



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



**INSTITUTO DE CIENCIAS
CENTRO DE QUÍMICA**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS
LABORATORIO DE QUÍMICA INORGÁNICA**

T E S I S

**ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN DE COMPUESTOS DE
DISPROSIO CON PAMAM G3 MEDIANTE TÉCNICAS
ESPECTROSCÓPICAS Y SIMULACIÓN COMPUTACIONAL.**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA:

Q. I. ANDREA VASQUEZ ARELLANO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. SAMUEL HERNÁNDEZ ANZALDO

CODIRECTOR:

DR. HUGO VÁZQUEZ LIMA

Diciembre 2021, Puebla, Pue.



Lista de abreviaturas.

RPE- Resonancia Paramagnética Electrónica.

RMN- Resonancia Magnética Nuclear.

RMI- Resonancia magnética de imagen.

PDC – Ácido 2,6-piridindicarboxílico, ácido dipicolínico.

PAMAM G3 – Poliamidoamina generación 3.

DMSO- Dimetilsulfóxido.

ACN- Acetonitrilo.

IR- Infrarrojo.

UV-VIS- Ultravioleta visible.

FSN- Fibrosis sistémica nefrogénica.

MCGd- Medios de contraste basados en gadolinio.

ABDB- Teoría de ácidos y bases duros y blandos.

Índice

Resumen.....	2
Introducción	2
Justificación	5
Antecedentes	6
Dendrímeros	6
Compuestos de Dy.	8
Generalidades de las espectroscopías.	12
Espectroscopia de ultravioleta visible.	16
Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H	17
Espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica.....	21
Campos de fuerza	22
Dinámicas moleculares	24
Hipótesis	26
Objetivos generales.....	27
Objetivos Específicos	27
Metodología	27
Reactivos y equipos.....	27
Síntesis de los compuestos de coordinación	28
Discusión de resultados	29
Espectroscopia de Ultravioleta- Visible.....	29
Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H	31
Espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica.....	38
Simulaciones de Dinámica molecular	40
Conclusiones.....	60
Referencias	61

Índice de figuras

Figura 1. a) Estructura de PAMAM G3 desarrollada, b) Estructura abreviada de PAMAM G3.	4
Figura 2. Representación de interacciones covalentes y no covalentes entre dendrímeros y fármacos.	7
Figura 3. Medios de contraste a) Gd (DTPA) ⁻² (Magnevist®) y b) Gd (DOTA) ⁻ (Dotarem®, ambos a base de gadolinio.	9
Figura 4. Estructura correspondiente al compuesto 1	12
Figura 5. Gráfica de Ψ , Ψ^2 y representación de zonas nodales.	13
Figura 6. Representación de simetría de orbitales <i>s</i> , <i>p</i> , <i>d</i> y <i>f</i>	14
Figura 7. Representación de un diagrama de orbitales moleculares.	16
Figura 8. Diagrama del efecto Zeeman nuclear.	19
Figura 9. Diagrama del efecto Zeeman electrónico.	21
Figura 10. Reacción de síntesis directa con Dy y PDC.	28
Figura 11. Reacción de síntesis tradicional con Dy y PDC.	29
Figura 12. Espectro de absorción de 1	30
Figura 13. Espectro de absorción de 2	31
Figura 14. Espectro de RMN ¹ H a 500 MHz en DMSO-d ⁶ de PAMAM G3 (con estrella se indican las señales correspondientes a los disolventes).	32
Figura 15. Espectro de RMN ¹ H a 500 MHz en DMSO-d ⁶ del compuesto 1 , a) ampliación de la zona de 56 a 98 ppm b) representación de la zona de 0 a -26 ppm.	34
Figura 16. Espectro de RMN ¹ H a 500 MHz en DMSO-d ⁶ del compuesto 1 más PAMAM G3, a) ampliación de la zona de 64 a 100 ppm b) representación de la zona de 0 a 14 ppm.	38
Figura 17. Espectro de RPE realizado en estado sólido del compuesto 1	39
Figura 18. Gráfica de dispersión del modelo “ 1N ”, C80, C135, C140, C172, C207 y C255 corresponde al número de carbonos y su distancia respecto al metal (M).	42
Figura 19. Representación espacial del modelo “ 1N ”, C80, C135, C140, C172, C207 y C255 corresponde al número de carbonos, M ⁺ al centro metálico del compuesto 1 mostrado en naranja, los CH ₂ unidos a amidas, etiquetados como “B” se muestran en esferas, dónde las esferas verdes corresponden a carbonos dentro de la distancia de 20-22 Å del metal, en color rojo las que salen por pocos Å de este intervalo y en color morado los que se encuentran muy alejados para ser tomados en cuenta.	43
Figura 20. Gráfica de dispersión del modelo “ 6N ”, C39, C125, C135, C140, C152 y C229 corresponde al número de carbono y su distancia respecto al metal (M).	44
Figura 21. Representación espacial del modelo “ 6N ”, C39, C125, C135, C152, C140 y C229 corresponde al número de carbonos, M ⁺ al centro metálico del compuesto 1 mostrado en naranja, los CH ₂ unidos a amidas, etiquetados como “B” se muestran en esferas, el código de las esferas verdes, rojas y moradas en el mismo que en la figura del modelo “ 1N ”.	45

Figura 22. Gráfica de dispersión del modelo “16N”, C6, C80, C105, C192, C262 y C257 corresponde al número de carbono y su distancia respecto al metal (M).	47
Figura 23. Representación espacial del modelo “16N”, C6, C80, C105, C192, C257 y C262 corresponde al número de carbonos, M ⁺ al centro metálico del compuesto 1 mostrado en naranja, los CH ₂ unidos a amidas, etiquetados como “B” se muestran en esferas color verde, que, de acuerdo con el código de colores en las figuras anteriores, en este modelo los 60C están entre 20-22 Å del metal.	48
Figura 24. Representación de forma abreviada la estructura de PAMAM G3 y del compuesto 1 (arriba), comparación de espectros de ¹ H del compuesto 1 , PAMAM G3, y PAMAM G3 más compuesto 1 (abajo).	50

Índice de tablas.

Tabla 1. Asignación del espectro de RMN ¹ H de PAMAM G3.	33
Tabla 2. Valores representativos del comportamiento C-M para el modelo “1N”, en esta tabla se toman en cuenta los 36 carbonos que se encuentran a una distancia de 20-22 Å del metal. El código de colores en las filas es el mismo utilizado en las gráficas de dispersión para el mismo modelo.	51
Tabla 3. Valores representativos del comportamiento C-M para el modelo “6N”, en esta tabla se toman en cuenta los 20 carbonos que se encuentran a una distancia de 20-22 Å del metal. El código de colores en las filas es el mismo utilizado en las gráficas de dispersión para el mismo modelo.	54
Tabla 4. Valores representativos del comportamiento C-M para el modelo “16N”, en esta tabla se toman en cuenta los 60 carbonos que se encuentran a una distancia de 20-22 Å del metal. El código de colores en las filas es el mismo utilizado en las gráficas de dispersión para el mismo modelo.	56

Agradecimientos

A CONACYT por la beca otorgada con número de CVU 771821 para la realización del programa de maestría en Ciencias Químicas en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Se agradece a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado por el apoyo otorgado para la conclusión de esta tesis dentro del programa IV. Investigación y Posgrado. Apoyar a los programas de posgrado para lograr su incorporación al Padrón Nacional de Calidad. Indicador establecido en el Plan de Desarrollo Institucional 2017-2021.

A la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado por la beca económica de término de tesis de Maestría en Ciencias Químicas y el apoyo al Proyecto VIEP PV100525750 2021.

Agradecimientos comité revisor, especialmente a Dra. Patricia Guadarrama Acosta, Profesora Investigadora Instituto de Investigación en Materiales, UNAM, Dra. Delia Soto Castro, Investigadora Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional (CIIDIR), Unidad Oaxaca y Dra. Brenda Leonor Sánchez Gaytán, Profesora investigadora Centro de Química, ICUAP.

A la ESFM del IPN y al Dr. Daniel Ramírez Rosales por las facilidades para utilizar el equipo de RPE.

Al Laboratorio Nacional de Supercómputo del sureste de México (LNS), perteneciente al padrón de laboratorios nacionales CONACyT, por los recursos computacionales, el apoyo y la asistencia técnica brindados.

A la Dra. Yasmi Reyes Ortega, al Dr. Samuel Hernández Anzaldo y Al Dr. Hugo Vasquez Lima por recibirme en su equipo de trabajo, por todo su apoyo en la realización de este proyecto y en especial por su paciencia.

A mis compañeros del Laboratorio de Química Inorgánica del ICUAP, por demostrar su amistad, compartirme sus conocimientos y por ser un gran equipo de trabajo a pesar de la distancia.

A mi familia, por su amor y apoyo incondicional en cada proyecto de mi vida.

Resumen

En este trabajo se utilizaron dos compuestos de disprosio reportados en una tesis de licenciatura de este mismo equipo de trabajo, [1] $[\text{Dy}(\text{II})(\text{dpa})_3] \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ etiquetado como **1** que se obtuvo de la reacción de Dy^0 y como ligante el ácido dipicolínico (PDC) por metodología de síntesis directa, dando como resultado un compuesto de coordinación con un ion en estado Dy^{2+} , y el compuesto **2** obtenido de la reacción de $\text{Dy}(\text{NO}_3)_3$ y como ligante PDC utilizando síntesis tradicional, dando como resultado un compuesto de coordinación con un ion en estado Dy^{3+} .

Además, se realizó la caracterización de los compuestos obtenidos utilizando técnicas espectroscópicas de ultravioleta visible, resonancia magnética nuclear y resonancia paramagnética electrónica, dichos resultados nos corroboraron que los compuestos sintetizados son los mismos anteriormente reportados. Considerando el potencial de algunos lantánidos, como el disprosio, como sondas paramagnéticas se planteó como principal objetivo de este trabajo evaluar las diferentes interacciones supramoleculares que suceden entre los compuestos de coordinación de disprosio y el PAMAM, obteniendo como resultado una interacción del tipo electrostática, en donde el modelo 16N producto de las dinámicas moleculares fue el que represento mejor el espectro de RMN ^1H obtenido de una mezcla entre PAMAM G3 Y el compuesto **1**.

Introducción

En medicina una sonda es un dispositivo generalmente pequeño, que se utiliza para obtener información específica para fines de diagnóstico o experimentales. [1] Al aplicar este concepto a sondas paramagnéticas nos referimos a compuestos que nos darán información de los sistemas mediante el cambio en desplazamientos y forma de las señales de resonancia magnética. En resonancia magnética de imagen (RMI) estos compuestos son denominados medios de contraste o reactivos de cambio. La RMI es una técnica no invasiva, sin radiación dañina, que produce imágenes tridimensionales detalladas de las partes no óseas o de tejidos blandos del cuerpo basándose en la excitación y detección del cambio en la orientación del

espín nuclear de los protones, respecto al campo magnético externo, que se encuentran en el agua de los tejidos vivos. [2]

De los compuestos de coordinación comercialmente usados en RMI se encuentran aquellos con lantánidos, por ejemplo, Gd^{3+} , que también han demostrado tener importantes propiedades fotofísicas y magnéticas con cualidades para ser usados como dispositivos ópticos, sistemas de sensores y en análisis biológicos. [3] Un punto importante a mencionar es que los radios iónicos de los elementos ubicados en medio de la serie lantánida son comparables al radio iónico de Ca^{2+} , por lo tanto, son capaces de afectar a los sistemas biológicos. Por ejemplo, los iones lantánidos pueden desplazar a los iones de Ca^{2+} en los tejidos, puede afectar la integridad ósea, o bloquear canales de Ca^{2+} . [4]

En el pasado se han sintetizado complejos metálicos con lantánidos, entre ellos disprosio (Dy), y al ser coordinados con ligantes orgánicos quirales muestran propiedades magnéticas interesantes debido al efecto de la asimetría de la estructura molecular y a que conducen a una gran anisotropía magnética. Estudiado las propiedades magnéticas de compuestos de lantánidos como Sm, Eu, Gd, Tb y el propio Dy, y de estos complejos solo el que contiene Dy mostró una lenta relajación de magnetización, y presentó una estructura denominada como antiprisma cuadrado. [5]

Dentro de las características generales que podemos mencionar acerca de los lantánidos es que cuando nos referimos a ellos, hablamos de los 14 elementos que siguen al lantano en la tabla periódica y en los cuales los orbitales $4f$ van siendo ocupados por electrones. Ya que estos electrones intervienen relativamente poco en la formación de enlaces estos elementos se estabilizan como iones en estado M^{3+} . Estos cationes son denominados ácidos duros (según la teoría de ABDB); por lo tanto, prefieren unirse con átomos de donantes duros. [3]

Por otro lado, otros compuestos frecuentemente usados en la administración de fármacos son los dendrímeros. La palabra dendrímero surge del griego *dendrón* que significa “árbol o rama” y meros que significa “parte”. Por lo que los dendrímeros son macromoléculas bien definidas y altamente ramificadas, cuya estructura se caracteriza por estar formada por “capas” entre cada punto focal, llamadas generaciones. Estos compuestos también son conocidos como “proteínas artificiales” por las similitudes con proteínas globulares, entre las que se encuentran sus características electroforéticas y su longitud dimensional. Por ejemplo,

hay gran parecido entre el tamaño de dendrímeros de PAMAM (poliamidoamina) de generaciones 3, 4 y 5, con que tienen el tamaño aproximado de la insulina, el citocromo y la hemoglobina, mientras que los dendrímeros de generación 5 y 6, son de tamaño aproximado a la membrana de la bicapa lipídica de células biológicas. [6] La estructura correspondiente al dendrímero PAMAM G3 se encuentra en la figura 1. [7] Se han realizado experimentos con PAMAM en diferentes líneas celulares, en donde se ha observado que PAMAM terminado en amino mostro una citotoxicidad significativa en células Caco-2 de adenocarcinoma intestinal humano, y observando también que la citotoxicidad aumenta conforme aumenta la generación. [8]

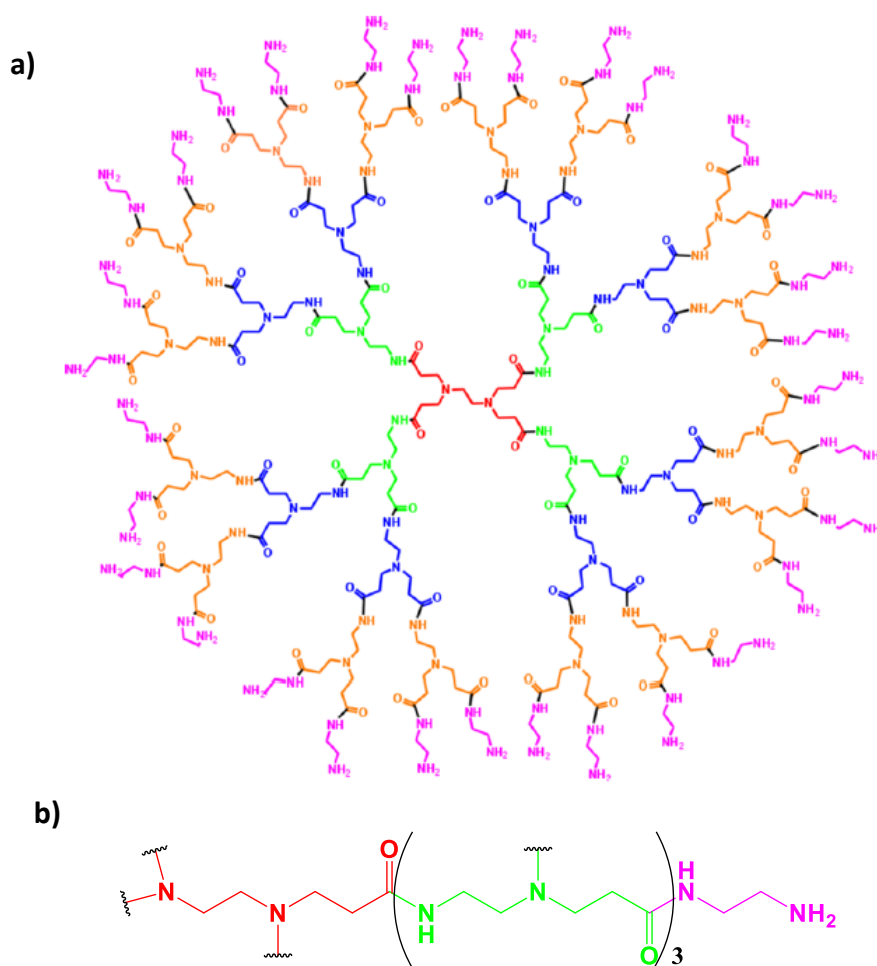


Figura 1. a) Estructura de PAMAM G3 desarrollada, b) Estructura abreviada de PAMAM G3.

Entre las diferencias que presentan las proteínas comparadas con los dendrímeros es que, las proteínas tienen estructuras terciarias, son más susceptibles a la desnaturalización, temperatura, pH y luz, además de presentar regiones hidrofóbicas e hidrofílicas, mientras que los dendrímeros son más robustos, unidos covalentemente, presentan estructuras tridimensionales, con la característica de tener huecos interiores, no inmunogénicos y presentar baja toxicidad en mamíferos. [9]

Un uso de estructuras dendríticas con fines diagnósticos se basa en la posibilidad de aumentar ciertas funciones y obtener, por tanto, una señal más intensa y mayor sensibilidad. En RMI, se utilizan habitualmente monómeros de Gd (III), como agentes de contraste, que se eliminan rápidamente del torrente sanguíneo y con el objetivo de aumentar su tiempo de permanencia, se han utilizado dendrímeros unidos a cationes de Gd (III), encontrando como ventajas una difusión más lenta a la región extra venosa y una eficiente eliminación renal, comparado con otros compuestos de Gd (III) de alto peso molecular basados en proteínas o polisacáridos que no se eliminan fácilmente. [10]

Como objetivo de este trabajo tenemos el evaluar las diferentes interacciones supramoleculares que sucedan entre los compuestos de coordinación de disprosio y el PAMAM G3 para identificar las posibles aplicaciones como sondas paramagnéticas. Para esto se realizó la síntesis de los compuestos de coordinación **1** y **2**, desarrollando una metodología para promover las interacciones entre los compuestos de coordinación de Dy y el PAMAM G3 y las estudiaremos mediante RMN ^1H , RPE y simulaciones de dinámica molecular.

Justificación

Las propiedades magnéticas de los compuestos de coordinación con Dy pueden ser de gran utilidad en ámbitos biológicos y químicos; por ejemplo, en el uso de sondas paramagnéticas al combinar Dy con dendrímeros como PAMAM G3, que ya se encuentra reportado en la literatura que dendrímeros PAMAM de generación 4 presentan baja toxicidad en ratones, y el uso de una generación menor como la generación 3 podría mejorar su capacidad de interactuar con el organismo y presentar aún menor toxicidad. Dichos fenómenos han sido evaluados principalmente por técnicas espectroscópicas como la RMN ^1H y RPE.

Antecedentes

Dendrimeros

Los dendrimeros son macromoléculas sintéticas con una estructura ramificada, y fueron introducidas por primera vez por *Tomalia et al. (1985)* y *Newkome et al. (1985)*, [11,12] actualmente existe un interés creciente en el uso de este tipo de macromoléculas para suministro de fármacos debido a la mejora en la solubilidad que pueden aportar los dendrimeros a algunos fármacos, ya que algunos fármacos recién descubiertos pueden ser hidrófobos o poco solubles en agua. Los dendrimeros poseen varias características únicas en términos de tamaño, forma, longitud de ramificación y funcionalidad de la superficie que los convierte en un buen portador para la solubilización del fármaco. [13]

Los dendrimeros PAMAM se encuentran disponibles comercialmente hasta la décima generación y como característica sus cavidades internas son capaces de encapsular moléculas huésped, como fármacos y sus grupos funcionales superficiales permiten interacciones de tipo covalente, no covalente y electrostáticas con varias moléculas. Los dendrimeros PAMAM están disponibles de forma comercial con diferentes grupos terminales, como grupos de amina / hidroxilos terminados en amina primaria, terminados en hidroxilo y terminados en ácido carboxílico, así como distribuido comercialmente en disolución metanólica o acuosa.

