



**UNIVERSIDAD DE SONORA**

**DIVISIÓN DE INGENIERÍA**

**DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN EN POLIMEROS Y MATERIALES**

**Obtención de un nuevo macrociclo  
dioxopoliazaciclohexano con brazos funcionales y sus  
complejos de Gd(III) e Yb(III)**

**TESIS**

**PRESENTADA AL PROGRAMA DE POSGRADO EN CIENCIA DE MATERIALES COMO  
REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**MAESTRO EN CIENCIA DE MATERIALES**

**PRESENTA:**

**Q.B.C. PABLO ALAN CORONADO LÓPEZ**

# Repositorio Institucional UNISON



"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"

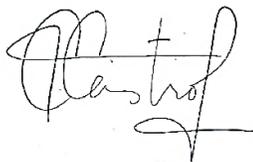


Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

## DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en esta tesis es propiedad intelectual de la Universidad de Sonora y del Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales (DIPM). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del director de tesis, siempre y cuando se dé el crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita del Director de la Tesis.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al DIPM, previa autorización escrita del manuscrito en cuestión del director de tesis.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Castro', with a stylized flourish at the end.

Dra. Teresa del Castillo Castro

Jefe del Departamento

## **COMITÉ EVALUADOR DE TESIS**

Presidente: Dra. Rosa Elena Navarro Gautrin

Secretario: Dr. Alex Jesús Salazar Medina

Vocal: Dra. Hisila del Carmen Santacruz Ortega

Vocal: Dra. Lorena Armenta Villegas

Vocal externo: Dr. Adrián Ochoa Terán

## **DIRECCIÓN DE TESIS**

Director: Dra. Rosa Elena Navarro Gautrin

Codirector: Dr. Alex Jesús Salazar Medina

## APROBACIÓN DE TESIS

Los miembros del jurado designado para revisar la tesis de maestría de PABLO ALAN CORONADO LÓPEZ han dictaminado que el trabajo cumple satisfactoriamente como requisito parcial para obtener el grado de Maestro en Ciencia de Materiales otorgado por la Universidad de Sonora.



-----  
Dra. Rosa Elena Navarro Gautrin  
Presidente



-----  
Dr. Alex Jesus Salazar Medina  
Secretario



-----  
Dra. Hisila del Carmen Santacruz Ortega  
Vocal



-----  
Dra. Lorena Armenta Villegas  
Vocal



-----  
Dr. Adrián Ochoa Terán  
Vocal Externo

## DEDICATORIAS

A *Are*, mi hermana, por acompañarme en el camino recorrido.

A mi novia *Alessandra*, por hacer de este proyecto algo aún mejor, y a todo lo que fue necesario hacer para estar aquí...

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco al CONACYT por la beca otorgada para realizar mis estudios de maestría.

A la Universidad de Sonora y al Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales (DIPM), por brindarme todas las facilidades para el desarrollo de este proyecto, durante mis estudios de maestría.

A mis directores de tesis, Dra. Rosa Elena Navarro y Dr. Alex J. Salazar Medina, por guiarme en el trabajo experimental, en el análisis y discusión de resultados, así como la redacción de esta tesis.

A la Dra. Yedith Soberanes Duarte y a la Dra. Hisila Santacruz Ortega, por apoyarme y compartirme su experiencia en el trabajo de laboratorio.

A mi comité evaluador por sus valiosos comentarios, siempre con la intención de ayudarme a mejorar y entregar un mejor trabajo.

A los técnicos especializados y personal administrativo del DIPM, por su disponibilidad y ayuda en los diferentes experimentos y trámites durante mi estancia.

Gracias a todos.

## INDICE

<b>TABLAS</b> .....	viii
<b>FIGURAS</b> .....	ix
<b>HIPÓTESIS</b> .....	xi
<b>OBJETIVOS</b> .....	xii
<b>RESUMEN</b> .....	xiii
<b>ABSTRACT</b> .....	xiv
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>ANTECEDENTES</b> .....	2
Ligantes y Complejos.....	2
Ligantes Macrocíclicos.....	3
Poliaminas y Poliamidas Macrocíclicas.....	4
Síntesis de Poliamidas Macrocíclicas.....	4
Resonancia Magnética de Imagen.....	5
Resonancia Magnética Nuclear.....	5
Tipos de Imágenes en RMI.....	6
Tiempos de Relajación Longitudinal y Transversal.....	7
Agentes de Contraste.....	8
Relaxividad de los Agentes de Contraste.....	10
Agentes de Contraste Basados en Gadolinio.....	11
Agentes de Contraste Basados en DTPA.....	11
Toxicidad de los AC.....	12
Agentes CEST.....	12
Agentes PARACEST.....	14
<b>EXPERIMENTAL</b> .....	15
Reactivos y Equipos.....	15
Síntesis del Ligante MT14DCH y de sus Complejos Lantánidos.....	17
Análisis por Espectrometría de Masas de Ionización por Electroaspersión.....	18
Análisis Elemental.....	18
Análisis por Espectroscopia Infrarroja.....	18
Análisis Termogravimétrico.....	19
Análisis por Espectroscopia de Resonancia Magnética de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ .....	19
Determinación de las Contantes de Protonación del Ligante MT14DCH...	19
Cálculos Computacionales.....	19
Tiempos de Relajación Longitudinal ( $T_1$ ).....	20
<b>RESULTADOS y DISCUSIÓN</b> .....	21
Caracterización del Ligante MT14DCH y de sus Complejos Lantánidos...	21
Análisis Termogravimétrico.....	27

Análisis por Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear y Determinación de las Contantes de Protonación del Ligante MT14DCH...	30
Determinación de las Contantes de Protonación del Ligante MT14DCH...	34
Cálculos Computacionales.....	37
Tiempos de Relajación Longitudinal ( $T_1$ ).....	39
<b>CONCLUSIONES</b> .....	43
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	44
<b>REFERENCIAS</b> .....	45
<b>ANEXOS</b> .....	48
Participación en Congresos.....	49

## TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Caracterización primaria del ligante MT14DCH y sus complejos de Gd(III) e Yb(III).....	23
<b>Tabla 2.</b> Señales infrarrojo de los principales grupos funcionales presentes en el ligante MT14DCH y sus complejos de Gd(III) e Yb(III).....	26
<b>Tabla 3.</b> Análisis termogravimétrico del ligante MT14DCH y sus complejos de Gd(III) e Yb(III).....	30
<b>Tabla 4.</b> Asignación de señales del espectro de RMN <sup>1</sup> H del ligante MT14DCH.....	32
<b>Tabla 5.</b> Asignación de señales del espectro de RMN <sup>13</sup> C del ligante MT14DCH.....	33
<b>Tabla 6.</b> Valores de pD y δ de las soluciones del ligante MT14DCH.....	34
<b>Tabla 7.</b> Longitud de enlaces (Å) y ángulos (°) de los complejos de Gd(III) e Yb(III) del ligante MT14DCH.....	39
<b>Tabla 8.</b> T <sub>1,obs</sub> y concentraciones de las diluciones de [Gd(MT14DCH)] en D <sub>2</sub> O.....	40
<b>Tabla 9.</b> T <sub>1,obs</sub> y concentraciones de las diluciones de [Gd(MT14DCH)] en agua.....	41

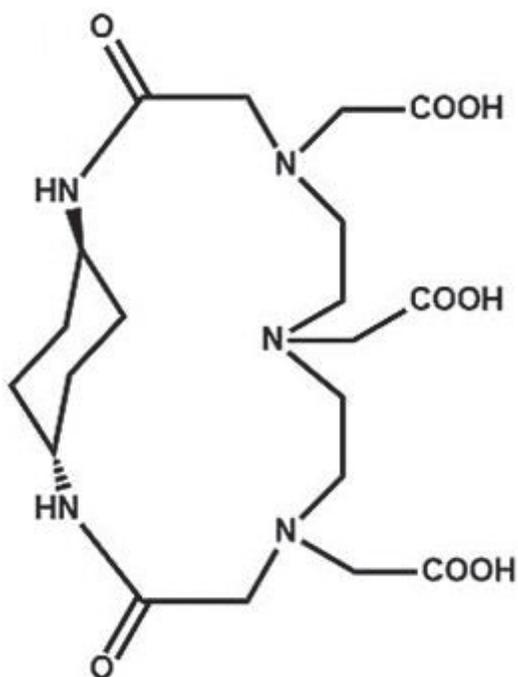
## FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estructura propuesta para el macrociclo MT14DCH.....	xi
<b>Figura 2.</b> Estructura del ligante EDTA.....	2
<b>Figura 3.</b> Representación de una molécula macrocíclica y su correspondiente análogo acíclico. A) molécula macrocíclica. B) molécula acíclica.....	3
<b>Figura 4.</b> Representación de una poliamina y una poliamida macrocíclicas. A) Poliamina macrocíclica. B) Poliamida macrocíclica.....	4
<b>Figura 5.</b> Imágenes T <sub>1</sub> y T <sub>2</sub> de RMI. La imagen a la izquierda es una imagen T <sub>1</sub> , la imagen al centro es una imagen T <sub>2</sub> , la imagen a la derecha es una imagen T <sub>1</sub> utilizando un agente de contraste basado en gadolinio. Case courtesy of Assoc Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 44524.	7
<b>Figura 6.</b> Magnetización en función del tiempo. La magnetización se presenta en color rojo, en color azul y líneas punteadas se presenta el valor de T <sub>1</sub> , arriba se coloca la ecuación de la magnetización en función del tiempo. Courtesy of Allen D. Elster, MRIquestions.com.....	8
<b>Figura 7.</b> Estructura de los AC aprobados por la FDA basados en DTPA..	9
<b>Figura 8.</b> Estructura de los AC aprobados por la FDA basados en DOTA.	10
<b>Figura 9.</b> Representación de un macrociclo bisamida derivado de DTPA..	12
<b>Figura 10.</b> Representación del efecto CEST, B <sub>0</sub> indica el campo magnético aplicado, los protones de los grupos a y b representan protones químicamente diferentes. A) Estado previo al pulso de saturación; B) Los protones del grupo a se han saturado selectivamente; C) Mediante intercambio químico se afectan las poblaciones H <sub>b</sub> .....	13
<b>Figura 11.</b> Sistema de reacción utilizado en la síntesis del ligante MT14DCH.....	16
<b>Figura 12.</b> Estructuras moleculares del ligante y sus respectivos complejos de Gd(III) e Yb(III), se incluye una molécula de agua unida al centro metálico. a) ligante MT14DCH; b) complejos metálicos del ligante MT14DCH donde M <sup>3+</sup> = Gd o Yb.....	21
<b>Figura 13.</b> Mecanismos de reacción del DTPA dianhidro y la trans-1,4-diaminociclohexano, para la formación del receptor MT14DCH. Representación de la primera etapa de reacción.....	22
<b>Figura 14.</b> Espectro de masas del ligante MT14DCH obtenido con ionización química negativa por electroaspersión.....	24
<b>Figura 15.</b> Espectros de infrarrojo obtenidos mediante reflectancia total atenuada, de arriba hacia abajo se muestra, el ligante MT14DCH, el complejo Gd(MT14DCH) y el complejo Yb(MT14DCH), se proporciona en número de onda (ν) en cm <sup>-1</sup> .....	25

<b>Figura 16.</b> Descomposición térmica del ligante MT14DCH, las marcas en la línea solida indica la temperatura y el porcentaje de pérdida de masa en cada paso de descomposición, mientras que la línea punteada representa la derivada de la pérdida de masa en %/min.....	27
<b>Figura 17.</b> Descomposición térmica del ligante MT14DCH, las marcas en la línea solida indica la temperatura y el porcentaje de pérdida de masa en cada paso de descomposición, mientras que la línea punteada representa la derivada de la pérdida de masa en %/min.....	28
<b>Figura 18.</b> Descomposición térmica del complejo de iterbio, las marcas en la línea solida indica la temperatura y el porcentaje de pérdida de masa en cada paso de descomposición, mientras que la línea punteada representa la derivada de la pérdida de masa en %/min.....	29
<b>Figura 19.</b> Espectro RMN <sup>1</sup> H del receptor MT14DCH (T=25 °C, 400 MHz; DSS, pD=3.34). En el inserto se muestra la estructura 2D propuesta para el MT14DCH, con las etiquetas de la mitad de los protones analizados, considerando la relativa simetría de la molécula.....	31
<b>Figura 20.</b> Espectro RMN <sup>13</sup> C del ligante MT14DCH (T=25 °C, 100 MHz). Se muestra la estructura propuesta, con las etiquetas de la mitad de los carbonos analizados, considerando la relativa simetría de la molécula. Ac, acetona; Ca, carboxilo; Am, amida.....	33
<b>Figura 21.</b> Curvas de desplazamientos químicos (δ) de RMN <sup>1</sup> H con respecto al pD del ligante MT14DCH. Los marcadores corresponden a los datos obtenidos experimentalmente. Las líneas punteadas representan la tendencia que sigue cada grupo de señales.....	35
<b>Figura 22.</b> Representación gráfica del proceso de protonación del ligante MT14DCH al variar el pD.....	36
<b>Figura 23.</b> Estructuras optimizadas del ligante MT14DCH con diferentes conformaciones espaciales de la fracción ciclohexildiamina.....	37
<b>Figura 24.</b> Estructuras optimizadas de los complejos a) GdMT14DCH y b) YbMT14DCH calculadas con el método DFT. Se muestra la etiqueta del oxígeno de una molécula de agua unido axialmente.....	38
<b>Figura 25.</b> Gráfica de $1/T_{1,obs} - 1/T_{1,d}$ contra la concentración de [Gd(MT14DCH)] en D <sub>2</sub> O. Los puntos solidos representan los valores obtenidos experimentalmente y la línea punteada muestra la tendencia...	41
<b>Figura 26.</b> Grafica de $1/T_{1,obs} - 1/T_{1,d}$ contra la concentración de [Gd(MT14DCH)] en agua. Los puntos solidos representan los valores obtenidos experimentalmente y la línea punteada muestra la tendencia.....	42

## HIPOTESIS

Se obtendrá el ligante macrocíclico derivado de DTPA y la *trans*-1,4-diaminociclohexano: ácido 1,13-(*trans*-ciclohexano-1,4)-2,12-dioxo-1,4,7,10,13-pentaaza-4,7,10-ciclotridecanotriacético (MT14DCH) cuya estructura propuesta se muestra en la Figura 1. El ligante será soluble en agua y podrá formar complejos estables de gadolinio e iterbio para su uso potencial como agentes de contraste para resonancia magnética de imagen (RMI).



**Figura 1.** Estructura propuesta para el macrociclo, ácido 1,13-(*trans*-ciclohexano-1,4)-2,12-dioxo-1,4,7,10,13-pentaaza-4,7,10-ciclotridecanotriacético (MT14DCH).

## OBJETIVOS

### Objetivo general

Sintetizar y caracterizar un ligante macrocíclico a partir de DTPA y *trans*-1,4-diaminociclohexano y sus correspondientes complejos de gadolinio e iterbio.

### Objetivos específicos

1. Sintetizar el ligante macrocíclico a partir de DTPA y *trans*-1,4-diaminociclohexano.
2. Caracterizar el ligante mediante punto de fusión, espectroscopia infrarroja, resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , espectrometría de masas, análisis elemental y termogravimétrico.
3. Sintetizar complejos de gadolinio (III) e iterbio (III) del ligante obtenido.
4. Caracterizar los complejos mediante punto de fusión, espectroscopia infrarroja, análisis elemental y termogravimétrico.
5. Determinar el valor de relaxividad del complejo de gadolinio (III).
6. Realizar cálculos teóricos para modelar la estructura del ligante y de sus complejos lantánidos.

## RESUMEN

Se sintetizó y caracterizó un ligante macrocíclico a partir de DTPA dianhídrido y la diamina *trans*-1,4-diaminociclohexano; una vez obtenido y purificado el ligante se caracterizó mediante distintas técnicas. El ligante se utilizó como receptor para la formación de complejos de Gd(III) e Yb(III). Ambos complejos lantánidos se purificaron y caracterizaron, se obtuvo su estructura mediante cálculos teóricos y se determinó el valor de la relaxividad del complejo de gadolinio, para evaluar su potencial como agente de contraste para resonancia magnética de imagen.

La resonancia magnética de imagen es una técnica imagenológica derivada de la resonancia magnética nuclear. En la actualidad, se utiliza ampliamente como apoyo en el diagnóstico o seguimiento de tratamientos médicos, sin embargo, es necesario el empleo de agentes de contraste, los cuales tienen como objetivo maximizar el contraste de las imágenes generadas, para que estas sean de utilidad clínica. La mayoría de los agentes de contraste aprobados para su uso clínico corresponde a diversos complejos de gadolinio (III).

## ABSTRACT

In this work, a macrocyclic ligand was synthesized and characterized from DTPA dianhydride and diamine trans-1,4-diaminocyclohexane; with the ligand synthesized and purified, a couple of complexes, from Gd (III) and Yb (III), was formed. Both lanthanide complexes were purified and structurally characterized and, in addition, the relaxivity time of the gadolinium complex was determined, to determine its potential as a contrast agent for magnetic resonance imaging.

Magnetic resonance imaging is an imaging technique derived from nuclear magnetic resonance. Nowadays, it is widely used in the diagnosis and monitoring of medical treatments, however, this technique requires the use of contrast agents to maximize the contrast of the images generated. Most of the contrast agents approved for clinical are included in the large group of gadolinium (III) complexes.

## INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética de imagen (RMI) es una técnica que se deriva de la resonancia magnética nuclear y cuya finalidad es la obtención de una imagen con utilidad clínica. Esta técnica hace uso de la presencia de núcleos de hidrógeno de moléculas de agua del cuerpo humano, debido a que con la exposición del paciente a un campo magnético externo seguido de un pulso electromagnético es posible generar una magnetización neta en el tejido corporal y es mediante el proceso de relajación de esta magnetización neta que es posible obtener una serie de imágenes. Los tejidos corporales difieren entre sí por la concentración de moléculas de agua, motivo por el cual cuentan con diferentes tiempos de relajación y es la diferencia en estos tiempos lo que genera contraste en las imágenes obtenidas y con ello una discriminación entre tejidos normales y patológicos, sin embargo, no todas las imágenes obtenidas presentan utilidad clínica. Una de las razones es la falta de contraste en ellas, por lo que se utilizan materiales que puedan incrementar el contraste obtenido al modificar los tiempos de relajación de los tejidos, los cuales son llamados agentes de contraste (AC) [1, 2].

Se estima que los agentes de contraste basados en gadolinio han sido aplicados en 87.5 millones de procedimientos tan solo en los Estados Unidos de Norteamérica, de las cuales más de 50 millones de aplicaciones corresponden a Gd-DTPA. Este complejo fue el primer agente de contraste basado en gadolinio aprobado para su uso por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en el idioma inglés) en el año 1988; a partir de ese año se han aprobado diez agentes de contraste más, de los cuales solamente dos de ellos no están basados en gadolinio y actualmente no se encuentran disponibles comercialmente [3].

