



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

VI. IKERGAZTE NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2025eko maiatzaren 28, 29 eta 30a
Bilbo, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)



Aitortu-PartekatuBerdin 4.0

ZIENTZIAK ETA NATURA ZIENTZIAK

Fotoerantzun moldagarriko
biozuntza adimentsuak

*Natalia Casado Anton,
Edurne Avellanal Zaballa
eta Jorge Bañuelos Prieto*

13-20 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.vi.05.01>

ANTOLATZAILEA



BABESLEAK



LAGUNTZAILEAK



Fotoerantzun moldagarriko biozuntza adimentsuak

Natalia Casado Anton ^a, Edurne Avellanal Zaballa, Jorge Bañuelos Prieto

Kimika Fisikoa Saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea (UPV/EHU) 644 PK 48080 Bilbo

^anatalia.casado@ehu.es

Laburpena

Lan honetan, karbohidratoei lotutako eta uretan disolbagarriak diren BODIPY koloratzaile belaunaldi berriaren karakterizazio fotofisikoa egin da, zunda fluoreszente edo terapia fotodinamikoan oxigeno singletea sortzeko fotosentikortzaile gisa erabiltzeko. Horretarako, hainbat estrategia molekularrak erabili dira. Alde batetik, zunda fluoreszenteen dirdira fluoreszentea hobetzeko boroan aurkitzen den fluor atomoa zianuro taldeez ordezkatu dira. Bestalde, BODIPYen ahalmen zitotoxikoa handitzeko, hauen halogenazioa burutu da. Gainera, konposatu hauek leiho biologikoan argia igortzeko, estirilo taldeak erabili dira.

Hitz gakoak: zunda fluoreszenteak, fotosentikortzaileak, terapia fotodinamikoak.

Abstract

Herein, we showcase the photophysical characterization of a new generation of water-soluble BODIPY dyes labelling carbohydrates, to unveil their performance as fluorescent probes or singlet oxygen photosensitizers for photodynamic therapy in biomedicine. To this aim, different molecular strategies have been applied. On the one hand, cyano groups have replaced the fluorine atom of the boron to improve the fluorescent brightness of the fluorescent probes. On the other hand, halogenated BODIPYs have been tested to increase their cytotoxic power. In addition, styryl groups have been grafted to shift the emission within the biological window.

Keywords: fluorescent probe, photosensitizer, photodynamic therapy.

1. Sarrera eta motibazioa

Koloratzaileak espektro elektromagnetikoaren eremu ikusgai (380 - 750 nm) xurgatzeko gai diren konposatuak dira (Yadav et al., 2023). Koloratzaile organikoek erradiazio hau xurgatu ahal izateko dentsitate elektronikoa handia eta elektroien askeak eduki behar dituzte, hau da, kromoforo bat edo gehiago izan behar dute. Hauek, karbonoen arteko lotura bikoitzak edo hirukoitzak, eraztun aromatikoa edo bestelako taldeak izan daitezke. Azkenaldian kimika organikoan egindako aurrerakuntzei esker baliabide sintetiko berriak lortu dira, eta haiei esker kromoforo fotoaktiboen molekula-egitura birmoldatu daiteke interes teknologikoko hainbat aplikazioen eskakizunak asetzeko. Ildo honetatik, kimika jasangarria eta berdea bultzatzeko komenigarria da kromoforo hauek uretan disolbagarriak izatea, garestiak, toxikoak eta kutsatzaileak diren disolbatzaile organikoen erabilera ekiditeko. Gainera, hondakin urtsuen kudeaketa eraginkorragoa da eta ez da hain kaltegarria ingurumenerako.

