



**“UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MORELOS”**

**“INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS”**

**“CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS”**

**“Análisis estructural y fotofísico de un ácido di-borónico di-catiónico y su estudio como posible sensor molecular”**

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRO EN CIENCIAS (QUÍMICA).**

PRESENTA:

**Q.I. JACOBO RIVERA SEGURA.**

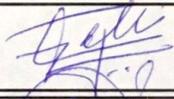
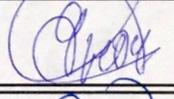
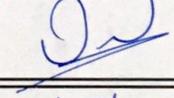
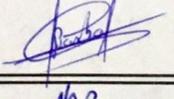
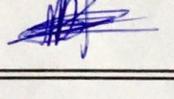
**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. VICTOR BARBA LÓPEZ.**

**DR. VICTOR BARBA LÓPEZ**  
**COORDINADOR DEL POSGRADO EN CIENCIAS**  
**PRESENTE**

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la TESIS titulada “Análisis estructural y fotofísico de un ácido di-borónico di-catiónico y su estudio como posible sensor molecular” que presenta el alumno **Jacobo Rivera Segura (10009560)** para obtener el título de **Maestro en Ciencias**.

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dr. Hiram Isaac Beltrán Conde UAM (Azcapotzalco)	Aprobado	
Dr. Jean Michel Grévy CIQ-UAEM	Aprobado	
Dr. Hugo Morales Rojas CIQ-UAEM	Aprobado	
Dr. Victor Barba López CIQ-UAEM	Aprobado	
Dra. María Luisa García Bentancourt CIQ-UAEM	Aprobado	



El presente trabajo, se llevó a cabo en las instalaciones del laboratorio 225 de Química Inorgánica y Supramolecular dentro del Centro de Investigaciones Químicas (CIQ) de la máxima casa de estudios del Estado de Morelos, la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM) bajo la supervisión y dirección del Dr. Víctor Barba López con el financiamiento de la beca No 626232 del CONACyT.

Parte de este trabajo fue presentado en modalidad oral durante el “IV SIMPOSIO MEXICANO DE QUÍMICA SUPRAMOLECULAR” del 15 al 17 de agosto de 2018 en la ciudad de Colima, Colima.

Se presentó en modalidad de cartel en la XV REUNIÓN DE LA ACADEMIA MEXICANA DE QUÍMICA ORGÁNICA de 08 al 12 de abril del 2019 dentro de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos en la ciudad de Cuernavaca Morelos.

También fue presentado en el IX ENCUENTRO DE QUÍMICA INORGÁNICA (EQI) 2019 de manera oral, dentro de la USBI (Unidad de Servicios Bibliotecarios y de Información) Campus Ixtaczoquitlan, de la Universidad Veracruzana, en la ciudad de Orizaba, Veracruz del 25 al 28 de junio del año en curso.

Parte de este trabajo generó una publicación científica en la revista *ChemistrySelect* el cual se encuentra aprobado y en espera de ser publicado.

## ***DEDICADO A MÍ HERMANO OMAR ROMEO RIVERA SEGURA.***

No hay palabras para describir y expresar lo que en su momento nos provocaste y es que fue un sentimiento de fragilidad, de insignificancia ante los embates de la vida, de lo rápido, cambiante y miserable que puede ser cuando se sufre de verdad. Pero a su vez lo grandioso, lo hermoso y lo grande que puede ser la voluntad y las ganas de aferrarse a ella.

Y es que precisamente tú me enseñaste o nos enseñaste a cómo hay que luchar, como hay que ser de fuerte demostrando una y otra vez, que no todo está escrito, rompiendo paradigmas, rompiendo con pronósticos y diagnósticos de la ciencia y la vida.

Solo tú puedes tener el valor o la satisfacción de decir que volviste a nacer, ¿por qué volviste? o ¿por qué te quedaste? no lo sabemos solo el tiempo nos responderá esas preguntas y tal vez muchas que tenemos en la mente. Eres un ejemplo de vida, como ser humano, como persona, como hermano, como hijo, como padre y como portador del color verde olivo.

Tu historia pasará y vivirá por generaciones y no solo en ámbito familiar, si no en cualquiera de todos los lugares que pisaste y estuviste, en las calles, en la ciudad, en el estado, en los estados y en el país. Tu sable y casco que en el emblema portas y te caracteriza, son sinónimos de honor y caballerosidad, emblema y valores que demostraste y portaste con orgullo hasta el último día de servicio.

Gracias por todo lo que me hiciste aprender y valorar, todo eso, sin tan solo decirme ni siquiera una palabra por lo que ahora sé que las cosas pasan cuando tiene que pasar, ni tarde, ni temprano siempre en el momento justo y que puede haber amigos que son familia y familiares que son solo conocidos, en fin aprendí que la vida solo es cuestión de vivirla día a día, minuto a minuto y segundo a segundo con amor, honor, valores y fe.

Con todo mi afecto y mi orgullo dedico este trabajo a ti

## **AGRADECIMIENTOS**

A dios que me ha regalado lo más valioso que puede darle a un hijo, "**sus padres**".

A mis padres, quienes sacrificaron gran parte de su vida para educarme, a mi madre el ser más maravilloso, gracias por su apoyo moral, su cariño y comprensión, por guiar mi camino y estar junto a mí en los momentos más difíciles, mi padre que ha sido un gran hombre, orgulloso y fuerte, pero a la vez delicado y noble, al que siempre he admirado, gracias por educarme con su forma tan dura y sincera que solo él sabe dar.

A mis hermanos quienes ante la adversidad demostraron o demostramos la unión y fortaleza que nuestros padres nos inculcaron, y a quienes jamás encontraré la forma de agradecerles su apoyo, comprensión y confianza esperando comprendan que mis logros son también suyos e inspirados en todos ustedes.

Al Laboratorio Nacional de Estructura de Macromoléculas (LANEM) por la obtención de los espectros de RMN y difracción de Rayos-X de monocristal.

Al Dr. Victor Barba López, por todos los consejos, por todo el apoyo, por darme la oportunidad de realizar este proyecto y ser parte de su grupo de investigación el cual lidera.

A mis compañeros del laboratorio incluyendo posgrado, licenciatura y servicio social por su amistad, su compañerismo, por todos esos momentos compartidos dentro y fuera del laboratorio.

Al maestro Naveen y Doctora Vivechana por su apoyo y su disponibilidad para poder realizar los experimentos en el equipo de fluorescencia.

Al comité tutorial y el jurado revisor el Doctor Jean Michel Grêvy, la Doctora Ma. Luisa García Betancourt, el Doctor Hiram Beltrán Conde, al Doctor Hugo Morales Rojas y el Doctor Victor Barba López, por todas las recomendaciones y todos los conocimientos adquiridos dentro de las evaluaciones tutoriales.

## ABREVIATURAS

<b>M</b>	Molar
<b>mL</b>	Mililitros
<b>Kcal</b>	Kilo calorías
$\varepsilon$	Coefficiente de extinción
$f$	Fuerza de oscilación
<b>PM</b>	Peso molecular
<b>UV-vis</b>	Ultravioleta-Visible
<b>Nm</b>	Nanómetros ( $10^{-9}$ m)
$\lambda_{\text{abs máx}}$	Longitud de onda de absorción máxima
$\lambda_{\text{em máx}}$	Longitud de onda de emisión máxima
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>IR</b>	Espectroscopía de infrarrojo
<b>RMN</b>	Resonancia Magnética Nuclear
<b>RMN <math>^1\text{H}</math></b>	Resonancia Magnética Nuclear de protón
<b>RMN <math>^{13}\text{C}</math></b>	Resonancia Magnética Nuclear de carbono-13
<b>EM</b>	Espectrometría de masas
<b>EtOH</b>	Etanol
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido

<b>NAHS</b>	ácido 2-7 naftalenodisulfónico - 4 amino - 5 hidroxí como sal mono sódica
<b>NaOH</b>	Hidróxido de sodio
<b>KOH</b>	Hidróxido de potasio
<b>Ca(OH)<sub>2</sub></b>	Hidróxido de calcio
<b>DMSO-d<sub>6</sub></b>	Dimetilsulfóxido deuterado
<b>MHz</b>	Mega Hertz
<b>Hz</b>	Hertz
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b>Å</b>	Angstrom
<b>α</b>	Alfa
<b>β</b>	Beta
<b>γ</b>	Gama
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamiento
<b><i>s</i></b>	Singulete (en RMN)
<b><i>d</i></b>	Doblete (en RMN)
<b><i>t</i></b>	Triplete (en RMN)
<b>δ</b>	Desplazamiento químico en RMN
<b>D</b>	Debyes ( $3.33564 \times 10^{-30}$ C·m)

## Contenido

ABREVIATURAS.....	i
RESÚMEN .....	1
INTRODUCCIÓN .....	2
1.- ANTECEDENTES .....	4
1.1.- COMPUESTOS DE BORO CON PROPIEDADES FOTOFÍSICAS.....	4
1.1.1.- Compuestos de boro tricoordinados con propiedades fotofísicas. ....	4
1.1.2.- Compuestos de boro tetracoordinados y sus propiedades fotofísicas. ....	6
1.2.- COMPUESTOS DE BORO EN RECONOCIMIENTO MOLECULAR.....	9
1.2.1.- Compuestos de boro en reconocimiento de azúcares.....	11
1.2.2.- Compuestos de boro en reconocimiento de dioles aromáticos.....	16
1.2.3.- Compuestos de boro en reconocimiento de iones. ....	20
2. – JUSTIFICACIÓN .....	25
3. – HIPÓTESIS .....	25
4. - OBJETIVOS.....	25
4.1. - Objetivo general .....	25
4.2. - Objetivos específicos.....	26
5. - PARTE EXPERIMENTAL.....	26
5.1. - Reactivos.....	26
5.2. - Disolventes.....	26
5.3. - Instrumentación.....	27
5.4. - Cristalografía de rayos X de Monocristal.....	27
5.5. - Preparación de soluciones.....	28
5.6.- Síntesis del ácido <i>di</i> -borónico <i>di</i> -catiónico (ácido I).....	28
6. - RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	29
6.1.- Caracterización por espectroscopia de infrarrojo (IR).....	29
6.2.- Caracterización por RMN de <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C, HETCOR y COSY. ....	30
6.3. Análisis estructural obtenido por difracción de Rayos-X de monocristal del ácido I.....	33
6.4. - Análisis del ácido <i>di</i> -borónico <i>di</i> -catiónico (ácido I) por espectroscopia de UV-Vis. ...	36
6.5. - Análisis computacional del ácido <i>di</i> -borónico <i>di</i> -catiónico (ácido I). ....	39

6.6. - Análisis solvatocrómico del ácido <i>di</i> -borónico <i>di</i> -catiónico (ácido I) por espectroscopia de UV-Vis.....	42
6.7. - Análisis del ácido <i>di</i> -borónico <i>di</i> -catiónico (ácido I) por espectroscopia de Fluorescencia.....	45
6.8. - Análisis solvatocrómico del ácido <i>di</i> -borónico <i>di</i> -catiónico ( <b>ácido I</b> ) por espectroscopía de fluorescencia. ....	46
6.9. - Estudio del posible reconocimiento molecular del ácido <i>di</i> -borónico <i>di</i> -catiónico ( <b>ácido I</b> ) con azúcares y dioles aromáticos por espectroscopia de UV-Vis y fluorescencia. ....	49
6.10 - Estudios de la formación de zwitterión del ácido <i>di</i> -borónico <i>di</i> -catiónico ( <b>ácido I</b> ) por espectroscopia de UV-Vis y fluorescencia. ....	55
6.11. - Estudio del ácido <i>di</i> -borónico <i>di</i> -catiónico ( <b>ácido I</b> ) en el reconocimiento de iones por espectroscopia de UV-Vis y fluorescencia. ....	57
6.12.- Preparación de un análogo del <b>ácido I</b> por intercambio iónico ( <b>ácido II</b> ).....	59
6.13. - Análisis estructural por difracción de Rayos X de monocristal del ácido II.....	60
7. – CONCLUSIONES.....	70
8. – PERSPECTIVAS.....	72
10. – BIBLIOGRAFIA .....	73

## RESÚMEN

El presente trabajo describe el análisis de las propiedades fotofísicas (UV-Vis y fluorescencia) del ácido *di*-borónico *di*-catiónico (**ácido I**) el cual muestra un sistema heterocíclico deslocalizado ( $\pi$  conjugado). Se realizaron cálculos computacionales para determinar la geometría del compuesto observando que el carácter de las bandas observadas en los espectros de absorción de UV-Vis corresponde a la mezcla de conformeros *syn-anti*. Una vez obtenida la caracterización y el análisis fotofísico del **ácido I** se exploró el efecto solvatocrómico en cinco diferentes disolventes orgánicos por espectroscopia de UV-Vis y fluorescencia.

Dadas las características físicas y químicas del **ácido I** se procedió a evaluarlo como potencial sensor de azúcares y dioles aromáticos, dicha evaluación se monitoreó por espectroscopia de UV-Vis y fluorescencia. La finalidad fue observar alguna interacción mediante un cambio significativo reflejado en modificaciones de las bandas del espectro de absorción, o bien en las bandas del espectro de emisión, conforme la solución del **ácido I** es perturbada debido a la exposición con el agente titulante; se emplearon azúcares tales como sorbitol, glucosa y fructuosa, dioles aromáticos como catecol, tiron y ácido 2-7 naftalenodisulfónico - 4 amino - 5 hidroxil como sal mono sódica (NAHS).

Además, considerando que el anión puede ser intercambiado se realizaron titulaciones empleando sales de halogenuros ( $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$  y  $I^-$ ), de tetrabutilamonio (TBA) e hidróxidos de  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$  y  $Na^+$  monitoreado por espectroscopia de UV-Vis y fluorescencia.

Finalmente, se sintetizó un análogo al **ácido I** intercambiando el anión metilsulfato por cloruro (**ácido II**), este proceso se llevó a cabo por tratamiento con  $CaCl_2$  en mezcla de disolventes metanol/benceno, se obtuvieron cristales adecuados para su difracción por Rayos X de monocristal que mostraron el intercambio iónico.

## INTRODUCCIÓN

Se conoce que los ácidos borónicos dan lugar a la formación de ésteres de boro cuando interaccionan con grupos alcoholes (-OH) presentes en moléculas orgánicas, esta característica se ha empleado para usarlos como sensores de azúcares, colorantes y di- o poli-alcoholes. La capacidad de actuar como sensores moleculares depende de las características estructurales que presente el ácido borónico.

Los ácidos borónicos se utilizan cada vez más en diversas áreas de investigación. La presencia de los dos grupos -OH en el ácido borónico es un factor importante tanto a nivel de síntesis como en el reconocimiento molecular. La interacción de los ácidos borónicos con dioles permite su utilización en diversas áreas, desde el marcaje biológico, la manipulación y modificación de proteínas, la separación y el desarrollo de productos terapéuticos. En los últimos años, hay un auge en el desarrollo del área de receptores sintéticos usados para compuestos de bajo peso molecular, en particular se han introducido nuevas metodologías en la detección de iones y moléculas neutras [1].

Este tipo de interacciones se basa en una reacción básica de los ácidos borónicos, los cuales reaccionan fácilmente con dioles para formar ésteres borónicos. Se han realizado numerosos trabajos estudiando los aspectos de las interacciones de ácidos borónicos con *cis*-dioles y sus aplicaciones en la detección de los mismos [2], estos estudios son la base para el análisis de detección de moléculas multivalentes con sensores derivados de ácidos borónicos con la finalidad de mejorar la selectividad hacia analitos específicos [3]. Otros reportes hacen mención del uso de ácidos borónicos como una herramienta bioquímica útil en la inhibición de enzimas [4].

Esta química se ha extendido al área de materiales, por ejemplo, los hidrogeles que contienen ácidos borónicos son un tipo de materiales que exhiben propiedades interesantes, tales como la reversibilidad y la capacidad de auto regeneración. De esta manera se han diseñado materiales con énfasis en áreas biomédicas y

dispositivos de administración de insulina autorregulados [5]. La detección representa el impulso principal de investigaciones sobre aplicaciones de ácidos borónicos, de tal manera que se han desarrollado sensores con aplicaciones potenciales en la monitorización subcutánea *in vivo* de azúcares [6].

Considerando lo anterior, en el presente proyecto se obtuvo, se analizó y se discuten las propiedades fotofísicas de un nuevo ácido *di*-borónico *di*-catiónico el cual contiene en su estructura principal un sistema  $\pi$ -conjugado, mediante la titulación de diversos dioles orgánicos, aromáticos ó alifáticos, así como también en presencia de aniones.

## 1.- ANTECEDENTES

### 1.1.- COMPUESTOS DE BORO CON PROPIEDADES FOTOFÍSICAS.

En años recientes, un área emergente de la química se ha enfocado en el desarrollo de nuevos materiales luminiscentes. Entre estos, los sensores orgánicos derivados de compuestos de boro representan una clase prometedora de materiales y es que, el boro en diversos compuestos como por ejemplo los boranos, boratos, boronatos solo por mencionar algunos, han atraído la atención debido a que han mostrado excelentes propiedades fotofísicas mismas que han generado el reporte de materiales luminiscentes, de emisión láser [7], electroluminiscentes [8], en óptica no-lineal [9], materiales químicos usados en sondas [10] y compuestos para la obtención de bioimágenes [11] entre otros.

#### 1.1.1.- Compuestos de boro tricoordinados con propiedades fotofísicas.

Los compuestos de boro trisustituidos son isoelectrónicos e isoestructurales con carbocationes, en los cuales, el orbital  $p$  vacío del átomo de boro puede favorecer una deslocalización electrónica entre sistemas  $\pi$  conjugados. Los derivados de los ácidos borónicos [12-15] y los arilboranos [16, 17] se encuentran entre los compuestos de boro trisustituidos más explorados en el campo de los sensores fluorescentes.

De los compuestos de boro con propiedades fotofísicas, los ácidos borónicos son de particular interés dado que se han diseñado compuestos con altos coeficientes de absorción, longitudes de onda cercanas al rojo y altos rendimientos cuánticos [18], lo cual es importante para su aplicación en las diferentes áreas.

Marder y colaboradores han llevado a cabo estudios exhaustivos sobre compuestos de organoboro tricoordinados y han demostrado sus potenciales usos como materiales de duplicación de frecuencia en óptica no lineal [19]. De igual forma Shirota ha reportado recientemente compuestos de organoboro tricoordinados con sustituyentes arilos y tienilos, como materiales de transporte de electrones en *diodos orgánicos emisores de luz* (organic light-emitting diodes, OLED) [20].

Yamaguchi y Tamao han demostrado que se pueden usar compuestos de organoboro tricoordinados como sensores fluorescentes eficientes para el reconocimiento de bases de Lewis como el ion fluoruro [21]. Estas aplicaciones son atribuidas principalmente a la característica del átomo de boro de tener un orbital  $2p$  puro vacío de baja energía, lo cual hace que los compuestos de boro tricoordinados sean buenos aceptores de electrones favoreciendo la transferencia de carga, lo que lleva a compuestos altamente luminiscentes. Estas características pueden ser incrementadas por la presencia de grupos  $\pi$  deslocalizados que actúan como cromóforos unido al átomo de boro, lo que hace posible utilizar los compuestos como emisores en OLEDs ó sensores fluorescentes (Figura 1) [22]. Por ejemplo los triarilboranos unidos a metales de transición, son capaces de producir una luminiscencia brillante a partir de un estado triplete excitado dando como resultado el desarrollo de materiales eficientes para OLEDs [23].

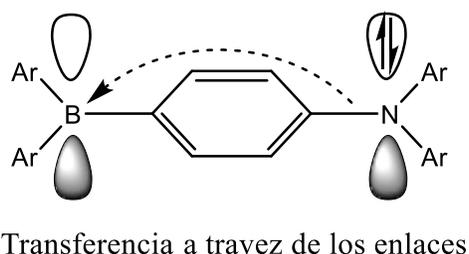


Figura 1. Descripción grafica de un aril boronato que incluye transferencia de enlaces.

Gran parte de las investigaciones hasta el momento sobre compuestos tricoordinados de boro se ha centrado en su uso en OLEDs, debido a su capacidad para funcionar como materiales eficientes en el transporte de electrones, lo cual se atribuye a la transferencia de carga que puede existir entre el átomo de boro y un sistema donador de electrones. Tang y VanSlyke en 1987 [24] mostraron por primera vez dispositivos electroluminiscentes orgánicos, los cuales se han empleado en pantallas disponibles comercialmente para televisores, cámaras y teléfonos celulares.

En general, la funcionalización de complejos metálicos con ligantes de boro tricoordinado puede dar lugar a compuestos con propiedades fotofísicas notables (Figura 2), la adición de iones metálicos mejora la acidez de Lewis del átomo de boro aumentando la capacidad de modular las transiciones  $\pi$  conjugadas. Además, este efecto es más pronunciado cuando el átomo de boro se une directamente a un heterociclo deficiente en electrones. De manera inversa, la adición de un grupo tricoordinado de boro a un complejo metálico produce transiciones de transferencia de carga de metal-ligante (MLCT), lo que hace que estos complejos sean muy atractivos como sensores colorimétricos altamente sensibles para distintos iones. Los mejores avances en la detección o sensado de aniones se ha logrado utilizando compuestos de boro tricoordinado que son fosforescentes o fluorescentes, en donde el rendimiento cuántico mejora debido a la alta movilidad de los electrones que existe entre ambas especies.



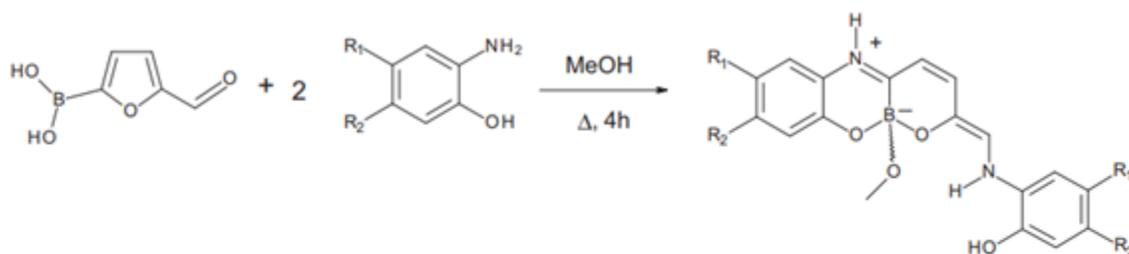
Figura 2. Estructura general de sistemas de arilboranos coordinados a metales de transición mostrando transferencia de carga.

#### 1.1.2.- Compuestos de boro tetracoordinados y sus propiedades fotofísicas.

Se ha reportado que los compuestos de boro tetracoordinados también pueden actuar como materiales luminiscentes cuando están unidos a ligandos  $\pi$  conjugados. En general, los ligandos con electrones  $\pi$  pueden formar estructuras rígidas debido a que contienen sistemas  $\pi$  conjugados que le permiten una alta transferencia electrónica. Los ligandos más explorados que generan compuestos de boro

tetracoordinados son aquellos que contienen grupos hidroxiquinolona, piridilfenolato y N', N'-heterobiciclos como derivados de BODIPYS [25, 26]. Una característica importante es que los compuestos de boro tetracoordinado tienen buena estabilidad química y térmica. Por lo tanto, se han realizado varios esfuerzos en el diseño molecular de compuestos de boro tetra sustituidos con el objetivo de aumentar sus potenciales aplicaciones fotónicas y optoelectrónicas [27-30] con la finalidad de buscar ser aplicadas en el ámbito de las celdas fotovoltaicas.

En el grupo de investigación del Dr. Victor Barba se han diseñado una serie de compuestos de boro tetra coordinados los cuales poseen deslocalización de electrones  $\pi$ . La formación de boronatos bicíclicos derivados del ácido 5-formil-2-furanborónico con 2-aminofenoles (-Cl, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, naftilo) utiliza la apertura del furano para dar lugar a un nuevo biciclo  $\pi$  deslocalizado (Esquema 1). Los efectos electrónicos de los sustituyentes tienen una influencia directa en los procesos de obtención de los mismos, observando que los derivados que presentan grupos electroattractores se obtienen en bajos rendimientos.



Compuesto	1	2	3	4	5	6	7	8
R <sub>1</sub>	H	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H
R <sub>2</sub>	H	H	Cl	H	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	COOH
Rendimiento %	71%	75%	73%	23%	17%	75%	70%	64%

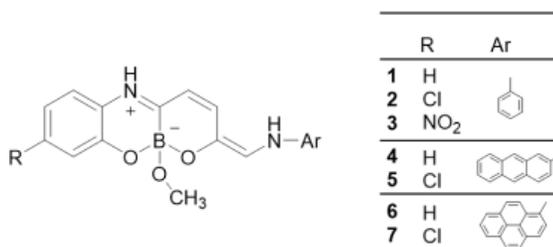
Esquema 1. Síntesis de boronatos bicíclicos.

Todos los compuestos del Esquema 1 mostraron cambio de color cuando se disolvieron en diferentes disolventes dependiendo de la polaridad del solvente. La Figura 3 muestra la variación de color del compuesto 7 cuando se disuelve en disolventes con diferente polaridad, mostrando un color intenso que difiere desde un azul profundo con disolventes de baja polaridad a rosa intenso usando disolventes práticos polares [31].



Figura 3. Fotografía del compuesto 7 mostrando cambios de color en diferentes disolventes.

De manera adicional, se diseñó una serie de compuestos incrementando la extensión de la conjugación del sistema  $\pi$ , a través de la incorporación de diferentes aminas aromáticas, mostrados en el Esquema 2.



Esquema 2. Boronatos bicíclicos con un sistema  $\pi$  extendido.

El análisis solvatocrómico por UV-Vis utilizando diferentes disolventes (Figura 4) mostró que para el derivado **5** en disolventes poco polares (tolueno), la solución es de color morado, en tanto que aumentando la polaridad se presentan diversas tonalidades del color rojo.



Figura 4. Fotografía del compuesto 5 y sus cambios de color en diferentes disolventes.

