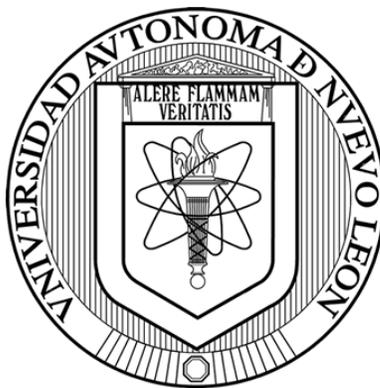


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**“Síntesis de borinatos fluorescentes con grupos electrodonadores a partir de dos componentes y su aplicación en células *in vitro*”**

Por:

LQI. Diego Enrique Tavizón López

Como requisito para obtener el grado de:

**MAESTRO EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN QUÍMICA DE LOS MATERIALES**

agosto 2024



SÍNTESIS DE BORINATOS FLUORESCENTES CON GRUPOS ELECTRODONADORES A  
PARTIR DE DOS COMPONENTES Y SU APLICACIÓN EN CÉLULAS *IN VITRO*

Aprobación de Tesis:

---

**Dr. Víctor M. Jiménez Pérez**

Presidente

---

**Dr. Rodrigo A. Chan Navarro**

Secretario

---

**Dra. Nora A. García Gómez**

Revisor

---

**Dra. María Elena Cantú Cardenas**

Sub-directora de Estudios de Posgrado



SÍNTESIS DE BORINATOS FLUORESCENTES CON GRUPOS ELECTRODONADORES A  
PARTIR DE DOS COMPONENTES Y SU APLICACIÓN EN CÉLULAS *IN VITRO*

**Los miembros del comité de tesis aprueban la tesis realizada por el alumno  
Diego Enrique Tavizón López con matrícula 1726513**

---

**Dr. Víctor M. Jiménez Pérez**  
Director de tesis

---

**Dra. Marisol Ibarra Rodríguez**  
Co-directora de tesis

---

**Dr. Jesus Alberto Gomez Treviño**  
Revisor

---

**Dra. Nora A. García Gómez**  
Revisor

---

**Dr. Rodrigo A. Chan Navarro**  
Revisor

---

**Dra. María Elena Cantú Cardenas**  
Sub-dierectora de Estudios de Posgrado

## **Agradecimientos**

Quiero agradecer a mi madre Rosaura López Garza, a mi padre Francisco Tavizón Ramírez y a mis hermanos por creer en mí cuando yo no era capaz de hacerlo por mi propia voluntad, por no sucumbir al miedo y convertir cada tropiezo en una oportunidad más.

A mi psicóloga por evitar cualquier retroceso en mi salud mental y alentar mi proceso disminuyendo mi malestar.

Agradezco al Lic. Luis Fernando, MC. Marcos Bahena, Lic. Julio, Lic. Koresh, Ing. Valeria e Ing. Marizé por tenerlos como amigos y compañeros, además de convertir cada crítica constructiva en un abrigo, demostrándome que cada intromisión destructiva ajena se diluye y que aceptar mis errores también me construye.

Estoy sumamente agradecido con el Dr. Raúl Segovia, que más como compañero lo veo como inspiración, siempre amenguó aquella frustración que me congela y espero tener la dicha de algún día dirigirme ante el cómo colega.

Agradezco a mi pareja, me demostró que el tiempo es relativo y extraño por el motivo de que a pesar de que nací muchos años atrás, no me sentí vivo hasta este año. En el instante que cruzó mi camino, supe que la suerte no solamente se encuentra en los casinos, nunca tuve una cosa tan clara, es mi luz y mi guía porque tiene ojos que ven, más de los que tan solo miran.

Agradezco al Dr. Víctor M. Jiménez Pérez, Dra. Blanca M. Flores Muñoz y a la Dra. Marisol Ibarra Rodríguez por brindarme su apoyo y convertirme en un estudiante más sabio, volviéndome un experto mediante el fallo convirtiendo mi travesía en el laboratorio en un ensayo, brindándome conocimiento para que entienda, aunque muchas veces tuve que ceder mi brazo a torcer para comprender que existe otra senda.

Agradezco a Dr. Jesús Alberto Gómez Treviño, Dr. Rodrigo A. Chan Navarro y Dra. Nora A. García Gómez Por brindarme su apoyo y seguimiento a mi trabajo lo suficiente, para comprender que la aceptación sin cuestión es un mal evidente.

A pesar de que todos los ya mencionados representan una pequeña hoja en mi libro de vida y en lo que llevo de trayectoria, cabe recalcar que a veces una página cambia toda una historia.

Sin más que decir, me queda claro que el proceso constante es la única vía y esta actitud sobresaliente, mi garantía.

## **Dedicatoria**

¿Qué es lo más necesita el mundo este momento? ¿Debes hacer lo que más necesita este mundo, no es así?

¿Hoy viste quemándose algo y el día de mañana quieres ser bombero? Es útil, pero no lo necesario, pero... ¿Qué es lo que necesita la humanidad?

¿Hiciste la escuela, licenciatura, maestría y terminaste con doctorado? ¿Y luego? Es peligroso no saber qué hacer con eso, porque dependiendo de que es lo que hagas serás alguien muy inteligente o un tonto muy culto.

¿Entonces? ¿Te estás preparando para la universidad o para el universo?

Inviértelo hacia lo que más se necesita en la humanidad.

-Sadghuru (Yogui indio 2019)

## Resumen

**Diego Enrique Tavizón López**

**Fecha de Graduación Agosto, 2024**

**Universidad Autónoma de Nuevo León**

**Facultad de Ciencias Químicas**

**Título del Estudio: Síntesis de borinatos fluorescentes con grupos electrodonadores a partir de dos componentes y su aplicación en células *in vitro***

**Número de páginas: 81**

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

### **Propósito y Método de estudio:**

Los borinatos derivados de bases de Schiff con propiedades fluorescentes cumplen los requisitos indispensables para convertirse en compuestos fluorescentes ideales para la bioimagen: nula o baja citotoxicidad, altos rendimientos cuánticos, compatibilidad con el medio biológico, siendo dando la posibilidad de utilizarlos en la obtención de imágenes celulares *in vitro* con mayor resolución de contraste. El enfoque de este trabajo engloba el sintetizar los borinatos a través de rutas sintéticas de dos componentes, la incorporación de grupos electrodonadores para modificar las propiedades fotofísicas y una mayor compatibilidad con el medio biológico. Este trabajo se llevó a cabo mediante síntesis vía microondas y su caracterización se realizó por métodos de caracterización como RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$ ), difracción de rayos X de monocristal, espectrometría de masas de alta resolución, además del estudio de sus propiedades fotofísicas.

**Conclusiones y Contribuciones:** Los 3 nuevos borinatos se sintetizaron por el método de microondas a través de dos componentes en un solo paso y se llevó a cabo su caracterización completa, además del análisis de sus propiedades fotofísicas. En ambos casos se obtuvieron resultados favorables y completos, los compuestos presentan buena fluorescencia y tinciones selectivas en la línea HUVEC.

## TABLA DE CONTENIDO

1.- INTRODUCCIÓN.....	15
1.1.-DISEÑO ESTRUCTURAL Y PROPIEDADES ÓPTICAS.....	17
2.- ANTECEDENTES .....	21
2.1.-GENERALIDADES DEL BORO .....	18
2.2.-BIOIMÁGENES .....	19
3.- APORTACIÓN CIENTÍFICA .....	29
4.-HIPÓTESIS .....	29
5.-OBJETIVOS GENERALES.....	29
5.1.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	29
5.2.- METAS .....	30
6.-MARCO TEORICO.....	30
6.1.- REACCIÓN DE CONDENSACIÓN ENTRE ALDEHÍDOS Y AMINAS .....	30
6.2.- LA BASE DE SCHIFF COMO LIGANDOS ORGANOMETÁLICOS.....	31
7.- METODOLOGÍA DEL TRABAJO.....	40
7.1.-REACTIVOS, MATERIALES Y EQUIPOS.....	40
7.2.- RUTA DE SINTESIS.....	42
7.2.1.-PARTE EXPERIMENTAL .....	42

8.- DISCUSION Y RESULTADOS .....	44
8.1.- CARACTERIZACIÓN DE RMN DE LOS BORINATOS .....	44
8.2. - MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN PARA LOS BORINATOS 1-3 .....	56
8.3.- ANÁLISIS DE TODOS LOS DATOS DE IR DE LOS BORINATOS 1-3.....	58
8.4.- ANÁLISIS DE ESTRUCTURAS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X.....	58
8.5.- DETERMINACION DE LA CITOTOXICIDAD.....	64
8.6.- ANÁLISIS DE LOS ESPECTROS DE UV-VIS Y EMISIÓN DE LOS BORINATOS .....	66
8.7.- GENERACION DE BIOIMÁGENES FLUORESCENTES .....	69
9.- CONCLUSIONES.....	71
10.- RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	73
11.-REFERENCIAS.....	74

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1.- SÍNTESIS GENERAL Y SU APLICACIÓN .....	17
FIGURA 2.- REPRESENTACIÓN GENERAL DE BORO TETRAVALENTE. ....	19
FIGURA 3 .TINCIONES BIOLUMINISCENTES DE LOS COMPUESTOS 7, 8 Y 9. ....	22
FIGURA 4. BODIPY DERIVADO DE CURCUMINA. ....	23
FIGURA 5.- COMPARACIÓN ESTRUCTURAL DE BORANILOS. ....	24
FIGURA 6. BORINATO DERIVADO DE BASES DE SCHIFF BIDENTADAS. ....	25
FIGURA 7. BIOIMÁGENES FLUORESCENTES DE LOS COMPUESTOS 1A, 2A Y 3A. ....	26
FIGURA 8. SÍNTESIS DE BORINATOS POR DIFERENTES RUTAS SINTÉTICAS: A)- B) TRES COMPONENTES EN DOS PASOS Y C)-D) DOS COMPONENTES EN UN PASO. ....	28
FIGURA 9. MECANISMO DE REACCIÓN PARA SÍNTESIS DE IMINAS. ....	31
FIGURA 10. COMPLEJOS ORGANOMETÁLICOS CON BASES DE SCHIFF. ....	32
FIGURA 11. FAMILIA DE COMPUESTOS ORGANOBORADOS.....	33
FIGURA 12. CATEGORÍAS DE LA LUMINISCENCIA EN FUNCIÓN DEL TIPO DE EXCITACIÓN. ....	34
FIGURA 13. DIAGRAMA DE JABLONSKI. ....	35
FIGURA 14. ATENUACIÓN ESTÁTICA Y DINÁMICA. ....	37
FIGURA 15. ÁNGULOS DE CARÁCTER TETRAÉDRICO. ....	40
FIGURA 16. REACCIÓN GENERAL DE LA SÍNTESIS DE BORINATOS FLUORESCENTES 1, 2 Y 3. ....	43
FIGURA 17. ESPECTRO [ $\delta$ ,PPM] DE RMN DE $^1\text{H}$ EN ACETONA- $\text{D}_6$ PARA EL BORINATO 1.....	45
FIGURA 18. ESPECTRO [ $\delta$ ,PPM] DE RMN DE $^1\text{H}$ EN ACETONA- $\text{D}_6$ PARA EL BORINATO 2.....	45

FIGURA 19. ESPECTRO [ $\delta$ ,PPM] DE RMN DE $^1\text{H}$ EN ACETONA- $\text{D}_6$ PARA EL BORINATO 3.	46
FIGURA 20. ESPECTRO [ $\delta$ ,PPM] DE RMN DE $^{13}\text{C}$ EN ACETONA- $\text{D}_6$ PARA EL BORINATO 1. .....	47
FIGURA 21. ESPECTRO [ $\delta$ ,PPM] DE RMN DE $^{13}\text{C}$ EN ACETONA- $\text{D}_6$ PARA EL BORINATO 2. .....	47
FIGURA 22. ESPECTRO [ $\delta$ ,PPM] DE RMN DE $^{13}\text{C}$ EN ACETONA- $\text{D}_6$ PARA EL BORINATO 3. .....	48
FIGURA 23. ESPECTRO DE 2D RMN COSY EN ACETONA- $\text{D}_6$ PARA EL BORINATO 1. ....	49
FIGURA 24. ESPECTRO DE 2D RMN COSY EN ACETONA- $\text{D}_6$ PARA EL BORINATO 2. ....	49
FIGURA 25. ESPECTRO DE 2D RMN COSY EN ACETONA- $\text{D}_6$ PARA EL BORINATO 3. ....	50
FIGURA 26. ESPECTRO DE 2D RMN HSQC EN ACETONA- $\text{D}_6$ PARA EL BORINATO 1. ....	50
FIGURA 27. ESPECTRO DE 2D RMN HSQC EN ACETONA- $\text{D}_6$ PARA EL BORINATO 2. ....	51
FIGURA 28. ESPECTRO DE 2D RMN HSQC EN ACETONA- $\text{D}_6$ PARA EL BORINATO 3. ....	51
FIGURA 29. ESPECTRO DE 2D RMN HMBC EN ACETONA- $\text{D}_6$ PARA EL BORINATO 1. ....	52
FIGURA 30. ESPECTRO DE 2D RMN HMBC EN ACETONA- $\text{D}_6$ PARA EL BORINATO 2. ....	53
FIGURA 31. ESPECTRO DE 2D RMN HMBC EN ACETONA- $\text{D}_6$ PARA EL BORINATO 3. ....	53
FIGURA 32. ESPECTRO DE RMN $^{11}\text{B}$ EN ACETONA- $\text{D}_6$ PARA EL BORINATO 1. ....	55
FIGURA 33. ESPECTRO DE RMN $^{11}\text{B}$ EN ACETONA- $\text{D}_6$ PARA EL BORINATO 2. ....	55
FIGURA 34. ESPECTRO DE RMN $^{11}\text{B}$ EN ACETONA- $\text{D}_6$ PARA EL BORINATO 3. ....	56
FIGURA 35. ESPECTRO DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN DEL BORINATO 1. ....	57
FIGURA 36. ESPECTRO DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN DEL BORINATO 2. ....	57
FIGURA 37. ESPECTRO DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN DEL BORINATO 3. ....	57
FIGURA 38. BORINATO 1 REPRESENTADO MEDIANTE EL DIAGRAMA ELIPSOIDAL TÉRMICO. ....	60

FIGURA 39. BORINATO 2 REPRESENTADO MEDIANTE EL DIAGRAMA ELIPSOIDAL TÉRMICO. ....	60
FIGURA 40. BORINATO 3 REPRESENTADO MEDIANTE EL DIAGRAMA ELIPSOIDAL TÉRMICO. ....	61
FIGURA 41. INTERACCIONES INTERMOLECULARES DEL BORINATO 1. ....	62
FIGURA 42. INTERACCIONES INTERMOLECULARES DEL BORINATO 2. ....	63
FIGURA 43. INTERACCIONES INTERMOLECULARES DEL BORINATO 3. ....	63
FIGURA 44. PRUEBAS DE CITOTOXICIDAD DEL BORINATO 1 EN CÉLULAS HUVEC. ....	65
FIGURA 45. PRUEBAS DE CITOTOXICIDAD DEL BORINATO 2 EN CÉLULAS HUVEC. ....	65
FIGURA 46. PRUEBAS DE CITOTOXICIDAD DEL BORINATO 3 EN CÉLULAS HUVEC. ....	65
FIGURA 47. ESPECTROS DE ABSORCIÓN Y EMISIÓN NORMALIZADOS. ....	65
FIGURA 48. CONTANTE DE HAMMETT VS RENDIMIENTO CUÁNTICO. ....	65
FIGURA 49 PRUEBAS SOLVATOCRÓMICAS A UNA CONCENTRACIÓN DE 3 PPM. ....	65
FIGURA 50. BIOIMÁGENES FLUORESCENTES CON LÍNEA HUVEC. ....	70

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Nombre, costo e importe de los precursores a utilizar. ....	40
Tabla 2. Material para utilizar en la síntesis de borinatos. ....	41
Tabla 3. Equipos y ubicación de los diferentes métodos de caracterización. ....	42
Tabla 4. Características y parámetros de los borinatos. ....	43
Tabla 5. Desplazamientos químicos de protón/carbono imino y boro. ....	54
Tabla 6. Datos de masas de alta resolución de los borinatos. ....	58
Tabla 7. Principales bandas (cm-1) en IR para los borinatos. ....	58
Tabla 8. Datos cristalográficos y refinamiento de los borinatos. ....	59
Tabla 9. Carácter tetraédrico para los borinatos. ....	62
Tabla 10. Distancias y ángulos de los borinatos. ....	63
Tabla 11. Viabilidad de los borinatos a diferentes concentraciones. ....	64
Tabla 12. Absorción y emisión de los borinatos en cloroformo. ....	69

## 1.- INTRODUCCIÓN

La obtención de imágenes biológicas ha revolucionado al punto de entrar en una nueva era, teniendo un profundo impacto en la forma en que se lleva a cabo la investigación en las ciencias de la vida. La observación de muchos procesos biológicos se basa en la capacidad de identificar y localizar aspectos de interés sobre las características, forma y estructura celular. Las células son en su mayoría transparentes en su estado natural y el inmenso número de moléculas que las constituyen son ópticamente indistinguibles unas de otras.[1]. Esto hace que la identificación estructural de la célula sea una tarea muy compleja y que las actuales modalidades clínicas como la radiografía, el ultrasonido, la resonancia magnética nuclear de imagen y la topografía computarizada de rayos X son incapaces de resolver [2].

La microscopía de fluorescencia se inventó hace casi un siglo, cuando los microscopistas experimentaban con la luz ultravioleta para conseguir imágenes con mayor resolución espacial. Al principio, las observaciones se limitaban a los especímenes que mostraban fluorescencia de forma natural. Esta propiedad se denomina autofluorescencia o fluorescencia primaria. Se investigaron los tintes fluorescentes para la tinción de tejidos y células. Estos marcadores biológicos tienen las propiedades necesarias para las observaciones dinámicas de las células vivas: son esencialmente inofensivos para el organismo y pueden unirse a otras proteínas sin afectar a su función [2].

El diseño molecular de arquitecturas organoborónicas fluorescentes ha recibido un renovado interés por su utilidad demostrada en aplicaciones en bioimagen[3]. La saturación coordinativa del centro de boro confiere una mayor estabilidad química y

rigidez, a menudo acompañada de rendimientos cuánticos de fluorescencia significativamente altos [4]. Como ejemplo excelente de tintes de organoboro con amplia aplicación en biología química y detección son los tintes BODIPY [5]. Sin embargo, se han explorado diferentes ligandos alrededor del centro de boro (O,O-, N,C-, N,O- y N,N-) para ajustar las propiedades electrónicas y fotofísicas de los compuestos de boro tetracoordinados, surgiendo así, diversos ligandos capaces de formar compuestos de coordinación organoborados como se muestra en el capítulo 6 en la figura 11 [6]. En particular, los compuestos de boro tetracoordinados con ligandos de base de Schiff (BOSCHIBAs) han sido el centro de estos esfuerzos.

Las bases de Schiff se estudian ampliamente debido a sus habilidades excepcionales en el reconocimiento molecular y su afinidad a diversos iones metálicos, como se muestra en la figura 10 [7]. Además de poseer características peculiares como su flexibilidad sintética, selectividad y sensibilidad hacia el átomo de metal central, presenta similitudes estructurales con los compuestos biológicos naturales, convirtiéndolos en moléculas compatibles sin provocar ningún efecto indeseable, un aspecto sustancial en la generación de bioimágenes [8].

## 1.1.-DISEÑO ESTRUCTURAL Y PROPIEDADES ÓPTICAS

La estructura madre de los borinatos consiste en un boro coordinado a una base de Schiff que funge como ligando N,O- bidentado, generando así, un heterociclo. En la figura 1 se muestra como los BOSCHIBAs fungen como colorante fluorescente.

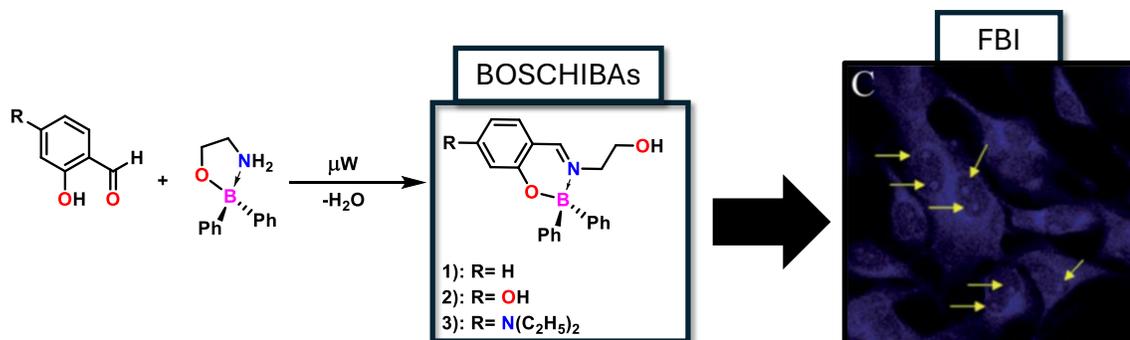


FIGURA 1.- SÍNTESIS GENERAL Y SU APLICACIÓN

Por lo tanto, para que los BOSCHIBAs pasen por transiciones deseadas para un trabajo útil, se hace uso del diseño molecular racional, el cual sigue siendo fundamental en varios campos.