1.1 Bioirudiak egiteko zundak

Fluoreszentzia igortzeko gai diren koloratzaile organikoak zunda fluoreszente moduan erabiltzen dira zelula edo ehunetan dauden biomolekulen edo organuluen detekzioa eta monitorizazio denbora errealean, eraginkortasunez, eta modu ez inbaditzailean jarraitzeko bioirudi fluoreszentearen bidez mikroskopioapean. Gaur egun, bioirudi fluoreszentea, teknika erabilgarriena da diagnosia egiteko eta bide batez gaixotasunen mekanismoa ulertzeko eta sendagaiak edo terapiak berriak aurkitzeko (Sinkeldam et al., 2010). Koloratzaile organiko bat bioirudirako zunda fluoreszentezat hartzeko zenbait baldintza bete behar ditu:

- Absortzio koefiziente molar (ϵ) eta etekin kuantiko fluoreszente (ϕ_F) altua izan behar dute, kitzikapen argia modu eraginkorrean xurgatuz eta dirdira handiagoko irudiak lortuz. Bi balio hauek handitzean, sentikortasun handiagoko detekzioa lortzen da (Colas et al., 2021).
- Era berean, igorpen seinalea energia gutxiagoko uhin-luzeretan (650 nm-tik gora, leiho biologikoa) erakutsi behar dute. Izan ere, erradiazio mota hau ez da hain erasokor eta zeluletan eragindako kaltea gutxitzen da (Colas et al., 2021). Gainera, uhin-luzera hauekin, ingurugiro biologikoan dauden proteinen fluoreszentiari ekiditen zaio,

zundak modu eraginkorragoan kitzikatuz eta seinale fluoresentearen sentikortasuna hobetuz.

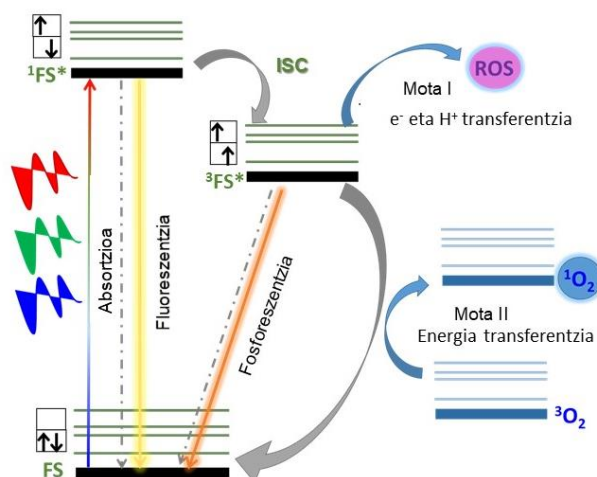
- Egonkortasun kimikoa handia izan behar da. Mikroskopian kitzikatzeko erabiltzen den argia laserra da eta erradiazio hau oso energetikoa izanik, molekula organikoen fotodegradazioa eragin dezake, seinalea fluoresentea galduz.
- Biobateragarritasuna handia eta toxikotasun baxua ere erakutsi behar dute, inguruko organulu eta zelulak ez kaltetzeko.
- Uretan disolagarriak izatea ezinbestekoa da, bioirudiak ingurune fisiologikoan hartzen baitira (Colas et al., 2021).

