

**Diseño de sensores químicos basados en análogos de curcuminas para la detección del
herbicida glifosato**

Stephanya Carrillo Martínez

Trabajo de grado para optar el título de Química Ambiental

Director

Carlos Alberto Osorio Martínez

Doctor en Química

Codirector

Lizeth Johanna Alvarado Rueda

Magíster en Química

Universidad Santo Tomás, Bucaramanga

División de ingenierías y arquitectura

Química Ambiental

2024

Dedicatoria

A mis padres, principalmente a mi mamá y mi papá porque con su esfuerzo, amor y paciencia me dieron la posibilidad de seguir y culminar con mis estudios académicos.

A mi director, Carlos Alberto Osorio quien ha sido pieza clave a lo largo de mi formación como profesional, gracias por su paciencia y entrega como docente.

A todos los docentes de la Universidad Santo Tomas, familiares, amigos y compañeros que estuvieron durante esta etapa de formación académica.

Agradecimientos

Quiero agradecer principalmente a Dios por permitirme llegar hasta aquí, a mis padres, a mi hermana, a cada uno de los docentes que influyo en mi formación académica, a los compañeros y amigos que fueron parte del proceso, a la Universidad Santo Tomas por acogerme y finalmente a mí, por ser perseverante.

Contenido

Introducción	19
1. Diseño de sensores químicos basados en análogos de curcuminas para la detección del Herbicida (Glifosato)	23
1.1 Planteamiento del problema.....	23
1.2 Objetivos	26
1.3.1 Objetivo general	26
1.3.2 Objetivos específicos	26
2. Marco referencial.....	27
2.1 Marco teórico	27
2.1.1 Sensores químicos	27
2.1.2 Curcumina	30
2.1.3 Pesticidas	31
2.1.4 Diferentes clases de plaguicidas en función de su composición química	34
2.1.5 Pesticidas en el medio ambiente	44
2.2. Antecedentes	46
2.2.1 Glifosato	46
2.3 Marco legal.....	50
3. Diseño metodológico.....	56
3.1 Procedimiento.....	56
3.1.1 Síntesis de análogos de curcumina	56
3.1.2 Condensación con aminoácidos.....	57
3.1.3 Complejación con cobre II (CuSO ₄).....	58

3.1.4 Caracterización química de compuestos.....	58
3.1.5 Cuantificación.....	59
3.1.6 Prueba toxicológica	60
4.Resultados	62
4.1 Síntesis de los compuestos.....	62
4.1.1 Mecanismos de reacción síntesis de los análogos de curcumina.....	62
4.1.2 Mecanismo de reacción condensación con aminoácidos	65
4.1.3 Mecanismo de reacción análogos de curcumina condensados con aminoácidos y complejación con iones cobre Cu^{+2} (sensor)	65
4.1.4 Mecanismo de reacción del sensor con el herbicida glifosato.....	66
4.1.5 Rendimientos de reacciones	67
4.2 Caracterización química de los compuestos.....	67
4.2.1 Espectroscopia de infrarrojo (FTIR)	67
4.4 Pruebas cualitativas de los sensores	76
4.4.1 Sensor 1 (análogo de curcumina de dimetil-aminobenzaldehído + glicina + Cu^{+2}).....	77
4.4.2 Sensor 2 (análogo de curcumina de 2-metoxibenzaldehído + glicina + Cu^{+2}).....	78
4.4.3 Sensor 3 (análogo de curcumina de benzaldehído + glicina + Cu^{+2})	78
4.4.4 Selección de sensores	79
4.5 Cuantificación	79
4.5.1 Curva de calibración glifosato	81
4.5.2 Sensor 2 “análogo de curcumina 2-metoxibenzaldehído, condensado con glicina y complejoado con Cu^{+2} ”	82
4.6 Prueba toxicológica	83

4.6.1 Ensayo de toxicidad aguda con Allium Cepa L	84
5. Conclusiones	87
6. Recomendaciones	89
7. Divulgación.....	89
Referencias.....	91
Apéndices.....	107

Lista de tablas

Tabla 1. <i>Tipos de sensores químicos según el transductor y especies que puedan analizar tomado de (Rivera, 2010)</i>	27
Tabla 2. <i>Propiedades características e interacciones con el entorno de la curcumina tomado de (González et al, 2015)</i>	31
Tabla 3. <i>Aldehídos utilizados en la síntesis de análogos de curcumina</i>	56
Tabla 4. <i>Condiciones experimentales ensayo de toxicidad</i>	61
Tabla 5. <i>Rendimientos de las reacciones de los compuestos sintetizados</i>	66
Tabla 6. <i>Absorbancias del glifosato a diferentes concentraciones (220 nm)</i>	80
Tabla 7. <i>Absorbancias del glifosato a diferentes concentraciones (220 nm)</i>	81
Tabla 8. <i>Características de cada sensor para la prueba de toxicología</i>	82

Lista de figuras

Figura 1. <i>Diagrama parcial de energía para un sistema fotoluminiscente tomado de (Sánchez, 2017)</i>	28
Figura 2. <i>Cambios espectrales observables en sensores de fluorescencia (arriba) y correspondientes funciones de calibrados resultantes (abajo). De izquierda a derecha: medidas de intensidad, de relación de intensidades, de anisotropía, de tiempo de vida en el dominio de tiempo y de tiempo de vida en modulación de fase tomado de (Rivera, 2010)</i>	29
Figura 3. <i>Estructura de la curcumina</i>	30
Figura 4. <i>Los 2 tautómeros de la curcumina</i>	31
Figura 5. <i>Representación gráfica de la clasificación general y química de los plaguicidas</i>	33
Figura 6. <i>Clasificación química de pesticidas</i>	33
Figura 7. <i>Pesticidas organofosforados</i>	35
Figura 8. <i>Carbamatos</i>	38
Figura 9. <i>Pesticidas y herbicidas organoclorados comerciales</i>	39
Figura 10. <i>Pesticidas Piretroides sintéticos comerciales tomado de (Ravula &Yenugu. 2021)</i> .	41
Figura 11. <i>Estructura química de los herbicidas sulfonilureas: metsulfurón-metilo, sulfometurón-metilo, rimsulfurón y nicosulfurón</i>	43
Figura 12. <i>Rutas de los pesticidas en el medio ambiente</i>	45
Figura 13. <i>Estructura química de (a) glifosato (GLYP); (b) ácido aminometilfosfónico (AMPA)</i>	47
Figura 14. <i>Análisis de las publicaciones de la editorial Elsevier sobre sensores para glifosato desde 2015 hasta 2023</i>	48
Figura 15. <i>Síntesis de análogos de curcumina</i>	57

Figura 16. <i>Modificaciones de análogos de curcumina con aminoácidos.....</i>	57
Figura 17. <i>Complejos metálicos de curcuminas-aminoácidos (posibles sensores moleculares)</i>	58
Figura 18. <i>Inactividad química del grupo metileno activo por el ion calcio Ca^{+2}.....</i>	62
Figura 19. <i>Condensación de Knoevenagel para la obtención de las estructuras curcuminoides...62</i>	
Figura 20. <i>Restitución del equilibrio ceto-enol del análogo de curcumina.....</i>	63
Figura 21. <i>Formación de los derivados de análogos de curcumina con aminoácidos</i>	64
Figura 22. <i>Mecanismo de síntesis de los compuestos $[Cu(II)-(curcumina-aminoácidos)H_2O]..$</i>	65
Figura 23. <i>Mecanismo de detección propuesto de análogos de curcumina-aminoácidos-Cu^{2+} y glifosato.....</i>	66
Figura 24. <i>Espectro infrarrojo – análogo de curcumina de dimetil-aminobenzaldehído + glicina + Cu^{+2}</i>	67
Figura 25. <i>Espectro infrarrojo – análogo de curcumina de 2-metoxibenzaldehído + glicina + Cu^{+2}</i>	69
Figura 26. <i>Espectro infrarrojo – análogo de curcumina de benzaldehído + glicina + Cu^{+2}</i>	70
Figura 27. <i>Estructura del sensor 1 $((CH_3)_2N)$</i>	71
Figura 28. <i>Espectro de resonancia magnética nuclear 1H – análogo de curcumina de dimetil-aminobenzaldehído + glicina + Cu^{+2}</i>	72
Figura 29. <i>Estructura del sensor 2 (2-MetO)</i>	73
Figura 30. <i>Espectro de resonancia magnética nuclear 1H – análogo de curcumina de 2-metoxibenzaldehído + glicina + Cu^{+2}</i>	73
Figura 31. <i>Estructura del sensor 3 (CHO)</i>	74

Figura 32. Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H – análogo de curcumina de benzaldehído + glicina + Cu^{+2}	75
Figura 33. Sensor 1 a diferentes concentraciones de glifosato	76
Figura 34. Sensor 2 a diferentes concentraciones de glifosato	77
Figura 35. Sensor 3 a diferentes concentraciones de glifosato	77
Figura 36. 2-metoxibenzaldehído. De izquierda a derecha; (análogo de curcumina, análogo de curcumina + glicina, quimiosensor, sensor a diferentes concentraciones de glifosato).....	78
Figura 37. Curvas de calibración; sensor-glifosato y glifosato	79
Figura 38. Espectro ultravioleta-visible del glifosato a diferentes concentraciones	80
Figura 39. Espectro ultravioleta-visible del sensor 2-glifosato (1:3).....	81
Figura 40. Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en <i>Allium Cepa</i> para el control positivo (CuSO_4)	82
Figura 41. Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en <i>Allium Cepa</i> según la concentración en el sensor 1.....	83
Figura 42. Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en <i>Allium Cepa</i> según la concentración en el sensor 2.....	84
Figura 43. Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en <i>Allium Cepa</i> según la concentración en el sensor 3.....	85

Lista de apéndices

Apéndice A. <i>Espectro IR – sensor 1 “Síntesis análogo de curcumina”</i>	107
Apéndice B. <i>Espectro IR – sensor 1 “condensación con glicina”</i>	108
Apéndice C. <i>Espectro IR – sensor 2 “Síntesis análogo de curcumina”</i>	109
Apéndice D. <i>Espectro IR – sensor 2 “condensación con glicina”</i>	110
Apéndice E. <i>Espectro IR – sensor 3 “Síntesis análogo de curcumina”</i>	111
Apéndice F. <i>Espectro IR – sensor 3 “condensación con glicina”</i>	112
Apéndice G. <i>Espectro RMN – sensor 1 “Síntesis análogo de curcumina”</i>	113
Apéndice H. <i>Espectro RMN – sensor 1 “condensación con glicina”</i>	114
Apéndice I. <i>Espectro RMN – sensor 2 “Síntesis análogo de curcumina”</i>	115
Apéndice J. <i>Espectro RMN – sensor 2 “condensación con glicina”</i>	116
Apéndice K. <i>Espectro RMN – sensor 3 “Síntesis análogo de curcumina”</i>	117
Apéndice L. <i>Espectro RMN – sensor 3 “condensación con glicina”</i>	118

Resumen

En la actualidad, la contaminación por parte de productos químicos orgánicos sigue siendo un reto a nivel mundial para el desarrollo sostenible ya que países en vías de desarrollo y desarrollados utilizan millones de compuestos orgánicos sintéticos para fines industriales, comerciales y de defensa. En sus aplicaciones comunes se encuentran presentes los plaguicidas, este gran grupo se subdivide dependiendo su uso; los herbicidas se aplican directamente a las plantas y suelos y como resultado se liberan compuestos orgánicos que ingresan al medio ambiente y causan contaminación en agua, suelo y aire. Algunos de estos contaminantes representan peligros en la salud como asma, alteraciones de nacimiento e incluso la muerte por lo tanto es fundamental hacer un monitoreo ambiental para evitar que posibles toxinas sean liberadas al medio. Las agencias de protección ambiental y los ministerios de ambiente del mundo estipulan regulaciones estrictas sobre las concentraciones de varios contaminantes ambientales incluidos los herbicidas para agua, suelo y aire, sin embargo, los métodos de monitoreo para la mayor parte de estos compuestos son costosos, requieren mucho tiempo y algunos presentan limitaciones en las técnicas de muestreo y posteriormente su análisis, por lo que debido a esto se presenta una gran demanda en desarrollar métodos más rápidos, simples y confiables para la detección de herbicidas agrícolas. La curcumina presenta una amplia gama de acciones fisiológicas como, efectos antitumorales, antiinflamatorios, antitrombóticos, antidiabéticos y antimicrobianos; este compuesto tanto en su forma natural como la modificada sintéticamente se puede utilizar como material de partida para la detección de productos químicos debido a sus propiedades ópticas como un polifenol fluorescente. El presente trabajo de investigación comprende la preparación de sensores químicos análogos de curcumina modificados y la obtención de una serie de complejos metálicos de cobre (Cu^{+2}). Estas variaciones estructurales incluyen modificación de los grupos donadores de electrones en los materiales de

partida, el uso de disolventes adecuados para lograr mejoras en los procesos de absorción-emisión si presentan propiedades fluorescentes y/o cambios colorimétricos en la evaluación para la detección analítica del herbicida glifosato.

Palabras clave: aminoácidos, complejos metálicos, curcuminas, fluorescencia, glifosato, herbicidas, sensores químicos

Abstract

Currently, pollution by organic chemicals continues to be a global challenge for sustainable development since developing and developed countries use millions of synthetic organic compounds for industrial, commercial and defense purposes. In their common applications, pesticides are present, this large group is subdivided depending on their use; herbicides are applied directly to plants and soils and as a result, organic compounds are released that enter the environment and cause pollution in water, soil and air. Some of these pollutants represent health hazards such as asthma, birth disorders and even death, therefore it is essential to do environmental monitoring to prevent possible toxins from being released into the environment. Environmental protection agencies and environmental ministries around the world stipulate strict regulations on the concentrations of various environmental pollutants including herbicides for water, soil and air, however, monitoring methods for most of these compounds are expensive, time-consuming and some have limitations in sampling techniques and subsequently their analysis, so due to this there is a great demand to develop faster, simpler and more reliable methods for the detection of agricultural herbicides. Curcumin has a wide range of physiological actions such as antitumor, anti-inflammatory, antithrombotic, antidiabetic and antimicrobial effects; this compound both in its natural and synthetically modified form can be used as a starting material for the detection of chemical products due to its optical properties as a fluorescent polyphenol. The present research work includes the preparation of modified curcumin analogous chemical sensors and the obtaining of a series of copper metal complexes (Cu^{+2}). These structural variations include modification of electron donor groups in source materials, the use of appropriate solvents to achieve improvements in absorption-emission processes if they have fluorescent properties and/or colorimetric changes in the evaluation for the analytical detection of the herbicide glyphosate.

Keywords: amino acids, metal complexes, curcumins, fluorescence, glyphosate, herbicides, chemical sensors

Glosario

Aminoácidos: “un aminoácido es una pequeña molécula orgánica la cual contiene, al menos, un grupo amino ($-\text{NH}_2$), de naturaleza básica, y un grupo carboxilo ($-\text{COOH}$) de carácter ácido, los aminoácidos más importantes son los que forman parte de las proteínas, todos los cuales pertenecen al grupo de los α -aminoácidos; los cuales presentan el grupo carboxilo y el amino unidos al mismo átomo de carbono (se denomina carbono α)” (Kirschning, 2022, p.2).

Análogos de curcumina: “son aquellos que conservan su estructura de la parte heptanóica, pero los grupos laterales (anillos sustituidos de benceno) son sustituidos por cualquier otro sustituyente diferente de benceno” (Machado, 2019, p.10).

Colorimetría: “es la ciencia que estudia la medida de los colores y que desarrolla métodos para la cuantificación del color, es decir la obtención de valores numéricos del color” (Karuppaiah, 2022, p.5).

Complejos metálicos: “Un complejo metálico es un compuesto en el que uno o varios átomos metálicos se enlazan a uno o varios ligandos” (Muthaiah, 2020, p.7).

Curcumina: “La curcumina ($\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_6$) es un colorante natural procedente de la cúrcuma, es obtenida del rizoma de la planta del mismo nombre cultivada principalmente en la India y utilizada desde la antigüedad para diversas aplicaciones” (Waure, et al., 2023, p.1).

Espectrofotometría de ultravioleta visible: “es un tipo de espectroscopía de absorción en la que la molécula absorbe la luz de la región UV (200–400 nm). La absorción de las radiaciones UV produce la excitación de los electrones desde el estado fundamental a un estado de mayor energía” (Chirayil, 2017, p.15).

Espectroscopia Infrarroja: “La espectroscopia infrarroja monitorea la interacción de grupos funcionales en moléculas químicas con luz infrarroja, lo que produce vibraciones

predecibles que proporcionan una "huella digital" característica de las sustancias químicas o bioquímicas presentes en la muestra. Ofrece velocidad, conveniencia, confiabilidad y precisión al analista, y reduce costos, tiempo y mano de obra en la industria” (Xiaa, et al., 2022, pp.1-2).

Fluorescencia: “En la fluorescencia la emisión de luz tiene lugar desde un estado excitado singlete. En este estado el electrón excitado está apareado (espines opuestos) con el correspondiente electrón en el estado fundamental. Por lo que, el retorno del estado excitado al estado fundamental está permitido y ocurre rápidamente, mediante la emisión de un fotón, con tiempo de vida de la fluorescencia corto” (Rajasekar, et al., 2023, p.5).

Glifosato: “el glifosato, N-(fosfonometil) glicina, es un herbicida, no selectivo. Puede formar complejos rápidamente con algunos metales; tiene baja volatilidad, alta densidad y bajo coeficiente de partición octanol-agua” (Zuñiga, 2022, p.4).

Herbicidas: “Un herbicida se define como un producto químico que inhibe o destruye el crecimiento de plantas herbáceas” (Triantafyllidis, 2023, p.2).

Ligando: “Un ligando es compuesto orgánico capaz de enlazarse a un centro metálico a través de uno o varios átomos dadores” (Jagessar, 2023, p.1).

Límite de detección (LOD): La concentración o proporción más pequeña de la sustancia analizada que puede detectarse con un nivel aceptable de incertidumbre, pero que no se cuantifica en las condiciones experimentales descritas en el método. La concentración mínima que podría obtenerse a partir de la medición de una muestra (que contiene el analito) que seríamos capaces de discriminar de la concentración obtenida a partir de la medida de un blanco (muestra sin analito presente). (Moosavi, et al, 2018, p.1).

Plaguicidas: “se refiere a un gran grupo de sustancias químicas que son utilizados para prevenir y preservar alimentos, en producciones agrícolas y alimentos para animales, además de

controlan insectos, plagas, hongos y malezas o enfermedades; se clasifican según el organismo objetivo en insecticidas, fungicidas, herbicidas, rodenticidas, molusquicidas, nematocidas y defoliantes” (Fini, 2020, p.3).

Sensores químicos: “un pequeño dispositivo analítico que puede proporcionar información en tiempo real e in situ sobre la presencia de compuestos específicos o iones en una muestra compleja, expresado en otras palabras, un sensor químico es una sonda que se inserta dentro de la muestra de interés para obtener una señal analítica que puede ser convertida a unidades de concentración” (Wolfbeis, 2006, p.2).

Introducción

La industria de productos químicos orgánicos genera grandes cantidades de contaminación ambiental ya que para su desarrollo se utilizan millones de compuestos orgánicos, estos tienen gran utilidad en sectores comerciales, civiles y de defensa; las aplicaciones comunes incluyen plásticos, lubricantes, refrigerantes, combustibles, solventes, conservantes, surfactantes, dispersantes, pesticidas y herbicidas. Como resultado del uso global generalizado junto con prácticas de manipulación inadecuadas, muchos de estos compuestos orgánicos ingresan al medio ambiente y causan contaminación del aire, del agua y del suelo. Por ejemplo, los pesticidas y herbicidas se aplican directamente a las plantas y los suelos (EPA, 2024). Algunos de estos contaminantes tienen vidas medias prolongadas y, por lo tanto, persisten en diversos grados en el medio ambiente. Migran a través de grandes regiones de suelo hasta llegar a los recursos hídricos, donde pueden presentar una amenaza ecológica o para la salud humana (FAO, 2018). Los organismos, la vegetación, los animales y los seres humanos se ven afectados por este tipo de compuestos por absorción, inhalación o ingestión. Estos contaminantes representan peligros para la salud que pueden ser graves o fatales, como asma, defectos de nacimiento y muertes. Por lo tanto, se requiere monitoreo ambiental para proteger al público y al medio ambiente de posibles toxinas orgánicas liberadas en el aire, el suelo y el agua. Las agencias de protección ambiental y los ministerios de medio ambiente del mundo han impuesto regulaciones estrictas sobre las concentraciones de muchos contaminantes ambientales incluidos los herbicidas en el suelo, aire y el agua, sin embargo, actualmente los métodos de monitoreo para la mayoría de estos compuestos son costosos y requieren mucho tiempo, y/o existen limitaciones en las técnicas de muestreo y su posterior análisis. Por lo tanto, existe una gran demanda de desarrollo de métodos rápidos, simples y confiables para la detección de herbicidas agrícolas (MADS, s.f).

La curcumina desde hace unos años hasta hoy recientemente ha atraído la atención debido a la amplia gama de sus acciones fisiológicas como los efectos antitumorales, antiinflamatorios, antitrombóticos, antidiabéticos y antimicrobianos y la posibilidad de ser usada igualmente para aplicaciones ambientales (Figueroa, 2014). Este compuesto tanto en su forma natural como la modificada se pueden utilizar como material de detección de productos químicos debido a sus propiedades ópticas como un polifenol fluorescente y en el grupo de investigación GIADS (Grupo de Investigaciones Ambientales para el Desarrollo Sostenible), se ha obtenido moléculas de naturaleza imínica y moléculas análogas a este producto natural que son de fácil síntesis, para formar complejos en solución con muchos cationes como Zn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Hg^{2+} , entre otros iones mediante el equilibrio ceto-enólico que exhibe su estructura química, extender la conjugación π de sus dobles enlaces y garantizar economía química de síntesis.

Los pesticidas se refieren a un gran grupo de sustancias químicas que se utilizan para prevenir y preservar alimentos, las producciones agrícolas y los alimentos para animales, de insectos, plagas, hongos y malezas o enfermedades. En general, se clasifican según el organismo objetivo previsto en insecticidas, fungicidas, herbicidas, rodenticidas, molusquicidas, nematocidas y defoliantes (Fini, et al., 2020). Más de 1000 componentes activos están disponibles en una amplia gama de productos comercialmente accesibles para el uso de control de plagas y vectores de enfermedades. Los pesticidas se han vuelto insustituibles en diversos campos, como la agricultura, la ganadería, la acuicultura y la silvicultura, con un uso creciente año tras año. Sin embargo, el uso masivo y excesivo de las dosis recomendadas, así como la generalización a largo plazo de pesticidas ha generado serias preocupaciones sociales sobre la seguridad alimentaria y el medio ambiente ecológico, ya que se pueden encontrar con residuos en diversas matrices, como agua,

suelo, vegetales, frutas, cultivos, incluso en productos derivados de animales, orina o sangre humana a través de la cadena alimentaria (Bolzonella, et al., 2019).

Entre todos los plaguicidas, el glifosato hace parte del grupo de los organofosforados (OPP, por su sigla en inglés) básicamente, los OPP son compuestos que contienen átomos de fósforo que están doblemente unidos con oxígeno (a través de un enlace fosforilo) o azufre (a través de un enlace tiofosforilo). Los OPP se pueden clasificar en varios tipos, como insecticidas, herbicidas, fungicidas, etc. El consumo mundial anual de OPP es de 2 millones de toneladas, de las cuales Europa consume el 45%, Estados Unidos utiliza el 25% y el resto del mundo, incluyendo nuestro país utiliza el 30% restante, los plaguicidas que se consumen anualmente involucran un 47,5% de herbicidas, un 17,5% de fungicidas y un 29,5% de insecticidas. El glifosato es uno de los plaguicidas organofosforados con mayor comercialización y utilización, un ingrediente activo empleado en ciertos químicos agrícola con la capacidad de matar todo tipo de maleza, este es el herbicida más usado en el mundo, se registran ventas de \$US 7.8 billones a nivel mundial y para Colombia el 14% de ventas totales de agroquímicos en el país, este herbicida registrado en Colombia con una clase toxicológica IV (levemente toxico) a pesar de ser clasificado en esta categoría existe una preocupación a nivel global sobre los posibles efectos que causa este compuesto en la salud humana (González, 2022).

Se han informado varios métodos de identificación, detección y eliminación de OPP que incluyen métodos cromatográficos, métodos colorimétricos, métodos fluorescentes, métodos electroquímicos y varios otros métodos biológicos que no han sido cubiertos todavía en una sola revisión bibliográfica (Chen, et al., 2021). Después de 2015, se han publicado muchas revisiones sobre la detección de organofosforados hasta la fecha, que se han centrado principalmente en el sensor de pesticidas específicos.

Basado en lo anterior, la presente investigación busca diseñar nuevos sensores químicos basados en análogos curcuminoides con características químicas mejoradas para la posible detección del herbicida glifosato en solución acuosa.

1. Diseño de sensores químicos basados en análogos de curcuminas para la detección del Herbicida (Glifosato)

1.1 Planteamiento del problema

La contaminación ambiental por productos químicos orgánicos sigue siendo uno de los principales desafíos mundiales para el desarrollo sostenible. Los países desarrollados y en desarrollo modernos utilizan millones de compuestos orgánicos sintéticos en sus sectores civil, comercial y de defensa para una diversidad de usos en constante expansión (MADS, s.f). Las aplicaciones comunes incluyen plásticos, lubricantes, refrigerantes, combustibles, solventes, conservantes, surfactantes, dispersantes, pesticidas y herbicidas; como resultado del uso global generalizado junto con prácticas de manipulación inadecuadas, muchos de estos compuestos orgánicos ingresan al medio ambiente y causan contaminación del aire, del agua y del suelo. Por ejemplo, los pesticidas y herbicidas se aplican directamente a las plantas y los suelos. Muchos de estos compuestos en particular los pesticidas se rocían en grandes cantidades y solo el 1% alcanza el objetivo previsto (EPA, 2023). Algunos de estos contaminantes tienen vidas medias prolongadas y, por lo tanto, persisten en diversos grados en el medio ambiente. Migran a través de grandes regiones de suelo hasta llegar a los recursos hídricos, donde pueden presentar una amenaza ecológica o para la salud humana. Los organismos, la vegetación, los animales y los seres humanos se ven afectados por este tipo de compuestos por absorción, inhalación o ingestión (INS, 2010).

Estos contaminantes representan peligros para la salud que pueden ser graves o fatales, como asma, defectos de nacimiento y muertes (González, 2019). Por lo tanto, se requiere monitoreo ambiental para proteger al público y al medio ambiente de posibles toxinas orgánicas liberadas en el aire, el suelo y el agua.

Las agencias de protección ambiental y los ministerios de medio ambiente del mundo han impuesto regulaciones estrictas sobre las concentraciones de muchos contaminantes ambientales incluidos los pesticidas y herbicidas en el suelo, aire y el agua, sin embargo, actualmente los métodos de monitoreo para la mayoría de estos compuestos son costosos y requieren mucho tiempo, y/o existen limitaciones en las técnicas de muestreo y su posterior análisis (MADS, s.f). Por lo tanto, existe una gran demanda de desarrollo de métodos rápidos, simples y confiables para la detección de pesticidas y herbicidas agrícolas. La curcumina desde hace unos años ha atraído recientemente mucha atención debido a la amplia gama de sus acciones fisiológicas como los efectos antitumorales, antiinflamatorios, antitrombóticos, antidiabéticos y antimicrobianos. Este compuesto tanto en su forma natural como la modificada se pueden utilizar como material de detección de productos químicos debido a sus propiedades ópticas como el polifenol fluorescente, las moléculas análogas a este producto natural que son de fácil síntesis, pueden formar complejos en solución con muchos cationes como Zn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Hg^{2+} , Pt^{2+} , Re^{3+} , entre otros iones mediante el equilibrio ceto-enólico que exhibe su estructura química, extender la conjugación π de sus dobles enlaces y garantizar economía química de síntesis (Figueruelo, 2014). La presente investigación pretende extender también su campo aplicativo como sensores ambientales para la detección del herbicida glifosato, por consiguiente, se propone la formulación de uno o varios compuestos análogos de curcuminas modificadas como una posible solución frente a esta problemática ambiental.

1.2 Justificación

En la presente investigación se propone sintetizar compuestos basados en la incorporación del metal Cu^{+2} a estructuras curcuminoides modificadas con el aminoácido (glicina), para así

modificar a conveniencia las propiedades físicas, químicas y fotofísicas de estas moléculas para poder ser utilizadas como una alternativa a los métodos clásicos para la detección de compuestos OPPs como sensores moleculares y/u ópticos, es decir, quimiosensores o reactivos colorimétricos o fluorimétricos, que proporcionen la generación de una señal óptica, por ejemplo, cambios en las bandas de absorción o emisión del quimiosensor en presencia del analito objetivo (el herbicida glifosato). La respuesta óptica de moléculas y sensores se han utilizado ampliamente en los últimos años para el desarrollo de quimiosensores para el reconocimiento y la detección de iones o moléculas neutras, desafortunadamente, aunque la utilidad de la detección óptica se aprecia cada vez más en términos de análisis cualitativo y cuantitativo, la cantidad de sensores ópticos disponibles actualmente para la detección de compuestos OPPs es bastante limitada. Los sensores basados en fluorescencia, tanto biosensores como quimiosensores, ofrecen ventajas significativas sobre otros métodos convencionales para la detección de los compuestos objetivos de este estudio. Las principales ventajas de la fluorescencia son su alta sensibilidad de una sola molécula y, en la mayoría de los casos, una respuesta casi instantánea. Estos métodos de fluorescencia son capaces de medir concentraciones de analitos 10⁶ veces más pequeñas que las técnicas de absorbancia. Por lo tanto, las técnicas de fluorescencia se han utilizado ampliamente en biología molecular y química analítica, pero no de forma extensiva en la detección de compuestos OPPs.

La utilización de compuestos comerciales fluorescentes para este objetivo general se limita debido a la toxicidad asociada de los compuestos, por lo tanto, la investigación aporta la utilización de moléculas análogas de curcumina modificada de fácil degradación que serán útiles para su aplicación hacia el diseño de sensores y quimiosensores selectivos, sostenibles y respetuosos con el medio ambiente utilizando como modelo una molécula natural como la curcumina, sino que

también proporcionará información crítica para inspirar a los químicos ambientales, ingenieros ambientales, químicos y biotecnólogos para descubrir desarrollos prometedores en este campo.

1.2 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Diseñar nuevos sensores moleculares con características químicas mejoradas basados en análogos de curcumina para la determinación del herbicida glifosato.