En general, el aumento de la conjugación molecular también mejora el grado de deslocalización de los electrones  $\pi$  a lo largo de la molécula, lo que facilita la producción de fluorescencia[9]. Por otra parte, la inhibición de la vibración y la rotación molecular impiden la disipación de energía no radiactiva, lo que requiere moléculas con estructuras rígidas y planas. Además, estas estructuras moleculares rígidas y planas son favorables para la expansión de la conjugación, En particular, las moléculas rígidas suelen ser

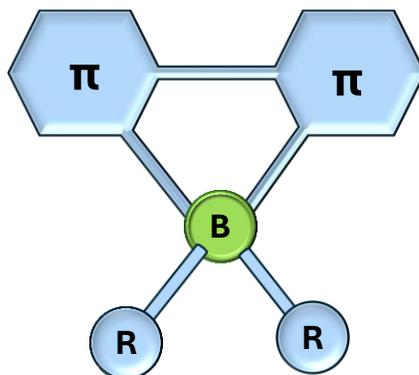
hidrofóbicas [5], especialmente los colorantes con grandes estructuras conjugadas, lo que limita su aplicación biológica. Por lo tanto, la incorporación de un grupo hidrófilo como el grupo hidroxilo en la molécula ayudaría a mejorar la solubilidad en el medio.

Ya una vez mencionado lo anterior, En el presente proyecto se propone la síntesis de tres nuevos borinatos fluorescentes derivados de bases de Schiff bidentadas, con la peculiaridad de llevarlo a cabo con dos componentes a través de métodos de condensación eficientes; del mismo modo, la determinación de sus propiedades ópticas y caracterización de productos se realizará mediante RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$ ), difracción de rayos X de monocristal UV-Vis, fluorescencia y espectrometría de masas de alta resolución. De igual forma, con estas modificaciones estructurales se busca una mayor permeabilidad en la célula, ya que en el caso de los nuevos borinatos, contienen un grupo hidrófilo que ayudará a una mejor solubilidad en el medio, sin perder las propiedades biocompatibles. Por otra parte, se añadirán grupos electrodonadores con el fin de favorecer la distribución de carga a lo largo de la molécula. Finalmente, se espera que los borinatos presenten un uso potencial para la obtención de imágenes *in vitro* por fluorescencia.

## **2.1.-GENERALIDADES DEL BORO**

El átomo de boro tiene un orbital “p” vacante, convirtiéndolo en buenos aceptores de electrones, creando así moléculas de boro trivalente y tetravalente con aplicaciones versátiles. Los compuestos de boro trivalentes mantienen características receptoras de electrones en sistemas  $\pi$ -conjugados y actúan como ácidos de Lewis [10], [11], por otra parte, los compuestos de cuatro coordenadas representados en la figura 2 se obtienen incorporando una unidad donante de nitrógeno en el cuarto orbital “p” vacante del átomo

de boro. En la literatura ya se ha reportado compuestos organoboronicos tetravalentes conformados por ligandos multidentados (O,O-, N,C-, N,O- y N,N-) que logran coordinarse con precursores de boro permitiendo crear propiedades fotofísicas y electrónicas únicas [12].



**FIGURA 2.-** REPRESENTACIÓN GENERAL DE BORO TETRAVALENTE.

## 2.2.-BIOIMÁGENES

Durante muchos años, la herramienta fundamental para el desarrollo de bioimágenes biológicas fueron los microscopios ópticos de campo lejano para la obtención de imágenes de superresolución. La microscopía de superresolución presenta aún desafíos que resolver como el desarrollo de nuevos fluorocromos con mayores rendimientos cuánticos, ya que la población de fluorocromos que responde llega a disminuir conforme disminuye la exposición al haz de excitación, además de que algunas muestras vivas se ven más afectadas por las imágenes de superresolución que otras, debido a la alta intensidad de excitación o a los tiempos de exposición prolongados, lo cual puede llevar a los sistemas de superresolución a rendimientos decrecientes, donde el estrés de la

muestra y su impacto en la confiabilidad de los datos pueden subyugar la resolución alta [13].

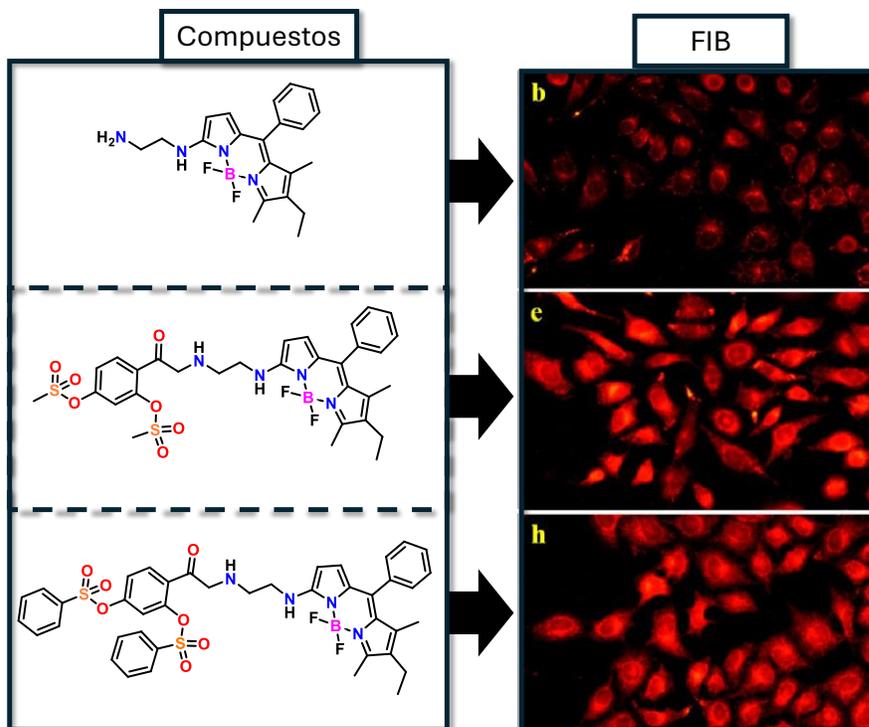
Por lo tanto, las bioimágenes fluorescentes, a diferencia de otras técnicas de imagen, esta nos ofrece un enfoque único para la visualización de detalles morfológicos en células vivas, a través de compuestos que emiten luz y se unen como marcador al objetivo celular [14]. Así, los fluoróforos adquieren una importancia intrínseca en la interpretación de aspectos de la morfología celular y visualización de cambios fisiológicos en las células gracias a la bioimagen. Debido a la gran pluralidad de fluoróforos, hay posibilidad de alcanzar a receptores con especificaciones más detalladas hacia el objetivo celular. Y, para ello, es necesario cumplir los requisitos indispensables para convertirse en colorantes fluorescentes ideales para la bioimagen: habilidad de entrar a la célula, nula o baja citotoxicidad en el caso de la captación de imagen en células vivas, brillo intenso, es decir, un elevado rendimiento cuántico fluorescente y compatibilidad con el medio biológico, siendo compuestos solubles en solventes polares dando la posibilidad de utilizarlos en la obtención de imágenes celulares *in vitro* [15].

## **2.- ANTECEDENTES**

### **2.3.- COMPUESTOS FLUORESCENTES DE BORO PARA LA OBTENCIÓN DE BIOIMÁGENES.**

En 2021 Chen Shao, *et al* [16] Diseñó y sintetizó nuevas sondas de BODIPY con puente de etilendiamina y grupos sulfonilo ricos en oxígeno ya que el BODIPY a pesar de ser un potencial colorante fluorescente, la mayoría de estos compuestos tienen una pobre biocompatibilidad y una baja hidrofília, por lo tanto, La hidrofília de esta sonda fue mejorada mediante el uso de etilendiamina y grupos sulfonilo ricos en oxígeno. Se midieron las propiedades fotofísicas de los compuestos “b”, “e” y “h” mostrados en la

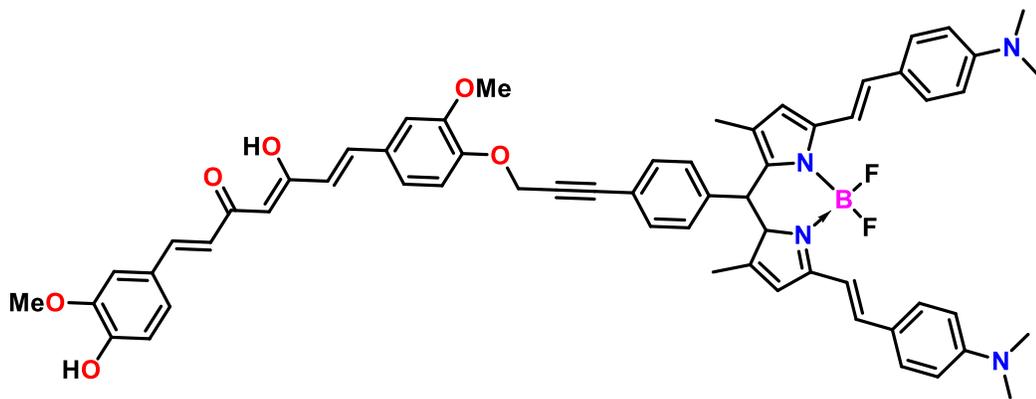
figura 3 en disolventes de diferente polaridad a 25 °C. Los compuestos “b” y “e” muestran el mayor desplazamiento Stokes en el disolvente DMSO. Además, el compuesto “h” mostró una fuerte fluorescencia en EtOAc y THF, los autores proponen que puede ser que la introducción de dos anillos aromáticos conjugados conduzca a la disminución de la solubilidad.



**FIGURA 3 .TINCIONES BIOLUMINISCENTES DE LOS COMPUESTOS 7, 8 Y 9.**

La introducción de la etilendiamina y el grupo sulfonilo aumenta la hidrofilia del compuesto, por lo que puede disolverse en los disolventes polares, lo que ayudará a la célula a absorber el compuesto, obteniendo así, bioimágenes fluorescentes como se muestra en la figura 3. En 2022 M. Antonietta, *et al* [17]. Describieron la síntesis de un novedoso sistema bicromoforo que consta de una subunidad de curcumina y una de

BODIPY capaz de emitir en la región del rojo lejano, esto se debe a los grandes sistemas  $\pi$  que fomentan la transferencia de carga a lo largo de la molécula de tal manera en que desplazan las emisiones a longitudes de onda más lejanas ofreciendo grandes desplazamientos de Stokes, sin embargo, la díada presenta ciertas desventajas como su alta lipofilidad a consecuencia de los grandes sistemas  $\pi$  conjugados, además de culminarse la síntesis a través de diversas etapas con tiempos de reacción prolongados y el uso de solventes secos como acetona viéndose afectada la factibilidad del sistema bicromoforo.

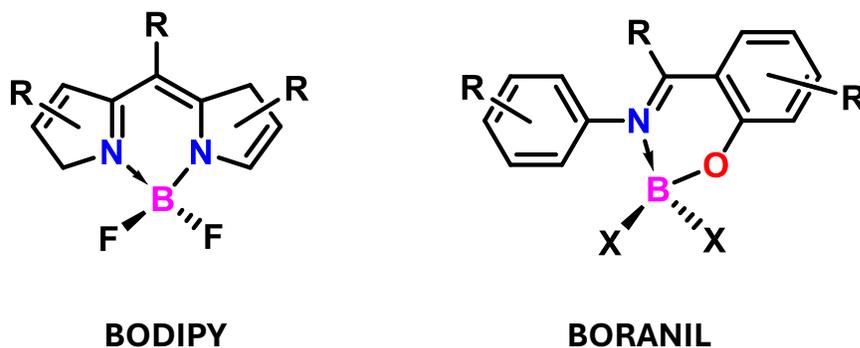


**FIGURA 4.** BODIPY DERIVADO DE CURCUMINA.

En 2021 Julien Massue, *et al* [18]. Aportaron un artículo de revisión con el objetivo de proporcionar una visión general representativa de la química alrededor del núcleo de los boranilos con aplicaciones en el área de la biotecnología, principalmente en biodetección y bioimagen.

La noción del artículo es la gran diversidad estructural entre los materiales moleculares que han enriquecido a lo largo de los años, entre ellos los complejos de borodipirrometeno (BODIPY), uno de los pioneros de los complejos de boro

sobresalientes hasta hace una década, siendo revocado por análogos emergentes basados en quelatos conjugados con N–O, N–N o N–C. Estos nuevos complejos de boro compensaron la falta de fluorescencia de estado sólido de los BODIPY y los pequeños cambios de Stokes, manteniendo sus excelentes propiedades ópticas en solución, entre los diversos complejos emergentes, Julien Massue hace mención sobre los complejos de borato basados en un ligando salicilaldimina llamados por el acrónimo boranils como uno de los más prometedores, debido a sus propiedades sobresalientes como (i) acelerar y mejorar las síntesis de varios pasos, (ii) disminuir la superposición espectral entre la absorción y la emisión, y (iii) aumentar la intensidad de emisión en estado sólido mientras se conservan las características ópticas sobresalientes de los colorantes BODIPY en solución. La relación entre el anillo boranil y los BOSCHIBAS es a través de la similitud entre ambos heterociclos, estrategia utilizada en química organometálica para relacionar la estructura de fragmentos moleculares orgánicos con el fin de predecir las propiedades de unión de compuestos organometálicos, esta relación es denominada como principio isolobal. Por lo tanto, la similitud entre ambos heterociclos funge de manera predictiva de las posibles características de nuestros complejos.



**FIGURA 5.-** COMPARACIÓN ESTRUCTURAL DE BORANILOS.

Finalmente, en 2017, en nuestro grupo de investigación se reportó el diseño de tres 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  $\pi$ -conjugado modificando diversos sustituyentes con el fin de favorecer los efectos electrónicos. Cuando se forman los BOSCHIBAs, las bandas se desplazan hacia el rojo debido a la mayor deslocalización electrónica debido a la formación del sistema de imina y a la incorporación de grupos electrodonadores, Sin embargo el compuesto "1a" no presentó una buena tinción debido a que a pesar de que tenga grupos electrodonadores incorporados en su morfología, este no tiene la capacidad de atravesar la membrana plasmática a comparación de los otros compuestos que podría sugerir una vía de internalización endocítica [7].

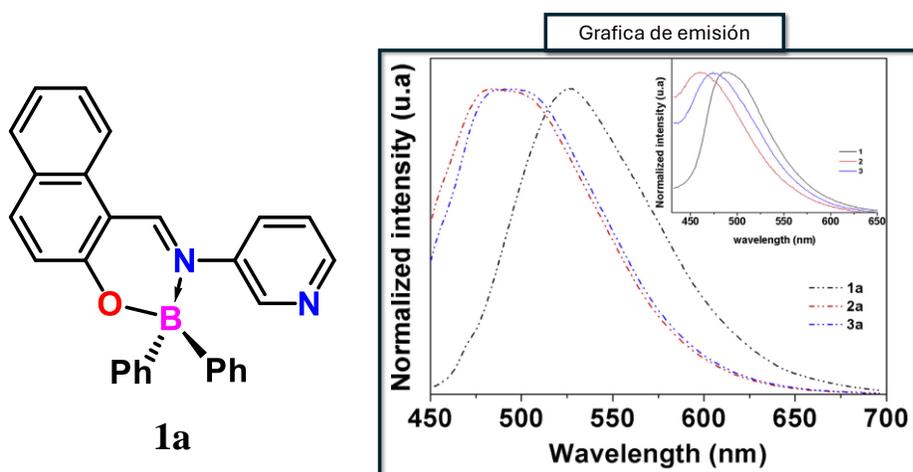
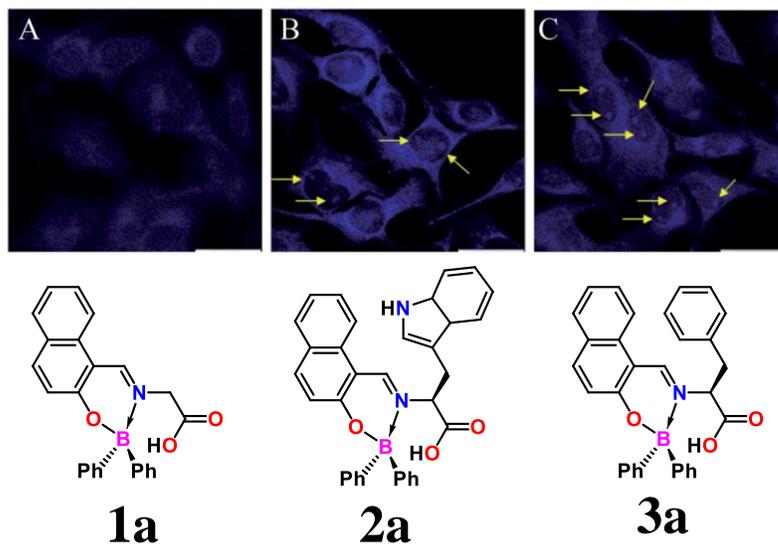


FIGURA 6. BORINATO DERIVADO DE BASES DE SCHIFF BIDENTADAS.

Cabe mencionar que recientemente en el 2020 [19], en nuestro grupo de investigación se reportó el diseño, síntesis y caracterización de compuestos de boro fluorescentes (BOSCHIBAs) derivados de  $\alpha$ -aminoácidos (fenilalanina, tirosina y triptófano). La incorporación de estos derivados mostró una baja o nula citotoxicidad ( $>90\%$  de viabilidad celular a  $0,1$  y  $1 \text{ mg mL}^{-1}$ ), además del mejoramiento de la resolución de contraste. Así que, incorporar grupos afines al medio biológico aumenta la viabilidad celular. Por lo tanto, los borinatos que tienen incorporados grupo hidroxilo muestran baja citotoxicidad además de mantener interacciones controladas con la célula como se ha demostrado [20].

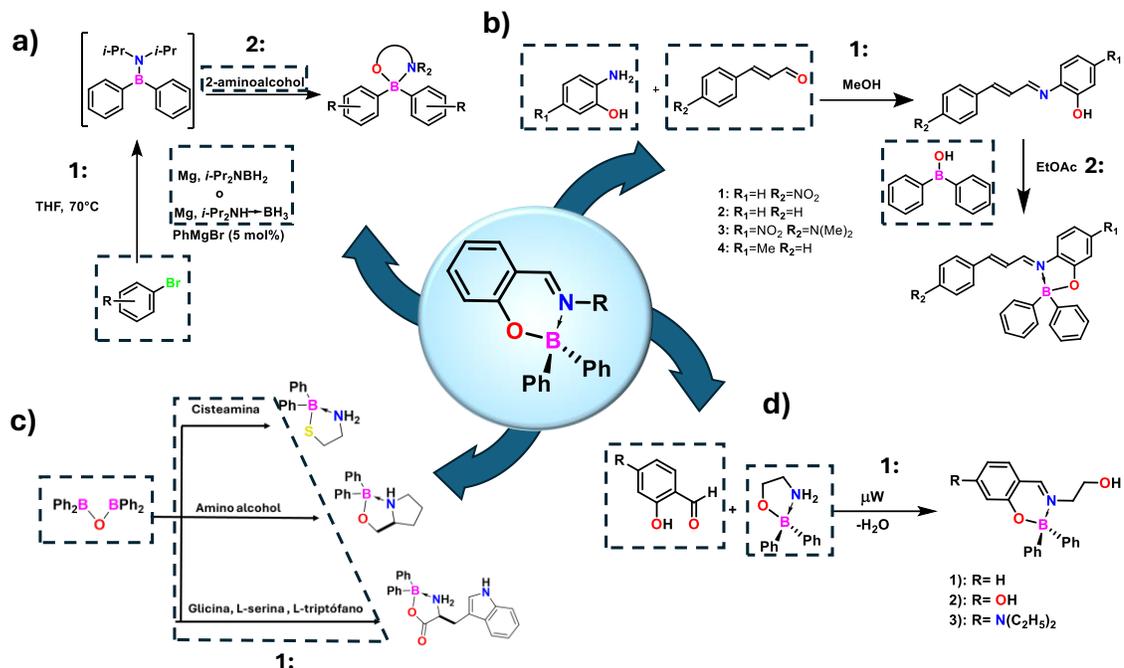


**FIGURA 7.** BIOIMÁGENES FLUORESCENTES DE LOS COMPUESTOS 1A, 2A Y 3A.

## 2.4.- SÍNTESIS DE BORINATOS POR DIFERENTES RUTAS

La preparación de los borinatos adopta distintas rutas de síntesis, Una de las más conocidas y estudiadas es la ruta a través de tres componentes por 2 pasos como muestra la figura 8 La síntesis a) se prepararon a través de 3 componentes entre derivados de bromuro de arilo como material de partida, diisopropilaminoborano, 2-aminoalcohol [21]. Por otra parte, La síntesis b) se prepararon a través de 3 componentes entre 2-aminofenol, derivados de cianamaldehydos para formar la base de schiff, este ultimo reacciona con ácido difenilborínico para obtener los borinatos correspondiente[22]

No obstante, el surgimiento de síntesis más eficientes y sostenibles a través de dos componentes en un solo paso como muestra la ruta sintética en la figura 8 c) preparado a través de dos componentes entre anhídrido difenilborínico y aminoalcohol/Cisteamina/Glicina, L-serina, L-triptofano. En una sola etapa [23], se ha perpetuado a tal punto que hay una escasa información en el estado del arte. Por lo tanto, en esta investigación se sintetizaron 3 nuevos borinatos a través de dos componentes en una sola etapa como se muestra en la figura 8 c), permitiendo incorporar nuevas investigaciones que incrementen el estado del arte frente a rutas sintéticas más sostenibles y versátiles.



**FIGURA 8.** SÍNTESIS DE BORINATOS POR DIFERENTES RUTAS SINTÉTICAS: A)- B) TRES COMPONENTES EN DOS PASOS Y C)-D) DOS COMPONENTES EN UN PASO.

Considerando lo anterior, En el presente proyecto se propone la síntesis de 3 nuevos borinatos fluorescentes a través de dos componentes en un solo paso con modificaciones estructurales que fomenten la permeabilidad en la célula, ya que en el caso de los nuevos borinatos fluorescentes, contienen un grupo hidrófilo que ayudara a una mejor solubilidad en el medio, sin perder las propiedades biocompatibles. Además, se añadirán grupos electrodonadores con el fin de fomentar el desplazamiento de carga a lo largo de la molécula esperando mejorar sus propiedades fotofísicas.

### **3.- APORTACIÓN CIENTÍFICA**

Con base a lo antes mencionado se propone diseño de tres nuevos borinatos fluorescentes a través de dos componentes con potencial aplicación en tinción celular *in vitro* para la generación de bioimágenes.