El análisis solvatocrómico por fluorescencia del compuesto 5 (Esquema 2) en diferentes disolventes, mostró cambios en la intensidad de fluorescencia al irradiar con luz ultravioleta a 365 nm (Figura 5), observando que en DMSO y THF hay mayores intensidades.

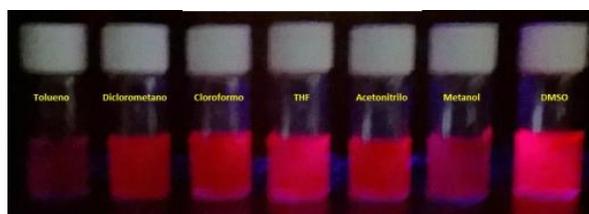


Figura 5. Fotografía del compuesto 5 y sus cambios de intensidad de fluorescencia irradiado con luz UV (365 nm).

Dichos trabajos se realizaron con la finalidad de demostrar las propiedades fotofísicas con respecto a su estructura química, así también su evaluación de manera teórica de valores de hiperpolarizabilidad para sus estudios en Óptica no Lineal.

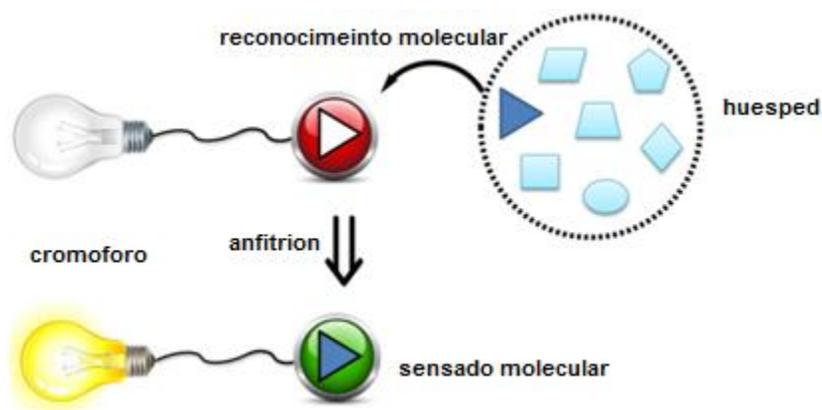
## 1.2.- COMPUESTOS DE BORO EN RECONOCIMIENTO MOLECULAR.

Lorand y Edwards son pioneros en el diseño de receptores moleculares basados en ácidos borónicos [32], los cuales han sido ampliamente utilizados para interactuar y detectar especies importantes en sistemas naturales como: metales pesados, iones, sacáridos, aminoácidos, péptidos, explosivos y especies reactivas de oxígeno/nitrógeno, solo por nombrar algunas [33].

El reconocimiento molecular requiere interacciones específicas entre dos o más moléculas a través de enlaces no covalentes como enlaces de hidrógeno, de coordinación, fuerzas hidrofóbicas, fuerzas de van der Waals, interacciones  $\pi-\pi$ , enlaces de halógeno y enlaces electrostáticos [34].

En el reconocimiento molecular existe el sensado químico, el cual se da cuando una molécula con propiedades fotofísicas interactúa con un analito (moléculas, iones, etc.) de interés para producir un cambio detectable de manera física o bien por métodos espectroscópicos. Estos a su vez se pueden agrupar como biosensores o quimiosensores, los biosensores hacen uso de los elementos de reconocimiento biológico ya existentes y en muchos casos, existen receptores biológicos selectivos para analitos importantes. Por lo que al modificar el receptor para incluir un transductor de señal de la misma produce un biosensor [35].

Los quimiosensores, por otro lado, utilizan unidades receptoras diseñadas sintéticamente para producir una respuesta. La selectividad entre el anfitrión y el huésped para los quimiosensores se puede lograr a través del diseño de los mismos. El sistema receptor debe establecer una línea de comunicación con el mundo exterior y esa capacidad de comunicar el evento al mundo exterior convierte un sistema receptor en un sensor. Cuando los biosensores y quimiosensores logran el reconocimiento específico de un analito, este fenómeno requiere de una unidad de señalización, que indique la presencia del huésped (Esquema 3) [36].



Esquema 3 Representación del funcionamiento de un sensor molecular.

### 1.2.1.- Compuestos de boro en reconocimiento de azúcares.

En 1992, Yoon y Czarnik desarrollaron el primer sensor de sacáridos monitoreado por fluorescencia empleando derivados de ácidos borónicos [37]. El sensor (Figura 6) de Transferencia de Carga Interna (ICT por sus siglas en inglés) consiste en una unidad de ácido borónico directamente vinculada a la unidad fluorescente o sistema  $\pi$  conjugado que favorece fenómenos electrónicos. En los sistemas de ICT, los heteroátomos o grupos funcionales altamente inductivos pueden causar un desequilibrio en la densidad electrónica a través del estado excitado de la molécula. Esta separación de carga reversible crea un momento dipolar mejorado, lo que aumenta la interacción favorable dipolo-dipolo del fluoróforo con la capa de disolvente circundante. Esta estabilización dependiente del medio ambiente puede llevar a cambios dramáticos en la longitud de onda de la banda de emisión y, como se ha reportado, ha encontrado una gran aplicación en el campo del sensado y reconocimiento de analitos como los sacáridos gracias a estas alteraciones y características de las moléculas (sensores).

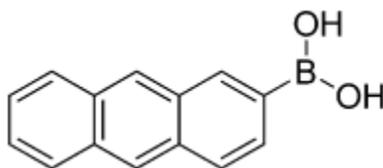


Figura 6. Ácido 2-antracénborónico empleado como sensor de sacáridos.

Se ha observado en trabajos de Czarnik [38], que la adición de fructuosa, 1, 1, 1-tris (hidroximetil) etano, glucosa y etilenglicol al ácido 2-antracénborónico dio como resultado una disminución del 30% en la intensidad de la emisión de fluorescencia (Figura 7). Esta observación se ha atribuido a los cambios en las propiedades electrónicas que acompañan una re-hibridación en el boro pasando de una geometría trigonal plana de  $sp^2$  a una tetraédrica de  $sp^3$  dada la generación de los boronatos y los ésteres correspondiente derivados de las fructuosa, con la finalidad de lograr su reconocimiento y sensado gracias a la formación de los ésteres borónicos correspondientes.

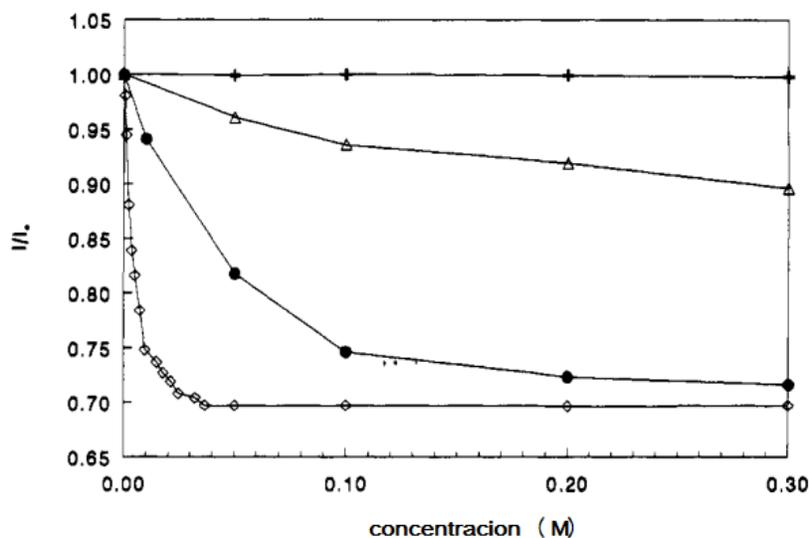


Figura 7. Grafica que describe titulaciones del ácido antracénborónico a pH 7,4 (tampón fosfato 20 mM) con ◇ fructosa; ● 1,1,1-tris (hidroximetil) etano; Δ glucosa; + etilenglicol en DMSO.

De manera adicional, el comportamiento fluorescente puede ser atribuido a la transferencia de electrones foto inducidos (PET por sus siglas en inglés), el cual es uno de los mecanismos más eficientes para sensores basados en ácido borónico. Es importante destacar que los sensores basados en PET (Figura 8) se ven afectados en muy poco por los cambios en el pH, ya que en este mecanismo la interacción N-B de las aminas terciarias (bases de Lewis) con el boro de los ácidos borónicos (ácidos de Lewis) convierte al átomo de boro en tetracoordinado eliminando así la sensibilidad del pH del ácido borónico, formando incluso sensores de fluorescencia de tipo OFF-ON [39] al pasar de una especie tricoordinada a una tetracoordinada, este fenómeno es muy estudiado gracias a que este tipo de compuestos no necesitan moléculas adicionales para dicho fenómeno (OFF-ON).

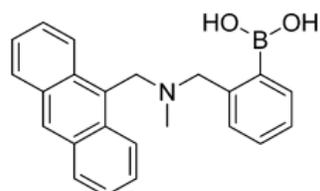


Figura 8. Ejemplo de un sensor tipo PET.

Las propiedades fotofísicas de los ácidos borónicos se pueden modificar por incluir sistemas cargados en el interior de la estructura. Por ejemplo, Norrild y colaboradores [40] han logrado sintetizar un sensor de glucosa con base de un ácido bis-borónico di-catiónico (Figura 9) a partir de 9,10-bis (clorometil) antraceno y ácido 3-piridinborónico protegido con 2,2-dimetil-1,3-propanodiol.

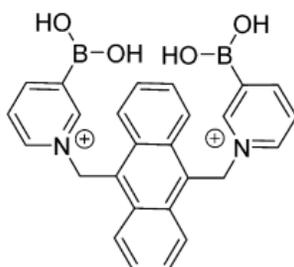


Figura 9. Ácido bis-borónico di-catiónico empleado como sensor de glucosa.

Debido a su estructura iónica, es suficientemente soluble en agua para los estudios de interacción a carbohidratos a pH neutro y a la versatilidad del mismo dada su estructura química. A partir de una solución del ácido bis borónico y glucosa (1: 1) en agua (pH 7,4) se observó la formación de un compuesto de ácido borónico bidentado, modificando la forma de la glucosa a R-D-glucofuranosa de tipo boronato unida de forma 1,2: 3,5 (Figura 10).

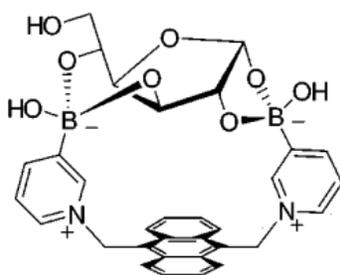


Figura 10. Compuesto de (R-D)-glucofuranosa unida de forma 1,2: 3,5 al ácido bisborónico

El compuesto bis- borónico unido a Glucosa muestra un aumento de la fluorescencia en comparación con el sistema aislado y mostro buena selectividad para glucosa

dato por su mejor acoplamiento y disponibilidad en la formación de los esteres correspondientes en comparación con fructosa y galactosa (Figura 11).

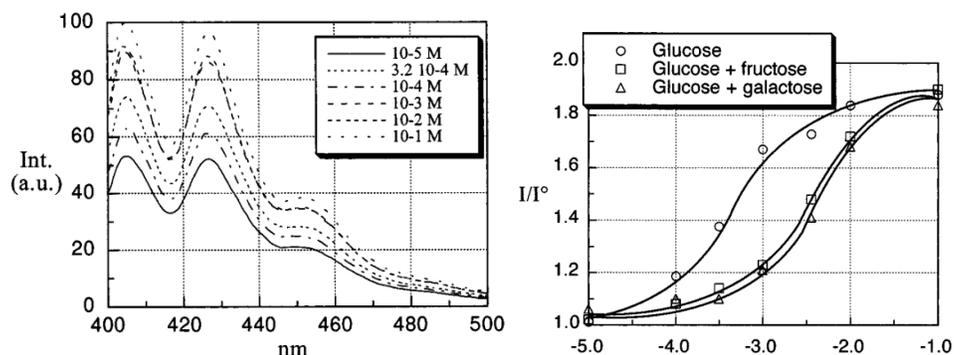


Figura 11. Espectro de emisión de la titulación con glucosa del ácido bisborónico excitando a una longitud de onda de 377 nm (izquierda) y titulación en combinación de azúcares (derecha).

La Figura 12 muestra una estructura calculada por AM-1 (Modelo Austin 1, llamado así por la Universidad de Texas en Austin) de la interacción entre el ácido bisborónico di-catiónico y glucosa mostrando la formación de boronatos.

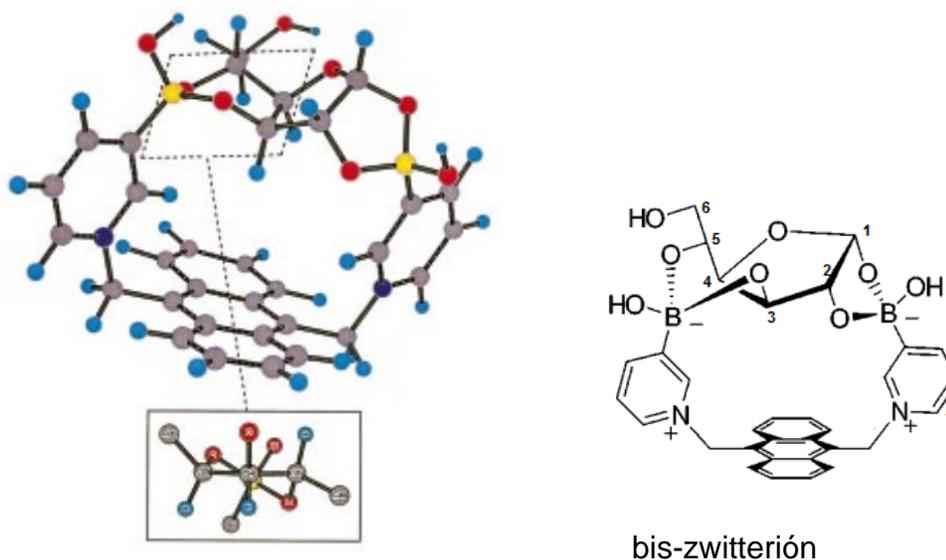
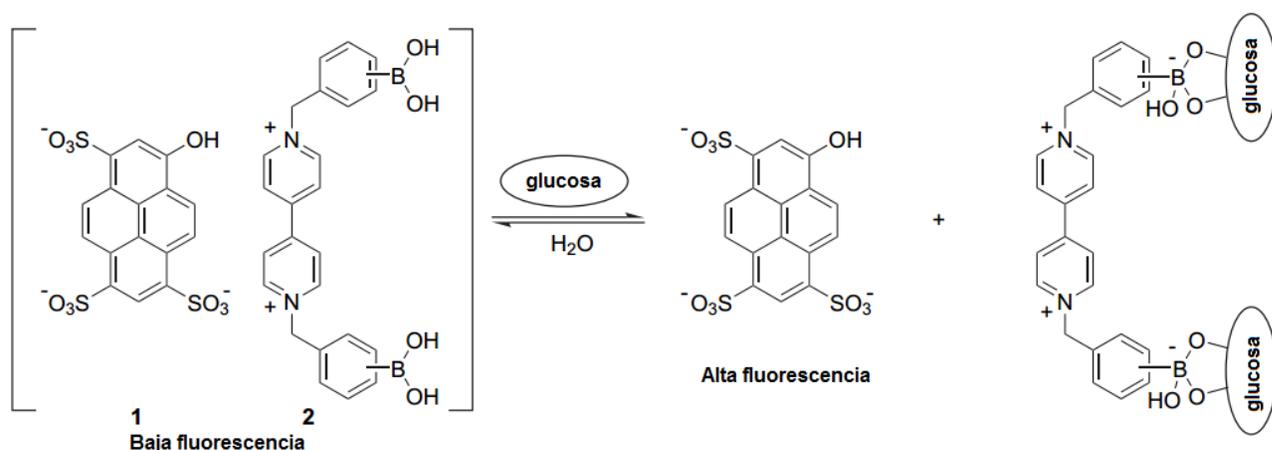


Figura 12. Estructura modelada del ácido bis-borónico con una molécula de glucosa en forma de R-D-glucofuranosa.

De manera análoga, Singaram desarrolló un sistema de detección de dos componentes [41] que consiste en un sistema fluorescente aniónico (1) y un viológeno catiónico (2) al ácido borónico que sirve doblemente como inhibidor de la fluorescencia y receptor de glucosa (Esquema 4) [42-45]. En el mecanismo propuesto, la asociación electrostática da como resultado la formación de complejos en el estado fundamental que facilita la transferencia de electrones del di-ácido al viológeno, lo que conduce a una disminución en fluorescencia. Cuando se agrega glucosa al sistema, la formación de dos boronatos neutraliza efectivamente al compuesto *di*-catiónico, mostrando así un aumento en la intensidad de fluorescencia del colorante. Por lo tanto, la modulación de la fluorescencia está directamente relacionada con la concentración de glucosa.



Esquema 4. Mecanismo propuesto para la detección de glucosa: la disociación inducida por la glucosa del complejo en estado fundamental da como resultado un aumento de la fluorescencia

En 2013 Liheng Feng [46] desarrolló con éxito un conjunto de compuestos altamente selectivos para D-glucosa los cuales en presencia de un colorante mostraron un acoplamiento BBV/NAHBDS (Figura 13), la posterior adición de glucosa libera el colorante favoreciendo el incremento de fluorescencia. Los compuestos con mayor éxito son los que tienen la sustitución en *orto* y *meta* mostrando una alta sensibilidad para D-glucosa.

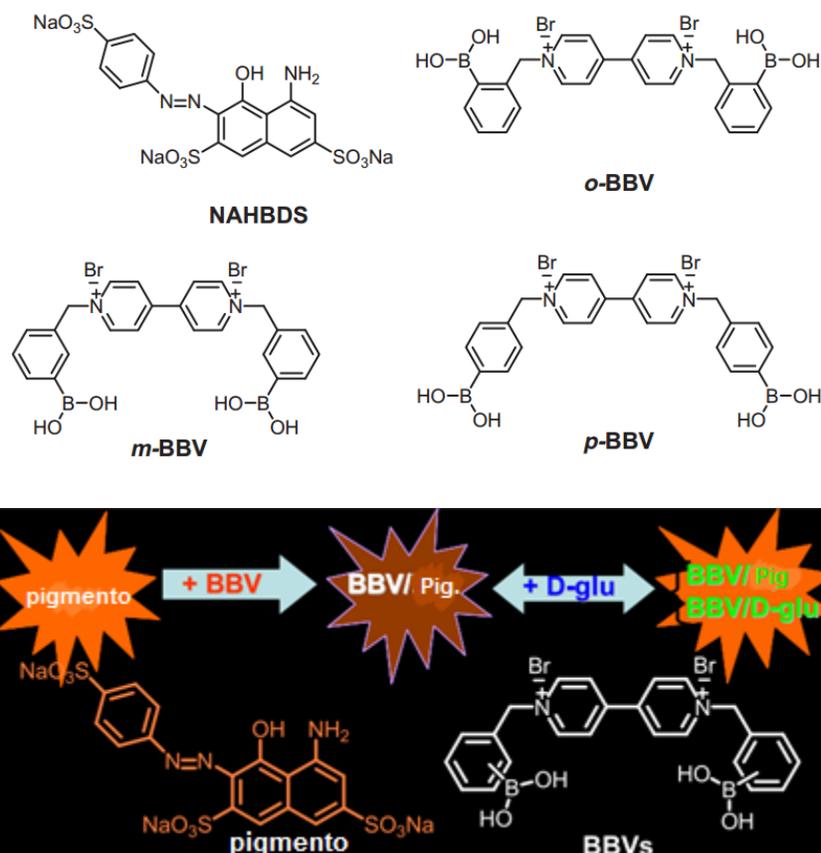


Figura 13. Mecanismo propuesto para la detección de glucosa.

### 1.2.2.- Compuestos de boro en reconocimiento de dioles aromáticos.

Dada la capacidad de los ácidos borónicos para formar ésteres de boro con dioles y unirse favorablemente incluso en medios acuosos han atraído un considerable interés para su estudio [47]. Debido a que los ácidos borónicos interactúan fuertemente con derivados de catecol. Se han desarrollado compuestos fluorescentes con la finalidad de detectar biomoléculas que contienen en su estructura el catecol. El primer reporte sobre estos compuestos fluorescentes a base de ácidos borónicos y usado como sensor de catecol, dopamina y L-DOPA fue descrito por Yoon y Czarnik en 1993 [48] en el que utilizó el ácido 9-antracénborónico como quimiosensor fluorescente (Figura 14) por su gran interés biológico de este tipo de dioles aromáticos y aminoácidos. Desde entonces varios trabajos han sido reportados como quimiosensores a base de ácidos borónicos para dichas moléculas.

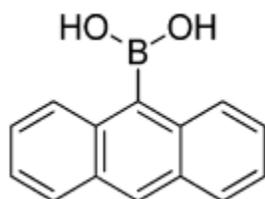


Figura 14. Ácido 9-antracénbórico usado como quimiosensor.

Un derivado del catecol de suma importancia a nivel biológico es la dopamina ya que el control de su concentración en el cuerpo humano es vital para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Mal de Parkinson, es crucial también controlar incluso su metabolito, el ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) (Figura 15) es también un derivado con mucho interés en su reconocimiento y sensado por derivados de ácidos borónicos. Hay pocos informes sobre la detección selectiva de DOPAC [49,50], por lo cual aún no existe un ejemplo de quimiosensor fluorescente para DOPAC bien fundamentado. Es por eso el interés en diseñar moléculas discretas derivadas de los ácidos borónicos y el estudio de estos sistemas a dichas moléculas biológicas.

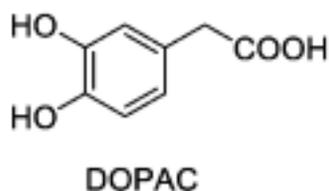


Figura 15. Molécula del ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC).

J.Y. Lee, J. Yoon reportaron en 2013 [51] un sistema fluorescente que contenía dos imidazoles, dos pirenos y un ácido borónico que se empleó para el estudio de analitos, como D-fructosa, D-glucosa, L-fenilalanina, L-DOPA, DOPAC, dopamina y catecol a un pH de 7,4. DOPAC, dopamina y catecol indujeron efectos de extinción de la fluorescencia relativamente grandes, por otro lado, D-fructosa, D-glucosa y L-fenilalanina no mostraron ningún cambio significativo de fluorescencia (Figura 16).

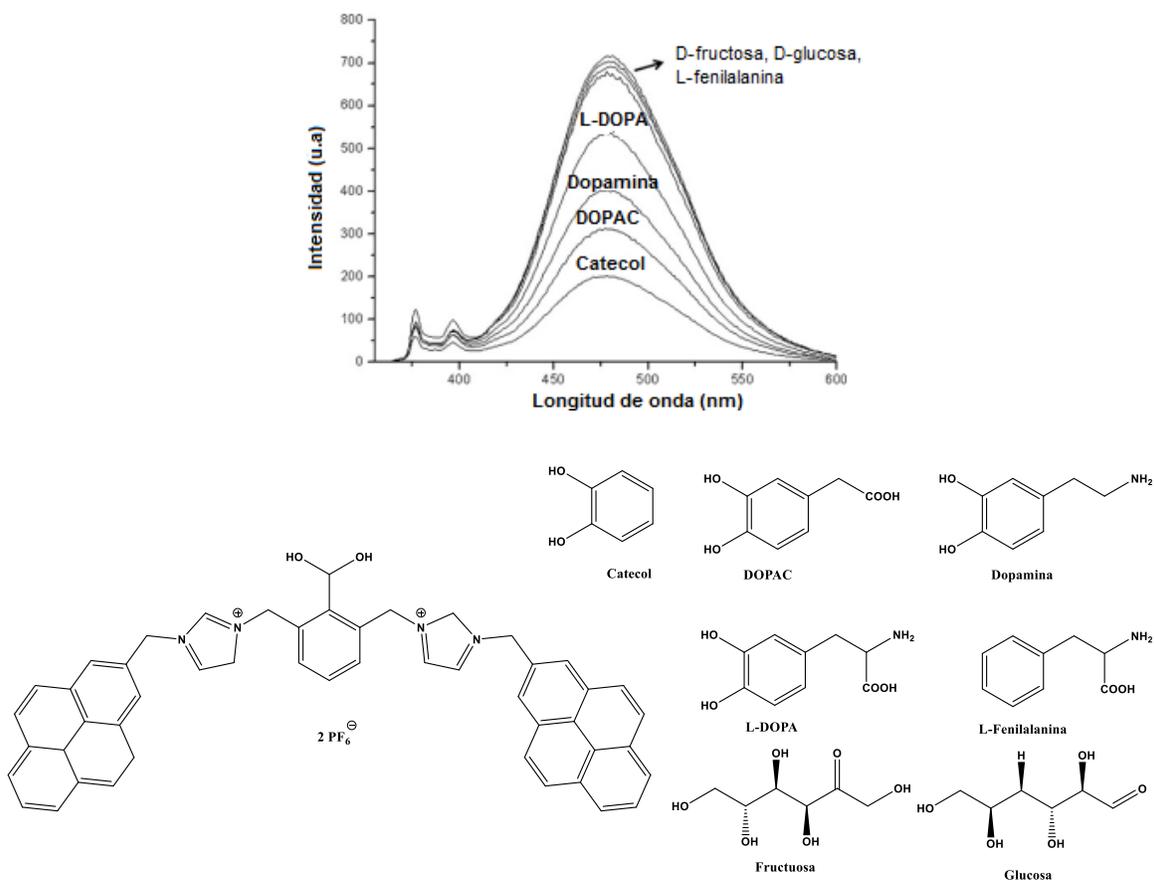


Figura 16. Cambios en el espectro del derivado de ácido borónico con catecol, DOPAC, dopamina, L-DOPA, D-fructosa, D-glucosa y L-fenilalanina a pH 7.4 en CH<sub>3</sub>CN a una longitud de excitación de 345 nm.

