

1

2

6

7

8

9

10

20 Índice

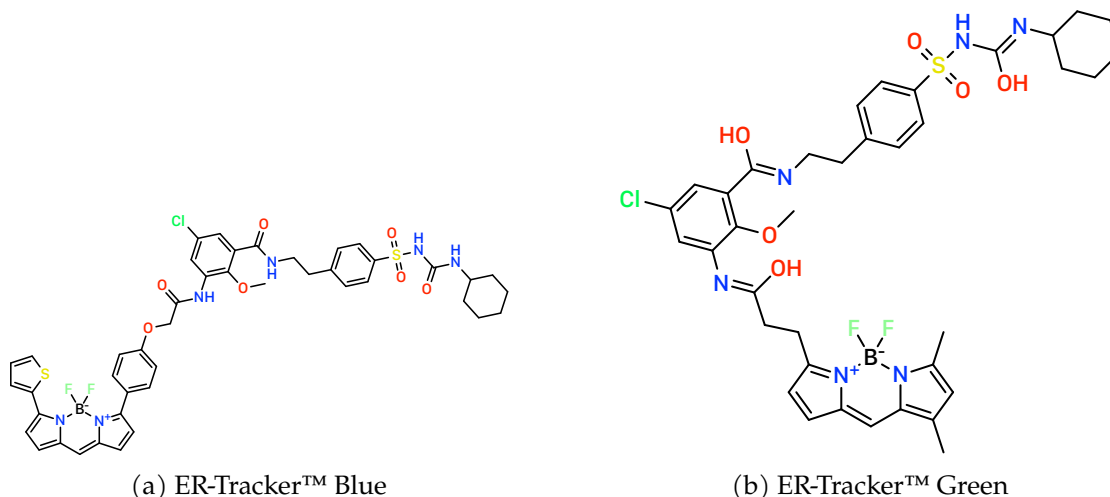
21	1	Introducción	3
22	2	Antecedentes	4
23	2.1	Análisis crítico de los antecedentes	5
24	3	Aportación científica	5
25	4	Hipótesis	6
26	5	Objetivos y metas	6
27	5.1	Objetivo general	6
28	5.2	Objetivos específicos	6
29	6	Metodología	6
30	6.1	Materiales	7
31	6.2	Experimental	7
32	6.2.1	Síntesis	7
33	6.2.2	Determinación de propiedades ópticas	7
34	6.2.3	Determinación de citotoxicidad	7
35	6.2.4	Modelado molecular	7
36	6.3	Disposición de residuos	8
37	6.4	Costos	8
38	7	Planificación	9

39 Índice de figuras

40	1	Diagrama de Gantt de la investigación.	9
----	---	--	---

41 Índice de tablas

42	1	Antecedentes de la investigación.	5
43	2	Equipos que se utilizarán para la caracterización de los compuestos de esta investigación.	7
44	3	Residuos que se generarán derivados de esta investigación.	8



Scheme 1: Los ER-Tracker™ Green y ER-Tracker™ Red de Thermo Fischer Scientific™ son BODIPY comerciales utilizados como agentes para la tinción celular.

46 List of Schemes

47	1	Los ER-Tracker™ Green y ER-Tracker™ Red de Thermo Fischer Scientific™	
48		son BORON-DIPYRROMETHANE (BODIPY) comerciales utilizados como agentes	
49		para la tinción celular.	3
50	2	Compuestos que se sintetizarán en esta investigación.	5

51 1. Introducción

52 Recientemente, se ha acrecentado el interés por los compuestos fluorescentes de boro
 53 debido a su amplio campo de aplicaciones; (1) ya sea en sensores, como en tintas de
 54 seguridad, o bien los BODIPY comercialmente disponibles utilizados como agentes para
 55 la tinción celular, ER-Tracker™ Green y ER-Tracker™ Red (ver esquema 1).