1.2 Terapia fotodinamikorako fotosentikortzaileak

Koloratzaile organikoak biomedikuntzan ere erabiltzen dira fotosentikortzaile gisa (FS) terapia fotodinamikoan (TFD) minbiziaren aurka. Argiaren bidezko tratamendu mota honetan, FS uhin-luzera zehatz batekin kitzikatu ostean, inguruneke oxigenoaz baliatuz, oxigeno espezie erreaktiboak (ROS, *Reactive Oxygen Species*) zor dezake, hala nola oxigeno singletea, zitotoxikoak direnak eta apoptosi zelularra eragiteko gai direnak (Pham et al., 2021). Ordezko tratamendu hau bestelako minbiziaren aurkako tratamenduekin (hala nola kimioterapia edo erradioterapia) bateragarria da eta hauekiko zenbait abantaila aurkezten ditu. Alde batetik, zelula osasuntsuetarako toxikotasun baxua eragiten du, izan ere minbizi zelulei era selektiboan eragiten die eta soilik erradiaziopean, hau da, ilunean ez dago minbiziaren aurkako aktibitatearik. Bestalde, zuzeneko efektu zitotoxikoez gain, zeharkako eragina aurkezten du baskularizazioan, hantura eraginez eta sistema immunologikoa aktibatuz (Pham et al., 2021). Bestalde, minbiziaren aurkako ohiko tratamenduak ez dira selektiboak eta gaixoaren osasunean alboko efektu larriek sor ditzakete. Arrazoi hauengatik guztiengatik, TFD minbiziaren aurkako teknika ez inbaditzailea eta ez hain erasotzailea denez (Kue et al., 2018) hainbat ziklo egin daitezke gaixoaren osasuna kaltetu gabe.

Arestian aipatu den bezala, TFDan apoptosi zelularra oso garrantzitsua da eta azken hau ROS espezieen bidez lortzen da. FSe ROS espezieak sortu ahal izateko, ezinbestekoa da sistemen arteko gurutzaketa (ISC, *Intersystem Crossing*) prozesuaren probabilitate altua izatea, horrela, elektroia kitzikatu ostean, singlete egoera kitzikatutik ($^1FS^*$) triplete egoerara ($^3FS^*$) pasatzen da. Egoera honetatik abiatuz, ROS sorkuntza bi mekanismoren bitartez eman daiteke: Mota I edo Mota II (Pham et al., 2021). Mota I-ean konposatu biologikoekin ematen den elektroitu trukearen ondorioz ROS sortzen dira (gehien bat oxigeno erradikalak eta oxidoak). Mota II mekanismoan, aldiz, gehiegizko energia hori, talken bitartez inguruko oxigeno molekulei transferitzen zaie, azken hauek oinarritzko egoeratik (3O_2) egoera kitzikatura pasatuz eta erreaktiboa den oxigeno singletea sortuz (1O_2) (1. irudia.).

1. irudia. ROS sortzeko hainbat mekanismo.



Horretaz gain, koloratzaileak FS moduan jokatzeke, zenbait baldintza berezi bete behar dituzte:

- Absortzio koefiziente altua erakustea.

- ROS sortzeko (adibidez oxigeno singletea) etekin (ϕ_{Δ}) altua eta erdibizitza denbora (τ_T) luzeak edukitzea (Ogilby, 2010).
- Iluntasunean aktibitatearik eza (Ogilby, 2010).
- Kimikoki egonkorra izatea.

1.3 BODIPY

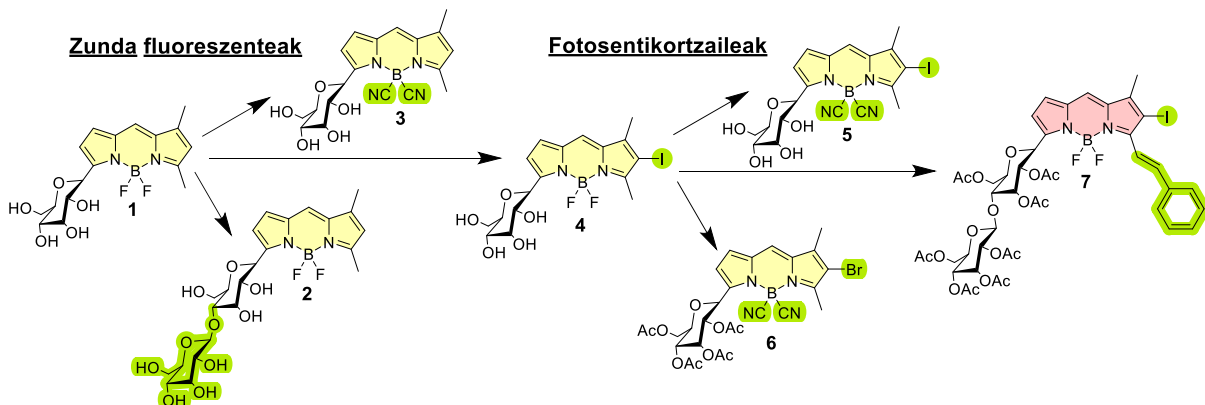
1.1 eta 1.2 puntuetan ikusi den bezala, koloratzaile organiko batek zunda fluoreszente edo fotosentikortzaile gisa jarduteko bete behar dituen baldintzak desberdinak dira. Hala ere, zenbait koloratzaile organikoen moldakortasun kimikoei esker jokaera bikoitza lortzea posible da. Baldintza horiek betetzen dituen koloratzaile familiarik ezagunenetakoa 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indazenoa, (BODIPYa, *boron dipyrromethene*) da. Arrakasta honen zergatia bere ezaugarri fotofisiko bikainetan eta bere moldakortasun kimikoan datza (Boens et al., 2019).