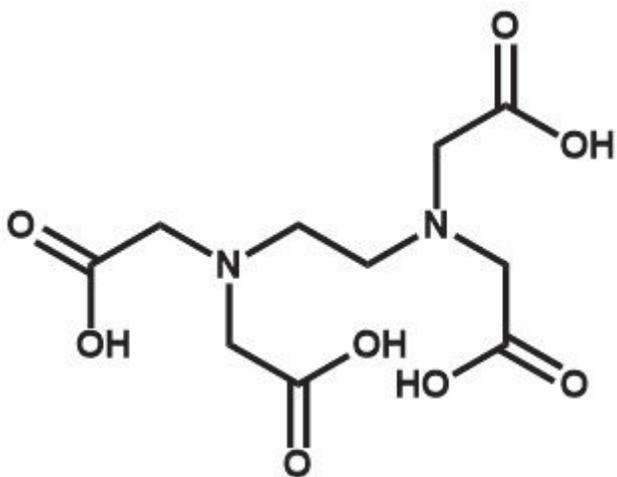
El ion gadolinio (III) es un agente de contraste muy eficaz, sin embargo, presenta toxicidad en el organismo al encontrarse libre, motivo por el que se utiliza como agente de contraste solamente como complejo metálico. Aun así, los complejos de gadolinio utilizados para este fin presentan toxicidad causada por su inestabilidad termodinámica, debido a que el complejo se disocia, esto puede ser por efecto de intercambio con el ligante o transmetalación o catalizado por ácidos [1, 3].

Actualmente la FDA enlista ocho agentes de contraste basados en gadolinio aprobados para su uso clínico, destacando los de estructura macrocíclica sobre los acíclicos, debido a la cantidad menor de gadolinio remanente en el cuerpo posterior al uso [4]. Debido a la facilidad del proceso de síntesis se han reportado diversos compuestos derivados de DTPA del tipo bisamida en los cuales la sustitución de los grupos carboxilatos por grupos amida está asociada a una variación en la estabilidad del complejo de gadolinio formado [1]. Además, en el DIPM se trabaja actualmente en la síntesis de ligantes macrocíclicos para la formación de complejos con potencial aplicación como AC de RMI.

## ANTECEDENTES

### Ligantes y Complejos

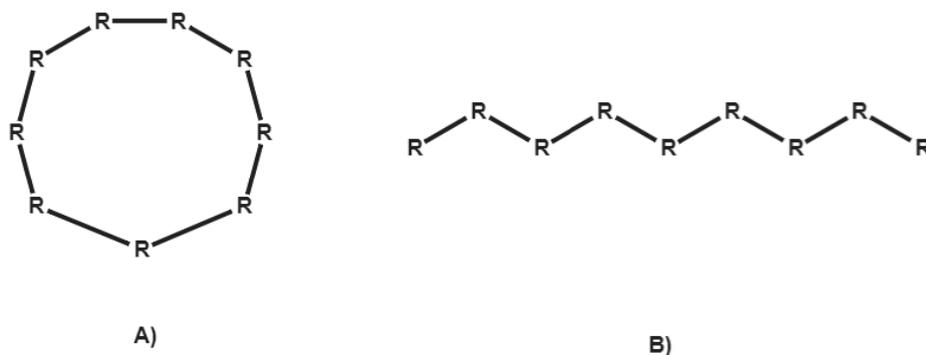
Los ligantes son especies capaces de formar enlaces covalentes coordinados al ceder un par de electrones, por lo cual son por definición bases de Lewis. Dentro de estas especies se encuentran diversas moléculas pequeñas como  $H_2O$ ,  $NH_3$ ,  $O_2$  y  $CO$ , además de moléculas de tamaño mayor, las cuales usualmente incluyen en su estructura grupos funcionales como aminas o ácidos carboxílicos. Cuando estas especies son capaces de formar más de un enlace covalente coordinado con el mismo ácido de Lewis, se obtienen complejos de estabilidad mayor que aquéllos formados mediante un solo enlace covalente coordinado; esto explica la estabilidad de complejos de moléculas como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), el cual es ampliamente utilizado debido a su capacidad de generar complejos con diversos iones metálicos, que son solubles en agua. En la Figura 2 se muestra la estructura de este ligante hexacoordinante, los sitios de coordinación son los nitrógenos amina y los carboxilatos [5, 6].



**Figura 2.** Estructura del ligante EDTA.

## Ligantes macrocíclicos

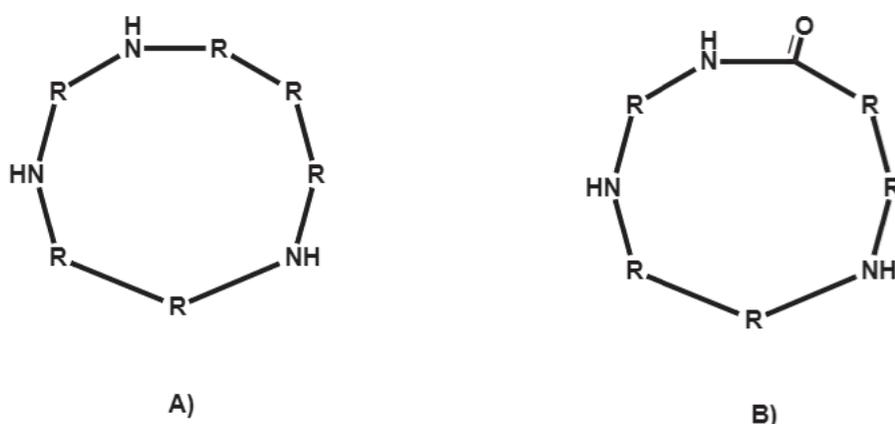
Los macrocíclicos son moléculas con al menos nueve átomos formando un anillo, mientras que sus análogos acíclicos corresponden a moléculas similares, pero de cadena abierta, para una claridad mayor en la Figura 3 se presentan dos moléculas, la molécula A) corresponde a un macrociclo, mientras que la molécula B) corresponde al análogo acíclico, R representa cualquier átomo o grupo de átomos que se encuentren enlazados. Los ligantes macrocíclicos presentan una estabilidad mayor al compararse con sus análogos acíclicos respectivos, esto como resultado del efecto macrocíclico, el cual consiste en que la estabilidad de un complejo metálico macrocíclico es mayor que la de un complejo formado con un análogo de ligante acíclico debido a la existencia de una preorganización en el ligante macrocíclico, propiedad que se aprovecha en el diseño del ligante, de manera tal que se cuenta con una geometría complementaria al huésped para formar un complejo más estable [7, 8]. La síntesis de moléculas macrocíclicas es generalmente un poco más complicada que la síntesis de moléculas acíclicas, usualmente se suele utilizar uno o dos procesos generales, los cuales son conocidos como síntesis por plantilla y síntesis por alta dilución. En la síntesis por plantilla se utiliza una especie que sirve para inducir la ciclación, por ejemplo, iones metálicos, al dirigir la reacción hacia la formación de un producto en particular debido a que genera una geometría particular al interactuar con los reactivos. En el método de síntesis por alta dilución se cuenta con los reactivos separados y son mezclados en un gran volumen de disolvente, para asegurar que las concentraciones con las que se cuenten sean lo suficientemente bajas para favorecer la formación de moléculas cíclicas en lugar de polímeros. Además, la reacción se mantiene en agitación constante y la velocidad de adición de los reactivos es fundamental y debe controlarse, ya que la formación de un anillo intramolecular es un proceso unimolecular, cuya velocidad de formación es proporcional a la concentración del reactivo, mientras que la polimerización es un proceso bimolecular del cual la velocidad de reacción es proporcional al cuadrado de la concentración del reactivo [9].



**Figura 3.** Representación de una molécula macrocíclica y su correspondiente análogo acíclico. A) molécula macrocíclica. B) molécula acíclica.

## Poliaminas y poliamidas macrocíclicas

Yu y colaboradores definen una poliamina macrocíclica como una molécula que contiene mínimo nueve átomos formando un anillo, de los cuales al menos tres son nitrógenos. Si esta contiene al menos un enlace amida en su anillo, se denomina poliamida macrocíclica, las cuales poseen un carácter dual entre péptidos cíclicos y poliaminas macrocíclicas. La importancia de estas moléculas radica en su capacidad complejante de aniones, cationes y moléculas neutras; dependiendo de los grupos funcionales con los que cuenten se pueden dividir en alifáticas o aromáticas [8]. En la Figura 4 se muestra una poliamina y una poliamida macrocíclica, marcado como A) y B) respectivamente.



**Figura 4.** Representación de una poliamina y una poliamida macrocíclicas. A) Poliamina macrocíclica. B) Poliamida macrocíclica.

## Síntesis de poliamidas macrocíclicas

El método más utilizado para la obtención de diamidas macrocíclicas es la condensación de diaminas con diácidos activados, los cuales son derivados de diácidos carboxílicos y presentan una reactividad química mayor que sus precursores. La reacción de condensación puede ser llevada a cabo bajo condiciones normales o de alta dilución, lo cual depende de la naturaleza de los reactivos. Los macrociclos de adición 1:1, son el producto obtenido de diversas síntesis en condiciones de alta dilución, sin embargo, los macrociclos de adición 2:2 y 3:3, así como poliamidas lineales son compuestos que pueden ser obtenidos como subproductos, por lo cual, para mejorar la obtención del producto 1:1, es necesario disminuir las concentraciones iniciales y considerar factores como la temperatura, el tiempo y el solvente [8].

## Resonancia Magnética de Imagen

La resonancia magnética de imagen (RMI) es una técnica que se deriva de la resonancia magnética nuclear; usualmente la RMI se enfoca en un tipo de núcleo, como el hidrógeno, el cual se encuentra en el agua presente en el organismo [1]. Se estima que anualmente se realizan a nivel mundial más de 50 millones de procedimientos de RMI, motivo por el cual es una importante técnica de diagnóstico [10].

## Resonancia Magnética Nuclear

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una técnica de análisis basada en el principio de que, al aplicar un campo magnético a un núcleo atómico su momento magnético se dispondrá en cualquiera de una serie de orientaciones posibles. Estas orientaciones están definidas por el tipo de espín nuclear ( $I$ ), el cual es una propiedad fundamental de los núcleos atómicos y cuyo valor puede ser nulo, un número entero o fraccionario. Las posibles orientaciones del momento magnético nuclear están dadas por  $2I+1$ , por lo cual los núcleos atómicos con  $I$  igual a cero no se verán afectados por la presencia de un campo magnético. El espín nuclear cero lo poseen aquellos átomos con número másico y número atómico par. Para aquellos átomos que cuentan con número atómico y másico impar su espín nuclear será diferente de cero. Este es el caso del hidrógeno, el cual cuenta con dos posibles orientaciones de su momento magnético al aplicarse un campo magnético, a favor y en contra del campo aplicado, denominadas correspondientemente  $\alpha$  y  $\beta$  [11].

Una vez que los momentos magnéticos se han orientado en posición  $\alpha$  o  $\beta$  son susceptibles de sufrir un cambio de estado, denominado transición  $\alpha$ - $\beta$  si el cambio es de  $\alpha$  a  $\beta$ , o  $\beta$ - $\alpha$  si es de manera inversa. Para que la transición  $\alpha$ - $\beta$  se lleve a cabo es necesario proporcionar la energía equivalente a la diferencia entre los dos estados, puesto que la orientación  $\alpha$  corresponde a un nivel energético menor; para que exista resonancia es necesario que la cantidad de núcleos en los estados  $\alpha$  y  $\beta$  difieran entre sí, la relación entre la cantidad de núcleos en cada estado puede determinarse mediante la distribución de Boltzmann [11].

Considerando que la población con spin  $+1/2$  (estado  $\alpha$ ) precesa alrededor del eje  $+z$  y la población con spin  $-1/2$  (estado  $\beta$ ) alrededor del eje  $-z$ , al existir un exceso de población  $+1/2$  se genera un vector neto cuya dirección es el eje  $+z$ ; este vector es conocido como magnetización y debido a que los spines están distribuidos aleatoriamente alrededor del eje  $z$  no existe magnetización en  $x$  ni en  $y$  [12]. Una vez que los núcleos se encuentran en precesión alrededor del eje  $z$  debido a la influencia del campo magnético  $B_0$ , se aplica radiación de radiofrecuencia, cuyo componente magnético  $B_1$  se alinea a través del eje  $x$ , y al coincidir con la frecuencia de Larmor del núcleo, algunos spines sufren el proceso de transición  $\alpha$ - $\beta$  (resonancia), por lo cual la magnetización en el eje  $z$  ( $M_z$ ) disminuye. Además, esto

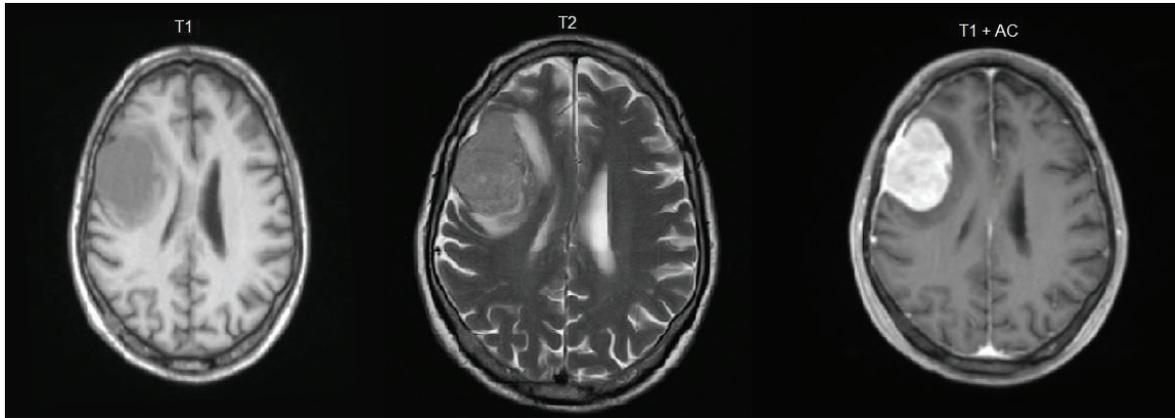
provoca que se genere una componente en el plano xy de la magnetización ( $M_{xy}$ ), detectándose electrónicamente como resonancia y no directamente la absorción de energía de la resonancia [12].

Una vez que los núcleos son irradiados por  $B_1$  las poblaciones tienden a igualarse, lo cual se conoce como saturación. En caso de que las poblaciones se igualen ya no existirá absorción neta y no se podrá detectar resonancia por parte de la muestra [12].

Cuando un núcleo se encuentra en estado excitado tiende a regresar a su condición inicial porque experimenta un torque incrementado debido al campo magnético. La relajación es el proceso mediante el cual el núcleo excitado puede regresar a su estado original mediante la transferencia de energía a otro núcleo o la estructura en general [2]. Cualquier proceso que regrese la magnetización Z a su condición de equilibrio es llamado relajación longitudinal o relajación espín-red, mientras que los procesos que regresan la magnetización XY son llamados relajación transversal o relajación espín-espín; usualmente ambos tipos de procesos son de primer orden, con tiempos constantes, para la relajación longitudinal dicho tiempo se denota  $T_1$  y para la relajación transversal  $T_2$  [12].

### **Tipos de imágenes en RMI**

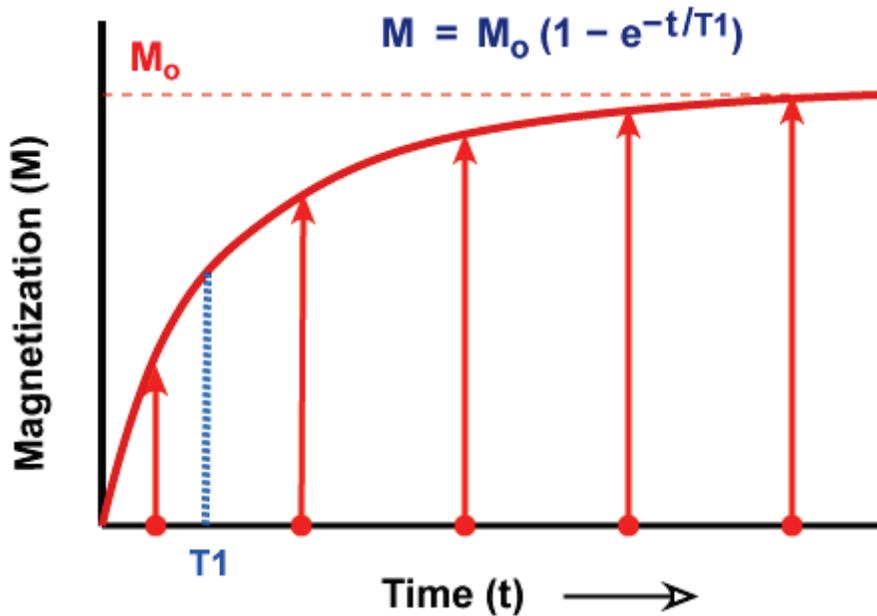
La imagen obtenida por RMI es una visualización de la emisión de señales de radiofrecuencia y para su adquisición es necesario realizar una serie de ciclos modificando la magnetización del tejido. Los tipos de imágenes obtenidas son densidad de protón, en la cual la claridad de la imagen se debe a la concentración de protones en el tejido, e imágenes  $T_1$  y  $T_2$ , en las cuales se varía la magnetización del tejido a su condición inestable y se permite su relajación. Los tiempos de relajación varían de un tejido a otro y pueden ser utilizados para discriminar entre un tejido sano y uno patológico; las imágenes se designan como PD,  $T_1$  o  $T_2$  dependiendo de cuál sea la fuente principal de contraste en ella [2]. En la Figura 5 se muestran tres imágenes de un cerebro humano, de un hombre de 75 años que presentaba dolores de cabeza y al cual se le diagnosticó un meningioma [13]. A la izquierda se muestra una imagen del tipo  $T_1$  y al centro una imagen del tipo  $T_2$ , ambas sin utilizar un AC. La imagen a la derecha es de tipo  $T_1$ , sin embargo, se ha utilizado un AC basado en gadolinio.



**Figura 5.** Imágenes  $T_1$  y  $T_2$  de RMI. La imagen a la izquierda es una imagen  $T_1$ , la imagen al centro es una imagen  $T_2$ , la imagen a la derecha es una imagen  $T_1$  utilizando un agente de contraste basado en gadolinio. Case courtesy of Assoc Prof Frank Gaillard, Radiopaedia.org, rID: 44524.