56 Los Rotadores Moleculares Fluorescentes (*Del inglés Fluorescent Molecular Rotor*) (FMR)
 57 son fluoróforos sensibles a la viscosidad que presentan una rotación libre que se vuel-
 58 ven fluorescentes, o en su defecto, aumentan la fluorescencia solo si su rotación se ve
 59 restringida. Algunas interacciones de carácter intramolecular para detener la rotación
 60 de los FMR son i. formar interacciones de hidrógeno, (2) ii. a través del impedimento
 61 estérico, (3) o iii. por la formación de complejos estables con iones metálicos. (4)

62 Se ha determinado que la polarización del solvente y la viscosidad del mismo afectan
 63 considerablemente la fluorescencia de los FMR. Esto es porque se limita la tasa de

Citar

64 formación del complejo transferencia de carga intramolecular retorcida (*del inglés "twisted*
65 *intramolecular charge transfer"*) (TICT), el cual se de-exita de forma *no-radiativa*, y se
66 promueve la formación del complejo Local Excitado (*del inglés "locally excited"*) (LE), el
67 cual fluórese. El efecto que tiene la polarización del solvente, aunque se sabe que es
68 importante, no se ha logrado elucidar de forma aislada a la viscosidad.(5)

69 Diferentes estrategias para el diseño de FMR se han propuesto para realizar sensores
70 de viscosidad altamente sensibles, por ejemplo, incorporando grupos rotacionales asimé-
71 tricos,(6) rotadores con alta capacidad rotacional,(7) variación de puentes π -conjugados
72 *push-pull*,(7) la aplicación de rotadores di- o trímeros,(8) y la introducción de dos rota-
73 dores con diferentes capacidades rotacionales y electrondonantes.(9)

74 Por lo que, obtener tanto una alta eficiencia de fluorescencia como un contraste fluores-
75 cente simultáneamente es muy difícil, debido a que, en muchos casos, las moléculas de
76 alto rendimiento cuántico tienen una capacidad de contraste deficiente. El rendimiento
77 cuántico y el contraste de fluorescencia de los FMR están inversamente correlacionados,
78 una relación llamada "intensidad de fluorescencia—contraste".(10)

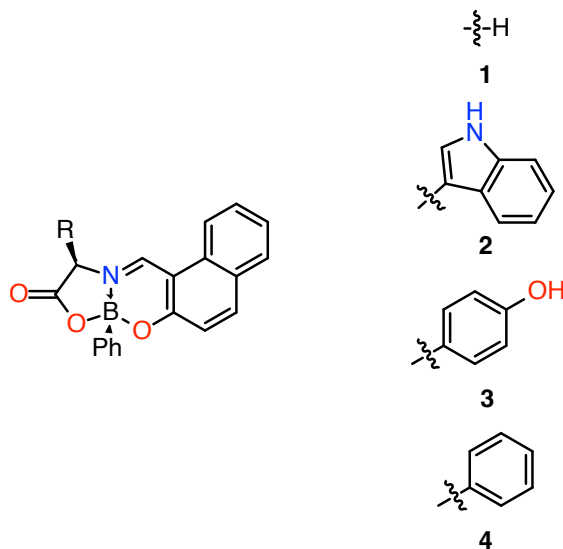
79 En la actualidad existe una amplia variedad de FMR derivados de compuestos de
80 boro, donde los BODIPY y los dioxaborinos son los protagonistas debido a su elevado
81 rendimiento cuántico, sin embargo, muestran algunas desventajas como la síntesis en
82 varias etapas, condiciones de atmósfera anhidra y, en muchas ocasiones, una capacidad
83 de contraste baja, aumentando escasamente el rendimiento cuántico del valor inicial.(7,
84 11-13)

85 Recientemente, nuestro grupo de trabajo ha informado sobre la síntesis de BOSCHIBA
86 y su uso como FMR en la detección de viscosidad y la bioimagen de células.(14) Los
87 resultados encontrados indican que los BOSCHIBA pueden aumentar hasta 34 veces
88 su valor de rendimiento cuántico en medios de alta viscosidad, sin embargo, a pesar
89 de teñir selectivamente el citoplasma en las células de melanoma, presentaron un bajo
90 tñido atribuido principalmente a la baja solubilidad de los compuestos.

91 Para lograr mejorar el contraste de fluorescencia y la bioimagen celular, se diseñó una
92 serie de BOSCHIBA derivados de aminoácidos (ver esquema 2), donde las moléculas
93 presentan rotación libre a través del anillo fenilborónico, y el aminoácido podría dar una
94 mayor compatibilidad y solubilidad en medios celulares. Los compuestos de boro fluo-
95 rescentes **1-4** se obtuvieron por irradiación ultrasónica en combinación con una reacción
96 multicomponente con altos rendimientos químicos (>90 %) y un tiempo de reacción
97 corto de 20 min a 50 °C. Este método resulta más eficiente y rápido en comparación con
98 moléculas similares reportadas en la literatura.

