

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CURCUMINA PARA LA DETECCIÓN DEL pH 1

Síntesis De Análogos De Curcumina Para La Detección Del pH

Sara Julieth Fuentes Pérez

Trabajo de grado para optar el título de Química Ambiental

Director

Carlos Alberto Osorio Martínez

Químico, Doctor en Química

Codirector

Ciro Eduardo Roza Correa

Químico, Magíster en Química

Universidad Santo Tomás, Bucaramanga

División de ingenierías y arquitectura

Química Ambiental

2024

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CURCUMINA PARA LA DETECCIÓN DEL pH 2

Agradecimientos

Empezare con mis padres, gracias por su amor incondicional, apoyo inquebrantable y por creer en mi desde el primer momento. Han sido fuente de inspiración y fortaleza durante toda mi vida, y este logro no sería posible sin ustedes.

Mi hermano, quien ha sido mi compañía casi toda la vida, gracias por tu apoyo y por motivarme a ser cada día mejor.

Agradezco a mis profesores por haberme brindado parte de su invaluable conocimiento, por su paciencia y guía. Sus enseñanzas han sido fundamentales para mi formación profesional y personal.

A mi novio, gracias pollito por tu amor, apoyo y comprensión durante este proceso. Has sido mi confidente, motivador y mi compañero de aventuras. Aunque te sumaste un tiempo después de haber iniciado el viaje has sido un motor, luz y un nuevo aire, gracias por haberme sostenido los días en que pensaba que no iba a poder y quería tirar la toalla.

A mi gatita, por haber estado para mi en los momentos en que nadie más me veía, por haberme acompañado en muchas noches de trabajo duro para terminar las entregas, en las tardes que llegaba cansada y solo quería llorar y tenerla cerca.

A mi mejor amiga, gracias por ser mi confidente, mi cómplice y mi apoyo incondicional. Gracias por llenarme de motivos todos los días para esforzarme, por ser una voz de paz en medio de tanto caos.

A Juanes y Jennifer, que son las personas más especiales que me ha dejado toda esta experiencia. Gracias por haberme acompañado en todo y ser mis cómplices. Con sus consejos, apoyo y risas han hecho de este camino una experiencia inolvidable.

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CURCUMINA PARA LA DETECCIÓN DEL pH 3

No puedo dejar de agradecer también a todas las personas que, a pesar de las dificultades y los obstáculos que me pusieron en el camino, me motivaron a seguir adelante y a luchar por mis sueños. Su negativa actitud y malos deseos solo me impulsaron a ser más fuerte y demostrarles que si podía alcanzar mis metas.

Finalmente, quiero agradecer a todas las personas, que se me escapan, que han formado parte de mi vida y que han contribuido de alguna manera a este logro. Me siento profundamente agradecida por el apoyo y el cariño que he recibido a lo largo de este camino.

Este título es un símbolo de esfuerzo, dedicación y perseverancia. Es un sueño hecho realidad que me llena de orgullo y satisfacción.

Contenido	Pág.
Introducción	19
1. Síntesis De Análogos De Curcumina Para La Detección Del pH.....	20
1.1 Planteamiento del Problema	20
1.2 Justificación	22
1.3 Objetivos.....	23
1.3.1 Objetivo General.....	23
1.3.2 Objetivos Específicos.....	23
2. Marco Referencial	24
2.1 Marco Teórico	24
2.1.1 pH.....	24
2.1.2 Métodos colorimétricos	25
2.1.2.1 Papel indicador universal de pH.	25
2.1.2.2 Indicadores líquidos.....	25
2.1.3 Métodos potenciométricos	26
2.1.3.1 Electrodo de pH.	26
2.1.3.2 Transistores de efecto de campo de iones sensibles (ISFET)	27
2.1.3.3 Sensores de pH ópticos	27
2.1.4 Curcumina.....	28
2.1.5 Diseño de un sensor óptico	31

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CURCUMINA PARA LA DETECCIÓN DEL pH 5

2.2 Antecedentes.....	32
2.3 Marco Legal.....	33
3. Metodología	35
3.1 Procedimientos	35
3.1.1 Síntesis de análogos de curcumina	35
3.1.2 Complejación con Eterato de dietilo de trifluoruro de boro	36
3.2 Caracterización de los compuestos.....	36
3.2.1 Espectroscopia de infrarrojo (FTIR).....	36
3.2.2 Resonancia magnética nuclear (RMN)	37
3.2.3 Punto de Fusión.....	37
3.3 Pruebas toxicológicas	37
3.3.1 Ensayo de toxicidad aguda.....	37
3.4 Pruebas de calibración y validación de sensores	38
3.4.1 Preparación de soluciones tampón.....	38
3.4.2 Medición de Absorbancia	39
4. Resultados	41
4.1 Síntesis de compuestos	41
4.1.1 Mecanismo de reacción síntesis de análogos de curcumina	41
4.1.2 Mecanismo de reacción condensación con eterato de trifluoruro de boro... ..	43
4.1.3 Rendimientos de reacción	47

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CURCUMINA PARA LA DETECCIÓN DEL pH 6

4.2 Caracterización química de compuestos.....	47
4.2.1 Espectroscopia de infrarrojo (FTIR).....	47
4.2.1.1 Sensor 2-OH.....	48
4.2.1.2 Sensor 2-MetO	49
4.2.1.3 Sensor 3-MetO	49
4.2.1.4 Sensor 4-MetO	50
4.2.2 Resonancia magnética nuclear (NMR)	51
4.2.2.1 Sensor 2-OH.....	51
4.2.2.2 Sensor 2-MetO	53
4.2.2.3 Sensor 3-MetO	54
4.2.2.4 Sensor 4-MetO	55
4.4 Punto de fusión (MP).....	57
4.5 Estudio cualitativo sensores en ácidos y bases aleatorias.....	57
4.5.1 Sensor 2-OH.....	57
4.5.2 Sensor 2-MetO	60
4.5.3 Sensor 3-MetO	61
4.5.4 Sensor 4-MetO	63
4.6 Estudio cualitativo sensores en soluciones buffer pH 2-12.....	64
4.6.1 Sensor 2-OH.....	64

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CURCUMINA PARA LA DETECCIÓN DEL pH 7

4.6.2 Sensor 2-MetO	65
4.6.2.1 Prueba cualitativa tiempo 0.....	65
4.6.2.2 Prueba cualitativa tiempo 7 días	66
4.6.3 Sensor 3-MetO	67
4.6.3.1 Prueba cualitativa tiempo 0.....	67
4.6.3.2 Prueba cualitativa tiempo 7 días	68
4.6.4 Sensor 4-MetO	69
4.6.4.1 Estudio cualitativo tiempo 0	69
4.6.4.2 Estudio cualitativo tiempo 7 días.....	70
4.7 UV-vis	70
4.7.1 Sensores	71
4.7.2 Sensor 2-OH.....	72
4.7.2.1 Análisis espectroscópico tiempo 0.....	72
4.7.2.2 Análisis espectroscópico tiempo 7 días	75
4.7.3 Sensor 2-MetO	77
4.7.3.1 Análisis espectroscópico tiempo 0.....	77
4.7.3.2 Análisis espectroscópico tiempo 7 días	80
4.7.4 Sensor 3-MetO	82
4.7.4.1 Análisis espectroscópico tiempo 0.....	82

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CURCUMINA PARA LA DETECCIÓN DEL pH 8

4.7.4.2 Análisis espectroscópico tiempo 7 días	83
4.7.5 Sensor 4-MetO	85
4.7.5.1 Análisis espectroscópico tiempo 0.....	85
4.7.5.2 Análisis espectroscópico tiempo 7 días	87
4.8 Prueba toxicológica	89
5. Conclusiones	91
6. Perspectiva de trabajo y recomendaciones.....	93
7. Divulgación	94
Referencias.....	95

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CURCUMINA PARA LA DETECCIÓN DEL pH 9

Lista de Tablas

Tabla 1. <i>Lista de reactivos químicos y fórmulas correspondientes para la preparación de soluciones tampón.....</i>	39
Tabla 2. <i>Rendimientos de reacción sensores</i>	47
Tabla 3. <i>Rendimiento de reacción analogos</i>	47
Tabla 4. <i>Puntos de fusión de sensores</i>	57
Tabla 5. <i>Contenido tubos del estudio figura 27</i>	58
Tabla 6. <i>Contenido tubos del estudio figura 28.....</i>	60
Tabla 7. <i>Contenido tubos del estudio figura 29.....</i>	62
Tabla 8. <i>Contenido tubos del estudio figura 30</i>	63

Lista de Figuras

Figura 1. <i>Papel indicador de pH</i>	25
Figura 2. <i>Soluciones indicador líquido de pH.</i>	26
Figura 3. <i>Electrodo de pH.</i>	26
Figura 4. <i>Transistor de efecto de campo de iones sensibles (ISFET)</i>	27
Figura 5. <i>Sistema de medición de pH para monitoreo de perfusión pH-1 SMA HP5 + Celda de flujo de pH + Fibra óptica de polímero</i>	28
Figura 6. <i>Moléculas de los curcuminoides</i>	29
Figura 7. <i>Tautomeria ceto-enol en la escala de pH.</i>	30
Figura 8. <i>Análisis de las publicaciones de la editorial Elsevier sobre sensores ópticos fluorescentes (incluyendo curcumina) para medición de pH desde 2013 hasta 2023.</i>	32
Figura 9. <i>Síntesis de análogos estructurales de curcumina</i>	35
Figura 10. <i>Acomplejación de derivados de curcumina con BF_3Et_2O</i>	36
Figura 11. <i>Bloqueo de actividad química del metileno más reactivo</i>	41
Figura 12. <i>Condensación de Knoevenagel</i>	42
Figura 13. <i>Salida del calcio y obtención del análogo de curcumina</i>	43
Figura 14. <i>Análogo de curcumina</i>	43
Figura 15. <i>Condensación con éterato de trifluoruro de boro</i>	44
Figura 16. <i>Sensor 2,2'-((1E,1'E)-(2,2-difluoro-2H-1λ^3,3,2λ^4-dioxaborinina-4,6-diyl)bis(ethene-2,1-diyl))diphenol</i>	45
Figura 17. <i>Sensor 2,2-difluoro-4,6-bis((E)-2-metoxystyryl)-2H-1λ^3,3,2λ^4-dioxaborinina</i>	45
Figura 18. <i>Sensor 2,2-difluoro-4,6-bis((E)-3-metoxystyryl)-2H-1λ^3,3,2λ^4-dioxaborinina</i>	46

Figura 19. <i>Sensor 2,2-difluoro-4,6-bis((E)-4-methoxystyryl)-2H-1λ³,3,2λ⁴-dioxaborinine</i>	46
Figura 20. <i>Espectro infrarrojo sensor 2-OH</i>	48
Figura 21. <i>Espectro infrarrojo sensor 2-MetO</i>	49
Figura 22. <i>Espectro infrarrojo sensor 3-MetO</i>	50
Figura 23. <i>Espectro infrarrojo Sensor 4-MetO</i>	51
Figura 24. <i>Estructura molecular Sensor 2-OH</i>	52
Figura 25. <i>Resonancia magnética nuclear Sensor 2-OH</i>	52
Figura 26. <i>Estructura molecular Sensor 2-MetO</i>	53
Figura 27. <i>Resonancia magnética nuclear Sensor 2-MetO</i>	54
Figura 28. <i>Estructura molecular Sensor 3-MetO</i>	54
Figura 29. <i>Resonancia magnética nuclear Sensor 3-MetO</i>	55
Figura 30. <i>Estructura molecular Sensor 4-MetO</i>	56
Figura 31. <i>Resonancia magnética nuclear Sensor 4-MetO</i>	56
Figura 32. <i>Estudio cualitativo Sensor 2-OH en soluciones aleatorias</i>	57
Figura 33. <i>Estudio cualitativo Sensor 2-MetO en soluciones aleatorias</i>	60
Figura 34. <i>Estudio cualitativo Sensor 3-MetO en soluciones aleatorias</i>	61
Figura 35. <i>Estudio cualitativo Sensor 4-MetO en soluciones aleatorias</i>	63
Figura 36. <i>Estudio cualitativo Sensor 2-OH y buffers 2-12</i>	64
Figura 37. <i>Estudio cualitativo Sensor 2-MetO y buffers 2-12 tiempo 0</i>	65
Figura 38. <i>Estudio cualitativo Sensor 2-MetO y buffers 2-12 tiempo 7 días</i>	66
Figura 39. <i>Estudio cualitativo Sensor 3-MetO y buffers 2-12 tiempo 0</i>	67
Figura 40. <i>Estudio cualitativo Sensor 3-MetO y buffers 2-12 tiempo 7 días</i>	68

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CURCUMINA PARA LA DETECCIÓN DEL pH 12

Figura 41. Estudio cualitativo Sensor 4-MetO y buffers 2-12 tiempo 0	69
Figura 42. Estudio cualitativo Sensor 4-MetO y buffers 2-12 tiempo 7 días.....	70
Figura 43. Espectro ultravioleta visible sensores	71
Figura 44. Espectro ultravioleta visible Sensor 2-OH buffer 2-6 tiempo 0	73
Figura 45. Espectro ultravioleta visible Sensor 2-OH buffer 7-12 tiempo 0	75
Figura 46. Espectro ultravioleta visible Sensor 2-OH buffer 2-6 tiempo 7 días	76
Figura 47. Espectro ultravioleta visible Sensor 2-OH buffer 7-12 tiempo 7 días	77
Figura 48. Espectro ultravioleta visible Sensor 2-MetO buffer 2-6 tiempo 0.....	78
Figura 49. Espectro ultravioleta visible Sensor 2-MetO buffer 7-12 tiempo 0.....	79
Figura 50. Espectro ultravioleta visible Sensor 2-MetO buffer 2-12 tiempo 7 días.....	80
Figura 51. Espectro ultravioleta visible Sensor 2-MetO buffer 7-12 tiempo 7 días.....	81
Figura 52. Espectro ultravioleta visible Sensor 3-MetO buffer 2-6 tiempo 0.....	82
Figura 53. Espectro ultravioleta visible Sensor 3-MetO buffer 7-12 tiempo 0.....	83
Figura 54. Espectro ultravioleta visible Sensor 3-MetO buffer 2-6 tiempo 7 días.....	84
Figura 55. Espectro ultravioleta visible Sensor 3-MetO buffer 7-12 tiempo 7 días.....	85
Figura 56. Espectro ultravioleta visible Sensor 4-MetO buffer 2-6 tiempo 0.....	86
Figura 57. Espectro ultravioleta visible Sensor 4-MetO buffer 7-12 tiempo 0.....	87
Figura 58. Espectro ultravioleta visible Sensor 4-MetO buffer 2-6 tiempo 7 días.....	88
Figura 59. Espectro ultravioleta visible Sensor 4-MetO buffer 7-12 tiempo 7 días.....	89

Resumen

Es fundamental desarrollar métodos precisos y sostenibles para la medición de pH en diversas aplicaciones. Los métodos tradicionales como potenciómetros y tiras de pH tienen limitaciones por el uso de materiales tóxicos y la generación de residuos contaminantes. En este contexto, la síntesis de sensores ópticos basados en análogos de la curcumina es una alternativa prometedora debido a sus propiedades favorables como alta sensibilidad, selectividad, estudio de biocompatibilidad y bajo costo. El objetivo de este proyecto es sintetizar y caracterizar nuevos análogos de curcumina para su uso como indicadores de pH mediante espectroscopía UV-Vis.

Los análogos de curcumina en su obtención y optimización de reacciones; se llevará a cabo, mediante diversos procedimientos químicos de síntesis y utilizando literatura reportada y se evaluarán sus respuestas colorimétricas y de fluorescencia en un rango de pH de 0 a 14. Además, se probará la toxicidad de estos compuestos mediante pruebas de ecotoxicidad para determinar su posible impacto en el medio ambiente. La metodología incluye síntesis de sensores, pruebas de calibración y análisis de fluorescencia, así como caracterización estructural mediante técnicas instrumentales como espectroscopia infrarroja y espectroscopia UV-Vis.

Se espera que los resultados permitan el desarrollo de sensores ópticos versátiles y eficientes para la medición de pH, con aplicaciones potenciales en las industrias de monitoreo ambiental, atención médica y agricultura. Además, este proyecto impulsará la investigación en síntesis orgánica y detección molecular, proporcionando una alternativa sostenible y eficiente a los métodos tradicionales de determinación del pH.

Palabras clave: Sensores ópticos, análogos de curcumina, detección de pH, espectroscopía UV-Vis, pruebas eco-toxicológicas.

Abstract

It is essential to develop accurate and sustainable methods for pH measurement in various applications. Traditional methods such as potentiometers and pH strips have limitations due to the use of toxic materials and the generation of polluting waste. In this context, the synthesis of optical sensors based on curcumin analogues is a promising alternative due to their favorable properties such as high sensitivity, selectivity, biocompatibility study and low cost. The objective of this project is to synthesize and characterize new curcumin analogues for use as pH indicators by UV-Vis spectroscopy.

The curcumin analogues in their obtaining and optimization of reactions; will be carried out, through various chemical synthesis procedures and using reported literature and their colorimetric and fluorescence responses will be evaluated in a pH range from 0 to 14. In addition, the toxicity of these compounds will be tested by ecotoxicity tests to determine their possible impact on the environment. The methodology includes sensor synthesis, calibration tests and fluorescence analysis, as well as structural characterization using instrumental techniques such as infrared spectroscopy and UV-Vis spectroscopy.

The results are expected to enable the development of versatile and efficient optical sensors for pH measurement, with potential applications in the environmental monitoring, healthcare and agricultural industries. In addition, this project will advance research in organic synthesis and molecular sensing, providing a sustainable and efficient alternative to traditional pH determination methods.

Keywords: optical sensors, curcumin analogues, pH detection, UV-Vis spectroscopy, ecotoxicological tests.

Glosario

Análogo de curcumina: son compuestos sintéticos derivados estructuralmente de la curcumina natural, diseñados para mejorar propiedades específicas que pueden mejorar su capacidad para detectar ciertos analitos o iones en solución, como por ejemplo mediante fluorescencia o cambios de color. Estos compuestos pueden ser modificados para optimizar su sensibilidad, selectividad y estabilidad, dependiendo de la aplicación deseada, como la detección de pH o de metales en el medio ambiente o en aplicaciones biomédicas (Lu, K-H., et al. 2023).

Curcumina: se clasifica como un polifenol y su estructura química está compuesta por dos unidades de fenilpropano unidas mediante una cadena de 7 carbonos con dos grupos metoxilo y dos hidroxilos. Su fórmula química es $C_{21}H_{20}O_6$. La curcumina es conocida por su color amarillo brillante y sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y potencialmente terapéuticas. En aplicaciones científicas y tecnológicas, la curcumina y sus análogos se utilizan como indicadores de pH, agentes terapéuticos, y en el desarrollo de sensores y biomateriales debido a sus propiedades químicas y biológicas únicas (Mirhadi, E., et al. 2024).

Detección de pH: proceso de medición de la acidez o alcalinidad de una solución. Es fundamental en numerosos campos como la química analítica, la biología, la medicina, la agricultura y la industria. El pH se determina generalmente utilizando indicadores de pH, electrodos de vidrio, o técnicas espectroscópicas y ópticas como la espectroscopía UV-Vis y la fluorescencia. Estas técnicas permiten una evaluación precisa y en tiempo real de los cambios en el pH, proporcionando información crucial para el monitoreo ambiental, el control de procesos industriales, y la investigación científica (Khanacademy, 2024).

Espectroscopia UV-Vis: es una técnica analítica que se basa en la interacción de la luz ultravioleta y visible con la materia. Esta técnica permite identificar y cuantificar compuestos químicos mediante el análisis de los patrones de absorción de luz en diferentes longitudes de onda.

La espectroscopia UV-Vis abarca un rango de longitud de onda que va desde los 200 nm hasta los 800 nm. Este rango se divide en dos regiones: Ultravioleta (UV) comprende longitudes de onda de 200 nm a 400 nm y Visible (Vis) que comprende longitudes de onda de 400 nm a 800 nm (Chirayil, C.J. 2017).

Fluorescencia: es un fenómeno físico en el cual ciertas sustancias, llamadas fluoróforos, absorben luz de una longitud de onda específica y emiten luz a una longitud de onda mayor después de un breve intervalo de tiempo. Este proceso ocurre cuando los electrones excitados en el fluoróforo regresan a su estado fundamental, liberando la energía absorbida en forma de luz fluorescente. La fluorescencia es utilizada ampliamente en diversas aplicaciones científicas y tecnológicas, incluyendo la bioquímica, la medicina, la investigación de materiales, y la detección analítica, debido a su alta sensibilidad y capacidad para detectar y cuantificar sustancias con gran precisión (Zacharioudaki, D-E., et al. 2022).

Fluoróforos: los fluoróforos son compuestos químicos que tienen la capacidad de absorber luz de una determinada longitud de onda y emitir luz a una longitud de onda mayor después de un intervalo de tiempo corto. Este proceso se conoce como fluorescencia. Los fluoróforos son fundamentales en aplicaciones de fluorescencia, como sensores ópticos, etiquetado de biomoléculas, y estudios de imagenología celular y molecular. Su estructura química y propiedades ópticas pueden variar ampliamente, permitiendo su uso en una diversidad de aplicaciones científicas y tecnológicas (Ping-Zhao Liang, Z.L. et al. 2023).

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CURCUMINA PARA LA DETECCIÓN DEL pH 17

Fosforescencia: la fosforescencia es un fenómeno óptico similar a la fluorescencia, donde un material absorbe luz de cierta longitud de onda y luego emite luz a una longitud de onda mayor, pero con una demora significativa después de que la fuente de excitación se ha apagado. A diferencia de la fluorescencia, que emite luz inmediatamente después de la absorción de la luz de excitación, la fosforescencia implica un proceso de relajación molecular que puede tardar desde microsegundos hasta horas. Este fenómeno se utiliza en diversas aplicaciones, como en la producción de materiales luminiscentes, dispositivos de almacenamiento de energía y sensores de baja iluminación en imagenología (Xu, J. & Tanabe, S. 2019).

pH: el pH, abreviatura de "potencial de hidrógeno", es una medida que indica la acidez o alcalinidad de una solución acuosa. Se define como el logaritmo negativo de base 10 de la actividad de los iones hidrógeno (H^+) en la solución. Esta medida es fundamental en química, biología y diversas aplicaciones industriales y ambientales, ya que determina las propiedades químicas y la interacción de las sustancias en solución. Un pH inferior a 7 indica que la solución es ácida, mientras que un pH superior a 7 indica que la solución es alcalina o básica. Un pH de 7 representa una solución neutra, donde la concentración de iones hidrógeno es igual a la de iones hidróxido (OH^-) en el agua pura a 25 grados Celsius. (Steinegger, A. et al. 2020)

Selectividad: se refiere a la capacidad de un sensor, método analítico o técnica para detectar y medir específicamente una sustancia o analito en presencia de otros componentes o interferencias. En el contexto de la química analítica y la detección de sustancias, la selectividad se refiere a la capacidad de discriminar y cuantificar con precisión el analito de interés minimizando al mismo tiempo la interferencia de otras sustancias presentes en la muestra. La alta selectividad significa que el método o sensor puede determinar de manera confiable el analito sin

confusión con otros componentes presentes, lo cual es importante para obtener resultados precisos y reproducibles en muchas aplicaciones científicas y tecnológicas. (Khanacademy, s.f.)

Sensibilidad: en el contexto de la detección analítica se refiere a la capacidad de un sensor, técnica o método para detectar cambios pequeños en la concentración de un analito en una muestra. En otras palabras, es la respuesta del sistema de medición a variaciones mínimas en la cantidad del analito presente en la muestra analizada. Una alta sensibilidad implica que el método o sensor puede detectar y medir incluso concentraciones muy bajas del analito objetivo, proporcionando resultados precisos y reproducibles. La sensibilidad es un parámetro crucial para determinar la eficacia y la utilidad de una técnica analítica en aplicaciones donde es fundamental detectar y cuantificar componentes con precisión, como en la investigación científica, el diagnóstico médico, el monitoreo ambiental y la industria. (Vinagre, J. s.f.)

Introducción

Los análogos de la curcumina son compuestos sintéticos o semisintéticos derivados de la curcumina, el principal compuesto bioactivo de la cúrcuma. Han ganado interés en el campo de la detección óptica por sus propiedades únicas que los hacen prometedores. (Javeri, I. et al. 2016) Los análogos de curcumina exhiben cambios colorimétricos reversibles en respuesta a variaciones de pH. Algunos presentan una sensibilidad al pH superior a la de la curcumina natural, lo que permite detectar cambios de pH más pequeños con mayor precisión. Pueden modificarse químicamente para mejorar su selectividad hacia rangos de pH específicos, haciéndolos adecuados para aplicaciones en entornos complejos. (Subramani, P.A. et al.2017)

Los análogos de curcumina son fáciles y económicos de sintetizar, lo que los convierte en atractivos para aplicaciones a gran escala. Además, son biocompatibles en su mayoría, lo que los hace adecuados para aplicaciones biomédicas y ambientales. Se pueden ajustar sus propiedades químicas como la sensibilidad, la selectividad y la longitud de onda de emisión, haciéndolos versátiles para diversas aplicaciones. También presentan fluorescencia, absorción de luz y quimioluminiscencia, lo que los hace adecuados para detección óptica (Lestari & Indrayanto. 2014).

