



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**Detección de monosacáridos por receptores fluorescentes
basados en sales de quinolinio y ácidos diborónicos.
Síntesis y estudios espectroscópicos.**

TESIS

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q.F.B. MAGALI LUCERO ALVAREZ HERNANDEZ

**DR. ALEJANDRO DORAZCO GONZÁLEZ
Instituto de Química UNAM**

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**Detección de monosacáridos por receptores
fluorescentes basados en sales de quinolinio y ácidos
diborónicos. Síntesis y estudios espectroscópicos.**

T E S I S

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS

P R E S E N T A

Q.F.B. MAGALI LUCERO ALVAREZ HERNANDEZ



**Posgrado
Ciencias
Químicas**

Ciudad de México, octubre de 2019

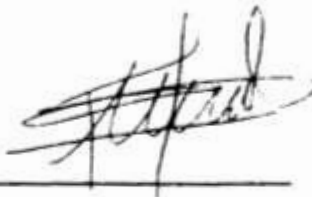
JURADO

Presidente	Dra. Silvia Elena Castillo Blum
Vocal	Dr. José Norberto Farfán García
Vocal	Dr. David Morales Morales
Vocal	Dr. Víctor Sánchez Mendieta
Secretario	Dra. Claudia Paola Gómez-Tagle Chávez



Sustentante

Q.F.B. Magali Lucero Álvarez Hernández



Tutor

Dr. Alejandro Dorazco González

AGRADECIMIENTOS

A la **UNAM** por la oportunidad de estudiar un posgrado y por todos los servicios brindados.

A **CONACyT** por la beca otorgada No. 629476 para la realización de mis estudios de maestría.

A los siguientes proyectos por el financiamiento:

- Desarrollo Científico para Atender Problemas Nacionales **CONACyT PDCPN-247495**.
- Ciencia Básica-**CONACyT CB-239648**.
- Investigación e Innovación Tecnológica, **PAPIIT-UNAM IA203717**.
- Fronteras de la Ciencia **2015-CONACyT ID-179**.

Al **Dr. Alejandro Dorazco González** por permitirme seguir formando parte de su equipo de trabajo, por la ayuda brindada en los experimentos, por compartirme sus conocimientos, habilidades y experiencias para que este proyecto fuera posible.

Al personal técnico-académico del Instituto de Química y del Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable (CCIQS): A la **M. en C. María de las Nieves Zavala Segovia** por su amable atención y disposición para llevar a cabo los estudios de RMN. A la **M. en C. Lizbeth Triana Cruz**, la **Dra. María del Carmen García González**, la **M. en C. Lucía del Carmen Márquez Alonso** y a la **M. en C. Lucero Mayra Ríos Ruiz** por las facilidades y ayuda otorgada para la realización de los estudios de EM. A la **Q.F.B María del Rocío Patiño Mayra** por su amable atención disposición para la realización de los estudios en espectroscopía de infrarrojo. A la **Q. María de la Paz Orta Pérez** por los análisis elementales y al **Dr. Diego Martínez Otero** por los análisis de difracción de rayos-X de los cristales obtenidos.

A los miembros del jurado por su colaboración a la revisión del presente manuscrito:

Presidente	Dra. Silvia Elena Castillo Blum
Vocal	Dr. José Norberto Farfán García
Vocal	Dr. David Morales Morales
Vocal	Dr. Víctor Sánchez Mendieta
Secretario	Dra. Claudia Paola Gómez-Tagle Chávez

El trabajo se presentó en el 9º Encuentro de Química Inorgánica

Dedicatorias

A mis padres por ser los principales promotores de mis sueños, por el gran amor incondicional que me han dado en toda mi vida, por su trabajo, responsabilidad y esfuerzo para que siga adelante.

A mi hermano Jesús por ser un gran apoyo en mi vida, por cuidarme y brindarme su cariño.

A mi tía Elena y a Mari Ortega por sus consejos y apoyo.

A Cristian por ser mi gran amor, gracias por el apoyo, confianza y por compartir momentos inolvidables.

A mis amigos: Gloria Estrada, Olivia Esquivel, Josue Valdes, Alejandro Viviano, Angélica Vidal, Karina Salomón, Eduardo Jaimes y todos aquellos quienes sin esperar nada a cambio me compartieron sus conocimientos, alegrías y tristezas.

CONTENIDO

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
CAPÍTULO 1.....	5
MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	5
1.1 Química supramolecular	6
1.2 Interacciones dinámicas y reconocimiento molecular.	6
1.3 Interacciones no covalentes.....	9
1.3.1 Interacciones electrostáticas.....	9
1.3.2 Enlace de hidrógeno	9
1.3.3 Interacción π - π	10
1.3.4 interacción π -catión.....	11
Interacción π -anión	11
1.3.4 Fuerzas de van der Waals.	12
1.4 Quimiosensores ópticos.....	13
1.4.1 Quimiosensores fluorescentes.....	14
1.4.2 Teoría de la fluorescencia.....	16
1.4.3 Mecanismos de señalización fotofísica de quimiosensores fluorescentes...17	
1.5 Acidez de los ácidos borónicos.....	24
1.5.1 Ésteres borónicos.	25
1.5.2 Quimiosensores fluorescentes basados en ácidos borónicos para la detección de carbohidratos.	27
1.5.3 Ácidos diborónicos.....	31
HIPÓTESIS	36
OBJETIVOS	36
JUSTIFICACIÓN.	37
CAPITULO 2.....	38
DESARROLLO EXPERIMENTAL	38
2.1 Reactivos y disolventes.....	39
2.2 Instrumentación	39
2.3 Síntesis	41

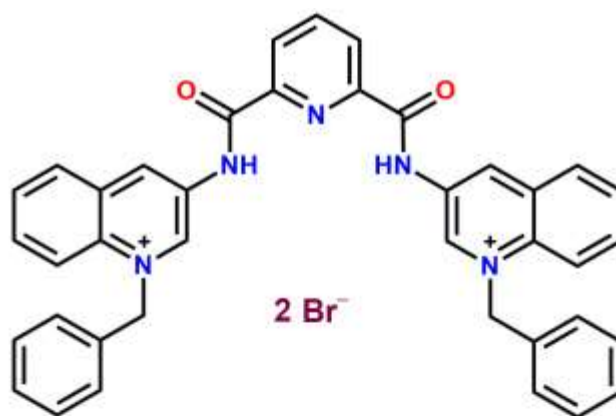
2.3.1 Síntesis del intermediario BQ3.....	42
2.3.2 Síntesis del compuesto BQ3Ben.	43
2.3.3 Síntesis del quimiosensor BQ3Bmeta.....	44
2.3.4 Síntesis del quimiosensor BQ3Borto.....	45
2.4 Obtención de Cristales.....	46
2.4.1 Cristalización de BQ3ben.....	46
2.4.2 Cristalización de BQ3Bmeta	46
2.4.3 Cristalización de BQ3Borto-biscatecol.....	47
2.5 Valores de pK _a BQ3ben, BQ3Borto y BQ3Bmeta.	47
2.6 Estudios de reconocimiento molecular.....	48
2.6.1 Titulaciones espectrofotométricas por UV-vis	48
2.6.2 Titulaciones espectrofluorimétricas.	49
2.6.3 RMN ¹¹ B del BQ3Bmeta con glucosa.	49
CAPITULO 3.....	50
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	50
3.1 Caracterización espectroscópica	51
3.1.1 BQ3ben.....	51
3.1.2 BQ3Borto	53
3.1.2 BQ3Bmeta	57
3.2 Cristales.....	61
3.2.1 BQ3Borto.	63
3.2.2 BQ3Bmeta.	66
3.2.3 BQ3ben.....	70
3.3 Valores de pK _a BQ3ben, BQ3Borto y BQ3Bmeta.	71
3.4 Estudios de reconocimiento molecular.....	78
3.4.1 Titulaciones espectroscópicas DE UV-vis y fluorescencia de los compuestos BQ3Bmeta y BQ3Borto	78
3.4.2 Estudios por espectrometría de MASAS-ESI(+)	83
3.4.3 RMN ¹¹ B.....	89
CONCLUSIONES.....	90
REFERENCIAS	92

ABREVIATURAS

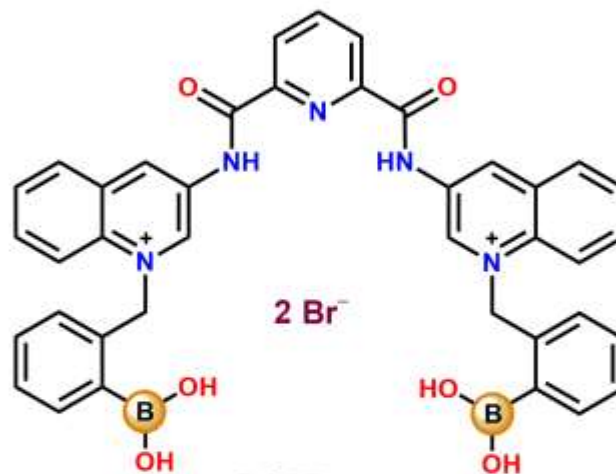
[A]	Concentración molar del analito
A	Absorbancia
Å	Armstrong
AE	Análisis elemental
°C	Grados Celsius
CAPS	Ácido N-ciclohexil-3-aminopropanosulfónico
δ	Desplazamiento químico
DC	Dicroísmo circular
DEPT	<i>Distortionless enhancement by polarization transfer</i>
DMSO- d_6	Dimetilsulfóxido deuterado
d	Señal doble
EET	Transferencia de energía de excitación
EM	Espectrometría de masas
eq. /equiv.	Equivalente
ESI	Ionización por <i>electrospray</i>
FRET	Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia
HOMO	Orbital molecular ocupado de más alta energía
I	Intensidad de fluorescencia
I_0	Intensidad inicial de fluorescencia
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
K	Constante de asociación
kJ	KiloJoules
λ	Longitud de onda
LUMO	Orbital molecular desocupado de más baja energía
M	Molaridad/Molar
m	Señal múltiple
m/z	Relación masa carga
M ⁺	Ión molecular
μ M	Micromolar

M.O	Microondas
MES	Ácido 2-(N-morfolín) etanosulfónico
MHz	Megahertz
min	Minuto
MOPS	Ácido 3-(N-mofolín)propanosulfónico
NIR	Infrarrojo cercano
nm	Nanómetro
PCT	Transferencia de carga fotoinducida
PET	Transferencia electrónica fotoinducida
pH	Potencial de hidrógeno
pK_a	Constante de acidez
ppm	partes por millón
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ^{11}B	Resonancia magnética nuclear de boro 11
RMN ^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ^1H	Resonancia magnética nuclear de protón o hidrógeno
s	Señal simple
TMS	Tetrametilsilano
UV-Vis	Ultravioleta-Visible

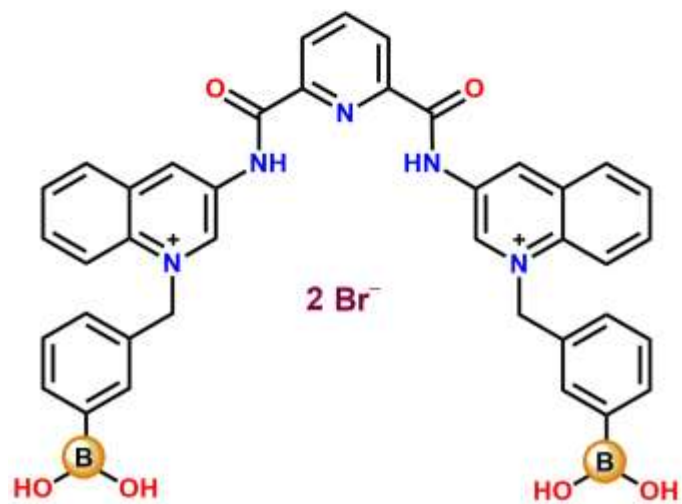
Estructuras químicas y acrónimos de los compuestos sintetizados.



BQ3ben

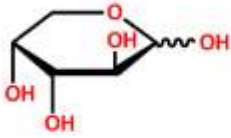


BQ3Borto

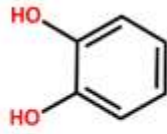


BQ3Bmeta

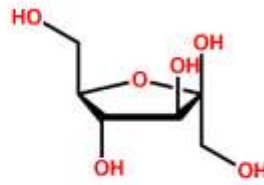
Compuestos utilizados en los estudios de reconocimiento molecular.



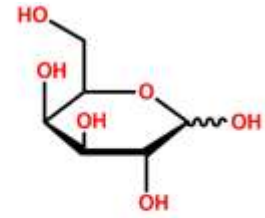
D-arabinosa



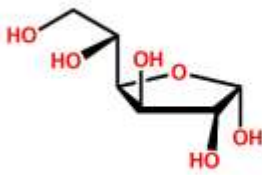
Catecol



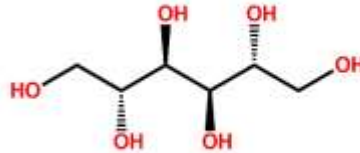
D-fructosa



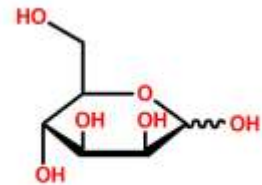
D-galactosa



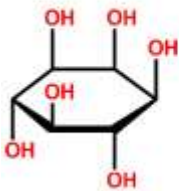
D-glucosa



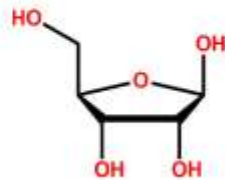
D-manitol



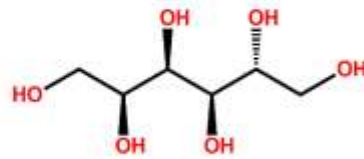
D-manosa



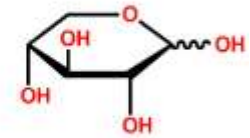
mio-inositol



D-ribosa



D-sorbitol



D-xilosa

RESUMEN

El desarrollo de receptores artificiales eficientes para la detección de sacáridos en medios acuosos es un desafío en la química supramolecular por sus altas energías de hidratación y sus múltiples conformaciones. En este trabajo se desarrollaron dos nuevos receptores dicatiónicos (**BQ3Borto** y **BQ3Bmeta**), basados en ácidos diborónicos, en el fragmento piridin-2,6-dicarboxamida y el grupo 3-aminoquinolinio. Se estudió un tercer compuesto (**BQ3ben**) derivado del fragmento piridin-2,6-dicarboxamida y el grupo 3-aminoquinolinio con fines de comparación. Los quimiorreceptores fueron caracterizados por diversas técnicas espectroscópicas (RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B , IR-ATR) EM, AE y difracción de rayos-X de monocristal para las sales de bromuro de **BQ3ben**, **BQ3Bmeta** y éster biscatecolato de **BQ3Borto**.

Se realizaron titulaciones ácido-base por espectroscopía de UV-vis y fluorescencia en medio acuoso con 10% de MeOH obteniéndose tres valores de pK_a para los quimiorreceptores **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta**, los cuales se asignaron a los dos grupos amidas y ácidos fenilborónicos presentes en sus estructuras moleculares. Los valores de pK_a asignados a los ácidos borónicos de **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** fueron $pK_a = 6.24 \pm 0.07$ y $pK_a = 6.77 \pm 0.08$ respectivamente; estos valores de pK_a son relevantes porque favorecen la detección de los monosacáridos a pH fisiológico (pH = 7.4) debido a la presencia de la especie boronato, que es la especie con mayor afinidad a los grupo diol. Se realizaron estudios de reconocimiento molecular de las nuevas sales de bromuro por espectroscopía fluorescente en un medio acuoso (10% CH_3OH v/v) para una serie extensa de analitos que incluyen: monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa, arabinosa, ribosa, xilosa, manosa) y especies relacionadas estructuralmente (catecol, sorbitol, manitol, mio-inositol) a pH= 7,4, dentro de estos estudios la intensidad fluorescente de los nuevos receptores disminuyó tras la adición independiente del catecol, D-sorbitol, D-fructosa, D-manitol y D-glucosa. La disminución de la intensidad fluorescente solo con estos analitos puede ser explicada por su solubilidad en agua y su estructura molecular, debido a que poseen uno o más pares de grupos hidroxilos en conformación *syn*-periplanar.

Las constantes de asociación de D-fructosa y D-glucosa fueron $K = 1.55 \pm 0.06 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ y $K = 1.15 \pm 0.09 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ respectivamente con el quimiosensor **BQ3Borto** mientras que para el quimiosensor **BQ3Bmeta** sus constantes de asociación para D-fructosa y D-glucosa fueron $K = 1.4 \pm 0.1 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ y $K = 2.2 \pm 0.1 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$, las cuales son muy grandes en comparación con el ácido fenilborónico (D-fructosa $K = 79 \text{ M}^{-1}$ y D-glucosa $K = 4.6 \text{ M}^{-1}$). La alta afinidad de los

receptores **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** hacia glucosa y fructosa puede ser consecuencia del aumento de acidez de los grupos $-B(OH_2)$ como resultado de la inserción de las cargas positivas en la cuaternización de los grupos quinolinio y su orientación convergente como es observado en las estructuras cristalinas.

Basados en las constantes de disociación acida de **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** en ausencia y presencia de glucosa, en los experimentos de espectrometría de masas ESI-(+), en las mediciones de RMN B^{11} y en los estudios de asociación por espectrometría de fluorescencia de **BQ3ben**, se propone que el modo de unión quimiosensor-glucosa es a través de la formación de enlaces diéster borónicos.

Estos resultados muestran la utilidad de nuevos compuestos basados en grupos quinolinios cuaternizados con ácidos fenilborónicos para la detección directa de monosacáridos y polioles de interés biológico.

INTRODUCCIÓN

El reconocimiento molecular de especies naturales ha sido de gran interés científico por varias décadas por lo que se han desarrollado receptores con altos niveles de eficiencia y selectividad para la detección de dos de los tres principales biopolímeros: polipéptidos y ácidos oligonucleicos, sin embargo, el éxito en la detección selectiva de oligosacáridos ha sido mucho menor. [49] Aunque un gran número de receptores sintéticos se han descrito para la detección de carbohidratos en disolventes orgánicos [50], pocos se han creado para la detección exitosa de carbohidratos en condiciones fisiológicas (en agua a pH= 7.4) porque los sitios de unión de los sacáridos con los receptores son los grupos hidroxilos que al encontrarse en agua compiten con los grupos OH del solvente, lo cual indica el gran nivel de dificultad que representa el crear este tipo de quimiorreceptores, sin embargo, la posibilidad de reconocer carbohidratos en medio acuoso representa un gran avance en el desarrollo de la bioquímica y la medicina, por ejemplo, el desarrollo de sensores selectivos y no invasivos para el seguimiento y control de los niveles de glucosa en sangre en pacientes con diabetes permite mejorar su calidad de vida.[51]

En disolución acuosa, los ácidos borónicos son capaces de enlazarse reversiblemente a moléculas con pares de hidróxidos *syn*-periplanar para formar ésteres borónicos cíclicos de cinco y seis miembros. [24] Por esta razón se han utilizado, durante varios años, los ácidos borónicos para la detección de sacáridos.

En el desarrollo de quimiosensores funcionalizados con ácidos borónicos para el reconocimiento de carbohidratos se ha utilizado la espectroscopía de fluorescencia por su gran sensibilidad. En estos compuestos usualmente el receptor de ácido borónico se encuentra enlazado de forma covalente a un grupo fluoróforo, cuando se da la formación de ésteres cíclicos de boronato con carbohidratos se produce una señal debido a cambios en la fluorescencia del quimiosensor. [22,24]

Por todo esto, el presente trabajo está enfocado en el diseño y síntesis de nuevos compuestos fluorescentes basados en sales de isoquinolinio y ácidos fenilborónicos, para la detección de monosacáridos y polioles de gran interés biológico en medio acuoso a pH = 7.4. La tesis se encuentra dividida en cuatro capítulos: marco teórico y antecedente, desarrollo experimental, resultados y discusión y conclusiones.

El capítulo de marco teórico y antecedentes presenta dos objetivos importantes para el desarrollo del presente trabajo; el primero es describir de forma general conceptos importantes dentro de la química supramolecular (cooperatividad, reconocimiento molecular y sensor), así como el tipo de interacciones que pueden presentarse en un sistema supramolecular, para posteriormente enfocarse en quimiosensores fluorescentes, mientras que el segundo objetivo es presentar las características importantes en el uso de ácidos borónicos para la síntesis de quimiosensores así como mostrar algunos quimiosensores basados en estos ácidos. El describir solo algunos quimiosensores de ácidos borónicos tiene como finalidad dos propósitos, el primero es representar como ha ido mejorando a través del tiempo el desarrollo de quimiosensores para la detección de sacáridos, y el segundo es servir de base para el diseño de los nuevos quimiosensores sintetizados en el presente proyecto.

En el apartado de desarrollo experimental se hace una descripción detallada de los procedimientos utilizados para la síntesis y caracterización de los nuevos compuestos así como los estudios realizados para el proceso de reconocimiento molecular de los nuevos compuestos con catecol, monosacáridos y polioles.

En el capítulo de resultados y discusión se encuentra la información más relevante obtenida en el desarrollo del proyecto así como su análisis.

Finalmente en el capítulo de conclusiones se describen los objetivos cumplidos en el presente proyecto.

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

1.1 Química supramolecular

La química supramolecular estudia y analiza los sistemas químicos que involucran interacciones intermoleculares así como los factores que dirigen y mantienen su organización espacial. [1] El análisis de las interacciones intermoleculares permitió el entendimiento de sistemas de autoensamblaje y procesos biológicos como la replicación del ADN o la interacción enzima-sustrato, originando el concepto de reconocimiento molecular.

En 1987, la química supramolecular se estableció como una nueva área de la química al otorgarse el premio Nobel de Química a los investigadores Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn y Charles J. Pedersen por su destacado trabajo en el desarrollo y empleo de compuestos selectivos huésped-anfitrión donde la molécula anfitrión reconoce selectivamente a una molécula huésped.[2] Jean Marie Lehn describió a la química supramolecular como “la química de los enlaces intermoleculares, que cubre las estructuras y las funciones de las entidades formadas por la asociación de dos o más especies químicas”. [1]

Los avances dentro de esta área se describen en la frontera de la química inorgánica, la química orgánica, la fisicoquímica y la bioquímica debido a que se utilizan técnicas y conceptos desarrollados en estas disciplinas, pero enfocados a la investigación de las fuerzas intermoleculares y a sus efectos en las propiedades y funciones de las supramoléculas. [3]

La química analítica supramolecular fue definida por el investigador Eric Anslyn como el campo de la química que explora el intercambio dinámico de las estructuras químicas sintéticas que crean ensamblajes, los cuales generan cambios en las señales medibles al adicionar analitos. [3,4] Dentro de esta área el sensor es visto como un receptor (anfitrión) que interactúa con un analito (huésped) y produce un cambio detectable en una señal, es decir, cuando se detecta una señal medible es porque el receptor se enlaza al analito.

1.2 Interacciones dinámicas y reconocimiento molecular.

Las interacciones supramoleculares son los enlaces no-covalente intermoleculares como los enlaces de hidrógeno, apilamiento de $\pi-\pi$, fuerzas de van der Waals, interacciones electrostáticas, etc. y se encuentran representadas en la **figura 1.2.1**. [1]

La química covalente dinámica es una estrategia sintética para la formación y cambios reversibles de enlaces covalentes en la construcción de ensamblajes [2], algunas de las

interacciones covalentes dinámicas más utilizadas son la formación e intercambio de imina, formación e intercambio de acilhidrazona, intercambio de disulfuro, formación e intercambio de hemiacetal y acetal; en la **figura 1.2.1** se muestran algunas interacciones dinámicas. Aunque la fuerza de enlace es diferente entre interacciones intermoleculares y enlaces covalentes porque los enlaces covalentes tienden a ser más estables que los enlaces no covalentes, existen similitudes entre ellas ya que desde el punto de vista cinético y termodinámico ambos son procesos reversibles, pueden presentar un intercambio de componentes y alcanzan el equilibrio rápidamente (va de segundos a minutos o algunos días), sin embargo, generalmente el enlace covalente se revierte lentamente por lo que en muchas ocasiones es necesario una aceleración catalítica. [2] Una interacción dinámica se puede definir como una interacción reversible que puede presentar un intercambio de componentes que va de segundos a minutos o algunos días y bajo este concepto se incluyen tanto los enlaces supramoleculares como los enlaces covalentes reversibles. [2]

El reconocimiento molecular es el proceso de unión específica de una molécula receptor a una especie química (especies inorgánicas, moléculas orgánicas pequeñas, macromoléculas o biomoléculas) a través de un conjunto de interacciones moleculares estructuralmente bien definidas. [1,5] La alta especificidad del reconocimiento molecular se basa en la complementariedad estructural y funcional de las moléculas que participan en este proceso, donde no solo interactúa un tipo de enlace sino que se presenta la acción cooperativa de un conjunto de interacciones diferentes que hacen posible la estabilidad de los sistemas supramoleculares.

La cooperatividad se define como la relación que existe entre dos o más tipos de interacciones dentro de una estructura supramolecular que en conjunto muestran un comportamiento diferente al esperado en función a sus propiedades individuales y es un concepto fundamental para el entendimiento del reconocimiento molecular y para la construcción de auto-ensamblajes, [5,52]

INTERACCIÓN SUPRAMOLECULAR

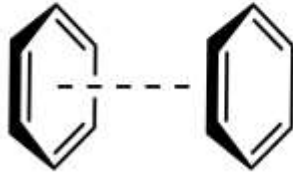
Par iónico



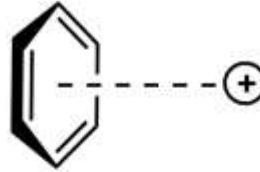
Enlace de hidrógeno



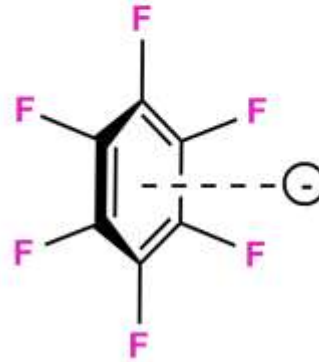
Interacción π - π



Interacción π -catión



Interacción π -anión

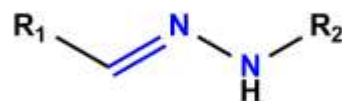


INTERACCIÓN COVALENTE DINÁMICA

Imina



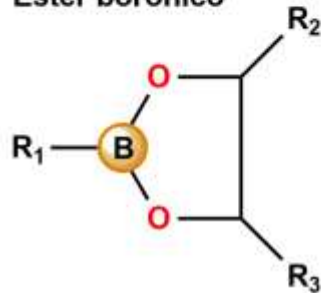
Hidrazina



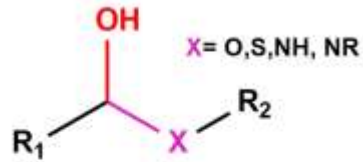
Disulfuro



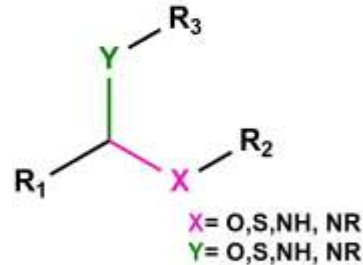
Ester borónico



Hemiacetal, hemitioacetal,
hemiaminal



Acetal, tioacetal, aminal, etc



Alqueno



Figura 1.2.1 Interacciones supramoleculares y covalentes dinámicas. [2]

1.3 Interacciones no covalentes

Los sistemas supramoleculares se mantienen unidos por una gran variedad de interacciones no covalentes. En una interacción de este tipo las especies involucradas en el sistema supramolecular se unen reversiblemente y su fuerza de enlace ($2\text{-}300\text{ kJ mol}^{-1}$) es más débil que la fuerza de un enlace covalente ($150\text{-}540\text{ kJ mol}^{-1}$), sin embargo, la participación en conjunto de las distintas interacciones intermoleculares origina un compuesto supramolecular muy estable. [1]

1.3.1 Interacciones electrostáticas

En la reactividad química, el reconocimiento molecular y la actividad biológica, las cargas electrostáticas son importantes tanto en las energías de solvatación como en las propiedades moleculares y son responsables de las atracciones o repulsiones entre especies con carga eléctrica. Este tipo de interacciones se fundamentan en la ley de Coulomb que establece: “La fuerza de atracción o repulsión entre dos cargas es directamente proporcional al producto de las cargas e inversamente proporcional al cuadrado de la distancia entre ellas”. En estado sólido, su fuerza de enlace ($200\text{-}300\text{ kJ mol}^{-1}$) es comparable con la del enlace covalente ($150\text{-}540\text{ kJ mol}^{-1}$). [1,2]

1.3.2 Enlace de hidrógeno

Este tipo de enlace es una atracción débil que forma una interacción especial dipolo-dipolo cuando un átomo de hidrógeno, que se encuentra formando un enlace polar con un átomo electronegativo, interactúa con un átomo electronegativo adyacente que posee un par de electrones libres. El enlace de hidrógeno se simboliza como:



Donde **D** es el átomo electronegativo enlazado al hidrógeno (**H**) que dona el hidrógeno y **A** es el átomo electronegativo (normalmente posee uno o más pares de electrones libres) que acepta el hidrógeno. La geometría del enlace de hidrógeno y el tipo de átomos donadores y aceptores involucrados determinan su fuerza, longitud y naturaleza de la interacción. Dependiendo de su fuerza, los enlaces de hidrógeno pueden dividirse en tres categorías que son mostradas en la **tabla 1.1**. [7]

Tabla 1.1 Clasificación de enlaces de hidrógeno de acuerdo a su energía de enlace y parámetros geométricos por Jeffrey en 1997. [7]

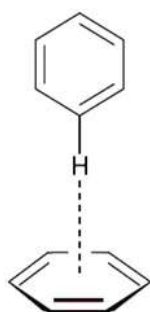
INTERACCIÓN	FUERTE	MODERADA	DÉBIL
D-H...A	Principalmente Covalente	Principalmente electrostática	Electrostática
Longitud de enlace (Å).			
H...A	1.2 – 1.5	1.5 – 2.2	2.2 – 3.2
D...A	2.2 – 2.5	2.5 – 3.2	3.2 – 4.0
Energía de Enlace (kJ mol⁻¹).	60-120	16-60	<12
Ángulo de enlace (°).	175 - 180	130 – 180	90 – 150
Desplazamiento relativo en Banda de IR	25%	10-25%	<10%

1.3.3 Interacción π - π

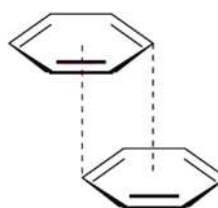
Son las interacciones que involucran grupos aromáticos que contienen enlaces π y de acuerdo a la geometría de su interacción aromática están clasificadas en tres categorías: a) apilamiento cara-borde, b) apilamiento cara-cara desplazado y c) apilamiento cara-cara (sándwich) mostrados en la **figura 1.3.1**. [8]

Los apilamientos, cara-borde y cara-cara desplazado, son energéticamente más estables que el apilamiento cara-cara por las atracciones electrostáticas repulsivas y atractivas. La distancia centro-centro en la categoría cara-cara desplazado es aproximada a 3.5 Å y su ángulo es menor de 20°. El rango de intensidad de las fuerzas π - π va de 1 a 50 kJ mol⁻¹. [8]

a) cara-borde



b) desplazado



c) cara-cara

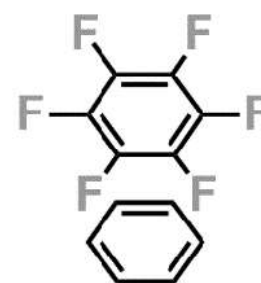


Figura 1.3.1 Interacciones π - π . [8]

Este tipo de interacción es común encontrarla en la estructura de doble hélice del ADN, en el empaquetamiento de las moléculas aromáticas en cristales, en la intercalación de fármacos en el ADN o en la estructura ternaria de las proteínas.

1.3.4 interacción π -catión

Es una interacción electrostática que se da entre un sistema π rico en electrones y un catión adyacente, es de gran importancia en el reconocimiento molecular porque al poseer una energía de enlace entre $8-20 \text{ KJ mol}^{-1}$ la hace competitiva frente a los enlaces de hidrógeno y los puentes iónicos. [9] En un sistema π aromático no hay un momento dipolo permanente debido a los enlaces polares débiles que existen en las uniones C-H, sin embargo, por encima y por debajo del anillo aromático se encuentra una carga parcial negativa y en el plano del anillo se encuentra una carga parcial positiva creando un cuádrupolo eléctrico. La región de carga negativa del cuádrupolo puede interactuar fuertemente con especies cargadas positivamente como los cationes $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+$ y un ejemplo se presenta en la **figura 1.3.2**. [10] En la naturaleza muchos procesos biológicos utilizan la interacción π -catión como medio de reconocimiento, tal es el caso de la unión de la nicotina con los receptores del cerebro o en casos más generales como la biosíntesis del terpeno o el reconocimiento en el código de histonas. [10]

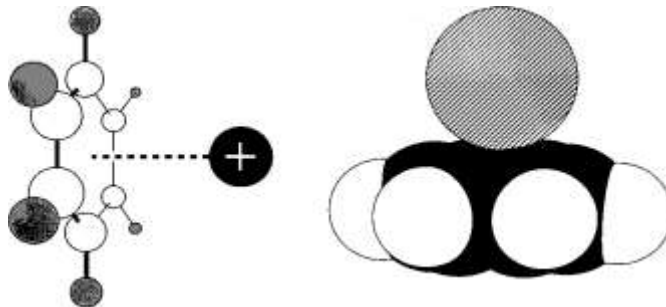


Figura 1.3.2 Interacción π -catión de un benceno con un catión. [10]

Interacción π -anión

Es un nuevo miembro en las interacciones débiles de la química supramolecular, su estudio es muy reciente pero ha despertado gran interés en la comunidad científica por su potencial uso en el reconocimiento de aniones específicos. En general las interacciones π -anión son causadas por fuerzas electrostáticas y por polarización inducida. Para atraer aniones es necesario que los anillos aromáticos sean π -ácido, es decir, el momento cuadrupolar negativo

debe ser invertido con el momento cuadrupolar positivo y usualmente esto se logra introduciendo al sistema aromático sustituyentes electroattractores[11], por ejemplo la introducción de sustituyentes flúor en el benceno invierte su momento cuadrupolar (mostrado en la **figura 1.3.3**), ocasionando que los aniones puedan interactuar con el benceno por su deficiencia de electrones en la superficie del anillo. [11]

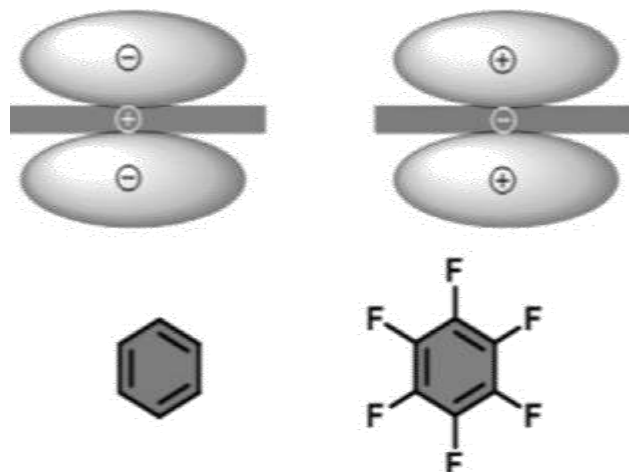


Figura 1.3.3 Representación de los momentos cuadrupolar del benceno y el hexafluorobenceno. [11]

1.3.4 Fuerzas de van der Waals.

Son atracciones muy débiles de corto alcance que se dan entre moléculas eléctricamente neutras (o grupos de la misma entidad molecular) y existen tres tipos de fuerzas de van der Waals [12]:

*Fuerza dipolo-dipolo. Esta interacción se da cuando cada una de las dos moléculas participantes posee un dipolo permanente.

*Fuerza dipolo-dipolo inducido. Es una interacción que se da cuando se aproxima una molécula con un dipolo permanente a una molécula o un átomo neutro. La molécula dipolo permanente induce una separación mayor de carga en la especie neutra, lo que incrementa su atracción intermolecular.

*Fuerza de dispersión o de London. Es la interacción instantánea que se da entre una especie con dipolo instantáneo y una especie neutra, produciendo un dipolo instantáneo inducido en la especie neutra.

En la **Tabla 1.2** se muestra las funciones de la relación de energía potencial con la distancia para las fuerzas de van der Waals y su energía en KJ mol^{-1} .

Tabla 1.2 Fuerzas de van der Waals. [53]

Tipo de interacción	Dependencia de la energía potencial con la distancia	Energía típica (kJ mol ⁻¹)	Comentarios
Dipolo-dipolo	$1/r^3$	2	Entre moléculas polares estacionarias
Dipolo-Dipolo inducido	$1/r^6$	0.3	Entre moléculas polares y polares rotantes.
Fuerzas de dispersión de London	$1/r^6$	2	Entre todos los tipos de moléculas.

1.4 Quimiosensores ópticos.

Los quimiosensores son moléculas de origen abiótico que en tiempo real transforman información química en señales analíticamente útiles en presencia de materia o energía y son capaces de enlazarse de forma selectiva y reversible a un analito. [1, 2,13]

Un quimiosensor óptico consiste en una molécula que tiene sitios de unión, cromóforos o fluoróforos y un mecanismo para la comunicación entre ambos y es representado en la **figura 1.4.1**, su unión con analitos produce un cambio en las propiedades ópticas del quimiosensor (absorción o fluorescencia).