Tony D. James [52] reportó la síntesis de un polímero llamado ácido poliláctico (PLA) dopado con ácido borónico (BA-PLA), el cual se preparó de manera controlada utilizando un iniciador de polimerización de apertura de anillo funcionalizado con el ácido borónico (Figura 17).

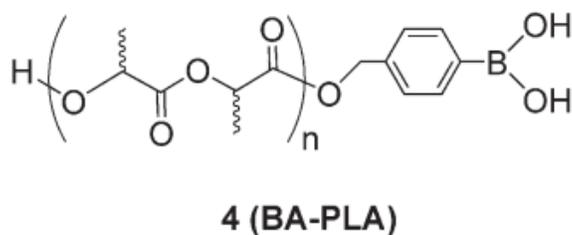
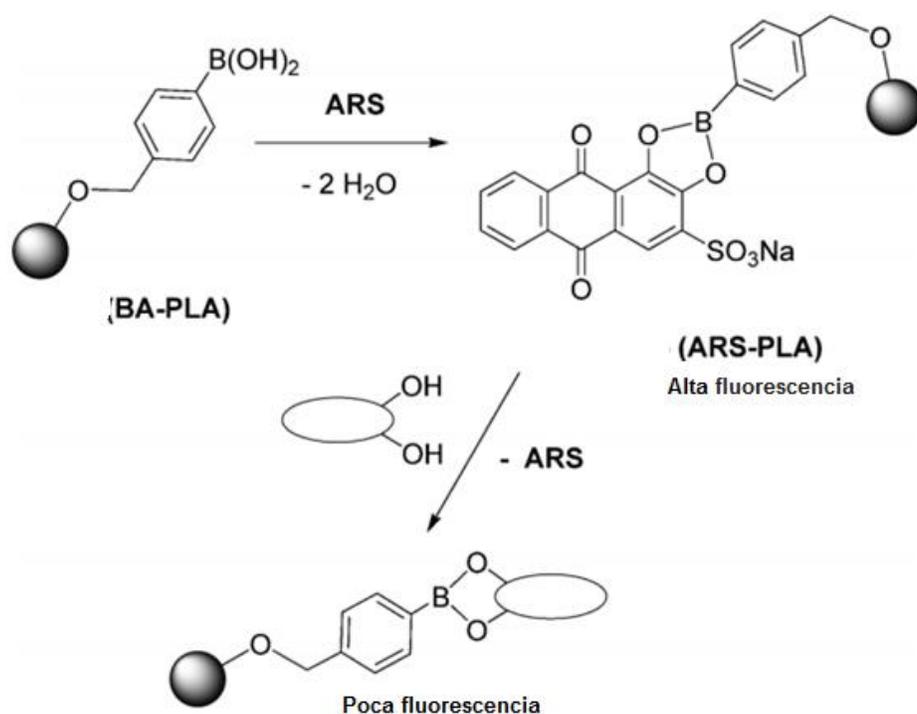


Figura 17. Estructura del polímero funcionalizado con ácido borónico.

Para este material, se evaluó su potencial uso como sensor de especies biológicamente relevantes, utilizando un indicador de rojo de Alizarina (ARS) para controlar la unión de especies que contienen hidroxilo. Las propiedades fluorescentes del ARS unido con el polímero dopado con el ácido borónico fueron modificados por la presencia de dioles mostrando la naturaleza reversible de su unión con ácidos borónicos (Esquema 5).



Esquema 5. Mecanismo de anclaje y desplazamiento de rojo de Alizarina.

Los resultados de la titulación del polímero fluorescente con varias especies que contienen hidroxilo se muestran en la tabla indicada en la Figura 18, los alcoholes no aromáticos no pueden desplazar eficazmente el ARS del ácido borónico, y por lo tanto, no se observa disminución de la intensidad. Por otro lado, las moléculas que contienen los grupos 1,2-benceno diol mismos que pueden considerarse como modelos representativos de una amplia gama de compuestos bioactivos, son mucho más eficientes en el desplazamiento del ARS, mostrando una fuerte disminución en la intensidad de fluorescencia.

En particular, se observan disminuciones significativas en la intensidad de la fluorescencia con la adición de catecol (Figura 18)

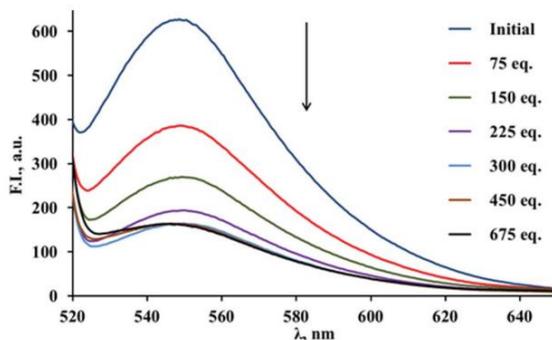


Figura 18. Espectros de fluorescencia de ARS-PLA en THF después de la adición de catecol,  $\lambda_{ex} = 495$ . Disminución de la intensidad de la fluorescencia (%)

<b>Etanol</b>	<b>9%</b>
<b>Fenol</b>	<b>10%</b>
<b>Pinacol</b>	<b>33%</b>
<b>Catecol</b>	<b>57%</b>
<b>L-DOPA</b>	<b>31%</b>

### 1.2.3.- Compuestos de boro en reconocimiento de iones.

El reconocimiento y la detección de aniones es uno de los enfoques actuales de la química supramolecular [53]. En particular, la detección del ión fluoruro ha atraído la atención [54-63] debido a su gran potencial para aplicaciones industriales y biológicas [56,60], así como varios tipos de quimiosensores sintéticos que se han desarrollado hasta la fecha. Para los diseños moleculares de quimiosensores, se busca lograr el reconocimiento específico de un determinado anión y convertir el evento de reconocimiento en una señal. La interacción ácido-base de Lewis [ 55-58], es el principal método para unir el ión fluoruro en cualquier sistema orgánico o inorgánico y en particular hay alta afinidad del átomo de boro hacia el ión fluoruro [64-66]. Este reconocimiento de aniones se evidencia generalmente mediante un cambio electroquímico [55], fluorescente [56-59], o de manera directa por un cambio colorimétrico detectable a simple vista [55,60-63]. Específicamente la colorimetría es un método muy versátil y fácil de observar por lo que las nuevas metodologías de diseño y síntesis para el reconocimiento buscan este tipo de cambios en un componente.

Yamaguchi y Tamao demostraron en 2001, que la unión de aniones (bases de Lewis) a compuestos organoboranos (ácidos de Lewis) que incluyen una conjugación  $\pi$  orgánica extendida, provoca la interrupción de la conjugación y, por lo tanto existe un cambio en la absorción ó emisión de la molécula (Figura 19).[67]

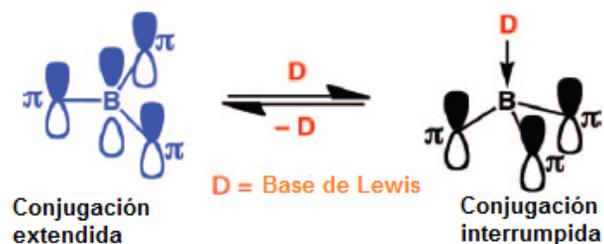


Figura 19. Diagrama de interacción de una base de Lewis con boranos provocando la interrupción de la conjugación  $\pi$ .

Siguiendo lo descrito antes, en 2006 Yoon reportó un compuesto fluorescente (fluoresceína) dopado con un ácido borónico [68], (Figura 20). El compuesto se tituló con el ión fluoruro mostrando un incremento en el espectro de fluorescencia revelando que el compuesto es un potencial quimiosensor para el ion fluoruro. El compuesto 1 mostró la formación de un boronato entre el ácido borónico y el fenolato de la fluoresceína, la cual se confirmó por la estructura cristalina de los rayos-X observando la interacción entre boro y nitrógeno.

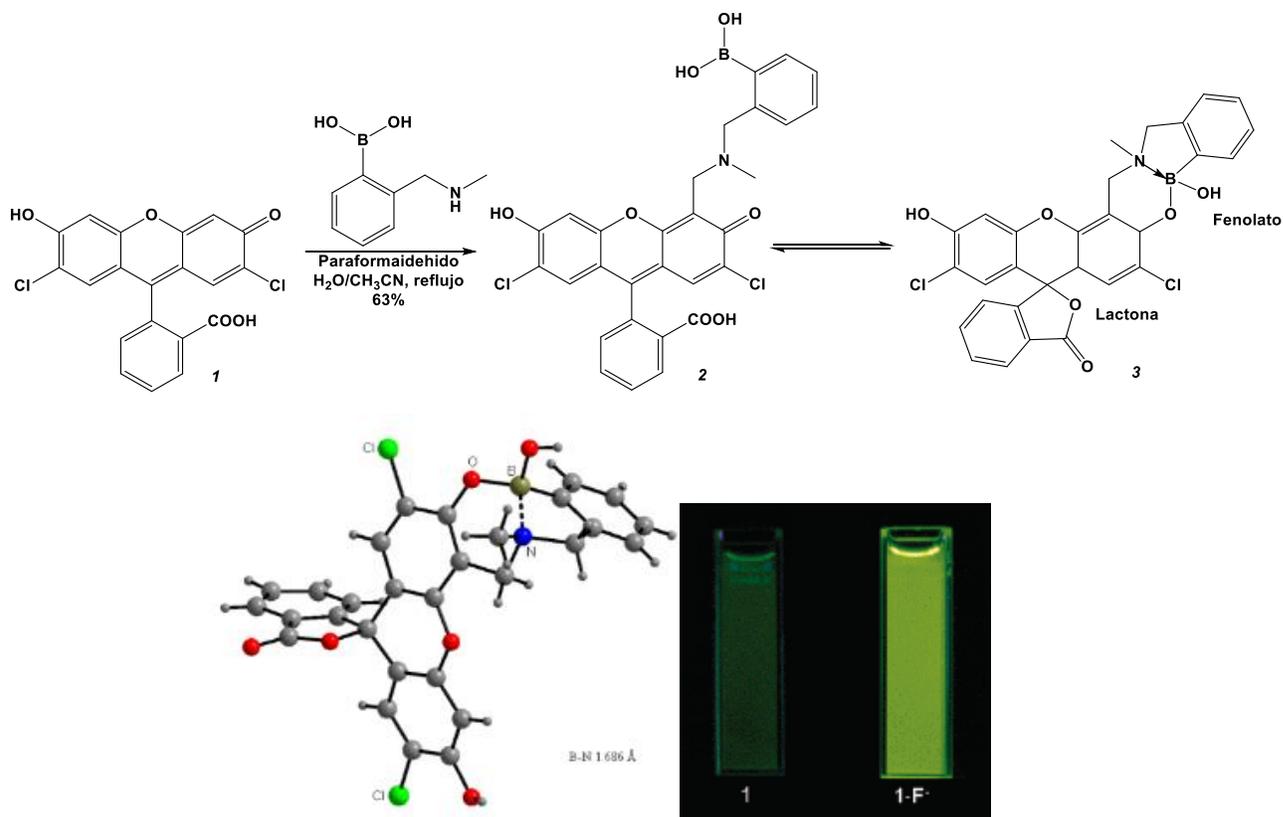


Figura 20. Estructura de Rayos X (izquierda), síntesis de fluoresceína dopada con un ácido borónico (derecha) y la perspectiva visual del reconocimiento de fluoruro (centro).

Un sistema dendrítico de boro descrito por Tamao ilustra la notable complejidad de la unión de aniones en sistemas múltiples de átomos de boro [69, 70, 71]. En el compuesto mostrado en la Figura 21, los tres átomos de boro periféricos son químicamente equivalentes, pero son distintos del átomo de boro central. Tras la titulación de iones fluoruro con TBA-F en THF, se identificaron tres regiones diferentes donde se observaban puntos isobéuticos individuales, como se muestra en la Figura 21. Inicialmente, la banda de absorción de las especies iniciales a 524 nm disminuye y aparece una nueva banda a 474 nm cuando se adiciona el ion fluoruro (Figura 21 a).

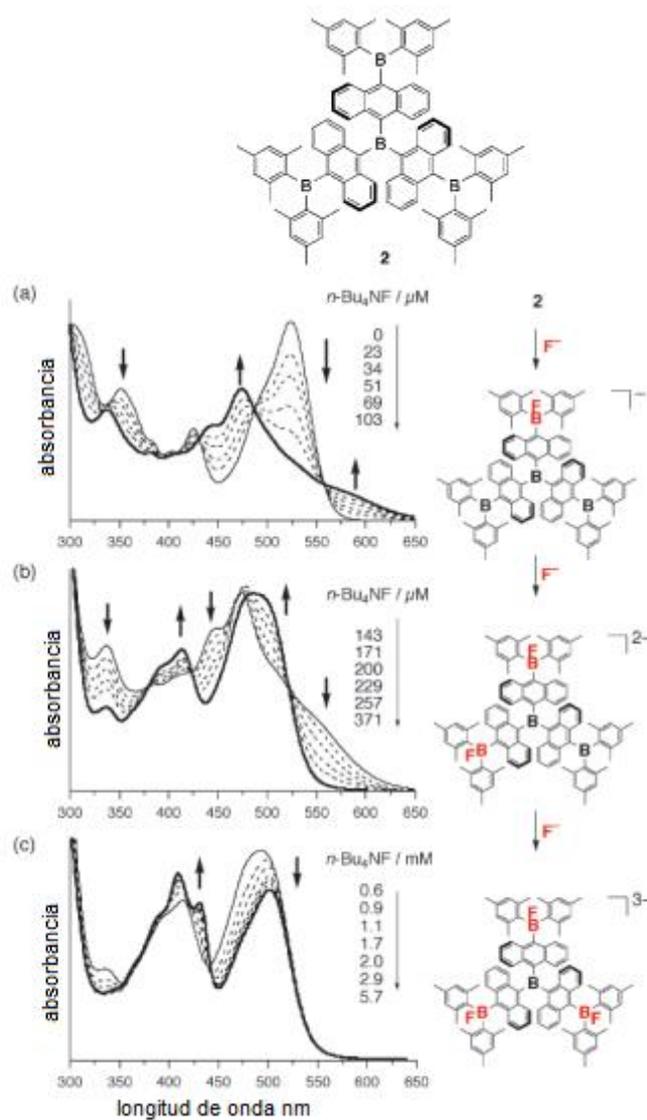


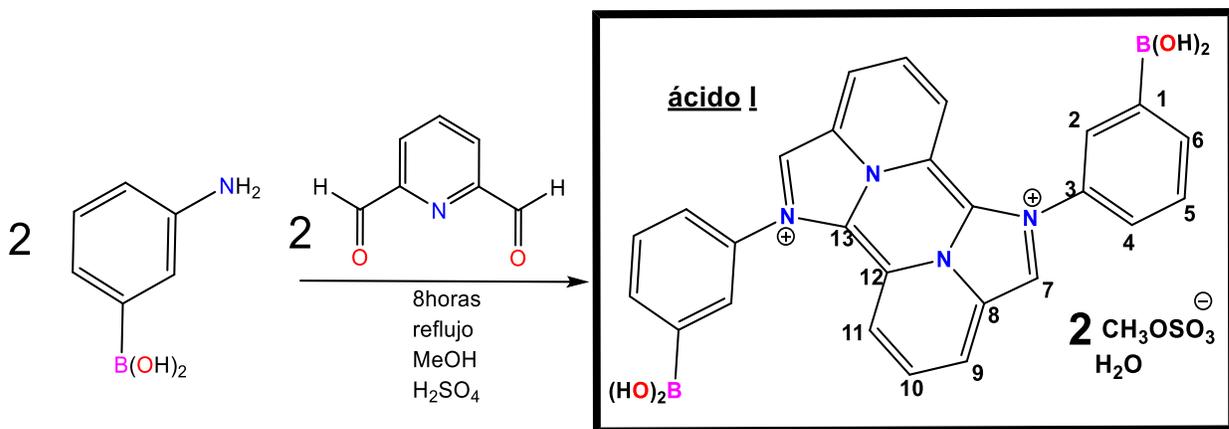
Figura 21. Cambio espectral de una solución de **2** en THF ( $4.0 \times 10^{-5}$  M) al agregar uno (a), dos (b) y tres (c) equivalentes de TBA-F

Para los otros dos centros de boro los cuales están conectados a través de un sistema  $\pi$  orgánico extendido, se observaron dos regiones con puntos isobésticos individuales tras la adición de fluoruro, donde se observa que la banda a 470 nm mostró cambios batocrómicos (Figura 21, b) y a su vez una disminución de la absorbancia (Figura 21, c) atribuida a la transferencia de carga desde el fluoroborato rico en electrones recién generado hasta los sitios de organoborano deficientes en electrones.

Estos cambios pueden interpretarse como una interacción sucesiva de los tres átomos de boro periférico con el ion fluoruro, mientras que la unión del fluoruro al átomo de boro central parece no ocurrir en las condiciones experimentales.

Como se ha observado, los ácidos borónicos tiene la versatilidad para ser usados como sensores moleculares, por lo que en este proyecto se analizan y discuten las propiedades fotofísicas de un novedoso ácido *di*-borónico *di*-catiónico; el cual mediante la titulación de diversos dioles orgánicos, aromáticos ó alifáticos, así como también en presencia de aniones, muestra su potencial como sensor molecular.

Durante mi tesis de licenciatura [79] se sintetizó un ácido *di*- borónico *di*- catiónico (**ácido I**) mediante una reacción de condensación entre el ácido 3-aminofenilborónico y el 2,6 piridindicarboxialdehído usando como disolvente metanol y gotas de ácido sulfúrico como catalizador y a su vez generar el contraión correspondiente en el producto final. Este ácido borónico fue caracterizado por técnicas espectroscópicas comunes, en el presente proyecto se pretende optimizar la síntesis y analizar sus propiedades fotofísicas para emplearlo como sensor molecular, además dada la presencia de iones se trata de evidenciar el intercambio iónico en síntesis o bien mediante reacciones de titulación. Es importante señalar que se espera observar cambios en las propiedades de emisión de este organoborano, lo que permite predisponer el uso de este compuesto como un material con potencial uso como sensor óptico y fluorescente.



Esquema 6. Síntesis del ácido *di*-borónico *di*-catiónico (**ácido I**).

## 2. – JUSTIFICACIÓN

Dadas las características estructurales de los ácidos borónicos, estos pueden actuar como ácidos de Lewis o ácidos de Bronsted y formar una gran variedad de auto-asociaciones *vía* enlaces de hidrógeno o formación de ésteres borónicos. En este trabajo se determinó analizar el potencial uso de un ácido *di*-borónico *di*-catiónico (**ácido I**) como sensor de moléculas orgánicas e iones, el cual tiene tres sitios importantes en su estructura: a) Los grupos ácidos borónicos que pueden ser acoplados a dioles, b) Un sistema central  $\pi$  deslocalizado (cromóforo) mediante el cual se puede seguir el reconocimiento molecular por UV-Vis o fotoluminiscencia y c) Es un sistema iónico lo cual nos permite hacer análisis en sistemas acuosos.

## 3. – HIPÓTESIS

Los ácidos borónicos tienen en su estructura grupos –OH, los cuales pueden actuar como receptores o donadores de enlaces de hidrógeno, a su vez forman ésteres con moléculas poseedoras de grupos –OH. Su versatilidad para actuar como ácidos de Lewis o ácidos de Bronsted, los convierte en compuestos con aplicaciones en el sensado y reconocimiento molecular, con base a esto, usando el ácido *di*-borónico *di*-catiónico (**ácido I**), se pretende llevar a cabo el reconocimiento de moléculas orgánicas, dioles, azúcares e iones como sales de hidróxidos y halogenuros de TBA.

## 4. - OBJETIVOS

### 4.1. - Objetivo general

Probar el **ácido I** como un posible sensor frente a moléculas orgánicas e iones dada sus características estructurales mediante espectroscopia de UV-Vis y Fluorescencia.

#### 4.2. - Objetivos específicos

- Optimizar la síntesis del **ácido I** y analizar las propiedades fotofísicas en solución por espectroscopia de UV-Vis y Fluorescencia.
- Realizar la titulación del **ácido I** con distintos azúcares (glucosa, fructuosa, y sorbitol), monitoreando por espectroscopia de UV-Vis y Fluorescencia, para analizar su utilidad como sensor.
- Realizar la titulación del **ácido I** con distintos dioles aromáticos (catecol y tiron) y un colorante NAHS, monitoreando por espectroscopia de UV-Vis y Fluorescencia para analizar su utilidad como sensor.
- Realizar la titulación del **ácido I** con sales de halogenuros de tetrabutilamonio y sales de hidróxido de  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Na}^+$ , monitoreando por espectroscopia de UV-Vis y Fluorescencia para analizar su utilidad como sensor.
- Realizar pruebas para el intercambio iónico del ión metil sulfato ( $\text{CH}_3\text{OSO}^{-3}$ ) por el ion cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) para analizar las interacciones intermoleculares y su diferencia en el arreglo cristalino.

#### 5. - PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos utilizados para el desarrollo de esta investigación son productos comerciales de *Aldrich Chemical Company*.

##### 5.1. - Reactivos

D(-)Fructuosa; D(+) Glucosa; Sorbitol; Tiron; Catecol; sal monosódica del ácido 4-amino-5-hidroxi-2,7-naftalenodisulfónico (NAHS); sales de halogenuros ( $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{I}^-$ ) de tetrabutilamonio (TBA); Hidróxido de sodio (NaOH); Hidróxido de potasio (KOH) e Hidróxido de calcio ( $\text{Ca}(\text{OH})_2$ ).

##### 5.2. - Disolventes

Metanol (MeOH); Etanol (EtOH); N, N-dimetilformamida (DMF); Dimetil Sulfóxido (DMSO); Benceno y Agua desionizada ( $\text{H}_2\text{O}$ ).

### 5.3. - Instrumentación

Los espectros de IR se obtuvieron en un equipo Nicolet 6700 FT-IR ThermoScientific mediante la técnica de ATR.

**Los espectros de RMN** de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$  se obtuvieron en los equipos Varian Mercury 200 MHz y 500 MHz, utilizando como disolvente DMSO deuterado, para el caso del espectro de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se tiene como referencia interna TMS ( $\delta=0.00$ ). Para procesar los FID's se utilizó el programa MestReNova, v6.0.2-5475 [72]. La escala de desplazamiento ( $\delta$ ) se presenta en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hertz (Hz).

**Espectroscopia de UV-Vis:** Las mediciones espectrofotométricas se realizaron en un espectrofotómetro de ultravioleta-visible, Genesys 10S UV-Vis Thermo Scientific de doble haz con arreglo de diodos, con una ventana espectral de 190-1100 nm con resolución de 1.8 nm y una precisión de longitud de onda de  $\pm 1.0$  nm, la celda utilizada fue de cuarzo de 1 cm de paso óptico.

**Espectroscopia de Fluorescencia:** Los experimentos basados en cambios de intensidad de fluorescencia fueron realizados utilizando un fluorómetro Varian, Cary Eclipse, con ventana espectral de 200 a 800 nm y una precisión de longitud de onda de  $\pm 0.5$  nm con una relación señal a ruido de 550/1, la celda utilizada fue de cuarzo de alta pureza de 1 cm de paso óptico.

### 5.4. - Cristalografía de rayos X de Monocristal

Los estudios de difracción de rayos-X para monocristal se realizaron con un difractómetro Agilent SuperNova con detector de área  $\text{CuK}\alpha$  ( $\lambda=1.54184$  Å). Los datos fueron colectados a 100 K. Los parámetros de la celda fueron determinados utilizando las reflexiones colectadas en el programa Olex2-1.2 [73] y la solución de las estructuras y refinamiento se llevaron a cabo con el programa ShelXTL [74]. Todos los átomos con excepción de hidrógenos fueron refinados anisotrópicamente.

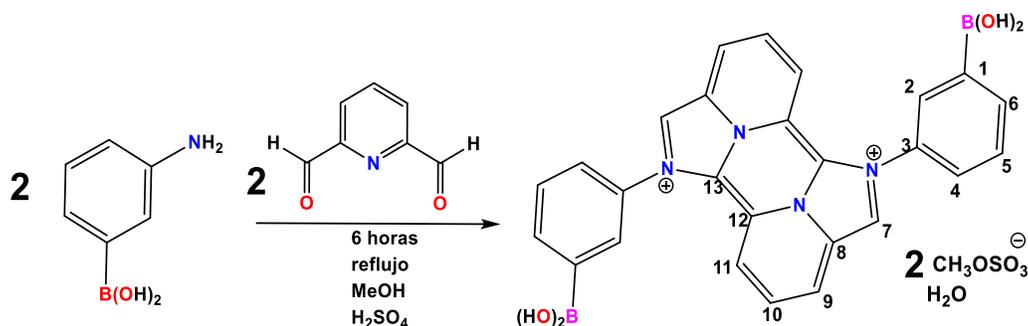
### 5.5. - Preparación de soluciones

Cada una de las soluciones que se usaron en los diferentes disolventes para sus análisis por espectroscopia de UV-Vis y fluorescencia fueron obtenidas a una concentración de  $1 \times 10^{-5}$  M. Todos los disolventes usados para dichas soluciones fueron grado HPLC y el agua usada fue desionizada para evitar interferencias así como alteraciones en las mediciones.

Las titulaciones realizadas en los diferentes estudios, se llevaron a cabo tomando al **ácido I** como agente a titular y los azúcares [D(-)Fructuosa; D(+) Glucosa; Sorbitol]; dioles aromáticos [Tiron; Catecol; sal monosódica del ácido 4-amino-5-hidroxi-2,7-naftalenodisulfónico (NAHS)]; sales de halogenuros ( $F^-$ ,  $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ) de tetrabutilamonio (TBA); Hidróxido de sodio (NaOH); Hidróxido de potasio (KOH) e Hidróxido de calcio ( $Ca(OH)_2$ ) como agente titulante, realizando alícuotas que van desde de  $10 \mu L$  hasta  $2000 \mu L$  con un gradiente de 10 y  $100 \mu L$  según sea el caso, en un solo estudio se invirtieron la composición de los agentes pasando los dioles aromáticos de agente titulante a agente titulado y el **ácido I** de agente titulado a agente titulante.

