

CAPITULO 4

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Caracterización del ligante DTPA-DAB

Se obtuvo un nuevo ligante macrocíclico tipo ciclofano mediante una reacción de condensación entre dos unidades DTPA dianhídrido y dos de 4,4'-diaminobencilo. La reacción se llevó a cabo a baja dilución. Se logró separar un compuesto que se nombro DTPA-DAB. El compuesto es un polvo de color blanco ostión. Con punto de descomposición de 230 °C. En la Tabla 4.1 se muestran los valores del análisis elemental calculado y observado. Estos valores conducen a la siguiente formula molecular; $C_{56}H_{70}N_{10}O_{16} \cdot 5.5H_2O$.

Tabla 41. Datos del análisis elemental del ligante DTPA-DAB

$C_{56}H_{70}N_{10}O_{16} \cdot 5.5H_2O$	% C	% H	% N
Calculado	54.32	6.59	11.31
Observado	54.15	6.10	11.04

El espectro de infrarrojo del ligante, se muestra en la Figura 4. Se observa una banda a 3275 cm^{-1} característica de N-H amida, generada por la vibración de estiramiento, mientras que la banda a 1515 cm^{-1} característica de amida II, resulta del acoplamiento de las vibraciones de flexión en el plano de N-H y estiramiento de C=O amida. Se observa además, una banda intensa a 1620 cm^{-1} característica de la vibración de estiramiento del carbonilo del grupo ácido, y una banda a 831 cm^{-1} característica de la vibración de flexión C-H de benceno p-disustituido.

En el espectro se encontraron señales características de los grupos amida, por lo que se puede decir que se llevo a cabo la reacción, debido a que no se encuentran grupos funcionales de la materia prima.

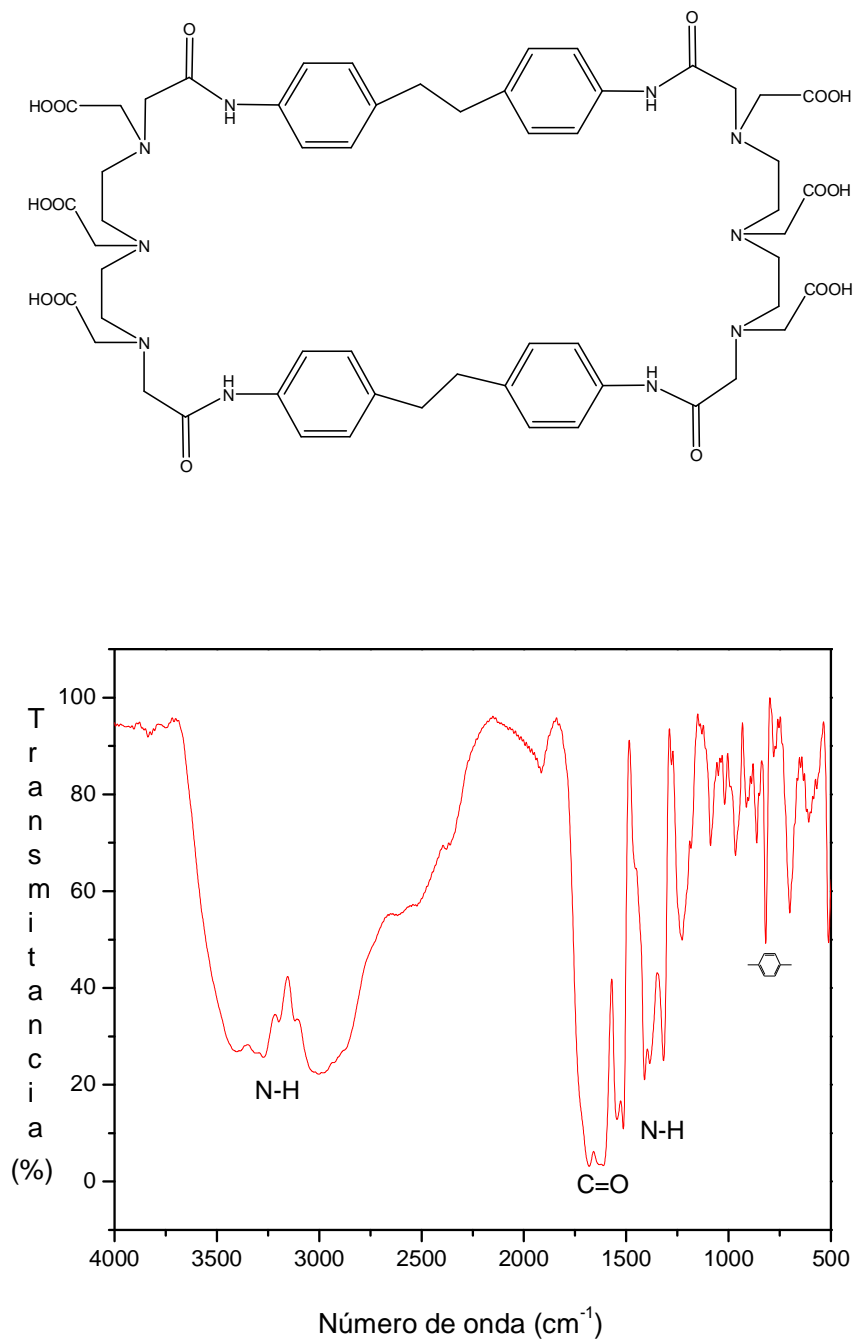


Figura 4.1. Espectro infrarrojo del ligante DTPA-DAB, en KBr.