### Tiempos de relajación longitudinal y transversal

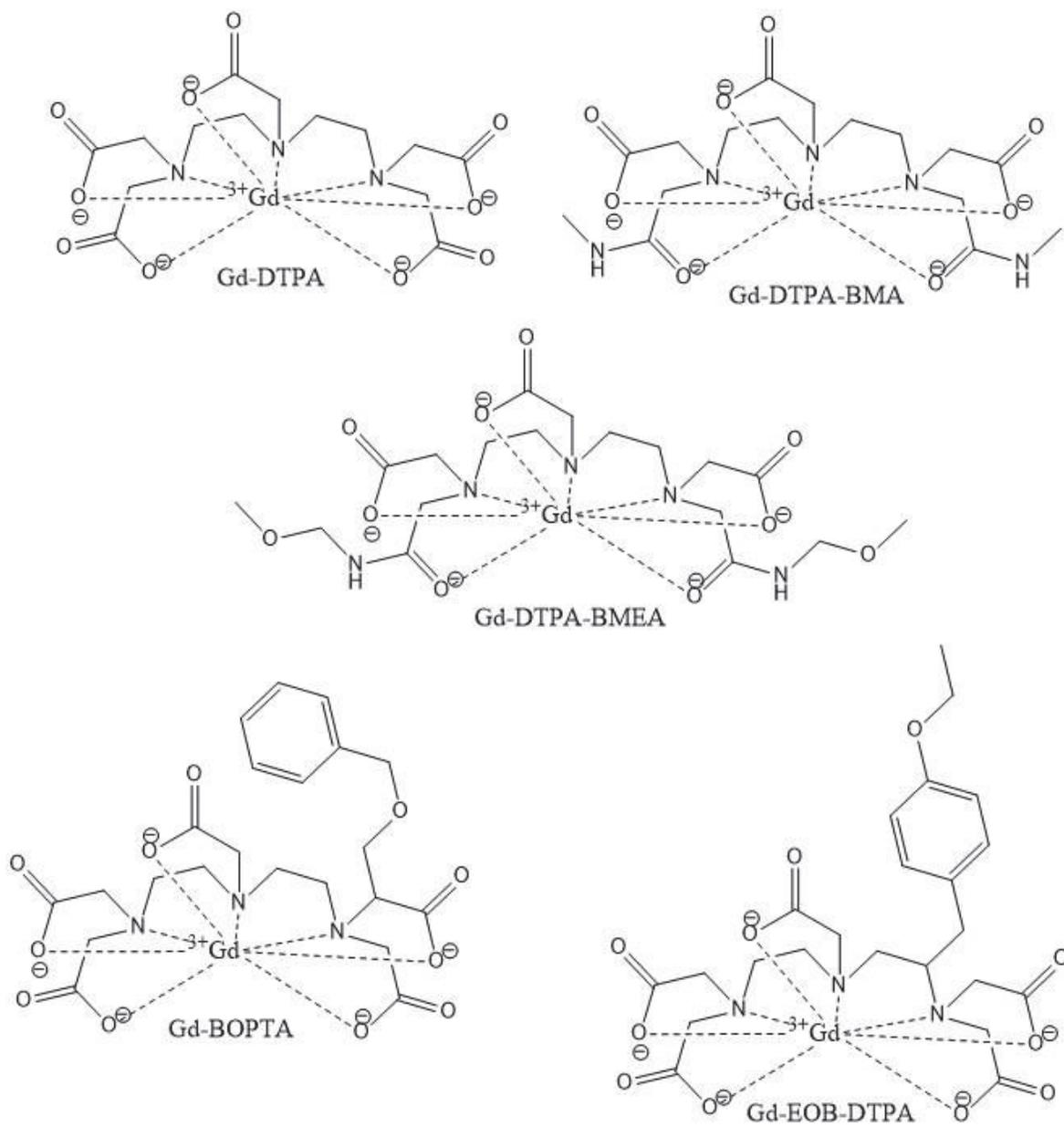
La relajación longitudinal o  $T_1$  es el proceso mediante el cual la magnetización  $Z$  regresa a su condición de equilibrio, mientras que el proceso que regresa a la magnetización  $XY$  se denomina relajación transversal o  $T_2$  [12]. En RMI se designa como  $T_1$  al tiempo necesario para que la magnetización longitudinal recobre el 63% de su valor máximo. Los tejidos con valor menor de  $T_1$  tienen niveles mayores de magnetización a cualquier tiempo en particular y la utilidad clínica de esto es que dichos tejidos serán más brillantes en esas imágenes. El valor de  $T_2$  es el tiempo requerido para que el 63% de la magnetización transversal original se disipe y por lo tanto este presente el 37% de dicha magnetización; la utilidad clínica de esto es que los tejidos con valores menores de  $T_2$  se vuelven oscuros más rápido que los que tiene valores mayores de  $T_2$ , por lo cual los tejidos con valores mayores son más brillantes [2]. En la gráfica de la Figura 6 se muestra la magnetización en función del tiempo, marcando el valor de  $T_1$  con la línea punteada en color azul. Además, se presenta la ecuación que permite determinar que, cuando el tiempo es igual al valor de  $T_1$  la magnetización recobra el 63% de su valor original [14].



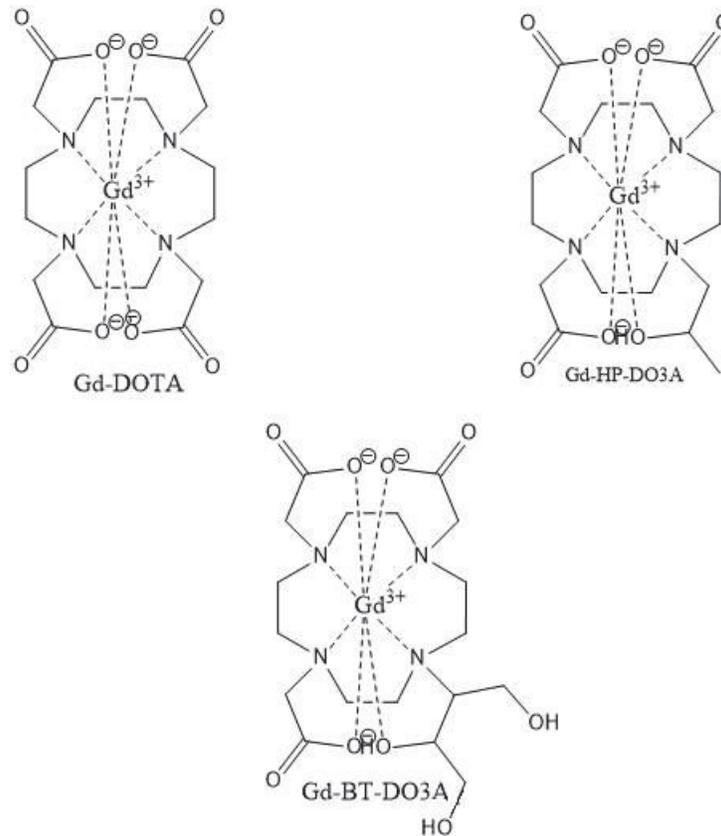
**Figura 6.** Magnetización en función del tiempo. La magnetización se presenta en color rojo, en color azul y líneas punteadas se presenta el valor de  $T_1$ , arriba se coloca la ecuación de la magnetización en función del tiempo. Courtesy of Allen D. Elster, MRIquestions.com.

### Agentes de Contraste

Los AC son materiales que se administran a los pacientes con la finalidad de modificar las características magnéticas de los tejidos debido a que se requiere producir un contraste mayor con objetivos clínicos, es decir, generar contraste en las imágenes obtenidas y con ello permitir una discriminación entre tejidos normales y patológicos [1, 2]. Estos pueden ser materiales diamagnéticos, paramagnéticos, superparamagnéticos y ferromagnéticos. Los materiales diamagnéticos tienen una susceptibilidad magnética negativa baja, por lo cual la magnetización es baja y en dirección opuesta al campo aplicado. Los materiales paramagnéticos y superparamagnéticos cuentan con electrones sin aparear, lo cual les proporciona diversas propiedades magnéticas, siendo estos efectos más notorios en los materiales superparamagnéticos. Los materiales ferromagnéticos desarrollan un nivel alto de magnetismo cuando son expuestos a un campo magnético [2]. Actualmente la FDA enlista ocho AC basados en gadolinio aprobados para su uso clínico: Dotarem<sup>®</sup> (Gd-DOTA), Gadavist<sup>®</sup> (Gd-BT-DO3A), ProHance<sup>®</sup> (Gd-HP-DO3A), Magnevist<sup>®</sup> (Gd-DTPA), Multihance<sup>®</sup> (Gd-BOPTA), Omniscan<sup>®</sup> (Gd-DTPA-BMA), OptiMARK<sup>®</sup> (Gd-DTPA-BMEA) y Eovist<sup>®</sup> (Gd-EOB-DTPA) [4]. En la Figura 7 se muestran los cinco AC aprobados por la FDA que cuentan con un ligante cuya estructura es acíclica, Gd-DTPA, Gd-BOPTA, Gd-DTPA-BMA, Gd-DTPA-BMEA y Gd-EOB-DTPA, mientras que los tres restantes, Gd-DOTA, Gd-BT-DO3A y Gd-HP-DO3A, que cuentan con un ligante macrocíclico se presentan en la Figura 8 [4], [10].



**Figura 7.** Estructura de los AC aprobados por la FDA basados en DTPA



**Figura 8.** Estructura de los AC aprobados por la FDA basados en DOTA

### Relaxividad de los agentes de contraste

Los AC son capaces de modificar las características magnéticas de los tejidos gracias a que cuentan con una propiedad denominada relaxividad ( $r_i$ ), la cual es dependiente de la temperatura y también del campo magnético aplicado. Los términos utilizados para la obtención matemática de la relaxividad son la tasa de relajación observada para los protones del agua  $(1/T_i)_{\text{obs}}$  y las componentes diamagnéticas  $(1/T_i)_d$  y paramagnética  $(1/T_i)_p$  de la tasa de relajación.

$$(1/T_i)_{\text{obs}} = (1/T_i)_d + (1/T_i)_p \text{ donde } i=1,2 \quad \text{Ec. 1}$$

$$(1/T_i)_{\text{obs}} = (1/T_i)_d + r_i [\text{ps}] \text{ donde } i=1,2 \quad \text{Ec. 2}$$

En la **Ecuación 2**, el término  $[\text{ps}]$  representa la concentración de especies paramagnéticas; en un agente de contraste basado en gadolinio sería la concentración de gadolinio. El término  $r_i$  es la relaxividad, de manera tal que, si se

grafica la tasa de relajación observada contra la concentración de la especie paramagnética, se obtendrá una línea cuya pendiente es la relaxividad en unidades de  $\text{mM}^{-1} \text{S}^{-1}$  [1, 10].

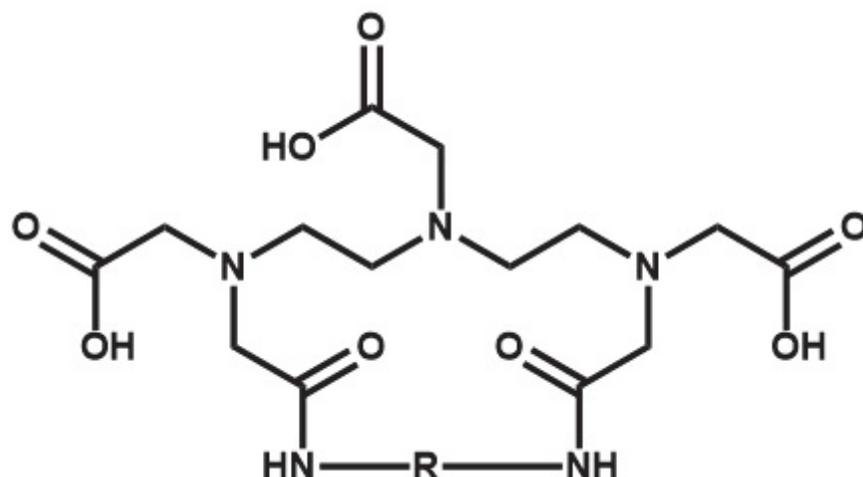
### **Agentes de contraste basados en Gadolinio**

Los elementos lantánidos poseen electrones desapareados, por ejemplo, el gadolinio, cuyo ion  $\text{Gd(III)}$  contiene siete electrones desapareados es muy efectivo como AC. Es importante mencionar que, como ion libre, el gadolinio es tóxico, por lo que siempre se utiliza como un quelato. La acción de los complejos de gadolinio como AC es reducir el valor  $T_1$  de los protones de agua vecinos dentro del tejido donde se encuentre. Lo anterior conlleva a una disminución de la intensidad de la señal, sin embargo, para obtener una imagen es necesario realizar varios ciclos. Con la disminución del tiempo de relajación se incrementan la cantidad de ciclos posibles que se pueden obtener por unidad de tiempo, dando como resultado una señal más intensa [1]. Debido a que con su uso se obtiene un incremento en la intensidad de la señal se les clasifica como AC positivo [2].

Los complejos de gadolinio son los AC más utilizados para RMI en la práctica clínica, debido a que el ion gadolinio es el ion metálico paramagnético más estable [1]. En todos los complejos de gadolinio que están actualmente aprobados para su uso en aplicaciones clínicas, el ion metálico se encuentra unido a un ligante poliaminocarboxílico octadentado, el cual puede ser cíclico o acíclico. Además, se trata de compuestos funcionalizados o derivados de EDTA o DOTA, en los que, el átomo ligado se coordina a tres o cuatro nitrógenos presentes y a cuatro o cinco átomos más, los cuales usualmente están presentes en grupos carboxilato. De esta forma queda un sitio de coordinación disponible en el ion lantánido, para coordinar con el oxígeno de una molécula de agua [10].

### **Agentes de contraste basados en DTPA**

De los AC aprobados por la FDA hasta el año 2018, aquéllos cuyo ligante está basado en DTPA son  $\text{Gd-DTPA}$ ,  $\text{Gd-DTPA-BMA}$ ,  $\text{Gd-DTPA-BMEA}$ ,  $\text{Gd-BOPTA}$ ,  $\text{Gd-EOB-DTPA}$ ; de estos  $\text{Gd-DTPA-BMA}$  y  $\text{Gd-DTPA-BMEA}$  cuentan con grupos carboxilato sustituidos por grupos amidas, mientras que  $\text{Gd-BOPTA}$  y  $\text{Gd-EOB-DTPA}$  cuentan con la adición de un grupo aromático en uno de los carbonos adyacentes a un nitrógeno [4, 10]. Debido a la facilidad relativa del proceso de síntesis han sido reportados diversos compuestos derivados de DTPA del tipo bisamida en los que la sustitución de los grupos carboxilato por grupos amida está asociada a una variación en la estabilidad del complejo de gadolinio formado [1]; dentro de las estructuras del tipo bisamida derivadas de DTPA es posible encontrar ligantes macrocíclicos obtenidos por la ciclación de diaminas con dianhídrido DTPA, la representación de la estructura se muestra en la Figura 9.



**Figura 9.** Representación de un macrociclo bisamida derivado de DTPA

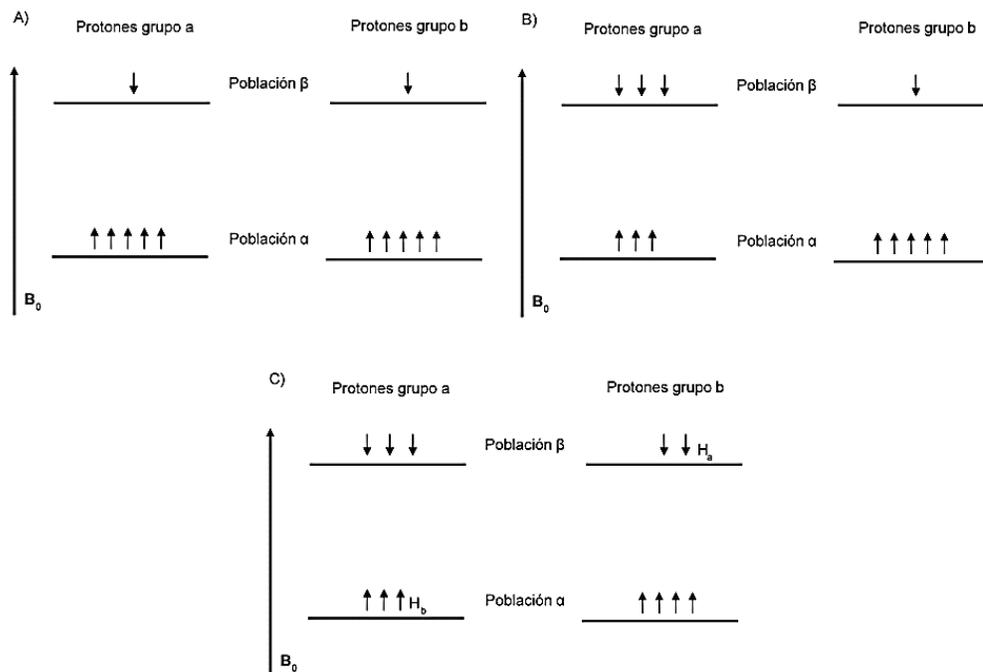
### Toxicidad de los agentes de contraste

La eliminación de los AC por el cuerpo es generalmente rápida, sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal severa esta eliminación se presenta en un tiempo mayor. Esto ocasiona un aumento en la liberación del ion y, por lo tanto, una toxicidad más elevada. Tal es el caso del padecimiento denominado fibrosis sistema nefrogénica (NSF, por sus siglas en el idioma inglés) la cual está relacionada con la liberación del ion gadolinio presente en los AC. Prácticamente todos los casos reportados están asociados a la administración de complejos de gadolinio derivados de DTPA, principalmente Gd(DTPA-BMA), el cual cuenta con la menor constante de estabilidad entre los AC disponibles comercialmente, a diferencia de los complejos de gadolinio formados por derivados del macrociclo DOTA; estos son más inertes y, usualmente, no sufren procesos de quelación en el cuerpo [10].

### Agentes CEST

Los agentes de contraste de nueva generación funcionan a través de un mecanismo denominado transferencia de saturación por intercambio químico (CEST, por sus siglas en inglés). Esta metodología involucra, en RMN, el intercambio químico de un núcleo a un sitio químicamente diferente y es necesario que la diferencia en la frecuencia entre los dos sitios químicos ( $\Delta\omega$ ) sea mayor o igual a la tasa de intercambio (condición de intercambio lento). Si esta condición no se cumple no es posible observar el efecto CEST, el cual consiste en afectar la señal producida por un grupo de protones mediante la saturación selectiva de un segundo grupo de protones químicamente diferentes e intercambiables. Esto se logra debido a que al saturar selectivamente el segundo grupo de protones, la población de estos protones en estado  $\alpha$  disminuirá, aumentando la población  $\beta$ . Sin embargo, en el

intercambio químico se establecerán dos equilibrios diferentes, el primero entre las poblaciones en estado  $\alpha$  de los dos grupos de protones y el segundo entre las poblaciones  $\beta$ . Esto produce que en el grupo de protones saturados selectivamente la población  $\alpha$  aumente, mientras que la población  $\beta$  disminuya a expensas de las poblaciones respectivas del otro grupo de protones, de manera que la señal generada por éstos se ve parcialmente saturada. Para una descripción más clara se anexa la Figura 10 [15].



**Figura 10.** Representación del efecto CEST,  $B_0$  indica el campo magnético aplicado, los protones de los grupos a y b representan protones químicamente diferentes. A) Estado previo al pulso de saturación; B) Los protones del grupo a se han saturado selectivamente; C) Mediante intercambio químico se afectan las poblaciones  $H_b$ .

El efecto CEST puede ser utilizado para producir contraste en RMI, al afectar la intensidad de la señal del agua en el tejido. Para esto es posible utilizar sistemas endógenos o exógenos, siendo los primeros, moléculas presentes en el organismo que cuenten con protones intercambiables con las moléculas de agua corporal. Entre éstos se incluyen aminoácidos, azúcares y otros metabolitos. Entre sus ventajas se encuentra la posibilidad de apagar el contraste a voluntad, además de utilizar solo moléculas endógenas, sin embargo, cuenta con una gran desventaja debido a que las concentraciones requeridas son mucho más elevadas en

comparación de los agentes de contraste basados en lantánidos. Además, su  $\Delta\omega$  con respecto a los protones del agua es bastante pequeño, con valores de alrededor de 6 ppm, por lo cual se han propuesto los agentes del tipo paramagnético basados en CEST, también llamados agentes PARACEST [1, 15].

### **Agentes PARACEST**

Los agentes PARACEST cuentan con valores de  $\Delta\omega$  superiores a los existentes en agentes CEST, pudiendo ser de hasta dos órdenes de magnitud mayores; esto se debe a que los protones que se intercambian son los presentes en las moléculas de agua unidas al centro metálico. En los complejos paramagnéticos tradicionales del tipo  $T_1$  basados en gadolinio, estos protones se intercambian tan rápido que exceden la condición del intercambio lento, motivo por el que normalmente estos complejos no funcionan como agentes PARACEST. Sin embargo, se han reportado como agentes PARACEST a diversos complejos del resto de iones lantánidos, en particular de Eu(III), Tm(III) e Yb(III) [15, 16].

