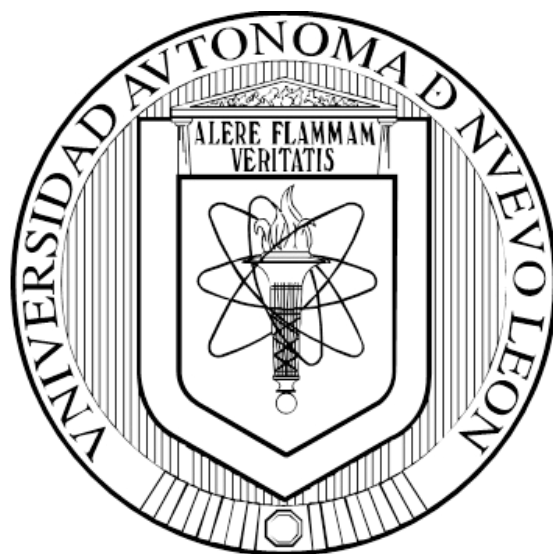


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



TESIS

**“DISEÑO Y SÍNTESIS DE BORINATOS CON POTENCIAL APLICACIÓN PARA
LA OBTENCIÓN DE IMÁGENES POR FLUORESCENCIA”**

POR

MARÍA MAGALY CORONA LÓPEZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN QUÍMICA DE
LOS MATERIALES**

AGOSTO, 2017

Diseño y síntesis de borinatos con potencial aplicación para la obtención de imágenes por fluorescencia.

Aprobación de la tesis:

DRA. BLANCA M. MUÑOZ FLORES
Presidenta

DR. LUIS C. TORRES GONZALEZ
Secretario

DR. BORIS ILDUSOVICH KHARISSOV
Vocal

DRA. MA. ARACELI HERNÁNDEZ RAMÍREZ
Sub-directora de posgrado

Diseño y síntesis de borinatos con potencial aplicación para la obtención de imágenes por fluorescencia.

Revisión de la tesis:

DRA. BLANCA M. MUÑOZ FLORES
Asesor

DR. RODRIGO A. CHAN NAVARRO
Co-asesor

DR. LUIS C. TORRES GONZALEZ
Comité de tesis

DR. BORIS ILDUSOVICH KHARISSOV
Comité de tesis

DRA. NORA A. GARCÍA GÓMEZ
Comité de tesis

RESUMEN

LQI. María Magaly Corona López

Fecha de graduación: Agosto 2017

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Ciencias Químicas

Título del estudio: Diseño y síntesis de borinatos con potencial aplicación para la obtención de imágenes por fluorescencia.

Número de páginas: 144

**Candidato para el grado de
Maestro en Ciencias con
Orientación en Química de los Materiales.**

Área de estudio: Química de los Materiales

Propósito y Método de estudio:

En el presente proyecto se propone la síntesis de siete nuevos borinatos derivados de bases de Schiff bidentadas, mediante métodos de condensación eficientes así como la determinación de sus propiedades ópticas. Estos borinatos se han diseñado cuidando la modulación de la estructura electrónica del sistema π -conjugado modificando diversos sustituyentes con el fin de favorecer los efectos electrónicos. Así mismo, con estas modificaciones estructurales se busca una baja o nula citotoxicidad, ya que en el caso de los aminoácidos, estos son moléculas biológicas, por lo tanto no representarán una amenaza al ser absorbido en la célula. Finalmente se espera que los borinatos derivados de bases de Schiff presenten un uso potencial para la obtención de imágenes *in vitro* por fluorescencia.

Conclusiones y contribuciones:

En este proyecto de investigación se reportaron la síntesis de siete nuevos borinatos derivados de bases de Schiff así como sus correspondientes ligandos bidentados mediante una reacción de condensación, estos compuestos fueron caracterizados mediante diversas técnicas espectroscópicas y espectrométricas así como por difracción de rayos X. Los ensayos de citotoxicidad demostraron que los borinatos presentan bajo citotoxicidad. El estudio de imágenes por fluorescencia reveló que los complejos **2a-7a** mostraron tinción fluorescente en las células B16F10, logrando teñir el citoplasma en la célula en una tinción en la región del azul, además las imágenes siguieron que los borinatos **5a-7a** son capaces de teñir los nucléolos lo que pone en manifiesto la importancia de incluir como sustituyente un aminoácido.

FIRMA DEL ASESOR

Dra. Blanca M. Muñoz Flores

Esta tesis se realizó en el Laboratorio de Materiales III, en el área de posgrado de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León, bajo la dirección de la Dra. Blanca M. Muñoz Flores.

Este proyecto fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT; número de becario 591964 y fue complementado con una estancia corta con la colaboración de la Dra. María Rosario Núñez Aguilera.

ESTANCIA REALIZADA

Se realizó una estancia de Investigación del 1 de agosto del 2016 al 31 de enero del 2017 bajo la dirección de la Dra. María Rosario Núñez Aguilera en la Universidad Autónoma de Barcelona en el Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (ICMAB- CSIC) en el laboratorio de materiales Inorgánicos y Catálisis.



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradezco al creador de todas las cosas, el que me ha dado la fortaleza para continuar cuando a punto de caer he estado; por ello con toda la humanidad que de mi corazón puede emanar, agradezco a **Dios** por este nuevo logro que se suma en mi vida.

Quiero agradecer el trabajo de esta tesis de maestría a los doctores, **Blanca M. Muñoz Flores** y **Rodrigo Chan Navarro** sin los cuales no hubiera sido posible culminarla. Durante estos dos años ha sido un placer trabajar con ustedes por su constancia y apoyo, tanto científico como personal. Ha sido una experiencia enormemente gratificante compartir todo este tiempo de trabajo, ideas y proyectos.

Me gustaría agradecer al **Dr. Víctor Manuel Jiménez Pérez** por aceptarme en el grupo de investigación, por todos sus consejos sobre la química del boro y por el interés e implicación que ha mostrado en el trabajo que he realizado.

También agradezco a mi comité tutorial, a los doctores **Nora A. García Gómez**, **Luis C. Torres González** y **Dr. Boris Iidusovich Kharisov** por sus correcciones, sugerencias e interés en la revisión de este trabajo de investigación.

Al **Dr. Arturo Chávez Reyes** por su amabilidad, ayuda, colaboración y aporte científico para el desarrollo de este proyecto.

De una manera exclusiva quiero agradecer a los doctores, **María Rosario Núñez Aguilera**, **Francesc Teixidor** y **Clara viñas**, que me acogieron en Barcelona durante mi estancia en el Instituto de Ciencia de Materiales de Barcelona-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (ICMAB- CSIC), donde aprendí muchísimo sobre la química del boro, mostrándome una gran amabilidad y ayuda

A mis compañeros de laboratorio con quienes pase buenos momentos pero sobre todo por los consejos y ayuda que me brindaron en el laboratorio en especial agradezco a **Marisol Ibarra Rodríguez**, a los nuevos compañeros que han ido llegando durante estos años y también a los que estuvieron a mi llegada a todos ustedes gracias.

De una manera muy especial quiero agradecer a mis amigos con los que ha sido un placer compartir este trabajo, además de comidas, salidas al cine, fiestas y otros momentos de alegría y de tristezas. Primero me gustaría agradecer a mi gran amiga **Erika Hernández García** con la que compartí fracasos y logros durante el desarrollo experimental del proyecto pero como siempre animándonos para no darnos por vencidas recordándonos una y otra vez que la maestría no iba a terminar con nosotras que nosotras terminaríamos con la maestría, gracias amiga por tu gran apoyo. También agradezco a mi amigo **Mabiel Román Vázquez** por todo tu inmenso apoyo que me brindaste cuando estaba de estancia, gracias por tus consejos y tu apoyo moral cuando más lo necesitaba, además de ser mi compañero de almuerzo y charlas durante este tiempo, de igual manera quiero agradecer a **Tommaso Stefani Rossi** contigo he convivido poco tiempo sin embargo te has ganado plenamente mi confianza y mi amistad, te agradezco por las dudas que me ayudaste a resolver con respecto a la parte biológica de mi proyecto.

También agradezco a mis amigas del laboratorio de Química de productos naturales (QPN) a **Karen Chávez** y **Adriana Romo** por las largas pláticas de síntesis y los consejos que me brindaron para mi proyecto, gracias por todo chicas.

De una manera especial agradezco a mi familia, mi papá **José Pablo Corona Juárez**, mi mamá **María Luisa López Mondragón** que han sabido formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores, lo cual me ha ayudado a salir adelante en los momentos más difíciles, gracias por su apoyo incondicional cuando decidí venirme a Monterrey a hacer la tesis y que siempre ha sido así durante este tiempo, a mis hermanos (as) **Biól. Darlene Corona, L. I. Ramiro Corona, I. C. Efrén Corona, L.A.E Teresa Corona, Biól. Francisco Corona** y **I.Q Jeraldine Corona**, que siempre han estado junto a mí, brindándome su apoyo y comprensión, gracias por haberme puesto el ejemplo y también agradezco a mis sobrinos (as) **Eduardo, Diriel, Pamela, Tamara, Andrea, Ximena, Damián, Belén, Maite** y **Camila** así que... visto lo visto alguien más tiene que salir científico!

Por último agradezco a **CONACYT** por la beca otorgada para la realización de este proyecto.

CONTENIDO

	Pág.
Página del título.....	0
Hoja de aprobación de tesis.....	0
Revisión de la tesis.....	0
Resumen.....	0
Desarrollo del proyecto.....	I
Estancia realizada.....	II
Agradecimientos.....	III
Lista de figuras.....	VII
Lista de esquemas.....	X
Lista de tablas.....	XII
Abreviaturas.....	XIII
Índice de compuestos.....	XV
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	8
2.1 Generalidades del boro.....	9
2.2 Compuestos luminiscentes de boro.....	10
2.3 Bioimágenes.....	12
2.4 Compuestos luminiscentes de boro aplicados para la obtención de imágenes.....	13
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	21
3.1 Hipótesis.....	22
3.2 Objetivo general.....	22
3.3 Objetivos particulares.....	24
4. METODOLOGÍA GENERAL.....	25
4.1 Metodología experimental.....	26
4.1.1 Síntesis de los ligandos 1-7	26
4.1.2 Síntesis de los borinatos 1a-7a	29

4.2 Disposición de residuos.....	31
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	32
5.1 Síntesis.....	33
5.2 Caracterización espectroscópica de los ligandos 1-7	35
5.3 Caracterización espectroscópica de los borinatos 1a-7a	42
5.4 Análisis de difracción de Rayos-X en monocristal.....	53
5.5 Propiedades fotofísicas de los ligandos (1-7) y sus respectivos borinatos (1a-7a).....	58
5.6 Estudio de fotoestabilidad.....	64
5.7 Ensayo de viabilidad celular.....	67
5.8 Generación de bioimágenes por microscopia confocal.....	69
6. CONCLUSIONES.....	74
7. SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	77
7.1 Equipos y materiales.....	78
7.2 Cristalografía de rayos X.....	79
7.3 Absorbancia, emisión y rendimiento cuántico de luminiscencia.....	80
7.4 Estudio de fotoestabilidad.....	80
7.5 Ensayo de viabilidad celular.....	81
7.6 Generación de bioimágenes.....	81
7.7 Síntesis de los ligandos 1-7 y de los borinatos 1a-7a	82
8. REFERENCIAS.....	96
9. ANEXOS.....	111
10. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	143

LISTA DE FIGURAS

Figura		Pág.
1	Nuevas aplicaciones de los compuestos de boro.....	4
2	Diseño estructural de los compuestos orgánicos de boro tetracoordinados.....	10
3	Posibles aplicaciones de los compuestos de organoboro.....	11
4	Compuesto Carborano IV	13
5	Compuestos Carborano V y VI	14
6	Compuesto BODIPY VII	15
7	Compuesto BODIPY VIII	15
8	Compuesto BODIPY IX	16
9	Compuesto BODIPY X	17
10	Compuesto XI	17
11	Compuestos XI y XIII	18
12	Compuestos de boro mononuclear y binuclear XI y XIII respectivamente	19
13	Espectro de RMN ¹ H y ampliación de la parte aromática (400 MHz) del ligando 1 en CDCl ₃	36
14	Espectro de correlación homonuclear ¹ H- ¹ H del ligando 1 en CDCl ₃ a 400MHz.....	37
15	Espectro de RMN ¹ H del ligando 5 en (CD ₃) ₂ SO) a 400 MHz.....	38
16	Espectro de RMN ¹³ C del ligando 1 en CDCl ₃ a 400 MHz.....	40
17	Espectro de HSQC del ligando 1 en CDCl ₃ a 400 MHz.....	40
18	Espectroscopia de masas de alta resolución del ligando 4	41
19	Espectroscopia de masas de alta resolución del ligando 7	42
20	Espectro de RMN ¹¹ B del borinato 4a en (CD ₃) ₂ CO a 400 MHz.....	44
21	Espectro de RMN ¹ H del borinato 1a en CDCl ₃ a 400 MHz.....	46

22	Espectro de RMN ^1H del borinato 7a en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 400 MHz.....	47
23	Espectro de RMN ^{13}C del borinato 1a en CDCl_3 a 300 MHz.....	48
24	Espectroscopia de IR para el borinato 4a	49
25	Estructura molecular del ligando 2	54
26	Estructura molecular del borinato 1a	55
27	Estructura molecular del borinato 5a	55
28	Interacciones intermoleculares del borinato 1a	57
29	Interacciones intermoleculares del borinato 5a	57
30	Espectro de absorción a) compuestos 1-3 y 1a-3a en THF y b) compuestos 4 y 4a en CH_3CN	60
31	a) Izquierda: Espectro de emisión de los compuestos 1-3 y 1a-3a en THF. Derecha: Foto de los borinatos 1a-3a es solución irradiada a una lámpara UV, b) Izquierda: Espectro de emisión de los compuestos 4 y 4a en CH_3CN . Derecha: Foto de los borinatos 4a es solución irradiada a una lámpara UV.....	61
32	Espectro de absorción compuestos 5-7 y 5a-7a en MeOH.....	63
33	Izquierda: Espectro de emisión de los compuestos 5-7 y 5a-7a en MeOH. Derecha: Foto de los borinatos 5a-7a es solución irradiada a una lámpara UV.....	64
34	Estudio de fotoestabilidad de los borinatos 1a-7a irradiados a 365 nm (1mg/50ml) en CHCl_3 para 1a-3a , CH_3CN para 4a y MeOH para 5a-7a , a la longitud máxima de absorción con el tiempo de irradiación.....	65
35	Estudio de fotoestabilidad de los borinatos 4a-7a irradiados a 321 nm (1mg/50ml) en CHCl_3 para 1a-3a , CH_3CN para 4a y MeOH para 5a-7a , a la longitud máxima de absorción con el tiempo de irradiación.....	66

36	Descomposición de los borinatos 1a-7a bajo una lámpara UV a 365 nm.....	66
37	Descomposición de los borinatos 4a-7a bajo una lámpara UV a 321 nm.....	67
38	Efecto de citotoxicidad de los borinatos 1a-7a . Las células de melanoma B16F10 se trataron con 10 mg mL ⁻¹ (barras azules suaves), 5 mg mL ⁻¹ (púrpura), 2,5 mg mL ⁻¹ (barras verdes), 1 mg mL ⁻¹ (barras rojas) y 0,1 mg mL ⁻¹ (barras azules fuertes) durante 24 horas.....	68
39	Bioimágenes de los borinatos con células B16F10, se trataron con 10 µg mL ⁻¹ de 1a (D, E, F), 2a (G, H, I), 3a (J, K, L), 4a (M, N, Ñ), 5a (O, P, Q), 6a (R, S, T) y 7a (U, V, W) durante 2 horas a diferente excitación y emisión. Se incluye en la primera columna imágenes de células control tratadas con (CD ₃) ₂ SO) (A, B y C). La columna izquierda es una luz brillante, la columna central es la fluorescencia medida a 420-550 nm y la columna derecha a 500-600 nm.....	72
40	Enfoque cercano de las bioimágenes obtenidas en el microscopio confocal. Las células B16F10 fueron tratadas con 10 µg/mL de 2a (a), 3a (b), 4a (c), 5a (d), 6a (e) y 7a (f).....	73

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema		Pág.
1	Estructura electrónica de los compuestos de boro.....	9
2	Imagen de microscopia por fluorescencia para IV HepG2 a 20mM.....	13
3	Imagen de microscopia por fluorescencia de células HepG2 a 20 μ M. V (Izquierda) y VI (Derecha).....	14
4	Imagen de microscopia por fluorescencia de células SKBR-3 a 5 μ g/mL.....	15
5	Imagen de microscopia por fluorescencia de células HeLa a una concentración de 20 μ M.....	15
6	Imagen de microscopia por fluorescencia de células K562.....	16
7	Imagen de microscopia por fluorescencia de células HeLa a una concentración de 1 μ M.....	17
8	Imagen de microscopia por fluorescencia de células cáncer de mama humano MCF7.....	17
9	Imágenes confocales de microscopía de fluorescencia de células HeLa. A una concentración de 2,5 μ g/mL.....	18
10	Imágenes confocales de microscopía de fluorescencia de células melanoma B16F10. A una concentración de 10 μ g/mL.....	19
11	Ruta de síntesis de los ligandos 1-4	26
12	Ruta de síntesis de los ligandos derivados de aminoácidos 5-7	27
13	Mecanismo de reacción propuesto para los ligandos 1-7	28
14	Ruta de síntesis de los borinatos 1a-4a	29
15	Ruta de síntesis de los borinatos derivados de aminoácidos 5a-7a	30

16	Mecanismo de reacción propuesto para la formación de los borinatos 1a-7a	30
17	Ruta de síntesis de los ligandos (1-7).....	33
18	Ruta de síntesis de los borinatos (1a-7a).....	34
19	Propuesta de fragmentación para los borinatos 1a-3a	50
20	Propuesta de fragmentación para los borinatos 4a	51
21	Propuesta de fragmentación para los borinatos derivados de aminoácidos 5a-7a	52

LISTA DE TABLAS

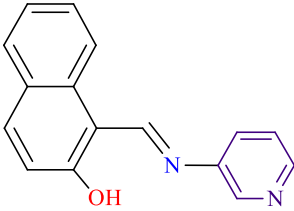
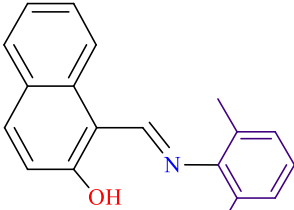
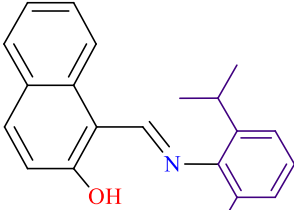
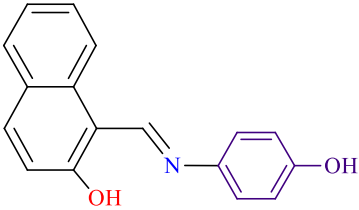
Tabla		Pág.
1	Disposición de los residuos generados.....	31
2	Principales datos espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C (ppm) e IR (cm^{-1}) de los ligandos 1-4	35
3	Principales datos espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C (ppm) y espectroscopia de masas de alta resolución (MSHR-TOF) de los ligandos derivados de aminoácidos 5-7	39
4	Principales datos espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{11}B (ppm), IR (cm^{-1}) y espectroscopia de masas de alta resolución (HRMS-TOF) de los borinatos 1a-4a	45
5	Principales datos espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{11}B (ppm) y espectroscopia de masas de alta resolución (HMRS-TOF) de los borinatos derivados de aminoácidos 5a-7a	45
6	Principales desplazamientos de frecuencia de RMN de ^1H , ^{13}C (ppm) de los ligandos 1-7 y sus correspondientes borinatos 1a-7a	46
7	Distancias de enlace seleccionadas (Å) y ángulos ($^\circ$) para el ligando 2 y los borinatos 1a y 5a	55
8	Datos cristalinos del ligando 2 y de los borinatos 1a y 5a	56
9	Propiedades fotofísicas de los ligandos 1-4 y de los borinatos 1a-4a en THF o CH_3CN	60
10	Propiedades fotofísicas de los ligandos 5-7 y de los borinatos 5a-7a en MeOH.....	63

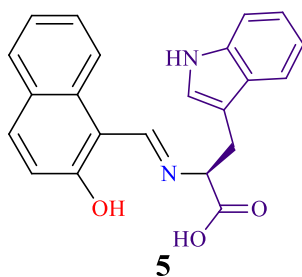
ABREVIATURAS

Φ	Rendimiento cuántico.	C- <i>m</i>	Carbono meta
IR	Infrarrojo.	C- <i>p</i>	Carbono para
UV/Vis	Ultravioleta/Visible.	H- <i>o</i>	Hidrógeno orto
nm	Nanómetros.	H- <i>m</i>	Hidrógeno meta
RMN	Resonancia magnética nuclear.	H- <i>p</i>	Hidrógeno para
^1H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno.	δ	Desplazamiento químico
^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono.	ppm	Partes por millón
^{11}B	Resonancia magnética nuclear de boro.	MHz	Mega herz
COSY	Correlación homonuclear ($^1\text{H}/^1\text{H}$).	<i>J</i>	Constante de acoplamiento
HSQC	Correlación heteronuclear cuántica simple.	λ	Longitud de onda
CDCl_3	Cloroformo deuterado	p.f.	Punto de fusión
$(\text{CD}_3)_2\text{CO}$	Acetona deuterada	g	Gramos
$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$	Dimetil sulfóxido deuterado.	mM	Milimolar
Eg	Band gap óptico	mL	Mililitro
$^\circ\text{C}$	Grados centígrados	μM	Micromolar
<i>s</i>	Señal simple	$\mu\text{g/mL}$	Microgramo por mililitro
<i>d</i>	Señal doble	$\Delta\nu$	Desplazamiento stock
<i>dd</i>	Señal doble de dobles	HOMO	Orbital molecular ocupado de más energía
<i>t</i>	Señal triple	LUMO	Orbital molecular no desocupado de más baja energía

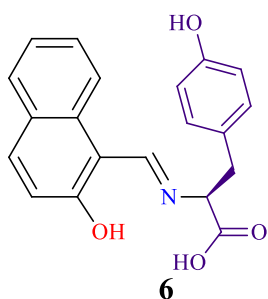
<i>m</i>	Señal múltiple	PBS	Solución buffer de fosfatos
<i>C-i</i>	Carbono ipso	-C=N-	Grupo azometino
<i>C-o</i>	Carbono orto	h	Horas
CH ₃ CN	Acetonitrilo	HepG2	Línea celular de cáncer de hígado humano.
SKBR-3	Línea celular de carcinoma de mama	HeLa	Línea celular de cáncer cérvico-uterino
K562	Línea celular de eritroleucemia.	MCF7	Línea celular de cáncer de mama.
B16F19	Línea celular de cáncer de ratón.	HRMS-TOF	Espectrometría de masas de alta resolución-tiempo de vuelo.
$\lambda_{\text{abs.}}$	Longitud de onda máxima de absorción.	$\lambda_{\text{emi.}}$	Longitud de onda máxima de emisión.

ÍNDICE DE COMPUESTOS

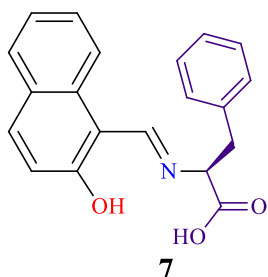
Compuesto	Nombre
 1	(<i>E</i>)-1-((piridina-3-ilimino)metil) naftalen-2-ol.
 2	(<i>E</i>)-1-(((2,6-dimetilfenil)imino)metil) naftalen-2-ol.
 3	(<i>E</i>)-1-(((2,6-diisopropilfenil)imino)metil) naftalen-2-ol.
 4	(<i>E</i>)-1-(((4-hidroxifenil)imino)metil) naftalen-2-ol.



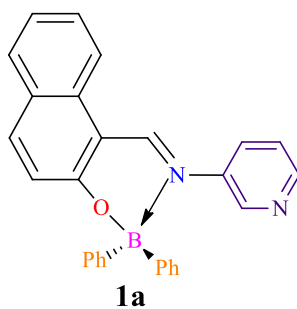
(*S,E*)-2-(((2-hidroxi-naftalen-1-il)metileno)amino)-3-(1*H*-indol-3-il)ácido propanoico.



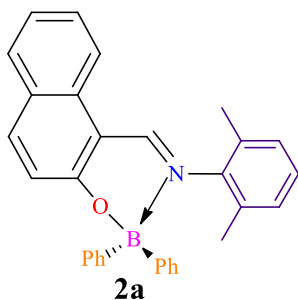
(*S,E*)-2-(((2-hidroxi-naftalen-1-il)metileno)amino)-3-(4-hidroxifenil)ácido propanoico.



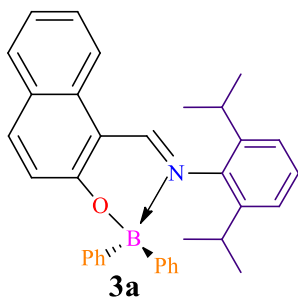
(*S,E*)-2-(((2-hidroxi-naftalen-1-il)metileno)amino)-3-ácido fenilpropanoico.



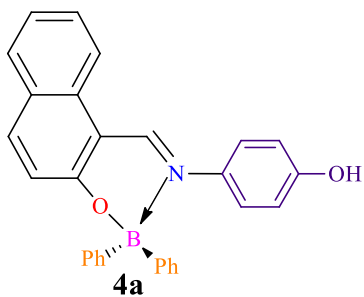
(*E*)-*N*-((2-(difenilboril)oxi)naftalen-1-il)metilen)piridin-
amina.



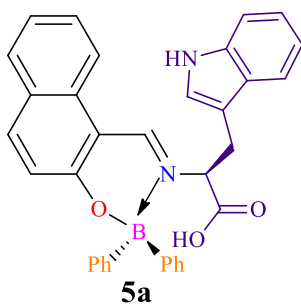
(*E*)-N-((2-(difenilboril)oxi)naftalen-1-il)metileno)-2,6-dimetilanilina.



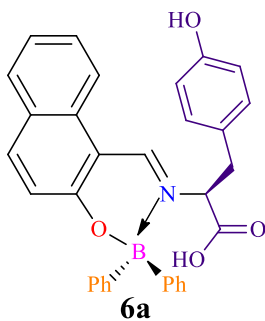
(*E*)-N-((2-(difenilboril)oxi)naftalen-1-il)metileno)-2,6-diisopropilanilina.



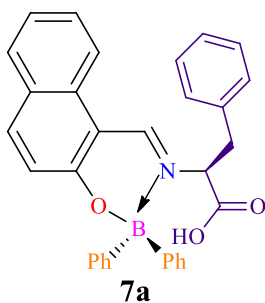
(*E*)-4-(((2-((difenilboril)oxi)naftalen-1-il)metileno)amino)fenol.



(*S,E*)-2-(((2-((difenilboril)oxi)naftalen-1-il)metileno)amino)-3-(1*H*-indol-3-il)ácido propanoico



(*S,E*)-2-(((2-((difenilboril)oxi)naftalen-1-il)metileno)amino)-3-(4-hidroxifenil) ácido propanoico.



(*S,E*)-2-(((2-((difenilboril)oxi)naftalen-1-il)metileno)amino)-3- ácido fenilpropanoico.

**CAPÍTULO
INTRODUCCIÓN**

Capítulo 1: Introducción

La obtención de imágenes por fluorescencia es una técnica poderosa de alta resolución y no invasiva, utilizada para el diagnóstico e investigación biomédica. Esta técnica ofrece un enfoque único para la visualización de los detalles morfológicos en células y tejido biológicos con una resolución a nivel subcelular que no puede ser resuelta por otras alternativas e imagen tales como: la radiografía, el ultrasonido, la resonancia magnética nuclear de imagen y la topografía computarizada de rayos-X¹. Para el éxito en la adquisición de imágenes es indispensable el uso de un agente de contraste que permita identificar y generar imágenes de áreas específicas no fluorescentes dentro de la célula. En la actualidad, el diseño y la síntesis de nuevos materiales fluorescentes ha propiciado la interacción de la física, la química y la biología, lo cual ha dado lugar a estudios multidisciplinario enfocados al uso de estas moléculas como agentes de contrastes para la obtención de imágenes que permitan el diagnóstico oportuno de enfermedades².

En la literatura se encuentra reportada una amplia variedad de moléculas orgánicas con utilidad probada en la obtención de imágenes por fluorescencia. Sin embargo, también es conocido que estas moléculas presentan problemas asociados con la autofluorescencia, el fotoblanqueamiento, pequeños valores de desplazamiento Stock y la hidrofiliidad, lo cual les confiere incompatibilidad en medios acuosos³. Una estrategia para disminuir este último inconveniente es la inclusión de grupos hidrofílicos⁴. En comparación con las moléculas orgánicas, los complejos organometálicos muestran tiempos de vida relativamente largos, valores grandes de desplazamientos Stock⁵ que permiten una fácil separación de las longitudes de onda de excitación y emisión, respectivamente. Adicionalmente, los compuestos organometálicos permiten una fácil modificación estructural que permite variar las propiedades ópticas (fotoestabilidad, rendimiento cuántico), químicas (solubilidad, baja reactividad, etc.) y la citotóxicidad.

Capítulo 1: Introducción

Por lo tanto, es lógico pensar que los complejos organometálicos podrían ser considerados una alternativa para reducir los problemas asociados principalmente con la autofluorescencia. Aunque la aplicación de los complejos organometálicos en fluorescencia de imagen ha sido discutida por décadas, esta es aun considerada como una nueva área de investigación. Entre los materiales luminiscentes, se ha incrementado el interés en la preparación de nuevos compuestos de boro ya que se han convertido en cromóforos y fluoróforos muy útiles debido a sus potenciales aplicaciones en diversas áreas del conocimiento tales como: la química supramolecular⁶, la química medicinal, en donde se ha empleado como agente para el tratamiento del cáncer a través de la terapia de captura de electrones de boro⁷, química de los materiales en donde se ha explorado sus aplicaciones como: sondas moleculares fluorescentes⁸, medio activo en la emisión láser⁹, material electroluminiscente¹⁰, transistores orgánicos de efecto de campo¹¹, materiales fotosensibles¹² y agente de contraste en imagen¹³ (**Figura 1**). Debido al interés en la exploración de nuevos materiales que se adapten a las necesidades de estos y otras aplicaciones, la química orgánica ha contribuido enormemente al desarrollo de ligandos sintéticos innovadores y sus complejos de boro. Las estructuras tipo BODIPY representan uno de los esqueletos de boro tetra-coordinado más atractivos cuyas propiedades físicas y químicas han sido ampliamente estudiados¹⁴. Sin embargo, la búsqueda de ligandos bidentados alternativos que combinan una gran variedad de enlaces C-C, C-N, N-N, N-O u O-O para la coordinación de boro ha rendido excelentes resultados¹⁵. Uno de los principales objetivos en el diseño de los ligandos bidentados es lograr modular las propiedades electrónicas a través de la incorporación de diversos grupos voluminosos en este sentido, la química de compuestos orgánicos se ha convertido en una alternativa de especies orgánicas.

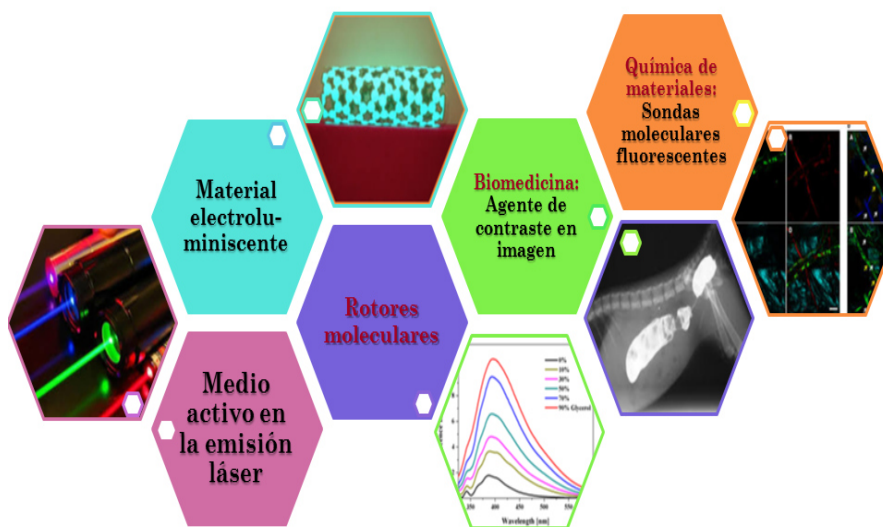


Figura 1. Nuevas aplicaciones de los compuestos de boro.

Respecto a las bases de Schiff son una familia bien conocida de compuestos no sólo en relación con su actividad biológica, estabilizadores de polímeros y colorantes, sino también a sus propiedades fisicoquímicas¹⁶⁻¹⁹, se ha reportado que estas moléculas desempeñan un papel importante dentro de la química de coordinación²⁰, asimismo se ha encontrado que son parte clave en el desarrollo de la química inorgánica, catálisis²¹, en la generación de imágenes en medicina²², materiales ópticos y películas delgadas²³. Además, las bases de Schiff son relativamente sencillas de sintetizar y forman complejos con la mayoría de los iones metales. En vista de esto, se han realizado extensos esfuerzos de investigación dirigidos a la preparación de bases de Schiff de aminoácidos debido a sus propiedades estructurales, magnéticas y electroquímicas así como por su amplio espectro de actividades biológicas²⁴. Así como al estudio de sus propiedades químicas y físicas²⁵⁻²⁷. Actualmente, los complejos de bases de Schiff han recibido la atención de muchos grupos de investigación²⁸⁻³¹. Esto se debe a que muchos de ellos tienen amplias aplicaciones potenciales en muchos campos tales como catalizadores para muchas reacciones³², tratamiento de cáncer³³, agentes antibactericidas³⁴, agentes antivirales³⁵ y

Capítulo 1: Introducción

otras propiedades biológicas³⁶. Hoy en día, la demanda de este grupo de compuestos ha aumentado como resultado de varios nuevos materiales conductores ópticos y orgánicos que pueden ser producidos por estos compuestos³⁷⁻³⁸.

A principios de 1864 Hugo Josef Schiff descubrió la condensación de aldehídos y amina primaria, que han proporcionado el correspondiente grupo azometino³⁹. Estos compuestos orgánicos presentan ventajas sintéticas tales como rendimientos elevados, ruta sintética accesible, reacciones de poco tiempo. Los compuestos de base de Schiff han sido de gran importancia en la química de coordinación debido al par de electrones libres en el orbital hibridado sp^2 del átomo de nitrógeno en el grupo de azometino⁴⁰. En particular, la capacidad de respuesta ha aumentado a aquellos compuestos de organoboro derivados de bases de Schiff porque proporcionan una interesante variedad de conformaciones estructurales moleculares y mientras que el grupo azometino retira electrones ($-C=N-$) interactúa con iones metálicos dando lugar a complejos de diferentes propiedades optoelectrónicas⁴¹ para varias aplicaciones⁴². Por otra parte los complejos derivados de bases de Schiff de aminoácidos han adquirido importancia desde el punto de vista inorgánico debido a sus actividades fisiológicas y farmacológicas⁴³⁻⁴⁴. Además, los quelatos metálicos de bases de Schiff derivadas de aldehídos y aminoácidos tienen alguna relación con ligandos implicados en una variedad de procesos biológicos, por ejemplo transaminación, racemización y carboxilación⁴⁵.

Uno de los aspectos más importante en la generación de imágenes es que los compuestos a utilizar presente nula o muy baja citotoxicidad. En ese sentido se han reportado que los derivados de boro muestran una baja o nula actividad citotóxica, sin embargo los métodos de síntesis son largos y requieren condiciones específicas que involucran atmósferas anhidras⁴⁶. Recientemente en nuestro grupo de investigación hemos reportado un par de compuestos de boro mononuclear y binuclear, ambos derivados de ligandos tridentados los cuales demostraron baja citotoxicidad lo que hace

Capítulo 1: Introducción

que tengan futuro para aplicaciones médicas⁴⁷. Aunado a esto, también hemos reportado la síntesis por métodos de condensación eficientes de una serie de borinatos derivados de bases de Schiff, los cuales presentaron una adecuada solubilidad en solventes polares; lo que sugiere la posibilidad de utilizarlos en la obtención de imágenes celulares *in vitro*⁴⁸. Recientemente Bolze et al. reportaron la obtención de imágenes de células tumorales por microscopía de fluorescencia a partir de una serie de complejos orgánicos de boro, donde algunas moléculas demostraron ser solubles en agua así como un características lipofílicas⁴⁹. Cabe mencionar que el grupo de investigación de Bolze es líder-pionero en la aplicación de complejos de boro en este campo.

Considerando todo lo anterior, en el presente proyecto se propone la síntesis de siete nuevos borinatos derivados de bases de Schiff bidentadas, mediante métodos de condensación eficientes así como la determinación de sus propiedades ópticas. Estos borinatos se han diseñado cuidando la estructura electrónica del sistema π -conjugado a través de la incorporación de diversos sustituyentes con el fin de favorecer los efectos electrónicos.

Para el borinato **1a** se plantea introducir un sistema heterociclo (piridina) para cambiar la forma e incrementar el tamaño total del análogo con efectos que podrían favorecer la interacción de la molécula con algún organelo de la célula. Para los borinatos **2a** y **3a**, se utilizará como grupo fluoróforo, el 2-hidroxi-naftaldehído, el cual es una molécula que presenta una emisión que abarca la región del verde al azul, además con el propósito de incrementar la absorción hacia la membrana celular, se introducen grupos metilos e isopropilos en las posiciones 13 y 17. Además, con el objetivo de favorecer la compatibilidad en medio acuoso, para el borinato **4a** se propone introducir un grupo hidrofílico en la posición 15 del anillo aromático.

Capítulo 1: Introducción

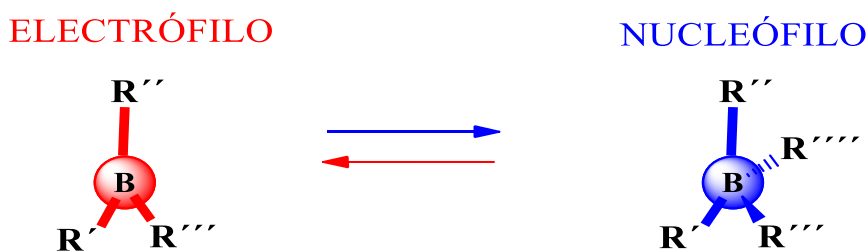
Finalmente en el caso de los borinatos **5a-7a**, se tendrá en la estructura molecular dos unidades que actuarán como fluoróforos, el 2-hidroxi-naftaldehido, además de un aminoácido aromático diferente.

Para **5a**, se utilizará el triptófano, el cual es un fluoróforo con un rendimiento cuántico fluorescente de 0.13%, para para **6a** se empleará la tirosina con un valor de 0.14% y para **7a** la fenilalanina con un valor de 0.02% Con esto, se espera un incremento del valor de rendimiento cuántico fluorescente. Así mismo, con estas modificaciones estructurales se busca una baja o nula citotoxicidad, ya que en el caso de los aminoácidos, estas son moléculas biológicas, por lo tanto no representarán una amenaza al ser absorbido en la célula. Finalmente con todo lo anterior descrito, se espera que estos borinatos derivados de bases de Schiff presenten un uso potencial para la obtención de imágenes *in vitro* por fluorescencia.

CAPÍTULO 2
ANTECEDENTES

2.1 Generalidades del boro.

La estructura electrónica del átomo de boro y su ubicación en la tabla periódica, permite que los compuestos de boro se comporten como electrófilos (ácidos de Lewis) con una geometría molecular trigonal plana y un comportamiento isoelectrónico a los carbocationes. Asimismo el núcleo de boro tiene la capacidad de formar un enlace adicional y generar un compuesto de boro tetravalente de carácter aniónico con comportamiento nucleófilico y una geometría molecular tetraédrica⁵⁰, lo anterior permite modular las propiedades químicas-ópticas y térmicas. Por lo tanto los compuestos de boro son considerados una alternativa viable para el diseño, síntesis y caracterización de nuevos materiales luminiscentes, ya que el comportamiento electrofílico permite la formación de un enlace covalente adicional (**Esquema 1**).



Esquema 1. Estructura electrónica de los compuestos de boro.

En este sentido, una gran variedad de ligantes orgánicos multidentados presenta la posibilidad de coordinarse con ácidos orgánicos de boro donde el átomo de boro adopta una geometría tetraédrica que permite modular las propiedades opto-electrónicas a través

de la formación del nuevo enlace y la inclusión de diversos sustituyentes en un sistema π -conjugado **Figura 2**.

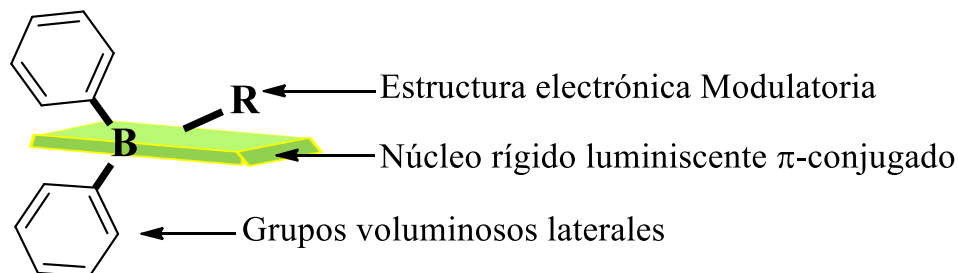


Figura 2. Diseño estructural de los compuestos orgánicos de boro tetracoordinados.

2.2 Compuestos luminiscentes de boro.

Recientes avances en la química de los materiales y sus aplicaciones han sido inmensamente influenciados por el desarrollo de novedosos materiales luminiscentes. Entre todos los fluoróforos orgánicos, los compuestos de boro representan una clase prometedora de materiales luminiscentes. El boro, en sus diversas formas por ejemplo triarilboranos, boratos y clúster de boro, han atraído la atención debido a sus diversas características únicas y excelentes propiedades fotofísicas tales como: materiales luminiscentes, materiales de emisión láser⁵¹, materiales electroluminiscentes⁵², materiales para óptica no-lineal⁵³, materiales químicos usados en sondas fluorescentes⁵⁴, compuestos para la obtención de bioimágenes⁵⁵, entre otros. Se han reportado varios compuestos de organoboro tricoordinados, sintetizados por métodos de condensación, los cuales presentan propiedades como emisores de luz color azul brillante, en la **Figura 3** se muestra el compuesto **II** con la capacidad de funcionar como OLED y materiales transportadores de electrones⁵⁶.

Recientemente fue desarrollado un compuesto de boro (**Figura 3**, compuesto **I**) como el primer sensor fluorescente para GHB (gamma hydroxybutyric acid) droga de la violación, el cual exhibe la extinción de la fluorescencia de la propiedad GHB y permite

Capítulo 2: Antecedentes

su detección en diversas bebidas; observando la interacción como mecanismo de transferencia de carga intramolecular inducida por un enlace de hidrógeno. Este descubrimiento ayudará a resolver los problemas de asalto sexual facilitado por drogas⁵⁷. El compuesto 4,4-difluoro-4-borata-3a, 4a-diaza-s-indaceno, abreviado como BODIPY (**Figura 3**, compuesto **III**), es un fluoróforo que está atrayendo cada vez más la atención en bioaplicaciones debido a sus excepcionales propiedades fotofísicas tales como su excelente estabilidad, grandes coeficientes de absorción molar y espectro de fluorescencia con alto rendimiento cuántico⁵⁸. Por ejemplo, las sondas fluorescentes activadas por el pH incluyendo un BODIPY se han desarrollado recientemente para la detección de cánceres y monitorización de la terapia en tiempo real. Sin embargo, la propiedad óptica indeseable de la mayoría de los compuestos BODIPY, con absorción y emisión situados debajo de 600 nm, sigue siendo una de las graves limitaciones para sus aplicaciones en obtención de bioimágenes⁵⁹.

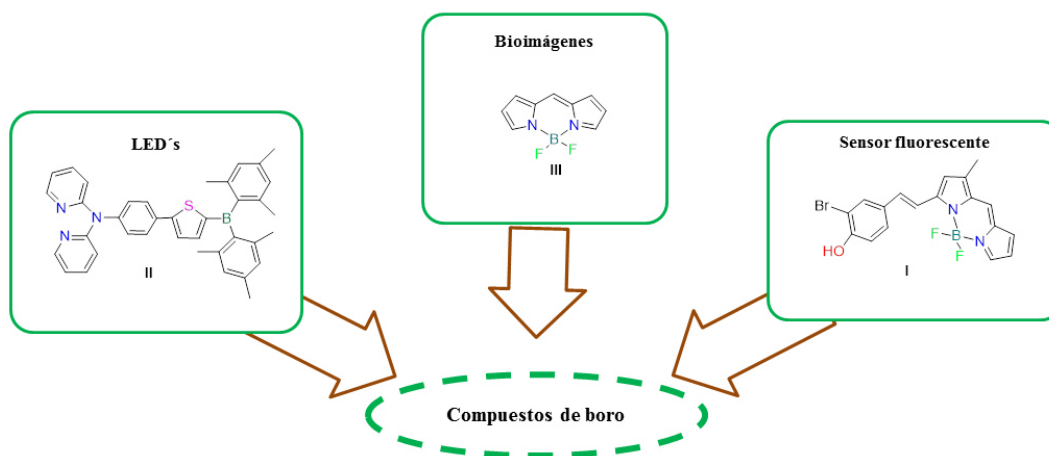


Figura 3. Posibles aplicaciones de los compuestos de organoboro.

2.3 Bioimágenes.

La luminiscencia en bioimágenes ofrece un enfoque único para la visualización de detalles morfológicos de tejidos y se ha convertido en una herramienta poderosa para la manipulación y la investigación de microespecies de las células vivas. En bioimágenes sondas luminiscentes se utilizan para etiquetar una molécula de interés y que preste señales luminiscentes, dentro de las cuales podemos encontrar proteínas luminiscentes⁶⁰, nanocristales semiconductores⁶¹, colorantes orgánicos⁶², complejos metálicos⁶³ entre otras partículas que han sido sintetizadas; el diseño de los sistemas luminiscentes es crucial para la investigación en la detección de enfermedades. Otra área importante son las bioimágenes *in-vitro* ya que podemos encontrar numerosas aplicaciones tales como seguimiento celular, imágenes de tumores y dirigirlos a terapia⁶⁴.

Los complejos organometálicos más usados comúnmente como fluoróforos en aplicaciones para la obtención de bioimágenes son basados en complejos d^6 de iridio (III) o renio (I), muy pocos complejos de rodio, d^{10} oro (I) y d^8 platino (II)⁶⁵. También podemos encontrar nuevos avances en la organometálica ya que se han reportado compuestos de boro luminiscentes con potenciales aplicaciones en obtención de bioimágenes.

Para utilizar un material como fluoróforo para generar bioimágenes deben presentar las siguientes características: habilidad de entrar a la célula, localizarse en ciertos compartimentos, ser biocompatible, no tóxico, estable en medio biológico, debe ser excitado y emitir, debe haber diferencia entre la longitud de onda que absorbe y que emite, ser resistente a la destrucción de agentes, tener elevado rendimiento cuántico luminiscente, mostrar alta selectividad, excelente sensibilidad y la respuesta rápida en detectar el analito en muestras biológicas⁴.

2.4 Compuestos luminiscentes de boro aplicados para la obtención de imágenes.

En el 2014, Hong Yan, *et al.* reportaron la síntesis del compuesto de boro **IV** (**Figura 4**), el cual presentó una banda de emisión en la región azul. Además, este compuesto demostró poseer una baja citotoxicidad frente a células de cáncer de hígado HepG2 a 20 μ M, lo cual es benéfico para la formación de imágenes en vivo de células prolongado. La microscopia de imagen por fluorescencia confirmó que **IV** se internaliza en la célula en lugar de simplemente pasar la membrana (**Esquema 2**)⁶⁶. Asimismo, en 2011 Nicoud *et al.*, reportaron los compuesto de boro **V** y **VI** (**Figura 5**) para la obtención de imágenes de células cancerígenas. Las imágenes de microscopia de láser confocal en células de cáncer cervical (HeLa), evidenciaron una internalización muy rápida (5 minutos) a una concentración de 10 μ M con rendimientos cuánticos del 59 al 69% (**Esquema 3**)⁶⁷.

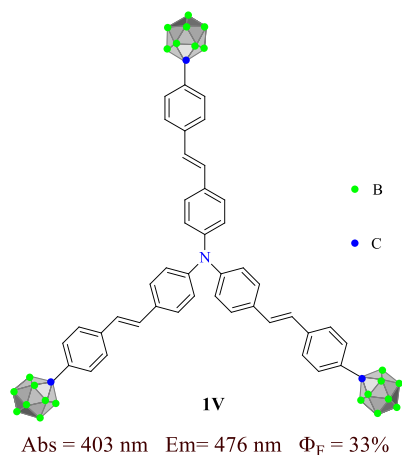
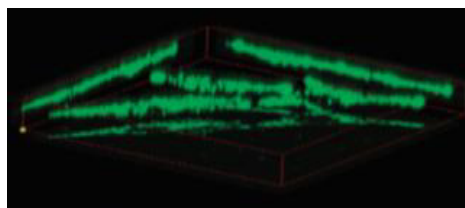


Figura 4. Compuesto Carborano

IV.



Esquema 2. Imagen de microscopia por fluorescencia para **IV** HepG2 a 20mM.

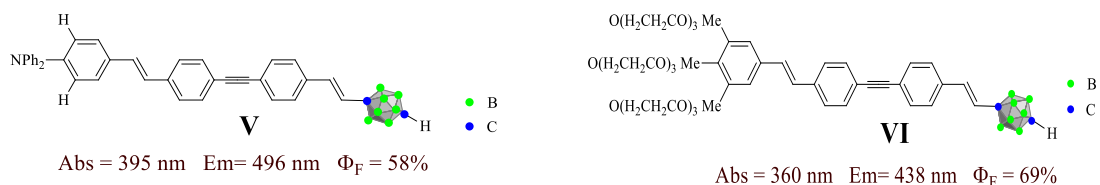


Figura 5. Compuestos Carborano **V** y **VI**.

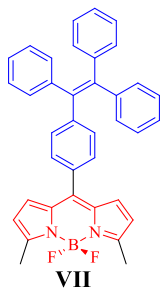


Esquema 3. Imagen de microscopia por fluorescencia de células HepG2 a 20 μM . **V** (Izquierda) y **VI** (Derecha).

Otro tipo de materiales luminiscentes de boro que han recibido gran atención en la última década, es la 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY por sus siglas en ingles), ya que es un fluoróforo que presentan elevada estabilidad, grandes coeficientes de extinción molar, valores altos de rendimientos cuánticos, bandas de emisión estrecha y tiempos de vida de fluorescencia relativamente grandes⁶⁸. Por ejemplo, Feng *et al.* reportaron la preparación del análogo **VII** (**Figura 6**), el cual presentó propiedades luminiscentes y demostró la capacidad de generar imágenes celular en células de cáncer de mama (SKBR-3) a una concentración de 5 $\mu\text{g/mL}$ con bandas de emisión en la región rojo. Además, el estudio de viabilidad metabólica reveló baja citotoxicidad (**Esquema 4**)⁶⁹.

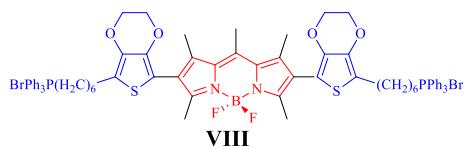
Capítulo 2: Antecedentes

Por su parte, Hui Chong *et al.*, demostraron que el análogo **VIII** (figura 7) es capaz de penetrar rápidamente la membrana celular y localizarse en la mitocondria de células HeLa a una concentración de 20 μM (Esquema 5)⁷⁰. Sin embargo, los valores de absorción y emisión situados por debajo de 600 nm, son una limitante para sus aplicaciones en la obtención de imágenes. Recientemente, se ha reportado el uso del compuesto de boro **IX** (Figura 8), como un sensibilizador en la terapia fotodinámica de captura de electrones (BNCT por sus siglas en ingles). (Esquema 6)⁷¹. Además de las interesantes propiedades que los compuestos de boro presentan para la obtención de imágenes por fluorescencia. Los compuestos de boro son candidatos idóneos para el desarrollo de sondas moleculares fluorescentes.



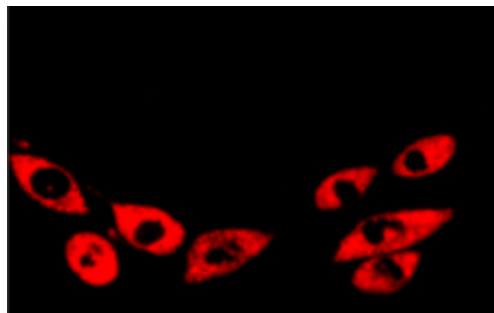
Abs = 511 nm Em= 530 nm Φ_F = 48.9%

Figura 6. Compuesto BODIPY **VII**.

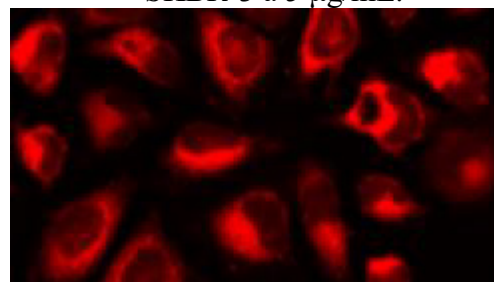


Abs = 528 nm Em= 638 nm Φ_F = 2.0%

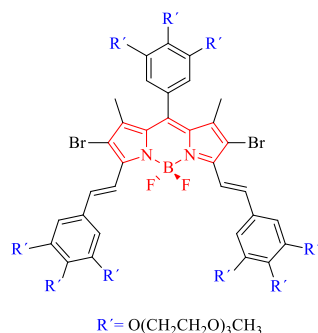
Figura 7. Compuesto BODIPY **VIII**.