El espectro de RMN ^1H en D_2O del compuesto, se muestra la Figura 4.2 y los desplazamientos y la asignación de las señales se muestran en la Tabla 2. La asignación de los protones se realizó a partir de los desplazamientos químicos (δ), los acoplamientos y la integración de las señales. El espectro muestra una señal a 2.67 ppm, un singlete que integra para 8 protones y se asignó a los protones H_f de los metilenos ($-\text{CH}_2-$) que están entre los anillos aromáticos. A 3.16 ppm se observa un triplete que integra para 8 protones y se asignó a los protones H_{b1} de los metilenos unidos al átomo de nitrógeno amino. A 3.32 ppm presenta un singlete que integra para 8 protones y se asignó a los protones metilenos H_{a1} de los brazos pendientes carboximetilo, y en 3.46 ppm hay otro triplete que integra para 8 protones y se asignó a los protones metilenos H_{b2} . En 3.49 ppm hay un singlete que integra para 8 protones y se asignó a los metilenos H_c unidos al carbonilo del grupo amida, y en 3.84 ppm un singlete que integra para 4 protones y se asignó a los metilenos H_{a2} del brazo pendiente carboximetilo central. A 7.07 ppm se observa un doblete que integra para 8 protones y se asignó a los protones H_e aromáticos que están cercanos a los metilenos centrales y a 7.29 ppm otro doblete que integra para 8 protones y se asignó a los protones H_d del anillo aromático cercanos al átomo de nitrógeno amida ya que lo desplaza a campo bajo. Con el espectro de RMN de ^1H se pudieron asignar todos los átomos de hidrógeno que componen la molécula del ligante. Mediante la integración en el espectro de las áreas relativas de los protones se determinó que la relación de los protones aromáticos con respecto a los protones alifáticos es de 1:2.75. Esto

concuerta con el número de protones del macrociclo cuando es 2+2. La estructura propuesta tiene 16 protones aromáticos y 44 protones alifáticos, lo que da la