### **4.-HIPÓTESIS**

Los tres nuevos borinatos muestran propiedades fluorescentes ,además, de lograr penetrar la membrana celular y generar imágenes por fluorescencia.

### **5.-OBJETIVOS GENERALES**

Sintetizar y caracterizar nuevos borinatos con potencial aplicación en la generación de bioimágenes por microscopia de fluorescencia.

#### **5.1.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Sintetizar los tres nuevos borinatos a partir de 2 componentes mediante síntesis de microondas.
2. Caracterizar estructuralmente y fotofísicamente los borinatos por métodos como RMN ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$ ), difracción de rayos X de monocristal UV-Vis, fluorescencia y espectrometría de masas de alta resolución.
3. Realizar el análisis comparativo de los resultados obtenidos con la bibliografía.

4. Evaluar la actividad citotóxica de los borinatos *in vitro*.
5. Obtener las imágenes por fluorescencia.

## **5.2.- METAS**

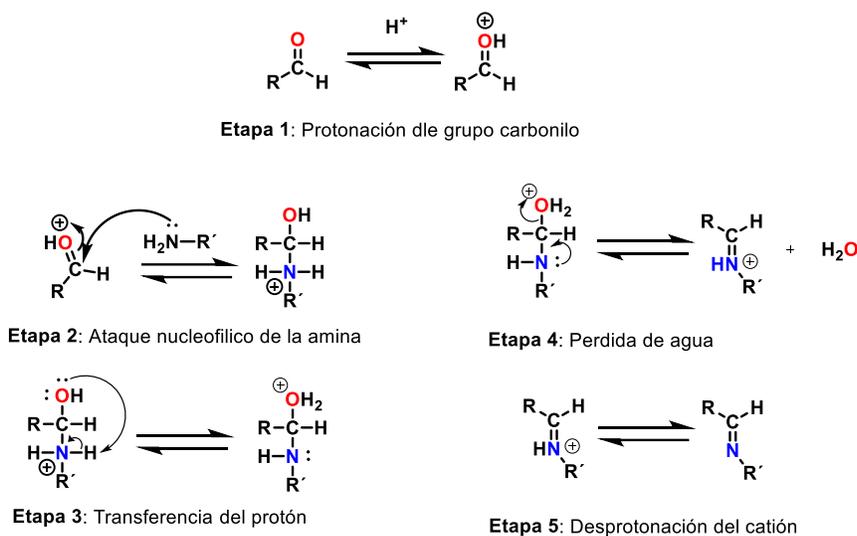
1. Concluir el proyecto, cumpliendo con todos los objetivos planteados, en dos años.
2. Publicar un artículo en una revista científica.
3. Realizar una estancia de investigación que aporte información valiosa a la investigación y tesis de este proyecto.
4. Difundir los resultados en un congreso internacional con publicaciones asociadas.
5. Realizar una investigación valiosa que tenga una futura aplicación en el área de la salud.

## **6.-Marco teórico**

### **6.1.- Reacción de condensación entre aldehídos y aminas**

Los compuestos orgánicos denominado iminas o bases de Schiff (nombre concedido en honor a Hygo Schiff) son compuestos que se forman cuando las aminas primarias reaccionan con aldehídos o cetonas, siendo compuestos característicos por tener un doble enlace de C=N [24]. La formación de las bases de Schiff es una reacción de condensación reversible y en ocasiones se ve favorecida bajo catálisis acida, puesto que

la protonación del oxígeno del carbonilo aumenta el carácter electrofílico del carbono del carbonilo procediendo al ataque nucleofílico por parte de la amina como se ve en la figura 9 en la etapa 1 y 2 respectivamente. Posteriormente ocurre un intercambio de protones formando un ion oxonio el cual se desprende en forma de agua tras la formación del doble enlace entre carbono y nitrógeno, finalmente el catión imonio es desprotonado por los contraiones del medio ácido, formando así, la imina [25].

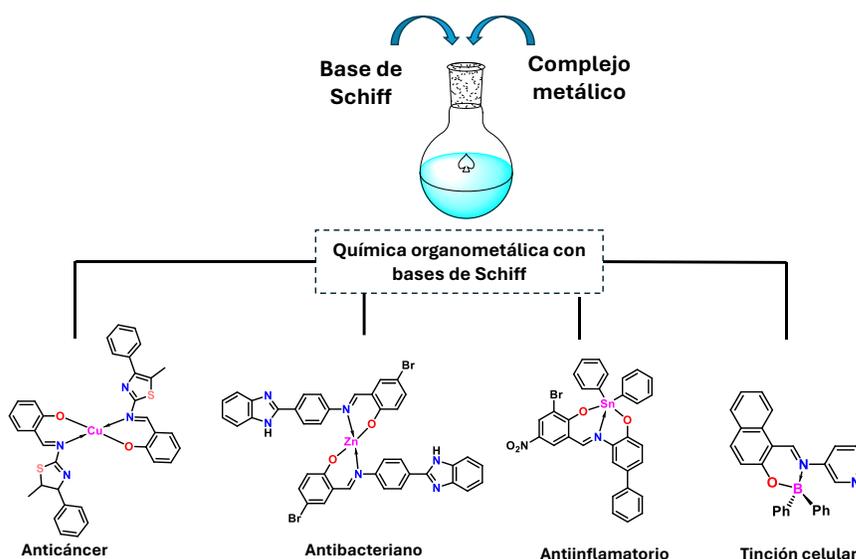


**FIGURA 9.** MECANISMO DE REACCIÓN PARA SÍNTESIS DE IMINAS.

## 6.2.- La base de Schiff como ligandos organometálicos

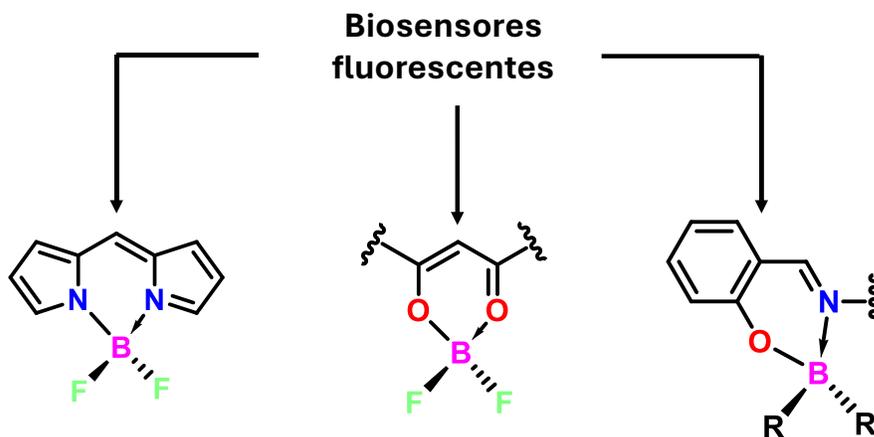
Las bases de Schiff han demostrado ser versátiles a la hora de cumplir su función como ligandos por su capacidad para formar complejos con iones metálicos de tal manera en que se han descrito en síntesis de nuevos materiales. Por lo tanto, las bases de Schiff es de interés para formar complejos con iones metálicos debido a su función como ligando tipo L, es decir, los ligandos de este tipo tienden a coordinarse con un metal por sus pares libres de electrones [26]. Las bases de Schiff como ligandos, poseen una capacidad para formar complejos metálicos con una gran plétora de iones metálicos, por

ejemplo: Cu (II), Fe (III), Zn (II), Mn (II), Co (II), B (III) etc [27], [28], [29], [30], [7], exhibiendo distintas propiedades antibacterianas [31], antiinflamatoria [32], actividad anticancerígena [29] y su aplicación en tinción celular [3]. Como muestra en la figura 10 la coordinación del par libre de electrones del nitrógeno frente a diversos iones metálico muestra una apertura a nuevos materiales con potenciales aplicaciones, siendo así, los compuestos organoborados de nuestro interés.



**FIGURA 10.** COMPLEJOS ORGANOMETÁLICOS CON BASES DE SCHIFF.

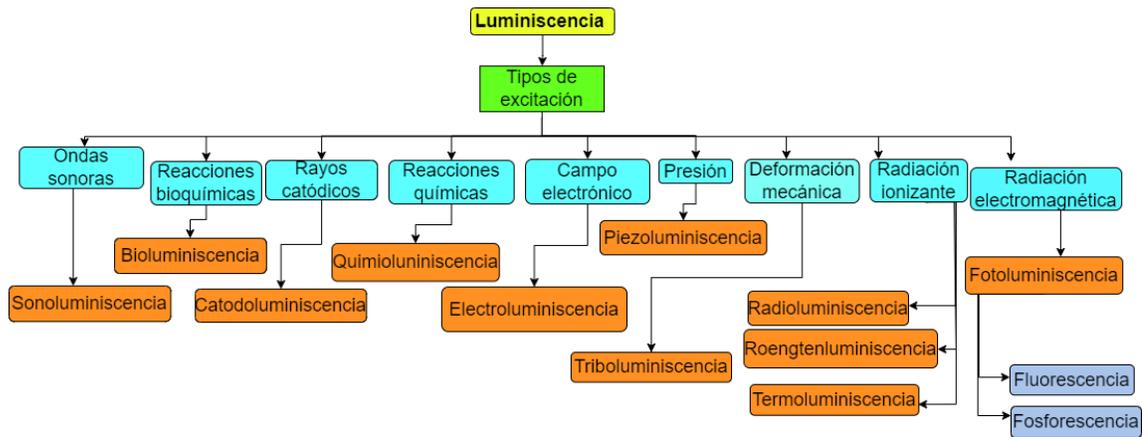
Los compuestos de boro tetracoordinados adjuntados en la figura 11 está conformado por un conjunto de familias como: BODIPYs [33] conformado por dipirrometano y un precursor de boro, Por otra parte, los BODIKES [34] y Chalconas [35] que forman el mismo heterociclo a través de rutas de síntesis diferentes que involucra dicetonas para los bodike y chalcona alfa-beta insaturada, finalmente los BOSHIBAs [3]. y finalmente los BOSCHIBAs conformados por precursores de boro y una base de Schiff.



**FIGURA 11.** FAMILIA DE COMPUESTOS ORGANOBORADOS.

### 6.3.- Luminiscencia y factores que afectan

la luminiscencia es la emisión de luz por una sustancia sin la elevación de altas temperaturas, la luminiscencia se categoriza en función del tipo de excitación, es decir, cual es la causa del efecto luminiscente. En la figura 12 se esquematiza las diferentes categorías según su tipo de excitación, independientemente de cuál sea la categoría, hay que recordar que “la energía no se crea ni se destruye solo se transforma” ya sea en ondas sonoras, deformaciones mecánicas o radiación electromagnética, toda esta energía implementada se transforma en energía fotónica. Dentro de esta categoría la que es de nuestro interés es una subcategoría de la radiación electromagnética que es la fluorescencia y otro fenómeno que no es de nuestro interés llamado fosforescencia, dichos procesos ocurren a causa de transiciones electrónicas, podemos apoyarnos con el diagrama de Jablonski figura 13 para poder visualizar las transiciones de una mejor manera.



**FIGURA 12.** CATEGORÍAS DE LA LUMINISCENCIA EN FUNCIÓN DEL TIPO DE EXCITACIÓN.

El diagrama de Jablonski es muy útil como punto de partida para analizar las distintas transiciones electrónicas que se llevan a cabo para dar inicio al proceso de absorción y emisión de luz.

Todo este proceso comienza con la absorción de radiación electromagnética lo suficientemente energética para poder hacer pasar un electrón en su estado basal a su estado excitado también conocido como singlete excitado en donde puede acontecer que ocurra que el electrón se promueve a estados siguletes excitado de menor ( $S_1$ ) a mayor energía ( $S_2$ ) y dentro de este nivel excitado hay posibilidades de que el electrón se encuentra en diferentes niveles de energía vibracional de los cuales ira perdiendo energía a través de vibraciones hasta llegar al menor nivel de relajación vibracional dentro del mismo estado excitado. Una vez ocurrido esto pasara a lo que se conoce como conversión interna, donde se pasara a un nivel de menor energía, dentro de este nivel también se sufren relajaciones vibracionales y una vez llegado al menor nivel de

energía vibracional, este pasará a su estado fundamental, concluyendo así el proceso de fluorescencia con un tiempo de vida en un rango de  $10^{-9}$ - $10^{-6}$  segundos. Sin embargo, puede haber otros tipos de relajaciones que pueden llegar a afectar dicho proceso entre estos procesos se encuentra el entrecruce entre sistemas que consiste en una inversión del valor del espín cambiando así el valor de la multiplicidad de singlete a triplete, encontrándonos en el estado triplete excitado, este llegará a su estado fundamental hasta concluir el proceso de fosforescencia caracterizado por tener un tiempo de vida más prolongado con un rango de  $10^{-3}$ - $10^3$  segundos. y por otro lado también puede ocurrir que la energía se pierda meramente por relajaciones vibracionales.

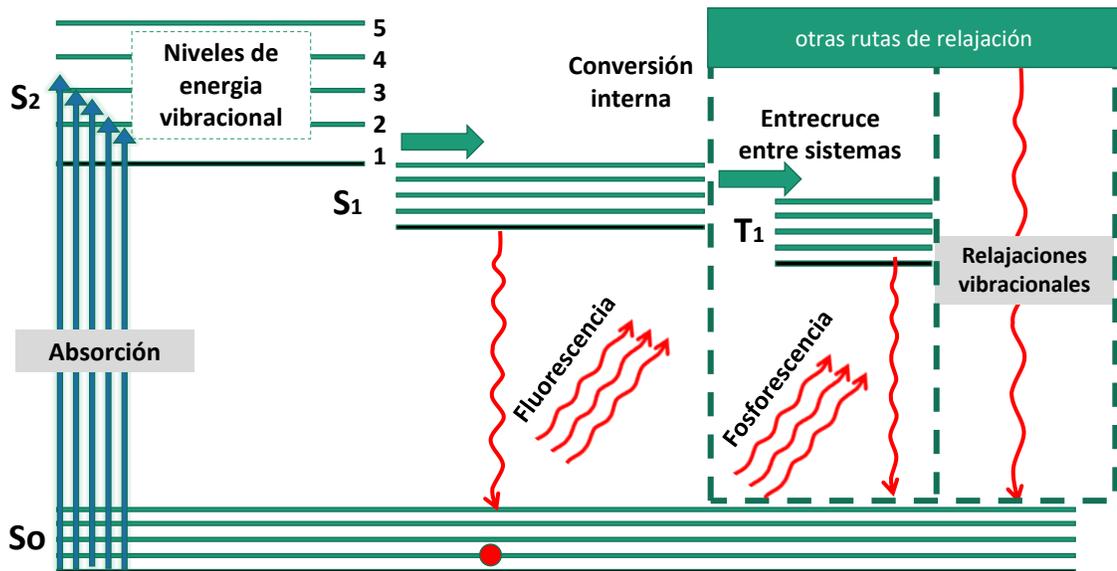


FIGURA 13. DIAGRAMA DE JABLONSKI.

## 6.4.- FACTORES QUE AFECTAN LA FLUORESCENCIA

Las propiedades fluorescentes de una especie determinada están condicionadas por factores tanto estructurales donde se ve afectado por el diseño en su estructura molecular y por factores ambientales o externos.

### 6.4.1. - FACTORES ESTRUCTURALES

**Sistemas  $\pi$ -conjugados:** cualquier molécula que sea capaz de absorber radiación electromagnética tiene intrínsecamente sistemas conjugados, teniendo así, transiciones  $\pi \rightarrow \pi^*$  en compuestos orgánicos insaturados son muy prometedores al mostrar propiedades fotofísicas notables.[36]

**Rigidez:** la emisión de luz fluorescente se ve favorecida por estructuras que poseen una mayor rigidez, la forma rígida presenta una mayor emisión de luz a debido a que limitan las relajaciones vibracionales y así evitando la pérdida de radiación electromagnética absorbida por relajaciones vibracionales.[37]

**Sustituyentes donadores y aceptores:** sustituyentes que tengan la capacidad de retirar o agregar densidad electrónica y distribuirla a lo largo de la estructura por sistemas conjugados, tiene por consecuencia, facilitar la transición del estado fundamental  $S_0$  al estado singlete excitado  $S_1$ . [38]

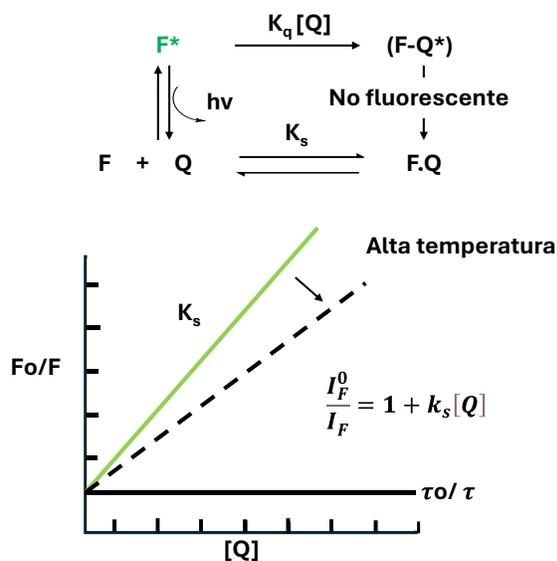
**Atomo pesado:** la presencia de átomos pesados en la estructura puede afectar en el tiempo de vida del estado excitado debido a interacciones spin-órbita más fuertes entre los electrones de la molécula y los electrones del átomo pesado. [39]

**influencia medio ambiental**

**Efecto del pH:** Los sistemas conjugados que acoge sustituyentes básicos o ácidos se ve influenciado por del pH puede afectar cambios en la estructura molecular y por consecuencia cambios en sus propiedades fotofísicas generando cargas que pueden estabilizarse por las formas resonantes y distribución de carga. [40]

**Temperatura:** La temperatura influye en la perdida de energía por relajaciones radiativas o vibracionales, al aumentar la temperatura aumentan las vibraciones de la molécula, llevándonos a la perdida de energía absorbida a través de relajaciones vibracionales, por otro lado, al disminuir la temperatura disminuimos las vibraciones de la molécula a tal manera en que fomentamos la perdida de energía a través de una emisión de luz.[41]

la teoría del apagado colicional explica un comportamiento diferente frente a temperatura y agentes atenuantes a través del uso de la ecuación de Stern-Volmer como se muestra en la figura 14.



**FIGURA 14.** ATENUACIÓN ESTÁTICA Y DINÁMICA.

En la Figura 14  $F_0$  representa las intensidades de fluorescencia en ausencia del agente atenuante,  $F$  representa las intensidades de fluorescencia corregidas fluorescencias corregidas en presencia del agente atenuante. En el caso de la atenuación estática al aumentar la temperatura la formación de complejos está desfavorecida dando como resultado una atenuación menor.[42]

**Solventes:** Cuando una molécula se encuentra en el estado excitado aumenta su polaridad, al menos en comparación en su estado fundamental, por lo tanto, al aumentar la polaridad del disolvente da lugar a una estabilización del estado excitado dando lugar a un desplazamiento hacia mayores longitudes de onda.[43]

#### 6.5.- RENDIMIENTO CUÁNTICO

El rendimiento cuántico es una medida que describe la eficiencia con la que una molécula fluorescente convierte la luz absorbida en luz emitida, se expresa como el número de fotones absorbidos entre el número de fotones emitidos.

$$\Phi = \frac{\# \text{ fotones emitidos}}{\# \text{ fotones absorbidos}}$$

El rendimiento cuántico puede determinarse utilizando métodos tanto directos como indirectos. En comparación, los métodos directos son más precisos, sin embargo, los métodos indirectos son más comunes debido a su flexibilidad y el uso de menos recursos. Los métodos indirectos hacen uso de estándares de referencia, siendo el más común sulfato de quinina ( $\Phi=0.54$  a 310nm).

La ecuación que integra el rendimiento del estándar de referencia se expresa de la siguiente manera:

$$\Phi = \Phi_R \left( \frac{A_R * m_x}{A_x * m_R} \right) * \left( \frac{n_x}{n_R} \right)^2$$

Donde  $\Phi$  es el rendimiento cuántico,  $\Phi_R$  es el rendimiento cuántico del estándar, A es la absorbancia, n es el índice de refracción del disolvente a utilizar y m es el área bajo la curva del pico de emisión.[44]

## 6.6.- CARÁCTER TETRAÉDRICO

El carácter tetraédrico es un término acuñado por Herbert Höpfl, el cual muestra de manera cuantitativa la distorsión de la geometría en compuestos de boro con enlaces B-N. el cálculo realiza a través del uso de la siguiente formula, en la cual hace uso de 6 angulos de enlace del átomo de boro, siendo asi, necesario conocer la estructura molecular del compuesto.

$$THC_{DA}[\%] = \left[ 1 - \frac{\sum_{n=1-6} |109.5 - \theta_n|}{90^\circ} \right] X 100$$

Se ha demostrado que la longitud del enlace N→B y el carácter tetraédrico están correlacionados por lo cual entre mayor distancia de enlace entre N→B menor carácter tetraédrico, es decir, existe tendencia a un enlace por interacciones débiles como un enlace de Van der Waals y en el caso contrario, un enlace covalente de N→B si hay una disminución de distancia de enlace como se muestra en la figura 15 [45].

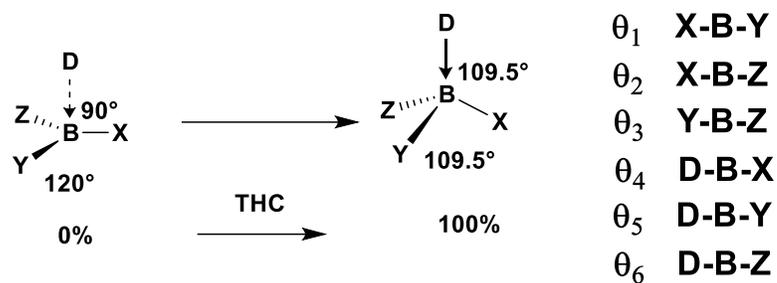


FIGURA 15. ÁNGULOS DE CARÁCTER TETRAÉDRICO.

