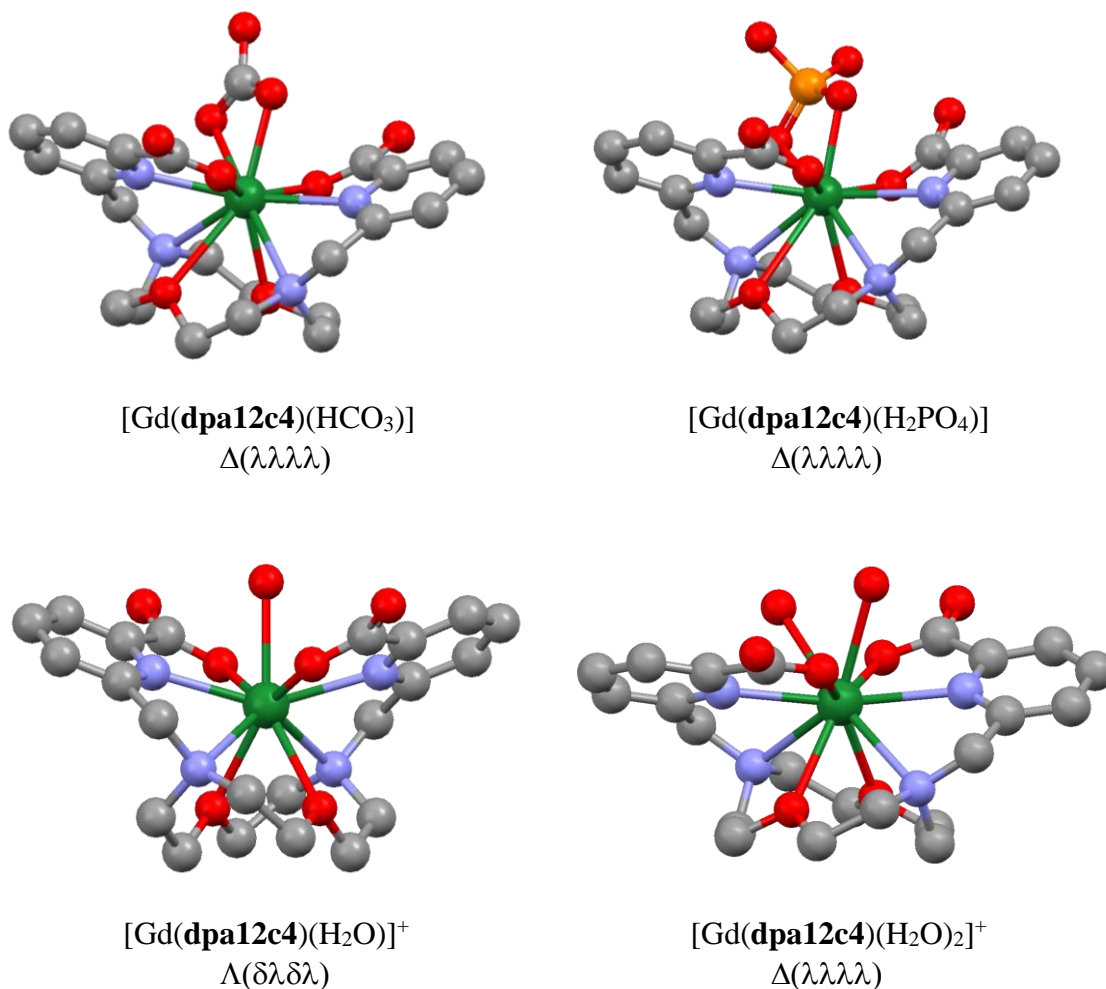


Figura III.58. Conformaciones de mínima energía calculadas para los complejos ternarios $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{HCO}_3)]$ y $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{PO}_4)]$ (arriba) y para los complejos $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})]^+$ y $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ (abajo). Estructuras optimizadas en vacío a nivel B3LYP/6-31G(d). Los átomos de hidrógeno se han omitido por simplicidad.

Los cálculos predicen una unión ligeramente asimétrica del hidrógenocarbonato y del dihidrógeno fosfato al ion Gd^{3+} . Las distancias $Gd^{3+}-O_{anión}$ ascienden a 2.44 y 2.51 Å (HCO_3^-) y 2.41 y 2.51 Å ($H_2PO_4^-$). La coordinación de los aniones resulta en cambios pronunciados en las distancias de enlace del entorno de coordinación del Gd^{3+} en comparación con el complejo $[Gd(dpa12c4)(H_2O)_2]^+$ (Tabla III.32). Estos cambios incluyen un alargamiento importante de la distancia de uno de los átomos de oxígeno de la estructura de la corona al ion lantánido (0.36 y 0.56 Å para los aductos de carbonato y fosfato, respectivamente). Las distancias entre el Gd^{3+} y uno de los nitrógenos del grupo amina también aumenta sustancialmente debido al enlace con el carbonato y el fosfato (0.10 y 0.18 Å, respectivamente).

Tabla III.32. Valores de las distancias de enlace (Å) en el entorno de coordinación del Gd^{3+} para las conformaciones de mínima energía calculadas para los complejos $[Gd(dpa12c4)(H_2O)_2]^+$, $[Gd(dpa12c4)(HCO_3)]$ y $[Gd(dpa12c4)(H_2PO_4)]$ a nivel B3LYP/6-31G(d)^[a]

	$[Gd(dpa12c4)(H_2O)_2]^+$	$[Gd(dpa12c4)(HCO_3)]$	$[Gd(dpa12c4)(H_2PO_4)]$
Gd- N_{py}	2.565	2.549	2.540
	2.646	2.611	2.666
Gd- O_{cor}	2.684	3.038	3.200
	2.520	2.578	2.563
Gd- O_{COO}	2.351	2.334	2.313
	2.388	2.422	2.494
Gd- N_{cor}	2.723	2.794	2.848
	2.806	2.915	2.986
Gd- O_A		2.513	2.511
		2.442	2.406

^[a] N_{py} = átomos de nitrógeno del grupo picolinato, N_{cor} = átomos de nitrógeno de la corona;; O_{COO} = átomos de oxígeno del carboxilato; O_{cor} = átomos de oxígeno de la corona; O_A = átomos de oxígeno del oxoanión.

En general, la coordinación del fosfato induce una distorsión más importante del entorno de coordinación del metal que la coordinación del hidrógenocarbonato. Esto puede explicarse debido al mayor impacto sobre el efecto estérico alrededor de los brazos colgantes del ligando de la coordinación con un anión tetraédrico como el fosfato respecto a la coordinación de un anión plano como el hidrógenocarbonato. La concentración de HPO_4^{2-} en disolución a pH 7.4 es muy similar a la de H_2PO_4^- . Por ello, también se investigó la coordinación del anión HPO_4^{2-} realizando cálculos DFT para el sistema $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{HPO}_4)]^-$. Los resultados confirman que la coordinación del fosfato induce una distorsión más importante en el entorno de coordinación del metal que la coordinación con el hidrógenocarbonato.

III.4. CONCLUSIONES

Los cuatro receptores macrocíclicos **dpa12c4**²⁻, **dpa15c5**²⁻, **dpa18c6**²⁻ y **dpabp**²⁻ forman complejos termodinámicamente estables con los iones trivalentes de los lantánidos en disolución acuosa, de fórmulas: $[\text{Ln}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$, $[\text{Ln}(\mathbf{dpa15c5})]^+$, $[\text{Ln}(\mathbf{dpa18c6})]^+$, y $[\text{Ln}(\mathbf{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$. En los complejos $[\text{Ln}(\mathbf{dpa15c5})]^+$ y $[\text{Ln}(\mathbf{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$, el ion lantánido se encuentra nonacoordinado, directamente enlazado a todos los dadores del ligando, y completando el NC = 9 con una molécula de agua en el caso del receptor octadentado **dpabp**²⁻. La preferencia de los iones lantánidos por este número de coordinación también se observa en los complejos del macrociclo octadentado **dpa12c4**²⁻, que de nuevo precisa completar su esfera de coordinación con agua. Más aún, en este caso los estudios de luminiscencia sobre Eu³⁺ y Tb³⁺ y los cálculos computacionales sugieren un equilibrio en disolución entre especies $[\text{Ln}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ nonacoordinadas ($q = 1$) y decacoordinadas ($q = 2$) para los lantánidos de la primera mitad de la serie. Este equilibrio no se observa para los lantánidos más pequeños que se presentan como nonacoordinados con $q = 1$.

Por su parte, el ligando decadentado **dpa18c6**²⁻ es capaz de forzar el NC = 10 para todos los lantánidos. Los diez dadores del mismo forman parte de la esfera de coordinación del ion metálico, si bien se va observando un alargamiento de las distancias Ln³⁺-N(pivote) al avanzar en la serie, lo que está de acuerdo con la preferencia de los iones más pequeños por NC inferiores a 10. Esto también está de acuerdo con la estabilidad observada para los complejos con este receptor, que se traduce en una **selectividad sin precedentes para los lantánidos ligeros**; de hecho, la mayor que se ha encontrado hasta la fecha en la bibliografía. Especialmente resaltable es la caída progresiva de estabilidad de los complejos de este receptor al avanzar en la serie desde el La³⁺ al Lu³⁺, de seis órdenes de magnitud [$\log K_{\text{ML}} = 15.1$ (La³⁺) y 8.3 (Lu³⁺)], y contraria a la variación de $\log K_{\text{ML}}$ de los agentes extractantes más habituales (que ascienden abruptamente a lo largo de la

serie), lo que podría permitir usar este receptor para la separación selectiva de los iones lantánidos. Este sobresaliente resultado se ha **protegido bajo patente** (ES 2340129 B1).

Esta disminución paulatina de la estabilidad a lo largo de la serie de los lantánidos, también observada para los complejos $[\text{Ln}(\mathbf{dpa15c5})]^+$, es muy poco habitual, y en nuestro caso se debe a la presencia de receptores macrocíclicos con tamaño de hueco adaptado preferentemente para coordinar a los lantánidos más grandes, pero con un grado de rigidez/flexibilidad óptimo para ir adaptándose a las exigencias de menor tamaño de estos iones al avanzar en la serie, a los que también estabilizan pero en menor medida.

Por el contrario, para los complejos de $\mathbf{dpa12c4}^{2-}$ y \mathbf{dpabp}^{2-} , de menor tamaño de hueco, se observa que la estabilidad va aumentando a lo largo de la serie de los lantánidos hasta la mitad de la misma y luego disminuye ligeramente, siendo el complejo de La^{3+} el menos estable en ambos casos. Con todo, y a pesar de que ambos receptores presentan cavidades de similar tamaño, los complejos con \mathbf{dpabp}^{2-} son mucho menos estables que los de $\mathbf{dpa12c4}^{2-}$, en virtud de su mayor rigidez y menor basicidad.

Tanto los estudios estructurales de difracción de rayos X en estado sólido como los realizados en disolución acuosa mediante espectroscopia RMN de ^1H y ^{13}C indican que todos los complejos adoptan una conformación *sin* de los brazos laterales, con el ion lantánido situado por encima del plano del macrociclo, y una simetría efectiva C_2 , exceptuando los del ligando $\mathbf{dpa15c5}^{2-}$, que debido a su asimetría presenta simetría C_1 . Por su parte, el estudio combinado de espectroscopia de RMN y cálculos DFT permite concluir que los complejos presentan estructuras rígidas en disolución relacionadas con las posibilidades conformacionales surgidas de la coordinación con el ion lantánido. Todos los complejos presentan un único par enantiomérico como estructura más estable en disolución acuosa. Para los complejos $[\text{Ln}(\mathbf{dpa15c5})]^+$ el conformero dominante se mantiene durante toda la serie

$[\Lambda(\lambda\delta)(\delta\delta\lambda)]$, igual que para los sistemas $[\text{Ln}(\mathbf{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$, en este último caso debido a que la rigidez del macrociclo (un piridinofano en lugar de una azacorona) sólo ofrece una posibilidad conformacional. Sin embargo, para las otras dos series de complejos se observa cambio conformacional a lo largo de la serie de los lantánidos. Para los complejos $[\text{Ln}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ este cambio conformacional es evidente ya que los de la primera mitad de la serie presentan equilibrio de hidratación entre especies con $q = 1$ y $q = 2$, mientras que los del final de la misma únicamente existen como especies nonacoordinadas. Por su parte, para los complejos $[\text{Ln}(\mathbf{dpa18c6})]^+$ nuestros estudios predicen que el conformero más estable para los sistemas con los lantánidos más grandes (La^{3+} , Ce^{3+} y Pr^{3+}) es el $\Delta(\delta\lambda\delta)(\delta\lambda\delta)$, mientras que para los restantes lo es el conformero $\Delta(\lambda\delta\lambda)((\lambda\delta\lambda))$ que se adapta mejor al menor tamaño de los iones metálicos al avanzar en la serie.

Finalmente, y sobre la base de los complejos $[\text{Ln}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ y $[\text{Ln}(\mathbf{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ que incorporan moléculas de agua en su esfera de coordinación, se ha realizado un estudio sobre los parámetros que gobiernan la relajatividad. Nuestros estudios permiten concluir que el complejo $[\text{Gd}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$, con una estabilidad termodinámica algo superior a las de los complejos con bis-amidas del **dtpa** que se utilizan como agentes de contraste comerciales, presenta una **velocidad de intercambio de la molécula de agua** ($k_{\text{ex}}^{298} = 220 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$) extremadamente rápida. De hecho, es del mismo orden de magnitud que la del propio acuoion, **la mayor descrita hasta la fecha** en la bibliografía para complejos de Gd^{3+} con ligandos de estructura macrocíclica, y muy superior a la que presentan los agentes de contraste que actualmente se emplean en uso clínico. Más aún, hemos observado que el proceso de intercambio de agua en este caso es de carácter asociativo implicando a especies nonacoordinadas y a un estado de transición decacoordinado, siendo el primer ejemplo registrado en la bibliografía en el que el mecanismo asociativo transcurre a través de un NC 10 en el estado de transición. Este hecho está directamente relacionado con la elevada velocidad de intercambio

de la molécula de agua, ya que como regla general la velocidad de intercambio es mayor para procesos asociativos. La estructura del ligando, capaz de aumentar el ángulo de los brazos picolinato para acomodar las dos moléculas de agua y la flexibilidad de la corona, es el factor principal que ha conducido a este interesante resultado.

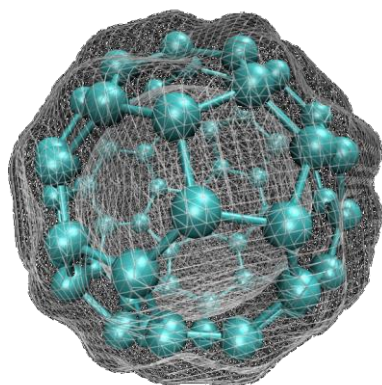
Parte de los resultados aquí descritos han dado lugar a los siguientes **artículos de investigación** publicados en revistas de ámbito internacional:

- “*Lanthanide Complexes Based on a 1,7-Diaza-12-crown-4 Platform Containing Picolinate Pendants: A New Structural Entry for the Design of Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents*”, Mato-Iglesias, M.; Roca-Sabio, A.; Palinkas, Z.; Esteban-Gómez, D.; Platas-Iglesias, C.; Tóth, E.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 7840.
- “*Stability, Water Exchange, and Anion Binding Studies on Lanthanide(III) Complexes with a Macrocyclic Ligand Based on 1,7-Diaza-12-crown-4: Extremely Fast Water Exchange on the Gd³⁺ Complex*”, Palinkas, Z.; Roca-Sabio, A.; Mato-Iglesias, M.; Esteban-Gómez, D.; Platas-Iglesias, C.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Tóth, E. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 8878.
- “*Macrocyclic Receptor Exhibiting Unprecedented Selectivity for Light Lanthanides*”, Roca-Sabio, A.; Mato-Iglesias, M.; Esteban-Gómez, D.; Tóth, E.; de Blas, A.; Platas-Iglesias, C.; Rodríguez-Blas, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3331.
- “*The Effect of Ring Size Variation on the Structure and Stability of Lanthanide(III) Complexes with Crown Ethers Containing Picolinate Pendants*”, Roca-Sabio, A.; Mato-Iglesias, M.; Esteban-Gómez, D.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 384.
- “*Lanthanide Complexes Based on a Diazapyridinophane Platform Containing Picolinate Pendants*”, Roca-Sabio, A.; Bonnet, C. S.; Mato-Iglesias, M.; Esteban-Gómez, D.; Tóth, E.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 10893.

y a la **patente de invención**:

- “*Compuesto para la Extracción Selectiva de los Iones Lantánidos*”, de Blas Varela, A. M.; Rodríguez Blas, M^a T.; Platas Iglesias, C.; Esteban Gómez, D.; Mato Iglesias, M.; Roca Sabio, A. N. de Patente: **ES 2340129 B1** Fecha de concesión: 10/01/2011 Fecha de publicación: 24/01/2011 Entidad titular: Universidade da Coruña.