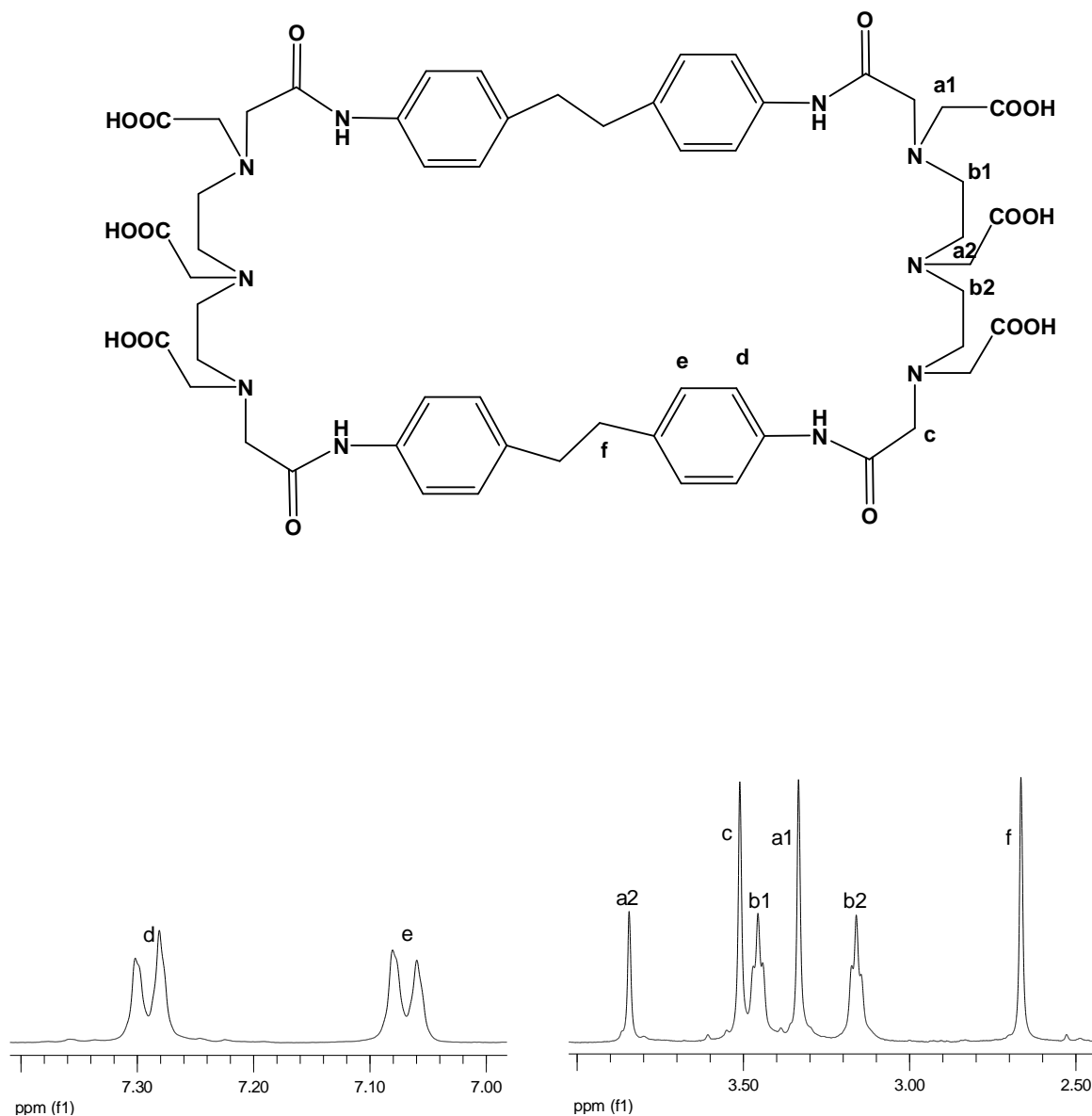


Figura 4.2. Espectro de RMN ¹H del ligante DPTA-DAB en D₂O.

Tabla 4.2. Asignación de picos del espectro de RMN ¹H del ligante DTPA-DAB

δ (ppm)	NUMERO DE SENALES	ASIGNACION
2.67	Singlete	f
3.16	Triplete	b1
3.32	Singlete	a1
3.46	Triplete	b2
3.49	Singlete	c
3.84	Singlete	a2
7.07	Doblete	e
7.29	Doblete	d

relación 1:2.75. En la Figura 4.2 y la Tabla 4.2 se muestra el espectro de ¹³C y la asignación para cada átomo de carbono. La asignación de los carbonos se realizó a partir de los desplazamientos químicos; a 178.4 ppm se asignó al C₁ del carbonilo del ácido, a 171.3 ppm se asignó C₂ del carbonilo amida, a 138.2 al C₃ del anillo aromático unido al átomo de nitrógeno amida, a 134.1 al C₄ unido al metileno central. A 128.2 y 120.4 ppm se asignó a los carbonos C₅ y C₆ del anillo aromático respectivamente. Las señales 58.6, 54.8, 51.9, 49.5 y 35.7 ppm se asignaron a los carbonos metilenos C₇, C₈, C₉, C₁₀ y C₁₁ respectivamente. El espectro muestra el número de carbonos que presenta la estructura propuesta.

