

Síntesis sustentable, caracterización química-fotofísica, y por DFT de BOSCHIBA derivadas de aminoácidos y su aplicación *in vitro*

Protocolo de tesis de maestría

Pablo E. Alanis

2023–11–30

Universidad Autónoma de Nuevo León, División de Posgrado

Contenido i

Resumen

Introducción

Antecedentes

Análisis crítico de los antecedentes

Aportación científica

Hipótesis

Objetivos y metas

Objetivo general

Objetivos específicos

Contenido ii

Experimental

Síntesis

Determinación de propiedades ópticas

Determinación de citotoxicidad

Modelado molecular

Resumen

Se sintetizarán una serie de Bases de Schiff de Boro (*del inglés “Boron Schiff Bases”*) (BOSCHIBA) derivadas de glicina, L-triptófano, L-tirosina y L-fenilalanina. Se caracterizarán por métodos espectroscópicos y se realizarán cálculos *in silico* por medio de Teoría del funcional de la densidad (*del inglés “Density Functional Theory”*) (DFT) y Teoría del funcional de la densidad tiempo-dependiente (*del inglés “Time-Dependant Density Functional Theory”*) (TDDFT) para estudiar las propiedades fotofísicas de los compuestos y comprobar los mecanismos involucrados en el efecto supresor de la luminiscencia en dichos compuestos así como estudios de topológicos sobre los mismos. A su vez, se realizarán estudios de citotoxicidad y tinción *in vitro* para determinar su actividad biológica de los compuestos.

Introducción

- Interés en compuestos fluorescentes de boro;

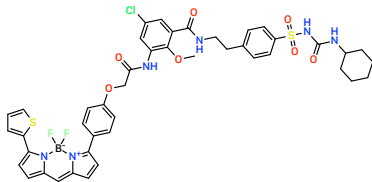
- Interés en compuestos fluorescentes de boro;
- Amplio campo de aplicaciones;

- Interés en compuestos fluorescentes de boro;
- Amplio campo de aplicaciones;
- BODIPY comercialmente disponibles;

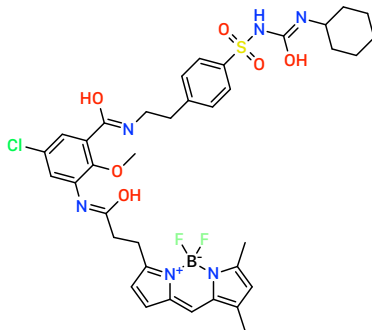
- Interés en compuestos fluorescentes de boro;
- Amplio campo de aplicaciones;
- BODIPY comercialmente disponibles;
 - Utilizados como agentes para la tinción celular:

- Interés en compuestos fluorescentes de boro;
- Amplio campo de aplicaciones;
- BODIPY comercialmente disponibles;
 - Utilizados como agentes para la tinción celular:
 1. ER-Tracker™ Green, y;

- Interés en compuestos fluorescentes de boro;
- Amplio campo de aplicaciones;
- BODIPY comercialmente disponibles;
 - Utilizados como agentes para la tinción celular:
 1. ER-Tracker™ Green, y;
 2. ER-Tracker™ Red.



(a) ER-Tracker™ Blue



(b) ER-Tracker™ Green

Esquema 1: Los *ER-Tracker™ Green* y *ER-Tracker™ Red* de Thermo Fischer Scientific™ son boron-dipyrromethene (BODIPY) comerciales utilizados como agentes para la tinción celular.

- Los Rotores Moleculares Fluorescentes (*Del inglés “Fluorescent Molecular Rotor”*) (FMR) son fluoróforos sensibles a la viscosidad.

Fluoróforos sensibles a la viscosidad i

- Los FMR son fluoróforos sensibles a la viscosidad.
- Presentan una rotación libre que se vuelven fluorescentes.

Fluoróforos sensibles a la viscosidad i

- Los FMR son fluoróforos sensibles a la viscosidad.
- Presentan una rotación libre que se vuelven fluorescentes.
- Aumentan la fluorescencia solo si su rotación se ve restringida.

