

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

Diseño de sensores moleculares para sacáridos, basados en sistemas reversibles derivados de ácidos borónicos y rojo de alizarina

TESIS PROFESIONAL PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

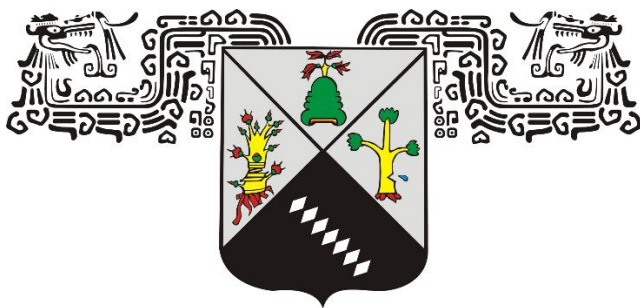
PRESENTA:

I.Q. ALAN RIVERA BELTRÁN

DIRECTOR: DR. VICTOR BARBA LÓPEZ

CUERNAVACA, MORELOS

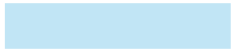
MARZO, 2026



CENTRO DE
INVESTIGACIONES QUÍMICAS

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO 225 DE QUÍMICA INORGANICA Y SUPRAMOLECULAR, DEL CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS (CIQ) DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS, BAJO LA DIRECCIÓN DEL DR. VICTOR BARBA LÓPEZ (CVU:31208) Y LA ASESORÍA TÉCNICA DE LA DRA. PAOLA E. SÁNCHEZ PORTILLO.

EL SUSTENANTE CONTÓ CON EL APOYO OTORGADO POR LA BECA DE TESIS No. 1320771 ASIGNADA POR LA SECRETARÍA DE CIENCIAS, HUMANIDADES, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN (SECIHTI) DURANTE EL PERIODO SEPTIEMBRE 2023 - AGOSTO 2025.



PARTE DE ESTE TRABAJO FUE PRESENTADO EN:

1.- “Jornadas IICBA 2023” (presentación en modalidad cartel), que se llevó a cabo del día 23 al 25 de agosto del 2023 en el Centro de Investigación en Ingeniería y Ciencias Aplicadas (CIICAp), en la ciudad de Cuernavaca, Morelos, México.



2.- “XIII Simposio Internacional Investigación Química en la Frontera” (presentación oral), que se llevó a cabo del día 15 al 17 de noviembre del 2023 en el Tecnológico Nacional de México, campus Tijuana (TecNM), en la ciudad de Tijuana, Baja California, México.



3. “Primer Congreso Estatal de Materiales de Morelos” (presentación en modalidad cartel), que se llevó a cabo el día 22 de marzo del 2024 en el Instituto de Ciencias Físicas (ICF) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), en la ciudad de Cuernavaca, Morelos, México.



4. “Segundo Congreso Estatal de Materiales de Morelos” (presentación en modalidad cartel), que se llevó a cabo el día 4 de abril del 2025 en el Instituto de Ciencias Físicas (ICF) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), en la ciudad de Cuernavaca, Morelos, México, obteniendo segundo lugar en el concurso de pósteres.



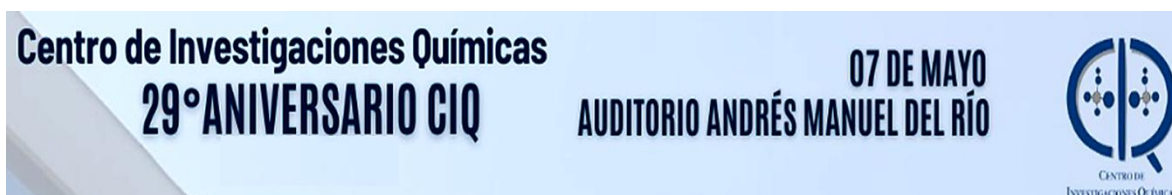
5. “6° Simposio Mexicano de Química Supramolecular” (presentación oral), que se llevó a cabo del día 2 al 4 de octubre del 2024 en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), en la Ciudad de México, México.



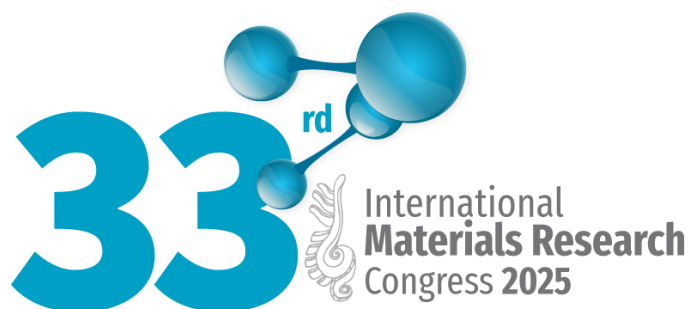
6. “12° Encuentro de Química Inorgánica” (presentación en modalidad cartel), que se llevó a cabo del día 7 al 11 de abril del 2025 en la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México.



7. “29° Aniversario del Centro de Investigaciones Químicas (CIQ) de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM)” (presentación oral), que se llevó a cabo el día 7 de mayo del 2025 en la ciudad de Cuernavaca, Morelos, México.



8. “33rd International Materials Research Congress 2025” (presentación oral), que se llevó a cabo del día 17 al 21 de agosto del 2025 en la ciudad de Cancún, Quintana Roo, México.



GLOSARIO DE TÉRMINOS

Término	Definición
kcal	kilocaloría
kJmol	kilojoule mol
nm	Nanómetros
mM	milimolar
M	Molar
mL	Mililitro
λ	Longitud de onda
ppm	Partes por millón
Å	Ángstrom
π	pi
Hz	Hertz
PM	Peso molecular
F.M	Fórmula mínima molecular
m/z	Masa sobre carga
ϵ	Coefficiente de absorción
δ	Desplazamiento
a.u.	Unidades arbitrarias
AFFB	Ácido 4-fluorofenilborónico
AYFB	Ácido 4-yodofenilborónico
ABDB	Ácido 1,4-bencendiborónico
AFB	Ácido fenilborónico
ARS	Rojo de alizarina
MeOH	Metanol

DMSO	Dimetilsulfóxido
DPE	1,2-di(4-piridil)-etileno
PAH:	Hidrocarburos aromáticos policíclicos
UV-Vis	Ultravioleta visible
E.M	Espectrometría de masas
FAB ⁺	Bombardeo rápido de átomos
IR	Espectroscopía de infrarrojo
RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
RMN ¹¹ B	Resonancia magnética nuclear de boro
s	Singulete o señal simple
d	Doblete
dd	Doble de dobles
t	Triplete
AB	Señal de tipo AB
J	Valor de J
∫	Valor de la integral

AGRADECIMIENTOS

Entre sueños y memoranzas, entre memoria y juventud, en plena balada del encuentro del verano con la flor después del invierno podría decir que todo marcha bien. Y con la primer lluvia del año, me pregunto, ¿quién fuera capitán de esta vida para no pasar por aguas turbulentas?, pero entiendo que es necesario, porque nadie sabe hasta donde quiere llegar sin antes naufragar, y tanto habita el amor en nosotros que el viento no determinará la distancia de mil mañanas nuevas, mil días de venturas y momentos, ni la virtud de que todo comienza con nosotros.

Y es que me deleito tanto, pues no podría negar que durante estos tiempos he tenido un cómplice el cual no me ha dejado en las destellantes noches de incertidumbre, porque ha traído a mi vida a un puerto seguro con lazos de amor, y hoy tengo el agrado de decir que ese cómplice ha sido todos ustedes.

¿Y dónde radica la razón, la emoción y la vida?, he concluido que radica en ustedes, pues en su tierra firme me han dado una señal, he tomado el timón de mi barca y el oriente de mis velas llegando a arar con mi quilla en las arenas de su puerto, internándome en sus senderos secretos explorando sus mas delicadas y aisladas playas.

Por los mares de la vida siempre me veo bogando a ustedes.

A mi Dios, a mi madre, a mi padre, a Martín, a mis hermanos, a mis sobrinas, a mis amigos, a mis compañeros, a la Dra. Paola, al Dr. Victor, a la universidad y a los que no están.

Gracias.

De esas que casi no se ven, de esas que son eternas.

En términos náuticos.

Disfruta la travesía en alta mar virando avante.





ÍNDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción	3
3. Antecedentes	5
3.1 Reconocimiento molecular	5
3.2 Reactividad de ácidos borónicos	7
3.3 Reconocimiento de sacáridos mediante ácidos borónicos	10
3.3.1 Sensores colorimétricos y fluorescentes a partir de ácidos borónicos para la detección de sacáridos	16
3.3.2 Detección de sacáridos a partir de sistemas de desplazamiento basados en ácidos borónicos y rojo de alizarina	24
3.3.3 Especies diborónicas en el reconocimiento de sacáridos	35
3.4 Estabilidad conformacional de sacáridos y preferencia de los ácidos borónicos en la formación de heterociclos de boro	44
4. Justificación.....	48
5. Hipótesis.....	49
6. Objetivos	50
6.1 Objetivo general.....	50
6.1 Objetivos particulares	50
7. Instrumentación.....	51
8. Reactivos y disolventes	52
9. Metodología	54

10. Resultados y discusión	56
10.1 Análisis experimental de la detección de sacáridos por desplazamiento entre ácidos borónicos y rojo de alizarina.....	56
10.2 Análisis de la interacción entre ácidos borónicos y rojo de alizarina	58
10.2.1 Análisis cualitativo para la interacción del sistema AFFB-ARS.....	58
10.2.2 Análisis cuantitativo para la interacción del sistema AFFB-ARS y su interacción con sacáridos	61
10.2.3 Análisis cuantitativo para la interacción del sistema AYFB-ARS y su interacción con sacáridos	72
10.2.4 Análisis cuantitativo para la interacción del sistema ABDB-ARS y su interacción con sacáridos	80
10.3 Comparación de las constantes de asociación obtenidas experimentalmente con valores reportados en literatura	89
10.4 Análisis de reactividad del sistema AFFB-ARS con sacarosa.....	93
10.5 Análisis de selectividad del boronato AFFB-ARS con diferentes sacáridos	96
10.6 Síntesis del compuesto AFFB-ARS.....	98
10.7 Análisis de interacción de AFFB-ARS por espectroscopía de infrarrojo	99
10.8 Análisis de interacción de AFFB-ARS por RMN de ¹ H.....	103
11. Conclusiones	106
12. Perspectivas.....	107
13. Referencias	108

1. RESUMEN

En este trabajo se desarrollaron sensores moleculares reversibles en solución acuosa para la detección de sacáridos, basados en la interacción entre ácidos borónicos y el colorante rojo de alizarina (ARS). El sistema opera mediante un mecanismo de reconocimiento molecular por desplazamiento, en el cual la formación reversible del complejo ácido borónico–colorante produce cambios en las propiedades espectroscópicas del colorante que se revierten en presencia de sacáridos. Este enfoque permite la detección de azúcares mediante un sistema sencillo, en sistema acuoso y capaz de operar en condiciones cercanas a pH fisiológico (pH 7.4).

Se evaluaron tres ácidos borónicos: ácido 4-fluorofenilborónico (AFFB), ácido 4-yodofenilborónico (AYFB) y ácido 1,4-bencendiborónico (ABDB). La formación de los complejos boronato–colorante fue estudiada mediante espectroscopía UV-Vis y fluorescencia, observándose desplazamientos en la banda de absorción del ARS y cambios en la intensidad de fluorescencia, consistentes con la formación del complejo ácido borónico–ARS. Las constantes de asociación obtenidas para estos sistemas fueron del orden de 10^3 M^{-1} , lo que indica una interacción estable entre el ácido borónico y el colorante en solución acuosa.

Posteriormente se evaluó la capacidad de los sistemas para reconocer monosacáridos (fructosa, glucosa y galactosa). En todos los casos se observó una mayor afinidad hacia la fructosa. Para el sistema AFFB-ARS, por ejemplo, se obtuvieron constantes de asociación de $293 M^{-1}$ para fructosa, $35 M^{-1}$ para galactosa y $10 M^{-1}$ para glucosa, evidenciando una marcada selectividad hacia este sacárido. Resultados similares se observaron para el sistema AYFB-ARS, mientras que el sistema ABDB-ARS presentó un comportamiento consistente con un modelo de interacción 1:2, atribuible a la presencia de dos centros borónicos en la molécula. Asimismo, la sacarosa mostró una constante de asociación muy baja ($K_a \approx 1.34 M^{-1}$), lo que se atribuye a la menor disponibilidad de grupos diol libres en su estructura.

La formación del complejo AFFB–ARS también fue corroborada mediante RMN de ^1H , observándose cambios en los desplazamientos de las señales aromáticas y la desaparición de las señales correspondientes a los protones hidroxilo del colorante. De manera complementaria, los estudios de espectroscopía infrarroja (IR) evidenciaron cambios en las bandas asociadas a los grupos hidroxilo y vibraciones C–O, consistentes con la formación del éster borónico.

En conjunto, los resultados demuestran que los sistemas basados en ácidos borónicos y rojo de alizarina constituyen sensores moleculares selectivos, reversibles y de fácil implementación para la detección de sacáridos en medios acuosos a pH fisiológico, destacando su alta selectividad hacia fructosa y su potencial aplicación en sistemas de reconocimiento molecular.

2. INTRODUCCIÓN

El término Química Supramolecular fue propuesto en 1978 por Jean-Marie Pierre Lehn, quien la definió como “la química de los ensamblajes moleculares, de las asociaciones entre dos o más especies químicas mantenidas juntas por fuerzas intermoleculares”.⁽¹⁾ Desde entonces, el estudio de dichas interacciones ha permitido el diseño de una amplia variedad de sistemas con propiedades aplicables en la industria,⁽²⁾ la medicina⁽³⁾ y ciencias ambientales.⁽⁴⁾ Dentro de esta disciplina destacan dos pilares fundamentales: el autoensamble y el reconocimiento molecular, siendo este último de particular relevancia por su papel en el sensado y detección de analitos.

El reconocimiento molecular es un proceso clave en el que las moléculas identifican y se unen selectivamente a otras, gracias a la afinidad que favorece su interacción molecular. Esta interacción específica y selectiva es esencial para diversos procesos en las áreas de biología y química.⁽⁵⁾ Actualmente hay un gran interés en investigar nuevas especies que actúen como receptores moleculares capaces de detectar y reconocer diversas moléculas en su entorno. El reconocimiento molecular y los sensores moleculares están relacionados, ya que el proceso de reconocimiento constituye la primera etapa en el funcionamiento de un sensor, en la cual el receptor interactúa selectivamente con el analito. Posteriormente, esta interacción se traduce en una señal medible que permite su detección.

Los sensores moleculares se definen como aquellas moléculas que pueden reconocer y emitir una señal en tiempo real en presencia de un analito. Todo sensor molecular debe contener dos elementos fundamentales: una unidad de reconocimiento, encargada de la unión selectiva con el analito que se desea identificar y un componente de señalización, que actúa como traductor, convirtiendo el fenómeno de reconocimiento en una señal que sea fácil de medir y de detectar externamente por un equipo o de manera sencilla por el ojo humano debido a un cambio en la coloración o fluorescencia.⁽⁶⁾

En este contexto los ácidos borónicos han sido ampliamente utilizados para interactuar y detectar diferentes especies. Además, debido a sus características estructurales únicas y a su versátil perfil de reactividad, las aplicaciones de estos grupos funcionales continúan ampliándose en diversas áreas de la química.⁽⁷⁾ En particular, estos compuestos han

demostrado ser herramientas útiles en la detección de azúcares, debido a su capacidad única para formar complejos estables con moléculas que contienen grupos diol. ⁽⁸⁾

Se han reportado diversos sensores basados en ácidos y ésteres borónicos para la detección de sacáridos. ⁽⁹⁾ La detección de sacáridos es importante por su papel en la salud humana, la nutrición, el diagnóstico, tratamiento de enfermedades, la seguridad alimentaria y el control de calidad. La capacidad de detectar con precisión los niveles de azúcares en diversos contextos es esencial para garantizar la salud del ser humano. ⁽¹⁰⁾

Los sensores basados en ácidos borónicos interactúan con los sacáridos de forma específica y eficiente, y el uso de colorantes permite que estos cambios sean visibles sin necesidad de utilizar equipos complejos. Al combinar ambos elementos, estos sensores ofrecen una doble ventaja, la posibilidad de realizar una detección rápida y directa, junto con una caracterización precisa y cuantitativa mediante espectroscopia.

En el presente trabajo se describe el uso de ácidos borónicos y un colorante como herramientas para la detección de sacáridos. La metodología propuesta permite la identificación de estos compuestos tanto de manera visual, a simple vista, como a través de técnicas de espectroscopia UV-Vis y fluorescencia.

3. ANTECEDENTES

3.1 Reconocimiento molecular

Este fenómeno constituye la base de los sistemas anfitrión–huésped, en los que la afinidad y especificidad de la unión dependen de factores estructurales y electrónicos, así como de las interacciones intermoleculares que se establecen entre las especies involucradas, tales como puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas, fuerzas de Van der Waals y apilamiento π – π . El reconocimiento molecular no solo permite comprender los principios que rigen la autoorganización de la materia, sino que también posibilita el diseño de sistemas funcionales con aplicaciones en catálisis, sensores moleculares, liberación controlada de fármacos y desarrollo nuevos materiales. ⁽¹¹⁾ El reconocimiento molecular es un proceso clave en la naturaleza, ya que permite que las moléculas interactúen entre sí de manera específica. Un ejemplo de ello es la interacción específica de las bases nitrogenadas en el ADN, lo que asegura su estructura y función adecuada. ⁽¹²⁾

Las moléculas presentan características específicas, como grupos funcionales, carga y propiedades electrónicas, que les permiten identificarse y unirse selectivamente a moléculas apropiadas. Por ejemplo, los grupos hidroxilo pueden participar en puentes de hidrógeno, las especies cargadas pueden establecer interacciones electrostáticas, y los anillos aromáticos pueden formar interacciones π – π . Estas interacciones permiten procesar la información contenida en su estructura para realizar funciones específicas o modificar propiedades como la solvatación, las propiedades ópticas (por ejemplo, cambios en absorción o fluorescencia) o diversas propiedades fisicoquímicas. ⁽¹³⁾ El reconocimiento molecular se fundamenta en una serie de interacciones intermoleculares específicas, tales como la formación de enlaces covalentes, las interacciones ácido-base, los enlaces por puente de hidrógeno, así como las interacciones dipolares. ⁽¹⁴⁾

En la química supramolecular se estudian y diseñan sistemas moleculares capaces de reconocer y establecer interacciones selectivas con diversas especies químicas mediante interacciones no covalentes. Entre sus diversas aplicaciones se encuentran los sensores moleculares, los cuales permiten reconocer y detectar una amplia variedad de analitos. Entre

los analitos más comúnmente detectados se encuentran iones metálicos y aniones, esenciales en procesos biológicos y ambientales. ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ Además, se detectan moléculas biológicas como sacáridos, ⁽¹⁷⁾ así como fármacos, ⁽¹⁸⁾ o explosivos. ⁽¹⁹⁾ Para llevar a cabo esta detección, se desarrollan nuevos sensores moleculares, que deben exhibir alta selectividad, sensibilidad y complementariedad estructural con el analito objetivo, lo que permite un reconocimiento eficiente y específico en diversos entornos químicos y biológicos. ⁽²⁰⁾

Los sensores moleculares son sistemas diseñados para detectar la presencia de un analito específico mediante un cambio medible, como una señal óptica, eléctrica o fluorescente. Su funcionamiento se basa en la interacción selectiva entre un receptor y el analito objetivo. Para que un sensor molecular sea eficaz, debe presentar tres características fundamentales: selectividad, que le permite distinguir el analito de interés de otras especies similares; sensibilidad, que asegura su detección incluso a concentraciones muy bajas; y complementariedad, que implica un ajuste adecuado en forma, tamaño y características químicas del receptor y el analito, tales como factores estéricos, distribución electrónica, polaridad y presencia de grupos funcionales. (Figura 1).

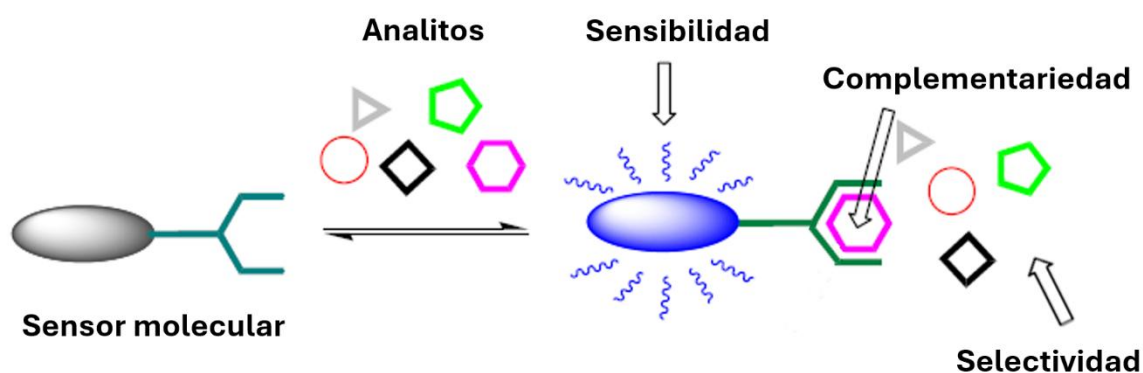


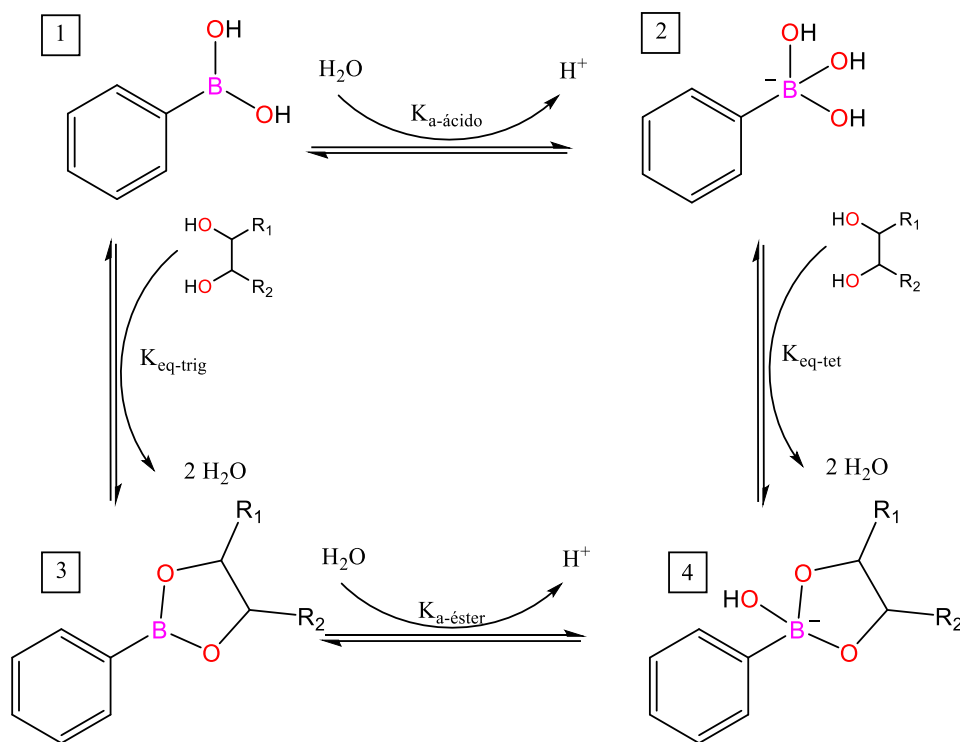
Figura 1. Funcionamiento general de un sensor molecular basado en reconocimiento de analitos. ⁽²⁰⁾

3.2 Reactividad de ácidos borónicos

Los ácidos borónicos han emergido como una clase versátil y eficiente de compuestos en el diseño de sensores moleculares como herramientas de interacción molecular, gracias a sus propiedades químicas únicas, su reactividad y su capacidad para formar enlaces reversibles con diversas especies químicas. Los ésteres de boro y los boronatos heterocíclicos han sido ampliamente investigados por sus aplicaciones en el desarrollo de sensores moleculares, ⁽²¹⁻²⁴⁾ debido a su capacidad para reconocer y unirse de manera reversible a moléculas con grupos diol.

En medio acuoso, los ácidos borónicos existen en equilibrio dinámico entre sus formas trigonal y tetraédrica, y el cual se modifica significativamente en presencia de un diol. El ácido borónico o neutro (especie 1) puede sufrir desprotonación para formar el anión boronato (especie 2), un proceso regulado por la constante de acidez $K_{a\text{-ácido}}$. Cuando un diol está presente, la especie trigonal 1 puede reaccionar para formar un éster borónico cíclico trigonal (especie 3), cuyo equilibrio se describe mediante $K_{\text{eq-trig}}$. De manera análoga, el anión boronato 2 puede coordinarse con el diol para generar un complejo boronato tetraédrico (especie 4), asociado a la constante $K_{\text{eq-tet}}$.

Tanto el éster trigonal (especie 3) como el complejo tetraédrico (especie 4) presentan, a su vez, un equilibrio ácido–base con el agua, descrito por la constante $K_{a\text{-éster}}$, lo que determina el grado de protonación o desprotonación de las especies formadas. En conjunto, estos procesos establecen un sistema dinámico en el que las formas trigonal y tetraédrica del boro, así como sus respectivos ésteres con dioles, coexisten y se interconvierten dependiendo del pH y de la presencia del diol (Esquema 1). ⁽²⁵⁾

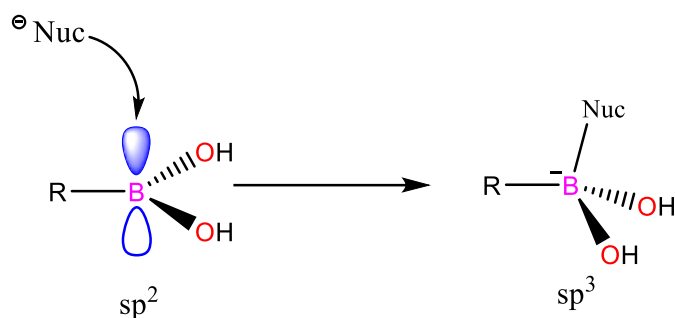


Esquema 1. Equilibrio dinámico entre especies éster-boronato. ⁽²⁵⁾

Su utilidad se basa principalmente en su naturaleza de ácidos de Lewis, con un átomo de boro trivalente que actúa como centro electrofílico, capaz de interactuar con especies nucleofílicas, como aniones o especies donadoras de pares de electrones. ⁽²⁶⁾

Esta reactividad se debe a la presencia de un orbital p vacío en el átomo de boro, que le confiere un marcado carácter electrofílico. La formación de complejos tetracoordinados cíclicos, a partir de un equilibrio dinámico entre la forma trigonal plana (sp^2) y la tetraédrica (sp^3), modula propiedades espectroscópicas o electrónicas detectables, fundamentales para su función como sensor.

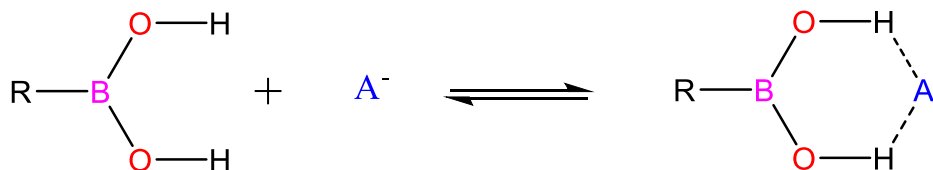
En la literatura se han reportado numerosos sistemas sensores que explotan la formación reversible de ésteres de boro, los cuales pueden adoptar geometría trigonal ⁽²⁷⁾ o tetraédrica, ⁽²⁸⁾ dependiendo del entorno químico. Estos ésteres se generan a partir de la interacción específica entre ácidos borónicos y compuestos que contienen grupos cis-diol, como los sacáridos, dando lugar a complejos dinámicos cuya estructura y estabilidad están fuertemente influenciadas por el pH y la configuración espacial del analito (Esquema 2).



Esquema 2. Reactividad de ácidos borónicos como ácidos de Lewis.

Uno de los modos de interacción más estudiados es su capacidad para formar complejos reversibles con dioles, lo que permite el diseño de sensores moleculares de compuestos de gran relevancia en bioquímica y medicina. Esta interacción genera cambios en propiedades fisicoquímicas (como fluorescencia, absorbancia o conductividad) que pueden ser aprovechados para una detección analítica o a simple vista. ⁽²⁹⁾

Los ácidos borónicos no limitan su reactividad solo como ácidos de Lewis sino también pueden actuar como ácidos de Brønsted, esto atribuido a la capacidad de sus grupos hidroxilo para ceder protones (H^+) en medios básicos. Estudios de Yatsimirsky ⁽³⁰⁾ han demostrado que la acidez de Brønsted de los ácidos borónicos está directamente vinculada con su capacidad para establecer interacciones de tipo $O-H \cdots A$, (donde A es un aceptor) y el grupo hidroxilo actúa como donador de protones hacia bases o aniones (Esquema 3).



Esquema 3. Reactividad de ácidos borónicos como ácidos de Brønsted.

De manera complementaria MacGillivray⁽³¹⁾ utilizó interacciones O–H···N y O–H···O para dirigir la formación de co cristales, aprovechando estas interacciones estructurales para controlar la orientación y la estabilidad del arreglo cristalino. De esta forma la acidez de Brønsted de los ácidos borónicos, aunque débil, se convierte en una herramienta práctica para construir arquitecturas moleculares ordenadas y funcionales.

3.3 Reconocimiento de sacáridos mediante ácidos borónicos

El reconocimiento y la detección selectiva de sacáridos representan un desafío significativo, particularmente en entornos biológicos y fisiológicos donde la complejidad del medio puede afectar la sensibilidad y especificidad de los sistemas analíticos. La identificación de oligosacáridos y polisacáridos añade un nivel adicional de dificultad debido a su enorme diversidad estructural; sin embargo, la mayor cantidad y accesibilidad de grupos hidroxilo presentes en sus cadenas facilita las interacciones con los sensores, incrementando la afinidad y favoreciendo un reconocimiento más selectivo a pesar de la complejidad molecular (Figura 2).⁽³²⁾

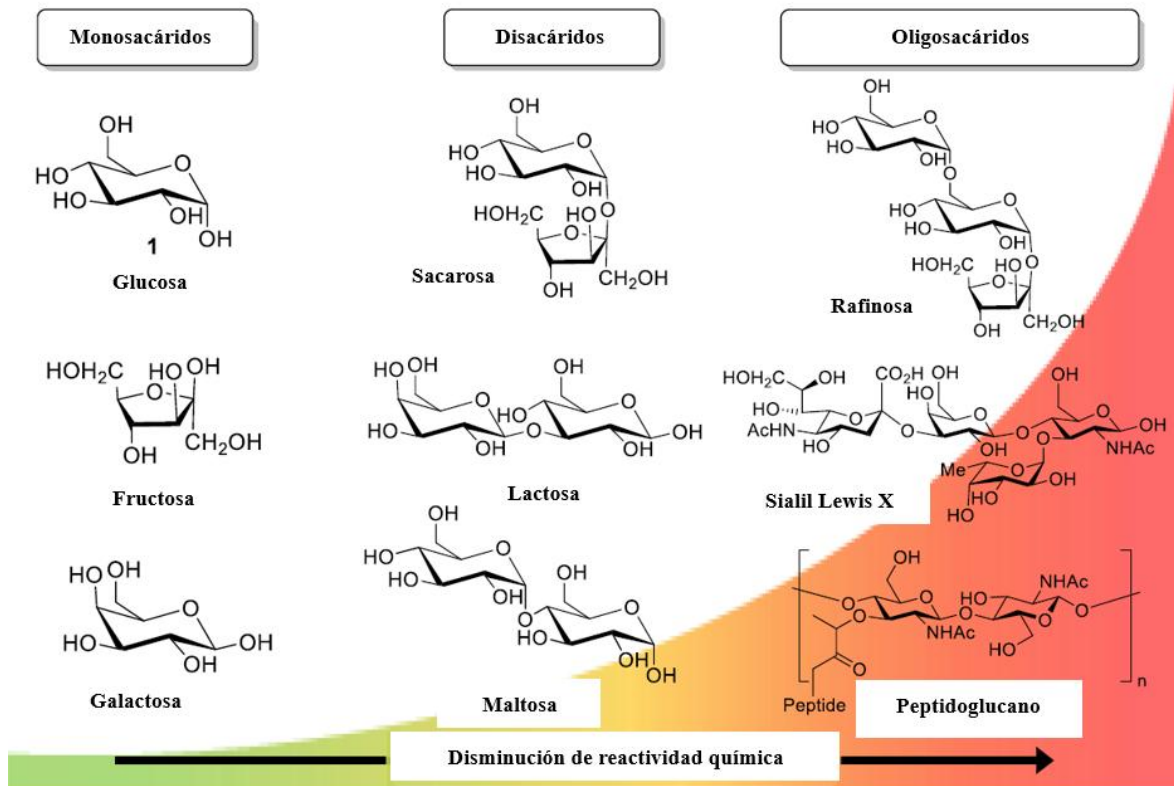


Figura 2. Aumento de la complejidad de los sacáridos a medida que se forman estructuras de orden superior a partir de sacáridos simples, lo que resalta las dificultades que pueden surgir al detectar selectivamente sacáridos más grandes. ⁽³²⁾

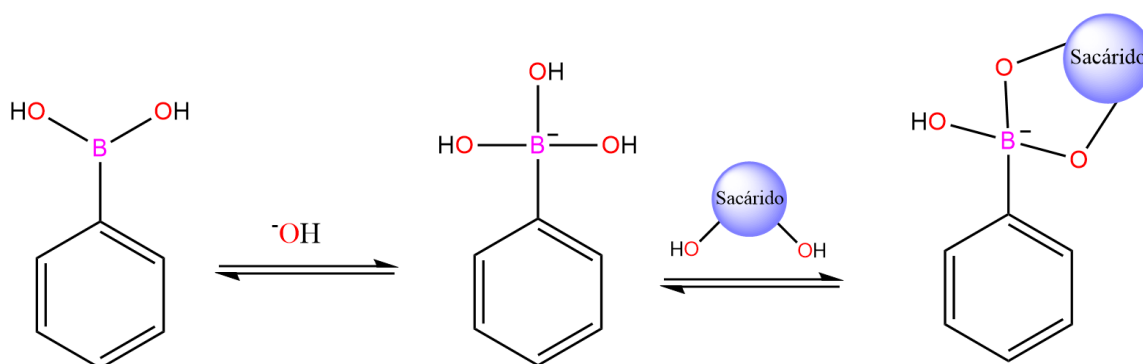
Los sacáridos, además, son componentes esenciales para la vida tal como la conocemos y están presentes en prácticamente todos los sistemas naturales. Su organización estructural abarca desde monosacáridos simples, como la glucosa, hasta oligosacáridos y polisacáridos formados por cientos o miles de unidades monoméricas. Esta variedad estructural les permite cumplir funciones biológicas fundamentales: los monosacáridos actúan como la principal fuente de energía metabólica inmediata, mientras que los polisacáridos, como el almidón o la celulosa, participan en el almacenamiento energético. ⁽³²⁾

A pesar de su importancia biológica, el consumo excesivo de sacáridos en la dieta cotidiana ha provocado un aumento notable en la incidencia de enfermedades crónicas y degenerativas. Se estima que para el año 2030 el número de pacientes con diabetes superará los 300 millones

a nivel mundial, lo que subraya la urgencia de desarrollar métodos confiables para su detección y monitoreo. ⁽³³⁾

En este contexto, los sistemas supramoleculares han aportado soluciones innovadoras mediante el diseño de receptores capaces de reconocer sacáridos de manera específica. Entre ellos, los ácidos borónicos destacan por su capacidad para formar ésteres reversibles con grupos cis-diol presentes en numerosos sacáridos, incluso en condiciones acuosas que simulan un ambiente fisiológico. ⁽³⁴⁾ Esto ha impulsado un incremento notable en el desarrollo de sensores moleculares basados en ácidos borónicos, diseñados específicamente para la detección selectiva y eficiente de carbohidratos en medios complejos.

La interacción entre ácidos borónicos en solución acuosa con los diferentes azúcares es un proceso que depende fuertemente del pH del medio, ya que está directamente relacionado con la disponibilidad de iones hidroxilo (OH^-). En medios básicos, el boronato alcanza su forma tetraédrica y puede interactuar de manera estable con sacáridos que contienen cis-dioles, mediante la formación de complejos cíclicos covalentes (boronatos heterocíclicos). (Esquema 4). ⁽³⁴⁾



Esquema 4. Equilibrio del ácido fenilborónico y sacáridos. ⁽³⁴⁾

Como consecuencia, el sistema no está definido por una única estructura, sino por un conjunto de especies que pueden intercambiarse mutuamente conforme varían las condiciones ácido-base de la solución. Este comportamiento determina cuál forma resulta predominante y, por tanto, la naturaleza del complejo que se detecta experimentalmente. ⁽³⁵⁾

Diversas investigaciones han evidenciado que los ácidos borónicos, especialmente en anillos aromáticos en su forma monosustituida muestran una clara preferencia en su interacción con fructosa frente a la glucosa. Esta diferencia en afinidad se atribuye principalmente a la conformación estructural de los azúcares y a la mayor disponibilidad de grupos cis-diol en la fructosa, los cuales facilitan la formación de complejos estables con el ácido borónico. La estabilidad del grupo furanosa respecto a la piranosa en la interacción con el ácido borónico contribuye a una mayor estabilidad del sistema, lo cual ha sido ampliamente documentado en estudios relacionados con el reconocimiento molecular y el desarrollo de sensores químicos selectivos para azúcares. ⁽³⁵⁾

Springsteen y colaboradores reportaron en 2001 un conjunto de constantes de asociación entre el ácido fenilborónico y diversos dioles, determinadas mediante espectroscopía UV-Vis en soluciones amortiguadoras de fosfato a diferentes valores de pH (6.5, 7.4 y 8.5). Estos valores (Tabla 1) cuantifican la afinidad del ácido fenilborónico por cada diol y permiten evaluar la fortaleza del enlace boronato formado bajo condiciones controladas. La comparación de estas constantes en función del pH y de la estructura de cada diol es esencial para entender las diferencias en estabilidad de los complejos y, por ende, para optimizar el diseño, la selectividad y la sensibilidad de sistemas de detección basados en ácidos borónicos. ⁽³⁶⁾

Tabla 1. Constantes de asociación para el ácido fenilborónico con diferentes dioles reportados por Springsteen. ⁽³⁶⁾

Diol	K_{as} en pH 6.5/ M^{-1}	K_{as} en pH 7.4/ M^{-1}	K_{as} en pH 8.5/ M^{-1}
D-glucosa	0.84	4.6	11
D-fructosa	29	160	560
Sorbitol	47	370	1000
Catecol	150	830	3300

Los sustituyentes presentes en los compuestos fenilborónicos ejercen un efecto significativo sobre los valores de pKa. Tanto los grupos donadores como los atractores de electrones alteran la acidez del grupo ácido borónico, lo que impacta directamente en sus propiedades

de interacción o unión. Estos cambios en el pKa modifican la afinidad de enlace para los sacáridos, (Tabla 2).