**IV. DEPENDENCIA DE LAS GEOMETRÍAS
MOLECULARES CON LOS FUNCIONALES DE
DENSIDAD EN COMPLEJOS DE LOS LANTÁNIDOS**



IV.1. ANTECEDENTES

Los trabajos experimentales realizados en compuestos de coordinación de los iones Ln^{3+} son muy numerosos y proporcionan información notable acerca de su estructura en disolución y en estado sólido, así como de sus propiedades físico-químicas. Sin embargo, las investigaciones teóricas sobre este tipo de sistemas son más limitadas, lo que puede atribuirse en parte a las dificultades asociadas al tratamiento cuántico de los complejos de estos iones, tales como como la presencia de configuraciones $4f$ de capa abierta, el tratamiento de los efectos relativistas o la preferencia de los iones Ln^{3+} por números de coordinación elevados (normalmente 8-9).^[274]

Debido a sus propiedades específicas, la caracterización de los complejos de lantánidos con aplicaciones como agentes de contraste para IRM o para sondas luminiscentes requiere la investigación de sus propiedades en disolución. Las estructuras en estado sólido de muchos complejos de los iones Ln^{3+} se han investigado usando difracción de rayos X de monocristal. Desafortunadamente, las estructuras determinadas en estado sólido no reflejan necesariamente su estructura en disolución. Por el contrario, los cálculos teóricos pueden proporcionar información directa de la estructura y de la dinámica en disolución de los complejos de los iones Ln^{3+} a nivel molecular.

La estructura en disolución de los complejos de los iones Ln^{3+} ha sido investigada utilizando métodos de Mecánica Molecular (MM),^[275-277] semiempíricos^[278-282] y cálculos HF.^[283-289] Sin embargo, los estudios de complejos

274 Cotton, S. A. *C. R. Chimie* **2005**, 8, 129.

275 Villa, A.; Cosentino, U. Pitea, D. Moro, G.; Maiocchi, A. *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 3421.

276 Henriques, E. S.; Bastos, M.; Geraldés, C. F. G. C.; Ramos, M. J. *Int. J. Quantum Chem.* **1999** 73, 237.

277 Cosentino, U.; Moro, G.; Pitea, D.; Villa, A.; Fantucci, P. C.; Maiocchi, A.; Uggeri F. *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 4606.

278 Souza, A. P.; F. Paz, F. A. A.; Freire, R. O.; Carlos, L. D.; Malta, O. L.; Alves, S.; de Sá, G. F. Jr. *J. Phys. Chem. B* **2007**, 111, 9228.

de los lantánidos basados en cálculos de MM están limitados por la falta de parametrización de estos iones en los campos de fuerza más comúnmente utilizados. Lo mismo puede decirse de los estudios basados en cálculos semiempíricos, que requieren también de parametrización y que por tanto son útiles tan sólo para estudiar sistemas relacionados con los utilizados en el parametrizado del método. Por su parte, se ha demostrado que los cálculos *ab initio* del tipo HF proporcionan estructuras de complejos de los lantánidos en buena concordancia con las estructuras determinadas experimentalmente, lo que puede asociarse a la naturaleza fundamentalmente electrostática de las interacciones Ln^{3+} —ligando(s).

La irrupción de los cálculos basados en la teoría del funcional de densidad (DFT) en la *Química Computacional* ha supuesto un avance enorme en este campo debido a la precisión con la que permiten tratar sistemas relativamente grandes. Los métodos del funcional de densidad no intentan calcular la función de onda molecular, sino que calculan la densidad de probabilidad electrónica molecular (ρ) y la energía electrónica molecular a partir de ρ . La función de onda electrónica de una molécula de n electrones depende de $3n$ coordenadas espaciales y de n coordenadas de espín. El operador Hamiltoniano contiene solamente términos espaciales de uno y

-
- 279 Rodrigues, M. O.; Júnior, N. B. C.; de Simone, C. A.; Araújo, A. A. S.; Brito-Silva, A. M.; Paz, F. A. A.; de Mesquita, M. E.; Júnior, S. A.; Freire, R. O. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112*, 4204.
- 280 Maffeo, D.; Lampropoulou, M.; Fardis, M.; Lazarou, Y. G.; Mavridis, I. M.; Mavridou, D, A, I.; Urso, E.; Pratsinis, H.; Kletsas, D.; Yannakopoulou, K.; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1910.
- 281 Freire, R. O.; Rocha, G. B.; Simas A. M. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 3299.
- 282 Freire, R. O.; da Costa, N. B. Jr.; Rocha, G. B.; Simas, A. M. *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3*, 1588.
- 283 Boehme, C.; Wipff, G. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103*, 6023.
- 284 Boehme, C.; Wipff, G. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 5734.
- 285 Boehme, C.; Wipff, G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 1398.
- 286 Coupez, B.; Boehme, C.; Wipff, G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 5716.
- 287 Baaden, M.; Bugard, M.; Boehme, C.; Wipff, G. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2001**, *3*, 1317.
- 288 Boehme, C.; Coupez, B.; Wipff, G. *J. Phys. Chem.* **2002**, *106*, 6487.
- 289 Cosentino, U.; Villa, A.; Pitea, D.; Moro, G.; Barone, V.; Maiocchi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002** *124*, 4901.

dos electrones, así que la energía molecular se puede escribir en términos de integrales que implican solamente seis coordenadas espaciales. Este hecho ha incitado a la búsqueda de funciones que impliquen menos variables que la función de onda y que se puedan utilizar para calcular energías y otras propiedades. Para moléculas en un estado fundamental no degenerado, la energía molecular del estado fundamental, la función de onda y todas las demás propiedades electrónicas están determinadas unívocamente por la densidad de probabilidad electrónica del estado fundamental. La energía electrónica del estado fundamental, E_0 (el subíndice 0 indica el estado fundamental) es un **funcional** de ρ_0 y se escribe como $E_0 = E_0[\rho_0]$, donde los corchetes denotan la relación funcional. La teoría del funcional de densidad intenta calcular E_0 y otras propiedades moleculares del estado fundamental a partir de la densidad electrónica del estado fundamental ρ_0 . ¿Qué es un funcional? Recordemos que una función $f(x)$ es una regla que asocia un número a cada valor de la variable x para el que la función f está definida. Por ejemplo, la función $f(x) = x^2 + 1$ asocia el número 10 al valor 3 de x y asocia otro número a cualquier otro valor de x . Un funcional $F[f]$ es una regla que asocia un número a cada función f . Por ejemplo, el funcional $F[f] = \int [f(x)]^2 dx$ asocia un número obtenido por integración de $|f|^2$ en todo el espacio a cada función cuadráticamente integrable $f(x)$.

En 1964, Hohenberg y Kohn demostraron que, para el estado fundamental, existe una relación uno a uno entre la densidad electrónica y el potencial externo $v(r)$ demostrando así que la energía es un funcional de la densidad electrónica.^[290] Esto quiere decir que la densidad electrónica en el estado fundamental contiene la información de un sistema electrónico. Posteriormente, Kohn y Sham idearon un método práctico para obtener ρ_0 y para obtener E_0 a partir de ρ_0 .^[291] Su método es capaz, en principio, de obtener resultados exactos, pero debido a que las ecuaciones del método Kohn-Sham (KS) contienen un funcional desconocido ($E_{ci}[\rho]$) que debe aproximarse, la formulación KS del DFT da lugar a resultados aproximados. Este

290 Hohenberg, P.; Kohn, W. W. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864.

291 Kohn, W. W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133.

funcional $E_{ci}[\rho]$ se conoce como *funcional de la energía de correlación de intercambio* y contiene varios componentes: **i)** la energía cinética de correlación, **ii)** la energía de intercambio, que está asociada al requerimiento de antisimetría, **iii)** la energía de correlación coulombiana, que está asociada a las repulsiones interelectrónicas y **iv)** una corrección de autointeracción. La clave para efectuar un cálculo KS DFT con precisión es tener una buena aproximación del funcional de correlación de intercambio. La primera aproximación para este funcional se conoce como *Aproximación de Densidad Local (LDA)* y consiste en suponer que, en cada punto, la energía de intercambio y correlación depende sólo de la densidad en ese punto. Este valor se considera como el que tendría un gas de electrones libres de esa densidad. Si bien es una aproximación bastante grosera, se obtienen resultados sorprendentemente precisos para algunas propiedades y eso es, en parte, a lo que se debe el éxito de esta teoría. Para moléculas de capa abierta y geometrías moleculares próximas a la disociación, la *Aproximación de Densidad de Espín Local (LSDA)* ofrece mejores resultados que la LDA. En la LDA los electrones con espín opuesto, apareados entre sí, tienen el mismo orbital espacial KS. Por el contrario, la LSDA permite que tales electrones tengan diferentes orbitales espaciales KS. Con el funcional aproximado E_i que se usan en los cálculos DFT KS es ventajoso permitir la posibilidad de orbitales diferentes para electrones con diferentes espines. De esta forma, se mejoran las propiedades calculadas para especies de capa abierta y especies con geometrías cercanas a la disociación.

Los funcionales LDA y LSDA están basados en el modelo del gas de electrones uniforme, que es apropiado para un sistema en el que la densidad electrónica varíe suavemente con la posición. Los funcionales que van más allá del objetivo del LSDA intentan corregirlo para incluir la variación de la densidad electrónica con la posición. El paso más lógico es utilizar no solo la información de la densidad electrónica ρ_r para un punto particular r , sino también complementarla con información sobre el gradiente de la densidad de carga $\nabla\rho_r$. De este modo se

tiene en cuenta la no-homogeneidad de la densidad electrónica real. Los funcionales que incluyen gradientes de densidad de carga se conocen con el nombre general de *Aproximación del Gradiente Generalizado* (GGA). Estos funcionales han ido avanzando a medida que se desarrollaban nuevos métodos teóricos, dando lugar a varias familias de funcionales basados en la GGA:

- i) Los **funcionales GGA híbridos** son una clase de aproximación a la energía de correlación e intercambio que incorpora una porción exacta de intercambio proveniente de la teoría HF y porciones de correlación e intercambio provenientes de otras fuentes (*ab initio*, LDA o empírica). El valor exacto del funcional de la energía de intercambio está expresado en términos de los orbitales KS.
- ii) Los **funcionales meta GGA** son funcionales DFT que incluyen en su forma original la segunda derivada de la densidad electrónica y que sólo incluyen la densidad electrónica y su primera derivada en el potencial de intercambio-correlación. En la actualidad, los funcionales meta GGA también se refieren a aquellos que incluyen la dependencia de la densidad de energía cinética.
- iii) Los **funcionales meta GGA híbridos** son aquellos que mezclan ambas orientaciones, incluyendo parte de la teoría de HF para el cálculo de las energías de intercambio y correlación y también la densidad de energía cinética.

Se ha demostrado que la aproximación de densidad de espín local (LSDA) incluyendo correcciones spin-órbita proporciona potenciales de ionización cercanos a los valores experimentales para los átomos de los lantánidos.^[292] Por otro lado, la descripción electrónica se vuelve menos precisa en cálculos moleculares, y normalmente suelen predecir distancias de enlace Ln-ligando demasiado cortas y

292 Adamo, C.; Maldivi, P. A. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 6812.

energías de enlace demasiado elevadas.^[293] Se han utilizado con éxito diferentes funcionales que usan aproximaciones de gradiente generalizadas (GGA) como el BLYP o el BP86 para describir complejos de los lantánidos, si bien el funcional híbrido B3LYP continúa siendo el más utilizado en estudios computacionales de complejos de los lantánidos. Sin embargo, no se han llevado a cabo investigaciones detalladas sobre la influencia de los diferentes funcionales de densidad en la determinación de las geometrías de los complejos de los lantánidos.

Un punto importante en el trabajo computacional con complejos de los iones Ln^{3+} y de otros sistemas que contengan elementos pesados es el tratamiento adecuado de los efectos relativistas.^[294] La aproximación más utilizada para afrontar el tratamiento cuántico de los lantánidos es la del potencial de *core* efectivo relativista (RECP). En esta aproximación se lleva a cabo primeramente un cálculo Dirac-Fock con todos los electrones para cada tipo de átomo de la molécula, teniendo en cuenta los efectos relativistas. El resultado de este cálculo se emplea para deducir el potencial de *core* efectivo relativista o pseudopotencial para cada átomo. Seguidamente se realiza un cálculo Hartree-Fock molecular en el que solamente se tratan explícitamente los electrones de valencia de forma no relativista. Los efectos de los electrones del *core* se representan añadiendo un ECP relativista para cada átomo y su resultado se extiende a toda la molécula. En esta aproximación se presupone que los orbitales atómicos de capa interna no cambian significativamente cuando se pasa de átomos aislados a la molécula, ya que no están implicados en el enlace. Dicho de otro modo, los efectos relativistas se tienen en cuenta de forma implícita mediante un ajuste en el modelo de valencia del Hamiltoniano para los electrones del *core*.^[295] La aproximación del RECP también sirve para disminuir los requisitos computacionales de forma que los cálculos en complejos de iones Ln^{3+} relativamente grandes se hacen posibles. Para esta parte del

293 Petit, L.; Borel, A.; Daul, C.; Maldivi, P.; Adamo, C. A. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 7382.

294 Barysz, M.; Ishikawa, Y.; “*Relativistic Methods for Chemists*”, Springer, New York, **2010**.

295 Stoll, H.; Metz, B.; Dolg, M. *J. Comput. Chem.* **2002**, *23*, 767.

trabajo se utilizaron RECPs consistentes en energía y los conjuntos base asociados de Dolg y colaboradores,^[296-300] para los que se han desarrollado dos definiciones diferentes del core: i) “*core grande*”, en el que los electrones 4*f* están incluidos en el core; y ii) “*core pequeño*”, que trata los electrones de las capas cuatro, cinco y seis de forma explícita y, por tanto, incluye los electrones 4*f* en la capa de valencia. El uso de la aproximación de “*core grande*” para los RECPs (LCRECP) se ha justificado por el hecho de que los orbitales 4*f* no contribuyen significativamente al enlace químico debido a su limitada extensión radial comparada con las capas 5*d* y 6*s*. El uso de LCRECPs requiere un potencial separado para cada estado de oxidación del lantánido o subconfiguración 4*f* y en la práctica elimina la mayoría de las peculiaridades magnéticas y electrónicas de los lantánidos, haciendo imposible el modelado de procesos centrados en transiciones *f-f* y el tratamiento del acoplamiento espín-órbita. Sin embargo, esta aproximación evita muchas de las dificultades asociadas al tratamiento computacional de sistemas de capa abierta y, a pesar de su naturaleza aproximada, es una herramienta computacional útil que ha proporcionado buenos resultados en estudios centrándose en las características estructurales o en la estimación de energías relativas para los complejos de los lantánidos a nivel de HF y DFT.

En la parte final de esta Tesis Doctoral se ha estudiado la influencia de 15 funcionales de densidad de uso común, implementados en la mayor parte de los paquetes de programas utilizados para realizar cálculos DFT, en la determinación de las geometrías para una serie de complejos modelo sencillos con iones Ln³⁺. Como referencia para evaluar la calidad de las geometrías proporcionadas por cada funcional se utilizaron cálculos basados en la teoría de perturbaciones de segundo

296 Dolg, M.; Stoll, H.; Savin, A.; Preuss, H. *Theor. Chim. Acta* **1989**, 75, 173.

297 Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H. *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 1730.