Para el diseño de quimiosensores es de gran importancia conocer y analizar la afinidad del analito, además de mejorar la sensibilidad del sensor con el analito al incrementar las fuerzas de enlace; el uso de un determinado cromóforo o fluoróforo en la construcción del sensor depende de las propiedades ópticas del medio donde se encuentra el analito y las propiedades del mismo analito con la finalidad de que la señal emitida por el sensor no se vea afectada por las propiedades del medio y el analito. [13]

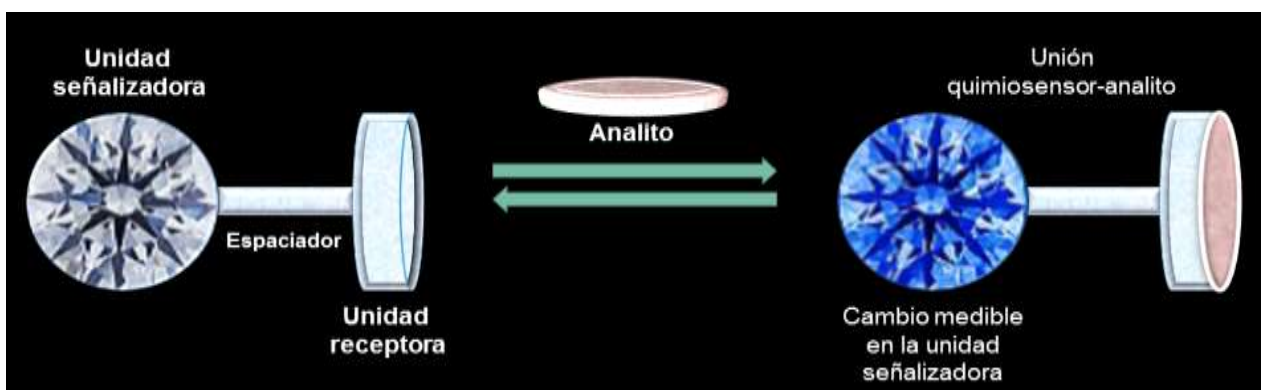


Figura 1.4.1 Esquema de un quimiosensor. [13]

1.4.1 Quimiosensores fluorescentes.

Debido a su gran sensibilidad y alta resolución temporal y espacial, los quimiosensores fluorescentes son utilizados en una gran variedad de campos de la ciencia como biológica, farmacológica y ciencias ambientales. [14]

En la interacción del quimiosensor con un analito ocurren dos eventos, el primero se llama reconocimiento y ocurre cuando el analito se enlaza a los sitios de unión del sensor; el segundo se llama señalización y es cuando la interacción sensor-analito provoca cambios detectables en las propiedades fotofísicas del quimiosensor [15], un ejemplo de un quimiosensor fluorescente (**DBA2**) es presentado en la **figura 1.4.2** y fue publicado por Danielle Bruen en 2016 [16], el quimiosensor está compuesto por una unidad receptora que es un ácido borónico catiónico y una unidad indicadora fluorescente aniónica 7-hidroxicumarina (**7HC**), que al interactuar entre ellos la fluorescencia de la **7HC** se extingue 98%, sin embargo, si a este ensamblaje se adiciona glucosa vuelve a incrementar la fluorescencia. [16]

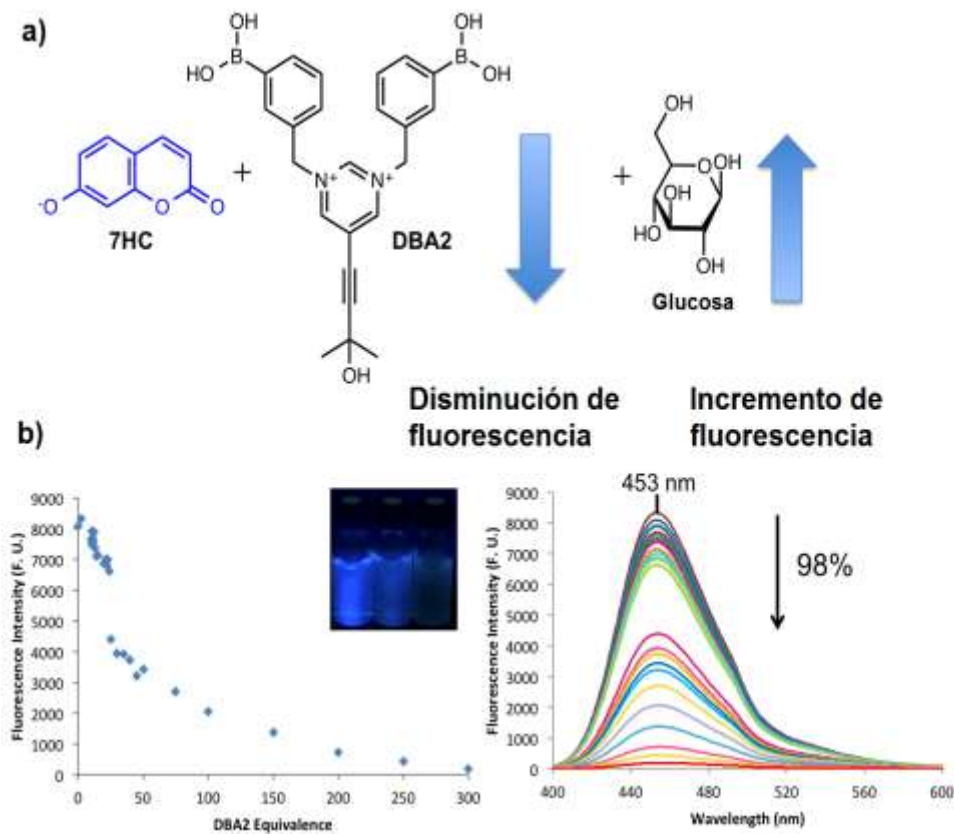


Figura 1.4.2 a) Mecanismo de la detección indirecta de glucosa, b) Disminución de fluorescencia de 7HC con DBA2 en pH 8.6 a $\lambda_{exc} = 370\text{nm}$. [16]

Los quimiosensores fluorescentes pueden ser clasificados en tres categorías de acuerdo a su diseño estructural y se representan en la **figura 1.4.3**. [2,54]

- 1) Quimiosensores intrínsecos: En estas moléculas el sitio de unión es parte integral del sistema conjugado del fluoróforo.
- 2) Quimiosensores conjugados: Son moléculas que tienen su sitio de unión unido covalentemente al fluoróforo por medio de un espaciador.
- 3) Quimiosensores por desplazamiento del indicador. Es un complejo supramolecular donde la unidad indicadora se encuentra unida al sitio de reconocimiento por interacciones intermoleculares, la unidad indicadora es fácilmente desplazada por un analito que presente mayor afinidad, ocasionando que se genere un gran cambio en las propiedades ópticas.

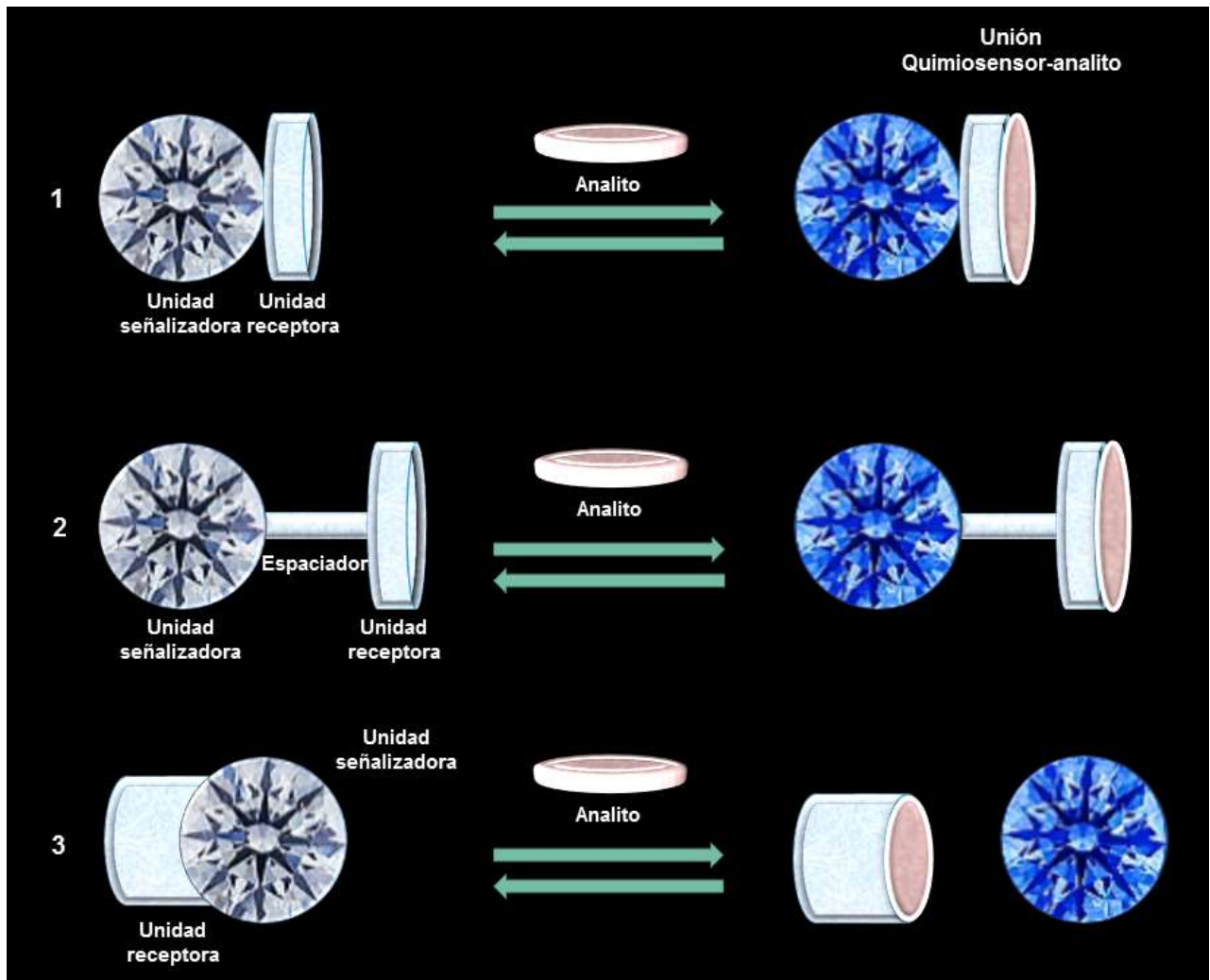


Figura 1.4.3 Esquema de los tipos de quimiosensores [2, 54]

1.4.2 Teoría de la fluorescencia

La luminiscencia es la emisión de luz de una especie química excitada electrónicamente mediante la absorción de radiación y se clasifica en fluorescencia y fosforescencia, en el diagrama de Jablonski se representan estos dos procesos (figura 1.4.4). [17]

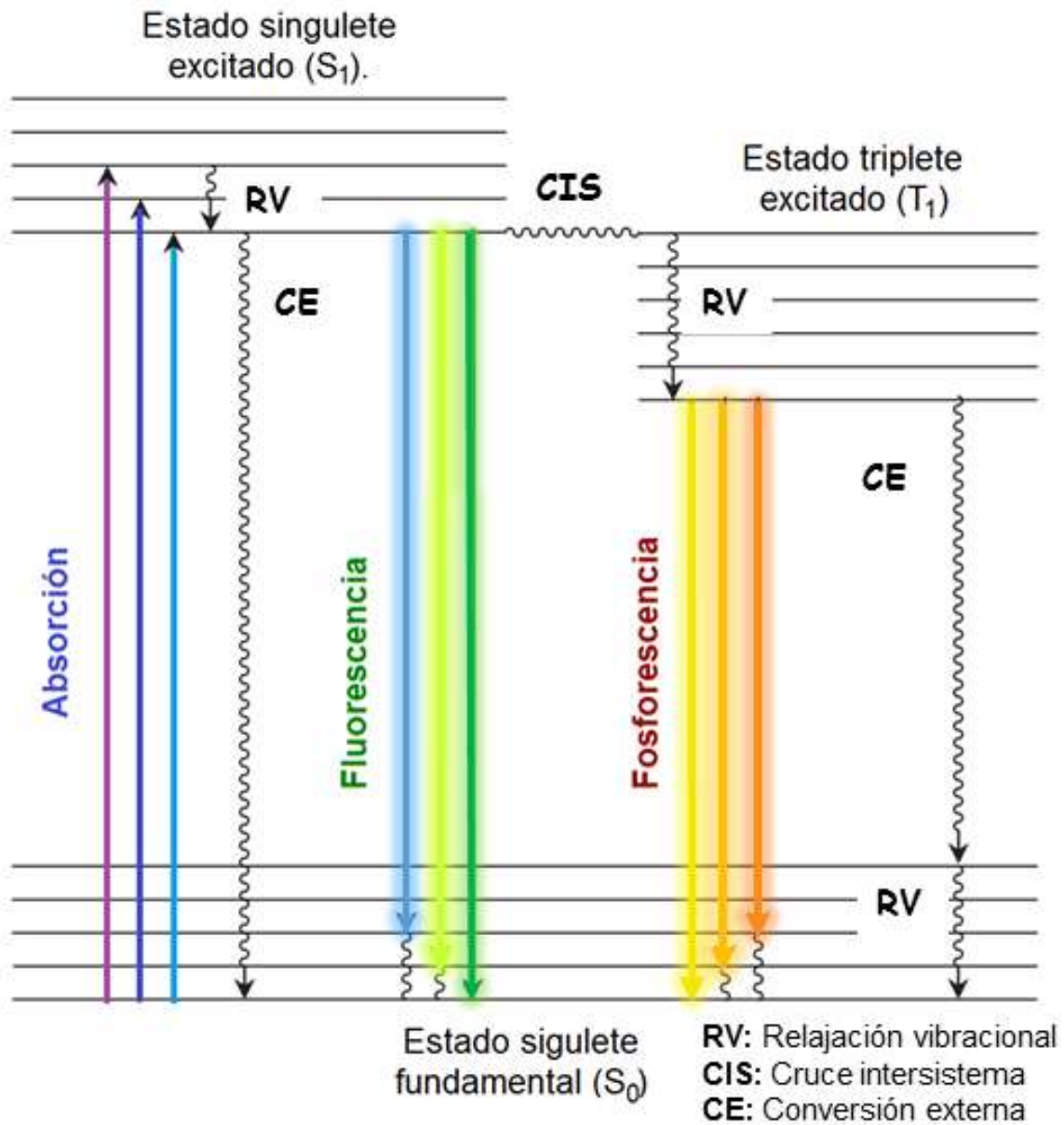


Figura 1.4.4 Diagrama de Jablonski. Esquema de las transiciones que probablemente ocurren en una molécula luminiscente. [17]

Durante la fluorescencia se emite un fotón mediante la relajación de un estado singulete excitado de baja energía (S_1) al estado fundamental (S_0), este proceso ocurre entre 10^{-10} y 10^{-7} s. [15] En este tiempo el fluoróforo muestra cambios conformacionales y está sujeto a múltiples interacciones con el medio ambiente molecular. Analíticamente la fluorescencia útil se observa frecuentemente en compuestos altamente conjugados o con funcionalidad aromática, los cuales exhiben transiciones π a π^* de baja energía. [17,18]

En la fosforescencia se emite un fotón mediante la relajación del estado triplete (T_1) hacia el estado fundamental (S_0), después del cruce intersistema de S_1 a T_1 . Este proceso depende del acoplamiento entre S_1 y T_1 y se ve favorecido cuando la diferencia de energía entre estos estados es pequeña y el tiempo de vida del estado S_1 es relativamente largo ($>10^{-7}$ s). [15, 17,18]

La energía de emisión de estos dos procesos es menor que la de absorción debido a la energía que se disipa durante el tiempo de vida del estado excitado, es decir la longitud de onda de emisión es mayor que la de excitación. [15, 17, 18,19]

1.4.3 Mecanismos de señalización fotofísica de quimiosensores fluorescentes.

Cuando un analito se une al sensor, las características fotofísicas del fluoróforo como la intensidad de la fluorescencia, la longitud de onda de emisión y el tiempo de vida de la fluorescencia cambiarán a través de diferentes mecanismos y ese cambio indicará la unión analito-quimiosensor. Algunos de los mecanismos de señalización convencionales son: transferencia electrónica fotoinducida (PET), transferencia de carga fotoinducida (ICT), transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) y transferencia de energía electrónica (EET). [55]

1.4.3.1 PET (*Photoinduced Electron Transfer*).

Es un mecanismo que se basa en la transferencia electrónica entre una molécula en estado electrónico excitado que actúa como aceptor de electrones y una especie que actúa como donador. En ausencia de un analito, el orbital HOMO de la especie donadora, que tiene mayor energía que el orbital HOMO del aceptor, puede transferir un electrón al orbital HOMO del aceptor después de la excitación y antes de la emisión, tal transferencia disminuye

considerablemente la fluorescencia del quimiosensor; en la **figura 1.4.5** se representa el mecanismo PET en términos de orbitales moleculares.

Cuando un analito se enlaza al quimiosensor, el nivel de energía del orbital HOMO de la especie donadora disminuye dificultando la transferencia de un electrón al orbital HOMO del aceptor, provocando que la fluorescencia aumente ya que se suprime el mecanismo PET. [2, 20] Un ejemplo de un sistema que utiliza el mecanismo PET para detectar un analito fue publicado por Jaime Portilla y su equipo de trabajo en 2016 [46], (**figura 1.4.6**), se trata de un quimiorreceptor (**PyHC**) basado en una piridil-hidrazono-cumarina que detecta Mg^{2+} con un límite de detección de 105 nmol L^{-1} en disolución etanol-agua (99:1 v/v). El receptor **PyHC** mostró escasa intensidad fluorescente en disolución etanol-agua (99:1 v/v) debido al mecanismo PET producido por el par de electrones libres del grupo imina de la cumarina, sin embargo al adicionar Mg^{2+} a la disolución, la fluorescencia incremento debido a la coordinación del Mg^{2+} con **PyHC**, resultado de la inhibición del mecanismo PET. [46]

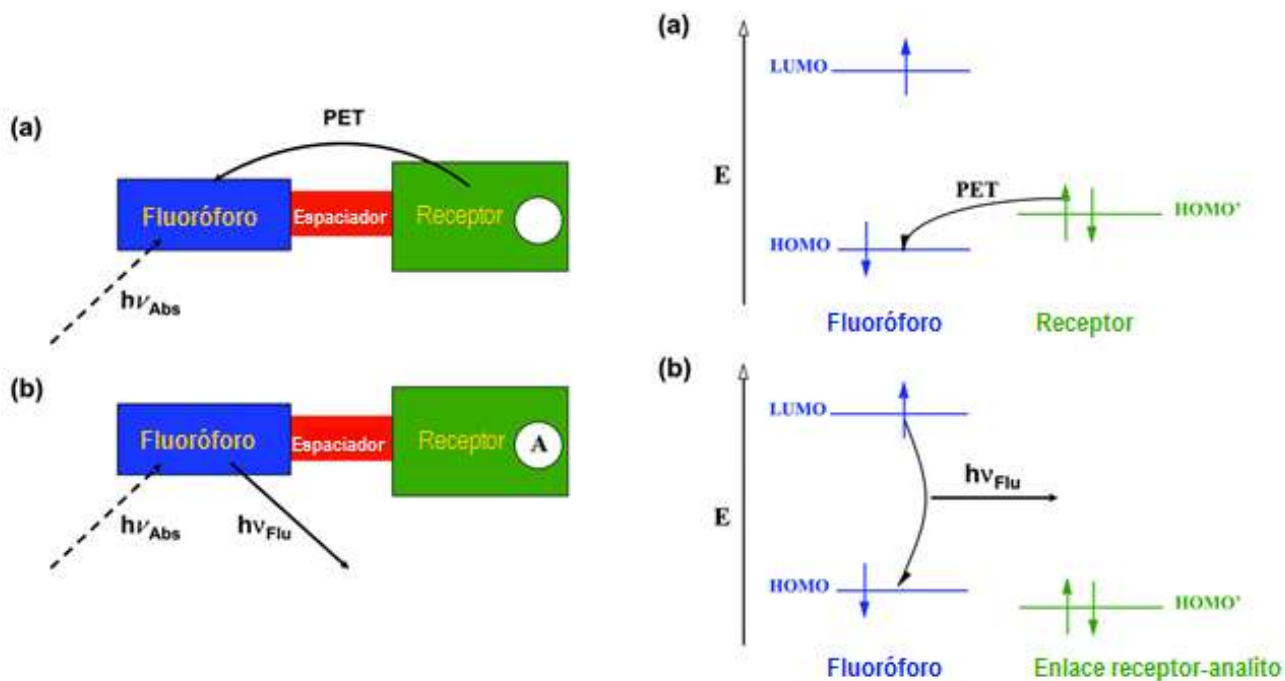


Figura 1.4.5 Mecanismo PET. [20]

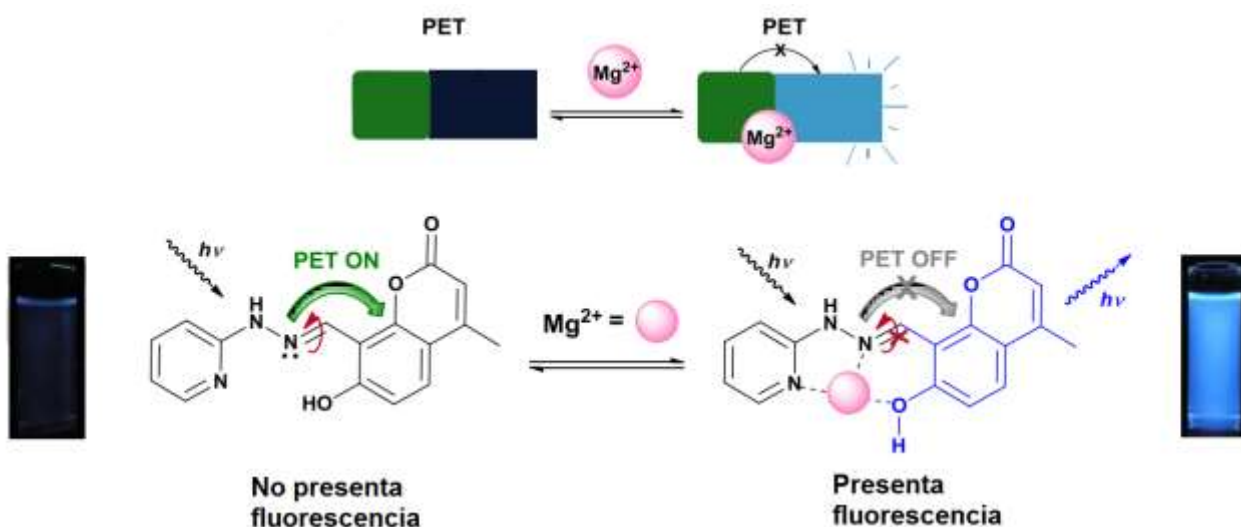


Figura 1.4.6 Ejemplo de un quimiosensor por mecanismo PET. [46]

1.4.3.2 ICT (*Intramolecular Charge Transfer*).

También es una transferencia electrónica y ocurre entre moléculas que tienen grupos donador –aceptor π unidos mediante un enlace covalente. Cuando estas moléculas son excitadas por radiación electromagnética el grupo π -donador cede un electrón al grupo π -aceptor produciéndose estados de carga polarizada.

En contraste con el mecanismo PET donde existe disminución de fluorescencia sin cambios espectrales, en el mecanismo ICT (**figura 1.4.7**) el quimiosensor sigue presentando fluorescencia pero con cambios en las intensidades fluorescentes y sus espectros de excitación y emisión presentan cambios en sus longitudes de onda que dependen del medio donde se encuentre. Tras la excitación en la zona del ultravioleta cercano y con un disolvente de polaridad adecuada para el sistema sensor-analito, el espectro de emisión del quimiosensor presenta dos bandas de fluorescencia, la primera banda es conocida como banda de fluorescencia normal y se da por el desplazamiento de Stokes y la segunda banda aparece a una longitud de onda mayor que la anterior y se atribuye al estado excitado altamente polar ICT. Este fenómeno depende de la energía del dipolo formado y de la energía de activación del proceso, y se ve afectado por la polaridad del disolvente donde a mayor polaridad del disolvente mayor es la intensidad de la banda de fluorescencia procedente del estado ICT.

Cuando un analito interactúa con el grupo donador de electrones del sistema (quimiosensor) se reduce la conjugación electrónica ocasionando que el espectro de absorción se desplace hacia el azul y la absorbancia molar disminuye, pero cuando un analito se une al grupo aceptor de electrones del sistema, el espectro de absorción se desplaza hacia el rojo y la absorbancia molar incrementa. [21]

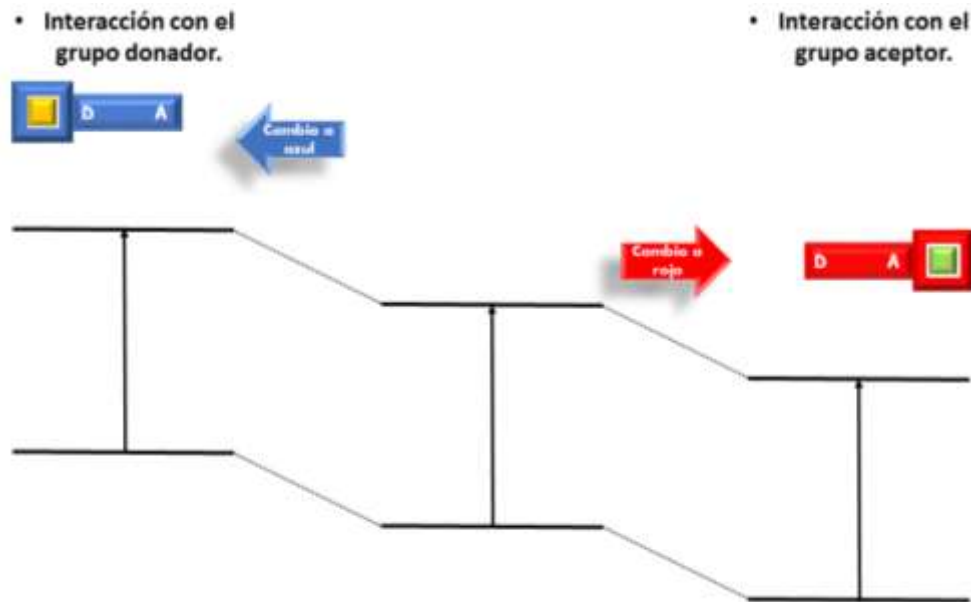


Figura 1.4.7 Cambios espectrales de los quimiosensores fluorescentes ICT. [21]

En 2016 se publicó un quimiosensor fluorescente (**DCM-OH**) sensible al cambio de pH [47], basado en el cromóforo dicianometilen-4H-pirano que en condiciones neutras, el quimiosensor **DCM-OH** mostró una banda de absorción en 431 nm y una banda débil de emisión en 574 nm sin embargo al ir incrementando el pH de 7.15 a 11.00, el quimiosensor **DCM-OH** mostró una banda de absorción batocrómica a 550 nm y un desplazamiento de la banda de emisión a la región NIR en 692 nm debido al mecanismo ICT del oxígeno aniónico. La reacción ácido-base del sensor **DCM-OH** así como sus titulaciones espectroscópicas de absorbancia y fluorescencia son mostradas en la **figura 1.4.8**.

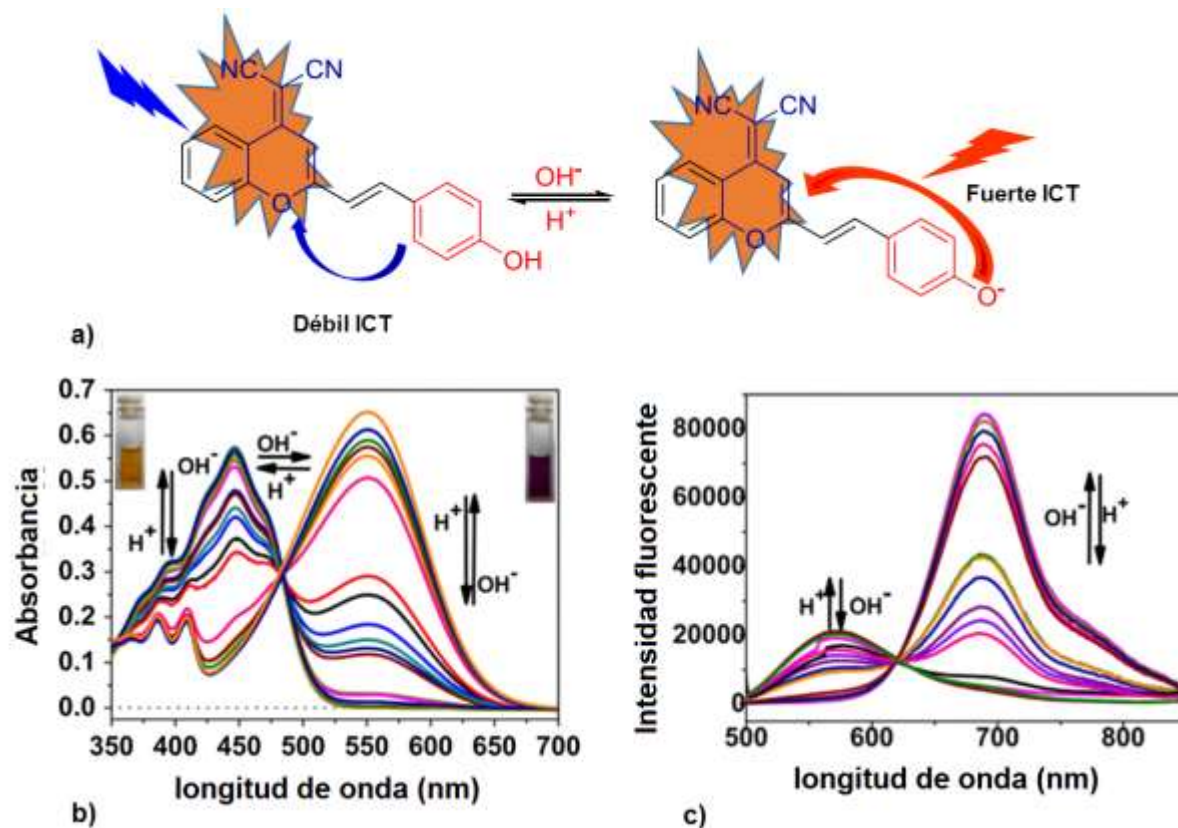


Figura 1.4.8. a) Reacción ácido-base del quimiosensor DCM-OH donde a pH neutro la intensidad de la banda de emisión es débil y a pH básico la intensidad de la banda de emisión es fuerte, b) Titulación espectroscópica de absorbancia del quimiosensor DCM-OH, donde a pH neutro la banda de absorción está en 450 nm y la disolución es amarilla mientras que a pH básico la banda de absorción se desplaza a 550 nm y la disolución es morada y c) Titulación espectroscópica de fluorescencia del quimiosensor DCM-OH, donde a pH neutro la banda de emisión de la disolución está en 574 nm presentando una intensidad de fluorescencia menor a 30000, mientras que a pH básico la banda de emisión se desplaza a 692 nm y presenta una intensidad de fluorescencia tres veces más grande que a pH neutro. [47]

1.4.3.3 FRET (*Fluorescence Resonance Energy Transfer*).

Es un mecanismo que ocurre entre grupos donadores y aceptores fluorescentes (representado en la **figura 1.4.9**). Se ha estimado que los grupos donador y aceptor deben encontrarse a una distancia de entre 1 y 10 Å para que el donador fluorescente pueda excitar al aceptor. Cuando un fluoróforo donante excitado se aproxima a un segundo fluoróforo

aceptor con una banda de absorción que se superpone con la banda de emisión del donante, el fluoróforo aceptor presenta excitación y la fluorescencia resultante es de mayor longitud de onda. [55]

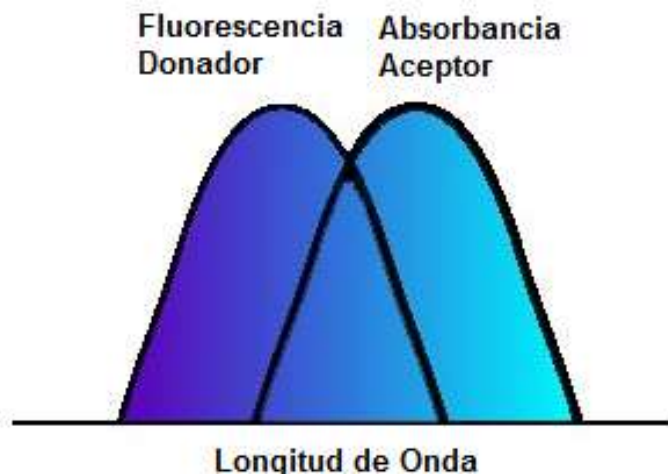


Figura 1.4.9 Banda de emisión del grupo donante superpuesta a la banda de absorción del grupo aceptador. [55]

Un ejemplo de un quimiosensor FRET fue publicado por Soumitra Satapathi y su equipo de trabajo en 2017 para la detección de compuestos nitroaromáticos [48], el quimiosensor está compuesto de un copolímero (poli(metilmetacrilato (MMA))-co-7-(4-trifluorometil) coumarin-N-metacrilamida (TCMA)) con un derivado de cumarina en la cadena lateral como molécula donante (identificado como CP) y una curcumina como molécula aceptora. El máximo de absorción del polímero donador se encuentra a 343 nm y emite un máximo de intensidad fluorescente en 420 nm cuando se excita a 343 nm (**figura 1.4.10 a**), por otra parte, la molécula aceptora tiene un máximo de absorción alrededor de los 430 nm y un máximo de emisión fluorescente en 530 nm cuando se excita en 430 nm (**figura 1.4.10 b**). La superposición del espectro de emisión fluorescente del polímero CP y el espectro de absorción de la curcumina mostrada en la **figura 1.4.10 c** indica la posibilidad de transferencia de energía entre la molécula donante CP y la curcumina aceptora. Cuando las moléculas de CP y curcumina se mezclan en cloroformo la intensidad fluorescente de la curcumina aumenta mientras que la intensidad fluorescente del polímero donante disminuye (**figura 1.4.10 d**). La fluorescencia del copolímero se apaga por la transferencia de energía a la curcumina que ocurre cuando las dos moléculas (donante y aceptora) están dentro de la escala de distancia FRET.

La señal FRET mostrada en la **figura 1.4.11** disminuye gradualmente en presencia de los compuestos nitroaromáticos 2,4-dinitrotolueno (DNT) y 2,4,6-trinitrotolueno (TNT).

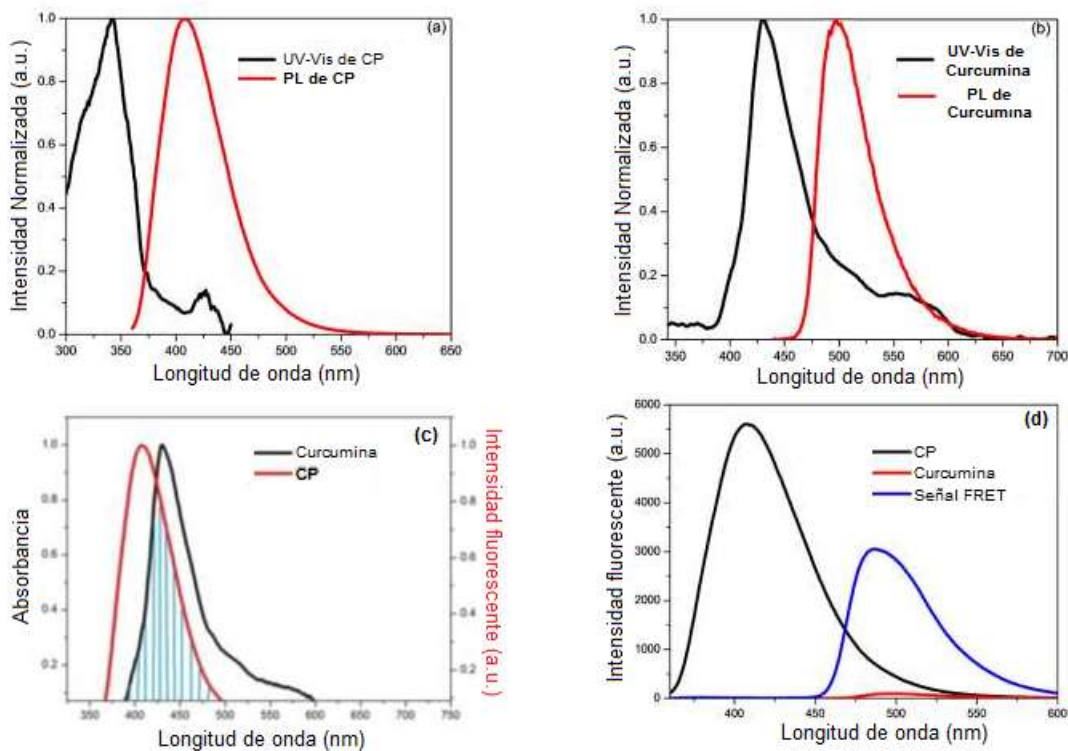


Figura 1.4.10 Se presentan los espectros de UV-vis y fluorescencia del copolímero CP(a) y la curcumina (b), la superposición del espectro de emisión fluorescente del polímero CP y el espectro de absorción de la curcumina (c) y los espectros de emisión fluorescente del CP, la curcumina y la nueva señal FRET de la mezcla del CP y curcumina en cloroformo. [48]

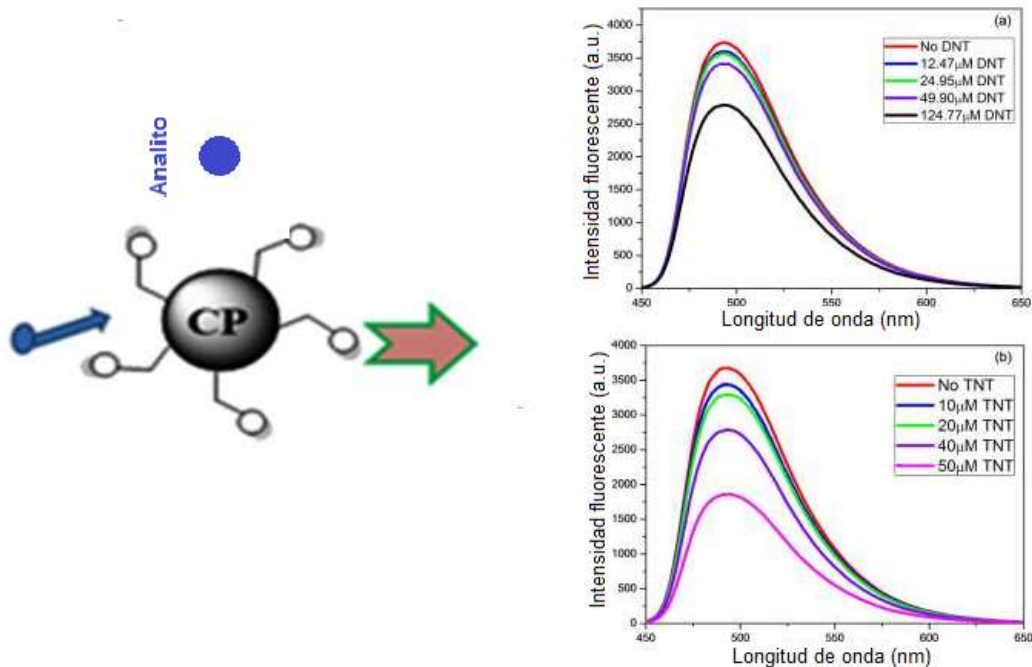


Figura 1.4.11 Los espectros de emisión fluorescente del quimiosensor CP-curcumina en presencia de 2,4-dinitrotolueno (DNT) y 2,4,6-trinitrotolueno (TNT). [48]

1.5 Acidez de los ácidos borónicos.

Los ácidos borónicos son ácidos de Lewis capaces de aceptar un par de electrones debido a la hibridación sp^2 del átomo de boro. [22] La configuración elemental del boro ($1s^2 2s^2 2p^1$) permite la formación de tres enlaces covalentes en la geometría trigonal plana sp^2 , en esta geometría, el boro tiene 6 electrones de valencia y puede aceptar un par de electrones. En disolución acuosa, el OH^- se comporta como una base de Lewis al donar su par de electrones al boro para formar un enlace covalente, convirtiendo su hibridación sp^2 a una hibridación sp^3 con geometría tetraédrica. [22] Los ácidos borónicos de forma $-\text{B}(\text{OH})_2$ atraen electrones mientras que los $-\text{B}(\text{OH})_3^-$ donan electrones y en la **figura 1.5.1** se representa el equilibrio ácido-base en agua.