En general, los dendrimeros catiónicos son más citotóxicos en comparación con los dendrimeros aniónicos o neutros y del mismo modo, la toxicidad aumenta con el aumento en la generación de dendrimeros y la concentración de él. [8]

Estas macromoléculas pueden actuar como portadores de fármacos principalmente de dos formas: atrapando físicamente las moléculas del fármaco dentro de la estructura dendrítica (interacción no covalente) y / o mediante una unión covalente de las moléculas del fármaco a los grupos funcionales de la superficie en los dendrimeros figura 2. Las interacciones no covalentes incluyen interacciones hidrófobas, de Van der Waals y electrostáticas incluyendo puentes de hidrógeno.

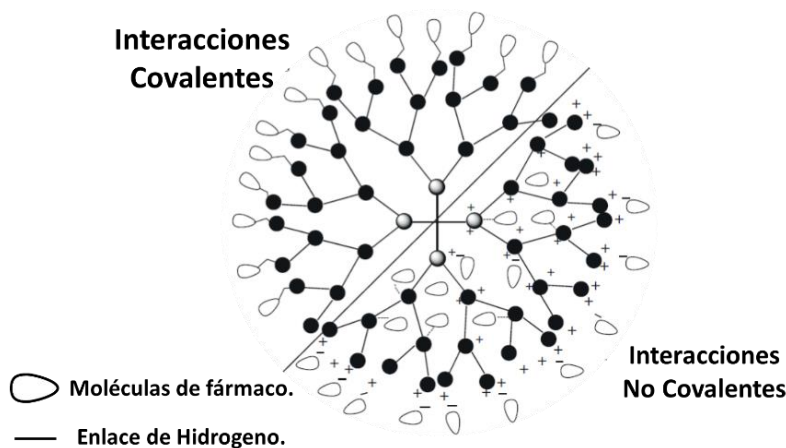


Figura 2. Representación de interacciones covalentes y no covalentes entre dendrímeros y fármacos.

Un ejemplo de un trabajo realizado con PAMAM y un fármaco con una interacción no covalente es el reportado por *O.M. Milhem et al.* [14] donde se comparó la solubilidad del fármaco hidrófobo ibuprofeno (fármaco antiinflamatorio no esteroideo) en una disolución acuosa del dendrímero (PAMAM G4) y dodecilsulfato de sodio (SDS).

En dicho trabajo se propone que la mejora de la solubilidad se debe a un efecto electrostático por una interacción entre los grupos de amina de la superficie del dendrímero y el grupo carboxilo del ibuprofeno. La evidencia de esto se ve en la solubilidad del fármaco en un intervalo de valores de pH, donde se observa que a pH bajo (pH 2) no hay un aumento significativo de la solubilidad del ibuprofeno con el dendrímero, mientras que en disolución con un pH alto (pH 10.5) se mejora la solubilidad del fármaco en un grado mucho mayor que en presencia de las micelas SDS. En dicho trabajo se concluye que: 1. existe un aumento proporcional de la solubilidad al aumentar la concentración de dendrímero y 2. hay una mayor solubilidad solo cuando el ibuprofeno está en su estado ionizado. [14]

Otro ejemplo de trabajos realizados con PAMAM y fármacos fue el de *Arpankumar Choksi et al, 2013* [15] donde se compara el potencial de reducir la inflamación en un tejido de la dexametasona (dex) en una encapsulación (liposoma-lipofílica) y un conjugado dendrímero-fármaco utilizando (PAMAM G4).

Esto sirvió como una herramienta comparativa para demostrar una inhibición de TNF- α (factor de necrosis tumoral dependiente de la dosis) cuantitativamente más alta (67-71.48%) producido por el fármaco conjugado dendrímero-dex, para el cual introdujeron succinimida como molécula espaciadora entre el fármaco dex y el dendrímero (PAMAM G4).

En dicho trabajo se explica una mejor inhibición del TNF- α siendo posiblemente debido a que el conjugado dendrímero-dex actúa como un depósito intracelular para la liberación sostenida y, por lo tanto, puede haber exhibido un mejor perfil de liberación.

Además, validan la capacidad de los nanoportadores (obtenidos de la conjugación entre PAMAM y fármaco dex) para cruzar las tres membranas (membrana celular, endosomal y nuclear) y entregar la carga del fármaco en el sitio de destino y resaltan que existe evidencia en la literatura que indica que la conjugación de dex con PAMAM-G4 puede disminuir la cantidad de dendrímero necesaria para una transfección óptima. [15]

Compuestos de Dy.

Como se mencionará más adelante los medios de contraste en RMI son compuestos químicos que alteran los tiempos de relajación de los protones de agua en los tejidos donde se sitúan. Esto lleva a mejoras en diagnósticos médicos, ya que aportan una mayor sensibilidad y mejoran la caracterización de los tejidos.

Los medios de contraste paramagnéticos se componen comúnmente de compuestos paramagnéticos, principalmente basados en iones metálicos con electrones desapareados, como Gd³⁺, utilizado normalmente por el gran acoplamiento del momento magnético nuclear con su espín electrónico.

De los medios de contraste clínicamente aprobados que se utilizan más comúnmente para administración intravenosa, cuatro de ellos son de gadolinio, entre los más comerciales se encuentran Gd (DTPA)⁻² (Magnevist[®]) y Gd (DOTA)⁻ (Dotarem[®]) que fueron los primeros complejos utilizados en la práctica clínica, ambos mostrados en la figura 3. [16] Aun cuando los medios de contraste de primera generación muestran ventajas al distribuirse principalmente en las vías intravasculares y el espacio intersticial, tendrían la desventaja de que podrían acumularse dentro de los riñones debido a filtración glomerular.

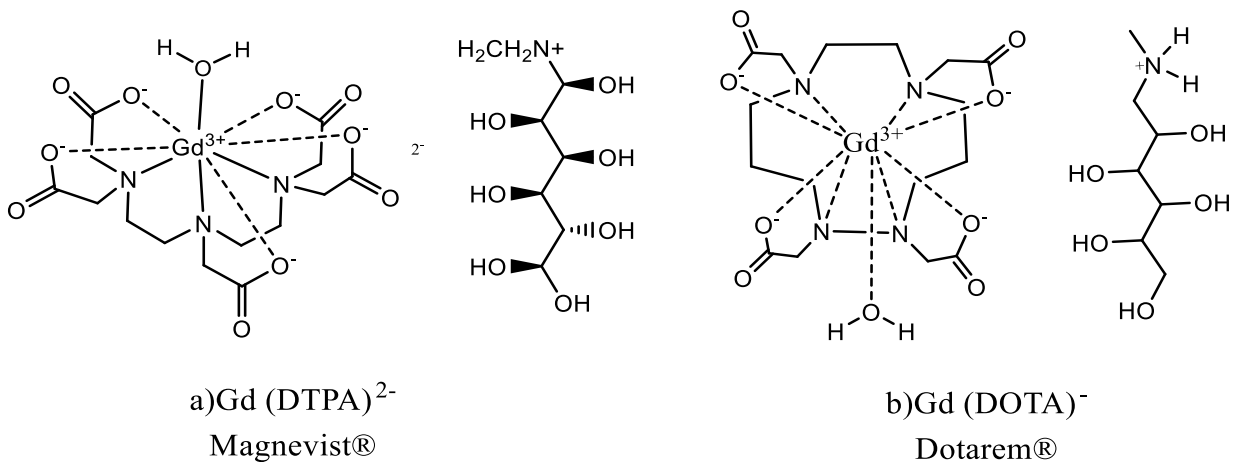


Figura 3. Medios de contraste a) $\text{Gd}(\text{DTPA})^{2-}$ (Magnevist®) y b) $\text{Gd}(\text{DOTA})^{-}$ (Dotarem®, ambos a base de gadolinio.

Se sabe que el Gd^{3+} libre es altamente tóxico, sin embargo, la utilización de complejos de Gd^{3+} generalmente conduce a una buena tolerancia en humanos, por lo que rara vez se observan reacciones adversas a estos medios de contraste. Desafortunadamente, en los últimos años, se ha reportado que los medios de contraste basados en Gd (MCGd) podrían estar involucrados en el patomecanismo de la fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) o dermatopatía fibrosante nefrogénica (DFN). La FSN se llega a observar en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada o insuficiencia renal aguda. [17]

En la fase aguda de esta enfermedad, los pacientes muestran una respuesta inflamatoria sistémica con anemia, hipotensión y fiebre intensa. En la fase crónica, los pacientes muestran hinchazón y engrosamiento de la piel. Además, la DFN puede estar asociada con una afectación de órganos internos como pulmones, corazón, hígado y esófago. Hasta ahora, los mecanismos patológicos entre los MCGd y la DFN no se comprenden completamente, pero existe una conexión.

Prueba de lo anterior es que se han encontrado cantidades significativas de gadolinio en biopsias de piel de pacientes con DFN, lo que sugiere que los MCGd podrían descomponerse *in vivo*. Esto da como resultado una retención prolongada de los MCGd en el cuerpo, ya que

se ha informado que la vida media de estos compuestos aumenta drásticamente en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal ($t_{1/2}$ Gd-DTPA > 30 h), en comparación con pacientes con función renal normal ($t_{1/2}$ Gd-DTPA = 1.5 h). [17]

Thomas Grobner presenta un informe en donde nueve pacientes con enfermedad renal en etapa terminal se someten a una angiografía por resonancia magnética (RMI) y en cinco pacientes se presentaron los cambios cutáneos característicos de la dermatopatía fibrosante nefrogénica, estos se hicieron evidentes alrededor de 2-4 semanas después de la administración de medios de contraste que contenía gadolinio (Gd) para la RMI. Aunque se cree que el Gd es seguro como agente de contraste en la insuficiencia renal, esta serie de casos demuestra que Gd-DTPA posiblemente juega un papel desencadenante en el desarrollo de DFN bajo ciertas circunstancias. [18]

Adicionalmente, en dicho estudio se observó que todos los pacientes afectados presentaban acidosis metabólica, mientras que todos los pacientes no afectados mostraron hallazgos normales con respecto al valor de pH y al bicarbonato en el momento de la angiografía por resonancia magnética. Esto es importante, ya que esta condición junto con la administración de Gd-DTPA podrían desempeñar un papel desencadenante para el desarrollo de DFN.

También es importante mencionar que se tiene la teoría de que el aumento en los tiempos de retención aumenta la descomposición de los MCGd dentro del cuerpo, de igual manera que los MCGd exhiben constantes de estabilidad extraordinariamente altas ($pK_{Gd-DTPA} = 23.0$), sin embargo, los complejos de hierro de casi todos los ligantes usados en los MCGd exhiben estabilidades termodinámicas que exceden significativamente la constante de estabilidad termodinámica de los complejos de Gd ($pK_{Fe-DTPA} = 28,6$). Por tal motivo se podría sugerir que los MCGd presentan transmetalación in vivo, esta transmetalación puede conducir a una acumulación de gadolinio tóxico y, los productos de disociación pueden causar un desequilibrio de los niveles de electrolitos en sangre (DTPA libre) o inducir estrés oxidativo (Fe-DTPA). [18]

Por tales motivos es importante que los medios de contraste estén diseñados para ser más específicos y efectivos, además de que cuentan con la estabilidad termodinámica mayor y una tasa de excreción más favorable.

Por esto, ciertos estudios han explorado el uso de diferentes metales lantánidos como medios de contraste. Senanayake y colaboradores presentaron un estudio donde reportaron una nueva estructura utilizando como lantánido Dy^{3+} para obtener imágenes de alta sensibilidad *in vivo*. Este compuesto puede ser detectado clínicamente usando dosis bajas y emplearse para informar simultáneamente sobre la concentración tisular y los parámetros fisiológicos, por ejemplo, la temperatura tisular. [19]

Para ello aplicaron principios de relajación mejorada con lantánidos y diseñaron un nuevo quelato con dos grupos de protones químicamente equivalentes, que funcionan como informantes y proporcionan condiciones favorables para la resonancia magnética de alta sensibilidad, conservando el desplazamiento paramagnético del grupo informante de protones extremadamente grande. La señal de estos protones está fuera de la frecuencia de resonancia de los protones biológicos (protones de moléculas de agua en el cuerpo), lo que permite obtener imágenes tridimensionales (3D).

Se examinó el uso de complejos como $[\text{TmDOTA}]^-$ o $[\text{TmDOTMA}]^-$, en los que la dependencia de la temperatura y el pH de una resonancia desplazada se monitoreó mediante espectroscopía de imagen en ratas sometidas a una administración continua para mantener una concentración del complejo en la sangre de 2-3 mmol/kg. En el trabajo de Senanayake obtuvieron imágenes con éxito de la dinámica del complejo usando una sola inyección intravenosa en un animal intacto con una dosis de 0.04 mmol/kg de $[\text{Dy. L}^1]^-$.

Presentaron el espectro de protón de complejo $[\text{Dy. L}^1]^-$ donde se muestra la señal del grupo t-Bu del ligante unido al centro paramagnético de Dy en 60.1 ppm (295 k) y un pico más pequeño (12%) en 63.8 ppm, estos picos surgen de dos isómeros que se encuentran en lento intercambio químico. De igual forma dieron seguimiento del compuesto $[\text{Dy. L}^1]^-$ a través del tejido por imágenes en 3D y el análisis demostró una biocinética similar al análogo de Gd. [19]

Tomando en cuenta la información antes descrita, en el presente proyecto se propone trabajar con uno de los compuestos reportados en la tesis de Daniela Carmona Pérez, [20] realizada en este mismo equipo de trabajo, en dicha tesis se reporta la síntesis de dos compuestos de coordinación a partir de Dy y el ácido 2,6-piridindicarboxílico (PDC) obteniendo por síntesis directa el compuesto **1** y por síntesis tradicional empleando nitrato de disprosio (III) hidratado

(Dy (NO₃)₃ · H₂O) obteniendo el compuesto **2**. El compuesto **1** resultó ser un compuesto de coordinación con I.C. 9, con una geometría de prisma trigonal triapicado, soluble en DMSO, que cristalizó en una celda triclínica con grupo espacial $P\bar{1}$, y con un estado de oxidación Dy²⁺ confirmado mediante sus espectros de UV-Vis y XPS. Presentó una apariencia de cristales color naranja con una temperatura de carbonización de 260 °C y altamente soluble en DMSO. La estructura de dicho compuesto se muestra en la figura 4.

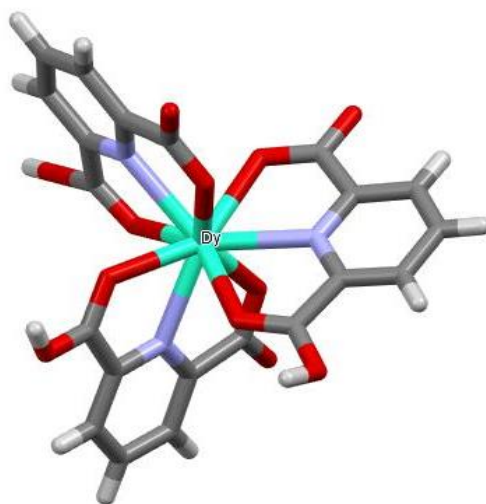


Figura 4. Estructura correspondiente al compuesto 1.

Generalidades de las espectroscopías.

Estructura atómica

Podemos comenzar hablando de que al resolver la ecuación de Schrödinger ($\hat{H}\Psi = E\Psi$) para el átomo de hidrógeno obtenemos 3 números cuánticos n , l y m_l que son los números que describen al átomo, además del número cuántico de espín s , dicha ecuación se resuelve de manera más exacta solo para el átomo de Hidrógeno, mientras que para elementos multi electrónicos es imposible obtener soluciones exactas de la ecuación de onda, por tanto, los átomos hidrogenoides suelen ser utilizados como una primera aproximación.

Es de nuestro principal interés es conocer la probabilidad de encontrar el electrón en diversos puntos del espacio, es decir, nos interesa más conocer el cuadrado de las funciones radiales que las funciones de onda en sí. El cuadrado de la función de onda indica la densidad electrónica y la probabilidad de encontrar un electrón en determinado punto del espacio.

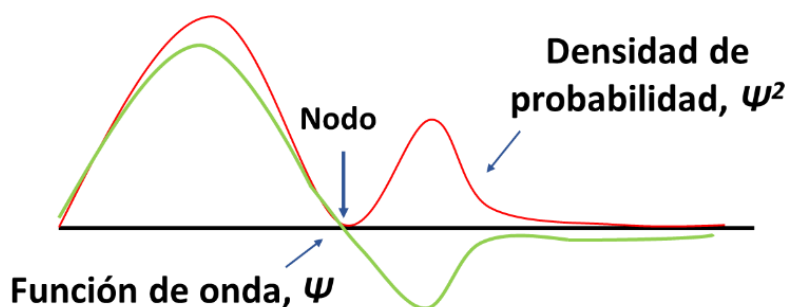


Figura 5. Gráfica de Ψ , Ψ^2 y representación de zonas nodales.

En la figura 5 se observan zonas en que la probabilidad de encontrar a un electrón en un punto del espacio es igual a 0, lo que se conoce como zonas nodales. En el caso específico de los orbitales *s* la función de onda nunca se hace 0 en el núcleo, lo que nos indica que el electrón puede estar localizado en el núcleo, no así para los orbitales *p, d* o *f*. Ahora podríamos pensar cómo puede pasar un electrón de un extremo a otro si nunca puede encontrarse exactamente en el nodo, esto podría ser un problema si se ve al electrón como una partícula, pero si se considera como una onda estacionaria es más fácil de comprender, puesto que la onda puede existir en ambos lados de un nodo.

Cuando consideramos el traslape de las funciones de onda para la formación de un enlace, es importante tener en cuenta el signo y simetría que tendrán las funciones de onda, ahora podemos hablar de simetría *gerade* o *ungerade* (en alemán, igual y desigual respectivamente) y que se refiere a un elemento de simetría de la teoría de grupos conocido como “punto o centro de inversión” (*i*), mostrado en la figura 6 como un punto rojo, que significa pasar de cualquier punto A al punto equivalente B en el lado opuesto, si no se presenta un cambio de signo en la función de onda se dice que el orbital es *gerade* (*g*). El orbital *s* es un caso especial en el que el signo de la función de onda angular es el mismo en todos los puntos del espacio

por la simetría esférica, los orbitales d son también *gerade*, mientras que los orbitales p y f son antisimétricos con respecto al centro de inversión, por lo que, su signo cambia de ir de $A \rightarrow B$, por lo que presentan simetría *ungerade* (u), dicha explicación se puede observar en la figura 6. [21]

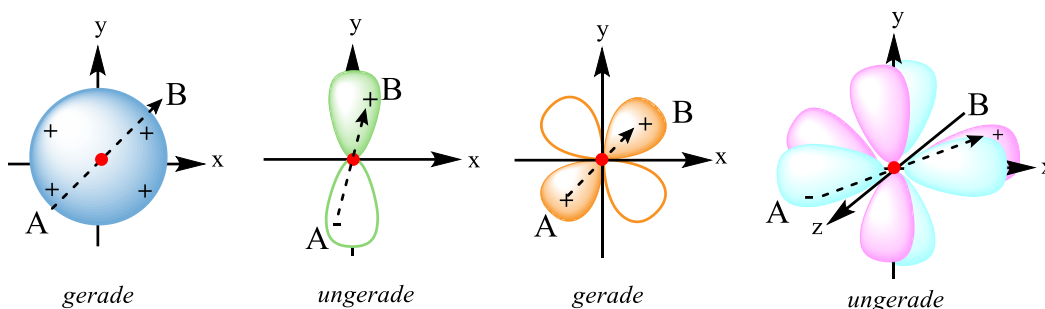


Figura 6. Representación de simetría de orbitales s , p , d y f .