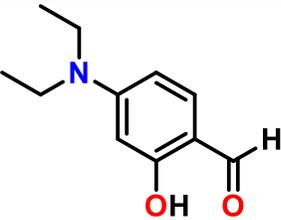
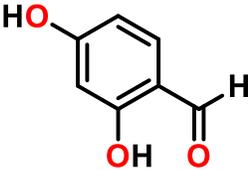
## 7.- METODOLOGÍA DEL TRABAJO

### 7.1.-REACTIVOS, MATERIALES Y EQUIPOS

La síntesis de los BOSCHIBAs se llevará a cabo en el laboratorio de materiales III utilizando los reactivos obtenidos de Sigma-Aldrich adjuntados en la tabla 1.

TABLA 1. NOMBRE, COSTO E IMPORTE DE LOS PRECURSORES A UTILIZAR.

	Estructura	CAS	Costo aprox. (1g)	Importación
2-Aminoetil-difenborinato		524-95-8	\$867.00	Sigma-aldrich
2-Hidroxibenzaldehído		90-02-8	\$7.85	Sigma-aldrich

4-(Dietilamino) salicilaldehído		17754-90-4	\$157	Sigma-aldrich
2,4-Dihidroxibenzaldehído		95-01-2	\$72.54	Sigma-aldrich

La síntesis de los BOSCHIBAs se llevará a cabo en el laboratorio de materiales III utilizando los materiales especificados en la tabla 1.

**TABLA 2. MATERIAL PARA UTILIZAR EN LA SÍNTESIS DE BORINATOS.**

Material	Ubicación
Viales	Laboratorio de materiales III
Espátula	Laboratorio de materiales III
Matraz bola 50ml	Laboratorio de materiales III
Reactor de microondas boca ancha	Laboratorio de materiales III
Piseta	Laboratorio de materiales III
Placas cromatográficas	Laboratorio de materiales III
Tubos capilares	Laboratorio de materiales III
Caja de guates de nitrilo	Laboratorio de materiales III
Vasos de precipitados 100ml, 10ml	Laboratorio de materiales III
Cuba cromatográfica	Laboratorio de materiales III
Pinzas	Laboratorio de materiales III
Papel Parafilm	Laboratorio de materiales III

La caracterización de los borinatos sintetizados se realizará con la disposición de los diferentes equipos y su respectiva ubicación en colaboración con diferentes instituciones mostradas en la tabla 3.

**TABLA 3. EQUIPOS Y UBICACIÓN DE LOS DIFERENTES MÉTODOS DE CARACTERIZACIÓN.**

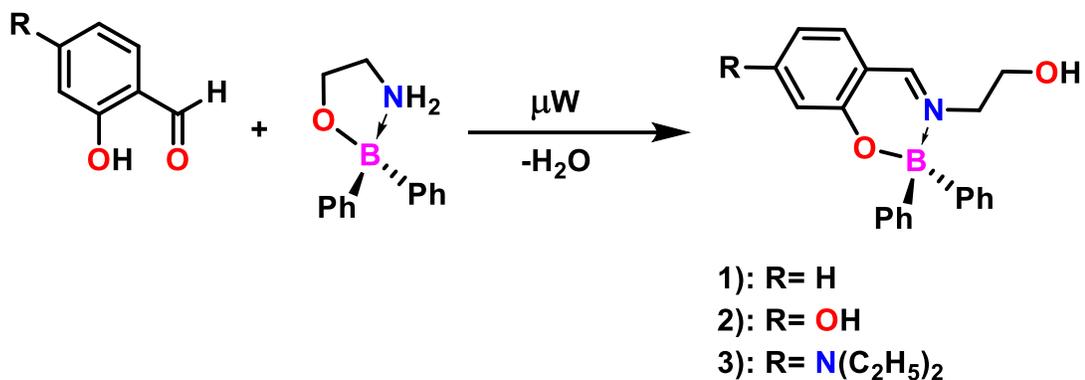
<b>Análisis</b>	<b>Equipo</b>	<b>Ubicación</b>
Síntesis química	Reactor AntonPaar Monowave	FCQ-UANL (Laboratorio de Materiales III)
Espectroscopia UV-vis	Espectrómetro PerkinElmer Lambda 365	
Espectroscopia de fluorescencia	Horiba Scientific Fluorolog-3	
Espectros de RMN de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ y $^{11}\text{B}$	Bruker Advance DPX-400	CIBYN-UANL (Apodaca N.L)
Espectroscopia de masas	AB Sciex API 200 <sup>TM</sup> Sistema LC/MS/MS	CINVESTAV-IPN (CDMX)
Difracción de rayos-X	Bruker SMART APEX CCD	

## **7.2.- RUTA DE SINTESIS**

### **7.2.1.-PARTE EXPERIMENTAL**

Los borinatos se sintetizaron en una sola etapa a partir de la reacción de condensación entre 2-aminoetil difenilborinato con los diferentes derivados de salicilaldehído, la reacción de condensación genera como único subproducto agua. Los reactivos se pesaron y se traspasaron a un reactor de microondas G30 con un agitador magnético y se añadió 2/3 de acetato de etilo como medio de reacción, la reacción se llevó a cabo en un equipo de microondas Anton Paar Monowave 300 y monitoreamos la reacción a través de cromatografía en capa fina concluyendo un tiempo de reacción máximo de 10 min a 120°C . Una vez obtenidos, recuperamos el medio de reacción tras la evaporación a presión reducida obteniendo individualmente los 3 borinatos de coloración amarillenta pálida, finalmente, la purificación de cada borinato se realizó por medio de

recristalización por evaporación lenta en diferentes disolventes. Las características de los borinatos y parámetros de síntesis se adjuntan en la tabla 4.



**FIGURA 16.** REACCIÓN GENERAL DE LA SÍNTESIS DE BORINATOS FLUORESCENTES 1, 2 Y 3.

**TABLA 4. CARACTERÍSTICAS Y PARÁMETROS DE LOS BORINATOS.**

Características	Borinato 1	Borinato 2	Borinato 3
Solvente	EtOAc	EtOAc	EtOAc
Tiempo	10 min	10 min	10 min
Color	Amarillo	Amarillo pálido	Amarillo
Temperatura	120 °C	120 °C	120 °C
Rendimiento	89%	90%	95%
P.F (°C)	140	180	160
E.A	94.81	95.04	95.69
Factor E	0.22	0.10	0.05
P (bar)	4.1	4.1	5.1

## 8.- DISCUSION Y RESULTADOS

### 8.1.- CARACTERIZACIÓN DE RMN DE LOS BORINATOS

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de los 3 borinatos mostraron señales características para el protón imino  $\delta = 8.64, 8.65, 8.23$  (s, 1H, H-7) respectivamente. Cabe recalcar la desaparición de un protón, esto es debido a la presencia de un grupo OH con un protón lábil, este se intercambia con un deuterio del solvente y por lo tanto no se presenta una señal, los 3 borinatos presentan señales en el área aromática  $\delta = 6-7.5$  con diferencias a consecuencia de la deslocalización electrónica por parte del grupo donador de electrones al área aromática, los 3 borinatos presentan señales  $\delta = 3.71, 3.62, 3.55$  (t, 2H, H-9) y  $3.19, 3.16, 3.13$  (t, 2H, H-8) respectivamente, para el fragmento  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$ . En la tabla 5 se compara los desplazamientos químicos de los 3 borinatos con moléculas ya reportadas.

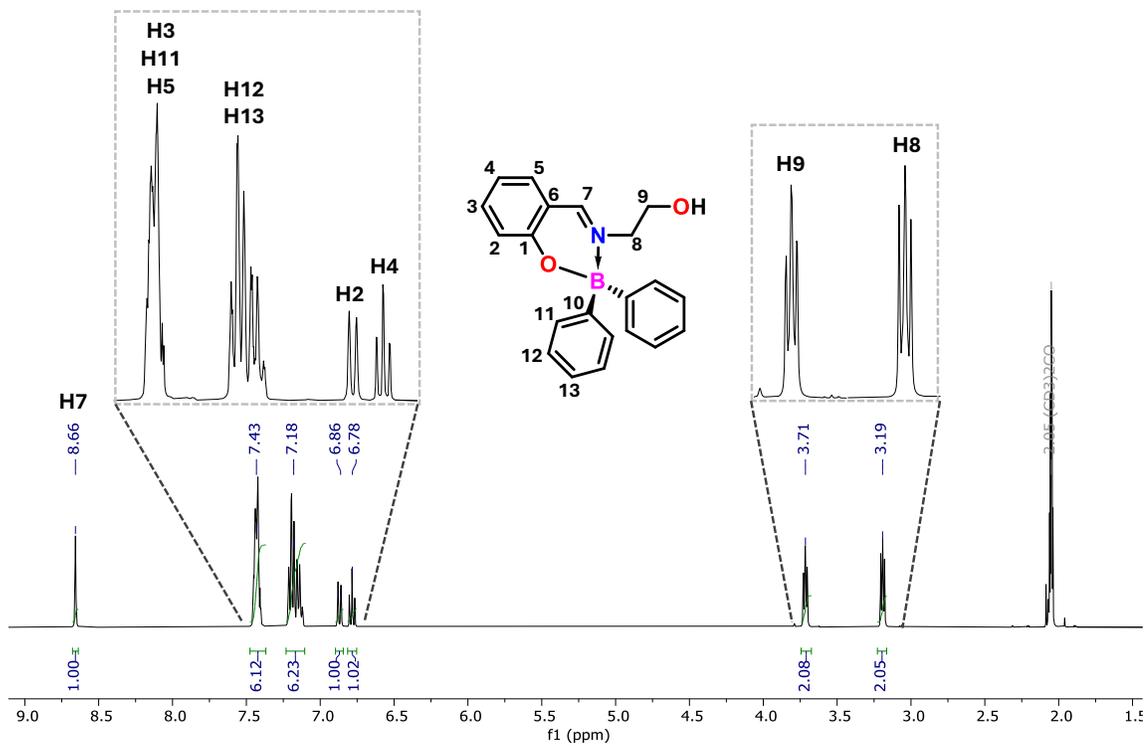


FIGURA 17. ESPECTRO [ $\delta$ ,PPM] DE RMN DE  $^1\text{H}$  EN ACETONA- $\text{D}_6$  PARA EL BORINATO 1.

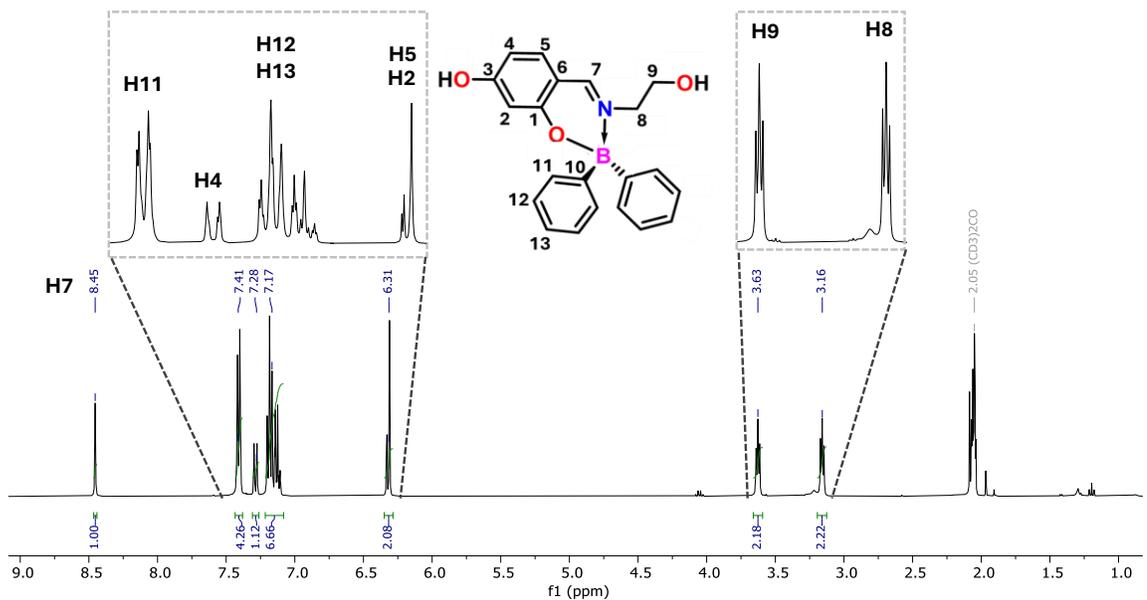
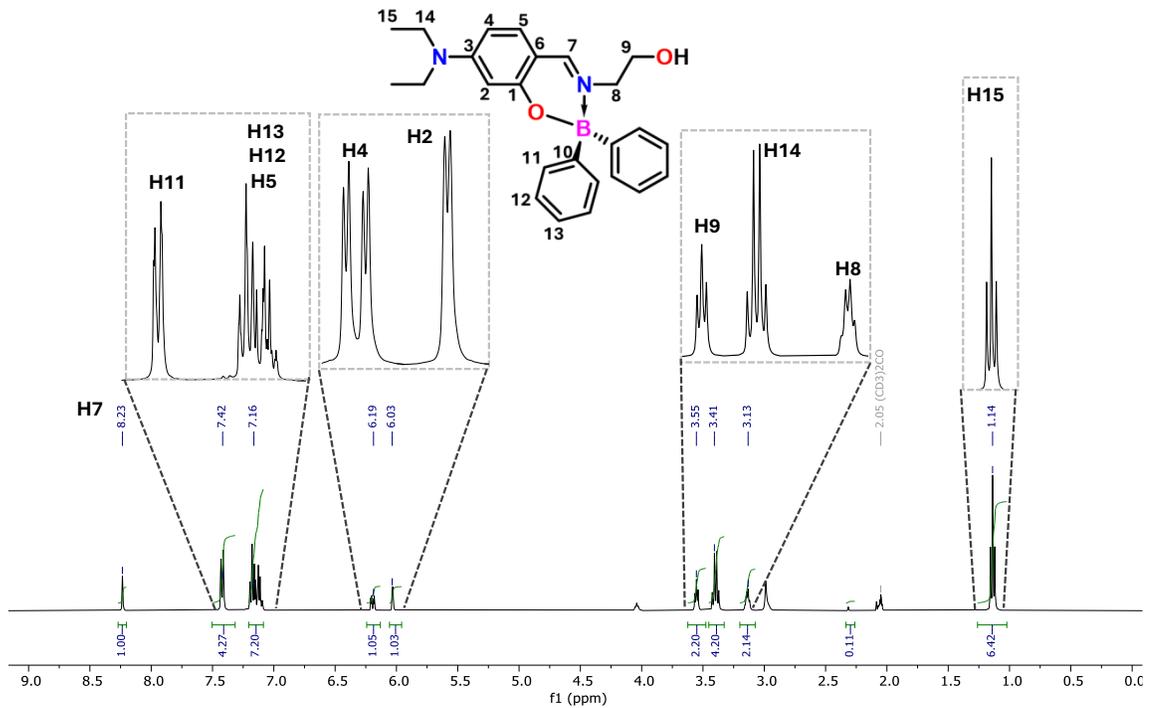


FIGURA 18. ESPECTRO [ $\delta$ ,PPM] DE RMN DE  $^1\text{H}$  EN ACETONA- $\text{D}_6$  PARA EL BORINATO 2.



**FIGURA 19.** ESPECTRO [ $\delta$ ,PPM] DE RMN DE <sup>1</sup>H EN ACETONA-D<sub>6</sub> PARA EL BORINATO 3.

Los espectros de RMN de <sup>13</sup>C de los 3 borinatos se muestran en las figuras 20-22 con señales para el carbono imino  $\delta = 165.62, 164, 162.27$  (C-7) respectivamente, además de mostrar una señal pequeña y ancha correspondiente al carbono ipso  $\delta = 147.59, 149.79, 150.84$  (C-10) respectivamente, muestra este comportamiento a consecuencia del momento cuadrupolar del boro que afecta el proceso de relajación. Todas las señales características. Los desplazamientos característicos para los espectros de RMN de <sup>13</sup>C se adjuntan en la tabla 5.

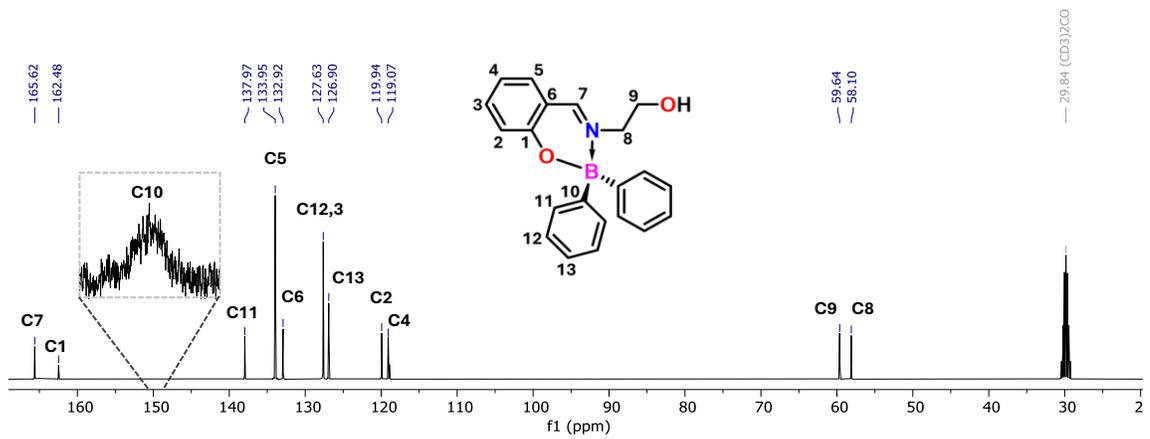


FIGURA 20. ESPECTRO [ $\delta$ ,PPM] DE RMN DE  $^{13}\text{C}$  EN ACETONA-D<sub>6</sub> PARA EL BORINATO 1.

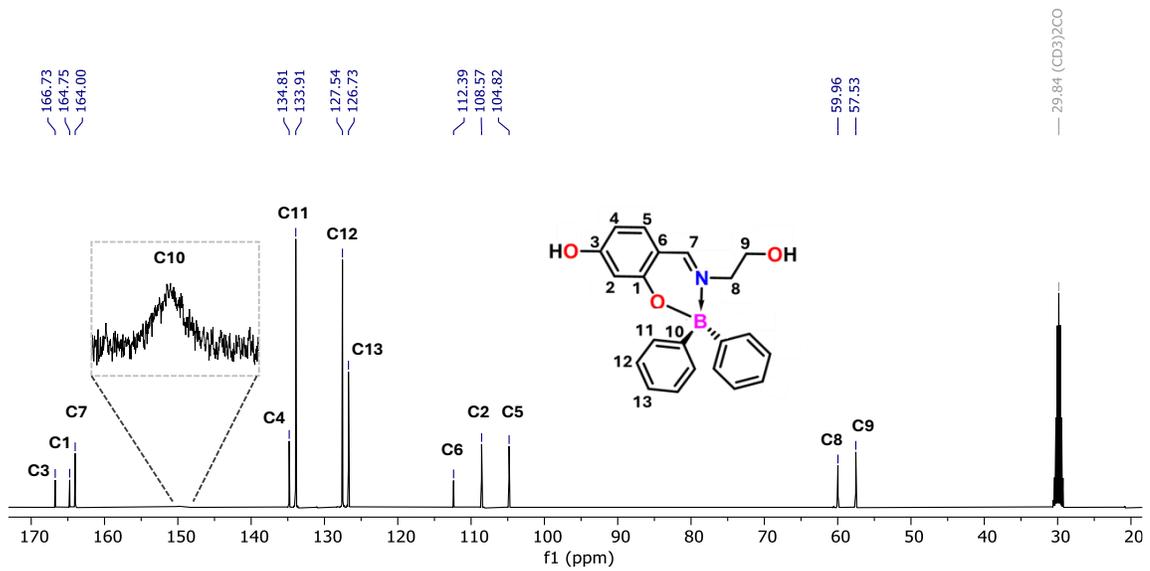
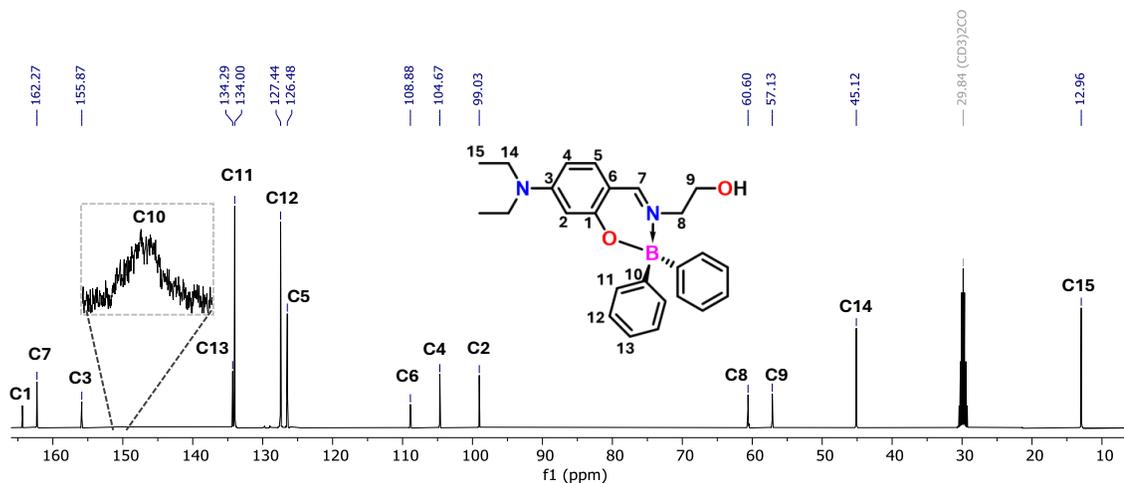


FIGURA 21. ESPECTRO [ $\delta$ ,PPM] DE RMN DE  $^{13}\text{C}$  EN ACETONA-D<sub>6</sub> PARA EL BORINATO 2.