Tabla 2. Valores de pKa reportados por Springsteen para diferentes ácidos borónicos. ⁽³⁶⁾

Grupo ácido fenilborónico	pKa
Ácido 2-metoxifenilborónico	9.0
Ácido 3-aminofenilborónico	8.9
Ácido fenilborónico	8.8
Ácido 4-fluorofenilborónico	8.6
Ácido 2,4-diclorofenilborónico	8.5
Ácido 4-bromofenilborónico	8.8
Ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico	7.8
Ácido 2,5-difluorofenilborónico	7.0
Ácido 2,4,5-trifluorofenilborónico	6.7
Ácido 2-fluoro-5-nitrofenilborónico	6.0

Springsteen llevó a cabo un estudio exhaustivo para correlacionar los valores de pKa del ácido fenilborónico con las constantes de asociación observadas en interacciones con diferentes azúcares. Los resultados demostraron que, aunque tradicionalmente se había considerado que una menor afinidad del ácido por el agua (pKa más bajo) conduce a una mayor capacidad de unión con los azúcares, esta relación no siempre tiende a tener un comportamiento lineal ni predecible. En particular, su análisis evidenció que otros factores estructurales y de pH influyen significativamente la afinidad de interacción entre los sacáridos y diferentes ácidos borónicos, (Tabla 3).

Tabla 3. Constantes de asociación entre ácido fenilborónico (AFB), ácido 4-bromofenilborónico (4-Br-AFB), ácido 3-cloro-4-fluorofenilborónico (3-Cl-4-F-AFB), ácido 2,5-difluorofenilborónico (2,5-DifluoroAFB) y 2-fluoro-5-nitrofenilborónico (2-F-5-NitroAFB) para sacáridos y catecol.

Ácido fenilborónico (pKa)	AFB (8.8)	4-Br-AFB (8.3)	3-Cl-4-F- AFB (7.8)	2,5- DifluoroAFB (7.6)	2-F-5- NitroAFB (6.0)
Glucosa					
pH 6.5	0.84	5.6	7.6	33	25
pH 7.5	4.6	20	26	47	47
pH 8.5	11	2.4	48	7.3	56
Fructosa					
pH 6.5	29	123	562	237	1398
pH 7.5	210	495	1003	2136	2062
pH 8.5	560	1194	1853	120	378
Catecol					
pH 6.5	150	715	1646	8841	3027
pH 7.5	830	1557	6100	4703	4359
pH 8.5	3300	1966	7487	418	3792

El estudio de los ácidos borónicos en distintos sistemas permitió comprender mejor la afinidad y selectividad de sus interacciones con azúcares. Además, evidenció que estos procesos no dependen únicamente de la estructura química del ácido borónico o de su pKa, sino también de múltiples factores adicionales, como las condiciones experimentales y las características moleculares intrínsecas. ⁽³⁷⁾

3.3.1 Sensores colorimétricos y fluorescentes a partir de ácidos borónicos para la detección de sacáridos

La detección óptica de sacáridos ha cobrado especial relevancia en biomedicina, química ambiental e industria, y dentro de este campo destacan los sistemas colorimétricos y fluorescentes derivados de ácidos borónicos. A diferencia de otros métodos de reconocimiento, estos sensores aprovechan que la formación reversible de complejos boronato–diol puede observarse directamente como resultado de cambios de absorbancia o de emisión, lo que permite monitorear la interacción a través de señales ópticas fácilmente detectables. De esta manera, los ácidos borónicos funcionan no solo como unidades de reconocimiento, sino también como elementos moduladores de la respuesta espectroscópica, habilitando la detección visual o fluorescente de sacáridos en solución. ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

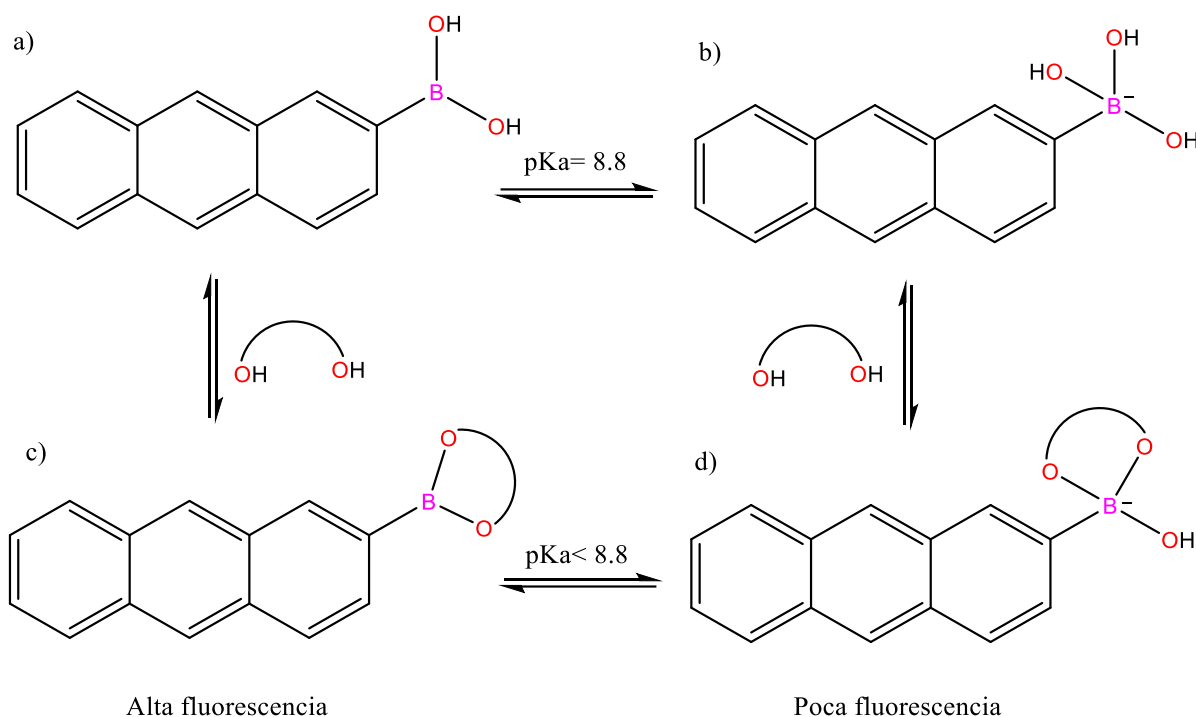
El número de sensores colorimétricos de azúcar basados en ácidos borónicos es menor que el de sensores de fluorescencia. ⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾ Esta diferencia podría estar relacionada con ciertos retos que enfrentan los métodos colorimétricos. En general, este tipo de sensores no permite obtener la misma capacidad para distinguir concentraciones bajas o cambios sutiles en el analito, lo cual limita su utilidad en análisis más precisos. A esto se suman variables como el pH, la composición del medio o la presencia de otras sustancias, que pueden alterar la respuesta visual, haciendo que el resultado sea menos confiable o reproducible. ⁽⁴⁵⁾

Por otro lado, los sistemas basados en fluorescencia han demostrado una mayor sensibilidad en la detección por espectroscopía de emisión, lo cual es útil cuando se trabaja con cantidades de concentraciones bajas. La posibilidad de observar la señal luminosa los hace aún más atractivos en este tipo de aplicaciones. No obstante, no están exentos de inconvenientes: su empleo suele requerir instrumentos como espectrofotómetros, además de un control riguroso sobre la iluminación y el entorno de medición. Esto significa que no siempre son la mejor opción cuando se busca una técnica sencilla, por ejemplo, en dispositivos portátiles o diagnósticos de campo. ⁽⁴⁶⁾

Una limitante importante en el diseño de sensores moleculares derivados de ácidos borónicos son las propiedades ópticas intrínsecas nulas de los ácidos borónicos, debido a esto se han

reportado diferentes derivados funcionalizados con sustituyentes cromóforos o fluoróforos permitiendo la detección mediante cambios de color (colorimetría) o variaciones en la emisión de luz (fluorescencia) y de esta forma hacerlos capaces de emitir una señalización en el momento de interactuar con analitos de interés.

Un ejemplo de esto es la incorporación de un grupo antraceno a un derivado de ácido fenilborónico reportado por Czarnik en 1992.⁽⁴⁷⁾ El antraceno es ampliamente conocido por ser un grupo fluoróforo y al estar funcionalizado en este sistema, es capaz de cambiar las propiedades ópticas del sistema de detección, permitiendo mejorar la señalización de la interacción con los sacáridos. Cuando el compuesto está en solución acuosa, emite fluorescencia a $\lambda = 416$ nm, una longitud de onda similar a la del antraceno. Sin embargo, al añadir una base, la fluorescencia disminuye. Este cambio es reversible, lo que indica que no se trata de una descomposición, sino de un proceso de ionización (formación del boronato). La incorporación del grupo ácido borónico al antraceno (compuesto a) no genera cambios significativos en la intensidad de fluorescencia, incluso en presencia de sacáridos que interactúan con el ácido borónico (compuesto c). Sin embargo, al variar el pH, la intensidad de fluorescencia disminuye notablemente (compuesto b), reflejando un menor incremento en la fluorescencia (compuesto d), (Esquema 5).



Esquema 5. Equilibrio reversible de fluorescencia en el sistema de detección de sacáridos basado en ácido borónico derivado de antraceno. ⁽⁴⁷⁾

Los autores realizaron un experimento de titulación por fluorescencia para estudiar la interacción del ácido borónico derivado de antraceno con diferentes compuestos que contienen grupos diol. Durante el estudio se analizó la intensidad de fluorescencia del sensor en presencia de fructosa, glucosa, etilenglicol y 1,1,1-trishidroximetiletano. La fructosa produjo la mayor disminución en la fluorescencia, lo que indica una interacción más fuerte con el sensor. La glucosa, que presenta una configuración estructural diferente, mostró una disminución menor en la señal, lo que sugiere una interacción de menor intensidad. El etilenglicol generó cambios aún más pequeños en la fluorescencia, indicando una interacción más débil. Por su parte, el 1,1,1-trishidroximetiletano también produjo cambios en la señal fluorescente, aunque menos pronunciados que los observados con los azúcares analizados. Estos resultados muestran que la cantidad y la disposición estructural de los grupos hidroxilo influyen significativamente en la afinidad de interacción entre los compuestos diol y el ácido borónico, (Figura 3). ⁽⁴⁷⁾

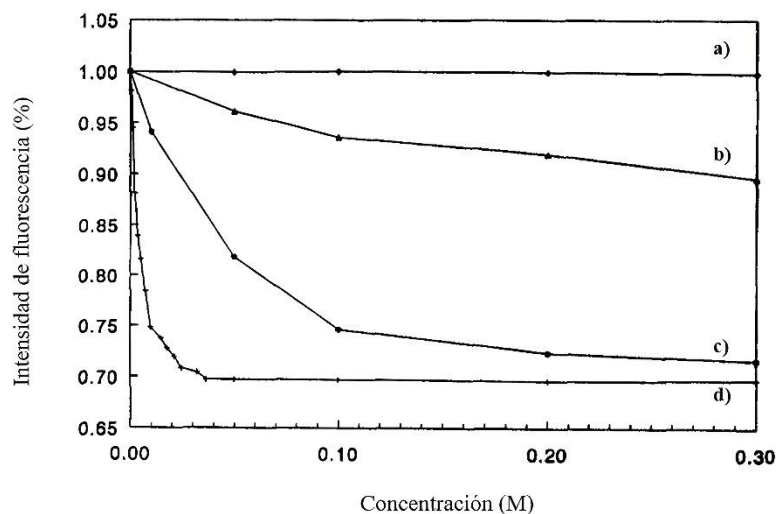
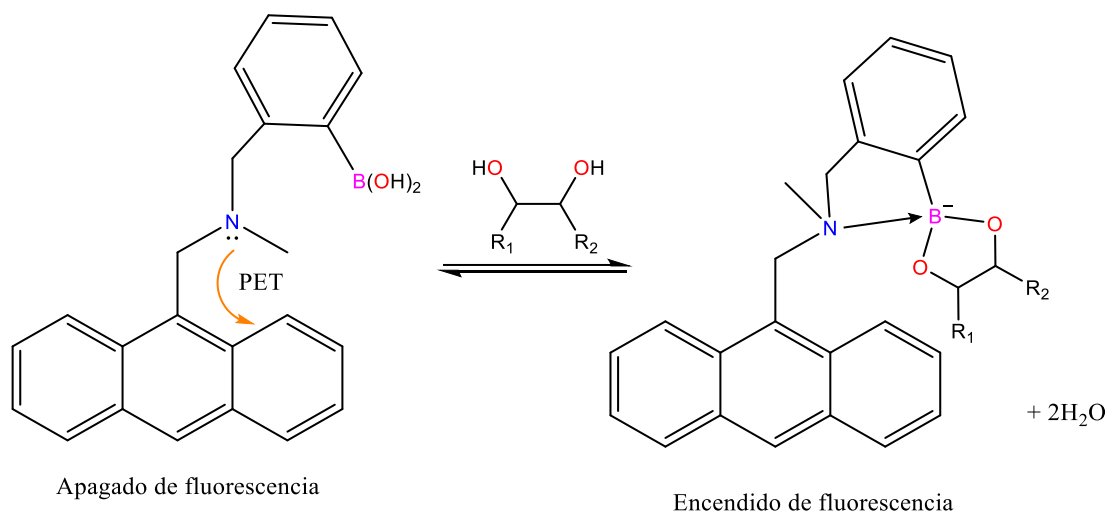


Figura 3. Experimento de titulación en MeOH por fluorescencia excitando a $\lambda = 490$ nm para la interacción entre ácido borónico derivado de antraceno y a) 1,1,1-trishidroximetiletano, b) Etilenglicol, c) Glucosa, y d) Fructosa.⁽⁴⁷⁾

Por otra parte, Shinkai reportó en 1994 un sensor derivado de antraceno que también involucra un mecanismo de transferencia de electrones fotoinducido.⁽⁴⁸⁾ La unión de los azúcares al ácido borónico incrementa la acidez de este, inhibiendo la transferencia electrónica y resultando en un aumento de la fluorescencia del antraceno. La modificación del sitio de enlace del ácido borónico implica la incorporación de un grupo amina en la estructura del sensor, que forma intramolecularmente un anillo de cinco miembros con el ácido borónico. Esto amplía el intervalo de pH efectivo y mejora la sensibilidad del sensor, facilitando la detección de sacáridos.



Esquema 6. Mecanismo de modulación de fluorescencia propuesto por Shinkai. ⁽⁴⁸⁾

Se midieron las intensidades de fluorescencia a diferentes valores de pH, utilizando una longitud de onda de excitación de $\lambda = 370$ nm y una longitud de onda de emisión de $\lambda = 420$ nm. En términos generales, se observa que la intensidad de fluorescencia del sensor varía con el pH del medio y con la presencia de los diferentes compuestos analizados. En presencia de los sacáridos, particularmente fructosa y glucosa, se observan cambios en la señal fluorescente respecto al sensor solo, lo que indica que estas moléculas interactúan con el sistema. El etilenglicol también produce variaciones en la fluorescencia, aunque de manera distinta a los azúcares. Estas diferencias sugieren que la interacción con el sensor depende de la estructura y disposición de los grupos hidroxilo en cada molécula. Asimismo, la variación de la fluorescencia con el pH está relacionada con cambios en el proceso de transferencia de electrones fotoinducida (PET), que influye en la señal fluorescente del sistema (Figura 4).

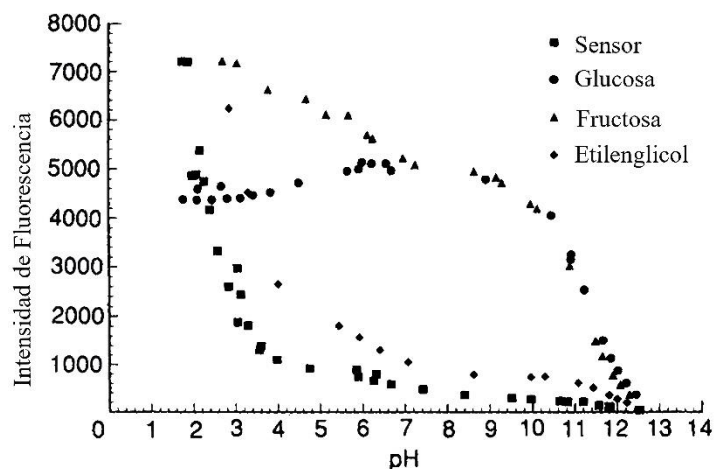
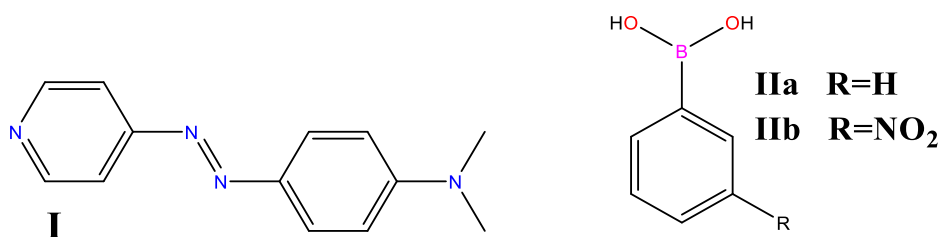


Figura 4. Gráfica del perfil de intensidad de fluorescencia de la entre la interacción con el sensor derivado de antraceno en función del pH a 25°C, en presencia de sacáridos y etilenglicol. ⁽⁴⁸⁾

Este estudio explora diferentes características de reactividad de los ácidos borónicos, no solo su propiedad para unirse con grupos cis-diol, sino también su capacidad para funcionar como ácido de Lewis debido a la formación del aducto $N \rightarrow B$, lo que afecta en sus propiedades electrónicas y ópticas. ⁽⁴⁸⁾

Estudios similares también fueron reportados por Takeuchi en 1998, ⁽⁴⁹⁾ quien diseñó un sistema de detección de sacáridos a partir de la interacción específica entre un ácido borónico (compuesto IIa y IIb) y un derivado de un colorante azo (compuesto I). El compuesto I el cual es un cromóforo con grupos donadores, lo que permite estudiar cambios de color por transferencia de carga modulada por los ácidos borónicos, (Esquema 7).



Esquema 7. Estructuras de los compuestos utilizados en el sistema de detección: compuesto I (azopiridina) y los ácidos borónicos IIa (R = H) y IIb (R = NO₂). ⁽⁴⁹⁾

En este enfoque, la unión reversible entre el grupo borónico y los dioles presentes en los sacáridos permite su reconocimiento molecular. En metanol, el compuesto I muestra una absorción a 455 nm, correspondiente a su color amarillo. Cuando se adiciona IIa (ácido fenilborónico sin sustituyentes), el espectro prácticamente no cambia, lo que indica que la interacción B→N es muy débil. En contraste, al añadir IIb (portador de un grupo nitro), surge una nueva banda a 540 nm y la solución adquiere un tono naranja, evidenciando una interacción N→B mucho más fuerte y fácilmente detectable, (Figura 5).

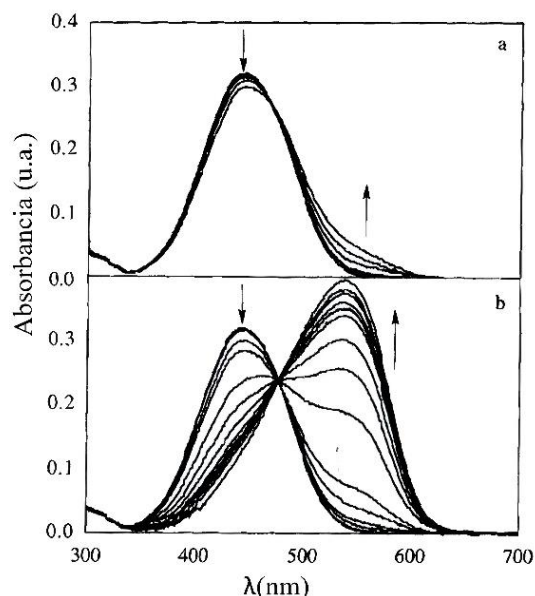


Figura 5. Espectros de absorción del compuesto I con aumento gradual de concentración de (a) IIa y (b) IIb en metanol. Solo IIb induce una nueva banda en 540 nm, indicando una fuerte interacción N→B. ⁽⁴⁹⁾

Se llevó a cabo una titulación del sistema compuesto I + IIb para estudiar su interacción en presencia de fructosa. En este experimento, se mantuvieron constantes las concentraciones del compuesto I (1×10^{-5} M) y de fructosa (0.10 M), mientras se aumentaba progresivamente la concentración del ácido borónico IIb en una solución de metanol. La absorbancia se registró a $\lambda = 540$ nm, (Figura 6).

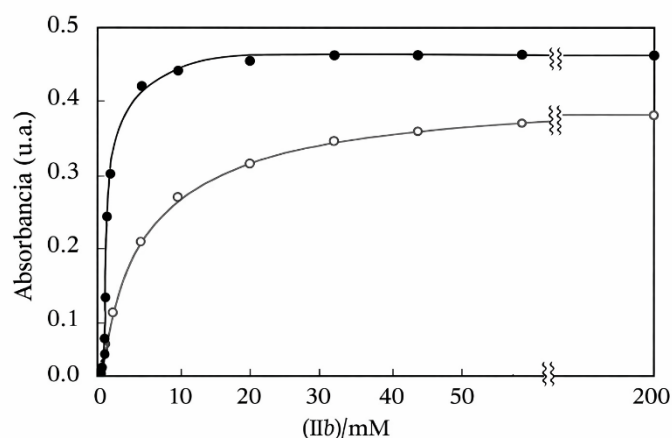


Figura 6. Titulación del compuesto I + I Ib en ausencia (○) y presencia de fructosa (●). La fructosa potencia la respuesta óptica del sistema, evidenciada por un mayor incremento en la absorbancia a 540 nm. ⁽⁴⁹⁾

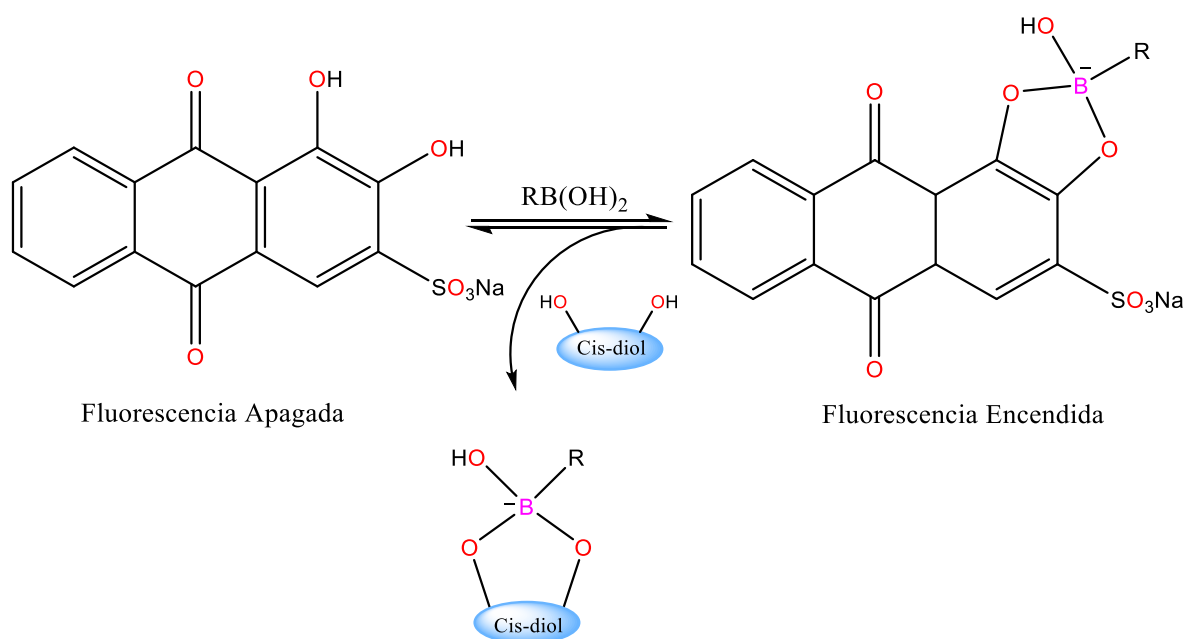
En ausencia de fructosa (círculos vacíos), el incremento de la absorbancia es proporcional a la concentración de I Ib, lo que refleja la formación progresiva del complejo I+I Ib. En cambio, cuando la fructosa está presente (círculos rellenos), la absorbancia es proporcional. Esto demuestra que la fructosa reacciona con I Ib para formar un éster borónico, modificando significativamente la respuesta espectral del sistema.

Este trabajo presentó uno de los primeros reportes sobre el estudio de interacciones intermoleculares entre ácidos borónicos y colorantes como estrategia para el diseño de sensores ópticos. Esta aproximación, basada en la formación reversible de enlaces covalentes con grupos diol y en la modulación de propiedades electrónicas mediante interacciones N→B, introdujo un concepto novedoso para la detección de sacáridos.

A raíz de esta contribución, numerosos estudios han explorado la combinación de ácidos borónicos con colorantes que contienen estructuras cis-diol, tales como rojo de alizarina los cuales forman ésteres cíclicos con el ácido borónico, provocando modificaciones en las propiedades ópticas, que se reflejan en cambios espectroscópicos detectables, ya sea en espectroscopía de absorción o fluorescencia.

3.3.2 Detección de sacáridos a partir de sistemas de desplazamiento basados en ácidos borónicos y rojo de alizarina

Un estudio reportado por Wang en el año 2001 ⁽⁵⁰⁾ demostró que el colorante rojo de alizarina (ARS) actúa como un sistema óptico para estudiar interacciones entre ácidos borónicos y sacáridos. El mecanismo consiste en la formación reversible de un éster cíclico entre el rojo de alizarina, que contiene un sistema catecol, y un ácido borónico. Al interactuar emiten una señal detectable mediante espectroscopía de absorción y emisión. Esta señal puede disminuir nuevamente si se introduce un sacárido con grupos cis-diol, que compite por el centro borónico y desplaza al ARS del complejo, permitiendo así monitorear espectroscópicamente las interacciones boronato–diol mediante cambios controlados en la fluorescencia (Esquema 8).



Esquema 8. Reactividad del ácido borónico con rojo de alizarina y compuestos cis-diol.

En dicho trabajo, se observó que la formación de un éster de boro entre el ácido fenilborónico y rojo de alizarina provoca un cambio evidente en la coloración de la solución (de rojo a amarillo), así como un aumento significativo en la absorbancia a pH fisiológico de 7.4 (Figura 7). ⁽⁵⁰⁾

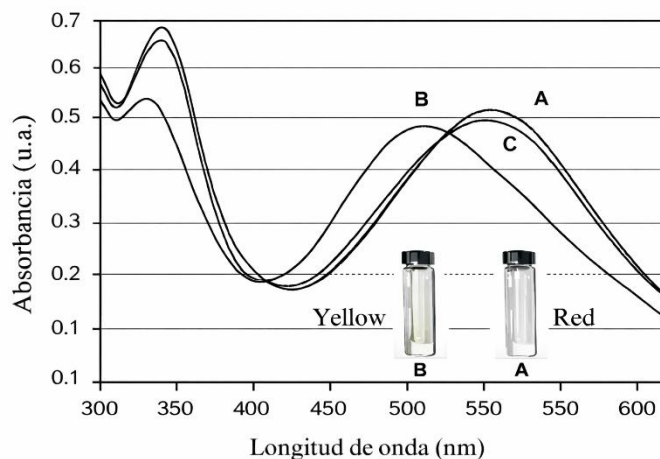


Figura 7. Espectros de absorción obtenidos en solución amortiguadora a pH 7.4. A) Rojo de alizarina. B) Interacción rojo de alizarina-ácido fenilborónico. C) Rojo de alizarina-ácido borónico + fructosa. ⁽⁵⁰⁾

El estudio de la interacción entre el éster borónico con la fructosa también se realizó mediante espectroscopía de emisión. Cuando se forma el éster de boro con el rojo de alizarina, el complejo muestra una banda de emisión. Al agregar equivalentes de fructosa, se observa un cambio hipocrómico gradual, que apaga la fluorescencia y devuelve la emisión original de alizarina (Figura 8). ⁽⁴¹⁾

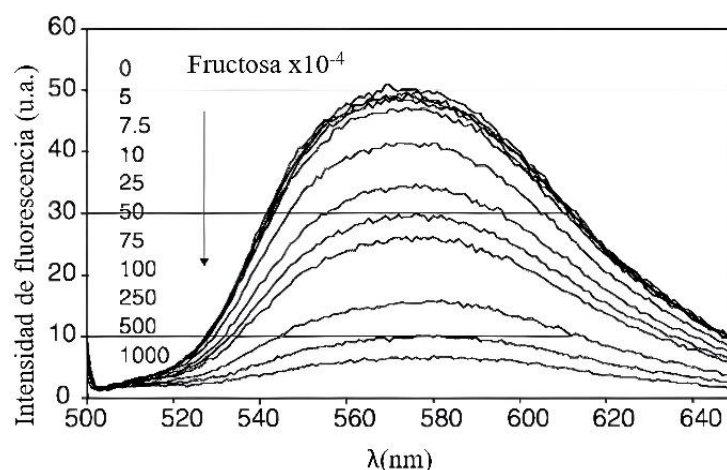


Figura 8. Titulación de fructosa en una solución de ARS (1×10^{-4}) y ácido fenilborónico (1×10^{-3}). La fluorescencia disminuye con la adición de fructosa (0–0.1 M), en solución amortiguadora de fosfatos, pH 7.4, λ de excitación = 495 nm. ⁽⁵⁰⁾

Con la finalidad de estudiar este sistema, se llevó a cabo un experimento por espectroscopía de emisión para estudiar la intensidad de fluorescencia en función de diferentes valores de pH de la solución entre ácido borónico y rojo de alizarina en solución amortiguadora de fosfatos. Se observó que la fluorescencia alcanza su máximo a valores de pH fisiológicos, lo que indica que en condiciones neutras se favorece la formación del éster borónico. A pH ácido, el complejo es inestable y la fluorescencia disminuye debido a la regeneración de la forma libre del rojo de alizarina, mientras que a pH básico decae nuevamente por la disminución en la estabilidad del complejo (Figura 9).

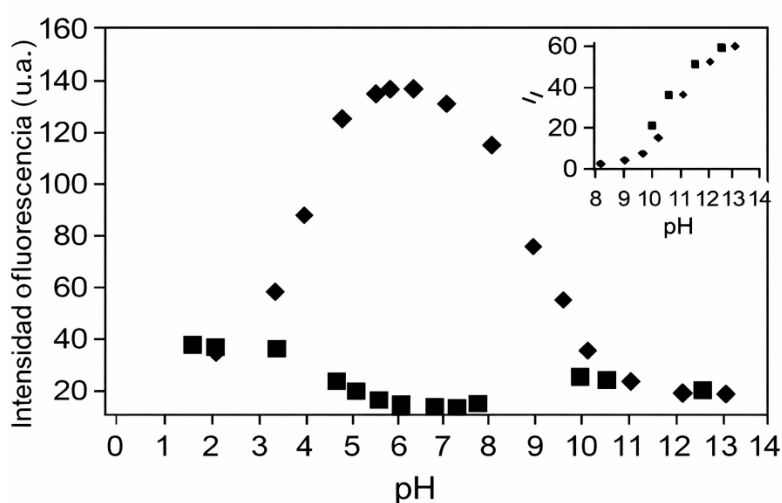


Figura 9. Titulación de pH de la intensidad de fluorescencia de ARS (1×10^{-4}) (■) y de ARS (1×10^{-4}) en presencia de ácido fenilborónico (1×10^{-2}) (◆). En solución amortiguadora de fosfato. λ de excitación = 600 nm. ⁽⁵⁰⁾

En el año 2012, Benkovic reportó el comportamiento estructural del rojo de alizarina en un intervalo de pH de 1-13 en solución amortiguadora, ⁽⁵¹⁾ lo que evidenció la presencia de dos transiciones ácido-base correspondientes a la desprotonación secuencial de los grupos hidroxilo en su estructura. La primera transición, en medio ligeramente ácido, sugiere la pérdida de un protón, mientras que la segunda, en condiciones fuertemente básicas, indica una segunda desprotonación (Figura 10).

Estos resultados confirman que el rojo de alizarina existe en diferentes formas protonadas dependiendo del pH, lo que modifica el grado de conjugación electrónica de la molécula y afecta directamente sus propiedades ópticas, así como su capacidad para formar complejos con ácidos borónicos. ⁽⁵¹⁾

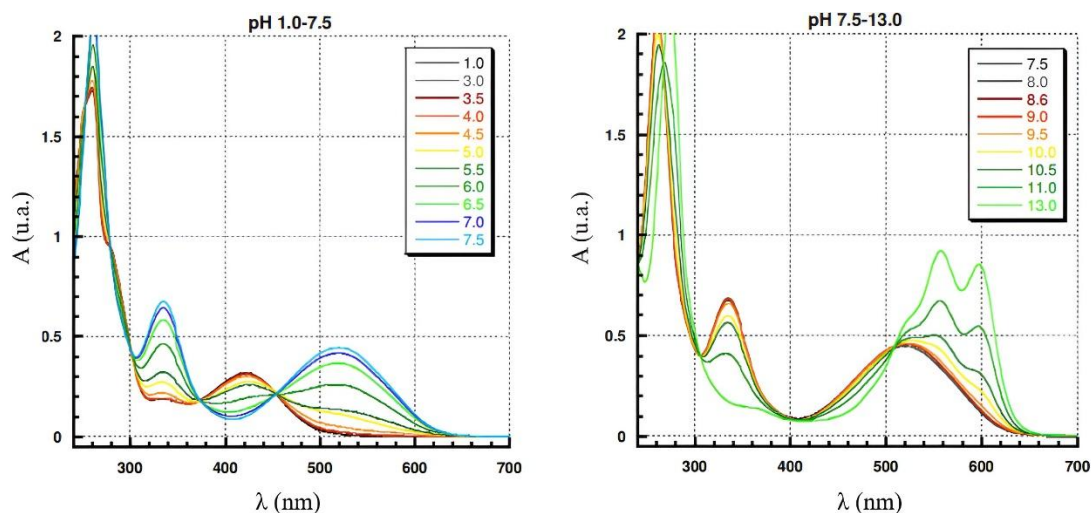


Figura 10. Experimento de UV-Vis a diferentes valores de pH (1-13) para rojo de alizarina (500mM). ⁽⁵¹⁾

Con el objetivo de evaluar la constante de asociación entre el rojo de alizarina y el ácido fenilborónico, se analizaron sus perfiles de reactividad en función del pH mediante experimentos de titulación en solución acuosa, realizados bajo condiciones de pH neutro y básico. A partir del ajuste de los datos de fluorescencia en un modelo de unión 1:1, se determinaron constantes de asociación de $K_a = 2550 \pm 95 \text{ M}^{-1}$ a pH 7.0 y $K_a = 1940 \pm 160 \text{ M}^{-1}$ a pH 10.1. Estos valores indican que, bajo estas condiciones, la afinidad del ácido borónico por rojo de alizarina es moderadamente mayor a pH neutro, (Figura 11).

