

# **Diseño de quelatos de lantánidos de alta estabilidad con interés en Imagen Molecular**

**Design de chélates de  
lanthanides à haute stabilité  
avec intérêt en  
Imagerie Moléculaire**

**Autora: Aurora Rodríguez Rodríguez**

---

Tesis de doctorado UDC / 2014

**Directores:**

Dr. D. Carlos Platas Iglesias

Dra. Dña. M<sup>a</sup> Teresa Rodríguez Blas

*DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL*  
ÁREA DE QUÍMICA INORGÁNICA



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Programa regulado por el RD 1393/2007: Química Ambiental y Fundamental



Memoria presentada en la Facultade de Ciencias de la Universidade da Coruña por Dña. **Aurora Rodríguez Rodríguez** para obtener el *Grado de Doctor* en Química por la Universidade da Coruña.

Mayo, 2014

**Doctoranda:**

Aurora Rodríguez Rodríguez

**Directores:**

Dr. D. Carlos Platas Iglesias

Dra. Dña. M<sup>a</sup> Teresa Rodríguez Blas





Dr. D. CARLOS PLATAS IGLESIAS, Profesor Titular de Universidad, y  
Dra. Dña. M<sup>a</sup> TERESA RODRÍGUEZ BLAS, Catedrática 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 “*Diseño de Quelatos de Lantánidos de Alta Estabilidad con Interés en Imagen Molecular*” ha sido realizada bajo su dirección por la Licenciada en Química Dña. **AURORA RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ** 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 con *Mención de Doctor Internacional*.

En A Coruña, a 20 de Mayo de dos mil catorce.

Dr. D. Carlos Platas Iglesias

Dra. Dña. M<sup>a</sup> Teresa Rodríguez Blas



La presente Tesis Doctoral ha sido realizada dentro de las Acciones Europeas **COST D38** (“*Metal-Based Systems for Molecular Imaging Applications*”) y **COST 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*” financiado por el **Ministerio de Ciencia e Innovación** y por el **FEDER (CTQ2009-10721/PPQ)**, y con cargo a la **Ayuda** para la *Consolidación de Unidades de Investigación Competitivas del SUG (Modalidad de Grupos de Potencial Crecimiento): Grupo de investigación “QUICOOR”* financiada por la **Xunta de Galicia (CN 2012/011)**.





*Un sutil pensamiento erróneo  
puede dar lugar a una indagación  
fructifera que revela verdades de  
gran valor.*

*Isaac Asimov*



# Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer a mis directores de Tesis, la Dra. Dña. M<sup>a</sup> Teresa Rodríguez Blas y el Dr. D. Carlos Platas Iglesias, el haberme permitido formar parte de su grupo de investigación, así como toda la ayuda recibida.

Gracias a los *Servicios Xerais de Apoio á Investigación* (SXAI) de la Universidade da Coruña por las medidas realizadas 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 de la beca predoctoral María Barbeito y al Ministerio de Educación, Cultura y Deporte por la concesión de la beca del Programa de Formación de Profesorado Universitario (FPU). Gracias a las Acciones Europeas COST D38 (*“Metal-Based Systems for Molecular Imaging Applications”*) y COST CM1006 (*“EUFEN: European f-Elements Network”*), financiadas por la European Science Foundation (ESF) de la Unión Europea, por haber financiado mis estancias.

Gracias a los directores de los distintos grupos de investigación (Prof. Dr. Mauro Botta, Dr. Raphaël Tripier y Prof. Dr. Imre Tóth) en los que he realizado estancias breves, así como a todos los que trabajaban en sus laboratorios por haberme ayudado en mi formación en distintas áreas de la Química. Grazie mille! Merci beaucoup! y Köszönöm szépen!

Gracias al Dr. D. Andrés de Blas, por su gran ayuda.

Y finalmente, gracias a todos los compañeros de laboratorio de los que no pongo nombres, pues odiaría olvidar alguno.



# Índice

<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>1</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
<b>I.1.    IMAGEN ÓPTICA .....</b>	<b>15</b>
I.1.1.    Diseño de Sondas Luminiscentes para Imagen Óptica .....	25
<b>I.2.    IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA .....</b>	<b>31</b>
I.2.1.    Diseño de Agentes de Contraste basados en Gd <sup>III</sup> para IRM 36	
<b>CAPÍTULO II: INTERÉS Y PLANTEAMIENTO .....</b>	<b>47</b>
<b>CAPÍTULO III: PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>61</b>
<b>III.1.    DISOLVENTES Y REACTIVOS .....</b>	<b>63</b>
III.1.1.    Disolventes Empleados en Síntesis .....	64
III.1.2.    Disolventes Empleados en Espectroscopia .....	65
III.1.3.    Reactivos.....	65
<b>III.2.    SÍNTESIS DE LOS LIGANDOS.....</b>	<b>67</b>
III.2.1.    Síntesis del Precursor 6-(clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo .....	67
III.2.2.    Síntesis de los Ligandos Derivados de cyclen (1,4,7,10- tetraazaciclododecano) .....	70
III.2.3.    Síntesis de los Ligandos Derivados de cyclam (1,4,8,11- tetraazaciclotetradecano) .....	93
<b>III.3.    SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS .....</b>	<b>105</b>
III.3.1.    Síntesis de los Complejos de Ligandos Derivados de cyclen.....	105
III.3.2.    Síntesis de los Complejos de Derivados de cyclam .....	120
<b>III.4.    TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN .....</b>	<b>130</b>
III.4.1.    Análisis Elemental.....	130

III.4.2.	Espectroscopia Infrarroja .....	130
III.4.3.	Espectrometría de Masas.....	130
III.4.4.	Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)	130
III.4.5.	Espectroscopia Electrónica .....	131
III.4.6.	Medida del pH.....	132
III.4.7.	Medidas Potenciométricas .....	132
III.4.8.	Medidas de relajatividad y RMN de <sup>17</sup> O .....	137
III.4.9.	Difracción de Rayos X de Monocristal.....	139
<b>III.5.</b>	<b>MÉTODOS COMPUTACIONALES.....</b>	<b>155</b>
III.5.1.	Optimización de las Geometrías y Energías Relativas ....	155
III.5.2.	Cálculo de las Constantes de Acoplamiento Hiperfino ...	157
III.5.1.	Estudios del Potencial Electrostático .....	158
<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>		
<b>“Derivados de Cyclen” .....</b>		<b>159</b>
<b>IV.1.</b>	<b>SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS LIGANDOS .....</b>	<b>161</b>
IV.1.1.	Síntesis de los Ligandos 1,7-H <sub>3</sub> Medo2ampa y 1,4-H <sub>3</sub> Medo2ampa .....	162
IV.1.2.	Síntesis de los Ligandos H <sub>2</sub> dodpa y H <sub>2</sub> Me <sub>2</sub> dodpa .....	172
<b>IV.2.</b>	<b>SÍNTESIS Y DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPLEJOS .....</b>	<b>179</b>
IV.2.1.	Síntesis de los Complejos del Ligando 1,7-H <sub>3</sub> Medo2ampa .....	179
IV.2.2.	Síntesis de los Complejos de H <sub>2</sub> dodpa y H <sub>2</sub> Me <sub>2</sub> dodpa ....	181
<b>IV.3.</b>	<b>CARACTERIZACIÓN POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL .....</b>	<b>187</b>
<b>IV.4.</b>	<b>DETERMINACIÓN DEL NÚMERO DE MOLÉCULAS DE AGUA COORDINADAS AL ION METÁLICO EN DISOLUCIÓN (Q).....</b>	<b>201</b>
<b>IV.5.</b>	<b>CARACTERIZACIÓN EN DISOLUCIÓN ACUOSA .....</b>	<b>212</b>
IV.5.1.	Estructura en Disolución de los Complejos de H <sub>2</sub> dodpa y H <sub>2</sub> Me <sub>2</sub> dodpa .....	213
IV.5.2.	Estructura en Disolución de los Complejos de 1,7-H <sub>3</sub> Medo2ampa y 1,4-H <sub>3</sub> Medo2ampa .....	259
<b>IV.6.</b>	<b>ESTABILIDAD TERMODINÁMICA E INERCIA CINÉTICA .....</b>	<b>270</b>

IV.6.1.	Constantes de Protonación de los Ligandos <b>dodpa</b> <sup>2-</sup> , <b>Me<sub>2</sub>dodpa</b> <sup>2-</sup> y <b>1,7-Medo2ampa</b> <sup>3-</sup> y Estabilidad de sus Complejos de Gd <sup>III</sup> .....	270
IV.6.2.	Estudios de Cinética de Disociación.....	280
<b>IV.7.</b>	<b>ESTUDIOS DE RELAJATIVIDAD.....</b>	<b>290</b>
IV.7.1.	Medidas de RMN de <sup>17</sup> O.....	297
IV.7.2.	Determinación de los Parámetros que Gobiernan la Relajatividad.....	301
<b>CAPÍTULO V: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>		
<b>“Derivados de Cyclam” .....</b>		<b>307</b>
V.1.	<b>SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS LIGANDOS .....</b>	<b>309</b>
V.2.	<b>SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS .....</b>	<b>322</b>
V.2.1.	Estrategia Sintética .....	322
V.2.2.	Caracterización en Estado Sólido por Difracción de Rayos X de Monocristal .....	334
V.2.2.	Caracterización en Disolución.....	349
<b>CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES .....</b>		<b>359</b>
<b>CAPÍTULO VII: BIBLIOGRAFÍA .....</b>		<b>377</b>
<b>APÉNDICE.....(contenidos en el CD ROM)</b>		

#### **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 una breve introducción acerca de los cálculos teóricos y las tablas de las coordenadas de las geometrías obtenidas mediante dichos cálculos.





## RELACIONADAS CON LOS COMPUESTOS QUÍMICOS, LA SÍNTESIS Y LAS TÉCNICAS DE PURIFICACIÓN:

**1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa:** Ácido 2,2'-(7-((6-carboxipiridin-2-il)metil)-10-metil-1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano-1,4-diil)diacético

**1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa:** Ácido 2,2'-(4-((6-carboxipiridin-2-il)metil)-10-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7 diil) diacético

**ACS:** Producto que satisface los requisitos establecidos por las normas de la American Chemical Society.

**APC:** Antiprisma cuadrado

**APC-G:** Antiprisma cuadrado girado

**BOC-OSu:** *N*-(*tert*-butoxicarbonilo)succinimida

**ciclen:** 1,4,7,10-tetraazaciclododecano

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

**H<sub>2</sub>cb-tedpa:** Ácido 6,6'-((1,4,8,11-tetraazabiciclo[6.6.2]hexadecano-4,11-diil)bis(metilen))dipicolínico

**H<sub>2</sub>dodpa:** Ácido 6,6'-((1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil)bis(metilen))-dipicolínico

**H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa:** Ácido dimetil 6,6'-((4,10-dimetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7 diil)bis(metilen)) dipicolínico

**H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>tedpa:** Ácido 6,6'-((4,11-dimetil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8 diil)bis(metilen))dipicolínico

**ISO:** Producto que satisface los requisitos establecidos por las normas de la International Standards Organization

**MPLC:** Cromatografía *Flash* (Medium Pressure Liquid Chromatography)

**PA:** Reactivo para análisis

**PRS-CODEX:** Producto que satisface los requisitos de pureza de los productos químicos usados en el sector farmacéutico.

**PS:** Reactivo para uso general

**Rdto:** Rendimiento

## RELACIONADAS CON LAS TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN:

**AE:** Análisis Elemental

**ATR:** Reflexión Total Atenuada

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

**d:** doblete

**ESI:** Espectrometría de masas mediante ionización por electrospray

**IR:** Infrarrojo

**IRM:** Imagen por Resonancia Magnética

**s a:** singlete ancho

**t:** triplete

**UV-vis:** Ultravioleta visible

## RELACIONADAS CON LA QUÍMICA COMPUTACIONAL:

**DFT:** Teoría del Funcional de Densidad

**ECP:** Potencial Efectivo del *Core*

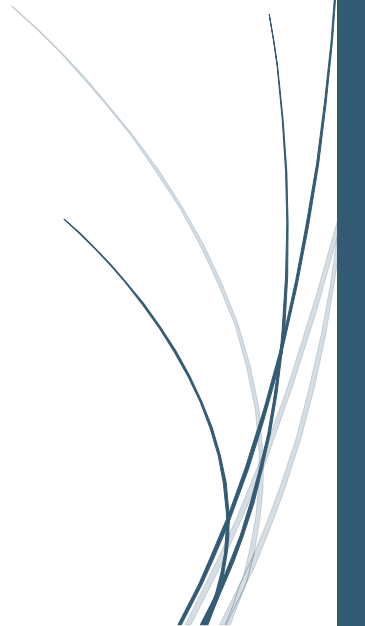
**HF:** Hartree-Fock

**MM:** Mecánica Molecular

**PCM:** Modelo del Continuo Polarizado

**TPSSH:** Funcional híbrido de Tao, Perdew, Staroverov y Scuseria

# *RESUMEN*





La presente Tesis Doctoral se ha centrado en la búsqueda de nuevos quelatos de lantánidos de elevada estabilidad y versatilidad en su posible funcionalización, así como en su potencial interés como sondas en técnicas de **Imagen Molecular**, especialmente en la Imagen por Resonancia Magnética (IRM). Para ello, se ha tomado como punto de partida el  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ , que es el principio activo del Dotarem® (el agente de contraste más utilizado en clínica). La idea ha sido rediseñar el ligando **dota**<sup>4-</sup>, incorporando cadenas colgantes de naturaleza bidentada en sustitución de los grupos carboxilato (monodentados) que presenta este ligando. De esta manera, se liberan grupos NH en el anillo de cyclen que pueden ser posteriormente funcionalizados, confiriendo a las nuevas plataformas gran versatilidad estructural. Como grupo bidentado se ha incorporado el piridincarboxilato, que se sabe que coordina fuertemente a los iones  $\text{Ln}^{\text{III}}$ , al tiempo que mantiene una elevada solubilidad de los complejos en agua.

Por otro lado, y a fin de estudiar la influencia del tamaño de la cavidad macrocíclica en la estabilidad de este tipo de sistemas, se diseñaron y estudiaron sistemas derivados de cyclam que, *per se*, no forma complejos estables con los iones  $\text{Ln}^{\text{III}}$ . Se compararon estructuras de diferente flexibilidad, observando que el ligando derivado de cyclam *cross-bridged* forma complejos de  $\text{Ln}^{\text{III}}$  de extraordinaria estabilidad cinética; de hecho, muy superior a la que presenta el contraste habitual  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ .

A presente Tese de Doutoramento centrouse na busca de novos quelatos de lantánidos de elevada estabilidade e versatilidade na súa posible funcionalización, así como na súa potencial interese como sondas en técnicas de **Imaxe Molecular**, especialmente na Imaxe por Resonancia Magnética (IRM). Para iso, tomouse como punto de partida o  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ , que é o principio activo do Dotarem® (o axente de contraste máis utilizado en clínica). A idea foi redeseñar o ligando  $\text{dota}^{4-}$  incorporando cadeas colgantes de natureza bidentada en substitución aos grupos carboxilato (monodentados) que presenta este ligando. Desta maneira, libéranse grupos NH no anel de cyclen que poden ser posteriormente funcionalizados conferindo ás novas plataformas gran versatilidade estrutural. Como grupo bidentado incorporouse o piridincarboxilato, que se sabe que coordina fortemente aos ions  $\text{Ln}^{\text{III}}$ , ao tempo que mantén unha elevada solubilidade dos complexos en auga.

Por outro lado, e a fin de estudar a influencia do tamaño da cavidade macrocíclica na estabilidade deste tipo de sistemas, deseñáronse e estudáronse sistemas derivados de cyclam que, *per se*, non forman complexos estables cos ions  $\text{Ln}^{\text{III}}$ . Comparáronse estruturas de diferente flexibilidade, observando que o ligando derivado de cyclam *cross-bridged* forma complexos de  $\text{Ln}^{\text{III}}$  de extraordinaria estabilidade cinética; de feito, moi superior á que presenta o contraste habitual  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ .

The present PhD Thesis focuses on the search of new lanthanide chelates with high stability and versatility for subsequent functionalization, as potential probes in **Molecular Imaging** techniques, especially in Magnetic Resonance Imaging (MRI). We have taken  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$  as the starting point of our probe design, as this compound is the active ingredient of Dotarem<sup>®</sup>, the most widely used contrast agent in clinical practice. The idea was to redesign the ligand  $\text{dota}^{4-}$ , by incorporating bidentate pendant arms instead of the monodentate carboxylate groups of this system. This approach allows maintaining the octadentate character of the ligand while leaving NH groups available for further functionalization. As a bidentate chelating unit, we have chosen the pyridinecarboxylate moiety, which is known to provide a strong binding to the  $\text{Ln}^{\text{III}}$  ions while enhancing the solubility of the complexes in water.

Aiming to study the influence of the size of the macrocyclic cavity in the stability of these systems, we have designed ligands based on the cyclam platform, which often provides poorly stable complexes with the  $\text{Ln}^{\text{III}}$  ions. Indeed, the cyclam-based complexes investigated in this work give thermodynamically unstable complexes in aqueous solutions. However, the use of reinforced cyclam derivatives give complexes with exceptionally high kinetic inertness, overcoming the inertness of  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ .

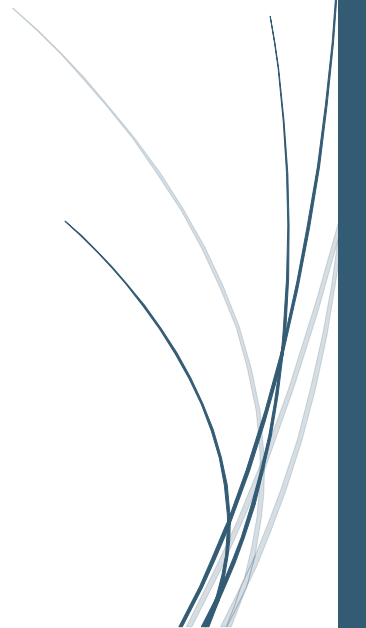
Cette Thèse de Doctorat a porté sur la recherche de nouveaux chélates de lanthanides de haute stabilité et de fonctionnalisation aisée, et sur l'intérêt potentiel des agents de contraste dans les techniques d'Imagerie Moléculaire, en particulier, en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). En prenant comme base de départ le complexe  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ , qui est le principe actif du Dotarem® (l'agent de contraste le plus largement utilisé en clinique), l'idée a été de revoir le design du ligand  $\text{dota}^{4-}$  en substituant les groupes carboxylate (monodentés) que possède ce ligand par des chaînes pendantes de nature bidentée. Ainsi, les groupes NH libérées du cyclen peuvent être plus tard fonctionnalisées, ce qui confère une grande versatilité structurelle aux nouvelles plateformes obtenues. De cette façon, le fragment pyridinecarboxylate a été incorporé comme groupe bidenté, car il est connu pour coordonner fortement les ions  $\text{Ln}^{\text{III}}$ , tout en maintenant une haute solubilité des complexes en milieu aqueux.

Afin d'étudier l'influence de la taille de la cavité macrocyclique sur la stabilité de cette famille de composés, des systèmes dérivés de cyclam (qui, par eux-mêmes, ne forment pas de complexes stables avec les ions  $\text{Ln}^{\text{III}}$ ) ont par ailleurs été conçus et étudiés. Des structures de différentes flexibilités ont été comparées, ce qui a permis d'observer que le ligand dérivé du cyclam *cross-bridged* forme des complexes de  $\text{Ln}^{\text{III}}$  avec une stabilité cinétique exceptionnelle, remarquablement plus élevée que celle des agents contrastes habituels de type  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ .



# *CAPÍTULO I*

## **Introducción**





En las últimas décadas, se han producido sorprendentes avances en los campos de la genética y la biología molecular debidos, en gran parte, a la comprensión de los mecanismos genéticos moleculares de muchas enfermedades. Las mejoras en el diagnóstico médico son fruto de las técnicas de imagen biomédica, que permiten examinar el cuerpo humano proporcionando información anatómica, fisiológica y molecular. Se considera como **Imagen Molecular** a “cualquier modalidad de imagen biomédica capaz de detectar procesos celulares, normales o patológicos, a nivel molecular *in vivo*, permitiendo dicho estudio de forma no invasiva”.<sup>[1]</sup> Este término fue acuñado en la década de los '90 por el Dr. Henry Wagner, especialista en medicina nuclear del hospital de la *Johns Hopkins University*, al percibir que técnicas de imagen clínica como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y la Tomografía por Emisión de Fotones Simples (SPECT) estaban intrínsecamente ligadas al campo de la biología molecular, del metabolismo del ADN y de las proteínas. El carácter multidisciplinar de este campo demanda una buena comunicación entre diferentes disciplinas, tales como la medicina, la biología, la química, la física o la informática.

Los avances en el campo de la **Imagen Molecular** han sido espectaculares en los últimos años, debido a los progresos en el desarrollo de nuevos instrumentos y técnicas. Hoy en día, nuestros hospitales disponen de una amplia variedad de técnicas de imagen que se han hecho absolutamente imprescindibles en el diagnóstico de numerosas patologías. Las diferentes técnicas de **Imagen Molecular** pueden clasificarse en dos grandes grupos, atendiendo a la naturaleza de la radiación que utilizan:<sup>[2-5]</sup>

- 1) *Técnicas de imagen basadas en la utilización de radiaciones ionizantes*, entendiendo como dichas radiaciones aquellas con energía suficiente para ionizar la materia, extrayendo los electrones de los átomos y moléculas. Éstas, a su vez, pueden dividirse en:

- a) *Imagen Nuclear (IN)*. Pertenecen a la medicina nuclear la Gammagrafía Plana y las Tomografías de Emisión de Positrones (PET) y de Emisión de Fotones Simples (SPECT).
  - b) *Tomografía de Rayos X (RX)*. Un ejemplo de imagen por rayos X es la Tomografía Computerizada (TC), también conocida como Tomografía Axial Computerizada (TAC).
- 2) *Técnicas de imagen basadas en la utilización de radiaciones no ionizantes*, entendiendo como dichas radiaciones aquellas ondas o partículas que no son capaces de arrancar electrones de la materia que iluminan, produciendo, como mucho, excitaciones electrónicas. Éstas, a su vez, pueden dividirse en:
- a) *Imagen por Ultrasonidos (US)*.
  - b) *Imagen Óptica (IO)*.
  - c) *Imagen por Resonancia Magnética (IRM)*.

Un concepto clave en la **Imagen Molecular**, y que la diferencia de la Imagen Morfológica tradicional, es el binomio *sonda/contraste para imagen*, que se puede definir como la utilización de cualquier compuesto capaz de proporcionar:

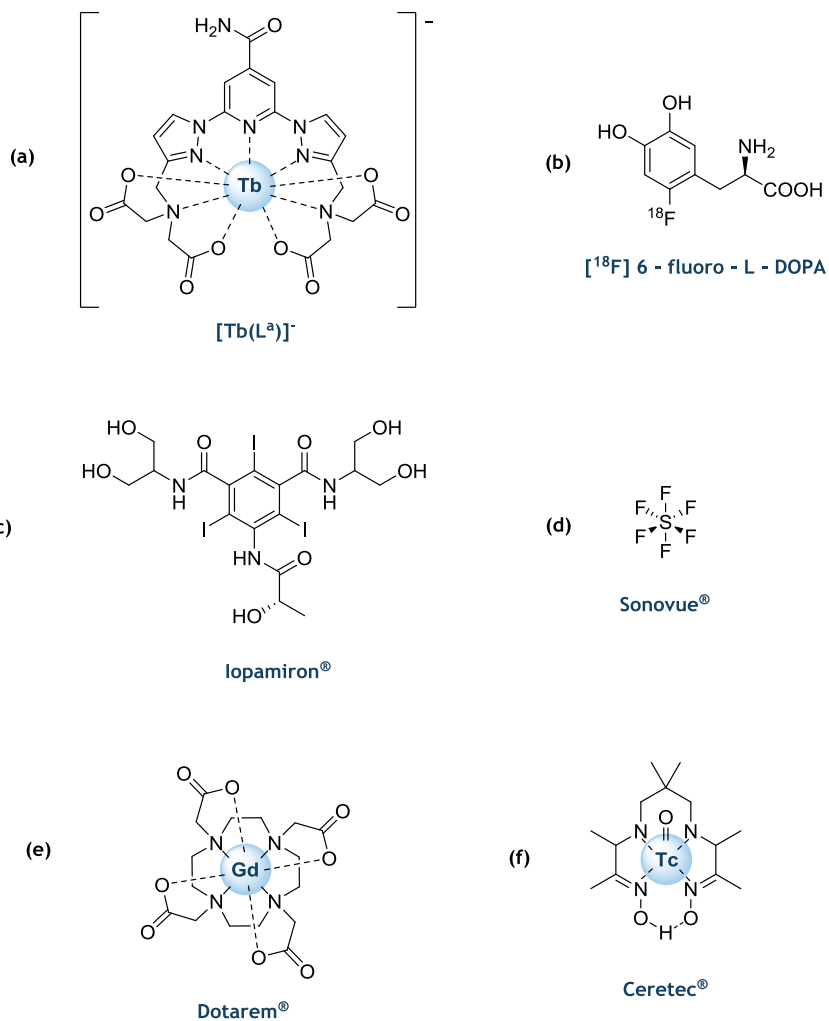
- 1) Una unidad que permita su detección externa a través de una de las diferentes técnicas de imagen.
- 2) La afinidad o especificidad que está determinada por la interacción con la diana biológica a la que se unirá.

En la **tabla I.1** se presenta un resumen de las características más relevantes de las técnicas de **Imagen Molecular** utilizadas hoy en día y en la **figura I.1** se muestran algunos ejemplos de agentes usados en clínica para mejorar el contraste en las imágenes obtenidas mediante estas modalidades.<sup>[6,7]</sup>

**Tabla 1.1.** Evaluación de las principales características de las técnicas de imagen más utilizadas en la actualidad.<sup>[a]</sup>

Técnica	Fuente	Resolución	Agentes	Sensibilidad	Información	Coste <sup>[e]</sup>
TC	Rayos X	50 $\mu\text{m}^{\text{[b]}}$ 0,3 mm <sup>[c]</sup>	Moléculas iodadas	$10^{-3}$ M	Anatómica Fisiológica	~ 70.000
	<p><i>Pros:</i> No presenta límite de profundidad. <i>Contras:</i> Uso de radiación ionizante.</p>					
PET	Rad. $\beta^+$	1 - 2 mm <sup>[b]</sup> 5 - 7 mm <sup>[c]</sup>	Moléculas con $^{18}\text{F}$ y $^{11}\text{C}^{\text{[c]}}$	$10^{-11}$ - $10^{-12}$ M	Fisiológica Molecular	> 190.000
	<p><i>Pros:</i> Ideal para estudios de dinámica de fármacos, alta sensibilidad para la detección de sondas marcadas <i>in vivo</i>, no presenta límite de profundidad. <i>Contras:</i> Alto coste, baja resolución espacial, uso de radiación ionizante.</p>					
SPECT	Rad. $\gamma$	1 - 2 mm <sup>[c]</sup> 10 - 14 mm <sup>[c]</sup>	Moléculas con $^{99}\text{Tc}$ e $^{111}\text{In}^{\text{[d]}}$	$10^{-9}$ - $10^{-10}$ M	Fisiológica Molecular	~ 100.000
	<p><i>Pros:</i> Adecuada para procesos de larga duración, proteínas grandes, cuantificación de parámetros cinéticos, no presenta límite de profundidad. <i>Contras:</i> Menor sensibilidad que PET, uso de radiación ionizante, el marcado de fármacos no es sencillo.</p>					
IRM	Relajación de espín nuclear	10 - 100 $\mu\text{m}^{\text{[b]}}$ 0,1 mm <sup>[c]</sup>	Quelatos de $\text{Gd}^{\text{III}}$ , partículas magnéticas	$10^{-3}$ - $10^{-5}$ M	Fisiológica Molecular	> 200.000
	<p><i>Pros:</i> Excelente resolución en tejidos blandos, no se usa radiación ionizante, no presenta límite de profundidad. <i>Contras:</i> Baja sensibilidad, alto coste, no permitida para pacientes con marcapasos.</p>					
IO	Fluoresc. NIR	1 $\mu\text{m}^{\text{[b]}}$ 1 - 2 mm <sup>[c]</sup>	Fluoróforos Fotoproteínas	$10^{-15}$ - $10^{-17}$ M	Fisiológica Molecular	< 70.000
	<p><i>Pros:</i> Alta sensibilidad y resolución, imágenes cuantitativas, expresión genética. <i>Contras:</i> Alto coste, presenta límite de profundidad en el rango de cm.</p>					
US	Sonido cíclico	50 $\mu\text{m}^{\text{[b]}}$	$\text{CO}_2$ , aire, perfluorocarb.	1 burbuja	Anatómica Fisiológica	~ 70.000
	<p><i>Pros:</i> Barata, portátil, no se usa radiación ionizante, imagen vascular e intervencional. <i>Contras:</i> Posee límite de profundidad en el rango de cm, artefactos.</p>					

<sup>[a]</sup> TC: Tomografía Computerizada; PET: Tomografía por Emisión de Positrones; SPECT: Tomografía por Emisión de Fotones Simples; IRM: Imagen por Resonancia Magnética; IO: Imagen Óptica; US: Ultrasonidos. <sup>[b]</sup> En sistemas de imagen de alta resolución para animales pequeños. <sup>[c]</sup> Aplicaciones clínicas. <sup>[d]</sup> Aplicado comúnmente. <sup>[e]</sup> Coste aproximado en euros de puesta en marcha de la instalación.



**Figura 1.1.** Ejemplos de sondas/contrastes utilizados en: Imagen Óptica (a); Tomografía por Emisión de Positrones (b); Rayos X (c); Ultrasonidos (d); Imagen por Resonancia Magnética (e) y Tomografía por Emisión de Fotones Simples (f).

Desde hace más de una década, el grupo de investigación QUICOR de la Universidad da Coruña, en el que se ha llevado a cabo la presente Tesis Doctoral, viene trabajando en el desarrollo de *sondas* para Imagen Óptica (IO) y *agentes de contraste* basados en Gd<sup>III</sup> para Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que son el interés de la presente Tesis Doctoral.

## I.1. IMAGEN ÓPTICA

La **Imagen Óptica** (IO) es una técnica con alta resolución, elevada sensibilidad y tiempos de respuesta cortos. En ella, se utiliza radiación no ionizante que da lugar a una señal o contraste como respuesta a determinados fenómenos biológicos.<sup>[4,8-10]</sup> Aunque la **Imagen Óptica** no posee la alta resolución espacial ni la profundidad de penetración de otras técnicas (como por ejemplo la **Imagen por Resonancia Magnética**), se trata de una técnica muy sensible y semicuantitativa, que requiere bajas concentraciones de sonda para producir imágenes con un alto contraste y una resolución celular o subcelular.<sup>[11,12]</sup> Sin embargo, el traslado de la **Imagen Óptica** a la experimentación *in vivo* todavía no es viable, y no está exento de complicaciones, principalmente derivadas de la dificultad que supone la detección de luz emitida en el interior del organismo vivo objeto de estudio, debido a la escasa penetración de la radiación luminosa en el tejido biológico. No obstante, el desarrollo de la informática y el de la tecnología han permitido que en los últimos años hayan aparecido nuevas técnicas, como por ejemplo la Tomografía Molecular de Fluorescencia (TMF), que es capaz de realizar reconstrucciones tomográficas tridimensionales de las imágenes *in vivo*. Esta técnica aún no se ha aprobado para uso clínico y se encuentra en fase de ensayo, pero los resultados obtenidos hasta la fecha permiten concluir que la TMF tiene una alta sensibilidad (del orden de pM) y resolución (1-2 mm) y una penetración de la luz de 7-14 cm cuando se usan los fluoróforos apropiados.<sup>[13]</sup>

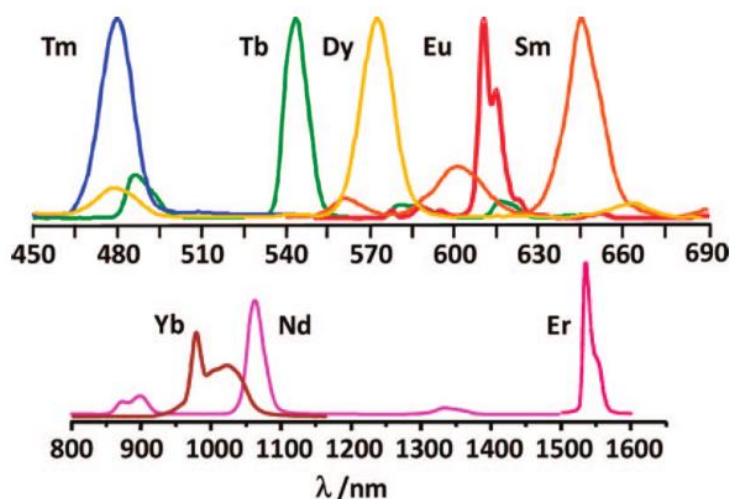
Fundamentalmente, la **Imagen Óptica** está basada en el movimiento de los fotones a través de los tejidos y en la capacidad de ciertas moléculas para absorber y emitir luz a determinadas longitudes de onda, siendo los dos mecanismos más utilizados para la generación de radiación luminosa la fluorescencia<sup>[14-16]</sup> y la bioluminiscencia.<sup>[17-19]</sup> En el primero de ellos, se utiliza una luz incidente cuya longitud de onda excita a un fluoróforo presente en el tejido objeto de estudio, que emite luz fluorescente a una

longitud de onda mayor al producirse su relajación. La radiación de excitación y la emitida deben de ser capaces de penetrar a través de los tejidos para así poder llegar, respectivamente, al fluoróforo y al detector. Para el diseño de sondas fluorescentes *in vivo*, los esfuerzos se centran en que las emisiones se localicen en el IR cercano (700 - 900 nm), puesto que en esa región del espectro la penetración de la luz en el tejido biológico es mayor.<sup>[20-22]</sup> El segundo mecanismo de producción de radiación luminosa es la bioluminiscencia, en el que la luz generada es el resultado de una reacción química entre un sustrato (habitualmente, la luciferina) y una enzima (en general, la luciferasa). Una de las ventajas de las técnicas bioluminiscentes se encuentra en el hecho de que, al no existir un sustrato endógeno para la luciferasa, no hay tampoco emisión de fondo, por lo que la relación señal/ruido y la sensibilidad son muy altas.

Los avances más significativos de los últimos años en el campo de la **Imagen Óptica** se encuentran en el diseño de nuevas sondas, de tal modo que sea posible disponer de proteínas fluorescentes en la región del espectro correspondiente al rojo o al infrarrojo cercano,<sup>[23-26]</sup> fluorocromos activables<sup>[27-31]</sup> o simplemente nuevas sondas bioluminiscentes más eficaces.<sup>[32-35]</sup> En este sentido, existe una demanda creciente en el uso de **complejos de lantánidos(III)** como *sondas luminiscentes*, ya que ofrecen una serie de ventajas sobre otros tipos de sondas luminiscentes o bioluminiscentes, entre las que cabe destacar:<sup>[36,37]</sup>

- 1) Dan lugar a espectros de emisión constituidos por bandas agudas y estrechas, correspondientes a transiciones *f-f* prohibidas por la regla de Laporte y características de cada ion **lantánido(III)** (ver **figura I.2**). Las energías de los niveles entre los cuales tienen lugar las diferentes transiciones electrónicas están bien definidas, debido a que los orbitales *4f* se encuentran protegidos por los subniveles llenos  $5s^25p^6$  y se ven poco afectados por el entorno químico.

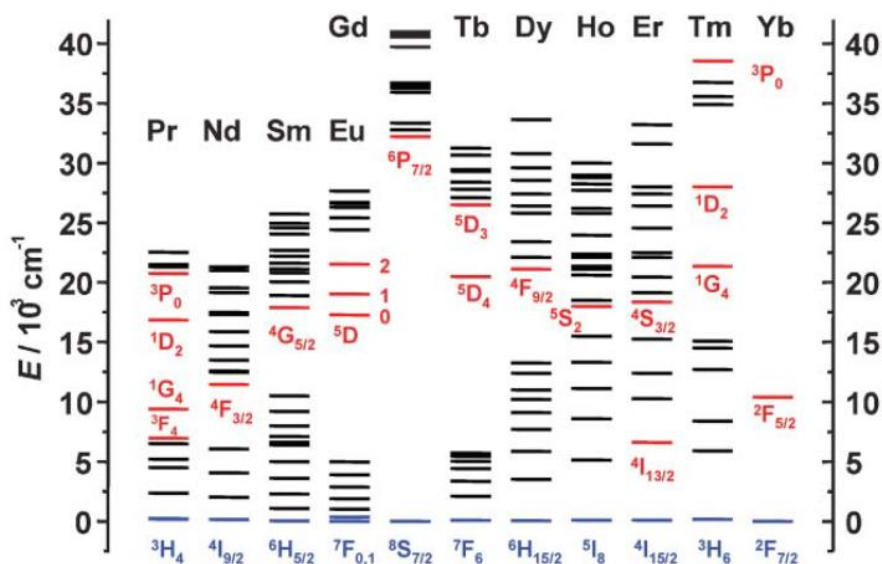




**Figura 1.2.** Espectros de emisión de complejos de lantánidos(III) con ligandos de tipo tris( $\beta$ -dicetonatos). Figura tomada del artículo de J.-C. G. Bünzli "Lanthanide Luminescence for Biomedical Analyses and Imaging. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 2729-2755",<sup>[37]</sup> basada en los datos publicados por Eliseeva y colaboradores en "Dimeric Complexes of Lanthanide(III) Hexafluoroacetylacetonates with 4-Cyanopyridine N-Oxide: Synthesis, Crystal Structure, Magnetic and Photoluminescent Properties. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 2006, 4809-4820".<sup>[38]</sup>

- 2) Presentan desplazamientos de Stokes (esto es, la diferencia de energía que existe entre las absorciones y las emisiones que implican a los mismos niveles) despreciables bajo excitación directa, debido a la naturaleza interna de los orbitales  $4f$ , pero la excitación del ligando (es decir, la absorción de energía por parte del receptor orgánico) y posterior transferencia energética a los estados excitados del ion  $\text{Ln}^{\text{III}}$ , dan lugar a pseudo-desplazamientos de Stokes que a menudo son mucho más importantes que los de los fluoróforos orgánicos, observándose bandas de emisión agudas procedentes de los iones metálicos, lo que permite una discriminación espectral sencilla de la luz emitida.
- 3) Tienen tiempos de vida media de emisión del estado excitado largos.

La mayoría de los iones  $\text{Ln}^{\text{III}}$  son luminiscentes, pero algunos emiten más que otros. Sus propiedades de emisión dependen de la facilidad con la que cada estado o estados excitados pueden ser poblados y de los correspondientes caminos seguidos para la desactivación no radiativa. Cuanto menor es la diferencia energética entre el nivel excitado de menor energía del ion metálico y el nivel de mayor energía del estado fundamental, más fácil resultará la desactivación por procesos no radiativos, como por ejemplo a través de vibraciones de los ligandos, en especial, de vibraciones de alta energía, tales como las O-H. En la **figura 1.3** se muestra un diagrama parcial de las energías de los distintos niveles para los acuoiones lantánidos,<sup>[39]</sup> mientras que las principales transiciones luminiscentes se listan en la **tabla 1.2**.<sup>[40-43]</sup>



**Figura 1.3.** Diagrama parcial de energía para los acuoiones de los iones  $\text{Ln}^{\text{III}}$ . Los principales niveles luminiscentes están pintados en rojo, mientras que el nivel fundamental está indicado en color azul. Figura tomada del artículo de Bünzli y Piguet "Taking Advantage of Luminescent Lanthanide Ions. Chem. Soc. Rev. 2005, 34, 1048-1077".<sup>[44]</sup>

**Tabla 1.2.** Principales transiciones luminiscentes de los acuoiones de Ln<sup>III</sup>.

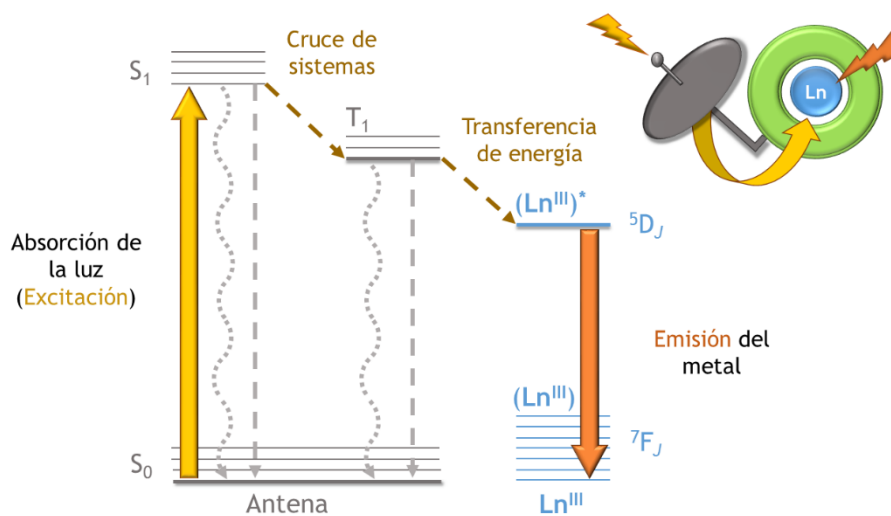
Ln	Estado Exc. <sup>[a]</sup>	Estado Final <sup>[b]</sup>		Tipo de lum. <sup>[c]</sup>	$\lambda$ (nm) <sup>[d]</sup>	Color de emisión
Pr	<sup>1</sup> G <sub>4</sub>	<sup>3</sup> H <sub>J</sub>	4-6	P	1300	IR cercano
	<sup>1</sup> D <sub>2</sub>	<sup>3</sup> F <sub>J</sub>	2-4	P	890, 1060	IR cercano
	<sup>3</sup> P <sub>0</sub>	<sup>3</sup> H <sub>J</sub>	4-6	F	525-680	Naranja
Nd	<sup>4</sup> F <sub>3/2</sub>	<sup>4</sup> I <sub>J</sub>	9/2-15/2	F	1060	IR cercano
Sm	<sup>4</sup> G <sub>5/2</sub>	<sup>6</sup> H <sub>J</sub>	5/2-15/2	P	590	Naranja
Eu	<sup>5</sup> D <sub>0</sub>	<sup>7</sup> F <sub>J</sub>	0-6	P	620	Rojo
Gd	<sup>6</sup> P <sub>7/2</sub>	<sup>8</sup> S <sub>7/2</sub>		P	312	UV
Tb	<sup>5</sup> D <sub>4</sub>	<sup>7</sup> F <sub>J</sub>	6-0	P	550	Verde
Dy	<sup>4</sup> F <sub>9/2</sub>	<sup>6</sup> H <sub>J</sub>	15/2-5/2	P	570	Amarillo-Naranja
Ho	<sup>5</sup> F <sub>5</sub>	<sup>5</sup> I <sub>J</sub>	8-4	F	970, 1450	IR cercano
	<sup>5</sup> S <sub>2</sub>	<sup>5</sup> I <sub>J</sub>	8-4	F	540	Verde
Er	<sup>4</sup> S <sub>3/2</sub>	<sup>4</sup> I <sub>J</sub>	15/2-9/2	F		
	<sup>4</sup> I <sub>13/2</sub>	<sup>4</sup> I <sub>15/2</sub>		F	1530	IR cercano
Tm	<sup>1</sup> G <sub>4</sub>	<sup>3</sup> H <sub>J</sub>	6-4	P		
Yb	<sup>2</sup> F <sub>5/2</sub>	<sup>2</sup> F <sub>7/2</sub>		F	980	IR cercano

<sup>[a]</sup> Estados excitados más luminiscentes. <sup>[b]</sup> Intervalo de valores de *J* indicados a mano derecha. <sup>[c]</sup> F = Fluorescencia (*Fluorescence*): se produce cuando un estado excitado de la misma multiplicidad que el fundamental va desapareciendo por emisión de radiación para así regresar al estado fundamental (la transición es permitida de espín y, en general, rápida, esto es, del orden de nanosegundos); P = Fosforescencia (*Phosphorescence*): se trata de un proceso prohibido de espín y, por ello, suele ser lento, persistiendo la luminiscencia después de haberse extinguido la iluminación responsable de la excitación. <sup>[d]</sup> Longitud de onda aproximada de las líneas o intervalo de emisión más intensos.

Según esto, la mayor diferencia energética entre el nivel excitado de menor energía del ion metálico y el nivel de mayor energía del estado fundamental se encuentra en los iones  $\text{Eu}^{\text{III}}$ ,  $\text{Gd}^{\text{III}}$  y  $\text{Tb}^{\text{III}}$ , con  $\Delta E = 12.300$  ( $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_6$ ),  $32.200$  ( $^6\text{P}_{7/2} \rightarrow ^8\text{S}_{7/2}$ ) y  $14.800$  ( $^5\text{D}_4 \rightarrow ^7\text{F}_0$ )  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente. Sin embargo, el  $\text{Gd}^{\text{III}}$  emite en el UV, por lo que no es de mucha utilidad como sonda luminiscente para bioanálisis, ya que su luminiscencia interfiere con los procesos de emisión o absorción de los fragmentos orgánicos de las moléculas complejas. Por ello, se utilizan habitualmente compuestos de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  y  $\text{Tb}^{\text{III}}$ , pues emiten en la región espectral del visible, tienen una diferencia energética (entre el nivel excitado de menor energía y el nivel de mayor energía del estado fundamental) relativamente grande y presentan tiempos de vida media del estado excitado largos.

Los **lantánidos** poseen luminiscencia intrínseca debida a las transiciones electrónicas  $f-f$  en la capa  $4f^n$ , que son las responsables de las propiedades que permiten su uso como sondas para **Imagen Óptica**, superando las limitaciones de los fragmentos orgánicos.<sup>[45-47]</sup> La mayoría de sus transiciones electrónicas implican una redistribución de los electrones en la capa  $4f$ . Las reglas de selección de dipolo eléctrico prohíben estas transiciones; no obstante, estas reglas pueden relajarse a través de varios mecanismos. Uno de ellos es el acoplamiento entre estados vibracionales, en los que una vibración molecular cambia temporalmente su colocación geométrica alrededor del ion metálico y, por lo tanto, su simetría. Otro mecanismo que provoca la relajación de las reglas de selección es la mezcla de funciones de onda  $J$  y funciones de onda de paridad opuesta, tales como los orbitales  $5d$ , los orbitales del ligando o los estados de transferencia de carga. El acoplamiento entre estos estados vibracionales y electrónicos y las funciones de onda  $4f$  depende de la fortaleza de las interacciones entre los orbitales  $4f$  y los ligandos que rodean al ion metálico. Teniendo en cuenta el blindaje de los orbitales  $4f$ , el grado de mezcla resultante es pequeño, al igual que las fortalezas de los osciladores de las transiciones  $f-f$ . Como consecuencia de esto, aunque muchos compuestos con **lantánidos** presentan

un buen rendimiento cuántico, la excitación directa de los iones  $\text{Ln}^{\text{III}}$  raramente da lugar a materiales altamente luminiscentes y ha de usarse la excitación indirecta, llamada **efecto antena**.<sup>[48]</sup>



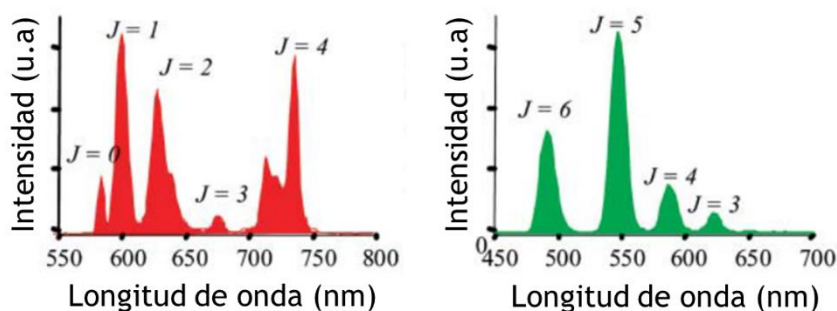
**Figura 1.4.** El efecto antena:<sup>[46,49-51]</sup> esquema general del proceso de emisión de los complejos de lantánidos que constan de un centro metálico rodeado de un quelato y equipados con una antena. El quelato sirve para evitar la liberación de los iones lantánidos en los sistemas biológicos y para proteger al lantánido de la desactivación por disipación de la energía vibracional a través de osciladores del tipo O-H del agua. La antena recoge energía a través de la elevada absorción de su estado excitado singlete. Tras pasar por un cruce de sistemas hasta el estado triplete, la antena transfiere la energía al estado excitado del lantánido. La transición radiativa de los electrones desde el estado excitado ( $4f^*$ ) al estado fundamental da lugar a la emisión luminiscente del ion lantánido.<sup>[52]</sup>

Este mecanismo permite una excitación más eficaz del ion lantánido(III) que la excitación directa en los niveles  $4f$ , pues, aunque los tiempos de vida del estado excitado de los complejos de  $\text{Ln}^{\text{III}}$  son largos, las transiciones  $f \rightarrow f$  están prohibidas por las reglas de selección y presentan coeficientes de extinción molar muy bajos.<sup>[45,46]</sup> Se requieren entonces fuentes intensas de luz, tales como los láseres, para poblar los estados excitados de los iones  $\text{Ln}^{\text{III}}$  mediante excitación directa, lo cual no resulta práctico en la mayoría de las técnicas de Imagen Biológica.<sup>[47,49,53,54]</sup> Tal y como se ha indicado, el anclaje de una “antena captadora de luz”

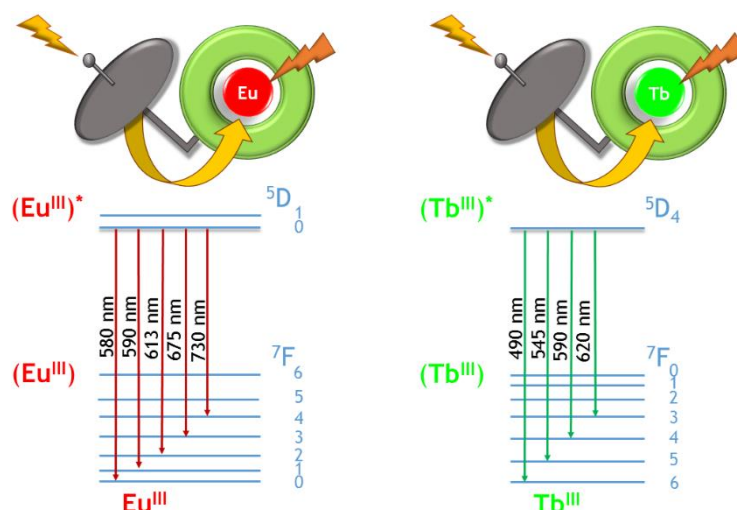
suple esta limitación (**figura 1.4**). En este sentido, cuanto mejor es la transferencia de energía, mayor aptitud tiene el complejo de Ln<sup>III</sup> para convertirse en una potencial sonda luminiscente.

La absorción de la luz por un estado singlete excitado de corta vida de la antena ( $S_0 \rightarrow S_1$ ) puede experimentar un cruce de sistemas hasta un estado excitado triplete de mayor tiempo de vida ( $S_1 \rightarrow T_1$ ). La excitación ocurre mediante la población del estado excitado de menor energía  $^5D_J$  del lantánido a través de la transferencia energética desde el estado  $T_1$  de la antena. Si bien la transferencia energética también puede ocurrir desde el estado  $S_1$ , resulta de mayor peso la transferencia energética desde el estado  $T_1$ , pues tiene un tiempo de vida mayor.<sup>[9,46,50]</sup> Las transiciones electrónicas desde el estado excitado hasta el estado fundamental del ion Ln<sup>III</sup> emiten fotones caracterizados por una serie de bandas en las longitudes de onda del visible (Eu<sup>III</sup> y Tb<sup>III</sup>) y del IR cercano (Dy<sup>III</sup> y Sm<sup>III</sup>).

Las **figuras 1.5** y **1.6** representan las transiciones  $^5D_0 \rightarrow ^7F_J$  ( $\Delta J = 0, 1, 2, 3$  y  $4$ ) para Eu<sup>III</sup> y las transiciones  $^5D_4 \rightarrow ^7F_J$  ( $\Delta J = 3, 4, 5$  y  $6$ ) para Tb<sup>III</sup>, junto con las longitudes de onda observadas más comunes.



**Figura 1.5.** Longitudes de onda de emisión correspondientes a transiciones luminiscentes  $4f^*4f$  de los complejos de **europio(III)** y **terbio(III)** habitualmente observadas para la emisión de luz roja y verde, respectivamente.<sup>[45,46,52,55]</sup> Figura tomada del artículo de Gunnlaugsson y Leonard "Responsive Lanthanide Luminescent Cyclen Complexes: From Switching/Sensing to Supramolecular Architectures. *Chem. Commun.* **2005**, 3114-3131".<sup>[55]</sup>



**Figura 1.6.** Transiciones luminiscentes  $4f^*-4f$  de los complejos de **europio(III)** y **terbio(III)** habitualmente observadas para la emisión de luz roja y verde, respectivamente.<sup>[45,46,52,55]</sup>

Una característica fundamental de la antena es que debe poseer una absorptividad molar ( $\epsilon_{Ant}$ ) elevada para la transición  $S_0 \rightarrow S_1$ . Las longitudes de onda de excitación ideales ( $\lambda_{ex}$ ) deben ser mayores de 340 nm, para así minimizar las interferencias por excitación de los cromóforos en el medio biológico (tales como el triptófano o el NADH).<sup>[50,56]</sup> Las antenas para **lantánidos(III)** luminiscentes están generalmente limitadas a excitaciones  $< 420$  nm, debido a cuestiones energéticas. Por un lado, la diferencia energética entre los estados singlete y triplete es relativamente pequeña para un cruce de sistemas efectivo y por otro lado, la energía del estado triplete ha de ser mayor que la del estado excitado del ion lantánido  $(Ln^{III})^*$ .<sup>[57]</sup>

En lo referente a la absorción, el cruce de sistemas que conduce desde el estado  $S_1$  hasta el  $T_1$  debe estar favorecido sobre la competición entre la relajación radiativa (fluorescencia de la antena) y la relajación no radiativa de vuelta al estado fundamental  $S_0$ , para conseguir elevados valores de eficiencia del cruce entre sistemas ( $\eta_{ISC}$ ), resultando de lo más

eficiente cuando  $\Delta E$  entre  $T_1$  y  $S_1$  es  $< 7000 \text{ cm}^{-1}$ .<sup>[9]</sup> El ion  $\text{Ln}^{\text{III}}$  en el complejo se excita gracias a la energía procedente del cruce de sistemas que generó el estado triplete. La antena, además de ser un aceptor de energía, hace que el cruce entre sistemas sea más rápido en un **lantánido(III)** quelatado que en un cromóforo libre, debido al acomplamiento espín-órbita con el átomo pesado.<sup>[58]</sup>

La eficiencia de la transferencia energética  $T_1(\text{antena}) \rightarrow {}^5D_J(\text{Ln}^{\text{III}})^*$  ( $\eta_{\text{TE}}$ ) está determinada por la diferencia energética entre los dos estados. La energía del estado triplete debe ser ligeramente superior a la del estado  ${}^5D_J$  del lantánido ( $20.400 \text{ cm}^{-1}$  para el estado  ${}^5D_4$  del ion  $\text{Tb}^{\text{III}}$  y  $17.200 \text{ cm}^{-1}$  para el  ${}^5D_0$  del  $\text{Eu}^{\text{III}}$ ), pero con una diferencia energética suficientemente grande para minimizar la transferencia energética hacia el estado inicial.<sup>[47]</sup> Del mismo modo, la transferencia de energía debe estar favorecida sobre la competición entre la fosforescencia  $T_1 \rightarrow S_0$  y la disipación de la energía de forma no radiativa.

La mayoría de las sondas luminiscentes que contienen iones **lantánidos(III)** anclan la antena a un quelato de forma covalente, a través de un conector o un espaciador, pasando a denominarse *antena colgante*. Las antenas colgantes suelen excitar al ion  $\text{Ln}^{\text{III}}$  a través de la transferencia de la energía mediante un mecanismo de resonancia de Förster.<sup>[50]</sup> Este mecanismo está gobernado por el acoplamiento dipolo-dipolo (entre el estado  $T_1$  de la antena y los orbitales  $4f$  del lantánido) y tiene una eficiencia de  $1/r^6$ , donde  $r$  es la distancia entre la antena y el **lantánido(III)**. El diseño de la antena colgante debe asegurar la saturación del índice de coordinación de forma estable, de tal manera que ligeros cambios en la antena y en el espaciador, modifiquen de forma mínima el efecto protector del quelato y permitan la utilización del compuesto para una u otra aplicación. Las antenas colgantes a menudo derivan de cromóforos orgánicos con perfiles de fluorescencia bien definidos y apropiados para los requerimientos de excitación energética.<sup>[59-63]</sup> La mejora de la eficiencia de la excitación



gracias a las antenas colgantes se ha centrado en el aumento de la eficiencia de la transferencia energética  $T_1(\text{antena}) \rightarrow 4f^*(\text{Ln}^{\text{III}})$ , ya sea a través de la disminución de la longitud del conector o utilizando antenas que pueden coordinarse directamente al centro metélico.<sup>[64]</sup> Además de mejorar la transferencia energética Förster disminuyendo  $r$ , la antena colgante coordinada puede llevar a cabo la transferencia energética a través del mecanismo de Dexter (o de intercambio), que consiste en la transferencia de dos electrones mediante el solapamiento orbital. Este proceso tiene una eficiencia proporcional a  $1/e^r$ .<sup>[50]</sup>

La eficiencia de la excitación ( $\eta_{\text{exc}}$ ) total también puede mejorarse aumentando el número de antenas colgantes enlazadas a un único quelato.<sup>[50,65-67]</sup> o introduciendo antenas con mecanismos de cruce entre sistemas eficientes, de tal manera que absorban más, gracias a la presencia de complejos del tipo  $d-f$  bimetálicos, en los que el fragmento del compuesto formado por el complejo de metal  $d$  puede servir para excitar las antenas colgantes. Debido al efecto del átomo pesado, el cruce de sistemas es altamente eficiente, por lo que muchas transiciones son accesibles: desde transferencias dentro del propio ligando hasta transiciones de transferencia de carga metal-ligando.<sup>[68-76]</sup>

### I.1.1. Diseño de Sondas Luminiscentes para Imagen Óptica

La intensidad de la emisión o el brillo ( $B$ ) de un **lantánido** emisor puede ser expresada de forma simplificada como sigue (*ecuación I.1*):

$$B = \varepsilon \phi_{\text{Tot}} \quad \text{Ecuación I.1}$$

donde  $\varepsilon$  es el coeficiente de extinción molar del sistema y  $\phi_{\text{Tot}}$  es el rendimiento cuántico total.<sup>[77,78]</sup> En un sistema con un **lantánido** excitado,  $\phi_{\text{Tot}}$  puede expresarse en términos del rendimiento cuántico del ion

lantánido ( $\phi_{Ln}$ ) y la eficiencia de la excitación ( $\eta_{exc}$ ). El término  $\varepsilon$  depende fundamentalmente de la absorptividad de la transición  $S_0 \rightarrow S_1$  de la antena ( $\varepsilon_{Ant}$ ). En la forma simplificada,  $\eta_{exc}$  puede además expresarse como producto de la eficiencia del cruce entre sistemas (“*intersystem crossing*”, ISC) entre los estados excitados de la antena ( $\eta_{exc}$ ) y la transferencia energética  $T_1 \rightarrow {}^5D_J$  ( $\eta_{TE}$ ), de tal manera que el rendimiento cuántico total y el brillo pueden describirse de acuerdo con las **ecuaciones 1.2 y 1.3**:

$$\Phi_{Tot} = \phi_{Ln} \eta_{exc} \eta_{TE} \quad \text{Ecuación 1.2}$$

$$B = \varepsilon_{Ant} \phi_{Ln} \eta_{exc} \eta_{TE} \quad \text{Ecuación 1.3}$$

Cada una de las componentes discretas que dan lugar al complejo de **lantánido** excitado deben ser diseñadas con cuidado, de tal manera que se maximicen de forma cooperativa todos estos términos, junto con la estabilidad y compatibilidad del compuesto con el medio biológico.<sup>[56]</sup>

La correcta elección del centro metálico es esencial e influye en la intensidad de la luminiscencia, la longitud de onda de emisión y el tiempo de vida del estado excitado. La intensidad de la luminiscencia está directamente relacionada con el rendimiento cuántico del ion lantánido ( $\phi_{Ln}$ ) y depende de la competitividad entre los procesos de desactivación de la energía de forma radiativa y no radiativa. La intensidad de emisión intrínseca de un ion **lantánido** dado se basa en la diferencia energética entre el estado excitado de menor energía y el estado fundamental de mayor energía. Según este criterio, el ion **Gd<sup>III</sup>** es el más luminiscente, pero emite en la región del UV lejano (alrededor de 310 nm), lo que hace que los complejos de **Gd<sup>III</sup>** sean inutilizables para aplicaciones biológicas.<sup>[46,79]</sup> Por el contrario, **Sm<sup>III</sup>** y **Dy<sup>III</sup>** emiten a longitudes de onda correspondientes a la región de IR cercano y el visible, pero sus bajas energías del estado excitado los hace susceptibles de disipar la energía a través de procesos no radiativos, disminuyendo así la intensidad de la emisión y los tiempos de vida de

luminiscencia. Los quelatos de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  y  $\text{Tb}^{\text{III}}$ , por su parte, se han convertido en foco de atención debido a los siguientes factores:

- 1) Las intensidades de emisión son mayores que las de los complejos de  $\text{Sm}^{\text{III}}$  y  $\text{Dy}^{\text{III}}$ .
- 2) Su proceso de emisión se produce a longitudes de onda apropiadas desde el punto de vista biológico (en la región del visible, como puede verse en las *figuras 1.5 y 1.6*).<sup>[79]</sup>
- 3) Las sondas con  $\text{Eu}^{\text{III}}$  o  $\text{Tb}^{\text{III}}$  tienen tiempos de vida de luminiscencia largos, del orden del milisegundo, en contraposición con las de los complejos de  $\text{Sm}^{\text{III}}$  y  $\text{Dy}^{\text{III}}$ , que se mueven en la escala de los microsegundos. Esta propiedad hace que las sondas que contienen  $\text{Eu}^{\text{III}}$  o  $\text{Tb}^{\text{III}}$  sean muy ventajosas para la luminiscencia con resolución temporal.<sup>[45,46,80,81]</sup>
- 4) En comparación con los **lantánidos** que emiten en la región del IR cercano,  $\text{Eu}^{\text{III}}$  y  $\text{Tb}^{\text{III}}$  presentan menos sensibilidad frente a los procesos de desactivación mediante transferencia de energía vibracional a los enlaces X-H (X = C, N, O) de los ligandos que los rodean o de la matriz en la que se encuentran inmersos. De manera general los tiempos de vida media de emisión registrados en disoluciones acuosas son menores de lo esperado, debido fundamentalmente a que los estados excitados son sensibles a procesos de desactivación no radiativos, esto es, por transferencia de energía vibracional, fundamentalmente debidos al acoplamiento con los osciladores O-H del agua.<sup>[82]</sup> Sin embargo, los modos vibracionales del ligando (osciladores N-H y ocasionalmente osciladores C-H) también pueden provocar una desactivación no radiativa de los estados excitados.<sup>[83]</sup> La eficiencia del proceso de desactivación está directamente relacionada con el número de moléculas de agua coordinadas al ion **lantánido** ( $q$ ).
- 5) La no degeneración del estado excitado  $^5\text{D}_0$  de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  aporta además la ventaja de un espectro bien definido, cuya interpretación resulta más sencilla,<sup>[45,47]</sup> lo cual es especialmente útil para el desarrollo de sondas

selectivas, que ofrecen una respuesta ante determinados tipos de estímulos (como por ejemplo: un cambio en el pH, la variación de la concentración de cierto catión o anión...).

Para su aplicación en **Imagen Molecular**, los **lantánidos(III)** suelen complejarse con ligandos polidentados a fin de mitigar la toxicidad de los correspondientes iones libres.<sup>[8,9,79,84,85]</sup> En las aplicaciones luminiscentes, la quelatación juega un papel adicional que consiste en la protección del centro metálico ante la coordinación del disolvente. La coordinación de moléculas de agua acorta los tiempos de vida del estado excitado en los iones Ln<sup>III</sup>, a través de un mecanismo de desactivación por transferencia de energía vibracional no radiativa. La presencia de agua coordinada es, sin embargo, beneficiosa para la relajatividad de los *agentes de contraste* de **Imagen por Resonancia Magnética**.<sup>[56,86,87]</sup> El número de moléculas de agua coordinadas al centro Ln<sup>III</sup>,  $q$  (es decir, el número de moléculas de agua presentes en la esfera de coordinación interna del metal), puede ser cuantificado utilizando los tiempos de vida de luminiscencia en H<sub>2</sub>O y D<sub>2</sub>O (**ecuación 1.4**):

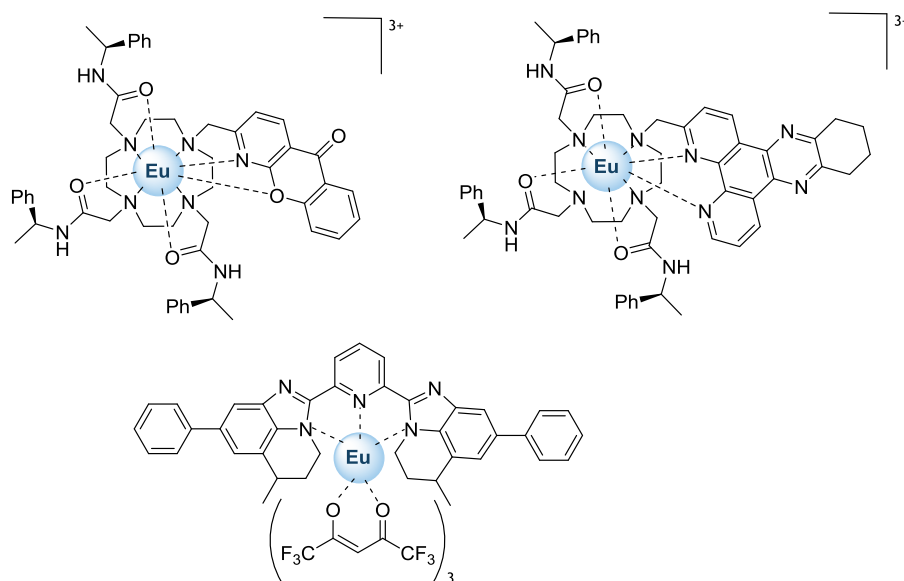
$$q = A \left( \frac{1}{\tau_{\text{H}_2\text{O}}} - \frac{1}{\tau_{\text{D}_2\text{O}}} - B \right) \quad \text{Ecuación 1.4}$$

donde A y B son propiedades intrínsecas del ion Ln<sup>III</sup>.<sup>[83,88]</sup>

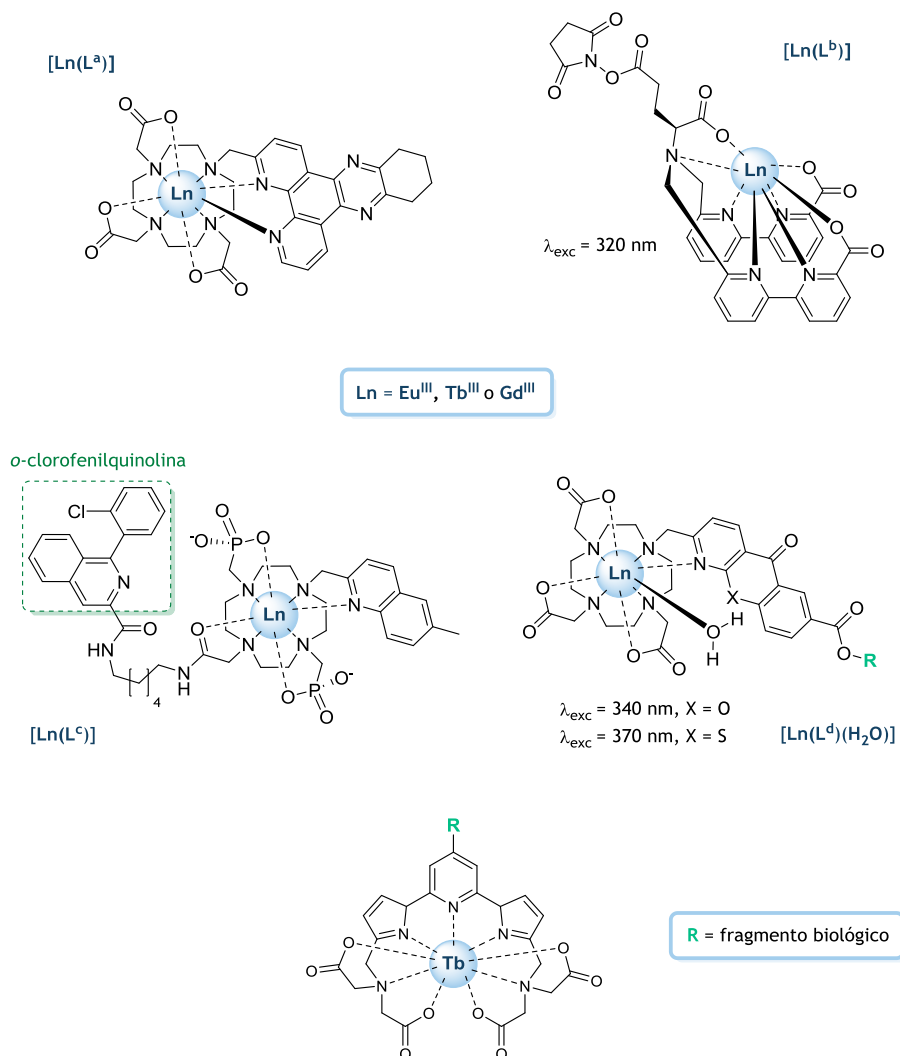
La formación de quelatos minimiza  $q$  gracias a la saturación coordinativa o a la generación de impedimento estérico alrededor del centro metálico, atenuando así la desactivación por el disolvente y maximizando el término de rendimiento cuántico del ion lantánido ( $\phi_{\text{Ln}}$ ).

Para su uso como sondas celulares, los quelatos deben formar complejos que saturan de forma estable la esfera de coordinación del Ln<sup>III</sup> en un amplio intervalo de pH y que resistan a la hidrólisis.<sup>[56]</sup> Dada la naturaleza de ácidos duros de los iones **lantánidos(III)**, se suelen incorporar bases duras en los ligandos, tales como ácidos carboxílicos, amidas y

piridinas. En las **figuras 1.7-1.8** se recogen algunos ejemplos de **sondas luminiscentes** con iones **lantánidos(III)**. En el caso de los complejos  $[\text{Ln}(\text{L}^{\text{a}})(\text{H}_2\text{O})]$ , desarrollados por el equipo de investigación del Prof. D. Parker de la Universidad de Durham (UK), hay un cromóforo capaz de transferir su energía del estado excitado al ion **lantánido(III)** encapsulado (actuando por lo tanto como antena) y en los complejos  $[\text{Ln}(\text{L}^{\text{c}})]$  hay un grupo *o*-clorofenilquinolina, que se encuentra presente en la estructura del ligando y es capaz de reconocer selectivamente receptores benzodiazepina, que se sobre-expresan en glioblastomas, cáncer de mama y Alzheimer.<sup>[89]</sup> Este equipo de investigación también ha desarrollado complejos luminiscentes de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  y  $\text{Tb}^{\text{III}}$  para el reconocimiento selectivo de citrato, bicarbonato, urato o lactato, que funcionan como marcadores de diversos procesos patológicos, entre los que se encuentran enfermedades renales, osteoporosis, diabetes *mellitus*, la gota o diversos tumores (como por ejemplo, el de próstata).<sup>[9,90-94]</sup>



**Figura 1.7.** Ejemplos de sondas luminiscentes.<sup>[95-97]</sup>



**Figura 1.8.** Ejemplos de complejos de lantánidos(III) diseñados para Imagen Óptica.<sup>[89,98]</sup>

## I.2. IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA

La **Imagen por Resonancia Magnética (IRM)** se ha convertido en los últimos años en una de las herramientas de diagnóstico más útiles en medicina debido a que ofrece la posibilidad de obtener imágenes, tanto en dos como en tres dimensiones, de órganos y tejidos con una elevada resolución y de forma no invasiva.<sup>[99]</sup> Las **Imágenes por Resonancia Magnética** se basan en la intensidad de la señal de RMN de protón de las moléculas de agua al ser expuestas a un campo magnético externo. Se han desarrollado equipos que pueden llegar a trabajar a campos magnéticos de hasta 11,7 T (500 MHz en frecuencia de Larmor), si bien los que actualmente se emplean para uso clínico operan a 1,5 T (64 MHz). Recientemente, se han aprobado equipos de 3 T para uso clínico, y algunos de nuestros hospitales ya cuentan con estos equipos de campo alto. La observación de la señal del protón de las moléculas de agua 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, existen diversos procesos patológicos que conducen a cambios en el contenido de agua de ciertos tejidos u órganos y que pueden ser reflejados en una imagen de resonancia magnética. En este sentido, 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 ( $T_2$ ) de los espines nucleares del protón. Como la diferencia de densidad de protones entre diferentes tejidos es pequeña, las imágenes basadas simplemente en esta técnica tienen un contraste pobre. Sin embargo, la variación de tiempos de relajación es más importante y puede aprovecharse para obtener un mejor contraste en la imagen, empleando una secuencia de pulsos adecuada. En concreto, la imagen de resonancia magnética se adquiere introduciendo al paciente dentro de un campo magnético externo y aplicando un pulso corto de radiofrecuencia, excitando de este modo los protones del agua. Con el tiempo, los protones del agua se

relajan hasta el equilibrio, ocurriendo este proceso a diferentes velocidades dependiendo de los diferentes medios en los que tiene lugar (por ejemplo en las células o tejidos). Estos tiempos de relajación pueden recopilarse y codificarse espacialmente para generar una imagen de la anatomía interna. Los tejidos con velocidades de relajación elevadas producen mayores intensidades de señal, apareciendo en forma de zonas más brillantes en la imagen. Con todo, para obtener imágenes con gran contraste, en general resulta necesario el uso de **agentes de contraste**, que suelen ser sustancias paramagnéticas que actúan reduciendo los tiempos de relajación  $T_1$  y/o  $T_2$  de los protones de la molécula de disolvente coordinada al ion metálico.<sup>[100]</sup> Como resultado del intercambio de las moléculas de agua coordinadas al ion metálico con las moléculas de la masa del disolvente, la relajación se propaga al resto de moléculas de agua presentes en el tejido de interés, produciéndose así el contraste en la imagen. De este modo, se puede afirmar que los *agentes de contraste* para IRM son fármacos con función catalítica, pues catalizan la relajación de los protones del agua. La intensidad de la señal aumenta al incrementar  $1/T_1$  y decrece al incrementar  $1/T_2$ .

Para su uso clínico, se han aprobado agentes de contraste basados en  $Gd^{III}$  o  $Mn^{II}$  y partículas superparamagnéticas de óxidos de hierro. Los primeros actúan, generalmente, como *agentes de contraste* positivos, pues provocan una disminución importante sobre  $T_1$ . Tanto en el caso de los *agentes de contraste* basados en complejos de  $Gd^{III}$  como en  $Mn^{II}$ , el ion metálico se encuentra complejoado de manera efectiva y la esfera de coordinación incluye necesariamente una molécula de agua en intercambio con el agua del medio. La mayor parte de los agentes de contraste basados en  $Gd^{III}$  son inespecíficos y de distribución extracelular (es decir, no se unen a proteínas ni receptores y se consideran marcadores del líquido extracelular),<sup>[101]</sup> si bien en los últimos años se han desarrollado sistemas de distribución mixta (que combinan las propiedades de los *agentes de contraste* inespecíficos extracelulares con las de los específicos intracelulares en una misma molécula),<sup>[102-104]</sup> como por ejemplo el

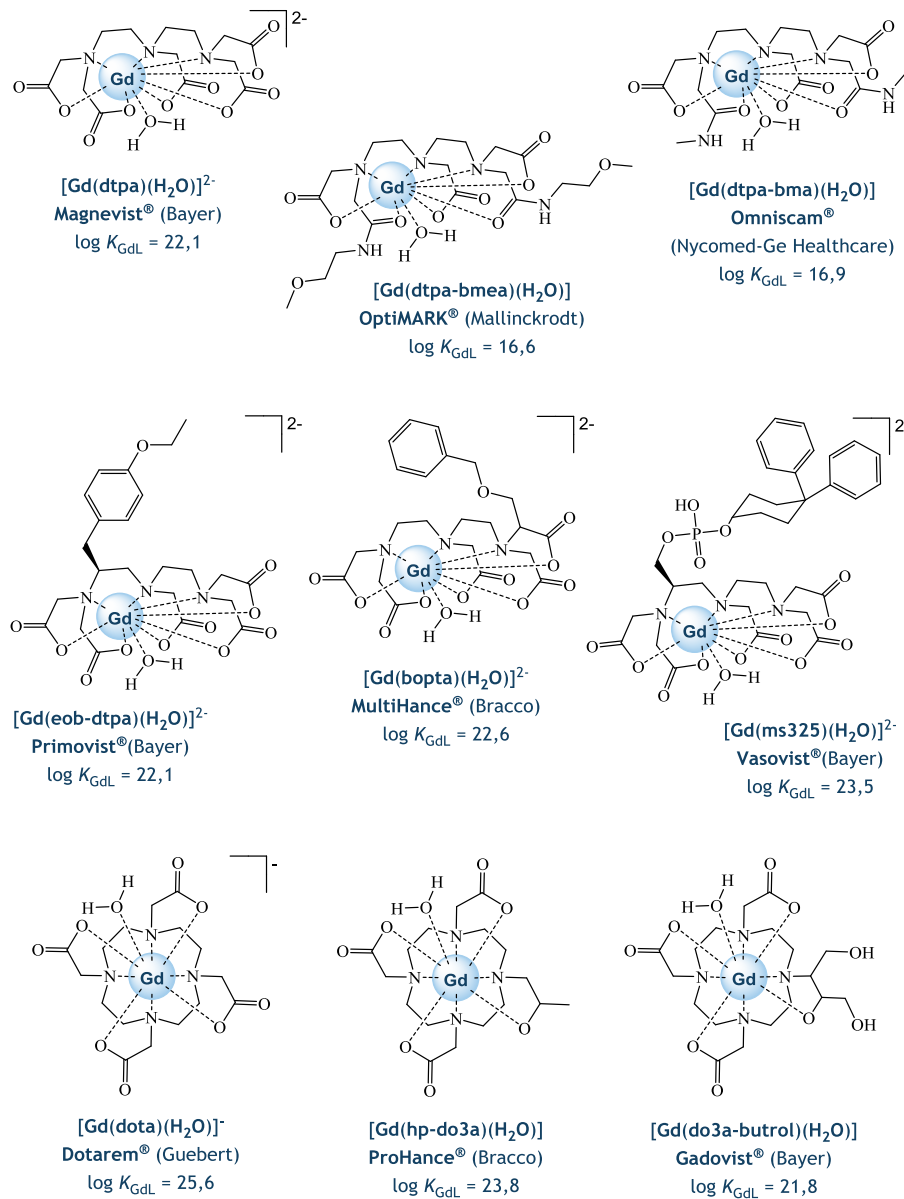


Primovist® y el MultiHance®, que permiten estudios de las patologías hepática y biliar. El único *agente de contraste* basado en  $Mn^{II}$  que actualmente se encuentra aprobado para uso clínico es el Teslascan®, que tiene aplicación en la identificación de patologías hepática y biliar. Su distribución es específica e intracelular. Para el estudio de estas patologías, actualmente se prefieren los sistemas de distribución mixta basados en  $Gd^{III}$ , siendo el uso del Teslascan® muy limitado. También se han aprobado para uso clínico, agentes de contraste basados en complejos de  $Gd^{III}$  que presentan una mayor especificidad; concretamente, el Vasovist® es de distribución intravascular y ha permitido el despegue de la *Angiografía por Resonancia Magnética* (que es una técnica de referencia hoy en día). Un medio de contraste se considera de distribución intravascular cuando permanece en la sangre durante un tiempo considerablemente más largo que el de los medios de contraste inespecíficos extracelulares, ya que su difusión al espacio intersticial está reducida, lo que produce como resultado un aumento de la señal de la sangre en la imagen durante un tiempo prolongado.

Por su parte, los *agentes de contraste* superparamagnéticos basados en óxidos de hierro acortan el tiempo de relajación transversal,  $T_2$ , de forma importante, lo que se traduce en la **Imagen por Resonancia Magnética** con un realce negativo. Este tipo de agentes de contraste tiene una parte central formada por cristales de óxidos de hierro en diferentes combinaciones y otra periférica constituida por un recubrimiento biodegradable. El tamaño de las partículas determina la vida media del contraste en el torrente sanguíneo y su posterior distribución en el sistema reticuloendotelial. Las partículas de más de 50 nm se conocen como *SPIO* (“*Superparamagnetic Iron Oxide*”) y son captadas fundamentalmente por el hígado y el bazo, de ahí que se usen también para localizar lesiones en estos órganos. Las partículas de menos de 50 nm (llamadas *USPIO*, “*Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide*”) tienen una vida media en la sangre algo más larga, siendo posteriormente fagocitadas por los macrófagos de los ganglios linfáticos y de la médula ósea,

## Capítulo I

por lo que se han desarrollado para la *Linfografía por Resonancia Magnética*, con el objetivo de mejorar la estadificación ganglionar.



**Figura I.9.** Quelatos de  $Gd^{III}$  utilizados como agentes de contraste en IRM.<sup>[105]</sup>

De todos los *agentes de contraste* aprobados para **IRM**, los primeros que se desarrollaron (y, con diferencia, los más utilizados para la práctica clínica hoy en día en nuestros hospitales) son los basados en **Gd<sup>III</sup>**. La relajación electrónica relativamente lenta del estado electrónico simétrico S de este ion (de 10<sup>-8</sup> a 10<sup>-9</sup> s), junto con el hecho de ser uno de los iones estables más paramagnéticos que existen ( $\mu_{\text{ef}} = 7,94$  MB, correspondiente a los siete orbitales *f* semiocupados), lo hacen un ion óptimo para su uso como *agente de contraste* en **IRM**.<sup>[106]</sup> 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.<sup>[107]</sup> El primer agente de contraste aprobado para su uso *in vivo* fue el **[Gd(dtpa)(H<sub>2</sub>O)]<sup>2-</sup>** (Magnevist®), que apareció en el mercado en 1988, y al que en menos de un año siguió el **[Gd(dota)(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup>** (Dotarem®), más inerte desde el punto de vista cinético. Posteriormente, se han desarrollado otros muchos, aunque todos ellos derivados de los ligandos **dtpa<sup>5-</sup>** y **dota<sup>4-</sup>**. En la **figura 1.9** se muestran los diferentes agentes aprobados para uso clínico, conteniendo todos ellos ligandos del tipo *poliaminocarboxilato*.

El problema de la toxicidad del ion **Gd<sup>III</sup>** ha recibido gran atención a raíz del descubrimiento de una nueva patología, la *fibrosis sistémica nefrogénica*, observada en pacientes con insuficiencia renal en los que se habían inyectado *agentes de contraste* basados en **Gd<sup>III</sup>**.<sup>[108,109]</sup> Estudios recientes han demostrado que los complejos de **Gd<sup>III</sup>** con ligandos de cadena abierta del tipo **dtpa<sup>5-</sup>** son menos estables frente a la disociación desde el punto de vista cinético y, a este respecto, la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) ha clasificado los agentes de contraste basados en **gadolinio(III)** 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®.

En esta clasificación queda reflejado que los *agentes de contraste* basados en complejos de  $Gd^{III}$  de menor riesgo para la salud, son los que incluyen ligandos con esqueletos del tipo macrocíclico derivados del cyclen.

A día de hoy, los retos principales en el campo del diseño los *agentes de contraste* para **IRM** incluyen el desarrollo de contrastes eficaces a campos magnéticos altos, de menor toxicidad y de mayor especificidad.

### I.2.1. Diseño de Agentes de Contraste basados en $Gd^{III}$ para IRM

La eficacia de un *agente de contraste* para **IRM** se mide *in vitro* en unidades de **relajatividad**. Básicamente, la relajatividad describe la eficiencia con la que ocurre el acoplamiento magnético dipolar entre el núcleo de los protones del agua del disolvente y el ion metálico paramagnético ( $Gd^{III}$ ) e indica su capacidad para disminuir el tiempo de relajación de los protones de las moléculas de agua en el entorno del agente de contraste. Se define como:

$$\frac{1}{T_{i,obs}} = \frac{1}{T_{i,d}} + \frac{1}{T_{i,p}} = \frac{1}{T_{i,d}} + r_i [M] \quad i = 1, 2 \quad \text{Ecuación 1.5}$$

donde  $T_{i,obs}$  es el tiempo de relajación longitudinal ( $i = 1$ ) o transversal ( $i = 2$ ) de RMN observado,  $T_{i,d}$  y  $T_{i,p}$  son, respectivamente, las contribuciones diamagnética y paramagnética al tiempo de relajación observado y  $[M]$  es la concentración milimolar de la especie paramagnética.<sup>[110]</sup> De acuerdo con la **ecuación 1.5**, la representación de la velocidad de relajación observada frente a la concentración de la especie paramagnética proporciona una línea recta cuya pendiente define la relajatividad,  $r_i$ , en unidades de  $mM^{-1}s^{-1}$ .

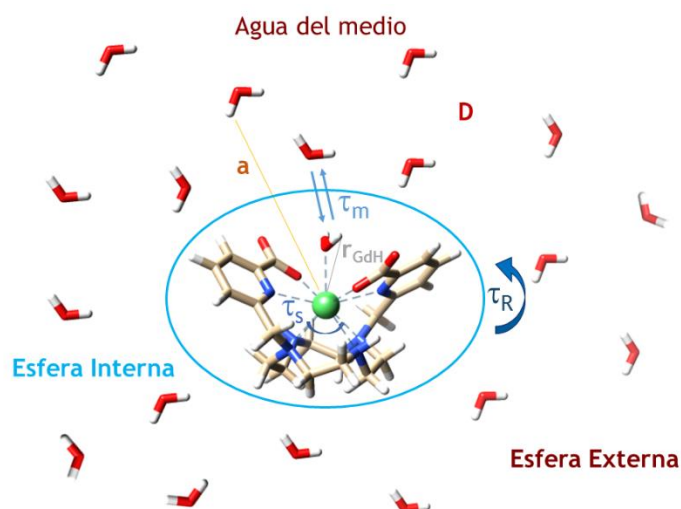
La relajación paramagnética de los protones de las moléculas de agua se debe a interacciones de tipo dipolo-dipolo entre los espines nucleares y el campo magnético fluctuante creado por los espines de los electrones desapareados. Esta interacción dipolo-dipolo está modulada por

la reorientación del vector espín nuclear-espín electrónico, por cambios en la orientación del espín electrónico y por el intercambio de la(s) molécula(s) de agua coordinada(s) con el disolvente, de manera que la influencia del ion paramagnético se comunica a toda la disolución.

Los *agentes de contraste* basados en  $Gd^{III}$  actúan aumentando la velocidad de relajación de los protones del agua gracias a dos contribuciones: la *relajatividad de esfera interna*,  $r_1^{EI}$  (debida a las moléculas de agua que están directamente enlazadas al ion metálico) y la *relajatividad de esfera externa*,  $r_1^{EE}$  (debida a las moléculas de agua del disolvente que también sufren el efecto del ion paramagnético al difundir libremente en las proximidades del *agente contraste*). La **relajatividad total**,  $r_1$ , será por lo tanto la suma de las contribuciones de esfera interna y esfera externa:

$$r_1 = r_1^{EI} + r_1^{EE} \quad \text{Ecuación 1.6}$$

En la *figura 1.10* se recogen de forma esquemática los diferentes factores que determinan la relajatividad de un agente de contraste.



**Figura 1.10.** Representación esquemática de los diferentes factores que contribuyen en la relajatividad total del *agente de contraste*.

La **contribución de esfera interna** ( $r_1^{\text{El}}$ ) es el resultado del intercambio químico de una molécula de agua coordinada al ion paramagnético con una molécula de agua del disolvente. Esta contribución depende de diversos factores, entre los que se pueden citar:

- 1) *El número de moléculas de agua directamente enlazadas al ion metálico ( $q$ )*. Aunque se han investigado sistemas con hasta tres moléculas de agua en la esfera interna de coordinación,<sup>[111-114]</sup> los *agentes de contraste* comerciales sólo poseen una molécula de agua directamente enlazada al ion **Gd<sup>III</sup>**. Esto se debe a la necesidad de mantener una elevada estabilidad del complejo (el ion **Gd<sup>III</sup>** 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 las moléculas de agua se vean desplazadas *in vivo* por la coordinación de material biológico, disminuyendo así la eficacia del *agente de contraste*.
- 2) *El tiempo de permanencia de las moléculas de agua en la primera esfera de coordinación ( $\tau_m$ )*. Este tiempo indica la eficacia del intercambio entre la(s) molécula(s) de agua de la primera esfera de coordinación del metal y la masa de disolvente que lo rodea y contribuye al tiempo de correlación global ( $\tau_{i,c}$ ) que gobierna la interacción dipolo-dipolo entre el electrón y el espín nuclear. La velocidad de intercambio de la molécula de agua coordinada ( $k_{\text{ex}} = 1/\tau_m$ ) 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.
- 3) *El tiempo de correlación rotacional del complejo ( $\tau_R$ )*. La rotación rápida en disolución es el factor limitante de la relajatividad en quelatos de bajo peso molecular, de tal manera que para compuestos pequeños, el valor de  $\tau_R$  se incrementa linealmente al aumentar el peso.

Sin embargo, para moléculas grandes, esta relación no se mantiene, ya que en ese caso el valor de  $\tau_R$  se ve afectado no sólo por la rotación global de la molécula, sino también por movimientos locales. De este modo, en los últimos años, se ha trabajado en el diseño de diversas estrategias para limitar la rotación de un determinado quelato a través del incremento de su peso molecular y así lograr la optimización de su  $\tau_R$ .<sup>[115-118]</sup>

- 4) *Los tiempos de relajación electrónica longitudinal ( $T_{1e}$ ) y transversal ( $T_{2e}$ ) del ion  $Gd^{III}$ .*
- 5) *La distancia entre los protones de las moléculas de agua y el centro paramagnético ( $r_{GdH}$ ).*

Normalmente, la contribución de esfera interna ( $r_1^{EI}$ ) constituye la participación más importante en 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. Tanto el control racional de la distancia  $r_{GdH}$ , como el de la relajación electrónica ( $T_{1e}$  y  $T_{2e}$ ) son difíciles de conseguir.

La *contribución de esfera externa* ( $r_1^{EE}$ ) es menos importante que la de esfera interna. Es el resultado de las interacciones a larga distancia con los protones de las moléculas de agua libres. Depende, a su vez, de varios parámetros, entre los que destacan:

- 1) *La relajación electrónica del ion metálico ( $T_{1e}$  y  $T_{2e}$ ).*
- 2) *La distancia mínima de aproximación soluto-disolvente ( $a$ ).*
- 3) *El coeficiente de difusión de los protones del agua con respecto al centro paramagnético ( $D$ ).*

Algunos investigadores consideran, además, una tercera contribución, denominada de *segunda esfera*,<sup>[119-121]</sup> debida a la relajación paramagnética inducida en las moléculas de agua que no están directamente enlazadas al centro metálico, pero que tampoco se encuentran en libre difusión, y que 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, de manera que no se altere el número de moléculas de agua en la esfera interna y sin que se vea afectada la estabilidad del complejo.<sup>[122]</sup>

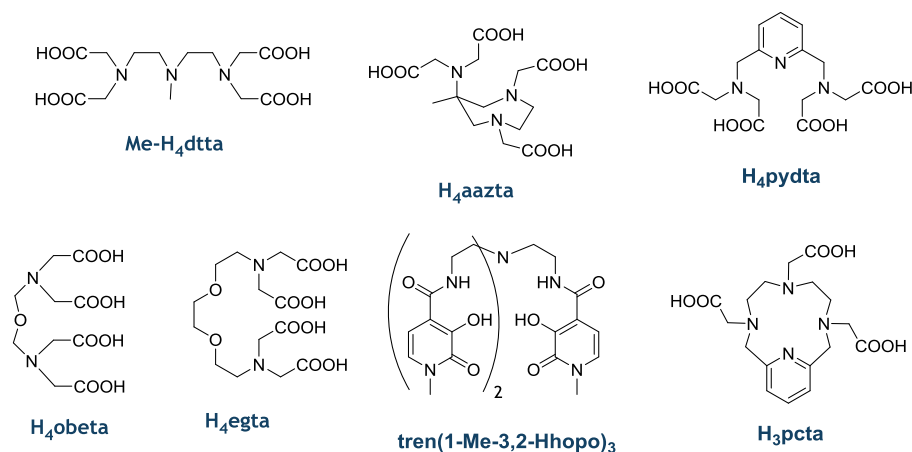
En la última década, se han publicado numerosos artículos en los que se estudian la estructura y la dinámica de los complejos de  $Gd^{III}$ <sup>[123]</sup> que han permitido un gran avance en la comprensión de los parámetros estructurales, dinámicos y electrónicos que gobiernan la relajatividad. Una gran parte de la investigación que se lleva a cabo en este campo se centra en la optimización de los parámetros que gobiernan la relajatividad, es decir, el número de moléculas de agua directamente coordinadas al metal ( $q$ ), los diferentes tiempos de correlación ( $\tau_m$ ,  $\tau_R$  y  $\tau_S$ ) y la distancia entre los protones de la molécula de agua y el centro paramagnético ( $r_{GdH}$ ).<sup>[105,124-128]</sup>

### Número de moléculas de agua coordinadas ( $q$ )

Como ya se ha comentado anteriormente, los *agentes de contraste* deben ser lo suficientemente estables *in vivo*, de tal manera que la disociación del complejo en las condiciones fisiológicas sea mínima, evitándose así la liberación del ion  $Gd^{III}$  tóxico. En este sentido, el número de moléculas de agua directamente enlazadas al centro metálico ( $q$ ) no puede incrementarse por encima de ciertos límites, pues en general un aumento del número de moléculas de agua en la esfera interna de coordinación del metal suele ir acompañado por una reducción en el número de coordinación del ligando y por lo tanto, puede afectar a las estabilidades cinética y termodinámica (habitualmente, disminuyéndolas). La **figura I.11** muestra algunos de los ligandos diseñados para obtener complejos estables de  $Gd^{III}$  conteniendo dos moléculas de agua coordinadas. La constante de estabilidad del complejo  $[Gd(Me-dtta)]^-$ , que deriva del complejo



$[\text{Gd}(\text{dtpa})]^{2-}$  al que se le ha retirado un grupo carboxilato, es  $\log K_{\text{GdL}} = 18,60$ .<sup>[129]</sup> Por su parte, el complejo de  $\text{Gd}^{\text{III}}$  con el ligando  $\text{pydta}^{4-}$  proporciona una constante de estabilidad similar ( $\log K_{\text{GdL}} = 18,16$ ), mientras que los complejos  $[\text{Gd}(\text{aazta})]^{-}$ ,<sup>[130]</sup>  $[\text{Gd}(\text{obeta})]^{-}$ ,<sup>[131]</sup>  $[\text{Gd}(\text{pcta})]^{[132]}$  y  $[\text{Gd}\{\text{tren}(1\text{-Me-3,2-hopo})_3\}]^{[133]}$  (figura 1.11) presentan estabilidades algo superiores ( $\log K_{\text{GdL}} = 19,26, 19,37, 20,39$  y  $20,30$ , respectivamente). Es interesante señalar que el complejo  $[\text{Gd}(\text{obeta})]^{-}$  es más estable que el análogo  $[\text{Gd}(\text{egta})]^{-}$  ( $\log K_{\text{GdL}} = 17,66$ ), a pesar de la menor denticidad del ligando en el primero. Estos complejos, que contienen dos moléculas de agua coordinadas al ion metálico, presentan relajatividades que son aproximadamente un 50% más elevadas que las de los agentes de contraste comerciales.

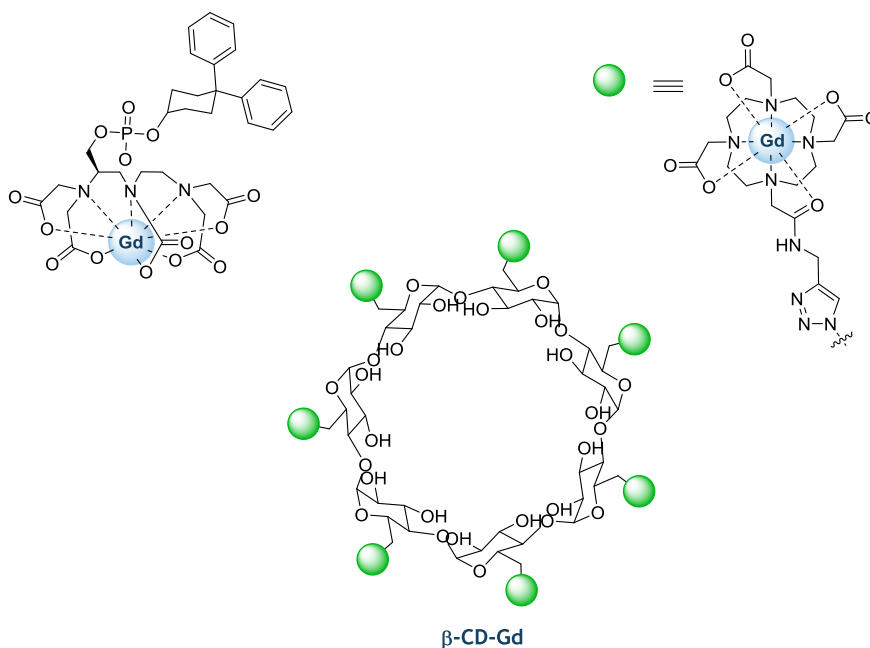


**Figura 1.11.** Ligandos diseñados para la complejación estable del ion  $\text{Gd}^{\text{III}}$ .

Una alternativa al aumento de agua de primera esfera, es el incremento del número de moléculas de agua en la segunda esfera de coordinación del metal. Para ello, se pueden incorporar a los ligandos grupos capaces de participar en enlaces de hidrógeno (tales como los grupos carboxilato, fosfonato, amida...); de tal forma que se aumenta la relajación paramagnética sin alterar el número de moléculas de agua directamente coordinadas al  $\text{Gd}^{\text{III}}$ .<sup>[122]</sup>

## Optimización de $\tau_R$

A campos bajos o medios (inferiores a 3T), la forma más efectiva de aumentar la relajatividad de un complejo es incrementando el valor de  $\tau_R$ ,<sup>[134]</sup> ya que las moléculas más grandes giran más despacio en disolución. Por lo tanto, las estrategias de optimización de  $\tau_R$  se centran en el incremento del peso molecular del *agente de contraste*. Para lograrlo, el quelato debe unirse a una macromolécula grande, como por ejemplo una proteína, o autoensamblarse, para así crear una estructura multimérica de elevado peso molecular (como por ejemplo, los compuestos que se muestran en la **figura I.12**).<sup>[135]</sup> Ha de tenerse en cuenta la rigidez del punto de unión entre el quelato y la unidad de peso molecular elevado,<sup>[136]</sup> puesto que si es demasiado flexible, aparece una rotación local del quelato ( $\tau_{RL}$ ), que limitará el efecto de  $\tau_R$  en la mejora de la relajatividad total.<sup>[134]</sup>

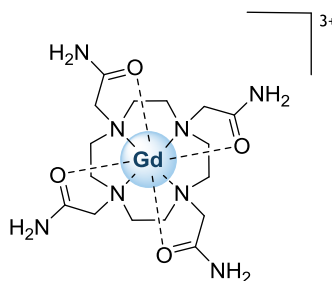


**Figura I.12.** Representación del agente MS-325 que contiene un fragmento bifencilciclohexil que se enlaza a HSA, una proteína de 67 kDa (izquierda)<sup>[137,138]</sup> y de un complejo de Gd<sup>III</sup> multimérico conjugado con un fragmento orgánico vía “click chemistry” catalizada por cobre (derecha).<sup>[52]</sup>

## Optimización de $\tau_m$

La optimización de las velocidades de intercambio del agua ( $1/\tau_m$  o  $k_{ex}$ ) requiere de una comprensión exhaustiva de la química de coordinación de los complejos con lantánidos (incluyendo el mecanismo de intercambio del agua), de la conformación de los quelatos y de la compresión estérica, así como de la red de enlaces de hidrógeno derivada de la interacción de las moléculas de disolvente con el ligando.

Para los complejos de  $Gd^{III}$  con ligandos octadentados y una única molécula de agua en la esfera interna de coordinación del metal, el mecanismo principal de intercambio del agua es el disociativo.<sup>[139]</sup> El ion  $Gd^{III}$  favorece una geometría nona-coordinada y la rigidez de los quelatos evita que se produzcan los reordenamientos geométricos necesarios para acomodar una estructura deca-coordinada con un mecanismo asociativo. Si no hay ligandos entrantes que debiliten el enlace entre el centro metálico  $Gd^{III}$  y los oxígenos del agua, la etapa determinante de la velocidad de la reacción es la ruptura del enlace con la molécula de agua, ya que tiene una barrera de activación alta. En consecuencia, cualquier factor que debilite este enlace acelerará la velocidad de intercambio del agua.

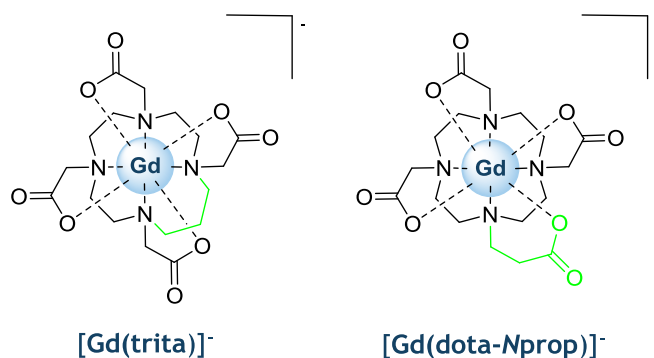


**dotam<sup>3+</sup> (dota-tetraamida)**

**Figura 1.13.** El derivado de dota-tetraamida con  $Gd^{III}$ ,  $[Gd(dotam)]^{3+}$ , presenta una velocidad de intercambio de la molécula de agua mucho más lenta que su análogo aniónico  $[Gd(dota)]^-$ .<sup>[140]</sup>

La carga parcial sobre los oxígenos quelatantes de los brazos colgantes tiene un efecto crucial sobre  $\tau_m$ .<sup>[141]</sup> Los carboxilatos y otros grupos cargados negativamente aceleran el proceso de intercambio en comparación con los grupos quelatantes neutros, tales como las amidas (figura I.13).<sup>[140,142-145]</sup>

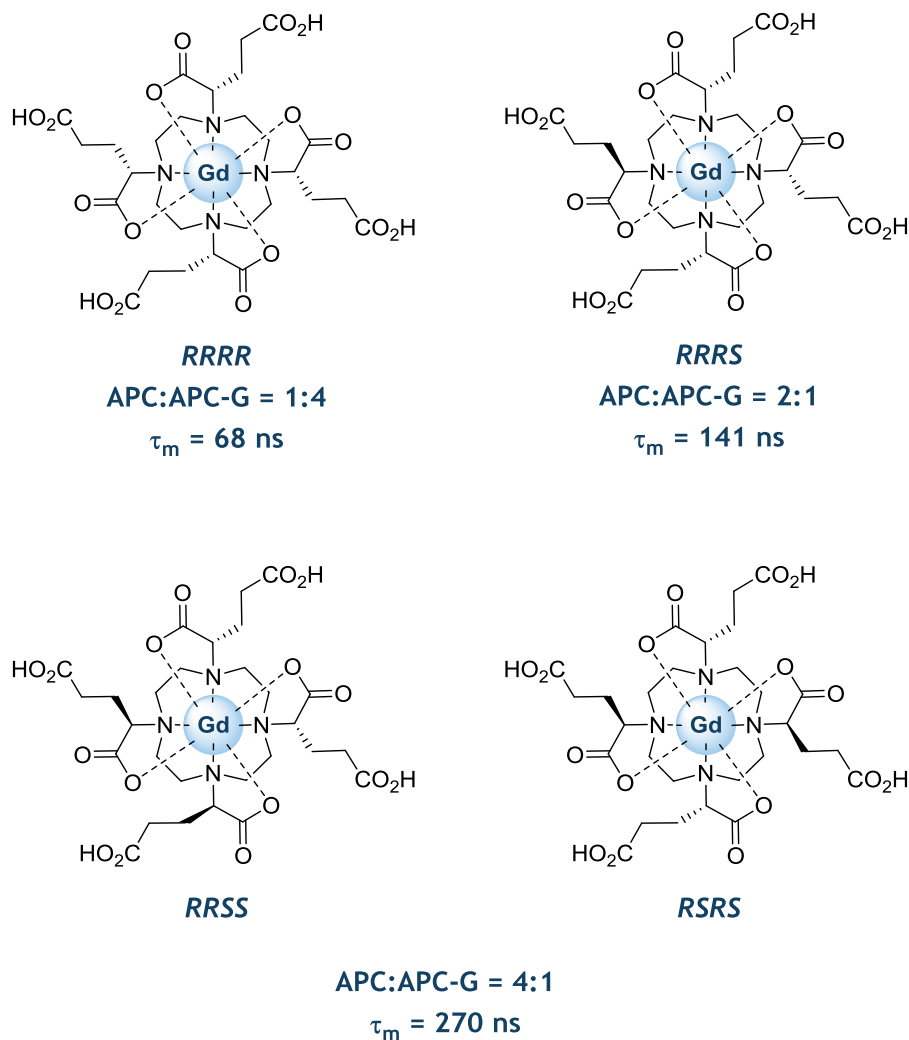
Según las medidas de RMN de  $^{17}\text{O}$ , el  $\tau_m$  de  $[\text{Gd}(\text{dota})]^-$  es de 244 ns,<sup>[146]</sup> mientras que el del análogo con la tetrametilamida (**dotam**) es dos órdenes de magnitud mayor (19  $\mu\text{s}$ ).<sup>[140]</sup> Merbach, Tóth y sus colaboradores determinaron que la sustitución de cada carboxilato reduce unas cuatro veces el valor de  $k_{\text{ex}}$ .<sup>[142]</sup> Esto se debe posiblemente a que la carga negativa de los carboxilatos reduce la naturaleza electropositiva del centro  $\text{Gd}^{\text{III}}$ , debilitando la interacción entre el metal y el par no enlazante del  $\text{O}_{\text{agua}}$ .



**Figura I.14.** Estructuras estéricamente impedidas estudiadas por Merbach y sus colaboradores, que presentan velocidades de intercambio del agua óptimas gracias a la incorporación de un grupo metileno adicional (que se muestra en verde).<sup>[147-149]</sup>

Por otro lado, el incremento de la congestión estérica en los alrededores del centro metálico desestabiliza el enlace  $\text{Gd}-\text{O}_{\text{agua}}$ , disminuyendo  $\tau_m$ . Fundamentalmente, existen dos estrategias para introducir congestión estérica en el entorno del centro metálico. La primera, descubierta por Merbach y sus colaboradores, que implica la incorporación de un grupo metileno adicional tanto en el esqueleto de ciclén  $[\text{Gd}(\text{trita})]^-$  como en uno de los brazos carboxilato del quelato basado en

$\text{dota}^{4-}$   $[\text{Gd}(\text{dota-Nprop})]^-$  (ver *figura 1.14*).<sup>[147-149]</sup> La segunda, más ampliamente estudiada, consiste en controlar la proporción de los distintos estereoisómeros (ver *figura 1.15*).<sup>[150,151]</sup>

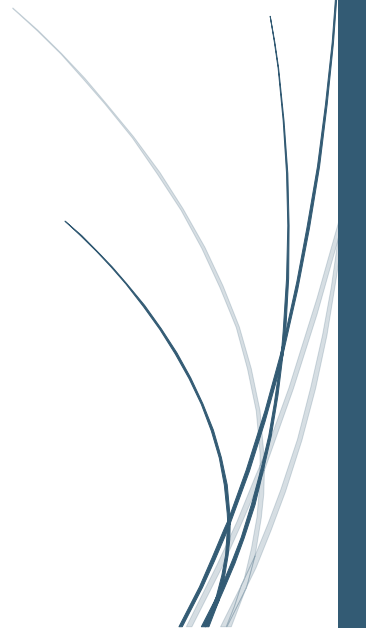


**Figura 1.15.** Woods y sus colaboradores examinaron la proporción de isómeros APC:APC-G y las cinéticas de intercambio del agua de los tres derivados de  $[\text{Gd}(\text{dota})]^-$  que incorporan un sustituyente carboxietil en  $\alpha$  al macrociclo y determinaron que los complejos con menor proporción de APC:APC-G presentan velocidades de intercambio de la molécula de agua significativamente más rápidas.<sup>[152]</sup>



# *CAPÍTULO II*

## **Interés y Planteamiento**







De acuerdo con lo comentado en la *Introducción* se sigue que, tanto los *agentes de contraste* para IRM basados en  $Gd^{III}$  como las *sondas luminiscentes* basadas en complejos de **lantánidos(III)**, deben cumplir una serie de requisitos comunes:

- 1) Una elevada solubilidad en agua que permita su aplicación en medios biológicos e *in vivo*.
- 2) Una elevada estabilidad termodinámica e inercia cinética que evite la liberación del ion **lantánido** tóxico.
- 3) La posibilidad de funcionalizar fácilmente los correspondientes esqueletos macrocíclicos con grupos capaces de interactuar con material biológico.

Desde el punto de vista de la Química de la Coordinación, la característica más importante que diferencia a un *agente de contraste* para IRM y a una *sonda luminiscente* está relacionada con la presencia (o ausencia) de moléculas de agua directamente coordinadas al ion **lantánido**. De hecho, como ya se ha comentado, la presencia de una o más moléculas de agua coordinadas al ion  $Gd^{III}$  es un requisito indispensable para un *agente de contraste*, mientras que por el contrario, la presencia de agua en la primera esfera de coordinación del ion metálico está desaconsejada en el diseño de *sondas luminiscentes*, ya que proporciona un mecanismo eficaz para la desactivación de los estados excitados de los iones **lantánidos** mediante acoplamiento con los osciladores O-H de las moléculas de agua. Este efecto es menos importante en el caso de los complejos de  $Tb^{III}$ , debido a la importante diferencia de energía entre el estado excitado de menor energía y el estado fundamental, pero es muy acusado en complejos de  $Eu^{III}$  y, sobre todo, en complejos que emiten en el IR próximo. Otros osciladores como los N-H de grupos amida provocan también una desactivación no radiativa de los estados excitados de iones **lantánidos** como el  $Eu^{III}$  (aunque

en menor medida que los osciladores O-H de las moléculas de agua). En el caso de los iones **lantánidos** que emiten en el IR próximo los osciladores C-H, presentes en la mayoría de los ligandos orgánicos, también contribuyen sustancialmente a la desactivación de los correspondientes estados excitados.

Los índices de coordinación más habituales de los iones lantánidos en disolución acuosa son ocho y nueve, si bien existen algunos ejemplos de complejos decaordinados. Los *agentes de contraste* de  $Gd^{III}$  que se emplean a nivel clínico son complejos con ligandos octadentados que dejan una posición de coordinación vacante para la entrada de una molécula de agua en la esfera interna del ion metálico. Como consecuencia de esto, los complejos de los iones lantánidos con ligandos octadentados pueden contener, o no, una molécula de agua coordinada al ion metálico dependiendo de diferentes factores tales como la topología del ligando (es decir, la distribución espacial de sus átomos dadores) y el grado de congestión estérica entorno a la posición en la que debería producirse la coordinación de la molécula de agua. Por lo tanto, el diseño racional de ligandos puede permitir modular las propiedades de los correspondientes complejos, de tal manera que su estado de hidratación se adapte a la aplicación buscada.

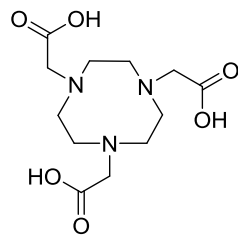
En este contexto, la presente **Tesis Doctoral** se ha centrado en la búsqueda de nuevas plataformas estructurales basadas en **lantánidos(III)** con potencial aplicación en **Imagen Molecular**, y más concretamente en **Imagen por Resonancia Magnética** y/o **Imagen Óptica**. La idea ha sido rediseñar el sistema  $[Gd(dota)(H_2O)]^-$ , el agente de contraste basado en  $Gd^{III}$  más usado actualmente en **IRM** clínica, a fin de encontrar nuevos sistemas que, manteniendo o incluso incrementando la estabilidad, sean más versátiles a la hora de su funcionalización.

A la hora de diseñar nuevos ligandos,<sup>[153]</sup> una mirada hacia el trabajo publicado hasta el momento revela que los complejos con ligandos

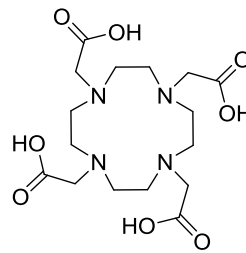
macrociclos son generalmente más inertes cinéticamente que con los ligandos acíclicos, aunque sus estabilidades termodinámicas pueden resultar ser muy similares.<sup>[154-158]</sup> Los ligandos macrocíclicos sufren cambios conformacionales mínimos durante la coordinación del ion metálico, pues poseen, *per se*, geometrías constreñidas y posiciones de enlace al ion metálico parcialmente pre-organizadas, disminuyendo así la pérdida entrópica producida tras la coordinación del metal.<sup>[159]</sup> Sin embargo, los ligandos acíclicos deben experimentar cambios más drásticos en su orientación y geometría en disolución, de manera que los átomos dadores se coloquen de forma adecuada para que se produzca la coordinación al ion metálico, y por lo tanto, sufren una disminución más significativa en la entropía que los sistemas macrocíclicos. Es decir, desde el punto de vista termodinámico, la formación de los complejos es más favorable en el caso de los macrociclos, debido a lo que se conoce como *efecto macrocíclico*.<sup>[159]</sup> El efecto macrocíclico se entiende como la estabilización adicional (esto es, mayor a la esperada teniendo sólo en cuenta el *efecto quelato*, es decir, la estabilización extra 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) 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.

El principal objetivo en el desarrollo de nuevos *agentes de contraste* para IRM se encuentra en la síntesis de derivados de los sistemas del tipo poliaminocarboxilatos de uso clínico. Estos compuestos, basados en ligandos tales como H<sub>4</sub>dtpa o H<sub>4</sub>dota (*figura II.1*), han de ser fruto de síntesis económicamente rentables y han de poseer parámetros de solubilidad y toxicológicos adecuados.<sup>[160-162]</sup>

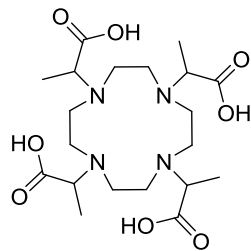




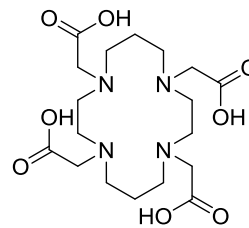
**H<sub>3</sub>nota**



**H<sub>4</sub>dota**



**H<sub>4</sub>dotma**



**H<sub>4</sub>teta**

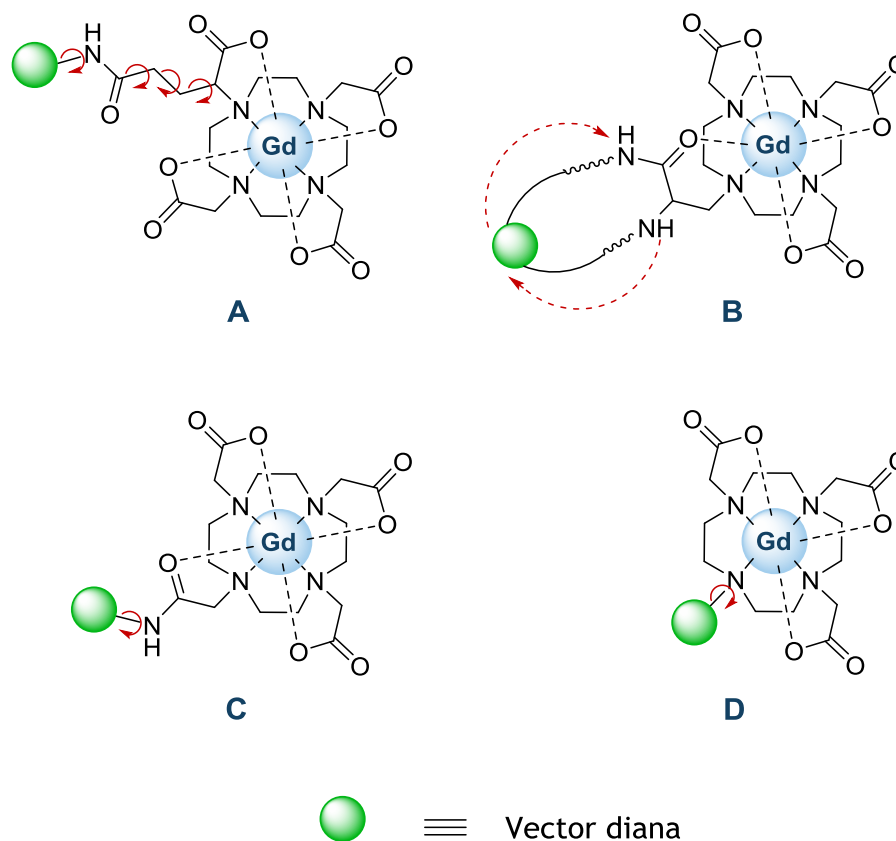
**Figura II.2.** Ligandos considerados candidatos interesantes para la preparación de *agentes de contraste* de Gd<sup>III</sup> para IRM, de elevada estabilidad.

El ligando **dota<sup>4-</sup>** resulta atractivo para los **lantánidos** debido a sus requerimientos estéricos poco habituales,<sup>[170]</sup> tales como el tamaño de la cavidad, la conformación del anillo y la direccionalidad de los átomos dadores, lo que favorece la formación de quelatos termodinámicamente estables y cinéticamente inertes.<sup>[171]</sup> Si la estabilidad es necesaria en aplicaciones destinadas a la obtención de información anatómica utilizando *agentes de contraste* de IRM extracelulares, ya que cualquier disociación del complejo e incorporación de los iones Gd<sup>III</sup> libres en los tejidos del cuerpo causará efectos tóxicos inaceptables, esta exigencia se hace más estricta en la aplicación de la **Imagen por Resonancia Magnética** al estudio de la función fisiológica o en la utilización de quelatos de radionúclidos metálicos,

en los que se utilizan conjugados de estos ligandos con macromoléculas biológicas que tienen afinidad por tumores o tejidos específicos. Se espera que estos conjugados permanezcan un tiempo relativamente elevado en el cuerpo, por lo que tienen cierto potencial para producir efectos tóxicos, excepto si se asegura un elevado grado de estabilidad cinética.

A la hora de rediseñar este tipo de plataformas usadas en clínica, pueden llevarse a cabo cuatro estrategias (*figura II.3*):<sup>[172]</sup>

- 1) La introducción de un grupo funcional adicional a partir del cual se llevará a cabo la conjugación. Tal modificación puede realizarse sobre el esqueleto de cyclen o sobre el brazo dador.
- 2) El “anclaje dual” con un ligando especialmente diseñado para proporcionar dos puntos de anclaje y evitar que el quelato rote de forma independiente con respecto a la molécula entera.<sup>[173]</sup>
- 3) Utilización de un conector muy corto que minimice el movimiento interno. Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico en **H<sub>4</sub>dota** puede acoplarse directamente con una amina y formar una unión del tipo amida. Pero, la coordinación del oxígeno dador de una acetamida al **gadolinio(III)** da lugar a un intercambio lento de la molécula de agua y, por consiguiente, a una menor relajatividad.<sup>[142,143]</sup>
- 4) El uso de un átomo de nitrógeno del esqueleto macrocíclico como punto de unión, lo cual proporciona una vía sintéticamente sencilla y aquiral para una unión corta y rígida, que puede utilizarse para una gran variedad de aplicaciones sintéticas. Esta estrategia fue la empleada para la síntesis de quelatos múltiples de **Gd<sup>III</sup>** ensamblados alrededor de fragmentos de benceno<sup>[174-177]</sup> o pentaeritritol,<sup>[178]</sup> que muestran relajatividades relativamente elevadas en comparación con las unidades monoméricas análogas.

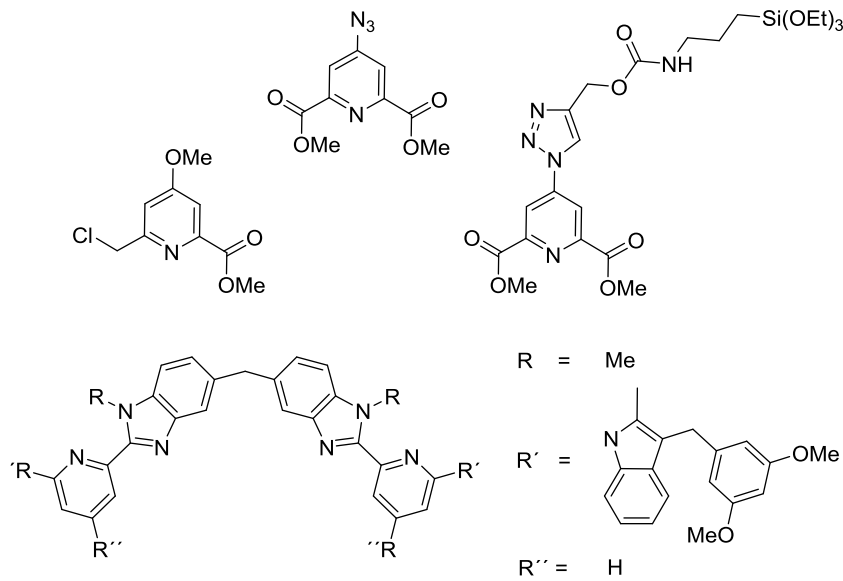


**Figura II.3.** Estrategias para la conjugación de quelatos de  $Gd^{III}$  con ligandos del tipo  $H_4dota$  (A) o derivados de  $H_3do3a$  (B - D). (A)  $dotaga^{4-}$ : un ejemplo de sustitución de un brazo acetato con posible movilidad interna en múltiples enlaces sencillos. (B)  $dotala^{3-}$ : estrategia de anclaje dual con rotación bloqueada. (C)  $dota$ -monoamida: acoplamiento directo de tipo amida a un brazo acetato; rotación restringida pero lento intercambio del agua. (D) Derivado de  $do3a^{3-}$ : alquilación de un átomo de nitrógeno del macrociclo; rotación restringida.