En la era moderna surgieron dos modelos respecto a cómo se da la formación de un enlace, la primera, la teoría de enlace Valencia (TEV) surgió directamente de las ideas de apareamiento de los electrones planteadas por el modelo de Lewis en 1937. Mientras que el enfoque del TEV fue desarrollado ampliamente por Pauling y Slater. Para entenderla podemos suponer que se tienen dos átomos de hidrógeno aislados (A con electrón 1 y B con electrón 2), donde la descripción por funciones de onda sería como en la ecuación 1, considerando a los electrones 1 y 2 apareados, y considerando que la forma de las funciones de onda sería esférica por tratarse de orbitales $1s$:

$$(1) \quad \Psi = \psi_{A(1)} \psi_{B(2)}$$

Ahora se debe notar que esta representación es demasiado restrictiva puesto que no podemos marcar a los electrones ya que todos los electrones son indistinguibles entre sí, y aunque pudiéramos hacerlo no estaríamos seguros de que 1 se encontraría siempre en A y el segundo electrón 2, en el átomo B. Por lo tanto, debemos modificar la ecuación de modo que consideremos como corrección a la energía total de la función de onda, la energía de

intercambio. Además, considerando también como corrección a la energía el efecto pantalla causado por el segundo electrón se obtiene una curva que tiene una mejor aproximación a la curva de energía potencial experimental. Hasta ahora se han considerado solo interacciones covalentes en los que los electrones 1 y 2 están indistintamente sobre los dos núcleos, pero propusieron que en el caso en que ambos electrones se encuentren sobre uno solo del núcleo y luego sobre el otro núcleo, se tienen estructuras iónicas, que también deben ser tomada en cuenta para hacer la corrección a la energía y acercar el cálculo más al valor experimental. Tomado en cuenta todas estas correcciones, la descripción de la función de onda total quedaría como en la ecuación 2, donde el número entre paréntesis se refiere al electrón que se puede localizar tanto en la función de onda A o B .

$$(2) \quad \Psi = \psi_{A(1)}\psi_{B(2)} + \psi_{A(2)}\psi_{B(1)} + \psi_{A(1)}\psi_{A(2)} + \psi_{B(1)}\psi_{B(2)}$$

El segundo enfoque del enlace de las moléculas se conoce como la teoría de orbitales moleculares (TOM). En este caso la idea es que si dos núcleos se colocan a una distancia de equilibrio y se adicionan a los electrones de valencia, estos estarán en OM (σ , π , δ , *etc.*), dos en cada OM, los cuales son análogos a los orbitales atómicos (s , p , d , f , *etc.*). [22]

Uno de los métodos de aproximación de orbitales moleculares es el método de combinación lineal de orbitales atómicos (CLOA) donde se supone que se pueden obtener los orbitales moleculares correctos mediante la combinación de los orbitales atómicos de los átomos que se unen para formar una molécula el argumento fundamental es que la mayor parte del tiempo los electrones se encontrarán más cerca de los núcleos y en consecuencia estarán controlados por uno u otro de éstos, y cuando esto suceda el orbital molecular se aproxima a un orbital atómico; por consiguiente, se combinan linealmente los dos orbitales atómicos A y B para obtener dos orbitales moleculares:

$$(3) \quad \Psi_e = \psi_A + \psi_B$$

$$(4) \quad \Psi_a = \psi_A - \psi_B$$

La Ψ_e , corresponde a una suma de orbitales atómicos en los que se obtiene un orbital molecular de enlace, mientras que Ψ_a , corresponde a la resta de orbitales atómicos dando como resultado un orbital molecular de anti-enlace, mostrados en la figura 7 donde se observa

que el orbital molecular de enlace se estabiliza más en energía mientras que el de anti-enlace es desestabilizado.

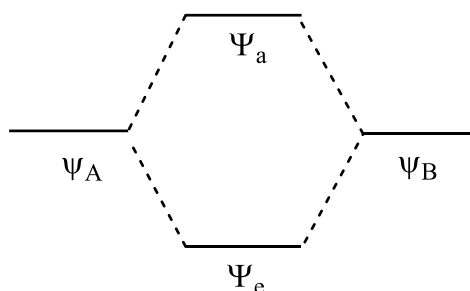


Figura 7. Representación de un diagrama de orbitales moleculares.

Espectroscopia de ultravioleta visible.

La espectroscopia ultravioleta-visible (UV-Vis) proporciona información acerca de compuestos que tienen enlaces π conjugados y electrones no compartidos. Esta región del espectro electromagnético tiene justo la energía adecuada para causar una transición electrónica, esto es, promover a un electrón desde un orbital molecular a otro de menor energía negativa.

Para la mayoría de las moléculas, los orbitales moleculares ocupados de energía potencial más negativa son los orbitales σ , que corresponden a enlaces σ . Los orbitales π se encuentran en niveles de energía potencial menos negativa, y los orbitales que tienen pares de electrones no compartidos, los orbitales de no enlace (n), se encuentran en energías potenciales aún menos negativas. Los orbitales desocupados de antienlace (π^* y σ^*) son los orbitales de energías potenciales menos negativas. [23]

En la mayoría de los compuestos, casi todas las moléculas están en el nivel energético vibracional ν_0 a temperatura ambiente, ya que la diferencia de energía $(\nu_1 - \nu_0) > kT$ (energía térmica, donde k , se refiere a la constante de Boltzmann y $T = 293.5$ K). Hay que recordar que cada estado electrónico excitado contiene una serie de diferentes niveles de energía potencial vibracional que están contenidos en una curva de energía potencial.

Un tipo de transición electrónica en la que un electrón se transfiere de un átomo o grupo en la molécula a otro, se llama transición de transferencia de carga, este tipo de transición se da entre orbitales moleculares de diferentes átomos, que en el espectro de UV-Vis corresponden a bandas muy intensas ($\epsilon = 10^4$ o más) y con una absorbancia máxima (λ_{max}) que regularmente cae en la región ultravioleta. Este tipo de transiciones es muy común en compuestos de coordinación por la presencia de iones metálicos.

En la parte de espectroscopías rotacional, vibracional y electrónica, lo que nos interesa es como la radiación electromagnética va a interactuar con la materia, y hay que tener en cuenta que para que nosotros observemos una respuesta se debe de cumplir la regla de selección general para todas las espectroscopías, que es que la energía que se requiere para pasar de un estado basal a un estado excitado debe ser igual al delta de energía entre los estado, $\Delta E = hc/\lambda$; donde h es la constante de Planck, c la velocidad de la luz y λ la longitud de onda. [24]

Para que se produzca la absorción y se provoque la transición se debe dar un cambio en el momento dipolar eléctrico de la molécula para que el campo de radiación electromagnética pueda realizar un trabajo en ella. Las transiciones que son posibles de acuerdo con esta regla se denominan transiciones permitidas y las que no, transiciones prohibidas. Cuando decimos prohibida nos referimos a que la probabilidad de observar esa señal es mucho menor que una permitida, por lo que observar una menor intensidad de la señal nos indica una transición poco permitida o prohibida. [25]

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H

Los núcleos que resuenan en RMN son los que tienen el número cuántico de espín $I \neq 0$, si hay partículas nucleares en número impar. Cuando hay una sola partícula desapareada se tiene un $I=1/2$ y esto genera una distribución de carga positiva en el núcleo con forma esférica que no tendrá un momento cuadrupolar ($Q=0$). Los núcleos más estudiados en resonancia magnética nuclear son los que tienen un $I=1/2$, por ejemplo, ^1H , ^{13}C , ^{31}P y ^{19}F . El momento magnético nuclear que surge de un espín nuclear diferente de cero tiene ciertas orientaciones permitidas dentro de un campo magnético y estas están indicadas por el número cuántico de

momento angular de espín nuclear m_I que toma valores $I, I - 1, \dots, (-I + 1), -I$; por ejemplo, cuando tenemos un $I = 1/2$ tendrá un $m_I = \pm 1/2$. Mientras que, en ausencia de un campo magnético, todas las orientaciones del momento nuclear están degeneradas, es decir, tendrán la misma energía. [24]

las mediciones se llevan a cabo con volúmenes de muestra, “bulk”, en las que se tienen un gran número de orientaciones y de tamaños de los momentos magnéticos nucleares, por lo que se mide un promedio de todos estos momentos y se obtiene un vector de magnetización neta que denominaremos $\hat{M} = \sum_i \vec{\mu}_i$, siendo $\vec{\mu}_i$ los momentos magnéticos de los espines nucleares. Experimentalmente se observa un vector de magnetización neta que tiene una componente en la dirección z paralela a la dirección del campo magnético externo y permanente, H_0 , y pequeñas componentes hacia x y y , el tiempo que tardan con cualquiera de estas dos orientaciones se puede explicar con dos mecanismos que son (1) relajación espín-red, en donde el núcleo que estamos estudiando tendrá un intercambio de energía con los núcleos que tenga alrededor, pueden ser moléculas del disolvente, y no necesariamente núcleos de ^1H , o electrones desapareados. Este tiempo es llamado tiempo longitudinal o T_1 . El otro proceso (2) es en el que el intercambio de energía se da entre núcleos de la misma especie, por lo que no hay cambio neto en el espín de este proceso, y se conoce como un mecanismo de relajación espín-espín, tiempo transversal o T_2 . [26] Estos mecanismos se pueden describir por las fórmulas de la ecuación 5, en donde se representa que el vector de magnetización orientado sobre el plano u, v va disminuyendo conforme aumenta el tiempo, siendo M_u, v, z la proyección del vector de magnetización sobre los ejes u, v o z , M_0 el vector de magnetización inicial y $T_{1, 2}$ a los tiempos de relajación longitudinal y transversal respectivamente.

$$(5) \quad \dot{M}_u = -\frac{M_u}{T_2}; \dot{M}_v = -\frac{M_v}{T_2} \quad \text{y} \quad \dot{M}_z = -\frac{1}{T_2} (M_z - M_0)$$

Cuando irradiamos un núcleo sin electrones en un campo magnético, provocaremos un efecto Zeeman nuclear, que rompe la degeneración de estados magnéticos alfa y beta, de baja y alta energía, respectivamente. El número de estados dependerá del número cuántico de momento

angular nuclear, m_I , estos estados estarán separados por un delta de energía, $\Delta E = g_N \beta_N H_0$, donde el factor g_N nuclear es equivalente a 2.0023193, el magnetón de Bohr nuclear, β_N , y H_0 el campo magnético externo. Y de acuerdo con una distribución de Boltzman habría una diferente población en los estados magnéticos a temperatura ambiente, manteniendo un ligero exceso en el estado de baja energía. Esta separación de niveles energéticos es el llamado efecto Zeeman nuclear, que se puede observar en la figura 8.

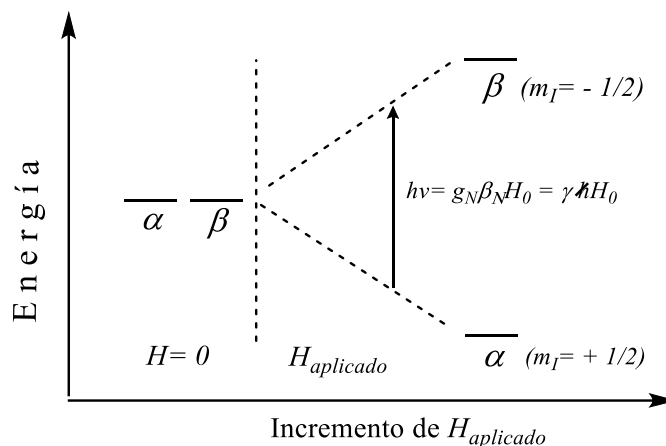


Figura 8. Diagrama del efecto Zeeman nuclear.

Se necesita una fuente de radiofrecuencia $h\nu$, que inducirá la transición nuclear. En el experimento de RMN se requiere que la radiación de radiofrecuencia H_1 se aplique en la dirección perpendicular a la dirección de las líneas de campo del campo permanente H_0 . Por el contrario, si H_1 es paralelo a H_0 el campo permanente solo modula al campo aplicado H_0 , cambiando los niveles de energía del sistema de espín, pero no ocurre absorción de energía y por lo tanto tampoco transición.

Para la parte experimental de RMN, se requiere un estándar interno para poder designar las señales de los diferentes núcleos en comparación con una muestra ya conocida, para esto se ocupa comúnmente el tetrametilsilano (TMS), ya que las señales del estándar generalmente no se superponen con otras que podrían pertenecer a los núcleos que estamos estudiando y además es muy poco reactivo, por lo que no provocaría un cambio en nuestra muestra, este estándar se asigna como 0 ppm en el espectro de RMN.

Un factor que influye en el desplazamiento químico puede ser un efecto de protección o desprotección del núcleo provocado por el campo magnético que se genera por la circulación de electrones en sistemas aromáticos o de enlaces, y por la orientación del núcleo con el campo magnético (H_i). Por ejemplo, si un núcleo se encuentra de forma paralela a H_0 tendrá un efecto de protección al campo magnético H_0 , ya que las líneas de campo del campo generado por la circulación de electrones estarían en dirección opuesta al campo H_0 evitando que el núcleo en estudio perciba completamente al campo H_0 ; mientras que, si el núcleo se encuentra orientado de forma perpendicular a H_0 , este campo se reforzara con el campo generado en la dirección del campo por el movimiento de electrones y así el núcleo percibirá el campo H_0 con mayor fuerza.

Los desplazamientos químicos pertenecientes a cada núcleo diferente en el espectro de RMN estarán separadas por un Δ de frecuencia. Un espectro con una estructura fina muestra un acoplamiento espín-espín (J), la magnitud del Δ dependerá de la fuerza del campo aplicado, mientras que J no dependerá del campo aplicado. Podemos determinar el número de desdoblamientos de las señales que vamos a obtener para un núcleo si empleamos la fórmula $n_a = 2\Sigma S_B + 1$, donde n es el número de picos, ΣS_B es la sumatoria del número de espines, mientras que, la intensidad de las señales se puede obtener por medio del triángulo de pascal. Este acoplamiento espín-espín puede ser directo y depende de la distancia a través de cadena entre los núcleos; es decir, la intensidad de la interacción va a ir disminuyendo conforme aumente el número de enlaces entre los núcleos. Un acoplamiento espín-espín de largo alcance (acoplamiento sobre más de tres enlaces) se puede observar a menudo en moléculas insaturadas.

Las contribuciones a J se transmiten a través de la densidad de electrones en la molécula, para esto se pueden considerar tres contribuciones: (1) Efectos espín-orbita, (2) acoplamiento indirecto [a través del espacio]. Además se podría explicar como una interacción dipolar de dos barras de imán, donde se da una polarización de la densidad de electrones apareados en una molécula por el momento nuclear y esta interacción se siente a través del espacio por un segundo núcleo y (3) acoplamiento de contacto Fermi o contacto directo, se considera para moléculas que giran rápidamente en disolución, consta de una interacción entre el momento de espín nuclear con el momento de espín del electrón donde hay una mayor probabilidad

de que el electrón cercano tenga un espín antiparalelo al espín nuclear del primer núcleo, mientras mayor sea la densidad de electrones en los núcleos, mayor será la interacción de los momentos nucleares con los electrones de enlace. Los tres efectos se transmiten a través de la densidad electrónica en la molécula. [24]

Espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica

La resonancia paramagnética electrónica (RPE) es una técnica espectroscópica que emplea energía de microondas que es absorbida por toda molécula, y solo la parte que posee electrones desapareados da el efecto resonante. En RPE, se desdoblán los diferentes estados de energía por la interacción del momento de espín del electrón desapareado (dado por $m_s = \pm 1/2$) con el campo magnético aplicado, llamado efecto Zeeman electrónico. El Hamiltoniano para la interacción Zeeman de un electrón con el campo magnético se representa por la ecuación: $\hat{H} = g\beta H \hat{S}_z$ donde g es la constante para un electrón libre y tiene el valor 2.0023193, β es el magnetón de Bohr electrónico, $e\hbar / 2m_e c$ tiene un valor $9.274096 \pm (0.000050) \times 10^{-2}$ erg gauss $^{-1}$, \hat{S}_z es el operador de espín electrónico sobre el eje z y H es la intensidad de campo aplicado.

Este Hamiltoniano opera sobre las funciones de espín del electrón α y β correspondientes a $m_s = +1/2$ y $-1/2$ respectivamente, produciendo una separación de estados energéticos, donde el estado de baja energía corresponde a un valor de $m_s = -1/2$ mientras el de alta energía a $m_s = +1/2$, como se muestra en la figura 9.

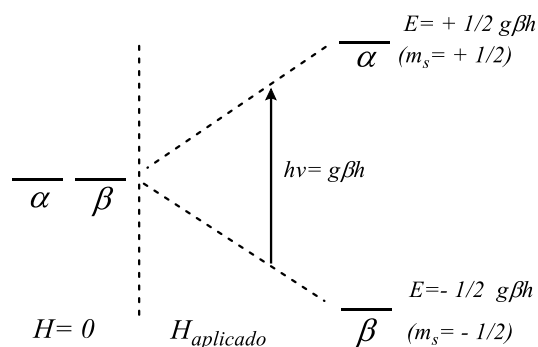


Figura 9. Diagrama del efecto Zeeman electrónico.

El experimento de RPE generalmente se realiza a una frecuencia de la banda de microondas fija. Las frecuencias más comunes que están en el intervalo de la banda-X (alrededor de 9500 MHz o 9.5 gigahercios, GHz donde se emplea una intensidad de campo de aproximadamente 3400 gauss) y la frecuencia de banda-Q (35 GHz, donde se utiliza una intensidad de campo de aproximadamente 12.500 gauss).

Como primera contribución a la energía en una transición de RPE está la interacción hiperfina entre electrón-núcleo. En un sistema simple (digamos un átomo de H en un espacio libre) que, por su simetría esférica, los efectos anisotrópicos están ausentes debemos emplear un Hamiltoniano que describa cuantitativamente los efectos considerados a la energía.

El Hamiltoniano de espín completo para el átomo de hidrógeno es:

$$(6) \quad \hat{H} = g\beta\vec{H} \cdot g_N\beta_N\vec{H} \cdot \hat{I} + a\hat{I} \cdot \hat{S}$$

Para un sistema esférico en un campo magnético que se encuentra referenciado con el eje z, la ecuación se reescribe como:

$$(7) \quad \hat{H} = gB\vec{H} \cdot \hat{s} - g_N\beta_N\hat{H} \cdot \hat{I}_z + a\hat{I} \cdot \hat{s}$$

Donde el primer término del Hamiltoniano da la interacción entre el campo magnético variable y el electrón desapareado, Zeeman electrónico, el segundo término describe la interacción del momento nuclear con un campo magnético, Zeeman nuclear. Este es de signo opuesto (el estado con $m_I = +1/2$ es el menor) y más pequeño en magnitud que el primer término. Mientras que el último término es un producto punto de dos vectores, $(a\hat{I} \cdot \hat{s})$ que describe el acoplamiento de los momentos de espín electrónico y nuclear, donde a indica la magnitud de la interacción y mantiene dimensiones de energía. [24]

Campos de fuerza

Un campo de fuerza (CF) es una expresión matemática que describe la dependencia de la energía de un sistema en las coordenadas de sus partículas. Consiste en una forma de energía potencial interatómica y un conjunto de parámetros que se ingresan en la ecuación que

describe al CF, una forma común de expresar un CF algunas veces denominado como de clase I que expresa la ecuación 8: [27]

(8)

$$U = \sum_{Enlaces} \frac{1}{2} K_b (r - r_0)^2 + \sum_{\text{Ángulos}} \frac{1}{2} K_a (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{Torciones} \frac{V_n}{2} K_b [1 + \cos(n\phi - \delta)] + \sum_{Impropio} V_{imp} + \sum_{Impropio} 4\epsilon_{ij} \left(\frac{\sigma_{ij}^{12}}{r_{ij}^{12}} - \frac{\sigma_{ij}^6}{r_{ij}^6} \right) + \sum_{Enlaces} \frac{q_i q_j}{r_{ij}}$$

Los parámetros se pueden obtener complementando los datos experimentales con cálculos mecánico cuántico *ab initio* [28]. Una ventaja de usar datos teóricos es que se pueden comparar por medio de cálculos directos regiones en una superficie de energía potencial (SEP) que correspondan a diferentes estructuras alejadas de equilibrio, en lugar de interpretar espectros vibracionales.

El campo de fuerza debe ser lo bastante simple para evaluarse de una manera rápida, pero lo suficientemente detallado para reproducir las propiedades que nos interesan en el sistema estudiado.

Un tipo de CF de clase II que involucre términos cruzados en la ecuación es el campo de fuerza molecular Merck o MMFF94x, esta versión de MMFF es principalmente destinada a su uso en estudios de dinámica molecular y es usualmente aplicable a proteínas y otros sistemas de importancia biológica y farmacéuticas. [29]

(9)

$$E_{MMFF} = \sum EB_{ij} + \sum AB_{ijk} + \sum EBA_{ijk} + \sum EOOP_{ijk;l} + \sum ET_{ijkl} + \sum EvdW_{ij} + \sum EQ_{ij}$$

Dicho campo de fuerza esta expresado en la ecuación 9, donde los términos de la ecuación hacen referencia al estiramiento de enlaces, ángulo de enlace, interacciones de estiramiento y flexión, flexión fuera del plano en centros tri coordinados, interacciones de torsión,

interacciones de van der Waals e interacciones electrostáticas respectivamente. En cada caso, las energías de deformación o interacción se expresan en kilocalorías por mol mientras que las distancias y los ángulos se miden en Å y en grados, respectivamente.