100 2. Antecedentes

101



Scheme 2: Compuestos que se sintetizarán en esta investigación.

102

Tabla 1: Antecedentes de la investigación.

Investigación	Aportación	Referencia
«Organotin Schiff Bases as Halofluorochromic Dyes: Green Synthesis, Chemio-Photophysical Characterization, DFT, and Their Fluorescent Bioimaging <i>in Vitro</i> »	Síntesis de BOSCHIBA con Sn	(15)
«Far-Red and Near-Infrared Boron Schiff Bases (BOSCHIBAs) Dyes Bearing Anionic Boron Clusters»	Síntesis de BOSCHIBA con clusters de boro	(16)
«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)
«One-Pot Microwave-Assisted Synthesis of Organotin Schiff Bases: An Optical and Electrochemical Study towards Their Effects in Organic Solar Cells»	Síntesis <i>one-pot</i> de BOSCHIBA	(17)
«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	(18)

103

104 2.1. Análisis crítico de los antecedentes
105

Hacer!

106 3. Aportación científica
107

Verificar

108 Plantear una metodología para la síntesis de compuestos de boro fluorescentes, con
109 un alto rendimiento cuántico y un alto contraste de fluorescencia en medios de alta
110 viscosidad, a partir de aminoácidos, así como su aplicación en la bioimagen de células.
111 También se realizarán estudios *in silico* para determinar las propiedades fotofísicas de
112 los compuestos.

113 4. Hipótesis
114

Verificar

115 La incorporación de aminoácidos en la estructura de los BOSCHIBA logrará una mejor
116 penetración de las membranas celulares, además de que se espera que los compuestos
117 presenten un alto rendimiento cuántico y un alto contraste de fluorescencia en medios
118 de alta viscosidad.

119 5. Objetivos y metas
120

Verificar

121 5.1. Objetivo general
122

Verificar!

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

125 5.2. Objetivos específicos
126

Verificar!

- 127 ■ **Sintetizar** una serie de BOSCHIBA derivadas de triptófano **1**, fenilalanina **2**, tirosi-
128 na **3** y glicina **4**;
- 129 ■ **Elucidar** los mecanismos involucrados en el efecto supresor de la luminiscencia en
130 BO-Trp **5**;
- 131 ■ **Caracterizar** los compuestos por métodos espectroscópicos;

132 6. Metodología

Hacer!

134 6.1. Materiales

135 Tabla 2: Equipos que se utilizarán para la caracterización de los compuestos de esta investigación.

Instrumento	Marca y modelo	Locación
Espectrofotómetro	Perkin-Elmer, Lambda 365	FCQ
Espectrofluorímetro	Horriba Scientificm, Fluorolog-3	FCQ
Sistema LC/MS/MS	EMAR, AB Sciex API 2000	CINVESTAV—IPN (DF)
Difractómetro de rayos X	Bruker, SMART APEX CCD	CINVESTAV—IPN (DF)
NMR (^1H -NMR, ^{11}B -NMR, ^{13}C -NMR)	Bruker, Avance DPX 400	Facultad de Medicina, UANL
Microscopio confocal	—	Facultad de Biología, UANL

137 6.2. Experimental

138 6.2.1. Síntesis

Hacer!

140 6.2.2. Determinación de propiedades ópticas

Hacer!

142 6.2.3. Determinación de citotoxicidad

Hacer!

144 6.2.4. Modelado molecular

Hacer!

146 6.2.4.1. Selección del funcional

Hacer!

147 **6.2.4.2. Optimización geométrica**

Hacer!

148 **6.2.4.3. Obtención de espectro de emisión**

Hacer!