La sustitución de uno o dos de los brazos acetato del  $H_4dota$  por fragmentos no coordinantes conduce a derivados de  $H_3do3a$  y  $H_2do2a$  respectivamente. Tales ligandos hepta o hexadentados dan lugar a complejos de  $Gd^{III}$  coordinativamente insaturados, con propiedades que no son favorables para ser utilizados como *sondas* en IRM, pues la estabilidad

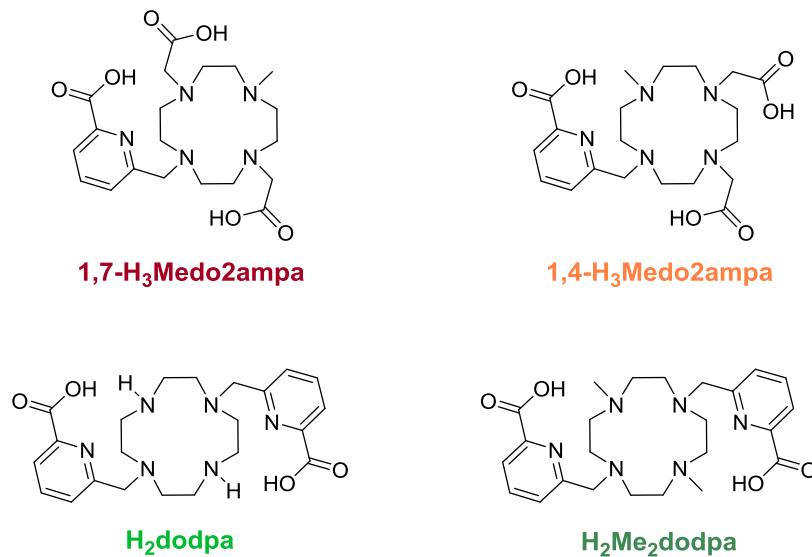
termodinámica e inercia cinética de los quelatos es menor que la del análogo con **dota**<sup>4-</sup>.<sup>[179]</sup> Además, los quelatos derivados de **do3a**<sup>3-</sup> son propensos a enlazar aniones endógenos (como por ejemplo el anión bicarbonato o el anión lactato), dando lugar a un desplazamiento de los ligandos acuo y a una baja relajatividad.<sup>[180-185]</sup> Al utilizar la *N*-alquilación como método general para el anclaje de fragmentos no coordinantes, ha de compensarse la pérdida de dadores; es decir, han de sustituirse los brazos acetato por fragmentos coordinantes que aporten un índice de coordinación de ocho al ion metálico, de tal manera que se obtengan estabilidades termodinámicas e inercias cinéticas elevadas y se pueda completar la esfera de coordinación del **Gd**<sup>III</sup> con una molécula de agua. En este sentido, la utilización de un brazo bidentado, tal como el picolinato, proporciona un átomo de O aniónico del carboxilato y un N piridínico para la coordinación. Este grupo ha demostrado poseer una tendencia a coordinar fuertemente iones **lantánidos(III)**.<sup>[186-194]</sup> Además de proporcionar una estabilidad termodinámica extraordinaria en sus complejos de **lantánidos(III)**, el fragmento picolinato excita de manera relativamente eficiente los iones que emiten en la región del visible del espectro, tales como el **Eu**<sup>III</sup> y el **Tb**<sup>III</sup>. Los fragmentos picolinato y dipicolinato también pueden ser fácilmente funcionalizados en la posición 4 del anillo piridínico (ver **figura II.4**) mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio<sup>[195-199]</sup> y reacciones de cicloadición azida-alquino catalizadas por cobre(I),<sup>[200,201]</sup> lo que permite modificar las propiedades fotofísicas y/o la solubilidad de los correspondientes complejos de los iones **lantánidos(III)**. Es de esperar que estas estrategias sintéticas también permitan la funcionalización de las unidades de picolinato con grupos apropiados para el acoplamiento a material biológico.<sup>[189]</sup>



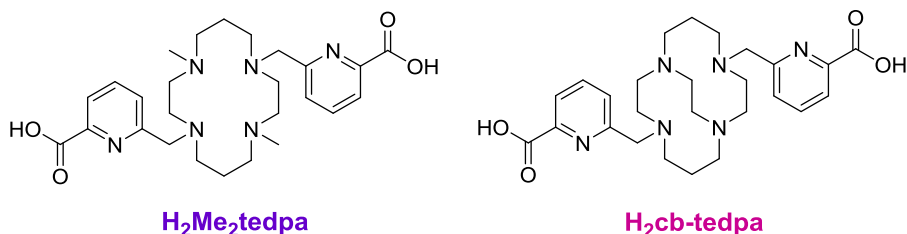


**Figura II.4.** Ejemplos de posibles funcionalizaciones del fragmento picolinato. [189,198,201]

Siguiendo estas ideas, en la presente **Tesis Doctoral** se han preparado las plataformas que se muestran en las **figuras II.5 y II.6**.



**Figura II.5.** Receptores macrocíclicos basados en la plataforma *cyclen*, objeto de estudio en la presente **Tesis Doctoral**.



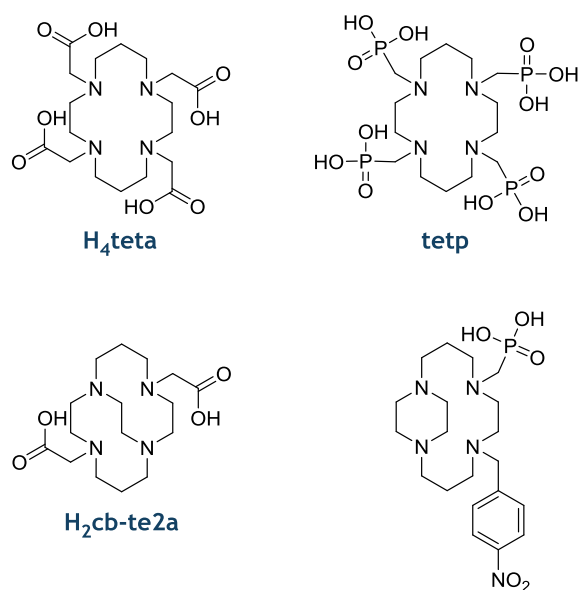
**Figura II.6.** Receptores macrocíclicos basados en la plataforma *cyclam*, objeto de estudio en la presente Tesis Doctoral.

Los receptores **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa**, **1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa**, **H<sub>2</sub>dodpa** y **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa** (ver **figura II.5**) se han diseñado a partir del ligando **H<sub>4</sub>dota**, sustituyendo los grupos carboxilato presentes en éste, por grupos piridincarboxilato. Tal y como se ha indicado, los grupos piridincarboxilato son unidades coordinantes bidentadas conocidas por formar un enlace fuerte con los iones **lantánido(III)**,<sup>[189,202-207]</sup> por lo que se espera que la inclusión de estos fragmentos en el esqueleto de *cyclen* proporcione ligandos con las siguientes características:

- a) Una alta estabilidad de los correspondientes complejos de los iones **lantánido(III)** en agua.
- b) Unidades coordinantes al ión metálico octadentadas, lo que deja una posición de coordinación disponible para la entrada de una molécula de agua en la esfera interna de coordinación del metal.
- c) Grupos N-H del *cyclen* libres y disponibles para su posterior funcionalización que, dependiendo del grupo que se ancle, podría permitir la conjugación con unidades diana, macromoléculas o nanopartículas, es decir, el diseño de agentes específicos. En concreto, los ligandos **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa**, **1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa** y **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa** se han funcionalizado con grupos metilo, como potenciales compuestos modelo.

Por otra parte, el *cyclam* (1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano) es un ligando macrocíclico con cuatro aminas secundarias que forma complejos

altamente estables con prácticamente todos los iones de los metales de transición.<sup>[208-211]</sup> Sus derivados de radioisótopos de cobre<sup>[212-214]</sup> han sido centro de atención de múltiples investigaciones relacionadas con su uso como *sondas* para imagen PET. Entre las principales ventajas del uso de *cyclam* en imagen por PET, se encuentran la elevada afinidad de complejación y la elevada estabilidad de sus complejos con iones de la primera serie de transición, lo que resulta beneficioso para la administración de estas *sondas* para imagen.<sup>[215]</sup> De igual forma, el isótopo <sup>64</sup>Cu resulta prometedor para imagen por PET y radioterapia dirigida debido a su tiempo de vida media ( $t_{1/2} = 12,7$  h), a sus características de desintegración ( $\beta^+$  (19%);  $\beta^-$  (40%)) y a su sencilla producción a gran escala.<sup>[215,216]</sup> La capacidad para formar complejos metálicos combinada con la naturaleza catiónica a pH fisiológico hacen que el *cyclam* sea una plataforma adecuada para el diseño de vectores de administración de ácido nucleico, siendo posible el marcaje para imagen simultánea por PET.<sup>[217]</sup>



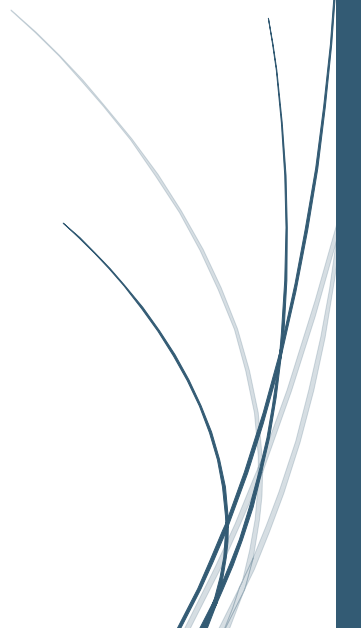
**Figura II.7.** Ejemplos de ligandos derivados de una plataforma de *cyclam*.<sup>[218-220]</sup>

La flexibilidad de los sistemas derivados del esqueleto de *cyclam* puede reducirse introduciendo un puente etilo entre dos átomos de nitrógeno situados en posiciones opuestas (*cross-bridge*) o entre dos átomos de nitrógeno adyacentes (*side-bridge*), aumentando así la estabilidad de los complejos.<sup>[215,221]</sup> Alguno de los derivados de *cyclam cross-bridged* tienen especial interés como radiofármacos de  $^{64}\text{Cu}^{\text{II}}$ , pues estos compuestos presentan una elevada estabilidad termodinámica.<sup>[222,223]</sup> En la **figura II.7** se muestran algunos derivados de *cyclam* que se utilizan para la complejación de  $\text{Cu}^{\text{II}}$ .

Sin embargo, el uso del *cyclam* para complejar iones **lantánidos(III)** no resulta habitual, pues el tamaño de la cavidad macrocíclica no suele ser el adecuado y requiere de brazos altamente coordinantes que estabilicen al ion metálico. Con todo, recientemente se han descrito ejemplos de complejos de  $\text{Ln}^{\text{III}}$  con ligandos derivados de *cyclam* que presentan propiedades luminiscentes interesantes<sup>[224]</sup> y de posible aplicación a nivel biológico como radiofármacos.<sup>[225]</sup> En este sentido, en la presente **Tesis Doctoral** se ha estudiado el efecto de la introducción de los grupos piridincarboxilato en la estabilidad de complejos de los iones  $\text{Ln}^{\text{III}}$  con los derivados del *cyclam* mostrados en la **figura II.6**. En concreto, y a fin de realizar estudios comparativos de estabilidad, se han considerado dos plataformas: el  $\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa}$ , con estructura macrocíclica de mayor flexibilidad, y el  $\text{H}_2\text{cb-tedpa}$  derivado de una estructura *cross-bridge* y, consiguientemente, con flexibilidad reducida.

# *CAPÍTULO III*

## **Parte Experimental**





### III.1. DISOLVENTES Y REACTIVOS

Los reactivos y disolventes empleados en esta Tesis se utilizaron, de forma general, sin ninguna purificación adicional. Para algunos experimentos adicionales, se requirieron disolventes secos y, para ello, se destilaron sobre agentes desecantes de acuerdo con los procedimientos habituales descritos en la bibliografía.<sup>[226]</sup>

Además, en algunas síntesis se requirió el uso de atmósfera inerte, utilizándose nitrógeno o argon, indistintamente.

La purificación de los compuestos sintetizados se realizó por cromatografía en columna. En función de la naturaleza de las muestras a purificar, se utilizaron diferentes tipos de fases estacionarias:

- *Gel de sílice*: gel de sílice para cromatografía, tamaño de partícula 63-200  $\mu\text{m}$ , tamaño de poro 60 Å (para columnas a gravedad, de la marca FLUKA) y columnas de gel de sílice de 40 g, tamaño de partícula 40-63  $\mu\text{m}$  irregular, tamaño de poro 60 Å (para uso en el MPLC, de la marca RediSep® Rf de TELEDYNE ISCO).
- *Alúmina neutra*: óxido de aluminio neutro activado para cromatografía, tamaño de partícula 50-200  $\mu\text{m}$ , tamaño de poro 58 Å (para columnas a gravedad, de la marca Sigma Aldrich) y columnas de alúmina neutra de 48 g, tamaño de partícula 40-63  $\mu\text{m}$  irregular, tamaño de poro 60 Å, pH neutro 7,0 (para uso en el MPLC, de la marca RediSep® Rf de TELEDYNE ISCO).
- *Columnas de fase reversa C18*: columnas de 43 g, tamaño de partícula 20-40  $\mu\text{m}$  esférica, tamaño de poro 100 Å, pH neutro 7,0 (para uso en el MPLC, de la marca RediSep® Rf de TELEDYNE ISCO).

### III.1.1. Disolventes Empleados en Síntesis

Disolvente	Suministrado por	Número CAS
Agua destilada (Milli - Q)		
Metanol, 99,5 %, PS	PANREAC	67-56-1
Ácido sulfúrico, 96 % PA-ISO	PANREAC	7664-93-9
Cloroformo, 99,9 % estabilizado con amileno, PS	PANREAC	67-66-3
Diclorometano, 99,8 % estabilizado con amileno, PS	PANREAC	75-09-2
Tolueno, 99,5 % PS	PANREAC	108-88-3
Hexano, 95 % mezcla alcanos, PS	PANREAC	110-54-3
Acetato de etilo, 99,5 %, PS	PANREAC	141-78-6
Éter dietílico, 99,7 % estabilizado con ~ 6 ppm de BHT, PS	PANREAC	60-29-7
Acetonitrilo, 99,7 %, PS	PANREAC	75-05-8
Ácido clorhídrico, 37%, QP	PANREAC	7647-01-0
Etanol, 99,5 %, PS	PANREAC	64-17-5
Ácido acético glacial, estándar de referencia USP	FLUKA	64-19-7
Tetrahidrofurano, 99,5 % estabilizado con ~ 300 ppm de BHT, PS	PANREAC	109-99-9
n - Butanol, estándar de referencia PHEUR	PANREAC	71-36-3
2- Propanol, 99,5 %	PANREAC	67-63-0
Ácido trifluoroacético, 99 %	Sigma Aldrich	76-05-1



### III.1.2. Disolventes Empleados en Espectroscopia

Disolvente	Suministrado por	Número CAS
Cloroformo D, 99,80 % D	euriso	865-49-6
Agua D2, 99,90 % D	euriso	7789-20-0
Ácido clorhídrico-D, (solución en D <sub>2</sub> O, 20% en peso, deut. mín. 99,5%)	ALDRICH	7698-05-7
Deuteróxido sódico, (solución en D <sub>2</sub> O, 40% en peso, deut. mín. 99 %)	ALDRICH	14014-06-3
<i>tert</i> -Butanol	ALDRICH	75-65-0

### III.1.3. Reactivos

Reactivo	Suministrado por	Número CAS
Ácido piridin-2,6-dicarboxílico, 99 %	ALDRICH	499-83-2
Bicarbonato sódico, ACS	ALDRICH	144-55-8
Hidróxido sódico, PRS-CODEX	PANREAC	1310-73-2
Sulfato sódico anhidro, 99,0 % ACS	ALDRICH	7757-82-6
Borohidruro sódico , 98,0 %	ALDRICH	16940-66-2
Cloruro de tionilo , 99,0 %	FLUKA	7719-09-7
Cyclen, 100 %	CheMatech	294-90-6
<i>N</i> -( <i>tert</i> -butoxicarbonilo) succinimida, 98,0 %	ALDRICH	13139-12-3
Carbonato sódico, 99,5 %, ACS	Sigma Aldrich	497-19-8
Glioxal al 40% en agua	Sigma Aldrich	107-22-2
Yoduro de metilo, 99 %	Sigma Aldrich	74-88-4
Hidracina monohidratada, grado reactivo	Sigma Aldrich	10217-52-4
Carbonato potásico, ≥ 99 %, ACS	PANREAC	584-08-7
Sulfato magnésico anhidro, ≥ 99,5 %	Sigma Aldrich	7487-88-9
Bromuro de bencilo, 98 %	Sigma Aldrich	100-39-0

### Capítulo III

---

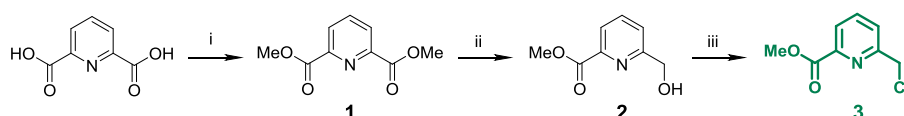
Reactivo	Suministrado por	Número CAS
Bromoacetato de <i>tert</i> -butilo, 98 %	Sigma Aldrich	5292-43-3
Paladio sobre Carbono, al 10 % en peso	Fluka	7440-05-3
Cyclam, 100 %	CheMatech	295-37-4
Formaldehido al 37 % en agua	ALDRICH	50-00-0
Trietilamina, $\geq 99$ %	Sigma Aldrich	121-44-8
<i>N, N</i> -Diisopropiletilamina, $\geq 99$ %	Sigma Aldrich	7087-68-5
Cloruro de lantano hexahidratado, 99,9 %	Alfa-Aesar	10025-84-0
Cloruro de europio hexahidratado, 99,9 %	Sigma Aldrich	13759-92-7
Cloruro de gadolinio hexahidratado, 99,999 %	Alfa-Aesar	13450-84-5
Cloruro de terbio hexahidratado, 99,9 %	Sigma Aldrich	13798-24-8
Cloruro de iterbio hexahidratado, 99,9 %	Sigma Aldrich	10035-01-5
Cloruro de lutecio hexahidratado, 99,9 %	Sigma Aldrich	15230-79-2
Triflato de lantano, 99,999 %	Sigma Aldrich	34629-21-5
Triflato de europio, 98 %	Sigma Aldrich	52093-25-1
Triflato de gadolinio, 98 %	Sigma Aldrich	52093-29-5
Triflato de terbio, 98 %	Alfa-Aesar	148980-31-8
Triflato de iterbio, 99,99 %	Sigma Aldrich	54761-04-5
Triflato de lutecio, 98 %	Sigma Aldrich	126857-69-0
Hexafluorofosfato potásico, 98 %	Sigma Aldrich	17084-13-8

---

## III.2. SÍNTESIS DE LOS LIGANDOS

### III.2.1. Síntesis del Precursor 6-(clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo

El precursor 6-(clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo (**3**) se preparó realizando ligeras modificaciones de los procedimientos descritos en la bibliografía.<sup>[227,228]</sup> En el *esquema III.1* se muestra el esquema de síntesis seguido.



**Esquema III.1.** Síntesis del precursor 6-(clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo (**3**): i)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH, reflujo, 83%; ii)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH,  $0^\circ\text{C}$ , 84%; iii)  $\text{SOCl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 87%.

**Dimetilpiridina-2,6-dicarboxilato ( $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_4$ ) (**1**).** Se añade metanol (300 mL) sobre ácido dipicolínico (15,00 g, 89,76 mmol) y se agita vigorosamente la mezcla. Después, se añade lentamente ácido sulfúrico concentrado (25 mL, 5,2 eq, 469,00 mmol) y se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se deja alcanzar temperatura ambiente y se neutraliza con una disolución saturada de bicarbonato sódico (14,04 g de bicarbonato sódico en 200 mL de agua destilada). La mezcla se extrae con cloroformo (9x150 mL) y la fase orgánica combinada se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra hasta sequedad en el rotavapor. Se separa así una mezcla formada por diéster y monoéster, que se purifica mediante extracciones con cloroformo, ajustando a 8 el pH de la fase acuosa con una disolución de hidróxido sódico de concentración 3 M (se añaden 400 mL de agua destilada y se extrae 5 veces con 150 mL de cloroformo). La fase orgánica combinada se seca con sulfato sódico anhidro y se lleva a sequedad en el rotavapor, obteniéndose el producto deseado en

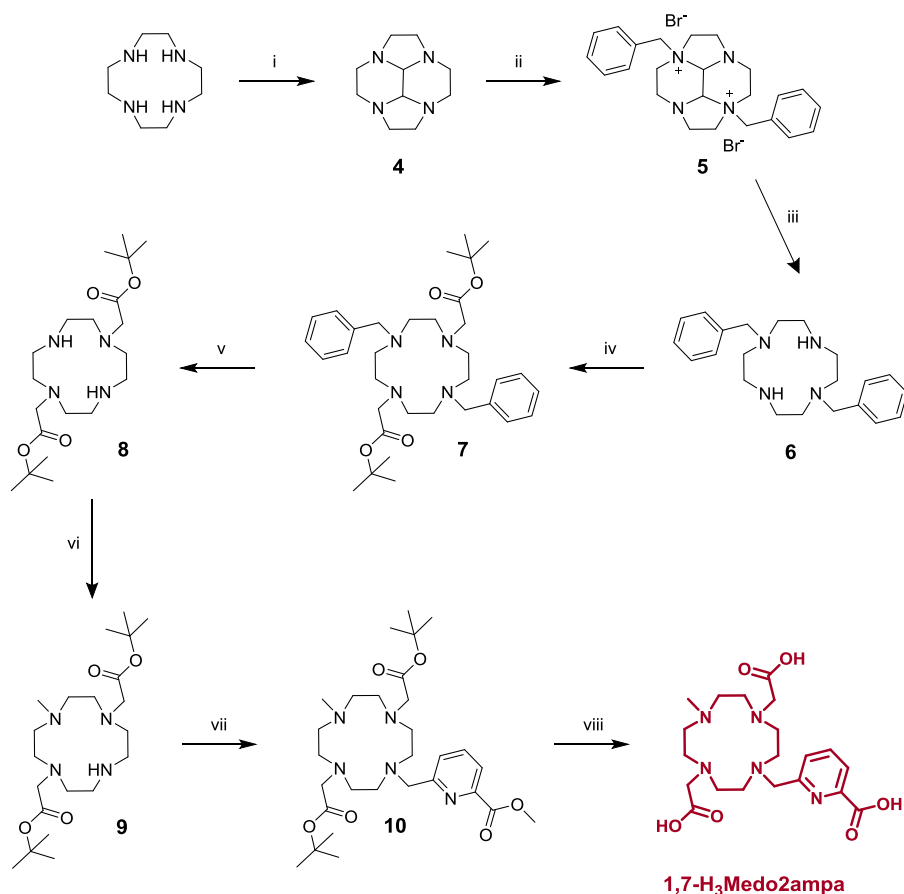
forma de precipitado blanco. **Rdto.:** 14,48 g, 83 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 8,31 (d, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 2H, py), 8,02 (t, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 1H, py), 4,02 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 165,19 (C cuaternario, CO), 148,37 (C cuaternario, py), 138,50, 128,17 (C terciarios, py), 53,35 (C primario). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 196,06 (100) ([C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>); 218,04 (55) ([C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>+Na]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1725 ν(C=O), 1571 ν(C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental:** %C 54,93; %H 4,58; %N 7,11. **Análisis elemental teórico (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>):** %C 55,39; %H 4,65; %N 7,18.

**6-(Hidroximetilpiridina)-2-carboxilato de metilo (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>) (2).** Se añade metanol (200 mL) sobre (1) (4,389 g, 22,49 mmol) y se enfría la suspensión en un baño de agua/hielo. Lentamente, se añaden pequeñas porciones de borohidruro sódico (4,266 g, 5,0 eq, 112,76 mmol) durante 2 h. Terminada la adición, se agita la mezcla de reacción a 0 °C durante 3 h. Transcurrido este período, se añade una disolución saturada de bicarbonato sódico (14,007 g de bicarbonato sódico en 200 mL de agua destilada) y se extrae con diclorometano (10x150 mL). La fase orgánica combinada se seca con sulfato sódico anhidro y se lleva a sequedad en el rotavapor, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite amarillo que cristaliza con el paso del tiempo. **Rdto.:** 3,140 g, 84 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 8,01 (d, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, 1H, py), 7,83 (t, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 1H, py), 7,54 (d, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 1H, py), 4,85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 165,68 (C cuaternario, CO), 160,45, 147,07 (C cuaternarios, py), 137,83, 124,18, 123,92 (C terciarios, py), 64,75 (C secundario), 53,00 (C primario). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 190,05 (100) ([C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>+Na]<sup>+</sup>), 168,07 (45) ([C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1740 ν(C=O), 1592 ν(C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental:** %C 56,81; %H 5,49; %N 8,28. **Análisis elemental teórico (C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>3</sub>):** %C 57,48; %H 5,43; %N 8,38.

**6-(Clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>) (3)**. Bajo atmósfera de argón, se añade lentamente cloruro de tionilo (10 mL, 11,5 eq, 137.85 mmol) sobre **(2)** (2,005 g, 11,99 mmol), enfriándose la mezcla de reacción en un baño de agua/hielo. Tras 4 horas de reacción a 0 °C, se elimina el exceso de cloruro de tionilo en la línea de vacío, obteniéndose un aceite de color marrón, sobre el que se añade una disolución saturada de bicarbonato sódico (7,013 g de bicarbonato sódico en 100 mL de agua destilada) y se extrae con tolueno (5x100 mL). La fase orgánica combinada se seca con sulfato sódico anhidro y se lleva a sequedad en el rotavapor, obteniéndose un precipitado amarillo pálido, que se purifica por cromatografía *flash* (MPLC, columna de sílica, eluyentes hexano/acetato de etilo, elución a polaridad constante con un 40 % de acetato de etilo). Se obtiene así el producto deseado en forma de sólido blanco. Este precursor se puede cristalizar mediante evaporación a temperatura ambiente de una disolución de **(3)** en éter dietílico. **Rdto.**: 1,937 g, 87 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 8,08 (d, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, 1H, py), 7,90 (t, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 1H, py), 7,73 (d, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, 1H, py), 4,78 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 165,51 (C cuaternario, CO), 157,38, 147,63 (C cuaternarios, py), 138,31, 126,32, 124,62 (C terciarios, py), 53,22 (C primario), 46,42 (C secundario). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 208,01 (100) ([C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>), 210,01 (10) ([C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>+Na]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1738 ν(C=O), 1581 ν(C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental**: %C 51,99; %H 4,41; %N 7,52. **Análisis elemental teórico** (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub>): %C 51,77 %H 4,34; %N 7,55.

### III.2.2 Síntesis de los Ligandos Derivados de *Cyclen* (1,4,7,10-tetraazaciclododecano)

#### III.2.2.a. Síntesis del ligando **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa**



**Esquema III.2.** Síntesis del ligando ácido 2,2'-((6-carboxipiridin-2-il)metil)-10-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil) diacético (**1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa**): i) glioxal, MeOH, 95%; ii) bromuro de bencilo, CH<sub>3</sub>CN, 98%; iii) NaOH 3M, 100 °C, 72 h, cuantitativo; iv) bromoacetato de *tert*-butilo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 72%; v) H<sub>2</sub>, Pd/C, CH<sub>3</sub>COOH glacial, cuantitativo; vi) MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 92%; vii) precursor (3), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 91%; viii) HCl 6 M, reflujo, 48 h, 90%.

En el **esquema III.2** se muestra el esquema de síntesis. Los compuestos intermedios decahidro-2a,4a,6a,8a-tetraazaciclopenta[fg]acenaftileno (**4**), 2a,6a-dibromuro de 2a,6a-dibencil-dodecahidro-2a,4a,6a,8a-tetraaza-ciclo-penta[fg]acenaftileno (**5**) y 1,7-dibencil-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecano (**6**) se prepararon siguiendo un procedimiento experimental análogo al descrito por Le Baccon,<sup>[229]</sup> Rohovec,<sup>[230]</sup> y Averin,<sup>[231]</sup> respectivamente.

**Decahidro-2a,4a,6a,8a-tetraazaciclopenta [fg] acenaftileno; cyclen glioxal (C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>) (4).** Se disuelve cyclen (7,004 g, 40,65 mmol) en metanol (40 mL) y se enfría la mezcla en un baño de agua/hielo. Sobre esta disolución, se añade gota a gota una disolución de glioxal al 40% en agua (5,914 g, 1,0 eq, 40,78 mmol) en metanol (20 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se lleva a sequedad en el rotavapor, obteniéndose un aceite amarillo, sobre el que se añade éter dietílico (50 mL). La suspensión se filtra a gravedad a través de un filtro de pliegues, para así eliminar los polímeros formados. El filtrado, de color amarillo muy pálido, se concentra hasta sequedad en el rotavapor. Se termina de secar en la línea de vacío, obteniéndose el producto deseado en forma de precipitado amarillo muy claro. Este producto es muy sensible a la humedad por lo que ha de almacenarse el menor tiempo posible y siempre bajo atmósfera inerte. **Rdto.:** 7,464 g, 95 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 2,97 (s, 2H, CH del sistema N-CH-CH-N), 2,90-2,75 (m, 8H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 2,61-2,32 (m, 8H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 77,43 (C terciario, CH del sistema N-CH-CH-N), 51,04, 50,26 (C secundario, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 195,16 (100) ([C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2936, 2888, 2792 ν(C-H). **Análisis elemental experimental:** %C 61,58; %H 9,03;

%N 28,41. **Análisis elemental teórico** ( $C_{10}H_{18}N_4$ ): %C 61,82; %H 9,34; %N 28,84.

**2a,6a-Dibromuro de 2a,6a,dibencildodecahidro-2a,4a,6a,8a-tetraazaciclopenta[fg]acenaftileno; dibromuro de 1,7-dibencil cyclen glioxal ( $C_{24}H_{32}Br_2N_4$ ) (5).** Se disuelve (4) (3,075 g, 15,83 mmol) en acetonitrilo seco (50 mL) y se añade mediante lento goteo una disolución de bromuro de bencilo (4,1 mL, 2,2 eq, 34,47 mmol) en acetonitrilo seco (25 mL), observándose como tras la adición de las primeras gotas aparece un precipitado blanco abundante. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 días, después se calienta a 45 °C durante 3 días y finalmente, se agita otros 3 días a temperatura ambiente. Transcurrido este período, se filtra a vacío la suspensión. El precipitado se lava con acetonitrilo (3x10 mL) y con éter dietílico (1x10 mL), y se seca en la línea de vacío. Se obtiene el producto deseado en forma de precipitado blanco. **Rdto.:** 8,625 g, 98 %.  **$^1H$ -RMN** (disolvente  $D_2O$ , 298 K, 300 MHz)  $\delta_H$  (ppm): 7,67-7,55 (m, 10H, bn), 4,99 (d, 2H,  $^3J = 13,1$  Hz), 4,90-4,81 (m, 4H), 4,37-4,27 (m, 2H), 3,85 (td, 2H,  $^3J = 12,4, 12,0, 4,2$  Hz), 3,70-3,55 (m, 6H), 3,53-3,37 (m, 4H), 3,23-3,14 (m, 2H).  **$^{13}C$ -RMN** (disolvente  $D_2O$ , 298 K, 75,5 MHz)  $\delta_C$  (ppm): 132,40, 131,29, 129,70 (C terciarios, bn), 126,15 (C cuaternario, bn), 77,56 (C terciario, CH del sistema N-CH-CH-N), 61,03, 60,87, 54,75, 46,03, 42,75 (C secundarios). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 285,21 (100) [ $C_{17}H_{25}N_4$ ]<sup>+</sup>. **Espectroscopia IR** ( $cm^{-1}$ ): 2957, 2852  $\nu$ (C-H). **Análisis elemental experimental:** %C 52,25; %H 5,98; %N 10,05. **Análisis elemental teórico** ( $C_{24}H_{32}Br_2N_4 \cdot H_2O$ ): %C 52,00; %H 6,18; %N 10,11.

**1,7-Dibencil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano; trans-cyclen dibencilo ( $C_{22}H_{32}N_4$ ) (6).** Se disuelve (5) (1,424 g, 2,56 mmol) en una disolución acuosa de hidróxido sódico 3 M (50 mL) y se calienta a 100 °C durante 72 h. Transcurrido este tiempo, se extrae la mezcla de reacción con cloroformo (3x50 mL), se seca la fase orgánica combinada con sulfato sódico



anhidro y se lleva a sequedad en el rotavapor, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite amarillo pálido que solidifica con el paso del tiempo. **Rdto.:** 1,028 g, cuantitativo. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 300 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,39-7,22 (m, 10H, bn), 3,60 (s, 4H, bn), 2,68-2,46 (m, 16H, cyclen). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 75,5 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 129,14, 128,47, 127,29 (C terciarios, bn), 139,28 (C cuaternario, bn), 60,01 (C secundario, bn), 51,95, 45,30 (C secundarios, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 353,27 (100) ([C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2934, 2877, 2798 ν(C-H), 1644 ν(C=C)<sub>bn</sub>. **Análisis elemental experimental:** %C 68,54; %H 9,22; %N 14,19. **Análisis elemental teórico** (C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O): %C 68,01; %H 9,34; %N 14,42.

**Diacetato de di-*tert*-butil 2,2'-(4,10-dibencil-1,4,7,10-tetraazaciclo-dodecano-1,7-diil) (C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) (7).** Se disuelve (6) (2,001 g, 5,15 mmol) en acetonitrilo seco (75 mL) y se añade carbonato potásico (2,918 g, 4,1 eq, 21,11 mmol). Sobre la suspensión, se añade mediante lento goteo una disolución de bromoacetato de *tert*-butilo (2,110 g, 2,1 eq, 10,81 mmol) en acetonitrilo seco (25 mL). Una vez finalizada la adición, se deja reaccionar a 45 °C durante 96 h. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla de reacción y se lava el precipitado con acetonitrilo seco (3x20 mL). El filtrado de color amarillo intenso se concentra hasta sequedad en el rotavapor. El residuo obtenido se extrae con cloroformo (30 mL agua destilada + 3x20 mL cloroformo). La fase orgánica combinada se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra hasta sequedad en el rotavapor, dando lugar al producto deseado en forma de aceite amarillo que solidifica con el paso del tiempo. **Rdto.:** 2,372 g, 72 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 300 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,43 (d, <sup>3</sup>J = 7,2 Hz, 4H, bn), 7,32 (t, <sup>3</sup>J = 7,4 Hz, 4H, bn), 7,26-7,21 (m, 2H, bn), 3,57 (s, 4H, bn), 3,14 (s, 4H, CH<sub>2</sub> pertenecientes al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu), 2,91-2,83 (m, 8H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 2,68-2,59 (m, 8H, CH<sub>2</sub> del

sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 1,41 (s, 18H, <sup>t</sup>Bu pertenecientes al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu). <sup>13</sup>C-RMN (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 75,5 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 171,16 (C cuaternario, CO, AcO<sup>t</sup>Bu), 140,09 (C cuaternario, bn), 128,98, 128,07, 126,68 (CH, bn), 80,43 (C cuaternario, AcO<sup>t</sup>Bu), 60,17 (C secundario, bn), 56,25 (C secundario, AcO<sup>t</sup>Bu), 52,60, 52,29 (C secundario, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 28,23 (C primario, AcO<sup>t</sup>Bu). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 581,41 (100) ([C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>), 469,28 (25) ([C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>), 379,24 ([C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2971, 2926, 2905, 2837, 2797 ν(C-H). **Análisis elemental experimental:** %C 70,03; %H 8,95; %N 9,45. **Análisis elemental teórico** (C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>): %C 70,03; %H 8,75; %N 9,57.

**Diacetato de di-*tert*-butil 2,2'-(1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil); 1,7-do2a<sup>t</sup>Bu (C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) (8).** Se disuelve (7) (2,372 g, 4,08 mmol) en ácido acético glacial (50 mL) y se añaden dos puntas de espátula del catalizador paladio sobre carbono. Se purga el sistema (haciendo primero vacío, luego introduciendo una corriente de nitrógeno y de nuevo vacío) y se hace llegar una corriente de hidrógeno, dejando reaccionar la mezcla a temperatura ambiente durante 72 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se filtra a vacío sobre celita, lavándose luego la celita con una pequeña porción de etanol (3 mL). El filtrado se concentra hasta sequedad en el rotavapor, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite amarillo que solidifica con el paso del tiempo, dando lugar a un precipitado amarillo muy pálido. **Rdto.:** 1,634 g, cuantitativo. <sup>1</sup>H-RMN (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 3,31 (s, 4H, CH<sub>2</sub> pertenecientes al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu), 2,85-2,76 (m, 8H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 2,64-2,58 (m, 8H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 1,45 (s, 18H, <sup>t</sup>Bu pertenecientes al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu). <sup>13</sup>C-RMN (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 171,10 (C cuaternario, CO perteneciente al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu), 81,13 (C cuaternario, perteneciente al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu), 57,38 (C secundario,

perteneciente al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu), 52,19, 45,93 (C secundario, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 28,39 (C primario, <sup>t</sup>Bu pertenecientes al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 401,31 (100) ([C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>), 345,25 (24) ([C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>), 289,19 (16) ([C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2978, 2931, 2873, 2815 ν(C-H), 1732 ν(C=O). **Análisis elemental experimental**: %C 60,24; %H 9,90; %N 13,97. **Análisis elemental teórico** (C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>): %C 59,97; %H 10,07; %N 13,99.

**Diacetato de di-*tert*-butil 2,2'-(4-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil) (C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>) (9)**. Se disuelve (8) (1,053 g, 2,63 mmol) en acetonitrilo (200 mL), se enfría la disolución en un baño de agua/hielo y se añade carbonato potásico (1,093 g, 3,0 eq, 7,91 mmol). Se gotea lentamente sobre la suspensión una disolución de yoduro de metilo (196 μL, 1,2 eq, 3,15 mmol) en acetonitrilo (25 mL) (tiempo de adición = 2 h). Se deja reaccionar a 0 °C durante 4 h. Transcurrido este tiempo, se evapora la mezcla de reacción en el rotavapor. Sobre el residuo obtenido se realizan extracciones forzadas con cloroformo (3x70 mL). La fase orgánica combinada se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra hasta sequedad en el rotavapor, obteniéndose un aceite amarillo claro que se purifica mediante cromatografía *flash* (MPLC, utilizando una columna de alúmina neutra y como eluyente, una mezcla de diclorometano/metanol en gradiente). **Rdto.**: 1,003 g, 92 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 3,42 (s.a, 4H, CH<sub>2</sub> pertenecientes al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu), 3,22-2,62 (m, 16H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 2,23 (s, 3H, Me), 1,46 (s, 18H, <sup>t</sup>Bu pertenecientes al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 170,94 (C cuaternario, CO perteneciente al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu), 81,76 (C cuaternario, perteneciente al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu), 57,93 (C secundario, perteneciente al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu), 56,76, 51,11, 50,12, 47,24 (C secundarios, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 37,95 (C primario, Me), 28,34 (C primario, <sup>t</sup>Bu pertenecientes al fragmento

AcO<sup>t</sup>Bu). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 415,33 (100) ([C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>), 359,27 (19) ([C<sub>17</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>), 303,20 (85) ([C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2945, 2875, 2811 ν(C-H), 1715 ν(C=O). **Análisis elemental experimental**: %C 60,25; %H 10,09; %N 13,32. **Análisis elemental teórico** (C<sub>21</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>): %C 60,84; %H 10,21; %N 13,51.

**Diacetato de di-*tert*-butil 2, 2'-((6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)-10-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil) (C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>) (10).**

Se disuelve (9) (0,821 g, 1,98 mmol) en acetonitrilo (150 mL) y se añade carbonato potásico (0,439 g, 1,6 eq, 3,18 mmol). La suspensión se enfría en un baño de agua/hielo. Mediante lento goteo, se añade una disolución de (3) (0,297 g, 0,8 eq, 1,60 mmol) en acetonitrilo (25 mL). Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 4 días. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla de reacción y se lava el precipitado con acetonitrilo (3 x 7 mL). El filtrado se concentra hasta sequedad en el rotavapor. Se obtiene un precipitado amarillo claro, sobre el que se realizan extracciones forzadas con cloroformo (3x50 mL). La fase orgánica combinada se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra hasta sequedad en el rotavapor. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía *flash* (MPLC, utilizando una columna de alúmina neutra y como eluyente, una mezcla de cloroformo/metanol en gradiente; R<sub>f</sub> del producto = 0,38 en capa fina de alúmina neutra usando como eluyente cloroformo/metanol al 6 %). Se obtiene así el producto deseado en forma de espuma amarilla muy pálida. **Rdto.**: 1,018 g, 91 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 300 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 8,00-7,89 (m, 2H, py), 7,59 (dd, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H, py), 4,00-2,10 (m, 25H), 1,99 (s, 3H, Me), 1,38 (s, 18H, <sup>t</sup>Bu pertenecientes al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 75,5 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 172,12 (C cuaternario, CO perteneciente al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu), 165,15 (C cuaternario, CO perteneciente al brazo picolinato), 159,08, 147,36 (C cuaternarios, py), 138,85, 128,56, 124,01 (C terciarios, py), 82,13

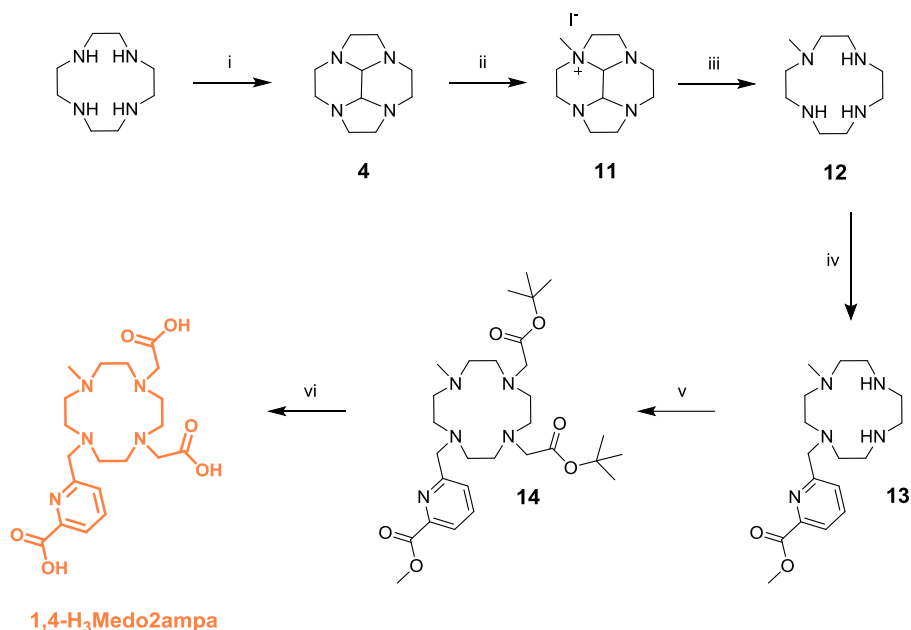
(C cuaternario, perteneciente al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu), 61,37, 59,27, 52,99, 52,11, 51,24 (C secundarios), 43,41 (C primario, Me), 28,27, 28,02 (C primarios, <sup>t</sup>Bu pertenecientes al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 564,37 (100) ([C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2978, 2929, 2817 ν(C-H), 1726 ν(C=O), 1590 ν(C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental:** %C 61,58; %H 8,83; %N 12,27. **Análisis elemental teórico** (C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>): %C 61,79; %H 8,76; %N 12,42.

**Ácido 2,2'-(4-((6-carboxipiridin-2-il)metil)-10-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil) diacético (C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>·7HCl·3H<sub>2</sub>O) (1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa·7HCl·3H<sub>2</sub>O).** Se disuelve (10) (0,108 g, 1,92 mmol) en una disolución de ácido clorhídrico 6 M (12 mL) y se calienta a reflujo durante 48 h. Transcurrido este tiempo, se concentra hasta sequedad en el rotavapor y se lava el residuo con agua (3x10 mL). Se obtiene así el producto deseado en forma de sólido cristalino amarillo claro. **Rdto.:** 0,129 g, 90 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz, pD = 0,78) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,99 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H, py), 7,91 (t, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 1H, py), 7,59 (d, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, 1H, py), 4,51 (s, 2H, CH<sub>2</sub> perteneciente al brazo picolinato), 3,47-3,26 (m, 6H), 3,18-3,02 (m, 8H), 3,00-2,85 (m, 6H), 2,83 (s, 3H, Me). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz, pD = 0,78) δ<sub>C</sub> (ppm): 173,87 (C cuaternario, CO perteneciente al grupo acetato), 166,58 (C cuaternario, CO perteneciente al brazo picolinato), 149,35, 146,93 (C cuaternarios, py), 140,31, 128,52 y 126,14 (C terciarios, py), 57,54 (C secundario, CH<sub>2</sub> del brazo picolinato), 52,89, 51,78, 48,03, 47,87 (C secundarios), 43,21 (C primario, Me). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 438,23 (100) ([C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2841, 2685, 2593 ν(C-H), 1738 ν(C=O), 1618 ν(C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental:** %C 31,81; %H 5,71; %N 9,44. **Análisis elemental teórico** (C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>·7HCl·3H<sub>2</sub>O): %C 32,17; %H 5,94; %N 9,38.

**Ácido 2,2'-(4-((6-carboxipiridin-2-il)metil)-10-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil) diacético (C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>·8TFA·H<sub>2</sub>O) (1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa·8TFA·H<sub>2</sub>O).** Para llevar a cabo el cambio de contraíón, se disuelve **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa·7HCl·3H<sub>2</sub>O** (0,771 g, 1,03 mmol) en una mezcla de agua/ácido trifluoroacético concentrado (2+10 mL) y se calienta a reflujo durante 48 h. Transcurrido este tiempo, se concentra hasta sequedad en el rotavapor y se lava el residuo con ácido trifluoroacético concentrado (3x10 mL). Se obtiene así el producto deseado en forma de aceite marrón. Para comprobar la eliminación de los iones cloruro, se llevó a cabo la prueba del nitrato de plata, consistente en disolver una pequeña fracción de ligando en agua milli-Q® y añadir unas gotas de una disolución saturada de nitrato de plata; la aparición de precipitado (cloruro de plata) indica la presencia de aniones cloruro en la disolución. **Rdto.:** 1,272 g, cuantitativo %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz, pD = 1,2) δ<sub>H</sub> (ppm): 8,23 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, py), 8,12 (t, <sup>3</sup>*J* = 7,8 Hz, 1H, py), 7,76 (d, <sup>3</sup>*J* = 7,9 Hz, 1H, py), 4,70 (s.a., 2H, CH<sub>2</sub> perteneciente al brazo picolinato), 3,64-3,44 (m, 6H), 3,40-3,21 (m, 8H), 3,19-3,07 (m, 6H), 3,04 (s, 3H, Me). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz, pD = 1,2) δ<sub>C</sub> (ppm): 174,03 (C cuaternario, CO perteneciente al grupo acetato), 166,83 (C cuaternario, CO perteneciente al brazo picolinato), 149,45, 147,16 (C cuaternarios, py), 140,30, 128,31, 126,26 (C terciarios, py), 57,60 (C secundario, CH<sub>2</sub> del brazo picolinato), 52,94, 52,88, 51,83, 48,03, 47,86 (C secundarios), 43,21 (C primario, Me). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 438,23 (100) ([C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2841, 2685, 2593 ν(C-H), 1738 ν(C=O), 1618 ν(C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental:** %C 31,30; %H 2,85; %N 5,36. **Análisis elemental teórico** (C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>·8TFA·H<sub>2</sub>O): %C 31,61; %H 3,02; %N 5,12.

### III.2.2.b. Síntesis del ligando 1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa

En el *esquema III.3* se muestra el esquema de síntesis seguido. El intermedio (4) se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito para el ligando anterior.



**Esquema III.3.** Síntesis del ligando ácido 2,2'-(7-((6-carboxipiridin-2-il)metil)-10-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4-diil) diacético (1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa): i) glioxal, MeOH, 95 %; ii) Mel, THF, t.a., 4 días, 97%; iii) NH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, reflujo, 4 h, 87 %; iv) precursor (3), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, t.a., 9 días, 22 %; v) bromoacetato de *tert*-butilo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 90 °C, 48 h, 86 %; vi) HCl 6 M, reflujo, 48 h, 89 %.

**2a-Yoduro de 2a-metildodecahidro-1H-2a,4a,6a,8a-tetraazaciclopenta[fg]acenaftileno; yoduro de 1-metil cyclen glioxal (C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>) (11).** El compuesto (11) se sintetizó siguiendo un procedimiento experimental análogo al descrito por Rohovec.<sup>[230]</sup> Se disuelve (4) (3,604 g, 18,55 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 mL) y se añade mediante lento goteo una disolución de yoduro de metilo (1,1 mL, 0,95 eq, 17,67 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 mL). Se puede observar como

aparece turbidez en la mezcla de reacción con el paso del tiempo. Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 4 días. Transcurrido este tiempo, se filtra el sólido blanco a vacío, se lava con tetrahidrofurano (3x7 mL) y con éter dietílico (3x7 mL) y se termina de secar en la línea de vacío. Se obtiene así el producto deseado en forma de precipitado blanco. **Rdto.:** 6,020 g, 97 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 4,00-3,93 (m, 1H, CH del sistema N-CH-CH-N), 3,92 (s.a., 1H, CH del sistema N-CH-CH-N), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,61-3,58 (s.a., 1H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,36 (s, 3H, Me), 3,33-3,22 (m, 3H), 3,21-3,16 (m, 1H), 2,97-2,83 (m, 4H), 2,79 (td, *J* = 11,8, 3,5 Hz, 1H), 2,59-2,44 (m, 2H). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 83,45, 71,52 (C terciarios, CH del sistema N-CH-CH-N), 65,41, 61,03, 51,19, 48,22, 48,07, 47,76, 47,58, 44,03 (C secundarios, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 47,42 (C primario, Me). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 209,17 (100) ([C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2849, 2817 ν(C-H). **Análisis elemental experimental:** %C 38,92; %H 6,51; %N 16,36. **Análisis elemental teórico** (C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>): %C 39,30; %H 6,30; %N 16,66.

**1-Metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano (C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>) (12).** Se disuelve (11) (3,128 g, 9,30 mmol) en hidracina monohidratada (15,5 mL) y se calienta la mezcla a reflujo durante 4 h. Transcurrido este tiempo, se deja alcanzar temperatura ambiente y se extrae con cloroformo (3x30 mL). La fase orgánica combinada se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra hasta sequedad en el rotavapor. Para eliminar completamente la hidracina, se vuelve a extraer el residuo con cloroformo (20 mL agua destilada + 3x20 mL cloroformo). La fase orgánica combinada se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra hasta sequedad en el rotavapor. El aceite incoloro se termina de secar en la línea de vacío. Se obtiene así el producto deseado en forma de sólido cristalino blanco. **Rdto.:** 1,508 g, 87 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 2,77-2,71 (m, 4H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 2,61 (t, <sup>3</sup>*J* = 5,2 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>



del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 2,54-2,50 (m, 4H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 2,46-2,38 (s.a., 4H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 2,24 (s, 6H, Me). <sup>13</sup>C-RMN (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>c</sub> (ppm): 53,95, 46,92, 46,42, 44,91 (C secundarios, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 43,54 (C primario, Me). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 187,19 (100) ([C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2974, 2887, 2829, 2787 ν(C-H). **Análisis elemental experimental:** %C 57,99; %H 12,02; %N 29,88. **Análisis elemental teórico** (C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>): %C 58,02; %H 11,90; %N 30,07.

**Metil 6-((4-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)metil)-picolinato (C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>) (13).** Se disuelve (12) (1,000 g, 5,37 mmol) en acetonitrilo (100 mL) y se añade carbonato potásico (0,960 g, 1,3 eq, 6,95 mmol). Se enfría la suspensión en un baño de agua/hielo y se añade mediante lento goteo una disolución de (3) (0,962 g, 1,0 eq, 5,18 mmol) en acetonitrilo (50 mL). Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 9 días. Transcurrido este tiempo, se filtra la suspensión a vacío y se lava el precipitado con acetonitrilo (3x7 mL). El filtrado se concentra hasta sequedad en el rotavapor. El residuo obtenido se extrae con diclorometano (25 mL agua destilada + 3x25mL diclorometano), previo ajuste del pH de la fase acuosa en torno a 7 con una disolución de hidróxido sódico de concentración 3 M. La fase orgánica combinada se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra hasta sequedad en el rotavapor. Se obtiene un aceite amarillo que se purifica mediante cromatografía *flash* (MPLC, utilizando una columna de alúmina neutra y como eluyentes diclorometano/metanol en gradiente), obteniéndose el producto deseado en forma de aceite amarillo pálido. **Rdto.:** 0,378 g, 22 %. <sup>1</sup>H-RMN (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,98 (dd, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H, py), 7,89 (d, <sup>3</sup>*J* = 7,7 Hz, 1H, py), 7,81 (t, <sup>3</sup>*J* = 7,7 Hz, 1H, py), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> del brazo picolinato), 3,89 (s, 2H, brazo picolinato), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,78-2,71 (m, 9H), 2,65-2,53 (m, 3H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,43-2,36 (m, 2H), 2,01 (s, 3H, Me). <sup>13</sup>C-RMN (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>c</sub> (ppm): 165,95

(C cuaternario, CO perteneciente al brazo picolinato), 161,05, 147,21 (C cuaternarios, py), 137,62, 126,67, 123,78 (C terciarios, py), 61,07 (C secundario, perteneciente al brazo picolinato), 56,01, 54,38, 52,34, 51,76, 47,58, 46,82, 46,21, 45,01 (C secundarios,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 53,02 (C primario, OCH<sub>3</sub> perteneciente al brazo picolinato), 41,80 (C primario, Me). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 336,25 (100) ([C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2949, 2802  $\nu$ (C-H), 1722  $\nu$ (C=O), 1588  $\nu$ (C=N)<sub>py</sub>.

#### **Diacetato de di-*tert*-butil 2,2'-(7-((6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)-10-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4-diil)**

**(C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>) (14)**. Se disuelve **(13)** (0,364 g, 1,09 mmol) en acetonitrilo (30 mL) y se añade carbonato potásico (0,317 g, 2,1 eq, 2,29 mmol). A continuación, se purga el sistema con argón, se añade bromoacetato de *tert*-butilo (0,308 mL, 1,9 eq, 2,08 mmol) y se calienta la mezcla de reacción a 90 °C bajo atmósfera inerte durante 48 h. Transcurrido este tiempo, se filtra el exceso de carbonato potásico, se lava con acetonitrilo (3x7 mL) y se concentra el filtrado en el rotavapor. El residuo así obtenido se extrae con cloroformo (25 mL agua destilada + 3x25mL cloroformo). La fase orgánica combinada se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra hasta sequedad en el rotavapor. Se obtiene de esta manera el producto deseado en forma de aceite amarillo. **Rdto.**: 0,524 g, 86 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 300 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 8,05 (d, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, 1H, py), 7,99 (d, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, 1H, py), 7,80 (t, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, 1H, py), 3,99 (s.a., 3H, OCH<sub>3</sub> del brazo picolinato), 3,81 (s, 2H, brazo picolinato), 3,31 (s.a., 2H), 3,29 (s.a, 1H), 3,19 (s.a., 2H), 2,90-2,75 (m, 8H), 2,70-2,48 (m, 8H), 2,14 (s, 3H, Me), 1,46 y 1,40 (s, 9H cada señal, <sup>t</sup>Bu pertenecientes al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 75,5 MHz)  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 171,34, 171,13 (C cuaternarios, CO pertenecientes al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu), 166,16 (C cuaternario, CO perteneciente al brazo picolinato), 161,85, 146,96 (C cuaternarios, py), 137,48, 126,98, 123,59 (C terciarios, py), 80,88, 80,83 (C cuaternarios,

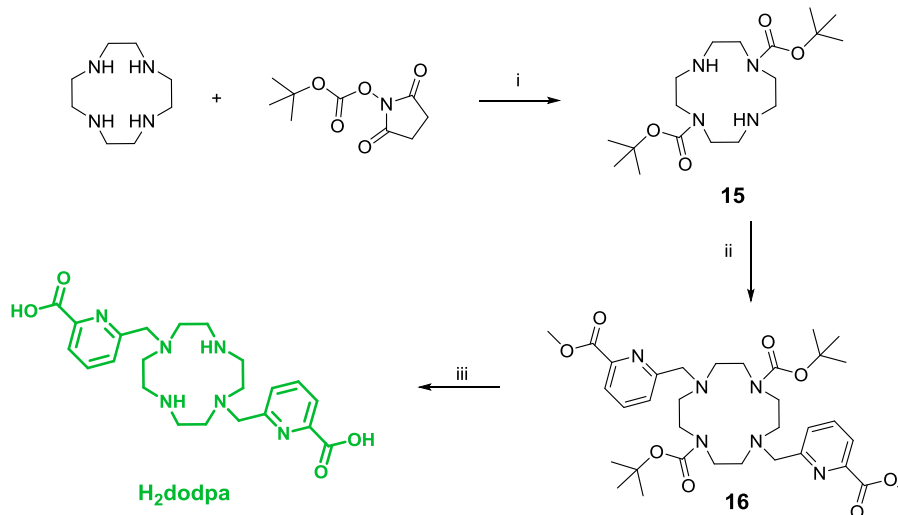
pertenecientes al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu), 61,90, 57,23, 57,02, 56,63, 56,56, 55,98, 53,21, 53,07, 52,95, 52,75, 52,52, 52,45, 52,27, 51,36 (C secundarios), 43,90 (C primario, Me), 28,37, 28,32 (C primarios, <sup>t</sup>Bu pertenecientes al fragmento AcO<sup>t</sup>Bu). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 564,37 (100) ([C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>), 586,35 (88) ([C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+Na]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2976, 2933, 2800 ν(C-H). 1724 ν(C=O), 1589 ν(C=N)<sub>py</sub>.

**Ácido 2,2'-(7-((6-carboxipiridin-2-il)metil)-10-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4-diil)diacético (C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>·5HCl·2H<sub>2</sub>O) (1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa·5HCl·2H<sub>2</sub>O).** Se disuelve (14) (0,150 g, 0,27 mmol) en una disolución de ácido clorhídrico 6 M (10 mL) y se calienta a reflujo durante 48 h. Transcurrido este tiempo, se concentra hasta sequedad en el rotavapor y se lava el residuo con agua (3x10 mL). Se obtiene así el producto deseado en forma de sólido cristalino amarillo claro. **Rdto.:** 0,155 g, 89 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz, pD = 7,0) δ<sub>H</sub> (ppm): 8,08 (t, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, 1H, py), 8,02 (d, <sup>3</sup>J = 6,2 Hz, 1H, py), 7,83 (d, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, 1H, py), 4,03 y 3,90 (d, <sup>3</sup>J = 14,6 y 14,7 Hz respectivamente, 1H cada señal, sistema AB del CH<sub>2</sub> del brazo picolinato), 3,58-3,44 (m, 2H), 3,42-3,22 (m, 9H), 3,12-2,96 (m, 4H), 2,92-2,76 (m, 5H), 2,72 (s, 3H, Me). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz, pD = 7,0) δ<sub>C</sub> (ppm): 175,92, 168,84 (C cuaternarios, CO pertenecientes a los grupos acetato), 166,57 (C cuaternario, CO perteneciente al brazo picolinato), 154,82, 147,36 (C cuaternarios, py), 142,81, 128,37, 124,98 (C terciarios, py), 56,14 (C secundario, CH<sub>2</sub> del brazo picolinato), 55,79, 54,35 (C secundarios, CH<sub>2</sub> del grupo acetato), 52,85, 52,58, 51,87, 50,23, 49,58, 48,24, 47,94, 47,91 (C secundarios, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 42,95 (C primario, Me). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 438,24 (100) ([C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>), 380,23 (41) ([C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>), 460,21 (7) ([C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+Na]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1714 ν(C=O), 1593 ν(C=N)<sub>py</sub>.

Análisis elemental experimental: %C 39,96; %H 6,38; %N 10,77. Análisis elemental teórico ( $C_{20}H_{31}N_5O_6 \cdot 5HCl \cdot 2H_2O$ ): %C 36,63; %H 6,15; %N 10,68.

### III.2.2.c. Síntesis del ligando $H_2dodpa$

En el *esquema III.4* se muestra el esquema de síntesis seguido.



**Esquema III.4.** Síntesis del ligando ácido 6,6'-((1,4,7,10-tetraazacyclododecano-1,7-diil)bis-(metileno)dipicolínico ( $H_2dodpa$ ): i) BOC-OSu,  $CHCl_3$ , cuantitativo; ii) precursor (3),  $Na_2CO_3$ ,  $CH_3CN$ , 91%; iii) HCl 6 M, reflujo, 85%.

**Di-tert-butil 1,4,7,10-tetraazacyclododecano-1,7-dicarboxilato ( $C_{18}H_{36}N_4O_4$ ) (15).** El compuesto (15) se preparó siguiendo un procedimiento experimental análogo al descrito por De León-Rodríguez.<sup>[232]</sup> Sobre una suspensión de cyclen (2,102 g, 12,20 mmol) en diclorometano (100 mL), se añade *N*-(*tert*-butoxicarbonilo)-succinimida -BOC-OSu- (5,251 g, 2,0 eq, 24,40 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante dos días, observándose cómo desaparece la turbidez con el paso del tiempo. La mezcla de reacción se lleva a sequedad en el rotavapor, obteniéndose un aceite amarillo claro, sobre el que se

añade una disolución de hidróxido sódico de concentración 3 M (60 mL) y se extrae con diclorometano (4x50 mL). La fase orgánica combinada se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra hasta sequedad en el rotavapor, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite amarillo que solidifica con el paso del tiempo, dando lugar a un precipitado blanco. **Rdto.:** 5,449 g, Cuantitativo. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 500 MHz)  $\delta_H$  (ppm): 3,44-3,21 (m, 8H, correspondientes al fragmento N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 2,92-2,69 (m, 8H, correspondientes al fragmento N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 1,41 (s, 18H, *tert*-butilo, pertenecientes al grupo protector BOC). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 125,8 MHz)  $\delta_C$  (ppm): 156,27 (C cuaternario, CO del grupo protector BOC), 79,78, 79,61 (C cuaternarios, pertenecientes al grupo protector BOC), 50,92, 50,51, 50,27, 50,08, 50,05, 49,35, 48,87, 48,29 (C secundarios, cyclen), 28,59, 28,55 (C primarios, *tert*-butilo). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 373,28 (100) ([C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1686  $\nu$ (C=O). **Análisis elemental experimental:** %C 55,19; %H 8,87;%N 13,07. **Análisis elemental teórico** (C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·1/3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): %C 54,97; %H 9,23; %N 13,99.

**Di-*tert*-butil 4,10-bis((6-(metoxicarbonil)piridina-2-il)metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-dicarboxilato (C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>) (16).**

Se disuelve (15) (1,287 g, 3,45 mmol) en acetonitrilo (150 mL) y se añade carbonato sódico (1,836 g, 5,0 eq, 17,32 mmol). Sobre la suspensión se gotea lentamente una disolución de (3) (1,283 g, 2,0 eq, 6,91 mmol) en acetonitrilo (3 mL). Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 48 horas. Transcurrido este tiempo, se filtra a vacío y se lava el precipitado blanco con acetonitrilo (3x7 mL). El filtrado se concentra hasta sequedad en el rotavapor, obteniéndose un aceite amarillo, que se extrae con cloroformo (50 mL agua destilada + 3x50 mL cloroformo). La fase orgánica combinada se seca con sulfato sódico anhidro y se lleva a sequedad en el rotavapor. Se obtiene un aceite amarillo intenso que se purifica por cromatografía *flash* (MPLC, utilizando una columna de gel de sílice y como eluyentes

diclorometano/metanol en gradiente, incrementando la polaridad hasta el 10% de metanol). Se obtiene así el producto deseado en forma de aceite amarillo. **Rdto.:** 2,115 g, 91 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 328,5 K, 500 MHz)  $\delta_H$  (ppm): 7,97 (d,  $^3J = 7,8$  Hz, 2H, py), 7,76 (t,  $^3J = 7,7$  Hz, 2H, py), 7,59 (d,  $^3J = 7,3$  Hz, 2H, py), 3,98 (s, 6H, OCH<sub>3</sub> del brazo picolinato), 3,88 (s, 4H, CH<sub>2</sub> del brazo picolinato), 3,50-3,30 (s a, 8H, correspondientes al fragmento N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 2,78-2,65 (s a, 8H, correspondientes al fragmento N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 1,25 (s, 18H, *tert*-butilo, pertenecientes al grupo protector BOC). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 328,5 K, 125,8 MHz)  $\delta_C$  (ppm): 166,01 (C cuaternario, CO), 156,00, 147,78 (C cuaternario, py), 137,28, 126,76, 123,68 (C terciarios, py), 79,47 (C cuaternario, *tert*-butilo), 61,49 (C secundario, picolinato), 55,41, 46,66 (C secundarios, cyclen), 53,13 (C primario, picolinato), 28,52 (C primario, *tert*-butilo). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 671,37 (100) ([C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1723 y 1682  $\nu$ (C=O), 1589  $\nu$ (C=N)<sub>py</sub>.

#### **Ácido 6,6'-((1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil)bis-(metileno))dipicolínico (C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>·5HCl·4H<sub>2</sub>O) (H<sub>2</sub>dodpa·5HCl·4H<sub>2</sub>O).**

Se disuelve **(16)** (0,804 g, 1,20 mmol) en ácido clohídrico de concentración 6 M (10 mL) y se calienta a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad en el rotavapor y se termina de secar en la línea de vacío, obteniéndose así el producto deseado en forma de espuma amarilla pálida. **Rdto.:** 0,709 g, 85 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz, pD = 0,69)  $\delta_H$  (ppm): 7,79 (t,  $^3J = 7,8$  Hz, 2H, py), 7,63 (d,  $^3J = 7,7$  Hz, 2H, py), 7,40 (d,  $^3J = 8,0$  Hz, 2H, py), 4,09 (s, 4H, CH<sub>2</sub> del brazo picolinato), 3,47-3,36 (m, 4H, correspondientes al fragmento N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 3,34-3,23 (m, 4H, correspondientes al fragmento N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 3,21-3,10 (m, 4H, correspondientes al fragmento N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 2,99-2,87 (m, 4H, correspondientes al fragmento N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz, pD = 0,69)  $\delta_C$  (ppm): 167,07 (C cuaternario, CO del brazo picolinato), 158,42, 145,36 (C cuaternarios,

py), 137,59, 126,32, 123,90 (C terciarios, py), 55,24 (C secundario, picolinato), 48,87, 42,64 (C secundarios, cyclen). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 443,25 (100) ([C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>), 222,23 (47) ([C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+2H]<sup>2+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1633 ν(C=O). **Análisis elemental experimental:** %C 37,75; %H 6,28; %N 12,04. **Análisis elemental teórico** (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>·5HCl·4H<sub>2</sub>O): %C 37,92; %H 6,22; %N 12,06.

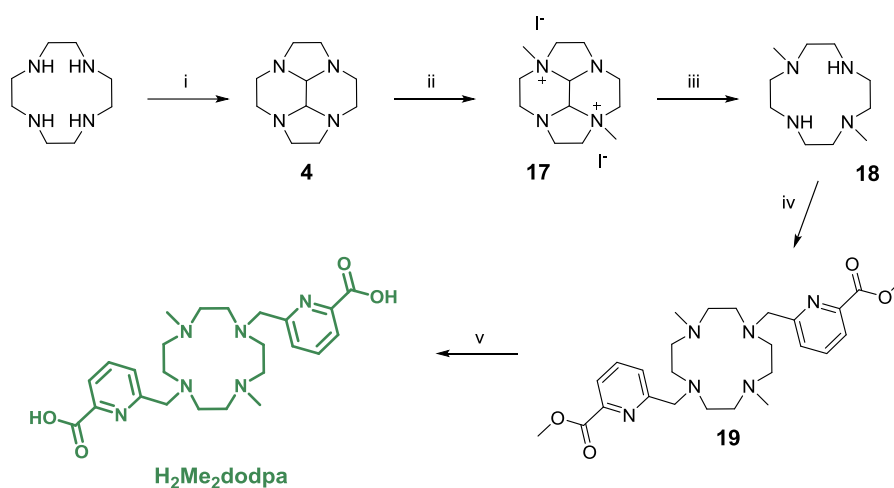
**Ácido 6,6'-((1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil)bis-(metileno))dipicolínico (C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>·3,5TFA·H<sub>2</sub>O) (H<sub>2</sub>dodpa·3,5TFA·H<sub>2</sub>O)**

Para llevar a cabo el cambio de contraión, se disuelve H<sub>2</sub>dodpa·5HCl·4H<sub>2</sub>O (0,100 g, 0,14 mmol) en una mezcla de agua/ácido trifluoroacético (1+5 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 48 h. Transcurrido este tiempo, se concentra hasta sequedad en el rotavapor y se lava el residuo con una mezcla de agua/ácido trifluoroacético (4+20 mL). Se obtiene así el producto deseado en forma de aceite amarillo que solidifica parcialmente con el paso del tiempo. Para comprobar la eliminación de los iones cloruro, se llevó a cabo la prueba del nitrato de plata. **Rdto.:** 0,115 g, cuantitativo. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz, pD = 0,82) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,77-7,70 (m, 2H, py), 7,56 (d, <sup>3</sup>J = 7,1 Hz, 2H, py), 7,38 (d, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 2H, py), 4,05 (s, 4H, CH<sub>2</sub> del brazo picolinato), 3,47-3,36 (m, 4H, correspondientes al fragmento N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 3,33-3,23 (m, 4H, correspondientes al fragmento N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 3,19-3,07 (m, 4H, correspondientes al fragmento N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 2,96-2,84 (m, 4H, correspondientes al fragmento N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz, pD = 0,82) δ<sub>C</sub> (ppm): 166,87 (C cuaternario, CO del brazo picolinato), 158,31, 145,22 (C cuaternarios, py), 137,84, 126,51, 123,99 (C terciarios, py), 55,25 (C secundario, picolinato), 48,96, 42,73 (C secundarios, cyclen). **Análisis elemental experimental:** %C 40,29; %H 4,02; %N 9,99. **Análisis elemental teórico** (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>·3,5TFA·H<sub>2</sub>O): %C 40,52; %H 4,16; %N 9,78.

Durante la recristalización del ligando **H<sub>2</sub>dodpa** en metanol mediante evaporación del disolvente (primero, calentando en una placa calefactora para concentrar la disolución y luego, mediante lenta evaporación al aire), se obtuvieron monocristales de fórmula [**H<sub>2</sub>dodpa**-(OMe)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, que se caracterizaron por difracción de rayos X.

### III.2.2.d. Síntesis del ligando **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa**

En el *esquema III.5* se muestra el esquema de síntesis que condujo al ligando **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa**. El compuesto intermedio (**4**) se preparó siguiendo el procedimiento experimental descrito en los apartados anteriores.



**Esquema III.5.** Síntesis del ligando ácido 6,6'-((4,10-dimetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil)bis-(metileno)dipicolínico (**H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa**): i) glioxal, MeOH, 0 °C, 95%; ii) MeI, CH<sub>3</sub>CN, 89%; iii) NH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> monohidratada, reflujo, 80%; iv) precursor (**3**), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 45%; v) HCl 6 M, reflujo, 85%.

**2a,6a-Diyoduro de 2a,6a-dimetildodecahidro-2a,4a,6a,8a-tetraazaciclopenta[fg]acenaftileno; diyoduro de 1,7-dimetil cyclen glioxal (C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>) (17).** El compuesto (**17**) se preparó realizando una ligera modificación del procedimiento experimental descrito por



Rohovec.<sup>[230]</sup> Se disuelve (4) (1,551 g, 7,98 mmol) en acetonitrilo seco (18 mL) y sobre esta disolución se añade gota a gota, en un tiempo de 4 h, una disolución de yoduro de metilo (1095  $\mu$ L, 2,2 eq, 17,58 mmol) en acetonitrilo seco (10 mL). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 72 h. Transcurrido este tiempo, se filtra a vacío la suspensión. El precipitado se lava con acetonitrilo (3x5 mL) y con éter dietílico (3x5 mL) y se seca en la línea de vacío. Se obtiene el producto deseado en forma de precipitado blanco. **Rdto.:** 3,403 g, 89 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 300 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 4,53 (s a, 2H, CH del sistema N-CH-CH-N), 4,17-4,01 (m, 4H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 4,00-3,87 (m, 2H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 3,75-3,59 (m, 4H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 3,49-3,38 (m, 2H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 3,43 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3,25-3,08 (m, 4H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 75,5 MHz)  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 78,08 (C terciario, CH del sistema N-CH-CH-N), 64,98, 59,10, 46,46, 43,04 (C secundario, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 46,69 (C primario). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 112,10 (100) ([C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>]<sup>2+</sup>), 351,10 (57) ([C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>IN<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 209,18 (34) ([C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>IN<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2988, 2953, 2848  $\nu$ (C-H). **Análisis elemental experimental:** %C 30,15; %H 4,98; %N 11,55. **Análisis elemental teórico** (C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>): %C 30,14; %H 5,06; %N 11,72.

**1,7-Dimetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano; 1,7-dimetil cyclen (C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>) (18).** Se disuelve (17) (2,929 g, 6,13 mmol) en hidracina monohidratada (15 mL) y se calienta la mezcla a reflujo durante 4 h. Transcurrido este tiempo, se deja alcanzar temperatura ambiente y se enfría luego en la nevera a 4 °C durante 4 h. Los cristales blancos se separan mediante filtración a vacío y se lavan con hidracina monohidratada fría (2 mL). Después, se disuelven en etanol (20 mL) y se evapora el disolvente en el rotavapor. Se repite este procedimiento cinco veces para eliminar los posibles restos de hidracina, obteniéndose un aceite amarillo pálido que se

termina de secar en la línea de vacío. **Rdto.:** 0,980 g, 80 %.  $^1\text{H-RMN}$  (disolvente  $\text{CDCl}_3$ , 298 K, 300 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 2,73-2,67 (m, 8H,  $\text{CH}_2$  del sistema  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$  del cyclen), 2,57-2,49 (m, 8H,  $\text{CH}_2$  del sistema  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$  del cyclen), 2,32 (s, 6H, Me).  $^{13}\text{C-RMN}$  (disolvente  $\text{CDCl}_3$ , 298 K, 75,5 MHz)  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 54,31, 45,51 (C secundarios, cyclen), 44,37 (C primario, Me). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 201,21 (100) [ $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{+H}$ ]<sup>+</sup>. **Espectroscopia IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3287  $\nu(\text{N-H})$ , 2794  $\nu(\text{C-H})$ .

**Dimetil 6,6'-((4,10-dimetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil)bis(metilen))dipicolinato ( $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_4$ ) (19).** Se disuelve (18) (0,980 g, 4,89 mmol) en acetonitrilo seco (40 mL) y se añade carbonato potásico (2,703 g, 4,0 eq, 19,56 mmol). Sobre la suspensión se añade, mediante lento goteo (6 h), una disolución de (3) (1,817 g, 2,0 eq, 9,79 mmol) en acetonitrilo (20 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante seis días y luego se calienta a 40 °C otros tres días. Se filtra el exceso de carbonato potásico y el filtrado se concentra hasta sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se extrae con cloroformo (20 mL de agua destilada + 3x50 mL cloroformo). La fase orgánica combinada se seca con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite marrón, que se purifica mediante cromatografía en columna a gravedad (utilizándose como fase estacionaria alúmina neutra y como eluyente, una mezcla de cloroformo/metanol en gradiente, aumentando la polaridad hasta añadir un 6 % de metanol), obteniéndose el producto deseado en forma de aceite amarillo. **Rdto.:** 1,097 g, 45,0 %.  $^1\text{H-RMN}$  (disolvente  $\text{CDCl}_3$ , 298 K, 500 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 8,04-7,91 (m, 4H, py), 7,78-7,73 (m, 2H, py), 3,94 (s.a, 6H,  $\text{OCH}_3$  del brazo picolinato), 3,82 (s a, 4H,  $\text{CH}_2$  del brazo picolinato), 2,70-2,63 (s.a, 8H,  $\text{CH}_2$  del sistema  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$  del cyclen), 2,60-2,50 (s.a, 8H,  $\text{CH}_2$  del sistema  $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$  del cyclen), 2,09 (s.a, 6H, Me).  $^{13}\text{C-RMN}$  (disolvente  $\text{CDCl}_3$ , 298 K, 125,8 MHz)  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 165,90 (C cuaternario, CO del brazo picolinato), 161,58, 147,11 (C cuaternarios, py), 137,24, 126,58, 123,48 (C terciarios, py), 61,90

(C secundario, perteneciente al brazo picolinato), 56,18 (C secundario, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 52,89 (C primario, OCH<sub>3</sub> del brazo picolinato), 43,76 (C primario, Me). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 499,31 (100) ([C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>), 521,29 (43) ([C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+Na]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1716 ν(C=O), 1589 ν(C=N)<sub>py</sub>.

**Ácido dimetil 6,6'-((4,10-dimetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil)bis(metilen)) dipicolínico (C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>·7HCl·H<sub>2</sub>O) (H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa·7HCl·H<sub>2</sub>O).** Se disuelve (19) (0,795 g, 1,59 mmol) en una disolución de ácido clorhídrico de concentración 6 M (70 mL) y se calienta la mezcla a reflujo durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad en el rotavapor y el residuo se lava varias veces con agua destilada (3x10 mL). Se obtiene así el producto deseado en forma de sólido cristalino amarillo claro. **Rdto.:** 1,008 g, 85 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz, pD = 0,80) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,90 (t, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 2H, py), 7,80 (d, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, 2H, py), 7,54 (d, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 2H, py), 4,16 (s, 4H, CH<sub>2</sub> del brazo picolinato), 3,62-3,49 (m, 4H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 3,44-3,29 (m, 4H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 3,25-3,09 (m, 4H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 3,04-2,92 (m, 4H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 2,73 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz, pD = 0,80) δ<sub>C</sub> (ppm): 166,17 (C cuaternario, CO del brazo picolinato), 158,51, 145,36 (C cuaternarios, py), 138,79, 127,33, 124,59 (C terciarios, py), 56,15 (C secundario, perteneciente al brazo picolinato), 53,10, 49,08 (C secundarios, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 43,28 (C primario, Me). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 236,14 (100) ([C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+2H]<sup>2+</sup>), 471,27 (20) ([C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1730 ν(C=O), 1615 ν(C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental:** %C 38,72; %H 6,05; %N 11,09. **Análisis elemental teórico** (C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>·7HCl·H<sub>2</sub>O): %C 38,76; %H 5,83; %N 11,30.

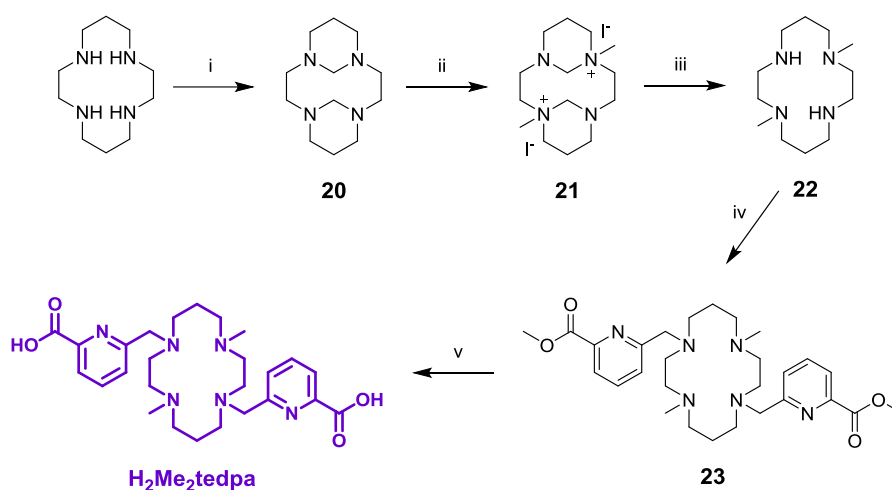
**Ácido dimetil 6,6'-((4,10-dimetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil)bis(metilen)) dipicolínico (C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>·11TFA) (H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa·11TFA).** Para llevar a cabo el cambio de contraión, se disuelve H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa·7HCl·H<sub>2</sub>O (1,544 g, 2,08 mmol) en una mezcla de agua/ácido trifluoroacético (8+20 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 48 h. Transcurrido este tiempo, se concentra hasta sequedad en el rotavapor y se lava cuatro veces el residuo con una mezcla de agua/ácido trifluoroacético (4+10 mL). Se obtiene así el producto deseado en forma de aceite marrón. Para comprobar la eliminación de los iones cloruro, se llevó a cabo la prueba del nitrato de plata. **Rdto.:** 3,193 g, cuantitativo. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz, pD = 0,93) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,87 (t, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 2H, py), 7,78 (d, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, 2H, py), 7,51 (d, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 2H, py), 4,07 (s, 4H, CH<sub>2</sub> del brazo picolinato), 3,47-3,40 (m, 4H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 3,31-3,22 (m, 4H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 3,10-3,02 (m, 4H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 2,91-2,83 (m, 4H, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 2,61 (s, 6H, CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz, pD = 0,93) δ<sub>C</sub> (ppm): 165,60 (C cuaternario, CO del brazo picolinato), 157,61, 144,92 (C cuaternarios, py), 139,85, 127,80, 124,92 (C terciarios, py), 55,76 (C secundario, perteneciente al brazo picolinato), 52,95, 48,71 (C secundarios, CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclen), 43,05 (C primario, Me). **Análisis elemental experimental:** %C 31,99; %H 2,70; %N 5,13. **Análisis elemental teórico (C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>·11TFA):** %C 32,03; %H 2,63; %N 4,87.

La cristalización al aire del aceite del ligando H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa·11TFA condujo a la obtención de cristales de fórmula Na[H<sub>4</sub>Me<sub>2</sub>dodpa](CF<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub>·(CF<sub>3</sub>COOH), aptos para su estudios mediante difracción de rayos X.

### III.2.3. Síntesis de los Ligandos Derivados de *Cyclam* (1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano)

#### III.2.3.a. Síntesis del ligando $H_2Me_2tedpa$

En el *esquema III.6* se presenta el esquema de síntesis seguido para la obtención del ligando  $H_2Me_2tedpa$ . Los compuestos intermedios: 1,4,8,11-tetraazatriciclo[9.3.1.1<sup>4,8</sup>]hexadecano (**20**), 1,8-diyoduro de 1,8-dimetil-1,4,8,11-tetraazatriciclo [9.3.1.1<sup>4,8</sup>] hexadecano (**21**) y 1,8-dimetil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (**22**) se prepararon siguiendo un procedimiento experimental análogo al descrito por Royal.<sup>[233]</sup>



**Esquema III.6.** Síntesis del ligando ácido 6,6'-((4,11-dimetil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-diil)bis(metilen))dipicolínico ( $H_2Me_2tedpa$ ): i) Formaldehído,  $H_2O$ ,  $0\text{ }^\circ C$ , 96%; ii)  $MeI$ ,  $CH_3CN$ , 98%; iii)  $NaOH$  3M, cuantitativo; iv) precursor (**3**),  $K_2CO_3$ ,  $CH_3CN$ , 73%; v)  $HCl$  6 M, reflujo, 98%.

**1,4,8,11-Tetraazatriciclo[9.3.1.1<sup>4,8</sup>]hexadecano; cyclam bis-formilo ( $C_{12}H_{24}N_4$ ) (**20**).** Se añade el formaldehído al 37 % en agua ( $891\ \mu L$ , 2,2 eq, 10,98 mmol) sobre una disolución de cyclam (1,000 g, 5,00 mmol) en agua destilada (60 mL) enfriada en un baño de agua/hielo. La mezcla de reacción se agita a  $0\text{ }^\circ C$  durante 3,5 h. Transcurrido este tiempo,

se filtra el precipitado a vacío y se lava con agua (3x5 mL). Se termina de secar el sólido en la línea de vacío, obteniéndose el producto deseado en forma de precipitado blanco. **Rdto.:** 1,076 g, 96 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 5,42 (dt, <sup>3</sup>J = 10,9, 2,2 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-N), 3,14 (d, <sup>3</sup>J = 9,9 Hz, 4H, α-CH<sub>2</sub>), 2,88 (d, <sup>3</sup>J = 10,8 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-N), 2,85-2,79 (m, 4H, α-CH<sub>2</sub>), 2,60 (td, <sup>3</sup>J = 12,6, 3,6 Hz, 4H, α-CH<sub>2</sub>), 2,36 (d, <sup>3</sup>J = 9,6 Hz, 4H, α-CH<sub>2</sub>), 2,30-2,20 (m, 2H, β-CH<sub>2</sub>), 1,20-1,14 (m, 2H, β-CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 69,01 (C secundario, N-CH<sub>2</sub>-N), 53,85, 49,49 (C secundario, α-CH<sub>2</sub>), 20,41 (C secundario, β-CH<sub>2</sub>). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 225,21 (100) ([C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2807, 2770 ν(C-H). **Análisis elemental experimental:** %C 64,12; %H 10,63; %N 24,92. **Análisis elemental teórico** (C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>): %C 64,24; %H 10,78; %N 24,97.

**1,8-Diyoduro de 1,8-dimetil-1,4,8,11-tetraazatriciclo[9.3.1.1<sup>4,8</sup>]-hexadecano; *trans*-dimetilcyclam bisformilo (C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>) (21).** Se disuelve (20) (1,176 g, 5,24 mmol) en acetonitrilo (35 mL) y se añade yoduro de metilo (653 μL, 2,0 eq, 10,49 mmol). La mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h. Transcurrido este tiempo, se filtra el precipitado a vacío y se lava con acetonitrilo frío (2x3 mL). Se termina de secar el sólido en la línea de vacío, obteniéndose el producto deseado en forma de precipitado blanco. **Rdto.:** 2,611 g, 98 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 5,36 (dd, <sup>3</sup>J = 9,9, 2,0 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>-N), 4,54-4,45 (m, 4H, α-CH<sub>2</sub>), 3,49 (d, <sup>3</sup>J = 9,8 Hz, 2H, α-CH<sub>2</sub>), 3,43-3,3 (m, 4H, α-CH<sub>2</sub>), 3,17 (s, 6H, Me), 3,16-3,10 (m, 2H, α-CH<sub>2</sub>), 3,01-2,95 (m, 2H, α-CH<sub>2</sub>), 2,89 (d, <sup>3</sup>J = 15,0 Hz, 2H, α-CH<sub>2</sub>), 2,64-2,56 (m, 2H, α-CH<sub>2</sub>), 2,55-2,43 (m, 2H, β-CH<sub>2</sub>), 1,94-1,85 (m, 2H, β-CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 76,67 (C secundario, N-CH<sub>2</sub>-N), 63,68, 50,65, 47,82 (C secundario, α-CH<sub>2</sub>), 47,07 (C primario, N-Me), 22,53 (C secundario, β-CH<sub>2</sub>). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 253,24 (100)

([C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 381,15 (60) ([C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 229,24 (51) ([C<sub>12</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>), 239,22 (34) ([C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 3039, 2958, 2937, 2881, 2807, 2770 ν(C-H). **Análisis elemental experimental**: %C 33,12; %H 5,97; %N 10,79. **Análisis elemental teórico** (C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>I<sub>2</sub>N<sub>4</sub>): %C 33,09; %H 5,95; %N 11,02.

**1,8-Dimetil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano; trans-dimetil cyclam (C<sub>12</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>) (22)**. Se disuelve (21) (1,000 g, 1,97 mmol) en una disolución acuosa de hidróxido sódico de concentración 3 M (200 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Transcurrido este tiempo, se extrae la mezcla de reacción con cloroformo (5x60 mL). La fase orgánica combinada se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra hasta sequedad en el rotavapor, dando lugar al producto deseado en forma de precipitado blanco. **Rdto.**: 0,466 g, cuantitativo. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 3,46-3,28 (s a, 2H, NH), 2,71-2,67 (m, 4H, α-CH<sub>2</sub>), 2,66-2,62 (m, 4H, α-CH<sub>2</sub>), 2,46-2,43 (m, 4H, α-CH<sub>2</sub>), 2,42-2,38 (m, 4H, α-CH<sub>2</sub>), 2,18 (s, 6H, Me), 1,77-1,71 (m, 4H, β-CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 58,09, 56,98, 50,15, 47,51 (C secundario, α-CH<sub>2</sub>), 41,95 (C primario, Me), 26,19 (C secundario, β-CH<sub>2</sub>). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 229,24 (100) ([C<sub>12</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2942, 2875, 2835, 2787 ν(C-H). **Análisis elemental experimental**: %C 60,72; %H 12,15; %N 23,60. **Análisis elemental teórico** (C<sub>12</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>·0,5H<sub>2</sub>O): %C 60,71; %H 12,31; %N 23,60.

**Dimetil 6,6'-((4,11-dimetil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-diil)bis(metilen))dipicolinato (C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) (23)**. Se disuelve (22) (0,438 g, 1,92 mmol) en acetonitrilo seco (40 mL) y se añade carbonato potásico (1,330 g, 5,0 eq, 9,62 mmol). Sobre la suspensión se gotea lentamente una disolución de (3) (0,750 g, 2,1 eq, 4,04 mmol) en acetonitrilo (15 mL). La mezcla de reacción se agita a 45 °C durante tres días. A continuación, se filtra el exceso de carbonato potásico y el filtrado

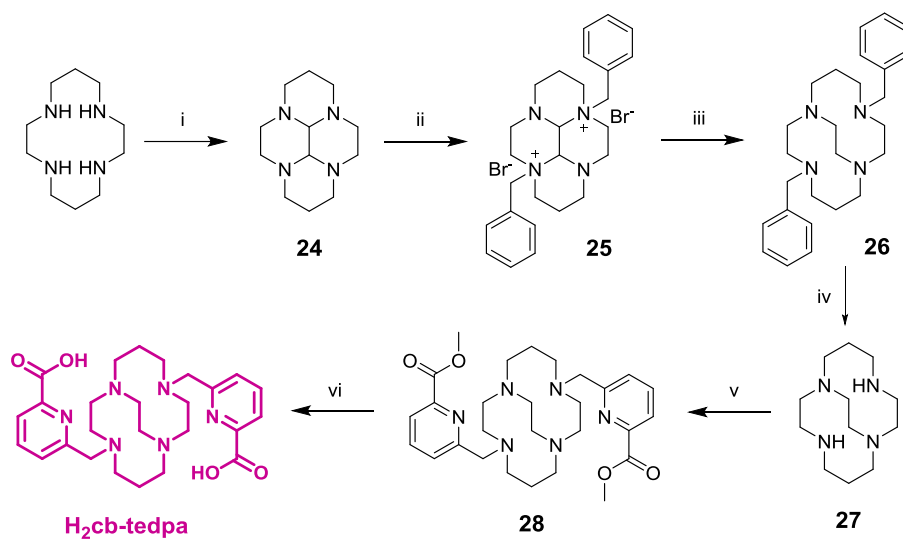
se concentra hasta sequedad en el rotavapor. El aceite obtenido se extrae con cloroformo (20 mL de agua destilada + 3x50 mL cloroformo). La fase orgánica combinada se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, dando lugar a un aceite que se purifica mediante cromatografía *flash* (MPLC, utilizando una columna de alúmina neutra y como eluyentes, diclorometano/metanol en gradiente, aumentándose la polaridad de la mezcla hasta un 10 % de metanol). Se obtiene así el producto deseado en forma de aceite amarillo. **Rdto.:** 0,740 g, 73 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 300 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,98 (dd, *J* = 7,4, 1,3 Hz, 2H, py), 7,89-7,83 (m, 2H, py), 7,78 (t, <sup>3</sup>*J* = 7,7 Hz, 2H, py), 3,98 (s, 6H, OCH<sub>3</sub> del brazo picolinato), 3,82 (s, 4H, CH<sub>2</sub> del brazo picolinato), 2,71-2,58 (m, 8H, α-CH<sub>2</sub> cyclam), 2,55-2,35 (m, 8H, α-CH<sub>2</sub> cyclam), 2,08 (s, 6H, Me), 1,72-1,58 (m, 4H, β-CH<sub>2</sub> cyclam). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 75,5 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 166,08 (C cuaternario, CO del brazo picolinato), 161,82, 147,17 (C cuaternarios, py), 137,24, 126,47, 123,55 (C terciarios, py), 61,13 (C secundario, picolinato), 54,87 (C primario, OCH<sub>3</sub> del brazo picolinato), 54,65, 52,99, 52,02 (C secundario, α-CH<sub>2</sub> cyclam), 51,65 (C primario, Me), 43,15 (C secundario, α-CH<sub>2</sub> cyclam), 24,48 (C secundario, β-CH<sub>2</sub> cyclam). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 527,33 (100) ([C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2977, 2955, 2931, 2781 ν(C-H), 1733 ν(C=O), 1588 ν(C=N)<sub>py</sub>.

**Ácido 6,6'-((4,11-dimetil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-diil)bis(metilen))dipicolínico (C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) (H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>tedpa).** Se disuelve (**23**) (1,121 g, 2,13 mmol) en una disolución de ácido clorhídrico de concentración 6 M (20 mL) y se calienta a reflujo durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad en el rotavapor y se lava el residuo con agua destilada (3x10 mL). El precipitado obtenido se termina de secar en la línea de vacío, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco laminar. **Rdto.:** 1,538 g, 98 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz, pD = 0,73) δ<sub>H</sub> (ppm): 8,20-8,12 (m, 4H, py),



7,76 (d,  $^3J = 7,7$  Hz, 2H, py), 4,25-3,95 (m, 4H, CH<sub>2</sub> picolinato), 3,75-2,78 (m, 16H,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub> cyclam), 2,80 (s, 6H, Me), 2,10-1,90 (m, 4H,  $\beta$ -CH<sub>2</sub> cyclam). <sup>13</sup>C-RMN (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz, pD = 0,73)  $\delta_C$  (ppm): 165,93 (C cuaternario, CO del brazo picolinato), 154,94, 146,26 (C cuaternarios, py), 142,50, 128,20, 125,29 (C terciarios, py), 57,03 (C secundario, CH<sub>2</sub> del brazo picolinato), 52,21, 51,70, 51,07, 47,33 (C secundario,  $\alpha$ -CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclam), 41,88 (C primario, Me), 21,20 (C secundario,  $\beta$ -CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclam). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 250,16 (100) ([C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+2H]<sup>2+</sup>), 499,31 (30) ([C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>):** 2582, 2487  $\nu$ (C-H), 1750  $\nu$ (C=O), 1649  $\nu$ (C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental:** %C 42,42; %H 6,61; %N 10,88. **Análisis elemental teórico (C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>·5HCl·3H<sub>2</sub>O):** %C 42,49; %H 6,72; %N 11,43.

### III.2.3.b. Síntesis del ligando H<sub>2</sub>cb-tedpa



**Esquema III.7.** Síntesis del ligando ácido 6,6'-((4,11-dimetil-1,4,8,11-tetraazaciclodeceno-1,8-diil)bis(metilen))dipicolínico (H<sub>2</sub>cb-tedpa): i) glioxal, MeOH, 90%; ii) bromuro de bencilo, CH<sub>3</sub>CN, 89%; iii) NaBH<sub>4</sub>, EtOH, cuantitativo; iv) H<sub>2</sub>, Pd/C, ácido acético glacial, 87%; v) precursor (3), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 95%; vi) HCl 6M, reflujo, 97%.

En el **esquema III.7** se presenta el esquema de síntesis seguido para la obtención del ligando **H<sub>2</sub>cb-tedpa**. Los compuestos intermedios decahidro-1*H*,6*H*-3*a*,5*a*,8*a*,10*a*-tetraazapireno (**24**), 3*a*,8*a*-diyoduro de 3*a*,8*a*-dibenciltetradecahidro-3*a*,5*a*,8*a*,10*a*-tetraazapireno (**25**) y 4,11-dibencil-1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2]-hexadecano (**26**) se prepararon siguiendo un procedimiento experimental parecido al descrito por Wong.<sup>[234]</sup>

**Decahidro-1*H*,6*H*-3*a*,5*a*,8*a*,10*a*-tetraazapireno; cyclam glioxal (C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>) (24)**. Se disuelve cyclam (2,507 g, 12,51 mmol) en metanol (12,5 mL) y se enfría la mezcla en un baño de agua/hielo. Sobre esta disolución, se añade gota a gota una disolución de glioxal al 40% en agua (1,820 g, 1,0 eq, 12,54 mmol) en metanol (5 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se lleva a sequedad en el rotavapor, obteniéndose un sólido de color amarillo anaranjado, sobre el que se añade éter dietílico (15 mL). La suspensión se filtra a gravedad a través de un filtro de pliegues, para así eliminar los polímeros formados. El filtrado, de color amarillo, se concentra hasta sequedad en el rotavapor y luego se termina de secar en la línea de vacío, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite amarillo claro. Este producto es muy sensible a la humedad, por lo que ha de almacenarse el menor tiempo posible y siempre bajo atmósfera inerte. **Rdto.:** 2,492 g, 90 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 3,18-3,02 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 2H), 2,58-2,44 (m, 6H), 2,36-2,24 (m, 2H), 1,94-1,62 (m, 8H), 0,86-0,74 (m, 2H). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 76,35 (C terciario), 55,37, 53,66, 51,79, 44,06 (C secundario, α-CH<sub>2</sub>), 18,94 (C secundario, β-CH<sub>2</sub>). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 223,20 (100) ([C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2938, 2861, 2816, 2754 ν(C-H).

**3a,8a-dibromuro de 3a,8a-dibenciltetradecahidro-3a,5a,8a,10a-tetraazapireno (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>) (25).** Se disuelve (24) (2,491 g, 11,20 mmol) en acetonitrilo seco (50 mL), se añade gota a gota una disolución de bromuro de bencilo (2,9 mL, 2,2 eq, 24,38 mmol) en acetonitrilo seco (25 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 4 días y a 45 °C otros 6 días. Con el paso del tiempo, puede observarse cómo aparece un precipitado blanco abundante. Transcurrido este período, la mezcla de reacción se filtra a vacío, lavándose a continuación el precipitado blanco con acetonitrilo (3x10 mL) y éter dietílico (1x10 mL). Finalmente, se seca en la línea de vacío, obteniéndose el producto deseado en forma de precipitado blanco. **Rdto.:** 5,987 g, 89 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,66-7,54 (m, 10H), 5,34-5,26, 4,79-4,74 (m, 4H, sistema AB, CH<sub>2</sub>Ph), 5,20-5,10 (m, 2H), 4,41 (td, <sup>3</sup>J = 12,2, 11,6, 7,0 Hz, 2H), 3,82-3,71 (m, 2H), 3,63-3,54 (td, <sup>3</sup>J = 13,8, 3,8 Hz, 2H), 3,53-3,39 (m, 4H), 3,27-3,18 (m, 4H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,33-2,21 (m, 2H, C-β -CH<sub>ax</sub>-C), 1,91 (d, <sup>3</sup>J = 15,1 Hz, 2H, C-β-CH<sub>eq</sub>-C). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 133, 23, 131,41, 129,47 (C terciario), 124,69 (C cuaternario), 76,80 (C terciario), 62,38 (C secundario, bn), 60,48, 51,22, 46,77, 46,03 (C secundario, α-CH<sub>2</sub>), 17,99 (C secundario, β-CH<sub>2</sub>). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 313,23 (100) ([C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 3416 ν(=C-H), 3005, 2849, 2808 ν(C-H), 1714 ν(-C=C-). **Análisis elemental experimental:** %C 51,88; %H 6,53; %N 9,25. **Análisis elemental teórico (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O):** %C 52,01; %H 6,72; %N 9,33.

#### **4,11-dibencil-1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2]hexadecano**

**(C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>) (26).** Se disuelve (25) (1,791 g, 2,98 mmol) en etanol al 95 % (80 mL), obteniéndose una suspensión blanquecina sobre la que se añade lentamente borohidruro sódico (1,9393 g, 17,2 eq, 51,26 mmol). Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 22 días. Transcurrido este tiempo, se descompone el exceso de borohidruro sódico mediante la lenta adición de una disolución de ácido clorhídrico de concentración 3 M (50 mL),

enfriándose el balón de reacción en un baño de agua/hielo. Se obtiene así una disolución incolora, que se concentra hasta sequedad en el rotavapor, dando lugar a un precipitado blanco. El residuo se extrae con cloroformo (50 mL agua destilada, 4x50 mL cloroformo), previo ajuste del pH de la fase acuosa a un valor superior a 12 con pastillas de hidróxido potásico. La fase orgánica combinada se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra hasta sequedad en el rotavapor. Se obtiene de esta manera el producto deseado en forma de aceite incoloro que solidifica con el paso del tiempo.

**Rdto.:** 1,427 g, cuantitativo. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 10,70 (s, 1H, dentro de la cavidad), 7,34-7,27 (m, 6H, Ph), 7,24-7,21 (m, 4H, Ph), 3,75 (s, 4H, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del puente), 3,68 (d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, 2H, sistema AB, CH<sub>2</sub>Ph), 3,30-3,17 (m, 6H, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3,16-3,08 (m, 2H, sistema AB, CH<sub>2</sub>Ph), 2,98-2,84 y 2,81-2,73 (m, 6H y 2H respectivamente, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 2,71-2,62 (m, 2H, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 1,76-1,62 (m, 4H, β-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 135,68 (C cuaternario, bn), 130,00, 128,71, 127,98 (C terciarios, bn), 58,04 (C secundario, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del puente), 57,90 y 54,49 (C secundarios, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclam), 53,48 (C secundario, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclam), 52,16 (C secundario, perteneciente al grupo bencilo), 50,42 (C secundario, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclam), 24,29 (C secundario, β-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del cyclam). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 407,29 (100) ([C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>), 317,26 (20) ([C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2835, 2797 ν(C-H). **Análisis elemental experimental:** %C 65,59; %H 9,31; %N 11,76. **Análisis elemental teórico** (C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>·4H<sub>2</sub>O): %C 65,24; %H 9,69; %N 11,70.

**1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2]hexadecano; cyclam cross-bridged (C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>) (27).** Se disuelve (26) (1,000 g, 2,09 mmol) en etanol absoluto (30 mL) y se añaden dos puntas de espátula del catalizador paladio sobre carbono (300 mg). Se purga el sistema y la suspensión se agita a temperatura ambiente durante cuatro días bajo atmósfera de hidrógeno. Transcurrido este tiempo, se filtra la mezcla de reacción sobre celita y el filtrado se concentra hasta sequedad en el rotavapor. El residuo se disuelve en agua destilada (15 mL) y las impurezas orgánicas se extraen con éter dietílico (3x20 mL). La fase acuosa se concentra a vacío hasta sequedad. La posterior adición de acetonitrilo frío (10 mL) sobre el aceite incoloro da lugar a la precipitación del producto deseado en forma de sólido blanco. **Rdto.:** 0,420 g, 87 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 3,11-3,03 (m, 2H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,77-2,56 (m, 12H), 2,41-2,34 (m, 4H), 1,92-1,81 y 1,34-1,25 (m, 2H cada uno, β-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 59,20, 56,66, 50,95, 50,67, 45,73 (C secundario), 23,77 (C secundario, β-CH<sub>2</sub>). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 227,22 (100) ([C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 3272 ν(O-H), 2894, 2856, 2799, 2767, 2751 ν(C-H). **Análisis elemental experimental:** %C 62,50; %H 11,55; %N 24,00. **Análisis elemental teórico (C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>·1/4H<sub>2</sub>O):** %C 62,43; %H 11,57; %N 24,27.

**Dimetil 6,6'-((1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2]hexadecano-4,11 diil)bis(metilen))dipicolinato (C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) (28).** Se disuelve (27) (1,030 g, 4,46 mmol) en acetonitrilo seco (40 mL) y se añade carbonato potásico (2,445 g, 4,0 eq, 17,69 mmol). Sobre esta suspensión, se añade gota a gota una disolución de (3) (1,685 g, 2,0 eq, 9,08 mmol) en acetonitrilo seco (20 mL) y se calienta a 45 °C durante nueve días. Transcurrido este tiempo, se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad en el rotavapor y se realizan extracciones forzadas sobre el residuo con cloroformo (4x50 mL). La fase orgánica combinada se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra hasta sequedad en el rotavapor, obteniéndose el

producto deseado en forma de sólido blanco. **Rdto.:** 2,217 g, 95 %.

**<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,97 (dd, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 2H, py), 7,79 (t, <sup>3</sup>*J* = 7,7 Hz, 2H, py), 7,72 (d, <sup>3</sup>*J* = 7,6 Hz, 2H, py), 4,03 (ddd, *J* = 12,4, 10,3, 4,5 Hz, 2H, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3,97 (s, 6H, OCH<sub>3</sub> picolinato), 3,93 y 3,61 (ambos d, <sup>3</sup>*J* = 15,1 y 14,9 Hz respectivamente, 2H cada señal, CH<sub>2</sub> picolinato), 3,18 (d, <sup>3</sup>*J* = 8,8 Hz, 2H, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del puente), 2,80 (ddd, *J* = 13,0, 10,7, 3,9 Hz, 2H, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 2,55-2,43 (m, 10H, α-CH<sub>2</sub>), 2,39-2,29 (m, 4H, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 1,58-1,49 y 1,45-1,35 (ambos m, de 2H cada uno, correspondientes a β-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

**<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente CDCl<sub>3</sub>, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 165,99 (C cuaternario, CO picolinato), 162,08, 147,12 (C cuaternarios, picolinato), 137,01, 126,24, 123,34 (C terciarios, picolinato), 61,75 (C secundario, CH<sub>2</sub> del brazo picolinato), 57,76, 57,41 (C secundarios, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 56,58 (C secundario, puente), 54,09, 52,17 (C secundarios, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 52,88 (C primario, OCH<sub>3</sub> picolinato), 27,91 (C secundario, β-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N).

**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 525,29 (100) ([C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>).

**Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 2998, 2838 ν(C-H), 1737 ν(C=O), 1586 ν(C=N)<sub>py</sub>.

**Análisis elemental experimental:** %C 63,79; %H 7,55; %N 15,78. **Análisis elemental teórico** (C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>): %C 64,10; %H 7,68; %N 16,02.

**Ácido 6,6'-((1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2]hexadecano-4,11-diil)bis(metilen))dipicolínico (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>·5HCl·H<sub>2</sub>O) (H<sub>2</sub>cb-tedpa·5HCl·H<sub>2</sub>O).** Se disuelve (**28**) (2,153 g, 4,10 mmol) en una disolución de ácido clorhídrico de concentración 6 M (44 mL) y se calienta a reflujo durante 5 días. Transcurrido este tiempo, se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad en el rotavapor y se lava el residuo con agua destilada (3x10 mL). El precipitado obtenido se termina de secar en la línea de vacío, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido amarillo

claro. **Rdto.:** 2,783 g, 97 %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz, pD = 7,00) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,61-7,56 (m, 4H, py), 7,02-6,97 (m, 2H, py), 5,07, 4,09 (d, <sup>3</sup>J = 16,0 y 16,1 Hz respectivamente, 2H cada señal, sistema AB del CH<sub>2</sub> del brazo picolinato), 4,23, 2,78-2,66 (t de <sup>3</sup>J = 12,8 Hz de 2H y m de 2H respectivamente, correspondientes a α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 4,02, 3,29 (td de J = 14,2, 3,2 Hz de 2H y d <sup>3</sup>J = 14,3 Hz de 2H respectivamente, correspondientes a α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3,72-3,62, 3,14 y 2,94 (m de 4H, d de <sup>3</sup>J = 10,1 Hz de 2H y d de <sup>3</sup>J = 12,4 Hz de 2H respectivamente, correspondientes a α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3,61-3,55, 2,78-2,66 (m de 2H cada uno, correspondientes al α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N del puente), 2,65-2,52 y 1,74 (m y d de <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, de 2H cada uno, correspondientes a β-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz, pD = 7,00) δ<sub>C</sub> (ppm): 172,55 (C cuaternario, CO picolinato), 153,43 y 150,35 (C cuaternarios, picolinato), 138,37, 124,00 y 122,91 (C terciarios, picolinato), 56,14 y 55,26 (C secundario, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 55,26 (C secundario, CH<sub>2</sub> del brazo picolinato), 53,29 y 50,06 (C secundarios, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 48,31 (C secundario, puente), 18,55 (C secundario, β-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 249,14 (100) ([C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+2H]<sup>2+</sup>), 497,27 (19) ([C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1724 ν(C=O), 1615 y 1594 ν(C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental:** %C 44,65; %H 6,48; %N 11,86. **Análisis elemental teórico** (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>·5HCl·H<sub>2</sub>O): %C 44,81; %H 6,22; %N 12,06.

**Ácido 6,6'-((1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2]hexadecano-4,11-diil)bis(metilen))dipicolínico (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>·6TFA·H<sub>2</sub>O) (H<sub>2</sub>cb-tedpa·6TFA·H<sub>2</sub>O).** Para llevar a cabo el cambio de contraión, se disuelve **H<sub>2</sub>cb-tedpa·5HCl·H<sub>2</sub>O** (0,460 g, 0,66 mmol) en una mezcla de agua/ácido trifluoroacético concentrado (2+10 mL) y se calienta a reflujo durante 48 h. Transcurrido este tiempo, se concentra hasta sequedad en el

rotavapor y se lava el residuo con ácido trifluoroacético concentrado (3x10 mL). Se obtiene así el producto deseado en forma de aceite marrón. Para comprobar la eliminación de los iones cloruro, se llevó a cabo la prueba del nitrato de plata. **Rdto.:** 0,723 g, cuantitativo %. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz, pD = 0,93)  $\delta_H$  (ppm): 7,71 (dd,  $J = 7,7, 1,0$  Hz, 2H, py), 7,49 (t,  $^3J = 7,8$  Hz, 2H, py), 6,96 (dd,  $J = 7,9, 1,0$  Hz, 2H, py), 4,89, 3,97 (d, ambos con  $^3J = 16,4$  Hz, 2H cada señal, sistema AB del CH<sub>2</sub> del brazo picolinato), 4,05-3,93 (m, 2H), 3,90-3,80 (m,2H), 3,53-3,41 (m,2H), 3,40-3,32 (m,2H), 3,10 (d,  $^3J = 15,0$  Hz, 2H), 2,92 (dd,  $J = 13,0, 4,1$  Hz, 2H), 2,77 (dd,  $J = 12,8, 2,4$  Hz, 2H), 2,60-2,46 (m,2H), 2,43-2,31 (m,2H), 1,55 (dd,  $J = 16,9, 3,9$  Hz, 2H, correspondientes a  $\beta$ -CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz, pD = 0,93)  $\delta_C$  (ppm): 167,33 (C cuaternario, CO picolinato), 151,27, 146,66 (C cuaternarios, picolinato), 138,89, 126,14 y 125,28 (C terciarios, picolinato), 56,06, 54,95, 54,83, 53,20, 50,06 (C secundarios), 48,28 (C secundario, puente), 18,23 (C secundario,  $\beta$ -CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1724  $\nu$ (C=O), 1615 y 1594  $\nu$ (C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental:** %C 41,70; %H 3,37; %N 7,51. **Análisis elemental teórico** (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>·6TFA·H<sub>2</sub>O): %C 41,62; %H 3,49; %N 7,66.

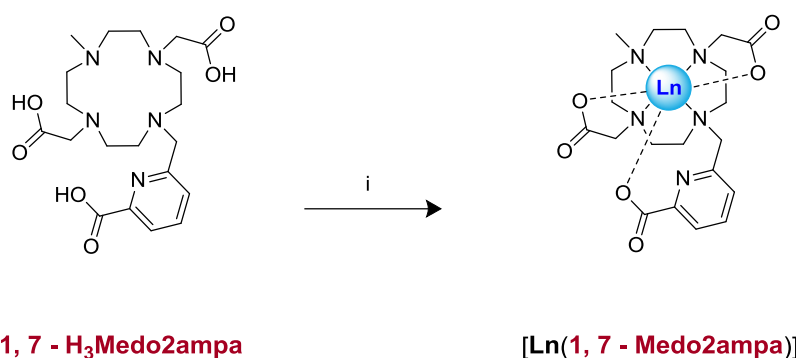


### III.3. SÍNTESIS DE LOS COMPLEJOS

#### III.3.1. Síntesis de los Complejos de Ligandos Derivados de *Cyclen*

##### III.3.1.a. Síntesis de los complejos de **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa**

Los complejos de **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa**·8TFA·H<sub>2</sub>O se prepararon de acuerdo con el procedimiento general de síntesis mostrado en el *esquema III.8*.



**Esquema III.8.** Síntesis de los complejos de los lantánidos con el ligando **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa**: i) Ln(OTf)<sub>3</sub>, Trietilamina, 2-PrOH, reflujo.

Se disuelve el ligando **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa**·8TFA·H<sub>2</sub>O en 2-propanol (7 mL), se añade la base, trietilamina (12,5 eq), y se calienta a reflujo. Después, gota a gota, se añade la suspensión de Ln(OTf)<sub>3</sub> (Ln = La, Eu, Gd, Tb, Yb o Lu) (en relación equimolecular con el ligando) en 2-propanol (3 mL). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se deja alcanzar temperatura ambiente y se evapora el disolvente en el rotavapor. Sobre el residuo obtenido, se añade tetrahidrofurano (5 mL) y cloroformo (5 mL) y la mezcla se sumerge en un baño de ultrasonidos, apareciendo un precipitado blanco que se aísla

### Capítulo III

mediante filtración a vacío, se lava con una mezcla tetrahidrofurano/cloroformo 1:1 (6x7 mL) y éter dietílico (1x7 mL) y se seca en la línea de vacío. En la **tabla III.1** se recogen las cantidades de ligando, base y sal metálica empleadas, así como los rendimientos obtenidos.

**Tabla III.1.** Cantidades de reactivos utilizadas y rendimientos obtenidos en la preparación de los complejos.

Complejo	Ligando (mg) <sup>[a]</sup>	Base (μL)	Sal Metálica (mg)	Rdto.
[La(1,7-H <sub>3</sub> Medo2ampa)]	102	130	43,9	43,1 mg, 88 %
[Eu(1,7-H <sub>3</sub> Medo2ampa)]	145	191	66,8	61,2 mg, 86 %
[Gd(1,7-H <sub>3</sub> Medo2ampa)]	139	177	61,7	61,9 mg, 90 %
[Tb(1,7-H <sub>3</sub> Medo2ampa)]	142	181	63,0	61,3 mg, 87 %
[Yb(1,7-H <sub>3</sub> Medo2ampa)]	103	131	46,7	45,5 mg, 87 %
[Lu(1,7-H <sub>3</sub> Medo2ampa)]	104	133	47,8	45,0 mg, 85 %

<sup>[a]</sup> Ligando: 1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa·8TFA·H<sub>2</sub>O

La formación de los correspondientes complejos ha sido confirmada a través de los espectros de RMN, masas, IR y análisis elemental.

**[La(1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa)].** <sup>1</sup>H-RMN (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz, pD = 6,8) δ<sub>H</sub> (ppm): 8,28 (s, 0,5 H,py), 8,04 (t, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, 1H, py), 7,92 (d, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 1H, py), 7,61 (d, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 1H, py), 5,36 (s, 1H), 4,44 (s.a, 1H), 3,90-2,75 (m, 11H), 2,60-2,20 (m, 12 H). <sup>13</sup>C-RMN (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz, pD = 6,8) δ<sub>C</sub> (ppm): 179,45, 178,26 (C cuaternarios, CO pertenecientes al grupo acetato), 172,00 (C cuaternario, CO perteneciente al grupo picolinato), 157,49, 151,65, 141,49, 126,21, 123,78, 120,73, 118,21 (C, py), 61,15, 60,69, 55,03, 53,85, 53,49, 51,89, 49,73 (C secundarios), 44,20 (C primario, Me. Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 574,12 (100) ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>LaN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>), 596,10 (51) ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>LaN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+Na]<sup>+</sup>), 612,07 (28) ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>LaN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+K]<sup>+</sup>). Espectrometría de masas de alta resolución

experimental (HR-ESI<sup>+</sup>) m/z: 574,1161; teórico m/z: 574,1176 ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>LaN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>). Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1579  $\nu$ (C=O). Análisis elemental experimental: %C 40,89; %H 5,03; %N 11,94. Análisis elemental teórico (C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>LaN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O): %C 40,62; %H 5,11; %N 11,84.

**[Eu(1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa)].** <sup>1</sup>H-RMN (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 300 MHz)  $\delta_H$  (ppm): 11,00, 10,98, 9,83, 7,97, 6,74, 6,35, 4,70, 3,34, 3,33, 3,09, 2,82, 2,64, 1,32, 1,23, 0,36, -1,39, -10,58. Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 610,11 (100) ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>EuN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+Na]<sup>+</sup>), 588,13 (94) ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>EuN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>). Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>) m/z: 588,1308; teórico m/z: 588,1325 ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>EuN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>). Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1589  $\nu$ (C=O). Análisis elemental experimental: %C 39,83; %H 5,11; %N 11,62. Análisis elemental teórico (C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>EuN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O): %C 39,74; %H 5,00; %N 11,59.

**[Gd(1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa)].** Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 631,09 (100) ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>GdN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+K]<sup>+</sup>), 615,12 (94) ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>GdN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+Na]<sup>+</sup>), 593,14 (49) ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>GdN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>). Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>) m/z: 593,1357; teórico m/z: 593,1353 ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>GdN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>). Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1591  $\nu$ (C=O). Análisis elemental experimental: %C 39,60; %H 5,08; %N 11,68. Análisis elemental teórico (C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>GdN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O): %C 39,40; %H 4,96; %N 11,49.

**[Tb(1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa)].** Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 594,14 (100) ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Tb+H]<sup>+</sup>), 616,12 (32) ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Tb+Na]<sup>+</sup>). Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>) m/z: 594,1360; teórico m/z: 594,1366 ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Tb+H]<sup>+</sup>). Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1587  $\nu$ (C=O). Análisis elemental experimental: %C 39,43; %H 5,15; %N 11,67. Análisis elemental teórico (C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Tb·H<sub>2</sub>O): %C 39,29; %H 4,95; %N 11,45.

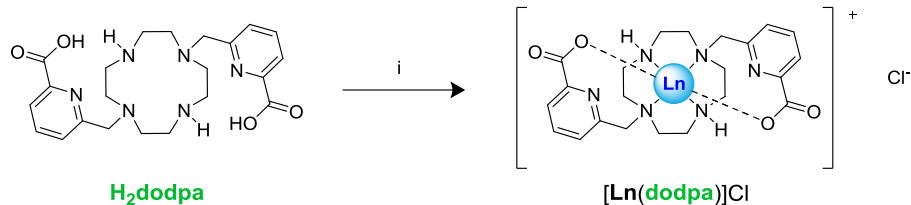
**[Yb(1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa)].** <sup>1</sup>H-RMN (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 300 MHz)  $\delta_H$  (ppm): 88,84, 82,30, 55,94, 47,67, 41,02, 37,43, 35,77, 35,28, 27,76, 26,30,

18,39, 15,96, 9,34, 7,95, 7,67, 3,25, -4,88, -14,23, -16,04, -16,51, -19,67, -27,85, -36,23, -49,21, -71,09, -105,71. **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 609,15 (100) ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Yb+H]<sup>+</sup>), 631,13 (48) ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Yb+Na]<sup>+</sup>). **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 609,1490; **teórico** m/z: 609,1501 ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Yb+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>):** 1592  $\nu$ (C=O). **Análisis elemental experimental:** %C 38,47; %H 4,95; %N 11,33. **Análisis elemental teórico (C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>Yb·H<sub>2</sub>O):** %C 38,40; %H 4,83; %N 11,20.

**[Lu(1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa)].** **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 8,10 (t, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 1H, py), 7,91 (dd, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,60 (d, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, 1H, py), 4,40-2,90 (m), 4,12 (s, 2H), 2,38 (s, 3H, Me). **<sup>13</sup>C-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz)  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 181,00, 179,23 (C cuaternarios, CO pertenecientes al grupo acetato), 170,58 (C cuaternario, CO perteneciente al grupo picolinato), 159,69, 151,52 (C cuaternarios, py), 142,49, 123,80, 123,04 (C terciarios, py), 66,14, 65,56, 64,16, 56,00, 55,82, 55,34, 54,62, 53,05 (C secundarios), 46,96 (C primario, Me). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 610,15 (100) ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>LuN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>·H]<sup>+</sup>), 648,11 (48) ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>LuN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+K]<sup>+</sup>), 632,13 (38) ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>LuN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+Na]<sup>+</sup>). **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 610,1506; **teórico** m/z: 610,1520 ([C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>LuN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>):** 1591  $\nu$ (C=O). **Análisis elemental experimental:** %C 38,42; %H 5,11; %N 11,35. **Análisis elemental teórico (C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>LuN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>·H<sub>2</sub>O):** %C 38,28; %H 4,82; %N 11,16.

#### III.3.1.b. Síntesis de los complejos de H<sub>2</sub>dodpa

Los complejos de H<sub>2</sub>dodpa·nHCl·mH<sub>2</sub>O se prepararon siguiendo el procedimiento experimental descrito a continuación y que se esquematiza en el *esquema III.9*.



**Esquema III.9.** Síntesis de los complejos de los lantánidos con el ligando **H<sub>2</sub>dodpa** : i) LnCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, trietilamina, MeOH, reflujo.

**Tabla III.2.** Cantidades de reactivos utilizadas y rendimientos obtenidos en la preparación de los complejos.

Complejo	Ligando (mg)	Base (μL)	Sal Metálica (mg)	Rendimiento
[La(dodpa)]Cl	100,1 <sup>[a]</sup>	155	52,4	23,0 mg, 25 %
[Eu(dodpa)]Cl	100,6 <sup>[a]</sup>	155	54,4	61,2 mg, 65 %
[Gd(dodpa)]Cl	101,0 <sup>[b]</sup>	150	45,5	57,3 mg, 62 %
[Tb(dodpa)]Cl	100,1 <sup>[a]</sup>	155	55,3	66,2 mg, 70 %
[Yb(dodpa)]Cl	100,3 <sup>[a]</sup>	155	57,2	65,5 mg, 68 %
[Lu(dodpa)]Cl	100,1 <sup>[a]</sup>	155	57,6	63,3 mg, 66 %

<sup>a</sup> Ligando: **H<sub>2</sub>dodpa**·4HCl·3H<sub>2</sub>O·MeOH (0,15 mmol).

<sup>b</sup> Ligando: **H<sub>2</sub>dodpa**·5HCl·4H<sub>2</sub>O (0,14 mmol)

Se disuelve el ligando **H<sub>2</sub>dodpa**·nHCl·mH<sub>2</sub>O en metanol (7 mL), se añade la base, trietilamina (7,5 eq), y se calienta a reflujo. Luego, gota a gota, se añade la disolución de LnCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O (Ln = La, Eu, Gd, Tb, Yb o Lu) (en relación equimolecular con el ligando) en metanol (3 mL). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 72 h. Transcurrido este tiempo, se deja alcanzar temperatura ambiente y se evapora el disolvente en el rotavapor. Sobre el residuo obtenido, se añade acetonitrilo (4 mL) y se introduce la mezcla en un baño de ultrasonidos, apareciendo un precipitado blanco que se aísla mediante filtración a vacío, se lava con acetonitrilo (3 x 4 mL) y éter dietílico (3 x 4 mL) y se seca en la línea de vacío. En la

**tabla III.2** se recogen las cantidades de ligando, base y sal metálica empleadas en cada caso, así como los rendimientos obtenidos.

Por recristalización del complejo [La(dodpa)]Cl en agua destilada mediante lenta evaporación del disolvente, se obtuvieron monocristales que pudieron ser medidos mediante difracción por rayos X. Sin embargo, estos cristales, además de estar maclados, presentan un desorden anisotrópico muy acusado en algunas direcciones, lo que implica que algunas de las imágenes de difracción obtenidas tengan un aspecto bastante normal, mientras que muchas otras muestran “líneas” de difracción en vez de “puntos” bien definidos. Este efecto de difracción tan difusa depende de la dirección que se observa: la zona hk0 aparenta una difracción normal, con reflexiones bien definidas, mientras que las otras dos (0kl y h0l), muestran reflexiones alargadas en alguna dirección (lo cual es indicativo de desorden), e incluso la presencia de varias redes cristalinas interpenetradas (es decir, maclas). Por este motivo, no se incluye la tabla con los datos cristalográficos en la **sección III.4.9**. Sin embargo, a pesar de la escasa calidad del cristal, se observa con claridad una estructura trimérica, cuyos ángulos y distancias de enlace han de ser considerados con cautela, pues llevan asociados un gran error, pero permiten corroborar la existencia de dicho agregado.

La adición de hexafluorofosfato potásico a una disolución acuosa del complejo [Yb(dodpa)]Cl y su posterior lenta evaporación al aire, permitió obtener cristales de fórmula [Yb(dodpa)](PF<sub>6</sub>)-H<sub>2</sub>O aptos para su estudio a través de la difracción de rayos X de monocristal.

La formación de los correspondientes complejos ha sido confirmada a través de los espectros de RMN, masas e IR.

**[La(dodpa)]Cl.** <sup>1</sup>H-RMN (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz, pD = 6,9) δ<sub>H</sub> (ppm): 8,17-8,07 (m, py), 8,03-7,93 (m, py), 7,73-7,64 (m, py), 7,56-7,50 (m, py), 6,31 (s a, NH), 4,42-4,18 (m), 4,03-3,93 (m), 3,59-3,50 (m), 3,40-2,77 (m), 2,67-2,55 (m), 2,53-2,43 (m),. 2,27-2,25 (m). <sup>13</sup>C-RMN (disolvente

D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz, pD = 6,9)  $\delta_c$  (ppm): aromáticos: 172,56, 172,52, 172,08, 159,15, 158,69, 158,09, 152,65, 152,44, 150,40, 141,63, 141,29, 140,28, 126,30, 126,20, 124,59, 123,77, 123,11; alifáticos (señales estrechas): 65,72, 62,79, 59,23, 57,01, 47,36; alifáticos: 64,02, 56,85, 54,60, 53,78, 53,27, 48,62, 47,44, 46,76, 46,23, 45,56. **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 579,12 (100) ([C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>LaN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 886,16 (60) ([C<sub>66</sub>H<sub>84</sub>ClLa<sub>3</sub>N<sub>18</sub>O<sub>12</sub>]<sup>2+</sup> (trímero), 1193,21 (2) ([C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>ClLa<sub>2</sub>N<sub>12</sub>O<sub>8</sub>]<sup>+</sup> (dímero). **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 579,1226; **teórico** m/z: 579,1230 ([C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>LaN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1628, 1583  $\nu$ (C=O). **Análisis elemental experimental**: %C 37,29; %H 4,61; %N 11,83. **Análisis elemental teórico** ((C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClLaN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O·0,75LaCl<sub>3</sub>): %C 37,10; %H 4,53; %N 11,80.