298 Yang, J.; Dolg, M. *Theor. Chem. Acc.* **2005**, 113, 212.

299 Weigand, A.; Cao, X.; Yang, J.; Dolg, M. *Theor. Chem. Acc.* **2010**, 126, 117.

300 Huelsen, M.; Weigand, A.; Dolg, M. *Theor. Chem. Acc.* **2009**, 122, 23.

orden de Møller-Plesset (MP2).^[301] También se analizó el efecto en las geometrías calculadas de los conjuntos base utilizados para describir tanto al lantánido como a los átomos de los ligandos. Asimismo, se evaluó el efecto del disolvente (agua) en la geometría molecular utilizando el modelo de continuo polarizado (PCM). Finalmente, se analizó el efecto del funcional DFT y la inclusión de efectos del disolvente en las geometrías moleculares de diferentes complejos de Ln³⁺ relevantes para su aplicación práctica.

301 Møller, C.; Plesset, M. S.; *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618.

IV.2. METODOLOGÍA COMPUTACIONAL

Todos los cálculos se realizaron utilizando los paquetes de programas Gaussian 03 (Revisión C.01)^[302] y Gaussian 09 (Revisión A.02)^[303] empleándose los recursos computacionales del Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA). Como geometrías de partida se utilizaron modelos moleculares construidos con el programa GaussView^[304] empleando distancias y ángulos de enlace estándar. La naturaleza como mínimos locales de los puntos estacionarios calculados, y no como estados de transición, se confirmó mediante el análisis de frecuencias.

La optimización de las geometrías se realizó a los niveles HF, DFT y teoría de perturbación de segundo orden de Møller-Plesset (MP2). En estos cálculos se probaron diferentes funcionales utilizando aproximaciones LSDA (SVWN^[305,306] y

-
- 302 Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
- 303 Gaussian 09, Revision A.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, Jr., J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- 304 Gaussian, Inc. Pittsburgh, USA 2000-2003 Semichem, Inc.
- 305 Slater, J. C. *"The Self-Consistent Field for Molecular and Solids, Quantum Theory of Molecular and Solids, Vol. 4"*, McGraw-Hill, New York, **1974**.

SPL^[307]), GGA (BLYP^[308,309], G96LYP^[309-311] y mPWLYP^[309,312]), GGA híbridos (B3LYP^[309,313], BH&HLYP^[314] y B3PW91^[313,315]), meta GGA (BB95^[308,316], mPWB95^[310] y TPSS^[317]) y meta GGA híbridos (TPSSh^[317] y M06^[318]). Estas optimizaciones se realizaron sin ningún tipo de restricción relativa a la simetría de los complejos. Se usaron los valores que asigna el programa por defecto para la reja de integración (75 capas radiales y 302 puntos angulares) y el criterio de convergencia del cálculo de campo autoconsistente (10^{-8} hartree). Para el tratamiento computacional de los complejos de los Ln³⁺ y de otros sistemas que contengan elementos pesados es necesario un tratamiento adecuado de los efectos relativísticos.^[294] Para ello, se utilizó la aproximación de los Potenciales Efectivos del Core Relativísticos (RECP). En este trabajo se emplearon RECP consistentes en energía de Dolg y col^[296-300] y sus conjuntos base asociados. Como se comentó anteriormente, para estos RECP se desarrollaron dos definiciones del Core: **i)** “core grande” en el que los electrones 4f están incluidos en el core; y **ii)** “core pequeño” que trata de forma explícita a los electrones de las capas cuatro, cinco y seis.

Los efectos del disolvente (agua) se incluyeron empleando el modelo del continuo polarizado (PCM), en el que la cavidad del soluto se construye como un grupo de esferas centradas sobre átomos o grupos atómicos de radio apropiado. En

-
- 306 Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200.
307 Perdew, J. P.; Zunger, A. *Phys. Rev. B.* **1981**, *23*, 5048.
308 Becke, A. D. *Phys. Rev. A.* **1988**, *38*, 3098.
309 Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B.* **1988**, *37*, 785.
310 Gill, P. M. W. *Mol. Phys.* **1996**, *89*, 433.
311 Adamo, C.; Barone, V. *J. Comp. Chem.* **1998**, *19*, 418.
312 Adamo, C.; Barone, V. *J. Comp. Chem.* **1998**, *108*, 664.
313 Becke, A. D.; *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
314 Becke, A. D.; *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.
315 Perdew, J. P.; Burke, K.; Wang, Y. *Phys. Rev. B* **1996**, *54*, 16533.
316 Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 1040.
317 Tao, J. M.; Perdew, J. P.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 146401.
318 Zhao, Y.; Truhlar, D. G.; *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.

particular, se empleó la formulación de la ecuación integral del método PCM (IEFPCM), implementado en el paquete de programas Gaussian 09.^[319]

El propósito de este estudio es establecer un estándar de comparación para diferentes funcionales con el objetivo de encontrar aquellos que reproduzcan mejor las geometrías moleculares en disolución acuosa de los complejos de Ln^{3+} con relevancia en IRM. El tamaño relativamente grande de estos sistemas suele impedir su investigación con un coste computacional razonable usando la aproximación de “*core pequeño*” y conjuntos base extensos para los átomos del ligando. En este estudio se han utilizado los RECP de Dolg *et al.* y los conjuntos base de valencia [5s4p3d]-GTO para Eu, Gd y Tb,^[296] mientras que en la mayoría de los cálculos se utilizó el conjunto base 6-31G(d) para los átomos de C, H, N, O, F y P. Este conjunto base puede considerarse el conjunto base polarizado de calidad doble- ζ más grande que puede utilizarse de forma práctica en optimizaciones de geometría al nivel MP2 de los sistemas modelo planteados en este estudio. Con objeto de comprobar si la inclusión de los electrones 4*f* en el *core* constituye una aproximación razonable, se realizaron cálculos en modelos con Gd empleando el método de *core* pequeño. La inclusión de los electrones 4*f* en el conjunto de valencia hace que los sistemas que contienen Gd se tengan que tratar como sistemas de capa abierta. En consecuencia, en estos cálculos se consideró el estado de spin más alto como el estado fundamental (octuplete, 4*f*⁷). Debido a que las optimizaciones de geometría se llevaron a cabo utilizando un modelo sin restricciones, la contaminación de spin se evaluó por comparación de las diferencias esperadas entre $S(S+1)$ para el estado de spin asignado (15.75 para los complejos de Gd^{3+} estudiados aquí) y el valor real de $\langle S^2 \rangle$.^[320,321] Los resultados indican que la contaminación de spin es despreciable para todos los complejos estudiados. También se realizaron algunos cálculos utilizando diferentes conjuntos base para los átomos de los

319 Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999.

320 Stanton, J. F.; Gauss, J. *Adv. Chem. Phys.* **2003**, *125*, 101.

321 Montoya, A.; Truong, T. N.; Sarofim, A. F. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 6108.

ligandos (STO-3G, 3-21G, 6-311G, 6-311G(d), 6-311G(d,p), 6-311+G(d,p), cc-pVDZ y cc-pVTZ) en combinación con RECP de “*core grande*” para el lantánido y el funcional mPWB95. Para investigar sistemas modelo con átomos de fósforo en su estructura se emplearon conjuntos base que contienen funciones de polarización (6-311G(d), cc-pVDZ, 6-311G(d), 6-311G(d,p), cc-pVTZ).

Debido a la ausencia de datos experimentales fiables, los métodos computacionales *ab initio* sofisticados conocidos como de *función de onda* constituyen la única solución práctica como referencia para evaluar los resultados de otros métodos y conjuntos base.^[322] Sin embargo, el tamaño relativamente grande de los sistemas investigados y la progresión en el comportamiento de estos métodos con el tamaño impiden su aplicación con los recursos computacionales disponibles en la actualidad. Así, las geometrías obtenidas mediante cálculos HF y DFT se compararon con los resultados obtenidos para cálculos MP2/LCRECP/6-31G(d) como estándar. Para evaluar si los cálculos MP2/LCRECP/6-31G(d) pueden utilizarse como estándar para las geometrías obtenidas mediante cálculos DFT, se estableció en primer lugar la calidad de las estructuras obtenidas por este método para cuatro sistemas pequeños [(GdH₂O)³⁺, (GdNH₃)³⁺, (GdF)²⁺ y (GdO)⁺] frente a geometrías optimizadas al nivel QCISD/LCRECP/6-311G(d,p).^[323] La diferencia entre las distancias gadolinio-dador obtenidas de cálculos MP2/LCRECP/6-31G(d) y QCISD/LCRECP/6-311G(d,p) para estas cuatro moléculas se encuentra en el intervalo de 0.011-0.027 Å, correspondiendo la desviación más grande al (GdF)²⁺. A la vista de estos resultados podemos afirmar que las geometrías obtenidas mediante cálculos MP2/LCRECP/6-31G(d) pueden usarse como estándar frente a las estructuras optimizadas mediante cálculos DFT.

Las optimizaciones de geometría para los diferentes complejos de Ln³⁺ para los que se han publicado estructuras de rayos X se realizaron utilizando una

322 Ramachandran, B.; Kharidehal, P.; Pratt, L. M.; Voit, S.; Okeke, F. N.; Ewan, M. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 8423.

323 Pople, J. A.; Head-Gordon, M.; Raghavachari, K. *J. Chem. Phys.* **1987**, *87*, 5968.

combinación de conjuntos base LCRECP/6-31G(d) y los funcionales G96LYP, B3LYP, mPWB95 y TPSSh. Las optimizaciones de geometría en disolución acuosa para estos sistemas se realizaron a nivel mPWB95/LCRECP/6-31G(d). Las estructuras cristalinas de rayos X se utilizaron como geometrías de partida y los puntos estacionarios hallados en la superficie de energía potencial como resultado de las optimizaciones de geometría se caracterizaron mediante análisis de frecuencias.

IV.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.3.1. CÁLCULOS EN SISTEMAS MODELO

Con el objetivo de evaluar la eficiencia de diferentes funcionales de densidad para predecir las geometrías de los complejos de los Ln^{3+} en el campo de la imaginaria molecular, se investigaron las estructuras de diferentes sistemas modelo utilizando funcionales que utilizan las aproximaciones LSDA, GGA, híbrido-GGA, meta-GGA y meta-GGA híbrido. En estos cálculos se empleó el LCRECP para los lantánidos (Eu, Gd o Tb) y el conjunto base estándar 6-31G(d) para los átomos del ligando. Además, también se añadieron al estudio los funcionales CAM-B3LYP y wB97XD, que incluyen correcciones de largo alcance. Los sistemas modelo se escogieron para cubrir los arquetipos de enlace más comunes presentes en ligandos diseñados para la complejación estable de iones Ln^{3+} en disolución acuosa (**Figura IV.1**). Estos modelos incluyen unidades piridina (**py**),^[324] piridina-2-carboxilato (**py2COO**)^[325] y 2-2'-bipiridina (**bipy**)^[326] presentes en muchos ligandos utilizados para diseñar complejos luminiscentes de Eu^{3+} y Tb^{3+} ,^[327] unidades 1,2-dimetoxietano (**dme**),^[328] N^1,N^1,N^2,N^2 -tetrametiletano-1,2-diamina (**tmda**) y 2-metoxi- N,N -dimetiletanamina (**mdmea**) utilizadas en ligandos basados en aza- y oxazamacrociclos como los investigados en esta memoria, y estructuras 2-(dimetilamino)acetato (**dmaac**), ((dimetilacetamida)fosfonato (**dmaphos**) y 2-(dimetilamino)- N,N -dimetilacetamida (**dmadmam**) presentes en muchos ligandos basados en el *ciclen*.

324 Bonnet, C. S.; Buron, F.; Caille, F.; Shade, C. M.; Drahos, B.; Pellegatti, L.; Zhang, J.; Villette, S.; Helm, L.; Pichon, C.; *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1419.

325 Nonat, A. M.; Gateau, C.; Fries, P. H.; Helm, L.; Mazzanti, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, 2049.

326 Charbonnière J. L.; Weibel N.; Retailleau P.; Ziessel R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 346.

327 Bourdolle, A.; Allali, M.; Mulatier, J.-C.; Le Guennic, B.; Zwier, J. M.; Baldeck, P. L.; Bünzli, J.-C. G.; Andraud, C.; Lamarque, L.; Maury, O. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 4987.

328 Baisch, U.; Dell' Amico, D. B.; Calderazzo, F.; Conti, R.; Labella, L.; Marchetti, F.; Quadrelli, E. A. *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 1538.

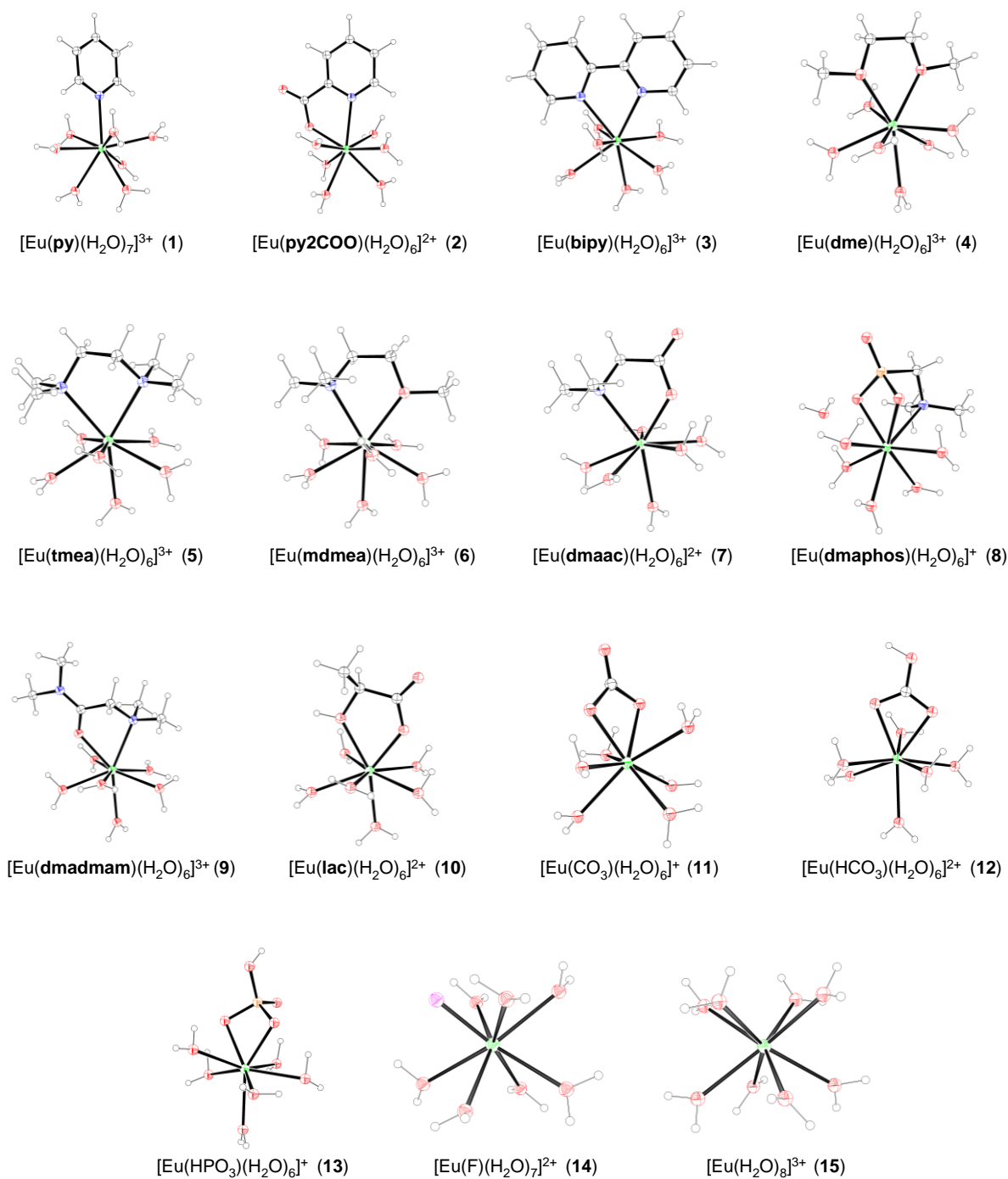


Figura IV.1. Geometrías de los sistemas modelo de Eu^{3+} optimizados al nivel MP2/LCRECP/6-31G(d).

