

Evaluación de la formación de compuestos de gadolinio con ligantes bidentados

Evaluation of the formation of gadolinium compounds with bidentate ligands

Mariana Lourdes Mejía Fuentes,¹ Adrián Rodríguez Juárez,² Francisco Paul Reyes Sánchez,² Crispín Cristóbal Gasga.²

¹Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. Ciudad Universitaria Zona 12. Ciudad de Guatemala, Guatemala.

²Departamento de química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato Noria Alta s/n, Guanajuato, Gto. 36050, México.

cs.cristobal@ugto.mx²

Resumen

En este trabajo se discuten los resultados obtenidos de la investigación en la síntesis de complejos de gadolinio(III) estabilizados con ligantes N,O-donadores derivados de β -cetoiminatos. El ligante empleado 4-(2,4,6-trimetilfenil)amino-3-penten-2-ona, L, es un ligante potencialmente bidentado que debe ser desprotonado para actuar de forma monoaniónica. Los resultados muestran que el producto es una especie de fórmula empírica $[GbL_3(H_2O)_3]$, donde el Gd se encuentra en estado de oxidación +3 y presenta un número de coordinación de nueve. Estos resultados se proponen en base a diversos análisis espectroscópicos preliminares, pero el resultado debe ser corroborado por otras técnicas como la difracción de rayos X de monocristal, para definir la estructura con una mayor certeza. El disolvente empleado como medio de reacción juega un papel esencial, siendo el agua el disolvente que genera mejores resultados. Un pH ácido igual a 6.5 o por debajo favorece la reacción al mantener los reactivos en solución durante el transcurso de la reacción.

Palabras clave: Compuestos de gadolinio, ligantes AcNac, β -cetoiminatos de gadolinio.

Introducción

El gadolinio con símbolo químico Gd, es un elemento de la serie de los lantánidos que en estado neutro es paramagnético debido a sus siete electrones libres repartidos en la capa 4f; por lo que posee fuertes efectos de relajación con la frecuencia de resonancia magnética a la que se realiza, por eso es relevante en biomedicina.¹ Su uso más destacado en el diagnóstico médico es como agente de contraste para Resonancia Magnética (RM) y Tomografía de Emisión de Fotones Simples (SPECT). Esto se debe principalmente a su estado iónico trivalente (Gd^{3+}), que presenta excepcionales propiedades magnéticas; un alto momento magnético (7.9 BM) por sus electrones f desapareados y un estado electrónico fundamental simétrico ($^6S_{7/2}$). Esta simetría le confiere un tiempo de relajación electrónica intrínseco muy largo (10^{-8} – 10^{-9} s) superior al de otros lantánidos, permitiendo una transferencia eficiente de magnetización a las moléculas de agua circundantes, mejorando así la calidad de la imagen.¹ En contraparte, el ion Gd(III) libre es altamente tóxico, lo que representa el principal obstáculo para su uso clínico.¹ Para superar esta limitación y garantizar su seguridad, el ion debe estar firmemente unido dentro de un complejo de coordinación estable con un ligando quelante, por lo que el complejo debe tener una elevada estabilidad tanto termodinámica como cinética, siendo crucial su resistencia a largo plazo frente a procesos de transmetalación o transquelación que podrían liberar el Gd(III) tóxico dentro del organismo.¹

Los compuestos tipo AcAc o β -dicetonatos se han estudiado en gran medida como ligante para estabilizar una gran variedad de complejos de la serie de los lantánidos que tienen gran aplicación en diversos campos. Pero no se ha ampliado el estudio de sus derivados AcNac o β -cetoiminatos que contienen grupos carbonilo (C=O) e imina (C=N) dentro de su estructura, dependiendo del formalismo tautomérico con el que se deseé describir. Ambos tipos de ligantes pueden actuar como ligandos multidentados, aunque principalmente lo hacen de forma bidentada, siendo esta última forma capaz de coordinar a los lantánidos a través de sus átomos de oxígeno y nitrógeno.² Los complejos resultantes exhiben propiedades únicas como la propiedad de luminiscencia, además de que tienen gran importancia en áreas como la catálisis, la bioimagen y la ciencia de materiales.²

Algunos métodos de síntesis implican condiciones anhidras empleando cámaras secas o mediante el uso de la técnica Schlenk, mientras que hay una menor cantidad de metodologías reportadas empleando condiciones normales de laboratorio,³ por lo que resulta un reto trabajar con estos sistemas si no se cuenta con una infraestructura adecuada.