- Algunas interacciones de carácter intramolecular para detener la rotación de los FMR son:

¹[14] Wu et al. «A Multistage Rotational Speed Changing Molecular Rotor Regulated by pH and Metal Cations». 2018.

²[1] Faulkner et al. «Allosteric Regulation of the Rotational Speed in a Light-Driven Molecular Motor». 2016.

³[15] Yadav et al. «A Viscochromic, Mechanochromic, and Unsymmetrical Azine for Selective Detection of Al ³⁺ and Cu ²⁺ Ions and Its Mitotracking Studies». 2019.

- Algunas interacciones de carácter intramolecular para detener la rotación de los FMR son:

- i. Formar interacciones de hidrógeno;¹

¹[14] Wu et al. «A Multistage Rotational Speed Changing Molecular Rotor Regulated by pH and Metal Cations». 2018.

²[1] Faulkner et al. «Allosteric Regulation of the Rotational Speed in a Light-Driven Molecular Motor». 2016.

³[15] Yadav et al. «A Viscochromic, Mechanochromic, and Unsymmetrical Azine for Selective Detection of Al³⁺ and Cu²⁺ Ions and Its Mitotracking Studies». 2019.

Fluoróforos sensibles a la viscosidad ii

- Algunas interacciones de carácter intramolecular para detener la rotación de los FMR son:
 - i. Formar interacciones de hidrógeno;¹
 - ii. A través del impedimento estérico;² o

¹[14] Wu et al. «A Multistage Rotational Speed Changing Molecular Rotor Regulated by pH and Metal Cations». 2018.

²[1] Faulkner et al. «Allosteric Regulation of the Rotational Speed in a Light-Driven Molecular Motor». 2016.

³[15] Yadav et al. «A Viscochromic, Mechanochromic, and Unsymmetrical Azine for Selective Detection of Al³⁺ and Cu²⁺ Ions and Its Mitotracking Studies». 2019.

Fluoróforos sensibles a la viscosidad ii

- Algunas interacciones de carácter intramolecular para detener la rotación de los FMR son:
 - i. Formar interacciones de hidrógeno;¹
 - ii. A través del impedimento estérico;² o
 - iii. Por la formación de complejos estables con iones metálicos.³

¹[14] Wu et al. «A Multistage Rotational Speed Changing Molecular Rotor Regulated by pH and Metal Cations». 2018.

²[1] Faulkner et al. «Allosteric Regulation of the Rotational Speed in a Light-Driven Molecular Motor». 2016.

³[15] Yadav et al. «A Viscochromic, Mechanochromic, and Unsymmetrical Azine for Selective Detection of Al³⁺ and Cu²⁺ Ions and Its Mitotracking Studies». 2019.

- Se ha determinado que la polaridad del solvente y la viscosidad del mismo afectan considerablemente la fluorescencia de los FMR.

⁴[4] Haidekker et al. «Effects of Solvent Polarity and Solvent Viscosity on the Fluorescent Properties of Molecular Rotors and Related Probes». 2005.

Fluoróforos sensibles a la viscosidad iii

- Se ha determinado que la polaridad del solvente y la viscosidad del mismo afectan considerablemente la fluorescencia de los FMR.
- El efecto que tiene la polaridad del solvente, aunque se sabe que es importante, no se ha logrado elucidar de forma aislada a la viscosidad.⁴

⁴[4] Haidekker et al. «Effects of Solvent Polarity and Solvent Viscosity on the Fluorescent Properties of Molecular Rotors and Related Probes». 2005.

- Diferentes estrategias para el diseño de FMR se han propuesto para realizar sensores de viscosidad altamente sensibles.

⁵[9] Lee et al. «Pyrrolic Molecular Rotors Acting as Viscosity Sensors with High Fluorescence Contrast». 2016.

⁶[6] Karpenko et al. «Push–Pull Dioxaborine as Fluorescent Molecular Rotor: Far-Red Fluorogenic Probe for Ligand–Receptor Interactions». 2016.