### 5.6.- Síntesis del ácido *di*-borónico *di*-catiónico (ácido I)

Para la síntesis del compuesto se mezclaron 0.05 g de ácido 3-aminofenilborónico ( $3.22 \times 10^{-4}$  mol), con 0.0218 g de 2,6 piridindicarboxialdehído ( $1.61 \times 10^{-4}$  mol), la reacción se llevó a cabo bajo reflujo de metanol, utilizando ácido sulfúrico como catalizador, el cual da lugar al contra ion del producto final. Después de 8 horas se evaporó con ayuda de un rotavapor obteniendo un aceite de color rojo, el cual después de 3 días de reposo dio origen a cristales del mismo color los cuales fueron adecuados para su análisis por difracción de rayos-X de monocristal.



Esquema 7. Síntesis del ácido di-borónico di-catiónico (**ácido I**).

Rendimiento de 45-50%, p.f. superior a 300° C. **RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.33 (1H, s, H-2), 5.58 (1H, d,  $J=8$ , H-4), 6.84 (1H, t,  $J=16$ , H-5), 7.42 (1H, d,  $J=8$ , H-6), 8.02 (1H, s, H-7), 7.79 (2H, d,  $J=4$ , H-9 y H-11), 8.22 (1H, t,  $J=8$ , H-10) **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 138.40 (C1), 121.36 (C-2 y C-6), 124.59 (C-3), 113.68 (C-4), 129.45 (C-5), 131.26 (C-7), 131.73 (C-8), 130.70 (C-9), 138.23 (C-10), 127.63 (C-11), 127.71 (C-12), 133.44 (C-13). **IR** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1316m, 702m ( $\nu\text{B-O}$ ), 1636m, ( $\nu\text{C=N}$ ), 1166m ( $\nu\text{B-C}$ ), **EM** ( $\text{EI}^+$ ) m/z: 490 [ $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_4\text{B}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ].

## 6. - RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

La síntesis del **ácido I** se llevó a cabo de manera análoga a lo realizado en la tesis de licenciatura en donde se obtuvieron rendimientos de entre el 30 al 35% (Esquema 7), durante los trabajos de maestría se logró mejorar ese porcentaje aumentándolo a 45-50 %, optimizando tiempos de reacción disminuyendo a 6 horas y usando el 10% de catalizador con respecto al peso del reactivo limitante, la manipulación, recuperación y secado.

El compuesto es de color rojo oscuro y estable en el medio ambiente, soluble en disolventes polares. A continuación, se describe su caracterización y su análisis estructural el cual como se ha mencionado fue tomado de la tesis de licenciatura [79].

### 6.1.- Caracterización por espectroscopia de infrarrojo (IR).

Una técnica usada para la caracterización de este compuesto fue la espectroscopia de infrarrojo, en esta se observan las bandas de vibración características de los

grupos funcionales de dicho compuesto. Por ejemplo, la vibración correspondiente a los enlaces C-N, B-O, B-C en la región de 1444, 1319, 1176  $\text{cm}^{-1}$  respectivamente y una banda característica correspondiente al enlace C=N en la región de 1643  $\text{cm}^{-1}$  (Figura 22).

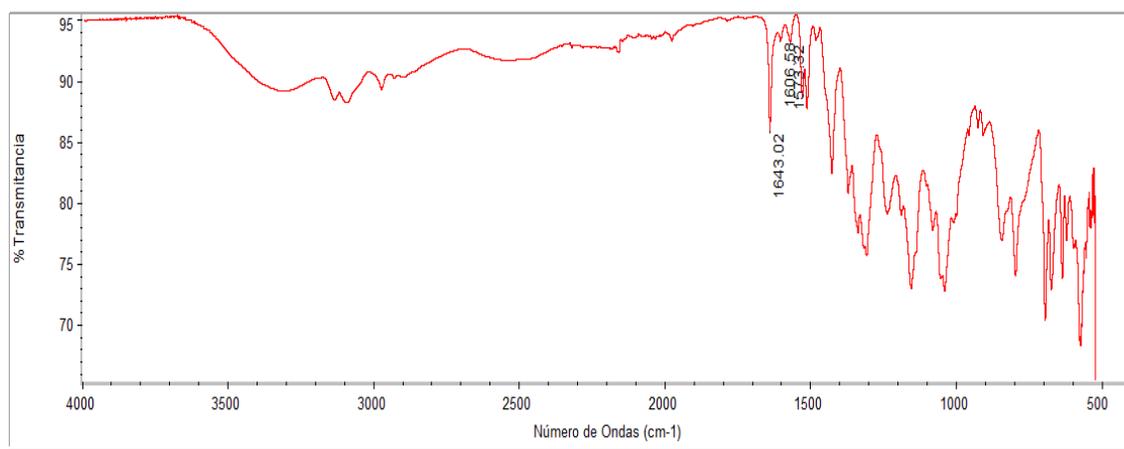


Figura 22. Espectro de absorción en el infrarrojo del **ácido I**.

## 6.2.- Caracterización por RMN de $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ , HETCOR y COSY.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  correspondiente al **ácido I** (Figura 23), se puede observar que la señal desplazada a campo más bajo es un singlete correspondiente al hidrógeno 2 en 8.34 ppm. Así como también se observa una señal simple en 8.02 ppm correspondiente al hidrógeno 7, para los hidrógenos 5 y 10 se observan señales triples en 6.83 ppm y 8.22 ppm respectivamente, siendo esta última asignada para el hidrógeno 10 debido al efecto de desprotección del anillo piridínico, el cual hace que la señal se desplace a campo bajo o frecuencias más altas. Los protones 9 y 11 son afectados de la misma manera por el sistema aromático, el cual hace que se superpongan mostrando una señal doble en 7.80 ppm para ambos hidrógenos, para los protones 4 y 6 se observan señales dobles en 5.58 ppm y 7.42 ppm siendo esta última señal para el hidrógeno 6 ya que se encuentra afectado por un ambiente químico diferente ejercido por el átomo de boro cercano, haciendo que se desplace a frecuencias altas o campo bajo con respecto al hidrógeno 4.

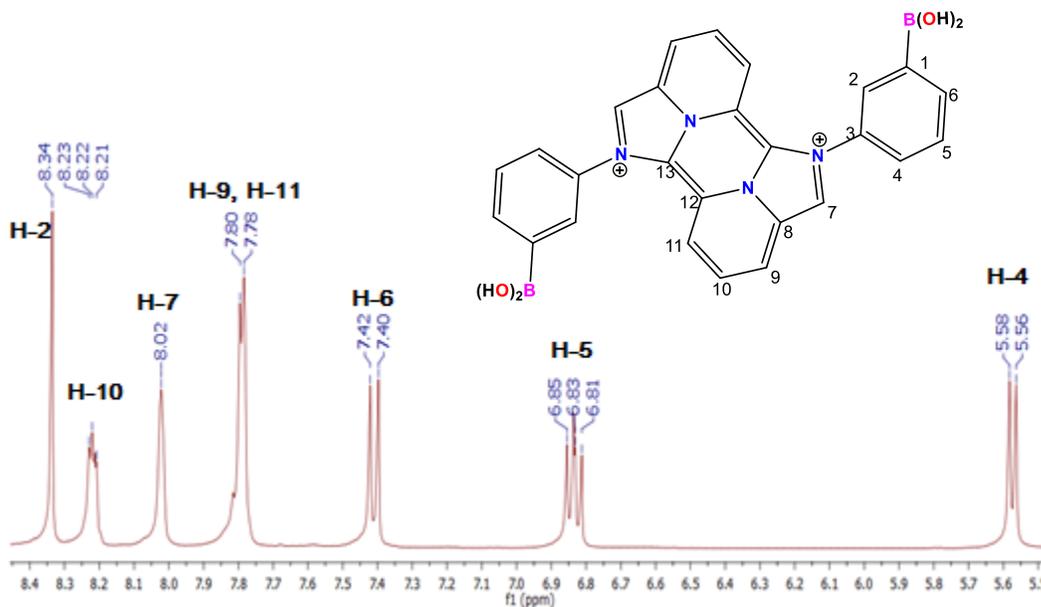


Figura 23. Espectro de Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  para el **ácido I**.

Con ayuda de RMN de correlación homonuclear en 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) y heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (HETCOR) se pudieron asignar y corroborar el desplazamiento de cada una de las señales observadas para los hidrógenos y los carbonos del **ácido I**.

En el espectro de correlación homonuclear en 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) mostrado en la Figura 24, muestra el acoplamiento que existen entre los protones del anillo aromático, en este caso se encuentran acoplados los protones 4 y 6 (H-4 y H-6) con el protón 5 (H-5), como lo muestra la multiplicidad de este último protón. Por otra parte, los protones del anillo piridínico muestran un acoplamiento de los protones 9 y 11 (H-9 y H-11) con el protón 10 (H-10) como lo muestra la multiplicidad de este protón.

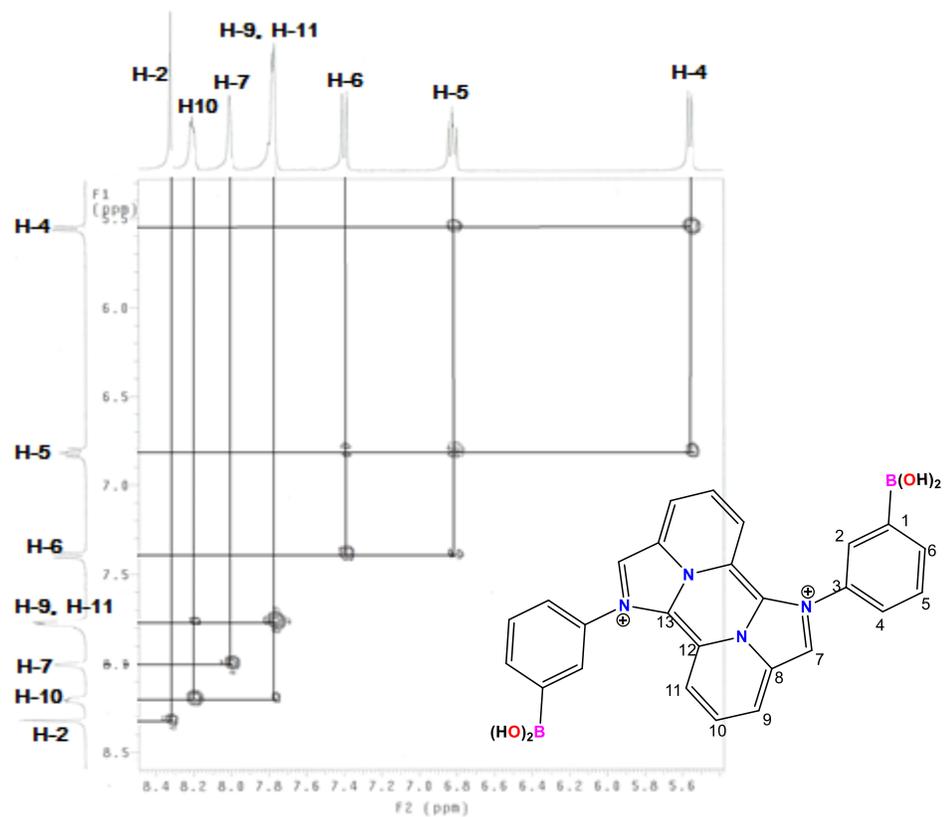


Figura 24. Espectro COSY para el ácido I en DMSO-d<sub>6</sub>.

Con ayuda del espectro de correlación heteronuclear en 2D <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C (HETCOR) se corrobora la asignación inequívoca de los hidrógenos con el carbono correspondiente del compuesto, debido a la correlación de los mismos como se muestra en la Figura 25.

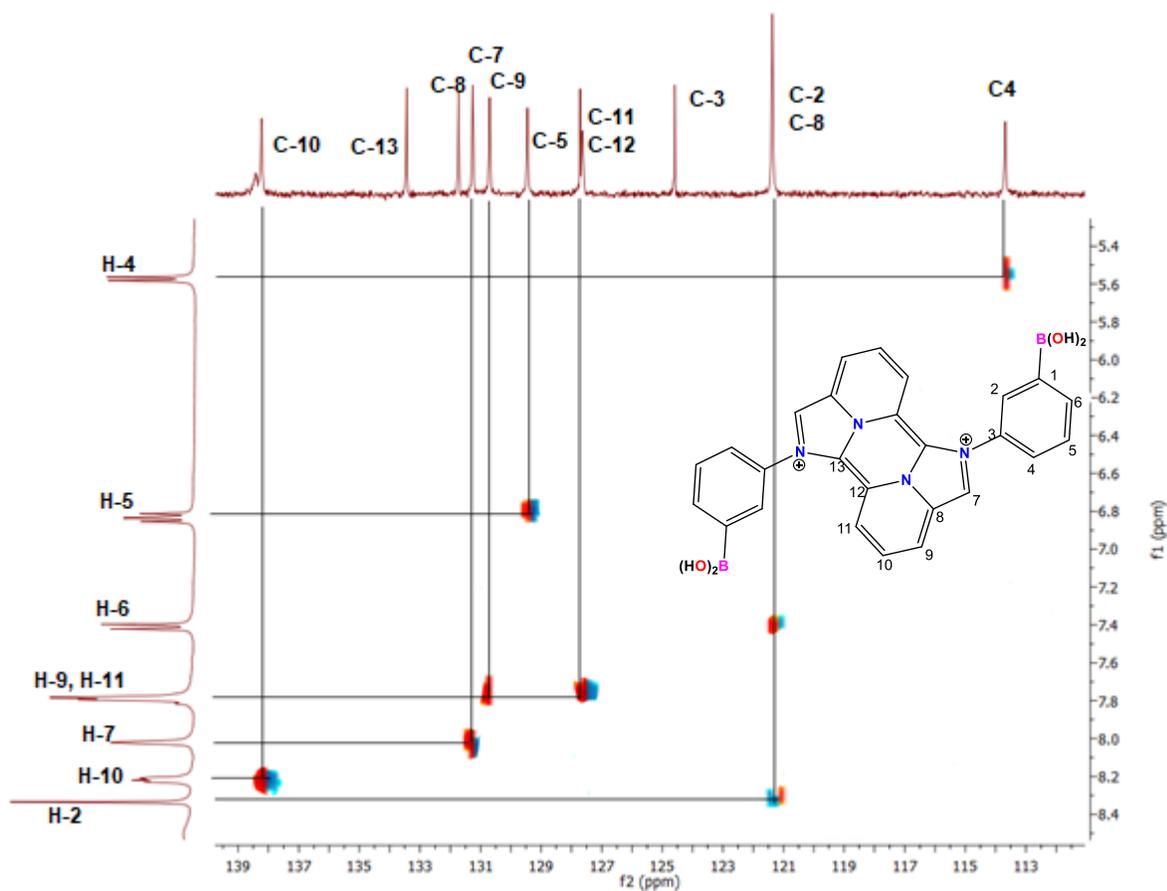


Figura 25. Espectro HETCOR para el **ácido I** en DMSO-d<sub>6</sub>.

### 6.3. Análisis estructural obtenido por difracción de Rayos-X de monocristal del ácido I.

La Figura 26 muestra la estructura molecular del compuesto (Ver anexo), la cual contiene dos moléculas de metil sulfonato actuando como contra ión y dos moléculas de agua, el sistema central está constituido por cinco anillos heterocíclicos funcionalizados con cuatro átomos de nitrógeno en su periferia, los cuales soportan un anillo aromático derivado del ácido borónico de manera casi ortogonal respecto al sistema central.

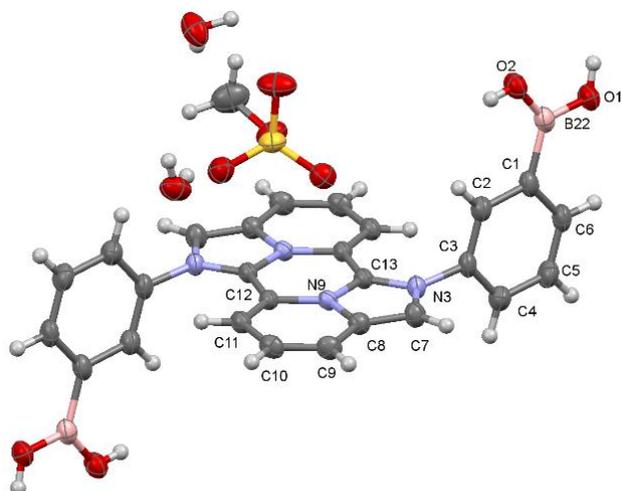


Figura. 26. Estructura de Rayos X del **ácido I**.

En la red cristalina se observa que este compuesto tiene un gran número de enlaces de hidrógeno que incluyen moléculas de agua, los grupos hidroxilo del ácido borónico y el anión metil sulfonato. Se encontró que se forman cinco heterociclos por enlaces de hidrógeno cuyas distancias no son mayores a la suma de los radios de Van der Waals (2.70 Å), como se muestran en la Figura 27.

Como se puede observar los grupos hidroxilo (-OH) del ácido borónico se encuentran en una orientación *anti*, éstos interactúan con dos moléculas de agua y éstas a su vez, con otros dos grupos hidroxilos de otra molécula del ácido borónico.

Esto da lugar a interacciones tipo OH...O formando dos heterociclos de 12 miembros [ $R_4^4(12)$ ]. Las distancias de interacción son de 2.104 Å entre el oxígeno del ácido borónico con el hidrógeno de la molécula de agua y de 1.925 Å entre el oxígeno del agua y el hidrógeno del ácido borónico.

En otro heterociclo se observa que el hidrógeno del ácido borónico interacciona con un átomo de oxígeno de una molécula de agua, mientras que el oxígeno del ácido borónico interacciona con un hidrógeno de otra molécula de agua. A su vez, los hidrógenos de las moléculas de agua interaccionan con dos oxígenos del grupo metil sulfonato, éstas interacciones en conjunto forman un ciclo de 10 miembros  $[R_4^4(10)]$  (Figura 27).

Finalmente, se forman enlaces de hidrógeno entre los dos iones metil sulfonato y dos moléculas de agua que conectan a los grupos hidroxilo del ácido borónico. Esta interacción da lugar a ciclos de 12 miembros  $[R_4^4(12)]$  con una forma hexagonal en una configuración de tipo silla, cabe mencionar que todas las interacciones son de tipo enlaces de hidrógeno y no rebasan la suma de los radios de Van der Waals.

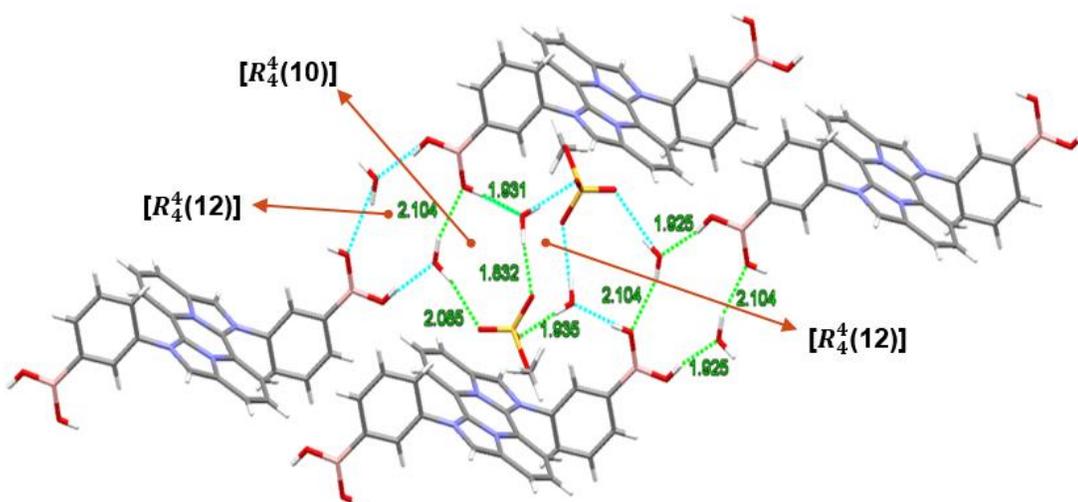


Figura 27. Interacciones intermoleculares del **ácido I** mediante enlaces de hidrógeno observadas en la red cristalina.

Tabla 1. Valores para la interacción por enlaces de hidrógeno del **ácido I**.

Interacción (D-H...A)	Distancia (D-H)	Distancia (H...A)	Distancia (D...A)	Angulo (D-H...A)	Código de simetría
(2)O...HO(7)	0.850 Å	2.104 Å	2.916 Å	159.71°	1+x,1+y,z
(1)O...HO(7)	0.850 Å	1.925 Å	2.731 Å	168.39°	x,-1+y,-1+z
(7)OH...O(4)	0.850 Å	2.085 Å	2.909 Å	162.93°	x,y,z
(7)OH...O(2)	0.850 Å	2.104 Å	2.916 Å	159.71°	1+x,1+y,z
(8)OH...O(5)	0.919 Å	1.832 Å	2.686 Å	169.92°	-1+x,y,z
(2)OH...O(8)	0.78(3) Å	1.931 Å	2.707 Å	171.30°	x,1+y,z
(8)OH...O(6)	0.863 Å	1.935 Å	2.825 Å	162.52°	1-x,1-y,1-z
(8)OH...O(5)	0.919 Å	1.832 Å	2.686 Å	169.92°	-1+x,y,z
(2)CH...O(8)	0.930 Å	2.285 Å	3.188 Å	163.73°	x,1+y,z
(2)OH...O(8)	0.78(3) Å	1.931 Å	2.707 Å	172.30°	x,1+y,z

#### 6.4. - Análisis del ácido *di*-borónico *di*-catiónico (ácido I) por espectroscopia de UV-Vis.

El compuesto **ácido I** muestra en su estructura central un sistema  $\pi$  deslocalizado el cual le confiere propiedades fotofísicas interesantes. Por ello, se realizó un espectro de absorción de UV-Vis en solución de metanol a una concentración de  $1 \times 10^{-5}$  M mostrando una banda en 274 nm la cual es atribuida a transiciones electrónicas de tipo  $\pi$ - $\pi^*$ , esto demuestra que la banda en particular es dada por la contribución del anillo aromático del ácido borónico; mientras que las bandas en 410, 432 y 462 nm (Figura 28), son atribuidas a transiciones electrónicas de tipo  $n$ - $\pi^*$ , derivadas de la contribución del sistema central formado por cinco anillos heterocíclicos. Cabe mencionar que las bandas con mayor corrimiento hacia el azul son de muy alta energía (201 y 221 nm) por lo que son atribuidas al disolvente.

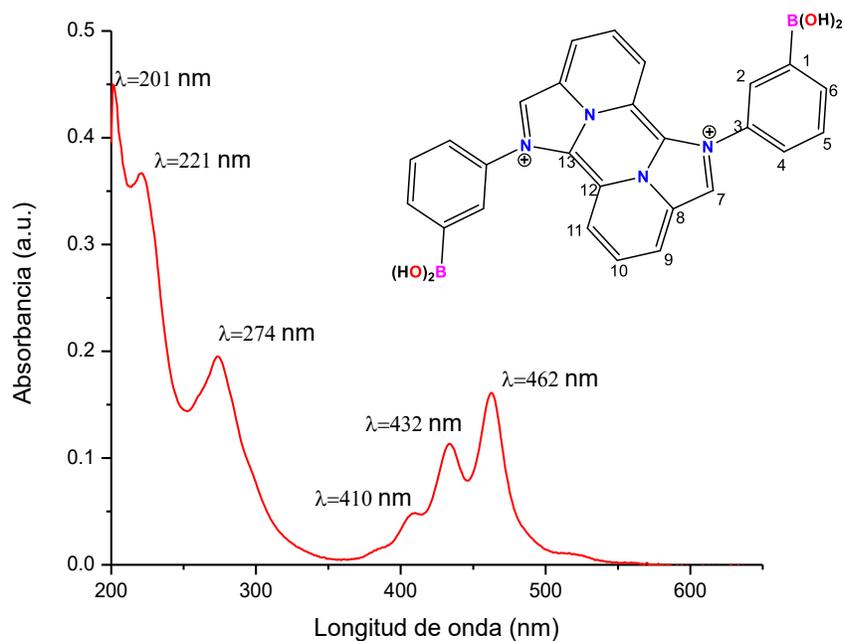


Figura 28. Espectro de absorción de UV-Vis para el **ácido I**.

Siguiendo con su caracterización, se determinó su estabilidad en solución realizando una gráfica de linealidad en la cual se obtuvieron múltiples espectros de absorción usando como disolvente metanol a diferentes concentraciones para evidenciar que no se modifica ninguna banda del espectro de absorción, como se puede observar en la Figura 29.