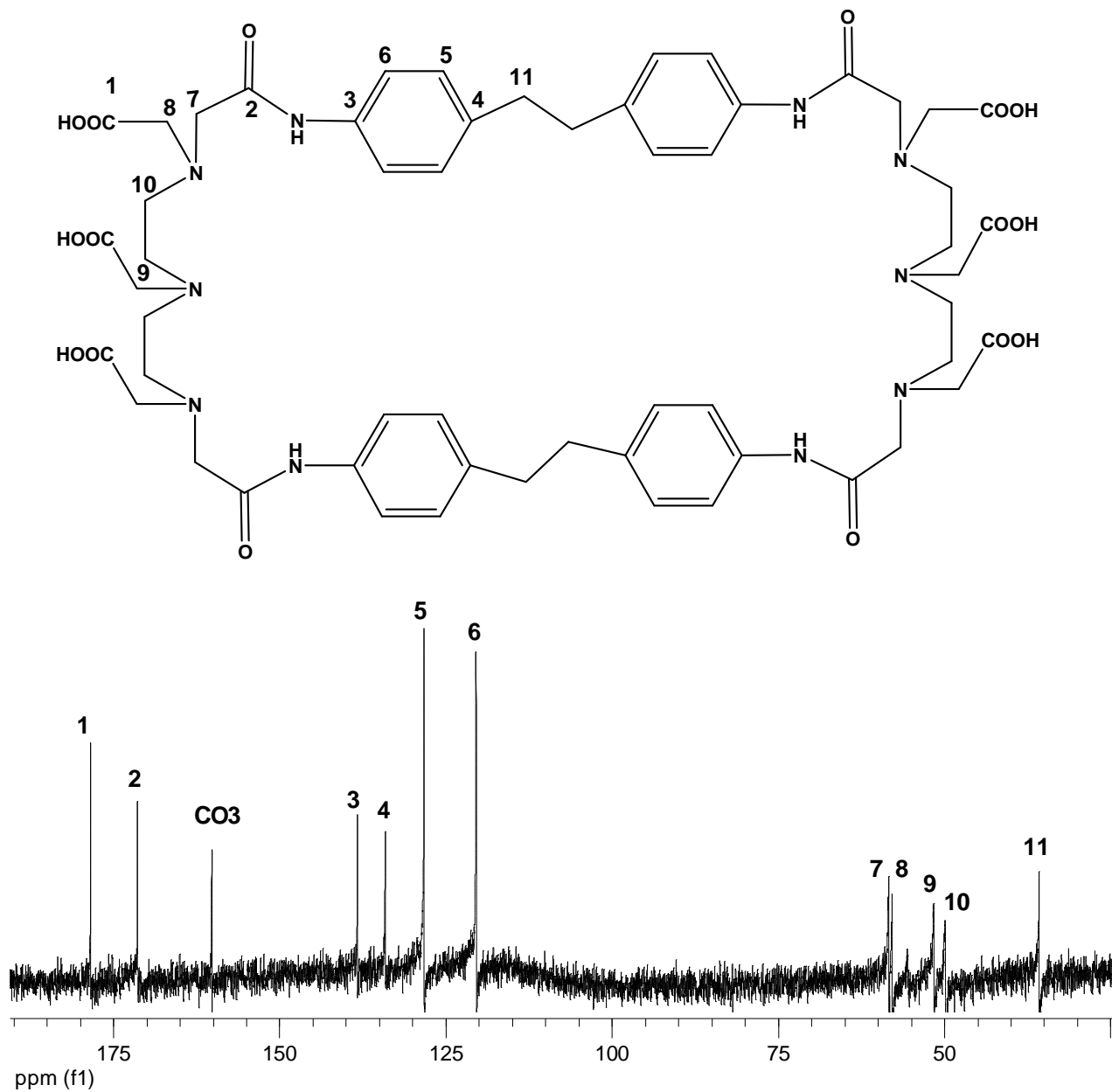


Figura 4.3. Espectro de RMN ^{13}C del ligante DPTA-DAB en D_2O

Tabla 4.3. Asignación de picos del espectro de RMN ^{13}C del ligante DTPA-DAB

δ (ppm)	NUMERO DE SENALES	ASIGNACION
178.4	Una señal	1
171.3	Una señal	2
160.2	Una señal	CO_3
138.2	Una señal	3
134.1	Una señal	4
128.2	Una señal	5
120.4	Una señal	6
58.3	Una señal	7
57.8	Una señal	8
51.5	Una señal	9
49.5	Una señal	10
35.7	Una señal	11

Para confirmar que el ligante obtenido es 2+2, se llevó a cabo el análisis por espectrometría de masas. Esta técnica permite el análisis, tanto cualitativo como cuantitativo, de sustancias químicas orgánicas que se encuentran en concentraciones traza, donde se separan los iones de acuerdo a la relación masa/carga. Puede llevarse a cabo mediante impacto electrónico (EI) y de ionización química (IC) para iones positivos y negativos. En la Figura 4.3 se muestra el espectro de masas del ligante mediante ionización química para iones