BODIPYaren moldakortasun kimikoa kontuan hartuz, prozesu fotofisiko berriak eragin daitezke eta horrela, fotosentikortzaileak eta zunda fluoreszenteak egiteko plataforma egokia bihurtu. Modu honetan, aplikazio bakoitzerako koloratzaile desberdinak erabili beharrean, kromoforo bakarra erabil daiteke, aplikazio bakoitzerako beharrezko baldintzak betetz. Hala ere, fluoroforo honek zenbait eragozpen gainditu behar ditu. Alde batetik, konposatu hauek hidrofoboak dira, eta horregatik ez dira disolbagarriak ingurune fisiologikoetan. Bestalde, BODIPYak fluoreszentzia altua erakusten dute espektro elektromagnetikoaren ikusgai eremuan zehar, zeinek ROS sorbuntza eragozten duena.

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Lan honen helburu nagusia BODIPYaren egitura molekularra eta ezaugarri fotofisikoen arteko erlazioa finkatzea da, koloratzaile hauek zunda fluoreszente eta FS gisa aplikatu ahal izateko (2. irudia). Horretarako, zenbait helburu zehatz finkatu dira:

2. irudia. Lanean aztertutako konposatuen egitura molekularra.



- Ur-disolbagarritasun baxuari aurre egiteko karbohidratoak txertatu dira, hauek dituzten talde hidroxiloen hidrofilitateak BODIPYaren hidrofobizitatea konpentsa baitezake (Barattucci et al., 2022). Beraz, lehenengo helburua BODIPY hidrofilikoen (1,2) jokaera fotofisikoa PM546 BODIPY komertzialarekin alderatzea da. Gainera, era honetan interes biologikoko molekula eratzen da, karbohidratoa markatzeile fluoreszente batekin (BODIPYa) batera zunda bihurtuz.
- Bioirudiak egiteko dirdira fluoreszentea oso garrantzitsua da. Hau hobetzeko asmoz, BODIPYaren boro atomoarekin lotuta dauden fluor atomoak ziano taldeez (3) ordezkatu dira (Duran-Sampedro et al., 2014).
- Fotosentikortzeileen kasuan iodo (4, 5) eta bromo (6) atomo astunak txertatu ostean (Lakshmi et al., 2015) ROS espeziea sortzeko gaitasuna egiaztatzen da.
- Aplikazio biologikoetan argia erabiltzean, sarkortasun handiagoa lortzeko eta ingurune proteinek sor dezaketen autofluoreszentzia prozesuak saihesteko,

koloratzaileen igorpena leiho biologikoan kokatu behar da. Horretarako, estireno taldeak erabiliko dira (7) sistemaren konjokazioa luzatzeko.