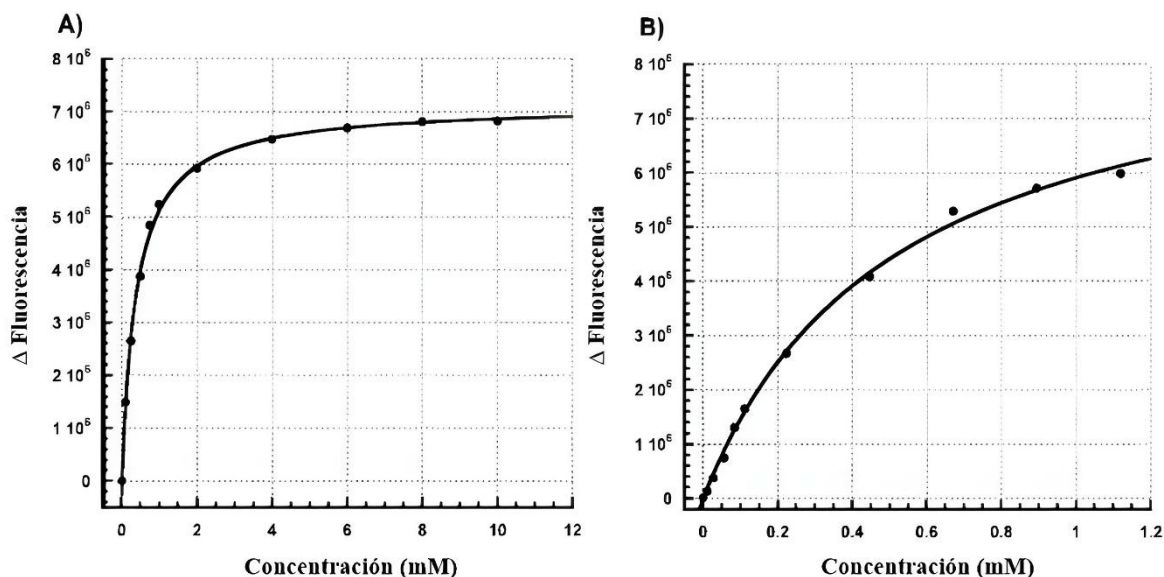


Figura 11. Titulación de fluorescencia para ARS-ácido fenilborónico en solución amortiguadora de fosfatos para la determinación de la constante de asociación, pH 7.0, $K_a = 2550 \pm 95 \text{ M}^{-1}$, y (B) pH 10.1 $K_a = 1940 \pm 160 \text{ M}^{-1}$.⁽⁵¹⁾

La interacción entre ambos compuestos también fue analizada mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear de ^1H . En el espectro correspondiente al ARS (Figura 12. a), se observaron las señales atribuibles a los protones de los grupos hidroxilo. Sin embargo, tras la adición del ácido fenilborónico, dichas señales desaparecen (Figura 12. b), lo que indica la participación de los grupos OH en la formación de un complejo mediante una reacción de condensación. Además, se observó un desplazamiento químico diferente en varias señales del espectro de RMN de ^1H , lo cual sugiere un cambio en el entorno químico de los protones involucrados y proporciona evidencia adicional de la interacción molecular entre las dos especies.⁽⁵¹⁾

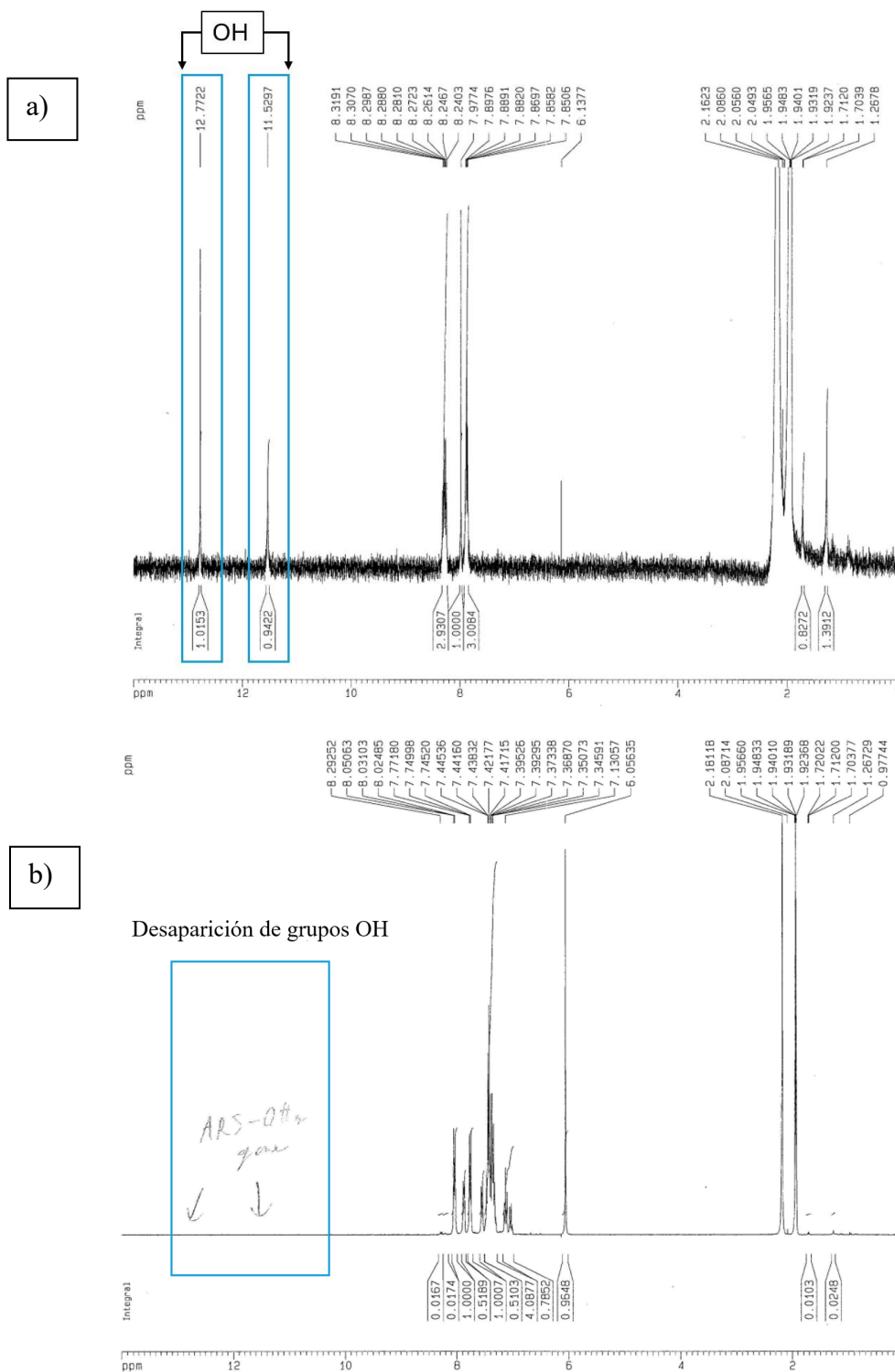


Figura 12. Espectros de RMN de ^1H de 300 MHz en CD_3CN para a) rojo de alizarina, y b) rojo de alizarina-ácido fenilborónico. ⁽⁵¹⁾

El análisis por espectroscopía de RMN de ^{11}B evidenció la presencia de una mezcla de especies tras la interacción entre el ácido fenilborónico y el rojo de alizarina. En el espectro se observó, además de la señal correspondiente a un átomo boro en geometría trigonal plana (sp^2) típica del ácido borónico libre atribuida a la señal con mayor desplazamiento químico ($\delta = 27.72$ ppm), se observó también una señal característica atribuida a una especie en geometría tetraédrica (sp^3) a menor desplazamiento químico ($\delta = 5.25$ ppm), que indicó la formación de enlaces covalentes con los grupos hidroxilo de la alizarina. Esta coexistencia de ambas especies entre la forma libre y la forma tetraédrica del boro, lo que respalda la formación de un boronato, característico de las reacciones de condensación entre ácidos borónicos y el grupo diol, (Figura 13). ⁽⁵¹⁾

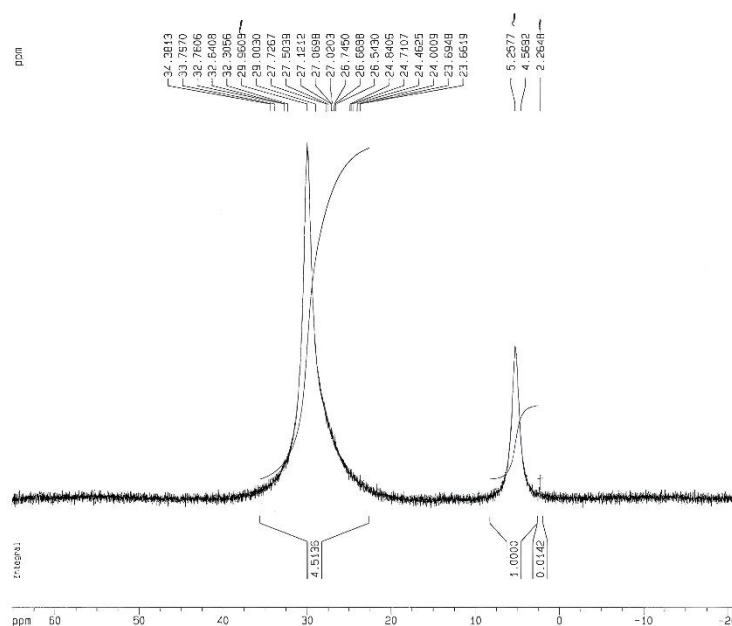
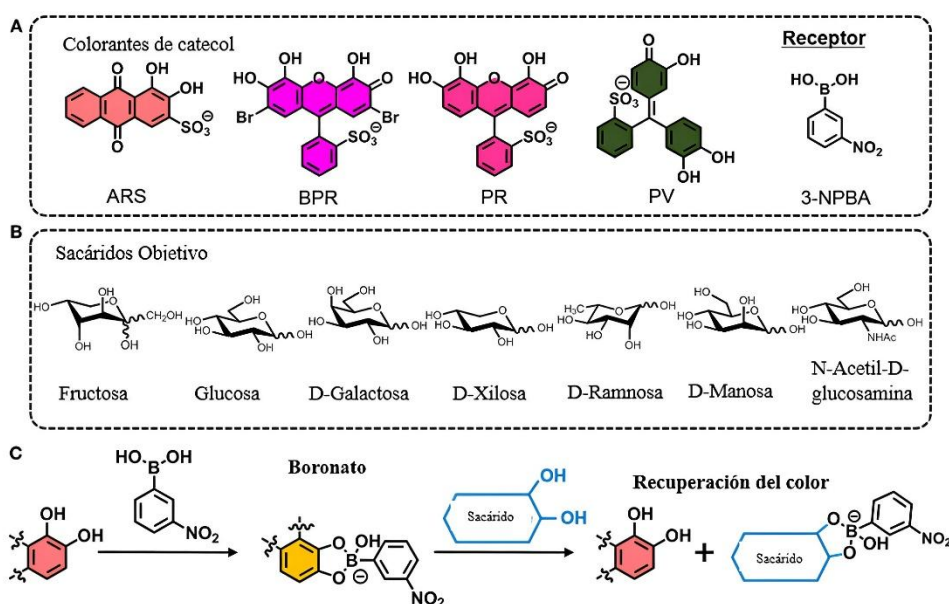


Figura 13. Espectro de RMN de ^{11}B para la interacción entre el ácido fenil borónico y el rojo de alizarina 100 MHz. ⁽⁵¹⁾

En el año 2019, Minami y su equipo de investigación realizaron un estudio sobre la detección de sacáridos empleando boronatos generados a partir de diversos colorantes incluidos el violeta de pirocatecol (PV), el rojo de alizarina (ARS), el rojo de pirogalol (PR) y el rojo de bromo pirogalol (BPR) en combinación con el ácido 3-nitrofenilborónico (3-NPBA) (Esquema 9).⁽⁵²⁾ Las interacciones observadas entre los sacáridos y los boronatos produjeron respuestas distintivas evidentes en los desplazamientos de bandas de absorción y los cambios en la coloración, lo que permitió la identificación precisa de diversos sacáridos y demostró una elevada selectividad del sistema sensor. Además, se determinaron las constantes de asociación entre el ácido 3-nitrofenilborónico y los sacáridos.



Esquema 9. A) Colorantes utilizados como agentes titulantes B) Sacáridos utilizados para su detección, C) Sistema implementado para la detección de sacáridos.⁽⁵²⁾

La Figura 14 muestra el comportamiento de las bandas de absorción de los diferentes colorantes, tras la adición de ácido 3-nitrofenilborónico a la solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4, se observaron desplazamientos característicos para cada colorante. La interacción del rojo de alizarina con el ácido borónico se observó como un desplazamiento hacia el azul de $\Delta\lambda = 46$ nm que evidencia una interacción y un cambio de coloración de morado a naranja.⁽⁴³⁾

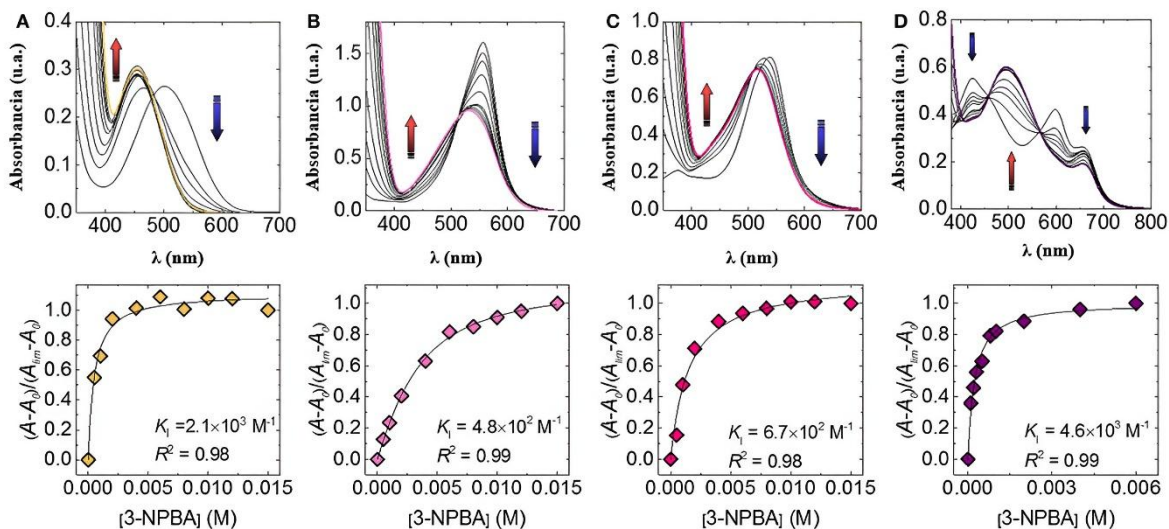


Figura 14. Espectros de UV-Vis para los diferentes colorantes catecol (40 μ M) tras la adición del 3-NPBA (100 mM) en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4 a 25 °C. A) ARS-3-NPBA, B) BPR-3-NPBA, C) PR-3-NPBA, D) PV-3-NPBA, (arriba). Isothermas de enlace para la interacción colorante-acido borónico (abajo).⁽⁵²⁾

La Figura 15 muestra los cambios de los espectros de absorción tras la adición de fructosa a los diferentes sistemas colorante-ácido borónico, específicamente para la alizarina (A) se observó un desplazamiento hacia el rojo, demostrando una reversibilidad del sistema, así también un cambio en la coloración de la solución permitiendo una detección visual eficaz del sacárido.

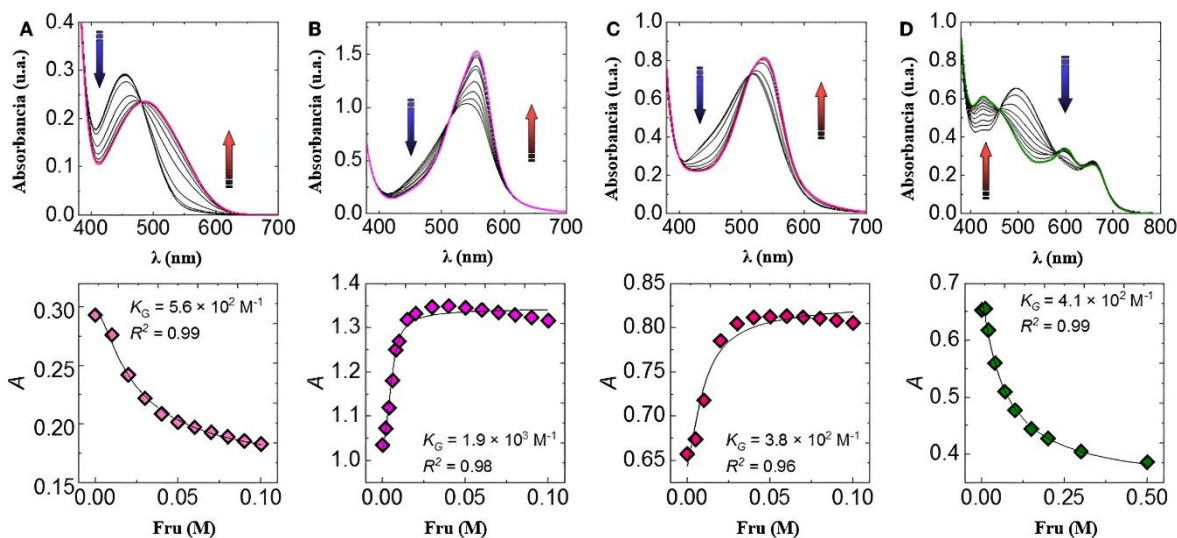


Figura 15. Espectros de UV-Vis para los diferentes sistemas ácido borónico (6 mM)-colorante (40 μ M) tras la adición de fructosa (100 mM) en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4 a 25 $^{\circ}$ C. A) ARS-3-NPBA-Fructosa. B) BPR-3-NPBA-Fructosa, C) PR-3-NPBA-Fructosa, D) PV-3-NPBA-Fructosa, (arriba). Isothermas de enlace para la interacción colorante-acido borónico-Fructosa (abajo).⁽⁵²⁾

La magnitud del cambio en los desplazamientos espectroscópicos y la correlación entre la concentración y la absorbancia permiten determinar los parámetros cinéticos y de afinidad del sistema de detección. En este contexto, el valor de la constante de asociación (K_a) refleja la estabilidad del complejo formado entre el colorante y los sacáridos. Este parámetro fue reportado por Minami en su estudio para diferentes sistemas, mostrando variaciones que dependen de la interacción específica del ácido borónico con cada colorante y los distintos sacáridos.

La Tabla 4 muestra que la fructosa presenta las mayores constantes de asociación con los colorantes evaluados, en particular con el sistema rojo de bromo pirogalol ($K_a = 1900 \text{ M}^{-1}$) y rojo de alizarina ($K_a = 560 \text{ M}^{-1}$) esto debido a su conformación furanósica con grupos cis-diol. Otros sacáridos, como glucosa, xilosa y galactosa, exhiben afinidades más moderadas, mientras que para el sistema de rojo pirogalol y violeta de pirocatecol muestran valores muy bajos ($K_a = < 10 \text{ M}^{-1}$) para la mayoría de los azúcares.

Estas variaciones en las constantes de asociación evidencian que el sistema permite discriminar entre sacáridos con estructuras similares.

Tabla 4. Valores de las constantes de asociación (K_a M⁻¹) calculadas a partir de UV-Vis tras la adición de diferentes sacáridos en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4 a 25°C.

(52)

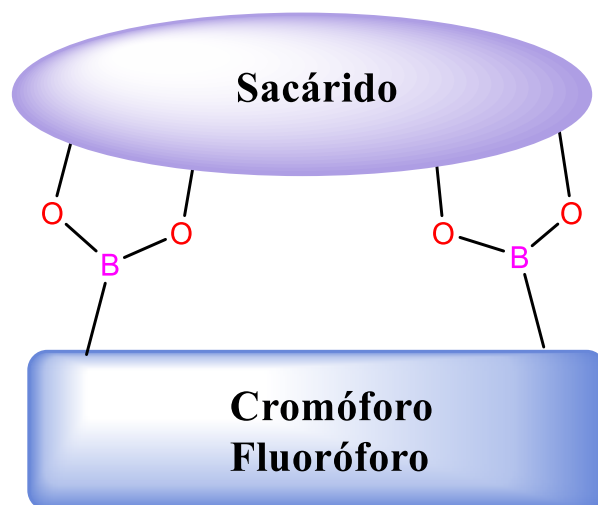
Sacárido	Rojo de alizarina	Rojo de bromo pirogalol	Rojo de pirogalol	Violeta de pirocatecol
Fructosa	560 ± 71	1900 ± 39	380 ± 38	410 ± 49
Galactosa	110 ± 11	230 ± 24	<10	33 ± 6
Glucosa	52 ± 4	150 ± 6	<10	16 ± 1
Xilosa	41 ± 6	110 ± 5	<10	12 ± 2
Manosa	<10	110 ± 13	<10	<10
N-Acetil-D-Glucosamina	<10	<10	<10	<10
Ramanosa	17 ± 2	46 ± 4	<10	<10

En general, la fructosa presenta las mayores afinidades en comparación con los demás sacáridos evaluados, lo que se atribuye a la disposición favorable de sus grupos hidroxilo para formar complejos estables con el grupo borónico. En contraste, azúcares como glucosa, galactosa y xilosa muestran constantes de asociación menores, mientras que otros compuestos presentan interacciones muy débiles o prácticamente nulas.

3.3.3 Especies diborónicas en el reconocimiento de sacáridos

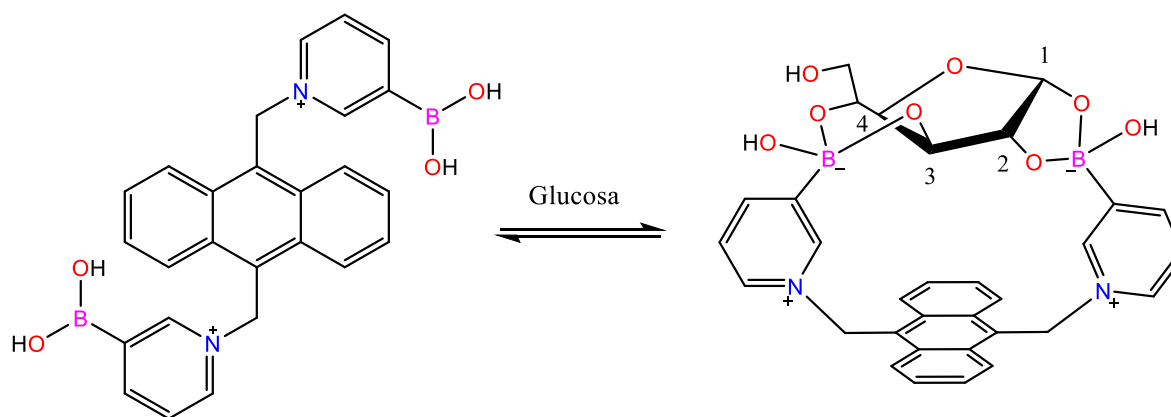
Las especies diborónicas han logrado una especial relevancia en la química supramolecular por su alta eficiencia en el reconocimiento molecular de sacáridos, particularmente glucosa. A diferencia de las especies monosustituidas con ácidos borónicos, los compuestos diborónicos contienen dos unidades funcionales de ácido borónico dispuestas de forma que pueden interactuar simultáneamente con dos grupos dioles de una misma molécula de sacárido. Esta interacción bidentada mejora considerablemente la afinidad y selectividad del sistema de detección permitiendo una unión más estable y específica. ⁽⁵³⁾

El diseño de estos compuestos puede adaptarse para optimizar la distancia y orientación entre los ácidos borónicos, lo que es clave para el reconocimiento selectivo de sacáridos con geometrías particulares. Además, diversas especies diborónicas han sido funcionalizadas con cromóforos o fluoróforos, lo que permite evidenciar su interacción mediante cambios espectroscópicos. Esta estrategia resulta útil para el reconocimiento molecular, ya que la interacción puede traducirse en una señal óptica detectable., facilitando su uso en sensores moleculares de sacáridos (Esquema 10). ⁽⁵⁴⁾



Esquema 10. Esquema de una especie diborónica funcionalizada con grupo cromóforo/fluoróforo para la detección de sacáridos.

Uno de los primeros estudios realizados para sistemas de detección de sacáridos a partir de ácidos diborónicos fue reportado por Norrild en 1999, en este estudio se presentó un sistema de detección por fluorescencia a partir de un ácido diborónico soluble en agua y selectivo para glucosa, ⁽⁵⁵⁾ este sistema incorpora un núcleo antraceno funcionalizado con dos grupos ácido 3-piridinborónico capaces de reaccionar con los grupos -OH del sacárido, este compuesto mostró una alta selectividad por glucosa formando un complejo 1:1 que exhibe una alta respuesta en la fluorescencia (Esquema 11).



Esquema 11. Interacción entre compuesto diborónico reportado por Norrild y glucosa. ⁽⁵⁵⁾

Se llevó a cabo un experimento para observar la intensidad de fluorescencia tras la adición de diferentes concentraciones en solución acuosa en solución amortiguadora de fosfatos a un pH de 7.4. A medida que se incrementa la concentración de glucosa, se observó un aumento progresivo y significativo en la intensidad de fluorescencia, especialmente en las bandas de emisión en $\lambda = 427$ y 407 nm, lo que indica que el complejo formado es más fluorescente que la especie libre (Figura 16). ⁽⁵⁵⁾

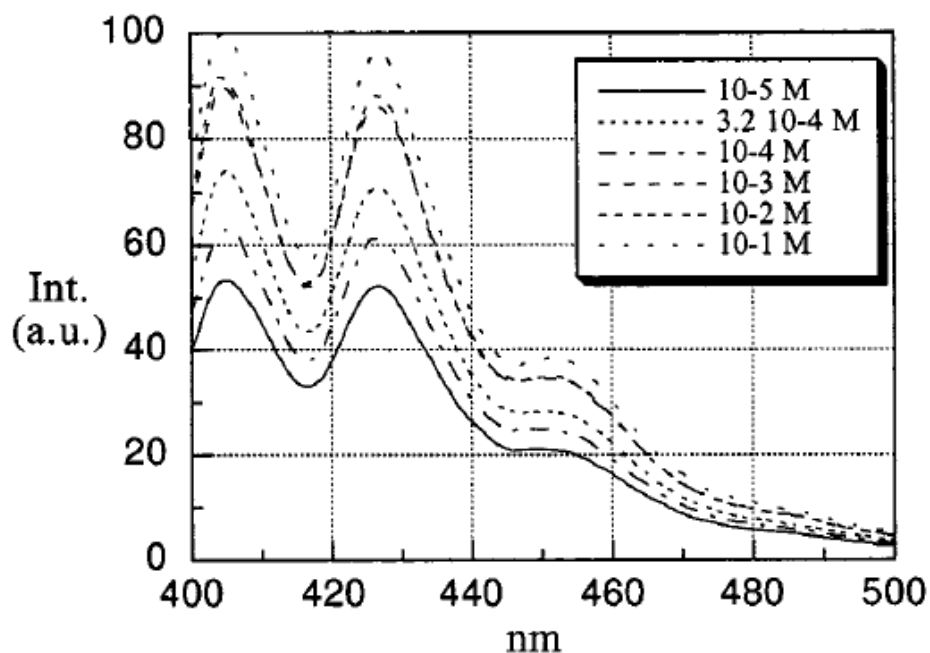


Figura 16. Espectro de emisión del compuesto diborónico ($1 \times 10^{-5} M$) a diferentes concentraciones de glucosa. ⁽⁵⁵⁾

En contraste, la adición de fructosa produjo cambios menos pronunciados, mientras que la galactosa generó variaciones de magnitud intermedia en la señal. Este comportamiento sugiere que el sensor presenta una mayor selectividad hacia la glucosa. La baja respuesta frente a fructosa y galactosa puede explicarse por la incapacidad de estas moléculas para adoptar una conformación adecuada para el acoplamiento simultáneo con los dos ácidos borónicos del ácido diborónico, lo que impide la formación de un complejo estable y fluorescente. La forma α -D-glucofuranosa, presenta grupos diol orientados espacialmente para favorecer los enlaces covalentes por medio de ésteres de boro, en el caso de la fructosa estos grupos están menos disponibles y por lo tanto se compromete la geometría necesaria para establecer la interacción bidentada del ácido diborónico que estabiliza el complejo fluorescente (Figura 17). ⁽⁵⁵⁾

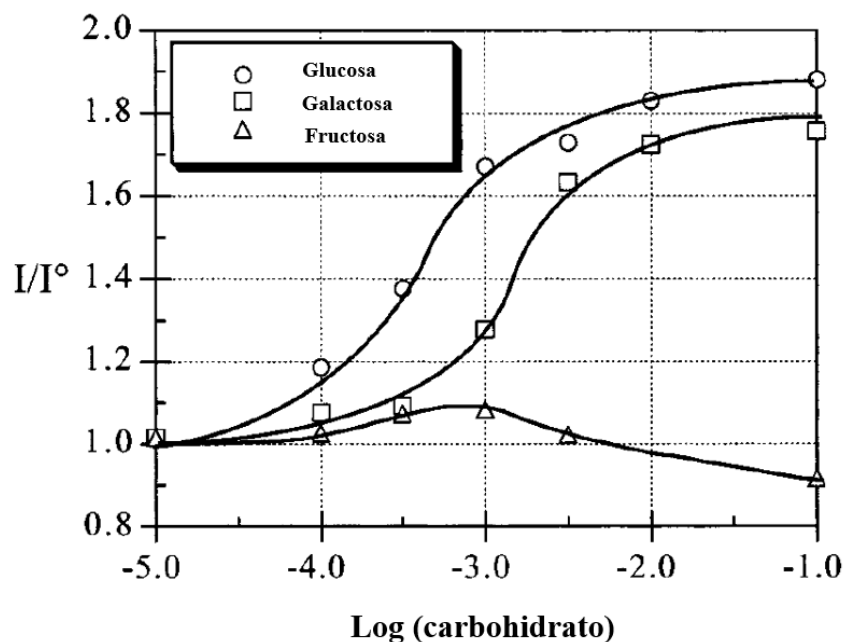


Figura 17. Intensidad relativa de fluorescencia para el compuesto diborónico en función de concentración de diferentes sacáridos. ⁽⁵⁵⁾

La figura 18 muestra una optimización teórica (método AM1) de la interacción del complejo diborónico con glucosa, la cual revela que la conformación más estable corresponde a una disposición tipo silla del anillo de boro en la región de unión 3,5. Esta geometría favorece el acoplamiento bidentado de la glucosa en su forma α -D-glucofuranosa mediante enlaces con los hidroxilos en posición 1,2 y 3,5 con los grupos ácido borónico, formando dos anillos que estabilizan el complejo. Esta estructura calculada concuerda con los datos obtenidos experimentalmente por RMN, donde se observaron desplazamientos químicos inusualmente

bajos para los protones H-3 ($\delta = 1.67$ ppm) y H-4 ($\delta = 1.69$ ppm), lo que indica un fuerte apantallamiento de estos protones. ⁽⁴⁷⁾

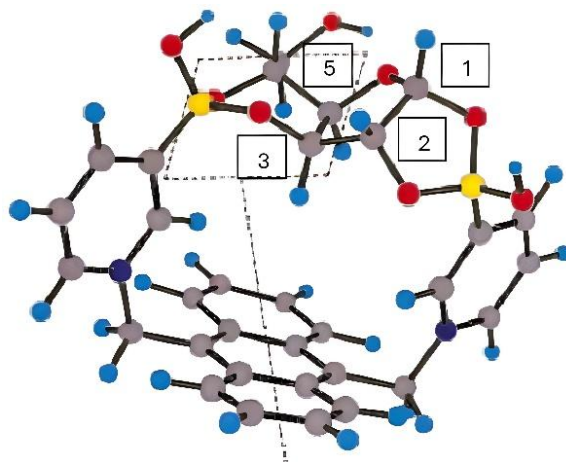
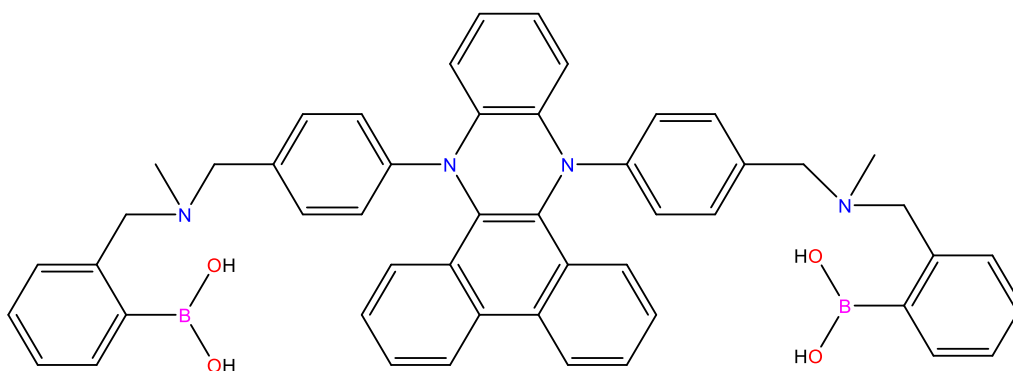


Figura 18. Estructura optimizada por AM1 del compuesto ácido diborónico-glucosa. ⁽⁵⁵⁾

Un factor altamente importante en el diseño de los sensores moleculares es la selectividad y el poder emitir una señal particular que pueda diferenciarse entre otros analitos. En el año 2021 se reportó un estudio de un compuesto diborónico (DPAC) ⁽⁵⁶⁾ (Esquema 12), altamente sensible para glucosa en una mezcla de disolventes solución amortiguadora de fosfatos/MeOH (20:80 respectivamente) en un pH de 7.4, el cual mediante un mecanismo de emisión inducida por vibración permite una detección fluorescente eficiente y específica para glucosa incluso en presencia de otros monosacáridos, además, mostró un límite de detección bajo de $9.4 \mu\text{M}$ lo cual favorece su potencial aplicación en diagnósticos clínicos.



Esquema 12. Estructura molecular de compuesto diborónico (DPAC) reportado por Galan para la detección de selectiva de glucosa. ⁽⁵⁶⁾

La Figura 19 muestra los ensayos de titulación por emisión del sensor diborónico DPAC frente a glucosa, galactosa y fructosa en MeOH/FPB (80:20, pH 7.4). Con glucosa se observa un marcado incremento en la fluorescencia y un cambio visible bajo luz UV, indicando una eficiente. La galactosa también induce un aumento de señal, aunque menos pronunciado, debido a la orientación distinta de sus grupos hidroxilo. En contraste, la fructosa produce una respuesta mucho más débil. Estos resultados muestran que la intensidad de emisión del sistema DPAC–sacárido depende fuertemente de la estructura del monosacárido, permitiendo distinguirlos ópticamente.

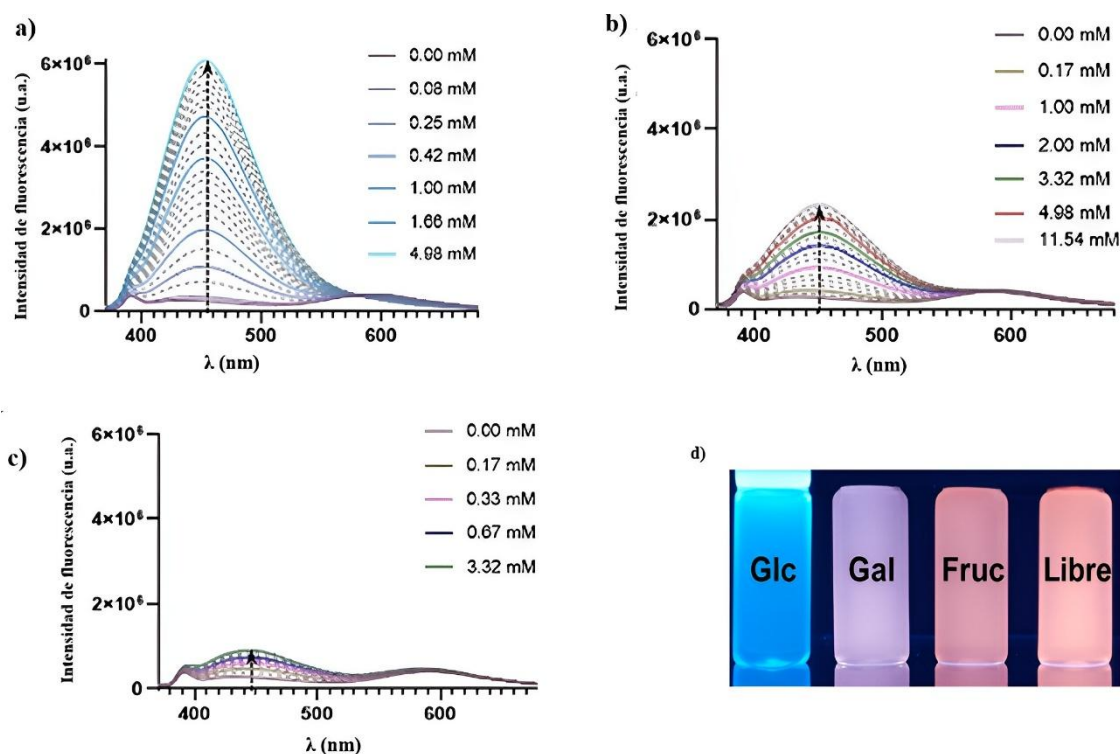


Figura 19. Experimentos de titulación por espectroscopía de emisión para DPAC en solución amortiguadora de fosfatos/MeOH (20:80) para a) Glucosa, b) Galactosa, c) Fructosa. d) Representación fotográfica de DPAC bajo luz UV tras la adición de diferentes monosacáridos. ⁽⁵⁶⁾

Se evaluó la interacción del compuesto DPAC con diez monosacáridos estructuralmente distintos, observándose que solo algunos, como la glucosa, generan una señal fluorescente intensa, mientras que otros, como la ramanosa o la N-acetilglucosamina, producen respuestas débiles o inexistentes. Estos resultados evidencian que la eficiencia de reconocimiento depende de la cantidad y la orientación espacial de los grupos hidroxilo en cada sacárido.

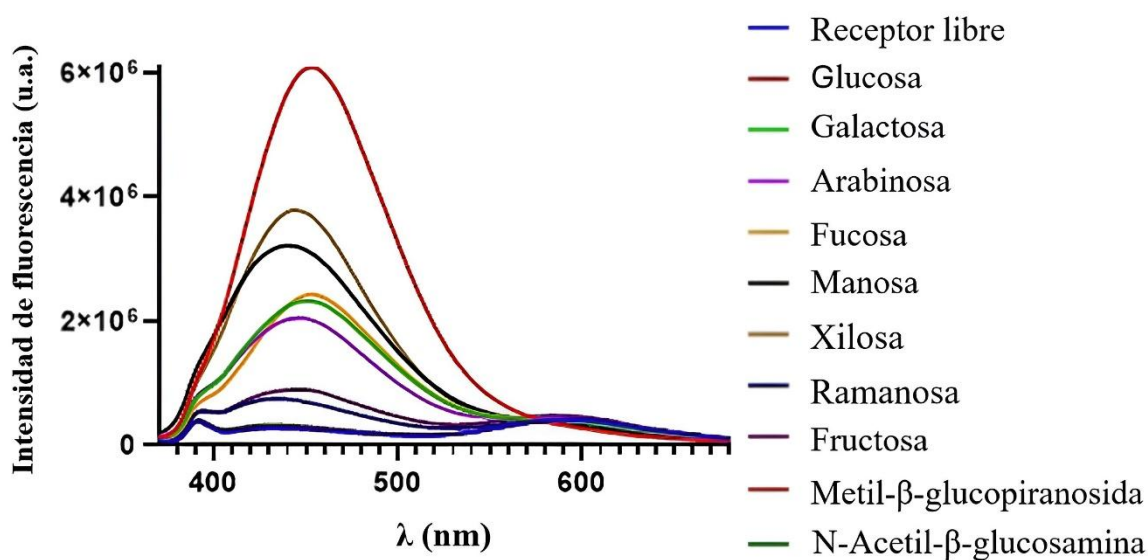


Figura 20. Espectro de emisión para la interacción de DPAC con diferentes monosacáridos en solución amortiguadora de fosfatos/MeOH (20:80).⁽⁵⁶⁾

Se estudió la interacción del compuesto DPAC con diversos monosacáridos mediante el cálculo de las constantes de asociación (K_a), empleando experimentos de titulación por fluorescencia mediante la herramienta supramolecular.org con el cual se obtuvo la isoterma de enlace (Figura 21).

