

**Síntesis De Sensores Para Detección De Iones Metálicos En Solución Basados En
Análogos De Curcumina-Aminoácidos**

Jennifer Alejandra Pinzón Troncoso

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

Agradecimientos

En primer lugar, a mis amados padres, quienes han sido mi pilar más fuerte, mi fuente de inspiración y apoyo incondicional. Gracias por confiar en mí, por su amor infinito y por enseñarme que con esfuerzo y dedicación, todo es posible. Sin su presencia y sabiduría, este viaje no habría sido el mismo.

A mis hermanos y cuñados, por su compañía, su comprensión y por todos los momentos de alegría que hemos compartido. Su presencia ha sido un refugio y un impulso constante para seguir adelante, son mi mejor ejemplo de vida.

Mi gratitud especial es para Carlos Osorio, mi director de tesis, por su guía invaluable, su paciencia y su dedicación. Su conocimiento y pasión por la investigación y la química han sido una fuente de inspiración y un modelo a seguir. Gracias por impulsarme a superar cada desafío.

A Jorge, Pablo, Loren y Jannin, gracias por su apoyo incondicional y por estar ahí para mí, incluso en la distancia. Su aliento ha sido un faro de luz en los momentos más oscuros.

No puedo dejar de agradecer a mis amigos de carrera, Daniel, Juanes, Sara, Hervin, Camilo, Marcela, Milthon y Sergio, por ser una familia fuera de casa. Gracias por las risas, los consejos, y sobre todo, por alentarme a no rendirme, recordándome constantemente que el final del camino está lleno de recompensas.

Este trabajo es el resultado de un esfuerzo colectivo, de días llenos de desafíos y aprendizajes compartidos. A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento. Cada palabra, cada página, lleva impresa una parte de lo que juntos hemos construido.

Contenido

Introducción	18
1. Síntesis de Sensores para Detección de Iones Metálicos en Solución basados en análogos de Curcumina-Aminoácidos	21
1.1 Planteamiento del problema	21
1.2 Justificación.....	22
1.3 Objetivos	24
1.3.1 Objetivo general.	24
1.3.2 Objetivos específicos.....	24
2. Marco Referencial.....	25
2.1 Marco teórico	25
2.1.1 Curcumina	25
2.1.2 Diseño de un sensor óptico.....	26
2.1.2.1 Espectroscopia de fluorescencia.....	27
2.1.2.2 Tipos de respuesta de los sensores de fluorescencia.	31
2.1.3 Metales pesados.....	32
2.1.4 Fuente de metales pesados.....	33
2.1.4.1 Mercurio (Hg).....	34
2.1.4.2 Cadmio (Cd).	34
2.1.4.3 Cromo (Cr).	35
2.1.4.4 Plomo (Pb).....	35
2.2 Marco referencial	37

2.3 Marco legal.....	44
3. Diseño metodológico	46
3.1 Procedimientos	46
3.1.1 Síntesis de análogos de curcumina:	46
3.1.2 Condensación con aminoácidos:	47
3.1.3 Caracterización química de compuestos.	48
3.1.3.1 Espectroscopia de infrarroja (FTIR).....	48
3.1.3.2 Resonancia magnética nuclear (NMR).....	49
3.1.3.3 Punto de fusión (MP).....	49
3.1.4 Complejación con metales (2+):.....	49
3.1.5 Cuantificación:	50
3.1.5.1 Determinación de λ máx.....	50
3.1.5.2 Preparación de la curva de calibración.	50
3.1.5.3 Límite de detección (LOD).	50
3.1.6 Prueba toxicológica:	51
3.1.6.1 Ensayo de toxicidad aguda con Allium Cepa L.	51
3.1.6.2. Índice Mitótico.	52
4. Resultados obtenidos	53
4.1.1. Mecanismo de reacción síntesis análogos de curcumina	53
4.1.2. Mecanismo de reacción condensación con aminoácidos	55
4.1.3. Rendimientos de reacción.....	56
4.2. Caracterización química de compuestos	57
4.2.1. Espectroscopia de infrarrojo (FTIR)	57

4.2.1.1. Sensor 1	57
4.2.1.2. Sensor 2	58
4.2.1.3. Sensor 3	60
4.2.1.4. Sensor 4	61
4.2.1.5. Sensor 5	62
4.2.2. Resonancia magnética nuclear (NMR).....	64
4.2.2.1. Sensor 1	65
4.2.2.2. Sensor 2	66
4.2.2.3. Sensor 3	68
4.2.2.4. Sensor 4	70
4.2.2.5. Sensor 5	72
4.2.2.6. Sensor 6	73
4.2.3. Punto de fusión (MP).....	75
4.3. Complejación con metales (2+).....	76
4.3.1. Sensor 1 (Análogo de curcumina a base de 4-metoxibenzaldehído con condensación con glicina)	77
4.3.2. Sensor 2 (Análogo de curcumina a base de 4-metoxibenzaldehído con condensación con valina)	77
4.3.3. Sensor 3 (Análogo de curcumina a base de 4-dimetilaminobenzaldehído con condensación con glicina)	78
4.3.4. Sensor 4 (Análogo de curcumina a base de 4-dimetilaminobenzaldehído con condensación con valina)	78

4.3.5. Sensor 5 (Análogo de curcumina a base de 2-metoxibenzaldehído con condensación con glicina)	79
4.3.6. Sensor 6 (Análogo de curcumina a base de 2-metoxibenzaldehído con condensación con valina)	79
4.3.7. Estudio cualitativo a diferentes concentraciones de mercurio (Hg)	80
4.3.7.1. Sensor 1 con diferentes concentraciones de Hg	80
4.3.7.2. Sensor 2 con diferentes concentraciones de Hg	82
4.4. Cuantificación	83
4.4.1. Curva de calibración Mercurio (Hg)	83
4.4.2. Sensor 1 “Análogo de curcumina a partir de 4-metoxibenzaldehído, condensado con glicina”	85
4.4.3. Sensor 2 “Análogo de curcumina a partir de 4-metoxibenzaldehído, condensado con valina”	86
4.5. Prueba toxicológica	88
4.5.1. Ensayo de toxicidad aguda con Allium Cepa L.	88
4.5.1.1. Control positivo (CuSO ₄)	88
4.5.1.2. Sensor 1	89
4.5.1.3. Sensor 2	89
4.5.1.4. Sensor 3	90
4.5.1.5. Sensor 4	91
4.5.1.6. Sensor 5	92
4.5.1.7. Sensor 6	93
4.5.2. Índice mitótico	94

4.5.2.1. Sensor 1.....	95
4.5.2.2. Sensor 2	96
4.5.2.3. Sensor 3	96
4.5.2.4. Sensor 4	97
4.5.2.5. Sensor 5	98
4.5.2.6. Sensor 6	99
5. Conclusiones	100
6. Perspectiva de trabajo y recomendaciones	102
7. Divulgación.....	103
Referencias.....	104

Lista de Tablas

Tabla 1. <i>Parámetros de fluorescencia</i>	30
Tabla 2. <i>Fuentes industriales de metales pesados.</i>	33
Tabla 3. <i>Características químicas que tienen reconocido efecto adverso en la salud humana.</i> .	44
Tabla 4. <i>Condiciones experimentales ensayo de toxicidad.</i>	52
Tabla 5. <i>Rendimientos de reacción para compuestos sintetizados.</i>	56
Tabla 6. <i>Punto de fusión y descomposición de sensores sintetizados</i>	76
Tabla 7. <i>Absorbancias del Mercurio en solución a distintas concentraciones en longitud de onda de 300 nm.</i>	84
Tabla 8. <i>Absorbancias a diferentes concentraciones de Hg en solución del sensor 1 a 10 ppm a una longitud de onda de 300 nm.</i>	86
Tabla 9. <i>Absorbancias a diferentes concentraciones de Hg en solución de sensor 2 a 10 ppm a longitud de onda de 300 nm.</i>	87

Lista de Figuras

Figura 1. Los tautómeros ceto y enol de la curcumina y su interconversión reversible en medio acuoso en función del pH.....	25
Figura 2. Tipos de fotoluminiscencia.	29
Figura 3. Representaciones esquemáticas de tres respuestas de fluorescencia.	31
Figura 4. Análisis de las publicaciones de la editorial Elsevier sobre curcumina como sensor para la detección de iones de metales pesados en el agua desde 2012 hasta 2022.....	38
Figura 5. Estructura de los tres mayores curcuminoides en la cúrcuma.	39
Figura 6. Estructura de la curcumina.	40
Figura 7. Sitios de modificación estructural en la curcumina.	41
Figura 8. Síntesis de análogos de curcumina.	46
Figura 9. Esquema síntesis de análogos de curcumina.	47
Figura 10. Condensación con aminoácidos a análogos de curcumina.	47
Figura 11. Esquema condensación con aminoácidos a análogos de curcumina.....	48
Figura 12. Bloqueo de actividad química del metileno más reactivo.	53
Figura 13. Condensación de Knoevenagel.	54
Figura 14. Salida del calcio y obtención del análogo de curcumina.....	55
Figura 15. Formación de la imina.	56
Figura 16. Espectro infrarrojo de análogo de curcumina a base de 4-metoxibenzaldehído condensado con glicinia.	58
Figura 17. Espectro infrarrojo de análogo de curcumina a base de 4-metoxibenzaldehído condensado con valina.....	59

Figura 18. <i>Espectro infrarrojo de análogo de curcumina a base de 4-dimetilaminobenzaldehído condensado con glicina.....</i>	60
Figura 19. <i>Espectro infrarrojo de análogo de curcumina a base de 4-dimetilaminobenzaldehído condensado con valina.....</i>	61
Figura 20. <i>Espectro infrarrojo de análogo de curcumina a base de 2-metoxibenzaldehído condensado con glicina.....</i>	63
Figura 21. <i>Espectro infrarrojo de análogo de curcumina a base de 2-metoxibenzaldehído condensado con valina.....</i>	64
Figura 22. <i>Estructura del sensor 1.....</i>	65
Figura 23. <i>Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H de análogo de curcumina a base de 4-metoxibenzaldehído condensado con glicina.....</i>	66
Figura 24. <i>Estructura sensor 2.</i>	67
Figura 25. <i>Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H de análogo de curcumina a base de 4-metoxibenzaldehído condensado con valina.....</i>	68
Figura 26. <i>Estructura del sensor 3.....</i>	69
Figura 27. <i>Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H de análogo de curcumina a base de 4-dimetilaminobenzaldehído condensado con glicina.</i>	69
Figura 28. <i>Estructura del sensor 4.....</i>	70
Figura 29. <i>Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H de análogo de curcumina a base de 4-dimetilaminobenzaldehído condensado con valina.</i>	71
Figura 30. <i>Estructura del sensor 5.....</i>	72
Figura 31. <i>Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H de análogo de curcumina a base de 2-metoxibenzaldehído condensado con glicina.....</i>	73

Figura 32. Estructura del sensor 6.....	74
Figura 33. Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H de análogo de curcumina a base de 2-metoxibenzaldehído condensado con valina.....	75
Figura 34. Estudio cualitativo del sensor 1 con diferentes metales.....	77
Figura 35. Estudio cualitativo del sensor 2 con diferentes metales.....	77
Figura 36. Estudio cualitativo del sensor 3 con diferentes metales.....	78
Figura 37. Estudio cualitativo del sensor 4 con diferentes metales.....	78
Figura 38. Estudio cualitativo del sensor 5 con diferentes metales.....	79
Figura 39. Estudio cualitativo del sensor 6 con diferentes metales.....	80
Figura 40. Adición de solución de Hg 10 ppm al sensor 1. De izquierda a derecha; (sensor, 100 μl , 200 μl , 300 μl , 400 μl , 500 μl , 1000 μl y 2ml).....	81
Figura 41. Adición de solución de Hg 1000 ppm al sensor 1. De izquierda a derecha; (sensor, 100 μl , 200 μl , 300 μl , 400 μl , 500 μl , 1000 μl y 2ml).....	81
Figura 42. Adición de solución de Hg 10 ppm al sensor 2. De izquierda a derecha; (sensor, 100 μl , 200 μl , 300 μl , 400 μl , 500 μl , 1000 μl y 2ml).....	82
Figura 43. Adición de solución de Hg 1000 ppm al sensor 2. De izquierda a derecha; (sensor, 100 μl , 200 μl , 300 μl , 400 μl , 500 μl , 1000 μl y 2ml).....	82
Figura 44. Curvas de calibración; mercurio, sensor 1 y sensor 2.....	83
Figura 45. Barrido espectroscópico de mercurio (Hg) por ultravioleta-visible en longitud de onda de 250-600nm.....	84
Figura 46. Barrido espectroscópico de Mercurio-Sensor 1 (1:3) por ultravioleta-visible de 250-600nm.....	85

Figura 47. Barrido espectroscópico de Mercurio-Sensor 2 (1:3) por ultravioleta-visible de 250-600nm.....	87
Figura 48. Control positivo (CuSO ₄) para porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en <i>Allium Cepa</i>	88
Figura 49. Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en <i>Allium Cepa</i> según la dosis de sensor 1 en ppm.	89
Figura 50. Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en <i>Allium Cepa</i> según la dosis de sensor 2 en ppm.	90
Figura 51. Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en <i>Allium Cepa</i> según la dosis de sensor 3 en ppm.	91
Figura 52. Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en <i>Allium Cepa</i> según la dosis de sensor 4 en ppm.	92
Figura 53. Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en <i>Allium Cepa</i> según la dosis de sensor 5 en ppm.	93
Figura 54. Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en <i>Allium Cepa</i> según la dosis de sensor 6 en ppm.	94
Figura 55. Índice Mitótico en <i>Allium Cepa</i> según la dosis de S1 administrada.....	95
Figura 56. Índice Mitótico en <i>Allium Cepa</i> según la dosis de S2 administrada.....	96
Figura 57. Índice Mitótico en <i>Allium Cepa</i> según la dosis de S3 administrada.....	97
Figura 58. Índice Mitótico en <i>Allium Cepa</i> según la dosis de S4 administrada.....	98
Figura 59. Índice Mitótico en <i>Allium Cepa</i> según la dosis de S5 administrada.....	99
Figura 60. Índice Mitótico en <i>Allium Cepa</i> según la dosis de S6 administrada.....	100

Resumen

La contaminación del agua es un problema serio para la salud y el medio ambiente, lo que hace crucial monitorear su calidad. Los métodos tradicionales como la espectroscopia de absorción atómica y la espectrometría de plasma son efectivos pero costosos y lentos. En respuesta, se han desarrollado métodos fluorogénicos y cromogénicos que ofrecen una alternativa rápida y eficiente para detectar trazas de iones metálicos en solución. Estos sensores, en particular los que tienen propiedades de fluorescencia, son valorados por su especificidad y sensibilidad, siendo ideales para uso en áreas remotas.

Este estudio avanza en el desarrollo de sensores ópticos fluorescentes, y describe la síntesis de nuevos compuestos tipo heptanoides β -dicarbonílicos, similares a la curcumina, pero más efectivos en detectar iones metálicos. Estos compuestos muestran propiedades fluorescentes al reaccionar con metales de transición, ofreciendo nuevas posibilidades para la detección de contaminantes. La caracterización de estos sensores se realiza mediante técnicas avanzadas como la espectroscopía infrarroja y la resonancia magnética nuclear, y se evalúa su eficacia y toxicidad mediante espectrofotometría ultravioleta-visible y pruebas ecotoxicológicas en bulbos de cebolla.

Palabras Clave: Sensores fluorescentes, quimiosensores, análogos de curcumina, metales de transición.

Abstract

Water pollution is a serious issue for human health and the environment, making it crucial to monitor water quality. Traditional methods such as atomic absorption spectroscopy and plasma spectrometry are effective but costly and slow. In response, fluorogenic and chromogenic methods have been developed, offering a rapid and efficient alternative for detecting traces of metal ions in solution. These sensors, particularly those with fluorescence properties, are valued for their specificity and sensitivity, making them ideal for use in remote areas.

This study advances the development of fluorescent optical sensors and describes the synthesis of new heptanoid β -diketone compounds, like curcumin but more effective in detecting metal ions. These compounds exhibit fluorescent properties when reacting with transition metals, offering new possibilities for pollutant detection. The characterization of these sensors is carried out using advanced techniques such as infrared spectroscopy and nuclear magnetic resonance, and their efficacy and toxicity are assessed through ultraviolet-visible spectrophotometry and ecotoxicological tests on onion bulbs.

Keywords: Fluorescent sensors, chemosensors, curcumin analogs, transition metals.

Glosario

Aminoácidos: los aminoácidos son los componentes básicos de las proteínas y sirven como ensamblajes estructurales nitrogenados para compuestos como neurotransmisores y hormonas. En química, un aminoácido es un compuesto orgánico que contiene un grupo funcional amino ($-NH_2$) y ácido carboxílico ($-COOH$), de ahí el nombre de aminoácido. (Kirschning, A.,2022).

Curcumina: la curcumina (1,7-bis[4-hidroxi 3-metoxi fenil]-1,6-heptadieno-3,5-diona) es un polifenol extraído del rizoma de *Cúrcuma longa* Linn (familia *Zingiberaceae*). (Waure et al., 2023).

Curcuminoide: los compuestos curcuminoides son una familia de 3 sustancias fitoquímicas presentes en la raíz de la *Cúrcuma longa*. Presentan un par de anillos fenólicos con grupos metoxilo e hidroxilo los cuales les confieren características colorimetrías y antioxidantes (Sanchez Arenas y colaboradores., 2022).

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).

Espectrofotometría de ultravioleta visible: es un tipo de espectroscopía de absorción en la que la molécula absorbe la luz de la región UV-Vis (200–700 nm). La absorción de las radiaciones UV produce la excitación de los electrones desde el estado fundamental a un estado de mayor energía (Chirayil, Abraham, Mishra, George, & Thomas., 2017).

Fluorescencia: la espectroscopia de fluorescencia (o fluorometría) se basa en la emisión de fotones de una sustancia después de la excitación por absorción de luz. Las moléculas, debido

a sus niveles de energía vibratoria, emiten luz de menor energía (longitud de onda más larga) que la luz absorbida. Esto se llama cambio de Stokes y ocurre debido a una pérdida de energía en la desintegración no radiativa. (Zacharioudaki et al., 2022).

Fluoróforos: los fluoróforos son sustancias capaces de absorber una longitud de onda de luz y reemitir un fotón en una longitud de onda más larga. Estas moléculas se utilizan ampliamente como “Colorantes” ópticos para rastrear estructuras, actuar como sensores fluorescentes y en procesos biológicos. Los fluoróforos que excitan y emiten luz dentro de la ventana del infrarrojo cercano (NIR) (650 nm–900 nm) son de particular interés ya que la luz NIR mitiga los problemas asociados con la dispersión de la luz, lo que permite una penetración más profunda en los tejidos para obtener imágenes in vivo. (Li et al., 2023).

Límite de Cuantificación (LOQ): la concentración o proporción más pequeña de la sustancia analizada que puede cuantificarse con un nivel aceptable de incertidumbre, en las condiciones experimentales descritas en el método. Puede determinarse con una precisión (repetibilidad) y una exactitud aceptable bajo las condiciones establecidas del experimento. (Sabzkoohi et al., 2023).

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).

Metales de transición: conjunto de elementos cuyo átomo tiene una subcapa d incompleta o que puede dar lugar a cationes con una subcapa d incompleta. (Kaplaneris., 2022).

Metales pesados: los metales pesados son un grupo de elementos químicos que presentan una densidad alta. Son en general tóxicos para los seres humanos y entre los más susceptibles de presentarse en el agua destacamos mercurio, níquel, cobre, plomo y cromo. (De Acha, et al., 2019).

Introducción

Es una necesidad actual desarrollar sistemas de señalización selectivos y eficientes para detectar diversas especies química y biológicamente pertinentes. En este contexto, la detección de iones metálicos ha atraído considerable atención debido a sus funciones fundamentales en una amplia gama de procesos biológicos, químicos y ambientales; asimismo la contaminación por estos iones, en particular de metales pesados, se ha convertido en una preocupación para la sostenibilidad global y ha impactado varios componentes ambientales, incluidos los ecosistemas terrestres y acuáticos (Bansod, et al., 2017).

Son uno de los contaminantes con un mayor impacto ambiental negativo debido al rápido avance de las actividades industriales y mineras en las últimas décadas. La contaminación por metales pesados se debe principalmente a los productos químicos generados a partir de desechos industriales, en particular de extracción en minería o domésticos, la quema de combustibles fósiles, el uso de fertilizantes, cosméticos y sus subproductos (Yang, et al., 2018). El método actual para la detección de iones de metales pesados en agua y otras matrices todavía depende en gran medida de enviar un técnico al campo, recolectar muestras y llevarlas a un laboratorio para su análisis.

Recientemente, varios investigadores han desarrollado una gran cantidad de métodos para la detección de iones metálicos, incluidos métodos ópticos, electroforesis capilar, métodos electroquímicos, espectrometría de absorción atómica, espectrometría de masas de plasma acoplado inductivamente, etc, lo que puede proporcionar resultados satisfactorios (Ahmed, et al. 2019).

Sin embargo, la mayoría de estos métodos presentan algunas limitaciones, como procesamiento complejo de la muestra, instrumentos de alto costo y operaciones que requieren

mucho tiempo. Por lo tanto, son muy deseables métodos simples y de bajo costo para la detección de iones metálicos (Saranya, et al., 2021).

El desarrollo de sensores para iones metálicos en solución siempre ha sido de particular importancia para cationes con interés biológico y ambiental. En los últimos años se ha prestado gran atención a los quimiosensores fluorescentes y se han sintetizado muchos sistemas nuevos. En particular, un sensor fluorescente eficaz para iones metálicos es un sistema capaz de interactuar con el ion metálico en solución señalando su presencia mediante el cambio de propiedades de fluorescencia, como la longitud de onda o la intensidad de emisión, así como mediante la aparición de una nueva banda de fluorescencia diferente a la del sensor libre. Los sensores clásicos para iones metálicos generalmente contienen uno o más fluoróforos unidos a una fracción activa coordinadora a través de un espaciador. La parte activa coordinadora suele contener funciones capaces de coordinar un ion metálico como poliaminas, poliéteres, polisulfuros, ácidos carboxílicos, ácidos hidroxámicos, aminoácidos y otras funcionalidades químicas adecuadas y puede mostrar topologías de cadena abierta o macrocíclicas; la elección de las funciones electrodonadoras, electroatrayentes y la estructura molecular está determinada por el ion metálico objetivo (Liu, et al. 2020).

En el Grupo de Investigaciones Ambientales para el Desarrollo Sostenible (GIADS) de la Facultad de Química Ambiental ya se ha trabajado con la síntesis, caracterización química y fisicoquímica de nuevos sensores basados en analogía estructural de curcumina que son más eficaces que el compuesto natural extraído del Rizoma de *Cúrcuma longa L.*, con potenciales propiedades de fluorescencia al acomplejar iones metálicos en solución, y con perspectivas de su uso en marcación en aplicaciones biológicas, médicas y en la detección de contaminantes.

En este punto, la presente propuesta de investigación busca extender el campo aplicativo de estos compuestos curcuminoides mediante su modificación estructural con reacciones de condensación con aminoácidos (glicina y valina) para la complejación de metales de transición y su detección a través de sus propiedades de emisión de fluorescencia sintonizable, inercia química, baja toxicidad y buena biocompatibilidad, como posibles candidatos para la detección de iones metálicos de matrices de agua por propiedades de fluorescencia y/o por colorimetría.

1. Síntesis de Sensores para Detección de Iones Metálicos en Solución basados en análogos de Curcumina-Aminoácidos

1.1 Planteamiento del problema

La liberación de metales como plomo, cadmio, cromo, zinc, mercurio y otros, a ecosistemas acuáticos y a los suelos por actividades antropogénicas presenta amenazas para las plantas, animales e incluso humanos debido a su persistencia, bioacumulación, propiedades no biodegradable y toxicidad a pesar de que se presenten en bajas concentraciones (Trivedi & Axe, 2000).

El nivel máximo permitido de mercurio (Hg) en el agua es de 2 μg según la normatividad colombiana, a pesar de esto, se han detectado concentraciones de hasta 163 μg en aguas del río Suratá, Santander. En el 2017, el AMB lanzó la primera alerta ya que se detectó por primera vez en 20 años un evento que superó el valor máximo permitido llegando a 37 μg ; en el 2022 se registraron tres eventos mucho mayores siendo de 55, 100 y 163 μg . Según líderes y autoridades de la región, la explicación de este fenómeno apunta hacia la minería no regulada que se da en ese municipio. (Fonnegra, 2023). Según un informe de prensa, la Defensoría Nacional de la República de Colombia ha alertado sobre la presencia de mercurio en el río que suministra agua potable a Bucaramanga y otros 12 municipios, lo que afecta especialmente a las comunidades ribereñas. Estas comunidades viven en áreas donde el agua no es tratada por el acueducto local. Esta situación es preocupante debido a que el mercurio es un metal catalogado como cancerígeno y altamente tóxico, lo que representa un riesgo para la salud pública en la región. (El Espectador, 2022)

Un estudio realizado con Tecnoparque SENA en el 2022 registró trazas de metales pesados (cadmio, zinc y mercurio) en plantas procedentes de Berlín, Santander. Se establece que la

contaminación puede venir de aguas aledañas y es absorbida por las plantas; Gustavo Guerrero expuso que esto se debe a la minería ilegal en esta área (Munera, 2022).

Esta problemática ambiental en el recurso hídrico en nuestro departamento de Santander es una más que se suma y extiende a muchas otras regiones del país y a nivel mundial y que requiere el trabajo interdisciplinario de las áreas de la química en el planteamiento, desarrollo y ejecución de alternativas a minimizar impactos en el recurso agua.

Con esta propuesta de investigación planteamos a través de la modificación estructural de análogos de curcumina la incorporación de aminoácidos (glicina y valina), lo cual puede dar como resultado quimiosensores versátiles y eficientes en la detección y cuantificación de iones metálicos tales como Hg^{2+} , Pb^{2+} , Cd^{2+} , Cr^{2+} , junto a otros iones, que son altamente tóxicos, no aportan beneficio alguno a los seres vivos y su acumulación puede conducir a graves enfermedades en animales y seres humanos. Con este anteproyecto se busca el desarrollo de nuevos tipos de sensores químicos ópticos sintéticos (con posibles propiedades de fluorescencia o colorimétricos) que permitan la fácil detección de estos iones metálicos y propenda por alcanzar una alta selectividad del proceso de reconocimiento gracias a la estructura específica del receptor curcuminoide modificado por condensación con los aminoácidos propuestos.

1.2 Justificación

La alarmante situación de contaminación ambiental ha aumentado la demanda de nuevos materiales para la detección sensible de contaminantes. La síntesis de compuestos con estructura química similar con variaciones estructurales que sean específicas y sensibles para la detección de diversos contaminantes, como iones metálicos, aniones, biomoléculas y en otras aplicaciones, se ha vuelto esencial para resolver problemas medioambientales y sus efectos biológicos adversos

(Prasad et al., 2021). Como hipótesis de esta investigación proponemos que los análogos de curcumina funcionalizados con aminoácidos, son capaces de aumentar la eficacia de adsorción, inducir procesos eficientes de quelación, aumentar las propiedades ópticas y las electroquímicas de estos compuestos sintetizados para su posible uso en la detección de contaminantes.

Entre otros muchos métodos, las técnicas fluorescentes se han convertido en habituales al momento de buscar quimiosensores debido a su sencillez de funcionamiento y su capacidad para detectar concentraciones traza de contaminantes. Es por ello, que se considera que al realizar estas modificaciones estructurales en los análogos de curcumina con los aminoácidos glicina y valina puedan convertirlos en sondas orgánicas fluorescentes para la detección de iones metálicos divalentes como cobre, cadmio, mercurio, zinc, entre otros, y como perspectiva también de aniones y otras moléculas.

Por literatura se sabe que la fracción β -dicetona α,β -insaturada de curcumina puede coordinarse con una variedad de iones metálicos, entre ellos los iones metálicos de metales pesados en matrices acuosas, dando origen a complejos de curcumina-metal (Lin, y colaboradores., 2022). Queriendo mejorar estas propiedades, se trabajará la síntesis de nuevos análogos de la curcumina con diferentes grupos químicos (electodadores y/o electroatrayentes) que muestren que la modificación estructural puede así contribuir en la mejora de las propiedades químicas y fotofísicas de estas clases de moléculas. Por tanto, al modificar esta fracción dicetónica insaturada con aminoácidos mediante reacciones de condensación; esperaríamos que mejorara la detección de iones metálicos en soluciones acuosas.

1.3 Objetivos

1.3.1 *Objetivo general.*

Sintetizar tres análogos de curcumina con potenciales propiedades fluorescentes y/o colorimétricos con el fin de detectar iones metálicos (+2) en solución mediante la complejación metal (II)- análogos de curcumina modificados con aminoácidos glicina y valina.

1.3.2 *Objetivos específicos.*

- Sintetizar y caracterizar compuestos análogos de curcumina con posibles propiedades fluorescentes y/o colorimétricas para su uso como sensores de iones metálicos en solución.
- Evaluar la selectividad de los sensores curcuminoides desarrollados hacia diferentes iones metálicos en solución, mediante la modificación estructural con los aminoácidos glicina y valina.
- Determinar los límites de detección (LOD) y cuantificación (LOQ) de los sensores análogos de curcumina sintetizados y modificados con aminoácidos.
- Determinar la toxicidad de los sensores sintetizados mediante pruebas ecotoxicológicas con *Allium cepa*, con el propósito de determinar la posible afectación ambiental de estos nuevos compuestos.

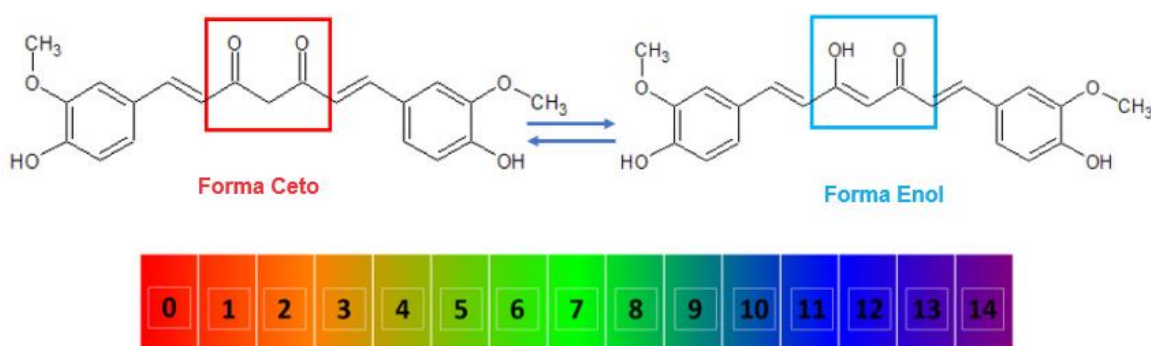
2. Marco Referencial

2.1 Marco teórico

2.1.1 Curcumina

La curcumina, también conocida como diferuloilmetano (Kotha, and Luthria, 2019), es un polifenol del grupo de los diarilheptanoides con el nombre IUPAC (1E,6E)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona, un peso molecular de 368,39 g/mol y la fórmula química $C_{21}H_{20}O_6$ (El-Menyawy et al. 2023), (Agrawal and Jaiswal. 2022). Este compuesto es una molécula simétrica que presenta en su estructura dos anillos de fenilo sustituidos con un grupo metoxi en la posición meta y un grupo hidroxilo en posición para. Los dos anillos aromáticos están interconectados por una cadena de siete carbonos formada por una fracción de dicetona α - β insaturada (Salem et al. 2023), lo que lo convierte en un polifenol y un policétido al mismo tiempo. El grupo diceto presenta tautomería ceto-enol: En el estado sólido, se demostró que existe 100% en la forma enol y también predomina como enol en soluciones acuosas alcalinas, mientras que la forma ceto es predominante en soluciones ácidas y neutras, representando el enol sólo alrededor del 30% de toda la curcumina en estas últimas (Sharifi-Rad et al. 2020), (Mondal et al. 2016), (Al-Noor et al., 2022), como se puede observar en la figura 1 (Ciuca and Carcovita., 2023), donde los números indican la escala de pH de 0 a 14. A pH bajo, predomina la forma ceto (marcada en rojo), mientras que a pH alto, predomina la forma enol (marcada en azul).