3. Ikerketaren muina

3.1. BODIPY hidrofiliakoak. Karbohidratoen eransketa

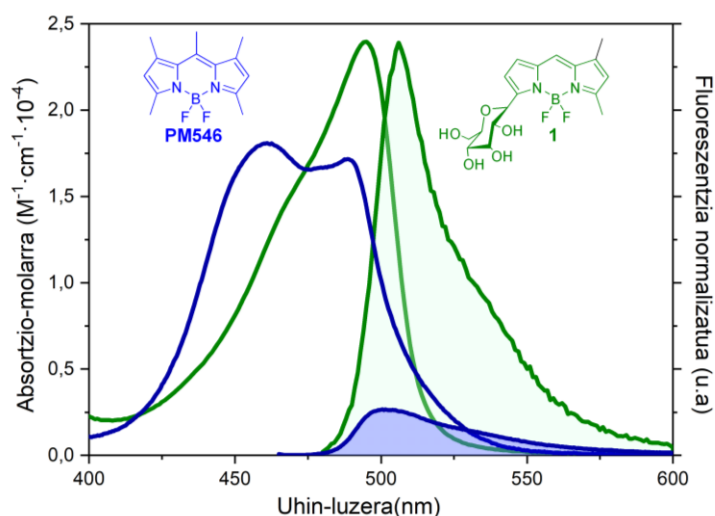
1 eta 2 konposatuen xurgapen-espektroak, bai disolbatzaile organikotan bai uretan, PM546 BODIPY komertzialarekin alderatuz, bandak posizio ia berdinean kokatzen direla behatzen da, 495 nm inguru (1. taula). Honek egiaztatzen du karbohidratoak ez duela parte hartzen π sistema konjokatuan. Hala ere, BODIPY hidrofiloen xurgapen molarrek BODIPY komertzialarenak baino baxuagoak dira.

1. taula. 1, 2, 3 eta PM546 konposatuen (3 μ M) ezaugarri fotofisikoak ura (H₂O) eta metanol (MeOH) disolbatzaileetan: absortzio eta igorpen uhin-luzera maximoak (λ_{ab} eta λ_{fl}), absortzio molar maximoa (ϵ_{max}), etekin kuantikoa (Φ) eta bizitza denbora (τ). PM546ren emaitzak metanolean daude ez baitira uretan ondo disolbatzen.

Lagina	λ_{ab} (nm)	$\epsilon_{max} \cdot 10^{-4}$ (M ⁻¹ ·cm ⁻¹)	λ_{fl} (nm)	Φ	τ (ns)
PM546	493.0	8.5	507.0	0.81	5.90
1					
MeOH	501.0	2.7	509.0	0.75	5.84
H ₂ O	495.0	2.4	509.0	0.75	5.84
2					
MeOH	501.0	2.3	509.0	0.83	5.73
H ₂ O	495.0	1.6	506.0	0.75	5.72
3					
MeOH	501.0	3.3	509.0	0.88	6.10
H ₂ O	494.0	2.4	506.0	0.79	6.06

Esan bezala, BODIPYen disolbagarritasuna uretan ezinbestekoa da. BODIPY komertzialek inguru urtsuetan agregatzeko joera erakusten dute, **PM546**aren kasuan bezalaxe, nahiz eta kontzentrazio oso baxua izan (mikromolar). Hori dela eta, absortzio banda zabalak erakusten ditu eta bere erantzun fluoreszentea ($\phi < 0.1$) nabarmenki galtzen da (3. irudia). Aldiz, karbohidratoak dituzten konposatuek (**1**), eraginkortasun fluoreszente altua erakusten dute uretan. Are gehiago, BODIPYak karbohidrato gehiago duen heinean (**2**), honen hidrofilitatea handitu egiten da ia milimolar kontzentrazioa ailegatuz.

3. irudia. 1 (berdea) eta PM546 (urdina) konposatuaren absortzio eta fluoreszentzia (itzaldura) espektro normalizatua uretan eta ingurune urtsuetan (10 % etanol/90 %ur) hurrenez urren.