**FIGURA 22.** ESPECTRO [ $\delta$ ,PPM] DE RMN DE  $^{13}\text{C}$  EN ACETONA- $\text{D}_6$  PARA EL BORINATO 3.

Para realizar una asignación inequívoca de los desplazamientos de los átomos de protón y carbono fue necesario realizar experimentos en dos dimensiones donde se muestra los espectros de correlación homonuclear (COSY) y heteronuclear (HSQC). En el experimento COSY para los borinatos 1-3 mostrados en la figura 23-25 se muestra una correlación entre protones a corto alcance ( $\delta\text{H}/\delta\text{H}$ ): 7.46 – 7.40/7.22 – 7.10 (H-11/H-12), 7.46 – 7.40/7.30 - 6.78 (H-3/H-4), 1.14/ 3.13 (H-15/H-14), 3.19 - 3.13/3.71 – 3.55 (H-8/H-9) y a largo alcance H2/H4, una vez asignadas las señales de protón, son correlacionas con los desplazamientos de carbono en el espectro de HSQC como se muestra en las figuras 26-28.

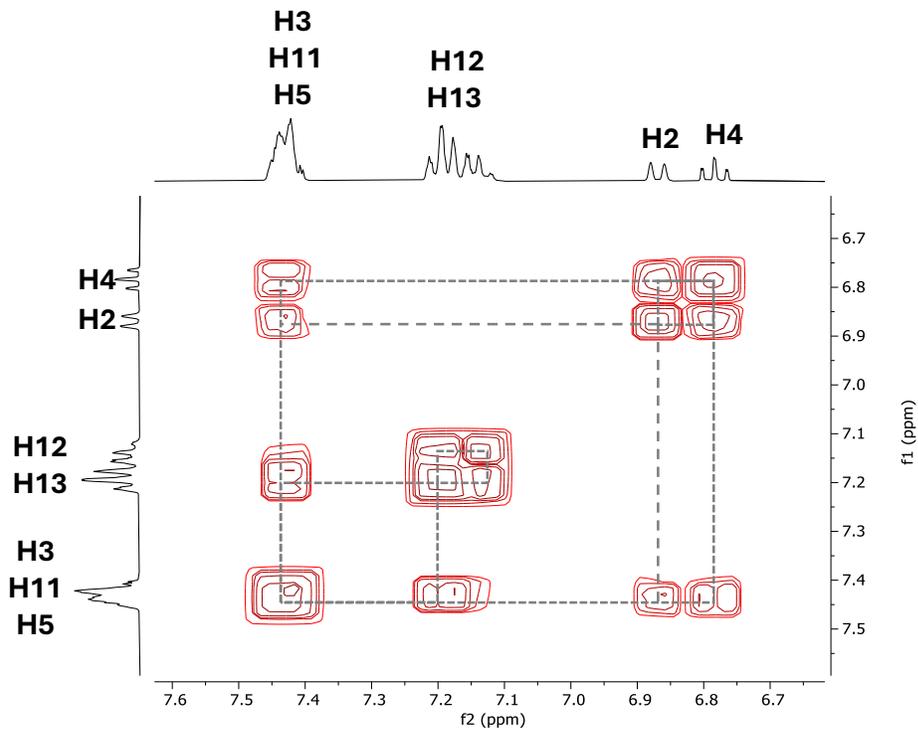


FIGURA 23. ESPECTRO DE 2D RMN COSY EN ACETONA-D<sub>6</sub> PARA EL BORINATO 1.

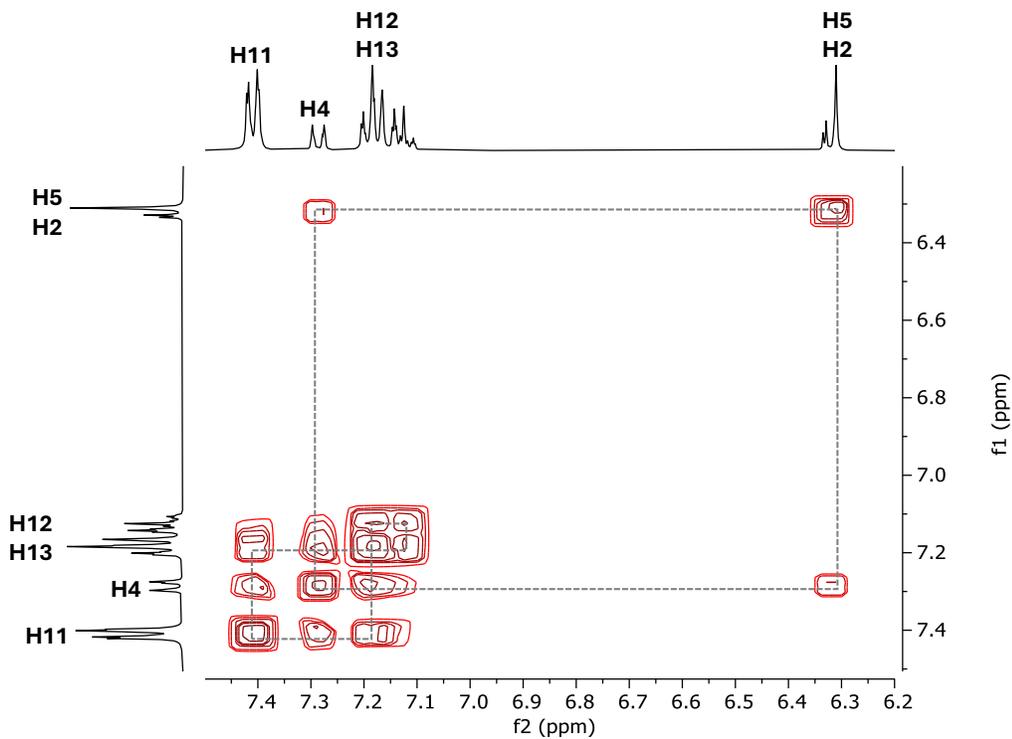


FIGURA 24. ESPECTRO DE 2D RMN COSY EN ACETONA-D<sub>6</sub> PARA EL BORINATO 2.

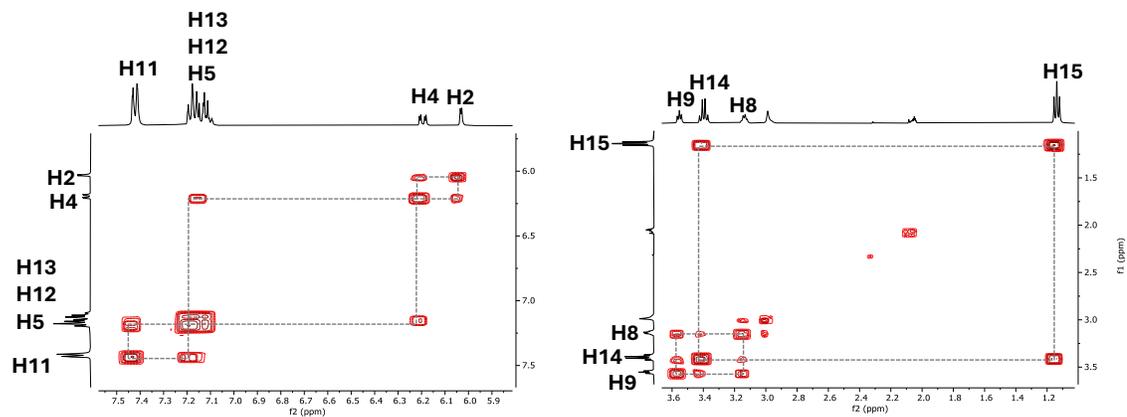


FIGURA 25. ESPECTRO DE 2D RMN COSY EN ACETONA-D<sub>6</sub> PARA EL BORINATO 3.

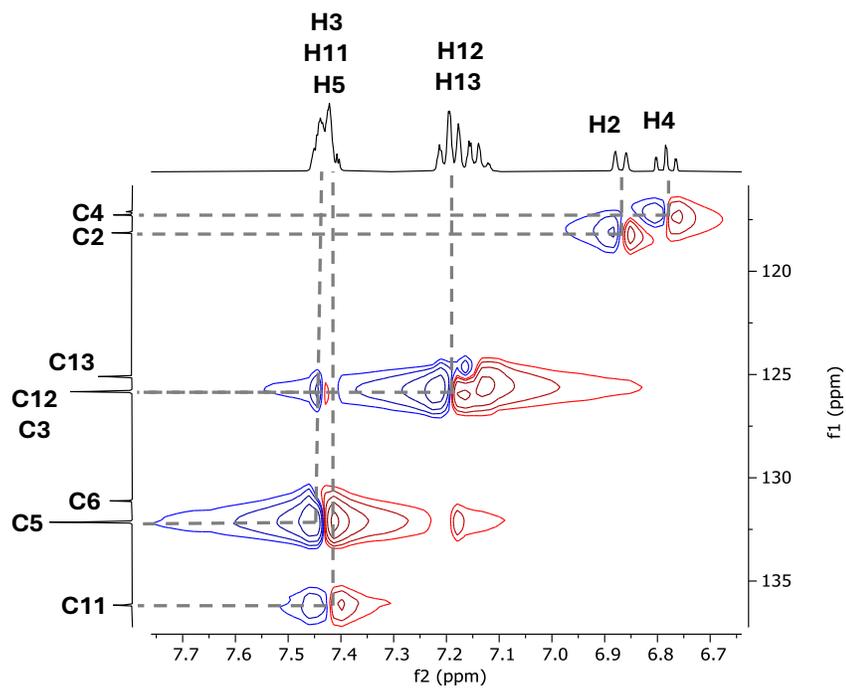
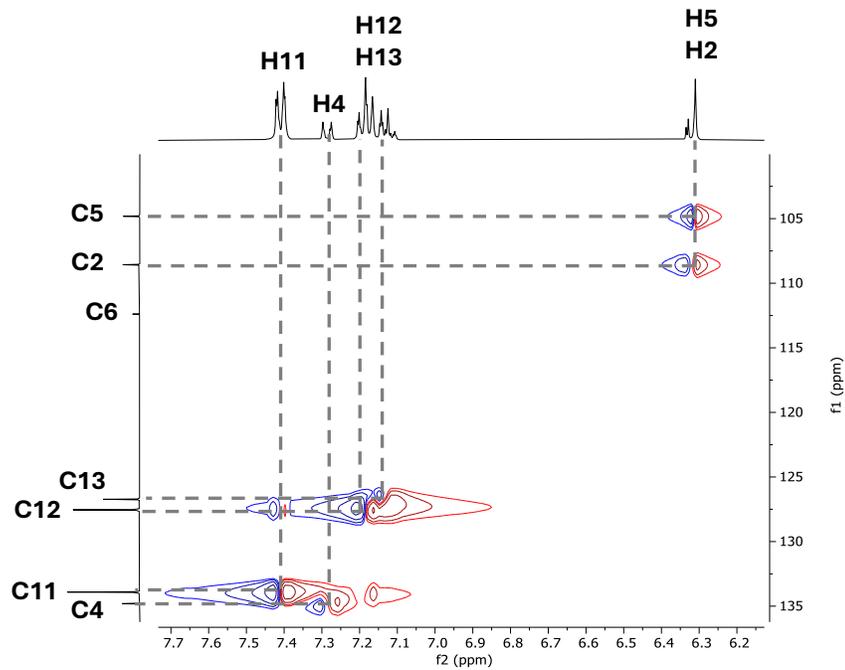
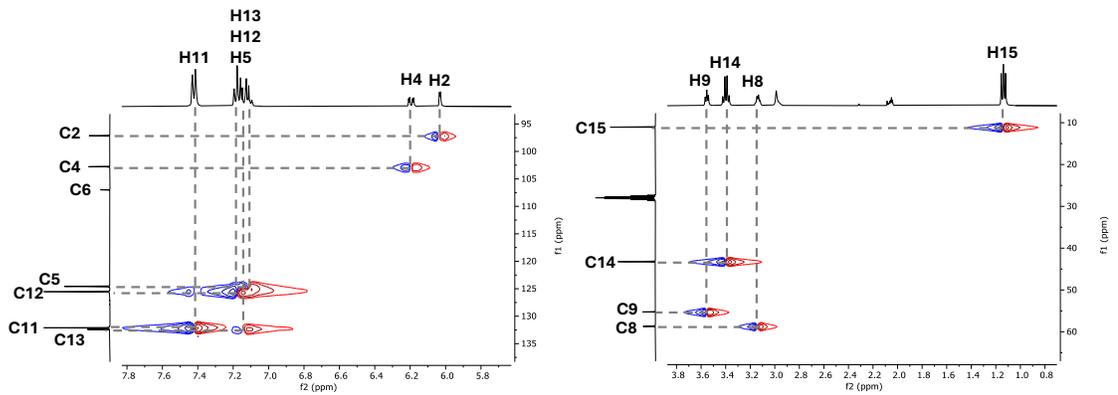


FIGURA 26. ESPECTRO DE 2D RMN HSQC EN ACETONA-D<sub>6</sub> PARA EL BORINATO 1.



**FIGURA 27.** ESPECTRO DE 2D RMN HSQC EN ACETONA-D<sub>6</sub> PARA EL BORINATO 2.



**FIGURA 28.** ESPECTRO DE 2D RMN HSQC EN ACETONA-D<sub>6</sub> PARA EL BORINATO 3.

Los espectros de 2d de HMBC proporciona correlaciones entre protones y carbonos. Por cuestiones de practicidad se suprimen las correlaciones directas de un enlace. Para los 3 borinatos representados en las figuras 29-31 siendo las más destacables las

correlaciones correspondientes a los carbonos cuaternarios ( $\delta H/\delta C$ ): es 147.59 - 150.84/3.19 - 3.13 (C10/H11), 147.59 - 150.84/7.10 - 7.30 (C10/H12, H13).

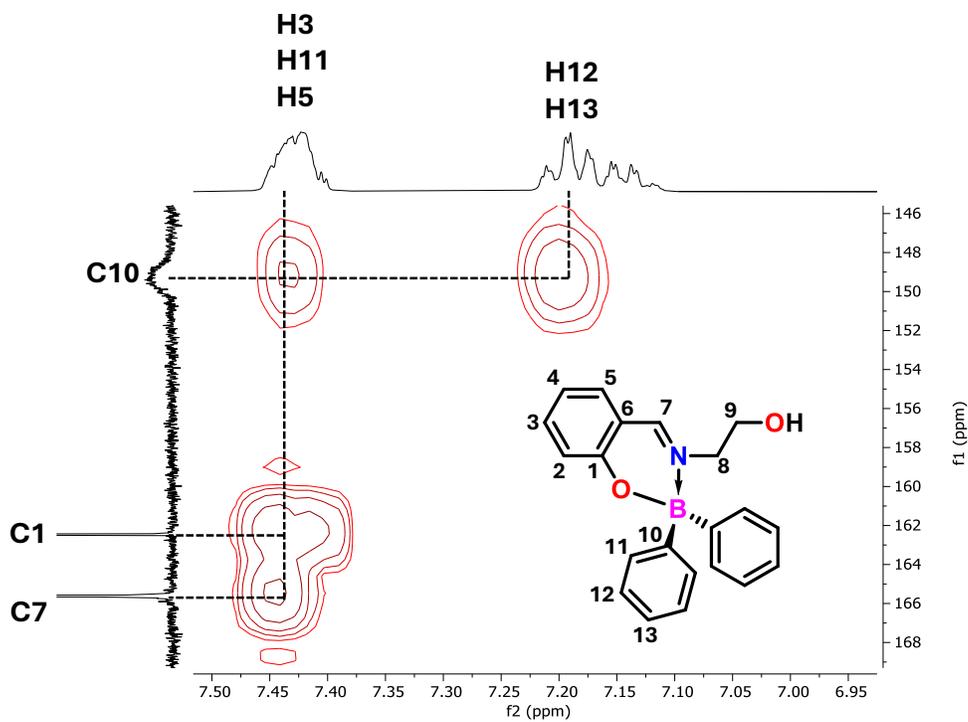


FIGURA 29. ESPECTRO DE 2D RMN HMBC EN ACETONA-D<sub>6</sub> PARA EL BORINATO 1.

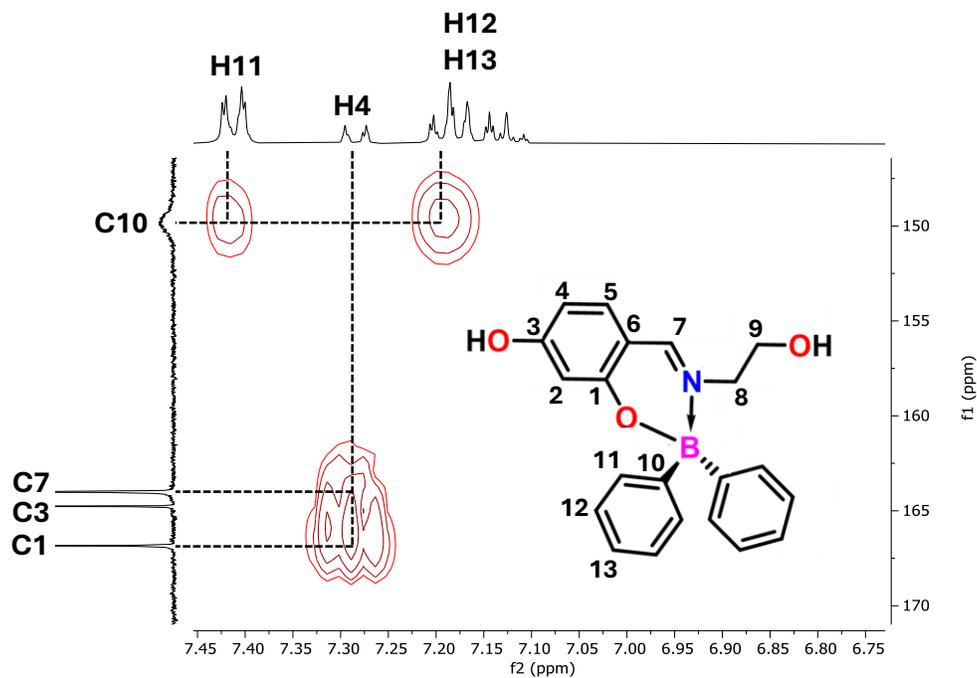


FIGURA 30. ESPECTRO DE 2D RMN HMBC EN ACETONA-D<sub>6</sub> PARA EL BORINATO 2.

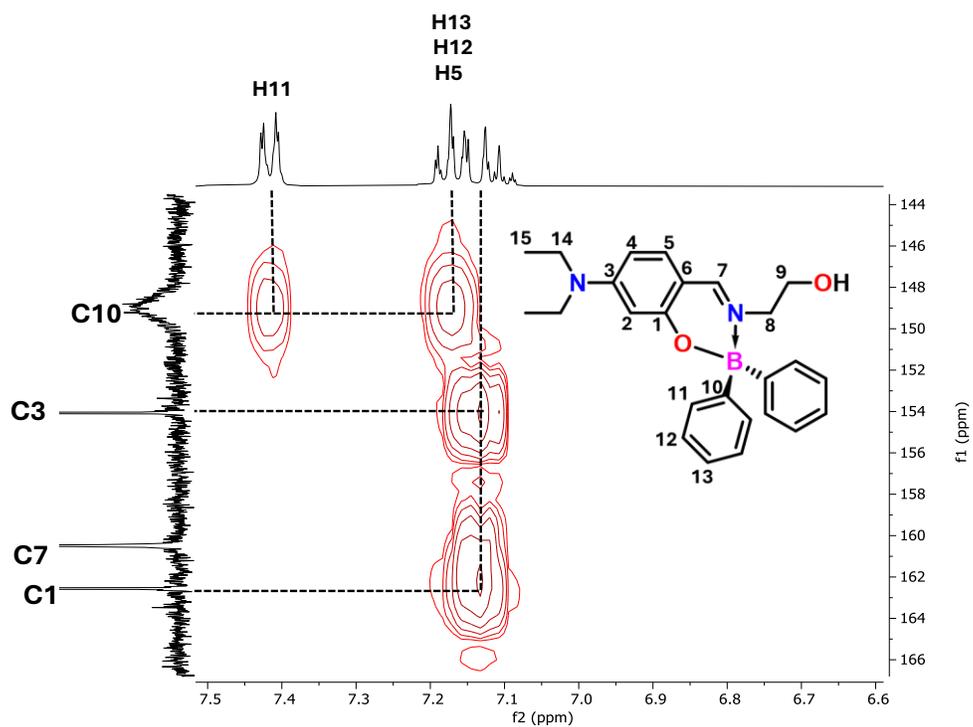
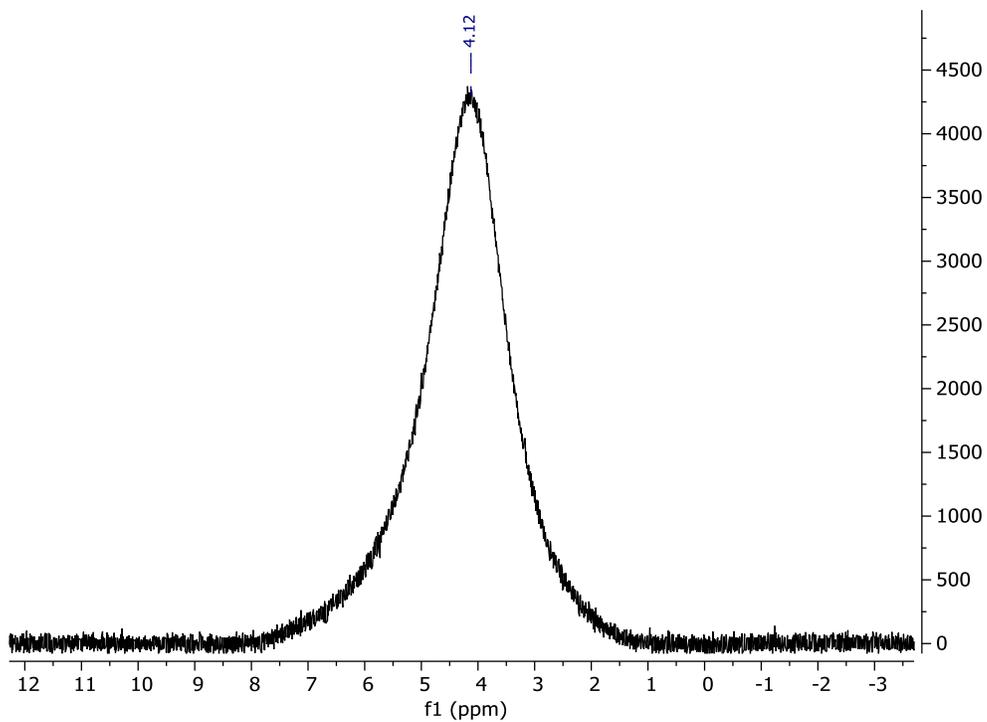


FIGURA 31. ESPECTRO DE 2D RMN HMBC EN ACETONA-D<sub>6</sub> PARA EL BORINATO 3.