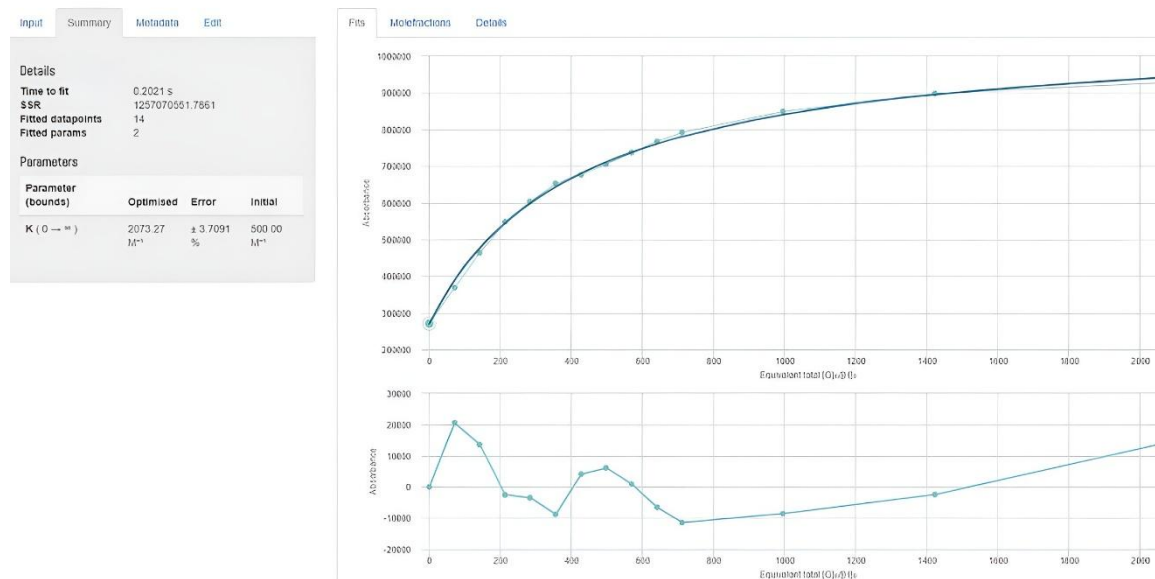


Figura 21. Isotermas de enlace obtenidas por supramolecular.org para la interacción entre el compuesto DPAC con fructosa. ⁽⁵⁶⁾

El compuesto DPAC mostró afinidades diferenciadas hacia diversos monosacáridos, con los valores más altos de asociación para fructosa ($K_a = 1927 M^{-1}$), glucosa ($K_a = 816 M^{-1}$) y D-xilosa ($K_a = 593 M^{-1}$). En contraste, ramanosa y fucosa presentaron constantes significativamente menores, y no se detectó interacción apreciable con derivados como N-acetilglucosamina o metil- β -D-glucopiranosamina. Estos resultados evidencian que el reconocimiento por DPAC depende críticamente de la disponibilidad y orientación de grupos hidroxilo libres.

Tabla 5. Valores de constante de asociación obtenidos para la interacción entre el compuesto DPAC y sacárido. [ND] No determinado. ⁽⁵⁶⁾

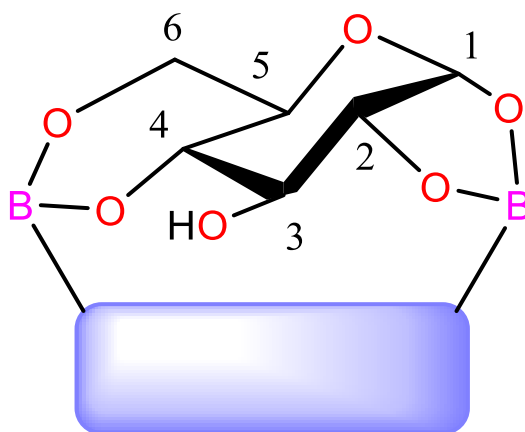
Monosacárido	Constante de asociación $K_a [M^{-1}]$	LOD μM
Glucosa	816	9.4
Galactosa	400	63.1
Fructosa	1927	40.3
Xilosa	593	17.2
Manosa	395	45.6
Arabinosa	339	74.2
Fucosa	137	128.1
Ramanosa	53	2038
Metil-β-D-glucosa	ND	-
N-Acetil-β-D-glucosamina	ND	-

Asimismo, los valores de límite de detección (LOD) reflejan la sensibilidad del sistema frente a cada analito. En particular, la glucosa presenta el valor de LOD más bajo (9.4 μM), lo que indica que puede ser detectada a concentraciones menores en comparación con otros monosacáridos. Por el contrario, compuestos como ramanosa muestran valores de LOD considerablemente más altos, lo que sugiere una menor eficiencia del sistema para su detección.

3.4 Estabilidad conformacional de sacáridos y preferencia de los ácidos borónicos en la formación de heterociclos de boro

Existen diversos factores que afectan las interacciones entre los grupos -OH de los compuestos cis-diol del sacárido con los ácidos borónicos, uno de ellos es la interconversión entre piranosa y furanosa del anillo hemiacetal de un monosacárido el cual sufre distorsiones en soluciones acuosas. El equilibrio entre las configuraciones lineal, piranosa y furanosa, así como entre los anómeros α y β de los anillos piranósico y furanósico, incrementa sustancialmente el número de posibles estructuras que pueden formarse durante el proceso de la interacción. ⁽⁵⁷⁾

Uno de los primeros estudios reportados de este tipo de conformaciones estructurales fue un compuesto diborónico el cual proporcionó la primera elucidación estructural con D-glucosa en la formación del éster de boro. El espectro de RMN de ^1H de este complejo indicó que, en metanol deuterado, la D-glucosa se encontraba unida en su forma α -piranosa a través de las posiciones 1,2 y 4,6, como se muestra en el Esquema 13.

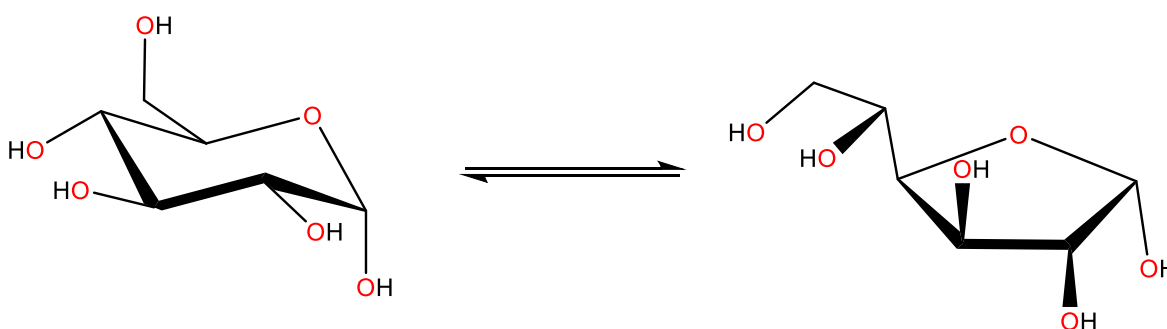


Esquema 13. El complejo 1,2:4,6 formado entre el compuesto diborónico y la D-glucosa en MeOD (metanol deuterado). ⁽⁵⁸⁾

Norrild y Eggert reexaminaron el complejo entre D-glucosa y el sensor diborónico usando D-glucosa marcada con ^{13}C en C-1 y C-6, ⁽⁵⁸⁾ observando una disminución en las constantes de acoplamiento que confirmó la formación de un éster borónico cíclico de cinco miembros. Aunque la asignación previa por RMN de ^1H fue correcta, solo era válida bajo condiciones

anhidras. Con el tiempo, la α -D-glucopiranososa se isomerizó a la α -D-glucofuranosa; en metanol deuterado este proceso tomó hasta ocho días, pero en una solución 1:2 agua/metanol se completó en solo 10 minutos, demostrando una alteración en la conformación estructural del compuesto inducida por la naturaleza del medio.

Aunque la α -D-glucofuranosa representa solo una pequeña fracción del total de especies de glucosa en solución acuosa (alrededor del 0.14 %), al interactuar con ácidos borónicos se convierte en la forma favorecida para la formación del complejo. Esto se debe a que su estructura presenta los grupos hidroxilo en C1 y C2 en una disposición *syn*-periplanar rígida, que es complementaria con el ángulo requerido por el fragmento O–B–O del ácido borónico para formar un anillo cíclico estable (Esquema 14).



Esquema 14. Equilibrio conformacional entre las formas α -D-glucopiranososa (izquierda) y α -D-glucofuranosa (derecha).⁽⁵⁸⁾

Por otro lado, la alta afinidad que muestran los ácidos monoborónicos por la fructosa se relaciona directamente con la estructura que adopta en solución acuosa. Una de sus formas predominantes, es la β -D-fructofuranosa, la cual presenta un par de grupos –OH adyacentes en posiciones C2 y C3 con una orientación espacial favorable para enlazarse con compuestos borónicos y formar ésteres cíclicos de boro, esta forma representa un 25% en equilibrio en agua. Por otro lado, la glucosa también tiene una estructura similar (α -D-glucofuranosa) pero en equilibrio este equilibrio es en menor proporción (alrededor de 0.14%), esto limita en gran medida su capacidad de interacción con los ácidos borónicos y su capacidad de formar enlaces covalentes.⁽⁵⁹⁾

Esta diferencia estructural está relacionada directamente con el valor de la constante de asociación, mientras que la fructosa alcanza valores de hasta $4,400 \text{ M}^{-1}$ la glucosa alcanza

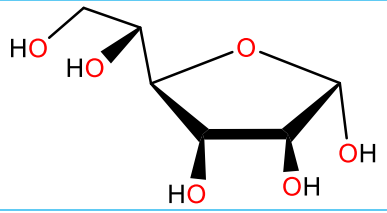
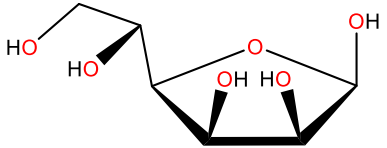
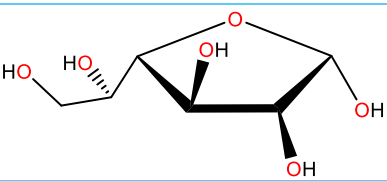
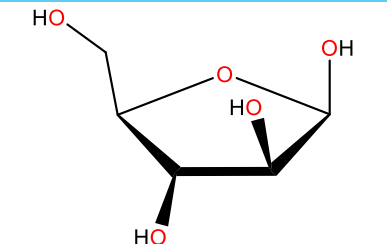
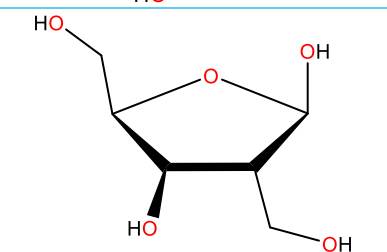
valores de 110 M^{-1} para la interacción con ácido fenilborónico demostrando que la disposición espacial de los grupos hidroxilo, así como la geometría estructural de los sacáridos puede condicionar la interacción y reactividad de este tipo de sistemas (Tabla 6).⁽⁵⁹⁾

Tabla 6. Valores de constante de asociación entre ácido fenilborónico en solución acuosa a 25°C con diferentes grupos poliol reportados por Leonard y Edwards.⁽⁶⁰⁾

Poliol	$K_a [\text{M}^{-1}]$
1,3-Propanodiol	0.88
Etilenglicol	2.80
Propilenglicol	3.80
3-Metoxi-1,2-propanodiol	8.50
Glucosa	110
Manosa	170
Galactosa	280
Pentaeritritol	650
Manitol	2,300
Fructosa	4,400
Catecol	18,000

De manera general, se ha observado una tendencia entre las formas estructurales de ciertos sacáridos que presentan un par de grupos hidroxilo alineados en la misma dirección espacial y los valores relativamente altos que muestran al interactuar con ácidos monoborónicos, lo que sugiere que la disposición geométrica influye directamente en la estabilidad del complejo formado (Tabla 7).

Tabla 7. Estructuras de diversos sacáridos que contienen un par de grupos hidroxilo disposición *syn*-periplanar con sus porcentajes de equilibrio en agua y constantes de asociación con ácido fenilborónico. ⁽⁶⁰⁾

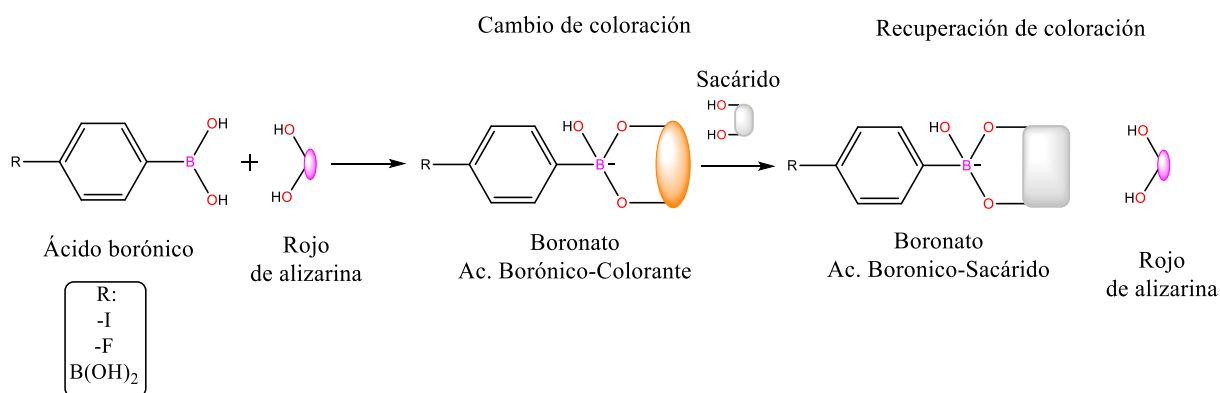
Sacárido	Estructura	Porcentaje relativo en agua	$K_a[M^{-1}]$
D-Glucosa (α -D-Glucofuranosa)		0.14 ⁽⁵⁹⁾	110
D-Manosa (β -D-manofuranosa)		0.3 ⁽⁶⁰⁾	170
D-Galactosa (α -D-galactofuranosa)		2.5 ⁽⁶⁰⁾	280
D-Arabinosa (β -D-arabinofuranosa)		2 ⁽⁶⁰⁾	340
D-Fructosa (β -d-Fructofuranosa)		25 ⁽⁶⁰⁾	4,400

4. JUSTIFICACIÓN

El estudio de nuevos compuestos que puedan ser utilizados como sensores moleculares es de alta importancia en la actualidad, debido a que existen diferentes tipos de analitos y, de acuerdo con su naturaleza, es crucial detectarlos, monitorearlos o inhibirlos. Entre estos analitos, los sacáridos ocupan un lugar destacado debido a su papel fundamental en diversos procesos biológicos y aplicaciones industriales. Su detección es especialmente relevante porque concentraciones altas de azúcares se relacionan con enfermedades como la diabetes mellitus, resistencia a la insulina y otros trastornos metabólicos, además de influir en procesos inflamatorios y alteraciones celulares. En este contexto, los sensores ópticos representan una herramienta valiosa debido a su alta sensibilidad, rapidez de respuesta y facilidad de interpretación, ya que permiten detectar cambios colorimétricos o fluorescentes derivados de la interacción entre el sensor y el sacárido. Por ello, los sistemas basados en ácidos borónicos acoplados a cromóforos como el rojo de alizarina constituyen una alternativa prometedora para la detección eficiente y selectiva de sacáridos.

5. HIPÓTESIS

Debido a la reactividad específica de los ácidos borónicos con los grupos dioles presentes en los sacáridos, los ácidos 4-fluorofenilborónico (AFFB), 4-yodofenilborónico (AYFB) y 1,4-bencendiborónico (ABDB) formarán complejos tipo boronato estables con el rojo de alizarina. Estos complejos funcionarán como sensores moleculares capaces de detectar de manera selectiva fructosa, glucosa y galactosa mediante reacciones de desplazamiento, generando cambios medibles que permitan su identificación y diferenciación (Esquema 15). Se espera que tras la formación del boronato entre los derivados de ácido borónico y el rojo de alizarina, el compuesto tenga un cambio en la coloración y una diferencia en la intensidad de fluorescencia. Tras la adición de fructosa, glucosa y galactosa se espera la disociación del boronato alizarina-acido borónico y un restablecimiento de la banda de absorción original del rojo de alizarina, además un decremento en fluorescencia evidenciando una reversibilidad en el sistema y de esta forma la detección de glucosa, galactosa, fructosa y sacarosa.



Esquema 15. Estrategia de detección de sacáridos a partir de boronatos.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

Obtener y estudiar sensores moleculares para la detección de sacáridos en medio acuoso, generados mediante la condensación reversible entre ácidos borónicos y el colorante rojo de alizarina, con el propósito de evaluar su capacidad de reconocimiento molecular y su respuesta espectroscópica frente a diferentes sacáridos.

6.2 Objetivos particulares

- Obtener los boronatos a partir de la reacción entre los ácidos 4-fluorofenilborónico, 4-yodofenilborónico y 1,4-bencendiborónico con rojo de alizarina en solución acuosa.
- Evaluar los boronatos obtenidos como sensores de sacáridos (fructosa, glucosa y galactosa) mediante espectroscopía UV-Vis.
- Estudiar los cambios en las propiedades fotofísicas de los sistemas formados y establecer la correlación estructura–respuesta.
- Determinar las constantes de asociación de los sistemas ácido borónico–colorante y boronato–sacárido mediante espectroscopía UV-Vis y fluorescencia.

7. INSTRUMENTACIÓN

Los puntos de fusión fueron determinados en capilares abiertos en un equipo Buchi Melting Point B-540.

Los productos fueron obtenidos en un reactor por calentamiento Monowave 50 marca Anton Paar, utilizando tubos de 10 mL.

Los espectros de Infrarrojo (IR) se obtuvieron en un equipo Nicolet 6700 FT-IR ThermoScientific mediante la técnica de ATR, el análisis de los espectros se realizó utilizando el programa OMNIC 9.2.86.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H , se obtuvieron en el equipo Bruker Avance III HD 500 MHz utilizando DMSO- d_6 como disolvente. La escala de desplazamientos (δ) se presenta en partes por millón (ppm), el procesamiento de los espectros se realizó utilizando el programa MestreNova versión 12.0.0-20080.

Los análisis por Espectroscopía Ultravioleta Visible (UV-Vis) se realizaron en un equipo Thermo Scientific Genesys 10S UV-Vis utilizando celdas de cuarzo de 1 cm de paso óptico y volumen máximo de 5 mL y como disolvente se utilizó una solución amortiguadora de fosfatos de sodio y potasio a pH 7.4, los datos experimentales se analizaron utilizando el software OriginPro 9.0.0 SR2b87.

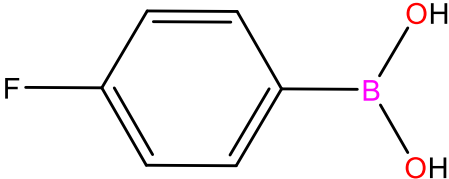
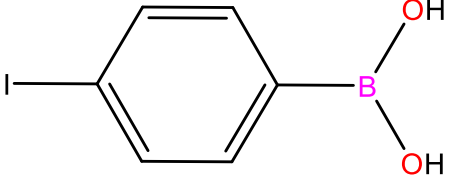
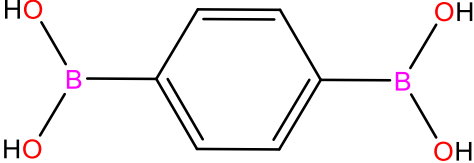
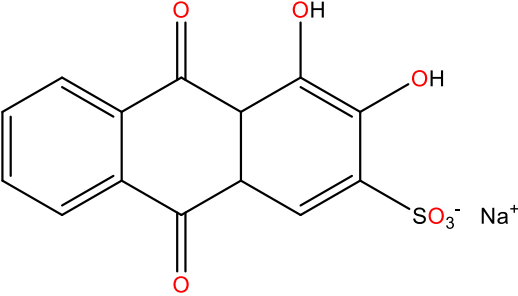
Los análisis por Espectroscopía de Emisión se realizaron en un equipo de luminiscencia PerkinElmer LS 55 utilizando celdas de cuarzo de 1 cm de paso óptico y volumen máximo de 5 mL, y como disolvente se utilizó una solución amortiguadora de fosfatos de sodio y potasio a pH 7.4, los datos experimentales se analizaron utilizando el software OriginPro 9.0.0 SR2b87.

Los cálculos de las constantes de asociación por espectroscopía de absorción y emisión se llevaron a cabo utilizando el software Bindfit de la página <http://supramolecular.org> con la optimización numérica Nelder-Mead. ⁽⁶¹⁾

8. REACTIVOS Y DISOLVENTES

Todos los reactivos y disolventes utilizados para el desarrollo de esta investigación son productos comercializados por *Sigma-Aldrich* a excepción de la solución amortiguadora de fosfatos de sodio y potasio que fue adquirida con la empresa *crisol*.

Reactivos:

Nombre	CAS	Estructura Molecular
Ácido 4-fluorofenilborónico (AFFB)	1765-93-1	
Ácido 4-yodofenilborónico (AYFB)	5122-99-6	
Ácido 1,4-bencendiborónico (ABDB)	4612-26-4	
Rojo de alizarina (ARS)	130-22-3	

Nombre	CAS	Estructura Molecular
Fructosa	57-48-7	
Galactosa	59-23-4	
Glucosa	50-99-7	
Sacarosa	57-50-1	

Disolventes:

Nombre	CAS	Estructura Molecular
Diclorometano	75-09-2	CH_2Cl_2
Hidróxido de sodio	1310-73-2	NaOH
Solución amortiguadora de fosfatos de sodio y potasio a pH 7.0	521231-1L9	
DMSO-d ₆	2206-27-1	

9. METODOLOGÍA

Condiciones experimentales

Los estudios se realizaron utilizando rojo de alizarina como colorante base con grupos cis-diol y tres ácidos borónicos (AFFB, AYFB y ABDB). Las soluciones se prepararon en medio acuoso empleando solución amortiguadora de fosfatos de sodio y potasio ajustado a pH 7.4, con el fin de mantener condiciones similares a un entorno fisiológico. Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente, utilizando celdas de cuarzo previamente limpiadas para evitar interferencias ópticas.

Preparación de soluciones

Se preparó una solución madre de rojo de alizarina a 1×10^{-3} M. A partir de esta, se tomaron 500 μL y se diluyeron con 1000 μL de solución amortiguadora (pH 7.4), obteniendo un volumen final de 1500 μL con una concentración de 3.33×10^{-4} M. Para los experimentos de titulación, se usaron soluciones de ácidos borónicos a 0.05 M y soluciones de sacáridos galactosa, glucosa, fructosa y sacarosa a 4.66×10^{-3} M, todas preparadas en el mismo medio acuoso.

Formación del complejo ácido borónico-rojo de alizarina

La estrategia de detección empleada se basa en un ensayo por desplazamiento (“displacement assay”). Para formar el complejo sensor, se añadieron alícuotas de 10 μL de la solución de ácido borónico a la solución de rojo de alizarina, con agitación suave durante un minuto después de cada adición para favorecer la condensación entre el grupo borónico y los grupos cis-diol del colorante.

Las condiciones se calcularon para obtener una relación estequiométrica 1:1 entre el colorante y el ácido borónico después de la primera adición, permitiendo comparar de forma equivalente el comportamiento de los tres ácidos borónicos seleccionados.

Experimento para la formación del complejo ácido borónico-sacárido

Una vez formado el complejo boronato rojo de ácido borónico-alizarina, se evaluó la capacidad de los sacáridos para desplazar al colorante. Para ello se añadieron alícuotas de 10 μL de las soluciones de galactosa, glucosa, fructosa y sacarosa. Estas moléculas compiten con el rojo de alizarina por la formación del éster de boro, generando un proceso de disociación parcial del complejo inicial. Este desplazamiento restaura la señal óptica del colorante libre y provoca cambios medibles en la absorción y fluorescencia, lo que permite cuantificar la afinidad relativa de cada sacárido frente al ácido borónico correspondiente.

Análisis espectroscópico y cálculo de constantes de asociación

Los cambios ópticos asociados a la formación y disociación de los complejos se analizaron mediante espectroscopía UV-Vis y de fluorescencia (Figura 22). Estas mediciones permitieron:

- Cuantificar el cambio en la emisión y absorción de cada experimento para la asociación y disociación de las especies involucradas.
- Determinar la constante de asociación del complejo rojo de ácido borónico-alizarina y ácido borónico-sacárido por medio del software Bindfit.
- Comparar la selectividad del sistema frente a galactosa, glucosa, fructosa y sacarosa.

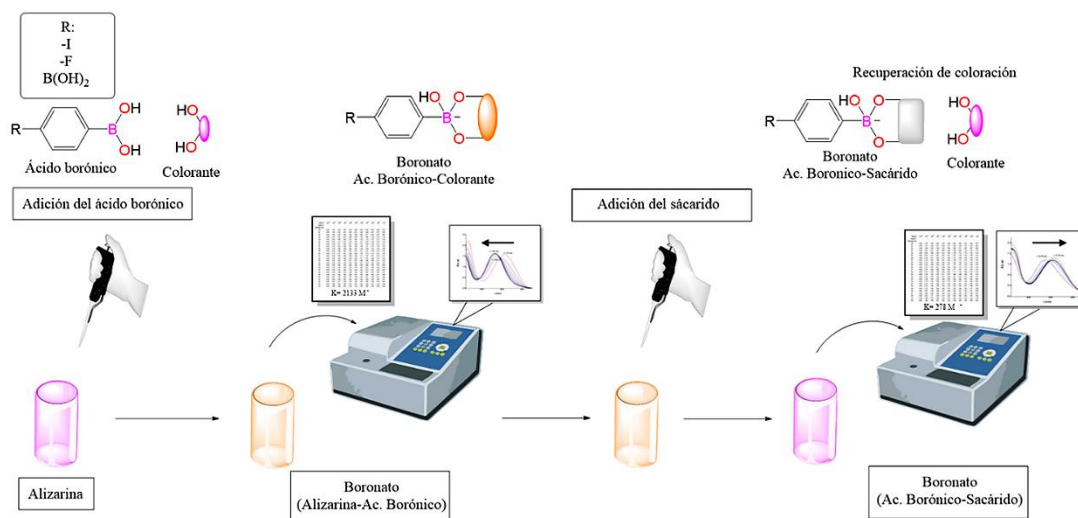
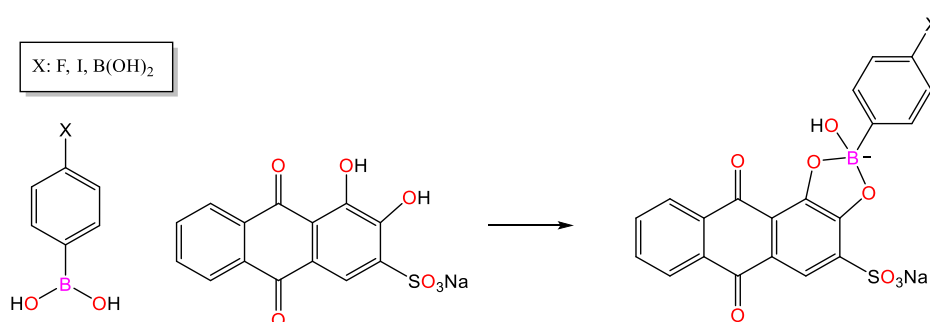


Figura 22. Representación de la estrategia implementada para el análisis de la detección de sacáridos.

10. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

10.1 Análisis experimental de la detección de sacáridos por desplazamiento entre ácidos borónicos y rojo de alizarina

El estudio de las interacciones por medio de reacciones de condensación entre los diferentes ácidos borónicos (AFFB, AYFB y ABDB) y rojo de alizarina (ARS) se llevó a cabo por espectroscopía de emisión y absorción en medio acuoso en solución amortiguadora a un pH de 7.4 a temperatura ambiente.

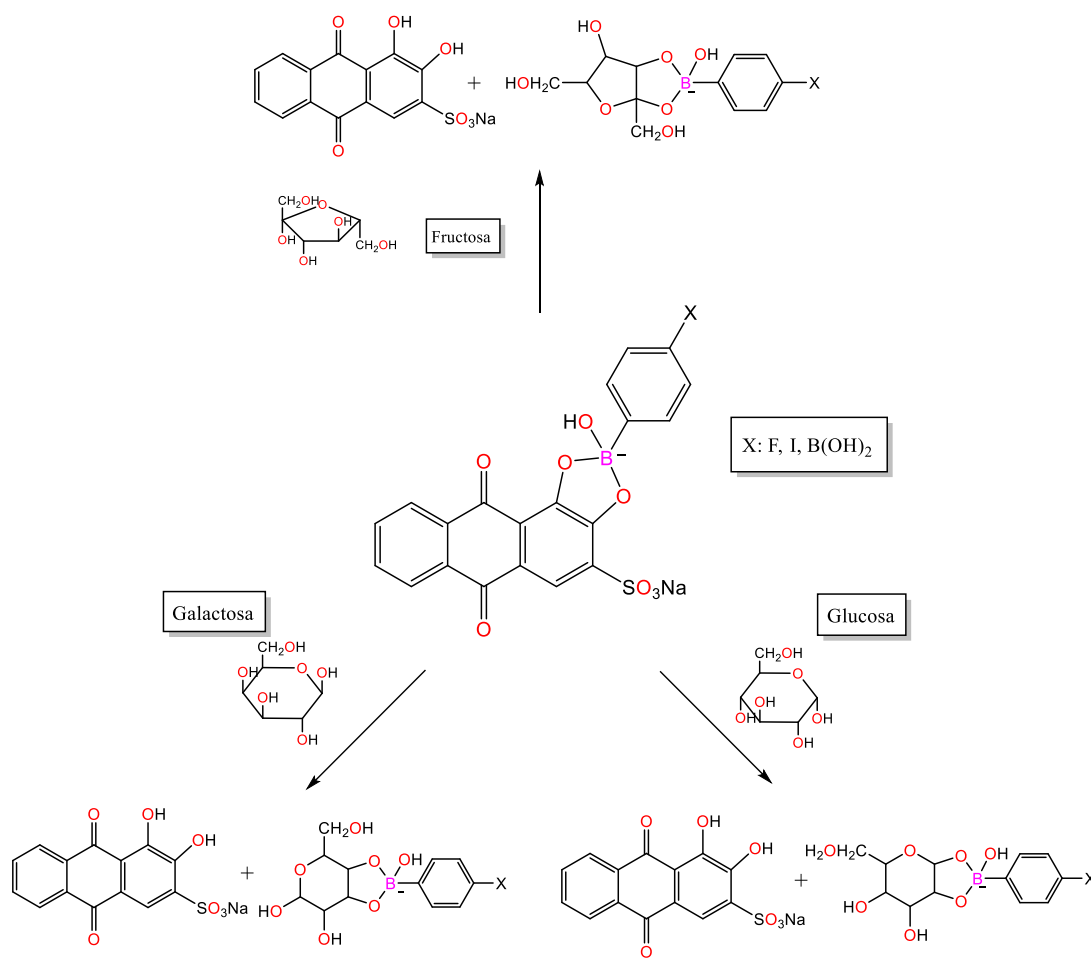


Esquema 16. Formación de boronatos a partir de ARS con AFFB, AYFB y ABDB.

Una vez formado el complejo boronato entre el ácido borónico y el rojo de alizarina en solución tampón de fosfato (pH 7.4), se evaluó el mecanismo de detección basado en desplazamiento competitivo mediante la adición de diferentes monosacáridos. En este sistema, el rojo de alizarina se encuentra inicialmente coordinado al ácido borónico formando el complejo boronato ácido borónico–colorante, el cual presenta propiedades ópticas características que pueden ser monitoreadas mediante espectroscopía de absorción y fluorescencia.

Al incorporar monosacáridos como fructosa, glucosa y galactosa al sistema, estos compuestos compiten por el centro borónico debido a la presencia de grupos diol en su estructura. Como resultado, se favorece la formación del complejo boronato ácido borónico–sacárido, desplazando al rojo de alizarina del complejo inicial. Este proceso genera la liberación del colorante en solución, lo que se refleja en cambios en las señales espectroscópicas del sistema.

La magnitud de estos cambios depende de la afinidad de cada sacárido por el ácido borónico, la cual está relacionada con la cantidad y disposición espacial de los grupos hidroxilo presentes en su estructura. De esta manera, el sistema permite diferenciar entre distintos monosacáridos a partir de las variaciones observadas en la intensidad de absorción y fluorescencia del colorante liberado. (Esquema 17).



Esquema 17. Representación del sistema de detección por desplazamiento entre el sistema ácido borónico-rojo de alizarina para el sensado de fructosa, glucosa y galactosa, la interacción ocurre en la orientación *cis* de los dioles.

Este mecanismo de detección por desplazamiento reversible de asociación y disociación entre el rojo de alizarina y el ácido borónico sugiere la detección de los azúcares en solución debido a su alta disposición de los grupos *cis*-diol presentes en los monosacáridos.

10.2 Análisis de la interacción entre ácidos borónicos y rojo de alizarina

10.2.1 Análisis cualitativo para la interacción del sistema AFFB-ARS

Se estudió el cambio cromático progresivo bajo luz blanca (Figura 23) y luz ultravioleta a onda larga (Figura 24), se observó el cambio de un color púrpura característico del rojo de alizarina en solución acuosa a pH de 7.4 hacia tonalidades de color anaranjado más claras conforme se incrementó la concentración del AFFB de uno a siete equivalentes, este cambio visual indica la formación gradual del complejo boronato y concuerda con los desplazamientos hipsocrómicos de las bandas de absorción reportadas en la siguiente sección, la adición de más equivalentes en la solución de siete equivalentes no mostró mayor cambio lo que sugiere también que el sistema alcanza un estado de equilibrio.



Figura 23. Fotografía que representa la formación del boronato, se muestra el cambio de color derivado de la interacción de rojo de alizarina tras la adición de 1 a 7 equivalentes del ácido 4-fluorfenilborónico en solución amortiguadora a pH 7.4, a temperatura ambiente.

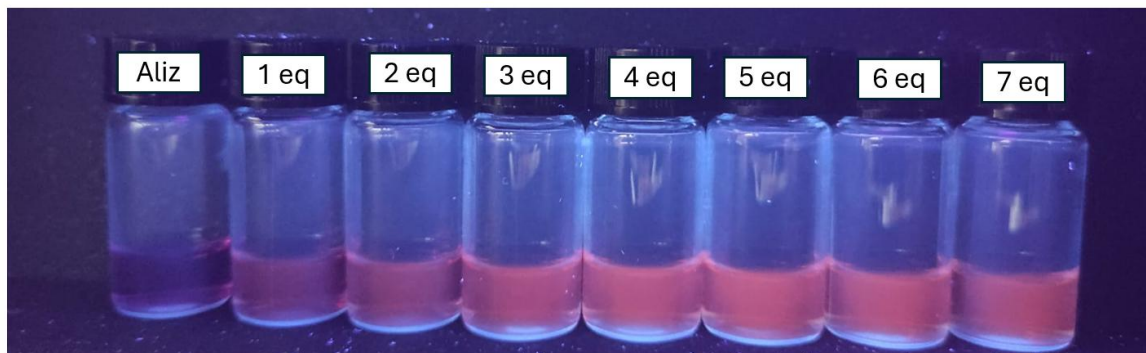


Figura 24. Representación fotográfica de la formación de boronato, se muestra el cambio de fluorescencia del rojo de alizarina tras la adición de 1 a 7 equivalentes ácido 4-fluorofenilborónico en solución amortiguadora a pH 7.4, a temperatura ambiente bajo luz ultravioleta a onda larga.

Al añadir los equivalentes del analito (sacáridos), se observó un cambio de color gradual demostrando una reversibilidad en el sistema y la recuperación de la coloración purpura (Figura 25), además del apagamiento de la fluorescencia (Figura 26).

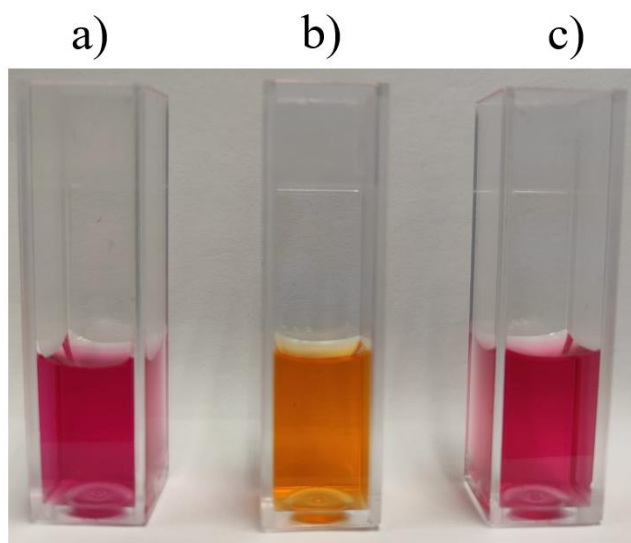


Figura 25. a) Rojo de alizarina, b) boronato AFB-ARS y c) disociación del boronato AFB-ARS bajo luz blanca, en solución amortiguadora a pH 7.4 a temperatura ambiente.