3.2. Dirdira fluoreszentearen handipena. C-BODIPY vs F-BODIPY

Boro zubiaren fluor atomoak (F-BODIPY_a,1) zianoez ordezkatzean (C-BODIPY_a,3) absortzio espektroan ez dago aldaketa nabarmenik (1. taula). Beraz, ondoriozta daiteke fluor atomoen ordezkapenak ziano taldeengatik ez duela eraginik sistemaren π konjokazioan, izan ere boro atomoak ez du nukleo kromoforikoan erresonantzia hartzen. Hala ere, ordezkapen hau egitean, etekin fluoreszentearen eta bizitza-denboraren handipen nabaria antzematen da, BODIPYaren eraginkortasuna gaindituz eta **PM546**ak ingurune organikoetan duenarekin parekatuz.

3.3. Halogenazioen bidezko ROS-en sorkuntza

BODIPYei iodo bezalako atomo astuna gehitzean (**4** eta **5** konposatuak) hauen ezaugarri fotofisikoak guztiz aldatzen dira. Alde batetik, 30 nm-ko desplazamendu batokromikoa ikus daiteke (3. taula), bai absortzio bai fluoreszentzia bandetan. Bestalde, bizitza denboren arintzearekin batera, etekin fluoreszentean ikaragarritzko murrizketa ematen da. Emaitza hauek ikusita ondoriozta daiteke iodoak ISC prozesua bultzatzen duela eta, horren ondorioz, ROS sorkuntza ahalbidetuta dagoela, oxigeno singletearen etekina % 70 baino altuagoa baita.

2. taula. 4, 5, 6 eta 7 konposatuaren (4 μ M) ezaugarri fotofisikoak ura (H₂O) eta kloroformoan (CHCl₃): oxigeno singlete sorkuntzaren etekin kuantikoa (Φ_{Δ}).

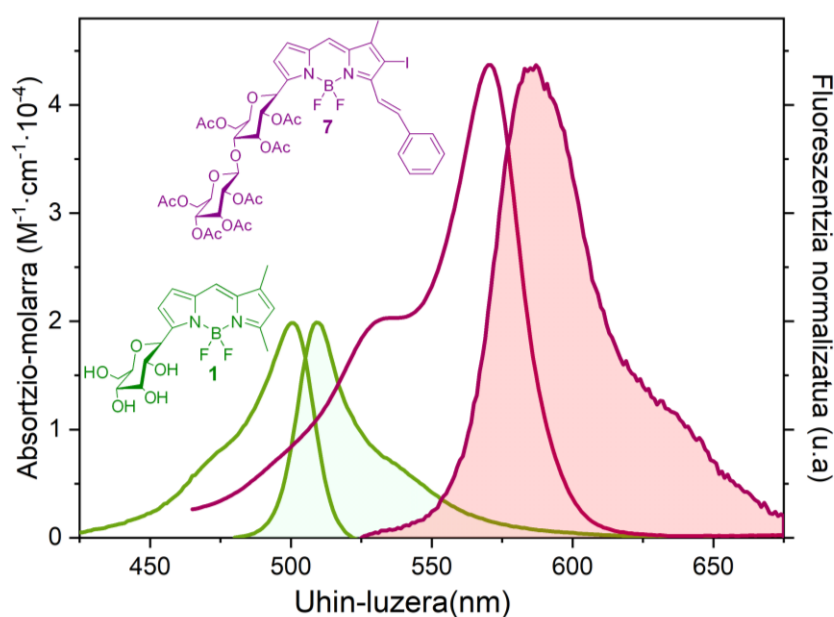
Lagina	λ_{ab} (nm)	$\epsilon_{max} \cdot 10^{-4}$ (M ⁻¹ ·cm ⁻¹)	λ_{fl} (nm)	ϕ	τ (ns)	ϕ_{Δ}	
4	CHCl ₃	529.0	3.3	537.0	0.016	0.02(% 80)-0.12(% 20)	0.82
	H ₂ O	519.0	2.8	530.0	0.005	-	
5	CHCl ₃	530.0	2.4	534.0	0.014	0.02 (% 80)-0.15(% 20)	0.79
	H ₂ O	519.0	2.0	523.0	0.012	0.02 (% 98)-4.30 (% 2)	
6	CHCl ₃	524.0	4.4	531.0	0.100	0.55 (% 99)-1.87(% 1)	0.68
7	CHCl ₃	579.0	4.4	588.0	0.140	0.80 (% 90)-3.48 (% 10)	0.72