Figura 1. Los tautómeros ceto y enol de la curcumina y su interconversión reversible en medio acuoso en función del pH.



La curcumina se caracteriza por la presencia de tres protones ionizables en solución acuosa, a saber, el protón enólico con un valor pKa de aproximadamente 8,5 y dos protones fenólicos con valores pKa que oscilan entre 10 y 10,5 (Noureddin et al. 2023). Las reacciones químicas esenciales asociadas con la actividad biológica de la curcumina son reacciones de donación de electrones que conducen a la oxidación del compuesto, reacciones de adición nucleofílica reversibles e irreversibles, hidrólisis y reacciones enzimáticas (Rathore et al., 2020). Los productos de degradación de la curcumina incluyen ácido ferúlico, feruloilmetano, vainillina y dicitopentadieno (Tsuda., 2018). La curcumina tiene un color amarillo, un punto de fusión de 183°C (Sharifi-Rad et al., 2022), y un coeficiente de partición de $\log P \approx 3$, lo que es indicativo de que la curcumina es un compuesto bastante hidrófobo (Tabanelli et al., 2021). Sin embargo, es soluble en disolventes polares como el dimetilsulfóxido (DMSO), el metanol, el etanol y la acetona (Ko-Hsiu Lu et al., 2023).

2.1.2 Diseño de un sensor óptico

Para diseñar el sensor óptico ideal para cationes metálicos, es importante comprender y explorar los conceptos claves que intervienen en la espectroscopia óptica.

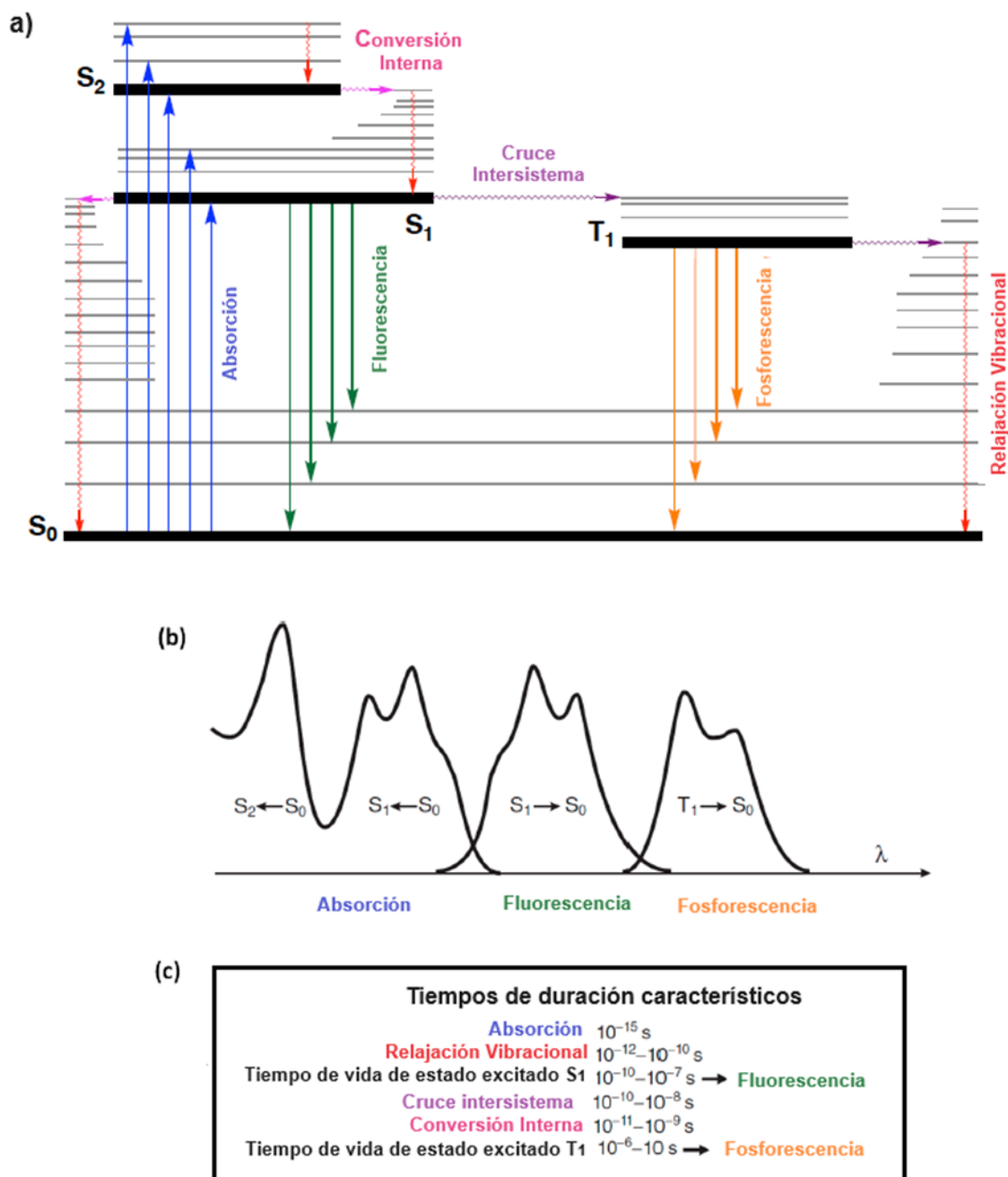
Los sensores ópticos pueden dividirse a grandes rasgos en dos categorías: colorimétricos y luminiscentes. Los sensores colorimétricos producen una respuesta de cambio de color que se detecta mediante un espectrofotómetro de absorbancia UV-vis o a simple vista, mientras que los sensores luminiscentes producen un cambio en la respuesta de fluorescencia o fosforescencia que se detecta mediante un espectrofotómetro de fluorescencia. Los sensores colorimétricos y fluorescentes para iones metálicos pueden abarcar un gran número de plataformas químicas tales como tintes orgánicos de moléculas pequeñas (Jun et al., 2020), oligonucleótidos (Nilsson et al.,

2023), polímeros (Xu et al. 2022), geles (Li et al., 2019), péptidos (Wang et al., 2023), macrociclos (Levine, 2021), complejos metálicos (Shinozaki et al., 2023), nanopartículas (NPs) y nanoclusters (NCs) (Xie et al., 2023), materiales a nanoescala (Ashoka et al., 2023) y marcos metal-orgánicos (MOFs) (Dong et al., 2019).

Una ventaja de la detección óptica es que se trata de una técnica no destructiva, lo que significa que las muestras no se encuentran directamente con el detector. Otra ventaja de la detección óptica frente a otros métodos de detección es que, dependiendo del sensor elegido, las especies iónicas interferentes no suelen producir falsos positivos ni disminuir la sensibilidad del sistema de detección. Los sensores colorimétricos y fluorescentes tienen cada uno sus propias ventajas. Los sensores colorimétricos cambian la forma en que absorben y reflejan la luz UV-vis en respuesta a un analito. Por otro lado, los sensores de fluorescencia suelen sufrir cambios en la luz emitida al ser excitados por una fuente de luz de mayor energía. En consecuencia, los sensores colorimétricos no necesitan una fuente de luz, como una lámpara o un láser, para excitar la muestra, mientras que los sensores fluorescentes sí (Zainab et al., 2023). Esto ha hecho que los sensores colorimétricos de campo estén más disponibles que los de fluorescencia. Sin embargo, la principal limitación de la detección colorimétrica es que suele ser menos sensible que la fluorescente, esto se debe a que la absorbancia UV-vis mide la diferencia entre la luz emitida y la luz absorbida, mientras que la luz emitida por los sensores de fluorescencia se mide directamente sin referencia. Esto significa que los pequeños cambios en las propiedades de la luz se detectan más fácilmente con la espectroscopia de fluorescencia, lo que aumenta la sensibilidad.

2.1.2.1 Espectroscopia de fluorescencia. La espectroscopia de fluorescencia (o fluorometría) se basa en la emisión de fotones de una sustancia tras su excitación por absorción de

luz. Las moléculas, debido a sus niveles de energía vibracional, emiten luz de menor energía (mayor longitud de onda) que la luz absorbida. Esto se denomina desplazamiento de Stokes y se produce debido a una pérdida de energía en la desintegración no radiativa (Fakayode et al., 2023). Estos procesos se muestran en el llamado diagrama de Jablonski de la Figura 2 (a). Cuando una molécula se encuentra en el nivel basal (S_0) y absorbe un fotón de suficiente energía, un electrón es promovido a un nivel singlete de mayor energía (S_1 o S_2) igual a la energía del fotón absorbido. Si el electrón, siguiendo una vía de relajación, vuelve a su estado original emitiendo un fotón, se habla de fotoluminiscencia. Los dos tipos de fotoluminiscencia son la fluorescencia y la fosforescencia. La fluorescencia se produce cuando el electrón, desde un nivel excitado singlete, regresa radiativamente al estado singlete en reposo, dentro de un tiempo de decaimiento característico del orden de 10^{-10} s a 10^{-7} s. La fosforescencia se produce cuando el electrón, tras una transición desde un estado excitado singlete a un estado triplete, regresa radiativamente al estado singlete en reposo. Dado que este último proceso implica el cambio de espín del electrón, el tiempo de fosforescencia puede variar desde 10^{-6} s hasta segundos (Figura 2 (c)). Para un compuesto, su espectro de emisión y su espectro de absorción (espectro de excitación) suelen ser casi imágenes especulares, como se muestra en la Figura 2 (b) para la transición radiativa de S_0 a S_1 y viceversa. Esta simetría se atribuye a las mismas estructuras de niveles vibracionales que intervienen en cada uno de estos procesos (Zacharioudaki et al., 2022).

Figura 2. Tipos de fotoluminiscencia.

Nota: **(a)** Diagrama de Perrin-Jablonski con las posibles transiciones radiativas (flechas rectas) de absorción, fluorescencia y fosforescencia, así como las transiciones no radiativas (flechas onduladas) de relajación vibracional, conversión interna (IC) y cruce entre sistemas (ISC). **(b)** Ilustración de los espectros para las transiciones radiativas entre estados electrónicos que se muestran en (a). **(c)** Tiempos de cada transición. Grafica modificada Fuente: (Zacharioudaki et al., 2022).

Entre los parámetros de fluorescencia importantes se incluyen los máximos de excitación y emisión, el desplazamiento de Stokes y el rendimiento cuántico. En la Tabla 1, se ofrece un resumen de estos parámetros. Es importante señalar que todos los parámetros están sujetos a cambios en condiciones experimentales locales variadas, como el pH del disolvente, la polaridad del disolvente, la viscosidad del disolvente y la temperatura. Además, estos parámetros cambiarán significativamente de una solución a un sistema en estado sólido (Hajare et al., 2023).

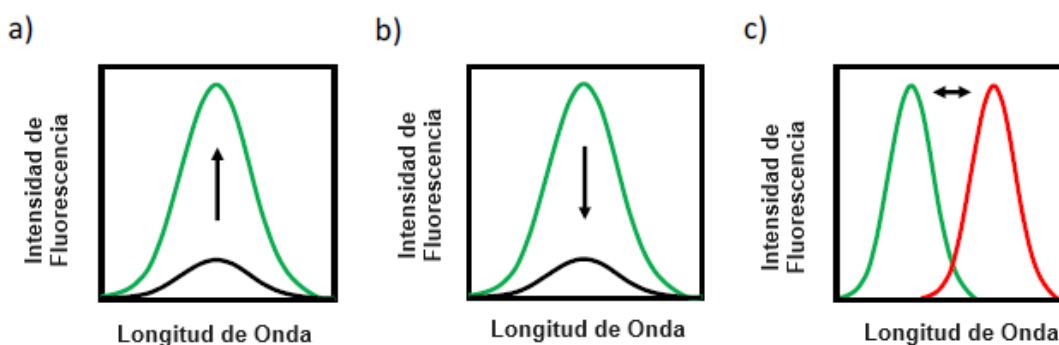
Tabla 1. *Parámetros de fluorescencia*

PARAMETROS DE FLUORESCENCIA			
Parámetro	Símbolo	Unidades	Descripción
Intensidad de Fluorescencia	-	-	Recuento de fotones detectados por el espectrómetro. La magnitud de los valores varía con cada instrumento, por lo que es una medida arbitraria. Suele ser directamente proporcional a la concentración de fluoróforo.
Máximo de excitación	λ_{max}	nm	Longitud de onda de la luz que el fluoróforo absorbe con mayor intensidad y por lo tanto, más excitado.
Emisión máxima	λ_{max}	nm	Longitud de onda de la luz que emite con mayor intensidad el fluoróforo. Suele ser la longitud de onda que se controla para detectar cambios.
Desplazamiento de Stokes	-	nm	Diferencia entre los máximos de emisión y excitación. Una mayor desintegración no radiactiva de los estados excitados a los estados bajos da lugar a un mayor desplazamiento de Stokes. Los grandes desplazamientos de Stokes son favorables, ya que minimizan la distorsión de la señal y la autodesconexión.
Rendimiento cuántico	Φ	Sin unidades	La eficiencia de conversión de fotones absorbidos en fotones emitidos. Los valores oscilan entre 0 y 100%. Un menor decaimiento no radiativo se traduce en mayores rendimientos cuánticos. Los rendimientos cuánticos altos son favorables, ya que producen sensores con límites de detección más bajos y pueden utilizarse en concentraciones más bajas. A diferencia de la intensidad de fluorescencia, el rendimiento cuántico es una propiedad intrínseca de un fluoróforo y no cambia en función de la concentración o del instrumento.
Tiempo de Vida	τ	S	El tiempo medio que el fluoróforo pasa en el estado excitado antes de decaer.
Decaimiento (Apagado)	-	Sin unidades	Cualquier proceso que disminuye la intensidad de fluorescencia de un fluoróforo. Esto puede ocurrir en el

estado excitado (extinción dinámica) o en el estado básico (extinción estática). Los apagadores de fluorescencia comunes incluyen átomos pesados e iones paramagnéticos.

2.1.2.2 Tipos de respuesta de los sensores de fluorescencia. Existen tres tipos de cambio en la respuesta de fluorescencia que pueden aprovecharse para desarrollar sensores: Respuestas de activación ("turn-on"), desactivación ("turn-off") y radiométricas, como se observa en la figura 3. En primer lugar, los sensores de activación("turn-on") son aquellos que experimentan un aumento de la intensidad de fluorescencia en presencia de un analito. Los sensores de activación óptimos tienen una fluorescencia mínima en ausencia de analitos y un aumento de varios órdenes de magnitud cuando el analito está presente. Una ventaja potencial de los sensores de activación es que sólo requieren una instrumentación sencilla de detección de emisiones para controlar la longitud de onda correspondiente a la intensidad máxima de fluorescencia. Sin embargo, los sensores de activación son menos funcionales cuando existe fluorescencia de fondo.

Figura 3. Representaciones esquemáticas de tres respuestas de fluorescencia.



Nota: **a)** encendido ("turn-on"); **b)** apagado("turn-off"); **c)** radiométrica.

Por su parte, la intensidad de los sensores de apagado "Turn-off" disminuye o se apaga. Su intensidad de fluorescencia disminuye o se apaga cuando se introduce el analito. Es preferible que

los sensores de desactivación tengan intensidades de fluorescencia inherentes muy altas, ya que esto permite una medición más sensible de la respuesta de desactivación. Los sensores de desactivación suelen ser menos favorables que los de activación, ya que sus cambios de pliegue sólo pueden estar comprendidos entre 0 y 100%. Por el contrario, los sensores de activación tienen teóricamente una capacidad ilimitada para aumentar su intensidad de fluorescencia. Otro inconveniente de los sensores de apagado es que el apagado puede producirse hasta un punto en el que la fluorescencia ya no es medible, lo que limita la capacidad de cuantificación.

A diferencia de los sensores de activación y desactivación, los sensores radiométricos implican un cambio en la longitud de onda del máximo de excitación o emisión del fluoróforo, que a menudo puede observarse visualmente como un cambio de color. Los sensores radiométricos pueden utilizarse para cuantificar analitos monitorizando la fluorescencia en dos longitudes de onda y creando un gráfico de calibración de la relación de la intensidad de fluorescencia de las dos longitudes de onda en función de la concentración. Los sensores radiométricos son muy favorables porque la monitorización de dos longitudes de onda y el informe de la relación entre ellas, actúan como un patrón interno, con lo que se consiguen mediciones más sólidas. Sin embargo, una desventaja de este tipo de sensor es que la instrumentación de detección debe ser capaz de registrar la fluorescencia en múltiples longitudes de onda.

La versatilidad de estos tres tipos de estas respuestas de fluorescencia es otra ventaja inherente de la detección por fluorescencia sobre la detección colorimétrica.

2.1.3 Metales pesados

Los metales pesados son un grupo de metales con una densidad superior a 5 g/cm^3 . Incluyen elementos como el Cr, Ni, Zn y Cd, así como el As, Cu, Hg y Pb, que se asocian con

frecuencia a sustancias tóxicas y contaminantes. La presencia de estos metales pesados se produce a partir de varias fuentes, incluidos los minerales de mena, la formación de rocas y la contaminación ambiental. Estos iones metálicos son más accesibles y se clasifican en tres grupos: no esenciales, tóxicos y esenciales. Principalmente por tres vías, estos iones metálicos entran en el medio ambiente: 1. Subproductos de la extracción de metales, 2. Vertido de efluentes de aguas residuales y lodos de depuración y 3. Deposición de partículas atmosféricas. La base de estos metales pesados incluye los residuos industriales, las escombreras, la minería, la escorrentía agrícola, las pinturas, la fabricación de plásticos, las plantas productoras de fertilizantes y los residuos que quedan tras los procesos mineros y metalúrgicos. Los metales pesados se forman relativamente en la corteza terrestre y son consumidos por la vida moderna desde muchos aspectos, por ejemplo, plásticos, teléfonos móviles, tarjetas, paneles solares, antisépticos y muchos más. Por otro lado, en concentraciones relativamente bajas, algunos iones de metales pesados (por ejemplo, Co^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} y Zn^{2+}) son esenciales para los microorganismos, ya que proporcionan cofactores vitales para las proteínas metálicas y las enzimas (Baby et al., 2019), (Mostafiz et al., 2021).

2.1.4 Fuente de metales pesados.

El incremento de la concentración de estos compuestos en aguas se debe principalmente a contaminación puntual de origen industrial o minero.

Tabla 2. Fuentes industriales de metales pesados.

<i>Metal</i>	<i>Fuente</i>
Mercurio	Deposición atmosférica, erosión, descargas humanas, materiales agrícolas, minería y las descargas industriales y de combustión.
Cadmio	Fabricación de baterías de níquel-cadmio, agentes anticorrosivos y pigmentos.
Cromo	Revestimiento plástico, galvanoplastia de metales para resistencia de la corrosión, curtido y acabado de cueros, en pigmentos y para conservantes de madera.
Plomo	Industria minera y la quema de combustibles fósiles, está involucrado en la fabricación de baterías, municiones, productos metálicos y dispositivos para la protección contra los rayos X.

Adaptado de: (Pabón, Benítez, Sarria-Villa, & Gallo, 2020)

2.1.4.1 Mercurio (Hg). El mercurio es el elemento más tóxico, su toxicidad depende de la forma de mercurio elemental, compuestos inorgánicos de mercurio o mercurio orgánico. La absorción de mercurio puede provocar muchos problemas graves, como efectos neurológicos al penetrar en las barreras hematoencefálicas, pérdida de memoria, insomnio y alteraciones neuromusculares, y diversos efectos en el sistema renal. Otras formas de contaminación humana por mercurio pueden ser los vertidos de aguas residuales, la minería, la agricultura y el vertido de aguas residuales industriales (Salehi-Babarsad et al., 2019). Los diversos estados que puede adoptar el mercurio, incluyen el vapor de mercurio, metilmercurio y cloruro de mercurio. El mercurio elemental, el mercurio inorgánico y las formas orgánicas del mercurio. El término "especiación" se utiliza con frecuencia para describir la cantidad de mercurio que se distribuye entre las distintas especies. Tanto la toxicidad del mercurio como su exposición a los seres vivos dependen en gran medida de la especiación (Omach et al., 2023).

2.1.4.2 Cadmio (Cd). El cadmio (Cd) es un metal dúctil en forma de polvo azulado o blanco plateado. Se encuentra de forma natural en el suelo (alrededor de 0,2 mg/kg), los minerales y el agua. El Cd pertenece al grupo de elementos tóxicos, cancerígenos y estimulantes. Su vida media biológica en el cuerpo humano oscila entre 16 y hasta 30 años. Se cree que algunas enfermedades pulmonares (como el enfisema, el asma y la bronquitis) y la hipertensión arterial están relacionadas con una intoxicación lenta. Los síntomas de la intoxicación por cadmio pueden variar en función del tiempo de exposición, el tipo de alimentación y la edad y el estado de salud de las personas expuestas. En el caso de los no fumadores y de las exposiciones no profesionales, la única fuente de exposición es la dieta. La FAO/OMS recomienda que la ingesta de cadmio tolerable para un adulto es de aproximadamente 0,4-0,5 mg/semana (60-70 µg al día). El cadmio

se absorbe principalmente a través del sistema respiratorio (alrededor del 13-19% del Cd del aire), pero también puede entrar a través del sistema digestivo (alrededor del 10-44%), cuando el polvo se mezcla y se ingiere con la saliva. La cantidad de Cd acumulado oscila entre 0,14 y 3,2 ppm en los músculos, 1,8 ppm en los huesos y 0,0052 ppm en la sangre. Las personas expuestas con mayor frecuencia a metales pesados deben ser objeto de un seguimiento continuo para mantener un estilo de vida saludable, así como para aplicar medidas preventivas eficaces y mejorar la salud pública (Charkiewicz et al., 2023).

2.1.4.3 Cromo (Cr). El cromo está presente en el carbón, el petróleo, aceros y aleaciones, en pigmentos oxidantes, fertilizantes, catalizadores. El cromo se utiliza ampliamente en las industrias para diversos fines que causan la mayor parte de la contaminación por este metal. De forma directa e indirecta, afectan a las especies biológicas y ecológicas. Los alimentos y el agua que contienen cromo o el contacto de la piel con artículos que lo contienen, son las principales vías de exposición de la población humana no ocupacional, al igual que vertimientos industriales que contribuyen con cantidades significativas de Cr en el aire, las aguas subterráneas, el suelo y la vida marina, poniendo en peligro la salud de las personas, la flora y la fauna.

A través de la bioacumulación en el cuerpo humano, el Cr puede provocar una serie de enfermedades. Entre ellas se incluyen afecciones de la piel, los riñones, el sistema nervioso y el tracto gastrointestinal, así como la aparición de diversos tumores en los pulmones, la garganta, la vejiga, los riñones, los testículos, los huesos y la tiroides (Shin et al., 2023).

2.1.4.4 Plomo (Pb). El plomo es el elemento pesado tóxico más importante del medio ambiente. Sus importantes propiedades como la blandura, maleabilidad, ductilidad, escasa

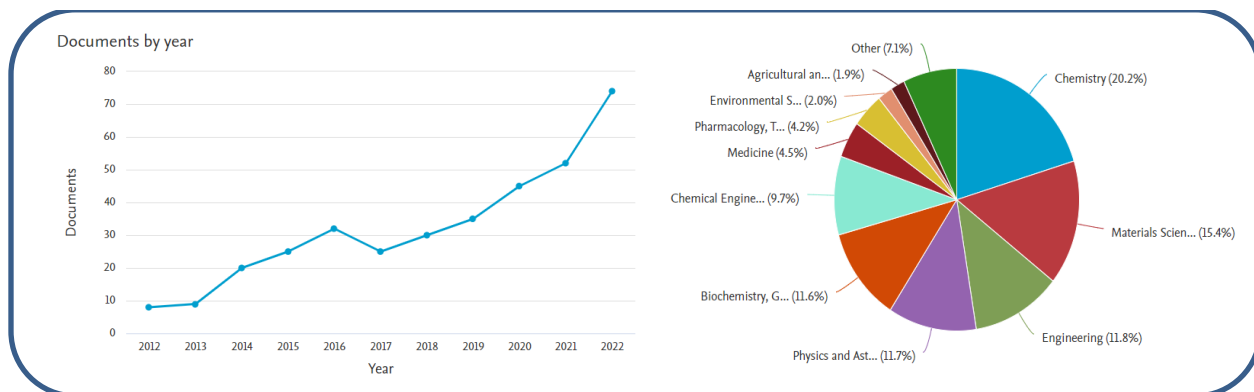
conductibilidad y resistencia a la corrosión parecen dificultar el abandono de su uso, pero como no es biodegradable, su concentración se acumula en el medio ambiente con peligros crecientes. La exposición al plomo se produce a través de dos medios principales: el aire y las superficies. La absorción en general puede producirse a través de cuatro vías primarias: inhalación, ingestión, transdérmica y percutánea. La exposición humana al plomo y sus compuestos se produce sobre todo en ocupaciones relacionadas con el plomo con diversas fuentes como la gasolina con plomo, procesos industriales como la fundición y su combustión, alfarería, construcción de barcos, pintura y tuberías que contienen plomo, reciclaje de baterías, rejillas, industria armera, pigmentos, impresión de libros, entre otros. El deterioro del plomo en la pintura forma plomo en suspensión en el aire, que se asienta y contamina aire y suelos. Se ha demostrado que la exposición al suelo que contiene partículas de plomo es significativamente peligrosa para los niños, que suelen estar más expuestos por ingestión de polvo doméstico o tierra que por los residuos de pintura. El agua potable también es una fuente importante de exposición al plomo. Se calcula que es responsable de aproximadamente el 20% de la exposición diaria total experimentada por la mayoría de la población del planeta. El plomo es un metal altamente tóxico que afecta a casi todos los órganos del cuerpo. La toxicidad del plomo en los niños tiene más consecuencias que en los adultos. Los lactantes y los niños pequeños son especialmente sensibles incluso a niveles bajos de plomo, lo que puede contribuir a problemas de comportamiento, déficit de aprendizaje y disminución del cociente intelectual (CI). En la población de mediana y avanzada edad, la exposición prolongada al plomo provoca anemia, aumento de la presión arterial y daños graves en el cerebro y los riñones. En las mujeres embarazadas, una exposición elevada al plomo puede provocar abortos, mientras que la exposición al plomo crómico en los varones provoca infertilidad (Sani and Amanabo., 2021).

2.2 Marco referencial

Recientemente, se han realizado muchos esfuerzos en la fabricación de sensores químicos basados en ionóforos orgánicos fluorescentes frente a cationes y aniones. Los productos naturales han atraído la atención por sus características de unión selectiva con las dianas. La curcumina, como elemento clave, puede utilizarse tanto como receptor iónico como transductor electroquímico. También puede utilizarse para la detección de metales pesados y aniones tóxicos en formas tautoméricas mediante el proceso de quelación con ellos, que pueden presentar un desplazamiento anódico y catódico, respectivamente (Devasena et al., 2022). Estos resultados que se presentan con la curcumina pueden como hipótesis extrapolarse a las moléculas análogas de curcumina y su modificación con aminoácidos (glicina y valina) que proponemos en ese trabajo de investigación.

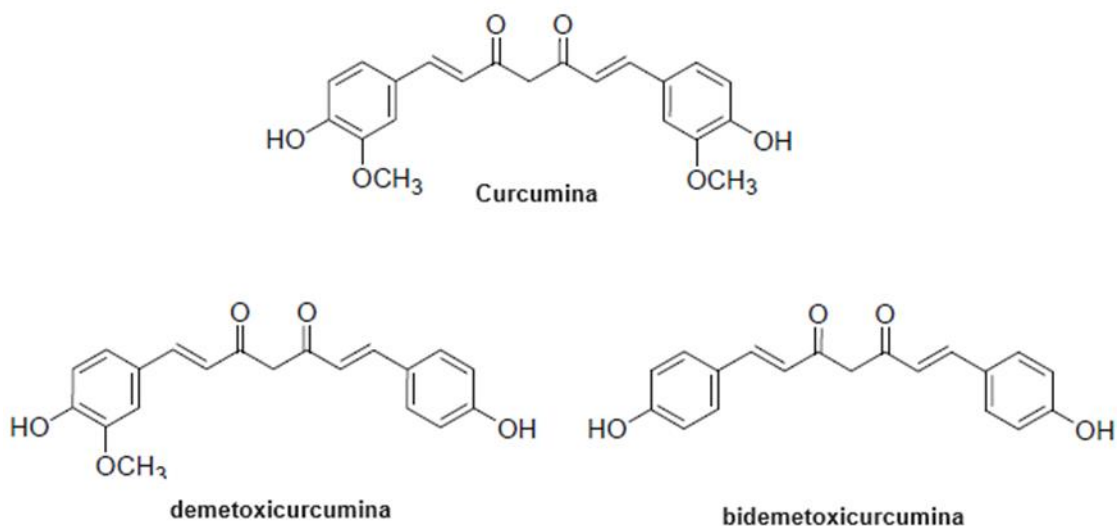
Una revisión y análisis de las publicaciones sobre el uso de la curcumina como sensor reveló que la editorial académica Elsevier ha publicado un total de 355 productos de investigación durante los últimos 11 años (2012-2022). El análisis muestra una tendencia creciente en la cantidad de publicaciones a lo largo del tiempo, con la mayor cantidad de publicaciones reportadas en 2022, lo que indica un interés sustancialmente creciente en el campo de rápido crecimiento como se observa en la figura 4. Los resultados de búsqueda implican un considerado interés en este tipo de compuestos en diferentes áreas; resaltando los campos de la química (20,2%) con 163 documentos ciencia de los materiales (15,4%), aplicaciones generales en ingeniería (11,8%) y física y astronomía (11,7%) con más de la mitad de los documentos, seguido de bioquímica (11,6%) e ingeniería química (9,7%), y otros campos relevantes de la ciencia; aunque menores en porcentaje, no por ello menos importantes en la aplicación de este tipo de compuestos.

Figura 4. Análisis de las publicaciones de la editorial Elsevier sobre curcumina como sensor para la detección de iones de metales pesados en el agua desde 2012 hasta 2022.



Obtenido de: Elsevier

Los curcuminoides son un grupo de metabolitos secundarios a los que se han atribuido las diversas actividades farmacológicas de la cúrcuma, que consiste en la curcumina y dos compuestos relacionados, la demetoxicurcumina y la bidemetoxicurcumina que se muestran en la figura 5 (Keith, S. 2020).

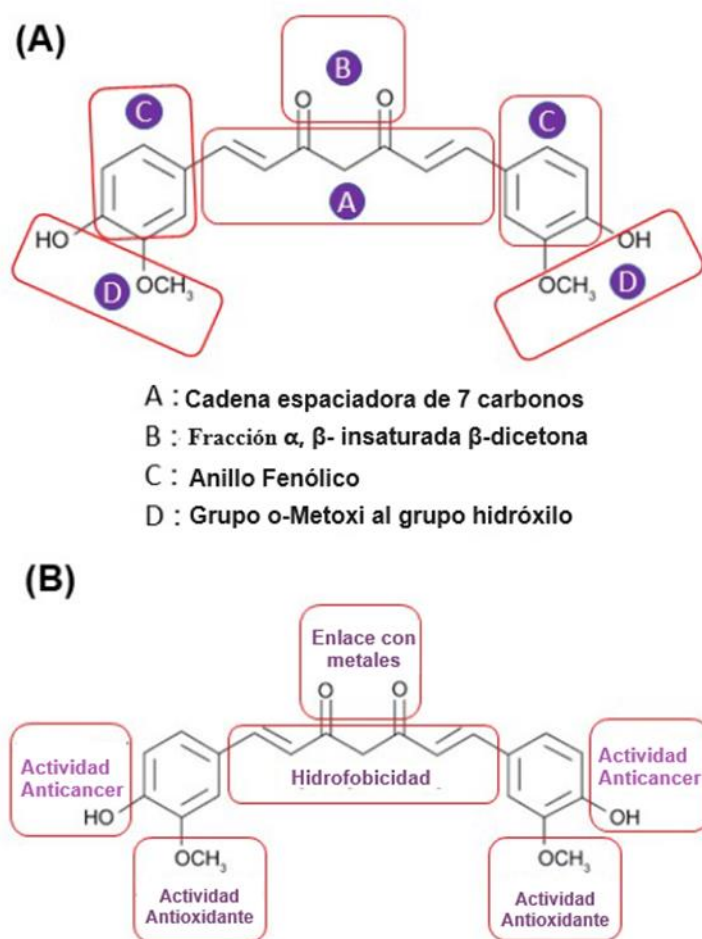
Figura 5. Estructura de los tres mayores curcuminoides en la cúrcuma.