Además de estos fragmentos se consideraron sistemas modelo conteniendo aniones de importancia biológica como lactato (**lac**), carbonato o fosfato.^[329] Finalmente, se consideró un sistema modelo conteniendo un anión fluoruro, ya que se une fuertemente con los lantánidos trivalentes.^[330]

Como se ha comentado sobradamente en esta Memoria los iones de Ln^{3+} en disolución acuosa muestran preferencia por números de coordinación elevados (normalmente 8-9). En el caso particular de los acuó iones de Ln^{3+} está generalmente aceptado que el número de moléculas de esfera interna en la primera esfera de coordinación de los acuó iones de Ln^{3+} asciende a 9 para los iones trivalentes más grandes y desciende a 8 a medida que el radio iónico decrece a lo largo de la serie.^[331,332] Así, en nuestros cálculos se añadieron moléculas de agua a los sistemas modelo para satisfacer un número de coordinación de 8. Para poder comparar resultados también se llevaron a cabo cálculos a nivel HF.

Las geometrías optimizadas a nivel MP2 (ver **Figura IV.1**), HF y DFT conducen a especies octacoordinadas para todos los sistemas modelo, excepto en el caso de $[\text{Ln}(\text{dmaphos})(\text{H}_2\text{O})_2]^+$ (**8**) para el que la molécula de agua es expulsada de la primera esfera de coordinación del ion metálico durante el proceso de optimización. Este hecho se debe, probablemente, al impedimento estérico que la unidad **dmaphos**²⁻, relativamente voluminosa, provoca alrededor del ion metálico. Como se esperaba, las geometrías optimizadas de los sistemas $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{O})_8]^{3+}$ presentan un entorno de coordinación de antiprisma cuadrado alrededor del ion metálico.^[332,333] Los ángulos de enlace en torno al ion metálico calculados a nivel de HF y DFT muestran un buen acuerdo con los obtenidos mediante cálculos MP2, con

329 Bruce, J. I.; Dickins, R. S.; Govenlock, L. J.; Gunnlaugsson, T.; Lopinski, S.; Lowe, M. P.; Parker, D.; Peacock, R. D.; Perry, J. J. B.; Aime, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9674.

330 Tripier, R.; Platas-Iglesias, C.; Boos, A.; Morfin, J. F.; Charbonnière, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *18*, 2735.

331 Cossy, C.; Helm, L.; Powell, D. H.; Merbach, A. E. *New J. Chem.* **1995**, *19*, 27.

332 Djanashvili, K.; Platas-Iglesias, C.; Peters, J. A. *Dalton Trans.* **2008**, 602.

333 Ciupka, J.; Cao-Dolg, X.; Wiebke, J.; Dolg, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 13215.

desviaciones menores a 2°. Por el contrario, sí se observaron diferencias importantes en las distancias de enlace del entorno de coordinación en función del modelo utilizado. El acuerdo entre las distancias de enlace obtenidas a nivel de HF y DFT con aquellas obtenidas utilizando la teoría MP2 se evaluó mediante el error medio absoluto (EMA), expresado como:

$$EMA = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |D_{MP2} - D_{DFT}| \quad (\text{Ec. IV.1})$$

donde D_{MP2} y D_{DFT} son las distancias calculadas a los niveles MP2 y DFT respectivamente. Los valores promedio de los EMA obtenidos para las geometrías optimizadas de los 15 sistemas modelo con Eu^{3+} investigados se muestran en la **Figura IV.2**. Se obtuvieron valores EMA similares para los casos análogos de Gd^{3+} y Tb^{3+} (**Figuras IV.3 y IV.4, Tabla IV.1**).

Tabla IV.1. Valores del Error Medio Absoluto (EMA, Å) de las distancias de enlace dador-Ln³⁺ para los sistemas (I-15).

Tipo	Funcional		Eu ³⁺	Gd ³⁺	Tb ³⁺
LSDA	SVWN	Ln-N	0.070	0.049	0.057
		Ln-O	0.069	0.063	0.070
		total	0.069	0.062	0.070
	SPL	Ln-N	0.065	0.041	0.061
		Ln-O	0.065	0.060	0.066
		total	0.065	0.058	0.066
GGA	BLYP	Ln-N	0.048	0.069	0.049
		Ln-O	0.026	0.040	0.029
		total	0.028	0.040	0.030
	G96LYP	Ln-N	0.057	0.079	0.057
		Ln-O	0.030	0.041	0.032
		total	0.032	0.043	0.034
	mPWLYP	Ln-N	0.056	0.062	0.039
		Ln-O	0.024	0.031	0.022
		total	0.026	0.033	0.024
Híbrido-GGA	B3LYP	Ln-N	0.032	0.050	0.028
		Ln-O	0.010	0.019	0.013
		total	0.011	0.022	0.014
	BH&HLYP	Ln-N	0.014	0.032	0.015
		Ln-O	0.010	0.006	0.012
		total	0.010	0.008	0.013
	B3PW91	Ln-N	0.015	0.034	0.016
		Ln-O	0.007	0.013	0.011
		total	0.008	0.014	0.011
Meta-GGA	BB95	Ln-N	0.005	0.026	0.005
		Ln-O	0.013	0.025	0.015
		total	0.012	0.025	0.015
	mPWB95	Ln-N	0.005	0.019	0.013
		Ln-O	0.007	0.019	0.017
		total	0.007	0.019	0.015
TPSS	Ln-N	0.011	0.030	0.011	
	Ln-O	0.008	0.013	0.013	
	total	0.008	0.014	0.013	
Meta-GGA híbrido	M06	Ln-N	0.013	0.012	0.015
		Ln-O	0.016	0.015	0.021
		total	0.016	0.015	0.021
	TPSSh	Ln-N	0.007	0.025	0.008
		Ln-O	0.009	0.009	0.015
		total	0.009	0.011	0.014
Con corrección de largo alcance	CAM-B3LYP	Ln-N	0.009	0.029	0.009
		Ln-O	0.017	0.013	0.018
		total	0.016	0.015	0.018
	wB97XD	Ln-N	0.009	0.016	0.008
		Ln-O	0.010	0.018	0.013
		total	0.010	0.014	0.013

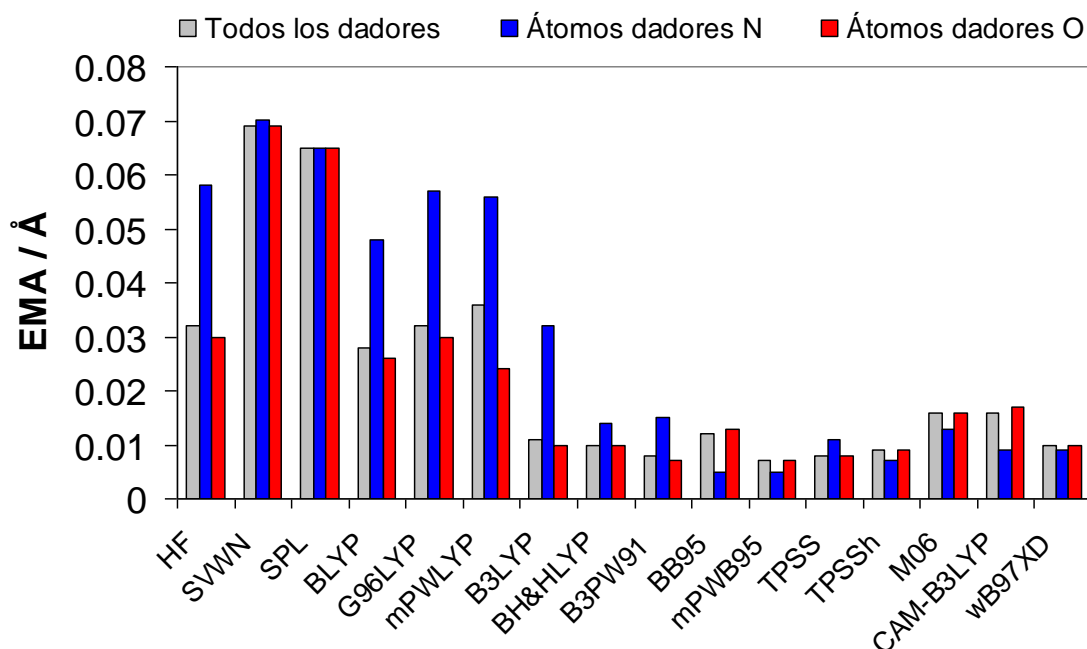


Figura IV.2. Valores de Error Medio Absoluto (EMA, Å) obtenidos para los sistemas modelo de Eu^{3+} (1-15) comparados con los obtenidos de los cálculos MP2/LCRECP/6-31G(d).

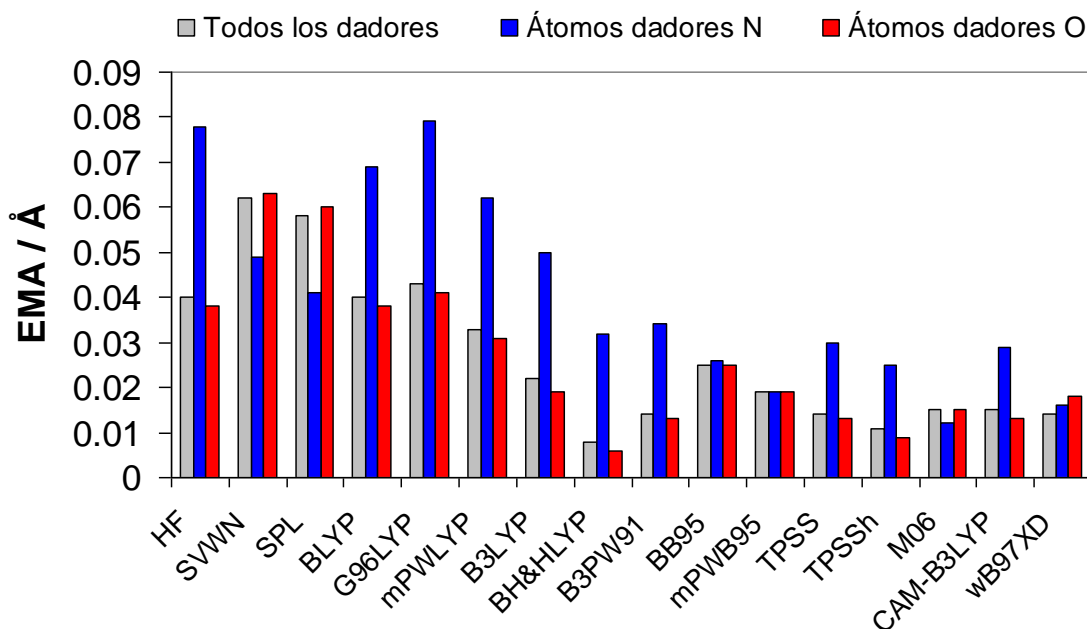


Figura IV.3. Valores de Error Medio Absoluto (EMA, Å) obtenidos para los sistemas modelo de Gd^{3+} (1-15) comparados con los obtenidos de los cálculos MP2/LCRECP/6-31G(d).

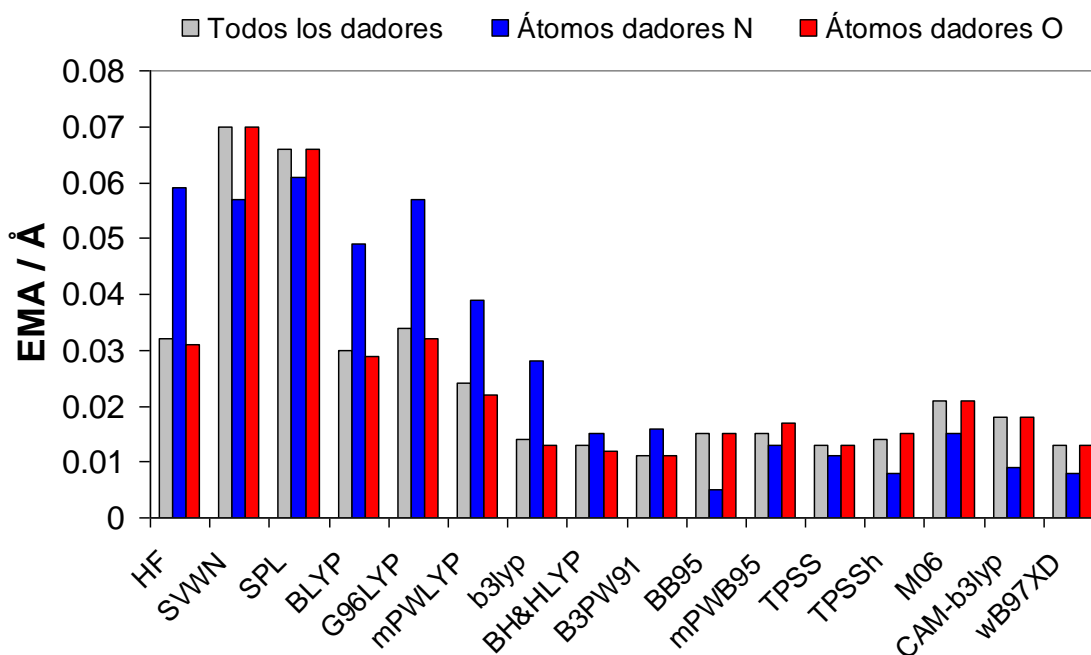


Figura IV.4. Valores de Error Medio Absoluto (EMA, Å) obtenidos para los sistemas modelo de Tb^{3+} (1-15) comparados con los obtenidos de los cálculos MP2/LCRECP/6-31G(d).

Los valores de EMA mostrados en la **Figura IV.2** indican que los funcionales de tipo LSDA (SVWN y SPL) proporcionan el peor acuerdo con las distancias obtenidas de los cálculos MP2, con elevadas desviaciones sobre los 0.06 Å. Además, tanto las distancias Eu-N como las distancias Eu-O presentan valores EMA muy similares. Por el contrario, se observa una mejora importante en el acuerdo entre las distancias de enlace DFT y MP2 cuando se usan funcionales GGA (BLYP, G96LYP o mPWLYP). Estos funcionales proporcionan factores de acuerdo similares a los de los cálculos HF, pero una inspección más exhaustiva de las distancias de enlace muestra que esta mejora afecta principalmente a las distancias de enlace Ln-O, mientras que las desviaciones observadas para distancias Ln-N siguen siendo excesivamente importantes (>0.04 Å). De los tres funcionales GGA estudiados, el funcional BLYP parece tener un comportamiento ligeramente mejor que los funcionales mPWLYP y G96LYP para los sistemas de Eu, mientras que

mPWLYP proporciona valores de EMA ligeramente inferiores para Gd y Tb. El uso de funcionales híbridos-GGA mejora todavía más el acuerdo con los cálculos MP2, particularmente en el caso de los funcionales BH&HLYP y B3PW91, que arrojan unos valores de EMA considerablemente menores que el popular B3LYP. Pero, incluso así, todos los funcionales GGA híbridos proporcionan distancias Ln-N considerablemente más largas que las obtenidas mediante cálculos MP2. El mejor acuerdo entre las geometrías optimizadas por DFT y aquellas obtenidas mediante cálculos MP2 lo proporcionan los funcionales meta-GGA y meta-GGA híbridos. Tomando los datos de Eu^{3+} , Gd^{3+} y Tb^{3+} en su conjunto podemos concluir que todos los funcionales meta-GGA y los meta-GGA híbridos estudiados (mPWB95, BB95, TPSS, TPSSh y M06) proporcionan resultados de una calidad similar, con desviaciones por debajo de los 0.02 Å para los complejos de Eu^{3+} y para Tb^{3+} y menores a 0.03 Å para los sistemas con Gd^{3+} . La utilización de funcionales con correcciones de largo alcance (CAM-B3LYP y wB97XD) no proporcionó un mejor acuerdo con los cálculos MP2 en comparación con los funcionales meta-GGA y meta-GGA híbridos.