Esquema 4. Imagen de microscopia por fluorescencia de células SKBR-3 a 5 $\mu\text{g/mL}$.



Esquema 5. Imagen de microscopia por fluorescencia de células HeLa a una concentración de 20 μM .

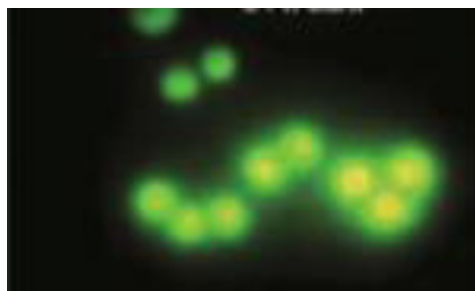


IX

Abs = 680 nm Em= 726 nm

Figura 8. Compuesto BODIPY

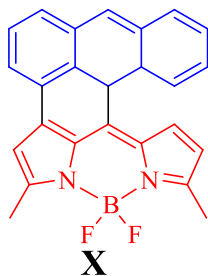
IX.



Esquema 6. Imagen de microscopia por fluorescencia de células K562.

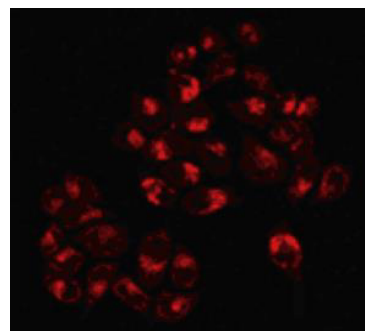
En el 2016 Yang, *et al.* sintetizaron un nuevo colorante fluorescente asimétrico de la clase 4,4-difluoro-4-bora-3a, 4a-diaza-s-indaceno (BODIPY) **X**, varios tipos de células vivas incluyendo la línea celular HeLa de cáncer cervical, la línea celular U251, las células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) y las células de la pulpa dental humana (HDPC), se trataron con el BODIPY **X** en agua (que contenía 0,1% de DMSO) **Figura 9, Esquema 7**. Los experimentos de imágenes de células mostraron células de HeLa teñidas, se puede observar luz brillante en la región roja en las células vivas demostraron su posible aplicación como una sonda en bioorganismos debido a su excelente contraste de imagen, su gran cambio de desplazamiento Stokes, alta fotoestabilidad y baja citotoxicidad⁷².

Por su parte Montoya, *et al.* reportaron la síntesis de complejos de boro tetracoordinados basados en ligandos 7-(azaheteroaril)indol. El análogo **XI** se estudió en experimentos de bioimagen (**Figura 10, Esquema 8**), el cual se impregno bien en las células de cáncer de mama humano MCF7 (tiempo de absorción <2h), mostraron una baja citotoxicidad. La tinción celular se estudió mediante microscopía confocal a diferentes longitudes de onda de excitación⁷³.

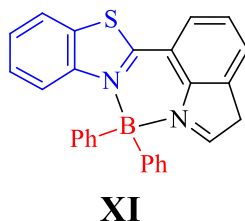


Abs = 587 nm Em= 639 nm

Figura 9. Compuesto BODIPY X.

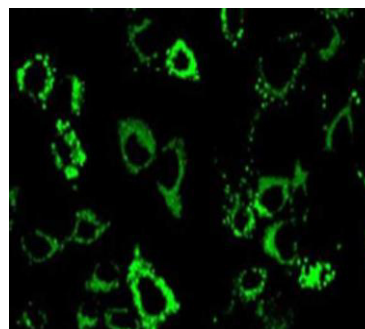


Esquema 7. Imagen de microscopia por fluorescencia de células HeLa a una concentración de 1 μ M.



Abs = 440 nm Em= 527 nm

Figura 10. Compuesto XI.



Esquema 8. Imagen de microscopia por fluorescencia de células cáncer de mama humano MCF7.

Dos compuestos interesantes fueron los reportados por Santos, *et al.* los cuales son derivados de bases de Schiff coordinados con derivados de ácidos borónico **XII** y **XIII** con propiedades estructurales y fotofísicas adecuadas para la aplicación en bioimágenes en células vivas. Con este objeto se realizó la tinción en células HeLa (**Figura 11, Esquema 9**). Bajo las condiciones experimentales elegidas, la viabilidad de las células HeLa fue alta ambos compuestos fueron fácilmente internalizados y acumulados en las estructuras intracelulares de tamaños variables y la distribución celular. También se demostró que estos compuestos tiñen selectivamente gotitas lipídicas

en células HeLa, sin inducir ninguna citotoxicidad apreciable o etiquetado de la membrana plasmática competitiva; esto confirmó su potencial tinción fluorescente⁷⁴.

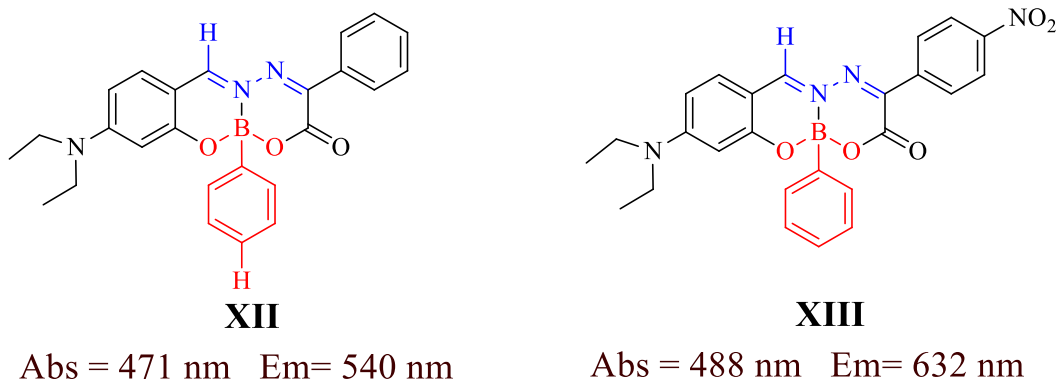
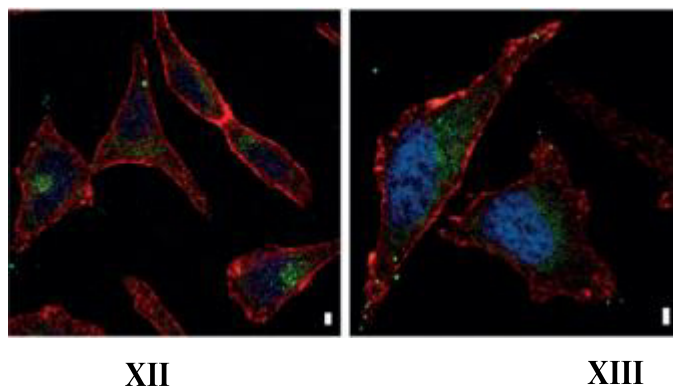


Figura 11. Compuestos XI y XIII.



Esquema 9. Imágenes confocales de microscopía de fluorescencia de células HeLa, a una concentración de 2,5 µg/mL.

Vale la pena mencionar que recientemente en el 2017, en nuestro grupo de investigación se reportó un compuesto de boro mononuclear y uno binuclear derivado de ligandos tridentados (Figura 12, Esquema 10), ambos compuestos de organoboron

Capítulo 2: Antecedentes

fluorescentes (**XIV-XV**) han demostrado una baja citotoxicidad, lo cual es bueno para aplicaciones médicas potenciales, pero tiene una baja capacidad para teñir células debido a que el rendimiento cuántico está por debajo del 1% debido a que el átomo de boro está fuera del plano del ligando⁴⁷. Con el fin de mejorar la capacidad de tinción de las células, hemos diseñado nuevos compuestos fluorescentes organoboro, donde el sistema π de deslocalización se incrementó por el grupo de naftilo y la fotoestabilidad también se incrementó por la adición de voluminosos grupos.

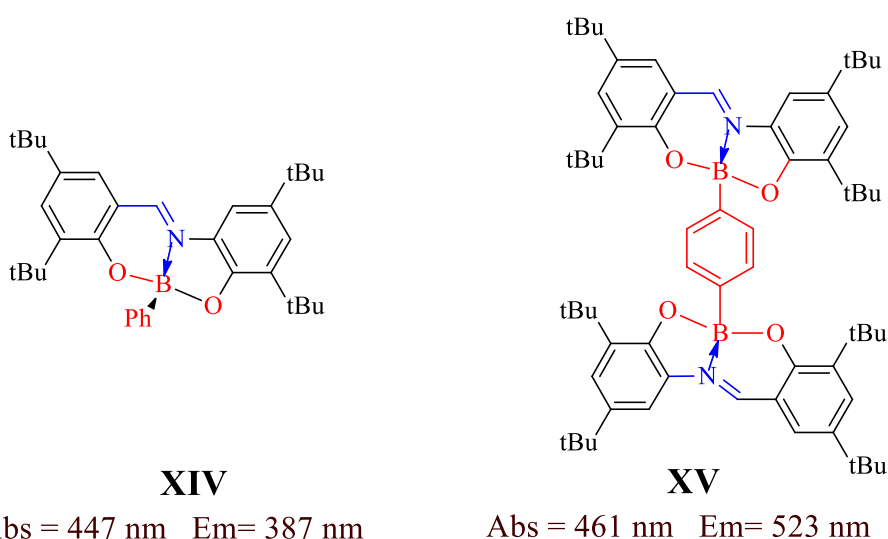
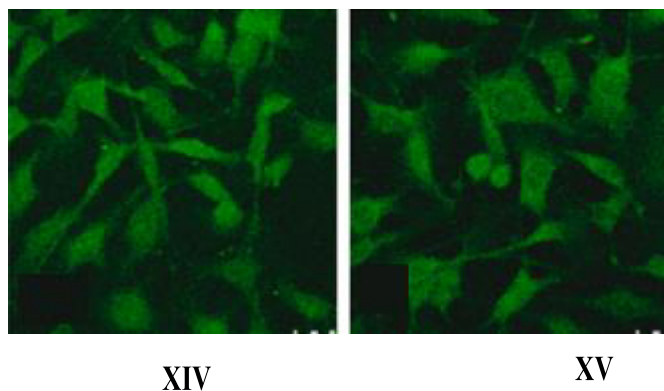


Figura 12. Compuestos de boro mononuclear **XI** y **XIII** respectivamente.



Esquema 10. Imágenes confocales de microscopía de fluorescencia de células melanoma B16F10, a una concentración de 10 $\mu\text{g/mL}$.

Capítulo 2: Antecedentes

Considerando lo anterior, en el presente proyecto se propone la síntesis de siete nuevos borinatos derivados de bases de Schiff bidentadas, mediante métodos de condensación eficientes así como la determinación de sus propiedades ópticas. Así mismo se plantea el uso de estos materiales para la obtenciones de imágenes por fluorescencia y la determinación de su actividad citotóxica *in vitro*. Cabe mencionar que las imagenes por fluorescencia serán obtenidas por microscopia confocal.

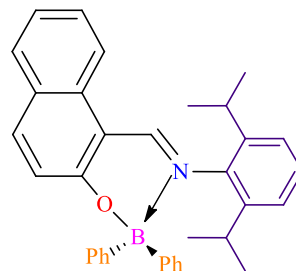
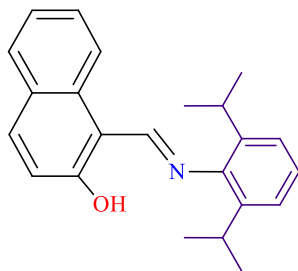
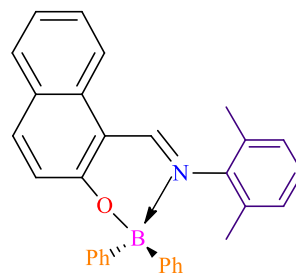
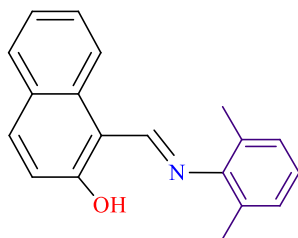
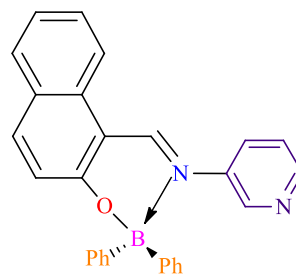
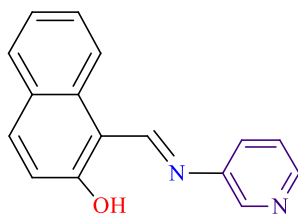
CAPÍTULO 3
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

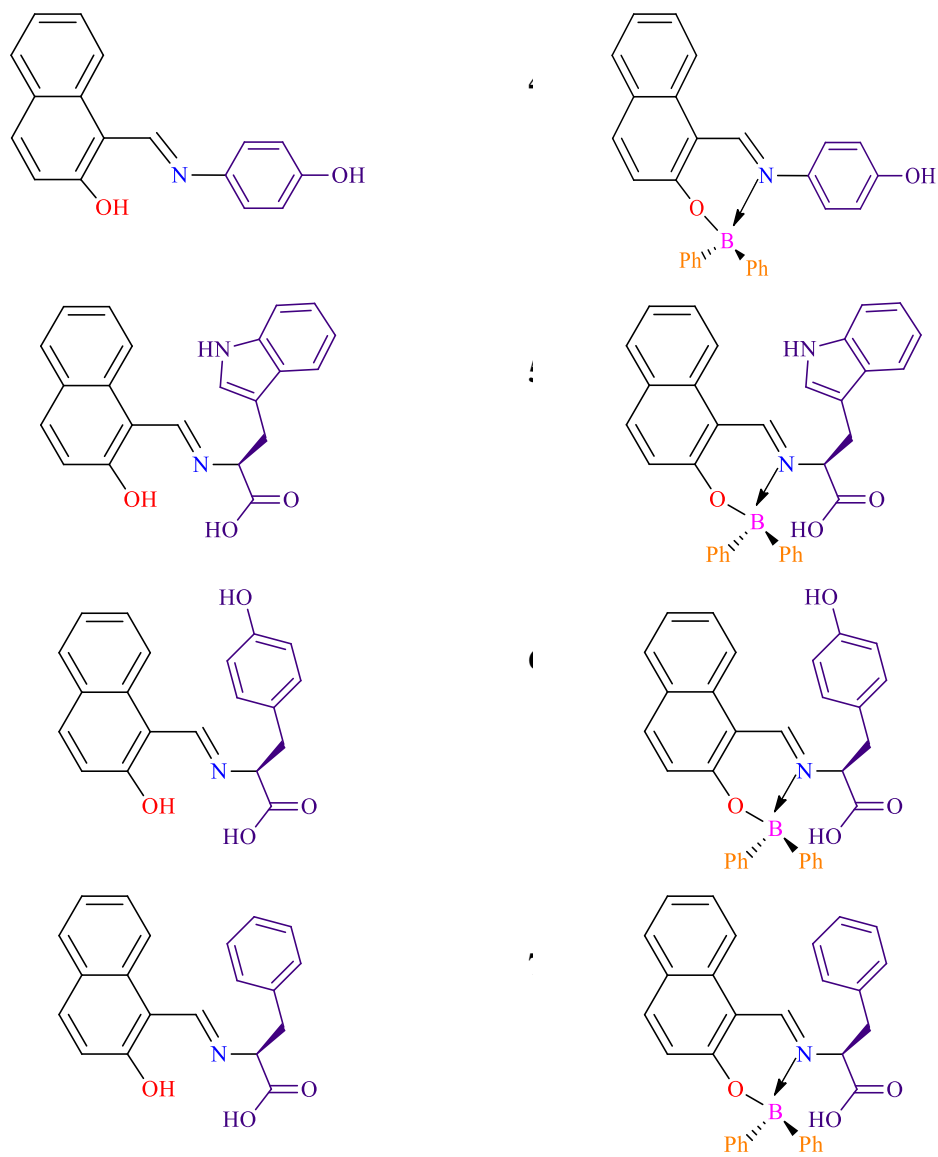
El **diseño** de los nuevos **borinatos** permite obtener moléculas capaces de penetrar la membrana celular y generar **imágenes por fluorescencia**.

3.2 Objetivo general

Diseñar y sintetizar nuevos **borinatos** con potencial aplicación para la obtención de **imágenes por fluorescencia**.



Capítulo 3: Hipótesis y objetivos



3.3 Objetivos particulares

⁵B Realizar la **síntesis química de los borinatos 1a-7a** a partir de una reacción de condensación de los correspondientes **ligantes bidentados (1-7)**.

⁵B **Caracterizar los borinatos** por métodos espectroscópicos como RMN (^1H , ^{13}C , ^{11}B), UV-Vis, IR, fluorescencia, espectrometría de masas de alta resolución y difracción de rayos X de monocristal.

⁵B Evaluar la actividad citotóxica de los **borinatos**.

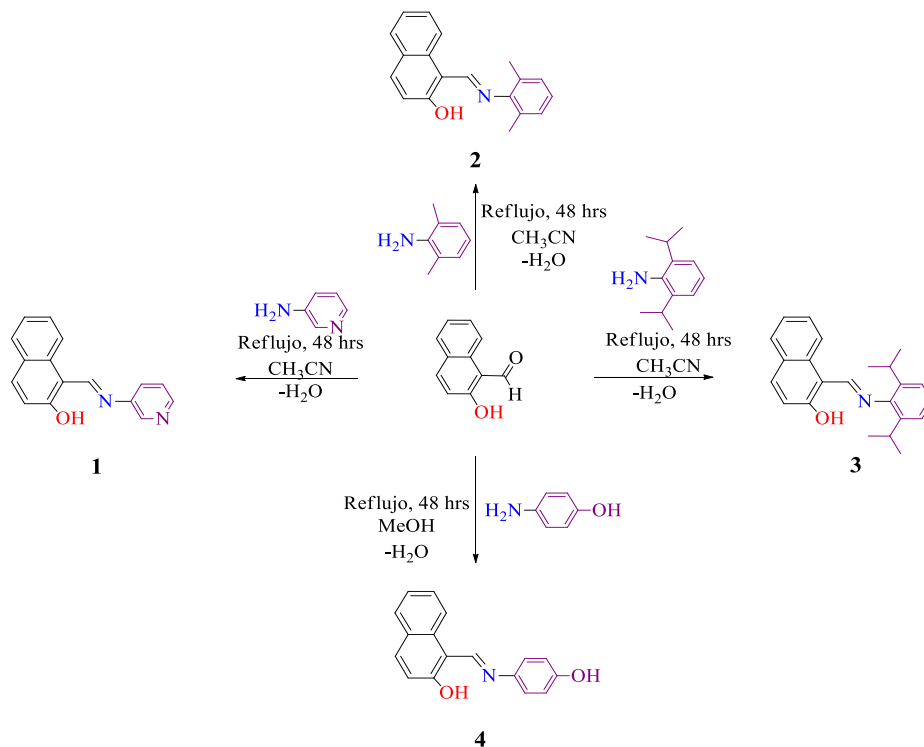
⁵B Obtener las **imágenes por fluorescencia** en células de melanoma murino.

CAPÍTULO 4
METODOLOGÍA GENERAL

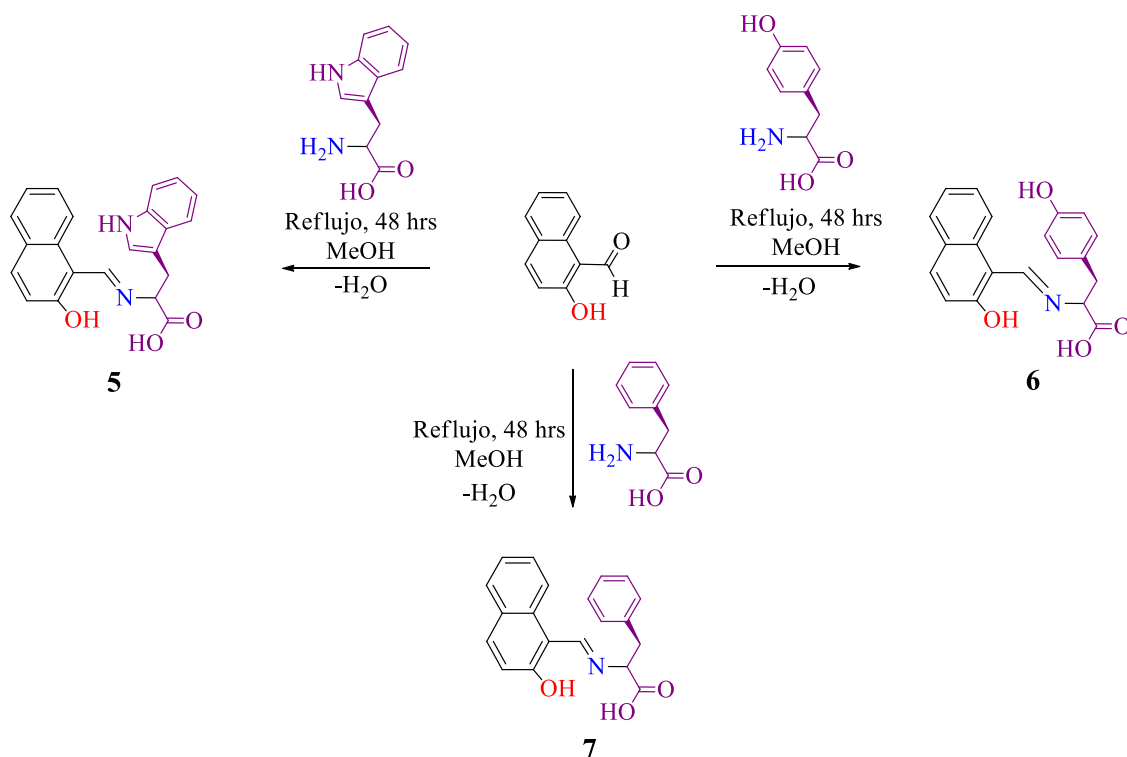
4.1 Metodología experimental.

4.1.1 Síntesis de los ligandos 1-7.

La síntesis de las bases de Schiff bidentadas **1-7** (**Esquema 11 y 12**) se llevaron a cabo mediante una reacción de condensación entre el 2-hidroxi-naftalenaldehído y la correspondiente amina primaria para **1-3**, el aminofenol para **4** y los correspondientes aminoácidos **5-7**, se utilizó como solvente CH_3CN para los ligandos **1-3** y MeOH para los ligandos **4-7** se puso a reflujo por 48 horas utilizando una trampa Dean-Stark para capturar el agua que se genera durante la síntesis, una vez pasado el tiempo de reacción la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y posteriormente se concentró la solución bajo presión, el sólido obtenido se lavó con exceso de hexano, todos los productos obtenidos fueron sólidos amarillos con un rendimiento químico del 78-90%.



Esquema 11. Ruta de síntesis de los ligandos **1-4**.



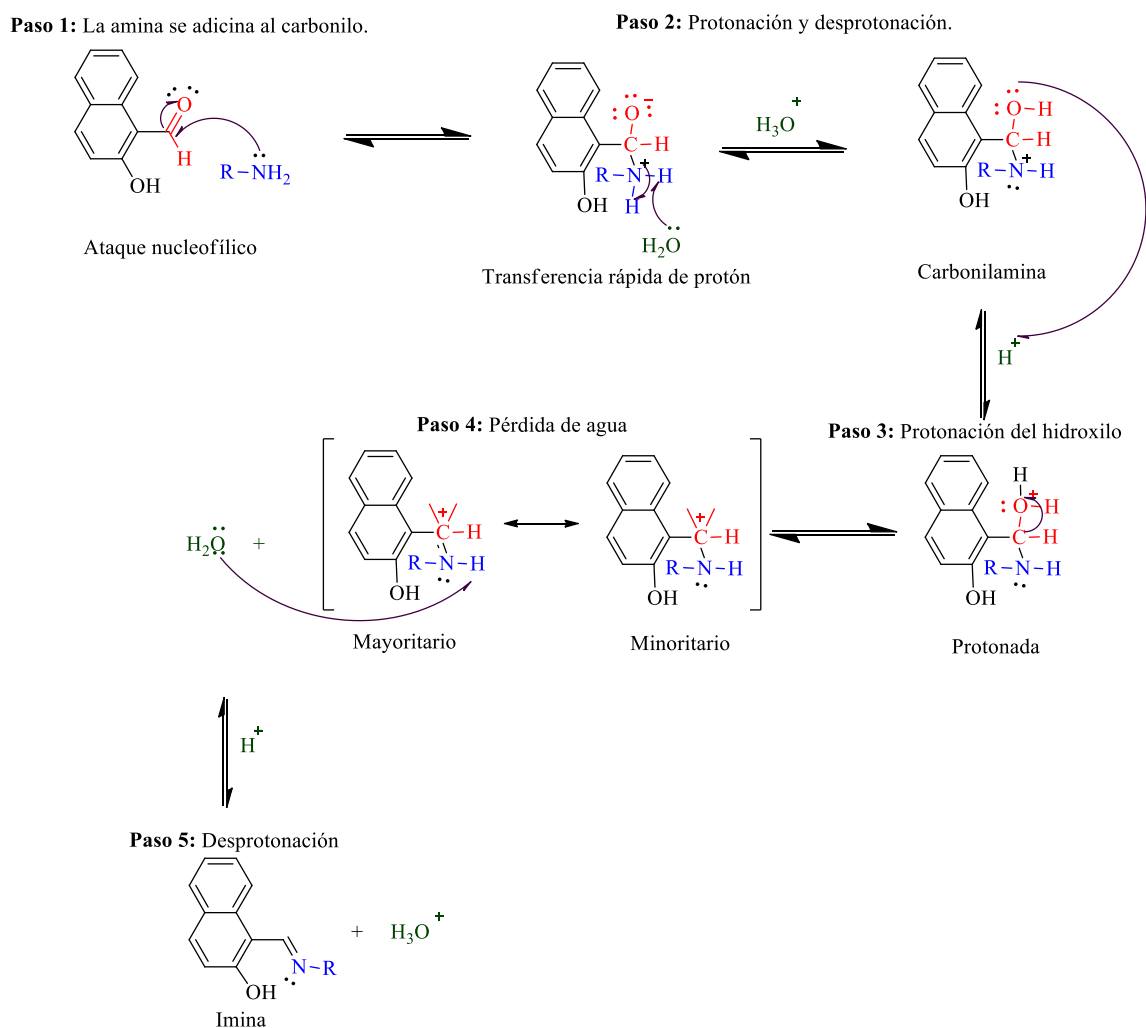
Esquema 12. Ruta de síntesis de los ligandos derivados de aminoácidos 5-7.

En la **esquema 13** se muestra el mecanismo de reacción propuesto para los ligandos el cual comienza con la adición nucleofílica de la amina primaria al grupo carbonilo del 2-hidroxi-1-naftalenaldehído. El ataque de la amina, seguido de la protonación del átomo de oxígeno (y de la desprotonación del átomo de nitrógeno), da lugar a un intermediario estable denominado carbinolamina. La carbinolamina se transforma en una imina mediante la pérdida de agua y la formación de un doble enlace: deshidratación. La prolongación del grupo hidroxilo lo transforma en un buen grupo saliente (H₂O). El catión resultante está estabilizado por una estructura de resonancia con todos los octetos completos y con la carga positiva localizada en el nitrógeno. La pérdida de un protón da lugar a la amina, en la cual por efecto de resonancia existe una

Capítulo 4: Metodología general

transferencia del protón de la amina secundaria y el grupo carbonilo, obteniendo así una especie en equilibrio.

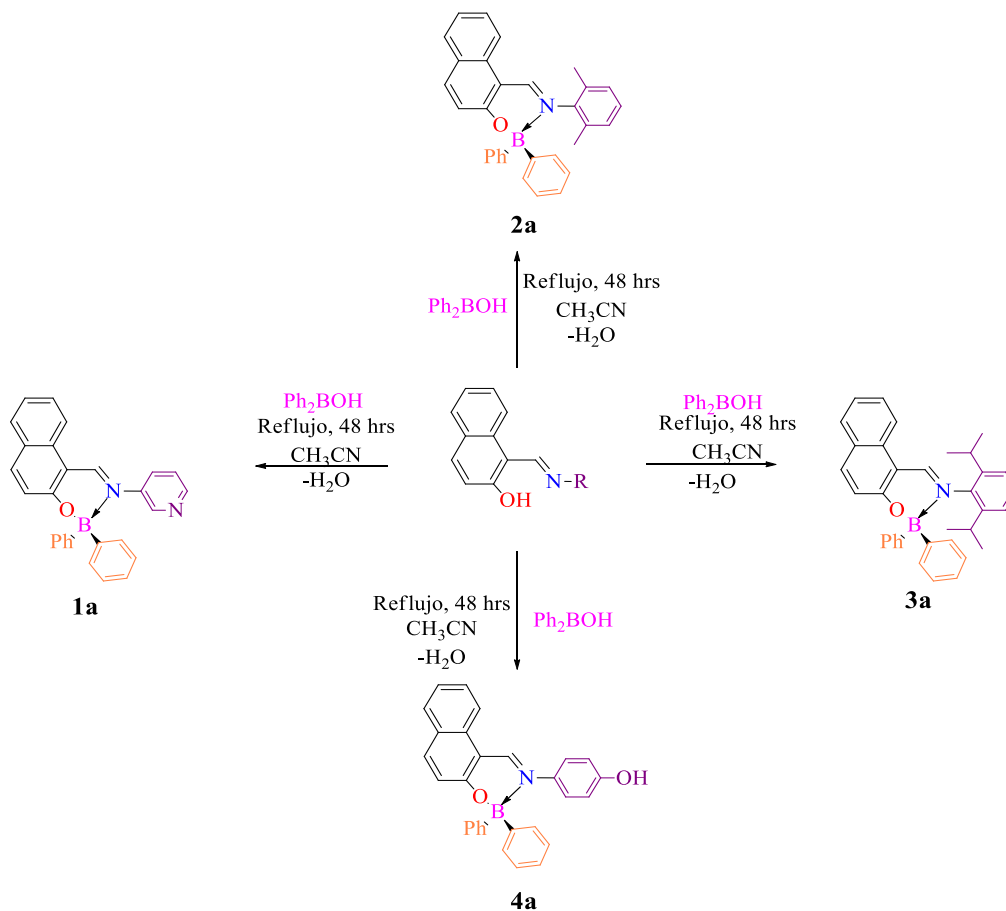
Una vez sintetizados y caracterizados los ligandos **1-7** se continuó con la síntesis de los correspondientes borinatos **1a-7a**.



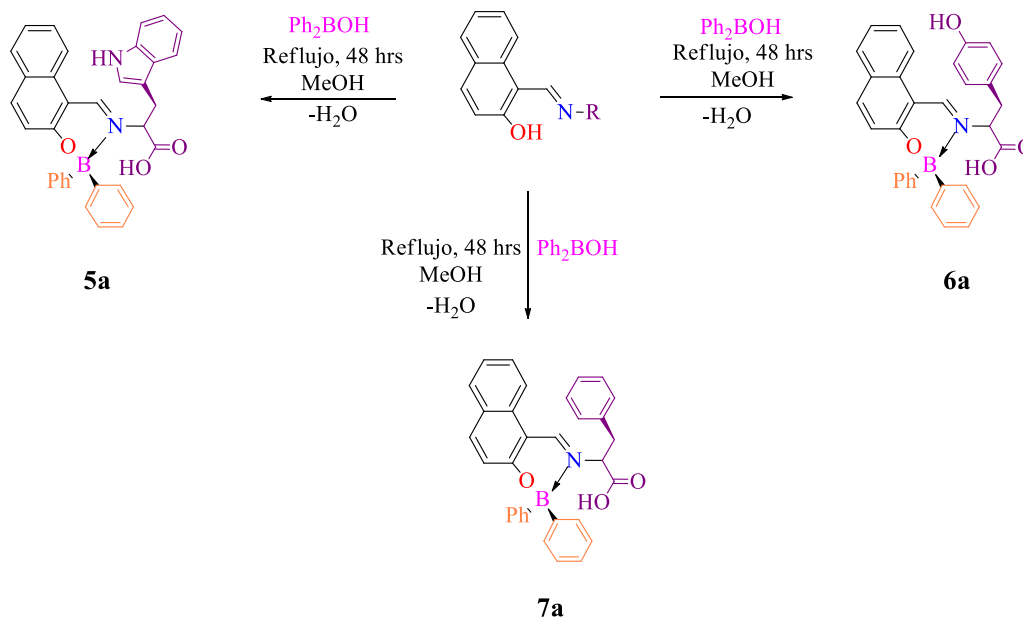
Esquema 13. Mecanismo de reacción propuesto para los ligantes **1-7**.

4.1.2 Síntesis de los borinatos 1a-7a.

Los borinatos **1a-7a** (Esquema 14 y 15) fueron preparados mediante una reacción de condensación entre el ácido difenil borínico preparado *in situ* y el correspondiente ligando. Se utilizó como disolvente CH₃CN para los borinatos **1a-4a** y MeOH para los borinatos derivados de aminoácidos **5a-7a**, en todos los casos se mantuvo a reflujo por 48 horas utilizando una trampa Dean-Stark para capturar el agua que se genera durante la síntesis, transcurrido este tiempo se enfrió y se concentró la solución y el sólido obtenido se lavó con exceso de hexano. Los productos obtenidos fueron sólidos amarillos.

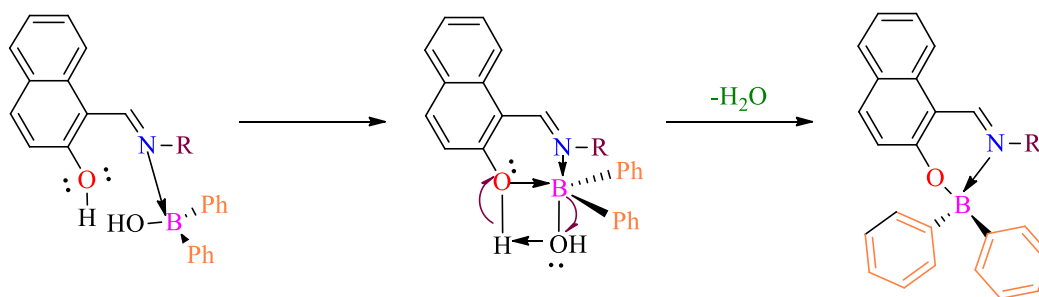


Esquema 14. Ruta de síntesis de los borinatos **1a-4a**.



Esquema 15. Ruta de síntesis de los borinatos derivados de aminoácidos **5a-7a**.

En el **esquema 16** se muestra el mecanismo de reacción propuesto para los borinatos **1a-7a** donde el par de electrones del nitrógeno que está más desprotegido de la molécula, hace que ocurra el primer cambio en los borinatos mediante la formación del enlace de coordinación $\text{N} \rightarrow \text{B}$. Posteriormente el átomo de oxígeno cede su par de electrones al boro y al mismo tiempo elimina una molécula de H_2O .



Esquema 16. Mecanismo de reacción propuesto para la formación de los borinatos **1a-7a**.

4.2 Disposición de residuos.

Los residuos peligrosos generados durante el desarrollo experimental del proyecto serán dispuestos de acuerdo al plan de gestión integral de residuos peligrosos establecidos en la Universidad Autónoma de Nuevo León como se indica en la **tabla 1**.

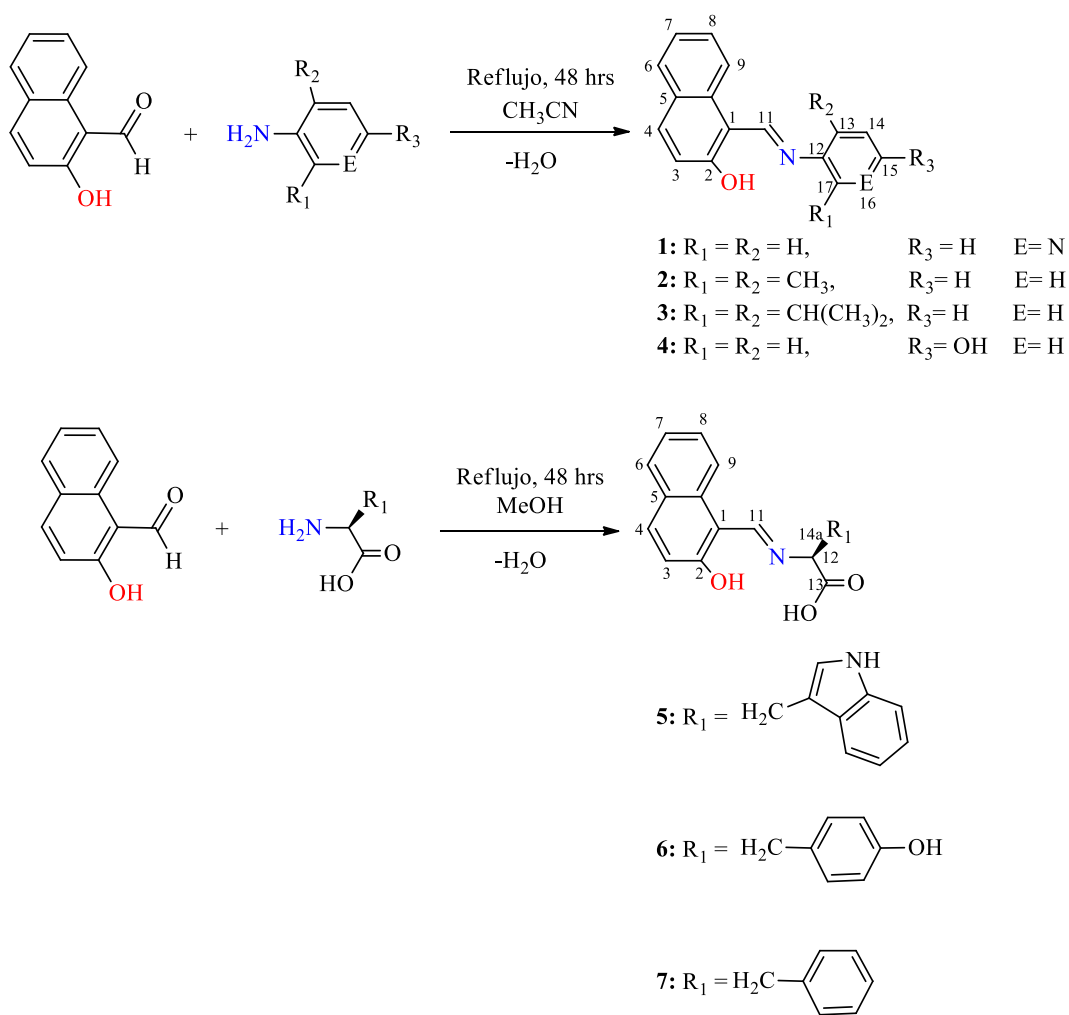
Tabla 1. Disposición de los residuos generados.

Residuo	Tipo	Disposición
Acetonitrilo		
THF		
Éter etílico		
Hexano	Solventes orgánicos	Contenedor B
Mezclas de compuestos orgánicos		
Diclorometano	Solventes orgánicos Halogenados	Contenedor C
Aminas	Aminas	Contenedor C
Placas impregnadas con gel de sílice	Basura Industrial	Contenedor I
Sales inorgánicas	Sales	Contenedor C

CAPÍTULO 5
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Síntesis.

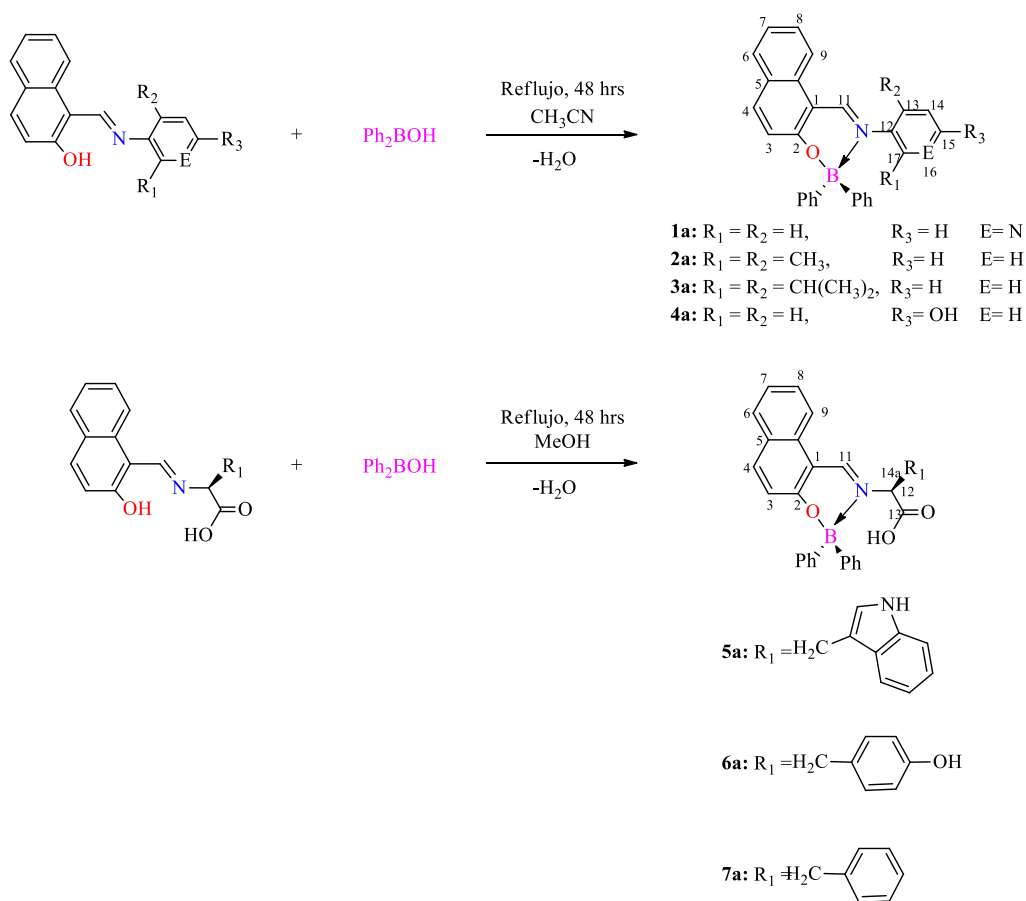
Las síntesis de los ligandos **1-7** (**Esquema 17**) se llevaron a cabo a partir de una reacción de condensación entre el 2-hidroxinaftaldehído y la correspondiente anilina para (**1-3**) el aminofenol para **4** y el correspondiente aminoácido para (**5-7**) en CH₃CN o MeOH por 48hrs. Las bases de Schiff fueron obtenidas con buenos rendimientos químicos que van del 78 al 90%.



Esquema 17. Ruta de síntesis de los ligandos (**1-7**).

Capítulo 5: Resultados y discusión

Posteriormente se obtuvieron los correspondientes borinatos **1a-7a** (**Esquema 18**) los cuales fueron preparados a partir de una reacción de condensación entre el ácido difenilborónico (sintetizado *in situ*) y el correspondiente ligando (**1-7**) se mantuvieron a reflujo utilizando como solvente CH₃CN o metanol, por 48 h. Los productos fueron obtenidos como solidos amorfos de color amarillo, después de concentrar la solución, los productos fueron precipitados con hexano y posteriormente filtrados. Los ligandos **1-4** fueron solubles en diversos solventes orgánicos como cloroformo, diclorometano, acetonitrilo, acetona, etcétera, mientras que **5-7** solo fueron solubles en metanol (MeOH) y Dimetil sulfóxido (DMSO).



Esquema 18. Ruta de síntesis de los borinatos (**1a-7a**).

Capítulo 5: Resultados y discusión

Todos los borinatos **1a-7a** y sus correspondientes ligandos **1-7**, fueron caracterizados por métodos espectroscópicos como RMN (^1H , ^{13}C , ^{11}B), UV-Vis, IR, fluorescencia, espectrometría de masas de alta resolución y para el ligando **2** y los borinatos **3a** y **5a** se obtuvieron cristales adecuados para su caracterización por difracción de rayos X de monocristal.

5.2 Caracterización espectroscópica de los ligandos 1-7.

Los datos obtenidos de los ligando **1-7** de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , se resumen en las **Tablas 2** y **3**. Los espectros de RMN de ^1H confirmo la formación de la base de Schiff ya que se observa una señal simple a alta frecuencia correspondiente al H-11 en un intervalo de desplazamiento químico (δ) de 8.98 a 9.61 ppm señal típica de un protón imínico. La presencia de una señal simple aguda en alta frecuencia (14.93-16.08 ppm) fue asignada para el protón OH fenólico, estas señales son observadas en valores de alto δ debido a que el oxígeno es un átomo altamente electronegativo.

Tabla 2. Principales datos espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C (ppm) e IR (cm^{-1}) de los ligandos **1-4**.

Comp.	^1H		^{13}C				IR
	H-11	C-2	C-11	C-12	C-13/C-17	C-15	C=N
1	9.42	166.20	158.70	143.70	127.80/142.90	147.76	1623.6
2	9.14	168.00	161.30	145.80	129.70	121.61	1622.0
3	8.98	166.30	160.60	142.90	139.20	125.21	1623.0
4	9.60	169.42	154.28	157.09	128.33	207.01	1623.0

Capítulo 5: Resultados y discusión

Debido a la complejidad de las estructuras y para una asignación inequívoca se realizaron experimentos de 2D COSY (Correlación homonuclear ($^1\text{H}/^1\text{H}$)) el cual muestra la correlación entre ^1H , ^1H . A manera de ejemplo en las **figuras 13** y **14** se muestra el espectro de RMN de ^1H y COSY para el ligando **1**. La **Tabla 2**. Muestra los principales datos espectroscópicos de RMN: ^1H , ^{13}C (ppm) e IR (cm^{-1}) de los ligandos **1-4**.

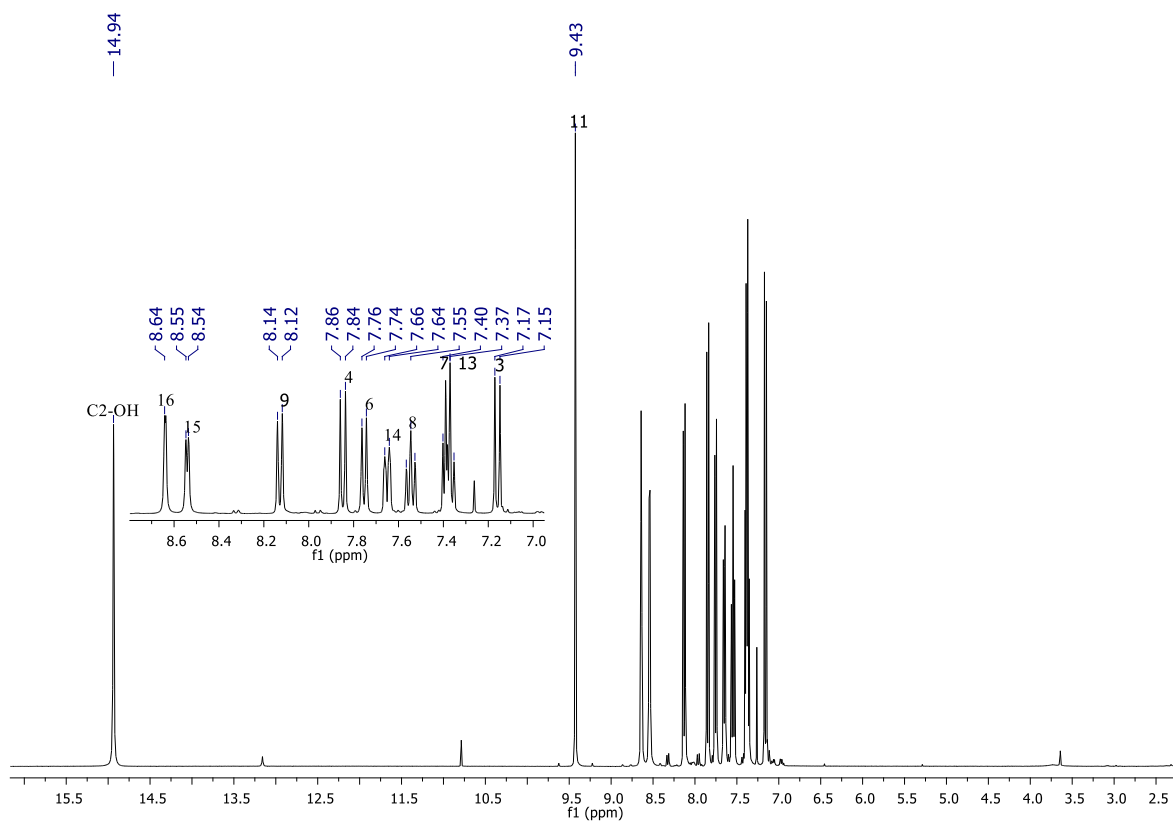


Figura 13. Espectro de RMN ^1H y ampliación de la parte aromática (400 MHz) del ligando **1** en CDCl_3 .

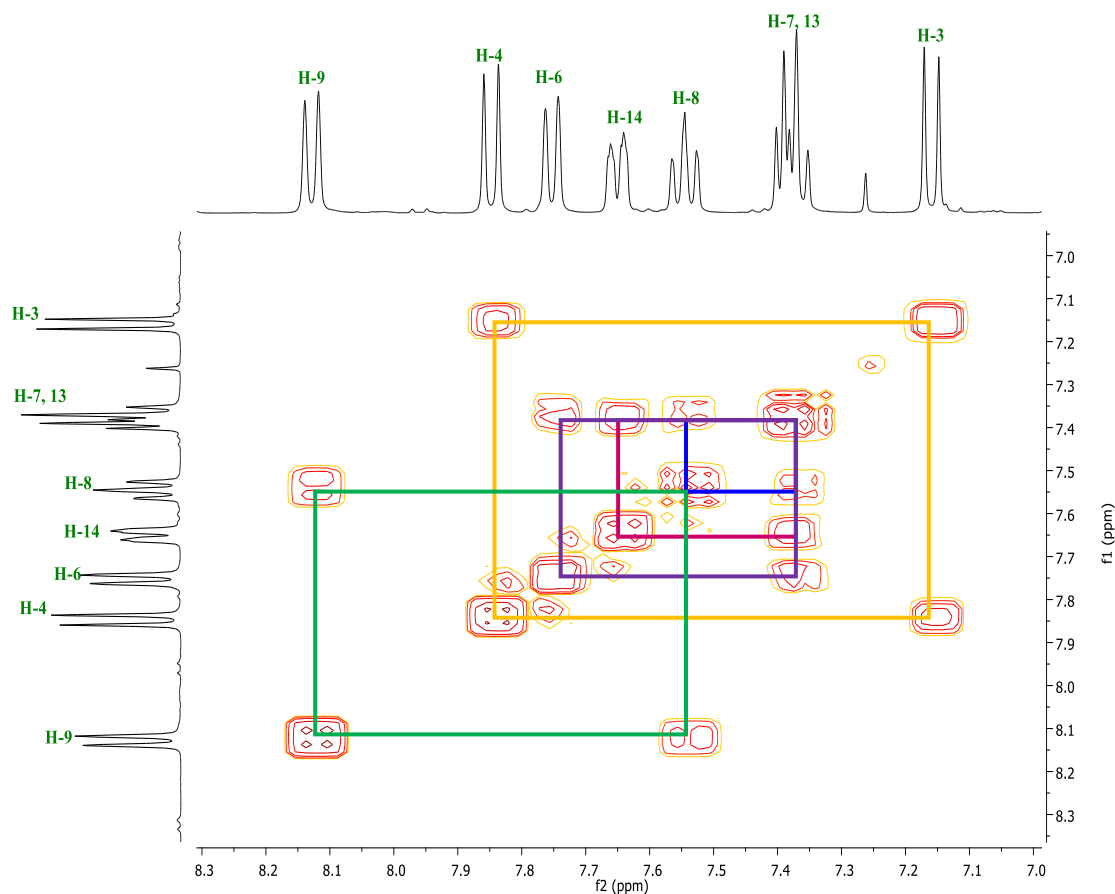


Figura 14. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H del ligando **1** en CDCl_3 a 400MHz.

Un aspecto interesante que se observa para el ligando **5** derivado del aminoácido fue que el espectro de RMN de ^1H no mostro la señal simple a alta frecuencia correspondiente al protón del grupo carboxilo, probablemente esto se deba al efecto del rápido intercambio entre el grupo carboxilo y las moléculas de agua presentes en el solvente deuterado $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. El protón del grupo azometino se presenta como una señal simple característica, que aparece en un rango de 8.76 a 8.88 ppm. En el ligando sustituido por el triptófano **5**, los protones del anillo de cinco miembros de grupo indol dan lugar a señales parcialmente solapadas con las señales de los protones aromáticos del

Capítulo 5: Resultados y discusión

grupo naftilo. En el caso del ligando derivado de la tirosina **6** en la región aromática se muestran los cuatro protones del grupo fenol y los seis protones del grupo naftilo; mientras que para el ligando derivado de fenilalanina **7** la integral de la región aromática corresponde a once protones; cinco protones del anillo benceno y seis protones del naftilo. El espectro de ^1H mostro para los borinatos **5-7** tres conjuntos de señales dobles de dobles en la región alifática en un intervalo de 3.07-4.73 ppm, señales asignadas al sistema quiral del correspondiente aminoácido protones etiquetados como H-12, H-14a y H-14b, lo cual nos confirma la estructura química sugerida de los ligandos investigados.

A manera de ejemplo la **figura 15** muestra el espectro de RMN de ^1H para el ligando **5**.