1. Síntesis De Análogos De Curcumina Para La Detección Del pH

1.1 Planteamiento del Problema

La contaminación y toxicidad causada por los medidores de pH tradicionales constituyen un grave problema ambiental que requiere atención y acción inmediatas. Estos dispositivos, muy utilizados en aplicaciones industriales, médicas y ambientales, pueden contribuir a la contaminación del agua, el suelo y el aire por los materiales tóxicos y químicos utilizados en la fabricación, uso y eliminación.

En primer lugar, los electrodos de vidrio presentes en muchos medidores de pH contienen elementos peligrosos como el plomo, que, al filtrarse del vidrio, pueden contaminar los recursos hídricos y terrestres, poniendo en riesgo la salud humana y la biodiversidad. (Dueñas, L.A., et al. 2018)

Además, las soluciones de calibración utilizadas para configurar y calibrar estos dispositivos pueden contener ácidos y bases corrosivos y tóxicos, cuya manipulación inadecuada puede ocasionar contaminación del suelo y el agua, con consecuencias negativas para la salud humana y la fauna silvestre (Hoang, H-G. et al. 2021).

La eliminación inapropiada de las baterías utilizadas en algunos medidores de pH también puede liberar metales pesados como mercurio, plomo y cadmio al medio ambiente, aumentando la toxicidad y la contaminación. (Huang, K. 2010) Por otra parte, los residuos electrónicos generados por estos dispositivos pueden constituir una fuente adicional de contaminación ambiental, ya que contienen componentes electrónicos y baterías que pueden contener sustancias químicas nocivas (Wang, M. et al. 2023) (Huang, W. et al. 2021).

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CURCUMINA PARA LA DETECCIÓN DEL pH 21

Por lo tanto, los medidores de pH tradicionales pueden contribuir a la contaminación y toxicidad ambiental debido a los materiales y productos químicos tóxicos utilizados durante la producción, el uso y la eliminación. Para abordar este problema, es importante aplicar medidas adecuadas de tratamiento y eliminación de estos dispositivos, así como explorar alternativas más sostenibles y respetuosas con el medio ambiente, como medidores de pH sin electrodos de vidrio y métodos de calibración más seguros y menos tóxicos.

En este contexto, los sensores ópticos de pH han surgido como una alternativa prometedora. Entre ellos, los sensores colorimétricos y fluorescentes basados en análogos de curcumina son de gran interés debido a sus propiedades ventajosas, como su bajo costo, alta sensibilidad, selectividad, biocompatibilidad y biodisponibilidad (De França, B.M. et al. 2022).

A pesar de los importantes avances en estos sensores, todavía nos enfrentamos a una serie de desafíos importantes. Estos incluyen la necesidad de desarrollar métodos sintéticos eficientes y escalables para producir análogos de curcumina con propiedades fisicoquímicas y ópticas específicas que mejoren la sensibilidad, la selectividad y la estabilidad del sensor sin comprometer la sostenibilidad ambiental. Es fundamental desarrollar métodos sintéticos eficientes y escalables para producir análogos de curcumina con propiedades específicas que mejoren la sensibilidad, selectividad y estabilidad del sensor sin comprometer la sostenibilidad ambiental. Asimismo, se requieren estrategias para diseñar y sintetizar sondas colorimétricas y fluorescentes derivadas de análogos de curcumina que exhiban una respuesta altamente lineal al pH en una amplia gama de valores, con alta sensibilidad y baja interferencia de otras sustancias presentes en la muestra. Además, es crucial investigar la estabilidad a largo plazo de estas sondas y evaluar su

biocompatibilidad y citotoxicidad para garantizar su seguridad en aplicaciones biomédicas (Pröhl, M. et al. 2016) (Elmorsi, T.M. et al. 2017).

Por lo tanto, afrontar estos desafíos requerirá enfoques interdisciplinarios que integren la química, la nanotecnología, la biología y la ingeniería para desarrollar sensores ópticos de pH basados en análogos de curcumina altamente sensibles, selectivos, estables y seguros para una amplia gama de aplicaciones prácticas (Beganovic & Wittmann, 2024) (Venkataraj & Kailasnath. 2023).

1.2 Justificación

Los sensores ópticos de pH basados en análogos de la curcumina se pueden usar para detectar la contaminación del agua, monitorear la calidad del suelo y evaluar la salud de los ecosistemas acuáticos. Estas herramientas pueden proporcionar datos precisos y en tiempo real sobre los cambios de pH en los recursos hídricos y terrestres, lo que permite una mejor gestión y protección ambiental. (Lopes, G. 2024)

Se pueden utilizar para detectar síntomas de posibles enfermedades, controlar procesos fisiológicos y desarrollar nuevos fármacos. La capacidad de detectar cambios en el pH en ambientes biológicos podría ser invaluable para investigar tratamientos más efectivos (Golmohammadi & Pourreza. 2015).

Además, se pueden utilizar para monitorear el pH en procesos industriales como la producción de alimentos, la fabricación de productos químicos y el tratamiento de aguas residuales. Su uso en la industria puede ayudar a optimizar los procesos productivos, reducir costes y minimizar el impacto ambiental de las actividades industriales (Tariq, A. et al. 2021). También pueden ser útiles para estudiar muchos fenómenos científicos, como la cinética de reacciones

químicas y bioquímicas de procesos celulares. Estas herramientas pueden proporcionar conocimientos fundamentales sobre los mecanismos subyacentes de diversos procesos biológicos y químicos, contribuyendo así al desarrollo del conocimiento científico en todas las disciplinas (Khorasani, M-Y. 2019).

1.3 Objetivos

1.3.1 *Objetivo General*

Síntesis de análogos de curcumina como posibles indicadores de pH mediante espectroscopia UV-VIS.

1.3.2 *Objetivos Específicos*

- Optimizar y sintetizar una serie de análogos de curcumina con estructuras modificadas que potencialmente den respuesta a variaciones de pH.
- Evaluar de manera cualitativa y cuantitativa la respuesta colorimétrica y/o de fluorescencia de los nuevos análogos de curcuminas en la medición de pH mediante espectroscopia UV-VIS.
- Estimar la toxicidad de los nuevos análogos de curcumina mediante pruebas ecotoxicológicas con semillas de lechuga (*Lactuca sativa*), con el propósito de determinar la posible afectación ambiental de estos compuestos.

2. Marco Referencial

2.1 Marco Teórico

2.1.1 pH

El pH se define como la medida de concentración de iones hidrogeno (H^+) o hidroxilo (OH^-) en una solución. La escala de pH se utiliza para clasificar soluciones según su acidez o basicidad (su alcalinidad). Como la escala se basa en valores de pH, es logarítmica, lo que significa que un cambio de unidad en el pH corresponde a un cambio de 10 veces en la concentración de iones H^+ .

La escala de pH suele oscilar entre 0 y 14 y la mayoría de las soluciones se encuentran dentro de este rango; sin embargo, se pueden encontrar soluciones con un pH inferior a 0 o superior a 14. Cualquier valor inferior a 7,0 es ácido y cualquier valor superior a 7,0 es básico o alcalino (McGlynn, W. et al. 2016).

La medición del pH es fundamental en muchas aplicaciones, desde el monitoreo ambiental hasta aplicaciones médicas, control de procesos industriales e investigación científica. En el ámbito ambiental, determina la calidad del agua y del suelo, y el control de la contaminación. En medicina, facilita el diagnóstico de enfermedades, el seguimiento de procesos fisiológicos y el desarrollo de fármacos. En la industria, esto es importante en la producción de alimentos, la fabricación de medicamentos y el tratamiento de aguas residuales. En investigación, nos permite comprender las reacciones químicas, la bioquímica y la ciencia de los materiales. Ejemplos específicos incluyen la corrosión de las tuberías debido al bajo pH, la limitación de nutrientes en suelos alcalinos, el equilibrio ácido-base en la sangre y la seguridad alimentaria. Por tanto, la medición del pH es necesaria para garantizar la salud humana, proteger el medio ambiente y promover el desarrollo sostenible (Aliouche. 2019).

Existen diversos métodos para medir el pH, cada uno con ventajas y desventajas. Los métodos más comunes se clasifican en categorías:

2.1.2 Métodos colorimétricos

2.1.2.1 Papel indicador universal de pH.

El método más simple y económico. Su funcionamiento consiste en sumergir el papel impregnado con un indicador de pH en la solución a medir. El color del papel cambia en función del pH, lo que permite una estimación del valor del pH. Se compone de un indicador de pH que suelen ser compuestos orgánicos que cambian de color dependiendo del pH, como la fenolftaleína, el rojo de metilo y el azul de bromotimol. Soportado sobre un papel hecho de fibras de celulosa o algodón. Y los aglutinantes que unen el indicador con el papel de soporte, los más comunes son el almidón, gelatina y decil sulfato de sodio como se aprecia en la *figura 1* (Casas, J.A., et al. 2009).

Figura 1. *Papel indicador de pH (Tiras Papel Indicador de pH, s. f.)*



2.1.2.2 Indicadores líquidos.

Se utilizan soluciones de indicadores que cambian de color al entrar en contacto con la solución a medir. Su precisión es mayor que la del papel indicador, pero sigue siendo una

estimación. Estos se componen de los mismos compuestos orgánicos que componen el papel indicador y disolvente, que entre ellos los más comunes son el agua, etanol y glicerol, como se observa en *la figura 2* (Lifeder. 2021).

Figura 2. *Soluciones indicador liquido de pH (Lifeder. 2021).*



2.1.3 Métodos potenciométricos

2.1.3.1 Electrodo de pH.

Este es el método más preciso y ampliamente utilizado. Su funcionamiento se basa en la medida del potencial eléctrico generado por un electrodo de vidrio especial en contacto con la solución a medir. El potencial eléctrico se relaciona con el pH de la solución, permitiendo una determinación precisa y confiable del mismo. Este se compone de un bulbo de vidrio especial que es permeable a los iones de hidrogeno. Un electrodo de referencia que es un electrodo de potencial constante que se utiliza para comparar el potencial del bulbo de vidrio. Una solución interna de cloruro de potasio (KCl) que se encuentra dentro del bulbo de vidrio. Y un cable que conecta el electrodo al medidor de pH, como se observa en *la figura 3* (Cushman. 2019).

Figura 3. *Electrodo de pH (Mettler-Toledo International Inc. all rights reserved, 2022)*



2.1.3.2 Transistores de efecto de campo de iones sensibles (ISFET)

Utilizan transistores especiales que son sensibles a los iones de hidrógeno para medir el pH de la solución. Se trata de dispositivos en miniatura con bajo consumo de energía, lo que los hace ideales para aplicaciones portátiles, como se observa en *la figura 3* (Tabima. 2007).

Figura 4. *Transistor de efecto de campo de iones sensibles (ISFET) (Pocket ISFET PH Meter, s. f.)*



2.1.3.3 Sensores de pH ópticos

Utilizan materiales fluorescentes o fosforescentes que cambian la salida de luz según el pH. La intensidad o longitud de onda de la luz emitida está relacionada con el pH de la solución, lo que permite una determinación precisa (Gómez 2019), como se observa en *la figura 5*

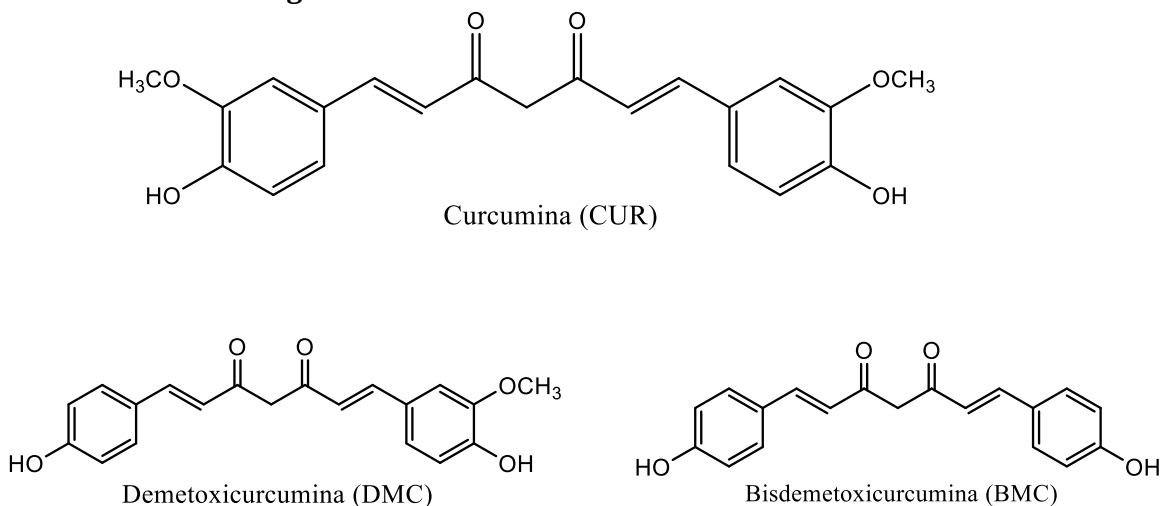
Figura 5. Sistema de medición de pH para monitoreo de perfusión pH-1 SMA HP5 + Celda de flujo de pH + Fibra óptica de polímero (PreSens Precision Sensing GmbH. s.f)



2.1.4 Curcumina

La curcumina es un compuesto natural que se encuentra en el rizoma de cúrcuma longa (L), una planta de la familia del jengibre. Es el principal componente bioactivo de la cúrcuma y el responsable de su color amarillo intenso. Se usa comúnmente como colorante natural y en alimentos (Devkota, H-P. 2022). En medios acuosos (ácidos, alcalinos y biológicos) la estabilidad de la curcumina depende del pH, esto se demuestra en el cambio de su coloración. A $\text{pH} < 1$, las soluciones de curcumina son de color rojo debido a la presencia de la forma protonada. A un pH de 1 a 7, las soluciones son de color amarillo y la mayoría se encuentran neutras. A valores de pH superiores a 7,5 las soluciones de curcumina son de color rojo anaranjado (Lestari & Indrayanto. 2014).

La composición química de la cúrcuma incluye alrededor del 70% de carbohidratos, 13% de humedad, 6% de proteínas, 6% de aceites esenciales (felandreno, sabineno, cineoles, borneol, zingibereno y sesquiterpenos), 5% de grasa, 3% de minerales (potasio, calcio, fósforo, hierro y sodio), 3-5% de curcuminoides y pequeñas cantidades de vitaminas (B1, B2, C y niacina). Entre los curcuminoides (Figura 6), aproximadamente el 77% son CUR, el 17% son DMC y del 3 al 6% son BMC (Kotha & Luthria, 2019).

Figura 6. Moléculas de los curcuminoides

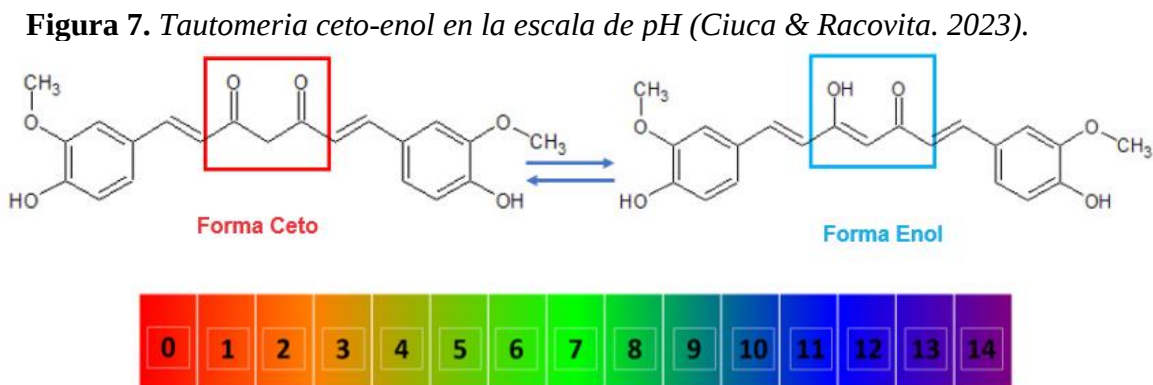
Fue aislada por primera vez en 1815 de los rizomas de *C. longa* por Vogel y Pelletier. En 1842, Vogel Jr. purificó la curcumina por primera vez. En 1910, Melabedzka et al. informo la estructura de la curcumina como diferuloilmetano, o 1,6-heptadieno-3,5-diona-1,7-bis (4-hidroxi-2,2-difluoro-4,6-bis((E)-3-methoxystyryl)-2H-1λ3,3,2λ4-dioxaborininexifenil)-(1 E, 6 E), actualmente su nombre IUPAC es (1E,6E)-1,7-bis(4-hidroxi-2,2-difluoro-4,6-bis((E)-3-methoxystyryl)-2H-1λ3,3,2λ4-dioxaborininexifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona (Kotha & Luthria, 2019).

Es una molécula simétrica que contiene dos anillos de fenilo sustituidos con un grupo metoxi en la posición orto y un grupo hidroxilo en posición para. Estos están conectados por una cadena de siete carbonos formada por una fracción de dicetona α - β insaturada, lo que lo convierte en un polifenol y un policétido al mismo tiempo (Orellana & Machado, 2022).

El grupo diceto muestra tautomería ceto-enol. Es decir, en el estado sólido se demostró que existe 100% en la forma enol y también es predominante esta forma en soluciones acuosas alcalinas, mientras que la forma ceto es mayoritariamente presente en soluciones ácidas y neutras,

representando el enol solo alrededor del 30% de toda la curcumina en estas últimas (Rad, J.S. et al. 2020), (Mondal, S. et al. 2016), (Al-Noor, T. et al. 2022).

En la *figura 7*, 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) (Ciuca & Racovita. 2023).



La curcumina se caracteriza por la presencia de tres protones ionizables en solución acuosa, concretamente un protón enólico con un valor de pKa de aproximadamente 8,5 y dos protones de fenol con valores de pKa que oscilan entre 10 y 10,5. Las principales reacciones químicas implicadas en 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. Los productos de descomposición de la curcumina incluyen ácido ferúlico, feruloilmetano, vainillina y dicitlopentadieno. La curcumina tiene un color amarillo, un punto de fusión de 183 °C y un coeficiente de partición $\log P \approx 3$, lo que demuestra que la curcumina es un compuesto bastante hidrófobo. Sin embargo, es soluble en disolventes polares como dimetilsulfóxido (DMSO), metanol, etanol y acetona (Ciuca & Racovita. 2023).

2.1.5 Diseño de un sensor óptico

Para diseñar el sensor óptico ideal para medición de pH 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 (Jun, J.V. et al. 2020).

El principio de funcionamiento de estos sensores se basa en la modulación de las propiedades de la luz: longitud de onda, intensidad, fase y polarización. Es decir, el sensor detectara los cambios de dichas propiedades, que se traducen como cambios en el entorno (Ortiz, S.D. 2022).

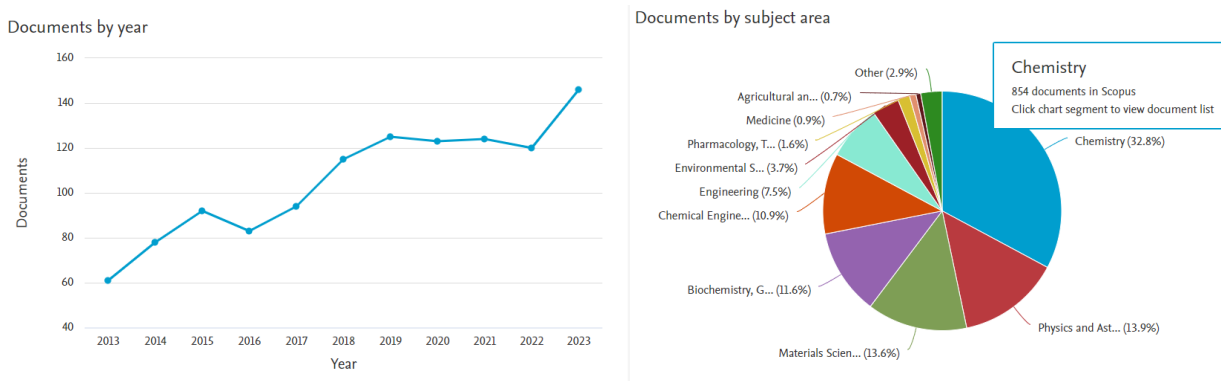
Entre las ventajas que tienen los detectores ópticos se encuentran que se es una técnica no destructiva, lo que significa que las muestras no se encuentran directamente con el detector. Los sensores colorimétricos cambian la forma en que absorben y reflejan la luz UV-Vis en respuesta a un analito. Los sensores de fluorescencia suelen sufrir cambios en la luz emitida al ser excitados por una fuente mayor de luz de mayor energía. 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, A., et al. 2023). Esto hace que los sensores colorimétricos de campo tengan más disponibilidad que los sensores fluorescentes. Sin embargo, la principal limitación de la detección colorimétrica es que suele ser menos sensible que la detección por fluorescencia. Esto se debe a que la absorbancia UV-Vis mide la diferencia entre la luz emitida y absorbida, mientras

que la luz emitida por un sensor fluorescente se mide directamente sin referencia. Esto significa que pequeños cambios en las propiedades de la luz se detectan más fácilmente mediante espectroscopia de fluorescencia, lo que aumenta la sensibilidad.

2.2 Antecedentes

Una revisión y análisis de las publicaciones sobre el uso de sensores ópticos basados en compuestos fluorescentes para detección de pH, reveló que la editorial académica Elsevier ha publicado un total de 1161 documentos, productos de investigación en los últimos 10 años (2013-2023). El análisis muestra la tendencia en aumento de la cantidad de publicaciones a lo largo del tiempo, con la mayor cantidad de publicaciones reportadas en 2023, con 146 documentos, resultados que implican un considerado interés creciente en este tipo de sensores en diferentes áreas; resaltando el campo de la química con la mayoría de los documentos (32,8%), seguido del campo de la física y astronomía (13.9 %), seguido del campo de rápido crecimiento como lo es ciencia de los materiales (13.6 %) y bioquímica (11.6) como se observa en la *Figura 8*

Figura 8. *Análisis de las publicaciones de la editorial Elsevier sobre sensores ópticos fluorescentes (incluyendo curcumina) para medición de pH desde 2013 hasta 2023.*



Inspirándonos en estos resultados, se buscaron nuevos enfoques sintéticos y algunos reportados en la literatura consultada en esta búsqueda (Kulkarni, et al 2013), (Gokhale &

Hiranandani. 2021), (Obregon, et al 2020), para la obtención de compuestos análogos estructurales de curcumina y se ensayó su efectividad como compuestos colorimétricos y/o fluorescentes en la medición de pH (Wulandari et al 2020), (Chiorcea, et al 2023), (Jabeen, et al 2022), (Echegaray, et al 2023), (Arafa, et al 2021), (Etxabide, et al 2021), (Song, et al. 2022), (Rodrigues, et al. 2021).

2.3 Marco Legal

La legislación colombiana basada en las regulaciones del ministerio de salud nacional y protección social a través del Decreto 2106 del 26 de julio de 1983 que otorga a dicho Ministerio la facultad para elaborar listas de aditivos en los alimentos para consumo humano que puedan utilizarse en el territorio nacional y mediante el Comité Asesor del artículo 7º del mencionado decreto; Expresa: 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) para la curcumina y colorantes. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), en su normativa, declara que cuando la curcumina circula en el cuerpo, las alteraciones rápidas en su estructura química a través de la tautomerismo (enolización) ceto-enol dan como resultado una distribución sistémica baja con la formación de metabolitos (Lu, K-H, 2023). El 73% de los metabolitos de la curcumina se excretan en las heces y el 11% en la orina (Heidari, Z. et al., 2022); indica que su gran eliminación se produce a través de la bilis y queda relativamente poca cantidad en los tejidos. Estos metabolitos influyen en la biotransformación de la curcumina, produciendo 23 metabolitos diferentes y diversas vías metabólicas, como acetilación, desmetilación, hidroxilación y reducción (Sun, ZZ. et al. 2020).

En conjunto, la evidencia existente sugiere que la curcumina y por extensión los derivados a sintetizar en esta investigación y para el uso que se les va a dar, son generalmente seguros y bien

tolerados, pero no su uso en dosis elevadas sin equipo de protección adecuado para evitar los posibles efectos adversos de estos sensores. En cuanto a modificaciones estructurales de la curcumina y para con fines diferentes al alimenticio y en salud; no hay bibliografía que reporte los posibles efectos adversos en la salud humana y animal y prohibición ´por parte de normativas de legislación vigente del ministerio de salud nacional y protección social y el Invima.