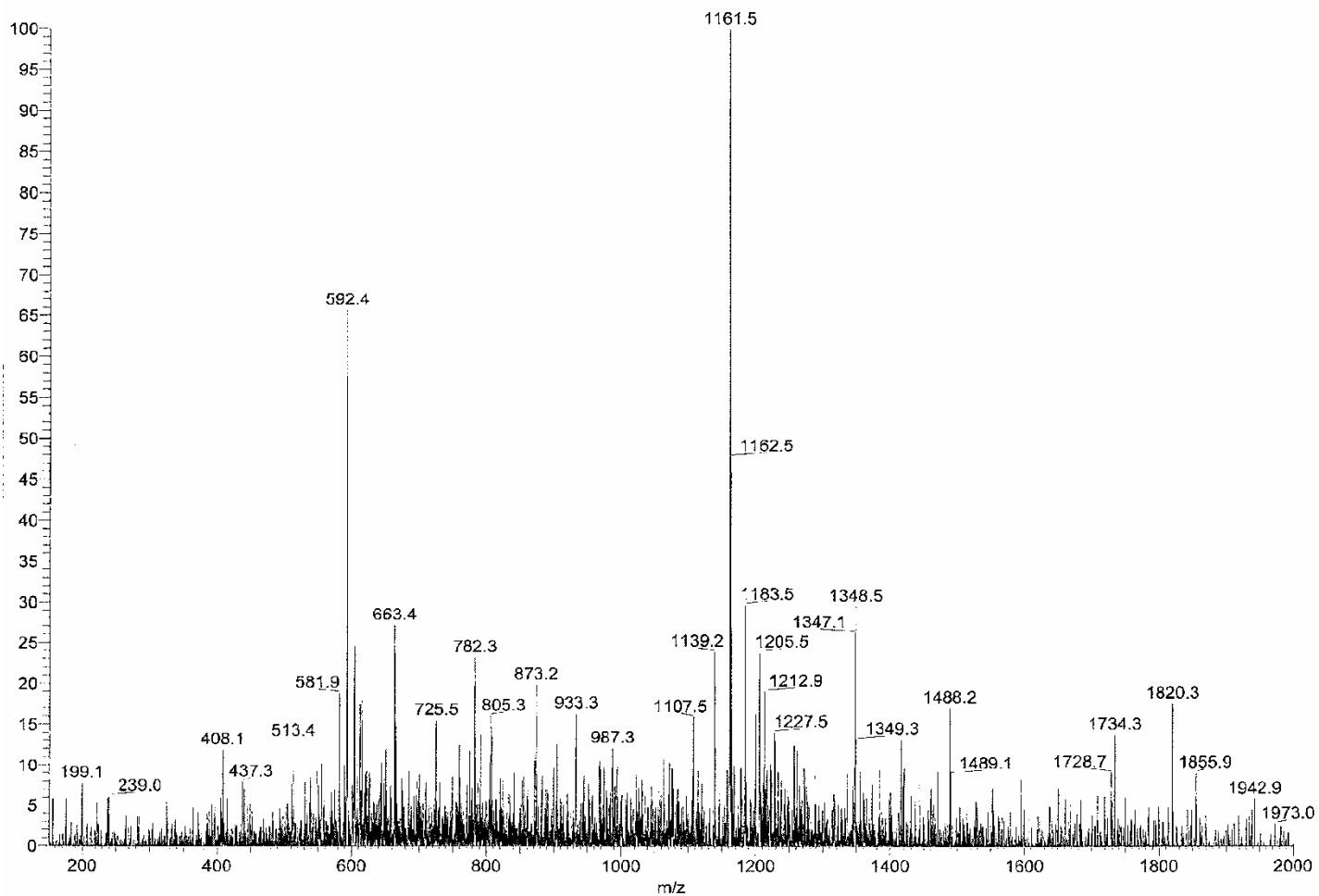


Figura 4.4 .Espectro de masas IE positivo del ligante DTPA-DAB

positivos. Aquí se observa una señal a 1139.2 que corresponde al valor de la masa exacta del ligante esperado $2+2$, (1138.5) más un ion positivo H^+ . En la Figura 4.4 se muestra el espectro de masas para iones negativos y se observa una señal a 1137.98 que corresponde al valor de la masa exacta menos un ion negativo H^- .

4.1.1 Titulación de DTPA-DAB a Diferentes pH

El ligante DTPA-DAB tiene grupos quelates del tipo de poliaminas y policarboxilos, por lo que es importante conocer los esquemas de protonación. Para esto se realizó un estudio de protonación por resonancia magnética nuclear a diferentes valores de pH. El uso de RMN para la determinación de los esquemas de protonación se basa en medir los valores de desplazamiento químico de los protones inertes unidos a átomos de carbono adyacentes a átomos lábiles como una función del pH.

Los cambios de desplazamiento químico de señales de RMN con respecto al pD para DTPA-DAB se muestran en la Figura 4.5. Al cambiar el pH de la solución, se observan desplazamientos para los protones H_{a2} y H_{b2} en el rango de pD entre 8 y 10, esto se debe al efecto de desprotección causado por la protonación del átomo de nitrógeno amino central, lo que indica que es aquí donde ocurre la primera protonación. También se observa un desplazamiento de los protones H_{b1} , H_{a1} y H_c , pero en menor magnitud. En el experimento únicamente se observó una protonación y se calculó el valor de $pK_a = 9.8$, las otras protonaciones no se pudieron calcular porque el ligante precipita a pH 7.