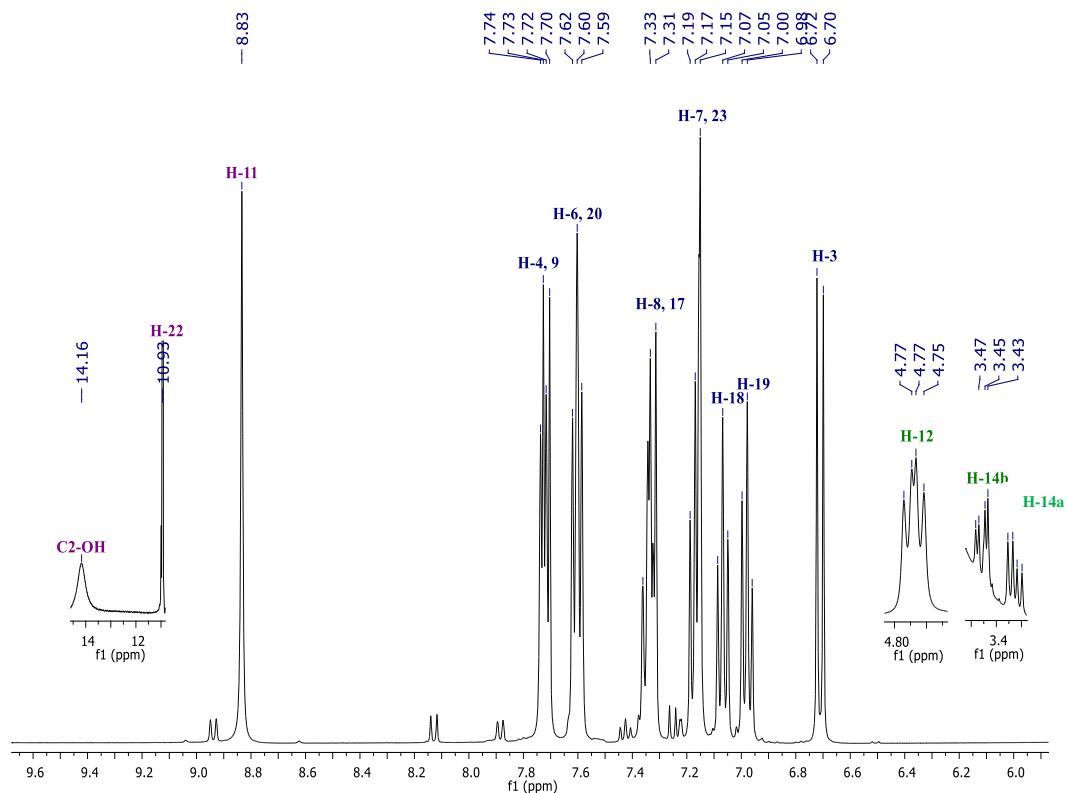


Figura 15. Espectro de RMN ^1H del ligando **5** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 400 MHz.

Capítulo 5: Resultados y discusión

Tabla 3. Principales datos espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C (ppm) y espectroscopia de masas de alta resolución (MSHR-TOF) de los ligandos derivados de aminoácidos **5-7**.

Comp.	^{13}C						MSHR (TOF)
	H-11	C-2	C-11	C-12	C-14	C-18	
5	8.76	172.62	158.95	64.38	29.90	119.07	359.139
6	8.84	172.20	159.46	65.77	31.15	137.50	336.123
7	8.88	172.18	159.94	65.74	39.46	136.93	320.128

Con respecto al espectro de RMN de ^{13}C para los ligandos **1-7** se aprecia una señal a un δ de 158.70-161.32 ppm correspondiente al C-11 señal característica de las bases de Schiff, esta señal nos confirma la formación del enlace C=N, a frecuencias altas se observa la señal correspondiente al C2-OH en un rango de 166.20-172.62 ppm, en la región aromática se observan las señales correspondientes a los carbonos aromáticos presentes en la estructura, los cuales fueron difíciles de asignar, es por ello que se optó por analizar conjuntamente las señales en un espectro de 2D, el espectro de HSQC (Correlación heteronuclear cuántica simple) mostro la correlación heteronuclear ^{13}C , ^1H de esta manera garantizamos la asignación inequívoca para cada ligando.

En las **figuras 16 y 17** se muestra el espectro de RMN de ^{13}C y HSQC para el ligando **1** respectivamente.

Capítulo 5: Resultados y discusión

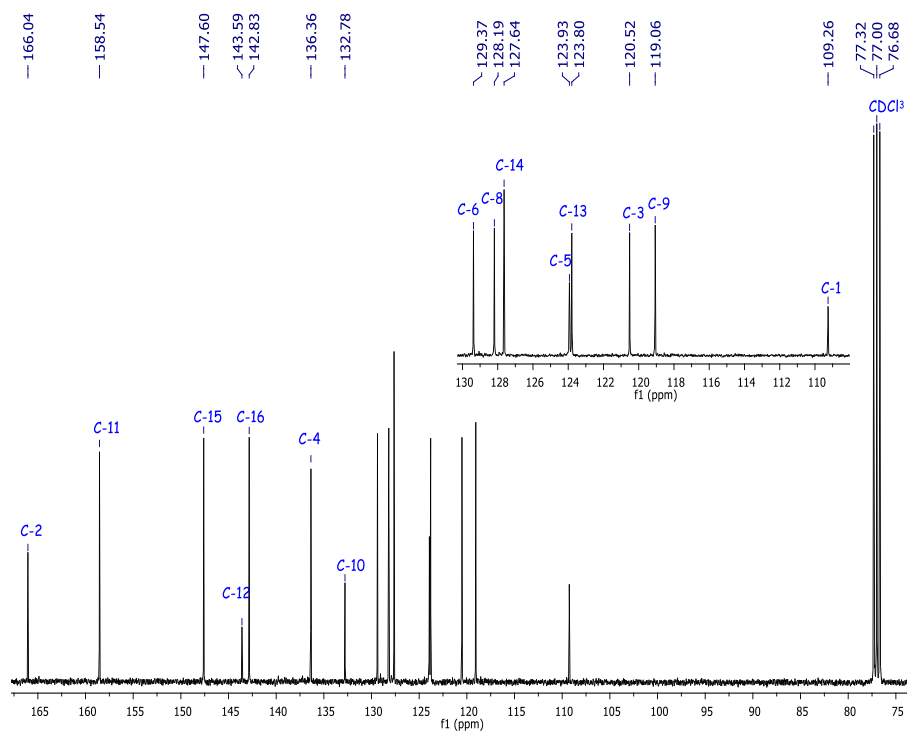


Figura 16. Espectro de RMN ¹³C del ligando 1 en CDCl₃ a 400 MHz.

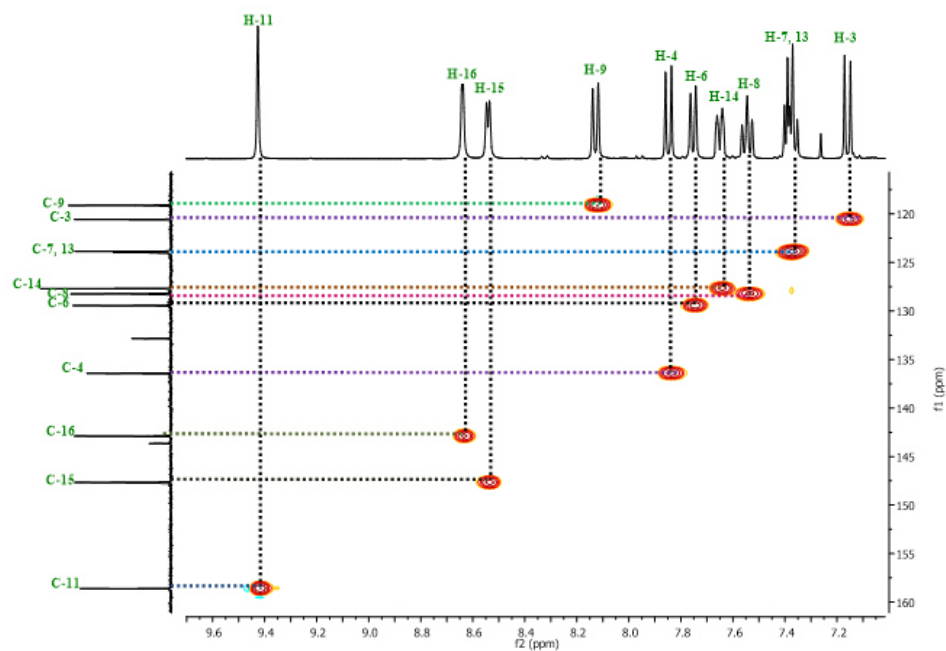


Figura 17. Espectro de HSQC del ligando 1 en CDCl₃ a 400 MHz.

Capítulo 5: Resultados y discusión

El espectro de masas de alta resolución (MSHR-TOF) de los ligandos **1-7** evidencio la estabilidad de las bases de Schiff ya que solo se observa una pequeña pérdida en los espectros. Es importante mencionar que el pico base pertenece al ión molecular, se obtuvieron valores de 264.1010 m/z , 359.1390 m/z , 336.1233 m/z y 320.1284 m/z para los ligandos **4-7** correspondientemente, además de que este valor es semejante a la masa molecular teórica calculada. En las **figuras 18 y 19** se muestra el espectro de masas de alta resolución del ligando **4** y **7** respectivamente.

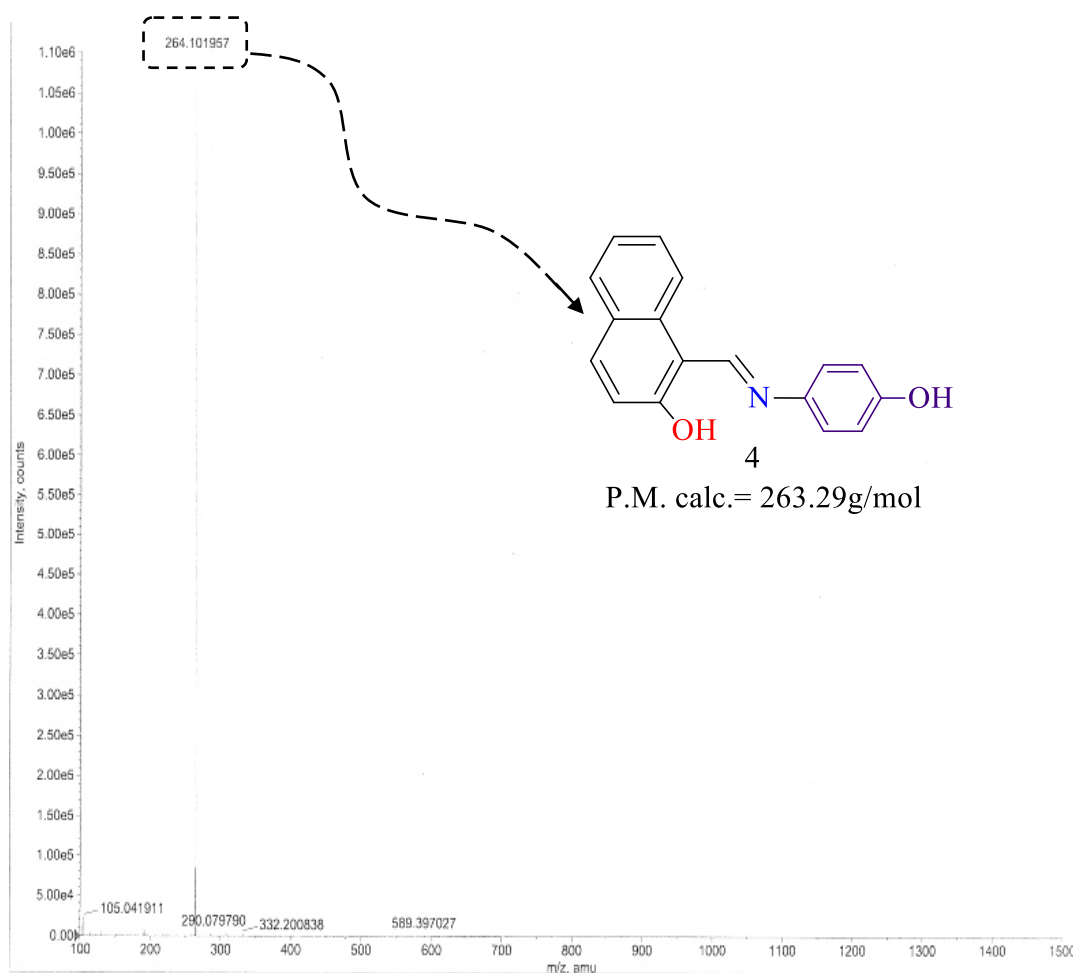


Figura 18. Espectroscopia de masas de alta resolución del ligando **4**.

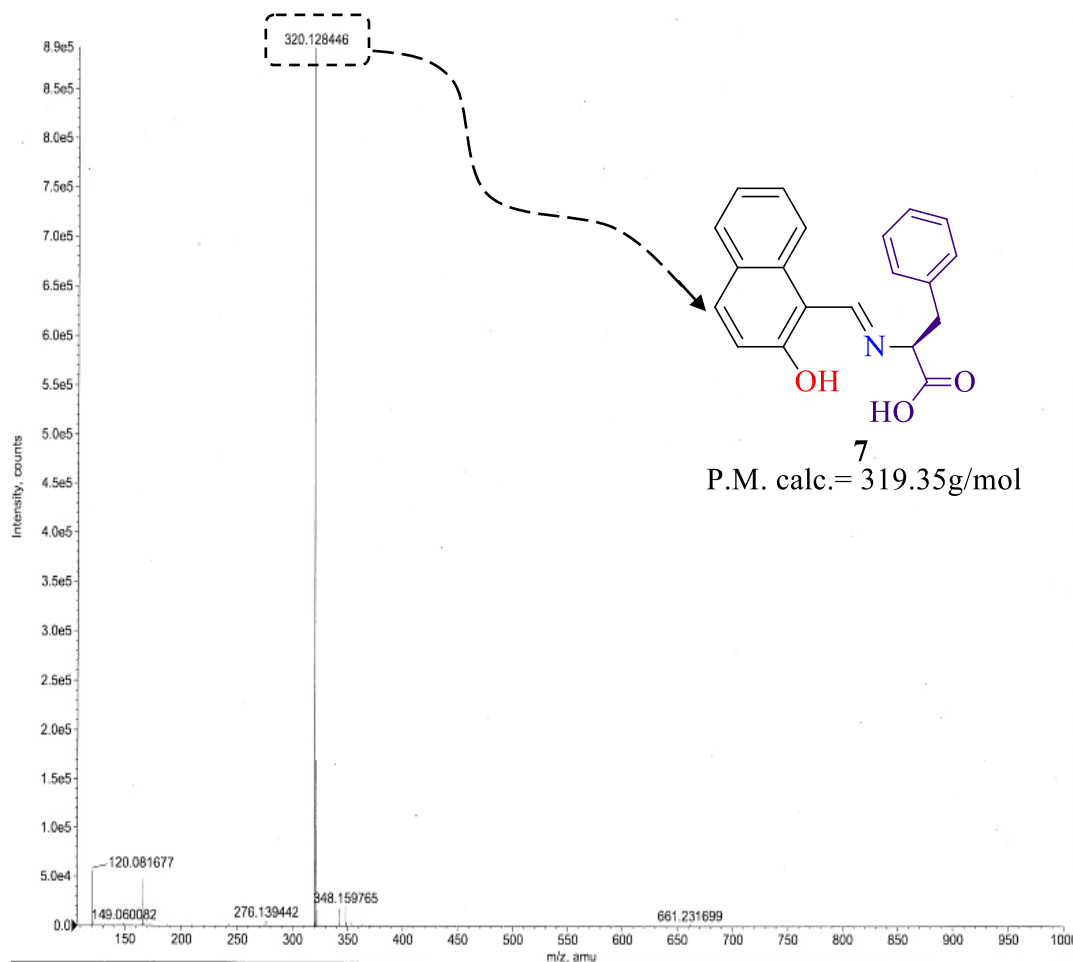


Figura 19. Espectroscopia de masas de alta resolución del ligando 7.

5.3 Caracterización espectroscópica de los borinatos 1a-7a.

Una vez sintetizados y caracterizados los ligandos **1-7** se siguió a la síntesis y caracterización de sus correspondientes borinatos **1a-7a**. Uno de los aspectos más importantes que confirma la existencia del enlace de coordinación N→B, es el espectro de RMN de ^{11}B , ya que en la literatura está descrito que un átomo de boro tetracoordinado tiene valores de desplazamiento químico que van de 5.50 a 7.50 ppm esto si la muestra está disuelta en CDCl_3 sin embargo si está en presencia de otro

Capítulo 5: Resultados y discusión

solvente deuterado cambia el desplazamiento químico debido a las interacciones que se tiene entre el solvente y la muestra.

Para los borinatos **1a-3a** se observó esta señal en un rango de 4.42 a 7.38 ppm en presencia de CDCl_3 , mientras que para el borinato **4a** se observó a 8.89 ppm muestra disuelta en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, sin embargo para los borinatos **5a-7a** esta señal se observó en un intervalo de 22.53 a 26.25 ppm, en presencia de $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, en la **figura 20** se muestra el espectro de RMN de ^{11}B para el borinato **4a** y en las **tablas 4 y 5** resumen los datos más relevantes de RMN de los borinatos **1a-7a**. Otra característica que nos indica que se llevó a cabo el enlace de coordinación $\text{N} \rightarrow \text{B}$ fue evidenciado por el espectro de RMN de ^1H ya que se observa que el protón imínico (H-11) tiene un cambio de δ a baja frecuencia entre 8.64-9.33 ppm con respecto a su correspondiente ligando (8.83-9.60 ppm) debido a que el átomo de nitrógeno le está cediendo densidad electrónica al átomo de boro por lo tanto se ve afectado electrónicamente el protón imino y por lo tanto lo desplaza a una menor frecuencia, este espectro también nos confirmó el nuevo enlace covalente O-B ya que se observa la ausencia de una señal simple a alta frecuencia la cual pertenecía al C2-OH.

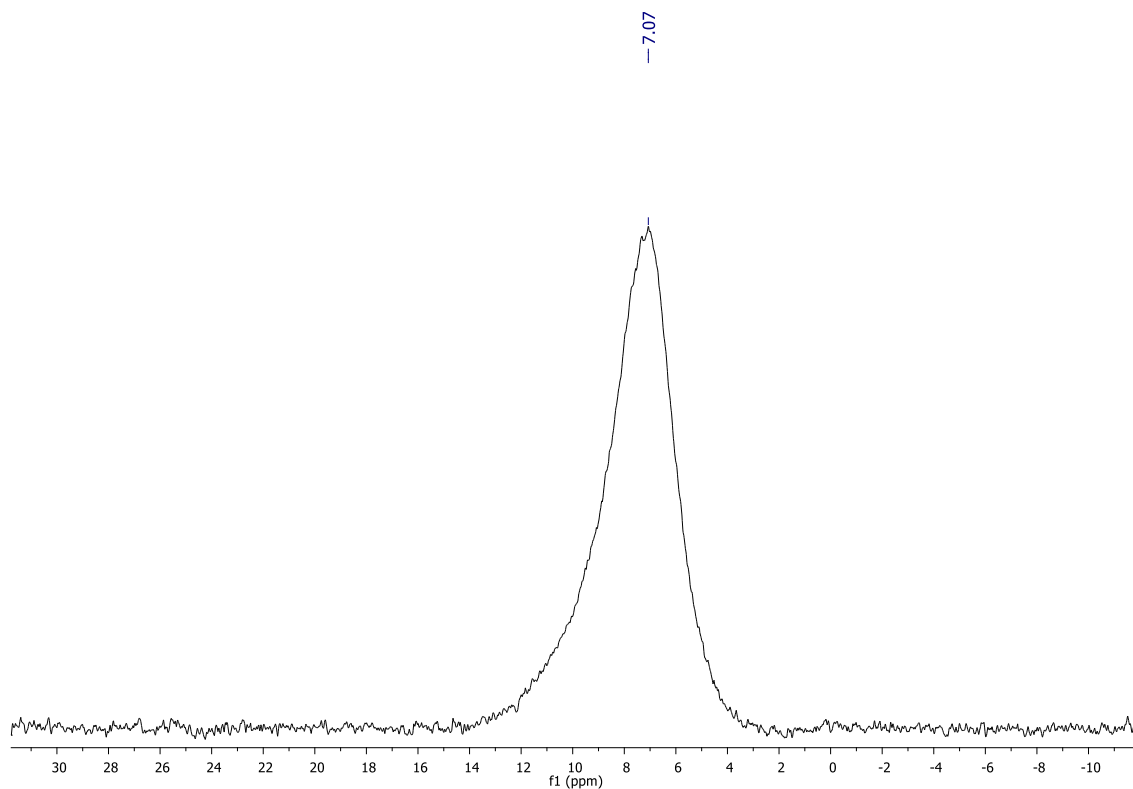


Figura 20. Espectro de RMN ^{11}B del borinato **4a** en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ a 400 MHz.

A manera de ejemplo las **figuras 21** y **22** se muestra el espectro de RMN de ^1H del borinato **1a** y **7a** respectivamente, en la **tabla 6** se compararan los principales desplazamientos de frecuencia de los ligandos y sus correspondientes borinatos.

Capítulo 5: Resultados y discusión

Tabla 4. Principales datos espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{11}B (ppm), IR (cm^{-1}) y espectroscopia de masas de alta resolución (HRMS-TOF) de los borinatos **1a-4a**.

Comp.	^1H		^{13}C				^{11}B	IR	HRMS (TOF)
	H-11	C-2	C-11	C-12	C-13	C-15			
1a	8.86	164.90	157.70	144.90	124.60	148.82	7.38	1623	413.182
2a	8.64	163.70	159.80	144.00	127.90	120.72	4.76	1623	440.218
3a	8.90	163.20	161.00	144.30	135.10	127.31	4.42	1623	496.28
4a	9.37	164.01	156.95	138.67	121.00	158.03	8.89	1627	428.181

Tabla 5. Principales datos espectroscópicos de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{11}B (ppm) y espectroscopia de masas de alta resolución (HMRS-TOF) de los borinatos derivados de aminoácidos **5a-7a**.

Comp.	^1H		^{13}C				^{11}B	HRMS (TOF)
	H-11	C-2	C-11	C-12	C-14	C-18		
5a	9.06	163.13	160.33	64.20	31.14	120.17	22.80	523.218
6a	9.18	171.64	160.48	65.50	31.13	157.04	22.53	500.202
7a	9.33	163.29	160.63	65.36	38.14	136.58	26.25	484.207

Capítulo 5: Resultados y discusión

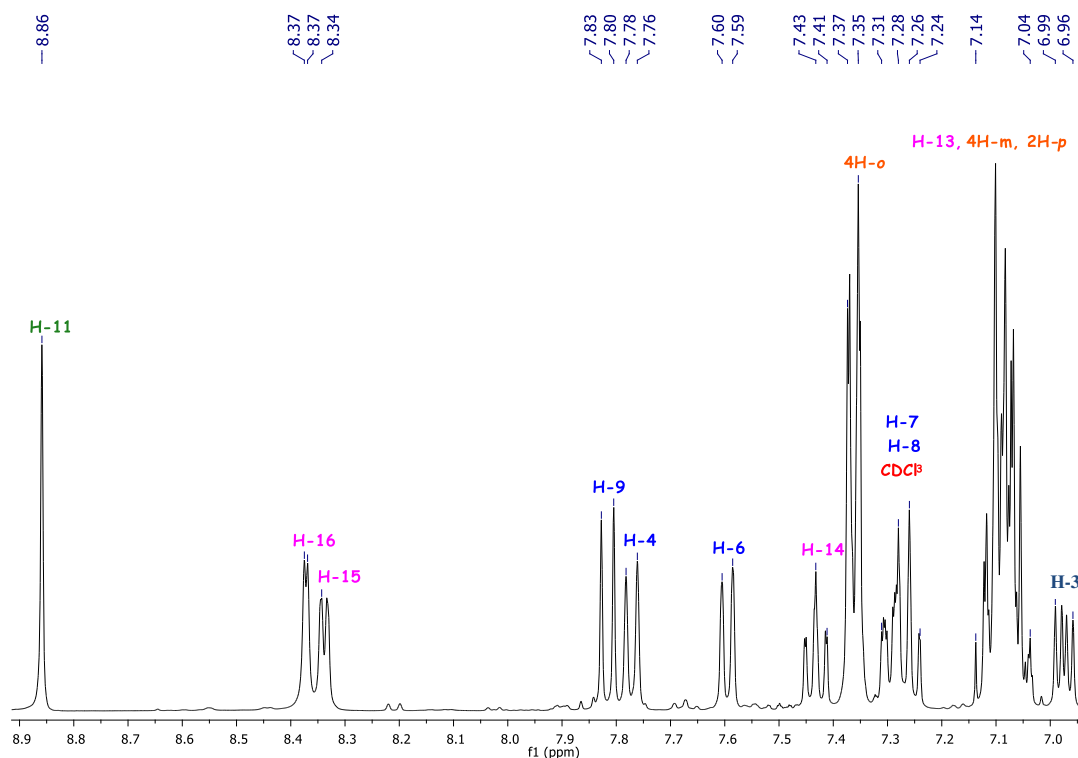


Figura 21. Espectro de RMN ^1H del borinato **1a** en CDCl_3 a 400 MHz.

Tabla 6. Principales desplazamientos de frecuencia de RMN de ^1H , ^{13}C (ppm) de los ligandos **1-7** y sus correspondientes borinatos **1a-7a**.

Ligando	^1H	^{13}C	Borinato	^1H	^{13}C
	H-11	C-11		H-11	C-11
1	9.42	158.70	1a	8.86	157.70
2	9.14	161.30	2a	8.64	159.80
3	8.98	160.60	3a	8.90	161.00
4	9.60	154.28	4a	9.37	156.95
5	8.83	159.11	5a	9.06	160.33
6	8.84	172.20	6a	9.18	160.48
7	8.84	172.30	7a	9.33	160.63

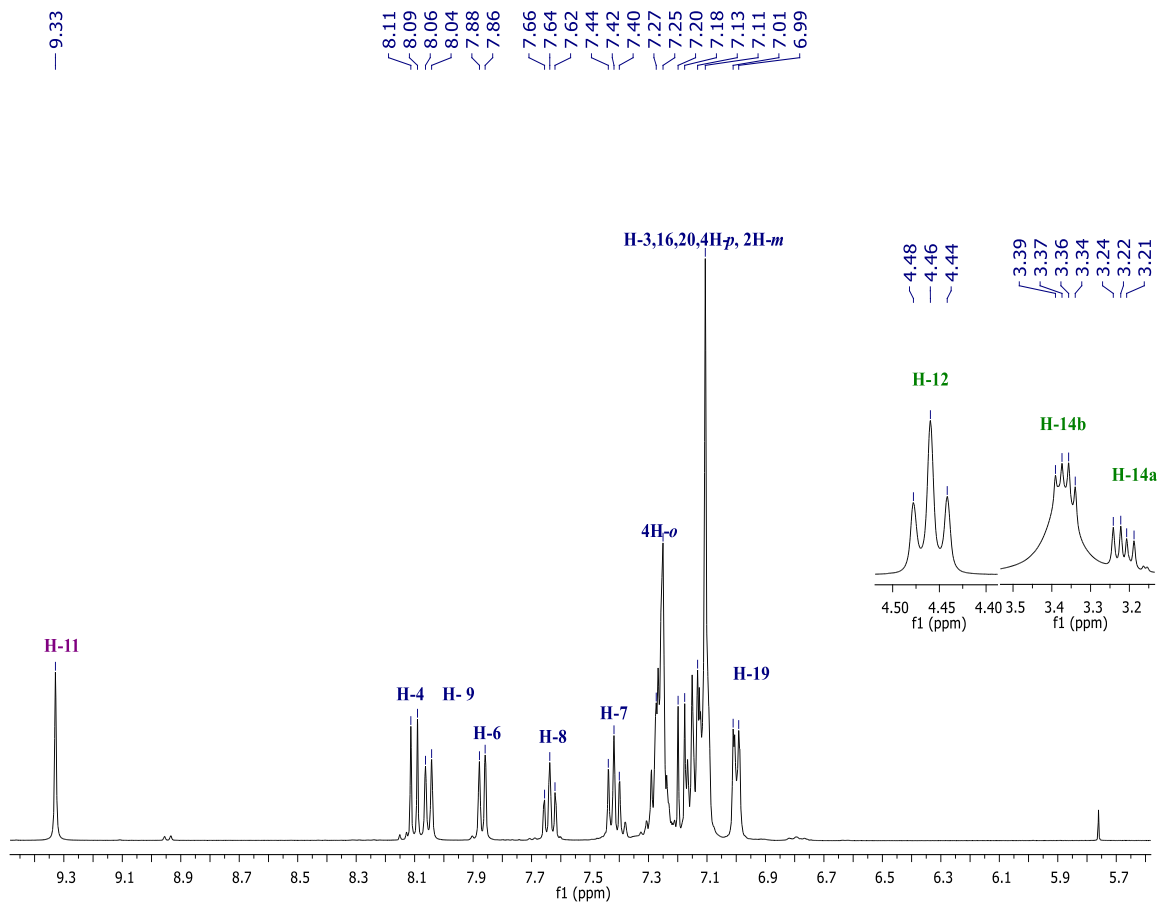


Figura 22. Espectro de RMN ^1H del borinato **7a** en $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ a 400 MHz.

En el espectro de RMN de ^{13}C , la señal de C-11 fue desplazada a alta frecuencia entre 157.7-161.0 ppm con respecto a su ligando (158.7-161.3 ppm) debido a la coordinación del átomo de boro, en la **figura 23** se muestra el espectro de RMN de ^{13}C para el borinato **1a**.

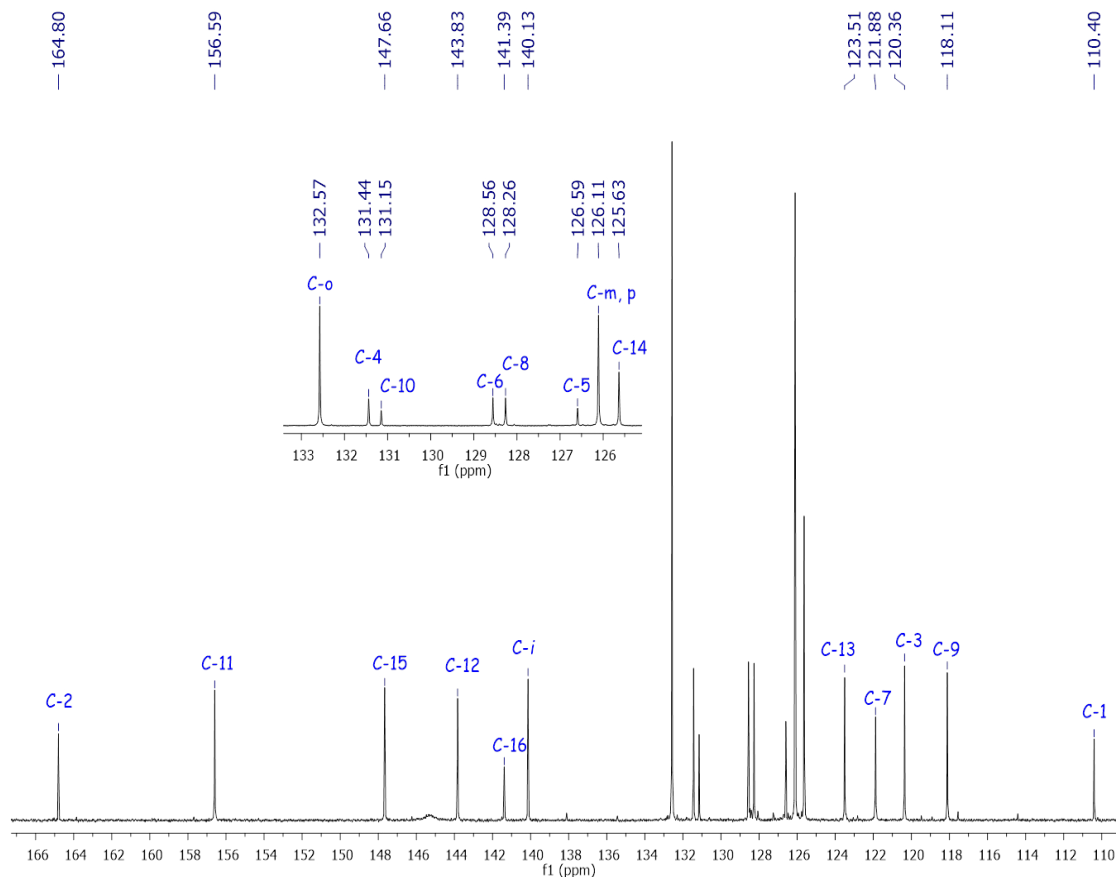


Figura 23. Espectro de RMN ^{13}C del borinato **1a** en CDCl_3 a 300 MHz.

Por otra parte, se realizó el análisis por espectroscopia de IR en estado sólido, el espectro mostro que las bandas de vibración de estiramiento atribuidas al enlace imina ($\text{C}=\text{N}$) de los borinatos **1a-7a** se desplazan a números de onda inferiores en comparación con sus ligandos **1-7**, mostrando una disminución en la fuerza del enlace imino a medida que se forma el nuevo enlace dativo, en la **figura 24** se muestra el espectro de IR para el borinato **4a**.

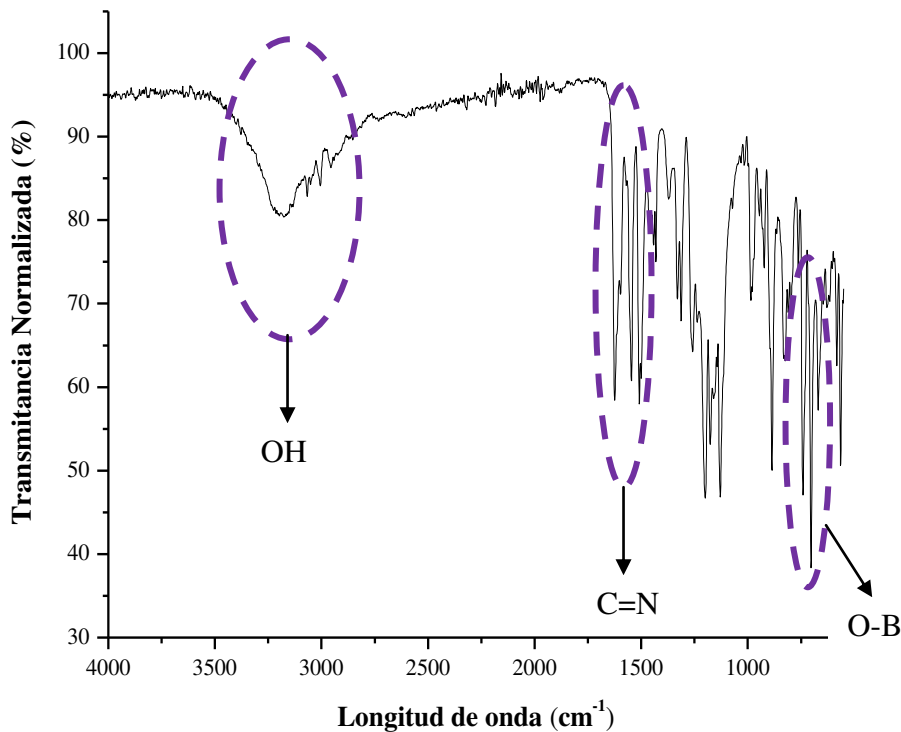
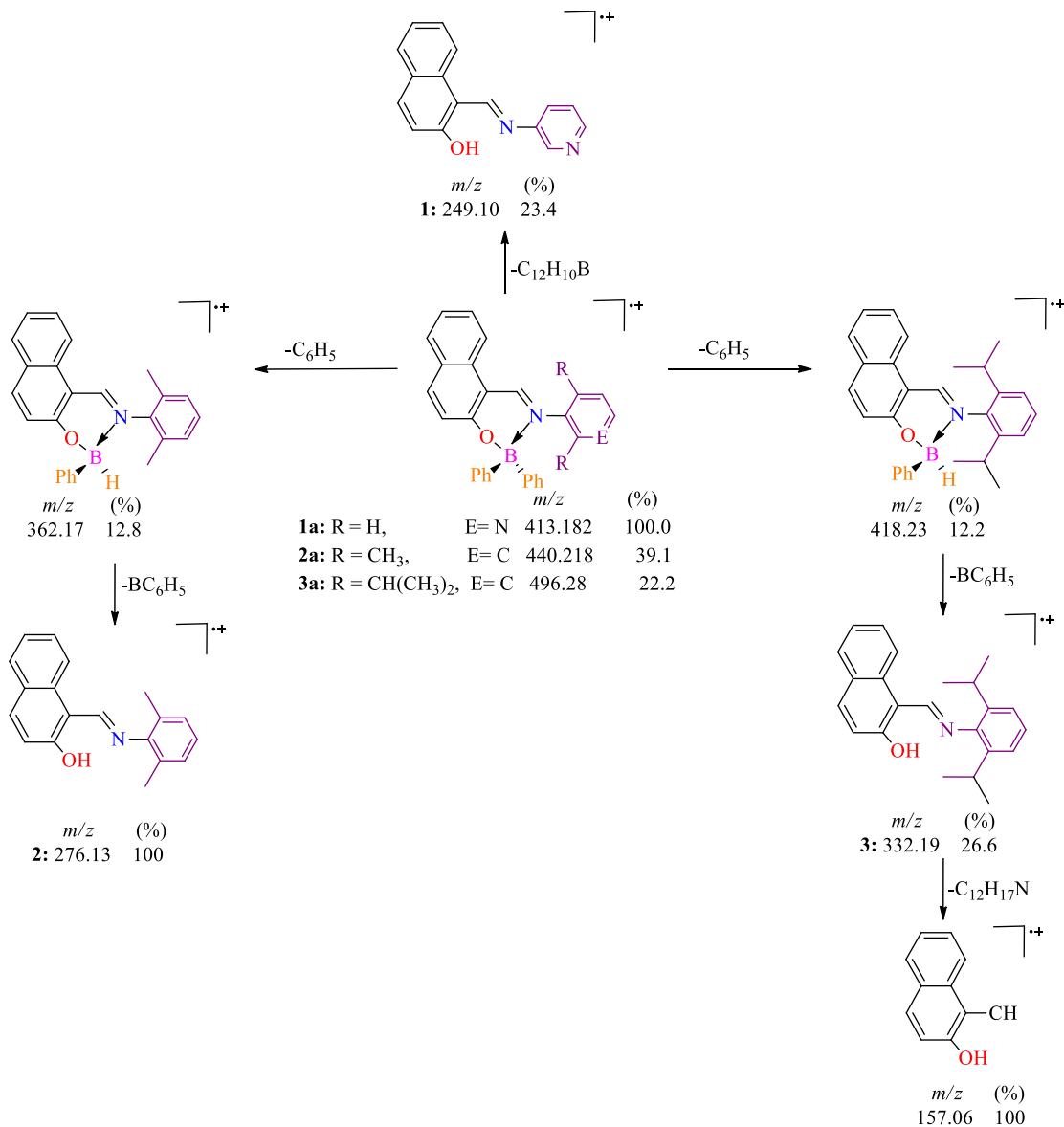


Figura 24. Espectroscopia de IR para el borinato **4a**.

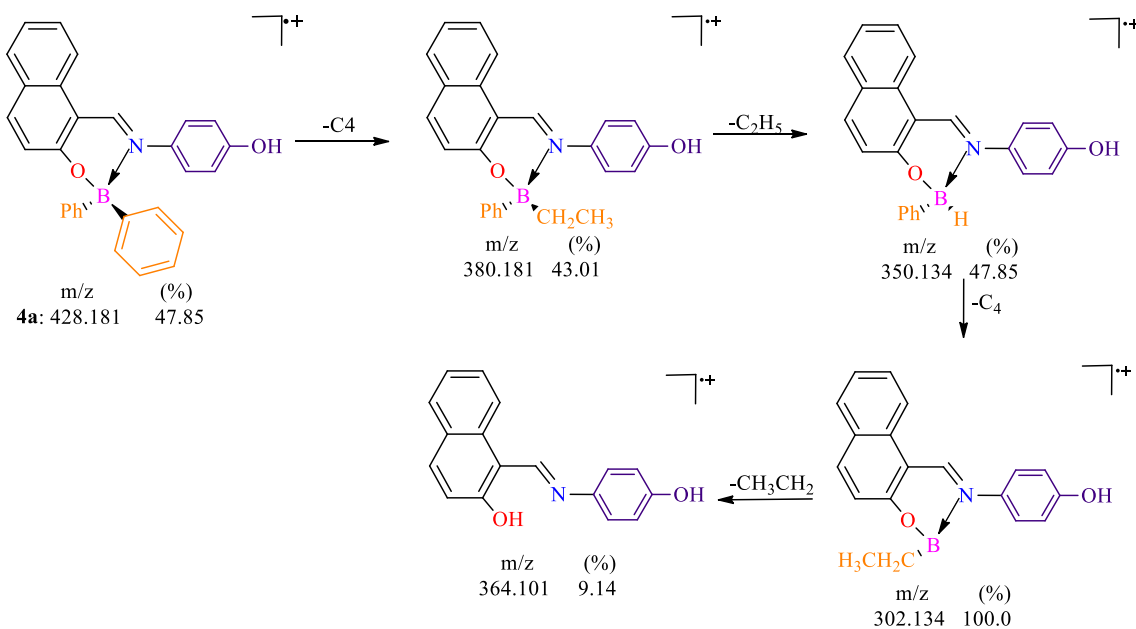
La espectrometría de masas de alta resolución (HMRS-TOF) para todos los borinatos **1a-7a**, confirmó la existencia del ion molecular el cual corresponde a la masa molecular calculada para cada uno de los borinatos. A manera de ejemplo el espectro para el compuesto **1a** mostro una pérdida de masa que corresponde a el ácido difenil borónico mientras que para **2a** y **3a** mostro la pérdida en masa del grupo fenilo enlazado al átomo de boro, en lo que respecta al compuesto **4a** mostro la pérdida de masa inicial correspondiente a un fragmento del grupo fenilo. Para el borinato **1a** el pico base corresponde a su ion molecular, por otra parte el compuesto **2a** tiene un pico base correspondiente al ion molecular de su ligando **2**, mientras que para **3a** el pico base es atribuido al grupo naftilo, por último el compuesto **4a** tiene un ion molecular

Capítulo 5: Resultados y discusión

correspondiente a un fragmento de la estructura en los **Esquemas 19** y **20** se muestra el patrón de fragmentación de los borinatos **1a-4a**.

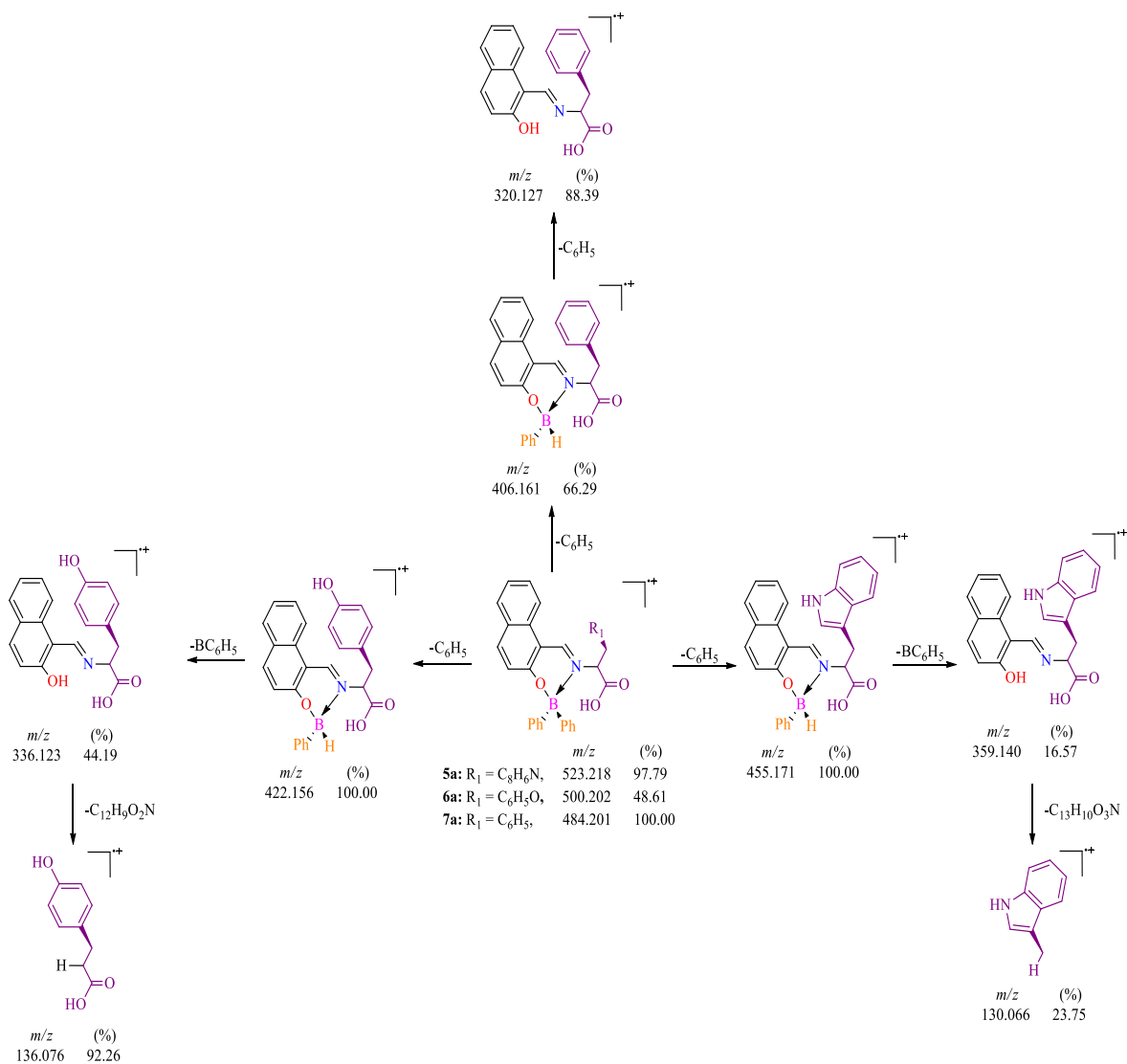


Esquema 19. Propuesta de fragmentación para los borinatos **1a-3a**.



Esquema 20. Propuesta de fragmentación para los borinatos **4a**.

Para los borinatos derivados de aminoácidos **5a-7a** el análisis de masas de alta resolución, mostró una pérdida de masa inicial que corresponde al grupo fenilo enlazado al átomo de boro, esta fragmentación da como resultado un ion molecular estable, sin embargo para el compuesto **7a** el ion molecular corresponde al pico base. En el **Esquema 21** se muestra el patrón de fragmentación de los borinatos derivados de aminoácidos **5a-7a**.



Esquema 21. Propuesta de fragmentación para los borinatos derivados de aminoácidos **5a-7a**.

5.4 Análisis de difracción de Rayos-X en monocristal.

Las estructuras moleculares correspondientes al ligando **2** y a los borinatos **1a** y **5a** se pueden observar en las **figuras 25, 26 y 27** respectivamente. Las distancias de enlace, ángulos y ángulos de torsión más importantes se resumen en la **tabla 7**. El ligando **2** pertenece al grupo espacial monoclinico $P2_1$ mientras que los borinatos **1a** y **5a** pertenecen al grupo espacial monoclinico $P2_1/c$ y $P 2_1/n$ respectivamente (**Tabla 8**). La estructura cristalina de los borinatos **1a** y **5a** muestran que la molécula contiene un átomo de boro tetracoordinado y la formación de un esqueleto con tres anillos fusionados, las estructuras muestran un enlace de coordinación $N \rightarrow B$ con una longitud de enlace de 1.632(1) Å para **1a** y 1.631 (1) Å para **5a**. El átomo de boro adopta una geometría tetraédrica típica y usando la ecuación de Höpfl, el átomo de boro tiene un enlace fuerte dativo del átomo de nitrógeno corroborado por el carácter tetrahedral de 99.61% y 94.35% respectivamente⁷⁵. La longitud de enlace B-O es de 1.505(1) Å para **1a** y 1.495(1) Å para **5a**, longitud de enlace característico para este tipo de complejos de organoboro previamente reportado⁷⁶. La longitud de enlace C=N para el ligando **2** es de 1.2864 Å, lo que sugiere que está en la forma ceto mientras que los borinatos **1a** y **5a** está más cerca de los enlaces simples con una longitud de enlace de 1,310(2) Å y 1.299(2) Å respectivamente, debido a la formación de un nuevo enlace B-O. Los borinato **1a** y **5a** el enlace C=N muestra una configuración E con respecto al grupo naftaldehído debido al impedimento estérico de los grupos fenilo unidos al átomo de boro. Se puede ver que el borinato **1a** muestra interacciones intermoleculares entre los protones del anillo de piridina con el par de electrones de nitrógeno con el heteroátomo adyacente. A través de la interacción intermolecular con los enlaces de hidrógeno, [C-H(13)⋯π-sistema (N-2) 2.5912 Å] se observa una cadena infinita **figura 28**. Mientras que el borinato **5a** muestra interacciones intermoleculares entre el protón del grupo hidroxilo del ácido carboxílico con un par de electrones del oxígeno. A través de la interacción intermolecular con los

enlaces de hidrógeno, [O(2)-H(27)⋯π-sistema (O-1) 2.693 Å] **figura 29**. Estos borinatos tienen una estructura plana, que se deduce de los ángulos diedros ($55,95^\circ$ y $67,01^\circ$ respectivamente) entre los anillos aromáticos presentes en las moléculas. Esto revela que el átomo de boro está fuera del plano del ligando. Un aspecto relevante de la estructura **1a** y **5a** es la desviación (θ) del átomo de boro del plano del ligando que tiene un valor de $0,336 \text{ \AA}$ y $0,595 \text{ \AA}$ respectivamente, que es menor comparado a lo que reportamos en el 2013⁷⁷ donde el boro está tetracoordinado y adopta una geometría tetraédrica con valores $0,488 \text{ \AA}$ y $0,749 \text{ \AA}$. Lo más probable es que este parámetro favorecería la propiedad de la luminiscencia según se informó para las estructuras de análogos de BPh₂ quelato⁷⁸.

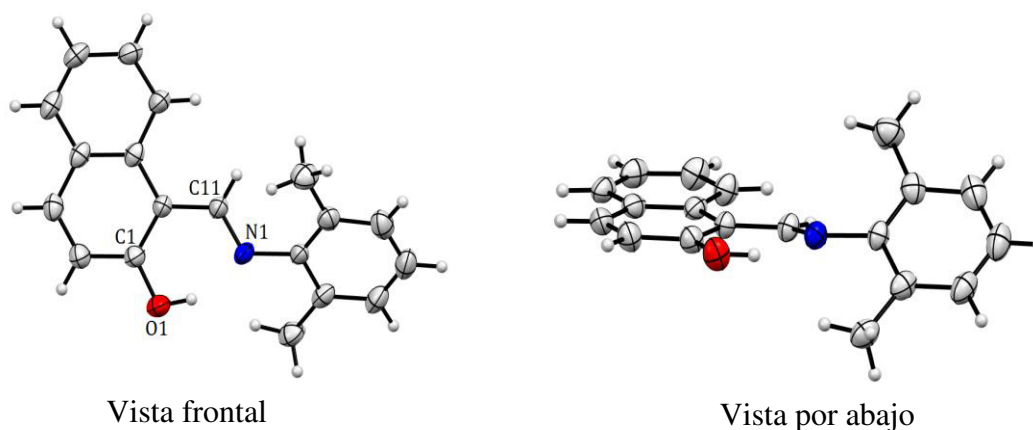


Figura 25. Estructura molecular del ligando **2**.

Tabla 7. Distancias de enlace seleccionadas (Å) y ángulos (°) para el ligando **2** y los borinatos **1a** y **5a**.

<i>Distancias</i>	2	1a	5a
B(1)-N(1)		1.632(1)	1.631
B(1)-O(1)		1.505(1)	1.495
B(1)-C(17)		1.617(1)	1.614
B(1)-C(23)		1.609(2)	1.618
C(11)-N(1)	1.286 (2)	1.310(2)	1.299
C(1)-O(1)	1.343 (2)		
<i>Ángulos</i>	2	1a	5a
C(11)-B(1)-N(1)		119.13(8)	118.64
O(1)-B(1)-N(1)		104.40(8)	104.22
O(1)-B(1)-C(17)		108.12(8)	110.89
N(1)-B(1)-C(23)		108.95(8)	105.98
C(2)-C(11)-N(1)	121.39	122.56(9)	122.85
C(11)-N(1)-C(12)	120.55	117.76(8)	119.38

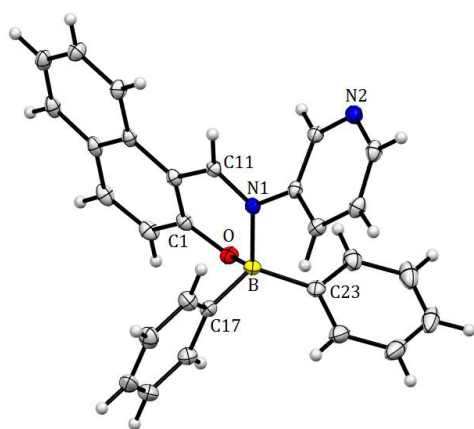


Figura 26. Estructura molecular del borinato **1a**.

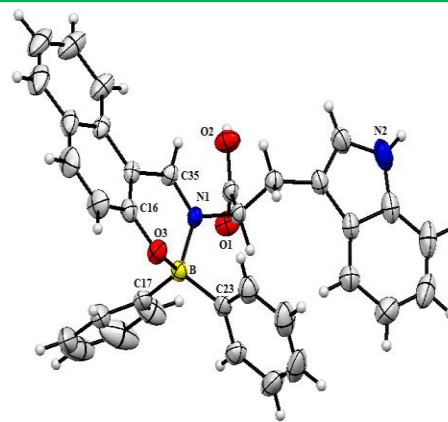


Figura 27. Estructura molecular del borinato **5a**.