Adaptado de: (Sanchez Arenas, Tapia López, García Meza, & Ocaranza Sánchez, 2022)

La curcumina y análogos son β -dicetonas en cuyas estructuras los grupos feruloil sustituyen a dos hidrógenos, además, está compuesta por tres grupos funcionales principales. Estos grupos funcionales incluyen una fracción α , β -insaturada β -dicetona, un grupo aromático fenólico, un grupo metoxi en posición orto al grupo hidroxilo en el anillo aromático y una molécula enlazadora de siete carbonos (Figura 6 (A)).

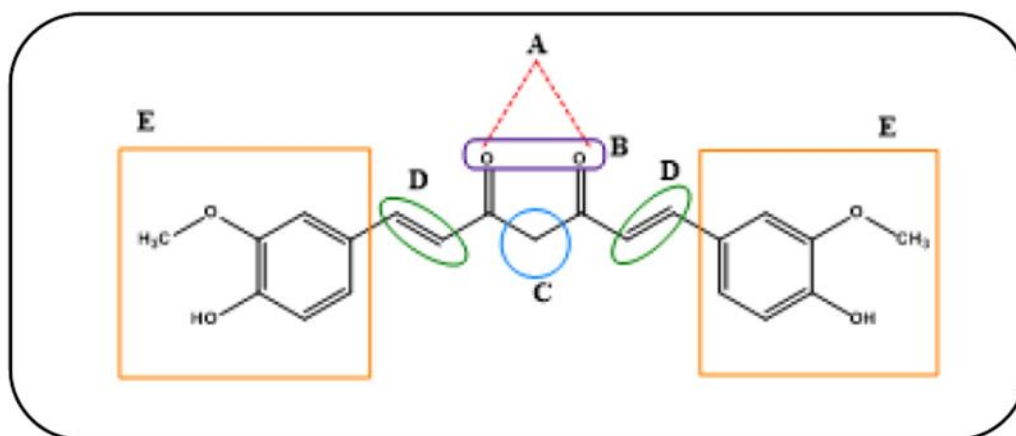
Dos grupos carbonilo α , β -insaturados conectan los anillos aromáticos de la curcumina. Las dicetonas se desprotonan fácilmente y forman enolatos, mientras que la fracción α , β -insaturada actúa como aceptor de Michael y sufre adición nucleofílica (Liang et al., 2022).

La actividad antioxidante de la curcumina se debe a su grupo fenólico, mientras que el carbono proporciona hidrofobicidad (Figura 6 (B)) (Mary et al., 2018). Como la curcumina es hidrófoba por naturaleza, se ha modificado estructuralmente para aumentar sus aplicaciones en especial para actividad biológica y en su uso como sensor de matrices acuosas.

Figura 6. Estructura de la curcumina.

Nota: **(A)** Estructura básica de la curcumina. **(B)** Grupos de la curcumina responsables de sus propiedades biológicas.

En la figura 7, se muestran todos los sitios posibles en los que se pueden realizar las modificaciones estructurales de la molécula de curcumina. Estos incluyen la modificación para la formación de complejos metálicos de curcumina (A), la modificación de la funcionalidad diceto (B), la modificación de la funcionalidad del metileno activo (C), la modificación del doble enlace (D) y de la modificación de la cadena lateral arílica (E). En la presente investigación haremos énfasis en los cambios estructurales que ocurren en las posiciones A y cambios en E.

Figura 7. *Sitios de modificación estructural en la curcumina.*

La aplicación de la curcumina en colorimetría se investigó por primera vez como una prueba de tira, en la que el color cambiaba de amarillo a marrón rojizo para la determinación de boro en plantas y suelos con una modificación de la curcumina utilizando diferentes 1,3-dioles para eliminar interferencias (Paden et al., 2021).

Se ha investigado la capacidad de formar complejos de curcumina basándose en su capacidad teórica de unirse a iones metálicos debido al ligando acetilacetato (acac-) que contiene su estructura química. Termodinámicamente, los complejos pueden ser estables en medios polares (Wang et al., 2023). Zhang y colaboradores, han estudiado que los curcuminoides pueden unirse a Ni^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} y Pd^{2+} y otros metales, ya que los iones sustituyeron estructuralmente el protón enol, con la formación de un anillo estable de seis enlaces que implica la quelación del metal (Zhang et al., 2019). La curcumina también se ha estudiado como un potencial agente quelante del Fe^{3+} mediante la formación de complejos hierro-curcumina $[\text{FeH}_2\text{CU}(\text{OH})_2]$ y hierro-diacetilcurcumina $[\text{FeDCU}(\text{OH})_2]$ (Rainey et al., 2019). Se observó que los complejos de curcumina eran estables a una relación molar 2:1 (ligando:metal) con Ga^{3+} , formando un complejo $[\text{Ga}(\text{Curcumin})_2]^+$ (Orteca et al., 2019).

La relación estequiométrica indica que una cierta cantidad del metal puede unirse completamente a una cierta cantidad de curcumina, lo que apoya la idea de que la determinación de la concentración de metal en una matriz es posible utilizando curcumina y sus derivados.

Estudios recientes han informado que los complejos curcumina-metal cambian de color, lo que ha dado lugar a una mayor investigación de la curcumina en el análisis colorimétrico. La colorimetría basada en soluciones de productos naturales para la detección de iones metálicos, es la que muestra Mulyaningsih y colaboradores para curcuminoides utilizando nanopartículas de oro estabilizadas con curcumina para la detección de mercurio (Hg^{2+}) mostró resultados positivos, marcados por un cambio de color de vino rojizo a una solución de color azul claro a pH 7,4 y analizados posteriormente mediante espectrofotometría UV-Vis (Mulyaningsih et al., 2023). La selectividad de la curcumina hace que sea difícil evitar resultados falsos positivos para la detección de metales en soluciones alcalinas, ya que puede cambiar de color de forma natural a valores de pH superiores a 7,4 y formar precipitados de hidróxido de metal.

A diferencia de otros curcuminoides y sus variaciones estructurales, la curcumina pura es muy propensa a la degradación química en soluciones alcalinas y tiende a cristalizar en soluciones ácidas (Karat et al., 2017). La detección de metales se desarrolló entonces utilizando materiales sintetizados a base de curcumina, como nanofibras, películas de nanopartículas, criogeles biopelículas y membranas. La modificación estructural es una de las alternativas para mejorar la biodisponibilidad, solubilidad y estabilidad de la curcumina, porque tiende a mejorar la capacidad quelante, la sensibilidad y la selectividad de los sensores basados en su estructura (Vonnice et al., 2022). Como sabemos la curcumina contiene un grupo 1,3-dicetonico que incluye un estado tautomérico ceto-enol estable que le permite formar una fuerte complejación a través de un mecanismo quelante por ejemplo con iones Pb^{2+} . Se observaron resultados positivos para la

presencia de Pb^{2+} utilizando nanopartículas AgNPs-CUR, marcados por un cambio de color de amarillo a naranja a un pH de 6, seguido de precipitados floculares en 20 min (Chanajaree et al., 2021). Al utilizar nanofibras de celulosa de curcumina también se observó cambios en la coloración, al cambiar el color de amarillo a rojo anaranjado a un pH de 5 (Sheikhzadeh et al., 2022). La propiedad de cambio de color de la curcumina depende del pH para la detección de Pb^{2+} , ya que a valores de pH superiores a 5 se observa un color rojo anaranjado. También se observó un color rojo-marrón para el Fe^{3+} a pH 2 (Phatthanawiwat et al., 2022), aunque se afirmó que era selectiva frente a los iones Ni, Cu, K, Mn, Cr, Mg, Zn, Na, Ca, Ba, Cd y Co, y resultó ser la más sensible para el Fe^{3+} . La detección de Fe^{2+} se ha estudiado utilizando una biopelícula compuesta por una mezcla de curcumina, plátano (*Musa acuminata x balbisiana*) y aloe vera (*Aloe barbadensis*); se observó un color marrón verdoso que se confirmó mediante espectroscopia UV-Vis, con un desplazamiento de la longitud de onda de 426 nm a 410 nm (Vonnice et al., 2022). El principal reto que plantea el uso de la curcumina como indicador colorimétrico para la detección de metales es su propiedad naturalmente dependiente del pH, que puede dar lugar a falsos positivos, especialmente en condiciones alcalinas, aunque algunos estudios informaron de que los métodos son selectivos para determinados metales. Según los informes anteriores, una forma en la que se modifica estructuralmente la curcumina o involucra cambios en la fabricación del sensor que la incluye es preferible a una forma basada en solución, ya que mejora la estabilidad de la curcumina.

2.3 Marco legal

El artículo 5° de la resolución 2115 del 22 de junio del 2017 establece que “*las características químicas del agua para consumo humano de los elementos, compuestos químicos y mezclas de compuestos químicos diferentes a los plaguicidas y otras sustancias que al sobrepasar los valores máximos aceptables tienen reconocido efecto adverso en la salud humana, deben enmarcarse dentro de los valores máximos aceptables que se señalan a continuación*”:

Tabla 3. Características químicas que tienen reconocido efecto adverso en la salud humana.

<i>Elementos, compuestos químicos y mezclas de compuestos químicos diferentes a los plaguicidas y otras sustancias</i>	<i>Expresados como</i>	<i>Valor máximo aceptable (mg/L)</i>
Antimonio	Sb	0,02
Arsénico	As	0,01
Bario	Ba	0,7
Cadmio	Cd	0,003
Cianuro libre y disociable	CN ⁻	0,05
Cobre	Cu	1,0
Cromo total	Cr	0,05
Mercurio	Hg	0,001
Níquel	Ni	0,02
Plomo	Pb	0,01
Selenio	Se	0,01
Trihalometanos totales	THMs	0,2
Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos	HAP	0,01

Con referencia al uso de Curcumina y derivados; la legislación colombiana se basa en las regulaciones del Ministerio de Salud Nacional y Protección Social en el Decreto 2106 del 26 de julio de 1983 que faculta al Ministerio de Salud para elaborar la lista de aditivos en los alimentos para consumo humano que puedan utilizarse en el territorio nacional y oído el Comité Asesor de que trata el artículo 7o del mencionado decreto; con el uso SOLO de tipo alimenticio de este compuesto y en posibles aplicaciones biomédicas (Con contenido máximo de arsénico como As 3 mg/kg y plomo como Pb 10 mg/kg); basado en investigaciones y resoluciones de varias organizaciones, como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y el Comité Mixto de Expertos en Aditivos

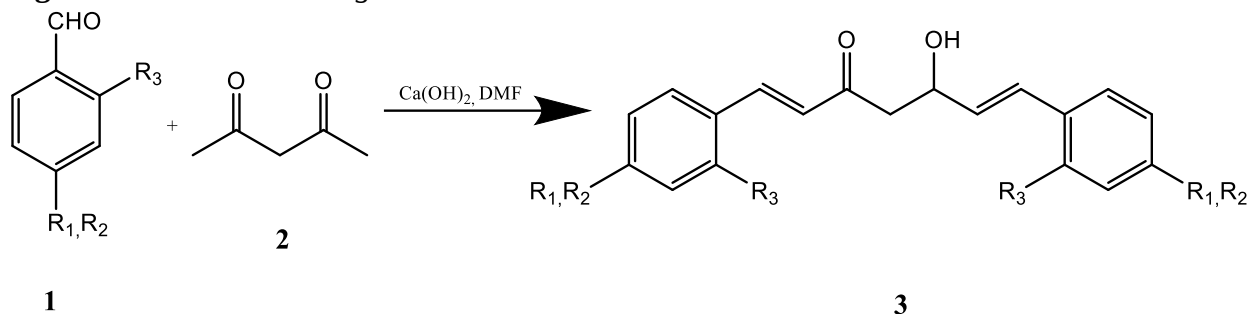
Alimentarios de las Naciones Unidas y la Organización Mundial de la Salud (JECFA), quienes han declarado que el consumo diario de curcumina en el intervalo de dosis de 0-3 mg/kg es seguro (Rai et al., 2020). Los ensayos clínicos también han señalado la seguridad de este fitoquímico para uso humano (Z. Heidari et al., 2022). El tratamiento con curcumina a esta dosis puede ir acompañado de algunos efectos secundarios. Se indicó que la utilización a largo plazo (1-4 meses) de curcumina en dosis entre 0,9 y 3,6 g/día da lugar a algunos efectos secundarios, como diarrea, náuseas y niveles séricos elevados de lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina (Shakoor et al., 2021). Cabe destacar que la curcumina puede tener efectos citotóxicos sobre las células cancerosas sin afectar a las células normales (Suhito et al., 2019). Se han mencionado varios mecanismos probables para estos efectos, como la mayor captación celular de curcumina en células malignas en comparación con células normales, la inhibición de la vía de señalización NF- κ B por la curcumina en células cancerosas, pero no en células normales, y la modulación del equilibrio redox por este fitoquímico (K.-H. Lu et al., 2023), (Suhito et al., 2019). En conjunto, la evidencia existente indica que la curcumina para los fines expuestos es generalmente segura y bien tolerada, pero su uso crónico podría tener en cuenta una dosificación eficaz y una formulación adecuada para evitar los posibles efectos adversos de este compuesto. En cuanto a modificaciones estructurales de la curcumina y con fines diferentes al alimenticio y en salud, no hay bibliografía que reporte los posibles efectos adversos en la salud humana y animal.

3. Diseño metodológico

3.1 Procedimientos

3.1.1 Síntesis de análogos de curcumina:

Figura 8. Síntesis de análogos de curcumina.



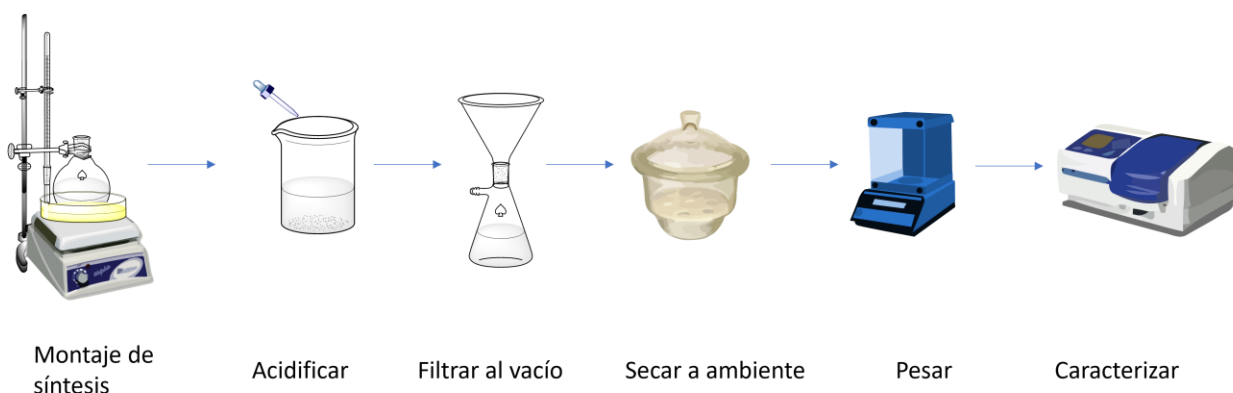
R ₁	R ₂	R ₃
MetO	(CH ₃) ₂ N	MetO

En un balón de fondo redondo de 250 mL se agregan 15 mL de dimetilformamida como solvente, el (los) aldehído(s) de estudio (para esta investigación se usarán: el 4-dimetilaminobenzaldehído, el 4-metoxibenzaldehído y el 2-metoxibenzaldehído), acetilacetona (2,4-pentanediona) e hidróxido de calcio (Kulkarni, Kondhare, Varala, & Zubaidha, 2013) (los pesos varían según el análogo de curcumina a sintetizar), se deja durante aproximadamente 6-8 horas en agitación constante y a temperatura de 110°C, como se indica en la figura 9, no fue necesario emplear un sistema de reflujo debido a que la temperatura de ebullición de la dimetilformamida es de 153 °C.

Pasado el tiempo de reacción, se transvasa el contenido al balón de fondo redondo a un vaso de precipitados de 250 mL, realizando lavados con agua fría/acetona (90/10) para asegurarse de que no queden restantes de materiales de partida como la dimetilformamida DMF e hidróxido

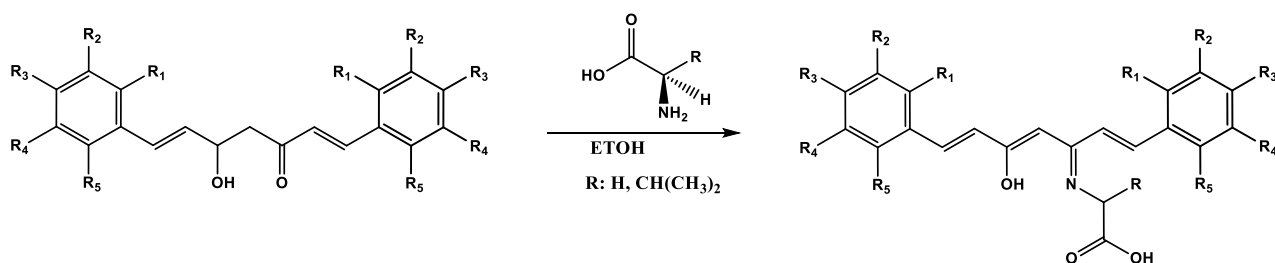
de calcio ($\text{Ca}(\text{OH})_2$), se mide el pH (se espera que el crudo de reacción sea básico) y se agrega HCl diluido mientras se mezcla con una varilla de agitación hasta alcanzar un pH de 5, por último, se filtra al vacío, el sólido se recristaliza en etanol o metanol y se deja en el desecador durante una semana aproximadamente. Se pesa el producto y se calcula el rendimiento de reacción.

Figura 9. Esquema síntesis de análogos de curcumina.



3.1.2 Condensación con aminoácidos:

Figura 10. Condensación con aminoácidos a análogos de curcumina.

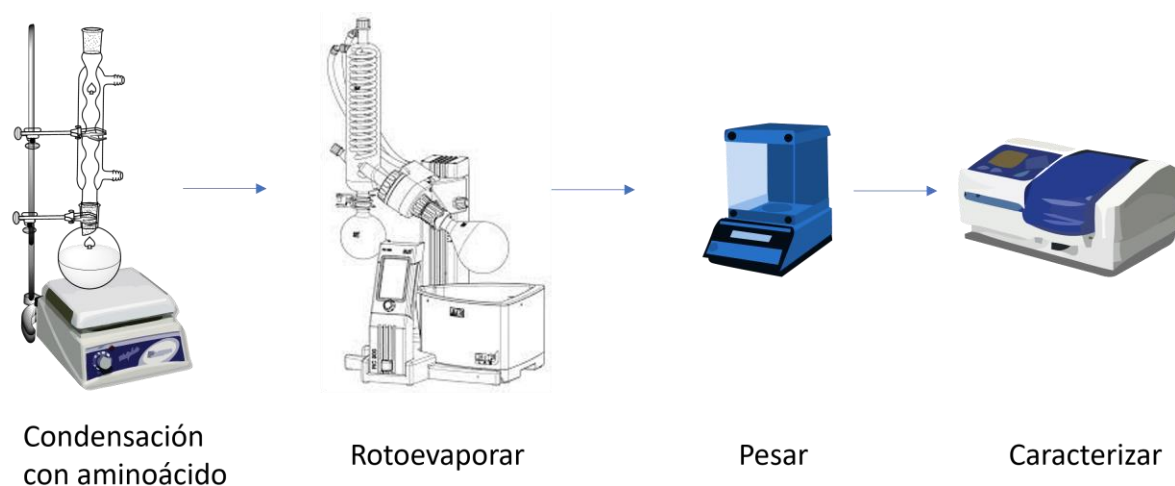


Como se indica en la figura 11, en el balón de fondo redondo de 100 mL se adiciona 15-25 mL de etanol como solvente, se agregan 0,5 g del análogo de curcumina obtenido en el paso

3.1.1. junto con el aminoácido (para esta investigación se usarán: glicina y valina) y 5 gotas de ácido acético glacial, se somete a reflujo mínimo de 3-5 horas con agitación constante.

Pasado el tiempo de reacción, se deja enfriar a temperatura ambiente y se lleva a rotaevaporación bajo presión reducida. La solución resultante se reduce a un tercio del volumen hasta la formación de un precipitado, que se filtra, se lava con etanol y finalmente se seca sobre CaCl_2 . Se pesa el producto y se calcula el rendimiento de reacción.

Figura 11. Esquema condensación con aminoácidos a análogos de curcumina.



3.1.3 Caracterización química de compuestos.

3.1.3.1 Espectroscopia de infrarroja (FTIR) Se utilizará 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 $15\text{-}30^\circ\text{C}$. Software: LabSolutions IR.

3.1.3.2 Resonancia magnética nuclear (NMR) Todos los compuestos sintetizados se caracterizarán mediante RMN de protones (^1H -RMN), utilizando como solvente dimetilsulfóxido deuterado ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), cloroformo deuterado (CDCl_3), 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. Frecuencia 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.

3.1.3.3 Punto de fusión (MP). Dentro de capilares cerrados se añadió el compuesto de interés, para posteriormente ubicarlos en el compartimento del fusiómetro de marca Stuart de 120 V.

3.1.4 Complejación con metales (2+):

Se realiza una serie de disoluciones de metales como; cadmio, cobre, mercurio y plomo a 10 ppm

Para los sensores; se realiza una solución de 10 ppm de cada uno, diluyendo el sólido en 0,5 mL de DMSO y aforando a 50 mL con agua destilada.

En tubos de ensayo se agrega 1 mL del sensor y 3 mL de solución de metal (1:3), se deja en la nevera durante un día y posteriormente se evalúa el comportamiento del sensor al poner los tubos bajo luz UV de longitud de onda larga.

La detección colorimétrica a simple vista y utilizando la lámpara de luz UV de onda larga es la forma más sencilla de observar cualitativamente la selectividad de los ligandos curcuminoide condensados con aminoácidos a varios iones metálicos (Mg^{2+} , Ba^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+} , entre otros) al presentar el fenómeno de fluorescencia y/o inhibición de la misma.

3.1.5 Cuantificación:

3.1.5.1 Determinación de λ máx. Se toma 5 ml de la solución del derivado de curcumina sintetizado y se diluye a 10 ml con metanol, etanol o mezcla de DMSO/(etanol-agua) en un matraz aforado. y se analizó la solución en un espectrofotómetro en el intervalo de 200 a 700 nm, determinándose así la longitud de onda máxima de absorción para los compuestos sintetizados

3.1.5.2 Preparación de la curva de calibración. A partir de la solución madre de 50 ppm de sensor, se realizó una serie de disoluciones de 25; 10; 5; 2,5;1 y 0,5 ppm, que fueron analizadas con el espectrofotómetro de UV-Vis (Kościelniak, 2022).

3.1.5.3 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).

La preparación de los blancos del método se realiza con la medida óptima de cada sensor análogo de curcumina modificado con los aminoácidos glicina y valina, determinada en los ensayos preliminares.

Se realiza una solución madre de 100 ppm del metal de estudio y una serie de disoluciones a diferentes concentraciones, en una relación 1:3 de metal-sensor se pasa por el espectrofotómetro de UV-Vis, progresivamente disminuyendo la concentración del metal, determinando así cuál es la mínima medición posible.

3.1.6 Prueba toxicológica:

3.1.6.1 Ensayo de toxicidad aguda con *Allium Cepa* L. Se realizará 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 de aminoácidos glicina y valina sintetizados en esta investigación sobre organismos vivos.

La prueba con los bulbos de cebolla morada (*Allium cepa*) se seguirá 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 determinará al establecer el porcentaje de inhibición del crecimiento de las raíces respecto a la longitud promedio de las raíces del control negativo.

El estudio inicia con el llenado de tubos de ensayo con las respectivas soluciones de los quimiosensores análogos de curcumina modificados con los aminoácidos glicina y valina hasta el borde del tubo, se colocan bulbos de *Allium Cepa* L limpios sobre la boca del tubo asegurándose que la zona radicular esté inmersa en el líquido. Se dejan 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 reestablece el volumen que se haya perdido por evaporación o absorción dos veces al día.

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

$$\%inhibición = \frac{(Longitud\ del\ control - Longitud\ de\ la\ muestra) * 100}{Longitud\ del\ control}$$

Posteriormente, se grafica la curva de dosis- respuesta, luego a través del método Probit se calcula la concentración efectiva (CE_{50} ; 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 4.:

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
Duración de la Prueba	120 h
Control negativo	Agua
Control positivo	Cobre (II) a partir de la solución de $CuSO_4$

3.1.6.2. Índice Mitótico. Según la metodología de;(Malca-Díaz, y otros, 2020), se utilizaron las raíces de los bulbos de cebolla del punto 3.1.6.1.; se cortaron 5 mm de 2 raíces de cada muestra y se colocaron en un vidrio de reloj, en primer lugar, se cubrieron con HCl durante 10 minutos, inmediatamente se retiró el ácido se realizaron 3 lavados con agua destilada y por último, se cubrieron con orceína durante 10 minutos.

Una vez teñidas las raíces, se depositaron sobre un portaobjetos limpio, se le añadió una gota de orceína y se tapó con un cubreobjetos, presionando con firmeza para extender las células.

Para el estudio de las células se partió por el lente de objetivo 4x y progresivamente se aumentó hasta llegar a 100x, aumento en el cual se identificaron algunos campos con células en fase de división, se contaron las células presentes en el campo y las que presentaron división y se determinó el índice mitótico con la siguiente fórmula;

$$I.M. = \frac{\text{Número de células en división} \times 100}{\text{Número total de células}}$$

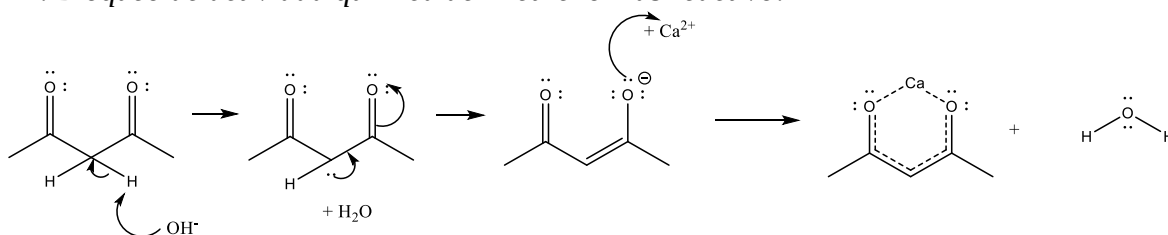
4. Resultados obtenidos

4.1. Síntesis de compuestos

4.1.1. Mecanismo de reacción síntesis análogos de curcumina

La acetilacetona contiene dos grupos metilo terminales y un grupo metileno central. El grupo metileno central es más reactivo que los grupos terminales. Por lo tanto, para efectuar la condensación en los grupos metilo terminales es necesario bloquear el grupo metileno activo durante el proceso sintético y desbloquear el mismo al final de la síntesis, como se muestra en la figura 12. La acetilacetona existe en forma ceto y enol. La forma enol se coordina a través de ambos átomos de oxígeno con la pérdida de un protón para formar un anillo quelatado, ya que la acetilacetona es un ligando bidentado. El calcio es divalente en la naturaleza y tiende a formar quelatos con ligandos bidentados. Siguiendo esta lógica, se preveía que el calcio bloquearía el grupo metileno activo mediante quelación y también actuaría como base para provocar la condensación en los extremos terminales con los aldehídos.

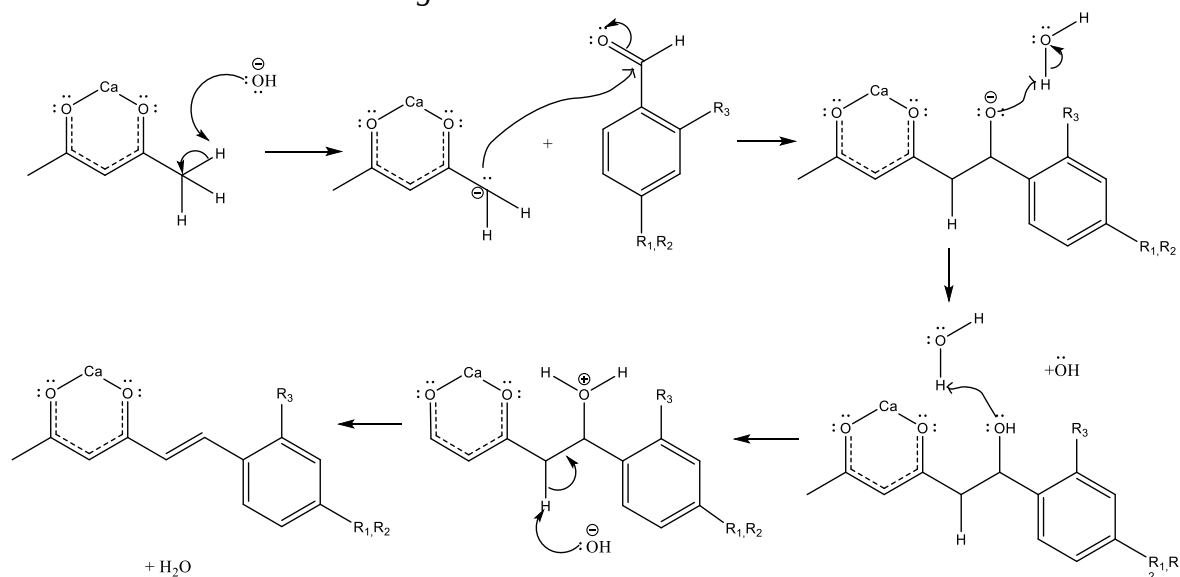
Figura 12. Bloqueo de actividad química del metileno más reactivo.