**[Eu(dodpa)]Cl**. <sup>1</sup>H-RMN (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 300 MHz)  $\delta_H$  (ppm): 28,10, 14,63, 12,79, 5,67, 3,81, 1,72, 1,45, 0,72, -0,67, -2,13 -5,24, -11,28, -17,38 (simetría C<sub>2</sub> en la molécula: cada señal equivale a dos protones). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 593,14 (100) ([C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>EuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 593,1371; **teórico** m/z: 593,1379 ([C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>EuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1632, 1588  $\nu$ (C=O). **Análisis elemental experimental**: %C 36,45; %H 4,20; %N 11,60. **Análisis elemental teórico** ((C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClEuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)·1,1H<sub>2</sub>O·0,3EuCl<sub>3</sub>): %C 36,44; %H 4,20; %N 11,59.

**[Gd(dodpa)]Cl**. **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 598,14 (100) ([C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>GdN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 598,1411; **teórico** m/z: 598,1408 ([C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>GdN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1642, 1585  $\nu$ (C=O). **Análisis elemental experimental**: %C 40,04; %H 4,59; %N 12,78. **Análisis elemental teórico** ((C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClGdN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)·0,85H<sub>2</sub>O·0,05GdCl<sub>3</sub>): %C 39,93; %H 4,52; %N 12,70.

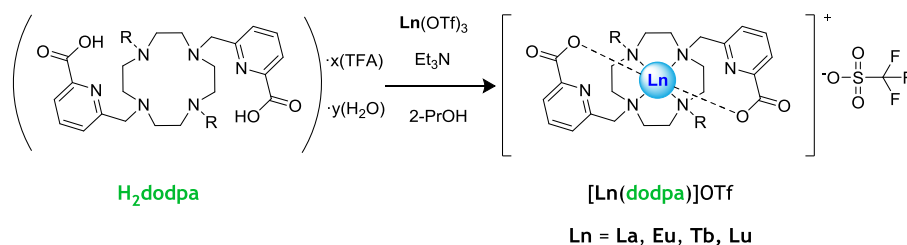
**[Tb(dodpa)]Cl.** Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 599,14 (100) ([C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Tb]<sup>+</sup>). Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>) m/z: 599,1420; teórico m/z: 599,1420 ([C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Tb]<sup>+</sup>). Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1653, 1638, 1593 ν(C=O). Análisis elemental experimental: %C 39,43; %H 4,33; %N 12,49. Análisis elemental teórico ((C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Tb)·0,6H<sub>2</sub>O·0,09TbCl<sub>3</sub>): %C 39,46; %H 4,40; %N 12,55.

**[Yb(dodpa)]Cl.** <sup>1</sup>H-RMN (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 300 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 63,13, 40,08, 35,25, 21,77, 17,21, 12,52, 3,48, 1,27, -1,98, -22,91, -34,41, -75,31. Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 614,15 (100) ([C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Yb]<sup>+</sup>). Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>) m/z: 614,1564; teórico m/z: 614,1555 ([C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Yb]<sup>+</sup>). Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1650, 1642, 1597 ν(C=O). Análisis elemental experimental: %C 39,52; %H 4,16; %N 12,51. Análisis elemental teórico ((C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Yb)·0,07YbCl<sub>3</sub>): %C 39,52; %H 4,22; %N 12,57.

**[Lu(dodpa)]Cl.** <sup>1</sup>H-RMN (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 8,24 (t, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 2H, py), 8,00 (d, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, 2H, py), 7,85 (d, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, 2H), 4,76 y 4,32 (d, <sup>3</sup>J = 16,2 Hz en ambos casos, 2H cada señal, sistema AB del brazo picolinato), 4,12-4,05 (m, 2H, NH), 3,39-3,26 (m, 4H), 3,22-3,12 (m, 4H), 3,11-2,99 (m, 4H), 2,76-2,65 (m, 4H). <sup>13</sup>C-RMN (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 173,87 (C cuaternario, CO del brazo picolinato), 158,67, 151,15 (C cuaternarios, py), 144,28, 128,14, 125,35 (C terciarios, py), 62,99 (C secundario, CH<sub>2</sub> del brazo picolinato), 57,56, 55,51, 47,52, 46,03 (C secundario, cyclen). Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 615,14 (100) ([C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>LuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>) m/z: 615,1576; teórico m/z: 615,1574 ([C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>LuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1654, 1633, 1595 ν(C=O). Análisis elemental experimental: %C 39,02; %H 4,15; %N 12,42. Análisis elemental teórico ((C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClLuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)·0,09LuCl<sub>3</sub>): %C 39,08; %H 4,17; %N 12,43.



Mediante un procedimiento sintético similar, se realizaron ensayos con el ligando **H<sub>2</sub>dodpa·5TFA** y los trifluorometanosulfonatos de los lantánidos **La<sup>III</sup>**, **Eu<sup>III</sup>**, **Tb<sup>III</sup>** y **Lu<sup>III</sup>**. En el *esquema III.10* se recoge un esquema en el que se resume la síntesis de los correspondientes complejos.



**Esquema III.10.** Síntesis de los complejos **[Ln(dodpa)](OTf)**.

**Tabla III.3.** Cantidades de reactivos utilizadas y rendimientos obtenidos en la preparación de los complejos.

Complejo	Ligando (mg) <sup>[a]</sup>	Base (μL)	Sal Metálica (mg)	Rendimiento
<b>[La(dodpa)](OTf)</b>	101	118	58,8	53,5 mg, 74 %
<b>[Eu(dodpa)](OTf)</b>	153	176	89,3	84,0 mg, 75 %
<b>[Tb(dodpa)](OTf)</b>	156	183	93,7	82,3 mg, 71 %
<b>[Lu(dodpa)](OTf)</b>	107	125	65,9	58,4 mg, 72 %

<sup>[a]</sup> Ligando: **H<sub>2</sub>dodpa·5TFA**.

Se disuelve el ligando **H<sub>2</sub>dodpa·5TFA** en 2-propanol (7 mL), se añade la base -trietilamina (8,5 eq)- y se calienta a reflujo. Luego, gota a gota, se añade la suspensión de Ln(OTf)<sub>3</sub> (Ln = **La**, **Eu**, **Tb** o **Lu**) (en relación equimolecular con el ligando) en 2-propanol (3 mL). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 72 h. Transcurrido este tiempo, se deja alcanzar temperatura ambiente y se evapora el disolvente en el rotavapor. Sobre el residuo obtenido, se añade tetrahidrofurano (15 mL) y la mezcla se introduce en un baño de ultrasonidos, apareciendo un precipitado blanco

### Capítulo III

---

que se aísla mediante filtración a vacío, se lava con tetrahidrofurano (3x15 mL) y éter dietílico (2x7 mL) y se seca en la línea de vacío. En la **tabla III.3** se recogen las cantidades de ligando, base y sal metálica empleadas en cada caso, así como los rendimientos obtenidos.

La formación de los correspondientes complejos ha sido confirmada a través de los espectros de masas e IR y mediante análisis elemental (no se llevó a cabo la caracterización mediante RMN pues estos complejos no son muy solubles en D<sub>2</sub>O).

**[La(dodpa)](OTf)**. Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 579,12 (100) ([C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>LaN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), 1177,24 (10) ([C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>FLa<sub>2</sub>N<sub>12</sub>O<sub>8</sub>]<sup>+</sup>) (dímero). Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>) m/z: 579,1229; teórico m/z: 579,1230 ([C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>LaN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1624, 1587 ν(C=O). Análisis elemental experimental: %C 37,66; %H 3,81; %N 11,37. Análisis elemental teórico ((C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>LaN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)(OTf)): %C 37,92; %H 3,87; %N 11,54.

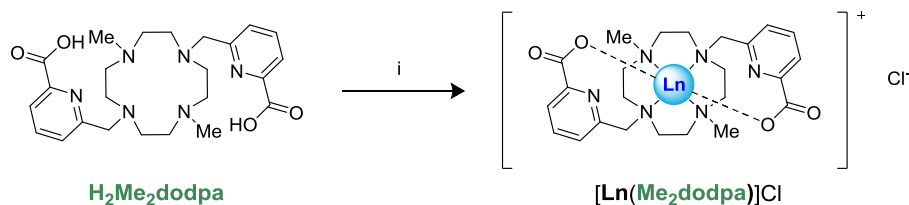
**[Eu(dodpa)](OTf)**. Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 593,14 (100) ([C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>EuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1627, 1594 ν(C=O). Análisis elemental experimental: %C 37,22; %H 3,93; %N 11,14. Análisis elemental teórico ((C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>EuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)(OTf)): %C 37,25; %H 3,81; %N 11,33.

**[Tb(dodpa)](OTf)**. Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 599,14 (100) ([C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Tb]<sup>+</sup>). Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1642 ν(C=O), 1585 ν(C=N)<sub>py</sub>. Análisis elemental experimental: %C 36,65; %H 3,60; %N 10,94. Análisis elemental teórico ((C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Tb)(OTf)): %C 36,91; %H 3,77; %N 11,23.

**[Lu(dodpa)](OTf)**. Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 615,17 (100) ([C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>LuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1645 ν(C=O), 1582 ν(C=N)<sub>py</sub>. Análisis elemental experimental: %C 36,04; %H 3,57; %N 10,78. Análisis elemental teórico ((C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>LuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)(OTf)): %C 36,13; %H 3,69; %N 10,99.

### III.3.1.c. Síntesis de los complejos de $H_2Me_2dodpa$

Los complejos de  $H_2Me_2dodpa \cdot 7HCl \cdot H_2O$  se prepararon siguiendo el procedimiento experimental descrito a continuación y que se esquematiza en el *esquema III.11*.



**Esquema III.11.** Síntesis de los complejos de los lantánidos con el ligando  $H_2Me_2dodpa$  : i)  $LnCl_3 \cdot 6H_2O$ , trietilamina, MeOH, reflujo.

Los complejos de  $H_2Me_2dodpa \cdot 7HCl \cdot H_2O$  se prepararon siguiendo un procedimiento experimental análogo al descrito para  $H_2dodpa \cdot nHCl \cdot mH_2O$ , utilizando cantidades equimoleculares de ligando y sal metálica y una mayor cantidad de base (10,5 eq). En la *tabla III.4*, se recogen las cantidades de ligando, base y sal metálica empleadas, así como los rendimientos obtenidos.

**Tabla III.4.** Cantidades de reactivos utilizadas y rendimientos obtenidos en la preparación de los complejos.

Complejo	Ligando (mg) <sup>[a]</sup>	Base (μL)	Sal Metálica (mg)	Rendimiento
$[La(Me_2dodpa)]Cl$	100,8	197	47,5	77,9 mg, 89 %
$[Eu(Me_2dodpa)]Cl$	100,2	197	49,3	74,2 mg, 84 %
$[Gd(Me_2dodpa)]Cl$	100,0	197	42,7	75,9 mg, 85 %
$[Tb(Me_2dodpa)]Cl$	100,9	197	50,5	85,5 mg, 95 %
$[Yb(Me_2dodpa)]Cl$	150,0	295	78,0	123,3 mg, 90 %
$[Lu(Me_2dodpa)]Cl$	150,0	295	78,9	104,4 mg, 76 %

<sup>[a]</sup> Ligando:  $H_2Me_2dodpa \cdot 7HCl \cdot H_2O$  (0,14 mmol).

Por recristalización de los complejos de  $\text{Eu}^{\text{III}}$ ,  $\text{Yb}^{\text{III}}$  y  $\text{Lu}^{\text{III}}$  con el ligando  $\text{Me}_2\text{dodpa}^{-2}$  en agua, mediante la lenta evaporación del disolvente al aire tras la adición de una punta de espátula de hexafluorofosfato potásico, se obtuvieron monocristales de fórmulas  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})] \cdot (\text{PF}_6) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}, \text{Yb}, \text{Lu}$ ), aptos para su estudio mediante difracción de rayos X de monocristal.

La formación de los correspondientes complejos ha sido confirmada a través de los espectros de RMN, masas e IR y mediante análisis elemental.

**[La(Me<sub>2</sub>dodpa)]Cl.** <sup>1</sup>H-RMN (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz, pD = 7,0)  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 8,15 (t, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 2H, py), 7,88 (d, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, 2H, py), 7,77 (d, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, 2H, py), 4,84 (d, <sup>3</sup>J = 15,92 Hz, 2H), 3,98 (d, <sup>3</sup>J = 16,15 Hz, 2H), 3,76-3,56 (m, 4H), 3,42-3,28 (m, 2H), 3,07-2,92 (m, 2H), 2,78-2,46 (m, 6H), 2,16-2,06 (m, 8H). <sup>13</sup>C-RMN (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz, pD = 7,0)  $\delta_{\text{C}}$  (ppm): 171,72 (C cuaternario, CO del brazo picolinato), 158,13, 151,08 (C cuaternarios, py), 141,68, 126,78, 123,82 (C terciarios, py), 61,99, 55,68, 53,67, 52,01, 51,32 (C secundario), 43,83 (C primario, Me). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 607,15 (100) ([C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>LaN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 607,1535; **teórico** m/z: 607,1543 ([C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>LaN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1624  $\nu(\text{C}=\text{O})$ , 1588  $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{py}}$ . **Análisis elemental experimental:** %C 40,98; %H 4,65; %N 12,01. **Análisis elemental teórico** ((C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClLaN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)-0,25LaCl<sub>3</sub>): %C 40,93; %H 4,58; %N 11,93.

**[Eu(Me<sub>2</sub>dodpa)]Cl.** <sup>1</sup>H-RMN (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 300 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 34,30, 27,13, 3,81, 2,69, 2,15, 1,01, 0,38, -0,35, -4,15, -5,60, -6,46, -11,81, -18,09, -20,70 (simetría C<sub>2</sub> en la molécula: cada señal equivale a dos protones, excepto la que se encuentra a 2,15 ppm, que se corresponde con los grupos metilo e integra por seis protones). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 621,17 (100) ([C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>EuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 621,1696; **teórico** m/z: 621,1692 ([C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>EuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1658  $\nu(\text{C}=\text{O})$ ,

1574  $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{py}}$ . **Análisis elemental experimental:** %C 40,85; %H 4,64; %N 11,99. **Análisis elemental teórico** ( $(\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClEuN}_6\text{O}_4)\cdot 0,20\text{EuCl}_3$ ): %C 40,74; %H 4,56; %N 11,88.

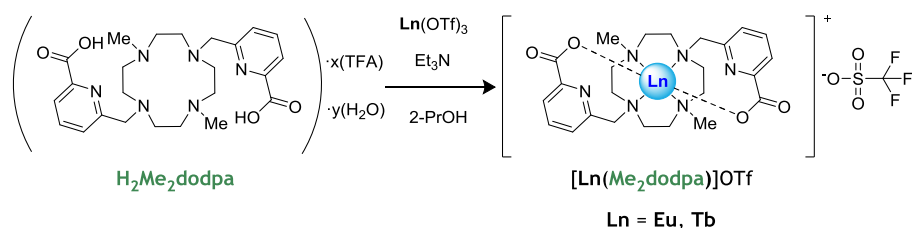
**[Gd(Me<sub>2</sub>dodpa)]Cl**. **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 626,17 (100) ( $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{GdN}_6\text{O}_4]^+$ ). **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 626,1724; **teórico** m/z: 626,1721 ( $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{GdN}_6\text{O}_4]^+$ ). **Espectroscopia IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1657  $\nu(\text{C}=\text{O})$ , 1573  $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{py}}$ . **Análisis elemental experimental:** %C 42,00; %H 4,76; %N 12,33. **Análisis elemental teórico** ( $(\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClGdN}_6\text{O}_4)\cdot 0,10\text{EuCl}_3$ ): %C 41,92; %H 4,69; %N 12,22.

**[Tb(Me<sub>2</sub>dodpa)]Cl**. **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 627,17 (100) ( $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4\text{Tb}]^+$ ). **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 627,1732; **teórico** m/z: 627,1733 ( $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4\text{Tb}]^+$ ). **Espectroscopia IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1659  $\nu(\text{C}=\text{O})$ , 1574  $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{py}}$ . **Análisis elemental experimental:** %C 41,59; %H 4,72; %N 12,23. **Análisis elemental teórico** ( $(\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{Tb})\cdot 0,12\text{TbCl}_3$ ): %C 41,49; %H 4,64; %N 12,10.

**[Yb(Me<sub>2</sub>dodpa)]Cl**. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 278 K, 500 MHz)  $\delta_{\text{H}}$  (ppm): 87,46, 68,21, 26,90, 25,25, 16,98, 1,20, -0,90, -1,63, -3,02, -4,63, -12,34, -13,50, -20,60, -71,44 (simetría C<sub>2</sub> en la molécula: cada señal equivale a dos protones, excepto la que se encuentra a -12,34 ppm, que se corresponde con los grupos metilo e integra por seis protones). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 642,18 (100) ( $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4\text{Yb}]^+$ ). **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 642,1872; **teórico** m/z: 642,1868 ( $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_4\text{Yb}]^+$ ). **Espectroscopia IR** ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1660  $\nu(\text{C}=\text{O})$ , 1574  $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{py}}$ . **Análisis elemental experimental:** %C 40,12; %H 4,53; %N 11,77. **Análisis elemental teórico** ( $(\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClN}_6\text{O}_4\text{Yb})\cdot 0,15\text{YbCl}_3$ ): %C 40,09; %H 4,49; %N 11,69.

**[Lu(Me<sub>2</sub>dodpa)]Cl**. <sup>1</sup>H-RMN (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 300 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 8,30 (t, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, 2H, py), 8,05 (d, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, 2H, py), 7,92 (d, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, 2H), 4,84, 4,38 (d, 2H cada señal, <sup>3</sup>J = 16,8 y 16,5 Hz respectivamente, sistema AB del brazo picolinato), 3,69-3,47 (m, 4H), 3,30-2,70 (m, 10H), 2,35 (d, <sup>3</sup>J = 14,4 Hz, 2H), 2,06 (s, 6H, Me). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 643,18 (100) ([C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>LuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 643,1871; teórico m/z: 643,1887 ([C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>LuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>):** 1660 ν(C=O), 1575 ν(C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental:** %C 40,33; %H 4,66; %N 11,82. **Análisis elemental teórico ((C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClLuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)·0,13LuCl<sub>3</sub>):** %C 40,29; %H 4,51; %N 11,75.

Mediante un procedimiento sintético similar, se realizaron ensayos con el ligando H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa·11TFA y los trifluorometanosulfonatos de los lantánidos Eu<sup>III</sup> y Tb<sup>III</sup>. En el *esquema III.12* se recoge un esquema en el que se resume la síntesis de los correspondientes complejos.



**Esquema III.12.** Síntesis de los complejos [Ln(Me<sub>2</sub>dodpa)](OTf).

Se disuelve el ligando H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa·11TFA en 2-propanol (7 mL), se añade la base, trietilamina (14,5 eq), y se calienta a reflujo. Luego, gota a gota, se añade la suspensión de Ln(OTf)<sub>3</sub> (Ln = Eu o Tb) (en relación equimolecular con el ligando) en 2-propanol (3 mL). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 72 h. Transcurrido este tiempo, se deja alcanzar temperatura ambiente y se evapora el disolvente en el rotavapor. Sobre el residuo obtenido, se añade tetrahidrofurano (15 mL) y la mezcla se

introduce en un baño de ultrasonidos, apareciendo un precipitado blanco que se aísla mediante filtración a vacío, se lava con tetrahidrofurano (3x15 mL) y éter dietílico (2x7 mL) y se seca en la línea de vacío. En la **tabla III.5** se recogen las cantidades de ligando, base y sal metálica empleadas en cada caso, así como los rendimientos obtenidos.

**Tabla III.5.** Cantidades de reactivos utilizadas y rendimientos obtenidos en la preparación de los complejos.

Complejo	Ligando (mg) <sup>[a]</sup>	Base (μL)	Sal Metálica (mg)	Rendimiento
[Eu(Me <sub>2</sub> dodpa)](OTf)	167	196	58,6	68,6 mg, 92 %
[Tb(Me <sub>2</sub> dodpa)](OTf)	163	191	57,6	70,4 mg, 96 %

<sup>[a]</sup> Ligando: H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa·11TFA.

La formación de los correspondientes complejos ha sido confirmada a través de los espectros de masas e IR (no se llevó a cabo la caracterización mediante RMN pues no son muy solubles en D<sub>2</sub>O).

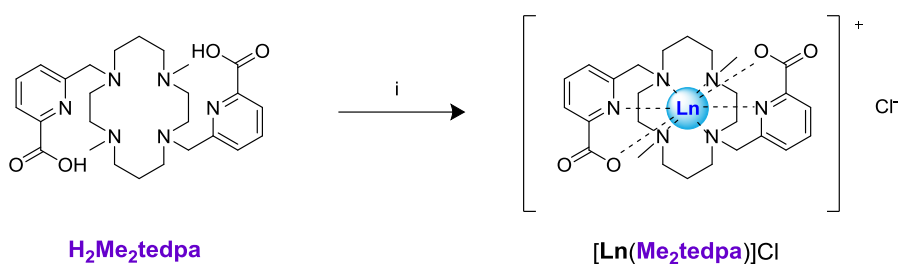
**[Eu(Me<sub>2</sub>dodpa)](OTf).** Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 621,17 (100) ([C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>EuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1658 ν(C=O), 1574 ν(C=N)<sub>py</sub>. Análisis elemental experimental: %C 38,84; %H 4,04; %N 10,80. Análisis elemental teórico ((C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>EuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>)·OTf): %C 39,02; %H 4,19; %N 10,92.

**[Tb(Me<sub>2</sub>dodpa)](OTf).** Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 627,17 (100) ([C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Tb]<sup>+</sup>). Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1659 ν(C=O), 1574 ν(C=N)<sub>py</sub>. Análisis elemental experimental: %C 38,52; %H 4,04; %N 10,62. Análisis elemental teórico ((C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Tb)·OTf): %C 38,67; %H 4,15; %N 10,82.

### III.3.2. Síntesis de los Complejos de Ligandos Derivados de Cyclam

#### III.3.2.a. Síntesis de los complejos de $H_2Me_2tedpa$

Los complejos de  $Me_2tedpa^{2-}$  se prepararon siguiendo el procedimiento experimental descrito a continuación y que se resume en el *esquema III.13*.



**Esquema III.13.** Síntesis de los complejos de los lantánidos con el ligando  $H_2Me_2tedpa$ : i)  $LnCl_3 \cdot 6H_2O$ , Trietilamina, 2-PrOH, reflujo.

El ligando  $H_2Me_2tedpa \cdot 5HCl \cdot 3H_2O$  se disuelve en 2-propanol (7 mL), se añade la base, trietilamina (8,5 eq) y se calienta a reflujo. Luego, gota a gota, se añade la suspensión de  $LnCl_3 \cdot 6H_2O$  ( $Ln = La, Eu, Gd, Tb, Yb$  o  $Lu$ ) (en relación equimolecular con el ligando) en 2-propanol (3 mL). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 48 h. Transcurrido este tiempo, se deja alcanzar temperatura ambiente y se evapora el disolvente en el rotavapor. Sobre el residuo obtenido, se añade cloroformo (4 mL) y la mezcla se introduce en un baño de ultrasonidos, apareciendo un precipitado blanco que se aísla mediante filtración a vacío, se lava con cloroformo (3x7 mL) y éter dietílico (1x7 mL) y se termina de secar en la línea de vacío. En la *tabla III.6* se recogen las cantidades de ligando, base y sal metálica empleadas, así como los rendimientos obtenidos.



**Tabla III.6.** Cantidades de reactivos utilizadas y rendimientos obtenidos en la preparación de los complejos.

Complejo	Ligando (mg) <sup>[a]</sup>	Base (μL)	Sal Metálica (mg)	Rendimiento
[La(Me <sub>2</sub> tedpa)]Cl	53,2	85,8	28,6	42,5 mg, 90 %
[Eu(Me <sub>2</sub> tedpa)]Cl	67,0	108,0	33,9	38,8 mg, 80 %
[Gd(Me <sub>2</sub> tedpa)]Cl	69,6	112,2	36,8	47,2 mg, 72 %
[Tb(Me <sub>2</sub> tedpa)]Cl	66,0	106,4	34,2	62,0 mg, 70 %
[Yb(Me <sub>2</sub> tedpa)]Cl	53,0	85,4	27,9	30,0 mg, 59 %
[Lu(Me <sub>2</sub> tedpa)]Cl	52,0	83,8	27,9	25,5 mg, 51 %

<sup>[a]</sup> Ligando: H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>tedpa 5HCl·3H<sub>2</sub>O

Por recristalización de los complejos de La<sup>III</sup> e Yb<sup>III</sup> con el ligando Me<sub>2</sub>tedpa<sup>2-</sup> en agua, mediante la lenta evaporación del disolvente al aire tras la adición de una punta de espátula de hexafluorofosfato potásico, se obtuvieron monocristales de fórmulas [Ln(H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>tedpa)<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O (La, x = 8; Yb, x = 4), aptos para su estudio mediante difracción de rayos X de monocristal. Por otro lado, la recristalización del complejo [Lu(Me<sub>2</sub>tedpa)]Cl en agua destilada mediante lenta evaporación del disolvente permitió la obtención de monocristales de fórmula [Lu(Me<sub>2</sub>tedpa)]·Cl·6(H<sub>2</sub>O), que pudieron ser medidos mediante difracción por rayos X.

La formación de los correspondientes complejos ha sido confirmada a través de los espectros de RMN, masas e IR.

**[La(Me<sub>2</sub>tedpa)]Cl.** <sup>1</sup>H-RMN (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 300 MHz, pD = 7,0) δ<sub>H</sub> (ppm): 8,00-7,87 (m, 2H, py), 7,73 (d, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, 2H, py), 7,54-7,39 (m, 2H, py), 4,00-3,85 (m, 2H), 3,75-3,45 (m, 4H), 3,20-2,97 (m, 4H), 2,83-2,60 (m, 8H), 2,93 (s, 6H, Me), 2,35-2,15 (m, 2H), 2,00-1,75 (m, 4H). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 499,30 (100) ([C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>·H<sup>+</sup>), 559,23 (62) ([C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>KN<sub>6</sub>NaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>·H<sup>+</sup>), 537,25 (28) ([C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>·K<sup>+</sup>), 521,28 (18)

**[C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>**, 635,18 (7) **[C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>LaN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>**. **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 635,1843; **teórico m/z:** 635,1856 **[C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>LaN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>**. **Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>):** 1612  $\nu$ (C=O), 1568  $\nu$ (C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental:** %C 46,80; %H 5,69; %N 12,66. **Análisis elemental teórico (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClLaN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>):** %C 46,54; %H 5,41; %N 12,53.

**[Eu(Me<sub>2</sub>tedpa)]Cl**. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 300 MHz)  $\delta_H$  (ppm): señales anchas aromáticas: 8,10-7,20 (m); señales anchas alifáticas: 4,10-1,10 (m). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 649,19 (100) **[C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>EuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>**. **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 649,1984; **teórico m/z:** 649,2005 **[C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>EuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>**. **Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>):** 1613  $\nu$ (C=O), 1568  $\nu$ (C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental:** %C 45,54; %H 5,66; %N 12,31. **Análisis elemental teórico (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClEuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>):** %C 45,65; %H 5,31; %N 12,29.

**[Gd(Me<sub>2</sub>tedpa)]Cl**. **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 654,20 (100) **[C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>GdN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>**. **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 654,2045; **teórico m/z:** 654,2034 **[C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>GdN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>**. **Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>):** 1614  $\nu$ (C=O), 1568  $\nu$ (C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental:** %C 44,91; %H 5,06; %N 12,18. **Análisis elemental teórico (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClGdN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>):** %C 45,30; %H 5,26; %N 12,19.

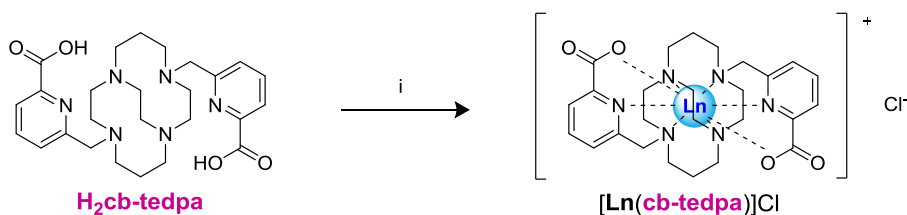
**[Tb(Me<sub>2</sub>tedpa)]Cl**. **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 655,21 (100) **[C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>TbN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>**. **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 655,2044; **teórico m/z:** 655,2046 **[C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>TbN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>**. **Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>):** 1568  $\nu$ (C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental:** %C 44,99; %H 5,43; %N 12,22. **Análisis elemental teórico (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClTbN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>):** %C 45,19; %H 5,25; %N 12,16.

**[Yb(Me<sub>2</sub>tedpa)]Cl**. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 300 MHz)  $\delta_H$  (ppm): 78,34, 40,17, 35,40, 13,55, 12,57, 3,08, 2,12, 1,45, -4,04, -7,05, -10,82, -14,63, -30,11, -37,40, -46,74, -49,59, -79,70 (simetría C<sub>2</sub> en la molécula:

cada señal equivale a dos protones, excepto la de -37,40 que equivale a 4H)  
**Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 670,22 (100) ([C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Yb]<sup>+</sup>)  
**Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z:  
 670,2176; **teórico** m/z: 670,2181 ([C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Yb]<sup>+</sup>). **Espectroscopia**  
**IR** (cm<sup>-1</sup>): 1632 ν(C=O). **Análisis elemental experimental:** %C 44,08;  
 %H 5,31; %N 11,75. **Análisis elemental teórico** (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Yb): %C 44,29;  
 %H 5,15; %N 11,92.

**[Lu(Me<sub>2</sub>tedpa)]Cl.** <sup>1</sup>H-RMN (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 300 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 8,25  
 (t, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 2H, py), 7,95 (d, <sup>3</sup>J = 7,8 Hz, 2H, py), 7,83 (d, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz,  
 2H), 5,01 y 4,26 (d, <sup>3</sup>J = 17,0 y 17,1 Hz respectivamente, 2H cada señal,  
 sistema AB del brazo picolinato), 3,75 - 3,40 (m, 6H), 3,13 - 3,02 (m, 2H),  
 2,93 - 2,89 (m, 1H), 2,80 - 2,67 (m, 2H), 2,54 - 2,13 (m, 9H), 1,92 (s, 6H,  
 Me). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 671,22 (100)  
 ([C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>LuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectrometría de masas de alta resolución**  
**experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 671,2204; **teórico** m/z: 671,2200  
 ([C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>LuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1633 ν(C=O), 1575 ν(C=N)<sub>py</sub>.  
**Análisis elemental experimental:** %C 43,88; %H 5,41; %N 11,66. **Análisis**  
**elemental teórico** (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClLuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>): %C 44,17; %H 5,13; %N 11,89.

### III.3.2.b. Síntesis de los complejos de H<sub>2</sub>cb-*tedpa*



**Esquema III.14.** Síntesis de los complejos de los lantánidos con el ligando H<sub>2</sub>cb-*tedpa*: i) LnCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O, DIPEA, *n*-BuOH, reflujo.

Los complejos de  $\text{H}_2\text{cb-tedpa}\cdot 5\text{HCl}\cdot \text{H}_2\text{O}$  se prepararon siguiendo el procedimiento experimental descrito a continuación y que se resume en el **esquema III.14**.

El ligando  $\text{H}_2\text{cb-tedpa}\cdot 5\text{HCl}\cdot \text{H}_2\text{O}$  se disuelve en *n*-butanol (7 mL), se añade la base, *N,N*-diisopropiletilamina (8,5 eq), y se calienta a reflujo. Luego, gota a gota, se añade la suspensión de  $\text{LnCl}_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Ln} = \text{La}, \text{Eu}, \text{Gd}, \text{Tb}$  o  $\text{Yb}$ ) (en relación equimolecular con el ligando) en *n*-butanol (3 mL). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 4 días. Transcurrido este tiempo, se deja alcanzar temperatura ambiente y se evapora el disolvente en el rotavapor. Sobre el residuo obtenido, se añade acetonitrilo (4 mL) y se introduce la mezcla en un baño de ultrasonidos, apareciendo un precipitado blanco que se aísla mediante filtración a vacío, se lava con acetonitrilo (3x4 mL) y éter dietílico (3x4 mL) y se seca en la línea de vacío. El sólido así obtenido se purifica mediante dos cromatografías *flash* en fase reversa (MPLC, a través de una columna de C18, utilizando como eluyentes en la primera purificación agua destilada a la que se le ha añadido un 1 % de disolución tamponada de bicarbonato sódico de pH 8,18 y acetonitrilo y en la segunda, tras la acidificación de la muestra a pH = 5,15, agua destilada y acetonitrilo). En la **tabla III.7** se recogen las cantidades de ligando, base y sal metálica empleadas, así como los rendimientos obtenidos.

**Tabla III.7.** Cantidades de reactivos utilizadas y rendimientos obtenidos en la preparación de los complejos.

Complejo	Ligando (mg) <sup>[a]</sup>	Base (μL)	Sal Metálica (mg)	Rendimiento
[La(cb-tedpa)]Cl	100,1	213	50,9	23,0 mg, 24 %
[Eu(cb-tedpa)]Cl	100,5	213	53,0	21,6 mg, 22 %
[Gd(cb-tedpa)]Cl	100,3	213	53,5	22,8 mg, 23 %
[Tb(cb-tedpa)]Cl	100,7	214	54,2	20,9 mg, 21 %
[Yb(cb-tedpa)]Cl	100,1	213	55,6	21,2 mg, 21 %
[Lu(cb-tedpa)]Cl	100,2	213	56,0	22,3 mg, 22 %

<sup>[a]</sup> Ligando:  $\text{H}_2\text{CB-tedpa}\cdot 5\text{HCl}\cdot \text{H}_2\text{O}$

La recristalización del complejo [La(cb-tedpa)]Cl en agua destilada mediante lenta evaporación del disolvente, permitió la obtención de monocristales de fórmula [La(cb-tedpa)Cl]·5(H<sub>2</sub>O), que pudieron ser medidos mediante difracción por rayos X. Por otro lado, a través de la recristalización de los complejos de Eu<sup>III</sup> y Gd<sup>III</sup> con el ligando cb-tedpa<sup>2-</sup> en agua, mediante la lenta evaporación del disolvente al aire tras la adición de una punta de espátula de hexafluorofosfato potásico, se obtuvieron monocristales de fórmulas 2[Ln(cb-tedpa)]·2(PF<sub>6</sub>)·5(H<sub>2</sub>O) (Ln = Eu y Gd), aptos para su estudio mediante difracción de rayos X de monocristal.

En un intento de preparación *in situ* del complejo de Lu<sup>III</sup> con el ligando cb-tedpa<sup>2-</sup> y posterior cristalización de las aguas madres, se obtuvieron monocristales de ligando libre de fórmula [(H<sub>4</sub>cb-tedpa)](ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, aptos para su estudio mediante difracción de rayos X de monocristal.

La formación de los correspondientes complejos ha sido confirmada a través de los espectros de RMN, masas e IR.

**[La(cb-tedpa)]Cl.** <sup>1</sup>H-RMN (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 500 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,43 (t, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, 2H, py), 7,39 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 2H, py), 6,84 (dd, <sup>3</sup>J = 7,6, 1,4 Hz, 2H, py), 4,94 y 3,94 (d, <sup>3</sup>J = 16,0 y 16,1 Hz respectivamente, 2H cada señal, CH<sub>2</sub> picolinato), 4,09 (td, J = 13,9, 3,5 Hz, 2H), 3,88 (td, J = 14,3, 2,9 Hz, 2H), 3,59-3,50 (m, 4H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,14 (d, <sup>3</sup>J = 14,4 Hz, 2H), 2,99 (d, <sup>3</sup>J = 12,5 Hz, 2H), 2,78 (d, <sup>3</sup>J = 12,7 Hz, 2H), 2,61-2,51 (m, 4H), 2,49-2,37, 1,60 (m y d, <sup>3</sup>J = 15,3 Hz, 2H cada señal, correspondientes a β-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N). <sup>13</sup>C-RMN (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 125,8 MHz) δ<sub>C</sub> (ppm): 173,08 (C cuaternario, CO picolinato), 154,02, 149,98 (C cuaternarios, picolinato), 138,13, 123,55, 122,42 (C terciarios, picolinato), 55,88, 55,11 (C secundario, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 55,06 (C secundario, CH<sub>2</sub> del brazo picolinato), 53,13, 49,78 (C secundarios, α-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 48,11 (C secundario, puente), 18,32 (C secundario, β-CH<sub>2</sub> del sistema N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 633,17 (100) ([C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>LaN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>).

**Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 633,1683; **teórico** m/z: 633,1700 ([C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>LaN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1675 ν(C=O), 1623, 1590, 1573 ν(C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental**: %C 46,88; %H 5,21; %N 12,66. **Análisis elemental teórico** (C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ClLaN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>): %C 46,68; %H 5,12; %N 12,56.

**[Eu(cb-tedpa)]Cl**. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 300 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 7,25, 7,04, 5,91, 5,64, 5,51, 5,34, 4,20, 3,06, 2,54, 1,96, 0,72, -1,52, -2,65, -6,08, -6,33, -7,07, -13,22 (simetría C<sub>2</sub> en la molécula: cada señal equivale a dos protones). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 647,18 (100) ([C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>EuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 647,1848; **teórico** m/z: 647,1848 ([C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>EuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1640 ν(C=O), 1590 ν(C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental**: %C 45,83; %H 5,15; %N 12,44. **Análisis elemental teórico** (C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ClEuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>): %C 45,79; %H 5,03; %N 12,32.

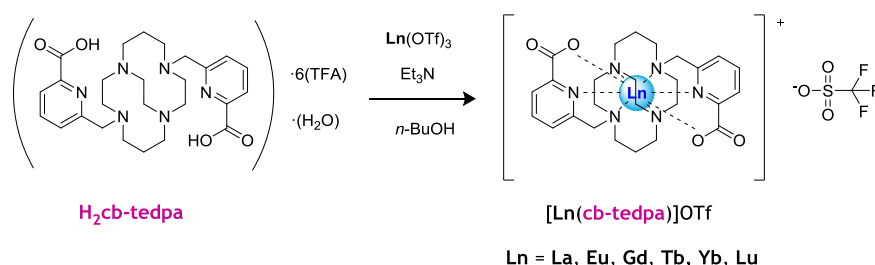
**[Gd(cb-tedpa)]Cl**. **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 652,19 (100) ([C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>GdN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 652,1903; **teórico** m/z: 652,1877 ([C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>GdN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1640, 1599 ν(C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental**: %C 45,62; %H 5,14; %N 12,46. **Análisis elemental teórico** (C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ClGdN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>): %C 45,44; %H 4,99; %N 12,23.

**[Tb(cb-tedpa)]Cl**. **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 653,19 (100) ([C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Tb]<sup>+</sup>). **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 653,1881; **teórico** m/z: 653,1889 ([C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Tb]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR** (cm<sup>-1</sup>): 1605 ν(C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental**: %C 45,47; %H 5,10; %N 12,45. **Análisis elemental teórico** (C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Tb): %C 45,33; %H 4,97; %N 12,20.

**[Yb(cb-tedpa)]Cl**. **<sup>1</sup>H-RMN** (disolvente D<sub>2</sub>O, 298 K, 300 MHz) δ<sub>H</sub> (ppm): 85,33, 30,17, 25,41, 18,92, 14,91, 14,37, 8,45, 4,60, 3,22, 1,13, -6,90, -8,76, -10,40, -17,87, -25,04, -50,50, -50,76 (simetría C<sub>2</sub> en la molécula:

cada señal equivale a dos protones). **Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>)** m/z (%BPI): 668,20 (100) ([C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Yb]<sup>+</sup>). **Espectrometría de masas de alta resolución experimental (HR-ESI<sup>+</sup>)** m/z: 668,2019; **teórico m/z:** 668,2025 ([C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Yb]<sup>+</sup>). **Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>):** 1654 ν(C=O), 1605 ν(C=N)<sub>py</sub>. **Análisis elemental experimental:** %C 44,68; %H 5,13; %N 12,24. **Análisis elemental teórico (C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Yb):** %C 44,42; %H 4,87; %N 11,95.

Mediante un procedimiento sintético similar, se realizaron ensayos con el ligando **H<sub>2</sub>cb-tedpa**·6TFA·H<sub>2</sub>O y los trifluorometanosulfonatos de los lantánidos La<sup>III</sup>, Eu<sup>III</sup>, Gd<sup>III</sup>, Tb<sup>III</sup>, Yb<sup>III</sup> y Lu<sup>III</sup>. En el **esquema III.15** se resume la síntesis de estos complejos.



**Esquema III.15.** Síntesis de los complejos [Ln(**cb-tedpa**)](OTf).

Se disuelve el ligando **H<sub>2</sub>cb-tedpa**·6TFA·H<sub>2</sub>O en *n*-butanol (10 mL), se añade la base, *N,N*-diisopropiletilamina (8,0 eq), y se calienta a reflujo. Luego, gota a gota, se añade la disolución de Ln(OTf)<sub>3</sub> (Ln = La, Eu, Gd, Tb, Yb o Lu) (en relación equimolecular con el ligando) en *n*-butanol (6 mL). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 4 días. Transcurrido este tiempo, se deja alcanzar temperatura ambiente y se evapora el disolvente en el rotavapor. Sobre el residuo obtenido, se añade tetrahidrofurano (20 mL) y la mezcla se introduce en un baño de ultrasonidos, apareciendo un precipitado blanco que se aísla mediante filtración a vacío, se lava con tetrahidrofurano (3x15 mL) y éter dietílico (2x7 mL) y se seca en la línea de

### Capítulo III

vacío. En la **tabla III.8** se recogen las cantidades de ligando, base y sal metálica empleadas en cada caso, así como los rendimientos obtenidos.

**Tabla III.8.** Cantidades de reactivos utilizadas y cantidad de producto obtenida en la preparación de los complejos.

Complejo	Ligando (mg) <sup>[a]</sup>	Base (μL)	Sal Metálica (mg)	Peso (mg)
[La( <b>cb-tedpa</b> )](OTf)	105	293	124,0	48,0
[Eu( <b>cb-tedpa</b> )](OTf)	105	293	126,3	49,5
[Gd( <b>cb-tedpa</b> )](OTf)	105	293	127,4	49,8
[Tb( <b>cb-tedpa</b> )](OTf)	105	293	127,7	46,8
[Yb( <b>cb-tedpa</b> )](OTf)	105	293	131,5	49,3
[Lu( <b>cb-tedpa</b> )](OTf)	105	293	131,1	48,6

<sup>[a]</sup> Ligando: **H<sub>2</sub>cb-tedpa**·6TFA·H<sub>2</sub>O.

La formación de los correspondientes complejos ha sido confirmada a través de los espectros de masas e IR (no se llevó a cabo la caracterización mediante RMN pues estos compuestos no son muy solubles en D<sub>2</sub>O).

**[La(**cb-tedpa**)](OTf).** Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 633,17 (100) ([C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>LaN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>) (complejo 1:1). Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1675, 1645, 1623, 1590,1573 ν(C=O).

**[Eu(**cb-tedpa**)](OTf).** Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 324,10 (100) ([C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>EuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>2+</sup>) (complejo 1:1), 143,50 (52) ([C<sub>52</sub>H<sub>68</sub>EuN<sub>12</sub>O<sub>8</sub>+2H]<sup>+</sup>) (dímero 2:1). Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1675, 1568 ν(C=O).

**[Gd(**cb-tedpa**)](OTf).** Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 326,61 (100) ([C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>GdN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>+H]<sup>2+</sup>) (complejo 1:1), 1148,47 (1) ([C<sub>52</sub>H<sub>68</sub>GdN<sub>12</sub>O<sub>8</sub>+2H]<sup>+</sup>) (dímero 2:1). Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1614, 1556 ν(C=O).



**[Tb(cb-tedpa)](OTf)**. Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 1149,46 (100) ([C<sub>52</sub>H<sub>68</sub>N<sub>12</sub>O<sub>8</sub>Tb+2H]<sup>+</sup>) (dímero 2:1), 653,19 (1) ([C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Tb]<sup>+</sup>) (complejo 1:1). Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1675, 1573 ν(C=O).

**[Yb(cb-tedpa)](OTf)**. Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 1164,54 (100) ([C<sub>52</sub>H<sub>68</sub>N<sub>12</sub>O<sub>8</sub>Yb+2H]<sup>+</sup>) (dímero 2:1), 668,24 (1) ([C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Yb]<sup>+</sup>) (complejo 1:1), Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1680, 1573 ν(C=O).

**[Lu(cb-tedpa)](OTf)**. Espectrometría de masas (ESI<sup>+</sup>) m/z (%BPI): 1165,57 (100) ([C<sub>52</sub>H<sub>68</sub>LuN<sub>12</sub>O<sub>8</sub>+2H]<sup>+</sup>) (dímero 2:1), 669,23 (1) ([C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>LuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>) (complejo 1:1). Espectroscopia IR (cm<sup>-1</sup>): 1681, 1622, 1574 ν(C=O).

Se ensayó la síntesis mediante el método de **síntesis por microondas** (véase la **sección V.2.1**). Para ello se utilizó un microondas CEM Discover SP, de la marca *VERTEX Technics S.L.*. Se trata de un equipo de microondas focalizado, cuya emisión puede llegar a los 300 W, que permite trabajar en el rango de temperatura -80 a 300 °C y en el de presión de 0 a 300 psi (0 a 20,4 atm).

## III.4. TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN

### III.4.1. Análisis Elemental

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

### III.4.2. Espectroscopia Infrarroja

Los espectros de infrarrojo fueron registrados en un espectrofotómetro infrarrojo *Bruker Vector22* equipado con un accesorio ATR de diamante modelo Golden Gate de la marca *Specac*, mediante la técnica de ATR o “*Attenuated Total Reflectance*”.

### III.4.3. Espectrometría de Masas

Los espectros de masas, tanto de baja como de alta resolución, se registraron utilizando un espectrómetro de masas *LC-Q-q-TOF Applied Biosystems QSTAR Elite*, mediante la técnica de electrospray en modo positivo.

### III.4.4. Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y DEPT se registraron en los espectrómetros *Bruker Avance 300 MHz* o *Bruker Avance 500 MHz*, empleándose como disolventes  $\text{CDCl}_3$  o  $\text{D}_2\text{O}$ . Los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  en

*J-MODE* se registraron en los espectrómetros *Bruker AMX-3 300 MHz* o *Bruker Avance 400 MHz*, en la *Université de Bretagne Occidentale* (en Brest, Francia), en colaboración con el grupo del Dr. Raphaël Tripier, empleándose como disolventes  $\text{CDCl}_3$  o  $\text{D}_2\text{O}$ . Para algunas de las medidas en  $\text{D}_2\text{O}$ , se empleó como referencia interna alcohol *tert*-butílico, con la señal del grupo metilo calibrada a  $\delta_{\text{H}} = 1,24$  ppm y  $\delta_{\text{C}} = 30,29$  o  $70,36$  ppm<sup>[235]</sup> (se utilizó siempre y cuando la señal del alcohol no ocultara ninguna señal del compuesto). La asignación espectral se realizó con la ayuda de los espectros bidimensionales COSY, HSQC y HMBC (adquiridos en el espectrómetro *Bruker Avance 500 MHz*).

### III.4.5. Espectroscopia Electrónica

Los espectros de excitación y de emisión de los complejos de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  y  $\text{Tb}^{\text{III}}$  se registraron en un espectrofotómetro *Perkin-Elmer LS-50B*. Los tiempos de vida media  $\tau$  se calcularon a partir del ajuste monoexponencial de los datos promedio de 3-5 determinaciones independientes de disminución de la intensidad de emisión tras la aplicación de un pulso de excitación. 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  $\tau$  es el tiempo de vida media de la luminiscencia.

Por otro lado, en la *Debreceni Egyetem* (en Debrecen, Hungría) y en colaboración con el grupo del Prof. Imre Tóth, se llevaron a cabo los estudios de las cinéticas de disociación de los complejos, siguiendo la reacción de intercambio que tiene lugar entre el complejo y un ion metálico biogénico ( $\text{Zn}^{\text{II}}$  o  $\text{Cu}^{\text{II}}$ ) a diversas concentraciones del ion metálico intercambiado y distintos valores de pH. Los estudios cinéticos realizaron en un espectrofotómetro Bio CARY 100 UV-Vis (*Varian*), con cubetas de cuarzo

(cuya longitud de paso es de 1 cm). El soporte de la celda se mantuvo a una temperatura constante de  $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$  mediante el uso de un baño termostático con recirculación.

#### III.4.6. Medida del pH

El pH de las disoluciones se midió a temperatura ambiente con un pH-metro *CRISON GLP 22* y un electrodo de pH *CRISON 52 09*. Los valores de pH obtenidos son los medidos directamente, sin corrección debida a efectos del isótopo de deuterio. La calibración del electrodo se llevó a cabo a  $25^\circ\text{C}$  utilizando disoluciones tampón de pH 7,00 y 4,01 de la marca *CRISON*. De este modo se compensan las desviaciones del potencial de asimetría y de la pendiente que el electrodo experimenta con el paso del tiempo.

#### III.4.7. Medidas Potenciométricas

Los estudios potenciométricos se realizaron con un sistema automático de valoración en la *Debreceni Egyetem* (en Debrecen, Hungría), en colaboración con el grupo del Prof. Imre Tóth. Se midió el pH de cada valoración con un electrodo combinado semi-micro Ross (*Orion*) utilizando un pH-metro Thermo Orion IonAnalyzer EA 940. Las muestras se valoraron con una bureta automática modelo 665 de *Metrohm Dosimat*. Todas las valoraciones potenciométricas se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón, con la celda termostaticada a  $25 \pm 0,1^\circ\text{C}$  utilizando un baño termostático.

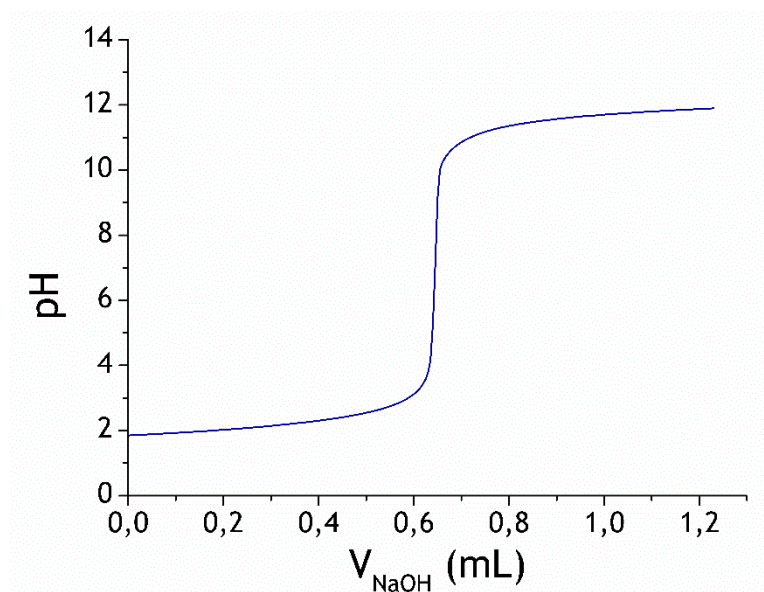
Antes de llevar a cabo la valoración de los diferentes ligandos para poder determinar sus constantes de protonación, ha de acondicionarse el electrodo y seguirse la rutina propuesta por Irving y sus colaboradores,<sup>[236]</sup> que permite estimar las diferencias que existen entre el calibrado y las medidas de rutina. La mayoría de los factores de corrección que han de

aplicarse derivan del *potencial de unión líquida del electrodo* (si se ponen en contacto dos disoluciones de diferentes concentraciones y con diferentes especies iónicas, se genera un potencial de difusión, que depende de la movilidad de cada ion, de su carga y de su tamaño): tiene lugar una difusión muy lenta de la disolución electrolítica interna hacia la muestra problema (de no ser así, se produciría la difusión de la muestra hacia el interior del electrodo, lo que contaminaría el electrolito interno). Por ejemplo, la disolución electrolítica interna de un electrodo combinado de pH suele ser una disolución de KCl de concentración 3 M, pero a menudo las medidas se realizan en disoluciones cuya fuerza iónica ha sido ajustada a 0,15 M con NaCl o 1,0 M con KCl (o cualquier otro electrolito), por lo que a través de la membrana porosa del diafragma del electrodo se produce una difusión muy lenta de la disolución de electrolito hacia la muestra (10  $\mu\text{L}$ /hora). Además de esto, también ha de considerarse que para el calibrado del electrodo se utilizan tampones que no contienen ninguna fuerza iónica (los comercializan de esta forma), pero, habitualmente, las medidas se llevan a cabo en disoluciones con una fuerza iónica constante (e incluso, muchas veces de naturaleza diferente a la del patrón). De forma general, existen fundamentalmente dos formas de corregir estas diferencias:

1. Midiendo el factor de corrección en una disolución similar (con la misma fuerza iónica) a la muestra problema.
2. Determinando el potencial  $E^\circ$  y la pendiente del calibrado y utilizar estos datos durante los cálculos. En este caso, el volumen de agente valorante y el potencial  $E$  (mV) se registran a lo largo de la valoración.

En Debrecen, se utilizó el primer método para estimar el factor de corrección a aplicar. En la *figura III.1*, se muestra la curva de la valoración ácido fuerte (HCl de concentración 0,20188 M)/base fuerte (NaOH de concentración 0,18665 M) llevada a cabo para acondicionar el electrodo. Tras esta valoración rápida, se realiza el calibrado del equipo, utilizando

para ello tampones de pH 9 (BORAX, pH = 9,177) y 4 (biftalato potásico, pH = 4,005).



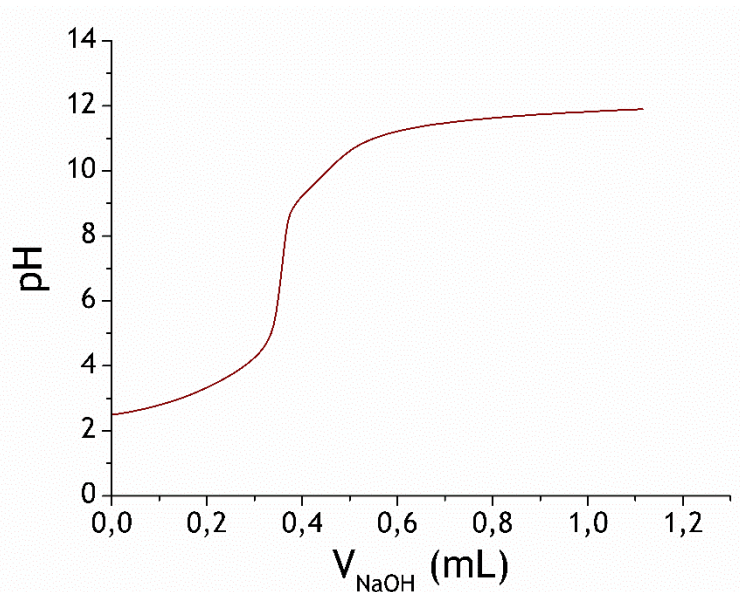
**Figura III.1.** Curva de la valoración de HCl 0,20 M con NaOH 1,5 M.

Las constantes de protonación de los ligandos se determinaron mediante valoraciones potenciométricas de pH empleando disoluciones acuosas de los ligandos (3-4 mM) y una disolución de hidróxido sódico libre de carbonatos (0,18 M). Aunque se sabe que el ion  $\text{Na}^+$  forma complejos débiles con ligandos polidentados, tales como  $\text{dota}^{4-}$  (la estabilidad del complejo  $[\text{Na}(\text{dota})]^{3-}$  es de 4,38 unidades de  $\log K$ ),<sup>[237]</sup> el uso de un medio iónico dado puede ser utilizado para hacerse una idea de la especiación del sistema en condiciones similares a las fisiológicas. Por este motivo, la fuerza iónica se ajustó a 0,15 M utilizando una disolución de cloruro sódico.

Teniendo en cuenta que los ligandos que se sintetizan en el laboratorio suelen contener ciertas cantidades de agua, ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, etc., no resulta posible preparar una disolución madre de concentración exactamente conocida mediante la simple pesada

y disolución del ligando en un volumen conocido de agua. Además, para poder determinar las constantes de protonación del ligando, en primer lugar ha de conocerse la cantidad de ácido presente en la disolución madre (por ejemplo, preparando una disolución 1 mmol/dm<sup>3</sup> de Na<sub>2</sub>H<sub>2</sub>AEDT, se obtienen 2 mmol/dm<sup>3</sup> de ácido, H<sup>+</sup>, en la muestra), porque se necesita la concentración de protones para el cálculo de las constantes. Para determinar la concentración de la muestra, así como la cantidad de protones dissociables, a menudo se utiliza Ca<sup>II</sup> (ya que no precipita en forma de hidróxido por debajo de pH = 11,8). Teniendo en cuenta que los iones Ca<sup>II</sup> son ácidos duros, interaccionan fuertemente con los oxígenos cargados negativamente, pero no se espera que formen complejos estables sólo con los átomos de nitrógeno dadores del ligando. Por este motivo, a menudo se recurre al Mn<sup>II</sup>, ya que tiene una naturaleza “fronteriza” y también forma complejos relativamente estables con los N dadores del ligando. Sin embargo, ha de tenerse cuidado con la adición de Mn<sup>II</sup>, pues precipita como Mn(OH)<sub>2</sub> a pH ~ 10,3 (lo cual puede dañar el electrodo, pues podría bloquear su membrana porosa) y de forma paralela, también puede tener lugar una oxidación a MnO(OH)<sub>2</sub>, lo que dificulta la lectura cuando hay O<sub>2</sub> presente en la muestra. Cuando los valores de pK de los ligandos se encuentran entre 3,0 y 9,0, es posible determinarlos mediante la valoración directa de la disolución madre. Sin embargo, cuando éstos son superiores a 9,0, la adición de Ca<sup>II</sup> (o Mn<sup>II</sup>) es la única forma de poder determinar la concentración de protones en la muestra o en la disolución madre.

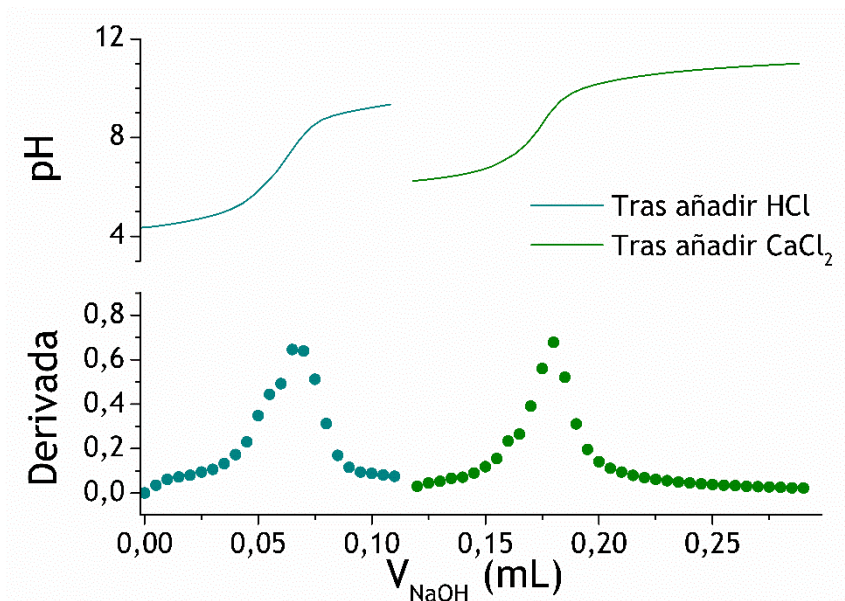
Por ejemplo, para el ligando **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa**, la curva obtenida al valorar una disolución de ligando cuya fuerza iónica se ajustó a 0,15 M con NaCl se muestra en la **figura III.2**.



**Figura III.2.** Curva de la valoración de **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa** con NaOH 0,18665 M.

Una vez terminada la valoración, se añaden 750  $\mu\text{L}$  de HCl de concentración 0,20188 M para llegar a un valor de pH anterior al punto de equivalencia ( $\text{pH} = 4,4$ ) y se inicia de nuevo la valoración con una disolución de NaOH de concentración 0,18665 M. En cuanto se llega a un valor de  $\text{pH} = 9,349$ , se añaden 500  $\mu\text{L}$  de una disolución de  $\text{CaCl}_2$  de concentración 0,5 M. Se espera hasta que el valor de pH se estabilice ( $\text{pH} = 6,22$ ) y se inicia de nuevo la valoración con NaOH, pudiendo observarse dos inflexos a  $\text{pH} > 7,0$  (el primer punto de equivalencia se encuentra a un volumen de 0,0649 mL y un pH de 7,25; mientras que el segundo se alcanza tras añadir un total de 0,1770 mL y a un pH de 8,57), que se corresponden a dos protonaciones del cyclen (véase la **figura III.3**).





**Figura III.3.** Curva de la valoración de **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa** con NaOH de concentración 0,18665 M tras añadir 750  $\mu$ L de HCl (azul) y posteriormente, 500  $\mu$ L de una disolución de CaCl<sub>2</sub> de concentración 0,5 M (verde). Las gráficas de puntos representan la primera derivada de la curva de valoración frente al volumen de NaOH añadido y permiten calcular los puntos de equivalencia.

Conocido el volumen necesario de agente valorante para neutralizar los dos protones correspondientes a protonaciones del macrociclo, puede calcularse la concentración de ligando en la muestra valorada y a partir de ahí, conocer la concentración de ligando en la disolución madre.

Para el cálculo de las constantes de equilibrio, se utilizó el programa PSEQUAD.<sup>[238,239]</sup>

### III.4.8. Medidas de Relajatividad y RMN de <sup>17</sup>O

Estas medidas fueron realizadas en colaboración con el grupo del Prof. Mauro Botta en la *Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amadeo Avogadro"* (en Alessandria, Italia). Las velocidades de relajación

longitudinales de los protones del agua en función de la temperatura se midieron con un espectrómetro *Stelar Spinmaster FFC – 2000* (Mede, Pv, Italia) a 20 MHz en disoluciones acuosas no deuteradas de concentración 0,8-1,9 mM. Las concentraciones exactas de gadolinio se determinaron mediante la medida de los desplazamientos químicos asociados a la susceptibilidad magnética total (*bulk magnetic susceptibility*) en un espectrómetro *Bruker Avance III* (11,7 T) utilizando el método de Evans.<sup>[240]</sup> Dicho método permite calcular la concentración de un soluto paramagnético midiendo la diferencia de desplazamiento químico ( $\Delta\chi$ ) de una sustancia diamagnética (*tert*-butanol por ejemplo) en presencia y ausencia del compuesto paramagnético:

$$\Delta\chi = \frac{4\pi c s}{T} \left(\frac{\mu_{\text{eff}}}{2.84}\right)^2 \times 10^3 \quad \text{Ecuación III.1}$$

donde la concentración del soluto paramagnético  $c$  se expresa en mol L<sup>-1</sup>,  $s$  es un parámetro que depende de la forma de la muestra y su posición con respecto al campo magnético aplicado ( $s = 1/3$ ,  $-1/6$  y  $0$  para un cilindro paralelo al campo magnético principal, perpendicular al mismo, o una esfera, respectivamente),  $T$  es la temperatura absoluta, y  $\mu_{\text{eff}}$  es el momento magnético efectivo (7.94 MB para complejos de Gd<sup>III</sup>).

Los tiempos de relajación de <sup>1</sup>H ( $T_1$ ) se obtuvieron utilizando la secuencia de pulsos de inversión-recuperación (180°- $\tau$ -90°) con un ancho de pulso típico de 90 ° de 3,5  $\mu$ s. Se realizaron dieciséis experimentos de cuatro barridos, siendo la reproducibilidad de los valores de  $T_1$  de  $\pm 5$  %. La temperatura se controló con un calentador de flujo de aire VTC - 91 (*Stelar*), equipado con un termopar calibrado de cobre-constantán (incertidumbre de  $\pm 0,1$  °C). Los perfiles de relajatividad de protón de  $1/T_1$  se midieron con un relaxómetro de campo cíclico rápido *SmartTracer* (*Stelar*) a lo largo de un continuo de intensidades de campo magnético de 0,00024 a 0,25 T (correspondientes a frecuencias Larmor del protón de 0,01-10 MHz) . El relaxómetro opera bajo el control de un ordenador con una incertidumbre

absoluta en  $1/T_1$  de  $\pm 1\%$ . Los datos adicionales adquiridos en el rango de 15 a 70 MHz se obtuvieron en un relaxómetro *Stelar* con un electroimán *Bruker* WP80 adaptado para hacer medidas a campos magnéticos variables (a frecuencias Larmor del protón de 15 a 80 MHz).

Las medidas de RMN de  $^{17}\text{O}$  a temperatura variable realizadas en la *Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amadeo Avogadro"* (en Alessandria, Italia) se registraron en un espectrómetro *Bruker* Avance III (11,7 T) equipado con una sonda de 5 mm y unidades de control estándar de la temperatura. Para ello se utilizaron disoluciones acuosas de complejo (16 mM) con un 2,0 % del isótopo  $^{17}\text{O}$  (*Cambridge Isotope*). Las velocidades de relajación transversales ( $1/T_2$ ) se calcularon a partir de la anchura de la señal a media altura ( $\Delta\nu_{1/2}$ ) de acuerdo con la siguiente expresión:

$$\frac{1}{T_2} = \pi\Delta\nu_{1/2} \quad \text{Ecuación III.2}$$

Las medidas de relajatividad de protón realizadas en la *Debreceni Egyetem* (en Debrecen, Hungría) en colaboración con el grupo del Prof. Imre Tóth se llevaron a cabo en un equipo llamado *theminspec mq20 NMR Analyzer (Bruker)*, que funciona a 20 MHz. Dichos estudios se llevaron a cabo para la determinación de las constantes de estabilidad termodinámica de los complejos  $[\text{Gd}(\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ ,  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{Gd}(\text{1,7-H}_3\text{Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})]$ , así como las cinéticas de disociación catalizadas por el protón de los dos primeros.

### III.4.9. Difracción de Rayos X de Monocristal

Las medidas de difracción de rayos X de monocristal de los compuestos  $[\text{H}_2\text{dodpa}(\text{OMe})_2]\text{Cl}_2$ ,  $[\text{Yb}(\text{dodpa})](\text{PF}_6)\cdot\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}[\text{H}_4\text{Me}_2\text{dodpa}](\text{CF}_3\text{COO})_3\cdot(\text{CF}_3\text{COOH})$ ,  $[\text{Eu}(\text{Me}_2\text{dodpa})](\text{PF}_6)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Yb}(\text{Me}_2\text{dodpa})](\text{PF}_6)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Lu}(\text{Me}_2\text{dodpa})](\text{PF}_6)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{La}(\text{H}_2\text{Me}_2-$

$\text{tedpa})_2](\text{PF}_6)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa})_2](\text{PF}_6)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Lu}(\text{Me}_2\text{tedpa})\text{Cl}] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $[(\text{H}_4\text{cb-tedpa})](\text{ClO}_4)_2$ ,  $[\text{La}(\text{cb-tedpa})\text{Cl}] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $2[\text{Eu}(\text{cb-tedpa})](\text{PF}_6)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  y  $2[\text{Gd}(\text{cb-tedpa})](\text{PF}_6)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  se llevaron a cabo en un difractómetro X8 APEX KAPPA (*Bruker-Nonius*). Las medidas de difracción de rayos X de monocristal del compuesto ( $\text{Me}_2\text{dodpa}$ ) se llevaron a cabo en un difractómetro KAPPA APEXII CCD (*Bruker*). Los datos se corrigieron de los efectos de polarización y de Lorentz. También se realizó una corrección de la absorción por métodos semiempíricos (SADABS, Bruker-AXS versión 2004/1, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA), basados en la medida repetida de reflexiones equivalentes por simetría. Los factores de dispersión complejos fueron tomados del programa SHELX97,<sup>[241]</sup> incluido en el paquete de programas WinGX,<sup>[242,243]</sup> empleando un ordenador Pentium®. Las estructuras se resolvieron por el método de Patterson con el programa DIRDIF2008 y se refinaron por el método de mínimos cuadrados de matriz completa en  $F^2$ . Los átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones calculadas y se refinaron vinculados al átomo al que están unidos, excepto los correspondientes a moléculas de agua, que fueron localizados inicialmente en un mapa de diferencias de densidad electrónica, para a continuación refinarlos con todos los parámetros fijos. El refinado convergió utilizando parámetros de desplazamiento anisotrópico para todos los átomos no hidrogenoides. Las *tablas III.9-III.21* recogen los datos cristalográficos de los compuestos en los que ha sido posible aislar monocristales aptos para su estudio mediante difracción de rayos X.

Los cristales de fórmula  $[\text{H}_2\text{dodpa}(\text{OMe})_2]\text{Cl}_2$  contienen en su unidad asimétrica aniones cloruro, así como moléculas de metanol y agua que aparecen fuertemente desordenados, por lo que tuvo que recurrirse a la supresión de los picos de densidad electrónica asociados a dichas especies con la ayuda del programa SQUEEZE.<sup>[244]</sup> Uno de los grupos OMe de uno de los ésteres metílicos presenta desorden posicional, aunque en este caso se

pudo resolver aplicando factores de ocupación de 0,907(9) para los átomos etiquetados como O(6A) y C(24A).

En los cristales de fórmula [Yb(**dodpa**)](PF<sub>6</sub>)·H<sub>2</sub>O, el anión PF<sub>6</sub><sup>-</sup> no coordinado presenta desorden posicional que puede resolverse aplicando factores de ocupación de 0,738(6) para los átomos de F marcados con A.

Los cristales de [Yb(**Me<sub>2</sub>dodpa**)](PF<sub>6</sub>)·2H<sub>2</sub>O presentan un fuerte desorden que sólo puede resolverse suponiendo que los dos estereoisómeros del complejo cristalizan en la misma posición, con un factor de ocupación de 0,5 cada uno.

### Capítulo III

**Tabla III.9.** Datos cristalográficos y detalles de refinado para  $[\text{H}_2\text{dodpa}-(\text{OMe})_2]\text{Cl}_2$ .

$[\text{H}_2\text{dodpa}-(\text{OMe})_2]^{2+}$				
Fórmula	$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4$			
Peso Molecular	472,59			
Sistema Cristalino	Triclínico			
Grupo Espacial	P-1			
Temperatura de medida (K)	100(2)			
Longitud de onda (Å)	0,71073			
Parámetros de la celdilla unidad	a (Å)	8,8610(6)	$\alpha$ (°)	86,315(5)
	b (Å)	12,3385(9)	$\beta$ (°)	84,809(4)
	c (Å)	15,1870(11)	$\gamma$ (°)	82,058(5)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1635,5(2)			
Z	2			
Densidad calculada (g/cm <sup>3</sup> )	0,960			
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	0,067			
F(000)	508			
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,310 x 0,140 x 0,100			
Intervalo de $\theta$ para la toma de datos (°)	1,669 a 24,713			
Intervalo de los índices	-10 < h < 10; -14 < k < 14; -17 < l < 17			
Reflexiones medidas	35323			
Reflexiones independientes	5549			
$R_{\text{int}}$	0,0769			
Reflexiones observadas	3375			
Máximo y mínimo de transmisión	0,9934 y 0,8579			
Datos / Restricciones / Parámetros	5549 / 48 / 329			
Calidad del ajuste en $F^2$	1,013			
Índices R finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1^a$	0,0735	$wR_2^b$	0,2063
Índices R (para todos los datos)	$R_1^a$	0,1115	$wR_2^b$	0,2238
Densidad residual (e Å <sup>-3</sup> )	0,776 y -0,319			

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

**Tabla III.10.** Datos cristalográficos y detalles de refinado para [Yb(dodpa)](PF<sub>6</sub>)·H<sub>2</sub>O.

[Yb(dodpa)](PF <sub>6</sub> )·H <sub>2</sub> O			
Fórmula	C <sub>22</sub> H <sub>30</sub> F <sub>6</sub> N <sub>6</sub> O <sub>5</sub> PYb		
Peso Molecular	776,53		
Sistema Cristalino	Monoclínico		
Grupo Espacial	P2 <sub>1</sub> /c		
Temperatura de medida (K)	100(2)		
Longitud de onda (Å)	0,71073		
Parámetros de la celdilla unidad	a (Å)	9,5249(3)	α (°) 90
	b (Å)	13,4108(5)	β (°) 96,225(2)
	c (Å)	20,5030(7)	γ (°) 90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	2603,54(16)		
Z	4		
Densidad calculada (g/cm <sup>3</sup> )	1,981		
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	3,744		
F(000)	1532		
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,33 x 0,30 x 0,19		
Intervalo de θ para la toma de datos (°)	2,00 a 28,37		
Intervalo de los índices	-12 < h < 12; -17 < k < 17; -27 < l < 27		
Reflexiones medidas	57955		
Reflexiones independientes	6479		
R <sub>int</sub>	0,0316		
Reflexiones observadas	6094		
Máximo y mínimo de transmisión	0,4920 y 0,3673		
Datos / Restricciones / Parámetros	6479 / 0 / 425		
Calidad del ajuste en F <sup>2</sup>	1,249		
Índices R finales [I>2σ(I)]	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	.0,0324	wR <sub>2</sub> <sup>b</sup> 0,0800
Índices R (para todos los datos)	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,0355	wR <sub>2</sub> <sup>b</sup> 0,0822
Densidad residual (e Å <sup>-3</sup> )	2,907 y -1,104		

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

### Capítulo III

**Tabla III.11.** Datos cristalográficos y detalles de refinado para Na[H<sub>4</sub>Me<sub>2</sub>dodpa](CF<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub>·(CF<sub>3</sub>COOH).

Na[H <sub>4</sub> Me <sub>2</sub> dodpa](CF <sub>3</sub> COO) <sub>3</sub> ·(CF <sub>3</sub> COOH)			
Fórmula	C <sub>32</sub> H <sub>37</sub> F <sub>12</sub> N <sub>6</sub> NaO <sub>12</sub>		
Peso Molecular	948,66		
Sistema Cristalino	Monoclínico		
Grupo Espacial	P 21/c		
Temperatura de medida (K)	100(2)		
Longitud de onda (Å)	0,71073		
Parámetros de la celdilla unidad	a (Å)	20,412(2)	α (°) 90
	b (Å)	9,4077(10)	β (°) 101,241(6)
	c (Å)	21,531(3)	γ (°) 90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	4055,3(8)		
Z	4		
Densidad calculada (g/cm <sup>3</sup> )	1,554		
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	0,161		
F(000)	1944		
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,380 x 0,370 x 0,140		
Intervalo de θ para la toma de datos (°)	1,929 a 26,372		
Intervalo de los índices	-25 < h < 25; -11 < k < 9; -25 < l < 26		
Reflexiones medidas	45414		
Reflexiones independientes	8301		
R <sub>int</sub>	0,0877		
Reflexiones observadas	6136		
Máximo y mínimo de transmisión	0,998 y 0,909		
Datos / Restricciones / Parámetros	8301 / 78 / 695		
Calidad del ajuste en F <sup>2</sup>	1,036		
Índices R finales [I>2σ(I)]	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,0626	wR <sub>2</sub> <sup>b</sup> 0,1640
Índices R (para todos los datos)	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,0865	wR <sub>2</sub> <sup>b</sup> 0,1827
Densidad residual (e Å <sup>-3</sup> )	0,794 y -0,478		

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



**Tabla III.12.** Datos cristalográficos y detalles de refinado para [Eu(Me<sub>2</sub>dodpa)](PF<sub>6</sub>)·2H<sub>2</sub>O.

[Eu(Me <sub>2</sub> dodpa)](PF <sub>6</sub> )·2H <sub>2</sub> O			
Fórmula	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> EuF <sub>6</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> P		
Peso Molecular	801,52		
Sistema Cristalino	Ortorrómbico		
Grupo Espacial	P b c n		
Temperatura de medida (K)	100(2)		
Longitud de onda (Å)	0,71073		
Parámetros de la celdilla unidad	a (Å)	13,5742(6)	α (°) 90
	b (Å)	15,9896(8)	β (°) 90
	c (Å)	13,6143(6)	γ (°) 90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	2954,9(2)		
Z	4		
Densidad calculada (g/cm <sup>3</sup> )	1,802		
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	2,265		
F(000)	1608		
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,23 x 0,15 x 0,13		
Intervalo de θ para la toma de datos (°)	9,49 a 27,49		
Intervalo de los índices	-17 < h < 17; -20 < k < 20; -17 < l < 17		
Reflexiones medidas	34134		
Reflexiones independientes	3245		
R <sub>int</sub>	0,0649		
Reflexiones observadas	2390		
Máximo y mínimo de transmisión	0,7573 y 0,6239		
Datos / Restricciones / Parámetros	3245 / 0 / 207		
Calidad del ajuste en F <sup>2</sup>	1,038		
Índices R finales [I>2σ(I)]	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,0224	wR <sub>2</sub> <sup>b</sup> 0,0438
Índices R (para todos los datos)	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,0372	wR <sub>2</sub> <sup>b</sup> 0,0486
Densidad residual (e Å <sup>-3</sup> )	0,739 y -0,446		

<sup>a</sup>  $R_1 = \sum ||F_0| - |F_c|| / \sum |F_0|$ . <sup>b</sup>  $wR_2 = \{\sum [w(|F_0|^2 - |F_c|^2)^2] / \sum [w(F_0^4)]\}^{1/2}$

### Capítulo III

**Tabla III.13.** Datos cristalográficos y detalles de refinado para [Yb(Me<sub>2</sub>dodpa)](PF<sub>6</sub>)·2H<sub>2</sub>O.

[Yb(Me <sub>2</sub> dodpa)](PF <sub>6</sub> )·2H <sub>2</sub> O			
Fórmula	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> F <sub>6</sub> N <sub>6</sub> O <sub>6</sub> PYb		
Peso Molecular	822,60		
Sistema Cristalino	Monoclínico		
Grupo Espacial	C 2/c		
Temperatura de medida (K)	100(2)		
Longitud de onda (Å)	0,71073		
Parámetros de la celdilla unidad	a (Å)	13,5432(10)	α (°) 90
	b (Å)	15,8643(14)	β (°) 90,013(5)
	c (Å)	13,5758(10)	γ (°) 90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	2916,8(4)		
Z	4		
Densidad calculada (g/cm <sup>3</sup> )	1,873		
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	3,350		
F(000)	1636		
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,190 x 0,110 x 0,100		
Intervalo de θ para la toma de datos (°)	1,977 a 26,025		
Intervalo de los índices	-16 < h < 16; -19 < k < 19; -16 < l < 16		
Reflexiones medidas	16237		
Reflexiones independientes	2865		
R <sub>int</sub>	0,0728		
Reflexiones observadas	2405		
Máximo y mínimo de transmisión	0,725 y 0,596		
Datos / Restricciones / Parámetros	2865 / 58 / 399		
Calidad del ajuste en F <sup>2</sup>	1,050		
Índices R finales [I>2σ(I)]	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,0287	wR <sub>2</sub> <sup>b</sup> 0,0560
Índices R (para todos los datos)	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,0341	wR <sub>2</sub> <sup>b</sup> 0,0586
Densidad residual (e Å <sup>-3</sup> )	1,546 y -1,003		

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

**Tabla III.14.** Datos cristalográficos y detalles de refinado para [Lu(Me<sub>2</sub>dodpa)](PF<sub>6</sub>)·2H<sub>2</sub>O.

[Lu(Me <sub>2</sub> dodpa)](PF <sub>6</sub> )·2H <sub>2</sub> O			
Fórmula	C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> F <sub>6</sub> LuN <sub>6</sub> O <sub>6</sub> P		
Peso Molecular	824,53		
Sistema Cristalino	Ortorrómbico		
Grupo Espacial	P b c n		
Temperatura de medida (K)	100(2)		
Longitud de onda (Å)	0,71073		
Parámetros de la celdilla unidad	a (Å)	13,5298(5)	α (°) 90
	b (Å)	15,8653(7)	β (°) 90
	c (Å)	13,5839(5)	γ (°) 90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	2915,8(2)		
Z	4		
Densidad calculada (g/cm <sup>3</sup> )	1,878		
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	3,530		
F(000)	1640		
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,32 x 0,17 x 0,08		
Intervalo de θ para la toma de datos (°)	9,52 a 26,38		
Intervalo de los índices	-16 < h < 16; -19 < k < 19; -16 < l < 16		
Reflexiones medidas	31179		
Reflexiones independientes	2825		
R <sub>int</sub>	0,0652		
Reflexiones observadas	2065		
Máximo y mínimo de transmisión	0,7655 y 0,3980		
Datos / Restricciones / Parámetros	2825 / 0 / 207		
Calidad del ajuste en F <sup>2</sup>	1,033		
Índices R finales [I>2σ(I)]	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,0211	wR <sub>2</sub> <sup>b</sup> 0,0403
Índices R (para todos los datos)	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,0354	wR <sub>2</sub> <sup>b</sup> 0,0447
Densidad residual (e Å <sup>-3</sup> )	1,029 y -0,456		

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

**Tabla III.15.** Datos cristalográficos y detalles de refinado para  $[\text{La}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa})_2](\text{PF}_6)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ .

[La(H <sub>2</sub> Me <sub>2</sub> tedpa) <sub>2</sub> ](PF <sub>6</sub> ) <sub>3</sub> ·8H <sub>2</sub> O			
Fórmula	C <sub>52</sub> H <sub>92</sub> F <sub>18</sub> LaN <sub>12</sub> O <sub>16</sub> P <sub>3</sub>		
Peso Molecular	1715,19		
Sistema Cristalino	Monoclínico		
Grupo Espacial	P 2 <sub>1</sub> /n		
Temperatura de medida (K)	100(2)		
Longitud de onda (Å)	0,71073		
Parámetros de la celdilla unidad	a (Å)	15,2720(8)	α (°) 90
	b (Å)	25,6660(13)	β (°) 111,425(3)
	c (Å)	19,5730(10)	γ (°) 90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	7141,9(7)		
Z	4		
Densidad calculada (g/cm <sup>3</sup> )	1,595		
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	0,782		
F(000)	3520		
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,250 x 0,190 x 0,100		
Intervalo de θ para la toma de datos (°)	2,259 a 24,412		
Intervalo de los índices	-17 < h < 17; -29 < k < 29; -22 < l < 22		
Reflexiones medidas	163636		
Reflexiones independientes	11737		
R <sub>int</sub>	0,1842		
Reflexiones observadas	3244		
Máximo y mínimo de transmisión	0,837 y 0,727		
Datos / Restricciones / Parámetros	11743 / 24 / 972		
Calidad del ajuste en F <sup>2</sup>	1,032		
Índices R finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,0531	wR <sub>2</sub> <sup>b</sup> 0,1121
Índices R (para todos los datos)	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,0930	wR <sub>2</sub> <sup>b</sup> 0,1309
Densidad residual (e Å <sup>-3</sup> )	0,926 y -0,633		

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

**Tabla III.16.** Datos cristalográficos y detalles de refinado para  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa})_2](\text{PF}_6)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ .

$[\text{Yb}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa})_2](\text{PF}_6)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$				
Fórmula	$\text{C}_{52}\text{H}_{84}\text{F}_{18}\text{N}_{12}\text{O}_{12}\text{P}_3\text{Yb}$			
Peso Molecular	1677,26			
Sistema Cristalino	Triclínico			
Grupo Espacial	P -1			
Temperatura de medida (K)	100(2)			
Longitud de onda (Å)	0,71073			
Parámetros de la celdilla unidad	a (Å)	10,7944(4)	$\alpha$ (°)	85,196(2)
	b (Å)	11,6488(4)	$\beta$ (°)	87,336(3)
	c (Å)	28,2797(12)	$\gamma$ (°)	74,556(2)
Volumen (Å <sup>3</sup> )	3414,4(2)			
Z	2			
Densidad calculada (g/cm <sup>3</sup> )	1,631			
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	1,554			
F(000)	1706			
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,23 x 0,22 x 0,16			
Intervalo de $\theta$ para la toma de datos (°)	2,01 a 24,71			
Intervalo de los índices	-12 < h < 12; -13 < k < 13; -33 < l < 33			
Reflexiones medidas	82045			
Reflexiones independientes	11598			
$R_{\text{int}}$	0,0959			
Reflexiones observadas	9710			
Máximo y mínimo de transmisión	0,6553 y 0,5820			
Datos / Restricciones / Parámetros	11598 / 12 / 915			
Calidad del ajuste en $F^2$	1,038			
Índices R finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1^a$	0,0366	$wR_2^b$	0,0758
Índices R (para todos los datos)	$R_1^a$	0,0489	$wR_2^b$	0,0809
Densidad residual (e Å <sup>-3</sup> )	1,288 y -0,882			

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

### Capítulo III

**Tabla III.17.** Datos cristalográficos y detalles de refinado para [Lu(Me<sub>2</sub>tedpa)]Cl·6H<sub>2</sub>O.

[Lu(Me <sub>2</sub> tedpa)]Cl·6H <sub>2</sub> O			
Fórmula	C <sub>26</sub> H <sub>48</sub> ClLuN <sub>6</sub> O <sub>10</sub>		
Peso Molecular	815,12		
Sistema Cristalino	Monoclínico		
Grupo Espacial	C 2/c		
Temperatura de medida (K)	100(2)		
Longitud de onda (Å)	0,71073		
Parámetros de la celdilla unidad	a (Å)	17,7491(5)	α (°) 90
	b (Å)	15,1219(4)	β (°) 103,7850(10)
	c (Å)	12,1887(3)	γ (°) 90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	3177,22(15)		
Z	4		
Densidad calculada (g/cm <sup>3</sup> )	1,704		
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	3,254		
F(000)	1656		
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,44 x 0,26 x 0,10		
Intervalo de θ para la toma de datos (°)	3,20 a 28,36		
Intervalo de los índices	-23 < h < 23; -20 < k < 20; -16 < l < 16		
Reflexiones medidas	20762		
Reflexiones independientes	3973		
R <sub>int</sub>	0,02749		
Reflexiones observadas	13522		
Máximo y mínimo de transmisión	0,5402 y 0,3917		
Datos / Restricciones / Parámetros	3973 / 0 / 201		
Calidad del ajuste en F <sup>2</sup>	1,055		
Índices R finales [I>2σ(I)]	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,0141	wR <sub>2</sub> <sup>b</sup> 0,0369
Índices R (para todos los datos)	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,0149	wR <sub>2</sub> <sup>b</sup> 0,0374
Densidad residual (e Å <sup>-3</sup> )	0,521 y -0,702		

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

**Tabla III.18.** Datos cristalográficos y detalles de refinado para  $[(H_4cb-tedpa)](ClO_4)_2$ .

$[(H_4cb-tedpa)](ClO_4)_2$			
Fórmula	$C_{26}H_{38}Cl_2N_6O_{12}$		
Peso Molecular	697,52		
Sistema Cristalino	Monoclínico		
Grupo Espacial	P 21/n		
Temperatura de medida (K)	446(2)		
Longitud de onda (Å)	0,71073		
Parámetros de la celdilla unidad	a (Å)	8,838(3)	$\alpha$ (°) 90
	b (Å)	18,252(7)	$\beta$ (°) 99,33(2)
	c (Å)	18,672(7)	$\gamma$ (°) 90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	2972,1(19)		
Z	4		
Densidad calculada (g/cm <sup>3</sup> )	1,559		
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	0,294		
F(000)	1552		
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,260 x 0,250 x 0,090		
Intervalo de $\theta$ para la toma de datos (°)	2,211 a 26,372		
Intervalo de los índices	-11 < h < 10; -22 < k < 21; -23 < l < 21		
Reflexiones medidas	16855		
Reflexiones independientes	5775		
R <sub>int</sub>	0,1204		
Reflexiones observadas	2926		
Máximo y mínimo de transmisión	0,746 y 0,59		
Datos / Restricciones / Parámetros	5775 / 0 / 428		
Calidad del ajuste en F <sup>2</sup>	1,003		
Índices R finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1^a$	0,0797	$wR_2^b$ 0,1686
Índices R (para todos los datos)	$R_1^a$	0,1595	$wR_2^b$ 0,2086
Densidad residual (e Å <sup>-3</sup> )	0,496 y -0,641		

$$^a R_1 = \sum ||F_0| - |Fc|| / \sum |F_0|. \quad ^b wR_2 = \{ \sum [w(|F_0|^2 - |Fc|^2)^2] / \sum [w(F_0^4)] \}^{1/2}$$

### Capítulo III

**Tabla III.19.** Datos cristalográficos y detalles de refinado para [La(cb-tedpa)Cl]·5H<sub>2</sub>O.

[La(cb-tedpa)Cl]·5H <sub>2</sub> O			
Fórmula	C <sub>26</sub> H <sub>44</sub> ClLaN <sub>6</sub> O <sub>9</sub>		
Peso Molecular	759,03		
Sistema Cristalino	Monoclínico		
Grupo Espacial	C 2/c		
Temperatura de medida (K)	100(2)		
Longitud de onda (Å)	0,71073		
Parámetros de la celdilla unidad	a (Å)	13,5447(6)	α (°) 90
	b (Å)	16,3852(6)	β (°) 102,195(2)
	c (Å)	14,1598(6)	γ (°) 90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	3071,6(2)		
Z	4		
Densidad calculada (g/cm <sup>3</sup> )	1,641		
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	1,539		
F(000)	1552		
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,2 x 0,17 x 0,15		
Intervalo de θ para la toma de datos (°)	2,49 a 25,1		
Intervalo de los índices	-16 < h < 15; -19 < k < 19; -16 < l < 16		
Reflexiones medidas	14091		
Reflexiones independientes	2743		
R <sub>int</sub>	0,0407		
Reflexiones observadas	5352		
Máximo y mínimo de transmisión	0,8249 y 0,7762		
Datos / Restricciones / Parámetros	2743 / 16 / 213		
Calidad del ajuste en F <sup>2</sup>	1,056		
Índices R finales [I>2σ(I)]	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,023	wR <sub>2</sub> <sup>b</sup> 0,0513
Índices R (para todos los datos)	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,0265	wR <sub>2</sub> <sup>b</sup> 0,0528
Densidad residual (e Å <sup>-3</sup> )	0,72 y -1,061		

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



**Tabla III.20.** Datos cristalográficos y detalles de refinado para  $2[\text{Eu}(\text{cb-tedpa})](\text{PF}_6)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

$2[\text{Eu}(\text{cb-tedpa})](\text{PF}_6)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$			
Fórmula	$\text{C}_{52}\text{H}_{78}\text{Eu}_2\text{F}_{12}\text{N}_{12}\text{O}_{13}\text{P}_2$		
Peso Molecular	1673,12		
Sistema Cristalino	Ortorrómbico		
Grupo Espacial	P b c a		
Temperatura de medida (K)	100(2)		
Longitud de onda (Å)	0,71073		
Parámetros de la celdilla unidad	a (Å)	13,9306(16)	$\alpha$ (°) 90
	b (Å)	21,573(2)	$\beta$ (°) 90
	c (Å)	41,331(6)	$\gamma$ (°) 90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	12421(3)		
Z	8		
Densidad calculada (g/cm <sup>3</sup> )	1,789		
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	2,160		
F(000)	6736		
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,250 x 0,140 x 0,120		
Intervalo de $\theta$ para la toma de datos (°)	1,763 a 26,372		
Intervalo de los índices	-17 < h < 17; -26 < k < 26; -51 < l < 51		
Reflexiones medidas	121188		
Reflexiones independientes	12689		
R <sub>int</sub>	0,2360		
Reflexiones observadas	882		
Máximo y mínimo de transmisión	0,746 y 0,552		
Datos / Restricciones / Parámetros	12689 / 58 / 916		
Calidad del ajuste en F <sup>2</sup>	1,018		
Índices R finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1^a$	0,0671	$wR_2^b$ 0,1271
Índices R (para todos los datos)	$R_1^a$	0,1143	$wR_2^b$ 0,1451
Densidad residual (e Å <sup>-3</sup> )	1,530 y -1,525		

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

### Capítulo III

**Tabla III.21.** Datos cristalográficos y detalles de refinado para  $2[\text{Gd}(\text{cb-tedpa})](\text{PF}_6)_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

2[Gd(cb-tedpa)]·2(PF <sub>6</sub> )·5H <sub>2</sub> O				
Fórmula	C <sub>52</sub> H <sub>78</sub> F <sub>12</sub> Gd <sub>2</sub> N <sub>12</sub> O <sub>13</sub> P <sub>2</sub>			
Peso Molecular	1683,70			
Sistema Cristalino	Ortorrómbico			
Grupo Espacial	P b c a			
Temperatura de medida (K)	100(2)			
Longitud de onda (Å)	0,71073			
Parámetros de la celdilla unidad	a (Å)	13,9271(8)	α (°)	90
	b (Å)	21,5806(12)	β (°)	90
	c (Å)	41,373(2)	γ (°)	90
Volumen (Å <sup>3</sup> )	12435,0(12)			
Z	8			
Densidad calculada (g/cm <sup>3</sup> )	1,799			
Coefficiente de absorción (mm <sup>-1</sup> )	2,274			
F(000)	6752			
Tamaño del cristal (mm <sup>3</sup> )	0,250 x 0,050 x 0,040			
Intervalo de θ para la toma de datos (°)	8,631 a 24,411			
Intervalo de los índices	-16 < h < 16; -25 < k < 25; -48 < l < 48			
Reflexiones medidas	116346			
Reflexiones independientes	9752			
R <sub>int</sub>	0,2041			
Reflexiones observadas	2453			
Máximo y mínimo de transmisión	0,825 y 0,664			
Datos / Restricciones / Parámetros	9752 / 27 / 900			
Calidad del ajuste en F <sup>2</sup>	1,026			
Índices R finales [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,0468	wR <sub>2</sub> <sup>b</sup>	0,0887
Índices R (para todos los datos)	R <sub>1</sub> <sup>a</sup>	0,0869	wR <sub>2</sub> <sup>b</sup>	0,1035
Densidad residual (e Å <sup>-3</sup> )	0,907 y -0,826			

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

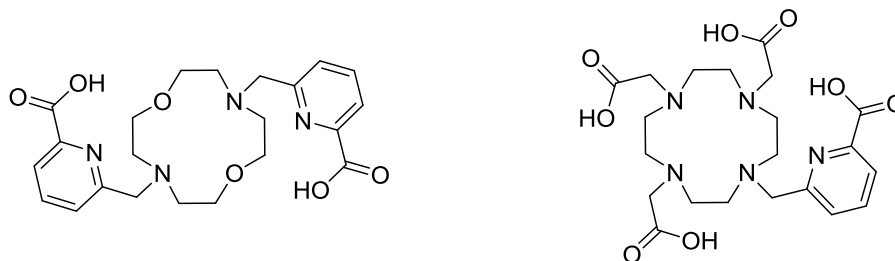
## III.5. MÉTODOS COMPUTACIONALES

Todos los cálculos se realizaron utilizando el paquete de programas Gaussian 09 (Revisión A.02)<sup>[245]</sup> y empleándose los recursos computacionales del Centro de Supercomputación de Galicia (CESGA).

### III.5.1. Optimización de las Geometrías y Energías Relativas

La optimización de la geometría de los sistemas  $[\text{Ln}(\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ ,  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ ,  $[\text{Ln}(1,7\text{-H}_3\text{Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})_q]$ ,  $[\text{Ln}(1,4\text{-H}_3\text{Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})_q]$ ,  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{tedpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$  y  $[\text{Ln}(\text{cb-tedpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$  (Ln = La, Nd, Eu, Gd, Ho, Yb o Lu;  $q = 0$  o  $1$ ) se llevó a cabo en vacío y en disolución acuosa mediante cálculos DFT empleando el funcional híbrido TPSSh. 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.<sup>[246]</sup> y el conjunto base de valencia asociado  $[5s4p3d]\text{-GTO}$ .<sup>[246]</sup> Este ECP incluye los  $46+4f^n$  electrones del lantánido en el core, tratando de forma explícita los once electrones más externos ( $5s^25p^66s^25d^16p^0$ ). Los átomos de los ligandos (C, H, N y O) se describieron utilizando el conjunto base 6-31G(d). Como geometrías de partida se utilizaron modelos moleculares construidos con el programa GaussView<sup>[247]</sup> empleando distancias y ángulos de enlace estándar. Las geometrías de partida para los complejos  $[\text{Ln}(\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ ,  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ ,  $[\text{Ln}(1,7\text{-H}_3\text{Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})_q]$ ,  $[\text{Ln}(1,4\text{-H}_3\text{Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})_q]$  se obtuvieron modificando estructuras calculadas previamente por nuestro grupo de investigación para complejos con ligandos relacionados (*N,N'*-bis[(6-carboxi-2-piridil)metil]-1,7-diaza-12-corona-4 y ácido 2,2',2''-(10-((6-carboxipiridin-2-il)metil)-1,4,,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil) triacético, véase la **figura III.4**)<sup>[189,228]</sup> Para los complejos de

$\text{Me}_2\text{tedpa}^{-2}$  y  $\text{cb-tedpa}^{-2}$ , se construyeron las diferentes conformaciones en el GaussView partiendo de los correspondientes cationes complejos de los cristales de fórmula  $[\text{Lu}(\text{Me}_2\text{tedpa})]\text{Cl}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  y  $2[\text{Eu}(\text{cb-tedpa})](\text{PF}_6)_2\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .



**Figura III.4.** Ligandos relacionados utilizados como punto de partida para el cálculo de las geometrías de partida para los complejos  $[\text{Ln}(\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ ,  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ ,  $[\text{Ln}(1,7\text{-H}_3\text{Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})_q]$ ,  $[\text{Ln}(1,4\text{-H}_3\text{Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})_q]$  (a la izquierda:  $N,N'$ -bis [(6-carboxi-2-piridil)metil]-1,7-diaza-12-corona-4; a la derecha: ácido 2,2',2''-(10-((6-carboxipiridin-2-il)metil)-1,4,,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triil) triacético).

La naturaleza de los puntos estacionarios calculados como mínimos locales de energía, y no como estados de transición, se confirmó mediante el análisis de frecuencias (ya que los estados de transición tienen una frecuencia negativa). Las energías libres relativas de las diferentes geometrías calculadas para cada sistema incluyen las contribuciones de energía no potencial (NPE), esto es, energía de punto cero y términos térmicos, obtenidos mediante análisis de frecuencias. Se usaron los valores que asigna el programa por defecto para la rejilla de integración (75 capas radiales y 302 puntos angulares) y el criterio de convergencia del cálculo de campo autoconsistente (SCF,  $10^{-8}$  hartree).

Los efectos del disolvente (agua) se incluyeron utilizando el modelo C-PCM, que emplea condiciones de superficie conductora en vez de dieléctrica, consiguiéndose así una herramienta de cálculo más robusta. En este modelo, la cavidad del soluto se construye como un envoltorio de esferas centradas en átomos o grupos de átomos con unos radios

adecuados<sup>[248]</sup> (en concreto, se utilizó el formalismo matemático IEFPCM<sup>[249]</sup> tal y como está implementado en el paquete de programas Gaussian 09).<sup>[250]</sup>

### III.5.2. Cálculo de las Constantes de Acoplamiento Hiperfino

Las constantes de acoplamiento hiperfino de  $^1\text{H}$  se calcularon en disolución acuosa para el complejo  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ . Con objeto de calibrar la precisión de los métodos utilizados, se realizaron cálculos análogos en los sistemas de referencia  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$  y  $[\text{Gd}(\text{dotam})(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$ . Estos cálculos se llevaron a cabo utilizando dos modelos diferentes:

- (i) el potencial efectivo cuasirelativístico de *core* pequeño de Dolg,<sup>[251]</sup> que incluye 28 electrones en el *core*, en combinación con el conjunto base asociado ECP28MWB\_GUESS.<sup>[252]</sup>
- (ii) cálculos relativistas utilizando el modelo de Douglas-Kroll-Hess de segundo orden (DKH2), tal y como se ha implementado en Gaussian09,<sup>[253,254]</sup> en combinación con el conjunto base de Pantazis y Neese para Gd.<sup>[255]</sup>

Se ha demostrado que el cálculo de constantes de acoplamiento hiperfino con métodos basados en la teoría del funcional de densidad requiere el uso de conjuntos base con una flexibilidad extra en la región nuclear, desarrollados específicamente para este propósito.<sup>[256]</sup> En consecuencia, en nuestros cálculos empleamos el conjunto base EPR-III de Barone,<sup>[257]</sup> que se optimizó para el cálculo de constantes de acoplamiento hiperfino mediante métodos DFT. EPR-III es un conjunto base de calidad triple- $\zeta$  que incluye funciones difusas, funciones de polarización *d* dobles y un conjunto de funciones de polarización *f*, así como una parte *s* mejorada para describir mejor la región nuclear. Los cálculos se realizaron tomando en todos los casos el estado de espín más elevado como el fundamental

(octuplete,  $4f^7$ ). Los cálculos de constantes de acoplamiento hiperfino se realizaron empleando el método sin restricciones (*unrestricted*), y por tanto, la contaminación de espín<sup>[258]</sup> se estimó comparando la diferencia entre el valor teórico de  $S(S+1)$  para el estado de espín asignado ( $S(S+1) = 15,75$  para los complejos mononucleares de  $Gd^{III}$  investigados en esta tesis) y el valor real de  $\langle S \rangle^2$ .<sup>[259]</sup> Los resultados obtenidos indican que la contaminación de espín es despreciable para todos los complejos investigados. La convergencia del cálculo de campo autoconsistente (SCF) resultó ser problemática en algunos casos, y en consecuencia se adoptó un procedimiento de convergencia cuadrática en caso de que el cálculo SCF de primer orden no alcanzara la convergencia (empleando el comando `scf = xqc` de `g09`). De nuevo, 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 (SCF,  $10^{-8}$  hartree).

### III.5.3. Estudios del Potencial Electrostático

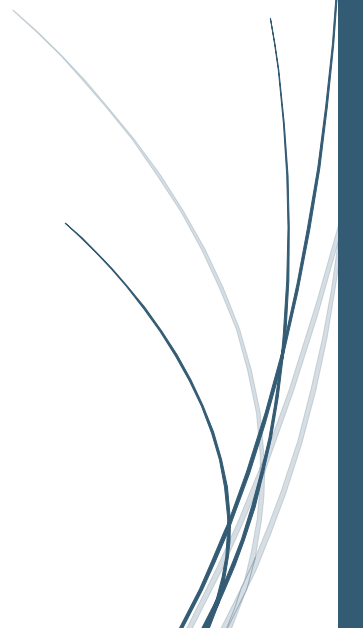
El potencial electrostático  $V(r)$  que los electrones y núcleos crean en un punto  $r$  del espacio se calculó para los compuestos (4), (20) y (24) al nivel de cálculo TPSSh/6-311G(d,p), de acuerdo con la ecuación

$$V(r) = \sum_A \frac{Z_A}{|R_A - r|} - \int \frac{\rho(r') dr'}{|r' - r|} \quad \text{Ecuación III.3}$$

Donde  $Z_A$  representa la carga del núcleo A situado en la posición  $R_A$ , y  $\rho(r)$  es la densidad electrónica de la molécula. Para ello, las moléculas se optimizaron al mismo nivel de cálculo, y los puntos estacionarios correspondientes se caracterizaron mediante análisis de frecuencias. Los mapas de potencial electrostático se obtuvieron utilizando el programa GaussView.<sup>[247]</sup>

# *CAPÍTULO IV*

## **Resultados y Discusión** *Derivados de Cyclen*

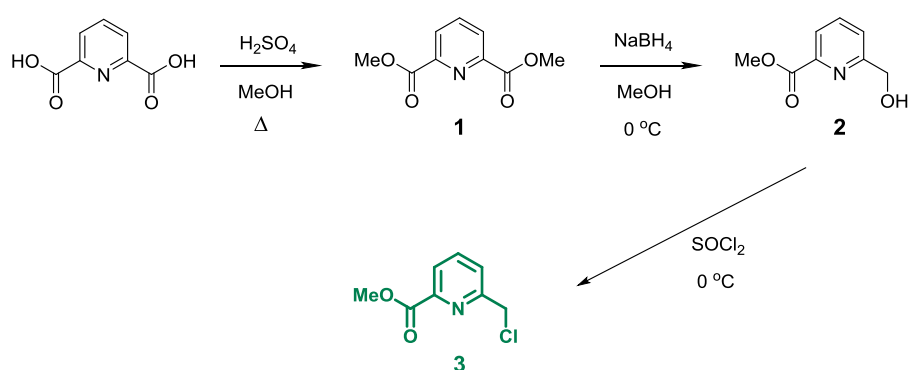






## IV.1. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS LIGANDOS

El procedimiento experimental se inició con la síntesis del precursor **6-(clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo (3)**, que se encuentra presente en todos los receptores macrocíclicos objeto de estudio a lo largo de la presente **Tesis Doctoral** y que desempeña un papel clave en la complejación de los diferentes iones **lantánidos**. El procedimiento sintético seguido para su obtención se detalla en la **sección III.2.1** y se resume en el **esquema IV.1**.



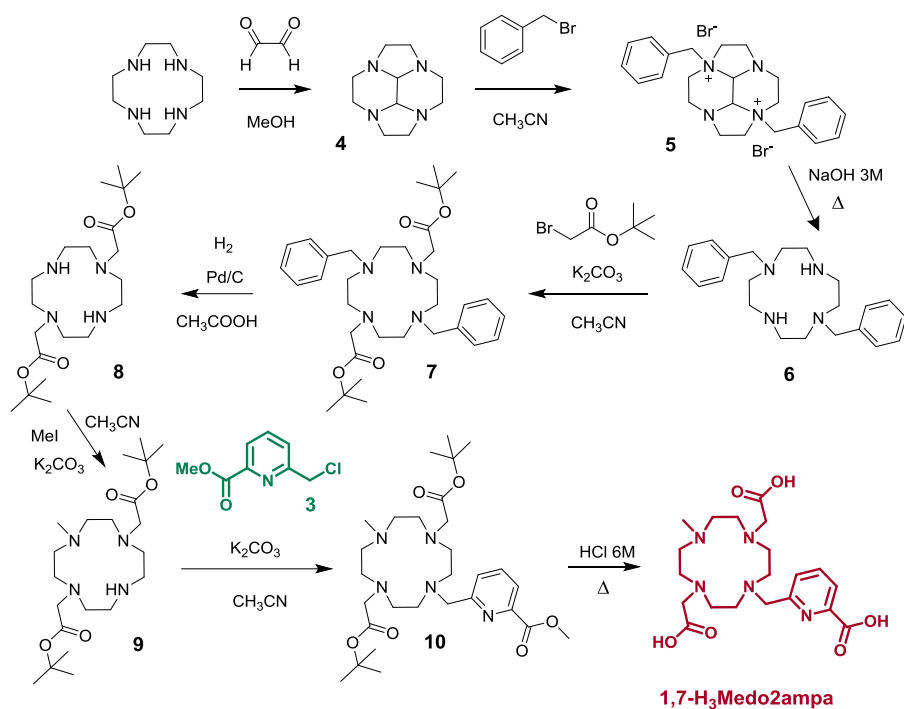
**Esquema IV.1.** Síntesis del precursor **6-(clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo (3)**.

De forma resumida, se empieza por la esterificación del ácido dipicolínico comercial en metanol catalizada por ácido sulfúrico, lo que conduce al correspondiente éster metílico (**1**). A continuación, se lleva a cabo la reducción de uno de los grupos éster, utilizando para ello borohidruro sódico y realizando la reacción a  $0^\circ\text{C}$  para así disminuir la proporción de diol formado. De esta manera, se obtiene el monoalcohol (**2**) que finalmente se transforma en derivado clorado (**3**) por reacción con cloruro de tionilo bajo atmósfera inerte (necesaria para evitar la hidrólisis del cloruro de tionilo con la humedad del aire) a  $0^\circ\text{C}$ , pues se trata de una

reacción muy exotérmica (podría producirse la descomposición del cloruro de tionilo si se eleva la temperatura por encima de 140 °C). El precursor **6-(clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo (3)** se obtiene con un rendimiento global del 61 %.

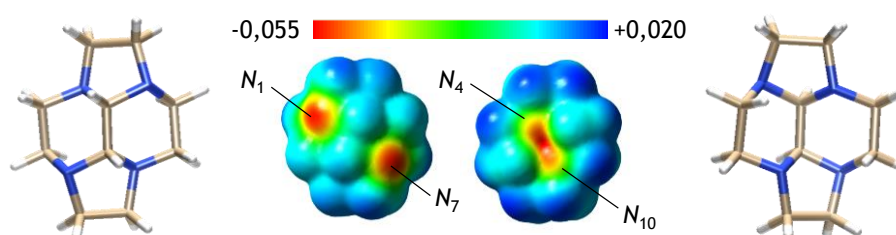
### IV.1.1. Síntesis de los Ligandos **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa** y **1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa**

El procedimiento sintético seguido para la preparación del ligando **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa** se recoge de forma detallada en la *sección III.2.2.a* y se resume en el *esquema IV.2*.



**Esquema IV.2.** Síntesis del ligando **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa**.

La síntesis de **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa** se inició con la protección del cyclen utilizando la vía bis-aminal.<sup>[260]</sup> Es decir, a través de la condensación directa entre el glioxal y el cyclen se obtiene el producto protegido cyclen glioxal (**4**) con un rendimiento del 95 %. Este compuesto presenta una configuración plegada *cis*,<sup>[229]</sup> con los dos átomos de hidrógeno del puente aminal apuntando hacia la misma cara del macrociclo. Esto induce una discriminación entre los dos pares de átomos de nitrógeno opuestos, ya que el que posee sus pares no enlazantes dirigidos hacia el lado convexo de la estructura molecular presenta un carácter nucleofílico mucho más marcado.

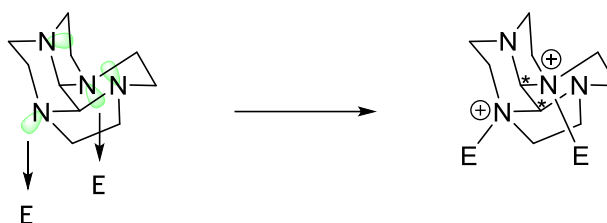


**Figura IV.1.** Potencial electrostático (hartree) calculado para el compuesto (**4**) sobre la superficie molecular definida por la superficie de isodensidad electrónica equivalente a 0,001 electrones·bohr<sup>-3</sup>.

En efecto, los cálculos teóricos realizados al nivel de cálculo TPSSh/6-311G(d,p) proporcionan una geometría de mínima energía que muestra una configuración *cis* de la unidad bis-aminal. Sobre la estructura optimizada, se llevaron a cabo cálculos del potencial electrostático, que constituyen una herramienta muy útil para investigar, entre otras propiedades, la reactividad química y las interacciones intermoleculares.<sup>[261-263]</sup> La **figura IV.1** muestra el potencial electrostático de la superficie molecular de (**4**) al nivel TPSSh/6-311G(d,p) definida mediante el contorno de isodensidad electrónica de 0.001 electrones·bohr<sup>-3</sup>, siguiendo la sugerencia de Bader.<sup>[264]</sup> Como cabía esperar, la región con el potencial electrostático más negativo corresponde a los átomos de nitrógeno situados en disposición *trans* sobre la cara convexa de la molécula. Por su

parte, los átomos de nitrógeno en la parte cóncava no están disponibles para las reacciones de *N*-alquilación por motivos estéricos.

La alquilación del compuesto (**4**) con bromuro de bencilo da lugar al compuesto dibromuro de 1,7-dibencilcyclen glioxal (**5**), que se aísla con un 98 % de rendimiento. En consecuencia, la reacción con dos equivalentes de electrófilo conduce a la *N*<sub>1</sub>,*N*<sub>7</sub>-dialquilación selectiva del macrociclo a través de la sal de diamonio, de acuerdo con las predicciones de nuestros cálculos teóricos.<sup>[229,260,265,266]</sup> Como resultado de la alquilación, los cuatro átomos de nitrógeno y los átomos de carbono aminal se convierten en centros quirales (**figura IV.2**), siendo la configuración *R,R* o *S,S* de los átomos de carbono aminal resultado de la dialquilación de los átomos de nitrógeno (esta sal de diamonio presenta un eje *C*<sub>2</sub> como único elemento de simetría):



Ataque electrofílico *cis*

Configuración *RR* o *SS*

**Figura IV.2.** Ataque *cis* sobre dos electrófilos por parte del cyclen glioxal.

La elección del disolvente resulta clave para la obtención de productos mono o dialquilados de tetraazamacrociclos protegidos a través de un grupo bis-aminal. En el caso de una mono-*N*-alquilación, la selección se dirige en general hacia un disolvente en el cual la sal resultante de la monoalquilación sea insoluble (tolueno o tetrahidrofurano), provocando de esta manera la detención de la reacción, evitando así que prosiga hacia la dialquilación. Esta última se lleva a cabo en un disolvente más polar, como por ejemplo, la *N,N*-dimetilformamida o el acetonitrilo. En este caso, el acetonitrilo resulta ser un disolvente adecuado para la *N*<sub>1</sub>,*N*<sub>7</sub>-dialquilación

con bromuro de bencilo. En ningún caso se observó la  $N_1, N_4$ - dialquilación, probablemente debido a la repulsión entre las cargas positivas en posiciones adyacentes del anillo macrocíclico. La triple alquilación no se produce aunque se utilice un amplio exceso de bromuro de alquilo y largos tiempos de reacción.<sup>[230]</sup>

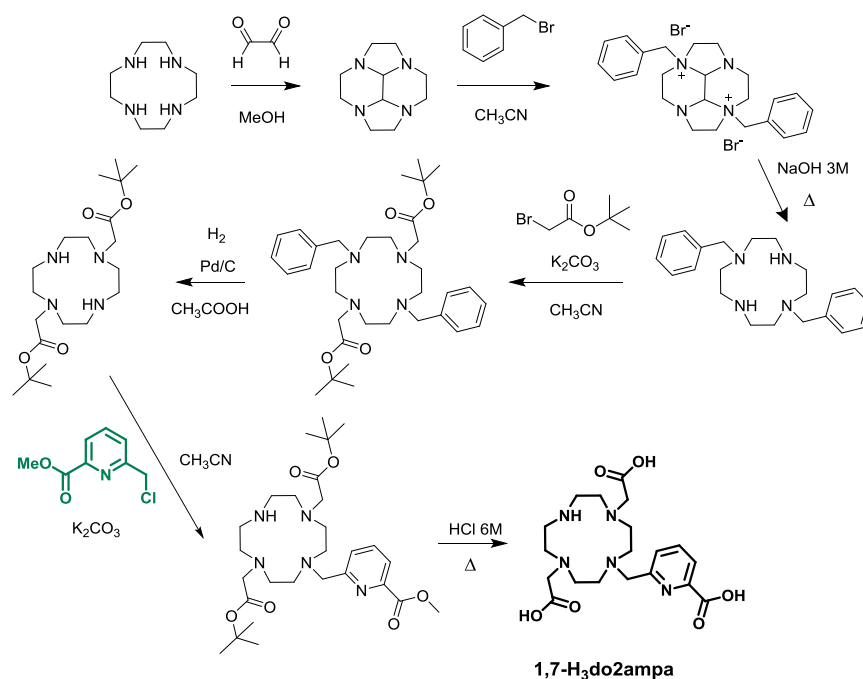
La desprotección de **(5)** con una disolución acuosa de hidróxido sódico de concentración 3M permitió eliminar el grupo bis-aminal para dar 1,7-dibencil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano **(6)** en un rendimiento cuantitativo. La alquilación de este último producto con bromoacetato de *tert*-butilo conduce al precursor diacetato de di-*tert*-butil-2,2'-(4,10-dibencil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil) **(7)**, en un 72 % de rendimiento. Se prefirió el uso de bromoacetato de *tert*-butilo, en lugar de bromoacetato de etilo, porque este último suele dar lugar a rendimientos más bajos debido a la formación de lactamas y productos de condensación intermolecular.<sup>[267,268]</sup>

La desprotección de los grupos bencílicos con hidrógeno utilizando el catalizador paladio sobre carbono da lugar al compuesto **(8)**, más comúnmente conocido como 1,7-do2a<sup>t</sup>Bu, en un rendimiento cuantitativo. La monoalquilación de este producto con yoduro de metilo, permite obtener el precursor diacetato de di-*tert*-butil 2,2'-(4-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil) **(9)**, con un rendimiento del 92 %. Varios factores resultaron ser claves para obtener un rendimiento elevado del producto deseado (en lugar del producto de dimetilación):

- i) la reacción debe llevarse a baja temperatura (0 °C);
- ii) la adición del Mel debe realizarse lentamente (en un período de varias horas);
- iii) la reacción debe llevarse a cabo en condiciones de dilución relativamente alta.

La posterior alquilación del grupo N-H libre del cyclen con el derivado **6-(clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo (3)** en acetonitrilo en presencia de carbonato potásico, da lugar al compuesto diacetato de di-*tert*-butil 2,2'-*(4-((6-(metoxycarbonil)piridin-2-il)-10-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil) (10)*, en un 91 % de rendimiento. Finalmente, con la hidrólisis de este precursor en una disolución de ácido clorhídrico de concentración 6M y calentando la mezcla a reflujo, se obtiene el ligando deseado (**1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa**) como clorhidrato con un rendimiento del 90 %, siendo el rendimiento global de las ocho etapas que conducen al producto final en torno al 50 %. El ligando se puede obtener como el derivado del ácido trifluoroacético hidratado, refluendo el clorhidrato en una mezcla de agua/ácido trifluoroacético concentrado.

De forma análoga, se trató de preparar el derivado **1,7-H<sub>3</sub>do2ampa**, en el que un nitrógeno del esqueleto de cyclen está disponible para una posterior funcionalización, siguiendo el procedimiento que se detalla en el **esquema IV.3**. Sin embargo, debido a las dificultades encontradas para la purificación del precursor diacetato de di-*tert*-butil 2,2'-*(4-((6-(metoxycarbonil)piridin-2-il)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil)*, sólo se consiguieron obtener muy pequeñas cantidades de producto puro (los  $R_f$  de los distintos productos presentes en la mezcla de reacción son muy similares bajo las condiciones de separación utilizadas: gel de sílice, alúmina o fase reversa, todas ellas con diferentes mezclas de eluyentes). Por otra parte, durante el curso de la realización de esta **Tesis Doctoral**, el ligando **1,7-H<sub>3</sub>do2ampa** fue preparado e investigado por el grupo del Prof. P. Caravan.<sup>[172]</sup> En cualquier caso, el derivado metilado que nosotros hemos preparado constituye un mejor modelo de sistemas funcionalizados, por lo que se optó por centrar nuestros esfuerzos en el derivado alquilado **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa**.

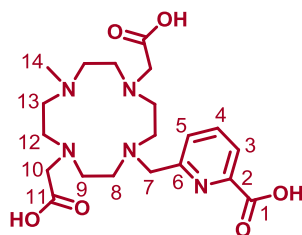


**Esquema IV.3.** Síntesis del ligando 1,7-H<sub>3</sub>do2ampa.

Los datos del análisis elemental (recogidos en la *sección III.2.2.a*) indican que el compuesto **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa** obtenido, tanto en su forma de clorhidrato como de trifluoroacetato, es químicamente puro y cristaliza o precipita con moléculas de agua y ácido clorhídrico o trifluoroacético, respectivamente. Su **espectro de infrarrojo**, registrado mediante la técnica de ATR, presenta dos bandas características muy intensas: la primera de ellas se encuentra a unos 1738 cm<sup>-1</sup> y se corresponde con la vibración de tensión del sistema C=O y la segunda, a 1618 cm<sup>-1</sup>, resultado de la vibración de tensión del sistema C=N del anillo de piridina. El **espectro de masas**, registrado mediante la técnica electrospray en modo positivo (*ESI*<sup>+</sup>), presenta un pico a *m/z* (%BPI) 438,23(100) ([C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>) correspondiente al ion molecular esperado, esto es, el ligando monoprotonado.

## Capítulo IV

**Tabla IV.1.** Datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  obtenidos en  $\text{D}_2\text{O}$  a 298 K y  $\text{pD} = 7,1$  para el ligando **1,7- $\text{H}_3\text{Medo2ampa}\cdot 7\text{HCl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$** .



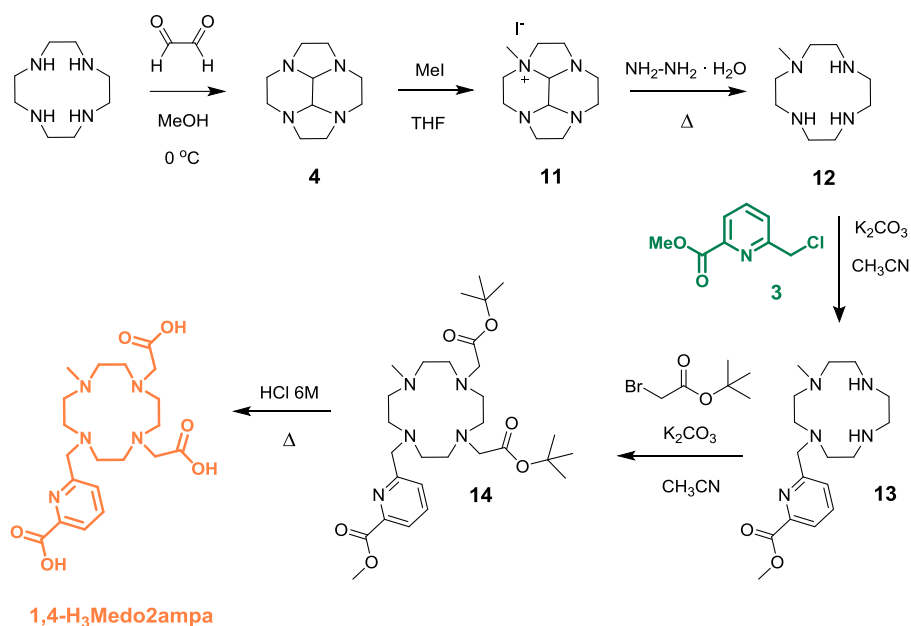
$^1\text{H}$	$\delta$ (ppm)	$^{13}\text{C}$	$\delta$ (ppm)
H3	7,97 (m)	C1	172,45
H4	7,95 (m)	C2	150,64
H5	7,77 (dd, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz)	C3	124,15
H7	4,35 (s)	C4	139,49
H8	3,17	C5	127,48
H9	3,28	C6	153,35
H10	3,26	C7	57,77
H12	3,31 (m)	C8	50,08
H13	3,00 (a)	C9	49,62
H14	2,75	C10	56,84
		C11	175,54
		C12	50,28
		C13	52,57
		C14	42,22

Los espectros de RMN de protón y carbono-13 confirman que los grupos acetato ocupan posiciones *trans* en la estructura del macrociclo (*tabla IV.1*). El espectro de carbono-13 presenta 14 señales para los 20 núcleos de carbono de la estructura del ligando, mientras que el espectro de protón muestra 10 señales, lo que corresponde a una simetría efectiva  $C_2$



o  $C_s$ . Sin embargo, el ligando con los grupos acetato en disposición *cis* presenta una simetría  $C_1$ , pues los grupos acetato no son equivalentes (véase la *tabla IV.2*).

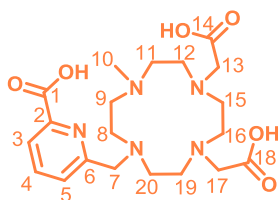
El procedimiento sintético seguido para la preparación del ligando **1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa**, detallado en la *sección III.2.2.b*, se resume en el *esquema IV.4*. Al igual que para el ligando anterior, la síntesis de **1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa** se inicia con la protección del cyclen a través de la vía bis-aminal.<sup>[260]</sup> A continuación, se lleva a cabo la monoalquilación del cyclen protegido, utilizando para ello yoduro de metilo y como disolvente tetrahidrofurano. El producto de monoalquilación es insoluble en este disolvente, lo que provoca la detención de la reacción y da lugar a la formación de yoduro de 1-metil-cyclen-glioxal (**11**), en un 97 % de rendimiento. Este precursor se desprotege con hidracina monohidratada, obteniéndose 1-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano (**12**) en un rendimiento del 87 %. La posterior alquilación de (**12**) con el derivado **6-(clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo (3)** en acetonitrilo en presencia de carbonato potásico dio lugar a la formación del compuesto (**13**) (metil 6-((4-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1-il)metil)picolinato). Sin embargo, debido a la dificultad de la purificación de este producto, el rendimiento obtenido resultó ser bajo (22 %), lo que dificultó enormemente la obtención de cantidades importantes del ligando **1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa**. Tras esta reacción se lleva a cabo la dialquilación en *cis* con bromoacetato de *tert*-butilo, obteniéndose diacetato de di-*tert*-butil 2,2'-(7-((6-(metoxicarbonil)piridin-2-il)metil)-10-metil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4 diil) (**14**), en un 86 % de rendimiento. Finalmente, la hidrólisis de este precursor en una disolución de ácido clorhídrico de concentración 6M, calentando la mezcla a reflujo, condujo al ligando deseado (**1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa**) en su forma de clorhidrato en un rendimiento del 89 %; siendo el rendimiento global de las seis etapas que llevan al producto final del 14 %.