Capítulo 5: Resultados y discusión

Tabla 8. Datos cristalinos del ligando **2** y de los borinatos **1a** y **5a**.

	2	1a	5a
Fórmula empírica	C ₁₉ H ₁₇ NO	C ₂₈ H ₂₁ BN ₂ O	C ₃₂ H ₂₇ BN ₂ O ₃
Peso de la fórmula	275.34	412.29	522.40
Temperatura, (K)	293(2)	100(2)	293(2)
Longitud de onda	1.54056	1.54056	1.54056
Sistema cristalino	Monoclinico	Monoclinico	
Grupo espacial	<i>P</i> 2(1)	<i>P</i> 2(1)/ <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> , Å	7.8430	17.2063(14)	16.587(9)
<i>b</i> , Å	12.3310	8.1494(7)	10.184(5)
<i>c</i> , Å	15.3840	16.6279(13)	17.383(9)
α	90.00°	90.00°	90.00°
β	90.00°	114.3280(10)°	108.815°
γ	90.00°	90.00°	90.00°
V, Å ³	1487.82	1367.5(8)	2779.29
Z	4	4	4
ρ calc, mg*cm ⁻³	1.229		
μ mm ⁻¹	0.076		
2 θ	3.30 – 28.19°	5 – 50°	3.30 – 28.19°
No. de reflujos recolectados	6044		6044
No. de reflejos independientes	1751		1751
[R _{int}]	0.24221	0.366	0.24221
R1, wR2 (I>2 σ (I))	0.0848	0.2239	0.0848
R1, wR2 (todos los datos)	0.1531	0.2959	0.1531

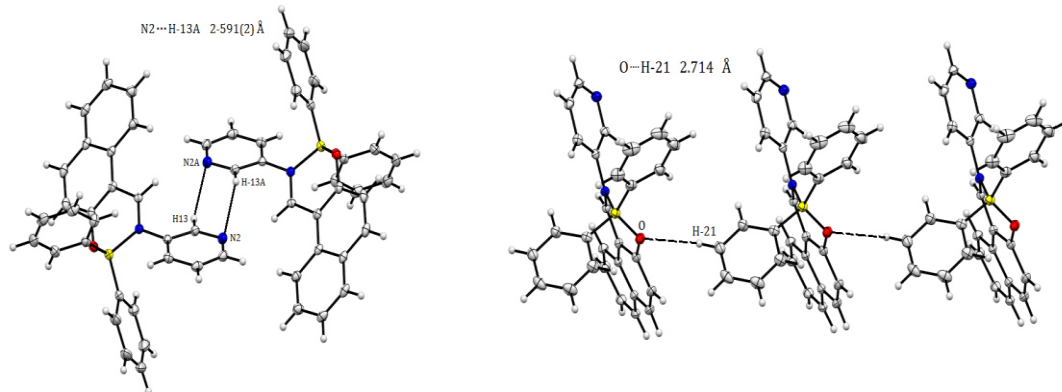


Figura 28. Interacciones intermoleculares del borinato 1a.

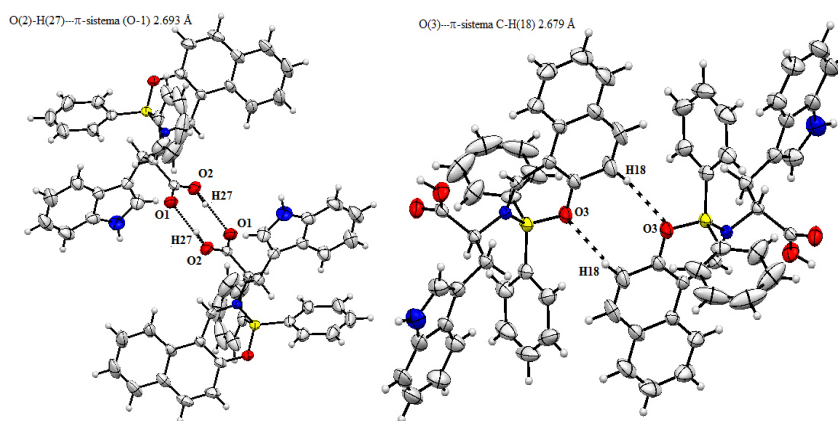


Figura 29. Interacciones intermoleculares del borinato 5a.

5.5 Propiedades fotofísicas de los ligandos (1-7) y sus respectivos borinatos (1a-7a).

Los espectros de absorción de los ligandos **1-3** y de los borinatos **1a-3a** se realizaron en THF mientras que para el ligando **4** y el borinato **4a** se determinaron en CH₃CN, en la **figura 30 (a)** y **(b)** se muestra el espectro de absorción de los ligando y los borinatos **1-4**, **1a-4a**. En la **tabla 9** se resumen los datos más relevantes de estos compuestos. Todos los compuestos mostraron una banda de absorción amplia ($\lambda_{\text{max}} = 377$ nm para **1**, 364 nm para **2**, 362 nm para **3**, 385 nm para **4**, 425 nm para **1a**, 400 nm para **2a**, 398 nm para **3a** y 404 nm para **4a**), debido a la transición electrónica HOMO-LUMO en la molécula.

Para los ligandos y los borinatos derivados del heteroátomo **1**, **1a** y del fenol **4**, **4a** tienen desplazamiento hacia el rojo, a una región de mayor longitud de onda cuando se compara con los compuestos derivados de aminas primarias con sustituyentes de grupos metilo y diisopropilo en la posición *orto* es decir los ligandos **2-3** y sus borinatos **2a-3a** respectivamente. Es notable que las bandas de absorción de los derivados de aminopiridina y aminofenol estén relacionadas con la fuerza del donante, debido al par de electrones del átomo de nitrógeno de la aminopiridina y de los dos pares de electrones del átomo de oxígeno del aminofenol. También se puede observar una banda adicional en la región de longitudes de onda hacia el azul, que puede estar relacionada con las transiciones electrónicas del orbital molecular ocupado en el LUMO, como se informó anteriormente⁷⁹ siendo el máximo a 322 y 337 nm para **1** y **1a**, 324 nm y 327 nm para **4** y **4a** mientras que para **2-3** y **2a-3a** son 315, 315, 327 y 329 nm, respectivamente. Otra característica notable del sistema actual son las transiciones electrónicas n- π^* en el anillo de piridina y en el fenol. Las transiciones electrónicas π - π^* intraligando se observa en los borinatos a longitudes de onda inferiores con respecto a su correspondiente ligando, probablemente debido a la distorsión del sistema naftilo imina después de la coordinación. Debido a la formación del borinato **figura 30**, las bandas se desplazan

hacia el rojo a causa de que hay mayor deslocalización electrónica dado a la formación del sistema diimina, de acuerdo con los resultados de RMN ^1H . La banda óptica de brecha energética esta entre 2.50 y 2.91 eV permitiendo clasificar a estos materiales como semiconductores. Para los borinatos, los espectros de excitación y absorción coinciden totalmente con el hecho de que la emisión proviene de la misma transición electrónica que da lugar a la absorción. En la **figura 31** se observa los espectros de fluorescencia de los ligandos **1-4** y de sus correspondientes borinatos **1a-4a**. Todos los fluoróforos mostraron emisión intensa en solución (THF o CH_3CN) cuando se excitaban a su máximo de absorción. Los perfiles de emisión de estos compuestos en solución tienen bandas de emisión intensa que alcanzan su pico máximo a 490 nm (**1**), 473 nm (**2**) 477 nm (**3**), 495 nm (**4**), 530 nm (**1a**), 480 nm (**2a-3a**) y 525 nm (**4a**). Para el ligando **1** y **4** se puede observar un pico máximo de emisión principal a 490, 495 nm respectivamente mientras que el borinato **1a** y **4a** presenta una banda ancha a 530 nm y 525 nm respectivamente, con un desplazamiento al rojo con respecto a su correspondiente ligando. Esto implica que la complejación con el átomo de boro afecta fuertemente la geometría en el estado excitado del fluoróforo y el sustituyente de la amina la aminopiridina y el aminofenol respectivamente. Un aspecto particular es para los ligandos **2-3** y los borinatos **2a-3a** derivados de aminas primarias con sustituyentes metilo y diisopropilo en la posición *orto* ya que no muestran ningún cambio significativo en las bandas desplazadas hacia el azul. Se observa un mejor rendimiento cuántico de fluorescencia para los borinatos **1a-4a** con respecto a los ligandos **1-4** (**Tabla 9**), entre 0,01 - 3,79%.

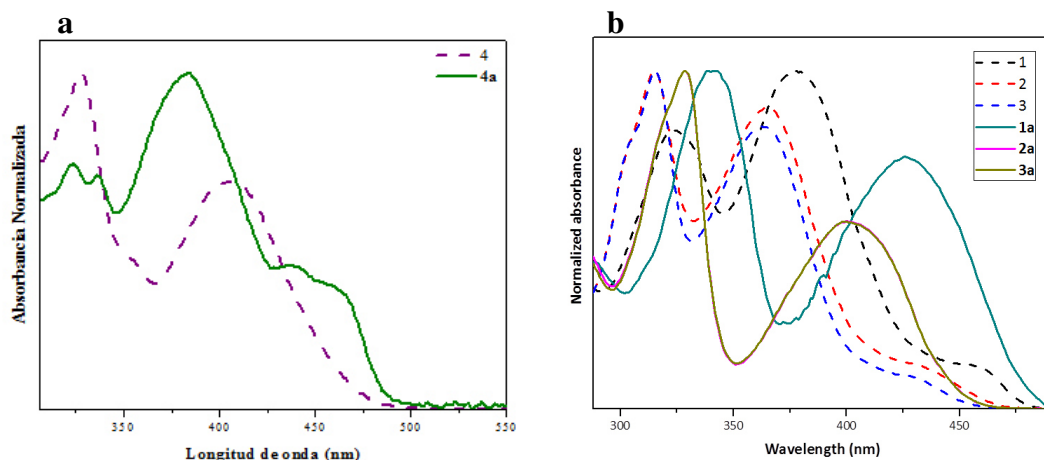


Figura 30. Espectro de absorción a) compuestos **1-3** y **1a-3a** en THF y b) compuestos **4** y **4a** en CH₃CN.

Tabla 9. Propiedades fotofísicas de los ligandos **1-4** y de los borinatos **1a-4a** en THF o CH₃CN.

Comp	λ_{abs} [nm]	$\varepsilon * 10^4$ [M ⁻¹ cm ⁻¹]	λ_{emi} [nm]*	$\Delta\nu$ [cm ⁻¹]	Φ [%]	E_g (eV)
1	322, 377	1.12	490	6117.04	0.05	2.58
2	315, 364	0.90	473	6330.87	0.03	2.65
3	315, 362	1.09	477	6659.95	0.01	2.72
4	324, 385	0.40	495	5772.00	0.33	2.53
1a	337, 425	0.90	530	4661.49	3.79	2.91
2a	327, 400	0.90	480	4166.66	1.07	2.73
3a	329, 398	0.50	480	4292.29	1.01	2.50
4a	327, 404	0.60	525	5704.85	3.16	2.60

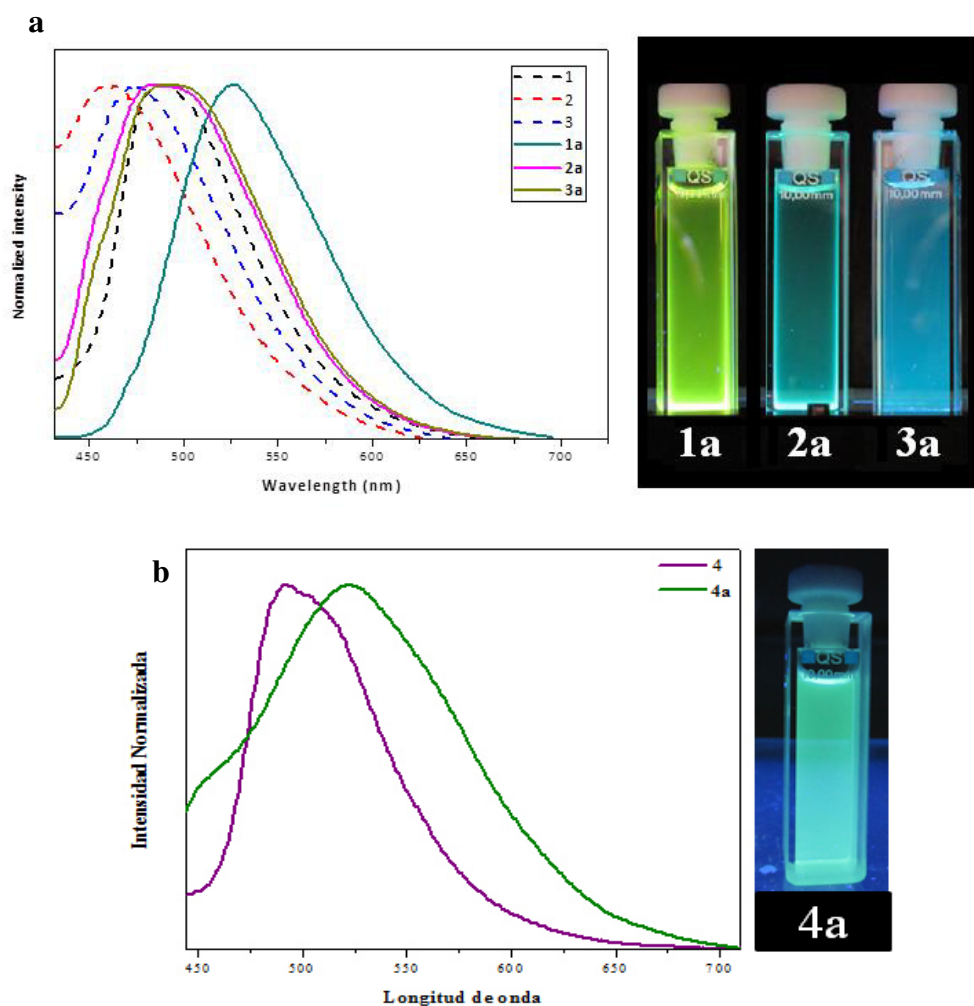


Figura 31 a) Izquierda: Espectro de emisión de los compuestos **1-3** y **1a-3a** en THF. Derecha: Foto de los borinatos **1a-3a** es solución irradiada a una lámpara UV, b) Izquierda: Espectro de emisión de los compuestos **4** y **4a** en CH₃CN. Derecha: Foto de los borinatos **4a** es solución irradiada a una lámpara UV.

Con el fin de proponer una estructura geométrica se diseñaron bases de Schiff derivados de aminoácido, los espectros de absorción se registraron en solución de metanol con longitud de onda en el intervalo de 422-329 nm. En la **tabla 10**. se registran los principales datos como la banda de absorción máxima (λ_{\max}), el coeficiente de

extinción molar (ϵ), etc. de los ligandos **5-7** y borinatos **5a-7a** y en la **figura 32** se muestra su espectro de absorción. Se observa longitudes de onda largas, bandas complejas y anchas en la región visible. Los ligandos exhibe bandas de absorción en la región UV-Vis alrededor de 401 y 422 nm que se asigna a la transición $n-\pi^*$, transición que se origina del enlace imina del ligando de base de Schiff. Los borinatos diseñados muestran una banda característica alrededor de entre $\lambda_{\max}= 329-330$ nm ($\epsilon_{\max} * 10^4 = 1.55-1.64$ M⁻¹cm⁻¹). Esta banda podría atribuirse principalmente a una transición de transferencia de carga intramolecular que tiene lugar en el ligando al coordinarse con el átomo de boro. Además, hay una banda mostrada en la región 398-407 nm ($\epsilon_{\max} * 10^4 = 1.55-1.64$ M⁻¹cm⁻¹) que puede atribuirse a la transferencia de carga desde el ligando al metal. En la **figura 33** se observa los espectros de fluorescencia de los ligandos **5-7** y de sus correspondientes borinatos **5a-7a**. Todos los fluoróforos mostraron emisión intensa en solución de MeOH cuando se excitaban a su máximo de absorción. Los espectros de emisión de estos compuestos en solución mostraron bandas intensas que alcanzan su pico máximo a 457 nm (**5**), 465 nm (**6**) 442 nm (**7**), 471 nm (**5a**), 475 nm (**6a**) y 480 nm (**7a**). En general **5a-7a** los borinatos tienen un desplazamiento hacia el rojo con respecto a su correspondiente ligando. Esto implica que la complejación con el átomo de boro favorece fuertemente la geometría en el estado excitado del fluoróforo. Cabe resaltar que se obtuvieron altos rendimientos cuánticos Φ para los borinatos (**5a-7a**) con respecto a sus ligandos (**5-7**) (**tabla 10**) con valores entre 1.63-4.47%, probablemente debido a que el átomo de boro se encuentra dentro del plano del ligando.

El cambio de desplazamiento Stokes ($\Delta\nu$) también es grande, lo cual indica que la geometría de las moléculas cambia dramáticamente después de la excitación y las pérdidas no radiactivas, principalmente debido a la conversión interna⁸⁰. Es importante mencionar que los borinatos **1a**, **4a** y **5a-7a** mostraron un alto valor de rendimiento cuántico lo cual podría ser debido a la coplanaridad del sustituyente N-arilo, del grupo fenol, o de los aminoácidos triptófano, tirosina o fenilalanina.

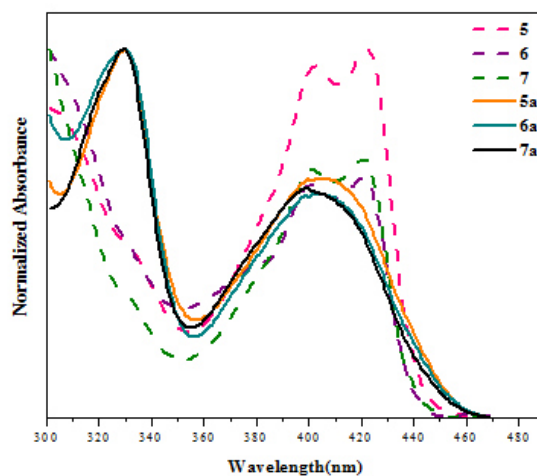


Figura 32. Espectro de absorción compuestos **5-7** y **5a-7a** en MeOH.

Tabla 10. Propiedades fotofísicas de los ligandos **5-7** y de los borinatos **5a-7a** en MeOH.

Comp	λ_{abs} [nm]	$\epsilon * 10^4$ [$M^{-1} \text{cm}^{-1}$]	λ_{emi} [nm]*	$\Delta\nu$ [cm^{-1}]	Φ [%]	E_g (eV)
5	402, 422	0.9	457	1814.84	1.36	2.75
6	401, 419	0.46	465	2360.97	1.36	2.76
7	401, 421	0.39	442	1128.53	1.34	2.74
5a	330, 407	0.68	471	3338.60	1.63	2.68
6a	329, 403	0.47	475	3761.26	4.19	2.66
7a	329, 398	0.84	480	4292.29	4.47	2.68

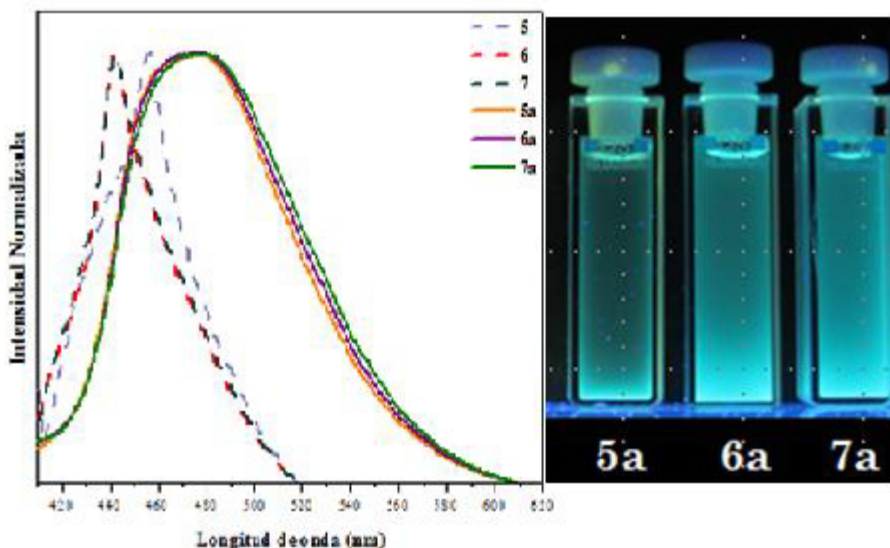


Figura 33. Izquierda: Espectro de emisión de los compuestos **5-7** y **5a-7a** en MeOH. Derecha: Foto de los borinatos **5a-7a** es solución irradiada a una lámpara UV.

5.6 Estudio de fotoestabilidad.

Para aplicaciones prácticas de las moléculas es necesario que muestren fotoestabilidad. Por lo tanto, utilizando nuestra estrategia de grupos voluminosos, llevamos a cabo la evaluación de la fotoestabilidad para los borinatos **1a-3a** que fueron expuestos a luz UV a 365 nm (6 Watts) y para el borinato **4a-7a** fue expuesto a luz UV a 365 (**figura 34** y **36**) y 321 nm (6 y 8 Watts respectivamente) (**figura 35** y **37**) en aire a temperatura ambiente cada 10 minutos durante 40 minutos y fue analizado por espectroscopia UV-Vis. El borinato **1a**, sin grupos orgánicos voluminosos, muestra fotodegradación de menos del 15% a 20 minutos, proporcionando el ligando libre. Sin embargo, los borinatos **2a-7a**, con grupos voluminosos, muestran una degradación mínima después de haber sido expuestos durante 40 minutos. Al irradiar los borinatos a una lámpara con mayor longitud de onda de 215 nm los borinatos **5a-7a** mostraron fotodegradación del más del 40% a los 20 minutos, dando las bandas de su correspondiente

Capítulo 5: Resultados y discusión

ligando mientras el borinato **4a** pierde la capacidad de absorber luz. Estos resultados indican que la modificación química usando grupos voluminosos incrementa la fotoestabilidad.

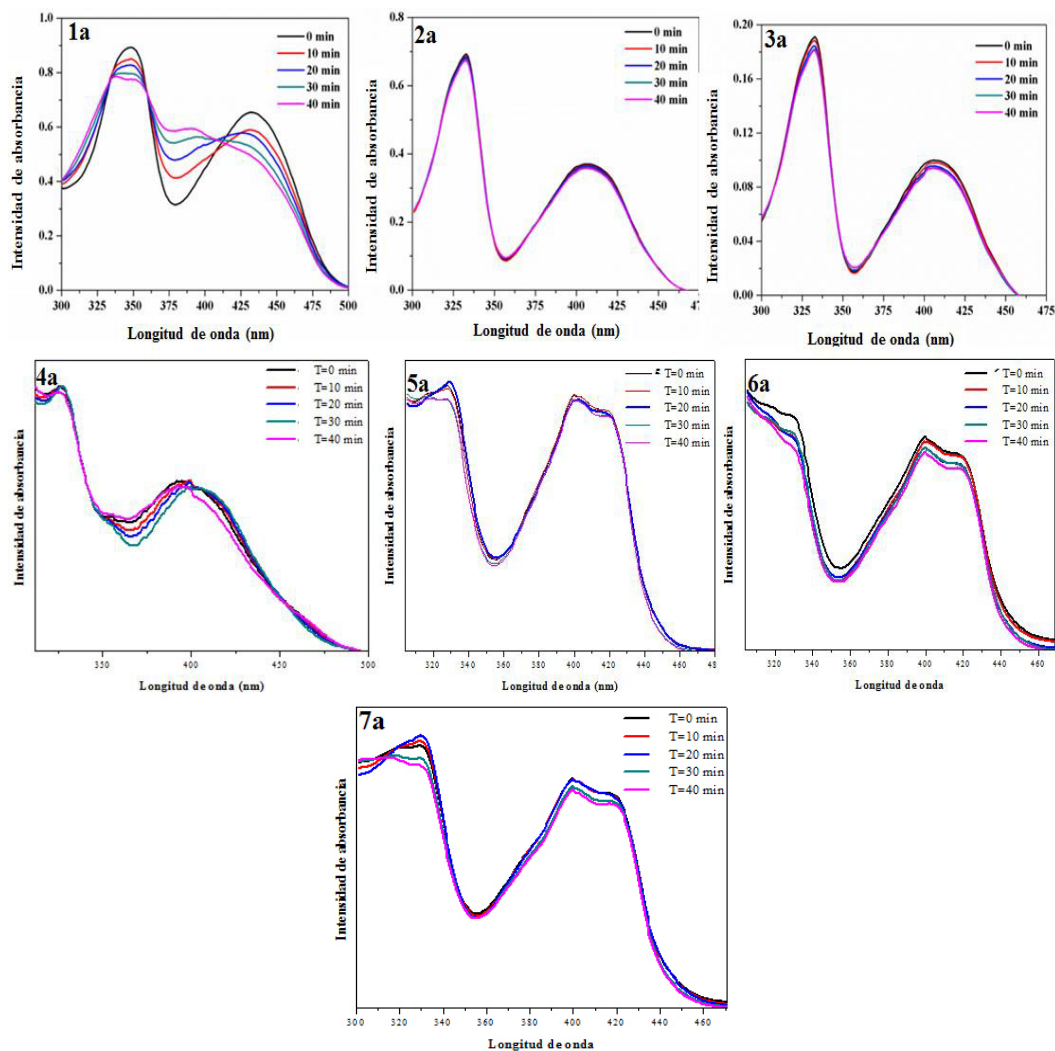


Figura 34. Estudio de fotoestabilidad de los borinatos **1a-7a** irradiados a 365 nm (1mg/50ml) en CHCl_3 para **1a-3a**, CH_3CN para **4a** y MeOH para **5a-7a**, a la longitud máxima de absorción con el tiempo de irradiación.

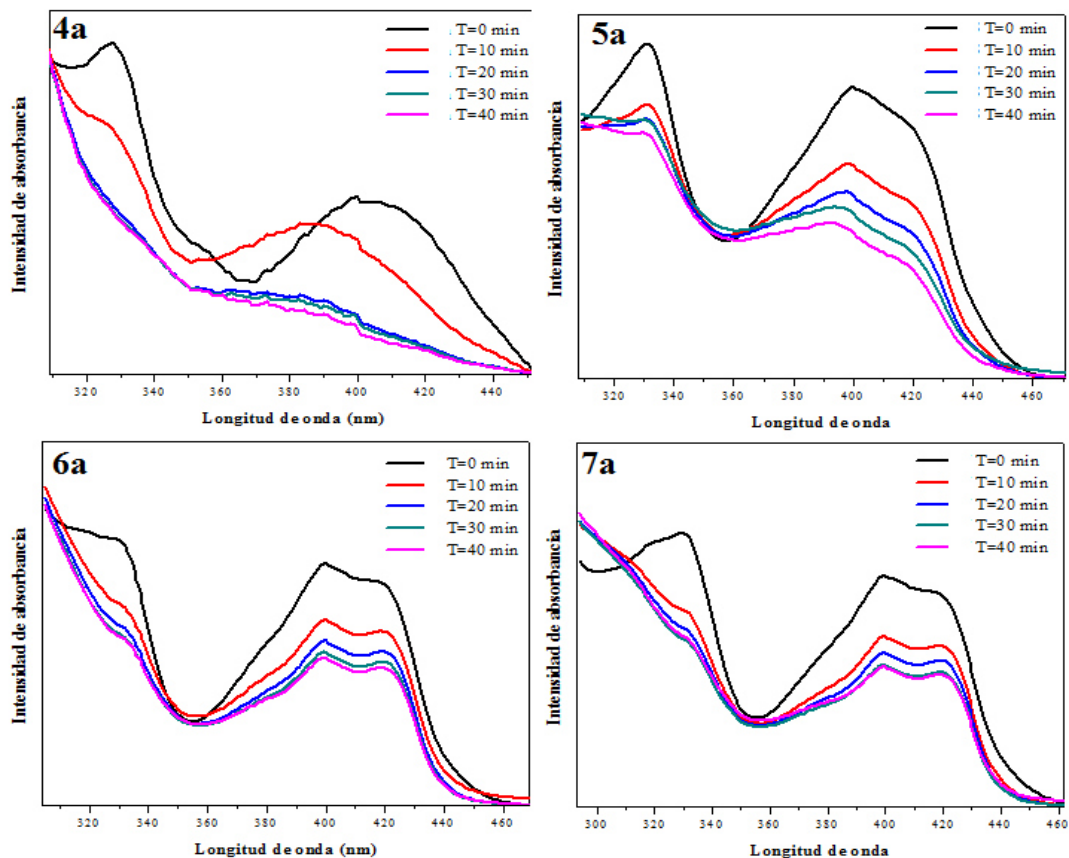


Figura 35. Estudio de fotoestabilidad de los borinatos **4a-7a** irradiados a 321 nm (1mg/50ml) en CHCl_3 para **1a-3a**, CH_3CN para **4a** y MeOH para **5a-7a**, a la longitud máxima de absorción con el tiempo de irradiación.

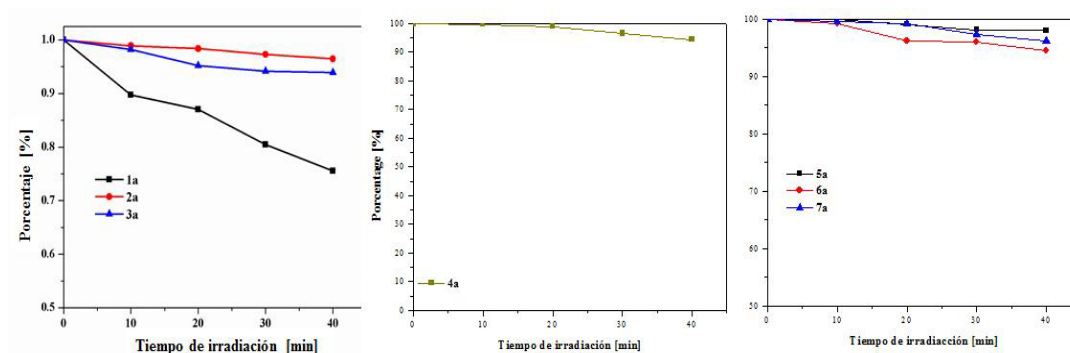


Figura 36. Descomposición de los borinatos **1a-7a** bajo una lámpara UV a 365 nm.

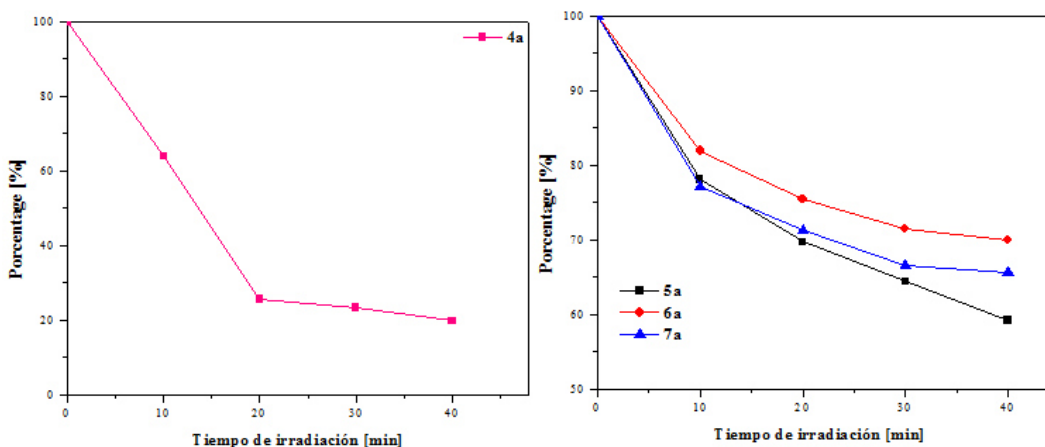


Figura 37. Descomposición de los borinatos **4a-7a** bajo una lámpara UV a 321 nm.

5.7 Ensayo de viabilidad celular.

La citotoxicidad de los borinatos **1a-7a** se evaluó mediante un ensayo de seguridad, usando DMSO como disolvente a diferentes concentraciones (0.1 a 10 mg mL⁻¹) durante 24 h **figura 38**. Después de la incubación de 0,1 mg mL⁻¹ durante 24 h, se observa que menos del 9% de las células B16F10 murieron. Lo mismo ocurrió cuando la concentración se incrementó a 2,5 mg mL⁻¹. Cuando la concentración de los borinatos **1a-7a** se aumentó a 5 mg mL⁻¹, la viabilidad celular permaneció por encima del 80%. Sin embargo cuando se aumenta a la más alta concentración de 10 mg mL⁻¹ se observa que el 60% de las células B16F10 murieron al ser tratadas con el borinato **2a** mientras que para los borinatos derivados de aminoácidos **5a-7a** conserva más del 70% de viabilidad celular, esto nos confirma que al tener como grupo sustituyente un aminoácido disminuye considerablemente la citotoxicidad en comparación con los borinatos derivados de aminas primarias **1a-4a**, con esto podemos explicar que debido a que en el diseño estructural de los borinatos **5a-7a** se le incorpora como grupo sustituyente un aminoácido este al ser una molécula biológica no representa una amenaza en la célula al ser absorbida y por lo que no muestra un bajo porcentaje de viabilidad. Por lo tanto, los compuestos

1a-7a mostraron una citotoxicidad relativamente baja en el intervalo de concentración y los tiempos de incubación examinados en este estudio. En general, la citotoxicidad y las características permeables a las células de los materiales fluorescentes son críticas para la aplicación de bioimagen, ya que el análisis de la viabilidad de la citotoxicidad mostró que los borinatos no son tóxicos para las correspondientes células.

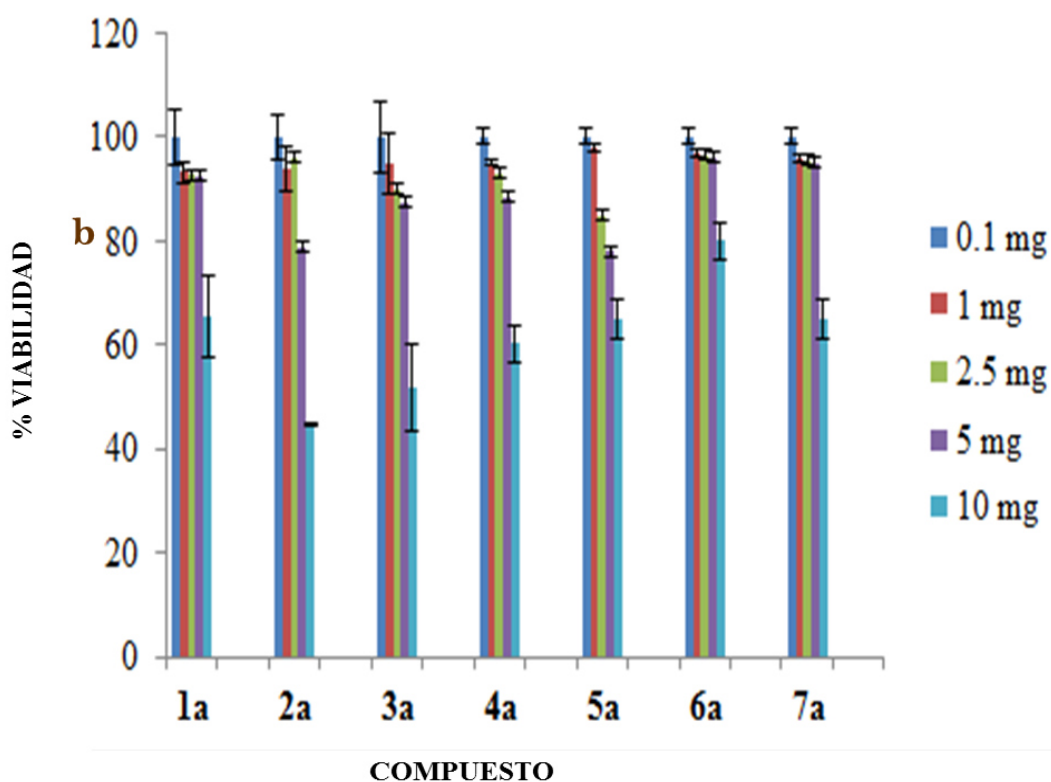


Figura 38. Efecto de citotoxicidad de los borinatos **1a-7a**. Las células de melanoma B16F10 se trataron con 10 mg mL^{-1} (barras azules suaves), 5 mg mL^{-1} (púrpura), $2,5 \text{ mg mL}^{-1}$ (barras verdes), 1 mg mL^{-1} (barras rojas) y $0,1 \text{ mg mL}^{-1}$ (barras azules fuertes) durante 24 horas.

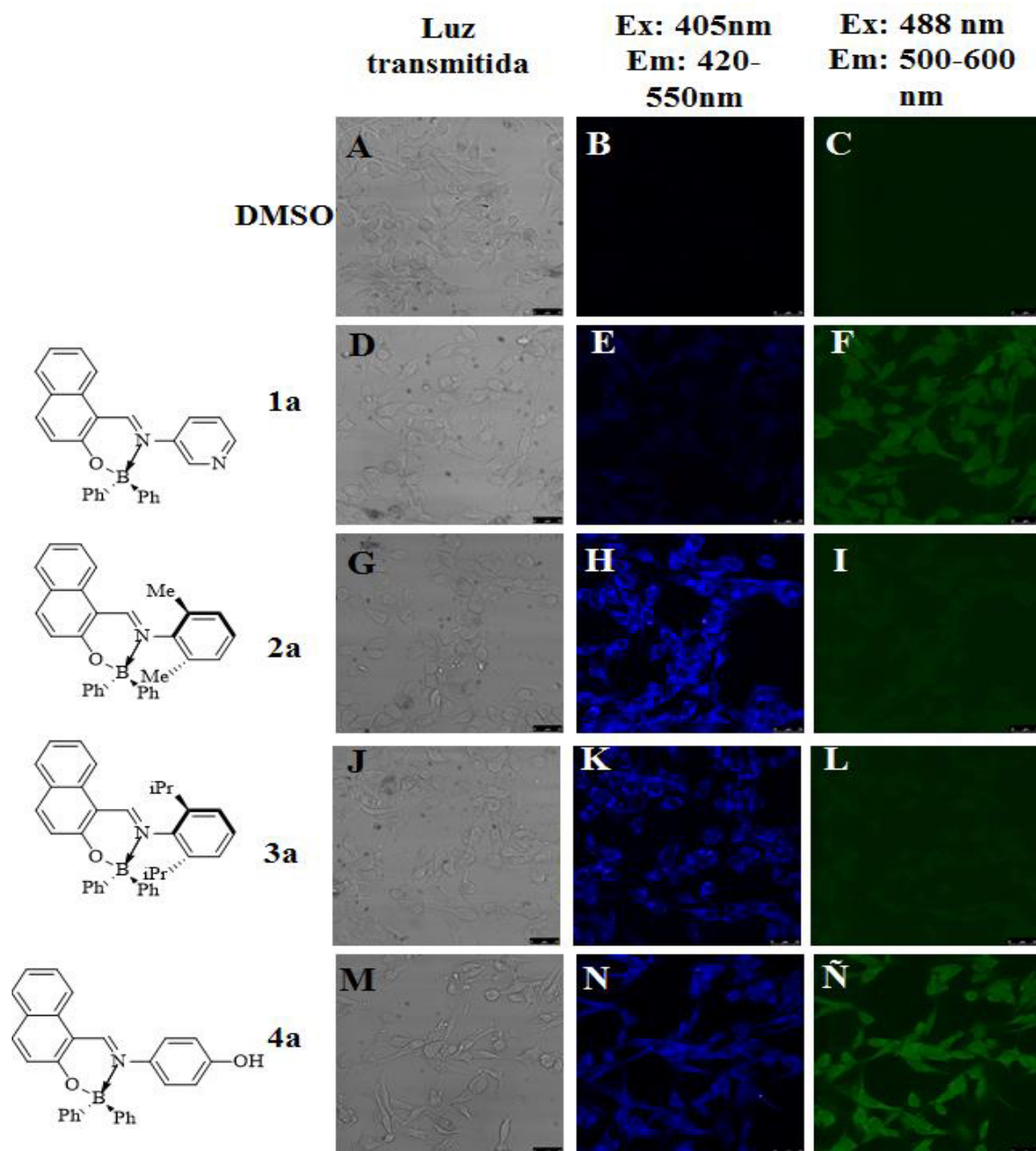
5.8 Generación de bioimágenes por microscopia confocal.

La capacidad de los borinatos **1a-7a** para producir tinción fluorescente en células se ensayó en células B16F10. La **figura 39** muestra en la fila superior que las células tratadas con DMSO no fluorescen a ninguna longitud de onda (**Figuras 39-B y 39-C**). Cuando se trataron las células con el borinato **1a** se observó una tinción fluorescente citoplasmática azul muy débil (**figura 39-E**), pero se observó una fuerte mancha verde en toda la célula incluyendo el núcleo (**figura 39-F**), lo que podría sugerir una vía de internalización endocítica. Por otro lado, el borinato **2a** también produjo una débil mancha verde en las células; Sin embargo, esta mancha se generaliza a toda la célula (**figura 39-I**). Las células tratadas con el borinato **3a** muestran un patrón de tinción fluorescente similar al descrito para **2a**, solamente la tinción azul es significativamente más fuerte cuando se usa **2a** (**figura 39-K y 39-L**). Para el borinato **4a** mostró una fuerte tinción citoplasmática fluorescente en la región azul (**figura 39-N**) así como una fuerte tinción verde en toda la célula incluyendo el núcleo en la región verde (**figura 39-Ñ**). Un aspecto especial y particular fueron las imágenes por fluorescencia de los borinatos derivados de aminoácidos **5a-7a** ya que mostraron una intensa luminiscencia intracelular en el citoplasma siendo capaz de teñir inclusive los nucléolos de la células (**figura 39-P, figura 39-S y figura 39-V**), estas figuras demostraron que la luminiscencia era evidente en el citoplasma sobre los nucléolos y la membrana, lo que sugiere que estos borinatos **5a-7a** fueron internalizados en las células en lugar de simplemente manchar la superficie de la membrana. Hasta donde sabemos, este es el primer ejemplo del uso de los complejos tetracoordinados de boro derivados del ácido difenilborónico como marcadores fluorescentes a las células para la tinción de luminiscencia exclusiva en los nucléolos de células de B16F10. Su fácil internalización a la célula es sin lugar a duda a la importancia de incluir como grupo sustituyente un aminoácido. En la **figura 40** se muestra un enfoque más cercano de las células tratadas con los borinatos **2a, 3a, 4a, 5a,**

Capítulo 5: Resultados y discusión

6a y **7a** en el cual se puede observar la presencia de pequeñas vesículas lo que podría sugerir que el mecanismo de internalización sea endocitosis, además de que para el caso de los borinatos derivados de aminoácidos **5a-7a** se observa la tinción en los nucléolos. El hecho de que las manchas azules y verdes se compartimenten de manera diferente podría significar que una vez que los complejos originales alcanzan el interior de la célula se metabolizan al menos a dos moléculas diferentes, una con capacidad para llegar hasta el núcleo, manchando toda la célula; Mientras que el otro sólo puede alcanzar el citoplasma.

Capítulo 5: Resultados y discusión



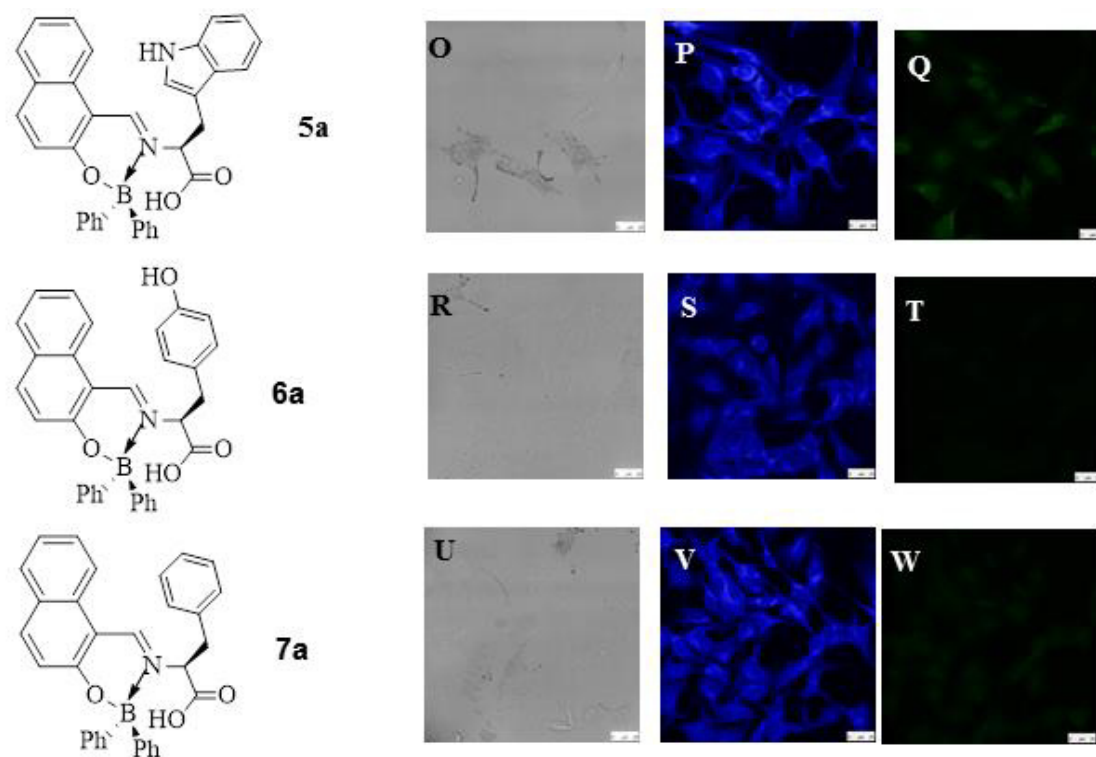


Figura 39. Bioimágenes de los borinatos con células B16F10, se trataron con $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ de **1a** (D, E, F), **2a** (G, H, I), **3a** (J, K, L), **4a** (M, N, Ñ), **5a** (O, P, Q), **6a** (R, S, T) y **7a** (U, V, W) durante 2 horas a diferente excitación y emisión. Se incluye en la primera columna imágenes de células control tratadas con $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ (A, B y C). La columna izquierda es una luz brillante, la columna central es la fluorescencia medida a 420-550 nm y la columna derecha a 500-600 nm.

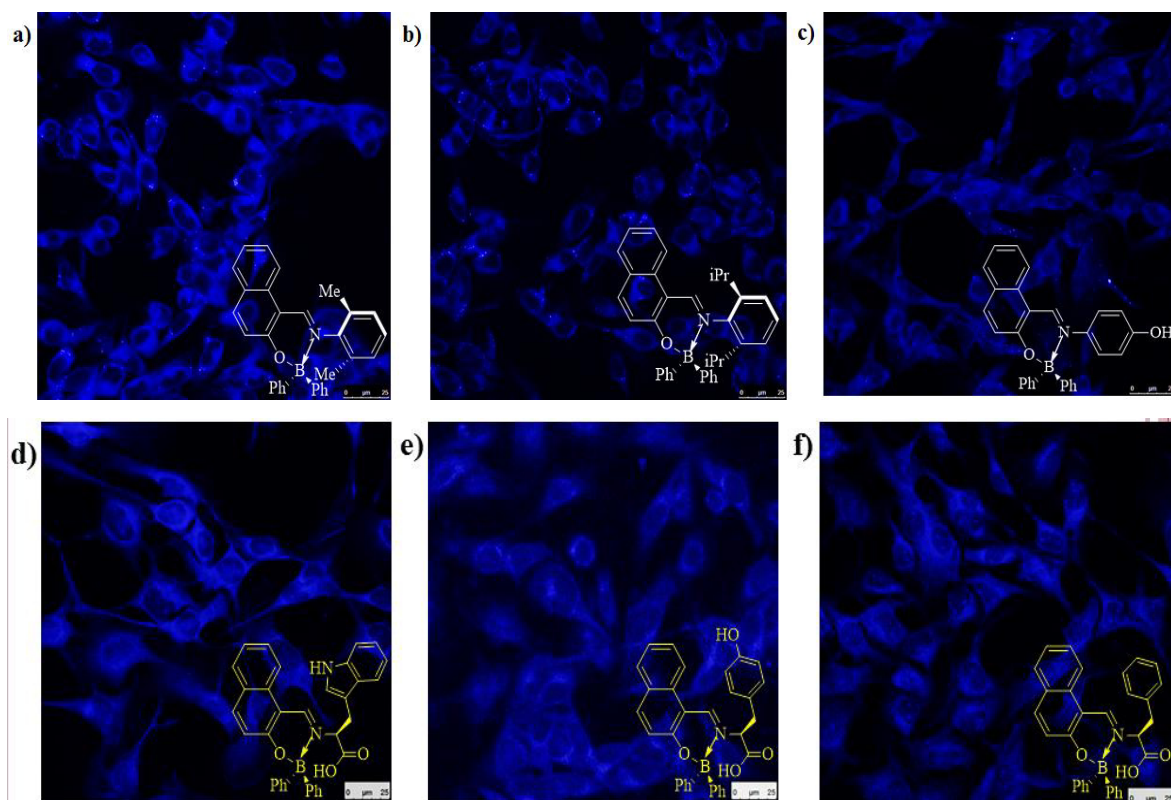


Figura 40. Enfoque cercano de las bioimágenes obtenidas en el microscopio confocal. Las células B16F10 fueron tratadas con 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de **2a** (a), **3a** (b), **4a** (c), **5a** (d), **6a** (e) y **7a** (f).

CAPÍTULO 6
CONCLUSIONES

Capítulo 6: Conclusiones

Las estructuras cristalinas de los borinatos **3a** y **5a** reveló la formación del enlace de coordinación N→B así como la presencia de un anillo fusionado de seis miembros, donde el boro adopta una geometría tetraédrica distorsionada.

La caracterización estructural de los borinatos mediante RMN ¹H mostró la presencia de una señal simple aguda desplazada hacia la región de baja frecuencia en comparación a su ligante debido a la coordinación con núcleo de boro.

El análisis de masas de alta resolución (HRMS-TOF) confirmó la identidad química de los borinatos, así como su estabilidad.

Se estudiaron en solución la absorción, la emisión de fluorescencia y la fotoestabilidad para todos los borinatos **1a-7a**.

Los espectros de absorción de los ligandos bidentados **1-7** revelaron que estas moléculas tienen máximos picos de absorción principalmente en la región visible, y las bandas muestran un desplazamiento hacia el rojo, después de que el enlace coordinado se forma N→B (**1a-7a**).

Los espectros de emisión de los ligandos **1-7** y sus borinatos **1a-7a** mostraron que los picos de emisión pueden sintonizarse desde la región de las regiones azul-verde a roja cambiando los sustituyentes de la amina, además de que para los borinatos **1a-7a** se observa un efecto batocrómico en comparación a sus correspondientes ligandos.

Los borinatos **1a-7a**, mostraron una alta emisión de fluorescencia ($\Phi >4\%$), debido principalmente a que la desviación del átomo de boro del plano es baja. Un caso especial fue para los borinatos derivados de aminoácidos **5a-7a**, ya que al tener dos

Capítulo 6: Conclusiones

núcleos que actúan como fluoróforos favoreció la respuesta luminiscente teniendo valores de 4.19% para **6a** y 4.47% para **7a**

El estudio de fotoestabilidad para los borinatos **2a**, **3a**, **5a** mostraron una alta estabilidad al irradiarlos a una lámpara de 365 nm en solución a temperatura ambiente debido a los grupos más voluminosos que tienen en sus sustituyentes, sin embargo al irradiarlos a una lámpara de 312 nm todos los borinatos **1a-7a** se ve desplazando la longitud de onda a sus correspondientes ligandos, esto sugiere que si en algún momento causan un efecto dañino al medio ambiente estos borinatos podemos degradarlos ya que al irradiarlos a esta longitud de onda los estaremos destruyendo.

Los ensayos de citotoxicidad demostraron que los borinatos presentan una baja toxicidad con un porcentaje de viabilidad mayor al 80% inclusive cuando las células son tratadas a una alta concentración de los borinatos.

El estudio de imágenes por fluorescencia reveló que los borinatos **2a-7a** producen tinción fluorescente citoplasmática en las células además presentan numerosas vesículas, lo que sugiere que el posible mecanismo de internalización sea endocitosis, además las imágenes sugieren que los borinatos **5a-7a** son capaces de teñir el núcleo lo que pone en manifiesto la importancia de incluir como sustituyente un aminoácido

Los experimentos de imágenes de células demostraron la aplicación potencial de estos borinatos como sonda en bioorganismos debido a su alto cambio de desplazamiento Stokes, alta fotoestabilidad y baja citotoxicidad.

CAPÍTULO 7
SECCIÓN EXPERIMENTAL

7.1 Equipos y materiales.

Todos los materiales de partida se obtuvieron de la compañía química Aldrich. Los solventes fueron usados sin previa purificación. El ácido difenilborónico (Ph_2BOH) se preparó *in situ* como se informó previamente en la literatura⁸¹. Los puntos de fusión fueron confirmados por el aparato Electrothermal Mel-Temp. Los espectros infrarrojos se registraron usando un espectrofotómetro Bruker Tensor 27 FT-IR equipado con un milacre PikeTM ATR accesorio con una sola reflexión ZnSe ATR cristal. Los espectros UV se obtuvieron con un espectrofotómetro Shimadzu 2401 PC UV / VIS y se realizaron mediciones de emisión en un espectrómetro de investigación Fluorolog-3. Los espectros de RMN ^1H , ^{13}C , y ^{11}B se registraron en CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ y en DMSO en Bruker advance DPX 400 o Bruker ARX 300. Los desplazamientos químicos (ppm) son relativos a $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ para ^1H and ^{13}C . Los espectros de RMN de ^{11}B se referenciaron externamente a $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$. Los espectros de masas de alta resolución fueron adquiridos por LC/MSD TOF en un instrumento de Agilent Technologies con APCI como fuente de ionización.