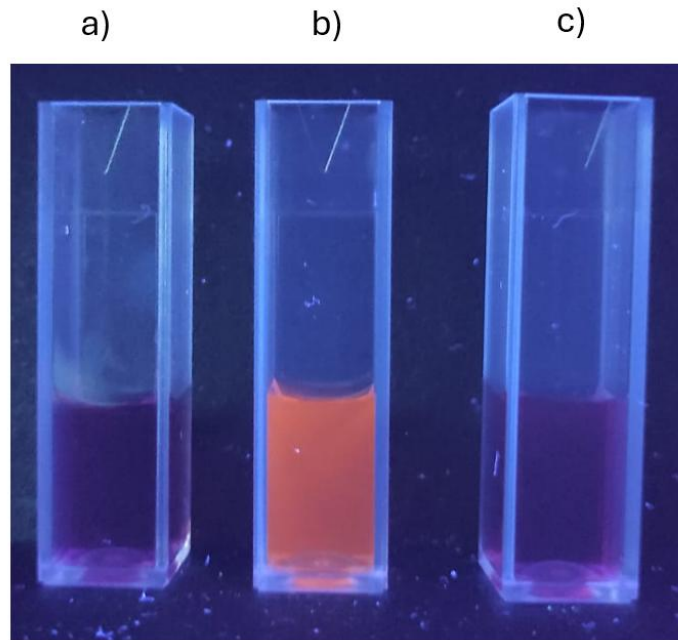


Figura 26. a) Rojo de alizarina, b) boronato AFFB-ARS y c) disociación del boronato AFFB-ARS bajo luz ultravioleta a onda larga, en solución amortiguadora a pH 7.4 a temperatura ambiente.

10.2.2 Análisis cuantitativo de la formación del boronato AFFB-ARS y su interacción con sacáridos

El espectro de absorción de rojo de alizarina muestra una banda de absorción en la longitud de onda de 510 nm, atribuida a una transición electrónica $\pi - \pi^*$, esta transición es característica de compuestos con sistemas conjugados, como ocurre en la estructura de la antraquinona, que es base fundamental de las propiedades cromóforas de este compuesto.

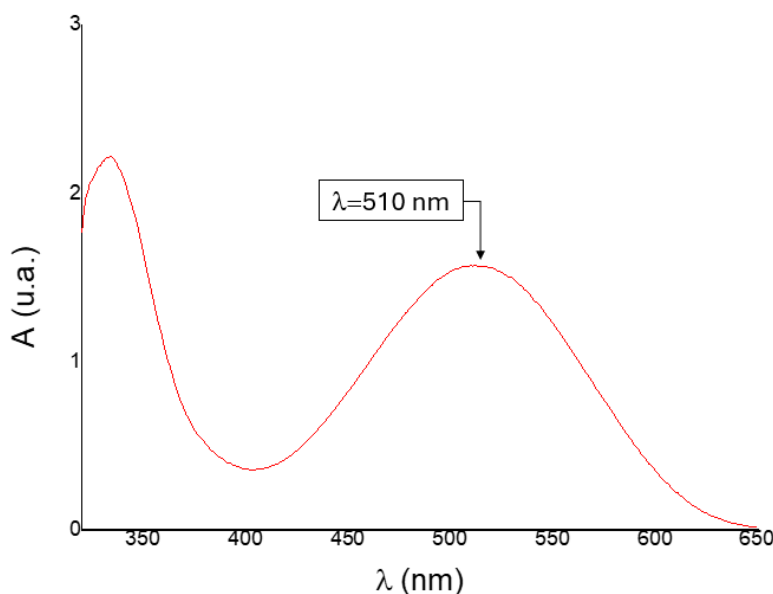


Figura 27. Espectro de absorción para rojo de alizarina ($3.33 \times 10^{-4} M$) en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4.

El hecho de que se observe una banda de absorción alrededor de los 510 nm (color verde del espectro visible) significa que la molécula absorbe luz en esa región y refleja su color complementario, lo cual explica que el compuesto en solución se percibe de un color púrpura.

Por otra parte, los ácidos borónicos (AFFB, AYFB y ABDB) no presentan alguna banda de absorción en la región de 200 a 800 nm y por lo tanto ningún color en solución acuosa.

Tras la adición de un equivalente de AFFB a la solución de rojo de alizarina se observa un desplazamiento hipsocrómico e hipocrómico de la banda de absorción de $\lambda=510$ nm a 486 nm atribuido a la formación del éster de boro (Figura 28).

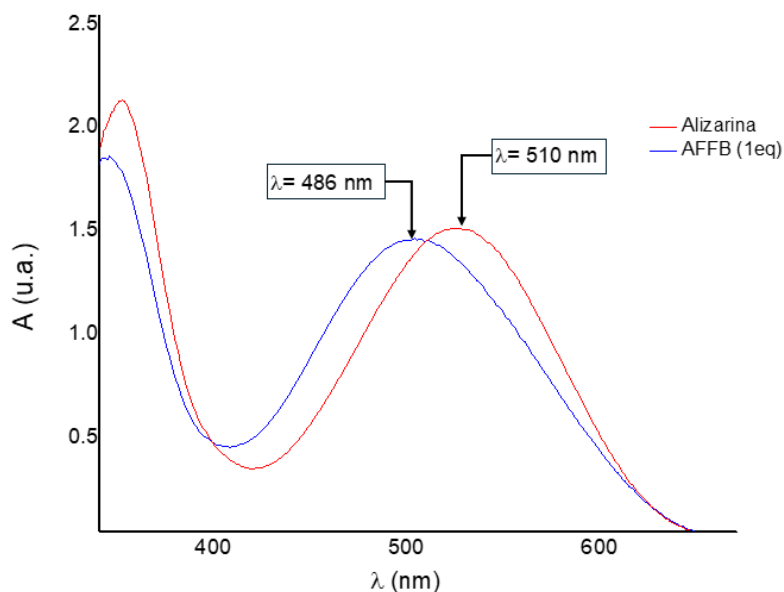


Figura 28. Espectro de absorción para rojo de alizarina (rojo) y el cambio tras la adición de un equivalente de AFFB (azul), en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4.

Al continuar con la adición progresiva de equivalentes de ácido borónico se sigue observando el desplazamiento hacia menor longitud de onda (desplazamiento hipsocrómico) de la banda de absorción, pero ahora además se observa que aumenta su intensidad (desplazamiento hipercrómico), este comportamiento se observa hasta la adición de siete equivalentes evidenciando que el sistema ha llegado al equilibrio demostrado por un traslape de las bandas de absorción en 464 nm.

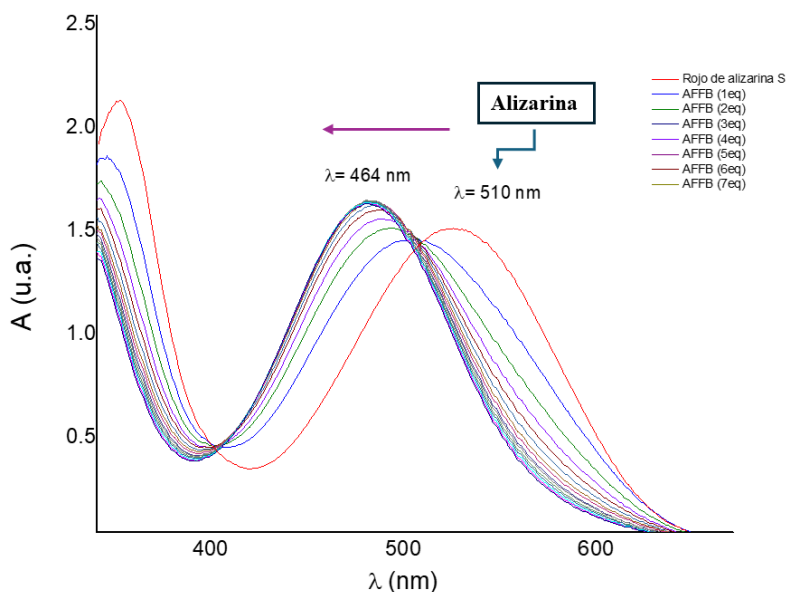


Figura 29. Titulación en UV-Vis para la formación del boronato entre ARS ($3.33 \times 10^{-4} M$) y AFFB ($2.331 \times 10^{-3} M$) en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4 a temperatura ambiente.

Con los valores experimentales obtenidos para este sistema, se procedió al cálculo de la constante de asociación por medio del método de optimización numérico Nelder-Mead con ayuda del software *bindfit* de *supramolecular.org*,⁽⁶¹⁾ el ajuste de los datos proporcionó un valor de $K_{asociación} = 4,453 M^{-1}$ con un error asociado a $\pm 8\%$, la magnitud del valor de la constante de asociación sugiere que la formación del complejo es estable, pero mantiene la naturaleza reversible del sistema para aplicaciones como sensor de moléculas con grupos diol.

La isoterma de enlace mostró un traslape de las bandas de absorción en una concentración de $2.331 \times 10^{-3} M$, esto sugiere que la formación del compuesto boronato Ácido 4-fluorofenilborónico-Rojo de alizarina ha alcanzado su límite máximo de formación reflejando que se ha establecido el equilibrio de la interacción entre estos dos compuestos.

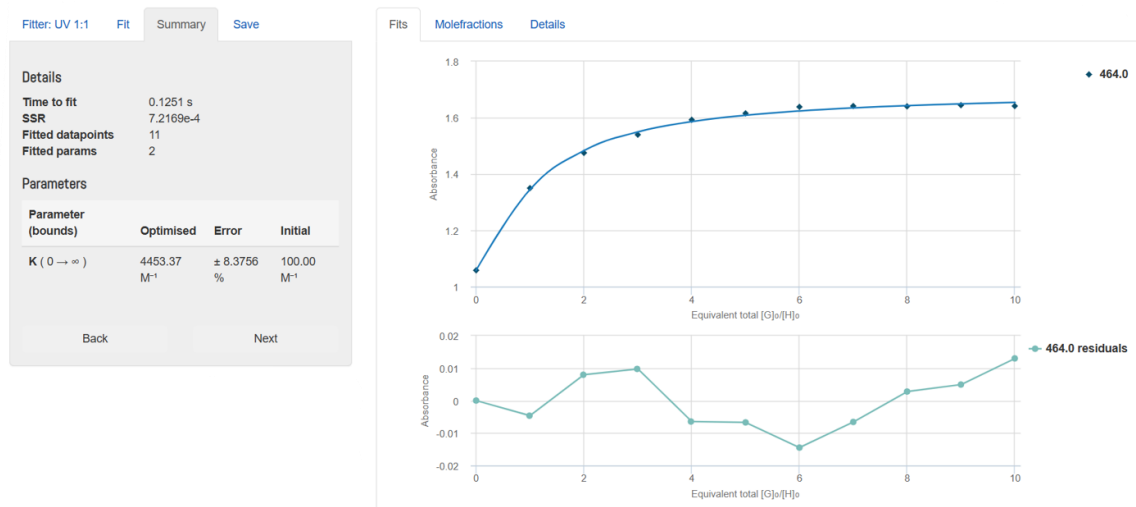


Figura 30. Cálculo de $K_{asociación}$ empleando el método de optimización Nelder-Mead mediante Bindfit para la formación del boronato AFFB-ARS. ⁽⁶¹⁾

Una vez evaluada la interacción con un equivalente de AFFB y ARS, se procedió a su evaluación para la detección de fructosa, galactosa y glucosa. Al obtener el boronato en una relación estequiométrica 1:1 en $\lambda = 486 \text{ nm}$ se adicionaron alícuotas de $10 \mu\text{L}$ con una concentración de $4.62 \times 10^{-3} \text{ M}$ para cada monosacárido.

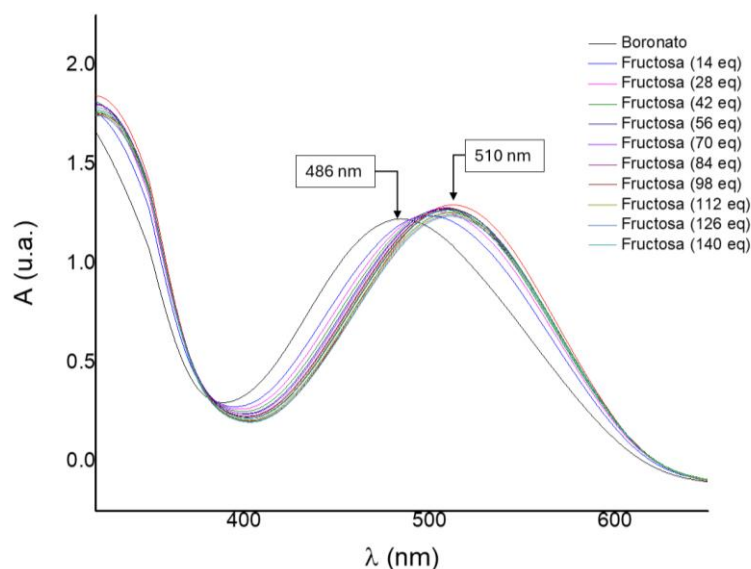


Figura 31. Titulación en UV-Vis para la disociación del boronato AFFB-ARS ($3.33 \times 10^{-4} \text{ M}$), con fructosa ($4.62 \times 10^{-2} \text{ M}$) en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4 a temperatura ambiente.

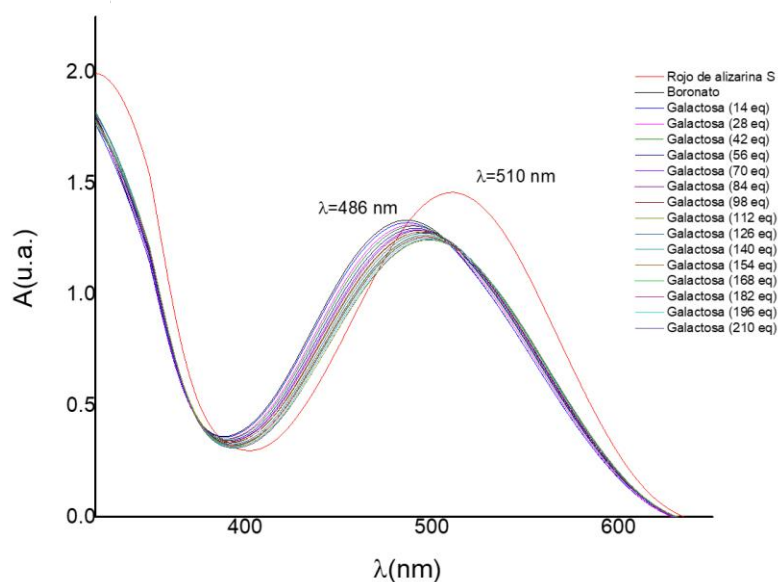


Figura 32. Titulación en UV-Vis para la disociación del boronato AFFB-ARS ($3.33 \times 10^{-4} M$) con galactosa ($6.93 \times 10^{-2} M$), en solución acuosa amortiguadora de fosfatos a pH 7.4 a temperatura ambiente.

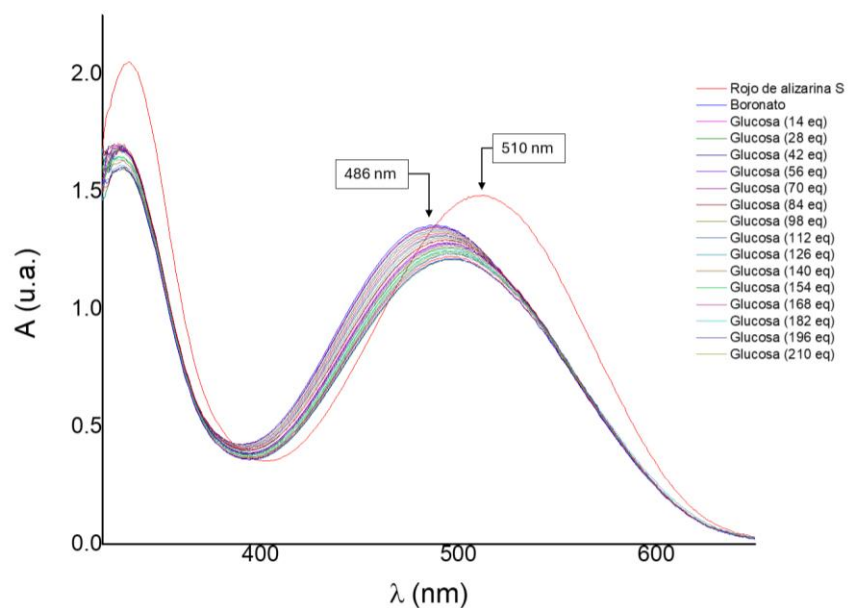


Figura 33. Titulación en UV-Vis para la disociación del boronato AFFB - ARS ($3.33 \times 10^{-4} M$), con glucosa ($6.93 \times 10^{-2} M$) en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4 a temperatura ambiente.

Al obtener las isotermas de enlace para la interacción entre el boronato AFFB con ARS fue posible calcular la constante de asociación para estos sistemas con la ayuda de Bindfit observándose una mayor constante de asociación para fructosa $K_{asociación} = 293 M^{-1} \pm 7\% M^{-1}$, galactosa $K_{asociación} = 35 \pm 6\% M^{-1}$ y glucosa $K_{asociación} = 10 M^{-1} \pm 9\% M^{-1}$.

Al añadir alícuotas de fructosa a la solución con el boronato AFFB-ARS se observó un desplazamiento batocrómico y un aumento en la intensidad de la banda de absorción haciendo que la isoterma de enlace muestre un incremento en la absorbancia en función de la concentración (a), por otra parte, tras la adición de glucosa y galactosa al sistema con el boronato se continuo observando el desplazamiento batocrómico pero en este caso la banda de absorción mostró un desplazamiento hipocrómico con un decremento en la intensidad de la banda y una tendencia característica en la isoterma de enlace al disminuir su valor en absorbancia en función de la concentración del monosacárido (Figura 34, b y c).

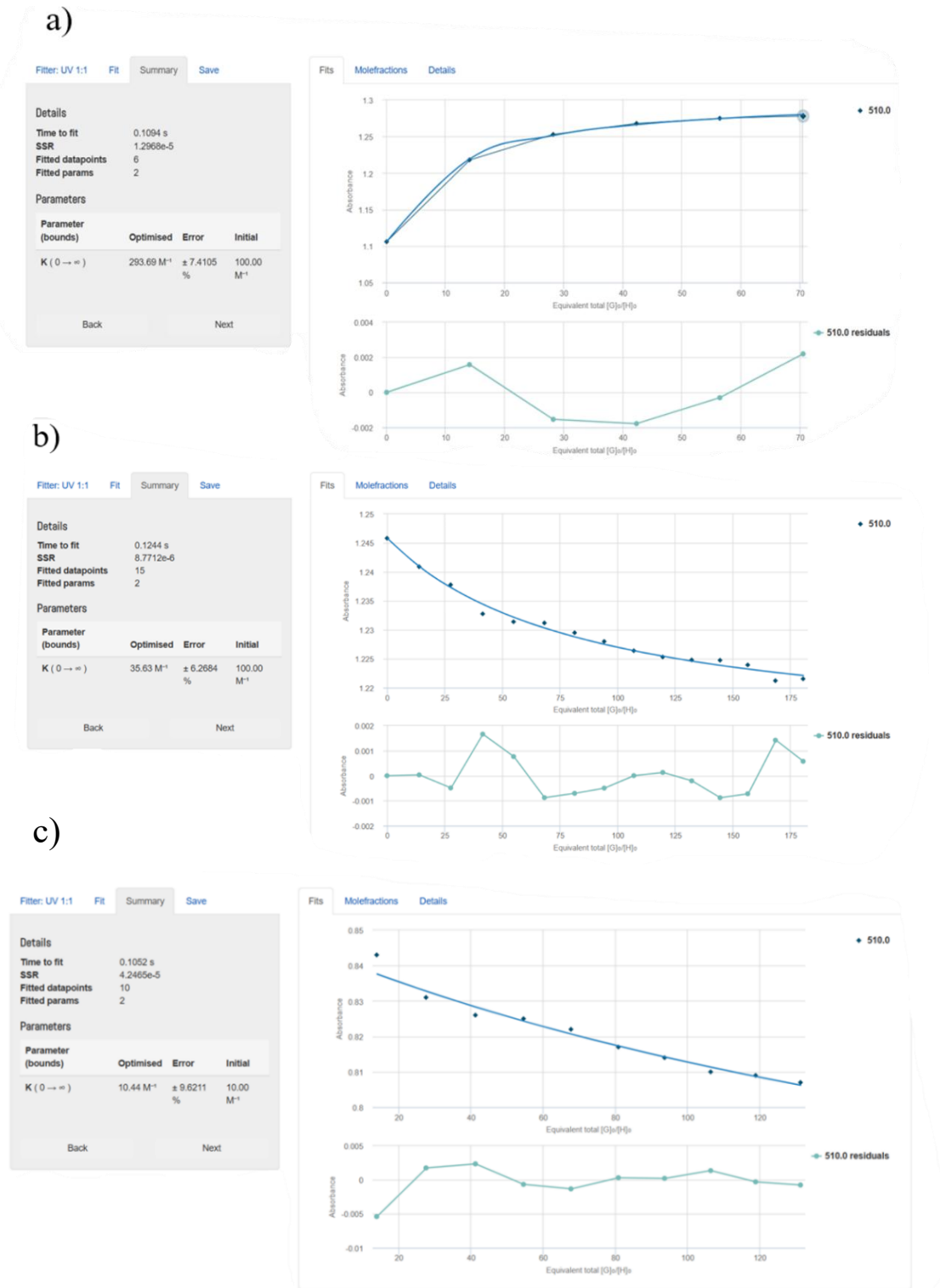


Figura 34. Isotermas de enlace para interacción entre boronato AFFB-ARS y monosacáridos: a) fructosa, b) galactosa, c) glucosa.

El sistema también se estudió por espectroscopía de fluorescencia en donde se observó la respuesta para la interacción del rojo de alizarina y ácido 4-fluorofenilborónico. Para ello, primero se obtuvo la banda de emisión de rojo de alizarina, la muestra se irradió a una longitud de onda de $\lambda = 490$ nm en donde se observó una intensidad de 30 u.a. en una longitud de onda de 623 nm, tras la adición de hasta once equivalentes de ácido borónico el sistema mostró un comportamiento hipercrómico en la banda emisión hasta 525 u.a. y un desplazamiento hipsocrómico a 609 nm.

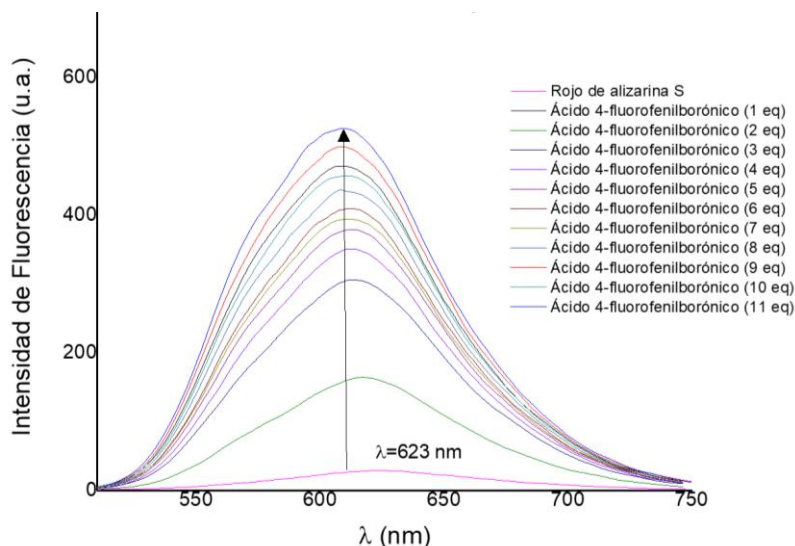


Figura 35. Titulación por espectroscopía de emisión para la formación del boronato entre ARS ($3.33 \times 10^{-4} M$) y AFFB ($3.63 \times 10^{-3} M$), en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4 a temperatura ambiente.

El cálculo de la constante de asociación por el software supramolecular.org mostró un valor de $K_{asociación} = 5,271 M^{-1}$ con un error relativo del 8 %, la isoterma de enlace mostró un aumento en la absorbancia en función del aumento de la concentración, comportamiento antes observado por espectroscopía de absorción. Una vez evaluada la interacción del ácido AFFB con ARS, se procedió a estudiar la interacción con un equivalente de boronato con los monosacáridos anteriormente estudiados por espectroscopía de absorción (fructosa, galactosa y glucosa) en una relación estequiométrica de 1:14 respectivamente.

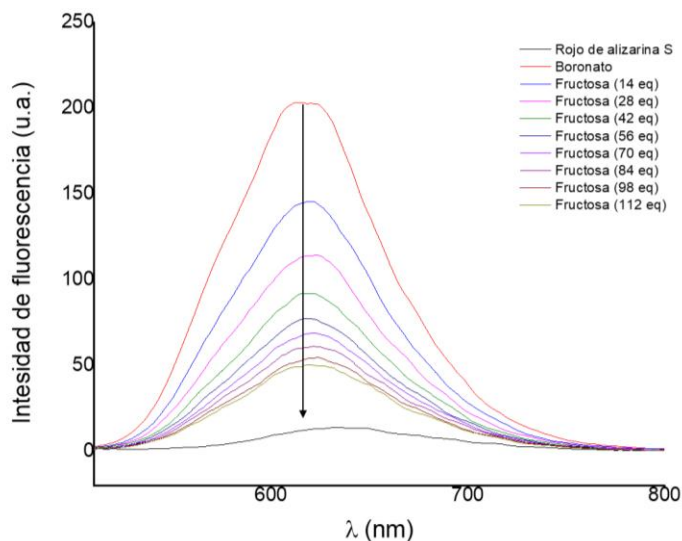


Figura 36. Titulación por espectroscopía de emisión para la disociación del boronato AFFB-ARS ($3.33 \times 10^{-4} M$) con fructosa ($2.64 \times 10^{-3} M$) en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4 a temperatura ambiente.

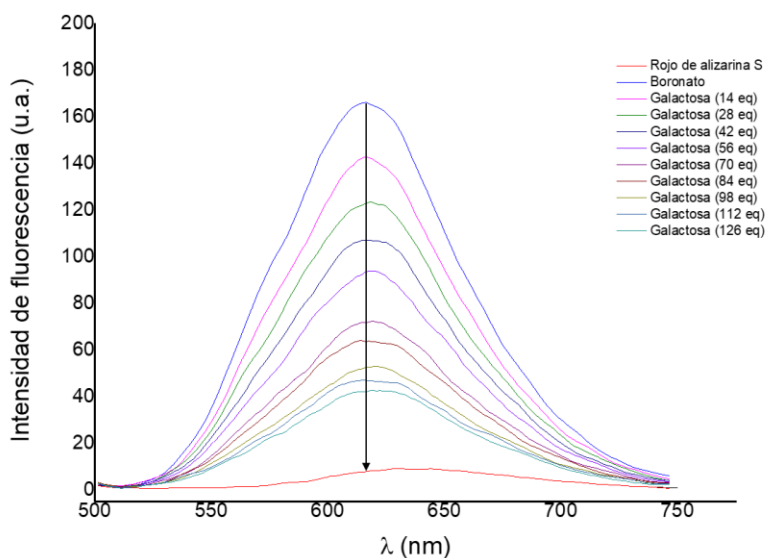


Figura 37. Titulación por espectroscopía de emisión para la disociación del boronato AFFB - ARS ($3.33 \times 10^{-4} M$) con galactosa ($2.97 \times 10^{-3} M$) en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4 a temperatura ambiente.

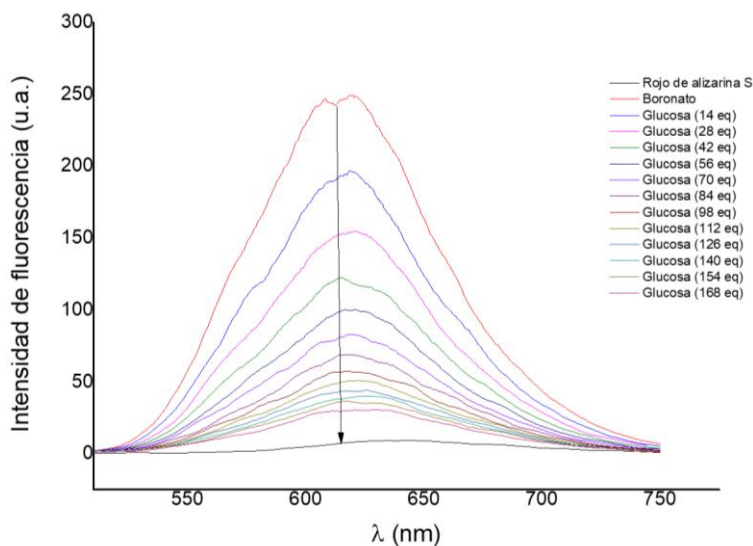


Figura 38. Titulación por espectroscopía de emisión para la disociación del boronato AFFB - ARS ($3.33 \times 10^{-4} M$) con glucosa ($3.96 \times 10^{-3} M$) en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4 a temperatura ambiente.

Para este sistema de interacción se obtuvieron las constantes asociación para los diferentes sacáridos, para fructosa se obtuvo un valor de $K_{asociación} = 100 \pm 3 \% M^{-1}$, para galactosa de $K_{asociación} = 32 M^{-1} \pm 4 \% M^{-1}$ y para glucosa de $K_{asociación} = 15 M^{-1} \pm 9 \% M^{-1}$.

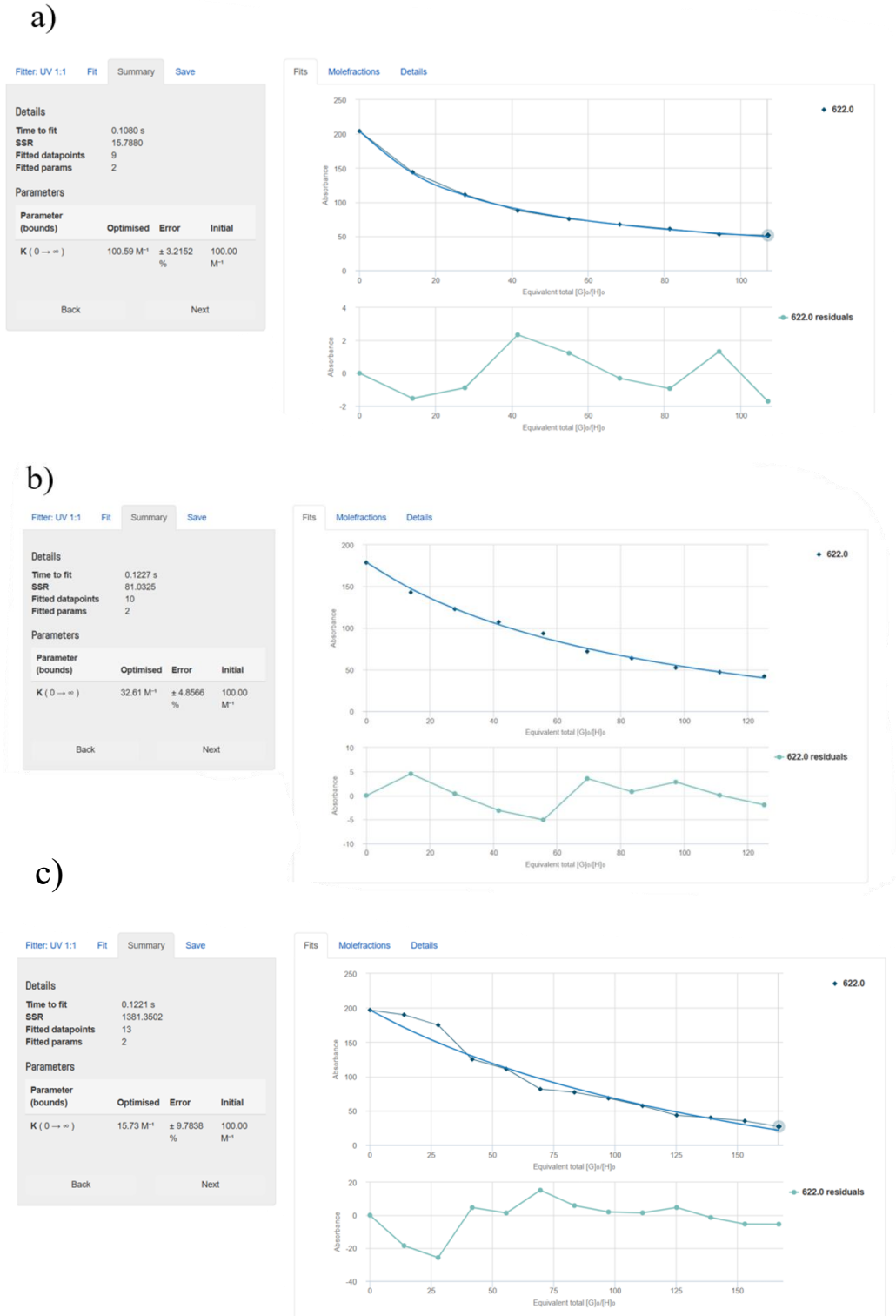


Figura 39. Isotermas de enlace obtenidas por espectroscopía de emisión para la interacción entre boronato AFFB-ARS y monosacáridos: a) fructosa, b) galactosa, c) glucosa.

10.2.3 Análisis cuantitativo para la formación del boronato AYFB-ARS y su interacción con sacáridos

Para el estudio del sistema de interacción entre AYFB y ARS (formación del boronato AYFB-ARS) por medio de espectroscopía de UV-Vis, se utilizó una mezcla de disolventes DMSO/solución amortiguadora de sodio y potasio en una relación 2:1, respectivamente, con la finalidad de aumentar la solubilidad del AYFB.

Se utilizó el mismo procedimiento experimental explicado anteriormente para el derivado de AFFB. Al añadir un equivalente del analito, la banda de absorción más intensa se desplazó hacia una longitud de onda menor (desplazamiento hipsocrómico), alrededor de 483 nm, y también sufrió una disminución en la intensidad considerable (desplazamiento hipocrómico) (Figura 40).

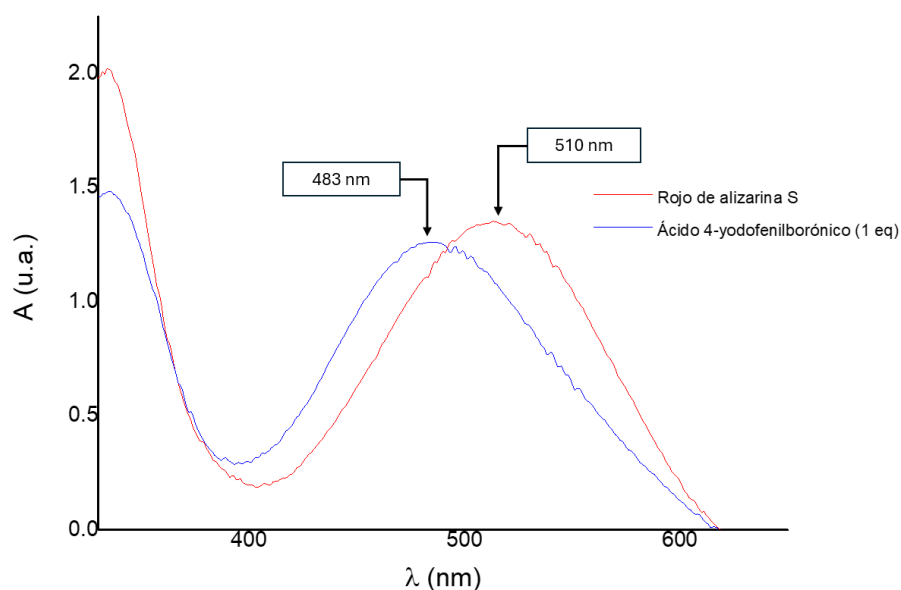


Figura 40. Espectro de absorción para rojo de alizarina (rojo) ($3.33 \times 10^{-4} M$) y la adición de un equivalente de AYFB (azul) ($3.33 \times 10^{-4} M$) en DMSO/solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4.

El corrimiento observado hacia el azul, junto con una disminución en la intensidad de la señal, sugiere que el entorno electrónico del cromóforo fue alterado como anteriormente sucedió con el AFFB, pero en este caso hubo un desplazamiento de $\lambda=510$ nm a 483 nm sugiriendo una interacción ligeramente más intensa.

Durante la titulación se observó un cambio notable en el espectro de absorción del sistema a medida que se incorporaban alícuotas del AYFB $2.31 \times 10^{-3} M$ y se logró observar el traslape de las bandas de absorción en 464 nm tras la adición de 10 equivalentes.

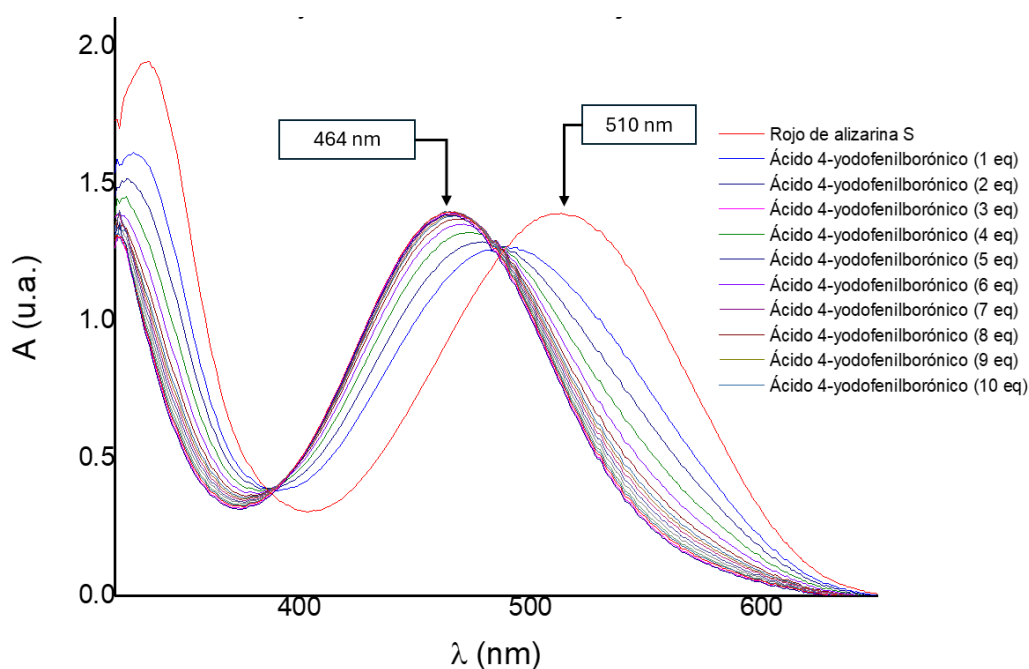


Figura 41. Titulación en UV-Vis para la formación del boronato entre ARS ($3.33 \times 10^{-4} M$) y AYFB ($3.33 \times 10^{-3} M$) en DMSO/solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4.

