



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

***Síntesis de complejos asimétricos Curcuminoides-BF₂
y sus propiedades fluorescentes.***

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. Manuel Enrique Vivanco Cruz

Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib.
Instituto de Química UNAM.

Instituto de Química, Febrero del 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS

***Síntesis de complejos asimétricos Curcuminoides-BF₂
y sus propiedades fluorescentes.***

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

**PRESENTA
Q. Manuel Enrique Vivanco Cruz**



Ciudad de México, 2024

JURADO ASIGNADO.

Presidente: Dr. José Norberto Farfán García.
Vocal: Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo.
Vocal: Dr. David Morales Morales.
Vocal: Dra. Patricia Guadarrama Acosta.
Secretario: Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 1-5.

Instituto de Química.

Universidad Nacional Autónoma de México

Asesor: Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib.

Sustentante: Q. Vivanco Cruz Manuel Enrique.

Agradecimientos.

Primeramente, deseo expresar mi más sincero agradecimiento a mi universidad, la máxima casa de estudios en México, la Universidad Nacional Autónoma de México, así como al Instituto de Química por brindarme todos los conocimientos para mi desarrollo como científico y como persona.

En este mismo sentido, agradecer al Dr. Raúl G. Enríquez Habib, así como al Dr. Marco Obregón Mendoza por brindarme la oportunidad de desarrollar este trabajo bajo su supervisión y otorgarme las herramientas y conocimientos en el área científica, así como al Dr. Arturo Jiménez por permitirme el uso de sus equipos para medir la fluorescencia, así como los espectros de UV-Vis.

De igual forma, un agradecimiento a los Doctores; José Norberto Farfán, David Morales Morales, Gabriel Eduardo Cuevas Gozález-Bravo y a las Doctoras: Patricia Guadarrama Acosta y María del Carmen Virginia Ortega Alfaro, quienes forman parte de mi jurado asignado, por sus acertadas observaciones sobre mi trabajo, lo cual me ayudó a mejorarlo.

Al CONAHCYT por el apoyo brindado y por la beca otorgada para realizar mis estudios de posgrado (CVU: 1017549).

Finalmente, deseo expresar mi más grande agradecimiento a mi madre; Celerina Cruz Cortés, por brindarme todo su apoyo y amor incondicional a lo largo de todo el camino recorrido, ya que nada de esto hubiera sido posible sin su guía; a ella le debo todo y espero me alcance la vida para poder pagárselo, gracias mamá.

Abreviaturas.

<i>J</i>	Constante de acoplamiento.
COSY	Espectroscopia de Correlación Homonuclear.
DMF	Dimetilformamida.
DMSO	Dimetilsulfoxido.
EtOAc	Acetato de Etilo.
EM	Espectrometría de Masas.
HSA	Albúmina Sérica Humana
IR	Espectroscopia de Infrarrojo
UV-Vis	Ultra violeta-Visible.
g	Gramo.
mL	mililitros.
PC	complejo de fosfolípidos liposomales
μM	Micromolar
ITC	Transferencia de Carga Intramolecular.
HMBC	Conectividad heteronuclear a enlaces múltiples
HSQC	Coherencia heteronuclear cuántica simple.
ppm	Partes por millón.
nm	Nanometros.
THF	Tetrahydrofurano.
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno.
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono.
U251	línea celular de Glía de sistema nervioso central
PC-3	línea celular Próstata
K562	línea celular Leucemia
HCT-15	línea celular Colon
MCF-7	línea celular Mama
SKLU	línea celular Pulmón
COS-7	Línea celular de riñón de mono (no cancerosa)
NC	No citotóxica