Las mediciones fotofísicas se llevaron a cabo en disolventes de grado espectrofotométrico (tetrahidrofurano, acetonitrilo y metanol) recién destilado y las soluciones se estudiaron tal como se prepararon.

7.2 Cristalografía de rayos X.

Los datos de cristal de **2** y **5a** se registraron en un Enraf Nonius Kappa-CCD (MoK α =0.71073 Å), monocromador de grafito, T = 293 K. El cristal se montó en un tubo de Lindeman. La corrección de la absorción se realizó utilizando el programa SHELX-A⁸². Todos los datos de reflexión se corrigieron para Lorentz y efectos de polarización. La primera solución de estructura se obtuvo usando el programa SHELXS-97 y luego se aplicó el programa SHELXL-97 para refinamiento y datos de salida. Todas las manipulaciones de software se realizaron bajo el programa de entorno WIN-GX⁸³. Todos los átomos más pesados de **2** se encontraron por diferencia de Fourier mapa y refinado anisotrópicamente. Algunos átomos de hidrógeno fueron encontrados por diferencias en el mapa de Fourier y refinados isotrópicamente. Los restantes átomos de hidrógeno se modelaron geoméricamente y no se refinaron.

El cristal **1a** se montó con aceite de paratona-N en un cryo-lazo, e inmediatamente se colocó en la corriente de nitrógeno a baja temperatura a 100(2) K. Los datos de intensidad de rayos X para **1a** se midieron a 100(2) K en Una Bruker D8 Quest con un detector Photon 100 CMOS equipado con un refrigerador de la serie Oxford Cryosystems 700, un monocromador Triumph y un tubo sellado de enfoque fino Mo K α ($\lambda = 0,71073$ Å). Los datos de intensidad se procesaron utilizando el programa Bruker ApexII. Todos los cálculos para la determinación de la estructura se realizaron utilizando el paquete SHELXTL (versión 6.14). Las posiciones atómicas iniciales se localizaron por métodos directos usando XS, y las estructuras de los compuestos se refinaron por el método de mínimos cuadrados usando SHELXL. Las correcciones de absorción se aplicaron usando SADABS. Todos los átomos que no son hidrógeno se refinaron anisotrópicamente. Los átomos de hidrógeno se colocaron en posiciones idealizadas y se refinaron como átomos de desplazamiento con parámetros de desplazamiento isotrópico relativo. Los datos cristalográficos para las estructuras descritas en este documento se

han depositado en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge: CCDC 1520512 para **1a**.

7.3 Absorbancia, emisión y rendimientos cuánticos de luminiscencia.

Los espectros de absorción UV-Vis se midieron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 365. El intervalo óptico de banda (E_g) se determinó a partir de la intersección con el eje X de la tangente del espectro de absorción obtenido a una absorbancia de 0,1. Los espectros de emisión se han registrado con un espectrofluorómetro Horiba Scientific FL-1000, excitando 10 nm por debajo de la banda de absorción de longitud de onda más larga. Los rendimientos cuánticos de fluorescencia en solución (Φ) se determinaron de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía⁸⁴ y utilizando sulfato de quinina en H_2SO_4 0.1M ($\Phi = 0.54$ at 310 nm) como patrón. La temperatura se reguló a $25,0 \pm 0,5$ ° C con un baño de circulación de agua. Se analizaron tres soluciones con absorbancia a la longitud de onda de excitación inferior a 0,1 para cada muestra y se promedió el rendimiento cuántico.

7.4 Estudio de fotoestabilidad.

Para evaluar la fotoestabilidad de los borinatos **1a-7a** se pesó 1mg del correspondiente borinato y se disolvió en 50 mL del correspondiente disolvente, se determinó su espectro de UV-Vis en un espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 365, se irradia una alícuota de la muestra a una luz Uv de 365 (Lámpara UVGL-58 Handheld) y de 321 nm (Transiluminador Spectroline TD-1000R) por 40 minutos analizando su espectro de absorción cada 10 minutos.

7.5 Ensayo de viabilidad celular.

Se usaron células de melanoma murino B16F10 (ATCC CRL-6475, Manassas, VA) para determinar los efectos citotóxicos de los borinatos **1a-7a**. Las células se mantuvieron en medio de cultivo GIBCO-DMEM/F12 suplementado con FBS al 10% y antibiótico-antimitótico 1X (todos de ThermoFisher Scientific, Waltham, MA), a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5%. Para los experimentos, las células se sembraron en placas de 96 pozos a una densidad celular de 2000 células por pozo en 100 µL de medio y dejaron que no se alteraran durante la noche antes de que se añadieran los tratamientos. Se añadieron los borinatos a concentraciones de 0,1, 1, 2,5, 5 y 10 mg/mL⁻¹. Cuarenta y ocho horas más tarde se añadieron 10 µl de alamarBlue (Biosource Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA) a cada pozo para determinar la viabilidad celular siguiendo las instrucciones del fabricante.

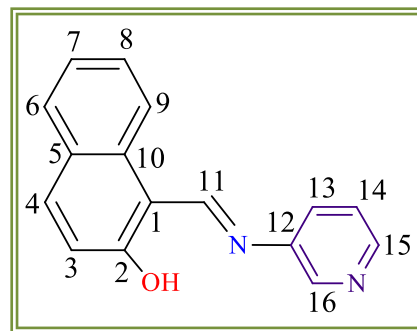
7.6 Generación de bioimágenes.

Con el fin de evaluar la capacidad de los borinatos para teñir células *in vitro*, las células B16F10 se sembraron en placas a densidades de 5x10⁴ células por pozo en 500 µL de medio en cubreobjetos en placas de 12 pozos. Después de incubación durante la noche, se añadieron 10 mg/mL⁻¹ de cada borinato a cada pozo y 2 horas después se montaron los cubreobjetos con Vectashield (Vector Laboratories, Inc. Burlingame, CA) y se analizaron mediante microscopía confocal en un sistema confocal Leica TCS SP5 a excitación Longitud de onda de 405 nm, emisión de 420-550 nm, o excitación de 488 nm y emisión de 500-600 nm. Se usaron células tratadas con DMSO como control para determinar la fluorescencia endógena.

7.7 Síntesis de los ligandos 1-7 y de los borinatos 1a-7a.

⁵B Síntesis de (E)-1-((piridina-3-ilimino)metil)naftalen-2-ol (**1**)

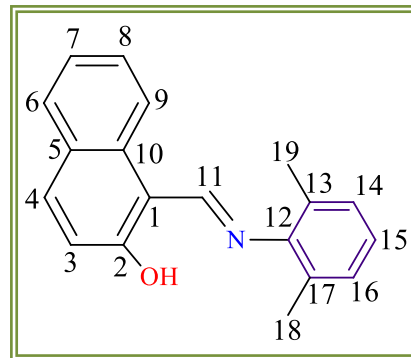
Una solución de 2-hidroxinaftaldehído (0.5 g, 2.90 mmol) y 3-aminopiridina (0.229 g, 2.90 mmol) en acetonitrilo se calentaron a reflujo durante 48 h, utilizando una trampa Dean-Stark para la eliminación del agua. La mezcla de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con hexano, el producto obtenido fue un sólido



amarillo con un rendimiento del 79%. p.f.: 182 °C. IR ν_{\max} cm^{-1} : 1623.63 (C=N), 3048.01 (C-H_{Aromatico}), 1483.92 (C-O), 1562.29 (C=C_{Aromatico}). UV/VIS (THF): $\lambda_{\text{abs/max}}$, $\epsilon_{\text{max}} \cdot 10^4$: 377 nm, 1.12 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.16 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz, H-3), 7.37 (m, 2H, H-7, H-14), 7.54 (t, 1H, ³J = 16 Hz, H-8), 7.65 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz, H-13), 7.75 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz, H-6), 7.84 (d, 1H, ³J = 12 Hz, H-4), 8.13 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz, H-9), 8.54 (d, 1H, ³J = 8.0 Hz, H-15), 8.63 (d, 1H, ³J = 4.0 Hz, H-17), 9.42 (s, 1H, H-11), 14.93 (s, 1H, C2-OH) ppm. ¹³C{¹H} RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 109.42 (C-1), 119.22 (C-9), 120.68 (C-3), 123.96 (C-14), 124.09 (C-7), 127.80 (C-13), 128.35 (C-8), 129.53 (C-6), 132.94 (C-10), 136.52 (C-4), 142.99 (C-17), 143.75 (C-12), 147.76 (C-15), 158.70 (C-11), 166.20 (C-2) ppm. COSY correlación [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 7.89/7.15 (H-4/H-3), 7.55/7.38 (H-8/H-7), 7.64/7.38 (H-13/H-14), 7.73/7.38 (H-6/H-7), 8.12/7.54 (H-9/H-8), 8.54/7.38 (H-15/H-14) ppm. HSQC correlación [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 7.16/120.54 (H-3/C-3), 7.36/123.84 (H-14/C-14), 7.54/128.21 (H-8/C-8), 7.64/127.66 (H-13/C-13), 7.75/129.41 (H-6/C-6), 7.84/136.39 (H-4/C-4), 8.12/119.09 (H-9/C-9), 8.54/147.64 (H-15/C-15), 8.64/142.89 (H-17/C-17), 9.42/158.57 (H-11/C-11) ppm.

5B Síntesis de (E)-1-(((2,6-dimetilfenil)imino)metil)naftalen-2-ol (**2**)

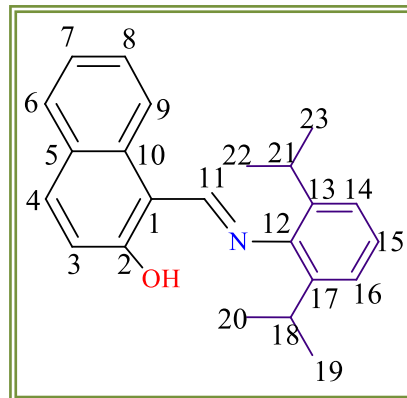
La preparación del ligando **2** se realizó como el ligando **1** a partir de 2-hidroxinaftaldehído (0.5 g, 2.90 mmol) y 2,6-dimetilanilina (0.348 g, 2.90 mmol). El producto obtenido fue un sólido amarillo con un rendimiento del 75%. p.f.: 118 °C. IR ν_{\max} cm^{-1} : 1622 (C=N), 2990 (OH), 3074 (C-H_{Aromático}), 2948 (C-H_{metil}), 1161 (C-O), 1573 (C=C_{Aromático}). UV/VIS (THF):



$\lambda_{\text{abs/max}}$, $\epsilon_{\text{max}} * 10^4$: 364 nm, 0.9 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ : 7.13 (*d*, 1H, $^3J = 8.0$ Hz, H-3), 7.20 (*m*, 3H, H-14, H-15, H-16), 7.36 (*t*, 1H, $^3J = 16.0$ Hz, H-7), 7.51 (*t*, 1H, $^3J = 16.0$ Hz, H-8), 7.77 (*d*, 1H, $^3J = 8$ Hz, H-6), 7.86 (*d*, 1H, $^3J = 8.0$ Hz, H-4), 8.00 (*d*, 1H, $^3J = 8.0$ Hz, H-9), 2.34 (*s*, 6H, H-18, H-19), 9.14 (*s*, 1H, H-11), 15.24 (*s*, 1H, C2-OH) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 18.77 (C-18, C-19), 108.49 (C-1), 118.85 (C-9), 121.61 (C-15), 123.50 (C-7), 125.70 (C-3), 127.41 (C-5), 128.14 (C-8), 128.70 (C-14, C-16), 129.39 (C-6), 129.70 (C-13, C-17), 133.27 (C-10), 136.06 (C-4), 145.86 (C-12), 161.32 (C-11), 168.02 (C-2) ppm. COSY correlación [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 7.86/7.13 (H-4/H-3), 7.77/7.38 (H-6/H-7), 7.51/7.38 (H-8/H-7), 7.99/7.51 (H-9/H-8) ppm. HSQC correlación [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 2.31/18.60 (H-18,19/C-18,19), 7.14/125.66 (H-3,/C-3), 7.20/128.69 (H-14, 16/C-14, 16), 7.23/121.56 (H-15/C-15), 7.37/123.46 (H-7/C-7), 7.52/128.10 (H-8/C-8), 7.79/129.36 (H-6/C-6), 7.87/136.04 (H-4/C-4), 8.01/118.79 (H-9/C-9), 9.16/161.27 (H-11/C-11) ppm.

⁵B Síntesis de (E)-1-(((2,6-diisopropilfenil)imino)metil)naftalen-2-ol (3)

La preparación del ligando **3** se realizó como el ligando **1** a partir de 2-hidroxinaftaldehído (0.5 g, 2.90 mmol) y 2,6-diisopropilanilina (0.468 g, 2.90 mmol). El producto obtenido fue un sólido amarillo con un rendimiento del 73%. p.f.: 192 °C. IR ν_{\max} cm^{-1} : 1623 (C=N), 2980 (OH), 2964 (C-H_{Aromático}), 2943 (C-H_{metil}), 1172 (C-O), 1575 (C=C_{Aromático}). UV/VIS (THF): $\lambda_{\text{abs/max}}$, $\epsilon_{\text{max}} \cdot 10^4$: 362 nm, 1.09 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. ¹H

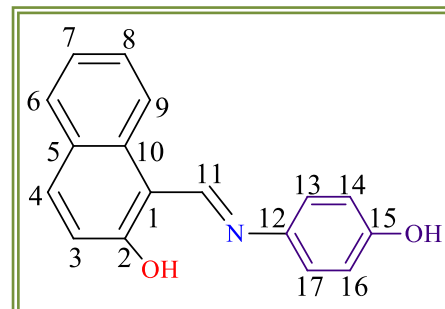


RMN (400 MHz, CDCl₃), δ : 1.13 (*d*, 12H, ³J = 8.0 Hz, H-19, H-20, H-22, H-23), 3.02 (*septeto*, 2H, ³J = 28.0 Hz, H-18, H-21), 7.10 (*d*, 1H, ³J = 8.0 Hz, H-3), 7.15 (*m*, 3H, H-14, H-15, H-16), 7.24 (*t*, 1H, ³J = 16 Hz, H-8), 7.39 (*t*, 1H, ³J = 16 Hz, H-7), 7.66 (*d*, 1H, ³J = 8.0 Hz, H-6), 7.76 (*d*, 1H, ³J = 8.0 Hz, H-4), 7.89 (*d*, 1H, ³J = 8.0 Hz, H-9), 8.98 (*s*, 1H, H-11), 15.13 (*s*, 1H, C2-OH) ppm. ¹³C{¹H} RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 22.66 (C-19, C-20, C-22, C-23), 27.27 (C-18, C-21), 107.30 (C-1), 117.70 (C-9), 120.34 (C-3), 122.39 (C-8), 122.49 (C-14, C-16), 125.21 (C-15), 126.38 (C-5), 127.07 (C-7), 128.30 (C-6), 132.15 (C-10), 134.87 (C-4), 139.22 (C-13, C-17), 142.94 (C-12), 160.61 (C-11), 166.35 (C-2) ppm. COSY correlación [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 7.75/7.09 (H-4/H-3), 7.38/7.25 (H-7/H-8), 7.38/7.65 (H-7/H-6), 7.88/7.25 (H-9/H-8) ppm. HSQC correlación [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 1.09/22.54 (H-19, 20, 22, 23/C-19, 20, 22, 23), 3.01/27.14 (H-18, 21/C-18, 21), 7.10/120.31 (H-3/C-3), 7.14/122.43 (H-14, 16/C-14, 16), 7.15/125.17 (H-15/C-15), 7.23/122.34 (H-8/C-8), 7.38/127.05 (H-7/C-7), 7.65/128.26 (H-6/C-6), 7.74/134.83 (H-4/C-4), 7.88/117.65 (H-9/C-9) 8.98/160 (H-11/C-11) ppm.

5B

Síntesis de (E)-1-(((4-hidroxifenil)imino)metil)naftalen-2-ol (**4**)

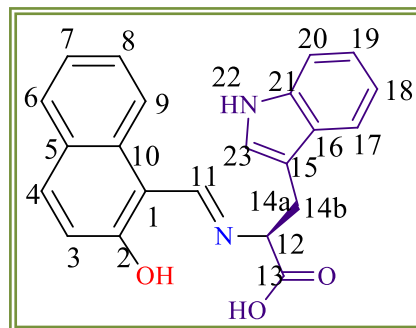
La preparación del ligando **4** se realizó como el ligando **1** a partir de 2-hidroxinaftaldehído (0.5 g, 2.90 mmol) y 4-aminofenol (0.317g, 2.9mmol). El producto obtenido fue un sólido naranja con un rendimiento del 94%. p.f.: 222 °C. UV/VIS (CH₃CN): $\lambda_{\text{abs/max}}$, $\epsilon_{\text{max}} * 10^4$: 385 nm, 0.4 M⁻¹cm⁻¹. ¹H



RMN (300.13, (CD₃)₂SO), δ : 6.89 (*d*, 2H, ³*J* = 8 Hz, H-14, H-16), 7.01 (*d*, 1H, ³*J* = 8 Hz, H-3), 7.33 (*d*, 1H, ³*J* = 16 Hz, H-7), 7.52 (*m*, 3H, H-8, H-13, H-17), 7.78 (*d*, 1H, ³*J* = 8 Hz, H-6), 7.89 (*d*, 1H, ³*J* = 8 Hz, H-4), 8.47 (*d*, 1H, ³*J* = 8 Hz, H-9), 9.60 (*s*, 1H, H-11), 9.75 (*s*, 1H, C15-OH), 16.09 (*s*, 1H, C2-OH) ppm. ¹³C{¹H} RMN (100 MHz, (CD₃)₂SO) δ : 108.93 (C-1), 116.57 (C-14, C-16), 120.68 (C-9), 122.31 (C-3), 122.45 (C-8), 123.67 (C-7), 127.08 (C-5), 128.33 (C-13, C-17), 129.39 (C-6), 133.49 (C-10), 136.21 (C-4), 154.28 (C-11), 157.09 (C-12), 169.42 (C-2), 207.01 (C-15) COSY correlación [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 7.52/6.88 (H-13, H-17/H-14, H-16), 7.54/7.33 (H-8/H-7), 7.89/7.02 (H-4/H-3), 7.79/7.35 (H-6/H-7) 8.47/7.50 (H-9/H-8) ppm. HSQC correlación [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 6.88/116.50 (H-14, H-16/C-14, C-16), 7.01/122.27 (H-3/C-3), 7.33/123.62 (H-7/C-7), 7.50/122.41 (H-8/C-8), 7.53/128.31 (H-13, H-17/ C-13, C-17), 7.77/129.34 (H-6/C-6), 7.88/136.21 (H-4/C-4), 8.46/120.63 (H-9/C-9), 9.59/154.23 (H-11/C-11) ppm. APCI-MS: *m/z* (%): 264.101 (100) [M⁺1].

5B Síntesis de (*S,E*)-2-(((2-hidroxinaftalen-1-il)metileno)amino)-3-(1*H*-indol-3-il)ácido propanoico (**5**)

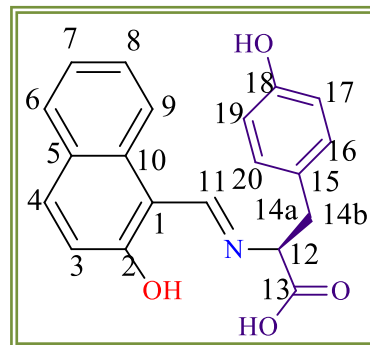
Una solución de 2-hidroxinaftaldehído (0.5 g, 2.90 mmol) fue disuelto en metanol y después se añadió a la solución del L-Triptófano (0.593 g, 2.90 mmol) disuelto en metanol. La mezcla se puso a reflujo durante 48 h, utilizando una trampa Dean-Stark para la eliminación del agua, la reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó



con hexano, el producto obtenido fue un sólido amarillo con un rendimiento del 81%. p.f.: 182 °C. UV/VIS (MeOH): $\lambda_{\text{abs/max}}$, $\epsilon_{\text{max}} \cdot 10^4$: 422 nm, $0.9 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ : 3.29 (*dd*, 1H, $^3J = 8 \text{ Hz}$, H-14a), 3.43 (*dd*, 1H, $^3J = 8 \text{ Hz}$, H-14b), 4.73 (*dd*, 1H, $^3J = 5.4 \text{ Hz}$, H-12), 6.68 (*d*, 1H, $^3J = 8 \text{ Hz}$, H-3), 6.95 (*t*, 1H, $^3J = 16 \text{ Hz}$, H-19), 7.03 (*t*, 1H, $^3J = 12 \text{ Hz}$, H-18), 7.12 (*m*, 2H, H-7, H-23), 7.29 (*m*, 2H, H-8, H-17), 7.56 (*m*, 2H, H-6, H-20), 7.67 (*m*, 2H, H-4, H-9), 8.76 (*s*, 1H, H-11), 10.89 (*s*, 1H, H-22) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ : 29.90 (C-14), 64.38 (C-12), 106.36 (C-16), 109.11 (C-1), 111.91 (C-17, C-21), 118.79 (C-19, C-20), 118.87 (C-9), 119.07 (C-18), 121.59 (C-7), 122.83 (C-23), 124.74 (C-3), 125.55 (C-15), 127.53 (C-8), 128.36 (C-6), 129.34 (C-5), 134.56 (C-10), 136.62 (C-4), 158.95 (C-11), 172.62 (C-2), 177.10 (C-13) ppm. COSY correlación [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 6.67/7.65 (H-3/H-4), 7.94/7.04 (H-19/H-18), 7.94/7.56 (H-19/H-20), 7.03/7.29 (H-18/H-17), 7.12/7.57 (H-7/H-6), 7.28/7.67 (H-8/H-9) ppm. HSQC correlación [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 3.30/30 (H-14a/C-14a), 4.73/64.06 (H-12/C-12), 6.68/124.70 (H-3/C-3), 6.95/118.22 (H-19/C-19), 7.04/120.73 (H-18/C-18), 7.13/122.04 (H-23/C-23), 7.12/123.90 (H-7/C-7), 7.30/111.06 (H-17/C-17), 7.29/127.50 (H-8/C-8), 7.57/118.01 (H-20/C-20), 7.56/128.53 (H-6/C-6), 7.66/117.94 (H-9/C-9), 7.67/136.89 (H-4/C-4), 8.76/158.18 (H-11/C-11) ppm. APCI-MS: m/z (%): 359.1390 (100) [M^+1].

5B Síntesis de (S,E)-2-(((2-hidroxinaftalen-1-il)metileno)amino)-3-(4-hidroxifenil)ácido propanoico (**6**)

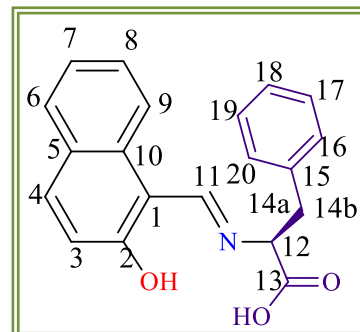
La preparación del ligando **6** se realizó como el ligando **5** a partir de 2-hidroxinaftaldehído (0.5 g, 2.90 mmol) y L-Tirosina (0.526 g, 2.90 mmol). El producto obtenido fue un sólido amarillo con un rendimiento del 50%. p.f.: 220 °C. UV/VIS (MeOH): $\lambda_{\text{abs/max}}$, $\epsilon_{\text{max}} \cdot 10^4$: 419 nm, 0.46 M⁻¹cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO)), δ : 3.03 (*dd*, 1H, ³*J* = 8 Hz, H-14a), 3.21 (*dd*, 1H, ³*J* = 6 Hz,



H-14b), 4.62 (*dd*, 1H, ³*J* = 4 Hz, H-12), 6.64 (*d*, 2H, ³*J* = 8 Hz, H-17, H-19), 6.73 (*d*, 1H, ³*J* = 8 Hz, H-3), 7.01 (*d*, 2H, ³*J* = 8 Hz, H-16, H-20), 7.19 (*t*, 1H, ³*J* = 16 Hz, H-7), 7.39 (*t*, 1H, ³*J* = 16 Hz, H-8), 7.63 (*d*, 1H, ³*J* = 8 Hz, H-6), 7.73 (*d*, 1H, ³*J* = 12 Hz, H-4), 7.86 (*d*, 1H, ³*J* = 8 Hz, H-9), 8.84 (*s*, 1H, H-11), 9.27 (*s*, 1H, C18-OH), 10.81 (*s*, 1H, C2-OH), 14.14 (*s*, 1H, C13-OH) ppm. ¹³C{¹H} RMN (100 MHz, (CD₃)₂SO)), δ : 31.15 (C-14), 65.77 (C-12), 106.53 (C-1), 118.94 (C-9), 122.90 (C-19, C-17), 125.21 (C-3), 125.92 (C-5), 126.81 (C-7), 128.38 (C-8, C-16), 129.37 (C-20, C-15), 130.89 (C-6), 134.46 (C-10), 137.50 (C-18, C-4), 159.46 (C-11), 172.20 (C-2) ppm. APCI-MS: *m/z* (%): 336.1233 (100) [M⁺1].

5B Síntesis de (S,E)-2-(((2-hidroxinaftalen-1-il)metileno)amino)-3-ácido fenilpropanoico (**7**)

La preparación del ligando **7** se realizó como el ligando **5** a partir de 2-hidroxinaftaldehído (0.5 g, 2.90 mmol) y L-Fenilalanina (0.479 g, 2.90 mmol). El producto obtenido fue un sólido amarillo con un rendimiento del 80%. p.f.: 172 °C. UV/VIS (MeOH): $\lambda_{\text{abs/max}}$, $\epsilon_{\text{max}} * 10^4$: 421 nm, $0.39 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. ^1H RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ :

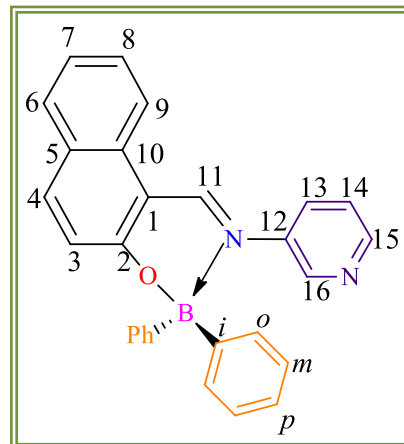


3.11 (*dd*, 1H, $^3J = 8 \text{ Hz}$, H-14a), 3.31 (*dd*, 1H, $^3J = 6 \text{ Hz}$, H-14b), 4.70 (*dd*, 1H, $^3J = 4 \text{ Hz}$, H-12), 6.72 (*d*, 1H, $^3J = 8 \text{ Hz}$, H-3), 7.19 (*m*, 6H, H-7, H-16, H-17, H-18, H-19, H-20), 7.36 (*t*, 1H, $^3J = 16 \text{ Hz}$, H-8), 7.61 (*d*, 1H, $^3J = 8 \text{ Hz}$, H-6), 7.71 (*d*, 1H, $^3J = 8 \text{ Hz}$, H-4), 7.84 (*d*, 1H, $^3J = 8 \text{ Hz}$, H-9), 8.88 (*s*, 1H, H-11), 14.24 (*s*, 1H, C13-OH) ppm. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), δ : 39.46 (C-14), 65.74 (C-12), 106.74 (C-1), 119.05 (C-9), 123.02 (C-17, C-19), 124.84 (C-3), 126.06 (C-5), 127.22 (C-7), 128.38 (C-8), 128.83 (C-16), 129.38 (C-15, C-20), 129.93 (C-6), 134.32 (C-10), 136.93 (C-18), 137.43 (C-4), 159.94 (C-11), 172.18 (C-2), 175.38 (C-13) ppm. COSY correlación [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{H}}$]: 6.72/6.73 (H-3/H-4), 7.33/7.14 (H-8/H-7), 7.60/7.13 (H-6/H-7), 7.84/7.37 (H-9/H-8) ppm. HSQC correlación [$\delta_{\text{H}}/\delta_{\text{C}}$]: 3.13/39.33 (H-14a/C-14a), 4.69/65.50 (H-12/C-12), 6.72/124.78 (H-3/C-3), 7.15/122.95 (H-17, H-19/C-17, C-19), 7.14/127.18 (H-7/C-7), 7.20/129.89 (H-15, H-20/C-15, C-20), 7.12/128.76 (H-16/C-16), 7.35/128.34 (H-8/C-8), 7.60/124.36 (H-6/C-6), 7.70/137.40 (H-4/C-4), 7.83/118.98 (H-9/C-9), 8.87/159.58 (H-11/C-11) ppm. APCI-MS: m/z (%): 320.1284 (100) [M^+1].

⁵B

Síntesis de (E)-N-((2-(difenilboril)oxi)naftalen-1-il)metil)piridin-3-amina (**1a**)

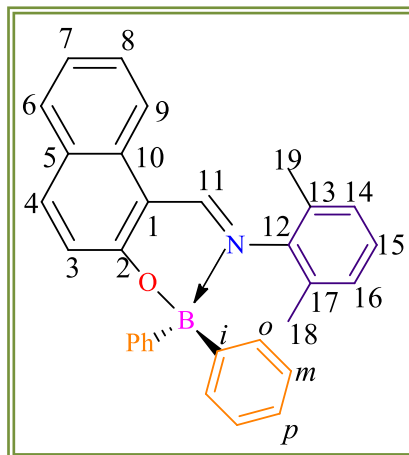
Una solución de (E)-1-((piridin-3-ilimino)metil)naftalen-2-ol **1** (0.1 g, 0.40 mmol) y ácido difenilborónico (0.18 g, 0.809 mmol) en acetonitrilo se calentaron a reflujo durante 48 H, utilizando un trampa Dean-Stark para la eliminación del agua. La mezcla de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con hexano, seguido de recristalización en cloroformo / hexano. El producto



obtenido fue un sólido amarillo con un rendimiento del 95,35%. p.f.: 222 °C. IR ν_{\max} cm^{-1} : 1623 (C=N), 824 (C-H_{Aromatic}), 1181 (C-O), 1341 (C=C_{Aromatic}), 703 (O-B), 1547 (C=N_{piridina}). UV/VIS (THF): $\lambda_{\text{abs/max}}$, $\epsilon_{\text{max}} \cdot 10^4$: 425, 0.9 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.98 (*d*, 1H, ³*J* = 4 Hz, H-3), 7.09 (*m*, 7H, H-13, 4H-*m*, 2H-*p*), 7.27 (*m*, 2H, H-7, H-8), 7.36 (*d*, 4H, ³*J* = 8.0 Hz, H-8, 4H-*o*), 7.43 (*t*, 1H, ³*J* = 16 Hz, H-14), 7.59 (*d*, 1H, ³*J* = 8.0 Hz, H-6), 7.77 (*d*, 1H, ³*J* = 8.0 Hz, H-4), 7.81 (*d*, 1H, ³*J* = 12 Hz, H-9), 8.33 (*d*, 1H, ³*J* = 4.0 Hz, H-15), 8.37 (*s*, 1H, H-17), 8.86 (*s*, 1H, H-11) ppm. ¹³C{¹H} RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 111.56 (C-1), 119.27 (C-9), 121.52 (C-3), 123.04 (C-7), 124.66 (C-13), 126.79 (C-14), 127.27 (C-*m*, C-*p*), 127.75 (C-5), 129.42 (C-8), 129.72 (C-6), 132.31 (C-10), 132.60 (C-4), 133.73 (C-*o*), 141.29 (C-*i*), 142.55 (C-17), 144.99 (C-12), 148.82 (C-15), 157.75 (C-11), 165.96 (C-2) ppm. ¹¹B{¹H} RMN (128 MHz, CDCl₃) δ : 7.38 ppm. APCI-MS: *m/z* (%): 413.18 (100) [M⁺1], 249.10 (23.4) [M⁺-C₁₂H₁₀B].

⁵B Síntesis de (E)-N-((2-(difenilboril)oxi)naftalen-1-il)metileno)-2,6-dimetilanilina (**2a**)

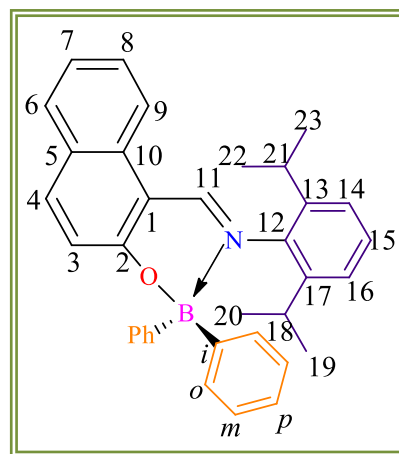
La preparación del borinato **2a** se realizó como el borinato **1a** a partir del ligando **2** (0.1 g, 0.363 mmol) y ácido difenilborónico (0.16 g, 0.726 mmol). El producto obtenido fue un sólido amarillo con un rendimiento del 92.15%. p.f.: 212 °C. IR ν_{\max} cm^{-1} : 1623 (C=N), 824 ($\text{C-H}_{\text{Aromático}}$), 1181 (C-O), 1341 ($\text{C=C}_{\text{Aromático}}$), 703 (O-B), 1458 (C-CH₃). UV/VIS (THF): $\lambda_{\text{abs/max}}$, $\epsilon_{\text{max}} \cdot 10^4$: 400, 0.9 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.82 (*d*, 1H, ³*J* = 8.0 Hz, H-3),



6.97 (*m*, 7H, H-15, 4H-*m*, 2H-*p*), 7.16 (*d*, 2H, ³*J* = 12 Hz, H-14, H-16), 7.27 (*t*, 1H, ³*J* = 12 Hz, H-7), 7.32 (*d*, 1H, ³*J* = 8.0 Hz, 4H-*o*), 7.45 (*t*, 1H, ³*J* = 20 Hz, H-8), 7.67 (*d*, 1H, ³*J* = 8.0 Hz, H-6), 7.77 (*d*, 1H, ³*J* = 8.0 Hz, H-4), 7.86 (*d*, 1H, ³*J* = 8 Hz, H-9), 1.79 (*s*, 2H, H-18, H-19), 8.64 (*s*, 1H, H-11) ppm. ¹³C{¹H} RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 18.12 (C-18, C-19), 110.45 (C-1), 118.22 (C-9), 120.72 (C-15), 123.20 (C-7), 125.16 (C-13), 125.47 (C-*m*, C-*p*), 126.59 (C-5), 126.70 (C-8), 127.47 (C-14, C-16), 127.99 (C-13, C-17), 128.53 (C-6), 132.10 (C-*o*), 132.67 (C-*i*), 133.67 (C-10), 138.88 (C-4), 144.01 (C-12), 159.89 (C-11), 163.70 (C-2) ppm. ¹¹B{¹H} RMN (128 MHz, CDCl₃) δ : 4.76 ppm APCI-MS: *m/z* (%): 440.21 (39.1) [M⁺1], 362.17 (12.8) [M⁺-C₆H₅], 276.13 (100) [M⁺-C₆H₅B].

⁵B Síntesis de (E)-N-((2-(difenilboril)oxi)naftalen-1-il)metileno)-2,6-diisopropilanilina (**3a**)

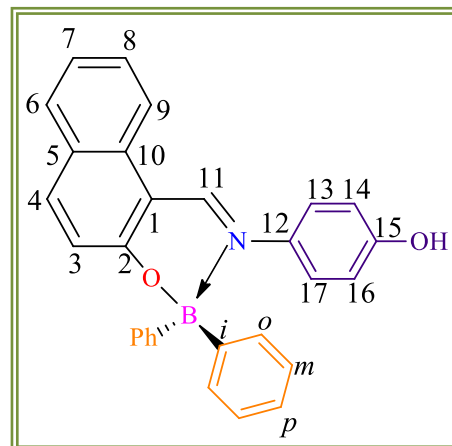
La preparación del borinato **3a** se realizó como el borinato **1a** a partir del ligando **3** (0.1 g, 0.301 mmol) y ácido difenilborónico (0.13 g, 0.603 mmol). El producto obtenido fue un sólido verde con un rendimiento del 30%. p.f.: 200 °C. IR ν_{\max} cm^{-1} : 1623 (C=N), 824 (C-H_{Aromático}), 1181 (C-O), 1341 (C=C_{Aromático}), 703 (O-B), 1398 (C-C_{isopropil}). UV/VIS (THF): $\lambda_{\text{abs/max}}$, $\epsilon_{\text{max}} \cdot 10^4$: 398, 0.5 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ : 1.13 (*d*, 6H, ³J = 8.0 Hz, H-22, H-23), 1.16 (*d*, 6H, ³J = 8.0 Hz, H-19, H-20,) 3.57 (*septeto*, 2H, ³J = 28 Hz, H-18, H-21), 7.20 (*d*, 1H, ³J = 8.0 Hz, H-3), 7.29 (*m*, 3H, H-14, H-15, H-16), 7.35 (*m*, 6H, 4H-*m*, 2H-*p*), 7.49 (*t*, 1H, ³J = 16 Hz, H-7), 7.54 (*m*, 5H, H-8, 4H-*o*), 8.00 (*d*, 1H, ³J = 12 Hz, H-6), 8.14 (*d*, 1H, ³J = 12 Hz, H-4), 8.28 (*d*, 1H, ³J = 8.0 Hz, H-9), 8.90 (*s*, 1H, H-11) ppm. ¹³C{¹H} RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 23.40 (C-19, C-20, C-22, C-23), 28.28 (C-18, C-21), 108.82 (C-1), 119.12 (C-9), 121.42 (C-3), 124.13 (C-14, C-16), 124.80 (C-7), 127.31 (C-15), 128.04 (C-*m*, C-*p*), 129.05 (C-5), 129.37 (C-8), 129.79 (C-6), 130.87 (C-10), 132.74 (C-4), 135.16 (C-13, C-17), 135.69 (C-*o*), 140.2234 (C-*i*), 144.33 (C-12), 161.06 (C-11), 163.21 (C-2) ppm. ¹¹B{¹H} RMN (128 MHz, CDCl₃) δ : 4.42 ppm APCI-MS: *m/z* (%): 496.28 (22.2) [M⁺1], 418.23 (12.2) [M⁺-C₆H₅], 332.19 (26.6) [M⁺-C₆H₅ B], 157.06 (100) [M⁺-C₁₂H₁₇N].



⁵B

Síntesis de (*E*)-4-(((2-((difenilboril)oxi)naftalen-1-il)metileno)amino)fenol (**4a**)

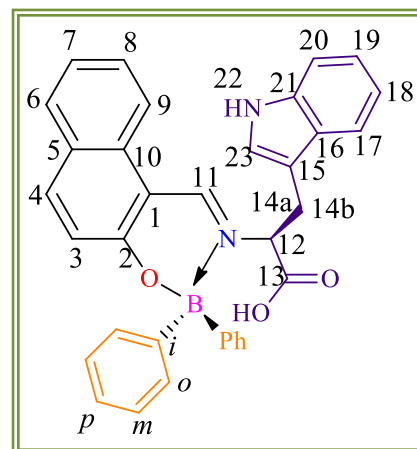
La preparación del borinato **4a** se realizó como el borinato **1a** a partir del ligando **4** (0.1 g, 0.379 mmol) y ácido difenilborónico (0.17 g, 0.759 mmol). El producto obtenido fue un sólido amarillo con un rendimiento del 85%. p.f.: 392 °C. IR ν_{\max} cm^{-1} : 1627 (C=N), 830 (C-H_{Aromatico}), 1187 (C-O), 1345 (C=C_{Aromatico}), 704 (O-B). UV/VIS (CH₃CN): $\lambda_{\text{abs/max}}$, $\epsilon_{\text{max}} \cdot 10^4$: 404 nm, 0.6 M⁻¹cm⁻¹. ¹H RMN (300.13, (CD₃)₂CO)) δ : 6.68 (*d*, 2H, ³*J* = 9 Hz, H-14, H-16), 7.13 (*m*, 7H, H-3, 4H-*m*, 2H-*p*), 7.33 (*d*, 2H, ³*J* = 15 Hz, H-13, H-17), 7.39 (*t*, 1H, ³*J* = 15 Hz, H-7), 7.46 (*d*, 4H, ³*J* = 6 Hz, 4H-*o*), 7.58 (*t*, 1H, ³*J* = 15 Hz, H-8), 7.83 (*d*, 1H, ³*J* = 6.0 Hz, H-6), 8.05 (*d*, 1H, ³*J* = 9 Hz, H-4), 8.33 (*d*, 1H, ³*J* = 9.0 Hz, H-9), 8.66 (*s*, 1H, C15-OH), 9.37 (*s*, 1H, H-11) ppm. ¹³C{¹H} RMN (75.47 MHz, (CD₃)₂CO)) δ : 111.81 (C-1), 114.92 (C-14, C-16), 120.34 (C-9), 121.00 (C-13, C-17), 124.04 (C-3), 125.46 (C-7), 125.89 (C-5), 126.04 (C-*m*), 126.60 (C-*p*), 128.75 (C-8), 129.15 (C-6), 132.59 (C-10), 133.32 (C-4), 133.77 (C-*o*), 138.67 (C-12), 139.27 (C-*i*), 156.95 (C-11), 158.03 (C-15), 164.01 (C-2) ppm. ¹¹B{¹H} RMN (96.29 MHz, (CD₃)₂CO)) δ : 8.89 ppm. APCI-MS: *m/z* (%): 428.18 (47.85) [M⁺1], 380.18 (43.01) [M⁺ -C₄], 350.13 (47.85) [M⁺ -C₂H₅], 302.13 (100) [M⁺ -C₄], 364.10 (9.14) [M⁺ -CH₃CH₂].



⁵B

Síntesis de (*S,E*)-2-(((2-((difenilboril)oxi)naftalen-1-il)metileno)amino)-3-(1*H*-indol-3-il)ácido propanoico (**5a**)

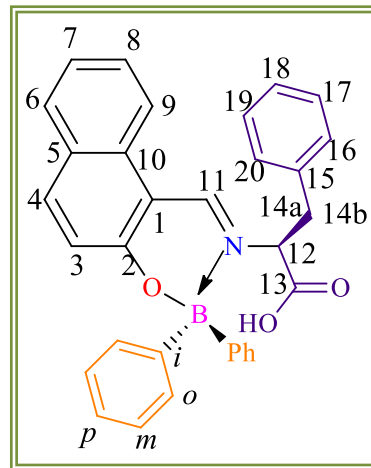
Una solución de de (*S,E*)-2-(((2-hidroxi-naftalen-1-il)metileno)amino)-3-(1*H*-indol-3-il)ácido propanoico **5** (0.1 g, 0.279 mmol) y ácido difenilborínico (0.12 g, 0.558 mmol) en metanol se calentaron a reflujo durante 48 H, utilizando un trampa Dean-Stark para la eliminación del agua. La mezcla de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con hexano. El producto obtenido fue un sólido amarillo con un



rendimiento del 85%. p.f.: 188 °C. UV/VIS (MeOH): $\lambda_{\text{abs/max}}$, $\epsilon_{\text{max}} \cdot 10^4$: 407 nm, 0.68 M⁻¹cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO)), δ : 3.30 (*dd*, 1H, ³*J* = 7 Hz, H-14a), 3.51 (*dd*, 1H, ³*J* = 7 Hz, H-14b), 4.62 (*t*, 1H, ³*J* = 13 Hz, H-12), 6.89 (*t*, 1H, ³*J* = 16 Hz, H-3), 7.12 (*m*, 12H, H-18, H-19, 4H-*o*, 4H-*m*, 2H-*p*), 7.27 (*m*, 2H, H-7, H-23), 7.35 (*m*, 2H, H-8, H-17), 7.51 (*t*, 1H, ³*J* = 16 Hz, H-20), 7.63 (*d*, 1H, ³*J* = 8 Hz, H-6), 7.84 (*d*, 1H, ³*J* = 8 Hz, H-4), 8.07 (*d*, 1H, ³*J* = 12 Hz, H-9), 9.06 (*s*, 1H, H-11), 10.98 (*s*, 1H, H-22) ppm. ¹³C{¹H} RMN (100 MHz, (CD₃)₂SO)), δ : 31.14 (C-14), 64.20 (C-12), 108.66 (C-16), 110.14 (C-1), 111.97 (C-17, C-21), 118.60 (C-19, C-20), 119.24 (C-9), 120.17 (C-18), 121.22 (C-7), 121.78 (C-23), 124.44 (C-3), 125.14 (C-15), 126.64 (C-8), 127.33 (C-*m*) 127.52 (C-*p*), 129.18 (C-6), 129.58 (C-5), 131.60 (C-*o*), 132.24 (C-*i*), 136.72 (C-4), 160.33 (C-11), 163.13 (C-2), 172.01 (C-13) ppm. ¹¹B{¹H} RMN (128 MHz, (CD₃)₂SO) δ : 22.80 ppm. APCI-MS: *m/z* (%): 523.21 (97.79) [M⁺1], 445.17 (100) [M⁺ - C₆H₅], 359.14 (16.57) [M⁺ - BC₆H₅], 130.06 (23.75) [M⁺ - C₁₃H₁₀O₃N].

⁵B Síntesis de (*S,E*)-2-(((2-((difenilboril)oxi)naftalen-1-il)metileno)amino)-3-ácido fenilpropanoico (**7a**)

La preparación del borinato **7a** se realizó como el borinato **5a** a partir del ligando **7** (0.1 g, 0.313 mmol) y ácido difenilborónico (0.14 g, 0.626 mmol). El producto obtenido fue un sólido amarillo con un rendimiento del 90%. p.f.: 156 °C. UV/VIS (MeOH): $\lambda_{\text{abs/max}}$, $\epsilon_{\text{max}} \cdot 10^4$: 398 nm, 0.84 M⁻¹cm⁻¹. ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂SO)), δ : 3.22 (*dd*, 1H, ³*J* = 7 Hz, H-14a), 3.37 (*dd*, 1H, ³*J* = 7 Hz, H-14b), 4.46 (*t*, 1H, ³*J* = 14 Hz, H-12), 7.00 (*m*, 2H, H-17, H-19), 7.14 (*m*, 9H, H-3, H-16, H-20, 4H-*p*, 2H-*m*), 7.26 (*m*, 5H, H-18, 4H-*o*), 7.42 (*t*, 1H, ³*J* = 16 Hz, H-7), 7.64 (*t*, 1H, ³*J* = 16 Hz, H-8), 7.87 (*d*, 1H, ³*J* = 8 Hz, H-6), 8.05 (*d*, 1H, ³*J* = 8 Hz, H-4), 8.10 (*d*, 1H, ³*J* = 8 Hz, H-9), 9.33 (*s*, 1H, H-11) ppm. ¹³C{¹H} RMN (100 MHz, (CD₃)₂SO)), δ : 38.14 (C-14), 65.36 (C-12), 110.43 (C-1), 120.59 (C-9), 121.26 (C-19, C-17), 124.60 (C-3), 126.67 (C-7), 127.37 (C-7, C-*m*), 127.58 (C-8, C-16), 129.11 (C-*p*), 129.37 (C-15, C-20), 129.65 (C-6), 129.78 (C-*o*), 132.26 (C-*i*), 133.41 (C-10), 136.58 (C-18), 139.75 (C-4), 160.63 (C-11), 163.29 (C-2), 171.51 (C-13) ppm. ¹¹B{¹H} RMN (128 MHz, (CD₃)₂SO) δ : 26.25 ppm. APCI-MS: *m/z* (%): 484.20 (100) [M⁺1], 406.16 (66.29) [M⁺-C₆H₅], 320.12 (88.39) [M⁺-BC₆H₅].



CAPÍTULO 8
REFERENCIAS

Capítulo 8: Referencias

¹ a) D. J. Stephens; V. J. Allan. Light microscopy techniques for live cell imaging. *Science*. **2003**, 300, 82-86. b) M. Zhang; M. Yu; F. Li; M. Z; M. Li; Y. Gao; L. Li; Z. Liu; J. Zhang; D. Zhang; T. Yi; y C. Huang. Flavone-Based ESIPT Ratiometric Chemodosimeter for Detection of Cysteine in Living Cells. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10322–10323. c) M. Yu; F. Li; Z. Chen; H. Hu; C. Zhan; H. Yang; y C. Huang. Laser Scanning Up-Conversion Luminescence Microscopy for Imaging Cells Labeled with Rare-Earth Nanophosphors. *Anal. Chem.* **2009**, 81, 930–935.

² J. B. Pawlet (Ed.), Handbook of Biological Confocal Microscopy, Springer, New York, **2006**.

³ A. J. Amoroso; M. P. Coogan; J. E. Dunne; V. Fernández; J. B. Hess; A. J. Hayes; D. Lloyd; C. Millet; S. J. A. Pope y W. Craig. Rhenium fac tricarbonyl bisimine complexes: biologically useful fluorochromes for cell imaging applications. *Chem. Commun.* **2007**, 3066-3068.

⁴ J. Qian; X. Li; M. Wei; X. Gao; Z. Xu y S. He. Bio-molecule-conjugated fluorescent organically modified silica nanoparticles as optical probes for cancer cell imaging. *The International online journal of optics.* **2008**, 16, 19568-19578.

⁵ a) P. T. Chou and Y. Chi. Phosphorescent Organic Light-Emitting Devices: Working Principle and Iridium Based Emitter Materials. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 380 –395. b) B. Ma; P. I. Djurovich; M. E. Thompson. Excimer and electron transfer quenching studies of a cyclometalated platinum complex. *Coordination Chemistry Reviews*, **2005**, 249, 1501–1510. c) H. Huang; F. Y. Li; W. Huang. Small-molecule organic solar cells with improved stability. *Chemical Physics Letters*, **2005**, 416, 42-46.

⁶ (a) Desiraju, G.R. Supramolecular Synthons in Crystal Engineering-A New Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2311-2327; (b) Davis, C.J.; Lewis, P.T. Billodeux, D.R. Fronczek, F.R. Escobedo, J.O. Strongin, R.M. Optical and Nonlinear Optical Properties, Thermal Analysis, Cyclic Voltammetry and DFT Studies: Green Synthesis Approach of Boronates Derived from Schiff Bases. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2443-2445.

⁷ Killoran, J., Allen, L., Gallagher, J.F., Gallagher, W., M. O'Shea, D.F. Synthesis of BF₂ chelates of tetraarylazadipyrromethenes and evidence for their photodynamic therapeutic behavior. *Chem. Comm.* **2002**, 17, 1862-1863.

⁸ (a) Kollmannsberger, M., Rurack, K. Resch-Genge, U. Daub, J. J. Ultrafast Charge Transfer in Amino-Substituted Boron Dipyrromethene Dyes and Its Inhibition by Cation Complexation: A New Design Concept for Highly Sensitive Fluorescent Probes. *Phys. Chem. A.* **1998**, 102, 10211-10220; (b) Kubo, Y., Yamamoto, M., Ikeda, M., Takeuchi, M., Shinkai, S., Yamaguchi, S., Tamao, K. Angew. Ratiometric and Selective Fluorescent Sensor for Cu^{II} Based on Internal Charge Transfer (ICT) *Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 2036-2040.

⁹ Boyer, J.H., Haag, A.M., Sathyamoorthi, G., Soong, M.L., Thangaraj, K., Pavlopoulos, T.G. Heteroat. Functionalization Of The 4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY) Core. *Chem.* **1993**, 4, 39-49.

¹⁰ (a) Wang, S. Coord. Luminescence and electroluminescence of Al(III), B(III), Be(II) and Zn(II) complexes with nitrogen donors. *Chem. Rev.* **2001**, 215, 79-98; (b) Huang, L.S. Chen, C.H. Mater. Recent progress of molecular organic electroluminescent materials and devices. *Sci. Eng. R.*, **2002**, 39, 143-222.

Capítulo 8: Referencias

- ¹¹ Sun, Y., Rohde, D., Liu, Y., Wan, L., Wang, Y., Wu, W., Di, C., Yu, G., Zhu, D. J. Novel Fluorescent Fluorine-Boron Complexes: Synthesis, Crystal Structure, Photoluminescence, and Electrochemistry Properties. *Mater. Chem.*, **2006**, 16, 4499-4503.
- ¹² (a) Rao, Y.L., Amarne, H., Chen, L.C., Mosey, N., Wang, S. J. Am. Photo- and Thermal-Induced Multistructural Transformation of 2-Phenylazolyl Chelate Boron Compounds. *Chem. Soc.* **2013**, 135, 3407-3410; (b) Hudson, Z.M., Ko, S.B., Yamaguchi, S., Wang, S. Modulating the Photoisomerization of N,C-Chelate Organoboranes with Triplet Acceptors. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5610-5613; (c) Rao, Y. Amarne, H. Wang, S. Modulating the Photoisomerization of N,C-Chelate Organoboranes with Triplet Acceptors. *Org. Lett.*, **2012**, 14, 5610-5613.
- ¹³ Zeng, L., Miller, E.W., Pralle, A., Isacoff, E., Chang, C.J. A Selective Turn-On Fluorescent Sensor for Imaging Copper in Living Cells. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 10-11.
- ¹⁴ (a) Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A. The chemistry of fluorescent bodipy dyes: versatility unsurpassed. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1184-201. (b) Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A. The chemistry of Bodipy: A new El Dorado for fluorescence tools. *New J. Chem.* **2007**, 31, 496-501. (c) Loudet, A.; Burgess, K. BODIPY dyes and their derivatives: syntheses and spectroscopic properties. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891-932.
- ¹⁵ Frath, D.; Massue, J.; Ulrich, G.; Ziessel, R. Luminescent materials: locking π -conjugated and heterocyclic ligands with boron(III). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2290-310.