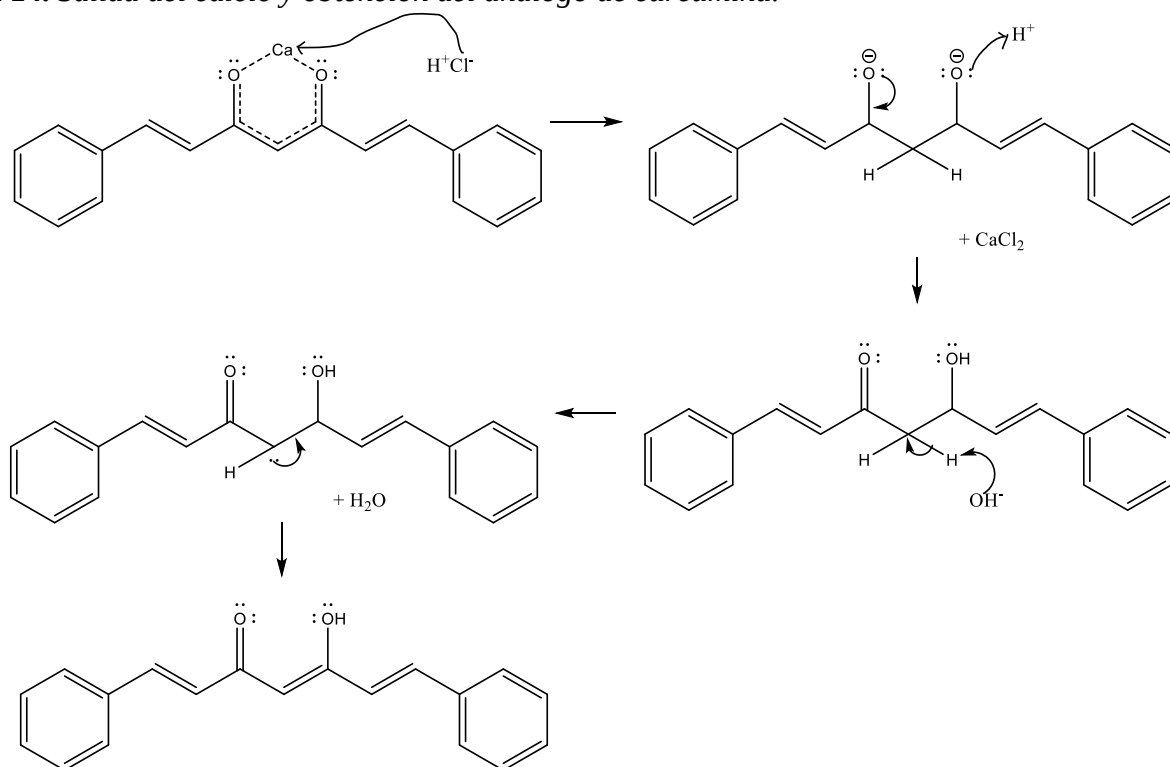
En la figura 13 se evidencia una condensación de Knoevenagel, que se da entre un metileno activo y el aldehído; en primer lugar, se da una deprotonación del metilo debido a un ataque nucleofílico del grupo hidroxilo hacia el grupo carbonilo del aldehído, el oxígeno presente es protonado y se convierte en un buen grupo saliente (agua), por último, se da una reacción de eliminación de un hidrogeno, formando un doble enlace en la cadena.

El proceso anterior se da también en el otro metilo de la acetilacetona, dando como resultado la primera molécula de la figura 14

Figura 13. Condensación de Knoevenagel.



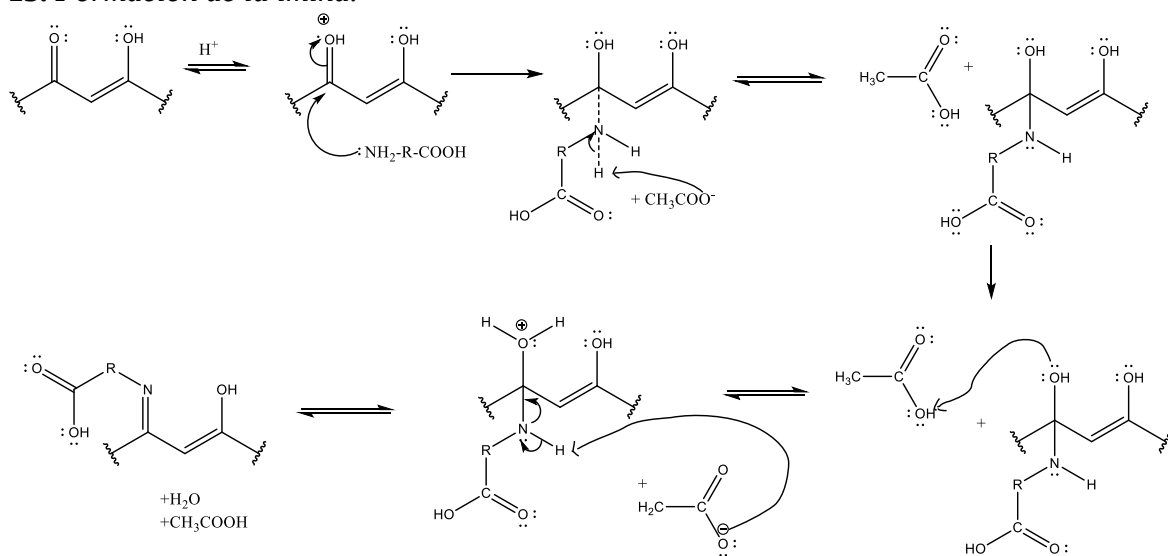
En la figura 14, se da un ataque de parte del ácido clorhídrico hacia el anillo quelatado, formando cloruro de calcio, se forma el equilibrio cetoenolico y por último, se forma un doble enlace debido a la deprotonación del metileno central que se da por el ataque de un grupo hidroxilo.

Figura 14. Salida del calcio y obtención del análogo de curcumina.

4.1.2. Mecanismo de reacción condensación con aminoácidos

Como se indica en la figura 15, el mecanismo inicia con una adición nucleofílica catalizada por ácido acético de la amina del aminoácido al grupo carbonilo. El ataque por la amina, seguido de la deprotonación del átomo de nitrógeno, produce un intermediario llamado carbinolamina.

Un carbinolamina se convierte a una imina por pérdida de agua y forma un enlace doble, esta deshidratación sigue el mismo mecanismo que la deshidratación de un alcohol catalizado por un ácido. La protonación del grupo hidroxilo lo convierte en un buen grupo saliente y sale como agua.

Figura 15. *Formación de la imina.*

4.1.3. Rendimientos de reacción

Tabla 5. *Rendimientos de reacción para compuestos sintetizados.*

Compuesto	% rendimiento
Análogo de curcumina de 4-MetO	80
4-MEtO+glicina (sensor 1)	98
4-MEtO+valina (sensor 2)	96
Análogo de curcumina de 4-DAB	62
4-DAB+glicina (sensor 3)	92
4-DAB+valina (sensor 4)	88
Análogo de curcumina de 2-MetO	85
2-MEtO+glicina (sensor 5)	75
2-MEtO+valina (sensor 6)	71

En la tabla 5 se registran los porcentajes de rendimiento de reacción, tanto de la síntesis de los análogos de curcumina como la condensación con glicina y valina. Los sensores con mejor rendimiento de reacción son los de a base de 4-metoxibenzaldehído, y en los tres casos, la condensación con glicina obtuvo mayores rendimientos que con valina.

Los sensores que presentan menor rendimiento de reacción son aquellos que tienen un aldehído con sustitución orto de partida, esto se puede adjudicar al impedimento estérico que se presenta en la molécula.

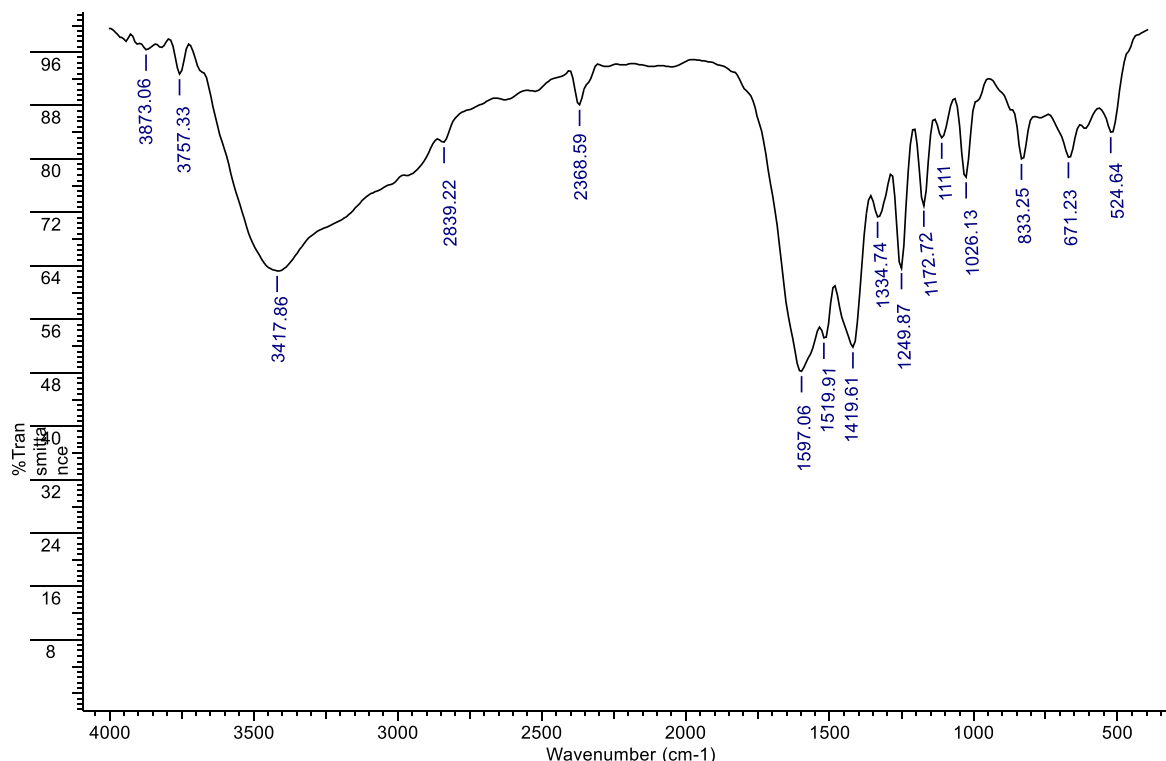
4.2. Caracterización química de compuestos

4.2.1. Espectroscopia de infrarrojo (FTIR)

Los espectros fueron comparados con lo registrado en 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.

4.2.1.1. Sensor 1

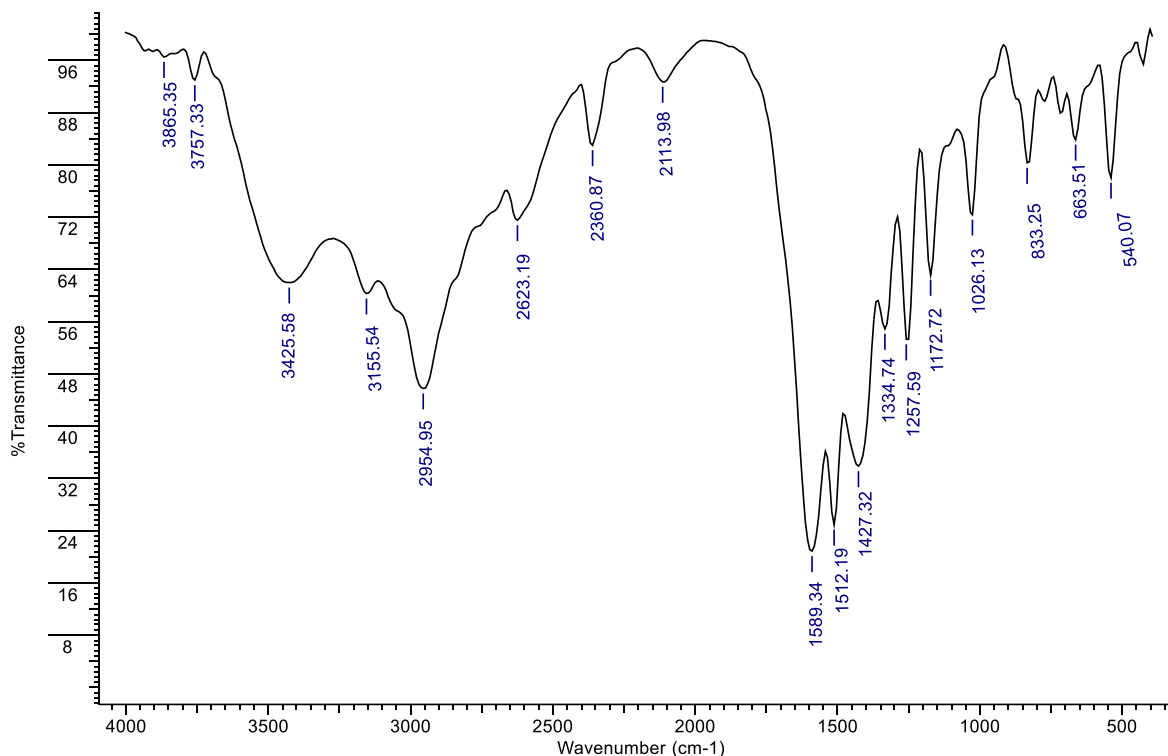
Figura 16. Espectro infrarrojo de análogo de curcumina a base de 4-metoxibenzaldehído condensado con glicinia.



El espectro de infrarrojo proporcionado en la figura 16 sugiere la presencia de varios grupos funcionales en la molécula analizada. La señal a 2839 cm^{-1} indica vibraciones de tensión asimétrica del C-H, común en hidrocarburos alifáticos. La banda en 833 cm^{-1} es característica de la flexión fuera del plano de C-H en bencenos disustituídos en la posición 1,4, indicando un anillo aromático sustituido en estas posiciones. La presencia de una banda a 3417 cm^{-1} se asocia con el grupo funcional OH, sugiriendo un alcohol. La banda intensa en 1597 cm^{-1} corresponde a la vibración de estiramiento del grupo carbonilo (C=O), lo cual se debe a la presencia de un ácido carboxílico. Finalmente, las bandas entre $1419\text{--}1519\text{ cm}^{-1}$ se asignan a la vibración de deformación del grupo N-H, lo que sugiere la presencia de un grupo amino.

4.2.1.2. Sensor 2

Figura 17. Espectro infrarrojo de análogo de curcumina a base de 4-metoxibenzaldehído condensado con valina.

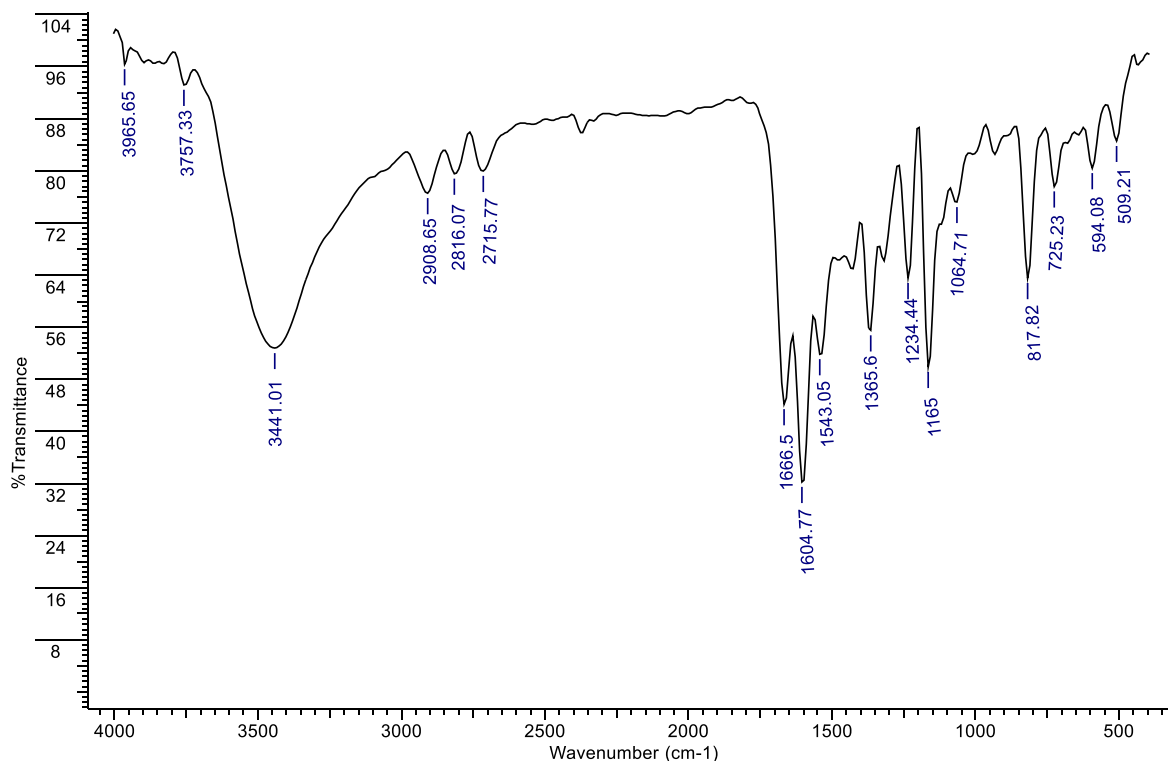


El espectro infrarrojo de la figura 17 revela una molécula con una complejidad notable, destacando la coexistencia de múltiples grupos funcionales. Los picos fuertes y anchos en 3757 cm^{-1} y 3425 cm^{-1} sugieren la presencia de grupos hidroxilo, típicos de alcoholes o ácidos carboxílicos, con la posibilidad de enlaces de hidrógeno sugiriendo fuertemente ácidos carboxílicos. Las vibraciones de estiramiento en 2954-2923 cm^{-1} indican cadenas alifáticas de alquenos y se presenta flexión del C-H fuera del plano de bencenos disustituídos (1,4) en 833.25 cm^{-1} . Un pico característico en 1589 cm^{-1} señala un grupo carbonilo, común en ácidos carboxílicos, aldehídos, cetonas o amidas, mientras que la señal en 1612 cm^{-1} apunta hacia la presencia de un enlace doble C=C o grupos amina, corroborado por el pico en 1334 cm^{-1} de C-N.

La detección de estructuras aromáticas se sugiere por los picos en 1257 cm^{-1} y 1172 cm^{-1} , y la presencia de alcoholes se intuye por las señales en 1172 cm^{-1} y 1006 cm^{-1} .

4.2.1.3. Sensor 3

Figura 18. Espectro infrarrojo de análogo de curcumina a base de 4-dimetilaminobenzaldehído condensado con glicina.

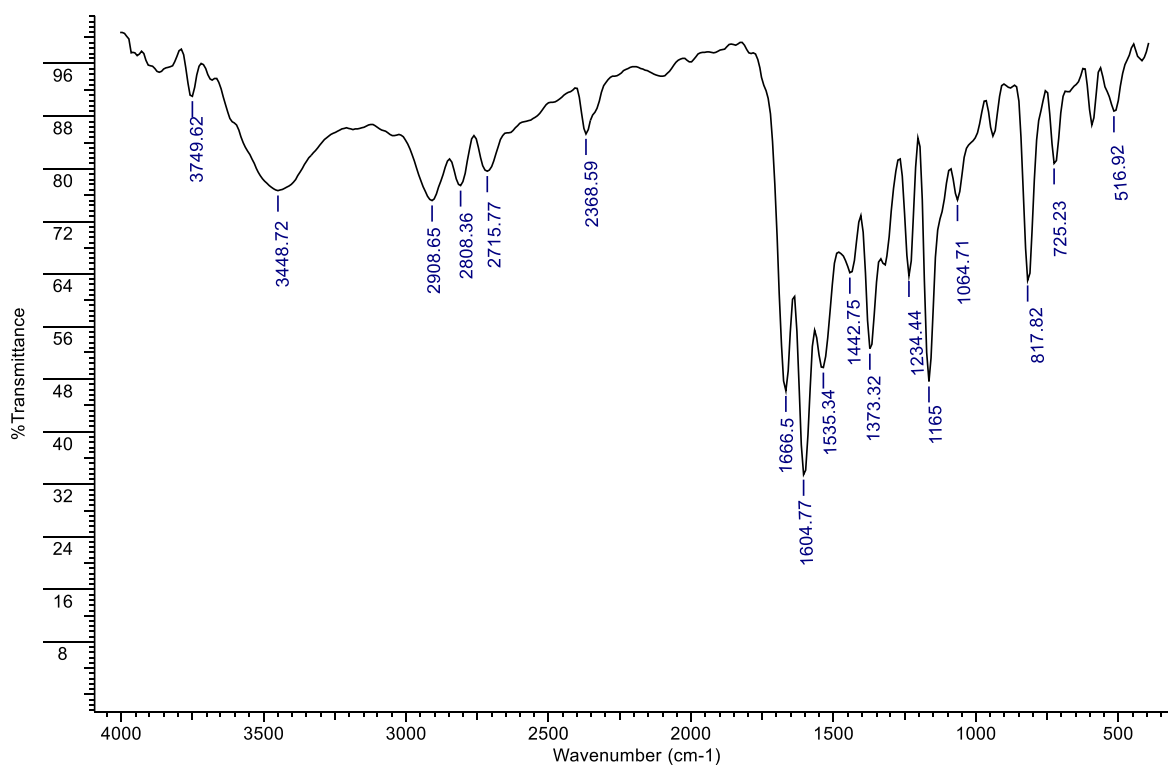


El espectro infrarrojo presentado en la figura 18 sugiere una molécula compleja con múltiples grupos funcionales característicos. La amplia banda entre $3600\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ destaca la presencia de grupos OH, indicativos de alcoholes o ácidos carboxílicos, con la amplitud de la banda sugiriendo fuertes enlaces de hidrógeno intermoleculares o intramoleculares. El pico en 2908 cm^{-1} señala vibraciones de estiramiento de CH propias de alquenos, mientras que el pico fuerte en 1666 cm^{-1} es típico de un grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$), que se debe a la presencia del ácido carboxílico. La señal en 1604 cm^{-1} puede indicar la presencia de enlaces dobles $\text{C}=\text{C}$ o grupos

funcionales de aminos, y este último se ve apoyado por el pico en 1543 cm^{-1} , que podría indicar deformación amino. El pico 1365 cm^{-1} sugiere deformaciones en CH y la presencia de grupos C-N de aminos, respectivamente. Las señales en 1234 cm^{-1} , 1165 cm^{-1} y 1064 cm^{-1} sugieren variabilidad en los grupos funcionales, debido a la presencia de estructuras aromáticas y alcoholes. Finalmente, los picos en la región de huella digital proporcionan evidencia adicional de la estructura molecular, destacando las vibraciones específicas de C-H y C-C fuera del plano. Se presenta flexión del C-H fuera del plano de bencenos disustituídos (1,4) en 817.82 cm^{-1}

4.2.1.4. Sensor 4

Figura 19. Espectro infrarrojo de análogo de curcumina a base de 4-dimetilaminobenzaldehído condensado con valina.

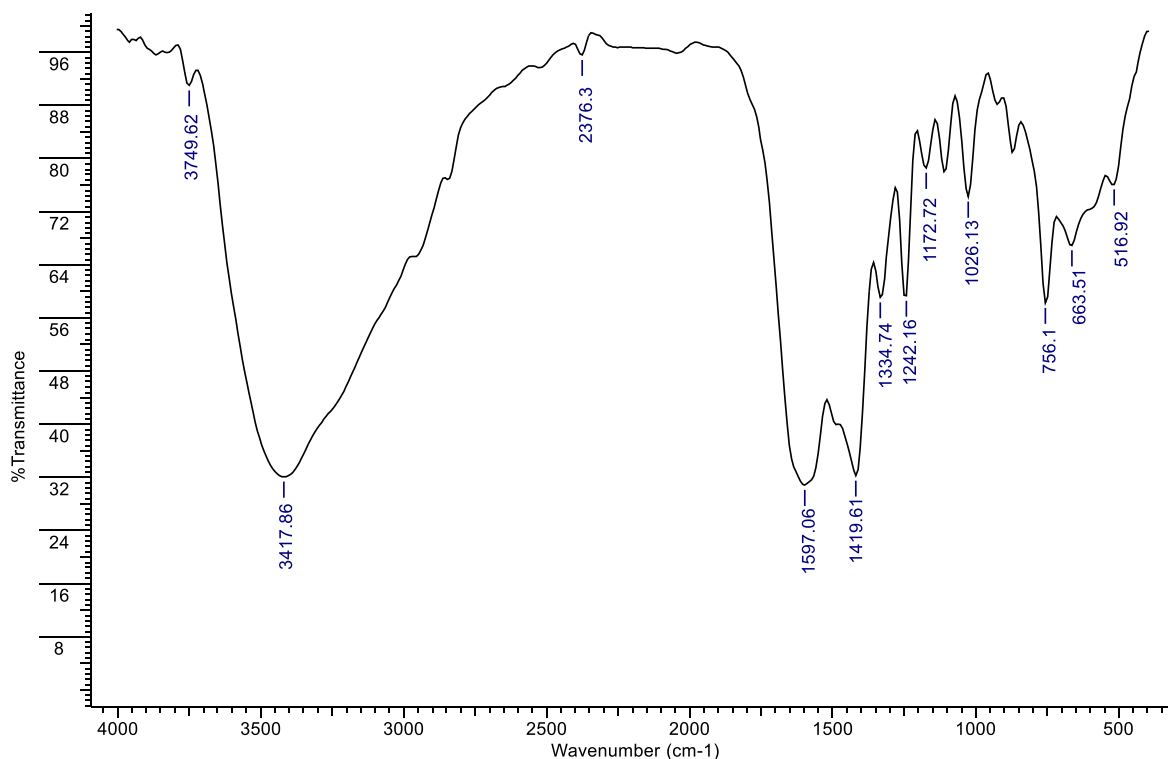


El espectro infrarrojo de la figura 19 revela una amplia banda en el rango de $3700\text{--}2900\text{ cm}^{-1}$ que señala la existencia de grupos OH, debido a alcoholes o ácidos, implicando enlaces de

hidrógeno. Un pico marcado en 2908 cm^{-1} sugiere la presencia de vibraciones de CH propias de alquenos. En 1666 cm^{-1} , observamos una señal intensa que denota un grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$), que proviene del ácido carboxílico. El pico en 1604 cm^{-1} podría indicar la presencia de dobles enlaces $\text{C}=\text{C}$ o grupos funcionales de aminas, mientras que la banda en 1535 cm^{-1} apoya la presencia de deformación del enlace del nitrógeno, posiblemente en aminas. La señal en 1442 cm^{-1} y el pico en 1373 cm^{-1} sugieren deformaciones de CH y la existencia de enlaces C-N, respectivamente, debido al grupo amino. Los picos medios en 1234 cm^{-1} y 1165 cm^{-1} se asocian con grupos C-O. Un pico en 1064 cm^{-1} amplía esta interpretación al sugerir grupos C-O en alcoholes o estructuras C-C en alquenos. Finalmente, las señales de baja intensidad en 817 cm^{-1} y 725 cm^{-1} apuntan a vibraciones específicas fuera del plano de C-H y C-C, respectivamente, y se presenta flexión del C-H fuera del plano de bencenos disustituídos (1,4) en 817.82 cm^{-1} .

4.2.1.5. Sensor 5

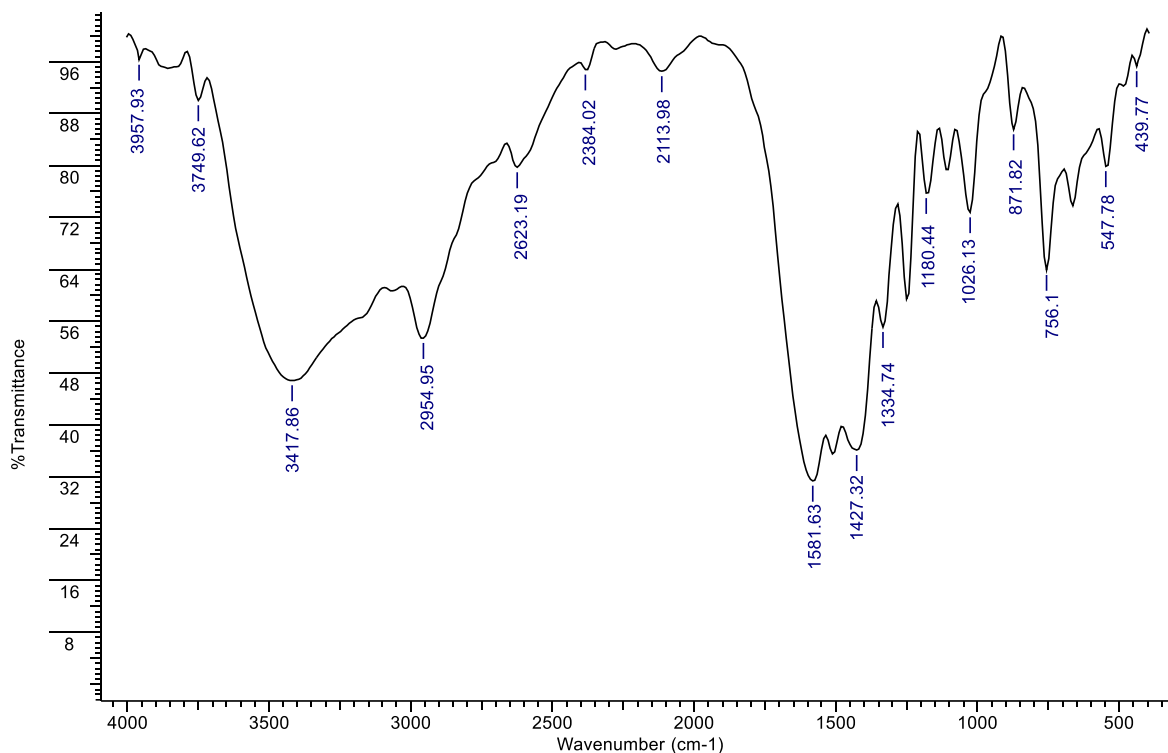
Figura 20. Espectro infrarrojo de análogo de curcumina a base de 2-metoxibenzaldehído condensado con glicina.



El espectro infrarrojo de la figura 20 revela una rica diversidad de grupos funcionales en la molécula. La presencia de una banda ancha y fuerte alrededor de 3417 cm^{-1} sugiere la existencia de enlaces O-H, típicos de alcoholes y ácidos carboxílicos. La banda en 1597 cm^{-1} corresponde a la vibración de estiramiento del grupo carbonilo (C=O), lo cual se debe a la presencia de un ácido carboxílico, mientras que las bandas en 1419 cm^{-1} y 1242 cm^{-1} , se asignan a la vibración de deformación del grupo N-H, lo que sugiere la presencia de un grupo amino. Adicionalmente, la banda de flexión del C-H fuera del plano para un benceno disustituido en 1,2 posición en 756.1 cm^{-1} confirma la presencia de un sistema aromático sustituido.

4.2.1.6. Sensor 6

Figura 21. Espectro infrarrojo de análogo de curcumina a base de 2-metoxibenzaldehído condensado con valina.



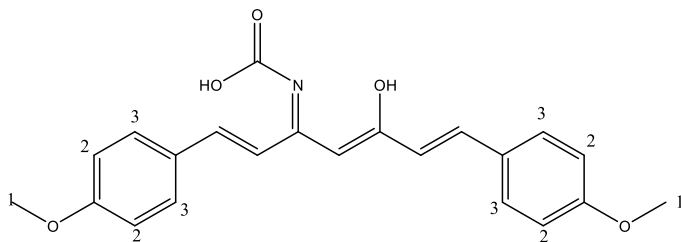
El espectro infrarrojo de la figura 21 se detecta una banda de tensión O-H alrededor de 3400 cm^{-1} que se debe al alcohol y el ácido carboxílico. En 2623 cm^{-1} se ve la señal de estiramiento de C=O por ácido carboxílico. En los 1581 cm^{-1} se observa el perfil de una banda intensa de estiramiento de (C=O) por un grupo carbonilo. La señal en 1427 cm^{-1} evidencia un anillo aromático. Las señales entre 1334 cm^{-1} y 1026 cm^{-1} representan el enlace C-N. En la huella dactilar del espectro se evidencia una banda de flexión del C-H fuera del plano de benceno disustituido (1,2) en 756 cm^{-1} .

