

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

Experimental

Síntesis

Determinación de propiedades ópticas

Determinación de citotoxicidad

Modelado molecular

Síntesis

Determinación de propiedades ópticas

Determinación de citotoxicidad

Modelado molecular

Síntesis

Determinación de propiedades ópticas

Determinación de citotoxicidad

Modelado molecular

Síntesis

Determinación de propiedades ópticas

Determinación de citotoxicidad

Modelado molecular

Síntesis

Contenido iv

Determinación de propiedades ópticas

Determinación de citotoxicidad

Modelado molecular

Síntesis

Determinación de propiedades ópticas

Determinación de citotoxicidad

Modelado molecular

Síntesis

Determinación de propiedades ópticas

Contenido v

Determinación de citotoxicidad

Modelado molecular

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;

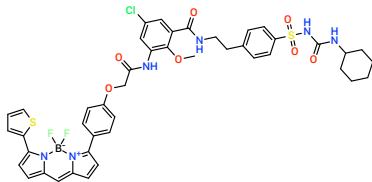
- Interés en compuestos fluorescentes de boro;
- Amplio campo de aplicaciones;

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

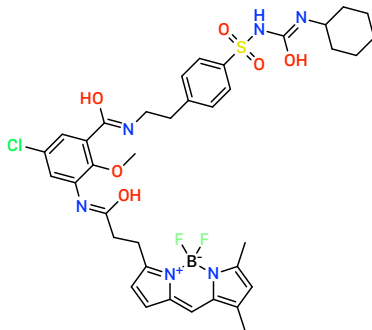
- Interés en compuestos fluorescentes de boro;
- Amplio campo de aplicaciones;
- BODIPY comercialmente disponibles;
 - Utilizados como agentes para la tinción celular:

- 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:

1. 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

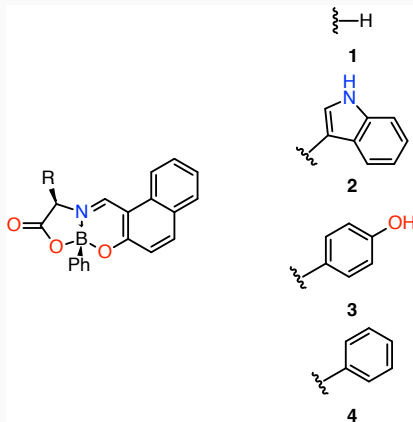


Figura 1: Compuestos que se sintetizarán en esta investigación.

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

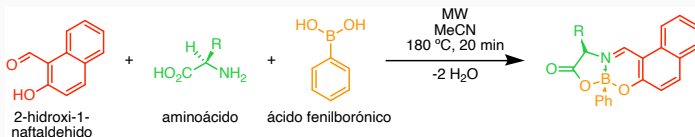
Sintetizar una serie de BOSCHIBA derivadas de L-triptófano **1**, L-fenilalanina **2**, L-tirosina **3** y glicina **4**;

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

Caracterizar los compuestos por métodos espectroscópicos.

Experimental

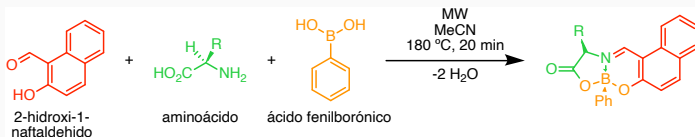
- Se llevará a cabo la síntesis de los compuestos **1-4** (ver figura 1 y esquema 2) utilizando condiciones de reacción ecológicas y materiales de partida accesibles.



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

Experimental

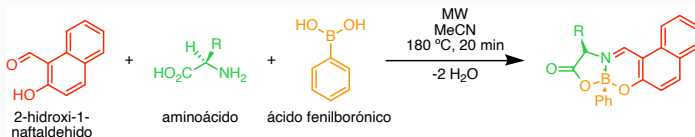
- Se llevará a cabo la síntesis de los compuestos **1-4** (ver figura 1 y esquema 2) utilizando condiciones de reacción ecológicas y materiales de partida accesibles.
- Se optimizarán los parámetros de reacción para obtener rendimientos elevados y selectividad adecuada.



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.

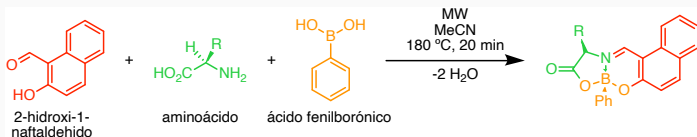


Esquema 4: Método de síntesis para las BOSCHIBA **1-4** por MW.

- 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.

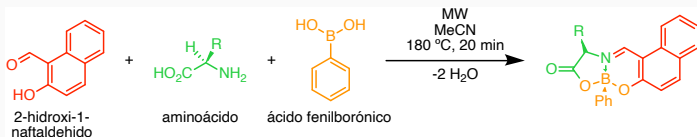


Esquema 5: Método de síntesis para las BOSCHIBA **1-4** por MW.

- 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.

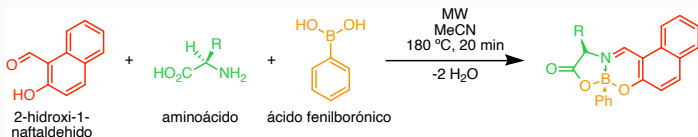


Esquema 6: Método de síntesis para las BOSCHIBA **1-4** por MW.

- 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.

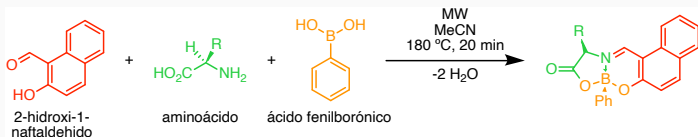


Esquema 7: Método de síntesis para las BOSCHIBA **1-4** por MW.

- 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.

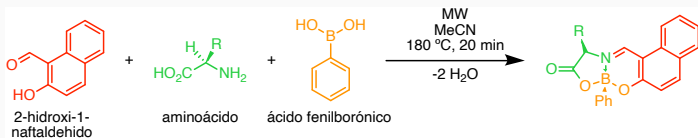


Esquema 8: Método de síntesis para las BOSCHIBA **1-4** por MW.

- 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/gsqwpvx.

- [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>).