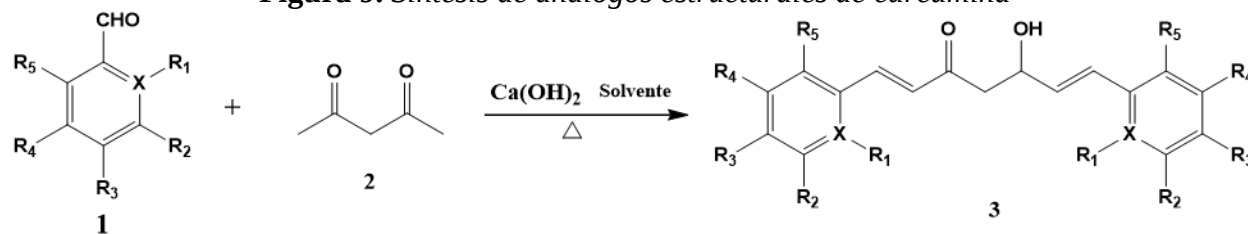
3. Metodología

3.1 Procedimientos

3.1.1 Síntesis de análogos de curcumina

En un balón esmerilado de fondo redondo de 250 mL se agregaron 15-20 mL de dimetilformamida como solvente, el (los) aldehído(s) de estudio (para esta investigación se usarán: o-metoxibenzaldehído, m-metoxibenzaldehído, p-metoxibenzaldehído y o-hidroxibenzaldehído), acetilacetona (2,4-pentanodiona) e hidróxido de calcio (Pramod S. Kulkarni, 2013). La ruta sintética se muestra en la *figura 9*. La cantidad de reactivo para usar (g, mL) depende del análogo a sintetizar y la cantidad que se espera obtener. Posteriormente se dejó en una manta de calentamiento por aproximadamente 6 a 8 horas en reflujo, manteniendo una temperatura constante de 110 °C. Se controló el avance de la reacción por medio de cromatografía de placa fina (TLC), usando como fase estacionaria silica gel soportada de una lámina de aluminio y como fase móvil una mezcla de Hexano/Acetato de etilo (4:1).

Figura 9. Síntesis de análogos estructurales de curcumina



R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	X
H, OH	H, OH, OCH ₃	H, Cl, OCH ₃	H, OCH ₃ , OH	H	C, N

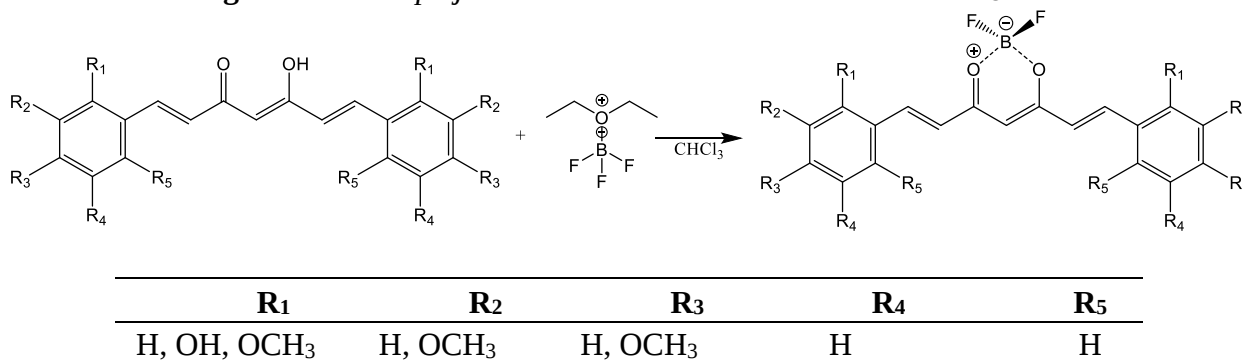
Después de completar el tiempo de reacción, se trasvasó el contenido del balón aforado a un beaker de 250 mL en el cual se añadieron previamente cubos de hielo. Se realizaron lavados con agua destilada fría para asegurar que no queden restos de material de partida (DMF, Ca(OH)₂). Una vez terminado de trasvasar todo al beaker de 250 mL se realizaron pruebas de pH esperando

obtener valores básicos entre 9-12, procedimos a realizar el ajuste de pH con HCl 1N, adicionando pequeñas cantidades de este y agitando con una varilla de vidrio hasta obtener un pH de 5. Finalmente se filtró al vacío con papel cuantitativo y se dejó en el desecador por algunos días para eliminar la humedad del papel y nuestro análogo. Después de tener el compuesto seco se pesó y se realizaron las respectivas caracterizaciones y cálculo de rendimiento de reacción.

3.1.2 Complejación con Eterato de dietilo de trifluoruro de boro

Tras obtener el análogo, se purificó mediante columna, que usa como fase estacionaria oxido de aluminio y como fase móvil un gradiente (1:1) de hexano/acetato de etilo. Una vez completada la purificación se tomó el análogo y se sometió a complejación con eterato de dietilo de trifluoruro de boro, en atmosfera inerte de argón por 6-12 horas. Este proceso culmina en la obtención de nuestro sensor, como se observa en la *figura 10*

Figura 10. Acomplejacion de derivados de curcumina con BF_3Et_2O



3.2 Caracterización de los compuestos

3.2.1 Espectroscopia de infrarrojo (FTIR)

Se utilizó la técnica de sólidos con KBr para los compuestos obtenidos, utilizando el espectrofotómetro IR con transformada de Fourier IRAffinity-1 de la marca Shimadzu. Resolución máxima de 0,25cm⁻¹. Relación señal/ruido de 60,000:1. Rango de escaneo de 7800 a 350cm⁻¹,

difusor de haz de Ge/KBr. Debe encontrarse en un ambiente entre 15-30°C. Software: LabSolutions IR.

3.2.2 Resonancia magnética nuclear (RMN)

Todos los compuestos sintetizados se caracterizaron mediante RMN de protones (^1H -RMN), utilizando como solvente dimetilsulfóxido deuterado ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), ajustando los desplazamientos químicos (δ) teniendo en cuenta el pico residual del solvente deuterado. Equipo Spinsolve 60 MHz para resonancia magnética nuclear RMN Magritek. Frecuencia ^1H : 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.

3.2.3 Punto de Fusión

Dentro de capilares cerrados se añadieron los compuestos análogos de curcumina sintetizados, para posteriormente ubicarlos en el compartimento del fusiómetro de marca Stuart de 120 V. Se registró la temperatura que se obtuvo al fundir y/o temperatura de descomposición para cada compuesto según el caso.

3.3 Pruebas toxicológicas

3.3.1 Ensayo de toxicidad aguda

Se realizó prueba eco-toxicológica; con semillas de lechuga (*Lactuca Sativa*), con el fin de determinar los posibles efectos generados por los quimiosensores análogos de curcumina modificados para la medición de pH sintetizados en esta investigación sobre organismos vivos. En cajas de Petri se añadieron aproximadamente 2 mL de la solución del sensor previamente preparadas. A continuación, en cada caja se colocó un papel filtro y sobre este se añadieron 20 semillas seleccionadas de la especie blanco. Se selló la caja y se dejó en un lugar fresco (20 ± 2)

en total oscuridad por 7 días. Pasado este tiempo se calculó el porcentaje de inhibición de crecimiento de raíces y embriones mediante la comparación de la longitud media de las raíces y embriones en cada concentración, con la longitud de las raíces y embriones expuestos en el control. Teniendo en cuenta estos resultados se estableció la toxicidad del sensor por medio de 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)). (Velandia, 2020). Se realizó cuádruplicado de todas las pruebas. Las condiciones experimentales para esta prueba son las siguientes:

Tipo de ensayo: Estático, Temperatura: ambiente $<25^{\circ}\text{C}$. Iluminación: oscuridad. Recipientes: cajas Petri, Número de replicas: cuatro (4). Material biológico: Semillas de lechuga "*Lactuca Sativa*". Número de semillas por replica: veinte (20). Solución de dilución: Agua. Número de concentraciones: cinco (5). Duración de la prueba: 120 h. Control negativo: Agua. Control positivo: Cu (II) a partir de la solución de CuSO_4

3.4 Pruebas de calibración y validación de sensores

Para evaluar el comportamiento de los sensores ópticos de pH basados en análogos de curcumina ante los cambios de pH y observar posibles modificaciones en su fluorescencia, se realizaron pruebas exhaustivas utilizando un rango de soluciones de pH que abarque desde 2 hasta 12.

3.4.1 Preparación de soluciones tampón

Se prepararon diferentes soluciones tampón para diferentes rangos de pH: Tampón de ácido cítrico para un rango de pH de 2 a 5 y una combinación de ácido cítrico, fosfórico y bórico para preparar la solución tampón para el rango de pH 6 – 12. Para preparar las soluciones tampón, de

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CURCUMINA PARA LA DETECCIÓN DEL pH 39

acuerdo con la *tabla 1*, se agregaron volúmenes adecuados de las soluciones A y B a un matraz medidor de 100 ml, el matraz se llenó con agua destilada hasta la marca y se mezcló. A continuación, se transfirió la solución tampón a una botella de plástico (Se prepararon 11 soluciones diferentes tampón para abarcar el rango completo de pH de 2 a 12) y se determinaron sus valores finales de pH con un medidor de pH OHAUS Starter 3100 DC 12V, pH 0-14; T 5-80 °C. Todos los reactivos químicos son de grado reactivo analítico y se utilizaron sin ninguna purificación adicional, mientras que las soluciones acuosas se prepararon con agua destilada desionizada.

Tabla 1. Lista de reactivos químicos y fórmulas correspondientes para la preparación de soluciones tampón.

Tampón ácido cítrico (Rango de pH 2 – 5)		
A	B	Fórmula
Citrato disódico (0.1 M) ó 21.01 g/L de ácido cítrico monohidratado + 200 mL NaOH (1.0 M)	HCl (0.1 M)	x A + (100-x) B

Tampón de ácido cítrico, ácido fosfórico y ácido bórico (Rango de pH 6 – 12)		
A	B	Fórmula
100 mL de Ácido cítrico (0.33 mol/dm ³) + 100 mL de H ₃ PO ₄ (0.33 mol/dm ³) + 3.54 g Ácido bórico + 343 mL NaOH (1 M) in 1 L	HCl (0.1 M)	20 mL A + x mL B en 100 mL

Se elaboraron soluciones con una concentración conocida de cada sensor óptico a evaluar, en un rango de concentración de 1×10^{-5} - 2×10^{-2} M utilizando como solvente etanol, estas soluciones permitieron estandarizar las pruebas y asegurar la comparabilidad de los resultados.

3.4.2 Medición de Absorbancia

El rango de medición fue de 200 nm a 600 nm. Se midió la absorbancia de las soluciones preparadas de cada sensor en etanol y se escogió la que mostró los mejores resultados y se usó

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CURCUMINA PARA LA DETECCIÓN DEL pH 40

para la caracterización del pH. También se midieron los espectros de absorción de las soluciones del sensor de análogos curcumina en un rango de pH de 2 a 12, para lo cual se agregaron 2 ml de cada solución tampón a una cubeta y 2 ml de sensor 1×10^{-5} . La cubeta se cubrió, se agitó y se midió la absorbancia después de 1 minuto de estabilización.

Los datos obtenidos del espectrofotómetro UV-Vis se recopilaron y analizaron para identificar patrones y tendencias en la coloración y/o fluorescencia (de tenerla) de los sensores a lo largo del rango de pH. Este análisis ayudó a determinar la sensibilidad y la selectividad del sensor frente a cambios de pH y evaluó su estabilidad y rendimiento.

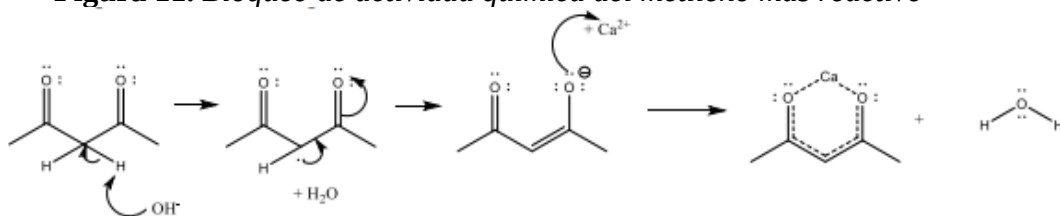
4. Resultados

4.1 Síntesis de compuestos

4.1.1 Mecanismo de reacción síntesis de análogos de curcumina

La acetilacetona posee dos grupos metilo en sus extremos y un grupo metileno central. Este último es más reactivo que los grupos terminales. Para llevar a cabo la condensación en los grupos metilo terminales, es necesario bloquear el grupo metileno central durante el proceso de síntesis y desbloquearlo al final, tal como se muestra en la *figura 11*. La acetilacetona puede existir en formas ceto y enol. La forma enol se coordina a través de ambos átomos de oxígeno, perdiendo un protón para formar un anillo quelatado, debido a que la acetilacetona es un ligando bidentado. El calcio, siendo divalente, tiende a formar quelatos con ligandos bidentados. En este sentido, se anticipa que el calcio bloqueará el grupo metileno activo mediante quelación y también actuará como base para inducir la condensación en los grupos terminales con los aldehídos.

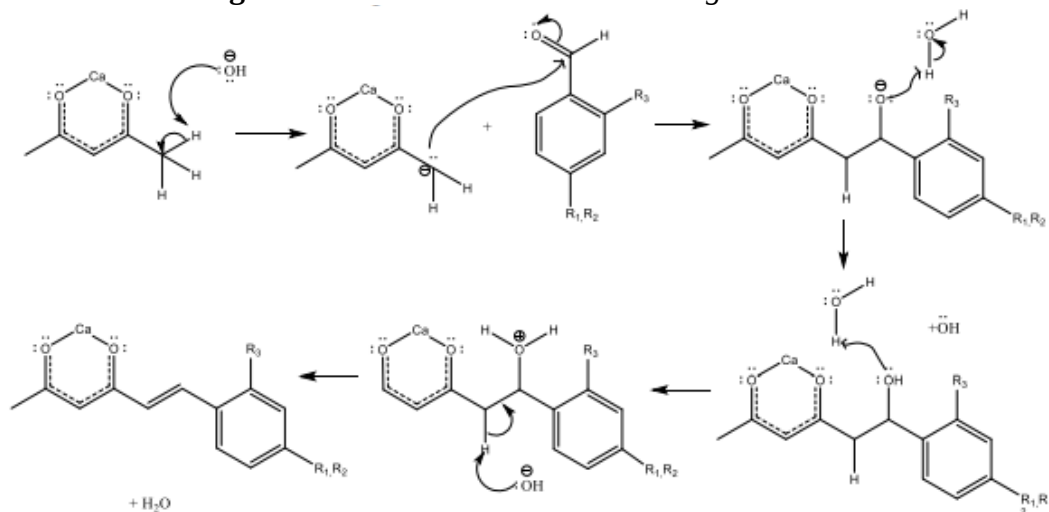
Figura 11. Bloqueo de actividad química del metileno más reactivo



La *figura 12* muestra que la condensación de Knoevenagel tiene lugar entre metileno activo y aldehído. Primero, la desprotonación del metilo se produce debido al ataque nucleofílico del grupo hidroxilo al grupo carbonilo del aldehído. El oxígeno presente se protona, convirtiéndose en un buen grupo de escape (agua). Finalmente, se produce una reacción de eliminación del hidrógeno, creando un doble enlace en la cadena.

Este proceso también ocurre con el otro metilo de la acetilacetona, produciendo la primera molécula que se muestra en la *figura 12*.

Figura 12. Condensación de Knoevenagel



La *figura 13* muestra el efecto del ácido clorhídrico sobre el anillo quelatado, lo que lleva a la formación de cloruro de calcio. Esto conduce al establecimiento del equilibrio ceto-enol y, en última instancia, a la formación de un doble enlace debido a la desprotonación del metileno central causada por el ataque del grupo hidroxilo.

Figura 13. Salida del calcio y obtención del análogo de curcumina

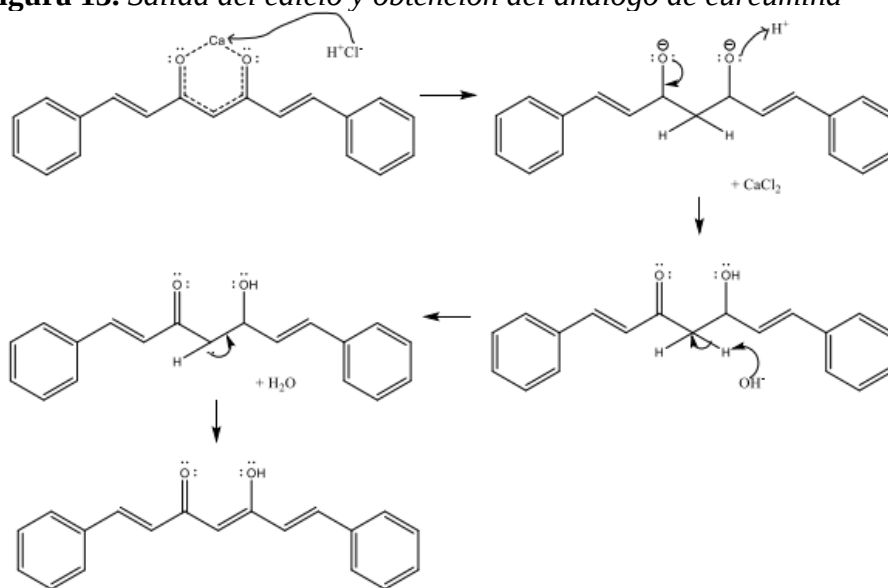
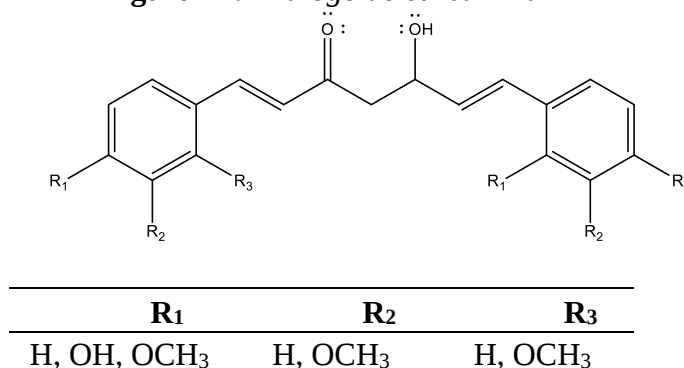


Figura 14. Análogo de curcumina



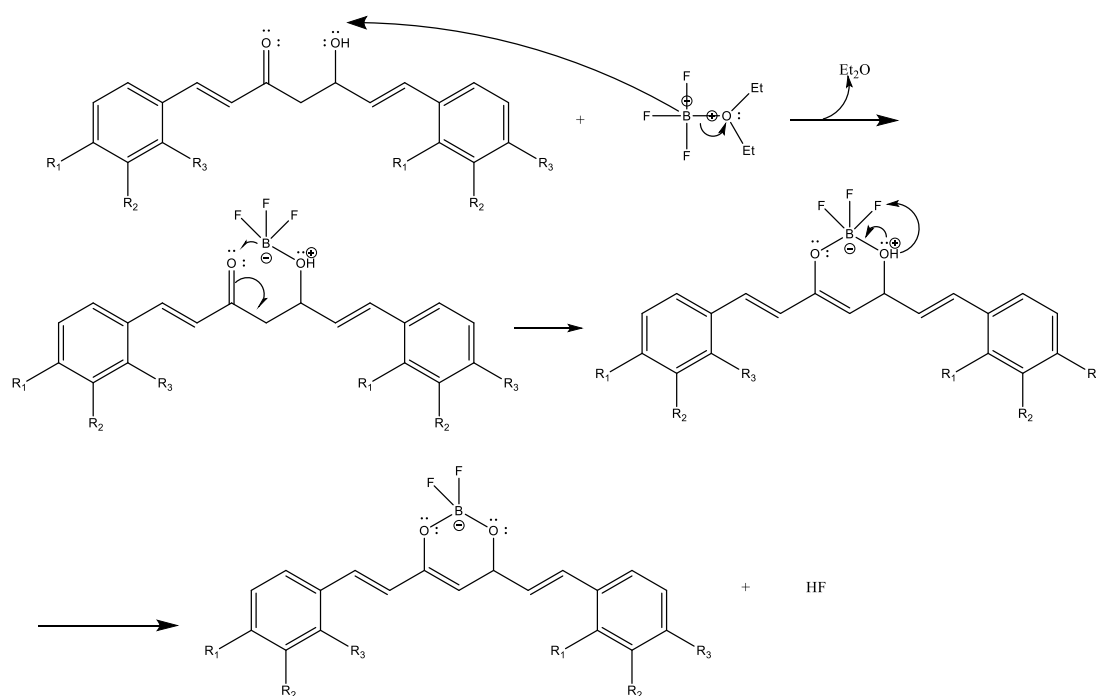
4.1.2 Mecanismo de reacción condensación con eterato de trifloruro de boro

En la *figura 14* se observa el átomo de boro en el BF_3Et_2O actuando como ácido de Lewis. El grupo cetoenólico en la curcumina actúa como base de Lewis, ya que este es rico en electrones. Se establece una interacción coordinante entre el boro y uno de los oxígenos en el grupo cetoenólico, formándose un enlace dativo. Una vez formado el enlace coordinante, se establece

una resonancia que deslocaliza la carga positiva sobre el anillo aromático adyacente al hidroxilo coordinado. Esta deslocalización de carga estabiliza el complejo formado.

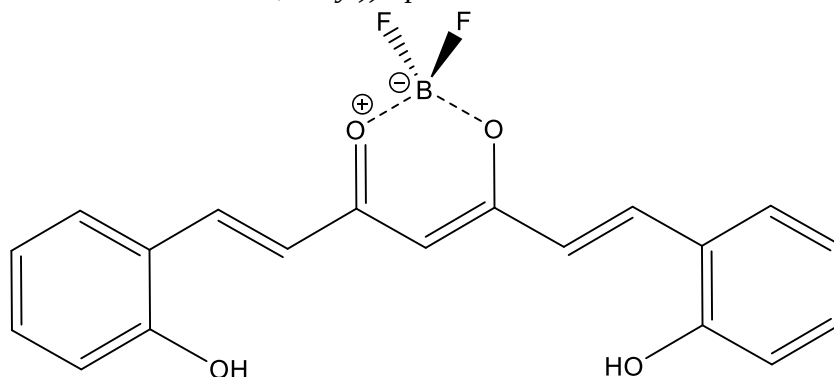
El grupo carbonilo de la curcumina interactúa débilmente con el boro, formando un segundo enlace coordinante. Sin embargo, este segundo enlace suele ser más débil debido a factores estéricos y electrónicos.

Figura 15. Condensación con eterato de trifluoruro de boro



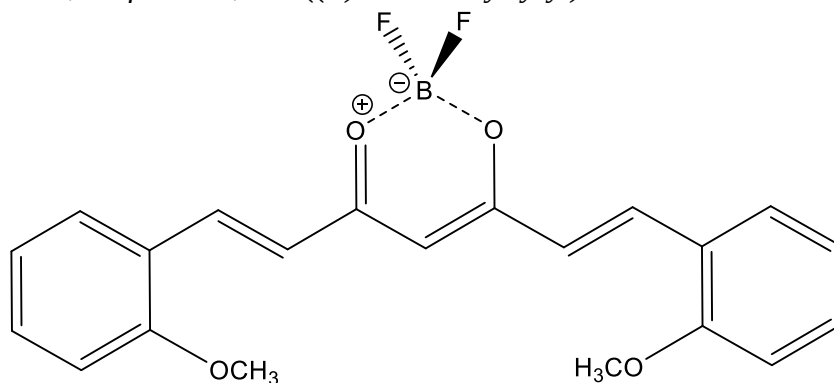
R_1	R_2	R_3
H, OCH_3	H, OH, OCH_3	H, OH, OCH_3

Figura 16. Sensor 2,2'-((1E,1'E)-(2,2-difluoro-2H-1λ³,3,2λ⁴-dioxaborinine-4,6-diyl)bis(ethene-2,1-diyl))diphenol



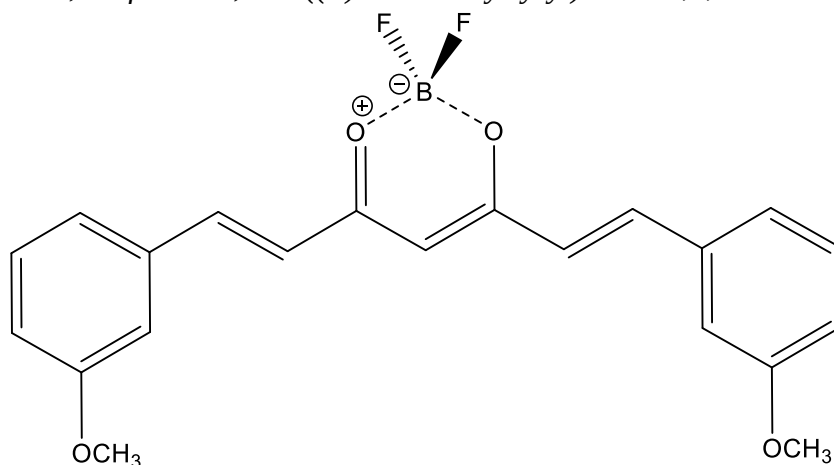
En la *figura 16* tenemos la estructura del Sensor 2,2'-((1E,1'E)-(2,2-difluoro-2H-1λ³,3,2λ⁴-dioxaborinine-4,6-diyl)bis(ethene-2,1-diyl))diphenol que esta sintetizado a partir del analogo de 2 hidroxicurcumina, el cual llamaremos sensor 2-OH.