Este CF ha sido diseñado para ser utilizado en simulaciones tanto de moléculas pequeñas, moléculas orgánicas y hasta proteínas, en especial se encuentra parametrizado para metales en proteínas, en donde se incluyen Zn, Ca, Cu y Fe. [29-31] También ha demostrado un mejor resultado en pruebas de longitudes de enlace que campos de fuerza como MM+, [32]

Dinámicas moleculares

Las simulaciones por medio de dinámica molecular (DM), fueron desarrolladas por primera vez a finales de los años 70, a partir de ese momento se ha pasado de realizar simulaciones en sistemas de varios cientos de átomos a sistemas con relevancia biológica, en donde se han incluido proteínas en disolución utilizando disolventes explícitos. Este método ha evolucionado hasta convertirse en una técnica que puede ser utilizada para comprender y reproducir con precisión aspectos del comportamiento molecular. [33]

La DM, es un método teórico que nos da una descripción de cómo monitorear una trayectoria en el espacio de fase, este está definido por las posiciones y momentos de todas las partículas del sistema, y dónde la ubicación de un punto de fase determina la ubicación del siguiente en ausencia de fuerzas externas que actúen sobre el sistema. Al tratarse de un sistema tridimensional, este espacio está definido por $6N$ dimensiones, siendo N el número de partículas del sistema. Con el tiempo de la simulación un sistema dinámico traza una trayectoria en el espacio de fase, que se convierte en una curva formada por todos los puntos de fase por los que pasa el sistema. [28].

De los objetivos de la dinámica molecular son calcular la estructura y observar la evolución dinámica de algún sistema en particular dentro de un sistema más grande (por ejemplo, un soluto dentro de un disolvente), también podemos obtener promedios térmicos de propiedades moleculares, que, de acuerdo con la hipótesis ergódica, se puede simular una molécula en un entorno durante cierto tiempo y obtener propiedades moleculares promediadas que se acerquen a los promedios experimentales. [34] En la DM se resuelven

ecuaciones de movimiento de Newton para un sistema en el que muchas partículas interactúen (átomos o moléculas). Por lo tanto, la base de este método es la mecánica clásica. Aunque hay que recordar que es la mecánica cuántica la que describe el comportamiento de átomos o moléculas y no la mecánica clásica, por lo tanto, hay que recurrir a aproximaciones. Por ejemplo, el “ab initio MD” [35] donde se incluyen grados de libertad electrónicos en MD utilizando la teoría funcional de la densidad (DFT).

De los primeros reportes de simulaciones de dinámica molecular con interés en macromoléculas biológicas fue el trabajo *McCammon en 1977*, [36] donde simularon el inhibidor de tripsina pancreática bovina (por sus siglas en inglés BPTI), partiendo de un conjunto de coordenadas de rayos X, ejecutando 100 pasos de DM, siendo cada paso de tiempo aproximadamente 1 fs. Con este trabajo llegaron a la conclusión de que, la dinámica de los desplazamientos atómicos estaba dominada por la colisión con átomos vecinos. Por lo tanto, se argumentó que muchas de las propiedades dinámicas pueden obtenerse de cualquier función de energía potencial que incluya fuerzas dependientes de la distancia interatómica. [36]

Entre los trabajos de simulaciones moleculares realizadas con dendrímeros PAMAM se encuentra el *de Pawel Wolski y Tomasz Panczyk en 2019*, [37] en donde su objetivo fue investigar los cambios estructurales y de conformación de los dendrímeros en la proximidad de una superficie de Au en función de las condiciones de pH del medio.

Wolski y Panczyk utilizaron como modelo estructuras de PAMAM construidas usando Dendrimer Builder Toolkit (DBT), un método de ajuste de potencial electrostático restringido para asignar las cargas parciales para los tipos de átomos incluidos en la estructura de PAMAM y para describir las interacciones intermoleculares usando el campo de fuerza general ámbar (GAFF). Para estudiar la interacción estructural entre las moléculas G2 PAMAM y el sustrato de oro en diferentes condiciones de pH, generaron dendrímeros en tres estados de protonación: completamente cargados, correspondientes a pH bajo (pH~4); parcialmente cargados, correspondientes a pH neutro (pH~7) y sin carga, que corresponde a un pH alto (pH~10).

La distribución de los grupos terminales sobre la superficie mostró que, tras la adsorción, la mayoría de los grupos terminales de dendrímeros estaban en contacto directo con la

superficie de Au. Sin embargo, al disminuir el pH se observó un aumento en el número de grupos funcionales encontrados encima de la superficie, pero conforme se continuaba disminuyendo el pH, las aminas terciarias internas comenzaron a protonarse y ocasionaban una repulsión electrostática por lo que las aminas primarias ahora comenzaban a alejarse de la superficie de Au. Estas interacciones electrostáticas entre los grupos de amina protonadas provocaron un paso de una configuración compacta con pH alto a una más abierta con pH bajo. [37]

Xiang-yan Song y colaboradores en 2020, [38] también realizaron simulaciones de dinámica molecular a PAMAM utilizando el paquete de simulación GROMACS 5.1.5 y el campo de fuerza OPLS-AA, reportando en su trabajo el uso de simulaciones de dinámica molecular atómica para investigar la estructura, dinámica y posibles enlaces de hidrógeno de dendrímeros polielectrolitos disueltos en una disolución de fosfato, que más correctamente dicho es un equilibrio de iones fosfato, es decir, hay una coexistencia de iones H_2P_4^- , HPO_4^{2-} e incluso PO_4^{3-} . Además, al realizar el análisis estadístico de los números de enlaces de hidrógeno formados demostraron que el enlace de hidrógeno rara vez se formaba entre el átomo de nitrógeno de la amina terciaria y el ion fosfato, más bien los iones fosfato formaron principalmente enlaces de hidrógeno con átomos de nitrógeno de aminas primarias, que desempeñaron el papel de donantes. Sus conclusiones indicaron que el tamaño, la forma y el coeficiente de difusión del dendrímero PAMAM de quinta generación dependen débilmente de las concentraciones y valencias de iones fosfato. [38]

Hipótesis

Es posible que 1 y 2 interactúen con PAMAM G3 por medio de interacciones supramoleculares electrostáticas en condiciones estándar. Además, es posible estudiar dicha interacción con técnicas de RMN, RPE elegidas por la presencia de Dy y sus propiedades magnéticas, así como dinámica molecular para estudiar la interacción espacial entre los compuestos y el dendrímero.

Objetivos generales

Evaluar las diferentes interacciones que sucedan entre los compuestos de coordinación de disprosio y el PAMAM G3 para identificar las posibles aplicaciones como sondas paramagnéticas de estos compuestos.

Objetivos Específicos

- Reproducir la síntesis de **1** y **2**.
- Desarrollar una metodología para promover la interacción entre los compuestos de coordinación de Dy y el PAMAM G3.
- Estudiar la interacción de los compuestos de coordinación **1** y **2** con el dendrímero PAMAM G3 mediante RMN ^1H y RPE.
- Evaluar los posibles sitios de interacción entre PAMAM G3 y **1** por dinámica molecular.

Metodología

Reactivos y equipos

Las temperaturas de fusión se determinaron en un equipo marca SEV, modelo PF-300. Los espectros UV-Vis se adquirieron en la región de 200 – 1100 nm, con celdas de cuarzo de L=1 cm en un equipo marca Hach, modelo DR 5000. Los reactivos empleados fueron adquiridos con el proveedor Sigma-Aldrich, usados sin previa purificación y pesados en una balanza analítica marca Ohaus, modelo AP250E. Los disolventes utilizados en el laboratorio son grado ACS y se emplean sin previa filtración o purificación.

Los espectros de RMN de ^1H se realizaron en un equipo Bruker de 500 MHz en DMSO- d^6 usando TMS como referencia en tubos de cuarzo ultrapuro, las características de la medición del espectro de protón PAMAM G3 fueron: 16 escaneos, la ventana espectral de -4 a 16 ppm y tamaño de FID de 65536, utilizando una disolución de PAMAM en MeOH de marca Sigma-Aldrich. Para los espectros de los compuestos **1** y **2** se usaron 128 escaneos, ventana

espectral de -90 a 100 ppm y tamaño de FID de 65536. Para los espectros obtenidos entre el compuesto **1**-PAMAM G3 se ocuparon 1048 escaneos, una ventana espectral de -90 a 100 ppm y el tamaño de FID de 65536, todos obtenidos a una temperatura de 298 K. Los espectros de RPE se realizaron a banda X en un equipo Bruker ELEXSYS E500 II.

La parte computacional se realizó utilizando el programa Chemcraft para la generación de estructuras, el programa MOE con un campo de fuerza MMFF94x para realizar las DM, intercambiado el ion metálico de Dy^{2+} por Fe^{2+} además de restringir las distancias cristalográficas del compuesto **1**, DMSO como disolvente, temperatura constante de 300 K (27 °C), y 100 ps de tiempo de equilibrio y 3000 ps como tiempo de simulación.

Síntesis de los compuestos de coordinación

La síntesis del producto **1** que presenta una geometría de antiprisma cuadrada se realizó por el procedimiento de síntesis directa, como se ilustra en la figura 10. Se pesaron 0.4082 g del ligante PDC (2 mmol) y 0.0812 g (0.5 mmol) del metal Dy^0 y se colocaron en un matraz de bola con capacidad de 25 ml, posteriormente se agregaron 5 ml de DMSO. La reacción se mantuvo con atmósfera de N_2 a una temperatura de 80 °C durante 5 horas con agitación constante. Posteriormente se filtró con vacío para eliminar los precipitados.

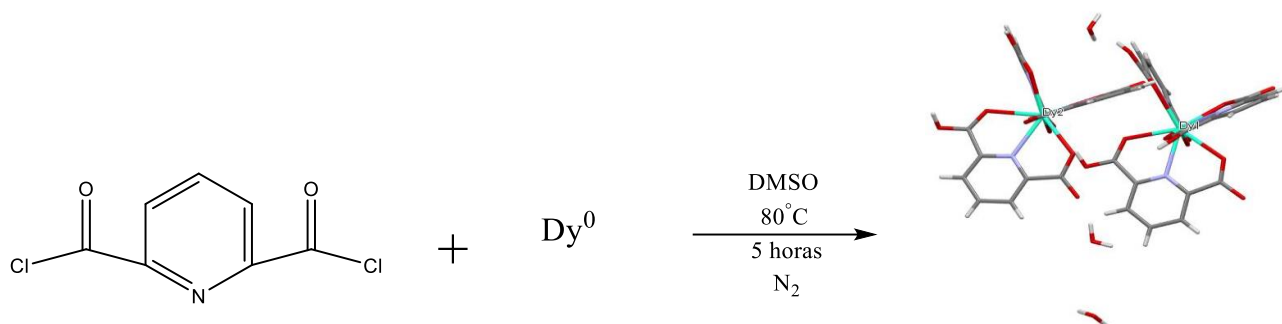


Figura 10. Reacción de síntesis directa con Dy y PDC.

Para la síntesis del producto **2**, como se indica en la figura 11, se realizó el procedimiento de síntesis tradicional donde se pesaron 0.4082 g de ligante PDC (2 mmol) y 0.1742 g de Dy (NO₃)₃ · H₂O (0.5 mmol), y se colocaron en un matraz bola con capacidad de 25 ml, después se le agregaron 5 ml de la mezcla de disolventes de DMSO/ACN (1:1). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente con agitación constante durante 4 días, como último paso se filtró con vacío para eliminar los precipitados.

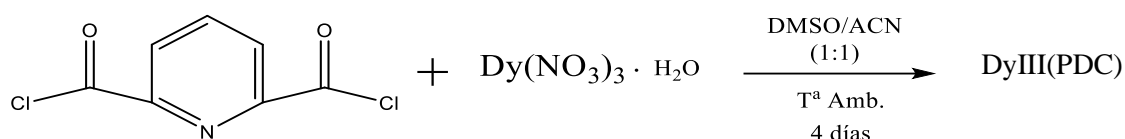


Figura 11. Reacción de síntesis tradicional con Dy y PDC.

Cabe mencionar que la estructura cristalina del compuesto **2** ya se encuentra reportada por otro equipo de trabajo.

Discusión de resultados

Espectroscopia de Ultravioleta- Visible

Durante la parte experimental se realizaron experimentos de ultravioleta visible a los productos obtenidos y se encontraron los espectros de absorción de las figuras 12 y 13 en los que se realizaron las asignaciones correspondientes para **1** y **2**, y que concuerda con las reportadas. [20]

Los recursos bibliográficos para los niveles energéticos de iones lantánidos en estado Ln²⁺ son pocos, debido a que es difícil estabilizar a los lantánidos en estado divalente, es por lo que para la asignación de estas transiciones se puede utilizar los niveles ya reportados para el Ho³⁺ que tiene una configuración electrónica de *f¹⁰*, isoelectrónica con Dy²⁺. [39-44] Por lo tanto para **1**, el espectro muestra bandas de absorción características para Dy²⁺ alrededor

de 695 y 739 nm debido a las transiciones electrónicas de los iones del nivel del estado base 5I_8 a los estados excitados 5F_5 y 5I_4 , respectivamente. También muestra señales a mayor longitud de onda, mostradas en rojo en la figura 12, que podrían asignarse tanto para Dy^{2+} como para Dy^{3+} , lo que nos indicaría una mezcla de ambos iones en **1**.

Para **2**, el espectro de la figura 13, muestra bandas de absorción más en 741, 807, 902, 992, 1016 y 1063 nm debido a las transiciones electrónicas de los iones del Dy^{3+} del nivel del estado base $^6H_{15/2}$ a los estados excitados $^6F_{3/2}$, $^6F_{5/2}$, $^6F_{7/2}$, $^6H_{5/2}$, $^6F_{7/2} + ^6H_{7/2}$ y $^6F_{9/2}$ respectivamente. En ambos espectros se presentan señales correspondientes a transiciones $f-f$ poco permitidas y por lo tanto poco intensas, características para iones lantánidos. [45–50]

El experimento se realizó de forma cualitativa, por lo que no se obtuvieron los coeficientes de absorptividad molar (ϵ), el empleo de esta técnica nos informó de la mezcla de estados de oxidación Dy^{2+} y Dy^{3+} en **1**, así como la confirmación de estado Dy^{3+} en **2**.

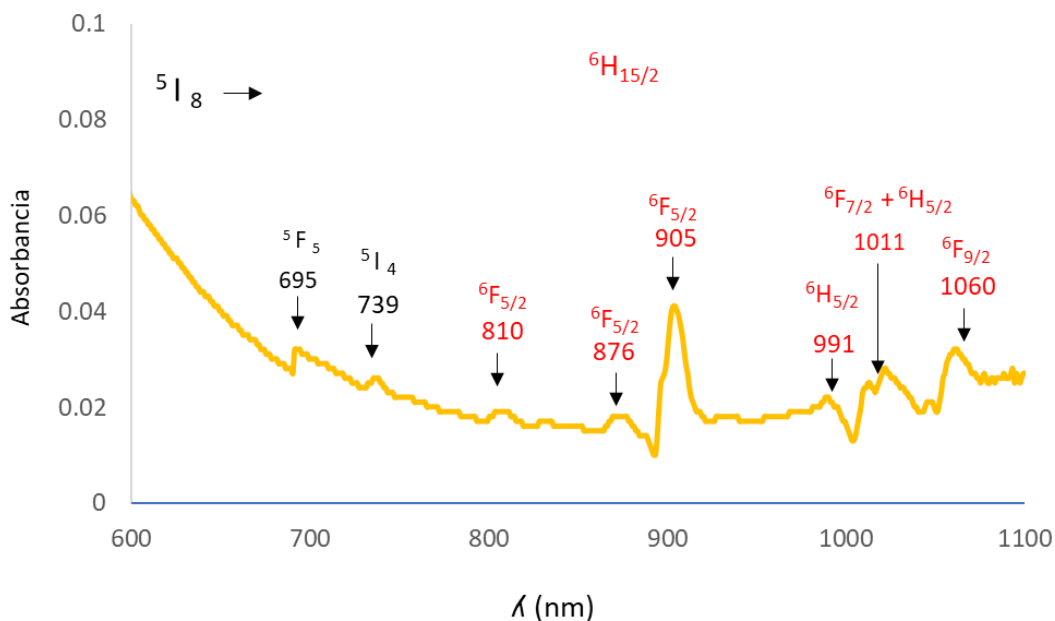


Figura 12. Espectro de absorción de **1**.

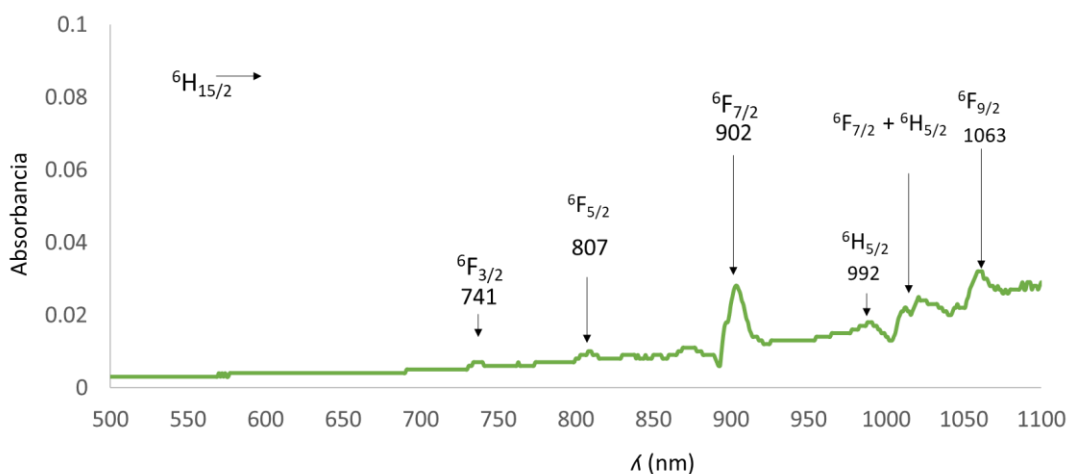


Figura 13. Espectro de absorción de 2.

Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H

Durante la parte experimental se realizaron análisis de RMN ^1H para las materias primas y a los compuestos obtenidos, con las condiciones reportadas en la metodología.

Para el dendrímero PAMAM G3 se obtuvo el espectro RMN ^1H a 500 MHz en DMSO- d^6 de la figura 14, y la asignación de las señales se presenta en la tabla 1. [51,52] No se obtiene una señal que corresponda a los protones etiquetados como (e), debido a que solo hay 4 ^1H equivalentes en el “core” de PAMAM G3 en comparación con los 120 que corresponden a CH_2 unidos a aminas terciarias que se encuentran en las ramificaciones, también es probable que los protones (e) se vean afectados por los movimientos de rotación de las ramificaciones ocasionando una intermitente equivalencia de estos protones y por lo tanto un gran ensanchamiento de la señal. [53] Las señales asignadas a los protones A se pueden observar en dos diferentes desplazamientos químicos, 2.64 ppm para los CH_2 unidos a aminas terciarias desprotonadas y 3.09 ppm para los unidos a aminas terciarias protonadas. [54]

De acuerdo con reportes en la literatura podemos esperar que la mayoría de las aminas primarias, localizadas en los grupos terminales sean las que se encuentren protonadas y en menor cantidad se encuentran las aminas terciarias localizadas en el interior del PAMAM G3. Se espera que el valor de pKb de las aminas primarias sea superior a 7 y el de las aminas

terciarias se encuentre 3.85 y 6.85. Estos intervalos fueron obtenidos de titulaciones realizadas a PAMAM con HCl con cambios drásticos de pH en 6.85 y 3.86 respectivamente. [11] La razón de esperar un intervalo y no un valor de pKb es la cantidad de aminas primarias y terciarias en la estructura de PAMAM, esto genera equilibrios cercanos que se traslapan y dificulta determinar un solo valor.