4.2.2. Resonancia magnética nuclear (NMR)

Los espectros fueron comparados con el predictor de RMN de *ChemDraw15.0*

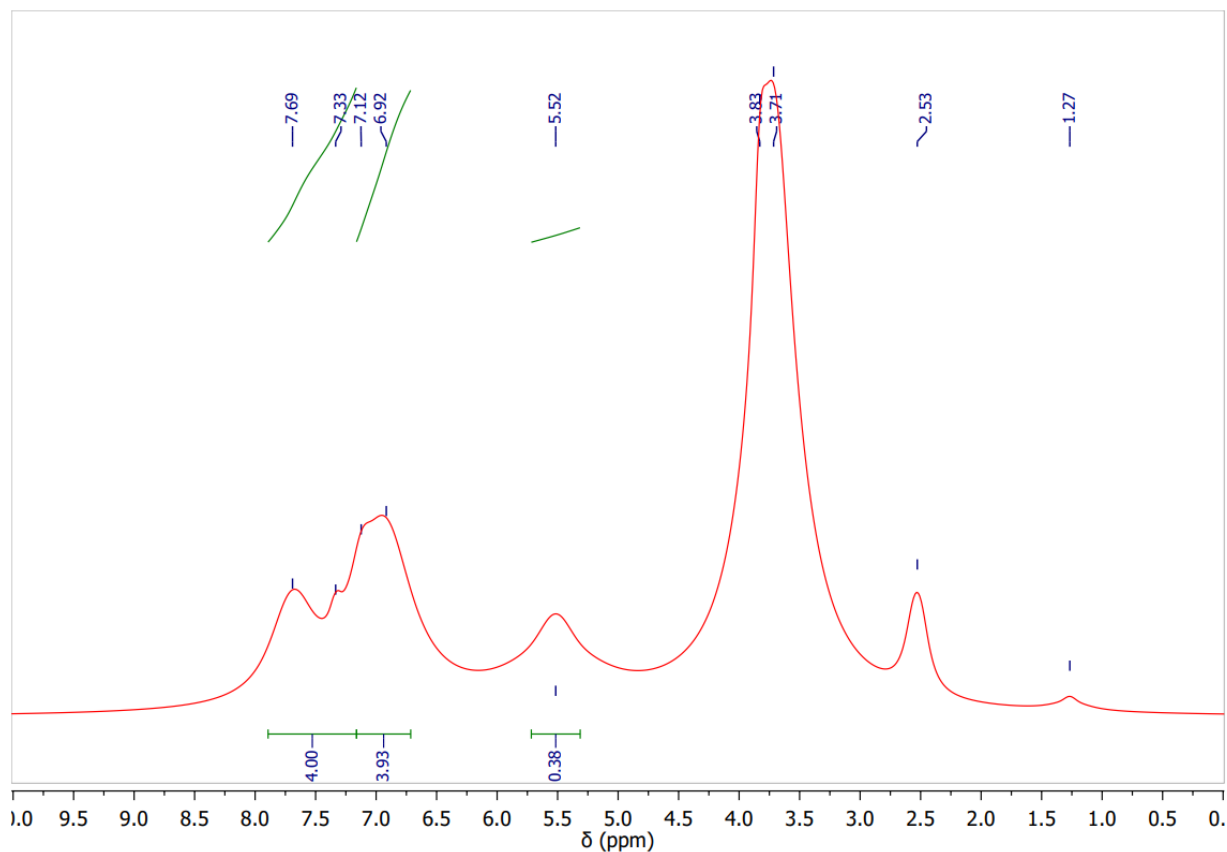
4.2.2.1. Sensor 1

Figura 22. Estructura del sensor 1.



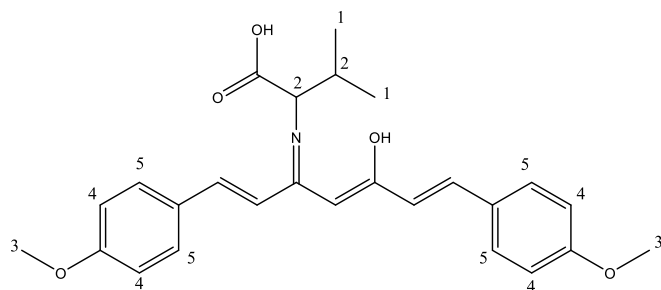
En la figura 22 se presenta la estructura del sensor 1, identificando los protones ^1H según su entorno químico y en la figura 23 se muestra cómo se comportan en el espectro de resonancia magnética nuclear

Figura 23. Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H de análogo de curcumina a base de 4-metoxibenzaldehído condensado con glicina.



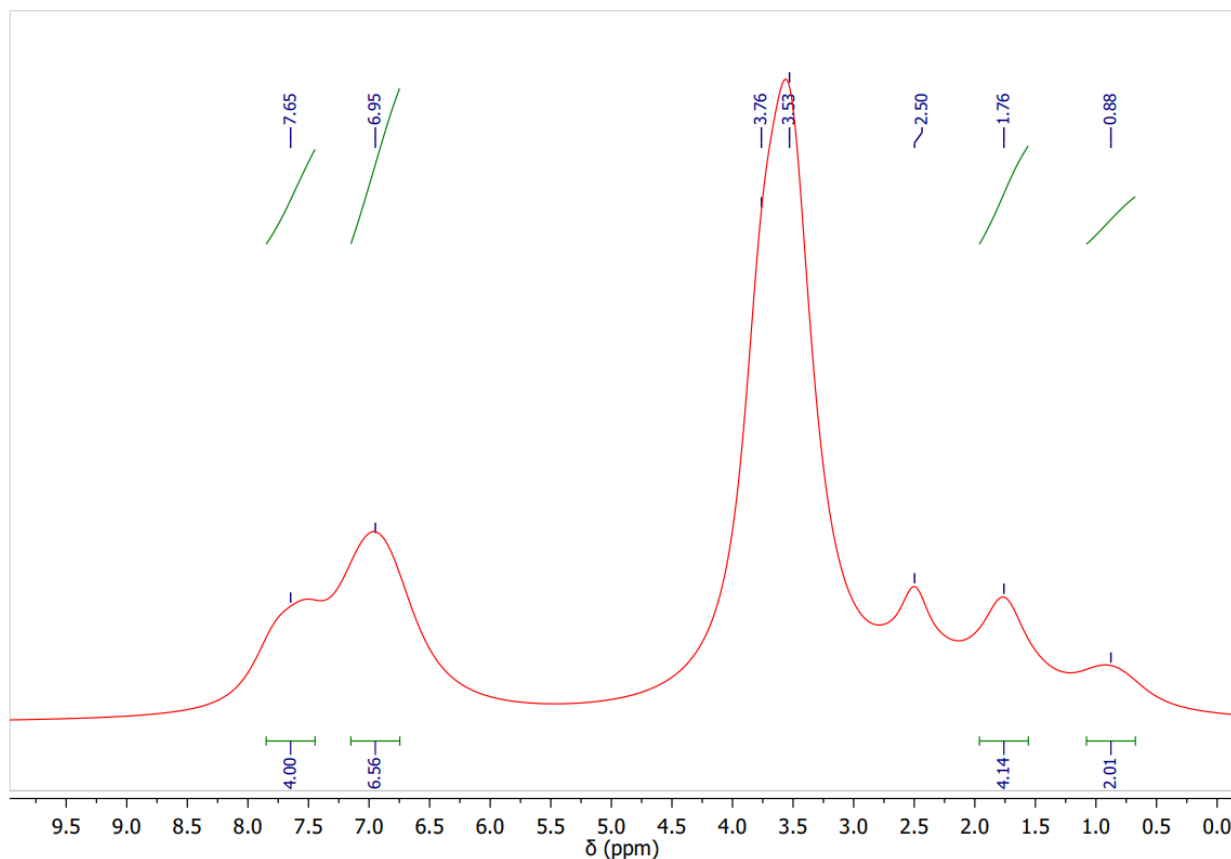
Se realizó en dimetilsulfóxido deuterado (DMSO d_6), mostrando señales en δ 2.53 ppm. en δ 3.83 ppm se encuentra la señal de los metilos (CH_3) (1 en la estructura), la señal de δ 5.52 ppm se puede atribuir a un hidrogeno de 1-etileno presente en la cadena carbonada, en δ 6.92-7.12 ppm se observa la señal de protones presentes en el benceno (2 en la estructura) y en las señales entre 7.33-7.69 ppm se encuentran los demás protones aromáticos (3 en la estructura)

4.2.2.2. Sensor 2

Figura 24. Estructura sensor 2.

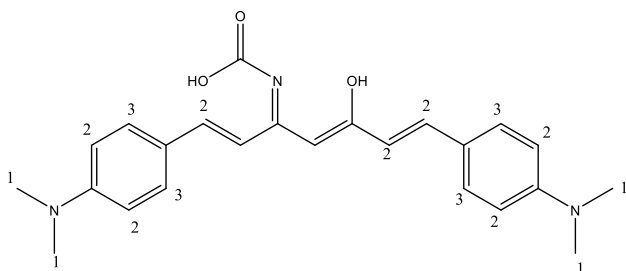
En la figura 24 se presenta la estructura del sensor 2, identificando los protones ^1H según su entorno químico y en la figura 25 se muestra cómo se comportan en el espectro de resonancia magnética nuclear

Figura 25. Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H de análogo de curcumina a base de 4-metoxibenzaldehído condensado con valina.

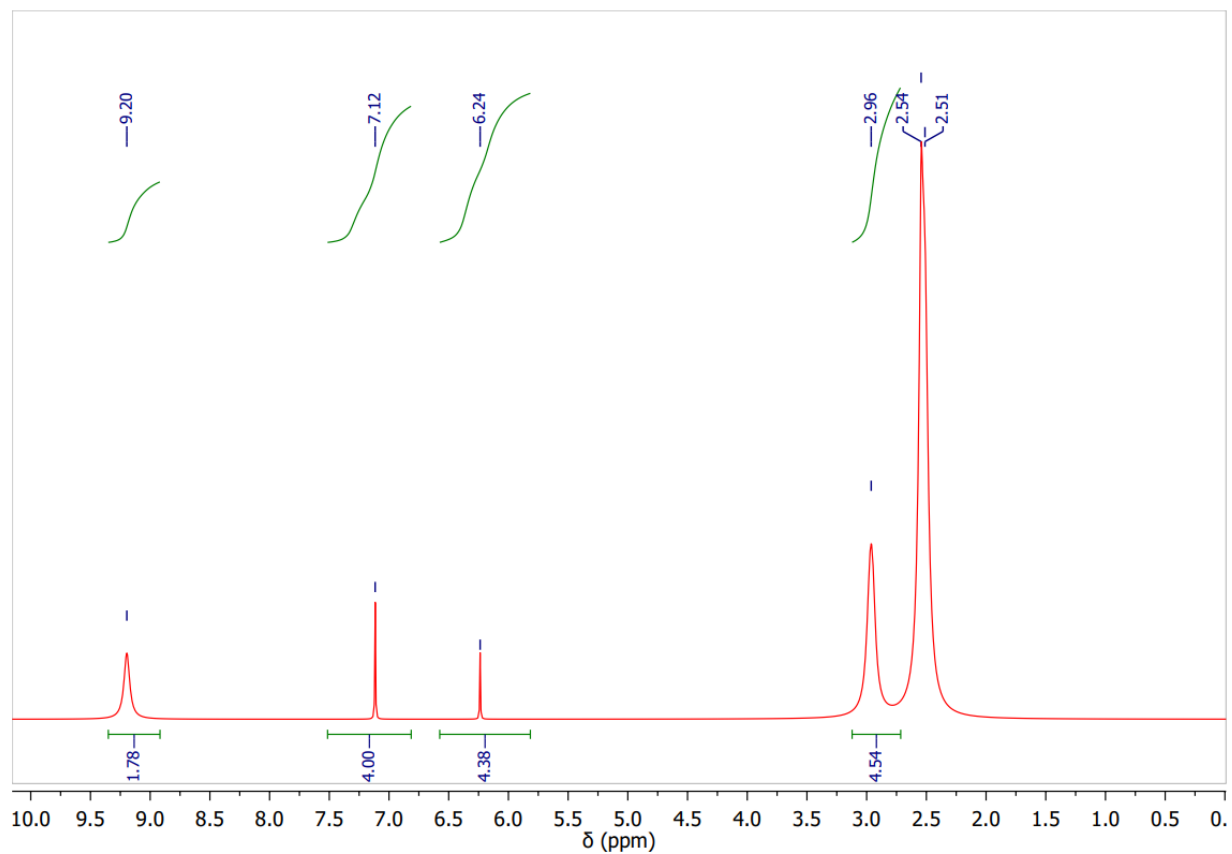


Los rastros de solvente utilizado se encuentran en δ 2.50 ppm (DMSO d_6), en δ 0.88 ppm se observa la señal de los metilos (CH_3) de la valina (1 en la estructura), en δ 1.76 ppm se encuentran los hidrógenos de la valina (2 en la estructura), en δ 3.76 ppm se evidencia los metilos del aldehído de partida (3 en la estructura), en δ 6.95 ppm se observa algunos de los hidrógenos del benceno (CH)(4 en la estructura) y en δ 7.65 ppm están presentes los demás hidrógenos del benceno (5 en la estructura)

4.2.2.3. Sensor 3

Figura 26. Estructura del sensor 3.

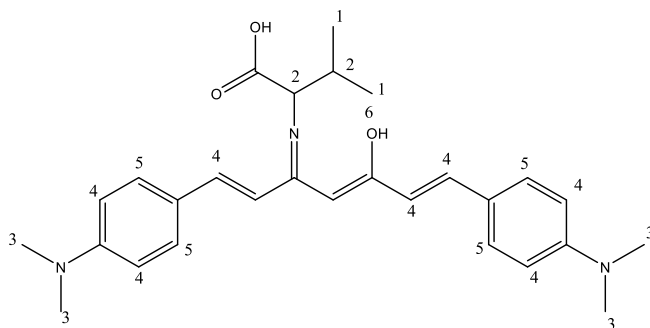
En la figura 26 se presenta la estructura del sensor 3, identificando los protones ^1H según su entorno químico y en la figura 27 se muestra cómo se comportan en el espectro de resonancia magnética nuclear

Figura 27. Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H de análogo de curcumina a base de 4-dimetilaminobenzaldehído condensado con glicina.

Se encuentran rastras del solvente (DMSO d6) en δ 2.54 ppm, en δ 2.96 ppm se observan los metilos (CH_3) del aldehído en el análogo de curcumina (1 en la estructura), en δ 6,24 ppm se encuentran solapadas señales de 1-benceno (CH) y (H) de 1-etileno de la cadena (2 en la estructura), en δ 7.12 ppm se observan los demás protones del anillo aromático (3 en la estructura), la señal en δ 9.20 ppm puede adjudicarse al enol (OH).

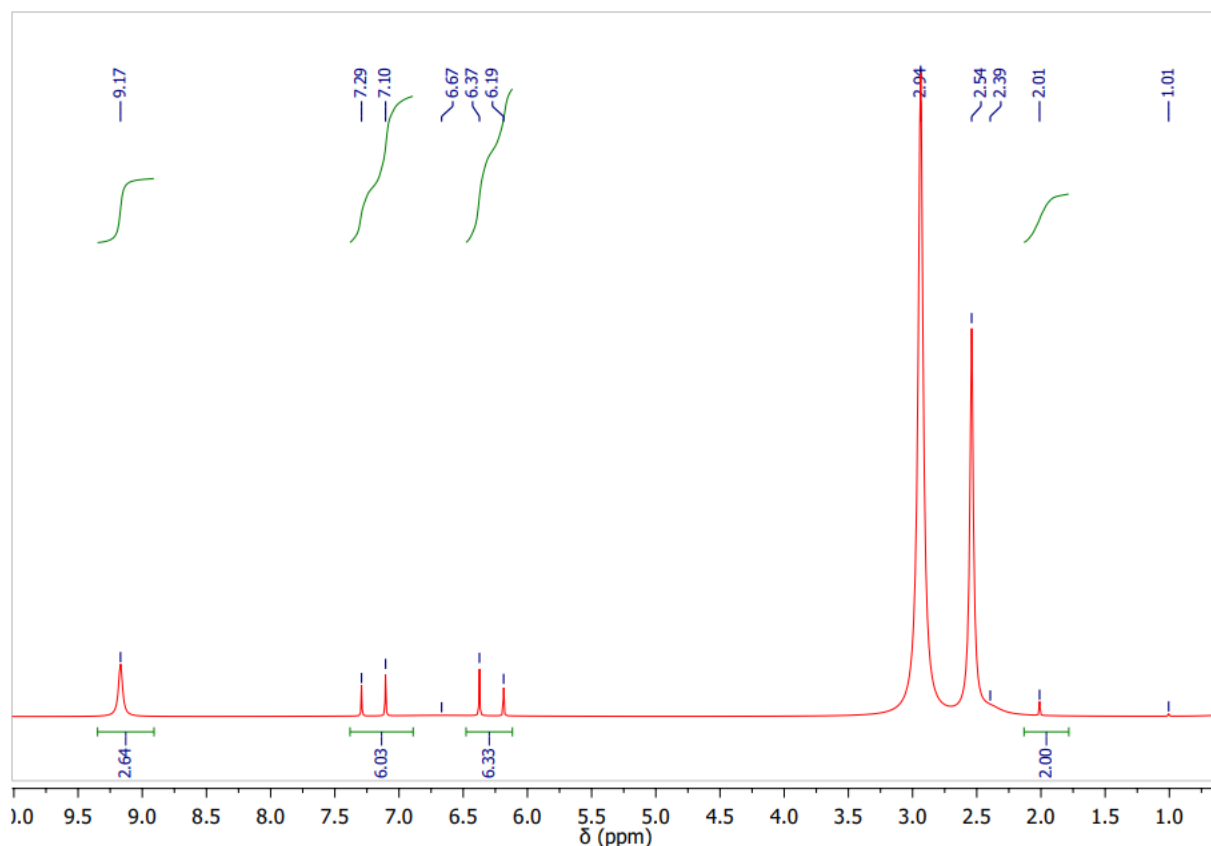
4.2.2.4. Sensor 4

Figura 28. Estructura del sensor 4.



En la figura 28 se presenta la estructura del sensor 4, identificando los protones ^1H según su entorno químico y en la figura 29 se muestra cómo se comportan en el espectro de resonancia magnética nuclear

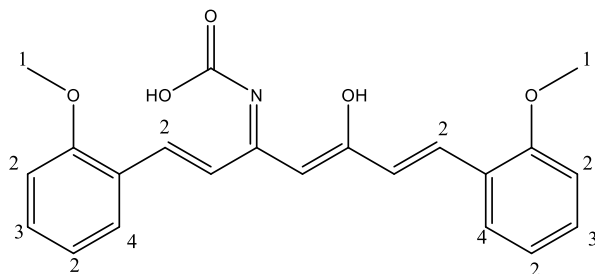
Figura 29. Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H de análogo de curcumina a base de 4-dimetilaminobenzaldehído condensado con valina.



Las trazas del solvente utilizado (DMSO d_6) están en δ 2.54 ppm, en δ 1.01 ppm se observa señal de metilos de la valina (1 en la estructura) en δ 2.01 ppm se evidencian hidrógenos de la valina (2 en la estructura), en δ 2.94 ppm se encuentran los metilos (CH_3) del dimetilaminobenzaldehído (3 en la estructura), en δ 6.19-6.67 ppm se observan señales solapadas de 1-benceno (CH) y (H) de 1-etileno de la cadena (4 en la estructura), en δ 7.10-7.29 ppm se observan los demás protones del anillo aromático (5 en la estructura), la señal en δ 9.17 ppm puede adjudicarse al enol (OH) (6 en la estructura).

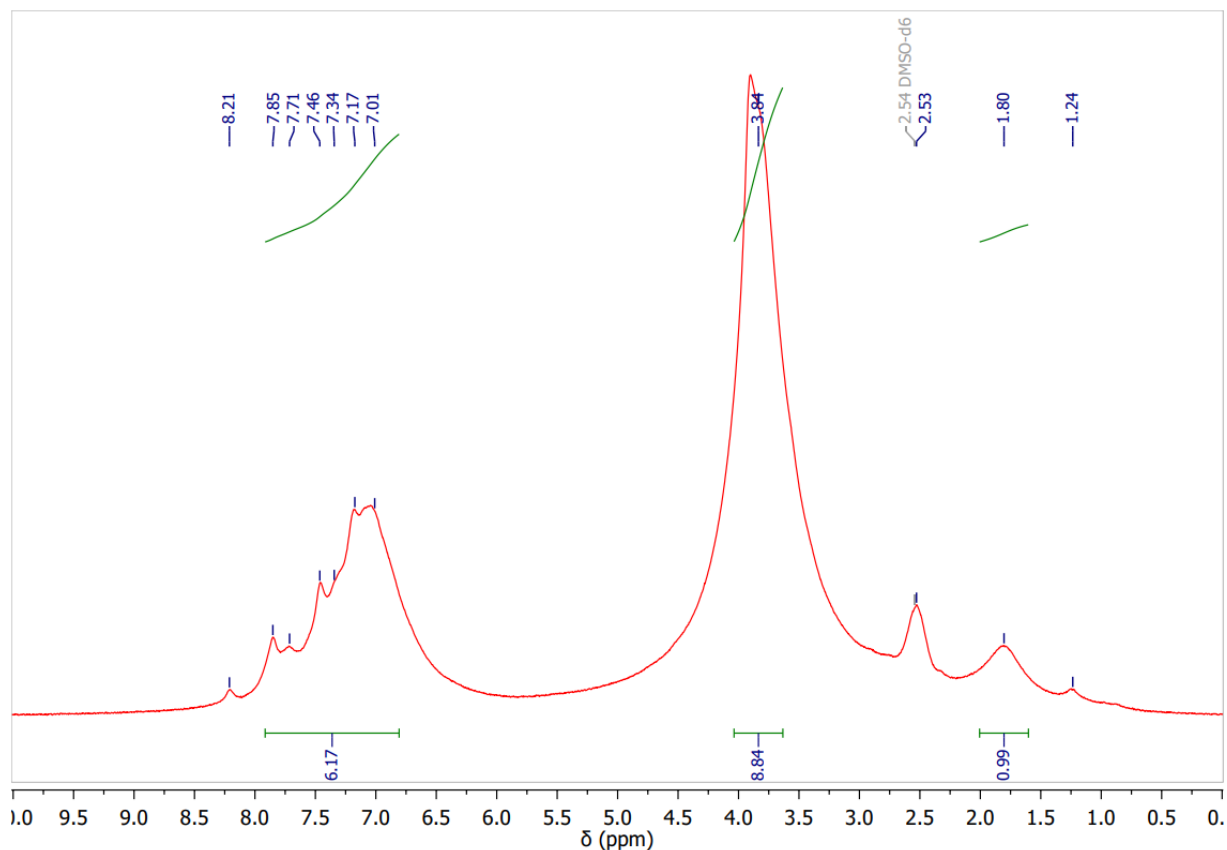
4.2.2.5. Sensor 5

Figura 30. Estructura del sensor 5.



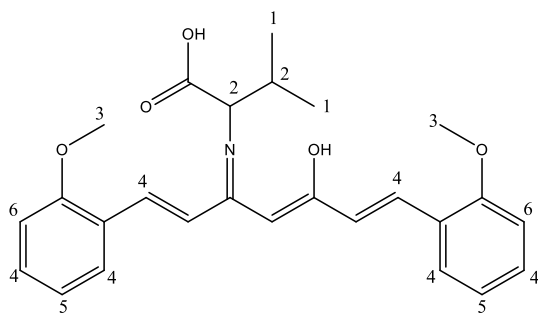
En la figura 30 se presenta la estructura del sensor 5, identificando los protones ^1H según su entorno químico y en la figura 31 se muestra cómo se comportan en el espectro de resonancia magnética nuclear

Figura 31. Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H de análogo de curcumina a base de 2-metoxibenzaldehído condensado con glicina.



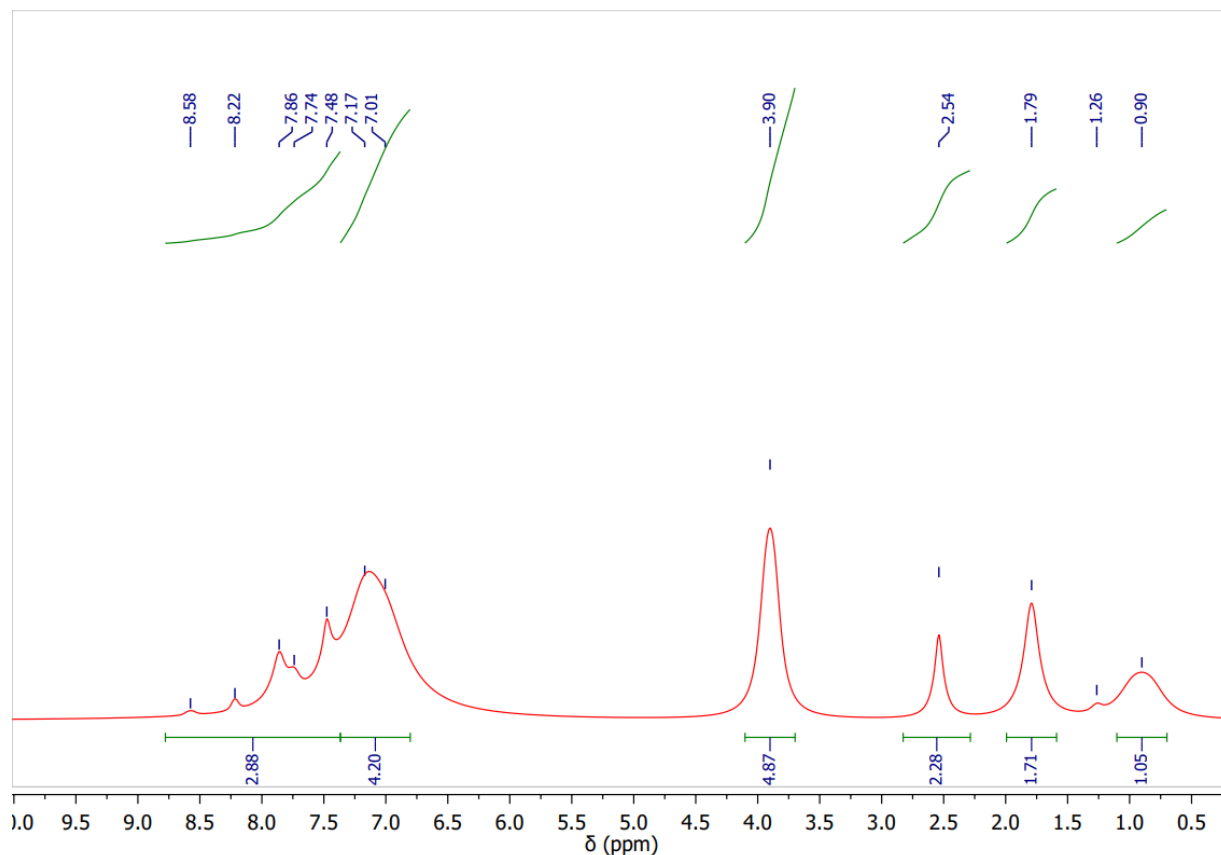
Las trazas de DMSO d_6 se encuentran en δ 2.53 ppm, en δ 3.84 ppm se evidencia la presencia de metilos (CH_3) (1 en la estructura), en las señales entre δ 7.01-7.46 ppm se encuentran señales solapadas de 1-benceno (CH) y (H) de 1-etileno de la cadena (2 en la estructura), en δ 7.71-7.85 ppm se observa la señal de los protones 3 de la estructura en δ 8.21 ppm se encuentra la señal de los hidrógenos 4 del benceno.

4.2.2.6. Sensor 6

Figura 32. Estructura del sensor 6.

En la figura 32 se presenta la estructura del sensor 6, identificando los protones ^1H según su entorno químico y en la figura 33 se muestra cómo se comportan en el espectro de resonancia magnética nuclear

Figura 33. Espectro de resonancia magnética nuclear ^1H de análogo de curcumina a base de 2-metoxibenzaldehído condensado con valina.



El rastro de DMSO d_6 utilizado como solvente está en δ 2.54 ppm, en δ 0,90 ppm se observa señal de metilos de la valina (1 en la estructura), en δ 1.79 ppm la señal de los demás protones de la valina (CH) (2 en la estructura), en δ 3.90 ppm se evidencia la presencia de los metilos (CH_3) del análogo de curcumina (3 en la estructura), en las señales entre δ 7.01-7.86 ppm se encuentran señales solapadas de 1-benceno (CH) y (H) de 1-etileno de la cadena (4 en la estructura), en δ 8-22 ppm se observa la señal de los protones 5 de la estructura en δ 8.58 ppm se encuentra la señal de los hidrógenos 6 del benceno.

4.2.3. Punto de fusión (MP)

Tabla 6. *Punto de fusión y descomposición de sensores sintetizados*

Sensor	Punto de fusión °C	Descomposición °C
1	-	190
2	215	220
3	90-95	-
4	76-80	-
5	-	185
6	-	210

En la tabla 6 se presentan los puntos de fusión y/o descomposición de los 6 sensores sintetizados, se puede observar que los obtenidos a partir de 4-dimetilaminobenzaldehído presentan un rango de fusión, mientras que los obtenidos a partir de n-metoxibenzaldehído se descomponen al alcanzar cierta temperatura.

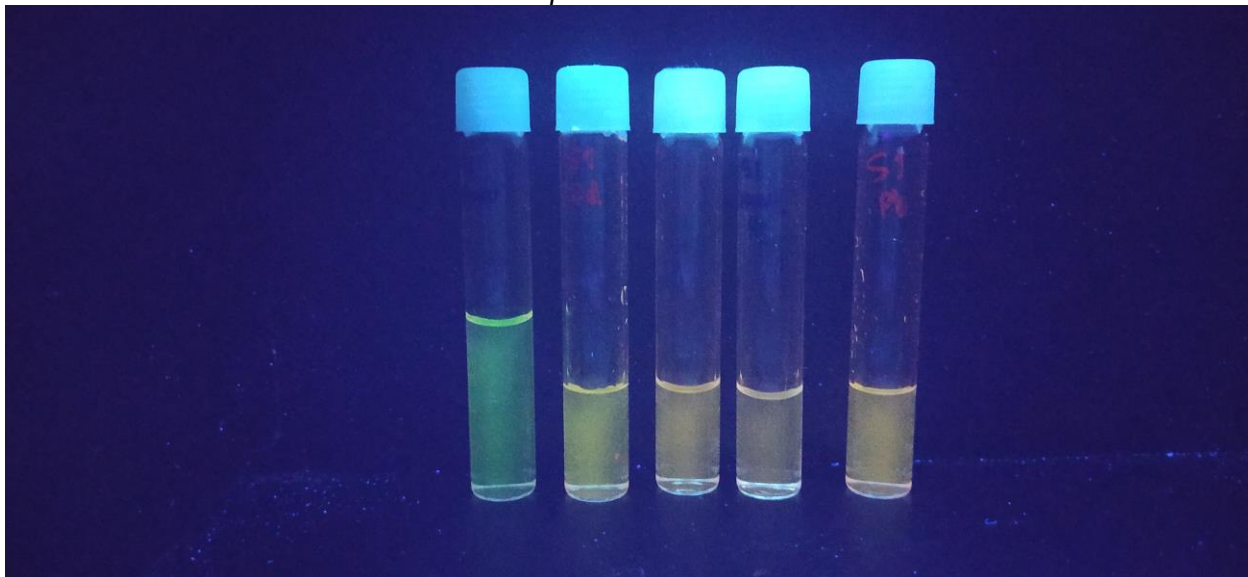
4.3. Complejación con metales (2+)

Como estudio preliminar para evaluar de manera cualitativa la detección de distintos metales con los sensores sintetizados previamente, se realizó una solución de cada sensor a 10 ppm, posteriormente se agregó en tubos con rosca, junto a una solución de metal de 1000 ppm, con una relación (2:2)

En las imágenes a continuación (de la figura 34 a la 39), se encuentran (de izquierda a derecha) el blanco (quimiosensor), solución con cadmio (Cd), solución con cromo (Cr), solución con mercurio (Hg) y solución con plomo (Pb)

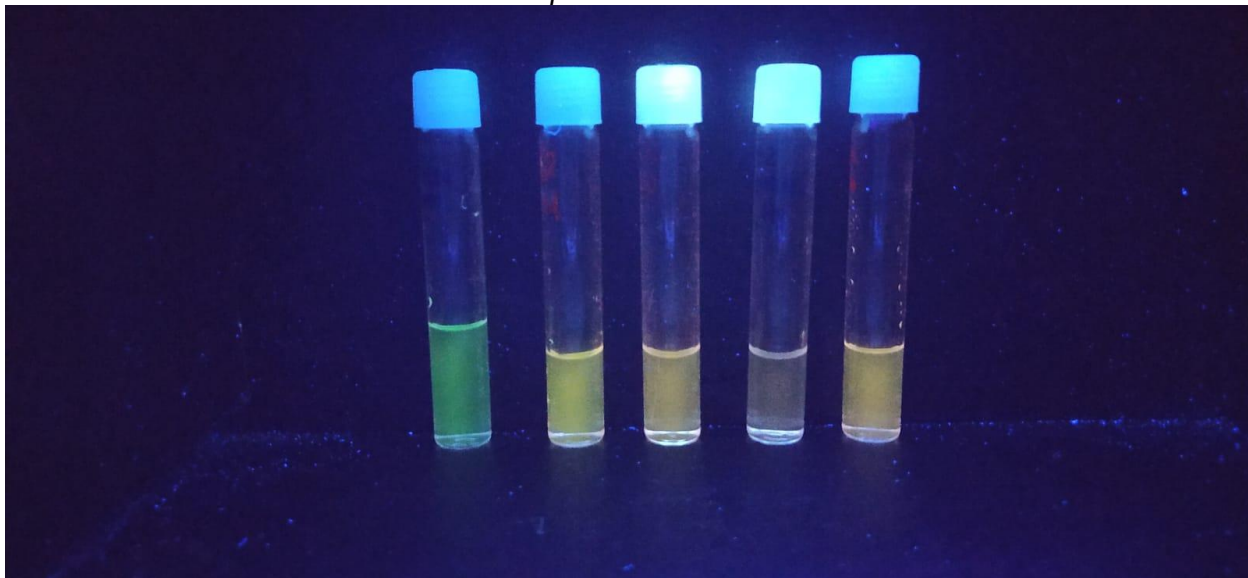
4.3.1. Sensor 1 (Análogo de curcumina a base de 4-metoxibenzaldehído con condensación con glicina)

Figura 34. Estudio cualitativo del sensor 1 con diferentes metales.