1.3.2 Objetivos específicos

- Sintetizar y caracterizar compuestos análogos de curcumina con posibles propiedades fluorescentes y/o colorimétricas mediante la modificación estructural con el aminoácido glicina y complejación con cobre (II) como sensores para la detección del glifosato.
- Establecer los límites de detección (LOD) de los sensores análogos de curcumina sintetizados y modificados en la detección del herbicida glifosato.
- Determinar la toxicidad de los sensores sintetizados para el glifosato mediante pruebas ecotoxicológicas con *Allium cepa*, en la determinación de posibles afectaciones ambientales por parte de estos compuestos nuevos.

2. Marco referencial

2.1 Marco teórico

2.1.1 Sensores químicos

Existe una gran variedad a cerca de este tipo de sensores, los cuales dependen del tipo de transducción a continuación en la tabla 1 se realiza un resumen de estos de acuerdo con la IUPAC.

Tabla 1. *Tipos de sensores químicos según el transductor y especies que puedan analizar*

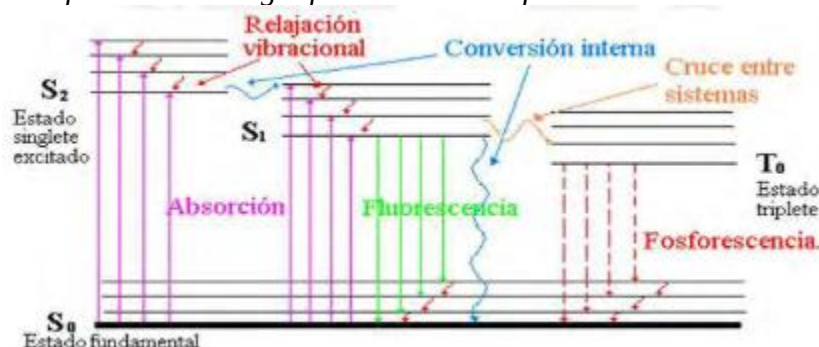
Tipo de sensor	Señal primaria	Analito
Óptico	→ Absorbancia	
	→ Reflectancia	
	→ Luminiscencia	→ pH
	→ Fluorescencia	→ Iones (y metales pesados)
	→ Índice de refracción	→ Gases
	→ Efecto optotérmico	→ Moléculas
	→ Dispersión de luz	
Electroquímico	→ Potencial	→ pH
	→ Intensidad de corriente	→ Iones (y metales pesados)
	→ Flujo de corriente de drenaje a fuente	→ Gases Moléculas
Eléctrico	→ Conductividad	
	→ Capacitancia	→ Iones
	→ Permitividad eléctrica	
Masico	→ Masa	→ Gases
		→ Líquidos volátiles
Magnético	→ Efecto paramagnético	→ Moléculas
		→ Gases
Termométrico	→ Calor	→ Moléculas
		→ Iones
radiométrico	→ Propiedades de las radiaciones (rayos X, β y)	→ Moléculas

Tomado de (Rivera, 2010).

2.1.1.1 Sensores ópticos. Son una amplia clase de dispositivos que detectan la intensidad de la luz, entre estos sensores los espectroscópicos ópticos son aquellos en donde la interacción de la luz con una muestra se mide a muchas longitudes de onda diferentes (Holden, et al, 2022).

2.1.1.2 Fluorescencia. Es definido como el proceso de desactivación con emisión de luz, el cual sufre una molécula cuando pasa un estado excitado a un estado fundamental o basal (Sánchez, 2017, p.8), a continuación, en la figura 1 se presenta un diagrama parcial de energía para un sistema fotoluminiscente.

Figura 1. Diagrama parcial de energía para un sistema fotoluminiscente



Tomado de (Sánchez, 2017, p.8).

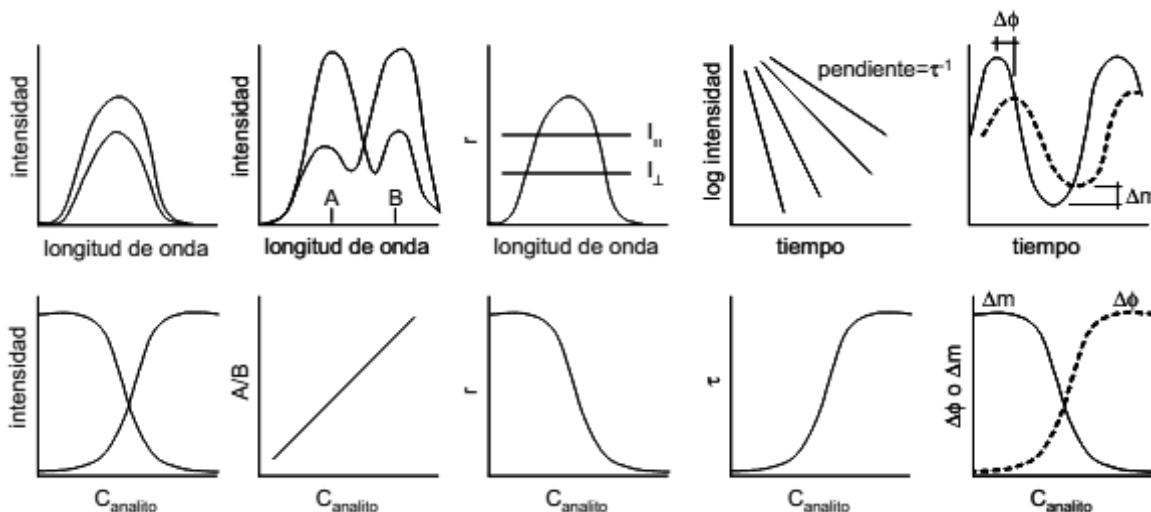
Cuando una molécula absorbe energía de una determinada longitud de onda, pasa de un estado *singlete* fundamental (S₀) a un estado excitado *singlete* (S₁), la fluorescencia molecular ocurre a longitudes de onda mayores a 250 nm y se restringe a transiciones $\pi^* \rightarrow \pi$ o $\pi^* \rightarrow n$, rara vez a transiciones tipo $\sigma^* \rightarrow \sigma$, es por ello por lo que la fluorescencia se restringe a moléculas con enlaces dobles conjugados como por ejemplo los sistemas que son aromáticos (Sánchez, 2017, p.8).

2.1.1.3 Sensores basados en medidas de fluorescencia. Un sensor fluorescente típico contiene inicialmente un receptor que es básicamente un sitio de reconocimiento unido a un fluoróforo el cual es una fuente de la señal que permite reconocer un analito mediante una señal fluorescente; por su parte las características de estructura química del componente fluoróforo de

un sensor, debe presentar anillos aromáticos condensados, los cuales tienen una baja energía de transición $\pi \rightarrow \pi^*$ y una estructura rígida que disminuye la posibilidad de desactivaciones no radiantes (Sánchez, 2017, p.8).

Estos son muy sensibles y más selectivos, ya que existen menos moléculas que son capaces de emitir luminiscencia que de absorber radiación, todo sensor que sea luminiscente requiere un cambio en alguna propiedad de esta en respuesta al analito, un ejemplo puede ser la intensidad o en el tiempo de vida de emisión o en la anisotropía del espectro del elemento de reconocimiento (Rivera, 2010), en la figura 2 se presentan los posibles modos de medida.

Figura 2. Cambios espectrales observables en sensores de fluorescencia (arriba) y correspondientes funciones de calibrados resultantes (abajo). De izquierda a derecha: medidas de intensidad, de relación de intensidades, de anisotropía, de tiempo de vida en el dominio de tiempo y de tiempo de vida en modulación de fase

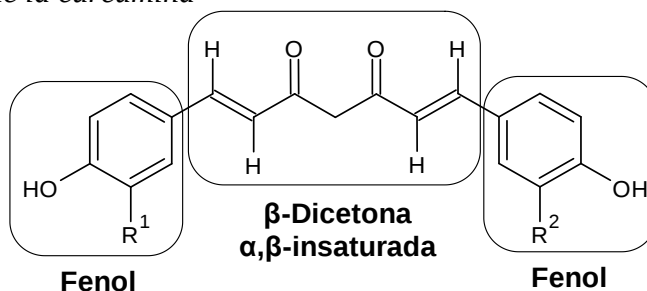


Tomado de (Rivera, 2010).

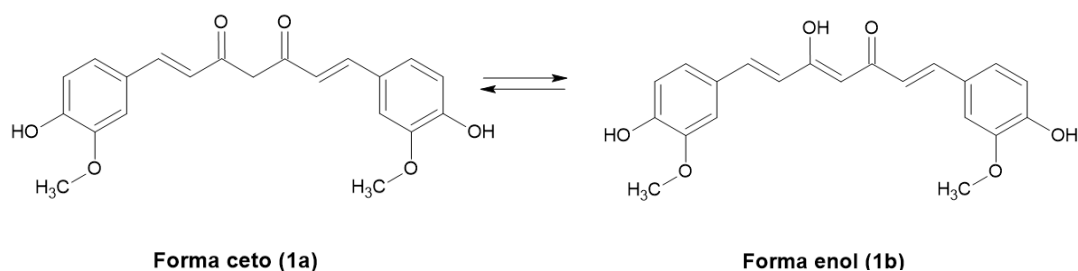
2.1.2 Curcumina

La curcumina forma parte de la familia de los curcuminoides, pigmentos polifenólicos los cuales se encuentran presentes en los rizomas o tallos subterráneos de la planta tropical Cúrcuma (*Curcuma longa L*, *Zingiberaceae*); fue aislada por primera vez en 1815, es el principal polifenol curcuminóide de la cúrcuma y el autor de las propiedades medicinales y farmacológicas de la misma (González, et al, 2015). La curcumina tiene un esqueleto hidroxicarbonado dicetónico con varios grupos funcionales distintos según el derivado curcuminóide, a continuación, en la figura 3 se presenta el esqueleto hidroxicarbonado dicetónico, este presenta una estructura simétrica sin centros estereogénicos, el esqueleto es conformado por dos anillos fenólicos conectados entre sí por un puente dicetónico α,β -insaturado de siete carbonos con el grupo hidroxilo en para.

Figura 3. Estructura de la curcumina



La curcumina es una molécula que posee grupos hidrófilos e hidrófobos, lo cual indica que es parcialmente soluble en agua y en disolventes orgánicos, además muestra polaridad en la parte central de la molécula (puente dicetónico). Una característica estructural de suma importancia es la tautomería ceto-enólica que presenta la curcumina, existen dos formas del enol 1b idénticas, el cual depende del carbonilo que se enoliza, este fenómeno es común con la acetilacetona y con el debenzoilmetano (González, et al, 2015).

Figura 4. Los 2 tautómeros de la curcumina

Tomado de (González, et al, 2015).

Adicionalmente el tautómero 1b es el cetoenol predominante, en disoluciones acuosas, en disolventes orgánicos y en disolventes próticos polares y apróticos polares (González, et al, 2015). A continuación, en la tabla 2 se presentan algunas propiedades características de la molécula y unas determinadas interacciones con el entorno.

Tabla 2. *Propiedades características e interacciones con el entorno de la curcumina*

→ La estructura dicetónica α,β -insaturada se puede comportar como dadora o aceptadora de enlaces de hidrogeno
→ La curcumina presenta la capacidad de dar y aceptar grupos OH del anillo fenólico
→ La curcumina presenta la capacidad aceptora de los grupos metoxi
→ La molécula de la curcumina presenta un alto nivel de coordinación con metales multivalentes y cationes no metálicos
→ La curcumina presenta un alto coeficiente de reparto (log K)
→ La molécula de la curcumina presenta rotación alrededor de enlaces C-C
→ Estabilidad, la curcumina es estable a pH ácidos pero inestable a pH básicos y neutros.

Tomado de (González, et al, 2015).

2.1.3 Pesticidas

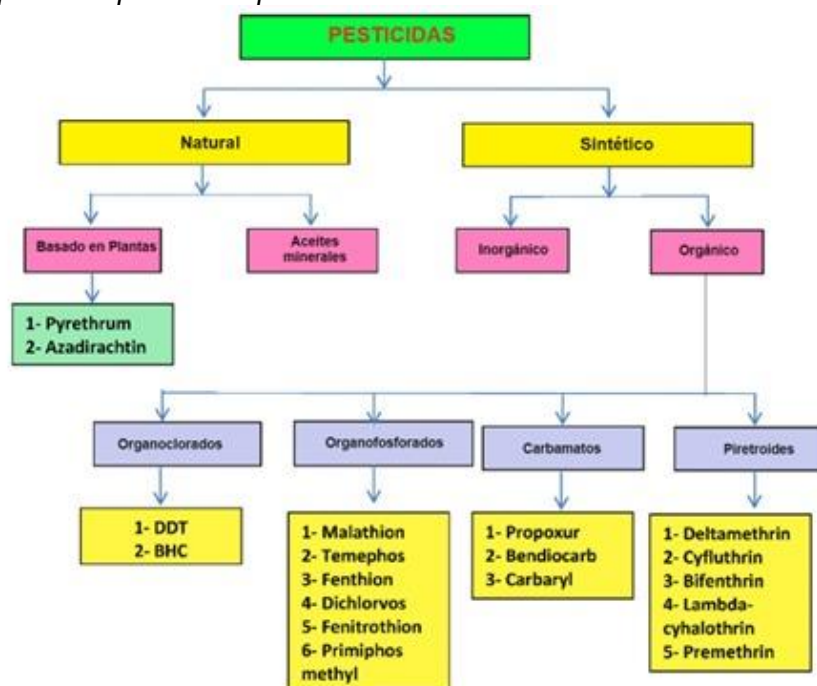
Según la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (2023) (FAO, por sus siglas en ingles), un plaguicida es "toda sustancia o mezcla de sustancias destinadas a prevenir, destruir o controlar cualquier plaga, incluidos los vectores de enfermedades humanas o animales, las especies no deseadas de plantas o animales que causen daños durante la producción, la transformación, el almacenamiento, el transporte o la comercialización de alimentos, productos

agrícolas, madera y productos madereros, o que puedan administrarse a los animales para combatir insectos, arácnidos u otras plagas en su interior o en su superficie". El término incluye las sustancias destinadas a ser utilizadas como reguladores del crecimiento de las plantas, defoliantes, desecantes o agentes para el aclareo de los frutos o la prevención de la caída prematura de los frutos, así como las sustancias aplicadas a los cultivos antes o después de la cosecha para protegerlos del deterioro durante el almacenamiento y la cosecha y el transporte. En los últimos sesenta años, los plaguicidas se han utilizado insistentemente en todo el mundo para inhibir, disminuir y acabar con las plagas. Los plaguicidas se utilizan con mayor frecuencia en los sectores agrícola y no agrícola, como jardines, viviendas, etc., y contaminan el suelo, las aguas subterráneas y los alimentos, lo que puede causar daños a la salud humana y al sistema ecológico (Hung, et al, 2018). Se calcula que en todo el mundo se utilizan unos 2 millones de toneladas de pesticidas, que incluyen herbicidas (47,5%), insecticidas (29,5%), fungicidas (17,5%) y otros pesticidas (5,5%) (Sharma, et al, 2019). Según Research y Markets (2022) India es el principal productor y consumidor de pesticidas, con un valor de 197.000 millones de INR (rupias de India, por sus siglas en inglés). Además, se estima que este mercado superará los 316 mil millones en los próximos cuatro años, con una tasa de crecimiento del 8,1% (2019-2024). A nivel mundial, el tamaño del mercado de plaguicidas se estima que crecerá para llegar a un CARG del 11,5% a casi 130,7 mil millones de dólares en 2023.

Los plaguicidas pueden clasificarse en herbicidas (tratamiento de malas hierbas y/o malezas), insecticidas (tratamiento de insectos), rodenticidas (tratamiento de roedores), fungicidas (tratamiento de hongos), molusquicidas (tratamiento de moluscos), nematocidas (tratamiento de nematodos), larvicidas (tratamiento de larvas) y acaricidas (tratamiento de garrapatas y ácaros), como se muestra en la Figura 5 (Chavoshani, et al, 2020).

Figura 5. Representación gráfica de la clasificación general y química de los plaguicidas

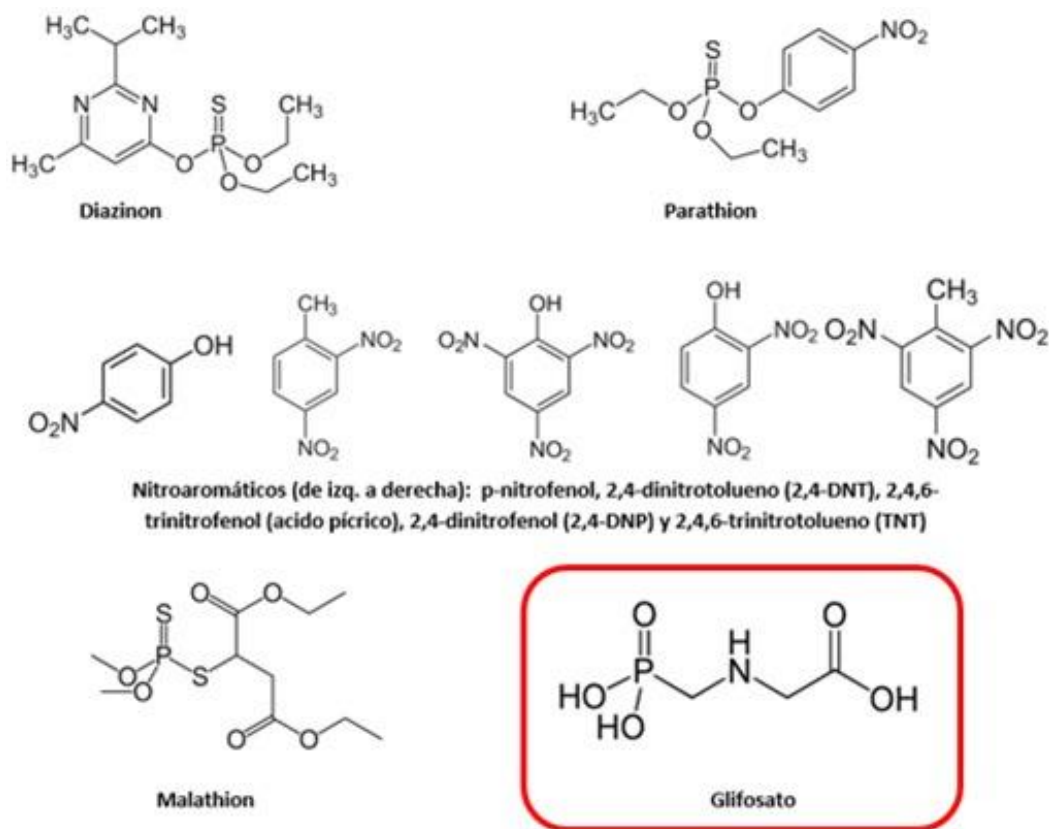
Desde el punto de vista químico, los plaguicidas se clasifican en organoclorados (OC), organofosforados (OP), carbamatos, piretroides, sulfonilureas y glifosato (GLY), que poseen elementos altamente tóxicos y compuestos venenosos, como se muestra en la Figura 6.

Figura 6. Clasificación química de pesticidas

Estos plaguicidas provocan diversos problemas de salud, como dolor de cabeza, cáncer, anorexia, estimulación de las terminales del nervio vago e incluso la muerte (Talari, et al, 2021), (Chen, et al, 2020), (Fan, et al, 2020). Tanto el gobierno como el sector privado tomaron la iniciativa de concientizar sobre el uso adecuado de los pesticidas, incluyendo la mejor calidad y cantidad a utilizar y la validez o legitimidad de uso y los resultados. Por lo tanto, se necesitan metodologías cualitativas y cuantitativas fiables y baratas para controlar el nivel de concentración de estos plaguicidas en diversos sistemas.

2.1.4 Diferentes clases de plaguicidas en función de su composición química

2.1.4.1 Organofosforados. Los OP son una de las subclases de plaguicidas agroquímicos que se utilizan ampliamente en cultivos alimentarios como insecticidas (Dos Reis, et al., 2022). Los OP son generalmente ésteres y amidas, formados por grupos funcionales tiofosforilo ($P = S$) y ($P = O$) (Chawla, et al., 2018). El diazinón, el paratión, el malatión, los compuestos nitroaromáticos y el GLY son las sustancias más peligrosas y los OP más utilizados, sus estructuras químicas se observan a continuación en la figura 7.

Figura 7. *Pesticidas organofosforados*

Los seres humanos y los animales están expuestos a los OPs a través del consumo, por contacto directo con los contaminantes, y por inhalación debido a que la inhibición inalterable de la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) que se acumula en el sistema nervioso central, hendidura sináptica en muscarínico y nicotínico, lo que conduce a trastornos neuronales como la enfermedad de Parkinson, insuficiencia respiratoria y muscular, dolor de cabeza, náuseas, parálisis e incluso la muerte (Talari, et al, 2021), (Sousa, et al., 2020). No sólo afecta a los seres vivos, sino que también tiene efectos peligrosos en el ecosistema (Dong, et al., 2020).

El diazinón se conoce químicamente como O,O-dietil-O-(2-isopropil-4-(2-isopropil-4-metil-6 pirimidinil)fosforotioato, se utiliza generalmente en sectores agrícolas y no agrícolas como insecticida (Rong, et al., 2020). Aun así, conlleva diversos efectos nocivos para la salud y el medio

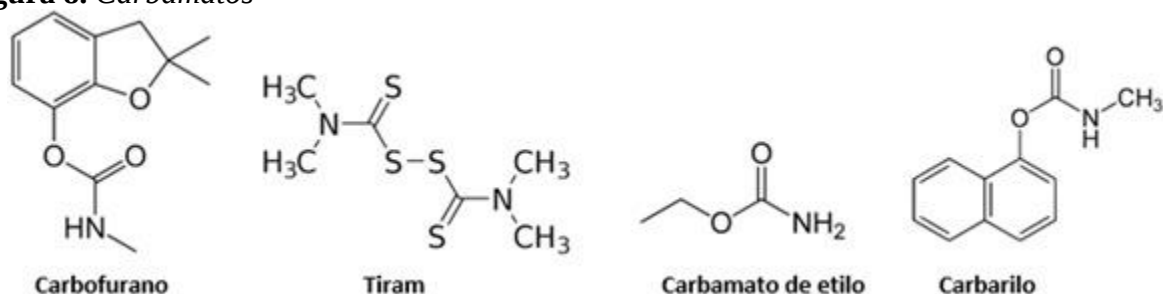
ambiente (Tan, et al., 2019). Se pueden encontrar rastros de diazinón tóxico en los ganglios linfáticos, el timo, los hepatocitos, las células sanguíneas y el bazo en humanos y animales que causa cáncer como la leucemia (Arvand, et al., 2019).

El metil paratión o paratión-metilo (MP) y el etil paratión, también conocido como tiofos, son los plaguicidas más utilizados y, debido a su bioacumulación en los alimentos y el agua, suscitan preocupación por la seguridad alimentaria y la calidad del agua potable. La exposición o ingesta de este elemento tóxico provoca enfermedades hematológicas en las que el recuento de hemoglobina es bajo, muestra contracción de los glóbulos rojos, inutilización de la biosíntesis del hemo, y también incluye déficit de atención y trastorno de hiperactividad (Yi, et al., 2021) (Sharma, et al., 2021). El malatión, químicamente conocido como dioato de dietil 2- dimetoxi fosfinotiosulfanil butano con la fórmula molecular $C_{10}H_{19}O_6PS_2$, se utiliza para prevenir plagas en cultivos como el té, el tabaco, las hortalizas, el arroz, entre otros. Existen varios informes en la literatura que revelan que el malatión es teratogénico, carcinogénico, mutagénico y también provoca alteraciones endocrinas y neurotoxicidad (Liang, et al., 2021).

Los compuestos nitroaromáticos p-nitrofenol, dinitrotolueno, 2,4,6-trinitrofenol, 2,4-dinitrofenol y 2,4,6-trinitrotolueno se utilizan ampliamente para la producción de tintes, fabricación de fármacos, en la industria del cuero, aditivos para caucho, pesticidas y explosivos con fines militares (Hou, et al., 2020). Estos compuestos tóxicos, mutagénicos y cancerígenos se han encontrado en las aguas residuales vertidas por la industria, la coquería, el refinado, la metalurgia, la petroquímica, la síntesis química orgánica, y contaminan los recursos hídricos. La exposición a estos compuestos induce diversas enfermedades que causan envenenamiento sistémico, irritación cutánea y ocular, anemia y daños hepáticos y renales (Maity, et al., 2020), (Han, et al., 2020).

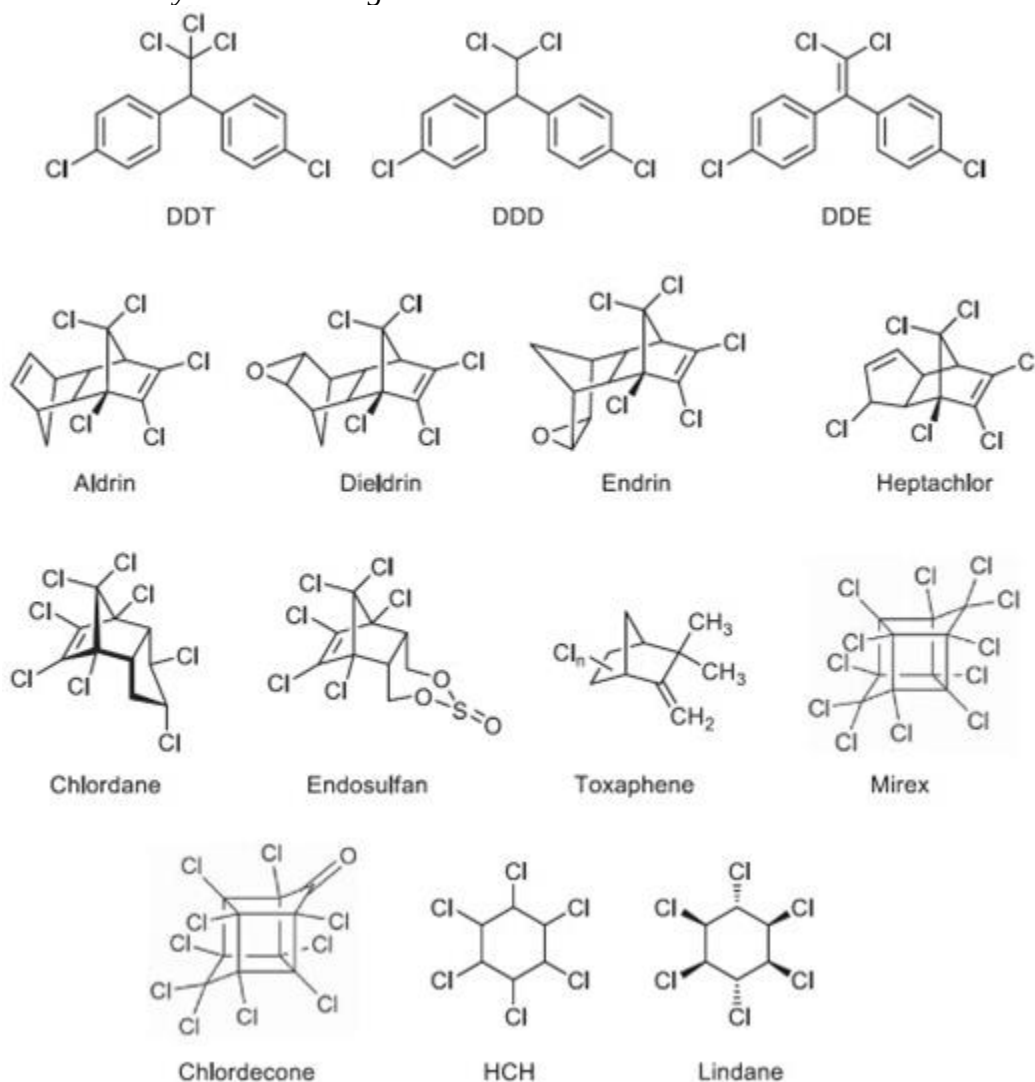
El Glifosato (GLY) es un OPs de postemergencia, de amplio espectro, un herbicida no selectivo y no sistemático que se utiliza ampliamente en la agricultura, silvicultura, con fines urbanos y residenciales para inhibir las malas hierbas de hoja ancha y para el control de la vegetación (Chen, et al., 2020). La mayoría de las formulaciones a base de glifosato fueron introducidas en el mercado por la empresa MONSANTO para uso agrícola. En comparación con otros herbicidas, el GLY tiene una toxicidad relativamente baja para los mamíferos, por lo que se ha convertido en el herbicida más utilizado en todo el mundo. Pero según algunos registros, la aplicación indiscriminada de formulaciones a base de glifosato puede generar residuos de alto nivel en los productos agrícolas, detectados en el aire durante la fumigación, que se espera sean absorbidos por el suelo y contaminando las aguas superficiales y subterráneas, lo que crea una amenaza potencial para la salud humana. Estudios recientes sugieren que es un alterador endocrino potencial, causa trastornos neurológicos y puede inducir la muerte celular por apoptosis y autofagia (Leino, et al., 2021), (Weisenburger. 2021), (Stavra, et al., 2020). Centraremos nuestra investigación en este compuesto organofosforado; en el desarrollo de sensores con propiedades fluorescentes y/o colorimétricas para su detección.

2.1.4.2 Carbamatos. El carbamato es un éster derivado del ácido carbámico, debido a su alta efectividad y baja persistencia se utiliza para exterminar un amplio espectro de insectos y plagas (Yue, et al., 2023). Los carbamatos como el carbofurano, tiram, carbamato de etilo y carbarilo se utilizan principalmente en el ámbito agrícola para elevar la producción de cultivos, sus estructuras químicas se observan en la figura 8.

Figura 8. *Carbamatos*

El carbofurano y el tiram (fungicida) se utilizan para proteger cultivos alimentarios como frutas y verduras como melocotones, manzanas, uvas, peras, tomates, fresas, etc. El carbamato de etilo pertenece al grupo de carcinógenos 2A y se puede encontrar en productos fermentados, alimentos y bebidas alcohólicas. El Carbarilo (metilcarbamato del 1-naftil), un insecticida que actúa como regulador del crecimiento y se puede encontrar en el suelo (Bresciani, et al., 2022; Gbadebo, et al., 2022; Yue, et al., 2022). Estos residuos son genotóxicos, cancerígenos y mutagénicos, lo que provoca alteraciones del sistema endocrino, trastornos inmunológicos, infertilidad, trastornos de los nervios y la médula ósea, anorexia y el efecto del carbarilo provoca daños en el ADN y la creación de aberraciones cromosómicas (Shahdost-fard, et al., 2021).