En este trabajo se planteó como objetivo, realizar estudios sintéticos para la preparación y estabilización de complejos con Gd(III) con el ligante 4-(2,4,6-trimetilfenilamino)-3-penten-2-ona, que es un ligante de tipo β -cetoiminato, siguiendo diferentes metodologías.

Sección experimental

Condiciones generales

Los reactivos son de la casa comercial Sigma Aldrich y fueron utilizados sin una purificación previa. El THF y el éter etílico fueron destilados previamente. El ligante 4-(2,4,6-trimetilfenilamino)-3-penten-2-ona, L, fue sintetizado siguiendo la metodología reportada por nuestro grupo de investigación.⁴ En las síntesis se emplearon los compuestos $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, trietilamina (NEt_3), Na_2CO_3 y soluciones de NH_4OH (55 mM) y HCl (0.2 N). No se reportan rendimientos en las metodologías descritas debido a la baja cantidad de producto obtenido y a la baja pureza al encontrarse aun en mezcla con otros compuestos.

La espectroscopia IR se realizó con un equipo de transformada de Fourier marca Bruker, modelo Tensor 27 con óptica sellada y desecada; cada muestra se analizó en forma de pastilla, empleando una pequeña porción de la muestra con la cantidad pertinente de bromuro de potasio de pureza $\geq 99\%$ grado espectroscópico de la marca Fisher Scientific Inc., empleando con 8 repeticiones (scans) de resolución de 4 cm^{-1} con un rango de frecuencia de 4000 a 400 cm^{-1} . La espectroscopia de RMN de ^1H se obtuvo en un equipo Bruker de 400 MHz empleando CDCl_3 como disolvente con TMS como estándar interno. Las estructuras moleculares y cristalinas se obtuvieron mediante difracción de rayos X de monocristal, cuyas refracciones fueron registradas en un difractómetro Supernova A (Dual) de cryostream usando ω barridos y ánodos con radiación $\text{K}\alpha$ demo ($\lambda=0.71073$) a 100 K.

Procedimiento

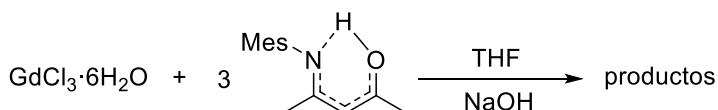
En un tubo Schlenk se adicionó el ligante L (50 mg, 0.23 mmol) con tres equivalentes de NaOH, $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (28 mg, 0.076 mmol) y 5 mL de etanol. La mezcla de reacción se agitó por un fin de semana a 100 °C. Durante este período, se observó la formación de cristales que fueron separados de las aguas madres. La evaporación del líquido y su posterior lavado con éter etílico da como resultado un sólido blanco en donde se encuentra el producto deseado.

En un tubo de Schlenk se adicionó el ligante L (50 mg, 0.23 mmol) y se disolvió en 5 mL THF. Posteriormente se agregó el sólido metálico $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (34 mg, 0.076 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. Durante este período, se observó evaporación casi completa del disolvente, obteniéndose un sólido blanco. Tras agitar con 3 mL de THF, se filtraron las aguas madres mediante cánula. La solución amarilla resultante se concentró a un volumen de 1 mL por evaporación, induciendo la formación de cristales policristalinos.

Se disolvió $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (34 mg, 0.076 mmol) en 3 mL de una solución de HCl (55 mM), y se agregó gota a gota una solución de ligante (50 mg, 0.23 mmol) disuelto en una solución de NH_4OH (5 mL, 55 mM). Durante la adición se mantiene el medio de reacción a un pH por debajo de 6.5, siendo finalmente ajustada a un pH de 4 con una solución de HCl (0.2 N). Para favorecer la solubilidad total se adicionó agua destilada hasta un volumen aproximadamente de 110 mL. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 65 h obteniéndose una solución amarillo claro. El pH se ajustó a 7.0 con Na_2CO_3 y la disolución resultante se llevó a sequedad a 60 °C en una parrilla de calentamiento. Sobre el sólido resultante se realizaron extracciones sucesivas con etanol ($3 \times 10\text{ mL}$) quedando un sólido de color beige remanente. El filtrado se llevó a sequedad hasta obtener otro sólido amarillo pálido.