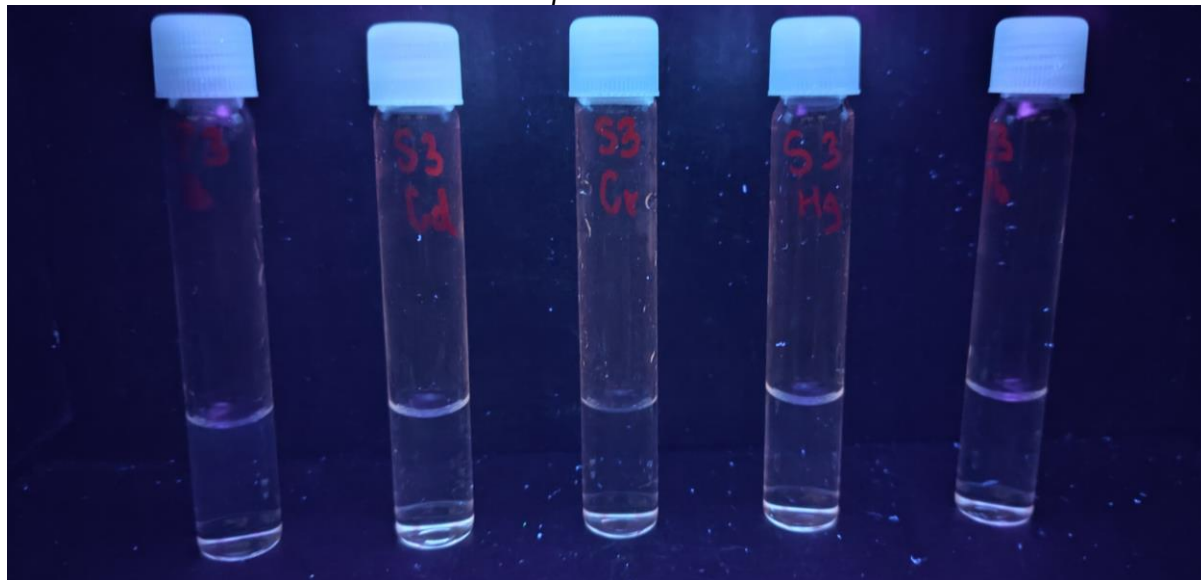
4.3.2. Sensor 2 (Análogo de curcumina a base de 4-metoxibenzaldehído con condensación con valina)

Figura 35. Estudio cualitativo del sensor 2 con diferentes metales.



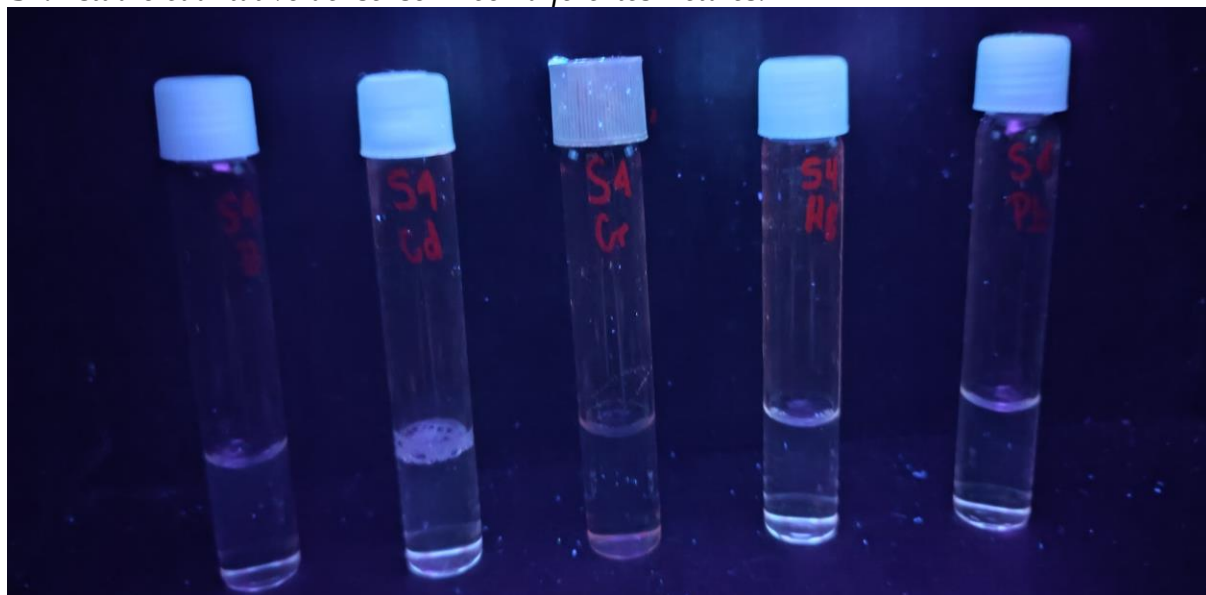
4.3.3. Sensor 3 (Análogo de curcumina a base de 4-dimetilaminobenzaldehído con condensación con glicina)

Figura 36. Estudio cualitativo del sensor 3 con diferentes metales.



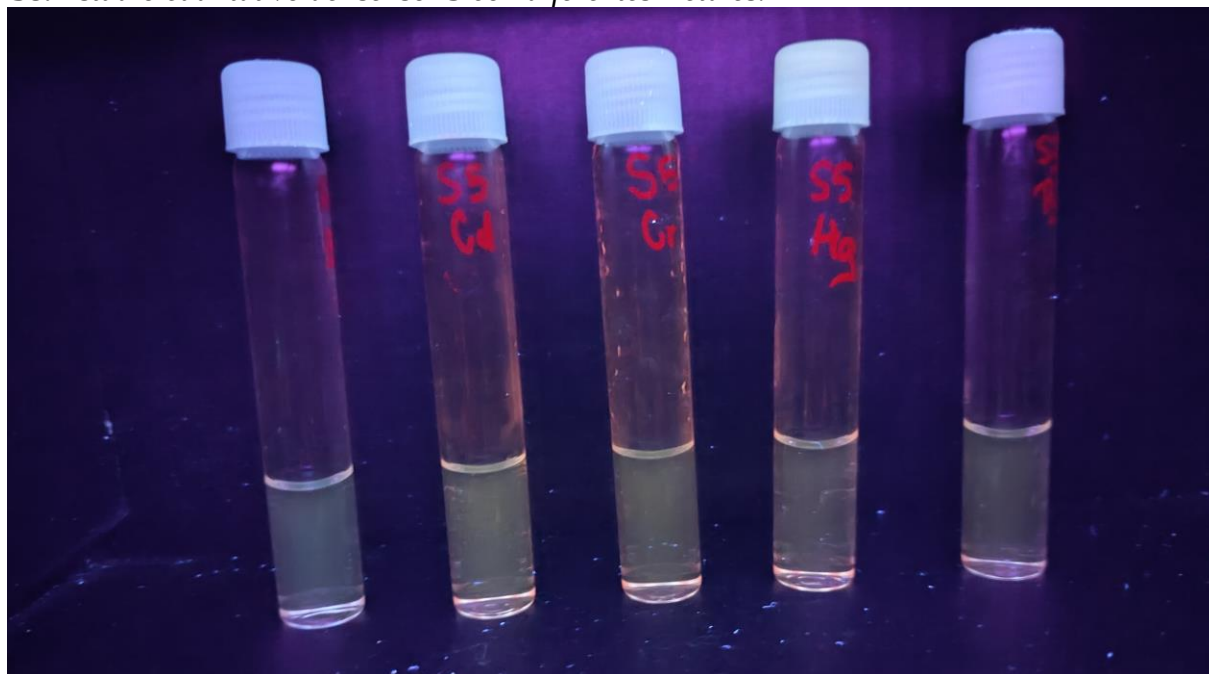
4.3.4. Sensor 4 (Análogo de curcumina a base de 4-dimetilaminobenzaldehído con condensación con valina)

Figura 37. Estudio cualitativo del sensor 4 con diferentes metales.



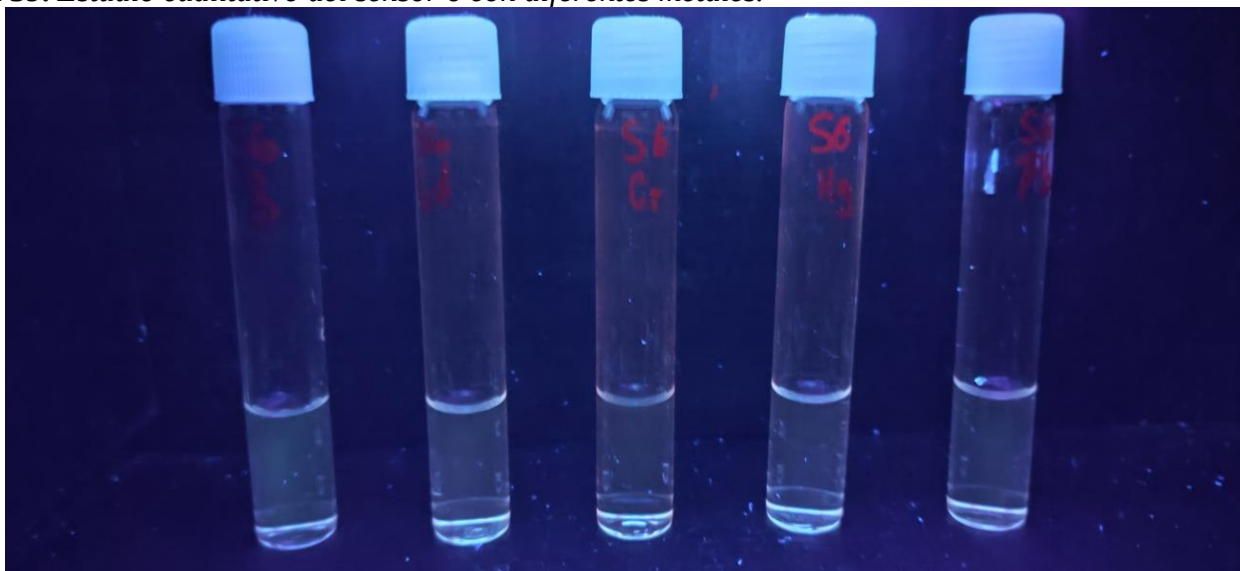
4.3.5. Sensor 5 (Análogo de curcumina a base de 2-metoxibenzaldehído con condensación con glicina)

Figura 38. Estudio cualitativo del sensor 5 con diferentes metales.



4.3.6. Sensor 6 (Análogo de curcumina a base de 2-metoxibenzaldehído con condensación con valina)

Figura 39. *Estudio cualitativo del sensor 6 con diferentes metales.*



4.3.7. Estudio cualitativo a diferentes concentraciones de mercurio (Hg)

Debido a los resultados cualitativos obtenidos, se determina que los sensores con mejor detección para metales (2+) son los derivados de análogos de curcumina a base de 4-metoxibenzaldehído. Teniendo en cuenta que en Santander se han registrado altos índices de mercurio en agua se realizaron pruebas cualitativas a diferentes concentraciones de dicho metal para observar la manera en que se comporta el sensor. (El Espectador, 2022)

4.3.7.1. Sensor 1 con diferentes concentraciones de Hg

Figura 40. Adición de solución de Hg 10 ppm al sensor 1. De izquierda a derecha; (sensor, 100 μ l, 200 μ l, 300 μ l, 400 μ l, 500 μ l, 1000 μ l y 2ml).

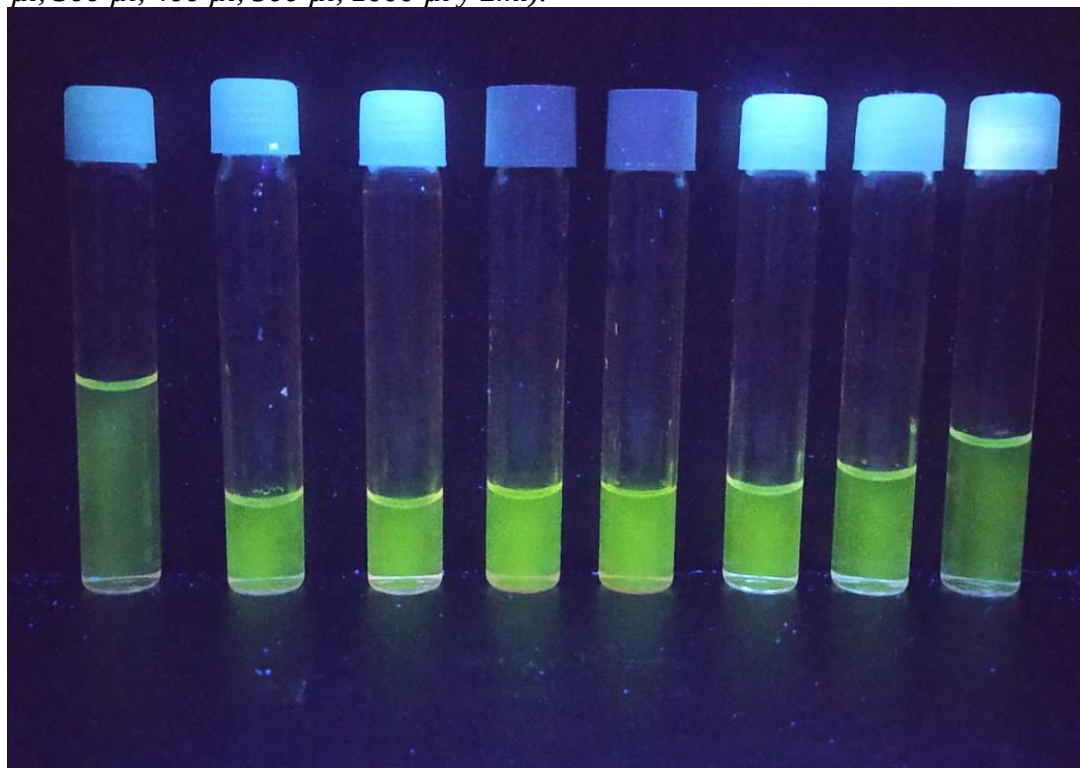
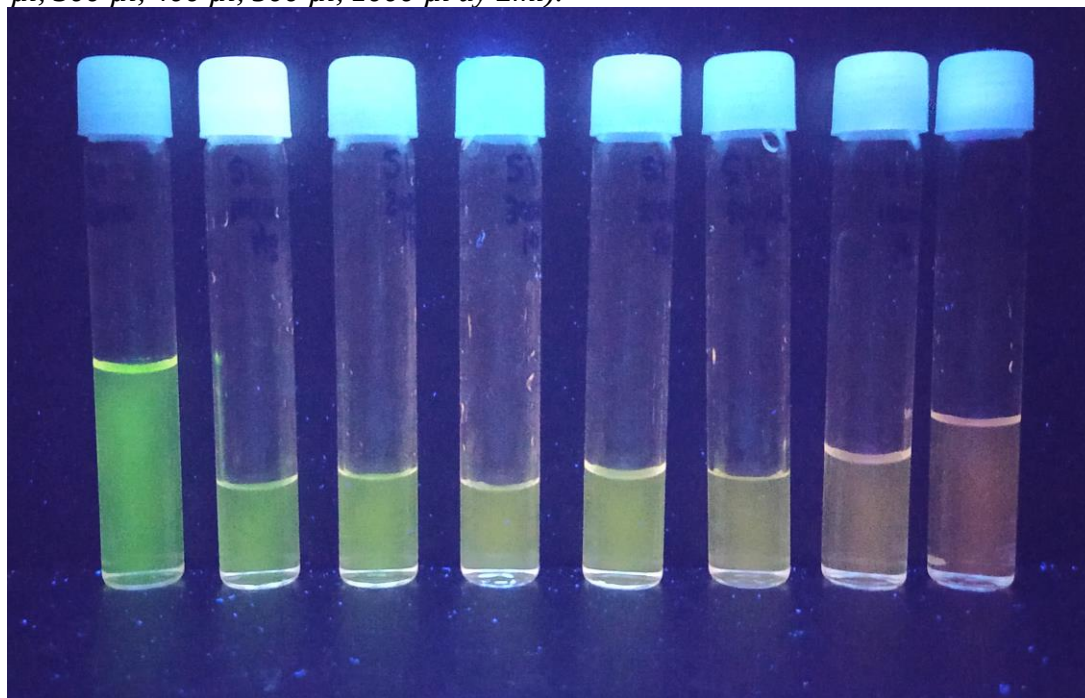


Figura 41. Adición de solución de Hg 1000 ppm al sensor 1. De izquierda a derecha; (sensor, 100 μ l, 200 μ l, 300 μ l, 400 μ l, 500 μ l, 1000 μ l y 2ml).



4.3.7.2. Sensor 2 con diferentes concentraciones de Hg

Figura 42. Adición de solución de Hg 10 ppm al sensor 2. De izquierda a derecha; (sensor, 100 μ l, 200 μ l, 300 μ l, 400 μ l, 500 μ l, 1000 μ l y 2ml).

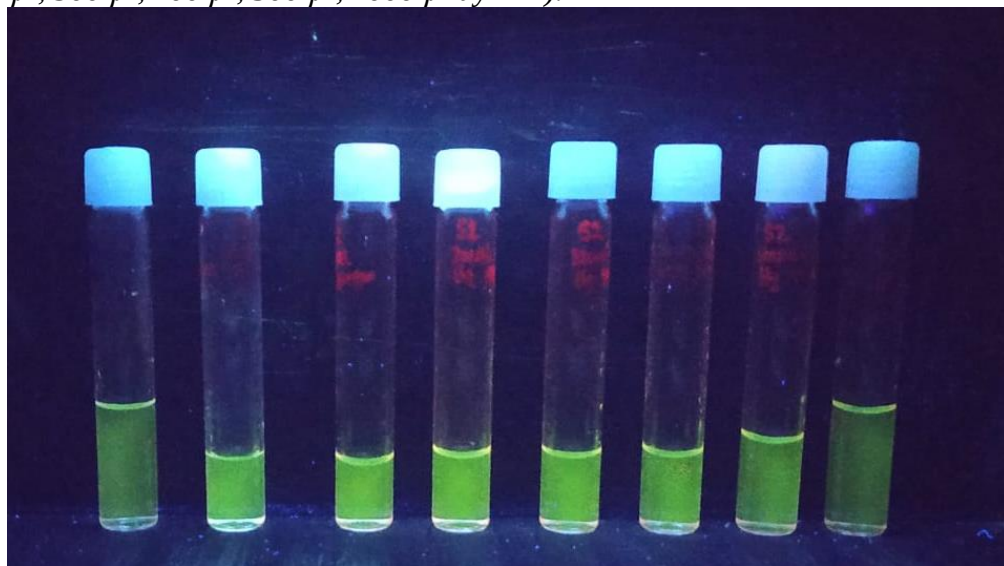
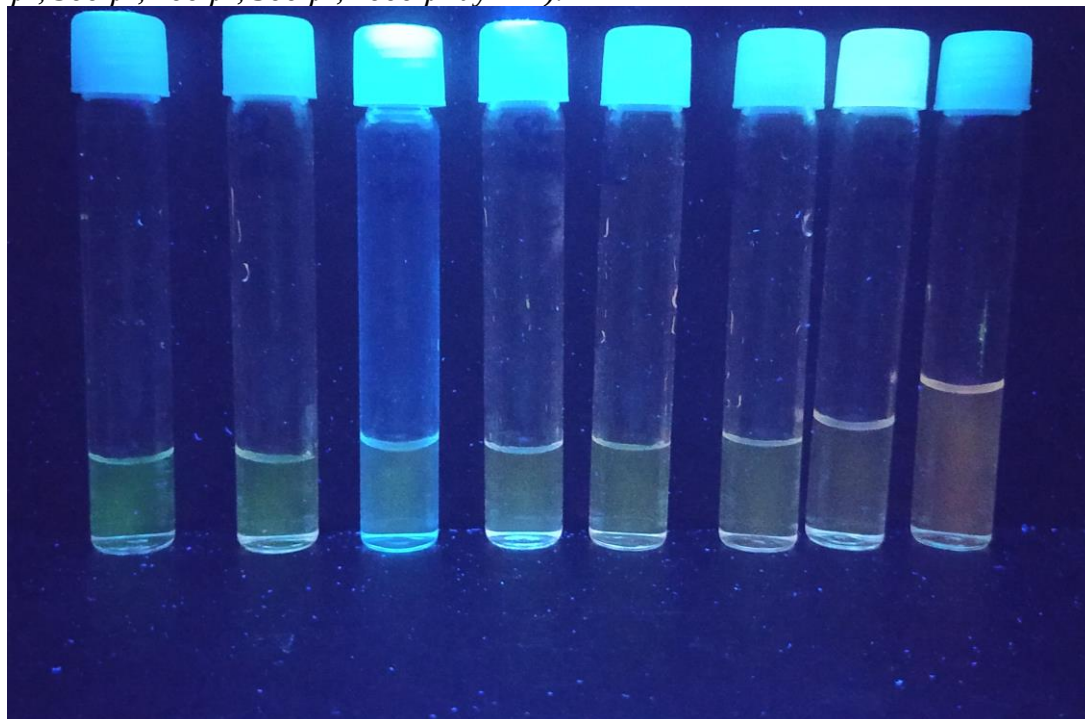


Figura 43. Adición de solución de Hg 1000 ppm al sensor 2. De izquierda a derecha; (sensor, 100 μ l, 200 μ l, 300 μ l, 400 μ l, 500 μ l, 1000 μ l y 2ml).



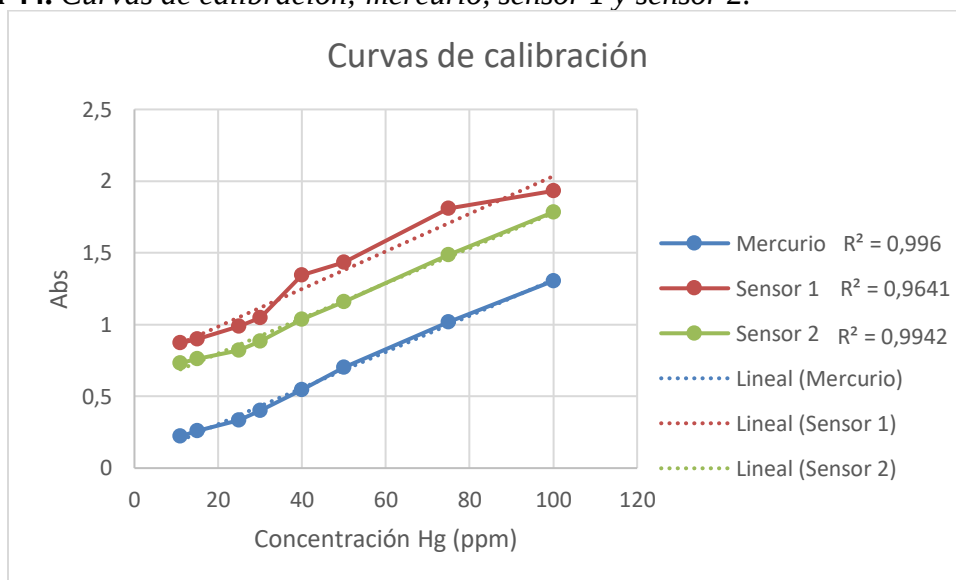
4.4. Cuantificación

El λ máximo de ambos sensores se dio en 335 nm; a una absorbancia de 0,756 el sensor 1 y de 0,734 el sensor 2.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos de las pruebas cualitativas de detección de metales (sección 4.3) y de toxicidad (sección 4.5), se determina que los sensores más óptimos para la detección de mercurio (Hg) en solución de manera cualitativa por medio del uso de luz UV de onda larga (365nm) son los sensores de análogos de curcumina a base de 4-metoxibenzaldehído condensados con aminoácidos, por lo cual fueron evaluados de manera cuantitativa por medio del espectrofotómetro de UV-Vis con el fin de determinar el límite de detección.

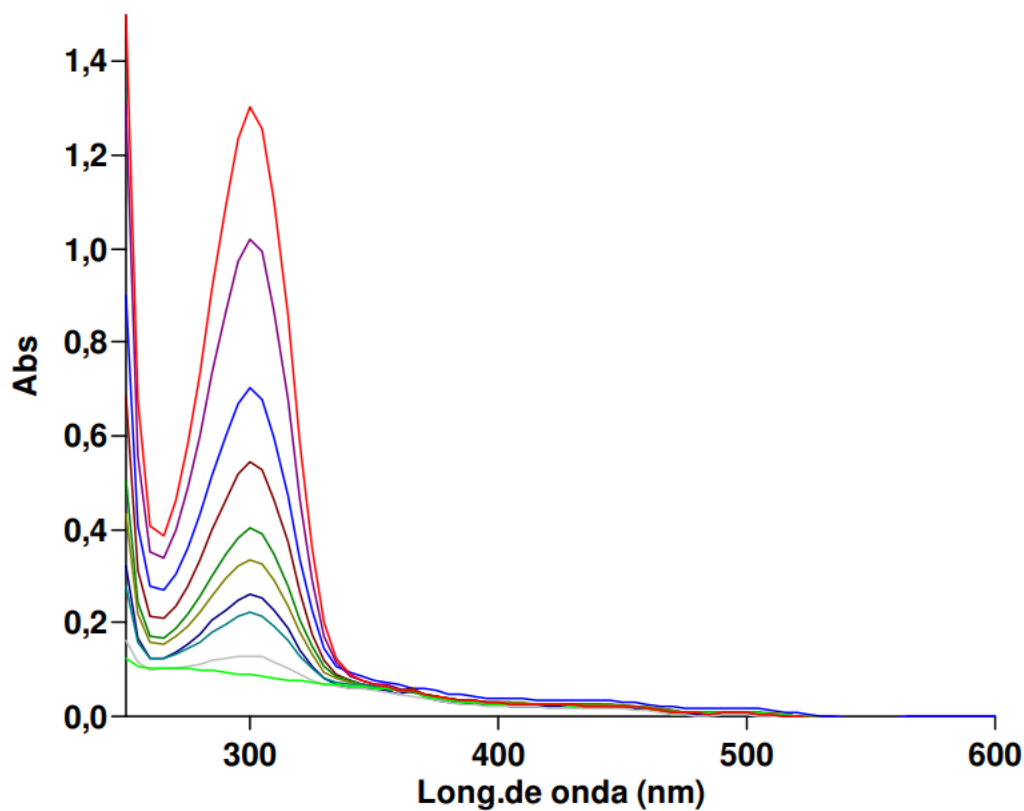
En la figura 44 se evidencia las diferentes curvas de calibración, se puede observar que, al adicionar los sensores, la absorbancia aumenta (en la misma concentración de mercurio), ya que la solución cambia de coloración. Se destaca una mayor disparidad entre la muestra de mercurio sola y aquella con la adición del sensor 1.

Figura 44. Curvas de calibración; mercurio, sensor 1 y sensor 2.



4.4.1. Curva de calibración Mercurio (Hg)

Figura 45. Barrido espectroscópico de mercurio (Hg) por ultravioleta-visible en longitud de onda de 250-600nm.



Se realizó una curva (figura 45) a diferentes concentraciones de solución de mercurio desde 5 ppm hasta 100 ppm, obteniendo las absorbancias máximas (300nm) expresadas en la tabla 7.

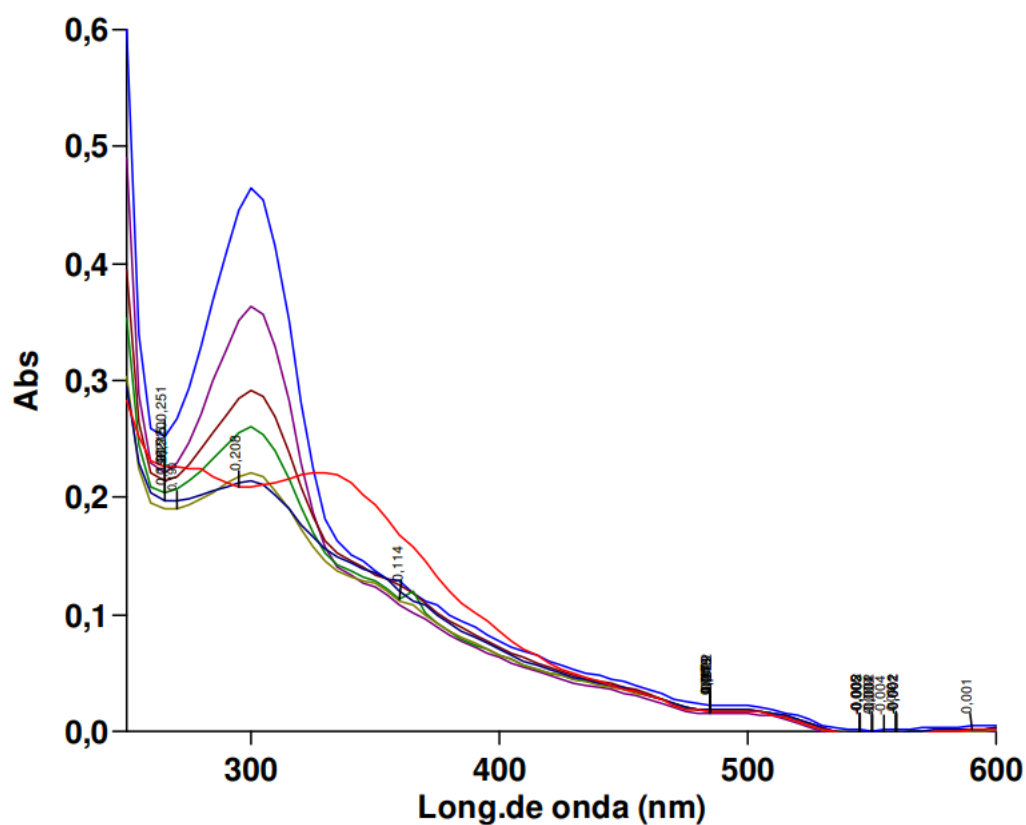
Tabla 7. Absorbancias del Mercurio en solución a distintas concentraciones en longitud de onda de 300 nm.