## EXPERIMENTAL

### Reactivos y Equipos

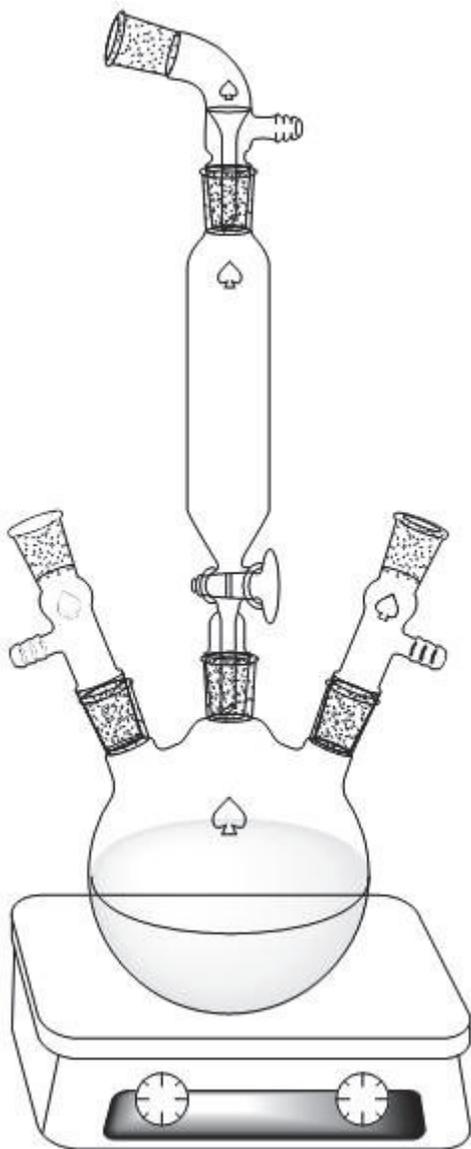
Para realizar la síntesis y purificación del ligante MT14DCH, así como los complejos lantánidos GdMT14DCH y YbMT14DCH, se utilizaron los siguientes reactivos:

1. Dianhídrido del ácido dietilenotriaminopentaacético (DTPA), 98%, Sigma Aldrich.
2. *trans*-1,4-Diaminociclohexano,  $\geq 98\%$  (GC), Sigma Aldrich.
3. Carbonato de gadolinio, 99.99%, Thermo Fisher Scientific.
4. Carbonato de iterbio, 99.99%, Thermo Fisher Scientific.
5. N,N-dimetilformamida (DMF),  $\geq 98\%$ , Sigma Aldrich.

Para la síntesis y purificación del ligante y sus complejos se utilizaron los siguientes reactivos: Acetona (Sigma Aldrich) y agua ultrapura obtenida mediante el sistema de purificación de agua Milli-Q de Merck Millipore.

Los equipos utilizados durante la síntesis, purificación y caracterización del ligante y sus complejos lantánidos fueron los siguientes:

1. Sistema de reacción (Figura 11).
2. Evaporador rotativo modelo R-205, marca BÜCHI.
3. Estufa de vacío, marca Cole Parmer.
4. Espectrofotómetro FT-IR modelo Frontier, Perkin-Elmer.
5. Espectrómetro de resonancia magnética nuclear modelo Advance 400 de 400 MHz, Bruker.
6. Espectrómetro de masas modelo 6130 Quadrupole LC/MS, Agilent Technologies.
7. Termobalanza modelo Pyris 1, Perkin-Elmer.



**Figura 11.** Sistema de reacción utilizado en la síntesis del ligante MT14DCH.

## Síntesis del ligante MT14DCH y de sus complejos lantánidos

La síntesis del ligante macrocíclico Ácido 1,13-(*trans*-ciclohexano-1,4)-2,12-dioxo-1,4,7,10,13-pentaaza-4,7,10-ciclotridecanotriacetico (MT14DCH) se realizó colocando en un matraz bola de tres bocas, una suspensión de 977 mg (2.73 mmol) de DTPA dianhidro en 60 mL de DMF. El matraz se colocó sobre una placa de calentamiento y agitación magnética para mantener la reacción a 80 °C y en agitación constante. Posteriormente, en un embudo de adición se preparó una solución con 267 mg (2.33 mmol) de *trans*-1,4-diaminociclohexano disuelto en 20 mL de DMF. Para iniciar la reacción, la solución de diamina se agregó al matraz de tres bocas sobre la suspensión de DTPA a una velocidad aproximada de 1 gota cada 20 s. Transcurrido el tiempo de adición, aproximado a dos horas, se mantuvo el sistema bajo atmósfera inerte (N<sub>2</sub>) con agitación y temperatura constante durante 24 horas más. Terminada la reacción, el producto obtenido se filtró con papel, obteniéndose dos fracciones, una sólida y otra líquida; la fracción sólida se lavó con agua desionizada y se concentró en un rotavapor a 70 °C y presión reducida. El líquido viscoso de color ámbar obtenido con ayuda del rotavapor, se concentró posteriormente en una placa de calentamiento, sin llegar a sequedad, para finalmente precipitarlo con acetona. El producto blanquecino obtenido se dejó reposar por 24 h para conseguir su precipitación total y finalizado este tiempo, se separó del sobrenadante por decantación y se secó a presión reducida y temperatura aproximada de 50 °C. Se obtuvo un sólido (polvo) color café claro, con un rendimiento del 50%. Punto de fusión: 110 °C; punto de descomposición: 222 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O, pD = 3.34, DSS): δ = 1.39 (m, 4H, H<sub>f</sub>), δ = 1.94 (m, 4H, H<sub>e</sub>), δ = 3.28 (t, 4H, H<sub>b2</sub>), δ = 3.40 (t, 4H, H<sub>b1</sub>), δ = 3.64 (m, 2H, H<sub>d</sub>), δ = 3.76 (s, 4H, H<sub>c</sub>) y δ = 3.90 (s, 6H, H<sub>a1</sub> y H<sub>a2</sub>). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, D<sub>2</sub>O, pD = 3.15): δ = 28.76 (C<sub>ef</sub>), δ = 29.28 (C<sub>ef</sub>), δ = 48.08 (C<sub>c</sub>), δ = 51.12 (C<sub>b2</sub>), δ = 51.66 (C<sub>b1</sub>), δ = 54.66 (C<sub>a1</sub>), δ = 57.23 (C<sub>a2</sub>, C<sub>d</sub>), δ = 167.63 (C<sub>amida</sub>), δ = 170.27 (C<sub>a1</sub>-CO<sub>2</sub>-), δ = 172.87 (C<sub>a2</sub>-CO<sub>2</sub>-). MS(ESI<sup>-</sup>) m/z (%): 470 (100) [(M-H<sub>3</sub>)<sup>-</sup>]. IR (ATR) ν/cm<sup>-1</sup> = 3258 (ν<sub>NH</sub> amida), 1706 (ν<sub>CO2H</sub>), 1622 (amida I), 1532 (amida II). Análisis elemental para C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>·3H<sub>2</sub>O + C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O: Observado (%): C, 46.7; H, 7.4; N, 12.9. Calculado (%): C, 47.3; H, 7.7; N, 12.0.

Para sintetizar el complejo GdMT14DCH, se disolvieron 235.75 mg (0.50 mmol) del ligante MT14DCH en 10 mL de agua desionizada y, posteriormente, se agregaron 130 mg (0.29 mmol) de carbonato de gadolinio (Gd<sub>2</sub>(CO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). La reacción se mantuvo a 70 °C y en agitación vigorosa durante las primeras cuatro horas, para promover su completa disolución, ajustando la temperatura a 40 °C durante las siguientes 20 horas de reacción. Transcurrido este tiempo, el producto se filtró con papel y el sólido obtenido se lavó con acetona, para después solubilizarlo con agua desionizada y concentrarlo por evaporación en placa de calentamiento a 60 °C, evitando llegar a sequedad. La solución concentrada se dejó enfriar y se le agregó acetona, manteniéndola en reposo por 24 horas más, para promover la precipitación del complejo de Gd(III), dejándose reposar 24 horas. Una vez obtenido el complejo, se separó por decantación y secó en estufa a presión reducida y 50 °C. Rendimiento

66%. Temperatura de descomposición: 354 °C. MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (int): 645 ( $2.4 \times 10^7$ ) [(M-Gd-H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup>. IR (ATR)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3226 ( $\nu_{\text{NH amida}}$ ), 1574 ( $\nu_{\text{CO}_2\text{H, amida I y amida II}}$ ). Relaxividad:  $r_1 = 5.57 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  en D<sub>2</sub>O,  $5.67 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  en H<sub>2</sub>O. Análisis elemental para GdC<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>·9H<sub>2</sub>O: Observado (%): C, 30.7; H, 5.7; N, 9.0. Calculado (%): C, 30.4; H, 6.1; N, 8.8.

Para la síntesis del complejo YbMT14DCH se siguió la metodología descrita previamente en la obtención del complejo de Gd(III). En este caso se utilizaron 139 mg (0.50 mmol) de carbonato de iterbio (Yb<sub>2</sub>(CO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) para preparar la disolución acuosa inicial, requerida en la síntesis del nuevo complejo de Yb(III). Rendimiento 70%. Temperatura de descomposición: 356 °C. MS(ESI<sup>+</sup>) m/z (int): 661 ( $1.4 \times 10^6$ ) [(M-Yb-H<sub>2</sub>O)]<sup>+</sup>. IR (ATR)  $\nu/\text{cm}^{-1}$  = 3242 ( $\nu_{\text{NH amida}}$ ), 1574 ( $\nu_{\text{CO}_2\text{H, amida I y amida II}}$ ). Análisis elemental para YbC<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>·11H<sub>2</sub>O: Observado (%): C, 28.1; H, 5.0; N, 8.4. Calculado (%): C, 28.6; H, 6.2; N, 8.3.

### **Análisis por Espectrometría de Masas de Ionización por Electroaspersión**

El espectro de masas del ligante MT14DCH se obtuvo en un espectrómetro Agilent Technologies (modelo 6130 Quadrupole LC/MS), utilizando un método de ionización química negativa por electroaspersión. La muestra se preparó en soluciones de 50 µg/mL de concentración, en mezcla de solventes metanol-agua. Los espectros de masas de alta resolución de los complejos de Gd(III) e Yb(III) del ligante MT14DCH se obtuvieron en un equipo Bruker (modelo SolariX 2xR), solicitado como servicio a la Universidad de Arizona, en la ciudad de Tucson, Arizona, EUA.

### **Análisis Elemental**

El cálculo de la composición porcentual del ligante MT14DCH y sus complejos de Gd(III) e Yb(III), referente a los elementos C, H y N, se realizó mediante análisis elemental por combustión, solicitado como servicio a la empresa de análisis ALS, división Medio Ambiente, en la ciudad de Tucson, Arizona, EUA.

### **Análisis por Espectroscopia Infrarroja**

Como parte de la caracterización estructural, se obtuvieron los espectros de infrarrojo del ligante MT14DCH y de sus complejos lantánidos, con el fin de identificar la presencia de los grupos funcionales esperados en las nuevas moléculas sintetizadas. Las muestras se analizaron en forma de polvos mediante la técnica de reflectancia total atenuada (ATR, por sus siglas en el idioma inglés), en un equipo FTIR de la marca Perkin-Elmer, modelo Frontier. Las lecturas se tomaron en un rango de 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ , con 16 barridos.

## **Análisis Termogravimétrico**

El análisis de la descomposición térmica para determinar la presencia de moléculas de agua coordinadas al ligante MT14DCH y sus complejos de Gd(III) e Yb(III), así como el cálculo del porcentaje de metal presente en los complejos lantánidos, se llevó a cabo utilizando una termobalanza de la marca Perkin-Elmer, modelo Pyris 1. La rampa de calentamiento fue de 10 °C/min para el ligante y de 5 °C/min para ambos complejos lantánidos, en un rango de temperatura de 25 a 800 °C. Los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera oxidante, con un flujo de aire de 20 mL/min.

## **Análisis por Espectroscopia de Resonancia Magnética de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C**

Para confirmar la estructura del esqueleto carbonado del ligante MT14DCH, se analizaron los entornos magnéticos de los átomos de hidrógeno y carbono presentes en el macrociclo. Para esto, se adquirieron los espectros de resonancia magnética nuclear de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del ligante a 25 °C en un equipo de la marca Bruker, modelo Avance 400, operando a 400 MHz para los isótopos <sup>1</sup>H y a 100 MHz para los isótopos <sup>13</sup>C. La muestra, en su forma sólida como polvo, se disolvió en óxido de deuterio (D<sub>2</sub>O) y se utilizó 3-trimetilsilil-1-propanosulfonato de sodio (DSS) como referencia interna.

## **Determinación de las Constantes de Protonación del Ligante MT14DCH**

Para identificar los sitios y calcular las constantes de protonación del ligante MT14DCH se obtuvieron los espectros de RMN <sup>1</sup>H de diferentes soluciones del macrociclo, variando su valor de pD ( $pD = pH_{lectura} + 0.45$ ) [17]. Inicialmente, se prepararon dos soluciones de 25 mM del ligante MT14DCH, utilizando como solvente D<sub>2</sub>O con 0.01% de DSS. La solución madre se dividió en dos partes; a una de las fracciones se le midió su valor de pD, registrando un valor de 3.45, por lo que fue etiquetada como solución ácida. A la segunda fracción se le ajustó el pD con KOD/D<sub>2</sub>O a un valor de 11.69 y se etiquetó como solución básica. Una vez preparadas las soluciones ácida y básica, se realizaron mezclas de ambas para obtener una serie de soluciones con valores intermedios de pD, manteniendo constante su concentración. Para calcular las constantes de protonación se realizó un ajuste de mínimos cuadrados con los espectros de RMN <sup>1</sup>H obtenidos al variar el valor de pD.

## **Cálculos Computacionales**

Para modelar la estructura molecular del ligante MT14DCH se realizaron optimizaciones moleculares con la base orbital atómica 6-311+G(2d,p) y el funcional

de la energía intercambio-correlación OPBE, utilizando una solvatación implícita con agua, a través del modelo continuo polarizable (PCM, por sus siglas en inglés: Polarizable Continuum Model). Posteriormente, se verificó que las optimizaciones moleculares correspondieran a mínimos de energía, sobre la superficie de energía potencial, a través de un análisis de frecuencias vibracionales. Todos los cálculos de estructura electrónica se llevarán a cabo con el paquete computacional Gaussian 09.

Para modelar las estructuras moleculares de los complejos GdMT14DCH y YbMT14DCH se realizaron cálculos de estructura electrónica con el método de la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés: Density Functional Theory) [18]. Para esto se empleó el funcional de la energía de intercambio-correlación OPBE [19] junto con la base orbital atómica 6-31+G(d,p), que sólo se incluyó para los átomos de carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. Para el tratamiento electrónico de los átomos lantánidos se utilizaron los pseudopotenciales de la familia Stuttgart/Cologne [20]. En el caso del gadolinio se utilizó un potencial de core efectivo (ECP, por sus siglas en inglés: Effective Core Potential) cuasi-relativista para 54 electrones internos, ECP54MWB, en conjunto con una base orbital de valencia tipo gaussiana y optimizada (7s6p5d)/[5s4p3d]-GTO [21], [22]. Para el caso del iterbio se utilizó un potencial de core efectivo totalmente relativista para 68 electrones internos, ECP68MDF, en conjunto con una base orbital de valencia optimizada y ajustada para correcciones relativistas PP(2, MCDHF+Breit+QED) [23]. Las geometrías moleculares de los complejos lantánidos fueron optimizadas incluyendo una solvatación implícita con agua a través del PCM [24]. Posteriormente, se verificó que las optimizaciones moleculares correspondieran a mínimos de energía sobre la superficie de energía potencial a través de un análisis de frecuencias vibracionales. Todos los cálculos de estructura electrónica se llevarán a cabo con el paquete computacional Gaussian 09 [25].

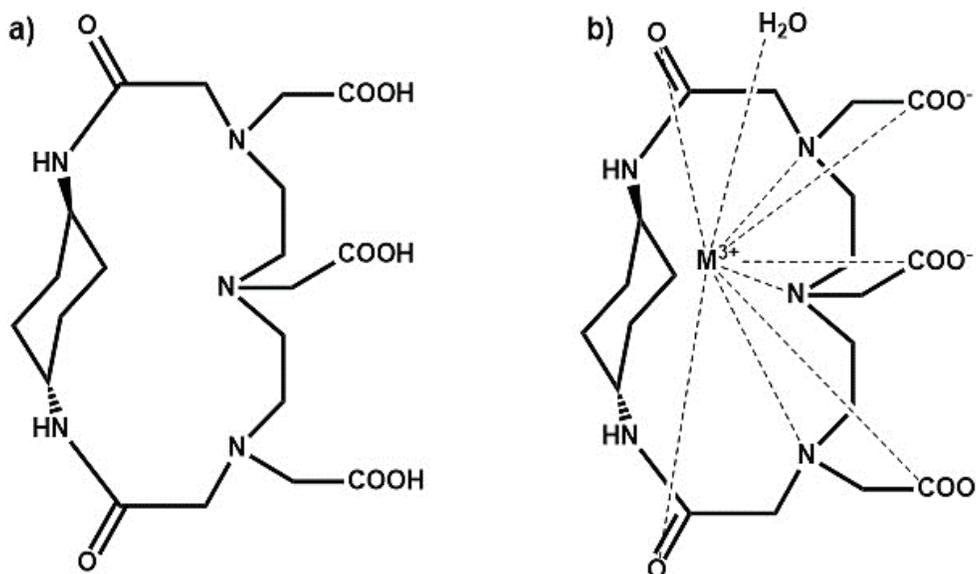
### **Tiempos de Relajación Longitudinal ( $T_1$ )**

Los tiempos de relajación longitudinal  $T_1$  de los protones de las moléculas de agua coordinadas al complejo [Gd(MT14DCH)] se determinaron por RMN  $^1\text{H}$ . Se preparó una solución madre  $7.76 \times 10^{-4}$  molal del complejo metálico en  $\text{D}_2\text{O}$ , la cual se utilizó para obtener una serie de diluciones, manteniendo la masa final de 0.5 g en todos los tubos. Como control interno, se preparó un tubo con 0.5 g de  $\text{D}_2\text{O}$  para medir el  $T_1$  del agua residual presente en el solvente utilizado ( $\text{D}_2\text{O}$ ). El programa utilizado fue  $t_1\text{ir}$ , con pulso de 180- $\tau$ -90 para  $T_1$ . Para aproximar el experimento a las condiciones del entorno fisiológico, se obtuvieron los tiempos de relajación, utilizando agua (ultrapura, milli Q) como solvente. En este caso, se utilizó  $\text{CDCl}_3$  como referencia externa.