**Esquema IV.4.** Síntesis del ligando **1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa**.

Los datos del **análisis elemental**, recogidos en la **sección III.2.2.b**, indican que el compuesto **1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa·5HCl·2H<sub>2</sub>O** obtenido es químicamente puro y cristaliza o precipita con moléculas de agua y ácido clorhídrico. Su **espectro de infrarrojo** (ATR) presenta las dos bandas características esperadas: la correspondiente a la vibración de tensión del sistema C=O a 1714 cm<sup>-1</sup> y la debida a la tensión del sistema C=N del anillo de piridina a 1593 cm<sup>-1</sup>. El **espectro de masas**, registrado mediante la técnica de electrospray en modo positivo (*ESI*<sup>+</sup>) presenta un pico a m/z (%BPI) 438,24 (100) debido al ligando protonado ([C<sub>20</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>+H]<sup>+</sup>). Los **espectros de RMN** de protón y carbono-13 muestran que existe una simetría efectiva C<sub>1</sub> en disolución particularmente rígida (*tabla IV.2*).

Tabla IV.2. Datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  obtenidos en  $\text{D}_2\text{O}$  a 298 K y pD - 7.

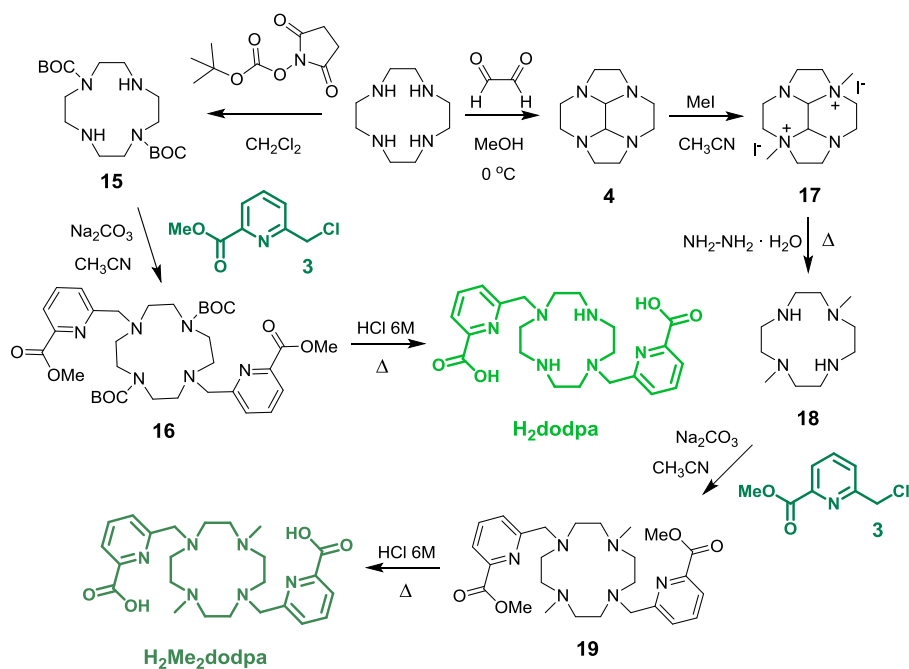


$^1\text{H}$	$\delta$ (ppm)	$^1\text{H}$	$\delta$ (ppm)
H3	8,02 (d, 6,2 Hz)	H12	3,08/2,81
H4	8,08 (t, 1H)	H13	3,49/3,30
H5	7,83 (d, 7,6 Hz)	H15	3,00/2,82
H7	4,03 (d, $^2J = 14,6$ Hz)	H16	3,38/3,27
H7	3,90 (d, $^2J = 14,6$ Hz)	H17	3,54/3,29
H8	3,05/2,79	H19	3,38/3,28
H9	3,38/3,08	H20	3,00/2,87
H10	2,72 (s, 3H)		
H11	3,38/3,30		
$^{13}\text{C}$	$\delta$ (ppm)	$^{13}\text{C}$	$\delta$ (ppm)
C1	166,57	C11	52,58
C2	147,36	C12	47,90
C3	124,98	C13	54,35
C4	142,81	C14	175,82
C5	128,37	C15	49,57
C6	154,82	C16	51,87
C7	56,14	C17	55,79
C8	48,25	C18	168,84
C9	52,85	C19	51,87
C10	42,95	C20	47,95

Los protones H7, H13 y H17 proporcionan sistemas de espín AB con constantes de acoplamiento geminales de -15 Hz. La estructura más rígida del ligando **1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa** en comparación con el ligando **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa** está relacionada, probablemente, con la presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares más fuertes en el primero. Tal y como se comenta en la descripción de los estudios potenciométricos (véase *sección IV.6.1*), a pH neutro la forma predominante en disolución corresponde al ligando doblemente protonado en dos nitrógenos del macrociclo en disposición *trans*.

#### IV.1.2. Síntesis de los Ligandos **H<sub>2</sub>dodpa** y **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa**

De nuevo, el procedimiento sintético seguido para la preparación de los ligandos **H<sub>2</sub>dodpa** y **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa** (véase el *esquema IV.5*) se describe de forma detallada en las secciones *III.2.2.c* y *III.2.2.d*.



**Esquema IV.5.** Síntesis de los ligandos **H<sub>2</sub>dodpa** y **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa**.

La síntesis de **H<sub>2</sub>dodpa** comienza con la protección del cyclen en las posiciones 1 y 7 con el grupo *tert*-butoxicarbonilo (BOC), utilizando para ello *N*-(*tert*-butoxicarbonilo)succinimida (BOC-OSu).<sup>[232]</sup> La reacción se lleva a cabo en diclorometano y conduce al producto diprotegido di-*tert*-butil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-dicarboxilato (**15**) en un rendimiento cuantitativo. La regioselectividad de esta reacción se debe a la naturaleza voluminosa de agente alquilante, que favorece que la adición de dos equivalentes de BOC-OSu en diclorometano o cloroformo conduzca a la obtención del producto *N*<sub>1</sub>,*N*<sub>7</sub>-diprotegido.<sup>[232]</sup> La posterior alquilación del producto diprotegido (**15**) con el derivado **6-(clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo (3)**<sup>[228]</sup> en acetonitrilo en presencia de carbonato sódico dio lugar a di-*tert*-butil 4,10-bis((6-(metoxicarbonil)piridina-2-il)metil)-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-dicarboxilato (**16**) en un rendimiento del 91 %. Finalmente, la desprotección de los ésteres metílicos del picolinato y de los grupos *tert*-butil carbamato del BOC se consiguió añadiendo una disolución de ácido clorhídrico de concentración 6M y calentando la mezcla a reflujo, obteniéndose de esta manera el ligando **H<sub>2</sub>dodpa** en su forma de clorhidrato con un rendimiento del 85 %. El rendimiento global de estas tres etapas ronda el 80 %. Al igual que el ligando **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa**, el ligando **H<sub>2</sub>dodpa** también se puede obtener como derivado del ácido trifluoroacético hidratado, refluendo el clorhidrato en una mezcla de agua/ácido trifluoroacético concentrado.

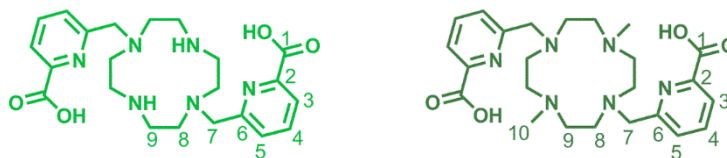
La síntesis de **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa** se llevó a cabo utilizando la vía bis-aminal empleada para **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa**.<sup>[260]</sup> Se comienza con la preparación del cyclen glioxal (**4**) a través de la condensación directa entre el glioxal y el cyclen. Tal y como se ha indicado anteriormente, la reacción de *cis*-cyclen glioxal con dos equivalentes de electrófilo conduce a la *N*<sub>1</sub>,*N*<sub>7</sub>-dialquilación selectiva del macrociclo a través de la sal de diamonio,<sup>[229,260,265,266]</sup> es decir, la *trans*-alquilación del cyclen glioxal con yoduro de metilo<sup>[230]</sup> da lugar a la sal diyoduro de 1,7-dimetil cyclen-glioxal

(17) en un 89 % de rendimiento. La desprotección de este compuesto con hidracina monohidratada conduce a 1,7-dimetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano (18) en un rendimiento del 80 %.<sup>[229]</sup> La alquilación de este último producto con el derivado 6-(clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo (3),<sup>[228]</sup> se llevó a cabo en acetonitrilo en presencia de carbonato sódico, dando lugar al compuesto dimetil 6,6'-((4,10-dimetil-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,7-diil)bis(metilen))-dipicolinato (19), en un 70 % de rendimiento. Finalmente, la hidrólisis de este precursor en una disolución de ácido clorhídrico de concentración 6M a reflujo condujo al ligando deseado en su forma de clorhidrato ( $H_2Me_2dodpa \cdot 7HCl \cdot H_2O$ ), con un rendimiento del 85 %. El rendimiento global de las cinco etapas que conducen al producto final está en torno al 40 %. Siguiendo el mismo procedimiento que para  $H_2dodpa$ , el ligando  $H_2Me_2dodpa$  también se obtuvo como derivado del ácido trifluoroacético hidratado.

Los datos del análisis elemental (véanse los apartados III.2.2.c y III.2.2.d) indican que los compuestos  $H_2dodpa$  y  $H_2Me_2dodpa$  obtenidos, tanto en su forma de clorhidrato como de trifluoroacetato, son químicamente puros y cristalizan o precipitan con moléculas de agua y ácido clorhídrico o trifluoroacético, respectivamente. El espectro de infrarrojo (ATR) presenta, en el caso de  $H_2Me_2dodpa$ , las dos bandas características a  $1730\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu(C=O)$  y a  $1615\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu(C=N)_{py}$ . Para el ligando  $H_2dodpa$ , sólo se observa la banda correspondiente a la tensión  $\nu(C=N)_{py}$  a  $1633\text{ cm}^{-1}$ . Los espectros de masas registrados mediante la técnica de electrospray en modo positivo ( $ESI^+$ ) presentan picos a  $m/z$  (%BPI) 443,25 (100) ( $[C_{22}H_{30}N_6O_4+H]^+$ ) para  $H_2dodpa$  y a 236,14 (100) ( $[C_{24}H_{34}N_6O_4+2H]^{2+}$ ) y 471,27 (20) ( $[C_{24}H_{34}N_6O_4+H]^+$ ) para  $H_2Me_2dodpa$ , correspondientes a los respectivos iones moleculares esperados. Los espectros de RMN de protón y carbono-13 muestran que existe una simetría efectiva  $C_{2v}$  en disolución, de tal manera que los espectros de carbono-13 presentan 9 ( $H_2dodpa$ ) o 10 ( $H_2Me_2dodpa$ )

señales para los 22 (**H<sub>2</sub>dodpa**) o 24 (**H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa**) núcleos de carbono de los ligandos (*tabla IV.3*).

**Tabla IV.3.** Datos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C obtenidos en D<sub>2</sub>O a 298 K y pD - 7,0.

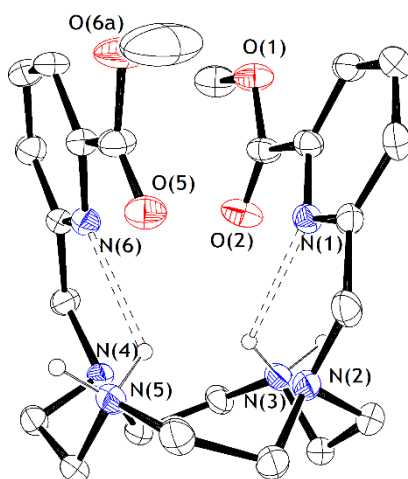


<sup>1</sup> H	<b>H<sub>2</sub>dodpa</b> <sup>[a]</sup>	<b>H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa</b>	<sup>13</sup> C	<b>H<sub>2</sub>dodpa</b> <sup>[b]</sup>	<b>H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa</b>
H3	7,30 (d)	7,74 (m)	C1	171,72	172,48
H4	7,56 (m)	7,75 (m)	C2	150,97	153,38
H5	7,11 (d)	7,39 (d)	C3	122,30	122,75
H7	3,91	4,03	C4	137,33	138,20
H8	3,12/3,00	3,00	C5	124,04	126,02
H9	3,45/3,26	3,45/3,32	C6	157,02	156,31
H10	-	2,59	C7	55,38	57,07
			C8	49,77	47,97
			C9	42,78	53,06
			C10	-	42,35

<sup>[a]</sup> <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 7.7 Hz; <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> = 7.6 Hz. <sup>[b]</sup> <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> = 7.5 Hz.

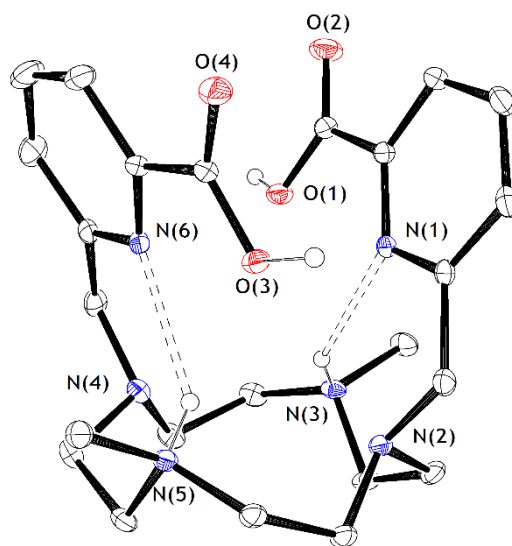
A fin de obtener información sobre las conformaciones y la estructura de estos ligandos en estado sólido se trató de obtener monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X. El ligando **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa** en su forma de sal de trifluoroacetato se aisló inicialmente como un aceite marrón que, con el paso del tiempo, cristalizó en forma de monocristales que pudieron ser estudiados por difracción de rayos X. Estos cristales responden a la fórmula Na[**H<sub>4</sub>Me<sub>2</sub>dodpa**](CF<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub>·(CF<sub>3</sub>COOH) y presentan aniones trifluoroacetato fuertemente desordenados. Por su parte,

el ligando **H<sub>2</sub>dodpa**, en su forma de hidrocloreto, cristalizó en metanol. El análisis de los datos cristalográficos reveló que en estas condiciones (metanol en medio ácido) se produce la esterificación de los grupos ácido carboxílico, obteniéndose cristales de fórmula **[H<sub>2</sub>dodpa-(OMe)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>**. Los aniones cloruro, así como las moléculas de metanol y agua, aparecen fuertemente desordenados, por lo que se eliminaron los picos de densidad electrónica asociados a dichas especies con ayuda de programa SQUEEZE.<sup>[244]</sup> Uno de los grupos -OMe de uno de los ésteres metílicos también presenta desorden posicional, aunque en este caso se pudo resolver aplicando factores de ocupación de 0.907(9) para los átomos etiquetados como O(6A) y C(24A). Las **figuras IV.3** y **IV.4** muestran una representación simplificada de las estructuras de los cationes **[H<sub>2</sub>dodpa-(OMe)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>** y **[H<sub>4</sub>Me<sub>2</sub>dodpa]<sup>2+</sup>**, respectivamente.



**Figura IV.3.** Vista de la estructura del catión **[H<sub>2</sub>dodpa-(OMe)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>** obtenida mediante difracción de rayos X. Los átomos de hidrógeno unidos a átomos de carbono se omiten para mayor simplicidad.





**Figura IV.4.** Vista de la estructura del catión  $[\text{H}_4\text{Me}_2\text{dodpa}]^{2+}$  obtenida mediante difracción de rayos X. Los átomos de hidrógeno unidos a átomos de carbono se omiten para mayor simplicidad.

Los cationes  $[\text{H}_4\text{Me}_2\text{dodpa}]^{2+}$  y  $[\text{H}_2\text{dodpa}(\text{OMe})_2]^{2+}$  muestran una disposición *sin* de las cadenas colgantes, con los brazos orientados hacia la misma cara del macrociclo. Esta conformación parece estar impuesta por la presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares, que implican a los átomos de nitrógeno de las unidades piridina [N(1) y N(6)] y a dos nitrógenos del macrociclo que se encuentran protonados [N(3) y N(5)]. Los datos de distancias y ángulos que caracterizan las interacciones de enlace de hidrógeno se recogen en la **tabla IV.4**. Los ángulos D-H $\cdots$ A (donde D y A representan, respectivamente, los grupos dadores y aceptores de enlace de hidrógeno), toman valores que se desvían considerablemente del valor ideal de  $180^\circ$  (los enlaces de hidrógeno muy fuertes presentan ángulos en el intervalo  $175\text{-}180^\circ$ ).<sup>[269]</sup> Por su parte, las distancias  $d(\text{H}\cdots\text{A})$  caen en el intervalo característico de los enlaces de hidrógeno débiles ( $2,0\text{-}3,0 \text{ \AA}$ ), si bien las distancias  $d(\text{D}\cdots\text{A})$  sugieren interacciones moderadamente fuertes. En consecuencia, las interacciones de enlace de hidrógeno intramolecular

observadas para estos sistemas se pueden clasificar como de fortaleza media a débil, siendo ligeramente más fuertes en el catión  $[\text{H}_4\text{Me}_2\text{dodpa}]^{2+}$ .

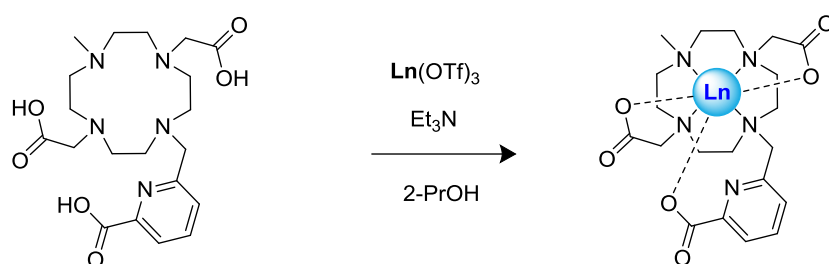
**Tabla IV.4.** Interacciones de enlace de hidrógeno intramolecular presentes en las estructuras cristalinas de los cationes  $[\text{H}_2\text{dodpa}-(\text{OMe})_2]^{2+}$  y  $[\text{H}_4\text{Me}_2\text{dodpa}]^{2+}$ .

		$[\text{H}_2\text{dodpa}-(\text{OMe})_2]^{2+}$	$[\text{H}_4\text{Me}_2\text{dodpa}]^{2+}$
N(3)-H(3)⋯N(1)	d(D-H) / Å	0,99	0,79
	d(H⋯A) / Å	2,33	2,42
	d(D⋯A) / Å	3,018(4)	3,100(3)
	<(DHA) / °	125,8	144,7
N(5)-H(5)⋯N(6)	d(D-H) / Å	0,99	0,90
	d(H⋯A) / Å	2,34	2,31
	d(D⋯A) / Å	3,046(4)	3,050(3)
	<(DHA) / °	127,4	139,8

---

## IV.2. SÍNTESIS Y DETERMINACIÓN ESTRUCTURAL DE LOS COMPLEJOS

### IV.2.1. Síntesis de los Complejos del Ligando 1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa



1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa

[Ln(1,7-Medo2ampa)]

Ln = La, Eu, Gd, Tb, Yb, Lu

**Esquema IV.6.** Síntesis de los complejos [Ln(1,7-Medo2ampa)].

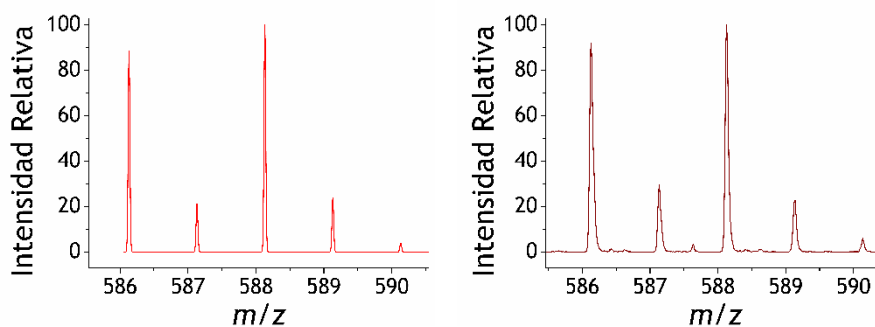
El procedimiento sintético seguido para la preparación de los complejos con el ligando 1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa se describe en detalle en la **sección III.3.1.a** y se resume en el **esquema IV.6**. Puesto que se trata de complejos neutros, se decidió convertir el ligando previamente aislado como clorhidrato en su análogo con trifluoroacetato y utilizar las sales de trifluorometanosulfato (triflato de lantánidos), ya que todas estas sales son más fáciles de eliminar dada su mayor solubilidad en disolventes orgánicos, tales como el tetrahidrofurano o el cloroformo, en los que los correspondientes complejos no son solubles. La reacción del ligando 1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa en su forma de trifluoroacetato con los triflato de los lantánidos en 2-propanol en presencia de un exceso de trietilamina, dio lugar a la formación de compuestos de fórmula [Ln(1,7-Medo2ampa)·H<sub>2</sub>O] (Ln = La, Eu, Gd, Tb, Yb o Lu) en rendimientos del 85 al 90 %. Los espectros

de masas de alta resolución (HR-ESI<sup>+</sup>-MS) muestran picos debidos a los fragmentos [Ln(**Medo2ampa**)+H]<sup>+</sup>, lo que confirma la formación de los compuestos deseados (*tabla IV.5*).

**Tabla IV.5.** Principales picos (*m/z*) en los espectros de masas de alta resolución (HR-ESI<sup>+</sup>-MS) de los complejos de **1,7-H<sub>2</sub>Medo2ampa**.

Compuesto	Experimental	Teórico
[La( <b>1,7-Medo2ampa</b> )+H] <sup>+</sup>	574,1161	574,1176
[Eu( <b>1,7-Medo2ampa</b> )+H] <sup>+</sup>	588,1308	588,1325
[Gd( <b>1,7-Medo2ampa</b> )+H] <sup>+</sup>	593,1357	593,1353
[Tb( <b>1,7-Medo2ampa</b> )+H] <sup>+</sup>	594,1360	594,1366
[Yb( <b>1,7-Medo2ampa</b> )+H] <sup>+</sup>	609,1490	609,1501
[Lu( <b>1,7-Medo2ampa</b> )+H] <sup>+</sup>	610,1506	610,1520

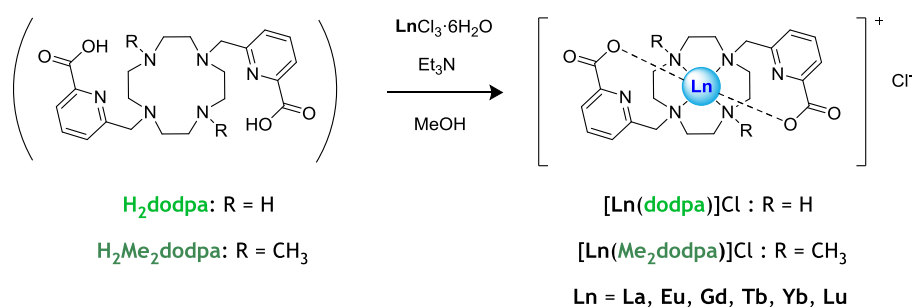
En la *figura IV.5* se muestran las distribuciones isotópicas calculadas y observadas para el fragmento [Eu(**1,7-Medo2ampa**)+H]<sup>+</sup> obtenidas a través de la simulación en el programa *Molecular Weight Calculator* y mediante la técnica electrospray en modo positivo (ESI<sup>+</sup>) de alta resolución, respectivamente.



**Figura IV.5.** Distribuciones isotópicas calculadas (*izquierda*) y observadas (*derecha*) para el fragmento [Eu(**1,7-Medo2ampa**)+H]<sup>+</sup>.

Por su parte, en los espectros de infrarrojo de los complejos, registrados mediante la técnica de ATR, se puede observar un desplazamiento de la banda característica de los grupos carbonilo del ligando libre, que aparece como una banda ancha a unos  $1590\text{ cm}^{-1}$  en los complejos y a  $1738\text{ cm}^{-1}$  en el ligando libre. Esto supone un desplazamiento de unos  $150\text{ cm}^{-1}$  hacia números de onda menores, lo que sólo se puede explicar por la coordinación del grupo carbonilo al ion metálico y que confirma la formación de los correspondientes complejos. Se han observado desplazamientos similares, aunque de magnitud inferior ( $\sim 115\text{ cm}^{-1}$ ), para complejos de  $\text{Fe}^{\text{III}}$  con el ligando poliaminocarboxilato  $\text{aedt}^{4-}$ .<sup>[270]</sup>

#### IV.2.2. Síntesis de los Complejos de $\text{H}_2\text{dodpa}$ y $\text{H}_2\text{Me}_2\text{dodpa}$

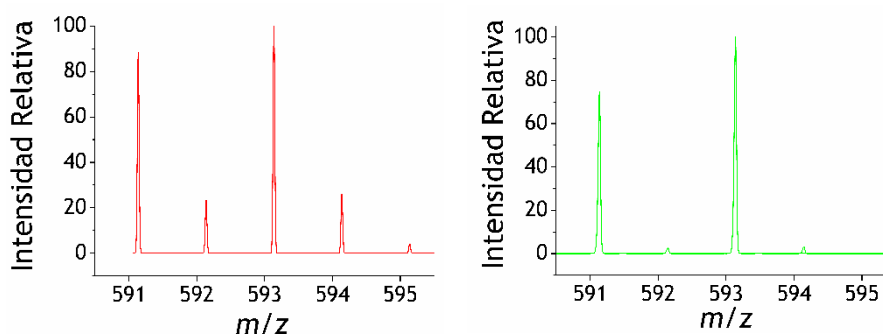


**Esquema IV.7.** Síntesis de los complejos  $[\text{Ln}(\text{dodpa})]\text{Cl}$  y  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})]\text{Cl}$ .

En las *secciones III.3.1.b* y *III.3.1.c*, se describe en detalle el procedimiento sintético seguido para la preparación de los complejos con los ligandos  $\text{H}_2\text{dodpa}$  y  $\text{H}_2\text{Me}_2\text{dodpa}$ , que se resume en el *esquema IV.7*. La reacción de los ligandos  $\text{H}_2\text{dodpa}$  y  $\text{H}_2\text{Me}_2\text{dodpa}$ , en su forma de clorhidrato, con los cloruros hexahidratados de los lantánidos en metanol y en presencia de un exceso de trietilamina dio lugar a la formación de compuestos de fórmula  $[\text{Ln}(\text{L})]\text{Cl} \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (L =  $\text{dodpa}$  o  $\text{Me}_2\text{dodpa}$ , Ln = La, Eu, Gd, Tb, Yb o

Lu y  $n = 0 - 3$ ). Los datos de análisis elemental (véanse las secciones III.3.1.b y III.3.1.c) indican que los compuestos obtenidos contienen una cierta cantidad del cloruro de lantánido (entre el 5 y el 30 % para los complejos de  $\text{dodpa}^{2-}$  y entre el 10 y el 25 %, para los de  $\text{Me}_2\text{dodpa}^{2-}$ ), de tal manera que se pueden formular como  $[\text{Ln}(\text{L})]\text{Cl}\cdot n\text{H}_2\text{O}\cdot m\text{LnCl}_3$ , con  $m = 0.07-0.75$ . La eliminación del exceso de sal metálica resultó difícil debido a las propiedades de solubilidad similares de los complejos y los cloruros de lantánidos. En cualquier caso, este exceso de sal metálica no interfiere en la mayor parte de los estudios de caracterización llevados a cabo. En aquellos casos en los que la presencia de sal metálica en exceso es problemática, como por ejemplo en las medidas de relajatividad y RMN de  $^{17}\text{O}$ , se precipitó la sal metálica en forma de hidróxido, elevando para ello el pH de las correspondientes disoluciones acuosas con una disolución acuosa de hidróxido sódico.

Los compuestos de fórmula  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})]\text{Cl}$  se aislaron con unos rendimientos del 76 al 95 %, mientras que para los complejos de fórmula  $[\text{Ln}(\text{dodpa})]\text{Cl}\cdot n\text{H}_2\text{O}$ , los rendimientos fueron menores. Los espectros de masas de alta resolución (HR-ESI<sup>+</sup>-MS) muestran picos debidos a los fragmentos  $[\text{Ln}(\text{L})]^+$ , en los que se puede observar la distribución isotópica del metal (figuras IV.6 y IV.7), lo que confirma la formación de los compuestos deseados (tabla IV.6).



**Figura IV.6.** Distribuciones isotópicas calculadas (izquierda) y observadas (derecha) para el fragmento  $[\text{Eu}(\text{dodpa})]^+$ .

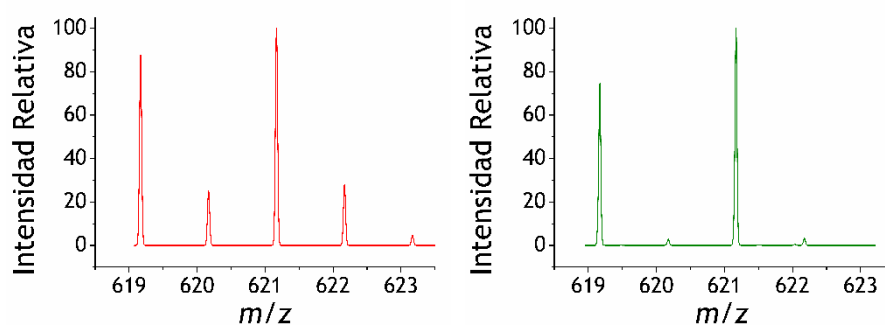


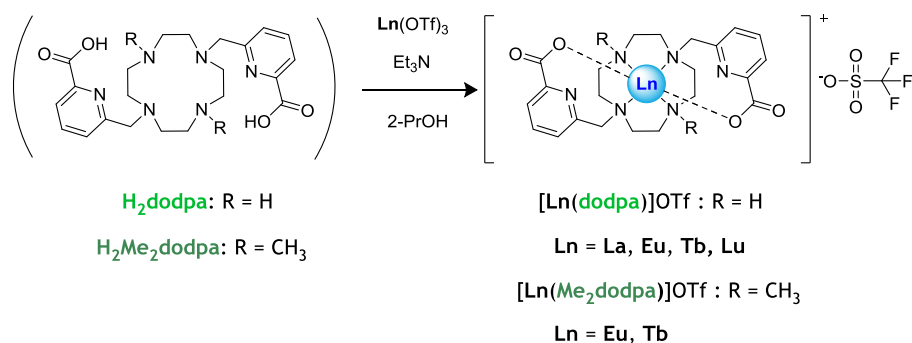
Figura IV.7. Distribuciones isotópicas calculadas (izquierda) y observadas (derecha) para el fragmento  $[\text{Eu}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ .

Tabla IV.6. Principales picos ( $m/z$ ) en los espectros de masas de alta resolución (HR-ESI<sup>+</sup>-MS) de los complejos de  $\text{H}_2\text{dodpa}$  y  $\text{H}_2\text{Me}_2\text{dodpa}$ .

Compuesto	Experimental	Teórico
$[\text{La}(\text{dodpa})]^+$	579,1226	579,1230
$[\text{Eu}(\text{dodpa})]^+$	593,1371	593,1379
$[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$	598,1411	598,1408
$[\text{Tb}(\text{dodpa})]^+$	599,1420	599,1420
$[\text{Yb}(\text{dodpa})]^+$	614,1564	614,1555
$[\text{Lu}(\text{dodpa})]^+$	614,1576	614,1574
$[\text{La}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$	607,1535	607,1543
$[\text{Eu}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$	621,1696	621,1692
$[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$	626,1724	626,1721
$[\text{Tb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$	627,1732	627,1733
$[\text{Yb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$	642,1872	642,1868
$[\text{Lu}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$	643,1871	643,1887

Por su parte, la espectroscopia infrarroja confirma la coordinación de los grupos picolinato al ion lantánido. El espectro infrarrojo del ligando  $\text{H}_2\text{dodpa}$  presenta una banda debida a los grupos carbonilo de las cadenas

colgantes a  $1633\text{ cm}^{-1}$ , que se desdobra en los complejos en dos o tres bandas que aparecen en el intervalo  $1583\text{-}1654\text{ cm}^{-1}$ . En el caso de los complejos de  $\text{H}_2\text{Me}_2\text{dodpa}$ , el espectro del ligando libre presenta una banda debido al grupo carboxilato a  $1730\text{ cm}^{-1}$ , que desdobra en dos bandas a unos  $1660$  y  $1600\text{ cm}^{-1}$  en los complejos.



**Esquema IV.8.** Síntesis de los complejos  $[\text{Ln}(\text{dodpa})](\text{OTf})$  y  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})](\text{OTf})$ .

A la vista de la presencia de exceso de sal metálica en las muestras de los complejos, se decidió convertir el ligando inicialmente aislado como clorhidrato en su análogo con trifluoroacetato, con objeto de preparar los complejos utilizando los triflatos de los lantánidos (*esquema IV.8*). Para ello, se realizaron numerosos lavados con ácido trifluoroacético hasta que la prueba con nitrato de plata dio negativo. Tanto las sales de trifluoroacetato como de triflato de los lantánidos son solubles en tetrahidrofurano, mientras que los complejos no lo son. De esta manera, el exceso de sal metálica puede eliminarse mediante abundantes lavados con este disolvente. Los datos analíticos (*tabla IV.7*) confirman la formación de los compuestos deseados con fórmula  $[\text{Ln}(\text{L})](\text{OTf})$  (L =  $\text{dodpa}$  o  $\text{Me}_2\text{dodpa}$ ) con rendimientos del 71-75% ( $\text{dodpa}$ ) y 92-96% ( $\text{Me}_2\text{dodpa}$ ). El cambio de contraión modifica dramáticamente las propiedades de solubilidad de los complejos, ya que los triflatos desafortunadamente son insolubles en agua



a las concentraciones necesarias para realizar estudios de RMN (del orden de 1-30 mM).

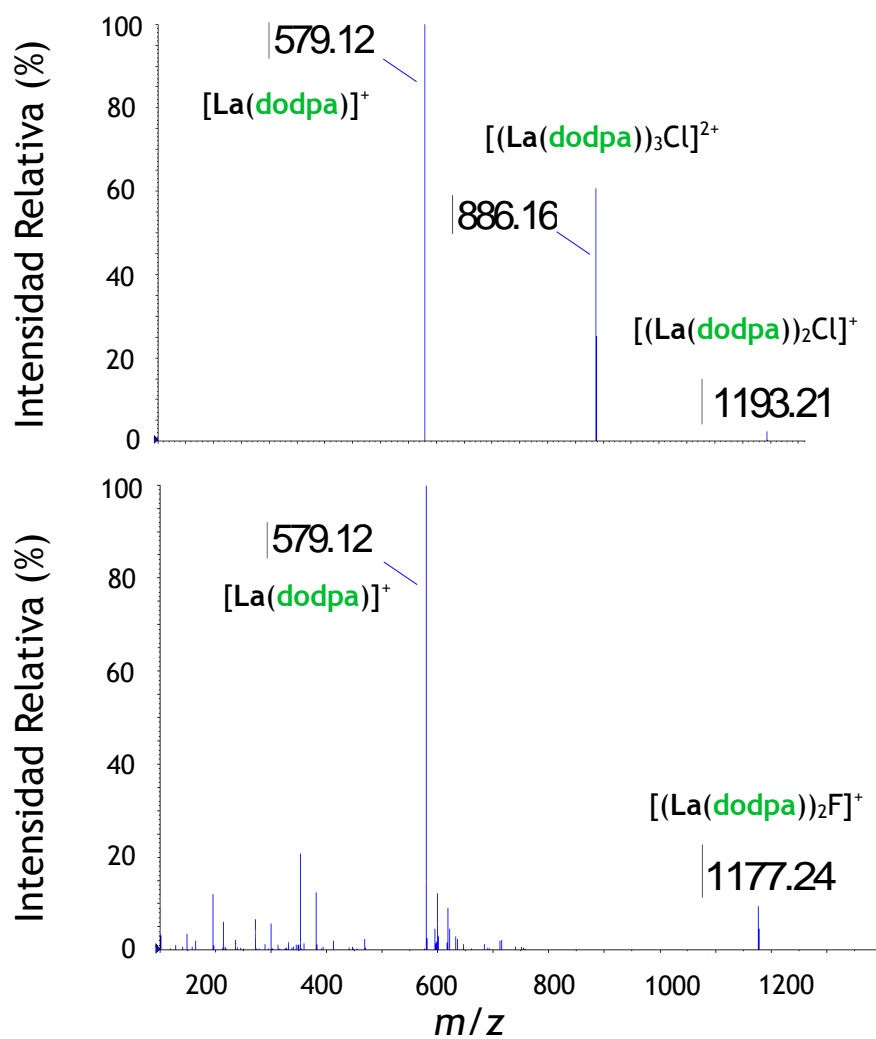
**Tabla IV.7.** Datos analíticos de los complejos.<sup>[a]</sup>

Complejo	% C	% H	% N
[La(dodpa)](OTf)	37,66 (37,92)	3,81 (3,87)	11,37 (11,54)
[Eu(dodpa)](OTf)	37,22 (37,25)	3,93 (3,81)	11,14 (11,33)
[Tb(dodpa)](OTf)	36,65 (36,91)	3,60 (3,77)	10,94 (11,23)
[Lu(dodpa)](OTf)	36,04 (36,13)	3,57 (3,69)	11,78 (10,99)
[Eu(Me <sub>2</sub> dodpa)](OTf)	38,84 (39,02)	4,04 (4,19)	10,80 (10,92)
[Tb(Me <sub>2</sub> dodpa)](OTf)	38,52 (38,67)	4,04 (4,15)	10,62 (10,82)

<sup>[a]</sup> Los valores teóricos se indican entre paréntesis.

Mención especial merecen los complejos [La(dodpa)](OTf) y [La(dodpa)]Cl, en los que sus espectros de masas obtenidos mediante la técnica electrospray en modo positivo ( $ESI^+$ ) proporcionan evidencia de la presencia de agregados en disolución. Así, el espectro de masas del complejo [La(dodpa)]Cl presenta un pico a  $m/z = 886,16$  que se corresponde con la unidad trimérica  $[(La(dodpa))_3Cl]^{2+}$ , así como un pico de menor intensidad a  $m/z = 1193,21$  debido a la entidad dimérica  $[(La(dodpa))_2Cl]^+$ , junto con el pico asignable al complejo  $[La(dodpa)]^+$  a  $m/z = 579,12$  (véase la **figura IV.8**). Por su parte, el análogo con triflato presenta también el pico a  $m/z 579,12$ , junto con un pico a  $m/z 1177,24$  que se puede asignar a la especie dimérica  $[(La(dodpa))_2F]^+$ , mientras que no se observa pico debido a la entidad trimérica. Estos datos proporcionan evidencias que apuntan a una agregación de los complejos en disolución, hecho que se confirma mediante los estudios de RMN y DFT (véase **sección IV.5.1**). La presencia de un anión fluoruro en la entidad  $[(La(dodpa))_2F]^+$  sólo puede explicarse por la existencia de cierta cantidad de este ion en la muestra analizada, presumiblemente procedente de la descomposición del

trifluoroacetato. La presencia del anión fluoruro hace desaparecer completamente el pico debido a la unidad trimérica, presumiblemente debido a la formación de un puente lineal La-F-La que proporciona una estructura dimérica muy estable.<sup>[271,272]</sup>



**Figura IV.8.** Comparación de los espectros de masas ( $ESI^+$ ) de los complejos [La(dodpa)]Cl (arriba) y [La(dodpa)](OTf) (abajo).

### IV.3. CARACTERIZACIÓN POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL

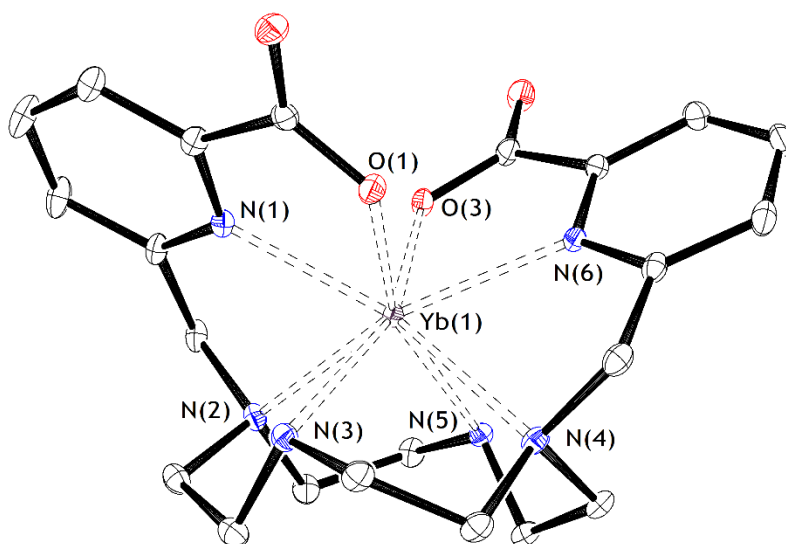
La difracción de rayos X de monocristal es una técnica muy informativa para la caracterización de especies moleculares en estado sólido ya que permite conocer la posición relativa de los átomos más pesados que el hidrógeno y, con ello, las distancias y ángulos de enlace en las moléculas. La precisión de estos valores depende en gran medida de la calidad del cristal y una de sus principales limitaciones viene de la obtención de monocristales de tamaño adecuado.

En el caso particular de los compuestos de coordinación, la caracterización por difracción de rayos X de monocristal permite determinar con casi total exactitud la naturaleza de los átomos dadores implicados en la esfera de coordinación del ion metálico, así como el poliedro de coordinación al que dan lugar. Además, cuando los ligandos que forman parte del complejo son especies orgánicas con diferentes posibilidades conformacionales, tales como los ejemplos que nos ocupan en la presente **Tesis Doctoral**, esta técnica permite determinar con claridad la conformación adoptada por el ligando en el complejo. Las estructuras en estado sólido de los complejos metálicos obtenidas de la cristalografía de rayos X son a menudo útiles también para comprender las correspondientes estructuras en disolución, aunque, en algunos casos, las estructuras en estado sólido no se corresponden con las estructuras en disolución debido, entre otros, a los efectos de empaquetamiento cristalino que operan en sólidos.

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 de los complejos metálicos aislados. Se obtuvieron entonces cristales aptos para su estudio a través de

la difracción de rayos X de monocristal para los complejos [Yb(dodpa)](PF<sub>6</sub>)·H<sub>2</sub>O y [Ln(Me<sub>2</sub>dodpa)](PF<sub>6</sub>)·2H<sub>2</sub>O (Ln = Eu, Yb o Lu).

Los monocristales de fórmula [Yb(dodpa)](PF<sub>6</sub>)·H<sub>2</sub>O se obtuvieron por adición de un exceso de hexafluorofosfato potásico a una disolución acuosa del complejo [Yb(dodpa)]Cl. El cristal contiene el catión [Yb(dodpa)]<sup>+</sup>, un anión hexafluorofosfato y una molécula de agua sin coordinar. El anión hexafluorofosfato no coordinado muestra un desorden posicional, que se resolvió aplicando factores ocupacionales de 0,738(6) para los átomos de F marcados con A. La molécula de agua se encuentra interaccionando mediante enlace de hidrógeno con uno de los oxígenos de un grupo carboxilato que no coordinan al ion metálico [O(1W)-H(1W)···O(4) 1,863 Å; O(1W)···O(4) 2,816 Å, O(1W)-H(1W)···O(4) 165.7°]. La **figura IV.9** muestra una representación del catión complejo, cuyas distancias de enlace en el entorno de coordinación del metal se recogen en la **tabla IV.8**.



**Figura IV.9.** Estructura cristalina de rayos X del catión [Yb(dodpa)]<sup>+</sup> con la numeración de los átomos dadores. Los átomos de hidrógeno se omiten por simplicidad. Los elipsoides de la representación ORTEP han sido trazados utilizando un nivel de probabilidad del 30 %.

**Tabla IV.8.** Distancias de enlace (Å) en el entorno de coordinación del metal en el complejo [Yb(dodpa)](PF<sub>6</sub>)·H<sub>2</sub>O.<sup>[a]</sup>

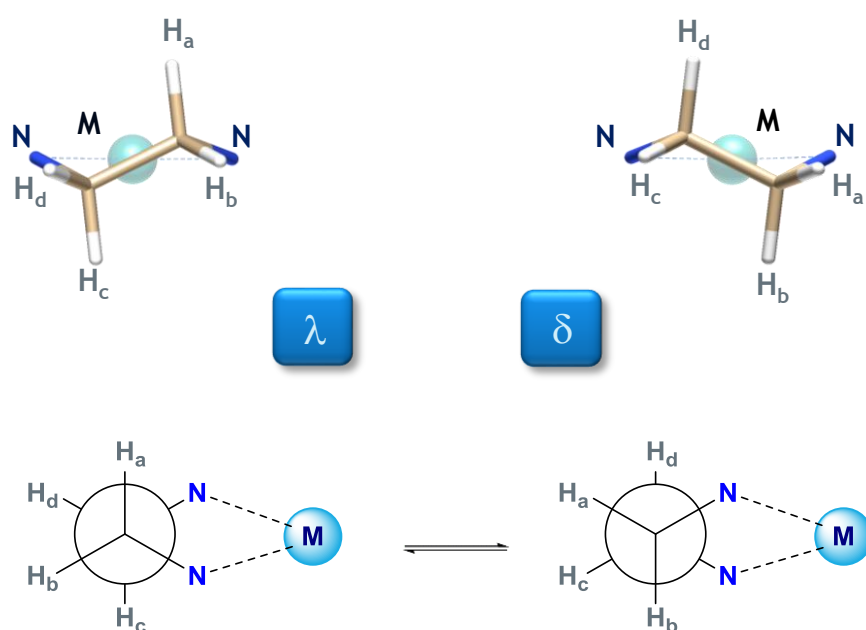
[Yb(dodpa)](PF <sub>6</sub> )·H <sub>2</sub> O			
Yb(1)-O(1)	2.242(3)	Yb(1)-N(5)	2.429(3)
Yb(1)-O(3)	2.247(3)	Yb(1)-N(3)	2.430(3)
Yb(1)-N(1)	2.359(3)	Yb(1)-N(2)	2.520(3)
Yb(1)-N(6)	2.368(3)	Yb(1)-N(4)	2.535(3)

<sup>[a]</sup> Ver **figura IV.9** para el etiquetado de los átomos.

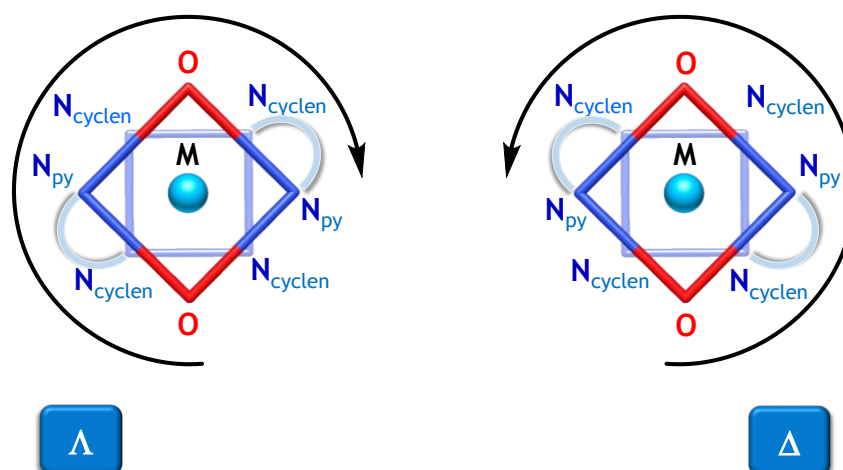
El catión [Yb(dodpa)]<sup>+</sup> muestra una simetría C<sub>2</sub> ligeramente distorsionada, en la que el eje de simetría es perpendicular al pseudoplano descrito por los cuatro átomos dadores del fragmento macrocíclico y que contiene al ion Yb<sup>III</sup>. El ion metálico está directamente enlazado a los ocho átomos dadores del ligando, que se encuentra en una conformación *syn*, con los brazos colgantes colocados hacia el mismo lado de la unidad macrocíclica. La distancia entre el ion Yb<sup>III</sup> y los átomos de nitrógeno pivotes [N(2) y N(4)] es aproximadamente 0,1 Å mayor que las distancias Yb(1)-N(5) e Yb(1)-N(3). Las distancias entre el ion lantánido y los átomos de nitrógeno del fragmento del cyclen son aproximadamente 0,08-0,18 Å más cortas que las observadas para [Lu(dota)]<sup>-</sup>,<sup>[273]</sup> lo que indica que el enlace de la unidad de cyclen al ion metálico en [Yb(dodpa)]<sup>+</sup> es más fuerte que en [Lu(dota)]<sup>-</sup>. Las distancias entre el lantánido y los átomos dadores del picolinato son aproximadamente 0,03-0,09 Å más cortas que las encontradas para un complejo de Lu<sup>III</sup> octacoordinado con fragmentos picolinato.<sup>[274]</sup>

Como se describe en detalle para los complejos de Ln<sup>III</sup> con ligandos basados en cyclen en la bibliografía,<sup>[275]</sup> la conformación *syn* del ligando en los complejos [Ln(dodpa)]<sup>+</sup> implica la existencia de dos helicidades, una debida al fragmento macrocíclico y otra, asociada con la disposición de los brazos colgantes.<sup>[276,277]</sup> El estudio de los datos cristalinos indica la presencia de dos enantiómeros Δ(δδδδ) y Λ(λλλλ) que co-cristalizan en las mismas

cantidades (racemato). En esta nomenclatura, los símbolos que preceden a los paréntesis ( $\Delta$  o  $\Lambda$ ) hacen referencia a la orientación de las cadenas colgantes del macrociclo, mientras que los símbolos  $\delta$  y  $\lambda$  hacen referencia a las conformaciones de los cuatro anillos quelato de cinco miembros que se forman debido a la coordinación de la unidad macrocíclica al ion metálico (*figuras IV.10 y IV.11*). Estos cuatro anillos quelato presentan la misma helicidad, tal y como se observa normalmente para complejos de los lantánidos con ligandos derivados de cyclen.<sup>[278]</sup>



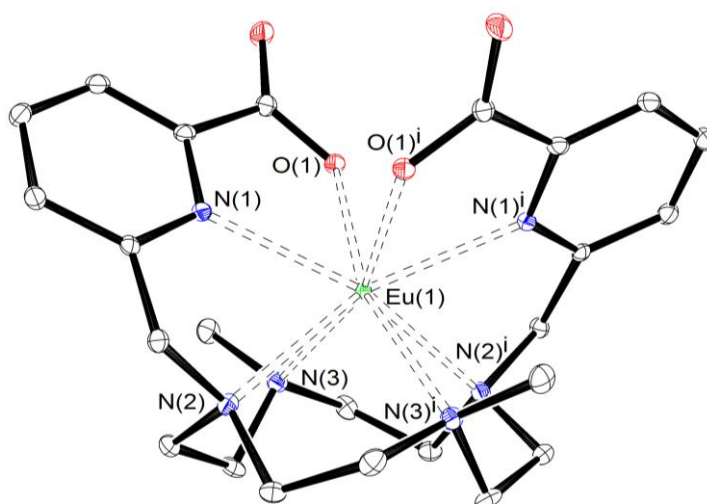
**Figura IV.10.** Posibles conformaciones de los quelatos de cinco miembros que se forman debido a la coordinación de la unidad macrocíclica al ion metálico (M).



**Figura IV.11.** Quiralidad asociada a la orientación de las cadenas colgantes del macrociclo.

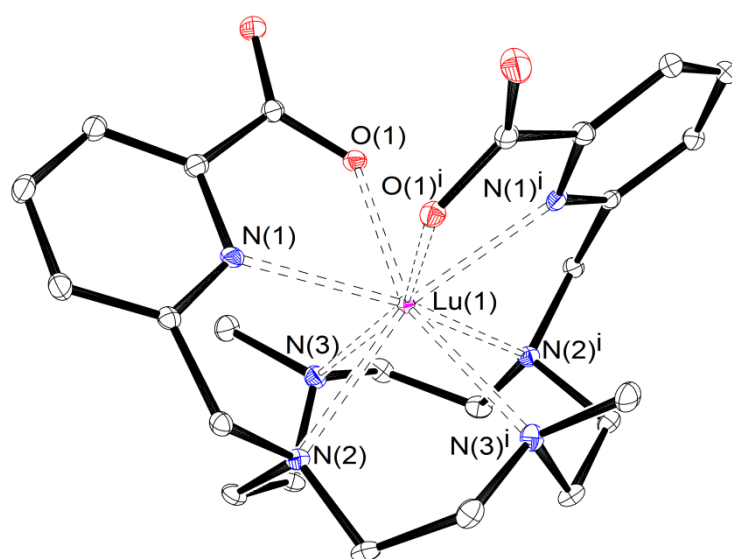
Los monocristales de fórmula  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})](\text{PF}_6)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}$ ,  $\text{Yb}$  o  $\text{Lu}$ ) también se obtuvieron tras la adición de un exceso de hexafluorofosfato potásico a una disolución acuosa de los complejos  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})]\text{Cl}$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}$ ,  $\text{Yb}$  o  $\text{Lu}$ ) y posterior evaporación de las disoluciones a temperatura ambiente. Las estructuras de los compuestos de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  y  $\text{Lu}^{\text{III}}$  son isomorfas (**figuras IV.12** y **IV.13**); ambos complejos cristalizan en el grupo espacial ortorrómbico  $\text{Pbcn}$  y su unidad asimétrica contiene media unidad de  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  y de  $\text{PF}_6^-$ , y una molécula de agua. Las dos moléculas de agua sin coordinar presentes en la estructura cristalina están implicadas en una interacción por enlace de hidrógeno con los átomos de oxígeno de los grupos carboxilato O(1) [ $\text{Eu}$ :  $\text{O}(1\text{W})\cdots\text{O}(1)$  2,85(3) Å,  $\text{H}(11\text{W})\cdots\text{O}(1)$  1,97(5) Å,  $\text{O}(1\text{W})\text{-H}(11\text{W})\cdots\text{O}(1)$  160(4)°;  $\text{Lu}$ :  $\text{O}(1\text{W})\cdots\text{O}(1)$  2,838(4) Å,  $\text{H}(11\text{W})\cdots\text{O}(1)$  2,05(6) Å,  $\text{O}(1\text{W})\text{-H}(11\text{W})\cdots\text{O}(1)$  164(5)°]. Por su parte, los cristales del análogo de  $\text{Yb}^{\text{III}}$  presentan un fuerte desorden que sólo puede resolverse suponiendo que los dos estereoisómeros del complejo cristalizan en la misma posición y en el grupo espacial

monoclínico C2/c, conteniendo la unidad asimétrica dos medias unidades  $[\text{Yb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ , dos moléculas de agua y dos medias unidades de  $\text{PF}_6^-$  (figura IV.14). Las otras dos medias unidades de complejo  $[\text{Yb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  se generan por simetría, lo que proporciona dos entidades complejas  $[\text{Yb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  que comparten el mismo ion central y corresponden a los isómeros ópticos  $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$  y  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ . El hecho de que los dos enantiómeros cristalicen en la misma posición con un factor de ocupación de 0,5 cada uno hace que algunas de las distancias de enlace (tabla IV.9) posean desviaciones estándar considerablemente mayores que las encontradas para los complejos de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  y  $\text{Lu}^{\text{III}}$ . Por su parte, en los complejos de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  y  $\text{Lu}^{\text{III}}$ , los enantiómeros  $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$  y  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$  co-cristalizan en la misma cantidad (racemato), de manera análoga a lo que se observa para  $[\text{Yb}(\text{dodpa})]^+$ .

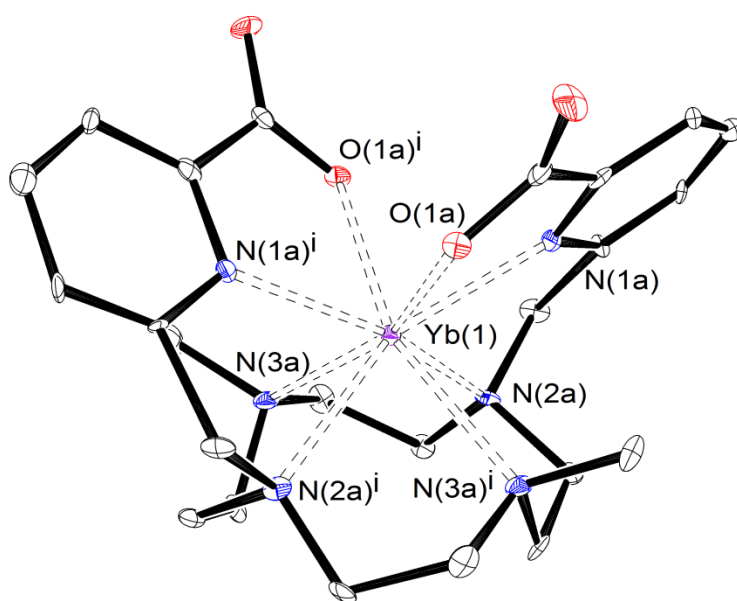


**Figura IV. 12.** Estructura cristalina de rayos X del catión  $[\text{Eu}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  con etiquetado de átomos. Los átomos de hidrógeno se omiten por simplicidad. Los elipsoides de la representación *ORTEP* han sido trazados utilizando un nivel de probabilidad del 30 %.





**Figura IV.13.** Estructuras cristalinas de rayos X de los cationes  $[\text{Eu}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{Lu}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  con etiquetado de átomos. Los átomos de hidrógeno se omiten por simplicidad. Los elipsoides de la representación *ORTEP* han sido trazados utilizando un nivel de probabilidad del 30 %.



**Figura IV.14.** Estructura cristalina de rayos X del catión  $[\text{Yb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  con etiquetado de átomos. Los átomos de hidrógeno se omiten por simplicidad. Los elipsoides de la representación *ORTEP* han sido trazados utilizando un nivel de probabilidad del 30 %.

**Tabla IV.9.** Distancias de enlace (Å) en el entorno de coordinación del metal en los complejos [Ln(Me<sub>2</sub>dodpa)](PF<sub>6</sub>)·H<sub>2</sub>O (Ln = Eu, Yb o Lu).

	Eu	Yb	Lu
Ln(1)-O(1)	2,3246(16)	2,27(2)	2,236(2)
Ln(1)-N(1)	2,471(2)	2,384(6)	2,380(2)
Ln(1)-N(2)	2,595(2)	2,521(8)	2,517(3)
Ln(1)-N(3)	2,593(2)	2,514(9)	2,522(2)

Los tres complejos [Ln(Me<sub>2</sub>dodpa)]<sup>+</sup> (Ln = Eu, Yb o Lu) poseen una simetría C<sub>2</sub> impuesta cristalográficamente, en la que el eje de simetría es perpendicular al plano de mínimos cuadrados definido por los átomos de nitrógeno de la unidad de cyclen y que contiene al ion Ln<sup>III</sup>. Como es de esperar, las distancias entre los iones metálicos y los átomos dadores del ligando decrece al avanzar en la serie de los lantánidos, de Eu<sup>III</sup> a Lu<sup>III</sup>, como consecuencia de la contracción lantánida,<sup>[279]</sup> lo que también da lugar a una ligera disminución de los parámetros de la celda cristalina:  $a = 13,5742(6)$  Å,  $b = 15,9896(8)$  Å y  $c = 13,6143(6)$  Å para el compuesto de Eu<sup>III</sup>;  $a = 13,5298(5)$  Å,  $b = 15,8653(8)$  Å y  $c = 13,5839(5)$  Å para el compuesto de Lu<sup>III</sup>. Los iones metálicos están directamente enlazados a los ocho átomos dadores del ligando, que adopta una conformación *syn* con los dos brazos colgantes dispuestos del mismo lado de la unidad macrocíclica. Las distancias entre el ion Ln<sup>III</sup> y los átomos de nitrógeno de la unidad de cyclen son aproximadamente 0,12 Å más largas que las distancias Ln(1)-N(1). Las distancias entre el ion Lu<sup>III</sup> y los átomos de nitrógeno del fragmento de cyclen son aproximadamente 0,09 Å más cortas que las observadas para [Lu(dota)]<sup>+</sup>,<sup>[273]</sup> lo que apunta a un enlace más fuerte entre la unidad de cyclen y el ion metálico.

La comparación de las estructuras cristalinas de los complejos [Yb(Me<sub>2</sub>dodpa)]<sup>+</sup> y [Yb(dodpa)]<sup>+</sup> permite apreciar que la presencia de los grupos metilo introduce congestión estérica en la proximidad de los grupos

picolinato, lo que resulta en un ángulo O(1)-Yb(1)-O(3) en [Yb(dodpa)]<sup>+</sup> [100,21(11)°] considerablemente más abierto que el ángulo O(1a)-Yb(1)-O(1a)<sup>i</sup> [89,2(11)°] en [Yb(Me<sub>2</sub>dodpa)]<sup>+</sup>. Esto permite razonar el diferente valor de  $q$  encontrado en ambos sistemas que se discute en la **sección IV.4**.

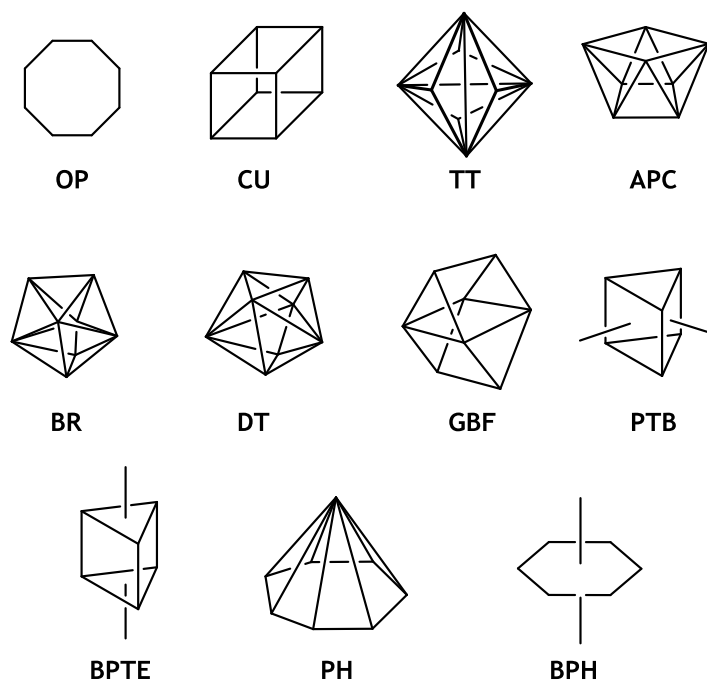
El análisis de los poliedros de coordinación alrededor de los iones metálicos en los complejos de **dodpa**<sup>2-</sup> y **Me<sub>2</sub>dodpa**<sup>2-</sup> no es una tarea fácil, dado el número de coordinación elevado que presenta el ion central y la amplia gama de poliedros ideales con ocho vértices. Además, un determinado compuesto puede presentar un entorno de coordinación que se puede asignar a más de un poliedro de referencia. Para superar estas dificultades, el grupo del profesor Santiago Álvarez, de la *Universitat de Barcelona*, ha desarrollado el programa informático *SHAPE*,<sup>[280]</sup> que permite el análisis cuantitativo de los diferentes poliedros de coordinación para números de coordinación de entre 4 y 10. Este programa utiliza las denominadas medidas de forma (*shape measures*) para evaluar numéricamente la desviación de un poliedro con respecto a la estructura ideal de referencia. Esta desviación viene dada por una medida de forma  $S_Q(P)$  que se define en la **ecuación IV.1**:

$$S_Q(P) = \min \frac{\sum_{i=1}^N |Q_i - P_i|^2}{\sum_{i=1}^N |Q_i - Q_0|^2} \quad \text{Ecuación IV.1}$$

donde  $N$  es el número de átomos que definen el poliedro (en el presente caso, 9, ya que se incluye el átomo central),  $Q_i$  son sus vectores de posición,  $P_i$  son los vectores de posición de los correspondientes vértices en el poliedro de referencia y  $Q_0$  es el vector de posición del centro geométrico en la estructura problema. Con esta definición, un valor de  $S_Q(P) = 0$  corresponde con una estructura  $Q$  en perfecto acuerdo con el poliedro de referencia  $P$ , siendo el valor máximo que puede alcanzar  $S_Q(P)$  de 100.

El primer paso para el análisis del poliedro de coordinación es establecer los poliedros de referencia, incluyendo los polígonos planos. En

una serie de trabajos sobre diferentes números de coordinación, Álvarez y col. llegaron a la conclusión de que se deben considerar las formas ideales de los sólidos platónicos, los poliedros de Arquímedes, los prismas y antiprismas, los restantes poliedros con caras descritas por polígonos regulares que contienen entre 5 y 75 vértices (poliedros de Johnson) y los polígonos planos.<sup>[281,282]</sup> En el caso particular del índice de coordinación 8, los poliedros de referencia son los que se recogen en la **figura IV.15**, en la que también se indican las abreviaturas utilizadas para cada poliedro (o polígono) ideal.<sup>[283]</sup> Para los poliedros prisma trigonal biaumentado (**PTB**) y bipirámide trigonal elongada (**BPTE**) es conveniente utilizar dos versiones de cada uno de ellos como poliedros de referencia: un poliedro no esférico de Johnson (identificado con un prefijo J-) y uno esférico, en el que todos los vértices se encuentran a la misma distancia de su centro (identificado con el prefijo s-).



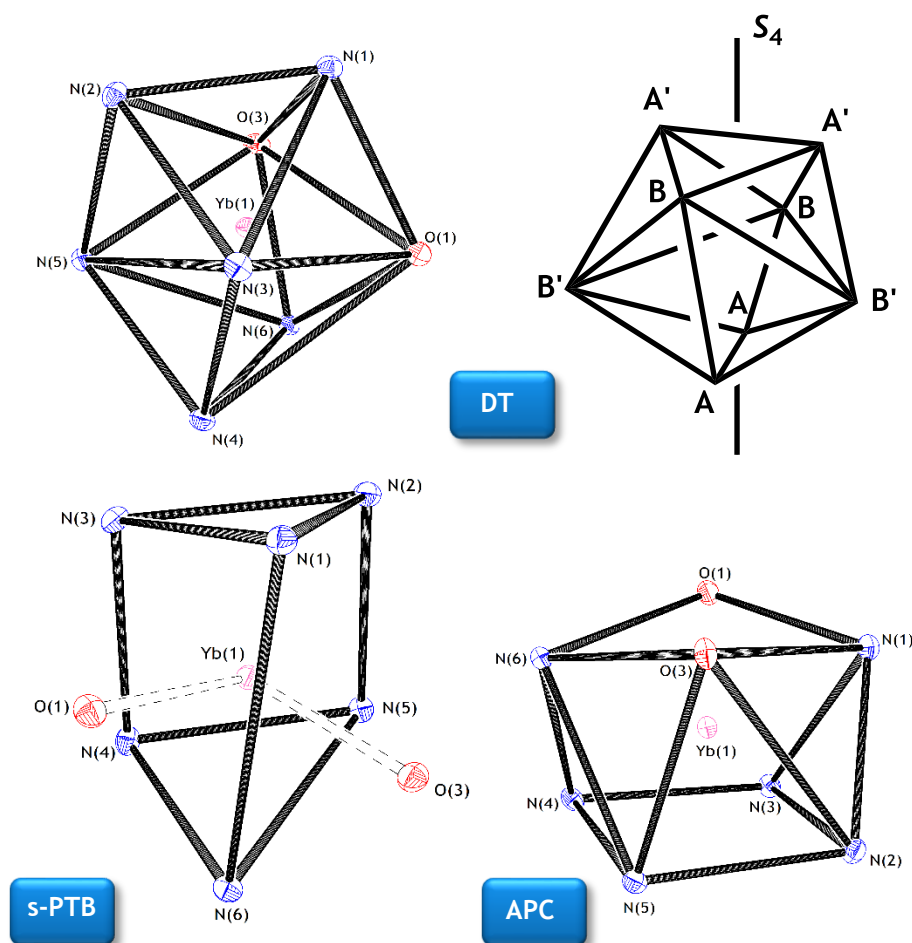
**Figura IV.15.** Poliedros ideales de referencia para el índice de coordinación 8 y las abreviaturas utilizadas para su identificación (véase la **tabla IV.10**).

**Tabla IV.10.** Medidas de forma  $S_Q(P)$  para los diferentes poliedros de coordinación en los complejos  $[\text{Yb}(\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  (Ln = Eu, Yb o Lu).

			dodpa		Me <sub>2</sub> dodpa	
			Yb	Eu	Yb	Lu
Octágono Plano	OP	$D_{8h}$	32,51	32,07	34,29	34,18
Pirámide Heptagonal	PH	$D_{7h}$	23,88	23,66	23,81	23,91
Bipirámide Hexagonal	BPH	$D_{6h}$	11,45	9,99	18,58	10,88
Cubo	CU	$O_h$	5,92	4,91	5,10	5,36
Antiprisma cuadrado	APC	$D_{4d}$	2,37	5,16	3,92	3,75
Dodecaedro triangular	DT	$D_{2d}$	1,92	2,30	1,72	1,69
Girobifastigium	GBF	$D_{2d}$	12,22	12,69	12,98	13,02
Bipirámide trigonal elongada	J-BPTE	$D_{3h}$	25,68	24,62	25,49	25,67
	s-BPTE	$D_{3h}$	22,86	19,34	21,26	21,20
Prisma trigonal biaumentado	J-PTB	$C_{2v}$	2,79	4,17	3,44	3,21
	s-PTB	$C_{2v}$	2,20	3,53	2,63	2,43
Biesfenoide romo	BR	$T_d$	4,65	5,81	5,23	5,02
Triaquistetraedro	TT	$T_d$	6,68	5,65	5,86	6,08

Los datos de la *tabla IV.10* muestran que el poliedro de coordinación alrededor de los iones lantánidos que proporciona el mejor ajuste es el dodecaedro triangular (DT), con valores  $S_Q(P)$  que oscilan entre 1,7 e 2,3. Sin embargo, el prisma trigonal biaumentado en su versión esférica (s-PTB) también proporciona valores de forma bajos, siendo algo superior el valor de  $S_Q(P)$  para  $[\text{Eu}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ . Por su parte, el antiprisma cuadrado (APC) presenta un valor de  $S_Q(P)$  bajo (2.4) para  $[\text{Yb}(\text{dodpa})]^+$ . Las desviaciones con respecto a los restantes poliedros ideales son considerablemente superiores y, por tanto, no proporcionan una descripción

adecuada del entorno de coordinación del metal en estos sistemas. Sin embargo, los valores de  $S_Q(P)$  parecidos obtenidos para los poliedros DT, s-PTB y, en el caso de  $[\text{Yb}(\text{dodpa})]^+$ , APC, muestran la dificultad de asignar un único poliedro de coordinación en estos sistemas, e ilustran la utilidad del análisis de formas para su asignación. En la **figura IV.16** se muestran estas tres posibles representaciones del poliedro de coordinación del ion metálico en  $[\text{Yb}(\text{dodpa})]^+$ , confirmándose las conclusiones obtenidas a partir del análisis numérico.



**Figura IV.16.** Tres descripciones alternativas del poliedro de coordinación del ion metálico en  $[\text{Yb}(\text{dodpa})]^+$ .

Tomando como ejemplo el complejo  $[\text{Yb}(\text{dodpa})]^+$ , el poliedro de coordinación alrededor del ion  $\text{Yb}^{\text{III}}$  puede describirse como un antiprisma cuadrado (APC) muy distorsionado comprendido entre dos pseudo planos paralelos: O(1), O(3), N(1) y N(6) definen el pseudo plano superior (con una desviación media de la planaridad de 0,211 Å), mientras que N(2), N(3), N(4) y N(5) definen el pseudo plano inferior (con una desviación media de la planaridad de 0,046 Å). El ángulo que describen estos dos planos de mínimos cuadrados es de  $0,7^\circ$ , lo que confirma que son prácticamente paralelos; el ion  $\text{Yb}^{\text{III}}$  se encuentra a 1,23 Å del plano superior y 1,41 Å del plano definido por los nitrógenos de la unidad de cyclen. La media del ángulo de torsión entre las dos caras cuadrangulares,  $\omega$ ,<sup>[284]</sup> es de  $-30,5^\circ$ , lo que muestra una distorsión importante del antiprisma cuadrado (ya que el valor ideal es de  $45^\circ$ ) hacia el antiprisma cuadrado girado (cuyo valor ideal es de  $22,5^\circ$ ) alrededor del ion metálico. Este ángulo de torsión es algo mayor que el observado para el isómero APC-G del complejo  $[\text{Tm}(\text{dota})]^-$  ( $-24,5^\circ$ ).<sup>[285]</sup>

El poliedro de coordinación en  $[\text{Yb}(\text{dodpa})]^+$  puede describirse alternativamente como un prisma trigonal biaumentado (s-PTB), en el que las caras triangulares del prisma están descritas por N(1), N(2) y N(3) (cara superior) y N(4), N(5) y N(6) (cara inferior), con los oxígenos de los carboxilatos apicando dos de las tres caras rectangulares del prisma. Sin embargo, las dos caras triangulares están lejos de ser paralelas, ya que describen un ángulo de  $29,5^\circ$ .

Por último, el poliedro de coordinación en el complejo  $[\text{Yb}(\text{dodpa})]^+$ , también puede representarse como un dodecaedro triangular (DT). Un dodecaedro de caras triangulares puede describirse<sup>[286]</sup> por los ángulos  $\theta_A$  y  $\theta_B$  y la relación ideal de las distancias M-A/M-B.  $\theta_A$  se corresponde con los ángulos descritos por los átomos dadores de tipo A (N(4) y N(6)) o A' (N(1), N(2)), el centro del poliedro y el eje de rotación impropio  $S_4$  (que bisecta los vectores descritos por los dadores A y A' (*figura IV.16*), y toman un valor ideal de  $35,2^\circ$ ; mientras que, de manera análoga, los ángulos  $\theta_B$ , están

descritos por los átomos de tipo B (N(3) y O(3)) o B' (N(5), O(1)), el centro del poliedro y el eje  $S_4$  y presentan un valor ideal de  $73,5^\circ$ . Finalmente, la relación ideal de las distancias M-A/M-B es de 1,03. Los valores de  $\theta_A$  en [Yb(dodpa)]<sup>+</sup> varían entre  $31,9$  y  $34,6^\circ$ , con un valor promedio de  $33,3^\circ$ . Por su parte, el valor promedio de M-A/M-B es de 1,05. En consecuencia, tanto  $\theta_A$  como la relación de distancias muestran una desviación pequeña con respecto a los valores ideales. Sin embargo, los ángulos  $\theta_B$  oscilan entre  $73,5$  y  $100,8^\circ$ , tomando un valor promedio de  $90,1^\circ$ , lo que representa una desviación importante ( $16,6^\circ$ ) del valor ideal.



## IV.4. DETERMINACIÓN DEL NÚMERO DE MOLÉCULAS DE AGUA COORDINADAS AL ION METÁLICO EN DISOLUCIÓN ( $q$ )

La determinación independiente del número de moléculas de agua coordinadas al ion **lantánido** en disolución ( $q$ ) es imprescindible para una determinación cuantitativa de los parámetros que gobiernan la relajatividad de un *agente de contraste* para **IRM**. Existen diversos métodos para la obtención del número de moléculas de agua de esfera interna en complejos de iones **lantánidos(III)**, aunque ninguno de ellos puede aplicarse directamente a los quelatos de **Gd<sup>III</sup>**.

Una de las técnicas utilizadas consiste en la medida de los desplazamientos de contacto de RMN de <sup>17</sup>O inducidos por los iones **lantánidos(III)** en las moléculas de agua directamente enlazadas al ion metálico. Se ha demostrado que estos valores son independientes de la estructura del complejo, pero directamente proporcionales a su número de hidratación. Por lo tanto, la comparación del desplazamiento de contacto inducido por un determinado ion **Ln<sup>III</sup>** en el complejo de interés y el observado para el correspondiente acuación, permite calcular el número de hidratación del mismo.<sup>[287]</sup> Aunque el desplazamiento de contacto podría obtenerse directamente empleando complejos de **Gd<sup>III</sup>** (puesto que la contribución dipolar es nula para este ion,  $C_j=0$ ), la anchura de las señales y los fenómenos de intercambio dificultan la medida del desplazamiento paramagnético de <sup>17</sup>O en este tipo de complejos, por lo que suele recurrirse al uso de complejos de **Dy<sup>III</sup>**, pues presentan una relación más favorable entre el desplazamiento paramagnético inducido y la anchura de pico. Para el **Dy<sup>III</sup>**, los desplazamientos de <sup>17</sup>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 <sup>17</sup>O de una disolución de complejo de **Dy<sup>III</sup>** frente a su concentración,

puede ajustarse mediante la ecuación de una recta cuya pendiente es proporcional al número de moléculas de agua de su esfera interna ( $q$ ). De tal manera que la relación de pendientes de distintos complejos de  $Dy^{III}$  proporciona la relación de sus números de hidratación. Así, se puede calcular el número de moléculas de agua coordinadas al ion metálico utilizando un complejo de referencia del que se conoce su número de hidratación (normalmente,  $[Dy(H_2O)_8]^{3+}$ ) y determinando la relación de desplazamientos (o de las pendientes) con respecto al complejo problema.

Sin embargo, el método más común para determinar el grado de hidratación de complejos de **lantánidos(III)** consiste en la medida de los *tiempos de vida de emisión de luminiscencia* ( $\tau$ ).<sup>[288]</sup> La mayoría de los iones  $Ln^{III}$  son luminiscentes, aunque algunos emiten más que otros, dependiendo de la diferencia energética entre el nivel excitado de menor energía del ion metálico y el nivel de mayor energía del estado fundamental. En general, se utilizan compuestos de  $Eu^{III}$  y  $Tb^{III}$ , ya que emiten en la región espectral del visible, tienen una diferencia de energía relativamente elevada entre el nivel que emite y el nivel fundamental y presentan tiempos de vida media del estado excitado largos (del orden del milisegundo). Dado que estos dos **lantánidos** son vecinos del  $Gd^{III}$  en la tabla periódica, sus correspondientes iones trivalentes tienen radios iónicos similares, por lo que esta técnica debería proporcionar buenas estimaciones del número de hidratación del correspondiente complejo de  $Gd^{III}$ . De forma general, los valores obtenidos por luminiscencia están en concordancia con los extraídos a partir de RMN de  $^{17}O$ .

En general, en disoluciones acuosas, los tiempos de vida media de emisión registrados son menores de lo esperado debido, fundamentalmente, a que los estados excitados son sensibles a procesos de desactivación no radiativos (por transferencia de energía vibracional), fundamentalmente debidos al acoplamiento con los osciladores O-H del agua;<sup>[82]</sup> aunque los modos vibracionales del ligando (osciladores N-H y ocasionalmente

osciladores C-H) también pueden provocar una desactivación no radiativa de los estados excitados. En 1979, Horrocks y Sudnick propusieron un método para la determinación del número de moléculas de agua coordinadas al ion metálico a través de *medidas de luminiscencia*.<sup>[88]</sup> Este método se basa en la medida de los tiempos de vida media de emisión de los niveles excitados de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  ( $^5\text{D}_0$ ) y  $\text{Tb}^{\text{III}}$  ( $^5\text{D}_4$ ) en  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{D}_2\text{O}$ , ya que la velocidad de desactivación de la luminiscencia de estos dos iones en dichas disoluciones es distinta puesto que los osciladores O-H desactivan la luminiscencia del ion  $\text{Ln}^{\text{III}}$  de manera más eficaz que los osciladores O-D. La eficiencia del proceso de desactivación está directamente relacionada con el número de moléculas de agua coordinadas al ion lantánido ( $q$ ). La **ecuación IV.2** relaciona el número de moléculas de agua en la esfera interna de coordinación con la diferencia de velocidades de desactivación de la luminiscencia en  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{D}_2\text{O}$ :<sup>[83]</sup>

$$q = A_{\text{Ln}} (k_{(\text{H}_2\text{O})} - k_{(\text{D}_2\text{O})}) \quad \text{Ecuación IV.2}$$

donde  $A_{\text{Ln}}$  es una constante de proporcionalidad específica para cada ion lantánido(III), que está relacionada con la sensibilidad de dicho ion a la desactivación por osciladores O-H y  $k_{(\text{H}_2\text{O})}$  y  $k_{(\text{D}_2\text{O})}$  son las constantes de velocidad de la desactivación de la luminiscencia en  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{D}_2\text{O}$  respectivamente (siendo  $k$  la inversa del tiempo de vida de emisión). Esta ecuación se estableció a partir de complejos cristalinos en los que no existen interacciones debidas a las moléculas de agua de la segunda esfera de coordinación. Para  $\text{Eu}^{\text{III}}$   $A_{\text{Eu}}$  tiene un valor de  $0,525 \text{ ms}^{-1}$  por oscilador O-H, es decir  $A_{\text{Eu}} = 1,05$  por molécula de agua coordinada; y para  $\text{Tb}^{\text{III}}$ ,  $A_{\text{Tb}}$  es de  $2,1 \text{ ms}^{-1}$ ,<sup>[88,288,289]</sup> esto es,  $A_{\text{Tb}} = 4,2$  por molécula de agua coordinada, con una incertidumbre aproximada de  $\pm 0,5$  en el cálculo del número de moléculas de agua coordinadas al ion metálico ( $q$ ). Sin embargo, antes de calcular el número de moléculas de agua coordinadas a través del análisis de las velocidades de desactivación en  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{D}_2\text{O}$ , debe tenerse en cuenta el efecto de desactivación de las moléculas de agua sin coordinar (o en general del disolvente), así como otros osciladores de grupos con protones

intercambiables.<sup>[83]</sup> Dado que la mayoría de los complejos de lantánidos con grupos poliaminocarboxilato, fosfinatos o fosfonatos están cargados y son muy hidrofílicos, ha de aplicarse una corrección de -0,25 y -0,06 ms<sup>-1</sup> para los complejos de **Eu<sup>III</sup>** y **Tb<sup>III</sup>** respectivamente para de esta forma poder estimar su nivel de hidratación con mayor precisión (*ecuaciones IV.3 y IV.4*):<sup>[83]</sup>

$$q_{Eu} = 1,2 (k_{(H_2O)} - k_{(D_2O)} - 0,25) \quad \text{Ecuación IV.3}$$

$$q_{Tb} = 5,0 (k_{(H_2O)} - k_{(D_2O)} - 0,06) \quad \text{Ecuación IV.4}$$

Para tratar de cuantificar el efecto de desactivación de los osciladores N-H (amino) en los complejos de poliaminas con **Eu<sup>III</sup>** y **Tb<sup>III</sup>** se ha utilizado un enfoque similar al de los osciladores O-H. Llegándose, en este caso, a la conclusión de que la desactivación por un oscilador N-H en complejos de **Eu<sup>III</sup>** es 1,5 veces mayor que para un oscilador O-H, mientras que para el **Tb<sup>III</sup>**, sólo es la mitad de efectiva que la de los osciladores O-H.<sup>[83]</sup>

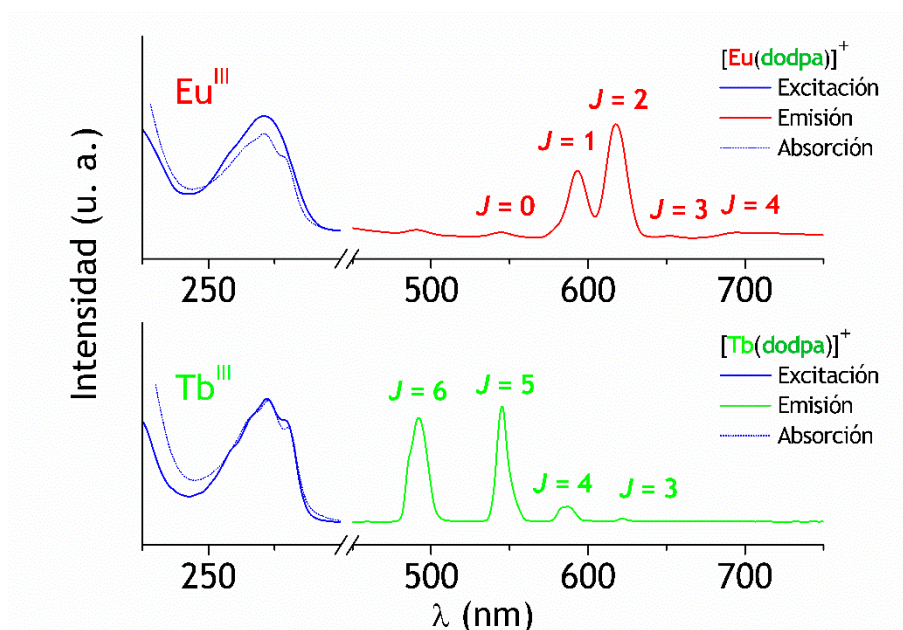
Estas ecuaciones empíricas han sido mejoradas por Supkowski y colaboradores,<sup>[290]</sup> pudiendo calcularse el valor de  $q$  en complejos de **Eu<sup>III</sup>** a partir de la *ecuación IV.5* con una incertidumbre de  $\pm 0,1$ :

$$q_{Eu} = 1,11 (\tau^{-1}_{(H_2O)} - \tau^{-1}_{(D_2O)} - 0,31 + 0,45 n_{OH} + 0,99 n_{NH} + 0,075 n_{O=CNH}) \quad \text{Ecuación IV.5}$$

siendo  $n_{OH}$  el número de osciladores O-H de grupos alcohol;  $n_{NH}$ , el número de osciladores N-H de grupos amino y  $n_{O=CNH}$ , el número de osciladores N-H de grupos amida, todos ellos situados en la primera esfera de coordinación del **Eu<sup>III</sup>** (en el caso concreto de la amida, es el oxígeno carboxílico el que se encuentra en la primera esfera de coordinación del lantánido).

Para **determinar  $q$**  en los complejos objeto de la presente **Tesis Doctoral**, se registraron los correspondientes espectros de emisión y tiempos de vida de los complejos de **Eu<sup>III</sup>** y **Tb<sup>III</sup>** en H<sub>2</sub>O y D<sub>2</sub>O a 298 K. Para este estudio, se utilizaron disoluciones de concentración 10<sup>-5</sup> M y valores de pH o

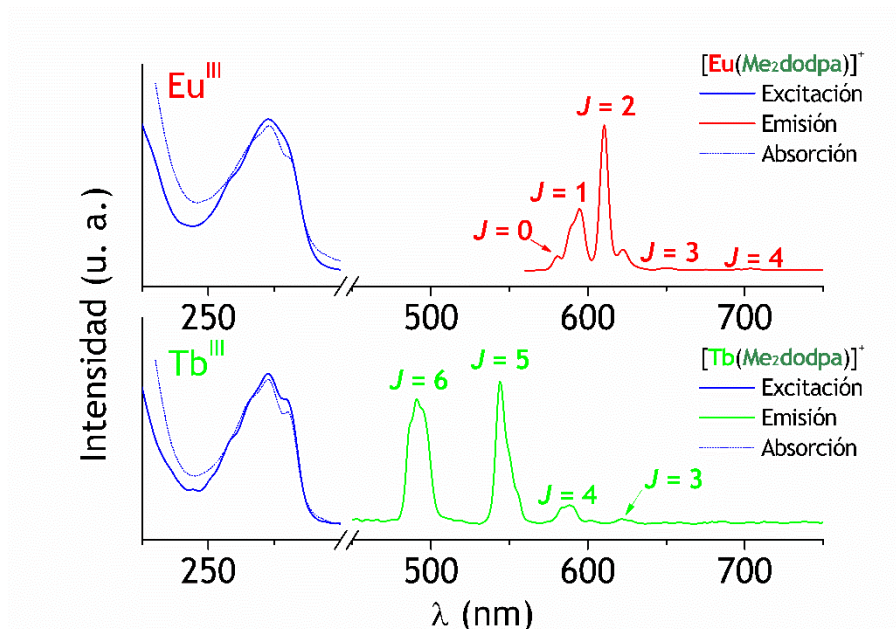
pD en torno a 7,0. Una propiedad óptica buscada en los complejos de Ln<sup>III</sup> con los ligandos **dodpa<sup>2-</sup>**, **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** y **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>** es que los fragmentos picolinato puedan actuar como antena para producir una excitación más eficaz y, por tanto, una mayor emisión de Eu<sup>III</sup> y Tb<sup>III</sup>. De hecho, los espectros de absorción de los complejos de Eu<sup>III</sup> y Tb<sup>III</sup> presentan una banda con un máximo alrededor de 274 nm, que puede ser asignado a la combinación de transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  y  $n \rightarrow \pi^*$  centradas en los fragmentos picolinato (*figuras IV.17, IV.18 y IV.19*).<sup>[291]</sup>



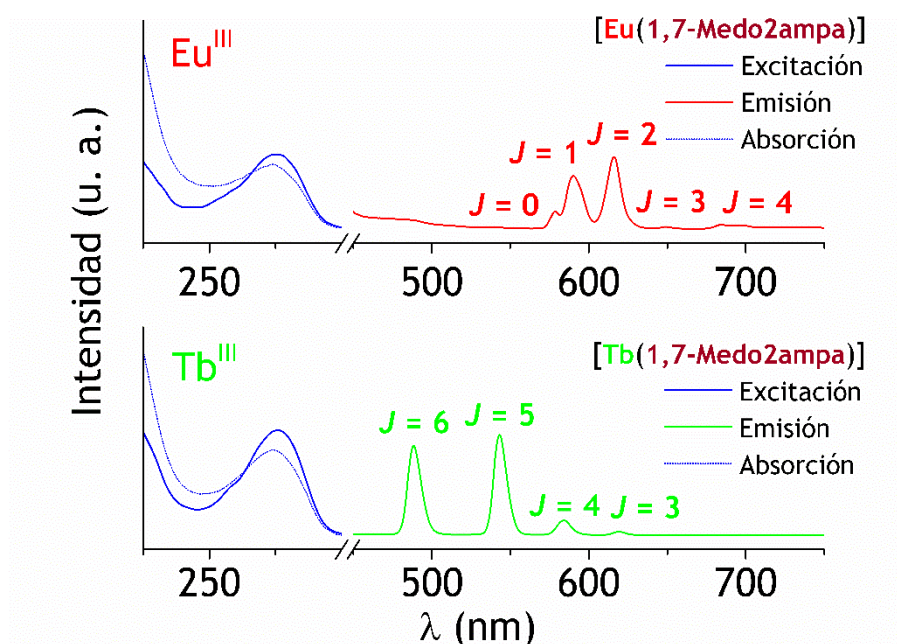
**Figura IV.17.** Espectros de absorción, excitación y emisión de los complejos de Eu<sup>III</sup> y Tb<sup>III</sup> con **dodpa<sup>2-</sup>**, registrados en disolución acuosa (10<sup>-5</sup> M, pH ~ 7,0) a temperatura ambiente.

Estos espectros de emisión de los complejos de Eu<sup>III</sup> y Tb<sup>III</sup> en H<sub>2</sub>O y D<sub>2</sub>O (10<sup>-5</sup> M, pH o pD ~ 7,0, 295 K), se obtuvieron excitando el complejo a través de los grupos picolinato ( $\lambda_{exc} = 272$  nm para **dodpa<sup>2-</sup>** y **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** y  $\lambda_{exc} = 276$  nm para **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>**). Los correspondientes espectros de emisión muestran las transiciones  $^5D_0 \rightarrow ^7F_J$  (Eu<sup>III</sup>, J = 0 - 4) o  $^5D_4 \rightarrow ^7F_J$  (Tb<sup>III</sup>,

$J = 6 - 3$ ) características de cada ion  $\text{Ln}^{\text{III}}$  (figuras IV.17, IV.18 y IV.19). De esta manera, la excitación del ion  $\text{Ln}^{\text{III}}$  tiene lugar mediante una transferencia de energía desde estados excitados del ligando, normalmente desde el estado excitado triplete. Los espectros de excitación registrados analizando la emisión del ion lantánido son muy similares a los correspondientes espectros de absorción, lo que indica que los fragmentos picolinato coordinados proporcionan una transferencia energética eficaz a los iones  $\text{Eu}^{\text{III}}$  y  $\text{Tb}^{\text{III}}$ . También se midieron los tiempos de vida de emisión de los niveles excitados  $^5\text{D}_0$  ( $\text{Eu}^{\text{III}}$ ) y  $^5\text{D}_4$  ( $\text{Tb}^{\text{III}}$ ) en disoluciones (en  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{D}_2\text{O}$ ) de los respectivos complejos. Con los valores obtenidos, se calculó el número de moléculas de agua coordinadas (tabla IV.11).



**Figura IV.18.** Espectros de absorción, excitación y emisión de los complejos de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  y  $\text{Tb}^{\text{III}}$  con  $\text{Me}_2\text{dodpa}^{2-}$ , registrados en disolución acuosa ( $10^{-5}$  M, pH ~ 7,0) a temperatura ambiente.



**Figura IV.19.** Espectros de absorción, excitación y emisión de los complejos de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  y  $\text{Tb}^{\text{III}}$  con  $1,7\text{-Medo2ampa}^{3-}$ , registrados en disolución acuosa ( $10^{-5}$  M, pH ~ 7,0) a temperatura ambiente.

**Tabla IV.11.** Tiempos de vida media de los estados excitados  $\text{Eu}({}^5\text{D}_0)$  y  $\text{Tb}({}^5\text{D}_4)$  en los complejos con  $\text{dodpa}^{2-}$ ,  $\text{Me}_2\text{dodpa}^{2-}$  y  $1,7\text{-Medo2ampa}^{3-}$  y número de moléculas de agua coordinadas al ion lantánido.<sup>[a]</sup>

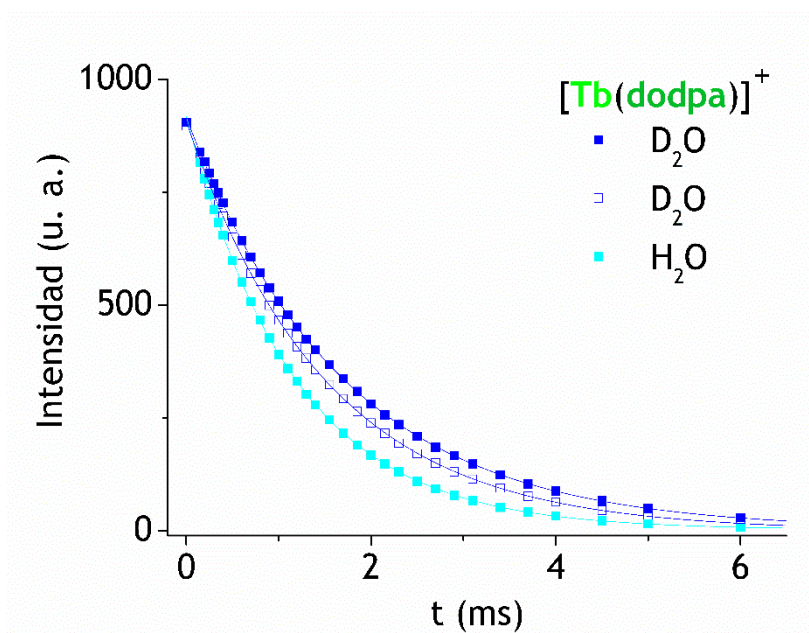
$[\text{Ln}(\text{L})]$	$\tau_{\text{H}_2\text{O}}$ (ms)	$\tau_{\text{D}_2\text{O}}$ (ms)	$\Delta k_{\text{obs}}$ (ms)	$q^{[b]}$	$q^{[c]}$
$[\text{Eu}(\text{dodpa})]^+$	0,260(1)	0,391(3)	1,28	1,2	1,1
$[\text{Eu}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$	0,913(1)	1,267(2)	0,31	0,1	0,0
$[\text{Eu}(1,7\text{-Medo2ampa})]$	0,569(3)	1,69(1)	1,17	1,1	1,0
$[\text{Tb}(\text{dodpa})]^+$	1,181(4)	1,506(3)	0,19	0,7	-
$[\text{Tb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$	2,39(1)	2,681(8)	0,05	0,0	-
$[\text{Tb}(1,7\text{-Medo2ampa})]$	1,793(5)	3,09(3)	0,23	0,9	-

<sup>[a]</sup>  $\Delta k_{\text{obs}} = k_{\text{obs}}(\text{H}_2\text{O}) - k_{\text{obs}}(\text{D}_2\text{O})$ ;  $k_{\text{obs}} = 1/\tau_{\text{obs}}$ . Los valores entre paréntesis corresponden a las desviaciones estándar obtenidas a partir del ajuste por mínimos cuadrados de los datos experimentales. <sup>[b]</sup>  $q_{\text{Eu}} = 1,2$  ( $\Delta k_{\text{obs}} - 0,25$ );  $q_{\text{Tb}} = 5,0$  ( $\Delta k_{\text{obs}} - 0,06$ ). <sup>[83]</sup> <sup>[c]</sup>  $q_{\text{Eu}} = 1,11$  ( $\Delta k_{\text{obs}} - 0,31$ ). <sup>[290]</sup>

Los tiempos de vida de emisión determinados para los complejos de  $Tb^{III}$  son más largos que los de los correspondientes complejos de  $Eu^{III}$ , lo que refleja la mayor diferencia de energía entre el nivel  $^5D_4$  y los niveles  $^7F_J$  del ion  $Tb^{III}$  en comparación con la del nivel  $^5D_0$  y los niveles  $^7F_J$  del  $Eu^{III}$ . La menor diferencia de energía en el caso del  $Eu^{III}$  hace que el estado excitado  $^5D_0$  sea más sensible a los procesos de desactivación no radiativa debido a osciladores C-H, N-H u O-H de los ligandos. Los valores de los números de hidratación ( $q$ ) determinados usando las ecuaciones de Beeby y col. o de Horrocks y Sudnick son muy parecidos, lo que sugiere que ambos métodos poseen un grado de precisión similar.

Los tiempos de vida de luminiscencia determinados para los complejos de  $dodpa^{2-}$  son claramente más cortos que los obtenidos para los derivados de  $Me_2dodpa^{2-}$ . Esto está en concordancia con un número de hidratación mayor y un importante efecto de desactivación por los osciladores N-H del ligando en los complejos de  $dodpa^{2-}$ . Como puede observarse en los espectros de  $^1H$ -RMN (véase la *sección IV.5.1*), el intercambio entre los protones N-H del ligando y el deuterio del  $D_2O$  es muy lento. En consecuencia, los tiempos de vida de emisión registrados en disoluciones de  $D_2O$  aumentaron progresivamente con el paso del tiempo debido a este intercambio entre los protones N-H del ligando y los deuterios del disolvente, por lo que los valores de  $\tau_{(D_2O)}$  usados para calcular el número de moléculas de agua coordinadas al ion lantánido se midieron en disoluciones de los correspondientes complejos recién preparadas, de tal manera que los protones de los grupos N-H del ligando no tuvieran tiempo de sufrir el intercambio con el deuterio (*figura IV.20*). El intercambio lento de los protones amina secundaria es un evidencia clara de la coordinación de estos grupos al ion  $Ln^{III}$ , ya que en ausencia de coordinación, dicho intercambio es extremadamente rápido.





**Figura IV.20.** Variación de la intensidad de fosforescencia en H<sub>2</sub>O (■) y D<sub>2</sub>O (■ y □) en función del tiempo para el complejo [Tb(dodpa)]<sup>+</sup>. Los datos en D<sub>2</sub>O representados con cuadrados sin relleno (□) se obtuvieron usando una disolución preparada inmediatamente antes de iniciar la medida (los grupos N-H del ligando no intercambian con el deuterio), mientras que los datos representados por cuadrados con relleno (■) corresponden a los de la misma disolución, pero después del intercambio.

En la **figura IV.20** puede observarse cómo la caída de la intensidad de la emisión en H<sub>2</sub>O es más rápida que en D<sub>2</sub>O, debido a que los osciladores O-H desactivan la luminiscencia del ion **lantánido** de manera más eficaz que los osciladores O-D. Estas curvas de disminución de la intensidad de la emisión frente al tiempo se ajustaron a una ecuación exponencial del tipo:

$$I(t) = I(0) \exp(-t/\tau) \quad \text{Ecuación IV.6}$$

donde  $I(t)$  es la intensidad de fosforescencia a un tiempo  $t$  después del pulso de excitación,  $I(0)$  es la intensidad de fosforescencia a inicial y  $\tau$  es el tiempo de vida media de la luminiscencia. Los tiempos de vida de emisión obtenidos para los complejos de Eu<sup>III</sup> y Tb<sup>III</sup> con **dodpa**<sup>2-</sup>, **Me<sub>2</sub>dodpa**<sup>2-</sup> y

**1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>**, se recogen en la *tabla IV.11*. Los resultados obtenidos para los complejos de **dodpa<sup>2-</sup>** son coherentes con la presencia de una molécula de agua en la esfera interna de coordinación del metal y dan lugar a un valor medio del número de moléculas de agua coordinadas para **Eu<sup>III</sup>** y **Tb<sup>III</sup>** de 0,8. En cambio, los tiempos de vida de luminiscencia determinados para los complejos de **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** apuntan a que el ion metálico no tiene moléculas de agua coordinadas en su esfera interna, lo cual indica que la esfera de coordinación del metal está completa con los ocho heteroátomos del ligando (cuatro átomos de *N* del fragmento macrocíclico, dos átomos de *O* de los grupos carboxilato y dos átomos de *N* de los anillos piridínicos). Estos resultados sugieren que la introducción de dos grupos metilo en el ligando **H<sub>2</sub>dodpa** provocan un cierto nivel de congestión estérica que impide la coordinación de moléculas de agua al ion metálico. Por otro lado, los números de hidratación obtenidos para los complejos **[Ln(dodpa)]<sup>+</sup>** (**Ln = Eu<sup>III</sup>, Tb<sup>III</sup>**) son inferiores a los determinados para el complejo análogo **[Eu(bp12c4)]<sup>+</sup>**,<sup>[228]</sup> previamente estudiado por nuestro grupo. Para este último sistema, las medidas de UV-Vis del complejo con **Eu<sup>III</sup>** muestran la presencia de un equilibrio en disolución entre una especie con índice de coordinación diez y  $q = 2$  y una especie con índice de coordinación nueve y  $q = 1$ , siendo la media de moléculas de agua coordinadas al metal a 298 K de 1,4. Por lo tanto, a veces el número de moléculas de agua coordinadas al ion lantánido calculado a partir de las medidas de luminiscencia o de RMN de <sup>17</sup>O resulta ser fraccionario, y no un número entero. 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 llevarse a cabo mediante espectroscopia UV-Vis de disoluciones de complejo de **Eu<sup>III</sup>**,<sup>[292]</sup> ya que este catión posee 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 metal. A pesar de que la intensidad de esta transición (<sup>5</sup>D<sub>0</sub> ← <sup>7</sup>F<sub>0</sub>) es débil, las bandas son relativamente agudas, lo que

permite distinguir entre diferentes entornos de coordinación del ion lantánido. En general, un complejo de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  en el que exista un equilibrio entre dos especies con distinto número de moléculas de agua en la primera esfera de coordinación en disolución, presenta normalmente dos bandas de absorción separadas aproximadamente por 0,5 nm, pertenecientes a cada una de las especies. En estos casos, la intensidad de la banda a menor longitud de onda disminuye a medida que la otra banda aumenta de intensidad con la temperatura, lo que indica la existencia de un equilibrio dinámico entre las dos especies con diferente número de hidratación en el que la banda a menor longitud de onda corresponde a la especie con mayor número de moléculas de agua directamente enlazadas al ion metálico:  $[\text{Eu}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_{q+1}] \rightleftharpoons [\text{Eu}(\text{L})(\text{H}_2\text{O})_q] + \text{H}_2\text{O}$ .

Los datos de relajatividad y RMN de  $^{17}\text{O}$  obtenidos para  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$  indican que el número de hidratación de este complejo es algo inferior a 1 (se tomó un valor de 0,8 para el ajuste de los datos). Desafortunadamente, no se pudieron registrar los espectros de absorción en la región  $^5\text{D}_0 \leftarrow ^7\text{F}_0$  para confirmar la presencia del equilibrio de hidratación, ya que estas medidas requieren el uso de equipos especiales con muy elevada resolución, así como elevadas concentraciones ( $>10^{-2}$  M) y celdas con pasos de luz elevados (normalmente 10 cm). Por su parte, los números de hidratación obtenidos para los complejos  $[\text{Ln}(\text{1,7-Medo2ampa})]$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}^{\text{III}}, \text{Tb}^{\text{III}}$ ) indican claramente que estos compuestos presentan una molécula de agua coordinada. En comparación con los complejos de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  y  $\text{Tb}^{\text{III}}$  con el ligando nonadentado  $\text{do3ampa}^{4-}$  (que contiene un grupo acetato en lugar del sustituyente metilo), los complejos  $[\text{Ln}(\text{1,7-Medo2ampa})]$  presentan tiempos de vida media de emisión claramente más cortos (los tiempos de vida en  $\text{H}_2\text{O}$  registrados para los complejos  $[\text{Ln}(\text{do3ampa})]^-$  son de 1,06 ms ( $\text{Eu}^{\text{III}}$ ) y 2,90 ms ( $\text{Tb}^{\text{III}}$ )).<sup>[189]</sup> Esto se debe a la presencia de una molécula de agua coordinada en los complejos  $[\text{Ln}(\text{1,7-Medo2ampa})]$  y a la ausencia de ésta en los análogos con el ligando nonadentado.

## IV.5. CARACTERIZACIÓN EN DISOLUCIÓN ACUOSA

Una de las técnicas más útiles para elucidar la estructura de los ligandos y de sus correspondientes complejos en disolución es la espectroscopia de RMN. Los iones  $\text{Ln}^{\text{III}}$  forman una serie peculiar del sistema periódico donde el primer y último elemento ( $\text{La}^{\text{III}}$  y  $\text{Lu}^{\text{III}}$  respectivamente) son diamagnéticos, mientras que el resto de los miembros de la serie tienen de 1 a 7 electrones desapareados en los orbitales  $4f$  y, por lo tanto, son paramagnéticos. En la presente Tesis Doctoral se ha utilizado una combinación de técnicas de espectroscopia de RMN y cálculos teóricos (DFT) para establecer la estructura en disolución de los complejos. Además, algunos datos de RMN de protón se utilizaron para obtener un análisis más cuantitativo de la estructura en disolución.

La estructura en disolución de los complejos de lantánidos ( $\text{Ln} = \text{La}$ ,  $\text{Nd}$ ,  $\text{Eu}$ ,  $\text{Gd}$ ,  $\text{Ho}$ ,  $\text{Yb}$  o  $\text{Lu}$ ) con  $\text{dodpa}^{2-}$ ,  $\text{Me}_2\text{dodpa}^{2-}$ ,  $1,7\text{-Medo2ampa}^{3-}$  y  $1,4\text{-Medo2ampa}^{3-}$  se estudió mediante cálculos DFT (utilizando el modelo TPSSh) en disolución acuosa. Basándonos en la experiencia previa de nuestro grupo de investigación,<sup>[293]</sup> se aplicaron los potenciales efectivos de *core* grande (ECP) de Dolg y colaboradores<sup>[246]</sup> y los conjuntos base de valencia asociados [5s4p3d]-GTO. Estos ECPs incluyen  $46+4f^n$  electrones en el *core*, describiendo de forma explícita los once electrones más externos. La utilización de ECPs grandes para el *core* se debe a que los orbitales  $4f$  no contribuyen de forma significativa al enlace, debido a su extensión radial limitada en comparación con los orbitales externos  $5d$  y  $6s$ .<sup>[294,295]</sup> Se ha demostrado que la aproximación de *core* grande proporciona estructuras y energías relativas de complejos de los iones lantánidos(III) que presentan un acuerdo satisfactorio con los datos experimentales. La elección del funcional meta-híbrido TPSSh se realizó sobre la base de nuestros estudios

previos que demostraron que este funcional proporciona estructuras de complejos de los lantánidos(III) de mejor calidad que el popular B3LYP.<sup>[296]</sup>

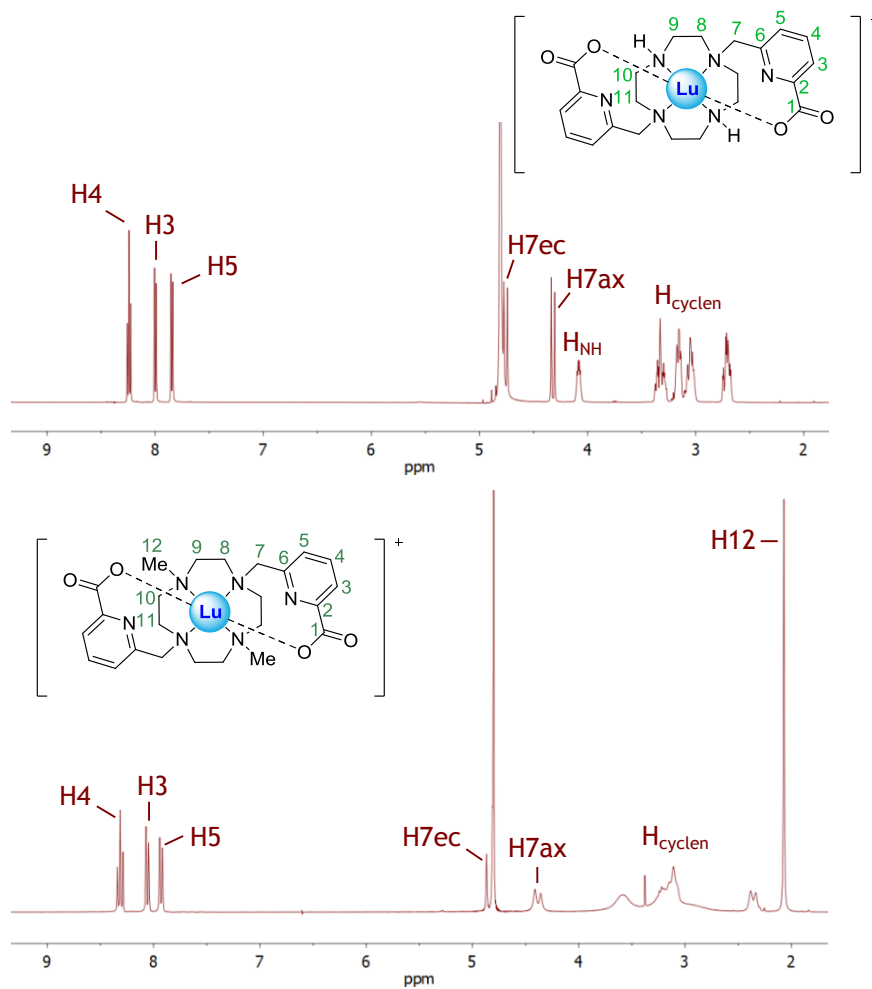
#### IV.5.1. Estructura en Disolución de los Complejos de $\text{H}_2\text{dodpa}$ y $\text{H}_2\text{Me}_2\text{dodpa}$

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los complejos diamagnéticos de  $\text{Lu}^{\text{III}}$  con  $\text{dodpa}^{2-}$  y  $\text{Me}_2\text{dodpa}^{2-}$  se obtuvieron en disolución de  $\text{D}_2\text{O}$  a  $\text{pD}=7,0$  y  $298\text{ K}$ . Mientras que el espectro de protón del complejo de  $\text{Lu}^{\text{III}}$  con  $\text{dodpa}^{2-}$  está bien resuelto a  $298\text{ K}$ , el del análogo con  $\text{Me}_2\text{dodpa}^{2-}$  muestra señales relativamente anchas para los protones H8 - H11 (*figura IV.21*), lo que refleja la presencia de procesos dinámicos en disolución para este complejo.

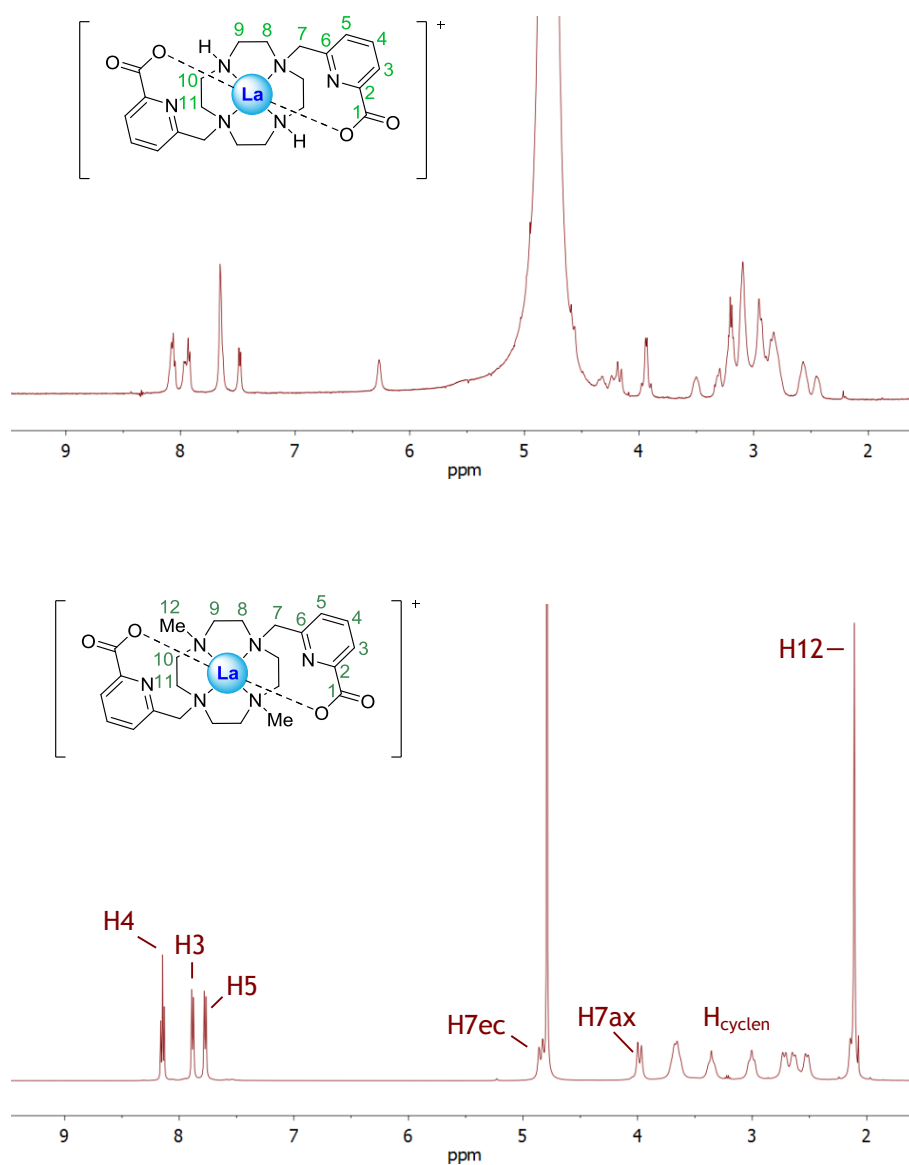
El espectro de protón de  $[\text{Lu}(\text{dodpa})]^+$  consta de catorce señales, correspondientes a los catorce protones magnéticamente no equivalentes del ligando, lo que indica que existe un eje de simetría  $C_2$  en el complejo en disolución. Este hecho se ve corroborado por el número de señales que se observan en el espectro de  $^{13}\text{C}$ , con once picos para los veintidós núcleos de carbono de la estructura del esqueleto de ligando. La asignación de las señales de protón y carbono (*tabla IV.12*) se basa en los experimentos bidimensionales heteronucleares HSQC y HMBC, así como en el experimento homonuclear bidimensional COSY, que proporciona picos cruzados fuertes entre los protones geminales  $\text{CH}_2$  (7-11) y entre los protones piridínicos acoplados en *orto*. Los espectros HMBC proporcionan picos cruzados que relacionan los protones H7 con los carbonos C11, C6 y C5. Por su parte, la señal debida a H5 da un pico cruzado con los carbonos situados a tres enlaces C7.

La señal de protón debida a los protones N-H en  $[\text{Lu}(\text{dodpa})]^+$  se observa a  $4,04\text{ ppm}$  y tiene forma de un complicado multiplete, debido al acoplamiento con los protones H9 y H10. Como se observó previamente para

diferentes complejos metálicos con poliaminas secundarias, los protones N-H intercambian muy despacio con el deuterio del disolvente ( $D_2O$ ) a pH cercano al neutro, mientras que este intercambio es muy rápido en ausencia de coordinación.<sup>[297]</sup> Esto indica que la implicación del par de no enlace del grupo amino en la coordinación al ion metálico inhibe, en gran medida, el intercambio del hidrógeno amina secundaria.

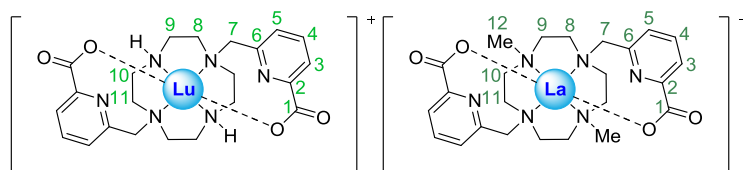


**Figura IV.21.** Espectros de  $^1H$  RMN de los complejos  $[Lu(dodpa)]^+$  y  $[Lu(Me_2dodpa)]^+$  en  $D_2O$  a pH  $\sim 7,0$  y 298 K.



**Figura IV.22.** Espectros de <sup>1</sup>H RMN de los complejos [La(dodpa)]<sup>+</sup> y [La(Me<sub>2</sub>dodpa)]<sup>+</sup> en D<sub>2</sub>O a pD=7,0 y 298 K.

**Tabla IV.12.** Desplazamientos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (ppm) para los complejos  $[\text{Lu}(\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{La}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ .<sup>[a]</sup>



$\delta_{\text{H}}$			$\delta_{\text{C}}$		
Ln	Lu	La		Lu	La
Ligando	<b>dodpa<sup>2-</sup></b>	<b>Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup></b>		<b>dodpa<sup>2-</sup></b>	<b>Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup></b>
H3	8,00	7,78	C1	173,87	171,64
H4	8,24	8,05	C2	151,15	150,96
H5	7,85	7,68	C3	125,35	123,70
H7ax	4,32	3,89	C4	144,28	141,54
H7ec	4,76	4,75	C5	128,14	126,71
H8ax	2,70	2,93	C6	158,67	158,05
H8ec	3,06	2,55	C7	62,99	61,90
H9ax	3,17	3,62	C8	46,03	53,57
H9ec	2,72	2,04	C9	57,56	51,90
H10ax	3,35	3,27	C10	55,51	55,60
H10ec	3,15	2,43	C11	47,52	51,20
H11ax	3,31	3,58	C12	-	43,75
H11ec	3,03	2,63			
H12	-	2,02			

<sup>[a]</sup> Asignación respaldada por los experimentos bidimensionales COSY, HSQC y HMBC a 298 K. Constantes de acoplamiento:  $[\text{Lu}(\text{dodpa})]^+$ :  $^3J_{3,4} = 7,7$  Hz,  $^3J_{5,4} = 7,9$  Hz y  $^2J_{7a,7b} = 16,2$  Hz.  $[\text{La}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ :  $^3J_{3,4} = 7,7$  Hz,  $^3J_{5,4} = 7,9$  Hz,  $^2J_{7a,7b} = 16,1$  Hz,  $^2J_{8eq,8ax} = 13,9$  Hz,  $^2J_{10eq,10ax} = 14,0$  Hz,  $^2J_{11eq,11ax} = 15,1$  Hz.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los complejos diamagnéticos de  $\text{La}^{\text{III}}$  con **dodpa<sup>2-</sup>** y **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** se obtuvieron en disolución de  $\text{D}_2\text{O}$  a  $\text{pD}=7,0$



y 298 K. Mientras que el espectro para el complejo de  $\text{La}^{\text{III}}$  con  $\text{Me}_2\text{dodpa}^{2-}$  puede ser resuelto a 298 K, en el caso del análogo con  $\text{dodpa}^{2-}$  la asignación de las señales resulta más compleja debido a la ausencia de simetría efectiva  $C_2$  del complejo en disolución (*figura IV.22*). Como resultado, se observan un total de seis señales para los protones de las cadenas colgantes (en lugar de tres), y las señales de los protones alifáticos aparecen también duplicadas.

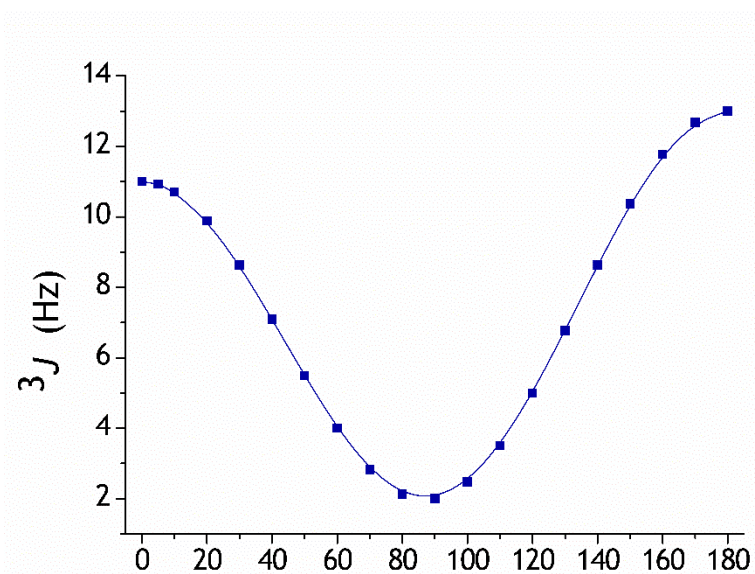
Como puede observarse en la *figura IV.22*, el espectro de protón de  $[\text{La}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  consta de catorce señales, correspondientes a los catorce protones magnéticamente no equivalentes del ligando, lo que indica que existe un eje de simetría  $C_2$  en el complejo en disolución. Este hecho se ve corroborado por el número de señales que se observan en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ : doce picos para los veinticuatro núcleos de carbono de la estructura del esqueleto de ligando. Al igual que para el complejo  $[\text{Lu}(\text{dodpa})]^+$ , la asignación de las señales de protón y carbono (*tabla IV.12*) se basa en los experimentos bidimensionales heteronucleares HSQC y HMBC, así como en el experimento homonuclear bidimensional COSY, que proporciona picos cruzados fuertes entre los protones geminales  $\text{CH}_2$  (7 - 11) y entre los protones piridínicos acoplados en *orto*. Además, los protones del grupo metilo (H12) correlacionan con las señales de los carbonos C9 y C10 situados a tres enlaces (en el espectro HMBC), lo que permite la asignación completa de los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

Las señales debidas a los protones H7ax y H7ec en los complejos  $[\text{Lu}(\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{La}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  muestran un patrón correspondiente a un sistema AB, donde el mayor desplazamiento es para los protones H7eq debido a los efectos combinados de desapantallamiento del anillo piridínico y al efecto de polarización eléctrica del ion  $\text{Ln}^{\text{III}}$  en el enlace C-H que apunta hacia el otro extremo.<sup>[298]</sup> Gracias a estudios previos de RMN de  $^1\text{H}$  de complejos de **lantánidos** con ligandos macrocíclicos, se sabe que los protones axiales del anillo experimentan un acoplamiento fuerte con los

protones geminales a dos enlaces y con los protones vecinales de tipo axial, mientras que los protones ecuatoriales sólo presentan un acoplamiento fuerte con los protones geminales.<sup>[299]</sup> De hecho, las constantes de acoplamiento  ${}^3J_{\text{H-H}}$  que caracterizan los acoplamientos entre pares de protones situados en carbonos vecinos (axial-axial, axial-ecuatorial y ecuatorial-ecuatorial) siguen la ecuación de Karplus:

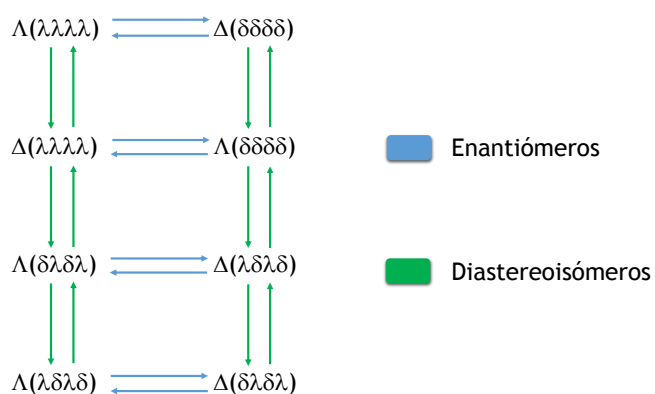
$${}^3J_{\text{H-H}} = 7 - \cos \phi + 5 \cos 2\phi \quad \text{Ecuación IV.7}$$

en la que  $\phi$  representa el ángulo diédrico H-C-C-H y la constante de acoplamiento  ${}^3J_{\text{H-H}}$  viene dada en Hz.<sup>[300,301]</sup> La ecuación 6 muestra un mínimo para un ángulo  $\phi$  de  $90^\circ$ , y un valor máximo para  $\phi = 180^\circ$  (**figura IV.23**). La inspección de la estructura cristalina de  $[\text{Yb}(\text{dodpa})]^+$  discutida en la **sección IV.3** muestra que los ángulos  $\phi$  que relacionan protones axiales toman valores de  $173\text{-}179^\circ$ , mientras que los ángulos que relacionan un protón axial y uno ecuatorial, o bien dos protones ecuatoriales, toman valores de  $\phi = 55,1\text{-}60,7^\circ$ . Así, la asignación específica de los protones axiales y ecuatoriales puede llevarse a cabo observando los picos cruzados en el espectro bidimensional COSY, ya que se espera que los protones axiales produzcan dos picos cruzados de fuerte intensidad (correspondientes al acoplamiento entre los protones geminales y los protones axiales) y un pico cruzado débil (producto del acoplamiento entre un protón axial y uno de tipo ecuatorial); mientras que los protones ecuatoriales deberían dar lugar a un pico cruzado intenso (resultado del acoplamiento entre protones geminales) y dos picos cruzados débiles (consecuencia del acoplamiento entre protones de tipo ecuatorial y entre un protón de tipo ecuatorial y uno axial). En otros casos, la simple inspección del espectro de protón permite la identificación de los protones axiales, que aparecen como un pseudotriplete, y los ecuatoriales, que se observan como dobletes.