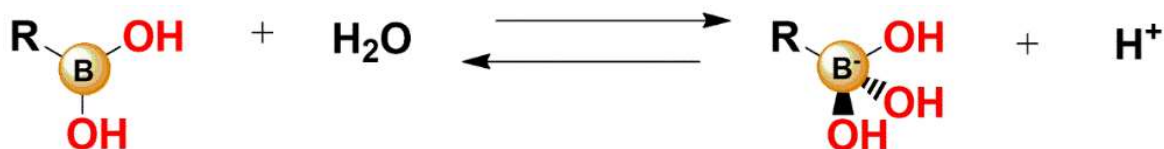


Figura 1.5.1 Esquema de equilibrio ácido-base de los ácidos borónicos. [22]

Al comparar los valores de pK_a del ácido bórico ($pK_a = 9.24$) y ácido fenilborónico ($pK_a = 8.7$) en la **figura 1.5.2** se observa un menor pK_a para el ácido fenilborónico debido a que la acidez de los ácidos borónicos depende de la densidad de carga en el átomo de boro: los grupos que atraen electrones incrementan la acidez mientras que los grupos que donan electrones disminuyen la acidez. [23]

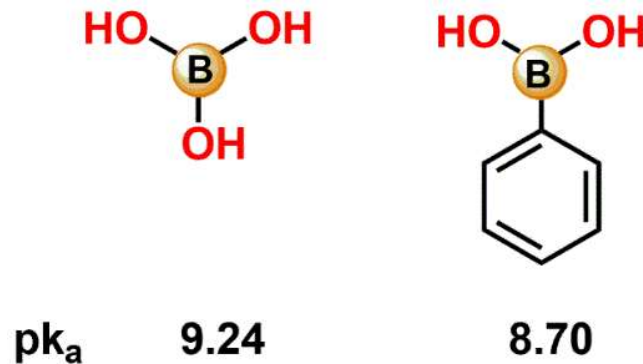


Figura 1.5.2 Estructuras y valores de pK_a del ácido bórico y del ácido fenilborónico a 25°C. [23]

1.5.1 Ésteres borónicos.

En disolución acuosa, los ácidos borónicos son capaces de enlazarse covalentemente a 1,2 o 1,3 dioles formando ésteres cíclicos de cinco o seis miembros, estas interacciones son dependientes del pH, por el cambio de hibridación que presenta el boro en los ácidos borónico. [24] Por esta razón el presente trabajo a utilizado a los ácidos borónicos como sitios unión para la creación de quimiosensores fluorescentes para la detección de monosacáridos.

El ángulo del enlace O-B-O de un ácido borónico sp^2 cambia de 120° a 113° después de formar un éster cíclico, el cual presenta gran tensión angular, sin embargo, el ángulo de enlace de un grupo boronato con hibridación sp^3 es de 109.5° , lo cual permite superar una menor tensión angular y favorecer el proceso de ciclación al presentar mayor estabilidad. La velocidad de formación de los ésteres borónicos cíclicos es de 10^3 a 10^4 veces mayor con el boronato sp^3 que con el ácido borónico sp^2 . [24]

Los equilibrios entre el ácido borónico, el boronato y los correspondientes ésteres están representados en el ciclo termodinámico dependiente del pH de la **figura 1.5.3**. Un equilibrio acido-base ocurre al pasar de la especie B^0 (ácido borónico) a B^- (boronato). [23]

Debido a que los ácidos borónicos y sus ésteres pueden existir en dos estados de ionización, se consideran tres constantes de enlace en el ciclo termodinámico. La primera constante se representa como K^{B^0L} en la **figura 1.5.3** y se obtiene en el equilibrio de la especie B^0 (ácido borónico trigonal) y el éster B^0L al interaccionar con un diol. La segunda constante se representa como K^{B^-L} y se refiere al equilibrio entre la especie B^- (boronato tetraédrico) y el éster B^-L . La constante de formación del éster boronato tetraédrico es usualmente de 2 a 4 veces mayor que la del éster borónico trigonal. La tercera constante es K_{eq} y describe el proceso de forma general sin tomar en cuenta la hibridación del boro en las especies participantes. [25] Los ácidos borónicos son más ácidos al unirse a un diol; el éster formado presenta un pK_a de 2 a 4 unidades menor que el pK_a de su ácido borónico. [26]

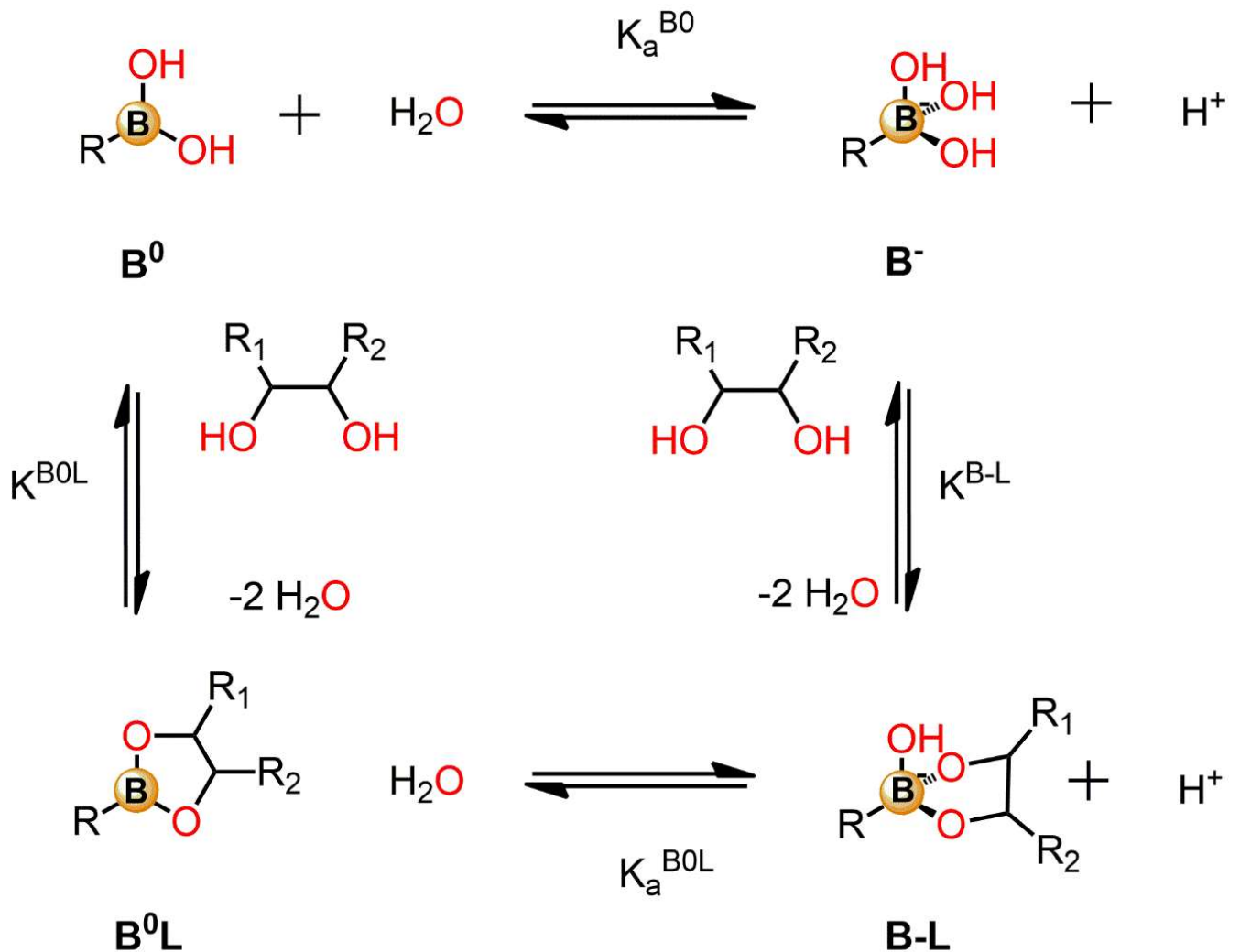


Figura 1.5.3 Equilibrios en disolución acuosa de los ácidos borónicos y dioles. [26]

1.5.2 Quimiosensores fluorescentes basados en ácidos borónicos para la detección de carbohidratos.

La química covalente dinámica de los ácidos borónicos ha facilitado el desarrollo de quimiosensores para la detección de analitos de interés biomédico y ambiental. [27] Debido a que los ácidos borónicos forman enlaces covalentes reversibles al interactuar con 1,2 o 1,3 dioles, se han utilizado para el desarrollo de quimiosensores fluorescentes que reconozcan carbohidratos como la glucosa o la ribosa u otras especies como las catecolaminas, especies reactivas de oxígeno y compuestos iónicos en la **figura 1.5.4** se presentan las estructuras moleculares de algunas especies que tienen grupos diol.

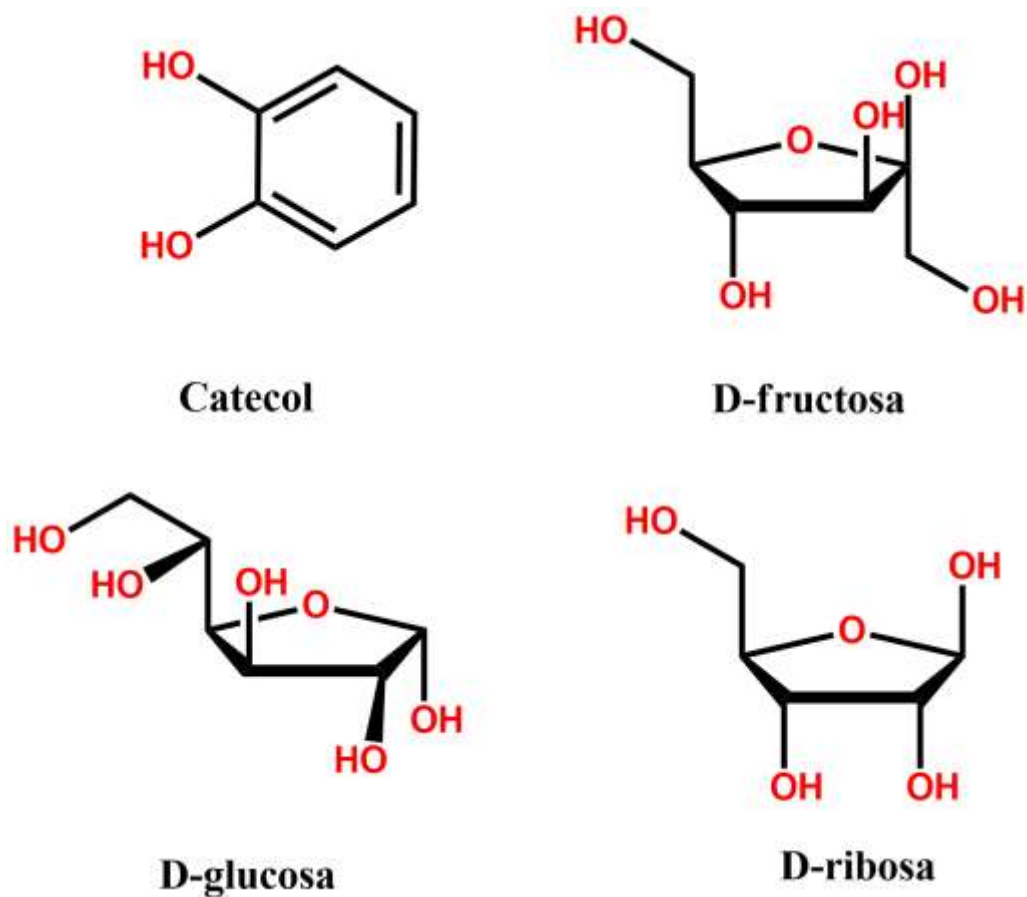


Figura 1.5.4 Estructuras moleculares de algunas especies químicas que tienen grupos diol.

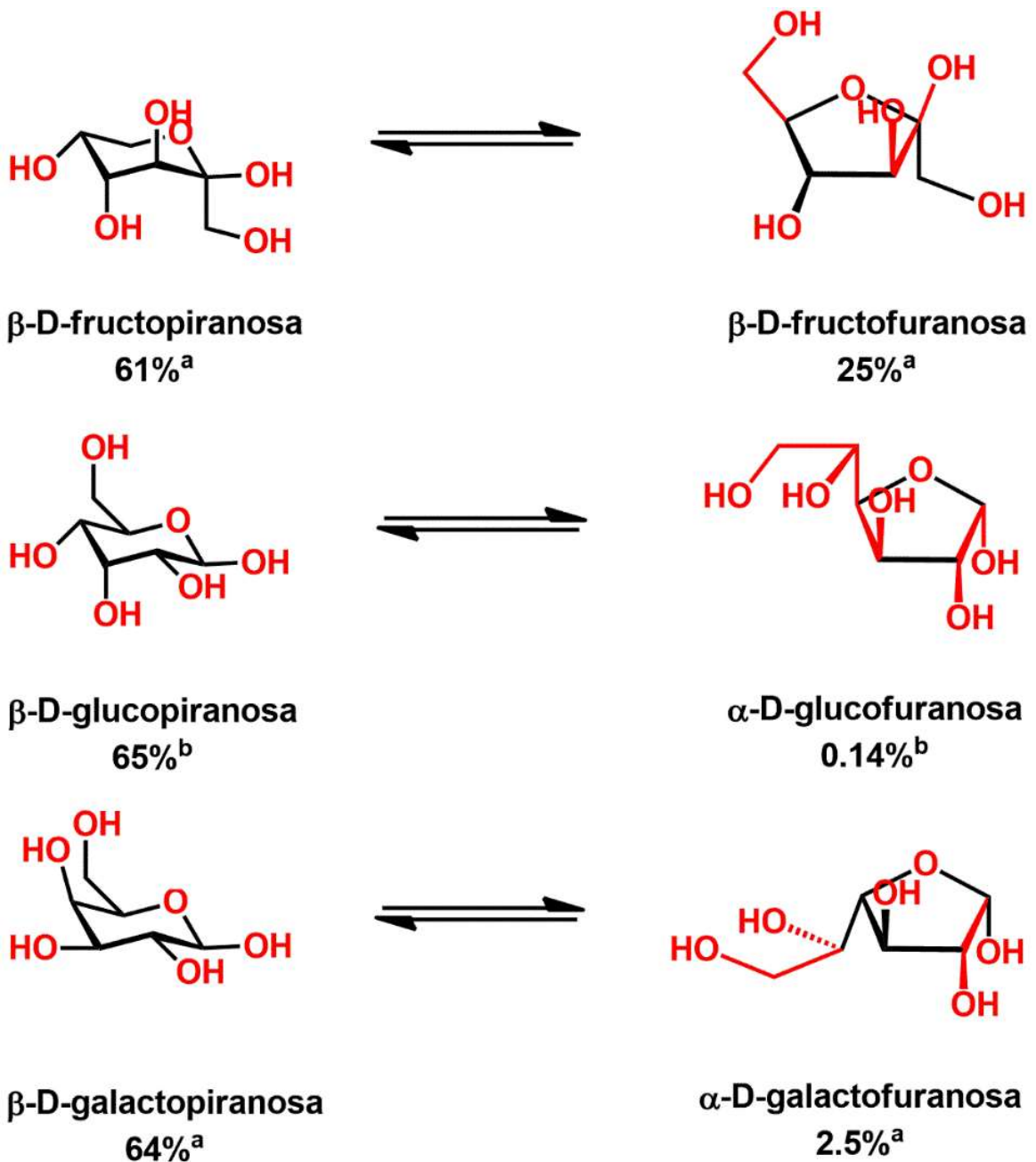
Para que un compuesto de ácidos borónicos sea utilizado como quimiosensor fluorescente para la detección de carbohidratos [31], es necesario que cumpla algunas características como:

- 1) Después de la unión con el analito, el cambio en sus propiedades fluorescentes debe ser suficiente para ser detectado y medido.
- 2) Debe tener buena solubilidad en agua y alta selectividad al analito.
- 3) Debe tener gran estabilidad química y fotoquímica.
- 4) Su longitud de onda de emisión debe ser mayor a la región de UV y debe tener baja interferencia por el medio o el mismo analito.
- 5) Debe presentar altos rendimientos cuánticos tanto en los ácidos borónicos como en los ésteres formados.
- 6) Su síntesis debe ser fácil de realizar.

Los primeros estudios de moléculas basadas en ácidos borónicos para la detección de sacáridos en disolución fueron publicados por los investigadores Lorand y Edwards en 1959, [24] ellos realizaron comparaciones de las diferentes constantes de enlace entre los ácidos fenilborónicos y dioles que involucraban sacáridos en disolución acuosa al ir disminuyendo el pH, se concluyó que la afinidad de los ácidos borónicos con los carbohidratos está determinada por la orientación y posición de los grupos hidroxilo de los sacáridos por lo que el diseño de los quimiosensores basados en ácidos borónicos debe diferenciar la estructura de los monosacáridos. [26]

Se sabe que los quimiosensores con un ácido borónico presentan mayor selectividad por la fructosa debido a la gran abundancia que hay en disolución de la forma furanosa (25%) de fructosa (**figura 1.5.5**) la cual contiene un par de grupos hidroxilo *syn*-periplanar [24], los cuales se encuentran disponibles para unirse con el ácido borónico.

La observación general de afinidad de enlace de los ácidos monoborónicos con monosacáridos siguen el siguiente orden fructosa > galactosa > manosa > glucosa. En general la afinidad y selectividad de los ácidos monoborónicos por monosacáridos es pobre. [26]



^a en D₂O a 31°C.

^b en D₂O a 27°C.

Figura 1.5.5 Estructura y abundancia en agua de algunos monosacáridos de interés biológico. [26]

En 1992, los investigadores Yoon y Czarnik publicaron el primer quimiosensor con un ácido borónico y un antraceno **1** mostrado en la **figura 1.5.6** para la detección de monosacáridos con el mecanismo de señalización de transferencia de carga intramolecular (ICT). Este quimiosensor, con una longitud de emisión de 416 nm, presentó un mayor cambio de intensidad fluorescente al interactuar con fructosa ($K = 1000 \text{ M}^{-1}$) que al interactuar con glucosa ($K = 316 \text{ M}^{-1}$) a pH fisiológico. El cambio de fluorescencia posiblemente se originó por el cambio de hibridación del boro en el éster formado el cual presentó menor pK_a . El ácido fenilborónico al tener un valor de $pK_a = 8.8$ presenta una geometría trigonal plana en pH fisiológico. [28]

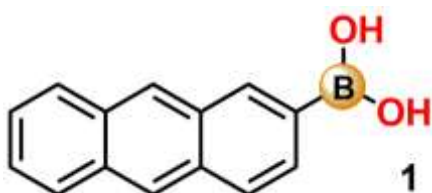


Figura 1.5.6 Quimiosensor monoborónico 1.

Estos mismos investigadores también sintetizaron el quimiosensor **2** (**figura 1.5.7**) pero se dieron cuenta que el cambio de intensidad de fluorescencia era menor al interactuar con fructosa, y este evento se atribuyó al impedimento estérico entre los hidrógenos adyacentes y los grupos hidroxilo de $-B(OH)_2$. [28]

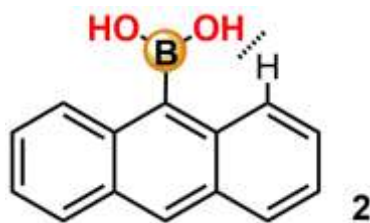


Figura 1.5.7 Quimiosensor monoborónico 2.

Shinkai y su equipo de trabajo publicaron el quimiosensor **3** (**figura 1.5.8**), este sistema tiene un grupo amino en la posición 5 con relación al ácido borónico. Este quimiosensor demostró alta afinidad a glucosa y fructosa comparado con el ácido fenilborónico. [22]

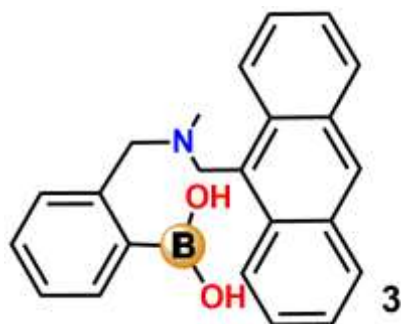


Figura 1.5.8 Quimiosensor monoborónico 3. [22]

Wulff demostró que la formación de un enlace dativo B-N ayuda a disminuir el pK_a de los ácidos borónicos e incrementa la fuerza de enlace. El quimiosensor **3** exhibió un aumento de fluorescencia al interactuar con glucosa y fructosa. La propuesta de lo que sucede en esta interacción es mostrada en la **figura 1.5.9**, donde el mecanismo PET es cancelado por la interacción con los grupos dioles de los carbohidratos, lo que incrementa la fluorescencia. [30]

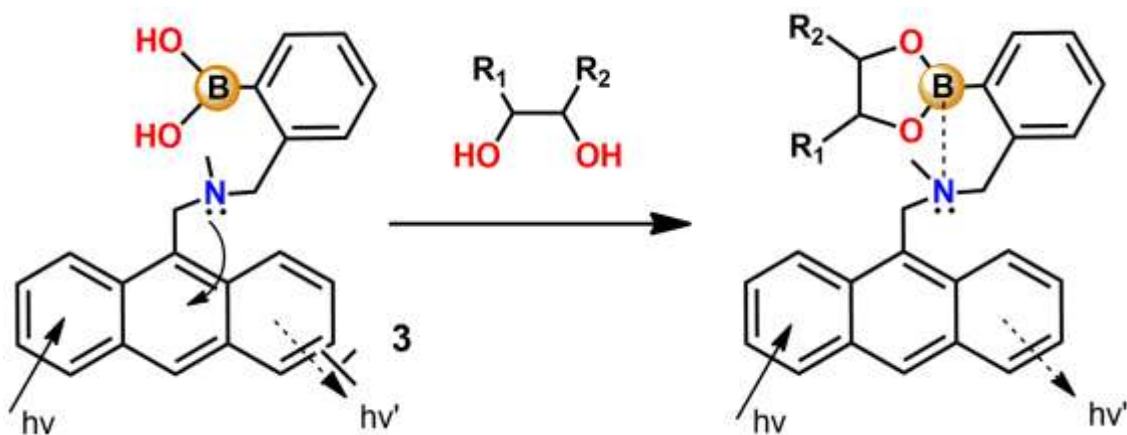


Figura 1.5.9 Interacción del quimiosensor 3 con carbohidratos. [30]

1.5.3 Ácidos diborónicos.

La razón de utilizar dos ácidos borónicos en el diseño de quimiosensores para la detección de glucosa es porque estos sitios de unión se ajustan tanto a la distancia como a la orientación de los grupos hidroxilo de la glucosa. Típicamente, la interacción selectiva del ácido borónico-glucosa se da con la forma furanosa de la glucosa representada en la **figura 1.5.10**, uniéndose el par de hidroxilos de la posición 1 y 2 de la glucofuranosa con un ácido borónico y dos o tres grupos hidroxilos de la posición 3, 5 y 6 con el otro ácido borónico. [26]

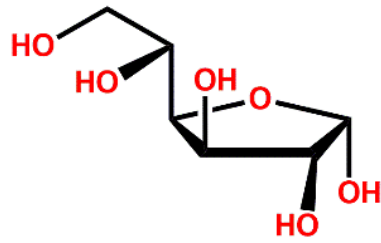


Figura 1.5.10 Glucofuranosa [26]

En 1991 Tsukagoshi y Shinkai diseñaron el primer quimiosensor **4** (figura 1.5.11) con dos ácidos borónicos para la detección de sacáridos. [26] El quimiosensor **4** mostró una señal de dicroísmo circular (CD) en presencia de D-glucosa, D-maltosa y D-celobiosa pero no presenta señal CD en presencia de D-fructosa. La presencia de señales CD se atribuye a la formación de ésteres boronato cíclicos. Aunque la constante de estabilidad del quimiosensor **4** con glucosa fue de $19\ 000\ \text{M}^{-1}$ no es un buen sensor óptico por la falta de un cromóforo que absorba en la región visible. [26]

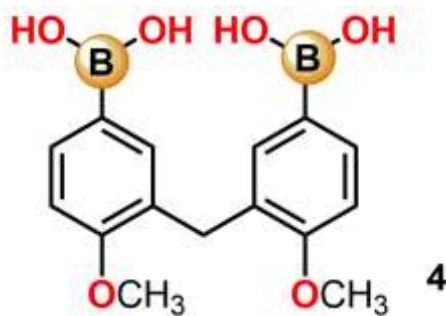


Figura 1.5.11 Quimiosensor diborónico 4. [26]

En 1994 Shinkai y su equipo de trabajo diseñaron el quimiosensor **5** (figura 1.5.12) basados en la estructura y mecanismo de señalización PET del quimiosensor **3**. [26] Este sensor presentó mayor constante de estabilidad ($3981\ \text{M}^{-1}$) con glucosa comparada con fructosa ($316\ \text{M}^{-1}$) y galactosa ($158\ \text{M}^{-1}$). [22] El quimiosensor **5** fue diseñado para interactuar con la forma glucopiranososa de la glucosa pero el investigador Norrild demostró que el compuesto forma un complejo diboronato con la glucofuranosa en soluciones acuosas, además de demostrar que este ácido diborónico formaba un complejo 1:1 con glucosa. Cuando el compuesto **5**

interactuaba con los sacáridos la fluorescencia incrementaba, la gran afinidad con glucosa permitió la detección de glucosa a niveles mM. [22]



Figura 1.5.12 Quimiosensor diborónico 5. [22]

Norrild y su equipo de trabajo reportaron un derivado de piridinio del sensor 5, 6 (figura 1.5.13). [25] Las cargas positivas que presentan los grupos piridinio del quimiosensor 6 mejoran la solubilidad del compuesto en agua e incrementan la acidez de los átomos de boro permitiendo que la detección de glucosa se pueda dar en disolución acuosa a pH fisiológico. La constante de estabilidad fue de 2512 M^{-1} . [25]

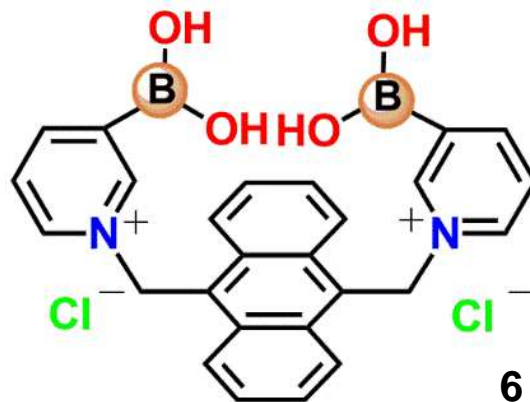


Figura 1.5.13 Quimiosensor diborónico 6. [25]

Drueckhammer diseñó el compuesto 7 (figura 1.5.14) el cual exhibe una constante de estabilidad de $4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ con glucosa, siendo 400 veces más a fin a glucosa que a otros monosacáridos. El compuesto 7 es un buen ejemplo de alta rigidez en compuestos de ácidos diborónicos que complementan con la estructura de la glucosa. [26]

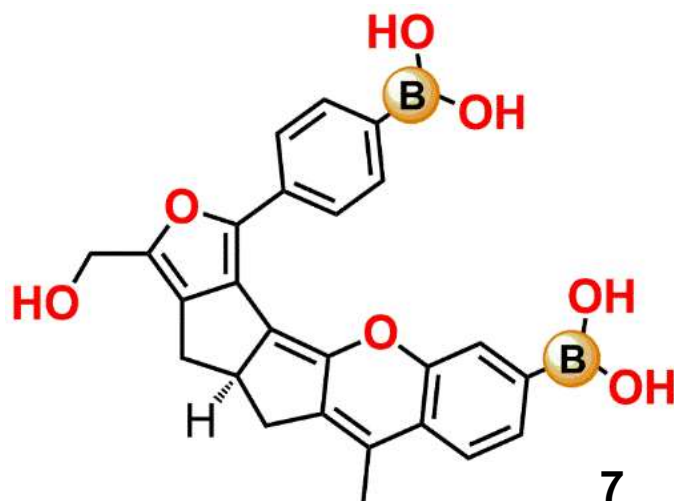


Figura 1.5.14 Quimiosensor diborónico 7. [26]

El ácido diborónico **8** (figura 1.5.15) reportado por Binghe Wang y su equipo, mostró gran selectividad por glucosa con una constante de estabilidad de 1472 M^{-1} . [25] Al enlazarse a la glucosa, la fluorescencia del quimiosensor **8** incrementó siete veces mientras que al enlazarse a fructosa o galactosa solo incrementó dos veces. [25]

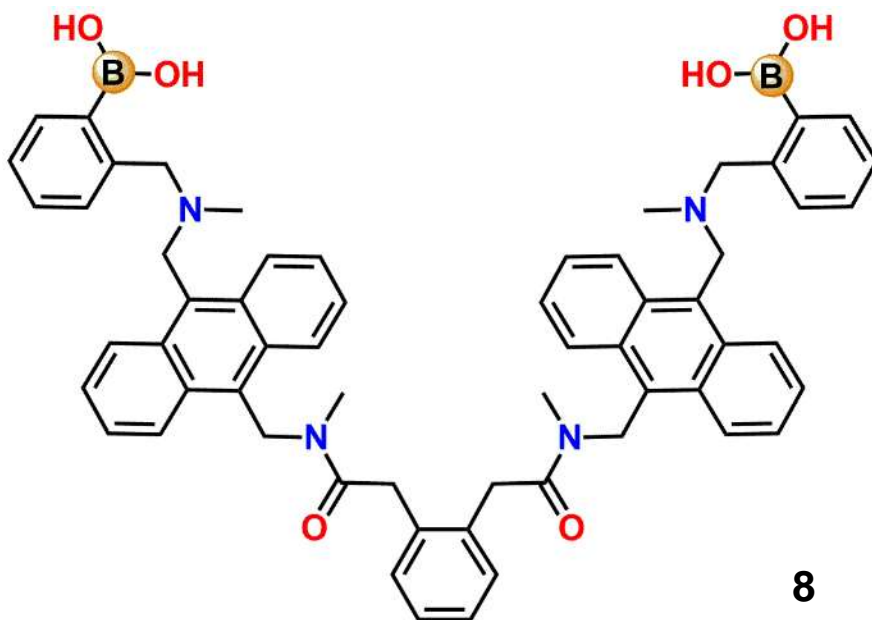


Figura 1.5.15 Quimiosensor diborónico 8.

Dentro del desarrollo de ácidos diborónicos selectivos a glucosa James y su equipo desarrollaron una serie de compuestos con diferente longitud del espaciador de $-(\text{CH}_2)_n$, $n=1$

a $n=8$. El compuesto **9** con $(\text{CH}_2)_6$ fue identificado como el mejor sensor para la detección de glucosa de toda la serie con una constante de estabilidad de 960 M^{-1} . [31]

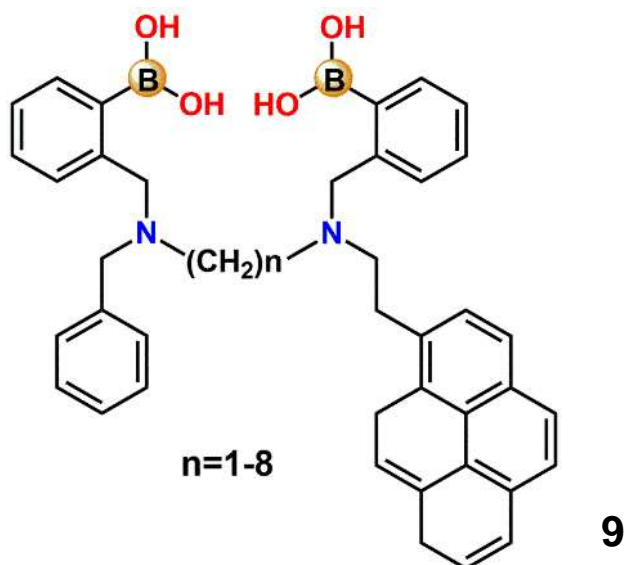


Figura 1.5.16 Quimiosensor diborónico **9**.

Singaram y su equipo reportaron un ensamblaje del compuesto catiónico **10** y una molécula aniónica fluorescente **11** (**figura 1.5.17**), este ensamble mostró mejoramiento de fluorescencia en presencia de los sacáridos, ya que el enlace con sacáridos induce la ionización en las unidades de ácidos borónicos generando así una disociación del ensamblaje. [32]

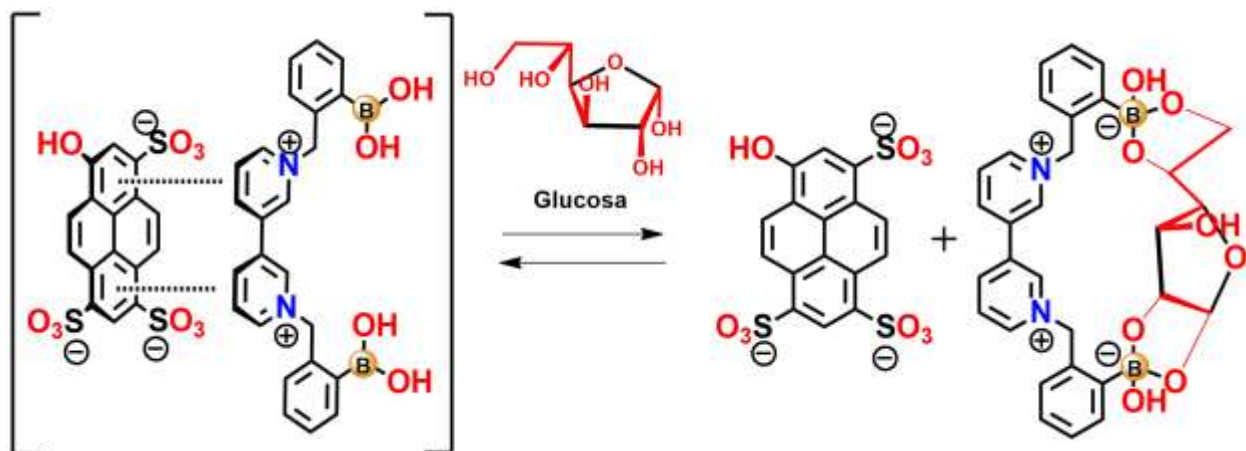


Figura 1.5.17 Ensamblaje y complejo con glucosa propuesto [32]

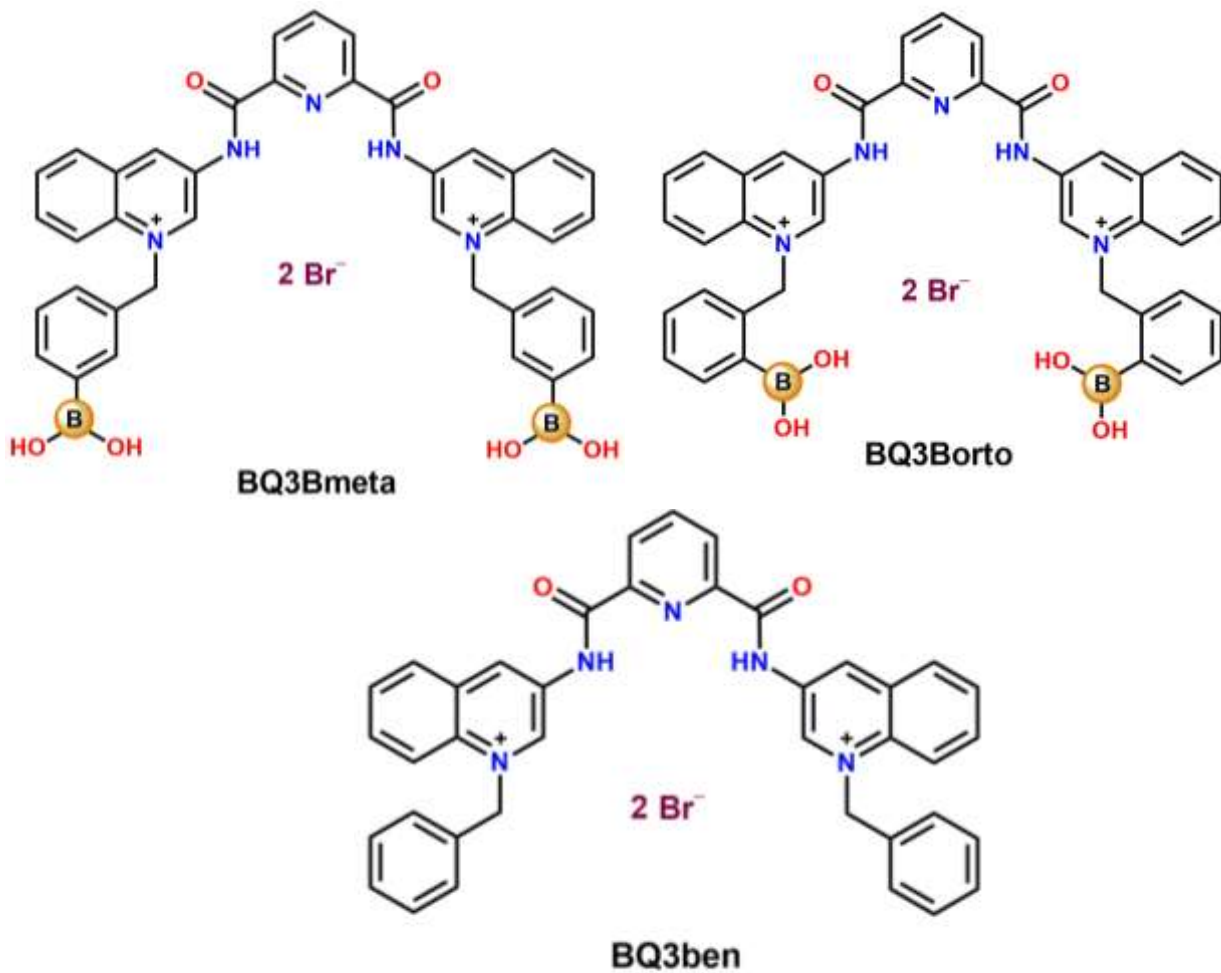
HIPÓTESIS

Se considera que nuevas moléculas basadas en ácidos diborónicos funcionalizadas con sales de quinolinio y piridin-dicarboxamidas son útiles para la quimiodetección fluorescente de monosacáridos en agua a pH fisiológico.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Diseñar, sintetizar y caracterizar dos nuevos quimiosensores fluorescentes (**BQ3Bmeta** y **BQ3Borto**) basados en sales de quinolinio y ácidos fenilborónicos, además de evaluar su afinidad y selectividad a monosacáridos en pH fisiológico.



OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Sintetizar dos nuevos compuestos fluorescentes que incluyan en su estructura química las unidades fluorescentes 3-aminoquinolina, el fragmento piridin-dicarboxamida y dos ácidos fenilborónicos.
2. Caracterizar los compuestos por técnicas espectroscópicas (RMN, Masas, IE, Rayos-X, AE) y buscar la cristalización de los compuestos obtenidos.
3. Estudiar por espectroscopia de UV-vis y fluorescencia los compuestos sintetizados, **BQ3ben**, **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta**, y determinar las condiciones adecuadas para el análisis de sus propiedades fluorescentes en medio acuoso a pH fisiológico (pH= 7.4).
4. Determinar las constantes de disociación ácida de los compuestos **BQ3ben**, **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** mediante titulaciones fluorimétricas.
5. Determinar las constantes de asociación de los analitos (catecol, D-sorbitol, D-fructosa, D-manitol, D-arabinosa, D-ribosa, D-galactosa, D-xilosa, D-manosa, D-glucosa y mio-inositol) con los compuestos **BQ3ben**, **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** a través de los datos obtenidos en las titulaciones fluorimétricas.
6. Estudiar la asociación de los quimiosensores **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** con el analito con mayor constante de asociación en espectrometría de masas y RMN ¹¹B.

JUSTIFICACIÓN.

El presente trabajo de investigación está enmarcado por la química supramolecular analítica, se centra en el diseño y desarrollo de nuevos receptores fluorescentes con ácidos diborónicos para la detección de monosacáridos, mimetizando la alta selectividad y afinidad de los fenómenos de asociación en sistemas biológicos.

El objetivo central de nuestro proyecto es mostrar las propiedades de enlace y señalización de los compuestos fluorescentes de ácidos diborónicos con piridin-2,6-dicarboxamida y 3-aminoquinolina. Además estas especies al ser de naturaleza catiónica las hace ser más solubles en agua y sus valores de pK_a de los ácidos borónicos disminuyen favoreciendo la selectividad y afinidad a los monosacáridos a pH más bajo.

CAPITULO 2

DESARROLLO EXPERIMENTAL

2.1 Reactivos y disolventes

Los reactivos utilizados fueron adquiridos de Aldrich y se utilizaron sin previo tratamiento: dicloro de 2,6-piridindicarbonilo (97%), 3-aminoquinolina (98%), ácido 3-(bromometil) fenilborónico (90%), ácido 2-(bromometil) fenilborónico, bromuro de bencilo (98%), pirocatecol ($\geq 99\%$), D-(-)-arabinosa ($\geq 98\%$), D-(-)-fructosa ($\geq 99\%$), D-(+)-galactosa ($\geq 99\%$), D-(+)-glucosa ($\geq 99.5\%$), D-manitol ($\geq 98\%$), D-(+)-manosa (99%), D-(-)-ribosa ($\geq 99\%$), D-sorbitol (99%), D-(+)-xilosa ($\geq 99\%$), metil- α -D-galactopiranososa ($\geq 98\%$), metil- β -D-galactopiranososa, metil- α -D-glucopiranososa ($\geq 99\%$), metil- β -D-glucopiranososa ($\geq 99\%$) y mio-inositol (99%), MOPS ($\geq 99.5\%$), CAPS ($\geq 98\%$) y MES hidratado ($\geq 99.5\%$).

Los disolventes empleados fueron anhidros o grado HPLC, sin embargo, algunos fueron secados por técnicas convencionales: tolueno anhidro (Aldrich, 98%), dimetilformamida anhidra (Aldrich, 9.8%), acetona (Tecsiquim, $\geq 99.5\%$) acetonitrilo (Aldrich, 99.9%), metanol (Tecsiquim, 99.8).

2.2 Instrumentación

La síntesis de los quimiosensores **BQ3Bmeta** y **BQ3Borto** fue realizada por radiación con microondas en un equipo de la marca Biotage modelo 356006.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{11}B se realizaron en los equipos Bruker Ascend 300 MHz y Bruker Ascend 500 MHz. Los desplazamientos químicos (δ) se presenta en ppm y son referidos a TMS y $\text{BF}_3\text{-O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$. Los disolventes deuterados utilizados fueron DMSO- d_6 , CD_3OD y D_2O .

Los espectros de masas de alta resolución fueron adquiridos utilizando un espectrómetro Bruker modelo micrOTOF II y un espectrómetro de masas marca Bruker Microflex con MALDI-Tiempo de vuelo (Maldi-TOF).

Las estructuras de rayos-X fueron obtenidas con un difractómetro marca Bruker APEX II CCD a 100 K y radiación de Mo-K α ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$) de micro Incoatec Imus y monocromador con óptica Helios. Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos (SHELXS-97) y los datos se refinaron por mínimos cuadrados en F^2 usando ShelXle GUI. Los átomos de hidrógeno de enlaces C-H se colocaron en posiciones idealizadas mientras que los átomos de hidrógeno de enlaces O-H se encontraron del mapa de densidad electrónica y sus posiciones

fueron refinadas anisotrópicamente U_{iso} con dependencia al átomo directamente unido utilizando adicionalmente restricciones de distancia. Se refinaron los grupos desordenados usando restricciones de geometría y distancia, junto con restricciones de los valores U_{ij} implementados en SHELXL, las ocupaciones fueron restringidas a valores unitarios.

En los experimentos por espectroscopía de UV-Vis se empleó un espectrofotómetro de arreglo de diodos, Cary 100 Agilent, con resolución de 2 nm con una precisión de longitud de onda $< \pm 0.5 \text{ nm}$ y una precisión fotométrica $< \pm 0.005A$ a 1.2. Se utilizaron celdas de cuarzo (Paso óptico [1 cm], volumen [3mL]). Para los experimentos por espectroscopía de fluorescencia se utilizó un espectrofluorímetro Varian modelo Cary Eclipse con una exactitud de longitud de onda de $\pm 0.5 \text{ nm}$ y una relación de ruido 550/1. Las celdas utilizadas son de cuarzo (Paso óptico [1cm], volumen [3mL]).

2.3 Síntesis

Síntesis general de los compuestos BQ3Ben, BQ3Borto y BQ3Bmeta.

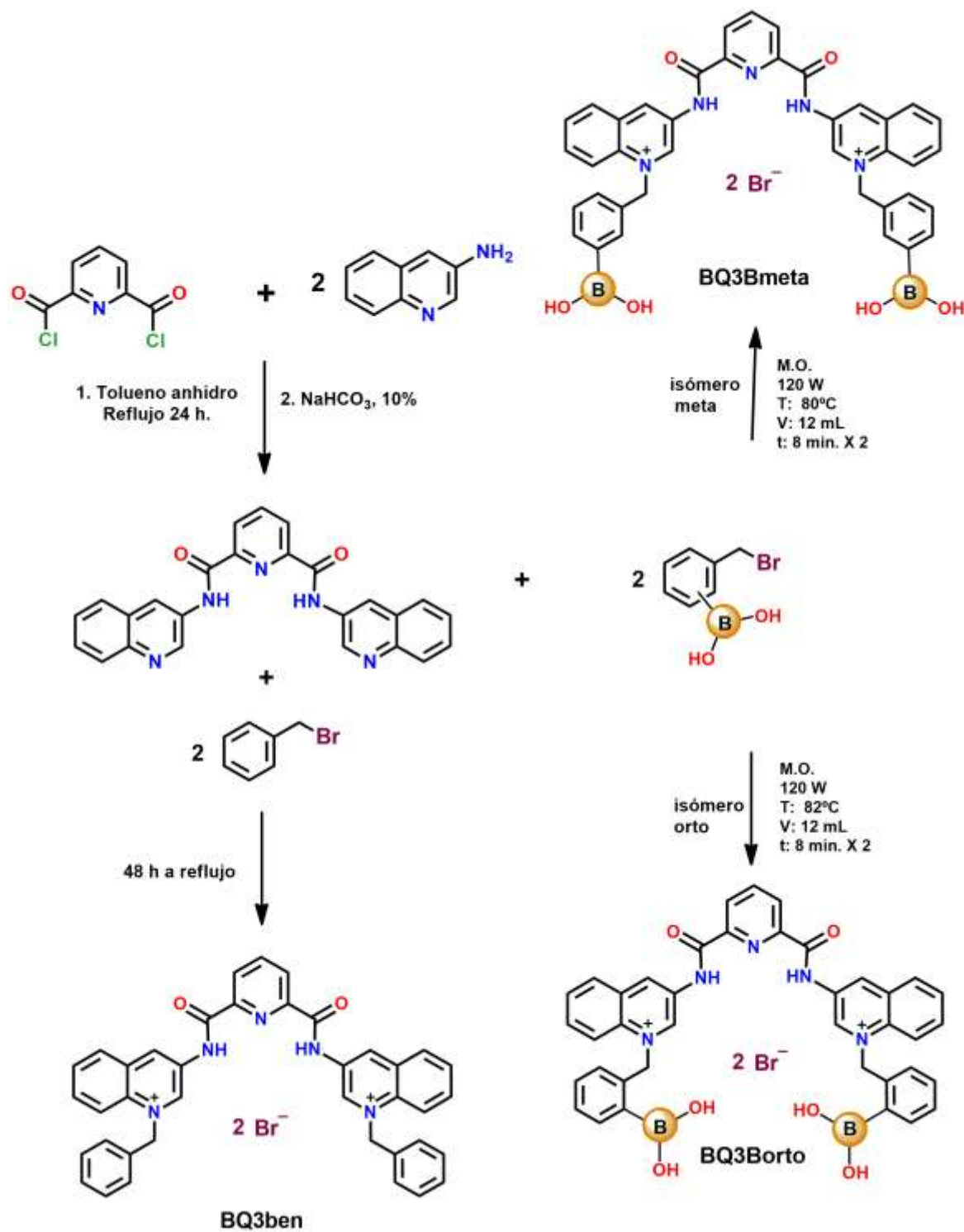


Figura 2.1 Síntesis general de los compuestos BQ3Ben, BQ3Borto y BQ3Bmeta.

2.3.1 Síntesis del intermediario BQ3

N,N'-di(3-quinolin)piridin-2,6-dicarboxamida.

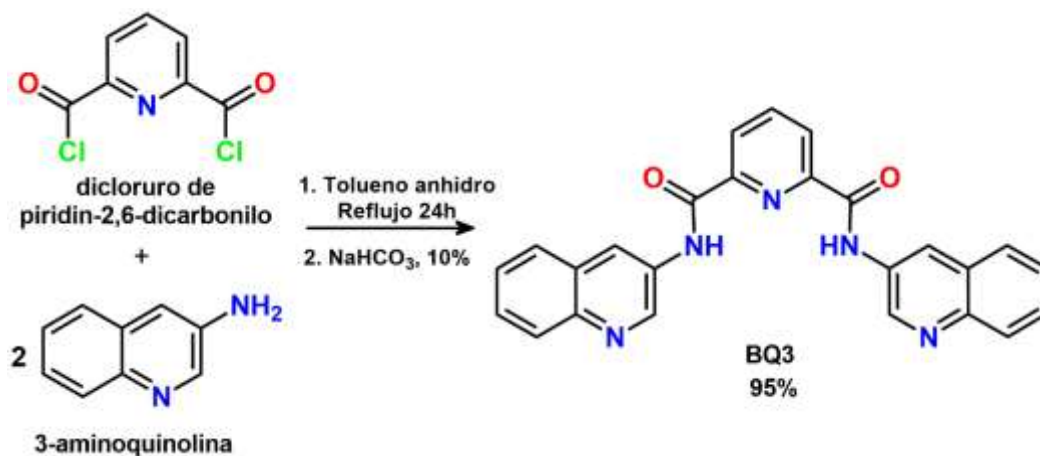


Figura 2.2 Síntesis del intermediario BQ3.

Dentro de un matraz de bola se colocó 216 mg (1.5 mmol) de 3-aminoquinolina y 150 mg (0.73 mmol) de dicloruro de piridin-2,6-dicarbonilo en 50 mL de tolueno anhidro, la mezcla se puso a reflujo con agitación constante por 24 horas. Posteriormente, se obtuvo un precipitado amarillo al filtrarse a gravedad. Se realizaron 3 lavados de acetona sobre el papel filtro donde se encontraba el precipitado y después se realizaron 3 lavados con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% para neutralizar el compuesto, se dejó secar el compuesto a temperatura ambiente y se obtuvo un polvo beige correspondiente al intermediario **BQ3** con un rendimiento del 95% (292.3 mg).

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.93 (s, 2H), 10.27 (s, 2H), 9.66 (s, 2H), 8.57 (q, J= 8.5Hz, 7H), 8.17 (m, 2H), 8.04 (t, J= 7.9Hz, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.39 (m, 6H), 6.46 (s, 4H).

¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆) δ 162.70, 147.57, 144.73, 141.31, 135.82, 135.22, 134.66, 133.67, 132.82, 130.63, 130.53, 130.06, 129.36, 129.20, 127.74, 126.69, 119.38, 63.16.

420 m/z

2.3.2 Síntesis del compuesto BQ3Ben.

Bromuro de N,N'-di(3N''-bencilquinolinio)piridin-2,6-dicarboxamida.

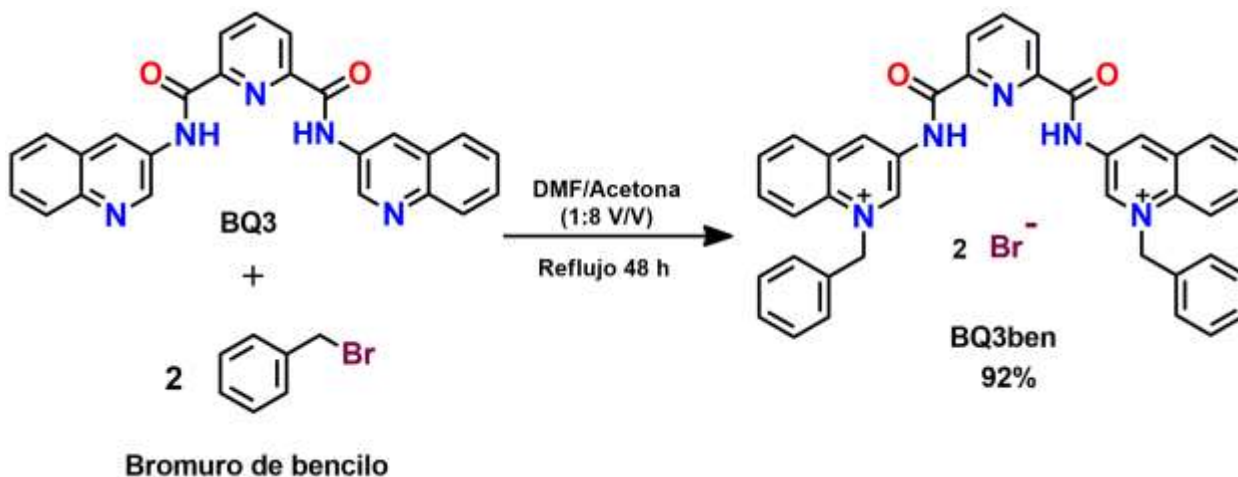


Figura 2.3 Síntesis del compuesto BQ3ben.

En un matraz de bola 80 mg (0.19 mmol) de **BQ3**, previamente disueltos en 2mL de DMF anhidra, se hicieron reaccionar con 2.2 equivalentes de bromuro de bencilo (50 μ L, 72 mg, 0.42 mmol) en 16 mL de acetona anhidra por 48 horas a reflujo en agitación constante.

El disolvente de la reacción fue eliminado a presión reducida obteniéndose un precipitado amarillo-beige el cual fue lavado tres veces con metanol y secado a temperatura ambiente por 24 horas. Se obtuvieron 134 mg (92% de rendimiento) de un polvo beige correspondiente al **BQ3ben**.

RMN ^1H (300 MHz, 25°C, DMSO- d_6); δ 11.93 (s, 2H), 10.27 (s, 2H), 9.66 (s, 2H), 8.57 (m, 7H), 8.17 (dd, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 2H), 8.04 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.39 (s, 6H), 6.46 (s, 4H).

RMN ^{13}C (300 MHz, 25°C, DMSO- d_6); δ 162.98, 147.86, 145.02, 141.62, 136.11, 135.51, 134.95, 133.96, 133.10, 130.92, 130.82, 130.35, 129.71, 129.49, 128.02, 126.96, 119.73, 63.45.

IR ν (cm^{-1}): 3310 (N-H), 2200, 1911, 1697 (-C=C-), 1533(C=O), 777, 685(=C-H).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{31}\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}_2$ (761.52): C, 61.51; H, 4.10; N, 9.20, encontrado: C, 61.58; H, 4.18; N, 9.16.

2.3.3 Síntesis del quimiosensor BQ3Bmeta.

Bromuro de N,N'-di(3N''-(3-boronobencil)quinolinio)piridin-2,6-dicarboxamida

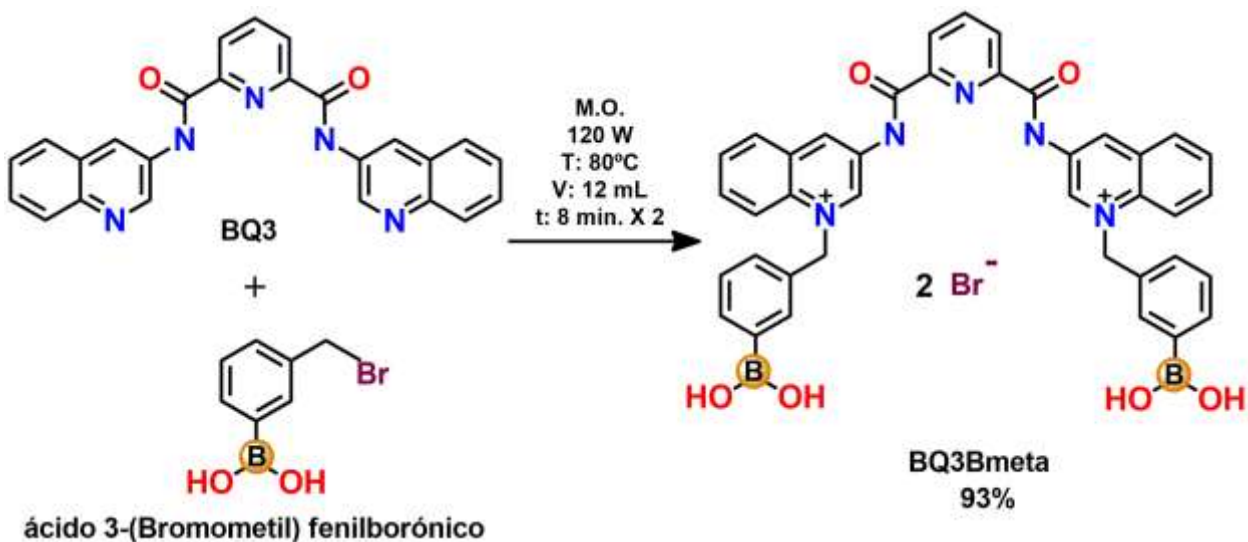


Figura 2.4 Síntesis del quimiosensor BQ3Bmeta

En un tubo de microondas de 20 mL se colocaron 80 mg (0.19 mmol) de **BQ3** y 114 mg (0.53 mmol) de 3-(bromometil) ácido borónico en 12 mL de acetonitrilo y se selló el tubo, la mezcla se puso en agitación constante durante una hora a temperatura ambiente.

Después, en el equipo de microondas se programó un pulso inicial de 120 W a una temperatura de 80°C para llevar a cabo la reacción durante 8 minutos por duplicado, entre los tiempos de reacción se bajó la temperatura a 25°C, durante la reacción no se alcanzó una presión mayor de 1 bar. Al finalizar la reacción se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se obtuvo un polvo amarillo claro que se lavó cuatro veces con acetato de etilo. El rendimiento de la reacción fue de 93% (150.4 mg).

RMN ¹H (300 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆); δ 12.13 (s, 2H), 10.52 (s, 2H), 9.85 (s, 2H), 8.54 (m, 7H), 8.13 (m, 6H), 8.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.49 (s, 4H).

RMN ¹³C (300 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆); δ 162.59, 147.64, 145.18, 140.92, 136.24, 134.91, 134.53, 134.36, 133.99, 132.90, 132.72, 132.49, 130.40, 130.29, 129.74, 129.20, 128.20, 126.69, 119.23, 60.82.

RMN ¹¹B (500 MHz, 25°C, DMSO-*d*₆); δ 28.74.

MS (ESI⁺, *m/z*): calculado para C₃₉H₃₃B₂BrN₅O₆ [BQ3Bmeta+Br]⁺ 770.1780, encontrado 770.1695.

IR ν (cm⁻¹): 3302 (N-H), 2326,1957,1690 (-C=C-), 1535 (C=O), 1508(B-O), 1377 (B-C), 770, 658 (=C-H).

Análisis elemental calculado para C₃₉H₃₃B₂Br₂N₅O₆ (847.10): C, 55.16; H, 3.92; N, 8.25, encontrado: C, 55.18; H, 3.98; N, 8.20.

2.3.4 Síntesis del quimiosensor BQ3Borto.

Bromuro de N,N'-di(3N''-(2-boronobencil)quinolinio)piridin-2,6-dicarboxamida

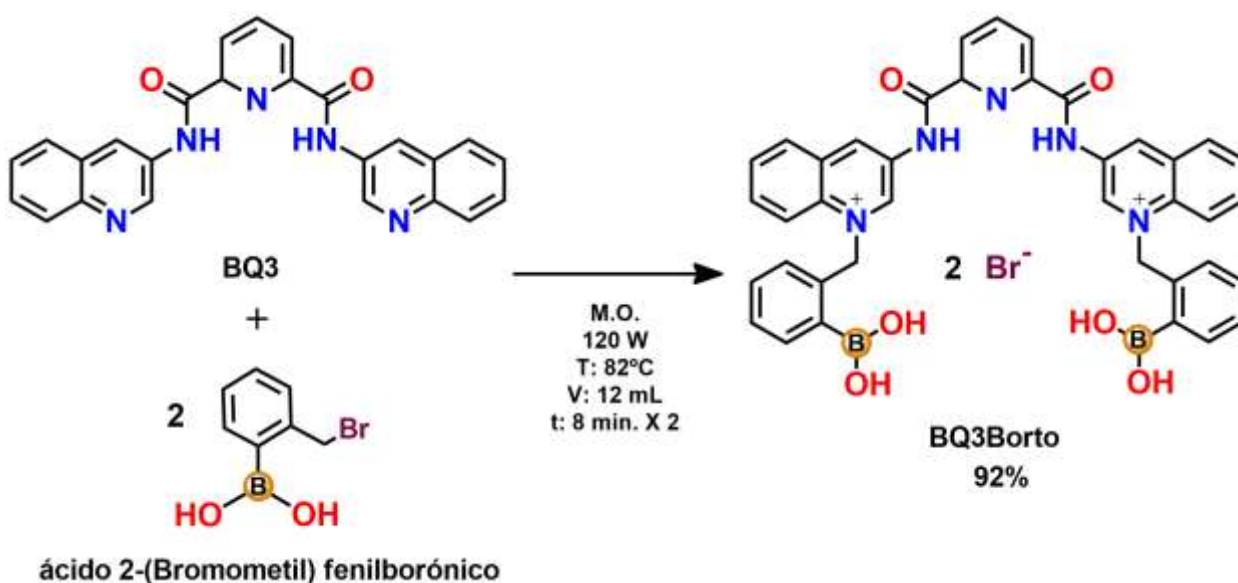


Figura 2.5 Síntesis del quimiosensor BQ3Borto.

En un tubo de microondas de 20 mL se colocó 80 mg (0.19 mmol) de **BQ3** y 114 mg (0.53 mmol) de 2-(bromometil) ácido fenilborónico en 12 mL de acetonitrilo y se selló el tubo, la mezcla se puso en agitación constante durante una hora a temperatura ambiente. Posteriormente, en el equipo de microondas se programó un pulso inicial de 120 W a una temperatura de 82°C para llevar a cabo la reacción durante 8 minutos por duplicado, entre los tiempos de reacción se bajó la temperatura a 25°C; durante la reacción la presión no fue mayor de 1 bar.

Al finalizar la reacción se eliminó el acetonitrilo bajo presión reducida y se obtuvo un polvo beige que se lavó con cuatro enjuagues de acetato de etilo. El rendimiento de la reacción fue de 92% (149 mg).

RMN ^1H (300 MHz, 25°C, DMSO- d_6); δ 12.00 (s, 2H), 10.13 (s, 2H), 9.72 (s, 2H), 8.55 (m, 10H), 8.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.17 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 8.05 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.91 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.06 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.60 (s, 4H).

RMN ^{13}C (300 MHz, 25° C, DMSO- d_6); δ 162.64, 147.60, 143.41, 140.84, 137.97, 137.09, 135.64, 135.57, 134.44, 132.58, 132.39, 130.45, 130.37, 129.28, 129.67, 129.48, 128.85, 129.60, 119.00, 60.28.

RMN ^{11}B (500 MHz, 25°C, DMSO- d_6); δ 28.10.

MS (ESI $^+$, m/z): cálculo para el éster dimetil ácido diborónico $\text{C}_{41}\text{H}_{37}\text{B}_2\text{BrN}_5\text{O}_6$ [**BQ3Borto**+Br] $^+$ 798.2093, encontrado 798.2395.

IR ν (cm^{-1}): 3302 (N-H), 2365, 2161, 1687 (-C=C-), 1535 (C=O), 1508, (B-O), 1370 (B-C), 751 (=C-H).

Análisis elemental calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{B}_2\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}_6$ (847.10): C, 55.16; H, 3.92; N, 8.25, encontrado: C, 55.11; H, 3.97; N, 8.21.

2.4 Obtención de Cristales

2.4.1 Cristalización de BQ3ben

Se preparó una disolución saturada del compuesto **BQ3ben** con 8 mg de **BQ3ben** en 2.5 mL de MeOH dentro de un vial. Se agitó durante 1 min y se colocó en una cápsula de teflón dentro de una estufa por 5 minutos a 80°C. Este proceso se realizó tres veces más hasta obtener una disolución translúcida.

Posteriormente, el vial se puso en reposo cuatro días a temperatura ambiente y por evaporación lenta se obtuvieron cristales incoloros.

2.4.2 Cristalización de BQ3Bmeta

Se preparó una disolución saturada del compuesto **BQ3Bmeta** que contenía 5 mg de **BQ3Bmeta** en 2 mL de MeOH dentro de un vial. Se agitó durante 1 min y se colocó en una

cápsula de teflón dentro de una estufa por 5 minutos a 80°C. Este proceso se realizó dos veces más hasta obtener una disolución translúcida.

Posteriormente, el vial se puso en reposo cuatro días a temperatura ambiente y por evaporación lenta se obtuvieron cristales incoloros.

2.4.3 Cristalización de BQ3Borto-biscatecol.

Se preparó una disolución saturada del compuesto **BQ3Borto** que contenía 5 mg de **BQ3Borto** y 6 equivalentes de glucosa en 2.5 mL de MeOH dentro de un vial. Se agitó durante 1 min y se colocó en una cápsula de teflón dentro de una estufa por 5 minutos a 80°C. Este proceso se realizó cuatro veces más hasta que se obtuvo una disolución translúcida.

Posteriormente, el vial se puso en reposo cuatro días a temperatura ambiente y por evaporación lenta se obtuvieron cristales rectangulares color café.

2.5 Valores de pK_a BQ3ben, BQ3Borto y BQ3Bmeta.

Las constantes de disociación ácida (pK_a) de los compuestos **BQ3ben**, **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** se determinaron por perfiles de pH vs absorbancia de UV-vis y pH vs emisión de fluorescencia (λ_{ex} : 350 nm y 700 V), donde la concentración de las soluciones fue de 2×10^{-5} M de cada compuesto en medio acuoso (20 mM de MOPS, 10 mM de MES y 10 mM de CAPS) con 10% de metanol del volumen total para mejorar la solubilidad de los compuestos.

También se determinaron las constantes de disociación ácida (pK_a) de los sensores **BQ3Bmeta** y **BQ3Borto** con glucosa, donde la concentración de las soluciones en la celda fue de 2×10^{-5} M de cada compuesto en medio acuoso (20 mM de MOPS, 10 mM de MES y 10 mM de CAPS) con 10% de metanol del volumen total y 10 mM de D-glucosa. Cada disolución fue titulada con NaOH concentrado hasta observar un cambio de pH (aproximadamente 0.3 unidades entre los valores de pH), se registró cada espectro de absorción y emisión de cada medición comenzando en un pH de 5 y terminando en un pH aproximado de 12.5.

2.6 Estudios de reconocimiento molecular.

Los estudios de reconocimiento molecular se realizaron por espectroscopía de UV-vis y espectroscopía de fluorescencia. En la tabla se presenta las concentraciones de las soluciones stock de **BQ3ben**, **BQ3Bmeta** y **BQ3Borto** y de cada uno de los analitos utilizados en las titulaciones espectrofluorimétricas y espectrofotométricas por UV-vis.

Tabla 2.1 Concentración de las soluciones Stock de los compuestos y analitos utilizados para realizar las titulaciones espectrofluorimétricas y espectrofotométricas por UV-vis.

	SENSORES	CONCENTRACIÓN DEL STOCK (mM).
1	BQ3ben	0.5
2	BQ3Bmeta	0.5
3	BQ3Borto	0.5
	ANALITOS	CONCENTRACIÓN DEL STOCK (mM).
1	Catecol	50
2	D- arabinosa	50
3	D- fructosa	50
4	D- galactosa	50
5	D- glucosa	50
6	D- manitol	50
7	D- manosa	50
8	D- ribosa	50
9	D- sorbitol	50
10	D- xilosa	50
11	Mio-inositol	50

2.6.1 Titulaciones espectrofotométricas por UV-vis

Se prepararon soluciones stock de **BQ3ben**, **BQ3Bmeta** y **BQ3Borto** en metanol grado reactivo y soluciones stock de los analitos en agua desionizada.

Se colocaron 142 μL de la disolución stock del compuesto y 250 μL de metanol en una celda de cuarzo y se adicionaron 2108 μL de una disolución amortiguadora en medio acuoso de

MOPS (10 mM y pH = 7.4) para obtener una concentración total en la celda de 40 μM de cada compuesto (por separado) y se midió en el espectrofotómetro de UV-vis, posteriormente se adicionaron alícuotas de la disolución stock del analito para tener en volumen 5 μL , 10 μL , 15 μL , 20 μL , 25 μL , 35 μL , 45 μL , 75 μL , 115 μL , 140 μL y 200 μL . Entre cada adición se dejó agitar 1 min la disolución para alcanzar estabilidad entre sensor-analito y se realizó la medición del espectro de absorción.

2.6.2 Titulaciones espectrofluorimétricas.

De la misma manera que en las titulaciones espectrofotométricas por UV-vis se utilizaron las soluciones Stock en metanol de **BQ3Bmeta** y **BQ3Borto** para obtener una concentración 40 μM en una celda de cuarzo a pH 7.4 con 10% de metanol del volumen total (2500 μL). Los experimentos fueron realizados a una longitud de onda de 350 nm con 650 V.

Se tomó el espectro del compuesto sin analito y posteriormente se adicionaron alícuotas de las soluciones stock de los analitos para tener en volumen 5 μL , 10 μL , 15 μL , 20 μL , 25 μL , 35 μL , 45 μL , 75 μL , 115 μL , 140 μL y 200 μL . Entre cada adición se dejó agitar 1 min la disolución para alcanzar la estabilidad entre sensor-analito y se realizó la medición del espectro de emisión.

Para el caso de **BQ3ben**, que es el compuesto de referencia, solo se realizaron las mediciones de los espectros de absorción y emisión con D-fructosa y D- glucosa por ser los dos analitos que presentaban mayores cambios con **BQ3Bmeta** y **BQ3Borto**.

Los datos experimentales obtenidos de absorbancia de UV-vis y emisión de fluorescencia se utilizaron para la determinación de las constantes de asociación de los compuestos con cada analito.

2.6.3 RMN ^{11}B del **BQ3Bmeta** con glucosa.

En 50 μL de DMSO-d_6 se disolvieron 5 mg de la sal de bromuro de **BQ3Bmeta** y en 450 μL de D_2O se disolvieron 30 eq. de glucosa; las dos disoluciones se juntaron en un tubo de RMN de cuarzo y se agito hasta obtener una disolución translúcida.

CAPITULO 3

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el capítulo se describe los resultados más importantes de este proyecto enfocados en la obtención de quimiosensores. El capítulo se divide en cuatro partes: En la primera se describe la caracterización espectroscópica de RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B , IR y EM de las sales de bromuro sintetizadas. En la segunda parte se presenta una descripción detallada de las estructuras cristalinas de los compuestos **BQ3Bmeta**, **éster biscatecolato de BQ3Borto** y **BQ3ben** por difracción de rayos-X de monocristal. En la tercera parte se encuentran los valores de pK_a de **BQ3Bmeta**, **BQ3Borto** y **BQ3ben** obtenidos del análisis de resultados de las titulaciones espectroscópicas de UV-vis y fluorescencia. En la última parte se involucran los estudios de reconocimiento molecular por espectroscopía de UV-vis y fluorescencia de las sales de bromuro de **BQ3Bmeta**, **BQ3Borto** y **BQ3ben** en presencia catecol, monosacáridos y polioles donde se reporta sus constantes de asociación. Además se presentan los espectros de masas y espectros de RMN ^{11}B de **BQ3Bmeta** con glucosa.

3.1 Caracterización espectroscópica

Se realizaron estudios de RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B , EM, IR-ATR y análisis elemental para la caracterización de las sales de bromuro de **BQ3ben**, **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta**.

A continuación se presentan los estudios de RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B , IR y EM de las sales de bromuro de **BQ3ben**, **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta**.

3.1.1 BQ3ben

En las **figuras 3.1.1 y 3.1.2** se encuentran los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de **BQ3ben** que demuestran que el compuesto tiene 31 hidrógenos y 39 carbonos.

Al analizar el espectro de RMN ^1H , se observa que la señal simple del metileno etiquetada con el número 14 es evidencia de la formación de **BQ3ben**, porque la señal se encuentra desplazada (6.46 ppm) a alta frecuencia debido a la desprotección provocada por el átomo de nitrógeno cuaternizado. Otras señales relevantes que sirven de evidencia de la formación del compuesto **BQ3ben** son los hidrógenos de los grupos amidas etiquetados con el número 19 (señal simple a 11.93 ppm) y el conjunto de señales de los hidrógenos de los grupos fenilos en 7.51 ppm y 7.39 ppm. En el espectro de RMN ^{13}C la señal del carbono 14 (63.45 ppm) se encuentra fuertemente desplazada a alta frecuencia por la influencia del átomo de nitrógeno cuaternizado, situación similar a lo sucedido con el espectro de RMN ^1H .