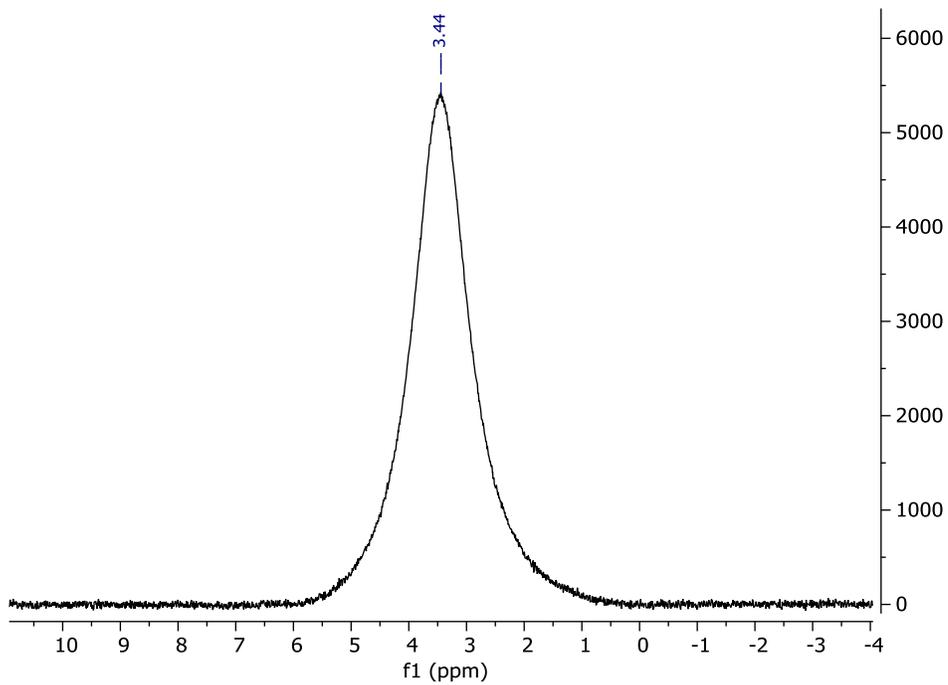
Los espectros de RMN de  $^{11}\text{B}$  para los complejos se visualizan en las figuras 32-34 mostraron señales muy anchas debido a que el isotopo  $^{11}\text{B}$  tiene un spin de  $3/2$  y presenta un bajo momento cuadrupolar con lenta relajación, los desplazamientos para los borinatos tienen valores característicos, siendo en un valor cercano a 30 ppm los complejos de boro con hibridación  $sp^2$  y por debajo de 10ppm los complejos de boro con hibridación  $sp^3$ . El valor obtenido para los borinatos 1-3 se adjunta en la tabla 5, esperando así que el complejo tenga una hibridación  $sp^3$ , dando a entender una posible geometría tetraédrica.

**TABLA 5. DESPLAZAMIENTOS QUÍMICOS DE PROTÓN/CARBONO IMINO Y BORO.**

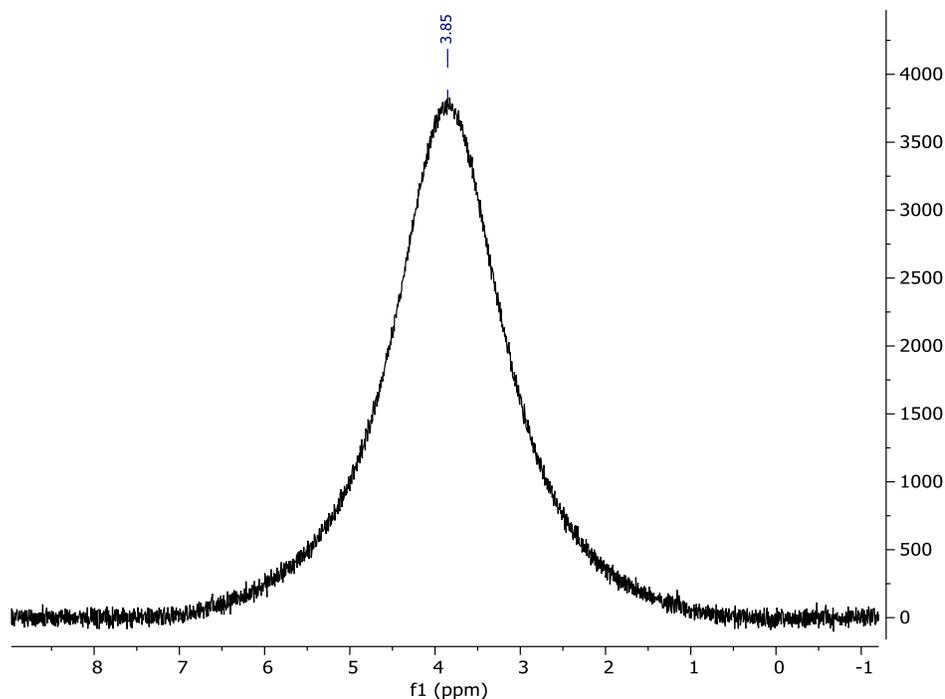
señales	$^1\text{H}$ imino (ppm)	$^{13}\text{C}$ imino (ppm)	$^{11}\text{B}$ (ppm)
1	8.64	165.62	3.44
2	8.45	164.00	4.12
3	8.23	162.18	3.85
Referencia [19]	9.06	160.25	5.08



**FIGURA 32.** ESPECTRO DE RMN  $^{11}\text{B}$  EN ACETONA- $\text{D}_6$  PARA EL BORINATO 1.



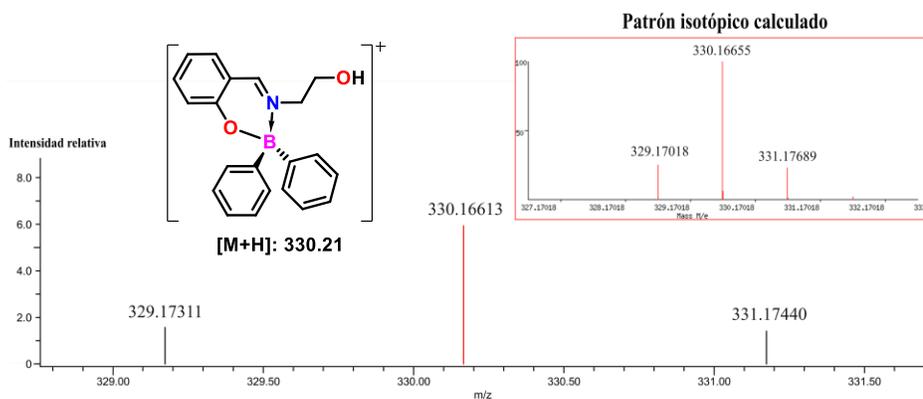
**FIGURA 33.** ESPECTRO DE RMN  $^{11}\text{B}$  EN ACETONA- $\text{D}_6$  PARA EL BORINATO 2.



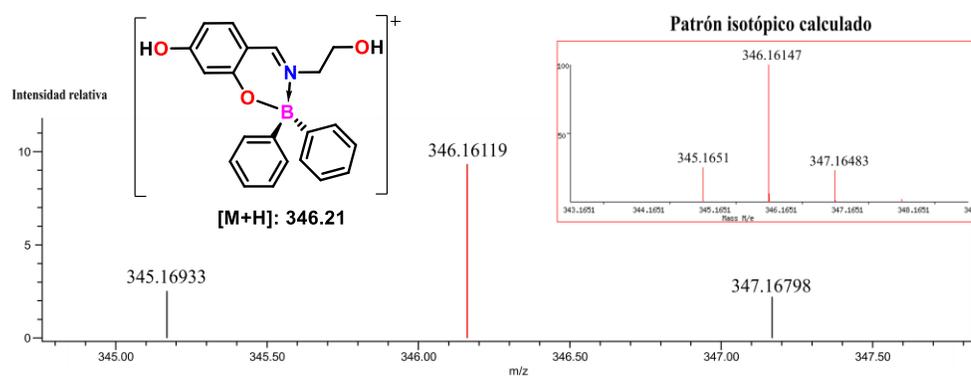
**FIGURA 34.** ESPECTRO DE RMN  $^{11}\text{B}$  EN ACETONA- $\text{D}_6$  PARA EL BORINATO 3.

## 8.2. - MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN PARA LOS BORINATOS 1-3

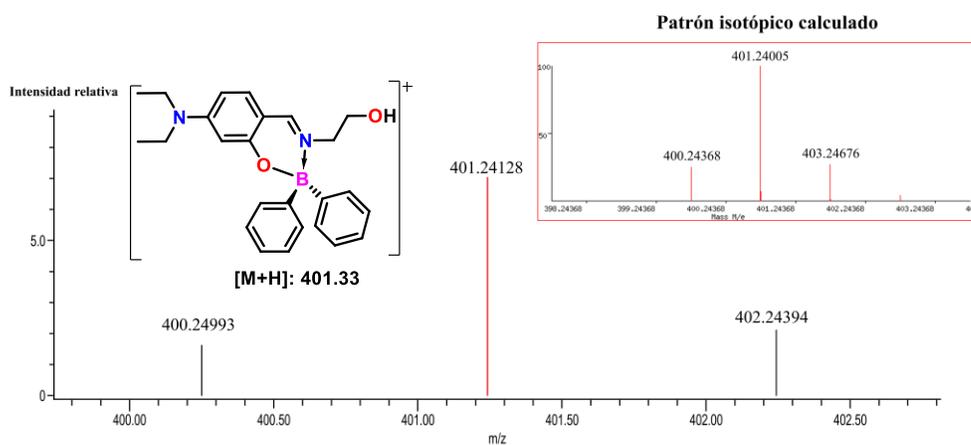
Los espectros de masa de alta resolución se muestran en la figura 35-37 junto con su patrón isotópico calculado, estos espectros fueron obtenidos a través del análisis directo en tiempo real con un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo (DART-TOF-MS) y evidencian el pico base protonado, del cual se adjuntaron estos valores en la tabla 6.



**FIGURA 35.** ESPECTRO DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN DEL BORINATO 1.



**FIGURA 36.** ESPECTRO DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN DEL BORINATO 2.



**FIGURA 37.** ESPECTRO DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN DEL BORINATO 3.

**TABLA 6. DATOS DE MASAS DE ALTA RESOLUCIÓN DE LOS BORINATOS.**

Complejo [M] <sup>+</sup>	Calculado m/z	Encontrado m/z	Diferencia (ppm)
1	330.16655	330.16613	-1.27
2	346.16147	346.16119	-0.80
3	401.24005	401.24128	3.06

### 8.3.- ANÁLISIS DE TODOS LOS DATOS DE IR DE LOS BORINATOS 1-3

Los espectros de IR de los complejos de boro 1-3 muestran señales características provenientes de la tensión del enlace C=N con valores entre 1615-1700 cm<sup>-1</sup> y además, la banda de los alcoholes primarios proveniente del fragmento –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–OH como también la banda correspondiente a la tensión del enlace O–H con valores entre 3550-3200 cm<sup>-1</sup>. También se aprecia bandas provenientes de las flexiones de enlaces C–H aromáticos. Todas las bandas características están adjuntadas en la tabla 7.

**TABLA 7. PRINCIPALES BANDAS (CM-1) EN IR PARA LOS BORINATOS.**

Bandas	4	5	6	bandas (cm <sup>-1</sup> )
OH	3490	3406	3538	3550-3200
Iminas	1633	1639	1612	1615-1700
Alcoholes primarios	1033	1039	1041	1040-1060

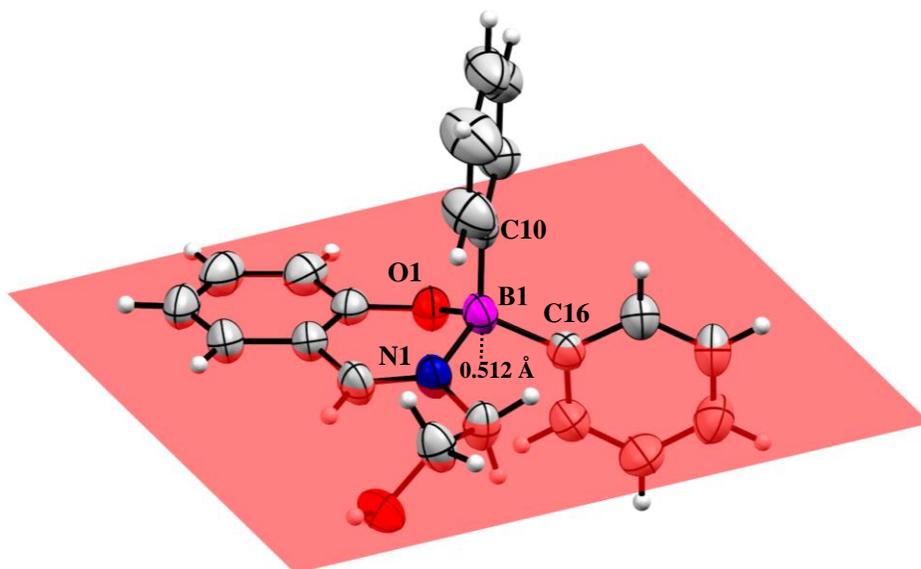
### 8.4.- ANÁLISIS DE ESTRUCTURAS DE DIFRACCIÓN DE RAYOS X

En el presente trabajo se obtuvieron cristales adecuados de los borinatos 1-3 siendo buenos prospectos para su determinación de su estructura molecular a través de difracción de rayos X de monocristal. Los datos cristalográficos más relevantes de cada uno de los borinatos se adjuntan en la siguiente tabla 8.

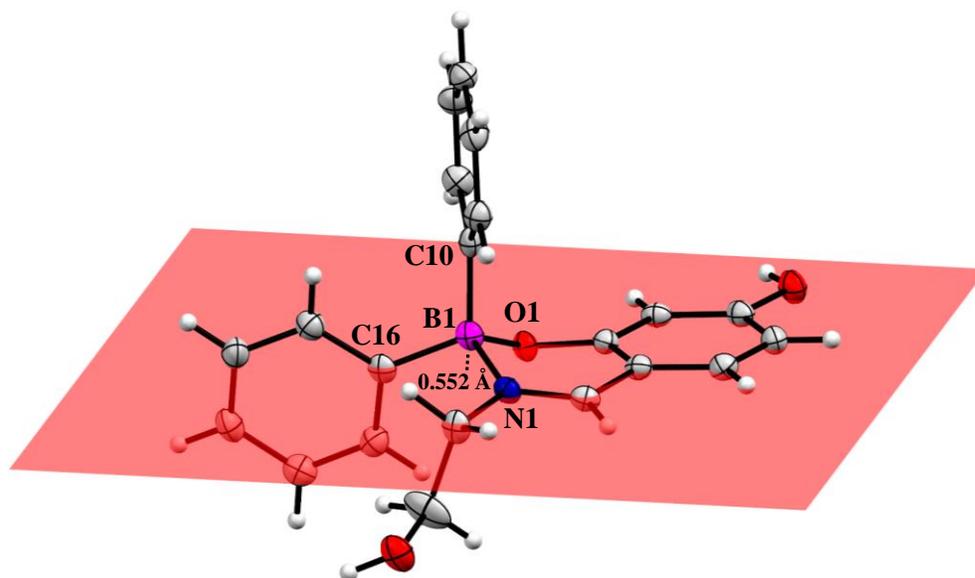
**TABLA 8. DATOS CRISTALOGRAFICOS Y REFINAMIENTO DE LOS BORINATOS.**

Datos	Borinato 1	Borinato 2	Borinato 3
Formula empírica	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> BNO <sub>2</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> BNO <sub>3</sub>	C <sub>25</sub> H <sub>29</sub> BN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
Peso molecular (g/mol)	329.19	409.27	400.31
Temperatura (K)	-	99.99	99.95
Sistema cristalino	Monoclinico	Monoclínico	Triclinico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> /n	P2 <sub>1</sub> /c	P-1
a, [Å]	9.0874(12)	14.1158(3)	8.0146(4)
b, [Å]	17.839(3)	13.8813(3)	10.4304(4)
c, [Å]	10.9758(14)	10.8652(2)	13.7792(6)
α, [°]	90	90	100.1650(10)
β, [°]	96.933(12)	98.976(2)	105.2590(10)
γ, [°]	90	90	97.3170(10)
V [Å <sup>3</sup> ]	1766.3(4)	2102.92(8)	1075.35(8)
Z	4	4	2
ρ <sub>calc</sub> g/cm <sup>-3</sup>	1.238	1.293	1.236
μ, mm <sup>-1</sup>	0.078	0.727	0.077
F (000)	696.0	872.0	428.0
2θ	6.202-59.284°	6.338-144.87°	4.036-54.892°
Tamaño de cristal/mm <sup>3</sup>	0.353 × 0.182 × 0.142	-	0.591 × 0.501 × 0.34

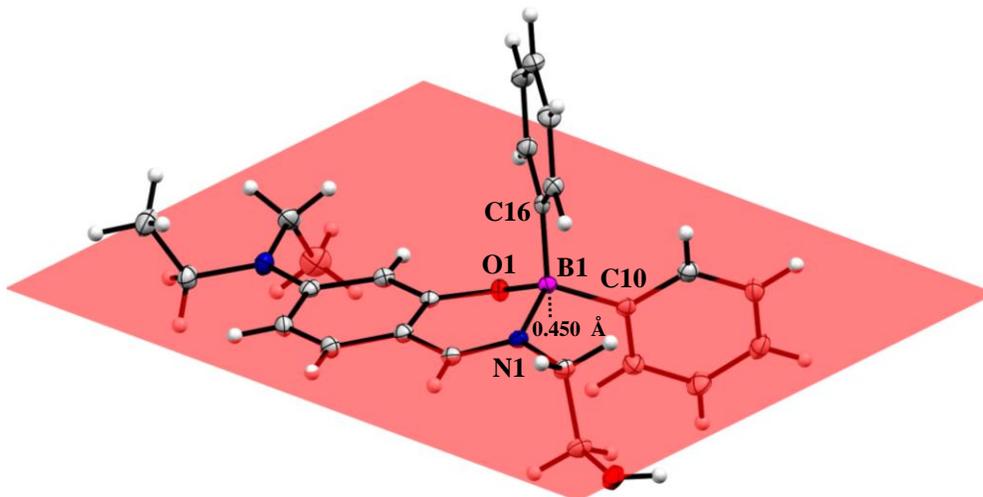
el proceso de cristalización se realizó por evaporación lenta en un sistema de solventes isopropanol/hexano (1;2) para el borinato 1 y en metanol para el borinato 2 y 3. la estructura molecular de los borinatos 1-3 consisten en un heterociclo de seis integrantes [O1-B1-N1-C1-C6-C7] como se muestra en la figura 38-40.



**FIGURA 38.** BORINATO 1 REPRESENTADO MEDIANTE EL DIAGRAMA ELIPSOIDAL TÉRMICO.



**FIGURA 39.** BORINATO 2 REPRESENTADO MEDIANTE EL DIAGRAMA ELIPSOIDAL TÉRMICO.



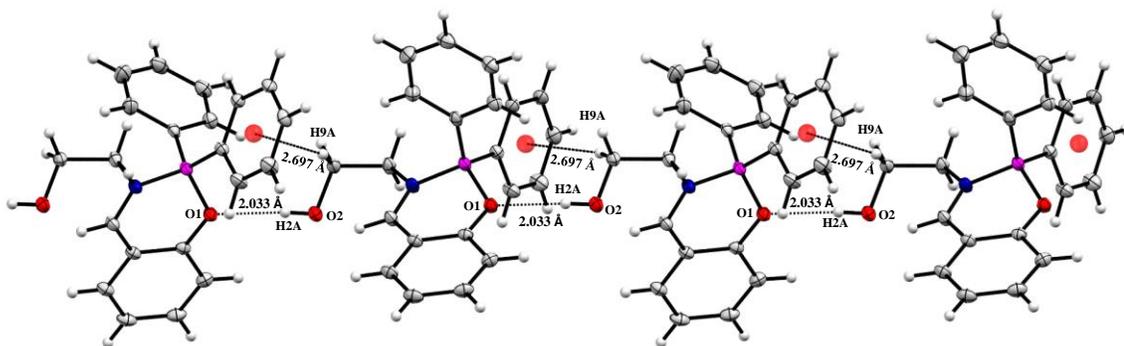
**FIGURA 40.** BORINATO 3 REPRESENTADO MEDIANTE EL DIAGRAMA ELIPSOIDAL TÉRMICO.