Las distancias de enlace calculadas con diferentes funcionales para los sistemas representativos $[\text{Eu}(\text{tmea})(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ y $[\text{Eu}(\text{dmadmam})(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ se comparan con las distancias obtenidas por MP2 en la **Figura IV.5** La tendencia seguida por estas distancias de enlace se reproduce razonablemente bien con todos los funcionales estudiados. Sin embargo, el uso de funcionales LSDA proporciona distancias de enlace muy cortas, en consonancia con estudios previos que mostraron que estos funcionales tienden a subestimar las distancias de enlace.^[293,334] Por el contrario, los funcionales GGA como el G96LYP predicen distancias significativamente más largas que las obtenidas por MP2, una situación que también se ha observado para distancias Ln-N utilizando funcionales GGA y GGA híbridos.

334 Kvamme, B.; Wander, M. C. F.; Clark, A. E. *Int. J. Quant. Chem.* **2009**, *109*, 2474.

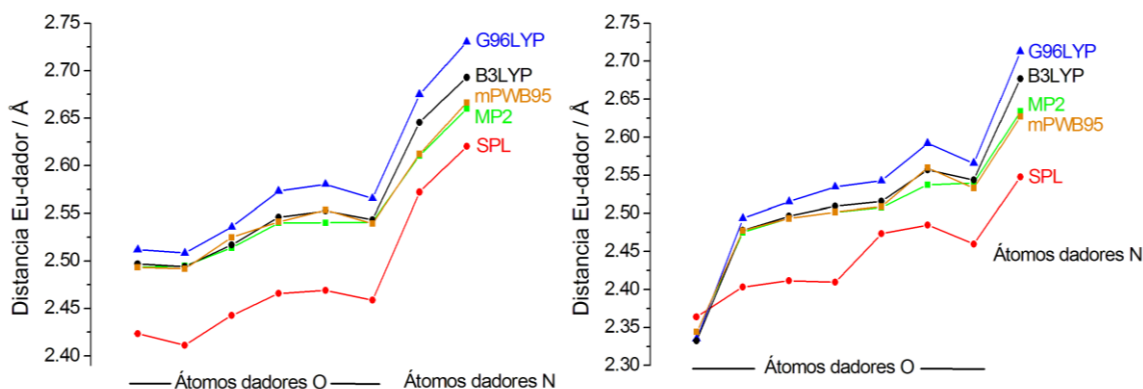


Figura IV.5. Distancias Eu-dador calculadas con diferentes funcionales comparadas con las obtenidas mediante cálculos MP2/LCRECP/6-31G(d) para $[Eu(tmea)(H_2O)_6]^{3+}$ (**5**), izquierda y $[Eu(dmadmam)(H_2O)_6]^{3+}$ (**9**), derecha.

Para entender las razones que subyacen detrás de estas importantes desviaciones de las distancias Ln-N calculadas con funcionales GGA y GGA híbridos en comparación con las distancias Ln-O, se realizaron estudios de la superficie de energía potencial para el sistema modelo (**7**) al nivel B3LYP/LCRECP/6-31G(d) (ver **Figura IV.6**). Los resultados muestran que la superficie de energía potencial generada al cambiar la distancia Eu-N presenta una curvatura poco pronunciada, mientras que la superficie de energía potencial obtenida al variar la distancia Eu-O presenta una curvatura mucho mayor. En consecuencia, la interacción más débil entre el ion lantánido y los átomos dadores de N proporciona una curva de energía potencial más plana que complica el problema de lograr una determinación precisa de las distancias Ln-N.^[335] Las curvas de energía potencial calculadas al nivel mPWB95/LCRECP/6-31G(d) son similares a las obtenidas con el funcional B3LYP, aunque el mínimo de energía para la variación de la distancia Ln-N está considerablemente desplazado hacia una distancia menor respecto al obtenido con los cálculos B3LYP.

335 Platas-Iglesias, C.; Vaiana, L.; Esteban-Gómez, D.; Avecilla, F.; Real, J. A.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 9704.

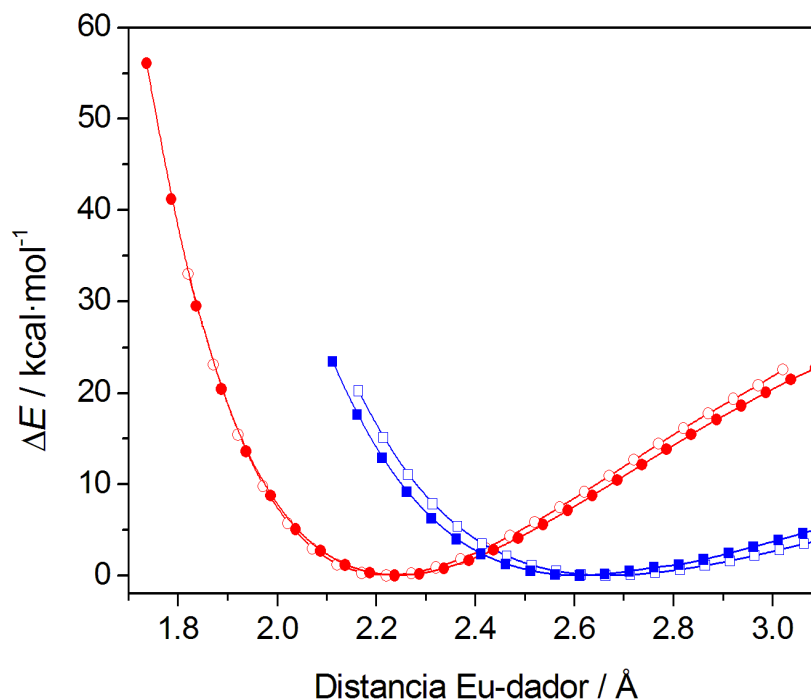


Figura IV.6. Superficies de energía potencial relajadas generadas para el sistema 7 variando las distancias Eu- $O_{\text{carboxilato}}$ (círculos) y las distancias Eu-N (cuadrados) al nivel B3LYP/LCRECP/6-31G(d) (símbolos huecos) y al nivel mPWB95/LCRECP/6-31G(d) (símbolos sólidos).

IV.3.2. DEPENDENCIA DE LAS GEOMETRÍAS CON DIFERENTES CONJUNTOS BASE

El efecto de los conjuntos base utilizados para describir los átomos de los ligandos se analizó llevando a cabo optimizaciones de geometría en los 15 sistemas modelo estudiados con el funcional meta GGA mPWB95. Los resultados más importantes se muestran en la **Figura IV.7**, que presenta los valores EMA obtenidos utilizando cálculos mPWB95/LCRECP/6-311+G(d,p) como estándar. Estos datos indican que los conjuntos base de calidad doble ζ que incluyen funciones de polarización (6-31G(d) y cc-pVDZ) y los de calidad triple- ζ polarizados (6-311G(d), 6-311G(d,p) y cc-pVTZ) proporcionan distancias de enlace del entorno de coordinación del metal muy similares, ascendiendo la desviación más grande,

comparada con los cálculos mPWB95/LCRECP/6-311+G(d,p), a 0.022 Å. Las distancias Eu-dador calculadas con conjuntos base no-polarizados (3-21G, 6-31G, 6-311G) son apreciablemente más cortas que las obtenidas por conjuntos base con funciones de polarización, siendo esto especialmente importante en el caso del conjunto base STO-3G.

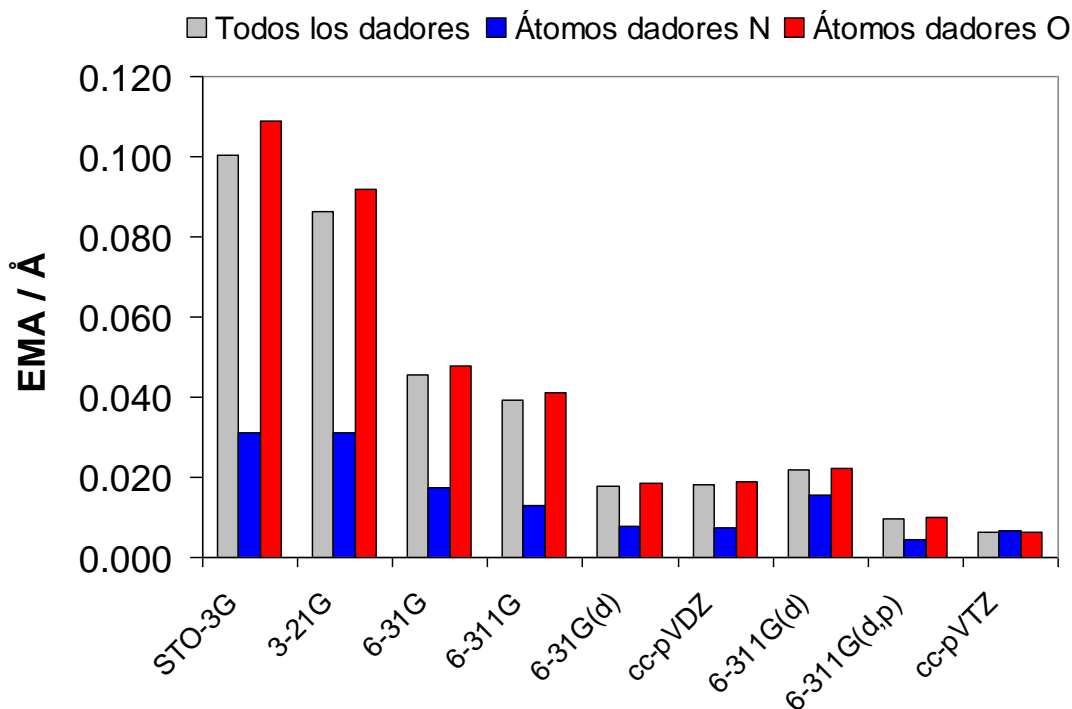


Figura IV.7. Valores de Error Medio Absoluto (EMA, Å) obtenidos para los sistemas modelo de Eu^{3+} (1-15) estudiados utilizando diferentes conjuntos base (mPWB95/LCRECP) comparados con los obtenidos mediante cálculos mPWB95/LCRECP/6-311G(d,p).

Este efecto se ha atribuido al uso de conjuntos base *desequilibrados* en cuanto a su tamaño, ya que el conjunto base utilizado para definir el átomo metálico tiene una calidad mucho mayor que el conjunto base STO-3G. Esto induce a los átomos dadores de los ligandos a usar las funciones base del metal, provocando un acortamiento de las distancias de enlace. De acuerdo con estos resultados, Simas *et al.* observaron que los cálculos a nivel HF/LCRECP/STO-3G proporcionaban

geometrías moleculares para complejos de Ln^{3+} con un acuerdo mejor con estructuras experimentales de rayos X que los cálculos análogos utilizando conjuntos base más grandes.^[336] Considerando los resultados presentados en esta sección este hecho puede atribuirse a la cancelación de dos efectos opuestos: el uso de conjuntos base desequilibrados (LCRECP/STO-3G), lo que resulta en un acortamiento de las distancias Ln-dador y la tendencia de los cálculos a nivel HF de sobreestimar las distancias Ln-dador, particularmente cuando se hallan presentes átomos de N.

Diferentes estudios computacionales han demostrado que los cálculos que utilizan la aproximación de “*core grande*” proporcionan distancias metal-dador más largas que los cálculos que incluyen los electrones $4f$ en el espacio de valencia.^[337,338] Teniendo en cuenta este hecho, se realizaron optimizaciones de los 15 sistemas modelo con Gd^{3+} a nivel mPWB95/SCRECP/6-31G(d). Sin embargo, las optimizaciones de geometría de los sistemas (13) y (15) con el SCRECP no alcanzaron los criterios de convergencia. Las distancias de enlace LCRECP obtenidas para los 13 sistemas modelo restantes se comparan con los cálculos obtenidos con la aproximación de “*core grande*” en la **Figura IV.8** y en la **Tabla IV.2**. Nuestros cálculos muestran que los cálculos SCRECP arrojan unas distancias Gd-dador más cortas que las obtenidas con LCRECP. Sin embargo, el acortamiento de las distancias es relativamente pequeño, ya que la contracción media de las distancias de enlace asciende a 0.033 Å para los 13 sistemas investigados. Este efecto es más importante para las distancias Gd-N que para las distancias Gd-O, que se acortan 0.042 Å y 0.028 Å respectivamente. Podemos concluir que el impacto en las geometrías al usar LCRECPs en lugar de los SCRECPs es relativamente pequeño en comparación con otros factores como por ejemplo, el funcional empleado.

336 Freire, R.O.; Rocha, G. B.; Simas, A. M. *J. Mol. Model* **2006**, *12*, 373.

337 Maron, L.; Eisestein, O.; *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 7140.

338 Guillaumont, D. J. *Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6893.

Tabla IV.2. Promedio de las distancias Gd-N y Gd-O (Å) obtenidas mediante el uso de cálculos mPWB95/SCRECP/6-31G(d) y mPWB95/LCRECP/6-31G(d)

Sistema	Gd-N (LC)	Gd-N (SC)	Gd-O (LC)	Gd-O (SC)
1	2.521	2.479	2.488	2.452
2	2.542	2.512	2.474	2.451
3	2.502	2.465	2.504	2.470
4	-	-	2.478	2.442
5	2.628	2.585	2.511	2.483
6	2.605	2.568	2.497	2.465
7	2.602	2.566	2.474	2.452
8	2.676	2.609	2.454	2.433
9	2.616	2.569	2.476	2.446
10	-	-	2.461	2.432
11	-	-	2.460	2.439
12	-	-	2.454	2.425
14	-	-	2.508	2.485

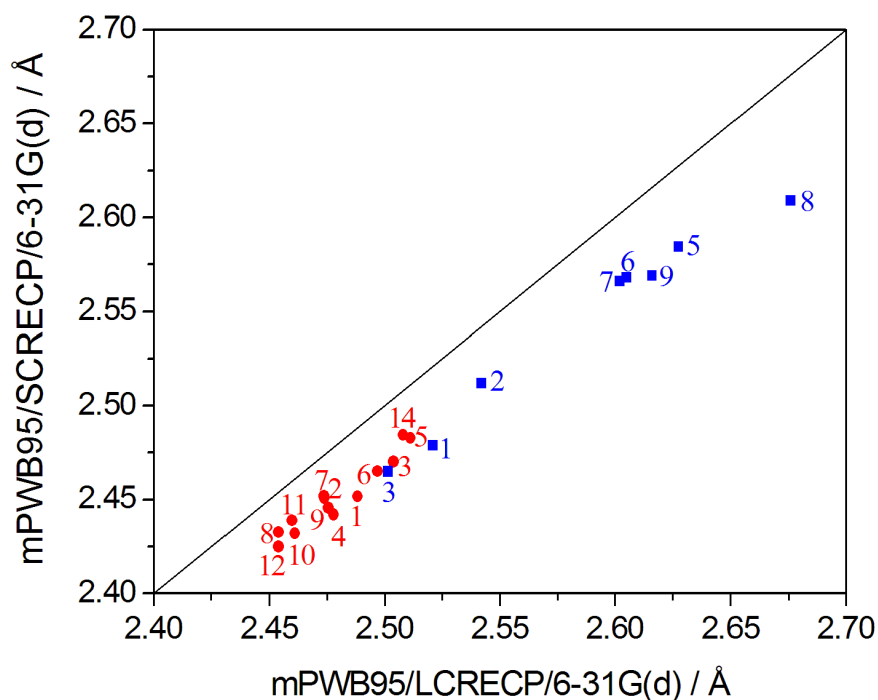


Figura IV.8. Comparación de las distancias Gd-dador (Å) obtenidas mediante cálculos con LCRECP y SCRECP y el funcional mPWB95. La línea sólida representa una relación 1:1 entre los dos conjuntos de datos. Los puntos bajo la línea indican que las distancias SCRECP son más cortas que las distancias LCRECP. Cuadrados: distancias Gd-N; círculos: distancias Gd-O

La estimación del tiempo de computación en el proceso de optimización de las geometrías para conjuntos base y funcionales diferentes depende de varios factores: **i)** el número de funciones base utilizadas; **ii)** el tiempo requerido para un ciclo de campo autoconsistente y el número de ciclos requeridos para la convergencia y **iii)** el número de geometrías intermedias necesario para para que la optimización completa. En el caso particular de los iones lantánidos, la inclusión de los electrones $4f$ en la capa de valencia aumenta el coste computacional de forma evidente e introduce algunas dificultades asociadas al tratamiento computacional de sistemas de capa abierta. Teniendo en cuenta esto, se ha estimado el tiempo requerido para un proceso de optimización de geometría como función del funcional de densidad utilizado, obtenida como la media del tiempo necesario para la optimización de los 15 sistemas modelo con Gd^{3+} estudiados en esta sección (**Tabla IV.3**).^[339] Además de los cálculos de tiempo relativo necesarios para las optimizaciones de geometría con la aproximación de “*core grande*”, se realizaron también cálculos con la aproximación de “*core pequeño*” con el funcional mPWB95 y se analizó también con este funcional el efecto en el tiempo de cálculo del conjunto base empleado para describir a los átomos de los ligandos.