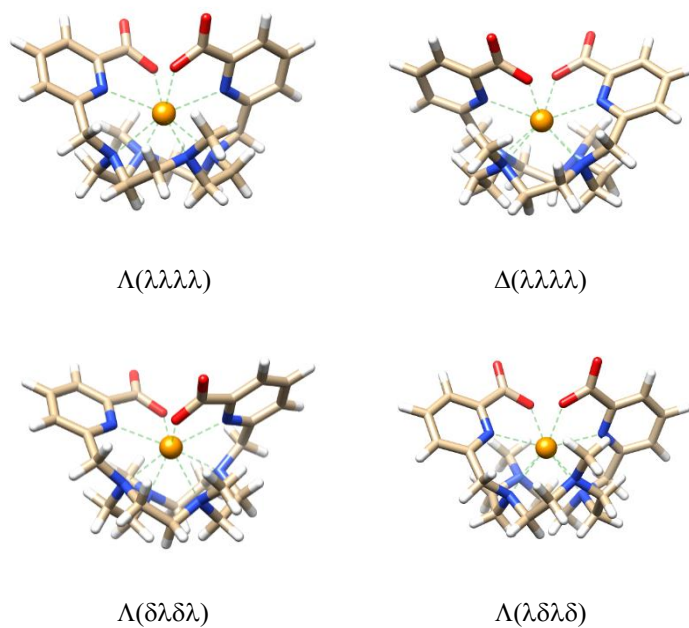


**Figura IV.23.** Variación de las constantes de acoplamiento a tres enlaces en función del ángulo diédrico H-C-C-H en unidades etilendiamino de acuerdo con la ecuación de Karplus.

Tal y como se describió con anterioridad, los espectros de RMN de  $[\text{Lu}(\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{La}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  indican que, en disolución, los complejos adoptan una simetría  $C_2$  relativamente rígida. Además, los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de diferentes iones  $\text{Ln}^{\text{III}}$  paramagnéticos también están de acuerdo con una simetría efectiva  $C_2$ , tal y como se comentará más adelante en esta **sección**. Como se describió previamente para los complejos con **bp12c4**,<sup>[228]</sup> existen hasta ocho posibles conformaciones para los complejos (cuatro pares enantioméricos de diastereoisómeros) coherentes con la simetría  $C_2$ :  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ ,  $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ ,  $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$ ,  $\Lambda(\lambda\delta\lambda\delta)$  y sus correspondientes enantiómeros  $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ ,  $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ ,  $\Delta(\lambda\delta\lambda\delta)$ ,  $\Delta(\delta\lambda\delta\lambda)$  (**figura IV.24**).

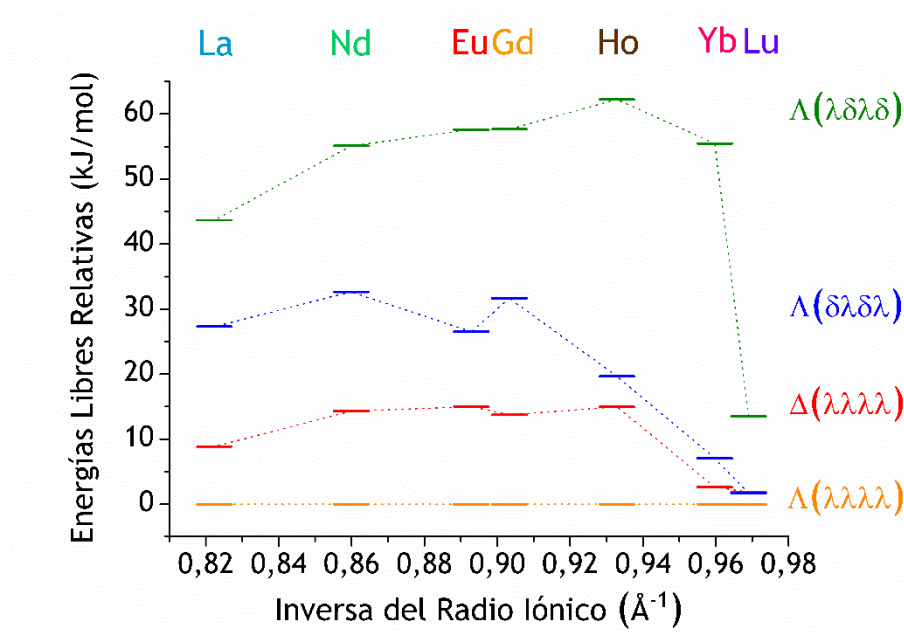


**Figura IV.24.** Posibles isómeros de los complejos  $[\text{Ln}(\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$  y  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$  ( $q = 0$  o  $1$ ) considerando una simetría  $C_2$ .



**Figura IV.25.** Geometrías del complejo  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  obtenidas a partir de cálculos DFT (TPSSH) en disolución acuosa.

Con objeto de obtener una descripción detallada de la estructura en disolución de estos complejos al nivel molecular, se llevaron a cabo cálculos DFT. Puesto que los enantiómeros poseen las mismas propiedades en entornos no quirales, en nuestros cálculos tuvimos en cuenta exclusivamente los isómeros  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda)$ ,  $\Delta(\lambda\lambda\lambda)$ ,  $\Lambda(\lambda\delta\lambda\delta)$  y  $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$ . Las optimizaciones de las geometrías de los complejos en disolución y posterior cálculo de las frecuencias moleculares indican que estos isómeros son conformaciones de mínima energía (mínimos en la curva de energía potencial). Las geometrías optimizadas muestran una simetría  $C_2$  ligeramente distorsionada (*figura IV.25*), en la que el eje de simetría es perpendicular al pseudoplaneo descrito por los cuatro átomos dadores del fragmento macrocíclico y contiene al ion lantánido.



**Figura IV.26.** Energías libres relativas de los diferentes diastereoisómeros del complejo  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  obtenidas a partir de cálculos DFT en disolución acuosa.

En la **figura IV.26** se muestran las energías libres relativas de los diferentes diastereoisómeros de los complejos  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  en disolución acuosa obtenidas a través de cálculos DFT. De acuerdo con estos estudios, el isómero más estable de los complejos de  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  estudiados es el  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$  a lo largo de toda la serie de los lantánidos, desde **La** a **Lu**, lo que sugiere que en disolución puedan adoptar esta conformación. Sin embargo, puede apreciarse que para los iones más pequeños de la serie se produce una estabilización importante de los isómeros  $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$  y  $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$ , que en el caso del complejo de **Lu**<sup>III</sup> presentan energías libres relativas al isómero  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$  de tan sólo 1,83 y 1,68  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , respectivamente. Esto está de acuerdo con las estructuras cristalinas observadas mediante difracción de rayos-X para los complejos  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ , con **Ln** = **Eu**, **Yb** o **Lu** (véase la **sección IV.3**).

La **tabla IV.13** muestra una comparación de las distancias de enlace obtenidas mediante cálculos teóricos y las distancias experimentales determinadas mediante estudios de difracción de rayos X de monocristal. Nuestros cálculos proporcionan distancias Ln-O en excelente concordancia con las experimentales, con desviaciones inferiores a 0,023 Å. Por su parte, las distancias a los átomos de nitrógeno de los grupos piridina son ligeramente más largas en las estructuras calculadas (0,044-0,086 Å), mientras que las distancias a los átomos de nitrógeno del macrociclo también se sobreestiman en valores oscilan entre 0,067-0,124 Å). La sobreestimación de las distancias Ln-N en unos 0,1 Å es una tendencia general observada previamente para multitud de complejos de los lantánidos con ligandos de tipo poliaminocarboxilato. En parte, este efecto es debido a la tendencia general de los cálculos que utilizan la aproximación de *core* grande con respecto a los que emplean los potenciales efectivos de *core* pequeño, que tratan explícitamente los electrones 4f.<sup>[302-304]</sup> Sin embargo, el considerable coste computacional de estos últimos hace que se

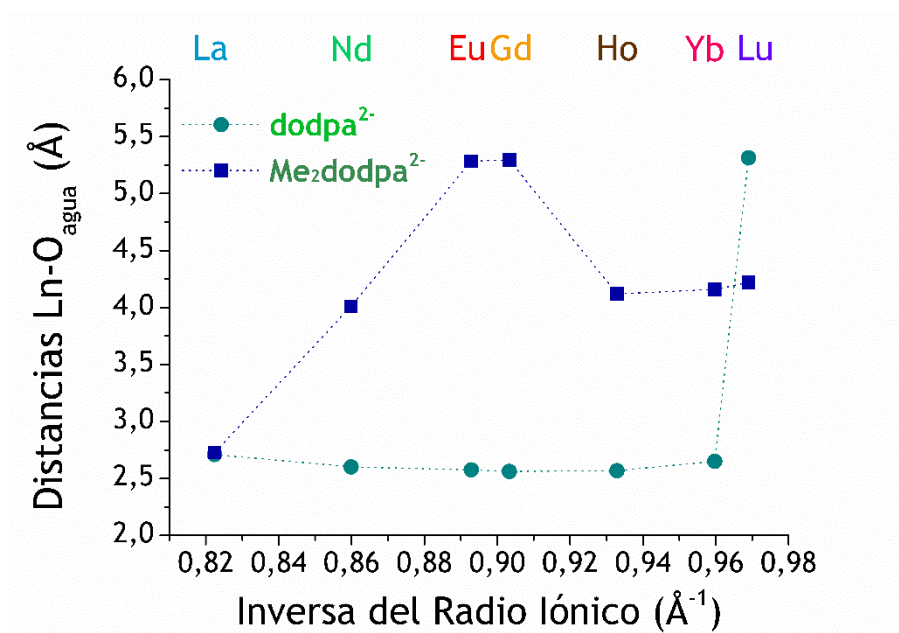
empleen habitualmente los potenciales de *core* grande a pesar de esta limitación.

**Tabla IV.13.** Distancias de enlace calculadas en disolución acuosa [TPSSh/LCECP/6-31G(d), Å] para los complejos [Ln(Me<sub>2</sub>dodpa)]<sup>+</sup> (Ln = Eu, Yb o Lu) e [Yb(dodpa)]<sup>+</sup>. Los valores experimentales (Rayos-X) se dan entre paréntesis.<sup>[a]</sup>

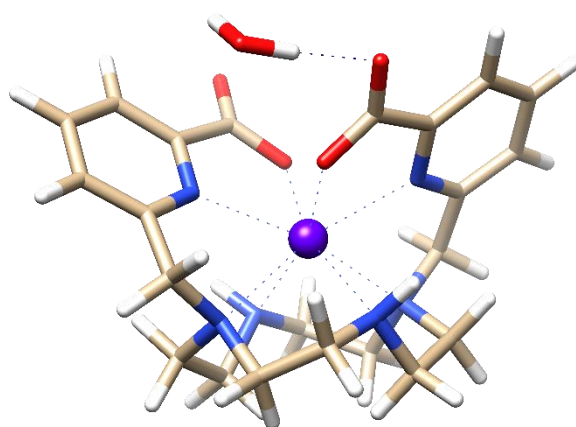
Ln	Eu	Yb	Lu	Yb
Ligando	Me <sub>2</sub> dodpa <sup>2-</sup>	Me <sub>2</sub> dodpa <sup>2-</sup>	Me <sub>2</sub> dodpa <sup>2-</sup>	dodpa <sup>2-</sup>
O <sub>COO</sub>	2,347(2,325)	2.256(2,27)	2,236(2,236)	2,257(2,245)
N <sub>piridina</sub>	2,557(2,471)	2.434(2,384)	2,424(2,380)	2,422(2,364)
N <sub>CH<sub>2</sub>-pic</sub>	2,719(2,595)	2.619(2,521)	2,589(2,522)	2,591(2,520)
N <sub>H</sub> / N <sub>CH<sub>3</sub></sub>	2,709(2,593)	2.629(2,514)	2,600(2,517)	2,515(2,430)

<sup>[a]</sup> Se proporcionan los valores promedio de las distancias a átomos dadores relacionados por el eje de simetría ideal C<sub>2</sub>.

Un aspecto interesante de la estructura en disolución de los complejos de [Ln(dodpa)]<sup>+</sup> y [Ln(Me<sub>2</sub>dodpa)]<sup>+</sup> es la presencia de una molécula de agua de coordinación en los complejos de Eu<sup>III</sup> y Tb<sup>III</sup> en el primer caso, y su ausencia en los complejos con el ligando metilado. En consecuencia, se utilizaron los cálculos DFT para investigar las razones por las cuales se obtienen diferentes números de hidratación para los complejos de dodpa<sup>2-</sup> y Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup> a través de las medidas de tiempos de vida de luminiscencia. Así, se llevaron a cabo optimizaciones completas de los sistemas [Ln(dodpa)(H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup> y [Ln(Me<sub>2</sub>dodpa)(H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup>. En la *figura IV.27* se representan las distancias en disolución entre el oxígeno de la molécula de agua y el ion Ln<sup>III</sup> en el isómero Λ(λλλλ) de los complejos de dodpa<sup>2-</sup> y Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>.



**Figura IV.27.** Distancias entre el ion Ln<sup>III</sup> y el átomo de oxígeno de la molécula de agua obtenidas a partir de cálculos DFT (en disolución acuosa) en la conformación  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$  de los sistemas  $[\text{Ln}(\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})]^+$  y  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})]^+$ .



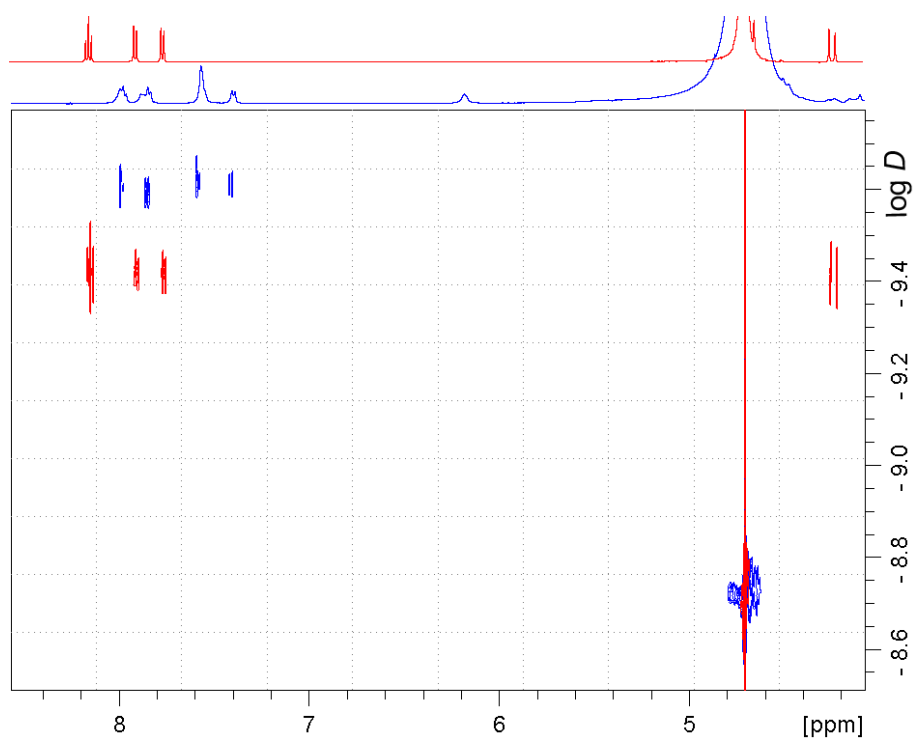
**Figura IV.28.** Representación de la geometría de  $[\text{Lu}(\text{dodpa})]^+\cdot\text{H}_2\text{O}$  obtenida a partir de cálculos DFT (nivel TPSSh) en disolución acuosa.



En el caso de los complejos con **dodpa<sup>2-</sup>**, la molécula de agua permanece coordinada al ion metálico a lo largo de la **serie lantánida**, desde **La<sup>III</sup>** hasta **Yb<sup>III</sup>**, y luego es expulsada de la primera esfera de coordinación para el ion más pequeño, el **Lu<sup>III</sup>**. Las correspondientes geometrías optimizadas muestran que en este caso la molécula de agua está ligada a través de enlace de hidrógeno a los grupos carboxilato del ligando, en lugar de coordinar al ion metálico (**figura IV.28**). Esto concuerda con la estructura de rayos X obtenida a partir del monocristal de **[Yb(dodpa)]<sup>+</sup>**, en la que no hay moléculas de agua en la esfera interna del metal. En el caso de los derivados de **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>**, la molécula de agua sólo permanece coordinada a los iones metálicos más grandes, de **La<sup>III</sup>** a **Nd<sup>III</sup>**, y no participa en la coordinación al ion metálico a partir del centro de la serie de los lantánidos (tal es el caso de **Eu<sup>III</sup>** y **Gd<sup>III</sup>**). Estos resultados concuerdan con los valores de *q* determinados a partir de las medidas de tiempos de vida media de luminiscencia e indican que existe un importante grado de compresión estérica en la posición en la que se produce la coordinación de la molécula de agua en los complejos de **[Ln(dodpa)]<sup>+</sup>**. La introducción de dos grupos metilo en *trans* aumenta la compresión estérica, lo que conduce a complejos con *q* = 0 a partir de la segunda mitad de la serie lantánida.

El espectro de masas de complejo de **La<sup>III</sup>** con **dodpa<sup>2-</sup>** registrado mediante la técnica electrospray en modo positivo (**ESI<sup>+</sup>**) (véanse las **secciones III.3.1.b** y **IV.2.2**), sugiere la presencia de agregados en disolución. Para confirmar este hecho, se intentaron obtener monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X. Aunque la escasa calidad de los cristales no permitió obtener datos estructurales precisos, los datos cristalográficos obtenidos apuntan hacia la presencia de entidades trinucleares del tipo **[La<sub>3</sub>(dodpa)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>3+</sup>** en el estado sólido, en las que las uniones entre las diferentes unidades se producen a través de puentes carboxilato. A fin de comprobar esta posible auto-agregación en disolución acuosa, se realizaron experimentos DOSY-RMN (*Diffusion Ordered*

*Spectroscopy*) en disoluciones de D<sub>2</sub>O de los complejos diamagnéticos [La(**dodpa**)]<sup>+</sup> y [Lu(**dodpa**)]<sup>+</sup>. Tomando como referencia el coeficiente de difusión (*D*) de HDO (*D*=1,92×10<sup>-10</sup> m<sup>2</sup>s<sup>-1</sup> a 298 K),<sup>[305]</sup> estos experimentos proporcionan coeficientes de difusión a 298 K de 2,51×10<sup>-10</sup> y 3,78×10<sup>-10</sup> m<sup>2</sup>s<sup>-1</sup> para los complejos de La<sup>III</sup> y Lu<sup>III</sup> respectivamente (**figura IV.29**). Estos valores implican que el complejo de Lu<sup>III</sup> difunde más rápido en disolución acuosa que el de La<sup>III</sup>, lo cual concuerda con la formación de agregados en el segundo caso.



**Figura IV.29.** Experimentos <sup>1</sup>H DOSY (D<sub>2</sub>O, 500 MHz, 298 K) superpuestos de los complejos [La<sub>3</sub>(**dodpa**)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>+3</sup> (**azul**) y [Lu(**dodpa**)]<sup>+</sup> (**rojo**).

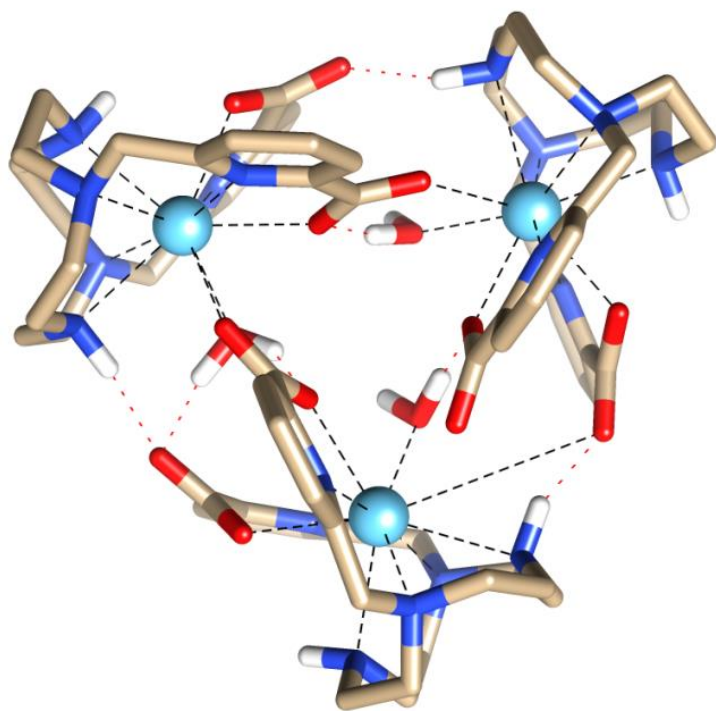
Los coeficientes de autodifusión dependen de la viscosidad de la disolución  $\eta$ , de los radios de van der Waals del complejo  $a$  y del factor de microviscosidad traslacional  $f_s^t$ , que tiene en cuenta la naturaleza discreta

de la disolución a través de la ecuación de Stokes-Einstein para la traslación:<sup>[306]</sup>

$$D = \frac{k_B T}{6 \pi a \eta} \quad \text{Ecuación IV.8}$$

Esta ecuación proporciona unos radios de van der Waals de 4,69 y 7,07 Å para los complejos de Lu<sup>III</sup> y La<sup>III</sup> a 298 K, utilizando los coeficientes de difusión obtenidos a partir de los experimentos DOSY-RMN y  $\eta(\text{D}_2\text{O})=1.232 \cdot 10^{-3} \text{ Pa s}$ .<sup>[307]</sup> Los cálculos DFT llevados a cabo sobre el complejo [Lu(dodpa)]<sup>+</sup> (véanse los cálculos DFT descritos más adelante) utilizando el funcional TPSSh permiten estimar su volumen, definido como el volumen en el interior de un contorno de 0,001 electrones·Bohr<sup>3</sup>. Se obtiene un volumen molecular de 501,89 Å<sup>3</sup>, el cual es muy similar al calculado previamente para complejos mononucleares con tamaño similar, como por ejemplo complejos mononucleares de los lantánidos con un ligando de tipo piridinofano que contiene dos cadenas colgantes picolinato.<sup>[190]</sup> El radio del complejo se estimó así en 4,93 Å, considerando una esfera del mismo volumen. Este valor está en un buen acuerdo con el obtenido a partir de los experimentos DOSY-RMN, lo que indica que en disolución el complejo [Lu(dodpa)]<sup>+</sup> se encuentra presente en su forma de especie mononuclear.

Los datos cristalográficos preliminares obtenidos para el complejo de La<sup>III</sup> con dodpa<sup>2-</sup> se utilizaron como punto de partida para optimizar la geometría del agregado [La<sub>3</sub>(dodpa)<sub>3</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]<sup>3+</sup>. Debido al gran tamaño del sistema, las optimizaciones de la geometría se llevaron a cabo en el nivel de cálculo Hartree-Fock. Los posteriores cálculos de energía de punto único utilizando el funcional TPSSh permitieron calcular el volumen molecular (1663,77 Å<sup>3</sup>), lo que se corresponde con una esfera de radio 7,35 Å. Este valor muestra un acuerdo excelente con el obtenido a partir de los experimentos DOSY-RMN (7,07 Å), lo que confirma que el complejo de La<sup>III</sup> con dodpa<sup>2-</sup> forma agregados trinucleares estables en disolución acuosa.



**Figura IV.30.** Geometría optimizada del complejo  $[\text{La}_3(\text{dodpa})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^{3+}$  obtenida a partir de cálculos teóricos al nivel de Hartree-Fock. Los átomos de hidrógeno unidos a átomos de carbono se omiten por simplicidad.

La geometría optimizada para  $[\text{La}_3(\text{dodpa})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^{3+}$  (**figura IV.30**) muestra que la entidad trinuclear está estabilizada mediante puentes carboxilato bidentados ( $\mu_{1,3}$ -carboxilato).<sup>[308]</sup> Las interacciones por enlace de hidrógeno entre los grupos N-H del ligando y los átomos de oxígeno de los grupos carboxilato de la unidad vecina  $[\text{La}(\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})]^+$  parecen proporcionar una estabilización adicional a la estructura trinuclear. Cada ion  $\text{La}^{\text{III}}$  está directamente enlazado con cuatro átomos de N del macrociclo (la distancia media La-N es de 2,81 Å), con los átomos dadores de dos grupos picolinato (siendo las distancias La-N y La-O de 2,76 y 2,55 Å, respectivamente) y con un átomo de oxígeno de un grupo picolinato de la unidad  $[\text{La}(\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})]^+$  vecina (la distancia La-O es de 2,61 Å). Una

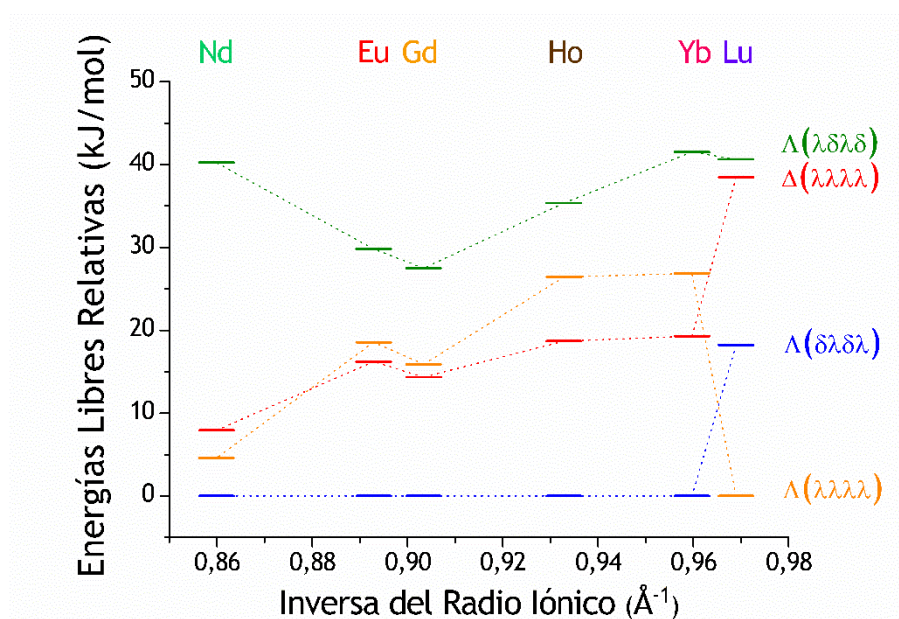
molécula de agua coordinada completa el índice de coordinación diez alrededor del ion metálico con una distancia media La-O de 2,60 Å. La molécula de agua coordinada también está implicada en interacciones por enlace de hidrógeno con un átomo de oxígeno de un grupo carboxilato del fragmento [La(**dodpa**)(H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup> vecino. Los cuatro anillos quelato de cinco miembros formados tras la coordinación al fragmento de cyclen adoptan conformaciones mixtas ( $\delta\lambda\delta\lambda$ ) y ( $\delta\lambda\delta\lambda$ ).<sup>[276,277]</sup> Los iones La<sup>III</sup> describen un triángulo prácticamente equilátero con distancias La...La de 6,43-6,57 Å y ángulos de 58,6-60,7°.

La formación de estas estructuras trinucleares en el sistema de La<sup>III</sup> también se confirma con la espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C. Así, mientras el espectro de RMN de <sup>1</sup>H registrado para el complejo [Lu(**dodpa**)]<sup>+</sup> concuerda con una simetría efectiva C<sub>2</sub> del complejo en disolución, el espectro del análogo de La<sup>III</sup> apunta hacia una simetría C<sub>1</sub> (véanse las *figuras IV.21* y *IV.22*). Esto se confirma con el espectro de RMN de <sup>13</sup>C, en el que se observan 11 señales para el complejo de Lu<sup>III</sup> y 22 para el de La<sup>III</sup>. El espectro de protón del trímero presenta seis señales debidas a los protones de los grupos picolinato. Una de estas señales se observa a campo particularmente alto (6,27 ppm). La estructura del trímero obtenida mediante cálculos DFT (*vide supra*) muestra que uno de los protones de uno de los grupos picolinato se encuentra dirigido hacia la corriente aromática del anillo de un grupo picolinato de una unidad vecina, con distancias CH...C de 3,2-3,6 Å. Por tanto, el desplazamiento a campo alto observado para estos protones se debe al desplazamiento inducido por la corriente del anillo de piridina próximo, que apantalla cualquier núcleo que se sitúe por encima o por debajo del anillo.

La agregación observada en disolución para complejos de los lantánidos coordinativamente insaturados como el de La<sup>III</sup> con **dodpa**<sup>2-</sup> es probablemente un fenómeno bastante habitual que no ha sido convenientemente estudiado. Así, se ha demostrado que complejos

binucleares con ligandos heptadentados derivados del **do3a**<sup>3-</sup> forman agregados de tamaño nanométrico, aunque la fuerza impulsora de la agregación no ha podido esclarecerse completamente.<sup>[309]</sup> Inicialmente, los autores de estos trabajos apuntaron a interacciones de apilamiento  $\pi$ , de enlace de hidrógeno o fuerzas hidrofóbicas como las responsables de la agregación.<sup>[310]</sup> Sin embargo, los resultados aquí presentados, y el hecho de que muchos complejos de los lantánidos coordinativamente insaturados agregan en estado sólido mediante unidades carboxilato puente,<sup>[311-313]</sup> parecen indicar que la formación de estos últimos es el principal motor de la agregación.

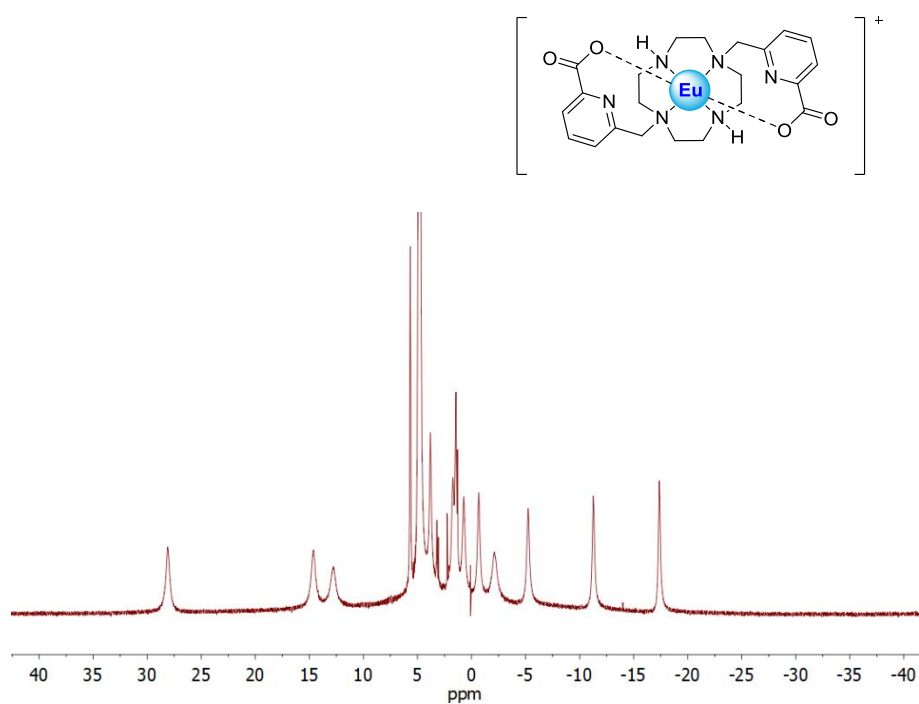
De todo lo comentado se sigue que el análisis de la estructura en disolución de los complejos de **dodpa**<sup>2-</sup> es más complicado que el de los de **Me<sub>2</sub>dodpa**<sup>2-</sup> debido por un lado a la presencia de agregados en disolución para los iones más grandes (cuando menos **La**<sup>III</sup>), de otro a la presencia de un agua de coordinación en la parte central de la serie, tal y como indican las medidas de luminiscencia, y por último a la probable ausencia de agua de coordinación al final de la serie, como sugiere la estructura cristalina de [**Yb(dodpa)**]<sup>+</sup>. Debido al afecto de agregación, se analizaron las energías relativas de los isómeros  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ ,  $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ ,  $\Lambda(\lambda\delta\lambda\delta)$  y  $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$  de los complejos [**Ln(dodpa)**(H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup> a lo largo de la **serie de los lantánidos** desde **Nd**<sup>III</sup> hasta **Lu**<sup>III</sup>. Los resultados (**figura IV.31**), muestran una tendencia interesante. Así, para los complejos de **Nd**<sup>III</sup> a **Yb**<sup>III</sup> la forma más estable resultó ser la correspondiente al isómero  $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$ , mientras que para el **Lu**<sup>III</sup>, en el que la molécula de agua no participa en la coordinación al ion metálico, el isómero más estable es el  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ . Estos datos están de acuerdo con la estructura en estado sólido del complejo [**Yb(dodpa)**]<sup>+</sup>, que no presenta agua de coordinación.



**Figura IV.31.** Energías libres relativas de los diferentes diastereoisómeros del complejo  $[\text{Ln}(\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})]^+$  obtenidas a partir de cálculos DFT en disolución acuosa.

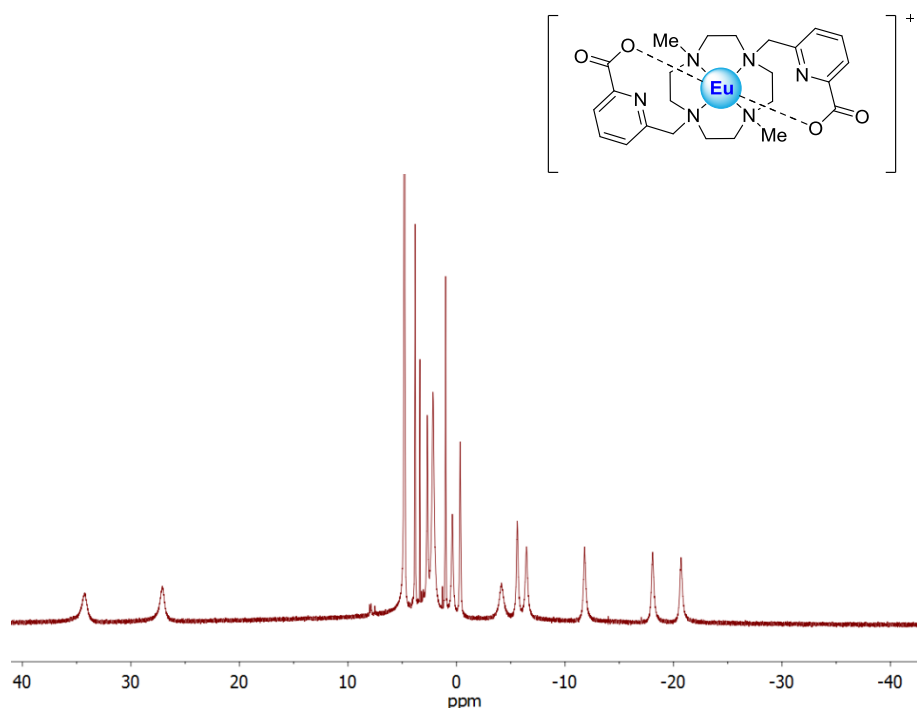
Por otra parte, los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los complejos de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  con  $\text{dodpa}^{2-}$  y  $\text{Me}_2\text{dodpa}^{2-}$  parecen confirmar que presentan estructuras diferentes en disolución acuosa (véanse las **figuras IV.32** y **IV.33**). Ambos espectros están de acuerdo con una simetría efectiva  $C_2$  en disolución acuosa, ya que presentan 13  $[\text{Eu}(\text{dodpa})]^+$  o 14  $[\text{Eu}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  señales con desplazamientos paramagnéticos relativamente importantes. La comparación de los espectros muestra que las posiciones de las señales de RMN de protón son muy diferentes para uno y otro complejo. Por ejemplo, el espectro de  $[\text{Eu}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  muestra dos señales desplazadas a campo bajo a 34,27 y 27,12 ppm, mientras que en esta región el complejo  $[\text{Eu}(\text{dodpa})]^+$  presenta tres señales a 28,10, 14,63 y 12,79 ppm. La región de 0 a -25 ppm también presenta diferencias significativas, observándose que el complejo  $[\text{Eu}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  presenta desplazamientos paramagnéticos

más acusados. Las diferencias espectrales observadas están relacionadas con desplazamientos de pseudocontacto diferentes que implican una anisotropía magnética también diferente y por tanto una estructura distinta. En consecuencia, el estudio combinado mediante espectroscopía de RMN y cálculos DFT permite concluir que los complejos  $[\text{Ln}(\text{dodpa})]^+$  presentan tres estructuras diferentes a lo largo de la serie, con la formación de agregados triméricos para el  $\text{La}^{\text{III}}$ , la presencia del isómero  $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$  con un agua coordinada en la parte central de la serie y la estabilización del isómero  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ , que no contiene agua de coordinación, para los iones  $\text{Ln}^{\text{III}}$  más pequeños.



**Figura IV.32.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del complejo  $[\text{Eu}(\text{dodpa})]^+$  en  $\text{D}_2\text{O}$  a pD -7,0 y 298 K.





**Figura IV.33.** Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del complejo  $[\text{Eu}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  en  $\text{D}_2\text{O}$  a  $\text{pD } 7,0$  y  $298 \text{ K}$ .

El estudio detallado de **complejos paramagnéticos** a través de RMN resulta más complejo que el de los análogos diamagnéticos, debido fundamentalmente a dos aspectos:<sup>[314-317]</sup>

- 1) El paramagnetismo del ion metálico provoca un aumento importante de la velocidad de relajación de los núcleos observados por RMN, lo que se traduce en un ensanchamiento de las señales.
- 2) Los electrones desapareados del ion metálico inducen *desplazamientos paramagnéticos* importantes, que da como resultado que las señales de los espectros se encuentren a desplazamientos químicos inusuales. En consecuencia, la asignación de los espectros de RMN de complejos paramagnéticos no es una tarea trivial.

A pesar de estas dificultades, el análisis de los desplazamientos paramagnéticos inducidos por los iones  $\text{Ln}^{\text{III}}$  puede proporcionar información estructural muy valiosa, pues las magnitudes y signos de los desplazamientos dependen tanto de la localización relativa del núcleo con respecto al centro metálico como de la naturaleza del ion lantánido. De hecho, el análisis de los desplazamientos inducidos por iones  $\text{Ln}^{\text{III}}$  paramagnéticos han sido ampliamente utilizados para estudiar la estructura de los correspondientes complejos en disolución.<sup>[314-317]</sup> Para un núcleo dado  $i$ , el desplazamiento paramagnético isotrópico inducido por un ion lantánido  $j$  ( $\delta_{ij}^{\text{para}}$ ) puede escribirse como una combinación de las contribuciones de contacto de Fermi ( $\delta_{ij}^{\text{con}}$ ) y pseudocontacto ( $\delta_{ij}^{\text{pscon}}$ ):

$$\delta_{ij}^{\text{para}} = \delta_{ij}^{\text{exp}} - \delta_{ij}^{\text{dia}} = \delta_{ij}^{\text{con}} + \delta_{ij}^{\text{pscon}} \quad \text{Ecuación IV.9}$$

donde  $\delta_{ij}^{\text{exp}}$  representa el desplazamiento químico experimentalmente observado y  $\delta_{ij}^{\text{dia}}$  denota la contribución diamagnética, que puede ser estimada midiendo los desplazamientos químicos para los complejos análogos diamagnéticos ( $\text{La}^{\text{III}}$ ,  $\text{Lu}^{\text{III}}$  o  $\text{Y}^{\text{III}}$ ). Los desplazamientos de contacto se deben a la transmisión de densidad de espín de los electrones desapareados a través de los enlaces, desde el ion  $\text{Ln}^{\text{III}}$  hasta el núcleo objeto de estudio y puede expresarse de acuerdo con la siguiente ecuación:<sup>[314]</sup>

$$\delta_{ij}^{\text{con}} = \langle S_z \rangle_j \frac{\mu_B}{3 k T} \frac{A}{\gamma_I} \frac{1}{\hbar} 10^6 \quad \text{Ecuación IV.10}$$

donde:

- $\langle S_z \rangle$  es el valor reducido de la media de la polarización de espín.
- $\mu_B$  es el magnetón de Bohr.
- $k$  es la constante de Boltzmann.
- $\gamma_I$  es la razón giromagnética del núcleo observado
- $A/\hbar$  es la constante de acoplamiento hiperfina (HFCC, en rad/s).

- $\delta_{ij}^{con}$  es la contribución de contacto de Fermi (en ppm).

La contribución de pseudocontacto es el resultado del campo magnético local inducido en el núcleo objeto de estudio por el momento magnético del ion lantánido Ln<sup>III</sup>, y puede escribirse como combinación lineal de las cinco componentes del tensor susceptibilidad magnética  $\chi$ :

$$\delta_{ij}^{pscon} = \left( \chi_{zz} - \frac{1}{3} \text{Tr}\chi \right) \left( \frac{3z^2 - r^2}{r^5} \right) + (\chi_{xx} - \chi_{yy}) \left( \frac{x^2 - y^2}{r^5} \right) + \chi_{xy} \left( \frac{4xy}{r^5} \right) + \chi_{xz} \left( \frac{4xz}{r^5} \right) + \chi_{yz} \left( \frac{4yz}{r^5} \right) \quad \text{Ecuación IV.11}$$

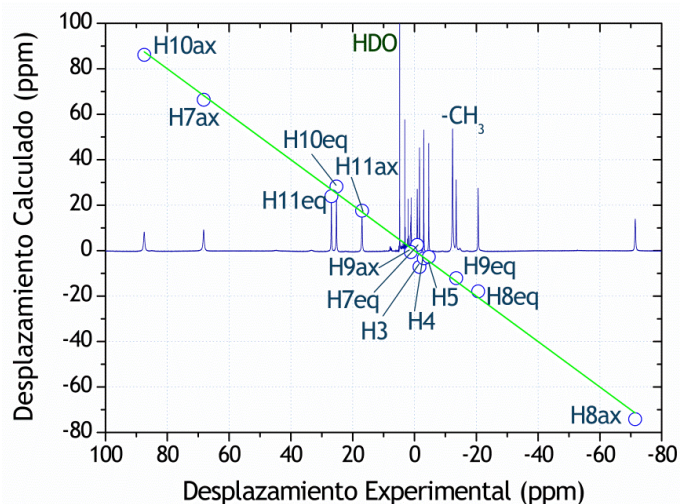
donde  $r = (x^2 + y^2 + z^2)^{1/2}$  y  $x, y, z$  son las coordenadas cartesianas de un núcleo  $i$  con respecto a la localización del ion Ln<sup>III</sup>  $j$ . En esta ecuación se utilizan las coordenadas cartesianas del átomo  $i$  con respecto a la ubicación del ion paramagnético, en el lugar de las coordenadas esféricas. En el sistema de ejes magnéticos principal, es decir, cuando el sistema cartesiano de referencia coincide con la posición de los ejes magnéticos, los últimos tres términos de la ecuación anterior desaparecen, ya que  $\chi_{xy} = \chi_{xz} = \chi_{yz} = 0$ . Para el caso especial de simetría axial, esto es, sistemas que contienen un eje  $C_n$  con  $n \geq 3$ ,  $\chi_{xx} - \chi_{yy} = 0$ , y por lo tanto, sólo queda el primer término de la **ecuación IV.11**.

La constante de acoplamiento hiperfina isotrópica ( $A_{iso}$ ) para un núcleo  $N$  está determinada por la interacción de contacto de Fermi (**ecuación IV.12**), y proporciona una medida directa de la densidad de espín neta de los diferentes núcleos de una molécula dada:<sup>[318]</sup>

$$A_{iso}(N) = \frac{4\pi}{3S} \beta_e \beta_N g_e g_N \rho^{\alpha-\beta}(R_N) \quad \text{Ecuación IV.12}$$

donde  $\beta_N$  y  $\beta_e$  son los magnetones nuclear y de Bohr respectivamente,  $g_N$  y  $g_e$  son los valores de  $g$  nuclear y del electrón libre,  $S$  es el espín electrónico total del sistema y  $\rho^{\alpha-\beta}(R_N)$  representa la diferencia entre las densidades de espín mayoritaria ( $\alpha$ ) y minoritaria ( $\beta$ ) en la posición del núcleo  $N$ . Por lo

que se desprende de la **ecuación IV.12**,  $A_{\text{iso}}$  equivale a  $A/\hbar$  dividido por  $2\pi$  y es proporcional al valor de la densidad de espín en la posición del núcleo  $N$ . Por tanto,  $A_{\text{iso}}$  se expresa normalmente en MHz, mientras que las unidades más comunes de  $A/\hbar$  son los rad/s.



**Figura IV.34.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de  $[\text{Yb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  registrado en  $\text{D}_2\text{O}$  a  $\text{pD} = 7,0$  y  $278\text{ K}$ . Sobre él se representan los desplazamientos experimentales frente a los calculados tal y como se describe en el texto. La línea sólida señala el ajuste perfecto entre los valores experimentales y los calculados.

Los desplazamientos paramagnéticos de RMN de  $^1\text{H}$  de los complejos de  $\text{Yb}^{\text{III}}$  están dominados por la contribución de pseudocontacto,<sup>[228,319-321]</sup> ya que el valor teórico para la proporción de la contribución de contacto frente a la de pseudocontacto es inferior a  $0,12$ ,<sup>[322,323]</sup> por lo que se puede realizar el análisis de los desplazamientos paramagnéticos utilizando la **ecuación IV.11**. El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del complejo  $[\text{Yb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  está bien resuelto y consta de catorce señales (**figura IV.34**), lo que indica que existe una simetría efectiva  $\text{C}_2$  del complejo en disolución, tal y como se observó anteriormente para el análogo  $[\text{Yb}(\text{bp}12\text{c}4)]^+$  estudiado anteriormente por nuestro grupo de investigación.<sup>[228]</sup> La asignación de las señales de protón

(*tabla IV.14* y *figura IV.34*) se basa en el espectro bidimensional COSY, ya que proporciona picos cruzados fuertes entre los protones geminales CH<sub>2</sub> (7-11) y entre los protones en *orto* de la piridina. Otros picos cruzados entre los protones 8-9 y 10-11 permiten identificar las señales de protón correspondientes a cada unidad etilénica.

**Tabla IV.14.** Desplazamientos de <sup>1</sup>H RMN (ppm) para el complejo [Yb(Me<sub>2</sub>dodpa)]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup> H	δ <sub>H</sub> <sup>a</sup> experimental	δ <sub>H</sub> <sup>b</sup> calculado
H3	-1,63	-7,19
H4	-3,01	-3,36
H5	-4,63	-2,73
H7ax	68,21	66,40
H7eq	-0,90	2,54
H8ax	-71,42	-74,13
H8eq	-20,59	-17,91
H9ax	1,19	-0,60
H9eq	-13,50	-12,13
H10ax	87,45	86,14
H10eq	25,25	28,22
H11ax	16,98	17,59
H11eq	26,90	23,95

<sup>[a]</sup> Asignación basada en el experimento bidimensional COSY a 278 K. <sup>[b]</sup> Los valores calculados se obtuvieron utilizando la **ecuación IV.11** y la forma  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$  del complejo optimizada en disolución acuosa al nivel TPSSh/LCECP/6-31G(d).

Los diez picos de RMN de <sup>1</sup>H debidos a los protones 7-11 pueden agruparse en dos grupos en función de su anchura relativa de pico: cinco resonancias con anchos de pico a media altura de 135-200 Hz (a 500 MHz y

278 K) y cinco señales con anchuras de pico a media altura de 60-75 Hz (**figura IV.34**). La contribución paramagnética a las anchuras a media altura de las señales de RMN está relacionada con el aumento de las velocidades de relajación transversales ( $1/T_2$ ) inducidas por el ion **lantánido** paramagnético. La contribución paramagnética a la velocidad de relajación transversal de los protones próximos a un ión **lantánido** paramagnético (excluyendo el **Gd<sup>III</sup>**) viene dada por la **ecuación IV.13**:

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

**Ecuación IV.13**

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,  $\gamma$  es la razón giromagnética,  $\mu_{ef}$  es el momento magnético efectivo,  $\beta$  es el magnetón de Bohr,  $H_0$  es el campo magnético aplicado,  $T_{1e}$  es el tiempo de relajación longitudinal del espín electrónico,  $r$  es la distancia entre el protón y el ión paramagnético,  $\tau_R$  es el tiempo de correlación rotacional, y  $\omega$  es la frecuencia Larmor del protón. En la **ecuación IV.13**, 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  $H_0$ . Esta ecuación indica que aquellos núcleos más próximos al ión **lantánido** deben presentar anchuras 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  $r$ . Por tanto, los diez picos de RMN de  $^1\text{H}$  debidos a los protones 7-11 con anchos de pico a media altura de 135-200 Hz (a 500 MHz y 278 K) se asignaron a protones axiales, mientras

que las cinco señales con anchuras de pico a media altura de 60-75 Hz se asignaron a protones ecuatoriales, más alejados del ion paramagnético.

Una vez completada la asignación el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de  $[\text{Yb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ , puede procederse a la obtención de información estructural a partir del análisis de los desplazamientos paramagnéticos. Para ello, generalmente se inicia el análisis asumiendo una estructura en disolución para el complejo, lo que permite el cálculo de las componentes del tensor de susceptibilidad magnética mediante un ajuste de mínimos cuadrados. En general, se suele suponer que la estructura en disolución no difiere excesivamente de la determinada en estado sólido mediante difracción de rayos X.<sup>[324,325]</sup> Sin embargo, una alternativa que a menudo proporciona mejores resultados, consiste en la utilización de modelos estructurales obtenidos a partir de cálculos de mecánica molecular<sup>[195,320]</sup> o de mecánica cuántica<sup>[326]</sup> para aproximar la estructura del complejo. En la presente **Tesis Doctoral**, se utilizaron modelos estructurales obtenidos mediante cálculos DFT para analizar los desplazamientos paramagnéticos inducidos por los lantánidos. Para evaluar el acuerdo entre los desplazamientos paramagnéticos predichos y los experimentales inducidos por el  $\text{Yb}^{\text{III}}$ , se utilizaron las geometrías calculadas por DFT de los diferentes isómeros,  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ ,  $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ ,  $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$  y  $\Lambda(\lambda\delta\lambda\delta)$ , del complejo  $[\text{Yb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ . Desafortunadamente, las resonancias de RMN de  $^1\text{H}$  debidas a los protones del fragmento macrocíclico en el complejo  $[\text{Lu}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  no pudieron asignarse ya que se trata de señales anchas, resultado de fenómenos de intercambio. Para estos núcleos de protón, los desplazamientos diamagnéticos se estimaron a partir de los observados en el complejo  $[\text{Lu}(\text{dodpa})]^+$  (*tabla IV.12*), mientras que para el resto de los núcleos de protón, la contribución diamagnética se obtuvo a partir de los desplazamientos observados para el complejo con  $\text{Me}_2\text{dodpa}^{2-}$  (H3 8,05 ppm, H4 8,30 ppm, H5 7,92 ppm, H7ax 4,38 ppm y H7ec 4,84 ppm).

De acuerdo con el principio de Neumann,<sup>[327]</sup> el eje magnético principal del compuesto paramagnético debe coincidir con el eje de simetría de mayor orden de la molécula. En el caso particular del complejo  $[\text{Yb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  existe una simetría  $C_2$  en disolución. En consecuencia, en nuestro análisis asumimos que el eje z del sistema de ejes principal del tensor de susceptibilidad magnética coincide con el eje  $C_2$  de la molécula. Como consecuencia de esto, sólo se consideraron tres (en lugar de cinco) parámetros en el análisis de los desplazamientos paramagnéticos: los tensores de susceptibilidad magnética  $\chi$  de anisotropía axial  $[\chi_{zz} - 1/3 (\chi_{xx} + \chi_{yy} + \chi_{zz})]$  y rómbica  $(\chi_{xx} - \chi_{yy})$  y la orientación de los ejes magnéticos en el plano xy dada por un ángulo  $\alpha$ .

Las estructuras optimizadas mediante cálculos DFT de los isómeros  $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ ,  $\Lambda(\delta\lambda\delta\lambda)$  y  $\Lambda(\lambda\delta\lambda\delta)$  proporcionan un acuerdo inaceptable entre los desplazamientos inducidos por  $\text{Yb}^{\text{III}}$  calculados y los experimentales. Por el contrario, la conformación  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$  da lugar a un acuerdo excelente entre los desplazamientos calculados y los experimentales (véanse la **figura IV.34** y la **tabla IV.14**) con  $[\chi_{zz} - 1/3 (\chi_{xx} + \chi_{yy} + \chi_{zz})] = -113 \pm 40 \text{ ppm} \cdot \text{\AA}^3$  y  $(\chi_{xx} - \chi_{yy}) = 4628 \pm 67 \text{ ppm} \cdot \text{\AA}^3$ . La calidad del acuerdo se evaluó mediante el factor de acuerdo  $AF_j = [\sum_i (\delta^{\text{exp}} - \delta^{\text{cal}})^2 / (\delta^{\text{exp}})^2]^{1/2}$ , donde el sumatorio se aplica a todos los núcleos  $i$  incluidos en el ajuste, y  $\delta^{\text{exp}}$  y  $\delta^{\text{cal}}$  son los desplazamientos experimentales y calculados, respectivamente. Los resultados del ajuste proporcionan un valor de  $AF_j = 0,067$ . Este valor es muy similar a los obtenidos del análisis de los desplazamientos paramagnéticos de diferentes complejos de  $\text{Yb}^{\text{III}}$ .<sup>[272, 328-330]</sup> Así, el análisis de los desplazamientos paramagnéticos inducidos por el  $\text{Yb}^{\text{III}}$  prueba sin ambigüedad alguna:

- 1) que este complejo presenta una estructura con conformación  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ , o  $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ , en disolución acuosa, lo cual concuerda con las energías libres mostradas en la **figura IV.31**, así como con la estructura cristalina del complejo  $[\text{Yb}(\text{dodpa})]^+$  (**figura IV.9**);



- 2) que los desplazamientos paramagnéticos en el complejo  $[\text{Yb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  están dominados por la contribución de pseudocontacto (*figura IV.34*).

El análisis de los desplazamientos paramagnéticos inducidos por iones lantánidos diferentes al  $\text{Yb}^{\text{III}}$  es más complejo debido a la presencia de contribuciones de contacto significativas. Por tanto, el estudio de los espectros de RMN de estos complejos requiere separar las contribuciones de contacto y pseudocontacto. Para ello, se han propuesto diferentes métodos que han sido aplicados con éxito.<sup>[331-333]</sup> Estos métodos generalmente requieren asumir las siguientes premisas:

- i) Una serie dada de complejos de  $\text{Ln}^{\text{III}}$  es isoestructural a lo largo de toda la serie lantánida.
- ii) Los desplazamientos de pseudocontacto son proporcionales a las constantes de Bleany, las cuales son características de cada ion  $\text{Ln}^{\text{III}}$  en particular, y fueron calculadas asumiendo que los desdoblamientos del campo de ligandos para el estado de menor  $J$  son pequeños comparados con el valor de  $kT$ .<sup>[334]</sup>
- iii) Las constantes de acoplamiento hiperfinas no cambian sustancialmente a lo largo de la serie de los lantánidos.

El problema de los diferentes métodos para la separación de las contribuciones de contacto y pseudocontacto es que las suposiciones anteriores no tienen por qué cumplirse en todos los casos, o bien pueden cumplirse en mayor o menor medida. En consecuencia, en el presente trabajo nos propusimos desarrollar una nueva metodología que permita el análisis de los desplazamientos paramagnéticos de complejos de los lantánidos diferentes a los de  $\text{Yb}^{\text{III}}$ . Dada la gran importancia de los complejos de  $\text{Eu}^{\text{III}}$ ,  $\text{Gd}^{\text{III}}$  y  $\text{Tb}^{\text{III}}$  como agentes de contraste y sondas luminiscentes, seleccionamos al ion  $\text{Tb}^{\text{III}}$ , que se sitúa a continuación de  $\text{Eu}^{\text{III}}$

y  $Gd^{III}$  en la tabla periódica, para realizar nuestro estudio. Para ello, nos propusimos evaluar los desplazamientos de contacto mediante el uso de cálculos teóricos. La evaluación teórica de los desplazamientos de contacto proporciona acceso directo a las contribuciones de pseudocontacto (**ecuación IV.9**) y, por consiguiente, permite obtener información acerca de la estructura de un complejo dado en disolución. Sin embargo, a pesar del éxito de la aplicación de los desplazamientos inducidos por los  $Ln^{III}$  paramagnéticos para obtener información acerca de la estructura en disolución de muchos complejos de lantánidos,<sup>[314-316,335]</sup> sólo se han hecho pequeños progresos en el cálculo teórico de los desplazamientos paramagnéticos de estos sistemas. En artículos recientes, Autschbach y colaboradores<sup>[336,337]</sup> calcularon los desplazamientos de pseudocontacto para el complejo  $[Ce(dpa)_3]^{3-}$  ( $H_2dpa$  = ácido dipicolínico) y para diferentes complejos de  $Ru^{III}$  utilizando la aproximación regular de orden cero<sup>[338]</sup> (ZORA = *zeroth - order regular approximation*) y la Teoría del Funcional de Densidad (DFT).

Para una serie dada de complejos de  $Ln^{III}$  isoestructurales, los desplazamientos de contacto y pseudocontacto son proporcionales a las constantes de Bleaney y  $\langle S_z \rangle$  (**ecuación IV.10**) respectivamente, que son características de cada ion lantánido en particular. El cociente entre las constantes de Bleaney y  $\langle S_z \rangle$  para los diferentes iones  $Ln^{III}$  paramagnéticos (excepto para  $Gd^{III}$ ) varían entre 1,89 para  $Eu^{III}$  y 0,12 para  $Yb^{III}$ .<sup>[314]</sup> Así, los desplazamientos paramagnéticos de  $^1H$  RMN en los complejos de  $Yb^{III}$  son, en origen, fundamentalmente de pseudocontacto y, por lo tanto, han sido analizados con éxito utilizando la **ecuación IV.11**. Este cociente toma un valor de 0,37 para  $Tb^{III}$ , por lo que las contribuciones de contacto pueden ser responsables de una parte no despreciable en el total de los desplazamientos paramagnéticos de  $^1H$  observados para estos complejos.

La contribución de contacto del desplazamiento paramagnético está relacionada con la constante de acoplamiento hiperfina  $A/\hbar$  (**ecuación**

IV.12), que depende de la densidad de espín de la posición del núcleo observado y, por lo tanto, se puede calcular con la ayuda de los cálculos DFT mediante la *ecuación IV.10*. De hecho, diferentes estudios computacionales muestran que las constantes de acoplamiento hiperfinas de  $^1\text{H}$  en radicales orgánicos<sup>[339]</sup> y en complejos de transición<sup>[340,341]</sup> pueden ser calculadas de forma precisa mediante el uso de cálculos DFT. Recientemente, nuestro grupo también ha publicado un método computacional sencillo basado en DFT para el cálculo teórico de las constantes de acoplamiento hiperfinas de  $^{17}\text{O}$  de las moléculas de agua coordinadas al metal en complejos de  $\text{Gd}^{\text{III}}$ <sup>[342]</sup> y  $\text{Mn}^{\text{II}}$ .<sup>[343,344]</sup> Un cálculo teórico exacto de las constantes de acoplamiento hiperfino isotrópico ( $A_{\text{iso}}$ ) de  $^1\text{H}$  obviamente proporciona un acceso directo a las contribuciones de contacto en los complejos de  $\text{Ln}^{\text{III}}$ , y por lo tanto, a los desplazamientos de pseudocontacto, permitiendo así un análisis sencillo de la estructura en disolución de los complejos de  $\text{Ln}^{\text{III}}$ . Entre los diferentes iones  $\text{Ln}^{\text{III}}$ , el  $\text{Gd}^{\text{III}}$  es un candidato obvio para tales cálculos, ya que su simetría electrónica del estado fundamental ( $^8\text{S}$ ) evita la cuestión teórica del acoplamiento espín-órbita que en otros complejos de  $\text{Ln}^{\text{III}}$  de capa abierta se haya en gran medida sin resolver. Ha de tenerse en cuenta que para un ion  $f^7$  tal como el  $\text{Gd}^{\text{III}}$ , el desdoblamiento del campo debido al ligando es cero bajo condiciones de primer orden, y por lo tanto, no se espera ninguna contribución de pseudocontacto en los desplazamientos paramagnéticos. Para todos los demás complejos de  $\text{Ln}^{\text{III}}$  paramagnéticos se espera que contribuyan tanto las contribuciones de contacto como las de pseudocontacto.

La metodología aplicada puede resumirse en los siguientes pasos:

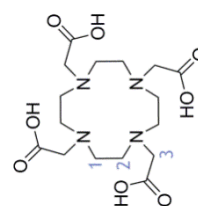
- 1) Utilización de cálculos DFT para obtener las constantes de acoplamiento hiperfinas de  $^1\text{H}$  para el complejo de  $\text{Gd}^{\text{III}}$ .
- 2) Cálculo de las contribuciones de contacto de los complejos de  $\text{Tb}^{\text{III}}$  empleando la *ecuación IV.10*, y el valor de  $\langle S_z \rangle = 31,853$ .<sup>[314]</sup> El **Terbio** está al lado del **Gadolinio** en la **Tabla Periódica**, por lo que los

cationes  $Tb^{III}$  y  $Gd^{III}$  tienen aproximadamente la misma relación carga/radio iónico y, por lo tanto, presentan una Química de Coordinación similar. Además, se ha observado que  $A/\hbar$  es constante para complejos de **lantánidos** isoestructurales a lo largo de toda la **serie lantánida**.<sup>[314,317]</sup> Así, se espera que las constantes de acoplamiento hiperfinas sean muy similares para los complejos isoestructurales de  $Gd^{III}$  y  $Tb^{III}$ .

- 3) A los desplazamientos de contacto obtenidos de esta manera para cada protón se les resta el desplazamiento paramagnético observado (*ecuación IV.9*), obteniéndose de este modo los correspondientes desplazamientos de pseudocontacto.
- 4) Se analizan los desplazamientos de pseudocontacto usando la *ecuación IV.11*, tal y como se describió anteriormente para los complejos de  $Yb^{III}$ .

**Tabla IV.15.** Desplazamientos paramagnéticos de  $^1\text{H}$  RMN ( $\delta_{i,\text{para}}$ , ppm) y valores de los desplazamientos paramagnéticos calculados ( $\delta_{i,\text{calc. para}}$ , ppm), valores de  $A_{\text{iso}}$  calculados (MHz) y contribuciones de contacto ( $\delta_{i,\text{con}}$ , ppm) y pseudocontacto ( $\delta_{i,\text{pscon}}$ , ppm) calculadas para el complejo  $[\text{Tb}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]$ .

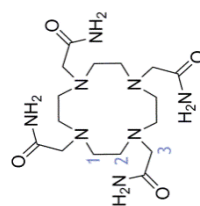
$\text{H}_4\text{dota}$	H1ax	H1eq	H2ax	H2eq	H3ax	H3eq	$\chi_{zz} - \frac{1}{3}\text{Tr}\chi$ [c]	$\text{AF}_j$ [d]
$\delta_{i,\text{para}}$ [a]	APC	-405,4	-98,8	134,6	-102,4	256,0	79,4	
	APC-G	-243,7	-75,3	80,2	-75,9	176,5	61,5	
$\delta_{i,\text{calc. para}}$	APC	-392,6	-79,4	132,0	-64,4	270,4	108,3	0,1051
	APC-G	-250,6	-50,7	84,1	-41,2	172,8	69,1	0,1316
$\delta_{i,\text{con}}$ [b]	APC	1,2	-34,8	-3,4	-49,6	0,2	-43,4	
	APC-G	0,7	-37,6	-1,4	-47,8	7,6	-15,1	
$\delta_{i,\text{pscon}}$	APC	-406,6	-64,0	138,0	-52,8	255,9	122,8	
	APC-G	-244,4	-37,7	81,6	-28,1	168,9	76,6	
$\delta_{i,\text{calc. pscon}}$	APC	-392,1	-79,3	131,8	-64,4	270,0	108,3	0,0614
	APC-G	-241,8	-48,9	81,2	-39,7	166,7	66,7	0,0600



[a] Desplazamientos paramagnéticos a 20 °C tomados de la referencia. [345]  
 [b] Obtenidos usando los valores de  $A_{\text{iso}}$  calculados para el análogo de  $\text{Gd}^{\text{III}}$  al nivel TPSSH/DKH2/Neese/EPR-III y la **ecuación IV.10**. [c] Estimado utilizando la **ecuación IV.11**. [d]  $\text{AF}_j = \left[ \frac{\sum_i (\delta_i^{\text{exp}} - \delta_i^{\text{calc}}) / \sum_i (\delta_i^{\text{exp}})^2}{\sum_i (\delta_i^{\text{exp}})^2} \right]^{1/2}$ , donde  $\delta_i^{\text{exp}}$  y  $\delta_i^{\text{calc}}$  representan los valores experimental y calculado para un núcleo  $i$ , respectivamente.

**Tabla IV.16.** Desplazamientos paramagnéticos de  $^1\text{H}$  RMN ( $\delta_i^{\text{para}}$ , ppm) y valores de los desplazamientos paramagnéticos calculados ( $\delta_{i,\text{calc.}}^{\text{para}}$ , ppm), valores de  $A_{\text{iso}}$  calculados (MHz) y contribuciones de contacto ( $\delta_i^{\text{con}}$ , ppm) y pseudocontacto ( $\delta_i^{\text{pscon}}$ , ppm) calculadas para el complejo  $[\text{Tb}(\text{dotam})(\text{H}_2\text{O})]$ .

dotam	H1ax	H1eq	H2ax	H2eq	H3ax	H3eq	$\chi^{\text{zz}} - \frac{1}{3}\text{Tr}\chi$ [c]	$AF_j$ [d]
$\delta_i^{\text{para}}$ [e]	APC	-85,6	105,7	-81,0	202,1	56,0		
$\delta_{i,\text{calc.}}^{\text{para}}$	APC	-58,4	105,4	-49,8	216,8	85,0	-10801±297	0.1289
$\delta_i^{\text{con}}$ [b]	APC	2,08	-3,3	-54,8	1,5	-52,0		
$\delta_i^{\text{pscon}}$	APC	-321,5	109,0	-26,3	200,6	108,0		
$\delta_{i,\text{calc.}}^{\text{pscon}}$	APC	-311,8	105,6	-49,9	217,2	85,2	-10821±221	0,0946



[a] Desplazamientos paramagnéticos a 20 °C tomados de la referencia. [345]  
 [b] Obtenidos usando los valores de  $A_{\text{iso}}$  calculados para el análogo de  $\text{Gd}^{\text{III}}$  al nivel TPSSh/DKH2/Neese/EPR-III y la **ecuación IV.10**. [c] Estimado utilizando la **ecuación IV.11**. [d]  $AF_j = \left[ \frac{\sum_i (\delta_i^{\text{exp}} - \delta_i^{\text{calc}}) / \sum_i (\delta_i^{\text{exp}})^2}{\sum_i (\delta_i^{\text{exp}})^2} \right]^{1/2}$ , donde  $\delta_i^{\text{exp}}$  y  $\delta_i^{\text{calc}}$  representan los valores experimental y calculado para un núcleo  $i$ , respectivamente.  
 [e] Obtenidos a partir de los desplazamientos químicos observados asumiendo que  $\delta_i^{\text{dia}} = 2,5$  ppm.

Para demostrar la validez general de la metodología descrita, se realizó el estudio de los desplazamientos paramagnéticos de los complejos  $[\text{Tb}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$  y  $[\text{Tb}(\text{dotam})(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$ , además de los del complejo  $[\text{Yb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  descrito en la presente Tesis Doctoral. En el caso de  $[\text{Tb}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ , el complejo está presente en disolución en forma de los isómeros APC y APC-G, que se encuentran en intercambio lento en la escala de tiempo de RMN. Los desplazamientos de RMN de  $^1\text{H}$  de ambos isómeros (en  $\text{D}_2\text{O}$ ) fueron publicados por Geraldés y col.<sup>[345]</sup> Por su parte, el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de  $[\text{Tb}(\text{dotam})(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$  fue registrado por el profesor Mauro Botta (a  $25^\circ\text{C}$  y 90 MHz), y se encontraba sin publicar hasta la fecha de inicio de este trabajo. En este caso, sólo se observa un isómero en disolución, que corresponde a la forma APC. Los desplazamientos paramagnéticos observados para ambos complejos se recogen en las *tablas IV. 15* y *IV. 16*.

Para el cálculo de las constantes de acoplamiento hiperfino de los complejos  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$  y  $[\text{Gd}(\text{dotam})(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$  se han utilizado dos enfoques distintos:

- a) Los potenciales efectivos de *core* pequeño (SCECP) de Dolg y colaboradores,<sup>[251]</sup> que incluyen 28 electrones en el *core*, y por tanto incluyen a los electrones  $4f^7$  del  $\text{Gd}^{\text{III}}$  en el espacio de valencia. Por supuesto, los potenciales efectivos de *core* grande, que incluyen los electrones  $4f$  en el *core*, no permiten el cálculo de las constantes de acoplamiento hiperfino, ya que esta aproximación trata a los complejos de los lantánidos como sistemas de capa cerrada ( $2S+1=1$ ). Los potenciales efectivos de *core* incluyen implícitamente los efectos relativistas más importantes mediante el ajuste de los parámetros que definen el Hamiltoniano de valencia.<sup>[346]</sup>
- b) Cálculos relativistas basados en la aproximación de segundo orden de Douglas - Kroll - Hess (DKH2), tal y como se encuentra implementado en *Gaussian 09*.<sup>[253,254]</sup> Para ello, se usó el conjunto base de Pantazis y Neese para  $\text{Gd}$ , que es un conjunto base que describe explícitamente

todos los electrones del Gd y fue desarrollado para su uso en cálculos relativistas utilizando las aproximaciones DKH2 y ZORA.<sup>[255]</sup>

En ambos casos (cálculos SCECP y DKH2) se usó el conjunto base EPR-III de Barone<sup>[257]</sup> para describir los átomos de los ligandos, que presenta una flexibilidad extra en la región del core<sup>[256]</sup> y fue desarrollado para el cálculo de las constantes de acoplamiento hiperfinas con métodos DFT. Como paso previo al cálculo de las constantes de acoplamiento hiperfino, se optimizaron las geometrías de los sistemas  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y  $[\text{Gd}(\text{dotam})(\text{H}_2\text{O})]^{3+} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  al nivel TPSSh/LCECP/6-31G(d,p). Se incluyeron dos moléculas de agua de segunda esfera para obtener una mejor descripción mejor de estos complejos, tal y como se discutió recientemente en un trabajo publicado por nuestro equipo de investigación.<sup>[342]</sup>

**Tabla IV.17.** Constantes de acoplamiento hiperfino calculadas ( $A_{\text{iso}}$ , MHz) para los complejos  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y  $[\text{Gd}(\text{dotam})(\text{H}_2\text{O})]^{3+} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (a nivel de cálculo TPSSh).<sup>[a]</sup>

Ligando Isómero Método	H <sub>4</sub> dota		H <sub>4</sub> dota		H <sub>4</sub> dotam	
	APC		APC-G		APC	
	SCECP	DKH2	SCECP	DKH2	SCECP	DKH2
H1ax	0,00199	0,00218	0,00097	0,00120	0,00350	0,00372
H1eq	-0,06213	-0,06098	-0,06310	-0,06580	-0,06330	-0,06280
H2ax	-0,00608	-0,00598	-0,00161	-0,00250	-0,00598	-0,00590
H2eq	-0,08738	-0,08677	-0,08105	-0,08370	-0,09745	-0,09811
H3ax	-0,00075	0,00027	0,01070	0,01330	0,00171	0,00275
H3eq	-0,08017	-0,07590	-0,02830	-0,02640	-0,09604	-0,09321

<sup>[a]</sup> Se dan los valores promedio de  $A_{\text{iso}}$  para núcleos relacionados por simetría.

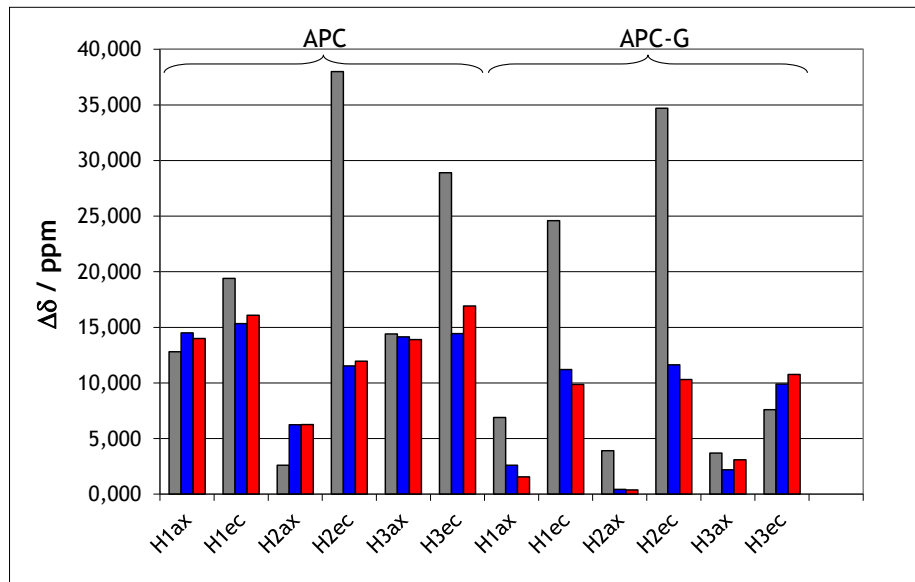
Los resultados que se presentan en la **tabla IV.17** indican que las aproximaciones DKH2 y SCECP proporcionan constantes de acoplamiento



hiperfino de  $^1\text{H}$  (valores  $A_{\text{iso}}$ ) muy similares, con diferencias menores de  $4 \times 10^{-3}$  MHz. Es importante mencionar que los cálculos SCECP se llevaron a cabo empleando la aproximación de cargas puntuales para los núcleos, mientras que los cálculos DKH2 se realizaron con un modelo gaussiano para los núcleos. El hecho de que ambas aproximaciones proporcionan valores  $A_{\text{iso}}$  muy similares indica que la aproximación de puntos de carga no representa una limitación para el cálculo de las constantes de acoplamiento hiperfino de protón. Los valores de  $A_{\text{iso}}$  obtenidos para  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^- \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  y  $[\text{Gd}(\text{dotam})(\text{H}_2\text{O})]^{3+} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  difieren substancialmente de un núcleo a otro. Así, los protones ecuatoriales presentan valores negativos de  $A_{\text{iso}}$ , que caen en el intervalo  $-0,026$  to  $-0,098$  MHz. Por su parte, los protones axiales presentan valores absolutos más pequeños de  $A_{\text{iso}}$ , que pueden ser tanto positivos como negativos y caen en el intervalo  $+0,013$  to  $-0,006$  MHz.

El análisis de los desplazamientos paramagnéticos de  $[\text{Tb}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$  y  $[\text{Tb}(\text{dotam})(\text{H}_2\text{O})]^{3+}$  se llevó a cabo inicialmente despreciando las contribuciones de contacto. Para ello, los complejos se orientaron de manera que el pseudo eje de simetría  $C_4$  coincida con el eje cartesiano  $z$ , y los desplazamientos se analizaron con la **ecuación IV.11**. Con esta orientación las componentes del tensor de susceptibilidad magnética que no forman parte de la diagonal ( $\chi_{xy}$ ,  $\chi_{yx}$  y  $\chi_{xy}$ ) deben tomar valores de 0, al igual que el término  $\chi_{xx} - \chi_{yy}$ , en este caso debido a la simetría axial de los complejos. En consecuencia, sólo se consideró el término  $\chi_{zz} - 1/3\text{Tr}\chi$  para el ajuste de los datos. Los valores de los desplazamientos experimentales y calculados despreciando las contribuciones de contacto se recogen en las **tablas IV.15** y **IV.16**, mientras que las diferencias entre valores experimentales y calculados ( $\Delta\delta$ ) para  $[\text{Tb}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$  se muestran en la **figura IV.35**. Los resultados muestran que el acuerdo entre los valores experimentales y calculados para los protones axiales es razonablemente bueno, mientras que las desviaciones observadas para los protones H2ec y H3ec del isómero **APC**, y los protones H1ec y H2ec del isómero **APC-G** son

considerablemente mayores. Esto sugiere que las contribuciones de contacto para estos núcleos son importantes, tal y como indican nuestros cálculos en los análogos de  $Gd^{III}$ .

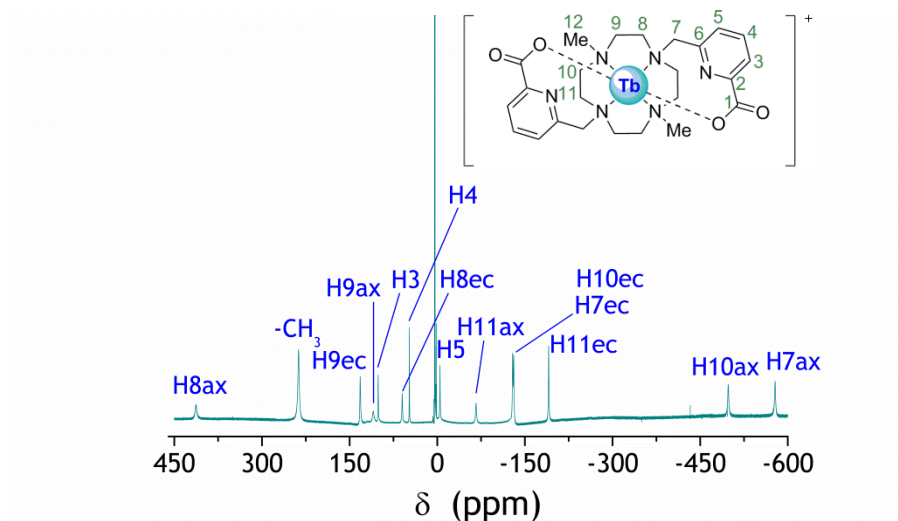


**Figura IV.35.** Valores absolutos de las diferencias entre los desplazamientos experimentales y calculados para  $[Tb(dota)(H_2O)]^-$  despreciando los desplazamientos de contacto (gris) e incluyendo los desplazamientos de contacto mediante cálculos al nivel TPSSH/LCECP/EPR-III (azul) o TPSSH/DKH2/Neese/EPR-III (rojo).

A continuación, se realizó un segundo análisis de los desplazamientos paramagnéticos de  $[Tb(dota)(H_2O)]^-$  y  $[Tb(dotam)(H_2O)]^{3+}$  teniendo en cuenta las contribuciones de contacto. Para ello, se emplearon los valores  $A_{iso}$  obtenidos mediante cálculos DFT para los complejos de  $Gd^{III}$ , y la *ecuación IV.10* (con  $A/\hbar = 2\pi A_{iso}$ ). Los resultados, que se presentan en la *tabla IV.15* y la *figura IV.35* indican que la inclusión de las contribuciones de contacto mejora enormemente el acuerdo entre los datos experimentales y calculados. Tal y como cabía esperar, el uso de los desplazamientos de contacto calculados utilizando las aproximaciones SCECP y DKH2 proporciona resultados similares, puesto que los valores

calculados de  $A_{iso}$  son también similares. Estos resultados demuestran que nuestros cálculos proporcionan, por un lado, contribuciones de contacto razonablemente precisas y, por otro, buenos modelos de la estructura en disolución de estos complejos.

Una vez establecida la metodología que permite el análisis de los desplazamientos paramagnéticos de complejos de  $Tb^{III}$ , pasamos a aplicarla al complejo  $[Tb(Me_2dodpa)]^+$ . Para ello el espectro de RMN de  $^1H$  de este complejo se registró a  $25^\circ C$  y 300 MHz, utilizando una disolución 30 mM de complejo en  $D_2O$ .



**Figura IV.36.** Espectro de  $^1H$  RMN del complejo  $[Tb(Me_2dodpa)]^+$  registrado en  $D_2O$  (pD - 7,0) a 298 K y esquema de numeración utilizado.

En el espectro, que se muestra en la **figura IV.36**, se observan catorce señales correspondientes a catorce protones debido a la existencia de entornos magnéticos no equivalentes en el ligando. Esto apunta hacia una simetría efectiva  $C_2$  en el complejo en disolución, sugiriendo que el entorno de coordinación del metal observado en el estado sólido para los complejos de  $Eu^{III}$  y  $Lu^{III}$  se mantiene en disolución. Los desplazamientos paramagnéticos son muy importantes, con señales en el intervalo de

+450 a -600 ppm. Las diez señales de RMN de  $^1\text{H}$  debidas a los protones de la unidad de cyclen pueden englobarse en dos grupos diferentes, teniendo en cuenta su anchura de pico: cinco resonancias con anchuras de pico a media altura de entre 540 y 990 Hz (a 300 MHz y 298 K) y cinco señales con anchuras de pico a media altura de entre 305 y 420 Hz (**figura IV.36**). Tal y como se comentó para el análogo de  $\text{Yb}^{\text{III}}$ , estos dos grupos de señales se corresponden con los dos conjuntos de distancias  $\text{Tb}^{\text{III}}$  - protón, en los que las resonancias más anchas se asocian a los protones axiales, mientras que las más agudas se corresponden a protones ecuatoriales.<sup>[347]</sup> Las señales de los protones de la piridina son significativamente más estrechos (120-270 Hz), como consecuencia de las distancias  $\text{Tb}\cdots\text{H}$  más largas para estos núcleos. La asignación completa del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del complejo  $[\text{Tb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  ha sido posible mediante la comparación con los desplazamientos observados para el análogo de  $\text{Yb}^{\text{III}}$ . De hecho, los desplazamientos paramagnéticos de pseudocontacto observados para estos complejos son proporcionales a los coeficientes de Bleaney (que gobiernan las contribuciones de pseudocontacto),<sup>[314,334]</sup> y toman los valores de 22 y -86 para  $\text{Yb}^{\text{III}}$  y  $\text{Tb}^{\text{III}}$ , respectivamente. Así, se espera que el complejo de  $\text{Tb}^{\text{III}}$  dé lugar a desplazamientos paramagnéticos unas cuatro veces mayores que el análogo de  $\text{Yb}^{\text{III}}$  y de signo opuesto.

Para el cálculo de las constantes de acoplamiento hiperfinas de  $^1\text{H}$  del complejo de  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ , se necesitó primero optimizar su estructura en disolución acuosa (utilizando el modelo IEFPCM) al nivel de cálculo TPSSh/LCECP/6-31G(p,d). Las distancias de enlace calculadas en el entorno de coordinación del metal son las siguientes:  $\text{Gd}(1)\text{-O}(1)$ , 2,342 Å;  $\text{Gd}(1)\text{-N}(1)$ , 2,557 Å;  $\text{Gd}(1)\text{-N}(2)$ , 2,708 Å;  $\text{Gd}(1)\text{-N}(3)$ , 2,684 Å. La distancia  $\text{Gd}(1)\text{-O}(1)$  calculada es muy similar a la observada en estado sólido para el complejo de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  (**tabla IV.9**), mientras que en estos cálculos se sobreestiman las distancias  $\text{Gd-N}$  en 0,08-0,11 Å. Las constantes de acoplamiento hiperfinas de  $^1\text{H}$  en los núcleos del ligando se calcularon a

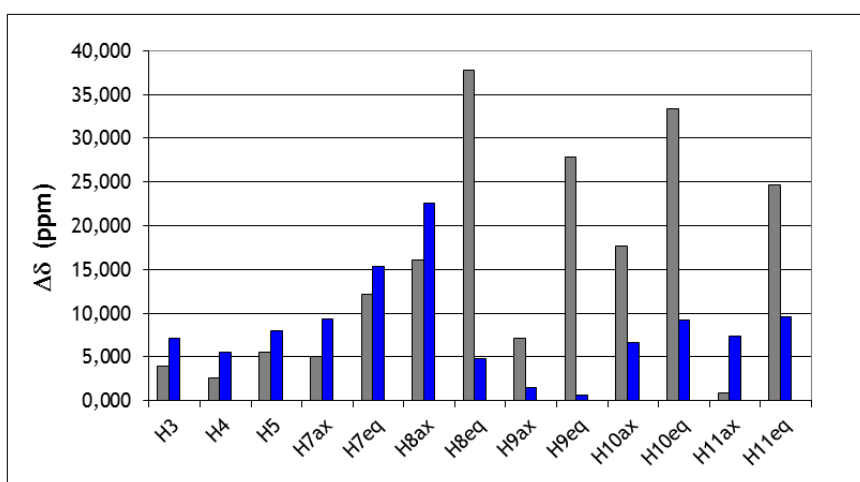
continuación al nivel DKH2/Neese/EPR-III. Las constantes de acoplamiento hiperfinas de  $^1\text{H}$  (*tabla IV.18*) proporcionan densidades de espín tanto positivas como negativas, dependiendo de cada núcleo del ligando en particular, con valores de  $A_{\text{iso}}$  variando entre -0,097 y 0,010 MHz.

Para probar la precisión de los valores de  $A_{\text{iso}}$  calculados para  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ , se analizaron primero los desplazamientos paramagnéticos experimentales inducidos por  $\text{Tb}^{\text{III}}$ , asumiendo que están dominados por las contribuciones de pseudocontacto dadas por la *ecuación IV.11*. Se realizó un ajuste por mínimos cuadrados en la *ecuación IV.11*, utilizando las coordenadas cartesianas obtenidas a partir de las geometrías optimizadas para el complejo de  $\text{Gd}^{\text{III}}$ . La molécula se orientó de tal manera que su eje de simetría  $C_2$  coincida con el eje de coordenadas cartesianas  $z$ ,<sup>[327]</sup> mientras que la orientación del eje magnético en el plano  $xy$  no se fijó, pudiendo variar a lo largo del ajuste por mínimos cuadrados. Se obtuvo un acuerdo razonable entre los valores experimentales y calculados para  $\delta_i^{\text{para}}$  despreciando las contribuciones de contacto, con un factor de acuerdo de  $AF_j = 0,074$  (*tabla IV.18* y *figura IV.37*). Sin embargo, se observaron desviaciones relativamente grandes para los protones H8ec, H9ec, H10ec y H11ec, lo que sugiere que para estos núcleos de protón existen contribuciones de contacto relativamente importantes. Curiosamente, estos núcleos de protón corresponden con aquellos que presentan mayores valores calculados de  $A_{\text{iso}}$ .

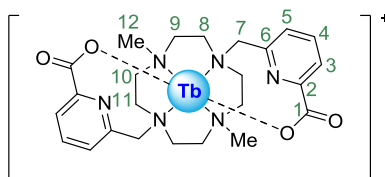
La inclusión de los desplazamientos de contacto obtenidos mediante cálculos DFT provoca una mejoría importante en el acuerdo entre los desplazamientos paramagnéticos calculados y los experimentales, reflejándose en una disminución del factor de acuerdo  $AF_j$  desde 0,074 hasta 0,038. Estos resultados indican que la geometría calculada para el complejo  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  representa un buen modelo para su estructura en disolución y sugiere que las contribuciones de contacto obtenidas para el complejo de  $\text{Tb}^{\text{III}}$  en base a los valores de  $A_{\text{iso}}$  calculados para el análogo de

$Gd^{III}$  son razonablemente precisos. Como cabría esperar para un sistema no axial, los valores calculados de  $(\chi_{zz} - \frac{1}{3} Tr\chi)$  y  $(\chi_{xx} - \chi_{yy})$  definen un tensor de susceptibilidad magnética rómbico  $(\chi_{xx} - \chi_{yy}) \neq 0$ .

El análisis realizado para el complejo  $[Tb(Me_2dodpa)]^+$  permite concluir que este complejo adopta una geometría  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$  en disolución, al igual que el análogo de  $Yb^{III}$ . Además, los desplazamientos de pseudocontacto dominan los desplazamientos paramagnéticos de los complejos de  $Tb^{III}$ , pero las contribuciones de contacto son significativas para algunos núcleos, en particular los protones ecuatoriales de la unidad macrocíclica.



**Figura IV.37.** Valores absolutos de las diferencias entre los desplazamientos experimentales y calculados para  $[Tb(Me_2dodpa)]^+$  despreciando los desplazamientos de contacto (gris) e incluyendo los desplazamientos de contacto (azul) mediante cálculos al nivel al nivel TPSSh/DKH2/Neese/EPR-III.



**Figura IV.38.** Numeración de los átomos del complejo de  $[Tb(Me_2dodpa)]^+$ .

**Tabla IV.18.** Desplazamientos de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\delta_i^{\text{obs}}$ , ppm), desplazamientos paramagnéticos observados ( $\delta_i^{\text{para}}$ , ppm), valores de  $A_{\text{iso}}$  calculados (MHz) y contribuciones de contacto ( $\delta_i^{\text{con}}$ , ppm) y pseudocontacto ( $\delta_i^{\text{pscon}}$ , ppm) en el complejo de  $[\text{Tb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  a 298 K.

	$\delta_i^{\text{obs}}$	$\delta_i^{\text{para}}$	$\delta_{i, \text{calc.}}^{\text{para [a]}}$	$A_{\text{iso}}^{\text{[b]}}$	$\delta_i^{\text{con [c]}}$	$\delta_i^{\text{pscon}}$	$\delta_{i, \text{calc.}}^{\text{pscon [a]}}$
H3	101,2	93,2	97,2	0,00205	1,2	92,0	99,2
H4	47,9	39,7	37,1	-0,01015	-5,7	45,4	39,9
H5	-4,6	-12,4	-18,0	-0,01368	7,7	-4,7	-12,7
H7ax	-578,2	-582,5	-587,5	0,00998	5,6	-588,1	-578,8
H7ec	-129,1	-133,8	-121,7	-0,06536	-36,7	-97,1	-112,4
H8ax	412,9	410,2	426,3	-0,00122	-0,7	410,9	433,5
H8ec	60,0	57,0	94,7	-0,08759	-49,2	106,2	101,3
H9ax	109,8	106,7	99,5	0,00529	3,0	103,7	105,2
H9ec	132,0	129,3	157,2	-0,04732	-26,6	155,9	155,3
H10ax	-498,0	-501,3	-483,7	0,00446	2,5	-503,8	-497,2
H10ec	-130,8	-133,9	-100,5	-0,03386	-19,2	-114,9	-105,7
H11ax	-66,4	-69,7	-70,6	0,00079	0,4	-70,1	-62,8
H11ec	-190,7	-193,7	-169,0	-0,03459	-19,4	-174,3	-164,6
$\chi_{zz} - \frac{1}{3} \text{Tr } \chi^{\text{[d]}}$			760 ± 313				990 ± 162
$\chi_{xx} - \chi_{yy}^{\text{[d]}}$			-33048 ± 554				-32950 ± 284
$AF_j^{\text{[e]}}$			0,0737				0,0381

[a] Valores calculados obtenidos utilizando la **ecuación IV.11** y la forma  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$  optimizada del complejo  $[\text{Tb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  en disolución acuosa al nivel de cálculo TPSSh/LCECP/6-31G(d,p). [b] Valores de  $A_{\text{iso}}$  calculados para el análogo de  $\text{Gd}^{\text{III}}$  al nivel TPSSh/DKH2/Neese/EPR-III (los valores de  $A_{\text{iso}}$  calculados fueron promediados entre núcleos equivalentes por simetría). [c] Obtenidos a partir de los valores de  $A_{\text{iso}}$  calculados para el análogo de  $\text{Gd}^{\text{III}}$  con la **ecuación IV.10**. [d] Estimado utilizando la **ecuación IV.11**. [e]  $AF_j = \left[ \frac{\sum_i (\delta_i^{\text{exp}} - \delta_i^{\text{cal}})}{\sum_i (\delta_i^{\text{exp}})^2} \right]^{1/2}$ , donde  $\delta_i^{\text{exp}}$  y  $\delta_i^{\text{cal}}$  representan los valores experimental y calculado para un núcleo i, respectivamente.

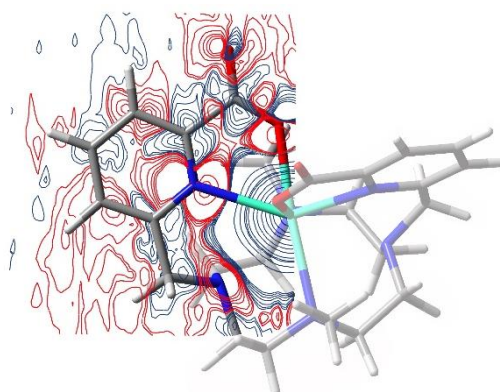
La distribución de la densidad de espín en una molécula paramagnética dada indica la diferencia entre las densidades de espín debidas a la fracción mayoritaria de electrones, con una orientación  $\alpha$  de su espín, y a la fracción minoritaria, con orientación opuesta ( $\beta$ ) ( $\rho^{\alpha-\beta}(R_N)$ ) en la **ecuación IV.12**). Esta diferencia se debe a la acción de dos mecanismos diferentes:

- a) Deslocalización de espín; esto es, la transmisión de la densidad de espín a través de los enlaces hacia el núcleo observado.
- b) Polarización de espín, que resulta de la atracción efectiva entre los electrones desapareados y los electrones próximos que tienen el mismo espín.<sup>[348]</sup>

Para un centro metálico dado, con orbitales ocupados y desocupados, la deslocalización de espín puede llevarse a cabo tanto por donación de densidad de espín  $\alpha$  del metal a los ligandos, como por donación de densidad de espín  $\beta$  desde los ligandos al centro metálico.<sup>[349,350]</sup> Ambos mecanismos crean un exceso de densidad de espín  $\alpha$  en los núcleos de los ligandos y por lo tanto, la deslocalización de espín produce siempre una contribución positiva en la densidad de espín. Sin embargo, la polarización de espín puede dar lugar a una contribución positiva o negativa y puede verse como la respuesta de la estructura electrónica autoconsistente a la actuación de la deslocalización de espín como fuerza impulsora inicial.

En la **figura IV.39** se muestra el mapa de densidad de espín calculado para el complejo  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  al nivel de cálculo TPSSh/DKH2/Neese/EPR-III.



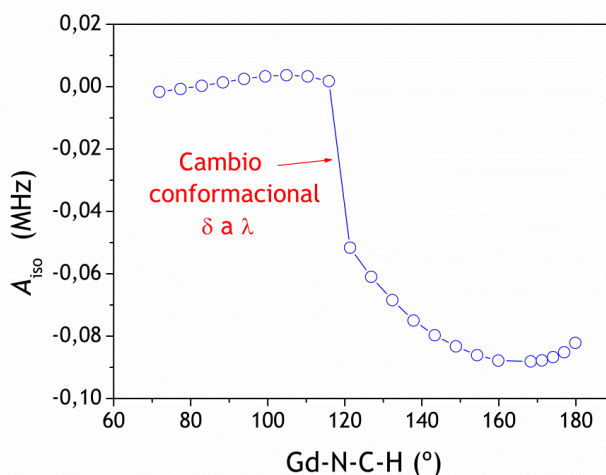


**Figura IV.39.** Mapa de contornos de densidad de espín obtenido para el sistema  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  al nivel de cálculo TPSSh/DKH2/Neese/EPR-III en el plano definido por el átomo de  $\text{Gd}^{\text{III}}$  y la unidad piridínica. Las densidades de espín positivas se representan en azul, mientras que las negativas, en rojo.

Al igual que para los complejos  $[\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8]^{3+}$  y  $[\text{Gd}(\text{dtpa})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$  (descritos previamente en la bibliografía),<sup>[342,351]</sup> la mayor parte de la densidad de espín, de signo positivo se coloca sobre el propio ion  $\text{Gd}^{\text{III}}$ , mientras que los átomos dadores del ligando presentan densidades de espín negativas, lo que indica que los efectos de polarización de espín dominan los valores de  $A_{\text{iso}}$  para estos núcleos. Es de esperar que el mecanismo de deslocalización de espín decaiga rápidamente a medida que se incrementa el número de enlaces entre los núcleos observados y el ion metálico. Así, si el mecanismo de polarización de espín gobierna los desplazamientos de contacto de los núcleos de  $^{14}\text{N}$  y  $^{17}\text{O}$  de los átomos dadores del ligando, es muy probable que el mismo mecanismo sea responsable de los desplazamientos de contacto de  $^1\text{H}$  observados en los núcleos de ligando. Un patrón característico indicativo de la presencia de polarización de espín es la existencia de densidades de espín de signo alterno a lo largo del camino trazado por los átomos enlazados alejándose del centro paramagnético.<sup>[352]</sup> La **figura IV.39** muestra de hecho que para el caso del sistema  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ , las densidades de espín positivas y negativas se alternan

a lo largo de los núcleos de carbono de las unidades piridínicas y de las unidades Gd-N-C-Hec del fragmento macrocíclico.

El mapa de densidades de espín de la **figura IV.39** refleja que la mayor parte de la densidad de espín se encuentra a lo largo de los enlaces Gd-D, donde D representa un átomo dador del ligando. Como resultado de esto, se espera que la densidad de espín en los núcleos de protón de los fragmentos Gd-D-C-H dependa del ángulo diédrico entre los planos constituidos por Gd-D-C y D-C-H.<sup>[348]</sup> Los valores tan dispares de  $A_{iso}$  calculados para los núcleos de protón axial y ecuatorial también apuntan en la misma dirección. De hecho, los ángulos diédricos Gd-D-C-H para los núcleos de protones ecuatoriales toman valores de entre 160 y 180°, mientras que los ángulos diédricos de los protones axiales son de 70 - 80°. Para investigar el efecto de los ángulos de torsión Gd-D-C-H en los valores de  $A_{iso}$  de  $^1\text{H}$  realizamos una exploración de la curva de energía potencial del sistema  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (isómero APC) variando el ángulo Gd-N-C-H2ec al tiempo que se mantuvo fijo el valor de la distancia de enlace Gd-N (**figura IV.40**).



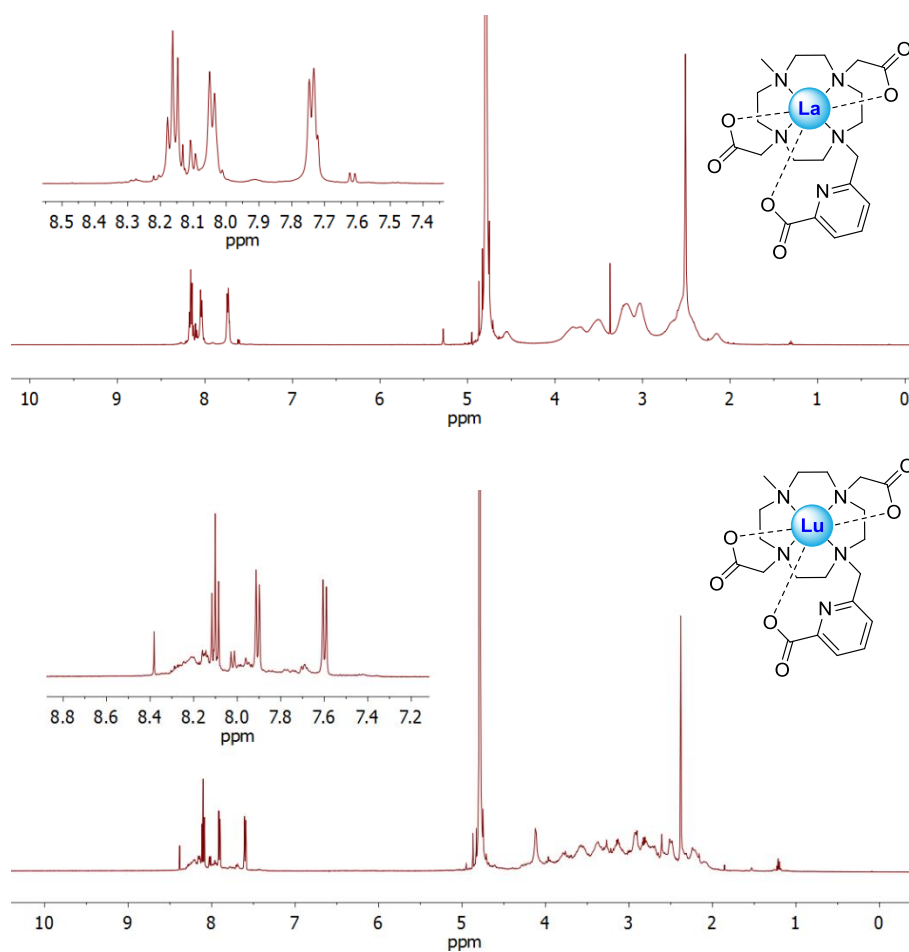
**Figura IV.40.** Dependencia de los valores de  $A_{iso}$  de  $^1\text{H}$  con el ángulo de torsión Gd-N-C-H2ec para el complejo  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (isómero APC) al nivel TPSSh/DKH2/Neese/EPR-III. Las geometrías se obtuvieron mediante optimizaciones de la geometría en la que se fijaron los valores del ángulo y la distancia Gd-N (2.698 Å).

Los valores de  $A_{iso}$  calculados en función del ángulo Gd-N-C-H<sub>2</sub>ec varían de manera análoga a la que predice la ecuación empírica de Karplus para las constantes de acoplamiento espín-espín. Los valores de  $A_{iso}$  varían de manera suave para ángulos de 180° hasta 120°, para después sufrir una variación brusca que hace decrecer  $A_{iso}$  hasta valores próximos a cero para ángulos en el intervalo 70-116°. Este cambio abrupto está asociado al cambio de la conformación del anillo quelato de  $\delta$  a  $\lambda$ , que provoca el desplazamiento del protón de una posición axial a una ecuatorial.

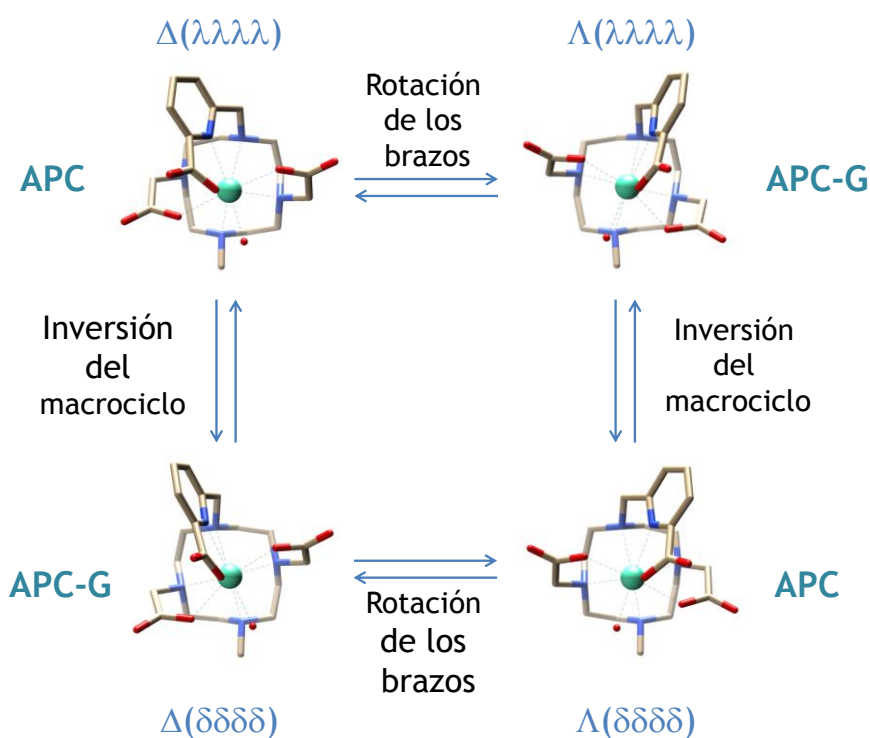
#### IV.5.2. Estructura en Disolución de los Complejos de **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa** y **1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa**

Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de los **complejos diamagnéticos** de **La<sup>III</sup>** y **Lu<sup>III</sup>** presentan señales anchas y pobremente definidas para los núcleos de la unidad macrocíclica (**figura IV.41**), mientras que las señales debidas a las cadenas colgantes aparecen mejor definidas. Los espectros de <sup>13</sup>C presentan dos señales debidas a los carbonilos de los grupos acetato, que por tanto no son magnéticamente equivalentes. Esto indica una simetría efectiva  $C_1$  de los complejos en disolución, compatible con la interacción del ligando con los iones metálicos a través de sus ocho átomos dadores. La presencia de señales anchas en los espectros de RMN indica la existencia de procesos fluxionales que, en complejos de ligandos que contienen unidades de cyclen con cadenas colgantes, se deben normalmente a la interconversión entre los diferentes estereoisómeros presentes en disolución. En particular, los complejos con este tipo de ligandos pueden existir en disolución como cuatro estereoisómeros que son, en realidad, dos parejas diastereoisoméricas de enantiómeros (ver **figura IV.42**). Dichos isómeros pueden interconvertirse mediante la inversión del anillo macrocíclico, cambiando su configuración de ( $\delta\delta\delta\delta$ ) a ( $\lambda\lambda\lambda\lambda$ ) o viceversa, o bien mediante la rotación de las cadenas colgantes, provocando así un cambio en su

configuración (de  $\Delta$  a  $\Lambda$  o viceversa). Uno de estos procesos da lugar a la transformación de un isómero dado en su diastereoisómero, mientras que la combinación de los dos procesos (rotación de las cadenas colgantes e inversión del macrociclo) transforma un isómero en su correspondiente enantiómero.



**Figura IV.41.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H en D<sub>2</sub>O a pD ~7,0 de los complejos [La(1,7-Medo2ampa)] (arriba) y [Lu(1,7-Medo2ampa)] (abajo).

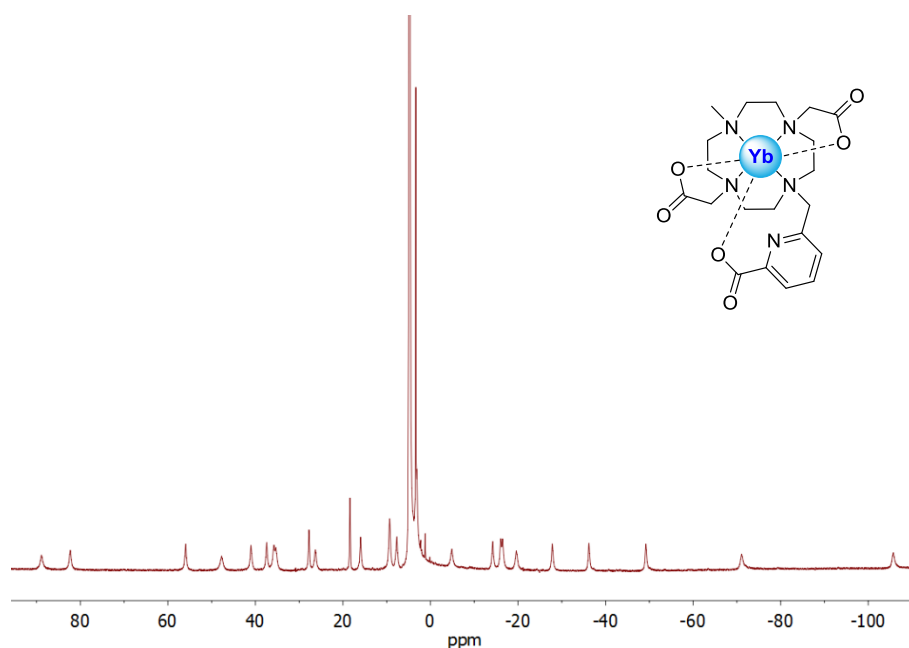


**Figura IV.42.** Estructuras de los isómeros antiprisma cuadrado (APC) y antiprisma cuadrado girado (APC-G) del complejo  $[\text{Ln}(1,7\text{-Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})]$  obtenidas mediante cálculos DFT.

Diferentes estudios de RMN y estudios computacionales en complejos de los lantánidos con ligandos tipo cyclen funcionalizados con cadenas colgantes demostraron que la inversión del macrociclo presenta barreras de activación muy similares, que oscilan entre 56 y 65  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ .<sup>[272,315,353]</sup> Por su parte, el proceso de rotación de los brazos presenta barreras de activación que varían considerablemente dependiendo del número y naturaleza de las cadenas colgantes del macrociclo. En concreto, los derivados de  $\text{do3a}^{3-}$  presentan barreras de activación para el proceso de interconversión  $\Delta \leftrightarrow \Lambda$  mucho menores que las de los ligandos que contienen cuatro cadenas colgantes coordinadas al ion metálico. En el caso particular de los complejos  $[\text{Ln}(1,7\text{-Medo2ampa})]$ , la ausencia de una

cadena colgante con grupos dadores en uno de los nitrógenos del macrociclo permite la interconversión relativamente rápida entre los diferentes isómeros mediante la rotación de los brazos, lo que da lugar a señales anchas en los espectros de RMN.

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del **complejo paramagnético [Yb(1,7-Medo2ampa)]** presenta señales con desplazamientos importantes debido al paramagnetismo del ion metálico, con señales anchas en el intervalo +90 a -106 ppm (*figura IV.43*). La mayor parte de las señales son considerablemente anchas debido al paramagnetismo del ion metálico. El espectro muestra un total de 25 señales de las 26 esperadas para una simetría  $C_1$  y, por tanto, indica la presencia de una única especie compleja en disolución. Los desplazamientos de los protones axiales de la unidad macrocíclica pueden usarse para inferir la estructura de complejos de  $\text{Yb}^{\text{III}}$  en disolución.<sup>[354,355]</sup> Estas resonancias a parecen a 88,9, 82,3, 56,0 y 47,7 ppm en el complejo [Yb(1,7-Medo2ampa)], valores muy próximos a los observados para el complejo análogo que contiene un tercer grupo acetato en lugar del metilo (99,7, 78,8, 61,5 y 57,0).<sup>[189]</sup> Para este compuesto el análisis de los desplazamientos paramagnéticos y cálculos DFT demostraron que el isómero presente en disolución corresponde a la forma APC (véanse las *figuras IV.42* y *IV.44*). En consecuencia, se puede inferir que el complejo [Yb(1,7-Medo2ampa)] existe en disolución como una mezcla racémica de los isómeros  $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$  y  $\Lambda(\delta\delta\delta\delta)$ , que presentan un entorno de coordinación de antiprisma cuadrado.



**Figura IV.43.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{D}_2\text{O}$  a  $\text{pD}=7,0$  (300 MHz, 298 K) del complejo  $[\text{Yb}(1,7\text{-Medo2ampa})]$ .

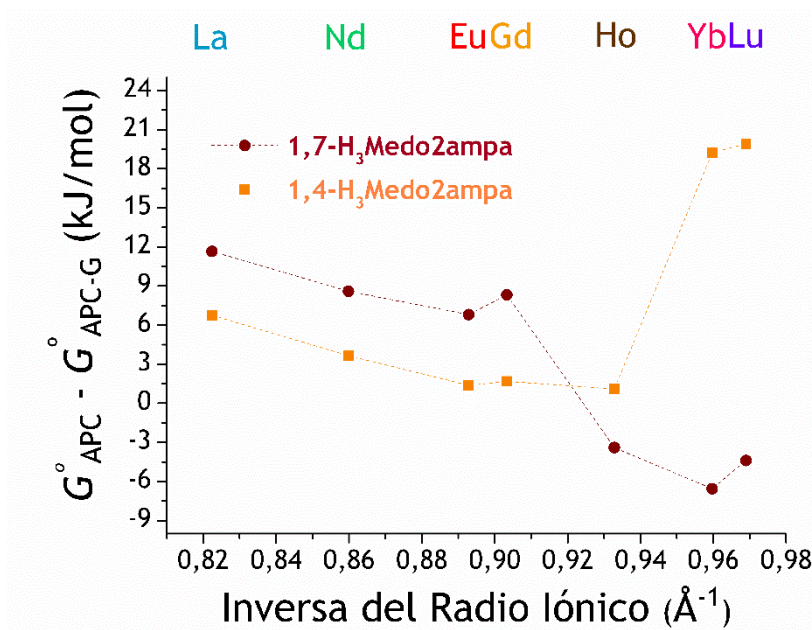
Con objeto de obtener una información más detallada acerca de la estructura en disolución de los complejos de  $1,7\text{-Medo2ampa}^{3-}$  se llevaron a cabo cálculos DFT para los complejos  $[\text{Ln}(1,7\text{-Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})]$  ( $\text{Ln} = \text{La}, \text{Nd}, \text{Eu}, \text{Gd}, \text{Ho}, \text{Yb}$  o  $\text{Lu}$ ), que incluyen una molécula de agua coordinada al ion lantánido en consonancia con los números de hidratación determinados para los complejos de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  y  $\text{Tb}^{\text{III}}$ . El espacio conformacional de estos sistemas se estudió en detalle para estos siete metales. Para ello, se optimizaron un total de 16 estructuras, que corresponden con las 16 posibles conformaciones de los cuatro anillos quelato de cinco miembros que se forman debido a la coordinación de la unidad macrocíclica:  $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ ,  $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ ,  $\Delta(\lambda\lambda\lambda\delta)$ ,  $\Delta(\lambda\lambda\delta\delta)$ ,  $\Delta(\lambda\delta\lambda\delta)$ ,  $\Delta(\delta\lambda\lambda\delta)$ ,  $\Delta(\lambda\delta\delta\delta)$ ,  $\Delta(\delta\lambda\delta\delta)$ ,  $\Delta(\delta\delta\lambda\delta)$ ,  $\Delta(\delta\delta\delta\lambda)$ ,  $\Delta(\lambda\lambda\delta\lambda)$ ,  $\Delta(\lambda\delta\delta\lambda)$ ,  $\Delta(\delta\lambda\delta\lambda)$ ,  $\Delta(\lambda\delta\lambda\lambda)$  y  $\Delta(\delta\delta\lambda\lambda)$ . Las optimizaciones de las geometrías proporcionaron mínimos relativos en la curva de energía potencial en todos los casos, ya que los cálculos de

frecuencias no proporcionaron ninguna frecuencia negativa. De acuerdo con estos cálculos las formas que presentan conformaciones mixtas  $\delta$  y  $\lambda$  son menos estables que las formas  $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$  y  $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ , siendo las energías libres de las conformaciones mixtas claramente más elevadas (entre 10,0 y 36,8 kJ·mol<sup>-1</sup>). Las estructuras optimizadas de los isómeros  $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$  y  $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ , junto con las de sus correspondientes formas enantioméricas  $\Lambda(\delta\delta\delta\delta)$  y  $\Lambda(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ , se presentan en la **figura IV.42**.

Las formas  $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$  y  $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$  proporcionan entornos de coordinación de antiprisma cuadrado (**APC**) y antiprisma cuadrado girado (**APC-G**), que se denominan normalmente *SAP* y *TSAP* respectivamente (de sus siglas en inglés: *Square Antiprism* y *Twisted Square Antiprism*).<sup>[356]</sup> El poliedro de coordinación puede describirse por dos pseudoplanos cuasiparalelos. El plano inferior está descrito por los cuatro átomos de nitrógeno del macrociclo, mientras que el plano superior está definido por los átomos de oxígeno de los dos grupos carboxilato, el nitrógeno de la piridina y el oxígeno de la molécula de agua coordinada. El oxígeno del grupo picolinato se encuentra piramidando la cara superior. Las energías libres relativas de los isómeros **APC** y **APC-G** obtenidas para los complejos  $[\text{Ln}(1,7\text{-Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})]$  (Ln = Nd, Eu, Gd, Ho, Yb o Lu) se presentan en la **figura IV.44**. De acuerdo con nuestros cálculos, el isómero **APC** sufre una estabilización progresiva a lo largo de la serie de los lantánidos, tal y como se observó para los complejos  $[\text{Ln}(\text{dota})]^-$ .<sup>[356]</sup> La estabilización de la forma **APC** a lo largo de la serie de los lantánidos en complejos como  $[\text{Ln}(\text{dota})]^-$  y sistemas relacionados se ha justificado por la mayor energía de enlace del ligando al ion lantánido en la forma **APC**, que aumenta con respecto a la de la forma **APC-G** a lo largo de la serie como consecuencia del aumento de la densidad de carga positiva del ion metálico.<sup>[353]</sup> Curiosamente, la ligera estabilización del isómero **APC-G** para el complejo de Lu<sup>III</sup> ha sido observada experimentalmente para  $[\text{Ln}(\text{dota})]^-$  y sistemas similares que contienen cadenas colgantes metileno-fosfonato.<sup>[356,357]</sup> Los datos presentados en la



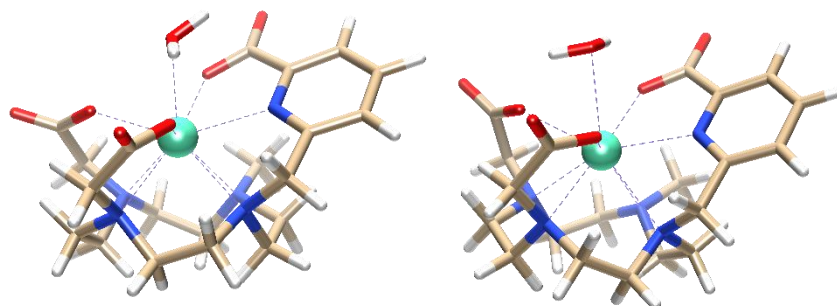
*figura IV.44* confirman que los complejos adoptan una estructura APC al final de la serie de los lantánidos, lo que está de acuerdo con los desplazamientos de RMN de  $^1\text{H}$  del complejo de  $\text{Yb}^{\text{III}}$  descritos anteriormente. Para los iones lantánidos más ligeros es más difícil extraer conclusiones definitivas, pero es probable que los dos isómeros presenten poblaciones significativas en disolución.



**Figura IV.44.** Energías relativas de las formas APC y APC-G de los complejos  $[\text{Ln}(1,7\text{-Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})]$  y  $[\text{Ln}(1,4\text{-Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})]$  ( $\text{Ln} = \text{La}, \text{Nd}, \text{Eu}, \text{Gd}, \text{Ho}, \text{Yb}$  y  $\text{Lu}$ ). Los valores de  $G^\circ$  son negativos, y por tanto valores negativos de  $G^\circ_{\text{APC}} - G^\circ_{\text{APC-G}}$  indican que la forma APC es más estable.

El espacio conformacional de los complejos  $[\text{Ln}(1,4\text{-Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})]$  se estudió de manera análoga a los estudios descritos para  $[\text{Ln}(1,7\text{-Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})]$ . Estos estudios demostraron que los isómeros de menor energía corresponden a las formas APC y APC-G. Las estructuras optimizadas para ambos isómeros se muestran en la *figura IV.45*. El plano inferior del poliedro de coordinación está definido por los

cuatro átomos de nitrógeno del macrociclo, mientras que el superior está constituido por los átomos dadores del grupo picolinato y dos átomos de oxígeno de los fragmentos acetato. La molécula de agua se encuentra piramidando el plano superior.



**Figura IV.45.** Estructuras calculadas para los isómeros APC ( $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ , izquierda) y APC-G ( $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ , derecha) del complejo [Eu(1,4-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)].

Al contrario que para los complejos [Ln(1,7-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)], para los que el isómero APC se hace más estable en la segunda mitad de la serie de los lantánidos, para los complejos [Ln(1,4-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)] el isómero APC-G es el más estable a lo largo de la serie desde La<sup>III</sup> a Lu<sup>III</sup>. Esto parece estar relacionado con un importante grado de congestión estérica en la forma APC debido a la proximidad del sustituyente metilo y el grupo picolinato. De hecho, se ha demostrado previamente que un aumento de la congestión estérica alrededor del ion metálico favorece la forma APC-G sobre la forma APC.<sup>[358]</sup>

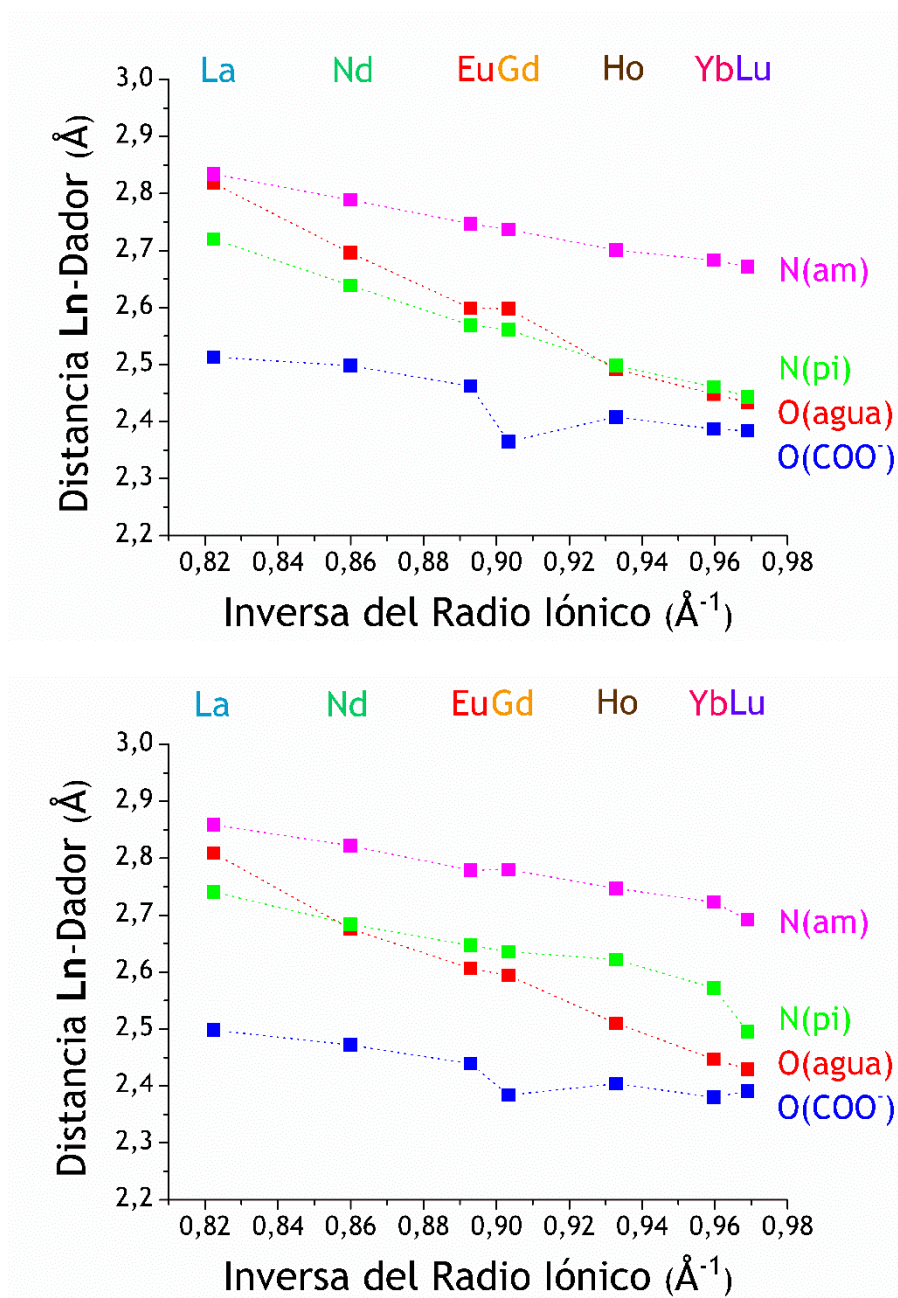
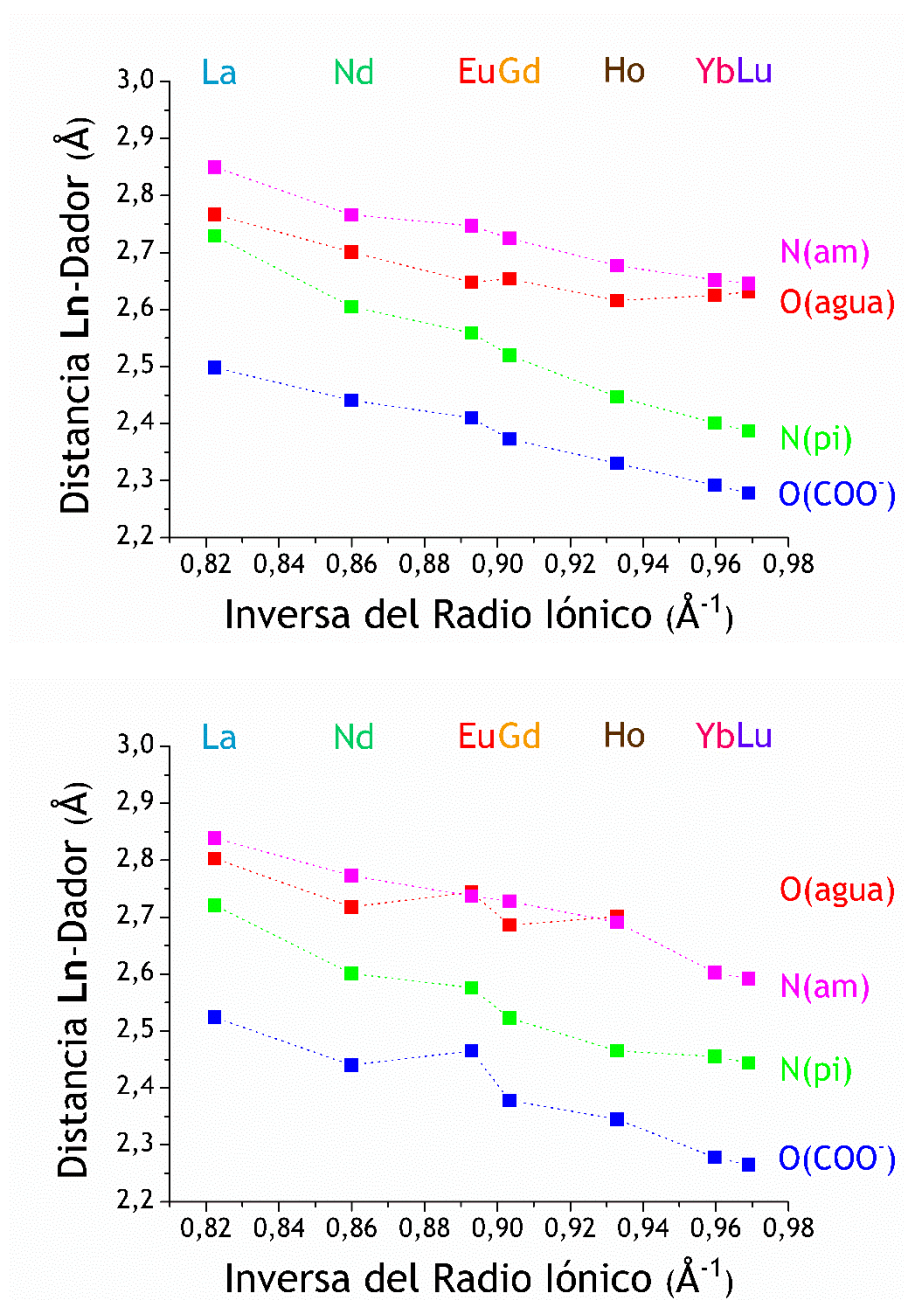


Figura IV.46. Distancias de enlace del entorno de coordinación del ion metálico en los isómeros APC ( $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ , arriba) y APC-G ( $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ , abajo) de los complejos [Ln(1,7-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)] (Ln = La, Nd, Eu, Gd, Ho, Yb y Lu).