Figura 17. Sensor 2,2-difluoro-4,6-bis((E)-2-methoxystyryl)-2H-1λ³,3,2λ⁴-dioxaborinine



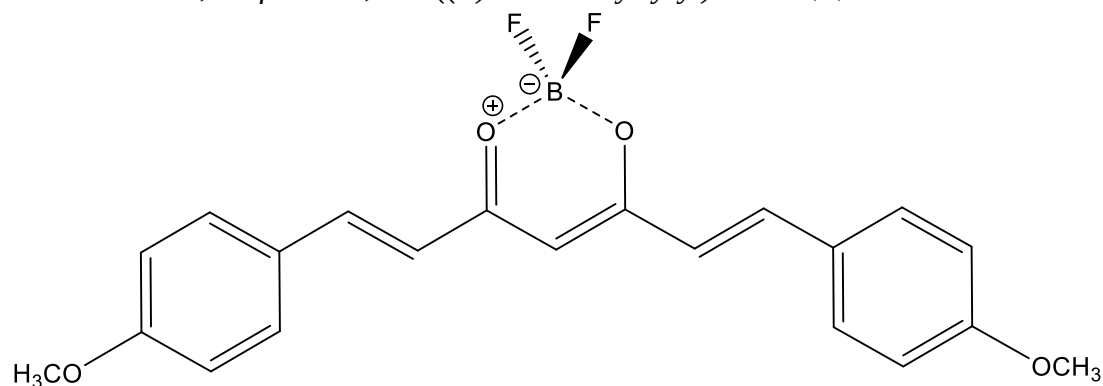
En la *figura 17* se observa la estructura del Sensor 2,2-difluoro-4,6-bis((E)-2-methoxystyryl)-2H-1λ³,3,2λ⁴-dioxaborinine el cual fue sintetizado a partir del analago de 2 metoxicurcumina, el cual llamaremos sensor 2-MetO.

Figura 18. Sensor 2,2-difluoro-4,6-bis((E)-3-methoxystyryl)-2H-1 λ^3 ,3,2 λ^4 -dioxaborinine



En la *figura 18* se observa la estructura del Sensor 2,2-difluoro-4,6-bis((E)-3-methoxystyryl)-2H-1 λ^3 ,3,2 λ^4 -dioxaborinine, sintetizado a partir del analogo de 3 metoxicurcumina, el cual sera llamado sensor 3-MetO.

Figura 19. Sensor 2,2-difluoro-4,6-bis((E)-4-methoxystyryl)-2H-1 λ^3 ,3,2 λ^4 -dioxaborinine



En la *figura 19* tenemos la estructura del Sensor 2,2-difluoro-4,6-bis((E)-4-methoxystyryl)-2H-1 λ^3 ,3,2 λ^4 -dioxaborinine, sintetizado a partir de 4 metoxicurcumina, el cual llamaremos sensor 4-MetO.

4.1.3 Rendimientos de reacción

Tabla 2. *Rendimientos de reacción sensores*

Compuesto	% rendimiento
Sensor 2 hidroxy	90
Sensor 2 metoxy	90
Sensor 3 metoxy	75
Sensor 4 metoxy	90

En la *tabla 2* se registran los porcentajes de rendimiento de reacción. Los sensores presentan rendimientos de reacción bastante altos a pesar del impedimento estérico, se observa una buena interacción con el ácido.

Tabla 3. *Rendimiento de reacción analogos*

Compuesto	% rendimiento
2 hidroxicurcumina	90
2 metoxicurcumina	85
3 metoxicurcumina	75
4 metoxicurcumina	90

En el caso de los análogos el que presenta menor rendimiento es el que parte del 3-metoxibenzaldehído esto podría deberse al impedimento estérico que se presenta por los sustituyentes de cada compuesto de partida.

4.2 Caracterización química de compuestos

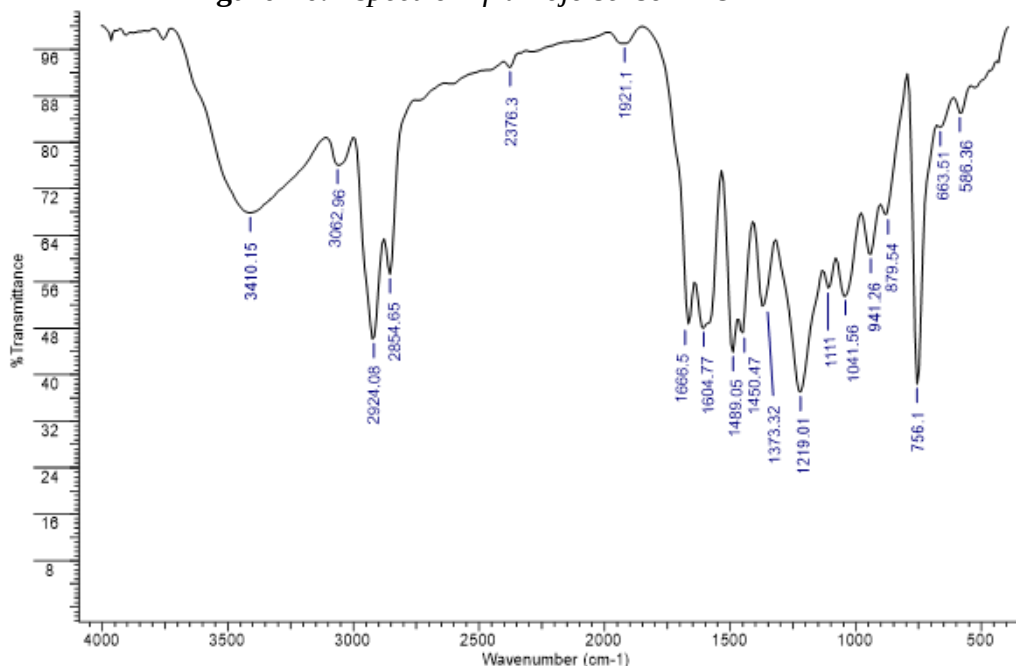
Nos centramos en los análisis de los sensores ya condensados ya que era lo que finalmente íbamos a usar, los analogos se consideran intermediarios de la reacción final, por este motivo no se les realizó ninguna clase de caracterización o análisis.

4.2.1 Espectroscopia de infrarrojo (FTIR)

Los espectros se compararon con los reportados en la literatura a partir de estudios infrarrojos de análogos de curcumina (K. González-Albadejo, 2015) para identificar grupos funcionales utilizando este enfoque espectroscópico.

4.2.1.1 Sensor 2-OH

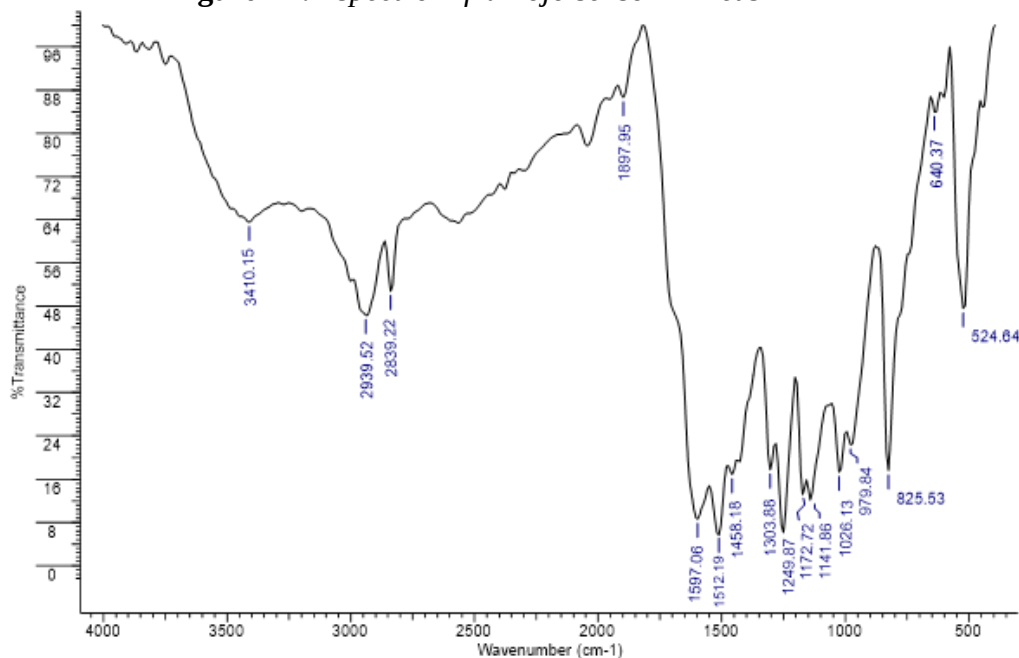
Figura 20. Espectro infrarrojo sensor 2-OH



El espectro infrarrojo proporcionado en la *figura 15* sugiere la presencia de varios grupos funcionales en la molécula analizada. En la región de alta frecuencia (3500-2500 cm⁻¹), se observa una banda a 3410,15 cm⁻¹ asignada a la vibración de estiramiento del grupo O-H del hidroxibenzaldehído. En la región media (2500-1500 cm⁻¹), se detecta una banda intensa a 1666,5 cm⁻¹ correspondiente a la vibración de estiramiento del grupo carbonilo (C=O) del hidroxibenzaldehído, y bandas en el rango de 1490-1450 cm⁻¹ asignadas a la vibración de deformación de los anillos aromáticos. En la región de baja frecuencia (1500-500 cm⁻¹), se identifica una banda a 1373,32 cm⁻¹ correspondiente a la vibración de estiramiento del grupo C-O en el eterato de trifluoruro de boro, una banda a 756,1 cm⁻¹ asignada a la vibración de estiramiento del grupo B-F en el eterato de trifluoruro de boro, y una banda a 663,51 cm⁻¹ correspondiente a la vibración de deformación fuera del plano del anillo aromático.

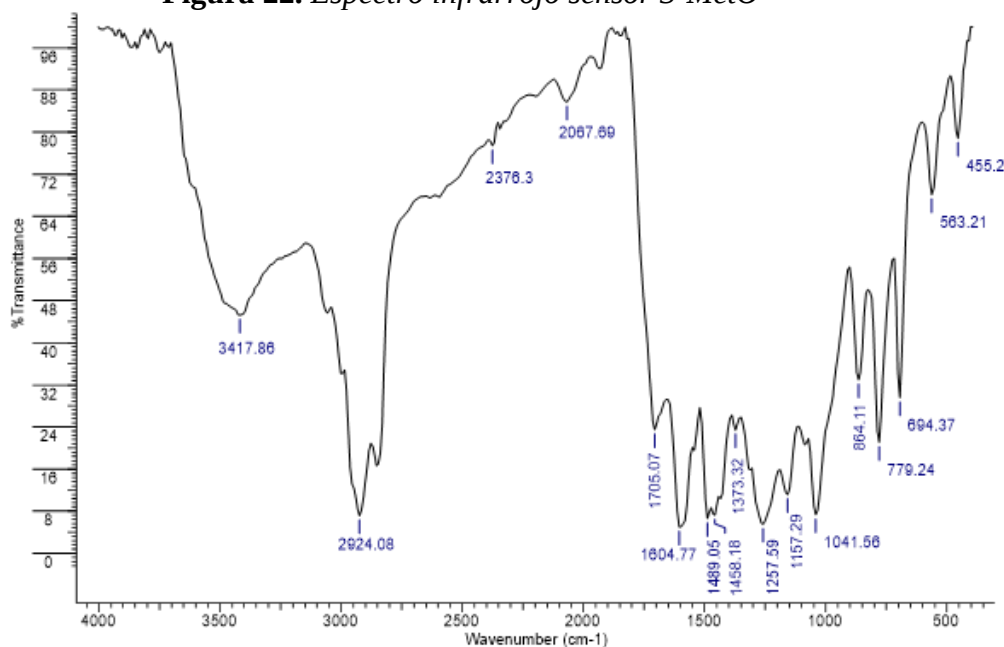
4.2.1.2 Sensor 2-MetO

Figura 21. Espectro infrarrojo sensor 2-MetO



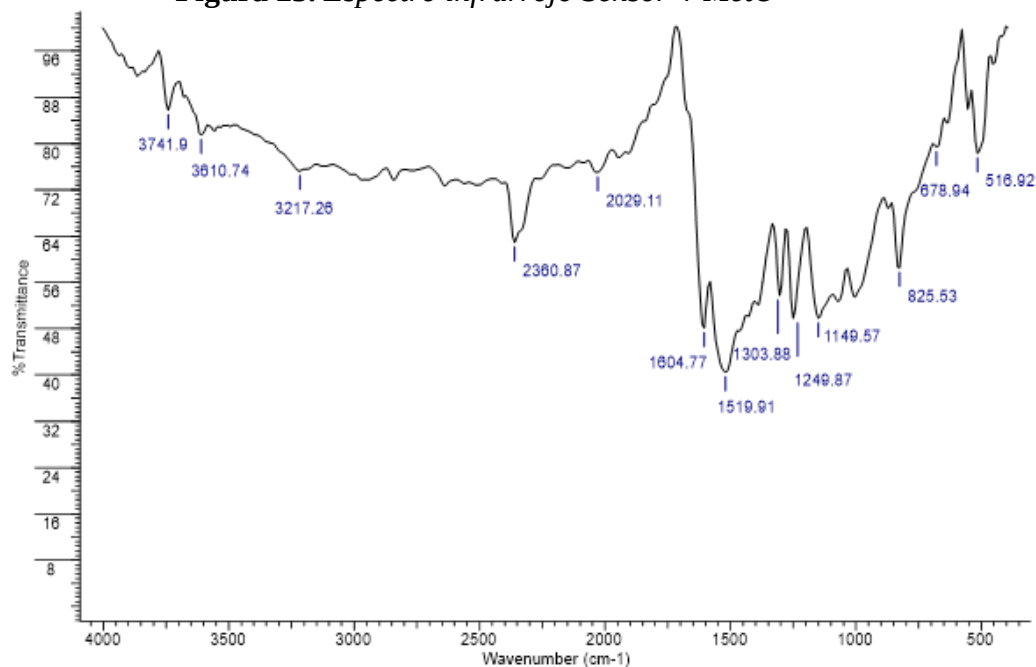
El espectro infrarrojo proporcionado en la *figura 16* sugiere la presencia de varios grupos funcionales en la molécula analizada. En la región de alta frecuencia ($3500\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$), se observa una banda a $3410,15\text{ cm}^{-1}$ asignada a la vibración de estiramiento del grupo O-H, típica en alcoholes y ácidos carboxílicos. En la región media ($2500\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$), se detecta una banda intensa a $1597,06\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a la vibración de estiramiento del grupo carbonilo (C=O) esto se debe a la presencia de un ácido carboxílico. En la región de baja frecuencia ($1500\text{-}500\text{ cm}^{-1}$), se identifica una banda a $1249,87\text{ cm}^{-1}$ correspondiente a la vibración de estiramiento del grupo C-O en el éterato de trifluoruro de boro, una banda a $825,53\text{ cm}^{-1}$ característica de la flexión fuera del plano de C-H en bencenos disustituídos en la posición 1,2, y una banda a $632,65\text{ cm}^{-1}$ que confirma la presencia de un sistema aromático sustituido.

4.2.1.3 Sensor 3-MetO

Figura 22. Espectro infrarrojo sensor 3-MetO

El espectro infrarrojo presentado por la *figura 17* sugiere una molécula compleja con múltiples grupos funcionales característicos. En $3417,86\text{ cm}^{-1}$ se observa una banda ancha que destaca la presencia de grupos OH, indicativos de alcoholes o ácidos carboxílicos, con la amplitud de la banda sugiriendo fuertes enlaces de hidrogeno intermoleculares o intramoleculares. El pico en $1705,07\text{ cm}^{-1}$ es típico de un grupo carbonilo (C=O), que se debe a la presencia de un ácido carboxílico. La señal en $1604,77\text{ cm}^{-1}$ puede indicar la presencia de enlaces dobles C=C. Las señales en $1257,29\text{ cm}^{-1}$, $1157,29\text{ cm}^{-1}$ y $1041,56\text{ cm}^{-1}$ 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.

4.2.1.4 Sensor 4-MetO

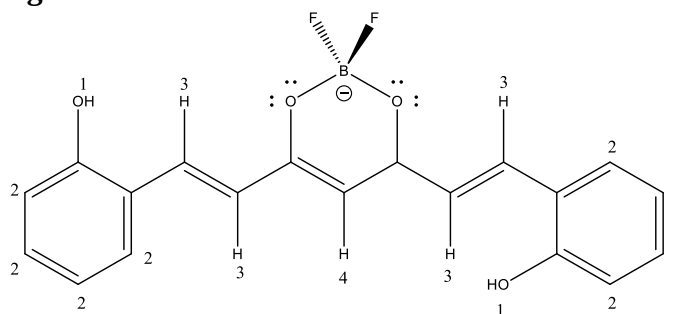
Figura 23. Espectro infrarrojo Sensor 4-MetO

El espectro infrarrojo de la *figura 18* revela una molécula con una complejidad notable, destacando la coexistencia de múltiples grupos funcionales. Los picos en 3741,9 y 3610,74 cm^{-1} sugieren presencia de grupos hidroxilo, típicos en alcoholes o ácidos carboxílicos, con la posibilidad de enlaces de hidrogeno sugiriendo fuertemente ácidos carboxílicos. Un pico característico en 1519,91 cm^{-1} señala un grupo carbonilo, común en ácidos carboxílicos, aldehídos, cetonas o amidas, mientras que la señal en 1604,77 cm^{-1} apunta hacia la presencia de un enlace doble C=C. La detección de estructuras aromáticas se sugiere por los picos en 1249,87 cm^{-1} y 1149,57 cm^{-1} .

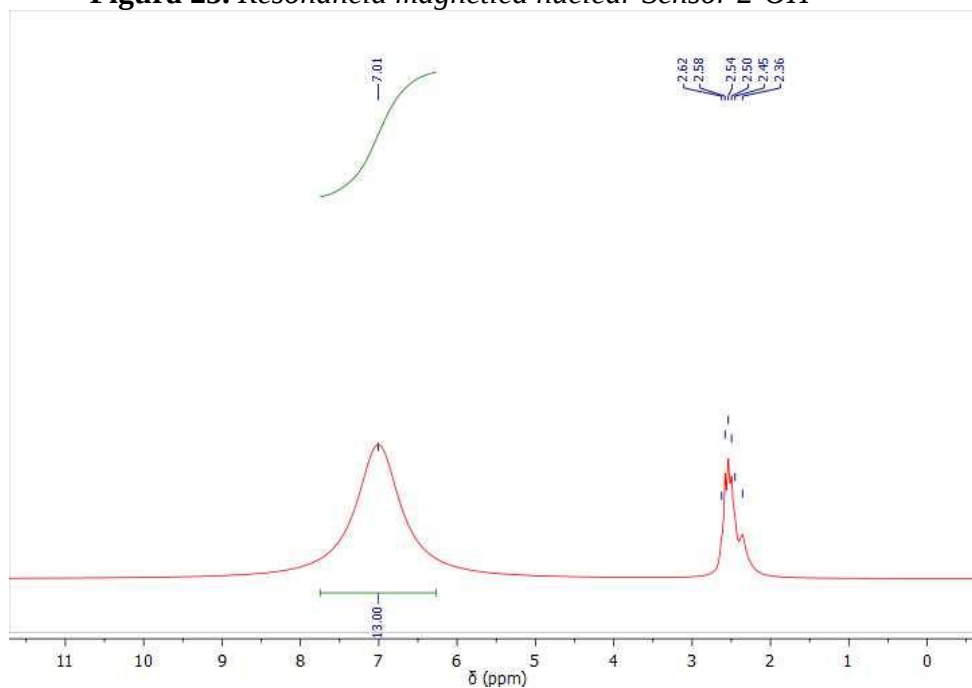
4.2.2 Resonancia magnética nuclear (NMR)

Los espectros fueron comparados con el predictor de RMN de *ChemDraw 15.0*

4.2.2.1 Sensor 2-OH

Figura 24. Estructura molecular Sensor 2-OH

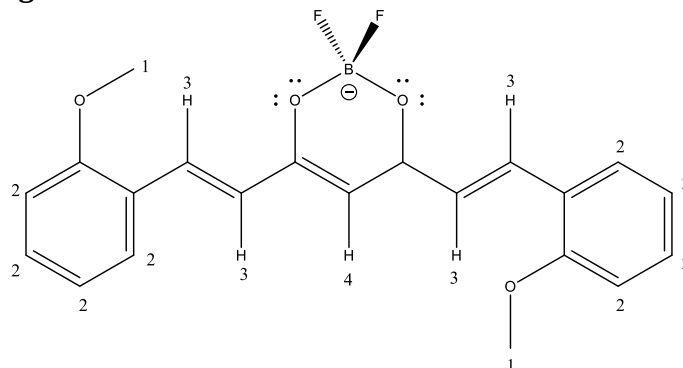
En la *figura 19* se presenta la estructura del Sensor 2-OH , identificando los protones ^1H según su entorno químico y en la *figura 20* se muestra cómo se comportan en el espectro de resonancia magnética nuclear.

Figura 25. Resonancia magnética nuclear Sensor 2-OH

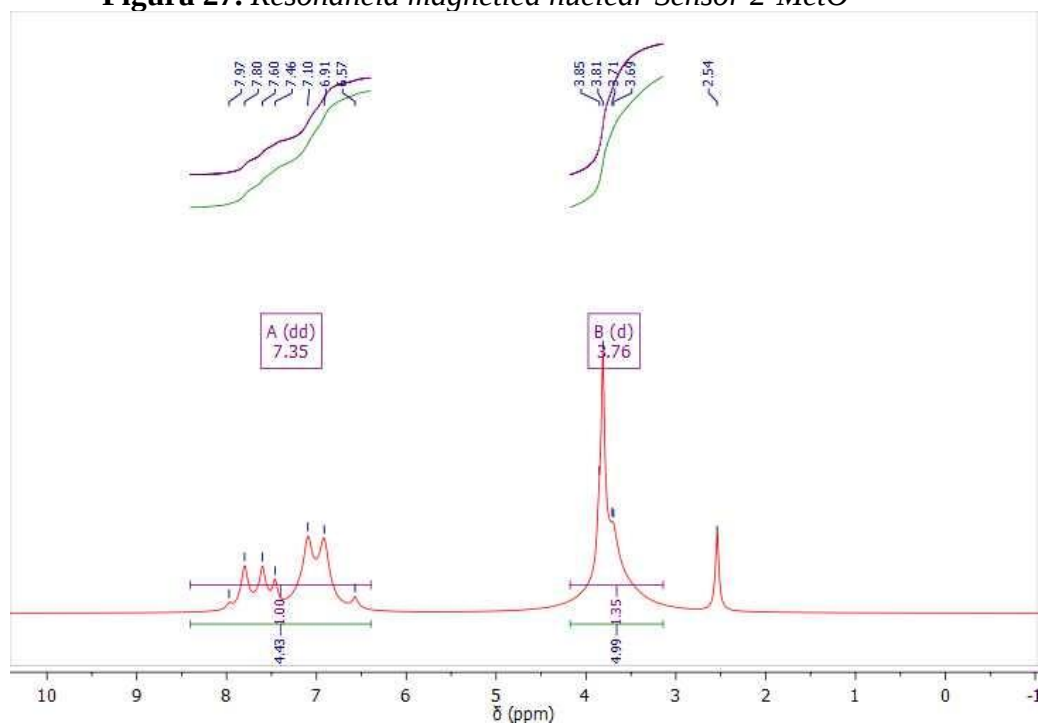
Se realizó en dimetilsulfóxido deuterado (MDSO d₆), mostrando señales en δ 2,54 ppm. Alrededor de la señal del solvente se encuentra la señal de los metilos (CH₃) (1 en la estructura). En δ 7,01 ppm se encuentran los demás protones de la estructura.

4.2.2.2 Sensor 2-MetO

Figura 26. Estructura molecular Sensor 2-MetO

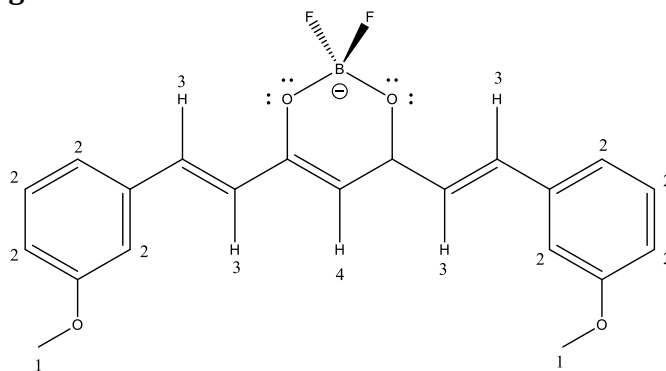


En la *figura 21* se presenta la estructura del Sensor 2-MetO, identificando los protones ^1H según su entorno químico y en la *figura 22* se muestra cómo se comportan en el espectro de resonancia magnética nuclear.