Como se esperaba, los tiempos de cálculo determinados para los diferentes funcionales de densidad aumentan siguiendo la secuencia: LSDA < GGA < híbrido GGA < meta GGA < meta GGA híbrido. Sin embargo, el efecto del funcional empleado no es crítico en los tiempos de cálculo de la CPU. Una optimización de geometría con el funcional TPSSh suele consumir aproximadamente el doble de tiempo de cálculo que las optimizaciones con funcionales LSDA. Una comparación de los tiempos de cálculo necesarios para las optimizaciones de geometría con LCRECPs y con SCRECPs (en combinación con el funcional mPWB95 y el conjunto base 6-31G(d) para los átomos del ligando) muestra que las optimizaciones con SCRECPs consumen aproximadamente 15 veces más tiempo que sus análogas

339 Sousa, S. F.; Carvalho, E. S.; Ferreira, D. M.; Tavares, I. S.; Fernandes, P. A.; Ramos, M. J.; Gomes, J. A. N. F. *J. Comput. Chem.* **2009**, *30*, 2752.

con LCRECPs, y aproximadamente cuatro veces más tiempo que los cálculos MP2/LCRECP/6-31G(d). Respecto al efecto del conjunto base utilizado para definir los ligandos sobre los tiempos de cálculo de la CPU, el uso de los conjuntos base 6-31G(d), 6-311G(d), 6-311G(d,p) o cc-pVDZ requiere tiempos de cálculo similares. Así, estos conjuntos base, en conjunción con la aproximación de “*core grande*” parecen ofrecer un equilibrio adecuado entre precisión y coste computacional para la descripción de las geometrías moleculares de los complejos de los iones trivalentes de los lantánidos.

Tabla IV.3. *Tiempos relativos de cálculo promedio necesarios para completar el proceso de optimización de las geometrías en función del funcional de densidad y el conjunto base utilizado, normalizados para el número de ciclos del cálculo de campo autoconsistente y de etapas de optimización.*

Tipo	Funcional	LC/6-31G(d) ^[a]		mPWB95/LC ^[c]
LSDA	SVWN	1.2	STO-3G	0.37
	SPL	1.2	3-21G	0.44
GGA	BLYP	1.4	6-31G	0.53
	G96LYP	1.5	6-31G(d)	1.00
	mPWLYP	1.5	6-311G	0.95
GGA Híbrido	B3LYP	1.8	6-311G(d)	1.04
	BH&HLYP	1.7	6-311G(d,p)	1.30
	B3PW91	1.8	6-311+G(d,p)	2.67
Meta-GGA	BB95	2.1	cc-pVDZ	1.32
	mPWB95	1.6 /24.2 ^[b]	cc-pVTZ	5.95
	TPSS	2.2		
Meta-GGA híbrido	TPSSh	2.4		
MP2		6.8		

^[a] Se utilizó como referencia el tiempo de cálculo de al nivel HF/LCRECP/-31G(d).

^[b] Tiempo relativo de cálculo obtenido mediante mPWB95/SCRECP/6-31G(d).

^[c] Se utilizó como referencia el tiempo de cálculo al nivel mPWB95/LCRECP/6-31G(d).

IV.3.3. EXTRAPOLACIÓN AL CONJUNTO BASE COMPLETO

Los conjuntos base de Dunning constituyen una secuencia jerárquica que permite la extrapolación de la energía calculada al límite del conjunto base completo (CBC). Se realizaron cálculos de energía de punto único para cuatro sistemas seleccionados utilizando los conjuntos base cc-pVxZ ($x = D, T, Q, 5$ y en algunos casos 6) y aug-pVxZ ($x = D, T$ y en algunos casos Q). La extrapolación al límite CBC se logró ajustando los resultados a la siguiente función de tres parámetros:^[340]

$$Y(x) = Y(\infty) + A \exp(-x/B) \quad (\text{Ec. IV.2})$$

donde el valor extrapolado $Y(\infty)$ corresponde a la mejor estimación de la energía predicha para un conjunto base infinito y A y B son parámetros de ajuste. La energía de los sistemas modelo seleccionados también se extrapoló al límite MP2/CBS utilizando el sistema de extrapolación de Truhlar para los conjuntos base aug-cc-pVxZ ($x = D$ y T) de acuerdo a la siguiente ecuación:^[341]

$$E_{MP2/CBS}^{Truhlar} = \frac{3^\alpha}{3^\alpha - 2^\alpha} E_{HF/TZ} - \frac{2^\alpha}{3^\alpha - 2^\alpha} E_{HF/DZ} + \frac{3^\beta}{3^\beta - 2^\beta} E_{corr/TZ} - \frac{2^\beta}{3^\beta - 2^\beta} E_{corr/DZ} \quad (\text{Ec. IV.3})$$

donde los parámetros α y β tienen los valores de 4.93 y 2.13 y las energías $E_{corr/DZ}$ y $E_{corr/TZ}$ se obtuvieron de los cálculos MP2/aug-cc-pVDZ y MP2/aug-cc-pVTZ respectivamente.

En la **Figura IV.9** y en la **Tabla IV.4** se muestran las energías de los sistemas modelo (2), (4), (8) y (15) calculadas con diferentes funcionales de densidad (BHandHLYP, mPWB95, TPSSh y wB97XD) y los conjuntos base cc-pVxZ ($x = D, T, Q, 5$ y en algunos casos 6) y aug-pVxZ ($x = D, T$ y en algunos casos Q).

340 Kupka, T; Ruscic, B.; Botto, R. E.; *J. Phys. A* **2002**, *106*, 10396.

341 Truhlar, D. G.; *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *294*, 45.

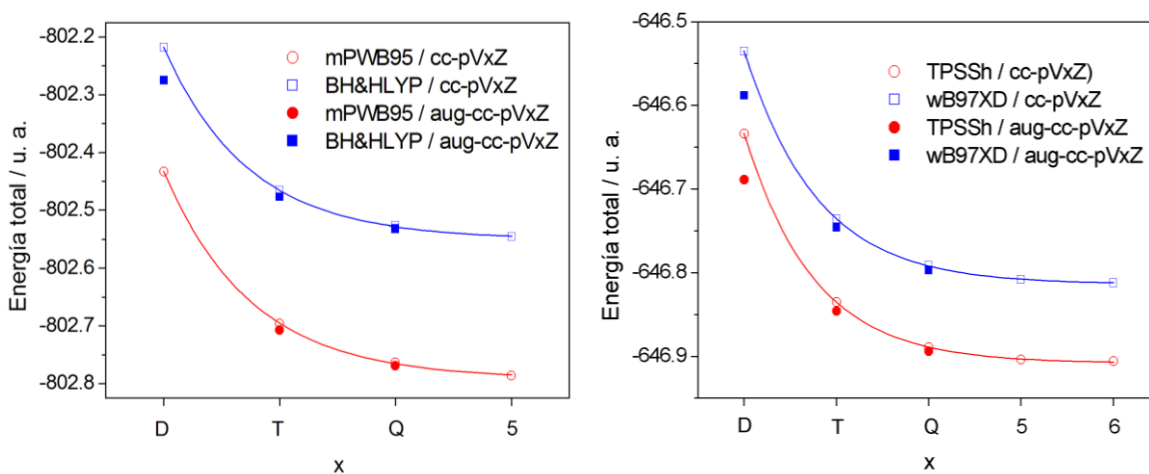


Figura IV.9. Energías DFT totales para los sistemas de Gd^{3+} (4), izquierda, y (15), derecha, obtenidas con diferentes conjuntos base. Las líneas sólidas representan el ajuste de los datos de acuerdo con la **Ecuación IV.2**.

Las energías obtenidas con la familia del conjunto base aug-cc-pVxZ son menores que las obtenidas con los conjuntos base correspondientes sin funciones difusas.^[340] Las diferencias en energía para los dos tipos de conjuntos base son grandes para conjuntos base de calidad doble- ζ , pero disminuyen con el uso de conjuntos base de calidad cuádruple- ζ . Los ajustes de mínimos cuadrados, obtenidos del análisis de los datos obtenidos con la familia de conjuntos base cc-pVxZ de acuerdo con la **Ecuación IV.2**, proporciona coeficientes de correlación excelentes (>0.9999). Todos los funcionales estudiados proporcionan tendencias de energía similares al aumentar el tamaño y la calidad del conjunto base. Los resultados mostrados en la **Tabla IV.4** indican una convergencia relativamente rápida de las energías calculadas con el límite de conjunto base completo, con desviaciones menores de 0.12, 0.11, 0.04 y 0.008 hartree para los conjuntos base cc-pVTZ, aug-cc-pVTZ, cc-pVQZ y cc-pV5Z respectivamente.

Tabla IV.4. Energías electrónicas absolutas para los sistemas (2), (4), (8) y (15) con Gd^{3+} calculados con diferentes funcionales de densidad y los conjuntos base LCRECP/aug-cc-pVXZ ($X = 2-4$) y LCRECP/cc-pVXZ ($X = 2-6$) y valores de $Y(\infty)$ obtenidos mediante el ajuste de los datos de cc-pVXZ a la **Ecuación IV.2**.

Funcional	Conjunto Base	(2)	(4)	(8)	(15)
BH&HLYP	cc-pVDZ	-930.0270	-802.2183	-1235.0547	[a]
	cc-pVTZ	-930.2958	-802.4656	-1235.3883	[a]
	cc-pVQZ	-930.3659	-802.5272	-1235.4716	[a]
	cc-pV5Z	-930.3854	-802.5450	-1235.5004	[a]
	aug-cc-pVDZ	-930.0886	-802.2745	-1235.1382	[a]
	aug-cc-pVTZ	-930.3078	-802.4766	-1235.4034	[a]
	aug-cc-pVQZ	[a]	-802.5324	[a]	[a]
	$Y(\infty)$	-930.3917	-802.5496	-1235.5066	[a]
mPWB95	cc-pVDZ	-930.3495	-802.4335	-1158.9592	-646.4948
	cc-pVTZ	-930.6271	-802.6959	-1159.2668	-646.7150
	cc-pVQZ	-930.7042	-802.7632	-1159.3480	-646.7711
	cc-pV5Z	-930.7298	-802.7855	-1159.3824	-646.7893
	cc-pV6Z	[a]	[a]	[a]	-646.7933
	aug-cc-pVDZ	[a]	[a]	-1159.0433	[a]
	aug-cc-pVTZ	-930.6410	-802.7074	-1159.2824	-646.7254
	aug-cc-pVQZ	-930.7110	-802.7692	-1159.3557	-646.7762
$Y(\infty)$	-930.7380	-802.7914	-1159.3897	-646.7944	
TPSSh	cc-pVDZ	-930.5711	-802.6879	-1235.5984	-646.6344
	cc-pVTZ	-930.8277	-802.9250	-1235.9121	-646.8353
	cc-pVQZ	-930.8996	-802.9881	-1235.9959	-646.8890
	cc-pV5Z	-930.9187	-803.0058	[a]	-646.9037
	cc-pV6Z	[a]	[a]	[a]	-646.9064
	aug-cc-pVDZ	-930.6315	-802.7436	-1235.6778	-646.6889
	aug-cc-pVTZ	-930.8406	-802.9366	-1235.9284	-646.8462
	aug-cc-pVQZ	[a]	[a]	[a]	-646.8937
$Y(\infty)$	-930.9266	-803.0119	-1236.0265	-646.9083	
wB97XD	cc-pVDZ	-930.3337	-802.5161	-1158.9313	-646.5350
	cc-pVTZ	-930.5932	-802.7563	-1159.2220	-646.7359
	cc-pVQZ	-930.6668	-802.8216	-1159.3004	-646.7911
	cc-pV5Z	-930.6895	-802.8418	-1159.3304	-646.8076
	cc-pV6Z	[a]	[a]	[a]	-646.8119
	aug-cc-pVDZ	-930.3931	-802.5710	-1159.0013	-646.5882
	aug-cc-pVTZ	-930.6058	-802.7680	-1159.2361	-646.7464
	aug-cc-pVQZ	[a]	-802.8282	-1159.3304	-646.7970
$Y(\infty)$	-930.6978	-802.8483	-1159.3379	-646.8137	

^[a] No se ha calculado.

Tabla IV.5. Energías electrónicas absolutas calculadas a los niveles teóricos HF/LCRECP/aug-cc-pVXZ y MP2/LCRECP/aug-cc-pVXZ ($X = 2$ y 3) y valores de energía al nivel MP2/CBC obtenidos usando el sistema de extrapolación de Truhlar para los sistemas (2), (4) y (15) con Gd^{3+} .

	HF, x = 2	HF, x = 3	MP2, x = 2	MP2, x = 3	MP2/CBS
2	-925.3167	-925.5226	-928.1771	-928.9787	-929.4453
4	-798.1245	-798.3139	-800.6037	-801.3240	-801.7406
15	-643.1712	-643.3214	-645.0846	-645.6340	-645.9485

Las energías para los sistemas de Gd^{3+} (2), (4) y (15) también se extrapolaron al límite CBC/MP2 utilizando el sistema de extrapolación de Truhlar. Las energías absolutas calculadas los niveles teóricos HF/aug-cc-pVXZ ($X = D, T$) y MP2/aug-cc-pVXZ ($X = D, T$) se dan en la **Tabla IV.5**. La comparación entre las energías calculadas por MP2/aug-cc-pVTZ y los valores extrapolados al límite CBC muestran que la máxima diferencia está por debajo 0.45 hartrees mientras que la máxima diferencia entre los valores obtenidos con el conjunto doble- ζ y los valores extrapolados es de 1.26 hartree. Recientemente se han observado diferencias similares entre valores extrapolados por CBC y energías obtenidas por MP2/aug-cc-pVXZ ($X = D, T$).^[342] Los resultados mostrados en las **Tablas IV.4** y **IV.5** apuntan a una convergencia mucho más rápida de las energías DFT con el límite CBC al aumentar el tamaño y la calidad del conjunto base en comparación con las obtenidas mediante cálculos MP2.

IV.3.4. EFECTOS DEL DISOLVENTE

Los efectos del disolvente (agua) en la geometría molecular de los 15 sistemas modelo de Eu^{3+} se evaluaron a nivel mPWB95/SCRECP/6-31G(d) con el apoyo del modelo IEFPCM. Desafortunadamente, la optimización de la geometría

342 Bras, N. F.; Pérez, M. A. S.; Fernandes, P. A.; Silva, P. J.; Ramos, M. J. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, 7, 3898.

en disolución acuosa del sistema (**14**) no alcanzó la convergencia.^[343] Las distancias medias Eu-N y Eu-O calculadas en fase gas y en disolución para los 14 sistemas restantes están representadas en la **Figura IV.10** (ver también **Tabla IV.6**). Los resultados muestran que la inclusión de efectos del disolvente tiene un efecto relativamente pequeño en la mayoría de distancias Eu-O mientras que sí se observan efectos más importantes en las distancias Eu-N. De hecho, todas las distancias Eu-N sufren un importante alargamiento tras la inclusión de los efectos del disolvente (0.027-0.067 Å). El efecto que tiene la inclusión del disolvente en las distancias Eu-N puede relacionarse, de nuevo, a la poca curvatura en la superficie de energía-potencial, y refleja la importancia de incluir los efectos del disolvente para obtener una descripción más adecuada de los complejos de los iones Ln^{3+} en agua.