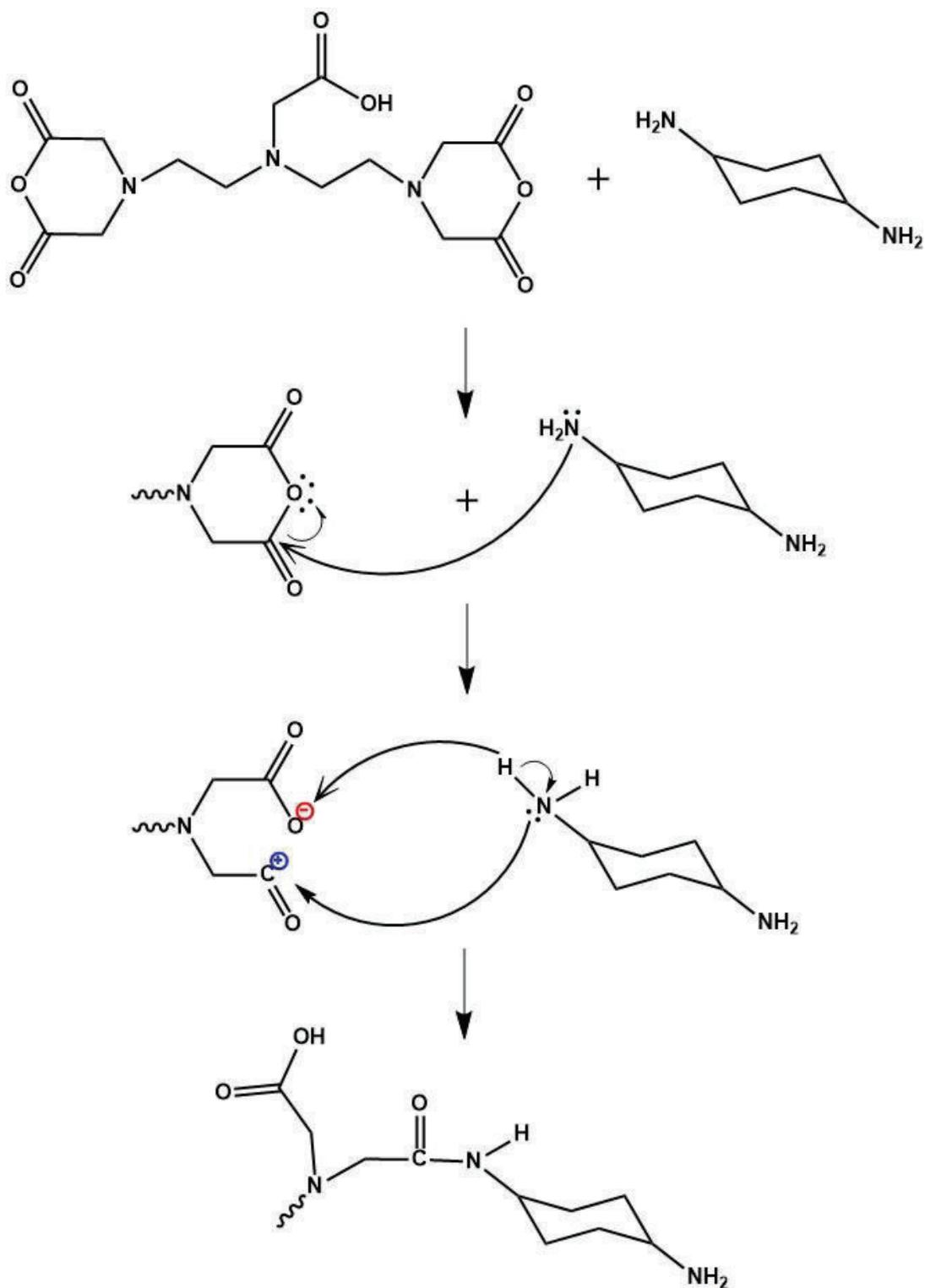
## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Caracterización del ligante MT14DCH y de sus complejos lantánidos.

Se sintetizó el ligante MT14DCH (Figura 12a) mediante la reacción de condensación entre el DTPA dianhidro y la *trans*-1,4-diaminociclohexano (Figura 13). La formación del macrociclo ocurre, en un primer paso, a través del ataque nucleofílico de uno de los nitrógenos amina de la *trans*-1,4-diaminociclohexano, a uno de los carbonilos de los extremos dianhidro del DTPA. La ruptura de este enlace genera una estructura intermedia con la formación de un ion carboxilato y un carbocatión. En un segundo paso, se forma un enlace amida intermolecular entre el carbocatión generado previamente y el nitrógeno amina. Por último, ocurre la ciclización del receptor por reacción entre los extremos disponibles de la diamina y el DTPA doanhidro, de la molécula intermedia formada. (amino y carboxilo) de la molécula intermedia formada. Esta etapa corresponde a la formación de un enlace intramolecular. La reacción fue realizada en condiciones de alta dilución y bajo atmósfera de nitrógeno para promover la formación del macrociclo y disminuir la formación de polímero. El producto obtenido de esta reacción es un sólido café pardo, en polvo, altamente soluble en agua.



**Figura 12.** Estructuras moleculares propuestas para el ligante a) MT14DCH y b) sus complejos con Gd(III) e Yb(III),  $M^{3+} = \text{Gd o Yb}$ . Se muestra una molécula de agua coordinada al centro metálico de forma axial.



**Figura 13.** Mecanismos de reacción del DTPA dianhidro y la *trans*-1,4-diaminociclohexano, para la formación del receptor MT14DCH. Representación de la primera etapa de reacción.

Utilizando al ligante MT14DCH como andamio molecular, se sintetizaron los complejos de Gd(III) e Yb(III), etiquetados como [Gd(MT14DCH)·H<sub>2</sub>O] e [Yb(MT14DCH)·H<sub>2</sub>O], respectivamente. La Figura 12b muestra la estructura genérica de los complejos lantánidos.

Las nuevas moléculas sintetizadas se caracterizaron, en una primera etapa, mediante punto de fusión/degradación, solubilidad en agua, análisis elemental y espectroscopia de masas. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 1.

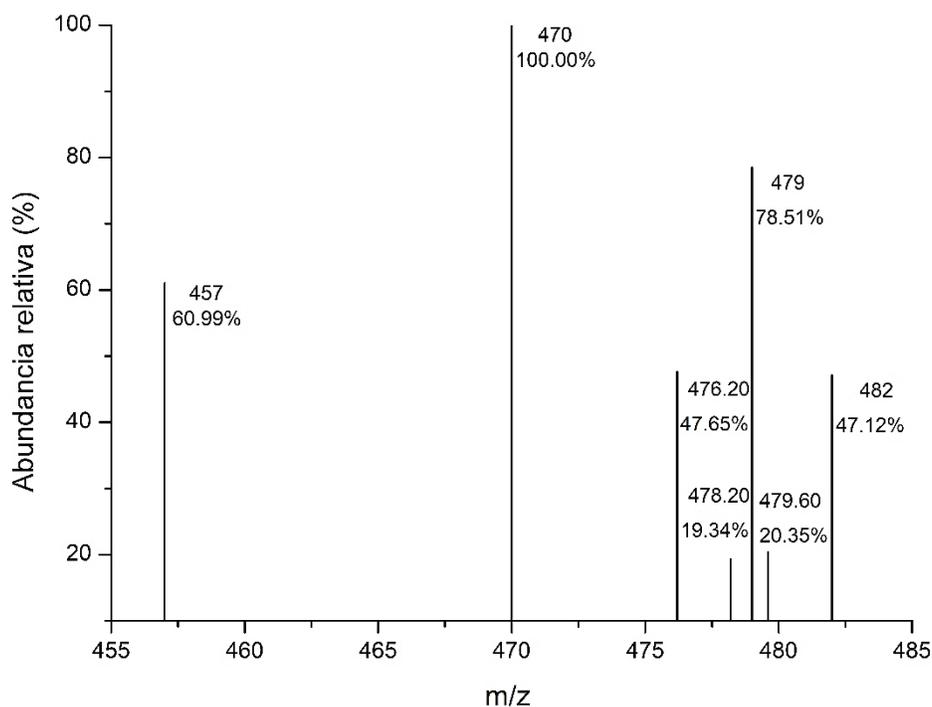
**Tabla 1.** Caracterización primaria del ligante MT14DCH y sus complejos de Gd(III) e Yb(III).

	MT14DCH·3H <sub>2</sub> O	[Gd(MT14DCH)·9H <sub>2</sub> O]	[Yb(MT14DCH)·11H <sub>2</sub> O]
Estado/color	Sólido/café pardo	Sólido/café claro	Sólido/café claro
P. fusión	110 ± 4 °C	N.A.	N.A.
P. degradación	222 °C	354 °C	356 °C
Sol. en agua	+++	++	+
Rendimiento	50%*	66%*	70%*
% <sub>obs</sub> (C, H, N)	46.7, 7.4, 12.9	30.7, 5.7, 9.0	28.1, 5.0, 8.4
% <sub>cal</sub> (C, H, N)	47.3, 7.7, 12.0	30.4, 6.1, 8.8	28.6, 6.2, 8.3
<i>m/z</i> (%)	470 (100)	N.R.	N.R.

N.A. No Aplica; N.R. No Reportado; +++, alto; ++, intermedio; +, bajo; M<sup>+</sup>, Gd o Yb; obs, observado; cal, calculado. \*Rendimiento calculado sobre la fracción sólida obtenida del crudo de reacción.

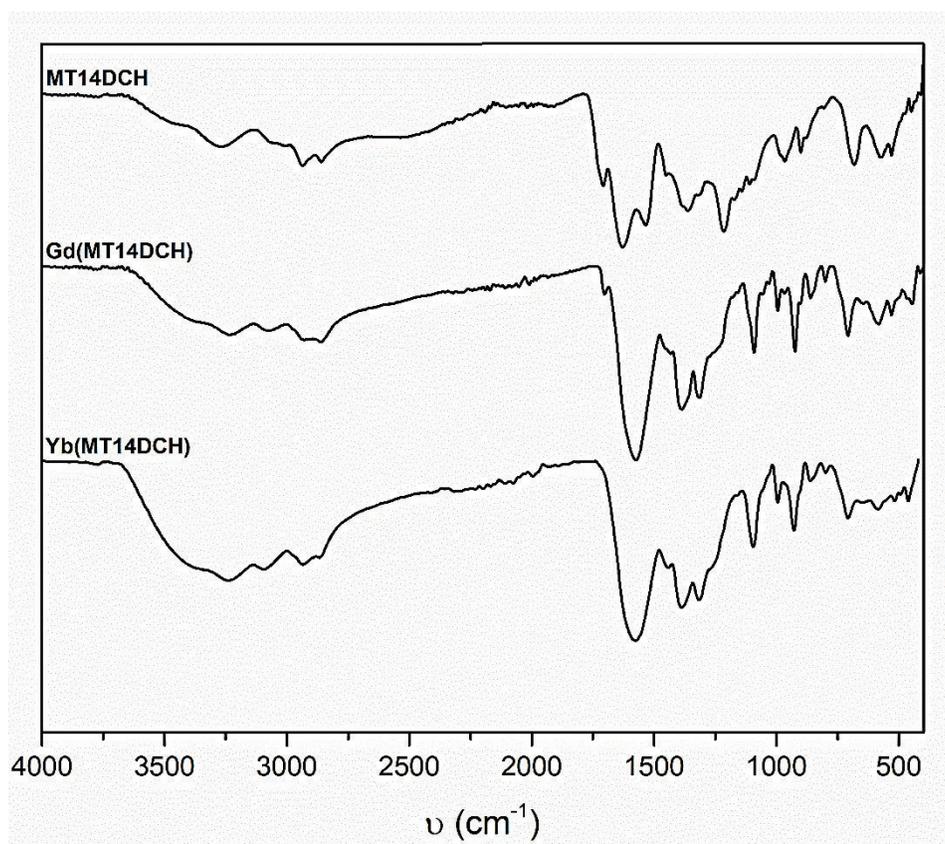
Si bien, entre los isómeros disustituidos del ciclohexano, aquéllos en posición 1,4 con ambos grupos en posición trans y dirección ecuatorial, son lo de mayor abundancia y menor costo energético, el resto de los protones del anillo ciclohexano pueden coexistir en equilibrio, variando sus posiciones de ecuatorial a axial. Para minimizar este efecto, la reacción se llevó a cabo a 80 °C y el rendimiento del MT14DCH reportado en la Tabla 1, corresponde solo al producto obtenido de la fracción sólida separada del crudo de reacción. Tanto el ligante como sus complejos de Gd(III) e Yb(III) son solubles en agua a temperatura ambiente, el ligante en mayor proporción que los complejos metálicos. Esta propiedad atiendo al uso de diaminas cíclicas no aromáticas, consideradas desde el diseño de este trabajo, ya que, esta es una característica deseada en cualquier molécula cuya finalidad es su aplicación como agente de contraste para RMI.

Los valores porcentuales observados (C, H y N) tanto en el ligante como en sus dos complejos lantánidos sintetizados, coinciden con los valores porcentuales calculados a partir de la formulación de cada macromolécula. En el espectro de masas del ligante MT14DCH (Figura 14) se observa un pico con abundancia relativa del 100% y relación  $m/z = 470$ , correspondiente a  $[L-H]^-$ , corroborando que la reacción entre el DTPA y la *trans*-1,4-diaminociclohexano ocurre con una relación molar 1:1. Los espectros de masas de los complejos  $[Gd(MT14DCH) \cdot H_2O]$  y  $[Yb(MT14DCH) \cdot H_2O]$  no se reportan en este trabajo.



**Figura 14.** Espectro de masas del ligante MT14DCH obtenido con ionización química negativa por electroaspersión.

Para corroborar que la formación del anillo, durante la síntesis del ligante, ocurre por interacción entre los extremos diahdro del DTPA y los grupos amina de la *trans*-1,4-diamonociclohexano, se utilizó espectroscopia infrarroja para detectar los nuevos grupos amida formados. En la Figura 15 se presentan los espectros de infrarrojo del ligante y de sus complejos lantánidos.



**Figura 15.** Espectros de infrarrojo obtenidos mediante reflectancia total atenuada, de arriba hacia abajo se muestra, el ligante MT14DCH, el complejo Gd(MT14DCH) y el complejo Yb(MT14DCH), se proporciona en número de onda ( $\nu$ ) en  $\text{cm}^{-1}$ .

En el espectro del ligante (MT14DCH) es posible identificar la banda de estiramiento N-H para amidas secundarias a  $3258 \text{ cm}^{-1}$ , las bandas amida I y amida II a  $1622 \text{ cm}^{-1}$  y  $1532 \text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, así como el estiramiento del carbonilo del grupo ácido a  $1706 \text{ cm}^{-1}$ . Lo anterior corrobora la reacción entre los extremos carboxílicos anhídridos del DTPA, con los grupos amina de la ciclodiamina, durante la síntesis del macrociclo.

En el espectro del complejo de gadolinio [Gd(MT14DCH)·H<sub>2</sub>O] se puede observar como la banda de estiramiento N-H del grupo amida secundaria está desplazada hasta los  $3226 \text{ cm}^{-1}$ , en referencia con el ligante libre. Este efecto se atribuye a la coordinación del centro metálico de Gd. Además, las señales correspondientes a

amida I y II, así como la banda del estiramiento del carbonilo del grupo ácido, claramente identificables para el ligante libre, se traslapan en una sola señal, ensanchada e intensa, observada a  $1574\text{ cm}^{-1}$ . Un comportamiento similar se observa en el espectro de infrarrojo del complejo de iterbio  $[\text{Yb}(\text{MT14DCH})\cdot\text{H}_2\text{O}]$ , donde la banda del estiramiento N-H del grupo amida secundaria se desplaza hasta  $3242\text{ cm}^{-1}$ . Nuevamente, las vibraciones correspondientes a amida I, amida II y estiramiento del carbonilo del grupo ácido, se traslapan en una sola señal intensa a  $1574\text{ cm}^{-1}$ . La presencia de bandas características del grupo funcional amida corrobora la integridad de la estructura macrocíclica del receptor y el desplazamiento de estas, tomando como referencia lo observado para el ligante en su forma libre, nos indica la coordinación de los centros metálicos con los heteroátomos del macrociclo. Finalmente, el ensanchamiento de las señales entre  $3250\text{ cm}^{-1}$  y  $3500\text{ cm}^{-1}$ , para ambos complejos lantánidos, atiende a la presencia de agua en sus esferas de coordinación. En la Tabla 2 se presenta la información condensada de las señales de los grupos funcionales participantes en la coordinación de los centros metálicos con el ligante.

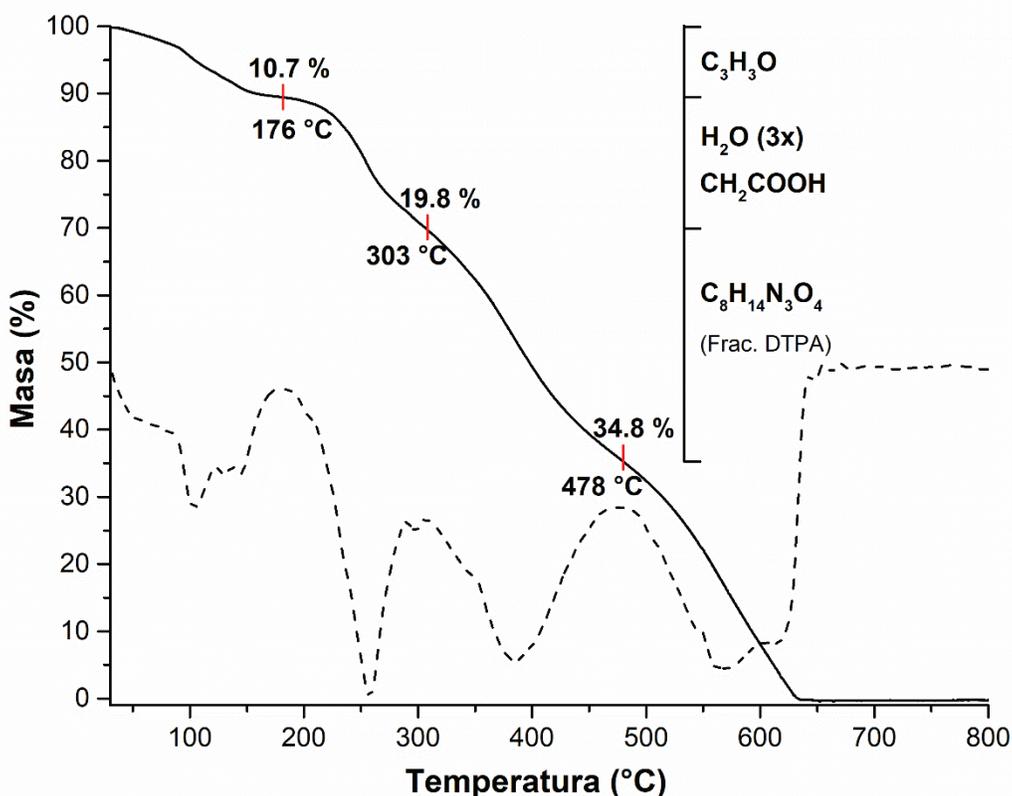
**Tabla 2.** Señales infrarrojo de los principales grupos funcionales presentes en el ligante MT14DCH y sus complejos de Gd(III) e Yb(III).

	MT14DCH	$[\text{Gd}(\text{MT14DCH})\cdot\text{H}_2\text{O}]$	$[\text{Yb}(\text{MT14DCH})\cdot\text{H}_2\text{O}]$
$\nu$ (N-H) amida 2 <sup>a</sup>	$3258\text{ cm}^{-1}$	$3226\text{ cm}^{-1}$	$3242\text{ cm}^{-1}$
$\nu$ (C=O) ácido	$1706\text{ cm}^{-1}$	$1574\text{ cm}^{-1}$	$1574\text{ cm}^{-1}$
Amida I	$1622\text{ cm}^{-1}$	$1574\text{ cm}^{-1}$	$1574\text{ cm}^{-1}$
Amida II	$1532\text{ cm}^{-1}$	$1574\text{ cm}^{-1}$	$1574\text{ cm}^{-1}$

$\nu$ , estiramiento.