Figura 27. Resonancia magnética nuclear Sensor 2-MetO

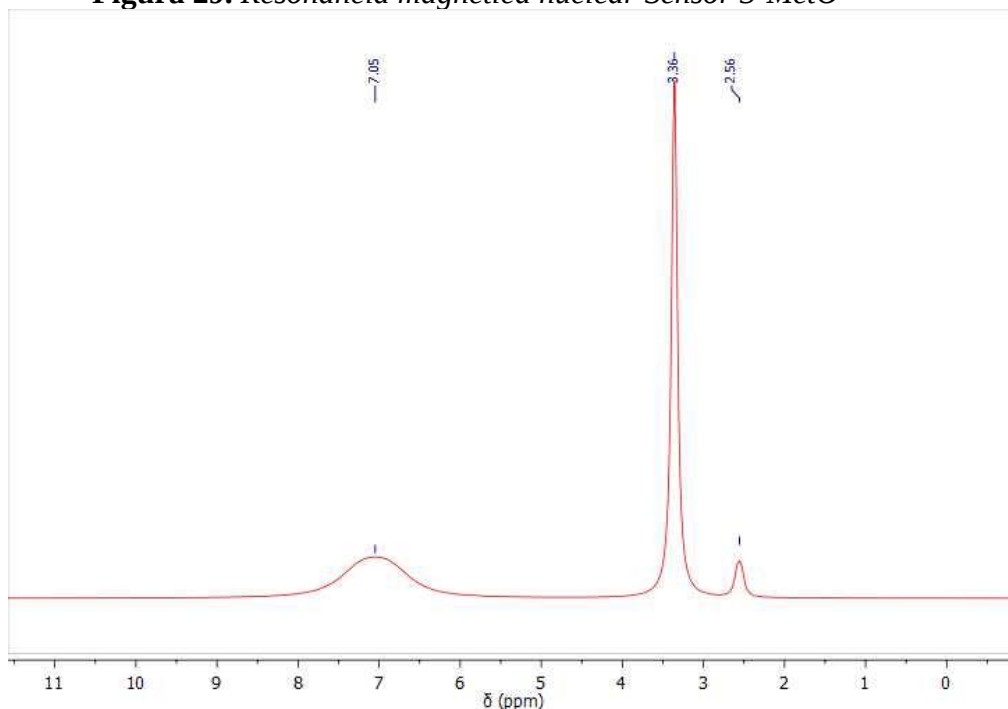
Se realizó en dimetilsulfóxido deuterado (MDSO d₆), mostrando señales en δ 2,54 ppm. Alrededor de δ 3,76 ppm se encuentra la señal de los metilos (CH₃) (1 en la estructura). En δ 7,35 ppm se encuentran los protones presentes en el anillo aromático (2 en la estructura).

4.2.2.3 Sensor 3-MetO

Figura 28. Estructura molecular Sensor 3-MetO

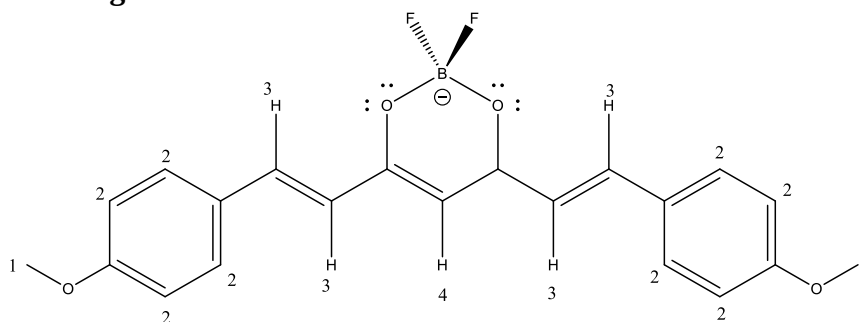
En la *figura 23* se presenta la estructura del Sensor 3-MetO, identificando los protones ^1H según su entorno químico y en la *figura 24* se muestra cómo se comportan en el espectro de resonancia magnética nuclear.

Figura 29. Resonancia magnética nuclear Sensor 3-MetO

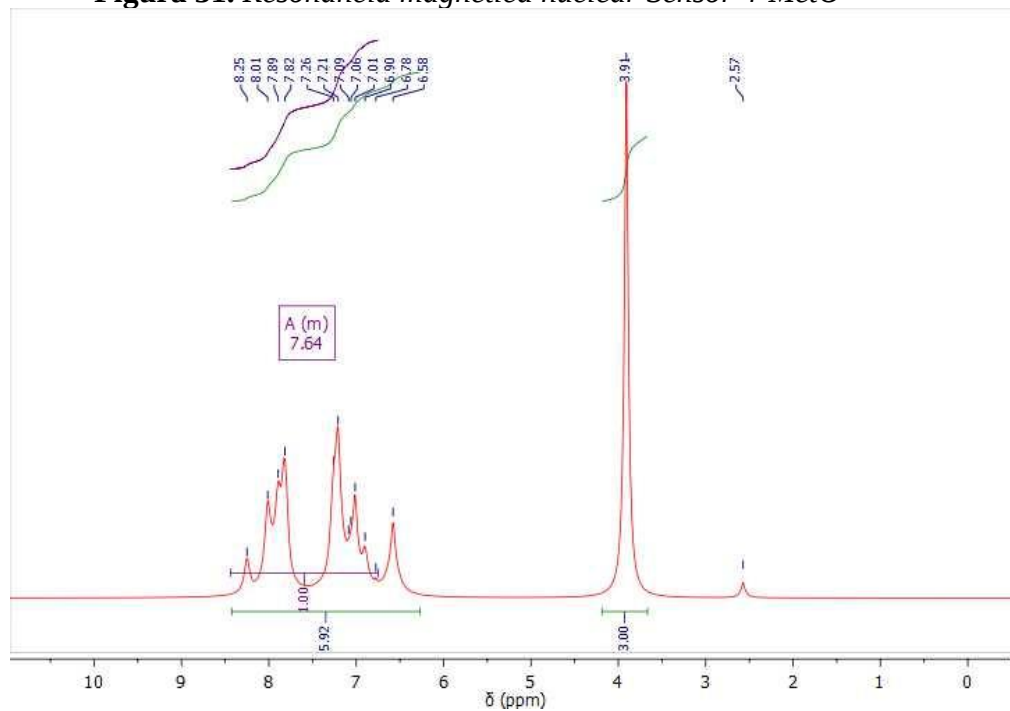


Se presenta la señal del dimetilsulfóxido deuterado (MDSO d_6) en δ 2,56 ppm. Alrededor de δ 3,36 ppm se encuentra la señal de los metilos (CH_3) (1 en la estructura). En δ 7,05 ppm se encuentran los protones presentes en el anillo aromático (2 en la estructura).

4.2.2.4 Sensor 4-MetO

Figura 30. Estructura molecular Sensor 4-MetO

En la *figura 25* se presenta la estructura del Sensor 3-MetO, identificando los protones ^1H según su entorno químico y en la *figura 26* se muestra cómo se comportan en el espectro de resonancia magnética nuclear.

Figura 31. Resonancia magnética nuclear Sensor 4-MetO

En δ 2,57 ppm se encuentra la señal correspondiente al solvente, en δ 3,91 ppm se encuentra la señal de los metilos (1 en la estructura), en δ 6,58 ppm se encuentra la señal del protón 4 en la

estructura, en δ 6.78 y 8,25 ppm se encuentra la señal de los protones 3 de la estructura, el resto de las señales pertenecen a los protones en el anillo aromático.

4.4 Punto de fusión (MP)

Tabla 4. *Puntos de fusión de sensores*

Sensor	Punto de fusión °C	Punto de descomposición °C
2-OH	-	120-125
2-MetO	134-139	-
3-MetO	115-120	-
4-MetO	-	200-205

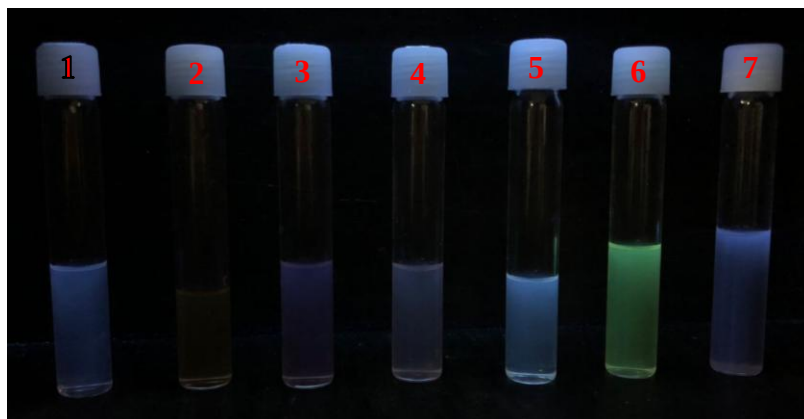
En la *tabla 3* se presentan los puntos de fusión y/o descomposición de los 4 sensores sintetizados, se puede observar que los obtenidos a partir de 2 y 3 -metoxibenzaldehído presentan un rango de fusión, mientras que los obtenidos a partir de 4-metoxibenzaldehído y 2-hidroxibenzaldehído se descomponen al alcanzar cierta temperatura.

4.5 Estudio cualitativo sensores en ácidos y bases aleatorias

Las pruebas se llevaron a cabo simultáneamente con el proceso de extracción del sensor, por lo que no se realizaron con una concentración específica del mismo. Durante el procedimiento, se utilizó una proporción de 3:1 entre el compuesto y el sensor en los tubos de ensayo. Las mediciones se realizaron en la longitud de onda máxima para obtener datos representativos de la respuesta del sensor en las condiciones experimentales actuales.

4.5.1 Sensor 2-OH

Figura 32. *Estudio cualitativo Sensor 2-OH en soluciones aleatorias*



La figura 27 muestra siete tubos de ensayo, cada uno con una solución diferente. Los tubos están numerados del 1 al 7 de izquierda a derecha, y contienen las siguientes soluciones:

Tabla 5. *Contenido tubos del estudio figura 27*

Tubo 1	Ácido nítrico (HNO_3) + sensor
Tubo 2	Ácido sulfúrico (H_2SO_4) + sensor
Tubo 3	Ácido clorhídrico (HCl) + sensor
Tubo 4	Ácido acético + sensor
Tubo 5	Solo sensor
Tubo 6	Amoniaco (NH_3) + sensor
Tubo 7	Hidróxido de sodio (NaOH) + sensor

El ácido nítrico (HNO_3) es un ácido fuerte que protoniza completamente el sensor de pH, lo que lleva a su máxima protonación. Sin embargo, la fluorescencia observada es ligeramente más apagada que en el caso del ácido sulfúrico. Esto puede deberse a varios factores: el ion nitrato (NO_3^-) presente en la solución de ácido nítrico puede actuar como un agente supresor de la fluorescencia, reduciendo la intensidad de la emisión. Es posible que se formen complejos entre el sensor protonado y los iones nitrato (NO_3^-), lo que puede afectar la estructura del sensor y, en consecuencia, su eficiencia de fluorescencia.

El ácido sulfúrico (H_2SO_4) es otro ácido fuerte que adiciona protones completamente al sensor de pH, alcanzando la máxima protonación. En este caso, la fluorescencia azul celeste se

apaga completamente. Esto se debe a que el ácido sulfúrico es un ácido más fuerte que el ácido nítrico, lo que provoca una protonación más intensa del sensor y un mayor efecto sobre la energía de la banda de emisión de fluorescencia.

El ácido clorhídrico protona el sensor de manera similar al ácido nítrico, alcanzando una protonación significativa. La fluorescencia azul celeste se observa con una intensidad menor que en el caso del ácido nítrico, pero no se apaga completamente. Esto se debe a que el ácido clorhídrico es un ácido fuerte, pero no tan fuerte como el ácido sulfúrico, por lo que la protonación del sensor es menos intensa.

El ácido acético protona el sensor en menor medida que los ácidos fuertes mencionados anteriormente. La protonación del sensor es incompleta, lo que resulta en una fluorescencia azul celeste con una intensidad aún menor que en los casos anteriores. El color rosado pálido observado puede deberse a una leve emisión de fluorescencia en la región roja del espectro, que se superpone a la fluorescencia azul celeste.

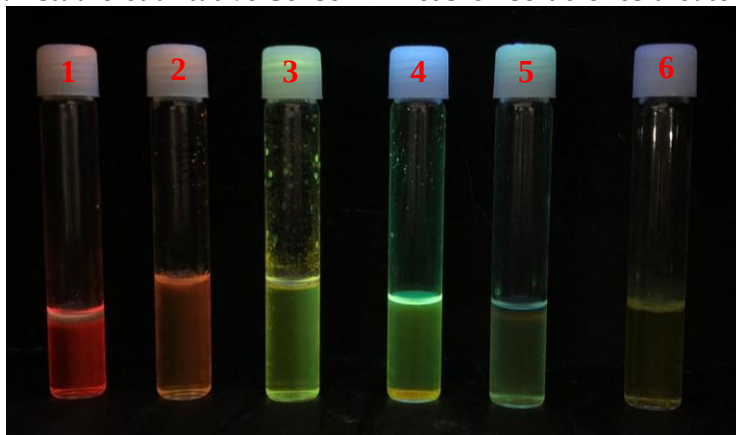
El amoníaco (NH_3) puede actuar como una base débil que reacciona con el sensor de pH, formando un compuesto de coordinación. Esta reacción provoca un cambio en la estructura electrónica del sensor, lo que modifica la energía de la banda de emisión de fluorescencia. Como resultado, la fluorescencia azul celeste del sensor se reduce y se observa una emisión de fluorescencia en la región verde del espectro, lo que produce el color verde amarilloso característico.

El hidróxido de sodio (NaOH) es una base fuerte que provoca la desprotonación del sensor. La pérdida de protones del sensor reduce su estado de protonación al mínimo, lo que resulta en

una disminución significativa de la intensidad de la fluorescencia azul celeste. La fluorescencia se apaga casi por completo, dejando un color celeste muy tenue.

4.5.2 Sensor 2-MetO

Figura 33. Estudio cualitativo Sensor 2-MetO en soluciones aleatorias



La figura 28 muestra seis tubos de ensayo, cada uno con una solución diferente. Los tubos están numerados del 1 al 6 de izquierda a derecha, y contienen las siguientes soluciones:

Tabla 6. Contenido tubos del estudio figura 28

Tubo 1	Ácido nítrico (HNO_3) + sensor
Tubo 2	Ácido sulfúrico (H_2SO_4) + sensor
Tubo 3	Ácido clorhídrico (HCl) + sensor
Tubo 4	Solo sensor
Tubo 5	Amoníaco (NH_3) + sensor
Tubo 6	Hidróxido de sodio (NaOH) + sensor

El sensor presenta una banda de emisión de fluorescencia que se encuentra en la región amarillo-verdosa del espectro. La intensidad de esta emisión depende del pH, siendo más intensa en medios ácidos y disminuyendo a medida que el pH aumenta.

El ácido nítrico al desprotonarse libera al ion nitrato (NO_3^-) el cual puede formar complejos con el sensor protonado, lo que afectaría la estructura del sensor y en consecuencia su eficiencia

de fluorescencia. Estos complejos podrían tener propiedades de emisión de fluorescencia diferentes a las del sensor libre, contribuyendo al color rojo observado.

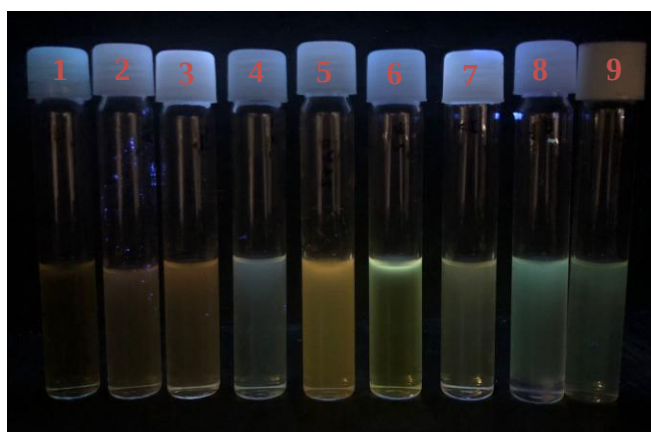
El efecto naranja observado en el ácido sulfúrico puede deberse a un efecto similar al del ácido nítrico, donde el ion sulfato (SO_4^{2-}) podría actuar como un agente supresor o formar complejos con el sensor protonado, modificando su espectro de emisión.

La protonación del sensor por parte del ácido clorhídrico provoca un aumento de la intensidad de la fluorescencia amarillo-verdosa, pero en menor medida que en el caso del ácido nítrico o el ácido sulfúrico. Esto se debe a que el ácido clorhídrico es un ácido fuerte, pero no tan fuerte como los anteriores, por lo que la protonación del sensor es menos intensa.

La disminución del estado de protonación del sensor se traduce en una disminución de la intensidad de la fluorescencia amarillo-verdosa. Sin embargo, no se observa una extinción completa de la fluorescencia, como en el caso del NaOH. Esto se debe a que el amoníaco no provoca una desprotonación completa del sensor.

4.5.3 Sensor 3-MetO

Figura 34. Estudio cualitativo Sensor 3-MetO en soluciones aleatorias



La *figura 29* muestra nueve tubos de ensayo, cada uno con una solución diferente. Los tubos están numerados del 1 al 9 de izquierda a derecha, y contienen las siguientes soluciones:

Tabla 7. *Contenido tubos del estudio figura 29*

Tubo 1	Ácido nítrico (HNO ₃) + sensor
Tubo 2	Ácido sulfúrico (H ₂ SO ₄) + sensor
Tubo 3	Ácido clorhídrico (HCl) + sensor
Tubo 4	Ácido acético + Sensor
Tubo 5	Ácido orto fosfórico + Sensor
Tubo 6	Solo sensor
Tubo 7	Carbonato de sodio (Na ₂ CO ₃) + Sensor
Tubo 8	Amoniaco (NH ₃) + sensor
Tubo 9	Hidróxido de sodio (NaOH) + sensor

Los ácidos fuertes protonan al sensor, induciendo cambios en la estructura electrónica, lo que se traduce en un desplazamiento del máximo de emisión o en un cambio en la intensidad de la fluorescencia.

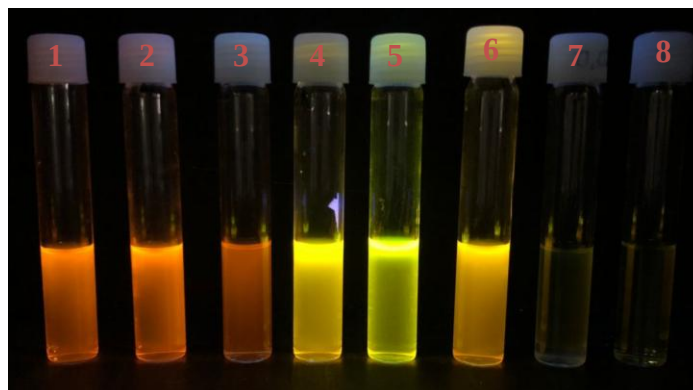
El ácido fosfórico es un ácido triprótico. La presencia de múltiples protones ionizables puede dar lugar a interacciones más complejas con el sensor. Además, se pueden formar complejos con el anión fosfato (PO₄³⁻), causando un desplazamiento del máximo de emisión o una disminución en la intensidad de fluorescencia.

En el caso del carbonato de sodio, al entrar en contacto con el sensor pueden ocurrir varios efectos que pueden incidir en su comportamiento. En primer lugar, el ion carbonato (CO₃²⁻) actúa como una base y aumenta el pH de la solución. Este aumento en el pH puede llevar a la desprotonación de grupos ácidos presentes en el sensor. Si dichos grupos están implicados en la emisión de fluorescencia, su desprotonación puede alterar el espectro de emisión o reducir la intensidad de la fluorescencia. Además, aunque el sensor no contiene metales, el ion carbonato puede interaccionar con otros grupos funcionales del sensor, como los grupos hidroxilo, formando

complejos débiles. La formación de estos complejos puede modificar la estructura del sensor, influyendo en su rigidez y, en consecuencia, en su eficiencia cuántica de fluorescencia.

4.5.4 Sensor 4-MetO

Figura 35. Estudio cualitativo Sensor 4-MetO en soluciones aleatorias



La figura 30 muestra ocho tubos de ensayo, cada uno con una solución diferente. Los tubos están numerados del 1 al 8 de izquierda a derecha, y contienen las siguientes soluciones:

Tabla 8. Contenido tubos del estudio figura 30

Tubo 1	Ácido nítrico (HNO_3) + sensor
Tubo 2	Ácido sulfúrico (H_2SO_4) + sensor
Tubo 3	Ácido clorhídrico (HCl) + sensor
Tubo 4	Ácido acético (CH_3COOH) + sensor
Tubo 5	Solo sensor
Tubo 6	Amoníaco (NH_3) + sensor
Tubo 7	Carbonato de sodio (Na_2CO_3) + Sensor
Tubo 8	Hidróxido de sodio (NaOH) + sensor

El color naranja intenso indica una fuerte interacción entre el sensor y el ácido nítrico. Probablemente, el ácido este protonando grupos básicos en el sensor, lo que provoca un desplazamiento batocrómico (hacia longitudes de onda más largas) en el espectro de emisión.

En el ácido sulfúrico, se ve un color muy parecido, lo que sugiere una interacción similar. Sin embargo, el anión sulfato podría estar formando complejos débiles con el sensor, lo que podría influir ligeramente en el color.

El color amarillo más claro en comparación con los ácidos anteriores podría indicar una menor interacción o un turn off parcial de la fluorescencia. El ion cloruro (Cl^-), al ser menos nucleófilo que el nitrato o el sulfato, podría tener una interacción más débil con el sensor.

El amoníaco, al ser una base, podría desprotonar grupos ácidos en el sensor, lo que podría causar un desplazamiento hipsocrómico (hacia longitudes de onda más cortas) o una disminución en la intensidad de la fluorescencia.

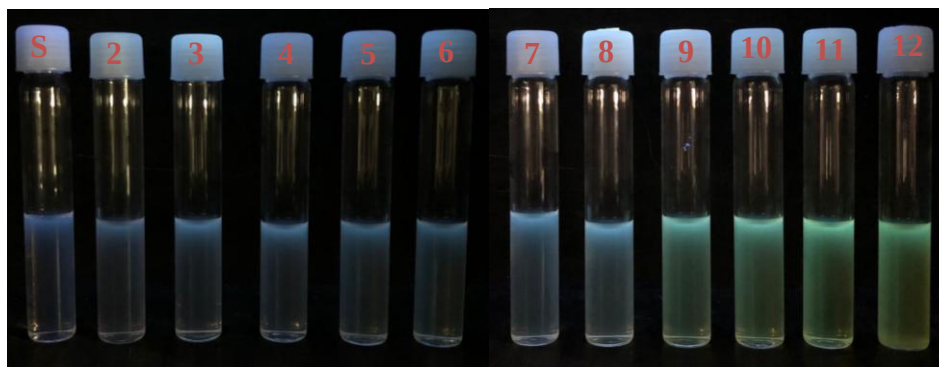
Las bases fuertes aumentan el pH de la solución, lo que contribuye a su desprotonación, llevándolo a un fenómeno turn off casi completo.

4.6 Estudio cualitativo sensores en soluciones buffer pH 2-12

Se llevaron a cabo pruebas cualitativas para cada uno de los sensores tanto al momento de su preparación como una semana después. Estas pruebas se realizaron a una concentración de 1×10^{-5} M, utilizando una proporción 2:2 entre el sensor y el buffer en un rango de pH de 2 a 12. Las mediciones se efectuaron en la longitud de onda máxima para evaluar la respuesta fluorescente de los sensores en diferentes condiciones de pH. Este enfoque permitió comparar la eficacia y estabilidad de los sensores en diferentes condiciones de pH a lo largo del tiempo.

4.6.1 Sensor 2-OH

Figura 36. Estudio cualitativo Sensor 2-OH y buffers 2-12



La *figura 31* muestran una serie de tubos de ensayo numerados del 2 al 12. Cada uno contiene una solución tampón a un pH específico y el Sensor 2-OH solubilizado en etanol. La emisión de fluorescencia de cada solución fue observada bajo una fuente de luz ultravioleta.

La variación en la intensidad y el color de la fluorescencia a lo largo de la serie de tubos indica una clara incidencia del pH. Esta incidencia sugiere que el sensor es sensible a los cambios en la acidez o basicidad del medio.

A medida que aumenta el pH se observan cambios graduales o abruptos en la intensidad y el color de la fluorescencia. Estos cambios pueden deberse a la protonación o desprotonación del grupo hidroxilo presente en el sensor. EL pH puede influir en la formación de especies excitadas del sensor, lo que puede modificar la eficiencia cuántica de fluorescencia. También el etanol puede interactuar de manera diferente con el sensor a diferentes pH, afectando su microambiente y, por lo tanto, su fluorescencia.

En esta imagen se observan los cambios más notables después de que el sensor llega a pH neutro, y cambia la coloración de la fluorescencia hacia las bases.

4.6.2 Sensor 2-MetO

4.6.2.1 Prueba cualitativa tiempo 0

Figura 37. Estudio cualitativo Sensor 2-MetO y buffers 2-12 tiempo 0



En la *figura 32* se presenta el ensayo cualitativo que se realizó al Sensor 2-MetO con las soluciones tampón con pH de 2-12 al momento de su preparación.