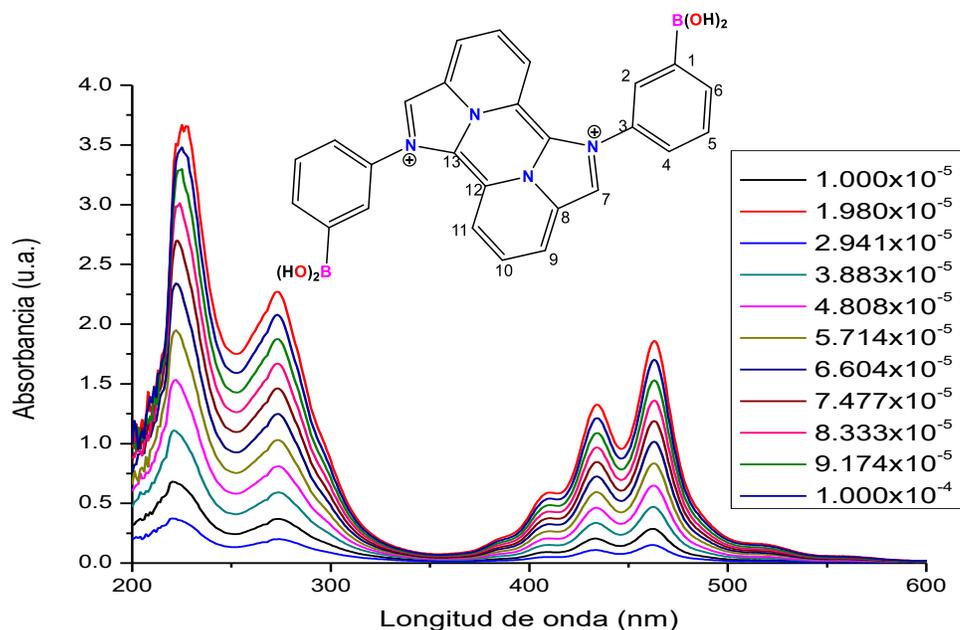
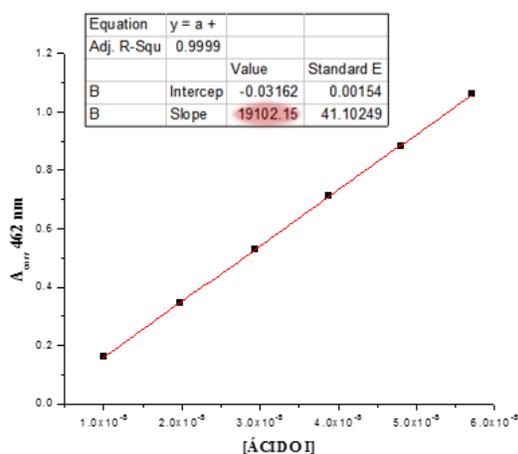
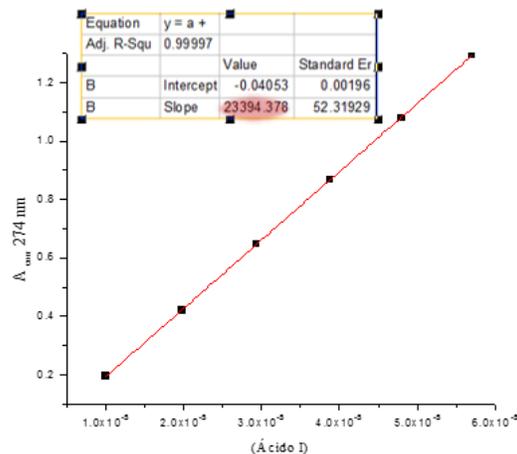


Figura 29. Espectros de absorción del **ácido I** a diferentes concentraciones en metanol.

Con estos datos, se calculó el coeficiente de absortividad molar [ $\epsilon$  ( $L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ )] (Figura 30) el cual es un parámetro que mide la capacidad que tienen las especies químicas para absorber una determinada longitud de onda de luz. Se determinó para las bandas donde existía un máximo de absorción (274 nm y 462 nm), observando que para la banda a la longitud de onda de 274 nm existe el valor máximo de “ $\epsilon$ ” (23394 unidades) corroborando así que a esa longitud de onda es donde el **ácido I** tiene máximo de absorción, el cual fue empleado para la obtención del espectro de emisión.



**OBTENCIÓN DE COEFICIENTE DE ABSORTIVIDAD A 462 nm(ε)**



**OBTENCIÓN DE COEFICIENTE DE ABSORTIVIDAD A 274 nm(ε)**

Figura 30. Coeficientes de absorptividad del **ácido I** a 462 nm y 274 nm.

### 6.5. - Análisis computacional del ácido *di*-borónico *di*-catiónico (ácido I).

Con la finalidad de determinar la naturaleza de las bandas de absorción presentes, se realizaron cálculos computacionales en colaboración con el Prof. Pascal Lacroix de la Universidad Paul Sabatier (Francia) optimizando las geometrías moleculares de los posibles rotámeros *syn* y *anti* del **ácido I** (Figura 31) usando la teoría de funcionales de la densidad (DFT) con el programa Gaussian-09 [75] con el funcional B3LYP / 6-31G \*.El funcional B3LYP [76, 77] el cual fue seleccionado dado que es un método que ha sido ampliamente utilizado para cálculos de moléculas orgánicas, además de su precisión para reproducir los datos experimentales. El análisis vibracional se realizó con el mismo funcional para verificar que el punto estacionario correspondía un mínimo en la superficie de energía potencial. El efecto del disolvente se incluyó utilizando el modelo continuo polarizable (PCM) implementado en Gaussian- 09 para metanol ( $\epsilon = 32.613$ ). Se realizó la exploración de los rotámeros *anti*  $\rightleftharpoons$  *syn* donde el ángulo de rotación se definió como el ángulo de torsión entre el esqueleto molecular central rígido y el anillo de fenilo.

Para el derivado *anti*, se encontró que la geometría calculada era centro simétrica, con una tolerancia de 0.0005 Å. Los espectros electrónicos UV-Vis se calcularon al mismo nivel B3LYP/6-31G\*. Los orbitales moleculares se calcularon utilizando GABEDIT [78].

La optimización de las geometrías revela que el rotámeros más estable es el *anti*. Sin embargo, la diferencia de energía entre las especies *syn* y *anti* es igual a 0.1 kcal mol<sup>-1</sup>. Además, la barrera de energía de rotación en los rotaremos *syn-anti*, que se muestra en la Figura 31 es de 17.7 kcal mol<sup>-1</sup>, indicando la posibilidad de rotación libre a temperatura ambiente. Por lo tanto, es difícil de aislar una sola forma, así el espectro experimental UV-Vis debe ser el resultado de la contribución de la mezcla de los componentes *syn* y *anti*.

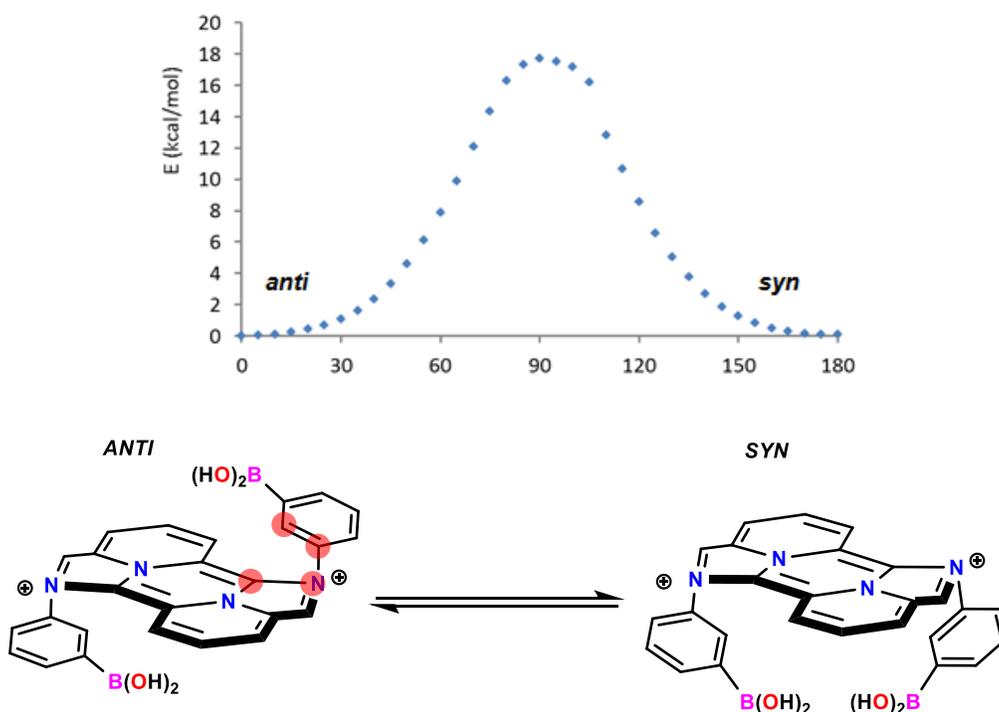


Figura 31. Energía de rotación *syn-anti*, el ángulo de torsión del esqueleto central y el anillo de fenilo, está representado por los puntos en rojo.

Las transiciones electrónicas dominantes calculadas para los rotámeros *syn* y *anti* se compararon con el espectro experimental UV-Vis en la Tabla 2. Los datos calculados indican una sola banda para cada isómero *syn* y *anti* en 459 y 485nm los cuales son comparables con el espectro experimental de UV-Vis, donde se observan bandas a 462 nm y 432 nm. Suponiendo una mezcla 1/1 de ambas especies en solución, la correlación entre el experimento y el calculado es excelente para las dos transiciones.

Tabla 2. Comparación de datos calculados con DFT y datos experimentales (UV-Vis) con máximos de absorción ( $\lambda_{\text{máx}}$  en nm), fuerza del oscilador ( $f$ ) y coeficiente de extinción ( $\epsilon$  en mol<sup>-1</sup> L cm<sup>-1</sup>)

Datos computacionales (DFT)			Datos experimentales	
Transition	$\lambda_{\text{max}}$	$f$	$\lambda_{\text{max}}$	$\epsilon$
<i>anti</i> n $\rightarrow$ $\pi^*$	485	0.570	462	19 100
<i>Syn</i> n $\rightarrow$ $\pi^*$	459	0.360	432	13 600

Los dos espectros están estrechamente relacionados con una transición HOMO  $\rightarrow$  LUMO. Los únicos efectos perceptibles que se producen durante el proceso de isomerización *anti/syn* es un ligero cambio de color azul y una intensidad reducida en el isómero *syn*. Lo cual confirma lo observado en el espectro experimental. Los orbitales de interés se muestran en la Figura 32. Los niveles de HOMO y LUMO aparecen fuertemente ubicados en la estructura rígida central conjugada.

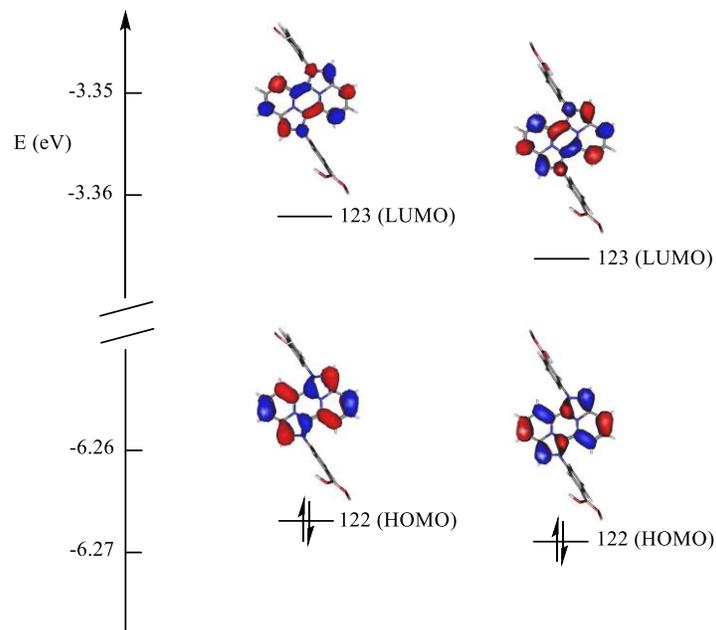


Figura 32. Nivel de HOMO y LUMO para los rotámeros *anti* (derecha) y *syn* (izquierda).

#### 6.6. - Análisis solvatocrómico del ácido *di*-borónico *di*-catiónico (ácido I) por espectroscopia de UV-Vis.

Los efectos del disolvente en los espectros de absorción proporcionan información sobre las interacciones soluto-disolvente. Por lo cual es interesante analizar los espectros de absorción en diferentes disolventes, siempre que la solubilidad lo permita, donde se evaluará el cambio en constantes dieléctricas, polaridades, la presencia de enlaces de hidrógeno, así como el efecto hidrofóbico o hidrofílico que el disolvente puede proporcionar al sistema. Para este trabajo, dada la solubilidad del compuesto se trabajó con cinco disolventes los cuales fueron Agua, DMSO, DMF, Metanol, y Etanol (Tabla 4).

El término solvatocromismo se usa para describir el cambio pronunciado en la posición (y a veces la intensidad) de una banda de absorción en el UV/Vis. Un cambio hipsocrómico (azul) generalmente se denomina como solvatocromismo negativo, a su vez el cambio batocrómico (rojo) correspondiente es causado a la inversa normalmente y se denomina solvatocromismo positivo

En la Figura 33 se muestra el **ácido I** disuelto en diferentes disolventes a la luz del día. El color es naranja intenso en todos los casos siendo transparente para DMSO, Metanol, Etanol y agua, mientras que para el disolvente DMF la solución es opaca.

Una interpretación cualitativa de los cambios provocados por los solventes es posible considerando (a) el momento dipolar de transición momentáneo presente durante la absorción óptica, (b) la diferencia en el momento dipolar permanente entre el estado basal y el estado excitado del soluto, (c) el cambio en el momento dipolar del estado basal del soluto inducido por el solvente, y (d) el principio de Franck-Condon. Según Bayliss y McRae, estos cuatro casos limitantes se pueden distinguir por transiciones electrónicas intramoleculares en solución. [80]



Figura 33. Fotografía del **ácido I** en cinco diferentes disolventes a concentración de  $1 \times 10^{-3} \text{M}$ .

Se obtuvieron los espectros de absorción para el **ácido I** en los cinco disolventes (Figura 34) antes mencionados para poder observar los efectos del disolvente en la naturaleza del compuesto. Si bien a simple vista no existe un cambio de color aparente, si hay un desplazamiento de las bandas de absorción en la longitud de onda de 432 y 462 nm respectivamente en las cuales se evidencia que en disolventes próticos (agua, metanol y etanol) existe un corrimiento hacia longitudes de onda más energéticas (azul). Mientras que para los disolventes apróticos el comportamiento de las bandas de absorción es a la inversa, se desplaza hacia

longitudes de onda menos energéticas (rojo) existiendo una diferencia de 10 nanómetros entre la más desplazada y la menos desplazada.

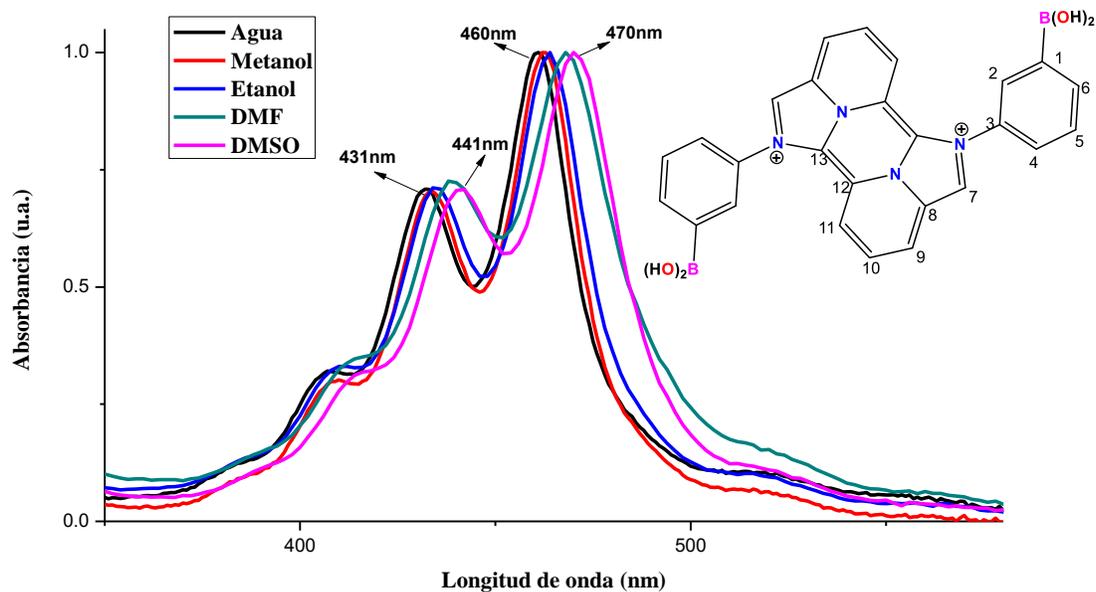


Figura 34. Espectros de absorción normalizados para el **ácido I** en los cinco diferentes disolventes a concentraciones de  $1 \times 10^{-5} \text{M}$ .

Tabla 3. Datos de los disolventes ocupados en el análisis solvatocrómico y máximos de absorción.

Disolvente	Constante dieléctrica	Polaridad (D)	$\lambda$ abs. Max. (nm)
H <sub>2</sub> O	80	10.2	431/460
DMSO	47	7.2	442/470
DMF	36.7	6.4	439/467
Metanol	32.7	5.1	432/462
Etanol	24.6	4.3	435/464

El hecho de que el espectro de absorción muestre poca variación respecto del disolvente, indica que la interacción del **ácido I** con el disolvente en el estado basal es mínima y la coloración es en mayor parte producida por el grupo cromóforo del sistema [81]. Dado que los máximos de absorción para la longitud de onda en 432

nm y 462 nm son atribuidas a transiciones de tipo  $n-\pi^*$  y que existe un ligero desplazamiento de las bandas hacia el azul al disminuir la polaridad del disolvente y ser moléculas próticas, se atribuye a que los heteroátomos presentes en la molécula interaccionan con el disolvente a través de enlaces de hidrógeno, por lo que el orbital  $n$  disminuye su energía, mientras que el orbital  $\pi^*$  no se ve perturbado. Es así que la diferencia entre los orbitales se hace mayor, por lo que la banda se desplaza hacia longitudes de onda menores. [80]

#### 6.7. - Análisis del ácido *di*-borónico *di*-catiónico (ácido I) por espectroscopia de Fluorescencia.

Se obtuvo el espectro de emisión para el **ácido I** irradiando de a una longitud de onda de 274 nm donde está el máximo de absorción. El espectro de emisión mostro dos máximos a una longitud de onda de 313 nm y 362 nm, así también una cercana a 600 atribuida al sistema armónico Raman del equipo. Se realizó un espectro adicional de excitación a la longitud de onda con mayor valor de emisión en el espectro anterior (362 nm) con la finalidad de encontrar la longitud de onda optima donde se observe el máximo de emisión del compuesto, obteniendo un nuevo espectro, mostrando este una sola banda con un máximo a longitud de onda en 293 nm. Con este nuevo valor fue irradiada la muestra para obtener el espectro de emisión real para el **ácido I** como se observa en la Figura 35, por lo que a la longitud de 293 nm se obtiene el máximo de emisión con un valor cercano a las 700 unidades de intensidad, el disolvente en el cual se obtuvieron los espectros fue metanol a una la concentración de  $1 \times 10^{-5} \text{M}$ .

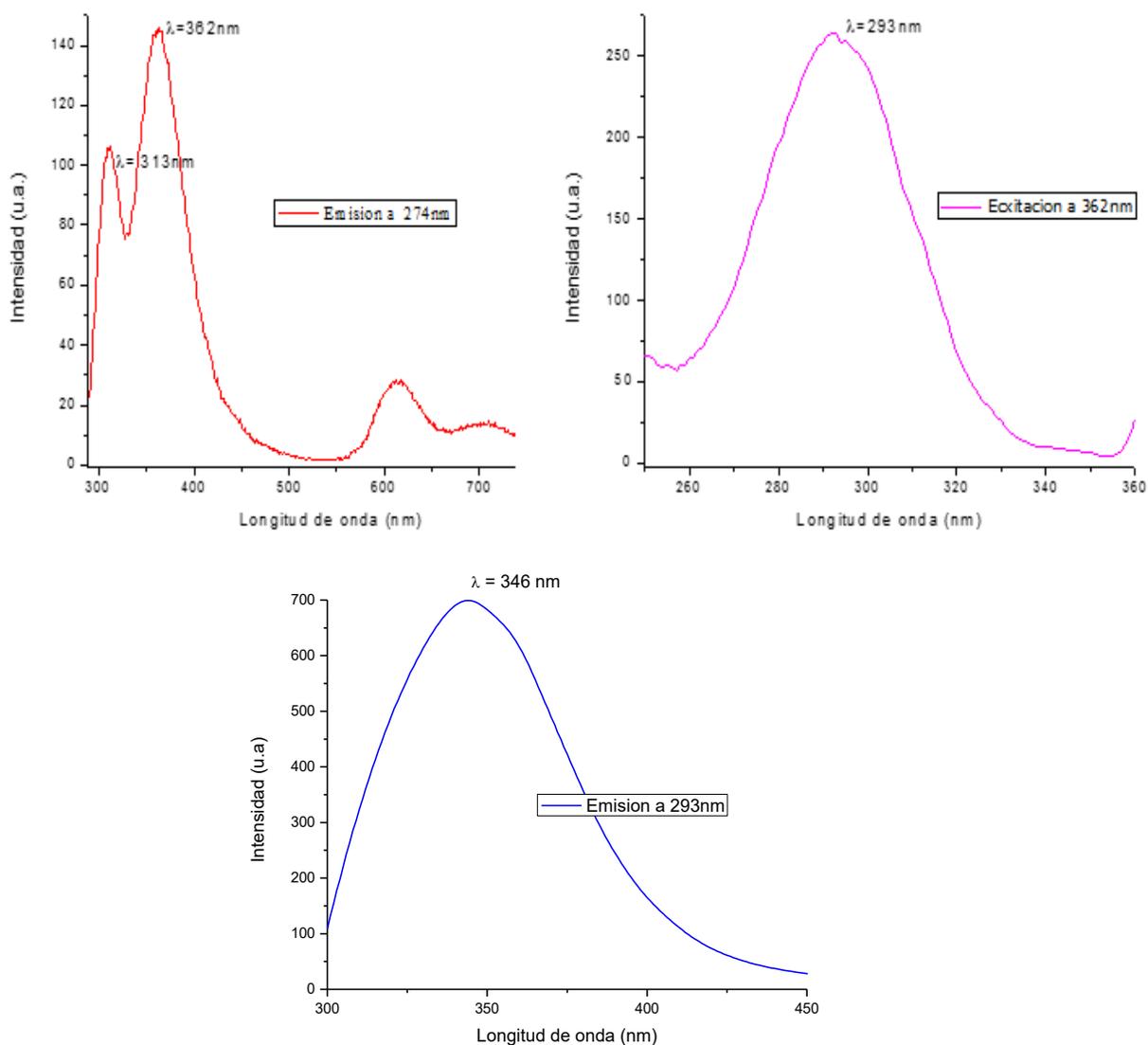


Figura 35. Espectros de emisión (izquierda), excitación (centro) y emisión (derecha) a 274 nm, 362 nm y 293 nm respectivamente para el **ácido I** a concentración de  $1 \times 10^{-5} \text{ M}$

#### 6.8. - Análisis solvatocrómico del ácido *di*-borónico *di*-catiónico (**ácido I**) por espectroscopía de fluorescencia.

De manera análoga a UV-Vis, se realizó el análisis solvatocrómico empleando fluorescencia con los mismos disolventes, como se describió anteriormente el **ácido I** presenta en su espectro de fluorescencia un máximo de emisión a  $\lambda = 346 \text{ nm}$  en

metanol como disolvente. Ésta misma energía de irradiación se utilizó para los otros disolventes. El **ácido I** muestra cambios significativos en los máximos de emisión, así como intensidad conforme se cambia de disolvente. Para los disolventes no próticos (DMSO y DMF), al aumentar la polaridad y la constante dieléctrica, el valor de intensidad aumenta considerablemente. Así, para DMSO, la emisión aparece en  $\lambda_{em} = 360$  nm y su intensidad en 489 unidades, mientras que para DMF en  $\lambda_{em} = 356$  y su intensidad en 105 unidades. Para los disolventes próticos como los alcoholes (metanol y etanol) el aumento en la polaridad y su constante dieléctrica hace que la intensidad del **ácido I** disminuya, además, se observa un desplazamiento hipsocrómico de la banda. Para metanol, la emisión aparece a  $\lambda_{em} = 346$  nm y su intensidad en 697 unidades, mientras que para etanol en  $\lambda_{em} = 357$  y su intensidad en 765 unidades (Figura 36, Tabla 5).

Éste desplazamiento del máximo de emisión de fluorescencia al aumentar o disminuir la polaridad del disolvente puede explicarse teniendo en cuenta que el estado excitado es de mayor polaridad que el estado fundamental y la posibilidad de establecer puentes de hidrógeno con los disolventes polares próticos, aunado a la formación de complejos de transferencia de carga con los disolventes polares apróticos que contribuye a hacer descender la energía del estado excitado y, por tanto, se produce un desplazamiento batocrómico del máximo de emisión de fluorescencia.

Usando agua como disolvente el espectro de emisión muestra un efecto mayor al comportamiento de los anteriores, ya que el agua al ser diprótica favorece más las interacciones por enlace de hidrógeno que junto a su alto momento dipolar hace que se observe un corrimiento batocrómico ( $\lambda_{em} = 386$  nm) y en consecuencia un apagamiento ya que la intensidad es apenas de 6 u.a. La disminución de intensidad o “quenching” pueden ser debidas a una elevada contribución de los diversos mecanismos de relajación no radiativos producidos por la mayor polaridad y constante dieléctrica del agua con respecto de las moléculas menos polares y menor constante dieléctrica.

Tabla 4. Datos de los disolventes ocupados en el análisis solvatocrómico, máximos de emisión.

Disolvente	Constante dieléctrica	polaridad	$\lambda_{em}$ (nm)/ intensidad (u.a)
H <sub>2</sub> O	80	10.2	386/6
DMSO	47	7.2	360/489
DMF	36.7	6.4	356/105
Metanol	32.7	5.1	346/697
Etanol	24.6	4.3	357/765

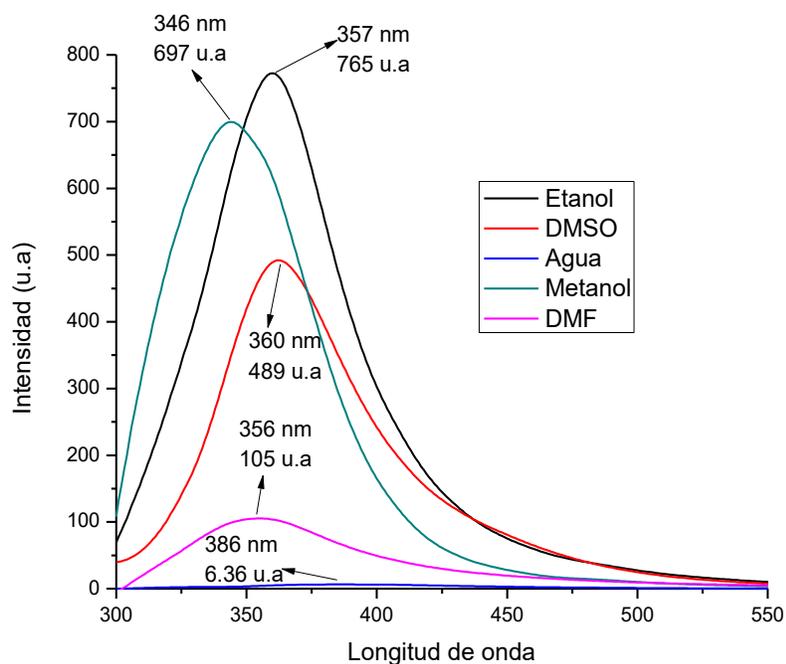


Figura 36. Espectros de emisión del **ácido I** en diferentes disolventes a una concentración de  $1 \times 10^{-5} M$ .