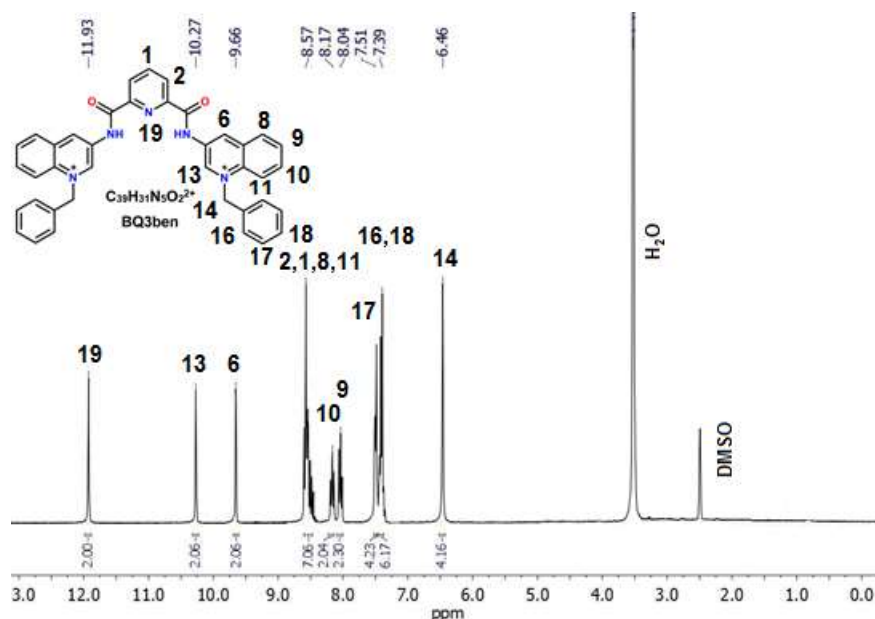


Figura 3.1.1 Espectro de RMN ^1H en $\text{DMSO-}d_6$ de BQ3ben obtenido de un equipo de 300 MHz.

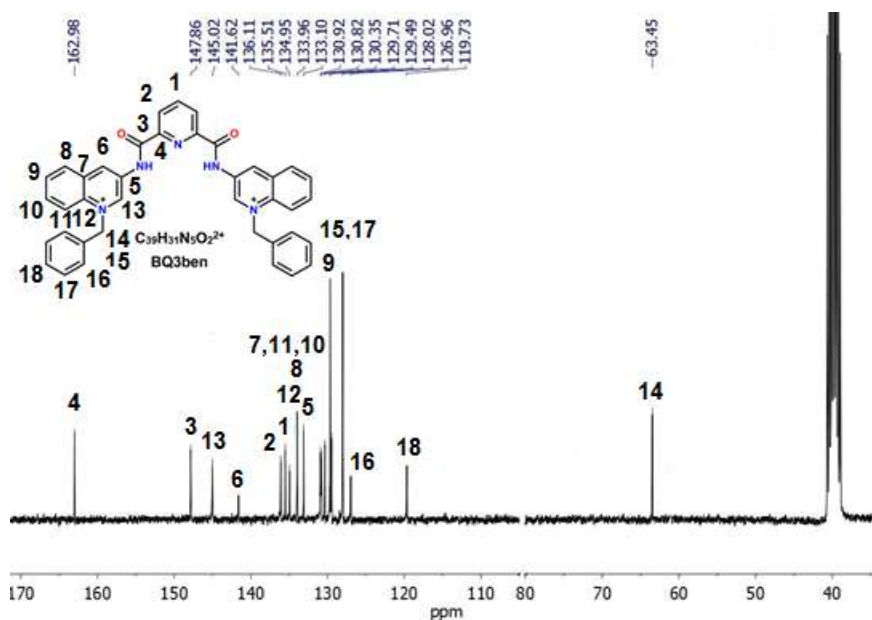


Figura 3.1.2 Espectro de RMN ^{13}C en $\text{DMSO-}d_6$ de BQ3ben obtenido de un equipo de 300 MHz.

En el espectro de IR (figura 3.1.3) se identificaron las señales más importantes para la caracterización del compuesto **BQ3ben**; la banda de N-H de los dos grupos amidas de la molécula se encuentra en 3310 cm^{-1} y la banda de los C=O de los grupos amidas se

encuentra en 1533 cm^{-1} . Debido a que en la molécula existen dos grupos benceno monosustituídos [56] se esperaba encontrar los sobretonos, la banda del modo de vibración de tensión y las dos bandas del modo de vibración de flexión características del benceno monosustituído en el espectro de IR, así que al analizarlo se hallaron las tres tipos de bandas; en el intervalo de 2200 a 1911 cm^{-1} están las bandas de combinación, en 1697 cm^{-1} la banda de tensión de -C=C- y en 777 y 685 cm^{-1} las dos bandas de flexión del estiramiento =C-H .

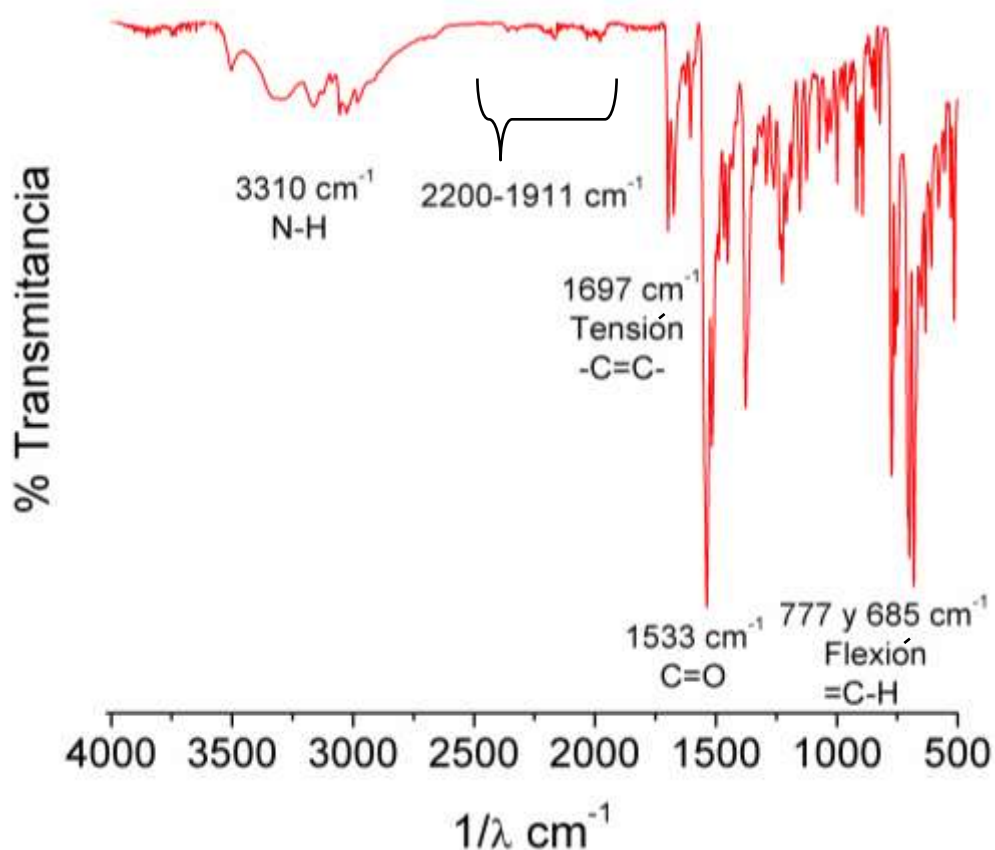


Figura 3.1.3 Espectro de IR de BQ3ben.

3.1.2 BQ3Borto

En la **figura 3.1.4** se muestra el espectro de RMN ^1H del compuesto **BQ3Borto** el cual integra para 33 hidrógenos, 2 hidrógenos más que en el compuesto **BQ3ben** debido a la adición de dos ácidos borónicos.

En el espectro de RMN ^1H se observa que la señal simple etiquetada con el número 14 presenta un desplazamiento químico a 6.60 ppm y pertenece al grupo $\text{-CH}_2\text{-}$ que es la unión

del ácido fenilborónico y el intermediario **BQ3**. En el espectro de RMN ^{13}C de **BQ3Borto** (figura 3.1.5) la señal del carbono 14 se encuentra desplazada a baja frecuencia (60.28 ppm) en comparación con el desplazamiento químico de **BQ3ben** (63.45 ppm) debido a la influencia de los grupos R-B(OH)_2 sobre el grupo $-\text{CH}_2-$.

Para el espectro de IR de **BQ3Borto** (figura 3.1.6) se identificaron 7 señales importantes, de las cuales las 5 primeras coinciden con las asignadas en el compuesto **BQ3ben**, donde dos corresponden a los estiramientos de N-H (3302 cm^{-1}) y C=O (1535 cm^{-1}) de los grupos amidas y las otras tres corresponden a los sobretonos de los C-H característicos de un benceno orto-disustituido [56] en el intervalo de 2365 a 2161 cm^{-1} , la banda del modo de vibración de tensión en 1687 cm^{-1} y la banda del modo de vibración de flexión en 751 cm^{-1} . Las últimas dos señales corresponden a los estiramientos de B-O (1508 cm^{-1}) y B-C (1370 cm^{-1}) de los ácidos borónicos.

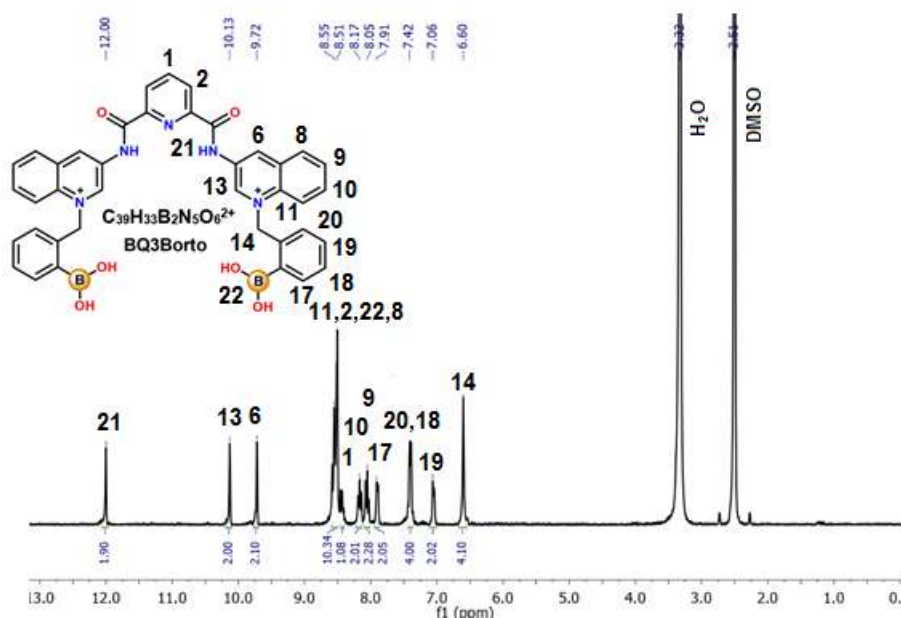


Figura 3.1.4 Espectro de RMN ^1H en $\text{DMSO-}d_6$ de **BQ3Borto** obtenido de un equipo de 300 MHz.

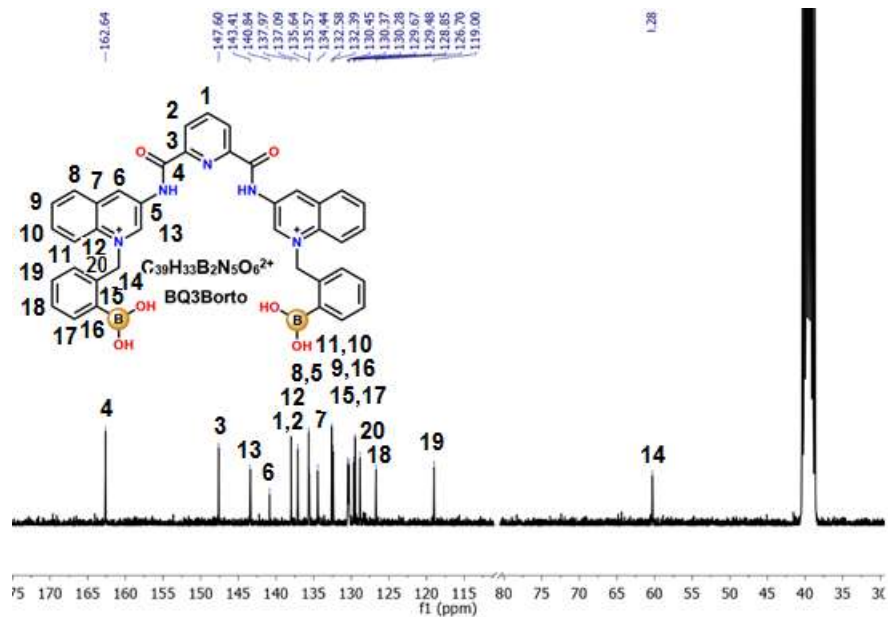


Figura 3.1.5 Espectro de RMN ^{13}C en DMSO- d_6 de BQ3Borto obtenido de un equipo de 300 MHz.

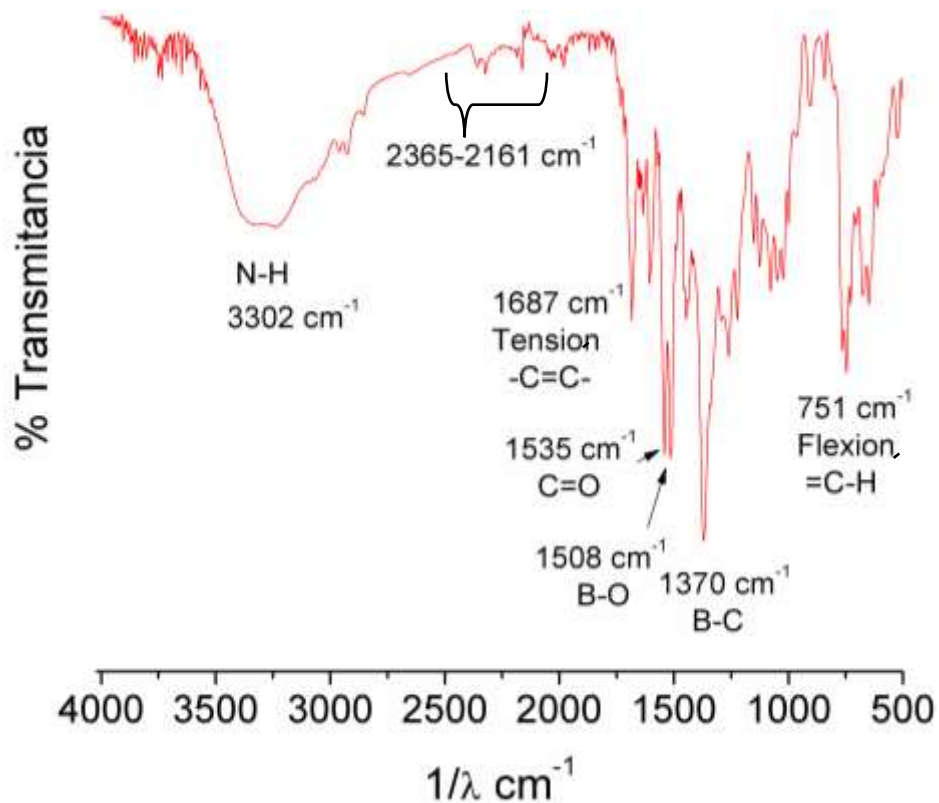


Figura 3.1.6 Espectro de IR de BQ3Borto.

En la **figura 3.1.7** se encuentra el espectro de masas del compuesto **BQ3Borto**, donde se observa una señal en $m/z = 824.5$ correspondiente al catión $[\text{BQ3Borto}-(\text{CH}_3)_4\text{-Br}]^+$, esta especie se encuentra metilada debido a que se utilizó una mezcla metanol-agua (1:2 v/v). En la **figura 3.1.7** se muestra una propuesta estructural del catión $[\text{BQ3Borto}-(\text{CH}_3)_4\text{-Br}]^+$, además, se realiza una comparación de los patrones de contribución isotópica teóricos frente a los observados en el espectro de masas, donde las señales m/z teóricas concuerdan con las señales m/z experimentales.

En la **figura 3.1.8** se encuentra el espectro de RMN ^{11}B de **BQ3Borto** en $\text{DMSO}-d_6$ en donde se muestran dos señales, una señal muy grande en 28.10 ppm correspondiente al ácido fenilborónico con hibridación sp^2 [45] y una señal muy pequeña a 18.4 ppm que se atribuye a la presencia de ácido bórico [44].

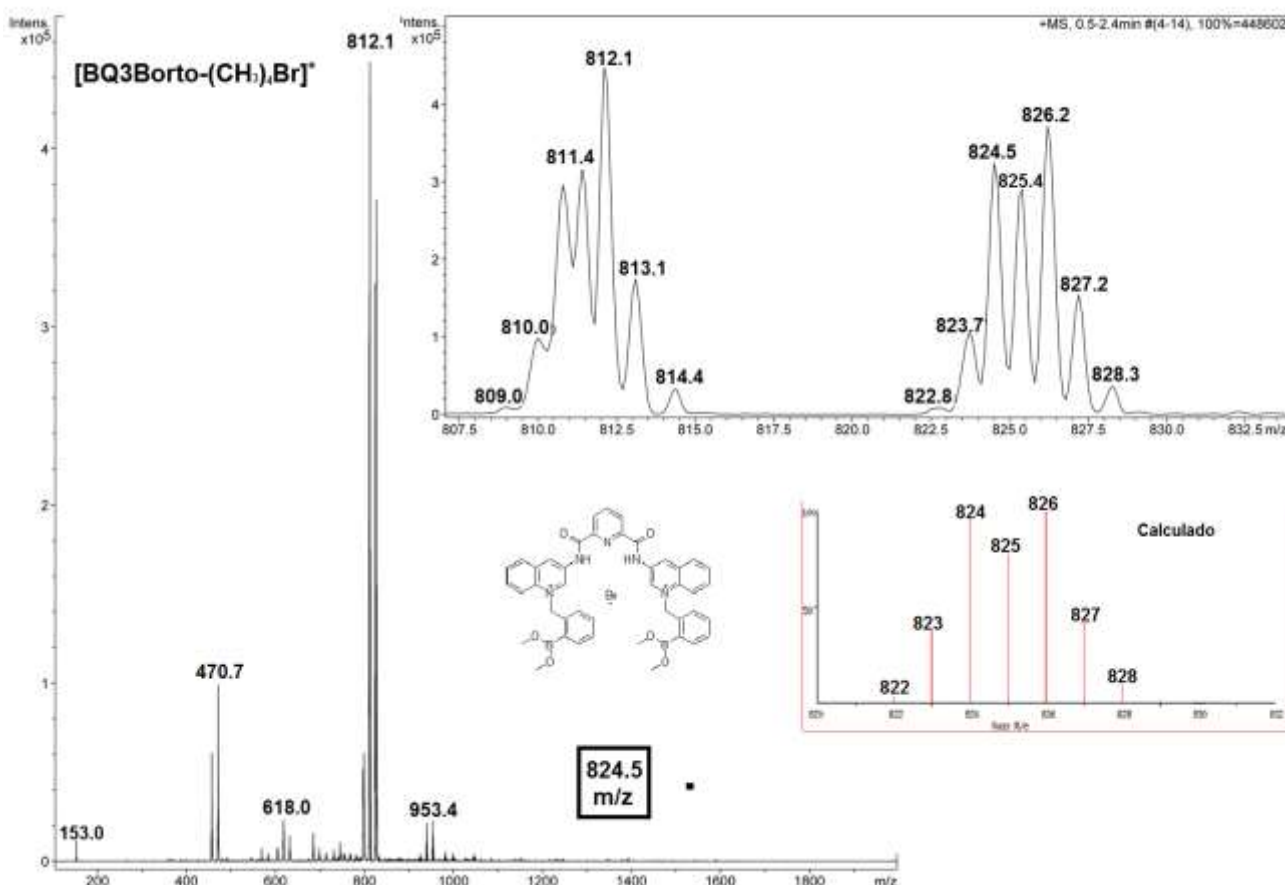


Figura 3.1.7 Espectro de masas de BQ3Borto.

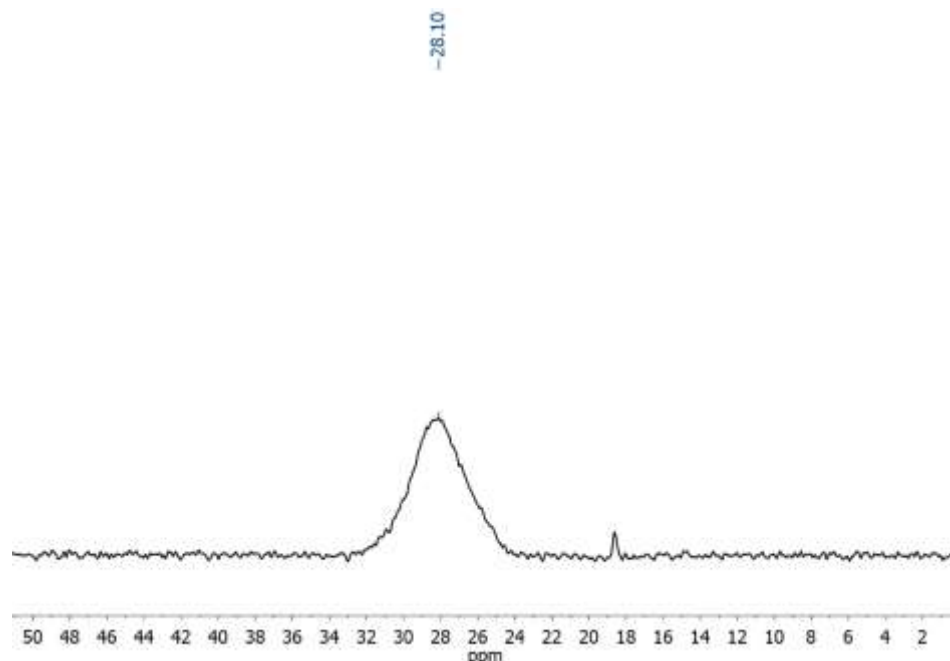


Figura 3.1.8 Espectro de RMN ^{11}B en $\text{DMSO-}d_6$ de **BQ3Borto obtenido de un equipo de 500 MHz.**

3.1.2 **BQ3Bmeta**

En la **figura 3.1.9** se encuentra el espectro de RMN ^1H del compuesto **BQ3Bmeta** que integra para 33 hidrógenos al igual que en el espectro de RMN ^1H compuesto **BQ3Borto**.

En el espectro de RMN ^1H se observa la señal simple número 14, que al igual que en el espectro de RMN ^1H de **BQ3Borto**, representa la unión del ácido fenilborónico y el intermediario **BQ3** con un desplazamiento químico a alta frecuencia en 6.49 ppm.

En el espectro de RMN ^{13}C de **BQ3Bmeta** (**figura 3.1.10**) la señal del carbono 14 se encuentra desplazada a baja frecuencia (60.82 ppm) en comparación con el desplazamiento químico de **BQ3ben** (63.45 ppm) por influencia de los grupos R-B(OH)_2 .

Para el espectro de IR de **BQ3Bmeta** de la **figura 3.1.11** se identificaron 7 señales importantes donde dos corresponden a los estiramientos de N-H (3302 cm^{-1}) y C=O (1690 cm^{-1}) de los grupos amidas; tres corresponden a los sobretonos de los grupos C-H aromáticos ($2326\text{-}1957\text{ cm}^{-1}$) característicos de un benceno meta-disustituido [56], a la banda del modo de vibración de tensión en 1690 cm^{-1} y las dos bandas del modo de vibración de flexión en 770 cm^{-1} y 658 cm^{-1} . Las últimas dos señales corresponden a los estiramientos de B-O (1508 cm^{-1}) y B-C (1377 cm^{-1}) de los ácidos borónicos.

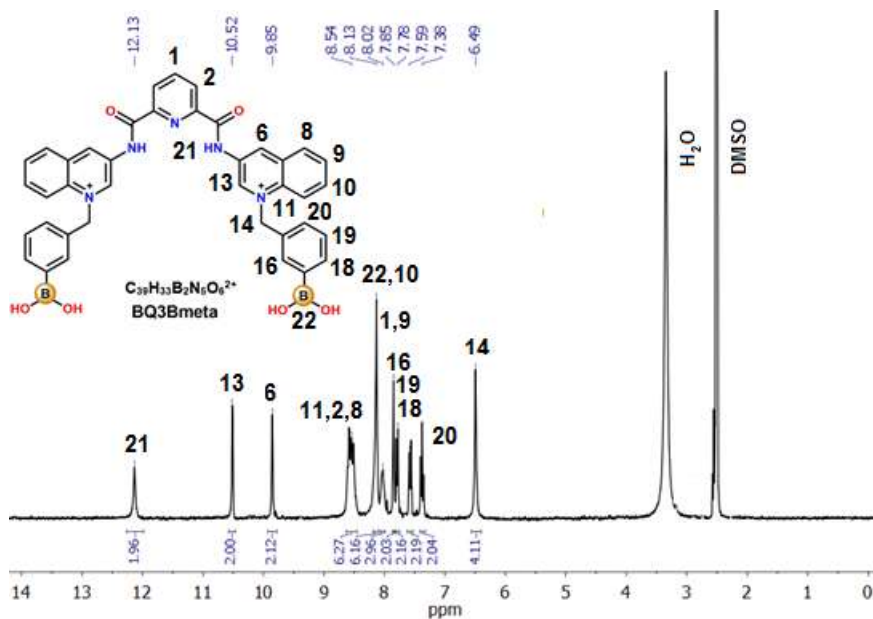


Figura 3.1.9 Espectro de RMN 1H en $DMSO-d_6$ de BQ3Bmeta obtenido de un equipo de 300 MHz.

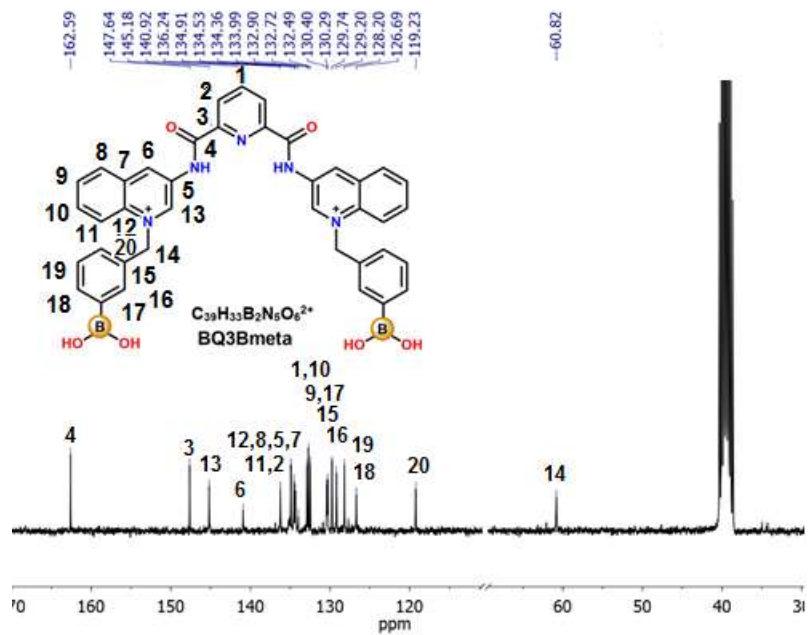


Figura 3.1.10 Espectro de RMN ^{13}C en $DMSO-d_6$ de BQ3Bmeta obtenido de un equipo de 300 MHz.

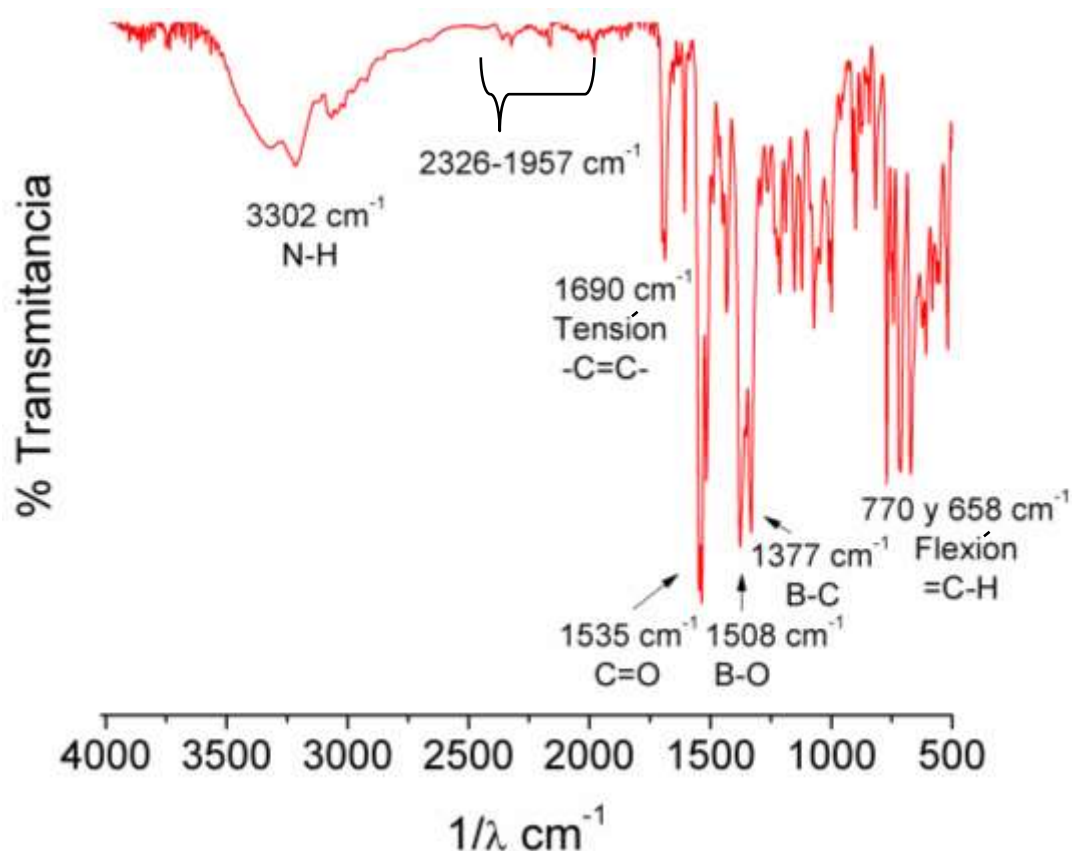


Figura 3.1.11 Espectro de IR de BQ3Bmeta.

En la **figura 3.1.12** se muestra el espectro de masas del compuesto **BQ3Bmeta**, donde se observa un pico en $m/z = 770.1$ el cual corresponde al catión **[BQ3meta-Br]⁺** y se propone una posible estructura molecular para esta especie. En la misma figura se encuentra una comparación de los patrones de contribución isotópica teóricos frente a los obtenidos experimentalmente, donde se observa que las señales m/z teóricas concuerdan con las señales m/z experimentales.

En la **figura 3.1.13** se presenta el espectro de RMN ¹¹B de **BQ3Bmeta** en DMSO-*d*₆ en donde se muestra una señal muy ancha en 28.74 ppm correspondiente al ácido fenilborónico [45]. Los estudios presentados de RMN (¹H, ¹³C y ¹¹B) EM e Infrarrojo de las sales de bromuro de **BQ3ben**, **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** presentados anteriormente son evidencias de gran importancia que indican que los compuestos sintetizados se lograron obtener satisfactoriamente.

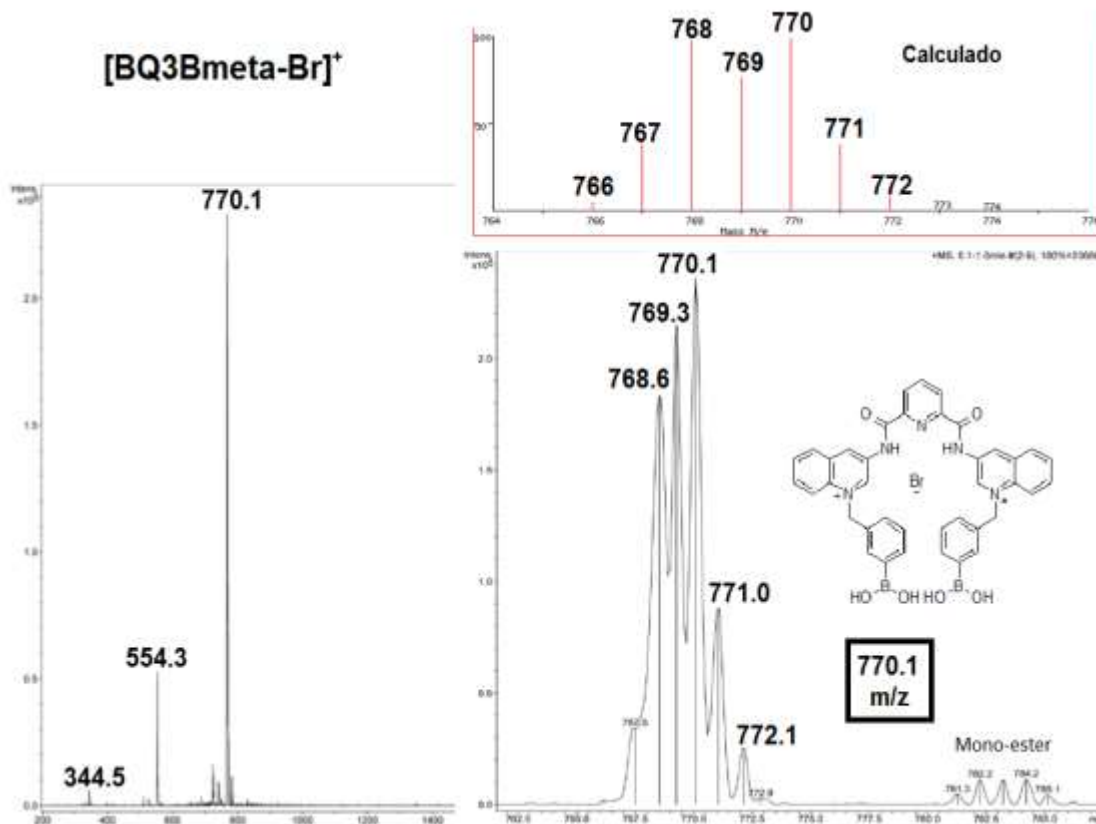


Figura 3.1.12 Espectro de masas de BQ3Bmeta.

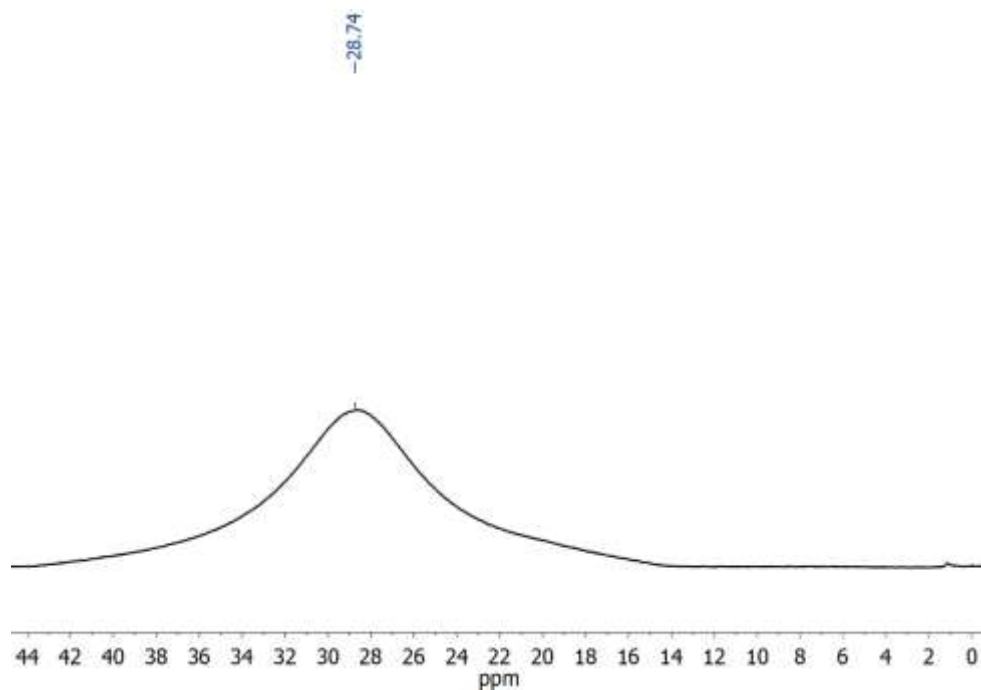
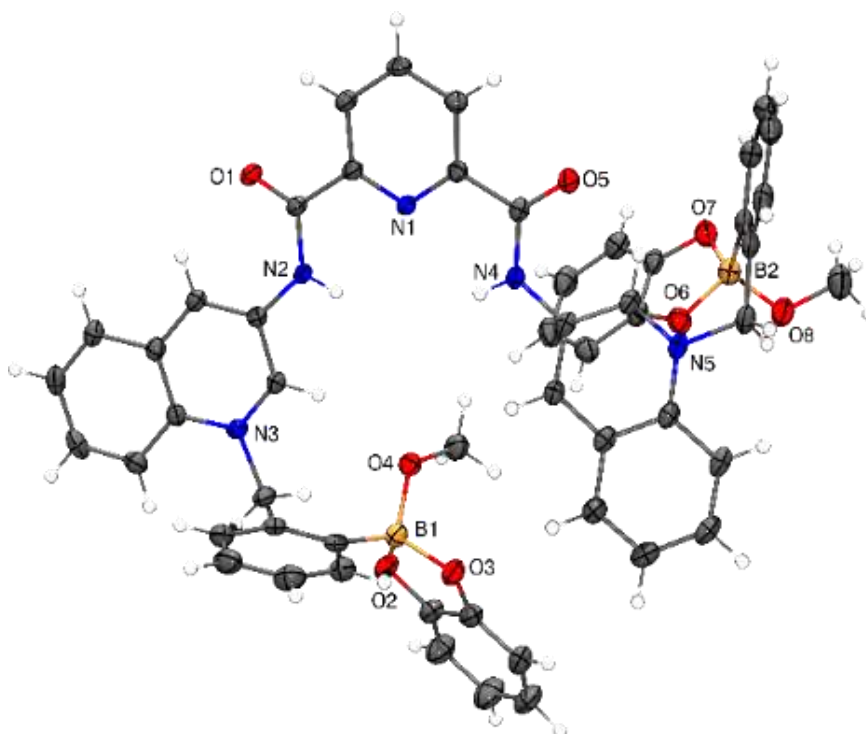


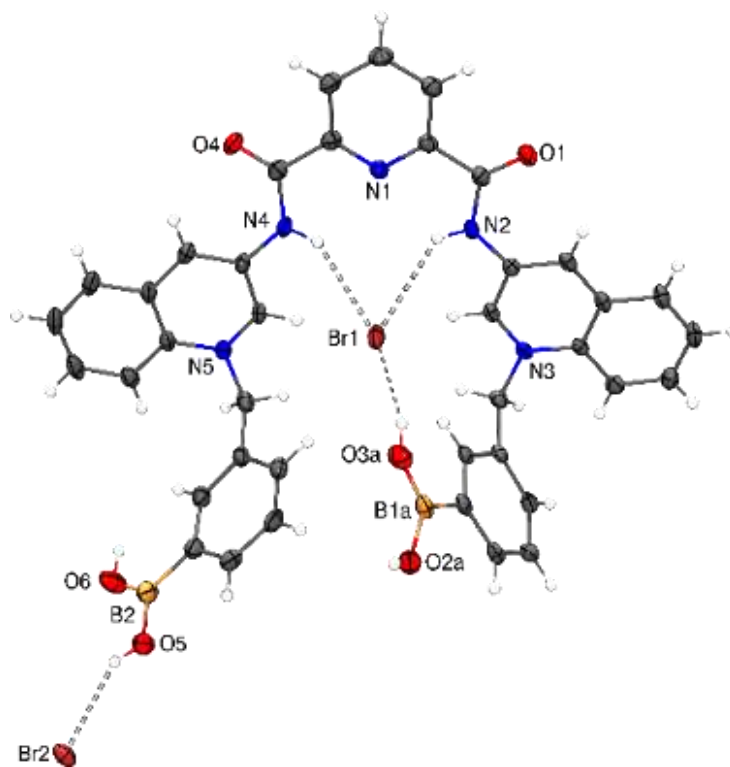
Figura 3.1.13 Espectro de RMN ¹¹B en DMSO-*d*₆ de BQ3Bmeta obtenido de un equipo de 500 MHz.