Discusión

Para el estudio de las condiciones de síntesis de complejos de gadolinio con el ligante L, se inició con el empleo de la sal de $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ empleando THF como disolvente, según se observa en el Esquema 1. Debido a la baja solubilidad del cloruro de gadolinio hexahidratado en el medio de reacción, se adicionaron pequeñas cantidades de agua destilada e incluso se probó agregando el precursor metálico en solución acuosa sobre el medio de reacción. Por su parte, se emplearon tres equivalentes del ligante para inducir la coordinación de tres unidades al centro metálico, considerando su habitual alto índice de coordinación.



Esquema 1. Condiciones de reacción en la síntesis de complejos de gadolinio estabilizados por el ligante L.

El resultado después de una noche de reacción bajo calentamiento en un baño de arena a 110 °C, indica la formación de un complejo de gadolinio que flúorese en solución, dando una coloración verde cuando se expone a la lámpara de UV. Sin embargo, se observa que este compuesto está presente en cantidades muy pequeñas, ya que, mediante cromatografía en placa de sílice, se observa una mancha con un r.f. = 0.88 cuando se eluye en una mezcla v/v 1:1 de hexanos:éter etílico, que corresponde a ligante libre presente en la mezcla de reacción. La reacción con etanol favorece la conversión a productos, ya que la solubilidad del cloruro de gadolinio es ligeramente mayor que en THF, sin embargo, no es considerable como para definirla como una buena ruta sintética, aun si se incrementa el tiempo de reacción por cuatro días bajo la misma condición de temperatura en un sistema cerrado.

Resulta interesante ver que, aunque se emplee una cantidad en exceso de la base, ya sea NaOH o KOH, en el crudo de la reacción se observa el ligante protonado (Figura 1), por lo que se podría pensar que la adición de agua en el medio de reacción o la misma cantidad de agua presente en el etanol debido a la formación de un azeotropo, son los responsables de un equilibrio en el que el ligante protonado se ve favorecido. Por lo que se consideró emplear CH_2Cl_2 como disolvente considerando su naturaleza hidrofóbica debido a su baja polaridad. Además, en este experimento se empleó como base 0.2 mL de trietilamina. Diversos intentos dieron como resultado la formación de cristales cuando la reacción se enfrió a temperatura ambiente, pero el estudio por difracción de rayos X demostró la presencia de $\text{GdCl}_3 \cdot \text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, por lo que se abandonaron sus estudios de refinamiento.

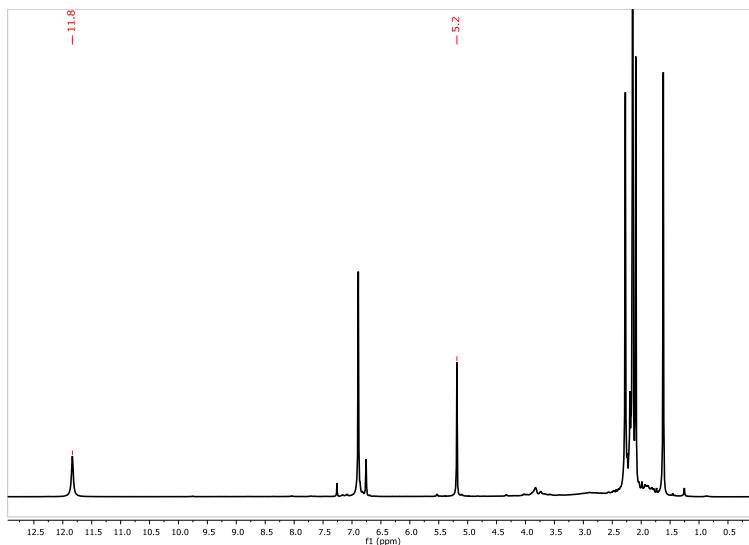


Figura 1. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) de una fracción obtenida de la reacción correspondiente al Esquema 1. Las señales indicadas corresponden a núcleo del hidrógeno puente N...H...O y al CH de la posición 3 del fragmento β -cetoiminato del ligante L, desplazados a $\delta = 11.8$ y 5.2 ppm respectivamente.