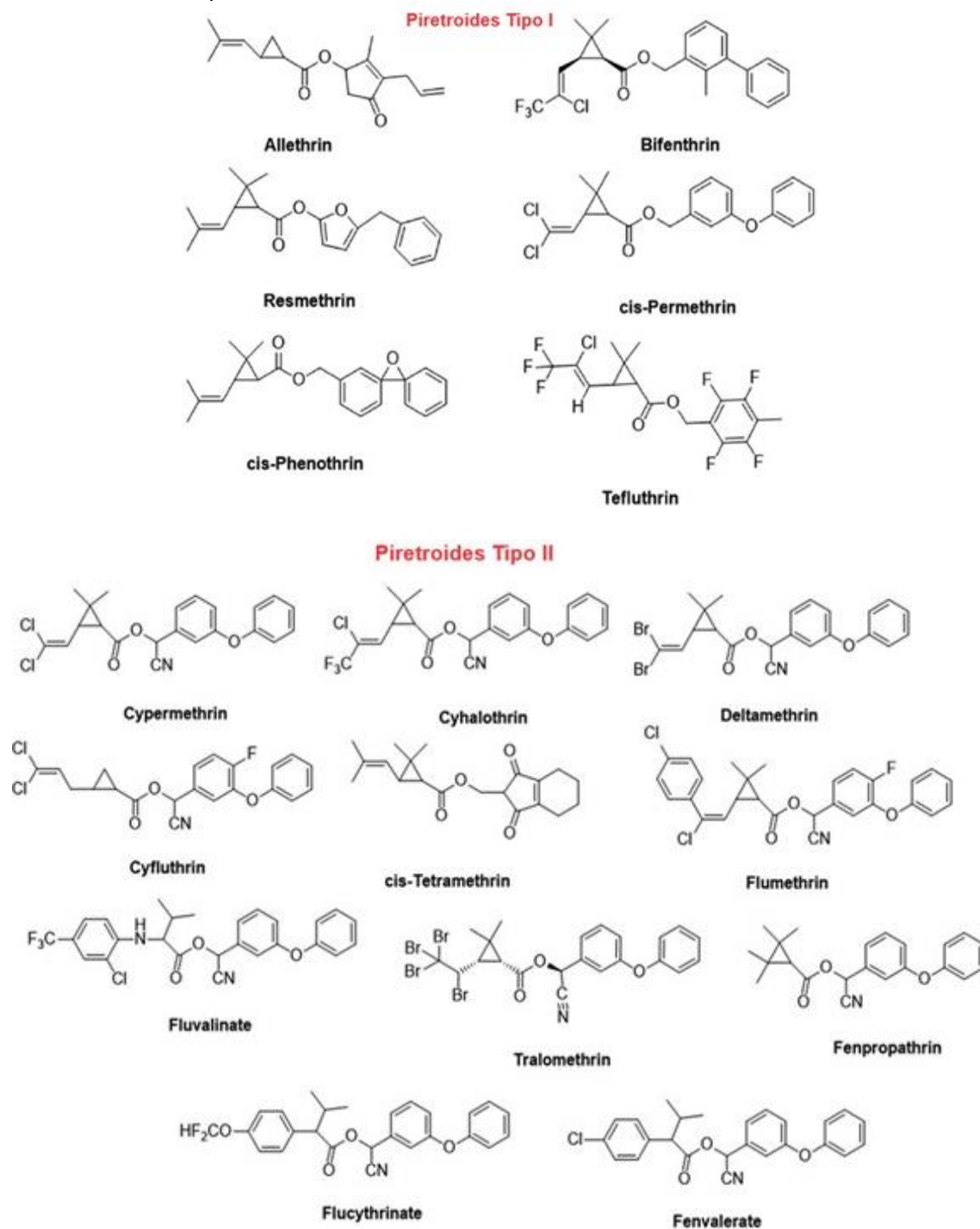
2.1.4.3 Organoclorados. Los compuestos organoclorados son una clase de compuestos letales que contienen cloro y se utilizan como pesticidas y fumigantes, en la figura 9 se pueden apreciar varios de estos compuestos con sus nombres comerciales en inglés.

Figura 9. *Pesticidas y herbicidas organoclorados comerciales*

Los organoclorados se consideran contaminantes orgánicos persistentes debido a su capacidad de persistir en los ecosistemas durante un período prolongado y no desaparecer una vez que se utilizan para la producción de cultivos (Siraj, et al., 2021). El uso generalizado de pesticidas ha causado muchos efectos adversos en los seres humanos, por ejemplo, cáncer y alteraciones del sistema nervioso central. Además, los residuos de estos compuestos organoclorados son muy eficaces, lo que constituye una importante preocupación medioambiental. La mayor parte del país ha prohibido la producción de organoclorados en los sectores agrícolas debido a que poseen una

alta estabilidad química y bioacumulación dentro del cuerpo vivo (Tang, et al., 2021), (Idowu, et al., 2022).

2.1.4.4 Piretroides. Los pesticidas piretroides, como insecticidas comerciales altamente eficientes, se usan ampliamente en la agricultura y se emplean ampliamente en entornos residenciales como jardines, casas de animales e invernaderos. Poseen baja toxicidad, alta eficiencia, acción rápida, alta estabilidad y amplia resistencia a la plaga [57,83,84]. Químicamente, las piretrinas naturales contienen una fracción ácida, ácido ciclopropanocarboxílico y una fracción alcohólica, es decir, ciclopentenolona. Los piretroides diversificados (sintéticos) se producen agregando grupos funcionales específicos a los restos de piretrinas naturales. Las estructuras de los piretroides tipo I y tipo II difieren con respecto a la posición de un ciano y otros grupos funcionales. Hasta la fecha, están disponibles 42 piretroides diferentes con estructura química variable o composición relativa de estereoisómeros. Excepto la deltametrina, todos los piretroides disponibles comercialmente existen como mezclas complejas de isómeros en lugar de un solo compuesto debido a la presencia de múltiples carbonos asimétricos en el anillo de ciclopropano. La figura 10 muestra los dos tipos de clasificación de piretroides denominados de Tipo I y de Tipo II.

Figura 10. *Pesticidas piretroides sintéticos comerciales*

Tomado de (Ravula &Yenugu, 2021).

Los piretroides suelen estar presentes en varios productos de consumo, incluidos tratamientos para piojos, champús para mascotas, repelentes de mosquitos e insecticidas de jardín.

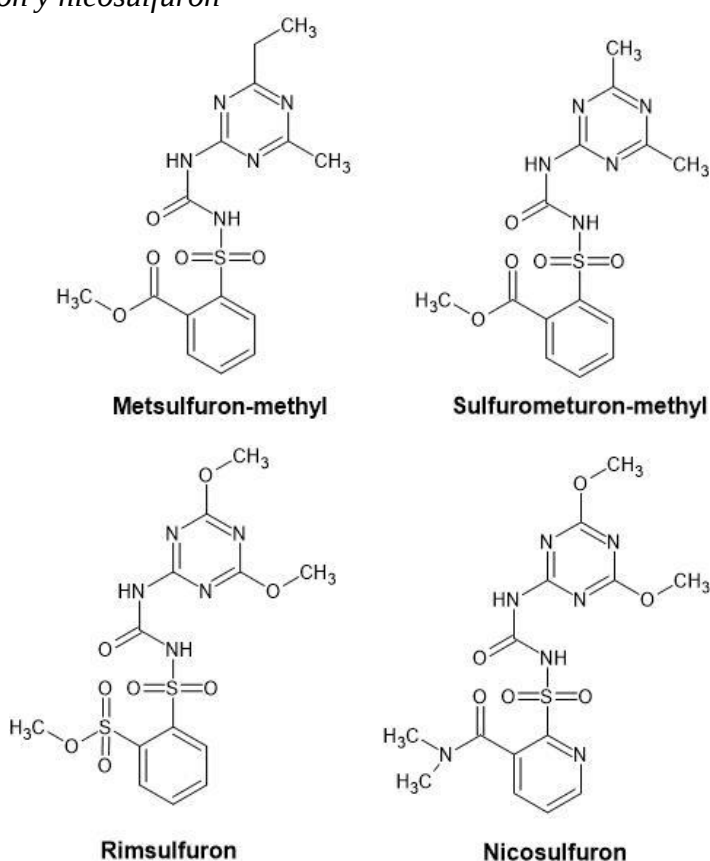
Además, también se aplica a la ropa y para controlar plagas como frutas, verduras, soja, maíz, algodón, etc (Cai, et al., 2020; Li, et al., 2020). Los estudios recientes revelan que estos pesticidas pueden ingresar al cuerpo humano a través de varias cadenas alimentarias y sus residuos pueden causar malformaciones congénicas, linfadenopatía, daño reproductivo, daño nervioso, daño celular, daño genético y también pueden causar daño neuronal a los animales, así como niños y bebés, la sobreexposición a piretroides puede causar trastorno de hiperactividad y tumores cerebrales en niños (Lehmle, et al., 2020).

2.1.3.5 Sulfonilureas. Las herbicidas sulfonilureas son un grupo relativamente nuevo de plaguicidas ecológicamente compatibles que se utilizan para controlar selectivamente no sólo las malas hierbas de pre-emergencia sino también las de post-emergencia en las tierras de cultivo. Inhiben la multiplicación y el crecimiento celular de las células vegetales bloqueando la biogénesis de los aminoácidos de cadena ramificada. Se han desarrollado herbicidas sulfonilureas, con orthosulfamuron, mesosulfuron-metil, halosulfuron-metil y etoxysulfuron. todos estos pesticidas se utilizan para controlar las malas hierbas de hoja ancha en diferentes cereales, así como en cultivos de hortalizas como trigo, arroz, maíz, cebada, patata, tomate, etc (Chen, et al., 2020; Ni, et al., 2018). Las herbicidas sulfonilureas han ganado mucha atención ampliamente como una clase de herbicida extraordinario debido a su bajo requerimiento de dosis, buena selectividad de cultivos y baja toxicidad en mamíferos.

Aunque los herbicidas sulfonilureas son beneficiosos para la agricultura, estudios recientes revelan que existen riesgos ecológicos para los microorganismos, los sistemas acuáticos, los cultivos, los organismos no diana, la contaminación del suelo y las aguas subterráneas debido a su uso creciente en la agricultura y a su aplicación a largo plazo (Das, et al., 2021; Liang, et al., 2021).

Debido a la alta eficacia de estos herbicidas, se detecta una baja concentración de estos en el suelo y en el agua debido a su alta movilidad. Los seres humanos están expuestos indirectamente a estos herbicidas a través de residuos en ciertos alimentos y en el agua potable, causando efectos adversos como la formación de cálculos urinarios. Según algunos informes recientes, los herbicidas sulfonilureas son muy fitotóxicos y constituyen una fuente importante de contaminación del medio acuático (Pang, et al., 2020). Ejemplo de este tipo de sustancias se muestran en la figura 11 (Azcarate, et al., 2015).

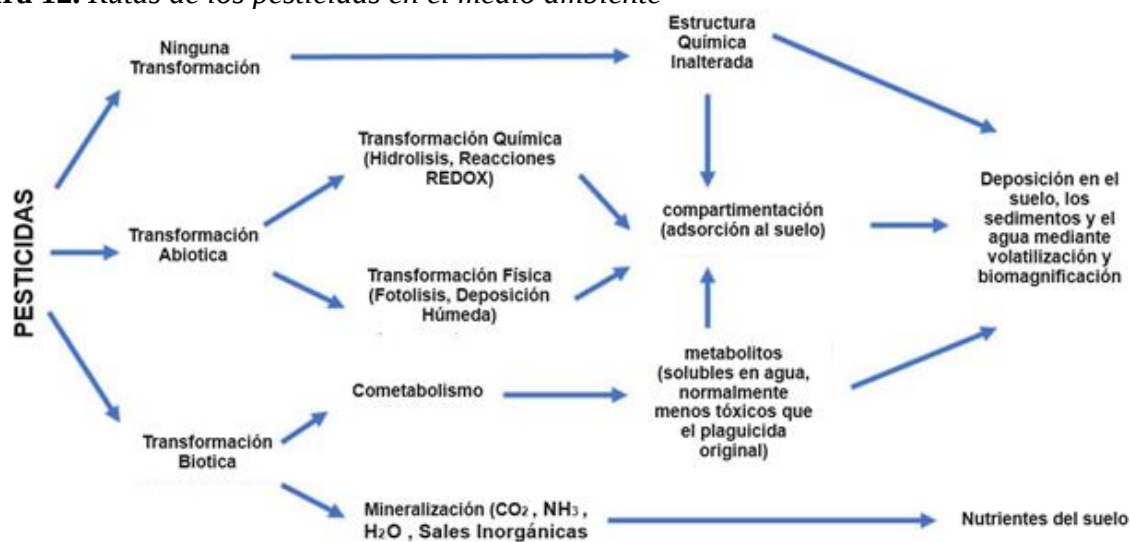
Figura 11. Estructura química de las herbicidas sulfonilureas: metsulfurón-metilo, sulfometurón-metilo, rimsulfurón y nicosulfurón



2.1.5 Pesticidas en el medio ambiente

Los pesticidas en general se liberan en el medio ambiente principalmente a través de las prácticas de gestión de cultivos agrícolas a gran escala y también de la aplicación no agrícola (por ejemplo, en la gestión de jardines urbanos). Las precipitaciones provocan el transporte y la lixiviación de los plaguicidas a las aguas superficiales y subterráneas. Las fuentes agrícolas pueden dividirse en dos categorías (1) fuentes difusas y (2) fuentes puntuales. Las fuentes difusas son el resultado de los plaguicidas aplicados, lavados de los campos y transportados (o lixiviados) a las aguas superficiales y subterráneas por diversas vías. Dependiendo del tipo y las condiciones del suelo, los plaguicidas fluyen rápida o lentamente a través de la zona no saturada. En los suelos arenosos (suelos no estructurados) los contaminantes fluyen más lentamente, lo que se conoce como flujo matricial. En suelos estructurados (suelos arcillosos), sin embargo, se observa un flujo preferencial. Se refiere al movimiento desigual y a menudo rápido del agua a través de macroporos, grietas y agujeros calientes que permiten un transporte más rápido. Por otro lado, las fuentes puntuales son el resultado de la manipulación incorrecta por parte del agricultor (limpieza de los aperos de labranza), el almacenamiento y la eliminación de los productos químicos (Mohy-Ud-Din, et al., 2023).

Los pesticidas que se liberan en el medio ambiente están sometidos a diversos procesos físicos, químicos y biológicos. Estos procesos rigen el destino de los plaguicidas en el medio ambiente como se observa en la figura 12.

Figura 12. *Rutas de los pesticidas en el medio ambiente*

Los procesos físicos dejan inalterada la estructura química del compuesto (plaguicida) (como sorción, dispersión, sedimentación, difusión y volatilización). Dan lugar a la transferencia de masa entre distintas fases o al transporte y mezcla de la sustancia dentro de un sistema medioambiental. Por el contrario, los procesos químicos y biológicos, como la biodegradación, conducen a la transformación del plaguicida en productos (metabolitos) de diferente comportamiento ambiental.

La persistencia de los pesticidas se expresa en términos de semivida (el tiempo necesario para que se degrade la mitad de la cantidad original). La persistencia de este tipo de compuestos en el suelo y el agua puede estimarse en función de las propiedades químicas de este. El uso de plaguicidas es claramente inevitable, sin embargo, existe una preocupación creciente por el aumento de la detección de plaguicidas y sus metabolitos (por debajo de $\mu\text{g/L}$) en aguas superficiales y subterráneas. (Ogunbiyi, et al., 2023).

Por lo tanto, es importante desarrollar nuevos enfoques que evalúen y controlen su detección en fuentes de agua, suelos, alimentos y destino en el medio ambiente para proteger y

salvaguardar nuestros amenazados recursos (Issaka, et al., 2023). Sin embargo, la detección, cuantificación y evaluación de la contaminación ambiental por pesticidas es compleja, ya que se introducen continuamente en el medio ambiente cada año (en cada estación de crecimiento) y la utilización de equipos sofisticados y costosos; los cuales no siempre son de fácil acceso principalmente en las zonas donde realmente está la problematización del uso de estos compuestos. Este trabajo se centra en el glifosato, un herbicida ampliamente utilizado para el control de las malas hierbas en los diferentes cultivos de nuestra región Santander y en la utilización como agente para el control de cultivos ilícitos en nuestro territorio nacional y la síntesis de moléculas análogas de curcumina modificadas con glicina y acomplejadas con Cu^{+2} para la posible detección y cuantificación de este herbicida.

2.2. Antecedentes

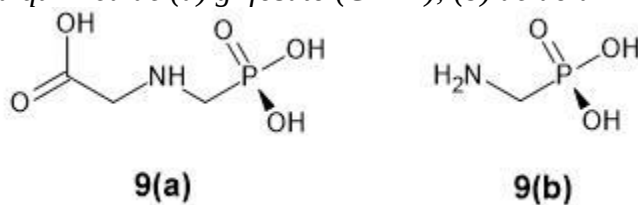
2.2.1 Glifosato

Entre los distintos plaguicidas utilizados, el herbicida glifosato (GLY), N-(fosfonometil) glicina, se ha aplicado ampliamente en los últimos 40 años, asumiendo unos efectos secundarios mínimos. Sin embargo, recientemente ha aumentado en todo el mundo la preocupación por los posibles efectos directos e indirectos sobre la salud del uso a gran escala de GLY (Hossain, M. 2016), (Myers, et al., 2016). El glifosato es ampliamente utilizado en comparación con otros herbicidas debido a sus propiedades no selectivas, postemergentes y sistémicas. Su mecanismo de acción interrumpe la vía metabólica del shikimato y la síntesis de aminoácidos aromáticos (Gupta, P.K. 2018; Leyva-Soto, et al., 2018; Richmond, M.E. 2018). El impacto de este herbicida sobre

el entorno ecológico y la salud humana es motivo de preocupación internacional (Gillezeau, et al., 2019).

Químicamente, el glifosato (Figura 13 (a)) es un sólido blanco cristalino e inodoro con un grupo amino básico y tres sitios ácidos. El GLY se utiliza comúnmente como sal a pesar de su característica ácida, en particular la sal de isopropilamina. Además es una sustancia muy polar y, en consecuencia, soluble en agua. Puede formar complejos rápidamente con algunos metales; tiene baja volatilidad, alta densidad y bajo coeficiente de partición octanol-agua. Presenta una vida media media de 45-60 días y puede persistir hasta 170 días en el suelo (Zuñiga, et al., 2022). Su principal metabolito es el ácido aminometilfosfónico (AMPA, Figura 13 (b)), que se degrada lentamente en el suelo.

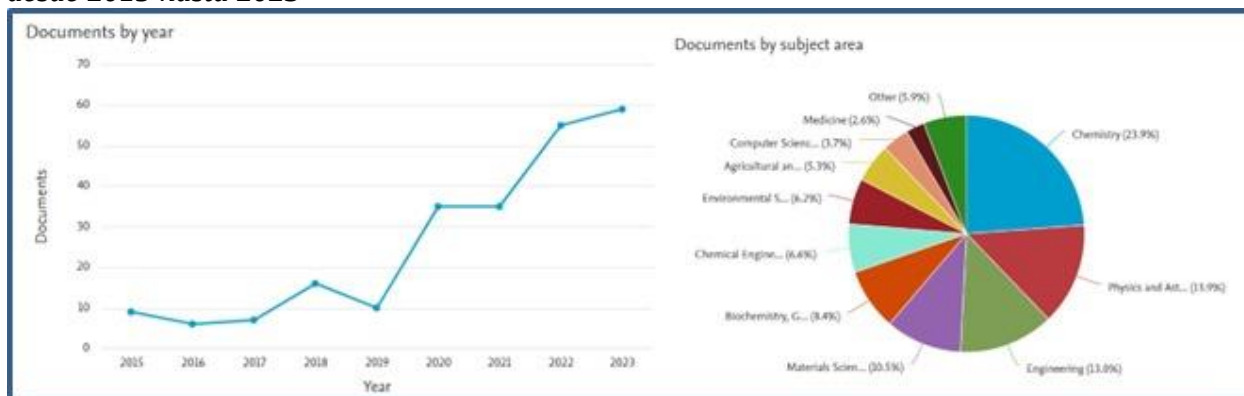
Figura 13. Estructura química de (a) glifosato (GLYP); (b) ácido aminometilfosfónico (AMPA)



Una revisión y análisis de las publicaciones sobre el avance en el desarrollo de sensores para la detección de glifosato reveló que la editorial académica Elsevier ha publicado un total de 232 documentos, productos de investigación desde 2015 para el estudio de este herbicida hasta la actualidad (2015-2022). El análisis muestra la tendencia en aumento de la cantidad de publicaciones a lo largo del tiempo, con la mayor cantidad de publicaciones reportadas en 2022 y 2023, con 55 y 59 documentos respectivamente, resultados que implican un considerado interés en el desarrollo de sensores para su detección en diferentes áreas; resaltando el campo de la química con casi la mitad de los documentos (23,9%), seguido del campo de la física (13,9%),

ingeniería (13,0%), ciencia de los materiales (10,5%) y bioquímica (8,4%) con casi la mitad de los documentos, seguido el campo de rápido crecimiento como se observa en la Figura 14.

Figura 14. *Análisis de las publicaciones de la editorial Elsevier sobre sensores para glifosato desde 2015 hasta 2023*



Kumar y colaboradores (2015) discutieron los avances en el campo de la detección de OPP mediante el uso de estrategias de detección basadas en materiales funcionales donde el autor discutió los sensores electroquímicos, los sensores basados en nanomateriales fluorescentes y los sensores impresos molecularmente (MIP). Nsibande y colaboradores (2016) revisaron la detección de pesticidas basados en fluorescencia usando puntos cuánticos como sensores en varias muestras. Kumar y colaboradores proporcionaron una descripción general de todos los biosensores hasta esa fecha para esa finalidad en 2017.

En el año 2018 varios autores y sus grupos de investigaciones asociados, realizaron grandes contribuciones en la búsqueda y/o recopilación de literatura acerca de la detección de OPPs: Chawla y colaboradores (2018), publicaron la detección colorimétrica de OPP en alimentos. Asimismo, Su y colaboradores (2021) compilaron de manera exhaustiva los sensores ópticos para la detección de OPP, Nsibande y colaboradores (2016) revisaron los avances en los sensores basados en enzimas, Xiong y colaboradores (2018) revisaron las nanoestructuras basadas en

enzimas. donde los autores discutieron los logros recientes y los problemas relacionados con este ensayo, Sharma y colaboradores (2021) discutieron los avances en los biosensores electroquímicos para clorpirifos en el medio ambiente, Xu y colaboradores (2018) proporcionaron una revisión basada en manipulación genética y colinesterasa para el análisis de residuos de OPP, Vikrant y colaboradores (2018) revisaron los sensores basados en estructuras orgánicas metálicas.

Patel y colaboradores (2019) describieron sensores basados en quitosano para la detección de OPP. Los ensayos basados en la biodegradación fueron revisados por Sidhu y colaboradores (2019). Un capítulo de libro del autor Dar y colaboradores (2019) en donde se discute nuevamente los sensores basados en biodegradación para la detección de OPP en el medio ambiente. Los sensores basados en colorimetría que utilizan nanopartículas de oro y plata han sido revisados por Sulaiman y colaboradores (2020). El ensayo de inhibición basado en enzimas fue discutido recientemente por Cao y colaboradores (2020). Kalyani y colaboradores (2021) discutieron brevemente los métodos de detección in situ para la detección de OPP. Sensores basados en nanomateriales de carbono para la detección de OPP fueron tratados por Su y colaboradores (2021), sensores ópticos basados en enzimas para la detección de OPP fueron revisados por Kaur e investigadores (2020).

Mishra y colaboradores (2021) abordaron la detección de diclorvos usando biosensores, la detección de OPP usando biosensores basados en nanomateriales fue revisada por Dhull y colaboradores (2021). Un último trabajo que se reporta es el de la revisión de sensores colorimétricos, de fluorescencia y electroquímicos en el diseño y principios de funcionamiento utilizados para la detección de OPP; que realizó Bhattu y colaboradores (2021).

2.3 Marco legal

Para muchos Colombia es considerada internacionalmente un país narcotraficante. Entre otros por los cultivos ilícitos (según el Observatorio de Drogas de Colombia para el año 2019 habían 154,475.65Ha de coca cultivada) y el conflicto armado interno. Los grupos armados organizados al margen de la Ley GAOML se financian principalmente del narcotráfico, razón que ha llevado al gobierno a erradicar dichos cultivos. La erradicación se ha hecho de manera manual en cabeza de las fuerzas militares y con aspersión aérea de glifosato.

El Glifosato es definido como: “un herbicida sistémico que, al aplicarlo al follaje de la planta, se absorbe a través de los tejidos para matar a las plantas de hoja ancha, malezas y gramíneas” (Oaya, et al 2019). Este herbicida ha sido utilizado por el gobierno colombiano durante años para combatir el narcotráfico y de esta manera a los GAOML. Según el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer los insecticidas como el glifosato son “probablemente cancerígenos para los seres humanos”.

Además, el glifosato al ser un agroquímico representa un foco de contaminación ambiental. Los ecosistemas más perjudicados son los ambientes acuáticos, por ser sistemas vulnerables receptores naturales de las sustancias emitidas por las actividades agrícolas e industriales (Mohy-Ud-Din, et al., 2023). De esta manera las fuentes hídricas que rodean los territorios rurales sometidos a aspersión resultan seriamente afectadas.

En Colombia se usan los plaguicidas para erradicación de cultivos ilícitos desde 1978. Con el apoyo del gobierno norteamericano, Colombia ha hecho uso de la aspersión aérea con glifosato como método eficaz para la erradicación de cultivos. Antes de 1981 los norteamericanos habían prohibido cualquier tipo de ayuda financiera para realizar fumigaciones con pesticidas (en esa época se usaba el Paraquat, que es altamente tóxico), pero a partir del 1981, cuando Ronald Reagan

levantó esa prohibición se inició la fumigación aérea de zonas con cultivos de uso ilícito. Iniciando con la Sierra Nevada que para inicios de los 80 estaba inundada con cultivos de marihuana, la aspersión con glifosato (menos nocivo), con autorización del Ministerio de Salud. Entre 1982 y 1984 se fumigó intensivamente los cultivos de marihuana en la Sierra Nevada y paralelamente fueron surgiendo voces que advertían de la afectación al medio ambiente y a la salud del glifosato. Las afectaciones fueron documentadas mediante registros audiovisuales, imágenes y estudios realizados por personal médico y ambiental especializado. Entre los efectos directos estaba la muerte de animales, la pérdida de cultivos y afectaciones a la salud humana (vómito, diarrea, erupciones cutáneas). Una de las consecuencias indirectas de la aspersión aérea fue la pérdida de la soberanía alimentaria en los pueblos indígenas y campesinos, generando una hambruna debido a la destrucción de los cultivos de pancoger (Vargas-Chaves, 2018). La primera sentencia que cuestionó y falló en contra del PECIG (Programa de Erradicación de Cultivos Ilícitos mediante aspersión aérea con el herbicida Glifosato) se dio el 19 de junio de 1992 por parte del Tribunal Administrativo del Magdalena, que reconoció el efecto que tuvo el glifosato en la pérdida de cultivos y en el deterioro del suelo en el corregimiento de Gaira en la Sierra Nevada de Santa Marta. Sin embargo, el Consejo de Estado impugnó este fallo argumentando que “la actividad efectuada por el estado beneficiaba el interés general, y cualquier daño ocasionado como consecuencia de esta, no era otra cosa sino el sacrificio que el común de los ciudadanos debe normalmente soportar” (Vargas-Chaves, 2018).

El 29 de mayo de 2015, basados en el principio de precaución, el Consejo Nacional de Estupefacientes emitió la Resolución 006 “Por la cual se ordena la suspensión del uso del herbicida glifosato en las operaciones de erradicación de cultivos ilícitos mediante aspersión aérea”. En 2017, la Corte Constitucional emitió tres sentencias relacionadas con acciones de tutela falladas

en contra de comunidades afectadas por la aspersión aérea con glifosato. Las sentencias T-080, T-236 y T-300 se fallaron a favor de los demandantes, comunidades indígenas y afrodescendientes de Guaviare, Chocó y Caquetá y específicamente, la sentencia T-236 ordenó la no reanudación del Programa de Erradicación de Cultivos ilícitos mediante Aspersión Aérea con Glifosato (PECIG). La Sentencia T-236 tiene su origen en una tutela negada al personero del Municipio de Nóvita. En 2012 se realizaron aspersiones aéreas en Nóvita que causaron molestias a la población, específicamente afectación a los cultivos lícitos, fuentes de agua y zonas habitadas. Los derechos fundamentales tutelados fueron: a la consulta previa, a la salud, a la identidad cultural y étnica y a la libre determinación de los pueblos indígenas y afrodescendientes del municipio de Nóvita. La tutela fue negada en primea instancia por improcedente bajo el argumento de que no existía un perjuicio irremediable que justificara acudir a la acción de tutela. La segunda instancia confirmó la decisión de la primera instancia y afirmó que la tutela pretendía la protección de los derechos de la naturaleza colectiva cuyo amparo debía realizarse a través de la acción popular. En 2014 la tutela fue seleccionada para revisión por la corte constitucional que, en 2017, emitió la sentencia T-236:

Primero. - Revocar el fallo proferido el 18 de septiembre de 2013 por la Sala Jurisdiccional Disciplinaria del Consejo Superior de la Judicatura, que negó la acción de tutela promovida por el Personero Municipal de Nóvita, Chocó, y en su lugar conceder la tutela de los derechos fundamentales a la consulta previa de las comunidades indígenas y afrodescendientes asentadas en ese municipio, así como del derecho a la salud y al ambiente sano de todas las personas que lo habitan.

Segundo.- Ordenar al Gobierno Nacional que por medio de las entidades que determine el Consejo Nacional de Estupefacientes, adelante un proceso de consulta con las comunidades étnicas

de Novita, Chocó, mediante un procedimiento apropiado, teniendo en cuenta los parámetros fijados en el apartado 4.7 de la parte motiva de esta sentencia, en orden a establecer el grado de afectación que el Programa de Erradicación de Cultivos Ilícitos mediante Aspersión Aérea con Glifosato (PECIG), mientras estuvo vigente, causó en la integridad física, cultural, social y económica de dichas comunidades. Este proceso deberá completarse en un periodo de sesenta (60) días hábiles contados a partir de la notificación de esta providencia, prorrogable, por solicitud de las partes, por una sola vez, por un periodo de treinta (30) días adicionales. Dentro del término de la consulta el Consejo Nacional de Estupefacientes, deberá proferir una resolución en la que se consignen los resultados de esta. De no ser posible una decisión concertada entre el Gobierno Nacional y las comunidades, corresponderá al Consejo Nacional de Estupefacientes, con base en evidencia científica, definir el nivel de afectación, de acuerdo con los parámetros fijados en el apartado 4.7 de la parte motiva de esta sentencia, sin desconocer las inquietudes y expectativas de las comunidades étnicas consultadas, con el fin de mitigar, corregir o restaurar los efectos de las medidas que pudieron tomarse sin su participación, sobre las riquezas culturales y naturales de las comunidades afectadas.

Tercero. - Ordenar al Consejo Nacional de Estupefacientes no reanudar el Programa de Erradicación de Cultivos Ilícitos mediante Aspersión Aérea con Glifosato (PECIG), por las razones expuestas en esta sentencia.