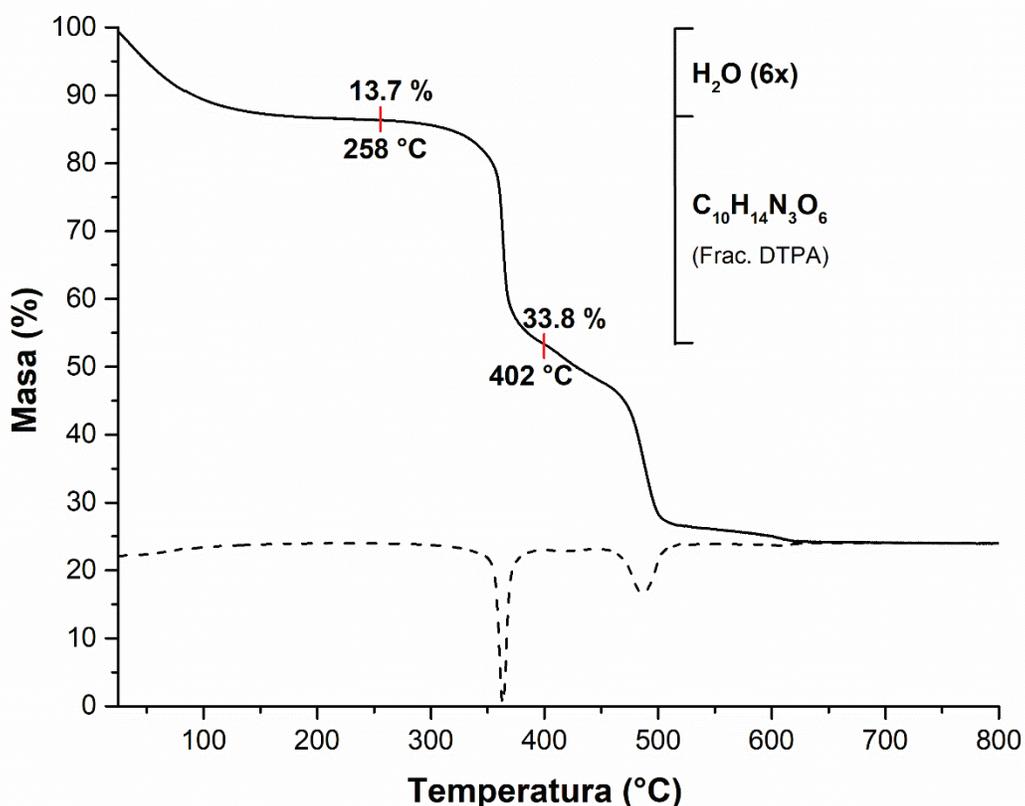
## Análisis termogravimétrico

El patrón de descomposición térmica del receptor MT14DCH se observa en el termograma de la Figura 16, obtenido en atmosfera de aire. De un total de cuatro caídas, la primera, de 25 a 176 °C, corresponde a la pérdida del porcentaje en masa de una molécula de acetona, cuya presencia se debe a la utilización de este solvente durante el proceso de purificación del ligante. De 176 a 303 °C se observa una segunda caída de 19.8% en masa, equivalente a la pérdida de tres moléculas de agua y uno de los brazos carboxílicos pendientes en la estructura del ligante. El intervalo de temperatura en la que se liberan estas moléculas de agua, es indicativo de su presencia en la esfera de coordinación del macrociclo. En una tercera caída, de 303 a 478 °C, se pierde un 34.8% de masa, equivalente al resto de la fracción DTPA de la estructura del ligante. Finalmente, la degradación completa del ligante se observa en una cuarta caída, de 478 a 640 °C.

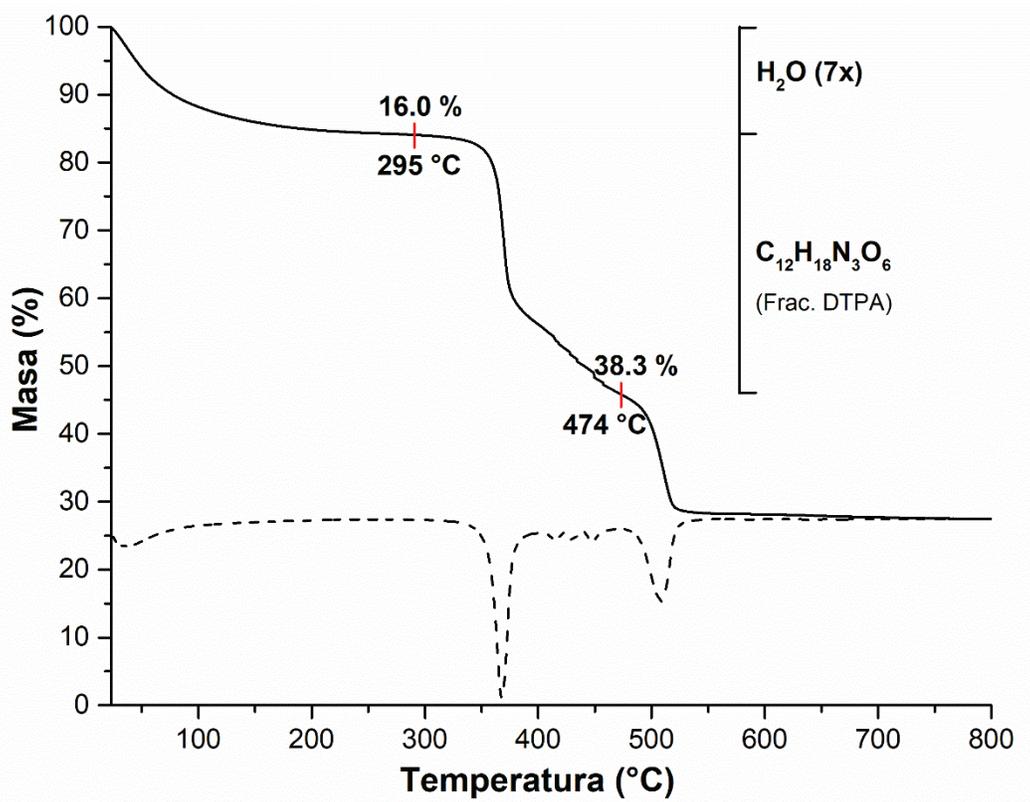


**Figura 16.** Descomposición térmica del ligante MT14DCH. Las marcas en la línea sólida indica la temperatura y el porcentaje de pérdida de masa en cada paso de descomposición. La línea punteada representa la derivada de la pérdida de masa en %/min.

Los termogramas de los complejos metálicos GdMT14DCH y YbMT14DCH se presentan en la Figura 17 y Figura 18, respectivamente. En términos generales, el comportamiento de ambos complejos frente al aumento de temperatura es similar. En una primera caída, los dos complejos pierden un porcentaje en masa equivalente a las moléculas de agua presentes en su estructura. Si bien, en ambos casos esta pérdida en masa se estabiliza sobre los 150 °C, no es posible especificar si las moléculas de agua están presentes en su esfera de coordinación o solo como agua de hidratación. En una segunda caída, los complejos metálicos pierden un porcentaje en masa correspondiente a la fracción DTPA del macrociclo, seguido de una caída más, correspondiente a la descomposición de la materia orgánica restante.



**Figura 17.** Descomposición térmica del complejo de gadolinio. Las marcas en la línea sólida indica la temperatura y el porcentaje de pérdida de masa en cada paso de descomposición. La línea punteada representa la derivada de la pérdida de masa en %/min.



**Figura 18.** Descomposición térmica del complejo de iterbio. Las marcas en la línea sólida indica la temperatura y el porcentaje de pérdida de masa en cada paso de descomposición. La línea punteada representa la derivada de la pérdida de masa en %/min.

El porcentaje en masa residual en los termogramas de los complejos lantánidos, sobre los 500 °C, se debe a la formación de óxidos metálicos. Para el complejo GdMT14DCH, el 24% residual corresponde a la formación de óxido de gadolinio ( $Gd_2O_3$ ), equivalente a 20.82% de Gd en la muestra, en contraste con un 21.43% de metal, calculado teóricamente. Para el complejo YbMT14DCH, el 27.4% residual corresponde a la formación de óxido de iterbio ( $Yb_2O_3$ ), equivalente a 23.71% de Yb presente en la muestra, en comparación con un 23.09% de metal, calculado teóricamente.

La información descrita previamente, sobre el comportamiento térmico del ligante MT14DCH y sus complejos de Gd(III) e Yb(III) se resumen en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Análisis termogravimétrico del ligante MT14DCH y sus complejos de Gd(III) e Yb(III).

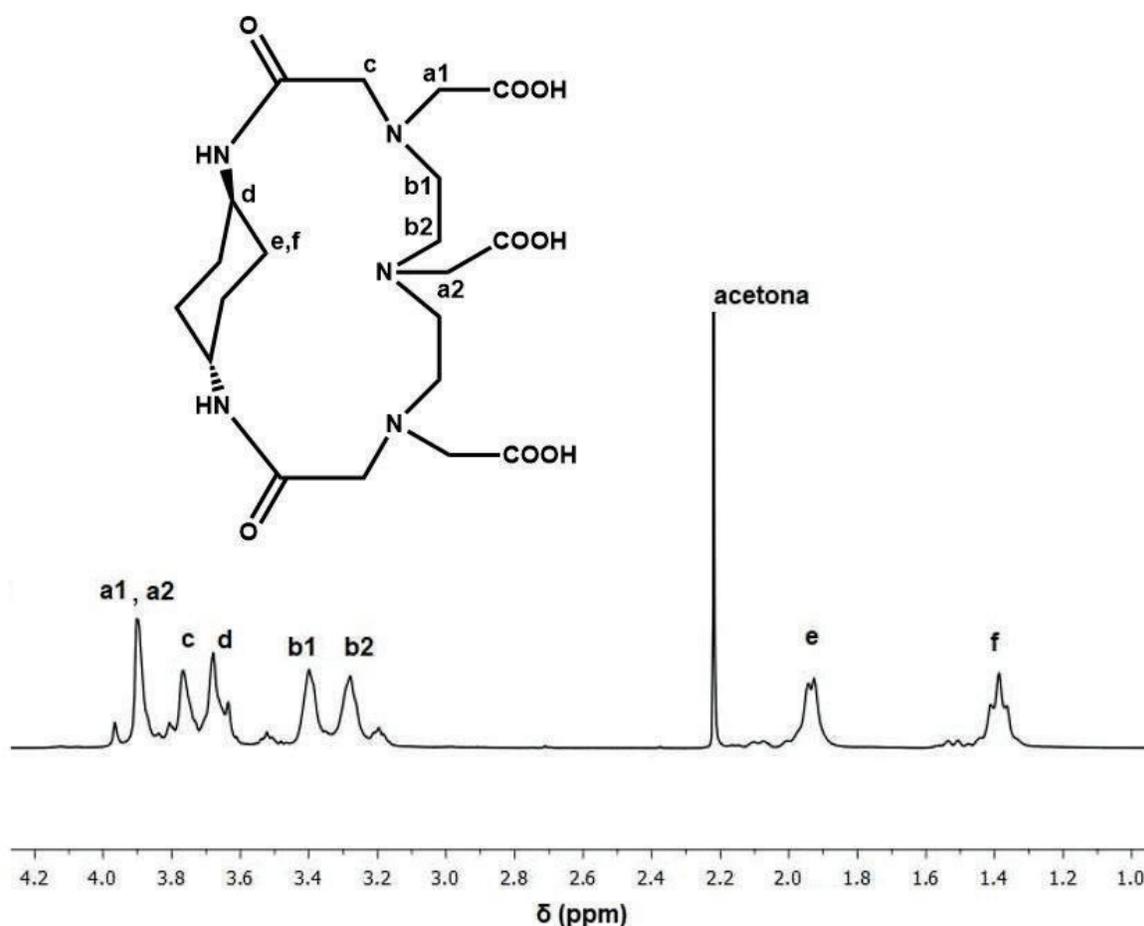
	MT14DCH·2H <sub>2</sub> O	[Gd(MT14DCH)·6H <sub>2</sub> O]	[Yb(MT14DCH)·3H <sub>2</sub> O]
<b>Caída 1</b>			
Pérdida masa (%)	10.7	13.7	16.0
Rango temp. (°C)	25 – 176	25 – 258	25 – 295
Componente estructural	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O	H <sub>2</sub> O (6x)	H <sub>2</sub> O (3x)
<b>Caída 2</b>			
Pérdida masa (%)	19.8	33.8	38.3
Rango temp. (°C)	176 – 303	258 – 402	295 – 474
Componente estructural	H <sub>2</sub> O (3x) CH <sub>2</sub> COOH	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> (Frac. DTPA)	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> (Frac. DTPA)
<b>Caída 3</b>			
Pérdida masa (%)	34.8	28.5	18.3
Rango temp. (°C)	303 – 478	402 – 620	474 – 650
Componente estructural	C <sub>8</sub> H <sub>14</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (Frac. DTPA)	Descomposición orgánica	Descomposición orgánica
<b>Caída 4</b>			
Pérdida masa (%)	34.7	24.0	27.4
Rango temp. (°C)	478 – 640	620-800	650 – 800
Componente estructural	Descomposición orgánica total	Gd <sub>2</sub> O <sub>3</sub> residual	Yb <sub>2</sub> O <sub>3</sub> residual

Intervalo de temperatura evaluado: 25 a 800 °C. Atmósfera oxidante (O<sub>2</sub>) con un flujo de aire de 20 mL/min.

### Análisis por Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear y Determinación de las Contantes de Protonación del Ligante MT14DCH

El arreglo estructural del ligante MT14DCH sintetizado, se dilucidó a través del análisis de su espectro de RMN <sup>1</sup>H, el cual se muestra en la Figura 19. Hacia campo alto, con un desplazamiento químico ( $\delta$ ) de 1.39 ppm, se observa la señal correspondiente a los protones en posición axial del anillo de la fracción diamina, etiquetados con la literal **f**. En esta misma región, otra señal de características similares con  $\delta = 1.94$ , se asignó a los protones en posición ecuatorial del anillo de la fracción diamina, etiquetada con la literal **e**. En un anillo ciclohexano, los protones en posición ecuatorial suelen encontrarse a campo más bajo, en comparación con los protones axiales, ya que su disposición espacial los hace más susceptibles a sufrir desprotección debido a su entorno químico [26]. Las señales debidas a los protones axiales y ecuatoriales integran para cuatro protones cada una. En dirección a campo bajo, las señales etiquetadas como **b2** y **b1**, con desplazamientos químicos de 3.28 y 3.40 ppm, respectivamente, corresponden a los protones de los puentes

etileno entre los átomos de nitrógeno amina de la fracción DTPA. Estos protones tienen un ambiente químico similar y ajustan para un total de ocho protones. Con un desplazamiento químico mayor, alrededor de 3.7 ppm, se identificaron un par de señales ligeramente traslapadas, debido a la similitud en su ambiente químico; estas señales etiquetadas como **d** y **c**, respectivamente, integran para un total de seis protones y corresponden a los protones vecinos de los átomos de nitrógeno amida y a los protones metileno adyacentes al grupo C=O amida. Por último, los protones metileno del brazo carboxílico central, además de los protones metileno de los brazos carboxílicos externos, **a2** y **a1**, respectivamente, integran para un total de seis protones, traslapando sus señales en el espectro con un  $\delta \sim 3.9$  ppm. La sobreposición de estas señales se debe a la proximidad de los protones que las originan hacia átomos electronegativos y el efecto de desprotección que estos inducen.



**Figura 19.** Espectro RMN  $^1\text{H}$  del ligante MT14DCH ( $T=25\text{ }^\circ\text{C}$ , 400 MHz; DSS,  $\text{pD}=3.34$ ). Se muestra la estructura propuesta para el MT14DCH, con las etiquetas de la mitad de los protones analizados, considerando la relativa simetría de la molécula.

La señal de acetona que se observa en el espectro se atribuye a la formación de un aducto de este solvente con el ligante; lo anterior, ocurrido durante el proceso de

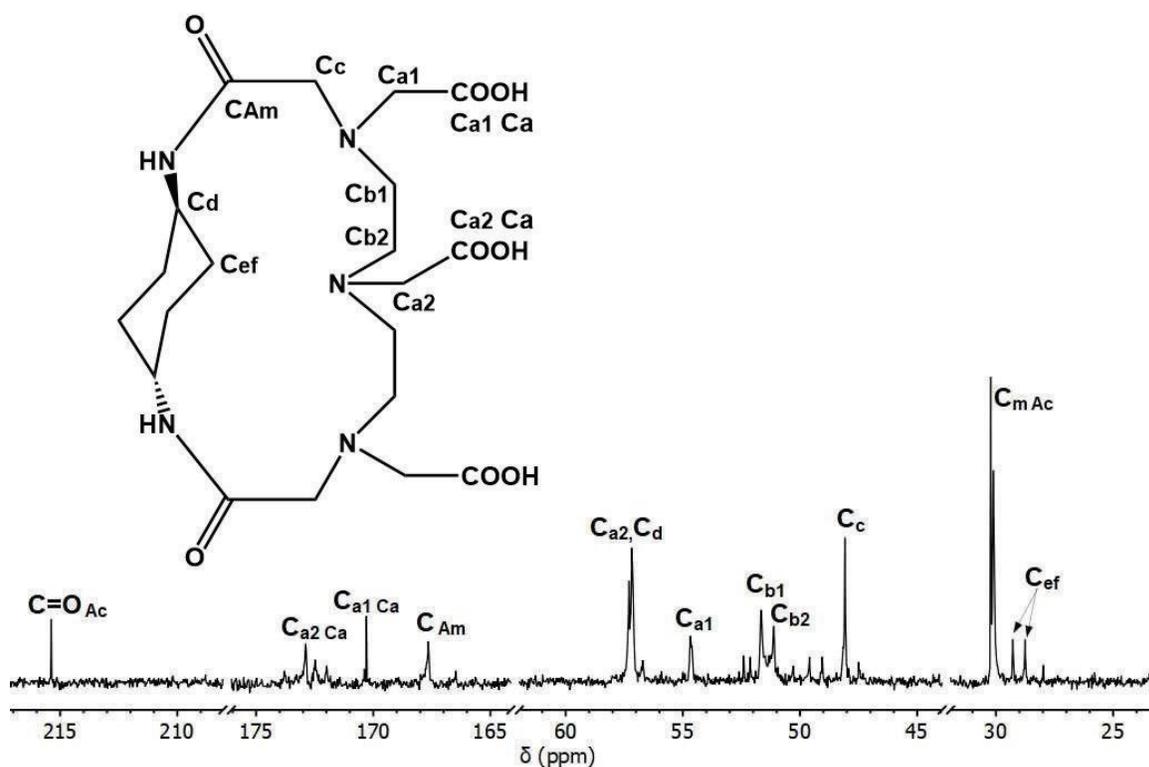
recristalización y purificación del macrociclo, permaneciendo la acetona incluso después de los tratamientos de secado en estufa con vacío. Exceptuando la señal del solvente utilizado en este estudio ( $D_2O$ ,  $\delta \sim 4.7$  ppm), no se identificaron otras señales en los espectros colectados, reafirmando de esta manera la obtención de un ligante macrocíclico de relación molar 1:1 (DTPA:diamina), así como su pureza.

Los desplazamientos químicos, la asignación y los valores de integración de las señales observadas en el espectro RMN  $^1H$  del MT14DCH se resumen en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Asignación de señales del espectro de RMN  $^1H$  del ligante MT14DCH

$\delta$ (ppm)	Asignación	Número de hidrógenos
1.39	<b>f</b>	4
1.94	<b>e</b>	4
3.28	<b>b2</b>	4
3.40	<b>b1</b>	4
3.64	<b>d</b>	2
3.76	<b>c</b>	4
3.90	<b>a1, a2</b>	6

En continuidad con la elucidación estructural del ligante MT14DCH, se realizaron estudios de RMN  $^{13}C$  obteniéndose el espectro que se muestra en la Figura 20. Dentro del grupo de señales reportadas, la etiqueta **C<sub>6f</sub>** se asignó a los átomos de carbono del anillo ciclohexano, no vecinos a los grupos amino. Este patrón de doble señales para carbonos ha sido reportado para una estructura polimérica derivada de DTPA y *trans*-1,4-diaminociclohexano [27]. Todas las señales presentes en este espectro corresponden a átomos de carbono asociadas al ligante MT14DCH y a la acetona en la muestra, lo cual es indicativo de la obtención del macrociclo en relación molar 1:1 (DTPA:diamina), así como de su pureza. Los desplazamientos químicos y la asignación de las señales observadas en el espectro de RMN  $^{13}C$  del ligante MT14DCH se resumen en la Tabla 5.