3.2 Cristales

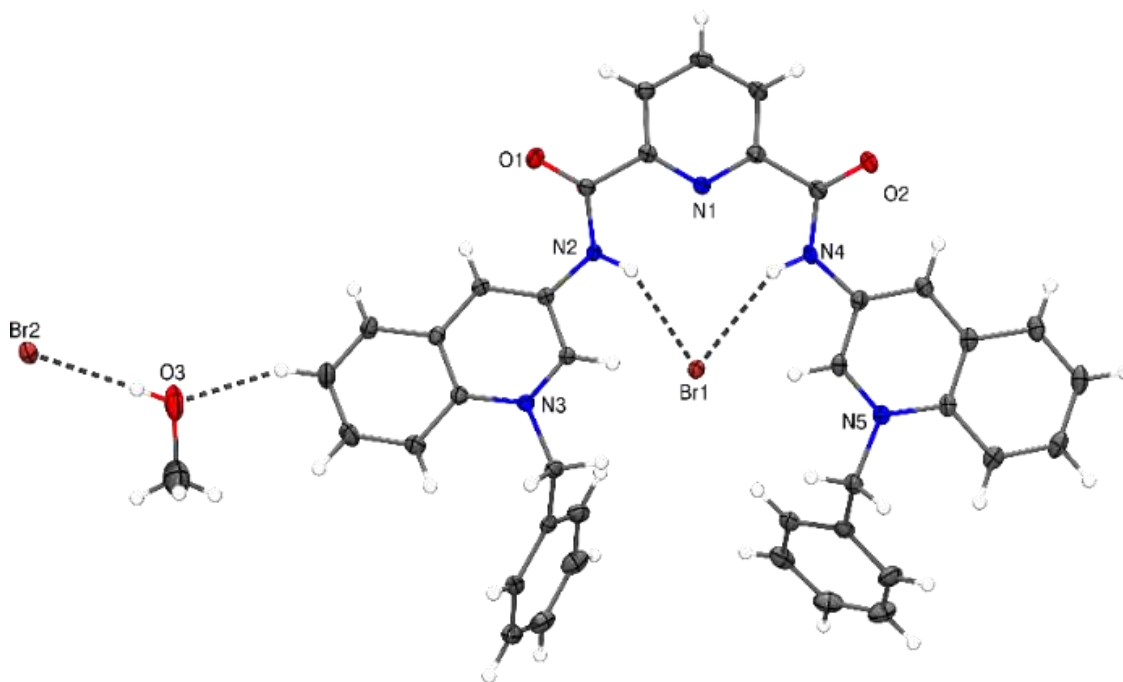
Se obtuvieron monocristales adecuados para la difracción de rayos-X de monocristal de las sales de bromuro de **BQ3Bmeta** y **BQ3ben** y del **éster biscatecolato de BQ3Borto** utilizando soluciones metanólicas saturadas por evaporación lenta. En la **figura 3.2.1** se muestra una perspectiva de las estructuras moleculares de los monocristales obtenidos. El análisis cristalográfico muestra que para los tres compuestos los grupos amidas son convergentes y coplanares con el anillo central de la piridina. Esta conformación es típicamente observada en el fragmento piridin-2,6-dicarboxamida de los receptores macrocíclicos y acíclicos como resultado de las interacciones intramoleculares de los enlaces de hidrógeno entre el nitrógeno de la piridina (N1) y los NH de los grupos amidas. [57] En la **tabla 3.2.1** se presentan los datos cristalográficos de las tres estructuras cristalinas.



Éster biscatecolato de BQ3Borto



BQ3Bmeta



BQ3ben

Figura 3.2.1 Estructuras cristalinas de BQ3Bmeta, BQ3ben y del éster biscatecolato de BQ3Borto.

Tabla 3.2.1 Datos cristalográficos

	Éster biscateolato de BQ3Borto	BQ3Bmeta	BQ3ben
Fórmula	C ₅₇ H ₅₈ B ₂ N ₅ O ₁₂	C ₃₉ H ₃₃ B ₂ Br ₂ N ₅ O ₆	C ₄₀ H ₃₅ Br ₂ N ₅ O ₃
M	1018.10	849.14	793.55
T (K)	100(2)	100(2)	100(2)
Sistema cristalino	Triclínico	Monoclínico	Triclínico
Grupo espacial	P-1	P2 ₁ /c	P-1
a (Å)	11.7145(2)	13.6235(3)	11.7285(5)
b (Å)	14.0244(2)	12.5977(3)	12.1188(5)
c (Å)	16.7039(3)	21.1139(5)	13.5908(6)
α (°)	94.7889(7)	90	85.2297(8)
β (°)	107.6952(6)	97.3881(10)	67.7909(7)
γ (°)	101.7397(7)	90	78.3149(7)
V (Å³)	2528.48(7)	3593.58(14)	1751.31 (13)
Z	2	4	2
ρ (mg m⁻³)	1.337	1.570	1.505
μ (mm⁻¹)	0.093	2.312	2.361
F (000)	1073	1720	808
Tamaño de cristal (mm³)	0.293x0.112x0.074	0.104x0.097x0.078	0.218x0.107x0.079
Intervalo θ (°)	1.501 a 25.251	1.507 a 27.446	1.618 a 27.444
T_{min.}, T_{máx.}	0.711, 0.746	0.703, 0.746	0.649, 0.746
Reflecciones colectadas	38851	48483	36586
Reflección independiente, R_{int}	9112, 0.0254	8207, 0.0351	7993, 0.0305
Datos/ restricciones/ parámetros	9112/12/708	8207/425/584	7993/105/502
Bondad del ajuste en F²	1.054	1.073	1.021
R₁, ^awR₂^b(I≥2σ(I))	0.0542, 0.1564	0.0448, 0.1152	0.0245, 0.0590
R₁, ^awR₂^b(para todos los datos)	0.0639, 0.1648	0.0541, 0.1200	0.0319, 0.0620
Δρ_{mín.,máx} [e Å⁻³]	-0.444 y 0.652	-0.895 y 1.737	-0.369 y 0.491

3.2.1 BQ3Borto.

Se realizaron múltiples intentos para obtener monocristales adecuados de la sal de bromuro de **BQ3Borto** en alcoholes y acetonitrilo sin éxito, sin embargo, en presencia de 2.1 eq. de catecol en una mezcla metanol-agua (v/v, 1/1) se obtuvieron cristales rectangulares de color café adecuados para difracción de Rayos-X. El análisis cristalográfico muestra que los

cristales corresponden al compuesto del **éster biscatecolato de BQ3Borto**.

El éster cristaliza en el sistema triclínico y el grupo espacial P-1 con dos unidades asimétricas en la celda unitaria ($Z= 2$). Se forma una cavidad entre los $\text{NH} \cdots \text{HN}$ de los grupos amidas y los $\text{CH} \cdots \text{CH}$ de los grupos quinolinio, como se observa en la **figura 3.2.2**, con distancias de 3.135 Å y 4.430 Å respectivamente. En el interior de la cavidad se encuentra una molécula de metanol que forma tres enlaces de hidrógeno, dos con los NH de los grupos amidas y uno con el átomo de oxígeno de un grupo ácido borónico, mientras que el átomo de oxígeno O8 del otro grupo de ácido borónico forma un enlace de hidrógeno con una molécula de metanol en la periferia del catión orgánico como se muestra en la **figura 3.2.2**.

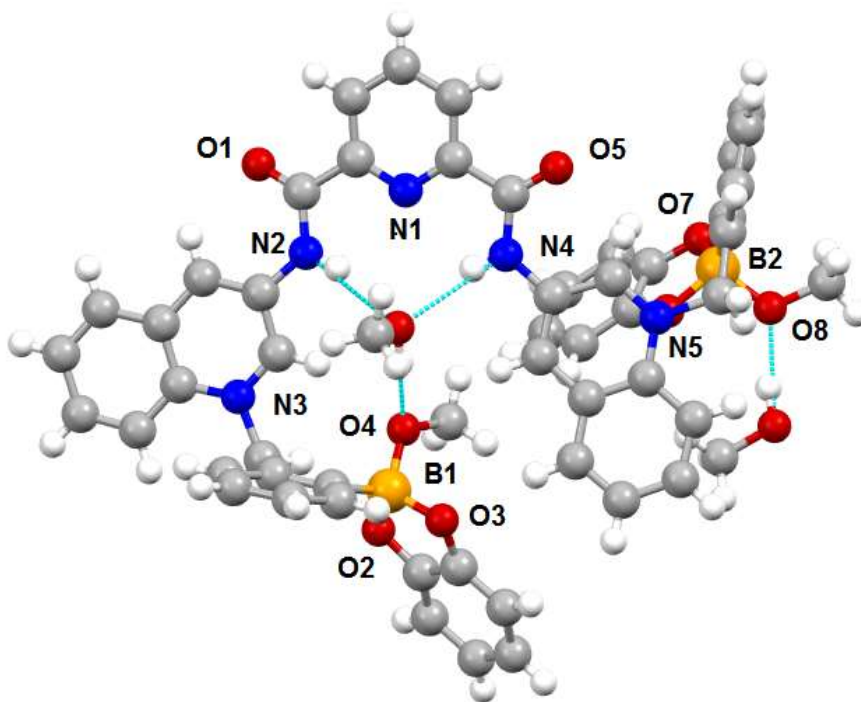


Figura 3.2.2 Estructura cristalina del éster biscatecolato de BQ3Borto.

En la **tabla 3.2.2** se muestra los parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno de la estructura cristalina del **éster biscatecolato de BQ3Borto** y que de acuerdo a los parámetros geométricos de Jeffrey los enlaces de hidrógeno presentes en el cristal del **éster biscatecolato de BQ3Borto** son de interacción moderada. [7]

Tabla 3.2.2 Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno del éster biscatecolato de BQ3Borto.

D-H...A	d(D-H)	d(D...A)	d(H...A)	∠(DHA)
O(9)-H(9O)...O(4)	0.876(12)	2.606(2)	1.733(13)	174(3)
O(10)-H(10O)...O(8)	0.880(12)	2.662(3)	1.795(14)	168(3)
O(11)-H(11O)...O(10)	0.874(12)	2.700(3)	1.864(17)	159(3)
N(2)-H(2N)...O(9)	0.826(13)	2.909(2)	2.114(15)	162(3)
N(4)-H(4N)...O(9)	0.826(13)	2.916(3)	2.128(16)	160(3)
N(4)-H(4N)...N(1)	0.826(13)	2.711(3)	2.33(3)	109(2)

Como se aprecia en la **figura 3.2.2** los dos anillos sustituyentes de los ácidos fenilborónicos están dirigidos a lados opuestos dando una conformación *anti*, los ángulos entre estos sustituyentes y los anillos de quinolinio son de 81.56° y 92.7°, se aprecia que los ácidos borónicos tienen hibridación sp^3 por presentar una geometría tetraédrica ligeramente distorsionada [22], sus distancias de enlace y ángulos se presentan en la **tabla 3.2.3**.

Tabla 3.2.3 Distancias de enlace y ángulos de los boronatos del éster biscatecolato de BQ3Borto.

ENLACE	DISTANCIA	ENLACE	ÁNGULO
O(2)-B(1)	1.508(3)	O(4)-B(1)-O(2)	110.4(2)
O(3)-B(1)	1.513(3)	O(4)-B(1)-O(3)	110.8(2)
O(4)-B(1)	1.469(3)	O(2)-B(1)-O(3)	103.25(18)
C(18)-B(1)	1.613(4)	O(4)-B(1)-C(18)	108.09(19)
O(6)-B(2)	1.497(3)	O(2)-B(1)-C(18)	112.7(2)
O(7)-B(2)	1.511(3)	O(3)-B(1)-C(18)	111.6(2)
O(8)-B(2)	1.469(3)	O(8)-B(2)-O(6)	104.1(2)
C(42)-B(2)	1.627(4)	O(8)-B(2)-O(7)	111.3(2)
		O(6)-B(2)-O(7)	104.32(19)
		O(8)-B(2)-C(42)	113.3(2)
		O(6)-B(2)-C(42)	113.3(2)
		O(7)-B(2)-C(42)	110.0(2)

3.2.2 BQ3Bmeta.

La sal de bromuro de **BQ3Bmeta** cristaliza en el sistema monoclinico con el grupo espacial $P2_1/c$, conteniendo en la celda unitaria cuatro unidades asimétricas ($Z= 4$).

Las distancias de la cavidad conformada por los $NH \cdots HN$ de los grupos amidas y los $CH \cdots HC$ de los grupos quinolinio son 2.886 Å y 3.838 Å respectivamente, donde se encuentra un anión bromuro, este bromuro etiquetado como Br1 forma enlaces de hidrógeno con los grupos amidas y con un grupo OH de un grupo $R-B(OH)_2$ mientras que el bromuro Br2 forma un enlace de hidrógeno con un grupo OH del otro grupo $R-B(OH)_2$ en la periferia del catión orgánico como se representa en la **figura 3.2.3**.

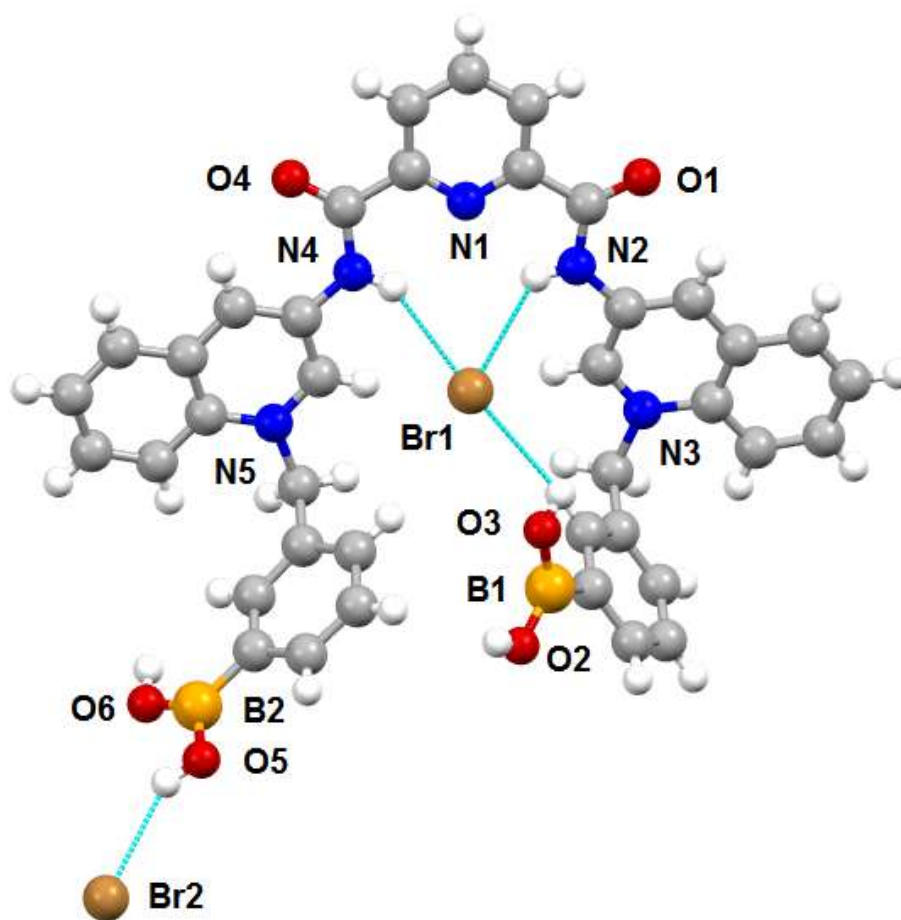


Figura 3.2.3 Estructura cristalina de la sal de bromuro de **BQ3Bmeta**.

En la **tabla 3.2.4** se muestran los parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno de la estructura cristalina de **BQ3Bmeta**.

Tabla 3.2.4 Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno de BQ3Bmeta.

D-H...A	d(D-H)	d(D...A)	d(H...A)	∠(DHA)
O(5)-H(5A)...Br(2)	0.841(10)	3.348(3)	2.59(3)	151(4)
O(6)-H(6A)...Br(2)	0.841(10)	3.541(3)	2.76(2)	156(5)
N(2)-H(2B)...Br(1)	0.848(10)	3.392(3)	2.77(3)	131(3)
N(2)-H(2B)...N(1)	0.848(10)	2.668(4)	2.19(3)	115(3)
N(4)-H(4A)...Br(1)	0.855(10)	3.356(3)	2.63(2)	143(3)
O(2)-H(2A)...O(3)	0.842(10)	3.029(17)	2.26(4)	152(6)
O(3)-H(3A)...Br(1)	0.839(10)	3.545(12)	3.07(8)	118(7)
O(3)-H(3A)...O(1)	0.839(10)	2.791(7)	2.04(5)	149(9)
O(2A)-H(2C)...O(3A)	0.841(10)	2.57(2)	1.80(5)	153(10)
O(3A)-H(3B)...Br(1)	0.840(10)	3.012(12)	2.206(19)	161(6)

Los ángulos entre los grupos quinolinio y ácidos fenilborónicos de **BQ3Bmeta** son de 82.22° y 104.75°, los sustituyentes fenilborónicos se encuentran dirigidos hacia el mismo lado dando una conformación *syn* y al analizar la estructura cristalina molecular del compuesto se aprecia que los dos sustituyentes de ácidos borónicos se encuentran en hibridación sp^2 por presentar una geometría trigonal con una conformación *syn-anti* [33,34-37], sus distancias y ángulos de cada enlace con boro del **BQ3Bmeta** se encuentran en la **tabla 3.2.5**.

Tabla 3.2.5 Distancias de enlace y ángulos de cada ácido borónico en el compuesto BQ3Bmeta.

ENLACE	DISTANCIA (Å)	ENLACE	ÁNGULO (°)
C(19)-B(1)	1.566 (9)	O(2)-B(1)-O(3)	118.8(8)
B(1)-O(2)	1.354(9)	O(2)-B(1)-C(19)	119.9(8)
B(1)-O(3)	1.378(9)	O(3)-B(1)-C(19)	121.4(8)
B(2)-C(36)	1.577(5)	O(6)-B(2)-O(5)	119.1(3)
O(5)-B(2)	1.362(5)	O(6)-B(2)-C(36)	123.2(3)
O(6)-B(2)	1.357(5)	O(5)-B(2)-C(36)	117.7(3)

Se sabe que el grupo R-B(OH)₂ puede adoptar tres conformaciones diferentes: *syn-anti*, *syn-syn* y *anti-anti* representados en el **figura 3.2.4**. [33,34-37] Entre estas conformaciones, la

syn-anti es la más común y estable en estado sólido [35,38], en contraste, *syn-syn* y *anti-anti* son menos comunes en cristales. [36,39]

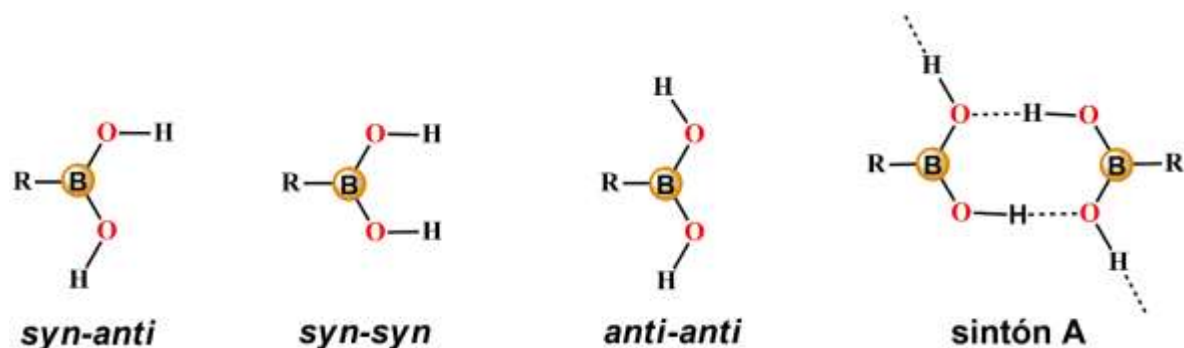


Figura 3.2.4 Conformaciones del grupo $R-B(OH)_2$: *syn-anti*, *syn-syn* y *anti-anti* y formación del *síntón A*.

La conformación adoptada por el grupo $R-B(OH)_2$ produce diferentes *síntones* supramoleculares. [36] Un *síntón* supramolecular es definido como un arreglo espacial de interacciones intermoleculares no covalentes que ocurre frecuentemente en estructuras supramoleculares. Los *síntones* supramoleculares pueden utilizarse para el desarrollo de materiales supramoleculares funcionales. [43]

Un análisis de la base de datos estructurales de Cambridge (CSDb) reportado por Höpfl demostró que la ocurrencia de la formación del *síntón* homodimérico tipo A (conformación *syn-anti* $R-B(OH)_2 \cdots (OH)_2B-R$, **figura 3.2.4**) en ensamblajes supramoleculares con enlaces de hidrógeno es relativamente alto ~ 59%[40], por lo que al analizar las estructuras cristalinas de las sales de bromuro de **BQ3Bmeta**, se observa que las sales contienen *síntones* homodiméricos del tipo A (**figura 3.2.4**), que son casi planos y pueden verse en la **figura 3.2.5**. Las distancias observadas de los átomos $O \cdots O$ y $H \cdots O$ en el *síntón* A son: 2.26 Å (4) y 3.029 Å (17) respectivamente, y su ángulo es: 152° (6).

Este *síntón* A se encuentra en las interacciones de enlaces de hidrógeno que involucran simples ácidos borónicos aromáticos o ácidos piridinilborónicos protonados. Las distancias de los átomos $O \cdots O$ en *síntones* homodiméricos neutrales están en el intervalo de 2.75-2.77 Å.[41]

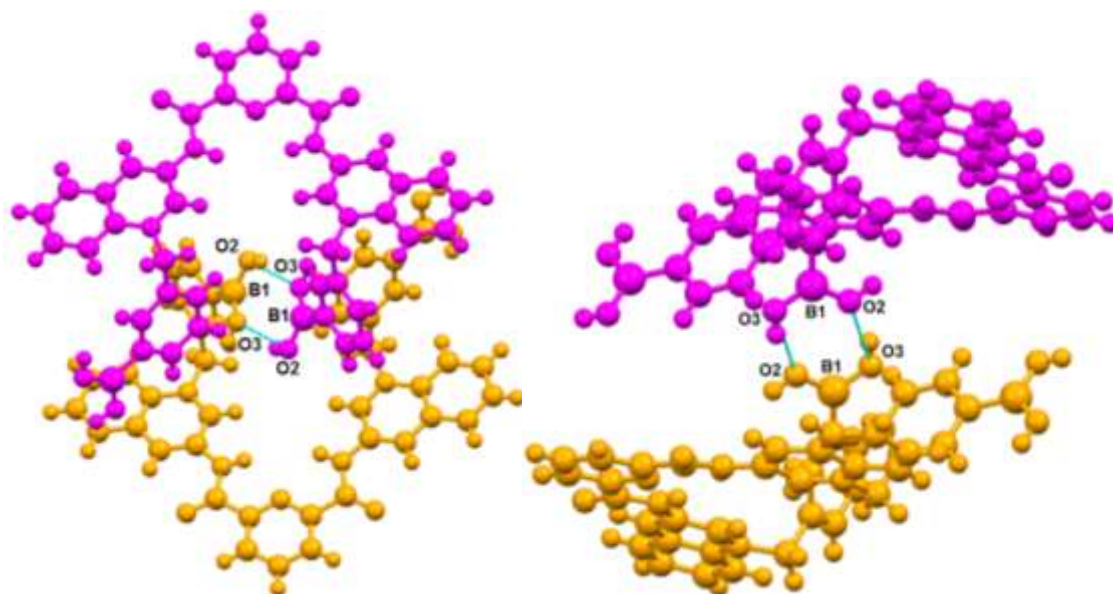


Figura 3.2.5 Diferentes perspectivas del sintón homodimérico $(R-B(OH)_2 \cdots (OH)_2B-R)$ formado entre dos moléculas de **BQ3Bmeta**.

La distancia de **BQ3Bmeta** del enlace B-O (1.354 Å) es más corta comparada con la distancia del ácido fenilborónico neutro (1.366 Å). [57] Una representación de las distancias se muestra en la **figura 3.2.6**. La diferencia se puede atribuir al incremento de acidez del boro en el grupo $R-B(OH)_2$ por las cargas positivas de los nitrógenos cuaternizados de los grupos quinolinio en el compuesto. **BQ3Bmeta**.

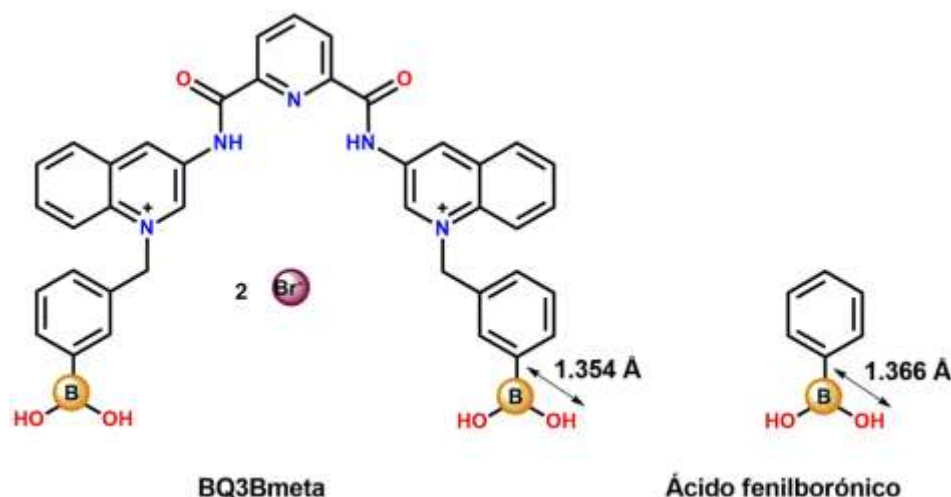


Figura 3.2.6 Distancias del enlace B-O del grupo $R-B(OH)_2$ de los compuestos **BQ3Bmeta** y ácido fenilborónico.

3.2.3 BQ3ben.

La sal de bromuro de **BQ3ben** cristaliza en el sistema triclínico en el grupo espacial P-1 con dos unidades asimétricas ($Z=2$) en la celda unitaria.

Las distancias de los $\text{NH} \cdots \text{HN}$ de los grupos amidas y de los $\text{CH} \cdots \text{HC}$ de los grupos quinolinio son 2.975 Å y 3.795 Å respectivamente, el tamaño de la cavidad formada por estos grupos favorece la introducción de un anión bromuro como se aprecia en la estructura cristalina de la **figura 3.2.7**. Dentro de la cavidad se observa a los hidrógenos de los grupos amidas involucrados en enlaces de hidrógeno con un bromuro (Br1) y este a su vez posiblemente influye en la orientación hacia el interior de la cavidad de los hidrógenos más cercanos de los grupos quinolinio y bencilo de la molécula **BQ3ben**. El segundo anión bromuro (Br2) se encuentra en la periferia de la molécula estabilizado a través de un enlace de hidrógeno con una molécula de metanol.

Los sustituyentes de bencilo en los grupos quinolinio están orientados a la misma dirección con una conformación *syn*, con ángulos casi perpendiculares (84.71° y 105.37°) entre los anillos de bencilo y quinolinio.

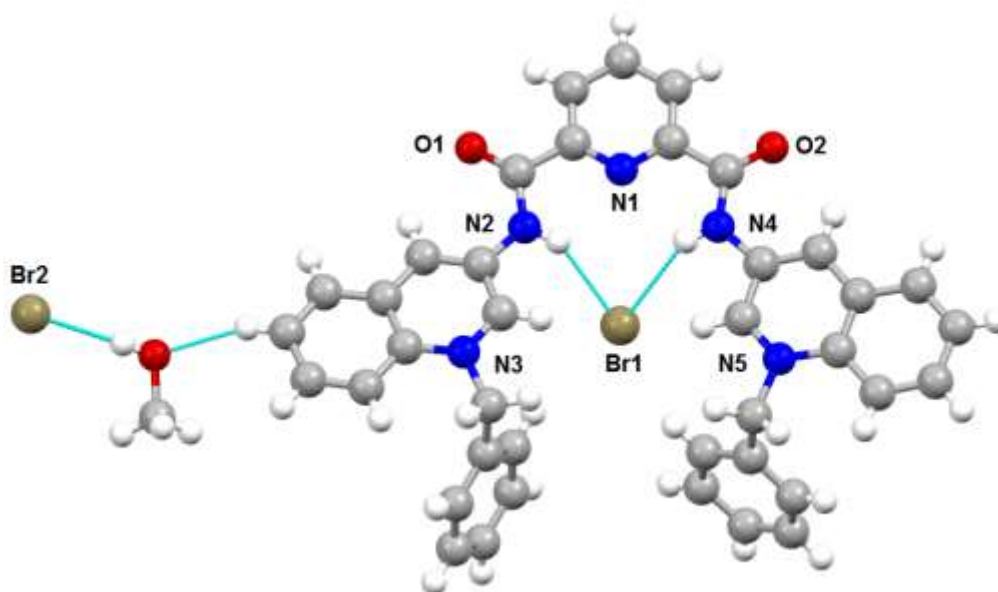


Figura 3.2.7 Estructura cristalina de la sal de bromuro de BQ3ben.

En la **tabla 3.2.6** se muestran los parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno de la estructura cristalina de **BQ3ben**. De acuerdo a la clasificación de enlaces de hidrógeno por

Jeffrey las interacciones de los enlaces de hidrógeno de **BQ3ben** son de fuerza débil. [7]

Tabla 3.2.6 Parámetros geométricos de los enlaces de hidrógeno.

D-H...A	d(D-H)	d(D...A)	d(H...A)	∠ DHA
N(2)-H(2N)...Br(1)	0.853(15)	3.3415(14)	2.601(17)	145.8(17)
N(4)-H(4N)...Br(1)	0.833(15)	3.4489(15)	2.730(17)	145.5(18)
O(3 ^a)-H(3A ^a)...Br(2)	0.84	3.235(7)	2.4	177.6
O(3A ^b)-H(3A1 ^b)...Br(2)	0.84	3.131(17)	2.31	167.7
O(3B ^c)-H(3B ^c)...Br(2)	0.84	3.326(12)	2.51	165.6

3.3 Valores de pK_a BQ3ben, BQ3Borto y BQ3Bmeta.

Los compuestos **BQ3ben**, **BQ3Bmeta** y **BQ3Borto** presentan solubilidad limitada en agua, las soluciones acuosas son estables a una concentración menor a 0.05 mM, esto es suficiente para mediciones por espectroscopía de fluorescencia, sin embargo, los resultados de titulaciones realizadas en agua pura fueron poco reproducibles debido a la disminución de la solubilidad de los compuestos en presencia de monosacáridos o al variar el pH. La adición del 10% de metanol (v/v) permite obtener soluciones estables en presencia de los monosacáridos y esta mezcla (H₂O-CH₃OH 9/1 v/v) fue utilizada para los estudios que se presentan a continuación.

Las constantes de disociación (pK_a) de las sales de bromuro de **BQ3ben**, **BQ3Bmeta** y **BQ3Borto** (20 μM) fueron determinadas experimentalmente a través de titulaciones espectroscópicas de UV-Vis y fluorimétricas utilizando concentraciones crecientes de NaOH. Los espectros de absorción de las sales muestran máximos de absorción entre 274-280 nm con una banda de menor intensidad en 350 nm. Los espectros de emisión fueron tomados con un $\lambda_{ex}=350$ nm, y en todos los compuestos el máximo de emisión se localizó en el intervalo de 408 a 411 nm.

Los quimiosensores **BQ3Bmeta** y **BQ3Borto** tienen cuatro grupos ionogénicos: dos grupos amidas acidificados por la presencia de dos cargas positivas en los grupos quinolinio y dos grupos de ácidos borónicos. Por otra parte, el compuesto **BQ3ben** solo presenta dos grupos ácido-base que corresponden a las amidas.

Los valores de pK_a obtenidos para **BQ3ben**, **BQ3Bmeta** y **BQ3Borto** se presentan en la **tabla 3.3.1**. Al aumentar el valor de pH se observó una extinción de la emisión azul (408-411 nm). Este comportamiento espectral no es inesperado [2,20] y es usualmente atribuido al fenómeno de transferencia electrónica fotoinducida (PET) por la formación de grupos aniónicos intramoleculares tales como: el grupo boronato y la desprotonación consecutiva de los grupos amida.

Tabla 3.3.1. Valores de pK_a obtenidos de las titulaciones de pH-Absorbancia y pH-Intensidad fluorescente de las sales de bromuro BQ3ben, BQ3Bmeta y BQ3Borto en una mezcla acuosa con 10% de metanol.

	UV-vis			Fluorescencia	
	pK_{a1}	pK_{a2}	pK_{a3}	pK_{a1}	pK_{a2}
BQ3Borto	6.24±0.07	9.7±0.5	11.9±0.5	6.76±0.04	8.47±0.5
BQ3Bmeta	6.77±0.08	10.5±0.1	12.4±0.1	6.95±0.03	9.3±0.4
BQ3ben	6.7±0.1	9.9±0.1		7.02±0.05	9.4±0.1

Para los compuestos **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** se obtuvieron tres valores de pK_a atribuidos a los dos grupos amidas y los ácidos borónicos y para **BQ3ben** se obtuvieron dos valores de pK_a correspondientes a los dos grupos amidas.

Para determinar las constantes de disociación acida con dos valores de pK_a para **BQ3ben** se utilizó la ecuación (1) y para el caso de tres valores de pK_a en las sales de bromuro de **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** se empleó la ecuación (2).

$$A_{obs} = \frac{0.5A_{ah} + (A_{ahh} - 0.5A_{ah}) \times 10^{(pK_{a1}-pH)}}{1 + 10^{(pK_{a1}-pH)}} + \frac{A_a - 0.5A_{ah} + 0.5A_{ah} \times 10^{(pK_{a2}-pH)}}{1 + 10^{(pK_{a2}-pH)}}$$

(1)

$$A_{obs} = \frac{(A_a + A_{ah} \times 10^{(pK_{a1}-x)} + A_{ahh} \times 10^{(pK_{a1}+pK_{a2}-2 \times x)} + A_{ahhh} \times 10^{(pK_{a1}+pK_{a2}+pK_{a3}-3 \times x)})}{1 + 10^{(pK_1-x)} + 10^{(pK_1+pK_2-2 \times x)} + 10^{(pK_{a1}+pK_{a2}+pK_{a3}-3 \times x)}}$$

(2)

Donde A_a es la absorbancia de la especie desprotonada, A_{ah} es la absorbancia de la especie monoprotonada, A_{ahh} es la absorbancia de la especie diprotonada, A_{ahhh} es la absorbancia de la especie triprotonada y A_{obs} es la suma de las absorbancias de cada especie. Para el caso

de fluorescencia se utilizaron los valores de emisión.

El prime valor de pK_a que se observa para los compuestos **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** está en el intervalo 6.24 – 6.77 y puede atribuirse al pK_a de los ácidos fenilborónicos por comparación con los valores de pK_a reportados previamente por Badugu R., Lakowicz J.R. y Geddes C. D. para una serie de sales de 6-metilquinolinio cuaternizados con ácidos fenilborónicos que están en un intervalo similar de 6.70-7.80. [48] Las estructuras y los valores de pK_a de estas sales de 6-metilquinolinio se muestran en la **figura 3.3.1**. Los compuestos **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** son considerablemente más ácidos comparado con ácido fenilborónico ($pK_a= 8.8$) [23] debido a la inserción de dos cargas positivas.