⁷[6] Karpenko et al. «Push–Pull Dioxaborine as Fluorescent Molecular Rotor: Far-Red Fluorogenic Probe for Ligand–Receptor Interactions». 2016.

⁸[8] Kimball et al. «BODIPY–BODIPY Dyad: Assessing the Potential as a Viscometer for Molecular and Ionic Liquids». 2015.

- Diferentes estrategias para el diseño de FMR se han propuesto para realizar sensores de viscosidad altamente sensibles.
- Ejemplos incluyen: incorporando grupos rotacionales asimétricos,⁵ usando grupos con alta capacidad para rotar,⁶ variación de puentes π -conjugados tipo *push-pull*,⁷ la aplicación de rotadores di- o trímeros,⁸ y la introducción de dos rotadores distintos con diferentes capacidades rotacionales y electrondonantes.⁹

⁵[9] Lee et al. «Pyrrolic Molecular Rotors Acting as Viscosity Sensors with High Fluorescence Contrast». 2016.

⁶[6] Karpenko et al. «Push–Pull Dioxaborine as Fluorescent Molecular Rotor: Far-Red Fluorogenic Probe for Ligand–Receptor Interactions». 2016.

⁷[6] Karpenko et al. «Push–Pull Dioxaborine as Fluorescent Molecular Rotor: Far-Red Fluorogenic Probe for Ligand–Receptor Interactions». 2016.

⁸[8] Kimball et al. «BODIPY–BODIPY Dyad: Assessing the Potential as a Viscometer for Molecular and Ionic Liquids». 2015.

- Obtener tanto una alta eficiencia de fluorescencia como un contraste fluorescente simultáneamente es muy difícil.

¹⁰[10] Lee et al. «Front Cover: Fluorescent Molecular Rotors for Viscosity Sensors (Chem. Eur. J. 52/2018)». 2018.

- Obtener tanto una alta eficiencia de fluorescencia como un contraste fluorescente simultáneamente es muy difícil.
- El rendimiento cuántico y el contraste de fluorescencia de los FMR están inversamente correlacionados, una relación llamada “intensidad de fluorescencia—contraste”.¹⁰

¹⁰[10] Lee et al. «Front Cover: Fluorescent Molecular Rotors for Viscosity Sensors (Chem. Eur. J. 52/2018)». 2018.

Variedad de FMR

- En la actualidad existe una amplia variedad de FMR derivados de compuestos de boro, donde los BODIPY y los dioxaborinos son los protagonistas debido a su elevado rendimiento cuántico.
- Sin embargo, muestran algunas desventajas como la síntesis en varias etapas, condiciones de atmósfera anhidra y, en muchas ocasiones, una capacidad de contraste baja.¹¹

¹¹[6] Karpenko et al. «Push–Pull Dioxaborine as Fluorescent Molecular Rotor: Far-Red Fluorogenic Probe for Ligand–Receptor Interactions». 2016; [3] Gupta et al. «A Bodipy Based Fluorescent Probe for Evaluating and Identifying Cancer, Normal and Apoptotic C6 Cells on the Basis of Changes in Intracellular Viscosity». 2016; [11] Li et al. «BODIPY-Based Two-Photon Fluorescent Probe for Real-Time Monitoring of Lysosomal Viscosity with Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy». 2018; [7] Kim et al. «Borondifluoride Complexes of Hemicurcuminoids as Bio-Inspired Push–Pull Dyes for Bioimaging». 2016.

- Recientemente, nuestro grupo de trabajo ha informado sobre la síntesis de BOSCHIBA y su uso como FMR en la detección de viscosidad y la bioimagen de células.¹²

¹²[5] Ibarra-Rodríguez et al. «Fluorescent Molecular Rotors of Organoboron Compounds from Schiff Bases: Synthesis, Viscosity, Reversible Thermochromism, Cytotoxicity, and Bioimaging Cells». 2017.