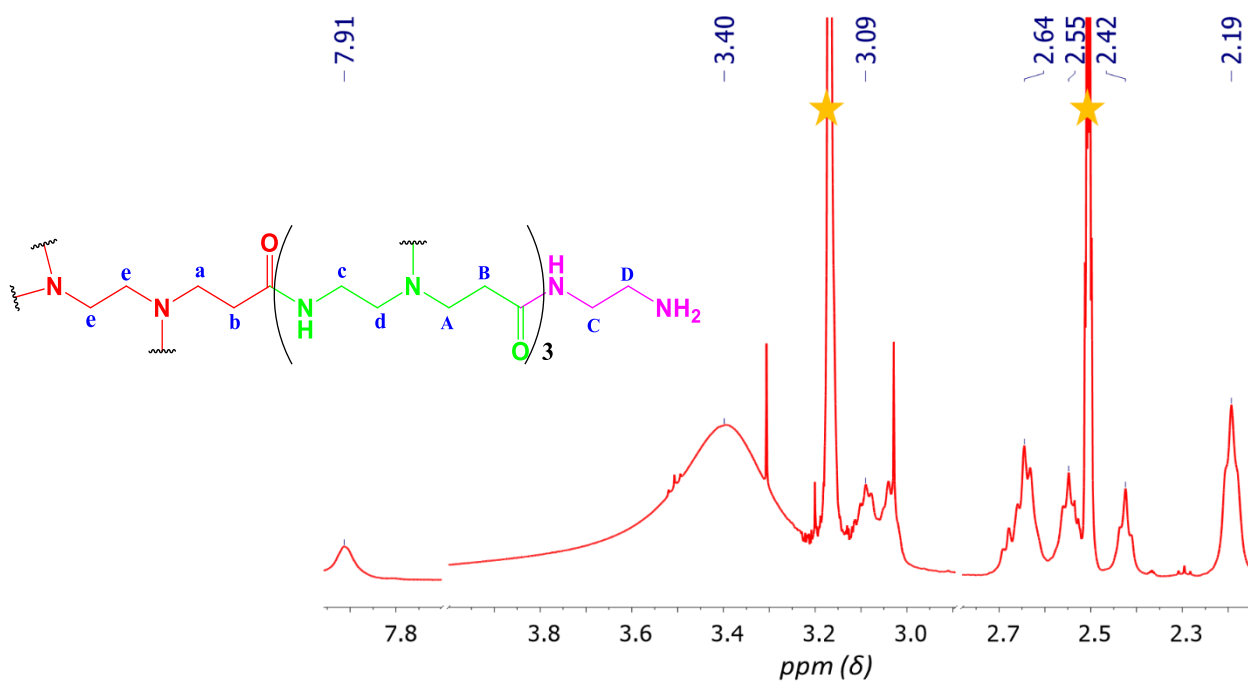


Figura 14. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en DMSO-d_6 de PAMAM G3 (con estrella se indican las señales correspondientes a los disolventes).

Tabla 1. Asignación del espectro de RMN ^1H de PAMAM G3.

^1H	ppm (δ)
e	S/A
A	2.64 //3.09
B	2.42
C	3.40
D	2.55
NH-CO	7.91
S/A	2.19

Para el compuesto **1** se obtuvo el espectro de RMN de ^1H realizado en $\text{DMSO-}d^6$ de la figura 15, en el que se observan señales características para compuestos paramagnéticos [55]. Las señales pertenecientes al ligante PDC en presencia del ion metálico Dy, se observan con desplazamientos en ppm tanto positivos (20 a 100 ppm) como negativos (0 a -30 ppm). Aquí el signo negativo es dependiente del estándar interno que estemos ocupando en este caso TMS donde partiendo de su señal dentro del espectro podemos comenzar la escala, iniciando en 0.

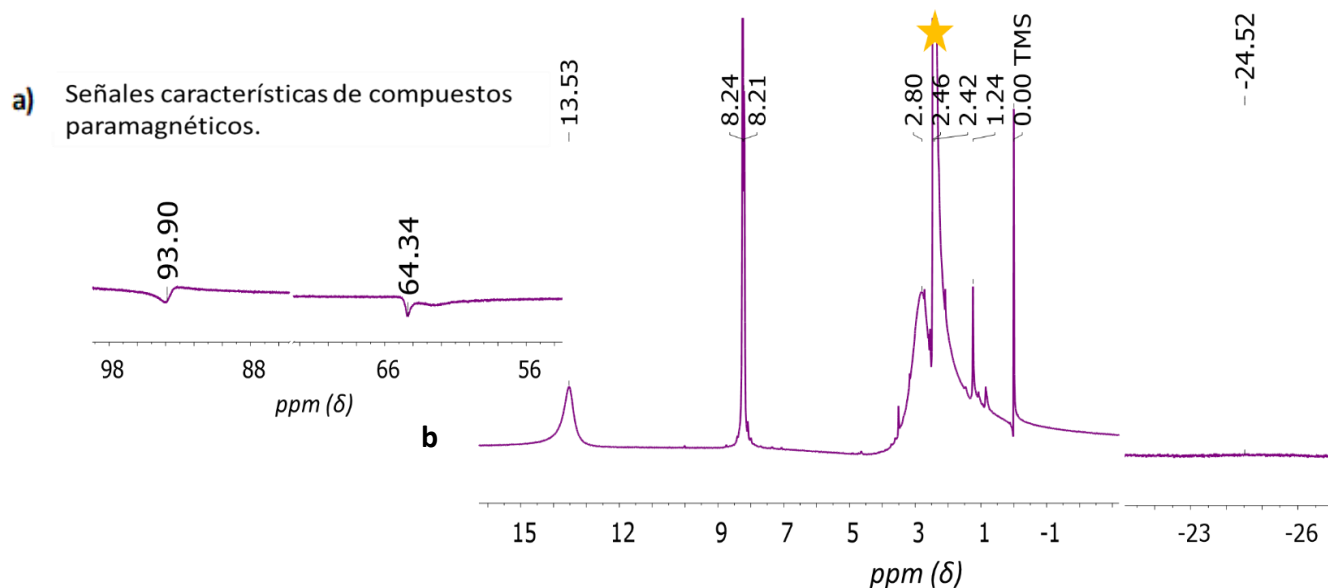


Figura 15. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en DMSO- d^6 del compuesto **1**, a) ampliación de la zona de 56 a 98 ppm b) representación de la zona de 0 a -26 ppm.

El desplazamiento de las señales a 93.90 ppm, 64.34 ppm y -24.52 ppm, teniendo en cuenta que el signo negativo está relacionado con el estándar interno en este caso TMS, se deben a que el ion del disprosio contiene electrones desapareados encontrados en el subnivel $4f$ ($\text{Dy}^{3+} = 6s^2 4f^9$) y los campos magnéticos locales generados por la orientación de estos espines electrónicos, por lo que, contribuirán al campo magnético aplicado, H_1 (encargado de lograr la transición del espín nuclear) el cual es perpendicular a H_0 (causante del efecto Zeeman nuclear). Otro efecto es que los núcleos de ^1H encontrados en el ligante que se encuentren más cercanos al ion Dy están más expuestos a dichos campos magnéticos y, por lo tanto, estos núcleos se encontrarán con desplazamientos químicos a mayores frecuencias debido a que el campo magnético generado por los electrones del centro paramagnético refuerza el campo H_0 provocando que los núcleos de ^1H se encuentren más afectados por él. Entonces, la energía necesaria para realizar la transición del espín nuclear cambia y ahora es necesario aplicar más energía que en núcleos que se encuentran más alejados del Dy.

Las interacciones que mayormente afectan a los núcleos de los protones en compuestos paramagnéticos son: *i*) el acoplamiento espín orbita ($I \cdot S$), *ii*) la interacción del espín nuclear-espín electrónico y *iii*) el acoplamiento dipolar.

Una de las interacciones que describen a los desplazamientos isotrópicos en sistemas paramagnéticos, es el contacto de Fermi, ecuación 10. La interacción de Fermi es una transferencia de la densidad del momento magnético de espín electrónico hacia los núcleos, presentándose en dos formas distintas, una, por la presencia de la densidad de espín electrónico sobre el núcleo, llegando hasta él a través de la transferencia de momento a los electrones de enlaces y disminuyendo este efecto al aumentar la separación entre el o los electrones desapareados y el núcleo resonante.

$$(10) \quad \hat{H}_A = \frac{8\pi}{3} g\beta g_N \beta_N \hat{I}_{zB} \hat{S}_{zB}$$

$$(11) \quad \hat{H} = -g\beta g_N \beta_N \left\{ \frac{\hat{I} \cdot \hat{S}}{r^3} - \frac{3(\hat{I} \cdot \vec{r})(\hat{S} \cdot \vec{r})}{r^5} \right\}$$

La otra interacción que contribuye al desplazamiento isotrópico es el de pseudocontacto de Fermi o acoplamiento dipolar, ecuación 11, en donde el electrón transfiere su momento magnético orbital al núcleo, esta interacción se da a través del espacio, por lo que, necesitamos estudiar cómo esta densidad electrónica se reparte en todo el espacio; y por lo tanto, cada núcleo interacciona diferente con esta densidad, dependiendo de su posición en el espacio. Puede ser visto de dos formas, una en donde consideramos la densidad de espín centrada en el ion metálico y entonces consideraremos al metal como un dipolo puntual; por lo tanto, se puede despreciar la deslocalización de la densidad de espín. Pero en el caso de la densidad de espín centrada en el ligante, esta idea se descarta debido a que varios reportes en literatura [56,57] sobre diferentes compuestos de coordinación con metales de transición coinciden en que la localización de la densidad de espín en el ligante tiende a ser despreciable.

Para el espectro de **1**, se considera que la densidad de espín electrónica se encuentra centrada en el ion metálico, y la mayor contribución al desplazamiento isotrópico es por interacción dipolar por el gran acoplamiento entre el momento de espín y el momento orbital angular de

los electrones f , y debido a que los electrones f no pueden formar enlaces con los ligantes, la contribución de contacto se puede considerar pequeña. Estas contribuciones las podríamos resumir con el siguiente Hamiltoniano 12:

$$(12) \quad \hat{H} = \hat{H}_{Nuclear} + \hat{H}_{electronico} + \hat{H}_{A.I} + \hat{H}_{Dip} + \hat{H}_A$$

La forma de las señales en los espectros de RMN de ^1H nos indican que los tiempos de relajación son cortos, ya que los mecanismos de relajación son muy eficientes puesto que se observan señales anchas, debido a una disminución en el tiempo de los núcleos en el estado excitado. Esto provoca una incertidumbre en la determinación del ΔE entre niveles energéticos y es una demostración del principio de incertidumbre de Heisenberg representado en la ecuación 13:

$$(13) \quad \begin{aligned} \Delta E \Delta t &\approx \hbar \\ \Delta E &= h\Delta\nu; \hbar = h/2\pi \\ (h\Delta\nu) (\Delta t) &\approx \hbar \\ \Delta\nu \Delta t &\approx \frac{1}{2\pi\Delta t} \\ \Delta\nu &\approx \frac{1}{2\pi\Delta t} \end{aligned}$$

Las ecuaciones anteriores expresan que habrá una incertidumbre en la medición de la frecuencia de $1/2\pi\Delta t$ y el ancho de la línea será del orden de $1/\Delta t$ o $1/T_1$. (58)

Esto lo podemos explicar si tomamos en cuenta que al estar presente el Dy^{3+} , 5 electrones desapareados, estos generan campos magnéticos fluctuantes que sirven como mecanismos para que los núcleos puedan disipar, ya sea transversal o longitudinalmente T_1 (longitudinal) y T_2 (transversal), la energía que absorbió para promover la transición.

Podríamos proponer que la interacción que hay entre los núcleos de protón del ligante y el metal es del tipo dipolar, al no haber un enlace σ entre Dy-O o Dy-N la única forma de interacción entre ellos es a través del espacio, en donde el inverso del tiempo de correlación que describe la relajación de los protones está descrito por la ecuación 14:

$$(14) \quad \tau_c^{-1} = \tau_s^{-1} + \tau_r^{-1} + \tau_m^{-1}$$

En donde τ_s^{-1} , τ_r^{-1} y τ_m^{-1} se refieren a los tiempos de correlación electrónico, rotacional y de intercambio químico respectivamente. Dicho tiempo de correlación va a estar dominado por el tiempo de relajación más corto y por lo tanto el más efectivo. [24]

Es importante mencionar que aun en ausencia de enlaces σ podríamos esperar alguna contribución en el ancho de la señal a través de contacto del Fermi. Dicho contacto sugiere que la densidad de espín no se encuentra en el núcleo, pero si pudiera interactuar por polarización.

Al igual que la técnica de ultravioleta visible, RMN de ^1H nos ayudo a corroborar la formación de los compuestos derivados de la síntesis directa y tradicional, diferenciar por medio de la forma del espectro y desplazamientos químicos los compuestos obtenidos de las materias primas y en particular nos informó de la interacción entre el compuesto **1** y PAMAM G3, observada en la figura 16, en donde se observa la ampliación de las señales de pertenecientes al dendrímero, que se discutirá más adelante en la parte de dinámica molecular.

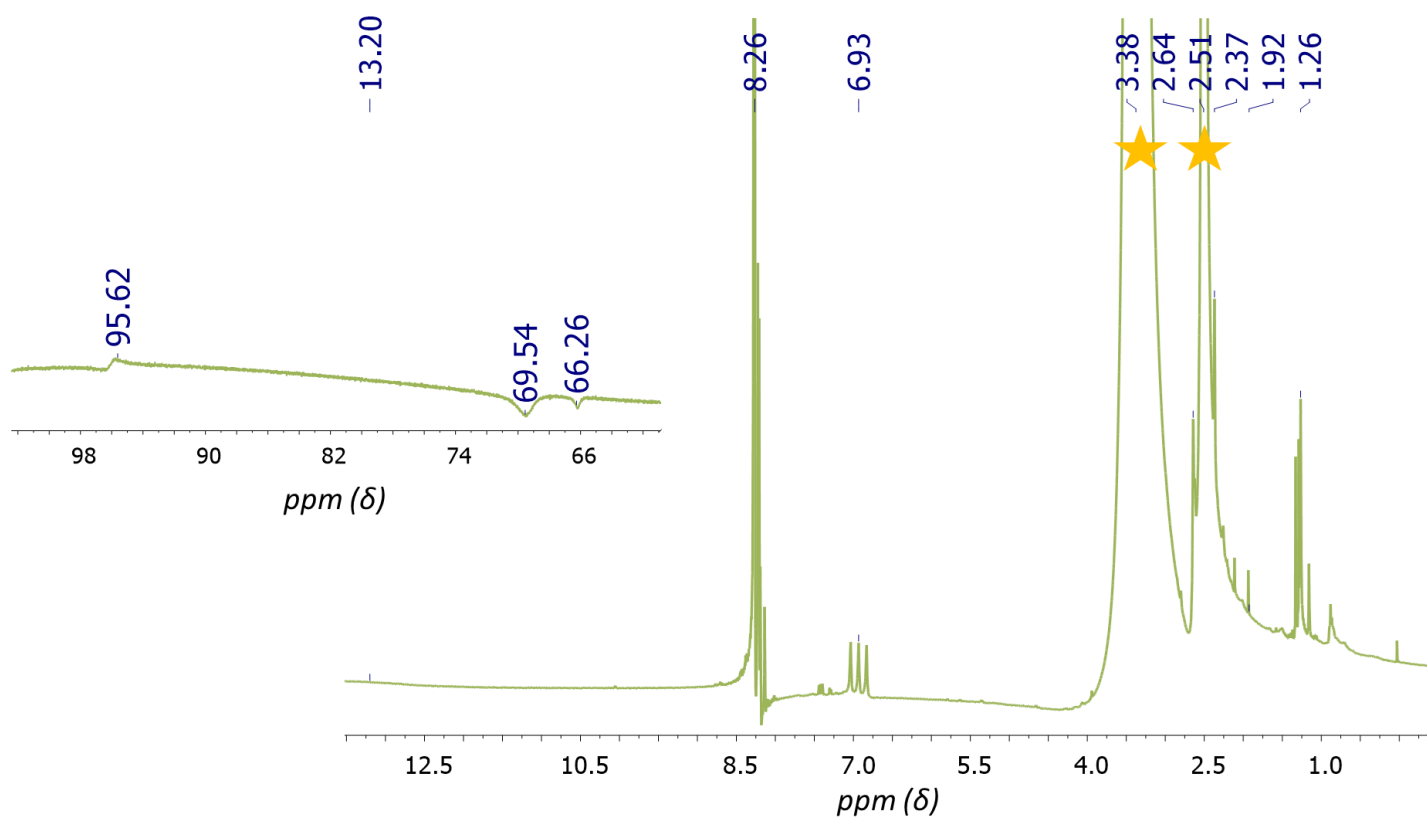


Figura 16. Espectro de RMN ^1H a 500 MHz en $\text{DMSO}-d^6$ del compuesto **1** más PAMAM G3, a) ampliación de la zona de 64 a 100 ppm b) representación de la zona de 0 a 14 ppm.

Espectroscopia de resonancia paramagnética electrónica

Dentro de la parte experimental se obtuvo el espectro de RPE para el compuesto **1**, figura 17, que fue utilizado para determinar si nuestro compuesto efectivamente contenía al ion Dy en la estructura. Además, se detectó la especie del ion Dy^{2+} y Dy^{3+} , ambos con un espín nuclear $I = 5/2$ y una abundancia isotópica de 24.89 % para ^{163}Dy . [59] En el espectro de RPE de **1** se observan dos señales anchas que representan tanto interacciones como transiciones magnéticas. El espectro fue realizado en banda X a 300 K en los que se observan dos valores de $g = 2.883$ y $g = 2.101$, característicos de un espectro axial, que tiende a rómbico. [60]

En el espectro de RPE de **1** se observa un desdoblamiento de campo cero causado por la separación de los dobletes de Kramers, propia de los orbitales $4f$, lo que se indica en la figura

17 en un campo $H_{ZF} = 380$ G, y nos indica que en ausencia del campo magnético externo se presentan transiciones magnéticas de espín electrónico desapareado. En el desdoblamiento de campo cero la interacción Zeeman electrónica aún no está presente, pero debido a que los electrones f están desapareados los niveles magnéticos electrónicos rompen su degeneración aún en el estado basal en ausencia de un campo magnético, por la anisotropía magnética del ion Dy. Por otro lado, una fuerte contribución a esa anisotropía magnética del ion Dy se debe al momento orbital tan grande que tienen los lantánidos. [61]

Los valores encontrados de g son valores típicos para especies que presentan $s=1/2$ [24] y que se pueden atribuir a especies de Dy^{2+} por la configuración electrónica en el estado basal $^{66}Dy^{2+} [Xe] 4f^9 5d^1$; mientras que el desdoblamiento de campo cero en experimentos de RPE es reportado para Dy^{3+} [62,63], y debe presentarse en Dy^{2+} puesto que siguen no degenerados los dobletes de Kramers. Por estas características y de acuerdo con ultravioleta visible, no se descarta la existencia de dos estados de oxidación Dy^{2+} y Dy^{3+} en el compuesto **1**.

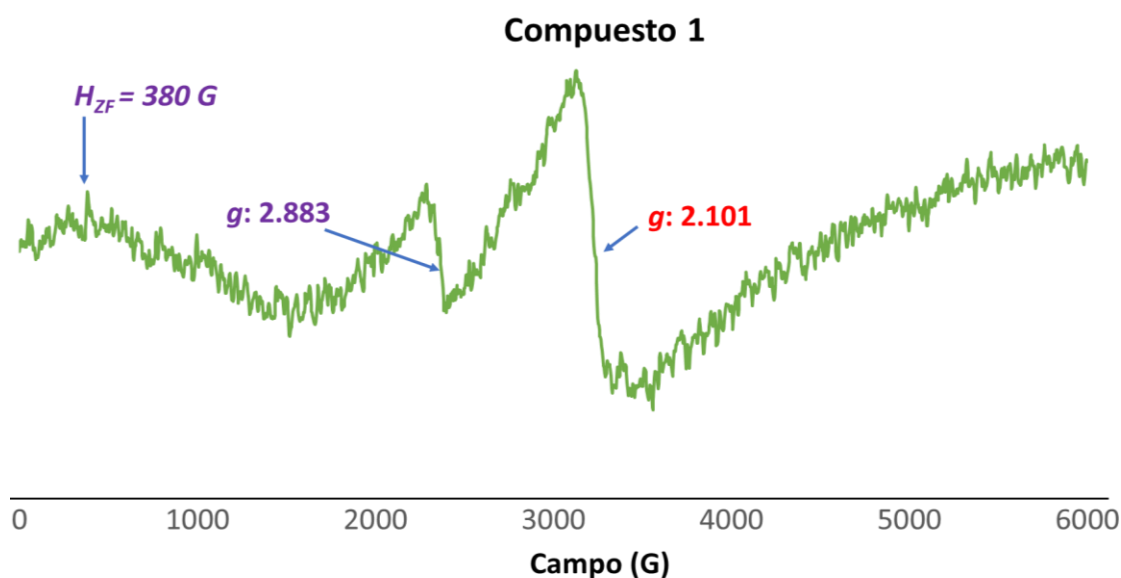


Figura 17. Espectro de RPE realizado en estado sólido del compuesto **1**.