Concentración Hg (ppm)	Abs
5	0,129
11	0,221
15	0,26
25	0,335
30	0,401
40	0,544
50	0,702

Concentración Hg (ppm)	Abs
75	1,019
100	1,305

4.4.2. Sensor 1 “Análogo de curcumina a partir de 4-metoxibenzaldehído, condensado con glicina”

Figura 46. Barrido espectroscópico de Mercurio-Sensor 1 (1:3) por ultravioleta-visible de 250-600nm.



Se llevó a cabo una curva utilizando una proporción de 1:3 entre el metal de interés y una solución de 10 ppm del sensor 1, respectivamente. Los resultados se muestran en la figura 46.

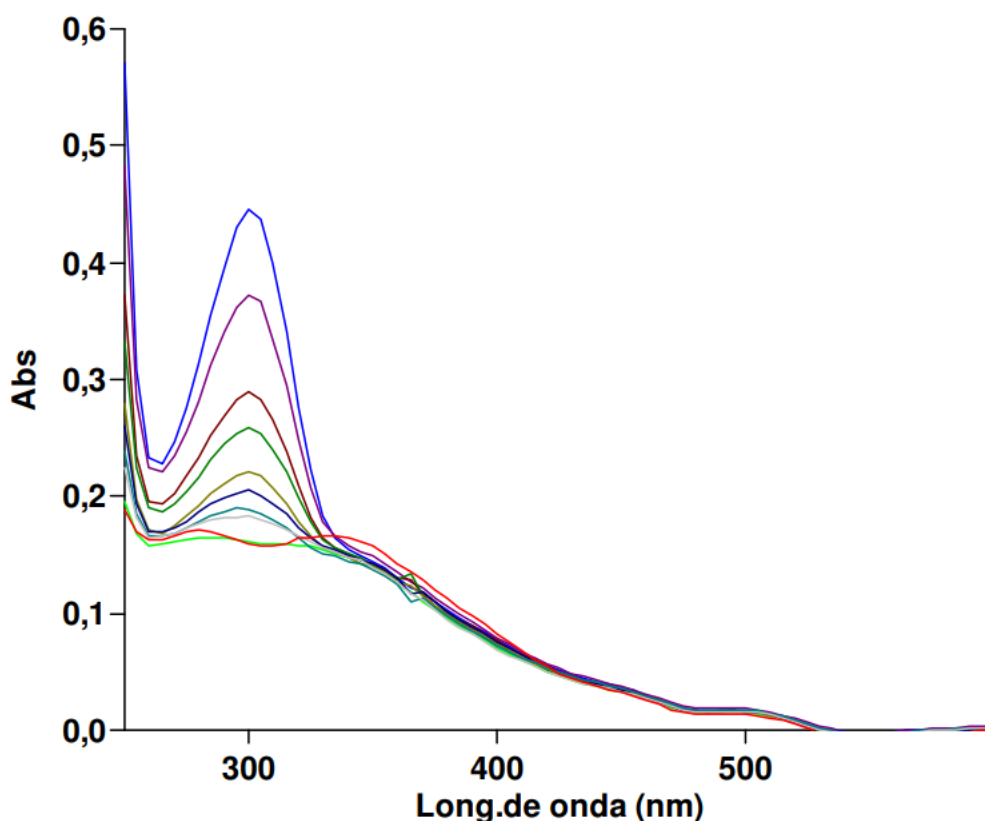
Se inició con una concentración de 100 ppm de mercurio y se redujo gradualmente la concentración hasta alcanzar el mínimo detectable, que fue de 11 ppm. Las absorbancias obtenidas fueron ajustadas multiplicándolas por el factor de dilución, según se especifica en la tabla 8.

Tabla 8. Absorbancias a diferentes concentraciones de Hg en solución del sensor 1 a 10 ppm a una longitud de onda de 300 nm.

Concentración Hg (ppm)	Abs	FD
11	0,218	0,872
15	0,225	0,9
25	0,247	0,988
30	0,262	1,048
40	0,336	1,344
50	0,359	1,436
75	0,452	1,808
100	0,483	1,932

4.4.3. Sensor 2 “Análogo de curcumina a partir de 4-metoxibenzaldehído, condensado con valina”

Figura 47. Barrido espectroscópico de Mercurio-Sensor 2 (1:3) por ultravioleta-visible de 250-600nm.



Se realizó una curva con relación 1:3 entre el metal de estudio y una solución de 10 ppm del sensor 2, obteniendo los resultados de la figura 47, se empezó con una concentración de 100 ppm de mercurio y progresivamente se disminuyó la concentración, hasta la mínima concentración medible que fue de 5 ppm, las absorbancias obtenidas se multiplicaron por el factor de dilución como se indica en la tabla 9.

Tabla 9. Absorbancias a diferentes concentraciones de Hg en solución de sensor 2 a 10 ppm a longitud de onda de 300 nm.

Concentración Hg (ppm)	Abs	FD
5	0,165	0,66
11	0,183	0,732
15	0,19	0,76

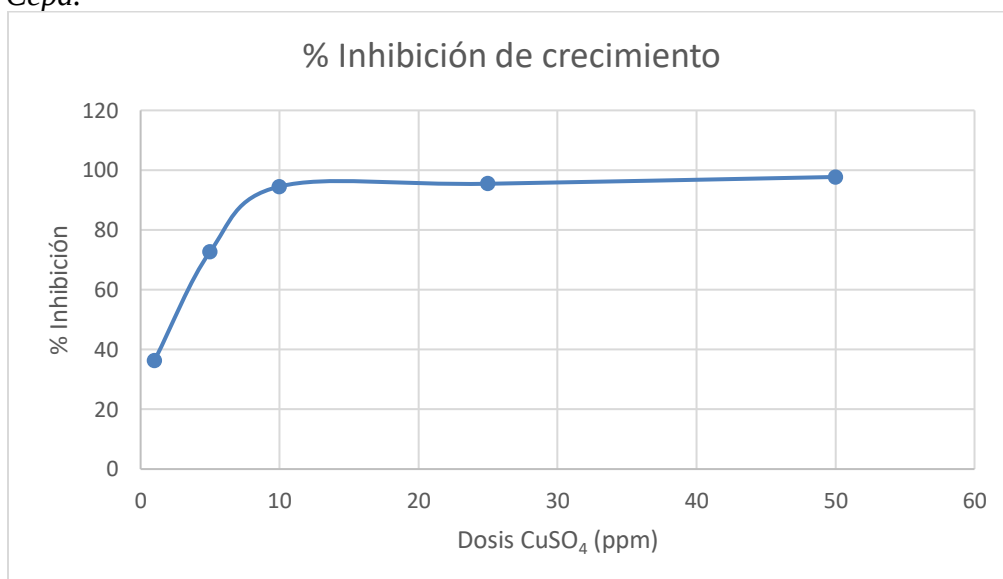
Concentración Hg (ppm)	Abs	FD
25	0,205	0,82
30	0,221	0,884
40	0,259	1,036
50	0,29	1,16
75	0,372	1,488
100	0,446	1,784

4.5. Prueba toxicológica

4.5.1. Ensayo de toxicidad aguda con *Allium Cepa* L.

4.5.1.1. Control positivo (CuSO_4)

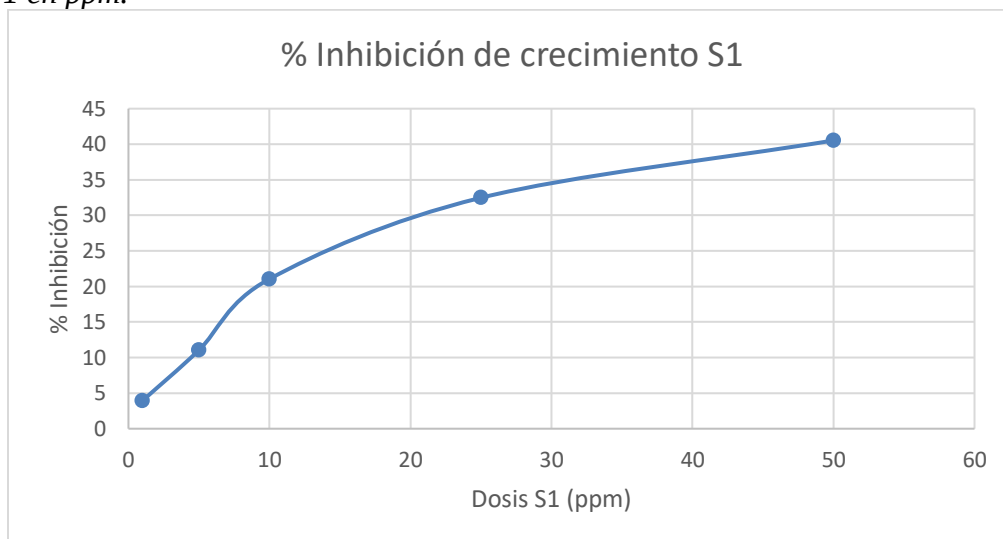
Figura 48. Control positivo (CuSO_4) para porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en *Allium Cepa*.



En la figura 48 se observa la manera en que el sulfato de cobre inhibe casi en su totalidad el crecimiento radicular llegando hasta aproximadamente 98% de inhibición a 50 ppm, siendo una sustancia altamente tóxica es usada como control positivo en esta prueba.

4.5.1.2. Sensor 1

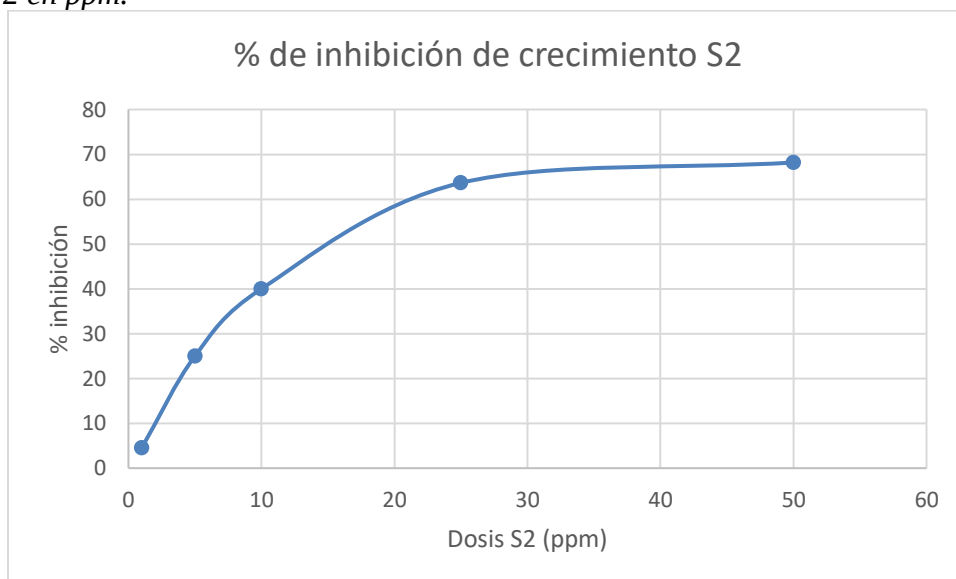
Figura 49. Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en *Allium Cepa* según la dosis de sensor 1 en ppm.



En la figura 49 se observa una relación directamente proporcional entre el aumento de la dosis del sensor y la inhibición de crecimiento, por lo cual, a mayor concentración del sensor, disminuye el crecimiento de la raíz de *Allium Cepa*, se obtuvo porcentajes que oscilan entre 3,9 y 40,5%. A una concentración de 10 partes por millón (ppm), nivel en el que se llevaron a cabo análisis cualitativos con metales y cuantitativos con mercurio, se observó una inhibición del crecimiento del 21%.

4.5.1.3. Sensor 2

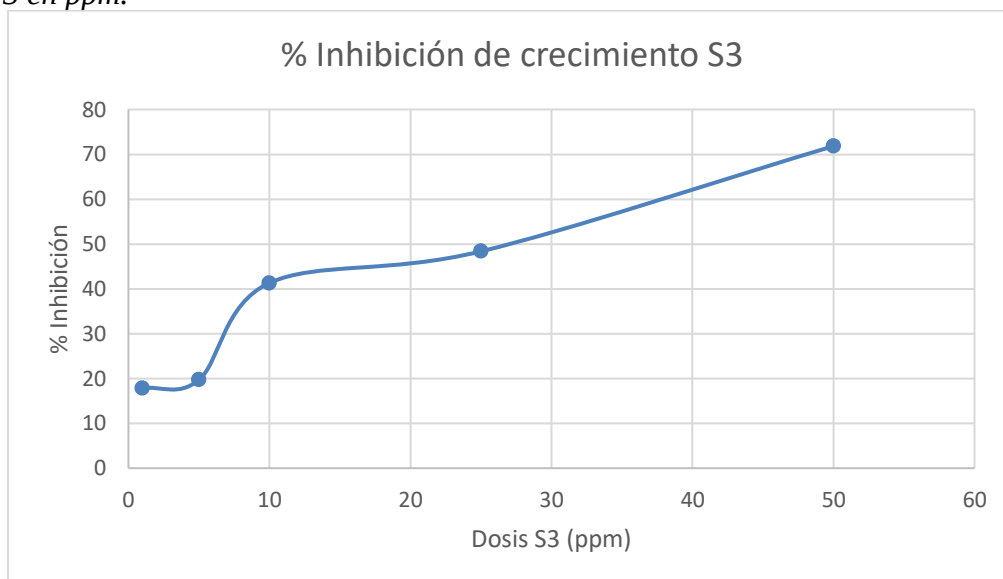
Figura 50. Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en *Allium Cepa* según la dosis de sensor 2 en ppm.



De la figura 50 se puede determinar una relación directamente proporcional entre la dosis de sensor 2 administrada y la inhibición de crecimiento, quiere decir que entre mayor es la concentración, menos crece la raíz de *Allium cepa*. Se presentó un rango de porcentaje de inhibición de crecimiento entre 4,5 y 68,2%. A una concentración de 10 partes por millón (ppm), donde se efectuaron ensayos cualitativos para metales y análisis cuantitativos específicos para mercurio, se registró una inhibición del crecimiento en un 40%.

4.5.1.4. Sensor 3

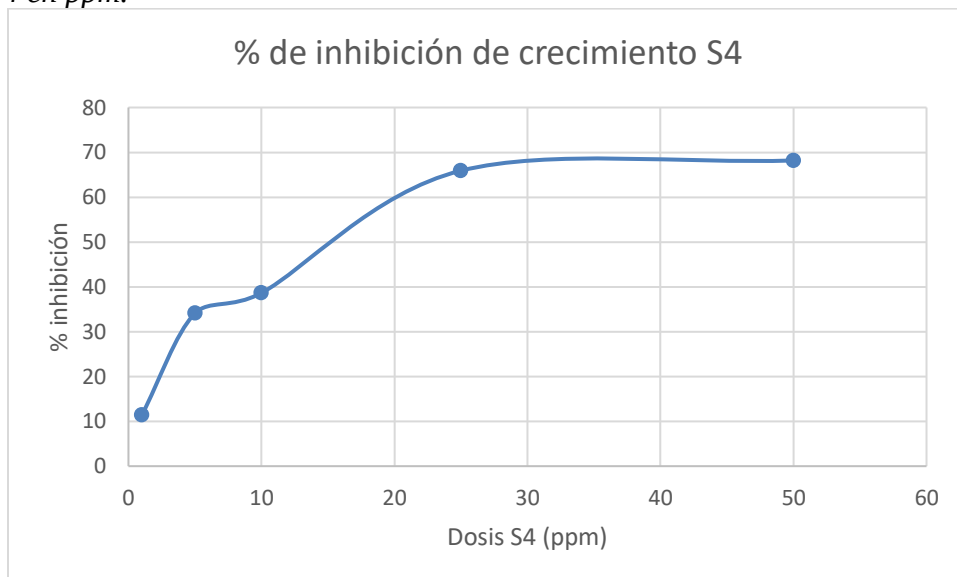
Figura 51. Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en *Allium Cepa* según la dosis de sensor 3 en ppm.



En la figura 51 se denota que a medida que aumenta la dosis del sensor 3 administrada a los bulbos de *Allium cepa*, aumenta también el porcentaje de inhibición presentado, por lo que, a mayor concentración, menor es la longitud radicular. Se presentaron porcentajes en el rango 17,8-71,1%

4.5.1.5. Sensor 4

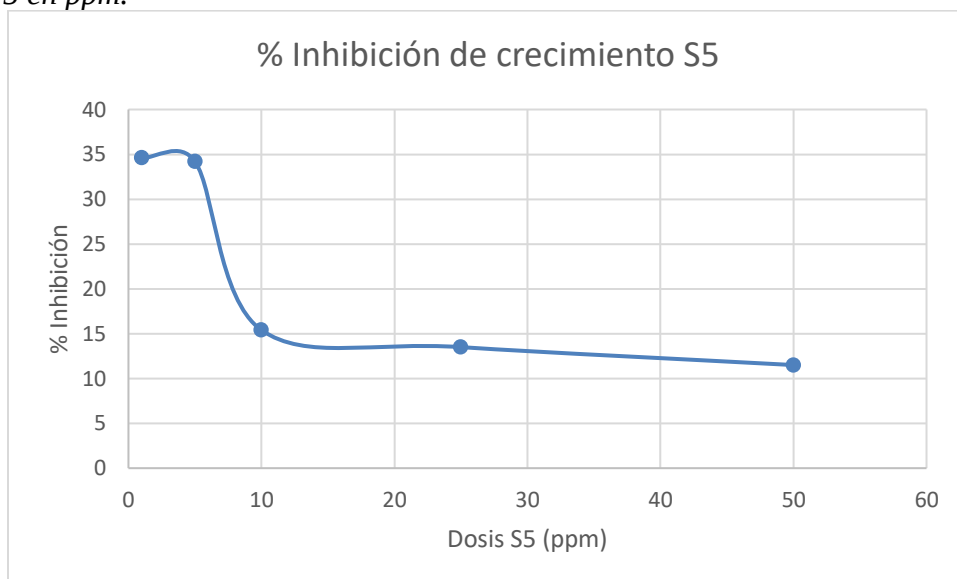
Figura 52. *Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en Allium Cepa según la dosis de sensor 4 en ppm.*



En la figura 52 se evidencia una correlación directa entre el incremento de la dosis del sensor y la reducción del crecimiento. Por ende, a medida que la concentración del sensor aumenta, se observa una disminución en el crecimiento de la raíz de *Allium Cepa*. Los porcentajes obtenidos se encuentran en un rango entre 11.4 y 68,2%

4.5.1.6. Sensor 5

Figura 53. Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en *Allium Cepa* según la dosis de sensor 5 en ppm.

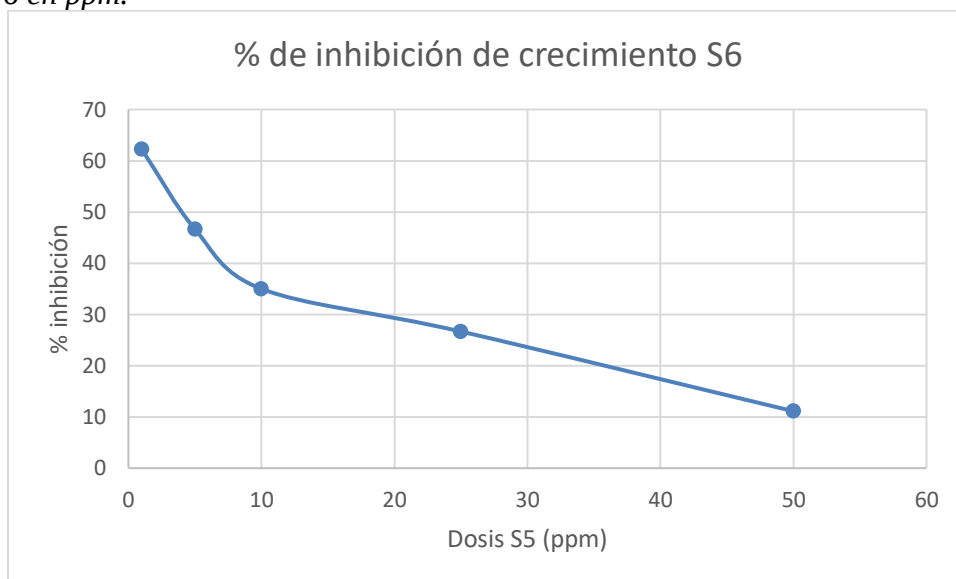


En la figura 53 se observa que a medida que aumenta la concentración del sensor 5, disminuye la inhibición de crecimiento, por lo cual, en el rango estudiado, a mayor dosis del sensor, mayor será la longitud de la raíz de *Allium cepa*. Se presentaron porcentajes entre 34,6 y 11,5%.

La gráfica indica que el sensor 5 inhibe débilmente el crecimiento radicular.

4.5.1.7. Sensor 6

Figura 54. Porcentaje de inhibición de crecimiento radicular en *Allium Cepa* según la dosis de sensor 6 en ppm.



Según la figura 54 se puede determinar una relación inversamente proporcional entre la dosis administrada y el porcentaje de inhibición presentado, por lo que se establece que; a mayor concentración del sensor 6, mayor es la longitud radicular de la *Allium Cepa*. Se presentaron porcentajes de inhibición entre 62.2 y 11,1 %.

La gráfica indica que el sensor 6 inhibe débilmente el crecimiento radicular.

4.5.2. Índice mitótico

La tendencia observada en los sensores de análogos de curcumina a partir de un aldehído con sustitución para- (4-metoxibenzaldehído y 4-dimetilaminobenzaldehído) sugiere que a medida que aumenta la concentración, el índice mitótico disminuye, lo que indica una inhibición en la función mitótica y, por lo tanto, una clara acción inhibitoria sobre la división celular.

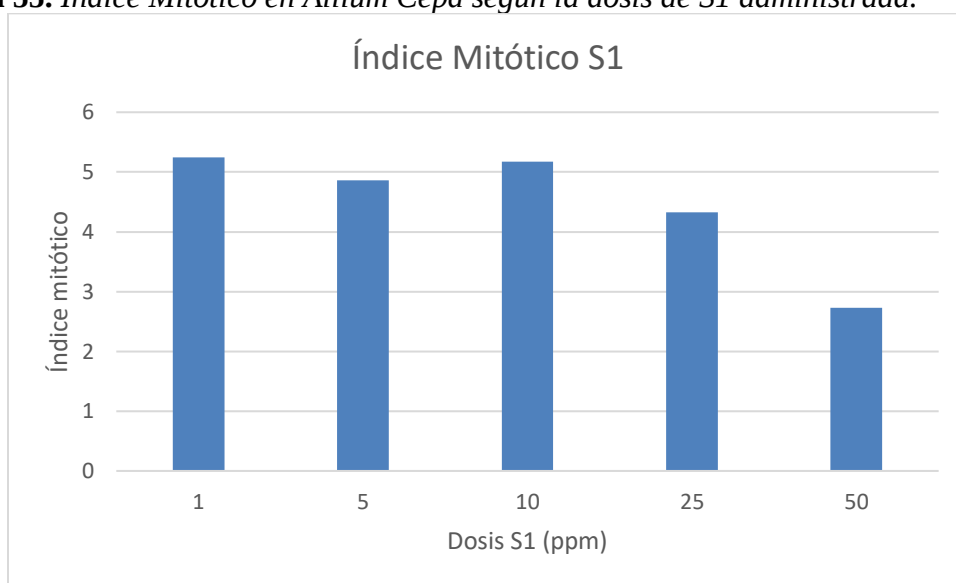
Por otro lado, en los sensores de análogos de curcumina a partir de un aldehído con sustitución orto- (2-metoxibenzaldehído), se observa que la concentración es directamente

proporcional al índice mitótico, por lo que se puede determinar que, en el rango de concentraciones estudiadas, los sensores 5 y 6 promueven la división celular.

Evaluando los aminoácidos, se obtuvo mayores porcentajes de índice mitótico en los sensores con glicina a los de valina. Evaluando los aldehídos de partida, los sensores que presentaron menores índices mitóticos fueron los de análogos de curcumina a base de 4-dimetilaminobenzaldehído.

4.5.2.1. Sensor 1

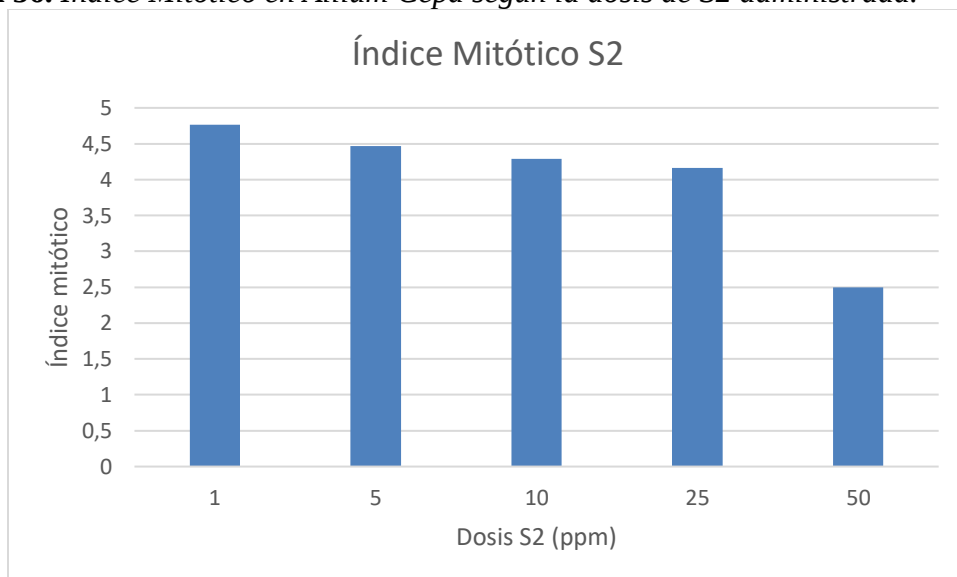
Figura 55. Índice Mitótico en *Allium Cepa* según la dosis de S1 administrada.



El IM del blanco (agua destilada) fue de 9%, en la figura 55 se observa que a medida que aumenta la concentración del sensor 1 (análogo de curcumina de 4-metoxibenzaldehído condensado con glicina), disminuye el índice mitótico llegando a su punto más bajo que es 2,7% en una concentración de 50 ppm.

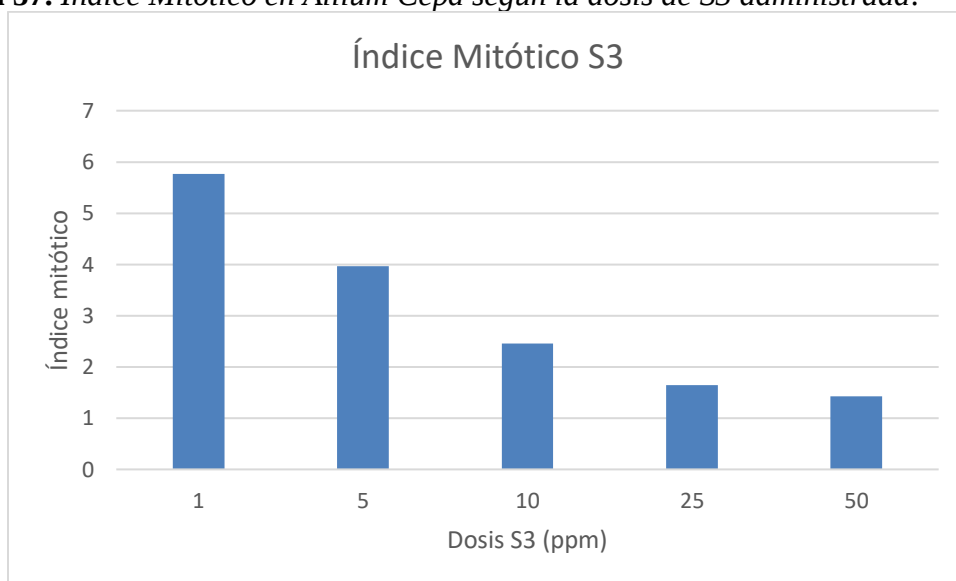
4.5.2.2. Sensor 2

Figura 56. Índice Mitótico en *Allium Cepa* según la dosis de S2 administrada.



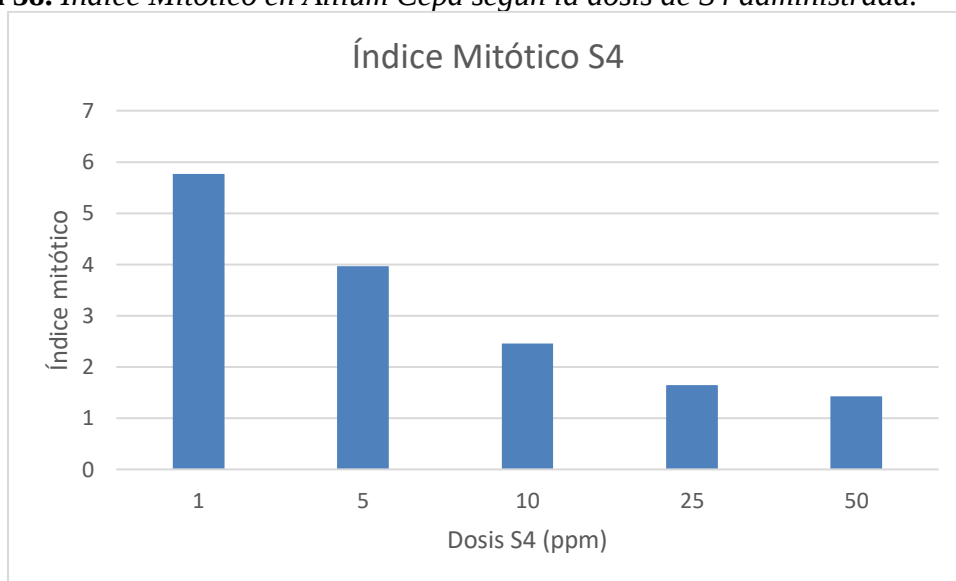
El índice mitótico del blanco (agua destilada) se situó en un 9%. Según la figura 56 se determina que a medida que se incrementa la concentración del sensor 2 (análogo de curcumina a partir de 4-metoxibenzaldehído condensado con valina), el índice mitótico experimenta una reducción, alcanzando su mínimo, que es del 2,5%, cuando la concentración llega a 50 ppm.

4.5.2.3. Sensor 3

Figura 57. Índice Mitótico en *Allium Cepa* según la dosis de S3 administrada.

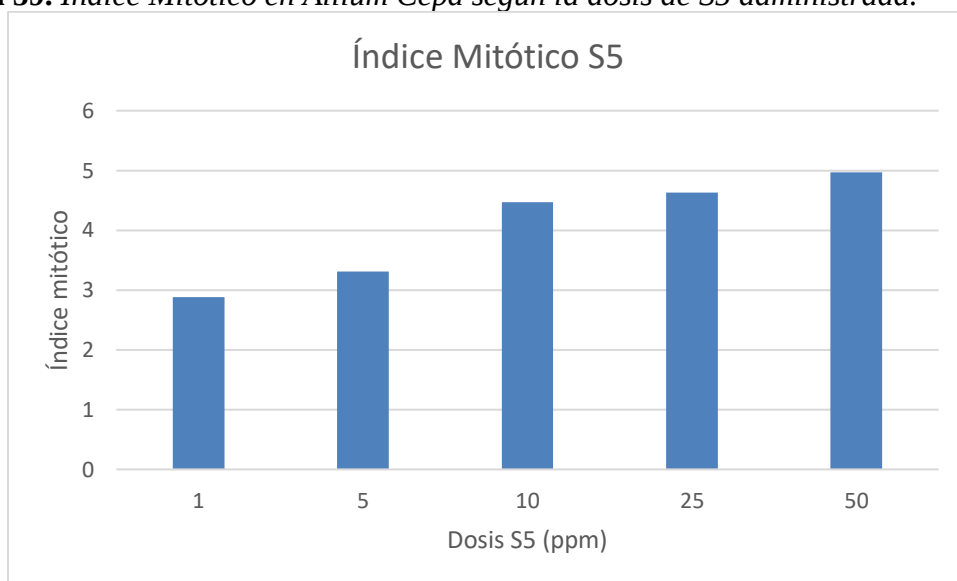
El índice mitótico del blanco (agua destilada) fue de 9%. En la figura 57 se observa que a medida que la concentración del sensor 3 (análogo de curcumina a base de 4-dimetilaminobenzaldehído condensado con glicina) aumenta, se observa una disminución progresiva en el índice mitótico, alcanzando su nivel más bajo de 3% cuando la concentración llega a 50 ppm.