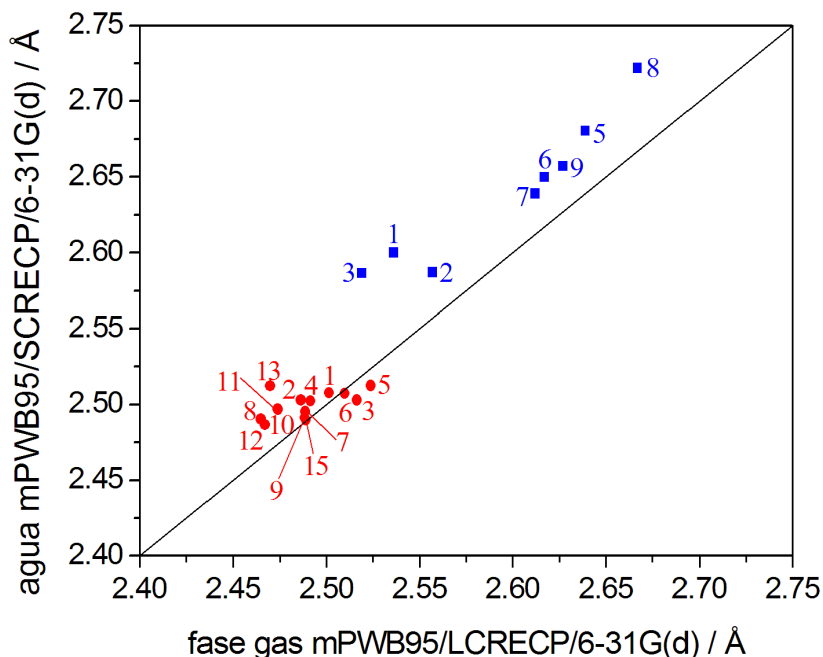


Figura IV.10. Comparación de las distancias Eu-dador (Å) al nivel *mPWB95/SCRECP/6-31G(d)* en fase gas y en disolución acuosa. La línea sólida representa una relación 1:1 entre los dos conjuntos de datos. Los puntos sobre la línea indican que las distancias Ln-dador son más largas en disolución que en fase gas. Cuadrados: distancias Eu-N; círculos: distancias Eu-O.

343 Li. H.; Jensen, J. H., *J. Comput. Chem.* **2004**, 25, 1449.

Tabla IV.6. Distancias promedio Eu-N y Eu-O (Å) obtenidas al nivel mPWB95/SCRECP/6-31G(d) en fase gas y en disolución acuosa.

Sistema	Eu-N (fase gas)	Eu-N (agua)	Eu-O (fase gas)	Eu-O (agua)
1	2.536	2.600	2.501	2.508
2	2.557	2.587	2.486	2.503
3	2.519	2.586	2.516	2.503
4	-	-	2.592	2.502
5	2.639	2.681	2.524	2.513
6	2.617	2.650	2.510	2.507
7	2.612	2.639	2.489	2.495
8	2.667	2.722	2.465	2.490
9	2.627	2.657	2.488	2.491
10	-	-	2.474	2.497
11	-	-	2.474	2.497
12	-	-	2.467	2.487
13	-	-	2.470	2.512
15	-	-	2.489	2.490

IV.3.5. CÁLCULOS EN COMPLEJOS MÁS GRANDES

Con el objetivo de evaluar el efecto de los funcionales de densidad en las geometrías de equilibrio en complejos de los lantánidos más grandes que nuestros 15 sistemas modelo, se llevaron a cabo las optimizaciones de geometría completas de los sistemas $[\text{Gd}(\mathbf{16})(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$, $[\text{Eu}(\mathbf{17})(\text{H}_2\text{O})]^-$, $[\text{Eu}(\mathbf{18})(\text{H}_2\text{O})]^-$, $[\text{Gd}(\mathbf{19})(\text{H}_2\text{O})]$, $[\text{Gd}(\mathbf{20})]$, $[\text{Eu}(\mathbf{21})]^{3-}$, y $[\text{Gd}(\mathbf{22})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ utilizando los funcionales G96LYP, B3LYP, mPWB95 y TPSSh y el conjunto base LCRECP/6-31G(d) (ver **Figura IV.11**). Las estructuras de rayos X de estos sistemas están publicadas y se utilizaron como geometrías de partida para las optimizaciones.^[344-350]

344 Barge, A.; Botta, M.; Parker, D.; Puschmann, H. *Chem. Commun.* **2003**, 12, 1386.

345 Howard, J. A. K.; Kenwright, A. M.; Moloney, J. M.; Parker, D.; Woods, M.; Por, M.; Navet, M.; Rousseau, O. *Chem. Commun.* **1998**, 13, 1381.

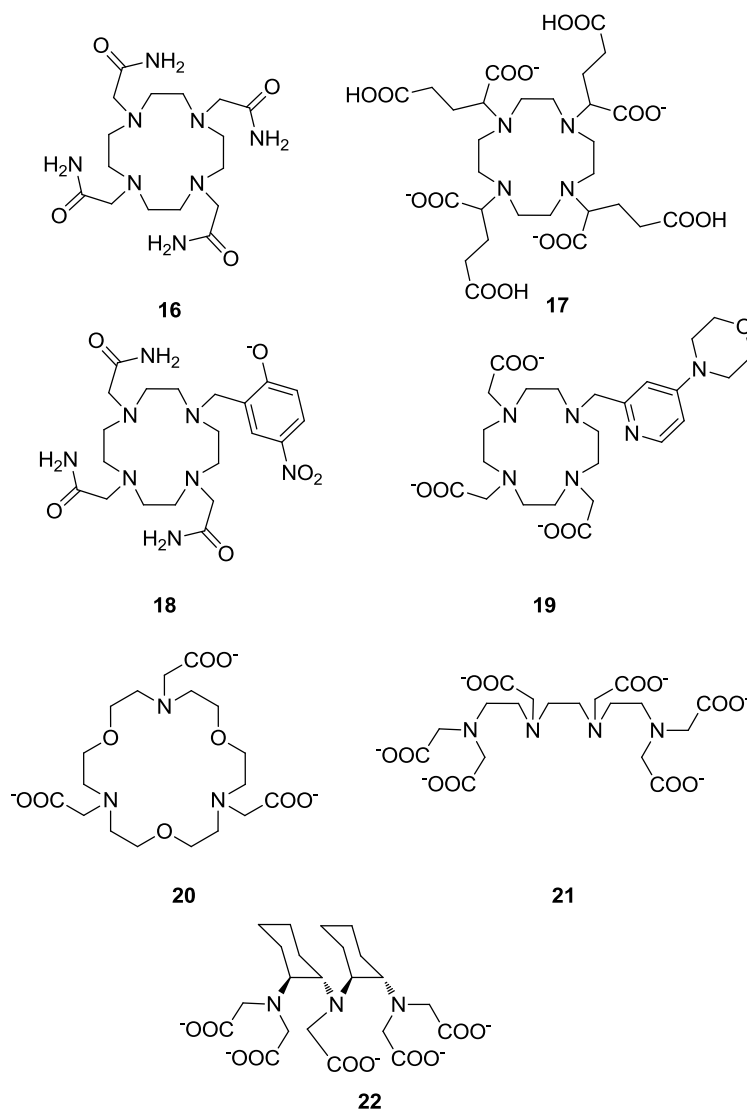


Figura IV.11. Ligandos macrocíclicos y no-macrocíclicos para la complejación con Ln^{3+} .

- 346 Woods, M.; Kiefer, G. E.; Bott, S.; Castillo-Muzquiz, A.; Eshelbrenner, C.; Michaudet, L.; McMillan, K.; Mudigunda, S. D. K.; Ogrin, D.; Tirscó, G.; Zhang, S.; Zhao, P.; Sherry, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9248.
- 347 Aime, S.; Batsanov, A. S.; Botta, M.; Howard, J. A. K.; Lowe, M. P.; Parker, D. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 669.
- 348 Chen, D.; Squattrito, P. J.; Martell, A. E.; Clearfield, A. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 4366.
- 349 Wang, J.; Zhang, X. D.; Jia, W. G.; Zhang, Y.; Liu, Z. R. *Russ. J. Coord. Chem.* **2004**, *30*, 130.
- 350 Caulfield, T. J.; Guo, P.; Illig, C. R.; Kellar, K. E.; Liversidge, E.; Shen, J.; Wellons, J.; Ladd, D.; Peltier, N.; Toner, J. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1657.

Los ligandos (**16**) a (**20**) están basados en plataformas macrocíclicas mientras que los sistemas (**21**) y (**22**) son ligandos no-macrocíclicos. Adicionalmente también se evaluaron los efectos del disolvente en las geometrías optimizadas de estos sistemas al nivel mPWB95/LCRECP/6-31G(d). Los resultados se muestran en la **Tabla IV.7**, mientras que los casos representativos ($[\text{Eu}(\mathbf{17})(\text{H}_2\text{O})]^-$ y $[\text{Eu}(\mathbf{21})]^{3-}$) y se muestran en la **Figura IV.12**.

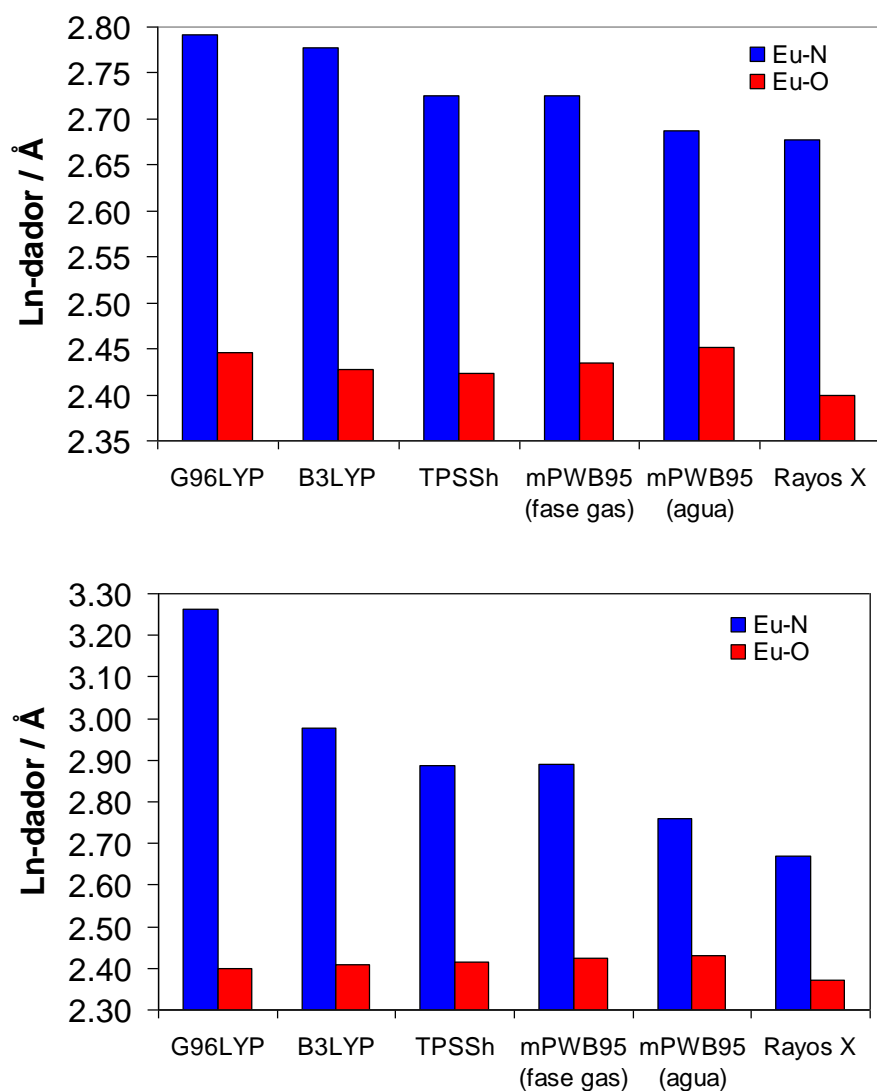


Figura IV.12. Distancias promedio Ln-dador (Å) obtenidas para $[\text{Eu}(\mathbf{17})(\text{H}_2\text{O})]^-$ (arriba) y $[\text{Eu}(\mathbf{21})]^{3-}$ (abajo) empleando diferentes funcionales de densidad y los valores experimentales correspondientes observados en estado sólido. Azul: distancias Eu-N; Rojo: distancias Eu-O.

Los resultados están de acuerdo con los obtenidos para los cálculos realizados en los sistemas modelo (1) a (15), ya que los funcionales TPSSh y mPWB95 proporcionan distancias de enlace muy similares para el entorno de coordinación del metal, mientras que los funcionales G96LYP y B3LYP proporcionan distancias Ln-N sustancialmente mayores. La sobreestimación de las distancias Ln-N con el funcional B3LYP en comparación con los funcionales mPWB95 y TPSSh es particularmente importante en el caso de [Eu(21)]³⁺, probablemente como consecuencia de la menor rigidez del ligando en comparación con los ligandos macrocíclicos (16) a (20) y el ligando no-macrocíclico que contiene unidades ciclohexilo (22). Por el contrario, los cuatro funcionales proporcionan distancias Ln-O bastante similares. La introducción de los efectos del disolvente con el modelo IEFPCM provoca un importante acortamiento de las distancias Ln-N (entre 0.017-0.13 Å) mientras que las distancias Ln-O sufren solo un ligero incremento (entre 0.003-0.040 Å).

Tabla IV.7. Distancias de enlace promedio Ln-N y Ln-O (Å) obtenidas para los complejos con los ligandos (16) a (22).

		G96LYP	B3LYP	TPSSh	mPWB95 (vacío)	mPWB95 (disolución)	Rayos X
16	Ln-N	2.759	2.743	2.699	2.705	2.667	2.644
	Ln-O	2.453	2.433	2.427	2.439	2.442	2.391
17	Ln-N	2.792	2.777	2.725	2.725	2.687	2.677
	Ln-O	2.446	2.428	2.424	2.434	2.452	2.400
18	Ln-N	2.834	2.784	2.754	2.759	2.708	2.703
	Ln-O	2.457	2.438	2.433	2.447	2.453	2.380
19	Ln-N	2.759	2.732	2.684	2.685	2.653	2.639
	Ln-O	2.453	2.388	2.385	2.390	2.430	2.377
20	Ln-N	2.757	2.732	2.706	2.719	2.702	2.657
	Ln-O	2.477	2.463	2.441	2.449	2.467	2.427
21	Ln-N	3.263	2.977	2.886	2.890	2.760	2.671
	Ln-O	2.399	2.410	2.415	2.424	2.430	2.371
22	Ln-N	2.753	2.744	2.689	2.702	2.650	2.709
	Ln-O	2.486	2.464	2.459	2.466	2.469	2.393

Estos datos están de acuerdo con investigaciones previas en poliaminocarboxilatos, en las que se demostró que la inclusión de los efectos del disolvente provoca un acortamiento importante de las distancias Ln-N.^[351,352] Como tendencia general, las distancias Ln-N calculadas en disolución están más próximas a las distancias observadas en estructuras de rayos X que a las estructuras obtenidas en fase gas. Aunque las distancias en estado sólido pueden diferir de las distancias reales en disolución, estos resultados muestran que las distancias Ln-N se acortan en fases condensadas comparadas con la fase gas. Este efecto puede atribuíse parcialmente a la mayor fortaleza del enlace de los átomos dadores cargados negativamente del ligando en la fase gas. La introducción del efecto del disolvente debilita los enlaces Ln-O, lo que resulta en el acortamiento asociado de las distancias de enlace Ln-N.^[353]

351 Cosentino, U.; Villa, A.; Pitea, D.; Moro, G.; Barone, V.; Maiocchi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4901.

352 Platas-Iglesias, C.; Mato-Iglesias, M.; Djanashvili, K.; Muller, R. N.; Vander Elst, L.; Peters, J. A.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3579.