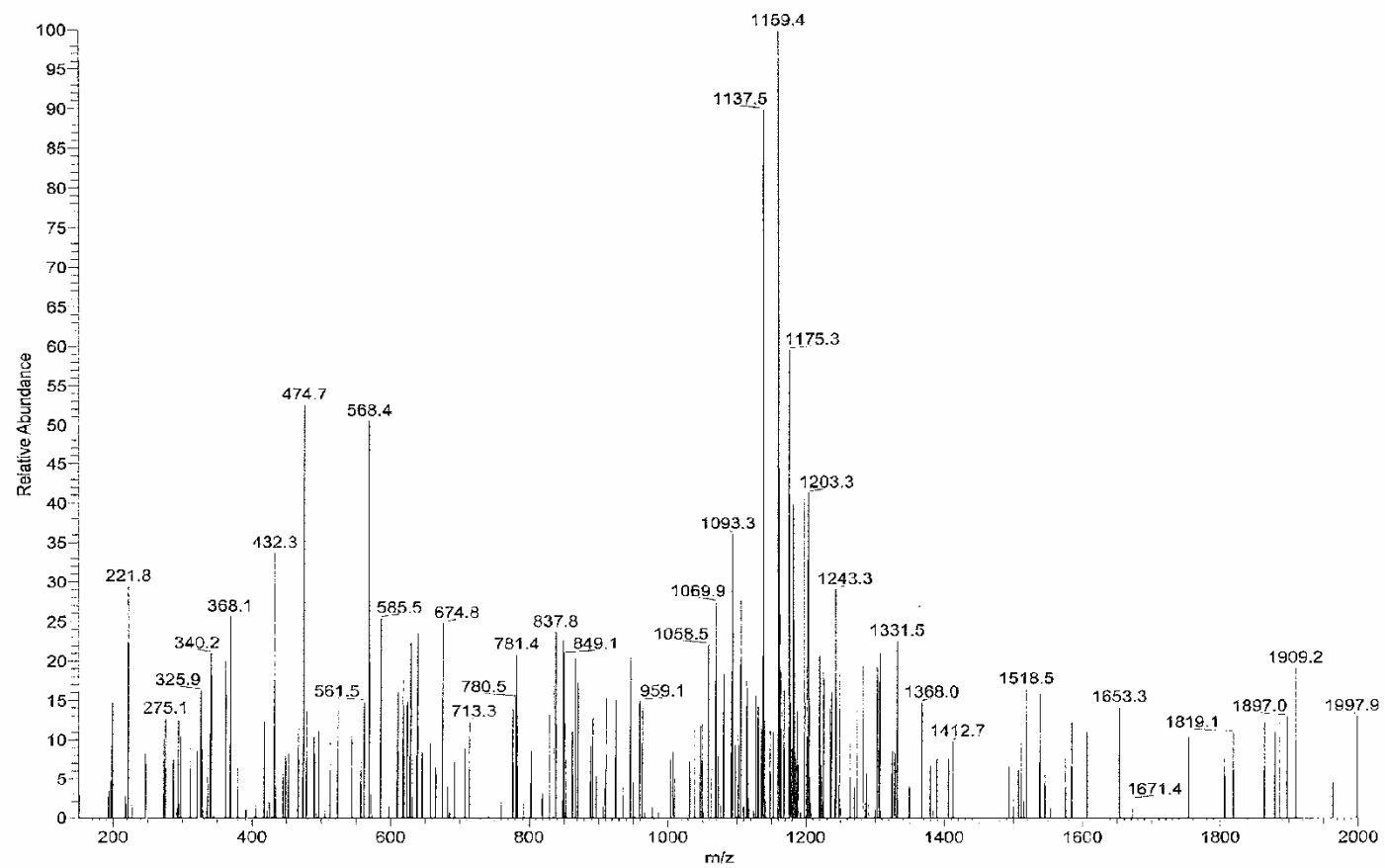


Figura 4.5. Espectro de masa de de IE negativo del ligante DTPA-D

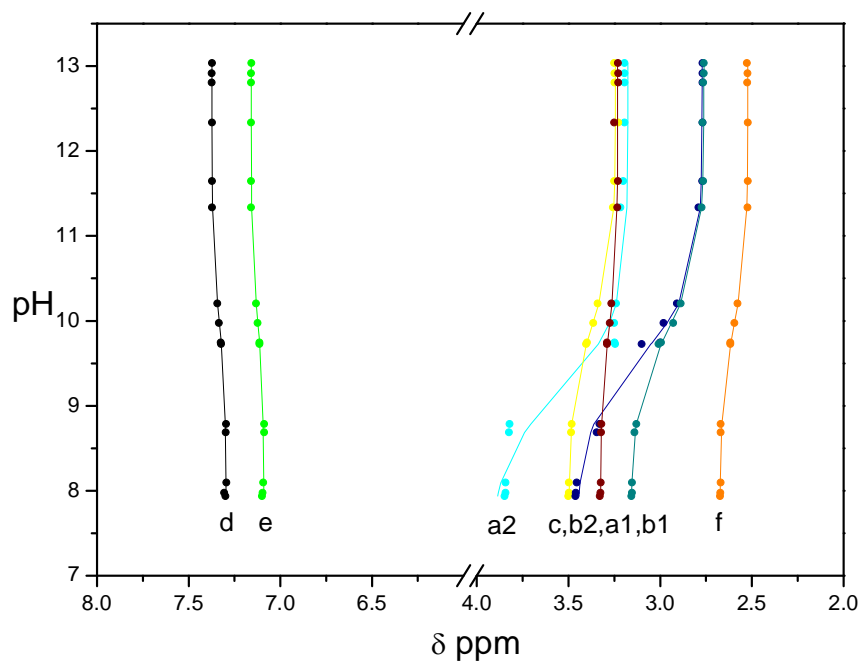
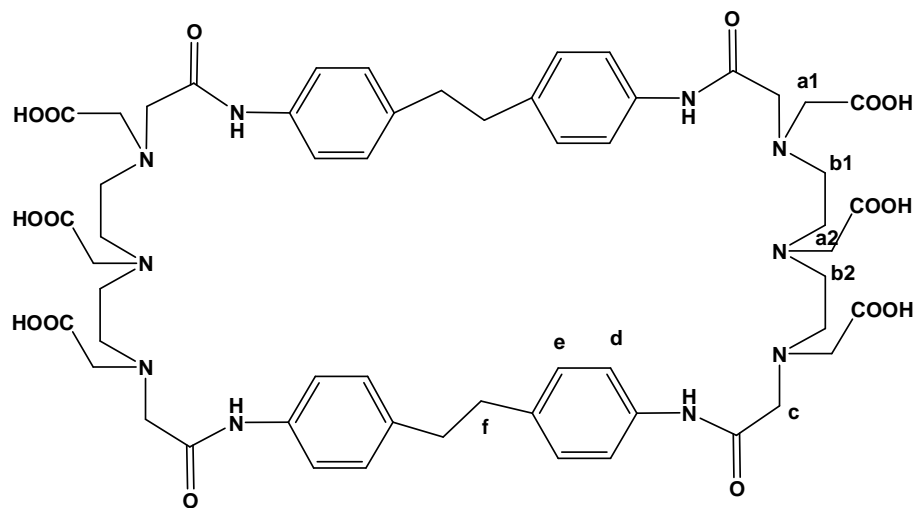


Figura 4.6. Gráfica de titulación a diferentes pH para el DTPA-DAB.