4.5.2.4. Sensor 4

Figura 58. Índice Mitótico en *Allium Cepa* según la dosis de S4 administrada.

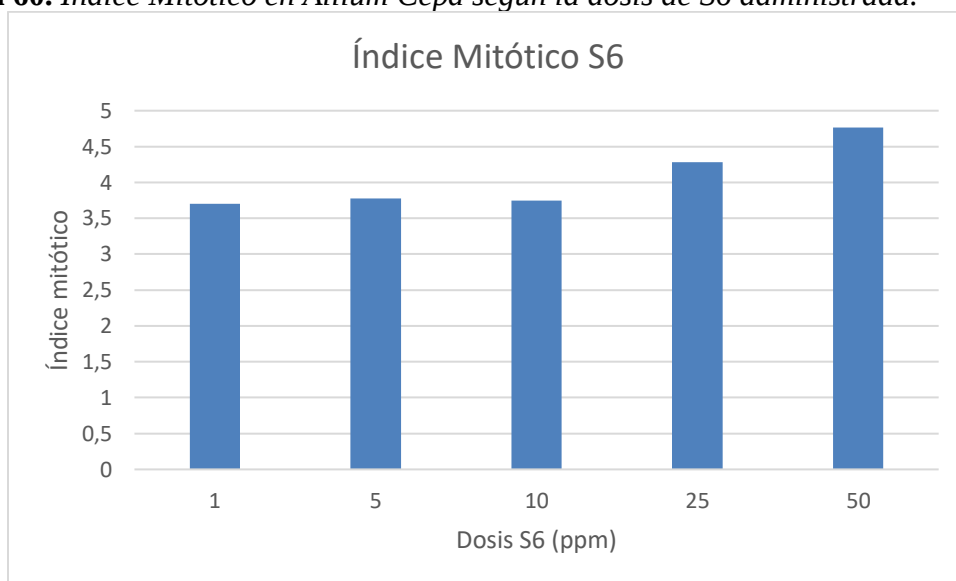
El índice mitótico inicial del grupo de control, tratado con agua destilada, fue del 9%. Según la figura 58 se infiere que conforme se incrementa la concentración del sensor 4 (análogo de curcumina a partir de 4-dimetilaminobenzaldehído condensado con valina), se registra una disminución gradual en el índice mitótico, alcanzando su punto mínimo de 1,4% cuando la concentración alcanza los 50 ppm.

4.5.2.5. Sensor 5

Figura 59. *Índice Mitótico en Allium Cepa según la dosis de S5 administrada.*

El IM del blanco (agua destilada) se situó en 9%, y según la figura 59, a medida que aumenta la concentración del sensor 5(análogo de curcumina a partir de 2-metoxibenzaldehído condensado con valina) también aumenta el índice mitótico, siendo menor en la concentración de 1 ppm con 2,9% y mayor en 50 ppm con 4,9%

4.5.2.6. Sensor 6

Figura 60. Índice Mitótico en *Allium Cepa* según la dosis de S6 administrada.

El IM del blanco (agua destilada) se situó en 9%. A partir de la figura 60 se determina que conforme aumenta la concentración del sensor 5 (análogo de curcumina a partir de 2-metoxibenzaldehído condensado con valina), también aumenta el índice mitótico. Este índice fue más bajo en una concentración de 1 ppm, alcanzando el 3,7%, y más alto en una concentración de 50 ppm, llegando al 4,7%.

5. Conclusiones

Los resultados obtenidos a través de la caracterización de los seis sensores sintetizados, utilizando técnicas de espectroscopía infrarroja (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN), revelan la presencia de grupos funcionales característicos en la estructura molecular de los compuestos. En el análisis IR, se identificaron los principales grupos como ácidos carboxílicos, grupos amino y anillos aromáticos disustituídos, mientras que en la RMN se observaron señales correspondientes a anillos aromáticos y metilos. Estos hallazgos confirman la estructura esperada de los sensores, lo que sugiere que han sido sintetizados con éxito y se encuentran disponibles para

las etapas posteriores de evaluación y aplicación como sensores de iones metálicos en solución. Además, los rendimientos de reacción superiores al 60% en la síntesis de análogos de curcumina y por encima del 70% en la condensación con aminoácidos, refuerzan la eficacia y la viabilidad de los procesos de síntesis y modificación llevados a cabo en este estudio.

Las pruebas cualitativas indican que los sensores 1 y 2 presentan selectividad hacia soluciones acuosas de cadmio, cromo, mercurio y plomo, destacándose especialmente en la detección de mercurio. Por otro lado, el sensor 5 muestra una fluorescencia baja, mientras que los sensores 3, 4 y 6 no presentan fluorescencia ni identificación de los metales mencionados anteriormente. Estos hallazgos sugieren que los sensores 1 y 2 podrían ser prometedores para la detección selectiva de mercurio en soluciones acuosas, mientras que el sensor 5 podría necesitar ajustes para mejorar su sensibilidad. Los sensores 3, 4 y 6, al no mostrar fluorescencia ni capacidad para identificar los metales de interés, podrían requerir modificaciones estructurales o condiciones de prueba alternativas para mejorar su desempeño como sensores de iones metálicos.

Los resultados de las pruebas cuantitativas de medición de mercurio con los sensores 1 y 2 revelan que el límite de detección para el sensor 1 fue de 11 ppm, mientras que para el sensor 2 fue de 5 ppm. Además, se observó que, al acomplejarse con el sensor, la absorbancia aumentó en comparación con una muestra de mercurio solo. Esto sugiere que la interacción entre los sensores y el mercurio potencia la capacidad de detección de estos compuestos, lo que podría atribuirse a la formación de complejos estables entre el mercurio y los grupos funcionales presentes en los sensores. Estos hallazgos resaltan el potencial de los sensores 1 y 2 para la detección precisa y sensible de mercurio en soluciones acuosas, lo que los convierte en herramientas prometedoras para aplicaciones de monitoreo ambiental y análisis de muestras contaminadas.

Las pruebas toxicológicas realizadas para los sensores 1 y 2 han demostrado una relación directamente proporcional entre el aumento de la dosis del sensor administrada y el porcentaje de inhibición del crecimiento en las pruebas con *Allium cepa*. El sensor 1 mostró un rango de inhibición de crecimiento entre el 3,9% y el 40,5%, mientras que para el sensor 2, este rango fue del 4,5% al 68,2%. Además, el índice mitótico alcanzó un punto más bajo del 2,7% para el sensor 1 y del 2,5% para el sensor 2. Estos resultados sugieren que, aunque ambos sensores tienen un efecto inhibitorio sobre el crecimiento y la división celular en *Allium cepa*, el sensor 1 presenta un impacto significativamente menor en comparación con el sensor 2. Por lo tanto, se recomienda prioritariamente el uso del sensor 1 para aplicaciones que requieran una menor toxicidad ambiental y un impacto reducido en sistemas biológicos, lo cual lo convierte en una opción más segura y sostenible para la detección de mercurio y otros iones metálicos en soluciones acuosas.

6. Perspectiva de trabajo y recomendaciones

Como perspectiva de trabajo se propone realizar las pruebas presentadas con diferentes sustituciones en el aldehído, evaluar los sensores 1 (análogo de curcumina a partir de 4-metoxibenzaldehído; condensado con glicina) y 2 (análogo de curcumina a partir de 4-metoxibenzaldehído; condensado con valina) con diferentes metales de manera cuantitativa, así como también caracterización por medio de espectroscopia de masas de los compuestos sintetizados. Además, se plantea realizar los espectros de RMN con diferentes solventes (polares) buscando así una mayor resolución. Por último, se propone la caracterización por medio de técnicas espectroscópicas de los sensores coordinados a los metales (+2).

Se recomienda mantener la temperatura de reacción en mínimo de 110°C y sin interrumpir durante al menos 6 horas, debido a que a una menor temperatura que esa o menor tiempo de reacción, no se obtiene el compuesto deseado, se forma una textura diferente a la esperada.

7. Divulgación

Los resultados de la primera etapa del proyecto y perspectiva de trabajo han sido presentados en el tercer Simposio Universitario de Investigación en Química (SUQUI 2022), el tercer Congreso Internacional de Investigación e Innovación Ambiental (CNIIA 2022) y el congreso LatinXChem 2022 en modalidad de poster.

Se presentaron los resultados finales en la Cumbre Internacional De Sostenibilidad e Innovación Ambiental Y 4^{to} Congreso Internacional De Investigación e Innovación Ambiental (CNIIA 2023) en modalidad de ponencia oral el 24 de agosto del 2023.

Informe Final Tesis de grado: Informe final del proyecto de trabajo de grado por el cual se opta al título de Química Ambiental.

Referencias

- Abdulgader, A., Mohammed N, J., & Amenah M, A. (2021). Synthesis, characterization and molecular docking of new gold complexes as a breast anticancer. *Materialstoday: proceedings*. 45(6). 5635-5641. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2021.02.383>
- Agrawal, N.; Jaiswal, M. (2022) Bioavailability enhancement of curcumin via esterification processes: A review. *Eur. J. Med. Chem. Rep.* 6 100081. <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2022.100081>
- Ahmed, S., Shaikh, N., Pathak, N., Sonawane, A., Pandey, V., Maratkar, S. (2019). Tools, Techniques and Protocols for Monitoring Environmental Contaminants. Chapter 3 An overview of sensitivity and selectivity of biosensors for environmental applications, 53-73. ISBN 978-0-12-814679-8 <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814679-8.00003-0>
- Al-Noor, T.; Ali, A.; Al-Sarray, A.; Al-Obaidi, O.; Obeidat, A.; Habash, R. (2022). A Short Review: Chemistry of Curcumin and Its Metal Complex Derivatives. *J. Univ. Anbar Pure Sci.* 16. 20–26. <https://doi.org/10.37652/juaps.2022.174832>
- Ashoka, A-H., Aparin, I-O., Reisch, A., Klymchenko, A-S. (2023) Brightness of fluorescent organic nanomaterials. *Chemical Society Reviews*. 52, 4525-4548. <https://doi.org/10.1039/D2CS00464J>
- Baby, R., Saifullah, B. & Hussein, M.Z. (2019). Carbon Nanomaterials for the Treatment of Heavy Metal-Contaminated Water and Environmental Remediation. *Nanoscale Res Lett* 14. 341. <https://doi.org/10.1186/s11671-019-3167-8>
- Bansod, B.K.; Kumar, T.; Thakur, R.; Rana, S.; Singh, I. (2017). A review on various electrochemical techniques for heavy metal ions detection with different sensing platforms. *Biosens. Bioelectron.* 94, 443–455. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.03.031>

- Charkiewicz, A-E., Omeljaniuk, W-J., Nowak, K., Garley, M., Nikliński, J. (2023). Cadmium Toxicity and Health Effects—A Brief Summary. *Molecules*. 28(18). 6620. <https://doi.org/10.3390/molecules28186620>
- Chanajaree, R.; Ratanatawanate, C.; Ruangchaithaweesuk, S.; Lee, V.S.; Wittayanarakul, K. (2021). Colorimetric Detection of Pb^{2+} Ions Using Curcumin Silver Nanoparticles. *Journal of Molecular Liquids*. 343, 117629. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117629>
- 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>
- Chirayil C. J., Abraham J., Mishra R. K., George S. C., Thomas S. (2017). Thermal and Rheological Measurement Techniques for Nanomaterials Characterization Micro and Nano Technologies Chapter 1-instrumental techniques for the characterization of nanoparticles. 1-36. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46139-9.00001-3>
- Ciuca, M.D.; Racovita, R.C. (2023). Curcumin: Overview of Extraction Methods, Health Benefits, and Encapsulation and Delivery Using Microemulsions and Nanoemulsions. *Int. J. Mol. Sci*. 24. 8874. <https://doi.org/10.3390/ijms24108874>
- De Acha. N., Elosúa. C., Corres. J.M., Arregui. F.J. (2019). Fluorescent Sensors for the Detection of Heavy Metal Ions in Aqueous Media. *Sensors*. 19(3), 599. <https://doi.org/10.3390/s19030599>
- Devasena, T., Balasubramanian, N., Muninathan, N., Baskaran, K., & John, S. (2022). Review Article: Curcumin Is an Iconic Ligand for Detecting Environmental Pollutants.

- Bioinorganic Chemistry and Applications. Hindawi Bioinorganic Chemistry and Applications. 9248988. 1-12. <https://doi.org/10.1155/2022/9248988>
- Dong, J., Zhao, D., Lu, Y., Sun, W.-Y. (2019). J. Mater. Chem. A. 7. 22744-22767. <https://doi.org/10.1039/C9TA07022B>
- El Espectador. (11 de Agosto de 2022). Han aumentado los niveles de mercurio en el río Suratá, en Santander. *El Espectador*. <https://www.elespectador.com/colombia/mas-regiones/han-aumentado-los-niveles-de-mercurio-en-el-rio-surata-en-santander/>
- El-Menyawy, E.M.; Raslan, M.; Zedan, I.T. Physical characteristics of naturally isolated high-purity curcumin and its application in photosensor appliances. J. Mol. Struct. 1274. 134445. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.134445>
- Ensayo de toxicidad aguda con *Allium cepa* L mediante la evaluación de la inhibición del crecimiento promedio de raíces de cebolla. (2004). En G. C. Morales, *Ensayos toxicológicos y métodos de evaluación de calidad de aguas. Estandarización, intercalibración, resultados y aplicaciones* (págs. 47-52). México: Instituto Mexicano de Tecnología del Agua .
- Fakayode, S-O., Lisse, C., Medawala, W., Brady, P-N., Bwambok, D-K., Anum, D., Alonge, T., Taylor, M-E., Baker, G-A., Mehari, T-F., Rodriguez, J.D., Elzey, B., Siraj, N., Macchi, S., Le, T., Forson, M., Bashiru, M., Fernand, N., V.E., Grant, C. (2023). Fluorescent chemical sensors: applications in analytical, environmental, forensic, pharmaceutical, biological, and biomedical sample measurement, and clinical diagnosis, *Applied Spectroscopy Reviews*, 1-89. <https://doi.org/10.1080/05704928.2023.2177666>

- Fonnegra, M. I. (05 de Febrero de 2023). Alerta por alta presencia de mercurio en importante río de Santander . *El Tiempo*. <https://www.eltiempo.com/justicia/investigacion/mercurio-en-rio-de-santander-prende-alertas-de-autoridades-739429>
- Hajare,S.T., Kadam,G.L., Charde, S., Chakole, D., Bhor. A. (2023). Spectrofluorimetry At A Glance: A Review. *International Journal of Creative Research Thoughts (IJCRT)*. 11(6). 337-349. <https://ijcrt.org/papers/IJCRT2306255.pdf>
- Heidari, Z., Daei, M., Boozari, M., Jamialahmadi, T., & Sahebkar, A. (2022). Curcumin supplementation in pediatric patients: A systematic review of current clinical evidence. *Phytotherapy Research*, 36(4), 1442–1458. <https://doi.org/10.1002/ptr.7350>
- Jun, J-V., Chenoweth, D-M., Petersson, E-J. (2020). Rational design of small molecule fluorescent probes for biological Applications. *Org. Biomol. Chem.* 30(18). 5747-5763. <https://doi.org/10.1039/D0OB01131B>
- Kaplaneris, N., Ackermann. L. (2022). Earth-abundant 3d transition metals on the rise in catalysis. *Beilstein J. Org. Chem.*, 18, 86–88. <https://doi.org/10.3762/bjoc.18.8>
- Kharat, M.; Du, Z.; Zhang, G.; Mc Clements, D.J. (2017) Physical and Chemical Stability of Curcumin in Aqueous Solutions and Emulsions: Impact of PH, Temperature, and Molecular Environment. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 65 (8). 1525–1532. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04815>
- Keith, S. (2020). Turmeric: Potential Health Benefits. *Nutrition Today* 55(1). 45-46. https://journals.lww.com/nutritiontodayonline/fulltext/2020/01000/turmeric__potential_health_benefits.9.aspx

- Ko-Hsiu Lu, K-H., Wun-Ang Lu, P., Wun-Hao Lu, E., Lin, CH-W., Yang, S-F. (2023). Curcumin and its Analogs and Carriers: Potential Therapeutic Strategies for Human Osteosarcoma. *Int J Biol Sci.* 19(4). 1241-1265. <https://www.ijbs.com/v19p1241.htm>
- Kotha, R.R.; Luthria, D.L. (2019). Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules.* 24. 2930. <https://doi.org/10.3390/molecules24162930>
- Kościelniak, P. (2022). Calibration methods in qualitative analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry.* 150. 116587. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116587>
- 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>
- Kulkarni, P., Kondhare, D., Varala, R., & Zubaidha, P. (2013). Calcium Hydroxide: An efficient and mild base for one-pot synthesis of curcumin and it's analogues. *Acta Chimica Slovaca* 6(1). 150-156. <https://doi.org/10.2478/acs-2013-0023>
- Levine, M. (2021). Fluorescence-Based Sensing of Pesticides Using Supramolecular Chemistry *Frontiers in Chemistry.* 9. 616815. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.616815>
- Liang, S-T., Chen, Ch., Chen, R-X., Li, R., Chen, W-L., Jiang, G-H., Du, L-L. (2022). Michael acceptor molecules in natural products and their mechanism of action. *Frontiers in Pharmacology.* 13. 1-17. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1033003>.
- Li, Y., Young, D-J., Loh, X-J. (2019). *Mater. Chem. Front.* 20(3). 1489-1502. <https://doi.org/10.1039/C9QM00127A>
- Li, Z., Liang, P-Z., Ren, T-B., Yuan, L., Zhang, X-B. (2023). Orderly Self-Assembly of Organic Fluorophores for Sensing and Imaging. 62(37), 5742. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.202305742>

- Lin, Y., Yu, A., Wang, J., Kong, D., Liu, H., Li, J., Ch, J. (2022). A curcumin-based AIEE-active fluorescent probe for Cu^{2+} detection in aqueous solution. RSC, Adv. 12, 16772-16778. <https://doi.org/10.1039/D2RA02595G>
- Liu, B., Zhuang, L., Wei, G. (2020). Recent advances in the design of colorimetric sensors for environmental monitoring, Environ. Sci, Nano. 7(8), 2195–2213. <https://doi.org/10.1039/D0EN00449A>
- Londoño Franco, L. F., Londoño Muñoz, P. T., & Muñoz García, F. G. (Diciembre de 2016). Los riesgos de los metales pesados en la salud humana y animal. Obtenido de Biotecnología en el sector agropecuario y agroindustrial: [http://dx.doi.org/10.18684/BSAA\(14\)145-153](http://dx.doi.org/10.18684/BSAA(14)145-153)
- Lu, K.-H., Lu, P.-W.-A., Lu, E.-W.-H., Lin, C.-W., & Yang, S.-F. (2023). Curcumin and its analogs and carriers: Potential therapeutic strategies for human osteosarcoma. International Journal of Biological Sciences, 19(4), 1241. <https://www.ijbs.com/v19p1241.htm>
- Mary, C.P.V., Vijayakumar, S., Shankar, R. (2018). Metal chelating ability and antioxidant properties of curcumin-metal complexes—A DFT approach. J. Mol. Gr. Modell. 79. 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2017.10.022>.
- Mondal, S.; Ghosh, S.; Moulik, S.P. (2016). Stability of curcumin in different solvent and solution media: UV-visible and steady-state fluorescence spectral study. J. Photochem. Photobiol. B. 158. 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.03.004>
- 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>

- Mostafiz, B., Bigdeli, S-A., Banan, K., Afsharara, H., Hatamabadi., D., Mousavi, P., Hussain, CH-M., Keçili, R., Ghorbani-Bidkorbeh., F. (2021). Molecularly imprinted polymer-carbon paste electrode (MIPCPE)-based sensors for the sensitive detection of organic and inorganic environmental pollutants: a review, Trends Environ. Anal. Chem. 32. e00144. <https://doi.org/10.1016/j.teac.2021.e00144>
- Mulyaningsih, R.D., Pratiwi, R., Hasanah, A.N. (2023). An Update on the Use of Natural Pigments and Pigment Nanoparticle Adducts for Metal Detection Based on Colour Response. Biosensors. 13. 554. <https://doi.org/10.3390/bios13050554>.
- Múnera, M. (27 de noviembre de 2022). Por hallazgo de metales pesados en plantas, fundacion no usa matas de Santurbán. Obtenido de El Tiempo: <https://www.eltiempo.com/colombia/santander/plantas-de-santurban-estan-contaminadas-con-metales-pesados-720870>
- Nilsson, J-R., Benitez-Martin, C., Sansom, H-G., Pfeiffer, P., Baladi,T., Le, H-N., Dahlén, A., Magennis, S-W., Wilhelmsson, L-M. (2023). Phys. Chem. Chem. Phys. 25. 20218–20224. <https://doi.org/10.1039/D3CP01147J>
- Noureddin, S-A., El-Shishtawy, R., Al-Footy, K-O. (2023). Curcumin analogues and their hybrid molecules as multifunctional drugs. European Journal of Medicinal Chemistry.182. 111631. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111631>
- Omach, Z.; Odhiambo, B.; Owoko, W. (2023). Health Impacts of Mercury Toxicity on Fish in an Aquatic System. *Preprints*. 2023081908. <https://doi.org/10.20944/preprints202308.1908.v1>
- Orteca, G.; Sinnes, J.P.; Piel, M.; Roesch, F.; Ferrari, E.; Asti, M.; Rubagotti, S.; Bednarikova, Z.; Capponi, Z.; Pier, C. (2019). P#115 - ^{68}Ga -Curcumin-Based Bifunctional Ligands for

- Alzheimer's Disease Diagnosis. *Nuclear Medicine and Biology*. 72–73(1). S43–S44.
[https://doi.org/10.1016/S0969-8051\(19\)30308-7](https://doi.org/10.1016/S0969-8051(19)30308-7).
- Pabón, S., Benítez, R., Sarria, R.A., Gallo, J. (2020). Contaminación del agua por metales pesados, métodos de análisis y tecnologías de remoción. Una revisión. *Entre Ciencia e Ingeniería*. 14(27). 9-18. <http://www.scielo.org.co/pdf/ecei/v14n27/1909-8367-ecei-14-27-9.pdf>
- Paden, R.R., Oracion, J.P.L., De La Rosa, L.B., Lavapie, M.A.M., Alguno, A.C., Deocar, D.C., Capangpangan, R.Y. (2021). Design and fabrication of a low-cost curcumin-based paper sensor for rapid “naked-eye” cyanide sensing. *Materials Today: Proceedings*. 46(4). 1711-1717. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.07.374>
- Phatthanawiwat, K.; Boonkanon, C.; Wongniramaikul, W.; Choodum, A. (2022). Catechin and Curcumin Nanoparticle-Immobilized Starch Cryogels as Green Colorimetric Sensors for on-Site Detection of Iron. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*. 2022, 29, 100782. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2022.100782>.
- Prasad, S.; DuBourdieu, D., Srivastava, A., Kumar, P., Lall, R. (2021). Metal–Curcumin Complexes in Therapeutics: An Approach to Enhance Pharmacological Effects of Curcumin. *Int. J. Mol. Sci.* 22. 7094. <https://doi.org/10.3390/ijms22137094>
- Rai, M., Ingle, A. P., Pandit, R., Paralikar, P., Anasane, N., & Santos, C. A. D. (2020). Curcumin and curcumin-loaded nanoparticles: Antipathogenic and antiparasitic activities. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 18(4), 367–379. <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1730815>
- Rainey, N.E., Moustapha, A., Saric, A., Nicolas, G., Sureau, F., Petit, P.X. (2019). Iron chelation by curcumin suppresses both curcumin-induced autophagy and cell death together with

- iron overload neoplastic transformation. *Cell Death Discovery*. 5(150). 2-15.
<https://doi.org/10.1038/s41420-019-0234-y>
- Rathore, M.M.S.; Sharma, P.; Devi, S.; Nagar, J.C.; Khalid, M. (2020). Curcumin: A Review for Health Benefits. *Int. J. Res. Rev.* 7. 273–290.
- 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>
- Rodríguez, J. C. (2019). Síntesis y caracterización de análogos de curcumina y sus complejos metálicos de cobre. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México.
- Sabzkoohi, 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>
- Salem, M.A.; El-Shiekh, R.A.; Fernie, A.R.; Alseekh, S.; Zayed, A. (2022). Metabolomics-based profiling for quality assessment and revealing the impact of drying of Turmeric (*Curcuma longa* L.). *Sci. Rep.* 12. 10288. <https://doi.org/10.3390/molecules27165055>
- Salehi-Babarsad, F., Derikvand, E., Razaz, M., Yousefi, R., Shirmardi, A. (2019). Heavy metal removal by using ZnO/organic and ZnO/ inorganic nanocomposite heterostructures, *Int. J. Environ. Anal. Chem.* 100(6). 702–719. <https://doi.org/10.1080/03067319.2019.1639685>
- Sanchez Arenas, J. C., Tapia López, L., García Meza, M. G., & Ocaranza Sánchez, E. (2022). Compuestos Curcuminoides: Una Posible Solución Natural Para Tratar El Cáncer. *Frontera Biotecnológica*, 27-32. ISSN: 2448-8461
<https://www.revistafronterabiotecnologica.cibatlaxcala.ipn.mx/volumen/vol22/pdf/vol-22-4.pdf>

- Sani, A-H., Amanabo, M. (2021). Lead: A concise review of its toxicity, mechanism and health effect. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 15(01). 055-062. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2021.15.1.0096>
- Saranya, J., Sreeja, B.S., Padmalaya, G., Fadha, S., Arivanandan, M. (2021). Microwave thermally assisted porous structured cerium oxide/zinc oxide design: fabrication, electrochemical activity towards Pb ions, anticancer assessment in HeLa and VERO cell lines, *J. Organ. Organometall. Polym. Mater.* 31, 1279–1292. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10904-020-01809-x>
- Servicios técnicos de investigación. (2 de Febrero de 2023). *Universidad de Alicante*. Obtenido de Espectroscopía ultravioleta visible: <https://ssti.ua.es/es/instrumentacion-cientifica/unidad-de-rayos-x-de-monocristal-y-espectroscopias-vibracional-y-optica/espectroscopia-ultravioleta-visible.html>
- Shakoor, S., Ismail, A., Sabran, M. R., Mohtarrudin, N., Kaka, U., & Nadeem, M. (2021). In-vivo study of synthetic and natural food colors effect on biochemical and immunity parameters. *Food Science and Technology*, 42, e41420. <https://doi.org/10.1590/fst.41420>
- Sharifi-Rad, J., El Rayess, Y., Abi Rizk, A., Sadaka, C., Zgheib, R., Zam, W., Martins, N. (2020). Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and MEDicinal Applications. *Frontiers in Pharmacology*. 11. 1-23. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01021>
- Sheikhzadeh, E.; Naji-Tabasi, S.; Verdian, A.; Kolahi-Ahari, S. (2022). Equipment-Free and Visual Detection of Pb²⁺ Ion Based on Curcumin-Modified Bacterial Cellulose Nanofiber. *Journal of the Iranian Chemical Society*. 19, 283–290. <https://doi.org/10.1007/s13738-021-02305-w>

- Shin, D.Y.; Lee, S.M.; Jang, Y.; Lee, J.; Lee, C.M.; Cho, E.-M.; Seo, Y.R. (2023). Adverse Human Health Effects of Chromium by Exposure Route: A Comprehensive Review Based on Toxicogenomic Approach. *Int. J. Mol. Sci.* 24. 3410. <https://doi.org/10.3390/ijms24043410>
- Shinozaki, Y., Popov, S., Plenio, H. (2023). Fluorescent organometallic dyads and triads: establishing spatial relationships. *Chemical Science.* 14. 350-361. <https://doi.org/10.1039/D2SC04869H>
- Suhito, I. R., Lee, W., Baek, S., Lee, D., Min, J., & Kim, T.-H. (2019). Rapid and sensitive electrochemical detection of anticancer effects of curcumin on human glioblastoma cells. *Sensors and Actuators B: Chemical.* 288. 527–534. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.03.031>
- Tabanelli, R.; Brogi, S.; Calderone, V. (2021). Improving Curcumin Bioavailability: Current Strategies and Future Perspectives. *Pharmaceutics.* 13(10). 1715. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101715>
- Trivedi, P., & Axe, L. (2000). Modeling Cd and Zn sorption to hydrous metal oxides. *Environ. Sci. Technol.* 34(11). 2215–2223. <https://doi.org/10.1021/es991110c>
- Tsuda, T. (2018). Curcumin as a functional food-derived factor: Degradation products, metabolites, bioactivity, and future perspectives. *Food Funct.* 9. 705–714. <https://doi.org/10.1039/C7FO01242J>
- Vonnie, J.M.; Ting, B.J.; Rovina, K.; Erna, K.H.; Felicia, W.X.L.; ‘Aqilah, N.M.N.; Wahab, R.A. (2022). Development of Aloe Vera-Green Banana Saba-Curcumin Composite Film for Colorimetric Detection of Ferrum (II). *Polymers.* 14(12). 2353. <https://doi.org/10.3390/polym14122353>

- Wang, B., Wang, L., Chen, Ch., Zhang, Y., Gao, J., Lu, K., Yan, Ch., Nan, G., Li, Y. (2023). A Review on Recent Advances in Peptide-based Fluorescence Probes and their Potential Applications. 8(31). e202302216. <https://doi.org/10.1002/slct.202302216>
- Wang, Y., Wang, J-K., Alkhazragi, O., Gutiérrez-Arzaluz, L., Zhang, H., Kang, Ch-H., Khee Ng, T., Bakr, O.M., Mohammed, O.F., Ooi, B.S. (2023). Multifunctional difluoroboron β -diketonate-based luminescent receiver for a high-speed underwater wireless optical communication system. Optics Express. 31(20). 32516-32528. <https://doi.org/10.1364/OE.500330>
- Waure, Ch., 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>
- 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>
- Xie R., Su D., Song Y., Sun P., Mao B., Tian M., Chai F. (2023). The synthesis of gold nanoclusters with high stability and their application in fluorometric detection for Hg^{2+} and cell imaging. Talanta. 260. 124573. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2023.124573>
- Xu, H., Zhang, W., Wang, M. (2022). Bioinspired Fluorescent Polymers: Synthesis, Processing, and Applications. Chinese Journal of Chemistry. 41(4). 458-468. <https://doi.org/10.1002/cjoc.202200493>
- Yang, D., Liu, Y., Geng, J., Kou, X., Xin, Z., Lv, M. (2018). Engineering nanomaterials-based biosensors for food safety detection. Biosens. Bioelectron. 106, 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.01.049>

- Zacharioudaki, D-E., Ftilis, I., Kotti, M. (2022). Review of Fluorescence Spectroscopy in Environmental Quality Applications. *Molecules*, 27(15), 4801. <https://doi.org/10.3390/molecules27154801>
- Zainab, A., Rooh Ullah, M., Tuzen, S-U., Rahim, A., Tawfik, A-S.. (2023). Colorimetric sensing of heavy metals on metal doped metal oxide nanocomposites: A review, *Trends in Environmental Analytical Chemistry*. 37. e00187. <https://doi.org/10.1016/j.teac.2022.e00187>.
- Zhang, Y., Khan, A.R., Fu, M., Zhai, Y., Yu, A., Zha, G. (2019) The progresses in curcuminoids-based metal complexes: especially in cancer therapy. *Future Medicinal Chemistry*. 11(9). 1035–1056. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0190>.