Una vez obtenidos los valores experimentales se procedió a calcular la constante de asociación en un modelo de enlace 1:1 con ayuda de Bindfit, obteniendo un valor de la constante de asociación de $k_{asociación} = 4,238 M^{-1}$ con un error relativo del $\pm 5\%$

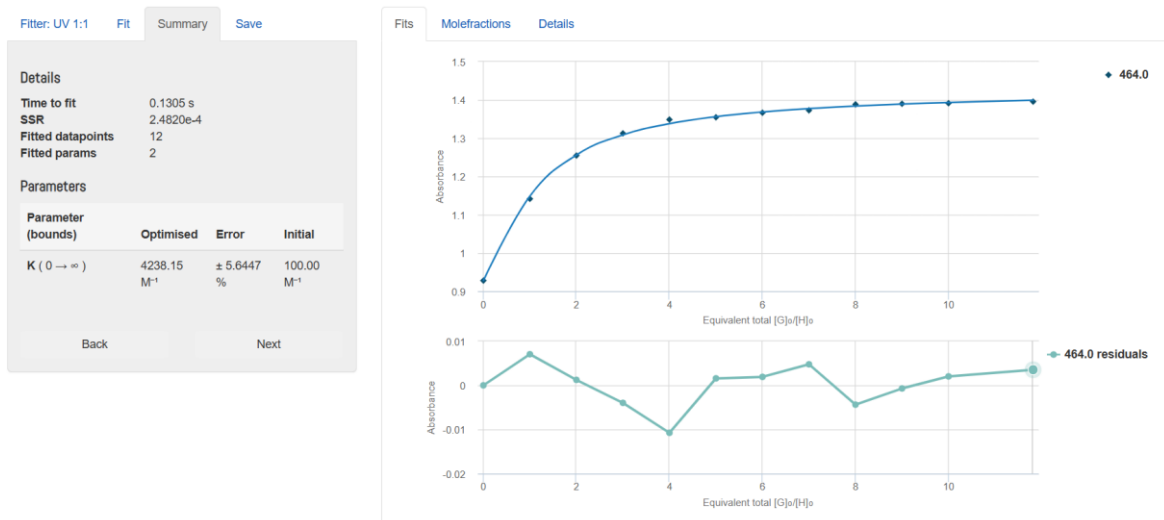
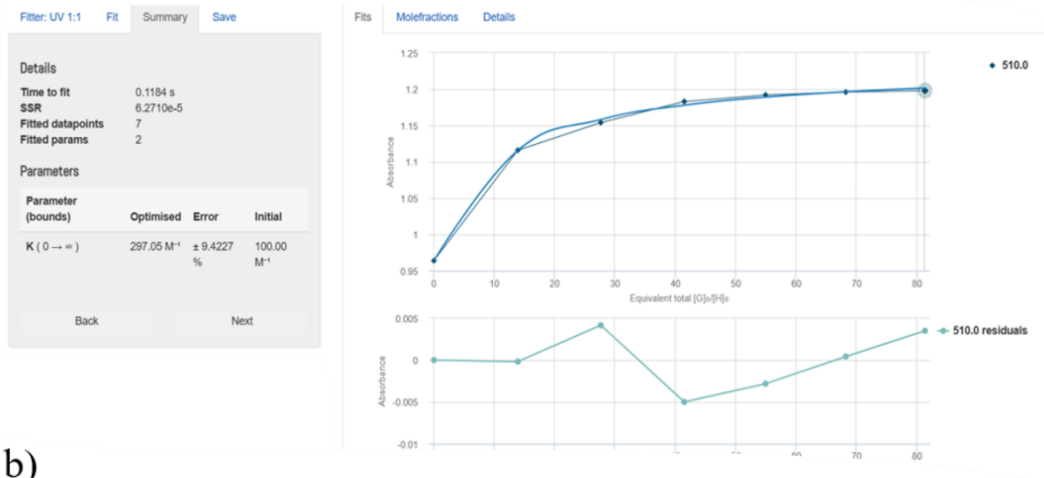


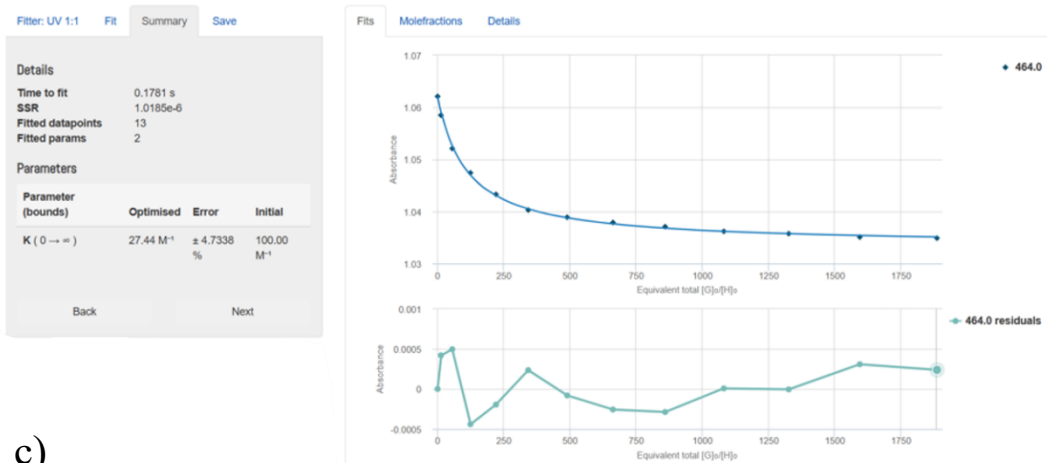
Figura 42. Cálculo de $K_{asociación}$ empleando el método de optimización Nelder-Mead mediante Bindfit para la formación del boronato AYFB-ARS.

Al evaluar este sistema para la detección de fructosa, galactosa y glucosa se obtuvieron las isotermas de enlace para la interacción con AYFB-ARS, donde se observó un comportamiento similar al visto anteriormente por la interacción del boronato AFFB-ARS, las isotermas para el cálculo de la constante de asociación para galactosa y glucosa mostraron un comportamiento hipocrómico en función del aumento de la concentración de estos monosacáridos, mientras que para fructosa se observó un comportamiento hiperocrómico en congruencia con el sistema anteriormente estudiado, los valores para la constante de asociación para el sistema utilizando fructuosa, galactosa y glucosa son $K_{asociación} = 297 \pm 10 \% M^{-1}$, $K_{asociación} = 27 \pm 4\% M^{-1}$, $K_{asociación} = 19 \pm 7\% M^{-1}$, respectivamente (Figura 43).

a)



b)



c)

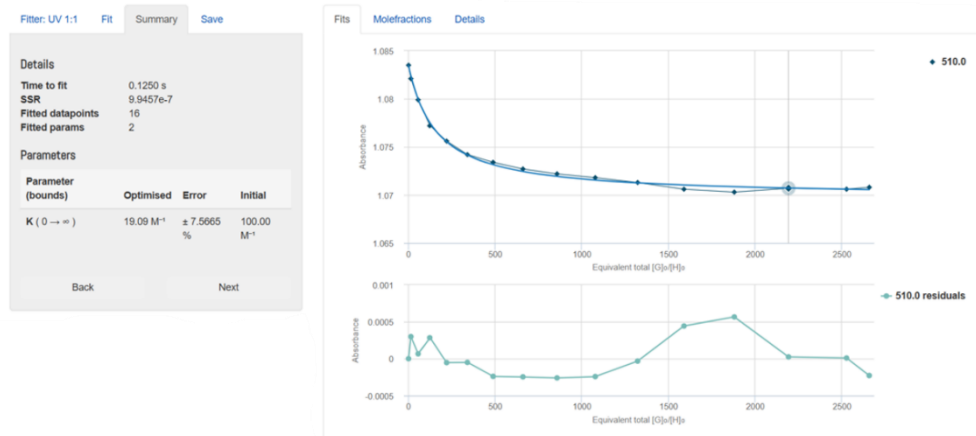


Figura 43. Isotermas de enlace obtenidas por espectroscopía de absorción para la interacción entre boronato AFB-ARS y monosacáridos: a) fructosa, b) galactosa, c) glucosa. ⁽⁶¹⁾

El análisis por fluorescencia evidenció cambios hipercrómicos en la banda de emisión tras la adición de equivalentes del ácido borónico en solución para la interacción entre ARS y AYFB en un sistema 1:1, posteriormente se calculó la constante de asociación obteniendo un valor de $K_{asociación} = 5,012 \pm 8\% M^{-1}$ (Figura 44).

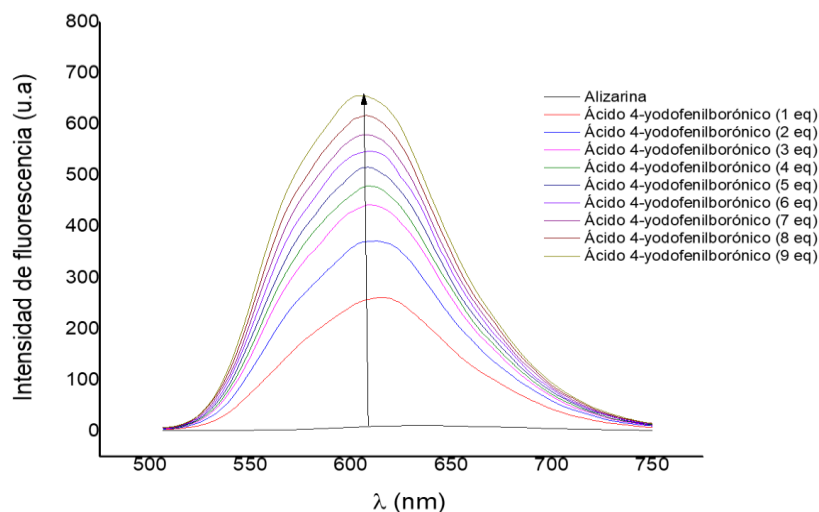


Figura 44. Titulación por espectroscopía de emisión para la formación del boronato entre ARS ($3.33 \times 10^{-4} M$) y AYFB ($2.97 \times 10^{-3} M$), en DMSO/solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4.

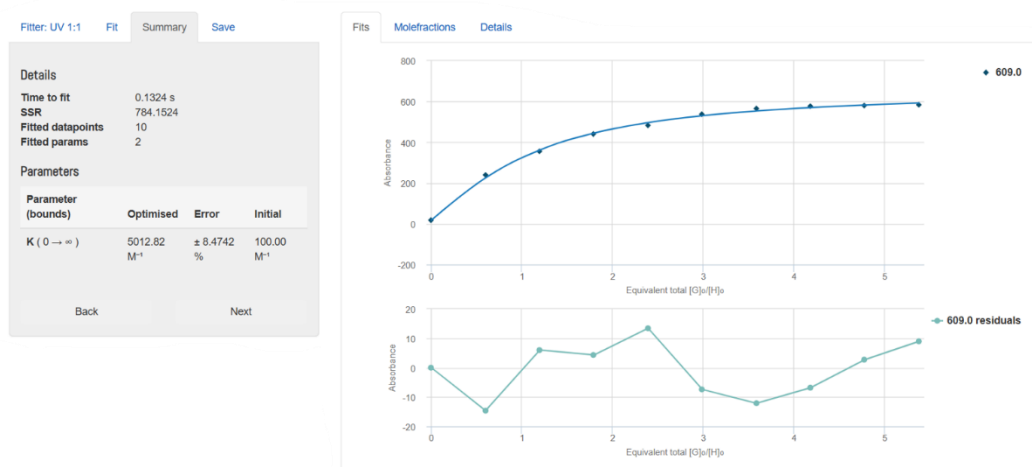


Figura 45. Cálculo de $K_{asociación}$ empleando el método de optimización Nelder-Mead mediante Bindfit para la formación del boronato AYFB-ARS. ⁽⁶¹⁾

Se estudió este sistema para la interacción entre los diferentes sacáridos en un modelo de interacción 1:14 respectivamente, en donde se observó un comportamiento similar para la antes descrita con AFFB, obteniendo un valor de las constantes de asociación para fructosa de $K_{asociación} = 97 \pm 6\% M^{-1}$, para galactosa de $K_{asociación} = 38 \pm 4\% M^{-1}$ y para glucosa de $K_{asociación} = 19 M^{-1} \pm 7\% M^{-1}$.

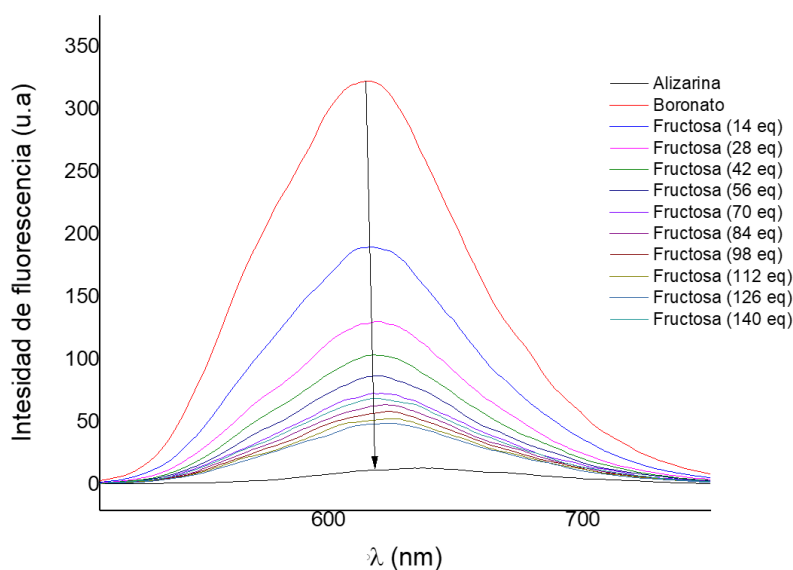


Figura 46. Titulación por espectroscopía de emisión para la disociación del boronato AYFB - ARS ($3.33 \times 10^{-4} M$) con fructosa ($3.33 \times 10^{-3} M$), en DMSO/solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4.

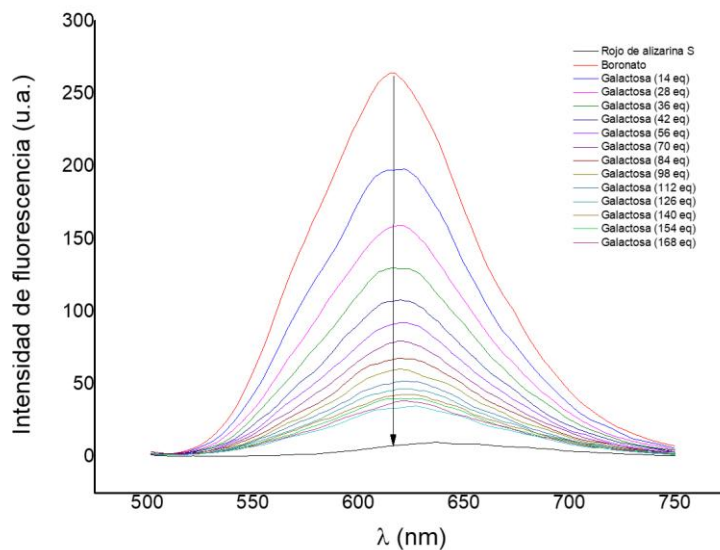


Figura 47. Titulación por espectroscopía de emisión para la disociación del boronato AYFB - ARS ($3.33 \times 10^{-4} M$) con galactosa ($3.96 \times 10^{-3} M$), en DMSO/solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4.

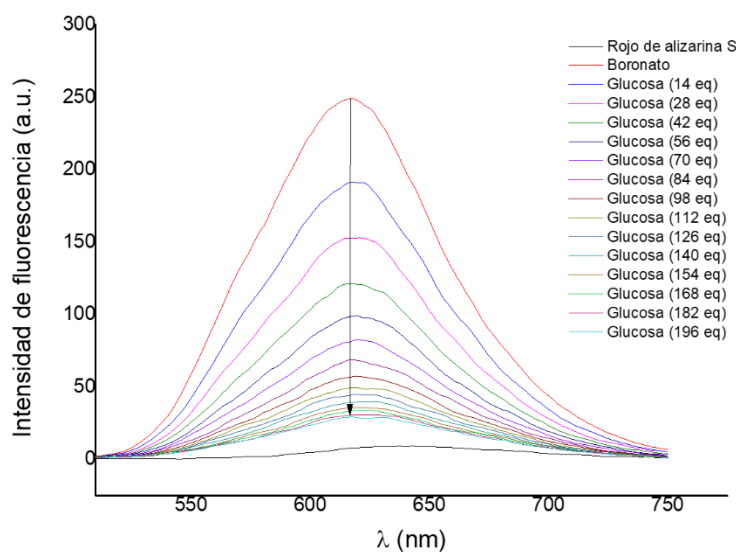


Figura 48. Titulación por espectroscopía de emisión para la disociación del boronato AYFB - ARS ($3.33 \times 10^{-4} M$) con glucosa ($4.66 \times 10^{-3} M$), en DMSO/solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4.

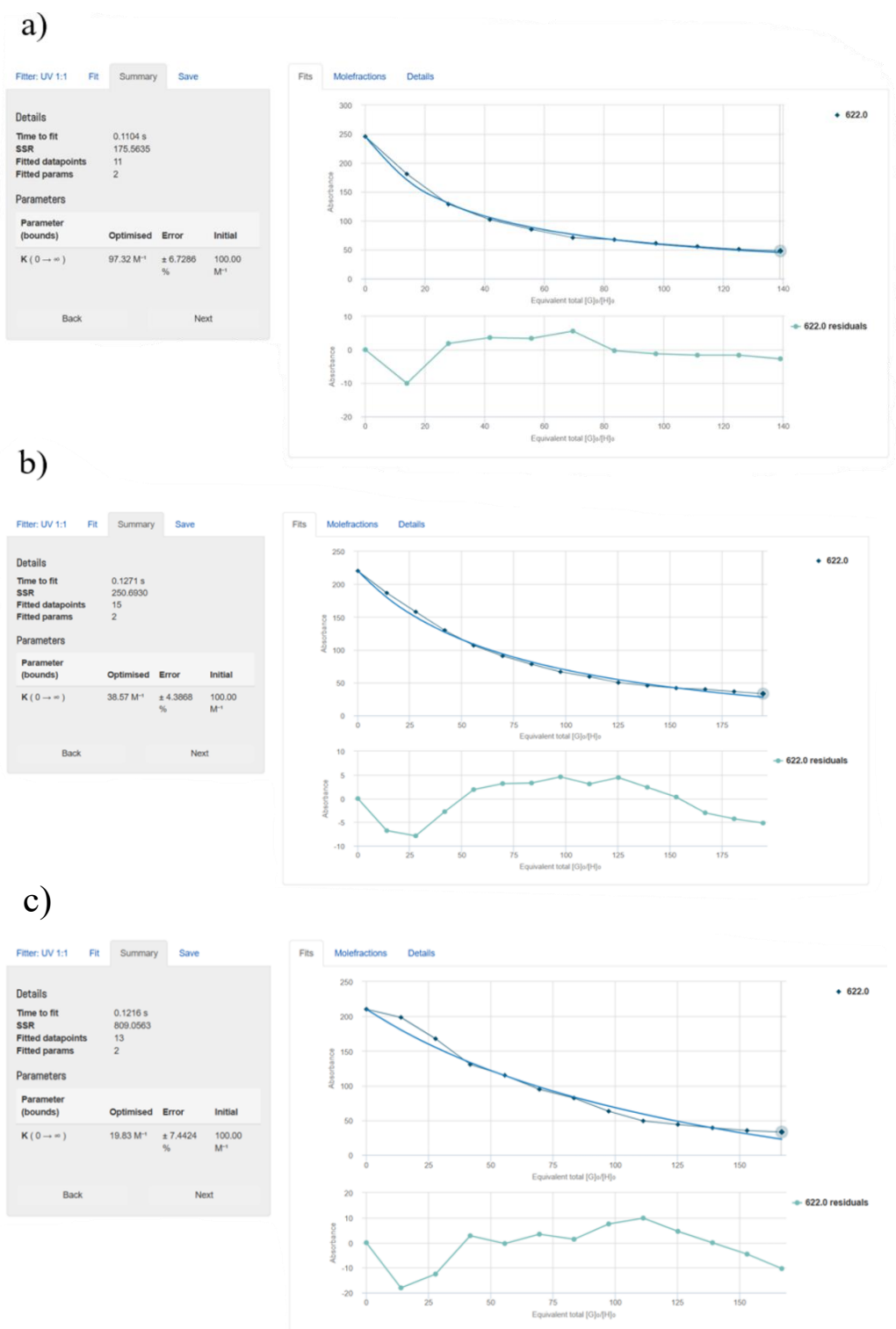


Figura 49. Isotermas de enlace obtenidas por espectroscopía de emisión para la interacción entre boronato AYFB-ARS y monosacáridos: a) fructosa, b) galactosa, c) glucosa. ⁽⁶¹⁾

10.2.4 Análisis cuantitativo para la interacción del sistema ABDB-ARS y su interacción con sacáridos

Se llevó a cabo el análisis de interacción entre el ARS y el compuesto ABDB para la formación del boronato, tras la adición del primer equivalente de ácido borónico a la solución de rojo de alizarina se observó un desplazamiento hipsocrómico de la banda de absorción de $\lambda = 510 \text{ nm}$ a 476 nm .

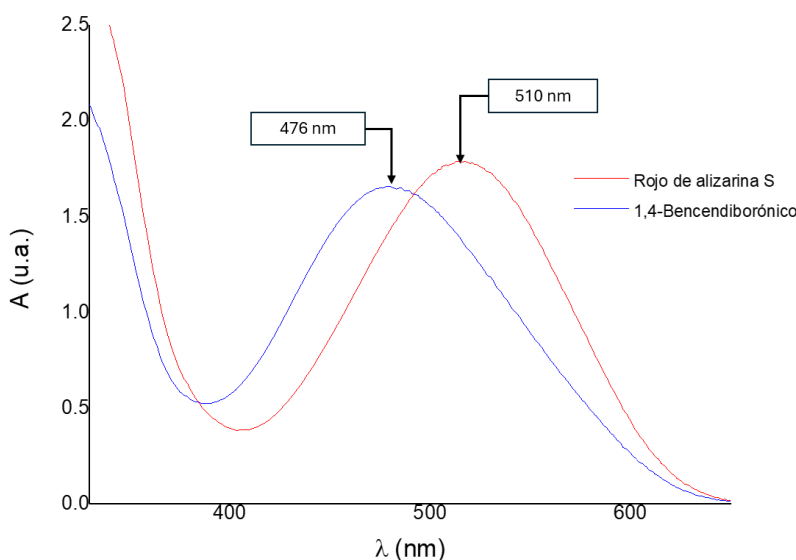


Figura 50. Espectro de absorción para rojo de alizarina (rojo) ($3.33 \times 10^{-4} \text{ M}$) y un equivalente de ABDB (azul) ($3.33 \times 10^{-4} \text{ M}$), en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4.

Debido a que existe un pronunciado desplazamiento de la banda de absorción al añadir un equivalente del ácido diborónico, se planteó añadir alícuotas en menor concentración del compuesto 1,4-bencendiborónico para satisfacer de mejor manera la isoterma de enlace entre la interacción con rojo de alizarina.

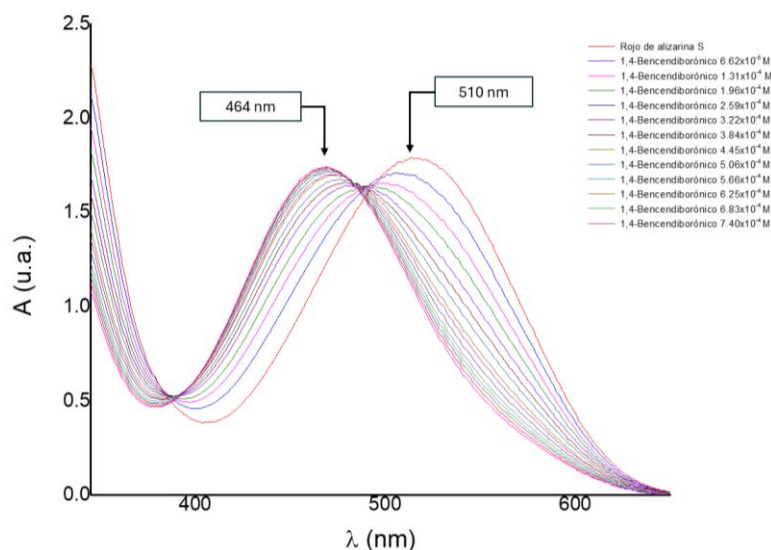


Figura 51. Titulación en UV-Vis para la formación del boronato entre rojo de alizarina ($3.33 \times 10^{-4} \text{ M}$) y ABDB ($6.62 \times 10^{-4} - 7.40 \times 10^{-3} \text{ M}$), en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4.

Al agregar alícuotas en concentraciones de $6.62 \times 10^{-4} \text{ M}$ se observó un menor desplazamiento de la banda de absorción de 510 nm hasta 464 nm alcanzando el equilibrio en esta longitud de onda, de esta forma se obtuvo un mejor cálculo de la constante de asociación debido a que se logró minimizar la sobresaturación del sistema y mejorar el modelo de interacción entre estas dos especies.

El cálculo obtenido para la interacción entre para la formación del boronato en un modelo de interacción en relación 1:2 fue para $k_{1:1} = 5,469 \pm 9\% M^{-1}$ y $k_{1:2} = 2,822 \pm 13\% M^{-1}$. Estos valores reflejan una afinidad moderadamente alta respecto a los diferentes ácidos borónicos evaluados anteriormente, además de una segunda interacción de menor fuerza asociativa.

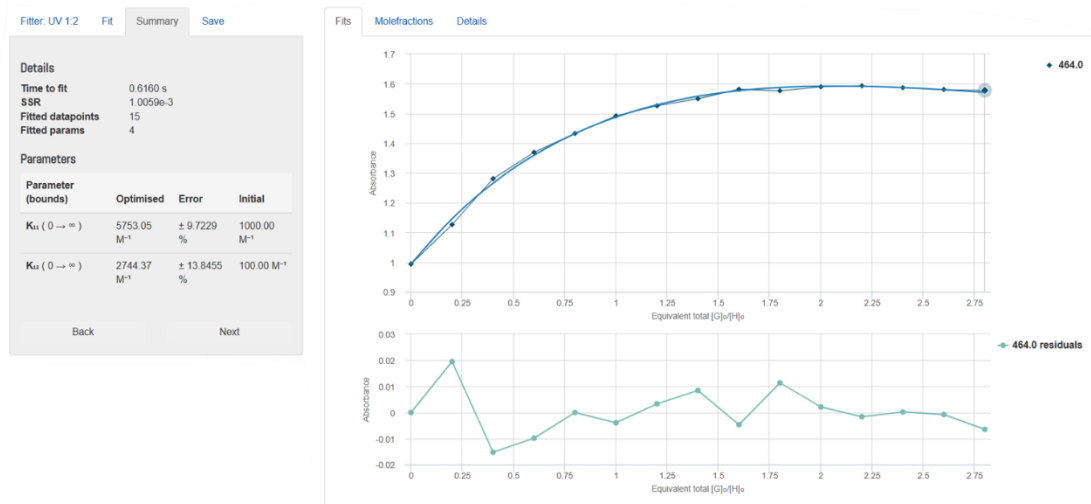


Figura 52. Cálculo de $K_{asociación}$ empleando el método de optimización Nelder-Mead mediante Bindfit en un modelo de interacción 1:2 para la formación del boronato ABDB-ARS. ⁽⁶¹⁾

Con la finalidad de evaluar su interacción con los diferentes sacáridos y comparar su reactividad con los sistemas antes estudiados, se llevaron a cabo experimentos de titulación por espectroscopía de absorción. Tras la adición de equivalentes de los diferentes sacáridos al sistema se observó un desplazamiento hipocrómico y batocrómico de la banda de absorción, evidenciando la recuperación del rojo de alizarina en solución.

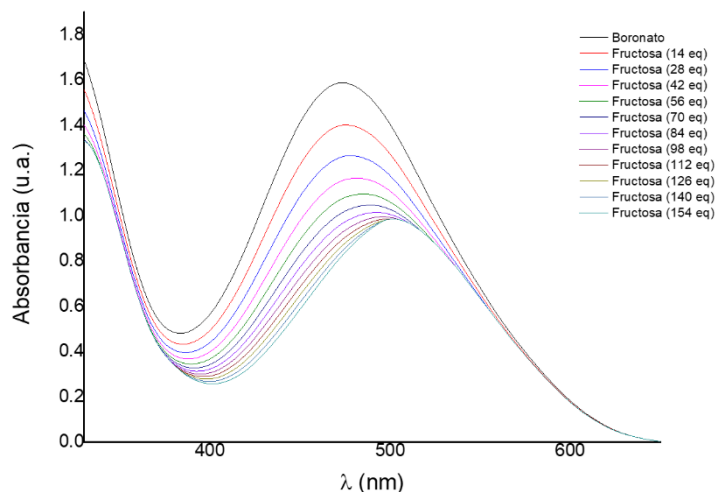


Figura 53. Titulación por espectroscopía de absorción para la disociación del boronato ABDB - ARS ($3.33 \times 10^{-4} M$) con fructosa ($3.66 \times 10^{-3} M$), en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4.

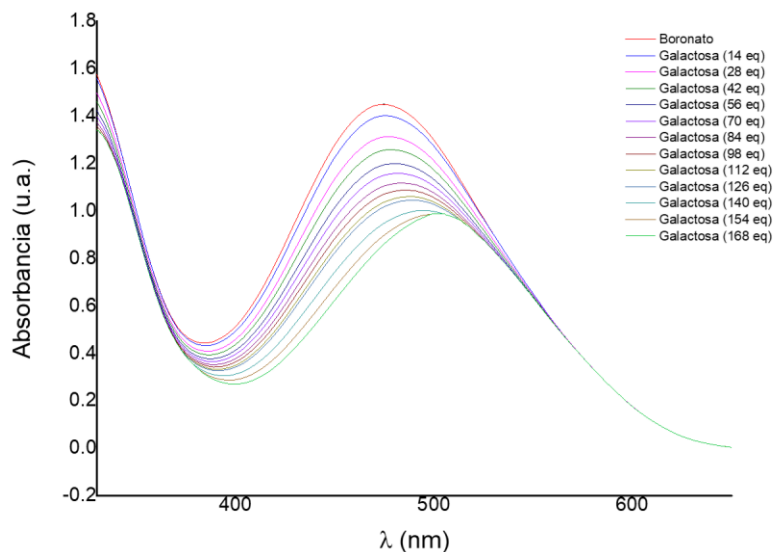


Figura 54. Titulación por espectroscopía de absorción para la disociación del boronato ABDB - ARS ($3.33 \times 10^{-4} M$) con galactosa ($3.96 \times 10^{-3} M$), en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4.

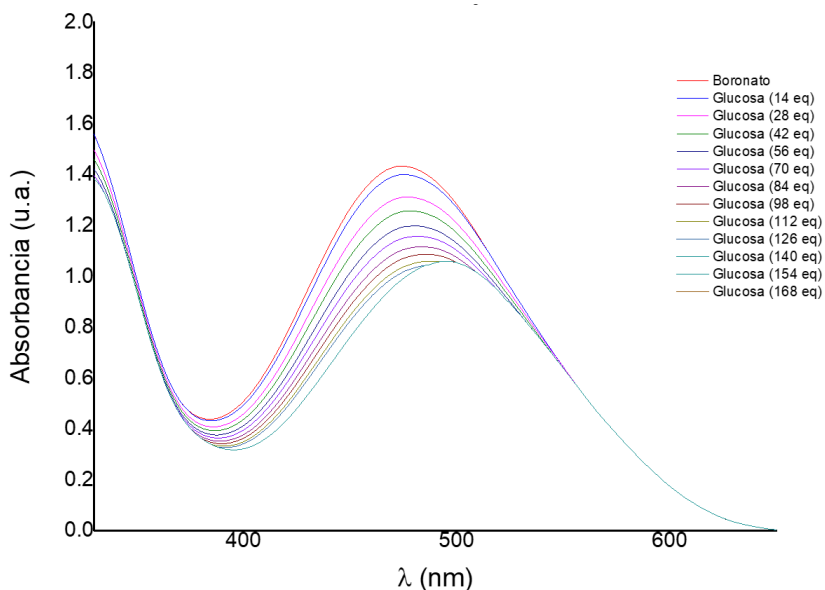


Figura 55. Titulación por espectroscopía de absorción para la disociación del boronato ABDB - ARS ($3.33 \times 10^{-4} M$) con glucosa ($3.96 \times 10^{-3} M$), en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4.

Los valores obtenidos para las constantes de asociación por espectroscopía de absorción fueron los siguientes; para fructosa $k_{1:1} = 147 \pm 14\% M^{-1}$ y $k_{1:2} = 78 \pm 7\% M^{-1}$, para galactosa se obtuvieron los valores $k_{1:1} = 66 \pm 20\% M^{-1}$ y $k_{1:2} = 46 \pm 8\% M^{-1}$, para glucosa se obtuvo $k_{1:1} = 17 \pm 6\% M^{-1}$ y $k_{1:2} = 6 \pm 14\% M^{-1}$.

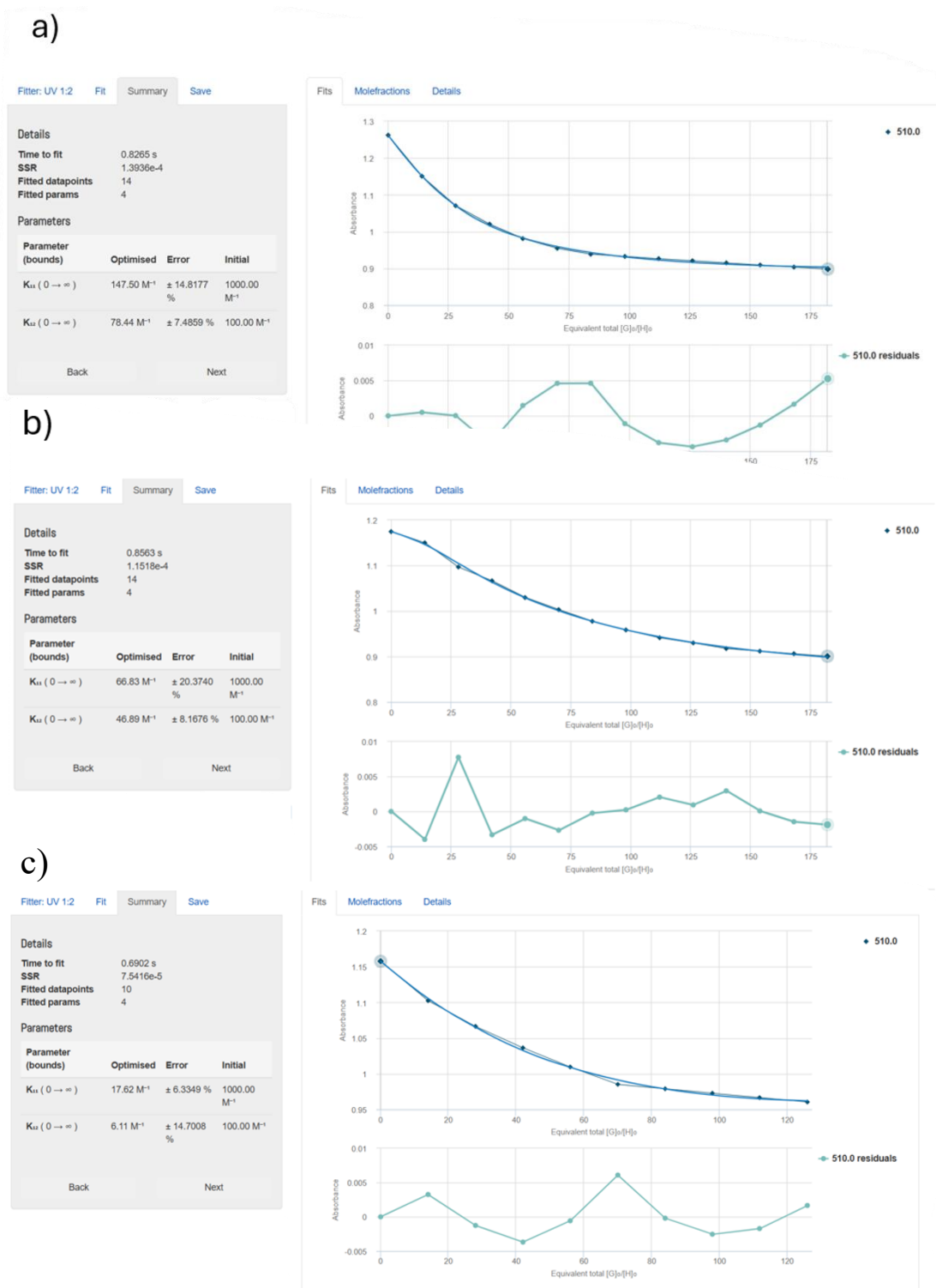


Figura 56. Isotermas de enlace obtenidas por espectroscopía de absorción para la interacción entre boronato ABDB-ARS y monosacáridos: a) fructosa, b) galactosa, c) glucosa. (61)

El sistema también fue estudiado por espectroscopía de emisión y tras la adición de equivalentes de los diferentes sacáridos se observó un comportamiento hipocrómico de la banda de emisión de 622 nm.