Iodoa erabili ordez, pisu baxuagoko halogenoa gehitzen bada, bromoa hain zuzen ere (**6** konposatua), ezaugarrien modulazioa ahalbidetzen da, oxigeno singlete sorkuntzaren etekina jaitsi eta etekin fluoreszentea handitzen baita (3. taula).

3.4. Leiho biologikorantz hurbilduz

Estiriloak erantsiz gero (**7** konposatua), kromoforoaren π sistema konjokatua handitzea lortzen da, bai absortzio bai igorpen espektroetan 50 nm-ko desplazamendu batokromikoa ikusten baita (4. irudia). Horrela, espekro elektromagnetiko ikusgaiaren energia gutxienerako eremuan barneratzea lortzen da, absortzio eta igorpen maximoak 579 nm eta 588 nm kokatzen direlarik, hurrenez hurren. Halaber, **7** kromoforoak bere egituran aurkezten duen iodo atomoari esker, oxigeno singletea eratzeko % 72-ko gaitasuna erakusten du, baina erantzun fluoreszente asko galdu barik, % 14-ko etekina aurkezten baitu.

4. irudia. 1 (berdea) eta 7 (larrosa) konposatuen absortzio eta fluoreszentzia (itzaldura) espektroak metanolean.



4. Ondorioak

Lan honetan, zunda fluoreszente edota fotosentikortzaile moduan bioirudietan edo terapia fotodinamikoan erabil daitezkeen BODIPY familia berri baten karakterizazio fotofisikoa egin da. Alde batetik, karbohidratoekiko lotura kobalenteek, fluoroforo egonkor eta uretan disolbagarriak izatea dakartzate, inguru fisiologikoekin bateragarriak direnak. Bestalde, fluor atomoen ordezkapenak ziano taldeengatik BODIPY hidrofilikoen etekin fluoreszentearen handipen nabaria eragiten du ingurune urtsuetan, bioirudietan erabiltzeko zunda fluoreszente sentikorrakoak lortuz. Gainera, konposatuen halogenazioak oxigeno singletearen eraketa ahalbidetzen du. Iodazioak, fotosentikortzaile eraginkorrak sortzen dituen bitartean, bromazioak fotosentikortzaile fluoreszenteak sortzen ditu. Azken hauek aktibitate duala erakusten dute eta fototeragnosian, hau da, FSeK zelulak hitzeko eta hauek bioirudi fluoreszentearen bidez agerian jartzeko gai dira. Azkenik, fotosentikortzaile iodatuei estiriloak gehitzean, leiho biologikotik hurbil dagoen igorpena erakusten duten zundak lortzen dira, fototeragnosian ere erabilgarriak direnak eta ikusgaiako eremu gorrian fotoaktiboak direnak.