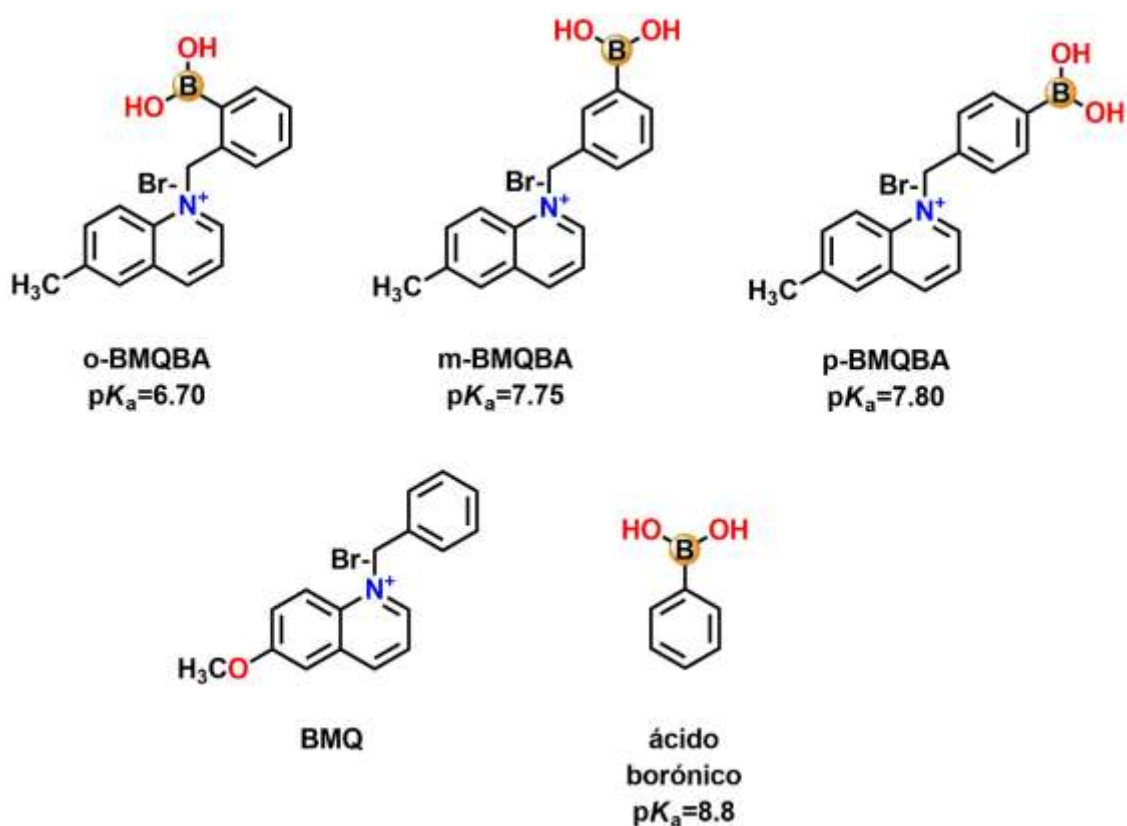


Figura 3.3.1 Serie de sales de 6-metilquinolinio cuaternizados con ácidos fenilborónicos y ácido fenilborónico con sus respectivos valores de pK_a .

Estos valores de pK_a cercanos a 7 son muy favorables para la detección de los monosacáridos a pH fisiológico (pH= 7.4) debido a la contribución del anión boronato (forma tetraédrica) que es la especie con mayor afinidad a los dioles. [24] Los valores de pK_a

obtenidos por fluorescencia son ligeramente más ácidos a los obtenidos por UV-vis debido, probablemente, a la contribución del estado excitado. Los dos valores de pK_a restantes para **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** están en el intervalo de 9.7 – 10.5 y 11.9 - 12.4 respectivamente. Los cuales pueden atribuirse a la desprotonación consecutiva de los dos grupos amidas por comparación con el compuesto **1** de la **figura 3.3.2** que previamente nuestro grupo de investigación publicó. Se trata de un compuesto basado en el fragmento piridin-2,6-dicarbixamida con dos grupos quinolinio *N*-metilados, el cuál no tiene ácidos fenilborónicos. Los valores de pK_a determinados para **1** se encuentran en el intervalo de 9.17 – 11.5 y son asignados a la desprotonación consecutiva de los dos grupos amidas al ir aumentando el pH.

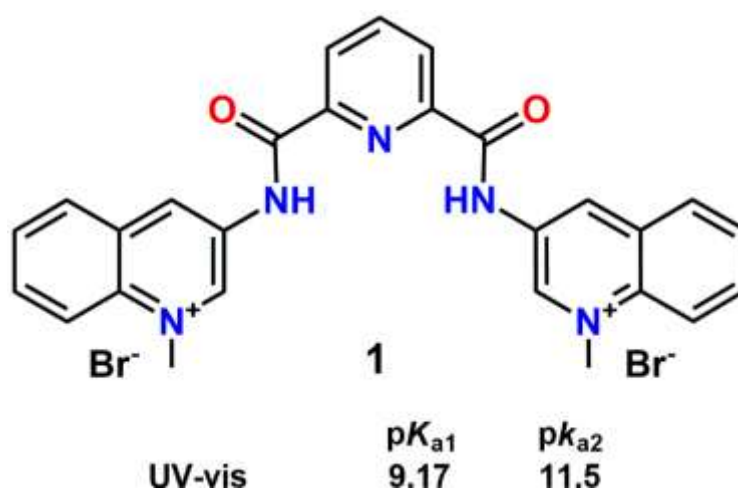
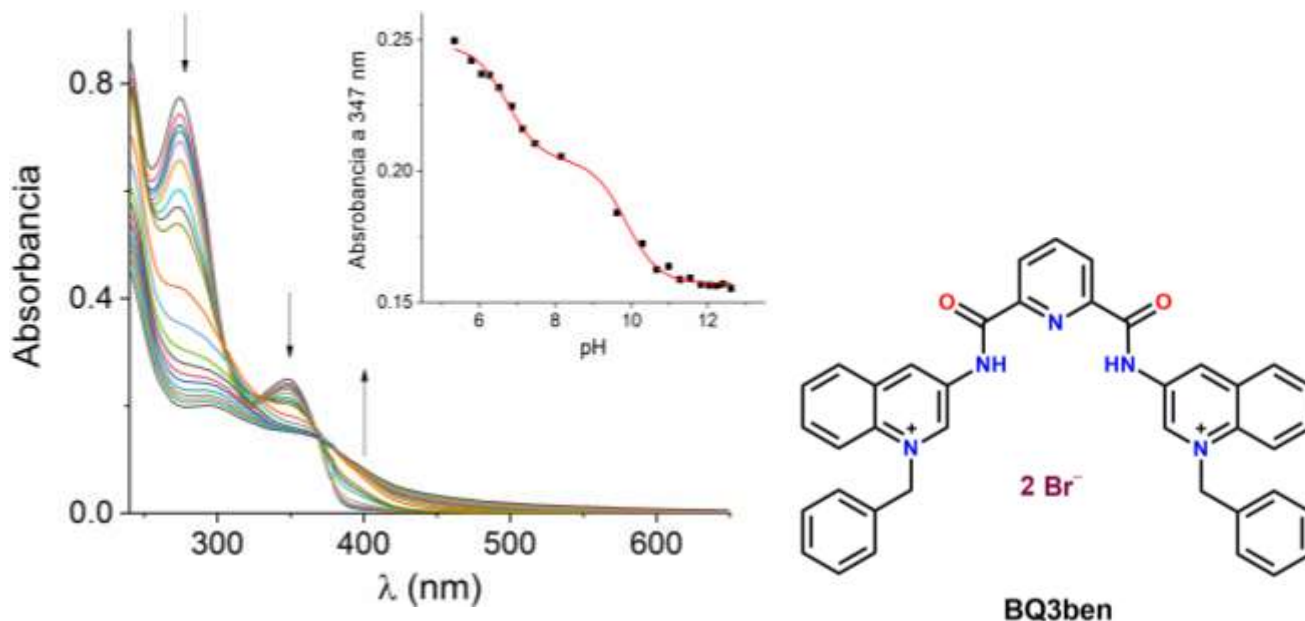
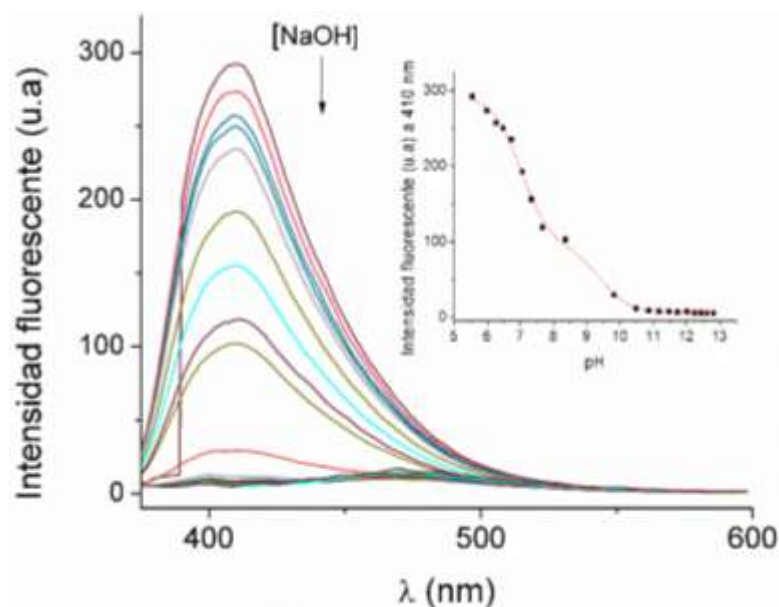


Figura 3.3.2 Compuesto **1** con sus valores de pK_a .

Las titulaciones espectroscópicas y perfiles de titulación de UV-vis y fluorescencia de la sal de bromuro de **BQ3ben** se presentan en la **figura 3.3.3**. A partir de los datos experimentales de las titulaciones espectroscópicas de la sal de bromuro de **BQ3Ben** (20 μ M) con una disolución saturada de NaOH se obtuvo perfiles que ajustan a dos valores de pK_a . Los perfiles de titulación de UV-vis (**figura 3.3.3, A**) y fluorescencia (**figura 3.3.3, B**) en función del pH a 347 nm y 410 nm respectivamente se muestran en los recuadros de cada gráfico siendo la línea roja sólida el ajuste de los datos experimentales con la ecuación **1**, con la cual se permite determinar dos valores de pK_a . Se observan dos cambios en los perfiles de absorbancia y emisión de **BQ3ben** en los intervalos de pH de 5.5-8 y de 9-10.



(A)



(B)

Figura 3.3.3. Titulaciones espectroscópicas y perfiles de titulación por UV-vis (A) y fluorescencia (B) de BQ3ben ($20\mu\text{M}$, $\lambda_{\text{ex}}= 350\text{ nm}$) con una disolución concentrada de NaOH.

En la **figura 3.3.4** se muestran los gráficos de las titulaciones espectroscópicas y perfiles de titulación de UV-vis y fluorescencia de **BQ3Borto** ($20\ \mu\text{M}$) con una disolución saturada de NaOH comenzando en un pH de 5.5 y terminando en un pH de 12.5. En los perfiles de

titulación se observa tres procesos entre los intervalos de pH de 6 a 8, 9.5 a 10.5 y de 11 a 12.5, tales cambios pueden ser explicados por la formación de grupos aniónicos boronatos y la desprotonación consecutiva de los grupos amidas.

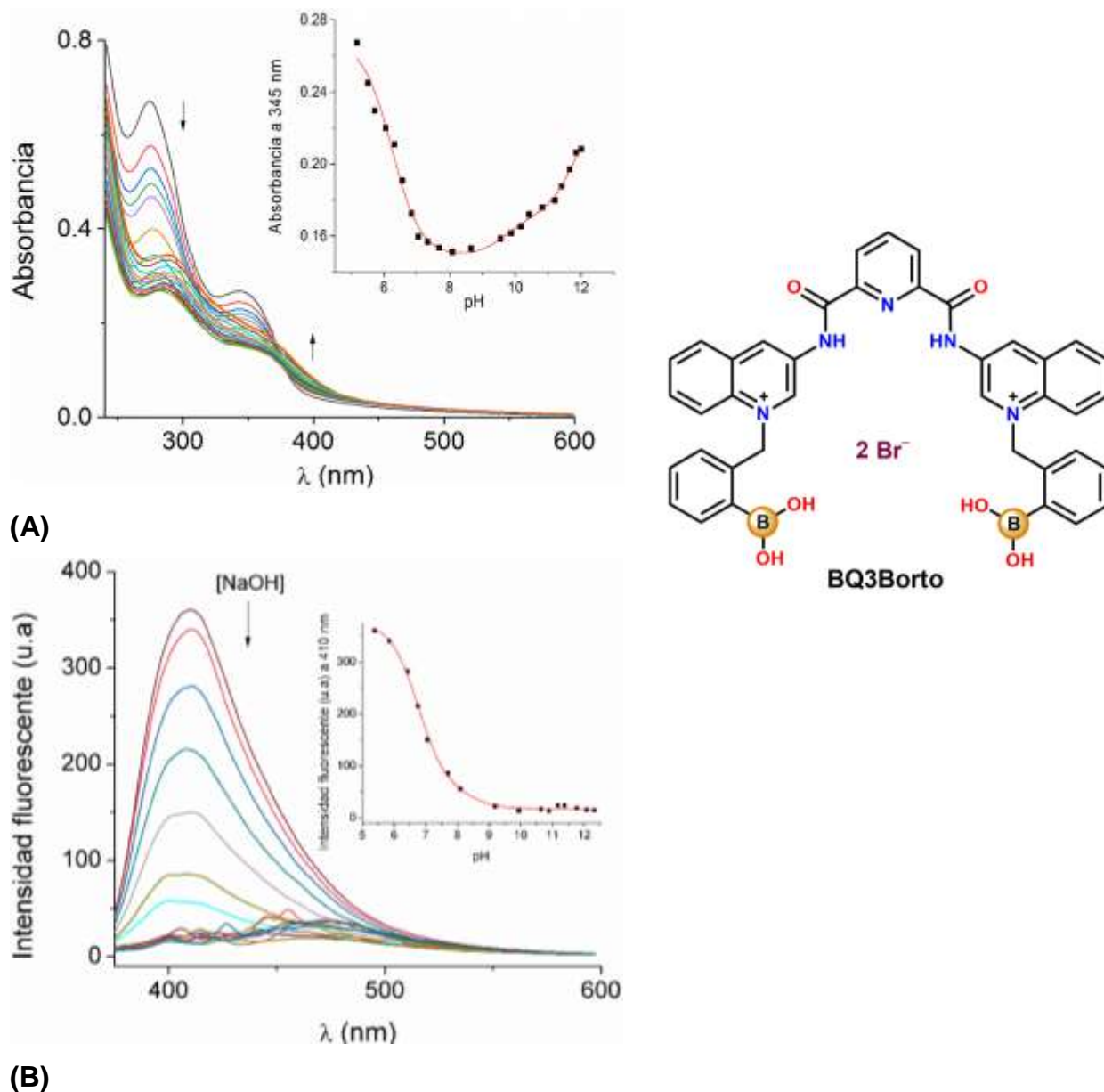
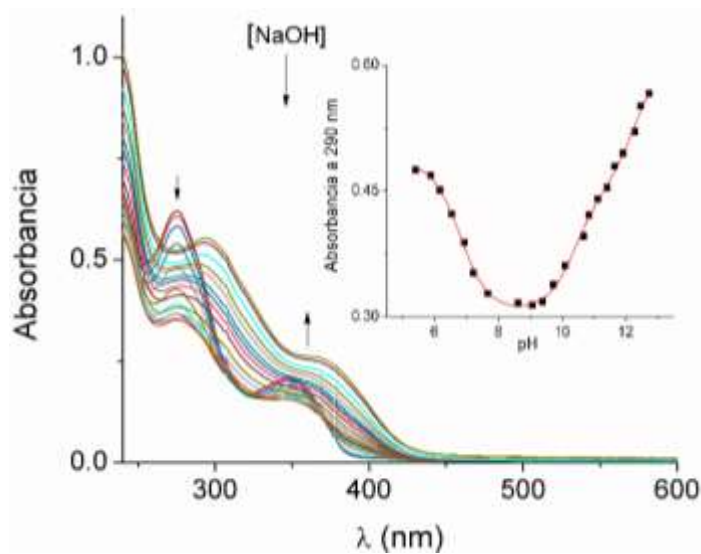


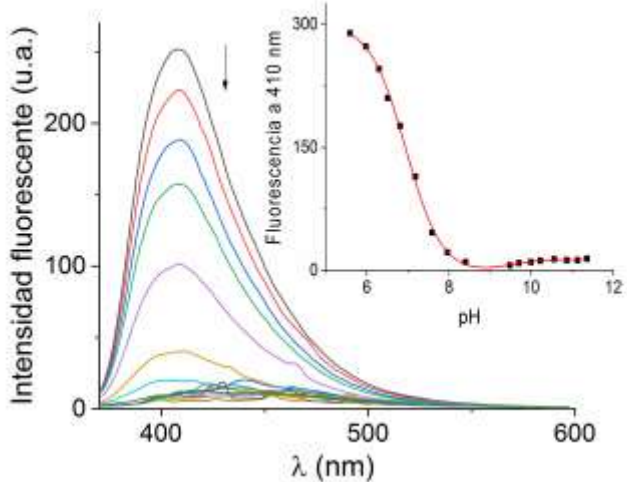
Figura 3.3.4 Titraciones espectroscópicas y perfiles de titulación por UV-vis (A) y fluorescencia (B) de BQ3Borto ($20\mu\text{M}$, $\lambda_{\text{ex}}= 350 \text{ nm}$) con una disolución concentrada de NaOH.

En la **figura 3.3.5** se presentan los gráficos de las titraciones espectroscópicas UV-vis y fluorescencia con sus respectivos perfiles de titulación de la sal de bromuro de **BQ3Bmeta**

(20 μM) con una disolución concentrada de NaOH. Al analizar el perfil de titulación de pH vs absorbancia se observa un marcado cambio entre el pH= 6 y pH= 8, mismo que se aprecia en el perfil de titulación de intensidad fluorescente vs pH, observándose un punto de inflexión cercano a pH= 7.



(A)



(B)



Figura 3.3.5 Titulaciones espectroscópicas y perfiles de titulación por UV-vis (A) y fluorescencia (B) de BQ3Bmeta (20 μM) con una disolución concentrada de NaOH.

3.4 Estudios de reconocimiento molecular

3.4.1 Titulaciones espectroscópicas DE UV-vis y fluorescencia de los compuestos BQ3Bmeta y BQ3Borto

Las titulaciones espectroscópicas de los compuestos **BQ3Bmeta** y **BQ3Borto** con monosacáridos y polioles dieron cambios muy pequeños en la espectroscopía de UV-vis, sin embargo, en las titulaciones por fluorescencia se observaron fuertes efectos de extinción de la emisión azul al adicionar alícuotas de las soluciones de los monosacáridos, catecol y polioles (0 - 4.0 mM). La **figura 3.4.1** muestra la titulación de λ vs Intensidad fluorescente y el perfil de titulación de **BQ3Borto** con glucosa. En la titulación se aprecia que la intensidad disminuye casi tres veces ($I_F/I_0= 0.39$) y el máximo de emisión se desplaza ligeramente hacia el azul de 410 nm a 400 nm. Con los datos experimentales del máximo de la titulación espectroscópica de fluorescencia se obtuvo el perfil de titulación con el cual se estimó la constante de asociación K , para un modelo 1:1 con un valor de $(1.15 \pm 0.09) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ (**Tabla 3.4.1**).

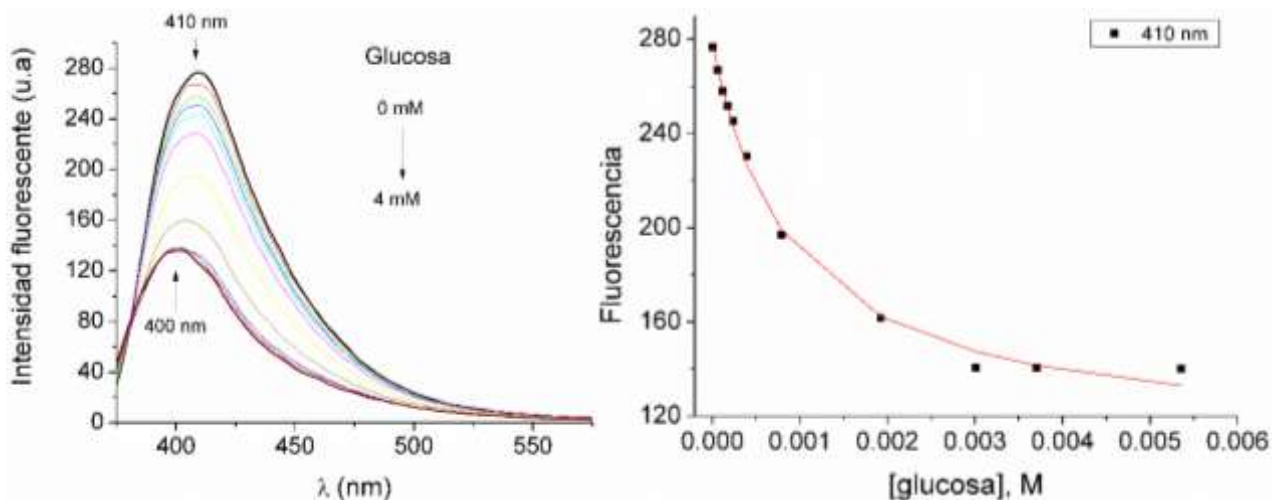


Figura 3.4.1. Titulación espectroscópica de fluorescencia y perfil de titulación de BQ3Borto ($40 \mu\text{M}$) con glucosa (15mM) a pH= 7.4 MOPS 0.04 M con 10 vol. % CH_3OH .

El gráfico de la titulación espectroscópica de fluorescencia y el perfil de titulación de **BQ3Borto** con fructosa, expuestos en la **figura 3.4.2**, muestran la extinción de la intensidad fluorescente ($I_F/I_0= 0.41$). En la titulación espectroscópica se observa un desplazamiento hipsocrómico que va de 410 nm a 400 nm al igual que en glucosa. El perfil de fluorescencia a

410 nm de **BQ3Borto** vs [fructosa] se ajusta a un modelo 1:1 con un valor de $(1.4 \pm 0.1) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ (Tabla 3.4.1).

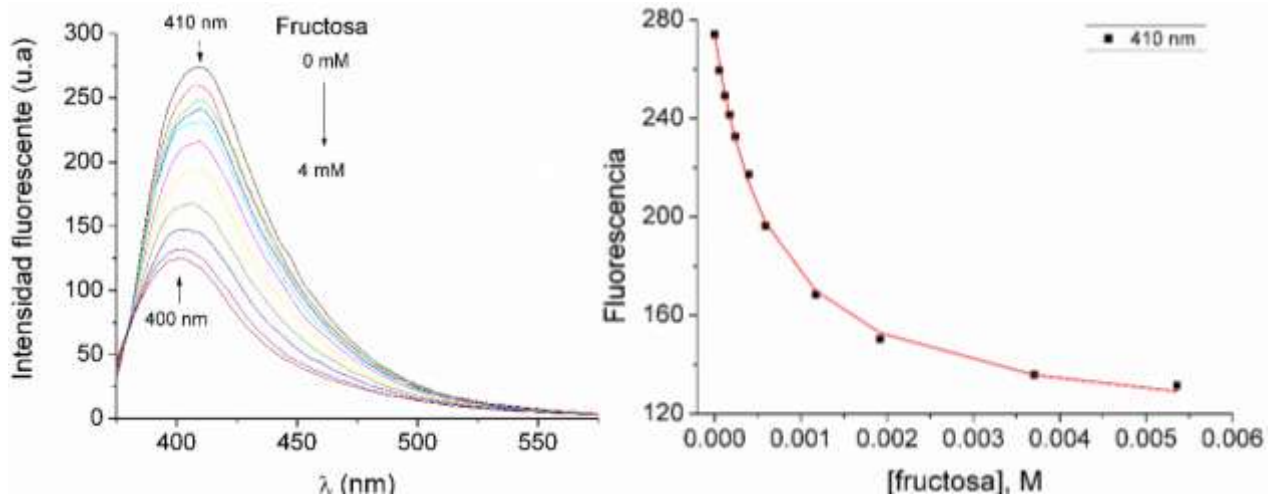


Figura 3.4.2. Titulación espectroscópica de fluorescencia y perfil de titulación de BQ3Borto ($40 \mu\text{M}$) con fructosa (15mM) a pH= 7.4 MOPS 0.04 M con 10 vol. % CH_3OH .

La **figura 3.4.3** presenta la titulación de λ vs Intensidad fluorescente de **BQ3Bmeta** y glucosa y su perfil de titulación. En la titulación se aprecia que la intensidad disminuye cinco veces ($I_f/I_0 = 0.2$) y el máximo de emisión se desplaza ligeramente hacia el azul de 409 nm a 405 nm. A partir de los datos experimentales del máximo de la titulación espectroscópica se obtuvo el perfil de titulación con el cual se estimó la constante de asociación K , para un modelo 1:1 con un valor de $(2.2 \pm 0.1) \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ (Tabla 3.4.1).

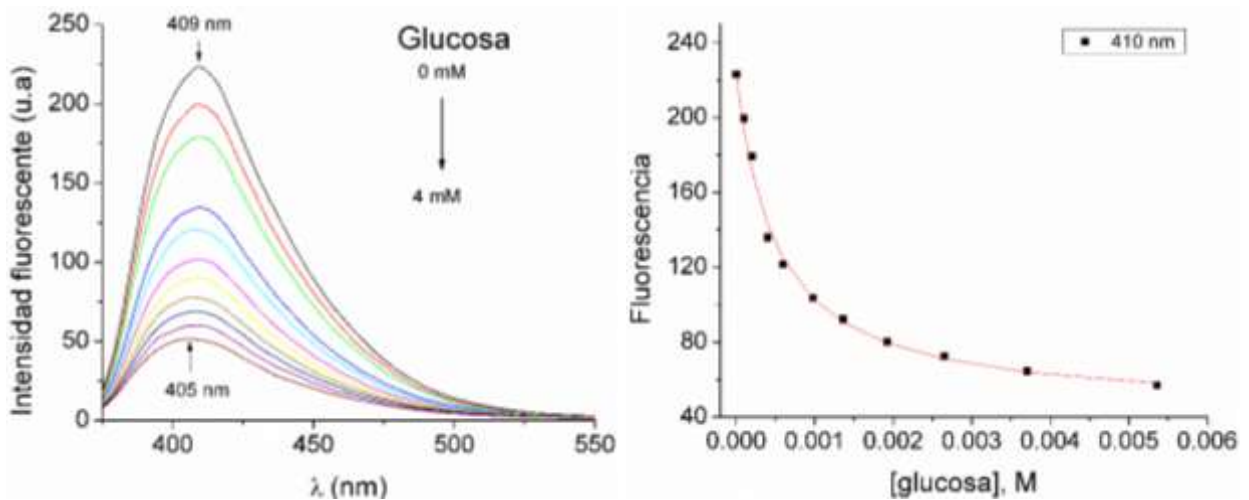


Figura 3.4.3. Titulación espectroscópica de fluorescencia y perfil de titulación de BQ3Bmeta ($40 \mu\text{M}$) con glucosa (4mM) a pH= 7.4 MOPS 0.04 M con 10 vol. % CH_3OH .

La titulación espectroscópica de fluorescencia y perfil de titulación de **BQ3Bmeta** con fructosa, presentadas en la **figura 3.4.4**, muestran el gran decaimiento de la intensidad fluorescente del compuesto **BQ3Bmeta** al adicionar pequeñas cantidades de la disolución de fructosa (0 mM – 4 mM). En la titulación se observa un desplazamiento hipsocrómico que va de 410 nm a 406 nm. El perfil de fluorescencia a 410 nm de **BQ3Bmeta** vs [fructosa] se ajustó a un modelo 1:1, al igual que con glucosa, con un valor de $(1.4 \pm 0.1) \times 10^3$.

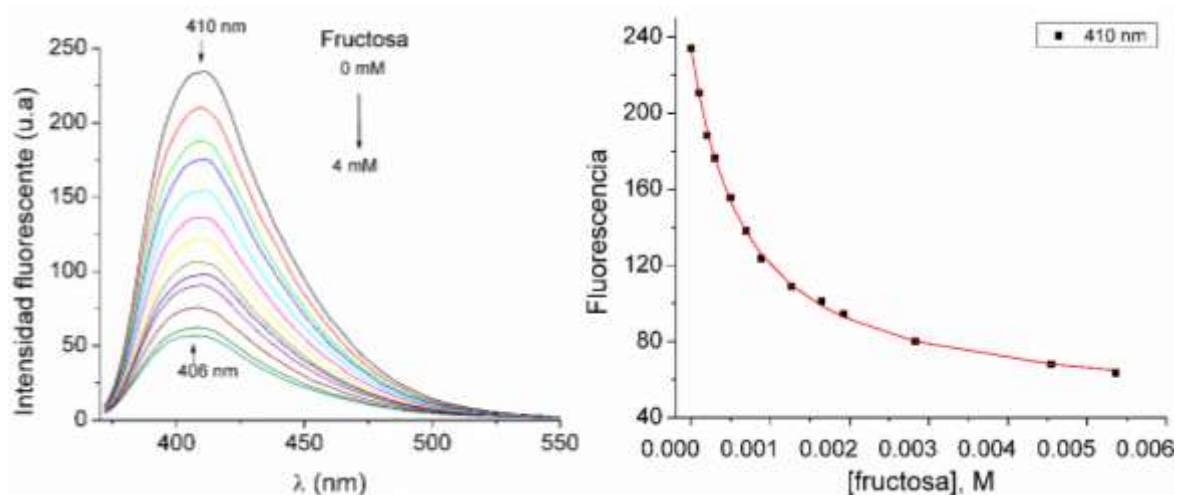


Figura 3.4.4. Titulación espectroscópica de fluorescencia y perfil de titulación de BQ3Bmeta (40 μ M) con fructosa (4mM) a pH= 7.4 MOPS 0.04 M con 10 vol. % CH₃OH.

El análisis de las titulaciones espectroscópicas de fluorescencia de **BQ3ben** con glucosa y con fructosa, representadas en la **figura 3.4.5**, mostró que la intensidad fluorescente del sensor no se extingue al adicionar alícuotas de las soluciones de los monosacáridos (0 mM – 4 mM en la disolución). En contraste, se observa un ligero aumento de la fluorescencia.

En la **tabla 3.4.1** se muestra las constantes de asociación de los monosacáridos, catecol y polioles utilizados en los estudios de reconocimiento molecular así como sus efectos de apagamiento en saturación (I_F/I_0) a pH= 7.4, donde se observa que las mayores constantes de asociación son con catecol para ambos compuestos (**BQ3Borto** y **BQ3Bmeta**) seguidas por D-sorbitol y D-manitol.

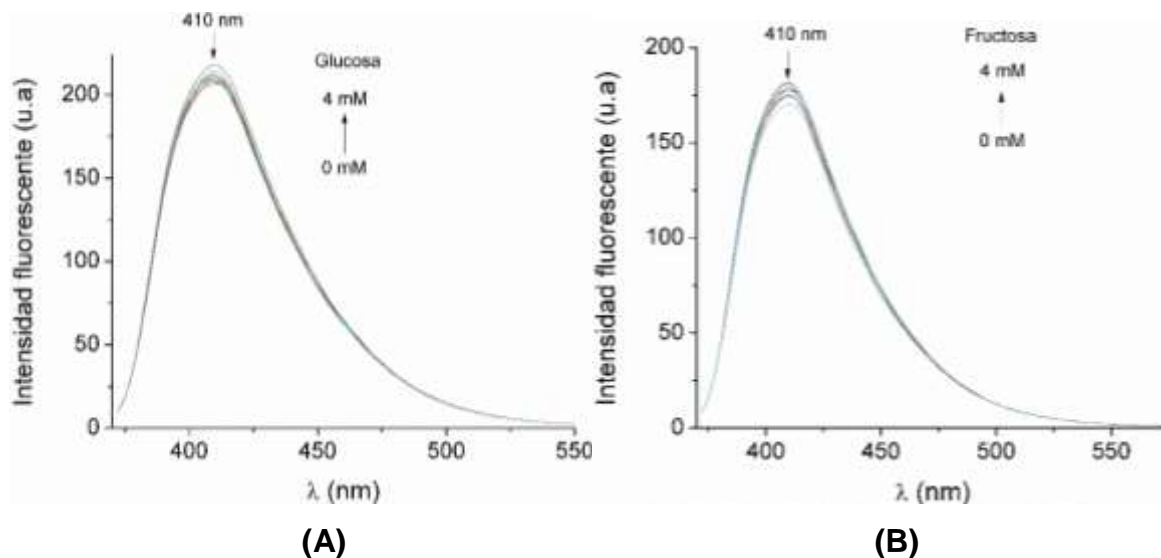


Figura 3.4.5. Titulaciones espectroscópicas de fluorescencia de BQ3ben (40 μM) con glucosa (A) y con fructosa (B) (4mM) a pH= 7.4 MOPS 0.04 M con 10 vol. % CH_3OH .

Los datos experimentales de las titulaciones fluorimétricas se ajustan bien a un modelo de asociación 1:1 utilizando la ecuación (3). El análisis de los perfiles de titulación de **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** con los monosacáridos, catecol y polioles utilizados indica que la extinción de la emisión fluorescente es por un apagamiento estático a través de uniones específicas.

$$I_{obs} = I_0 + \frac{(I_{\infty} - I_0) \left\{ [R]_0 + [A] + \frac{1}{K_A} - \left[\left([R]_0 + [A] + \frac{1}{K_A} \right)^2 - 4[R]_0[A] \right]^{0.5} \right\}}{2[R]_0} \quad (3)$$

Donde I_{obs} es el cambio en la intensidad en función a la concentración del analito, I_0 representa la intensidad fluorescente inicial del receptor, I_{∞} corresponde a la intensidad a saturación con el analito, $[R]_0$ concierne a la concentración del receptor, $[A]$ es la concentración del analito y K_A simboliza la constante de asociación.

Los perfiles de Δ Intensidad vs los analitos que presentaron menores cambios ópticos muestran un comportamiento parabólico.

Tabla 3.4.1. Constantes de estabilidad K (M^{-1}) compuestos BQ3Borto y BQ3Bmeta (40 μM) del ácido fenilborónico [$PhB(OH)_2$] con monosacáridos, polioles y catecol (0.04 M MOPS con 10 vol. % CH_3OH) a pH= 7.4.

	BQ3Borto		BQ3Bmeta		PhB(OH) ₂
	K	I_F/I_0	K	I_F/I_0	K
Catecol	$(4.2 \pm 0.1) \times 10^5$	0.22	$(5.0 \pm 0.1) \times 10^4$	0.06	830
D-sorbitol	$(6.6 \pm 0.4) \times 10^3$	0.34	$(3.7 \pm 0.3) \times 10^3$	0.2	370
D-fructosa	$(1.55 \pm 0.06) \times 10^3$	0.41	$(1.4 \pm 0.1) \times 10^3$	0.18	79
D-manitol	$(5.3 \pm 0.2) \times 10^3$	0.33	$(2.5 \pm 0.3) \times 10^3$	0.24	120
D-arabinosa	$(7.7 \pm 0.6) \times 10^2$	0.65	$(3.2 \pm 0.5) \times 10^2$	0.42	25
D-ribosa	$(4.0 \pm 0.2) \times 10^2$	0.33	$(2.9 \pm 0.3) \times 10^2$	0.19	24
D-galactosa	$(6.8 \pm 0.9) \times 10^2$	0.5	$(1.9 \pm 0.3) \times 10^2$	0.13	15
D-xilosa	$(1.9 \pm 0.2) \times 10^2$	0.09	$(1.7 \pm 0.2) \times 10^2$	0.2	14
D-manosa	$(4.0 \pm 0.4) \times 10^2$	0.6	$(1.0 \pm 0.2) \times 10^2$	0.36	13
D-glucosa	$(1.15 \pm 0.09) \times 10^3$	0.39	$(2.2 \pm 0.1) \times 10^3$	0.2	4.6
mio-inositol	$(4.7 \pm 0.2) \times 10^2$	0.8	$(3.7 \pm 0.2) \times 10^2$	0.89	

Al comparar las constantes de asociación de los compuestos con el ácido fenilborónico se aprecia que la afinidad de los receptores estudiados es considerablemente mayor al ácido fenilborónico ($K= 4.6 M^{-1}$), indicando que al ser catiónicos y bisborónicos, estos compuestos incrementan notablemente la afinidad hacia los analitos.

Recientemente se ha demostrado que la "detección" de azúcares por fluorescencia puede realizarse con receptores hidrófobos, incluso en ausencia de un grupo de ácido borónico

como resultado del efecto de desagregación lo cual genera un cambio óptico. [58] Para excluir esta posibilidad, se realizaron titulaciones de **BQ3ben** en fluorescencia con glucosa y fructosa en el mismo intervalo de concentración (0-4 mM) y al mismo pH (7.4) que con los receptores **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta**. Al comparar los perfiles de titulación de **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** con los datos experimentales de **BQ3ben** a 410 nm (figura 3.4.6) en presencia de glucosa, se observa que la intensidad fluorescente disminuye con **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** al ir incrementando la concentración de glucosa, mientras que con el compuesto **BQ3ben** la intensidad fluorescente ligeramente aumenta. Con base en esta evidencia se atribuye que los sitios de interacción de **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** con azúcares son los grupos $-B(OH)_2$, debido a que el compuesto **BQ3ben** no los presenta en su estructura molecular.

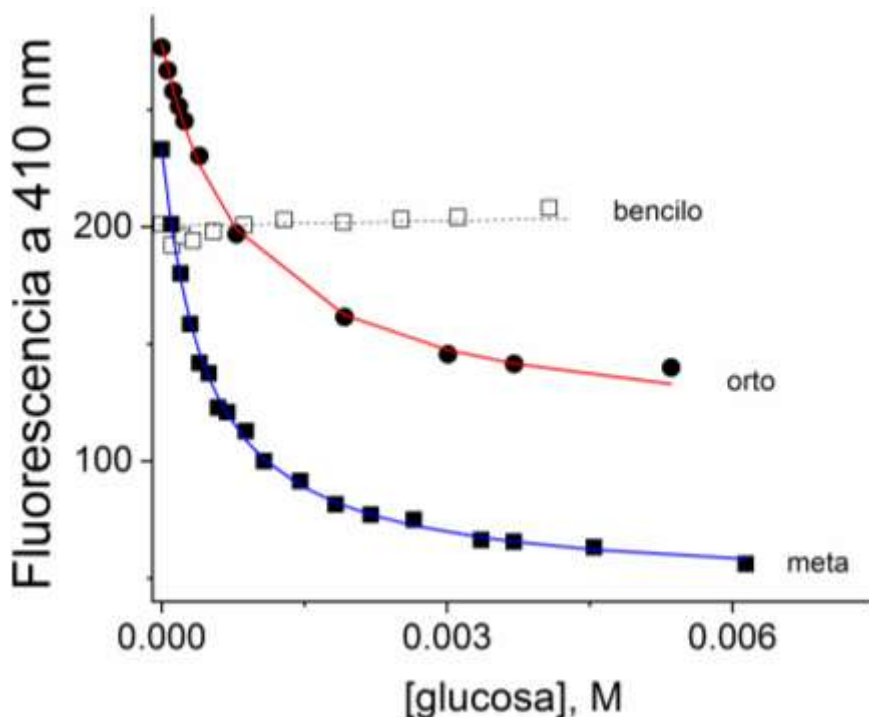


Figura 3.4.6. Perfiles de titulación espectroscópica de fluorescencia de **BQ3Bmeta**, **BQ3Borto** y **BQ3ben** ($40\mu\text{M}$) con glucosa (50mM) a $\text{pH}= 7.4$ MOPS 0.04 M con $10\text{ vol. } \% \text{ CH}_3\text{OH}$.