- Recientemente, nuestro grupo de trabajo ha informado sobre la síntesis de BOSCHIBA y su uso como FMR en la detección de viscosidad y la bioimagen de células.¹²
- Los resultados encontrados indican que los BOSCHIBA pueden aumentar hasta 34 veces su valor de rendimiento cuántico en medios de alta viscosidad.

¹²[5] Ibarra-Rodríguez et al. «Fluorescent Molecular Rotors of Organoboron Compounds from Schiff Bases: Synthesis, Viscosity, Reversible Thermochromism, Cytotoxicity, and Bioimaging Cells». 2017.

- Para lograr mejorar el contraste de fluorescencia y la bioimagen celular, se diseñó una serie de BOSCHIBA derivados de aminoácidos.

Mejoramiento del Contraste y la Bioimagen

- Para lograr mejorar el contraste de fluorescencia y la bioimagen celular, se diseñó una serie de BOSCHIBA derivados de aminoácidos.
- Las moléculas presentan rotación libre a través del anillo fenilborónico, y el aminoácido podría dar una mayor compatibilidad y solubilidad en medios celulares.

- Los compuestos de boro fluorescentes **1-4** se sintetizarán por una reacción multicomponente en Microondas (*del inglés “Microwave”*) (MW).

Síntesis de Compuestos de Boro Fluorescentes

- Los compuestos de boro fluorescentes **1-4** se sintetizarán por una reacción multicomponente en MW.
- El objetivo es tener altos rendimientos químicos en un tiempo de reacción corto.

Síntesis de Compuestos de Boro Fluorescentes

- Los compuestos de boro fluorescentes **1-4** se sintetizarán por una reacción multicomponente en MW.
- El objetivo es tener altos rendimientos químicos en un tiempo de reacción corto.
- Este método resulta más eficiente y rápido en comparación con BOSCHIBA similares reportados en la literatura sintetizados por métodos convencionales.

Compuestos a Sintetizar

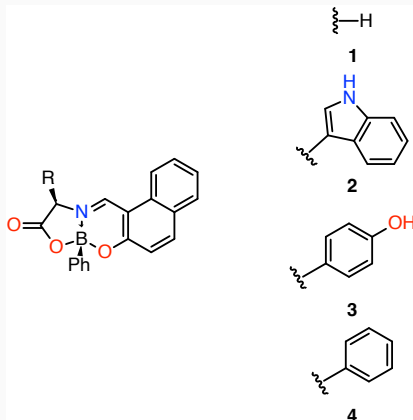


Figura 1: Compuestos que se sintetizarán en esta investigación.

Antecedentes

Investigación	Aportación(es)	Referencia
«Organotin Schiff Bases as Halofluorochromic Dyes: Green Synthesis, Chemio-Photophysical Characterization, DFT, and Their Fluorescent Bioimaging <i>in Vitro</i> »	Síntesis por MW de BOSCHIBA con Sn	(15)
«New Luminescent Organoboron Esters Based on Damnacanthal: One-Pot Multicomponent Synthesis, Optical Behavior, Cytotoxicity, and Selectivity Studies against MDA-MBA-231 Breast Cancer Cells»	Síntesis de BOSCHIBA por reacción <i>one-pot</i> multicomponente (3-MCR)	(16)
«Far-Red and Near-Infrared Boron Schiff Bases (BOSCHIBAs) Dyes Bearing Anionic Boron Clusters»	Síntesis de BOSCHIBA con clusters de boro	(17)
«Organoboron Schiff Bases as Cell-Staining Fluorescent Probes: Synthesis, Chemio-photophysical Characterization, DFT, and X-ray Structures: BOSCHIBAs, Low Cytotoxicity, High Photostability, Bioimaging»	Síntesis de BOSCHIBA y su uso como sondas fluorescentes	(1)

Continúa en la siguiente página

«One-Pot Microwave-Assisted Synthesis of
Organotin Schiff Bases: An Optical and
Electrochemical Study towards Their Effects in
Organic Solar Cells»

Síntesis *one-pot* de BOSCHIBA

(18)

«Synthesis, Characterization, Photophysical
Properties of New Fluorescent Boron Schiff
Bases (BOSCHIBAs) and Their Application as
Cytoplasm Staining Dyes in Vitro»

Síntesis de BOSCHIBA y su aplicación para
teñir citoplasma

(19)

- Preparación de BOSCHIBA por reacción de condensación.