El producto obtenido en muy baja cantidad fue analizado por RMN de ^1H , y su espectro se muestra en la Figura 2. La señal más intensa corresponde al residuo protonado del disolvente CDCl_3 , por lo que puede asociarse a la cantidad obtenida del producto. Lo que es interesante es que a 5.3 y 5.2 ppm, se muestran señales correspondientes al CH metínico, demás de señales a energías más bajas en la región de 0.5 a 2.5, correspondientes a los grupos metilos presentes en el ligante. Aunque el espectro se ve ancho, debido principalmente a la naturaleza paramagnética del compuesto de gadolinio, se observa claramente la ausencia del protón puente localizado a altas frecuencias (ver Figura 1), lo que podría deberse a la coordinación de manera bidentada del ligante. El resultado de dos señales de metinos con un ligero desplazamiento entre ellos, puede deberse que estos no están localizados de forma simétrica dentro de la estructura del complejo. Aunque todos estos resultados deben tomarse con precaución debido a que efectos paramagnéticos interfieren, no solo en la anchura sino también en el desplazamiento de las señales, se considera que este es un resultado evidente de la formación de al menos una especie de tipo $[\text{GdL}_n]^m$, siendo n el número de unidades de ligantes actuando de forma monoaniónica, y m la carga del complejo. Para el caso en que n y m sean iguales a 3, se estaría ante un complejo neutro de gadolinio(III) con una geometría octaédrica, similar complejo comercial $\text{Gd}(\text{AcAc})_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$.

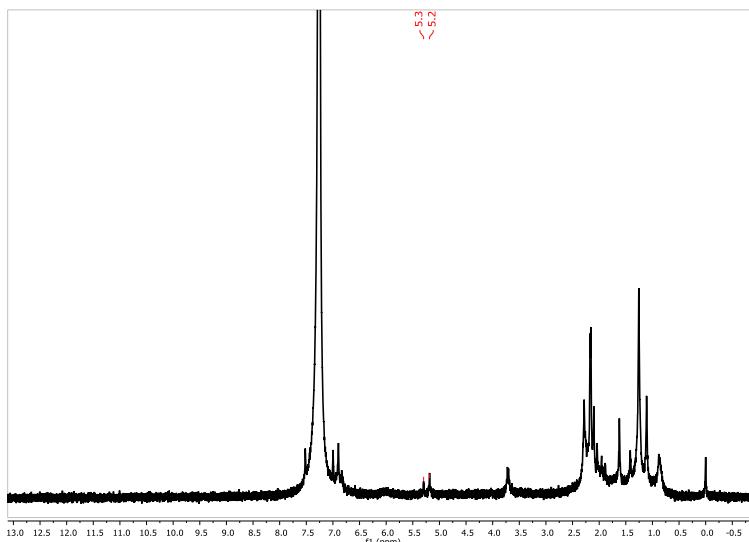


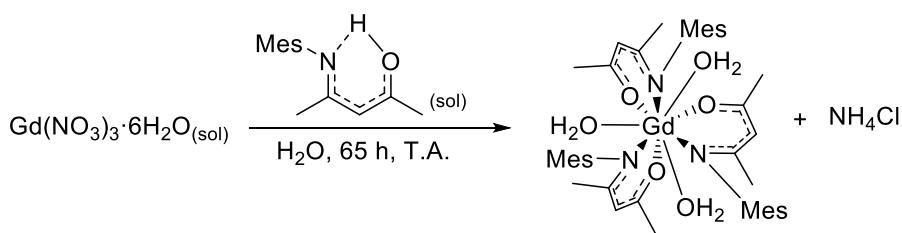
Figura 2. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) de una fracción obtenida de la reacción correspondiente al Esquema 1. Las señales indicadas corresponden a núcleo del grupo CH de la posición 3 del fragmento β -cetoiminato del ligante L, desplazados a $\delta=5.3$ y 5.2 ppm.