### 6.9. - Estudio del posible reconocimiento molecular del ácido *di*-borónico *di*-catiónico (**ácido I**) con azúcares y dioles aromáticos por espectroscopia de UV-Vis y fluorescencia.

El análisis se llevó a cabo en tres etapas, la primera consta de la evaluación del **ácido I** frente a azúcares (sorbitol, glucosa y fructuosa) por espectroscopia de UV-Vis y Fluorescencia, la segunda parte muestra los resultados obtenidos con dioles aromáticos (catecol, tiron y NAHS) por espectroscopia de UV-Vis y Fluorescencia. En la última parte se describe la evaluación de los mismos dioles aromáticos, pero ahora intercambiando el orden, pasando el **ácido I** de ser el sustrato a ser el agente titulante, la evaluación se realizó por fluorescencia.

Para la primera etapa se seleccionaron y usaron tres azúcares (sorbitol, glucosa y fructuosa) con la finalidad de realizar un reconocimiento y sensado molecular, dichos azúcares tienen la facilidad para formar ciclos de 5 o 6 miembros con el ácido borónico y son de gran interés biológico. Las titulaciones realizadas y monitoreadas por espectroscopia de UV-Vis y fluorescencia revelaron casi nula perturbación de los espectros de absorción y emisión (Figura 37), observándose más el efecto de dilución de las especies dado que en un experimento de control en cual solo se usó disolvente como agente titulante se observó un cambio similar sustentado por el isoterma de interacción entre ambas especies. Mostrando así que la interacción entre las dos especies no es favorable, cabe mencionar que dichas pruebas fueron realizadas usando como disolvente metanol a  $1 \times 10^{-5}$  M y se observó un comportamiento similar para las tres especies de azúcares.

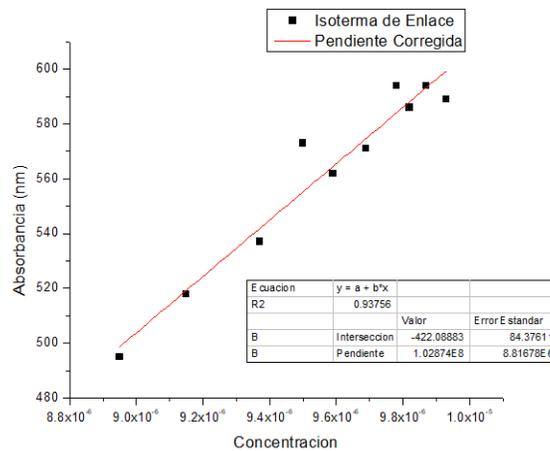
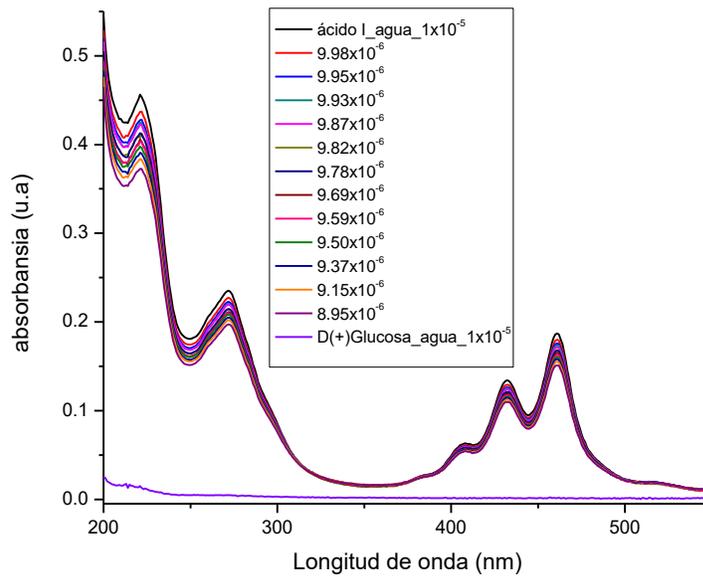


Figura 37. Titulación del **ácido I** con glucosa en agua a una concentración de  $1 \times 10^{-5} \text{M}$  e isoterma de interacción entre ambas especies.

En la segunda fase se eligieron y emplearon dos dioles aromáticos (Catecol, Tiron) y un colorante con un grupo nucleófilo (NASH) para la interacción con el ácido borónico (Figura 38), con el propósito de obtener el éster borónico correspondiente y así poder aumentar el sistema  $\pi$ , de igual forma modificar sus propiedades fotofísicas. Las titulaciones realizadas fueron monitoreadas por espectroscopia de UV-Vis revelando un cambio notorio cuando se realizaron.

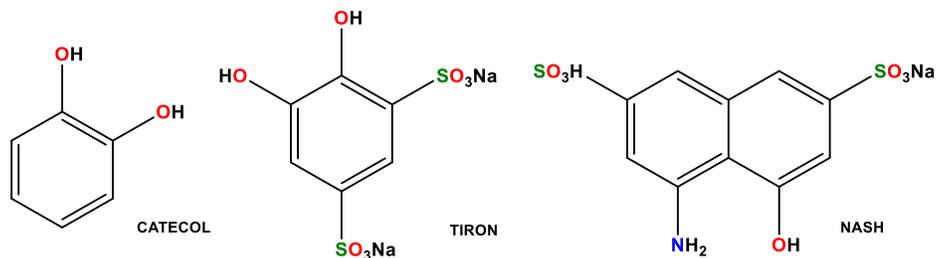
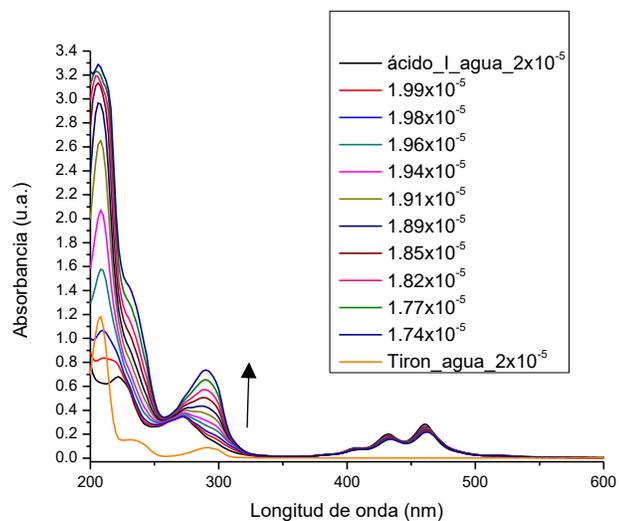
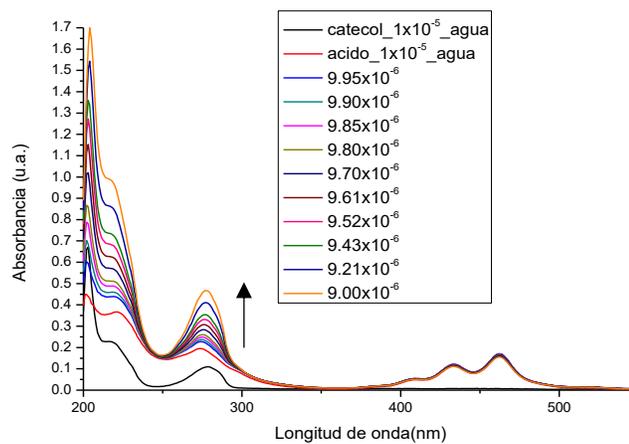


Figura 38. Estructuras químicas de los dioles aromáticos.

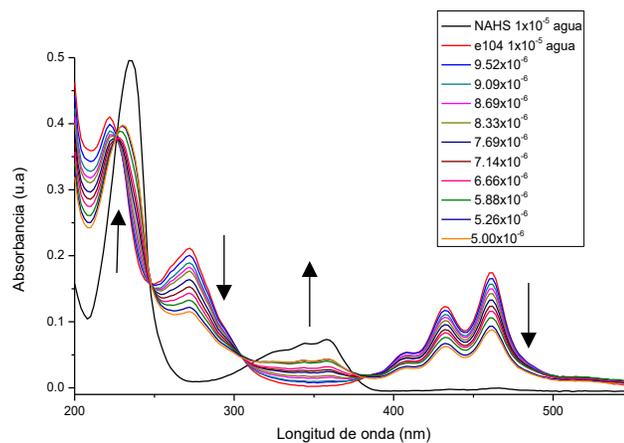
Por ejemplo, en la Figura 39(a), el espectro muestra cambios en la titulación con Tiron en la banda de 274 nm la cual muestra un desplazamiento hacia el rojo. La titulación del **ácido I** con catecol muestra un incremento en intensidad en la banda de 274 nm (Figura 39 b). Finalmente cuando se titula con NASH se observan cambios en la banda con dos puntos isobésticos en 300 y 380 nm atribuidos a un efecto en el **ácido I** (Figura 39 c). Mostrando que el **ácido I** sí es susceptible a sistemas aromáticos. Cabe señalar que las titulaciones seguidas por fluorescencia no mostraron cambios significativos para ninguno de los tres titulantes.



a) Tiron



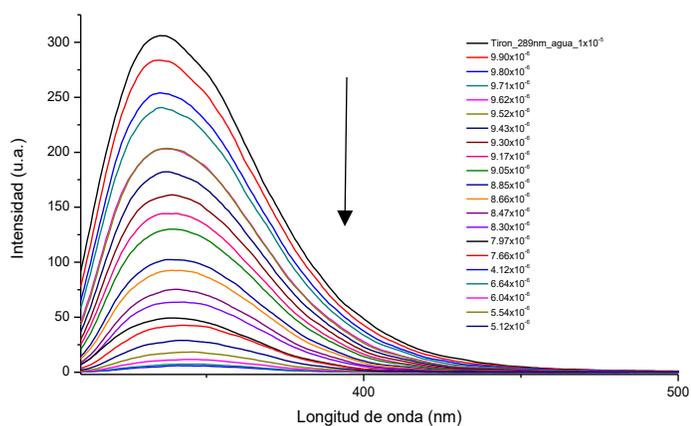
b) Catecol



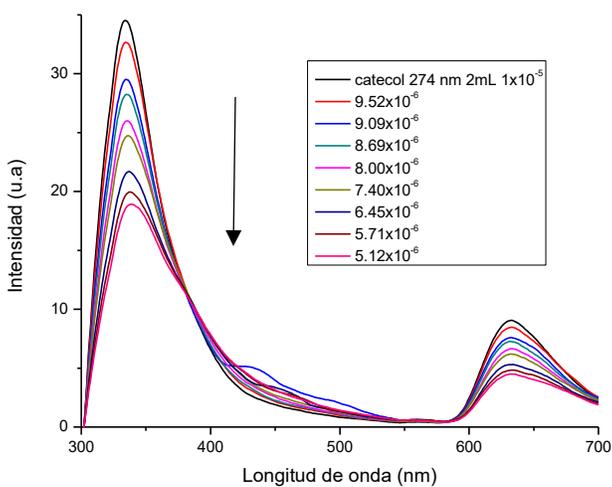
c) NASH

Figura 39. Titulación del **ácido I** con a) Tiron, b) Catecol, c) NASH en agua a concentraciones de 1x10<sup>-5</sup>M.

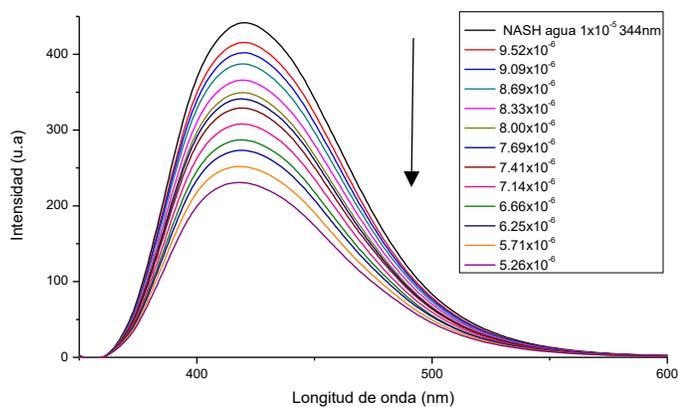
Finalmente, se realizó la titulación empleando al **ácido I** como agente titulante, primero se determinó el espectro de emisión para catecol irradiando a una longitud de onda de 274 nm en donde se observaba su máximo de emisión, mientras que para Tiron el máximo es alcanzado irradiando a 289 nm, por último NAHS alcanza su máximo de emisión irradiando a 344 nm. Los resultados obtenidos mostraron que sí existe interacción con estos sistemas, ya que se observa una extinción del espectro de emisión para las tres especies evaluadas (Figura 40), cabe mencionar que las soluciones fueron en agua a  $1 \times 10^{-5}$  M tanto para el sustrato y el agente titulante.



a) Tiron



b) Catecol



c) NASH

Figura 40. Titulaciones de los sistemas a) Tiron, b) Catecol, c) NASH con el **ácido I** en agua a una concentración de  $1 \times 10^{-5}$  M.

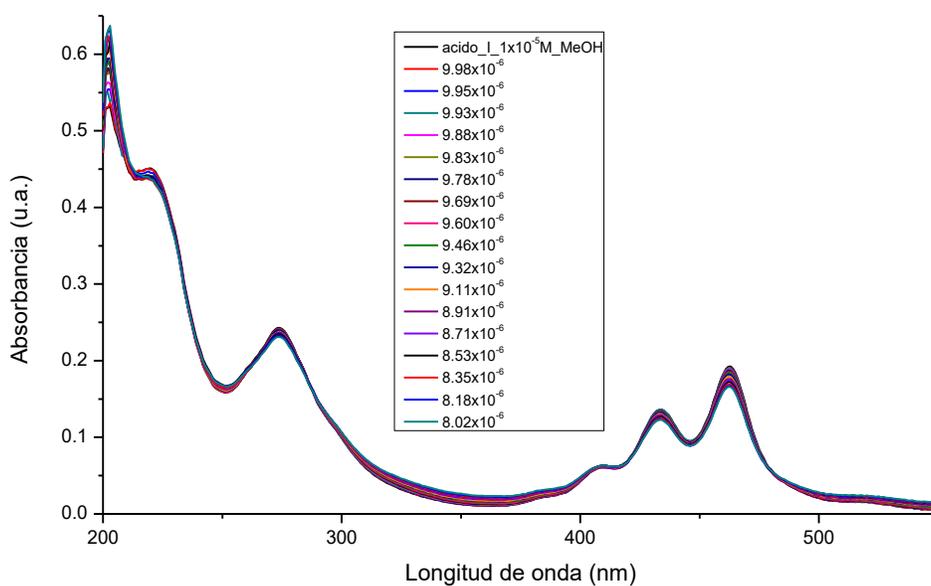
## 6.10 - Estudios de la formación de zwitterión del ácido *di*-borónico *di*-catiónico (**ácido I**) por espectroscopia de UV-Vis y fluorescencia.

Teniendo como referencia la acidez de Lewis del átomo de boro se exploró la formación de una especie zwitteriónica convirtiendo al átomo de boro tricoordinado a tetracoordinado, este cambio desplazaría el contra ión ( $\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$ ) del **ácido I** y a su vez aumentaría su estabilidad del compuesto favoreciendo su cristalización. También se realizaría la interrupción de la posible transferencia electrónica que el sistema pueda tener debido al orbital libre del átomo de boro, por lo que formando el boronato dicha transferencia ya no sería posible. Se seleccionaron tres hidróxidos para convertir a boronato variando su basicidad y tamaño del catión, las cuales fueron hidróxido de  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Na}^+$ .

Tomando en consideración que el contra ión es metilsulfato, se usó primero el hidróxido de calcio ya que el átomo de calcio es afín a los iones sulfatos, para así favorecer la formación de la sal correspondiente y formar el boronato. La titulación se monitoreo por espectroscopia de UV-Vis, sin embargo, al adicionar soluciones del hidróxido no se observaron cambios significativos en el espectro de absorción del **ácido I** (Figura 41), de igual forma, se realizó la titulación monitoreando por espectroscopia de fluorescencia, observando cambios en el espectro de emisión observado en las titulación con  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  que a una concentración de  $1 \times 10^{-5}$  M el decremento en la intensidad del espectro de emisión es gradual (Figura 41 (izquierda)). Se incrementó la concentración de la sal de calcio a  $1 \times 10^{-3}$  M y se repitió el experimento con una concentración de  $1 \times 10^{-5}$  M para el **ácido I** (Figura 41 (derecha)), se observó que el decremento de la intensidad es gradual y un corrimiento de la banda de aproximadamente 15 nm, se agregaron alícuotas hasta una saturación del sistema, observando que al agregar más cantidad de la solución de calcio no existen más cambios en el espectro de emisión. De esta manera, se demuestra que el **ácido I** es sensible al ión Calcio. Se procedió entonces a titular con bases de *Kb* más altos, como el hidróxido de sodio y potasio con la finalidad de que el ácido borónico formara el boronato, no obstante, al igual los espectros de UV-Vis y fluorescencia no mostraron cambios significativos y solo se observaron

efectos de dilución. Cabe mencionar que las titulaciones se realizaron hasta tener un máximo de 3 equivalentes de la base. Las soluciones fueron realizadas a una concentración de  $1 \times 10^{-5}$  M del **ácido I** y de las respectivas bases en agua desionizada. Bajo estas condiciones, la interacción del grupo  $-B(OH)_2$  con el ion  $-OH$  debería formar el boronato  $\{-B(OH)_3^-\}$ ; el hecho de no observar cambios en los espectros confirma que las bandas son exclusivas del sistema heterocíclico que incluye a los cinco anillos funcionalizados.

a)



b)

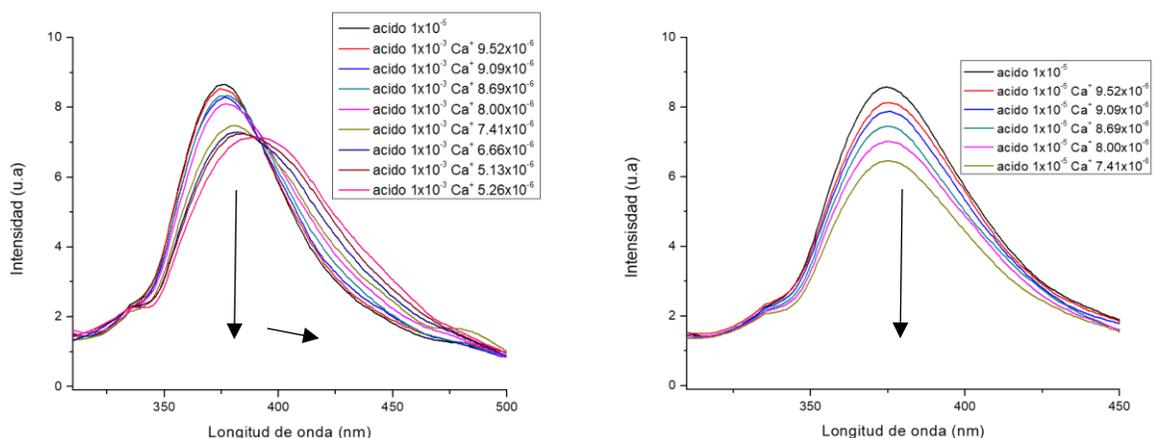


Figura 41. a) Titulación del **ácido I** frente a hidróxido de calcio  $[\text{Ca}(\text{OH})_2]$  en agua a una concentración de  $1 \times 10^{-5}$  M. b) por espectroscopia de Fluorescencia con el **ácido I** a concentraciones de  $1 \times 10^{-5}$  (izquierda) y  $1 \times 10^{-3}$  (derecha).

#### 6.11. - Estudio del ácido *di*-borónico *di*-catiónico (**ácido I**) en el reconocimiento de iones por espectroscopia de UV-Vis y fluorescencia.

Tomando en consideración que los ácidos borónicos pueden actuar como ácidos de Lewis frente a bases de Lewis fuertes como los iones halogenuros ( $\text{F}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$  y  $\text{I}^-$ ) pasando de una hibridación  $sp^2$  a una hibridación  $sp^3$ , se emplearon sales de halogenuros de TBA (tetrabutilamonio) para realizar las titulaciones y seguir éstas por espectroscopia de UV-Vis y Florescencia. La titulación de TBA-F seguida por espectroscopia de UV-Vis se muestra en la Figura 41, las concentraciones de TBA-F y del ácido borónico se mantienen iguales ( $1 \times 10^{-5}$  M).

Se observó que las bandas de absorción no se desplazaron, pero hay una disminución de la intensidad de la absorbancia (Figura 42). Para los espectros de absorbancia del **ácido I** frente a los demás halogenuros se observó un menor cambio atribuido solo al efecto de dilución.

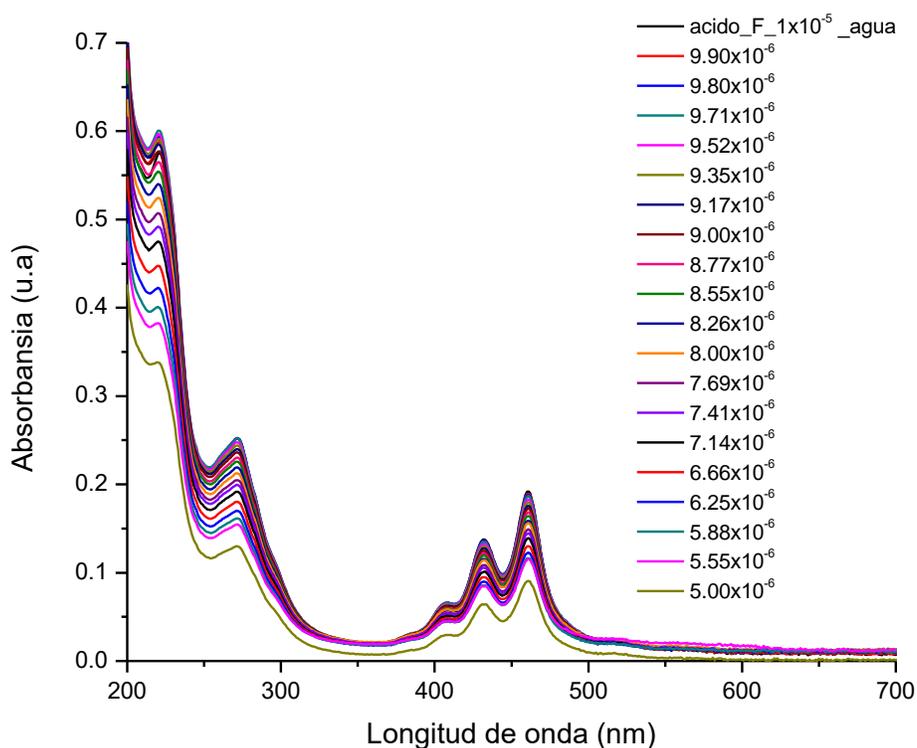


Figura 42. Titulación de Fluoruro de TBA por UV-Vis con el **ácido I** a concentraciones de  $1 \times 10^{-5}$  M en agua

Las titulaciones de las sales de TBA también se siguieron por espectroscopia de fluorescencia. Los resultados observados en la titulación con TBA-F muestran que a una concentración de  $1 \times 10^{-5}$  M el decremento en la intensidad del espectro de emisión es gradual (Figura 43 (izquierda)). Para las sales de  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$  y  $\text{I}^-$  el espectro solo muestra el efecto de dilución. Se incrementó la concentración de la sal de TBA-F y se repitió el experimento usando una concentración de  $1 \times 10^{-3}$  M de Fluoruro de TBA y  $1 \times 10^{-5}$  M para el **ácido I** (Figura 43 (derecha)). Se agregaron 100, 200, 300, 400, y 500  $\mu\text{l}$  hasta una saturación del sistema, ya que al agregar más cantidad de la solución de Fluoruro de TBA no existen más cambios en el espectro de emisión, se observó que el límite de detección es de 4.7 equivalentes. De esta manera, se demuestra que el **ácido I** es sensible al ión Fluoruro pero no para los iones  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$  y  $\text{I}^-$ .