Índice

1.0 Introducción.....	1
2.0 Antecedentes.	
2.1 Curcumina; propiedades fisicoquímicas y estructura química.....	2
2.2 Propiedades fotofísicas y fotoquímicas de la Curcumina.....	5
2.3 Fototoxicidad de la Curcumina.....	9
2.4 Fotodegradación de la Curcumina.....	11
2.5 Complejos de Curcumina-Boro.....	12
2.6 Síntesis de Curcumina-BF ₂ y análogos Curcuminoides-BF ₂	15
3.0 Objetivos	
3.1 General.....	17
3.2 Particulares.....	17
4.0 Hipótesis.....	18
5.0 Procedimiento experimental.	
5.1 Síntesis de Curcuminoides-BF ₂ Simétricos.....	19
5.2 Síntesis de Curcuminoides-BF ₂ No simétricos.....	20
5.2.1. Síntesis de Hemicurcuminoides-BF ₂ (No simétricos)	21
5.3 Medición de espectros de Absorción-UV, Fluorescencia y rendimientos cuánticos.....	22
6.0 Resultados.	
6.1 Sintón.....	23
6.2 Compuesto I.....	25
6.3 Compuesto II.....	29
6.4 Compuesto II'.....	33
6.5 Compuesto III.....	35
6.6 Compuesto IV.....	39
6.7 Compuesto V.....	42
6.8 Compuesto VI.....	46
6.9 Compuesto VII.....	50
6.10 Compuesto VIII.....	53
6.11 Compuesto IX.....	56
6.12 Compuesto X.....	60
6.13 Compuesto XI.....	63
6.14 Compuesto XII.....	67
6.15 Compuesto XIII.....	71
6.16 Resultados de la actividad Citotóxica.....	74
7.0 Análisis de Resultados.....	75

8.0 Conclusiones.....	87
9.0 Referencias.....	88
10.0 Anexos.....	92

1. Introducción.

La Curcumina ((1E,6E)-1,7-bis (4-hidroxi- 3-metoxifenil) -1,6- heptadieno-3,5-diona) es el metabolito de mayor concentración encontrado en el rizoma de *Curcuma longa* que se cultiva en el continente asiático.¹ La Curcumina posee un color amarillo intenso y se utiliza como colorante alimenticio (amarillo E100), en solución, esta molécula posee una fuerte banda de absorción en UV-Vis en un rango de 408-434 nm y una emisión de fluorescencia entre 460 y 550 nm.² Además se ha encontrado que posee diversas actividades biológicas como agente; Antitumoral, antimicrobiano, antiinflamatorio, antioxidante, antiviral, antihepatotóxico, así como anti-enfermedad Alzheimer.³⁻⁵

En 1866 Schlumbarger formo un complejo entre curcumina y boro nombrando al compuesto como "Rosocianina",⁸ en 1908 Clarke y Jackson lograron aislar dos compuestos provenientes de esta reacción; Rosocianina y Rubrocurcumina.^{9,10} Desde el punto de vista estructural, la curcumina pertenece al sistema típico donador-pi-aceptor-pi-donador (D- π -A- π -D) que promueve la transferencia de carga intramolecular (ITC)¹² emitiendo fluorescencia en distintas longitudes de onda (del azul-al amarillo), estas propiedades ópticas han sido ventajosamente aprovechadas para la fácil detección de cantidades traza de boro en agua, suelo y alimentos.

Los complejos de Curcumina-BF₂ siguen perteneciendo al sistema D- π -A- π -D y la adición del difluoro-boronato (BF₂) en la β -dicetona de curcumina es capaz de modificar la funcionalidad ceto-enol, eliminando el tautomerismo, lo que genera una mayor rigidez a la molécula y promueve con mayor eficiencia la ITC, que da como resultado una mejora en las propiedades foto físicas de este tipo de compuesto.

Con el surgimiento de estos compuestos (Curcuminoides-BF₂) y sus distintas aplicaciones en las ramas de la química, la mayoría de las publicaciones se han enfocado en el sistema estructural D- π -A- π -D (simétrico) y es escasa la exploración y aplicaciones de otros sistemas moleculares que proporcionen las propiedades estructurales, ópticas o biológicas de interés científico, es por eso que nuestro grupo de investigación se ha dado a la tarea de diseñar los sistemas estructurales D- π -A- π -D (no-simétrico), A- π -A- π -A (simétricos), D- π -A- π -A (no-simétrico) y D- π -A-D (no-simétrico) para comparar entre sí sus propiedades estructurales y la influencia de los sustituyentes en sus propiedades ópticas.

2. Antecedentes.

2.1 Curcumina; Propiedades fisicoquímicas y estructura química.

La curcumina ((1E,6E)-1,7-bis (4-hydroxy- 3-methoxyphenyl) -1,6- heptadiene-3,5-dione) es un pigmento natural de color amarillo, presente en el rizoma de *Curcuma longa* y se encuentra en una concentración del 2-8%¹ aproximadamente. Es cultivada principalmente en el Sur o Sureste de Asia, mayormente en China e India². Entre sus principales aplicaciones está el utilizarlo como especie en diversos alimentos ya que se ha observado que posee diversas propiedades biológicas como son; antioxidante, captador de radicales libres, Antitumoral, antimicrobial, antiinflamatorio, antiviral, antihepatotóxico, así como efectos anti-Alzheimer³⁻⁵. Sin embargo, un severo problema encontrado para el uso y aplicación de la Curcumina como un efectivo tratamiento para estas enfermedades es su deficiente biodisponibilidad en sistemas biológicos, esto debido a su baja solubilidad en agua, baja absorción y rápida eliminación del sistema, lo que limitan su biodisponibilidad para utilizarlo con un tratamiento eficaz⁶⁻⁸.