- Preparación de BOSCHIBA por reacción de condensación.
- Incorporación de sustituyentes voluminosos para mejorar la estabilidad.

- Uso de BOSCHIBA para detección de células cancerígenas.

- Uso de BOSCHIBA para detección de células cancerígenas.
- Propuesta de síntesis de BOSCHIBA derivada de aminoácidos para mejorar solubilidad y tñido del citoplasma.

- Preparación de BOSCHIBA por reacción de condensación.

- Preparación de BOSCHIBA por reacción de condensación.
- Propuesta de síntesis por MW para reducir tiempo de reacción.

- Síntesis de BOSCHIBA tetracoordinados por reacción de condensación de tres componentes.

- Síntesis de BOSCHIBA tetracoordinados por reacción de condensación de tres componentes.
- Rendimientos elevados y tiempo de reacción corto.

- Síntesis de bases de Schiff basadas en Sn por medios convencionales y por MW.

- Síntesis de bases de Schiff basadas en Sn por medios convencionales y por MW.
- Reducción drástica del tiempo de reacción y mejora en los rendimientos.

- Síntesis de bases de Schiff basadas en Sn por medios convencionales y por MW.
- Reducción drástica del tiempo de reacción y mejora en los rendimientos.
- Evaluación del uso de bases de Schiff basadas en Sn como agentes de tinción celular.

Aportación científica

- Plantear una metodología para la síntesis de BOSCHIBA fluorescentes, con un alto rendimiento cuántico y un buen contraste de fluorescencia en medios de alta viscosidad, a partir de aminoácidos, así como su aplicación en la tinción celular.

- Plantear una metodología para la síntesis de BOSCHIBA fluorescentes, con un alto rendimiento cuántico y un buen contraste de fluorescencia en medios de alta viscosidad, a partir de aminoácidos, así como su aplicación en la tinción celular.
- También se realizarán estudios *in silico* para determinar las propiedades fotofísicas de los compuestos.

Hipótesis

- La incorporación de aminoácidos en la estructura de los BOSCHIBA logrará una mejor penetración de las membranas celulares.

- La incorporación de aminoácidos en la estructura de los BOSCHIBA logrará una mejor penetración de las membranas celulares.
- Se espera que los compuestos presenten un alto rendimiento cuántico y un alto contraste de fluorescencia en medios de alta viscosidad.

Objetivos y metas

Objetivo general

Realizar la síntesis de una serie de BOSCHIBA con su posible aplicación en tinción celular y estudiar sus propiedades fotofísicas por medio de cálculos *in silico*.

Objetivos específicos

Sintetizar una serie de BOSCHIBA derivadas de L-triptófano **1**, L-fenilalanina **2**, L-tirosina **3** y glicina **4**;

Objetivos específicos

Sintetizar una serie de BOSCHIBA derivadas de L-triptófano **1**, L-fenilalanina **2**, L-tirosina **3** y glicina **4**;

Elucidar los mecanismos involucrados en el efecto supresor de la luminiscencia en BO-Trp **5**;

Objetivos específicos

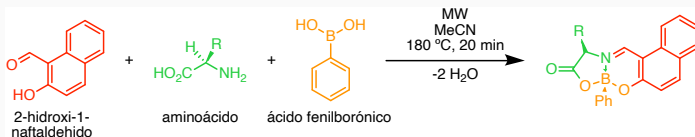
Sintetizar una serie de BOSCHIBA derivadas de L-triptófano **1**, L-fenilalanina **2**, L-tirosina **3** y glicina **4**;

Elucidar los mecanismos involucrados en el efecto supresor de la luminiscencia en BO-Trp **5**;

Caracterizar los compuestos por métodos espectroscópicos.