Cuarto. - El Consejo Nacional de Estupefacientes solo podrá modificar la decisión de no reanudar el PECIG, cuando haya diseñado y se haya puesto en marcha, por medio de las medidas legales y reglamentarias que sean pertinentes, un proceso decisorio con las siguientes características mínimas:

1. La regulación debe ser diseñada y reglamentada por un órgano distinto a las entidades encargadas de ejecutar los programas de erradicación de cultivos ilícitos, e independiente de esas mismas entidades.

2. La regulación debe derivarse de una evaluación del riesgo a la salud y otros riesgos, como el riesgo al medio ambiente, en el marco de un proceso participativo y técnicamente fundado. Este proceso de evaluación deberá realizarse de manera continuada.

3. El proceso decisorio deberá incluir una revisión automática de las decisiones cuando se alerte sobre nuevos riesgos. La legislación o reglamentación pertinente deberá indicar las entidades con la capacidad de expedir dichas alertas, pero como mínimo deberá incluirse a las entidades nacionales y del orden territorial del sector salud, las autoridades ambientales y las entidades que conforman el Ministerio Público.

4. La investigación científica sobre el riesgo planteado por la actividad de erradicación, que se tenga en cuenta para tomar decisiones, deberá contar con condiciones de rigor, calidad e imparcialidad, de acuerdo con los parámetros fijados en el apartado 5.4.3.4 de esta providencia.

5. Los procedimientos de queja deberán ser comprensivos, independientes, imparciales y vinculados con la evaluación del riesgo.

6. En todo caso, la decisión que se tome deberá fundarse en evidencia objetiva y concluyente que demuestre ausencia de daño para la salud y el medio ambiente.

Quinto. - Ordenar a la Defensoría del Pueblo y a la Procuraduría General de la Nación que, de manera conjunta, supervisen el cumplimiento de este fallo. Igualmente, ordenar al Ministerio de Justicia y del Derecho, como entidad presidente del Consejo Nacional de Estupefacientes, que dentro del término de sesenta (60) días hábiles contados a partir de la notificación de esta sentencia, informe a la Defensoría del Pueblo, a la Procuraduría General de la Nación y a la Corte

Constitucional sobre el cumplimiento del punto resolutivo segundo, y dentro del término de seis (6) meses contados a partir de la notificación de esta sentencia, informe a la Defensoría del Pueblo, a la Procuraduría General de la Nación y a la Corte Constitucional sobre las medidas legislativas y/o reglamentarias que se hayan adoptado para cumplir los puntos resolutivos segundo, tercero y cuarto de esta sentencia, así como sobre su implementación.

Sexto. - Ordenar al señor Procurador General de la Nación y al señor Defensor del Pueblo, que establezcan por común acuerdo la manera de hacer el seguimiento de las órdenes proferidas en este fallo. Igualmente, por conducto del Ministerio de Justicia y del Derecho, ordenar a todas las entidades que conforman el Consejo Nacional de Estupefacientes cumplir las instrucciones que desde el Ministerio Público se impartan para la supervisión del cumplimiento de este fallo. No obstante, durante el año 2019 la controversia volvió a avivarse tras el anuncio del gobierno del presidente Duque de la intención de reanudar las aspersiones luego del compromiso adquirido con el gobierno Trump y con la posible amenaza de desertificación del país por el incremento de los cultivos y la supuesta falta de efectividad en el control de los cultivos ilícitos. Un borrador de decreto fue pasado a principios de 2020 con el que el gobierno Duque dio respuestas a los condicionamientos de la Corte Constitucional. El Decreto adoptaría medidas para empoderar a la Agencia Nacional de Licencias Ambientales (ANLA) y al Instituto Nacional de Salud (INS) para hacer seguimiento, evaluación y control del riesgo de la ejecución del programa de aspersión.

Queda esperar las decisiones que el gobierno Petro expida respecto a el uso de este herbicida.

3. Diseño metodológico

3.1 Procedimiento

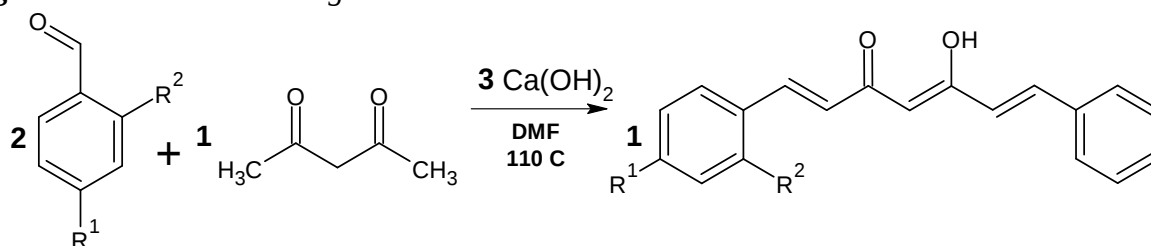
3.1.1 Síntesis de análogos de curcumina

Para realizar la síntesis de estructuras curcuminoides se utilizó un balón de fondo redondo de 250 mL se agregó 15 mL de dimetilformamida como solvente, el (los) aldehído(s) de estudio (para esta investigación se usaron: el p-dimetil-aminobenzaldehído (R_1), el 2-metoxibenzaldehído (R_2) y el benzaldehído (R_3)), acetilacetona (2,4-pentanodiona) e hidróxido de calcio (Kulkarni, Kondhare, Varala, & Zubaidha, 2013) (los pesos varían según el análogo de curcumina a sintetizar), se dejó durante aproximadamente 6-8 h horas en agitación constante y a temperatura de 110°C. Se monitoreo la formación del posible producto de la reacción mediante cromatografía de capa fina (TLC), utilizando como fase estacionaria silica gel soportada en lamina de aluminio y como fase móvil mezcla hexano/acetato de etilo (3:1).

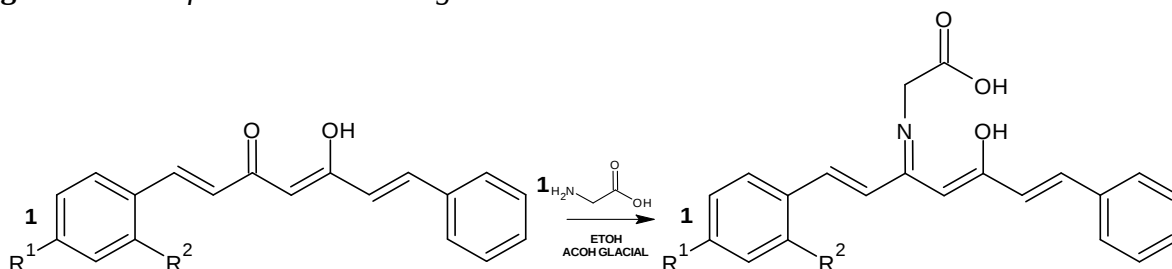
Pasado el tiempo de reacción, se transvaso el contenido al balón de fondo redondo a un vaso de precipitados de 250 mL, realizando lavados con agua fría/acetona (90/10) asegurándose de que no quedaran restantes de materiales de partida como la dimetilformamida (DMF) e hidróxido de calcio ($\text{Ca}(\text{OH})_2$), se midió el pH (el crudo de la reacción fue básico) y se agregó HCl diluido mientras se mezcló con una varilla de agitación hasta alcanzar un pH de 5, por último, se filtró al vacío, el sólido se recrystalizo en etanol y se dejó en el desecador durante una semana aproximadamente. Finalmente se pesó el producto y se calculó el rendimiento de la reacción. A continuación, en la figura 15 se evidencia la reacción química que se utilizó para la síntesis de análogos de curcuminas.

Tabla 3. Aldehídos utilizados en la síntesis de análogos de curcumina

R ¹	R ²	R ³
(CH ₃) ₂ N	2-MetO	CHO

Figura 15. Síntesis de análogos de curcumina

3.1.2 Condensación con aminoácidos

Figura 16. Modificaciones de análogos de curcumina con aminoácidos

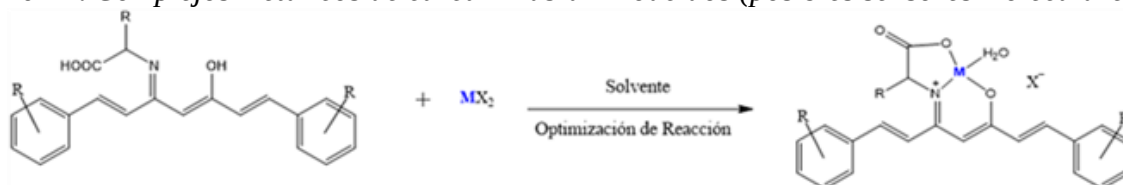
En un balón de fondo redondo de 100 mL se adicionó 15-25 mL de etanol como solvente, se agregaron 2 g del análogo de curcumina obtenido en el paso 3.1.1. junto con el aminoácido (para esta investigación se usó: glicina) y 5 gotas de ácido acético glacial, se sometió a reflujo mínimo de 3-5 horas con agitación constante, el procedimiento descrito anteriormente se encuentra representado en la figura 13 a manera de la respectiva reacción química. Se monitoreo la formación del posible producto de la reacción mediante cromatografía de capa fina (TLC), utilizando como fase estacionaria silica gel soportada en aluminio y como fase móvil mezcla hexano/acetato de etilo (3:1).

Pasado el tiempo de reacción, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se llevó a rotoevaporación bajo presión reducida. La solución resultante se redujo a un tercio del volumen hasta que se obtuvo la formación de un precipitado, que se filtró, se lavó con etanol y finalmente se secó sobre CaCl_2 . Se pesó el producto y se calculó el rendimiento de reacción.

3.1.3 Complejación con cobre II (CuSO_4)

Se usaron los productos obtenidos en el paso 3.1.3 como agentes quelantes para la complejación con metales de transición (en esta propuesta CuSO_4^{+2}) donde se optimizaron las condiciones adecuadas de reacción para potencializar las propiedades como sensores. A continuación, en la figura 17 se presenta el esquema de la reacción.

Figura 17. Complejos metálicos de curcuminas-aminoácidos (posibles sensores moleculares)



3.1.4 Caracterización química de compuestos

3.1.4.1 Espectroscopia de infrarroja (FTIR). Se utilizó la técnica de sólidos con KBr para los compuestos obtenidos, utilizando el espectrofotómetro IR con transformada de Fourier IRAffinity-1 de la marca Shimadzu. Resolución máxima de $0,25\text{cm}^{-1}$. Relación señal/ruido de 60,000:1. Rango de escaneo de 7800 a 350cm^{-1} , difusor de haz de Ge/KBr. Debe encontrarse en un ambiente entre 15 - 30°C . Software: LabSolutions IR.

3.1.4.2 Resonancia magnética nuclear (NMR). Todos los compuestos sintetizados se caracterizaron mediante RMN de protones (^1H -RMN), utilizando como solvente dimetilsulfóxido deuterado ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) y agua deuterada (D_2O), ajustando los desplazamientos químicos (δ) teniendo en cuenta que el pico residual del solvente deuterado. Equipo Spinsolve 60 MHz para resonancia magnética nuclear RMN Magritek. 1Frecuencia H: 60 MHz. ^1H y ^{19}F en todos los sistemas + X núcleos para sistemas de doble canal. Resolución: Spinsolve 60: <0.5 Hz (50%) / <20 Hz (0.55%). Software: Spinsolve, MestReNova.

3.1.5 Cuantificación

3.1.5.1 Determinación de λ max. Se preparo una solución de 40 ppm del sensor 2 y se analizó en un espectrofotómetro UV-Vis en el intervalo de 200 a 700 nm, determinándose así la longitud de onda máxima de absorción para el compuesto sintetizado.

3.1.5.2 Preparación de la curva de calibración. Se preparo una solución madre de glifosato a una concentración de 2,5 ppm las cuales se transfirieron diferentes alícuotas de 0,5, 0,75, 1, 5, y 10 mL a una serie de matraces aforados de 10 mL, enrasando el volumen con agua, obteniendo diluciones serias de las concentraciones 0,050, 0,075, 0,1, 0,5 y 1,0 ppm respectivamente, estas concentraciones fueron analizadas con el espectrofotómetro de UV-Vis.

3.1.5.3 Preparación del sensor. A partir de solución preparada del sensor 2 (40 ppm) y las curvas de glifosato (concentraciones 0,050, 0,075, 0,1, 0,5 y 1,0 ppm) en 5 tubos de ensayo se agregó 1 mL de la solución del sensor y 3 mL de las diferentes concentraciones de glifosato.

3.1.5.4 Límite de detección (LOD). El límite de detección (LOD; por sus siglas en ingles), es la medición más pequeña que puede ser detectada con certeza razonable para un proceso analítico dado (Rao, 2018).

Con la solución madre del sensor 2 (40 ppm) y las diferentes concentraciones del glifosato, en relación 1:3 del sensor-glifosato se pasó por el espectrofotómetro de UV-Vis, progresivamente disminuyendo la concentración de glifosato, determinando así cual es la mínima medición posible, así mismo se obtuvo sus respectivas absorbancias (fig. 39) y finalmente se evaluó el comportamiento del sensor al poner los tubos bajo luz UV de longitud de onda larga.

3.1.6 Prueba toxicológica

3.1.6.1 Ensayo de toxicidad aguda con *Allium Cepa L.* Se realizó la prueba ecotoxicológica; con bulbos de cebolla morada (*Allium cepa*), con el fin de determinar los posibles efectos generados por los quimiosensores análogos de curcumina modificados con la condensación del aminoácido glicina sintetizados en esta investigación sobre organismos vivos.

La prueba con los bulbos de cebolla morada (*Allium cepa*) se siguió bajo el protocolo del libro “Ensayos toxicológicos y métodos de evaluación de calidad de aguas” (Castillo, 2004, pp. 47-52). Con un periodo de 120 h de incubación, la cuantificación del efecto se determinó al establecer el porcentaje de inhibición del crecimiento de las raíces respecto a la longitud promedio de las raíces del control negativo.

El estudio inició con el llenado de tubos de ensayo con las respectivas soluciones de los quimiosensores análogos de curcumina modificados con el aminoácido glicina hasta el borde del tubo, se colocaron bulbos de *Allium Cepa L* limpios sobre la boca del tubo asegurándose que la

zona radicular estuviera inmersa en el líquido. Se dejaron los tubos en una gradilla localizada sobre una mesa que no presente vibraciones y esté a una temperatura de 20 °C y evitando la iluminación directa, durante 120 horas. Durante el tiempo de la prueba, se reestableció el volumen que se haya perdido por evaporación o absorción dos veces al día.

Pasadas las 120 horas de exposición, se registró la longitud promedio de las raíces, para obtener el porcentaje de efecto de inhibición se siguió la operación:

$$\%inhibicion = \frac{(Longitud\ del\ control - Longitud\ de\ la\ muestra) \times 100}{Longitud\ del\ control} \quad (Ecuación\ 1)$$

Posteriormente, se graficó la curva de dosis- respuesta, luego a través del método Probit se calculó la concentración efectiva (CE₅₀; está se define como la concentración de una sustancia que es capaz de inhibir el 50% de alguna función medible con respecto al comportamiento normal en agua (control negativo)). Los ensayos se harán por cuadruplicado (Castillo, 2004). Las condiciones experimentales para esta prueba se registran en la Tabla 1.:

Tabla 4. *Condiciones experimentales ensayo de toxicidad*

Tipo de Ensayo	Estático
Temperatura de la prueba	<25 °C
Iluminación	Indirecta
Recipientes	Tubos de ensayo 10 x 1,5cm
Número de replicas	4
Material Biológico para la prueba	Bulbos de cebolla morada (<i>Allium cepa</i>)
Solvente de dilución	Agua
Numero de concentraciones	5 concentraciones (1;5;10;25;50 ppm)
Duración de la Prueba	120 h
Control negativo	Agua
Control positivo	Cobre (II) a partir de la solución de CuSO ₄

4.Resultados

4.1 Síntesis de los compuestos

4.1.1 Mecanismos de reacción síntesis de los análogos de curcumina

La molécula de la acetilacetona está conformada por dos grupos metilo terminales y un grupo central metileno el cual es el más reactivo. Para llevar a cabo la condensación en los grupos metilo terminales es necesario bloquear el grupo metilo activo durante el proceso sintético y al finalizar la síntesis desbloquearlo (fig. 18).

Teniendo en cuenta que la molécula de la acetilacetona existe en forma ceto y enol; la forma enol es coordinada a través de ambos átomos de oxígeno y presencia la pérdida de un protón formando así un anillo quelatado, lo cual hace que la acetilacetona sea un ligando bidentado. Por su parte el calcio es divalente en su forma natural y tiende a formar quelatos con ligandos bidentados. Se asume que el calcio bloquea al grupo metileno activo mediante quelación y también actúa como una base al provocar una condensación en los extremos terminales con los aldehídos.

Figura 18. Inactividad química del grupo metileno activo por el ion calcio Ca^{+2}

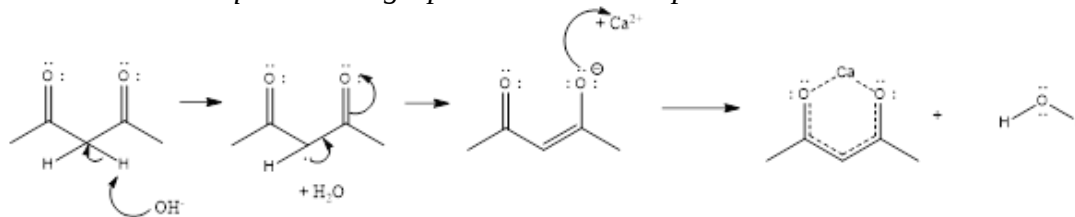
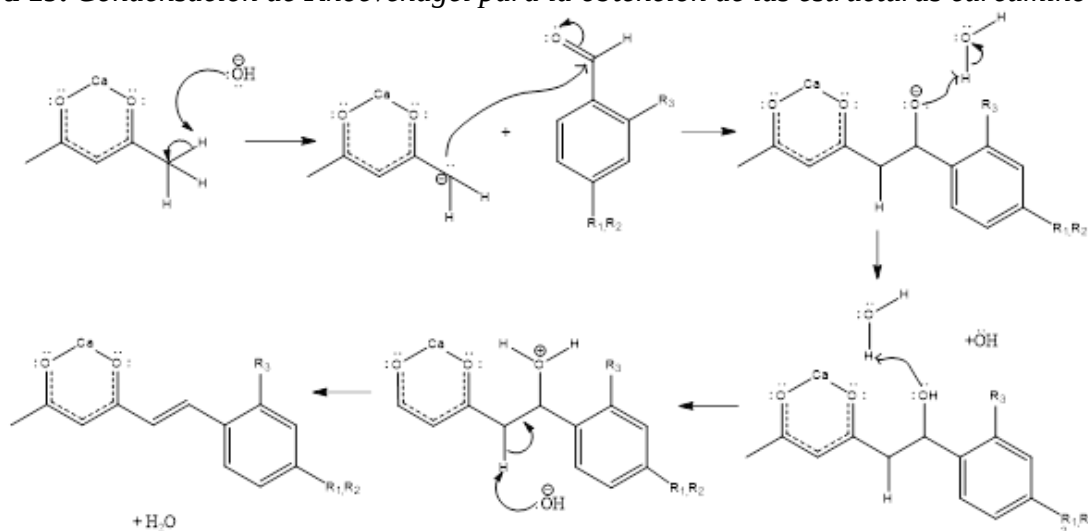
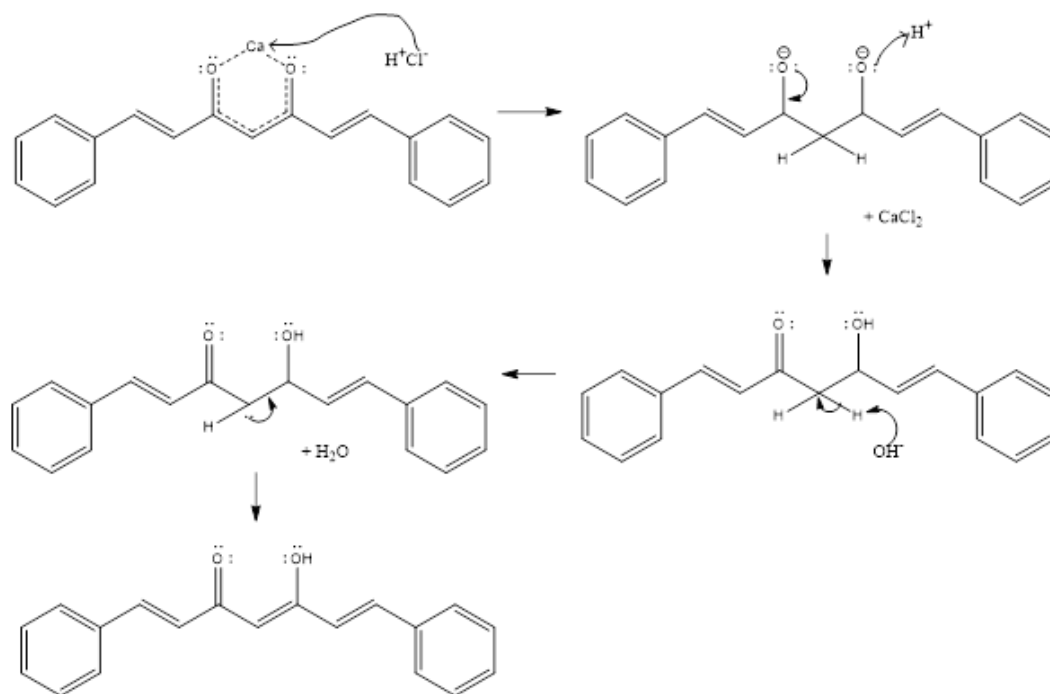


Figura 19. Condensación de Knoevenagel para la obtención de las estructuras curcuminoides

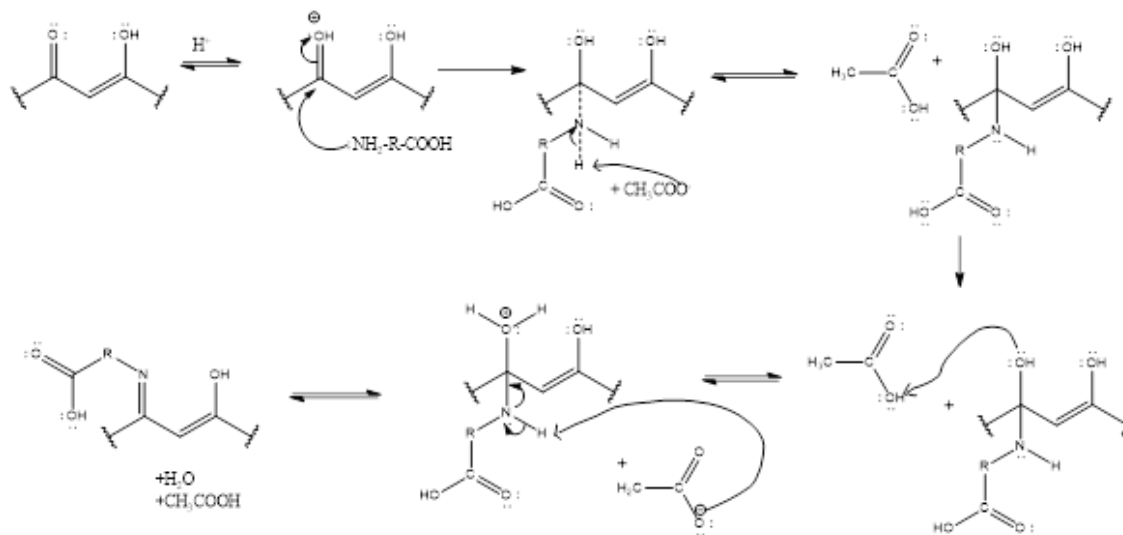
Anteriormente se presenta una condensación de Knoevenagel, esta reacción se da entre un metileno activo y un aldehído, ocurre una deprotonación del metilo debido a un ataque nucleofílico por parte del grupo hidroxilo hacia el grupo carbonilo del aldehído, el oxígeno que está presente se protona y se convierte en un grupo saliente (H_2O), finalmente ocurre una reacción de eliminación de un hidrogeno el cual forma un doble enlace en la cadena, este proceso se repite para el otro metilo de la acetilacetona el cual da como resultado la molécula de la figura 19.

Figura 20. Restitución del equilibrio ceto-enol del análogo de curcumina

Como se presenta en la reacción anterior (fig. 20) ocurre una hidrólisis ácida por parte del ácido clorhídrico hacia el anillo quelatado, allí se forma el cloruro de calcio el cual da como resultado un equilibrio cetoenólico. Finalmente ocurre la formación de un doble enlace por la deprotonación del metileno central que se da por el ataque de un grupo hidroxilo.

4.1.2 Mecanismo de reacción condensación con aminoácidos

Figura 21. Formación de los derivados de análogos de curcumina con aminoácidos



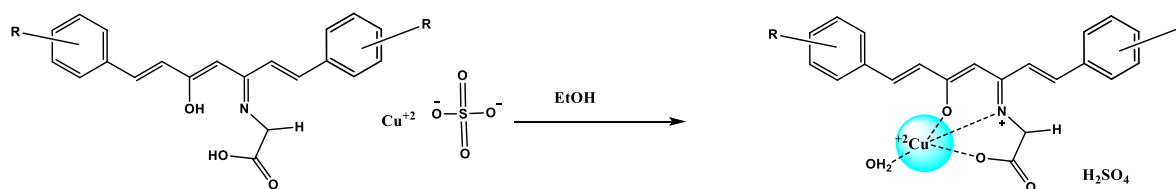
Como se presenta anteriormente en la figura 21, el mecanismo comienza con una adición nucleofílica catalizada por el ácido acético de la amina del aminoácido al grupo carbonilo, el ataque que se da por la amina seguidamente de una deprotonación del átomo de nitrógeno da como resultado un intermediario llamado carbinolamina, el cual se convierte a una imina por la pérdida de agua, formando así un enlace doble, esta deshidratación que se lleva a cabo sigue el mismo mecanismo que la de un alcohol catalizado por un ácido. Finalmente, la protonación del grupo hidroxilo lo convierte en un grupo saliente (H_2O).

4.1.3 Mecanismo de reacción análogos de curcumina condensados con aminoácidos y complejación con iones cobre Cu^{+2} (sensor)

Los análogos de curcumina sintetizados y condensados con aminoácidos poseen características de fluorescencia; contienen nitrógeno imínico, oxígeno carbonílico (forma enólica)

y otros átomos de coordinación (del grupo carboxilato del ácido del aminoácido) que pueden coordinarse con iones metálicos para formar ligandos rígidos planos con enlaces π conjugados, lo que resulta en cambios en las propiedades de fluorescencia (abatimiento o disminución) (Liu Et al, 2023), logrando así el reconocimiento selectivo de iones metálicos y en este caso la complejación con el ion cobre (Cu^{+2}) como se observa en la figura 22.

Figura 22. Mecanismo de síntesis de los compuestos $[\text{Cu(II)}-(\text{curcumina-aminoácidos})\text{H}_2\text{O}]$

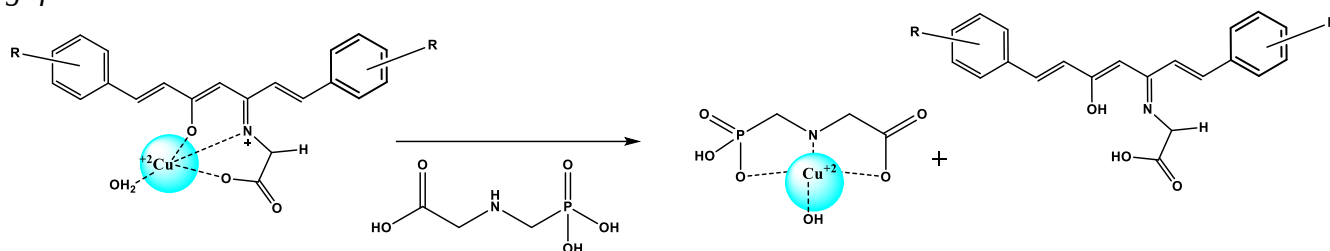


4.1.4 Mecanismo de reacción del sensor con el herbicida glifosato

En general, el glifosato, que contiene grupos funcionales carboxilo ($-\text{COOH}$) y fosfonilo ($-\text{PO}_3\text{H}_2$), podría quelarse con Cu^{2+} , lo que podría reducir el efecto de extinción del Cu^{2+} en la fluorescencia de los análogos de curcumina condensados con aminoácidos y provocar la recuperación de la intensidad de fluorescencia de estos compuestos. La síntesis de moléculas fluorescentes que incorporan la complejación con metales de transición para la detección de glifosato como la N-butil-1,8-naftalimida-4 hidrazino-6-isopropil-cromona (NAC) (Liu et al., 2023). El glifosato posee una fuerte afinidad de unión al Cu^{2+} . Por tanto, el mecanismo de complejación entre el glifosato y el ion Cu^{2+} complejo en los análogos de curcumina con aminoácidos debe seguir de manera similar a la descrita por estos autores. El modo de unión del glifosato al Cu^{2+} se confirmó mediante espectros extendidos de absorción de rayos X de estructura fina (Gui et al., 2017). El Cu^{2+} ubicado en el centro del octaedro retorcido de Jen-Teller, en donde

el grupo amino, carboxilo y fosfonato del glifosato se unieron al Cu^{2+} formando dos anillos quelantes de cinco miembros que estaban dispuestos en el plano ecuatorial, como se observa en la figura 23.