La biosíntesis de la Curcumina fue durante mucho tiempo una incognita debido a que no se tenía evidencia experimental suficiente para proponer un mecanismo congruente mediante el cual las células sintetizaban a la Curcumina, así como los principales Curcuminoides presentes en el rizoma.⁶⁰

En las últimas décadas se recabó información suficiente para proponer un mecanismo de biosíntesis congruente con las evidencias experimentales; este proceso comienza con la L-fenilalanina, a la cual se realizan múltiples reacciones con ayuda de diferentes enzimas (Figura 1), posteriormente se hace la unión entre dos unidades de *p*-Coumaroil para obtener la Bis-Desmetoxi Curcumina, a esta molécula se le adicionan posteriormente sustituyentes metoxi a las unidades aromáticas y se obtiene la Desmetoxi Curcumina, para finalmente agregarle una unidad más del sustituyente metoxi y obtener a la Curcumina.⁶¹ Cabe resaltar que estos últimos 3 compuestos (C3) son los que se encuentran en mayor concentración en el rizoma.

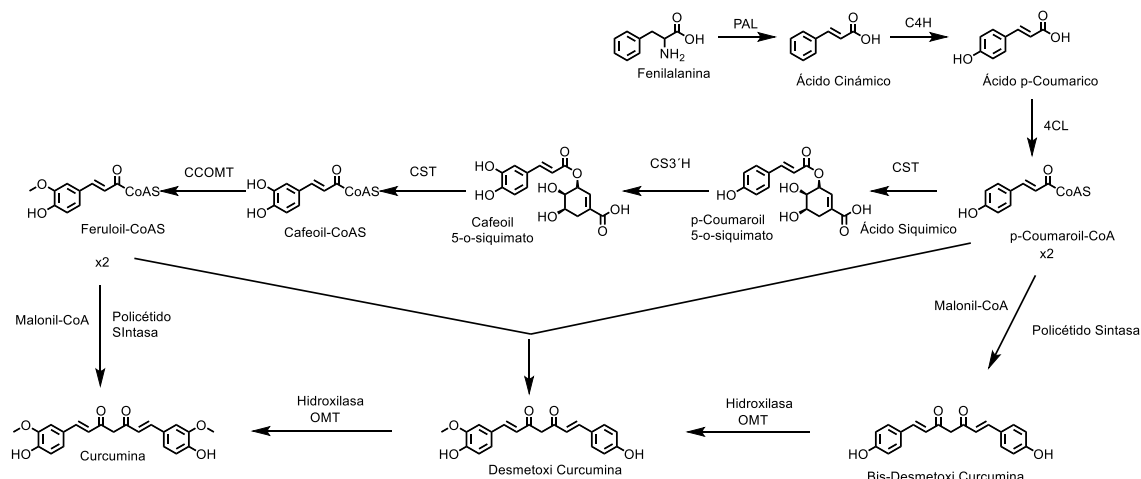


Figura 1. Biosíntesis de la Curcumina y Curcuminoides.

PAL = Fenilalanina amonía líasa; C4H = Cinámato 4-hidroxilasa; 4CL = 4-coumarato: CoA ligasa; CST = *p*-Coumaroil siquímato transferasa; CS3'H = *p*-Coumaroil 5-O-siquímato 3' hidroxilasa; OMT = *o*-Metiltransferasa, CCOMT = Cafeoil-CoA *O*-metiltransferasa.

El estudio de la Curcumina no se limita solo a las propiedades biológicas mencionadas anteriormente, en las últimas décadas esta molécula ha llamado la atención debido a su particular estructura química. Su estructura química se determinó por primera vez en 1910 por Miłobędzka, VonConstanecki y Lampe⁹. La estructura química descrita por estos autores consiste en dos anillos metoxifenólicos, ambos anillos a los extremos de la molécula unidos por una cadena α,β -insaturada de 7 carbonos y un sistema β -dicetona en el centro de esta misma (Figura 2).