Experimental

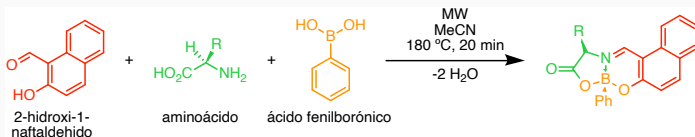
- Se llevará a cabo la síntesis de los compuestos **1-4** (ver figura 1 y esquema 2) utilizando condiciones de reacción ecológicas y materiales de partida accesibles.



Esquema 2: Método de síntesis para las BOSCHIBA **1-4** por MW.

Experimental

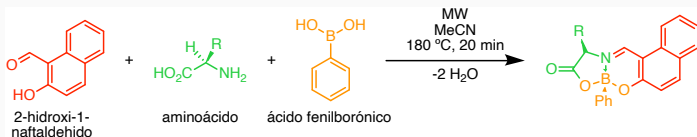
- Se llevará a cabo la síntesis de los compuestos **1-4** (ver figura 1 y esquema 2) utilizando condiciones de reacción ecológicas y materiales de partida accesibles.
- Se optimizarán los parámetros de reacción para obtener rendimientos elevados y selectividad adecuada.



Esquema 3: Método de síntesis para las BOSCHIBA **1-4** por MW.

Experimental

- Se llevará a cabo la síntesis de los compuestos **1-4** (ver figura 1 y esquema 2) utilizando condiciones de reacción ecológicas y materiales de partida accesibles.
- Se optimizarán los parámetros de reacción para obtener rendimientos elevados y selectividad adecuada.

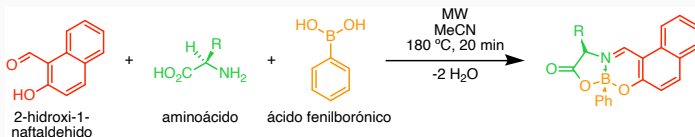


Esquema 4: Método de síntesis para las BOSCHIBA **1-4** por MW.

- Se determinará el rendimiento cuántico de los compuestos **1-4**, así como su contraste de fluorescencia en medios de viscosidad variable.

Experimental

- Se llevará a cabo la síntesis de los compuestos **1-4** (ver figura 1 y esquema 2) utilizando condiciones de reacción ecológicas y materiales de partida accesibles.
- Se optimizarán los parámetros de reacción para obtener rendimientos elevados y selectividad adecuada.

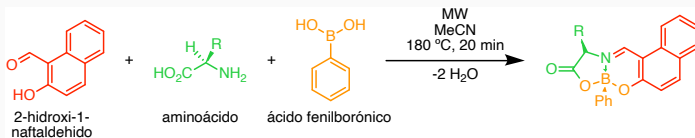


Esquema 5: Método de síntesis para las BOSCHIBA **1-4** por MW.

- Se determinará el rendimiento cuántico de los compuestos **1-4**, así como su contraste de fluorescencia en medios de viscosidad variable.

Experimental

- Se llevará a cabo la síntesis de los compuestos **1-4** (ver figura 1 y esquema 2) utilizando condiciones de reacción ecológicas y materiales de partida accesibles.
- Se optimizarán los parámetros de reacción para obtener rendimientos elevados y selectividad adecuada.

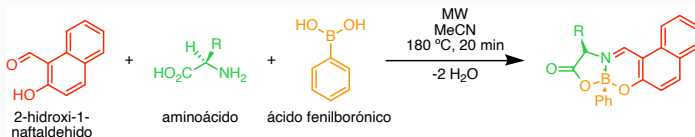


Esquema 6: Método de síntesis para las BOSCHIBA **1-4** por MW.

- Se determinará el rendimiento cuántico de los compuestos **1-4**, así como su contraste de fluorescencia en medios de viscosidad variable.