**Figura IV.47.** Distancias de enlace del entorno de coordinación del ion metálico en los isómeros APC ( $\Delta(\lambda\lambda\lambda\lambda)$ , arriba) y APC-G ( $\Delta(\delta\delta\delta\delta)$ , abajo) de los complejos [Ln(1,4-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)] (Ln = La, Nd, Eu, Gd, Ho, Yb y Lu).

Los datos de distancias de enlace de los entornos de coordinación de los iones metálicos en los complejos [Ln(1,7-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)] y [Ln(1,4-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)] indican que las distancias de enlace más cortas a dadores del ligando son proporcionadas en todos los casos por los átomos de oxígeno de los grupos carboxilato, seguido del átomo nitrógeno de la piridina y los átomos de nitrógeno del macrociclo (para los que se dan valores promedio de las cuatro distancias calculadas en las *figuras IV.46* y *IV.47*). En los complejos [Ln(1,7-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)], el isómero APC presenta distancias Ln-N(amino) más cortas que isómero APC-G, tal y como se observa normalmente en complejos de Ln<sup>III</sup> con ligandos del tipo dota<sup>4-</sup> y similares.<sup>[278]</sup> En los complejos [Ln(1,4-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)], esta tendencia se invierte al final de la serie de los lantánidos como consecuencia de la expulsión de la molécula de agua coordinada en el isómero APC-G. Este efecto se debe al mayor grado de congestión estérica entorno a la molécula de agua en este isómero, lo que generalmente resulta en velocidades de intercambio mucho más rápidas (la velocidad de intercambio es dos órdenes de magnitud más rápida en el isómero APC-G).<sup>[359]</sup> Las distancias del ion lantánido(III) a la molécula de agua coordinada son más largas de lo esperado si se tienen en cuenta las observadas en estado sólido para sistemas similares.<sup>[124]</sup> Este efecto se debe a que los modelos de solvatación de continuo polarizado como el empleado en nuestros cálculos no tratan adecuadamente interacciones específicas soluto-disolvente, tales como los enlaces de hidrógeno.<sup>[342]</sup> Aun así, las distancias calculadas permiten analizar tendencias a lo largo de la **serie de los lantánidos**. La expulsión de la molécula de agua coordinada al final de la serie en los complejos *cis* indica un grado importante de congestión estérica a su alrededor, y anticipa una velocidad de intercambio rápida con el agua del disolvente.

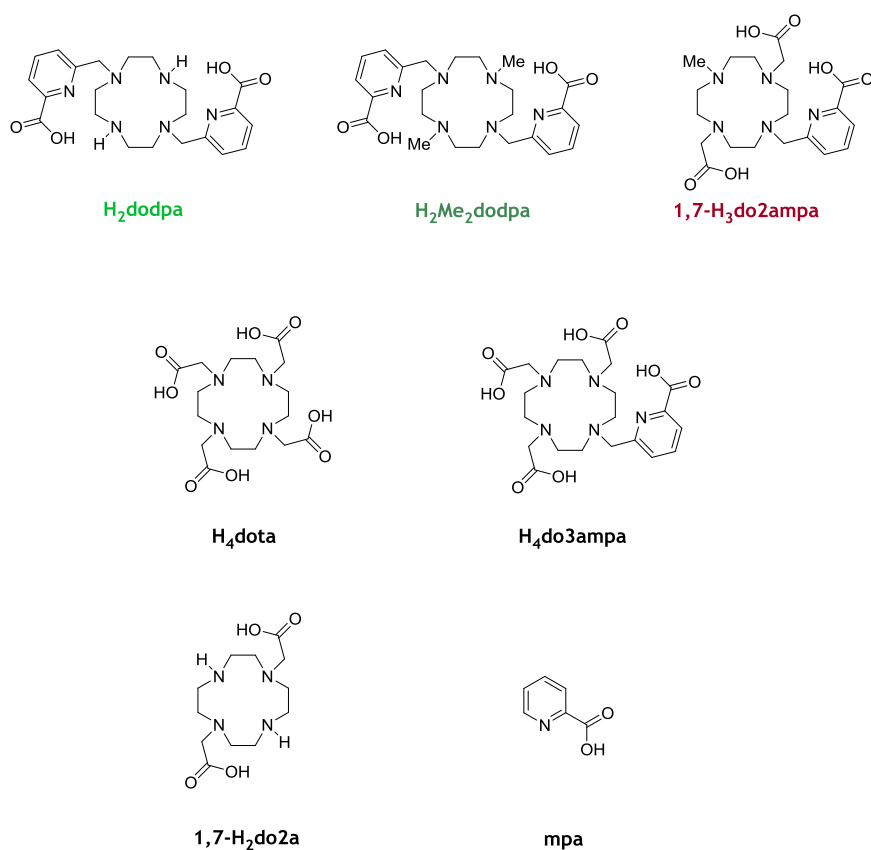
## IV.6. ESTABILIDAD TERMODINÁMICA E INERCIA CINÉTICA

De cara a posibles aplicaciones bioanalíticas o médicas de los complejos de **lantánidos**, su estabilidad termodinámica e inercia cinética frente a la disociación son propiedades especialmente importantes. En el presente apartado, se aborda el estudio de las estabilidades termodinámicas de los complejos de  $Gd^{III}$  con los ligandos **dodpa<sup>2-</sup>**, **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** y **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>**, así como el análisis de sus reacciones de disociación catalizadas por ácidos o por intercambio con iones biogénicos (tales como el  $Zn^{II}$  o el  $Cu^{II}$ ). Para los estudios termodinámicos, se emplearon técnicas potenciométricas y medidas de relajatividad, mientras que para los estudios cinéticos, se recurrió a las medidas de relajatividad o a la espectroscopia UV-VIS.

### IV.6.1. Constantes de Protonación de los Ligandos **dodpa<sup>2-</sup>**, **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** y **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>** y Estabilidad de sus Complejos de $Gd^{III}$

La determinación de las constantes de estabilidad termodinámica de los complejos de  $Gd^{III}$  con los ligandos **dodpa<sup>2-</sup>**, **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** y **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>** se llevó a cabo mediante valoraciones potenciométricas en disolución acuosa. Como paso previo a la determinación de dichas constantes, se realizaron valoraciones potenciométricas de pH de disoluciones acuosas de concentración 3-4 mM de los ligandos con una disolución de hidróxido sódico de concentración 0,18453 M (libre de carbonato) para, de esta forma, calcular las constantes de protonación de los diferentes ligandos. Aunque se sabe que el ion  $Na^+$  forma complejos débiles con ligandos polidentados tales como **dota<sup>4-</sup>** (la estabilidad del complejo  $[Na(dota)]^{3-}$  es de 4,38 unidades de log K),<sup>[237]</sup> la utilización de un

medio iónico puede servir para dar una idea de la especiación del sistema en condiciones similares a las fisiológicas; por lo tanto, para estas medidas, se ajustó la fuerza iónica a 0,15 M con cloruro sódico. Las constantes de protonación de las diferentes etapas, así como sus correspondientes desviaciones estándar, se recogen en la *tabla IV.19*, junto con valores encontrados en la bibliografía para los ligandos relacionados (*dota*<sup>4-</sup>, *1,7-do2a*<sup>2-</sup>, *do3ampa*<sup>4-</sup> y ácido picolínico, *mpa*, ver *figura IV.48*).

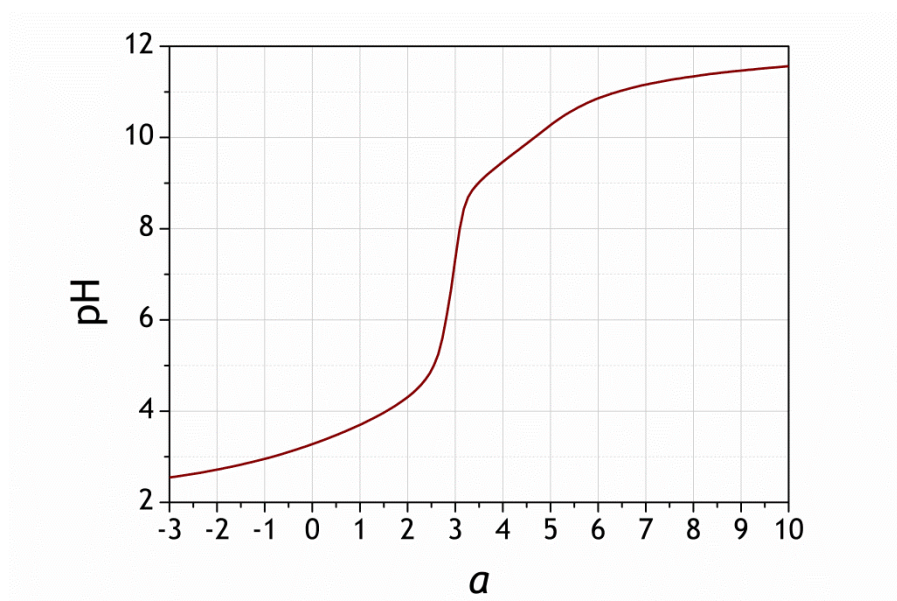


*Figura IV.48.* Sistemas objeto de estudio.

**Tabla IV.19.** Constantes de protonación de los ligandos determinadas mediante valoraciones potenciométricas ( $I = 0,15 \text{ M NaCl}$  y  $T = 25^\circ \text{C}$ ).

	$\log K_1^{\text{H}}$	$\log K_2^{\text{H}}$	$\log K_3^{\text{H}}$	$\log K_4^{\text{H}}$	$\log K_5^{\text{H}}$	$\log K_6^{\text{H}}$	$\Sigma \log K_4^{\text{H}}$
<b>dodpa<sup>2-</sup></b>	11,16(1)	10,11(1)	4,06(2)	3,50(3)	0,90(2)		28,83
<b>Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup></b>	11,36(1)	8,88(3)	4,12(4)	3,50(3)	1,18(2)		27,86
<b>1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup></b>	9,79(2)	9,34(1)	4,34(2)	3,41(2)	2,68(1)		26,88
<b>dota<sup>4-</sup>[a]</b>	11,08	9,23	4,24	4,18	1,88	1,71	28,73
<b>do3ampa<sup>4-</sup>[b]</b>	9,21	8,94	4,82	3,52	1,39		26,49
<b>1,7-do2a<sup>2-</sup>[c]</b>	11,29	9,84	3,97	2,59			27,69
<b>mpa<sup>-</sup>[d]</b>	5,24	0,92					

[a] Valores obtenidos con fuerza iónica  $I = 1 \text{ M NaCl}$ ,<sup>[360]</sup> [b]  $I = 0,1 \text{ M NaCl}$ ,<sup>[189]</sup>  
 [c]  $I = 0,1 \text{ M Me}_4\text{NCl}$ ,<sup>[361]</sup> [d]  $I = 0,20 \text{ M NaNO}_3$ .<sup>[362]</sup>



**Figura IV.49.** Curva de valoración obtenida para el ligando **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>** (pH versus  $a = \text{moles de OH}^- / \text{moles de ligando}$ ). La concentración de ligando es de  $13,1 \text{ mM}$ . Los valores negativos de  $a$  indican la neutralización del exceso de ácido.



La **figura IV.49** muestra una curva de valoración típica, en este caso la obtenida para el ligando **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>**. Los datos muestran que se neutralizan tres protones bastante ácidos a valores de pH inferiores a -6, y dos protones adicionales en el intervalo de pH 9-11. Estas observaciones cualitativas están de acuerdo con los valores de las constantes de protonación obtenidos a partir del tratamiento de los datos de la valoración ácido-base. Las constantes de protonación de los ligandos se definen como:

$$K_i^H = \frac{[H_iL]}{[H_{i-1}L][H^+]} \quad \text{Ecuación IV.14}$$

Los datos presentados en la **tabla IV.19** indican que las primeras constantes de protonación de **dodpa<sup>2-</sup>** y **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** son muy similares, mientras que la segunda constante de protonación,  $K_2^H$ , es *ca.* 1,2 unidades logarítmicas más elevada para **dodpa<sup>2-</sup>**. El factor estadístico para la protonación de dos posiciones idénticas e independientes toma un valor de  $\Delta \log K^H = \log K_1^H - \log K_2^H = 0,3$ .<sup>[363]</sup> Para **dodpa<sup>2-</sup>** y **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>**, se obtienen valores de  $\Delta \log K^H$  de 1,05 y 2,48 respectivamente (claramente superiores al valor estadístico), lo que sugiere que la especie protonada **HMe<sub>2</sub>dodpa<sup>-</sup>** se encuentra particularmente estabilizada por interacciones de enlace de hidrógeno intramolecular en comparación con la especie **Hdodpa<sup>-</sup>**. Por su parte, la primera constante de protonación de **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>** es inferior a las determinadas para **dodpa<sup>2-</sup>** y **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** en aproximadamente 1,4-1,6 unidades logarítmicas, mientras que la segunda constante de protonación de **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>** muestra un valor intermedio con respecto a la de **dodpa<sup>2-</sup>** y **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>**.

Los valores de  $\log K_1^H$  y  $\log K_2^H$  obtenidos para nuestros ligandos están relativamente próximos a los determinados previamente para **dota<sup>4-</sup>**, **trans-do2a<sup>2-</sup>** y **do3ampa<sup>4-</sup>**. Estos estudios demostraron que los dos primeros procesos de protonación implican a dos átomos de nitrógeno de la unidad

macrocíclica en disposición *trans*, ya que la mayor distancia entre ellos minimiza la repulsión electrostática entre las dos cargas positivas resultantes.

Por comparación con los valores determinados para sistemas similares,<sup>[364]</sup> se asignan las constantes de protonación  $K_3^H$  y  $K_4^H$  de los ligandos **dodpa<sup>2-</sup>** y **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** a la protonación del carboxilato de los dos grupos picolinato. La constante de protonación determinada para el picolinato (**mpa<sup>-</sup>**) parece confirmar esta asignación. Por su parte, el proceso de protonación caracterizado por  $K_5^H$  (cuyo valor es de 0,90 y 1,18 para **dodpa<sup>2-</sup>** y **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>**, respectivamente) se debe, probablemente, a la protonación de un tercer átomo de nitrógeno de la unidad macrocíclica. Por otro lado, las constantes de protonación  $K_3^H$ ,  $K_4^H$  y  $K_5^H$  de **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>** corresponden a las protonaciones sucesivas de los tres grupos carboxilato del ligando, siendo difícil establecer el orden concreto de protonación sin realizar estudios complementarios a través de RMN de <sup>1</sup>H. El mayor valor de  $K_5^H$  determinado para **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>** comparado con el correspondiente de **dodpa<sup>2-</sup>** y **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** está, por tanto, relacionado con la presencia de un tercer carboxilato que puede protonarse en **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>**, mientras que en **dodpa<sup>2-</sup>** y **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** este proceso ocurre en el macrociclo. Las estructuras de los cationes **[H<sub>4</sub>Me<sub>2</sub>dodpa]<sup>2+</sup>** y **[H<sub>2</sub>dodpa-(OMe)<sub>2</sub>]<sup>2+</sup>**, descritas en la **sección IV.1.2**, confirman que la protonación de los macrociclos se produce en posiciones *trans* y afecta a los nitrógenos que no se encuentran funcionalizados con las cadenas colgantes. Además, la estructura de **[H<sub>4</sub>Me<sub>2</sub>dodpa]<sup>2+</sup>** indica que la protonación de los grupos picolinato tiene lugar en los grupos carboxilato.

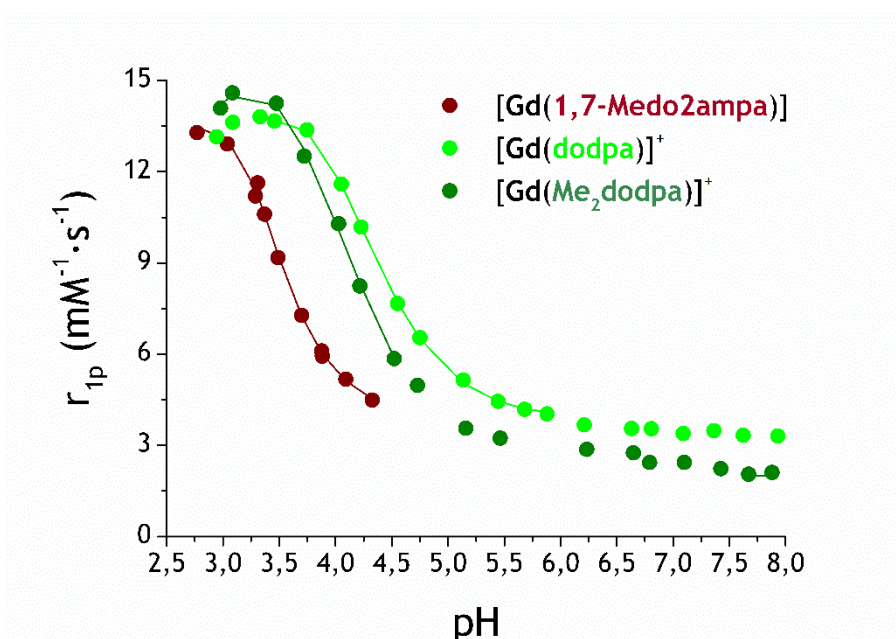
Los datos recogidos en la **tabla IV.19** también muestran una basicidad total, expresada como  $\Sigma \log K_4^H$ . Este valor de basicidad para **dodpa<sup>2-</sup>** es muy similar al de **dota<sup>4-</sup>**, mientras que el de **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** es más parecido al de **1,7-do2a<sup>2-</sup>**. Por su parte, los ligandos **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>** ( $\Sigma \log K_4^H = 26,88$ ) y **do3ampa<sup>4-</sup>** ( $\Sigma \log K_4^H = 26,49$ ), presentan basicidades

similares y considerablemente inferiores a las de los anteriores ligandos, lo cual sugiere que **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>** y **do3ampa<sup>4-</sup>** forman los complejos más estables con **Na<sup>+</sup>**.

Con el fin de obtener información acerca de la velocidad de formación de los complejos de **Gd<sup>III</sup>** con estos ligandos, se llevaron a cabo experimentos preliminares en los que se prepararon muestras acuosas que contienen **Gd<sup>III</sup>** y el ligando en una concentración 1 mM en un tampón de *N*-metilpiperacina (NMP, 50 mM) y un pH = 5,45. La formación de los complejos se comprobó periódicamente mediante medidas de relajatividad, que se define como el aumento de la velocidad de relajación longitudinal de los protones del agua por concentración milimolar de soluto paramagnético (véase la *sección 1.2*). La relajatividad del ion libre  $[\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8]^{3+}$  (a 20 MHz y 25 °C) es elevada debido a la presencia de ocho moléculas de agua coordinadas al centro paramagnético. La formación del complejo desplaza las moléculas de agua coordinadas (total o parcialmente, dependiendo del valor de *q* del complejo), lo que, en general, provoca una disminución de la relajatividad. Estos estudios indicaron que la relajatividad de las disoluciones de **dodpa<sup>2-</sup>** y **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** no alcanzó un valor estable incluso después de equilibrar las muestras durante un período de seis meses. En el caso de **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>** la relajatividad seguía variando después de incubar las muestras durante un mes.

A la vista de las cinéticas de formación de los complejos extremadamente lentas en disolución acuosa, se optó por buscar una estrategia diferente: alcanzar el equilibrio termodinámico, provocando la disociación del complejo (previamente formado) mediante la adición de ácido. Para ello, los complejos  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  se prepararon calentando fuertemente disoluciones del ligando en presencia de **Gd<sup>III</sup>** a valores de pH elevados (8,6 y 9,8, respectivamente), mientras que el complejo  $[\text{Gd}(\text{1,7-Medo2ampa})]$  se preparó en disolución no acuosa (ver *sección III.3.1.a*). A continuación, se prepararon disoluciones de los

complejos de concentración 1 mM, con valores de pH que cubren el intervalo 2,5-8,0 ( $I = 0,15$  M NaCl) y se siguió la reacción de disociación mediante el método relaxométrico. Para ello, se emplearon disoluciones de los complejos a tres valores representativos de pH (3,00, 4,94 y 7,05) para, de esta forma, establecer el tiempo requerido para alcanzar la condición de equilibrio termodinámico. Las relajatividades de los complejos  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  variaron con el tiempo debido a la disociación del complejo y alcanzaron valores estables después de unos cuatro meses. Para el complejo  $[\text{Gd}(1,7\text{-Medo2ampa})]$ , un período de veinticuatro horas resultó ser suficiente para alcanzar la condición de equilibrio, lo que indica que este último complejo presenta cinéticas de disociación mucho más rápidas que los anteriores.



**Figura IV.50.** Relajatividad paramagnética normalizada ( $r_{1p}$ ,  $\text{mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) en función del pH para los complejos  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$ ,  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{Gd}(1,7\text{-Medo2ampa})]$  medida a 20 MHz y 25 °C ( $I = 0,15$  M NaCl). Las líneas de colores corresponden con el ajuste de los datos para obtener las constantes de estabilidad y protonación de los complejos.

Los valores de relajatividad (véase la *figura IV.50*),  $r_{1p}$ , de  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$  en el intervalo de pH 5-8 son claramente superiores a los medidos para  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ , como consecuencia de la presencia de moléculas de agua en la primera esfera de coordinación del complejo de  $\text{dodpa}^{2-}$ . La relajatividad de estos complejos aumenta ligeramente en el intervalo de pH 8 a 5 y bruscamente a pH inferior a 4,5, alcanzando la relajatividad característica del ion  $[\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_8]^{3+}$  ( $r_{1p} = 13,5 \text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$  a 20 MHz y 25 °C) a un pH de 3,5 aproximadamente. La estabilidad del complejo  $[\text{Gd}(\text{1,7-Medo2ampa})]$  se estudió empleando un intervalo de pH más pequeño (4,3-2,7 aproximadamente), pero la tendencia observada indica claramente la disociación del complejo.

El análisis de los datos de relajatividad permitió determinar las constantes de estabilidad de los complejos, que se definen de la siguiente forma:

$$K_{GdL} = \frac{[\text{GdL}]}{[\text{L}][\text{Gd}]} \quad \text{Ecuación IV.15}$$

Para ello, se utilizaron las constantes de protonación de los ligandos determinadas por medidas potenciométricas (*tabla IV.19*). El ajuste de los datos experimentales mejora significativamente cuando se considera la formación de especies complejas monoprotonadas en disolución, caracterizadas por la siguiente constante de equilibrio:

$$K_{GdHL} = \frac{[\text{GdHL}]}{[\text{GdL}][\text{H}^+]} \quad \text{Ecuación IV.16}$$

Las constantes de estabilidad termodinámica obtenidas para los complejos  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$ ,  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{Gd}(\text{1,7-Medo2ampa})]$ , así como los datos de estabilidad publicados para sistemas relacionados, se recogen en la *tabla IV.20*.

**Tabla IV.20.** Constantes de estabilidad termodinámica y constantes de protonación de los complejos determinadas mediante medidas de relajatividad ( $I = 0,15 \text{ M NaCl}$  y  $T = 25^\circ \text{ C}$ ).

	$\log K_{\text{GdL}}$	$\log \beta_{[\text{Gd}(\text{HL})]}$	$\log K_{[\text{Gd}(\text{HL})]}$	datos ajustados	Parámetro de ajuste <sup>[a]</sup>
<b>dodpa</b> <sup>2-</sup>	16,97(10)	20,97(10)	4,00	10	0,06
<b>Me<sub>2</sub>dodpa</b> <sup>2-</sup>	17,59(12)	21,58(10)	3,99	9	0,30
<b>1,7-Medo2ampa</b> <sup>3-</sup>	16,29(4)	19,41(10)	3,12	11	0,25
<b>dota</b> <sup>4-[b]</sup>	24,0	26,30	2,30	-	-
<b>do3ampa</b> <sup>4-[c]</sup>	23,31	25,96	2,65	-	-
<b>1,7-do2a</b> <sup>2-[d]</sup>	19,4	-	-	-	-
<b>bp12c4</b> <sup>2-[e]</sup>	18,82	-	-	-	-

<sup>[a]</sup> En unidades de  $\text{mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ . <sup>[b]</sup>  $I = 0,1 \text{ M KCl}$ . <sup>[365]</sup> <sup>[c]</sup>  $I = 0,1 \text{ M KCl}$ . <sup>[189]</sup> <sup>[d]</sup>  $I = 0,1 \text{ M KCl}$ . <sup>[366]</sup> <sup>[e]</sup>  $I = 0,1 \text{ M KCl}$ . <sup>[367]</sup>

Las constantes de estabilidad obtenidas para  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  son similares, indicando que la funcionalización del macrociclo en las posiciones 4 y 10 con grupos metilo no afecta significativamente a la estabilidad de los complejos de  $\text{Gd}^{\text{III}}$ . Por su parte, la constante de estabilidad de  $[\text{Gd}(\text{1,7-Medo2ampa})]$  es ligeramente inferior a las determinadas para  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  (0,7 y 1,3 unidades logarítmicas, respectivamente). Las constantes de estabilidad termodinámica de  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  son dos órdenes de magnitud inferiores a la determinada para el complejo estructuralmente relacionado  $[\text{Gd}(\text{bp12c4})]^+$ , que contiene una unidad macrocíclica 12-corona-4.

La constante de estabilidad del complejo  $[\text{Gd}(\text{1,7-Medo2ampa})]$  es nada menos que siete órdenes de magnitud inferior a la publicada para  $[\text{Gd}(\text{do3ampa})]^+$  y tres órdenes de magnitud inferior a la del complejo  $[\text{Gd}(\text{1,7-do2a})]^+$ . Estos resultados sugieren que la introducción de una

unidad picolinato relativamente voluminosa en la estructura del ligando **1,7-do2a<sup>2-</sup>** genera un grado importante de congestión estérica en los correspondientes complejos de **Gd<sup>III</sup>**. Tomando como referencia la estabilidad del complejo **[Gd(dota)(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup>** podemos decir que los tres complejos de **Gd<sup>III</sup>** que se describen en este capítulo presentan estabilidades termodinámicas más bien bajas, claramente inferiores a la del complejo de **Gd<sup>III</sup>** con el ligando de cadena abierta **dtpa<sup>5-</sup>** ( $\log K_{GdL} = 22,46$ ), y comparables a las estabilidades de los complejos con las correspondientes *bis*-amidas como **dtpa-bma<sup>3-</sup>** ( $\log K_{GdL} = 16,85$ ).<sup>[368]</sup>

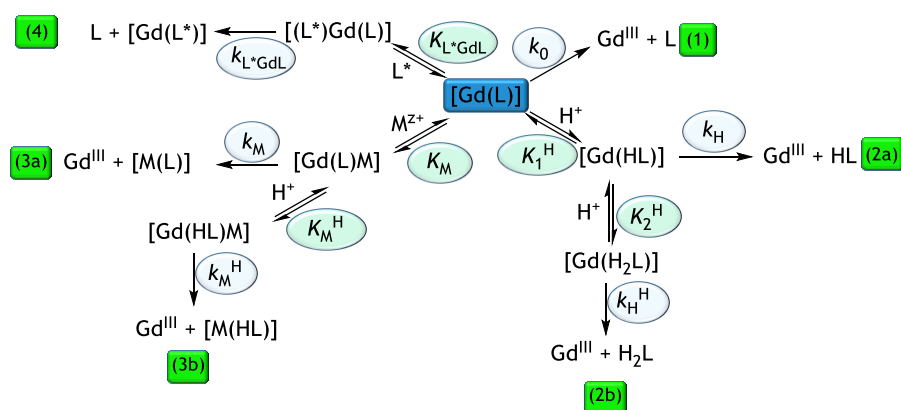
Las constantes de estabilidad termodinámicas por si solas no son suficientes para comparar las estabilidades de diferentes complejos en condiciones fisiológicas. Para ello, se utilizan normalmente constantes de estabilidad condicionales (definidas para unas condiciones de pH dadas), o con mayor frecuencia los valores de pGd, definidos como:

$$pGd = -\log[Gd]_{libre} \text{ a pH } 7,4 \text{ para } [Gd^{III}] = 1 \mu M \text{ y } [L] = 10 \mu M.$$

Los valores de pGd obtenidos para los complejos **[Gd(dodpa)]<sup>+</sup>**, **[Gd(Me<sub>2</sub>dodpa)]<sup>+</sup>** y **[Gd(1,7-Medo2ampa)]** en estas condiciones son de 11,4, 13,1 y 12,9, respectivamente. Por su parte, los complejos **[Gd(dota)]<sup>-</sup>**, **[Gd(do3ampa)]<sup>-</sup>** y **[Gd(1,7-do2a)]<sup>+</sup>** presentan valores considerablemente más altos (19,4, 20,9 y 14,0, respectivamente). En consecuencia, estos resultados confirman que nuestros complejos presentan una estabilidad termodinámica relativamente baja. Sin embargo, estos complejos podrían no disociar *in vivo* en caso de poseer una inercia cinética suficientemente elevada.

### IV.6.2. Estudios de Cinética de Disociación

La inercia cinética de los complejos considerados para aplicaciones *in vivo* es uno de los factores más importantes a tener en cuenta, ya que todos los posibles productos de la disociación son tóxicos en la concentración necesaria para la investigación con **Imagen por Resonancia Magnética (IRM)**. La cinética de disociación de los complejos de  $Gd^{III}$  con ligandos macrocíclicos se estudia habitualmente por relajatividad siguiendo la liberación del ion paramagnético.



**Figura IV.51.** Posibles vías de disociación de complejos de  $Gd^{III}$  y otros iones metálicos.

La disociación *in vivo* de los complejos de  $Gd^{III}$ , así como la de otros complejos metálicos, puede transcurrir a través de diversos mecanismos (**figura IV.51**):<sup>[369]</sup>

1. Disociación espontánea, caracterizada por la constante de velocidad  $k_0$  (vía 1).
2. Disociación catalizada por ácidos (vías 2a y 2b), caracterizada por las constantes de protonación  $K_1^H$  y/o  $K_2^H$  y las constantes de velocidad  $k_H$  y  $k_H^H$  (a menudo denominadas,  $k_1$  and  $k_2$ ).



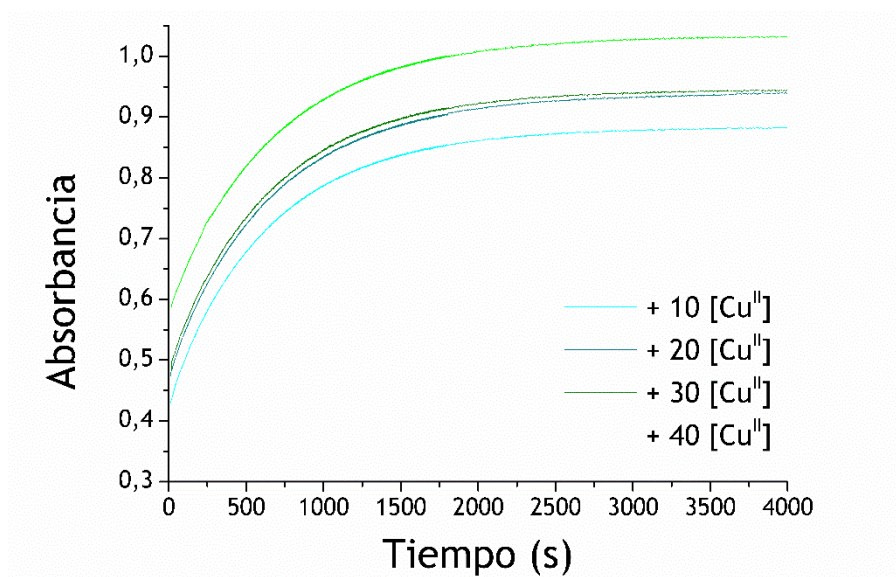
3. Disociación catalizada por iones metálicos, caracterizada por la constante de estabilidad de los complejos dinucleares  $K_M$  (donde  $M = \text{Zn}, \text{Cu}$  o  $\text{Eu}$ ) y la constante de velocidad  $k_M$  (vía 3a). El complejo dinuclear también es susceptible de protonarse, en cuyo caso la constante  $K_M^H$  caracteriza la protonación del complejo y la constante de velocidad  $k_M^H$ , su disociación.
4. Disociación catalizada por la presencia de otros ligandos, caracterizada por la constante de estabilidad de los complejos con ligandos mixtos  $K_{L^*GdL}$  y cuya constante de velocidad es  $k_{L^*GdL}$ .

La disociación de los complejos con ligandos macrocíclicos, tales como **dota**<sup>4-</sup>, a menudo ocurre muy lentamente debido a su estructura rígida y compacta, lo que conduce a una elevada inercia cinética frente a la disociación del complejo. Como consecuencia de esto, los procesos catalizados por ácidos constituyen la principal vía de disociación de estos sistemas, aunque también han de tenerse en cuenta las disociaciones catalizadas por intercambio de ligandos así como las catalizadas por iones metálicos.

Los complejos cinéticamente lábiles se pueden estudiar siguiendo la reacción de intercambio que tiene lugar entre el complejo y un ion metálico biogénico ( $\text{Zn}^{\text{II}}$  o  $\text{Cu}^{\text{II}}$ ) a diversas concentraciones del ión metálico intercambiado, como una función del pH, mediante medidas de relajatividad o espectroscopia UV-Vis. Los complejos de  $\text{Gd}^{\text{III}}$  estudiados en el presente trabajo representan un amplio abanico en lo que se refiere a su inercia cinética. Los experimentos preliminares realizados con el complejo [**Gd(1,7-Medo2ampa)**] indican que dicho complejo es más bien lábil, por lo que su disociación ha sido estudiada mediante un método UV-Vis en presencia de un gran exceso (10-40 veces) de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  como ion metálico intercambiado en un intervalo de pH de 3,58 a 4,91.

La **figura IV.52** representa la variación de la absorbancia a 310 nm de disoluciones del complejo [Gd(1,7-Medo2ampa)] en presencia de diferentes cantidades de Cu<sup>II</sup>. Las constantes de velocidad de pseudo-primer orden observadas ( $k_{obs}$ ) pueden expresarse como:

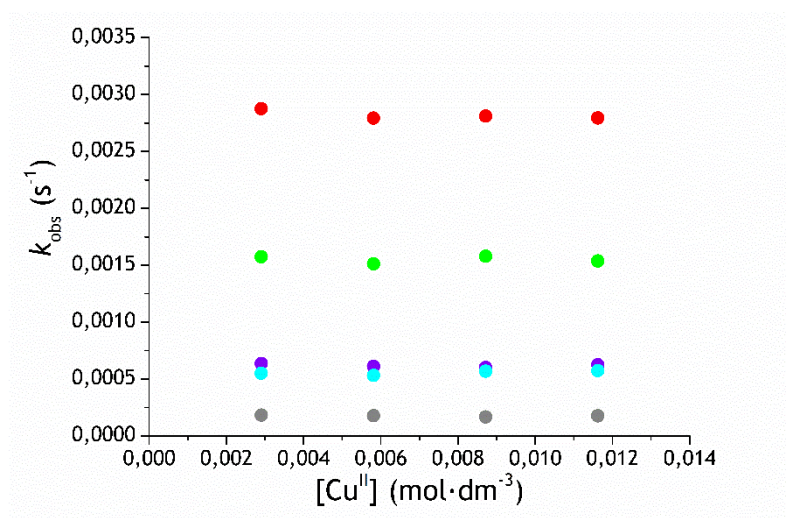
$$-\frac{d[GdL]_t}{dt} = k_{obs}[GdL]_t \quad \text{Ecuación IV.17}$$



**Figura IV.52.** Seguimiento de la reacción de disociación del complejo [Gd(1,7-Medo2ampa)] a (pH = 3,960,  $\lambda = 310$  nm,  $2,9 \times 10^{-4}$  M) tras la adición de diferentes concentraciones de Cu<sup>II</sup> (exceso de 10, 20, 30 y 40 veces la [Cu<sup>II</sup>] con respecto a la de [Gd(1,7-Medo2ampa)]), respectivamente).

El ajuste de mínimos cuadrados de los datos de absorbancia de la **ecuación IV.17** proporcionó los valores de  $k_{obs}$  a diferentes valores de pH y concentración de Cu<sup>II</sup>. Los resultados, que se muestran en la **figura IV.53**, indican que la disociación del complejo se acelera al descender el pH, pero es independiente de la concentración de iones Cu<sup>II</sup>, al contrario de lo que se observa normalmente para complejos de los

lantánidos con ligandos no macrocíclicos como  $\text{dtpa}^{5-}$  y algunos ligandos macrocíclicos como  $\text{bp12c4}^{2-}$ .<sup>[367]</sup> En consecuencia, la disociación del complejo se produce predominantemente a través de una disociación espontánea (caracterizada por la constante de velocidad  $k_0$  ( $\text{s}^{-1}$ )) y catalizada por ácido (caracterizada por la constante de velocidad  $k_H$  o  $k_I$  ( $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ )). Estas reacciones son las reacciones de disociación más importantes para un gran número de complejos de lantánidos(III) con ligandos derivados de 1,4,7,10-tetraaza-ciclododecano (por ejemplo,  $\text{dota}^{4-}$ ,  $\text{do3a}^{4-}$ , etc.).



**Figura IV.53.** Constantes de velocidad de pseudo-primer orden obtenidas para la reacción de disociación del complejo  $[\text{Gd}(1,7\text{-Medo2ampa})]$  en función de la concentración de ion  $\text{Cu}^{\text{II}}$  a diferentes pH (pH = 3,576, 3,959, 4,345, 4,717 y 4,907).

La **figura IV.54** muestra la dependencia de las constantes de velocidad  $k_{\text{obs}}$  con la concentración de protones. Dado que la presencia de iones  $\text{Cu}^{\text{II}}$  no juega ningún papel en la disociación del complejo, las constantes de velocidad de pseudoprimer orden pueden expresarse como se recoge en la **ecuación IV.18**, que considera únicamente los procesos de disociación espontáneo (caracterizado por  $k_0$ ) y los procesos de disociación

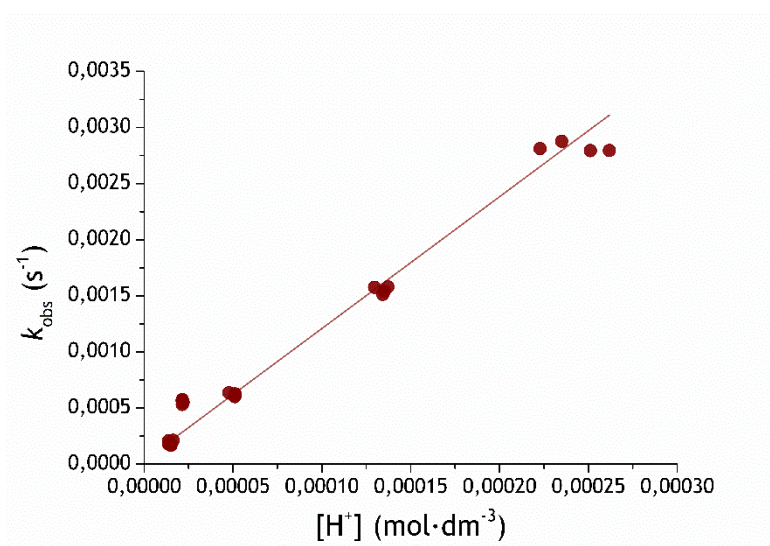
por catálisis ácida a través de intermedios mono- o di-protonados (caracterizados por  $k_H$  y  $k_H^H$ , respectivamente):

$$k_{obs} = \frac{k_0 + k_H K_{[Gd(HL)]} [H^+] + k_H^H K_{[Gd(HL)]} K_{[Gd(H_2L)]} [H^+]^2}{1 + K_{[Gd(HL)]} [H^+] + K_{[Gd(HL)]} K_{[Gd(H_2L)]} [H^+]^2}$$

**Ecuación IV.18**

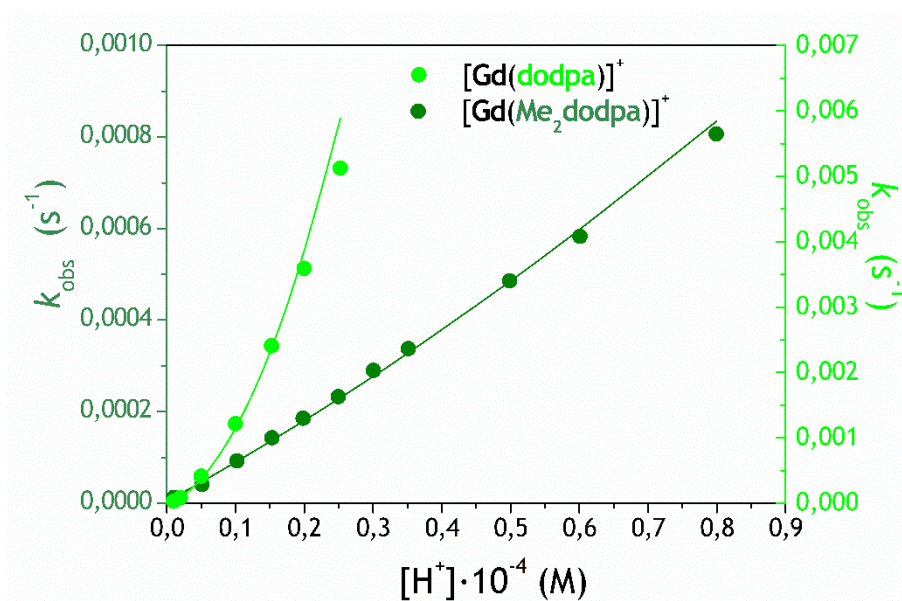
Los ajustes de los datos experimentales usando la **ecuación IV.18**, así como la dependencia lineal de  $k_{obs}$  con  $[H^+]$ , indican que  $1 \gg K_{[Gd(HL)]} [H^+] + K_{[Gd(HL)]} K_{[Gd(H_2L)]} [H^+]^2$ , con lo que la ecuación **ecuación IV.18** se simplifica para dar:

$$k_{obs} = k_0 + k_H [H^+] \quad \text{Ecuación IV.19}$$



**Figura IV.54.** Constantes de velocidad de disociación de pseudo-primer orden del complejo [Gd(1,7-Medo2ampa)] en función de la concentración de iones  $H^+$ , medidas utilizando un gran exceso de ion de intercambio  $Cu^{II}$  ( $C_{Cu^{II}} = 2,91, 5,81, 8,72$  y  $11,6$  mM, correspondientes a un exceso de 10, 20, 30 y 40 veces, respectivamente).

Los experimentos preliminares para los complejos  $\text{Gd}^{\text{III}}$  con los ligandos  $\text{dodpa}^{2-}$  y  $\text{Me}_2\text{dodpa}^{2-}$ , realizados en condiciones idénticas a las del estudio de la disociación del complejo  $[\text{Gd}(1,7\text{-Medo2ampa})]$ , indican que  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  son más inertes cinéticamente. Con el fin de obtener datos cinéticos en un período de tiempo razonable, las cinéticas de disociación de estos complejos se investigaron midiendo la variación de la relajatividad de disoluciones de los complejos en presencia de diferentes concentraciones de ácido (la fuerza iónica se ajustó de tal manera que  $[\text{HCl}]+[\text{NaCl}]=1,0 \text{ M}$ ). Para el complejo  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$  se emplearon concentraciones de ácido de 0,01 hasta 0,30 M, mientras que la mayor inercia del complejo  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  requirió del uso de concentraciones todavía mayores (0,01 a 1,0 M). Bajo estas condiciones, los complejos son termodinámicamente inestables y disocian completamente. La **figura IV.55**, muestra la gráfica obtenida al representar los valores de  $k_{\text{obs}}$  frente a la concentración de protones para los diferentes complejos.



**Figura IV.55.** Representación de las constantes de velocidad de pseudo-primer orden medidas para los complejos de  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  en función de la concentración de iones  $\text{H}^+$ .

La variación de  $k_{obs}$  con  $[H^+]$  para los complejos  $[Gd(dodpa)]^+$  y  $[Gd(Me_2dodpa)]^+$  es característica de especies que presentan una dependencia cuadrática con la concentración de protones, a diferencia del complejo  $[Gd(1,7-Medo2ampa)]$ , que muestra una dependencia lineal con  $[H^+]$ . Esto indica que la disociación de  $[Gd(dodpa)]^+$  y  $[Gd(Me_2dodpa)]^+$  tiene lugar siguiendo el mecanismo espontáneo (caracterizado por  $k_0$ ) y el mecanismo catalizado por ácidos a través de intermedios mono- ( $k_H$ ) y di-protonados ( $k_H^H$ ). La dependencia cuadrática de  $k_{obs}$  es más acusada en el caso de  $[Gd(dodpa)]^+$ , lo que indica una mayor contribución a la velocidad de disociación observada de la *vía 2b*. La disociación catalizado por ácidos de  $[Ce(dota)]^-$ ,  $[Eu(do3ampa)]^-$  y  $[Ce(bp12c4)]^+$  presenta también una dependencia cuadrática de las velocidades de disociación con la concentración de protones.<sup>[189,367,370]</sup> Otros complejos con ligandos macrocíclicos como  $[Eu(dota)]^{-[371]}$  y  $[Ln(pcta)]^{[132]}$  muestran curvas de saturación cuando se representan las velocidades de disociación en función de  $[H^+]$ , lo que indica que disocian mediante la formación de intermedios monoprotonados, y que no se cumple la condición  $1 \gg K_{[Gd(HL)]}[H^+]$  en la *ecuación IV.18*, necesaria para que se observe una tendencia lineal. Los datos experimentales de  $[Gd(dodpa)]^+$  y  $[Gd(Medodpa)]^+$  se ajustaron a la *ecuación IV.20*.

$$k_{obs} = k_0 + k_H[H^+] + k_H^H[H^+]^2 \quad \text{Ecuación IV.20}$$

Los resultados obtenidos, junto con los correspondientes a  $[Gd(1,7-Medo2ampa)]$  se presentan en la *tabla IV.21*, que muestra también los valores obtenidos para diferentes complejos de referencia.

**Tabla IV.21.** Constantes de velocidad que caracterizan la disociación de los complejos de  $Gd^{III}$  junto con los tiempos de vida media calculados usando una concentración de protones de  $[H^+] = 0,10 M$ .<sup>[a]</sup>

	$k_0$ ( $s^{-1}$ )	$k_H$ ( $M^{-1}s^{-1}$ )	$k_{H^H}$ ( $M^{-2}s^{-1}$ )	$k_{obs}$ ( $s^{-1}$ , $H^+=0,10 M$ )	$t_{1/2}$ (s)
<b>dodpa</b> <sup>2-</sup>	-	$2,5(4) \times 10^{-3}$	$8,2(7) \times 10^{-2}$	$1,07 \times 10^{-3}$	648
<b>Me<sub>2</sub>dodpa</b> <sup>2-</sup>	$3,8(9) \times 10^{-6}$	$8,3(4) \times 10^{-4}$	$2,6(9) \times 10^{-4}$	$8,94 \times 10^{-5}$	7753
<b>1,7-Medo2ampa</b> <sup>3-</sup>	$3,2(2,4) \times 10^{-5}$	11,8(9)	-	1,18	0,59
<b>do3ampa</b> <sup>4-[b]</sup>	-	$1,56 \times 10^{-3}$	$4,8 \times 10^{-4}$	$1,6 \times 10^{-4}$	4311
<b>do3a</b> <sup>3-[179]</sup>	-	$2,5 \times 10^{-2}$	-	$2,5 \times 10^{-3}$	277
<b>dota</b> <sup>4-[171]</sup>	-	$8,4 \times 10^{-6}$	-	$8,4 \times 10^{-7}$	825000
<b>dota</b> <sup>4-[372]</sup>	-	$2,0 \times 10^{-5}$	-	$2,0 \times 10^{-6}$	346500

<sup>[a]</sup> Los valores entre paréntesis corresponden a las desviaciones estándar obtenidas a partir de los ajustes de los datos. Los tiempos de vida media se calcularon como  $t_{1/2} = \ln 2 / k_{obs}$ . <sup>[b]</sup> Datos para el complejo de  $Eu^{III}$  publicados en la referencia <sup>[189]</sup>.

La disociación de  $[Gd(dodpa)]^+$  se caracteriza por una constante  $k_H$  que es un orden de magnitud más baja que la determinada para el complejo  $[Gd(do3a)]$ , lo que muestra que el complejo  $[Gd(dodpa)]^+$  presenta una inercia notable. El valor de  $k_H$  obtenido para  $[Gd(Me_2dodpa)]^+$  es incluso inferior, tomando un valor intermedio entre los determinados previamente para  $[Gd(dota)]^-$  y  $[Eu(do3ampa)]^-$ . Por tanto, la introducción de los grupos  $-CH_3$  en las posiciones 4 y 10 del macrociclo provoca una disminución significativa de las constantes de velocidad características de la reacción de disociación catalizada por ácidos. La disociación espontánea bajo las condiciones aplicadas no es la vía favorita de disociación en ninguno de los casos, lo que explica que no se pueda determinar (se obtiene una pequeña constante de velocidad negativa con una gran incertidumbre para  $[Gd(dodpa)]^+$ ), o que si se determina, su valor tenga una incertidumbre relativamente elevada (como es el caso del complejo ( $[Gd(Me_2dodpa)]^+$ )).

Por tanto, el análisis de los datos cinéticos de  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  revela que la disociación espontánea contribuye al proceso global de disociación del complejo en cierta medida, mientras que esto no ocurre para  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$ . Esto está probablemente relacionado con la mayor constante de velocidad  $k_H$  en  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$ , que hace que la disociación espontánea no contribuya significativamente al proceso de disociación.

La reacción de disociación de  $[\text{Gd}(1,7\text{-Medo2ampa})]$  transcurre tanto mediante disociación espontánea como por la vía de catálisis ácida con intermedio monoprotonado. La constante  $k_0$  es un orden de magnitud superior a la determinada para  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ , mientras que el valor de  $k_H$  determinado para  $[\text{Gd}(1,7\text{-Medo2ampa})]$  es entre 3 y 4 órdenes de magnitud más elevada que los determinados para los complejos  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ . Comparado con  $[\text{Eu}(\text{do3ampa})]^-$  el complejo  $[\text{Gd}(1,7\text{-Medo2ampa})]$  es considerablemente menos inerte, lo que indica que retirar un grupo acetato del ligando provoca un gran impacto en la inercia cinética de estos complejos.

Puesto que los complejos recogidos en la *tabla IV.22* presentan diferentes mecanismos para la reacción de disociación, su estabilidad cinética se evaluó calculando los valores de  $k_{\text{obs}}$  para una concentración de protones  $[\text{H}^+] = 0,1 \text{ M}$ . De estos valores, se determinó el tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ) de los complejos en estas condiciones usando la expresión  $t_{1/2} = \ln 2 / k_{\text{obs}}$ . Los valores de  $t_{1/2}$  indican que esta serie de complejos presentan una inercia cinética que sigue el orden:  $1,7\text{-Medo2ampa} < \text{do3a}^{3-} < \text{dodpa}^{2-} < \text{do3ampa}^{4-} < \text{Me}_2\text{dodpa}^{2-} < \text{dota}^{4-}$ . Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Caravan para el ligando  $1,7\text{-do2ampa}$ , que concluyó que el complejo de  $\text{Gd}^{\text{III}}$  es considerablemente más lábil que el complejo  $[\text{Gd}(\text{do3a})]$ , si bien el estudio de Caravan utilizó una metodología diferente (se midió el descenso de la velocidad de relajación longitudinal de la disolución,  $1/T_1$ , debido a la precipitación de  $\text{GdPO}_4$  en presencia de  $\text{Zn}^{\text{II}}$  y utilizando un tampón fosfato).<sup>[172]</sup> La mayor estabilidad cinética de



$[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  con respecto a  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$  está probablemente relacionado con la estructura más rígida del primero debido a los impedimentos estéricos que causa la presencia de los dos grupos metilo, que también son los responsables de la ausencia de moléculas de agua en la primera esfera de coordinación del ion metálico. Desde el punto de vista del mecanismo de la reacción, la presencia de un grupo metilo en los átomos de nitrógeno del macrociclo hace que el intermedio de la reacción sea más rígido y por lo tanto, que su interconversión hacia el complejo exocíclico (disociación) sea menos favorable.

Analizando los datos cinéticos en su conjunto, se puede ver que a pesar de la estabilidad termodinámica relativamente baja de los complejos de  $\text{Gd}^{\text{III}}$  con los ligandos  $\text{dodpa}^{2-}$  y  $\text{Me}_2\text{dodpa}^{2-}$ , éstos son cinéticamente inertes, ya que las velocidades de reacción determinadas para la disociación catalizada por ácidos ( $k_{\text{H}}$ ,  $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) son aproximadamente 10 veces (para el complejo con  $\text{dodpa}^{2-}$ ) y 30 veces (para el complejo con  $\text{Me}_2\text{dodpa}^{2-}$ ) inferiores a las correspondientes constantes de velocidad determinadas para el complejo  $[\text{Gd}(\text{do3a})]$ . De acuerdo con este razonamiento, se encuentra una menor tendencia del complejo  $[\text{Gd}(\text{HMe}_2\text{dodpa})]^{2+}$  a formar el intermedio diprotonado ( $[\text{Gd}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{dodpa})]^{3+}$ ) (la constante de velocidad  $k_{\text{H}^{\text{H}}}$  es más de dos órdenes de magnitud inferior para el complejo  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  que para  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$ ). Finalmente, el complejo  $[\text{Gd}(\text{1,7-Medo2ampa})]$  es considerablemente lábil si se compara con los complejos de  $\text{Gd}^{\text{III}}$  con ligandos poliaminocarboxilato similares como  $\text{do3a}^{3-}$  y  $\text{do3ampa}^{4-}$ . En cualquier caso, nuestros estudios muestran que todos los complejos investigados forman complejos protonados  $[\text{Gd}(\text{HL})]$  que disocian por la *vía 2a* (y en ocasiones diprotonados  $[\text{Gd}(\text{H}_2\text{L})]$ , *vía 2b*) más rápido que los complejos no protonados.

## IV.7. ESTUDIOS DE RELAJATIVIDAD

De acuerdo con lo comentado en la *Introducción* de esta Tesis, la eficacia de un *agente de contraste* para **Imagen por Resonancia Magnética (IRM)** se mide *in vitro* en unidades de **relajatividad**. La relajatividad del protón en un complejo de  $\text{Gd}^{\text{III}}$  depende de varios factores y su valor es función de la intensidad del campo magnético, de la viscosidad y de la temperatura, de tal manera que el contraste de las imágenes depende fundamentalmente de tres factores principales: la densidad de protones y los tiempos de relajación longitudinal ( $T_1$ ) y transversal ( $T_2$ ) de los espines de los protones. Básicamente, la relajatividad describe la eficiencia con la que ocurre el acoplamiento magnético dipolar entre el núcleo de protón del agua del disolvente y el ion metálico paramagnético ( $\text{Gd}^{\text{III}}$ ) e indica su capacidad para disminuir el tiempo de relajación de los protones de las moléculas de agua en el entorno del *agente de contraste*. Se define como:

$$\frac{1}{T_{i, \text{obs}}} = \frac{1}{T_{i, \text{d}}} + \frac{1}{T_{i, \text{p}}} = \frac{1}{T_{i, \text{d}}} + r_i [\text{M}] \quad i = 1, 2 \quad \text{Ecuación IV.21}$$

dónde  $T_{i, \text{obs}}$  es el tiempo de relajación longitudinal ( $i = 1$ ) o transversal ( $i = 2$ ) de RMN observado,  $T_{i, \text{d}}$  y  $T_{i, \text{p}}$  son, respectivamente, las contribuciones diamagnética y paramagnética al tiempo de relajación observado y  $[\text{M}]$  es la concentración milimolar de la especie paramagnética.<sup>[110]</sup>

Los *agentes de contraste* basados en  $\text{Gd}^{\text{III}}$  actúan aumentando la velocidad de relajación de los protones del agua gracias a dos contribuciones: la *relajatividad de esfera interna*,  $r_1^{\text{EI}}$  (debida a las moléculas de agua que están directamente enlazadas al ion metálico) y la *relajatividad de esfera externa*,  $r_1^{\text{EE}}$  (debida a las moléculas de agua del disolvente que también sufren el efecto del ion paramagnético al difundir libremente en las proximidades del *agente contraste*).

La contribución de esfera interna puede desglosarse de la siguiente forma:

$$r_1^{EI} = \frac{1}{1000} \times \frac{q}{55,55} \times \frac{1}{T_{1m}^H + \tau_m} \quad \text{Ecuación IV.22}$$

donde  $q$  es el número de moléculas de agua de la esfera interna,<sup>[373]</sup>  $\tau_m$  es el tiempo de residencia de una molécula de agua en la primera esfera de coordinación ( $\tau_m = 1/k_{ex}$ , donde  $k_{ex}$  es la velocidad de intercambio de dicha molécula de agua), y  $1/T_{1m}^H$  es la velocidad de relajación longitudinal de los protones de la(s) molécula(s) de agua de esfera interna, que es el resultado de interacciones de tipo dipolo-dipolo entre los espines electrónico y nuclear, y puede expresarse como sigue:<sup>[374-377]</sup>

$$\frac{1}{T_{1m}^H} = \frac{2}{15} \left( \frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \frac{\gamma_I^2 g^2 \mu_B^2}{r_{GdH}^6} S(S+1) \left[ \frac{3\tau_{d1}}{1 + \omega_I^2 \tau_{d1}^2} + \frac{7\tau_{d2}}{1 + \omega_S^2 \tau_{d2}^2} \right] \quad \text{Ecuación IV.23}$$

donde  $r_{GdH}$  es la distancia efectiva entre los espines electrónico y nuclear,  $g$  es el factor  $g$  electrónico,  $\gamma_I$  es la razón giromagnética del núcleo en estudio ( $\gamma_I = 2,765 \cdot 10^8 \text{ rad}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{T}^{-1}$  para el  $^1\text{H}$ ),  $\mu_B$  es el magnetón de Bohr,  $\omega_I$  es la frecuencia de resonancia del protón ( $\omega_I = \gamma_I B$ , donde  $B$  es el campo magnético aplicado),  $\omega_S$  es la frecuencia de Larmor del espín electrónico del  $\text{Gd}^{III}$ , y  $\tau_{di}$  es un tiempo de correlación que se expresa:

$$\frac{1}{\tau_{di}} = \frac{1}{\tau_m} + \frac{1}{\tau_{RH}} + \frac{1}{T_{ie}} \quad i = 1, 2 \quad \text{Ecuación IV.24}$$

donde  $\tau_{RH}$  es el tiempo de correlación para la reorientación del vector  $\text{Gd-H}_{\text{agua}}$  y  $T_{1e}$  y  $T_{2e}$  son los tiempos de relajación longitudinal y transversal del espín electrónico. La dependencia con la temperatura del tiempo de correlación rotacional se describe normalmente utilizando la expresión de Arrhenius:

$$\tau_{RH} = \tau_{RH}^{298} \exp \left\{ \frac{E_R}{R} \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{298,15} \right) \right\} \quad \text{Ecuación IV.25}$$

donde  $E_R$  es la energía de activación y  $\tau_{RH}^{298}$  es el tiempo de correlación rotacional a 298,15 K. Las velocidades de relajación del espín electrónico se pueden describir, aunque sólo de manera aproximada, [378,379] como resultado de la interacción de campo nulo utilizando las siguientes ecuaciones:

$$\left( \frac{1}{T_{1e}} \right)^{ZFS} = \frac{1}{25} \Delta^2 \tau_v \{4S(S+1) - 3\} \left( \frac{1}{1 + \omega_S^2 \tau_v^2} + \frac{4}{1 + 4\omega_S^2 \tau_v^2} \right) \quad \text{Ecuación IV.26}$$

$$\left( \frac{1}{T_{2e}} \right)^{ZFS} = \Delta^2 \tau_v \left( \frac{5,26}{1 + 0,372 \omega_S^2 \tau_v^2} + \frac{7,18}{1 + 1,24 \omega_S^2 \tau_v^2} \right) \quad \text{Ecuación IV.27}$$

$$\tau_v = \tau_v^{298} \exp \left\{ \frac{E_v}{R} \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{298,15} \right) \right\} \quad \text{Ecuación IV.28}$$

donde  $\tau_v$  es el tiempo de correlación electrónica para la modulación de la interacción de desdoblamiento de campo nulo,  $E_v$  es la correspondiente energía de activación y  $\Delta^2$  es el cuadrado de la variación promedio de la energía de desdoblamiento de campo nulo. Como puede verse en la **ecuación IV.27**, se asume una dependencia exponencial sencilla de  $\tau_v$  frente a  $1/T$ .

La **contribución de esfera externa** puede describirse según la **ecuación IV.29**, donde  $N_A$  es el número de Avogadro y  $J_{EE}$  es su función de densidad espectral asociada: [380,381]

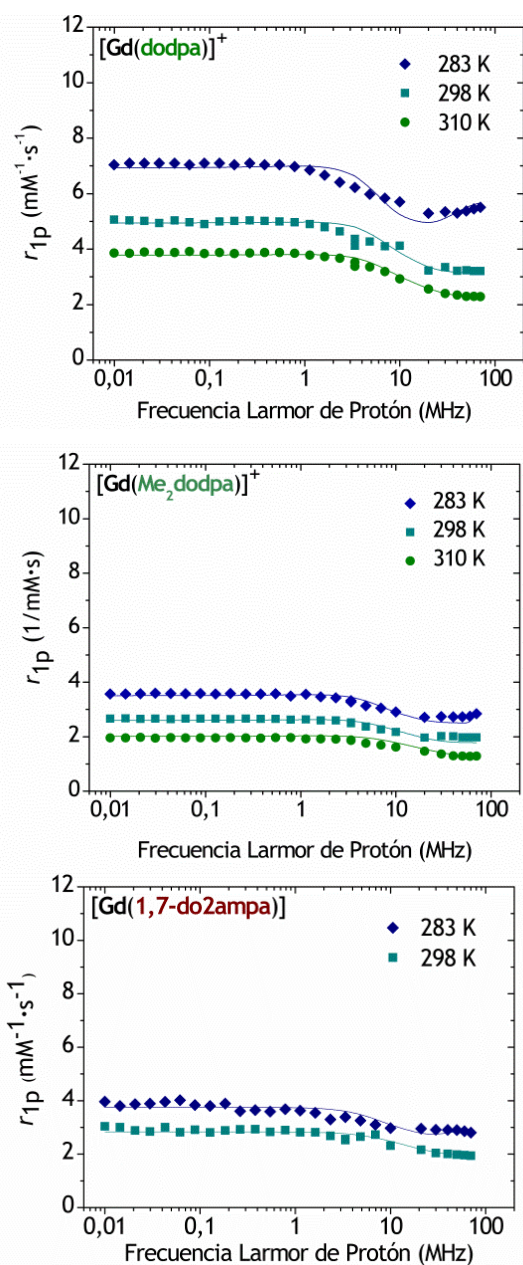
$$r_{1EE} = \frac{32 N_A \pi}{405} \left( \frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \frac{\hbar^2 \gamma_S^2 \gamma_I^2}{a_{GdH} D_{GdH}} S(S+1) [3 J_{EE}(\omega_I; T_{1e}) + 7 J_{EE}(\omega_S; T_{2e})] \quad \text{Ecuación IV.29}$$

$$J^{EE}(\omega, T_{je}) = \text{Re} \left[ \frac{1 + \frac{1}{4} \left( i \omega \tau_{GdH} + \frac{\tau_{GdH}}{T_{je}} \right)^{1/2}}{1 + \left( i \omega \tau_{GdH} + \frac{\tau_{GdH}}{T_{je}} \right)^{1/2} + \frac{4}{9} \left( i \omega \tau_{GdH} + \frac{\tau_{GdH}}{T_{je}} \right) + \frac{1}{9} \left( i \omega \tau_{GdH} + \frac{\tau_{GdH}}{T_{je}} \right)^{3/2}} \right] \quad \text{Ecuación IV.30}$$

donde  $j = 1, 2$  y  $\tau_{\text{GdH}} = \frac{a_{\text{GdH}}^2}{D_{\text{GdH}}}$ . Aquí,  $a_{\text{GdH}}^2$  es la distancia de aproximación más corta de los protones de una molécula de agua de la esfera externa al ion  $\text{Gd}^{\text{III}}$ , y  $D_{\text{GdH}}$  es el coeficiente de difusión para la difusión de los protones del agua del disolvente con respecto al complejo de  $\text{Gd}^{\text{III}}$ . Se asume que  $D_{\text{GdH}}$  sigue una ley exponencial frente a la inversa de la temperatura, con una energía de activación  $E_{\text{GdH}}$ , siendo  $D_{\text{GdH}}^{298}$  el coeficiente de difusión a 298,15 K:

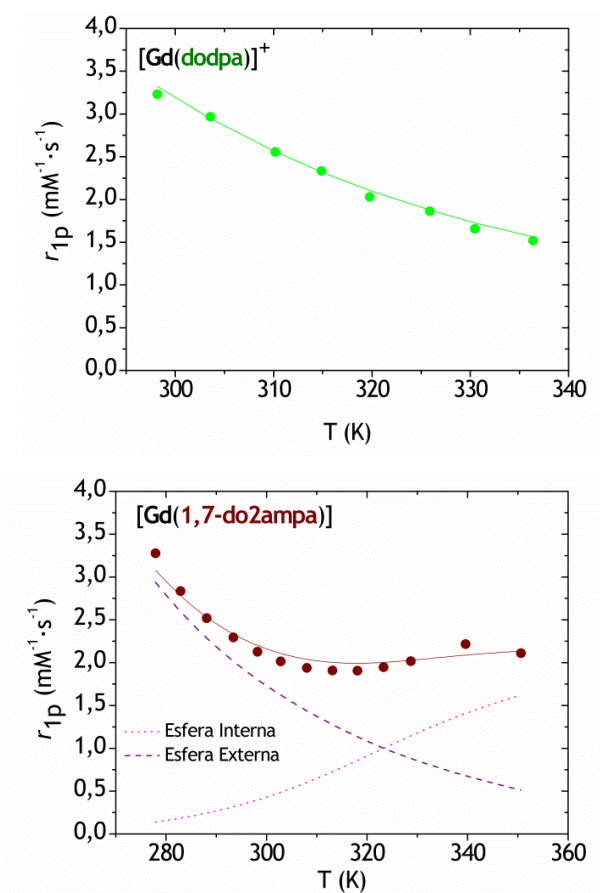
$$D_{\text{GdH}} = D_{\text{GdH}}^{298} \exp \left\{ \frac{E_{\text{GdH}}}{R} \left( \frac{1}{298,15} - \frac{1}{T} \right) \right\} \quad \text{Ecuación IV.31}$$

Los perfiles de dispersión de relajación magnética nuclear (NMRD) en disoluciones acuosas de los complejos de  $\text{Gd}^{\text{III}}$  con los ligandos **dodpa<sup>2-</sup>**, **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** y **1,7-Medo2ampa<sup>2-</sup>** se midieron a 283, 298 y 310 K en el intervalo de frecuencias de Larmor de 0,01-70 MHz, correspondientes a fuerzas de campo magnético que varían entre  $2,343 \times 10^{-4}$  y 1,645 T (*figura IV.56*). Los perfiles de NMRD registrados para el complejo  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  concuerdan con la ausencia de moléculas de agua en la esfera interna de coordinación del ion metálico, siendo la relajatividad observada el resultado de mecanismos de relajación de esfera externa. Sin embargo, las relajatividades medidas para el análogo con **dodpa<sup>2-</sup>** son sustancialmente superiores, lo que concuerda con la contribución tanto de esfera interna como externa. La relajatividad de este complejo disminuye con el aumento de la temperatura, lo que indica que la relajatividad está limitada por la rápida rotación del complejo en disolución, como suele ser habitual para los quelatos pequeños de  $\text{Gd}^{\text{III}}$ .



**Figura IV.56.** Perfiles de dispersión de la relajación magnética nuclear (NMRD) para los complejos  $[\text{Gd}(\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$ ,  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{Gd}(1,7\text{-Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})]$  registrados a diferentes temperaturas. Las líneas curvas representan el ajuste de los datos experimentales tal y como se describe en el texto.

Sorprendentemente, las relajatividades medidas para el complejo con **1,7-Medo2ampa<sup>2-</sup>** son más parecidas a las observadas para **[Gd(Me<sub>2</sub>dodpa)]<sup>+</sup>** que las que se obtuvieron con el análogo de **dodpa<sup>2-</sup>**, a pesar de que las medidas de luminiscencia registradas en disoluciones de los complejos de **Eu<sup>III</sup>** y **Tb<sup>III</sup>** con **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>** indican la presencia de una molécula de agua coordinada. Sin embargo, medidas de relajatividad a 20 MHz realizadas en un intervalo de temperatura más amplio proporcionan una justificación clara para este comportamiento (*figura IV.57*).



**Figura IV.57.** Dependencia de la relajatividad de <sup>1</sup>H a 0,47 T con la temperatura registrada para los complejos **[Gd(dodpa)]<sup>+</sup>** y **[Gd(1,7-Medo2ampa)]**. Las líneas curvas representan el ajuste de los datos experimentales tal y como se describe en el texto.

La relajatividad de  $[\text{Gd}(\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$  disminuye constantemente al aumentar la temperatura, tal y como se observa normalmente para complejos de  $\text{Gd}^{\text{III}}$  de pequeño tamaño. Esto es debido, por un lado, a la disminución de la contribución de esfera externa al aumentar la temperatura, ya que el coeficiente de difusión  $D_{\text{GdH}}$ , que aumenta al aumentar la temperatura, se encuentra en el denominador de la **ecuación IV.29**. La dependencia de la contribución de esfera interna con la temperatura depende fundamentalmente del término que domine en el denominador de la ecuación **ecuación IV.22**. En complejos de pequeño tamaño, los valores de  $\tau_{\text{RH}}$  son pequeños y dominan el tiempo de correlación  $1/\tau_{\text{di}}$  (**ecuación IV.24**). La velocidad de rotación del complejo aumenta al aumentar la temperatura ( $\tau_{\text{RH}}$  menor), lo que hace aumentar los valores de  $T_{1\text{m}}^{\text{H}}$  y en consecuencia hace disminuir la relajatividad. En estas circunstancias, el sistema está en condiciones de intercambio rápido, lo que se produce para valores de  $\tau_{\text{m}}$  de 60-80 ns.

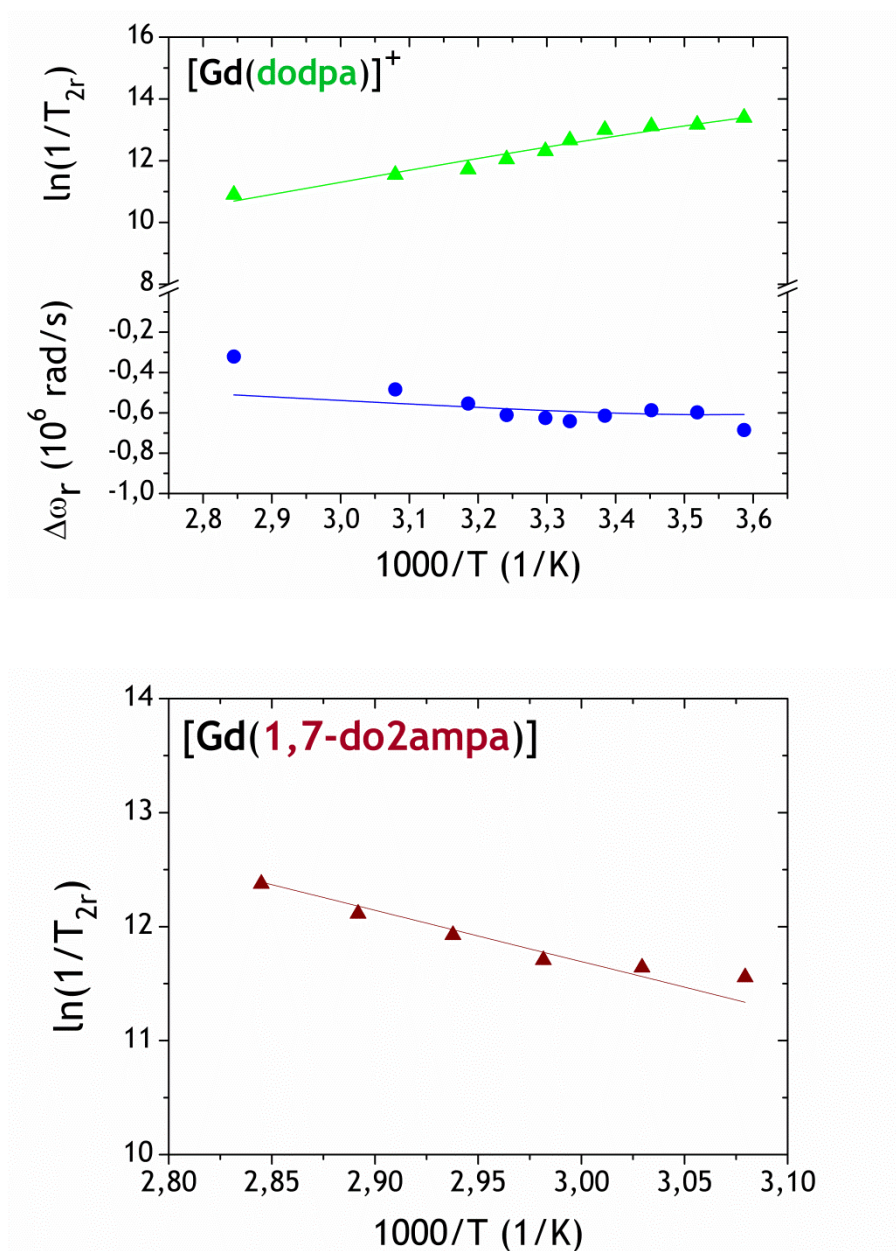
El descenso de la relajatividad del complejo  $[\text{Gd}(\text{1,7-Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})]$  en el intervalo de temperatura 280-300 K se puede explicar por la disminución de la contribución de esfera externa, así como una contribución de esfera interna prácticamente despreciable debido a un valor de  $\tau_{\text{m}}$  extraordinariamente largo. En estas condiciones  $\tau_{\text{m}}$  domina el denominador de la **ecuación IV.22**, y la relajatividad de esfera interna es pequeña. Un aumento de la temperatura por encima de unos 320 K hace disminuir apreciablemente  $\tau_{\text{m}}$  y en consecuencia, la contribución de esfera interna cobra importancia. Esta condición de intercambio lento a intermedio se da para valores de  $\tau_{\text{m}}$  del orden de 20  $\mu\text{s}$  (a 298 K). Se observaron dependencias similares de la relajatividad con la temperatura en complejos de  $\text{Gd}^{\text{III}}$  con ligandos derivados de cyclen que poseen cuatro cadenas colgantes de tipo acetamida y presentan tiempos de residencia de la molécula de agua coordinada de 3-100  $\mu\text{s}$  a 298 K.<sup>[382]</sup>



### IV.7.1. Medidas de RMN de $^{17}\text{O}$

Como se indicó anteriormente, resulta difícil determinar los diferentes parámetros que rigen la relajatividad de un determinado complejo de  $\text{Gd}^{\text{III}}$  sin la obtención de forma independiente de algunos de los más importantes.<sup>[383]</sup> Los números de hidratación de los diferentes complejos se determinaron mediante medidas de luminiscencia (para los análogos de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  y  $\text{Tb}^{\text{III}}$ ). Por otra parte, se puede obtener información precisa sobre la velocidad de intercambio de la molécula de agua coordinada registrando medidas de RMN de  $^{17}\text{O}$ .

Se midieron los desplazamientos de RMN de  $^{17}\text{O}$  y las velocidades de relajación transversal en disoluciones 16 mM de complejo  $[\text{Gd}(\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$  en  $\text{H}_2\text{O}$  a pH neutro (*figura IV.58*), analizándose el intervalo de temperaturas 278-351 K (5-78 °C). Para el complejo  $[\text{Gd}(\text{1,7-Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})]$  se midieron asimismo los desplazamientos de RMN de  $^{17}\text{O}$  y las velocidades de relajación transversal en el intervalo de temperatura 300-351 K (la concentración de la disolución fue 4,6 mM) debido a la escasa solubilidad del complejo en  $\text{H}_2\text{O}$ . Sin embargo, las medidas de desplazamientos químicos mostraron que no se producen desplazamientos paramagnéticos significativos, lo que indica que el sistema se encuentra en la región de intercambio lento en todo el intervalo de temperaturas investigado. Por su parte, los tiempos de relajación transversal mostraron un efecto significativo tan sólo a temperaturas superiores a 324 K. Los datos obtenidos en el intervalo 324-351 K se presentan en la *figura IV.58*.



**Figura IV.58.** Velocidades de relajación transversal reducida de RMN de  $^{17}O$  ( $\blacktriangle$ ,  $\blacktriangle$ ) y desplazamientos químicos de RMN de  $^{17}O$  ( $\bullet$ ) medidos para disoluciones de  $[Gd(dodpa)(H_2O)_q]^+$  y  $[Gd(1,7-Medo2ampa)(H_2O)]$  a 11,75 T y pH neutro.

A partir de los las velocidades de relajación transversales de RMN de  $^{17}\text{O}$  y de las frecuencias angulares de las disoluciones paramagnéticas,  $1/T_1$ ,  $1/T_2$  y  $\omega$ , y de la referencia de agua acidificada,  $1/T_{1A}$ ,  $1/T_{2A}$  y  $\omega_A$ , se pueden calcular las velocidades de relajación reducidas,  $1/T_{1r}$ ,  $1/T_{2r}$ , y los desplazamientos químicos reducidos (**ecuaciones IV.32 y IV.33**):

$$\frac{1}{T_{2r}} = \frac{1}{P_m} \left[ \frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_{2A}} \right] = \frac{1}{\tau_m} \frac{T_{2m}^2 + \tau_m^{-1} T_{2m}^1 + \Delta\omega_m^2}{(\tau_m^{-1} + T_{2m}^1)^2 + \Delta\omega_m^2} + \frac{1}{T_{2EE}}$$

**Ecuación IV.32**

$$\Delta\omega_r = \frac{1}{P_m} (\omega - \omega_A) = \frac{\Delta\omega_m}{(1 + \tau_m T_{2m}^1)^2 + \tau_m^2 \Delta\omega_m^2} + \Delta\omega_{EE}$$

**Ecuación IV.33**

donde  $1/T_{2m}$  es la velocidad de relajación de la molécula de agua enlazada y  $\Delta\omega_m$  es la diferencia de desplazamiento químico entre el agua enlazada y la de la masa del disolvente,  $\tau_m$  es el tiempo medio de residencia o la inversa de la velocidad de intercambio del agua  $k_{ex}$  y  $P_m$  es la fracción molar del agua enlazada.<sup>[384385]</sup> Estudios previos han demostrado que las contribuciones de esfera externa en las velocidades de relajación de  $^{17}\text{O}$  son despreciables.<sup>[146]</sup>

Se asume que la velocidad de intercambio de la molécula coordinada cumple la ecuación de Eyring (**ecuación IV.34**), donde  $\Delta S^\ddagger$  y  $\Delta H^\ddagger$  son la entropía y la entalpía de activación del proceso de intercambio del agua y  $k_{ex}^{298}$  es la velocidad de intercambio a 298,15 K.

$$\frac{1}{\tau_m} = k_{ex} = \frac{k_B T}{h} \exp \left\{ \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{RT} \right\} = \frac{k_{ex}^{298} T}{298,15} \exp \left\{ \frac{\Delta H^\ddagger}{R} \left( \frac{1}{298,15} - \frac{1}{T} \right) \right\}$$

**Ecuación IV.34**

La contribución más importante en la relajación transversal es la contribución escalar,  $1/T_{2sc}$ , que se puede aproximar con un buen grado de precisión a la **ecuación IV.35**:

$$\frac{1}{T_{2m}} \cong \frac{1}{T_{2sc}} = \frac{S(S+1)}{3} \left(\frac{A}{\hbar}\right)^2 \tau_{S1} \quad \text{Ecuación IV.35}$$

donde  $1/\tau_{S1}$  es la suma de la constante de velocidad de intercambio y la velocidad de relajación longitudinal de espín electrónico:

$$\frac{1}{\tau_{S1}} = \frac{1}{\tau_m} + \frac{1}{T_{1e}} \quad \text{Ecuación IV.36}$$

Las velocidades de relajación transversal reducida medidas para  $[\text{Gd}(\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$  aumentan con la disminución de la temperatura, mientras que  $[\text{Gd}(\text{1,7-Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})]$  muestra la tendencia contraria. Para racionalizar cualitativamente las diferentes tendencias observadas para estos dos complejos, es conveniente utilizar la **ecuación IV.37**, que se obtiene a partir de la ecuación **ecuación IV.33** asumiendo que la diferencia de desplazamiento químico entre el agua enlazada y la de la masa del disolvente es nula ( $\Delta\omega_m = 0$ ).

$$\frac{1}{T_{2r}} = \frac{1}{T_{2m} + \tau_m} \quad \text{Ecuación IV.37}$$

Como se comentó anteriormente,  $\tau_m$  decrece cuando se aumenta la temperatura, mientras que normalmente  $T_{2m}$  aumenta. En consecuencia, la pendiente de la dependencia de  $1/T_{2r}$  con la temperatura depende del parámetro que domine el denominador de la **ecuación IV.37**. En la región de intercambio rápido,  $T_{2m} \gg \tau_m$ , y por tanto  $1/T_{2r}$  disminuye al aumentar la temperatura. En el caso contrario, el régimen de intercambio lento,  $T_{2m} \ll \tau_m$ , y por tanto  $1/T_{2r}$  aumenta al aumentar la temperatura. En consecuencia, los datos de RMN de  $^{17}\text{O}$  obtenidos para  $[\text{Gd}(\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$  son característicos de complejos dotados con una velocidad de intercambio de la molécula de agua de la esfera interna rápida.<sup>[367,386]</sup> Por el contrario,

el complejo [Gd(1,7-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)] muestra una velocidad de intercambio mucho más lenta, tal y como indicaban las medias de relajatividad de <sup>1</sup>H.

#### IV.7.2. Determinación de los Parámetros que Gobiernan la Relajatividad

Los parámetros que determinan la relajatividad de los complejos [Gd(dodpa)(H<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>]<sup>+</sup>, [Gd(Me<sub>2</sub>dodpa)]<sup>+</sup> y [Gd(1,7-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)] se determinaron mediante el ajuste de mínimos cuadrados de los datos de relajatividad y RMN de <sup>17</sup>O (en el caso de [Gd(dodpa)(H<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>]<sup>+</sup> y [Gd(1,7-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)]). Se realizó un ajuste simultáneo de los dos conjuntos de datos a las ecuaciones IV.21 a IV.36 que proporcionó los parámetros que se recogen en la tabla IV.22.

La distancia más corta de acercamiento para la contribución de esfera externa,  $a_{GdH}$ , se fijó a 4,0 Å para [Gd(dodpa)(H<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>]<sup>+</sup> y [Gd(1,7-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)] y un valor ligeramente más largo (4,1 Å) para [Gd(Me<sub>2</sub>dodpa)]<sup>+</sup>. La distancia entre el núcleo de protón de la molécula de agua coordinada y el ion Gd<sup>III</sup> en [Gd(dodpa)(H<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>]<sup>+</sup> ( $r_{GdH}$ ) se fijó en 3,168 Å, lo que corresponde con la distancia media obtenida a partir de cálculos DFT (véanse las secciones IV.5.1 y IV.5.2). En el caso del complejo [Gd(1,7-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)] sólo se obtuvieron ajustes razonables de los datos con valores de  $r_{GdH}$  más cortos, tomándose un valor final de  $r_{GdH} = 2,8$  Å. Esto sugiere que la velocidad de intercambio lenta de la molécula de agua coordinada está relacionada con una distancia Gd-O<sub>agua</sub> particularmente corta. El número de moléculas de agua de la esfera interna utilizado fue 0,8 para [Gd(dodpa)(H<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>]<sup>+</sup> y 1,0 para [Gd(1,7-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)]. En el primer caso el valor de 0,8 se corresponde con el número medio de hidratación obtenido a partir de las medidas de tiempo de vida media de luminiscencia para los complejos de

Eu<sup>III</sup> y Tb<sup>III</sup>. Los parámetros obtenidos de los ajustes se listan en la **tabla IV.22**, mientras que los ajustes de las curvas se muestran en las **figuras IV.56-IV.58**. Las curvas de NMRD registradas para el complejo [Gd(Me<sub>2</sub>dodpa)]<sup>+</sup> se ajustaron de acuerdo con la ecuación de Freed para la contribución de esfera externa a la relajatividad y los parámetros calculados también se recogen en la **tabla IV.22**.

**Tabla IV.22.** Parámetros obtenidos a partir del análisis simultáneo de los datos de NMRD y RMN de <sup>17</sup>O.<sup>[a]</sup> Para poder comparar los valores obtenidos para los complejos [Gd(dodpa)(H<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>]<sup>+</sup>, [Gd(Me<sub>2</sub>dodpa)]<sup>+</sup> y [Gd(1,7-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)], también se muestran los valores correspondientes para los análogos con dota<sup>4-</sup>, dtpa<sup>5-</sup> y [Gd(bp12c4)]<sup>2-</sup>.

Parámetro	dodpa <sup>2-</sup>	Medodpa <sup>2-</sup>	1,7-Me-do2ampa <sup>3-</sup>	dtpa <sup>5-</sup>	dota <sup>4-</sup>	bp12c4 <sup>2-</sup>
$q^{298}$	0,8 <sup>[b]</sup>	0,0 <sup>[b]</sup>	1,0 <sup>[b]</sup>	1,0	1,0	1,4
$k_{ex}^{298}$ (10 <sup>6</sup> s <sup>-1</sup> )	58(13)	-	0,024(1)	3,3	4,1	220
$\tau_m$ (μs)	0,017	-	41,6	0,30	0,24	0,0045
$\Delta H^\ddagger$ (kJ/mol)	30,7(3,0)		35,5(1,4)	51,6	49,8	14,8
$A/\hbar$ (10 <sup>6</sup> rad/s)	-2,2(2)		-3,8 <sup>[b]</sup>	-3,8	-3,7	-3,4
$\tau_{RH}^{298}$ (ps)	61,2(4,0)		101(17)	58	77	105
$E_r$ (kJ/mol)	8(6)		15 <sup>[b]</sup>	17,3	16,1	15
$\tau_v^{298}$ (ps)	15,0(1,0)	14,9(1,6)	14,0(0,2)	25	11	
$\Delta^2$ (10 <sup>20</sup> /s <sup>2</sup> )	1,0(9)	1,2(0,2)	1,23(5)	0,46	0,16	
$E_v$ (kJ/mol)	1,5(1,2)	1,0 <sup>[b]</sup>	1,0 <sup>[b]</sup>	1,6	1,0	
$D_{GdH}^{298}$ (10 <sup>-10</sup> m <sup>2</sup> /s)	22,4 <sup>[b]</sup>	21,7(0,7)	26,9(6)	20	22	
$E_{DGdH}$ (kJ/mol)	44,8(4,0)	21,1(0,7)	32,0(1,0)	19,4	20,2	
$r_{GdH}$ (Å)	3,168 <sup>[b]</sup>		2,8 <sup>[b]</sup>	3,1	3,1	
$a_{GdH}$ (Å)	4,0 <sup>[b]</sup>	4,1 <sup>[b]</sup>	4,0 <sup>[b]</sup>	3,5	3,5	

<sup>[a]</sup> Los valores entre paréntesis corresponden a las desviaciones estándar obtenidas a partir del ajuste de los datos. Los datos referidos a [Gd(dtpa)]<sup>2-</sup> y [Gd(dota)]<sup>-</sup> se tomaron de la referencia <sup>[383]</sup>, mientras que los datos de [Gd(dota)]<sup>-</sup> se obtuvieron de la referencia <sup>[367]</sup>. <sup>[b]</sup> Parámetros fijados en el procedimiento de ajuste.

El análisis de los datos de la *tabla IV.22* revela algunas similitudes en los parámetros que determinan la relajatividad de los seis complejos. Los valores obtenidos para el tiempo de correlación rotacional ( $\tau_{RH}^{298}$ ) de  $[\text{Gd}(\text{dtpa})(\text{H}_2\text{O})]^{2-}$ ,  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$  y  $[\text{Gd}(\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$  son muy similares (58 - 77 ps). En el caso del complejo  $[\text{Gd}(\text{bp12c4})]^+$ , el  $\tau_{RH}^{298}$  dado en la *tabla IV.22* se obtuvo del análisis de las velocidades de relajación longitudinal de RMN de  $^{17}\text{O}$ , las cuales se determinaron mediante la relajación dipolo - dipolo y cuadrupolar, ambas relacionadas con la rotación. Los estudios de dinámica molecular y RMN muestran que la relación entre el tiempo de correlación rotacional para el vector Gd- $\text{H}_{\text{agua}}$  y el vector Gd- $\text{O}_{\text{agua}}$  es de alrededor de 0,75.<sup>[387,388]</sup> Así, el valor de  $\tau_{RH}^{298}$  para el vector Gd- $\text{H}_{\text{agua}}$  en el complejo  $[\text{Gd}(\text{bp12c4})]^+$  puede estimarse en ~79 ps, en buen acuerdo con los valores determinados para los otros sistemas. Por su parte, el valor de  $\tau_{RH}^{298}$  determinado para  $[\text{Gd}(\text{1,7-Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})]$  es algo más elevado (101 ps), aunque la desviación estándar del valor obtenido es considerable. Esto se debe a que  $\tau_{RH}^{298}$  sólo afecta a los datos de relajatividad, y para  $[\text{Gd}(\text{1,7-Medo2ampa})(\text{H}_2\text{O})]$  la contribución de esfera interna es significativa en un margen estrecho de temperaturas.

El valor obtenido para la constante de acoplamiento escalar ( $A/\hbar$ ) de  $[\text{Gd}(\text{dodpa})(\text{H}_2\text{O})_q]^+$  es menor que los descritos para otros complejos del tipo poliaminocarboxilato con una molécula de agua de esfera interna (habitualmente  $(-3,6 \pm 0,3) \times 10^6$  rad/s).<sup>[342,389]</sup> El desplazamiento inducido por el complejo de  $\text{Gd}^{\text{III}}$  en la resonancia de RMN de  $^{17}\text{O}$  es proporcional a  $q$  cuando el intercambio entre la molécula de agua coordinada y las de la masa del disolvente es rápido en la escala de tiempo de RMN. De este modo, el pequeño valor obtenido para  $A/\hbar$  puede reflejar un valor de  $q$  algo inferior a 0,8, que corresponde con el valor obtenido a partir de las medidas de tiempos de vida de luminiscencia. Sin embargo, los valores relativamente pequeños de  $A/\hbar$  ya se obtuvieron con anterioridad para otros complejos de  $\text{Gd}^{\text{III}}$  que contenían fragmentos picolinato:<sup>[268]</sup> se ha demostrado que los

valores bajos de  $A/\hbar$  están relacionados con valores largos de la distancia Gd-O<sub>agua</sub> y ángulos descritos por el plano de la molécula de agua y el vector Gd-O<sub>agua</sub> próximos a 90°. [342] Para [Gd(1,7-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)] el valor de  $A/\hbar$  tuvo que ser fijado en el proceso de ajuste dada la ausencia de datos de desplazamientos químicos de <sup>17</sup>O. El valor relativamente elevado para la energía de activación del coeficiente de difusión relativo obtenido para el complejo [Gd(dodpa)(H<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>]<sup>+</sup> ( $E_{DGdH} = 44,8$  kJ/mol), junto con la baja energía de activación para la rotación ( $E_r = 8$  kJ/mol) probablemente escondan una cierta dependencia de  $q$  con la temperatura, ya que se espera que el incremento de temperatura favorezca las especies con menor número de hidratación. [292]

Los parámetros que gobiernan la relajación del espín electrónico en los tres complejos son muy similares, lo que indica que todos ellos presentan velocidades de relajación electrónica muy parecidas. Los valores de  $\tau_v^{298}$  obtenidos son de 14-15 ps, mientras que  $\Delta^2$  presenta valores de  $1,0-1,2 \times 10^{20}$  s<sup>-2</sup>. Los valores de  $\tau_v^{298}$  toman valores intermedios a los publicados para [Gd(dota)(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup> y [Gd(dtpa)(H<sub>2</sub>O)]<sup>2-</sup> (11 y 25 ps, respectivamente). Los valores de  $\Delta^2$  de [Gd(dodpa)(H<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>]<sup>+</sup>, [Gd(Me<sub>2</sub>dodpa)]<sup>+</sup> y [Gd(1,7-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)] son algo mayores que los de [Gd(dtpa)(H<sub>2</sub>O)]<sup>2-</sup> y sobre todo [Gd(dota)(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup>, lo que indica una relajación electrónica más rápida en nuestros complejos. Cabe destacar que el parámetro para la energía de activación asociado al tiempo de correlación electrónica para la modulación de la interacción de desdoblamiento de campo nulo,  $E_v$ , se fijó a un valor pequeño para los ajustes de mínimos cuadrados (1 kJ·mol<sup>-1</sup>), obteniéndose en caso contrario valores pequeños y negativos de este parámetro.

Los valores de los coeficientes de difusión obtenidos para [Gd(dodpa)(H<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>]<sup>+</sup> y [Gd(Me<sub>2</sub>dodpa)]<sup>+</sup> están muy próximos al del coeficiente de autodifusión del agua en agua pura ( $D^{298} = 23 \times 10^{-10}$  m<sup>2</sup>·s<sup>-1</sup>), [390] lo que sugiere que  $D_{GdH}^{298}$  está limitado por la difusión rápida de las



moléculas de agua. Por su parte, el valor de  $D_{\text{GdH}}^{298}$  obtenido para **[Gd(1,7-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)]** es muy similar al determinado recientemente mediante experimentos de RMN para un sistema de tamaño similar que contiene dos grupos picolinato anclados en una unidad macrocíclica diazapiRIDINOFANO ( $D_{\text{GdH}}^{298} = 27,7 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ ).<sup>[391]</sup>

Teniendo en cuenta las fortalezas de los campos magnéticos utilizados en **IRM** en análisis clínicos (20-60 MHz), las curvas simuladas típicas para relajatividades de protón en función de la velocidad de intercambio habitualmente se llevan a cabo a 20 MHz, y los valores citados como “óptimos” para la velocidad de intercambio varían en torno a  $5\text{-}10 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ . A mayores campos magnéticos, el intervalo ideal para las velocidades de intercambio de dicha molécula de agua se hace mucho más ancho, de tal forma que la velocidad de intercambio de la molécula de agua ya no es crítica para conseguir elevadas relajatividades.<sup>[392]</sup> Esta velocidad es muy elevada en el complejo **[Gd(dodpa)(H<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>]<sup>+</sup>**, siendo al menos un orden de magnitud más rápida que para los sistemas **[Gd(dtpa)(H<sub>2</sub>O)]<sup>2-</sup>** y **[Gd(dota)(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup>**. En el caso del complejo **[Gd(dota)]<sup>-</sup>**, el valor de  $k_{\text{ex}}^{298}$  recogido en la **tabla IV.22** corresponde con la velocidad media de intercambio resultado de la presencia de dos isómeros del complejo en disolución (en realidad, dos pares diastereoisoméricos de enantiómeros), que a menudo se denominan antiprisma cuadrado (**APC**) y antiprisma cuadrado girado (**APC-G**). Diferentes estudios acerca de los derivados de **H<sub>4</sub>dota** muestran que la forma **APC-G** presenta una velocidad de intercambio un orden de magnitud más rápido que la forma **APC**,<sup>[359,393-395]</sup> lo cual se atribuye a un importante grado de compresión estérica alrededor de la posición de enlace de la molécula de agua en la forma **APC-G**.<sup>[396,397]</sup> Sin embargo, la velocidad de intercambio de la molécula de agua determinada para el complejo **[Gd(dodpa)(H<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>]<sup>+</sup>** es considerablemente inferior a la del complejo **[Gd(bp12c4)(H<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>]<sup>+</sup>** (alrededor de unas 3,7 veces). Atribuimos el rápido intercambio del agua en el complejo **[Gd(bp12c4)(H<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>]<sup>+</sup>** a un

importante grado de flexibilidad del fragmento macrocíclico en el esqueleto **bp12c4**<sup>2-</sup> en comparación con el de **dodpa**<sup>2-</sup>. Por su parte, la velocidad de intercambio de la molécula de agua coordinada en **[Gd(1,7-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)]** es extraordinariamente lenta (unas 170 veces más lenta que la de **[Gd(dota)(H<sub>2</sub>O)]**), unas 2400 veces más lenta que la de **[Gd(dodpa)(H<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>]<sup>+</sup>** y -9200 veces más lenta que la de **[Gd(bp12c4)(H<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>]<sup>+</sup>**. El valor de  $k_{ex}^{298}$  determinado para **[Gd(1,7-Medo2ampa)(H<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>]** es comparable a los obtenidos para diferentes complejos de los lantánidos derivados de cyclen con cadenas colgantes de tipo acetamida<sup>[382,398]</sup> o cetona.<sup>[399]</sup> Sin embargo, todos estos complejos presentan carga eléctrica (+3) y en consecuencia es de esperar que la interacción Ln-O<sub>agua</sub> sea particularmente fuerte, lo que da lugar a una energía de activación elevada para el proceso de intercambio de la molécula de agua siguiendo un mecanismo disociativo o de intercambio disociativo.

# *CAPÍTULO V*

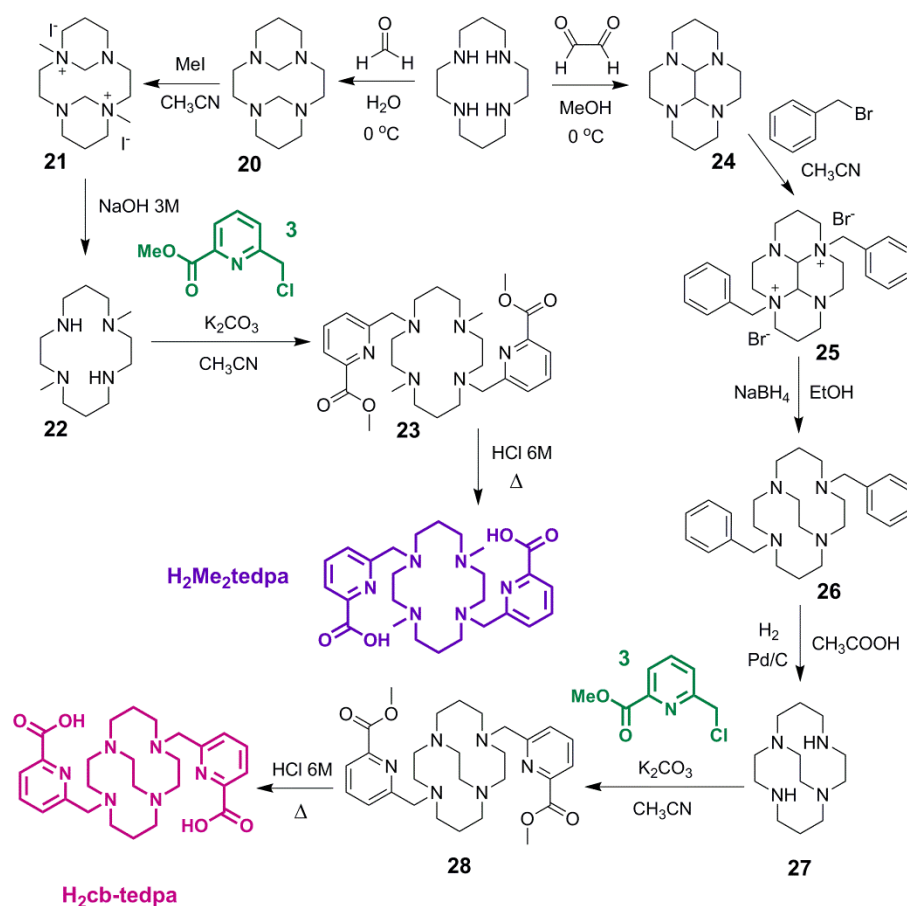
## **Resultados y Discusión** *Derivados de Cyclam*





## V.1. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS LIGANDOS

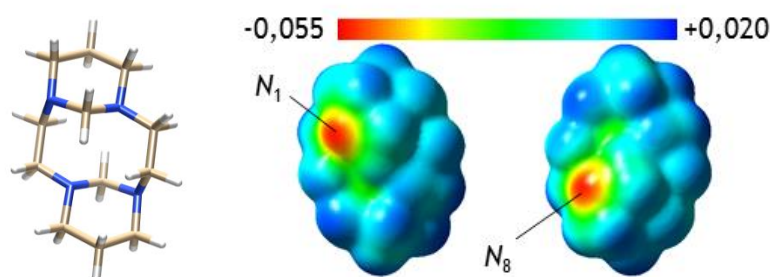
En el *esquema V.1* se indica la ruta sintética seguida para la preparación de los ligandos  $H_2Me_2tedpa$  y  $H_2cb-tedpa$  (véanse las *secciones III.3.1* y *III.3.2* para más detalles).



*Esquema V.1.* Síntesis de los ligandos  $H_2Me_2tedpa$  y  $H_2cb-tedpa$ .

La síntesis de  $H_2Me_2tedpa$  se llevó a cabo utilizando la vía bis-formilo.<sup>[233]</sup> Se comienza con la síntesis del cyclam bis-formilo (20) a través de la condensación directa entre el formaldehído y el cyclam,

obteniéndose el producto protegido con un rendimiento del 96%. La estructura del compuesto **(20)** optimizada al nivel de cálculo TPSSh/6-311G(d,p) (**figura V.1**) es muy similar a la determinada para este compuesto mediante difracción de rayos X:<sup>[233]</sup> uno de los grupos aminorales se encuentra situado por encima del plano descrito por los cuatro átomos de nitrógeno del macrociclo y el segundo grupo aminorale se encuentra por debajo de dicho plano.



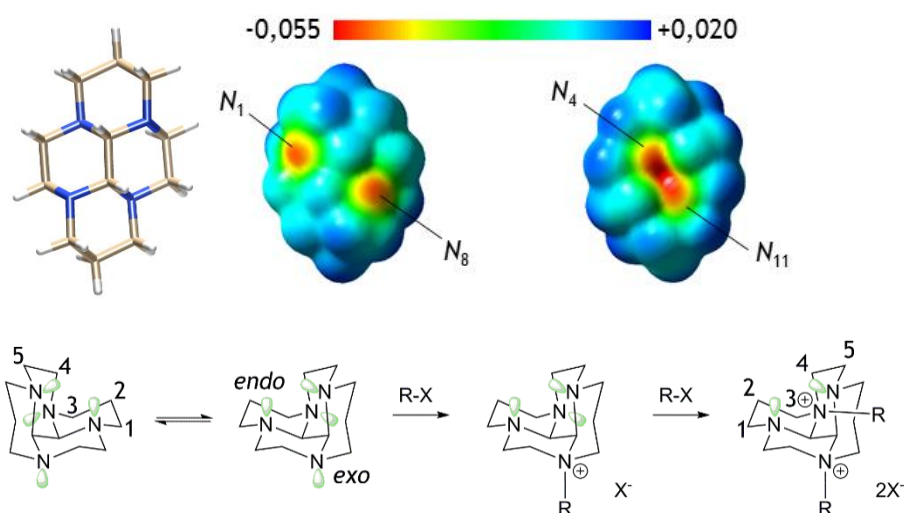
**Figura V.1.** Estructura de 1,4,8,11-tetraazatriciclo[9.3.1.1<sup>4,8</sup>]hexadecano (**20**) optimizada al nivel TPSSh/6-311G(d,p) y potencial electrostático (hartree) calculado sobre la superficie molecular definida por la superficie de isodensidad electrónica equivalente a 0,001 electrones·bohr<sup>-3</sup>.

Los cálculos de potencial electrostático, realizados siguiendo la metodología descrita anteriormente (véanse las **secciones III.5.1** y **IV.1.1**), permiten localizar las zonas más electronegativas de la molécula, siendo así posible racionalizar el lugar dónde tendrá lugar el ataque electrofílico. Como puede observarse en la **figura V.1**, las regiones de potencial negativo aparecen en los alrededores de los átomos N<sub>1</sub> y N<sub>8</sub>. Por tanto, es de esperar que el ataque electrofílico se produzca en estos átomos de nitrógeno situados en posición *trans*, dando lugar a un nuevo macrotríciclo disustituído, ya que, además de tratarse de las posiciones con mayor densidad de carga negativa, los átomos de nitrógeno N<sub>4</sub> y N<sub>11</sub> están estéricamente más impedidos, lo que favorece la reacción de sustitución en *trans*. De acuerdo con las predicciones teóricas, la dialquilación de **(20)** con yoduro de metilo

en acetonitrilo, da lugar a 1,8-diioduro de 1,8-dimetil-1,4,8,11-tetraazatriciclo[9.3.1.1<sup>4,8</sup>]-hexadecano (**21**) en un rendimiento del 98 %.

La reacción de desprotección del macrotríciclo disustituido (**21**) en una disolución de hidróxido sódico de concentración 3 M permite la obtención del producto 1,8-dimetil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (**22**) en un rendimiento cuantitativo. La alquilación de este precursor con **6-(clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo (3)**, se llevó a cabo en acetonitrilo en presencia de carbonato potásico, dando lugar al compuesto dimetil 6,6'-((4,11-dimetil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-diil)bis(metilen))dipicolinato (**23**), en un 73 % de rendimiento. Finalmente, con la hidrólisis a reflujo de este producto en una disolución de ácido clorhídrico de concentración 6M, se obtiene el ligando deseado (**H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>tedpa**) con un rendimiento casi cuantitativo, siendo el rendimiento global de las cinco etapas que conducen al producto final del 67 %.

La síntesis de **H<sub>2</sub>cb-tedpa** se llevó a cabo utilizando la vía bis-aminal.<sup>[260]</sup> Se comienza con la síntesis del cyclam glioxal (**24**) a través de la condensación directa entre el glioxal y el cyclam, obteniéndose el producto protegido con un rendimiento del 90 %. Al igual que el caso del cyclen glioxal, este compuesto presenta una configuración *cis* plegada,<sup>[229]</sup> lo que induce una discriminación entre los dos pares de átomos de nitrógeno opuestos, ya que los que poseen sus pares no enlazantes dirigidos hacia el lado convexo de la estructura molecular presentan un carácter nucleofílico mucho más marcado. Los cálculos del potencial electrostático realizados al nivel TPSSH/6-311G(d,p) confirman que los dos nitrógenos en disposición *trans* con sus pares apuntando hacia la cara convexa de la molécula presentan los valores de potencial electrostático más negativos (*figura V.2*).



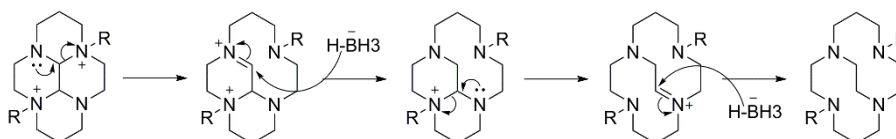
**Figura V.2.** Estructura de cyclam glioxal (**24**) optimizada al nivel TPSSh/6-311G(d,p), potencial electrostático (hartree) calculado sobre la superficie molecular definida por la superficie de isodensidad electrónica equivalente a 0,001 electrones-bohr<sup>-3</sup>, y esquema mostrando un posible mecanismo para la alquilación de cyclam glioxal.<sup>[260]</sup>

La dialquilación de (**24**) con bromuro de bencilo en acetonitrilo conduce a 3a,8a-dibromuro de 3a,8a-dibenciltetradecahidro-3a,5a,8a,10a-tetraazapireno (**25**) en un 89 % de rendimiento. La regioselectividad de la reacción es consecuencia de la conformación del bis-aminal tetracíclico. Los dos nitrógenos homotópicos *exo* tienen pares no enlazantes que sobresalen de la cara convexa de la molécula, mientras que los dos nitrógenos homotópicos *endo* tienen sus pares no enlazantes estéricamente más ocultos en la cara cóncava. La enantiomerización de cyclam glioxal (**24**), que intercambia los nitrógenos *endo* y *exo*, es rápida en la escala de tiempo de laboratorio. La barrera energética de esta enantiomerización, que transcurre a través de cambios conformacionales en varias etapas y que implica la inversión neta de los cuatro nitrógenos y de ambos anillos de piperacina, es de *ca.* 15 kcal/mol.<sup>[400-402]</sup> La primera alquilación tiene lugar sobre el nitrógeno *exo* más accesible estéricamente; siendo la alquilación



del nitrógeno *endo* estéricamente menos favorable que la del *exo*. El producto alquilado *exo* está conformacionalmente bloqueado por el nitrógeno cuaternario, lo que impide cualquier cambio conformacional distinto de modificaciones en las conformaciones de los anillos de seis miembros de la estructura, que en su forma de mínima energía adoptan conformaciones *silla* que pueden transformarse en conformaciones de tipo *bote retorcido* de elevada energía. La elevada regioselectividad de la segunda alquilación, que es cuantitativamente más lenta que la primera, ocurre sobre el nitrógeno que queda en *exo*, el cual está menos impedido que los dos nitrógenos *endo*. En comparación con la *endo*-alquilación, la alquilación en *exo* minimiza las repulsiones de cargas generadas durante la reacción. En la **figura V.2** Se muestra el mecanismo de alquilación del tetraciclo bis-aminal.<sup>[234]</sup>

La reducción del producto protegido dialquilado con borohidruro sódico en etanol al 95% conduce a 4,11-dibencil-1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2]hexadecano (**26**) en un rendimiento cuantitativo. En la **figura IV.3** se recoge el mecanismo para la reacción de reducción propuesto por Wong y Weisman.<sup>[234]</sup>



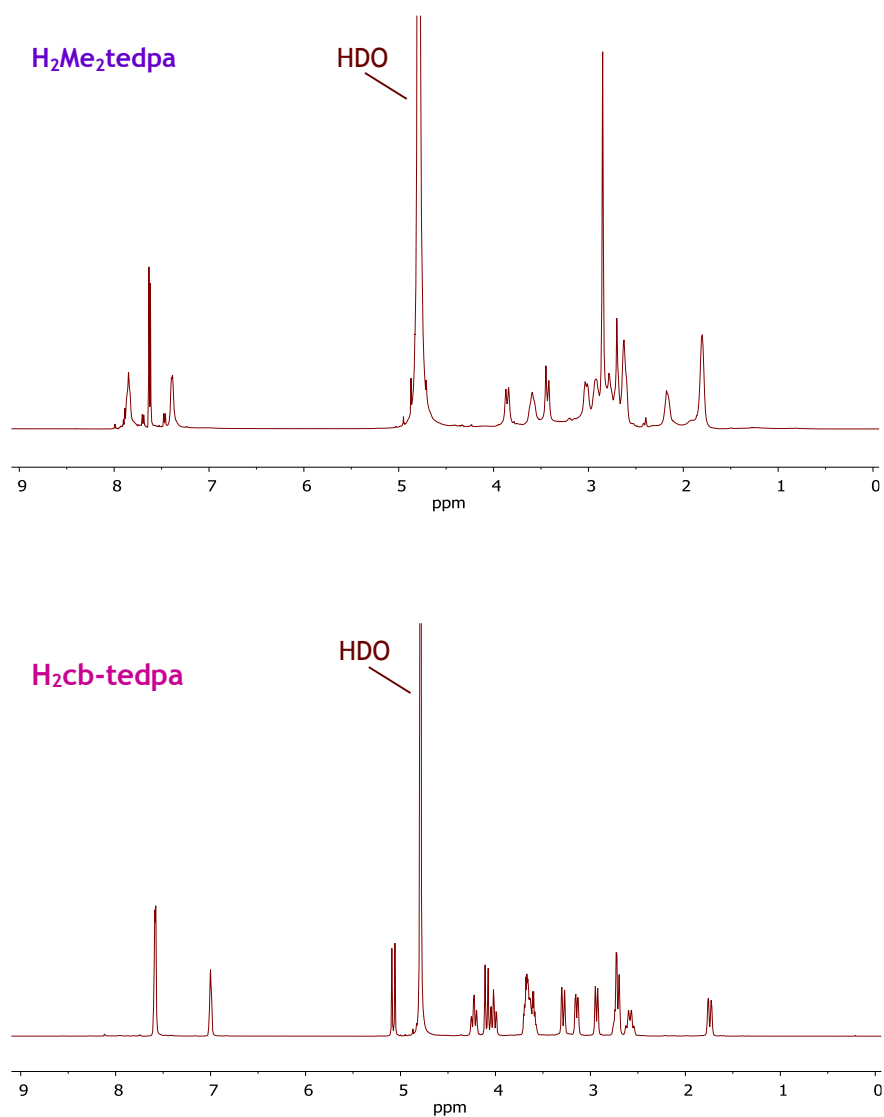
**Figura V.3.** Mecanismo de doble reducción de la expansión del anillo macrocíclico.

El producto *cross-bridged* dibencilado (**26**) es extraordinariamente básico (se trata de una esponja protónica),<sup>[265,403]</sup> por lo que hay que tener en cuenta que ha de evitarse el almacenamiento de las disoluciones de compuestos de cyclam *cross-bridged* *N,N'*-dialquilados en cloroformo durante largos períodos de tiempo, pues reaccionan con el disolvente. La desprotección de este último precursor mediante hidrogenación catalítica

en etanol absoluto da lugar a 1,4,8,11-tetraazabicyclo[6.6.2]hexadecano (cyclam *cross-bridged*), obteniéndose el producto deseado con un 87 % de rendimiento. La dialquilación de este precursor con 6-(clorometilpiridina)-2-carboxilato de metilo (**3**), se llevó a cabo en acetonitrilo en presencia de carbonato potásico, dando lugar al compuesto dimetil 6,6'-((4,11-dimetil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,8-diil)bis-(metilen))dipicolinato (**28**) en un 95 % de rendimiento. Finalmente, la hidrólisis de este producto en una disolución de ácido clorhídrico de concentración 6M conduce al ligando deseado (**H<sub>2</sub>cb-tedpa**) en un rendimiento del 97 %, siendo el rendimiento global de las cinco etapas que conducen al producto final del 64 %.

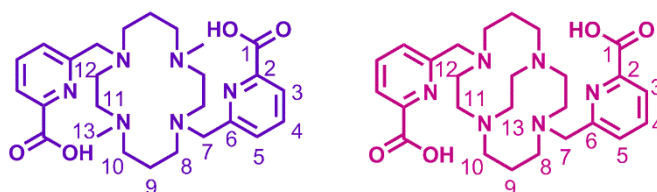
Los datos del análisis elemental (véanse las *secciones III.2.3.a* y *III.2.3.b*) indican que los ligandos **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>tedpa** y **H<sub>2</sub>cb-tedpa** obtenidos son químicamente puros y cristalizan o precipitan como clorhidratos. El espectro de infrarrojo de los ligandos (ATR) presenta las bandas esperadas debidas a  $\nu(\text{C}=\text{O})$  ( $1750\text{ cm}^{-1}$  para **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>tedpa** y  $1724\text{ cm}^{-1}$  para **H<sub>2</sub>cb-tedpa**) y  $\nu(\text{C}=\text{N})_{\text{py}}$  ( $1649\text{ cm}^{-1}$  para **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>tedpa** y entre  $1615$  y  $1594\text{ cm}^{-1}$  para **H<sub>2</sub>cb-tedpa**). Los espectros de masas registrados mediante la técnica de electrospray en modo positivo (*ESI*<sup>+</sup>) presentan picos a *m/z* (%BPI) 250,16 (100) ( $[\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_4+2\text{H}]^{2+}$ ), 499,31 (30) ( $[\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_4+\text{H}]^+$ ) para **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>tedpa** ( $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_4$ ), y 249,14 (100) ( $[\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4+2\text{H}]^{2+}$ ) y 497,27 (19) ( $[\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4+\text{H}]^+$ ) para **H<sub>2</sub>cb-tedpa** ( $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_4$ ).

Los espectros de RMN de protón y carbono-13 de ambos ligandos se registraron en D<sub>2</sub>O a pD ~7,0 y 25 °C. Los espectros de protón se muestran en la *figura V.4*, mientras que las asignaciones de las diferentes señales se recogen en la *tabla V.1*. Estas asignaciones se basaron en los espectros bidimensionales <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H-COSY y en las correlaciones heteronucleares <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC y HMBC.



**Figura V.4.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz) de los ligandos **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>tedpa** y **H<sub>2</sub>cb-tedpa** registrados en D<sub>2</sub>O (pD ~7,0, 25 °C).

**Tabla V.1.** Datos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  obtenidos en  $\text{D}_2\text{O}$  a 298 K y  $\text{pD}=7,0$  ( $\delta/\text{ppm}$ ).

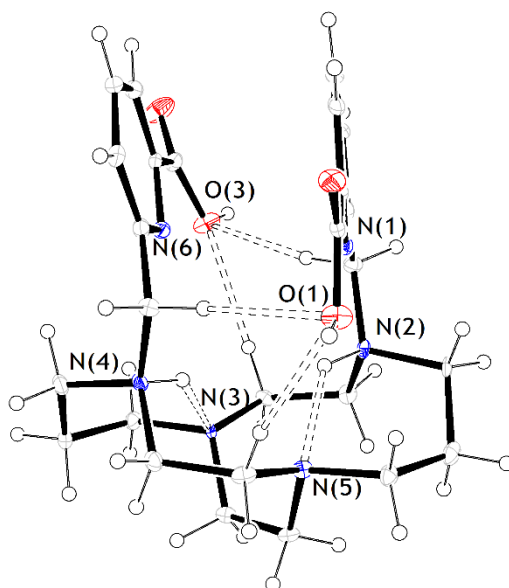


$^1\text{H}$	$\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa}^{[a]}$	$\text{H}_2\text{cb-tedpa}^{[b]}$	$^{13}\text{C}$	$\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa}$	$\text{H}_2\text{cb-tedpa}$
H3	7,63	7,59	C1	173,46	172,55
H4	7,85	7,59	C2	158,86	153,43
H5	7,39	7,00	C3	121,55	122,91
H7	3,43/3,86	4,09/5,07	C4	138,88	138,37
H8	2,64/2,68	2,94/3,67	C5	124,40	124,00
H9	1,80	1,74/2,58	C6	155,05	150,37
H10	2,17/2,92	3,14/3,69	C7	56,52	55,26
H11	3,02/3,60	2,71/4,23	C8	53,09	56,14
H12	2,62/2,79	3,28/4,01	C9	21,93	18,55
H13	2,85	2,72/3,63	C10	49,48	55,26
			C11	54,49	53,29
			C12	47,59	50,06
			C13	41,44	48,31

<sup>[a]</sup>  $^2J_{7-7'}=^2J_{7'-7} = 15,2$  Hz.  $^3J_{3-4} = 7,7$  Hz. <sup>[b]</sup>  $^2J_{7-7'}=^2J_{7'-7} = 16,1$  Hz.  $^2J_{9-9'} = 16,8$  Hz.

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ligando  $\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa}$  muestra señales relativamente anchas, especialmente para algunos de los protones de la unidad macrocíclica. Por su parte, el ligando  $\text{H}_2\text{cb-tedpa}$  proporciona un espectro que indica una estructura extraordinariamente rígida en disolución, algo inusual para ligandos libres a valores de  $\text{pH}$  próximos a la neutralidad. Los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  indican una simetría efectiva  $\text{C}_2$  en

disolución para ambos ligandos, ya que presentan trece señales para los 26 átomos de carbono del ligando. Los protones de la unidad macrocíclica son diastereotópicos, al igual que los protones H7, que se observan como un sistema de espín AB con  $^2J = 16,1$  Hz. Estos datos indican que el ligando **H<sub>2</sub>cb-tedpa** está altamente preorganizado y es extraordinariamente rígido en disolución, lo que hace que las cinéticas de formación y disociación de sus complejos con los iones lantánidos sean extremadamente lentas.