149 **6.3. Disposición de residuos**

150 Tabla 3: Residuos que se generarán derivados de esta investigación.

Resiudo	Tipo	Disposición
MeOH, hexano	Solventes orgánicos	C
DCM, Cloroformo	Solventes orgánicos halogenados	C
Sales inorgánicas	Sales	A

152 **6.4. Costos**

153 Se estima un costo aproximado de 70 000 MXN para la realización de esta investigación,
154 el cual se desglosa en la ??.

preguntar por costos de las técnicas de caracterización y miscelanos

155 **Glosario**

156 **BODIPY** BORON-DIPYRromethene. 3, 4

157 **BOSCHIBA** Bases de Schiff de Boro (*del inglés "Boron Schiff Bases"*). 1, 4–6

158 **DFT** Teoría del funcional de la densidad (*del inglés "Density Functional Theory"*). 1

159 **FMR** Rotores Moleculares Fluorescentes (*Del inglés Flurescent Molecular Rotor*). 3, 4

160 **LE** Local Excitado (*del inglés "locally exited"*). 4

161 **NMR** Resonancia Magnética Nuclear (*del inglés "Nuclear Magnetic Resonance"*). 7

7. Planificación

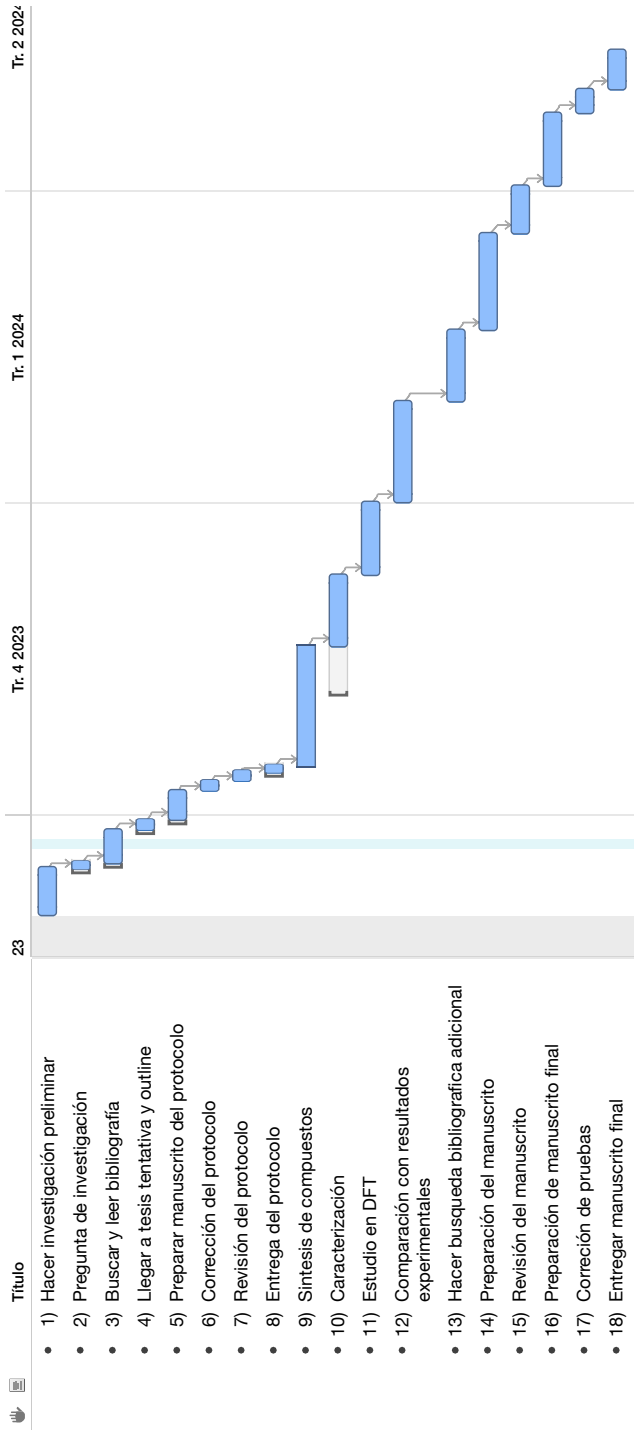


Figura 1: Diagrama de Gantt de la investigación.