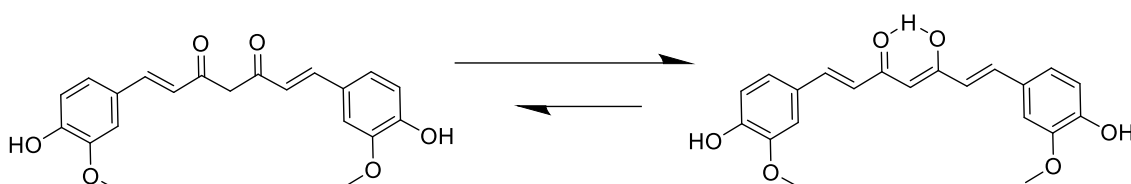
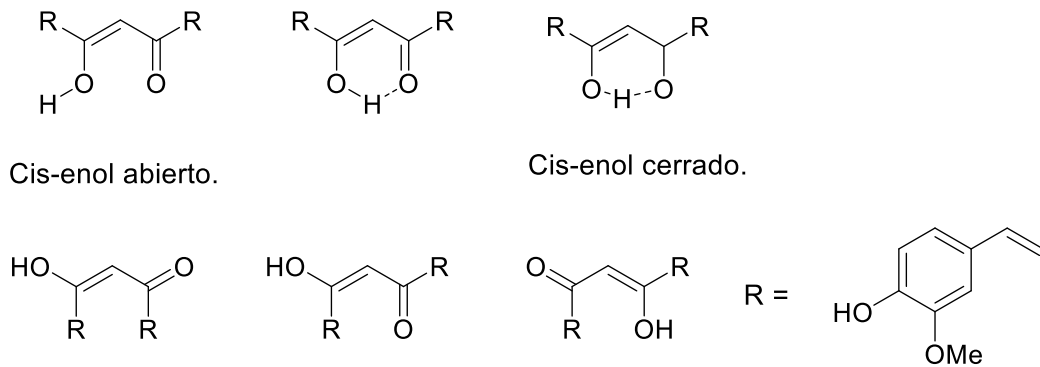


Figura 2. Equilibrio Ceto-enol de la Curcumina.

La funcionalidad β -dicetona es capaz de sufrir tautomerismo ceto-enol en solución, este equilibrio está promovido por el átomo de hidrógeno que es capaz de enlazar con ambos oxígenos del sistema β -dicetona, lo que genera una mayor estabilidad de este sistema en solución, generando la capacidad coordinante de esta molécula, mientras que en estado sólido se prefiere la forma ceto. Por otro lado, este enlazamiento de los oxígenos con el átomo de hidrógeno, promueve una conjugación extendida de los enlaces π en toda la molécula, que va desde los sustituyentes de ambos anillos aromáticos, hasta el centro de la molécula lo que genera un sistema típico D- π -A- π -D con ambos anillos a los extremos como donadores de densidad electrónica y el centro ceto-enólico como un sistema electroattractor que promueve la transferencia de carga intramolecular (ITC).¹⁰

Como se ha mencionado, la forma enol es el isomero más estable de la molécula en solución debido al puente de hidrogeno entre el sistema β -dicetona que le genera una mayor energía de estabilización debido a la extensión de la conjugación dentro de la molécula. Pese a ello, existen otros isómeros conformacionales de la molécula, que se encuentra en menor proporción, pero contrubuyen de manera significativa a la hora de analizar las propiedades fotofísicas y fotoquímicas de la curcumina, así como sus energías de interconversión entre isómeros. Tsonko M. Kolev et al¹¹ determinaron mediante cálculos computacionales y mediante experimentación que la curcumina puede tener hasta 24 formas isoméricas en solución, aunque algunos de estos conformeros son casi isoenergéticos, tomando en cuenta estas suposiciones y mediante cálculos computacionales Pilar Cornago et al¹² llegaron a la misma conclusión en la cual exponen que son realmente 9 formas isoméricas las que valen la pena ser estudiadas y tienen un mayor impacto al momento de medir las energías de los conformeros, las cuales se ilustran de manera gráfica en la Figura 3.

A) Diferentes Isómeros enol



B) Diferentes Isómeros ceto

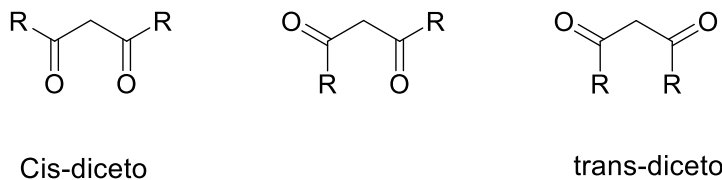


Figura 3. Principales isómeros conformacionales Cis-trans y ceto-enol de la curcumina.