Experimental

- Se llevará a cabo la síntesis de los compuestos **1-4** (ver figura 1 y esquema 2) utilizando condiciones de reacción ecológicas y materiales de partida accesibles.
- Se optimizarán los parámetros de reacción para obtener rendimientos elevados y selectividad adecuada.

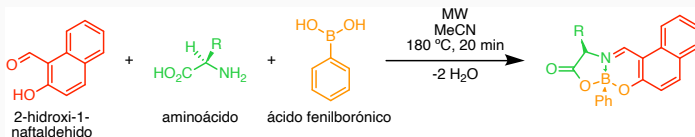


Esquema 7: Método de síntesis para las BOSCHIBA **1-4** por MW.

- Se determinará el rendimiento cuántico de los compuestos **1-4**, así como su contraste de fluorescencia en medios de viscosidad variable.

Experimental

- Se llevará a cabo la síntesis de los compuestos **1-4** (ver figura 1 y esquema 2) utilizando condiciones de reacción ecológicas y materiales de partida accesibles.
- Se optimizarán los parámetros de reacción para obtener rendimientos elevados y selectividad adecuada.

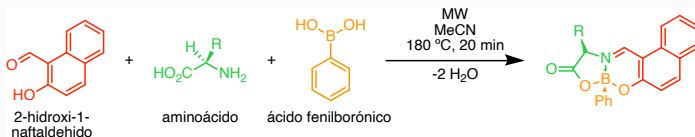


Esquema 8: Método de síntesis para las BOSCHIBA **1-4** por MW.

- Se determinará el rendimiento cuántico de los compuestos **1-4**, así como su contraste de fluorescencia en medios de viscosidad variable.

Experimental

- Se llevará a cabo la síntesis de los compuestos **1-4** (ver figura 1 y esquema 2) utilizando condiciones de reacción ecológicas y materiales de partida accesibles.
- Se optimizarán los parámetros de reacción para obtener rendimientos elevados y selectividad adecuada.



Esquema 9: Método de síntesis para las BOSCHIBA **1-4** por MW.

- Se determinará el rendimiento cuántico de los compuestos **1-4**, así como su contraste de fluorescencia en medios de viscosidad variable.

Referencias

- [1] Adele Faulkner et al. «**Allosteric Regulation of the Rotational Speed in a Light-Driven Molecular Motor**». En: *Journal of the American Chemical Society* 138.41 (19 de oct. de 2016), págs. 13597-13603. ISSN: 0002-7863, 1520-5126. DOI: 10/gsqwpr.

- [2] Thomas Gasevic et al. «**Optimization of the r^2 SCAN-3c Composite Electronic-Structure Method for Use with Slater-Type Orbital Basis Sets**». En: *The Journal of Physical Chemistry A* 126.23 (16 de jun. de 2022), págs. 3826-3838. ISSN: 1089-5639, 1520-5215. DOI: 10/gssfrf.
- [3] Neha Gupta et al. «**A Bodipy Based Fluorescent Probe for Evaluating and Identifying Cancer, Normal and Apoptotic C6 Cells on the Basis of Changes in Intracellular Viscosity**». En: *Journal of Materials Chemistry B* 4.11 (2016), págs. 1968-1977. ISSN: 2050-750X, 2050-7518. DOI: 10/gsqwp2.

- [4] M.A. Haidekker et al. «**Effects of Solvent Polarity and Solvent Viscosity on the Fluorescent Properties of Molecular Rotors and Related Probes**». En: *Bioorganic Chemistry* 33.6 (dic. de 2005), págs. 415-425. ISSN: 00452068. DOI: 10/dhw8f2.
- [5] Marisol Ibarra-Rodríguez et al. «**Fluorescent Molecular Rotors of Organoboron Compounds from Schiff Bases: Synthesis, Viscosity, Reversible Thermochromism, Cytotoxicity, and Bioimaging Cells**». En: *The Journal of Organic Chemistry* 82.5 (3 de mar. de 2017), págs. 2375-2385. ISSN: 0022-3263, 1520-6904. DOI: 10/gskz74.