De acuerdo con un estudio de solubilidades que se realizó con dos precursores para la síntesis de complejos de gadolinio (ver Tabla 1), se consideró emplear $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ bajo las distintas condiciones de reacción estudiadas para el precursor halogenado. El resultado fue la obtención de cristales que se encuentran aún en estudio, pero se adelanta que no corresponde al complejo de partida ni tampoco es un complejo de gadolinio estabilizado por el ligante β -cetoiminato. Una característica relevante es que los cristales comienzan a fundir a una temperatura de 168 °C, muy distinto al punto de fusión del ligante que es de 60 – 62 °C, por lo que resulta interesante seguir estudiando esta ruta de reacción.

Tabla 1. Resultados obtenidos en las pruebas de solubilidad de los compuestos empleados como materiales de partida en la síntesis de complejos de gadolinio.

Compuesto	H_2O	THF	Etanol	CH_2Cl_2
Ligante	Insoluble	Soluble	Soluble	Soluble
$\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Soluble	Soluble	Soluble	Insoluble
$\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Soluble	Insoluble	Parcialmente soluble	Insoluble

De manera paralela se empleó una metodología basada en uno de los disolventes más polares, empleando nuevamente nitrato de gadolinio(III) hexahidratado. Para esta reacción se disolvió $\text{Gd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ un medio ácido (solución de HCl 0.2 N) y se agregó lentamente una solución con tres equivalentes del ligante previamente disueltos en una solución de hidróxido de amonio, siguiendo las condiciones de reacción que se describen en el Esquema 2. Durante la adición de las soluciones se tuvo cuidado de mantener el pH de la reacción \leq a 6, dado que a un pH mayor se forma un precipitado que inhibe el progreso de la reacción, por lo idealmente se fijó la reacción a un pH de 4.



Esquema 2. Condiciones de reacción en la síntesis de complejos de gadolinio estabilizados por el ligante L.

El resultado de la reacción fue la formación de un sólido amarillo pálido que se analizó por espectroscopía infrarroja, y cuyo espectro se muestra en la Figura 3. En el espectro se observan las bandas de absorción a 1613 y 1579 cm^{-1} que pueden asociarse a las frecuencias de vibración de los grupos CN y CO presentes en el ligante. Además, a 1600 cm^{-1} , existe una señal que bien se puede atribuir a la presencia de agua coordinada.⁵ La formación de NH_4Cl como parte del subproducto se propone a partir de una señal que se observa a 1384 cm^{-1} , que puede estar asociada a la frecuencia de vibración de los enlaces NH, este resultado fue obtenido tras analizar el precipitado remanente de la reacción y mediante la comparación con la sal pura de NH_4Cl .

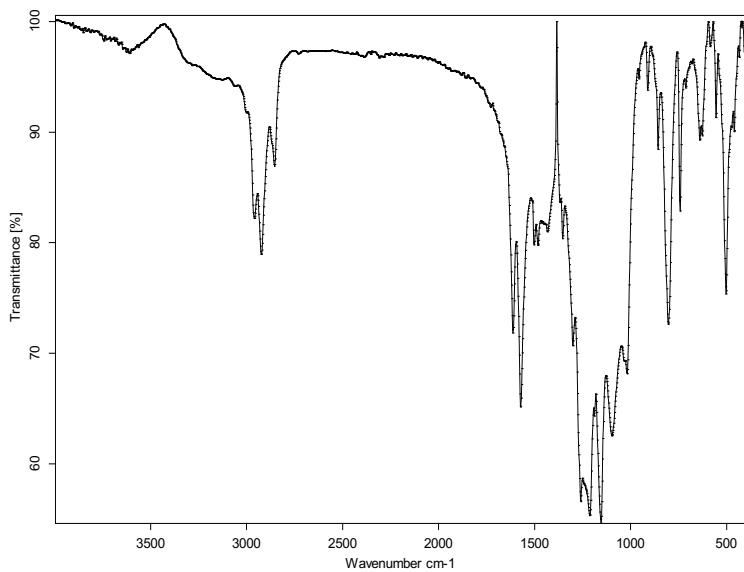


Figura 3. Espectro de IR obtenido de una fracción del producto de la reacción descrita en el Esquema 2.