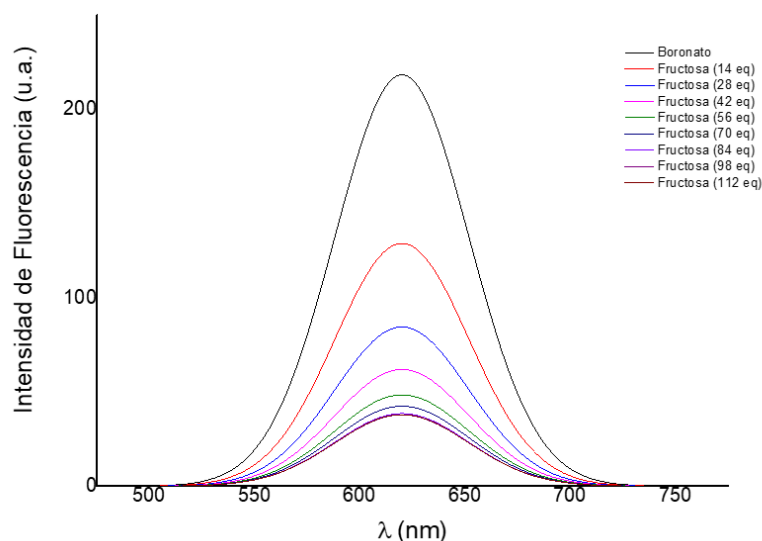


Figura 57. Titulación por espectroscopía de emisión para la disociación del boronato ABDB - ARS ($3.33 \times 10^{-4} M$) con fructosa ($4.66 \times 10^{-3} M$), en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4.

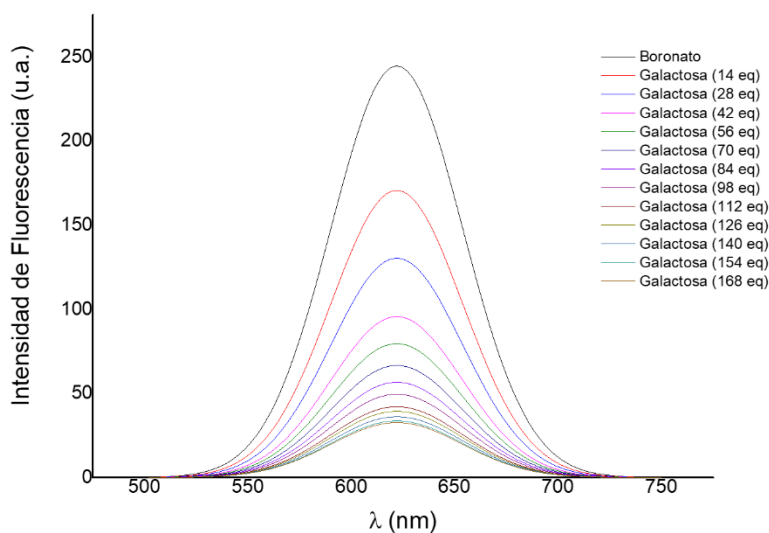


Figura 58. Titulación por espectroscopía de emisión para la disociación del boronato ABDB - ARS ($3.33 \times 10^{-4} M$) con galactosa ($3.96 \times 10^{-3} M$), en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4.

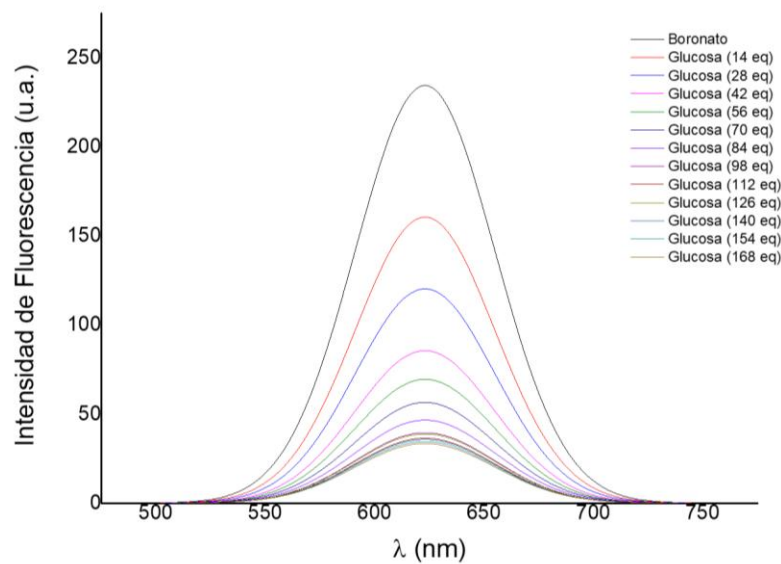
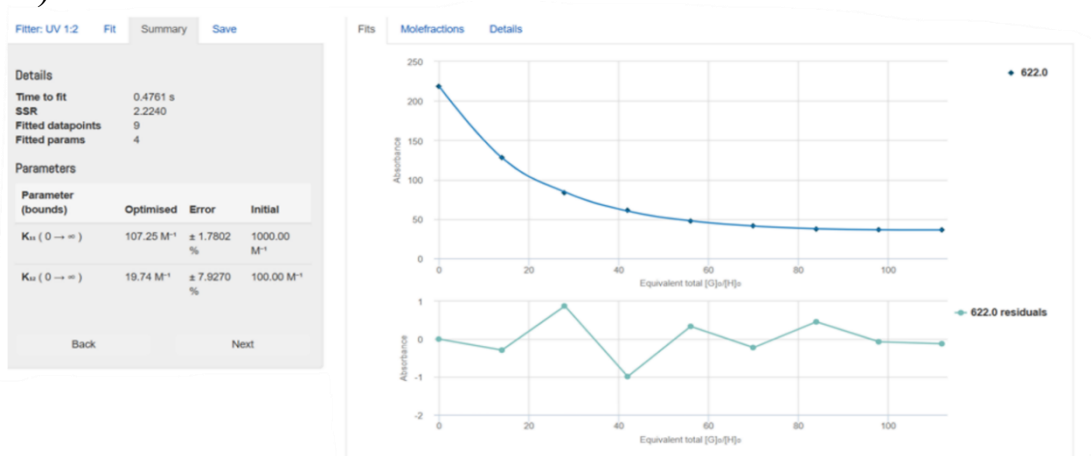


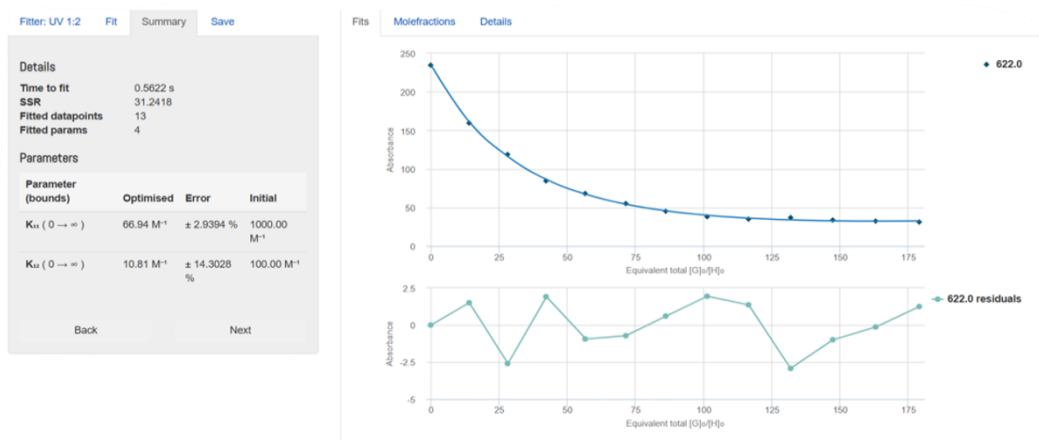
Figura 59. Titulación por espectroscopía de emisión para la disociación del boronato ABDB - ARS ($3.33 \times 10^{-4} M$) con glucosa ($3.96 \times 10^{-3} M$), en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4.

Se obtuvieron las constantes de asociación por espectroscopía de emisión para fructosa $k_{1:1} = 107 \pm 1 \% M^{-1}$ y $k_{1:2} = 19 \pm 7 \% M^{-1}$, para galactosa se obtuvieron los valores $k_{1:1} = 80 \pm 4 \% M^{-1}$ y $k_{1:2} = 14 \pm 18 \% M^{-1}$, para glucosa se obtuvo $k_{1:1} = 66 \pm 2 \% M^{-1}$ y $k_{1:2} = 10 \pm 14 \% M^{-1}$.

a)



b)



c)

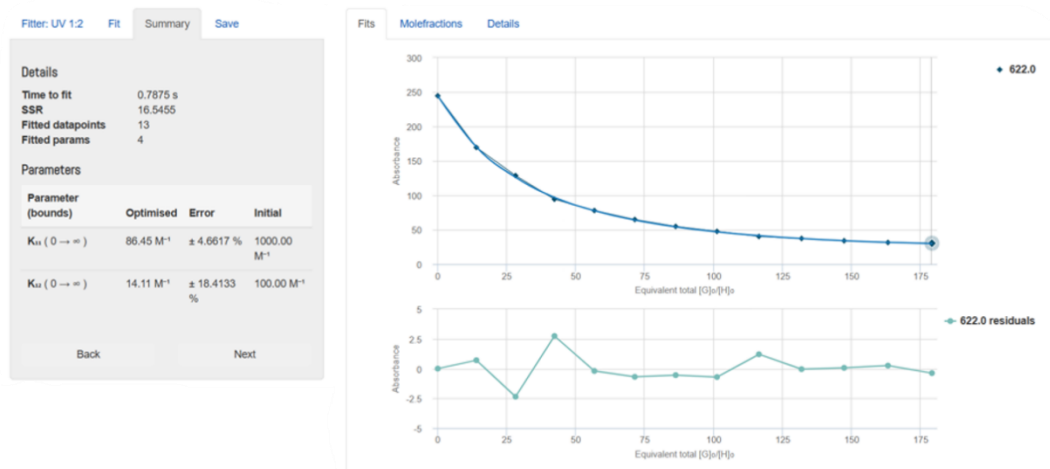


Figura 60. Isotermas de enlace obtenidas por espectroscopía de emisión para la interacción entre boronato ABDB-ARS y monosacáridos: a) fructosa, b) galactosa, c) glucosa. ⁽⁶¹⁾

10.3 Comparación de las constantes de asociación obtenidas experimentalmente con valores reportados en la literatura

Con el fin de evaluar cuantitativamente la afinidad de los sistemas estudiados, se determinaron las constantes de asociación correspondientes a la formación de los complejos ácido borónico–rojo de alizarina y a la interacción boronato–sacárido. Los valores obtenidos experimentalmente mediante espectroscopía UV-Vis y fluorescencia se resumen en la Tabla 8, donde se muestran las constantes de asociación para los sistemas AFFB-ARS, AYFB-ARS y ABDB-ARS frente a diferentes monosacáridos (Tabla 8).

Tabla 8. Constantes de asociación (K_a) obtenidas experimentalmente para los sistemas ácido borónico–rojo de alizarina y boronato–sacárido mediante espectroscopía UV-Vis y fluorescencia en solución amortiguadora de fosfatos de sodio y potasio a pH 7.4

Sistema	Técnica	Interacción	Sacárido	K_a $K [M^{-1}]$	Error [%]
AFFB–ARS	UV-Vis	Formación boronato	—	$K_{1:1} = 4453$	$\pm 8 \%$
AFFB–ARS	Fluorescencia	Formación boronato	—	$K_{1:1} = 5271$	$\pm 8 \%$
AFFB–ARS	UV-Vis	Boronato–sacárido	Fructosa	$K_{1:1} = 293$	$\pm 7 \%$
			Galactosa	$K_{1:1} = 35$	$\pm 6 \%$
			Glucosa	$K_{1:1} = 10$	$\pm 9 \%$
AFFB–ARS	Fluorescencia	Boronato–sacárido	Fructosa	$K_{1:1} = 100$	$\pm 3 \%$
			Galactosa	$K_{1:1} = 32$	$\pm 4 \%$
			Glucosa	$K_{1:1} = 15$	$\pm 9 \%$
AYFB–ARS	UV-Vis	Formación boronato	—	$K_{1:1} = 4238$	$\pm 5 \%$
AYFB–ARS	Fluorescencia	Formación boronato	—	$K_{1:1} = 5012$	$\pm 8 \%$

AYFB-ARS	UV-Vis	Boronato-sacárido	Fructosa	$K_{1:1} = 297$	$\pm 10 \%$
			Galactosa	$K_{1:1} = 27$	$\pm 4 \%$
			Glucosa	$K_{1:1} = 19$	$\pm 7 \%$
AYFB-ARS	Fluorescencia	Boronato-sacárido	Fructosa	$K_{1:1} = 97$	$\pm 6 \%$
			Galactosa	$K_{1:1} = 38$	$\pm 4 \%$
			Glucosa	$K_{1:1} = 19$	$\pm 7 \%$
ABDB-ARS	UV-Vis	Formación boronato	—	$K_{1:1} = 5469$	$\pm 9 \%$
				$K_{1:2} = 2822$	$\pm 13 \%$
ABDB-ARS	Fluorescencia	Formación boronato	—	$K_{1:1} = 6023$	$\pm 7 \%$
				$K_{1:2} = 3145$	$\pm 11 \%$
ABDB-ARS	UV-Vis	Boronato-sacárido	Fructosa	$K_{1:1} = 147$	$\pm 14 \%$
				$K_{1:2} = 78$	$\pm 7 \%$
			Galactosa	$K_{1:1} = 66$	$\pm 20 \%$
				$K_{1:2} = 46$	$\pm 8 \%$
			Glucosa	$K_{1:1} = 17$	$\pm 6 \%$
				$K_{1:2} = 6$	$\pm 14 \%$
ABDB-ARS	Fluorescencia	Boronato-sacárido	Fructosa	$K_{1:1} = 107$	$\pm 1 \%$
				$K_{1:2} = 19$	$\pm 7 \%$
			Galactosa	$K_{1:1} = 80$	$\pm 4 \%$
				$K_{1:2} = 14$	$\pm 18 \%$
			Glucosa	$K_{1:1} = 66$	$\pm 2 \%$
				$K_{1:2} = 10$	$\pm 14 \%$

Los valores obtenidos experimentalmente en este trabajo (Tabla 8) fueron comparados con los obtenidos previamente por Minami (Tabla 4).⁽⁵²⁾ En ambos casos se observa una tendencia similar en la afinidad de los sacáridos hacia los sistemas basados en ácidos borónicos y colorantes, donde la fructosa presenta las mayores constantes de asociación, seguida de galactosa y glucosa. Esta tendencia coincide con lo reportado en la Tabla 4 para distintos colorantes, en los que también se observa una mayor interacción con la fructosa.

Sin embargo, existen algunas diferencias relevantes entre los reportados en este trabajo y los reportados por Minami, en la Tabla 4 se muestran las constantes de asociación las cuales se determinaron únicamente mediante espectroscopía UV-Vis, mientras que en el presente trabajo se emplearon tanto espectroscopía de absorción como de fluorescencia, lo que permitió una evaluación más completa del comportamiento de los sistemas. Asimismo, el estudio reportado en la Tabla 4 analiza diferentes colorantes indicadores, mientras que en este trabajo se utilizó específicamente el rojo de alizarina y se incluyó además el análisis de un ácido diborónico (ABDB). En el caso del rojo de alizarina, la literatura reporta un valor de constante de asociación con fructosa de aproximadamente $K_a = 560 \pm 71 \text{ M}^{-1}$.⁽⁵²⁾

En los sistemas estudiados experimentalmente también se observa una mayor afinidad hacia la fructosa. Por ejemplo, para el sistema AFFB-ARS determinado por UV-Vis se obtuvieron valores de $K_a = 293 \text{ M}^{-1}$ para fructosa. Al comparar los sistemas monoborónicos AFFB-ARS y AYFB-ARS, se observa que el cambio del sustituyente en posición “*para*” (F o I) no produce variaciones significativas en las constantes de asociación, ya que los valores se mantienen en el mismo orden de magnitud. Esto sugiere que la interacción con los sacáridos depende principalmente de la formación del éster borónico y de la disponibilidad de los grupos cis-diol, más que de los efectos electrónicos del sustituyente.

Es importante considerar que en el estudio reportado en la literatura la constante de asociación para el sistema ácido 3-nitrofenilborónico (3-NPBA)–rojo de alizarina (ARS) es aproximadamente $K_a = 2.1 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$,⁽⁵²⁾ mientras que en el presente trabajo se obtuvieron valores mayores para la formación del complejo ácido borónico–ARS, del orden de $4.4 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ por UV-Vis y $5.3 \times 10^3 \text{ M}^{-1}$ por fluorescencia (sistema AFFB-ARS). Esta diferencia puede influir en los valores observados para la interacción boronato–sacárido; en el estudio

reportado, la menor estabilidad del complejo ácido borónico–colorante podría favorecer la disociación del colorante durante el proceso de desplazamiento, facilitando la formación del complejo ácido borónico–sacárido y dando lugar a constantes de asociación más altas para los sacáridos. En contraste, en el presente trabajo la mayor estabilidad del complejo ácido borónico–colorante podría dificultar este proceso de desplazamiento, lo que se reflejaría en valores menores de las constantes de asociación para la interacción con los sacáridos.

10.4 Análisis de reactividad del boronato AFFB-ARS con sacarosa.

Diversos estudios han reportado bajas constantes de asociación en los sistemas de interacción entre ácidos borónicos y disacáridos como la sacarosa, lo cual se atribuye a la baja accesibilidad estérica de los grupos hidroxilo en su estructura molecular.⁽⁵¹⁻⁵²⁾ En particular, la sacarosa presenta un enlace glucosídico entre glucosa y fructosa, lo que limita la disponibilidad de los grupos cis-diol para llevar a cabo la reacción de condensación y la formación del éster de boro. Esta característica estructural está directamente ligada a que los valores de las constantes de asociación se vean significativamente afectadas, en comparación con azúcares como la fructosa o la galactosa en donde se ha reportado un mayor valor la constante de asociación derivado a una mayor disposición de los grupos hidroxilo en su estructura molecular.

Con el propósito de verificar experimentalmente la afinidad del sistema boronato–sacarosa en este proyecto, se preparó una solución de sacarosa a 0.7 M. Se preparó también una solución del boronato AFFB-ARS, manteniendo una relación molar 14:1 (sacarosa:boronato). El medio de reacción se ajustó a un pH de 7.4 y tras la adición de cada alícuota de sacarosa se agitó durante 5 minutos, a continuación, se procedió a medir por espectroscopía de absorción registrando un desplazamiento batocrómico e hipocrómico de 486 nm a 510 nm (banda de alizarina libre).

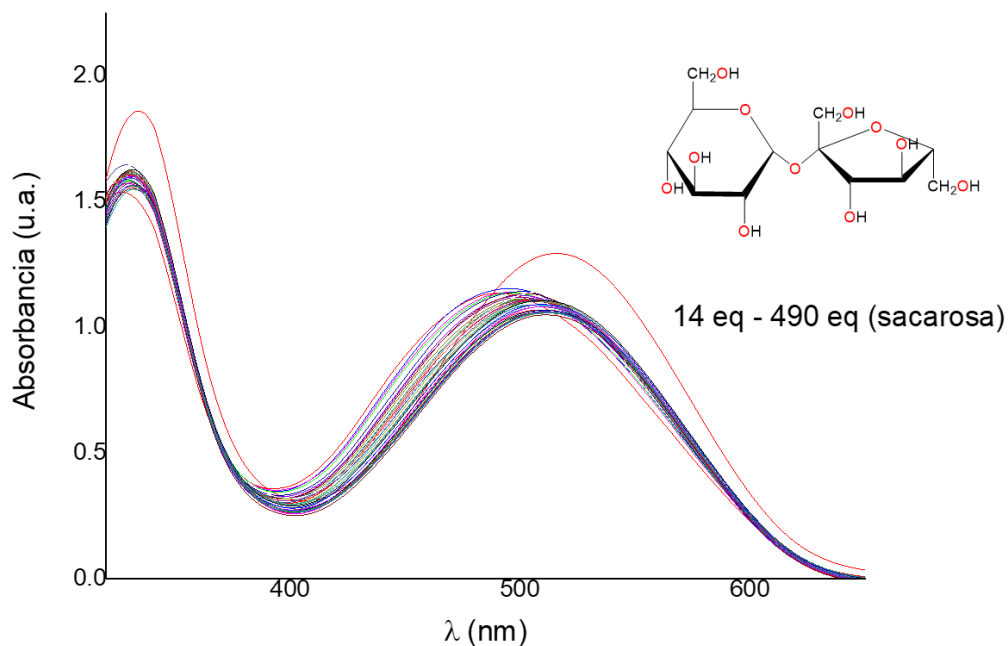


Figura 61. Espectro de UV-Vis para la titulación entre el boronato AFFB-ARS con sacarosa en solución amortiguadora de fosfatos a un pH de 7.4.

Al obtener los desplazamientos de la banda de absorción registrada en 486 nm tras la adición de 490 equivalentes de sacarosa, se procedió a calcular la constante de asociación con supramolecular.org, obteniendo un valor de la constante de asociación para este sistema de 1.34 M^{-1} con un error relativo de $\pm 0.44\%$.

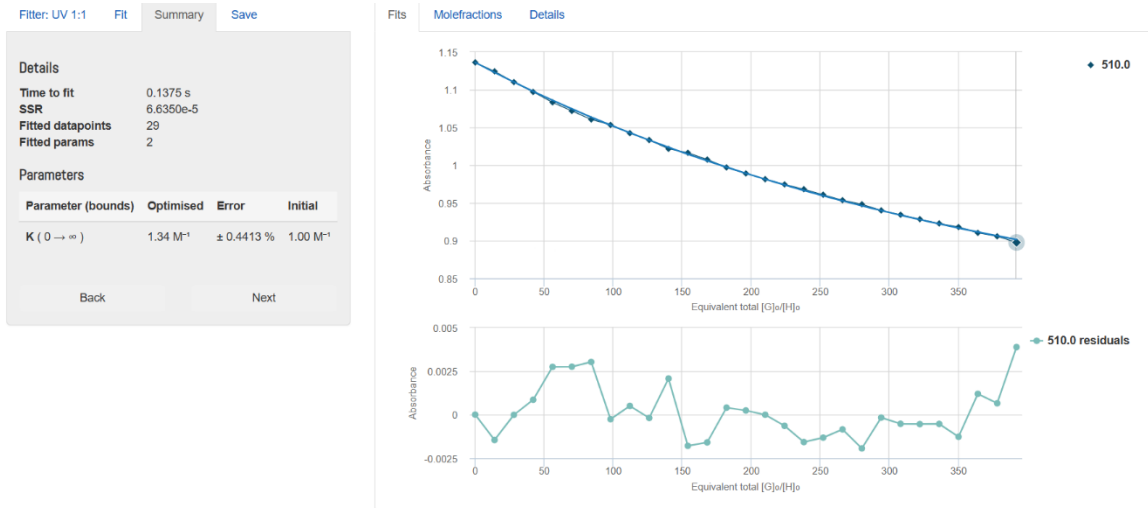


Figura 62. Cálculo de $K_{asociación}$ empleando el método de optimización Nelder-Mead mediante Bindfit en un modelo de interacción 1:1 para la interacción AFB-ARS con sacarosa. ⁽⁶¹⁾

10.5 Análisis de selectividad del boronato AFFB-ARS con diferentes sacáridos.

Debido a que los experimentos para el cálculo de la $K_{asociación}$ mostraron una mayor afinidad del sistema por fructosa, se planteó un experimento de selectividad por competencia para estudiar la interacción del boronato AFFB-ARS con los demás sacáridos. Para ello, se preparó una solución del boronato con un equivalente de rojo de alizarina y un equivalente de AFFB (Boronato B), que se usó como referencia. A partir de esta solución se añadieron los sacáridos fructosa (Fru), glucosa (Glu) y galactosa (Gal), de forma individual y en mezcla, manteniendo constante la concentración total de dioles en cada condición. Los sacáridos se dosificaron desde soluciones preparadas a 1 M en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4, y los cambios en la absorptividad del sistema se estudiaron mediante espectroscopía de absorción (UV-Vis).

En presencia de glucosa (B+Glu), la variación de señal fue menor, concordando con una interacción poco favorecida. Con galactosa (B+Gal), la respuesta aumentó ligeramente respecto a la glucosa, aunque permaneció por debajo de la inducida por la interacción con fructosa. En contraste, la fructosa (B+F) produjo el mayor incremento de señal.

En las mezclas se mantuvo el mismo patrón de competencia; en B+Glu+Gal la señal quedó en el intervalo bajo-medio, en B+F+Glu y B+F+Gal la respuesta estuvo dominada por la fructosa, en B+F+Glu+Gal la señal resultó prácticamente equivalente a la de fructosa sola. En conjunto, estos resultados confirman que el sistema AFFB-ARS exhibe una selectividad marcada por fructosa, que se conserva aun en presencia simultánea de glucosa y galactosa en el medio.

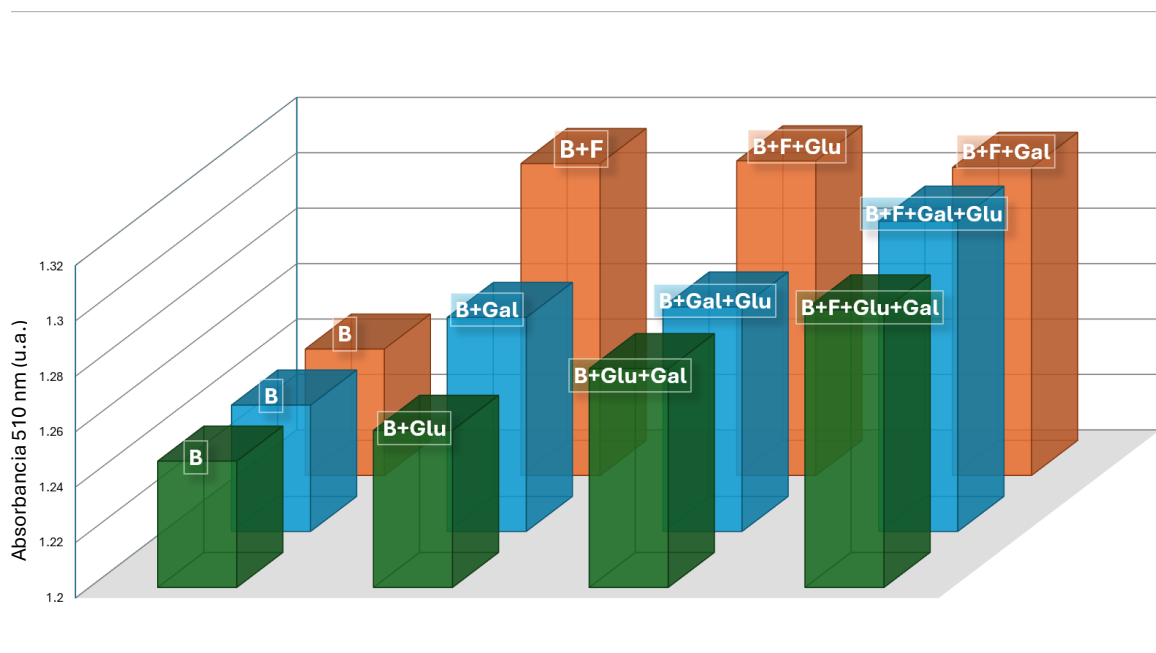


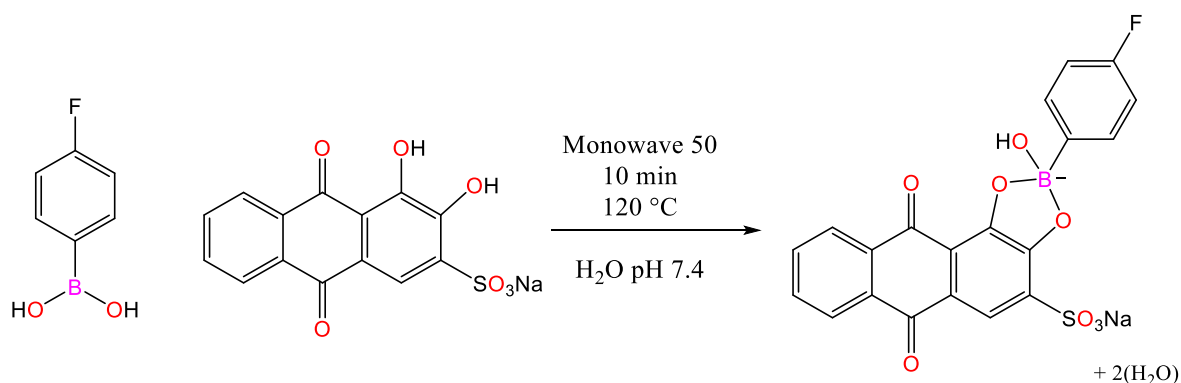
Figura 63. Experimento de selectividad por competencia entre el sistema boronato AFFB-ARS (B) (510 nm) frente a glucosa (Glu), galactosa (Gal), fructosa (F) y sus mezclas en solución.

El estudio de este complejo permite analizar la interacción entre el ácido borónico y el colorante, así como su influencia en el comportamiento del sistema frente a diferentes sacáridos. La obtención y caracterización del boronato AFFB-ARS aportan información relevante sobre la formación del complejo y sus propiedades, las cuales son fundamentales para entender el mecanismo de detección basado en el desplazamiento del colorante. A continuación, se presentan los resultados correspondientes a la síntesis y caracterización de este sistema.

10.6 Síntesis del compuesto AFFB-ARS

El compuesto AFFB-ARS se sintetizó mediante la reacción del rojo de alizarina (0.03 g, 8.76×10^{-5} mol) con un exceso de AFFB (0.0368 g, 2.62×10^{-4} mol). La reacción se llevó a cabo en un reactor Monowave 50, bajo condiciones controladas de temperatura (120 °C) durante 10 minutos. Como medio de reacción se utilizó una solución amortiguadora ajustando el pH a 7.4 mediante la adición de NaOH.

Una vez finalizada la reacción, el disolvente fue evaporado con la ayuda del rotavapor, obteniéndose un sólido color naranja 0.0534 g. El producto mostró alta solubilidad en disolventes orgánicos como MeOH, cloroformo y acetona. Asimismo, presentó buena solubilidad en agua, mientras que no fue soluble en diclorometano. Este último disolvente se empleó para extraer el ácido borónico en exceso proveniente de los reactivos iniciales. Este último disolvente se empleó para extraer el ácido borónico en exceso, proveniente de los reactivos iniciales. El punto de fusión del compuesto obtenido fue mayor a 345 °C y el rendimiento fue del 83%.

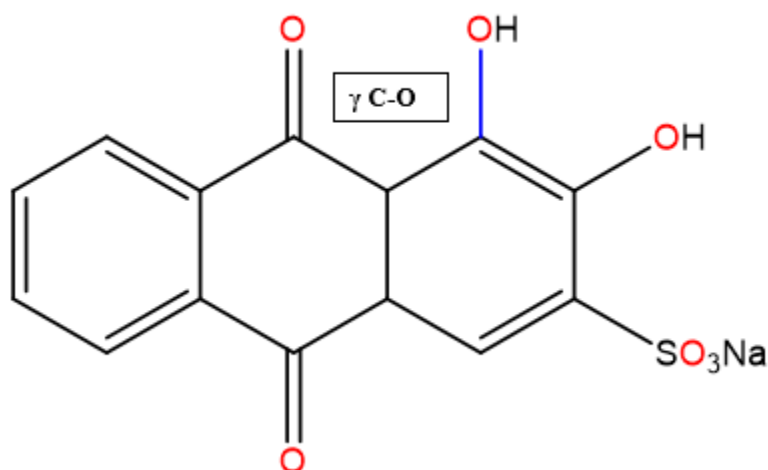


Esquema 18. Estrategia sintética para la obtención del compuesto AFFB-Alizarina.

10.7 Análisis de interacción de AFFB-ARS por espectroscopía de infrarrojo

El análisis por espectroscopía de infrarrojo para la formación del compuesto AFFB-ARS evidenció cambios significativos en las señales correspondientes a los grupos funcionales relacionados con la interaccionados para la formación del boronato.

En 2025 se reportó por Brandan un estudio relacionado a las vibraciones características de rojo de alizarina mediante simulaciones por funcionales de la densidad B3LYP/6-311++G y su comparación con datos experimentales. ⁽⁶²⁾ En el estudio se reporta una vibración específica que es altamente importante para su análisis posterior en la interacción propuesta con el ácido borónico mediante la formación del éster de boro, esta vibración es la correspondientes al grupo γ C-O (twisting) (Esquema 19).



Esquema 19. Vibración reportada por Brandan para rojo de alizarina, γ C-O (twisting).

Esta vibración fue observada en el espectro obtenido experimentalmente para el rojo de alizarina en 1328 cm^{-1} , lo que ayudó a poder monitorear y observar cambios en el desplazamiento cuando se lleva a cabo la interacción con el ácido 4-fluorofenilborónico.

Tabla 9. Valores de IR correspondientes a vibraciones características para rojo de alizarina reportadas por Brandan y observadas en este trabajo.

	Vibraciones reportadas por Brandan (cm ⁻¹) ⁽⁶²⁾	Vibraciones reportadas en este trabajo (cm ⁻¹)
γ C-O	1321	1328

Por otro lado, en 2013 se reportaron señales específicas para el AFFB por Proniewicz, ⁽⁶³⁾ estas señales involucran una alta importancia para el estudio de la interacción de los grupos diol con el ácido borónico, las cuales corresponden a señales relacionadas con el átomo de boro como la vibración B-C reportada de 1082-1103 cm⁻¹ y la vibración por desdoblamiento fuera del plano (out of plane) B-O₂ reportada 590-613 cm⁻¹.

Tabla 10. Valores de IR correspondientes a vibraciones características para AFFB reportadas por Proniewicz y observadas en este trabajo. ⁽⁶³⁾

	Vibraciones reportadas por Proniewicz (cm ⁻¹) ⁽⁶³⁾	Vibraciones reportadas en este trabajo (cm ⁻¹)
oop B-O ₂	631-590	631
B-O	1103-1082	1093

Estos estudios previamente reportados sirvieron para observar los cambios en los desplazamientos de las señales observadas experimentalmente y compararlas tras la formación del boronato AFFB-ARS.

En el espectro IR del boronato se observaron cambios claros respecto a las bandas de las materias primas, confirmando la formación del anillo boronato heterocíclico. En el ácido borónico libre, la banda asociada al enlace B-C se encontraba en 1048 cm⁻¹; sin embargo, en el boronato esta señal apareció desplazada hacia 1093 cm⁻¹. De manera similar, la vibración de desdoblamiento fuera del plano del grupo B-O₂, que en el ácido borónico se observaba en 631 cm⁻¹, se desplazó a 595 cm⁻¹ en el producto.

En el caso del rojo de alizarina, las vibraciones C–O que originalmente se registraban en 1257 cm^{-1} se desplazan a 1190 cm^{-1} en el boronato. Asimismo, la banda de vibración tipo twisting $\gamma(\text{C-O})$, que en la alizarina libre se observaba en 1328 cm^{-1} , se desplazó a 1267 cm^{-1} tras la formación del complejo. Estos desplazamientos en las bandas C–O y B–O₂ son consistentes con la interacción del diol y el ácido borónico y la consecuente formación del boronato heterocíclico

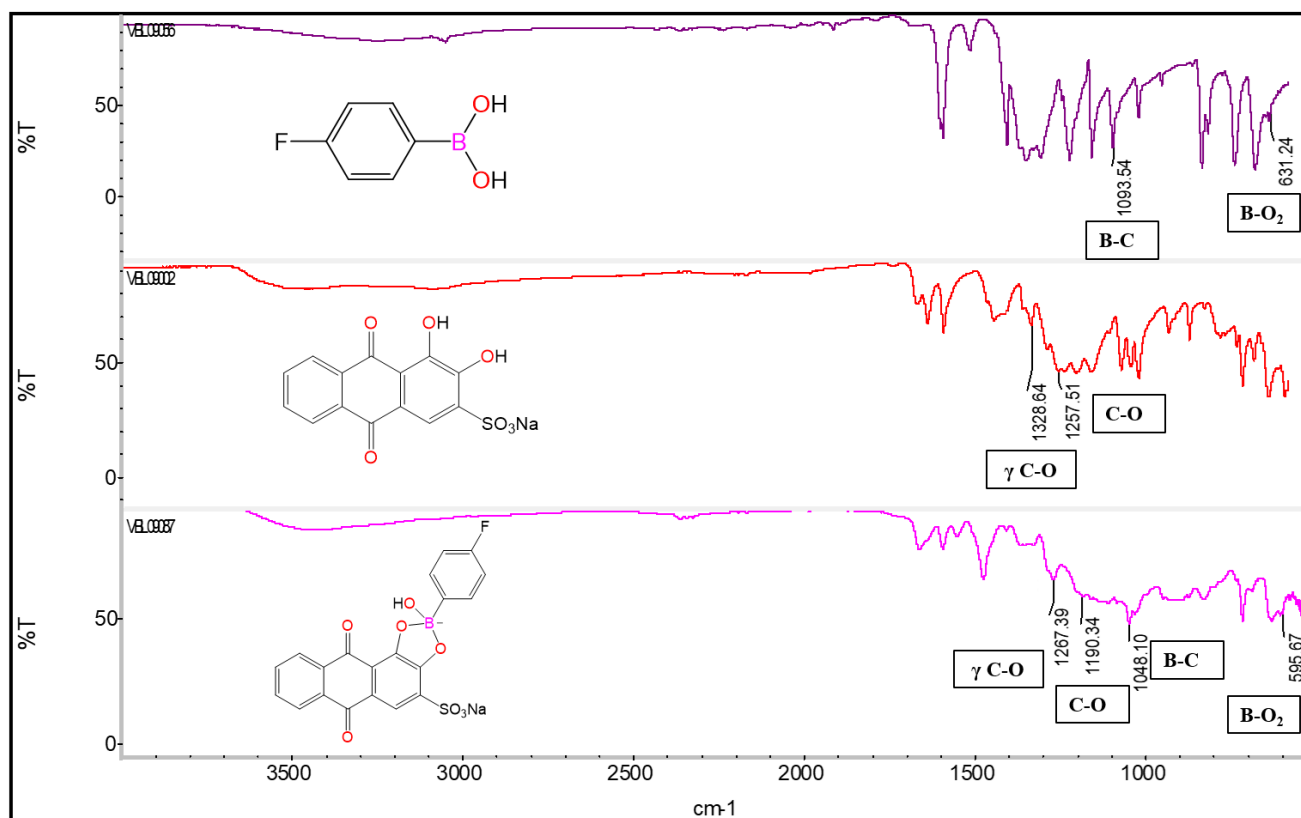


Figura 64. Espectros de IR para los compuestos a) AFFB, b) ARS, y c) AFFB-ARS.