- [6] Julie Karpenko et al. «**Push–Pull Dioxaborine as Fluorescent Molecular Rotor: Far-Red Fluorogenic Probe for Ligand–Receptor Interactions**». En: *Journal of Materials Chemistry C* 4.14 (2016), págs. 3002-3009. ISSN: 2050-7526, 2050-7534. DOI: 10/gsqwpv.
- [7] Eunsun Kim et al. «**Borondifluoride Complexes of Hemicurcuminoids as Bio-Inspired Push–Pull Dyes for Bioimaging**». En: *Organic & Biomolecular Chemistry* 14.4 (2016), págs. 1311-1324. ISSN: 1477-0520, 1477-0539. DOI: 10/gsqwp3.

- [8] Joseph D. Kimball et al. «**BODIPY–BODIPY Dyad: Assessing the Potential as a Viscometer for Molecular and Ionic Liquids**». En: *RSC Advances* 5.25 (2015), págs. 19508-19511. ISSN: 2046-2069. DOI: 10/gsqwpw.
- [9] Seung-Chul Lee et al. «**Pyrrolic Molecular Rotors Acting as Viscosity Sensors with High Fluorescence Contrast**». En: *Chemical Communications* 52.94 (2016), págs. 13695-13698. ISSN: 1359-7345, 1364-548X. DOI: 10/gsqwpt.

- [10] Seung-Chul Lee et al. «**Front Cover: Fluorescent Molecular Rotors for Viscosity Sensors (Chem. Eur. J. 52/2018)**». En: *Chemistry – A European Journal* 24.52 (18 de sep. de 2018), págs. 13688-13688. ISSN: 0947-6539, 1521-3765. DOI: 10/gsqwpz.

- [11] Ling-Ling Li et al. «**BODIPY-Based Two-Photon Fluorescent Probe for Real-Time Monitoring of Lysosomal Viscosity with Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy**». En: *Analytical Chemistry* 90.9 (1 de mayo de 2018), págs. 5873-5878. ISSN: 0003-2700, 1520-6882. DOI: 10/gdj33m.

- [12] Philipp Pracht, Fabian Bohle y Stefan Grimme.
«Automated Exploration of the Low-Energy Chemical Space with Fast Quantum Chemical Methods». En: *Physical Chemistry Chemical Physics* 22.14 (2020), págs. 7169-7192. ISSN: 1463-9076, 1463-9084. DOI: 10/ghfvk8.
- [13] Sangram L. Raut et al. **«A Triazine-Based BODIPY Trimer as a Molecular Viscometer»**. En: *Physical Chemistry Chemical Physics* 18.6 (2016), págs. 4535-4540. ISSN: 1463-9076, 1463-9084. DOI: 10/gsqwpx.

- [14] Yingying Wu et al. «**A Multistage Rotational Speed Changing Molecular Rotor Regulated by pH and Metal Cations**». En: *Nature Communications* 9.1 (16 de mayo de 2018), pág. 1953. ISSN: 2041-1723. DOI: 10/gdkpwz.
- [15] Richa Yadav et al. «**A Viscochromic, Mechanochromic, and Unsymmetrical Azine for Selective Detection of Al³⁺ and Cu²⁺ Ions and Its Mitotracking Studies**». En: *New Journal of Chemistry* 43.18 (2019), págs. 7109-7119. ISSN: 1144-0546, 1369-9261. DOI: 10/gsqwps.

Glosario

BODIPY	Boron-DIPYrrromethene.
BOSCHIBA	Bases de Schiff de Boro (<i>del inglés "Boron Schiff Bases"</i>).
CREST	<i>Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool.</i>
DFT	Teoría del funcional de la densidad (<i>del inglés "Density Functional Theory"</i>).

FMR	Rotores Moleculares Fluorescentes (<i>Del inglés “Fluorescent Molecular Rotor”</i>).
MW	Microondas (<i>del inglés “Microwave”</i>).
TDDFT	Teoría del funcional de la densidad tiempo-dependiente (<i>del inglés “Time-Dependant Density Functional Theory”</i>).