353 Hocking, R. K.; Deeth, R. J.; Hambley, T. W. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 8238.

IV.4. CONCLUSIONES

Tras el estudio y evaluación de los 15 funcionales utilizados para las optimizaciones de geometría de los 15 sistemas estudiados se puede afirmar que los funcionales meta-GGA como el mPWB95, BB95 y TPSS así como los meta-GGA híbridos TPSSh y M06, tienen un rendimiento netamente superior respecto a los funcionales GGA y GGA híbridos. Los funcionales GGA híbridos BHandHLYP y B3PW91 también proporcionan resultados razonablemente buenos y tienen un rendimiento superior al B3LYP. Por su parte, los funcionales basados en la aproximación LSDA y los funcionales GGA no deberían utilizarse para obtener geometrías precisas para los complejos de los iones Ln^{3+} . Los cálculos realizados en complejos de los iones Ln^{3+} con poliaminocarboxilatos, tanto con ligandos macrocíclicos como acíclicos confirman estos resultados. El uso de LCRECPs de la familia de Stuttgart proporcionan distancias Ln^{3+} -dador más largas que la aproximación del SCRECP. Sin embargo, el acortamiento de las distancias es relativamente pequeño, ya que la contracción media de las distancias de enlace asciende tan solo 0.033 Å para los sistemas estudiados. Teniendo en cuenta el elevado coste computacional de los cálculos con SCRECP y el tamaño relativamente grande de los sistemas estudiados en aplicaciones bioanalíticas y biomédicas, la aproximación de core grande parece ser la opción más práctica y viable para calcular las geometrías de este tipo de sistemas. Respecto a los conjuntos base utilizados para la descripción de los ligandos, los conjuntos base de doble- ζ o triple- ζ como el 6-31G(d), 6-311G(d), 6-311G(d,p) y cc-pVDZ ofrecen un balance adecuado entre precisión y coste computacional.

La elección de las geometrías MP2/LCRECP/6-31G(d) como estándar de comparación es criticable, ya que existen funcionales DFT más precisos que el método MP2.^[320] Sin embargo, es muy improbable que el rendimiento relativo de los funcionales estudiados cambiase significativamente por la elección de un estándar diferente. Finalmente, todos los cálculos realizados mostraron la

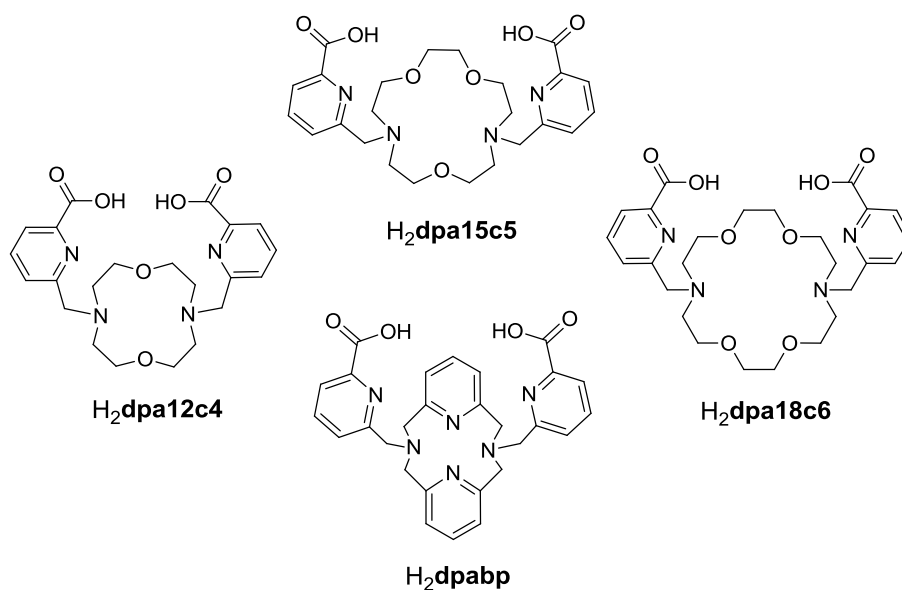
importancia de incluir los efectos del disolvente para obtener una descripción más adecuada de las estructuras de los complejos de los Ln^{3+} en disolución.

Parte de los resultados recogidos en este capítulo han dado lugar un artículo de investigación publicado en una revista de ámbito internacional:

- “*Density functional dependence of molecular geometries in lanthanide (III) complexes relevant to bioanalytical and biomedical applications*”, Roca-Sabio, A.; Regueiro-Figueroa, M.; Esteban-Gómez, D.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C. *Comp. Theor. Chem.* **2012**, 999, 93.

V. CONCLUSIONES GLOBALES

En la presente Tesis Doctoral se ha pretendido profundizar en la *Química de Coordinación de Lantánidos* en disolución acuosa con ligandos de tipo macrocíclico, teniendo presente un doble punto de mira: **i)** el desarrollo de nuevos sistemas con aplicación como agentes de contraste en IRM, y **ii)** el desarrollo de receptores selectivos para los iones lantánidos con aplicación en su separación. Los ligandos que se proponen, estructuralmente pertenecientes a la clase de los *éteres lariat*, incorporan grupos 6-metilpicolinato que se sabe que coordinan fuertemente a los iones lantánidos y que aumentan la solubilidad en agua de los complejos que forman:



N,N'-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-1,7-diaza-12-corona-4 (**H₂dpa12c4**),
N,N'-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-1,7-diaza-15-corona-5 (**H₂dpa15c5**),
N,N'-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-1,10-diaza-18-corona-6 (**H₂dpa18c6**) y
N,N'-Bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-2,11-diaza[3,3](2,6)piridinofano (**H₂dpabp**).

Modular las características de los receptores macrocíclicos para poder obtener diferentes funcionalidades y aplicaciones prácticas es, en la actualidad, un desafío complejo y difícil. Hay múltiples factores que influyen en las propiedades de los ligandos y que van desde la naturaleza de los átomos dadores al número de moléculas de disolvente coordinadas al ion central. Evidentemente, los requisitos

para diferentes aplicaciones varían sustancialmente de unas a otras. Así, para la obtención de agentes de contraste para RMI se necesitan sistemas termodinámicamente estables, con cinética de disociación lenta, solubles en agua, activos a pH fisiológico y con al menos una molécula de agua coordinada. Sin embargo, para la separación selectiva de iones lantánidos, los factores más importantes son la estructura del macrociclo, la naturaleza de los dadores y la adecuación de los centros de enlace y su geometría con los distintos lantánidos, atendiendo a su variabilidad en el radio iónico. Ambas aplicaciones difieren bastante en sus requerimientos para obtener sistemas con aplicaciones potenciales. Sin embargo, en este trabajo se ha logrado diseñar ligandos a medida ajustando el tamaño y la flexibilidad de la cavidad para satisfacer unas u otras premisas.

Los cuatro receptores macrocíclicos estudiados, **dpa12c4**²⁻, **dpa15c5**²⁻, **dpa18c6**²⁻ y **dpabp**²⁻, forman complejos termodinámicamente estables con los iones trivalentes de los lantánidos en disolución acuosa, de fórmulas: $[\text{Ln}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$, $[\text{Ln}(\mathbf{dpa15c5})]^+$, $[\text{Ln}(\mathbf{dpa18c6})]^+$, y $[\text{Ln}(\mathbf{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$. En los complejos $[\text{Ln}(\mathbf{dpa15c5})]^+$ y $[\text{Ln}(\mathbf{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$, el ion lantánido se encuentra nonacoordinado, directamente enlazado a todos los dadores del ligando, y completando el NC = 9 con una molécula de agua en el caso del receptor octadentado **dpabp**²⁻. La preferencia de los iones lantánidos por este número de coordinación también se observa en los complejos del macrociclo octadentado **dpa12c4**²⁻, que de nuevo precisa completar su esfera de coordinación con agua. Más aún, en este caso los estudios de luminiscencia sobre Eu^{3+} y Tb^{3+} y los cálculos computacionales sugieren un equilibrio en disolución entre especies $[\text{Ln}(\mathbf{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ nonacoordinadas ($q = 1$) y decacoordinadas ($q = 2$) para los lantánidos de la primera mitad de la serie. Este equilibrio no se observa para los lantánidos más pequeños que se presentan como nonacoordinados con $q = 1$. Por su parte, el ligando decadentado **dpa18c6**²⁻ es capaz de forzar el NC = 10 para todos los lantánidos. Los diez dadores del mismo forman parte de la esfera de coordinación del ion metálico, si bien se va observando un alargamiento de las distancias Ln^{3+} -

N(pivote) al avanzar en la serie y que está de acuerdo con la preferencia de los iones más pequeños por NC inferiores a 10. Esto está de acuerdo con la estabilidad observada para los complejos con este receptor, que se traduce en una **selectividad sin precedentes para los lantánidos ligeros**; de hecho, la mayor que se ha encontrado hasta la fecha en la bibliografía. Especialmente resaltable es la caída progresiva de estabilidad de los complejos de este receptor al avanzar en la serie desde el La^{3+} al Lu^{3+} , de seis órdenes de magnitud [$\log K_{\text{ML}} = 15.1$ (La^{3+}) y 8.3 (Lu^{3+})], y contraria a la variación de $\log K_{\text{ML}}$ de los agentes extractantes más habituales (que ascienden abruptamente a lo largo de la serie), lo que podría permitir usar este receptor para la separación selectiva de los iones lantánidos. Este sobresaliente resultado se ha **protegido bajo patente**. Esta disminución paulatina de la estabilidad a lo largo de la serie de los lantánidos, también observada para los complejos $[\text{Ln}(\text{dpa15c5})]^+$, es muy poco habitual y, en nuestro caso se debe a la presencia de receptores macrocíclicos con tamaño de hueco adaptado preferentemente para coordinar a los lantánidos más grandes, pero con un grado de rigidez/flexibilidad óptimo para ir adaptándose a las exigencias de menor tamaño de estos iones al avanzar en la serie, a los que también estabilizan pero en menor medida. Por el contrario, para los complejos de dpa12c4^{2-} y dpabp^{2-} , de menor tamaño de hueco, se observa que la estabilidad va aumentando a lo largo de la serie de los lantánidos hasta la mitad de la misma y luego disminuye ligeramente, siendo el complejo de La^{3+} el menos estable en ambos casos. Con todo, y a pesar de que ambos receptores presentan cavidades de similar tamaño, los complejos con dpabp^{2-} son mucho menos estables que los de dpa12c4^{2-} , en virtud de su mayor rigidez y menor basicidad.

Por su parte, y sobre la base de los complejos $[\text{Ln}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ y $[\text{Ln}(\text{dpabp})(\text{H}_2\text{O})]^+$ que incorporan moléculas de agua en su esfera de coordinación, se ha realizado un estudio sobre los parámetros que gobiernan la relajatividad. Nuestros estudios permiten concluir que el complejo $[\text{Gd}(\text{dpa12c4})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$, con una estabilidad termodinámica algo superior a las de los complejos con bis-amidas

del **dtpa** que se utilizan como agentes de contraste comerciales, presenta una **velocidad de intercambio de la molécula de agua** ($k_{\text{ex}}^{298} = 220 \cdot 10^6 \text{ s}^{-1}$) extremadamente rápida. De hecho, es del mismo orden de magnitud que la del propio acuoion, **la mayor descrita hasta la fecha** en la bibliografía para complejos de Gd^{3+} con ligandos de estructura macrocíclica, y muy superior a la que presentan los agentes de contraste que actualmente se emplean en uso clínico. Más aún, hemos observado que el proceso de intercambio de agua en este caso es de carácter asociativo implicando a especies nonacoordinadas y a un estado de transición decaordinado, siendo el primer ejemplo registrado en la bibliografía en el que el mecanismo asociativo transcurre a través de un NC 10 en el estado de transición. Este hecho está directamente relacionado con la elevada velocidad de intercambio de la molécula de agua, ya que como regla general la velocidad de intercambio es mayor para procesos asociativos.

De lo que antecede, podemos concluir que **el tamaño de la cavidad es uno de los parámetros que modula la capacidad complejante** del macrociclo y su capacidad para discriminar selectivamente entre los distintos iones lantánidos. La **rigidez de la azacorona** es también un factor importante que influye en la capacidad selectiva de los sistemas y debe ser tenido en cuenta a la hora de diseñar nuevos sistemas con este objetivo. Asimismo, y respecto al diseño de sistemas con aplicación como agentes de contraste para IRM, el **número de dadores coordinados** al ion lantánido, la **flexibilidad de los brazos laterales** y el **grado de apertura de la estructura** son los parámetros críticos que determinan el número de moléculas de agua coordinadas y la velocidad de intercambio de las mismas y deben tenerse muy presentes.

Todos los estudios realizados en esta Tesis Doctoral combinan **técnicas experimentales** para determinar propiedades fisicoquímicas con **métodos teóricos** como los cálculos mecanocuánticos para obtener información sobre las características de la estructura interna de las moléculas. En este sentido, el trabajo en

su conjunto es un ejemplo de cómo la combinación de la experimentación y de los métodos puramente teóricos pueden conducir a la obtención de una información más detallada y a una comprensión más profunda de las leyes que rigen las propiedades fisicoquímicas observadas. Dado que, con anterioridad al trabajo recogido en esta Tesis Doctoral, no se había realizado ningún estudio sistemático de diferentes funcionales de densidad en relación a su capacidad para predecir las geometrías y propiedades de complejos de los lantánidos, se incluyó, como una segunda parte de este trabajo, un amplio estudio sobre la influencia de los diferentes tipos de funcionales en el cálculo de las geometrías de este tipo de complejos. Para ello, se realizaron optimizaciones con 15 funcionales distintos, pudiendo afirmarse que los funcionales meta-GGA, como el mPWB95, BB95 y TPSS, así como los meta-GGA híbridos TPSSh y M06, tienen un rendimiento netamente superior respecto a los funcionales GGA y GGA híbridos. Los funcionales GGA híbridos BHandHLYP y B3PW91 también proporcionan resultados razonablemente buenos y tienen un rendimiento superior al B3LYP. Nuestros estudios concluyen que los funcionales basados en la aproximación LSDA y los funcionales GGA no deberían utilizarse para obtener geometrías precisas para los complejos de Ln^{3+} .

Los resultados de esta Tesis Doctoral han dado lugar a los siguientes **Artículos de Investigación** publicados en revistas de ámbito internacional (todas ellas del primer cuartil de su categoría):

- “*Lanthanide Complexes Based on a 1,7-Diaza-12-crown-4 Platform Containing Picolinate Pendants: A New Structural Entry for the Design of Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents*” Mato-Iglesias, M.; Roca-Sabio, A.; Palinkas, Z.; Esteban-Gómez, D.; Platas-Iglesias, C.; Tóth, E.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 7840.
- “*Stability, Water Exchange, and Anion Binding Studies on Lanthanide(III) Complexes with a Macrocyclic Ligand Based on 1,7-Diaza-12-crown-4: Extremely Fast Water Exchange on the Gd^{3+} Complex*” Palinkas, Z.; Roca-Sabio, A.; Mato-Iglesias, M.; Esteban-Gómez, D.; Platas-Iglesias, C.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Tóth, E. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 8878.

- “*Macrocyclic Receptor Exhibiting Unprecedented Selectivity for Light Lanthanides*” Roca-Sabio, A.; Mato-Iglesias, M.; Esteban-Gómez, D.; Tóth, E.; de Blas, A.; Platas-Iglesias, C.; Rodríguez-Blas, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3331.
- “*The effect of ring size variation on the structure and stability of lanthanide(III) complexes with crown ethers containing picolinate pendants*” Roca-Sabio, A.; Mato-Iglesias, M.; Esteban-Gómez, D.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 384.
- “*Lanthanide Complexes Based on a Diazapyridinophane Platform Containing Picolinate Pendants*” Roca-Sabio, A.; Bonnet, C. S.; Mato-Iglesias, M.; Esteban-Gómez, D.; Tóth, E.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 10893.
- “*Density functional dependence of molecular geometries in lanthanide (III) complexes relevant to bioanalytical and biomedical applications*” Roca-Sabio, A.; Regueiro-Figueroa, M.; Esteban-Gómez, D.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C. *Comp. Theor. Chem.* **2012**, *999*, 93.

Y a la **Patente de Invención:**

- “*Compuesto para la Extracción Selectiva de los Iones Lantánidos*”, Andrés M. de Blas Varela, M^a Teresa Rodríguez Blas, Carlos Platas Iglesias, David Esteban Gómez, Marta Mato Iglesias, Adrián Roca Sabio. N. de Patente: **ES 2340129 B1** Fecha de concesión: 10/01/2011 Fecha de publicación: 24/01/2011 Entidad titular: Universidade da Coruña.