Figura 23. Mecanismo de detección propuesto de análogos de curcumina-aminoácidos- Cu^{2+} y glifosato



4.1.5 Rendimientos de reacciones

Tabla 5. Rendimientos de las reacciones de los compuestos sintetizados

Compuesto	% Rendimiento
Análogo de curcumina $(\text{CH}_3)_2\text{N}$	87
$(\text{CH}_3)_2\text{N}$ + Glicina	90
Sensor 1: $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ + Glicina + Cu^{+2}	80
Análogo de curcumina 2-MetO	83
2-MetO + Glicina	74
Sensor 2: 2-MetO + Glicina + Cu^{+2}	78
Análogo de curcumina CHO	95
CHO + Glicina	80
Sensor 3: CHO + Glicina + Cu^{+2}	83

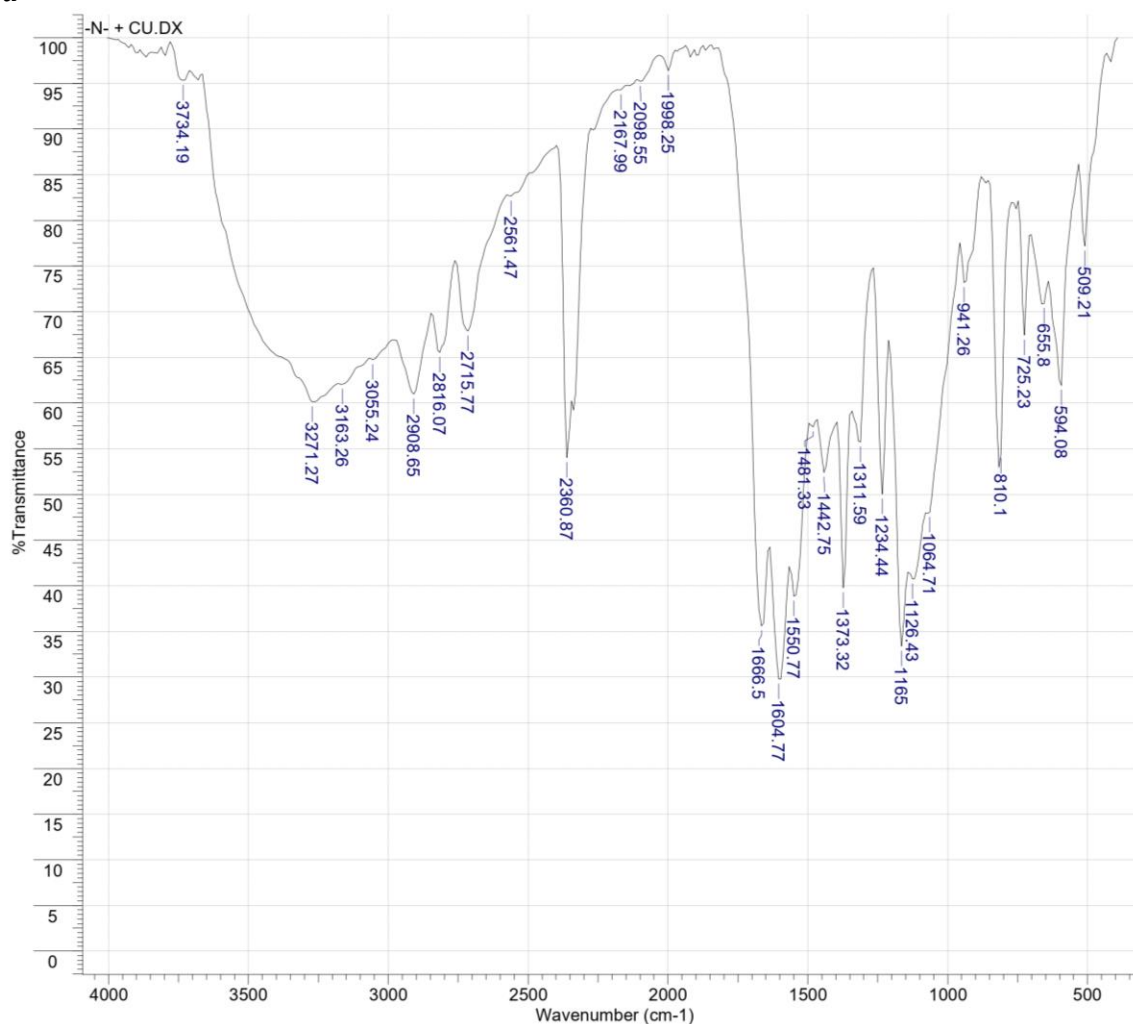
4.2 Caracterización química de los compuestos

4.2.1 Espectroscopia de infrarrojo (FTIR)

4.2.1.1 Sensor 1. Los espectros fueron comparados según lo registrado en la revista oriental de química, Investigation of Metal(II)-Curcumin-Glycine Complexes: Preparation, Structural Characterization and Biological Activities (Joice & Metilda, 2021) y la literatura de estudios

infrarrojo de análogos de curcumina (González-Albadalejo, y otros, 2015) e identificación de grupos funcionales por medio de esta técnica espectroscópica.

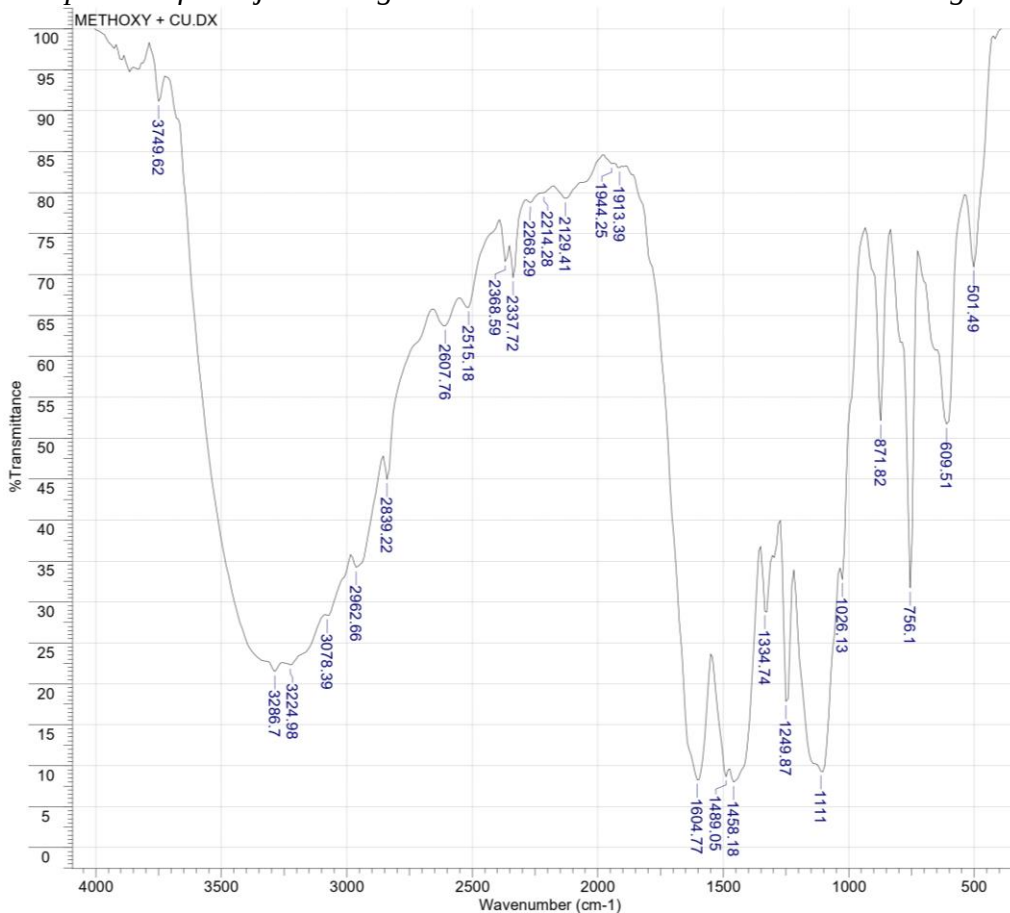
Figura 24. Espectro infrarrojo - análogo de curcumina de dimetil-aminobenzaldehído + glicina + Cu^{+2}



El espectro IR presentado anteriormente en la figura 24 presenta una amplia banda en un rango de $3700\text{--}2900\text{ cm}^{-1}$ lo cual se la atribuye a la existencia de grupos OH, como aldehídos o alcoholes, teniendo en cuenta que, a diferencia del espectro IR del análogo de curcumina sintetizado con la glicina (ver anexo 1) se aprecia que entre los anteriores rangos descritos la banda

es más definida, así mismo esta banda se ve modifica una vez se realiza la complejación con cobre (II) ya que según la literatura este tipo de moléculas complejas que contienen moléculas de agua de hidratación o coordinación muestran una serie de bandas que aparecen en la región entre los 3300-3000 cm^{-1} . También se presenta un pico marcado en los 2908 cm^{-1} lo cual indica la presencia de vibraciones CH características de los alquenos. En 1666 cm^{-1} se presenta una banda intensa asociada a el enlace C=O característico del grupo carbonilo, a su vez se encuentra una señal intensa sobre los 1605 cm^{-1} la cual indica la presencia de dobles enlace C=C o C=N para las aminas. Las bandas que aparecen en 1550 y 1481 cm^{-1} corresponden posiblemente a (COO-) asimétricas de carboxilato y (COO-) simétricas. En 509.21 cm^{-1} según la literatura se presenta la formación de enlaces MO. Finalmente, los picos que se presentan en la región de la huella dactilar se asocian a las uniones simples como C-H, C-C, C-N o C-O fueran del plano y en 810.1 cm^{-1} la flexión del enlace C-H fuera del plano para bencenos disustituídos en posición 1,4, confirmando así la presencia de aromaticidad en este compuesto.

4.2.1.2 Sensor 2.

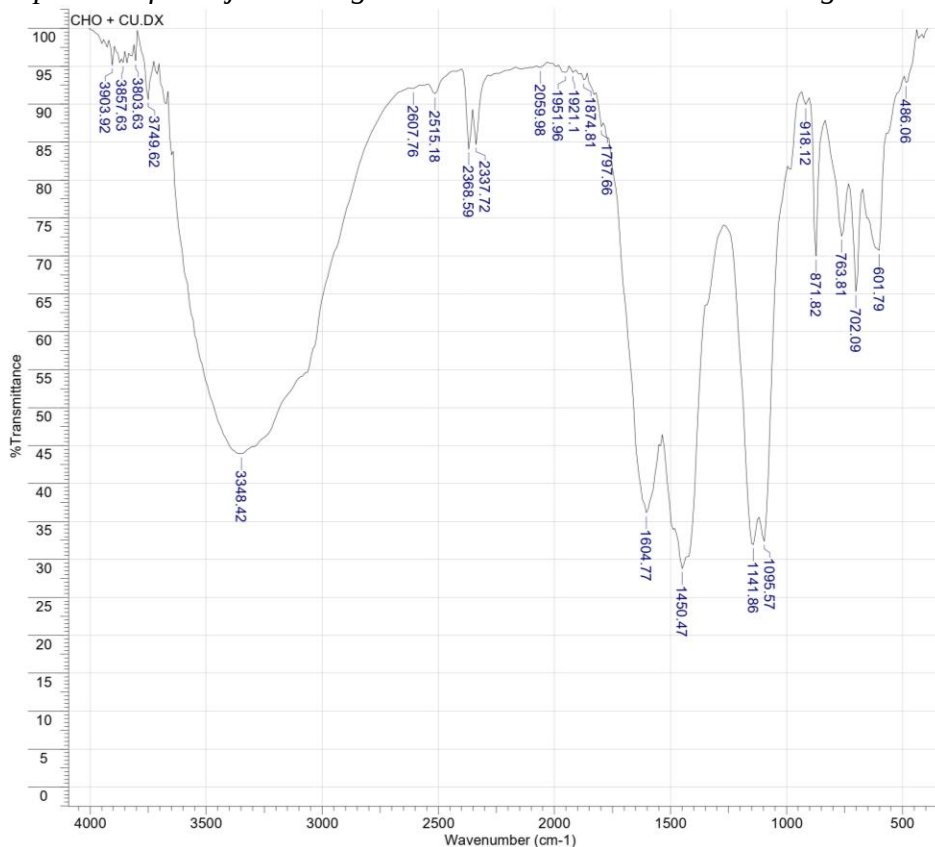
Figura 25. Espectro infrarrojo - análogo de curcumina de 2-metoxibenzaldehído + glicina + Cu^{+2} 

El espectro IR presentado anteriormente en la figura 25 presenta una amplia banda en un rango de 3700-2900 cm^{-1} lo cual se la atribuye a la existencia de grupos OH, como aldehídos o alcoholes, teniendo en cuenta que, a diferencia del espectro IR del análogo de curcumina sintetizado con la glicina, se aprecia que entre los anteriores rangos descritos la banda es más definida, así mismo esta banda se ve modifica una vez se realiza la complejación con cobre (II) ya que según la literatura este tipo de moléculas complejas que contienen moléculas de agua de hidratación o coordinación muestran una serie de bandas que aparecen en la región entre los 3300-3000 cm^{-1} . Se presenta una señal en 1604 cm^{-1} la cual corresponde a la vibración del estiramiento

del grupo C=O, por otro lado, las bandas que se presentan en 1489 y 1458 cm^{-1} hacen referencia a las vibraciones de las deformaciones que presenta el grupo N-H, al cual se le atribuye que se encuentra la presencia de un grupo amino. En 501.49 cm^{-1} según la literatura se presenta la formación de enlace MO. Por último, en la huella dactilar sobre sale un pico muy definido el cual indica la flexión del C-H fuera del plano para un benceno disustituido en posición 1,2 a 756.1 cm^{-1} confirmando así aromaticidad en el compuesto presente.

4.2.1.3 Sensor 3.

Figura 26. Espectro infrarrojo - análogo de curcumina de benzaldehído + glicina + Cu^{+2}



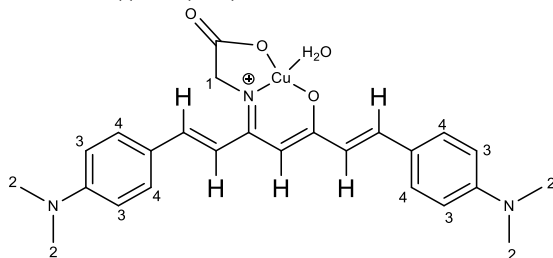
El espectro IR presentado anteriormente en la figura 26 presenta una banda de tensión O-H característica a 3400 cm^{-1} debido a la presencia de grupos aldehídos, sin embargo, la posición de la banda vibratoria alrededor de este rango permanece sin cambios en la complejación con iones metálicos. En el espectro se presenta un pico predominante en 1604 cm^{-1} el cual corresponde al estiramiento C=O. a 1450 cm^{-1} se presenta una señal definida la cual se atribuye a vibraciones altamente mezcladas de C=C, C=O, CCC, aromáticos. Por otro lado, se presenta un pico alrededor de 486 cm^{-1} que según la literatura indica formación de enlaces MN.

4.2.2 Resonancia magnética nuclear (NMR)

Los espectros presentados a continuación fueron analizados y comparados mediante el predictor de ^1H -RMN del software *ChemDraw 15.0*.

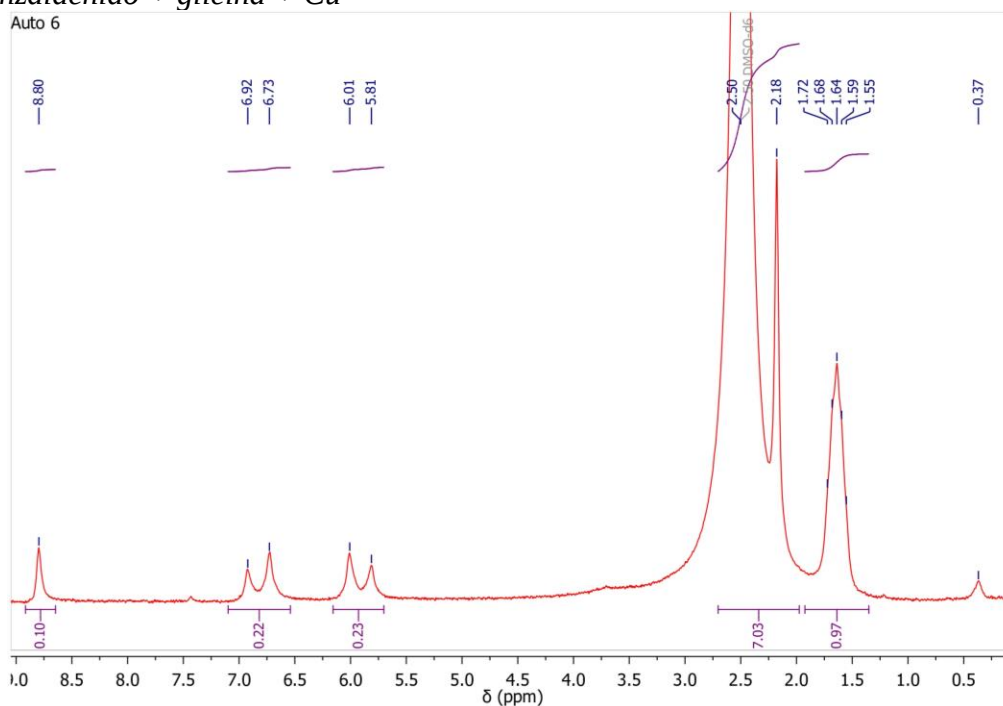
4.2.2.1 Sensor 1.

Figura 27. Estructura del sensor 1 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$)



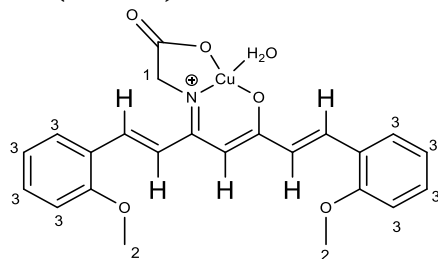
La figura 27 presentada anteriormente plasma la estructura del sensor, la cual identifica los protones ^1H según el entorno químico, seguidamente en la figura 28 se presenta el espectro RMN respectivo de cada compuesto (sensor).

Figura 28. Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H – análogo de curcumina de dimetil-aminobenzaldehído + glicina + Cu^{+2}

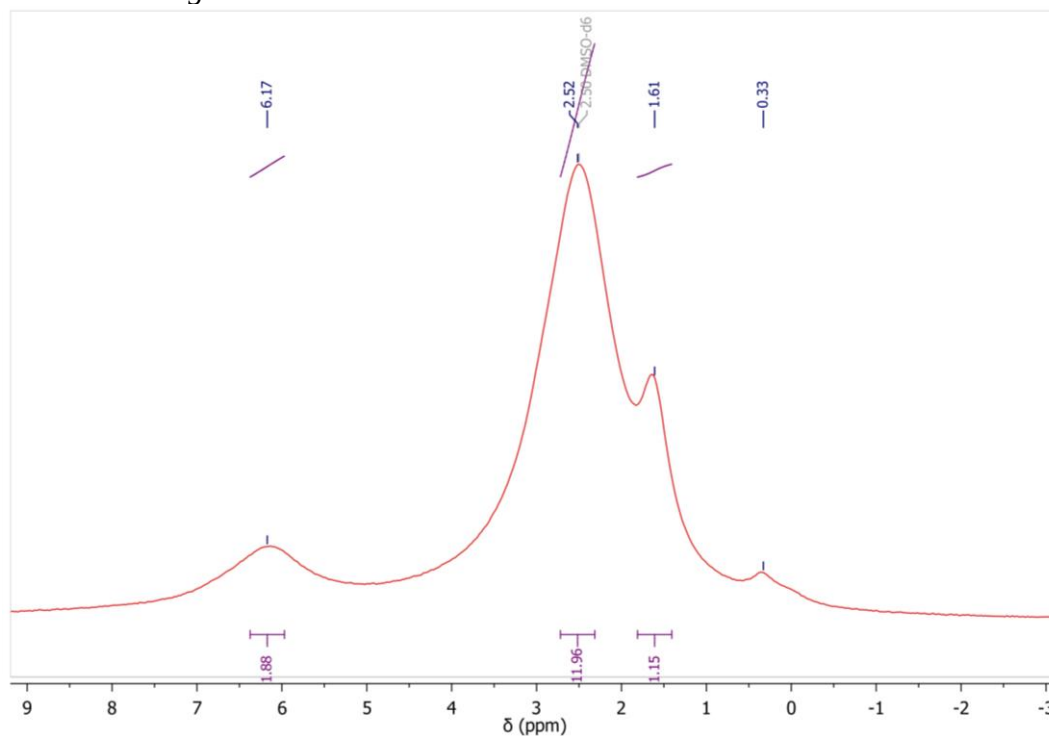


Inicialmente en el presente espectro se encuentran rastras del solvente (DMSO d6) en δ 2.50, en el intervalo de δ 1.72 a 1.55 se encuentran 5 señales solapadas, se asume que estas representan el CH_2 del ciclopentano que se forma durante la complejación con el metal (1 en la estructura) o incluso estas 5 señales se pueden dar debido a la formación de una cadena carbonada en la posición 1 de la estructura, seguidamente en δ 2,18 se encuentra una señal definida equivalente a los grupos metilos (CH_3) del aldehído inicial para la formación del análogo de curcumina (2 en la estructura), en un intervalo de δ 5.81 a 6.92 se encuentran señales solapadas de los anillos aromáticos del benceno (CH) y (H) de la cadenada carbonada que une a los dos bencenos (3 en la estructura), finalmente en δ 8.80 se observan los demás protones provenientes de los anillos aromáticos del benceno (4 en la estructura).

4.2.2.2 Sensor 2.

Figura 29. Estructura del sensor 2 (2-MetO)

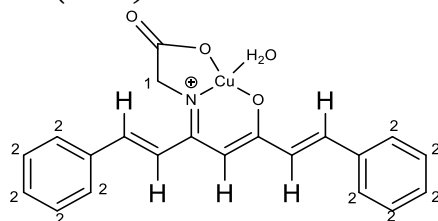
La figura 29 presentada anteriormente plasma la estructura del sensor, la cual identifica los protones ^1H según el entorno químico, seguidamente en la figura 30 se presenta el espectro RMN respectivo de cada compuesto (sensor).

Figura 30. Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H – análogo de curcumina de 2-metoxienzaldehído + glicina + Cu^{+2} 

Inicialmente en el presente espectro se encuentran rastras del solvente (DMSO d6) en δ 2.52, en δ 0,33 se asume la presencia del etil (CH_2) del ciclopentano que se forma durante la complejación con el metal (1 en la estructura), en δ 1.61 se evidencian los metilos (CH_3) del grupo metoxi (2 en la estructura) y en δ 6,17 se presentan las señales solapadas referentes a los (CH) y (H) de los anillos aromáticos del benceno y de la cadena carbonada (3 en la estructura).

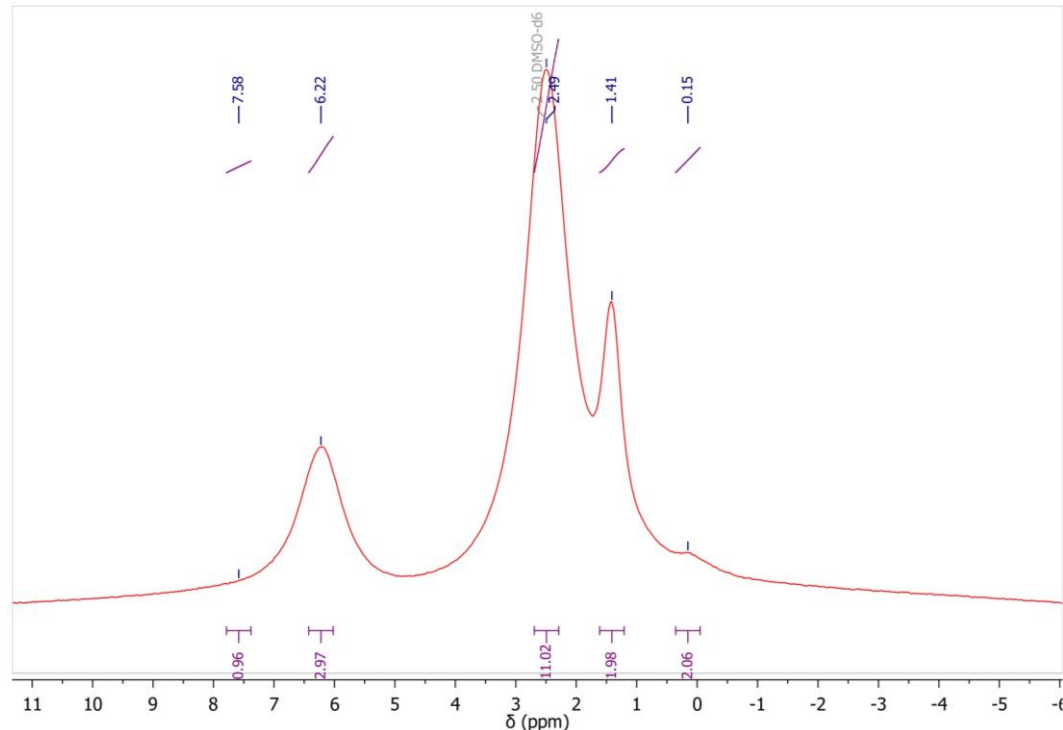
4.2.2.3 Sensor 3.

Figura 31. Estructura del sensor 3 (CHO)



La figura 31 presentada anteriormente plasma la estructura del sensor, la cual identifica los protones ^1H según el entorno químico, seguidamente en la figura 32 se presenta el espectro RMN respectivo de cada compuesto (sensor).

Figura 32 Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H – análogo de curcumina de benzaldehído + glicina + Cu^{+2}



Inicialmente en el presente espectro se encuentran rastras del solvente (DMSO d6) en δ 2.49, en δ 1.41 se encuentra la presencia del etil (CH_2) del ciclopentano que se forma durante la complejación con el metal (1 en la estructura), en δ 6.22 se encuentran los (H) provenientes de la cadena carbonada, y finalmente en δ 7.58 se encuentran las señales solapadas de los anillos del benceno.

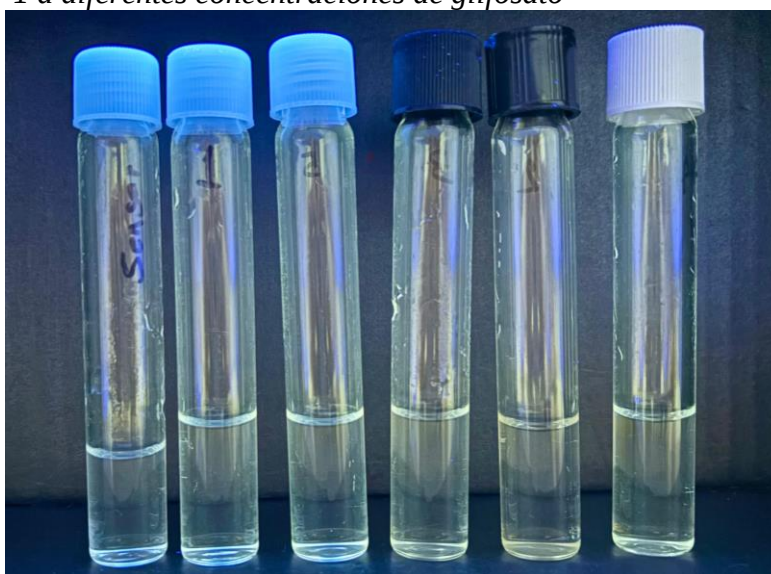
4.4 Pruebas cualitativas de los sensores

Se realizó un estudio preliminar a los diferentes sensores para reconocer de manera cualitativa la fluorescencia de cada uno, para esto se realizó una solución de cada sensor a 40 ppm de los cuales se agregaron en 5 tubos con rosca, junto con las diferentes concentraciones de glifosato (0.050, 0.075, 0.1, 0.5 y 10 ppm) en una relación de (1:4).

Las siguientes imágenes (de la figura 33 a la 35) presentan (de izquierda a derecha) el blanco (quimiosensor), sensor con 0,050 ppm de glifosato, sensor con 0,075 ppm de glifosato, sensor con 0,1 ppm de glifosato, sensor con 0,5 ppm de glifosato y sensor con 10 ppm de glifosato.

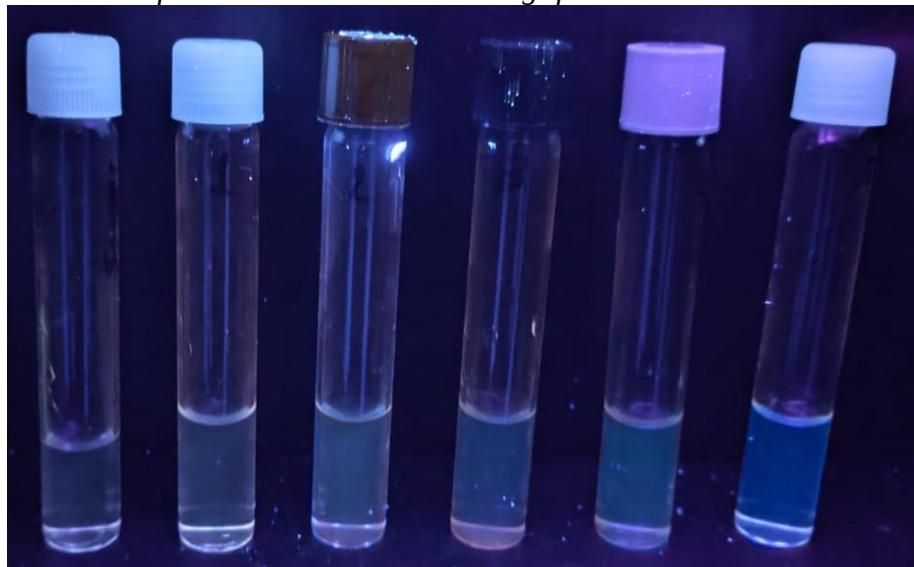
4.4.1 Sensor 1 (análogo de curcumina de dimetil-aminobenzaldehído + glicina + Cu^{+2})

Figura 33. Sensor 1 a diferentes concentraciones de glifosato



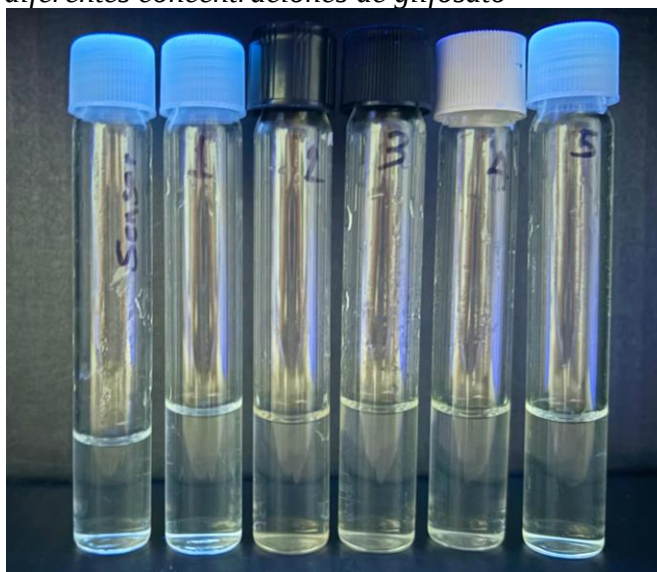
4.4.2 Sensor 2 (análogo de curcumina de 2-metoxibenzaldehído + glicina + Cu^{+2})

Figura 34. Sensor 2 a diferentes concentraciones de glifosato



4.4.3 Sensor 3 (análogo de curcumina de benzaldehído + glicina + Cu^{+2})

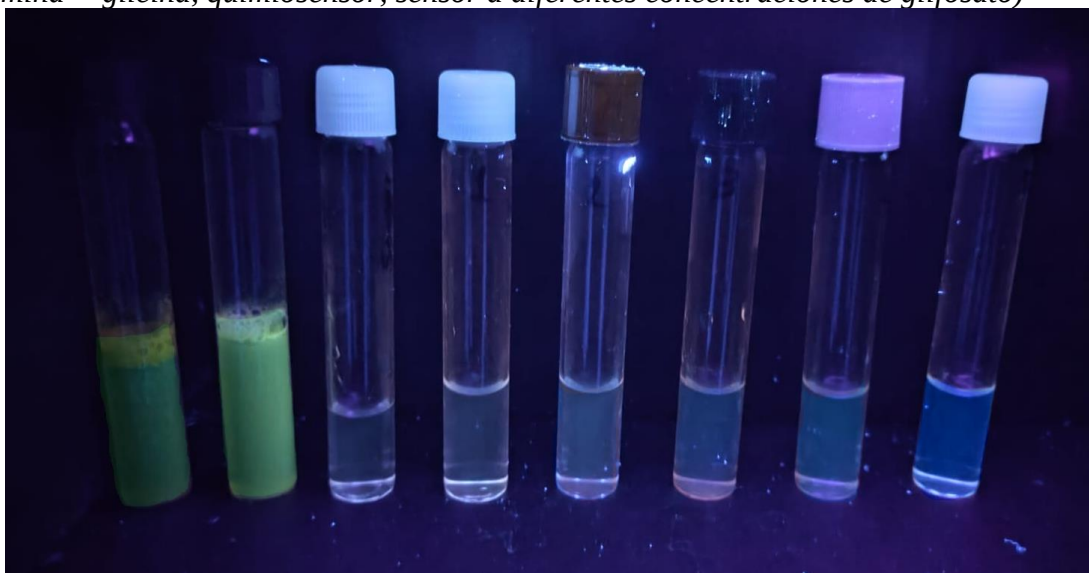
Figura 35. Sensor 3 a diferentes concentraciones de glifosato



4.4.4 Selección de sensores

Frente a los resultados cualitativos obtenidos, se determinó que el mejor sensor para la detección del herbicida glifosato es el sensor 2, análogo de curcumina a base de 2-metoxibenzaldehído, debido a que los demás sensores presentan una fluorescencia muy mínima al adicionar concentraciones diferentes de glifosato. A continuación, en la figura 36 se evidencia (de izquierda a derecha) análogo de curcumina sintetizada, análogo de curcumina + aminoácidos (glicina), blanco (quimiosensor), sensor con 0,050 ppm de glifosato, sensor con 0,075 ppm de glifosato, sensor con 0,1 ppm de glifosato, sensor con 0,5 ppm de glifosato y sensor con 10 ppm de glifosato.