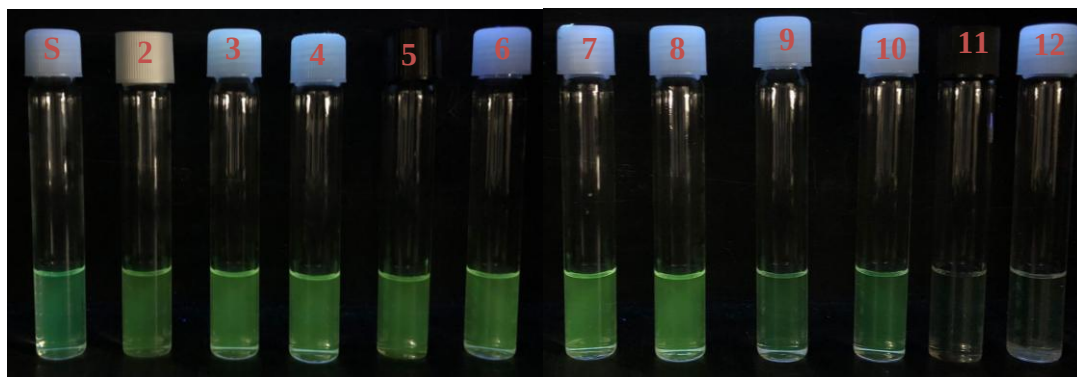
La variación del color en la fluorescencia a lo largo de los tubos en la serie sugiere que el grupo metoxi del sensor está fuertemente influenciado por el pH del medio. Este cambio del pH altera el entorno químico del grupo funcional mencionado afectando su capacidad al emitir la fluorescencia.

En el rango de pH ácido (2-6), la fluorescencia es más intensa, lo que sugiere que el grupo metoxi está en un estado de protonación o en un entorno químico particular que favorece la emisión.

En el rango de pH básico (8-12), a medida que aumenta el pH la intensidad de la fluorescencia disminuye hasta llegar a turn off en el pH más alto, esto sugiere la desprotonación del grupo metoxi o la formación de especies no fluorescentes.

4.6.2.2 Prueba cualitativa tiempo 7 días

Figura 38. Estudio cualitativo Sensor 2-MetO y buffers 2-12 tiempo 7 días



En la *figura 33* se observa la prueba cualitativa del Sensor 2-MetO con las soluciones buffer 1 semana después de haber preparado las soluciones.

Esta imagen en comparación con la anterior muestra un cambio en la intensidad de la fluorescencia, indicando una variación en la estructura electrónica del sensor o en su entorno químico.

El cambio en la fluorescencia del sensor también puede ser afectada por factores como la degradación del sensor con el tiempo, la interacción con las paredes del tubo o la volatilización de algún componente en la solución.

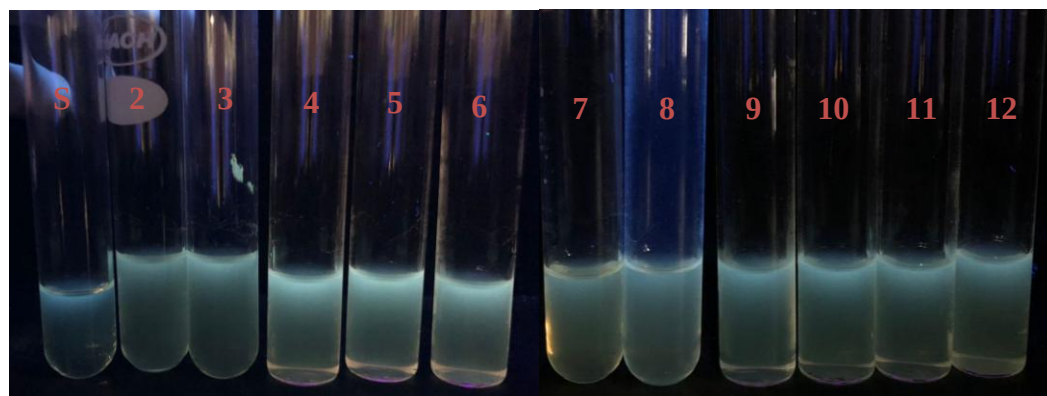
La degradación del sensor pudo haberse dado por el tiempo o factores como la oxidación, la hidrólisis o la fotodegradación.

Estos resultados muestran que el sensor puede no ser completamente estable a largo plazo, especialmente cuando se expone a la luz y al oxígeno.

4.6.3 Sensor 3-MetO

4.6.3.1 Prueba cualitativa tiempo 0

Figura 39. Estudio cualitativo Sensor 3-MetO y buffers 2-12 tiempo 0

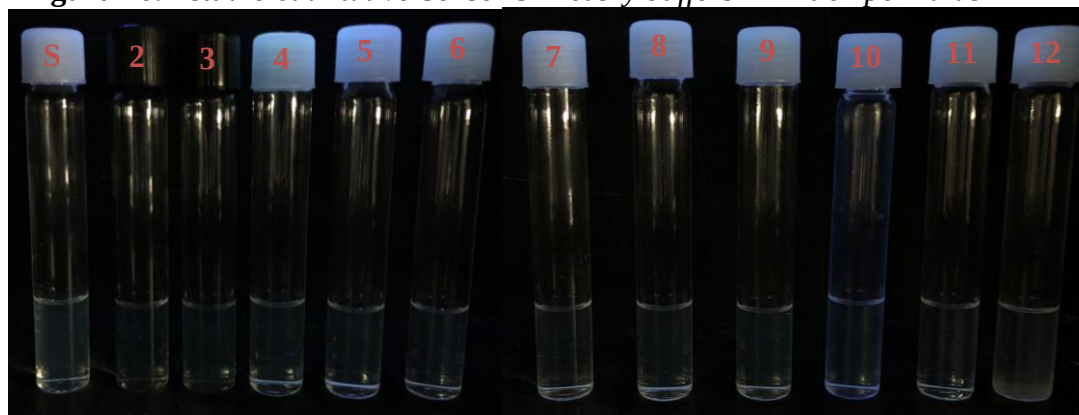


La figura 34 presenta una serie de tubos de ensayo numerados del 2 al 12, cada uno conteniendo una solución tampón a un pH específico y el Sensor 3-MetO. Al ser expuestos a una fuente de luz ultravioleta, los tubos exhiben una fluorescencia de color azul, con variaciones en intensidad a lo largo de la serie.

La variación en la intensidad de la fluorescencia azul a lo largo de la serie de tubos indica una clara dependencia del pH. Esto sugiere que el grupo metoxi del sensor es sensible a los cambios en la acidez o basicidad del medio.

4.6.3.2 Prueba cualitativa tiempo 7 días

Figura 40. Estudio cualitativo Sensor 3-MetO y buffers 2-12 tiempo 7 días



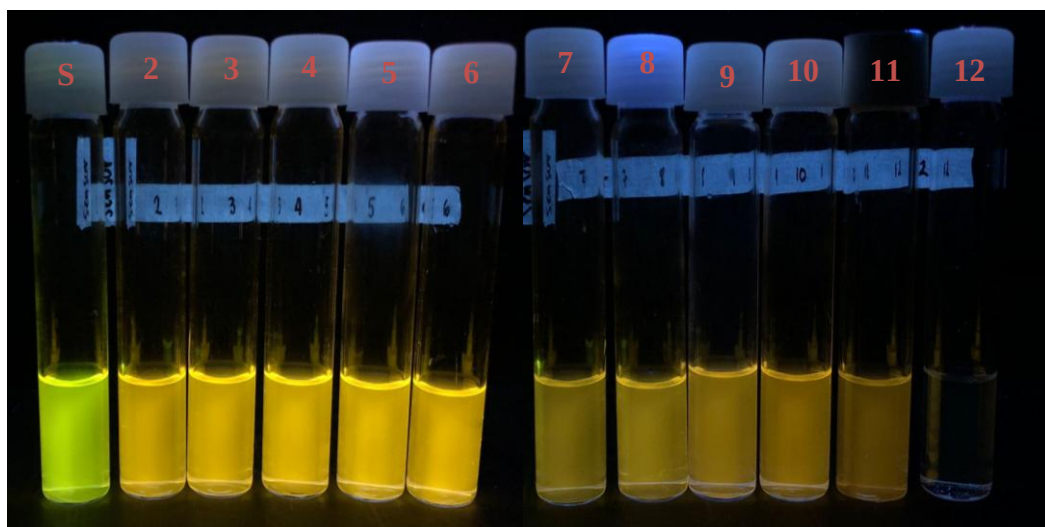
En la *figura 35* se observa una degradación notoria en la fluorescencia azul al pasar una semana desde su preparación, lo que es un indicador de un cambio en la estructura electrónica del sensor o en su propio entorno químico.

En el caso del tubo 12 apareció un precipitado que incidió también en el análisis cuantitativo.

4.6.4 Sensor 4-MetO

4.6.4.1 Estudio cualitativo tiempo 0

Figura 41. Estudio cualitativo Sensor 4-MetO y buffers 2-12 tiempo 0



La *figura 36* muestra tubos de ensayo numerados del 2-12 y un tubo adicional marcado como S que es el que contiene el sensor. La figura fue capturada al ser expuestos a una fuente de luz ultravioleta, los tubos exhiben una fluorescencia que varía en intensidad y color.

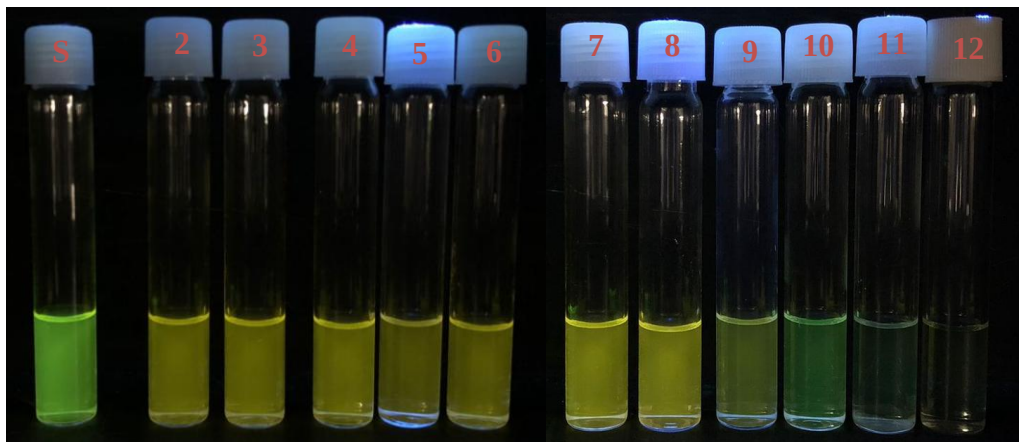
Se observa una clara variación en la intensidad de la fluorescencia a lo largo de la serie de tubos. Esto sugiere que el sensor es altamente sensible a los cambios en el pH del medio.

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CURCUMINA PARA LA DETECCIÓN DEL pH 70

Se observa que el sensor en condiciones ácidas tiene una intensidad de color y fluorescencia que se empieza a perder cuando llega al pH neutro y termina teniendo turn off al llegar a los pH más básicos.

4.6.4.2 Estudio cualitativo tiempo 7 días

Figura 42. Estudio cualitativo Sensor 4-MetO y buffers 2-12 tiempo 7 días



Se observa en la *figura 37* la prueba al Sensor 4-MetO después de una semana. El cambio en la fluorescencia es notable, la intensidad disminuyó, hubo un cambio en la coloración y el pH 11 está llegando a turn off.

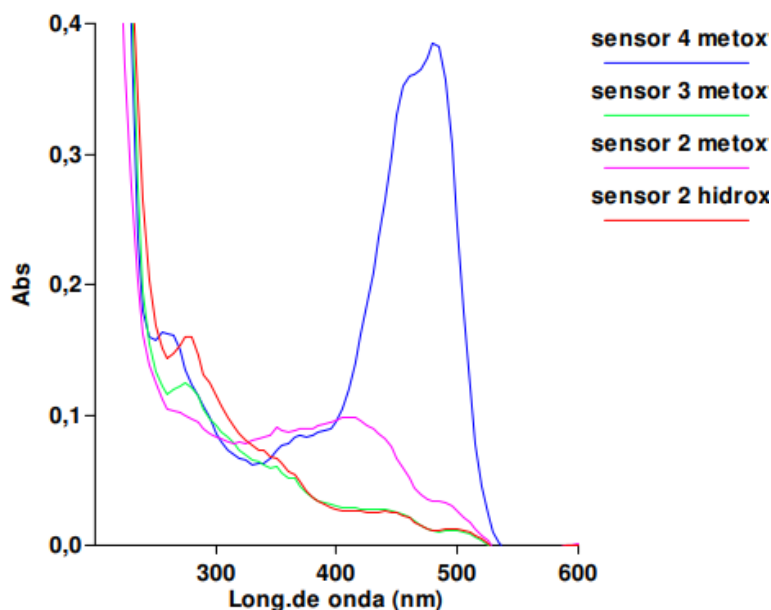
El sensor no es estable a largo plazo cuando se expone a la luz y al oxígeno.

4.7 UV-vis

Se realizó un barrido espectral entre 200 y 800 nm para los sensores y las soluciones buffer con un rango de pH de 2 a 12 más el sensor. Este análisis se llevó a cabo tanto con soluciones recién preparadas como una semana después de su preparación, con el objetivo de evaluar cómo había cambiado su respuesta con el tiempo. Los espectros obtenidos permitieron observar las variaciones en la absorción de luz en diferentes longitudes de onda, proporcionando información sobre la estabilidad y la eficacia de los sensores en distintos entornos de pH a lo largo del tiempo.

4.7.1 Sensores

Figura 43. Espectro ultravioleta visible sensores



Los sensores tienen una concentración de 1×10^{-5} M. Basados en la información del espectro en la *figura 38* observamos que todos los sensores presentan una banda de absorción principal en la región de 300-500 nm, lo cual es típico de compuestos conjugados como las curcuminas. Las bandas de absorción no son completamente simétricas y presentan vibraciones finas, lo que sugiere la presencia de múltiples cromóforos o interacciones intermoleculares.

El Sensor 4-MetO (4-MetO) presenta una banda de absorción más intensa y batocrómica (desplazada hacia longitudes de onda más largas), lo que sugiere una mayor extensión del sistema conjugado o la presencia de un cromóforo más extenso.

El Sensor 3-MetO (3-MetO) muestra un perfil similar al 2,2-difluoro-4,6-bis((E)-4-methoxystyryl)-2H-1λ³,3,2λ⁴-dioxaborinine, pero con una intensidad ligeramente menor.

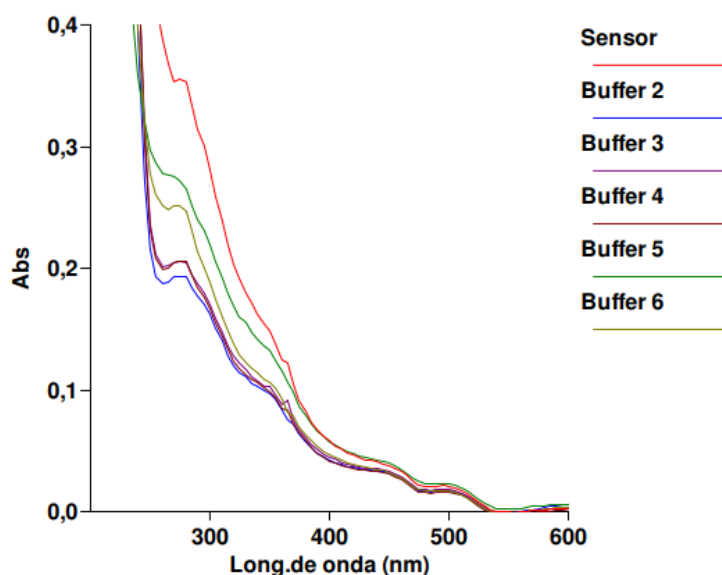
El Sensor 2-MetO (2-MetO) presenta una banda de absorción ligeramente desplazada hacia longitudes de onda más cortas en comparación con los sensores 4 y 2,2-difluoro-4,6-bis((E)-3-methoxystyryl)-2H-1λ³,3,2λ⁴-dioxaborinine (3-MetO), lo que podría indicar una menor extensión del sistema conjugado o una menor interacción entre los cromóforos.

El Sensor 2-OH (2-OH) muestra una banda de absorción con una intensidad considerablemente menor y un desplazamiento batocrómico en comparación con los sensores MetO. La presencia del grupo hidroxilo puede estar influyendo en la estructura electrónica de la molécula y por lo tanto en su espectro de absorción.

La posición y el tipo de sustituyentes (MetO u OH) influyen en la distribución electrónica de la molécula y por lo tanto en la energía de las transiciones electrónicas. Los grupos MetO, por ejemplo, son donadores de electrones y pueden aumentar la densidad electrónica en el sistema conjugado, mientras que los grupos OH pueden formar enlaces de hidrogeno y afectar la conformación de la molécula.

4.7.2 Sensor 2-OH

4.7.2.1 Análisis espectroscópico tiempo 0

Figura 44. Espectro ultravioleta visible Sensor 2-OH buffer 2-6 tiempo 0

En la *figura 39* observamos el barrido espectral que se realizó al Sensor 2-OH y las soluciones buffer de pH entre 2 y 6. Se observa que el mayor nivel de absorbancia se encuentra en las regiones entre 200 y 350 nm, lo que es característico para los sensores basados en curcumina.

El sensor puro (en rojo) muestra un pico de absorbancia significativo en la región previamente mencionada, especialmente hacia los 300 nm. Este pico puede estar relacionado con las transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ en el sistema conjugado de la curcumina.

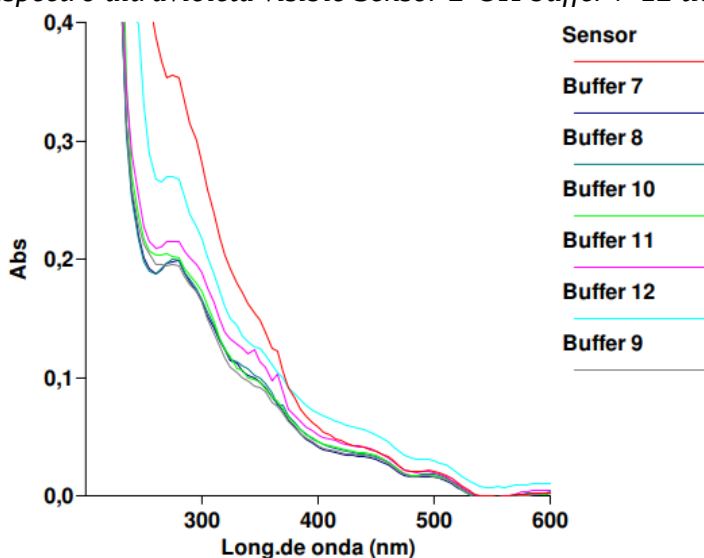
Las soluciones buffer muestran una disminución en la absorbancia en comparación con el sensor puro, indicando una posible interacción entre el sensor y el medio buffer.

Las soluciones buffer de pH 2 y 3 muestran un comportamiento similar, con un ligero desplazamiento hacia menores longitudes de onda en comparación con el sensor puro. El buffer de pH 4 muestra un perfil de absorbancia cercano al de los buffers 2 y 3, aunque con una leve disminución en la intensidad. Los buffers de pH 5 y 6 presentan perfiles de absorbancia que siguen

la tendencia observada, pero con una menor intensidad, lo que sugiere una disminución en la concentración efectiva del sensor o un cambio en su estado de protonación.

A partir de 350 nm, la absorbancia disminuye de manera significativa en todas las muestras. Además, no se observan más picos de absorbancia significativos en esta región, lo cual es esperado para los sistemas de curcumina, que generalmente no muestran absorción fuerte más allá de 400 nm.

La disminución en la absorbancia y los cambios en los perfiles espectrales sugieren que el sensor si tiene interacción con los buffers, posiblemente a través de cambios en la protonación/desprotonación de los grupos funcionales del sensor. La variación en la absorbancia entre los diferentes buffers indica que el sensor es sensible a los cambios de pH, lo que resulta consistente con su uso potencial como sensor de pH. Los cambios en la estructura electrónica del sensor debido al pH podrían estar afectando la absorción de luz. La consistencia en los perfiles de absorbancia sugiere que el sensor mantiene su estructura básica, aunque puede estar experimentando cambios conformacionales o de protonación.

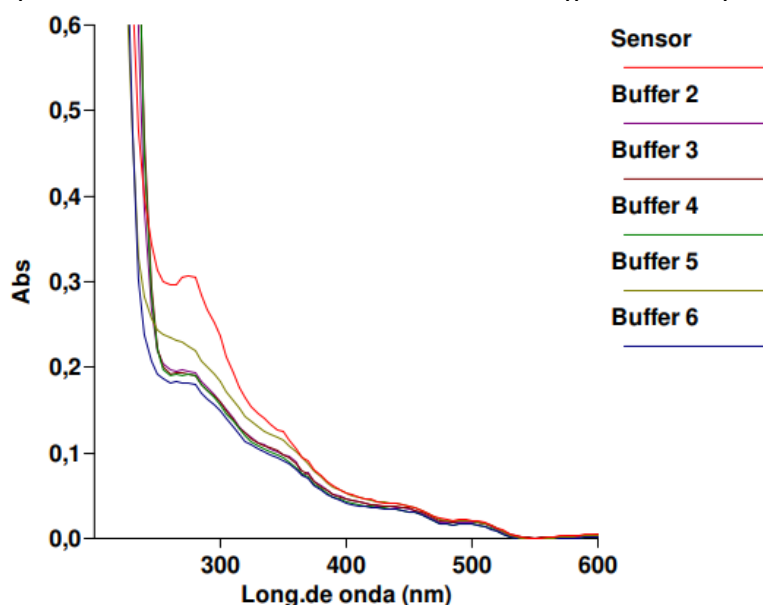
Figura 45. Espectro ultravioleta visible Sensor 2-OH buffer 7-12 tiempo 0

En la *figura 40* observamos el barrido espectral que se realizó al Sensor 2-OH y las soluciones buffer de pH entre 7 y 12. Al igual que en el espectro anterior, la mayor absorbancia se mantiene en la región de 200 a 350 nm.

En este rango de pH la absorbancia mantiene un perfil similar en todos los casos, sin embargo, en el pH 12 se observa una absorbancia más alta, lo que indica que el sensor sufre un cambio significativo en este pH.

Según la información anterior se destaca un cambio significativo en el comportamiento del sensor bajo condiciones altamente alcalinas.

4.7.2.2 Análisis espectroscópico tiempo 7 días

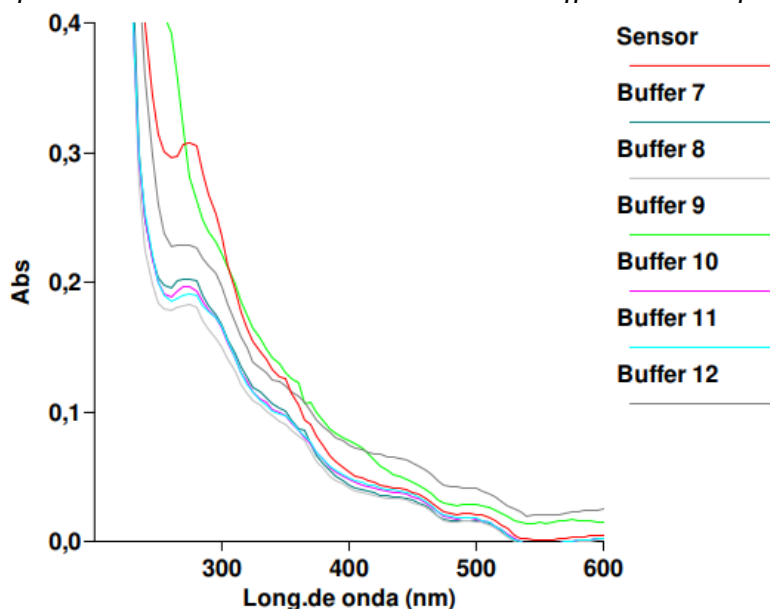
Figura 46. Espectro ultravioleta visible Sensor 2-OH buffer 2-6 tiempo 7 días

En la *figura 41* se observa que el barrido espectral realizado una semana después muestra que la absorbancia del sensor ha disminuido ligeramente en comparación con el espectro inicial. Esto indica una posible degradación del sensor o una disminución de su concentración efectiva en la solución.

En la región de 200 a 350 nm se siguen mostrando las características de absorción correspondientes al sensor. Sin embargo, las intensidades han disminuido, lo que sugiere que las propiedades de absorción del sensor se han visto afectadas por el tiempo.

La disminución en la absorbancia general sugiere que el sensor puede no ser completamente estable en solución durante una semana. Esto podría deberse a la degradación del sensor o a cambios en su estructura que afectan su capacidad de absorción. Las diferencias en las absorbancias iniciales y después de una semana indican que el pH de las soluciones buffer afecta la estabilidad del sensor. Es posible que algunos pH provoquen una mayor degradación o cambios estructurales en el sensor.