**Figura 20.** Espectro RMN  $^{13}\text{C}$  del ligante MT14DCH ( $T=25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 100 MHz). Se muestra la estructura propuesta, con las etiquetas de la mitad de los átomos de carbono analizados, considerando la relativa simetría de la molécula. **Ac**, acetona; **Ca**, carboxilo; **Am**, amida.

**Tabla 5.** Asignación de señales del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del ligante MT14DCH

$\delta$ (ppm)	Asignación
28.76	$\text{C}_{\text{ef}}$
29.28	$\text{C}_{\text{ef}}$
30.22	$\text{C}_{\text{m Ac}}$
48.08	$\text{C}_{\text{c}}$
51.12	$\text{C}_{\text{b2}}$
51.66	$\text{C}_{\text{b1}}$
54.66	$\text{C}_{\text{a1}}$
57.23	$\text{C}_{\text{a2}}, \text{C}_{\text{d}}$
167.63	$\text{C}_{\text{Am}}$
170.27	$\text{C}_{\text{a1 Ca}}$
172.87	$\text{C}_{\text{a2 Ca}}$
215.36	$\text{C}=\text{O}_{\text{Ac}}$

**Ac**, acetona; **Ca**, carboxilo; **Am**, amida

## Determinación de las Contantes de Protonación del Ligante MT14DCH

Se determinaron las diferentes especies formadas durante los procesos de protonación que sufre el ligante MT14DCH, al variar el pD, utilizando la técnica de espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$ . En la Tabla 6 se enlistan los  $\delta$  y los valores de pD a los cuales se realizaron las determinaciones.

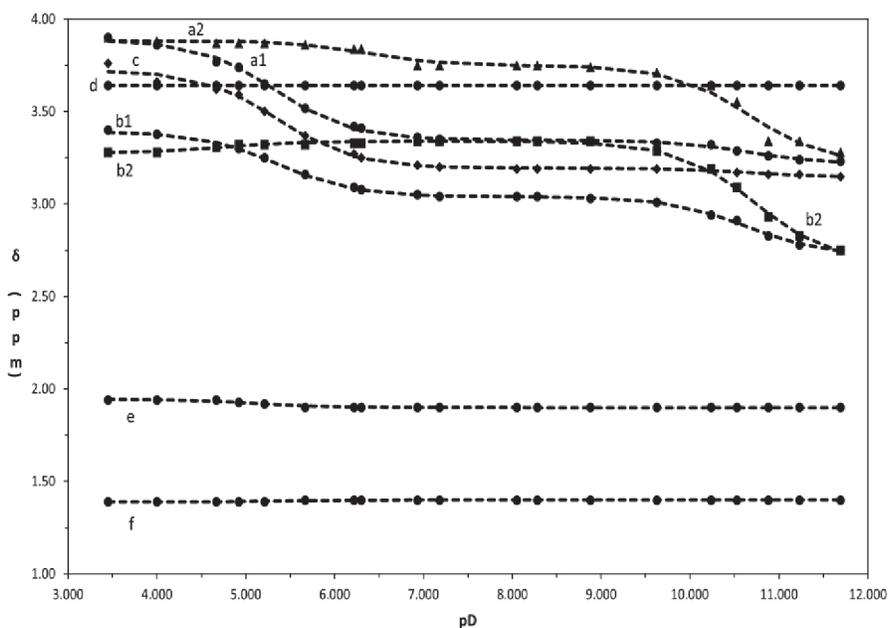
**Tabla 6.** Valores de pD y  $\delta$  de las soluciones del ligante MT14DCH

pD	a2	a1	c	d	b1	b2	e	f
3.45	3.90	3.90	3.76	3.64	3.40	3.28	1.94	1.39
4.00	3.88	3.86	3.66	3.64	3.38	3.28	1.94	1.39
4.67	3.87	3.77	3.62	3.64	3.31	3.31	1.94	1.39
4.92	3.87	3.74	3.59	3.64	3.30	3.32	1.93	1.39
5.21	3.87	3.65	3.50	3.64	3.25	3.32	1.92	1.39
5.67	3.86	3.52	3.37	3.64	3.16	3.32	1.90	1.40
6.22	3.84	3.42	3.27	3.64	3.09	3.33	1.90	1.40
6.30	3.84	3.41	3.25	3.64	3.08	3.33	1.90	1.40
6.93	3.75	3.36	3.21	3.64	3.05	3.34	1.90	1.40
7.18	3.75	3.35	3.20	3.64	3.04	3.34	1.90	1.40
8.05	3.75	3.34	3.19	3.64	3.04	3.34	1.90	1.40
8.28	3.75	3.34	3.19	3.64	3.04	3.34	1.90	1.40
8.88	3.74	3.34	3.19	3.64	3.03	3.34	1.90	1.40
9.63	3.71	3.33	3.19	3.64	3.01	3.29	1.90	1.40
10.24	3.64	3.32	3.19	3.64	2.94	3.19	1.90	1.40
10.53	3.55	3.29	3.17	3.64	2.91	3.09	1.90	1.40
10.88	3.34	3.26	3.16	3.64	2.83	2.93	1.90	1.40
11.23	3.34	3.24	3.16	3.64	2.78	2.83	1.90	1.40
11.69	3.28	3.23	3.15	3.64	2.75	2.75	1.90	1.40

En un sistema como el ligante MT14DCH, los principales sitios susceptibles a protonarse son los átomos de nitrógeno amina. La protonación de uno de estos átomos de nitrógeno produciría una carga positiva debido a la cuaternización del heteroátomo, lo que incrementaría su electronegatividad y produciría que los protones cercanos se desplazaran a campo bajo [11]. Los ajustes de las curvas generadas a partir de los desplazamientos químicos de los protones del ligante MT14DCH, por efecto de variaciones en el pD, se muestran en la Figura 21. Los ajustes de las curvas se obtuvieron a través de un modelo teórico. Los protones de la fracción diamina, etiquetados como d, e y f (Figura 19) son los menos afectados por las variaciones del pD de las soluciones analizadas. La curva de los protones d se mantuvo prácticamente sin cambios, mientras que las curvas de los protones ecuatoriales y axiales, e y f, respectivamente, mostraron una ligera inflexión en sus

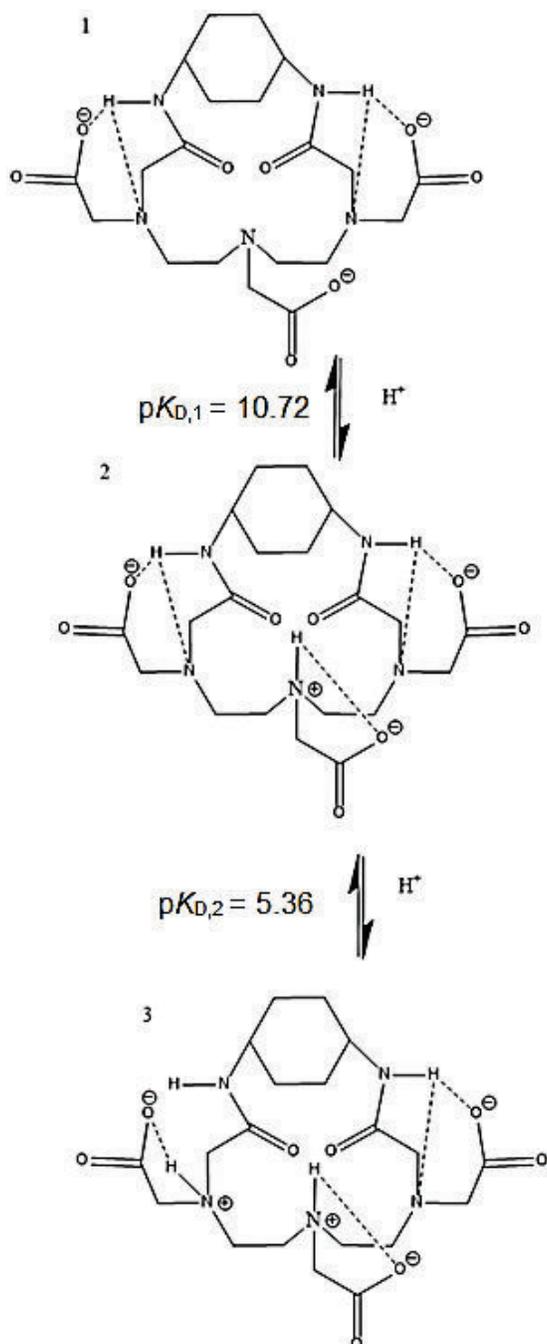
desplazamientos químicos, alrededor de un valor de  $pD = 6.0$ . Por su parte, los protones de la fracción DTPA son los más susceptibles a la acidez y basicidad del medio. Las curvas de estos protones, etiquetados como a1, a2, b1, b2 y c presentaron dos marcadas variaciones en sus desplazamientos químicos, atribuyendo este efecto a un par de protonaciones con valores de  $pK_D$  de 10.72 y 5.36, las cuales fueron determinadas como el punto de inflexión de las curvas obtenidos mediante ajuste de mínimos cuadrados.

Hacia valores de  $pD$  mayores, observamos que las señales más desplazadas corresponden a los protones con las etiquetas a2 y b2, así como b1, pero esta última en menor proporción. Estos protones flanquean al átomo de nitrógeno amina central, lo que nos permite inferir que el primer proceso de protonación ocurre en este heteroátomo. Al disminuir el  $pD$ , las señales más desplazadas correspondieron a los protones etiquetados como a1, b1 y c, todos flanqueando a los átomos de nitrógeno amina laterales. Este efecto es resultado de un segundo proceso de protonación. En este punto, la señal del protón b2 se desplaza ligeramente hacia campo alto, indicando que la proporción de la primera protonación, en el átomo de nitrógeno amina central, se ve disminuida. El comportamiento del protón b2 puede deberse a la repulsión electrostática entre las cargas de los átomos de nitrógeno amina laterales, con el átomo de nitrógeno amina central, disminuyendo la desprotección de este último [28], [29].



**Figura 21.** Curvas de desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de RMN  $^1H$  con respecto al  $pD$  del ligante MT14DCH. Los marcadores corresponden a los datos obtenidos experimentalmente. Las líneas punteadas representan la tendencia que sigue cada grupo de señales.

Cuando una molécula cuenta con más de un sitio capaz de aceptar protones, se establece un microequilibrio entre las formas protonadas y desprotonadas existentes, así como todas las posibles combinaciones, de manera que cada sitio se encuentra protonado en una fracción de tiempo determinado [30]. En la Figura 22 se representan los procesos de protonación descritos previamente.

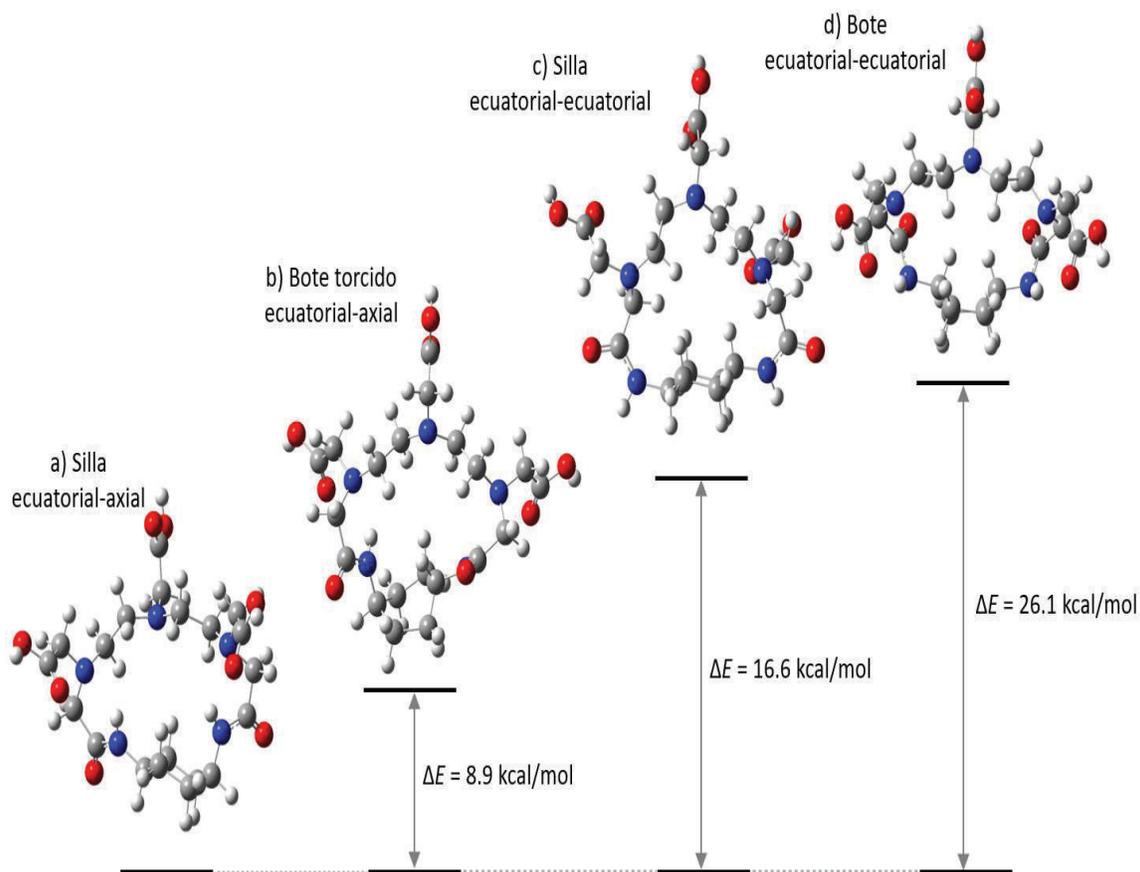


**Figura 22.** Representación gráfica del proceso de protonación del ligante MT14DCH al variar el pD.

Este patrón de protonación se ha asociado a la formación de puentes de hidrógenos intramoleculares entre los átomos de hidrógeno amida con los átomos de nitrógeno amina y brazos carboxilato laterales. La formación de cuatro puentes de hidrógeno intramoleculares disminuye la basicidad de los átomos de nitrógeno y los brazos carboxilatos laterales [28].

### Cálculos Computacionales

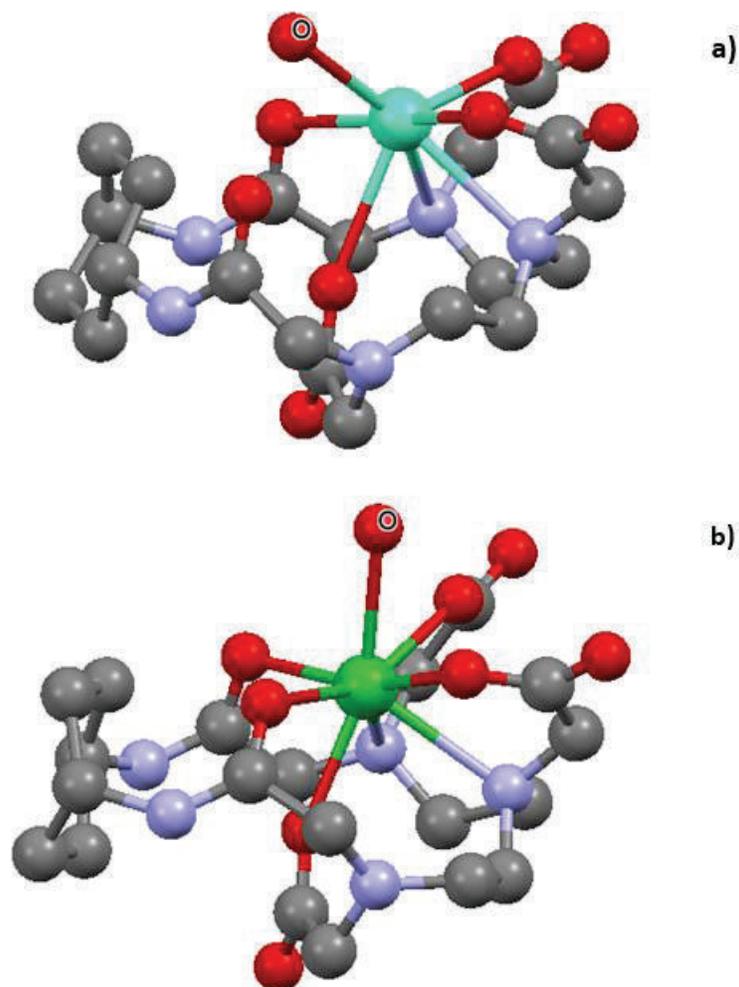
A través de cálculos químico-computacionales con el método de la DFT, se obtuvieron cuatro estructuras optimizadas para el ligante MT14DCH y dos para los complejos YbMT14DCH y GdMT14DCH (Figura 23).



**Figura 23.** Estructuras optimizadas del ligante MT14DCH con diferentes conformaciones espaciales de la fracción ciclohexildiamina.

Como se observa en la Figura 23-a, la estructura de menor energía del ligante MT14DCH dispone el anillo ciclohexano de la diamina en su conformación de silla. En esta conformación, uno de los grupos amida se encuentra en posición axial y el otro en posición ecuatorial, como puentes de enlace a la fracción DTPA del

macrociclo. El arreglo ecuatorial de ambos grupos amida, con la ciclohexildiamina en conformación de silla (Figura 23-c) incrementa la tensión del macrociclo, dando como resultado un requerimiento energético mayor con un  $\Delta E = 16.6$  kcal/mol. Este efecto se ve magnificado cuando la ciclohexildiamina se dispone en posición bote, con ambos grupos amida en posición ecuatorial (Figura 23-d). Las estructuras calculadas para ambos complejos lantánidos se presentan en la Figura 24.



**Figura 24.** Estructuras optimizadas de los complejos a) GdMT14DCH y b) YbMT14DCH calculadas con el método DFT. Se muestra la etiqueta del átomo de oxígeno de una molécula de agua unido axialmente.

El complejo GdMT14DCH (Figura 24-a) cuenta con siete puntos de coordinación al centro metálico, uno de ellos con uno de los carbonilos amida, tres más son los brazos carboximetilo pendientes, dos con átomos de nitrógeno amina y el séptimo

punto de coordinación con una molécula de agua en posición axial. Cabe señalar que, sobre un mismo plano se coordinan dos de los tres grupos carboximetilos presentes, uno lateral y otro central, mientras que el tercer grupo lo hace en el plano contrario. Este patrón de coordinación, de la fracción DTPA, también se observó para el análogo ciclofano [31].

Por otro lado, el complejo YbMT14DCH (Figura 24-b) cuenta con ocho puntos de coordinación al centro metálico. A diferencia del complejo de Gd, éste coordina con los dos carbonilos amida. Además, coordina en tres puntos con brazos carboximetilo pendientes, dos átomos de nitrógeno amina y un octavo punto de coordinación con una molécula de agua en posición axial. Nuevamente, los grupos carboximetilos no se coordinan alternadamente, sino que describen el mismo patrón de coordinación descrito para el complejo de Gd. Las longitudes y ángulos de enlace calculados para ambos complejos se resumen en la Tabla 7.