Figura 36. 2-metoxibenzaldehído. De izquierda a derecha; (análogo de curcumina, análogo de curcumina + glicina, quimiosensor, sensor a diferentes concentraciones de glifosato)



4.5 Cuantificación

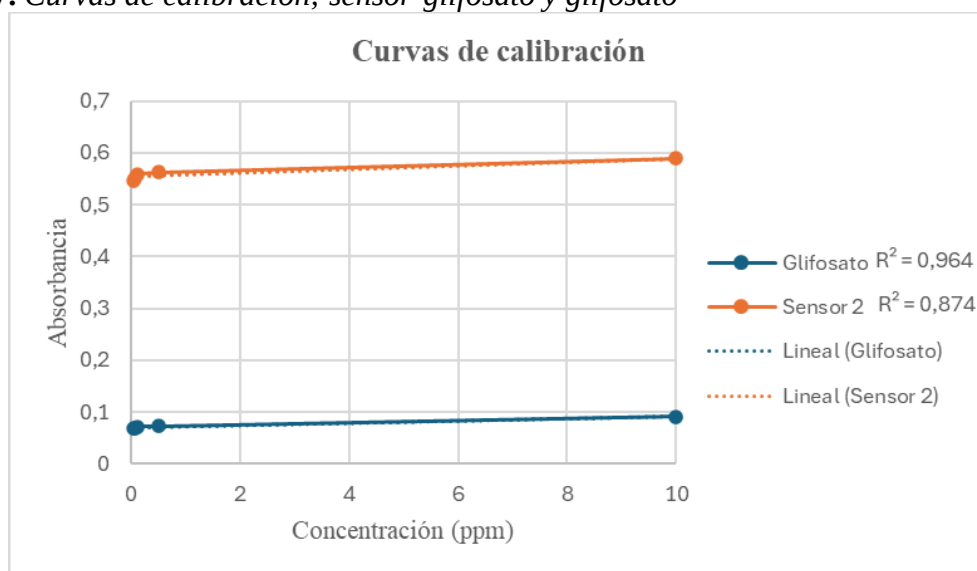
Teniendo en cuenta los resultados obtenidos de las pruebas cualitativas para la selección de los sensores (sección 4.4), se determinó que el sensor óptimo para la detección del herbicida glifosato es el sensor 2 a base del análogo de curcumina 2-metoxibenzaldehído condensado con

glicina y complejo con Cu^{+2} . por consiguiente, el respectivo sensor fue analizado de manera cuantitativa por medio del espectrofotómetro de UV-Vis con el fin de determinar el límite de detección.

Se preparó una solución de 40 ppm del sensor la cual fue analizada por el espectrofotómetro de UV-Vis obteniendo como resultado una longitud de onda máxima (λ) en 220 nm a una absorbancia de 0,655.

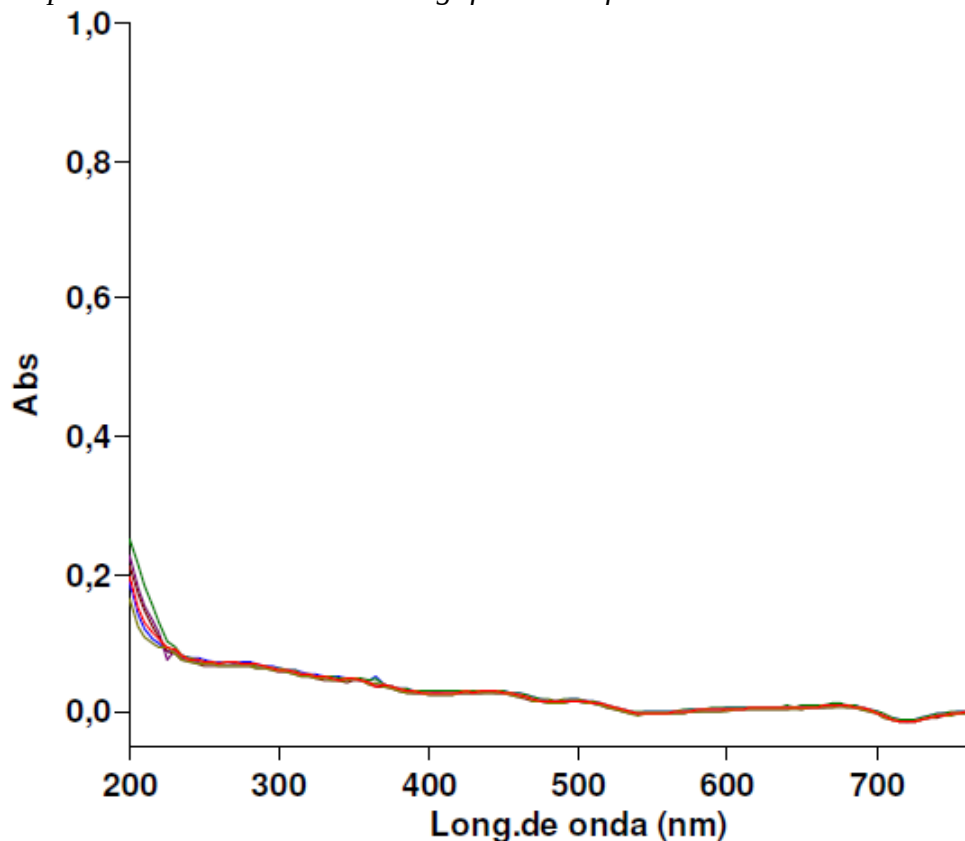
A continuación, en la figura 37 se presentan las curvas de calibración (sensor-glifosato y glifosato), se evidencia que al adicionar una mayor concentración de glifosato al sensor su absorbancia incrementa progresivamente, lo cual se refleja visualmente en la fluorescencia del sensor. Por su parte, el glifosato solo presenta el mismo comportamiento ya que a medida que se concentra más su absorbancia incrementa.

Figura 37. *Curvas de calibración; sensor-glifosato y glifosato*



4.5.1 Curva de calibración glifosato

Figura 38. Espectro ultravioleta-visible del glifosato a diferentes concentraciones



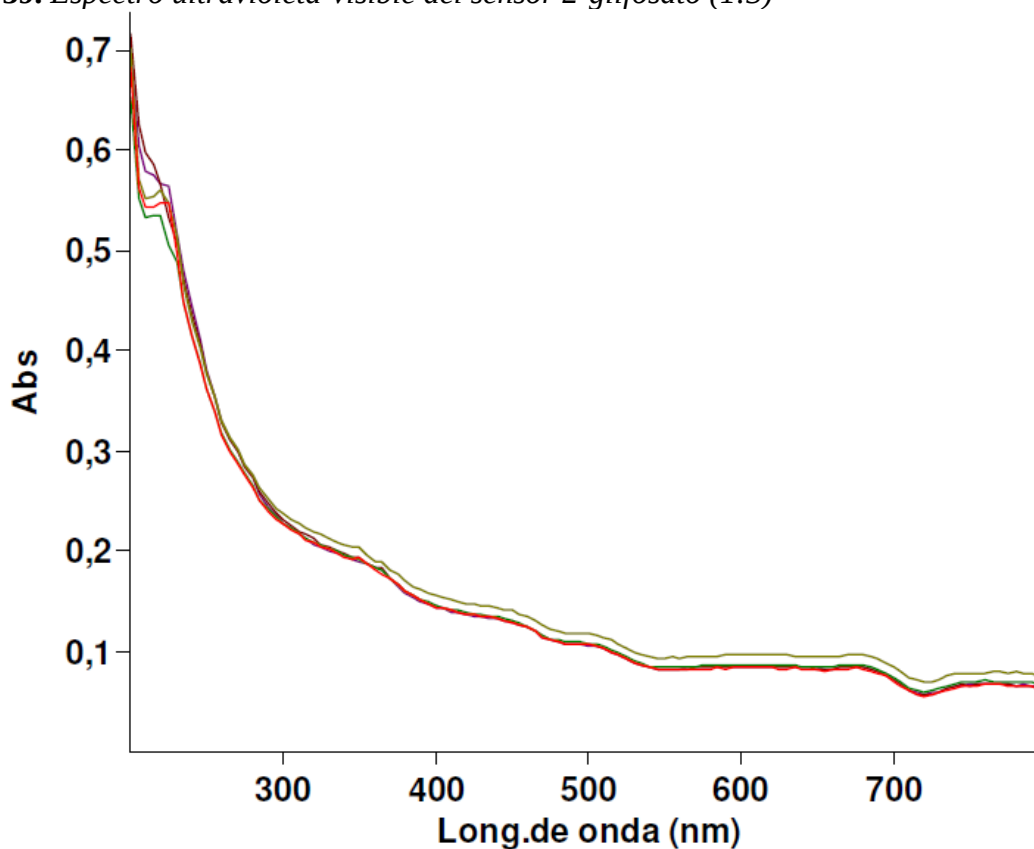
Se realizó una curva de calibración presentada anteriormente en la figura 38 a diferentes concentraciones del herbicida glifosato, obteniendo las absorbancias máximas (220 nm) expresadas a continuación en la tabla 5.

Tabla 6. Absorbancias del glifosato a diferentes concentraciones (220 nm)

Concentración glifosato (ppm)	Absorbancia
0,05	0,068
0,075	0,069
0,1	0,072
0,5	0,073
10	0,091

4.5.2 Sensor 2 “análogo de curcumina 2-metoxibenzaldehído, condensado con glicina y complejo con Cu^{+2} ”

Figura 39. Espectro ultravioleta-visible del sensor 2-glifosato (1:3)



Se realizó una curva de calibración en relación 1:3 entre el sensor (40 ppm) y el glifosato, los resultados se evidencian anteriormente en la figura 39. Se inició con una concentración de 10 ppm de glifosato teniendo en cuenta lo tóxico y contaminante que es esta sustancia, y se redujo hasta alcanzar el mínimo detectable que fue 0,05 ppm, los resultados de las absorbancias obtenidas son presentados a continuación en la tabla 6.

Tabla 7. Absorbancias del glifosato a diferentes concentraciones en solución de 40 ppm del sensor (220 nm)

Concentración glifosato (ppm)	Absorbancia
0,05	0,547
0,075	0,551
0,1	0,559
0,5	0,561
10	0,589

4.6 Prueba toxicológica

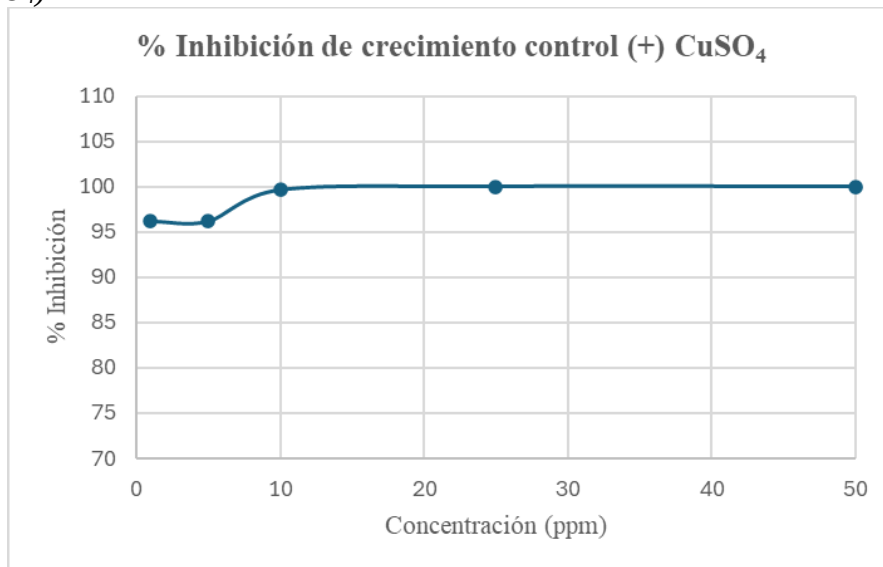
Tabla 8. Características de cada sensor para la prueba de toxicología

Sensores	Identificación de los sensores	Concentraciones (ppm)
Sensor 1	p-dimetil-aminobenzaldehído	1, 5, 10, 25, 50
Sensor 2	2-metoxibenzaldehído	1, 5, 10, 25, 50
Sensor 3	Benzaldehído	1, 5, 10, 25, 50

4.6.1 Ensayo de toxicidad aguda con *Allium Cepa L*

4.6.1.1 Control positivo (CuSO_4).

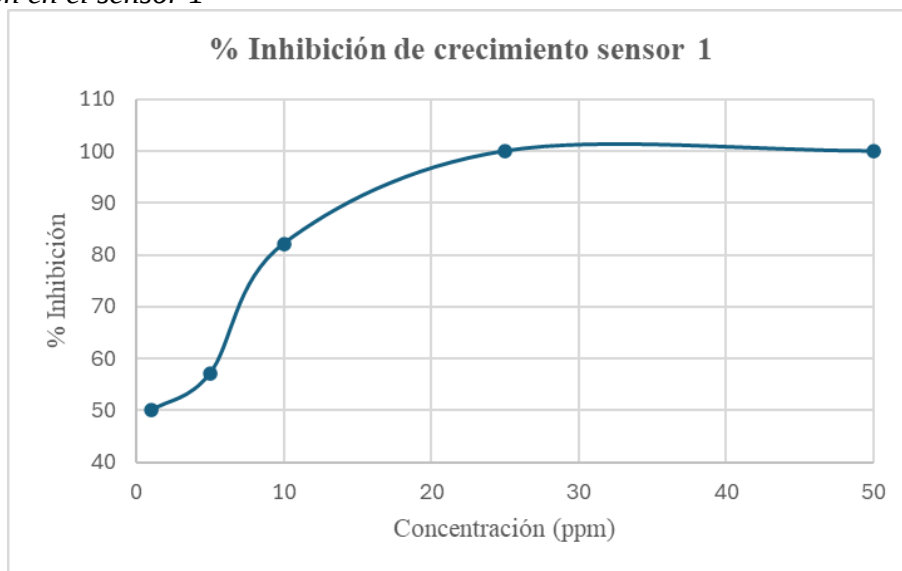
Figura 40. Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en *Allium Cepa* para el control positivo (CuSO_4)



Como se puede observar en la figura 40 el sulfato de cobre (II) inhibe en su totalidad el crecimiento radicular llegando así a inhibir en concentraciones de 10, 25 y 50 ppm un 100%, por lo cual se asume que es una sustancia altamente toxica, en esta prueba se usó como control positivo.

4.6.1.2 Sensor 1.

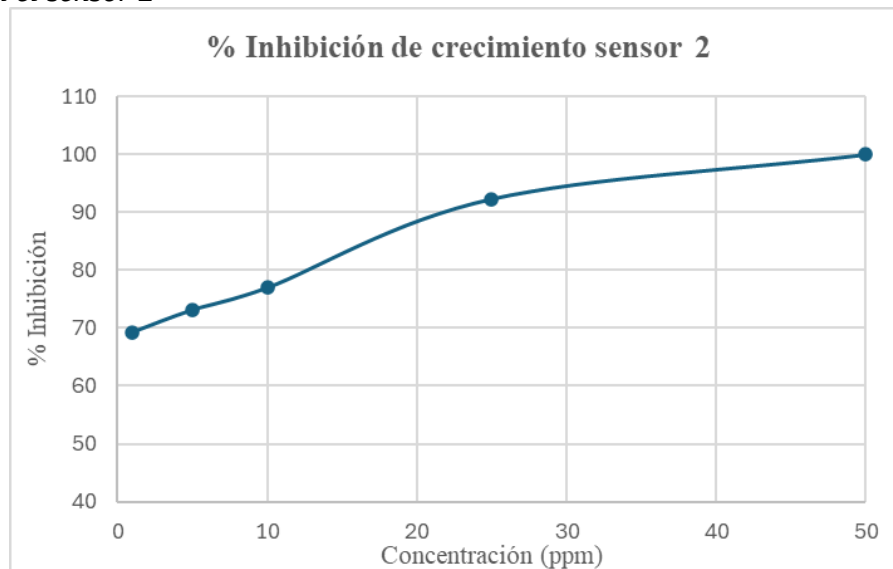
Figura 41. *Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en Allium Cepa según la concentración en el sensor 1*



Como se puede ver anteriormente en la figura 41 el sensor 1 presenta una relación directamente proporcional ya que al incrementar la concentración del sensor se incrementa a su vez el % de inhibición, teniendo en cuenta que a partir de una concentración igual o mayor a 25 ppm inhibe el crecimiento de las raíces en un 100% y teniendo en cuenta que la concentración efectiva para este sensor empieza a partir de 1 ppm.

4.6.1.3 Sensor 2.

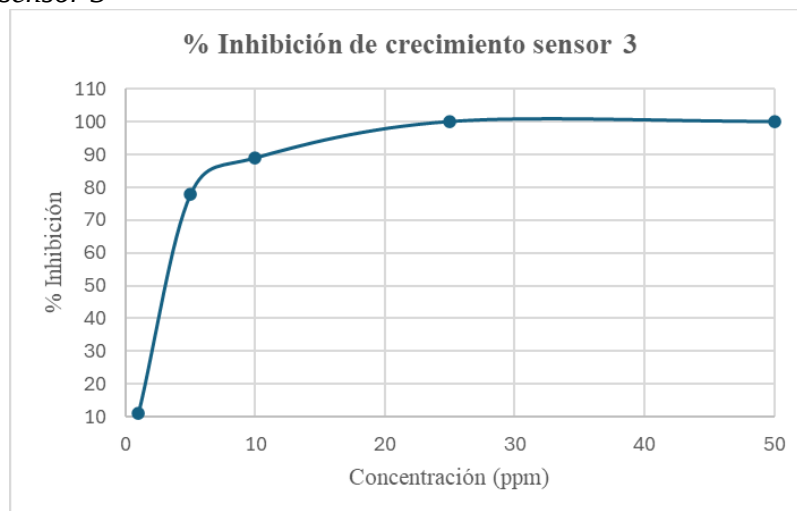
Figura 42. *Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en Allium Cepa según la concentración en el sensor 2*



Como se indica en la figura 42 el % de inhibición de crecimiento radicular va aumentando a medida que aumenta la concentración del sensor, como se evidencia en la gráfica a una concentración del sensor de 50 ppm se inhibe el crecimiento de las raíces al 100%.

4.6.1.4 Sensor 3.

Figura 43. Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en *Allium Cepa* según la concentración en el sensor 3



Como se indica en la figura 43 se muestra una relación directamente proporcional al igual que el resto de los sensores, en donde a medida que aumenta la concentración del sensor aumenta también el % de inhibición del crecimiento radicular, a su vez se observa que a una concentración igual o mayor a 25 ppm se inhibe el crecimiento un 100% y que su concentración efectiva se encuentra en el rango de concentración entre 1 ppm y 5 ppm.

5. Conclusiones

Los resultados obtenidos frente a los rendimientos de reacción se encuentran por encima del 70% lo cual indica que las reacciones se catalogan como buenas, siendo estas síntesis o modificaciones estructurales viables. En cuanto a la caracterización de los tres sensores sintetizados, basados en técnicas espectroscópicas como, infrarroja (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN), confirmaron la presencia de los grupos funcionales característicos de las moléculas de interés. Frente a los espectros obtenidos por IR, se identificaron grupos principales

como, aldehídos, aminas, carbonilos y señales características que corresponden a los anillos aromáticos disustituídos; por su parte en los espectros obtenidos mediante ^1H -RMN se identificaron señales provenientes a anillos aromático y grupos metilos, además, se evidencio que con la adición del Cu^{+2} las señales en los grupos metilos presentan un corrimiento hacia la derecha, presentando valores δ inferiores. Estos resultados confirman las estructuras de los sensores sintetizados.

Los resultados presentados en las pruebas cualitativas (sección 4.4) muestran como los sensores 1 y 3 presentan una fluorescencia muy mínima casi imperceptible, tanto el sensor solo como la relación de sensor y glifosato, para estos sensores se requiere realizar otras modificaciones estructurales o realizar soluciones de mayor concentración para lograr una diferencia notoria. El sensor 2 fue el seleccionado para avanzar con las siguientes etapas de la investigación debido a que en este se evidencia una fluorescencia notoria durante la respectiva prueba, en la figura 35 (sección 4.4.4) se evidencia que el análogo de curcumina y la condensación con el aminoácido (glicina) presentan fluorescencia, pero, una vez se realiza la complejación con Cu^{+2} (sensor) este se apaga, al realizarle la prueba al sensor con las diferentes concentraciones de glifosato se evidencia como en este se activa progresivamente la fluorescencia, determinando así, el sensor 2 como óptimo para la detección del herbicida glifosato.

En la etapa de cuantificación (sección 4.5) se realizó una curva de calibración mediante espectroscopia ultravioleta-visible (UV-Vis) para evaluar el comportamiento del glifosato y del sensor cuando se le adicionaban soluciones concentradas de glifosato, se determinó la longitud de onda máxima (λ) en 220 nm tanto para el glifosato como para la solución de 40 ppm preparada del sensor 2, en los resultados obtenidos por los espectros UV-Vis se presenta un comportamiento

directamente proporcional en cuanto a la absorbancia y la concentración de glifosato, ya que a medida que aumenta la concentración de glifosato en el sensor aumenta su absorbancia.

Las pruebas toxicológicas realizadas (sección 4.6) presentan un compartimiento similar a la prueba anterior ya que a medida que se aumentan las concentraciones de los sensores a su vez aumenta el % de inhibición en el crecimiento radicular de las cebollas moradas (*Allium cepa*).

6. Recomendaciones

Inicialmente se recomienda mantener la temperatura de cada una de las reacciones presentadas en la metodología en mínimo 110°C durante 6 horas exactas y de manera continua, ya que si la temperatura o el tiempo disminuyen el compuesto que se obtendrá no será el esperado, al igual se recomienda durante las reacciones estar pendiente del solvente ya que si se evapora muy rápido el compuesto se puede quemar, por ello se puede agregar pequeñas cantidades de solvente si lo requiere. En cuanto a la preparación de la curva de calibración con glifosato si se desea ver en el espectro UV-Vis señales notorias tipo campana se recomienda realizar una curva de glifosato en rangos de concentraciones grandes.

Finalmente se recomienda realizar una caracterización completa de los compuestos sintetizados en este trabajo que incluyan Espectroscopia de Fluorescencia, Resonancia Magnética Nuclear de carbono (^{13}C -RMN), Espectrometría de masas, difracción de rayos X de los complejos que se puedan lograr obtener.

7. Divulgación

Los resultados de la metodología (síntesis de análogos curcuminoides y condensación con aminoácidos) del proyecto y perspectivas del trabajo han sido presentados en el congreso LatinXChem 2022 en modalidad de poster.

Tesis de grado: Informe final del proyecto de trabajo de grado para optar por título de Química Ambiental.

Referencias

- Arvand, M., Mirroshandel, A.A. (2019). An efficient fluorescence resonance energy transfer system from quantum dots to graphene oxide nano sheets: application in a photoluminescence aptasensing probe for the sensitive detection of diazinon, *Food Chem.* 280, 115–122, <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2018.12.069>.
- Azcarate, M.P., Montoya, J.C., Koskinen, W.C. (2015) Sorption, desorption and leaching potential of sulfonylurea herbicides in Argentinean soils, *Journal of Environmental Science and Health, Part B*, 50, 4, 229-237, <https://doi.org/10.1080/03601234.2015.999583>
- Bolzonella, C.; Lucchetta, M.; Teo, G.; Boatto, V.; Zanella, A. (2019). Is there a way to rate insecticides that is less detrimental to human and environmental health? *Glob. Ecol. Conserv.* 20, e00699. <https://doi.org/10.1016/j.gecco.2019.e00699>
- Bresciani, G., Busto, N., Ceccherini, V., Bortoluzzi, M., Pampaloni, G., Garcia, B., Marchetti, F. (2022). Screening the biological properties of transition metal carbamates reveals gold(I) and silver(I) complexes as potent cytotoxic and antimicrobial agents, *J. Inorg. Biochem.* 227 (2022), 111667, <https://doi.org/10.1016/J.JINORGBIO.2021.111667>.
- Cai, Y., He, X., Cui, P.L., Yuan, W.Z., Wang, J.P., Liu, J. (2020). Molecularly imprinted microspheres based multiplexed fluorescence method for simultaneous detection of benzimidazoles and pyrethroids in meat samples, *Food Chem.* 319. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2020.126539>.
- Cao, J., Wang, M., Yu, H., She, Y., Cao, Z., Ye, J., Abd El-Aty, A.M., Hacımuftüoğlu, A., Wang, J., Lao, S. (2020). An Overview on the Mechanisms and Applications of Enzyme Inhibition-Based Methods for Determination of Organophosphate and Carbamate

- Pesticides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 68 (28), 7298-7315.
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c01962>
- Castillo, G. (2004). Ensayos toxicológicos y métodos de evaluación de calidad de aguas. Estandarización, intercalibración, resultados y aplicaciones. Canadá: IDRC, IMTA
- Chaudhry, H., Rangra, N.K. (2023). Development and validation of a stability indicating green analytical method for the simultaneous estimation of L-glutathione, N-acetyl L-cysteine and Vitamin C in marketed formulation using UV–visible spectroscopy. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 9(74). 1-18. <https://doi.org/10.1186/s43094-023-00523-y>
- Chavoshani, A., Hashemi, M., Amin, M.M., Ameta, S.C. (2020). Risks and challenges of pesticides in aquatic environments, Micropollutants and Challenges: Emerging in the *Aquatic Environments and Treatment Processes*. 179–213. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818612-1.00005-2>
- Chawla, P., Kaushik, R., Shiva Swaraj, V.J., Kumar, N. (2018). Organophosphorus pesticides residues in food and their colorimetric detection, *Environ. Nanotechnol. Monit. Manag.* 10, 292–307, <https://doi.org/10.1016/J.ENMM.2018.07.013>.
- Chen, F., Li, G., Liu, H., Leung, C.H., Ma, D.L. (2020). G-quadruplex-based detection of glyphosate in complex biological systems by a time-resolved luminescent assay, *Sens. Actuators B: Chem.* 320. <https://doi.org/10.1016/J.SNB.2020.128393>.
- Chen, H., Hu, O., Fan, Y., Xu, L., Zhang, L., Lan, W., Hu, Y., Xie, X., Ma, L., She, Y., Fu, H. (2020). Fluorescence paper-based sensor for visual detection of carbamate pesticides in food based on CdTe quantum dot and nano ZnTPyP, *Food Chem.* 327, <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2020.127075>.