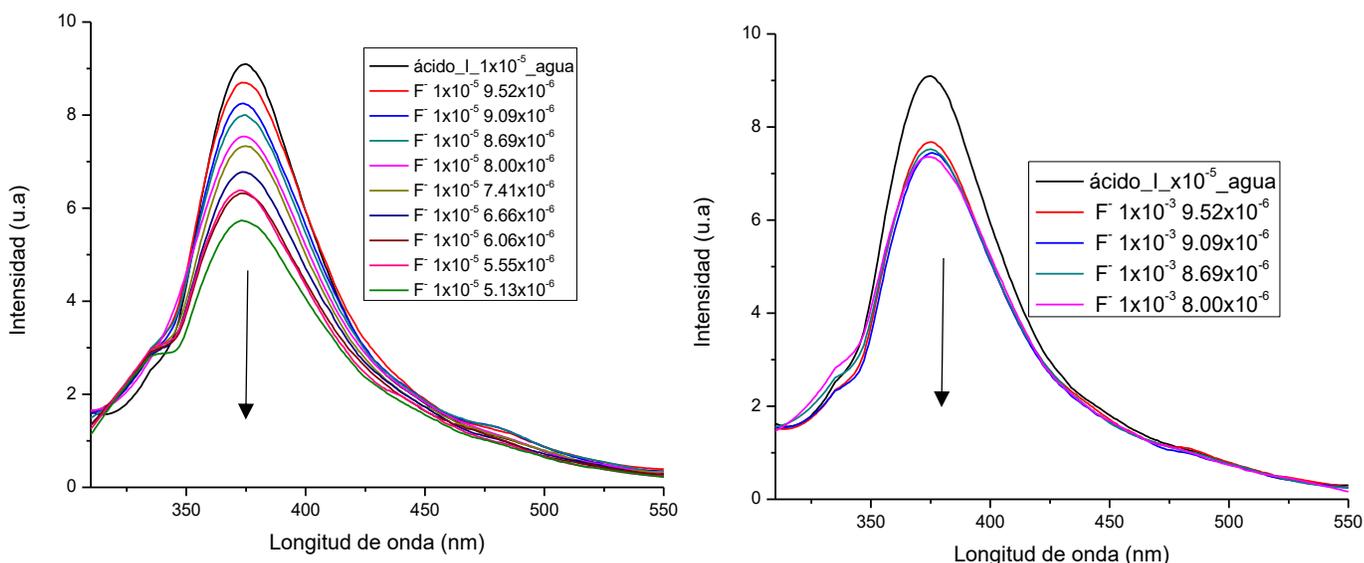
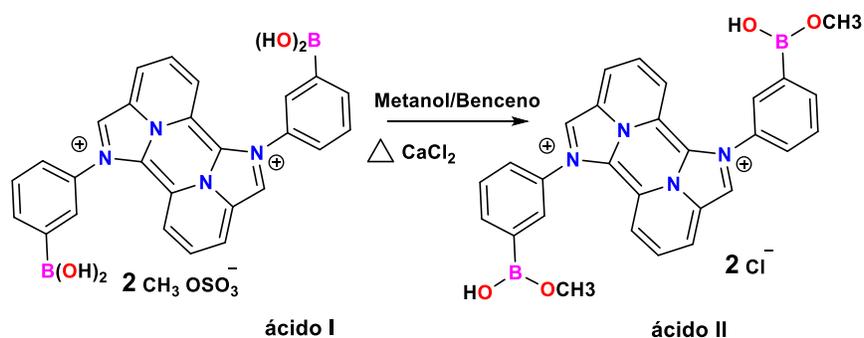


Figura 43. Titulación de Fluoruro de TBA por Fluorescencia con el **ácido I** a concentraciones de  $1 \times 10^{-5}$  (izquierda) y  $1 \times 10^{-3}$  (derecha).

#### 6.12.- Preparación de un análogo del **ácido I** por intercambio iónico (**ácido II**).

Dada la presencia del ion  $\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$  como contra ion, se procedió a buscar intercambiar el anión para observar posibles cambios estructurales en el compuesto. No obstante, y a pesar de los varios métodos empleados para realizar este intercambio solo se logró un derivado que se sintetizó como se describe a continuación (Esquema 8). En un matraz bola, se colocaron cantidades estequiométricas del **ácido I** (0.100 gr,  $1.39 \times 10^{-4}$  mol) y  $\text{CaCl}_2$  (0.015 gr,  $1.39 \times 10^{-4}$  mol) la mezcla de reacción se disolvió en 20 ml de MeOH y 20 ml de benceno, se llevó a reflujo durante seis horas. Al término de la reacción se observó una solución naranja la cual se filtró y se concentró hasta obtener un volumen de 5 mL aproximadamente, la evaporación lenta de esta dilución permitió obtener cristales adecuados para su análisis por difracción de Rayos X de monocristal. Cabe mencionar que el derivado solo se caracterizó por esta técnica ya que no se obtuvieron cantidades óptimas para el análisis por otras técnicas espectroscópicas.



Esquema 8: Obtención del análogo del ácido *di*-borónico *di*-catiónico **ácido II**.

### 6.13. - Análisis estructural por difracción de Rayos X de monocristal del ácido II.

El compuesto **ácido II** cristalizó en un grupo espacial P-1 por lo cual solo se resolvió la mitad de la estructura indicando que es centrosimétrica. La Figura 44 muestra la estructura molecular para el **ácido II** en donde se corrobora la presencia del ion cloruro. Además se observa que uno de los grupos -OH del ácido borónico reacciona con MeOH formando un semiéster borónico, el compuesto cristaliza con una molécula de metanol que estabiliza la red cristalina aumentando la formación de enlaces de hidrógeno entre el ion cloruro y el semiéster de boro. En la Tabla 5 se muestran los datos cristalográficos y en la Tabla 6 y 7 se describen las distancias y ángulos de enlace, respectivamente.

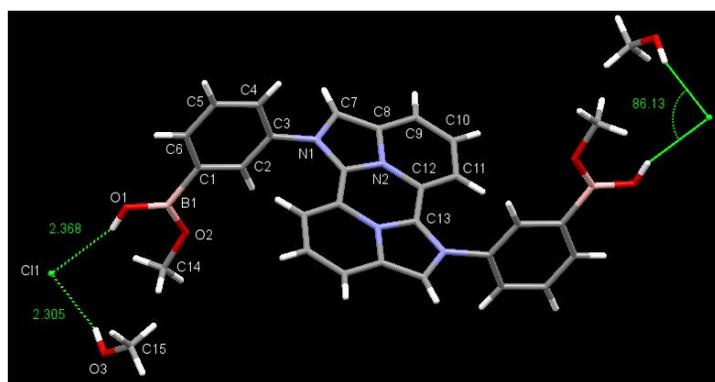


Figura 44. Estructura molecular del ácido II mostrando enlaces de hidrógeno con el ión cloruro (Cl<sup>-</sup>) y metanol.

La estructura muestra que se mantiene el sistema de cinco heterociclos fusionados que conforman la parte central del compuesto, en los cuales los electrones se encuentran deslocalizados y en consecuencia existe una planaridad en ésta parte de la molécula. Se observó que los dos grupos arilborónicos se encuentran en una disposición *anti* y al mismo tiempo están orientados de manera perpendicular al centro de la molécula con un ángulo de  $77.79^\circ$  como se muestra en la Figura 45. Cabe mencionar que, ésta conformación es muy similar al **ácido I** con un ángulo de  $84.41^\circ$ .

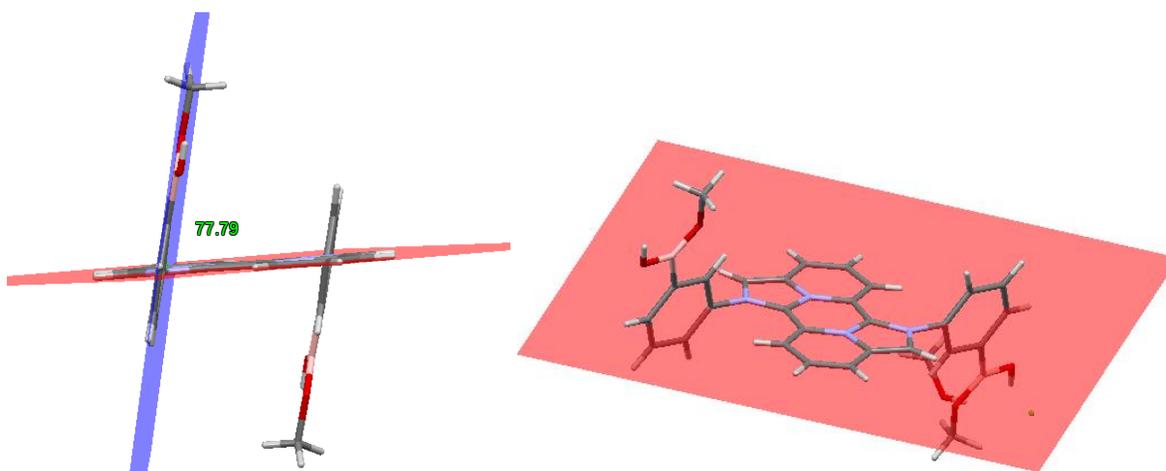


Figura 45. Ángulo de  $77.79^\circ$  entre el grupo aromático y el sistema central, así como la planaridad el mismo.

El **ácido II** muestra que el grupo hidroxilo interacciona con el ión cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) mediante enlaces de hidrógeno  $\text{O-H}\cdots\text{Cl}$  (distancia:  $2.368 \text{ \AA}$ ) el cual a su vez interacciona con una molécula de metanol por medio de enlaces de hidrógeno de tipo  $\text{O-H}\cdots\text{Cl}$  (distancia:  $2.305 \text{ \AA}$ ), el ángulo de  $\text{Cl}\cdots\text{H}\cdots\text{Cl}$  es de  $86.13^\circ$  como se muestra en la Figura 44 y Tabla 8.

Tabla 5. Datos cristalográficos del ácido II.	
<b>Formula empírica</b>	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> BCIN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
<b>Peso molecular</b>	318.56
<b>Temperatura/K</b>	99.9(4)
<b>Sistema cristalino</b>	<i>triclínico</i>
<b>Grupo espacial</b>	P-1
<b>a/Å</b>	7.6948(3)
<b>b/Å</b>	8.9781(3)
<b>c/Å</b>	11.8347(5)
<b>α/°</b>	75.820(3)
<b>β/°</b>	76.513(4)
<b>γ/°</b>	85.531(3)
<b>Volumen/Å<sup>3</sup></b>	770.63(5)
<b>Z</b>	2
<b>ρ<sub>calc</sub>/cm<sup>3</sup></b>	1.373
<b>μ/mm<sup>-1</sup></b>	2.309
<b>F(000)</b>	332.0
<b>Tamaño del cristal/mm<sup>3</sup></b>	0.15 × 0.125 × 0.1
<b>Radiación</b>	CuKα (λ = 1.54184)
<b>2θ rango para colección de datos /°</b>	7.902 a 145.542
<b>Índice de rangos</b>	-9 ≤ h ≤ 9, -11 ≤ k ≤ 8, -11 ≤ l ≤ 14
<b>Reflexiones colectadas</b>	4805
<b>Reflexiones identificadas</b>	2982 [R <sub>int</sub> = 0.0167, R <sub>sigma</sub> = 0.0288]
<b>Datos/restricciones/parámetros</b>	2982/0/203
<b>F<sup>2</sup></b>	1.076
<b>Indices finales de R [I] ≥ 2σ (I)]</b>	R <sub>1</sub> = 0.0519, wR <sub>2</sub> = 0.1485
<b>Indices finales de R [datos totales]</b>	R <sub>1</sub> = 0.0551, wR <sub>2</sub> = 0.1520
<b>Pico mayor /menor / en Å<sup>-3</sup></b>	0.70/-0.35

Tabla 6. Longitud de enlace selectas para el ácido II.						
Átomo	Átomo	Longitud/Å		Átomo	Átomo	Longitud/Å
N22	C3	1.341(3)		C3	C10 <sup>1</sup>	1.435(3)
N22	C12	1.447(3)		C6	C7	1.420(3)
N22	C5	1.366(3)		C6	C5	1.370(3)
N11	C3	1.355(3)		C7	C8	1.352(3)
N11	C6	1.390(3)		C10	C3 <sup>1</sup>	1.435(3)
N11	C10	1.394(3)		C12	C17	1.374(3)
O23	B18	1.356(3)		C12	C13	1.390(3)
O22	C23	1.405(3)		C17	C16	1.403(4)
C9	C8	1.427(3)		C13	C14	1.392(3)
C9	C10	1.362(3)		C14	C15	1.385(4)
O24	C20	1.419(3)		C14	B18	1.588(4)
O24	B18	1.352(4)		C15	C16	1.390(4)

Tabla 7. Ángulos de enlace selectos para el ácido II.							
Átomo	Átomo	Átomo	Angulo/°	Átomo	Átomo	Átomo	Angulo/°
C3	N22	C12	124.07(19)	C9	C10	N11	117.5(2)
C3	N22	C5	110.41(19)	C9	C10	C3 <sup>1</sup>	130.9(2)
C5	N22	C12	125.48(19)	C17	C12	N22	119.6(2)
C3	N11	C6	109.67(18)	C17	C12	C13	123.2(2)
C3	N11	C10	126.78(19)	C13	C12	N22	117.2(2)
C6	N11	C10	123.54(19)	C12	C17	C16	117.4(2)
C10	C9	C8	120.4(2)	C12	C13	C14	119.7(2)
B18	O24	C20	123.5(2)	C13	C14	B18	118.3(2)
N22	C3	N11	106.58(19)	C15	C14	C13	117.4(2)
N22	C3	C10 <sup>1</sup>	131.9(2)	C15	C14	B18	124.3(2)
N11	C3	C10 <sup>1</sup>	121.53(19)	N22	C5	C6	107.43(19)
N11	C6	C7	117.9(2)	C14	C15	C16	122.9(2)
C5	C6	N11	105.91(19)	C15	C16	C17	119.5(2)
C5	C6	C7	136.2(2)	O23	B18	C14	117.9(2)
C8	C7	C6	119.0(2)	O24	B18	O23	127.0(3)
C7	C8	C9	121.8(2)	O24	B18	C14	115.1(2)
N11	C10	C3 <sup>1</sup>	111.69(19)				

La presencia del ion cloruro (Cl<sup>-</sup>) incrementa considerablemente las interacciones intermoleculares por medio de enlaces de hidrógeno. La Figura 46 muestra que el ion cloruro (Cl<sup>-</sup>) está rodeado por cuatro moléculas del **ácido II** y una molécula de metanol de manera que cada ion Cl<sup>-</sup> se encuentra pentacoordinado, aunado a las interacciones O-H···Cl descritas previamente, tres moléculas del **ácido II** conectan al Cl<sup>-</sup> mediante interacciones C-H···Cl con distancias en el rango de 2.305 Å a 2.882 Å.

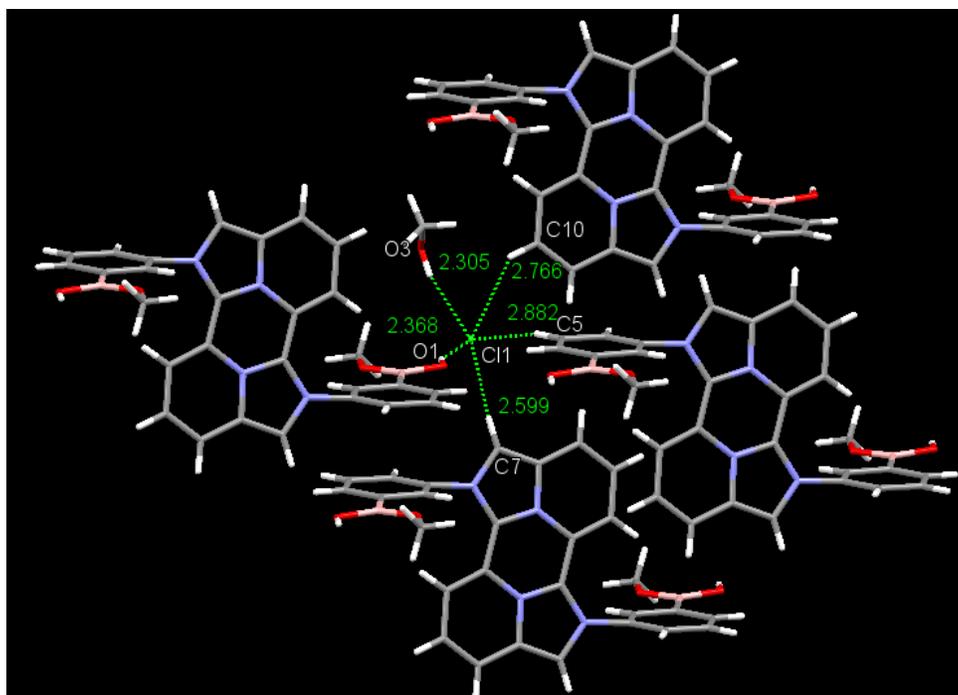


Figura 46. Interacciones intermoleculares alrededor del ion cloruro (Cl<sup>-</sup>).

Tabla 8. Valores de las interacciones del ion cloro (Cl<sup>-</sup>) con el **ácido II**.

Interacción (D-H...A)	Distancia (D-H)	Distancia (H...A)	Distancia (D...A)	Angulo (D-H...A)	Código de simetría
O(1)H...Cl(1)	0.82 Å	2.368 Å	3.188 Å	153.58°	x,y,z
O(3)H...Cl(1)	0.87 Å	2.305 Å	3.175 Å	162.35°	x,y,z
C(5)H...Cl(1)	0.93 Å	2.882 Å	3.812 Å	141.77°	1+x,-1+y,1+z
C(7)H...Cl(1)	0.93 Å	2.599 Å	3.529 Å	162.16°	x,y,1+z
C(10)H...Cl(1)	0.93 Å	2.766 Å	3.696 Å	153.13°	1+x,y,1+z
Cl(1)...Centroide	-----	3.318 Å	-----	82.99°	-----

Por otro lado se observó que la estructura central del **ácido II** está rodeado de diez iones cloruro (Cl<sup>-</sup>) distribuidas en toda la periferia de la molécula como se muestra en la Figura 47. Cuatro de los iones cloruro (Cl<sup>-</sup>) se encuentran interaccionando en la parte central con los hidrógenos 7 y 10 de los anillos heterocíclicos del **ácido II** con distancias C-H...Cl de 2.599 y 2.766 Å respectivamente, otras dos interacciones están presentes entre el ion cloruro (Cl<sup>-</sup>) y el hidrógeno 5 del anillo aromático del

ácido borónico con una distancia C-H...Cl de 2.368 Å. Los hidrógenos del grupo –OH del semiéster del ácido borónico proporcionan dos interacciones más con el ion cloruro (Cl<sup>-</sup>) con una distancia de 2.368 Å, la cual es la interacción más corta. Se encontró que los dos átomos del ion cloruro (Cl<sup>-</sup>) se encuentran en dirección del centroide de los anillos de cinco miembros (C13, N2, C8, C7 y N1) para interactuar de forma electrostática (anión- $\pi$ ) con una distancia centroide - Cl<sup>-</sup> de 3.318 Å.

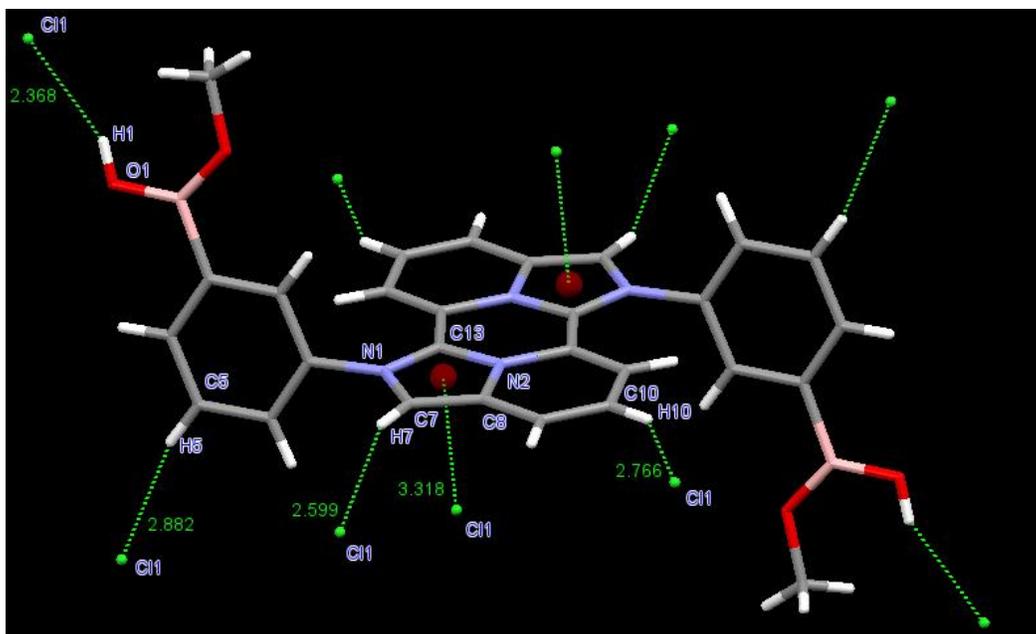


Figura 47. Interacciones de diez átomos de cloruro (Cl<sup>-</sup>) alrededor del **ácido II**.

Con ayuda del análisis de las superficies de Hirshfeld, las cuales proporcionan información sobre la fuerza de las interacciones intermoleculares alrededor del ácido II y los átomos de cloruro (Cl<sup>-</sup>), se determinaron los puntos de interacción alrededor de la estructura principal. La superficie se dibujó utilizando el software Crystal Explorer [82] basándose en los resultados de los estudios de Rayos-X tomando las coordenadas del archivo CIF.

La superficie fue mapeada sobre la función  $d_{\text{norm}}$ , en la cual tres colores en la superficie se pueden observar (rojo, blanco y azul). Las regiones rojas muestran los sitios de contacto más cortos que la suma de los radios de Van der Waals con  $d_{\text{norm}}$  negativa; para las zonas matizadas de color azul es inverso, es decir, los sitios de

contacto son más largos que la suma de los radios de van der Waals con una  $d_{norm}$  igual a cero [83]. Por ejemplo, las áreas rojas en la superficie mapeadas con la función  $d_{norm}$  se ubicaron en donde están cercanos los átomos del ion cloruro ( $Cl^-$ ) con ocho hidrógenos de la periferia del **ácido II**, dos en el centro del anillo heterocíclico de cinco miembros y un par más donde están los átomos de oxígeno de moléculas de disolvente (Figura 48).

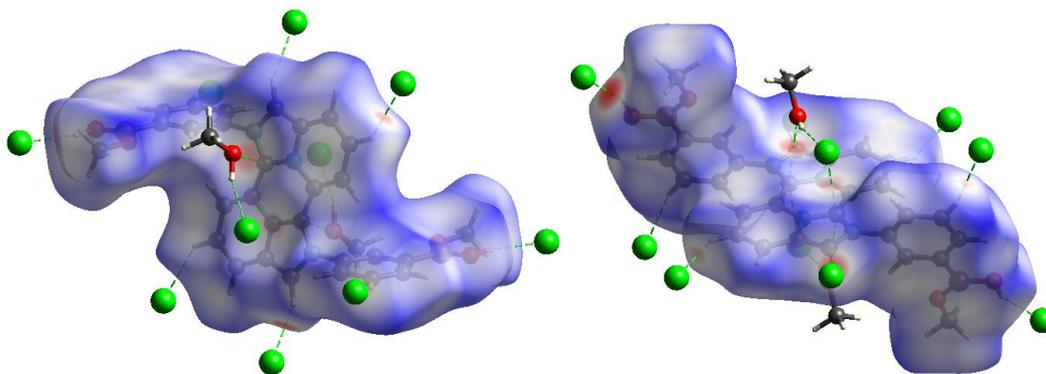


Figura 48. Mapeo de las superficies de Hirshfeld con  $d_{norm}$

Las superficies de Hirshfeld en 3D se pueden desdoblar a histogramas en 2D utilizando distancias  $d_i$  y  $d_e$ , que se definen como las distancias desde la superficie de Hirshfeld hasta el núcleo más cercano dentro y fuera de la superficie, respectivamente. Estos histogramas en 2D denominados también gráficos de huellas dactilares proporcionan información sobre el tipo y la contribución relativa de las interacciones intermoleculares. Los contactos C-H/H-C, O-H/H-O, H-H/H-H y H-Cl/Cl-H se consideran las interacciones más dominantes con un porcentaje en el rango de 7.2 a 49% (Figura 49).

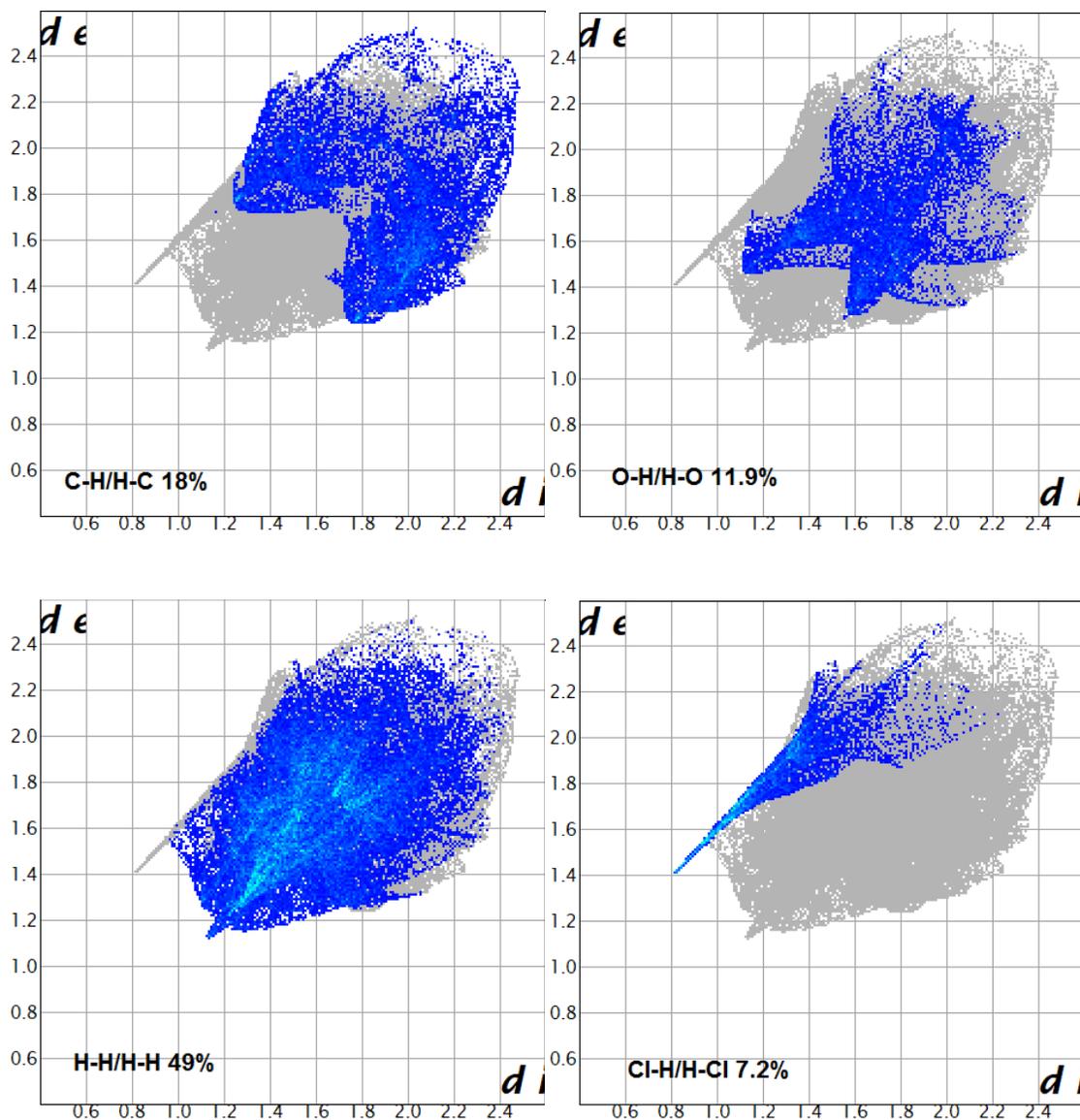


Figura 49. Huellas dactilares describiendo las interacciones más representativas para el **ácido II**.