**Figura V.5.** Estructura cristalina del catión  $(\text{H}_4\text{cb-tedpa})^{2+}$ .

En un intento fallido de preparar el complejo de  $\text{Lu}^{\text{III}}$  mediante reacción del ligando con  $\text{Lu}(\text{ClO}_4)_3$ , se obtuvieron cristales del ligando protonado de fórmula  $(\text{H}_4\text{cb-tedpa})(\text{ClO}_4)_2$ , aptos para su estudio mediante difracción de rayos X. Al contrario de lo que se observó para los ligandos **dodpa<sup>2-</sup>** y **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** (véase la *sección IV.1.2*), la protonación de la unidad macrocíclica tiene lugar en los nitrógenos funcionalizados con cadenas colgantes ácido picolínico (N(2) y N(4)), ya que están situados a una distancia considerablemente más larga ( $\text{N}(2)\cdots\text{N}(4) = 4,071$  Å) que la distancia

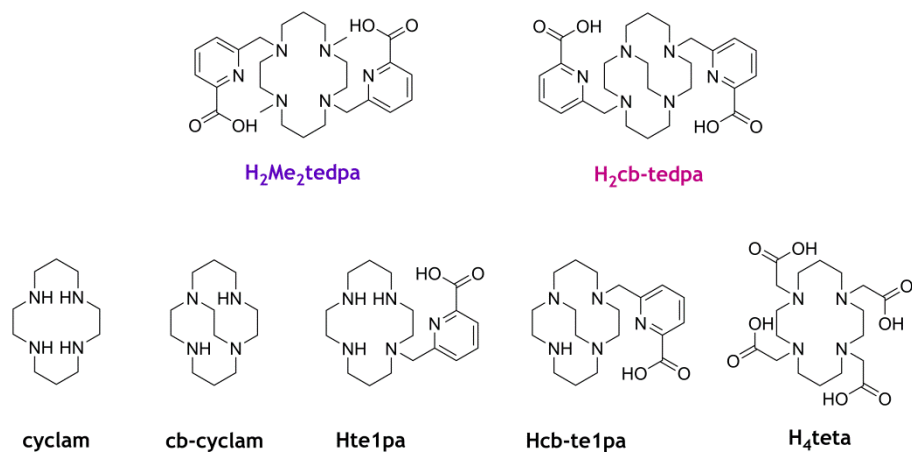
N(3)⋯N(5) (2,833 Å). Por tanto, la protonación en N(2) y N(4) reduce la repulsión electrostática entre las dos cargas positivas del ligando diprotonado. Las dos cadenas colgantes se orientan hacia la misma cara del macrociclo (conformación *sin*), dando lugar a interacciones de tipo  $\pi$ - $\pi$  entre los anillos de piridina. Los planos de mínimos cuadrados de ambos anillos, definidos por los átomos de carbono y nitrógeno de cada uno de ellos, intersectan con un ángulo de 9,9°. La distancia entre los centroides de los dos anillos es de 3,49 Å, lo que sugiere que existe una interacción moderadamente fuerte entre ellos.<sup>[404]</sup>

**Tabla V.2.** Interacciones de enlace de hidrógeno intramolecular presentes en las estructuras cristalinas del catión [H<sub>4</sub>cb-tedpa]<sup>2+</sup>.

	d(D-H) / Å	d(H⋯A) / Å	d(D⋯A) / Å	<(DHA) / °
N(2)-H(2)⋯N(5)	0,98	1,97	2,748(6)	134,3
N(4)-H(4)⋯N(3)	0,98	1,86	2,686(6)	139,6
C(14)-H(14)⋯O(1)	0,97	2,46	3,407(6)	165,4
C(7)-H(7)⋯O(3)	0,97	2,36	3,323(6)	170,3
C(9)-H(9)⋯O(3)	0,97	2,37	3,333(6)	174,2

Los átomos de nitrógeno protonados están implicados en enlaces de hidrógeno intramolecular con los átomos de nitrógeno N(3) y N(5) (**tabla V.2**). Las distancias D⋯A y D-H⋯A son relativamente cortas si se comparan con los datos obtenidos para (H<sub>4</sub>Me<sub>2</sub>dodpa)<sup>2+</sup> (véase la **sección IV.1.2**) y caen en el intervalo de los enlaces de hidrógeno fuertes.<sup>[269]</sup> Como cabía esperar, la protonación de las cadenas colgantes picolinato tiene lugar en los grupos carboxilato. La estructura se encuentra estabilizada adicionalmente por la presencia de interacciones de enlace de hidrógeno débiles C-H⋯O, que implican a los átomos de oxígeno protonados de los grupos ácido carboxílico y dadores C-H alifáticos.

**Tabla V.3.** Constantes de protonación de los ligandos determinadas mediante valoraciones potenciométricas ( $I = 0,15 \text{ M NaCl}$  y  $T = 25^\circ \text{C}$ ).



	$\log K_1^{\text{H}}$	$\log K_2^{\text{H}}$	$\log K_3^{\text{H}}$	$\log K_4^{\text{H}}$	$\log K_5^{\text{H}}$	$\log K_1^{\text{H}} - \log K_2^{\text{H}}$
<b>Me<sub>2</sub>tedpa<sup>2-</sup></b>	10,29(1)	10,28(2)	3,79(3)	2,85(3)	1,93(3)	0,01
<b>cb-tedpa<sup>2-</sup></b>	12,95(4)	9,57(4)	3,32(4)	2,17(4)		3,38
<b>cyclam<sup>[a]</sup></b>	11,73	10,42	1,61	1,91		1,31
<b>cb-cyclam<sup>[b]</sup></b>	12,42	10,20	1,39			2,22
<b>te1pa<sup>[c]</sup></b>	11,55	10,11	2,71	1,7		1,44
<b>cb-te1pa<sup>[d]</sup></b>	-	10,13	2,42	<2		-
<b>teta<sup>4-[e]</sup></b>	10,59	10,08	4,15	3,29	1,84	0,51

<sup>[a]</sup> Valores obtenidos con fuerza iónica  $I = 0,10 \text{ M KCl}$ .<sup>[405]</sup> <sup>[b]</sup> Valores obtenidos con fuerza iónica  $I = 0,10 \text{ M KCl}$ .<sup>[215]</sup> <sup>[c]</sup> Valores obtenidos con fuerza iónica  $I = 0,10 \text{ M KNO}_3$ .<sup>[406]</sup> <sup>[d]</sup> Valores obtenidos con fuerza iónica  $I = 0,10 \text{ M KNO}_3$ .<sup>[407]</sup> <sup>[e]</sup> Valores obtenidos con fuerza iónica  $I = 0,10 \text{ M Me}_4\text{NNO}_3$ .<sup>[408]</sup>

Las constantes de protonación de los ligandos  $\text{Me}_2\text{tedpa}^{2-}$  y  $\text{cb-tedpa}^{2-}$  se determinaron mediante valoraciones potenciométricas de pH utilizando disoluciones acuosas de concentración 3-4 mM de los ligandos. Para ello, como agente valorante se usó una disolución de hidróxido sódico de concentración 0,18453 M (libre de carbonato) y se ajustó la fuerza iónica a 0,15 M con cloruro sódico. Las constantes de protonación de las diferentes etapas, así como sus correspondientes desviaciones estándar, se recogen en la **tabla V.3**, junto con valores encontrados en la bibliografía para los ligandos relacionados **cyclam**, **cb-cyclam**, **cb-te1pa<sup>-</sup>**, **te1pa<sup>-</sup>** y **teta<sup>4-</sup>**.

Los ligandos  $\text{Me}_2\text{tedpa}^{2-}$  y  $\text{cb-tedpa}^{2-}$  tienen ocho centros básicos, para los que sólo se pudieron determinar cinco ( $\text{Me}_2\text{tedpa}^{2-}$ ) y cuatro ( $\text{cb-tedpa}^{2-}$ ) constantes de protonación. Los dos primeros procesos de protonación tienen lugar en dos átomos de nitrógeno del macrociclo, que en el caso del ligando  $\text{cb-tedpa}^{2-}$ , corresponden a los átomos de nitrógeno funcionalizados con los grupos picolinato, tal y como demuestra la estructura cristalina descrita arriba. Los datos presentados en la **tabla V.3** indican que  $K_1^{\text{H}}$  es unas 2,7 unidades logarítmicas más elevada para  $\text{cb-tedpa}^{2-}$ , mientras que  $K_2^{\text{H}}$  es unas 0,3 unidades logarítmicas más baja. Esto se refleja en los valores de  $\log K_1^{\text{H}} - \log K_2^{\text{H}}$ , cuyo resultado es de 0,01 en  $\text{Me}_2\text{tedpa}^{2-}$  y 3,38 en  $\text{cb-tedpa}^{2-}$ . Se observa la misma tendencia cuando se comparan las constantes de protonación de **cyclam** y **cb-cyclam**. Por su parte, el ligando **cb-te1pa<sup>-</sup>** presenta un valor de  $K_1^{\text{H}}$  mucho más elevado que el análogo **te1pa<sup>-</sup>**, aunque su valor concreto es demasiado elevado para ser determinado mediante valoraciones potenciométricas. El aumento de  $K_1^{\text{H}}$  cuando se añade la unidad puente en los ligandos derivados del cyclam confiere a estos sistemas un carácter de esponjas protónicas, tal y como se observó para otros tetraazamacrociclos del tipo *cross-bridged*.<sup>[409,410]</sup> Este tipo de sistemas son capaces de adoptar conformaciones en las que los pares de no enlace de los cuatro átomos de nitrógeno de la unidad macrocíclica se



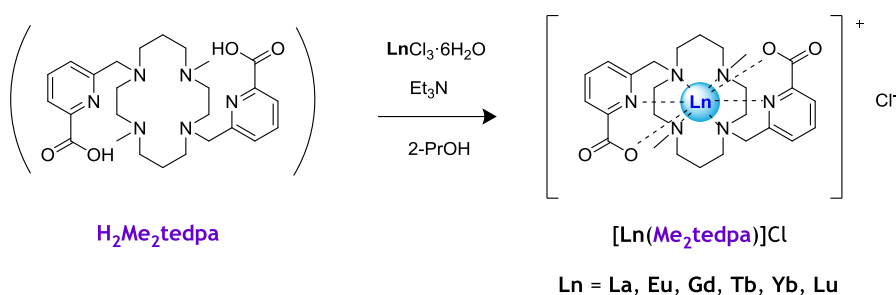
disponen de manera convergente, de tal forma que encapsulan fuertemente cationes metálicos duros de pequeño tamaño y protones. El valor elevado de  $K_1^H$  está relacionado con toda probabilidad con la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares muy estables en la especie monoprotónada. Por su parte, la entrada del segundo protón requiere romper las interacciones de enlace de hidrógeno, lo que explica el valor relativamente bajo de  $K_2^H$ .

Al igual que para los ligandos **dodpa<sup>2-</sup>** y **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>**, la tercera ( $K_3^H$ ) y cuarta ( $K_4^H$ ) constantes de protonación se deben a las protonaciones de los grupos carboxilato de las cadenas colgantes. En el caso de **Me<sub>2</sub>tedpa<sup>2-</sup>**, se pudo determinar una quinta constante de protonación asociada a un tercer átomo de nitrógeno del macrociclo. La presencia del puente etilénico de **cb-tedpa<sup>2-</sup>**, que reduce las distancias entre dos de los nitrógenos de la unidad macrocíclica, hace que la protonación de un tercer átomo de nitrógeno sea muy desfavorable.

## V.2. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPLEJOS

### V.2.1. Estrategia Sintética

Para la preparación de los complejos con el ligando  $\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa}$  (*esquema V.2*) se siguió el método habitual, tal y como se detalla en las *secciones III.3.2.a* y *III.3.2.b*. La reacción en 2-propanol del ligando  $\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa}$  en su forma de clorhidrato con los cloruros hexahidratados de los lantánidos, en presencia de un exceso de trietilamina, dio lugar a la formación de compuestos de fórmula  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{tedpa})]\text{Cl}$  ( $\text{Ln} = \text{La}, \text{Eu}, \text{Gd}, \text{Tb}, \text{Yb}$  o  $\text{Lu}$ ), con rendimientos que disminuyen a lo largo de la serie de los lantánidos del 90 % al 51%.



**Esquema V.2.** Síntesis de los los complejos  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{tedpa})]\text{Cl}$ .

Las sales formadas durante la reacción se eliminaron lavando los sólidos obtenidos con cloroformo, permitiendo aislar los compuestos químicamente puros (véanse los correspondientes datos analíticos en la *sección III.3.2*). Los complejos son solubles en acetonitrilo y, por tanto, no se pudo usar este disolvente para eliminar el cloruro de trietilamonio formado; también se ensayó el tetrahidrofurano para la eliminación de las sales, pero este disolvente se mostró menos eficaz que el cloroformo.

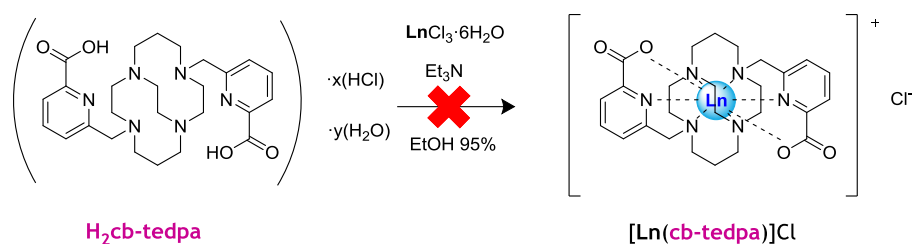
Los espectros de masas de alta resolución (HR-ESI<sup>+</sup>-MS) muestran picos debidos a los fragmentos [Ln(Me<sub>2</sub>tedpa)]<sup>+</sup>, lo que confirma la formación de los compuestos deseados (tabla V.4). Los espectros de infrarrojo de los complejos registrados usando la técnica ATR presentan las bandas esperadas debidas a ν(C=O), ca. 1612 cm<sup>-1</sup> y ν(C=N)<sub>py</sub>, ca. 1568 cm<sup>-1</sup>. Estas bandas aparecen desplazadas unos 100 cm<sup>-1</sup> con respecto a sus posiciones en el espectro del ligando libre, confirmando la coordinación de los grupos picolinato al ion lantánido.

**Tabla V.4.** Principales picos (m/z) en los espectros de masas de alta resolución (HR-ESI<sup>+</sup>-MS) de los complejos de H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>tedpa.

Compuesto	Experimental	Teórico
[La(Me <sub>2</sub> tedpa)] <sup>+</sup>	635,1843	635,1856
[Eu(Me <sub>2</sub> tedpa)] <sup>+</sup>	649,1984	649,2005
[Gd(Me <sub>2</sub> tedpa)] <sup>+</sup>	654,2045	654,2034
[Tb(Me <sub>2</sub> tedpa)] <sup>+</sup>	655,2044	655,2046
[Yb(Me <sub>2</sub> tedpa)] <sup>+</sup>	670,2176	670,2181
[Lu(Me <sub>2</sub> tedpa)] <sup>+</sup>	671,2204	671,2200

Comentario especial merece la síntesis de los complejos de H<sub>2</sub>cb-*tedpa*, que no es para nada trivial y, de hecho, nos ha obligado a sortear numerosos obstáculos antes de hallar la clave del éxito. Sobre la base de los conocimientos adquiridos a lo largo de la presente Tesis Doctoral y de la experiencia del grupo en el que ésta se ha llevado a cabo, los primeros intentos de síntesis y aislamiento de los complejos se realizaron siguiendo la ruta habitual. En una primera tentativa, se trató de preparar los complejos de Lu<sup>III</sup> y La<sup>III</sup> partiendo del ligando en su forma de clorhidrato y de los correspondientes cloruros hexahidratados (en cantidades equimoleculares), utilizando como base trietilamina en un muy ligero exceso, ya que un gran exceso favorece la formación y precipitación del hidróxido de lantánido correspondiente, empleándose como disolvente

etanol al 95 % (ver *esquema V.3*). Se intentaba así averiguar si el tamaño del ión metálico influye en la estabilidad termodinámica de los complejos y en su cinética de formación (del mismo modo que para los de  $\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa}$ , en los que los complejos del principio de la serie **lantánida** son todavía menos estables termodinámicamente en agua que los del final). Sin embargo, tras calentar la mezcla de reacción a reflujo durante tres días y elaborar la reacción acorde con el procedimiento habitual de evaporación del disolvente hasta sequedad en el rotavapor y precipitación del producto en tetrahidrofurano (pues en acetonitrilo el residuo obtenido es soluble), el sólido blanco que se aísla es el ligando libre y no el complejo. El uso de condiciones de síntesis similares, pero empleando un exceso de sal metálica para forzar la formación del complejo dieron lugar a espectros de RMN muy complicados que sugerían la presencia de varias especies en disolución en distintas proporciones.

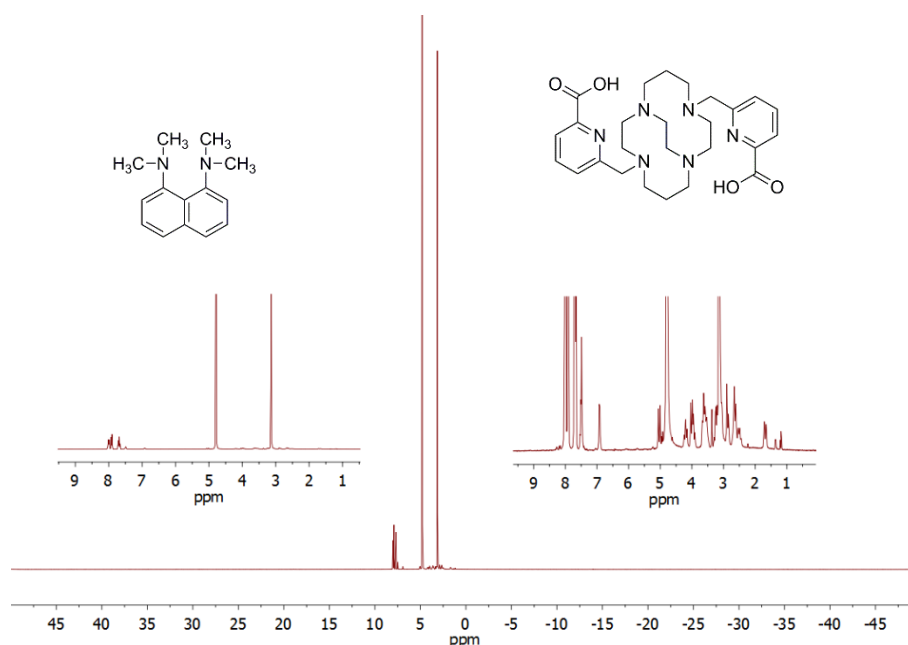


**Esquema V.3.** Intento de síntesis de los complejos  $[\text{Ln}(\text{cb-tedpa})]\text{Cl}$ .

Puesto que el ligando  $\text{H}_2\text{cb-tedpa}$  es una esponja protónica, se decidió utilizar una base más fuerte: el hidruro cálcico. El espectro de masas mostró, sin embargo, la formación del complejo de  $\text{Ca}^{\text{II}}$  ( $m/z$  (%BPI): 535,23 (100) ( $[\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{CaN}_6\text{O}_4+\text{H}]^+$ ).

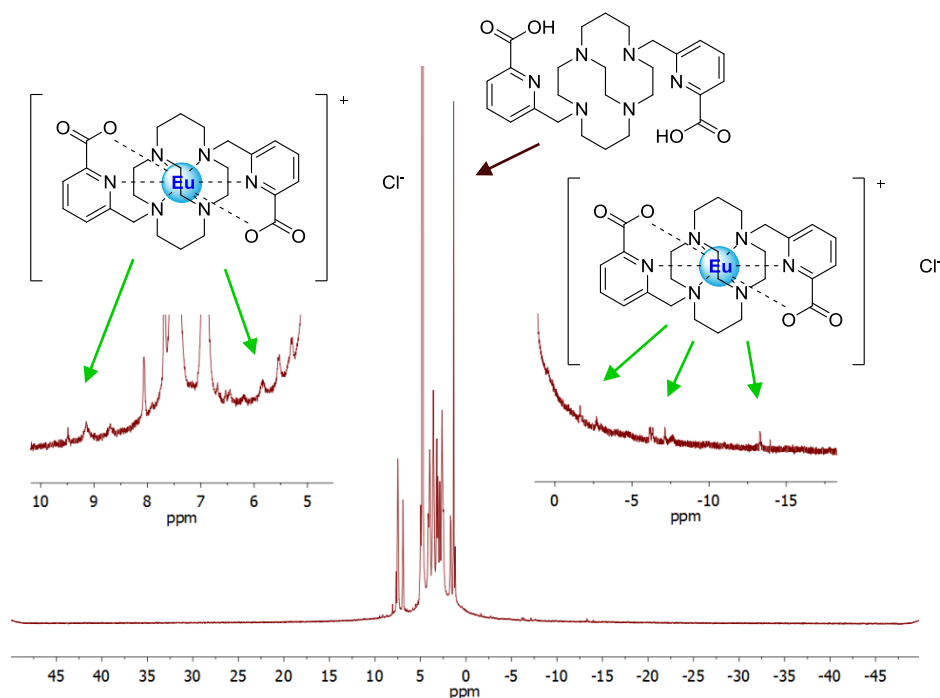
Ante las dificultades encontradas, y para que resultase más sencilla la identificación de las señales de RMN de  $^1\text{H}$  correspondientes al complejo, de tal forma que no hubiese confusión con las del ligando libre, se decidió

dejar aparcada la síntesis de los complejos diamagnéticos y proceder a la síntesis de complejos paramagnéticos, empezando por  $\text{Eu}^{\text{III}}$  puesto que sus desplazamientos de RMN de  $^1\text{H}$  son menores que los de **terbio** e **iterbio** y sus señales, más agudas. En esta nueva estrategia sintética se optó por utilizar como base la *N,N,N',N'*-tetrametil-1,8-naftalenodiamina (Proton Sponge<sup>®</sup>) y se mantuvieron las demás condiciones inalteradas (cantidades equimoleculares de ligando y de sal metálica, utilización de etanol al 95 % como disolvente y ligero exceso de base). Se aisló un precipitado blanco en gran cantidad que, a la vista de su espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , se corresponde con una mezcla de ligando libre y *N,N,N',N'*-tetrametil-1,8-naftalenodiamina (**figura V.6**).



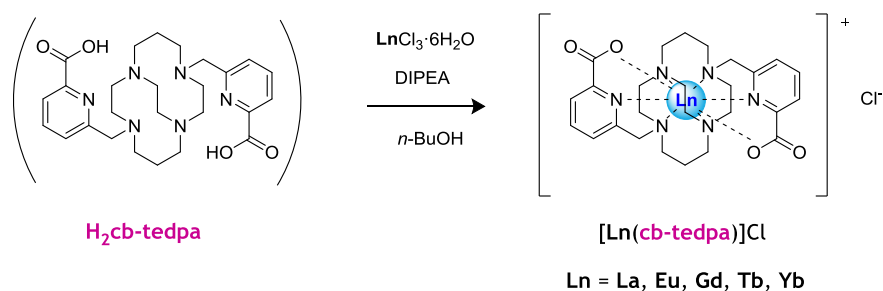
**Figura V.6.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{D}_2\text{O}$  de la mezcla de reacción del ligando **H<sub>2</sub>cb-tedpa**, *N,N,N',N'*-tetrametil-1,8-naftalenodiamina (Proton Sponge<sup>®</sup>) y  $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  en EtOH al 95%.

A la luz de estos resultados, se decidió cambiar otra vez de base, optando de nuevo por una amina, pero mucho más impedida que la trietilamina. Se recurrió a la *N,N*-diisopropiletilamina (también conocida como DIPEA o base de Hünig), manteniéndose idénticas las demás condiciones (cantidades equimoleculares de ligando y de sal metálica, utilización de etanol al 95% como disolvente y ligero exceso de base). Se aisló así un precipitado blanco, cuyo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se muestra en la **figura V.7**. Mayoritariamente, el compuesto aislado se corresponde con el ligando libre, si bien la aparición de señales desplazadas paramagnéticamente confirma la formación de una porción ínfima de complejo de europio.

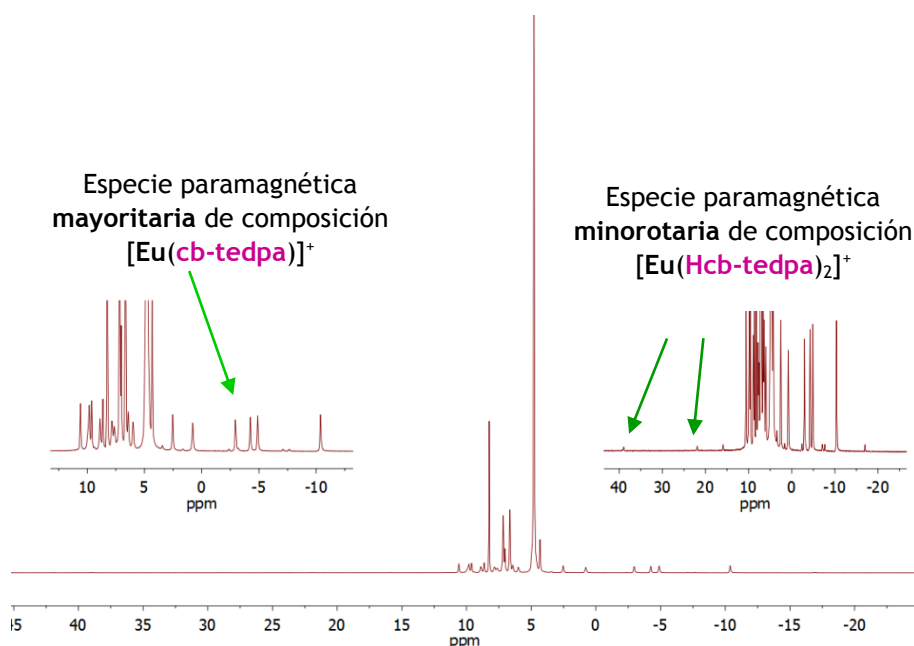


**Figura V.7.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{D}_2\text{O}$  de la mezcla de reacción del ligando **H<sub>2</sub>cb-tedpa**, DIPEA y  $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  en EtOH al 95%.

Los resultados obtenidos apuntaban a que la formación de complejos con el ligando **H<sub>2</sub>cb-tedpa** parece ser extraordinariamente lenta y han de utilizarse condiciones más drásticas para lograr que se forme una proporción mayor de complejo. Probablemente el carácter de esponja protónica del ligando hace que la desprotonación del mismo y la posterior entrada del ion metálico sea extremadamente lenta. Por ello, se decidió optar por efectuar la síntesis en *n*-butanol (cuyo punto de ebullición es de 116-118 °C, frente a los 78,3°C del etanol al 95 %), calentando a reflujo la mezcla equimolecular de ligando y sal metálica con el ligero exceso de base (DIPEA) durante cuatro días (este procedimiento sintético se recoge de forma detallada en la **sección III.3.2.b** y se resume en el **esquema V.4**). El uso de tiempos de reacción menores (2 días) dio lugar a mezclas de reacción que presentaban ligando sin reaccionar. La caracterización del crudo de reacción mediante RMN de <sup>1</sup>H permite observar las peculiaridades que se muestran en la **figura V.8** para el complejo de **europio**. En efecto, se puede ver cómo coexisten dos especies: una mayoritaria, con desplazamientos paramagnéticos menos acusados, y otra minoritaria, con desplazamientos paramagnéticos más importantes. Los espectros de masas ESI<sup>+</sup> de la mezcla de reacción muestran que la especie mayoritaria corresponde a la unidad compleja [Eu(**cb-tedpa**)]<sup>+</sup> (*m/z* (%BPI): 647,18 (100), [C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>EuN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>), mientras que la especie minoritaria corresponde a una especie compleja de fórmula [Eu(**Hcb-tedpa**)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (*m/z* (%BPI): 1143,46 (22) [C<sub>52</sub>H<sub>70</sub>EuN<sub>12</sub>O<sub>8</sub>]<sup>+</sup>) correspondiente a un complejo con estequiometría 2:1 (ligando:Eu).



**Esquema V.4.** Síntesis de los complejos [Ln(**cb-tedpa**)]Cl.

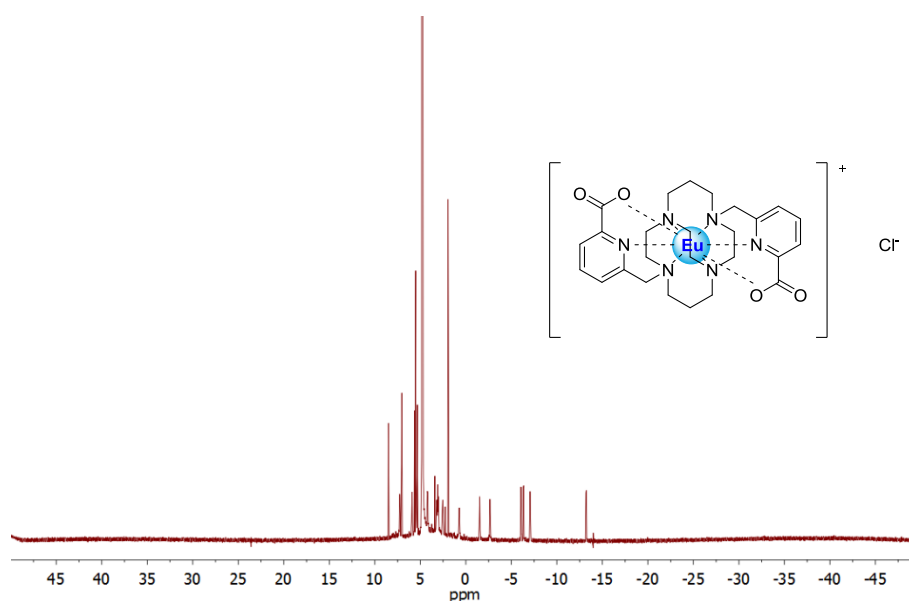


**Figura V.8.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{D}_2\text{O}$  de la mezcla de reacción del ligando  $\text{H}_2\text{cb-tedpa}$ , DIPEA y  $\text{EuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  en  $n\text{-BuOH}$ .

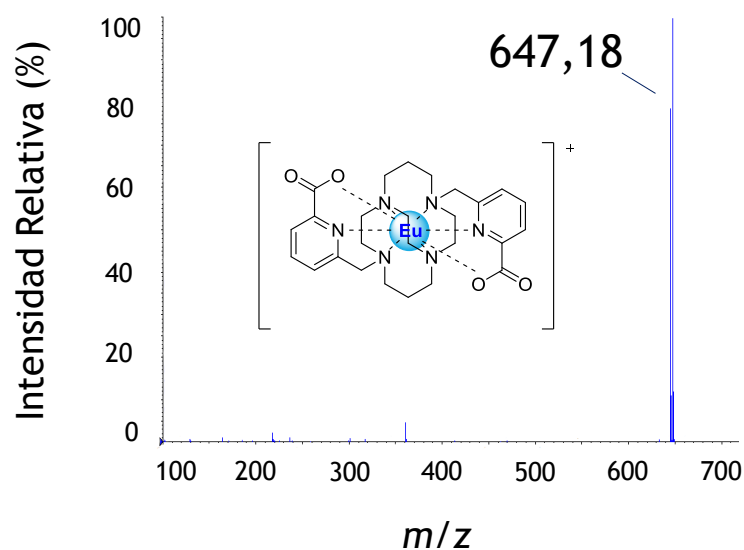
Con objeto de purificar estos complejos y a fin de eliminar la especie minoritaria, se realizaron diferentes ensayos de re-cristalización. Para ello, el crudo de reacción se disolvió en agua destilada, se filtró a través de un filtro para jeringa de tamaño de poro de  $0,45 \mu\text{m}$  y se dejó evaporar lentamente al aire. Se observó que la primera especie que cristaliza es la sal de  $N,N$ -diisopropiletilamonio, por lo que se decidió tratar de cristalizar los complejos añadiendo una punta de espátula de hexafluorofosfato potásico y dejando evaporar la mezcla al aire. De esta forma, se obtuvieron muestras cristalinas de los complejos  $[\text{La}(\text{cb-tedpa})]\text{PF}_6$ ,  $[\text{Eu}(\text{cb-tedpa})]\text{PF}_6$ ,  $[\text{Gd}(\text{cb-tedpa})]\text{PF}_6$ ,  $[\text{Tb}(\text{cb-tedpa})]\text{PF}_6$  y  $[\text{Lu}(\text{cb-tedpa})]\text{PF}_6$ . En estos casos, el compuesto que cristaliza tiene una estequiometría 1:1 (ligando:Ln). Sin embargo, las sales de hexafluorofosfato no son solubles en agua y los intentos de cambiar el contraión por aniones nitrato que sí lo son, fueron infructuosos.



Se decidió, entonces, purificar los complejos obtenidos a partir del ligando en su forma de clorhidrato y de los cloruros de lantánidos mediante cromatografía *flash* en fase reversa (MPLC, mediante una columna de C18 y utilizando como eluyentes agua destilada a la que se le ha añadido un 1 % de disolución tamponada de bicarbonato sódico de pH 8,18 y acetonitrilo). Con esta estrategia es posible aislar una única especie, pero impurificada con bicarbonato sódico, por lo que se redisolvió el complejo en agua destilada y se acidificó con una disolución de ácido clorhídrico de concentración 3 M hasta obtener un pH en torno a 5, descomponiendo el bicarbonato sódico a cloruro sódico, dióxido de carbono gaseoso y agua. Esta nueva mezcla se purificó de nuevo por cromatografía *flash* en fase reversa (MPLC, a través de una columna de C18, utilizando esta vez como eluyentes agua destilada y acetonitrilo). Esta estrategia resultó exitosa y permitió obtener el complejo 1:1 puro, tal y como puede observarse en los correspondientes espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y masas  $\text{ESI}^+$  ( $m/z$  (%BPI): 647,18 (100) ( $[\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{EuN}_6\text{O}_4]^+$ ) (*figuras V.9 y V.10*).



**Figura V.9.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del complejo  $[\text{Eu}(\text{cb-tedpa})]\text{Cl}$  purificado mediante cromatografía *flash*.



**Figura V.10.** Espectro de masas  $ESI^+$  de baja resolución del complejo  $[Eu(cb-tedpa)]Cl$  purificado mediante cromatografía *flash*.

Siguiendo esta estrategia fue posible aislar los complejos de fórmula  $[Ln(cb-tedpa)]Cl$  ( $Ln = La, Eu, Gd, Tb, Yb$  o  $Lu$ ) con unos rendimientos que oscilan entre el 21 y el 24 %. Los espectros de masas de alta resolución (HR- $ESI^+$ -MS) muestran picos debidos a los fragmentos  $[Ln(L)]^+$ , lo que confirma la formación de los compuestos deseados (*tabla V.5*).

**Tabla V.5.** Principales picos ( $m/z$ ) en los espectros de masas de alta resolución (HR- $ESI^+$ -MS) de los complejos de  $H_2cb-tedpa$ .

Compuesto	Experimental	Teórico
$[La(cb-tedpa)]^+$	633,1683	633,1700
$[Eu(cb-tedpa)]^+$	647,1848	647,1848
$[Gd(cb-tedpa)]^+$	652,1903	652,1877
$[Tb(cb-tedpa)]^+$	653,1881	653,1889
$[Yb(cb-tedpa)]^+$	668,2019	668,2025
$[Lu(cb-tedpa)]^+$	669,2031	669,2044

En los espectros de infrarrojo (ATR) se puede observar un desplazamiento de las bandas características del grupo carbonilo unos  $80\text{ cm}^{-1}$  hacia menores números de onda, lo que confirma la coordinación de las cadenas colgantes al ion metálico ( $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1724\text{ cm}^{-1}$  en el ligando libre y ca.  $1640\text{ cm}^{-1}$  en los complejos).

Debido a los largos períodos de reacción (4 días a reflujo) necesarios para obtener los complejos en *n*-butanol, se decidió probar una estrategia sintética diferente: **Síntesis por Microondas**. Para ello, se ensayó la síntesis del complejo de europio a partir del ligando en forma de clorhidrato y el cloruro de europio como sal metálica, utilizando como base la *N,N*-diisopropiletilamina y como disolvente, *n*-butanol. Así, se disolvió el ligando en su forma de clorhidrato (~50-100 mg) junto con DIPEA (1,5 equivalentes extra sobre los necesarios) en *n*-butanol (2,0 mL) añadiéndose a continuación la sal metálica en su forma sólida. Las condiciones utilizadas en los diferentes ensayos, así como los resultados obtenidos, se recogen en la **tabla V.6**. La reacción se siguió mediante RMN de  $^1\text{H}$ .

**Tabla V.6.** Condiciones y resultados obtenidos durante los ensayos de síntesis del complejo [Eu(cb-tedpa)]Cl utilizando radiación de microondas.

Condiciones de reacción				Productos		
Eu: L	$T_{\text{max}} / ^\circ\text{C}$	$P_{\text{max}} / \text{psi}$	t / h	% 2:1	% 1:1	% L
1:1	150	250	1	0	7	93
1:1	150	250	3 + 1 <sup>[a]</sup>	5	95	0
2:1	150	250	7 + 1 <sup>[a]</sup>	0	100	0

<sup>[a]</sup> La última hora de reacción se realizó usando la función *PowerMax*, que permite utilizar un flujo continuo de  $\text{N}_2$  y, por tanto, incrementar la potencia de la radiación microondas.

Los resultados de la *tabla V.6* muestran que un tiempo de reacción de una hora a temperatura y presión máximas de 150 °C y 250 psi, respectivamente, dan lugar a una escasa formación del complejo (~7%). El uso de las mismas condiciones pero con tiempos más largos (unas 4 horas) resultó en la completa reacción del ligando, observándose la formación de las especies  $[\text{Eu}(\text{Hcb-tedpa})_2]^+$  (~5%) y  $[\text{Eu}(\text{cb-tedpa})]^+$ . Esta proporción es muy similar a la observada al efectuar la reacción en ausencia de radiación de microondas. Esto parece indicar que, en las condiciones de síntesis utilizadas, se alcanza el equilibrio termodinámico en el que coexisten las dos especies complejas. Hemos observado que para desplazar el equilibrio hacia la especie 1:1 (L: Ln<sup>III</sup>) se hace necesario emplear un exceso de sal metálica, pudiendo concluirse que el uso de radiación de microondas y un exceso de sal metálica conduce a la formación exclusiva de complejos de fórmula  $[\text{Ln}(\text{cb-tedpa})]^+$ . Para eliminar el exceso de sal metálica, es necesario llevar a cabo una purificación posterior. El complejo de Eu<sup>III</sup> preparado acorde a esta estrategia sintética se purificó mediante cromatografía *flash* en fase reversa (MPLC, a través de una columna de C18, utilizando como eluyentes en la primera purificación agua destilada a la que se le ha añadido un 1 % de disolución tamponada de bicarbonato sódico de pH 8,18 y acetonitrilo y en la segunda, tras la acidificación de la muestra a pH = 5,15, agua destilada y acetonitrilo).

Para completar este estudio sintético, nos pareció interesante analizar la influencia del contraión en la formación de los complejos con los diferentes iones **lantánidos**. Para ello, el ligando clorhidratado se convirtió en la sal de trifluoroacetato por reacción con ácido trifluoroacético, utilizando el mismo procedimiento descrito para los ligandos **H<sub>2</sub>dodpa** y **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa**. La síntesis de los complejos se realizó en condiciones análogas a las descritas anteriormente en ausencia de radiación microondas (*n*-butanol, DIPEA, reflujo 4 días), utilizando los trifluorometanosulfonatos de los **lantánidos**. Se optó por los triflatos porque son sales anhidras más

solubles en disolventes orgánicos, lo que se pensó que podría facilitar la eliminación de las sales de DIPEA formadas, así como el exceso de triflato de lantánido. A partir de estas reacciones se aislaron sólidos blancos que resultaron ser escasamente solubles en agua (véase la *sección III.3.2.b*). A la vista de los **espectros de masas** registrados para los productos de reacción mediante la técnica electrospray en modo positivo ( $ESI^+$ ), puede observarse cómo en el caso de  $La^{III}$  se forma, de manera exclusiva, el complejo  $[La(cb-tedpa)](OTf)$ . Sin embargo, a medida que se avanza a lo largo de la **serie de los lantánidos** se observa la formación de especies complejas con estequiometría 2:1 ( $L:Ln^{III}$ ), que se convierten en el producto casi exclusivo a partir de la segunda mitad de la serie (*tabla V.7*). Estos resultados indican que la presencia de aniones con mayor carácter coordinante hacia los iones **lantánidos** favorecen la coordinación exocíclica de los mismos (el anión cloruro es menos coordinante que los aniones triflato con respecto a los iones **lantánidos**, debido al carácter de ácidos duros de éstos), bien por motivos termodinámicos o cinéticos. Diferentes estudios de complejos metálicos con ligandos macrocíclicos mostraron que la presencia de aniones con importante carácter coordinante favorece la coordinación exocíclica del ion metálico.<sup>[411,412]</sup>

**Tabla V.7.** Picos más representativos del espectro  $ESI^+$  de los complejos  $[Ln(CB-TEDPA)](OTf)$ .

Complejo	m/z (%BPI) $[Ln(cb-tedpa)]^+$	m/z (%BPI) $[Ln(Hcb-tedpa)_2]^+$
$[La(cb-tedpa)](OTf)$	633,17 (100)	-
$[Eu(cb-tedpa)](OTf)$	324,10 (100) <sup>[a]</sup>	1143,50 (52)
$[Gd(cb-tedpa)](OTf)$	326,61 (100) <sup>[a]</sup>	1148,47 (1)
$[Tb(cb-tedpa)](OTf)$	653,19 (1)	1149,46 (100)
$[Yb(cb-tedpa)](OTf)$	668,24 (1)	1164,54 (100)
$[Lu(cb-tedpa)](OTf)$	669,23 (1)	1165,57 (100)

<sup>[a]</sup> Pico correspondiente a la fórmula  $[Ln(cb-tedpa)+H]^{2+}$ .

## V.2.2. Caracterización en Estado Sólido por Difracción de Rayos X de Monocristal

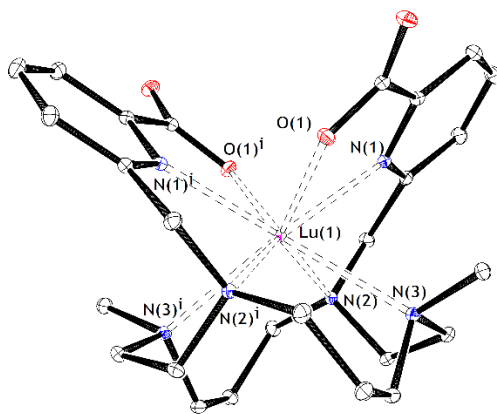
Se obtuvieron monocristales aptos para su estudio por difracción de rayos X de fórmula  $[\text{Lu}(\text{Me}_2\text{tedpa})]\text{Cl}\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{La}(\text{cb-tedpa})\text{Cl}]\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ,  $[\text{Eu}(\text{cb-tedpa})]\text{PF}_6\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$  y  $[\text{Gd}(\text{cb-tedpa})]\text{PF}_6\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ . Los compuestos de  $\text{La}^{\text{III}}$  y  $\text{Lu}^{\text{III}}$  se obtuvieron por evaporación lenta a temperatura ambiente de disoluciones acuosas de los complejos, mientras que los compuestos de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  y  $\text{Gd}^{\text{III}}$  cristalizaron tras añadir un exceso de hexafluorofosfato de potasio a disoluciones acuosas de los complejos. Los dos últimos compuestos cristalizan en el grupo espacial ortorrómbico  $Pbca$  y son isomorfos. Las distancias de enlace de los entornos de coordinación de los iones metálicos se recogen en la **tabla V.8**, mientras que las figuras de los complejos se presentan en las **figuras V.11 a V.13**. La unidad asimétrica de los cristales de  $\text{La}^{\text{III}}$  y  $\text{Lu}^{\text{III}}$  contiene media entidad compleja, de tal manera que los complejos  $[\text{Lu}(\text{Me}_2\text{tedpa})]^+$  y  $[\text{La}(\text{cb-tedpa})\text{Cl}]$  presentan una simetría  $C_2$  impuesta cristalográficamente. Por su parte, los cristales de fórmula  $[\text{Ln}(\text{cb-tedpa})]\text{PF}_6\cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}, \text{Gd}$ ) contienen dos entidades  $[\text{Ln}(\text{cb-tedpa})]^+$  en la unidad asimétrica con distancias y ángulos de enlace ligeramente diferentes, así como dos aniones  $\text{PF}_6^-$  y cinco moléculas de agua. Para estos últimos sistemas, la discusión se centrará en la estructura de uno de los cationes complejos presentes en la unidad asimétrica (aquellas que contienen a  $\text{Eu}(1)$  y  $\text{Gd}(1)$ ).

El ion  $\text{Lu}^{\text{III}}$  en el complejo  $[\text{Lu}(\text{Me}_2\text{tedpa})]^+$  presenta un índice de coordinación ocho, encontrándose directamente enlazado a todos los átomos dadores del ligando. Los átomos dadores de los grupos picolinato proporcionan la interacción más fuerte con el ion metálico. Las distancias a los dadores de los grupos picolinato son muy similares a las determinadas para  $[\text{Lu}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  ( $\text{Lu-O} = 2.236(2)$  y  $\text{Lu-N} = 2.380(2)$  Å, véase **sección IV.3**). Estas distancias son ligeramente más cortas que las observadas para

un complejo octacoordinado de Lu<sup>III</sup> que contiene dos grupos picolinato.<sup>[205]</sup> De los cuatro átomos de nitrógeno de la unidad macrocíclica los funcionalizados con los grupos picolinato N(2) presentan distancias de enlace considerablemente más cortas que los que poseen grupos metilo (-0,11 Å).

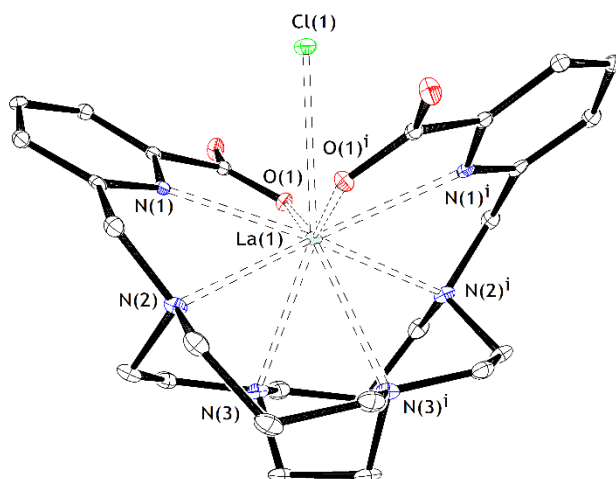
**Tabla V.8.** Distancias de enlace (Å) en el entorno de coordinación del metal en los complejos [Lu(Me<sub>2</sub>tedpa)]<sup>+</sup>, [La(cb-*tedpa*)Cl], [Eu(cb-*tedpa*)]<sup>+</sup>, [Gd(cb-*tedpa*)]<sup>+</sup>.

	Me <sub>2</sub> tedpa		cb- <i>tedpa</i>	
	Lu	La	Eu	Gd
Ln(1)-O(1)	2,2359(10)	2,4695(17)	2,324(5)	2,309(5)
Ln(1)-O(3)	-	-	2,309(5)	2,318(5)
Ln(1)-N(1)	2,3657(12)	2,601(2)	2,490(6)	2,497(6)
Ln(1)-N(2)	2,4767(12)	2,705(2)	2,602(7)	2,614(6)
Ln(1)-N(3)	2,5907(12)	2,771(2)	2,541(7)	2,573(6)
Ln(1)-N(4)	-	-	2,635(6)	2,616(6)
Ln(1)-N(5)	-	-	2,574(7)	2,554(6)
Ln(1)-N(6)	-	-	2,492(7)	2,486(5)
Ln(1)-Cl(1)	-	3,0004(9)	-	-



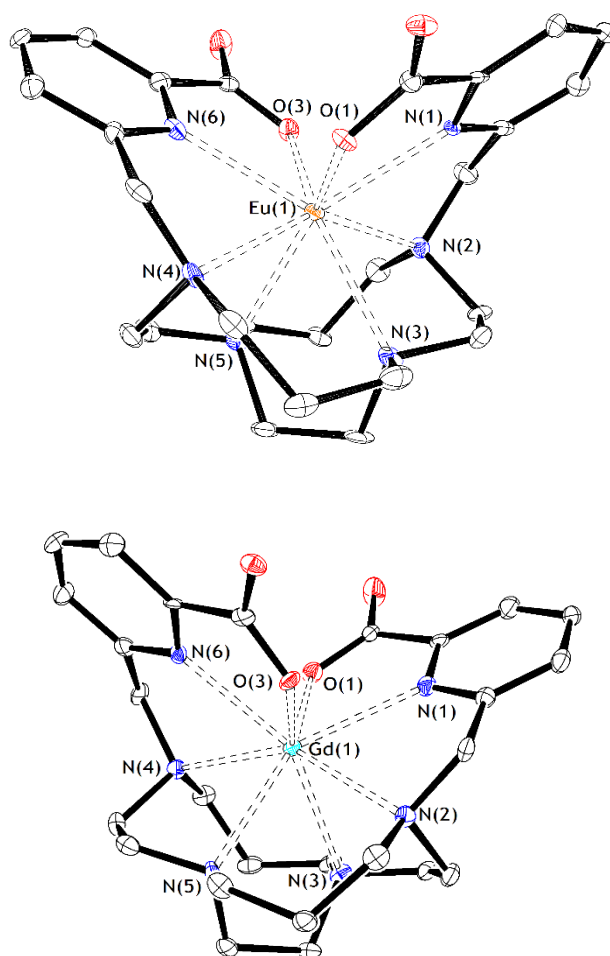
**Figura V.11.** Estructura cristalina de rayos X del catión [Lu(Me<sub>2</sub>tedpa)]<sup>+</sup> con etiquetado de átomos. Los átomos de hidrógeno se omiten por simplicidad. Los elipsoides de la representación ORTEP han sido trazados utilizando un nivel de probabilidad del 30 %.

El complejo  $[\text{La}(\text{cb-tedpa})\text{Cl}]$  contiene al ion metálico directamente enlazado a los ocho átomos dadores potenciales del ligando, completando el índice de coordinación nueve mediante un ligando cloruro. Sin embargo, la distancia  $\text{Ln}(1)\text{-Cl}(1)$  (3,0004(9)) es considerablemente más larga que las publicadas para diferentes complejos nonacoordinados de  $\text{La}^{\text{III}}$  (~2,80 Å), lo que indica que la interacción con el ligando cloruro en  $[\text{La}(\text{cb-tedpa})\text{Cl}]$  es bastante débil.<sup>[272,413]</sup> Por su parte, los complejos  $[\text{Ln}(\text{cb-tedpa})]^+$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}$  o  $\text{Gd}$ ) son octacoordinados. El complejo de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  presenta distancias a los átomos dadores de la unidad macrocíclica en el intervalo 2,54-2,64 Å, mientras que en el complejo  $[\text{Eu}(\text{teta})]^-$  estas distancias son ligeramente más largas (2,58-2,66 Å).<sup>[414]</sup> Por su parte, las distancias a los dadores de los grupos picolinato caen en el intervalo observado normalmente para complejos octacoordinados de estos iones, tales como  $[\text{Eu}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  (véase *sección IV.3*).



**Figura V.12.** Estructura cristalina de rayos X del complejo  $[\text{La}(\text{cb-tedpa})\text{Cl}]$  con etiquetado de átomos. Los átomos de hidrógeno se omiten por simplicidad. Los elipsoides de la representación *ORTEP* han sido trazados utilizando un nivel de probabilidad del 30 %.

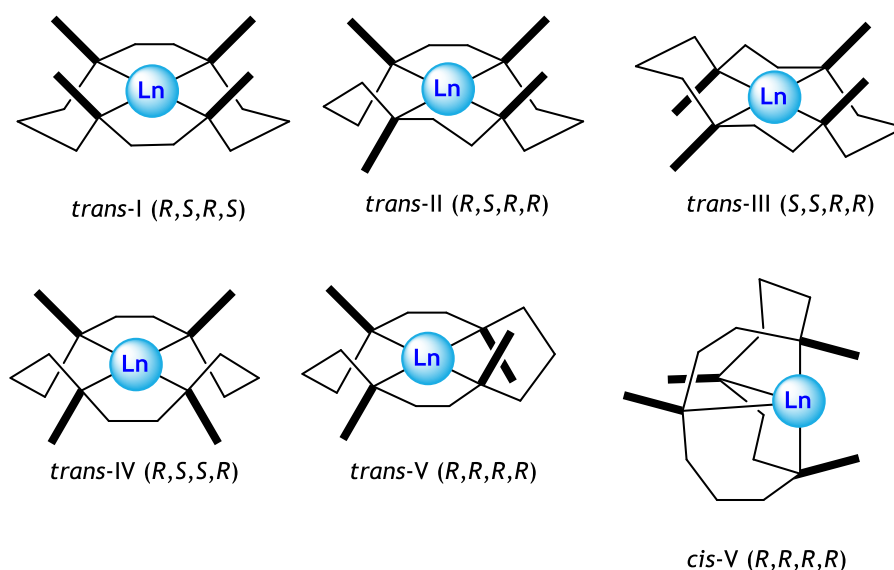




**Figura V.13.** Estructuras cristalinas de rayos X de los cationes  $[\text{Ln}(\text{cb-tedpa})]^+$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}$  o  $\text{Gd}$ ) con etiquetado de átomos. Los átomos de hidrógeno se omiten por simplicidad. Los elipsoides de la representación ORTEP han sido trazados utilizando un nivel de probabilidad del 30 %.

Como es de esperar, los complejos  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{tedpa})]^+$  y  $[\text{Ln}(\text{cb-tedpa})]^+$  presentan dos fuentes de quiralidad, una asociada a la conformación de los anillos quelato de cinco miembros y otra debida a la orientación de las cadenas colgantes (véase la discusión en la *sección IV.3*).

En los complejos  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{tedpa})]^+$  existen dos quelatos de cinco miembros originados por la coordinación de la unidad macrocíclica, mientras que en los análogos  $[\text{Ln}(\text{cb-tedpa})]^+$  existen tres quelatos de cinco miembros debido a la presencia del grupo etilénico que conecta N(3) y N(5). La inspección de las estructuras cristalinas muestra que todos los cristales contienen una mezcla racémica de dos enantiómeros de configuraciones  $\Lambda(\delta\delta)$  y  $\Delta(\lambda\lambda)$  (en  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{tedpa})]^+$ ) o  $\Lambda(\delta\delta\delta)$  y  $\Delta(\lambda\lambda\lambda)$  (en los complejos de  $\text{cb-tedpa}^{2-}$ ). Los enantiómeros presentes en las diferentes estructuras cristalinas están relacionados mediante un centro de inversión.



**Figura V.14.** Conformaciones adoptadas por ligandos derivados de cyclam.

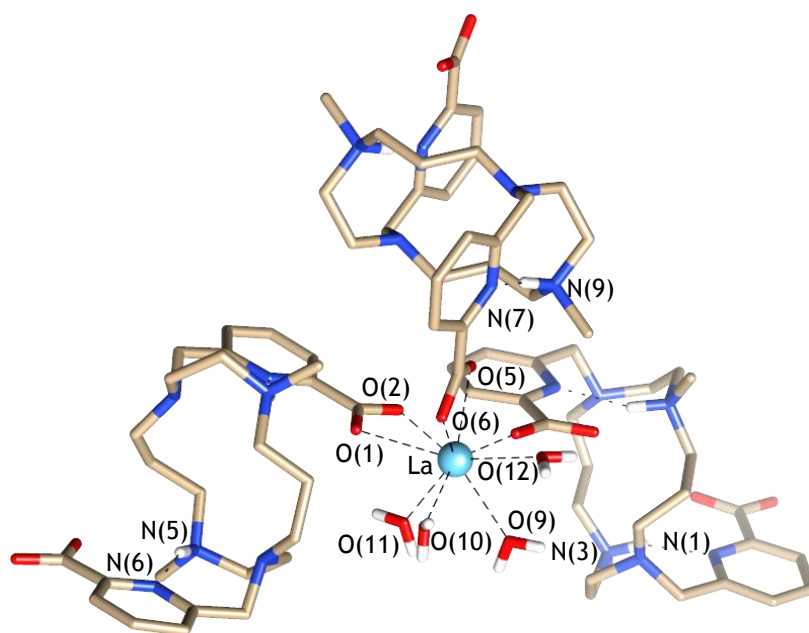
La coordinación de la unidad macrocíclica al ion metálico hace que los átomos de nitrógeno sean quirales, pudiendo adoptar configuraciones *R* o *S*. El análisis de las estructuras indica que los enantiómeros presentes en los cristales poseen configuraciones (*R,S,R,S*) y (*S,R,S,R*). En el caso del complejo  $[\text{Lu}(\text{Me}_2\text{tedpa})]^+$ , la unidad cyclam presenta la conformación conocida como *trans-I* (figura V.14), mientras que en los complejos  $[\text{La}(\text{cb-tedpa})\text{Cl}]$  y  $[\text{Ln}(\text{cb-tedpa})]^+$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}, \text{Gd}$ ), la presencia de la unidad

puede entre los nitrógenos N(3) y N(5) dicta una conformación *cis-V*, en la que el cambio de prioridad de los sustituyentes da lugar a una conformación (*R,S,R,S*) o (*S,R,S,R*).<sup>[415,416]</sup> Mientras que en los complejos [La(**cb-tedpa**)Cl] y [Ln(**cb-tedpa**)]<sup>+</sup> (Ln = Eu, Gd) los anillos quelato de seis miembros adoptan conformaciones *silla*, en [Lu(**Me<sub>2</sub>tedpa**)]<sup>+</sup> presentan conformaciones tipo *bote torcido*.

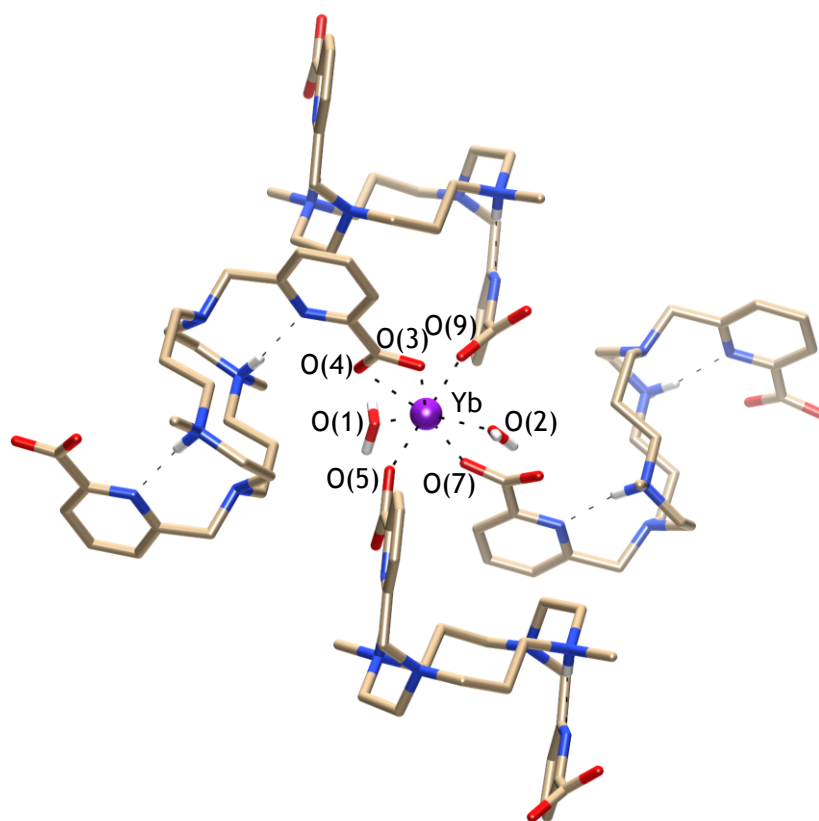
La adición de KPF<sub>6</sub> a disoluciones acuosas de los complejos [Ln(**Me<sub>2</sub>tedpa**)]<sup>+</sup> (Ln = La o Yb) dio lugar a la formación de cristales de fórmula [Ln(**H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>tedpa**)<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O (La, x = 8; Yb, x = 4). La unidad asimétrica de [La(**H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>tedpa**)<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>)<sub>3</sub>·8H<sub>2</sub>O contiene al ion La<sup>III</sup>, cuatro moléculas de agua de cristalización, cuatro moléculas de agua coordinadas al ion metálico, una unidad **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>tedpa**, dos medias unidades **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>tedpa** y tres aniones hexafluorofosfato. El ion metálico se coordina de manera exocíclica y no interacciona con los átomos dadores de la unidad cyclam, estando enlazado a dos grupos carboxilato de dos ligandos diferentes que coordinan de forma bidentada ligeramente asimétrica (véanse la **figura V.15** y la **tabla V.9**). El índice de coordinación nueve alrededor del ion metálico se completa con la presencia de cuatro moléculas de agua directamente enlazadas al ion La<sup>III</sup>. La distancia entre el ion metálico y el oxígeno del grupo carboxilato que actúa como monodentado [La(1)-O(4) = 2,419(4) Å] es considerablemente más corta que las distancias a los átomos de oxígeno de carboxilatos que actúan como bidentados [La(1)-O = 2,51-2,65Å], que a su vez son similares a las distancias a oxígenos de las moléculas de agua coordinadas [La(1)-O = 2,50-2,58Å]. Dos de los átomos de nitrógeno del macrociclo en disposición *trans* se encuentran protonados, estableciéndose enlaces de hidrógeno intramoleculares entre dichos átomos y los átomos de nitrógeno de unidades piridina vecinas: N(5)···N(6) 3,028 Å; N(5)-H(5)···N(6) 2,069 Å, N(5)-H(5)···N(6) 159,9°; N(9)···N(7) 2,931 Å; N(9)-H(9)···N(7) 1,996 Å, N(9)-H(9)···N(7) 154,6°; N(3)···N(1) 2,917 Å, N(3)-H(3)···N(1) 1,960 Å, N(3)-H(3)···N(1) 159,3°.

**Tabla V.9.** Distancias de enlace (Å) en el entorno de coordinación del metal en los complejos  $[\text{La}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa})_2]^{3+}$  y  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa})_2]^{3+}$ .

	$[\text{La}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa})_2]^{3+}$		$[\text{Yb}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa})_2]^{3+}$
La(1)-O(4)	2,419(4)	Yb(1)-O(5)	2,134(3)
La(1)-O(10)	2,498(4)	Yb(1)-O(9)	2,142(3)
La(1)-O(5)	2,510(4)	Yb(1)-O(7)	2,236(3)
La(1)-O(11)	2,557(4)	Yb(1)-O(2)	2,282(3)
La(1)-O(12)	2,564(4)	Yb(1)-O(1)	2,323(3)
La(1)-O(9)	2,564(4)	Yb(1)-O(4)	2,358(3)
La(1)-O(2)	2,574(4)	Yb(1)-O(3)	2,395(3)
La(1)-O(6)	2,606(4)		
La(1)-O(1)	2,647(4)		



**Figura V.15.** Vista de la estructura cristalina de  $[\text{La}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa})_2](\text{PF}_6)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ .



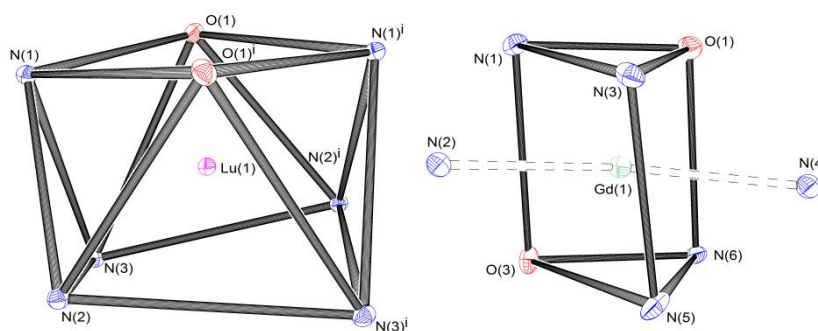
**Figura V.16.** Vista de la estructura cristalina de  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa})_2](\text{PF}_6)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ .

La unidad asimétrica de los cristales de fórmula  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa})_2](\text{PF}_6)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  contienen al ion  $\text{Yb}^{\text{III}}$ , dos moléculas de agua de cristalización, dos moléculas de agua coordinadas al ion metálico, cuatro medias unidades  $\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa}$  y tres aniones hexafluorofosfato. El ion metálico se encuentra enlazado a cuatro grupos carboxilato de cuatro ligandos diferentes, tres coordinando de forma monodentada y el cuarto de forma bidentada ligeramente asimétrica (**figura V.16** y **tabla V.9**). El índice de coordinación siete alrededor del ion metálico se completa con la presencia de dos moléculas de agua directamente enlazadas al ion  $\text{Yb}^{\text{III}}$ . Al igual que en el complejo de  $\text{La}^{\text{III}}$ , el ion metálico se coordina de manera

exocíclica, y no interacciona con los átomos dadores de la unidad cyclam. Dos de los átomos de nitrógeno del macrociclo en disposición *trans* se encuentran de nuevo protonados, estableciéndose enlaces de hidrógeno intramoleculares entre dichos átomos de nitrógeno y los átomos de nitrógeno de unidades piridina vecinas: N(12)⋯N(10) 3,033(5) Å; N(12)-H(12)⋯N(10) 2,26 Å, N(12)-H(12)⋯N(10) 167,5°; N(3)⋯N(1)# 2,977(5) Å; N(3)-H(3)⋯N(1)# 2,12 Å, N(3)-H(3)⋯N(1)# 174,6°; N(6)⋯N(4) 2,921(5) Å; N(6)-H(6)⋯N(4) 2,16 Å, N(6)-H(6)⋯N(4) 175,1°; N(9)⋯N(7) 2,948(5) Å; N(9)-H(9)⋯N(7) 2,02 Å, N(9)-H(9)⋯N(7) 169,3°. Las distancias de enlace que implican los oxígenos de aniones carboxilato que actúan como monodentados [O(5), O(7) y O(9)] son considerablemente más cortas que las distancias a los oxígenos del carboxilato bidentado [O(3) y O(4)], mientras que las distancias a los oxígenos de las moléculas de agua toman valores intermedios. Las distancias de enlace del Yb<sup>III</sup> son apreciablemente más cortas que las observadas en el análogo de La<sup>III</sup>. Esto puede atribuirse por un lado al efecto de la *contracción lantánida*,<sup>[417]</sup> que hace que los radios iónicos de los lantánidos disminuyan paulatinamente al moverse hacia la derecha a lo largo de la serie, y por otro, al menor número de coordinación del ion Yb<sup>III</sup> comparado con el La<sup>III</sup>.<sup>[418]</sup>

Tal y como se indicó en la *sección IV.3*, el análisis de los poliedros de coordinación alrededor de los iones metálicos se llevó a cabo a través del análisis cuantitativo de los diferentes poliedros de coordinación mediante el programa informático *SHAPE*.<sup>[280]</sup> Los iones metálicos en los complejos [Lu(Me<sub>2</sub>tedpa)]<sup>+</sup> y [Ln(cb-*tedpa*)]<sup>+</sup> (Ln = Eu o Gd) presentan índice de coordinación ocho, y por tanto se analizaron utilizando los poliedros descritos en la *sección IV.3*. Los resultados se presentan en la *tabla V.10*. Para el complejo [Lu(Me<sub>2</sub>tedpa)]<sup>+</sup> existen tres poliedros de coordinación que proporcionan medidas de forma  $S_Q(P) < 2$ : el antiprisma cuadrado (1,347), el prisma trigonal biaumentado (1,510) y el dodecaedro triangular (1,735). En consecuencia, la descripción más adecuada de la estructura de este

complejo es la de antiprisma cuadrado, si bien el prisma trigonal biaumentado y el dodecaedro triangular proporcionan medidas de forma sólo ligeramente superiores. El antiprisma cuadrado está descrito por dos caras cuadrangulares virtualmente paralelas ( $0,0^\circ$ ) (**figura V.17**): la cara superior está definida por los átomos dadores de los grupos picolinato, mientras que la cara inferior está descrita por los cuatro átomos de nitrógeno de la unidad macrocíclica. La desviación media de la planaridad del plano superior ( $0,074 \text{ \AA}$ ) es considerablemente inferior a la del plano descrito por los dadores del macrociclo [N(2), N(2)<sup>i</sup>, N(3) y N(3)<sup>i</sup>,  $0,241 \text{ \AA}$ ]. Por su parte, el ángulo de giro de las caras superior e inferior [ $45,9 \pm 0,3^\circ$ ] está muy próximo al esperado para un antiprisma cuadrado ideal ( $45^\circ$ ).



**Figura V.17.** Vista de los poliedros de coordinación alrededor de los iones metálicos en  $[\text{Lu}(\text{Me}_2\text{tedpa})]^+$  y  $[\text{Ln}(\text{cb-tedpa})]^+$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}$  o  $\text{Gd}$ ).

Los complejos  $[\text{Ln}(\text{cb-tedpa})]^+$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}$  o  $\text{Gd}$ ) presentan medidas de forma muy superiores a las obtenidas para el complejo  $[\text{Lu}(\text{Me}_2\text{tedpa})]^+$ , un hecho que está relacionado con la mayor rigidez del ligando  $\text{cb-tedpa}^{2-}$ , que no permite demasiada flexibilidad en la disposición de los átomos dadores alrededor del ion metálico. La mejor descripción del poliedro de coordinación en los complejos  $[\text{Ln}(\text{cb-tedpa})]^+$  es la de prisma trigonal biaumentado ( $S_Q(P) = -3,2$ ), seguida de la bipirámide trigonal elongada ( $S_Q(P) = -3,7$ ). El prisma trigonal biaumentado (**figura V.17**) está definido

por dos caras triangulares cuasiparalelas ( $5,8^\circ$ ) cada una constituida por los dos átomos dadores de un grupo picolinato y un nitrógeno de la unidad macrocíclica. Los átomos de nitrógeno funcionalizados con los grupos picolinato se encuentran piramidando dos caras rectangulares del poliedro. El ángulo de giro de las dos caras triangulares ( $3,7^\circ$ ) es próximo al ideal ( $0^\circ$ ).

**Tabla IV.10.** Medidas de forma  $S_Q(P)$  (número de coordinación ocho) para los diferentes poliedros de coordinación en los complejos  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{tedpa})]^+$  ( $\text{Ln} = \text{La}$  o  $\text{Lu}$ ) y  $[\text{Ln}(\text{cb-tedpa})]^+$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}$  o  $\text{Gd}$ ).

	Me <sub>2</sub> ted		cb-tedpa		
	Lu	Eu	Eu	Gd	
Octógono Plano	OP	$D_{8h}$	28,556	31,410	31,185
Pirámide Heptagonal	PH	$D_{7h}$	23,938	19,348	19,300
Bipirámide Hexagonal	BPH	$D_{6h}$	17,259	17,546	17,526
Cubo	CU	$O_h$	11,356	14,767	14,822
Antiprisma cuadrado	APC	$D_{4d}$	1,347	6,566	6,258
Dodecaedro triangular	DT	$D_{2d}$	1,735	4,431	4,244
Girobifastigium	GBF	$D_{2d}$	15,357	14,310	14,293
Bipirámide trigonal elongada	J-BPTE	$D_{3h}$	27,460	20,879	21,287
	s-BPTE	$D_{3h}$	2,580	3,742	3,774
Prisma trigonal biaumentado	J-PTB	$C_{2v}$	1,510	3,247	3,288
	s-PTB	$C_{2v}$	4,025	5,419	5,493
Biesfenoide romo	BR	$T_d$	12,064	15,534	15,566
Triaquistetraedro	TT	$T_d$	23,590	17,997	18,467



Además de los poliedros considerados en la **sección IV.3** para el índice de coordinación 8, se han analizado las estructuras nonacoordinadas de  $[\text{La}(\text{cb-tedpa})\text{Cl}]$  y  $[\text{La}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa})_2]^{3+}$ . Los poliedros considerados para el análisis de este número de coordinación se recogen en la **figura V.18**,<sup>[419,420]</sup> mientras que los resultados de análisis se muestran en la **tabla V.11**. El poliedro de coordinación alrededor el ion  $\text{La}^{\text{III}}$  en  $[\text{La}(\text{cb-tedpa})\text{Cl}]$  puede describirse como un prima trigonal triapicado, donde los nitrógenos del macrociclo funcionalizados con las cadenas colgantes picolinato y el ligando cloruro ocupan las posiciones apicales (**figura V.19**). El ángulo  $\text{N}(2)\text{-La}(1)\text{-N}(2)^i$  [138,37(9) Å] se desvía unos 18° del valor ideal de 120°, mientras que los ángulos  $\text{N}(2)\text{-La}(1)\text{-Cl}(1)$  y  $\text{N}(2)^i\text{-La}(1)\text{-Cl}(1)$  [110,82(4)°] son unos 9° inferiores a los 120° esperados. La mayor distorsión más importante del poliedro se debe a que las caras triangulares no son ni mucho menos paralelas (20,8°), debido a que los átomos de nitrógeno del macrociclo  $\text{N}(3)$  y  $\text{N}(3)^i$ , forman parte de caras triangulares diferentes, están conectadas por una cadena etilénica que restringe la distancia entre ellos. Por su parte, el poliedro de coordinación en  $[\text{La}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa})_2]^{3+}$  puede ser descrito como *muffin*, que tiene una simetría ideal  $C_s$ . El plano de simetría ideal contiene a los átomos dadores O(4), O(6) y O(11) (**figura V.19**).

Se utilizó el programa *SHAPE* para analizar el poliedro de coordinación alrededor del ion metálico en  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa})_2]^{3+}$ , que presenta un índice de coordinación siete.<sup>[421]</sup> Las medidas de forma obtenidas para los poliedros de referencia muestran acuerdos bastante pobres, obteniéndose el mejor ajuste para el prisma trigonal apicado ( $S_Q(P) = 8,709$ ). Sin embargo, el valor elevado de  $S_Q(P)$  que se obtiene indica que el poliedro está fuertemente distorsionado y que, en definitiva, no existe un poliedro de referencia que describa adecuadamente el entorno de coordinación en este complejo (**figura V.20** y **tabla V.12**).

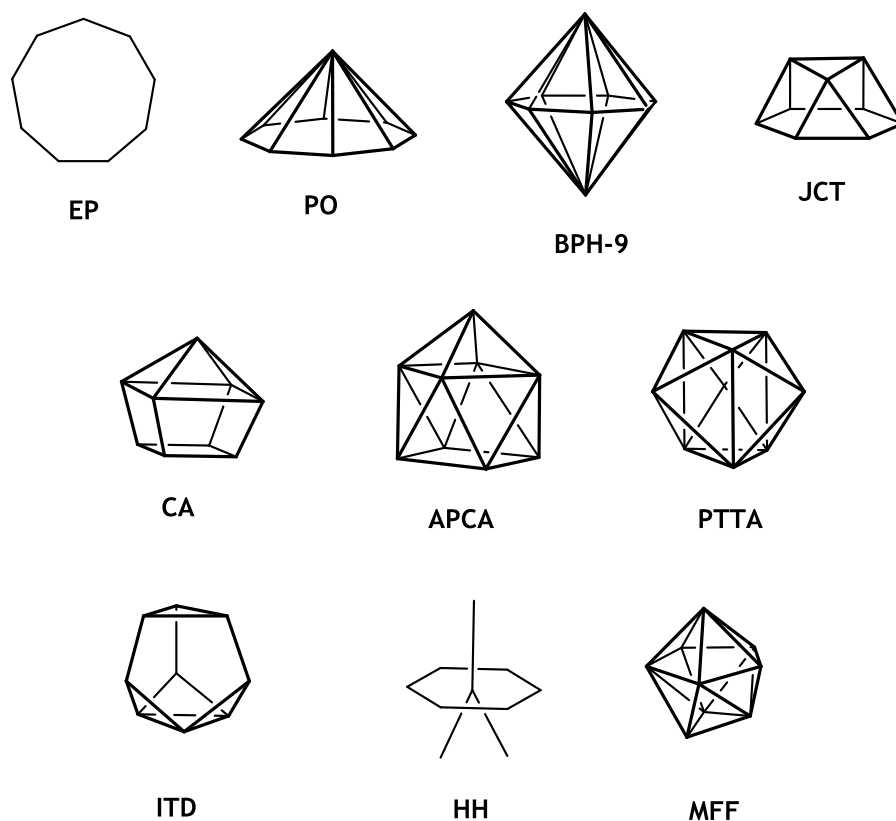


Figura V.18. Poliedros ideales de referencia para el índice de coordinación nueve y las abreviaturas utilizadas para su identificación (ver *tabla V.9*).

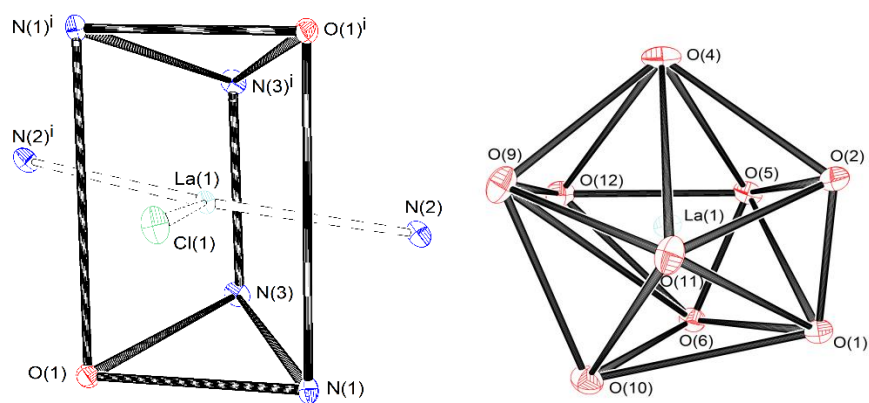
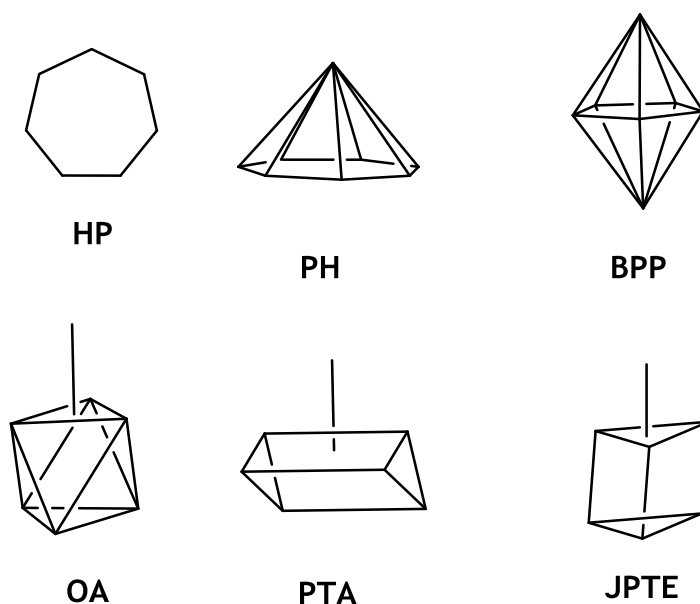


Figura V.19. Vista de los poliedros de coordinación alrededor de los iones metálicos en  $[\text{La}(\text{cb-tedpa})\text{Cl}]$  (izquierda) y  $[\text{La}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa})_2]^{3+}$  (derecha).

**Tabla V.11.** Medidas de forma  $S_Q(P)$  para los diferentes poliedros de coordinación (número de coordinación nueve) en los complejos  $[\text{La}(\text{Me}_2\text{tedpa})]^+$  y  $[\text{La}(\text{cb-tedpa})]^+$ .

			Me <sub>2</sub> tedpa	cb-tedpa
Eneágono plano	EP-9	$D_{9h}$	33,980	33,343
Pirámide octogonal	PO-9	$C_{8v}$	22,421	22,022
Bipirámide heptagonal	BPH-9	$D_{7h}$	16,516	14,542
Cúpula triangular (J3)	JCT-9	$C_{3v}$	14,498	16,108
Cubo apicado (Con pirámide de base cuadrada elongada, J8)	JCA-9	$C_{4v}$	9,748	10,845
Cubo Apicado	CA-9	$C_{4v}$	8,629	9,196
Antiprisma Cuadrado Apicado (Con pirámide de base cuadrada elongada, J10)	JAPCA-9	$C_{4v}$	2,835	3,734
Antiprisma Cuadrado Apicado	APCA-9	$C_{4v}$	2,016	2,863
Prisma Trigonal Triapicado (J51)	JPTTA-9	$D_{3h}$	2,836	4,440
Prisma Trigonal Triapicado	PTTA-9	$D_{3h}$	1,668	3,668
Icosaedro Tridisminuido (J63)	JITD-9	$C_{3v}$	11,519	14,269
Hula-hoop	HH-9	$C_{2v}$	11,719	8,935
Muffin	MFF-9	$C_s$	1,951	2,201



**Figura V.20.** Poliedros ideales de referencia para el índice de coordinación siete y las abreviaturas utilizadas para su identificación (ver *tabla V.12*).

**Tabla V.12.** Medidas de forma  $S_Q(P)$  para los diferentes poliedros de coordinación en los complejos  $[\text{Yb}(\text{Me}_2\text{tedpa})]^+$ .

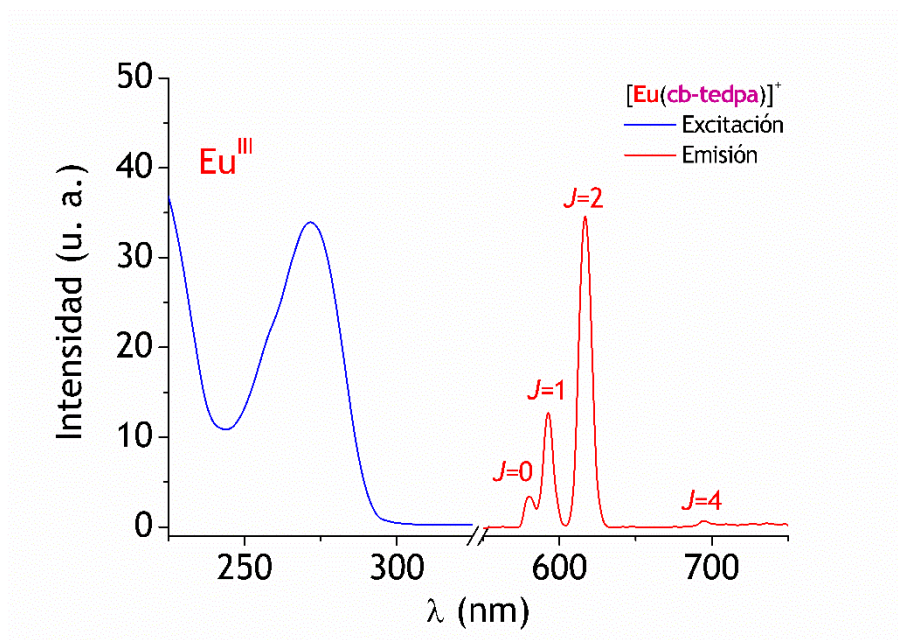
			$\text{Me}_2\text{tedpa}$ Yb
Heptágono plano	HP-7	$D_{7h}$	25,721
Pirámide hexagonal	PH-7	$C_{6v}$	14,304
Bipirámide pentagonal	BPP-7	$D_{5h}$	9,560
Octaedro apicado	OA-7	$C_{3v}$	10,284
Prisma trigonal apicado	PTA-7	$C_{2v}$	8,709
Bipirámide pentagonal de Johnson (J13)	JBPP-7	$D_{5h}$	9,962
Pirámide triangular elongada (J7)	JPTE-7	$C_{3v}$	14,391

## V.2.2. Caracterización en Disolución

Para determinar el número de moléculas de agua coordinadas ( $q$ ) de los complejos de **cb-tedpa**<sup>2-</sup> en disolución acuosa, se llevó a cabo la medida de los tiempos de vida de emisión de luminiscencia ( $\tau$ ) del complejo de **Eu**<sup>III</sup>.<sup>[288]</sup> No fue posible utilizar este método para los análogos con **Me<sub>2</sub>tedpa**<sup>2-</sup>, pues no son estables en agua (*vide infra*).

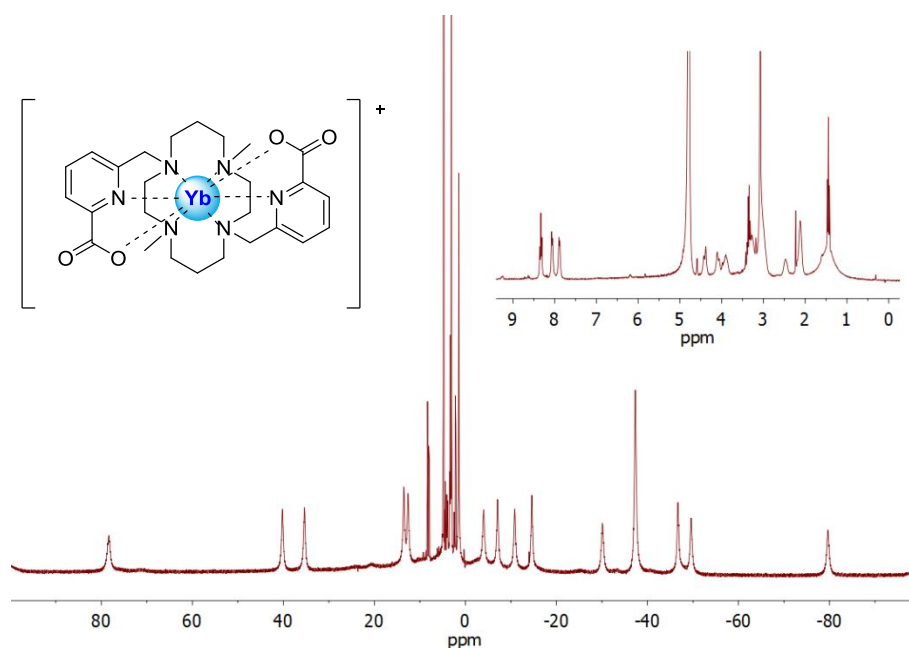
Se registraron los correspondientes espectros de emisión y tiempos de vida del complejo [**Eu(cb-tedpa)**]<sup>+</sup> en H<sub>2</sub>O y D<sub>2</sub>O a 298 K. Para este estudio, se utilizaron disoluciones de concentración 10<sup>-5</sup> M y valores de pH o pD en torno a 7,0. El espectro de emisión se obtuvo excitando el complejo a través de los grupos picolinato ( $\lambda_{\text{exc}} = 272$  nm) y muestra las transiciones <sup>5</sup>D<sub>0</sub> → <sup>7</sup>F<sub>J</sub> (**Eu**<sup>III</sup>, J = 0 - 4) características del ion Ln<sup>III</sup> (**figura V.21**). De esta manera, la excitación del ion Ln<sup>III</sup> tiene lugar mediante una transferencia de energía desde estados excitados del ligando, normalmente desde el estado excitado triplete. Los espectros de excitación registrados analizando la emisión del ion lantánido son muy similares a los correspondientes espectros de absorción, lo que indica que los fragmentos picolinato coordinados proporcionan una transferencia energética eficaz a los iones **Eu**<sup>III</sup>. Los tiempos de vida de emisión del nivel excitado <sup>5</sup>D<sub>0</sub> del **Eu**<sup>III</sup> registrados en H<sub>2</sub>O y D<sub>2</sub>O resultaron ser de 0,709(4) y 1,145(5) ms, lo que corresponde a un valor de  $\Delta k_{\text{obs}}$  de 0,537. Estos valores proporcionan valores  $q$  de 0,34 usando la ecuación de Beeby ( $q_{\text{Eu}} = 1,2 (\Delta k_{\text{obs}} - 0,25)^{[83]}$ ) y 0,25 utilizando la ecuación de Horrocks ( $q_{\text{Eu}} = 1,11 (\Delta k_{\text{obs}} - 0,31)^{[290]}$ ).

Por tanto, las medidas de tiempos de vida de emisión indican que no existen moléculas de agua coordinadas al ion lantánido en su primera esfera de coordinación en disolución, lo que está de acuerdo con las estructuras cristalinas de los complejos [**Ln(cb-tedpa)**]<sup>+</sup> (Ln = **Eu** o **Gd**) descritas en el apartado anterior.



**Figura V.21.** Espectros de excitación y emisión del complejo  $[\text{Eu}(\text{cb-tedpa})]^+$ , registrados en disolución acuosa ( $10^{-5}$  M, pH ~ 7,0) a temperatura ambiente.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los complejos  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{tedpa})]^+$  se registraron en  $\text{D}_2\text{O}$  a pH ~ 7,0, disolviendo muestras sólidas de los complejos preparados en 2-propanol, o bien mezclando cantidades equimolares de ligando y sal metálica ( $\text{LnCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) y usando una disolución de NaOD para ajustar el pD de la disolución. Los espectros obtenidos siguiendo ambos procedimientos son prácticamente idénticos. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los complejos de  $\text{La}^{\text{III}}$  y  $\text{Eu}^{\text{III}}$  muestran las señales debidas al ligando libre, que, en el caso del complejo de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  aparecen ensanchadas debido al efecto del ion paramagnético. Estos resultados indican que los complejos no son estables termodinámicamente en disolución acuosa, y están de acuerdo con las estructuras cristalinas de los complejos exocíclicos  $[\text{La}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa})_2]^{3+}$  y  $[\text{Yb}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa})_2]^{3+}$  obtenidos a partir de disoluciones acuosas de los mismos.

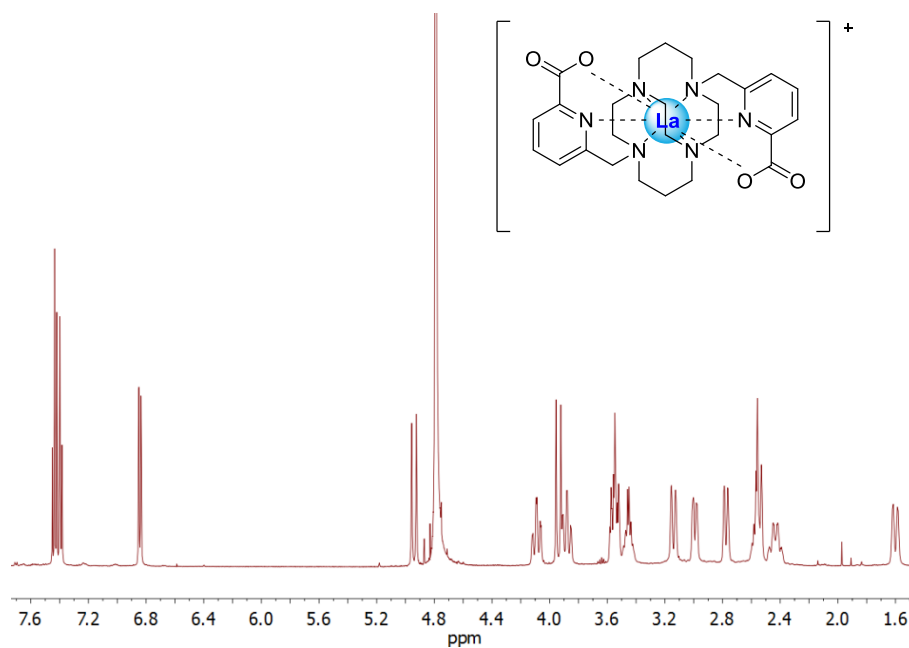


**Figura V.22.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del complejo  $[\text{Yb}(\text{Me}_2\text{tedpa})]^+$  registrado en  $\text{D}_2\text{O}$  a pH 7,0 y  $25\text{ }^\circ\text{C}$ . El inserto muestra la región diamagnética con las señales debidas al ligando libre.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los complejos  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{tedpa})]^+$  con los iones lantánidos más pesados,  $\text{Yb}^{\text{III}}$  y  $\text{Lu}^{\text{III}}$ , muestran que en disolución coexisten los correspondientes complejos con una parte importante de ligando sin complejar, que es ligeramente más elevada en el complejo de  $\text{Yb}^{\text{III}}$  (alrededor de un 20%) que en el de  $\text{Lu}^{\text{III}}$  (15%). La presencia de ligando libre y complejo se aprecia fácilmente en el espectro del complejo de  $\text{Yb}^{\text{III}}$  (*figura V.22*) debido a los desplazamientos paramagnéticos inducidos por el ion metálico. Se observan un total de 14 señales con desplazamientos paramagnéticos importantes en las regiones  $+80 - +10\text{ ppm}$  y  $0 - -80\text{ ppm}$ , del total de 16 que se esperan para una simetría efectiva  $C_2$  en disolución. Estos resultados indican:

- 1) que los complejos  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{tedpa})]^+$  presentan una estabilidad termodinámica muy baja en disolución acuosa, al contrario de los análogos  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ ;
- 2) que la estabilidad de los complejos aumenta al disminuir el radio iónico del ion lantánido, tal y como se observó para los complejos  $[\text{Ln}(\text{teta})]^-$ .<sup>[422]</sup>

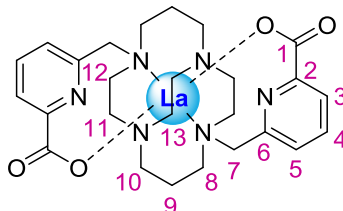
Aunque esperada, la disminución de la estabilidad termodinámica de los complejos al sustituir la unidad cyclen de los complejos  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  por un fragmento cyclam, el hecho de que los complejos  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{tedpa})]^+$  disocian a pH neutro en disoluciones acuosas llama poderosamente la atención. Debido a su pobre estabilidad, la caracterización de estos complejos en disolución acuosa no fue posible.



**Figura V.23.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del complejo  $[\text{La}(\text{cb-tedpa})]^+$  registrado en  $\text{D}_2\text{O}$  a pH 7,0 y 25 °C.



**Tabla IV.13.** Desplazamientos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (ppm) para el complejo  $[\text{La}(\text{cb-tedpa})]^+$ .<sup>[a]</sup>



	$\delta_{\text{H}}$		$\delta_{\text{C}}$
H3	7,39	C1	173,08
H4	7,43	C2	154,02
H5	6,84	C3	122,41
H7ax	3,94 ( $^2J = 16,0$ Hz)	C4	138,12
H7ec	4,94 ( $^2J = 16,0$ Hz)	C5	123,55
H8ax	3,55	C6	149,97
H8ec	3,00	C7	55,11
H9ax	2,43	C8	55,06
H9ec	1,60 (d, $^2J = 15,3$ Hz)	C9	18,31
H10ax	3,53	C10	55,87
H10ec	2,78 ( $^2J = 12,7$ Hz)	C11	53,13
H11ax	4,09 ( $^2J = 14,0$ Hz, $^3J = 13,9, 3,53$ Hz)	C12	49,78
H11ec	2,52	C13	48,11
H12ax	3,88		
H12ec	3,13		
H13ax	3,45		
H13ec	2,56		

<sup>[a]</sup> Asignación respaldada por los experimentos bidimensionales COSY, HSQC y HMBC a 298 K.

Al contrario de los complejos  $[\text{Ln}(\text{Me}_2\text{tedpa})]^+$ , los análogos  $[\text{Ln}(\text{cb-tedpa})]^+$  son perfectamente estables en disoluciones acuosas, bien por cuestiones de estabilidad termodinámica o de inercia cinética con respecto a su disociación. Así, el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de  $[\text{La}(\text{cb-tedpa})]^+$  (véanse la *figura V.23* y *tabla V.13*) muestra 17 señales que indican una simetría  $C_2$  del complejo en disolución. Esto se confirma por el RMN de  $^{13}\text{C}$ , que muestra 13 señales para los 26 átomos de carbono del ligando.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de  $[\text{La}(\text{cb-tedpa})]^+$  apuntan a una estructura particularmente rígida en disolución, en la que todos los protones unidos al mismo átomo de carbono son diastereotópicos. La asignación de los espectros se completó con el uso de los experimentos bidimensionales COSY, HSQC y HMBC. Los picos cruzados en el espectro HMBC relacionando H7-C5 y H7-C8 resultaron ser claves para la asignación de los espectros. Tal y como se comentó en la *sección IV.5.1*, los protones axiales proporcionan acoplamientos fuertes con los protones axiales a tres enlaces, mientras que los protones ecuatoriales dan acoplamientos a tres enlaces débiles.

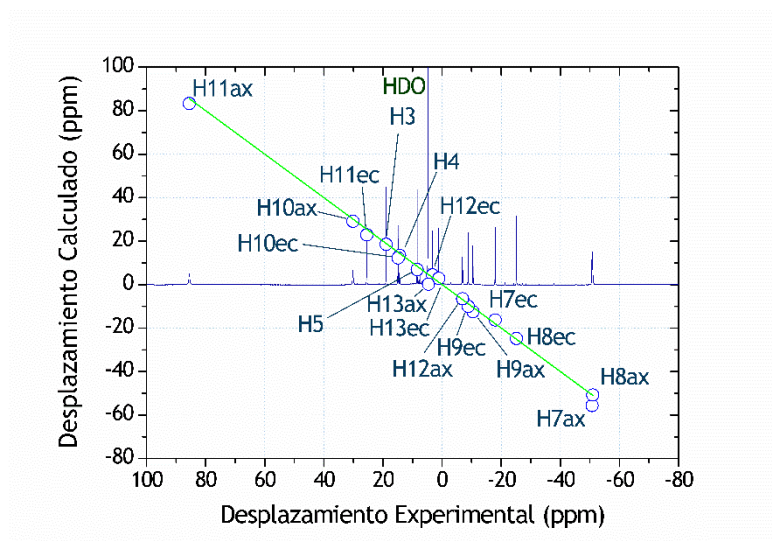
La estructura en disolución del complejo  $[\text{Yb}(\text{cb-tedpa})]^+$  se analizó de manera detallada siguiendo la metodología descrita en la *sección IV.5.1* para  $[\text{Yb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ . El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de  $[\text{Yb}(\text{cb-tedpa})]^+$  consta de 17 señales en la región +90 - -55 ppm, lo que de nuevo indica una simetría  $C_2$  del complejo en disolución (*figura V.24*). El espectro COSY permitió localizar acoplamientos entre los protones geminales del macrociclo, así como identificar los sistemas de espín proporcionados por H3-H5, H8-H10 y H11-H12. Esta información, combinada con el análisis de la anchura de los picos a media altura permitió la asignación completa del espectro (*tabla V.14*). El análisis de los desplazamientos paramagnéticos del complejo se llevó a cabo utilizando los desplazamientos del complejo  $[\text{La}(\text{cb-tedpa})]^+$  para estimar la contribución diamagnética. Para obtener un modelo estructural del complejo  $[\text{Yb}(\text{cb-tedpa})]^+$  en disolución se llevaron a cabo cálculos DFT en disolución acuosa [TPSSh/LCECP/6-31G(d)]. La estructura

optimizada, así como las distancias de enlace del entorno de coordinación del ion metálico se muestran en la **figura V.25**. La estructura obtenida mediante cálculos DFT es muy parecida a las estructuras cristalinas de los complejos de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  y  $\text{Gd}^{\text{III}}$ , en donde la entidad compleja presenta una simetría  $C_2$  prácticamente sin distorsión. En consonancia con el principio de Neumann,<sup>[327]</sup> asumimos que el eje z del sistema de ejes principal del tensor de susceptibilidad magnética coincide con el eje  $C_2$  de la molécula.

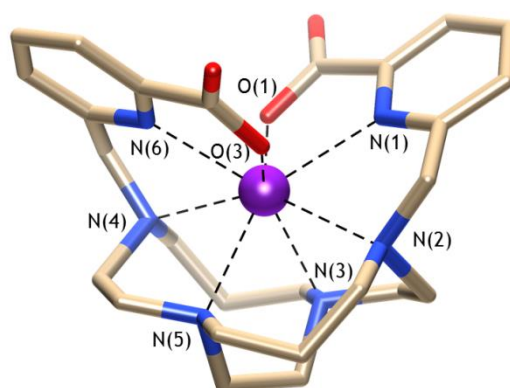
**Tabla V.14.** Desplazamientos de  $^1\text{H}$  RMN (ppm) para el complejo  $[\text{Yb}(\text{Medodpa})]^+$ .

$^1\text{H}$	$\delta_{\text{H}}^{\text{[a]}}$ experimental	$\delta_{\text{H}}^{\text{[b]}}$ calculado
H3	18,93	18,51
H4	14,38	13,40
H5	8,45	6,93
H7ax	-50,70	-55,64
H7eq	-17,94	-16,24
H8ax	-50,95	-50,78
H8eq	-25,13	-24,76
H9ax	-10,44	-12,47
H9eq	-8,82	-10,03
H10ax	30,17	29,16
H10eq	14,92	12,32
H11ax	85,57	83,30
H11eq	25,48	22,89
H12ax	-6,91	-6,47
H12eq	3,25	4,47
H13ax	4,63	0,24
H13eq	1,15	2,87

<sup>[a]</sup> Asignación basada en el experimento bidimensional COSY a 298 K. <sup>[b]</sup> Los valores calculados se obtuvieron utilizando la **ecuación IV.11** y la forma estructura del complejo optimizada en disolución acuosa al nivel TPSSh/LCECP/6-31G(d).



**Figura V.24.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de  $[\text{Yb}(\text{cb-tedpa})]^+$  registrado en  $\text{D}_2\text{O}$  a  $\text{pD} = 7,0$  y  $298\text{ K}$ . Sobre él se representan los desplazamientos experimentales frente a los calculados tal y como se describe en el texto. La línea sólida muestra el ajuste entre los valores experimentales y los calculados.

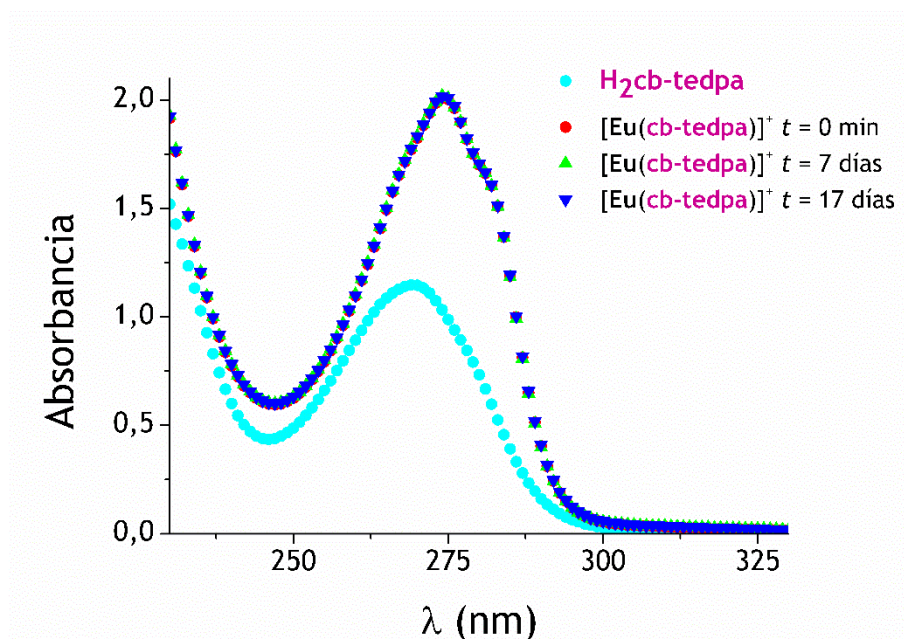


**Figura V.25.** Estructura del complejo  $[\text{Yb}(\text{cb-tedpa})]^+$  obtenida mediante cálculos DFT en disolución acuosa. Distancias de enlace:  $\text{Yb-O}(1) = \text{Yb-O}(3) = 2,260\text{ \AA}$ ;  $\text{Yb-N}(1) = \text{Yb-N}(6) = 2,471\text{ \AA}$ ;  $\text{Yb-N}(2) = \text{Yb-N}(4) = 2,629\text{ \AA}$ ;  $\text{Yb-N}(3) = \text{Yb-N}(5) = 2,564\text{ \AA}$ .

La estructura optimizada mediante cálculos DFT proporciona un acuerdo excelente entre los desplazamientos inducidos por  $\text{Yb}^{\text{III}}$  calculados y los experimentales (**figura V.24**, véase también la **tabla V.14**) con  $[\chi_{zz} - 1/3 (\chi_{xx} + \chi_{yy} + \chi_{zz})] = 90 \pm 30 \text{ ppm}\cdot\text{Å}^3$  y  $(\chi_{xx} - \chi_{yy}) = 3018 \pm 39 \text{ ppm}\cdot\text{Å}^3$ . La calidad del acuerdo se evaluó mediante el factor de acuerdo  $AF_j = [\sum_i (\delta^{\text{exp}} - \delta^{\text{cal}})^2 / (\delta^{\text{exp}})^2]^{1/2}$ , donde el sumatorio se aplica a todos los núcleos  $i$  incluidos en el ajuste y  $\delta^{\text{exp}}$  y  $\delta^{\text{cal}}$  son los desplazamientos experimentales y calculados, respectivamente. Los resultados del ajuste proporcionan un valor de  $AF_j = 0,071$ . Este valor es muy similar al obtenido para  $[\text{Yb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  e indica que el complejo  $[\text{Yb}(\text{cb-tedpa})]^+$  adopta una conformación  $\Lambda(\delta\delta\delta)$  [o  $\Delta(\lambda\lambda\lambda)$ ] en disolución acuosa. El tensor de susceptibilidad magnética definido por las componentes axial y rómbica indica que los desplazamientos paramagnéticos están dominados por la contribución no axial, al igual que ocurría para  $[\text{Yb}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ . Estos resultados contrastan con los obtenidos del análisis de los desplazamientos paramagnéticos de  $[\text{Yb}(\text{teta})]^-$ , que arrojaron valores de  $1/3 (\chi_{xx} + \chi_{yy} + \chi_{zz})$  y  $(\chi_{xx} - \chi_{yy})$  de  $3237 \pm 520$  y  $-2526 \pm 73 \text{ ppm}\cdot\text{Å}^3$ , respectivamente, con un índice de acuerdo  $AF_j = 0,089$ .<sup>[423]</sup>

La cinética de formación tan lenta para los derivados  $[\text{Ln}(\text{cb-tedpa})]^+$  ha impedido medir sus constantes de estabilidad termodinámica y sólo se ha realizado la evaluación de su inercia con respecto a la disociación. Para evaluar la inercia de los complejos  $[\text{Ln}(\text{cb-tedpa})]^+$  con respecto a su disociación en medio ácido, se preparó una disolución del complejo de  $\text{Eu}^{\text{III}}$  en ácido clorhídrico 2M, y se registraron los espectros de absorción UV-Vis a lo largo de un período de tiempo de 59 horas. Este experimento muestra que el espectro de absorción permanece inalterado, lo que indica que el complejo no disocia apreciablemente en estas condiciones (**figura V.26**). Como dato de referencia, el tiempo de vida

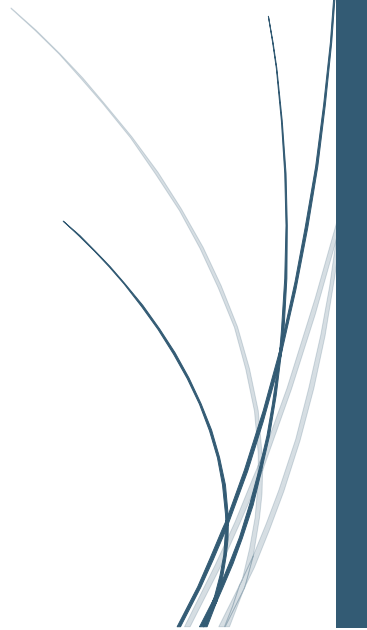
media del complejo  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$  en estas mismas condiciones es de aproximadamente 11,5 h. Por tanto, nuestros estudios preliminares sobre la inercia cinética de estos complejos sugieren que la disociación catalizada por ácidos no tiene lugar de manera apreciable incluso a concentraciones de ácido elevadas.



**Figura V.26.** Espectros de absorción del complejo  $[\text{Eu}(\text{cb-tedpa})]^+$  a tiempos  $t = 0 \text{ min}$ , 7 días y 17 días y del ligando  $\text{H}_2\text{cb-tedpa}$ , registrados en  $\text{HCl } 2 \text{ M}$ . La concentración del complejo es unos  $0,12 \text{ mM}$ .

# *CAPÍTULO VI*

## **Conclusiones**



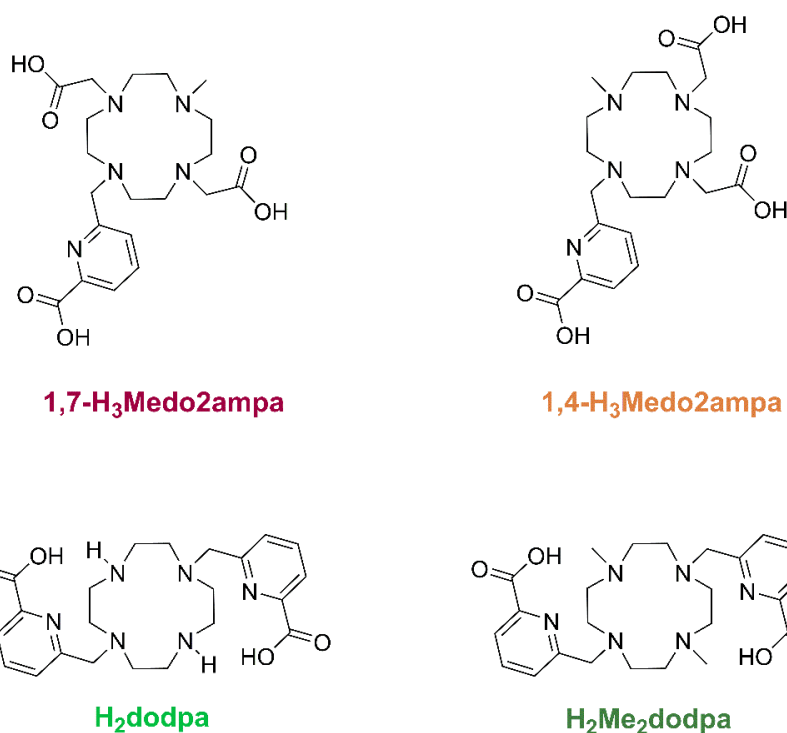




La presente **Tesis Doctoral** se ha centrado en la búsqueda de nuevos quelatos de **lantánidos** de elevada estabilidad, versátiles desde el punto de vista de su posible funcionalización y con potencial interés como contrastes en técnicas de **Imagen Molecular**, especialmente en la **Imagen por Resonancia Magnética (IRM)**.

Los receptores mostrados en la **figura VI.1 (1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa, 1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa, H<sub>2</sub>dodpa y H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa)** se han diseñado a partir del ligando **H<sub>4</sub>dota**, presente en el complejo **[Gd(dota)(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup>**, que es el principio activo del **Dotarem<sup>®</sup>**, el contraste para **IRM** más utilizado en clínica. Se han sustituido los grupos carboxilato presentes en **dota<sup>4-</sup>** por grupos piridincarboxilato. Estos últimos son unidades coordinantes bidentadas conocidas por formar enlaces fuertes con los iones **Ln<sup>III</sup>**, por lo que es de esperar que la inclusión de grupos piridincarboxilato en el esqueleto de **cyclen** proporcione ligandos con las siguientes características:

- a) Una alta estabilidad de los correspondientes complejos con los iones **lantánido(III)** en agua.
- b) Unidades octadentadas para la coordinación al ión metálico, lo que suele dejar una posición de coordinación disponible para la entrada de una molécula de agua en la esfera interna de coordinación del metal.
- c) Grupos **N-H** del **cyclen** libres y disponibles para su posterior funcionalización que, dependiendo del fragmento que se ancle, podría permitir la conjugación con unidades diana, macromoléculas o nanopartículas, es decir, el diseño de agentes específicos. En concreto, los ligandos **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa**, **1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa** y **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa** son sistemas funcionalizados con grupos metilo que pueden utilizarse como potenciales compuestos modelo.



**Figura VI.1.** Receptores macrocíclicos basados en la plataforma *cyclen*, objeto de estudio en la presente **Tesis Doctoral**.

Los receptores macrocíclicos **dodpa<sup>2-</sup>**, **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>**, **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>** forman complejos estables con los iones Ln<sup>III</sup>. Sin embargo, no fue posible obtener los complejos del análogo **1,4-Medo2ampa<sup>3-</sup>** debido a que no se consiguió optimizar convenientemente la síntesis de este ligando y se obtuvo en una cantidad muy pequeña. Con todo, se realizaron estudios estructurales de sus complejos sobre la base de cálculos DFT.

El estudio de los diferentes complejos sintetizados revela que pequeñas modificaciones estructurales en el esqueleto macrocíclico pueden conducir a cambios drásticos en las propiedades de los mismos. Para los derivados de **dodpa<sup>2-</sup>** y **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>**, se han realizado estudios estructurales

tanto en estado sólido, mediante difracción de rayos X de monocristal, como en disolución, mediante estudios de luminiscencia, espectroscopia de RMN y mediante cálculos DFT al nivel de cálculo TPSSh/6-31G(d), que permiten concluir que se produce un importante cambio estructural y conformacional en los complejos de **dodpa<sup>2-</sup>** a lo largo de la serie de los iones **Ln<sup>III</sup>**. Sin embargo, dicho cambio no se observa en el análogo metilado **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>**. Así, el ligando **dodpa<sup>2-</sup>** parece formar agregados trinucleares con los **lantánidos** más grandes (cuando menos **La<sup>III</sup>**), mientras que con los iones de la parte central de la serie forma complejos mononucleares nonacoordinados que incorporan una molécula de agua de esfera interna, al tiempo que con los iones más pequeños la coordinación disminuye a costa de perder el agua de esfera interna. Por el contrario, el ligando **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** parece formar, en todos los casos, o cuando menos desde el **Nd** hasta el final de la serie, complejos mononucleares octacoordinados, caracterizados por la ausencia de agua de coordinación. En cualquier caso, y referido a los iones centrales de la serie, los estudios de luminiscencia (**Eu<sup>III</sup>**, **Tb<sup>III</sup>**) y de relajatividad (**Gd<sup>III</sup>**) permiten confirmar, sin lugar a dudas, la presencia de agua en la primera esfera de coordinación para los complejos con ligando sin funcionalizar (**dodpa<sup>2-</sup>**) y su ausencia en los complejos con el ligando funcionalizado en las posiciones 4 y 10 (**Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>**). Nuestros estudios indican que esa molécula de agua de esfera interna en **[Gd(dodpa)(H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup>** está dotada de una velocidad de intercambio con el agua de la masa del disolvente relativamente rápida, lo que concuerda con un importante grado de compresión estérica entorno al ion metálico. Así, la funcionalización de los nitrógenos 4 y 10 del esqueleto de *cyclen* (incluso con grupos relativamente poco voluminosos como son los metilo) incrementa esta compresión estérica, hasta el punto de impedir la entrada de agua de coordinación, dando por lo tanto lugar a complejos con  $q = 0$  en este segundo caso.

Por su parte, de los datos de espectroscopia RMN se sigue que los complejos de **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>** parecen encontrarse implicados en procesos fluxionales en disolución, en los que se produce la interconversión entre diferentes estereoisómeros. En particular, los complejos con este ligando pueden existir en disolución como cuatro estereoisómeros que son, en realidad, dos parejas diastereoisoméricas de enantiómeros (se trata de los isómeros **APC** y **APC-G**, ver *figura IV.42*). Dichos estereoisómeros pueden interconvertirse mediante la inversión del anillo macrocíclico, cambiando su configuración de ( $\delta\delta\delta\delta$ ) a ( $\lambda\lambda\lambda\lambda$ ) o viceversa, o bien mediante la rotación de las cadenas colgantes, provocando así un cambio en su configuración (de  $\Delta$  a  $\Lambda$  o viceversa). De acuerdo con nuestros cálculos teóricos, para el ligando **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>** el isómero **APC** sufre una estabilización progresiva a lo largo de la serie de los lantánidos, tal y como aparece recogido en la bibliografía para los complejos [Ln(**dota**)]<sup>-</sup>. Esta estabilización se justifica por la mayor energía de enlace del ligando al ion lantánido(III) en la forma **APC**, que aumenta con respecto a la de la forma **APC-G** a lo largo de la serie como consecuencia del incremento de la densidad de carga positiva del ion metálico. De acuerdo con nuestros cálculos teóricos, para los complejos con el receptor **1,4-Medo2ampa<sup>3-</sup>**, la forma **APC-G** parece ser la más estable a lo largo de toda la serie.

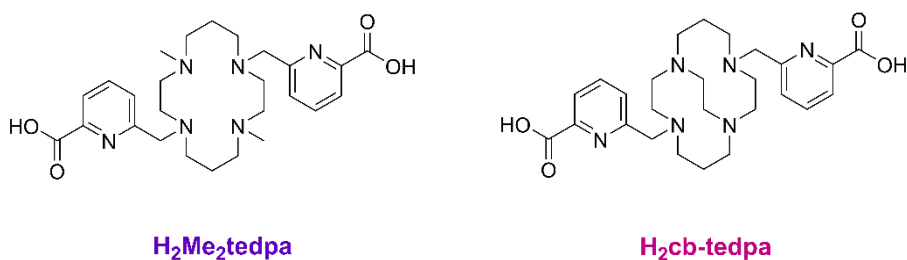
Nuestros estudios confirman la presencia de una molécula de agua coordinada al ion **Gd<sup>III</sup>** en el derivado de **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>**. Sin embargo, la relajatividad observada es muy baja y típica de un sistema en el que sólo hay contribución de esfera externa. La razón para que, en este caso, el agua coordinada no contribuya significativamente a la relajatividad se debe a que presenta un tiempo de residencia especialmente alto ( $\tau_m = 41,6 \mu\text{s}$  a 298 K). Este comportamiento se había observado con anterioridad en complejos catiónicos con derivados de *cyclen* que contienen cuatro cadenas colgantes de tipo acetamida ( $\tau_m = 3\text{-}100 \mu\text{s}$  a 298 K), y donde la interacción Ln-O<sub>agua</sub> es particularmente fuerte, pero hasta donde conocemos, el nuestro es el

primer caso observado en complejos neutros. En nuestro caso, la razón para un intercambio tan lento se debe a la conformación que adopta el ligando alrededor del ion metálico, que obliga a la molécula de agua a situarse ocupando una posición de coordinación en el plano cuadrangular superior del poliedro APC, mientras que en los sistemas derivados de [Ln(dota)]<sup>-</sup> la molécula coordinada se encuentra piramidando dicho plano. Este resultado muestra que en el diseño de agentes de contraste deben considerarse conjuntamente diferentes parámetros y propiedades ( $q$ ,  $\tau_R$ ,  $\tau_m$ , estabilidad cinética y termodinámica...), siendo la presencia de una molécula de agua coordinada una condición *sine qua non*, pero no suficiente, para obtener relajatividades elevadas.

También se han realizado estudios de estabilidad termodinámica e inercia cinética para los derivados de **dodpa<sup>2-</sup>**, **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** y **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>**. Estos complejos presentan cinéticas de formación extremadamente lentas en disolución acuosa, por lo que se optó por alcanzar el equilibrio termodinámico provocando la disociación del complejo (previamente formado) a través de la adición de ácido. Las constantes de estabilidad obtenidas para [Gd(**dodpa**)]<sup>+</sup> y [Gd(**Me<sub>2</sub>dodpa**)]<sup>+</sup> son similares, lo que indica que la funcionalización del macrociclo en las posiciones 4 y 10 con grupos metilo no afecta significativamente a la estabilidad de los complejos de Gd<sup>III</sup>. Sin embargo, la constante de estabilidad de [Gd(**1,7-Medo2ampa**)] es ligeramente inferior a las de [Gd(**dodpa**)]<sup>+</sup> y [Gd(**Me<sub>2</sub>dodpa**)]<sup>+</sup> (0,7 y 1,3 unidades logarítmicas, respectivamente), siete órdenes de magnitud inferior a la publicada para [Gd(**do3ampa**)]<sup>-</sup> y tres órdenes de magnitud inferior a la del complejo [Gd(**1,7-do2a**)]<sup>+</sup>. Estos resultados sugieren que la introducción de una unidad picolinato relativamente voluminosa en la estructura del ligando **1,7-do2a<sup>2-</sup>** genera un grado importante de congestión estérica en los correspondientes complejos de Gd<sup>III</sup>. Tomando como referencia la estabilidad del complejo [Gd(dota)(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup>, se puede concluir que los complejos [Gd(**dodpa**)]<sup>+</sup>,

$[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{Gd}(1,7\text{-Medo2ampa})]$  presentan estabilidades termodinámicas más bien bajas, claramente inferiores a la del complejo con el ligando de cadena abierta  $\text{dtpa}^{5-}$  ( $\log K_{\text{GdL}} = 22,46$ ), y comparables a las estabilidades de los complejos con las correspondientes *bis*-amidas, como por ejemplo  $\text{dtpa-bma}^{3-}$  ( $\log K_{\text{GdL}} = 16,85$ ).<sup>[368]</sup>

Para que un complejo de  $\text{Gd}^{\text{III}}$  pueda aplicarse *in vivo*, más importante que la estabilidad termodinámica es su inercia cinética. Los estudios de relajatividad y las medidas de UV-Vis de las reacciones de disociación catalizada por ácidos y por la adición de iones endógenos indican que  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$  son más inertes cinéticamente que  $[\text{Gd}(1,7\text{-Medo2ampa})]$ . Se observa, además, que la introducción de los grupos  $-\text{CH}_3$  en las posiciones 4 y 10 del esqueleto macrocíclico provoca una disminución significativa de las constantes de velocidad características de la reacción de disociación catalizada por ácidos. El tiempo de vida media ( $t_{1/2}$ ) de los complejos en disoluciones acuosas cuya concentración de protones es de 0,1 M, indica que esta serie de complejos presenta una inercia cinética que sigue el orden:  $1,7\text{-Medo2ampa} < \text{do3a}^{3-} < \text{dodpa}^{2-} < \text{do3ampa}^{4-} < \text{Me}_2\text{dodpa}^{2-} < \text{dota}^{4-}$ . A pesar de la estabilidad termodinámica relativamente baja de los complejos  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$  y  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ , su estabilidad cinética es comparable a la de sistemas que tienen uso en aplicaciones biológicas y médicas.



**Figura VI.2.** Receptores macrocíclicos basados en la plataforma *cyclam*, objeto de estudio en la presente Tesis Doctoral.

Por otra parte, y a fin de estudiar la influencia del tamaño de la cavidad macrocíclica en la estabilidad de este tipo de sistemas, se diseñaron y estudiaron sistemas derivados de *cyclam*, macrociclo que *per se* y en la práctica totalidad de sus derivados, no forma complejos estables con los iones Ln<sup>III</sup>. Se diseñaron y analizaron dos ligandos: uno de mayor flexibilidad, H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>tedpa, y otro del tipo *cross-bridged*, H<sub>2</sub>cb-*tedpa*, que introduce una elevada rigidez en los correspondientes complejos.

Nuestros estudios indican que los complejos de los iones Ln<sup>III</sup> de Me<sub>2</sub>tedpa<sup>2-</sup> no son estables termodinámicamente en disolución acuosa y en estado sólido cristalizan formando complejos exocíclicos del tipo [Ln(H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>tedpa)<sub>2</sub>]<sup>3+</sup> (excepto para el ion más pequeño de la serie, Lu<sup>III</sup>, que cristalizó en forma del complejo endocíclico). Por el contrario, el ligando cb-*tedpa*<sup>2-</sup>, con un puente etilo en la unidad *cyclam*, forma complejos extraordinariamente estables (al menos cinéticamente) con estos cationes. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C indican que estos complejos presentan una estructura particularmente rígida en disolución, en la que todos los protones unidos al mismo átomo de carbono son diastereotópicos. Los estudios de luminiscencia del complejo de Eu<sup>III</sup> indican que no existen moléculas de agua directamente coordinadas al ion Ln<sup>III</sup> en disolución, lo que está de acuerdo con las estructuras cristalinas de los complejos [Ln(cb-*tedpa*)]<sup>+</sup> (Ln = Eu o Gd) en estado sólido. Con todo, nuestros estudios confirman que estos complejos muestran una inercia a la disociación excepcionalmente alta, de hecho, mucho mayor que la del [Gd(*dota*)(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup>. Se plantea como un reto de futuro la modificación estructural del sistema cb-*tedpa*<sup>2-</sup> orientada a mantener la extraordinaria estabilidad de su complejo de Gd<sup>III</sup> y a permitir la entrada de agua en la primera esfera de coordinación del metal.

Finalmente, ha de indicarse que todos los estudios realizados en la presente Tesis Doctoral combinan técnicas experimentales para la determinación de propiedades fisicoquímicas con métodos teóricos, como son los cálculos mecanocuánticos para la obtención de información acerca

de la estructura en disolución de las moléculas. En este sentido, este trabajo es un ejemplo de cómo la combinación de la experimentación y de los métodos puramente teóricos puede conducir a la obtención de una información más detallada y a una comprensión más profunda de las leyes que rigen las propiedades fisicoquímicas observadas.



Cette **Thèse de Doctorat** porte sur la recherche de nouveaux chélates de lanthanides à haute stabilité et de fonctionnalisation aisée, ayant un intérêt potentiel comme *sondes* pour les techniques d'**Imagerie Moléculaire**, en particulier en **Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)**. Le ligand **dota<sup>4-</sup>**, présent dans le **[Gd(dota)(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup>**, principe actif du Dotarem<sup>®</sup>, l'agent contraste pour IRM le plus largement utilisé dans le milieu clinique a été le composé de départ de ces recherches.

Le design des récepteurs présentés dans la **figure VI.1 (1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa, 1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa, H<sub>2</sub>dodpa y H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa)** a été conçu à partir du ligand **H<sub>4</sub>dota**, en substituant ses groupes carboxylate par des groupes pyridinecarboxylate. Ces derniers sont des unités de coordination bidentées, connues pour former des liaisons fortes avec les ions Ln<sup>III</sup>. L'idée recherchée était que l'inclusion des groupes pyridinecarboxylate dans le squelette de type *cyclen* fournisse des ligands aux caractéristiques suivantes:

- a) Une stabilité élevée des complexes d'ions **lanthanide(III)** correspondants en milieu aqueux.
- b) Des unités octadentées pour la coordination de l'ion métallique, ce qui, habituellement, laisse une position de coordination disponible pour l'entrée d'une molécule d'eau dans la sphère de coordination interne du métal.
- c) Des groupes N-H du *cyclen* libres et disponibles pour une fonctionnalisation supplémentaire qui, dépendant du groupe greffé, pourrait permettre, par la conjugaison à des unités cible, des macromolécules ou des nanoparticules, de mener au design d'agents spécifiques. Plus précisément, les ligands **1,7-H<sub>3</sub>Medo2ampa**, **1,4-H<sub>3</sub>Medo2ampa** et **H<sub>2</sub>Me<sub>2</sub>dodpa** sont des systèmes fonctionnalisés avec des groupes méthyle et peuvent être utilisés comme composés modèles potentiels.