162 **TDDFT** Teoría del funcional de la densidad tiempo-dependiente (*del inglés "Time-Dependant*
163 *Density Functional Theory"*). 1

164 **TICT** transferencia de carga intramolecular retorcida (*del inglés "twisted intramolecular*
165 *charge transfer"*). 4


166 Referencias

- 167 1. M. Ibarra-Rodríguez *et al.*, *Applied Organometallic Chemistry* **33**, e4718, ISSN: 02682605
168 (abr. de 2019).
- 169 2. Y. Wu *et al.*, *Nature Communications* **9**, 1953, ISSN: 2041-1723 (16 de mayo de 2018).
- 170 3. A. Faulkner, T. Van Leeuwen, B. L. Feringa y S. J. Wezenberg, *Journal of the American*
171 *Chemical Society* **138**, 13597-13603, ISSN: 0002-7863, 1520-5126 (19 de oct. de 2016).
- 172 4. R. Yadav *et al.*, *New Journal of Chemistry* **43**, 7109-7119, ISSN: 1144-0546, 1369-9261
173 (2019).
- 174 5. M. Haidekker, T. Brady, D. Lichlyter y E. Theodorakis, *Bioorganic Chemistry* **33**,
175 415-425, ISSN: 00452068 (dic. de 2005).
- 176 6. S.-C. Lee *et al.*, *Chemical Communications* **52**, 13695-13698, ISSN: 1359-7345, 1364-548X
177 (2016).
- 178 7. J. Karpenko *et al.*, *Journal of Materials Chemistry C* **4**, 3002-3009, ISSN: 2050-7526,
179 2050-7534 (2016).
- 180 8. J. D. Kimball *et al.*, *RSC Advances* **5**, 19508-19511, ISSN: 2046-2069 (2015).
- 181 9. S. L. Raut *et al.*, *Physical Chemistry Chemical Physics* **18**, 4535-4540, ISSN: 1463-9076,
182 1463-9084 (2016).
- 183 10. S.-C. Lee *et al.*, *Chemistry – A European Journal* **24**, 13688-13688, ISSN: 0947-6539,
184 1521-3765 (18 de sep. de 2018).
- 185 11. N. Gupta *et al.*, *Journal of Materials Chemistry B* **4**, 1968-1977, ISSN: 2050-750X, 2050-
186 7518 (2016).
- 187 12. L.-L. Li *et al.*, *Analytical Chemistry* **90**, 5873-5878, ISSN: 0003-2700, 1520-6882 (1 de
188 mayo de 2018).
- 189 13. E. Kim *et al.*, *Organic & Biomolecular Chemistry* **14**, 1311-1324, ISSN: 1477-0520, 1477-
190 0539 (2016).
- 191 14. M. Ibarra-Rodríguez *et al.*, *The Journal of Organic Chemistry* **82**, 2375-2385, ISSN: 0022-
192 3263, 1520-6904 (3 de mar. de 2017).
- 193 15. M. López-Espejel *et al.*, *Journal of Materials Chemistry B* **9**, 7698-7712, ISSN: 2050-750X,
194 2050-7518 (2021).

- 195 16. M. M. Corona-López, B. M. Muñoz-Flores, M. Chaari, R. Nuñez y V. M. Jiménez-Pérez, *European Journal of Inorganic Chemistry* **2021**, 2047-2054, ISSN: 1434-1948,
196 1099-0682 (7 de jun. de 2021).
197
- 198 17. A. M. Cantón-Díaz *et al.*, *New Journal of Chemistry* **42**, 14586-14596, ISSN: 1144-0546,
199 1369-9261 (2018).
- 200 18. M. M. Corona-López *et al.*, *Journal of Organometallic Chemistry* **852**, 64-73, ISSN:
201 0022328X (dic. de 2017).

202 Pendientes

203	■ Citar	3
204	■ Esta figura no corresponde a los compuestos que se plantean en la introducción	
205	del proyecto.	4
206	■ Hacer!	4
207	■ Hacer!	5
208	■ Verificar	5
209	■ Verificar	6
210	■ Verificar	6
211	■ Verificar!	6
212	■ Verificar!	6
213	■ Hacer!	6
214	■ Hacer!	7
215	■ Hacer!	7
216	■ Hacer!	7
217	■ Hacer!	7
218	■ Hacer!	7
219	■ Hacer!	7
220	■ Hacer!	8

221	 preguntar por costos de las tecnicas de caracterizacion y miscelanos	8
-----	--	---