Simulaciones de Dinámica molecular

Se realizaron tres modelos de dinámica molecular para proponer una posible conformación entre el compuesto **1** y PAMAM G3. En donde la estructura de PG3 fue elaborada utilizando el programa Chemcraft descargado de forma gratuita [64] y para realizar las simulaciones el programa MOE con un campo de fuerza MMFF94x.

Todos los modelos fueron realizados utilizando la molécula de PG3 manteniendo las aminas primarias de los grupos terminales con carga positiva (32^+ en total) y las aminas terciarias (al interior del dendrímero) manteniéndolas con carga neutra, quedando 32 cargas positivas en el PAMAM G3, esto debido a que según la literatura las aminas primarias encontradas en estructuras de PAMAM generación 1, 2 y 3 son las primeras en protonarse en un ambiente de alrededor de un pH de 6.85 por lo que esperaríamos que en condiciones experimentales las 32 aminas primarias del PAMAM G3 se encuentren con carga positiva [11], posteriormente se equilibraron las cargas con 28 grupos hidroxilos y un compuesto de coordinación aniónico con carga de (-4). La molécula del compuesto de coordinación aniónico corresponde al compuesto **1** con la excepción de haber intercambiado el ion metálico de Dy^{2+} por Fe^{2+} además de restringir las distancias cristalográficas del compuesto **1**.

Para la simulación de los tres modelos se comenzó solvatando el sistema utilizando DMSO, y con un periodo de equilibrio en donde las condiciones iniciales fueron a 100 ps de equilibrio, una temperatura constante de 300 K (27 °C) utilizando posteriormente una simulación de 3000 ps.

El primer modelo etiquetado como “**1N**” tuvo una duración de 68 h aproximadamente, en donde en principio se restringió de una forma temporal la distancia entre 3.0-3.5 Å entre el metal del compuesto **1** y una de las aminas primarias, esto solo para realizar una minimización de energía inicial en cada uno de los tres modelos y omitiéndolo durante el resto de las dinámicas. Para el modelo “**1N**” se tomó como criterio de selección solo los carbonos etiquetados en la estructura de PG3 como **B**, estos carbonos son relevantes ya que pueden identificarse inequívocamente en el espectro de RMN, localizados a una distancia máxima de 20 a 22 Å del metal [65] seleccionando un total de 36 Carbonos (de 60 posibles) para representar el comportamiento del sistema. Posteriormente se realizó un gráfico de

dispersión y regresión lineal para estos carbonos, mostrado en la figura 18 y se seleccionaron los 2 valores de pendiente más positivas correspondientes a los C255 y C172 que nos indican una tendencia a disminuir la distancia con el metal, los 2 valores de pendiente más negativa C135 y C207 la tendencia a aumentar la distancia con respecto al metal y los 2 con la pendiente más cercana a 0, C80 y C140, que indican que la distancia al metal se mantiene constante. En el caso del C140 que corresponde al carbono más cercano al metal, localizado con color rojo en la gráfica figura 18 se observa un comportamiento constante durante todo el proceso de la simulación, en el caso de los demás carbonos C80, C135, C172, C207 Y C255 se observa que durante los primeros 700 a 800 ps hay una tendencia a acercarse al metal, para después observarse una fluctuación en la distancia de todos los carbonos. En C172 (rosa) se observa un comportamiento constante después de esta escala de tiempo, mientras que en los carbonos restantes se observa una tendencia a disminuir la distancia conforme continúa la simulación. De manera general se puede observar que para este modelo dos de los carbonos inicialmente más alejados del metal (C135 y C255) presentan mayor fluctuación en las distancias a lo largo de la simulación, lo que nos indica que la distancia a la que se encuentran con respecto al ion paramagnético no es suficiente para que se presenten interacciones electrostáticas que condicionen el comportamiento de su movimiento.

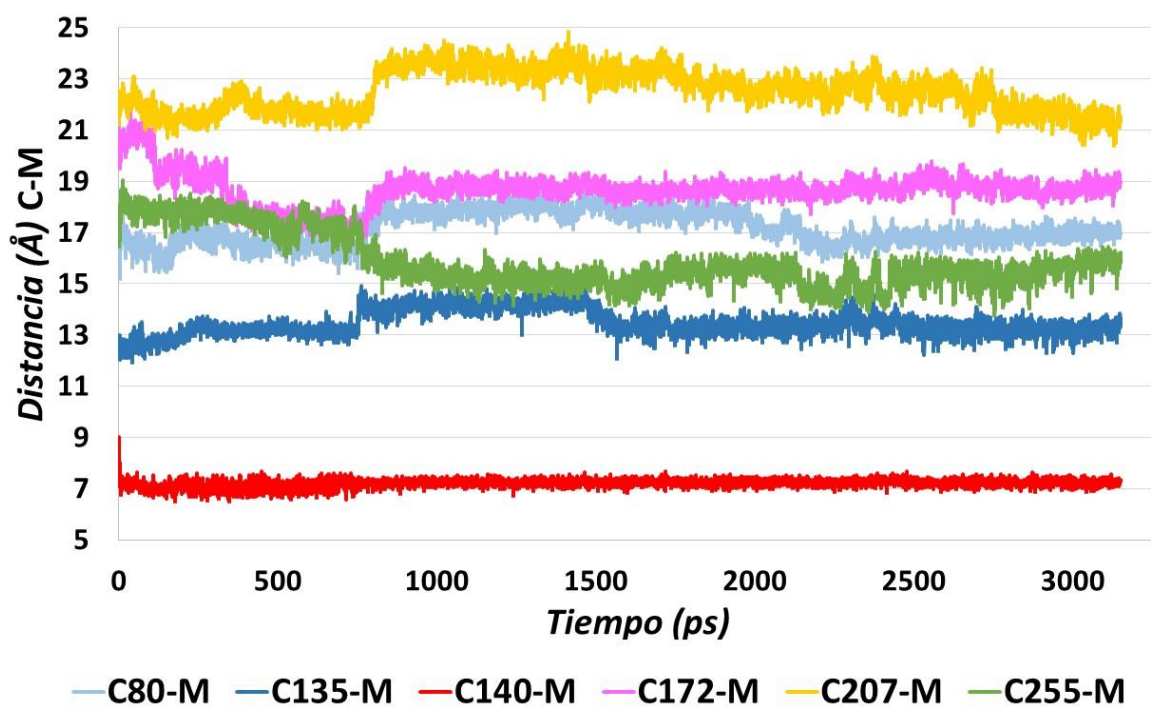


Figura 18. Gráfica de dispersión del modelo "1N", C80, C135, C140, C172, C207 y C255 corresponde al número de carbonos y su distancia respecto al metal (M).

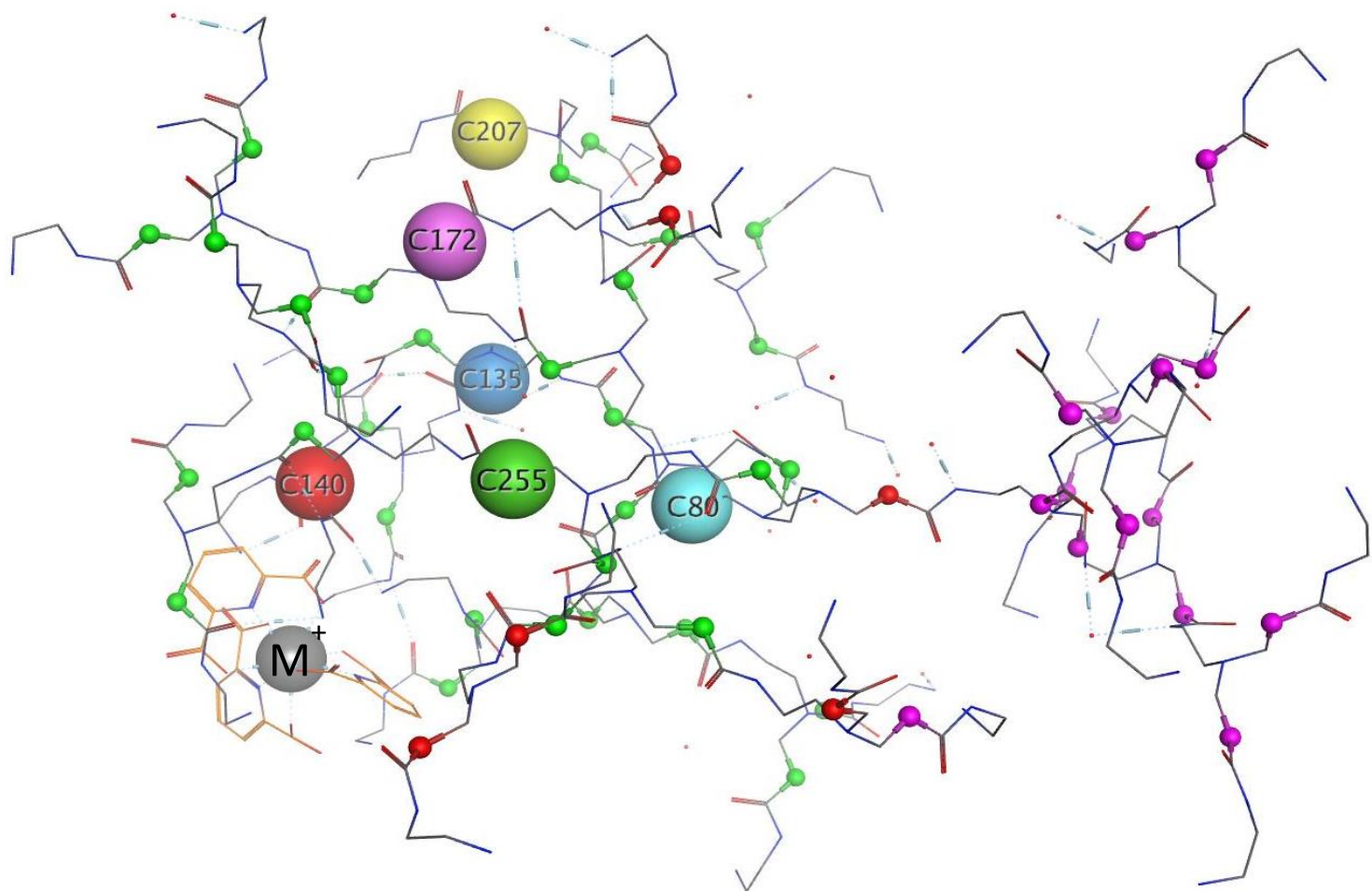


Figura 19. Representación espacial del modelo "1N", C80, C135, C140, C172, C207 y C255 corresponde al número de carbonos, M^+ al centro metálico del compuesto **1** mostrado en naranja, los CH_2 unidos a amidas, etiquetados como "B" se muestran en esferas, donde las esferas verdes corresponden a carbonos dentro de la distancia de 20-22 Å del metal, en color rojo las que salen por pocos Å de este intervalo y en color morado los que se encuentran muy alejados para ser tomados en cuenta.

El segundo modelo etiquetado como “6N” tuvo una duración de 80 h aproximadamente, se hizo la misma restricción temporal que en el modelo “1N” entre el metal y ahora 6 de las aminas primarias. El gráfico correspondiente a este modelo se muestra en la figura 20. Siguiendo el mismo criterio de selección de carbonos para el modelo “1N”, tomamos 20 Carbonos (de 60 posibles) para después elegir los 2 valores de pendiente más positivas correspondientes a los C125 y C135 marcados con tonalidades verdes claro y oscuro respectivamente, la tendencia es a alejarse del metal, los 2 valores de pendiente más negativa C229 y C152 marcados en morado y lila respectivamente, en donde su comportamiento es alejarse del metal y los 2 con la pendiente más cercana a 0, C39 y C140 en color naranja y rojo respectivamente, aquí el C140 al igual que en el modelo “1N” se observa un comportamiento constante durante todo el proceso de la simulación. Para este modelo podemos observar que se presentan menos fluctuaciones en las distancias para la mayoría de los carbonos.

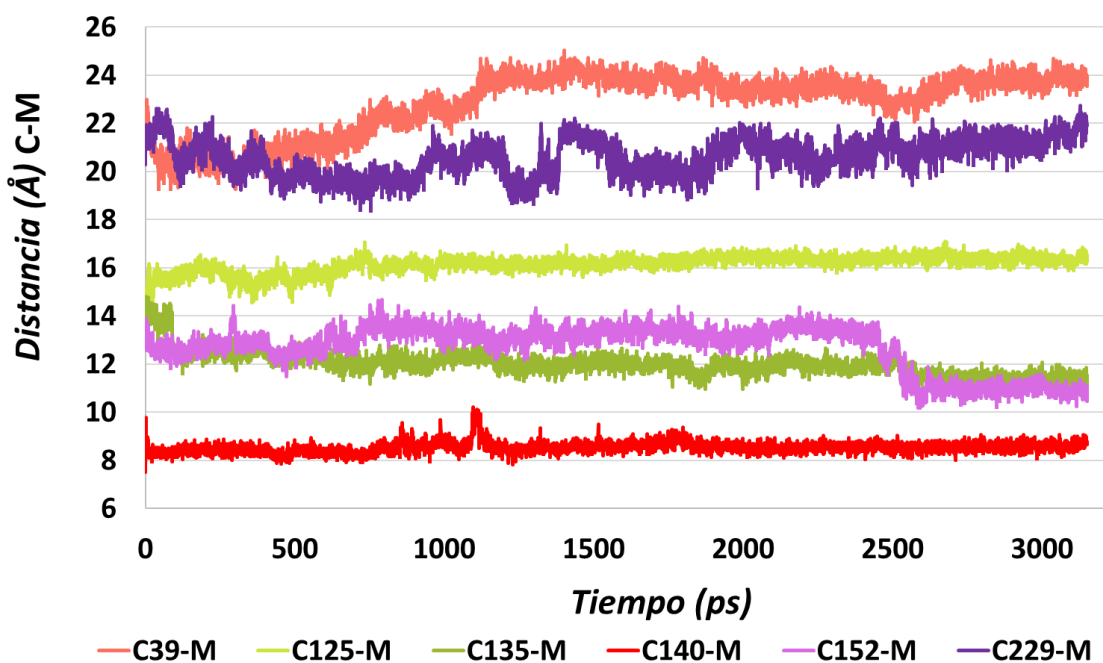


Figura 20. Gráfica de dispersión del modelo “6N”, C39, C125, C135, C140, C152 y C229 corresponde al número de carbono y su distancia respecto al metal (M).

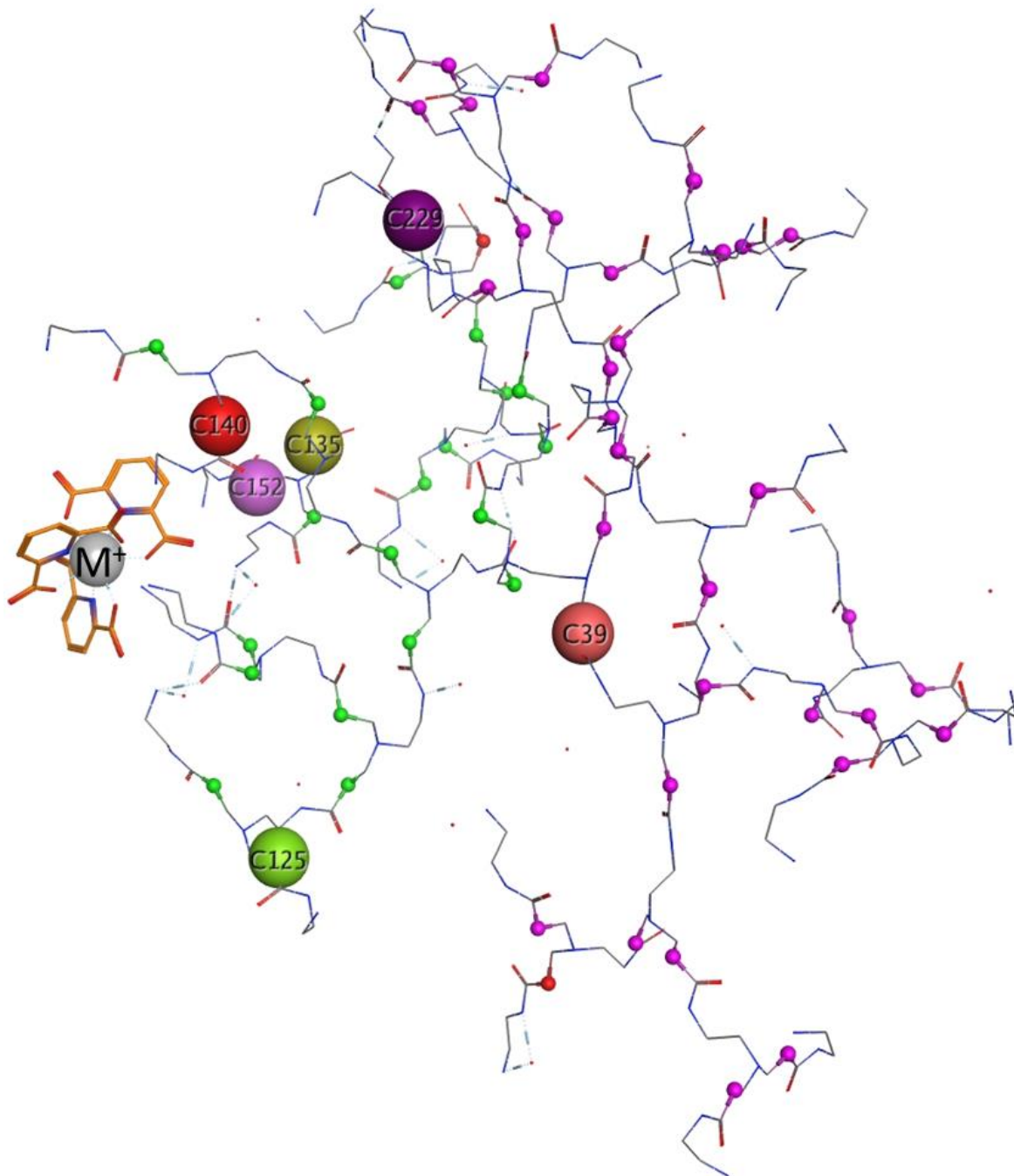


Figura 21. Representación espacial del modelo “6N”, C39, C125, C135, C152, C140 y C229 corresponde al número de carbonos, M⁺ al centro metálico del compuesto 1 mostrado en naranja, los CH₂ unidos a amidas, etiquetados como “B” se muestran en esferas, el código de las esferas verdes, rojas y moradas en el mismo que en la figura del modelo “1N”.

El último modelo etiquetado como “**16N**” duró aproximadamente 15 h, se hizo la misma restricción temporal que en los modelos anteriores entre el metal y ahora 16 de las aminas primarias, con el mismo criterio de selección que en los modelos anteriores, se seleccionaron todos los carbonos “B” que cumplían con una distancia máxima de 20 a 22 Å del metal, obteniendo un total de 60 carbonos. Para este modelo los 2 valores de pendiente más positivas correspondieron a los C257 y C192 marcados con lila y turquesa respectivamente, aquí la tendencia a alejarse del metal es más marcada en el C257, donde se observa este cambio más drásticamente alrededor de 750 ps, para los 2 valores de pendiente más negativa C105 y C80 marcados en morado y verde, donde el comportamiento de alejarse del metal se hace notar de manera muy marcada en dos periodos de tiempo, alrededor de 790 y 1430 ps, y por último los 2 carbonos con la pendiente más cercana a 0, C6 y C262 en color amarillo y verde agua respectivamente, siendo este último el que mejor representa la poca fluctuación de la distancia con respecto al metal, el gráfico de este modelo se observa en la figura 22. Por lo tanto, podemos decir de manera general que este modelo nos representa mejor una distancia promedio entre los carbonos “B” y el metal, de alrededor de 10 a 14 Å después de un tiempo de 1000 ps, mostrándonos que carbonos muy alejados o cercanos al metal buscan equilibrarse en este intervalo de distancia. Las representaciones espaciales de los modelos “**1N**”, “**6N**” y “**16N**” obtenidas de las simulaciones de dinámica molecular se muestran en las figuras 19, 21 y 23 respectivamente, así como las tablas de los valores representativos del comportamiento de la distancia Carbono-Metal se muestran en las tablas 2, 3 y 4.