Les récepteurs macrocycliques **dodpa<sup>2-</sup>**, **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>**, **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>** forment des complexes stables avec les ions Ln<sup>III</sup>. Cependant, il n'a pas été possible d'obtenir les complexes avec l'analogue **1,4-Medo2ampa<sup>3-</sup>**, car l'optimisation de la synthèse de ce ligand s'est avérée compliquée et le composé n'a été obtenu qu'en de trop faible quantité pour envisager son étude de coordination complète. Néanmoins, les études structurales de ses complexes ont été réalisées sur la base de calculs DFT.

L'étude de la structure des complexes correspondants aux ligands précités révèle que des légères modifications structurales dans le squelette macrocyclique peuvent conduire à des changements de propriétés remarquables. Les caractérisations des dérivés **dodpa<sup>2-</sup>** et **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>**, à l'état solide par diffraction des rayons X de monocristal et en solution par luminescence, spectroscopie RMN et DFT au niveau du calcul TPSSh/6-31G (d) ont été effectuées. Elles permettent de conclure qu'il se produit d'importants changements structuraux et conformationnels dans les complexes du **dodpa<sup>2-</sup>** tout au long de la série des ions Ln<sup>III</sup>, alors que ce phénomène ne s'observe pas avec l'analogue méthylé **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>**. Ainsi, le ligand **dodpa<sup>2-</sup>** semble former des agrégats trinuécléaires avec les lanthanides de plus grandes tailles (au moins avec le La<sup>III</sup>), alors que les ions de la partie centrale de la série forment des complexes mononucléaires nonacoordonnés, qui incorporent une molécule d'eau dans la sphère interne, tandis que pour les ions les plus petits, la coordination diminue au détriment de la perte de l'eau de la sphère interne. En revanche, le ligand **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** semble former, dans tous les cas (ou du moins à partir du Nd jusqu'à la fin de la série) des complexes mononucléaires octacoordonnés, caractérisés par l'absence de molécules d'eau dans la sphère de coordination. Sur la base des ions centraux de la série, les études de luminescence (**Eu<sup>III</sup>**, **Tb<sup>III</sup>**) et la relaxivité (**Gd<sup>III</sup>**) permettent confirmer incontestablement la présence d'eau dans la première sphère de coordination des complexes avec le ligand non

fonctionnalisé (**dodpa**<sup>2-</sup>) et son absence dans les complexes avec le ligand fonctionnalisé au niveau des positions 4 et 10 (**Me<sub>2</sub>dodpa**<sup>2-</sup>). Nos études indiquent que la molécule d'eau de la sphère interne du complexe [**Gd(dodpa)**(H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup> possède un taux d'échange relativement rapide avec l'eau de la masse de solvant. Ceci est en accord avec un degré élevé de compression stérique autour de l'ion métallique, qui peut justifier que la fonctionnalisation des atomes d'azote 4 et 10 du squelette du *cyclen* (même avec des groupes relativement peu volumineux, tels que les groupes méthyle) augmente la compression stérique, au point d'empêcher l'entrée d'une molécule d'eau dans la sphère interne de coordination du métal, c'est-à-dire, l'obtention de complexes avec  $q = 0$  dans le cas du **Me<sub>2</sub>dodpa**<sup>2-</sup>.

D'autre part, les données de spectroscopie RMN des complexes du **1,7-Medo2ampa**<sup>3-</sup> semblent indiquer l'existence de processus fluxionnels en solution, à savoir, l'interconversion entre les différents stéréo-isomères. Plus particulièrement, les complexes formés avec ce ligand peuvent exister en solution sous forme de quatre stéréo-isomères: deux paires diastéréo-isomériques d'énantiomères (isomères **APC**, antiprisme carré, et **APC-T**, antiprisme carré tordu, voir *figure IV.36*). Ces isomères peuvent s'interconvertir réciproquement entre eux par inversion de l'anneau macrocyclique, en changeant sa configuration ( $\delta\delta\delta\delta$ ) à ( $\lambda\lambda\lambda\lambda$ ) ou *vice versa*, ou par la rotation des chaînes pendantes, provoquant un changement de configuration ( $\Delta$  à  $\Lambda$  ou *vice versa*). Selon nos calculs théoriques pour le ligand **1,7-Medo2ampa**<sup>3-</sup> l'isomère **APC** subit une stabilisation progressive le long de la série des **lanthanides**, comme le démontre la littérature pour les complexes [**Ln(dota)**]<sup>-</sup>. Cette stabilisation est justifiée par la plus grande énergie de liaison du ligand à l'ion **lanthanide(III)** dans la forme **APC**, qui augmente par rapport à la forme **APC-T** le long de la série comme conséquence de l'augmentation de la densité de charge positive de l'ion métallique. Pour les complexes avec le récepteur **1,4-Medo2ampa**<sup>3-</sup>, la

forme APC-T semble être la plus stable tout au long de l'ensemble de la série.

Nos études confirment la présence d'une molécule d'eau coordonnée à l'ion Gd<sup>III</sup> dans le dérivé **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>**. Cependant, la relaxivité observée est très faible et typique d'un système dans lequel seule la contribution de sphère externe n'est présente. La raison pour laquelle, dans ce cas, l'eau coordonnée ne contribue pas à la relaxation est due à un temps de séjour de la molécule d'eau particulièrement élevé ( $\tau_m = 41,6 \mu\text{s}$  à 298 K). Ce comportement a déjà été observé pour les complexes cationiques avec des dérivés du *cyclen* qui contiennent quatre chaînes pendantes acétamide ( $\tau_m = 3\text{-}100 \mu\text{s}$  à 298 K), où l'interaction Ln-O<sub>eau</sub> est particulièrement forte. Cependant, à notre connaissance, notre système est le premier cas observé avec des complexes neutres. Dans notre cas, la raison d'un échange si lent provient de la conformation adoptée par le ligand autour de l'ion métallique, qui force la molécule d'eau à occuper une position de coordination dans le plan carré supérieur du polyèdre APC, tandis que pour les systèmes dérivés de [Ln(dota)]<sup>-</sup>, la molécule coordonnée est hors ce plan, conduisant à une géométrie pyramidale. Ce résultat montre que pour le design d'agents de contraste, plusieurs paramètres et propriétés doivent être considérés en même temps:  $q$ ,  $\tau_R$ ,  $\tau_m$ , la stabilité cinétique et thermodynamique...; et même si la présence d'une molécule d'eau coordonnée est la condition *sine qua non* à l'obtention du phénomène, son existence n'est pas suffisante pour obtenir des valeurs de relaxivités élevées.

Des études de stabilité thermodynamique et d'inertie cinétique ont été menées sur les dérivés de **dodpa<sup>2-</sup>**, **Me<sub>2</sub>dodpa<sup>2-</sup>** et **1,7-Medo2ampa<sup>3-</sup>**. Ces complexes présentant des cinétiques de formation extrêmement lentes en solution aqueuse, notre stratégie a été d'atteindre l'équilibre thermodynamique par étude de la dissociation du complexe préformé par addition d'acide. Les constantes de stabilité obtenues pour les complexes [Gd(dodpa)]<sup>+</sup> et [Gd(Me<sub>2</sub>dodpa)]<sup>+</sup> sont similaires, ce qui indique que la

fonctionnalisation du macrocycle en positions 4 et 10 avec des groupes méthyle n'affecte pas significativement la stabilité des complexes de  $Gd^{III}$ . Cependant, la constante de stabilité du  $[Gd(1,7-Medo2ampa)]$  est légèrement inférieure à celles du  $[Gd(dodpa)]^+$  et du  $[Gd(Me_2dodpa)]^+$  (0,7 à 1,3 unités logarithmiques, respectivement), et de sept ordres de magnitude inférieur à celle publiée pour le complexe  $[Gd(do3ampa)]^-$  et de trois ordres de magnitude inférieur à celle du complexe  $[Gd(1,7-do2a)]^+$ . Ces résultats suggèrent que l'introduction d'une unité picolinate relativement volumineuse dans la structure du ligand  $1,7-do2a^{2-}$  génère un important degré d'encombrement stérique dans les complexes de  $Gd^{III}$  correspondants. En prenant comme référence la stabilité du complexe  $[Gd(dota)(H_2O)]^-$ , nous pouvons conclure que les complexes  $[Gd(dodpa)]^+$ ,  $[Gd(Me_2dodpa)]^+$  et  $[Gd(1,7-Medo2ampa)]$  présentent des stabilités thermodynamiques relativement faibles, nettement inférieures à celle du complexe avec le ligand à chaîne ouverte  $dtpa^{5-}$  ( $\log K_{GdL} = 22,46$ ), et comparables à celle des complexes *bis*-amides correspondants, comme par exemple le  $dtpa-bma^{3-}$  ( $\log K_{GdL} = 16,85$ ).

Pour être utilisé *in vivo*, l'inertie cinétique d'un complexe de  $Gd^{III}$  doit être plus importante que sa stabilité thermodynamique. Les études de relaxivité et les mesures UV-Vis des réactions de dissociation catalysées par un milieu acide, ainsi que l'addition d'ions endogènes indiquent que les complexes  $[Gd(dodpa)]^+$  et  $[Gd(Me_2dodpa)]^+$  sont cinétiquement plus inertes que le complexe  $[Gd(1,7-Medo2ampa)]$ . Il est à noter, en outre, que l'introduction de groupes  $-CH_3$  en positions 4 et 10 du squelette macrocyclique provoque une diminution significative des constantes de vitesse caractéristiques de la réaction de dissociation catalysée par un milieu acide. Les temps de demi-vie ( $t_{1/2}$ ) des complexes en solution aqueuse avec une concentration en protons de 0,1 M, indiquent que cette série de complexes présente la suite croissante d'inertie cinétique:  $1,7-Medo2ampa < do3a^{3-} < dodpa^{2-} < do3ampa^{4-} < Me_2dodpa^{2-} < dota^{4-}$ . Malgré la stabilité

thermodynamique relativement faible des complexes  $[\text{Gd}(\text{dodpa})]^+$  et  $[\text{Gd}(\text{Me}_2\text{dodpa})]^+$ , leur stabilité cinétique est comparable à celle des systèmes qui sont utilisés dans des applications biologiques et médicales.

Afin d'étudier l'influence de la taille de la cavité macrocyclique dans la stabilité de ce genre de systèmes, nous avons d'autre part, conçu et étudié deux systèmes dérivés d'une plateforme *cyclam*, azamacrocycle qui, par lui-même, ne forme pas de complexes stables avec les ions  $\text{Ln}^{\text{III}}$ . Nous avons travaillé avec deux systèmes dérivés du *cyclam*: le premier possédant une grande flexibilité, le  $\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa}$ , et le second, une structure de type *cross-bridged*,  $\text{H}_2\text{cb-tedpa}$ , qui possède en pont éthylène joignant deux atomes d'azote opposés, qui induit une plus forte rigidité dans les complexes correspondants.

Nos études révèlent que les complexes des ions  $\text{Ln}^{\text{III}}$  avec le ligand  $\text{Me}_2\text{tedpa}^{2-}$  ne sont pas stables thermodynamiquement en solution aqueuse et qu'à l'état solide, ils cristallisent en formant des complexes exocycliques de type  $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{Me}_2\text{tedpa})_2]^{3+}$  (à l'exception de l'ion  $\text{Lu}^{\text{III}}$ , le plus petit de la série, qui cristallise sous la forme d'un complexe endocyclique). En revanche, le ligand  $\text{cb-tedpa}^{2-}$ , forme des complexes particulièrement stables (du moins, cinétiquement) avec ces cations. Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  révèlent que ces complexes présentent une structure particulièrement rigide en solution, dans laquelle tous les protons liés au même atome de carbone sont diastéréotopiques. Les études de luminescence du complexe d' $\text{Eu}^{\text{III}}$  indiquent qu'il n'existe pas de molécules d'eau directement coordonnées à l'ion  $\text{Ln}^{\text{III}}$  en solution aqueuse, ce qui correspond aux résultats rapportés pour les structures cristallines des complexes  $[\text{Ln}(\text{cb-tedpa})]^+$  ( $\text{Ln} = \text{Eu}$  et  $\text{Gd}$ ). Nos études confirment que ces complexes présentent une inertie à la dissociation exceptionnellement élevée, bien plus importante que celle du  $[\text{Gd}(\text{dota})(\text{H}_2\text{O})]^-$ . La modification structurelle du système  $\text{cb-tedpa}^{2-}$  apparaît donc clairement comme un défi d'avenir, puisqu'il faudra chercher à maintenir l'extraordinaire stabilité du complexe de  $\text{Gd}^{\text{III}}$

tout en permettant l'entrée d'une molécule d'eau dans la première sphère de coordination du cation.

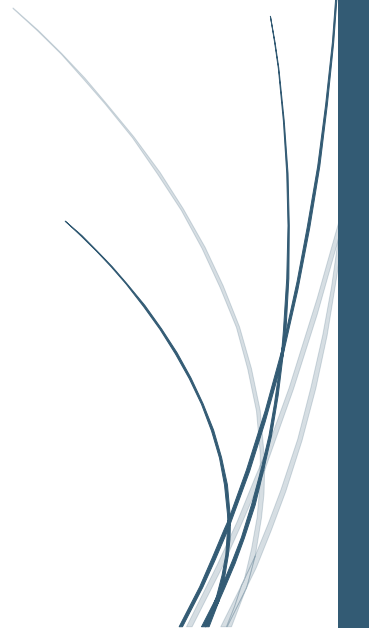
Il est à noter, enfin, que toutes les études de cette **Thèse** combinent des **techniques expérimentales** pour déterminer les propriétés physico-chimiques avec des **méthodes théoriques**, comme les calculs de mécanique quantiques pour obtenir des informations sur la structure des molécules en solution. À cet égard, le présent travail représente un exemple de comment la combinaison de méthodes expérimentales et purement théoriques peut conduire à l'obtention de plus amples informations et à une meilleure compréhension des lois qui régissent les propriétés physico-chimiques observés.





# *CAPÍTULO VII*

## **Bibliografía**





- (1) Weissleder, R.; Mahmood, U. Molecular Imaging. *Radiology* **2001**, *219*, 316-333.
- (2) Rahmim, A.; Zaidi, H. PET versus SPECT: Strengths, Limitations and Challenges. *Nucl. Med. Commun.* **2008**, *29*, 193-207.
- (3) Meikle, S. R.; Beekman, F. J.; Rose, S. E. Complementary Molecular Imaging Technologies: High Resolution SPECT, PET and MRI. *Drug Discov. Today Technol.* **2006**, *3*, 187-194.
- (4) Weissleder, R.; Pittet, M. J. Imaging in the Era of Molecular Oncology. *Nature* **2008**, *452*, 580-589.
- (5) Jagannathan, N. R. Molecular Imaging in Biomedical Research. *Curr. Sci.* **2007**, *92*, 1061-1070.
- (6) Martí-Bonmatí, L.; Pallardó, Y. *Medios de Contraste En Radiología*; Ed. Médica Panamericana: Madrid, 2008.
- (7) Djanashvili, K.; Peters, J. A. Proceedings of International Seminar on Chemistry. In; 2008.
- (8) Major, J. L.; Meade, T. J. Bioresponsive, Cell-Penetrating, and Multimeric MR Contrast Agents. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 893-903.
- (9) Montgomery, C. P.; Murray, B. S.; New, E. J.; Pal, R.; Parker, D. Cell-Penetrating Metal Complex Optical Probes: Lanthanide Luminescence. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 925-937.
- (10) Thibon, A.; Pierre, V. Principles of Responsive Lanthanide-Based Luminescent Probes for Cellular Imaging. *Anal. Bioanal. Chem.* **2009**, *394*, 107-120.
- (11) Laurent, S.; Elst, L. Vander; Muller, R. N. Lanthanide Complexes for Magnetic Resonance and Optical Molecular Imaging. *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2009**, *53*, 586-603.
- (12) Weissleder, R.; Ntziachristos, V. Shedding Light onto Live Molecular Targets. *Nat. Med.* **2003**, *9*, 123-128.
- (13) Dzik-Jurasz, A. S. K. Molecular Imaging in Vivo: An Introduction. *Br. J. Radiol.* **2003**, *76*, S98-S109.
- (14) Urano, Y.; Kamiya, M.; Kanda, K.; Ueno, T.; Hirose, K.; Nagano, T. Evolution of Fluorescein as a Platform for Finely Tunable Fluorescence Probes. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4888-4894.
- (15) Ueno, T.; Urano, Y.; Setsukinai, K.; Takakusa, H.; Kojima, H.; Kikuchi, K.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Nagano, T. Rational Principles for Modulating Fluorescence Properties of Fluorescein. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14079-14085.

- (16) Yogo, T.; Urano, Y.; Ishitsuka, Y.; Maniwa, F.; Nagano, T. Highly Efficient and Photostable Photosensitizer Based on BODIPY Chromophore. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12162-12163.
- (17) Lee, B. Il; Min, J.-J. Molecular Imaging Using Bioluminescence. *Open Nucl. Med. J.* **2010**, *2*, 157-165.
- (18) Kim, S. B.; Ozawa, T. Creating Bioluminescent Indicators to Visualise Biological Events in Living Cells and Animals. *Supramol. Chem.* **2010**, *22*, 440-449.
- (19) Cohen, A. S.; Dubikovskaya, E. A.; Rush, J. S.; Bertozzi, C. R. Real-Time Bioluminescence Imaging of Glycans on Live Cells. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8563-8565.
- (20) Ntziachristos, V.; Bremer, C.; Weissleder, R. Fluorescence Imaging with Near-Infrared Light: New Technological Advances That Enable in Vivo Molecular Imaging. *Eur. Radiol.* **2003**, *13*, 195-208.
- (21) Tanaka, E.; Choi, H. S.; Fujii, H.; Bawendi, M. G.; Frangioni, J. V. Image-Guided Oncologic Surgery Using Invisible Light: Completed Pre-Clinical Development for Sentinel Lymph Node Mapping. *Ann. Surg. Oncol.* **2006**, *13*, 1671-1681.
- (22) Nesterova, I. V.; Erdem, S. S.; Pakhomov, S.; Hammer, R. P.; Soper, S. A. Phthalocyanine Dimerization-Based Molecular Beacons Using Near-IR Fluorescence. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2432-2433.
- (23) Wiedenmann, J.; Oswald, F.; Nienhaus, G. U. Fluorescent Proteins for Live Cell Imaging: Opportunities, Limitations, and Challenges. *IUBMB Life* **2009**, *61*, 1029-1042.
- (24) Hayashi, K.; Jiang, P.; Yamauchi, K.; Yamamoto, N.; Tsuchiya, H.; Tomita, K.; Moossa, A. R.; Bouvet, M.; Hoffman, R. M. Real-Time Imaging of Tumor-Cell Shedding and Trafficking in Lymphatic Channels. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 8223-8228.
- (25) Hoffman, R. M. The Multiple Uses of Fluorescent Proteins to Visualize Cancer in Vivo. *Nat. Rev. Cancer* **2005**, *5*, 796-806.
- (26) Yang, M.; Baranov, E.; Jiang, P.; Sun, F.-X.; Li, X.-M.; Li, L.; Hasegawa, S.; Bouvet, M.; Al-Tuwaijri, M.; Chishima, T.; Shimada, H.; Moossa, A. R.; Penman, S.; Hoffman, R. M. Whole-Body Optical Imaging of Green Fluorescent Protein-Expressing Tumors and Metastases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97*, 1206-1211.
- (27) Dickinson, B. C.; Huynh, C.; Chang, C. J. A Palette of Fluorescent Probes with Varying Emission Colors for Imaging Hydrogen Peroxide Signaling in Living Cells. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5906-5915.

- 
- (28) Xiao, Q.; Huang, S.; Ge, Y.; He, Z.; Liu, Y.; Liang, J. A Novel Fluorescent Silver Ion Biosensor Based on Nucleic Acid Molecular "Light Switch." *J. Fluoresc.* **2010**, *20*, 541-549.
- (29) Yan, Y.; Marriott, M. E.; Petchprayoon, C.; Marriott, G. Optical Switch Probes and Optical Lock-in Detection (OLID) Imaging Microscopy: High-Contrast Fluorescence Imaging within Living Systems. *Biochem J.* **2011**, *433*, 411-422.
- (30) Kobayashi, H.; Nishikawa, M.; Sakamoto, C.; Nishio, T.; Kanazawa, H.; Okano, T. Dual Temperature- and pH-Responsive Fluorescence Molecular Probe for Cellular Imaging Utilizing a PNIPAAm-Fluorescein Copolymer. *Anal. Sci.* **2009**, *25*, 1043-1047.
- (31) Yee, D. J.; Balsanek, V.; Sames, D. New Tools for Molecular Imaging of Redox Metabolism: Development of a Fluorogenic Probe for 3 $\alpha$ -Hydroxysteroid Dehydrogenases. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2282-2283.
- (32) Kosaka, N.; Mitsunaga, M.; Bhattacharyya, S.; Miller, S. C.; Choyke, P. L.; Kobayashi, H. Self-Illuminating in Vivo Lymphatic Imaging Using a Bioluminescence Resonance Energy Transfer Quantum Dot Nano-Particle. *Contrast Media Mol. Imaging* **2011**, *6*, 55-59.
- (33) Xavier, P. L.; Chaudhari, K.; Verma, P. K.; Pal, S. K.; Pradeep, T. Luminescent Quantum Clusters of Gold in Transferrin Family Protein, Lactoferrin Exhibiting FRET. *Nanoscale* **2010**, *2*, 2769-2776.
- (34) Teasley Hamorsky, K.; Ensor, C. M.; Wei, Y.; Daunert, S. A Bioluminescent Molecular Switch for Glucose. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 3718-3721.
- (35) Scott, D.; Hamorsky, K. T.; Ensor, C. M.; Anderson, K. W.; Daunert, S. Cyclic AMP Receptor Protein-Aequorin Molecular Switch for Cyclic AMP. *Bioconj. Chem.* **2011**, *22*, 475-481.
- (36) Muller, G. Luminescent Chiral Lanthanide(III) Complexes as Potential Molecular Probes. *Dalt. Trans.* **2009**, 9692-9707.
- (37) Bünzli, J.-C. G. Lanthanide Luminescence for Biomedical Analyses and Imaging. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2729-2755.
- (38) Eliseeva, S. V.; Ryazanov, M.; Gumy, F.; Troyanov, S. I.; Lepnev, L. S.; Bünzli, J.-C. G.; Kuzmina, N. P. Dimeric Complexes of Lanthanide(III) Hexafluoroacetylacetonates with 4-Cyanopyridine N-Oxide: Synthesis, Crystal Structure, Magnetic and Photoluminescent Properties. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *2006*, 4809-4820.
- (39) Carnall, W. T. The Absorption and Fluorescence Spectra of Rare Earth Ions in Solution. In *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths vol. 3*; Gschneidner, K. A.; Bünzli, J.-C. G.; Pecharsky, V. K., Eds.; North Holland Publ. Co.: Amsterdam, 1979; pp. 171-208.

- (40) Carnall, W. T.; Fields, P. R.; Rajnak, K. Electronic Energy Levels of the Trivalent Lanthanide Aquo Ions. IV.  $\text{Eu}^{3+}$ . *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 4450-4455.
- (41) Carnall, W. T.; Fields, P. R.; Rajnak, K. Electronic Energy Levels in the Trivalent Lanthanide Aquo Ions. I.  $\text{Pr}^{3+}$ ,  $\text{Nd}^{3+}$ ,  $\text{Pm}^{3+}$ ,  $\text{Sm}^{3+}$ ,  $\text{Dy}^{3+}$ ,  $\text{Ho}^{3+}$ ,  $\text{Er}^{3+}$ , and  $\text{Tm}^{3+}$ . *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 4424-4442.
- (42) Carnall, W. T.; Fields, P. R.; Rajnak, K. Electronic Energy Levels of the Trivalent Lanthanide Aquo Ions. II.  $\text{Gd}^{3+}$ . *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 4443-4446.
- (43) Carnall, W. T.; Fields, P. R.; Rajnak, K. Electronic Energy Levels of the Trivalent Lanthanide Aquo Ions. III.  $\text{Tb}^{3+}$ . *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 4447-4449.
- (44) Bünzli, J.-C. G.; Piguet, C. Taking Advantage of Luminescent Lanthanide Ions. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 1048-1077.
- (45) Bünzli, J.-C. G.; Eliseeva, S. V. Basics of Lanthanide Photophysics. In *Lanthanide Luminescence: Photophysical, Analytical and Biological Aspects*; Hänninen, P.; Härmä, H., Eds.; Springer Verlag: Verlag Berlin Heidelberg, 2011; pp. 1-46.
- (46) Werts, M. H. Making Sense of Lanthanide Luminescence. *Sci Prog.* **2005**, *88*, 101-131.
- (47) Bünzli, J.-C. G. Benefiting from the Unique Properties of Lanthanide Ions. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 53-61.
- (48) Sabbatini, N.; Perathoner, S.; Balzani, V.; Alpha, B. Antenna Effect in  $\text{Eu}^{3+}$  and  $\text{Tb}^{3+}$  Cryptates. In *Supramolecular Photochemistry*; Balzani, V., Ed.; Springer, 1987; pp. 187-206.
- (49) Spangler, C.; Schäferling, M. Luminescent Chemical and Physical Sensors Based on Lanthanide Complexes. In *Lanthanide Luminescence: Photophysical, Analytical and Biological Aspects*; Hänninen, P.; Härmä, H., Eds.; Springer Verlag: Verlag Berlin Heidelberg, 2011; pp. 235-262.
- (50) Moore, E. G.; Samuel, A. P. S.; Raymond, K. N. From Antenna to Assay: Lessons Learned in Lanthanide Luminescence. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 542-552.
- (51) Alpha, B.; Ballardini, R.; Balzani, V.; Lehn, J.-M.; Perathoner, S.; Sabbatini, N. Antenna Effect in Luminescent Lanthanide Cryptates: A Photophysical Study. *Photochem. Photobiol.* **1990**, *52*, 299-306.
- (52) Heffern, M. C.; Matosziuk, L. M.; Meade, T. J. Lanthanide Probes for Bioresponsive Imaging. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4496-4539.
- (53) Bünzli, J.-C. G.; Chauvin, A.-S.; Kim, H. K.; Deiters, E.; Eliseeva, S. V. Lanthanide Luminescence Efficiency in Eight- and Nine-Coordinate

- Complexes: Role of the Radiative Lifetime. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2623-2633.
- (54) Leif, R. C.; Vallarino, L. M.; Becker, M. C.; Yang, S. Increasing the Luminescence of Lanthanide Complexes. *Cytom. Part A* **2006**, *69A*, 767-778.
- (55) Gunnlaugsson, T.; Leonard, J. P. Responsive Lanthanide Luminescent Cyclen Complexes: From Switching/Sensing to Supramolecular Architectures. *Chem. Commun.* **2005**, 3114-3131.
- (56) Parker, D. Critical Design Factors for Optical Imaging with Metal Coordination Complexes. *Aust. J. Chem.* **2011**, *64*, 239-243.
- (57) Poole, R. A.; Bobba, G.; Cann, M. J.; Frias, J.-C.; Parker, D.; Peacock, R. D. Synthesis and Characterisation of Highly Emissive and Kinetically Stable Lanthanide Complexes Suitable for Usage "in Cellulo." *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1013-1024.
- (58) Dos Santos, C. M. G.; Harte, A. J.; Quinn, S. J.; Gunnlaugsson, T. Recent Developments in the Field of Supramolecular Lanthanide Luminescent Sensors and Self-Assemblies. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 2512-2527.
- (59) Montgomery, C. P.; Parker, D.; Lamarque, L. Effective and Efficient Sensitisation of Terbium Luminescence at 355 Nm with Cell Permeable Pyrazoyl-1-Azaxanthone Macrocyclic Complexes. *Chem. Commun.* **2007**, 3841-3843.
- (60) Atkinson, P.; Findlay, K. S.; Kielar, F.; Pal, R.; Parker, D.; Poole, R. A.; Puschmann, H.; Richardson, S. L.; Stenson, P. A.; Thompson, A. L.; Yu, J. Azaxanthenes and Azathioxanthenes Are Effective Sensitisers for Europium and Terbium Luminescence. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1707-1722.
- (61) Ge, P.; Selvin, P. R. Carbostyryl Derivatives as Antenna Molecules for Luminescent Lanthanide Chelates. *Bioconjug. Chem.* **2004**, *15*, 1088-1094.
- (62) Van der Tol, E. B.; van Ramesdonk, H. J.; Verhoeven, J. W.; Steemers, F. J.; Kerver, E. G.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. Tetraazatriphenylenes as Extremely Efficient Antenna Chromophores for Luminescent Lanthanide Ions. *Chem. - A Eur. J.* **1998**, *4*, 2315-2323.
- (63) Bassett, A. P.; Magennis, S. W.; Glover, P. B.; Lewis, D. J.; Spencer, N.; Parsons, S.; Williams, R. M.; De Cola, L.; Pikramenou, Z. Highly Luminescent, Triple- and Quadruple-Stranded, Dinuclear Eu, Nd, and Sm(III) Lanthanide Complexes Based on Bis-Diketonate Ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9413-9424.

- (64) Parker, D. Excitement in F Block : Structure, Dynamics and Function of Nine-Coordinate Chiral Lanthanide Complexes in Aqueous Media. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 156-165.
- (65) Walton, J. W.; Bourdolle, A.; Butler, S. J.; Soulie, M.; Delbianco, M.; McMahon, B. K.; Pal, R.; Puschmann, H.; Zwier, J. M.; Lamarque, L.; Maury, O.; Andraud, C.; Parker, D. Very Bright Europium Complexes That Stain Cellular Mitochondria. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1600-1602.
- (66) Hemmilä, I.; Mikkala, V.-M.; Takalo, H. Development of Luminescent Lanthanide Chelate Labels for Diagnostic Assays. *J. Alloys Compd.* **1997**, *249*, 158-162.
- (67) Takalo, H.; Hemmilä, I.; Sutela, T.; Latva, M. Synthesis and Luminescence of Novel EuIII Complexing Agents and Labels with 4-(Phenylethynyl)pyridine Subunits. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 789-802.
- (68) Kaczmarek, M.; Lis, S. Chemiluminescence Determination of Fluoroquinolones Using Fenton System in the Presence of Terbium(III) Ions. *Analyst* **2011**, *136*, 2592-2597.
- (69) Sénéchal-David, K.; Leonard, J. P.; Plush, S. E.; Gunnlaugsson, T. Supramolecular Self-Assembly of Mixed F-d Metal Ion Conjugates. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2727-2730.
- (70) Nonat, A. M.; Quinn, S. J.; Gunnlaugsson, T. Mixed F-d Coordination Complexes as Dual Visible- and Near-Infrared-Emitting Probes for Targeting DNA. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 4646-4648.
- (71) Pope, S. J. A.; Coe, B. J.; Faulkner, S.; Bichenkova, E. V.; Yu, X.; Douglas, K. T. Self-Assembly of Heterobimetallic D-f Hybrid Complexes: Sensitization of Lanthanide Luminescence by D-Block Metal-to-Ligand Charge-Transfer Excited States. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9490-9491.
- (72) Feng, X.; Feng, Y.-Q.; Liu, L.; Wang, L.-Y.; Song, H.-L.; Ng, S.-W. A Series of Zn-4f Heterometallic Coordination Polymers and a Zinc Complex Containing a Flexible Mixed Donor Dicarboxylate Ligand. *Dalt. Trans.* **2013**, *42*, 7741-7754.
- (73) Kaczmarek, M.; Idzikowska, A.; Lis, S. Europium-Sensitized Chemiluminescence of System Tetracycline-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Fe(II)/(III) and Its Application to the Determination of Tetracycline. *J. Fluoresc.* **2008**, *18*, 1193-1197.
- (74) Chen, F.-F.; Chen, Z.-Q.; Bian, Z.-Q.; Huang, C.-H. Sensitized Luminescence from Lanthanides in D-f Bimetallic Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 991-1010.



- 
- (75) Ward, M. D. Mechanisms of Sensitization of Lanthanide(III)-Based Luminescence in Transition Metal/Lanthanide and Anthracene/Lanthanide Dyads. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2634-2642.
- (76) Klink, S. I.; Keizer, H.; van Veggel, F. C. J. M. Transition Metal Complexes as Photosensitizers for Near-Infrared Lanthanide Luminescence. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2000**, *39*, 4319-4321.
- (77) Hagan, A. K.; Zuchner, T. Lanthanide-Based Time-Resolved Luminescence Immunoassays. *Anal. Bioanal. Chem.* **2011**, *400*, 2847-2864.
- (78) De Sá, G. F.; Malta, O. L.; de Mello Donegá, C.; Simas, A. M.; Longo, R. L.; Santa-Cruz, P. A.; da Silva, E. F. Spectroscopic Properties and Design of Highly Luminescent Lanthanide Coordination Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *196*, 165-195.
- (79) Hemmilä, I.; Laitala, V. Progress in Lanthanides as Luminescent Probes. *J. Fluoresc.* **2005**, *15*, 529-542.
- (80) Werts, M. H. V.; Jukes, R. T. F.; Verhoeven, J. W. The Emission Spectrum and the Radiative Lifetime of Eu<sup>3+</sup> in Luminescent Lanthanide Complexes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*, 1542-1548.
- (81) Sabbatini, N.; Guardigli, M.; Manet, I.; Ungaro, R.; Casnati, A.; Ziessel, R.; Ulrich, G.; Asfari, Z.; Lehn, J.-M. Lanthanide Complexes of Encapsulating Ligands: Luminescent Devices at the Molecular Level. *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 135-140.
- (82) Haas, Y.; Stein, G. Pathways of Radiative and Radiationless Transitions in Europium (III) Solutions. Role of Solvents and Anions. *J. Phys. Chem.* **1971**, *75*, 3668-3677.
- (83) Beeby, A.; Clarkson, I. M.; Dickins, R. S.; Faulkner, S.; Parker, D.; Royle, L.; de Sousa, A. S.; Williams, J. A. G.; Woods, M. Non-Radiative Deactivation of the Excited States of Europium, Terbium and Ytterbium Complexes by Proximate Energy-Matched OH, NH and CH Oscillators: An Improved Luminescence Method for Establishing Solution Hydration States. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1999**, *2*, 493-504.
- (84) K., H. Development of Responsive Lanthanide-Based Magnetic Resonance Imaging and Luminescent. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. **2010**, *58*, 1283-1294.
- (85) Hess, B. A.; Kedziorowski, A.; Smentek, L.; Bornhop, D. J. Role of the Antenna in Tissue Selective Probes Built of Lanthanide-Organic Chelates. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 2397-2407.

- (86) Butler, S. J.; Parker, D. Anion Binding in Water at Lanthanide Centres: From Structure and Selectivity to Signalling and Sensing. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1652-1666.
- (87) Kielar, F.; Montgomery, C. P.; New, E. J.; Parker, D.; Poole, R. A.; Richardson, S. L.; Stenson, P. A. A Mechanistic Study of the Dynamic Quenching of the Excited State of Europium(III) and Terbium(III) Macrocyclic Complexes by Charge- or Electron Transfer. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2975-2982.
- (88) Horrocks, W. D.; Sudnick, D. R. Lanthanide Ion Probes of Structure in Biology. Laser-Induced Luminescence Decay Constants Provide a Direct Measure of the Number of Metal-Coordinated Water Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 334-340.
- (89) Pandya, S.; Yu, J.; Parker, D. Engineering Emissive Europium and Terbium Complexes for Molecular Imaging and Sensing. *Dalt. Trans.* **2006**, 2757-2766.
- (90) Parker, D.; Yu, J. A pH-Insensitive, Ratiometric Chemosensor for Citrate Using Europium Luminescence. *Chem. Commun.* **2005**, *7*, 3141-3143.
- (91) Bretonniere, Y.; Cann, M. J.; Parker, D.; Slater, R. Design, Synthesis and Evaluation of Ratiometric Probes for Hydrogencarbonate Based on Europium Emission. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1624-1632.
- (92) Pal, R.; Parker, D.; Costello, L. C. A Europium Luminescence Assay of Lactate and Citrate in Biological Fluids. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1525-1528.
- (93) New, E. J.; Congreve, A.; Parker, D. Definition of the Uptake Mechanism and Sub-Cellular Localisation Profile of Emissive Lanthanide Complexes as Cellular Optical Probes. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 111.
- (94) Smith, D. G.; Law, G.; Murray, B. S.; Pal, R.; Parker, D.; Wong, K.-L. Evidence for the Optical Signalling of Changes in Bicarbonate Concentration within the Mitochondrial Region of Living Cells. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7347-7349.
- (95) Li, X.; Gao, X.; Shi, W.; Ma, H. Design Strategies for Water-Soluble Small Molecular Chromogenic and Fluorogenic Probes. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 590-659.
- (96) Babel, L.; Hoang, T. N. Y.; Nozary, H.; Salamanca, J.; Guénée, L.; Piguet, C. Lanthanide Loading of Luminescent Multi-Tridentate Polymers under Thermodynamic Control. *Inorg. Chem.* **2014**.
- (97) Coogan, M. P.; Fernández-Moreira, V. Progress With, and Prospects For, Metal Complexes in Cell Imaging. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 384-399.

- 
- (98) Brunet, E.; Juanes, O.; Sedano, R.; Rodriguez-Ubis, J.-C. Lanthanide Complexes of Polycarboxylate-Bearing Dipyrazolylpyridine Ligands with near-Unity Luminescence Quantum Yields: The Effect of Pyridine Substitution. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 613-618.
- (99) Runge, V. M.; Nelson, K. L. Contrast Agents. In *Magnetic Resonance Imaging*; Stark, D. D.; Bradley, W. G.; Bradley, W. G., Eds.; Mosby: St. Louis, 1999; pp. 257-275.
- (100) Mansson, S.; Bjornerud, A. Physical Principles of Medical Imaging by Nuclear Magnetic Resonance. In *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*; Tóth, E.; Merbach, A. E., Eds.; WILEY, 2001; pp. 1-43.
- (101) Bellin, M. F.; Vasile, M.; Morel-Precetti, S. Currently Used Non-Specific Extracellular MR Contrast Media. *Eur. Radiol.* **2003**, *13*, 2688-2698.
- (102) Caudana, R.; Morana, G.; Pirovano, G. P.; Nicoli, N.; Portuese, A.; Spinazzi, A.; Di Rito, R.; Pistolesi, G. F. Focal Malignant Hepatic Lesions: MR Imaging Enhanced with Gadolinium Benzyloxypropionictetra-Acetate (BOPTA)--Preliminary Results of Phase II Clinical Application. *Radiology* **1996**, *199*, 513-520.
- (103) Clément, O.; Siauve, N.; Cuénod, C.-A.; Vuillemin-Bodaghi, V.; Leconte, I.; Frija, G. Mechanisms of Action of Liver Contrast Agents: Impact for Clinical Use. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **1999**, *23*, S45-S52.
- (104) Kuwatsuru, R.; Kadoya, M.; Ohtomo, K.; Tanimoto, A.; Hirohashi, S.; Murakami, T.; Tanaka, Y.; Yoshikawa, K.; Katayama, H. Clinical Late Phase II Trials of MultiHance(R) (Gd-BOPTA) for the Magnetic Resonance Imaging Of Liver Tumors in Japan. *J. Comput. Assist. Tomogr.* **1999**, *23*, S65-S74.
- (105) Werner, E. J.; Datta, A.; Jocher, C. J.; Raymond, K. N. High-Relaxivity MRI Contrast Agents: Where Coordination Chemistry Meets Medical Imaging. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47*, 8568-8580.
- (106) Jackels, S. C. *Enhancement Agents for Magnetic Resonance Imaging: Fundamentals, in Pharmaceuticals in Medical Imaging*; Swanson, D. P.; Chilton, H. M.; Thrall, J. H., Eds.; Macmillan.; New York, 1990; p. 655.
- (107) Idée, J.-M.; Port, M.; Robic, C.; Medina, C.; Sabatou, M.; Corot, C. Role of Thermodynamic and Kinetic Parameters in Gadolinium Chelate Stability. *J. Magn. Reson. Imaging* **2009**, *30*, 1249-1958.
- (108) Cheng, S.; Abramova, L.; Saab, G.; Turabelidze, G.; Patel, P.; Arduino, M.; Hess, T.; Kallen, A.; Jhung, M. Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Associated With Exposure to Gadolinium-Containing

- Contrast Agents - St. Louis, Missouri, 2002-2006. *JAMA* **2007**, *297*, 1542-1544.
- (109) Grobner, T. Gadolinium--a Specific Trigger for the Development of Nephrogenic Fibrosing Dermopathy and Nephrogenic Systemic Fibrosis? *Nephrol. Dial. Transplant* **2006**, *21*, 1104-1108.
- (110) *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*; Merbach, A. S.; Helm, L.; Toth, E., Eds.; 2nd Edn.; WILEY, 2013; p. 512.
- (111) Aime, S.; Calabi, L.; Cavallotti, C.; Gianolio, E.; Giovenzana, G. B.; Losi, P.; Maiocchi, A.; Palmisano, G.; Sisti, M. [Gd-AAZTA]-: A New Structural Entry for an Improved Generation of MRI Contrast Agents. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 7588-7590.
- (112) Datta, A.; Raymond, K. N. Gd-HOPO Based High Relaxivity MRI Contrast Agents. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 938-947.
- (113) Baranyai, Z.; Botta, M.; Fekete, M.; Giovenzana, G. B.; Negri, R.; Tei, L.; Platas-Iglesias, C. Lower Ligand Denticity Leading to Improved Thermodynamic and Kinetic Stability of the Gd<sup>3+</sup> Complex: The Strange Case of OBETA. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 7680-7685.
- (114) Platas-Iglesias, C.; Corsi, D. M.; Elst, V.; Muller, R. N.; Imbert, D.; Bünzli, J. G.; Tóth, É.; Peters, J. A. Stability , Structure and Dynamics of Cationic Lanthanide (III) Complexes of N,N J-Bis (Propylamide) Ethylenediamine- N,N J-Diacetic Acid. *Dalt. Trans.* **2003**, 727-737.
- (115) Lauffer, R. B.; Brady, T. J. Preparation and Water Relaxation Properties of Proteins Labeled with Paramagnetic Metal Chelates. *Magn. Reson. Imaging* **1985**, *3*, 11-16.
- (116) Corsi, D. M.; Vander Elst, L.; Muller, R. N.; van Bekkum, H.; Peters, J. A. Inulin as a Carrier for Contrast Agents in Magnetic Resonance Imaging. *Chem. - A Eur. J.* **2001**, *7*, 64-71.
- (117) Aime, S.; Gianolio, E.; Terreno, E.; Giovenzana, G. B.; Pagliarin, R.; Sisti, M.; Palmisano, G.; Botta, M.; Lowe, M. P.; Parker, D. Ternary Gd(III)L-HSA Adducts: Evidence for the Replacement of Inner-Sphere Water Molecules by Coordinating Groups of the Protein. Implications for the Design of Contrast Agents for MRI. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2000**, *5*, 488-497.
- (118) Dong, Q.; Hurst, D. R.; Weinmann, H. J.; Chenevert, T. L.; Londy, F. J.; Prince, M. R. Magnetic Resonance Angiography With Gadomer-17: An Animal Study Original Investigation. *Invest. Radiol.* **1998**, *33*, 699-708.

- (119) Botta, M. Second Coordination Sphere Water Molecules and Relaxivity of Gadolinium(III) Complexes: Implications for MRI Contrast Agents. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, *2000*, 399-407.
- (120) Bleuzen, A.; Foglia, F.; Furet, E.; Helm, L.; Merbach, A. E.; Weber, J. Second Coordination Shell Water Exchange Rate and Mechanism: Experiments and Modeling on Hexaaquachromium(III). *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12777-12787.
- (121) Bonnet, C. S.; Fries, P. H.; Crouzy, S.; Delangle, P. Outer-Sphere Investigation of MRI Relaxation Contrast Agents. Example of a Cyclodecapeptide Gadolinium Complex with Second-Sphere Water. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114*, 8770-8781.
- (122) Kotek, J.; Lebdůšková, P.; Hermann, P.; Vander Elst, L.; Muller, R. N.; Geraldes, C. F. G. C.; Maschmeyer, T.; Lukeš, I.; Peters, J. A. Lanthanide(III) Complexes of Novel Mixed Carboxylic-Phosphorus Acid Derivatives of Diethylenetriamine: A Step towards More Efficient MRI Contrast Agents. *Chem. - A Eur. J.* **2003**, *9*, 5899-5915.
- (123) Caravan, P. Strategies for Increasing the Sensitivity of Gadolinium Based MRI Contrast Agents. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 512-523.
- (124) Caravan, P.; Ellison, J. J.; McMurry, T. J.; Lauffer, R. B. Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2293-2352.
- (125) Chan, K. W.-Y.; Wong, W.-T. Small Molecular Gadolinium(III) Complexes as MRI Contrast Agents for Diagnostic Imaging. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2428-2451.
- (126) Terreno, E.; Castelli, D. D.; Viale, A.; Aime, S. Challenges for Molecular Magnetic Resonance Imaging. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3019-3042.
- (127) Aime, S.; Botta, M.; Terreno, E. Gd(III)-Based Contrast Agents for MRI. *Adv. Inorg. Chem.* **2005**, *57*, 173-237.
- (128) Jacques, V.; Dumas, S.; Sun, W.-C.; Troughton, J. S.; Greenfield, M. T.; Caravan, P. High-Relaxivity Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents Part 2: Optimization of Inner- and Second-Sphere Relaxivity. *Invest. Radiol.* **2010**, *45*, 613-624.
- (129) Moriggi, L.; Cannizzo, C.; Prestinari, C.; Berrière, F.; Helm, L. Physicochemical Properties of the High-Field MRI-Relevant [Gd(DTTA-Me)(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>]-Complex. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 8357-8366.
- (130) Aime, S.; Calabi, L.; Cavallotti, C.; Gianolio, E.; Giovenzana, G. B.; Losi, P.; Maiocchi, A.; Palmisano, G.; Sisti, M. [Gd-AAZTA]-: A New Structural Entry for an Improved Generation of MRI Contrast Agents. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 7588-7590.

- (131) Baranyai, Z.; Botta, M.; Fekete, M.; Giovenzana, G. B.; Negri, R.; Tei, L.; Platas-Iglesias, C. Lower Ligand Denticity Leading to Improved Thermodynamic and Kinetic Stability of the Gd<sup>3+</sup> Complex: The Strange Case of OBETA. *Chemistry* **2012**, *18*, 7680-7685.
- (132) Tircsó, G.; Kovács, Z.; Sherry, A. D. Equilibrium and Formation/Dissociation Kinetics of Some Ln(III)PCTA Complexes. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9269-9280.
- (133) Xu, J.; Franklin, S. J.; Whisenhunt, D. W.; Raymond, K. N. Gadolinium Complex of Tris[(3-Hydroxy-1-Methyl-2-Oxo-1,2-Didehydropyridine-4-Carboxamido)ethyl]-Amine: A New Class of Gadolinium Magnetic Resonance Relaxation Agents. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7245-7246.
- (134) Caravan, P.; Farrar, C. T.; Frullano, L.; Uppal, R. Influence of Molecular Parameters and Increasing Magnetic Field Strength on Relaxivity of Gadolinium- and Manganese-Based T1 Contrast Agents. *Contrast Media Mol. Imaging* **2009**, *4*, 89-100.
- (135) Shen, C.; New, E. J. Promising Strategies for Gd-Based Responsive Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2013**, *17*, 158-166.
- (136) Caravan, P. Protein-Targeted Gadolinium-Based Magnetic Resonance Imaging (MRI) Contrast Agents: Design and Mechanism of Action. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 851-862.
- (137) Caravan, P.; Cloutier, N. J.; Greenfield, M. T.; McDermid, S. A.; Dunham, S. U.; Bulte, J. W. M.; Amedio John C.; Looby, R. J.; Supkowski, R. M.; Horrocks William DeW.; McMurry, T. J.; Lauffer, R. B. The Interaction of MS-325 with Human Serum Albumin and Its Effect on Proton Relaxation Rates. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3152-3162.
- (138) Caravan, P.; Parigi, G.; Chasse, J. M.; Cloutier, N. J.; Ellison, J. J.; Lauffer, R. B.; Luchinat, C.; McDermid, S. A.; Spiller, M.; McMurry, T. J. Albumin Binding, Relaxivity, and Water Exchange Kinetics of the Diastereoisomers of MS-325, a Gadolinium(III)-Based Magnetic Resonance Angiography Contrast Agent. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 6632-6639.
- (139) Helm, L.; Merbach, A. E. Inorganic and Bioinorganic Solvent Exchange Mechanisms. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1923-1959.
- (140) Aime, S.; Barge, A.; Botta, M.; Parker, D.; De Sousa, A. S. Prototropic vs Whole Water Exchange Contributions to the Solvent Relaxation Enhancement in the Aqueous Solution of a Cationic Gd<sup>3+</sup> Macrocyclic Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4767-4768.

- (141) Sherry, A. D.; Wu, Y. The Importance of Water Exchange Rates in the Design of Responsive Agents for MRI. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2013**, *17*, 167-174.
- (142) Tóth, É.; Burai, L.; Brücher, E.; Merbach, A. E. Tuning Water-Exchange Rates on (Carboxymethyl)iminobis(ethylenitrilo)tetraacetate (dtpa)-Type Gadolinium(III) Complexes. *J. Chem. Soc., Dalt. Trans.* **1997**, 1587-1594.
- (143) Dunand, F. A.; Aime, S.; Merbach, A. E. First 17O NMR Observation of Coordinated Water on Both Isomers of [Eu(DOTAM)(H<sub>2</sub>O)]<sup>3+</sup>: A Direct Access to Water Exchange and Its Role in the Isomerization. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1506-1512.
- (144) Zhang, S.; Kovacs, Z.; Burgess, S.; Aime, S.; Terreno, E.; Sherry, A. D. {DOTA-Bis(amide)}lanthanide Complexes: NMR Evidence for Differences in Water-Molecule Exchange Rates for Coordination Isomers. *Chem. - A Eur. J.* **2001**, *7*, 288-296.
- (145) Zhang, S.; Jiang, X.; Sherry, A. D. Modulation of the Lifetime of Water Bound to Lanthanide Metal Ions in Complexes with Ligands Derived from 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane Tetraacetate (DOTA). *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 923-935.
- (146) Micskei, K.; Helm, L.; Brucher, E.; Merbach, A. E. Oxygen-17 NMR Study of Water Exchange on Gadolinium Polyaminopolyacetates [Gd(DTPA)(H<sub>2</sub>O)]<sup>2-</sup> and [Gd(DOTA)(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup> Related to NMR Imaging. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 3844-3850.
- (147) Jászberényi, Z.; Sour, A.; Tóth, É.; Benmelouka, M.; Merbach, A. E. Fine-Tuning Water Exchange on Gd(III) Poly(amino Carboxylates) by Modulation of Steric Crowding. *Dalt. Trans.* **2005**, 2713-2719.
- (148) Laus, S.; Ruloff, R.; Tóth, É.; Merbach, A. E. Gd(III) Complexes with Fast Water Exchange and High Thermodynamic Stability: Potential Building Blocks for High-Relaxivity MRI Contrast Agents. *Chem. - A Eur. J.* **2003**, *9*, 3555-3566.
- (149) Ruloff, R.; Tóth, É.; Scopelliti, R.; Tripier, R.; Handel, H.; Merbach, A. E. Accelerating Water Exchange for Gd(III) Chelates by Steric Compression around the Water Binding Site. *Chem. Commun.* **2002**, 2630-2631.
- (150) Miller, K. J.; Saherwala, A. A.; Webber, B. C.; Wu, Y.; Sherry, A. D.; Woods, M. The Population of SAP and TSAP Isomers in Cyclen-Based Lanthanide(III) Chelates Is Substantially Affected by Solvent. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 8662-8664.
- (151) Mayer, F.; Platas-Iglesias, C.; Helm, L.; Peters, J. A.; Djanashvili, K. 17O NMR and Density Functional Theory Study of the Dynamics of the

Carboxylate Groups in DOTA Complexes of Lanthanides in Aqueous Solution. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 170-178.

- (152) Woods, M.; Aime, S.; Botta, M.; Howard, J. A. K.; Moloney, J. M.; Navet, M.; Parker, D.; Port, M.; Rousseaux, O. Correlation of Water Exchange Rate with Isomeric Composition in Diastereoisomeric Gadolinium Complexes of Tetra(carboxyethyl)dota and Related Macrocyclic Ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9781-9792.
- (153) Price, E. W.; Orvig, C. Matching Chelators to Radiometals for Radiopharmaceuticals. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 260-290.
- (154) Byegård, J.; Skarnemark, G.; Skålberg, M. The Stability of Some Metal EDTA, DTPA and DOTA Complexes: Application as Tracers in Groundwater Studies. *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **1999**, *241*, 281-290.
- (155) Stimmel, J. B.; Kull, F. C. Samarium-153 and Lutetium-177 Chelation Properties of Selected Macrocyclic and Acyclic Ligands. *Nucl. Med. Biol.* **1998**, *25*, 117-125.
- (156) Stimmel, J. B.; Stockstill, M. E.; Kull, F. C. Yttrium-90 Chelation Properties of Tetraazatetraacetic Acid Macrocycles, Diethylenetriaminepentaacetic Acid Analogs, and a Novel Terpyridine Acyclic Chelator. *Bioconjug. Chem.* **1995**, *6*, 219-225.
- (157) Camera, L.; Kinuya, S.; Garmestani, K.; Wu, C.; Brechbiel, M. W.; Pai, L. H.; McMurry, T. J.; Gansow, O. A.; Pastan, I.; Paik, C. H.; Carrasquillo, J. A. Evaluation of the Serum Stability and In Vivo Biodistribution of CHX-DTPA and Other Ligands for Yttrium Labeling of Monoclonal Antibodies. *J. Nucl. Med.* **1994**, *35*, 882-889.
- (158) Harrison, A.; Walker, C. A.; Parker, D.; Jankowski, K. J.; Cox, J. P.; Craig, A. S.; Sansom, J. M.; Beeley, N. R.; Boyce, R. A.; Chaplin, L. The In Vivo Release of <sup>90</sup>Y from Cyclic and Acyclic Ligand-Antibody Conjugates. *Int. J. Rad. Appl. Instrum. B.* **1991**, *18*, 469-476.
- (159) Hancock, R. D. Chelate Ring Size and Metal Ion Selection. The Basis of Selectivity for Metal Ions in Open-Chain Ligands and Macrocycles. *J. Chem. Educ.* **1992**, *69*, 615.
- (160) Lauffer, R. B. Paramagnetic Metal Complexes as Water Proton Relaxation Agents for NMR Imaging: Theory and Design. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 901-927.
- (161) Cacheris, W. P.; Quay, S. C.; Rocklage, S. M. The Relationship between Thermodynamics and the Toxicity of Gadolinium Complexes. *Magn. Reson. Imaging* **1990**, *8*, 467-481.
- (162) Desreux, J. F.; Barthélemy, P. P. Highly Stable Lanthanide Macrocyclic Complexes: In Search of New Contrast Agents for NMR Imaging. *Int. J. Radiat. Appl. Instrumentation. Part B. Nucl. Med. Biol.* **1988**, *15*, 9-15.



- 
- (163) Brasch, R. C.; Weinmann, H.-J.; Wesbey, G. E. Contrast-Enhanced NMR Imaging: Animal Studies Using Gadolinium-DTPA Complex. *Am. J. Roentgenol.* **1984**, *142*, 625-630.
- (164) Carr, D. H.; Brown, J.; Bydder, G. M.; Steiner, R. E.; Weinmann, H. J.; Speck, U.; Hall, A. S.; Young, I. R. Gadolinium-DTPA as a Contrast Agent in MRI: Initial Clinical Experience in 20 Patients. *Am. J. Roentgenol.* **1984**, *143*, 215-224.
- (165) Lauffer, R. B.; Brady, T. J. Preparation and Water Relaxation Properties of Proteins Labeled with Paramagnetic Metal Chelates. *Magn. Reson. Imaging* **1985**, *3*, 11-16.
- (166) Schmiedl, U.; Ogan, M.; Paaajanen, H.; Marotti, M.; Crooks, L. E.; Brito, A. C.; Brasch, R. C. Albumin Labeled with Gd-DTPA as an Intravascular, Blood Pool-Enhancing Agent for MR Imaging: Biodistribution and Imaging Studies. *Radiology* **1987**, *162*, 205-210.
- (167) Bünzli, J.-C. G.; Wessner, D. Rare Earth Complexes with Neutral Macrocyclic Ligands. *Coord. Chem. Rev.* **1984**, *60*, 191-253.
- (168) Stetter, H.; Frank, W. Complex Formation with Tetraazacycloalkane-N,N',N'',N'''-Tetraacetic Acids as a Function of Ring Size. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1976**, *15*, 686.
- (169) Kumar, K.; Jin, T.; Wang, X.; Desreux, J. F.; Tweedle, M. F. Effect of Ligand Basicity on the Formation and Dissociation Equilibria and Kinetics of Gd<sup>3+</sup> Complexes of Macrocyclic Polyamino Carboxylates. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3823-3829.
- (170) Ranganathan, R. S.; Pillai, R. K.; Raju, N.; Fan, H.; Nguyen, H.; Tweedle, M. F.; Desreux, J. F.; Jacques, V. Polymethylated DOTA Ligands. 1. Synthesis of Rigidified Ligands and Studies on the Effects of Alkyl Substitution on Acid-Base Properties and Conformational Mobility. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 6846-6855.
- (171) Wang, X.; Jin, T.; Comblin, V.; Lopez-Mut, A.; Merciny, E.; Desreux, J. F. A Kinetic Investigation of the Lanthanide DOTA Chelates. Stability and Rates of Formation and of Dissociation of a Macrocyclic Gadolinium( III) Polyaza Polycarboxylic MRI Contrast Agent. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 1095-1099.
- (172) Polasek, M.; Caravan, P. Is Macrocycle a Synonym for Kinetic Inertness in Gd(III) Complexes? Effect of Coordinating and Noncoordinating Substituents on Inertness and Relaxivity of Gd(III) Chelates with DOTA-like Ligands. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 4084-4096.
- (173) Boros, E.; Polasek, M.; Zhang, Z.; Caravan, P. Gd(DOTA<sub>1</sub>): A Single Amino Acid Gd-Complex as a Modular Tool for High Relaxivity MR Contrast Agent Development. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19858-19868.

- (174) Miéville, P.; Jaccard, H.; Reviriego, F.; Tripier, R.; Helm, L. Synthesis, Complexation and NMR Relaxation Properties of Gd<sup>3+</sup> Complexes of Mes(DO3A)<sub>3</sub>. *Dalt. Trans.* **2011**, *40*, 4260-4267.
- (175) Pope, S. J. A.; Kenwright, A. M.; Boote, V. A.; Faulkner, S. Synthesis and Luminescence Properties of Dinuclear Lanthanide Complexes Derived from Covalently Linked Macrocyclic Ligands. *Dalt. Trans.* **2003**, 3780-3784.
- (176) Costa, J.; Balogh, E.; Turcry, V.; Tripier, R.; Le Baccon, M.; Chuburu, F.; Handel, H.; Helm, L.; Tóth, E.; Merbach, A. E. Unexpected Aggregation of Neutral, Xylene-Cored Dinuclear GdIII Chelates in Aqueous Solution. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6841-6851.
- (177) Placidi, P.; Natrajan, L. S.; Sykes, D.; Kenwright, A. M.; Faulkner, S. Bimetallic Lanthanide Complexes Derived from Macrocyclic-Appended M-Xylyl Derivatives: Synthesis and Spectroscopic Properties. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 2427-2438.
- (178) Jebasingh, B.; Alexander, V. Synthesis and Relaxivity Studies of a Tetranuclear Gadolinium(III) Complex of DO3A as a Contrast-Enhancing Agent for MRI. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 9434-9443.
- (179) Kumar, K.; Chang, A.; Tweedle, M. F. Equilibrium and Kinetic Studies of Lanthanide Complexes of Macrocyclic Polyamino Carboxylates. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 587-593.
- (180) 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. The Selectivity of Reversible Oxy-Anion Binding in Aqueous Solution at a Chiral Europium and Terbium Center: Signaling of Carbonate Chelation by Changes in the Form and Circular Polarization of Luminescence Emission. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9674-9684.
- (181) Aime, S.; Gianolio, E.; Terreno, E.; Giovenzana, G. B.; Pagliarin, R.; Sisti, M.; Palmisano, G.; Botta, M.; Lowe, M. P.; Parker, D. Ternary Gd(III)L-HSA Adducts: Evidence for the Replacement of Inner-Sphere Water Molecules by Coordinating Groups of the Protein. Implications for the Design of Contrast Agents for MRI. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2000**, *5*, 488-497.
- (182) 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, H. Structural, Luminescence, and NMR Studies of the Reversible Binding of Acetate, Lactate, Citrate, and Selected Amino Acids to Chiral Diaqua Ytterbium, Gadolinium, and Europium Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12697-12705.
- (183) Botta, M.; Aime, S.; Barge, A.; Bobba, G.; Dickins, R. S.; Parker, D.; Terreno, E. Ternary Complexes between Cationic GdIII Chelates and

Anionic Metabolites in Aqueous Solution: An NMR Relaxometric Study. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2102-2109.

- (184) Terreno, E.; Botta, M.; Fedeli, F.; Mondino, B.; Milone, L.; Aime, S. Enantioselective Recognition between Chiral Alpha-Hydroxy-Carboxylates and Macrocyclic Heptadentate Lanthanide(III) Chelates. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 4891-4897.
- (185) Terreno, E.; Botta, M.; Boniforte, P.; Bracco, C.; Milone, L.; Mondino, B.; Uggeri, F.; Aime, S. A Multinuclear NMR Relaxometry Study of Ternary Adducts Formed between Heptadentate Gd(III) Chelates and L-Lactate. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5531-5537.
- (186) Dumas, S.; Jacques, V.; Sun, W.-C.; Troughton, J. S.; Welch, J. T.; Chasse, J. M.; Schmitt-Willich, H.; Caravan, P. High Relaxivity Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents Part 1: Impact of Single Donor Atom Substitution on Relaxivity of Serum Albumin Bound Gadolinium Complexes. *Invest. Radiol.* **2010**, *45*, 600-612.
- (187) Zech, S. G.; Sun, W.-C.; Jacques, V.; Caravan, P.; Astashkin, A. V.; Raitsimring, A. M. Probing the Water Coordination of Protein-Targeted MRI Contrast Agents by Pulsed ENDOR Spectroscopy. *Chemphyschem* **2005**, *6*, 2570-2577.
- (188) D'Aléo, A.; Allali, M.; Picot, A.; Baldeck, P. L.; Toupet, L.; Andraud, C.; Maury, O. Sensitization of Eu(III) Luminescence by Donor-Phenylethynyl-Functionalized DTPA and DO3A Macrocycles. *Comptes Rendus Chim.* **2010**, *13*, 681-690.
- (189) Regueiro-Figueroa, M.; Bensenane, B.; Ruscsák, E.; Esteban-Gómez, D.; Charbonnière, L. J.; Tircsó, G.; Tóth, I.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C. Lanthanide DOTA-like Complexes Containing a Picolinate Pendant: Structural Entry for the Design of Ln(III)-Based Luminescent Probes. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 4125-4141.
- (190) Roca-Sabio, A.; Bonnet, C. S.; Mato-Iglesias, M.; Esteban-Gómez, D.; Tóth, E.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C. Lanthanide Complexes Based on a Diazapyridinophane Platform Containing Picolinate Pendants. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 10893-10903.
- (191) Nonat, A.; Gateau, C.; Fries, P. H.; Mazzanti, M. Lanthanide Complexes of a Picolinate Ligand Derived from 1,4,7-Triazacyclononane with Potential Application in Magnetic Resonance Imaging and Time-Resolved Luminescence Imaging. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7133-7150.
- (192) Nonat, A.; Giraud, M.; Gateau, C.; Fries, P. H.; Helm, L.; Mazzanti, M. Gadolinium(III) Complexes of 1,4,7-Triazacyclononane Based Picolinate Ligands: Simultaneous Optimization of Water Exchange Kinetics and Electronic Relaxation. *Dalt. Trans.* **2009**, 8033-8046.

- (193) Nonat, A. M.; Gateau, C.; Fries, P. H.; Helm, L.; Mazzanti, M. New Bisqua Picolinate-Based Gadolinium Complexes as MRI Contrast Agents with Substantial High-Field Relaxivities. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 2049-2061.
- (194) Nocton, G.; Nonat, A.; Gateau, C.; Mazzanti, M. Water Stability and Luminescence of Lanthanide Complexes of Tripodal Ligands Derived from 1,4,7-Triazacyclononane: Pyridinecarboxamide versus Pyridinecarboxylate Donors. *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 2257-2273.
- (195) Platas-Iglesias, C.; Piguet, C.; André, N.; Bünzli, J.-C. G. Lanthanide Triple-Stranded Helical Complexes with a Substituted 2,6-Pyridinedicarboxylate. *J. Chem. Soc., Dalt. Trans.* **2001**, 3084-3091.
- (196) D'Aléo, A.; Picot, A.; Baldeck, P. L.; Andraud, C.; Maury, O. Design of Dipicolinic Acid Ligands for the Two-Photon Sensitized Luminescence of Europium Complexes with Optimized Cross-Sections. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 10269-10279.
- (197) Chauvin, A.-S.; Gras, S.; Bünzli, J.-C. G. Tuning the Keto Equilibrium in 4-Substituted Dipicolinic Acid Derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 737-740.
- (198) Tripier, R.; Hollenstein, M.; Elhabiri, M.; Chauvin, A.-S.; Zucchi, G.; Piguet, C.; Bünzli, J.-C. G. Self-Assembled Triple-Stranded Lanthanide Dimetallic Helicates with a Ditopic Ligand Derived from Bis(benzimidazole)pyridine and Featuring an (4-Isothiocyanatophenyl)ethynyl Substituent. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1915-1929.
- (199) Picot, A.; D'Aléo, A.; Baldeck, P. L.; Grichine, A.; Duperray, A.; Andraud, C.; Maury, O. Long-Lived Two-Photon Excited Luminescence of Water-Soluble Europium Complex: Applications in Biological Imaging Using Two-Photon Scanning Microscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1532-1533.
- (200) Teyssot, M.-L.; Nauton, L.; Canet, J.-L.; Cisnetti, F.; Chevy, A.; Gautier, A. Aromatic Nitrogen Donors for Efficient Copper(I)-NHC CuAAC under Reductant-Free Conditions. *European J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 3507-3515.
- (201) Chamas, Z. E. A.; Guo, X.; Canet, J.-L.; Gautier, A.; Boyer, D.; Mahiou, R. Clicked Dipicolinic Antennae for Lanthanide Luminescent Probes. *Dalt. Trans.* **2010**, *39*, 7091-7097.
- (202) Charbonnière, L. J.; Weibel, N.; Retailleau, P.; Ziesel, R. Relationship Between the Ligand Structure and the Luminescent Properties of Water-Soluble Lanthanide Complexes Containing Bis(bipyridine) Anionic Arms. *Chem. - A Eur. J.* **2007**, *13*, 346-358.

- (203) Charbonnière, L.; Mameri, S.; Kadjane, P.; Platas-Iglesias, C.; Ziessel, R. Tuning the Coordination Sphere around Highly Luminescent Lanthanide Complexes. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 3748-3762.
- (204) Nonat, A.; Gateau, C.; Fries, P. H.; Mazzanti, M. Lanthanide Complexes of a Picolinate Ligand Derived from 1,4,7-Triazacyclononane with Potential Application in Magnetic Resonance Imaging and Time-Resolved Luminescence Imaging. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, *12*, 7133-7150.
- (205) Nonat, A.; Fries, P. H.; Pécaut, J.; Mazzanti, M. Structure, Stability, Dynamics, High-Field Relaxivity and Ternary-Complex Formation of a New Tris(aquo) Gadolinium Complex. *Chem. - A Eur. J.* **2007**, *13*, 8489-8506.
- (206) Chatterton, N.; Gateau, C.; Mazzanti, M.; Pécaut, J.; Borel, A.; Helm, L.; Merbach, A. The Effect of Pyridinecarboxylate Chelating Groups on the Stability and Electronic Relaxation of Gadolinium Complexes. *Dalt. Trans.* **2005**, 1129-1135.
- (207) Nonat, A.; Giraud, M.; Gateau, C.; Fries, P. H.; Helm, L.; Mazzanti, M. Gadolinium(III) Complexes of 1,4,7-Triazacyclononane Based Picolinate Ligands: Simultaneous Optimization of Water Exchange Kinetics and Electronic Relaxation. *Dalt. Trans.* **2009**, 8033-8046.
- (208) Bradshaw, J. S.; Krakowiak, K. E.; Izatt, R. M. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Aza-Crown Macrocycles*; Bradshaw, J. S.; Krakowiak, K. E.; Izatt, R. M., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd., 1993; p. 896.
- (209) Bencini, A.; Bianchi, A.; Paoletti, P.; Paoli, P. Encapsulation of Cations and Anions by Azacrowns: Thermodynamic and Structural Aspects. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 381-386.
- (210) Kimura, E. Macrocyclic Polyamines with Intelligent Functions. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6175-6217.
- (211) Izatt, R. M.; Pawlak, K.; Bradshaw, J. S.; Bruening, R. L. Thermodynamic and Kinetic Data for Macrocyclic Interaction with Cations, Anions, and Neutral Molecules. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2529-2586.
- (212) Boswell, C. A.; Regino, C. A. S.; Baidoo, K. E.; Wong, K. J.; Milenic, D. E.; Kelley, J. A.; Lai, C. C.; Brechbiel, M. W. A Novel Side-Bridged Hybrid Phosphonate/Acetate Pendant Cyclam: Synthesis, Characterization, and <sup>64</sup>Cu Small Animal PET Imaging. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 548-552.
- (213) Jin, Z.-H.; Furukawa, T.; Galibert, M.; Boturyn, D.; Coll, J.-L.; Fukumura, T.; Saga, T.; Dumy, P.; Fujibayashi, Y. Noninvasive

- Visualization and Quantification of Tumor  $\alpha$ V $\beta$ 3 Integrin Expression Using a Novel Positron Emission Tomography Probe,  $^{64}\text{Cu}$ -Cyclam-RAFT-C(-RGDFK)-4. *Nucl. Med. Biol.* **2011**, *38*, 529-540.
- (214) Sun, X.; Kim, J.; Martell, A. E.; Welch, M. J.; Anderson, C. J. In Vivo Evaluation of Copper-64-Labeled Monooxo-Metraazamacrocyclic Ligands. *Nucl. Med. Biol.* **2004**, *31*, 1051-1059.
- (215) Sun, X.; Wuest, M.; Weisman, G. R.; Wong, E. H.; Reed, D. P.; Boswell, C. A.; Motekaitis, R.; Martell, A. E.; Welch, M. J.; Anderson, C. J. Radiolabeling and In Vivo Behavior of Copper-64-Labeled Cross-Bridged Cyclam Ligands. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 469-477.
- (216) Philpott, G. W.; Schwarz, S. W.; Anderson, C. J.; Dehdashti, F.; Connett, J. M.; Zinn, K. R.; Meares, C. F.; Cutler, P. D.; Welch, M. J.; Siegel, B. A. RadioimmunoPET: Detection of Colorectal Carcinoma with Positron-Emitting Copper-64-Labeled Monoclonal Antibody. *J. Nucl. Med.* **1995**, *36*, 1818-1824.
- (217) Li, J.; Zhu, Y.; Hazeldine, S. T.; Firestine, S. M.; Oupický, D. Cyclam-Based Polymeric Copper Chelators for Gene Delivery and Potential PET Imaging. *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 3220-3227.
- (218) Delgado, R.; Félix, V.; Lima, L. M. P.; Price, D. W. Metal Complexes of Cyclen and Cyclam Derivatives Useful for Medical Applications: A Discussion Based on Thermodynamic Stability Constants and Structural Data. *Dalt. Trans.* **2007**, 2734-2745.
- (219) Lewis, E. A.; Boyle, R. W.; Archibald, S. J. Ultrastable Complexes for In Vivo Use: A Bifunctional Chelator Incorporating a Cross-Bridged Macrocyclic. *Chem. Commun.* **2004**, 2212-2213.
- (220) Plutnar, J.; Havlíčková, J.; Kotek, J.; Hermann, P.; Lukeš, I. Unsymmetrically Substituted Side-Bridged Cyclam Derivatives and Their Cu(II) and Zn(II) Complexes. *New J. Chem.* **2008**, *32*, 496-504.
- (221) Mewis, R. E.; Archibald, S. J. Biomedical Applications of Macrocyclic Ligand Complexes. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 1686-1712.
- (222) Boswell, C. A.; Sun, X.; Niu, W.; Weisman, G. R.; Wong, E. H.; Rheingold, A. L.; Anderson, C. J. Comparative In Vivo Stability of Copper-64-Labeled Cross-Bridged and Conventional Tetraazamacrocyclic Complexes. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1465-1674.
- (223) Sprague, J. E.; Peng, Y.; Sun, X.; Weisman, G. R.; Wong, E. H.; Achilefu, S.; Anderson, C. J. Preparation and Biological Evaluation of Copper-64 - Labeled Tyr 3 -Octreotate Using a Cross-Bridged Macrocyclic Chelator. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 8674-8682.
- (224) Pillai, Z. S.; Ceroni, P.; Kubeil, M.; Heldt, J.-M.; Stephan, H.; Bergamini, G. Dendrimers as Nd $^{3+}$  Ligands: Effect of Generation on

- the Efficiency of the Sensitized Lanthanide Emission. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 771-777.
- (225) Lima, L. M. P.; Delgado, R.; Marques, F.; Gano, L.; Santos, I. TETA Analogue Containing One Methylenephosphonate Pendant Arm: Lanthanide Complexes and Biological Evaluation of Its <sup>153</sup>Sm and <sup>166</sup>Ho Complexes. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5621-5627.
- (226) Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*; Seventh Ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford (UK), 2013; Vol. 107, p. 1002.
- (227) Chrystal, E. J. T.; Couper, L.; Robins, D. J. Synthesis of a Key Intermediate in the Diaminopimelate Pathway to L-Lysine: 2,3,4,5-Tetrahydrodipicolinic Acid. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10241-10252.
- (228) Mato-Iglesias, M.; Roca-Sabio, A.; Pálinkás, Z.; Esteban-Gómez, D.; Platas-Iglesias, C.; Tóth, É.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. 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. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 7840-7851.
- (229) Le Baccon, M.; Chuburu, F.; Toupet, L.; Handel, H.; Soibinet, M.; Déchamps-Olivier, I.; Barbier, J.-P.; Aplincourt, M. Bis-Aminals: Efficient Tools for Bis-Macrocyclic Synthesis. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1168-1174.
- (230) Rohovec, J.; Gyepes, R.; Císařová, I.; Rudovský, J.; Lukeš, I. Nucleophilic Reactivity of Perhydro-3,6,9,12-tetraazacyclopenteno[1,3-F,g]acenaphthylene. A Unified Approach to N-Monosubstituted and N,N-Disubstituted Cyclene Derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1249-1253.
- (231) Averin, A. D.; Shukhaev, A. V.; Buryak, A. K.; Denat, F.; Guillard, R.; Beletskaya, I. P. Synthesis of a New Family of Bi- and Polycyclic Compounds via Pd-Catalyzed Amination of 1,7-di(3-Bromobenzyl)cyclen. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3950-3954.
- (232) De León-Rodríguez, L. M.; Kovacs, Z.; Esqueda-Oliva, A. C.; Miranda-Olvera, A. D. Highly Regioselective N-Trans Symmetrical Diprotection of Cyclen. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6937-6940.
- (233) Royal, G.; Dahaoui-Gindrey, V.; Dahaoui, S.; Tabard, A.; Guillard, R.; Pullumbi, P.; Lecomte, C. New Synthesis of Trans-Disubstituted Cyclam Macrocycles - Elucidation of the Disubstitution Mechanism on the Basis of X-Ray Data and Molecular Modeling. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1971-1975.
- (234) Wong, E. H.; Weisman, G. R.; Hill, D. C.; Reed, D. P.; Rogers, M. E.; Condon, J. S.; Fagan, M. A.; Calabrese, J. C.; Lam, K.-C.; Guzei, I.

- A.; Rheingold, A. L. Synthesis and Characterization of Cross-Bridged Cyclams and Pendant-Armed Derivatives and Structural Studies of Their Copper(II) Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10561-10572.
- (235) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.
- (236) Irving, H. M.; Miles, M. G.; Pettit, L. D. A Study of Some Problems in Determining the Stoichiometric Proton Dissociation Constants of Complexes by Potentiometric Titrations Using a Glass Electrode. *Anal. Chim. Acta* **1967**, *38*, 475-488.
- (237) Delgado, R.; da Silva, J. J. R. F. Metal Complexes of Cyclic Tetra-Azatetra-Acetic Acids. *Talanta* **1982**, *29*, 815-822.
- (238) Zekany, L.; Nagypal, I. PSEQUAD. In *Computational Methods for the Determination of Formation Constants SE - 8*; Leggett, D., Ed.; Modern Inorganic Chemistry; Springer US, 1985; pp. 291-353.
- (239) Havel, J.; Meloun, M. General Computer Programs for the Determination of Formation Constants from Various Types of Data. In *Computational Methods for the Determination of Formation Constants SE - 7*; Leggett, D., Ed.; Modern Inorganic Chemistry; Springer US, 1985; pp. 221-290.
- (240) Corsi, D. M.; Platas-Iglesias, C.; Bekkum, H. Van; Peters, J. A. Determination of Paramagnetic Lanthanide(III) Concentrations from Bulk Magnetic Susceptibility Shifts in NMR Spectra. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, 723-726.
- (241) Sheldrick, G. M. A Short History of SHELX. *Acta Crystallogr. A.* **2008**, *64*, 112-122.
- (242) Farrugia, L. J. WinGX Suite for Small-Molecule Single-Crystal Crystallography. *J. Appl. Crystallogr.* **1999**, *32*, 837-838.
- (243) Farrugia, L. J. WinGX and ORTEP for Windows: An Update. *J. Appl. Crystallogr.* **2012**, *45*, 849-854.
- (244) Van der Sluis, P.; Spek, A. L. BYPASS: An Effective Method for the Refinement of Crystal Structures Containing Disordered Solvent Regions. *Acta Crystallogr. Sect. A* **1990**, *46*, 194-201.
- (245) 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 09* **2009**.
- (246) Dolg, M.; Stoll, H.; Savin, A.; Preuss, H. Energy-Adjusted Pseudopotentials for the Rare Earth Elements. *Theor. Chim. Acta* **1989**, *75*, 173-194.
- (247) GaussView, Pittsburgh, USA, Gaussian, Inc., Versión 5.0.8, **2013**.
- (248) Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. A New Definition of Cavities for the Computation of Solvation Free Energies by the Polarizable Continuum Model. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3210-3221.
- (249) Scalmani, G.; Frisch, M. J. Continuous Surface Charge Polarizable Continuum Models of Solvation. I. General Formalism. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 114110.
- (250) Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999-3093.
- (251) Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H. Energy-Adjusted Ab Initio Pseudopotentials for the Rare Earth Elements. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1730-1734.
- (252) Energy-consistent ECPs and associated basis sets <http://www.theochem.uni-stuttgart.de/index.en.html>.
- (253) Barysz, M.; Sadlej, A. J. Two-Component Methods of Relativistic Quantum Chemistry: From the Douglas-Kroll Approximation to the Exact Two-Component Formalism. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2001**, *573*, 181-200.
- (254) Reiher, M. Douglas-Kroll-Hess Theory: A Relativistic Electrons-Only Theory for Chemistry. *Theor. Chem. Acc.* **2006**, *116*, 241-252.
- (255) Pantazis, D. A.; Neese, F. All-Electron Scalar Relativistic Basis Sets for the Lanthanides. *J. Chem. Theory Comput.* **2009**, *5*, 2229-2238.
- (256) Orio, M.; Pantazis, D. A.; Neese, F. Density Functional Theory. *Photosynth. Res.* **2009**, *102*, 443-453.
- (257) Rega, N.; Cossi, M.; Barone, V. Development and Validation of Reliable Quantum Mechanical Approaches for the Study of Free Radicals in Solution. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 11060-11067.

- (258) Stanton, J. F.; Gauss, J. A Discussion of Some Problems Associated with the Quantum Mechanical Treatment of Open-Shell Molecules. *Adv. Chem. Phys.* **2003**, *125*, 101-146.
- (259) Montoya, A.; Truong, T. N.; Sarofim, A. F. Spin Contamination in Hartree - Fock and Density Functional Theory Wavefunctions in Modeling of Adsorption on Graphite. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 6108-6110.
- (260) Develay, S.; Tripier, R.; Chuburu, F.; Le Baccon, M.; Handel, H. A New Versatile Synthesis of Macrotricyclic Tetraazacycloalkane-Based Ligands from Bis-Aminal Derivatives. *European J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 3047-3050.
- (261) Merino, G.; Vela, A.; Heine, T. Description of Electron Delocalization via the Analysis of Molecular Fields. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3812-3841.
- (262) Camus, N.; Halime, Z.; Le Bris, N.; Bernard, H.; Platas-Iglesias, C.; Tripier, R. Full Control of the Regiospecific N-Functionalization of C-Functionalized Cyclam Bisaminal Derivatives and Application to the Synthesis of Their TETA, TE2A, and CB-TE2A Analogues. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1885-99.
- (263) López-Vidal, E. M.; Regueiro-Figueroa, M.; García, M. D.; Platas-Iglesias, C.; Peinador, C.; Quintela, J. M. Probing Electrostatic Potential by NMR with the Use of a Paramagnetic Lanthanide (III) Chelate. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 4429-4431.
- (264) Bader, R. F. W.; Carroll, M. T.; Cheeseman, J. R.; Chang, C. Properties of Atoms in Molecules: Atomic Volumes. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7968-7979.
- (265) Weisman, G. R.; Rogers, M. E.; Wong, E. H.; Jasinski, J. P.; Paight, E. S. Cross-Bridged Cyclam. Protonation and Li<sup>+</sup> Complexation in a Diamond-Lattice Cleft. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8604-8605.
- (266) Kotek, J.; Hermann, P.; Vojtíšek, P.; Rohovec, J.; Lukeš, I. Crystal Structures and Reactivity of 3a,5a,8a,10a-Tetraazaperhydropyrene Derivatives. An Alternative Approach to Selective Nitrogen Alkylation of 1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecane (Cyclam). *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2000**, *65*, 243-266.
- (267) Achilefu, S.; Wilhelm, R. R.; Jimenez, H. N.; Schmidt, M. A.; Srinivasan, A. A New Method for the Synthesis of Tri-Tert-Butyl Diethylenetriaminepentaacetic Acid and Its Derivatives. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1562-1565.
- (268) Platas-Iglesias, C.; Mato-Iglesias, M.; Djanashvili, K.; Muller, R. N.; Elst, L. Vander; Peters, J. A.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. Lanthanide Chelates Containing Pyridine Units with Potential

- Application as Contrast Agents in Magnetic Resonance Imaging. *Chem. - A Eur. J.* **2004**, *10*, 3579-3590.
- (269) Desiraju, G. R.; Steiner, T. Introduction. In *The Weak Hydrogen Bond*; Oxford University Press: New York, 1999; p. 13.
- (270) Hall, L. H.; Lambert, J. L. Structure and Photodecomposition Studies of the Complex Acid, Hydrogen Aquoethylenediaminetetraacetatoferate(III), and Several of Its Metal(I) Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2036-2039.
- (271) Tripier, R.; Platas-Iglesias, C.; Boos, A.; Morfin, J.-F.; Charbonnière, L. Towards Fluoride Sensing with Positively Charged Lanthanide Complexes. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 2735-2745.
- (272) Lima, L. M. P.; Lecointre, A.; Morfin, J.-F.; de Blas, A.; Visvikis, D.; Charbonnière, L. J.; Platas-Iglesias, C.; Tripier, R. Positively Charged Lanthanide Complexes with Cyclen-Based Ligands: Synthesis, Solid-State and Solution Structure, and Fluoride Interaction. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 12508-12521.
- (273) Aime, S.; Barge, A.; Botta, M.; Fasano, M.; Ayala, J. D.; Bombieri, G. Crystal Structure and Solution Dynamics of the Lutetium(III) Chelate of DOTA. *Inorganica Chim. Acta* **1996**, *246*, 423-429.
- (274) Bretonnière, Y.; Mazzanti, M.; Pécaut, J.; Dunand, F. A.; Merbach, A. E. Solid-State and Solution Properties of the Lanthanide Complexes of a New Heptadentate Tripodal Ligand: A Route to Gadolinium Complexes with an Improved Relaxation Efficiency. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6737-6745.
- (275) Aime, S.; Botta, M.; Fasano, M.; Marques, M. P. M.; Geraldes, C. F. G. C.; Pubanz, D.; Merbach, A. E. Conformational and Coordination Equilibria on DOTA Complexes of Lanthanide Metal Ions in Aqueous Solution Studied by (1)H-NMR Spectroscopy. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 2059-2068.
- (276) Corey, E. J.; Bailar, J. C. J. The Stereochemistry of Complex Inorganic Compounds. XXII Stereospecific Effects in Complex Ions. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2620-2629.
- (277) Beattie, J. K. Conformational Analysis of Tris(ethylenediamine) Complexes. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 253-259.
- (278) Hermann, P.; Kotek, J.; Kubíček, V.; Lukes, I. Gadolinium(III) Complexes as MRI Contrast Agents: Ligand Design and Properties of the Complexes. *Dalt. Trans.* **2008**, *9226*, 3027-3047.
- (279) Seitz, M.; Oliver, A. G.; Raymond, K. N. The Lanthanide Contraction Revisited. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11153-11160.

- (280) Llunel, M.; Casanova, D.; Cirera, J.; Alemany, P.; Álvarez, S. SHAPE: Program for the Stereochemical Analysis of Molecular Fragments by Means of Continuous Shape Measures and Associated Tools **2013**.
- (281) Álvarez, S. Poliedros Y Sus Distorsiones En La Descripción de La Estructura Molecular Y En El Diseño de Edificios Supramoleculares. *An. Real Soc. Esp. Quím.* **2003**, *99*, 29-44.
- (282) Cromwell, P. R. *Polyhedra*; Cambridge University Press, 1997; p. 460.
- (283) Casanova, D.; Llunell, M.; Alemany, P.; Alvarez, S. The Rich Stereochemistry of Eight-Vertex Polyhedra: A Continuous Shape Measures Study. *Chemistry* **2005**, *11*, 1479-1494.
- (284) Piguet, C.; Bünzli, J.-C. G.; Bernardinelli, G.; Bochet, C. G.; Froidevaux, P. Design of Luminescent Building Blocks for Supramolecular Triple-Helical Lanthanide Complexes. *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1995**, 83-97.
- (285) Benetollo, F.; Bombieri, G.; Calabi, L.; Aime, S.; Botta, M. Structural Variations Across the Lanthanide Series of Macrocyclic DOTA Complexes: Insights into the Design of Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 148-157.
- (286) Sastri, V. S.; Bünzli, J.-C. G.; Ramachandra Rao, V.; Rayudu, G. V. S.; Perumareddi, J. R. Structural Chemistry of Lanthanide Complexes. In *Modern Aspects of Rare Earths and their Complexes*; Elsevier B.V.: Amsterdam, 2003; p. 397.
- (287) Peters, J. A.; Huskens, J.; Raber, D. J. Lanthanide Induced Shifts and Relaxation Rate Enhancements. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1996**, *28*, 283-350.
- (288) Horrocks, W. deW.; Sudnick, R. Lanthanide Ion Luminescence Probes of the Structure of Biological Macromolecules. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 384-392.
- (289) Bryden, C. C.; Reilley, C. N. Europium Luminescence Lifetimes and Spectra for Evaluation of 11 Europium Complexes as Aqueous Shift Reagents for Nuclear Magnetic Resonance Spectrometry. *Anal. Chem.* **1982**, *54*, 610-615.
- (290) Supkowski, R. M.; Horrocks, W. D. J. On the Determination of the Number of Water Molecules, Q, Coordinated to europium(III) Ions in Solution from Luminescence Decay Lifetimes. *Inorganica Chim. Acta* **2002**, *340*, 44-48.
- (291) Renaud, F.; Piguet, C.; Bernardinelli, G.; Bünzli, J.-C. G.; Hopfgartner, G. In Search for Mononuclear Helical Lanthanide Building Blocks with Predetermined Properties: Triple-Stranded Helical Complexes with N,N,N',N'-Tetraethylpyridine-2,6-Dicarboxamide. *Chem. - A Eur. J.* **1997**, *3*, 1646-1659.

- (292) Graeppi, N.; Hugh Powell, D.; Laurency, G.; Zékány, L.; Merbach, A. Coordination Equilibria and Water Exchange Kinetics of Lanthanide(III) Propylenediaminetetraacetates and Other Magnetic Resonance Imaging Related Complexes. *Inorganica Chim. Acta* **1995**, *235*, 311-326.
- (293) Platas-Iglesias, C.; Roca-Sabio, A.; Regueiro-Figueroa, M.; Esteban-Gómez, D.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. Applications of Density Functional Theory (DFT) to Investigate the Structural, Spectroscopic and Magnetic Properties of Lanthanide (III) Complexes. *Curr. Inorg. Chem.* **2011**, 91-116.
- (294) Maron, L.; Eisenstein, O. Do f Electrons Play a Role in the Lanthanide-Ligand Bonds? A DFT Study of  $\text{Ln}(\text{NR}_2)_3$ ; R = H, SiH<sub>3</sub>. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 7140-7143.
- (295) Eisenstein, O.; Maron, L. DFT Studies of Some Structures and Reactions of Lanthanides Complexes. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *647*, 190-197.
- (296) Roca-Sabio, A.; Regueiro-Figueroa, M.; Esteban-Gómez, D.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C. Density Functional Dependence of Molecular Geometries in Lanthanide(III) Complexes Relevant to Bioanalytical and Biomedical Applications. *Comput. Theor. Chem.* **2012**, *999*, 93-104.
- (297) Buckingham, D. A.; Clark, C. R.; Rogers, A. J. Proton Exchange and Inversion at Coordinated Secondary Amine Centers. Particularly Rapid Inversion at Sterically Strained "Planar" N in Some  $[\text{Co}(\text{cyclen})(\text{S-AlaO})]^{2+}$  and  $[\text{Co}(\text{Mecyclen})(\text{S-AlaO})]^{2+}$  Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4050-4058.
- (298) Harris, R. K. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: A Physicochemical View*; Pitman: London, 1983; p. 250+xvii.
- (299) Aime, S.; Botta, M.; Ermondi, G. NMR Study of Solution Structures and Dynamics of Lanthanide(III) Complexes of DOTA. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4291-4299.
- (300) Karplus, M. Vicinal Proton Coupling in Nuclear Magnetic Resonance. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870-2871.
- (301) Geraldes, C. F. G. C.; Sherry, A. D.; Kiefer, G. E. The Solution Structure of  $\text{Ln}(\text{DOTP})_5^-$  Complexes. A Comparison of Lanthanide-Induced Paramagnetic Shifts with the MMX Energy-Minimized Structure. *J. Magn. Reson.* **1992**, *97*, 290-304.
- (302) Kvamme, B.; Wander, M. C. F.; Clark, A. E. The Role of Basis Set Superposition Error in Water Addition Reactions to Ln(III) Cations. *Int. J. Quantum Chem.* **2009**, *109*, 2474-2481.

- (303) Guillaumont, D. Quantum Chemistry Study of Actinide(III) and Lanthanide(III) Complexes with Tridentate Nitrogen Ligands. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 6893-6900.
- (304) Maron, L.; Eisenstein, O. Do f Electrons Play a Role in the Lanthanide-Ligand Bonds? A DFT Study of  $\text{Ln}(\text{NR}_2)_3$ ; R = H, SiH<sub>3</sub>. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 7140-7143.
- (305) Longworth, L. G. The Mutual Diffusion of Light and Heavy Water. *J. Phys. Chem.* **1960**, *64*, 1914-1917.
- (306) Rast, S.; Fries, P. H.; Belorizky, E. Static Zero Field Splitting Effects on the Electronic Relaxation of Paramagnetic Metal Ion Complexes in Solution. *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 8724-8735.
- (307) Jones, G.; Fornwalt, H. J. The Viscosity of Deuterium Oxide and Its Mixtures with Water at 25°C. *J. Chem. Phys.* **1936**, *4*, 30-33.
- (308) Gil, M. A.; Maringgele, W.; Dechert, S.; Meyer, F. Structural Flexibility of Carboxylate Bridging Exemplified by a Series of M-Acetato Dizinc Complexes. *Zeitschrift für Anorg. und Allgemeine Chemie* **2007**, *633*, 2178-2186.
- (309) Regueiro-Figueroa, M.; Nonat, A.; Rolla, G. A.; Esteban-Gómez, D.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Charbonnière, L. J.; Botta, M.; Platas-Iglesias, C. Self-Aggregated Dinuclear Lanthanide(III) Complexes as Potential Bimodal Probes for Magnetic Resonance and Optical Imaging. *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 11696-11706.
- (310) Costa, J.; Balogh, E.; Turcry, V.; Tripier, R.; Le Baccon, M.; Chuburu, F.; Handel, H.; Helm, L.; Tóth, É.; Merbach, A. E. Unexpected Aggregation of Neutral, Xylene-Cored Dinuclear Gd(III) Chelates in Aqueous Solution. *Chem. - A Eur. J.* **2006**, *12*, 6841-6851.
- (311) Regueiro-Figueroa, M.; Esteban-Gómez, D.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C. Structure and Dynamics of Lanthanide(III) Complexes with an N-Alkylated do3a Ligand (H<sub>3</sub>do3a = 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7-Triacetic Acid): A Combined Experimental and DFT Study. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *2010*, 3586-3595.
- (312) Inoue, M. B.; Inoue, M.; Fernando, Q. Binuclear Structure in the Ammonium Salt of Gadolinium(III) Diethylenetriaminepentaacetate, (NH<sub>4</sub>)<sub>4</sub>[Gd<sub>2</sub>(DTPA)<sub>2</sub>].6H<sub>2</sub>O. *Inorganica Chim. Acta* **1995**, *232*, 203-206.
- (313) Kang, S. I.; Ranganathan, R. S.; Emswiler, J. E.; Kumar, K.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F.; Tweedle, M. F. Synthesis, Characterization, and Crystal Structure of the Gadolinium(III) Chelate of (1R,4R,7R)-.alpha.,.alpha.',.alpha.'-Trimethyl-1,4,7,10-

- Tetraazacyclododecane-1,4,7-Triacetic Acid (DO3MA). *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 2912-2918.
- (314) Peters, J. A.; Huskens, J.; Raber, D. J. Lanthanide Induced Shifts and Relaxation Rate Enhancements. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1996**, *28*, 283-350.
- (315) Platas-Iglesias, C. The Solution Structure and Dynamics of MRI Probes Based on Lanthanide(III) DOTA as Investigated by DFT and NMR Spectroscopy. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 2023-2033.
- (316) Viswanathan, S.; Kovacs, Z.; Green, K. N.; Ratnakar, S. J.; Sherry, A. D. Alternatives to Gadolinium-Based Metal Chelates for Magnetic Resonance Imaging. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2960-3018.
- (317) Di Pietro, S.; Piano, S. Lo; Di Bari, L. Pseudocontact Shifts in Lanthanide Complexes with Variable Crystal Field Parameters. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2810-2820.
- (318) Neese, F. Prediction of Molecular Properties and Molecular Spectroscopy with Density Functional Theory: From Fundamental Theory to Exchange-Coupling. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 526-563.
- (319) Mato-Iglesias, M.; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C.; Starck, M.; Kadjane, P.; Ziessel, R.; Charbonnière, L. Solution Structure and Dynamics, Stability, and NIR Emission Properties of Lanthanide Complexes with a Carboxylated Bispyrazolylpyridyl Ligand. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 1507-1518.
- (320) Di Bari, L.; Pescitelli, G.; Sherry, A. D.; Woods, M. Structural and Chiroptical Properties of the Two Coordination Isomers of YbDOTA-Type Complexes. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 8391-8398.
- (321) Vipond, J.; Woods, M.; Zhao, P.; Tircsó, G.; Ren, J.; Bott, S. G.; Ogrin, D.; Kiefer, G. E.; Kovacs, Z.; Sherry, A. D. A Bridge to Coordination Isomer Selection in Lanthanide(III) DOTA-Tetraamide Complexes. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 2584-2595.
- (322) Pinkerton, A. A.; Rossier, M.; Spiliadis, S. Lanthanide-Induced Contact Shifts. The Average Electron Spin Polarization, Theory and Experiment. *J. Magn. Reson.* **1985**, *64*, 420-425.
- (323) Golding, R. M.; Pyykkö, P. On the Theory of Pseudocontact N.M.R. Shifts due to Lanthanide Complexes. *Mol. Phys.* **1973**, *26*, 1389-1396.
- (324) Platas-Iglesias, C.; Avecilla, F.; de Blas, A.; Geraldès, C. F. G. C.; Rodríguez-Blas, T.; Adams, H.; Mahía, J. <sup>1</sup>H NMR in Solution and Solid State Structural Study of Lanthanide (III) Cryptates. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 3190-3199.

- (325) Elhabiri, M.; Scopelliti, R.; Bünzli, J.-C. G.; Piguet, C. Lanthanide Helicates Self-Assembled in Water: A New Class of Highly Stable and Luminescent Dimetallic Carboxylates. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10747-10762.
- (326) Fernández-Fernández, M. del C.; Bastida, R.; Macías, A.; Pérez-Lourido, P.; Platas-Iglesias, C.; Valencia, L. Lanthanide(III) Complexes with a Tetrapyrroline Pendant-Armed Macrocyclic Ligand: <sup>1</sup>H NMR Structural Determination in Solution, X-Ray Diffraction, and Density-Functional Theory Calculations. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4484-4496.
- (327) Terazzi, E.; Rivera, J.-P.; Ouali, N.; Piguet, C. A Justification for Using NMR Model-Free Methods When Investigating the Solution Structures of Rhombic Paramagnetic Lanthanide Complexes. *Magn. Reson. Chem.* **2006**, *44*, 539-552.
- (328) Do, C.; Alzakhem, N.; Bischof, C.; Wahsner, J.; Gu, T.; Lu, J.; Platas-Iglesias, C.; Seitz, M. Understanding the Quenching Effects of Aromatic C-H- and C-D- Oscillators in Near-IR Lanthanoid Luminescence. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16413-16423.
- (329) Lisowski, J.; Sessler, J. L.; Lynch, V.; Mody, T. D. <sup>1</sup>H NMR Spectroscopic Study of Paramagnetic Lanthanide(III) Texaphyrins. Effect of Axial Ligation. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2273-2285.
- (330) Fernández-Fernández, M. del C.; Bastida, R.; Macías, A.; Pérez-Lourido, P.; Platas-Iglesias, C.; Valencia, L. Lanthanide(III) Complexes with a Tetrapyrroline Pendant-Armed Macrocyclic Ligand: <sup>1</sup>H NMR Structural Determination in Solution, X-Ray Diffraction, and Density-Functional Theory Calculations. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 4484-4496.
- (331) Reilley, C. N.; Good, B. W. Structure-Independent Method for Dissecting Contact and Dipolar Nuclear Magnetic Resonance Shifts in Lanthanide Complexes and Its Use in Structure Determination. *Anal. Chem.* **1975**, *47*, 2110-2116.
- (332) Kemple, M. D.; Ray, B. D.; Lipkowitz, K. B.; Prendergast, F. G.; Rao, B. D. N. The Use of Lanthanides for Solution Structure Determination of Biomolecules by NMR: Evaluation of the Methodology with EDTA Derivatives as Model Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4366-4373.
- (333) Lisowski, J.; Sessler, J. L.; Lynch, V.; Mody, T. D. <sup>1</sup>H NMR Spectroscopic Study of Paramagnetic Lanthanide(III) Texaphyrins. Effect of Axial Ligation. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2273-2285.
- (334) Bleaney, B. Nuclear Magnetic Resonance Shifts in Solution due to Lanthanide Ions. *J. Magn. Reson.* **1972**, *8*, 91-100.



- (335) Piguet, C.; Geraldes, C. F. G. C. Paramagnetic NMR Lanthanide Induced Shifts for Extracting Solution Structures. In *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*; Bünzli, J.-C.; Gschneidner, K. A., Eds.; Elsevier: North-Holland, 2003; p. 353-463.
- (336) Autschbach, J.; Pritchard, B. Calculation of Molecular G-Tensors Using the Zeroth-Order Regular Approximation and Density Functional Theory: Expectation Value versus Linear Response Approaches. *Theor. Chem. Acc.* **2011**, *129*, 453-466.
- (337) Autschbach, J.; Patchkovskii, S.; Pritchard, B. Calculation of Hyperfine Tensors and Paramagnetic NMR Shifts Using the Relativistic Zeroth-Order Regular Approximation and Density Functional Theory. *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 2175-2188.
- (338) Van Lenthe, E.; Snijders, J. G.; Baerends, E. J. The Zero-Order Regular Approximation for Relativistic Effects: The Effect of Spin-Orbit Coupling in Closed Shell Molecules. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 6505-6516.
- (339) Barone, V.; Cimino, P.; Pedone, A. An Integrated Computational Protocol for the Accurate Prediction of EPR and PNMR Parameters of Aminoxyl Radicals in Solution. *Magn. Reson. Chem.* **2010**, *48 Suppl 1*, S11-22.
- (340) Saladino, A. C.; Larsen, S. C. DFT Calculations of EPR Parameters of Transition Metal Complexes: Implications for Catalysis. *Catal. Today* **2005**, *105*, 122-133.
- (341) Schraut, J.; Arbuznikov, A. V.; Schinzel, S.; Kaupp, M. Computation of Hyperfine Tensors for Dinuclear Mn III Mn IV Complexes by Broken-Symmetry Approaches: Anisotropy Transfer Induced by Local Zero-Field Splitting. *Chem. Phys. Chem.* **2011**, *12*, 3170-3179.
- (342) Esteban-Gómez, D.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Helm, L.; Platas-Iglesias, C. Hyperfine Coupling Constants on Inner-Sphere Water Molecules of Gd(III)-Based MRI Contrast Agents. *Chemphyschem* **2012**, *13*, 3640-3650.
- (343) Esteban-Gómez, D.; Cassino, C.; Botta, M.; Platas-Iglesias, C. 17O and 1H Relaxometric and DFT Study of Hyperfine Coupling Constants in [Mn(H2O)6]2+. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 7094-7103.
- (344) Molnár, E.; Camus, N.; Patinec, V.; Rolla, G. A.; Botta, M.; Tircsó, G.; Kálmán, F. K.; Fodor, T.; Tripier, R.; Platas-Iglesias, C. Picolinate-Containing Macrocyclic Mn(2+) Complexes as Potential MRI Contrast Agents. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 5136-5149.
- (345) Marques, M. P. M.; Geraldes, C. F. G. C.; Sherry, A. D.; Merbach, A. E.; Powell, H.; Pubanz, D.; Aime, S.; Botta, M. NMR Conformational

- Study of the Lanthanide(III) Complexes of DOTA in Aqueous Solution. *J. Alloys Compd.* **1995**, *225*, 303-307.
- (346) Stoll, H.; Metz, B.; Dolg, M. Relativistic Energy-Consistent Pseudopotentials - Recent Developments. *J. Comput. Chem.* **2002**, *23*, 767-778.
- (347) Aime, S.; Barbero, L.; Botta, M.; Ermondi, G. Determination of Metal-Proton Distances and Electronic Relaxation Times in Lanthanide Complexes by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1992**, 225-228.
- (348) Bertini, I.; Luchinat, C. The Hyperfine Shift. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *150*, 29-75.
- (349) Aquino, F.; Pritchard, B.; Autschbach, J. Scalar Relativistic Computations and Localized Orbital Analyses of Nuclear Hyperfine Coupling and Paramagnetic NMR Chemical Shifts. *J. Chem. Theory Comput.* **2012**, *8*, 598-609.
- (350) Pritchard, B.; Autschbach, J. Theoretical Investigation of Paramagnetic NMR Shifts in Transition Metal Acetylacetonato Complexes: Analysis of Signs, Magnitudes, and the Role of the Covalency of Ligand-Metal Bonding. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 8340-8351.
- (351) Yazyev, O. V.; Helm, L.; Malkin, V. G.; Malkina, O. L. Quantum Chemical Investigation of Hyperfine Coupling Constants on First Coordination Sphere Water Molecule of Gadolinium(III) Aqua Complexes. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 10997-11005.
- (352) Lisowski, J.; Sessler, J. L.; Mody, T. D. <sup>13</sup>C and <sup>31</sup>P NMR Study of Paramagnetic Lanthanide(III) Texaphyrins. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 4336-4342.
- (353) Purgel, M.; Baranyai, Z.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Bányai, I.; Platas-Iglesias, C.; Tóth, I. An NMR and DFT Investigation on the Conformational Properties of Lanthanide(III) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-Tetraacetate Analogues Containing Methylene phosphonate Pendant Arms. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 4370-4382.
- (354) Main, M.; Snaith, J. S.; Meloni, M. M.; Jauregui, M.; Sykes, D.; Faulkner, S.; Kenwright, A. M. Using the Ugi Multicomponent Condensation Reaction to Prepare Families of Chromophore Appended Azamacrocycles and Their Complexes. *Chem. Commun.* **2008**, 5212-5214.
- (355) Natrajan, L. S.; Villaraza, A. J. L.; Kenwright, A. M.; Faulkner, S. Controlled Preparation of a Heterometallic Lanthanide Complex

---

Containing Different Lanthanides in Symmetrical Binding Pockets. *Chem. Commun.* **2009**, 6020-6022.

- (356) Aime, S.; Botta, M.; Fasano, M.; Marques, M. P. M.; Geraldes, C. F. G. C.; Pubanz, D.; Merbach, A. E. Conformational and Coordination Equilibria on DOTA Complexes of Lanthanide Metal Ions in Aqueous Solution Studied by <sup>1</sup>H-NMR Spectroscopy. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 2059-2068.
- (357) Rudovský, J.; Cígler, P.; Kotek, J.; Hermann, P.; Vojtíšek, P.; Lukeš, I.; Peters, J. A.; Vander Elst, L.; Muller, R. N. Lanthanide(III) Complexes of a Mono(methylphosphonate) Analogue of H4dota: The Influence of Protonation of the Phosphonate Moiety on the TSAP/SAP Isomer Ratio and the Water Exchange Rate. *Chem. - A Eur. J.* **2005**, *11*, 2373-2384.
- (358) Purgel, M.; Baranyai, Z.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T.; Bányai, I.; Platas-Iglesias, C.; Tóth, I. An NMR and DFT Investigation on the Conformational Properties of Lanthanide(III) 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-Tetraacetate Analogues Containing Methylene phosphonate Pendant Arms. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 4370-4382.
- (359) Aime, S.; Barge, A.; Botta, M.; De Sousa, A. S.; Parker, D. Direct NMR Spectroscopic Observation of a Lanthanide-Coordinated Water Molecule Whose Exchange Rate Is Dependent on the Conformation of the Complexes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1998**, *37*, 2673-2675.
- (360) Desreux, J. F.; Merciny, E.; Loncin, M. Nuclear Magnetic Resonance and Potentiometric Studies of the Protonation Scheme of Two Tetraaza Tetraacetic Macrocycles. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 987-991.
- (361) Bianchi, A.; Calabi, L.; Giorgi, C.; Losi, P.; Mariani, P.; Palano, D.; Paoli, P.; Rossi, P.; Valtancoli, B. Thermodynamic and Structural Aspects of Manganese(II) Complexes with Polyaminopolycarboxylic Ligands Based upon 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane (Cyclen). Crystal Structure of Dimeric [MnL]<sub>2</sub>·2CH<sub>3</sub>OH Containing the New Ligand 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 917-922.
- (362) Petitfaux, C.; Barbier, J.; Faucherre, J. Étude Des Chelates Cuivriques Des Acides Pyridiniques, I-Cas Des Monoacids. *Bull.Soc.Chim.Fr.* **1970**, 3441-3455.
- (363) Güden-Silber, T.; Doffek, C.; Platas-Iglesias, C.; Seitz, M. The First Enantiopure Lanthanoid Cryptate. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 4238-4241.
- (364) Nonat, A.; Fries, P. H.; Pécaut, J.; Mazzanti, M. Structure, Stability, Dynamics, High-Field Relaxivity and Ternary-Complex Formation of a

- New Tris(aquo) Gadolinium Complex. *Chemistry* **2007**, *13*, 8489-8506.
- (365) Clarke, E. T.; Martell, A. E. Stabilities of Trivalent Metal Ion Complexes of the Tetraacetate Derivatives of 12-, 13- and 14-Membered Tetraazamacrocycles. *Inorganica Chim. Acta* **1991**, *190*, 37-46.
- (366) Huskens, J.; Torres, D. A.; Kovacs, Z.; André, J. P.; Geraldes, C. F. G. C.; Sherry, A. D. Alkaline Earth Metal and Lanthanide(III) Complexes of Ligands Based upon 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,7-Bis(acetic Acid). *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 1495-1503.
- (367) Pálincás, Z.; Roca-Sabio, A.; Mato-Iglesias, M.; Esteban-Gómez, D.; Platas-Iglesias, C.; de Blas, A. A.; Rodríguez-Blas, T.; Tóth, E.; Pálincás, Z.; Roca-Sabio, A. A.; Esteban-Gomez, D.; Rodríguez-Blas, T.; Tóth, E. 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<sup>3+</sup> Complex. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 8878-8889.
- (368) No Title. In *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging*; Merbach, A. E.; Helm, L.; Tóth, É., Eds.; 2013.
- (369) Sarka, L.; Burai, L.; Brücher, E. The Rates of the Exchange Reactions between [Gd(DTPA)]<sup>2-</sup> and the Endogenous Ions Cu<sup>2+</sup> and Zn<sup>2+</sup>: A Kinetic Model for the Prediction of the Magnetic Resonance Imaging. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 719-724.
- (370) Brücher, E.; Laurenczy, G.; Makra, Z. S. Studies on the Kinetics of Formation and Dissociation of the Cerium(III)-DOTA Complex. *Inorganica Chim. Acta* **1987**, *139*, 141-142.
- (371) Toth, E.; Brucher, E.; Lazar, I.; Toth, I. Kinetics of Formation and Dissociation of Lanthanide(III)-DOTA Complexes. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4070-4076.
- (372) Tóth, É.; Brücher, E.; Lázár, I.; Tóth, I. Kinetics of Formation and Dissociation of Lanthanide(III)-DOTA Complexes. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4070-4076.
- (373) Luz, Z.; Meiboom, S. Proton Relaxation in Dilute Solutions of Cobalt (II) and Nickel (II) Ions in Methanol and the Rate of Methanol Exchange of the Solvation Sphere. *J. Chem. Phys.* **1964**, *40*, 2686-2692.
- (374) Solomon, I. Relaxation Processes in a System of Two Spins. *Phys. Rev.* **1955**, *99*, 559-565.
- (375) Solomon, I.; Bloembergen, N. Nuclear Magnetic Interactions in the HF Molecule. *J. Chem. Phys.* **1956**, *25*, 261-266.

- (376) Bloembergen, N. Proton Relaxation Times in Paramagnetic Solutions. *J. Chem. Phys.* **1957**, *27*, 572-573.
- (377) Bloembergen, N.; Morgan, L. O. Proton Relaxation Times in Paramagnetic Solutions. Effects of Electron Spin Relaxation. *J. Chem. Phys.* **1961**, *34*, 842-850.
- (378) Borel, A.; Laus, S.; Ozarowski, A.; Gateau, C.; Nonat, A.; Mazzanti, M.; Helm, L. Multiple-Frequency EPR Spectra of Two Aqueous Gd<sup>3+</sup> Polyamino Polypyridine Carboxylate Complexes: A Study of High Field Effects. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 5399-5407.
- (379) Fries, P. H.; Gateau, C.; Mazzanti, M. Practical Route to Relative Diffusion Coefficients and Electronic Relaxation Rates of Paramagnetic Metal Complexes in Solution by Model-Independent Outer-Sphere NMRD. Potentiality for MRI Contrast Agents. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15801-15814.
- (380) Freed, J. H. Dynamic Effects of Pair Correlation Functions on Spin Relaxation by Translational Diffusion in Liquids. II. Finite Jumps and Independent T<sub>1</sub> Processes. *J. Chem. Phys.* **1978**, *68*, 4034-4037.
- (381) Koenig, S. H.; Brown III, R. D. Field-Cycling Relaxometry of Protein Solutions and Tissue: Implications for MRI. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1990**, *22*, 487-567.
- (382) Thompson, A. L.; Parker, D.; Fulton, D. A.; Howard, J. A. K.; Pandya, S. U.; Puschmann, H.; Senanayake, K.; Stenson, P. A.; Badari, A.; Botta, M.; Avedano, S.; Aime, S. On the Role of the Counter-Ion in Defining Water Structure and Dynamics: Order, Structure and Dynamics in Hydrophilic and Hydrophobic Gadolinium Salt Complexes. *Dalton Trans.* **2006**, 5605-5616.
- (383) Powell, D. H.; Ni Dhubhghaill, O. M.; Pubanz, D.; Helm, L.; Lebedev, Y. S.; Schlaepfer, W.; Merbach, A. E. Structural and Dynamic Parameters Obtained from <sup>170</sup>NMR, EPR, and NMRD Studies of Monomeric and Dimeric Gd<sup>3+</sup> Complexes of Interest in Magnetic Resonance Imaging: An Integrated and Theoretically Self-Consistent Approach. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9333-9346.
- (384) Swift, T. J.; Connick, R. E. NMR-Relaxation Mechanisms of <sup>170</sup> in Aqueous Solutions of Paramagnetic Cations and the Lifetime of Water Molecules in the First Coordination Sphere. *J. Chem. Phys.* **1962**, *37*, 307-320.
- (385) Zimmerman, J. R.; Brittin, W. E. Nuclear Magnetic Resonance Studies in Multiple Phase Systems: Lifetime of a Water Molecule in an Adsorbing Phase on Silica Gel. *J. Phys. Chem.* **1957**, *61*, 1328-1333.
- (386) Balogh, E.; Mato-Iglesias, M.; Platas-Iglesias, C.; Tóth, É.; Djanashvili, K.; Peters, J. A.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. Pyridine-

- and Phosphonate-Containing Ligands for Stable Ln Complexation. Extremely Fast Water Exchange on the GdIII Chelates. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 8719-8728.
- (387) Dunand, F. A.; Borel, A.; Merbach, A. E. How Does Internal Motion Influence the Relaxation of the Water Protons in Ln(III)DOTA-like Complexes? *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 710-716.
- (388) Yerly, F.; Hardcastle, K. I.; Helm, L.; Aime, S.; Botta, M.; Merbach, A. E. Molecular Dynamics Simulation of [Gd(egta)(H<sub>2</sub>O)]<sup>-</sup> in Aqueous Solution: Internal Motions of the Poly(amino Carboxylate) and Water Ligands, and Rotational Correlation Times. *Chem. - A Eur. J.* **2002**, *8*, 1031-1039.
- (389) Terazzi, E.; Rivera, J.-P.; Ouali, N.; Piguet, C. A Justification for Using NMR Model-Free Methods When Investigating the Solution Structures of Rhombic Paramagnetic Lanthanide Complexes. *Magn. Reson. Chem.* **2006**, *44*, 539-552.
- (390) Mills, R. Self-Diffusion in Normal and Heavy Water in the Range 1-45°. *J. Phys. Chem.* **1973**, *77*, 685-688.
- (391) Roca-Sabio, A.; Bonnet, C. S.; Mato-Iglesias, M.; Esteban-Gómez, D.; Tóth, É.; Blas, A. de; Rodríguez-Blas, T.; Platas-Iglesias, C. Lanthanide Complexes Based on a Diazapyridinophane Platform Containing Picolinate Pendants. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 10893-10903.
- (392) Caravan, P.; Farrar, C. T.; Frullano, L.; Uppal, R. Influence of Molecular Parameters and Increasing Magnetic Field Strength on Relaxivity of Gadolinium- and Manganese-Based T1 Contrast Agents. *Contrast Media Mol. Imaging* **2009**, *4*, 89-100.
- (393) Dunand, F. A.; Dickins, R. S.; Parker, D.; Merbach, A. E. Towards Rational Design of Fast Water-Exchanging Gd(dota-Like) Contrast Agents. Importance of the M/m Ratio. *Chem. - A Eur. J.* **2001**, *7*, 5160-5167.
- (394) Woods, M.; Aime, S.; Botta, M.; Howard, J. A. K.; Moloney, J. M.; Navet, M.; Parker, D.; Port, M.; Rousseaux, O. Correlation of Water Exchange Rate with Isomeric Composition in Diastereoisomeric Gadolinium Complexes of Tetra(carboxyethyl)dota and Related Macrocyclic Ligands. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9781-9792.
- (395) Woods, M.; Kovacs, Z.; Zhang, S.; Sherry, A. D. Towards the Rational Design of Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents: Isolation of the Two Coordination Isomers of Lanthanide DOTA-Type Complexes. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2003**, *42*, 5889-5892.
- (396) Parker, D.; Dickins, R. S.; Puschmann, H.; Crossland, C.; Howard, J. A. K. Being Excited by Lanthanide Coordination Complexes: Aqua

Species, Chirality, Excited-State Chemistry, and Exchange Dynamics. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1977-2010.

- (397) Parker, D.; Puschmann, H.; Batsanov, A. S.; Senanayake, K. Structural Analysis of Nine-Coordinate Lanthanide Complexes: Steric Control of the Metal–Water Distance Across the Series. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 8646-8651.
- (398) Mani, T.; Opina, A. C. L.; Zhao, P.; Evbuomwan, O. M.; Milburn, N.; Tircso, G.; Kumas, C.; Sherry, A. D. The Stereochemistry of Amide Side Chains Containing Carboxyl Groups Influences Water Exchange Rates in EuDOTA-Tetraamide Complexes. *JBIC J. Biol. Inorg. Chem.* **2014**, *19*, 161-171.
- (399) Green, K. N.; Viswanathan, S.; Rojas-Quijano, F. A.; Kovacs, Z.; Sherry, A. D. Europium(III) DOTA-Derivatives Having Ketone Donor Pendant Arms Display Dramatically Slower Water Exchange. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 1648-1655.
- (400) Ho, S. C. H.; Weisman, G. R.; Johnson, V. Tetracyclic Tetraamines by Glyoxal-Macrocyclic Tetraamine Condensation. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 335-338.
- (401) Kolinski, R. A.; Riddell, F. G. Ring Inversion in Polycyclic Tetraamines. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2217-2220.
- (402) Riddell, F. G.; Murray-Rust, P.; Kolinski, R.; Gluzinski, P. Application of DNMR, Group Theory and Molecular Mechanics in the Elucidation of the Inversion Process in the Flexible Molecule Perhydropyridopyrene. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 673-678.
- (403) Hill, D. C.; Wong, E. H.; Weisman, G. R.; Reed, D. P.; Calabrese, J. C.; Rogers, M. E. Synthesis and Transition-Metal Complexes of New Cross-Bridged Tetraamine Ligands. *Chem. Commun.* **1996**, 947-948.
- (404) Janiak, C. A Critical Account on Pi-Pi Stacking in Metal Complexes with Aromatic Nitrogen-Containing Ligands. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 3885-3896.
- (405) Hancock, R. D.; Motekaitis, R. J.; Mashishi, J.; Cukrowski, I.; Reibenspies, J. H.; Martell, A. E. The Unusual Protonation Constants of Cyclam. A Potentiometric, Crystallographic and Molecular Mechanics Study. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 1925-1929.
- (406) Lima, L. M. P.; Esteban-Gómez, D.; Delgado, R.; Platas-Iglesias, C.; Tripier, R. Monopicolinate Cyclen and Cyclam Derivatives for Stable Copper(II) Complexation. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 6916-6927.
- (407) Lima, L. M. P.; Halime, Z.; Marion, R.; Camus, N.; Delgado, R.; Platas-Iglesias, C.; Tripier, R. Monopicolinate Cross-Bridged Cyclam Combining Very Fast Complexation with Very High Stability and

- Inertness of Its Copper(II) Complex. *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 5269-5279.
- (408) Marques, F.; Gano, L.; Paula Campello, M.; Lacerda, S.; Santos, I.; Lima, L. M. P.; Costa, J.; Antunes, P.; Delgado, R. 13- and 14-Membered Macrocyclic Ligands Containing Methylcarboxylate or Methylphosphonate Pendant Arms: Chemical and Biological Evaluation of Their (153)Sm and (166)Ho Complexes as Potential Agents for Therapy or Bone Pain Palliation. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 270-80.
- (409) Hubin, T. J.; McCormick, J. M.; Collinson, S. R.; Buchalova, M.; Perkins, C. M.; Alcock, N. W.; Kahol, P. K.; Raghunathan, A.; Busch, D. H. New Iron(II) and Manganese(II) Complexes of Two Ultra-Rigid, Cross-Bridged Tetraazamacrocycles for Catalysis and Biomimicry. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2512-2522.
- (410) Bernier, N.; Costa, J.; Delgado, R.; Félix, V.; Royal, G.; Tripier, R. Trans-Methylpyridine Cyclen versus Cross-Bridged Trans-Methylpyridine Cyclen. Synthesis, Acid-Base and Metal Complexation Studies (Metal = Co<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, and Zn<sup>2+</sup>). *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 4514-4526.
- (411) Lee, S.-G.; Park, K.-M.; Habata, Y.; Lee, S. S. Endo- and Exocyclic Supramolecular Complexes of Mixed-Donor Macrocycles via [1:1] and [2:2] Cyclizations. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 8416-8426.
- (412) Vaiana, L.; Platas-Iglesias, C.; Esteban-Gómez, D.; Avecilla, F.; de Blas, A.; Rodríguez-Blas, T. Receptor versus Counterion: Capability of N,N'-Bis(2-Aminobenzyl)-Diazacrowns for Giving Endo- And/or Exocyclic Coordination of ZnII. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *2007*, 1874-1883.
- (413) Maria, L.; Santos, I. C.; Alves, L. G.; Marçalo, J.; Martins, A. M. Rare Earth Metal Complexes Anchored on a New Dianionic Bis(phenolate)dimethylamineCyclam Ligand. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *728*, 57-67.
- (414) Kang, J.-G.; Na, M.-K.; Yoon, S.-K.; Sohn, Y.; Kim, Y.-D.; Suh, I.-H. Determination of the Structure of EuTETA and the Luminescence Properties of EuTETA and EuDOTA (TETA=1,4,8,11-Tetraazacyclotetradecane-1,4,8,11-Tetraacetate and DOTA=1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-Tetraacetate). *Inorganica Chim. Acta* **2000**, *310*, 56-64.
- (415) Liang, X.; Weishäupl, M.; Parkinson, J. A.; Parsons, S.; McGregor, P. A.; Sadler, P. J. Selective Recognition of Configurational Substates of Zinc Cyclam by Carboxylates: Implications for the Design and Mechanism of Action of Anti-HIV Agents. *Chem. - A Eur. J.* **2003**, *9*, 4709-4717.



- (416) Maples, D. L.; Maples, R. D.; Hoffert, W. A.; Parsell, T. H.; van Asselt, A.; Silversides, J. D.; Archibald, S. J.; Hubin, T. J. Synthesis and Characterization of the Chromium(III) Complexes of Ethylene Cross-Bridged Cyclam and Cyclen Ligands. *Inorganica Chim. Acta* **2009**, *362*, 2084-2088.
- (417) Hanaoka, K.; Kikuchi, K.; Kobayashi, S.; Nagano, T. Time-Resolved Long-Lived Luminescence Imaging Method Employing Luminescent Lanthanide Probes with a New Microscopy System. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13502-13509.
- (418) Shannon, R. D. Revised Effective Ionic Radii and Systematic Studies of Interatomic Distances in Halides and Chalcogenides Central Research and Development Department, Experimental Station, E. I. du Pont de Nemours and Company. The Effective Ionic Radii of Shannon & Prewitt [ *Acta Cryst.* **1976**, *A32*, 751-767.
- (419) Ruiz-Martínez, A.; Casanova, D.; Alvarez, S. Polyhedral Structures with an Odd Number of Vertices: Nine-Atom Clusters and Supramolecular Architectures. *Dalton Trans.* **2008**, 2583-2591.
- (420) Ruiz-Martínez, A.; Casanova, D.; Alvarez, S. Polyhedral Structures with an Odd Number of Vertices: Nine-Coordinate Metal Compounds. *Chem. - A Eur. J.* **2008**, *14*, 1291-1303.
- (421) Casanova, D.; Alemany, P.; Bofill, J. M.; Álvarez, S. Shape and Symmetry of Heptacoordinate Transition-Metal Complexes: Structural Trends. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1281-1295.
- (422) Loncin, M. F.; Desreux, J. F.; Merciny, E. Coordination of Lanthanides by Two Polyamino Polycarboxylic Macrocycles: Formation of Highly Stable Lanthanide Complexes. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 2646-2648.
- (423) Desreux, J. F.; Loncin, M. F. NMR Investigation of the Lanthanide Complexes with a 14-Membered Polyaza Polyacetic Macrocyclic, TETA. Another Rare Example of Nonlabile Lanthanide Compounds. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 69-74.