- Chen, Q., Sun, Y., Liu, S., Zhang, J., Zhang, C., Jiang, H., Han, X., He, L., Wang, S., Zhang, K. (2021). Colorimetric and fluorescent sensors for detection of nerve agents and organophosphorus pesticides. *Sensors Actuators, B Chem.*, 2021, 344, 130278. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2021.130278>
- Chirayil, C., Abraham, J., Mishra, R., George, S., & Thomas, S. (2017). Instrumental Techniques for the Characterization of Nanoparticles. In C. Chirayil, J. Abraham, R. Mishra, S. George, & S. Thomas, *Thermal and Rheological Measurement Techniques for Nanomaterials Characterization* (pp. 1-36). Micro and Nano Technologies. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46139-9.00001-3>
- Dar, M.A., Kaushik, G., V- Chiu, J.F. (2019). Pollution status and bioremediation of chlorpyrifos in environmental matrices by the application of bacterial communities: A review. *Journal of Environmental Management.* 239. 124-136. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.03.048>
- Das Mahapatra, A., Shaik, A., Thiruvengatam, V., Datta, B. (2021). Supramolecular architecture in sulfonylurea, sulfonyldiurea and sulfonyltriurea drugs: synthesis, X-ray structure and Hirshfeld surface analysis, *J. Mol. Struct.* 1233, 130158, <https://doi.org/10.1016/J.MOLSTRUC.2021.130158>.
- Dong, J., Yang, H., Li, Y., Liu, A., Wei, W., Liu, S. (2020). Fluorescence sensor for organophosphorus pesticide detection based on the alkaline phosphatase triggered reaction, *Anal. Chim. Acta* 1131, 102–108, <https://doi.org/10.1016/J.ACA.2020.07.048>.
- Dos Reis, A., Cunha, E.O., Valle, M.T.C., Machado, M.S., Dallegrave, E. (2022). Effects of subchronic inhalation exposure to an organophosphorus insecticide compound containing

- dichlorvos on wistar rats' otoacoustic emissions, *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 88, 28–35, <https://doi.org/10.1016/J.BJORL.2020.04.005>.
- Dhull, V., Gahlaut, A., Hooda, V. (2021). Nanomaterials based biosensors for the detection of organophosphate compounds: a review. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*: 1-25. <https://eurekamag.com/research/085/851/085851036.php>
- EPA. (2023). Información básica sobre pesticidas. Agencia De Protección Ambiental De Estados Unidos. <https://espanol.epa.gov/espanol/informacion-basica-sobre-pesticidas>
- EPA. (2024). El impacto de los compuestos orgánicos volátiles en la calidad del aire interior. Agencia De Protección Ambiental De Estados Unidos. <https://espanol.epa.gov/cai/el-impacto-de-los-compuestos-organicos-volatiles-en-la-calidad-del-aire-interior>
- FAO; Food and Agriculture Organization of the United Nations. (2023). Pest and Pesticide Management. <https://www.fao.org/pest-and-pesticide-management/about/understanding-the-context/en/>
- FAO. (2018). La contaminación de los suelos está contaminando nuestro futuro. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. <https://www.fao.org/newsroom/story/Polluting-our-soils-is-polluting-our-future/es>
- Fan, L., Wang, F., Zhao, D., Sun, X., Chen, H., Wang, H., Zhang, X. (2020). Two cadmium(II) coordination polymers as multi-functional luminescent sensors for the detection of Cr(VI) anions, dichloronitroaniline pesticide, and nitrofurantoin antibiotic in aqueous media, *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 239, 118467, <https://doi.org/10.1016/J.SAA.2020.118467>
- Figueroa, V. (2014). La curcumina y sus funciones. <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/7305/TFM-M163.pdf?sequence=1>

- Fini, M.N., Zhu, J., Van der Bruggen, B., Madsen, H.T., Muff, J. (2020). Preparation, characterization and scaling propensity study of a dopamine incorporated RO/FO TFC membrane for pesticide removal. *J. Membr. Sci.* 612, 118458. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2020.118458>
- Gbadebo, O., K. Fox, G. Sutton, P.V. Murphy, D. Smith, P. O’Leary, Novel versatile synthesis method for amides, carbamates and ureas employing a Grignard base, an amine and an ester, *Results Chem.* 4 (2022), 100253, <https://doi.org/10.1016/J.RECHEM.2021.100253>.
- Gillezeau, C.; Van Gerwen, M.; Shaffer, R.M.; Rana, I.; Zhang, L.; Sheppard, L.; Taioli, E. (2019). The evidence of human exposure to glyphosate: A review. *Environ. Health A Glob. Access Sci. Source.* 18, 2. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0435-5>
- González, J., Sanz, D., Claramunt, R., Lavandera, J., Alkorta, I & Elguero, J. (2015). Curcumin and curcuminoids: chemistry, structural studies and biological properties. *An Real Acad Farm* Vol. 81, N° 4. https://analesranf.com/wp-content/uploads/2015/81_04/8104_02.pdf
- González, P. (2019). Efecto de los plaguicidas sobre la salud humana. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile / BCN. https://obtienearchivo.bcn.cl/obtienearchivo?id=repositorio/10221/26823/2/Efecto_de_lo_s_plaguicidas_en_la_Salud.pdf
- González Ortega, E., & Fuentes Ponce, M. H. (2022). Dinámica del glifosato en el suelo y sus efectos en la microbiota. *Revista Internacional De Contaminación Ambiental*, 38, 127–144. <https://doi.org/10.20937/RICA.54197>
- Gui, M., Jiang, J., Wang, X., Yan, Y., Li, S., Xiao, X., Liu, T., Liu, T., Feng, Y. (2017). Copper ion-mediated glyphosate detection with N-heterocycle based polyacetylene as a sensing

- platform. *Sensors and Actuators B.* 243, 696–703.
<https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.12.037>
- Gupta, P.K. (2018). Toxicity of Herbicides. In *Veterinary Toxicology: Basic and Clinical Principles*, 3rd ed.; Elsevier Inc.: Amsterdam, The Netherlands. pp. 553–567. ISBN 9780128114100.
- Han, T., Kang, H., Yuan, Y., Zhang, Y., Dong, L. (2020). Highly sensitive and ultrafast film sensor based on polyethyleneimine-capped quantum dots for trinitrophenol visual detection, *AcSpA* 234, 118243, <https://doi.org/10.1016/J.SAA.2020.118243>
- Holden, N., Wolfe, M., Arogo, J. & Cummins, E. (2022). Sensores espectroscópicos ópticos visibles y de infrarrojo cercano para ingeniería de biosistemas. University College Dublin and Virginia Tech. LibreTexts.
- Hossain, M. (2016). Recent perspective of herbicide: Review of demand and adoption in world agriculture. *J. Bangladesh Agric. Univ.* 13, 19–30.
<https://www.banglajol.info/index.php/JBAU/article/view/28707>
- Hou, Y., Li, Y., Huang, W., Tsunoda, M., Zhang, Y., Xie, X., Wang, R., Li, L., Hu, W., Song, Y., Luo, S. (2020). Synthesis of sheet-like polypyrrole nanowires for the microextraction of trace residues of pyrethroid pesticides in human plasma and molecular dynamics-aided study of adsorption mechanism, *J. Chromatogr. A* 1632, <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2020.461609>.
- Hung, S.H., Lee, J.Y., Hu, C.C., Chiu, T.C. (2018). Gold-nanoparticle-based fluorescent “turn-on” sensor for selective and sensitive detection of dimethoate, *Food Chem.* 260, 61–65, <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2018.03.149>.

- Idowu, G.A., Aiyesanmi, A.F., Oyegoke, F.O. (2022). Organochlorine pesticide residues in pods and beans of cocoa (*Theobroma cacao* L.) from Ondo State Central District, *Nigeria, Environ. Adv.* 7, 100162. <https://doi.org/10.1016/J.ENVADV.2021.100162>.
- Indian Pesticides Market: Industry Trends, Share, Size, Growth,(2022). Opportunity and Forecast 2021–2026 - GII, <https://www.imarcgroup.com/indian-pesticides-market>
- Instituto Nacional de Salud. (2010). Protocolo de vigilancia y control de intoxicaciones por plaguicidas.https://www.minsalud.gov.co/comunicadosPrensa/Documents/INTOXICACION_POR_PLAGUICIDAS.pdf
- Issaka, E., Wariboko, M.A., Johnson, N.A.N., Aniagyei, O.N-d. (2023). Advanced visual sensing techniques for on-site detection of pesticide residue in water environments. *Heliyon.* 9., 3. e13986. 229-237. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13986>
- Jagessar RC. (2023). Metal Ions, Ligands and Complexes in Medicinal Chemistry. *Mod Appro Drug Des.* 4, 1. 000580. <https://crimsonpublishers.com/madd/pdf/MADD.000580.pdf>
- Kalyani, N., Goel, S. & Jaiswal, S. (2021). On-site sensing of pesticides using point-of-care biosensors: a review. *Environ Chem Lett* 19, 345–354. <https://doi.org/10.1007/s10311-020-01070-1>
- Karuppaiah, S., Krishnan, M. (2022). UV-Visible Spectroscopy for Colorimetric Applications. *IntechOpen. Colorimetry Book. Chapter 2.* 220. ISBN 978-1-83962-941-9 <https://www.intechopen.com/chapters/79505>
- Kaur, J., Singh, P.K. (2020). Enzyme-based optical biosensors for organophosphate class of pesticide detection. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 27, 22, 15105-15119. <https://doi.org/10.1039/D0CP01647K>

- Kirschning, A. (2022). On the Evolutionary History of the Twenty Encoded Amino Acids. *Chemistry A European Journal*. 28(55), 1419; <https://doi.org/10.1002/chem.202201419>
- Kościelniak, P. (2022). Calibration methods in qualitative analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 150. 116587. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116587>
- Kumar, J., Melo, J.S. (2017). Overview on Biosensors for Detection of Organophosphate Pesticides. *Curr. Trends Biomed. Eng. Biosci*, 5, 3, 555. <https://juniperpublishers.com/ctbeb/CTBEB.MS.ID.555663.php>
- Kumar, P., Kim, K.H., Deep, A. (2015). Recent advancements in sensing techniques based on functional materials for organophosphate pesticides. *Biosens. Bioelectron.* 70, 469-481. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2015.03.066>
- Lehmmler, H.J., Simonsen, D., Liu, B., Bao, W. (2020). Environmental exposure to pyrethroid pesticides in a nationally representative sample of U.S. adults and children: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2012, *Environ. Pollut.* 267. <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2020.115489>.
- Leino, L., Tall, T., Helander, M., Saloniemi, I., Saikkonen, K., Ruuskanen, S., Puigb`o, P. (2021). Classification of the glyphosate target enzyme (5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase) for assessing sensitivity of organisms to the herbicide, *J. Hazard. Mater.* 408, <https://doi.org/10.1016/J.JHAZMAT.2020.124556>.
- Leyva-Soto, L.A.; Balderrama-Carmona, A.P.; Moran-Palacio, E.F.; Diaz-Tenorio, L.M.; Gortares-Moroyoqui, P. Glyphosate and aminomethylphosphonic acid in population of agricultural fields: Health risk assessment overview. *Appl. Ecol. Environ. Res.* 2018, 16, 5127–5140. http://dx.doi.org/10.15666/aeer/1604_51275140

- Liang, N., Hu, X., Li, W., Mwakosya, A.W., Guo, Z., Xu, Y., Huang, X., Li, Z., Zhang, X., Zou, X., Shi, J. (2021). Fluorescence and colorimetric dual-mode sensor for visual detection of malathion in cabbage based on carbon quantum dots and gold nanoparticles, *Food Chem.* 343. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2020.128494>.
- Li, H., Wang, Y., Li, Y., Zhang, J., Qiao, Y., Wang, Q., Che, G. (2020). Fabrication of pollutant resistance SERS imprinted sensors based on SiO₂@TiO₂@Ag composites for selective detection of pyrethroids in water, *J. Phys. Chem. Solids.* 138. <https://doi.org/10.1016/J.JPCS.2019.109254>.
- Liang, N., Hu, X., Li, W., Mwakosya, A.W., Guo, Z., Xu, Y., Huang, X., Li, Z., Zhang, X., Zou, X., Shi, J. (2021). Fluorescence and colorimetric dual-mode sensor for visual detection of malathion in cabbage based on carbon quantum dots and gold nanoparticles, *Food Chem.* 343. <https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2020.128494>.
- Liu, Q., Li, S., Wang, Y., Yang, L., Yue, M., Liu, Y., Ye, F., Fu, Y. (2023). Sensitive fluorescence assay for the detection of glyphosate with NAC single bond Cu²⁺ complex. *Science of The Total Environment.* 882, 163548. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.163548>
- Liu, Z., Jia, R., Chen, F., Yan, G., Tian, W., Zhang, J., Zhang, J. (2022). Electrochemical process of early-stage corrosion detection based on N-doped carbon dots with superior Fe³⁺ responsiveness, *J. Colloid Interface Sci.* 606. 567–576, <https://doi.org/10.1016/J.JCIS.2021.08.058>.
- Machado, J. C. (2019). *Síntesis y caracterización de análogos de curcumina y sus complejos metálicos de cobre*. [Trabajo de grado, Química]. Universidad Nacional Autónoma de México. Repositorio Institucional de la UNAM. <http://132.248.9.195/ptd2019/agosto/0793894/0793894.pdf>

Maity, A., Shyamal, M., Mudi, N., Giri, P.K., Samanta, S.S., Hazra, P., Beg, H., Misra, A. (2020).

An efficient fluorescent aggregates for selective recognition of 4-nitrophenol based on 9,10-dihydrobenzo[a]pyrene-7(8 H)-one, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* 400, <https://doi.org/10.1016/J.JPHOTOCHEM.2020.112692>.

Ministério De Ambiente y Desarrollo Sostenible. (s.f). Contaminación atmosférica.

<https://www.minambiente.gov.co/asuntos-ambientales-sectorial-y-urbana/contaminacion-atmosferica/>

Ministério De Ambiente y Desarrollo Sostenible. (s.f). Contaminantes orgánicos persistentes.

<https://www.minambiente.gov.co/asuntos-ambientales-sectorial-y-urbana/contaminantes-organicos-persistentes/#tabs-1>

Mishra A., Kumar J., Melo J.S., Sandaka B.P. (2021). Progressive development in biosensors for

detection of dichlorvos pesticide: A review. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9, 2, 105067. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2021.105067>

Mohy-Ud-Din, W., Bashir, S., Akhtar, M.J., Asghar, H.M.N., Ghafoor, U., Hussain, M.M., Niazi,

N.K., Chen, F., Ali. O. (2023) Glyphosate in the environment: interactions and fate in complex soil and water settings, and (phyto) remediation strategies, *International Journal of Phytoremediation*, <https://doi.org/10.1080/15226514.2023.2282720>

Moosavi, M.S., Ghassabian, S. (2018). Calibration and Validation of Analytical Methods - A

Sampling of Current Approaches (Edited by Mark Stauffer). Chapter 6 Linearity of Calibration Curves for Analytical Methods: A Review of Criteria for Assessment of Method Reliability. IntechOpen, 1-174; ISBN 978-1-78923-085-7 <https://www.intechopen.com/chapters/58596>

- Myers, J.P., Antoniou, M.N., Blumberg, B. (2016). Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: a consensus statement. *Environ Health* 15, 19. <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0117-0>
- Muthaiah, S., Bhatia, A., Kannan, M. (2020). Stability of Metal Complexes. *IntechOpen*. Stability and Applications of Coordination Compounds Book. Chapter 2. 176. ISBN 978-1-83880-058-1, <https://www.intechopen.com/chapters/71326>
- Nsibande, S.A., Forbes, P.B.C. (2016). Fluorescence detection of pesticides using quantum dot materials – A review. *Anal. Chim. Acta*, 945, 16, 9–22. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.10.002>
- Ni, Y., Yang, H., Zhang, H., He, Q., S. Huang, Qin, M., Chai, S. Gao, H., Ma, Y. (2018). Analysis of four sulfonylurea herbicides in cereals using modified quick, easy, cheap, effective, rugged, and Safe sample preparation method coupled with liquid chromatography–tandem mass spectrometry, *J. Chromatogr. A* 1537. 27–34, <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2018.01.017>.
- Oaya, C.S.; Malgwi, A.M.; Degri, M.M.; Samaila, A.E. (2019). Impact of synthetic pesticides utilization on humans and the environment: an overview. *J. Agric. Sci. Technol.* 11, 4,279-286. https://agriscitech.eu/wp-content/uploads/2019/12/1_AST_4_December_2019.pdf
- Otto S. Wolfbeis and Bernhard M. Weidgans, 2006, “Fiber optic chemical sensors and biosensors. A view back”, en *Optical Chemical sensors*, springer, Chap. 2.
- Ogunbiyi, O.D., Olayinka A., Oluwasanmi, E.E., Adebajo, J., Adefolaju, B., Ogunbiyi, T.J., Alli, J.A., Ayodele D.T., Olusakin, P. (2023). Glyphosate-based herbicide: Impacts, detection, and removal strategies in environmental samples. *Groundwater for Sustainable Development*. 22, 100961. <https://doi.org/10.1016/j.gsd.2023.100961>

- Pang, J., Song, X., Huang, X., Yuan, D. (2020). Porous monolith-based magnetism reinforced in-tube solid phase microextraction of sulfonylurea herbicides in water and soil samples, *J. Chromatogr. A*. 1613, 460672, <https://doi.org/10.1016/J.CHROMA.2019.460672>.
- Patel, H., Rawtani, D., Agrawal, Y.K. (2019). A newly emerging trend of chitosan-based sensing platform for the organophosphate pesticide detection using Acetylcholinesterase- a review. *Trends Food Sci. Technol.*, 85, 78-91. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.01.007>
- Rajasekar M, Vijayanand R, Rajasekar K. (2023). Recent advances in Fluorescent-based cation sensors for biomedical Applications., *Results in Chemistry.*, 5, 100850, 1-30. ISSN 2211-7156, <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.100850>.
- Rao, T.N. (2018). Chapter 7 Validation of Analytical Methods. Book: Calibration and Validation of Analytical Methods - A Sampling of Current Approaches. Edited by Mark Stauffer. ISBN 978-1-78923-085-7. <https://www.intechopen.com/books/6379>
- Ravula, A.R.; Yenugu, S. (2021). Pyrethroid based pesticides – chemical and biological aspects. *Critical Reviews In Toxicology*. 1-26. <https://doi.org/10.1080/10408444.2021.1879007>
- Richmond, M.E. (2018). Glyphosate: A review of its global use, environmental impact, and potential health effects on humans and other species. *J Environ Stud Sci* 8, 416–434. <https://doi.org/10.1007/s13412-018-0517-2>
- Rong, Y., Li, H., Ouyang, Q., Ali, S., Chen, Q. (2020). Rapid and sensitive detection of diazinon in food based on the FRET between rare-earth doped upconversion nanoparticles and graphene oxide, *Spectrochim. Acta Part A, Mol. Biomol. Spectrosc.* 239, <https://doi.org/10.1016/J.SAA.2020.118500>.

- Sabzkoochi, H.A., Dodier, V., Kolliopoulos, G. (2023). A validated analytical method to measure metals dissolved in deep eutectic solvents. *RSC Adv.*, 13, 14887. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2023/ra/d3ra02372a>
- Sánchez, S. (2017). Síntesis, caracterización y evaluación de sensores fluorescentes del tipo “turn on”, para su posible uso como biosensores de Zn(II). Pontificia Universidad Católica Del Perú.
- Shahdost-fard, F., Fahimi-Kashani, F., Hormozi-nezhad, M.R. (2021). A ratiometric fluorescence nanoprobe using CdTe QDs for fast detection of carbaryl insecticide in apple, *Talanta*. 221. <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2020.121467>.
- Sharma, A., Kumar, V., Shahzad, B., Tanveer, M., Sidhu, G.P.S., Handa, N., Kohli, S.K., Yadav, P., Bali, A.S., Parihar, R.D., Dar, O.I., Singh, K., Jasrotia, S., Bakshi, P., Ramakrishnan, M., Kumar, S., Bhardwaj, R., Thukral, A.K. (2019). Worldwide pesticide usage and its impacts on ecosystem, *SN Appl. Sci.* 1. 1–16, <https://doi.org/10.1007/S42452-019-1485-1/TABLES/4>.
- Sharma, D., Wangoo, N., Sharma, R.K. (2021). Sensing platform for pico-molar level detection of ethyl parathion using Au-Ag nanoclusters based enzymatic strategy, *Talanta* 221, <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2020.121267>.
- Sidhu, G.K., Singh, S., Kumar, V., Dhanjal, D.S., Datta, S. (2019). Toxicity, monitoring and biodegradation of organophosphate pesticides: A review, *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*. 49, 1, 1-55. <https://doi.org/10.1080/10643389.2019.1565554>
- Siraj, J. (2021). Organochlorine pesticide residues in tea and their potential risks to consumers in Ethiopia, *Heliyon*. 7. <https://doi.org/10.1016/J.HELİYON.2021.E07667>.

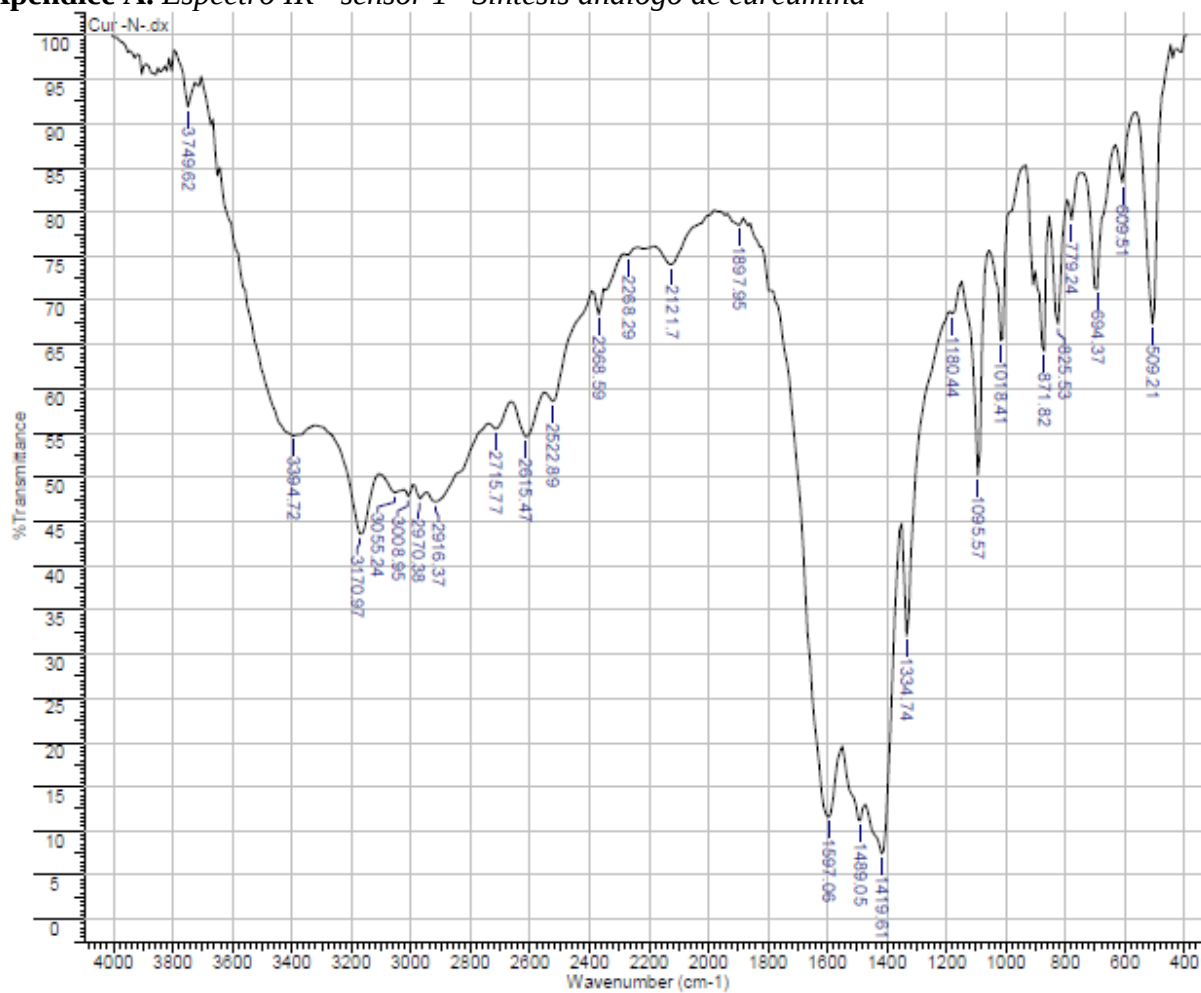
- Sousa, S. Pestana, D., Faria, G., Vasconcelos, F., Delerue-Matos, C., Calhau, C., Domingues, V.F. (2020). Method development for the determination of synthetic musks and organophosphorus pesticides in human adipose tissue, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 191, <https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2020.113598>.
- Stavra, E., Petrou, P.S., Koukouvinos, G., Economou, A., Goustouridis, D., Misiakos, K., Raptis, I., Kakabakos, S.E. (2020). Fast, sensitive and selective determination of herbicide glyphosate in water samples with a White Light Reflectance Spectroscopy immunosensor, *Talanta*. 214. <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2020.120854>.
- Su, D., Li, H., Yan, X., Lin, Y., Lu, G. (2021). Biosensors based on fluorescence carbon nanomaterials for detection of pesticides Review of optical sensors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 134, 116126. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2020.116126>
- Sulaiman, I.S.C., Chieng, B.W., Osman, M.J., Ong, K.K., Rashid, J.I.A., Yunus, W. M. Z. W., Noor, S.A.M., Kasim, N.M.A., Halim, N., Mohamad A.A. (2020). Review on colorimetric methods for determination of organophosphate pesticides using gold and silver nanoparticles. *Microchim Acta* 187, 131. <https://doi.org/10.1007/s00604-019-3893-8>
- Talari, F.F., Bozorg, A., Faridbod, F., Vossoughi, M. (2021). A novel sensitive aptamerbased nanosensor using rGQDs and MWCNTs for rapid detection of diazinon pesticide, *J. Environ. Chem. Eng.* 9, <https://doi.org/10.1016/J.JECE.2020.104878>.
- Tan, J., Peng, B., Tang, L., Feng, C., Wang, J., Yu, J., Ouyang, X., Zhu, X. (2019). Enhanced photoelectric conversion efficiency: A novel h-BN based self-powered photoelectrochemical aptasensor for ultrasensitive detection of diazinon, *Biosens. Bioelectrons*. 142, 111546, <https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.111546>.

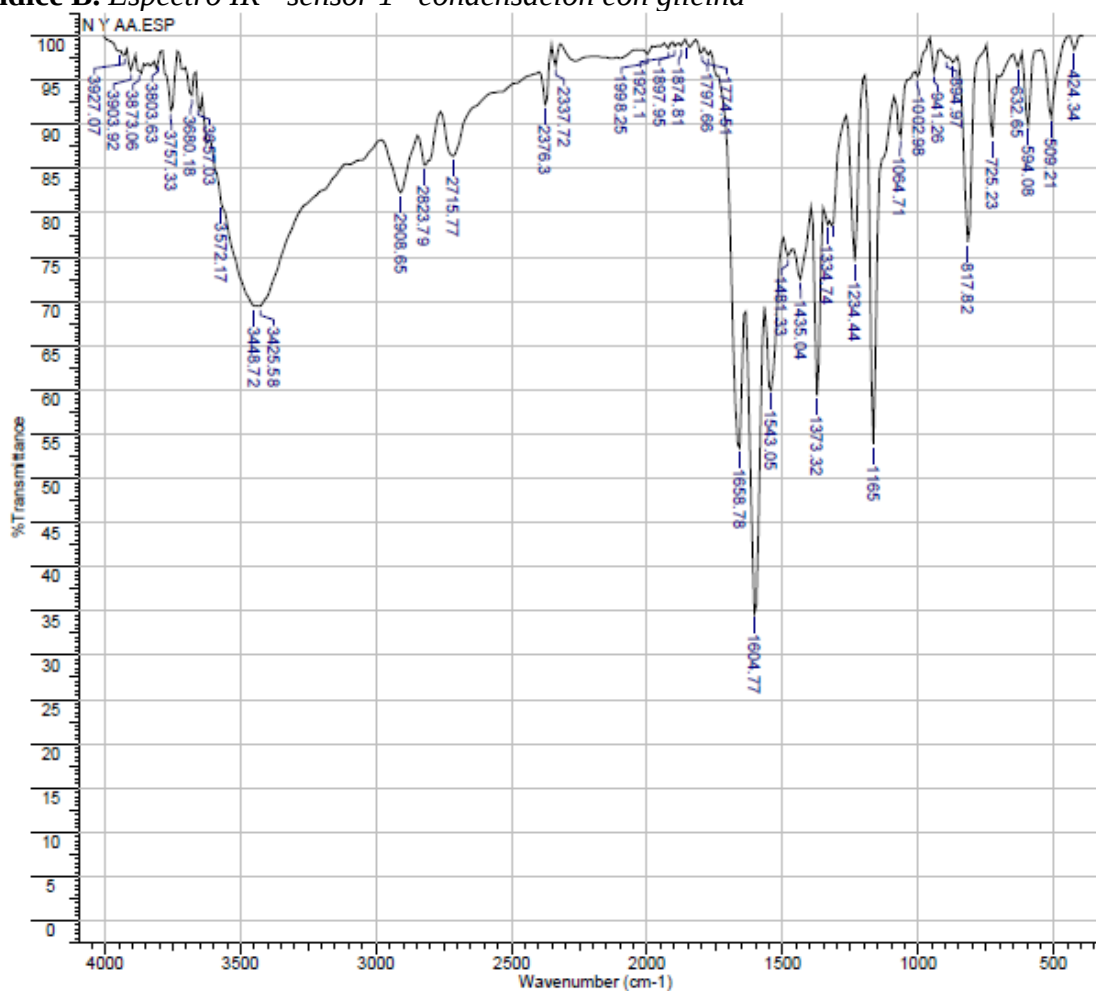
- Tang, T., Wu, R., Zhang, L., Wang, Y., Ling, J., Du, W., Shen, G., Chen, Y., Zhao, M. (2021). Distribution and partitioning of pyrethroid insecticides in agricultural lands: critical influencing factors, *Environ. Int.* 156, 106736, <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2021.106736>.
- Triantafyllidis, V., Mavroeidis, A., Kosma, C. (2023). Herbicide Use in the Era of Farm to Fork: Strengths, Weaknesses, and Future Implications. *Water Air Soil Pollut* 234, 94. <https://doi.org/10.1007/s11270-023-06125-x>
- Vargas-Chaves, I. (2018). De la proactividad a la prevención ambiental: análisis del impacto del uso del glifosato en la erradicación de cultivos de uso ilícito. En G. A. Rodríguez, & I. Vargas-Chaves, La prevención en materia ambiental: Tendencias actuales (págs. 1-34). Bogotá: Universidad del Rosario.
- Vikrant, K., Tsang, D.C.W., Raza, N., Giri, B.S., Kukkar, D., Kim, K.H. (2018). Potential Utility of Metal–Organic Framework-Based Platform for Sensing Pesticides. *Appl. Mater. Interfaces*, 10, 8797. <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsami.8b00664>
- Waure C, Bertola C, Baccarini G, Chiavarini M, Mancuso C. (2023). Exploring the Contribution of Curcumin to Cancer Therapy: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Pharmaceutics*. 15, 4. 1275. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041275>
- Weisenburger, D.D. (2021). A review and update with perspective of evidence that the herbicide glyphosate (Roundup) is a cause of non-hodgkin lymphoma, *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk*. 21. 621–630, <https://doi.org/10.1016/J.CLML.2021.04.009>.
- Xiaa, J., Xiongb, Y., Minb, S., Li, J. (2022). A review of recent infrared spectroscopy research for paper. *Applied Spectroscopy Reviews*. <https://doi.org/10.1080/05704928.2022.2142939>