Se obtuvo la estructura probable del macrociclo DTPA-DAB, la cual se muestra en la Figura 4.7, mediante el programa GAMESS Job: Minimización (Energía/Geometría) RHF/3-21G

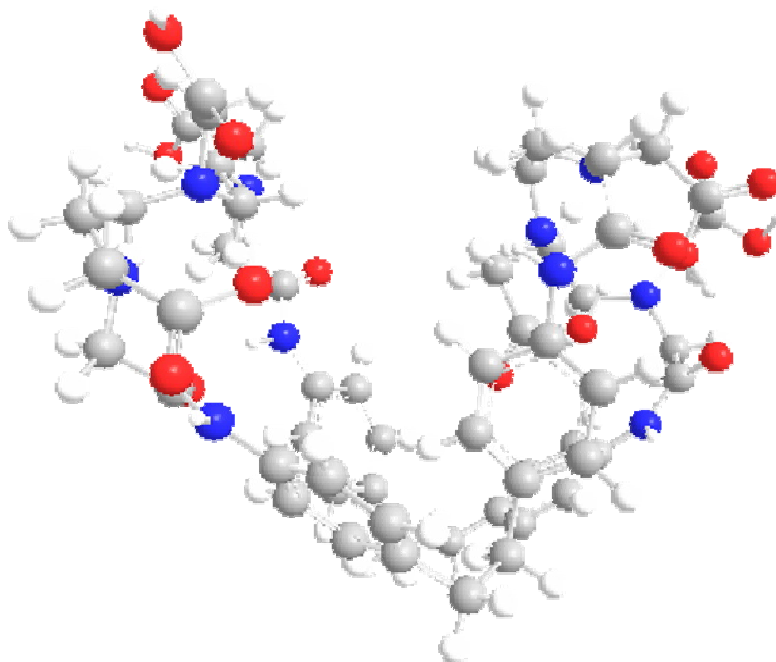


Figura 4.7. Posible estructura del macrociclo DTPA-DAB.

4.2 Caracterización del ligante Gd(DTPA-DAB)

El complejo se obtuvo mediante una reacción entre DTPA-DAB y $GdCl_3$. La reacción se llevó a cabo con agitación magnética a una temperatura de $40^{\circ}C$. Como producto se obtuvieron dos fracciones, después de purificarlas se logró separar el complejo que se nombró Gd(DTPA-DAB). El complejo es un polvo de

color blanco. En la Tabla 4.4 se muestran los valores del análisis elemental calculado y observado, para la formula molecular $Gd_2(C_{56}H_{68}N_{10}O_{18}) \cdot 17.5H_2O$.

Tabla 4.4. Datos del análisis elemental del complejo $Gd(DTPA-DAB)$

$Gd_2(C_{56}H_{68}N_{10}O_{18}) \cdot 17.5H_2O$	% C	% H	% N	%Gd
Calculado	38.15	5.66	7.95	17.84
Observado	38.53	4.90	7.16	17.72

En la Figura 4.8, se muestran los espectros de infrarrojo del ligante DTPA-DAB y el complejo $Gd(DTPA-DAB)$. En estos espectros se puede observar que la señal de los grupos carbonilos de los grupos ácido a 1620 cm^{-1} se desplaza, de igual manera la de las señales de los grupos amida, N-H y C=O. En el complejo se aprecian más finas, debido a la rigidez del mismo.

En la Figura 4.9 se muestran los espectros electrónicos de soluciones del ligante DPTA-DAB, del complejo $Gd(DTPA-DAB)$ y del $GdCl_3$ en agua deionizada. Aquí se observa una marcada diferencia entre el ligante y el complejo. El ligante DTPA-DAB presenta una banda de absorción a 330 nm , que al formarse el complejo $Gd(DTPA-DAB)$ se desplaza 250 nm . El $GdCl_3$ no absorbe en el rango de UV, por lo que no presenta ninguna banda.

Únicamente se reporta la caracterización del complejo del segundo experimento, debido a que en los otros dos el rendimiento fue muy bajo.