Capítulo 8: Referencias

- ¹⁶ Fedorov, B. S.; Volyanskii, Y. L.; Shevehuk, M. I. *Khim.-Farm Zh.* **1978**, 12, 77.
- ¹⁷ Bolotin, B. M.; Etingen, N. B.; Lastovskii, R. P.; Zeryukina, L. S.; Safina, R. U. Effect of acoplanarity on liquid-crystalline properties of azomethines. *zhurnal organicheskoi khimii. Zh. Org. Khim.* **1977**, 13, 375-378.
- ¹⁸ Dikusar, E. A.; Kozlov, N. G. Russ. Synthesis of Schiff bases from 1-naphthylamine and vanillin, vanillal, and their O-acyl derivatives. *J. Org. Chem.* **2006**, 42, 369-375.
- ¹⁹ Mishra, V.; Pandeya, S. N.; Anathan, S. *Acta Pharm. Turc.* **2000**, 42 (4), 139.
- ²⁰ Holm, R.H. Studies on Nickel(II) Complexes. I. Spectra of Tricyclic Schiff Base Complexes of Copper(II) and Nickel(II). *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5632-5636.
- ²¹ Niederhoffer, E.C.; Timmons, J.H.; Martell, A.E. Thermodynamics of oxygen binding in natural and synthetic dioxygen complexes. *Chem. Re.* **1984**, 84, 137-203.
- ²² a) Srinivasan, K.; Michaud, P.; Kochi, J.K. Epoxidation of olefins with cationic (salen) manganese(III) complexes. The modulation of catalytic activity by substituents. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2309-2320. b) Zhang, W.; Loebach, J.L.; Wilson, S.R.; Jacobsen, E.N. Enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by salen manganese complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 2801-2803.
- ²³ Tisato, F.; Refosco, F.; Bandoli, G. Structural survey of technetium complexes. *Coord. Chem. Rev* **1994**, 135, 325-397.

Capítulo 8: Referencias

- ²⁴ Lacroix, Second-order optical nonlinearities in coordination chemistry: The case of bis(salicylaldiminato)metal Schiff base complexes. *J. Eur. Inorg. Chem.* **2001**, 2, 339-348.
- ²⁵ Tian, Y. P.; Duan, C. Y.; Zhao, C. Y.; You, X. Z.; Mak, T. C. W.; Zhang, Z. Synthesis, Crystal Structure, and Second-Order Optical Nonlinearity of Bis(2-chlorobenzaldehyde thiosemicarbazone) cadmium Halides (CdL_2X_2 ; X = Br, I). *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 1247-1252.
- ²⁶ Shetye, S. S.; Mayadeo, M. S.; Hexameshwar, N. B. Solution Studies and Biological Activity of Some Bivalent Metal Complexes with Schiff Bases Derived From 3-Phenyl Salicyladehyde. *Asian J. Chem.* **1999**, 11, 1379-1384.
- ²⁷ Miao, R.; Shuoling, L.; Rudong, Y.; Lau, Y.; Wenbing, Y. *Indian J. Chem. Sec. A*, **2003**, 42, 318.
- ²⁸ Şakiyan, İ.; Yilmaz, H. Manganese(III) Complexes of Some Amino Acid (L-Serine, L-Methionine, L-Cystein) Schiff Bases Derived From 2-Hydroxy-1-Naphthaldehyde. *Met.-org. Chem.* **2003**, 33, 971-983.
- ²⁹ Şakiyan, İ. Synthesis and characterization of four new manganese(III) complexes and amino acid (L-aspartic acid, L-asparagine, L-glutamic acid, L-glutamine) Schiff bases. *Trans. Met. Chem.* **2007**, 32, 131-135.
- ³⁰ Shebl, M. Synthesis, spectral and magnetic studies of mono- and bi-nuclear metal complexes of a new bis(tridentate NO₂) Schiff base ligand derived from 4,6-diacetylresorcinol and ethanolamine. *Spectrochim. Acta A* **2009**, 73, 313-23.

Capítulo 8: Referencias

- ³¹ Montazerzohori, M.; Joohari, S.; Musavi, A. S. Synthesis and spectroscopic studies of some cadmium(II) and mercury(II) complexes of an asymmetrical bidentate Schiff base ligand. *Spectrochim. Acta A* **2009**, 73, 231-7.
- ³² Omar, M. M.; Mohamed, G. G.; Ibrahim, A. A. Spectroscopic characterization of metal complexes of novel Schiff base. Synthesis, thermal and biological activity studies. *Spectrochim. Acta A* **2009**, 73, 358-69.
- ³³ Wang, M.; Wang, L. F.; Li, Y. Z.; Li, Q. X.; Xu, Z. D.; Qu, D. Q. Antitumour activity of transition metal complexes with the thiosemicarbazone derived from 3-acetylbulliferone. *Trans. Met. Chem.* **2001**, 26, 307-310.
- ³⁴ Chatterjee, D.; Mitra, A.; Roy, B. C. Chatterjee, D.; Mitra, A.; Roy, B. C. *J. Mol. Cat.* **2000**, 161, 17-21. *J. Mol. Cat.* **2000**, 161, 17-21.
- ³⁵ Tarasconi, P.; Capacchi, S.; Pelosi, G.; Corina, M.; Albertini, R.; Bonati, A.; Dall'Aglio, P. P.; Lunghi, P.; Pinelli, S. Synthesis, spectroscopic characterization and biological properties of new natural aldehydes thiosemicarbazones. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 157-162.
- ³⁶ Mahmoud, M. R.; El-Gyar, S. A.; Moustafa, A. A.; Shaker, A. Ni (II) complexes of some polyfunctional n-Naphthylideneamino acids. *Polyhedron* **1987**, 6(5), 1017-1020.
- ³⁷ Palys, B. J.; Bukowska, J.; Jackowska, K. J. SERS of 1,8-diaminonaphthalene on gold, silver and copper electrodes Polymerisation and complexes formed with the electrode material. *Electroanal. Chem.* **1997**, 428, 19-24.

Capítulo 8: Referencias

- ³⁸ Aly, A. A.; El-Shaieb, K. M. Reaction of 1, 8-diaminonaphthalene with some selected π -acceptors; prospective optically active non-linear cyanovinylated naphthalenes as well as synthesis of novel perimidin and pleiadene derivatives. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 3797-3802.
- ³⁹ H. Schiff and J. Liebigs, Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: Eine neue Reihe organischer Basen. *Ann. Chem.*, **1864**, 131, 118-119.
- ⁴⁰ N. E. Borisova, M.D. Reshetova and Y.A. Ustynyuk, Metal-free methods in the synthesis of macrocyclic schiff bases. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 46-79.
- ⁴¹ M. Nath and K. S. Pramendra, Chemistry and applications of organotin(IV) complexes of Schiff bases. *Dalton. Trans.*, **2011**, *40*, 7077-121.
- ⁴² D. Maity and T. Govindaraju, Naphthaldehyde–Urea/Thiourea Conjugates as Turn-On Fluorescent Probes for Al³⁺ Based on Restricted C=N Isomerization. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 5479-5485.
- ⁴³ A.E. Tai, E.J. Lien, M.M.C. Lai, T.A.K Khawaja, Novel N-Hydroxyguanidine Derivatives as Anticancer and Antiviral Agents. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 236-238.
- ⁴⁴ P.H. Wang, G.J. Keck, E.J. Lien, M.M.C. Lai, Design, synthesis, testing, and quantitative structure-activity relationship analysis of substituted salicylaldehyde Schiff bases of 1-amino-3-hydroxyguanidine tosylate as new antiviral agents against coronavirus. *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 608-14.
- ⁴⁵ A. Pasini, L. Casella, Some aspects of the reactivity of amino acids coordinated to metal ions. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **1974**, *36*, 2133-2144.

Capítulo 8: Referencias

- ⁴⁶ a) Nagel, J.; Oertel, U.; Friedel, P.; Komber, H.; Mobius, D. Langmuir–Blodgett Layers from Schiff Base Copper(II) Complexes. *Langmuir*, **1997**, 13, 4693-4698. b) Sundari, S.S.; Dhathathreyan, A.; Kanthimathi, M.; Balachandran, U.N. Langmuir–Blodgett Films of Schiff Base Complexes of Copper(II). *Langmuir*, **1997**, 13, 4923-4925. c) Singh, H.L.; Varshney, A.K. Synthesis and characterization of coordination compounds of organotin (IV) with nitrogen and sulfur donor ligands. *Appl. Organomet. Chem*, **2001**, 15, 762-768.
- ⁴⁷ M. Ibarra-Rodríguez, B. M. Muñoz-Flores, H. V. Rasika-Dias, M. Sánchez, A. Gomez-Treviño, R. Santillan, N. Farfán, y V. M. Jiménez-Pérez, Fluorescent Molecular Rotors of Organoboron Compounds from Schiff Bases: Synthesis, Viscosity, Reversible Thermochromism, Cytotoxicity, and Bioimaging Cells. *J. Organic Chem.*, **2017**, 82(5), 2375-2385.
- ⁴⁸ Y. Bernhard, P. Winckler, R. Chassagnon, P. Richard, E. Gigot, J. Perrier-Cornet, R. A. Subphthalocyanines: Addressing water-solubility, nano-encapsulation, and activation for optical imaging of B16 melanoma cells. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 13975-13978.
- ⁴⁹ J. B. Pawlet (Ed.), *Handbook of Biological Confocal Microscopy*, Springer, New York, **2006**.
- ⁵⁰ Petasis N. A., Expanding roles for organoboron compounds – Versatile and valuable molecules for synthetic, biological, and medicinal chemistry. *Chem. Comm.* **2007**, 60, 795-798.
- ⁵¹ a) T. Takuya, N. Tetsuo, Small-molecule fluorophores and fluorescent probes for bioimaging. *J. Physiol.* **2013**, 465, 347–359. b) T. Takuya, N. Tetsuo, Fluorescent probes for bioimaging applications. *Curr. Opin in Chem. Biol.* **2008**, 12, 515–521. c) Y. Yang,

Q. Zhao, W. Feng, L. Fuyou, Luminescent Chemodosimeters for Bioimaging. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 192–270. d) D. Frath, J. Massue, G. Ulrich, R. Ziessel, Luminescent materials: locking π -conjugated and heterocyclic ligands with boron(III). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2290 – 2310.

⁵² a) C. W. Tang, VanSlyke SA, CH., Electroluminescence of doped organic thin films. *J Appl Phys.* **1989**, 65, 3610-3616. b) Z. Guoqing, Lu. Jiwei, L. Cassandra, Mechanochromic Luminescence Quenching: Force-Enhanced Singlet-to-Triplet Intersystem Crossing for Iodide-Substituted Difluoroboron–Dibenzoylmethane–Dodecane in the Solid State. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 10747–10749. c) Z. Guoqing, Lu. Jiwei, S. Michal, L. Cassandra, Polymorphism and Reversible Mechanochromic Luminescence for Solid-State Difluoroboron Avobenzene. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2160–2162.

⁵³ a) S. Wang, Luminescence and Electroluminescence of Al(III), B(III), Be(II) and Zn(II) Complexes with Nitrogen Donors. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 215, 79-98. b) S. Anderson, MS. Weaver, AJ. Hudson, Materials for organic electroluminescence: aluminium vs. boron. *Synth Met.* **2000**, 111-112, 459-463. c) Y. Li, W. Bu, J. Guo, Y. Wang, A mixed pyridine–phenol boron complex as an organic electroluminescent material. *Chem. Commun.* **2000**, 1551-1552. d) J. Zyss, **1994**. e) RW. Boyd. ed. *San Diego, CA: Academic Pres*, **1992**. f) G. Beer, J. Daub, K. Rurack, Chiral discrimination with a fluorescent boron–dipyrromethene dye. *Chem. Commun.* **2001**, 12, 1138-1139. g) K. Rurack, M. Kollmannsberger, U. Resch-Genger, A Selective and Sensitive Fluoroionophore for Hg^{II} , Ag^{I} , and Cu^{II} with Virtually Decoupled Fluorophore and Receptor Units. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 968-969.

⁵⁴ a) H. Chen, Y. Chi, CS. Liu, JK. Yu, YM. Cheng, KS. Rational Color Tuning and Luminescent Properties of Functionalized Boron-Containing 2-Pyridyl Pyrrolide Complexes. *Adv. Funct. Mater.* **2005**, 15(4), 567-574. b) Y. Cui, Q. Liu, DR. Bai, J. Wen-

Capítulo 8: Referencias

Li, Y. Tao, S. Wang, Organoboron Compounds with an 8-Hydroxyquinolato Chelate and Its Derivatives: Substituent Effects on Structures and Luminescence. *Inorg. Chem.* **2005**, 44 (3), 601-609. c) H. Zhang, H. Cheng, Y. Kaigi, Z. Peng, T. Wenjing, Y. Wang, Synthesis, Structures, and Luminescent Properties of Phenol-Pyridyl Boron Complexes. *Inorg. Chem.* **2006**, 45 (7), 2788-2794.

⁵⁵ M. Rodríguez, G. Ramos, ML. Alcalá, KA. Maldonado, Y. López, O. Domínguez, One-pot synthesis and characterization of novel boronates for the growth of single crystals with nonlinear optical properties. *Dyes. Pigm.* **2010**, 87, 76-83.

⁵⁶ Jia. Wen-Li, Bai. Dong-Ren, T. McCormick, Liu. Qin-De, M. Michael, Wang. Rui-Yao, Corey Seward, Ye Tao, W. Suning Wang, Three-Coordinate Organoboron Compounds BAr_2R (Ar = Mesityl, R = 7-Azaindolyl- or 2,2'-Dipyridylamino-Functionalized Aryl or Thienyl) for Electroluminescent Devices and Supramolecular Assembly. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 994-1006.

⁵⁷ Z. Duanting, E. Yong Qiao, X. Wang, C. Young-Tan, Development of a fluorescent sensor for illicit date rape drug GHB. *Chem. Comm.* **2014**, 50, 2904-2906.

⁵⁸ G. Ulrich, R. Ziessel y A. Harriman, The Chemistry of Fluorescent Bodipy Dyes: Versatility Unsurpassed. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1184-1201.

⁵⁹ a) N. Yong, Z. Lintao, K. Nam-Young, H. Kuo-Wei, W. Liang, Z. Zebing, C. Young-Tae, W. Jishan, *meso*-Ester and Carboxylic Acid Substituted BODIPYs with Far-Red and Near-Infrared Emission for Bioimaging Applications. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 2301 – 2310. b) A. Descalzo, Hai-Jun Xu, X. Zhao-Li, K. Hoffmann, S. Zhen, M. G. Weller, X. Zeng You, K. Rurack, Phenanthrene-Fused Boron-Dipyrromethenes as Bright Long-Wavelength Fluorophores. *Org. Lett.*, **2008**, 10(8) 1581-1584. c) A. Hayek, F. Bolze, C.

Capítulo 8: Referencias

Bourgogne, L. Patrice, P. Baldeck, Y. Arntz, Y. Mely, J. Nicoud, Boron Containing Two-Photon Absorbing Chromophores. 2. Fine Tuning of the One- and Two-Photon Photophysical Properties of Pyrazabole Based Fluorescent Bioprobes. *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 9112–9119.

⁶⁰ M, Chalfie, Y. Tu, G. Euskirchen, W. Ward, D. Prasher, Green Fluorescent Protein as a Marker for Gene Expression. *Science*. **1994**, 263, 802-805. b) Tsien, R. Y, The Green Fluorescent Protein. *Annu. Rev. Biochem.* **1998**, 67, 509-544.

⁶¹ X. Michalet, F. Pinaud, L. Bentolila, J. Tsay, S. Doose, J. Li, G. Sundaresan, A. Wu, S. Gambhir, Weiss, Quantum Dots for Live Cells, in Vivo Imaging, and Diagnostics. *Science*. **2005**, 307, 538-544.

⁶² H. Kobayashi, M. Ogawa, R. Alford, P. Choyke, Y. Urano, New Strategies for Fluorescent Probe Design in Medical Diagnostic Imaging. *Chem. Rev.* **2010**, 110 (5), 2620-2640.

⁶³ a) E. New, D. Parker, D. Smith, J. Walton, Development of responsive lanthanide probes for cellular applications. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, 14, 238-246. b) V. Fernandez, F. Thorp, M. Coogan, Application of d⁶ transition metal complexes in fluorescence cell imaging. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 186-202.

⁶⁴ W. Yucheng ,H. Rui, L. Guimiao, R. Indrajit , Y. Ken-Tye, Functionalized Quantum Dots for Biosensing and Bioimaging and Concerns on Toxicity. *Appl. Mater. Interfaces*, **2013**, 5, 8, 2786–2799.

⁶⁵ a) V.W.-W. Yam, E.C.-G. Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds. *Springer*, **2007**, 2, 143-153, ; b) L. Flamigni, A. Barbieri, C. Sabatini, B. Ventura, F. Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Iridium.

Springer, **2007**, 2, 143-203; c) R.A. Kirgan, B.P. Sullivan, D.P., Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Rhenium. *Springer*, **2007**, 2, 45-100; d) J.A.G., *Springer*, **2007**, 2, 205.

⁶⁶ C. W. Tang, VanSlyke S. A, C. H. Chen, Electroluminescence of doped organic thin films. *J Appl Phys.* **1989**, 65, 3610-3616.

⁶⁷ L. Zhu, W. Lv, S. Liu, H. Yan, Q. Zhao y W. Huang, Carborane enhanced two-photon absorption of tribranched fluorophores for fluorescence microscopy imaging. *Chem. Comm.* **2013**, 49, 10638-10640.

⁶⁸ J. Nicoud, F. Bolze, X. Sun, A. Hayek y P. Baldeck, Boron-Containing Two-Photon-Absorbing Chromophores. 3.(1) One- and Two-Photon Photophysical Properties of p-Carborane-Containing Fluorescent Bioprobes. *Chem. Comm.*, **2011**, 50(10), 4272-4278.

⁶⁹ H. Chong, H. Lin, M. Shen, C. Liu, H. Zhao y H. Yu, Step-Economical Syntheses of Functional BODIPY-EDOT π -Conjugated Materials through Direct C–H Arylation. *Organic Letters*, **2015**, 17(13), 3198-3201.

⁷⁰ F. Cesar, G. Duran, R. Hu, G. Feng, T. Li, F. M. Arseneault, B. Liu, E. P. Cabrera, y B. Z. Tang, *Chem. Comm.*, **2014**, 7, 15168-15176.

⁷¹ H. Chong, H. Lin, M. Shen, C. Liu, H. Zhao y H. Yu, Step-Economical Syntheses of Functional BODIPY-EDOT π -Conjugated Materials through Direct C–H Arylation. *Organic Letters*, **2015**, 17, 3198-3201.

⁷² Liutao Yang, Ying Liu, Xiangge Zhou, Yujiao Wu, Chunping Ma, Wei Liu, Chun Zhang. Asymmetric anthracene-fused BODIPY dye with large Stokes shift: Synthesis, photophysical properties and bioimaging. *Dyes and Pigments*, **2016**, 126, 232-238.

Capítulo 8: Referencias

- ⁷³ M. Más-Montoya, L. Usea, A. Espinosa-Ferao, M. Fernanda-Montenegro, C. Ramírez, A. Tárraga, J. N. Rodríguez-Lopez, y D. Curiel. *J. Org. Chem.*, **2016**.
- ⁷⁴ Fábio M. F. Santos, João N. Rosa, Nuno R. Candeias, Cátia Parente Carvalho, Ana I. Matos, Ana E. Ventura, Helena F. Florindo, Liana C. Silva, Uwe Pischel y Pedro M. P. Gois, A Three-Component Assembly Promoted by Boronic Acids Delivers a Modular Fluorophore Platform (BASHY Dyes). *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 1631 – 1637.
- ⁷⁵ H. Höpfl, The tetrahedral character of the boron atom newly defined—a useful tool to evaluate the N→B bond. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 581,129-149.
- ⁷⁶ (a) D. Li, H. Zhang, C. Wang, S. Huang, J. Guo and Y. Wang, Construction of full-color-tunable and strongly emissive materials by functionalizing a boron-chelate four-ring-fused π -conjugated core. *J. Mater. Chem.*, **2012**, 22, 4319-4328; (b) D. Li, Z. Zhang, S. Zhao, Y. Wang y H. Zhang, Diboron-containing fluorophores with extended ladder-type π -conjugated skeletons. *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 1279-1285; (c) D. Li, Y. Yuan, H. Bi, D. D. Yao, X. J. Zhao y W. J. Tian, Boron-Bridged π -Conjugated Ladders as Efficient Electron-Transporting Emitters. *Inorg. Chem.*, **2011**, 50, 4825-4831; (d) D. Li, K. Wang, S. Huang, S. N. Qu, X. Y. Liu and Q. X. Zhu, Brightly fluorescent red organic solids bearing boron-bridged π -conjugated skeletons. *J. Mater. Chem.*, **2011**, 21, 15298-15304.
- ⁷⁷ R. Chan-Navarro, V. M. Jiménez-Pérez, B. M. Muñoz-Flores, aH. V. Rasika Dias, I. Moggio, E. Arias, G. Ramos-Ortíz, R. Santillan, C. García, M. E. Ochoa, M. Yousufuddin y N. Waksman. Luminescent organoboron compounds derived from salicylidenebenzohydrazide: Synthesis, characterization, structure, and photophysical properties. *Dyes and Pigm.* **2013**, 99, 1036-1043.

Capítulo 8: Referencias

- ⁷⁸ L. Di, Z. Hongyu, W. Chenguang, H. Shuo, G. Jianhua and W. Yue, Construction of full-color-tunable and strongly emissive materials by functionalizing a boron-chelate four-ring-fused π -conjugated core. *J. Mater. Chem.*, **2012**, 22, 4319-4328.
- ⁷⁹ B. M. Muñoz-Flores, R. Santillan, M. Rodríguez, J. M. Méndez, M. Romero y N. Farfán, Synthesis, crystal structure and non-linear optical properties of boronates derivatives of salicylideniminophenols. *J. Organomet. Chem.*, **2008**, 693, 1321-1334.
- ⁸⁰ (a) I.B. Berlman, 2nd ed. London, New York: Academic Press, **1971**; (b) J.R. Lakowicz, 2nd ed. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, **1999**.
- ⁸¹ G.N. Chremos, H. Weidmann and H. K. Zimmerman, Preparation and storage of diphenylborinic acid and its anhydride. *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 1683.
- ⁸² G. M. Sheldrick, SHELX97 programs for crystal structure solution and refinement. Göttingen: University of Göttingen; **1997**.
- ⁸³ L. J. Farrugia and X. WinG, *J. Appl. Crystallogr.*, **1999**, 32, 837.
- ⁸⁴ A.T. Williams, S. A. Winfield and J. N. Miller, *Analyst*, **1983**, 108, 1067.

CAPÍTULO 9
ANEXOS

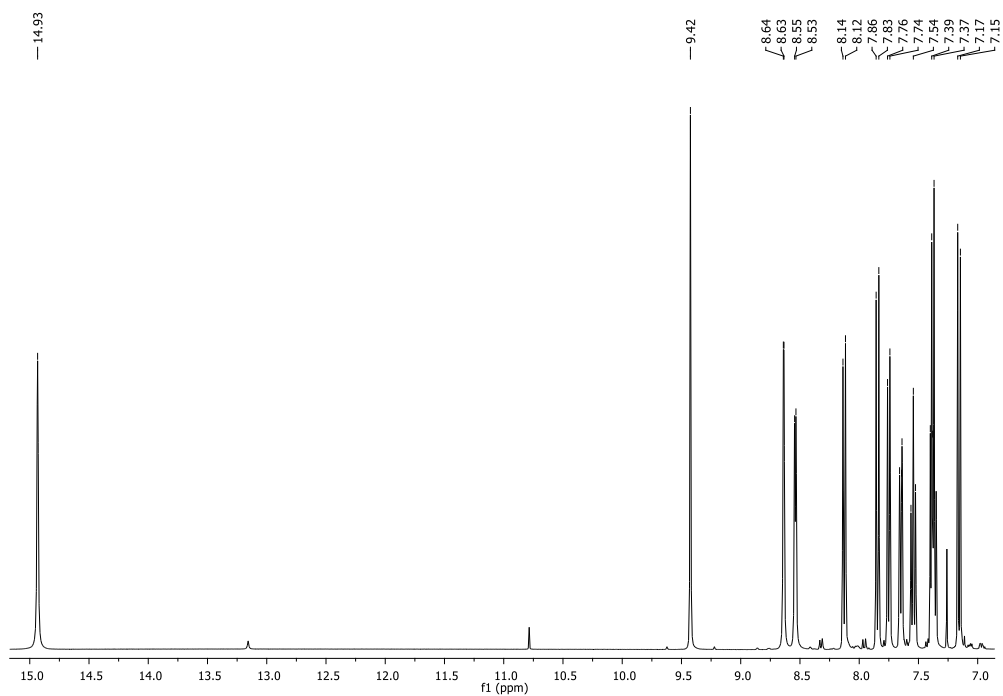


Figura S1. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) del ligando 1.

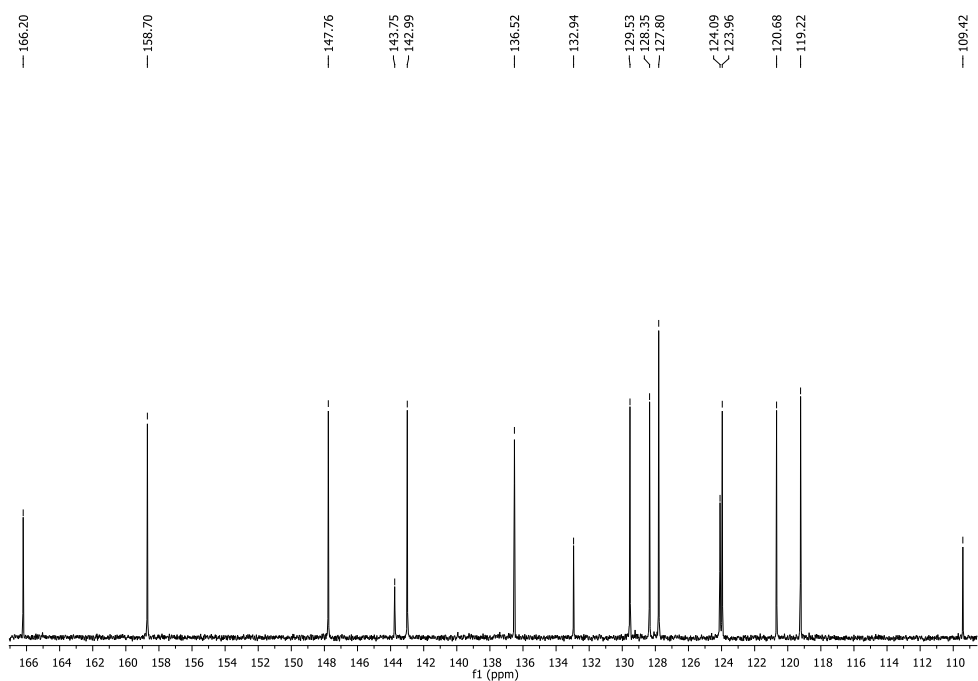


Figura S2. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) del ligando 1.

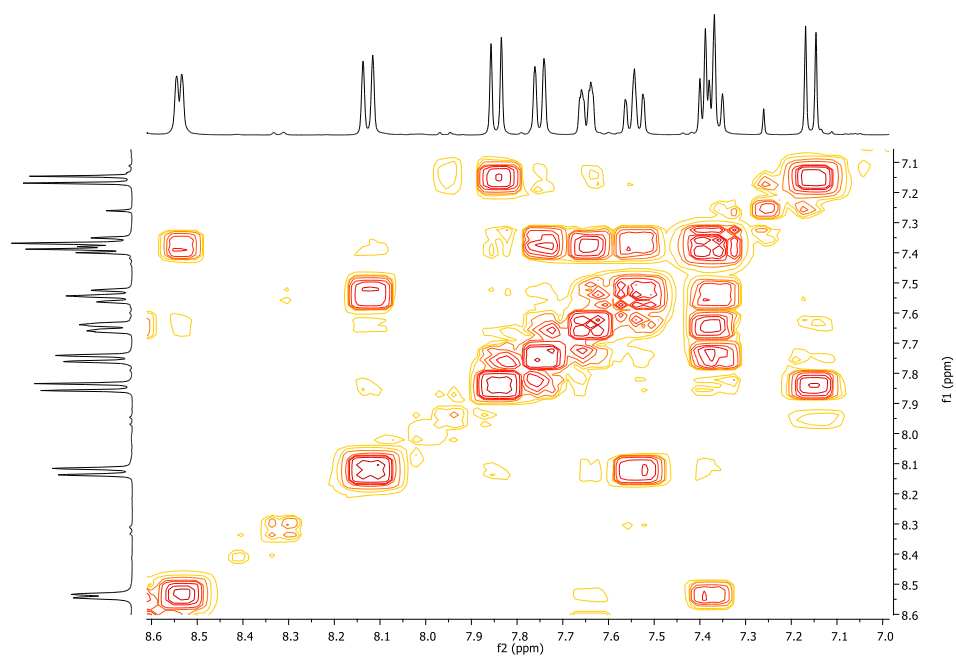


Figura S3. Espectro COSY (CDCl₃) correspondiente a la región aromática del ligando 1.

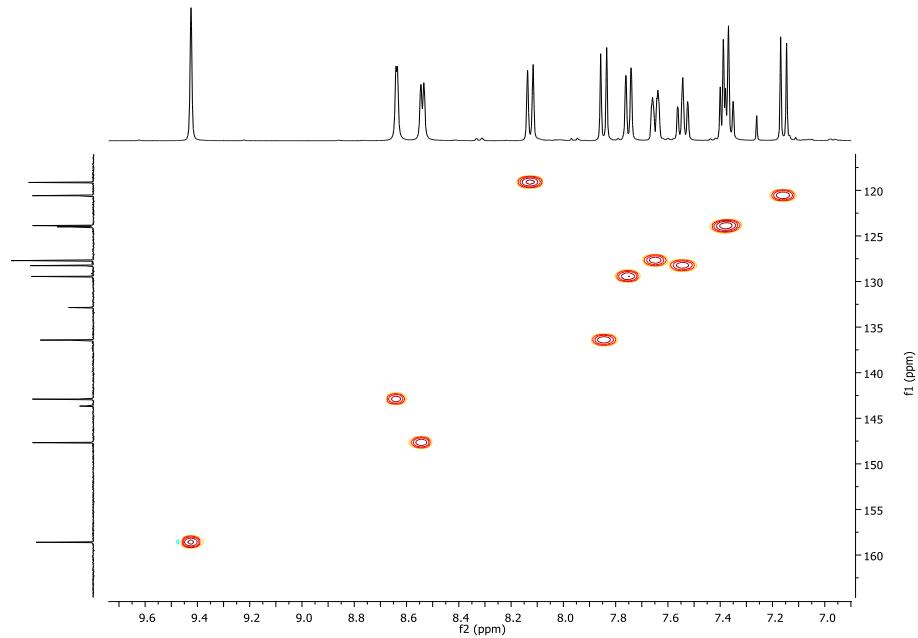


Figura S4. Espectro HSQC (CDCl₃) correspondiente a la región aromática del ligando 1.

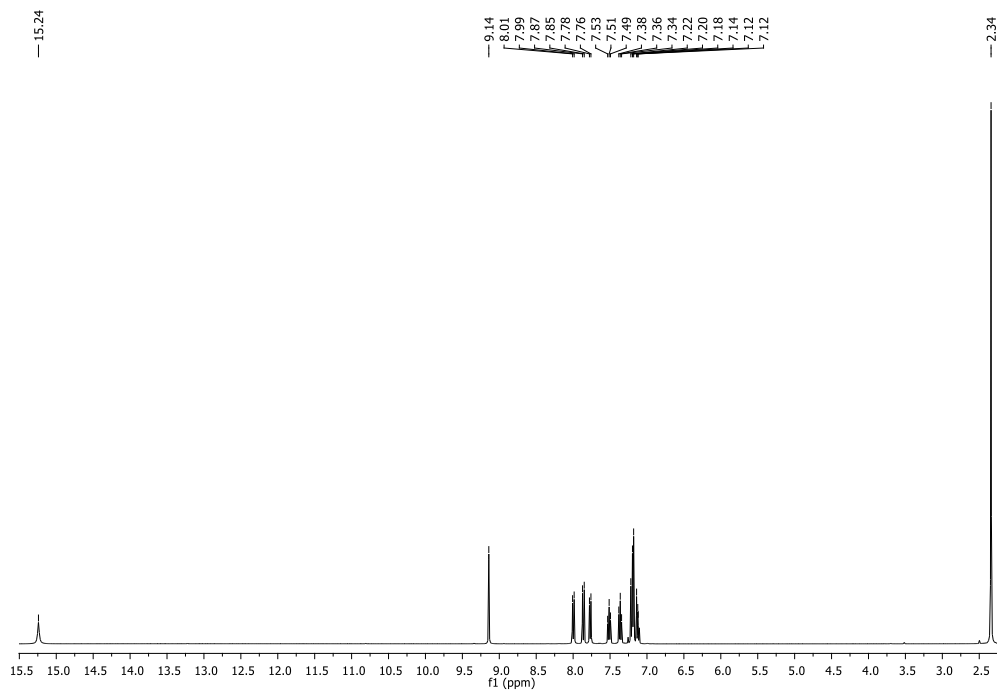


Figura S5. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) del ligando **2**.

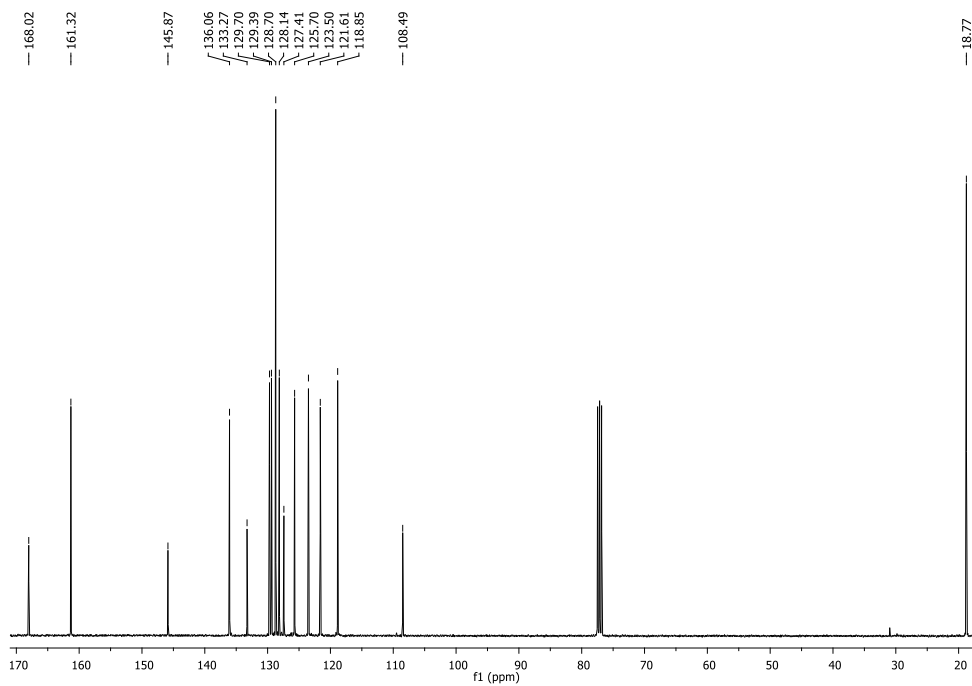


Figura S6. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) del ligando **2**.

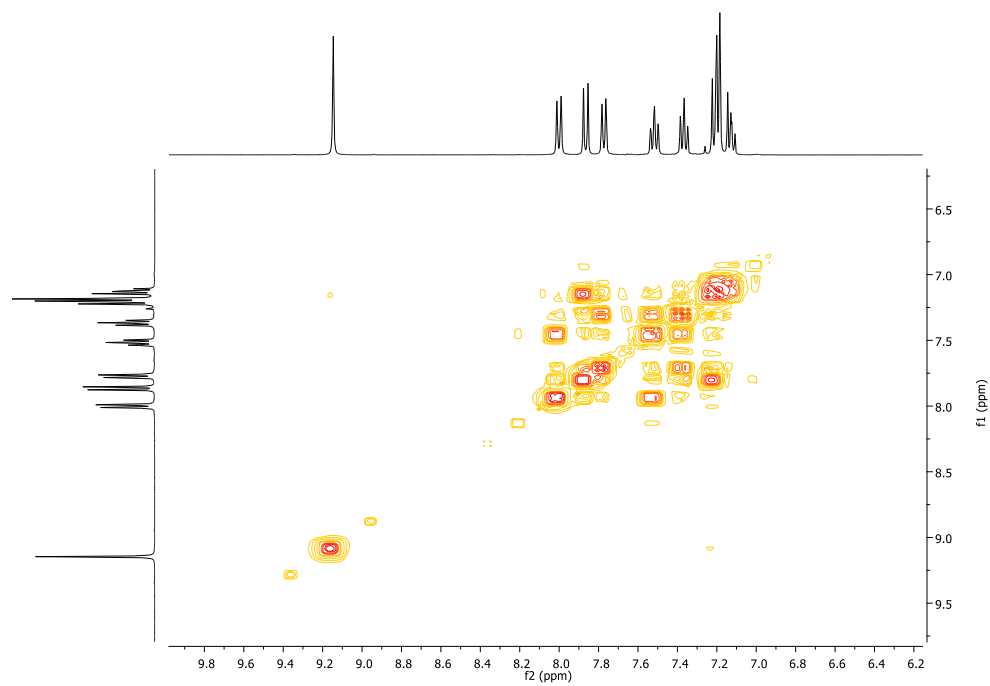


Figura S7. Espectro COSY (CDCl_3) correspondiente a la región aromática del ligando **2**.

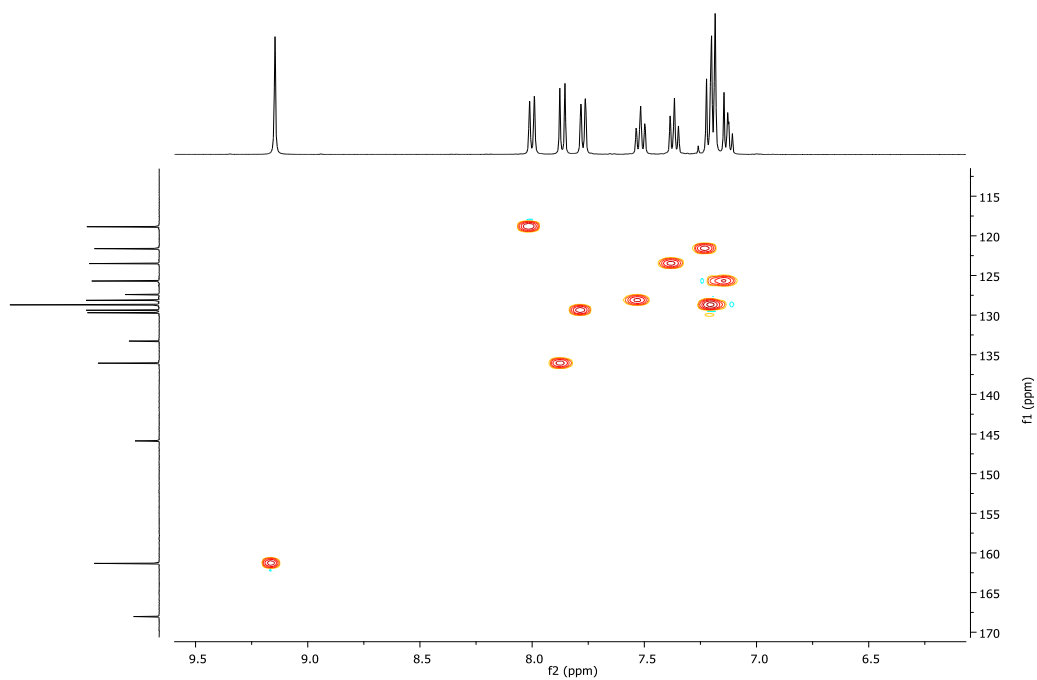


Figura S8. Espectro HSQC (CDCl_3) correspondiente a la región aromática del ligando **2**.

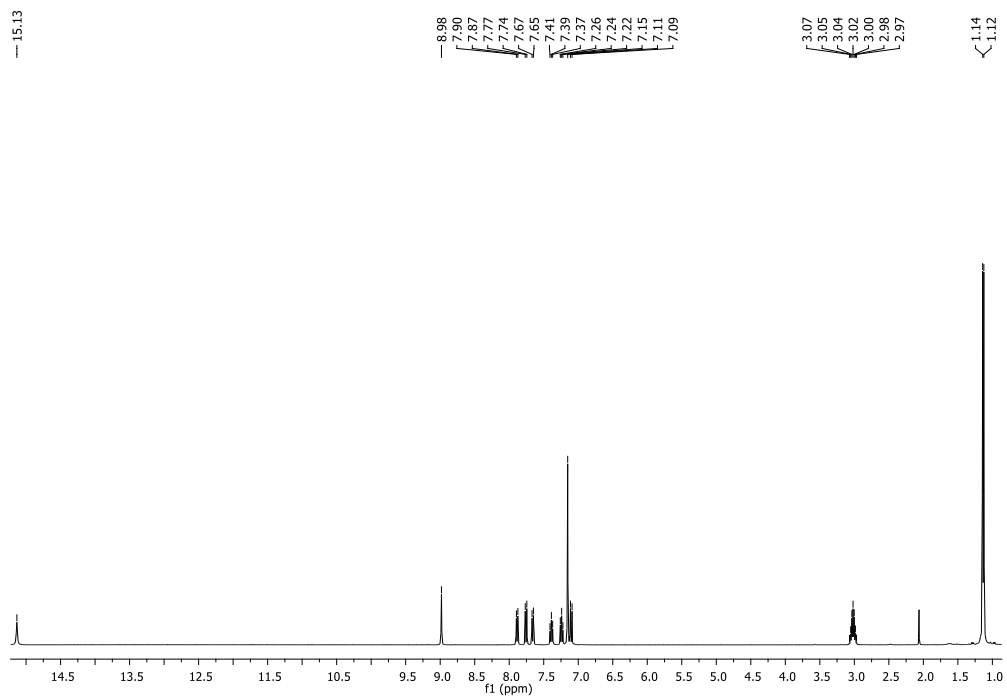


Figura S9. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) del ligando 3.

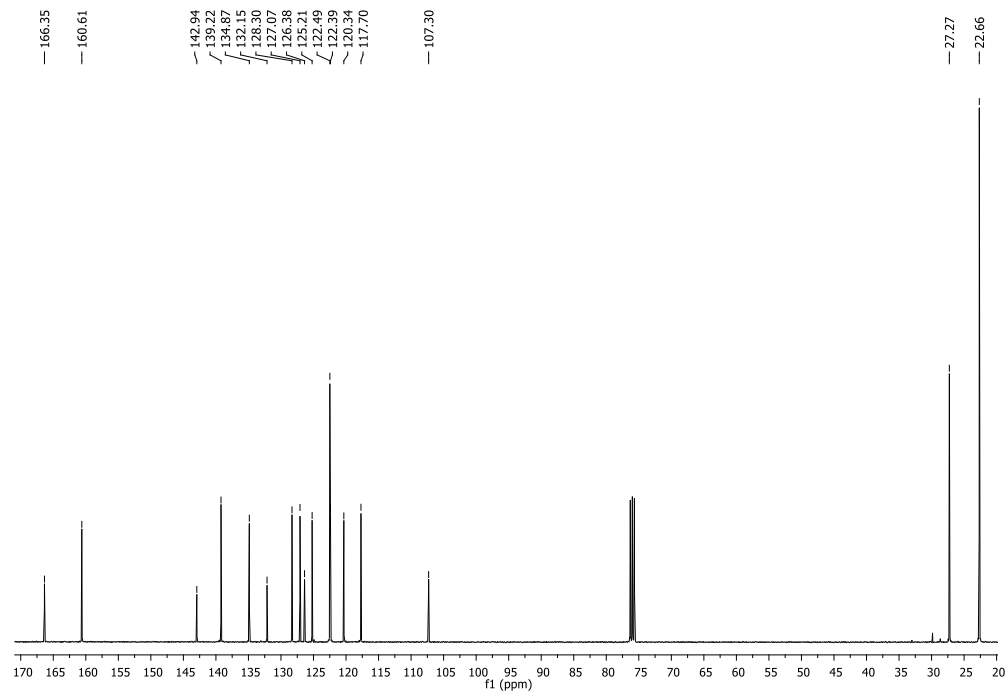


Figura S10. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) del ligando 3.

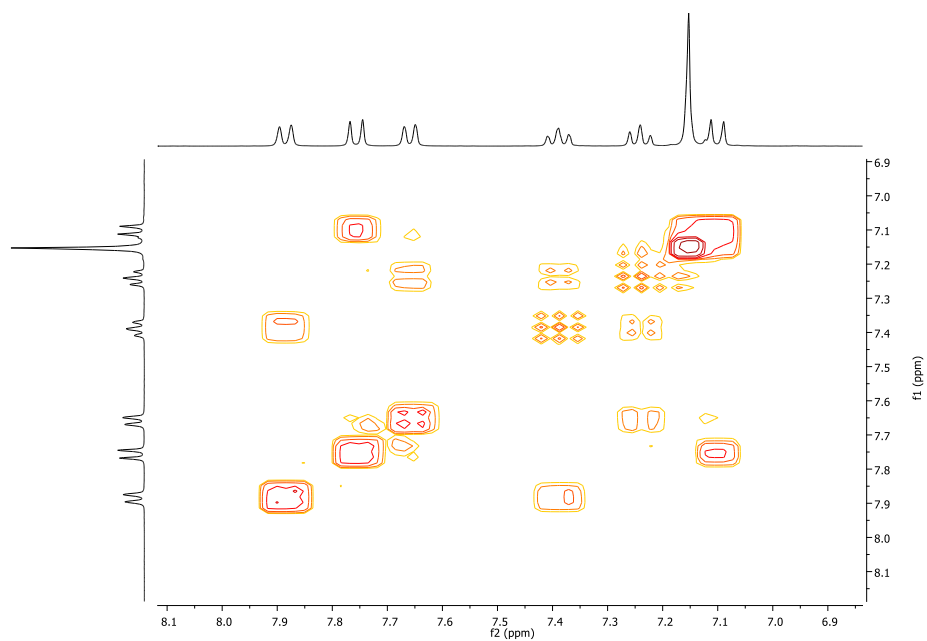


Figura S11 Espectro COSY (CDCl₃) correspondiente a la región aromática del ligando

3.

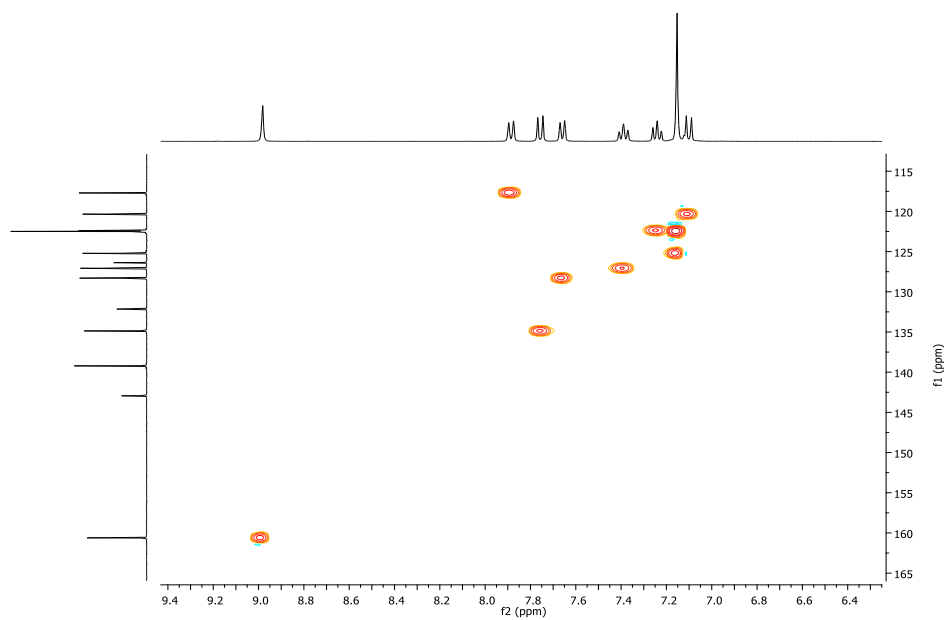


Figura S12. Espectro HSQC (CDCl₃) correspondiente a la región aromática del ligando

3.

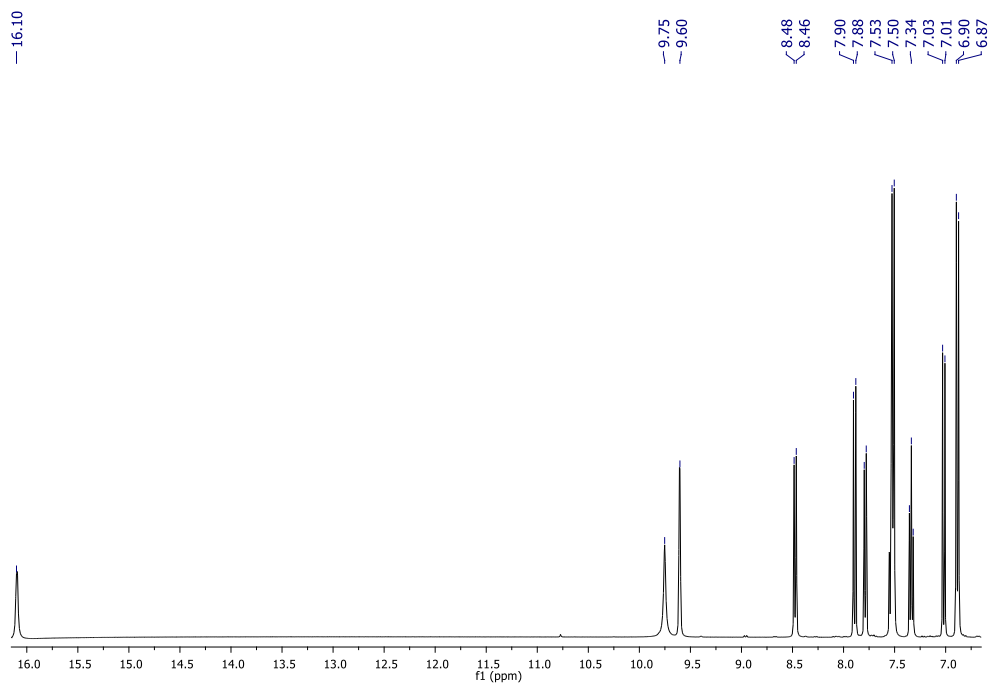


Figura S13. Espectro de RMN de ^1H (DMSO) del ligando 4.

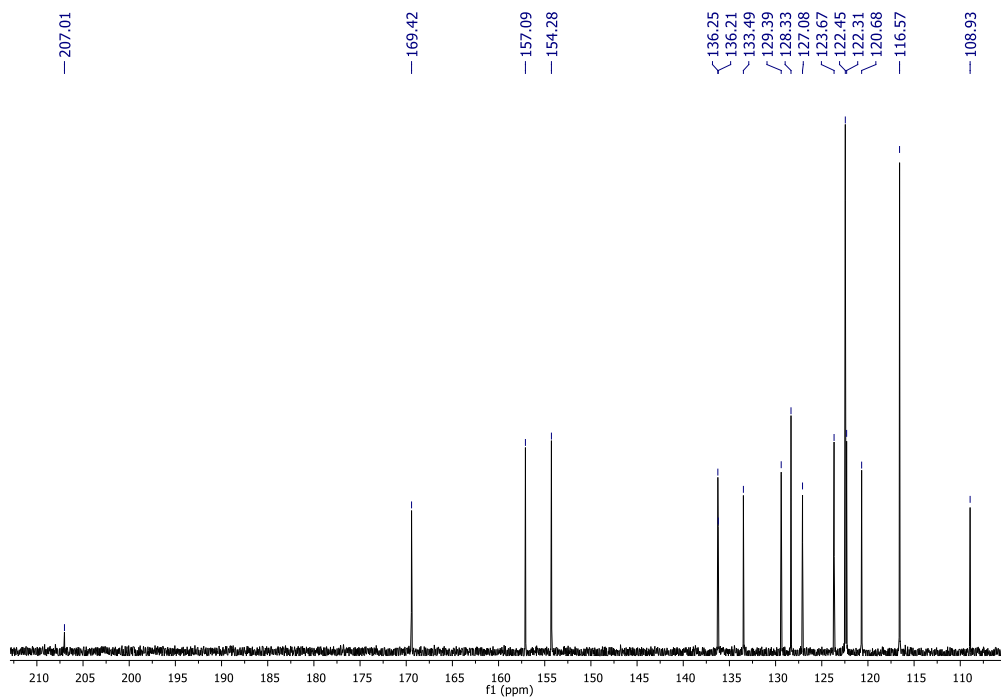


Figura S14. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO) del ligando 4.

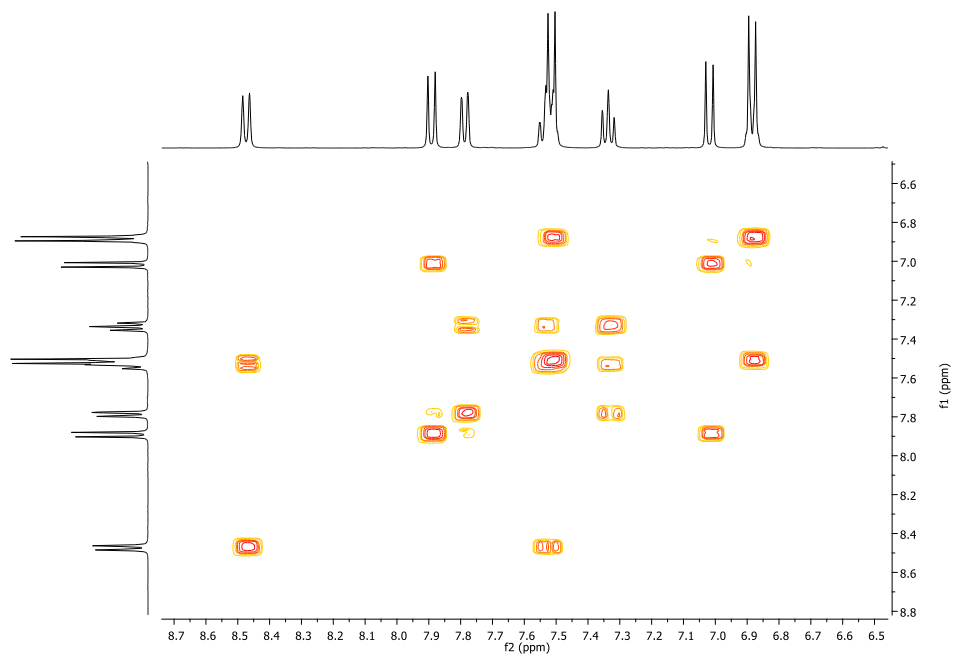


Figura S15. Espectro COSY (DMSO) correspondiente a la región aromática del ligando

4.