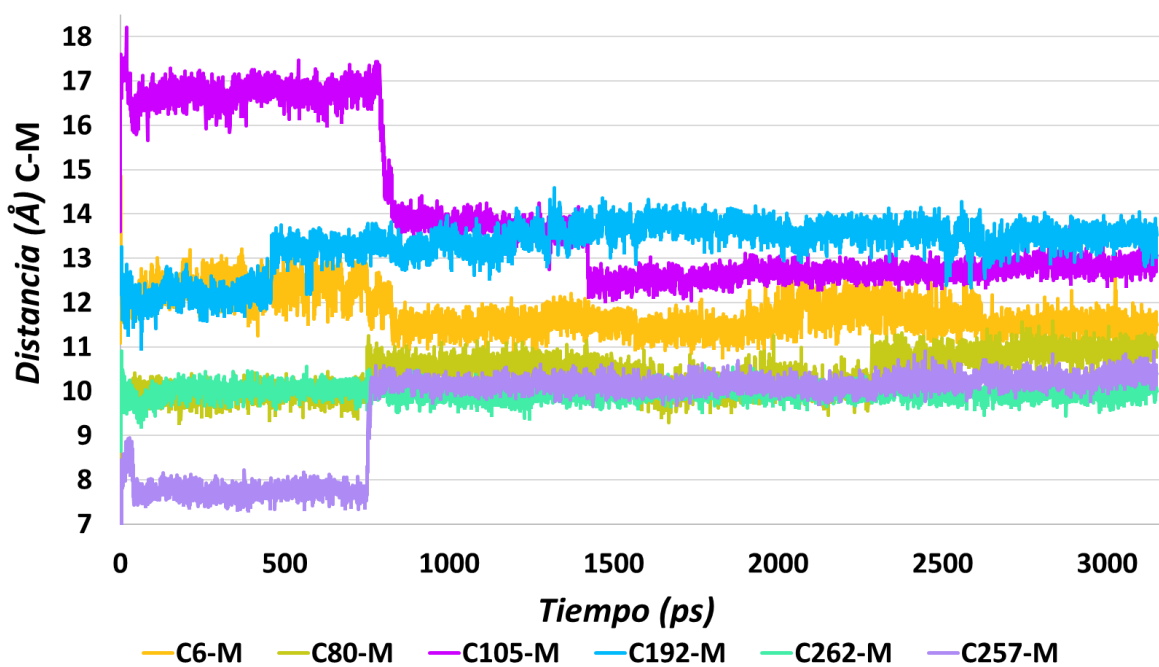


Figura 22. Gráfica de dispersión del modelo "16N", C6, C80, C105, C192, C262 y C257 corresponde al número de carbono y su distancia respecto al metal (M).

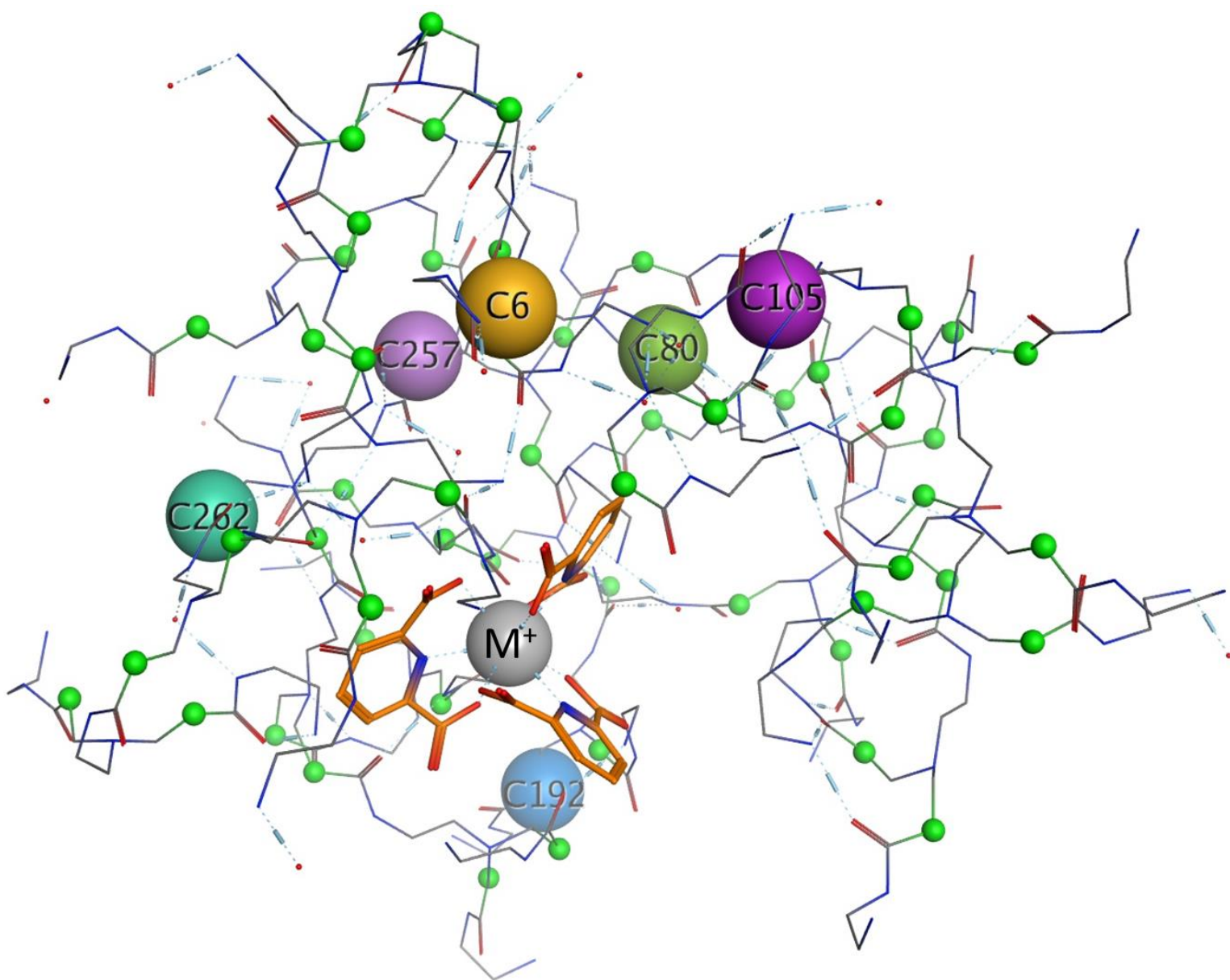


Figura 23. Representación espacial del modelo "16N", C6, C80, C105, C192, C257 y C262 corresponde al número de carbonos, M^+ al centro metálico del compuesto **1** mostrado en naranja, los CH_2 unidos a amidas, etiquetados como "B" se muestran en esferas color verde, que, de acuerdo con el código de colores en las figuras anteriores, en este modelo los 60C están entre 20-22 Å del metal.

Estos modelos se realizaron para explicar el espectro de RMN obtenido de una disolución de PAMAM G3 más compuesto **1**, el cual se encuentra representado en la figura 24, con una ampliación de la zona de 2.10 a 2.8 ppm en color verde, aquí mostramos una comparación entre este espectro y los del compuesto **1** y el PAMAM G3. Se eligió la señal en 2.48 ppm del espectro de PAMAM G3 asignada a los ^1H en carbonos unidos a carbonilos, etiquetados como “B” para observar un desplazamiento causado por una posible interacción con el compuesto **1**, la razón de elegir esta señal es debido a que las demás señales se volvieron demasiado amplias como para darle seguimiento al desplazamiento, y las señales más cercanas a aminas pueden presentar diferentes desplazamientos dependiendo de si la amina se encuentra protonada o desprotonada, por lo que no podríamos asegurar que un cambio en la señal se deba solo a una interacción con el metal. De acuerdo con los modelos discutidos anteriormente, podríamos proponer que la configuración espacial que representa al espectro de RMN es el modelo “**16N**”, esto debido a que en él se observa un mayor número de ^1H “B” cercanos al metal que podrían contribuir al cambio en el desplazamiento, esto por posibles interacciones electrostáticas, tales interacciones serían tanto de atracción entre las cargas positivas de las aminas primarias y la negativa del compuesto **1**, como de repulsión entre los núcleos tanto del PAMAM G3 como del compuesto **1**, los que observamos como fluctuaciones en las gráficas de distancia vs tiempo.

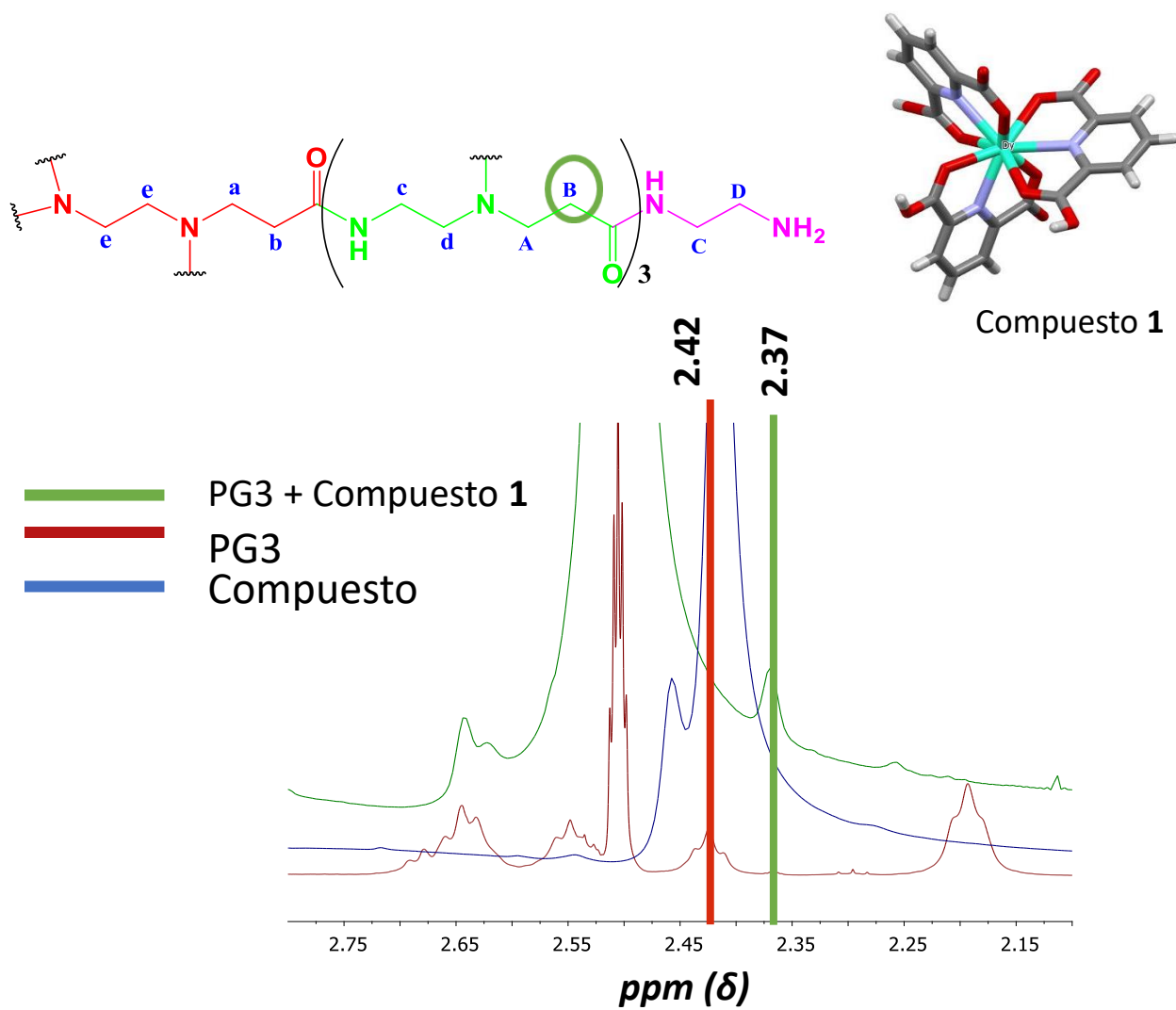


Figura 24. Representación de forma abreviada la estructura de PAMAM G3 y del compuesto 1 (arriba), comparación de espectros de ^1H del compuesto 1, PAMAM G3, y PAMAM G3 más compuesto 1 (abajo).

Tabla 2. Valores representativos del comportamiento C-M para el modelo “1N”, en esta tabla se toman en cuenta los 36 carbonos que se encuentran a una distancia de 20-22 Å del metal. El código de colores en las filas es el mismo utilizado en las gráficas de dispersión para el mismo modelo.

Valores Representativos Modelo “1N”								
	Valor Máximo	Valor Mínimo	Promedio	M	M	Valor inicial	Valor final	Diferencia
C80-M	18.8155	15.2320	17.1638	0.0000	0.0000	16.4058	16.9441	0.5383
C85-M	21.6821	17.9064	20.2562	0.9609	0.9609	19.7709	19.9996	0.2287
C90-M	15.3552	10.9922	13.4912	1.0161	1.0161	14.7429	14.1599	-0.5830
C95-M	17.8470	13.9240	15.3215	0.2114	0.2114	14.9110	15.3931	0.4820
C100-M	12.4128	9.9191	11.3234	0.1945	0.1945	10.9860	11.2536	0.2676
C105-M	15.6725	12.9609	14.6350	0.9698	0.9698	15.3425	14.5758	-0.7667
C110-M	8.0941	5.9462	7.3146	0.3269	0.3269	6.7399	7.2499	0.5100
C115-M	8.6181	6.8949	7.8759	0.1229	0.1229	7.3146	7.9172	0.6027
C120-M	21.7787	16.8966	19.5586	0.1139	0.1139	19.4104	20.0945	0.6842
C125-M	22.6691	19.1338	20.7400	0.4617	0.4617	22.5843	20.7509	-1.8334
C130-M	14.0054	12.4662	13.1924	-0.1205	0.1205	13.5972	13.0307	-0.5665
C135-M	14.9352	11.9617	13.4647	-0.6821	0.6821	12.9930	13.3221	0.3292

C140-M	9.0044	6.5079	7.2179	0.0636	0.0636	8.2112	7.2845	-0.9267
C142-M	8.1354	6.8581	7.4578	0.0963	0.0963	6.8581	7.3078	0.4497
C147-M	9.3966	7.6346	8.8323	0.1107	0.1107	8.5462	8.6536	0.1074
C152-M	13.6806	10.8713	12.2597	0.9610	0.9610	12.9508	12.2925	-0.6583
C157-M	21.2934	17.6192	19.6918	-0.2406	0.2406	20.1923	19.8748	-0.3175
C162-M	20.6119	15.5565	16.9985	-0.2819	0.2819	18.4232	16.6002	-1.8231
C167-M	19.2304	13.7449	15.4555	0.3267	0.3267	18.4385	15.6582	-2.7803
C172-M	21.6960	16.5408	18.6891	1.0233	1.0233	20.6960	18.9471	-1.7488
C187-M	22.7385	19.3697	20.8947	0.4508	0.4508	20.9466	21.4329	0.4863
C192-M	21.0685	17.2310	19.1511	0.7361	0.7361	19.7105	19.5918	-0.1187
C197-M	23.3312	18.4556	20.8824	0.2451	0.2451	21.8481	21.0508	-0.7974
C202-M	23.2209	19.6413	21.2141	0.4723	0.4723	19.6413	20.9768	1.3355
C207-M	24.8461	20.4286	22.5226	-0.3206	0.3206	21.1872	21.3567	0.1695
C217-M	24.8040	20.7595	22.5601	0.1192	0.1192	23.1482	21.7158	-1.4324
C222-M	26.5912	21.0974	23.8028	0.7258	0.7258	24.9790	23.6874	-1.2917
C229-M	8.6725	5.8213	6.5523	-0.1299	0.1299	6.6686	6.4321	-0.2366
C235-M	12.7980	10.5464	11.1759	0.3066	0.3066	11.2654	11.1623	-0.1032
C240-M	23.8807	20.4163	21.8945	0.9616	0.9616	22.1793	21.4881	-0.6911
C243-M	21.4138	18.1020	19.1546	0.9565	0.9565	18.8475	19.0808	0.2333

C250-M	16.4003	13.6649	14.4447	0.6584	0.6584	15.5473	14.1474	-1.3999
C255-M	19.0436	13.7472	15.8781	2.0190	2.0190	17.3422	15.8179	-1.5242
C257-M	23.7193	20.1002	21.7726	0.3036	0.3036	21.2750	21.6120	0.3370
C262-M	19.0245	15.1554	16.8462	0.9870	0.9870	16.8740	16.8116	-0.0624
C300-M	10.2198	7.8434	8.4777	0.2361	0.2361	9.2935	8.5341	-0.7594

Tabla 3. Valores representativos del comportamiento C-M para el modelo “6N”, en esta tabla se toman en cuenta los 20 carbonos que se encuentran a una distancia de 20-22 Å del metal. El código de colores en las filas es el mismo utilizado en las gráficas de dispersión para el mismo modelo.

Valores Representativos Modelo “6N”								
	Valor Máximo	Valor Mínimo	Promedio	M	M	Valor inicial	Valor final	Diferencia
C39-M	25.0240	19.2616	22.8576	0.0011	0.0011	21.9327	23.5588	1.6261
C80-M	19.1408	14.8919	17.5504	0.6374	0.6374	16.3555	18.1847	1.8293
C85-M	20.5823	16.5754	19.1956	0.8487	0.8487	18.3544	19.1259	0.7715
C90-M	17.3604	13.0395	15.3938	0.4584	0.4584	16.0464	16.0895	0.0432
C95-M	14.8813	11.5200	13.1532	0.4177	0.4177	14.5863	13.2900	-1.2963
C100-M	14.8819	12.2847	13.7047	0.4026	0.4026	12.5755	13.8452	1.2697
C105-M	16.8523	14.2810	15.8848	0.4692	0.4692	15.1758	16.3304	1.1546
C110-M	9.5678	7.5444	8.7801	0.4803	0.4803	7.5444	8.9502	1.4058
C115-M	9.4616	7.2825	8.5162	0.8998	0.8998	7.2825	8.9331	1.6506
C120-M	12.5022	9.4165	11.7389	0.3371	0.3371	9.4165	11.9404	2.5239
C125-M	17.0999	13.5969	16.1621	1.2493	1.2493	13.5969	16.5473	2.9504
C130-M	14.8973	11.9198	12.7235	-0.2595	0.2595	12.8141	13.0395	0.2254

C135-M	14.8119	10.9506	12.0241	1.2488	1.2488	13.3305	11.5380	-1.7925
C140-M	10.2089	7.5248	8.5371	-0.0393	0.0393	7.5248	8.6680	1.1432
C142-M	11.0316	8.0662	10.2794	0.8011	0.8011	8.0662	10.4835	2.4173
C147-M	12.0405	9.2355	10.7572	0.5893	0.5893	9.2355	11.4657	2.2302
C152-M	14.6860	10.1703	12.7156	-0.4221	0.4221	12.9184	10.4674	-2.4509
C162-M	23.4460	18.2554	20.6903	-0.0767	0.0767	20.7592	20.8386	0.0794
C217-M	23.1613	17.6966	19.9676	-0.1680	0.1680	21.9446	18.0832	-3.8614
C229-M	22.7310	18.4053	20.6119	-0.4270	0.4270	20.2998	21.9364	1.6366

Tabla 4. Valores representativos del comportamiento C-M para el modelo “16N”, en esta tabla se toman en cuenta los 60 carbonos que se encuentran a una distancia de 20-22 Å del metal. El código de colores en las filas es el mismo utilizado en las gráficas de dispersión para el mismo modelo.