Conclusión

La formación de complejos de gadolinio con ligantes bidentados suele ser bastante compleja, y en las estructuras que forman suelen estar presentes especies multinucleares donde los ligantes forman puentes al enlazar dos átomos de gadolinio, lo que se ve favorecido con grupos aminas primarias. En el caso particular de los ligantes β -cetoiminatos aquí estudiados, se propone que tanto el nitrógeno como el oxígeno estén

directamente enlazado al metal, y debido al número de coordinación común de nueve del ion gadolinio(III), se propone que tres unidades monoaniómicas de ligante están enlazadas simultáneamente junto con tres moléculas de agua, para satisfacer el índice de coordinación del ion. Uno de los mayores retos enfrentados en este trabajo de investigación, fue la baja solubilidad de los complejos precursores, sobre todo del cloruro de gadolinio hexahidratado, por lo que se tiene como perspectiva continuar trabajando en mejorar las condiciones de reacción. Otra actividad que se continúa realizando, es la obtención de cristales adecuados para estudios por difracción de rayos X de monocrystal, lo que ayudaría a determinar de manera inequívoca la estructura de las especies.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Gerardo González García por su apoyo en los estudios difracción de rayos X de monocrystal, a la Dra. Rebeca Pérez Rodríguez por las facilidades para realizar los análisis de IR en el laboratorio de Servicios de Espectroscopía y Calorimetría de la DCNE, al laboratorio de Resonancia Magnético Nuclear del laboratorio Nacional LACAPFEM y a los organizadores el evento de veranos de la Ciencia UG de la edición XXX, en particular a Ana Paula Bravo por todo su apoyo. M.L.M.F agradece a VeranosUG por la beca otorgada para la realización de este proyecto.

Bibliografía/Referencias

1. a) Narmani, A., Farhood, B., Haghi-Aminjan, H., Mortezaeza, T., Aliasgharzadeh, A., Mohseni, M., Najafi, M., & Abbasi, H. (2018). Gadolinium nanoparticles as diagnostic and therapeutic agents: Their delivery systems in magnetic resonance imaging and neutron capture therapy. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 44, 457–466. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.01.011>; b) Hermann, P., Kotek, J., Kubiček, V., & Lukeš, I. (2008). Gadolinium(iii) complexes as MRI contrast agents: ligand design and properties of the complexes. *Dalton Transactions*, 23, 3027. <https://doi.org/10.1039/b719704g>
2. Sardaru, M. C., Marangoci, N. L., Shova, S., & Bejan, D. (2021). Novel Lanthanide (III) Complexes Derived from an Imidazole–Biphenyl–Carboxylate Ligand: Synthesis, Structure and Luminescence Properties. *Molecules*, 26(22), 6942. <https://doi.org/10.3390/molecules26226942>
3. Stites, J. G., McCarty, C. N., & Quill, L. L. (1948). The rare earth metals and their compounds. VIII. An improved method for the synthesis of some rare earth acetylacetones. *Journal of the American Chemical Society*, 70(9), 3142-3143. <https://doi.org/10.1021/ja01189a509>
4. Ruiz Plaza, D., Alvarado-Monzón, J. C., Andreu de Riquer, G. A., González-García, G., Höpfl, H., de León-Rodríguez, L. M., & López, J. A. (2016). Synthesis and Characterization of Methyl–Palladium and–Platinum Complexes Supported by N,O-and N, S-Donor Ligands. *European Journal of Inorganic Chemistry*, (6), 874-879. <https://doi.org/10.1002/ejic.201501140>
5. Nag, A., & Schnick, W. (2006). Synthesis, crystal structure and thermal behavior of gadolinium dicyanamide dihydrate Gd [N (CN) 2] 3· 2 H2O. *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*, 632(4), 609-614. <https://doi.org/10.1002/zaac.200500479>