Figura 47. Espectro ultravioleta visible Sensor 2-OH buffer 7-12 tiempo 7 días



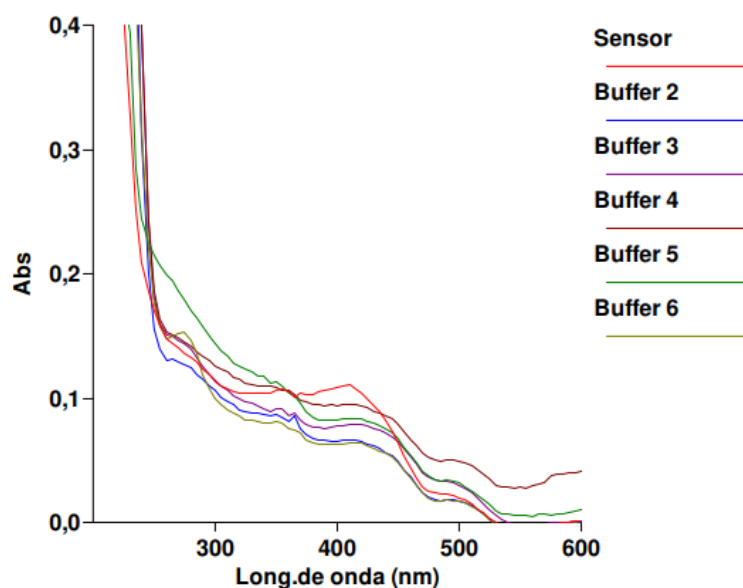
En la *figura 42* se observa el espectro del Sensor 2-OH y las soluciones buffer de pH 7 a 12 después de una semana.

Se observa el mismo comportamiento en los perfiles de absorbancia, exceptuando el buffer 9 que presenta una variación significativa debido a un pequeño precipitado que se formó en la muestra al pasar la semana. Este precipitado podría deberse a la formación de un complejo o la desprotonación de algún grupo funcional del sensor.

Los buffers de pH más alto (10 a 12) muestran una mayor disminución en la absorbancia, lo que podría indicar una mayor inestabilidad o degradación en condiciones más básicas.

4.7.3 Sensor 2-MetO

4.7.3.1 Análisis espectroscópico tiempo 0

Figura 48. Espectro ultravioleta visible Sensor 2-MetO buffer 2-6 tiempo 0

En la *figura 43* se observa el espectro correspondiente al Sensor 2-MetO y soluciones buffer de pH 2 a 6, este barrido espectral se realizó al momento de realización de las muestras.

En la región de 200 a 300 nm se encuentran los niveles de absorbancia más altos, situación típica en muchos compuestos orgánicos. La absorbancia varía ligeramente entre las soluciones buffer, indicando cambios en la interacción del sensor con el medio. En la región de 300 a 600 nm las curvas de absorbancia son más planas y muestran menor variación entre los diferentes buffers.

El buffer 2 presenta una absorbancia baja en la región de 200 a 300 nm, lo que indica que el sensor podría estar experimentando algún tipo de interacción con el disminuyendo su capacidad de absorción.

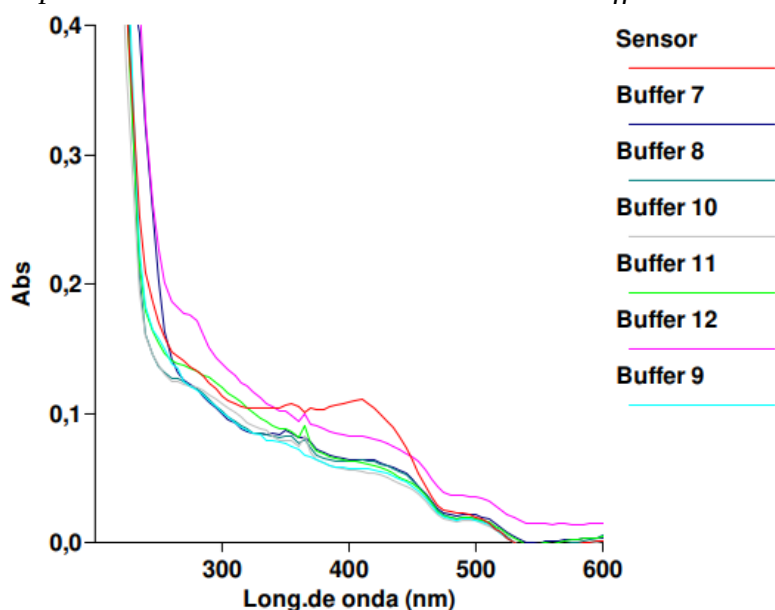
El buffer 3 tiene una absorbancia mayor que el buffer 2, lo que indica una interacción diferente con el sensor que resulta en una mejor capacidad de absorción en esta solución.

El buffer 4 y 5 muestra una absorbancia notablemente alta en la región de 200 a 300 nm, pasando por encima de la línea del sensor. Esto podría indicar una interacción significativa del

sensor con el buffer a este pH o una conformación estructural específica. La absorbancia superior en estos buffers puede ser resultado de una mayor estabilización del sensor en estas condiciones de pH, aumentando la absorción de luz.

El buffer 6 tiene una absorbancia ligeramente mayor que el 2 y 3 pero menor que el 4 y 5. A pesar de esto, en algunas longitudes de onda (especialmente alrededor de los 300 nm), su absorbancia es comparable a la del sensor solo.

Figura 49. Espectro ultravioleta visible Sensor 2-MetO buffer 7-12 tiempo 0



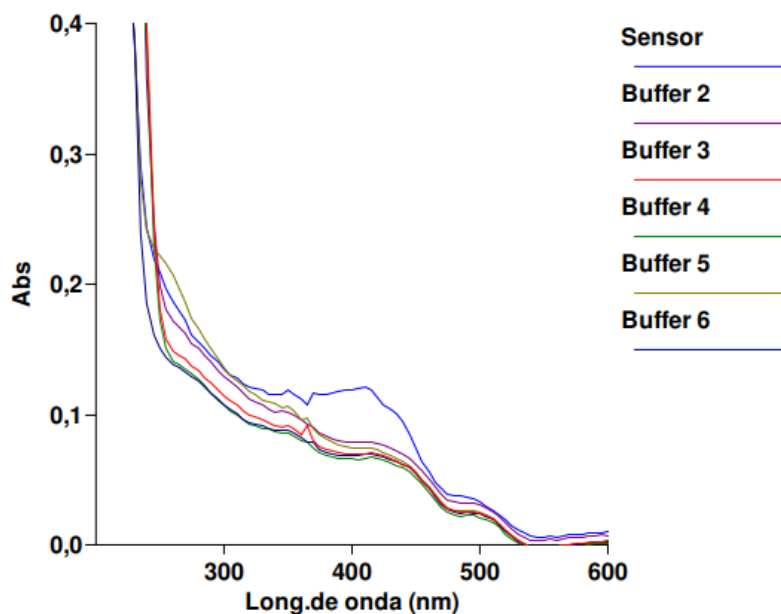
En la *figura 44* se observa el espectro tomado del Sensor 2-MetO con los buffers entre 7 y 12.

Las soluciones buffer mantienen un comportamiento similar entre ellas, exceptuando el buffer 12, que presenta una absorbancia considerablemente alta en la región de 200 a 300 nm, sobrepasando el sensor solo, lo que sugiere una fuerte interacción o cambios conformacionales del sensor en este pH.

El sensor presenta modificaciones en su absorbancia cuando se mezcla con diferentes buffers, lo que sugiere interacciones específicas del sensor con ellos.

4.7.3.2 Análisis espectroscópico tiempo 7 días

Figura 50. Espectro ultravioleta visible Sensor 2-MetO buffer 2-12 tiempo 7 días



En la figura 45 se observa el espectro de ultravioleta-visible del Sensor 2-MetO y las soluciones buffer de pH.

El sensor presenta cambios al estar en contacto con las soluciones buffer, afectándose su absorbancia. Se presentan las máximas curvas de absorbancia en la región de 200-300 nm.

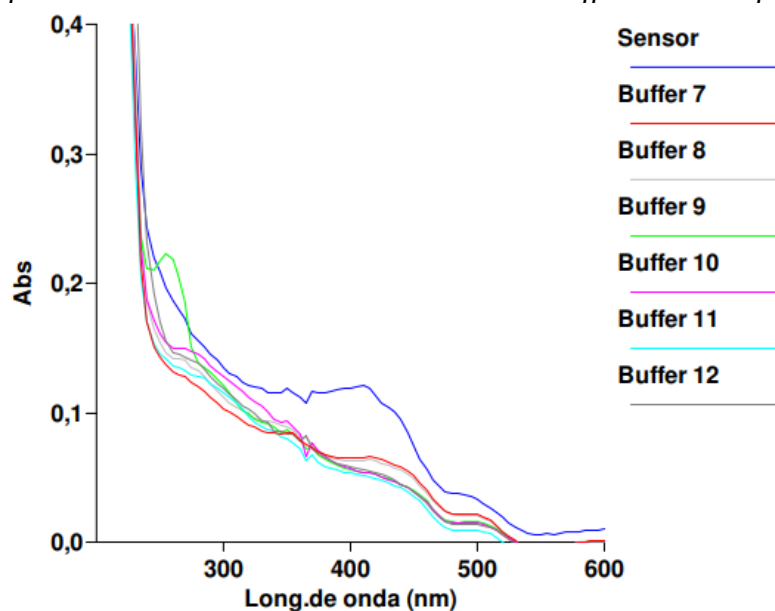
Las absorbancias generales son ligeramente menores después de una semana, lo que indica cierta degradación o interacción continua del sensor con los buffers.

Los buffers de pH 2 a 4 muestran una interacción significativa con el sensor, con absorbancias relativamente altas incluso después de una semana, mientras que los buffers de pH 5

y 6 muestran una interacción menor, con absorbancias más bajas en comparación con el sensor solo.

El Sensor 2-MetO muestra una estabilidad moderada en las soluciones buffer después de una semana. Dadas las interacciones del sensor, indica que es más sensible a condiciones ácidas y tiende a estabilizarse en condiciones ligeramente menos ácidas o neutras con el tiempo.

Figura 51. Espectro ultravioleta visible Sensor 2-MetO buffer 7-12 tiempo 7 días



La figura 46 muestra el resto de las soluciones buffer con el Sensor 2-MetO.

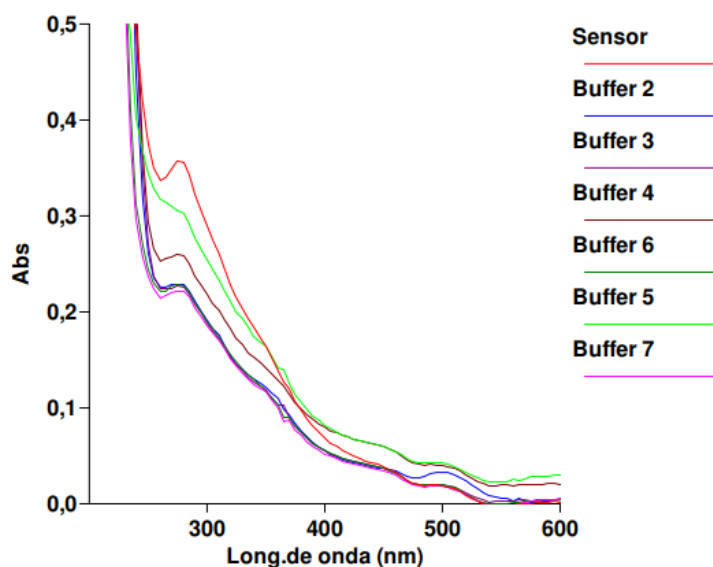
En este caso se observa que las soluciones más básicas presentan más altos números en la absorbancia en la región del espectro entre 200-300 nm. También se logra ver la incidencia del pH sobre el sensor.

El sensor muestra una ligera degradación después de una semana, este cambio puede deberse a la exposición de luz a la que estuvieron las muestras en su almacenamiento o al oxígeno.

4.7.4 Sensor 3-MetO

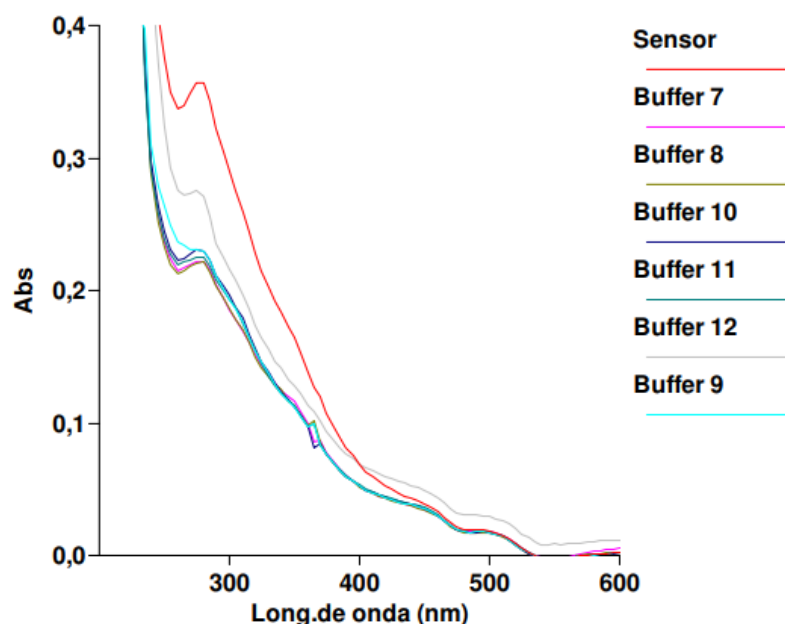
4.7.4.1 Análisis espectroscópico tiempo 0

Figura 52. Espectro ultravioleta visible Sensor 3-MetO buffer 2-6 tiempo 0



En la *figura 47* se encuentra el análisis espectroscópico realizado al Sensor 3-MetO y las diferentes soluciones buffer de pH de 2-6.

En la región de 200-300 nm se observan las curvas de absorbancia más altas. Las interacciones más significativas se observan en soluciones ligeramente ácidas (pH 4 y 5), mientras que las interacciones disminuyen en soluciones más neutras (pH 6 y 7). Esto sugiere que el Sensor 3-MetO es más sensible a condiciones ligeramente ácidas y tiende a estabilizarse en condiciones más neutras con el tiempo.

Figura 53. Espectro ultravioleta visible Sensor 3-MetO buffer 7-12 tiempo 0

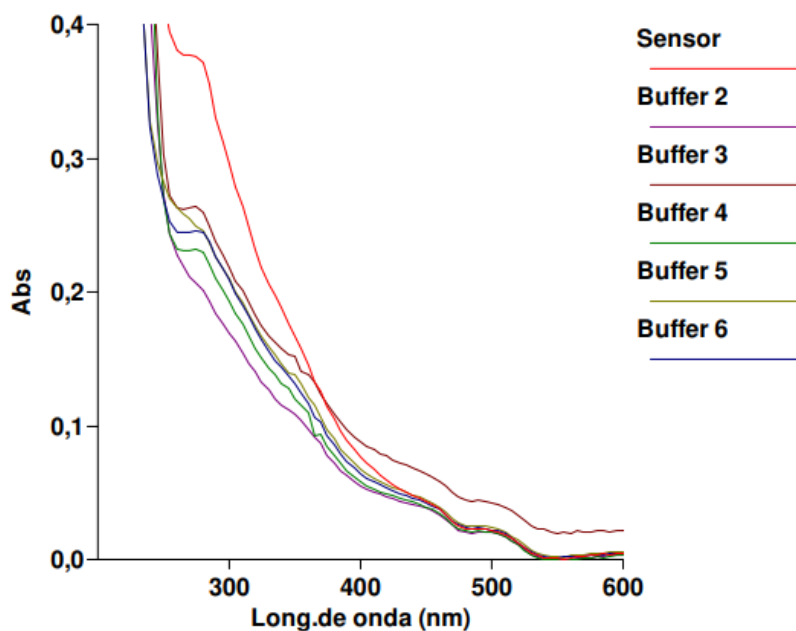
El espectro UV-Vis en la *figura 48* muestra las curvas de absorción del Sensor 3-MetO en presencia de diferentes soluciones buffer (del 7 al 12).

Todas las curvas presentan un máximo de absorción en la región de 200-300 nm, lo que indica la presencia de un cromóforo en el Sensor 3-MetO que absorbe fuertemente a esa longitud de onda.

La forma y la intensidad de las curvas de absorción varían en función del pH del buffer. Esto indica que el ambiente químico del sensor se ve afectado por el pH, lo que a su vez influye en sus propiedades ópticas.

El pH 12 es el que muestra un cambio más notable en este espectro, indicando una mayor sensibilidad del sensor a estos medios básicos.

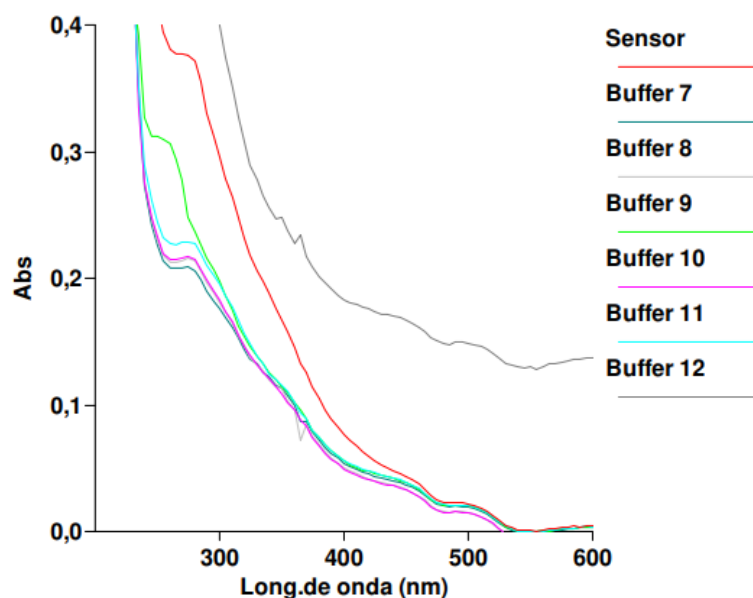
4.7.4.2 Análisis espectroscópico tiempo 7 días

Figura 54. Espectro ultravioleta visible Sensor 3-MetO buffer 2-6 tiempo 7 días

En la *figura 49* se observa el espectro UV-Vis que muestra los perfiles de absorción del Sensor 3-MetO, en la presencia de diferentes soluciones buffer (2-6) después de una semana de preparación.

Se observa una disminución general en la absorbancia de todas las muestras en comparación con el espectro inicial. La forma de las curvas de absorción puede haber experimentado cambios sutiles, como un desplazamiento del máximo de absorción o un ensanchamiento de la banda. Estos cambios podrían indicar alteraciones en la estructura electrónica del sensor o en su entorno químico.

La influencia del pH en la absorbancia parece haberse mantenido, aunque los efectos podrían ser menos pronunciados debido a la degradación del sensor o a otros factores. El Sensor 3-MetO podría haberse degradado fotoquímicamente o por reacción con componentes de la solución o del recipiente.

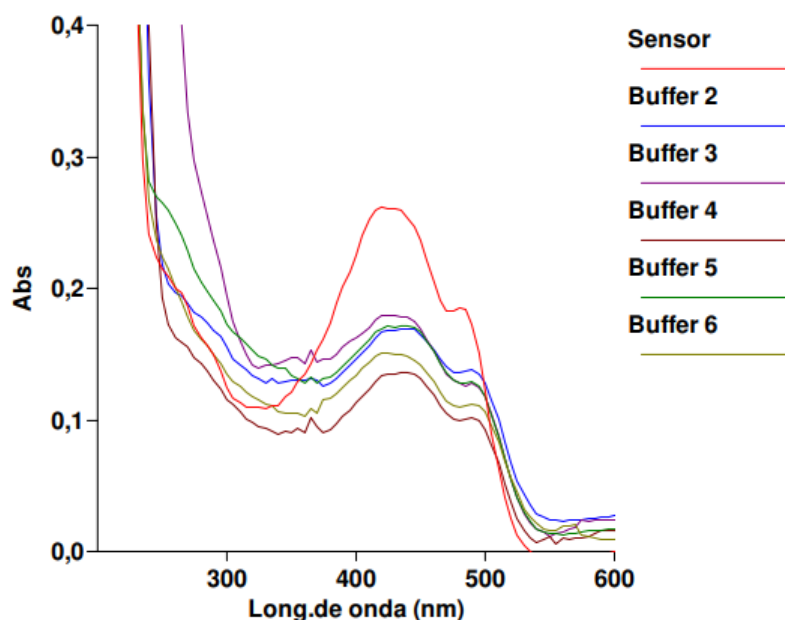
Figura 55. Espectro ultravioleta visible Sensor 3-MetO buffer 7-12 tiempo 7 días

En la *figura 50* se observa una disminución general en la absorbancia de todas las muestras en comparación con un espectro inicial. Esto sugiere una degradación del sensor con el tiempo, posiblemente debido a factores como la fotodegradación, la oxidación o la interacción con componentes de la solución o del recipiente.

En el caso del buffer 12 se presentó una precipitación señalando una clara inestabilidad en el sistema. Sin embargo, sigue la tendencia del pH influyendo en las propiedades espectroscópicas del sensor, aunque su efecto podría estar atenuado por la degradación.

4.7.5 Sensor 4-MetO

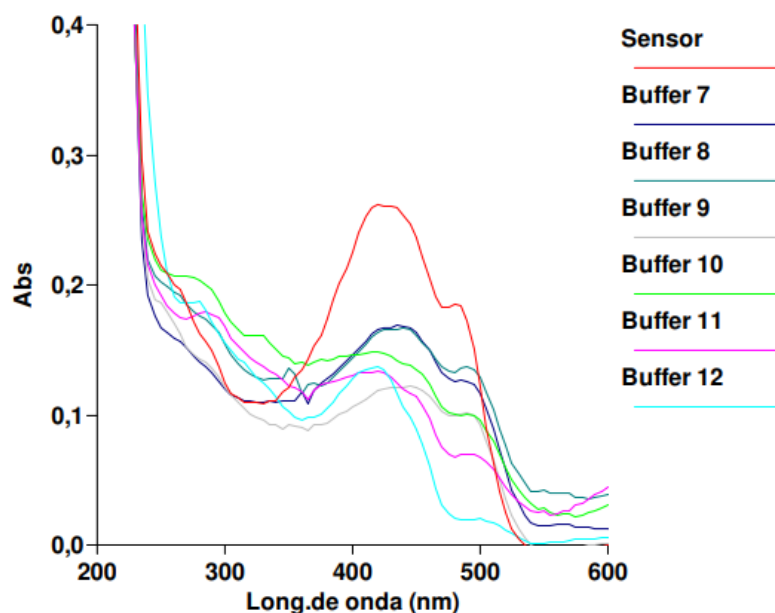
4.7.5.1 Análisis espectroscópico tiempo 0

Figura 56. Espectro ultravioleta visible Sensor 4-MetO buffer 2-6 tiempo 0

En la *figura 51* se observan las curvas de absorción del Sensor 4-MetO en presencia de diferentes soluciones buffer.

La forma y la intensidad de las curvas de absorción varían en función del pH del buffer. Esto indica que el ambiente químico del sensor se ve afectado por el pH, lo que a su vez influye en sus propiedades ópticas. El cambio en el pH podría inducir cambios conformacionales en el sensor, alterando la disposición de los grupos cromóforos y, por consiguiente, su espectro de absorción.

En este sensor se observa un comportamiento diferente a sus familiares 2 y 2,2-difluoro-4,6-bis((E)-3-methoxystyryl)-2H-1λ³,3,2λ⁴-dioxaborinine, este presenta una curva característica en la región de 300-500 nm. Se observan absorbancias más bajas en los buffers ligeramente ácidos.

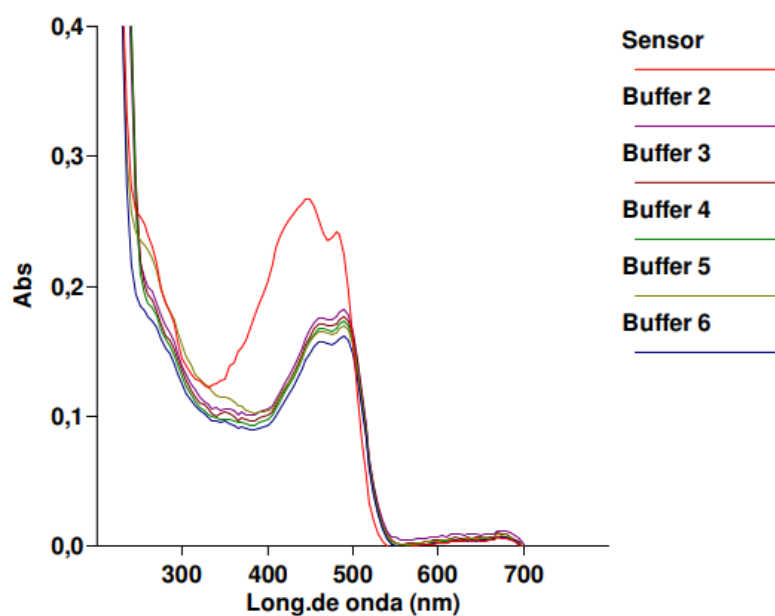
Figura 57. Espectro ultravioleta visible Sensor 4-MetO buffer 7-12 tiempo 0

En la *figura 52* se observa que todas las curvas presentan un máximo de absorción en la región cercana a los 400 nm. Este pico indica la presencia de un cromóforo en el Sensor 4-MetO que absorbe fuertemente a esa longitud de onda.