5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Lortutako emaitzak etorkizun handikoak izan arren, bide luzea dago egiteko, koloratzaile-familia berriari dagozkion saiakuntza biologikoetan zunda adimendun gisa duen portaera optimizatzeko. Alde batetik, funtzionalizazio gehigarriren bat beharko litzateke, errekonozimendu bioselektiboa errazteko eta, batez ere, karbohidratoen babesgabetasun prozesuak 6 eta 7 laginetan prest jartzeko. Bestalde, leiho biologikoan gehiago barneratzea eta infragorri hurbil eremuan BODIPY hidrofiliako fotoaktiboak diseinatzea interesgarria izango litzateke. Egitura molekular bakar diseinatzea non, funtzionalitate horiek guztiak batzen diren haien artean interferentziarik sortu gabe erronka handia da, baina BODIPYek eskaintzen duten moldakortasun sintetikoari esker baikorrak gara.

6. Erreferentziak

- Barattucci, A.; Gangemi, C. M. A.; Santoro, A.; Campagna, S.; Puntoriero, F.; Bonaccorsi, P. (2022), Bodipy-carbohydrate systems: synthesis and bio-applications, *Org. Biomol. Chem.*, 20, 2742. <https://doi.org/10.1039/D1OB02459K>
- Boens, N.; Verbelen, B.; Ortiz, M. J.; Jiao, L.; Dehaen, W. (2019), Synthesis of BODIPY dyes through postfunctionalization of the boron dipyrromethene core, *Coord. Chem. Rev.* 399, 213024. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.213024>
- Colas, K.; Doloczki, S.; Posada Urrutia, M.; Dyrager, C.(2021), Prevalent Bioimaging Scaffolds: Synthesis, Photophysical Properties and Applications, *Eur. J. Org. Chem.* 21, 2133–2144. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001658>
- Duran-Sampedro, G.; Esnal, I.; Agarrabeitia, A. R.; Bañuelos Prieto, J.; Luis Cerdán, L.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Lopez-Arbeloa, I.; Ortiz, A.J., (2014), First Highly Efficient and Photostable E and C Derivatives of 4,4-Difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY) as Dye Lasers in the Liquid Phase, Thin Films, and Solid-State Rods, *Chem. Eur. J.*, 20, 2646 – 2653. <https://doi.org/10.1002/chem.201303579>
- Kue, C. S.; Ng, S.Y.; Hui Voon, S. H.; Kamkaew, A.; Chung, L. Y.; Kiewe, L. V.; Lee, H. B. (2018), Trends and targets in antiviral phototherapy, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 17, 169. <https://doi.org/10.1039/c9pp00211a>
- Lakshmi, V.; Rao, M.R.; Ravikanth, M., (2015), Halogenated boron-dipyrromethenes: synthesis, properties and applications, *Org. Biomol. Chem.*, 13, 2501. <https://doi.org/10.1039/C4OB02293A>
- Ogilby, P.R. (2010), Singlet oxygen: there is indeed something new under the sun, *Chem. Soc. Rev.* 39, 3181–3209. <https://doi.org/10.1039/B926014P>
- Pham, T. C.; Nguyen, V.; Choi, Y.; Lee, S.; Yoon, J. (2021), Recent Strategies to Develop Innovative Photosensitizers for Enhanced Photodynamic Therapy, *Chem. Rev.* 121, 13454–13619. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00381>
- Sinkeldam, R. W.; Greco, N. J.; Tor, Y. (2010), Fluorescent analogs of biomolecular building blocks: design, properties, and applications, *Chem. Rev.* 110, 2579–2619. <https://doi.org/10.1021/cr900301e>
- Yadav, S.; Tiwari, K. S.; Gupta, C.; Tiwari, M. K.; Khan, A.; Sonkar, S.P.(2023), A brief review on natural dyes, pigments: Recent advances and future perspectives, *Results Chem.*, 5, 100733. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100733>

7. Eskerrak eta oharrak

Lan hau Eusko Jaurlaritzak emandako diru laguntzari (IT1639-22) esker burutu da. Era berean, J. Cristobal Lopez irakasleari (CSIC, Madrilean) laginen sintesia egiteagatik eskertzen diogu. N.C.A. Eusko Jaurlaritzari honek emandako aurrekontore laguntza eskertzen dio.