Valores Representativos Modelo “16N”								
	Valor Máximo	Valor Mínimo	Promedio	M	M	Valor inicial	Valor final	Diferencia
C6-M	14.8561	10.7682	11.7805	-0.0003	0.0003	11.0943	11.4961	0.4018
C9-M	12.1213	8.4775	9.5280	0.4677	0.4677	8.4775	9.1875	0.7100
C16-M	18.5048	15.3884	16.7785	0.1468	0.1468	15.4580	16.6347	1.1767
C21-M	11.0504	8.6232	10.5053	0.0177	0.0177	8.6232	10.3207	1.6975
C24-M	15.9896	12.8546	14.4212	0.8010	0.8010	13.2180	13.1148	-0.1033
C31-M	17.9319	14.7670	16.6007	-0.1358	0.1358	14.7670	16.6008	1.8337
C36-M	19.2509	16.7867	17.8925	-0.2524	0.2524	17.4775	18.0638	0.5863
C39-M	13.4257	9.8841	11.6229	-0.2071	0.2071	10.7977	11.8906	1.0929
C44-M	16.4675	13.7140	15.1033	0.0811	0.0811	15.7581	15.3421	-0.4160
C49-M	15.6251	11.9815	14.0778	-0.3123	0.3123	14.3803	14.0983	-0.2820
C54-M	12.0519	9.0840	10.6346	0.5448	0.5448	9.0840	10.5748	1.4908
C59-M	14.7809	11.3640	13.2718	0.8627	0.8627	12.9526	13.1518	0.1992
C64-M	15.4611	12.4706	14.0906	0.7253	0.7253	15.0604	14.3703	-0.6901

C70-M	15.7437	13.6874	14.7373	-0.0765	0.0765	13.6874	14.4288	0.7414
C74-M	11.2829	9.2280	10.3583	0.5485	0.5485	9.7640	9.9996	0.2357
C80-M	11.5863	8.1971	10.3900	-0.8552	0.8552	8.1971	11.0300	2.8329
C85-M	14.6995	11.3177	13.7753	0.6105	0.6105	11.3177	14.1496	2.8320
C90-M	15.2626	10.3984	13.9367	0.8205	0.8205	10.3984	14.3160	3.9176
C95-M	14.4803	10.5292	13.5500	0.5226	0.5226	10.5292	13.5238	2.9947
C100-M	16.8788	11.5120	15.2825	1.0787	1.0787	11.5120	15.4807	3.9687
C105-M	18.2147	12.0390	13.9415	-2.0412	2.0412	13.6049	13.0673	-0.5376
C110-M	17.9153	11.2821	16.3889	-0.0146	0.0146	11.2821	16.4550	5.1730
C115-M	14.3374	8.0834	12.7513	0.7904	0.7904	8.0834	12.6402	4.5568
C120-M	16.1597	11.8647	13.1840	0.0242	0.0242	12.1820	12.1705	-0.0115
C125-M	12.9798	8.5207	9.9663	1.0669	1.0669	8.5322	8.9737	0.4415
C130-M	16.0776	12.7156	14.5132	0.0884	0.0884	12.7156	14.3521	1.6365
C135-M	16.4052	12.9834	14.4012	1.2285	1.2285	13.1740	13.5271	0.3530
C140-M	12.9379	8.4321	11.5332	-0.6758	0.6758	8.4321	12.1811	3.7491
C142-M	14.2479	8.5478	13.0156	0.9229	0.9229	8.5478	13.6878	5.1400
C147-M	13.0001	8.8537	10.7009	-0.4147	0.4147	8.8537	10.4159	1.5622
C152-M	17.4587	13.1456	15.5199	0.5961	0.5961	13.1456	15.2083	2.0627
C157-M	16.2298	12.9203	14.8052	0.0088	0.0088	12.9203	15.7687	2.8484

C162-M	14.6059	10.4020	12.9742	0.0504	0.0504	10.4020	13.5326	3.1307
C167-M	16.1076	13.1206	15.3721	0.0525	0.0525	13.7023	15.3906	1.6883
C172-M	16.4864	12.6843	14.0663	0.1060	0.1060	14.7170	13.5974	-1.1196
C177-M	14.4305	9.8902	10.8993	0.0195	0.0195	13.5763	10.9196	-2.6567
C182-M	9.4808	6.9648	7.5618	0.2813	0.2813	8.9968	7.1872	-1.8096
C187-M	10.9078	8.6374	10.1014	-0.5671	0.5671	8.6374	10.3126	1.6753
C192-M	14.5855	10.9762	13.3193	1.5634	1.5634	12.8582	13.5265	0.6683
C197-M	18.5239	14.2572	17.3678	0.1042	0.1042	14.2572	17.4266	3.1693
C202-M	19.0557	15.8526	17.9185	0.1280	0.1280	15.8526	17.0934	1.2408
C207-M	15.3050	11.3577	13.5395	-0.5557	0.5557	12.1105	14.0348	1.9243
C212-M	13.2378	8.7418	12.2225	0.0624	0.0624	8.7418	12.2320	3.4902
C217-M	18.7868	14.0177	17.3037	0.6983	0.6983	14.0177	17.2237	3.2061
C222-M	14.9201	9.8069	13.3111	0.5109	0.5109	9.8069	13.0172	3.2103
C229-M	13.0684	10.9547	12.2452	0.2100	0.2100	11.8400	12.1801	0.3401
C235-M	11.1058	8.9622	10.4307	0.1105	0.1105	9.4565	10.3321	0.8755
C240-M	9.4638	8.0610	8.9518	0.1907	0.1907	9.3963	8.9023	-0.4940
C243-M	13.9801	11.2354	12.2776	0.9622	0.9622	12.6019	13.0555	0.4536
C250-M	13.7656	12.3158	13.0271	0.1505	0.1505	13.4709	12.9084	-0.5624
C255-M	9.1615	7.2534	8.1458	0.2808	0.2808	8.9485	8.0315	-0.9170

C257-M	10.9068	6.7291	9.6105	2.3228	2.3228	8.4324	10.3944	1.9621
C262-M	10.9020	8.6474	9.9845	-0.0066	0.0066	10.8869	9.9921	-0.8948
C267-M	14.6671	10.0694	11.2251	0.5321	0.5321	14.6671	11.4450	-3.2221
C272-M	15.5432	12.6577	14.0570	0.2257	0.2257	13.0247	13.3199	0.2952
C277-M	11.4259	9.2001	10.2669	0.2605	0.2605	9.2001	9.5174	0.3173
C282-M	12.9528	7.6955	9.3806	0.7955	0.7955	12.9528	9.5215	-3.4312
C288-M	10.5769	7.3232	9.9045	-0.4500	0.4500	7.5661	10.1976	2.6315
C292-M	11.5629	8.3668	9.5885	0.2961	0.2961	10.3740	10.4854	0.1113
C300-M	9.9603	7.7944	9.1299	0.0121	0.0121	9.2109	9.0946	-0.1163

Conclusiones

- Se logró la síntesis de un compuesto de coordinación anteriormente reportado por el mismo equipo de trabajo, etiquetado como compuesto **1** por medio de síntesis directa, corroborando la presencia de iones disprosio utilizando técnicas espectroscópicas de UV-Vis, RMN y RPE.
- Se propone la existencia de 2 especies de disprosio, Dy^{2+} y Dy^{3+} , en el compuesto **1** de acuerdo con los espectros obtenidos de RPE y UV-Vis.
- Se obtuvo el espectro de RMN 1H para la mezcla PAMAM G3-compuesto **1**, y fue asignado con el apoyo de dinámicas moleculares, confirmando por la forma de línea y el cambio en los desplazamientos químicos con respecto a los obtenidos individualmente una interacción de momentos magnéticos entre los metilenos “B” del dendrímero y el ión metálico de Dy.
- Utilizando simulaciones de dinámica molecular se sugiere una posible interacción del tipo electrostática entre PAMAM G3 y el compuesto **1**. De los 3 modelos reportados en este trabajo se propone que el modelo **16N** es el que mejor representa al espectro de RMN de protón para la mezcla PAMAM G3-compuesto **1**.

Referencias

- [1] Real Academia Española, división de Dicionarios, <https://dle.rae.es/sonda?M=form#otras>, (consultado junio 12, **2020**).
- [2] NIBIB, división Science Education, <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/magnetic-resonance-imaging-mri> (consultado junio 15, **2020**).
- [3] Petrosyants, S. P., “Coordination Compounds of Rare-Earth Metal Thiocyanates Russian”, *J. of Coord. Chem.* **2015**, Vol. 41, No. 11, pp. 715–729.
- [4] Martínez-Gómez, N. C., *et al.*, “Lanthanide Chemistry: From Coordination in Chemical Complexes Shaping Our Technology to Coordination in Enzymes Shaping Bacterial Metabolism”, *Inorg. Chem.* **2016**, 55, 20, 10083–10089.
- [5] Dong-Ping Li, *et al.*, “Single-ion magnets based on mononuclear lanthanide complexes with chiral Schiff base ligands [Ln(FTA)₃L] (Ln = Sm, Eu, Gd, Tb and Dy)”, *Chem. Commun* **2010**, 46, 2929–2931.
- [6] Esfand R. y Tomalia D.A. “Poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications.”, *Drug Discovery Today*, **2001**, 6, 427-436.
- [7] Ramos, M. C., *et al.*, “Molecular Dynamics Simulations of PAMAM and PPI Dendrimers Using the GROMOS-Compatible 2016H66 Force Field” *J. Chem. Inf. Model.*, **2019**, 59, 1444–1457.
- [8] Boas Ulrik y Heegaard P. M. H., “Dendrimers in drug research”, *Critical Review*, **2004**, 33, 43–63.
- [9] Jain K. *et al.*, “Dendrimer toxicity: Let’s meet the challenge” *International Journal of Pharmaceutics*, **2010**, 394, 122–142.
- [10] Krause W. *et al.* “Dendrimers in Diagnostics”, *Topics in Current Chemistry*, **2000**, 210, 265-281.
- [11] Tomalia D. A. *et al.*, “A new class of Polymers: Starburst-Dendritic Macromolecules”, *Polymer Journal*, **1985**, 17, 117-132.
- [12] Newkome G. R., *et al.*, “Micelles. Part 1. Cascade molecules: a new approach to micelles.”, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 11, 2003–2004.
- [13] Choudhary S., *et al.*, “Impact of Dendrimers on Solubility of Hydrophobic Drug Molecules”, *Front. Pharmacol.*, **2017**, 8, 261.

- [14] Milhem O.M. *et al.*, “Polyamidoamine Starburst dendrimers as solubility enhancers” *International Journal of Pharmaceutics*, **2000**, *197*, 239–241.
- [15] Choksi A. *et al.*, “Comparative anti-inflammatory activity of poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimer–dexamethasone conjugates with dexamethasone-liposomes” *International Journal of Pharmaceutics*, **2013**, *449*, 28– 36.
- [16] Bottrill, M., Kwok L., y Long N. J., “Lanthanides in magnetic resonance imaging” *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, *35*, 557–571.
- [17] Künemeyer J. *et al.*, “Analysis of the Contrast Agent Magnevist and Its Transmetalation Products in Blood Plasma by Capillary Electrophoresis/Electrospray Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry”, *Anal. Chem.*, **2009**, *81*, 3600–3607.
- [18] Grobner T., “Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis?”, *Nephrol Dial Transplant*, **2006**, *21*, 1104–1108.
- [19] Senanayake *et al.*, “A New Paramagnetically Shifted Imaging Probe for MRI”, *Magn Reson Med.*, **2017**, *77*(3), 1307-1317.
- [20] Carmona Pérez, D., “Síntesis y caracterización espectroscópica de compuestos de coordinación con disprosio y dicloruro de 2,6-piridindicarbonilo”, Tesis de licenciatura, BUAP, Puebla, Pue. **2019**.
- [21] Shriver y Atkins, “*Inorganic Chemistry*”, **2010**, 5ta edición, Gran Bretaña.
- [22] Huheey, J. E., “*Química Inorgánica. Principios de estructura y reactividad*”, **1999**, 4a ed, New York, Harper / Row.
- [23] Pavia, D. L. *et al.*, “Introduction to Spectroscopy”, fifth edition, **2013**, Cengage Learning.
- [24] Drago, R., “*Physical Methods for Chemists*”, Surfside, **1992**.
- [25] Yurkanis Bruice, P., “*Química orgánica*” Quinta edición, Pearson Education, México, **2008**.
- [26] Rico M., “Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de alta resolución: una herramienta fundamental en Química y Biología Estructural”, *An. Quím.*, **2011**, *107*(1), 46–57.
- [27] González, M.A., “Force fields and molecular dynamics simulations”, *Collection SNF*, **2011**, *12*, 169-200.
- [28] Cramer C. J., “*Essentials of Computational Chemistry Theories and Models*”, Second Edition, Wiley-VCH, **2004**, England.
- [29] Halgren, T. A., “Merck Molecular Force Field. I. Basis, Form, Scope, Parameterization, and Performance of MMFF94”, *Journal of Computational Chemistry*, **1995**, *17*, 490-519.

- [30] Imberty, A. y Pérez, S., “Structure, Conformation, and Dynamics of Bioactive Oligosaccharides: Theoretical Approaches and Experimental Validations”, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 4567-4588.
- [31] Halgren, T. A., “Merck Molecular Force Field. V. Extension of MMFF94 Using Experimental Data, Additional Computational Data, and Empirical Rules”, *Journal of Computational Chemistry*, **1996**, *17*, 616-64.
- [32] Hocquet, A. Y Langgård, M., “An Evaluation of the MM+ Force Field”, *J. Mol. Model.* **1998**, *4*, 94 – 112.
- [33] Hospital, A. *et al.*, “Molecular dynamics simulations: advances and applications”, *Advances and Applications in Bioinformatics and Chemistry*, **2015**, *8*, 37–47.
- [34] Hansoon, T. *et al.*, “Molecular dynamics simulations”, *Current Opinion in Structural Biology*, **2002**, *12*, 190–196.
- [35] Binder, K. *et al.*, “Molecular dynamics simulations”, *J. Phys.: Condens. Matter*, **2004**, *16*, S429–S453.
- [36] McCammon J. A., *et al.*, “Dynamics of folded proteins”, *Nature*, **1977**, *267*, 585-590.
- [37] Wolski P. y Panczyk T., “Conformational Properties of PAMAM Dendrimers Adsorbed on the Gold Surface Studied by Molecular Dynamics Simulation” *J. Phys. Chem. C*, **2019**, *123*, 22603–22613.
- [38] Song X. y. *et al.*, “PAMAM dendrimer in a phosphate solution: An atomistic simulation study”, *Polymer*, **2020**, *206*, 122881.
- [39] Dorenbos P., “f→d transition energies of divalent lanthanides in inorganic compounds”, *J. Phys.: Condens. Matter*, **2003**, *15*, 575–594.
- [40] Karbowskiak M., *et al.* “The High Resolution 4f-5d Absorption Spectrum of Divalent Dysprosium (Dy²⁺) in Strontium Chloride Host SrCl₂- Fine Structure and Zero-phonon Transitions Revealed”, *J. Phys. Chem. A.*, **2018**, *122*, 4, 923–928.
- [41] Weber M. J. *et al.*, “Optical Transition Probabilities for Trivalent Holmium in LaF₃ and YAIO₃”, *J. Phys. Chem.*, **1972**, *57*, 562-567.
- [42] Yaoyao M., *et al.* “Er³⁺/Ho³⁺-Codoped Fluorotellurite Glasses for 2.7μm Fiber Laser Materials”, *Fibers*, **2013**, *1*, 10-20.
- [43] Reisfeld R., “Optical Properties of Lanthanides in Condensed Phase, Theory and Applications”, *AIMS Materials Science*, **2015**, *2*, 37-60.
- [44] Stephen S. M., “Empirical Intensity Parameters for the 4f - 4f Absorption Spectra of Nine-Coordinate Neodymium(III) and Holmium(III) Complexes in Aqueous Solution”, *Inorg. Chem.*, **1984**, *23*, 4607-461.
- [45] Lakshmi P. R., *et al.* “Optical Properties of Dysprosium (Dy³⁺) doped Fluoroborate Glasses”, *IJISSET*, **2017**, *4*.
- [46] Himamaheswara. V. *et al.*, “Spectroscopic studies of Dy³⁺ ion doped tellurite glasses for solid state lasers and white LEDs”, **2018**, *188*, 516–524.
- [47] Luewarasirikul N. *et al.*, “White light emission of dysprosium doped lanthanum calcium phosphate oxide and oxyfluoride glasses”, *Optical Materials*, **2017**, *66*, 559-566.

- [48] Varga L. P. *et al.*, “Free Ion $4f^n$ Levels of the Tetravalent Lanthanides. Fluorescence and Absorption Spectra of Cesium Dysprosium (IV) Heptafluoride”, *J. Phys. Chem. A.*, **1968**, *48* (1), 139-145.
- [49] Kofod, N., *et al.*, “Electronic Energy Levels of Dysprosium(III) Ions in Solution – Assigning the Emitting State, the Intraconfigurational $4f-4f$ Transitions in the vis-NIR, and Photophysical Characterization of Dy(III) in Water, Methanol and Dimethylsulfoxide”, *J. Phys. Chem.*, **2019**.
- [50] Kurachi A. *et al.*, “Electrochemical behavior and electrodeposition of dysprosium in ionic liquids based on phosphonium cations”, *J Appl Electrochem*, **2012**, *42*, 961–968.
- [51] Rodríguez-Fonseca R. A. *et al.*, “*In silico* and *in vivo* studies of gp120-HIV derived peptides in complex with G4-PAMAM dendrimers”, *RSC Adv.*, **2020**, *10*, 20414.
- [52] Oddone N. *et al.*, “Cell uptake mechanisms of PAMAM G4-FITC dendrimer in human myometrial cells”, *J Nanopart Res*, **2013**, *15*:1776.
- [53] Gomez M. *et al.*” NMR Characterization of Fourth-Generation PAMAM Dendrimers in the Presence and Absence of Palladium Dendrimer-Encapsulated Nanoparticles”, *J. AM. CHEM. SOC.*, **2009**, *131*, 341–350.
- [54] Oosthoek-de Vries A. J. *et al.*, “Inline Reaction Monitoring of Amine Catalyzed Acetylation of Benzyl Alcohol Using a Microfluidic Stripline Nuclear Magnetic Resonance Setup” *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 5369–5380.
- [55] Pastor-Ramírez, C., *et al.*, “Tetramer Compound of Manganese Ions with Mixed Valence [$Mn^{II} Mn^{III} Mn^{IV}$] and Its Spatial, Electronic, Magnetic, and Theoretical Studies” *Crystals* **2018**, *8*, 447.
- [56] Cano, J. *et al.*, “Spin Density Distribution in Transition Metal Complexes: Some Thoughts and Hints”, *Comments on Inorganic Chemistry*, **1998**, *20*:1, 27-56.
- [57] Giner, E. y Angeli C., “Metal-ligand delocalization and spin density in the $CuCl_2$ and $[CuCl_4]^{2-}$ molecules: Some insights from wave function theory”, *J. Chem. Phys.*, **2015**, *143*, 124305.
- [58] Günther H., “*NMR Spectroscopy Basic Principles, Concepts, and Applications in Chemistry*”, Third edition, Wiley-VCH, **2013**, Weinheim, Germany.
- [59] Laeter *et al.* “Atomic weights of the elements: Review 2000”, *Pure Appl. Chem.*, **2003**, *75*, 6, 683–800.
- [60] Mabbs, F. E., “Some Aspects of the Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy of d -Transition Metal Compounds”, *Chem. Soc. Rev.*, **1993**, *22*, 313-324.
- [61] Jeschke, G., “*Physical Chemistry IV Part 2: Electron Paramagnetic Resonance*”, primera impresión octubre **2016**, Zurich, Suiza.
- [62] Suta, M. y Wickleder C., “Synthesis, spectroscopic properties and applications of divalent lanthanides apart from Eu^{2+} ”, *Journal of Luminescence*, **2019**, *210*, 210–238.
- [63] Moreno P. E., “Direct measurement of dysprosium(III)...dysprosium(III) interactions in a single-molecule magnet”, *Nature Communications*, **2014**, *5*, 5243.
- [64] Chemcraft: software gráfico para la visualización de cálculos de química cuántica, <https://www.chemcraftprog.com>, (consultado junio 31, **2021**).

[65] Müntener, T., *et al.*, “New Lanthanide Chelating Tags for PCS NMR Spectroscopy with Reduction Stable, Rigid Linkers for Fast and Irreversible Conjugation to Proteins” *Bioconjugate Chem.*, **2018**, 29, 3344–3351.