Tabla 11. Valores obtenidos experimentalmente para el AFFB, ARS y el boronato AFFB-ARS.

Grupos observados	Ácido 4-fluorofenilborónico (cm⁻¹)	Rojo de alizarina (cm⁻¹)	Boronato (cm⁻¹)
B-C	1093		1048
B-O₂	631		595
C-O		1257	1190
γ C-O		1328	1267

En la Tabla 10 se comparan las señales observadas para los compuestos AFFB, ARS y el boronato obtenido, en donde se observan cambios significativos para los grupos funcionales involucrados en la formación del compuesto ácido AFFB-ARS.

10.8 Análisis de la interacción AFFB-ARS por RMN de ^1H

Con la finalidad de evidenciar la formación del boronato heterocíclico AFFB-ARS en solución, se llevó a cabo la elucidación por medio de espectroscopía de RMN de ^1H . El espectro del boronato AFFB-ARS presenta cinco señales correspondientes a los protones aromáticos etiquetados como H-1, H-2, H-3, H-4 y H-5. En comparación con los compuestos de partida, se observa que las señales se desplazan a diferentes frecuencias después de la formación del boronato.

Los protones correspondientes a la parte del ácido AFFB mostraron desplazamientos a menor frecuencia; específicamente, para el H-1 se observó un cambio en el desplazamiento de $\delta = 7.82$ ppm con multiplicidad de *dd* a 7.42 ppm conservado la multiplicidad; de manera similar, para el protón H-2 también se observó un cambio en el desplazamiento de $\delta = 7.14$ ppm a 6.88 ppm con multiplicidad *dd*. La diferencia observada en el cambio de los desplazamientos químicos para H-1 y H-2 se atribuye a un mayor efecto de deslocalización electrónica cuando se forma el éster de boro provocando una mayor protección.

En la región correspondiente al sistema antraquinona del rojo de alizarina también se observaron cambios en los desplazamientos químicos tras la formación del boronato. El protón H-3, que aparece como señal simple (*s*), mostró un ligero desplazamiento de $\delta = 7.87$ ppm a $\delta = 7.89$ ppm, es decir, hacia mayor frecuencia. Este comportamiento puede atribuirse a su mayor proximidad al sitio de interacción con el ácido borónico. La cercanía de H-3 al centro de interacción favorece una ligera disminución de la densidad electrónica en su entorno inmediato, lo que se traduce en un menor apantallamiento y, por tanto, en un desplazamiento a mayor frecuencia este cambio no es tan pronunciado, probablemente debido a la influencia de la deslocalización electrónica del sistema antraquinona, la cual modula el entorno electrónico del protón y atenúa el efecto esperado. Por su parte, los protones H-4 y H-5, que se observan como señales múltiples (*m*), y mostraron desplazamientos hacia menor frecuencia después de la formación del éster de boro. El protón H-4 pasó de $\delta = 8.23$ ppm a $\delta = 8.12$ ppm, mientras que H-5 se desplazó de $\delta = 7.94$ ppm a $\delta = 7.77$ ppm.

Este comportamiento puede relacionarse con los cambios en la deslocalización electrónica del sistema antraquinona. La condensación del grupo diol con el ácido borónico modifica la participación de los átomos de oxígeno en la conjugación del anillo, alterando la distribución de densidad electrónica a lo largo del sistema aromático. Como consecuencia, en posiciones más alejadas del sitio de interacción directa, como H-4 y H-5, se observa un ligero incremento en la densidad electrónica, lo que se traduce en mayor apantallamiento y en los desplazamientos hacia menor frecuencia registrados experimentalmente. Además, las integrales para este compuesto correlacionan para un sistema 1:2 respecto a la señal simple *s* de H-3 con los demás protones, evidenciando así una interacción de un equivalente de AFFB con un equivalente de ARS (Figura 65).

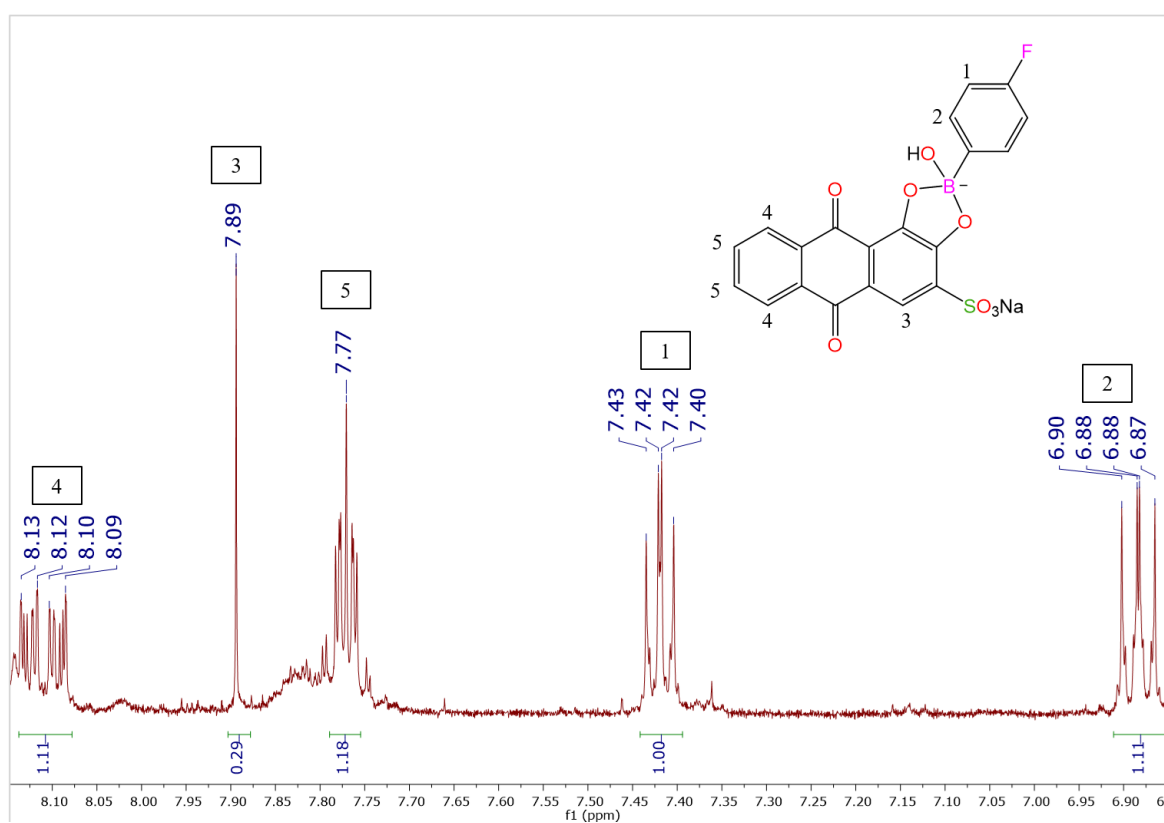


Figura 65. Espectro de RMN de ^1H para el boronato AFFB-ARS (500 MHz, DMSO-d_6).

Tabla 12. Desplazamientos químicos (ppm) de las señales observadas para la formación del boronato AFFB-ARS y las materias primas.

Compuesto	Desplazamiento en RMN de ^1H (ppm)				
	H-1 <i>dd</i>	H-2 <i>dd</i>	H-3 <i>s</i>	H-4 <i>m</i>	H-5 <i>m</i>
Boronato	7.42	6.88	7.89	8.12	7.77
AFFB	7.82	7.14			
ARS			7.87	8.23	7.94

En la figura 66 se muestra la comparación de los espectros de RMN de ^1H correspondientes a ARS (a), AFFB (c) y al boronato AFFB-ARS (b) los cuales se obtuvieron utilizando DMSO- d_6 como disolvente. En el espectro del compuesto AFFB-ARS se aprecia la desaparición de las señales correspondientes a los grupos $-\text{OH}$ involucrados en la reacción, lo que constituye evidencia de la formación del boronato. La ausencia de estas señales indica que los protones del diol del rojo de alizarina y del grupo $-\text{B}(\text{OH})_2$ del ácido borónico participaron en el proceso de esterificación, dando lugar al heterociclo esperado.

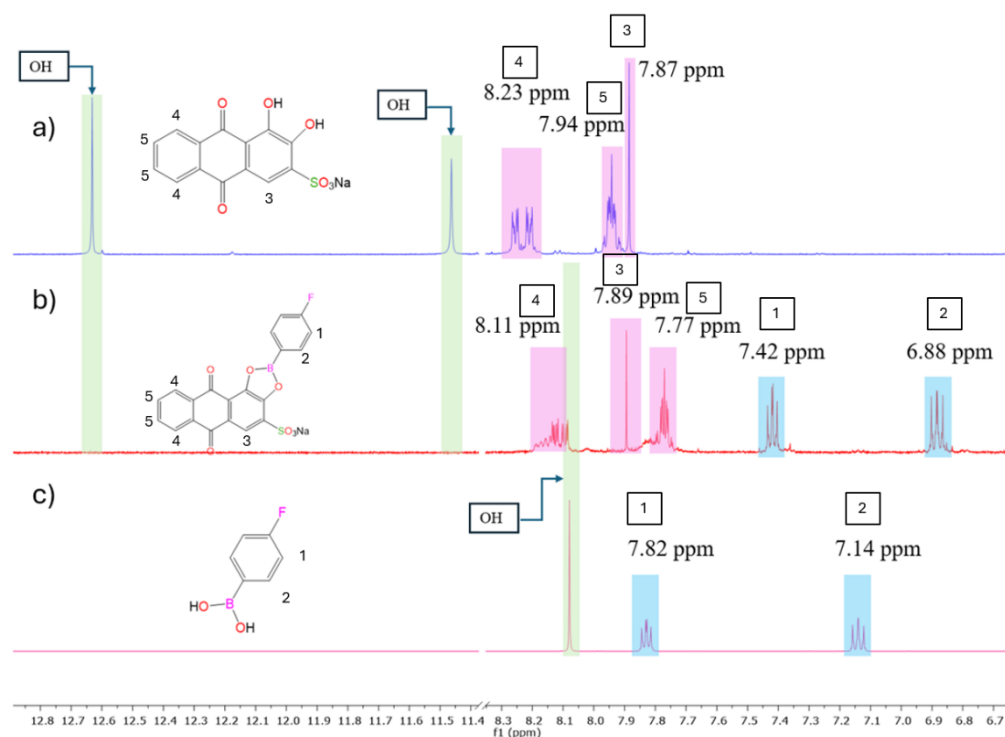


Figura 66. Comparación de espectros de RMN de ^1H correspondientes a a) ARS, b) AFFB-ARS, y c) AFFB en DMSO- d_6 (500 MHz).

11. CONCLUSIONES

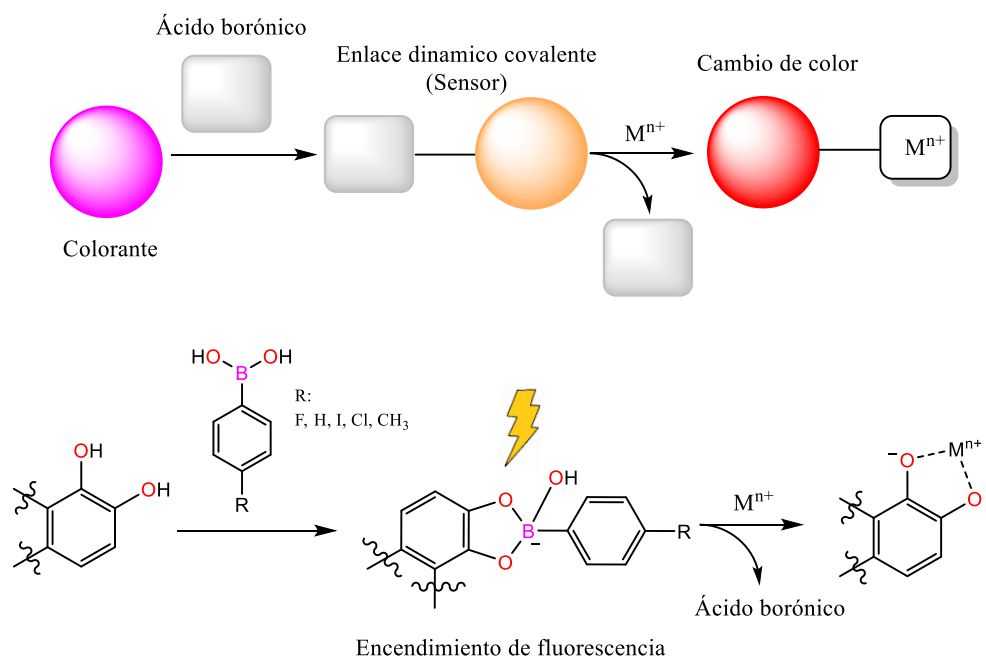
En este trabajo se obtuvieron y estudiaron sensores moleculares para la detección de sacáridos en medio acuoso, generados mediante la condensación reversible entre ácidos borónicos y el colorante rojo de alizarina. Se logró la formación de los boronatos a partir de la reacción de los ácidos 4-fluorofenilborónico, 4-yodofenilborónico y 1,4-bencendiborónico con rojo de alizarina en solución acuosa. La formación del complejo AFFB-ARS fue confirmada mediante técnicas espectroscópicas como RMN e IR, mientras que los demás sistemas fueron evaluados principalmente a través de espectroscopía UV-Vis y fluorescencia.

Los boronatos obtenidos fueron evaluados como sensores de sacáridos (fructosa, glucosa y galactosa) mediante espectroscopía UV-Vis, observándose cambios en las propiedades ópticas asociados a la interacción entre el grupo borónico y los compuestos que contienen grupos diol. El estudio de las propiedades fotofísicas permitió establecer una correlación entre la naturaleza de los sustituyentes presentes en los ácidos borónicos y la respuesta espectroscópica del sistema.

Asimismo, mediante estudios de titulación por espectroscopía UV-Vis y fluorescencia se determinaron las constantes de asociación para los sistemas ácido borónico–colorante y boronato–sacárido, lo que permitió evaluar la afinidad de interacción con los diferentes monosacáridos. En conjunto, los resultados obtenidos muestran que los sistemas desarrollados presentan comportamiento reversible en solución acuosa y evidencian selectividad en la detección de sacáridos, particularmente hacia la fructosa.

12. PERSPECTIVAS

Los sistemas de detección por desplazamientos han sido ampliamente estudiados en Química Supramolecular debido a que actúan como indicadores para la interacción de sistemas en específico, sin embargo, actualmente existen barreras que limitan su aplicación como sensores moleculares debido a que su naturaleza involucra reacciones de competencia y la facilidad para poder observar un cambio en función de la interacción presentada en el sistema sin la necesidad de utilizar equipos sofisticados para su análisis. Por otro lado, uno de los analitos que cobran mayor importancia para el estudio de este tipo de sistemas en solución acuosa son los metales de transición, los cuales podrían interactuar mediante reacciones por competencia entre boronatos formados a partir de ácidos borónicos y rojo de alizarina para favorecer la disociación entre el éster de boro y formar enlaces de coordinación entre los grupos -OH del colorante cambiando sus propiedades ópticas para su análisis cualitativo y cuantitativo como sistemas de detección molecular (Esquema 20).



Esquema 20. Propuesta de mecanismo para la detección de metales a partir de ácidos borónicos y rojo de alizarina mediante sistemas de detección por desplazamiento.

13. REFERENCIAS

- 1.- J. M. Lehn. Cryptates: The Chemistry of Macropolycyclic Inclusion Complexes. *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 49–57. DOI:10.1021/ar50122a001
- 2.- A. Hedges. Industrial Applications of Cyclodextrins. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2035–2044. DOI: 10.1021/cr970014w
- 3.- M. Webber, E. Appel, E. Meijer. Supramolecular biomaterials. *Nature Mater.* **2016**. 15. 13–26. DOI:10.1038/nmat4474
- 4.- L. Qian, D. Xiaolo, H. Yuansheng, A. Wajahat, L. Zichen, H. Xinya, M. Zhen Menge, S. Yue, L. Yi. Adsorption And Separation Technologies Based on Supramolecular Macrocycles for Water Treatment. *Eco-Environment & Health.* **2024**. 3. 381-391. DOI: 10.1016/j.eehl.2024.02.002
- 5.- Samuel H. Gellman. Molecular Recognition. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 5, 1231-1232. DOI: 10.1021/cr970328j
- 6.- R. Nishiyabu, Y. Kubo, T. D James, J. S. Fossey. Boronic Acid Building Blocks: Tools for Self-Assembly. *Chem. Commun.* **2008**, 47, 1124-1150. DOI: 10.1039/C0CC02921A
- 7.- S. Bull, D. Davidson, M. van den Elsen, J. Fossey, J. Jenkins, A. Jiang. Exploiting Reversible Covalent Bonding of Boronic Acids: Recognition, Sensing, and Assembly *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46, 312–326. DOI: 10.1021/ar300130w
- 8.- G. Worsley, G. Tourniaire, K. Medlock, K. Felicity. Measurement of Glucose in Blood with a Phenylboronic Acid Optical Sensor. *JDST.* **2008**. 2, 213-220. DOI: 10.1177/1932296808000200207
- 9.- K. Koumoto, S. Shinkai. Colorimetric Sugar Sensing Method Useful in “Neutral” Aqueous Media. *Chem. Lett.* **2000**, 29, 856–857. DOI : 10.1246/cl.2000.856
- 10.- C. Ke, H. Destecroix, M. Crump, A. Davis. A Simple And Accessible Synthetic Lectin for Glucose Recognition And Sensing. *Nat. Chem.* **2012**, 4, 718–723 DOI: 10.1038/nchem.1409

- 11.- A. Davis, R. Wareham. Carbohydrate Recognition Through Noncovalent Interactions: A Challenge for Biomimetic and Supramolecular Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2978-2996. DOI: 10.1002/(SICI)1521-3773(19991018)38:20<2978::AID-ANIE2978>3.0.CO;2-P.
- 12.- A. Harada, R. Kobayashi, Y. Takashima, A. Hashidzum, H. Yamaguchi. Macroscopic Self Assembly Through Molecular Recognition. *Nat. Chem.* **2011**, 3, 34-37. DOI: 10.1038/NCHEM.893
- 13.- J. M. Lehn. Perspectives in Supramolecular Chemistry-From Molecular Recognition Towards Molecular Information Processing and Self-Organization. *Angew. Chem. Int.* **1990**, 29, 1304-1319. DOI: 10.1002/anie.199013041
- 14.- S. Suslick, A. Rakow, S. Avijit. Colorimetric Sensor Arrays for Molecular Recognition. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 60, 11133-11138. DOI: 10.1016/j.tet.2004.09.007
- 15.- C. Shimpuku, R. Ozawa, A. Sasaki, F. Sato, T. Hashimoto, A. Yamauchi, I. Suzuki, T. Hayashita. Selective Glucose Recognition by Boronic Acid Azo Probe γ -Cyclodextrin Complexes in Water. *Chem. Commun.* **2009**, 27, 1709-1715. DOI: 10.1039/B819938H
- 16.- E. Nicholas, D. Beer. Advances in Anion Supramolecular Chemistry: From Recognition to Chemical Applications. *Angew. Chem.* **2014**, 53, 11716-11754. DOI: 10.1002/anie.201309937
- 17.- M. Kodama and E. Kimura. Sensors and Switches from Supramolecular Chemistry. *J. Chem. Soc.* **1979**, 21, 325-328. DOI: 10.1039/cs9952400197
- 18.- L. Yuanli, M. Tsuyoshi, N. Ryuhei, W. Zhuo, P. Anzenbacher. Sensing of Carboxylate Drugs in Urine by a Supramolecular Sensor Array. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 7705-7712. DOI: 10.1021/ja4015748
- 19.- G. Bappaditya, S. Wentao, M. Lackinger, P. Mukherjee. Explosives Sensing by Using Electron-Rich Supramolecular Polymers: Role of Intermolecular Hydrogen Bonding in Significant Enhancement of Sensitivity. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 13662-13680. DOI : 10.1002/chem.201403345

- 20.- C. Moreno A. Tomás, Sensores moleculares: un reto para el químico, una demanda social. **2012**, 19, 125-128.
- 21.- G. Springsteen, B. Wang. A Detailed Examination of Boronic Acid-Diol Complexation. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 58, 5291-5300. DOI: 10.1016/S0040-4020(02)00489-1
- 22.- H. Eggert, J. Frederiksen, C. Morin, J. Norrild. A Fluorescent Glucose Sensor Binding Covalently to All Five Hydroxy Groups Of α -D-Glucopyranose. A Reinvestigation *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3486-3852. DOI: 10.1039/A808896I
- 23.- H. Bunn, P. Higgins. Reaction of Monosaccharides with Proteins: Possible Evolutionary Significance. *Science.* **1981**, 213, 222-224. DOI: 10.1126/science.12192669
- 24.- T. Minami, Y. Sasaki, O. Niwa, M. Takeuchi. Advance in Conception and Synthesis of Boronic Acid-Functionalized Materials and the Application for Developing High-Performance Sensors in Reporting Disease Markers. *Coord. Chem. Rev.* **2025**, 546, 217063-217073. DOI: 10.1016/j.ccr.2025.217063
- 25.- Y. Furikado, T. Nagahata, T. Okamoto, T. Sugaya, S. Iwatsuki, M. Inamo, H. Takagi, A. Odani, K. Ishihara. Universal Reaction Mechanism of Boronic Acids With Diols in Aqueous Solution: Kinetics and the Basic Concept of a Conditional Formation Constant. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 1-10. DOI: 10.1002/chem.201403719
- 26.- C. Roy, H. Brown. Stability of Boronic Esters Structural Effects on the Relative Rates of Transesterification of 2-(Phenyl)-1,3,2-Dioxaborolane. *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 784-790. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2006.10.013
- 27.- W. Brooks, L. Sumerlin. Structure–Reactivity Relationships in Boronic Acid–Diol Complexation. *ACS Omega.* **2018**, 3, 10642–10649. DOI: 10.1021/acsomega.8b02999.
- 28.- G. Fang, H. Wang, Z. Bian, J. Sun, A. Liu, H. Fang, B. Liu, Q. Yao, Z. Wu. Recent Development of Boronic Acid-Based Fluorescent Sensors. *RSC.* **2018**, 8, 29400-29427. DOI: 10.1039/C8RA04503H
- 29.- K. Lacina¹, P. Skládal, T. James. Boronic Acids for Sensing and Other Applications - a

- Mini-Review of Papers Published In 2013. *Chem. Cent. J.* **2014**, 8, 60-74. DOI: 10.1186/s13065-014-0060-5
- 30.- M. Martínez, A. Yatsimirsky. Brønsted Versus Lewis Acid Type Anion Recognition by Arylboronic Acids. *J. Org. Chem.* **2015**, 15, 4985-4990. DOI: 10.1021/acs.joc.5b00377
- 31.- M. Barba, M. Vazquez, H. Höpfl. Crystal Engineering of Multiple Supramolecular Heterosynthons in Boronic Acid Cocrystals: Structures, Photoreactivity, and Catalysis Cryst. Growth Des. **2025**, 25, 38-52. DOI: 10.1021/acs.cgd.4c01218
- 32.- G. Williams, J. Kedge, J. Fossey. Molecular Boronic Acid-Based Saccharide Sensors *ACS. Sens.* **2021**, 6, 1508-1528. DOI: 10.1021/acssensors.1c00462
- 33.- K. Sugita, Y. Suzuki, Y. Tsuchido, S. Fujiwara, T. Hashimoto, T. Hayashita. A Simple Supramolecular Complex of Boronic Acid Appended β -Cyclodextrin and a Fluorescent Boronic Acid-Based Probe With Excellent Selectivity for D-Glucose in Water. *RSC. Adv.* **2022**, 12, 20259-20263. DOI:10.1039/D2RA03567G
- 34.- J. Lorand, O. Edwards. Structure of Benzeneboronate Ion. *J. Org. Chem.* **1959**, 268, 769-774. DOI: 10.1021/JO01088A011
- 35.- K. Oti, B. Yiadom, D. Roy, H. Zafar, F. Raza. Phenylboronic Acid Derivatives: Advancing Glucose-Responsive Insulin Delivery and Multifunctional Biomedical Applications. *RSC Pharm.* **2025**, 2, 962-967. DOI: 10.1039/d5pm00083a
- 36.- G. Springsteen, B. Wang. A Detailed Examination of Boronic Acid-Diol Complexation. *Tetrahedron.* **2002**, 58, 5291-5300. DOI: 10.1016/S0040-4020(02)00489-1
- 37.- M. Jiang, X. Liu, Y. Zhang. Boronate Affinity-Mediated Multimode Visual Detection of Cis-Diol Compounds in Biological and Food Samples. *Sens. Actuators B-Chem.* **2025**, 430, 137335-137-339. DOI: 10.1016/j.snb.2025.137335
- 38.- G. Fang, H. Wang, Z. Bian, J. Sun, A. Liu, H. Fang, B. Liu, Q. Yao, Z. Wu. Recent Development of Boronic Acid-Based Fluorescent Sensors. *RSC.* **2018**, 8, 29400-29427. DOI: 10.1039/C8RA04503H

- 39.- G. Liu, Zi Long, G Xing. Simple Boronic Acid-Appended Sensor Array for Saccharides by Linear Discriminant Analysis. *J. Process.* **2025**, 13, 2323-2326. DOI: 10.3390/pr13082323
- 40.- Y. Egawa, R. Miki, T. Seki. Colorimetric Sugar Sensing Using Boronic Acid-Substituted Azobenzenes. *J. Mater.* **2014**, 7, 1201-1220. DOI: 10.3390/ma7021201
- 41.- H. Mader, O. Wolfbeis, H. Cao, M. Heagy. Fluorescent Chemosensors for Carbohydrates: A Decade's Worth of Bright Spies for Saccharides in Review. *J. Fluoresc.* **2004**, 14, 569–584. DOI: 10.1023/b:jofl.0000039344.34642.4c
- 42.- H. Mader, O. Wolfbeis. Boronic Acid Based Probes for Microdetermination of Saccharides and Glycosylated Biomolecules *Microchim. Acta* **2008**, 162, 1–34. DOI: 10.1007/s00604-008-0947-8
- 43.- M. Steiner, S. Duerkop, O. Wolfbeis. Optical Methods for Sensing Glucose. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4805–4839. DOI: 10.1007/s00604-008-0947-8
- 44.- J. Hansen, J. Christensen, J. Petersen, T. Hoeg-Jensen, J. Norrild. Arylboronic Acids: a Diabetic Eye on Glucose Sensing. *Sens. Actuator B Chem.* **2012**, 161, 45–79. DOI: 10.1016/j.snb.2011.12.024
- 45.- X. Wang, T. Yang, J.-H. Wang. Recent Advances in Machine Learning-Assisted Sensor Arrays for Pathogen Identification. *Sens. Diagn.* **2024**, 3, 1590–1612. DOI: 10.1039/D4SD00229F
- 46.- X. Sun, W. Zhai, J. S. Fossey, T. D. James. Boronic Acids for Fluorescence Imaging Carbohydrates. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 3456–3469. DOI: 10.1039/C5CC08633G
- 47.- U. Yoon, A. Czarnik. Fluorescent Chemosensors of Carbohydrates a Means of Chemically Communicating the Binding of Polyols in Water Based on Chelation-Enhanced Quenching. *LEOS '92 Conference Proceedings.* **1992**, 276-277. DOI: 10.1109/LEOS.1992.693950

- 48.- T. James, K. Sandanayake, S. Shinkai. Novel Photoinduced Electron-Transfer Sensor for Saccharides Based on the Interaction of Boronic Acid and Amine. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 477–478. DOI: 10.1039/C39940000477
- 49.- K. Koumoto, S. Shinkai, M. Takeuchi. Design of a Visualized Sugar Sensing System Utilizing a Boronic Acid-Azopyridine Interaction. *Supramol. Chem.* **1998**, 9, 203–210. DOI: 10.1080/10610279808034988
- 50.- G. Springsteen, B. Wang. Alizarin Red S as A General Optical Reporter for Studying the Binding of Boronic Acids with Carbohydrates. *Chem. Commun.* **2001**, 7, 1608-1609. DOI: 10.1039/B104895N
- 51.- W. Tomsho, J. Benkovic. Elucidation of the Mechanism of the Reaction Between Phenylboronic Acid and a Model Diol, Alizarin Red S. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 2098-2106. DOI: 10.1021/jo202250d
- 52.- Y. Sasaki, Z. Zhang, T. Minami. A Saccharide Chemosensor Array Developed Based on an Indicator Displacement Assay Using a Combination of Commercially Available Reagents. *Front. Chem.* **2019**, 49, 1983-1990. DOI: 10.3389/fchem.2019.00049
- 53.- G. Kaur, N. Lin, H. Fang, B. Wang. Boronic Acid-Based Fluorescence Sensors for Glucose Monitoring. *Topics in Fluorescence Spectroscopy.* **2006**, 11, 377–397. DOI: 10.1007/0-387-33015-1_16
- 54.- R. Nishiyabu, Y. Kubo, T. James, J. Fossey. Boronic Acid Building Blocks: Tools for Sensing and Separation. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1106-1123. DOI: 10.1039/C0CC02920C
- 55.- H. Eggert, J. Frederiksen, C. Morin, J. Norrild. A New Glucose-Selective Fluorescent Bisboronic Acid. First Report of Strong α -Furanose Complexation in Aqueous Solution at Physiological pH. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3846-3852. DOI: 10.1021/jo9819279
- 56.- J. Soriano, S. Benitez, A. Davis, C. Galán. A Vibration-Induced Emission-Based Fluorescent Chemosensor for the Selective and Visual Recognition of Glucose. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 16880-16884. DOI:10.1002/anie.202103545

- 57.- H. Geethanjali, R. Melavanki, D. Nagaraja, P. Bhavya, R. Kusanur. Binding of Boronic Acids with Sugars in Aqueous Solution at Physiological pH Estimation of Association and Dissociation Constants Using Spectroscopic Method. *J. Mol. Liq.* **2017**, 227, 37-43. DOI: 10.1016/j.molliq.2016.11.097
- 58.- T. James, K. Sandanayake, R. Iguchi and S. Shinkai. Novel Photoinduced Electron-Transfer Sensor for Saccharides Based on the Interaction of Boronic Acid and Amine. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 8982–8987. DOI: 10.1039/C39940000477
- 59.- W. Brooks, M. Cho. J. Anslyn. Structure–Reactivity Relationships in Boronic Acid–Diol Complexation. *ACS Omega*. **2018**, 3, 14102–14112. DOI: 10.1021/acsomega.8b02999.
- 60.- J. Lorand, J. Edwards. Complexes and Structure of the Benzeneboronate Ion. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 769-774. DOI: 10.1021/jo01088a011
- 61.- D. Hibberta, P. Thordarson. The Death of the Job Plot, Transparency, Open Science and Online Tools, Uncertainty Estimation Methods and Other Developments in Supramolecular Chemistry Data Analysis. *Chem. Commun.* **2011**, 40, 1305-1323. DOI: 10.1039/C0CS00062K
- 62.- C. Catalán, L. Justino, R. Fausto, G. Ildiz, S. Brandan. Structural and Vibrational Characterizations of Alizarin Red S. *MoleOc.* **2025**, 30, 3286-3296. DOI: 10.3390/molecules30153286
- 63.- N. Piergies, E. Proniewicz, Y. Ozaki, Y. Kim, L. Proniewicz. Influence of Substituent Type and Position on the Adsorption Mechanism of Phenylboronic Acids: Infrared, Raman, and Surface Enhanced Raman Spectroscopy Studies. *J. Phys. Chem. A.* **2013**, 117, 5693–5705. DOI: 10.1021/jp404184x



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



Instituto de
Investigación en
Ciencias
Básicas y
Aplicadas



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

POSGRADO EN CIENCIAS

Cuernavaca, Mor., a 12 de febrero de 2026

DRA. LINA ANDREA RIVILLAS ACEVEDO
COORDINADORA DEL POSGRADO EN CIENCIAS
PRESENTE

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la tesis titulada: Diseño de sensores moleculares para sacáridos, basados en sistemas reversibles derivados de ácidos borónicos y rojo de alizarina que presenta el I.Q. Alan Rivera Beltrán (10011114), para obtener el título de Maestro en Ciencias.

Dirección de tesis: Dr. Víctor Barba López

Unidad Académica: Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas (IICBA)

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN
Dra. Carolina Godoy Alcántar CIQ - UAEM	APROBADO
Dr. Jorge Antonio Guerrero Álvarez CIQ - UAEM	APROBADO
Dr. Naveen Kumar Reddy Bogireddy ICF - UNAM	APROBADO
Dra. Marisol Güizado Rodríguez CIICAp - UAEM	APROBADO
Dr. Victoria Elena González Flores CIQ - UAEM	APROBADO



Av. Universidad 1001 Col. Chamilpa, Cuernavaca Morelos, México, 62209, Edificio 65
Tel. (777) 329 70 00, Ext. 6011 / posgradoenciencias@uaem.mx

UAEM
RECTORÍA
2023-2029



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

NAVEEN KUMAR REDDY BOGIREDDY | Fecha:2026-02-12 11:50:55 | FIRMANTE

bMy3pYhbviF5pzGdAUlapL3zHgsdjlSNZDlcMGtlnEzZvpZdUhgX3UcuX6t8OyPenMZSP7XLd1AaAsVSNQcrcW1+o682vYf8jjR0mhsqj4TrjxzwN2LuJEs4+ipQquFoLYidCaZrRG AvDkLxyhJo3h71g1G3f0B3+L6foDOF6yd7zxG+JiXioA5/GnZMQqeNyaweOVZKqWL75eGNEIijpRyz29IS2SIF13pyp94vUrUB1TCiMXRDJALET3HlwmnQRsZyHLPs1Ta2qK3f5iVlw jfeP3KLWY8KXJm3HF5ynC6HgKo3YgeH8sh3K48Gvu4I2SKtx1/wcY22ScYFnA==

VICTORIA ELENA GONZALEZ FLORES | Fecha:2026-02-12 13:43:32 | FIRMANTE

FXkwcN/FY+L8SuqWA3kW3VAn14IbZbjLOONcpioZlbpFgVk2482jSx8buVEThr5TMjt7efpbxdtEnwrq4Hyx8ttW3v16trRljnpag7CcBynEifLLOJ32HU0Ks3+HLgsADV7D8qiXFfRFRb K9wuRwKgmvlqyAmFUZEY/FQ+izATnkQngBWWgkDX2eQqxdO8AiYMseA3FdPRjNqYoT7oJonV71ZA5awc04MdOiDCdn7mlYmpJbk8bPXpil0ZolxpmikwlbBSNI7k7NIQcwmfihc VVJVbM2iV8KLVAs7daOUmmA7Wz1h/ZlI6abo/sTj0/eM/KovMqx8B1NelywfvHdqfQ==

MARISOL GUIZADO RODRIGUEZ | Fecha:2026-02-27 13:17:14 | FIRMANTE

mDLxgxMIKf+GP6CxamH4ImOKeRxlhLwnYQrHiAEsXr5OPakIWzNOzxMdkqUy9pOS6AwkGprPkdc/q4Dsn40sewySHj6BkWRfQfZrtdDGgnCIZeFIRz8pGY1fkixkQqdkGml23l LpbvbGcqlb/mF/D3yax1OUKgljTnr/06SEYmoLDidsnMXZZTvLdvYVgDgvYSMoIy0QqBU5xyG7ZPnVZzb8NSk9CjyeB9eW0zlungmCRe/Yqh8FelvIPBRHEJCvAZD1GE6yuR1fm MG3G6HsLuwjR3uCSPPFPZViTpn8KEdwl8aGycX8Aeus4y2HQg8spXZH1rf4oTynDan73Lqw==

JORGE ANTONIO GUERRERO ALVAREZ | Fecha:2026-03-06 14:08:01 | FIRMANTE

utEmkNMckSU871yIS+8ivxSSxAdnStWEqMTA35UujwyqbNqicR2YeC/XO65SC37P5WjLajlnizrSrvldaeHMPNbcXcj7Os4DR4g9dOSHjQQRYANZAZ2qKcLzhaZjl1rRbyLiiHraOj QJa/MxUQ9wkWX0SKYd2hK5ktEswvhjd+M9qiJsHxzaGLomhV2U++fzUnebKN0o+9TXzI4db3FNwIY037kt+vdUjps7omedJiAyrC7Tv9hdHCG71QFxnDLDe/tlo+IU1uCOyWlrmY B1nY3F0B4BgHmTqqPXpALxTVCsWBNftH4xORB/JsGlx3ZA8zJwR1yasIEVIJ6U2Q==

CAROLINA GODOY ALCANTAR | Fecha:2026-03-10 19:01:14 | FIRMANTE

FU7Bc1q1nXhy5svoKXJ114OUSj/BTPj3tlg171VyB7NJ4NaiBMpIIRgIIN9cSCrnDdm6fOP7FyTcf3CzoSCh5v84xxFeLj1eluKk/ovFDjQDXn1KOUdKOrTli8rpyiDmDtyMck3WAAs ZXdYATyB5B2egjic3eG1DIL7d3V2gZPiWb7q/kzndT0Dvtgnv5gACgIWSleJpjFJVEVE4qUF+tzkyJE6ZvcVgtb2FDw3cn/54NOFRw046ChHXIZGn+Bhr/IF+k/5R3+IG1KA9a3w/sO v6eSx4usjECvxxSQqnKfHlqOjZpkPxxQjCQOBsE2UucTzwjJ9NjP4fM6nVgdog==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



J6K2L0NzB

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/CewfZDCAcCu3jBOdOKGb3dYVSNgzRbd>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029