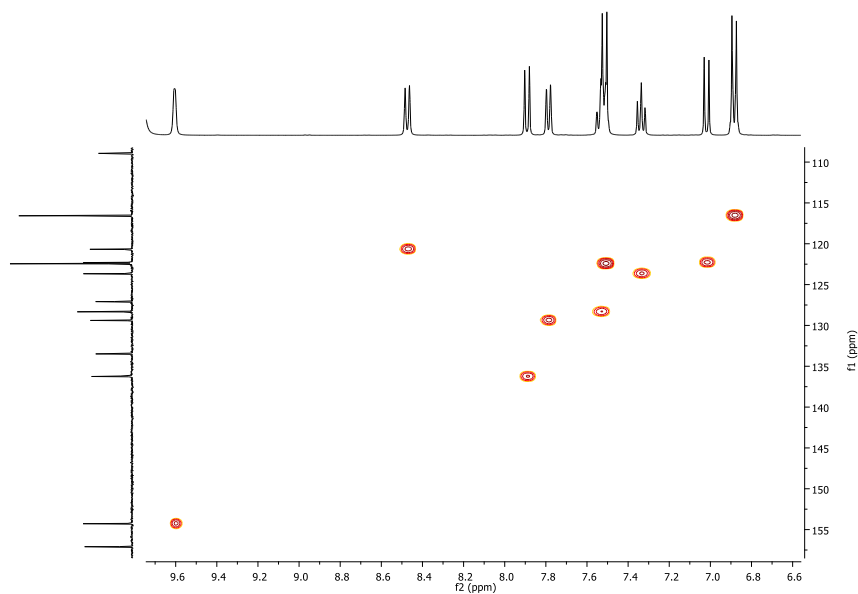


Figura S16. Espectro HSQC (DMSO) correspondiente a la región aromática del ligando

4.

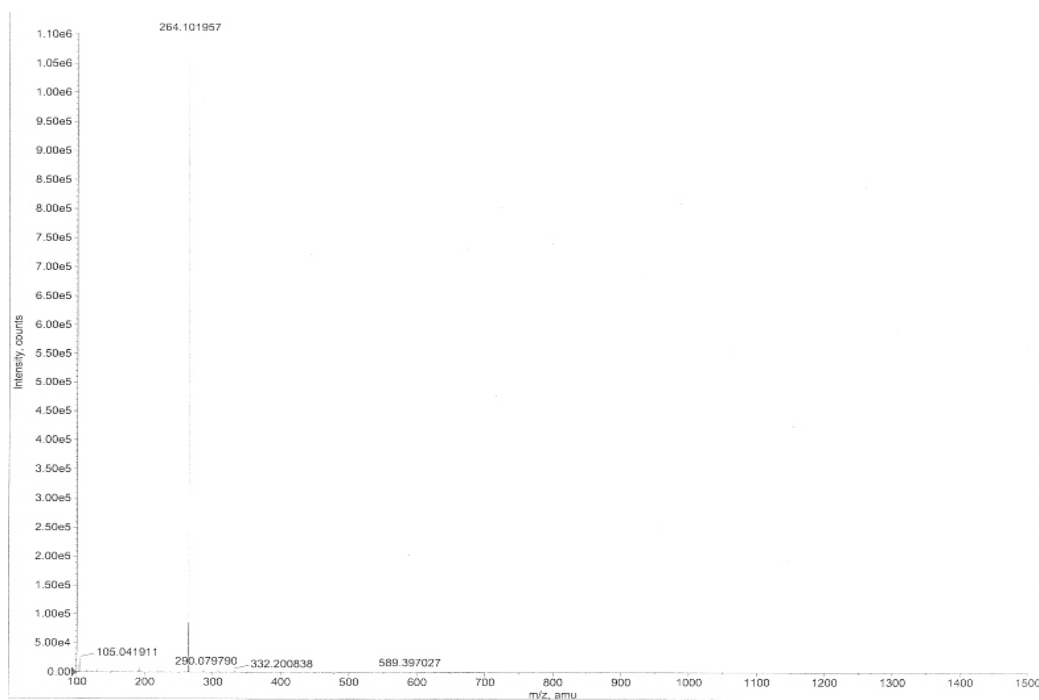


Figura S17. Espectro de masas de alta resolución del borinato 4.

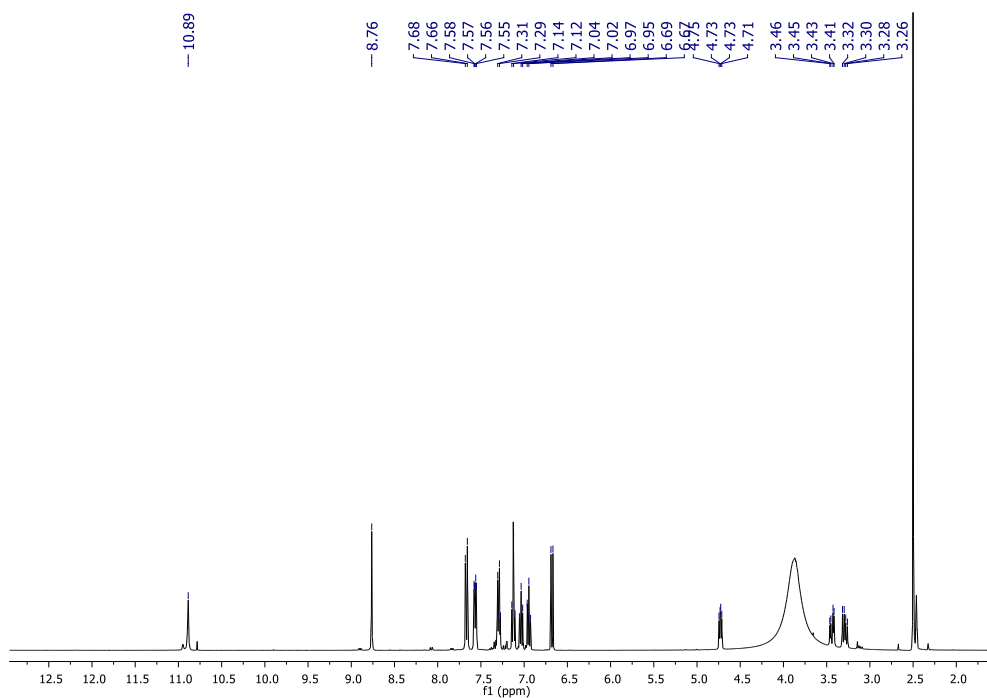


Figura S18. Espectro de RMN de ^1H (DMSO) del ligando 5.

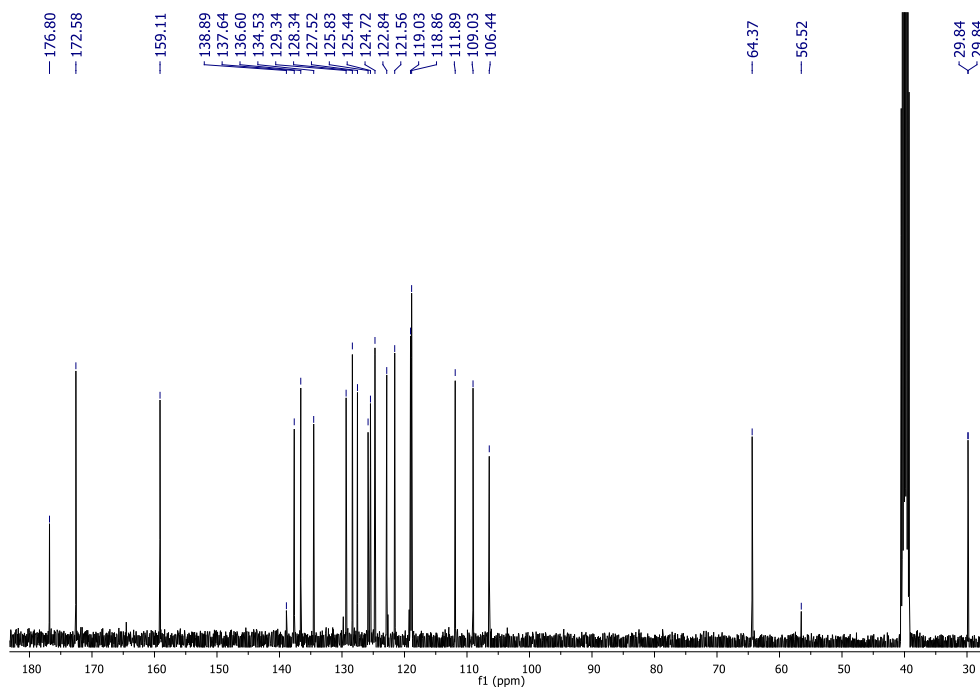


Figura S19. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO) del ligando 5.

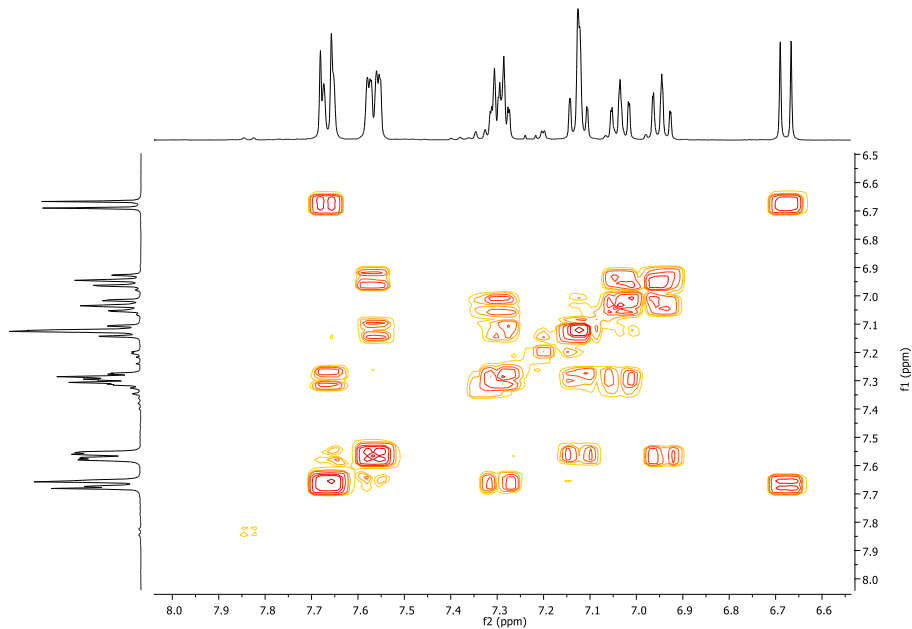


Figura S20. Espectro COSY (DMSO) correspondiente a la región aromática del ligando

5.

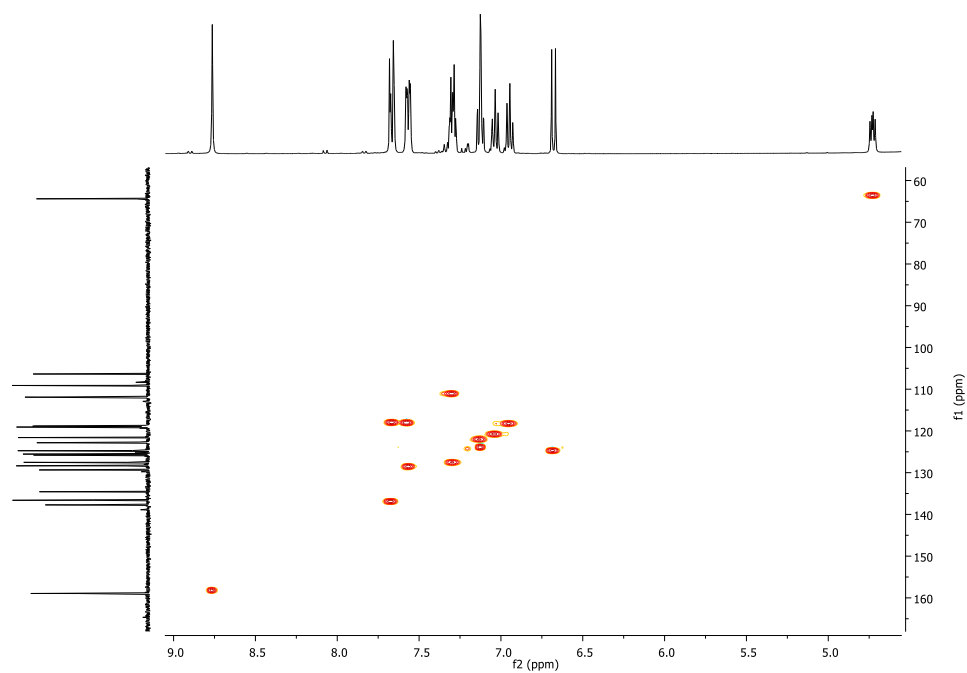


Figura S21. Espectro HSQC (DMSO) correspondiente a la región aromática del ligando

5.

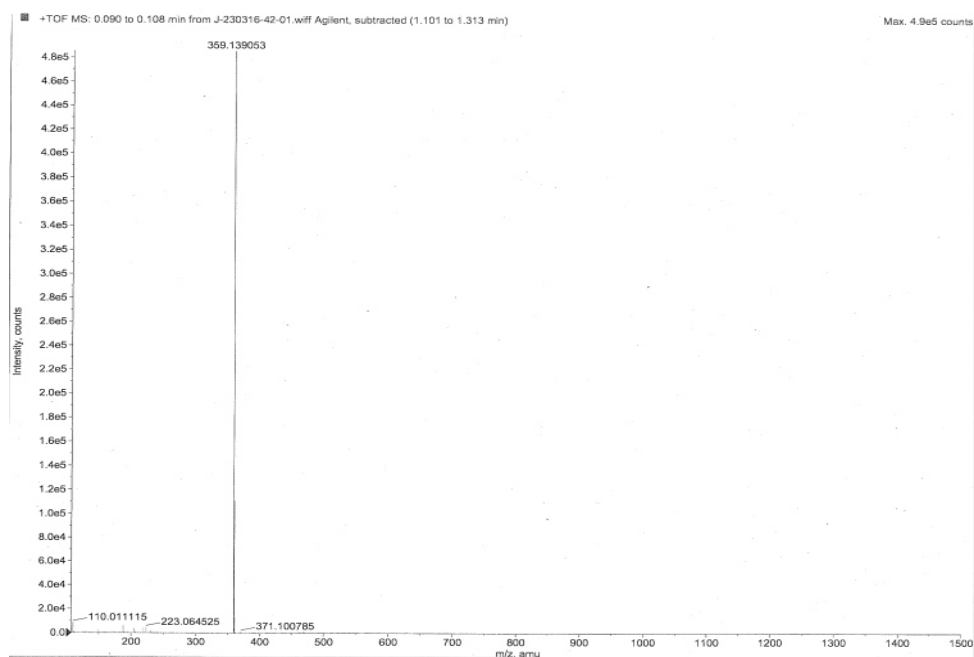


Figura S22. Espectro de masas de alta resolución del ligando 5.

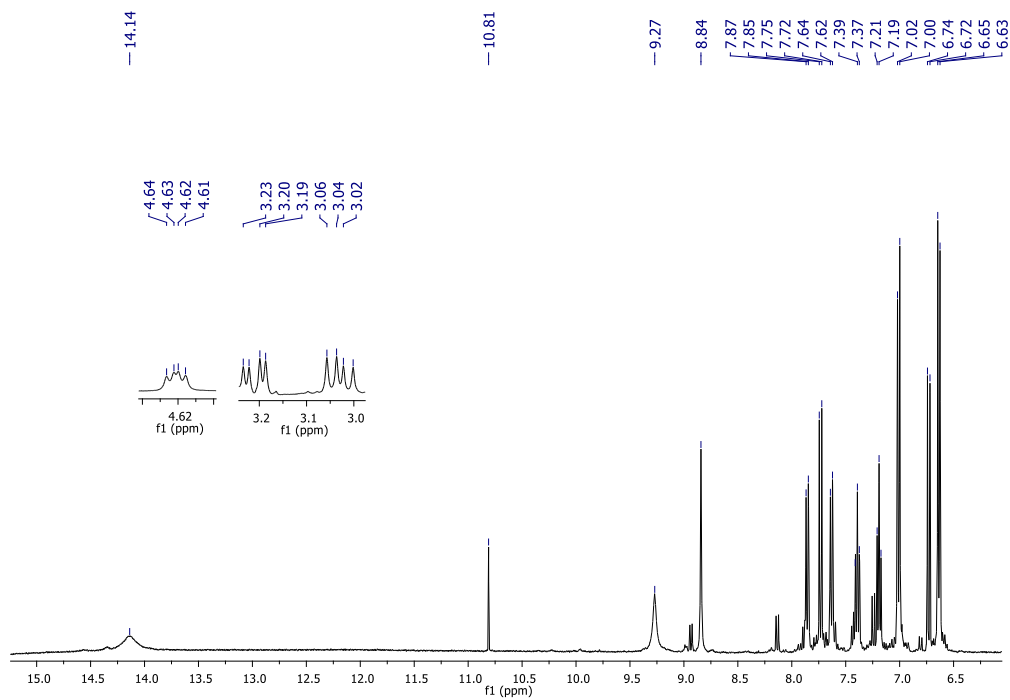


Figura S23. Espectro de RMN de ^1H (DMSO) del ligando 6.

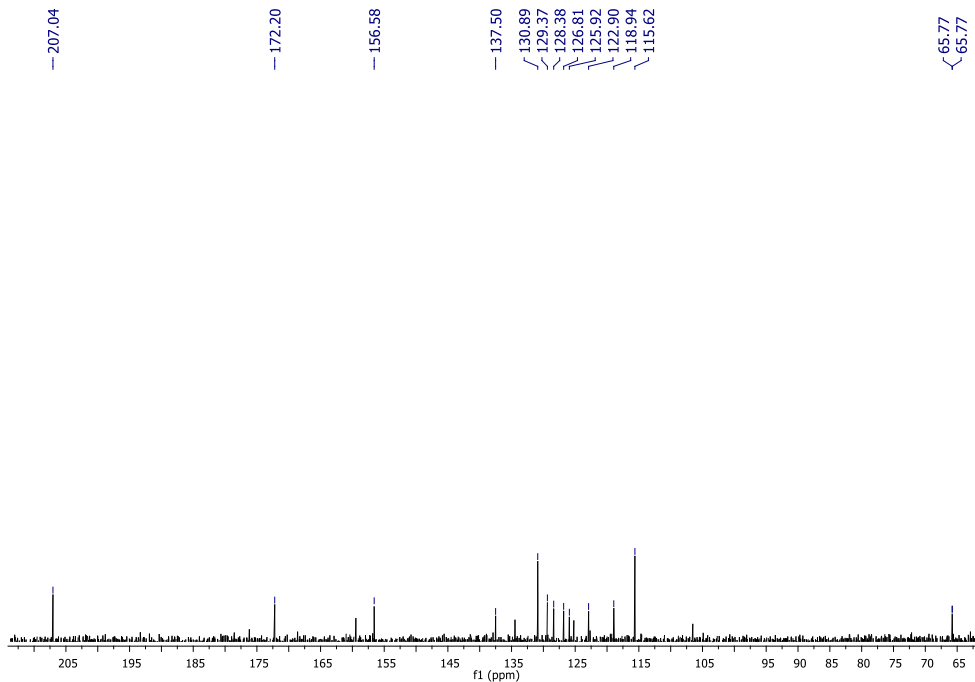


Figura S24. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO) del ligando 6.

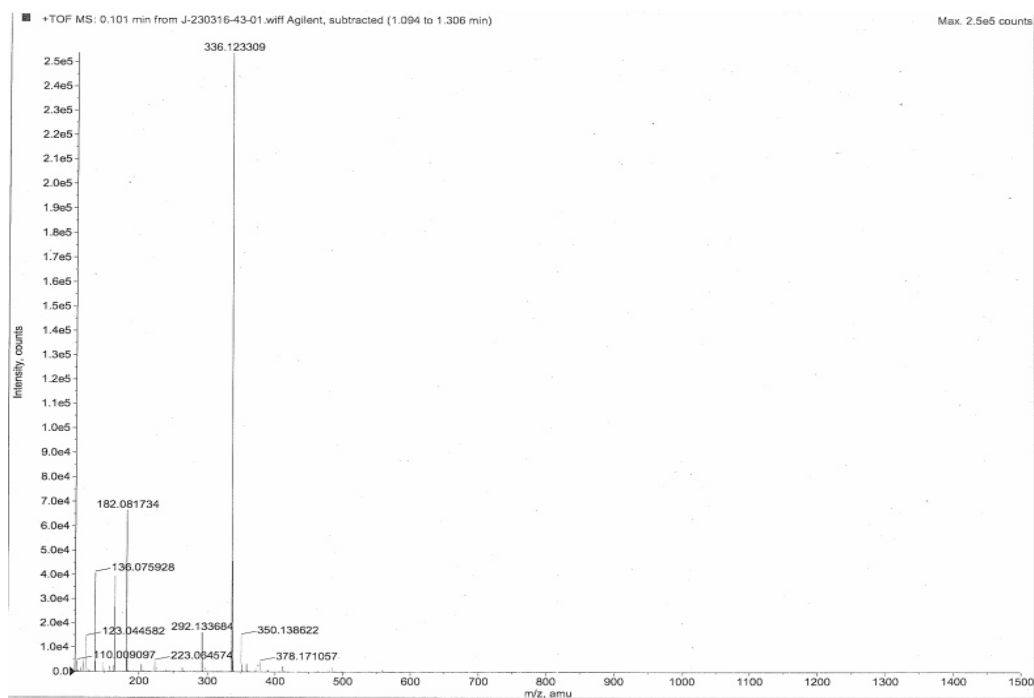


Figura S25. Espectro de masas de alta resolución del ligando 6.

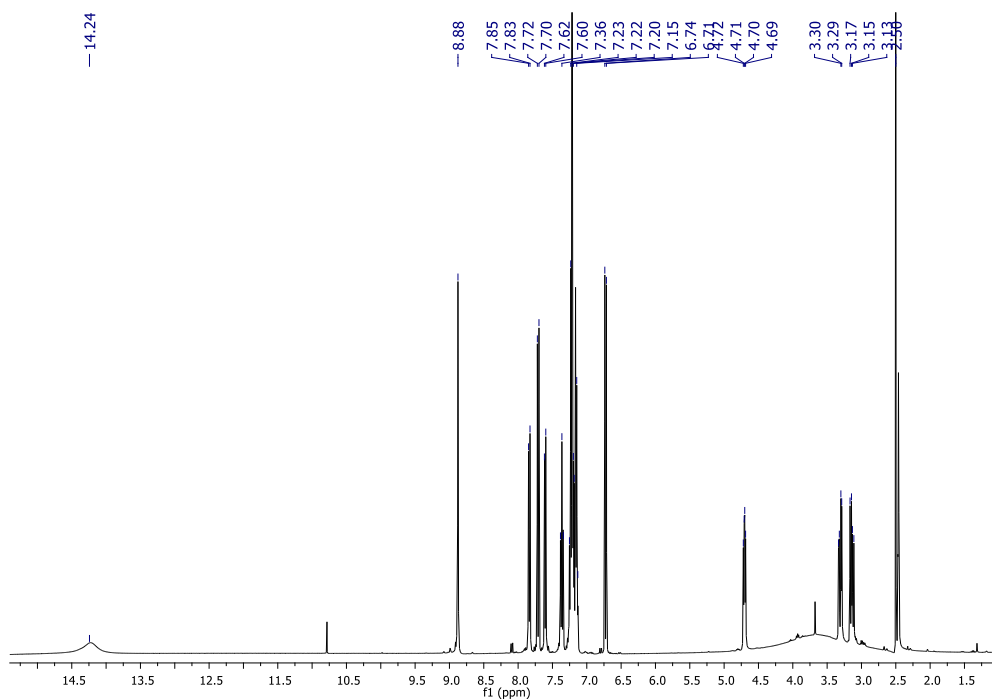


Figura S26. Espectro de RMN de ^1H (DMSO) del ligando 7.

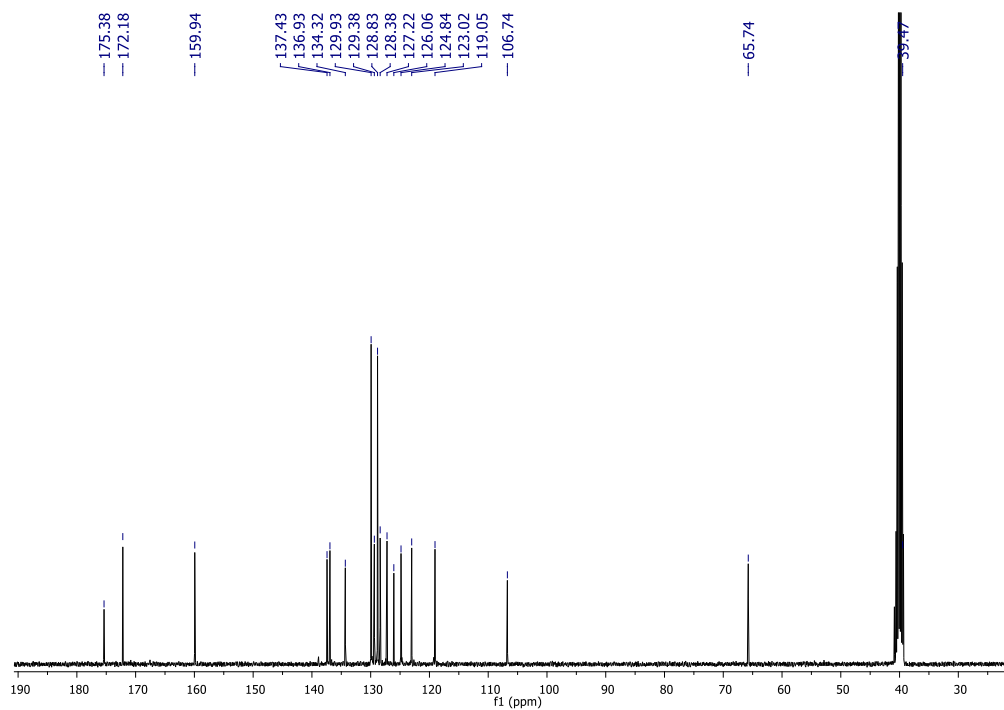


Figura S27. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO) del ligando 7.

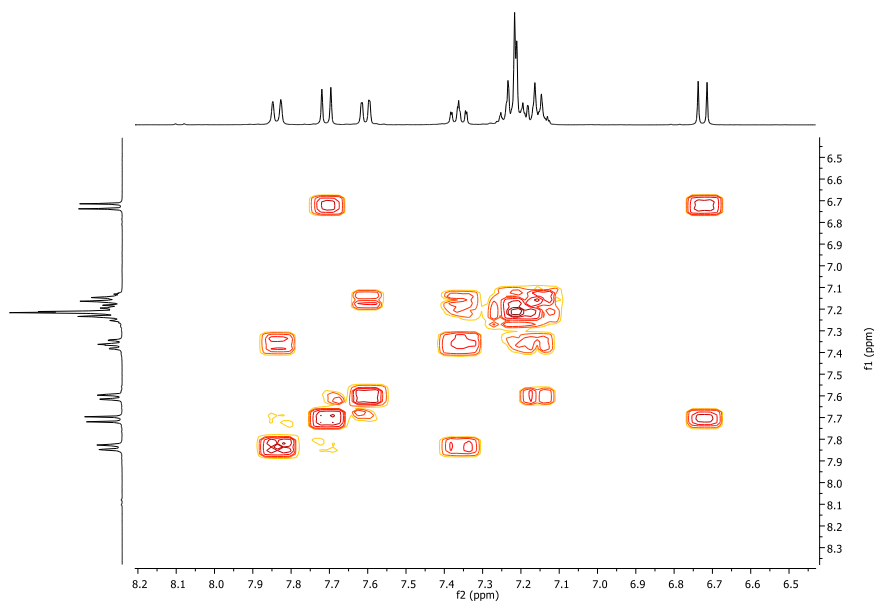


Figura S28. Espectro COSY (DMSO) correspondiente a la región aromática del ligando 7.

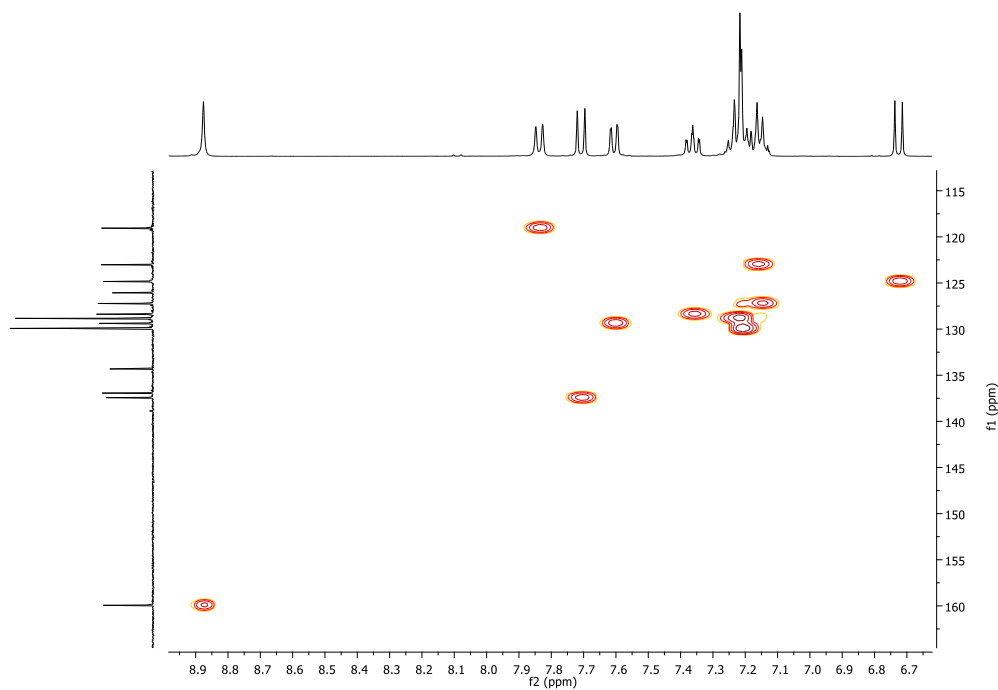


Figura S29. Espectro HSQC (DMSO) correspondiente a la región aromática del ligando

7.

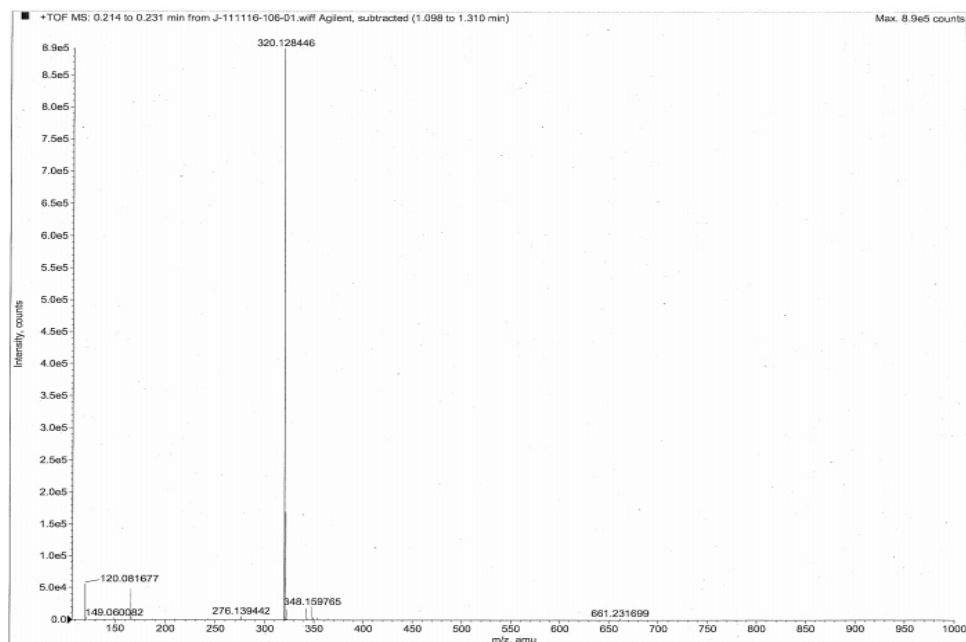


Figura S30. Espectro de masas de alta resolución del ligando 7.

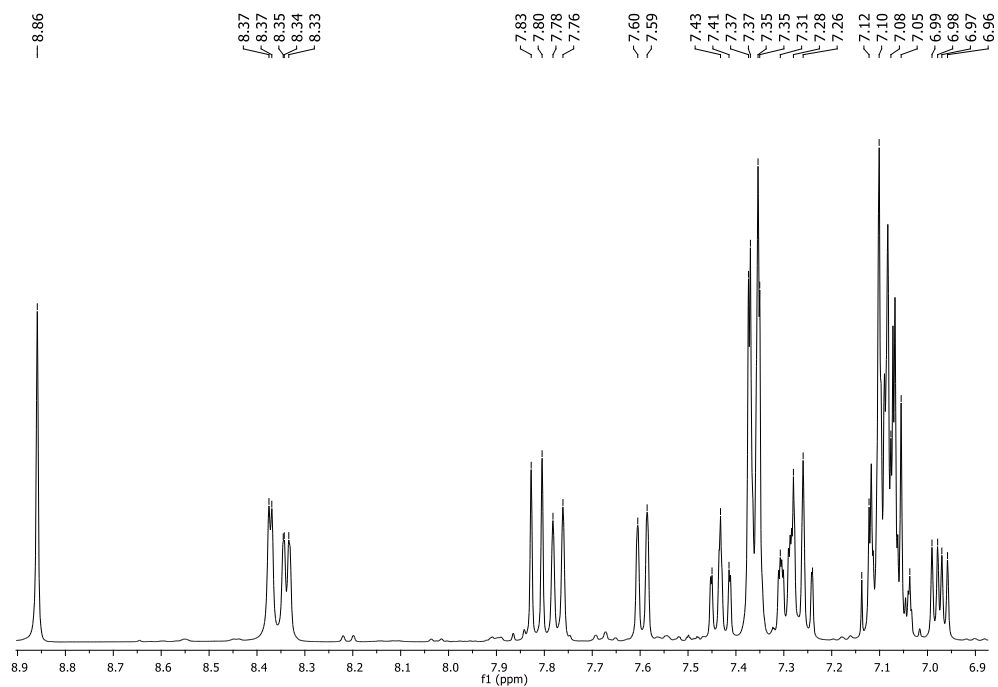


Figura S31. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) del borinato **1a**.

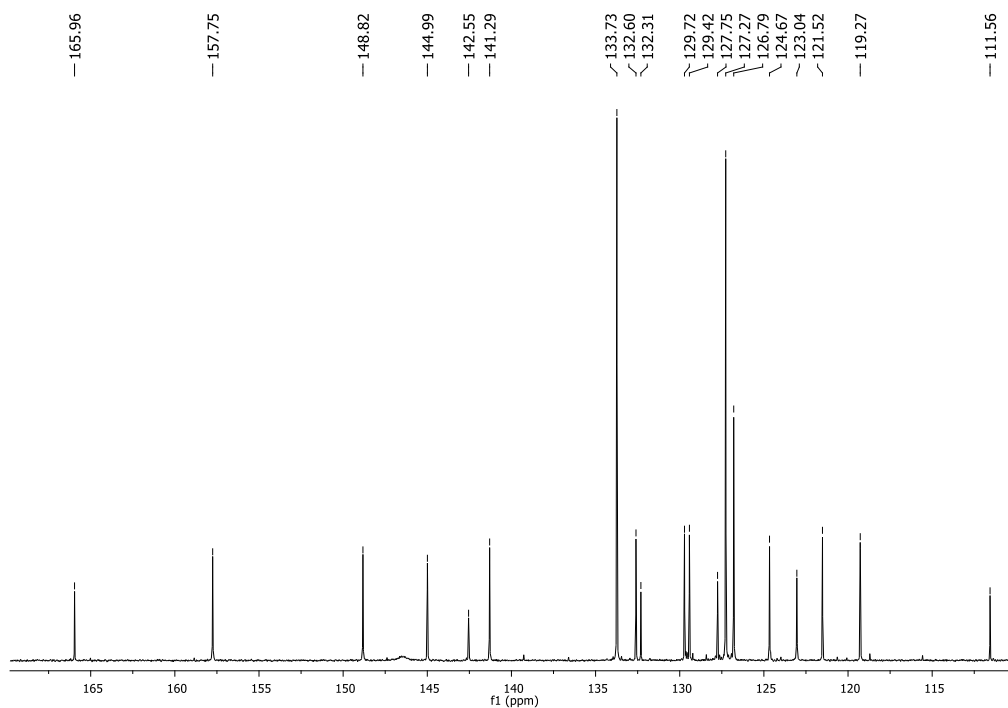


Figura S32. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) del borinato **1a**.

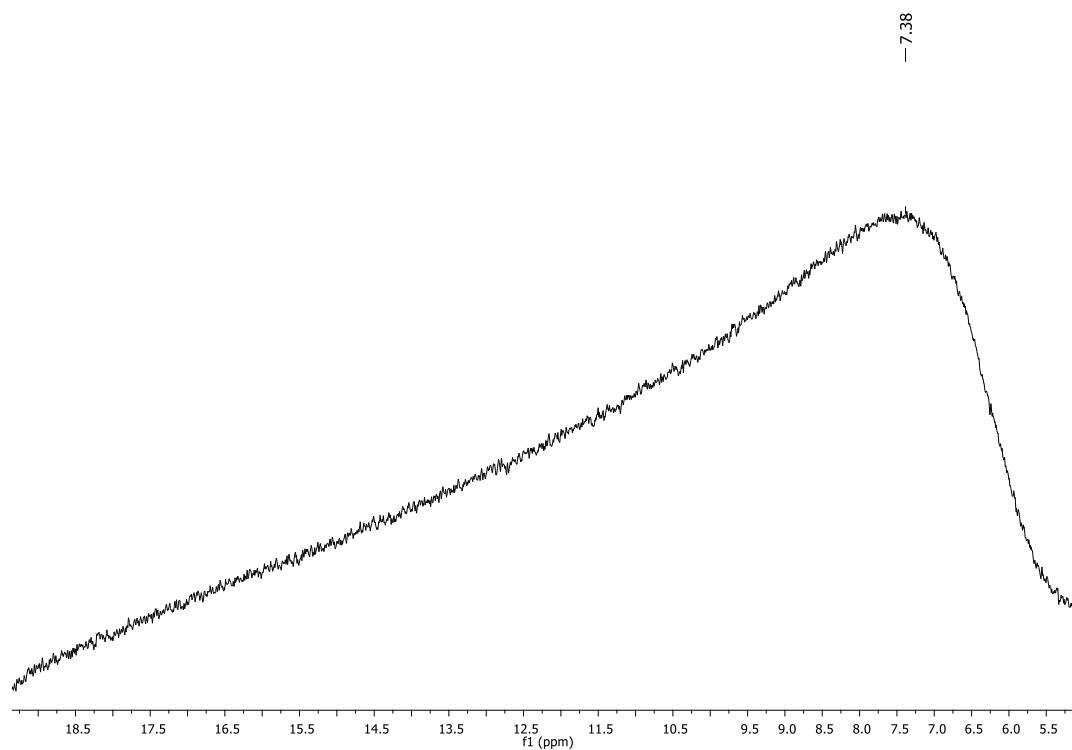


Figura S33. Espectro de RMN de ^{11}B (CDCl_3) del borinato **1a**.

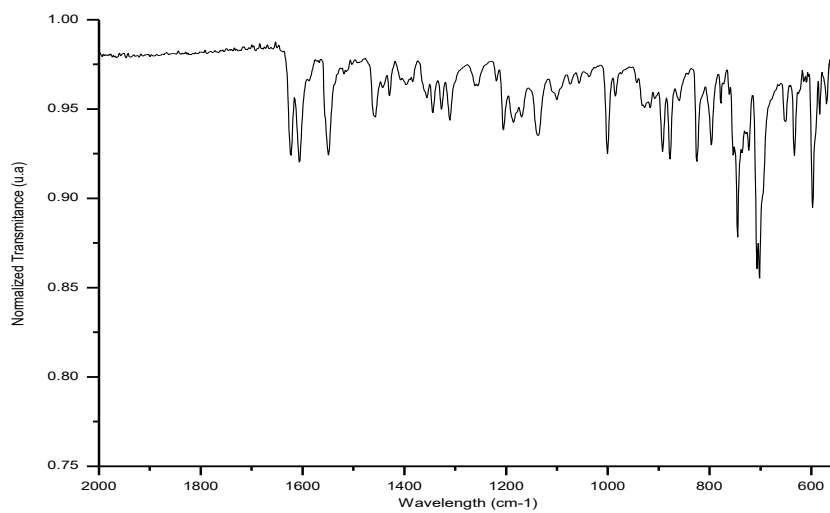


Figura S34. Espectro de infrarrojo del borinato **1a**.

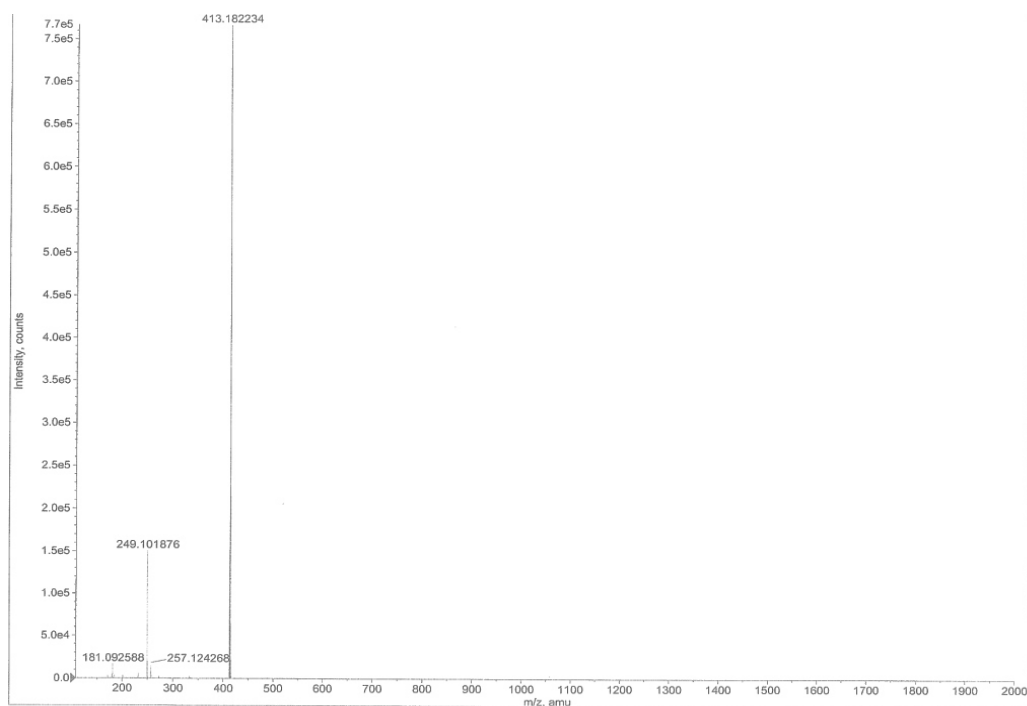


Figura S35. Espectro de masas de alta resolución del borinato **1a**.

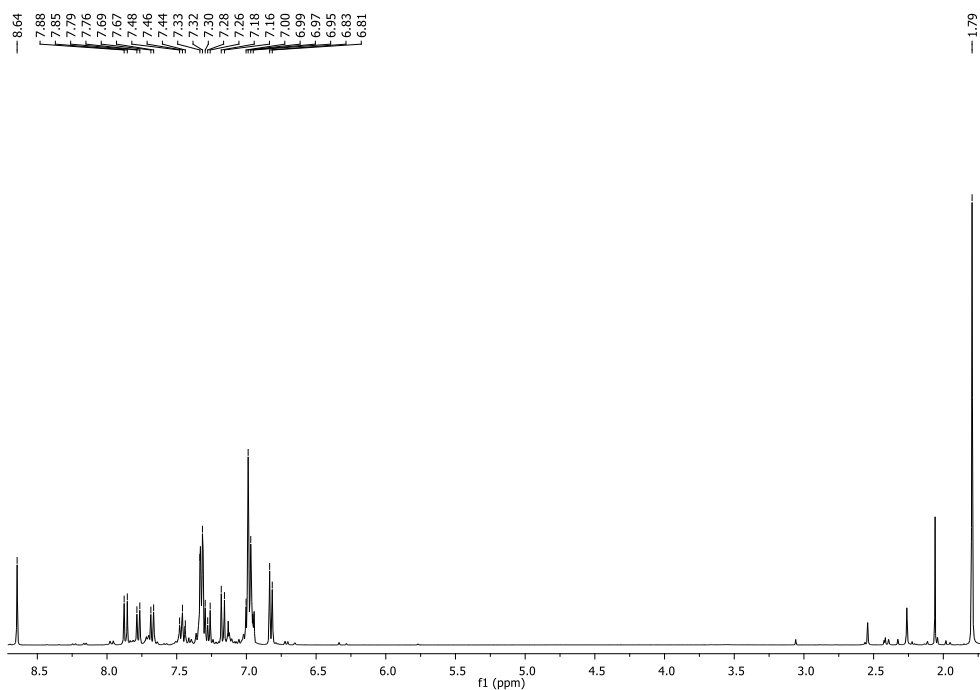


Figura S36. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) del borinato **2a**.

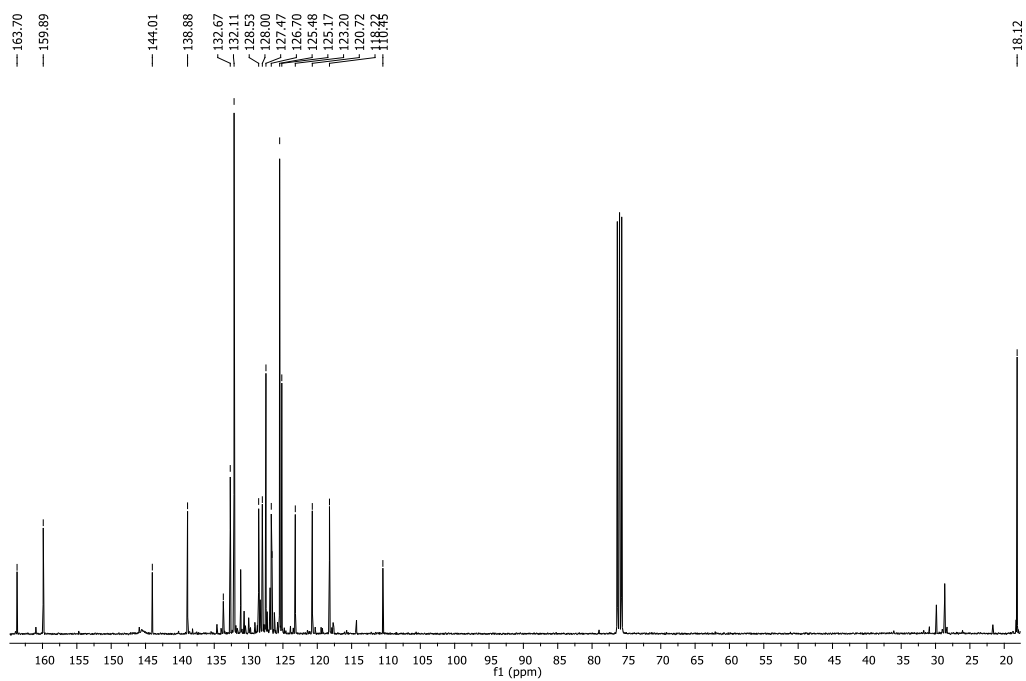


Figura S37. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) del borinato **2a**.

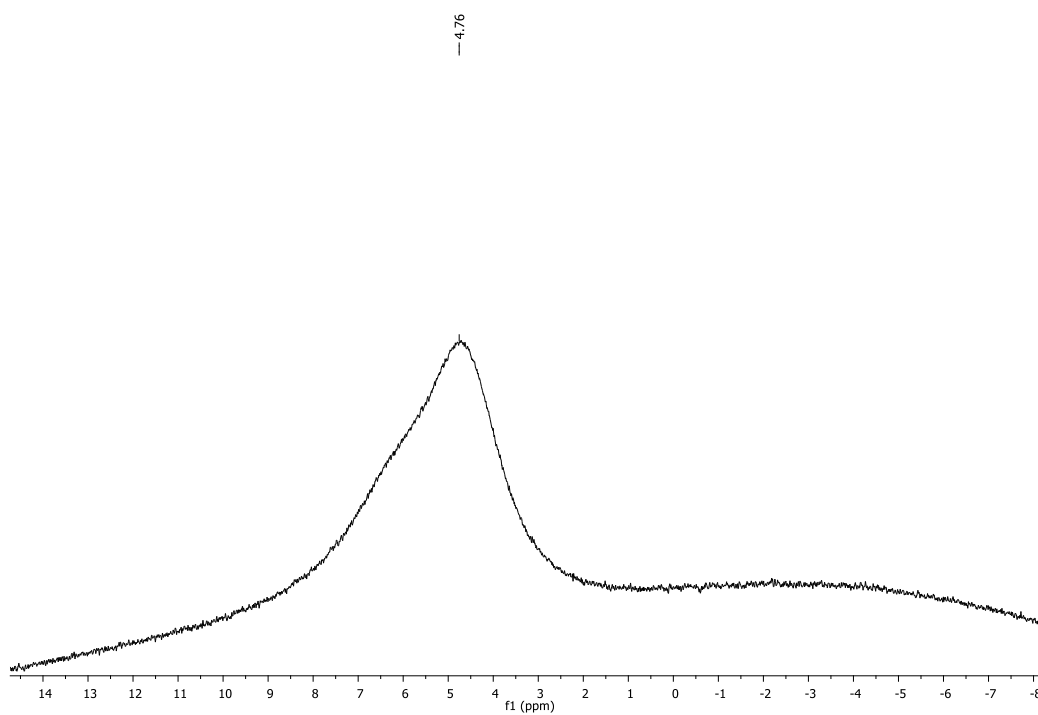


Figura S38. Espectro de RMN de ^{11}B (CDCl_3) del borinato **2a**.

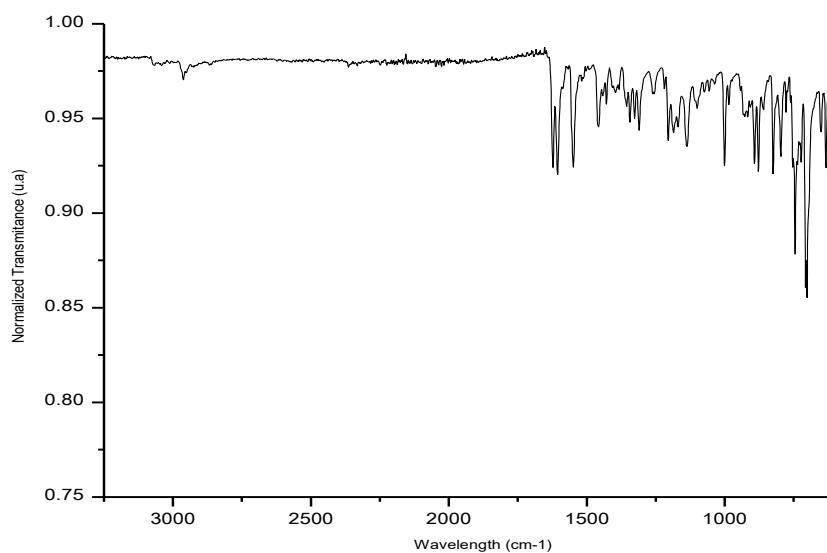


Figura S39. Espectro de infrarrojo del borinato 2a.