En la red cristalina se observa que las interacciones intermoleculares de enlace de hidrógeno con in cloruro (Cl), acercan entre sí a dos moléculas del **ácido II** dando lugar a la presencia de interacciones tipo boro- $\pi$  por efecto de empaquetamiento, formando un sistema tipo sándwich entre los anillos aromáticos de los ácidos borónicos como se muestra en la Figura 50. La interacción entre el centroide constituido por los átomos de carbono (1-6) del anillo aromático del ácido borónico y el átomo de boro cercano tiene una distancia de 3.632 Å.

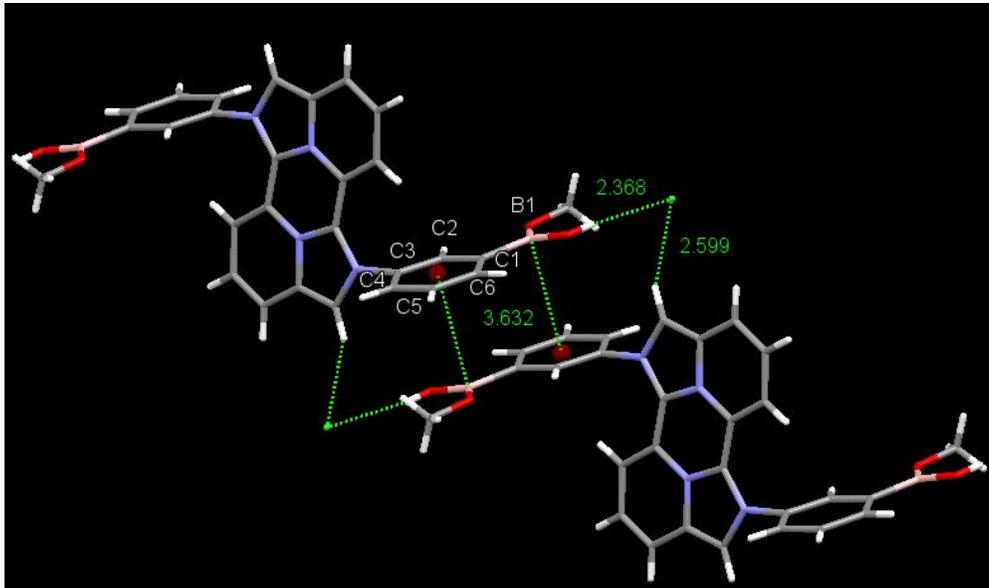


Figura 50. Empaquetamiento entre dos ácidos borónicos.

Todas las interacciones intermoleculares entre los iones cloruro ( $\text{Cl}^-$ ), las moléculas de metanol y la estructura del ácido borónico logran un arreglo supramolecular en forma de cadenas poliméricas, las interacciones de tipo  $\pi$  hacen que la cadena crezca en una dimensión (1D) y las interacciones de enlaces de hidrógeno con el ión cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) ayudan a la conexión de las cadenas adyacentes formando sistemas en 2D como se muestra en la Figura 51.

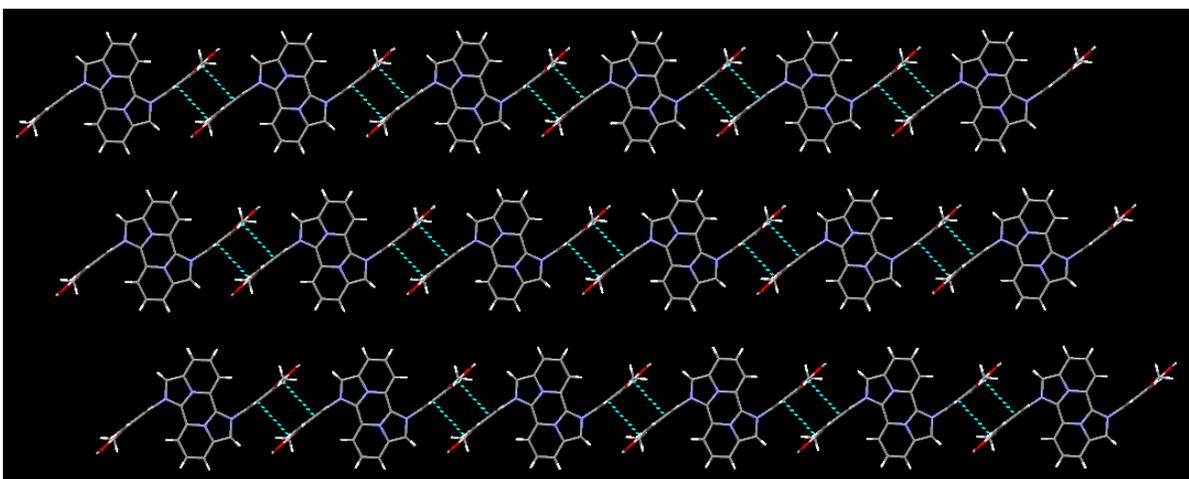


Figura 51. Arreglo supramolecular de la red cristalina en forma de cadenas poliméricas.

Éste arreglo difiere del observado para el **ácido I** en la red supramolecular, en donde se observó un crecimiento en forma de zig-zag, soportado por enlaces de hidrógeno de los grupos hidroxilo (-OH) del ácido borónico, los cuales se encuentran en una orientación *anti*, permitiendo la interacción con moléculas de agua y estas a su vez con otros grupos hidroxilos de otras moléculas de ácido borónico, éstas interacciones O-H...O dan lugar a ciclos de 12 miembros  $[R_4^4(12)]$ , formando estructuras poliméricas interconectadas por dos moléculas de agua como se observa en la Figura 52.

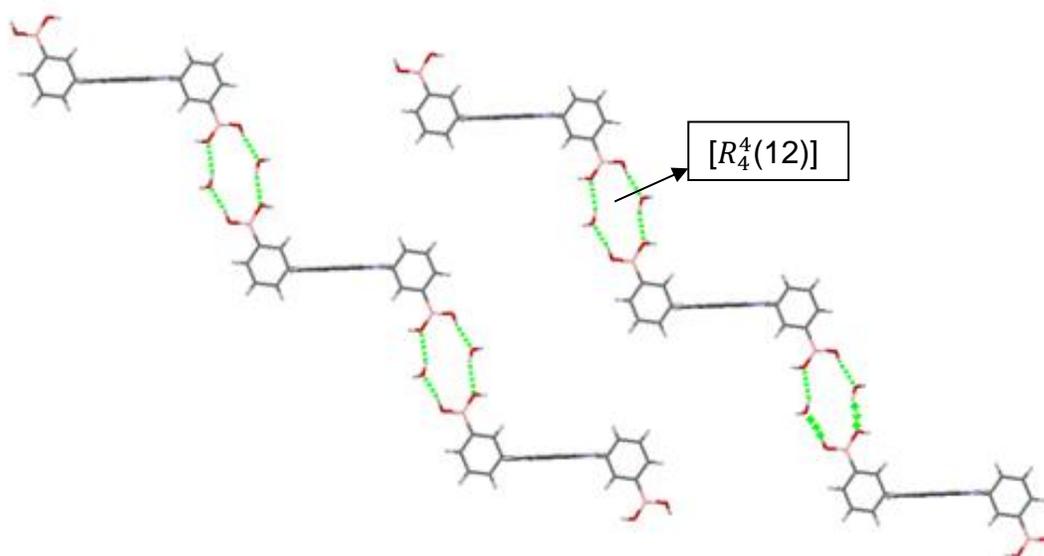


Figura 52. Arreglo supramolecular de la red cristalina del **ácido I** en forma de zig zag.

## 7. – CONCLUSIONES

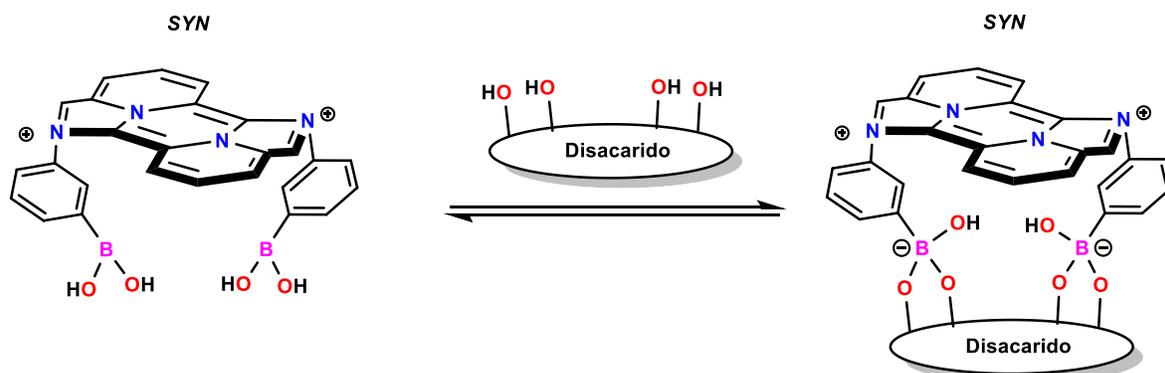
- Se mejoró el rendimiento para la síntesis del **ácido I** pasando de 30-35% a 45-50%.
- El análisis de sus propiedades fotofísicas por espectroscopia de UV-Vis y fluorescencia, determinaron que el espectro de absorción está formado por la contribución del sistema central heterocíclico y del sistema del ácido borónico, demostrando que ambas partes del compuesto son totalmente independientes.
- Así mismo se determinó por cálculos computacionales, que la naturaleza de las bandas de absorción del **ácido I** corresponde a dos conformaciones (*syn* y *anti*) en solución (la diferencia energética es apenas de 0.1 Kcal/mol), la barrera energética de rotación es de 17.7 kcal mol<sup>-1</sup> y su estructura más estable es la *anti*.
- El efecto solvatocrómico del **ácido I** por UV-Vis mostró que los disolventes próticos producen cambios hipsocrómicos y los disolventes apróticos efectos batocrómicos. Por otro lado el efecto en fluorescencia mostró que su máximo de emisión se alcanza usando metanol como disolvente, mientras que usando agua como disolvente se observó un apagamiento casi total.
- La titulación por UV-Vis y fluorescencia del **ácido I** con azúcares (glucosa, fructuosa y sorbitol) no mostró cambios significativos en los espectros de absorción y de emisión, por lo que posiblemente no hay una interacción entre las especies; pero la gran afinidad de los ácidos borónicos frente a monosacáridos mostrada en estudios anteriores deja abierta la posibilidad de realizar este estudio en otras condiciones.
- Usando el **ácido I** como agente titulante frente a los dioles aromáticos (catecol, tiron y NASH) por fluorescencia se observó una extinción de la fluorescencia de las especies corroborando una interacción entre ambas especies siendo el resultado más relevante al usar Tiron.
- Las evaluaciones por UV-Vis con sales de hidróxidos de calcio, potasio y sodio mostraron poca perturbación en el espectro de absorción del **ácido I**,

al ser evaluados en fluorescencia el espectro de emisión fue afectado en mayor parte por el hidróxido de calcio, lo cual es atribuido de la afinidad del calcio con el ion metilsulfonato del **ácido I**.

- Las evaluaciones por UV-Vis y fluorescencia con sales de halogenuros de TBA mostraron poca perturbación en el espectro de absorción del **ácido I**, se observaron mayores cambios con el ión fluoruro, mostrando así el reconocimiento de dicho ión.
- Se realizó una reacción de intercambio iónico, aislando un producto el cual fue analizado en estado sólido por difracción de rayos-X corroborando el intercambio del ion ( $\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$ ) a cloruro ( $\text{Cl}^-$ ), el **ácido II** obtenido mostró cambios en las interacciones secundarias originando diferentes arreglo supramoleculares respecto al **ácido I**.

## 8. – PERSPECTIVAS

Es bien conocido que los ácidos borónicos pueden interaccionar con azúcares y son empleados para el reconocimiento de estos, en este proyecto sin embargo no se tiene una clara evidencia de esta interacción al menos con los que se ha probado. De manera que, aprovechando que el di-ácido aquí mostrado puede existir en la forma *syn*, se propone que se evalúe con di-sacáridos (sacarosa, maltosa, lactosa) que por su conformación y tamaño pudieran ser atrapados entre los dos sistemas borónicos como se muestra en el siguiente esquema.



## 10. – BIBLIOGRAFIA

- [1] K. Lacina, P. Skládal, T.D. James. *Chemistry Central Journal* **2014**, 8:60, 17
- [2] S. D Bull, M. G Davidson, J. M. H Van den Elsen, J. S Fossey, A. T. A Jenkins, Y. B Jiang, Y. Kubo, F. Marken, K. Sakurai, J. Zhao, T. D James. *Acc Chem Res* **2013**, 46(2), 312.
- [3] X. Wu, Z. Li, X. X. Chen, J. S. Fossey, T. D. James, Y. B. Jiang. *Chem Soc Rev* **2013**, 42(20), 8032.
- [4] G. Whyte, R. Vilar, R. Woscholski. *J Chem Biol*, **2013**, 6(4), 161.
- [5] Y. Guan, Y. Zhang. *Chem Soc Rev*, **2013**, 42(20), 8106.
- [6] (a) Y. J. Heo, S. Takeuchi. *Adv Healthc Mater*, **2013**, 2(1):43. (b) K. Tohda. *Bunseki Kagaku*, **2013**, 62(10), 903.
- [7] (a) Y. Yang, Q. Zhao, W. Feng, L. Fuyou. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 192. (b) D. Frath, J. Massue, G. Ulrich, R. Ziesel. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2290.
- [8] Z. Guoqing, Lu. Jiwei, L. Cassandra. *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 10747.
- [9] (a) S. Wang. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 215, 79. (b) S. Anderson, M. S. Weaver, A. J. Hudson. *Synth Met.* **2000**, 111-112, 459.
- [10] H. Zhang, H. Cheng, Y. Kaigi, Z. Peng, T. Wenjing, Y. Wang. *Inorg. Chem.* **2006**, 45 (7), 2788.
- [11] M. Rodríguez, G. Ramos, M. L. Alcalá, K. A. Maldonado, Y. López, O. Domínguez. *Dyes. Pigm.* **2010**, 87, 76.
- [12] F. D'Hooge, S. A Elfeky, S. E Flower, S. I Pascu, A. T. A Jenkins, J. M. H van den Elsen, T. D. James, J. S Fossey, *RSC Adv.* **2012**, 2, 3274
- [13] R. Nishiyabu, Y. Kub, T.D Jame, J.S Fossey, *Chem. Comun*, **2011**, 47, 1106.
- [14] S. D Bull, M. G Davidson, J. M. H Van Den Elsen, J. S Fossey, A. T. A Jenkins, Y. B. Jiang , Y. Kubo, F. Marken, K. Sakurai, J. Zhao, TD James *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46, 312.
- [15] E. Galbraitha, TD James, *Chem. Soc. Rev*, **2010**, 39, 3831.
- [16] M. Xin, L. ShuJuan, D. ChunLei, M. TingChun, Z. Qiang, L. QiDan, H. Wei, *Sci. China Chem.* ,**2010**, 53, 1235.
- [17] Y. Nagata, Y. Chujo *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 1716.
- [18] D. L. H. Zhang and Y. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 8416

- [19] (a) Z. Yuan, N. J. Taylor, R. Ramachandran, T. B. Marder, *Appl. Organomet. Chem.* **1996**, 10, 305. (b) Z. Yuan, J. C. Collings, N. J. Taylor, T. B. Marder, *J. Solid State Chem.* **2000**, 154, 5. (c) Z. Yuan, N. J. Taylor, T. B. Marder, I. D. Williams, S. K. Kurtz, L. T. Cheng, in *Organic Materials for Non-linear Optics, II (Eds.: R. A. Hann, D. Bloorp)*, pp 190, RSC, Cambridge, **1991**. (d) Z. Yuan, N. J. Taylor, T. B. Marder, I. D. Williams, S. K. Kurtz, L. T. Cheng, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1489.
- [20] (a) T. Noda, Y. Shirota, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9714. (b) T. Noda, H. Ogawa, Y. Shirota, *Adv. Mater.* **1999**, 11, 283. (c) Y. Shirota, M. Kinoshita, T. Noda, K. Okumoto, T. Ohara, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11021. (d) T. Noda, Y. Shirota, *J. Lumin.* **2000**, 87, 1168. (e) M. Kinoshita, H. Kita, Y. Shirota, *Adv. Funct. Mater.* **2002**, 12, 780. (f) H. Doi, M. Kinoshita, K. Okumoto, Y. Shirota, *Chem. Mater.* **2003**, 15, 1080. (g) Y. Shirota, *J. Mater. Chem.* **2000**, 10, 1.
- [21] (a) S. Yamaguchi, S. Akiyama, K. Tamao, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11372. (b) *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6335. (c) S. Yamaguchi, T. Shirasak, S. Akiyama, K. Tamao, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8816. (d) Y. Kubo, M. Yamamoto, M. Ikeda, M. Takeuchi, S. Shinkai, S. Yamaguchi, K. Tamao, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 2082; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2036.
- [22] J. Wen-Li, B. Dong-Ren, T. Mc Cormick, L. Qin-De, M. Michael, W. Rui-Yao, C. Seward, Y. Tao, W. S. Wang. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 994.
- [23] Z. M. Hudson and S. Wang *Dalton Trans.*, **2011**, 40, 7805.
- [24] CW Tang y SA Vanslyke , *Appl. Fis. Letón.* , **1987**, 51, 913.
- [25] D. Li, H. Zhang, Y. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 8416.
- [26] D. Frath, J. Massue, G. Ulrich, R. Ziessel, *Angew. Chem, Int. Ed.* **2014**, 53, 2290.
- [27] X. Gu, C. Liu, Y.-C. Zhu, Y.-Z. Zhu, *Tetraedro Lett*, **2011**, 52, 5000.
- [28] Z. Guo, S. Park, J. Yoon, I. Shin, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 16.
- [29] CJ. Berger, G. He, C. Merten, R. McDonald, MJ Ferguson, E. Rivard. *Inorg. Chem*, **2014**, 53, 1475.
- [30] SK. Sarkar, S. Mukherjee, P. Thilagar, *Inorg. Chem*, **2014**, 53, 2343.
- [31] V. E. González, P. Lacroix, V. Barba. *Inorganica Chimica Acta.*, **2015**, 438, 23.
- [32] J. P. Lorand, J. O. Edwards, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 769.
- [33] (a) L. Pu, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 1687. (b) A. R. Lippert; G. C. Van deBittner, C. Chang, *J. Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 793. (c) D.T. Quang, J. S. Kim, *Chem. Rev.*

**2010**, 110, 6280. (d) S. Xiaolong and T. D. James *Chem. Rev.* **2015**, 115, 8001–8037

[34] (a) B. Breiten, M. R. Lockett, W. Sherman, S. Fujita, M. Al-Sayah, H. Lange, C. M. Bowers, A. Heroux, G. Krilov, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 15579. (b) M. R. Lockett, H. Lange, B. Breiten, A. Heroux, W. Sherman, D. Rappoport, P. O. Yau, P. W. Snyder, G. M. Whitesides, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 7714.

[35] Jelinek, R.; Kolusheva, S. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 5987.

[36] S. Xiaolong and T. D. James *Chem. Rev.* **2015**, 115, 8001.

[37] J. Yoon, A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 5874.

[38] J. Yoon, A. W. Czarnik, *Bioorg. Med. Chem.* **1993**, 1, 267.

[39] T. D. James, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 477.

[40] H. Eggert, J. Frederiksen, C. Morin, J. C. Norrild, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3846.

[41].(a) J. N. Camara, J. T. Suri, F. E. Cappuccio, R. A. Wessling, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1139. (b) J. T. Suri, D. B. Cordes, F. E. Cappuccio, R. A. Wessling, B. Singaram. *Langmuir* **2003**, 19, 5145. (c) F. E. Cappuccio, J. T. Suri, D. B. Cordes, R. A. Wessling, B. Singaram. *J. Fluoresc.* **2004**, 14, 521.

[42]. S. Arimori, C. J. Ward, T. D. James, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 303; (b) G. Springsteen, B. Wang, *Chem. Commun.* **2001**, 1608.

[43]. S. L. Wiskur, H. Ait-Haddou, J. J. Lavigne, E. V. Anslyn, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 963.

[44]. S. Arimori, H. Murakami, M. Takeuchi, S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 961.

[45]. N. DiCesare, M. R. Pinto, K. S. Schanze, J. R. Lakowicz, *Langmuir* **2002**, 18, 7785.

[46]. W. Zhijun, L. Haiying, F. Liheng *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **2013**, 114, 293.

[47] I. Shin, J. Yoon. *Chemical Communications* **2012**, 48, 5956

[48] J. Yoon, A.W. Czarnik, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. **1993**, 1. 267.

[49] A. Liu, I. Honma, H. Zhou, *Biosensors and Bioelectronics*, **2005**, 21, 809.

[50] A. Liu, I. Honma, H.S. Zhou, *Electrochemistry Communications*, **2005**, 7, 233.

- [51] J.Y. Lee, J. Yoon. *Sensors and Actuators*. **2013** 176 B, 611.
- [52] A. J. Cross, M. G. Davidson, D. García-Vivó. T. D. James. *RSC Advances*, **2012**, 2, 5954.
- [53] (a) A. P. de Silva, H. Q. N. Gunaratne, T. Gunnlaugsson, A. J. M. Huxley, C. P. McCoy, J. T. Rademacher, T. E. Rice, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1515. (b) F. P. Schmidtchen, M. Berger, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1609.
- [54] (a) J. L. Lambert, *Anal. Chem.* **1953**, 25, 271. (b) W. L. Hinze, R. E. Humphrey, *J. Microchem.* **1975**, 20, 246.
- [55] C. Dusemund, K. R. A. S. Sandanayake, S. Shinkai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 333.
- [56] C. R. Cooper, N. Spencer, T. D. James, *Chem. Commun.* **1998**, 1365.
- [57] M. Nicolas, B. Fabre, J. Simonet. *Chem. Commun.* **1999**, 1881.
- [58] S. Yamaguchi, S. Akiyama, K. Tamao, K., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6793.
- [59] P. Anzenbacher, K. Jursí'kova', J. L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9350.
- [60] C. B. Black, B.; Try, A. C Andrioletti, C. Ruiperez, J. L, Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10438.
- [61] P. A. Gale, L. J. Twyman, C. I. Handlin, J. L. Sessler, *Chem. Commun.* **1999**, 1851.
- [62] H. Miyaji, W. Sato, J. L. Sessler, V. M. Lynch, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1369.
- [63] H. Miyaji, J. L. Sessler, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 154.
- [64] H. E. Katz, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5027.
- [65] M. T. Reetz, C. M. Niemeyer, K. Harms, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1472.
- [66] V. C. Williams, W. E. Piers, W. Clegg, M. R. J. Elsegood, S. Collins, T. B. Marder, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3244
- [67] S. Yamaguchi, S. Akiyama, K. Tamao, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11372.
- [68] K. M. K. Swamy, Y. J. Lee, H. N. Lee, J. Chun, Y. Kim, S-J. Kim, and J. Yoon, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8626.
- [69] Yamaguchi, S.; Akiyama, S.; Tamao, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11372.

- [70] G. Zhao, M. Baumgarten, K. Mullen. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12477.
- [71] S-B. Zhao, P. Wucher, Z. M. Hudson, T. M. McCormick, X-Y. Liu, S. Wang, X-D. Feng, Z-H. Lu. *Organometallics* **2008**, *27*, 6446.
- [72] *MestReNOva*, v6.0.2-5475, Mestrelab Research: [www.mestrelab.com](http://www.mestrelab.com).
- [73] O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program*. *J. Appl. Cryst.*, **2009**, *42*, 339.
- [74] SHELTL-NT, *Bruker Analytical X-ray systems: Karlsruhe*. Germany, **2000**.
- [75] Gaussian 09, Revision E.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
- [76] A.D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- [77] P.J. Stephens, F.J. Devlin, C.F. Chabalowski, M.J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623.
- [78] A.R. Allouche, *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 174.
- [79] Tesis de licenciatura: Análisis estructural de derivados del ácido 3-aminofenilborónico Jacobo Rivera Segura, **2017**
- [80] C. Reichardt and T. Welton; *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2011**
- [81] U. Sabuddhi, S. Sankararaman, S. Haldar, A. K. Mishra, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2006**, *5*, 459.
- [82] S. K. Wolf, D. J. Grimwood, J. J. McKinnon, M. J. Turner, D. Jayatilaka, M. A. Spackman, *Crystal Explorer ver. 3.1*, University of Western Australia Perth , **2013**
- [83] J. J. McKinnon, D. Jayatilaka, M. A. Spackman. *Chem. Commun.* **2007**, 3814.