El anillo de seis miembros del complejo 1-3 muestra un fruncimiento en B1 que se sale del plano a causa del enlace dativo con N1, obteniendo una conformación de silla, se observa B1 tetracoordinado [O1-N1-C10-C16] obteniendo una geometría molecular tetraédrica. A dicha estructura se representa mediante el diagrama elipsoidal térmico con un nivel de probabilidad del 50% mostrados en la figura X. El enlace de coordinación N→B para los borinatos 1- 3 mostrados en la tabla 10 demuestran una fuerte coordinación entre el átomo de nitrógeno y boro, debido a una menor distancia de enlace covalente N→B ya que se sugiere que las longitudes de enlace medias de los borinatos son de 1.665 Å. A consecuencia del fuerte enlace dativo el boro adopta una geometría tetraédrica de acuerdo con la ecuación de Höpfl [45] los valores obtenidos del carácter tetraédrico de los borinatos 1-3 se adjuntan en la tabla 9. Lo cual señala que a mayor carácter tetraédrico hay una menor distancia de enlace N→B.

**TABLA 9. CARÁCTER TETRAÉDRICO PARA LOS BORINATOS.**

borinato	Carácter tetraédrico %
1	83.07
2	82.64
3	86.76

Podemos observar en la figura 41 el borinato 1, que presenta interacciones intramoleculares por puentes de hidrogeno entre los átomos de oxígeno y átomos de hidrogeno de  $O2-H2A \cdots O1$  (2.033Å) e interacciones  $C9H9A \cdots \pi$  (2.697Å). Para el borinato 3 revelan interacciones intermoleculares por puentes de hidrogeno entre  $C12-H12 \cdots O1$  (2.701Å),  $C7-H7 \cdots O2$  (2.318Å).



**FIGURA 41. INTERACCIONES INTERMOLECULARES DEL BORINATO 1.**

La Figura 42 muestra interacciones intermoleculares por puentes de hidrogeno entre moléculas del borinato 2 y moléculas de etanol ocluido en la estructura cristalina  $O4-H4A \cdots O1$  (1.996Å),  $O5-H5A \cdots O4$  (1.772Å),  $O3-H3A \cdots O5$  (1.804Å),  $O2-H2A \cdots O3$  (1.847Å), mostrando así, la estabilización de la estructura cristalina por interacciones con el solvente ocluido. Finalmente, en la figura 43 el borinato 3 muestra interacciones intermoleculares de puente de hidrogeno  $O12-H12 \cdots O1$  (2.701Å),  $C7-H7 \cdots O2$  (2.318Å),

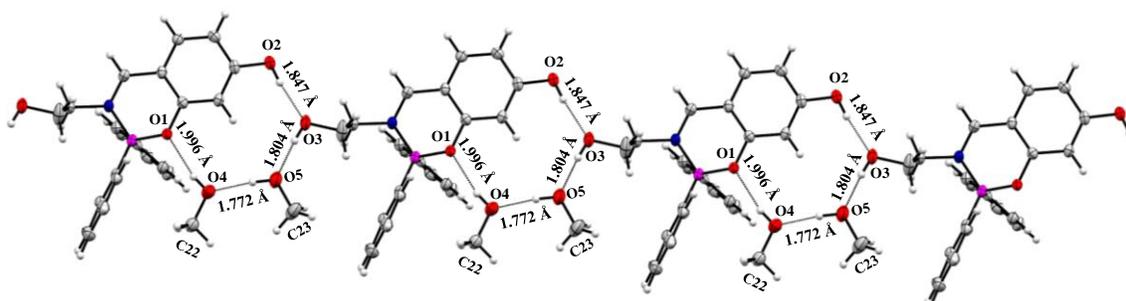


FIGURA 42. INTERACCIONES INTERMOLECULARES DEL BORINATO 2.

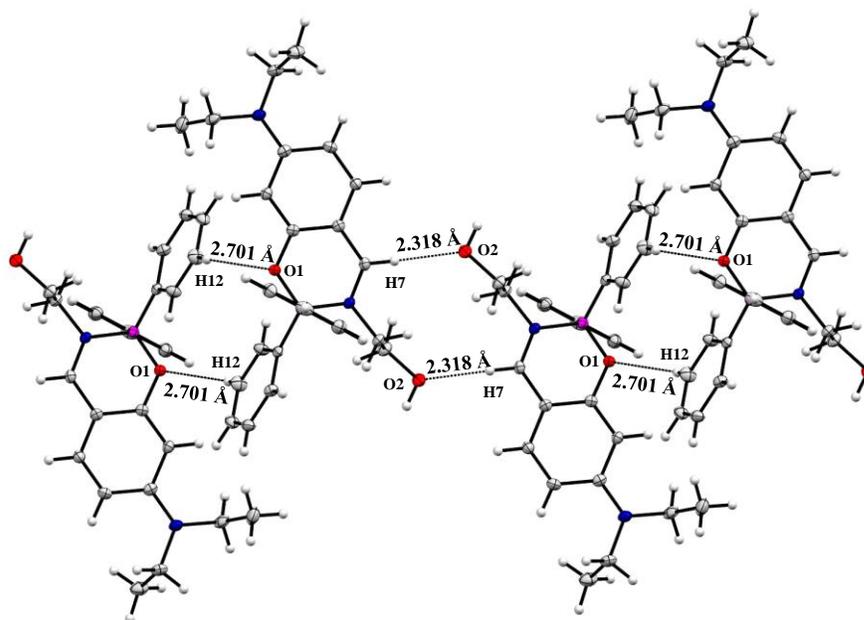


FIGURA 43. INTERACCIONES INTERMOLECULARES DEL BORINATO 3.

TABLA 10. DISTANCIAS Y ÁNGULOS DE LOS BORINATOS.

Distancias/ ángulos	borinato 1	borinato 2	borinato 3	Referencia [46]
B1-O1	1.507 (2)	1.515 (3)	1.5004 (13)	-
B1-N1	1.603 (2)	1.604 (3)	1.6032 (14)	1.600 (3)
B1-C10,16	1.619 (3)/ 1.602 (3)	1.610 (4)/ 1.613 (3)	1.6147 (14)/1.6373 (14)	-
C10-B1-C16	116.20 (14)	114.45 (18)	114.58 (8)	105.89
C16-B1-O1	106.09 (14)	105.69 (18)	109.20 (8)	109.10
C10-B1-O1	110.10 (14)	110.10 (16)	106.67 (8)	110.10

C16-B1-N1	109.42 (15)	111.49 (16)	108.89 (8)	112.30
C10-B1-N1	108.53 (14)	108.81 (19)	110.16 (8)	105.31
O1-B1-N1	106.02 (13)	105.92 (16)	107.07 (8)	113.80

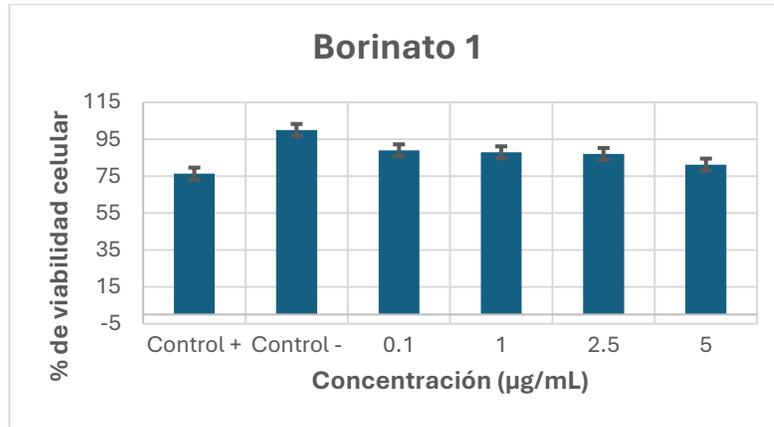
## 8.5.- DETERMINACION DE LA CITOTOXICIDAD

Los borinatos 1-3 fueron expuestos a un ensayo de citotoxicidad *in vitro* con la línea de células sanas HUVEC (células endoteliales de vena umbilical humana) a diferentes concentraciones (0.1-5 µg/ml) utilizando como disolvente DMSO. El comportamiento tras el análisis de la citotoxicidad para todos los borinatos se muestran en las figuras 44-46, los resultados apuntan a un porcentaje de viabilidad celular por encima del 80%, siendo así, la concentración de 0.1 µg/ml con mayor porcentaje de viabilidad como se muestra en la tabla 11.

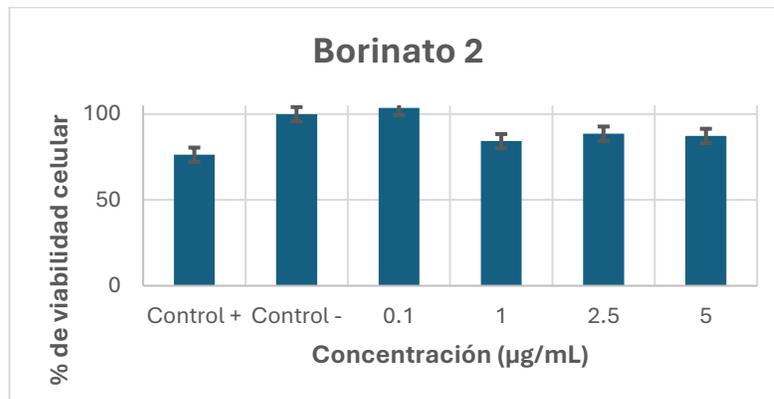
Según la NOM ISO 10993-5 [47] muestra que no son citotóxicos ya que argumenta, si la viabilidad celular > 80% se considera no toxico, mientras que los porcentajes de 80-60% son débiles, 60-40% moderados y <40% fuertes, además, de los principios de la OCDE que mantienen otra clasificación donde > 75% no es toxico [48].

**TABLA 11. VIABILIDAD DE LOS BORINATOS A DIFERENTES CONCENTRACIONES.**

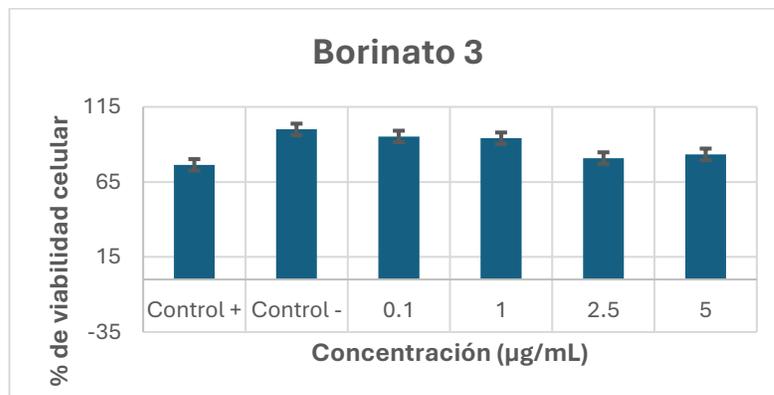
borinato	0.1 µg/ml		1 µg/ml		2.5 µg/ml		5 µg/ml	
	media	desviación	media	desviación	media	desviación	media	desviación
Control -	100		100		100		100	
1	88.97	1.01	87.86	1.00	86.98	0.99	81.23	0.92
2	103.58	1.18	84.25	0.96	88.62	1.01	87.33	0.99
3	95.28	1.08	94.11	1.07	80.88	0.92	83.37	0.95



**FIGURA 44.** PRUEBAS DE CITOTOXICIDAD DEL BORINATO 1 EN CÉLULAS HUVEC.



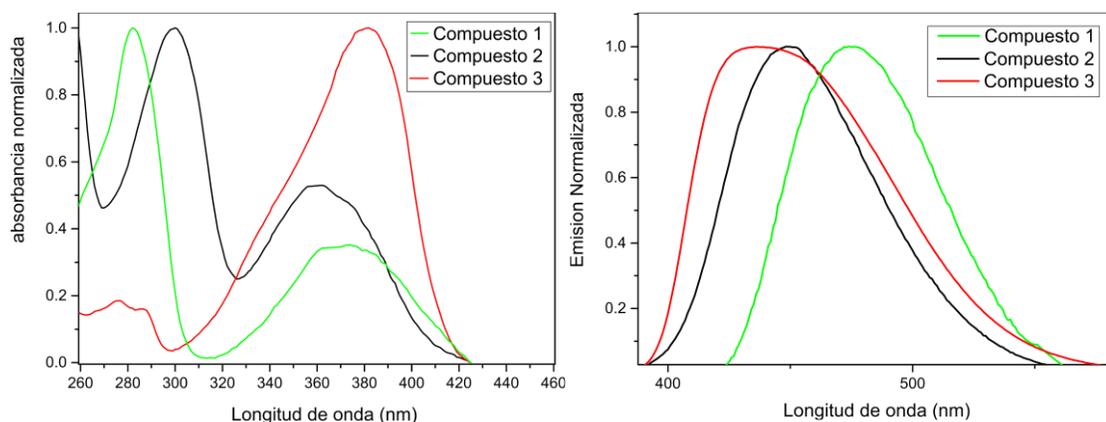
**FIGURA 45.** PRUEBAS DE CITOTOXICIDAD DEL BORINATO 2 EN CÉLULAS HUVEC.



**FIGURA 46.** PRUEBAS DE CITOTOXICIDAD DEL BORINATO 3 EN CÉLULAS HUVEC.

## 8.6.- ANÁLISIS DE LOS ESPECTROS DE UV-VIS Y EMISIÓN DE LOS BORINATOS

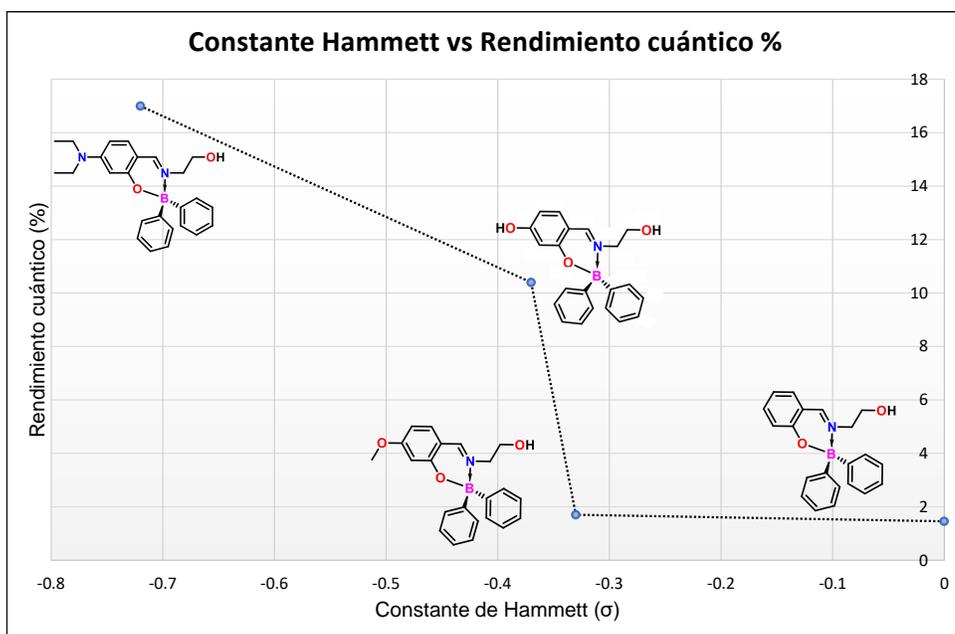
Las propiedades fotofísicas de los 3 borinatos fueron estudiados en etanol como se ve en la figura 47. Los tres borinatos presentaron longitudes máximas de absorción dentro del rango de 282-382 nm como se muestra en la figura 47, en los espectros de emisión adjuntados es notable la influencia de los sustituyentes electrodonadores, repercutiendo en el valor de la longitud de onda máxima tomando valores entre 430-480 nm como se muestra en la tabla 12. sin embargo, tomando como referencia el borinato 1, los borinatos 2 y 3 presentan un desplazamiento hipsocrómico en comparación al borinato 1. Por lo tanto, para aclarar el comportamiento intrínseco de los compuestos se realizó pruebas solvatocrómicas en etanol, tetrahidrofurano y cloroformo para descartar la influencia de factores de campo.



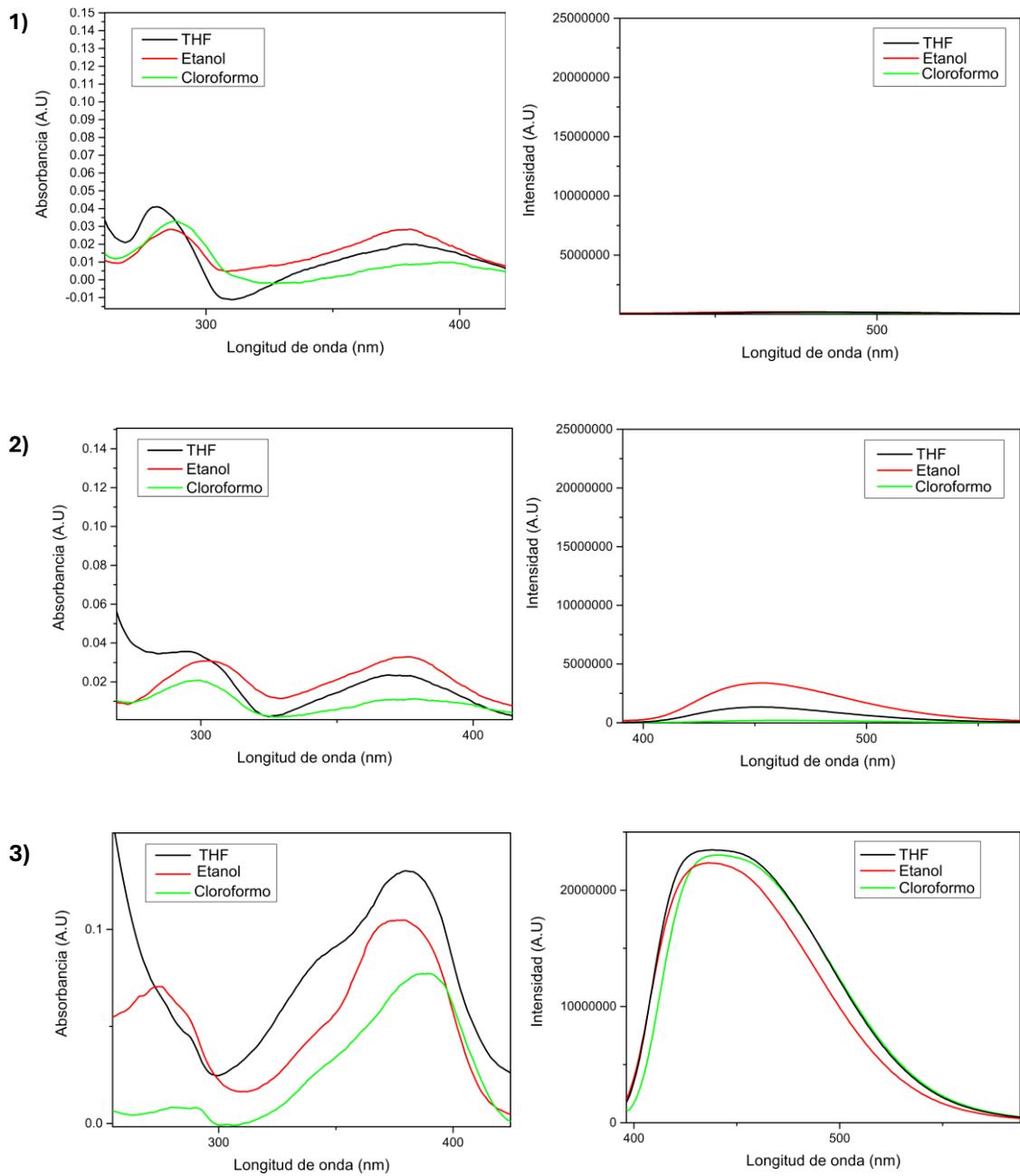
**FIGURA 47.** ESPECTROS DE ABSORCIÓN Y EMISIÓN NORMALIZADOS.

Las propiedades fotofísicas de los 3 borinatos fueron estudiados a una concentración 3 ppm en solventes como etanol, tetrahidrofurano y cloroformo, adjuntamos los datos

obtenidos en la tabla 12. Los espectros de la figura 47 muestra desplazamientos hipercrómicos a diferentes solventes debido a la estabilización del estado excitado en cada solvente, además, de aumentar la intensidad al agregar grupos donadores de electrones. El grafico de rendimiento cuántico frente a la constante de hammett para cada sustituyente presentado en la figura 48 muestra el mismo comportamiento reportado por Dumitru Sirbu *et al* [49]. El rendimiento cuántico tiende a aumentar al disminuir la constante de Hammett.



**FIGURA 48.** CONTANTE DE HAMMETT VS RENDIMIENTO CUÁNTICO.



**FIGURA 49.** PRUEBAS SOLVATOCRÓMICAS A UNA CONCENTRACIÓN DE 3 PPM.

**TABLA 12. ABSORCIÓN Y EMISIÓN DE LOS BORINATOS EN CLOROFORMO.**

M	Solvente	$\lambda_{abs}$ [nm]	$\epsilon \cdot 10^4$ [ $M^{-1}cm^{-1}$ ]	$\lambda_{em}$ [nm]	$\Phi$ [%]
1	Etanol	282/370	0.047680531	476	0.17
2		301/362	0.016268029	448	1.05
3		382	0.032235926	436	17.9
1	Cloroformo	285/375	0.027576173	476	0.212
2		291/362	0.0065536	455	0.35
3		388	0.047041473	450	22.15
1	THF	281/372	0.037350986	476	0.251
2		295/362	0.039324971	455	0.967
3		380	0.015620963	441	23.95

## 8.7.- GENERACION DE BIOIMÁGENES FLUORESCENTES

Las bioimágenes fluorescentes de los borinatos fueron generadas tras la exposición en  $1 \mu g/ml^{-1}$  en células HUVEC y analizados por microscopía de fluorescencia (Zess Axio Imager). la figura 50 a) muestra una tinción débil de color azul con un patrón nebuloso denso en el citoplasma, de la misma manera la bioimagen b) muestra una tinción de color azul, se observa fluorescencia punteada en algunas áreas en la membrana citoplasmática, proporcionando información de indicios de tener presente vesículas endocíticas localizadas por lo que se sugiere una vía de internalización endocítica. Finalmente, la bioimagen c) muestra una tinción de coloración verdosa con un contraste ligeramente más definido a comparación de a) y b), es apreciable patrón granular perimetral con una distribución polar.