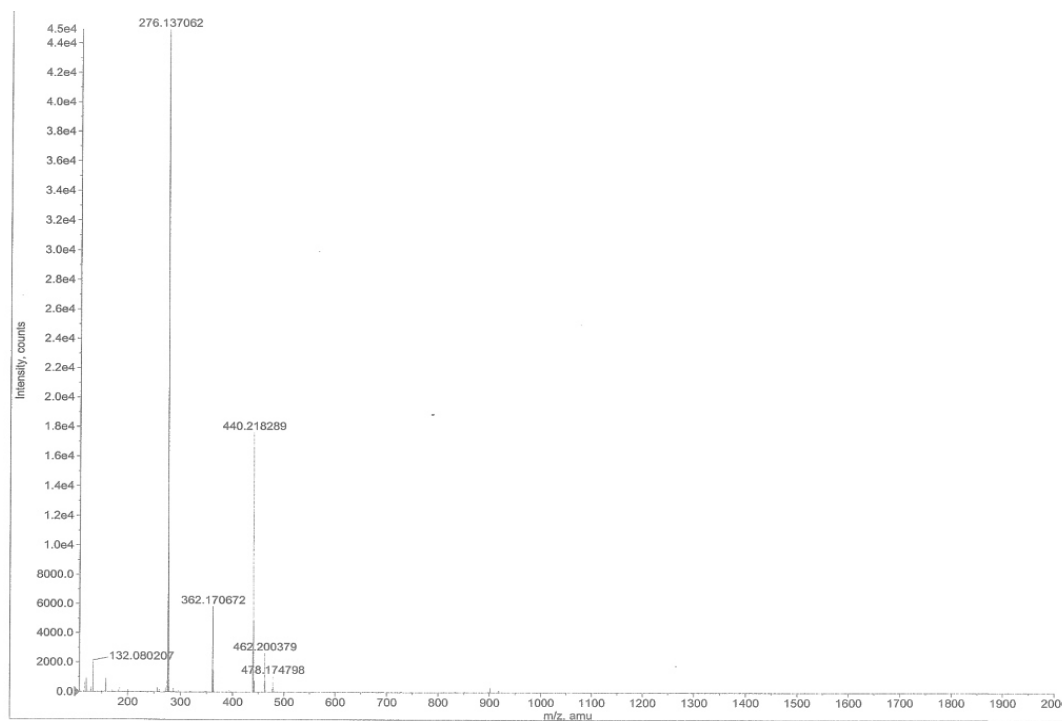


Figura S40. Espectro de masas de alta resolución del borinato 2a.

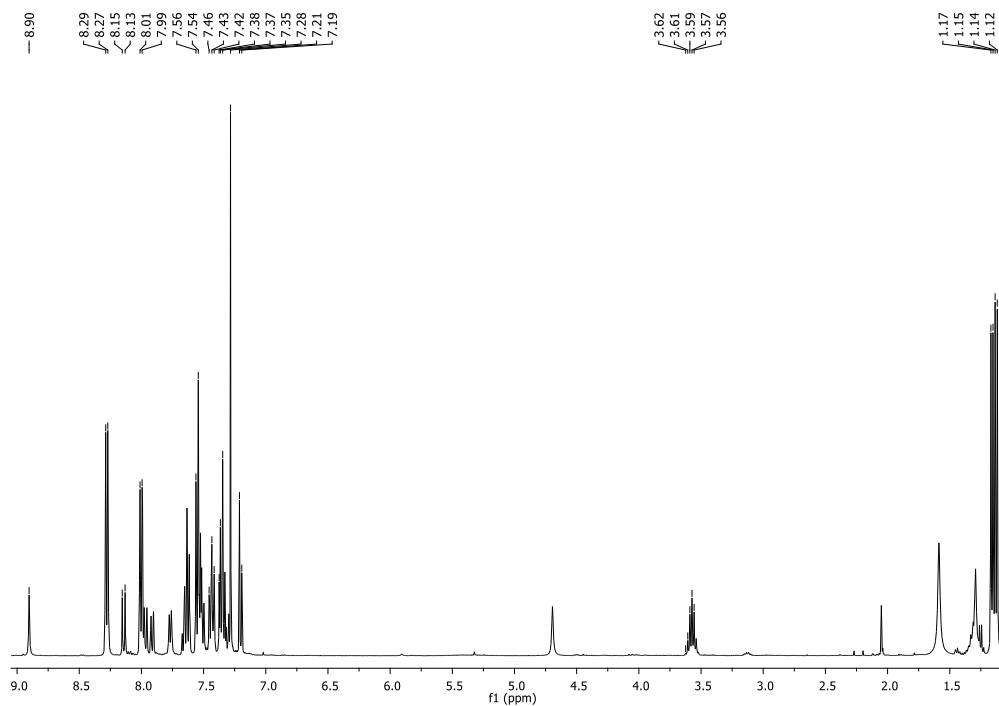


Figura S41. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3) del borinato **3a**.

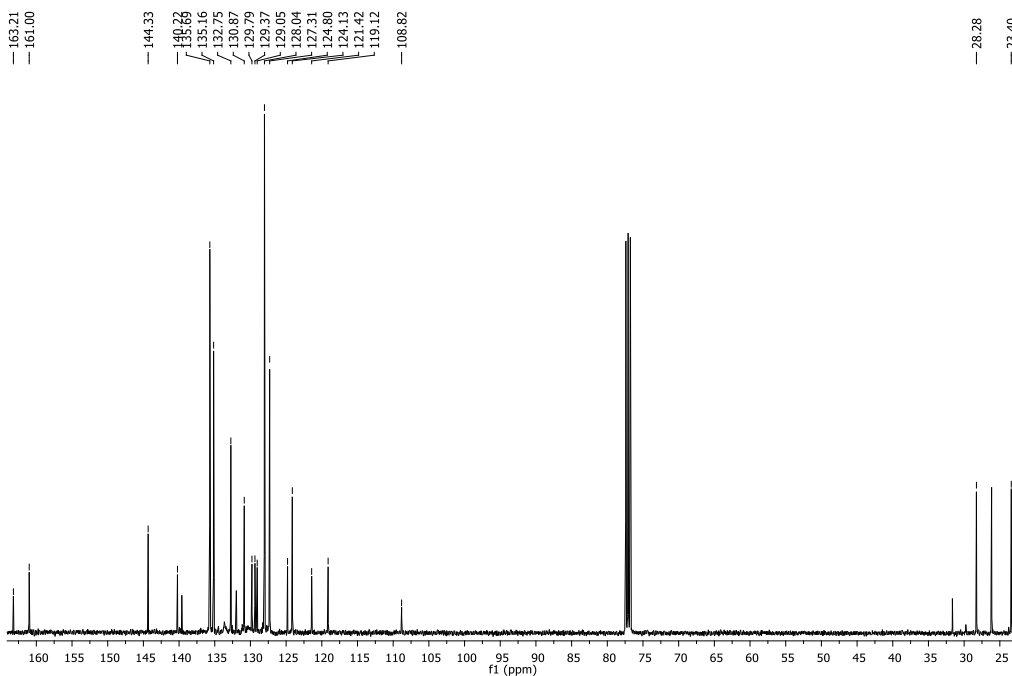


Figura S42. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3) del borinato **3a**.

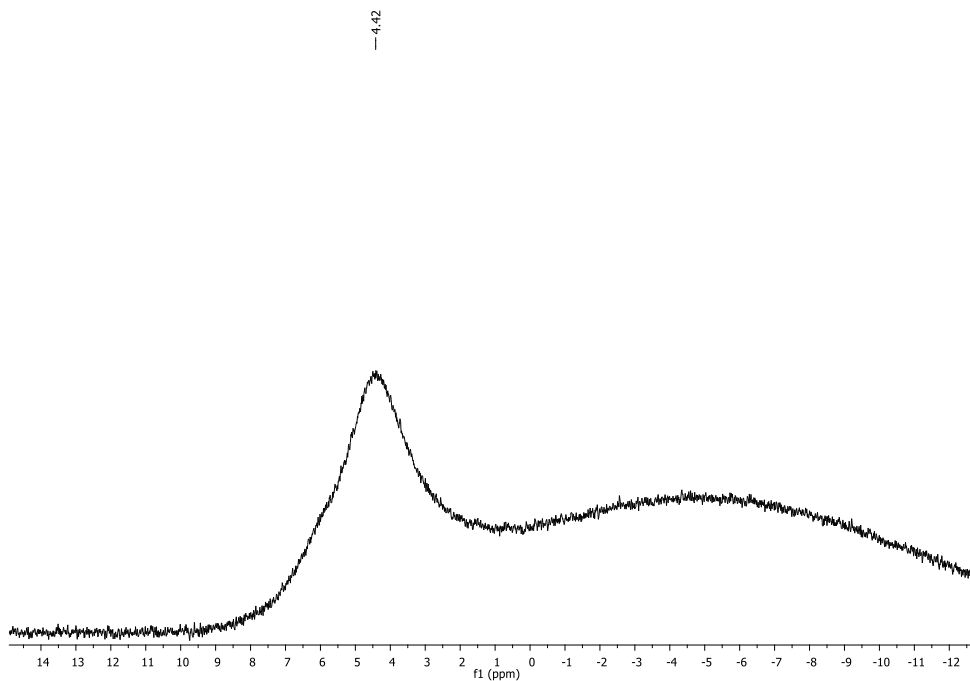


Figura S43. Espectro de RMN de ^{11}B (CDCl_3) del borinato **3a**.

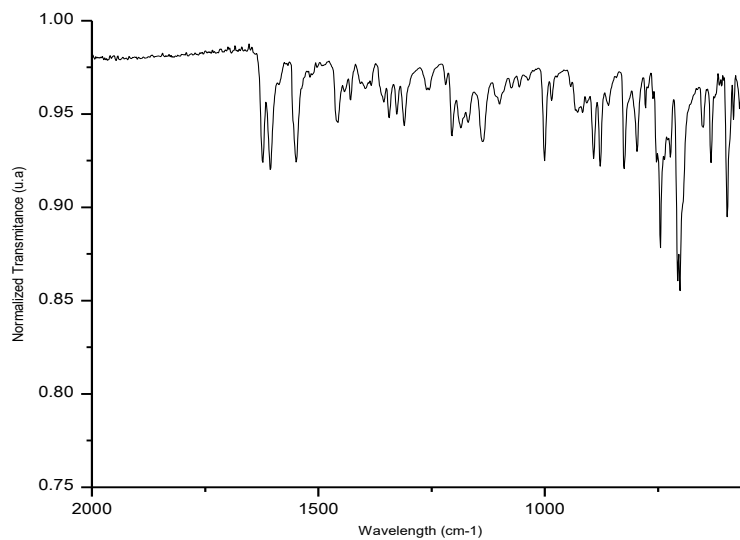


Figura S44. Espectro de infrarrojo del borinato **3a**.

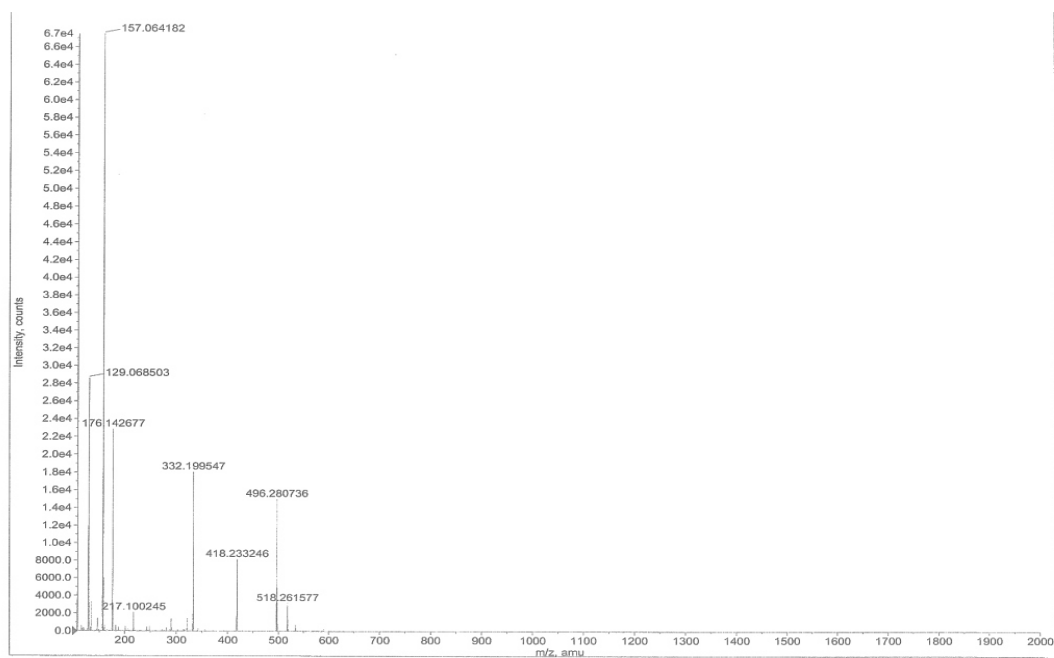


Figura S45. Espectro de masas de alta resolución del borinato **3a**.

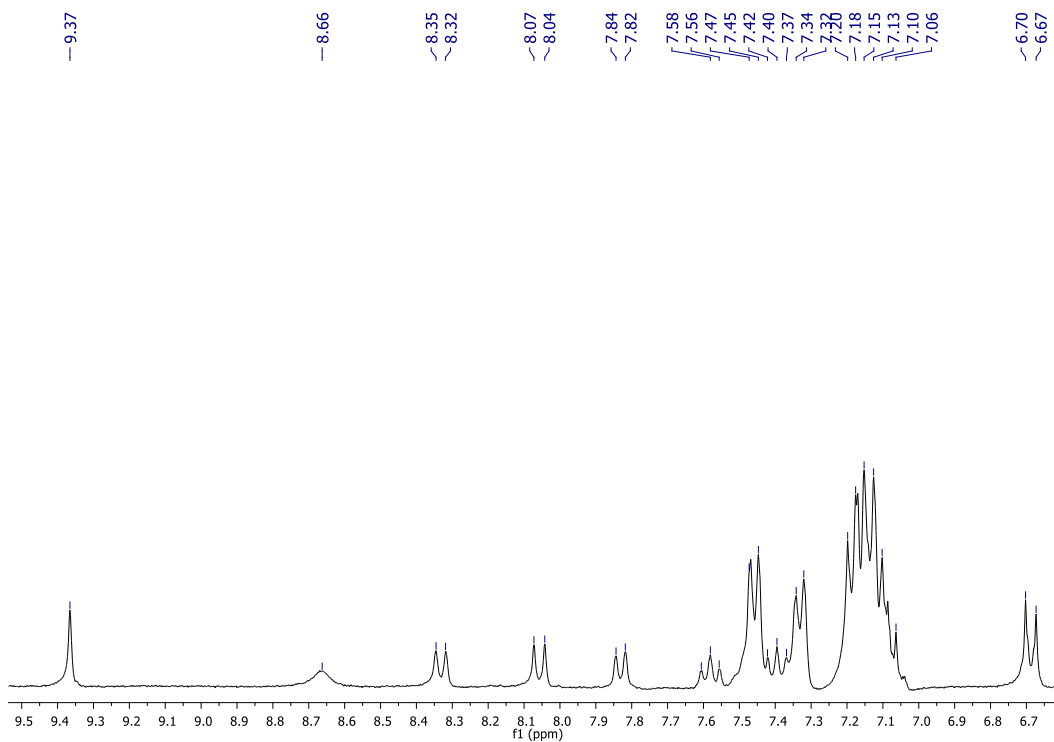


Figura S46. Espectro de RMN de ^1H (CD_3) $_2\text{CO}$ del borinato **4a**.

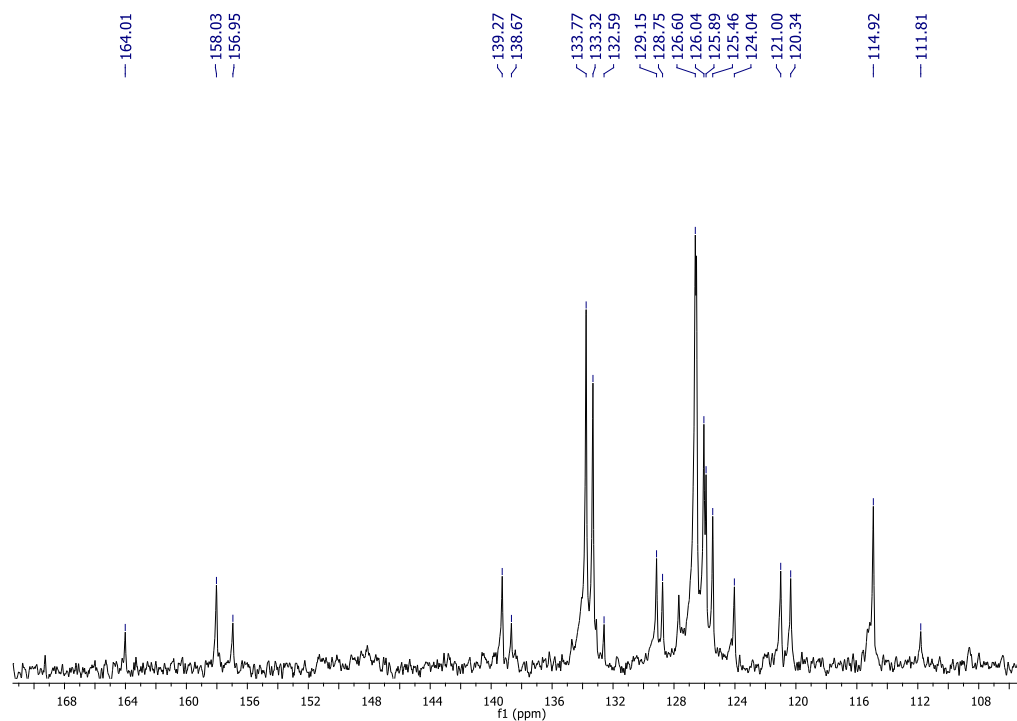


Figura S47. Espectro de RMN de ^{13}C (CD_3) $_2\text{CO}$ del borinato **4a**.

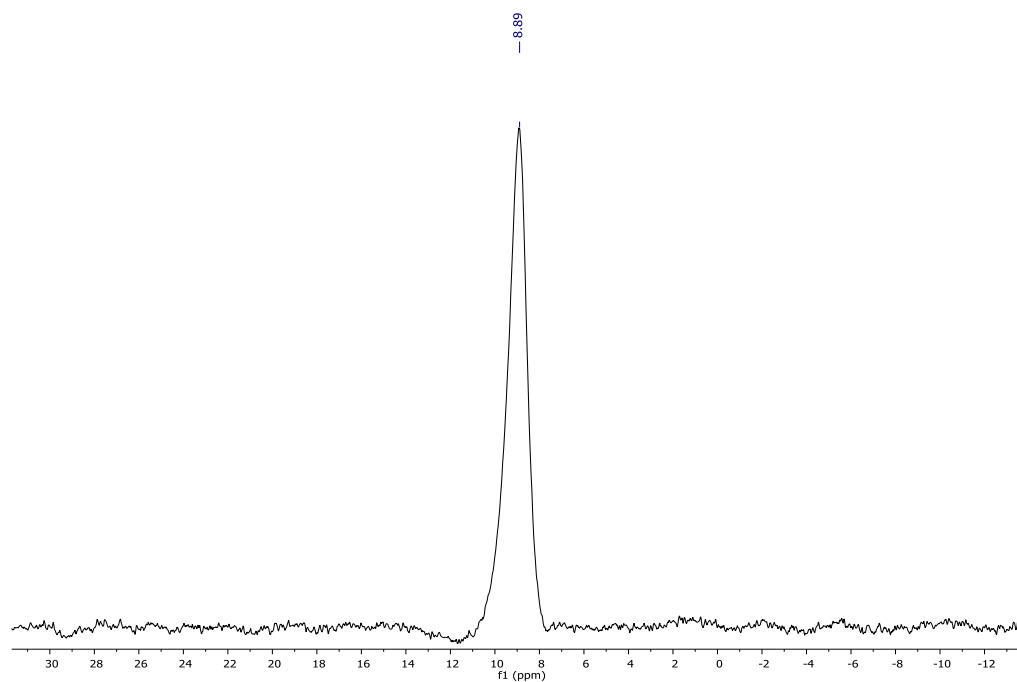


Figura S48. Espectro de RMN de ^{11}B (CD_3) $_2\text{CO}$ del borinato **4a**.

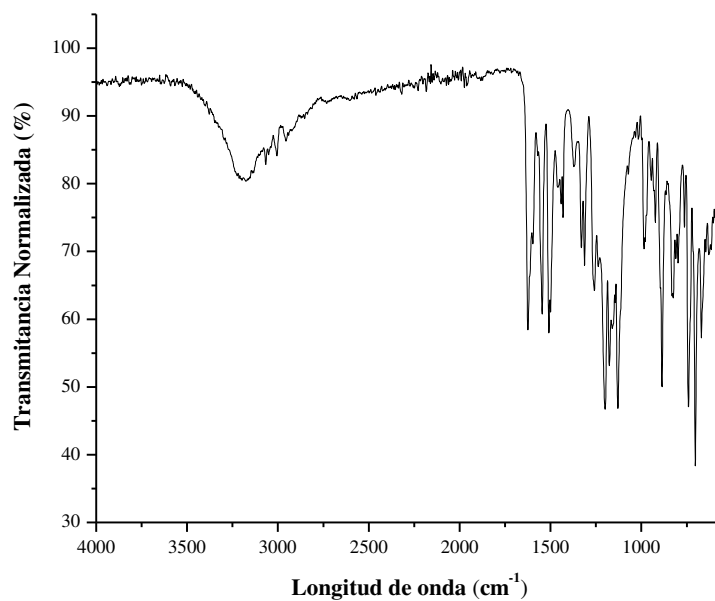


Figura S49. Espectro de infrarrojo del borinato **4a**.

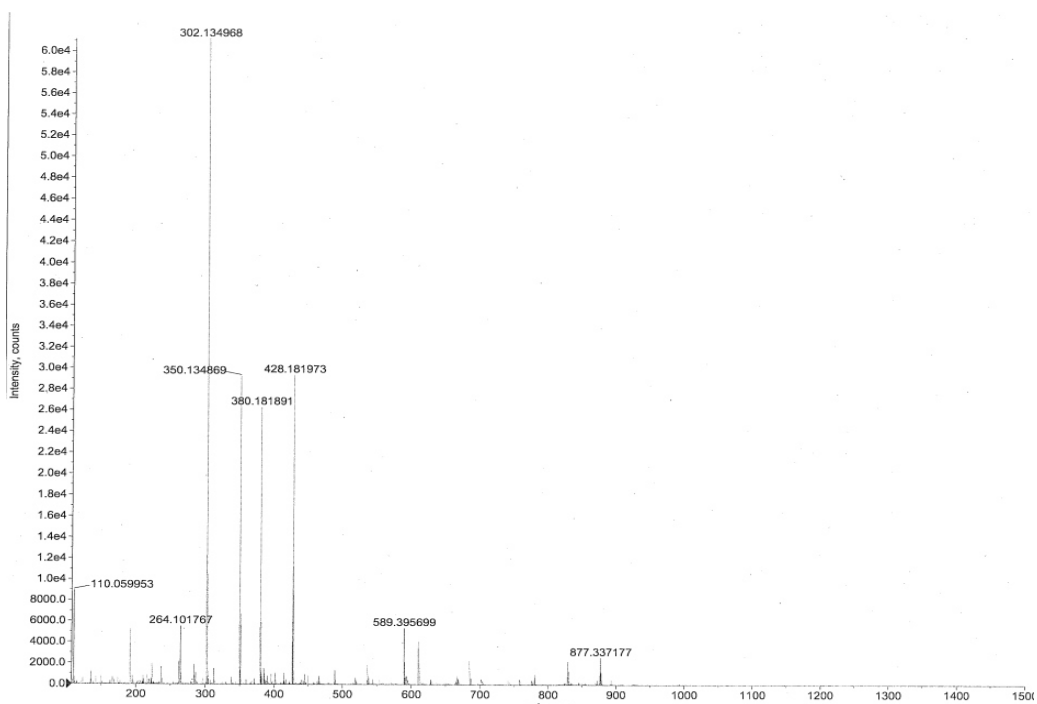


Figura S50. Espectro de masas de alta resolución del borinato **4a**.

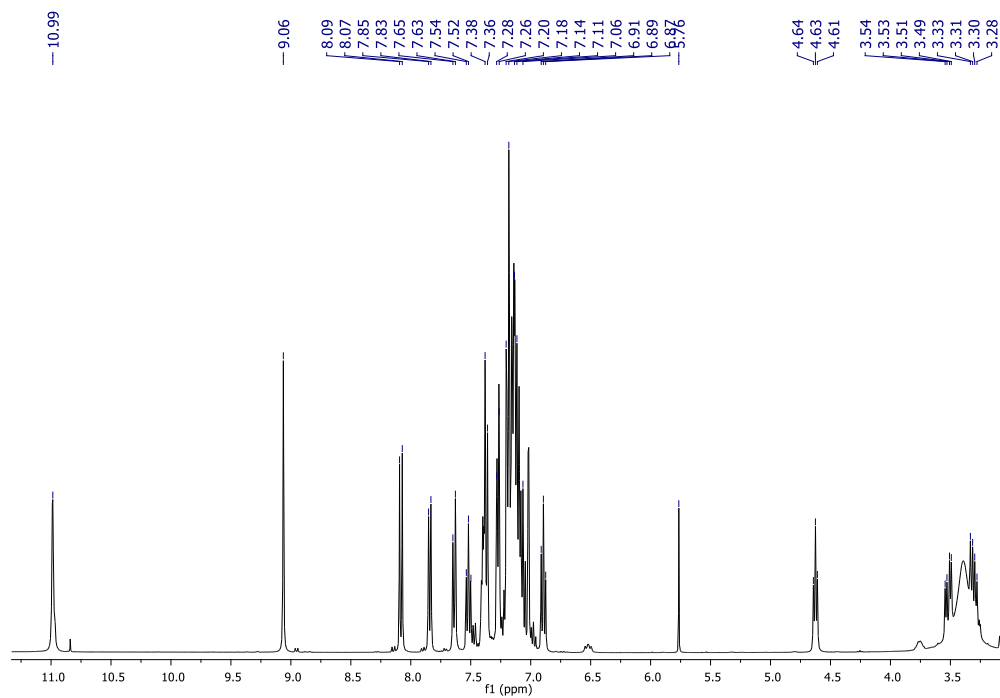


Figura S51. Espectro de RMN de ^1H (DMSO) del borinato **5a**.

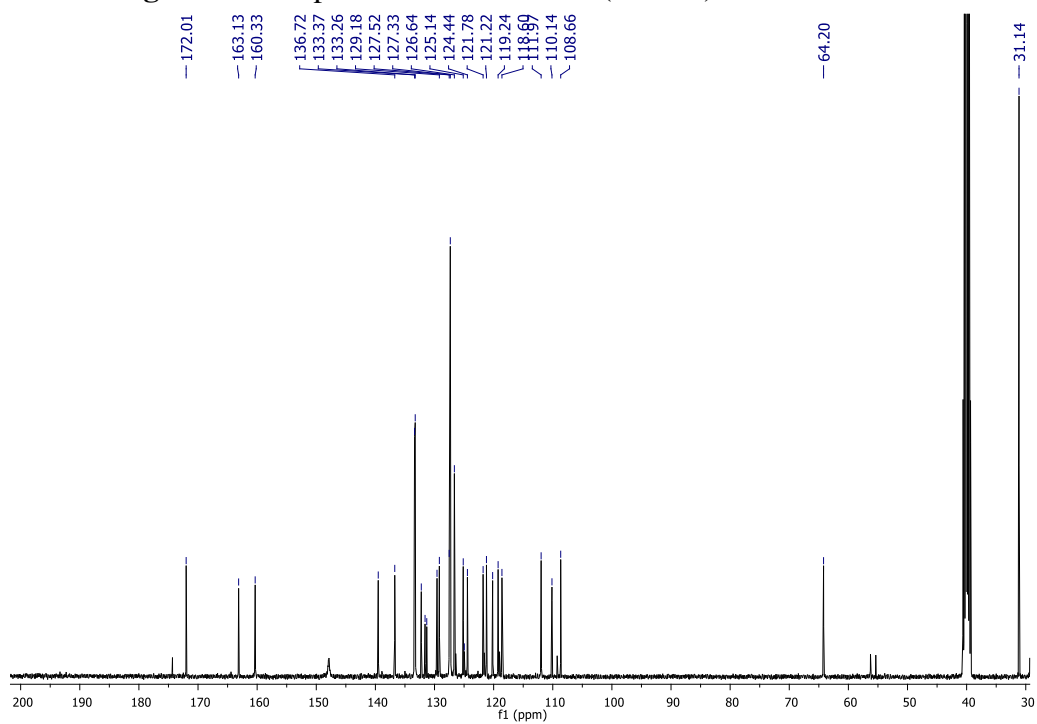


Figura S52. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO) del borinato **5a**.

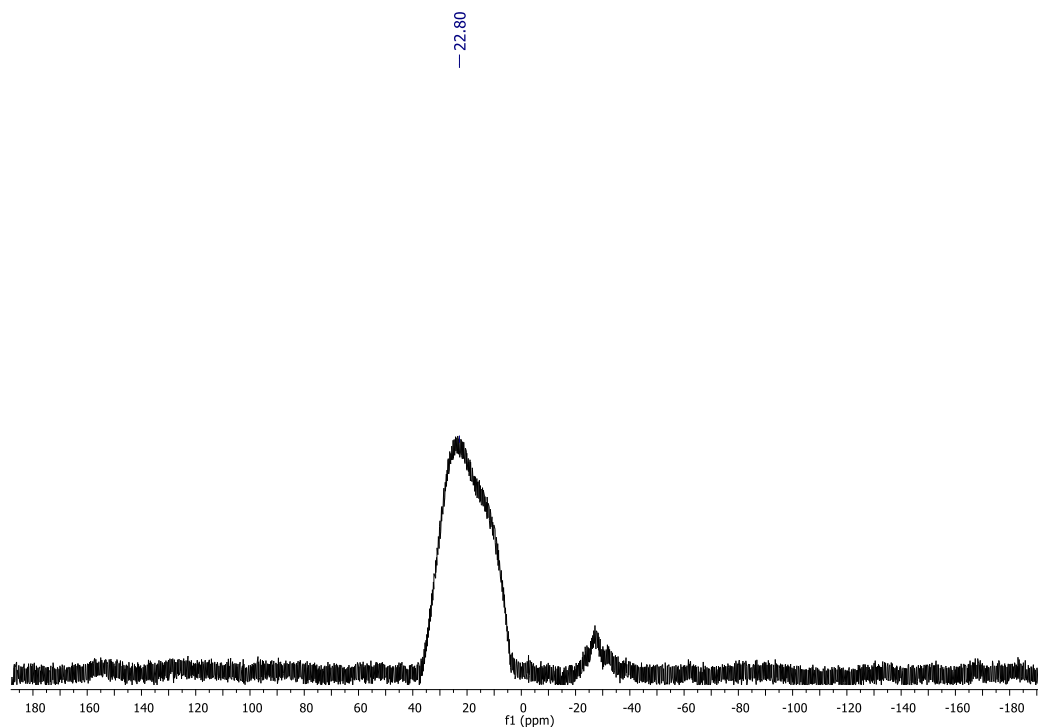


Figura S53. Espectro de RMN de ^{11}B (DMSO) del borinato **5a**.

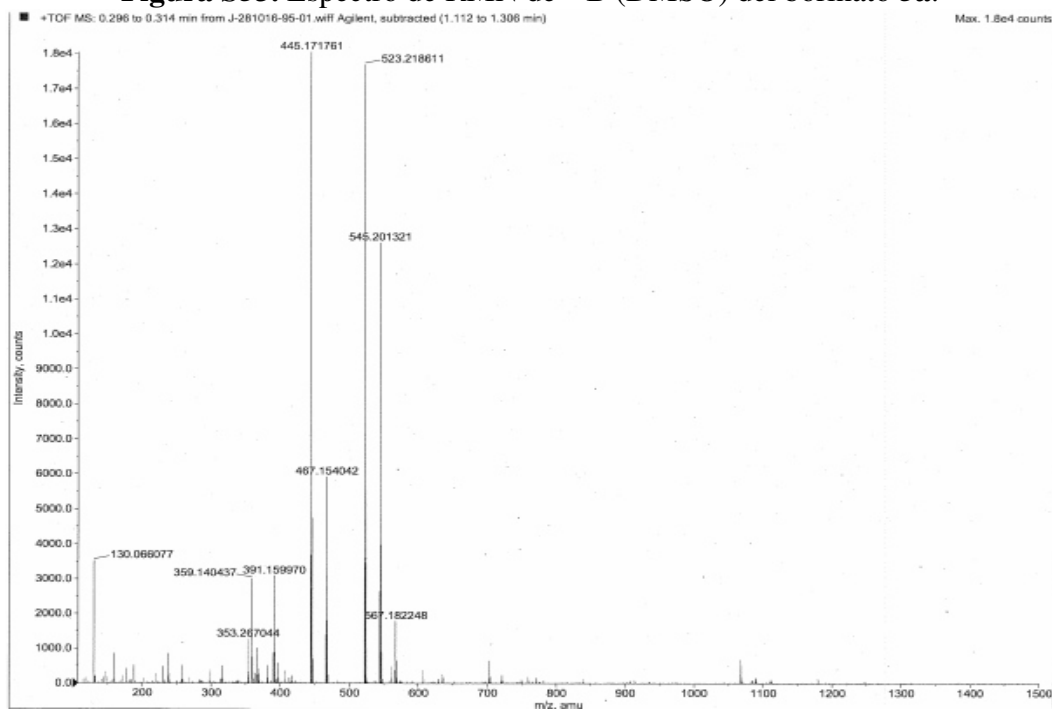


Figura S54. Espectro de masas de alta resolución del borinato **5a**.

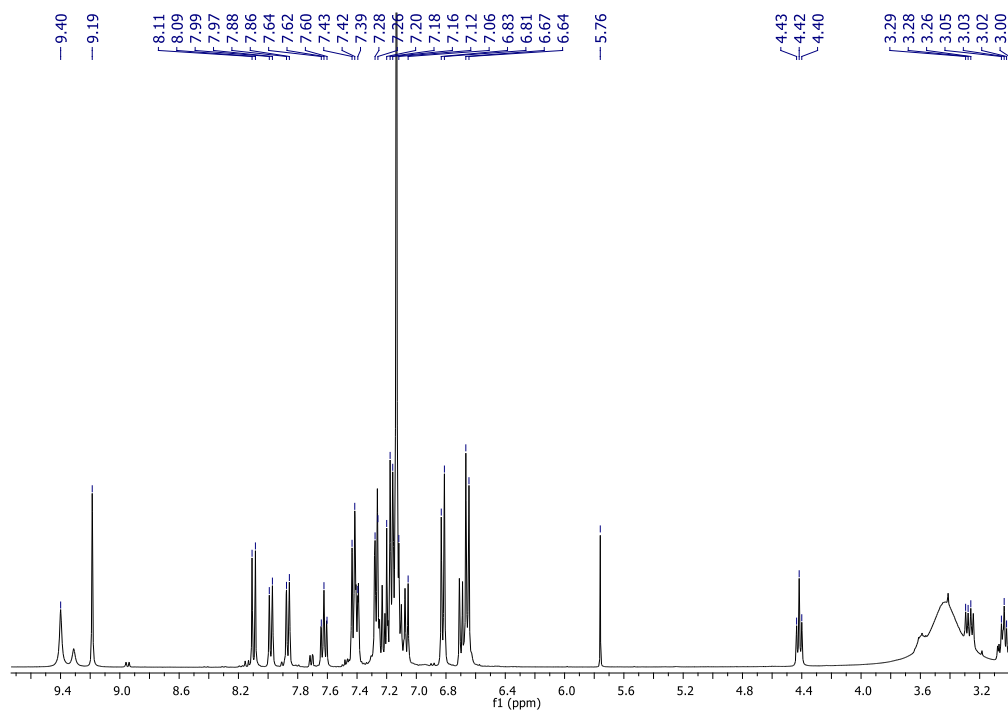


Figura S55. Espectro de RMN de ^1H (DMSO) del borinato **6a**.

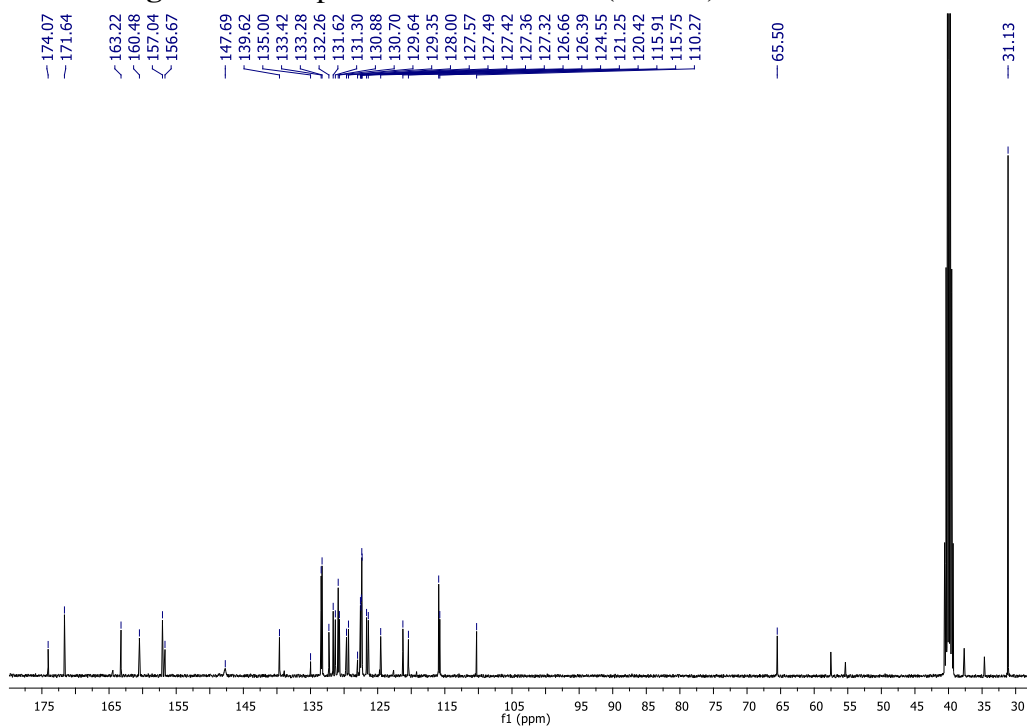


Figura S56. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO) del borinato **6a**.

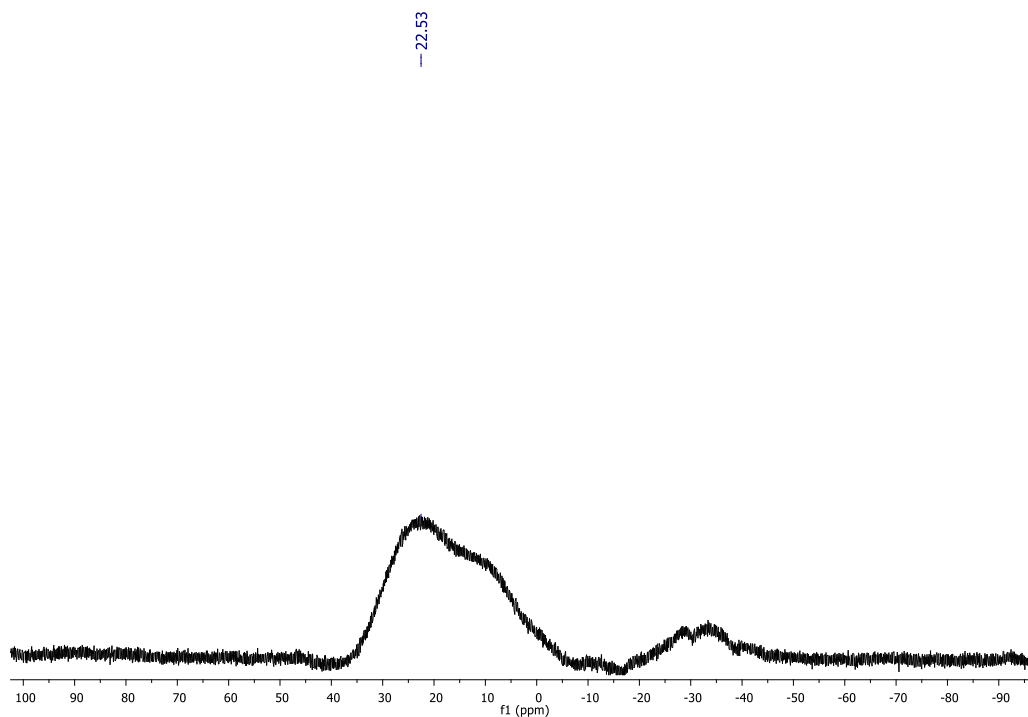


Figura S57. Espectro de RMN de ^{11}B (DMSO) del borinato 6a.

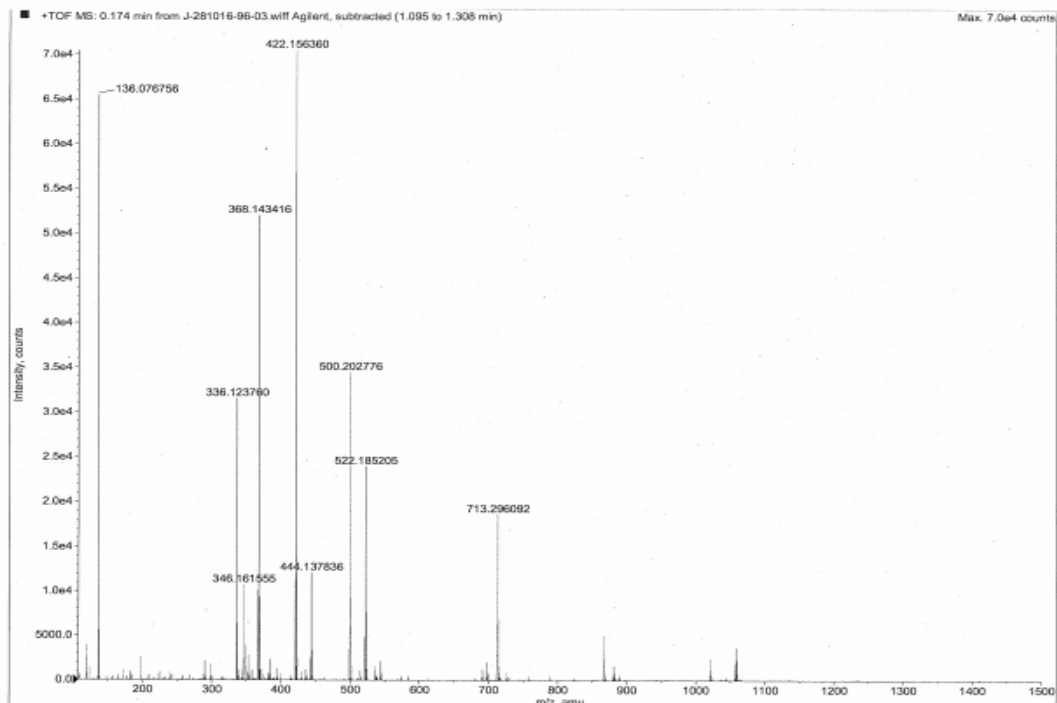


Figura S58. Espectro de masas de alta resolución del borinato 6a.

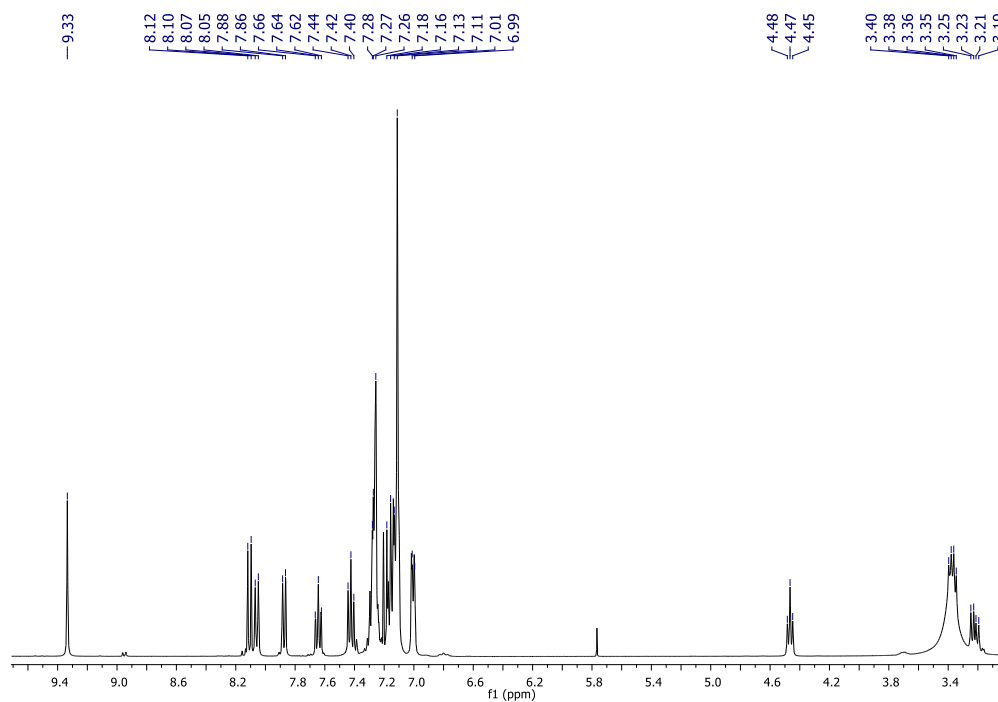


Figura S59. Espectro de RMN de ^1H (DMSO) del borinato **7a**.

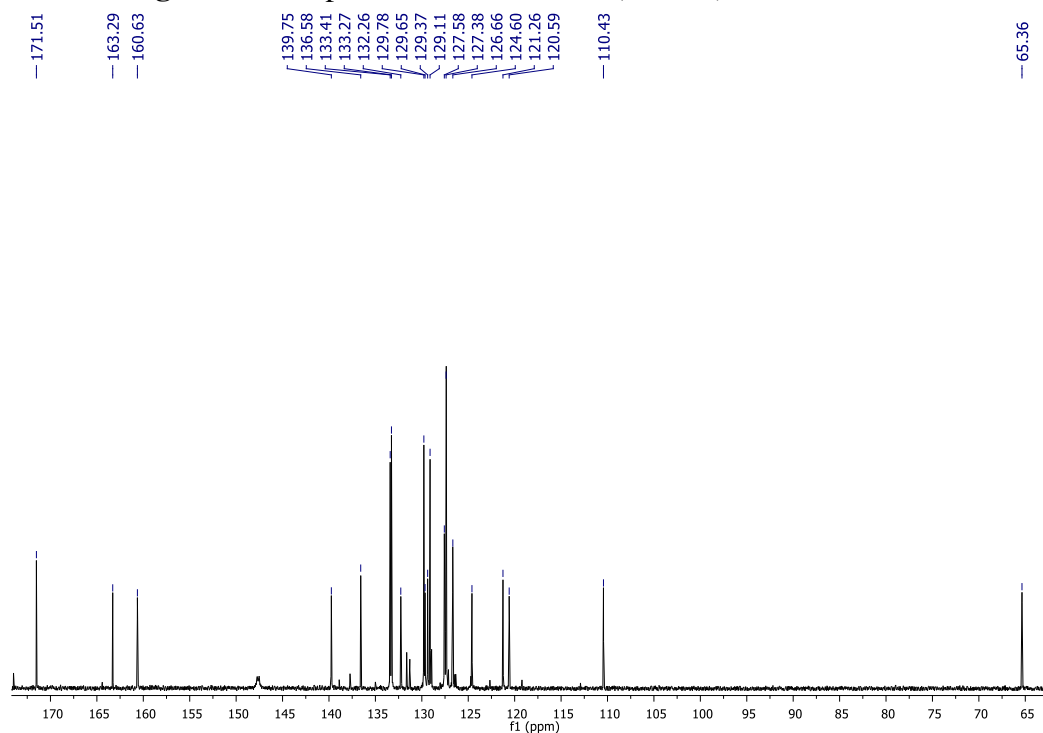


Figura S60. Espectro de RMN de ^{13}C (DMSO) del borinato **7a**.

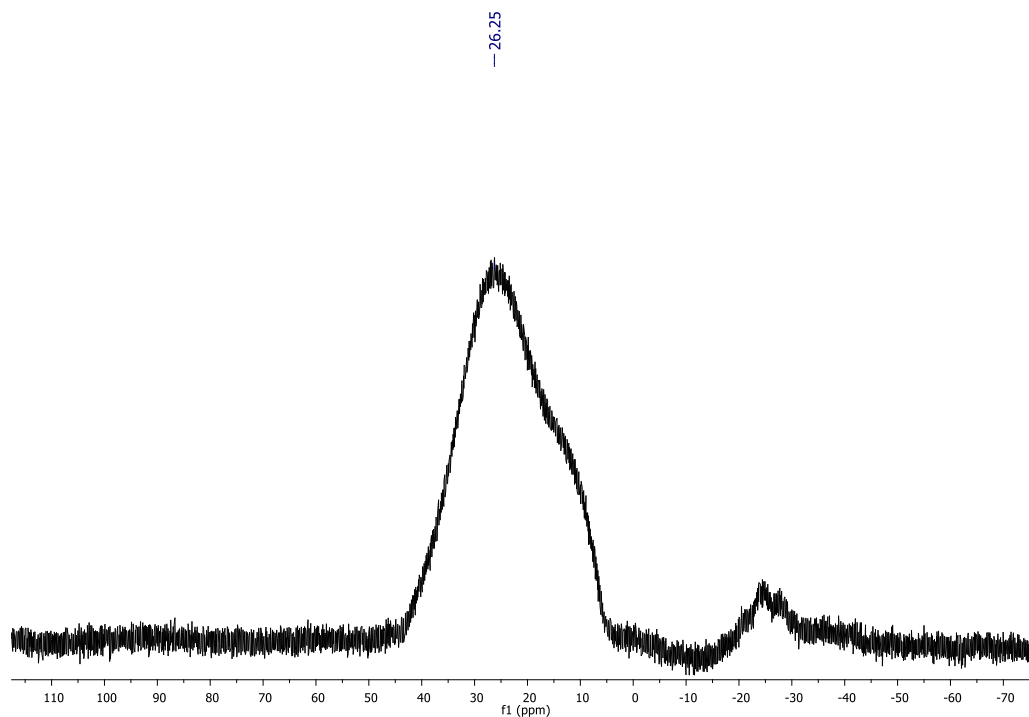


Figura S61. Espectro de RMN de ^{11}B (DMSO) del borinato **7a**.

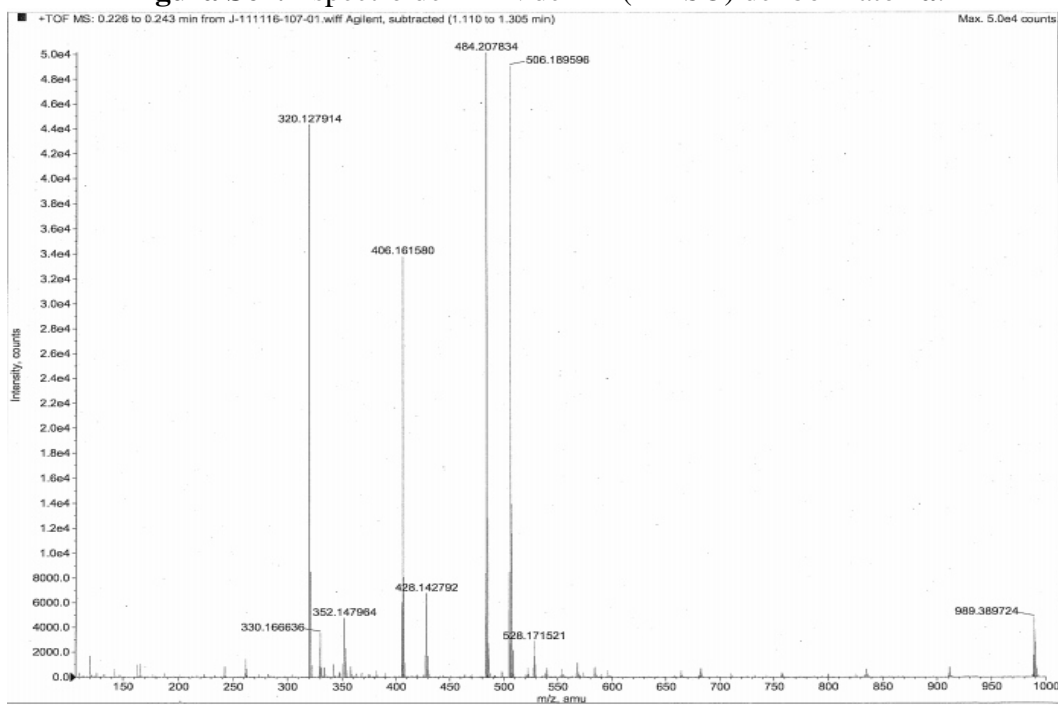


Figura S62. Espectro de masas de alta resolución del borinato **7a**.

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

MARÍA MAGALY CORONA LÓPEZ

Candidata para el grado de
Maestría en Ciencias con Orientación
en Química de los Materiales.

Tesis:

Diseño y síntesis de borinatos con potencial aplicación para la obtención de imágenes por fluorescencia

Campo de estudio: Química de los materiales.

Biografía: Nacida en Tlaxcala, Tlax. el 12 de agosto 1992.

Educación:

Licenciatura:

Licenciado en Química Industrial
Facultad de Ciencias Básicas Ingeniería y Tecnología
Universidad Autónoma de Tlaxcala 2014

Formación adicional:

- ✓ Asistencia al curso de “Métodos de caracterización en materiales y nanomateriales en Espectroscopia” organizado por el posgrado en ciencias con Orientación en Química de los materiales de la FCQ-UANL realizado el día 03 de Octubre del 2014.
- ✓ Asistencia al curso “Seguridad en el manejo de Químicos”, realizado el día 08 de Abril del 2014.

- ✓ Asistencia al taller “HPLC Aplicaciones y Usos” realizado en el marco del XXXV Aniversario de la Facultad y los festejos de la semana académica del día del Químico 2013, celebrado del 02 al 06 de Diciembre del 2013.
- ✓ Asistencia al taller “Fundamentos de depósitos Electroquímicos” realizado en el marco del XXXV Aniversario de la Facultad y los festejos de la semana académica del día del Químico 2013, celebrado del 02 al 06 de Diciembre del 2013.
- ✓ Asistencia al taller “Elaboración de Productos Químicos de uso cotidiano, en el marco del primer congreso estatal de Química Industrial” efectuado el 28 de Noviembre del 2012.