3.4.2 Estudios por espectrometría de MASAS-ESI(+)

Debido a que los receptores de **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** presentan un comportamiento similar en espectrometría de masas, los estudios por ESI(+) solo se desarrollaron con **BQ3Bmeta** en soluciones metanólicas acuosas. Las mediciones de alta resolución fueron realizadas en

modo positivo en las soluciones acuosas con metanol de la mezcla de la sal de bromuro de **BQ3Bmeta** y un azúcar (glucosa y fructosa) a pH = 7.4.

Las especies que se identificaron en los espectros de masas fueron establecidas por la comparación entre los valores experimentales y los valores calculados m/z , además se analizaron los patrones característicos de la distribución isotrópica de cada señal, en la **figura 3.4.7** se muestra el espectro de alta resolución de masas de **BQ3Bmeta** con glucosa, donde las señales observadas corresponden a los ésteres de ácidos borónicos. La señal múltiple de $m/z = 770.1695$ pertenece al par iónico del receptor dicatiónico libre con un anión bromuro (especie RBr^+ en la **tabla 3.4.2**) porque su multiplicidad característica (**figura 3.4.7**) es resultado de la combinación de los dos isótopos de los átomos de boro y los dos isótopos del átomo de bromo.

En la **tabla 3.4.2** la señal $m/z = 796.2680$ corresponde a la especie $[R(Glu)(H_2O)_4H-1]^+$ (R es el receptor dicatiónico y Glu es la molécula de glucosa) porque al comparar su masa exacta y multiplicidad con los patrones de contribución isotópica calculados (**figura 3.4.7** y **3.4.8**), se aprecia que las señales son muy similares lo cual confirma la presencia del receptor dicatiónico en dicha especie.

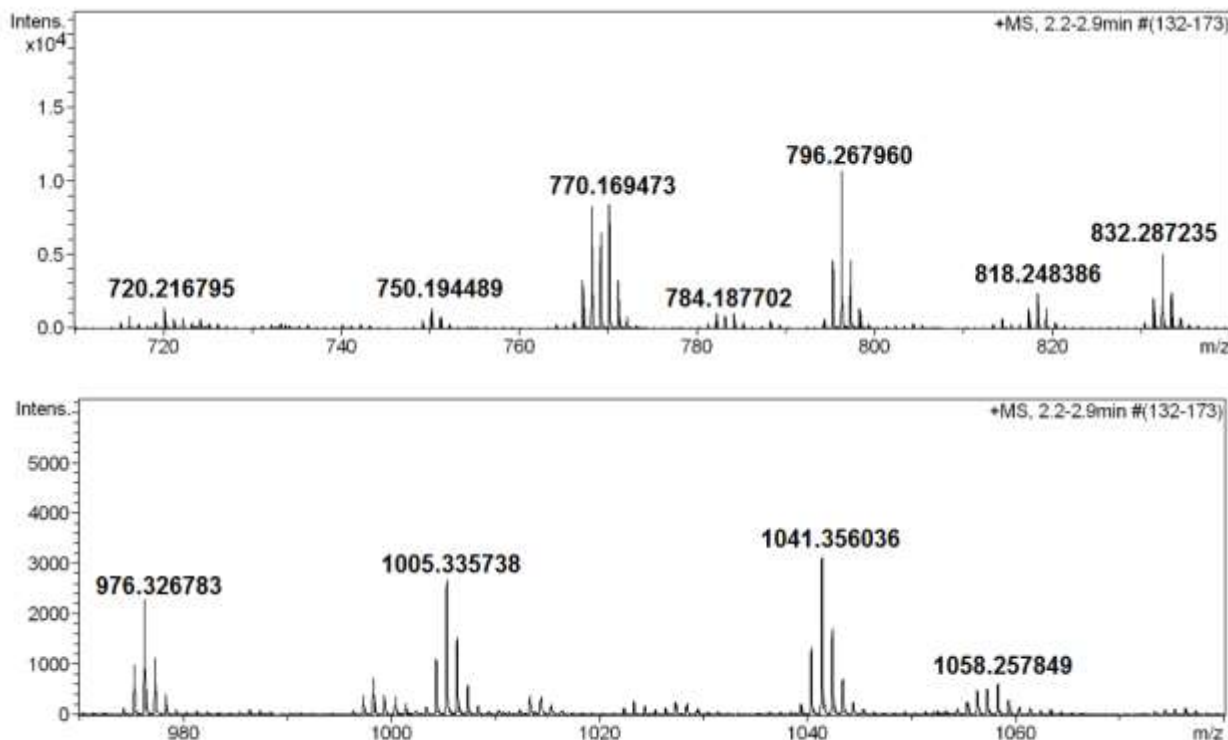


Figura 3.4.7 Espectros ESI⁺ de BQ3Bmeta.

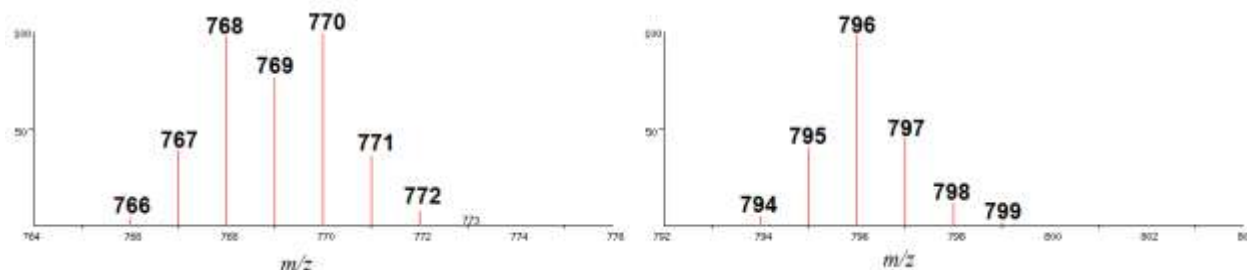


Figura 3.4.8 Patrones de contribución isotópica calculados para BQ3Bmeta con glucosa.

Cuando los dos grupos de $-B(OH)_2$ del compuesto **BQ3Bmeta** se enlazan con glucosa se pierden cuatro moléculas de agua porque cada grupo $-B(OH)_2$ participa con dos enlaces en la formación de ésteres borónicos.

Por otra parte, la desprotonación del compuesto **BQ3Bmeta** puede ocurrir por la extracción de un protón de cualquiera de los dos grupos amidas como se observa en la señal del compuesto catiónico RH^{-1+} en el espectro de masas del receptor libre (**tabla 3.4.2**). La asignación de señales en todas las especies que contienen el compuesto dicatiónico junto con su masa exacta se muestran en la **tabla 3.4.2**, donde las primeras tres especies de la tabla corresponden al sensor dicatiónico libre y a los pares iónicos del dicatión con el anión bromuro o con el anión del buffer MOPS.

En el espectro de masas de **BQ3Bmeta** con glucosa se encontraron cinco complejos (4,5, 6,8 y 9 en la **tabla 3.4.2**) con relación 1:1 con 2 y 4 moléculas de agua y dos complejos (7 y 9 en la **tabla 3.4.2**) relación 1:2 con 4 moléculas de agua. De manera similar se observó un comportamiento parecido en el espectro de masas de **BQ3Bmeta** con fructosa al identificar un conjunto de especies bajo los modelos 1:1 y 1:2 del receptor con las moléculas de fructosa.

Existe cierta incertidumbre en la elección de las estructuras adecuadas que representen adecuadamente las especies desprotonadas del compuesto **BQ3Bmeta** con los azúcares debido a que existen varios sitios posibles de desprotonación, por ejemplo, si la desprotonación ocurre en los grupos amidas, como se observa en el receptor libre, todas las especies deberían ser ésteres neutros de forma trigonal, sin embargo, se sabe que estos ésteres son muy inestables en medio acuoso.

Los resultados de las titulaciones de pH indican que aunque uno de los grupos amidas de **BQ3ben** es muy ácido, el valor de pK_a más ácido en **BQ3meta** pertenece al ácido borónico y

la desprotonación refleja la formación del complejo aniónico tetraédrico hidroxoboronato esperado, es decir, en términos de m/z la acción simultánea de la extracción de una molécula de agua y la adición de un anión hidróxido es equivalente a la desprotonación. Por ejemplo la especie R (Glu)(H₂O)₋₂H₋₁⁺ tiene el mismo valor m/z que [R(Glu)(H₂O)₋₃(OH)]⁺ y por lo tanto puede tener una estructura de un diéster trigonal con un grupo amida desprotonado o una estructura con glucosa unida a un grupo boronato como un hidroxocomplejo tetraédrico estable y el segundo grupo ácido borónico como un monoéster trigonal. Aunque dicho modo de unión es inusual, no puede ser excluido en un receptor bisborónico.

Tabla 3.4.2 Los valores de m/z calculados y observados para las señales del espectro de masas de alta resolución de BQ3Bmeta en presencia de glucosa y fructosa (R= BQ3Bmeta dicatiónico [C₃₉H₃₃N₅O₆B₂]²⁺)

	Especies	Fórmula	Calc. m/z	Obs. m/z
1	[RH ₋₁] ⁺	C ₃₉ H ₃₂ N ₅ O ₆ B ₂	688.2539	688.2547
2	[RBr] ⁺	C ₃₉ H ₃₃ N ₅ O ₆ B ₂ Br	770.178	770.1791
3	[R(MOPSH ₋₁)] ⁺	C ₄₆ H ₄₇ N ₆ O ₁₀ B ₂ S	897.3261	897.3289
4	[R(Glu)(H ₂ O) ₋₄ H ₋₁] ⁺	C ₄₅ H ₃₆ B ₂ N ₅ O ₈	796.275	796.268
5	[R(Glu)(H ₂ O) ₋₄ (H ₋₂)Na] ⁺	C ₄₅ H ₃₅ B ₂ N ₅ O ₈ Na	818.257	818.2484
6	[R(Glu)(H ₂ O) ₋₂ H ₋₁] ⁺	C ₄₅ H ₄₀ B ₂ N ₅ O ₁₀	832.2962	832.2872
7	[R(Glu) ₂ (H ₂ O) ₋₄ H ₋₁] ⁺	C ₅₁ H ₄₈ B ₂ N ₅ O ₁₄	976.3385	976.3268
8	[R(Glu)(H ₂ O) ₋₄ (MOPSH ₋₁)] ⁺	C ₅₂ H ₅₁ N ₆ O ₁₂ B ₂ S	1005.3472	1005.3357
9	[R(Glu)(H ₂ O) ₋₂ (MOPSH ₋₁)] ⁺	C ₅₂ H ₅₅ N ₆ O ₁₄ B ₂ S	1041.3684	1041.356
10	[R(Glu) ₂ (H ₂ O) ₋₄ Br] ⁺	C ₅₁ H ₄₉ B ₂ N ₅ O ₁₄ Br	1058.2626	1058.2578
11	[R(Fru)(H ₂ O) ₋₄ H ₋₁] ⁺	C ₄₅ H ₃₆ B ₂ N ₅ O ₈	796.275	796.2687
12	[R(Fru)(H ₂ O) ₋₃ H ₋₁] ⁺	C ₄₅ H ₃₈ B ₂ N ₅ O ₉	814.2856	814.2796
13	[R(Fru)(H ₂ O) ₋₂ H ₋₁] ⁺	C ₄₅ H ₄₀ B ₂ N ₅ O ₁₀	832.2962	832.2885
14	[R(Fru) ₂ (H ₂ O) ₋₄ H ₋₁] ⁺	C ₅₁ H ₄₈ B ₂ N ₅ O ₁₄	976.3385	976.3301
15	[R(Fru)(H ₂ O) ₋₂ (MOPSH ₋₁)] ⁺	C ₅₂ H ₅₅ N ₆ O ₁₄ B ₂ S	1041.3684	1041.3588
16	[R(Fru) ₂ (H ₂ O) ₋₄ Br] ⁺	C ₅₁ H ₄₉ B ₂ N ₅ O ₁₄ Br	1058.2626	1058.2548

Otra propuesta es que el protón puede ser extraído del grupo OH del azúcar con un enlace simultáneo del grupo alcóxido al boro. Este último puede ser válido para el complejo con fructosa $R(\text{Fru})(\text{H}_2\text{O})_2\text{H}_{-1}^+$, el cual corresponde al esperado complejo tridentado de fructosa con un grupo boronato.

No se puede excluir los complejos trigonales que son formados en fase gaseosa a través de la protonación intramolecular de hidroxocomplejos por la gran acidez de los grupos amidas en estos receptores con la concomitante eliminación de agua, en la **figura 3.4.9** se ilustra el complejo de glucosa.

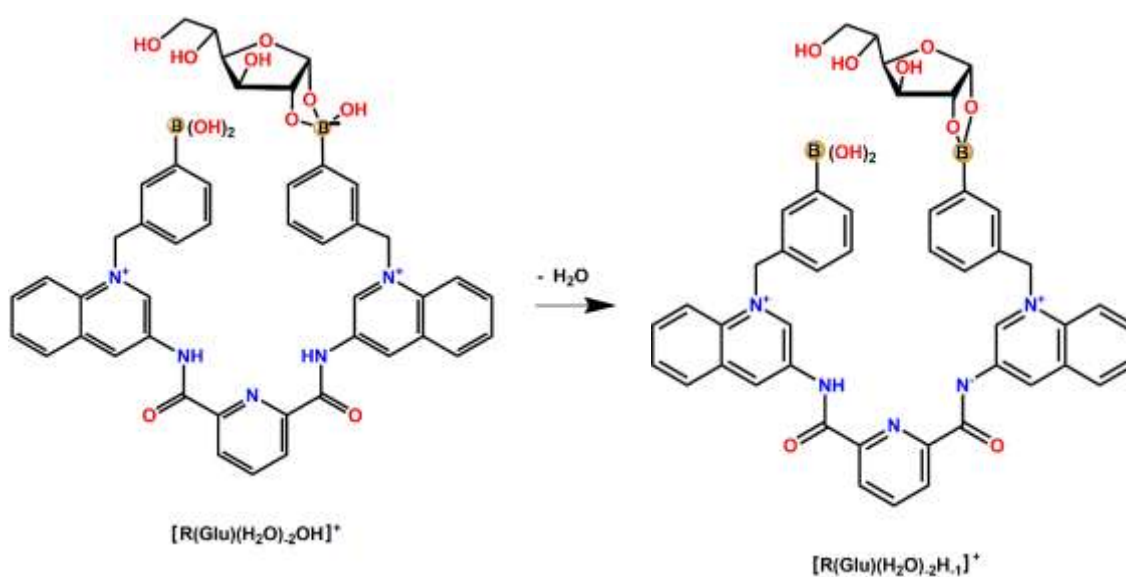


Figura 3.4.9 Esquema de la transferencia intramolecular de protones y deshidratación de $[\text{R}(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})_2\text{OH}]^+$.

Debido a la gran variedad de opciones que existen para representar la interacción de **BQ3Bmeta-glucosa**, la interpretación directa de los espectros de masas es casi imposible, sin embargo, estos datos son de gran importancia en el presente trabajo porque confirman la formación de complejos del compuesto **BQ3Bmeta** con los azúcares (glucosa y fructosa) y las aparentes constantes de enlace determinadas por titulaciones de fluorescencia corresponden a la formación de una mezcla de especies.

En la **figura 3.4.10** se muestran tres propuestas estructurales (a), (b) y (c) para la formación de complejos del compuesto **BQ3Bmeta** con glucosa los cuales presentan una fuerte afinidad con glucosa, las especies (a) y (b) no son detectables por espectrometría de masas, pero es

muy posible que la especie $[R(\text{Glu})(\text{H}_2\text{O})_4(\text{H}_2)\text{Na}]^+$ (c, número 5 en la **tabla 3.4.2**), que está ausente en el espectro de fructosa, represente uno de estos complejos transformados en (c) por transferencia intramolecular de protones y deshidratación, como se muestra en la **figura 3.4.8**, y entonces sea catiónico por interacción con un ión de Na^+ . Las propuestas estructurales de unión 1:1 **BQ3meta-glucosa** están basadas en la conformación del monosacárido glucosa en forma de furanosa por presentar grupos dioles *syn*-periplanares que están disponibles para la interacción con los ácidos borónicos.[26]

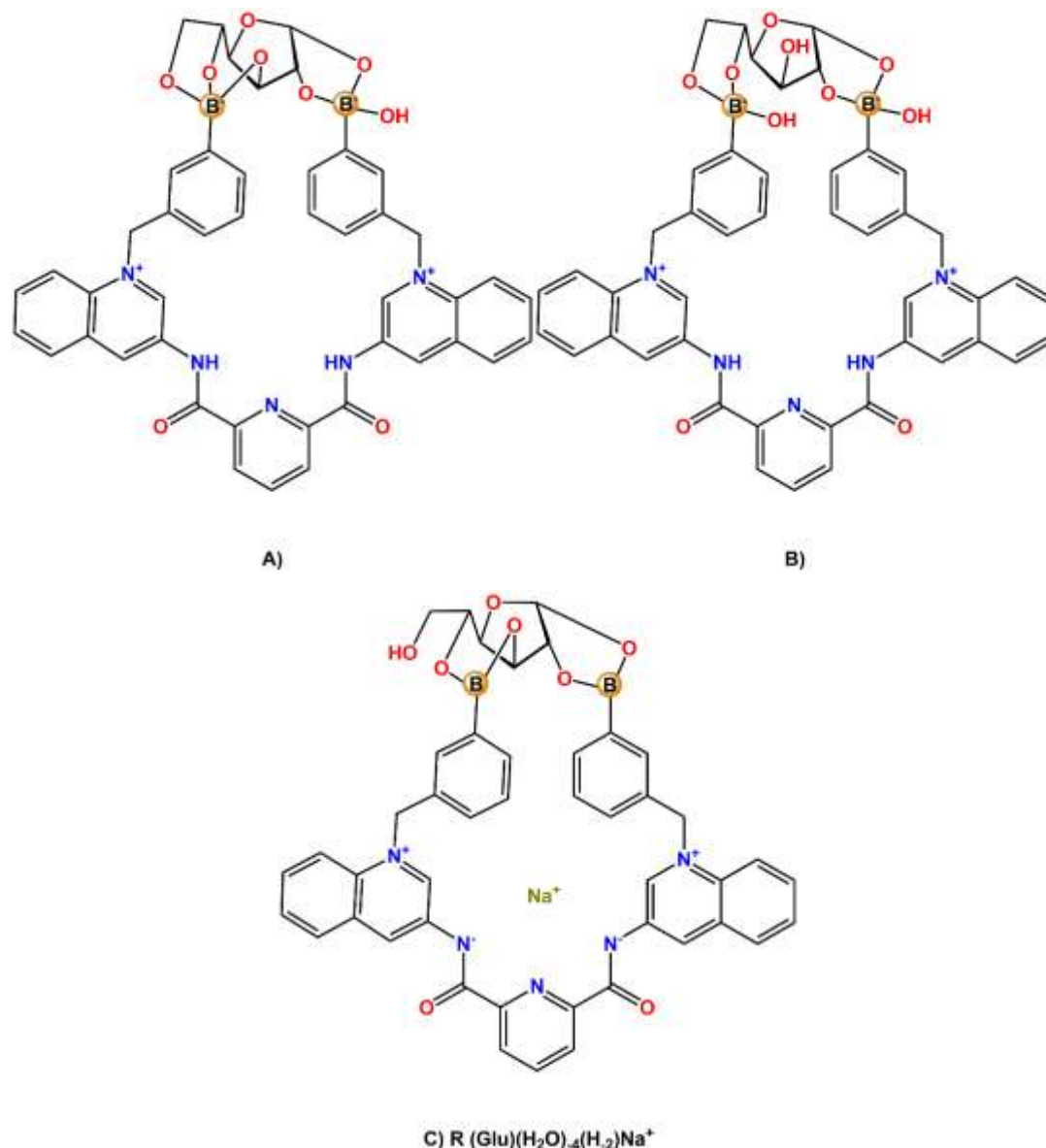


Figura 3.4.10 Propuestas estructurales de la interacción de una molécula de BQ3Bmeta con una molécula de glucosa.

3.4.3 RMN ^{11}B

En la **figura 3.4.11** se muestran los espectros de ^{11}B de **BQ3Bmeta** en ausencia y presencia de 30 equiv. de glucosa en una mezcla 9:1 D_2O - $\text{DMSO-}d_6$. En la parte superior de la figura se encuentra el espectro de RMN ^{11}B del quimiosensor **BQ3Bmeta**, donde los boros de los grupos $-\text{B}(\text{OH})_2$ tienen hibridación sp^2 , pero cuando interacciona con glucosa se observa un desplazamiento químico ($\Delta\delta = 20.9$ ppm) de la señal a baja frecuencia (espectro de RMN ^{11}B inferior de **BQ3Bmeta** con 30 eq. de glucosa). Esto se atribuye al cambio de hibridación de los átomos de boro de sp^2 a sp^3 que favorece la formación de los ésteres borónicos.

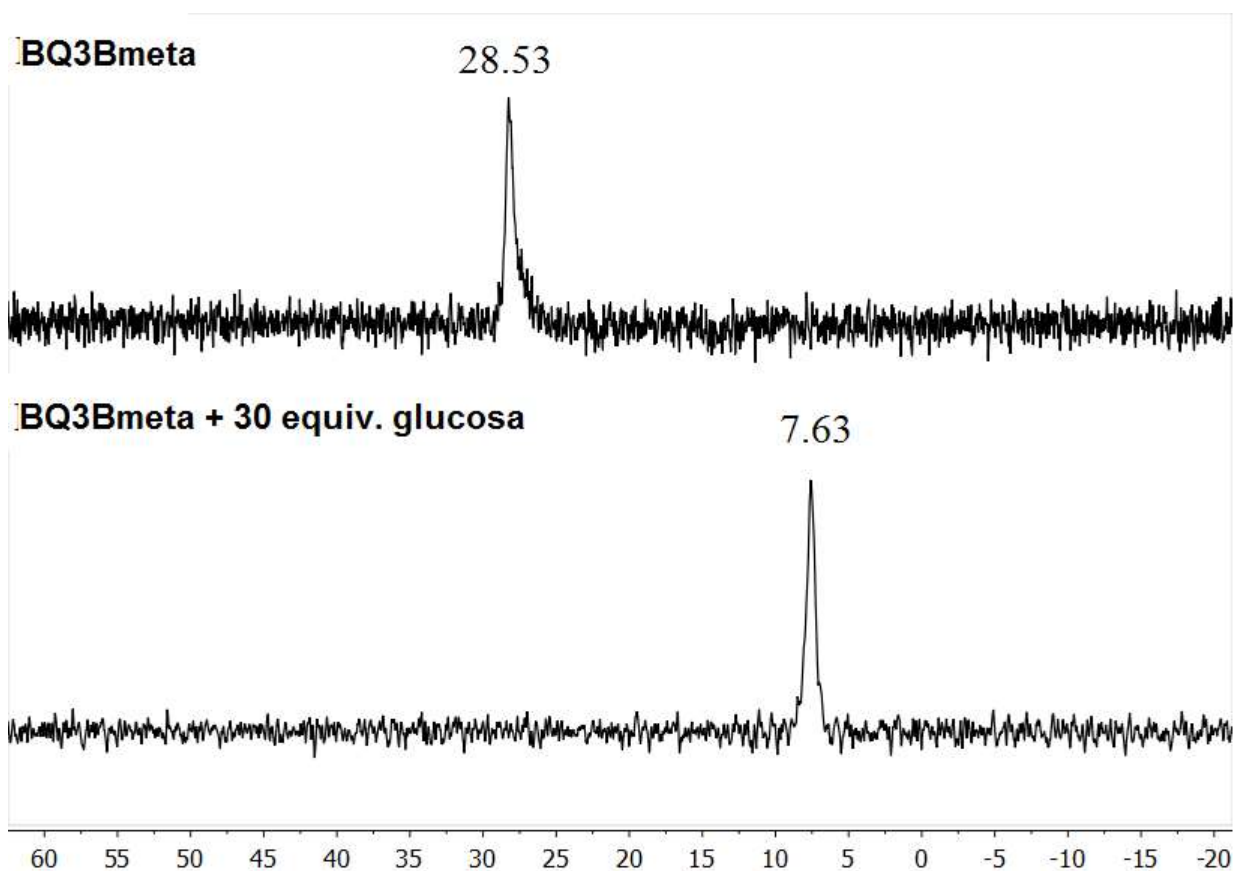


Figura 3.4.11 Comparación de los espectros de RMN ^{11}B de **BQ3Bmeta** en ausencia y presencia de 30 equiv. de glucosa en D_2O - $\text{DMSO-}d_6$ (9:1 v/v).

CONCLUSIONES

Dos nuevos quimiosensores catiónicos fluorescentes basados en ácidos diborónicos (**BQ3Borto** y **BQ3Bmeta**) fueron sintetizados en acetonitrilo por microondas a 80°C obteniéndose altos rendimientos (>92%). Estos compuestos son solubles en una mezcla acuosa con 10% de metanol en concentraciones micromolares, por lo que se realizaron titulaciones de pH por UV-vis y fluorescencia; al analizar sus perfiles de titulación se determinaron tres valores de pK_a los cuales fueron asignados a los dos grupos amida y a los grupos $-B(OH)_2$ por comparación con los estudios realizados previamente por Badugu R.[48], donde el valor más ácido de pK_a (intervalo de valores de pK_a de **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** = 6.24-6.77) se atribuyó a los grupos $-B(OH)_2$. Estos valores al compararse con el valor de pK_a del ácido fenilborónico ($pK_a= 8.8$) son mucho más ácidos como resultado de la naturaleza catiónica de los grupos quinolinios, lo cual incremento favorablemente las constantes de asociación de estas especies con los monosacáridos, polioles y catecol en comparación con las constantes de asociación del ácido fenilborónico.

Las sales de bromuro de **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** pueden ser utilizadas como quimiosensores luminiscentes intrínsecos para la detección cuantitativa de monosacáridos y polioles en un medio acuoso a pH= 7.4. La adición de catecol, D-sorbitol, D-manitol, D-fructosa o D-glucosa en concentraciones micromolares a soluciones acuosas de **BQ3Borto** o **BQ3Bmeta** exhiben un apagamiento fuerte de la emisión fluorescente azul ($\lambda_{em}= 410$ nm) atribuido a un mecanismo PET en los compuestos **BQ3Borto** y **BQ3Bmeta** por la interacción del analito a través de los grupos $R-B(OH)_2$. Por otra parte, al compararse las titulaciones de fluorescencia de **BQ3Bben** con glucosa y fructosa, este compuesto no mostró ningún cambio en la respuesta analítica, esto da soporte de que los grupos $R-B(OH)_2$ son los puntos de contacto de los nuevos quimiosensores.

Las constantes de asociación más grandes después de catecol fueron con D-sorbitol, D-manitol, D-fructosa y D-glucosa para ambos quimiosensores (**BQ3Bmeta** y **BQ3Borto**); de las cuales despierta particular interés las constantes de asociación con D-glucosa (**BQ3Bmeta-Glucosa** $2.2\pm 0.1 \times 10^3 M^{-1}$ y **BQ3Borto-Glucosa** $1.15\pm 0.09 \times 10^3 M^{-1}$) por tener mayor afinidad al compararse con algunos quimiosensores basados en ácidos diborónicos (con $K < 10^3 M^{-1}$) y

por presentar mayor solubilidad en agua, características significativas para la detección de glucosa en sangre.

El apagamiento de la emisión fluorescente se atribuyó a la formación de ésteres borónicos, lo cual fue soportado por mediciones de espectrometría ESI(+) y RMN ^{11}B .

Estos resultados muestran la utilidad de un nuevo tipo de receptores fluorescentes catiónicos basados en ácidos diborónicos convergentes por el grupo 2,6-dicarboxamida, para la detección directa de monosacáridos y polioles de interés biológico en medios acuosos neutros.

REFERENCIAS

- [1]. Steed J. W., Atwood J. L., **2009**; *Supramolecular Chemistry*, UK
- [2]. You L., Zha D. y Anslyn E. V. *Chemical Reviews*, **2015**; 115, 7840-7892.
- [3]. Mondragón Vásquez K., Domínguez Chávez J. G. y Cen Pacheco Francisco A. *Ciencia*, **2018**; 69, 6-13.
- [4]. Anslyn, E. V. *Jornual Organic Chemistry*, **2007**; 72, 687.
- [5]. Fernández-González A. y Guardia L., *Anales de Química*, **2007**; 103, 14-22.
- [6]. Carrillo R, Feher-Voelger A, Martín T., *Angewandte Chemie International Edition*. **2011**; 50, 10616 – 10620
- [7]. Vargas R. y Garza J. *Revista ContactoS*, **2015**; 61-68.
- [8]. Zhuang W.-R., Wang Y., Cui P.-F., Xing L., Lee J., Kim D., Jiang H.-L. y Oh Y.-K., *Journal of Controlled Releas.*, **2019**; 294, 311-326.
- [9]. Ma J. C. y Dougherty D. A. *Chemical Reviews*, **1997**; 97, 1303-1324.
- [10]. Dougherty D. A. *Accounts of chemical research*, **2013**; 46, 885-893.
- [11]. Kan Xiaonan, Liu Hui, Pan Qingyan, Li Zhibo y Zhao Yingjie, *Chinese Chemical Letters*, **2018**; 29,261-266.
- [12]. Ander P., Sonnessa A. J. *Principios de Química. Introducción a los conceptos teóricos*. Limusa. Nueva Jersey, EE.UU.
- [13]. Bell T. W. y Hext N. M. *Chemical Society Reviews*. **2004**; 33, 589-598.
- [14]. Czarnik A. W. *Accounts of Chemical Research*, **1994**; 27, 302-308.
- [15]. Wu Di, Sedgwick A. C., Gunnlaugsson T., Akkaya E. U, Yoon J. y James T. D., *Chemical Society Reviews*, **2017**.
- [16]. Bruen D. Fluorescent Glucose Sensing. Insight centre for Data Analytics, National Centre for Sensor Research, School of chemical sciences, Dublin city University.
- [17]. Francis P. S. y Hogan C. F. Chapter 13. Luminescence.
- [18]. Czarnik A. W. **1993**; *In fluorescent chemosensors for Ion and Molecular Recogniton*. Washington, DC.
- [19]. Shriver D. F., Atkins P. W. y Langford C. H. **2004**; *Química Inorgánica. Segunda edición*. Reverté. España.
- [20]. Prasanna de Silva A., Moody T. S. y Wright G. D. *Royal Society of Chemistry*, **2009**; 134, 2385-2393.
- [21]. Demchenko A. P. **2009**; *Introduction to fluorescence sensing*, Springer, Ucrania.

- [22]. Fang G., Wang H., Bian Z., Sun J., Liu A., Fang H., Liu B., Yao Q. y Wu Z. *Royal Society of Chemistry*, **2018**; 8, 29400-29427.
- [23]. Peters J. A., *Coordination Chemistry Reviews*,**2014**; 268, 1-22.
- [24]. Xiao-tai Z., Guang-jian L., Zhang-wei N., Guo-wen X., *Carbohydrate Research*, **2017**; 452, 129-148.
- [25]. Fang H, Kaur G. y Wang B., *Journal of Fluorescence*, **2004**; 14, 481-489.
- [26]. Xin W., Zhao L., Xuan Xuan C., Fossey J. S., James T. D. y Jiang Y. B., *Chemical Society Reviews*, **2013**; 42, 8032-8048.
- [27]. Xin Wu, Xuan-Xuan Chen y Yun Bao Jiang., *Analyst*, **2017**; 142, 1403-1414.
- [28]. Yoon J. y Czarnik A. W., *Journal of the American Chemical Society*, **1992**; 114, 5874-5875.
- [29]. Yoon J. y Czarnik A. W., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **1993**; 1, 267-271.
- [30]. Yan-E. W., Rui-X. R., Hua C., Meng-Y. Z. y Bing-H. W., *Chinese Chemical Letters*, **2017**; 28, 1262-1267.
- [31]. Huang S., Jia M., Xie Y., Wang J., Xu W., y Fang H., *Current Medicinal Chemistry*, **2012**; 19, 2621-2637
- [32]. Gamsey S., Baxter N., Sharret Z., Cordes D. B., Olmstead M. M., Wessling R. A. y Singaram B. *Tetrahedron*, **2006**; 62, 6321-6331.
- [33]. Y.Yahsi, E. Gungor, y H. Kara., *Crystal Growth and Design*,**2015**; 15, 2652-2660.
- [34]. Shimpi M.R., SeethaLekshmi N. y Pedireddi V. R., *Crystal Growth and Design*, **2007**; 7, 1958-1963.
- [35]. Madura I. D., Czerwinska K. y Soldanska D., *Crystal Growth and Design*, **2014**; 14, 5912-5921.
- [36]. Seetha Lekshmi N. y Pedireddi V. R., *Crystal Growth and Design*, **2007**; 7, 944-949.
- [37]. Talwelkar M. y Pedireddi V. R., *Tetrahedron Letters*, **2010**; 51, 6901-6905.
- [38]. Larkin J.D., Bhat K. L., Markham G. D., Brooks B. R., Iii H. F. S. y Bock C. W., **2006**; 2, 10633-10642.
- [39]. Georgiou I., *Journal of the American Chemical Society*, **2017**; 139, 2710-2727.
- [40]. Campos Gaxiola J. J., Vega Paz A., Román Bravo P., Hopfl H. y Sánchez Vázquez M., *Crystal Growth and Design*,**2010**; 10, 3182-3190.
- [41]. Iribarren Í., Montero Campillo M. M., Alkorta I., Elguero J. y Quiñonero D., *Journal of Physical Chemistry*, **2019**; 10, 5796-5802.
- [42]. Badugu R., Lakowicz R. J. y Geddes C. D., *Talanta*, **2005**; 65, 762-768.
- [43]. Sahoo P., Kumar DK., Raghavan SR. y Dastidar P., *Chemistry-An Asian Journal*, **2011**; 6, 1038-1047.

- [44]. Tricot G., *Journal of Physical Chemistry*, **2016**; 18, 26764-29770.
- [45]. Hermanek S., *Chemical Reviews*, **1992**; 92, 325-362.
- [46]. Orrego Hernández J., Nuñez Dallos N. y Portilla J. *Talanta*, **2016**, 16.
- [47]. Jinfeng Y., Meng L. y Wei-Hong Z., *Research on Chemical Intermediates*, **2018**.
- [48]. Taya P., Maiti B., Kumar V., De P. y Satapathi S., *Sensors and Actuators*, **2017**.
- [49]. Bérubé M., Dowlut M. y Hall D. G., *Jornual Organic Chemistry*, **2008**; 73, 6471-6479.
- [50]. Striegler S., *Current Organic Chemistry*, **2003**; 7, 81-102.
- [51]. Rohrscheib M., Robinson R. y Eaton R. P. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **2003**; 5, 280-284.
- [52]. Hunter C. A. y Anderson Harry L. *Angewandte Chemie International Edition*, **2009**; 48, 7488-7499.
- [53]. Huheey J.E., Keiter E. A., Keiter R.L. y Collins Harper, **1998**, *Inorganic Chemistry, principios de estructura y reactividad*, Editorial Oxford press. D.F., México.
- [54]. Kim S. K., Lee D. H., Hong J. y Yoon, *Accounts of Chemical Research* **2009**, 42, 23-31.
- [55]. Jiasheng W., Weimin L., Jiechao G., Hongyan Z. y Pengfei W. *Chemical Society Reviews*, **2011**, 42, 3483-3495.
- [56]. Pasto D.J. y Johnson C.R., **2003**, *Determinación de estructuras orgánicas*, Editorial Reverté, Barcelona, España.
- [57]. Zhaofei C., Can W., Jinfeng W., Fan L., Yujun X., Yong-Zheng Z., Jian-Rong L., Qianqian L. Zhen .i, *Chemical Science*, **2017**, 8, 8336-8344.
- [58]. Chapin B. M., Metola P., Vankayala S. L., Woodcock H. L., Mooibroek T. J., Lynch V. M., Larkin J. D. y Anslyn E. V., *Journal of the American Chemical Society*, **2017**, 139, 5568-5578



Universidad Veracruzana

El Encuentro de Química Inorgánica y la Universidad Veracruzana



Otorgan la presente

Constancia a:

Alvarez-Hernández Magali Lucero, Bazany-Rodríguez Iván J., Valdes-García Josue, Dorazco-González Alejandro, Yatsimirsky Anatoly K.

Por la presentación del trabajo en modalidad Cartel, titulado:

C-03. Detección fluorescente de monosacáridos por ácidos borónicos derivados de sales de quinolinio

Durante el 9º Encuentro de Química Inorgánica, celebrado en la Unidad de Servicios Bibliotecarios y de Información (USBI), Ixtaczoquitlán, Veracruz, del 25 al 28 de Junio del 2019.



Dra. Esmeralda Sánchez Pavón



Dr. Raúl Colorado Peralta



M.C. Luis Alberto Sánchez Bazán



INTERNATIONAL
YEAR OF THE
PERIODIC TABLE
2019



9º Encuentro de
Química Inorgánica



75 ANIVERSARIO
Universidad Veracruzana
1944-2019