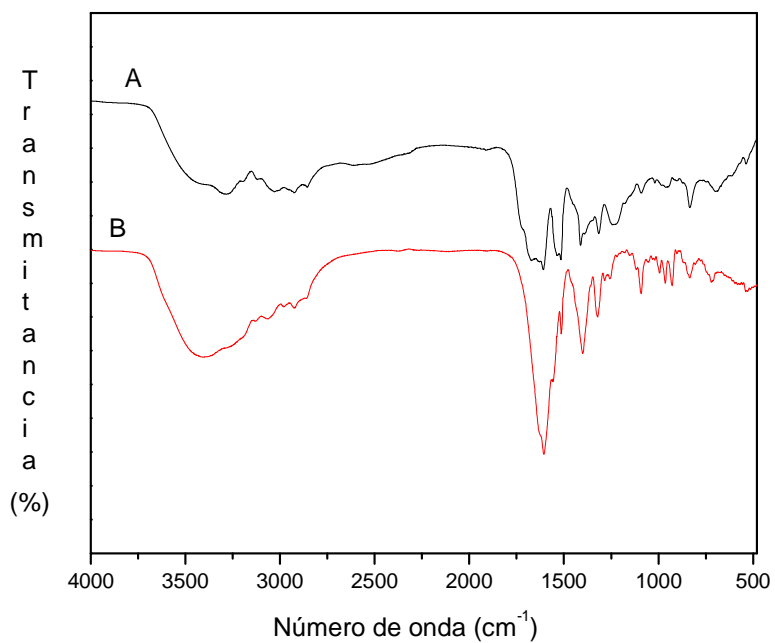


Figura 4.8. Espectro de infrarrojo del ligante DTPA-DAB (A) y el complejo Gd(DTPA-DAB) (B).

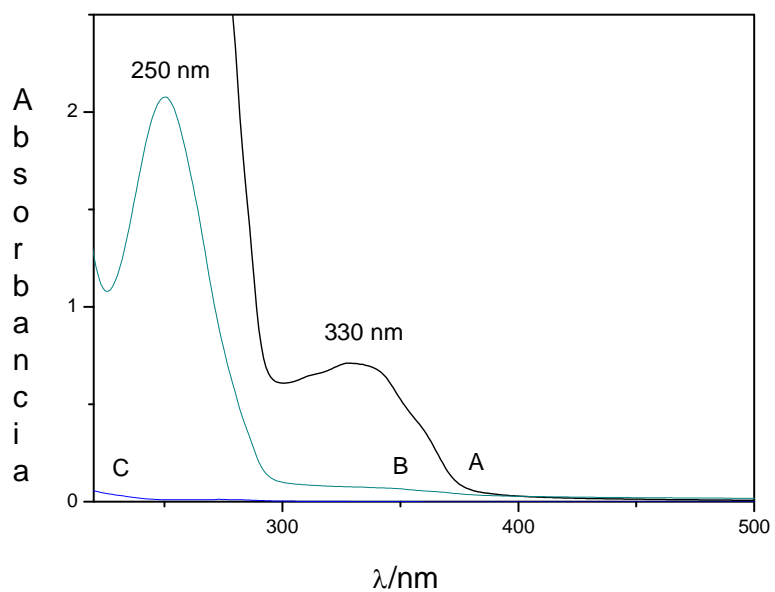


Figura 4.9. Espectros electrónicos de DTPA-DAB, A Gd(DTPA-DAB), B y GdCl₃, C en de solución.

4.2.2 Tiempos de Relajación T_1

Se determinaron los tiempos de relajación T_1 , del agua por RMN, en soluciones de D_2O de los complejos de gadolinio a diferentes concentraciones, en un espectrofotómetro Bruker Avance 400 MHz. El T_{10} del agua residual en D_2O fué de 11.475 s. Los valores de T_1 obtenidos para las diferentes concentraciones del complejo están reportados en la Tabla 4.5, y en la Figura 4.9 están graficados los valores de T_1^{-1} contra la concentración del complejo. Se puede observar que al aumentar la concentración del complejo, los valores de T_1 del agua disminuyen, lo cual indica que se tiene un complejo que puede aumentar el valor de la relaxatividad y podría ser un agente de contraste en la imagen de resonancia.

Tabla 4.5. Datos de T_1 para diferentes concentraciones Gd(DTPA-DAB)

Gd(DTPA-DAB) (mmolal)	0.03	0.06	0.24	0.36	0.47
T_1 (mseg)	5929	3610	979	629	520

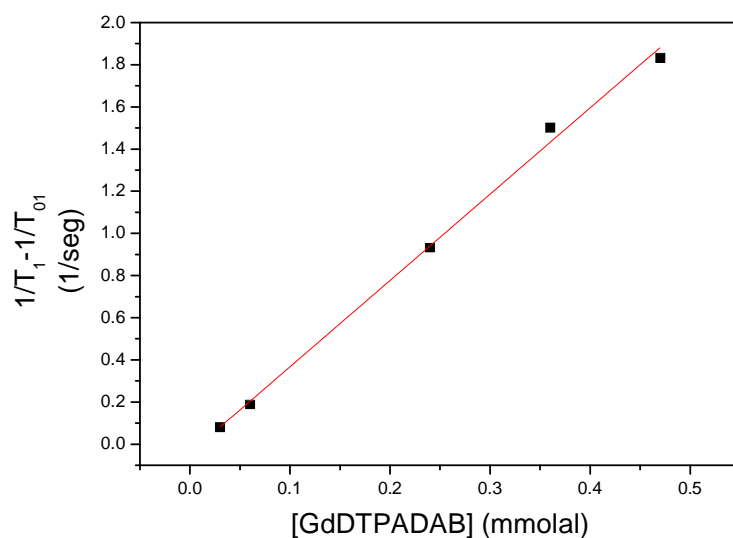


Figura 4.10. Gráfica de T_1^{-1} contra la concentración del Gd(DTPA-DAB).