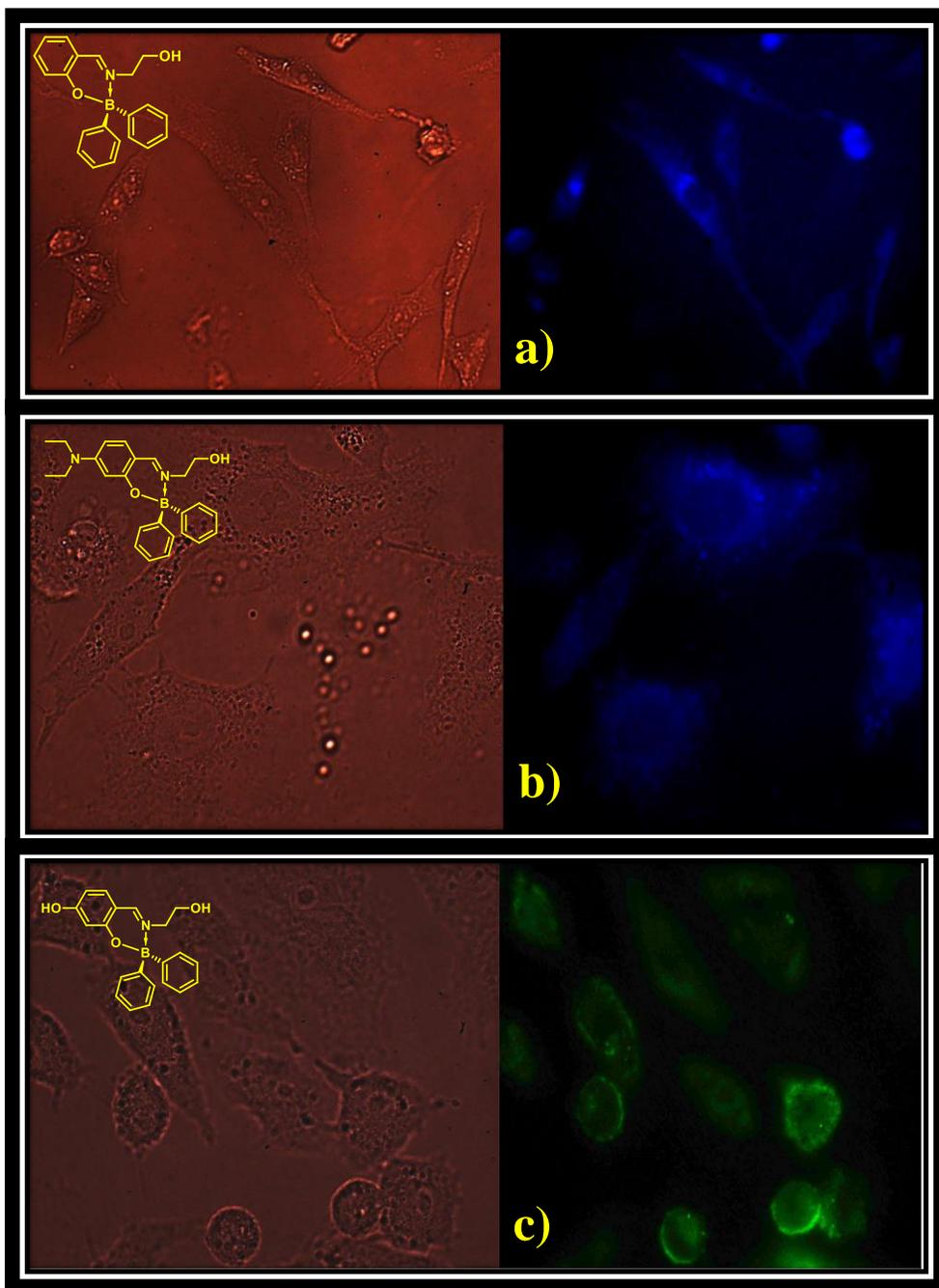


FIGURA 50. BIOIMÁGENES FLUORESCENTES CON LÍNEA HUVEC.

## 9.- CONCLUSIONES

Se realizó la síntesis asistida por microondas de los borinatos 1-3 a través de dos componentes en un solo paso, a manera comparativa ante otras rutas sintéticas para los borinatos [21], [22], la ruta sintética empleada en este trabajo resulta ser versátil, rápida y sustentable.

La estructura cristalina del borinato 1 y 2 cristalizan en un sistema monoclinico, para el borinato 1 presenta interacciones intermoleculares de puentes de hidrogeno e interacciones tipo centroides, mientras que el borinato 2 presenta interacciones de puentes de hidrogeno con solvente ocluido en la estructura cristalina, cabe recalcar que se lograron obtener cristales del borinato debido a la contribución del solvente ocluido para estabilizar la estructura cristalina. El borinato 3 cristaliza en un sistema triclinico presentando interacciones de puentes de hidrogeno.

Los 3 borinatos muestran un fruncimiento del boro fuera del plano, sin embargo, la distancia entre N-B, distancia entre B y plano y su carácter tetraédrico entre los 3 borinatos no muestra diferencias significativas.

Los espectros de absorción y emisión muestran desplazamientos hipercrómicos en presencia de grupos electrodonadores, El borinato 3 muestra un mayor rendimiento cuántico al disminuir la constante de Hammett, mostrando una relación entre la capacidad electrodonadora representada por la constante de Hammett y el rendimiento cuántico.

Los 3 borinatos presentan una baja citotoxicidad, en comparación al borinato 1 y 3, el borinato 2 tiñe selectivamente el citoplasma, mostrando una ligera mejoría en la

resolución de contraste, por lo tanto, se intuye que la tinción selectiva al citoplasma se da a través de interacciones controladas con el grupo OH fenólico incorporado en la estructura como sea demostrado en trabajos anteriores [20].

## 10.- RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Diego Enrique Tavizón López

Candidato para el grado de

Maestro en Ciencias con orientación en Química de los Materiales

Tesis: Síntesis de borinatos fluorescentes con grupos electrodonadores a partir de dos componentes y su aplicación en células in vitro

**Edad:** 24 años

**Campo de estudio:** Ciencias Químicas

**Educación:**

**Licenciatura en Química Industrial-Universidad Autónoma De Nuevo León**

**Agosto-diciembre 2016 – Enero-junio 2022**

-Actualmente con un promedio de 8.5.

- Participé en proyectos de investigación para la mejora de efectos fosforescentes en derivados de boro.

-Participé en proyectos de investigación para la síntesis y aplicación de líquidos iónicos como agentes removedores de contaminantes emergentes.

-Asistencia a congreso IV congreso internacional de química e ingeniería verde.

-Participé en revisión de reportes previos y reportes de laboratorio.

**Experiencia Profesional:**

**Eraqúimicos S.A. de C.V.-control de calidad (febrero 2022- Julio 2022)**

-análisis fisicoquímicos de aceites mediante métodos como: punto de inflamación e ignición, densidad, cantidad de sólidos, dureza de agua, viscosidad

## 11.-REFERENCIAS

- [1] C. Vonesch, F. Aguet, J.-L. Vonesch, y M. Unser, “The colored revolution of bioimaging”, *IEEE Signal Process Mag*, vol. 23, núm. 3, pp. 20–31, may 2006, doi: 10.1109/MSP.2006.1628875.
- [2] R. Weissleder y M. Nahrendorf, “Advancing biomedical imaging”, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 112, núm. 47, pp. 14424–14428, nov. 2015, doi: 10.1073/pnas.1508524112.
- [3] M. Ibarra-Rodríguez *et al.*, “Fluorescent Molecular Rotors of Organoboron Compounds from Schiff Bases: Synthesis, Viscosity, Reversible Thermochromism, Cytotoxicity, and Bioimaging Cells”, *Journal of Organic Chemistry*, vol. 82, núm. 5, pp. 2375–2385, mar. 2017, doi: 10.1021/acs.joc.6b02802.
- [4] Z. Shi *et al.*, “Bioapplications of small molecule Aza-BODIPY: From rational structural design to: From vivo investigations”, *Chemical Society Reviews*, vol. 49, núm. 21. Royal Society of Chemistry, pp. 7533–7567, el 7 de noviembre de 2020. doi: 10.1039/d0cs00234h.
- [5] D. Chen *et al.*, “Aza-BODIPY-Based Nanomedicines in Cancer Phototheranostics”, *ACS Appl Mater Interfaces*, vol. 12, núm. 24, pp. 26914–26925, jun. 2020, doi: 10.1021/acsami.0c05021.
- [6] A. C. Murali, P. Nayak, y K. Venkatasubbaiah, “Recent advances in the synthesis of luminescent tetra-coordinated boron compounds”, *Dalton Transactions*, vol. 51, núm. 15, pp. 5751–5771, 2022, doi: 10.1039/D2DT00160H.

- [7] M. M. Corona-López *et al.*, “Synthesis, characterization, photophysical properties of new fluorescent boron Schiff bases (BOSCHIBAs) and their application as cytoplasm staining dyes in vitro”, *J Organomet Chem*, vol. 852, pp. 64–73, dic. 2017, doi: 10.1016/j.jorganchem.2017.10.003.
- [8] W. Al Zoubi, “Biological Activities of Schiff Bases and Their Complexes: A Review of Recent Works”, *Int J Org Chem (Irvine)*, vol. 03, núm. 03, pp. 73–95, 2013, doi: 10.4236/ijoc.2013.33a008.
- [9] Y. L. Rao y S. Wang, “Four-coordinate organoboron compounds with a  $\pi$ -conjugated chelate ligand for optoelectronic applications”, *Inorg Chem*, vol. 50, núm. 24, pp. 12263–12274, dic. 2011, doi: 10.1021/ic200658v.
- [10] S. S. Kothavale y J. Y. Lee, “Three- and Four-Coordinate, Boron-Based, Thermally Activated Delayed Fluorescent Emitters”, *Advanced Optical Materials*, vol. 8, núm. 22. Wiley-VCH Verlag, el 1 de noviembre de 2020. doi: 10.1002/adom.202000922.
- [11] M. Gon, K. Tanaka, y Y. Chujo, “Concept of excitation-driven boron complexes and their applications for functional luminescent materials”, *Bull Chem Soc Jpn*, vol. 92, núm. 1, pp. 7–18, 2019, doi: 10.1246/bcsj.20180245.
- [12] V. F. Pais *et al.*, “Red-Emitting Tetracoordinate Organoboron Chelates: Synthesis, Photophysical Properties, and Fluorescence Microscopy”, *Journal of Organic Chemistry*, vol. 81, núm. 20, pp. 9605–9611, oct. 2016, doi: 10.1021/acs.joc.6b01569.

- [13] G. V. Hartland, “Virtual Issue on Super-Resolution Far-Field Optical Microscopy”, *Journal of Physical Chemistry C*, vol. 124, núm. 9. American Chemical Society, pp. 4927–4930, el 5 de marzo de 2020. doi: 10.1021/acs.jpcc.0c01502.
- [14] S. Wang, B. Li, y F. Zhang, “Molecular Fluorophores for Deep-Tissue Bioimaging”, *ACS Cent Sci*, vol. 6, núm. 8, pp. 1302–1316, ago. 2020, doi: 10.1021/acscentsci.0c00544.
- [15] Domínguez Hidalgo, “Diseño y caracterización de compuestos organoboro fluorescentes y sus aplicaciones funcionales”, Universidad de Huelva, Huelva, 2020.
- [16] C. Shao, Y. Wang, y G. Jin, “Design, synthesis and biological activity of bis-sulfonyl-BODIPY probes for tumor cell imaging”, *Bioorg Med Chem Lett*, vol. 49, p. 128292, oct. 2021, doi: 10.1016/j.bmcl.2021.128292.
- [17] C. M. A. Gangemi *et al.*, “A Curcumin-BODIPY Dyad and Its Silica Hybrid as NIR Bioimaging Probes”, *Int J Mol Sci*, vol. 23, núm. 17, sep. 2022, doi: 10.3390/ijms23179542.
- [18] J. Massue, D. Jacquemin, y G. Ulrich, “Boranils: Versatile Multifunctional Organic Fluorophores for Innovative Applications”, *Organics*, vol. 2, núm. 4. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), pp. 365–375, el 1 de diciembre de 2021. doi: 10.3390/org2040020.
- [19] J. A. Lara-Cerón, V. M. Jiménez Pérez, L. Xochicale-Santana, M. E. Ochoa, A. Chávez-Reyes, y B. M. Muñoz-Flores, “Boron Schiff bases derived from  $\alpha$ -amino acids as

- nucleoli/cytoplasm cell-staining fluorescent probes: In vitro”, *RSC Adv*, vol. 10, núm. 53, pp. 31748–31757, ago. 2020, doi: 10.1039/d0ra05948j.
- [20] M. López-Espejel *et al.*, “Rotors of BOSCHIBAs as endoplasmic reticulum fluorescent probes in HeLa and human umbilical vein endothelial cells”, *New Journal of Chemistry*, vol. 47, núm. 17, pp. 7975–7985, feb. 2023, doi: 10.1039/d2nj04932e.
- [21] L. Marciasini, B. Cacciuttolo, M. Vaultier, y M. Pucheault, “Synthesis of Borinic Acids and Borinate Adducts Using Diisopropylaminoborane”, *Org Lett*, vol. 17, núm. 14, pp. 3532–3535, jul. 2015, doi: 10.1021/acs.orglett.5b01620.
- [22] M. Rodríguez *et al.*, “Synthesis and non-linear optical characterization of novel borinate derivatives of cinnamaldehyde”, *New Journal of Chemistry*, vol. 33, núm. 8, p. 1693, 2009, doi: 10.1039/b820435g.
- [23] A. Hofer, G. Kovacs, A. Zappatini, M. Leuenberger, M. A. Hediger, y M. Lochner, “Design, synthesis and pharmacological characterization of analogs of 2-aminoethyl diphenylborinate (2-APB), a known store-operated calcium channel blocker, for inhibition of TRPV6-mediated calcium transport”, *Bioorg Med Chem*, vol. 21, núm. 11, pp. 3202–3213, jun. 2013, doi: 10.1016/j.bmc.2013.03.037.
- [24] E. M. Tulcán Mejía, J. F. Galindo Cruz, y C. R. Perez Figueredo, “Síntesis De Una Base De Schiff A Partir De Dopamina Y Cinamaldehído”, *Ciencia en Desarrollo*, vol. 12, núm. 2, sep. 2021, doi: 10.19053/01217488.v12.n2.2021.8500.
- [25] R. D. Patil y S. Adimurthy, “Catalytic Methods for Imine Synthesis”, *Asian J Org Chem*, vol. 2, núm. 9, pp. 726–744, sep. 2013, doi: 10.1002/ajoc.201300012.

- [26] E. Raczuk, B. Dmochowska, J. Samaszko-Fiertek, y J. Madaj, “Different Schiff Bases—Structure, Importance and Classification”, *Molecules*, vol. 27, núm. 3, p. 787, ene. 2022, doi: 10.3390/molecules27030787.
- [27] P. Ghanghas, A. Choudhary, D. Kumar, y K. Poonia, “Coordination metal complexes with Schiff bases: Useful pharmacophores with comprehensive biological applications”, *Inorg Chem Commun*, vol. 130, p. 108710, ago. 2021, doi: 10.1016/j.inoche.2021.108710.
- [28] B. Naureen, G. A. Miana, K. Shahid, M. Asghar, S. Tanveer, y A. Sarwar, “Iron (III) and zinc (II) monodentate Schiff base metal complexes: Synthesis, characterisation and biological activities”, *J Mol Struct*, vol. 1231, p. 129946, may 2021, doi: 10.1016/j.molstruc.2021.129946.
- [29] M. M. Abd-Elzaher, A. A. Labib, H. A. Mousa, S. A. Moustafa, M. M. Ali, y A. A. El-Rashedy, “Synthesis, anticancer activity and molecular docking study of Schiff base complexes containing thiazole moiety”, *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*, vol. 5, núm. 1, pp. 85–96, mar. 2016, doi: 10.1016/j.bjbas.2016.01.001.
- [30] A. Khandar, K. Nejati, y Z. Rezvani, “Syntheses, Characterization and Study of the Use of Cobalt (II) Schiff–Base Complexes as Catalysts for the Oxidation of Styrene by Molecular Oxygen”, *Molecules*, vol. 10, núm. 1, pp. 302–311, ene. 2005, doi: 10.3390/10010302.

- [31] K. Mahmood *et al.*, “Synthesis, DNA binding and antibacterial activity of metal(II) complexes of a benzimidazole Schiff base”, *Polyhedron*, vol. 157, pp. 326–334, ene. 2019, doi: 10.1016/j.poly.2018.10.020.
- [32] J. Devi, J. Yadav, y N. Singh, “Synthesis, characterisation, in vitro antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory activities of diorganotin(IV) complexes derived from salicylaldehyde Schiff bases”, *Research on Chemical Intermediates*, vol. 45, núm. 7, pp. 3943–3968, jul. 2019, doi: 10.1007/s11164-019-03830-3.
- [33] A. A. Pakhomov *et al.*, “BODIPY-based dye for no-wash live-cell staining and imaging”, *Biotechniques*, vol. 63, núm. 2, pp. 77–80, ago. 2017, doi: 10.2144/000114577.
- [34] Q. Ma *et al.*, “New  $\beta$ -diketone-boron difluoride based near-infrared fluorescent probes for polarity detection”, *Analyst*, vol. 146, núm. 19, pp. 5873–5879, 2021, doi: 10.1039/D1AN00912E.
- [35] P. Champelovier *et al.*, “Cellular and molecular mechanisms activating the cell death processes by chalcones: Critical structural effects”, *Toxicology in Vitro*, vol. 27, núm. 8, pp. 2305–2315, dic. 2013, doi: 10.1016/j.tiv.2013.09.021.
- [36] S. Yamaguchi, T. Shirasaka, S. Akiyama, y K. Tamao, “Dibenzoborole-Containing  $\pi$ -Electron Systems: Remarkable Fluorescence Change Based on the ‘On/Off’ Control of the  $p_{\pi}-\pi^*$  Conjugation”, *J Am Chem Soc*, vol. 124, núm. 30, pp. 8816–8817, jul. 2002, doi: 10.1021/ja026689k.

- [37] M. Tsai, S. Tsai, Y. Huang, C. Wang, S. Sun, y J. Yang, “Hydrogen Bonding-Induced H-Aggregation for Fluorescence Turn-On of the GFP Chromophore: Supramolecular Structural Rigidity”, *Chemistry – A European Journal*, vol. 26, núm. 27, pp. 5942–5945, may 2020, doi: 10.1002/chem.202000358.
- [38] F. Bureš, “Fundamental aspects of property tuning in push–pull molecules”, *RSC Adv.*, vol. 4, núm. 102, pp. 58826–58851, oct. 2014, doi: 10.1039/C4RA11264D.
- [39] M. N. Berberan Santos, “External heavy-atom effect on fluorescence kinetics”, *PhysChemComm*, vol. 3, núm. 5, p. 18, 2000, doi: 10.1039/b002307h.
- [40] D. W. Fink y W. R. Koehler, “pH Effects on Fluorescence of Umbelliferone”, 2006.
- [41] L. Yu y G. Z. Chen, “Cryo-solvatochromism in ionic liquids”, *RSC Adv.*, vol. 4, núm. 76, pp. 40281–40285, 2014, doi: 10.1039/C4RA08116A.
- [42] V. D. Paramita, N. Panyoyai, y S. Kasapis, “Molecular Functionality of Plant Proteins from Low- to High-Solid Systems with Ligand and Co-Solute”, *Int J Mol Sci*, vol. 21, núm. 7, p. 2550, abr. 2020, doi: 10.3390/ijms21072550.
- [43] K. Anandhan *et al.*, “Solvatochromism and pH effect on the emission of a triphenylimidazole-phenylacrylonitrile derivative: experimental and DFT studies”, *RSC Adv*, vol. 9, núm. 21, pp. 12085–12096, 2019, doi: 10.1039/C9RA01275C.
- [44] A. M. Brouwer, “Standards for photoluminescence quantum yield measurements in solution (IUPAC Technical Report)”, *Pure and Applied Chemistry*, vol. 83, núm. 12, pp. 2213–2228, ago. 2011, doi: 10.1351/PAC-REP-10-09-31.

- [45] H. Höpfl, “The tetrahedral character of the boron atom newly defined—a useful tool to evaluate the N→B bond”, *J Organomet Chem*, vol. 581, núm. 1–2, pp. 129–149, jun. 1999, doi: 10.1016/S0022-328X(99)00053-4.
- [46] M. R. Bahena Villarreal, “Síntesis verde, caracterización y propiedades fotofísicas de Boschibas para su aplicación como tinta de seguridad fluorescente”, Universidad Autónoma de Nuevo León, 2023.
- [47] J. López-García, M. Lehocký, P. Humpolíček, y P. Sáha, “HaCaT Keratinocytes Response on Antimicrobial Atelocollagen Substrates: Extent of Cytotoxicity, Cell Viability and Proliferation”, *JFunct Biomater*, vol. 5, núm. 2, pp. 43–57, may 2014, doi: 10.3390/jfb5020043.
- [48] C. Veciana Galindo, E. Cortés Castell, L. Torro Montell, E. Sirvent Segura, M. M. Rizo Baeza, y V. Gil Guillén, “Evaluación de la citotoxicidad y bioseguridad de un extracto de polifenoles de huesos de aceitunas”, *Nutr Hosp*, vol. 29, núm. 6, pp. 1388–1393, 2014, doi: 10.3305/nh.2014.29.6.7141.
- [49] D. Sirbu, J. B. Butcher, P. G. Waddell, P. Andras, y A. C. Benniston, “Locally Excited State–Charge Transfer State Coupled Dyes as Optically Responsive Neuron Firing Probes”, *Chemistry - A European Journal*, vol. 23, núm. 58, pp. 14639–14649, oct. 2017, doi: 10.1002/chem.201703366.