**Tabla 7.** Longitud de enlaces (Å) y ángulos (°) de los complejos de Gd(III) e Yb(III) del ligante MT14DCH.

Tipo de enlace	GdMT14DCH	YbMT14DCH
L M–O(CO)	2.50, 2.57, 2.79	2.35, 2.35, 2.41
L M–O(CN)	2.67, 3.87	2.42, 2.48
L M– O <sub>H2O</sub>	2.76	2.57
L M–N	2.80, 2.81, 4.42	2.66, 2.70, 3.67
<O(CO)–M–O(CO)	97, 103, 127	91, 110, 136
<O(CO)–M–O(CN)	59, 72, 73, 95	73, 77, 82, 89,
<O(CO)–M– O <sub>H2O</sub>	74, 102, 130	66, 68, 155
<O(CO)–M–N	34, 63, 64	67, 66, 44
<N–M–O(CN)	45, 60	62, 60
<N–M– O <sub>H2O</sub>	89, 132, 153	120, 123, 130
<N–M–N	55, 68, 90	61, 71, 104

L, longitud; <, ángulo; M, representa el centro metálico para los complejos lantánidos; los oxígenos de grupos carboxílicos se representan como –O(CO); los oxígenos de grupos amida se representan como –O(CN), y los oxígenos de moléculas de agua se representan como –O<sub>H2O</sub>.

### Tiempos de Relajación Longitudinal ( $T_1$ )

La teoría general de relajación nuclear de solventes en presencia de sustancias paramagnéticas propuesta por Bloembergen y Solomon indica que, un complejo de gadolinio induce un incremento de las tasas de relajación longitudinal ( $1/T_1$ ) y transversal ( $1/T_2$ ). La tasa de relajación observada para el solvente es la suma de las contribuciones diamagnéticas y paramagnéticas. La contribución diamagnética corresponde a la tasa de relajación del solvente en la ausencia del soluto paramagnético, mientras que la contribución paramagnética se debe al soluto, es

decir, el complejo de Gd(III). La ecuación que conjunta estos argumentos se presenta a continuación:

$$\frac{1}{T_{1,obs}} = \frac{1}{T_{1,d}} + r_1[Gd] \quad \text{Ec. 3}$$

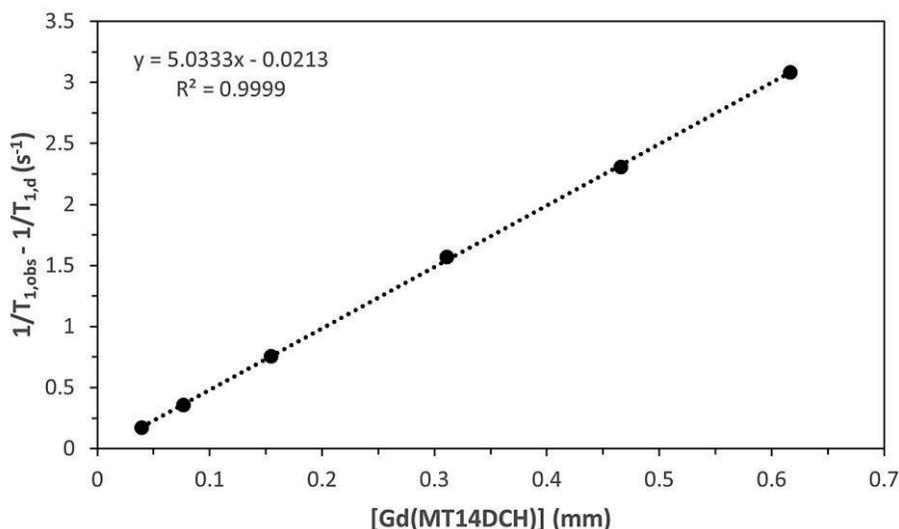
El término  $r_1$ , en la **Ecuación 3**, es el valor de la relaxividad y corresponde a la pendiente de la línea recta obtenida al graficar la tasa de relajación contra la concentración del soluto paramagnético [1].

Para determinar el valor de relaxividad de los complejos se preparó una solución con una concentración inicial, la cual se utilizó para preparar un total de seis diluciones con diferentes concentraciones. Posteriormente, a estas seis soluciones se les determinó el tiempo de relajación longitudinal. La Tabla 8 contiene las concentraciones y los valores de  $T_{1,obs}$  obtenidos para las diluciones del complejo de gadolinio. En esta, el valor  $T_{1,obs}$  para una concentración de 0 mm del complejo corresponde al valor de  $T_{1,d}$ , es decir, la tasa de relajación del solvente en ausencia del soluto paramagnético.

**Tabla 8.**  $T_{1,obs}$  y concentraciones de las diluciones de [Gd(MT14DCH)] en D<sub>2</sub>O.

$T_{1,obs}$ (ms)	[Gd(MT14DCH)] (mm)
13,922	0
4,063	0.03926
2,329	0.07683
1,209	0.15449
608.80	0.31115
419.96	0.46570
317.20	0.61662

Para obtener el valor de relaxividad del complejo Gd(MT14DCH) en D<sub>2</sub>O, se graficaron los datos de la Tabla 8 y se realizó un ajuste lineal (Figura 25). De la ecuación de la recta, la pendiente representa la relaxividad con un valor igual a  $5.03 \text{ mm}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Para fines comparativos y considerando que típicamente el valor de relaxividad se reporta en unidades molares, se realizó la conversión de este resultado, considerando la densidad del solvente utilizado (Anexo 1) [32]. El valor obtenido es de  $r_1 = 5.57 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ , el cual se encuentra en el mismo orden de magnitud que el valor reportado para el agente de contraste comercial Magnevist<sup>®</sup>, con  $r_1 = 4.69 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  [1].



**Figura 25.** Gráfica de  $1/T_{1,obs} - 1/T_{1,d}$  contra la concentración de [Gd(MT14DCH)] en D<sub>2</sub>O. Los puntos solidos representan los valores obtenidos experimentalmente y la línea punteada muestra la tendencia.

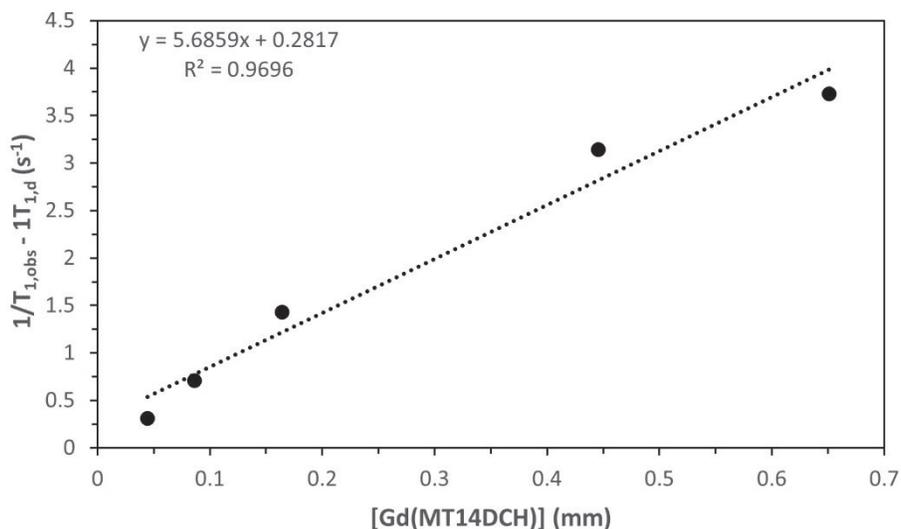
Para calcular el valor de relaxividad del complejo de gadolinio en condiciones más cercanas a las fisiológicas, se llevó a cabo la determinación de los tiempos de relajación utilizando agua como solvente, en lugar de D<sub>2</sub>O. Los resultados se muestran en la Tabla 9, donde el valor  $T_{1,obs}$ , para una concentración de 0 mm, corresponde al valor de  $T_{1,d}$  del solvente en ausencia del complejo paramagnético.

**Tabla 9.**  $T_{1,obs}$  y concentraciones de las diluciones de [Gd(MT14DCH)] en agua.

$T_{1,obs}$ (ms)	[Gd(MT14DCH)] (mm)
3,018	0
1,559	0.04444
962.1	0.08640
566.9	0.16443
287.723	0.44560
246.432	0.65086

A partir de los datos de la Tabla 9 se realizó un ajuste lineal el cual se muestra en la Figura 26. La pendiente de la recta representa la relaxividad del complejo, con un valor igual a  $5.69 \text{ mm}^{-1}\text{s}^{-1}$ . Al igual que con el análisis realizado en D<sub>2</sub>O, se realizó la conversión de las unidades a valores molares, considerando la densidad del solvente utilizado (Anexo 2) [32]. El valor obtenido es de  $r_1 = 5.67 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ , ligeramente mayor a lo observado con el solvente deuterado y en el mismo orden

de magnitud que el valor reportado para el agente de contraste comercial Magnevist<sup>®</sup>, con  $r_1=4.69 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  [1]. Este agente de contraste de uso comercial, al igual que Gd(MT14DCH), es un derivado de DTPA, lo que nos permite clasificar al complejo de Gd(III) del ligante MT14DCH como un potencial agente de contraste para RMI.



**Figura 26.** Grafica de  $1/T_{1,obs} - 1/T_{1,d}$  contra la concentración de [Gd(MT14DCH)] en agua. Los puntos solidos representan los valores obtenidos experimentalmente y la línea punteada muestra la tendencia.

## CONCLUSIONES

1. De la reacción de ciclación en alta dilución entre DTPA y la diamina *trans*-1,4-diaminociclohexano se obtiene el macrociclo (**MT14DCH**) con un rendimiento de 50%. Su estructura se confirmó mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón, de infrarrojo, espectrometría de masas, análisis elemental y cálculos teóricos.
2. El ligante MT14DCH forma complejos con los iones lantánidos Gd(III) e Yb(III), los cuales cuentan con moléculas de agua de coordinación en la esfera interna.
3. El complejo de gadolinio **GdMT14DCH** tiene un valor de relaxividad cuya magnitud es mayor que la que presentan algunos de los agentes de contraste basados en DTPA comerciales disponibles actualmente. Esto lo convierte en un potencial agente de contraste para resonancia magnética de imagen.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda continuar con el proyecto, a fin de evaluar su biocompatibilidad con diferentes líneas celulares. Además, se sugiere llevar a cabo pruebas PARACEST al nuevo complejo de iterbio, así como evaluaciones de estabilidad cinética para ambos complejos lantánidos formados con el ligante MT14DCH.

## REFERENCIAS

- [1] A. Merbach, L. Helm, and É. Tóth, *The Chemistry of Contrast Agents in Medical Magnetic Resonance Imaging: Second Edition*. 2013. doi: 10.1002/9781118503652.
- [2] Perry. Sprawls, *Magnetic resonance imaging : principles, methods and techniques*. Madison, Wiscon.: Medical physics Publishing, 2000.
- [3] V. C. Pierre, M. J. Allen, and P. Caravan, "Contrast agents for MRI: 30+ years and where are we going?," *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, vol. 19, no. 2, pp. 127–131, 2014, doi: 10.1007/s00775-013-1074-5.
- [4] FDA, "New warnings for gadolinium-based contrast agents (GBCAs) for MRI," 2018. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-gadolinium-based-contrast-agents-gbcas-are-retained-body> (accessed Jun. 08, 2020).
- [5] J. E. House, *Inorganic chemistry*. Amsterdam; Boston: Academic Press/Elsevier, 2008.
- [6] Rudolf. Pribil, *Analytical applications of EDTA and related compounds*. Oxford [etc.]: Pergamon Press, 1972.
- [7] J. W. Steed and J. L. Atwood, *Supramolecular chemistry*. Chichester: John Wiley, 2009.
- [8] X. Yu, J. Zhang, and Wiley-VCH, *Macrocyclic polyamines synthesis and applications*. 2018.
- [9] J. W. Steed, D. R. Turner, and K. Wallace, "Core Concepts in Supramolecular Chemistry and Nanochemistry." 2007. [Online]. Available: <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:101:1-201502145106>
- [10] M. Braddock, *Biomedical imaging : the chemistry of labels, probes and contrast agents*. Cambridge: RSC Publishing, 2012.
- [11] R. J. Abraham, J. Fisher, and P. Loftus, *Introduction to NMR spectroscopy*. Chichester: John Wiley & Sons, 1995.
- [12] J. B. Lambert and E. P. Mazzola, *Nuclear magnetic resonance spectroscopy : an introduction to principles, applications, and experimental methods*. Upper Saddle River, NJ: Pearson Education/Prentice Hall, 2003.
- [13] A. P. F. Gaillard, "Meningioma," Jul. 19, 2021.
- [14] A. D. Ester, "T1 Relaxation: Definition ," Jul. 19, 2021.

- [15] M. Woods, D. E. Woessner, and A. D. Sherry, "Paramagnetic lanthanide complexes as PARACEST agents for medical imaging," *Chemical Society Reviews*, vol. 35, no. 6, pp. 500–511, 2006, doi: 10.1039/B509907M.
- [16] É. Tóth and C. S. Bonnet, "Responsive ParaCEST Contrast Agents," *Inorganics*, vol. 7, no. 5. 2019. doi: 10.3390/inorganics7050068.
- [17] A. K. Covington, M. Paabo, R. A. Robinson, and R. G. Bates, "Use of the Glass Electrode in Deuterium Oxide and the Relation between the Standardized pD (paD) Scale and the Operational pH in Heavy Water," *Analytical Chemistry*, vol. 40, no. 4, pp. 700–706, 1968, doi: 10.1021/ac60260a013.
- [18] R. G. Parr Yang Weitao., *Density-functional theory of atoms and molecules*. Oxford: University Press, 1989.
- [19] M. Swart, A. W. Ehlers, and K. Lammertsma \*, "Performance of the OPBE exchange-correlation functional," *Molecular Physics*, vol. 102, no. 23–24, pp. 2467–2474, Dec. 2004, doi: 10.1080/0026897042000275017.
- [20] M. Dolg and X. Cao, "Relativistic Pseudopotentials: Their Development and Scope of Applications," *Chemical Reviews*, vol. 112, no. 1, pp. 403–480, Jan. 2012, doi: 10.1021/cr2001383.
- [21] M. Dolg, H. Stoll, and H. Preuss, "A combination of quasirelativistic pseudopotential and ligand field calculations for lanthanoid compounds," *Theoretica chimica acta*, vol. 85, no. 6, pp. 441–450, 1993, doi: 10.1007/BF01112983.
- [22] M. Dolg, H. Stoll, A. Savin, and H. Preuss, "Energy-adjusted pseudopotentials for the rare earth elements," *Theoretica chimica acta*, vol. 75, no. 3, pp. 173–194, 1989, doi: 10.1007/BF00528565.
- [23] Y. Wang and M. Dolg, "Pseudopotential study of the ground and excited states of Yb<sub>2</sub>," *Theoretical Chemistry Accounts*, vol. 100, no. 1, pp. 124–133, 1998, doi: 10.1007/s002140050373.
- [24] J. Tomasi, B. Mennucci, and R. Cammi, "Quantum Mechanical Continuum Solvation Models," *Chemical Reviews*, vol. 105, no. 8, pp. 2999–3094, Aug. 2005, doi: 10.1021/cr9904009.
- [25] M. J. Frisch, "Gaussian 09, Revision C. O1, Gaussian," *Inc, Walling-ford, CT*, 2010.
- [26] W. C. Neikam and B. P. Dailey, "NMR Spectra of Some Cyclohexyl Derivatives," *The Journal of Chemical Physics*, vol. 38, no. 2, pp. 445–447, Jan. 1963, doi: 10.1063/1.1733678.

- [27] M. G. Duarte *et al.*, "Synthesis, Characterization, and Relaxivity of Two Linear Gd(DTPA)-Polymer Conjugates," *Bioconjugate Chemistry*, vol. 12, no. 2, pp. 170–177, Mar. 2001, doi: 10.1021/bc000065r.
- [28] H. Imura, G. R. Choppin, W. P. Cacheris, L. A. de Learie, T. J. Dunn, and D. H. White, "Thermodynamics and NMR studies of DTPA-bis(methoxyethylamide) and its derivatives. Protonation and complexation with Ln(III)," *Inorganica Chimica Acta*, vol. 258, no. 2, pp. 227–236, 1997, doi: [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(96\)05522-3](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(96)05522-3).
- [29] H. Lammers, A. M. van der Heijden, H. van Bekkum, C. F. G. C. Geraldés, and J. A. Peters, "Potentiometric and NMR spectroscopic study of protonations and amide hydrogen exchange rates of DTPA-bis(butylamide), DTPA-bis(glucamide), and their lanthanide(III) complexes," *Inorganica Chimica Acta*, vol. 277, no. 2, pp. 193–201, 1998, doi: [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(97\)06151-3](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(97)06151-3).
- [30] J. L. Submeier and C. N. Reilley, "Nuclear Magnetic Resonance Studies of Protonation of Polyamine and Aminocarboxylate Compounds in Aqueous Solution.," *Analytical Chemistry*, vol. 36, no. 9, pp. 1698–1706, Aug. 1964, doi: 10.1021/ac60215a006.
- [31] M. B. Inoue, C. A. Villegas, K. Asano, M. Nakamura, M. Inoue, and Q. Fernando, "New 12-membered and 24-membered macrocycles with pendent acetato groups and x-ray crystal structures of the copper(II) and manganese(II) complexes," *Inorganic Chemistry*, vol. 31, no. 12, pp. 2480–2483, Jun. 1992, doi: 10.1021/ic00038a033.
- [32] Motomichi. Inoue, U. de Sonora., Área de Análisis Bibliográfico., and D. de S. Universitarios., *Spectrometric titration : a guide to experimental methods*. Hermosillo, Sonora: Universidad de Sonora, 2013.

## ANEXOS

### 1. Cálculo de la relaxividad en D<sub>2</sub>O, en molaridad (mM<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>)

La densidad del D<sub>2</sub>O a 25°C es de 1.107 gmL<sup>-1</sup>, la densidad es una propiedad intensiva por lo cual se puede considerar para el cálculo como 1.107 kgL<sup>-1</sup>; de manera que se tiene lo siguiente:

$$r_1 = 5.03 \text{ mm}^{-1}\text{s}^{-1}$$

$$r_1 = 5.03 \text{ mm}^{-1}\text{s}^{-1} \times 1.107 \text{ kgL}^{-1}$$

$$r_1 = 5.56821 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$$

$$r_1 \cong 5.57 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$$

### 2. Cálculo de la relaxividad en agua, en molaridad (mM<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>)

La densidad del agua a 25°C es de 0.997 gmL<sup>-1</sup>, la densidad es una propiedad intensiva por lo cual se puede considerar para el cálculo como 0.997 kgL<sup>-1</sup>; de manera que se tiene lo siguiente:

$$r_1 = 5.69 \text{ mm}^{-1}\text{s}^{-1}$$

$$r_1 = 5.69 \text{ mm}^{-1}\text{s}^{-1} \times 0.997 \text{ kgL}^{-1}$$

$$r_1 = 5.67293 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$$

$$r_1 \cong 5.67 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$$

## Participación en Congresos

XIV Coloquio Bienal en Ciencia de Materiales “Responsabilidad Social en la Ciencia de Materiales”. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UN MACROCICLO DERIVADO DE DTPA Y *TRANS*-1,4-DIAMINOCICLOHEXANO Y SU COMPLEJO DE Gd(III) COMO POTENCIAL AGENTE DE CONTRASTE PARA RMI. Hermosillo, Sonora, México, 11 de marzo de 2021.

XII Simposio Internacional: Investigación Química en la Frontera, SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF Gd(III) and Yb(III) COMPLEXES WITH A *trans*-1,4-DIAMINOCYCLOHEXANE AND DTPA-DERIVED MACROCYCLE. Tijuana, Baja California, México. del 17 al 19 de noviembre de 2021, en modalidad virtual.