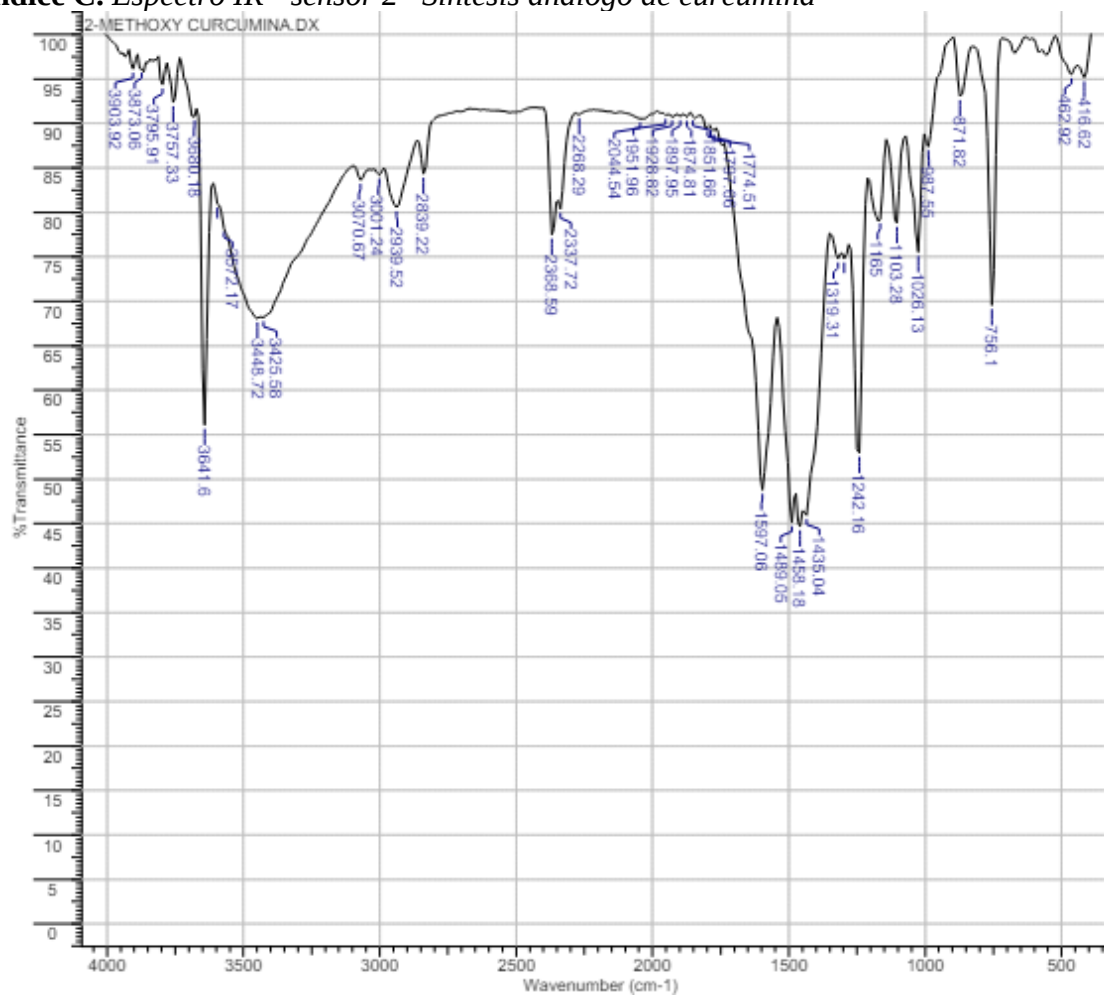
- Xiong, S., Deng, Y., Zhou, Y., Gong, D., Xu, Y. (2018). Current progress in biosensors for organophosphorus pesticides based on enzyme functionalized nanostructures: a review *Analytical Methods*. 10, 5468. <https://doi.org/10.1039/C8AY01851K>
- Xu, F., Li, F., Ndikuryayo, F., Yang, W., H.-M. Wang, H.M. (2018). Cholinesterases and Engineered Mutants for the Detection of Organophosphorus Pesticide Residues. *Sensors Rev*, 18, 12, 4281, 1–15. <https://doi.org/10.3390/s18124281>
- Yi, Y., Zeng, W., Zhu, G. (2021). β -Cyclodextrin functionalized molybdenum disulfide quantum dots as nanoprobe for sensitive fluorescent detection of parathionmethyl, *Talanta*. 222, <https://doi.org/10.1016/J.TALANTA.2020.121703>.
- Yue, Ch., Zhao, Ch., Mao, S., Wang, S., Shi, B., Xinfeng, X., Liang, J. (2023). Determination of 10 carbamate pesticide residues in liquid milk by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry with pass-through solid-phase extraction purification. *Chinese Journal of Chromatography*. 41, 9, 807-813. <https://doi.org/10.3724/SP.J.1123.2023.03017>
- Zúñiga, K., Rebollar, G., Avelar, M.; Campos-Terán, J., Torres, E. (2022). Nanomaterial-Based Sensors for the Detection of Glyphosate. *Water*. 14, 2436. <https://doi.org/10.3390/w14152436>

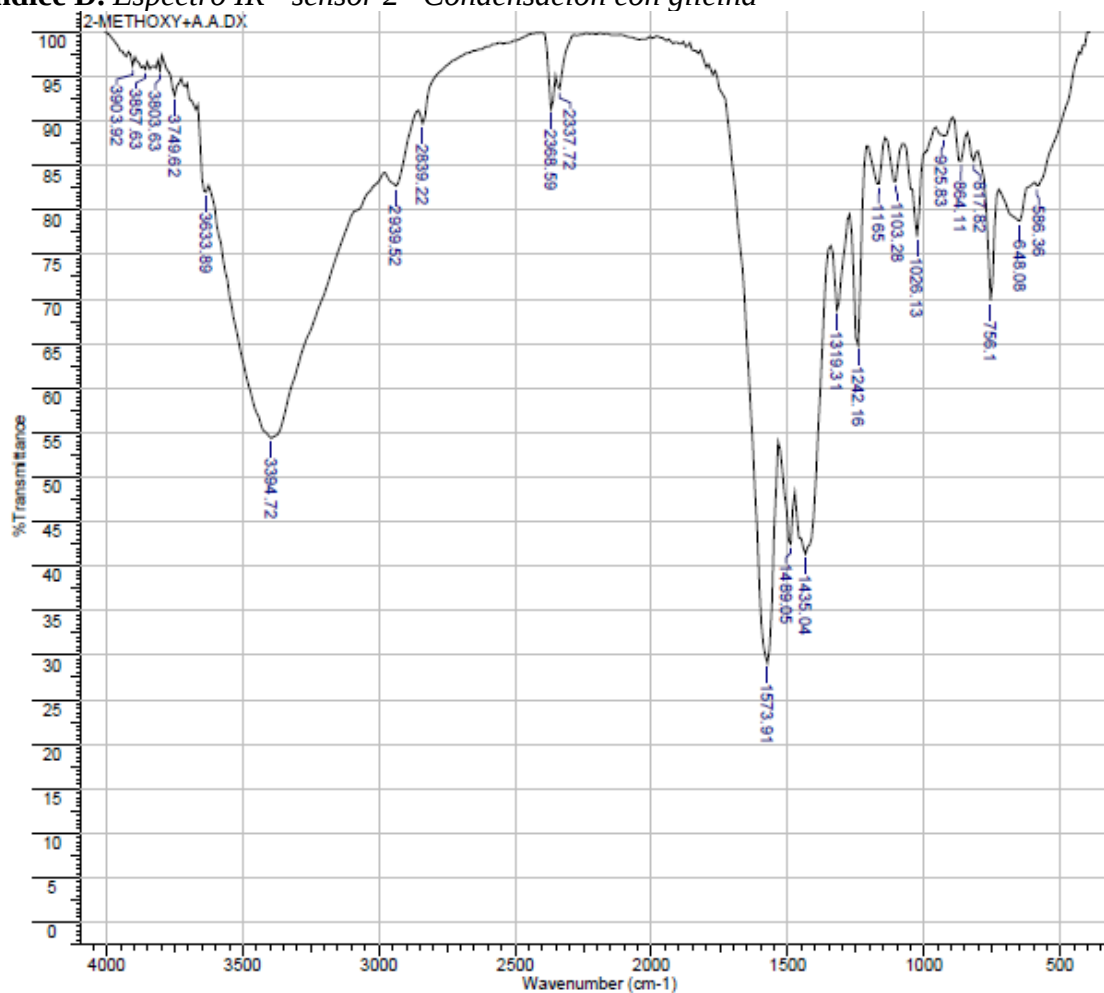
Apéndices

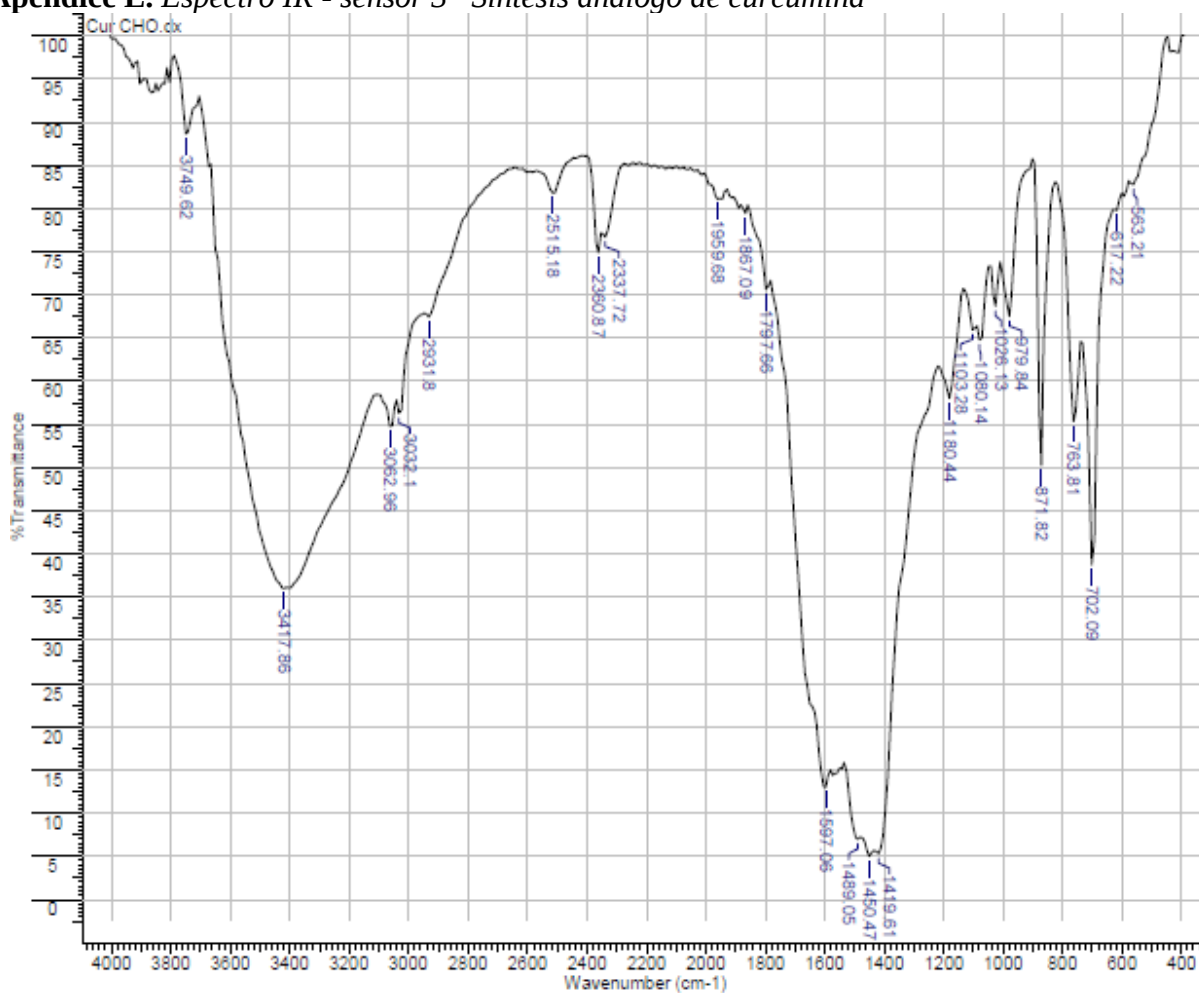
Apéndice A. Espectro IR - sensor 1 “Síntesis análogo de curcumina”

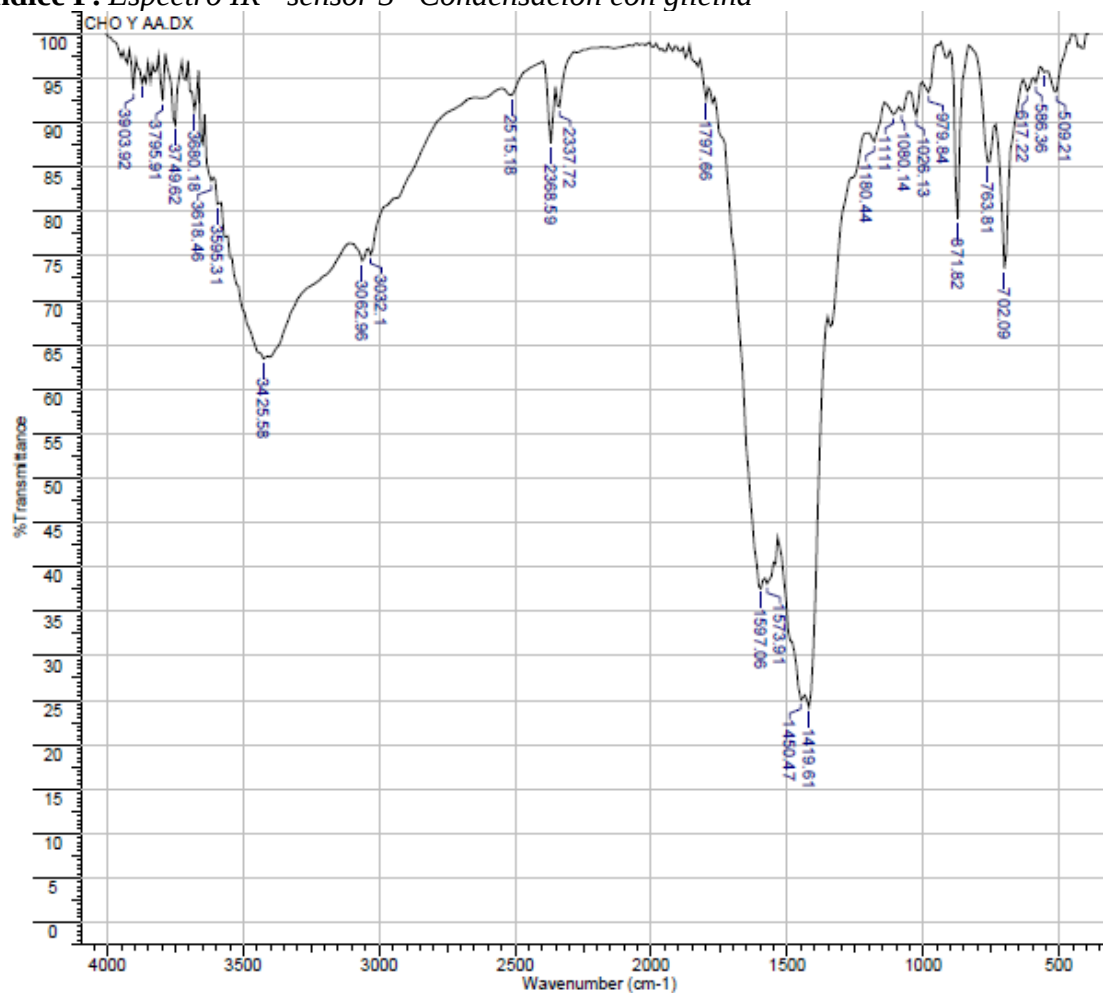


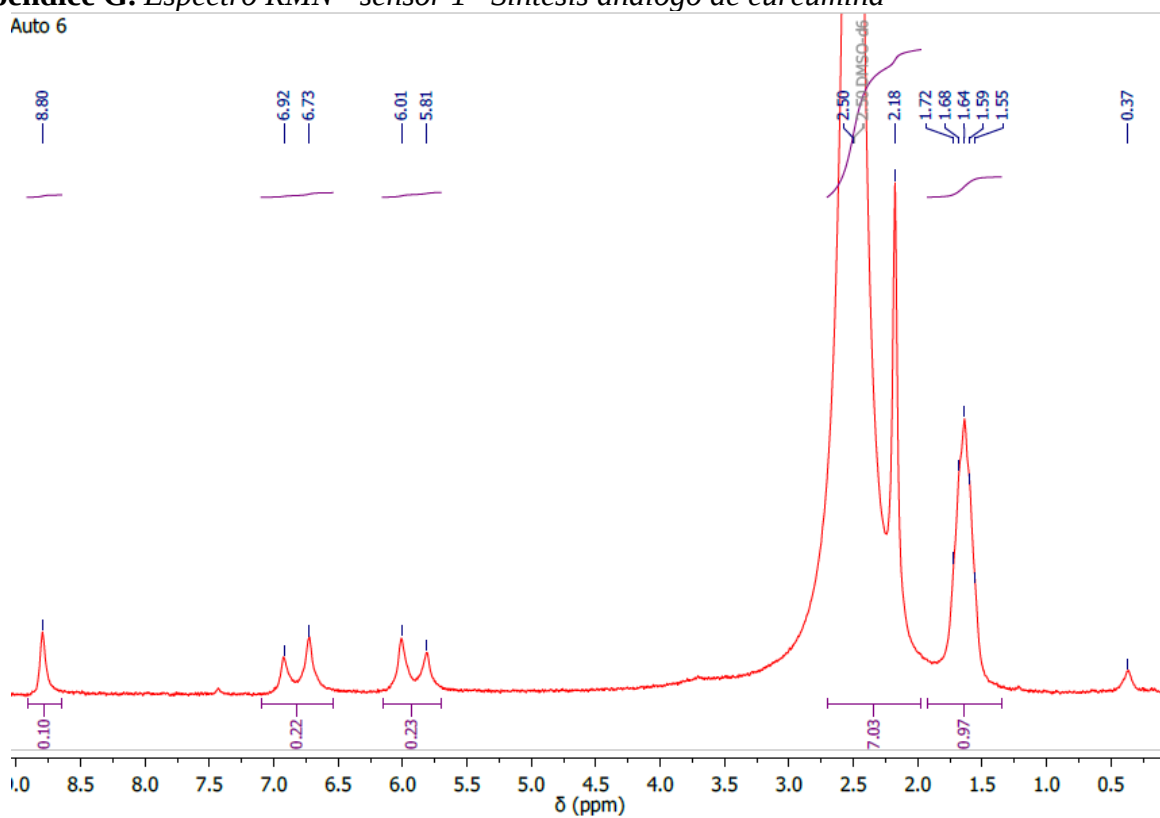
Apéndice B. Espectro IR - sensor 1 “condensación con glicina”

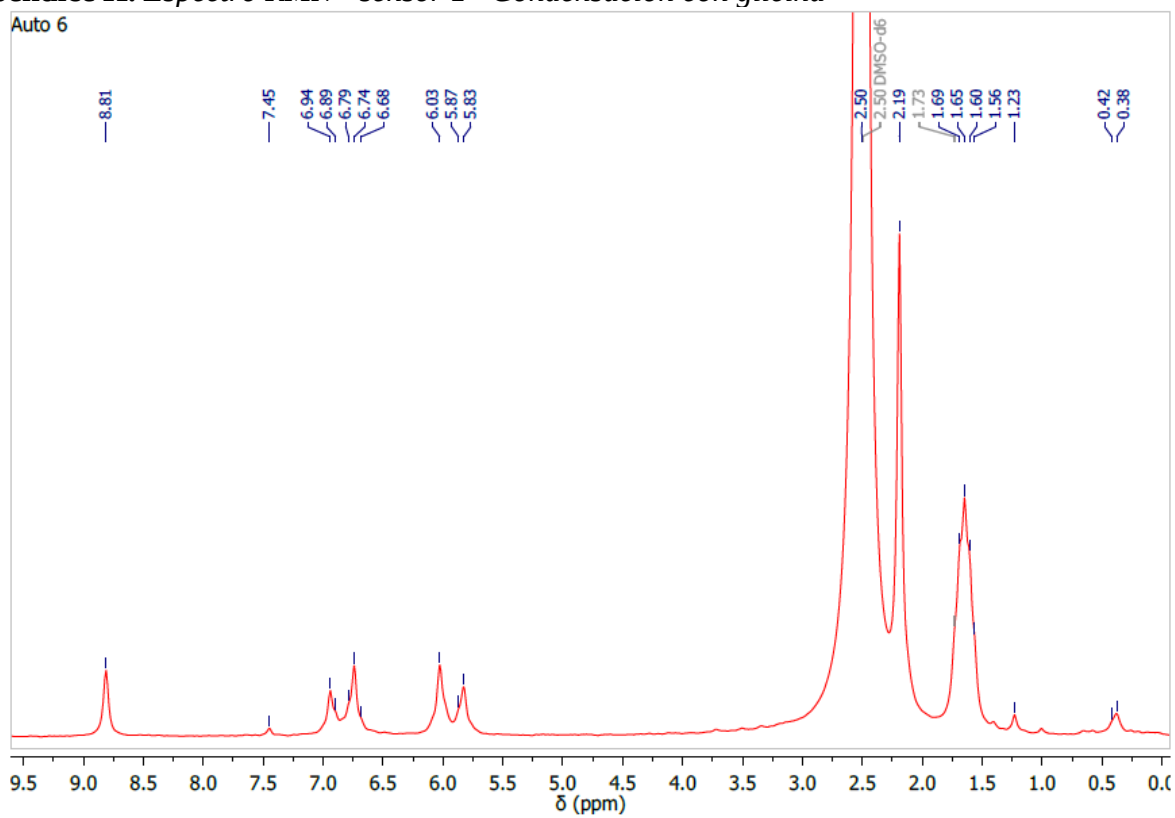
Apéndice C. Espectro IR - sensor 2 “Síntesis análogo de curcumina”

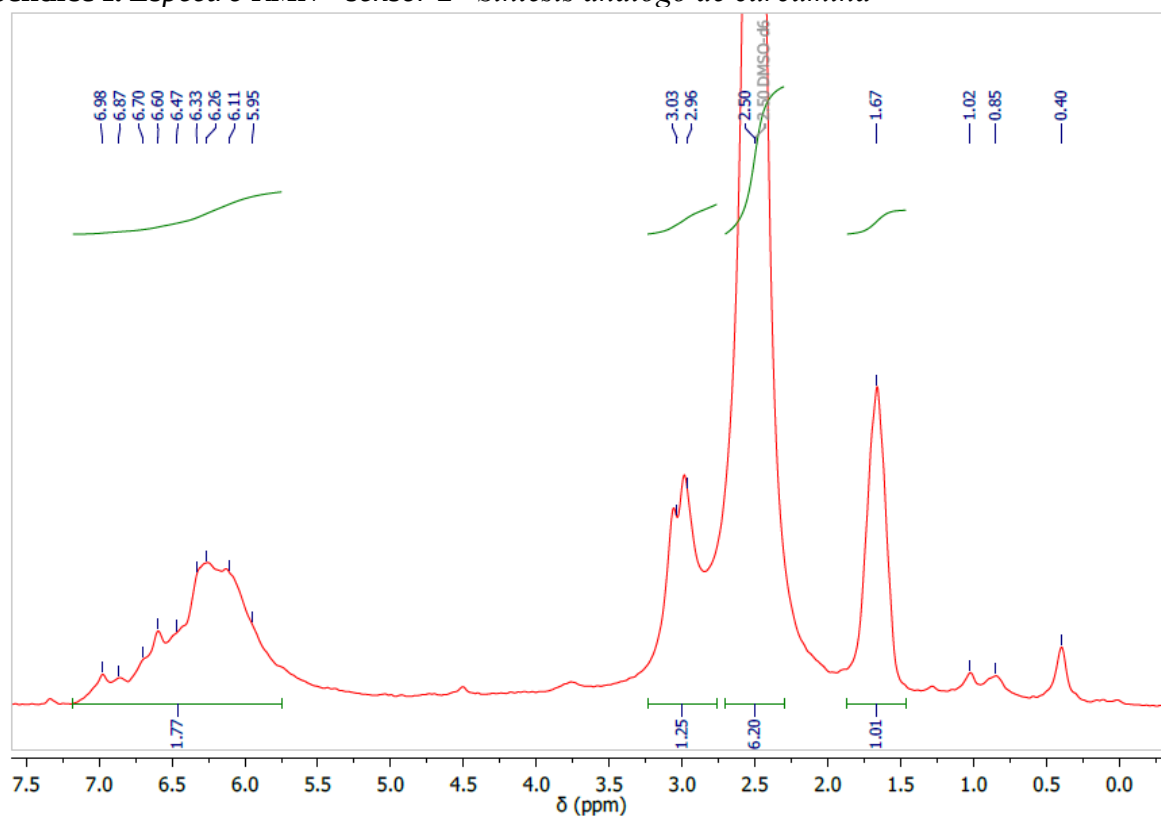
Apéndice D. Espectro IR - sensor 2 “Condensación con glicina”

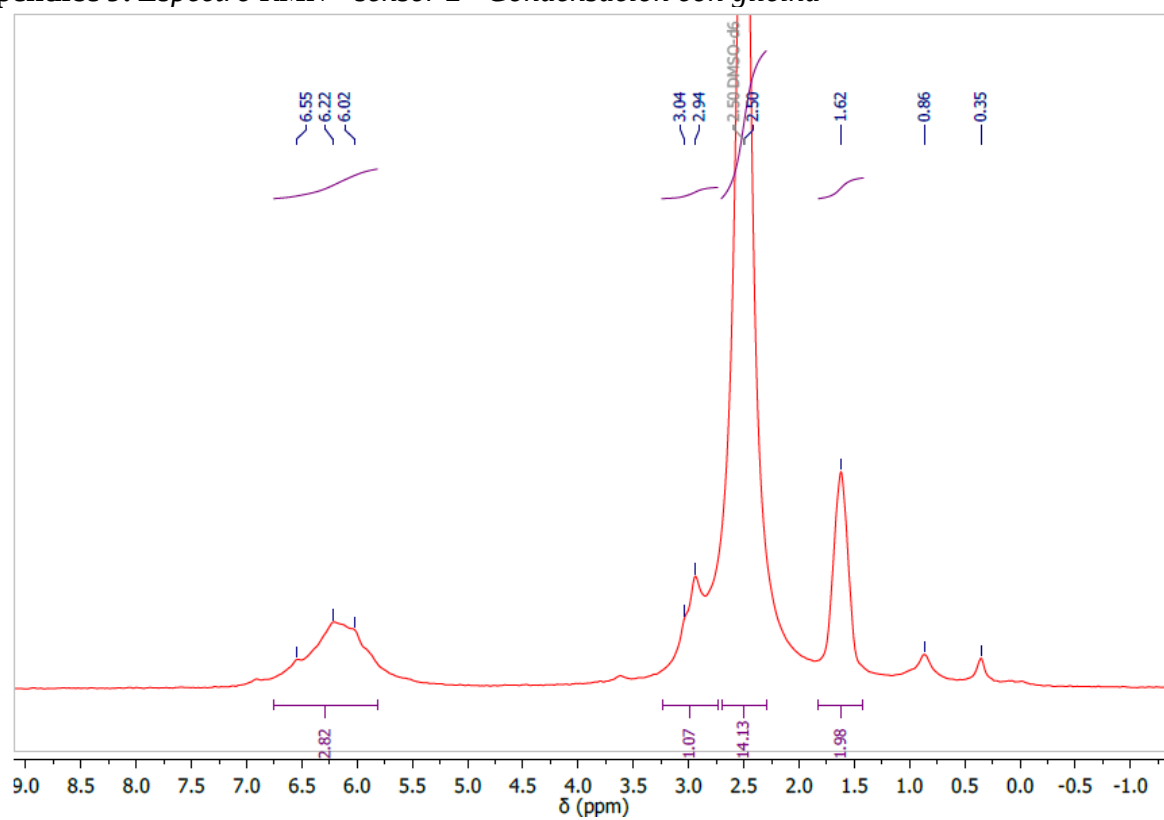
Apéndice E. Espectro IR - sensor 3 “Síntesis análogo de curcumina”

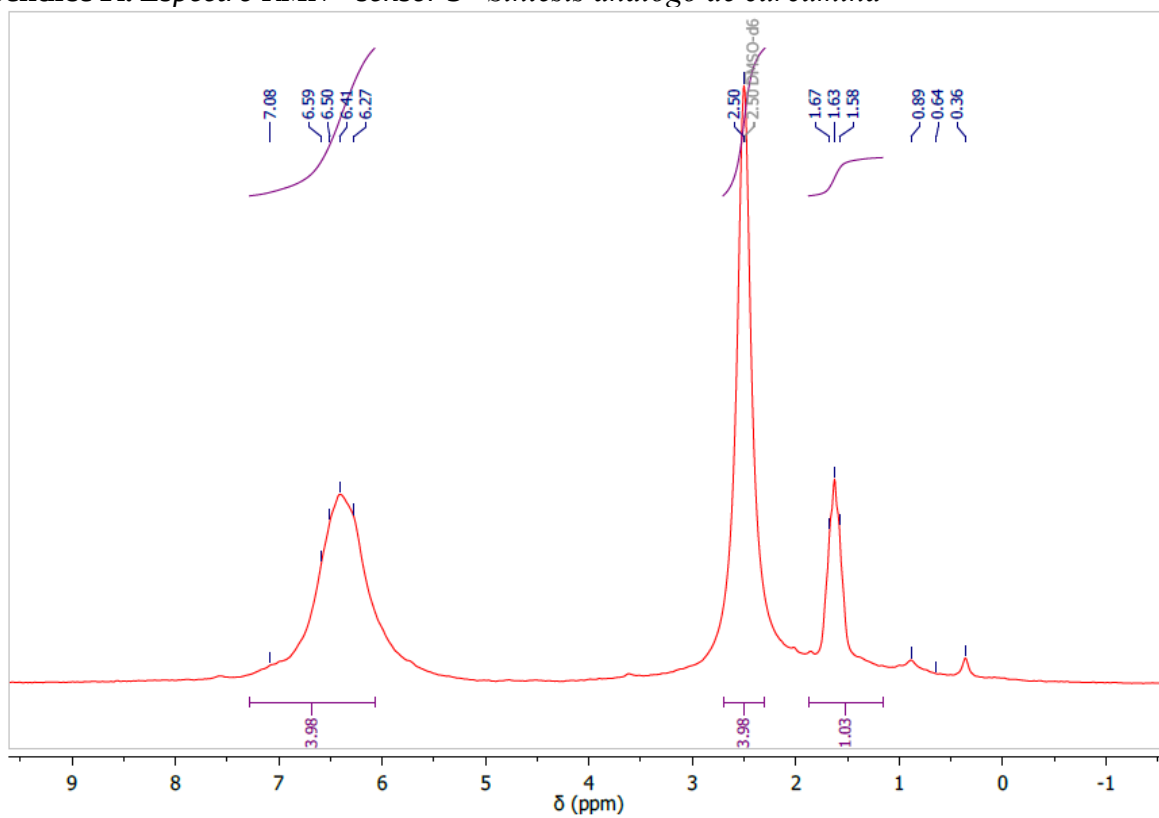
Apéndice F. *Espectro IR - sensor 3 “Condensación con glicina”*

Apéndice G. *Espectro RMN - sensor 1 “Síntesis análogo de curcumina”*

Apéndice H. *Espectro RMN - sensor 1 “Condensación con glicina”*

Apéndice I. *Espectro RMN - sensor 2 “Síntesis análogo de curcumina”*

Apéndice J. *Espectro RMN - sensor 2 “Condensación con glicina”*

Apéndice K. *Espectro RMN - sensor 3 “Síntesis análogo de curcumina”*

Apéndice L. Espectro RMN - sensor 3 “Condensación con glicina”