Al aumentar el pH, se observa un ligero desplazamiento del máximo de absorción hacia longitudes de onda mayores (efecto batocrómico). Esto sugiere que a pH más altos, el entorno del cromóforo se vuelve más polarizable, lo que estabiliza el estado excitado y disminuye la energía requerida para la transición electrónica.

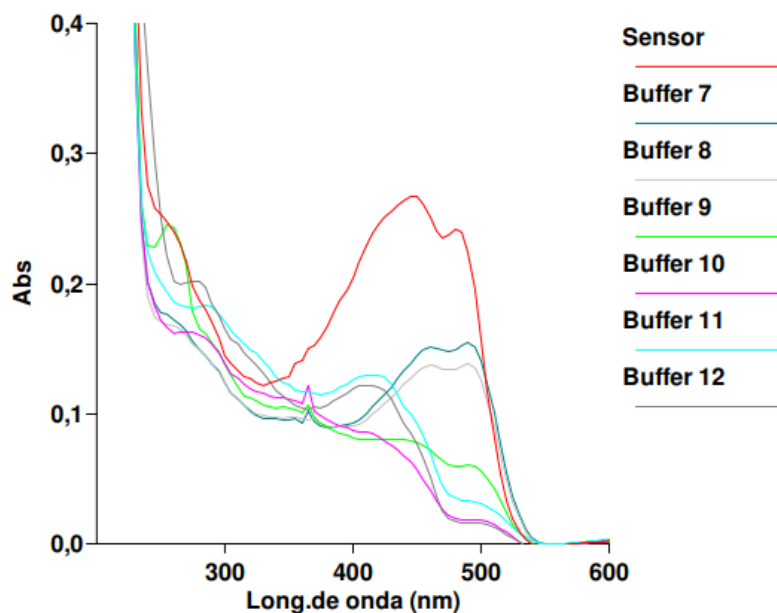
Además del desplazamiento batocrómico, se observa una disminución en la intensidad de la banda de absorción a medida que aumenta el pH. Este fenómeno se conoce como hipocromismo y puede estar relacionado con cambios conformacionales del sensor o con la formación de agregados.

4.7.5.2 Análisis espectroscópico tiempo 7 días

Figura 58. Espectro ultravioleta visible Sensor 4-MetO buffer 2-6 tiempo 7 días

En la *figura 53* se observa el espectro UV-Vis del Sensor 4-MetO con las soluciones buffer 2-6 después de una semana de haberse preparado.

Se observa un desplazamiento de las curvas hacia longitudes de onda más pequeñas, sin embargo, las curvas siguen manteniendo el mismo perfil. A pesar de haber transcurrido una semana desde la preparación de las muestras, las curvas mantienen una forma relativamente similar, lo que sugiere una buena estabilidad del sensor en las condiciones experimentales.

Figura 59. Espectro ultravioleta visible Sensor 4-MetO buffer 7-12 tiempo 7 días

En la *figura 54* se observa el análisis al Sensor 4-MetO y las soluciones buffer 7-12 una semana después de haberse preparado.

Se sigue observando el desplazamiento hacia longitudes más pequeñas por la degradación del sensor al paso del tiempo, sin embargo, se sigue manteniendo el efecto batocrómico, indicando que, a pH más altos, el entorno cromóforo se vuelve más polarizable, favoreciendo la estabilización del estado excitado.

4.8 Prueba toxicológica

En la prueba toxicológica realizada, se observó que las semillas no germinaron en presencia de ninguna de las concentraciones de los sensores, tampoco en etanol, ni en el sulfato de cobre.

Los sensores son posiblemente tóxicos para las semillas, incluso en bajas concentraciones, lo que impide su germinación y crecimiento. Esta toxicidad podría deberse a los compuestos

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CURCUMINA PARA LA DETECCIÓN DEL pH 90

presentes en el sensor, como la curcumina o el eterato de trifluoruro de boro, o a productos de degradación del sensor en el medio de cultivo.

Además, el dimetilsulfóxido y el etanol, utilizados para solubilizar el sensor, también podrían tener un efecto tóxico sobre las semillas.

El sulfato de cobre, utilizado como control positivo de toxicidad, inhibió el crecimiento de las semillas como se esperaba. De la misma manera, el control negativo de toxicidad realizado con agua mostró germinación, como se había planteado. Esto en conjunto valida la metodología de la prueba.

5. Conclusiones

Los resultados obtenidos de la caracterización de los cuatro sensores, utilizando técnicas de espectroscopia infrarroja (FTIR) y resonancia magnética nuclear (RMN), revelan la presencia de grupos funcionales característicos en la estructura molecular de los compuestos. En el análisis de espectroscopia infrarroja, se identificaron los principales grupos funcionales como ácidos carboxílicos, grupos hidroxilo y anillos aromáticos disustituidos, mientras que en la resonancia magnética nuclear se observaron señales correspondientes a anillos aromáticos y metilos. Esto confirma que la estructura es la 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 detección de pH.

Los rendimientos de reacción para los sensores son superiores al 70%, lo que refuerza la eficacia y la viabilidad de los procesos de síntesis y modificación llevados a cabo en este estudio.

Las pruebas cualitativas aleatorias demostraron afinidades específicas hacia ácidos y bases. El Sensor 2-OH presentó afinidad hacia las bases, mientras que su fluorescencia se apagó en medios ácidos. El Sensor 2-MetO mostró afinidad hacia los ácidos, apagándose en medios básicos. El Sensor 3-MetO evidenció cambios de coloración en ambos extremos del pH, llegando a apagarse en condiciones extremadamente ácidas o básicas. Por último, el Sensor 4-MetO mostró afinidad hacia los ácidos y se apagó en presencia de bases.

Las pruebas cualitativas en los buffers de pH 2-12 reafirmaron estos hallazgos. El Sensor 2-OH mantuvo su fluorescencia en medios básicos, aunque cambió de color, mientras que se apagó en medios ácidos. El Sensor 2-MetO demostró afinidad por los ácidos y se apagó en presencia de bases, además de mostrar una ligera degradación tras una semana. El Sensor 3-MetO

confirmó los resultados de las pruebas aleatorias, apagándose por completo después de una semana. El Sensor 4-MetO, en medios muy básicos, también se apagó completamente y mostró una ligera degradación después de una semana.

Los análisis espectroscópicos realizados a los sensores por medio de espectroscopia ultravioleta visible arrojaron la sensibilidad de los sensores hacia los buffers de pH, indicando que el Sensor 2-OH mostró las absorbancias más bajas en medios ácidos. El Sensor 2-MetO presentó las absorbancias más altas en medios básicos. El Sensor 3-MetO mostró las absorbancias más altas en medios básicos y formación de precipitados. El Sensor 4-MetO presentó las absorbancias más altas en medios ácidos. Además, mostraron la inestabilidad de los sensores al pasar 1 semana evidenciando su fotodegradación.

Las pruebas toxicológicas realizadas mostraron la toxicidad de los sensores sintetizados, se evidencio la inhibición de la germinación para todos los casos, aun en concentraciones muy bajas de este. Se recomienda la realización de estas pruebas en soluciones acuosas para corroborar su toxicidad. Finalmente, se observó que los sensores no son solubles en agua.

6. Perspectiva de trabajo y recomendaciones

Se propone realizar pruebas de solubilidad a los sensores con diferentes solventes. Además, al momento de almacenamiento de las soluciones preparadas de los sensores se propone mantener refrigerado, sellado y sin exposición a la luz.

En la síntesis se recomienda mantener la temperatura de reacción en mínimo de 110°C, sin interrumpir durante al menos 6 horas y mantener un pH de 5 o 6, debido a que a una menor temperatura, menor tiempo de reacción o más acidez, no se obtiene el compuesto deseado, se forma una textura diferente a la esperada.

7. Divulgación

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

Los resultados del proyecto y perspectivas de trabajo serán presentados en el congreso LatinXChem 2024 a realizarse los días 14 y 15 del mes de octubre de 2024 en modalidad de poster.

Referencias

- 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. *Journal of University of Anbar for Pure Science*, 16(1), 20-26. https://juaps.uoanbar.edu.iq/article_174832.html
- Aliouche, H. (2019, febrero 26). *News medical life sciences*. Retrieved from <https://www.news-medical.net/life-sciences/Importance-of-Measuring-pH-in-Industry.aspx>
- Arafa, A.A., Nada, A.A., Ibrahim, A.Y., Zahran, M.K., Hakeim, O.A. (2021). Greener therapeutic pH-sensing wound dressing based on Curcuma Longa and cellulose hydrogel, *European Polymer Journal*, 159, 110744, ISSN 0014-3057, <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2021.110744>.
- Beganovic, S., Wittmann, Ch. (2024). Medical properties, market potential, and microbial production of golden polyketide curcumin for food, biomedical, and cosmetic applications, *Current Opinion in Biotechnology*, 87, 103112, ISSN 0958-1669, <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2024.103112>.
- Casas, J.A., ; Castillo, H.J., ; Noy, J.M., ; Palomares, A.N.,; Rodríguez, R.L. (2009), Elaboración de papel indicador a base de extractos naturales: una alternativa fundamentada en experiencias de laboratorio para el aprendizaje del concepto de pH. *Revista Eureka sobre Enseñanza y Divulgación de las Ciencias*, 6, 2, 302-314, E-ISSN: 1697-011X, <https://www.redalyc.org/pdf/920/92012978009.pdf>
- Chiorcea-Paquim, A.-M. (2023). Electrochemical Sensing of Curcumin: A Review. *Antioxidants*. 12, 2029. <https://doi.org/10.3390/antiox12122029>

- Chirayil, C.J., Abraham, J., Kumar Mishra, M., George, S.C., Thomas, S. (2017). Chapter 1 - Instrumental Techniques for the Characterization of Nanoparticles. *Thermal and Rheological Measurement Techniques for Nanomaterials Characterization*, 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.* 2023, 24, 8874. <https://doi.org/10.3390/ijms24108874>
- Cushman, C. (2019, febrero 14). *YSI a xylem brand*. Retrieved from <https://www.ysi.com/ysi-blog/water-blogged-blog/2019/02/anatomy-of-ph-electrodes>
- De França, B.M., Oliveira, S.S.C., Souza, L.O.P., Mello, T. P., Santos, A.L.S., Bello, F, J. S. (2022). Synthesis and photophysical properties of metal complexes of curcumin dyes: Solvatochromism, acidochromism, and photoactivity, *Dyes and Pigments*, 198, 110011, ISSN 0143-7208, <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.110011>.
- Dueñas Laita, A., Ruiz Mambrilla, M.A., Pérez Castrillón, J.L. (2018). Enfermedades por tóxicos: intoxicaciones por gases y metales, *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12, 69, 4027-4042, ISSN 0304-5412, <https://doi.org/10.1016/j.med.2018.11.020>.
- Echegaray, N., Guzel, N., Kumar, M., Guzel, M., Hassoun, A., Lorenzo, J.M. (2023). Recent advancements in natural colorants and their application as coloring in food and in intelligent food packaging, *Food Chemistry*, 404, Part A, 134453, ISSN 0308-8146, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134453>.

SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE CURCUMINA PARA LA DETECCIÓN DEL pH 97

- Etxabide, A., Kilmartin, P.A., Maté, J.I. Color stability and pH-indicator ability of curcumin, anthocyanin and betanin containing colorants under different storage conditions for intelligent packaging development, Food Control, 121, 107645, ISSN 0956-7135, <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107645>.
- Elmorsi, T.M., Aysha, T.S., Machalický, O., Mohamed, M.B.I., Bedair, A.H. (2017). A dual functional colorimetric and fluorescence chemosensor based on benzo[f]fluorescein dye derivatives for copper ions and pH; kinetics and thermodynamic study, Sensors and Actuators B: Chemical, 253, 437-450, ISSN 0925-4005, <https://doi.org/10.1016/j.snb.2017.06.084>.
- Gokhale, K.M., Hiranandani, L.H. (2021). Boron based synthesis of curcumin analogues and their in-vitro antioxidant & anticancer evaluation. The Journal of Oriental Research Madras, 415-426. ISSN 0022-3301. https://www.researchgate.net/publication/352793765_BORON_BASED_SYNTHESIS_OF_CURCUMIN_ANALOGUES_AND_THEIR_IN-VITRO_ANTIOXIDANT_ANTICANCER_EVALUATION
- Golmohammadi, H., Pourreza, N. (2015). Application of curcumin nanoparticles in a lab-on-paper device as a simple and green pH probe, Talanta, 131, 136-141, ISSN 0039-9140, <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2014.07.063>.
- Gómez, J. V. (2019). Sensores ópticos de pH. (Optical pH Sensors). Trabajo final de grado. Universidad de Cantabria. Facultad de Ciencias. 1-54. <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/17828>

- Hoang, H-G., Chiang, Ch-F., Lin, C., Wu, Ch-Y., Lee, Ch-W. Cheruiyot, N.K., Tran, H.T., Bui, X-T. (2021). Human health risk simulation and assessment of heavy metal contamination in a river affected by industrial activities, *Environmental Pollution*, 285, 117414, ISSN 0269-7491, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117414>.
- Huang, K., Li, J., Xu, Z. (2010). Characterization and recycling of cadmium from waste nickel–cadmium batteries, *Waste Management*, 30, 11, 2292-2298, ISSN 0956-053X, <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2010.05.010>.
- Huang, W., Qu, Y., Zhu, Y., Jiang, N., Huang, We. (2021). A fluorescent tool for sensing the battery-pollution event in soil samples based on Zn²⁺-triggering ratiometric signals, *Journal of Molecular Structure*, 1229, 129862, ISSN 0022-2860, <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129862>.
- Jabeen, M., Tariq, K., Rehman, A., Aslam, N., Zafar, A. M., & Hussain, S. U. (2022). Evaluation of Improvised and Eco-Friendly Natural pH-Paper Indicators. *Frontiers In Chemical Sciences*, 3(2), 22-31. <https://doi.org/10.52700/fcs.v3i2.58>
- Jun, J. V., Chenoweth, D.M., Petersson, E.J., (2020). Rational design of small molecule fluorescent probes for biological applications. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 18, 5747-5763. <https://doi.org/10.1039/D0OB01131B>
- Khanacademy. (n.d.). Retrieved from <https://www.khanacademy.org/science/organic-chemistry/substitution-elimination-reactions/e1-e2-tutorial/v/e2-elimination-stereoselectivity>
- Khanacademy. (n.d.). Retrieved from <https://es.khanacademy.org/science/biology/water-acids-and-bases/acids-bases-and-ph/a/acids-bases-ph-and-buffers>

- Khanacademy. (2024, 06 5). Retrieved from <https://www.khanacademy.org/science/ap-chemistry-beta/x2eef969c74e0d802:acids-and-bases/x2eef969c74e0d802:introduction-to-acids-and-bases/v/the-ph-scale>
- Khorasani, M-Y., Langari, H., Belin, S., Sany, T., Rezayi, M., Sahebkar, A. (2019). The role of curcumin and its derivatives in sensory applications, Materials Science and Engineering: C, 103, 109792, ISSN 0928-4931, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109792>.
- Kotha, R.R.; Luthria, D.L. (2019). Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. Molecules. 24. 2930. <https://doi.org/10.3390/molecules24162930>
- 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>
- Lestari, M. L.A.D., Indrayanto, G. (2014). Chapter Three - Curcumin, Editor(s): Harry G. Brittain, Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology, Academic Press, 39, 113-204, ISBN 9780128001738, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800173-8.00003-9>
- Lifeder. (2021, junio 17). *Lifeder*. Retrieved from <https://www.lifeder.com/indicadores-ph/>
- Lopes, G., Cennamo, N., Zeni, L., Singh, R., Kumar, S., Fernandes, A.J.S., Costa, F., Pereira, S.O., Marques, C. (2024). Innovative optical pH sensors for the aquaculture sector: Comprehensive characterization of a cost-effective solution, Optics & Laser Technology, 171, 110355, ISSN 0030-3992, <https://doi.org/10.1016/j.optlastec.2023.110355>.
- Lu, KH. Lu, PW. Lu, EW. Lin, CW. Yang, SF. (2023). Curcumin and its Analogs and Carriers: Potential Therapeutic Strategies for Human Osteosarcoma. Int J Biol Sci. 19(4), 1241-1265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34094974/>

- Mahdiyeh Yaghooti Khorasani, H. L. (2019). *The role of curcumin and its derivatives in sensory applications* (Vol. 103). Materials Science and Engineering: C. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109792>
- McGlynn, W. (2016). The Importance of Food pH in Commercial Canning Operations. Division of Agricultural Sciences and Natural Resources Oklahoma State University. Id: FAPC-118. <https://extension.okstate.edu/fact-sheets/the-importance-of-food-ph-in-commercial-canning-operations.html>
- Mettler-Toledo International Inc. all rights reserved. (2022, 7 febrero). *Electrodo de pH*. Mettler-Toledo International Inc. All Rights Reserved. https://www.mt.com/mx/es/home/products/Laboratory_Analytics_Browse/pH-meter/sensor/pH-sensor/InLab-Routine.html
- Mirhadi, E., Tasbandi, A., Kesharwani, P., Sahebkar, A. (2024). Book: Curcumin: historical background, introduction, structure, and physicochemical attributes, Editor(s): Prashant Kesharwani, Amirhossein Sahebkar, Curcumin-Based Nanomedicines as Cancer Therapeutics, Academic Press, 3-22, ISBN 9780443154126, <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-15412-6.00005-2>.
- 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, Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 58, 212-218, ISSN 1011-1344, <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.03.004>.
- Muñoz, D. S. (2013). *Estrategia de control de pH usando espectrofotómetro*. Universidad de Concepción. Retrieved from <http://repositorio.udec.cl/jspui/handle/11594/862>

- Obregón-Mendoza, M.A.; Arias-Olgún, I.I.; Estévez-Carmona, M.M.; Meza-Morales, W.; Alvarez-Ricardo, Y.; Toscano, R.A.; Arenas-Huertero, F.; Cassani, J.; Enríquez, R.G. (2020). Non-Cytotoxic Dibenzyl and Difluoroborate Curcuminoid Fluorophores Allow Visualization of Nucleus or Cytoplasm in Bioimaging. *Molecules*. 25, 3205. <https://doi.org/10.3390/molecules25143205>
- Orellana-P, A.M-. Machado-O, M.G. (2022). Pharmacological Profile, Bioactivities, and Safety of Turmeric Oil. *Molecules*. 27, 16, 5055. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36014301/>
- Ortiz, S.D. (2022). Diseño e implementación de sensores ópticos. Tesis de Grado en Ingeniería en Tecnologías de Telecomunicación. Universidad Publica de Navarra. Facultad de Ingeniería Mecánica y Eléctrica. 1-27. <https://academica-e.unavarra.es/bitstream/handle/2454/44329/TFG.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Ping-Zhao Liang, Z. L., Ren, T-B., Yuan, L., Zhang, X-B. (2023). Orderly Self-Assembly of Organic Fluorophores for Sensing and Imaging. *Angewandte Chemie International Edition*, 62. <https://doi.org/10.1002/anie.202305742>
- Pocket ISFET PH Meter. (s. f.). DeltaTrak Mexico. <https://www.deltatrakmexico.com/isfet-ph-meters/24008-pocket-isfet-ph-meter>
- Pramod S. Kulkarni, D. D. (2013). *Calcium hydroxide: An efficient and mild base for one-pot synthesis of curcumin and it's analogues* (Vol. 6). Acta Chimica Slovaca. Retrieved from <https://sciendo.com/article/10.2478/acs-2013-0023>
- PreSens Precision Sensing GmbH. (n.d.). Retrieved from: <https://www.presens.de/products/ph>
- Pröhl, M., Schubert, U.S., Weigand, W., Gottschaldt, M. Metal complexes of curcumin and curcumin derivatives for molecular imaging and anticancer therapy, *Coordination*

- Chemistry Reviews, 307, 1, 32-41, ISSN 0010-8545,
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.09.001>.
- Rodrigues, C.; Souza, V.G.L.; Coelho, I.; Fernando, A.L. (2021). Bio-Based Sensors for Smart Food Packaging—Current Applications and Future Trends. *Sensors*. 21, 2148.
<https://doi.org/10.3390/s21062148>
- Sharifi-Rad, J., Rayess, Y.E., Rizk, A.A., Sadaka, C., Zgheib, R., Zam, W., Sestito, S., Rapposelli, S., Neffe-Skocińska, K., Zielińska, D., Salehi, B., Setzer, W.N., Dosoky, N.S., Taheri, Y., El Beyrouthy, M., Martorell, M., Ostrander Elise, A., Suleria, H.A.R., Cho, W.C., Maroyi, A., 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, ISSN 1663-9812.
<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2020.01021>
- Song, G., Jiang, D., Wang, L., Sun, X., Liu, H., Tian, Y., Chen, M. (2022) A series of simple curcumin-derived colorimetric and fluorescent probes for ratiometric-pH sensing and cell imaging, *Chinese Chemical Letters*, 33, 1, 339-343, ISSN 1001-8417,
<https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2021.06.076>.
- Steinberger A, Wolfbeis OS, Borisov SM. (2020). Optical Sensing and Imaging of pH Values: Spectroscopies, Materials, and Applications. *Chem Rev.*, 120(22), 12357-12489.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33147405/>
- Subramani, P.A., Panati, K., Lebaka, V.R., Reddy, d.D., Narala, V.R. (2017). Chapter 21 - Nanostructures for Curcumin Delivery: Possibilities and Challenges, Editor(s): Alexandru

- Mihai Grumezescu, Nano- and Microscale Drug Delivery Systems, Elsevier, 393-418, ISBN 9780323527279, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-52727-9.00021-2>
- Sun ZZ, Li XY, Wang S, Shen L, Ji HF. (2020). Bidirectional interactions between curcumin and gut microbiota in transgenic mice with Alzheimer's disease. Appl Microbiol Biotechnol. 104: 3507-15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32095862/>
- Tabima, C. (2007). Caracterización del Transistor de efecto de campo sensible a iones (ISFET) con material biológico artificial. Tesis de grado. Universidad de los Andes. Facultad de ingeniería. Departamento de ingeniería electronica, 1-62, <https://repositorio.uniandes.edu.co/server/api/core/bitstreams/8d985617-10e2-436a-ba5f-d7a97f35ece3/content>
- Tariq, A., Baydoun, J., Remy, Ch., Ghasemi, R., Lefevre, J.P., Mongin, C., Dauzères, A., Leray, I. (2021). Fluorescent molecular probe based optical fiber sensor dedicated to pH measurement of concrete, Sensors and Actuators B: Chemical, 327, 128906, ISSN 0925-4005, <https://doi.org/10.1016/j.snb.2020.128906>.
- Tiras Papel indicador de PH. (s. f.). Suquin S.A.S. <https://www.suquin.com.co/TIENDA/Tiras-Papel-Indicador-De-Ph-Merck-De-0-14-Caja-X-100-Tiras-p462153967>
- Velandia, L. V. (2020). *Determinación de la actividad antibacteriana y fitotoxicidad de los aceites esenciales de Anís (Pimpinella anisum) y Romero (Rosmarinus officinalis)*. Tesis de grado, Universidad Santo Tomás Bucaramanga, Bucaramanga. Retrieved from <https://repository.usta.edu.co/handle/11634/21217>

- Venkataraj, R., Kailasnath, M. (2023). Curcumin: Nature's Gold for Photonic Applications, Editor(s): A.S.M.A. Haseeb, Encyclopedia of Materials: Electronics, Academic Press, 529-575, ISBN 9780128197356, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819728-8.00064-4>.
- Vinagre, J. (n.d.). Retrieved junio 6, 2024, from <https://www.fao.org/4/ah833s/ah833s15.htm>
- Wang, M., Tan, Q., Yu, J., Xia, D., Zhang, W., Zhang, C-C., Zhang, Z., Wang, J., Liu, k., Li, J. (2023). Pollution-free recycling of lead and sulfur from spent lead-acid batteries via a facile vacuum roasting route, Green Energy and Resources, 1,1,100002, ISSN 2949-7205, <https://doi.org/10.1016/j.gerr.2022.100002>.
- Wulandari¹, A., Sunarti, T.C., Fahma¹, f., Enomae, T. (2020). The potential of bioactives as biosensors for detection of pH. IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, 460, 012034. <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/460/1/012034>
- Xu, J., Tanabe, S. (2019). Persistent luminescence instead of phosphorescence: History, mechanism, and perspective. *Journal of Luminescence*, 205, 581-620. <https://doi.org/10.1016/j.jlumin.2018.09.047>
- Zacharioudaki, D.-E.; Fitis, I.; Kotti, M. (2022). Review of Fluorescence Spectroscopy in Environmental Quality Applications. *Molecules*, 27, 4801. <https://doi.org/10.3390/molecules27154801>
- Zainab, A., Rooh, M.T., Saif Ullah, A.R., Tawfik A, S. (2023). Colorimetric sensing of heavy metals on metal doped metal oxide nanocomposites: A review, Trends in Environmental Analytical Chemistry, 37, e00187, ISSN 2214-1588, <https://doi.org/10.1016/j.teac.2022.e00187>.