En el esquema anterior es posible observar los isómeros conformacionales con mayor relevancia energética que presenta la curcumina en solución. La contribución relativa de las diferentes formas ceto y enol dependen de factores como la temperatura, la polaridad del disolvente y la sustitución en los anillos aromáticos, fue difícil asignar con precisión cuál de las nueve estructuras representa genuinamente a la Curcumina en solución, sin embargo se ha llegado a la conclusión por la evidencia experimental, que el estado enol (Figura 2) es la estructura que contribuye a una mayor estabilización de la molécula, por la capacidad que tiene para generar una conjugación extendida sobre toda la molécula. Esta conjugación extendida de los enlaces π le confiere propiedades fotofísicas y fotoquímicas muy interesantes que se abordarán a lo largo de este trabajo.

Otra propiedad fisicoquímica muy interesante que exhibe la molécula de curcumina es la ionización en medios básicos, esto debió a los fenoles que contiene en los extremos de sus anillos aromáticos y un tercer hidrogeno ácido debido al equilibrio ceto-enol. Estudios realizados por B. Tang et al¹³ obtuvieron valores para dos pKa's de 8.1 y 10.15 para los protones fenólicos. Por otro lado, Jovanovic et al¹⁴ al encontraron valores de 8.55 y 10.41 para cada hidrogeno fenólico. La determinación de los pKa's de la molécula de curcumina ha sido ampliamente estudiada por diferentes métodos, sin embargo, estos valores varían dependiendo el medio de disolución y la técnica que se utilice para su determinación. Debido a estas variaciones en la determinación de los pKa's de

curcumina, K. I. Priyadarsini et al¹ realizaron una media para los valores reportados de los 3 pKa's de la molécula, otorgándoles un rango de pH a cada uno de estos valores como se muestra en la Figura 4.

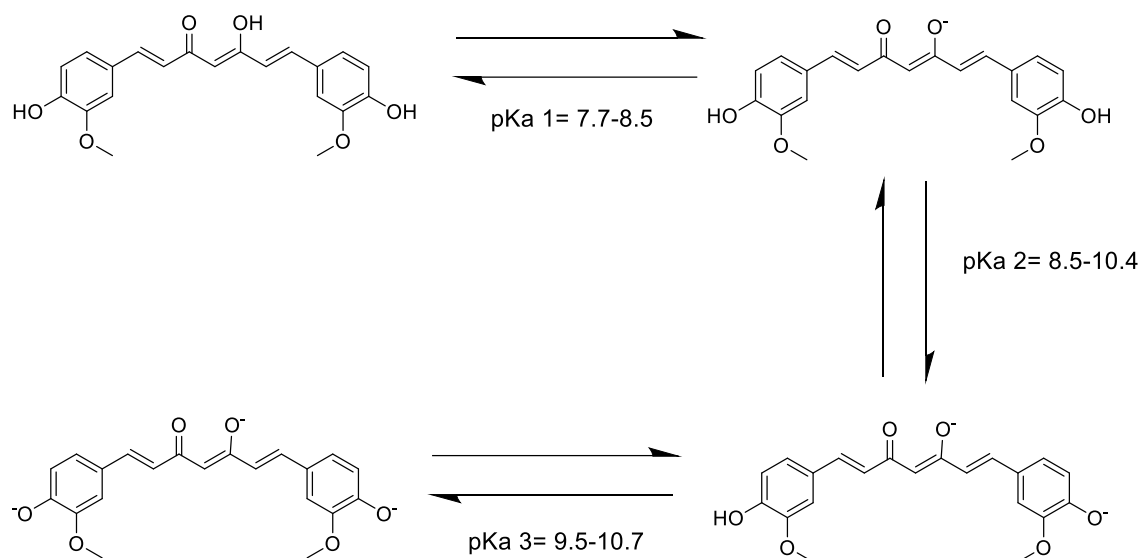


Figura 4. Esquema de desprotonación de la curcumina.

En la Figura 4 se observa la secuencia de desprotonación para la curcumina en medio básico, teniendo el rango más bajo de pKa para la desprotonación del hidrógeno formado por el equilibrio ceto-enol. Una vez desprotonado el hidrogeno enolico, los protones de ambos fenoles son susceptibles al mismo fenómeno de desprotonación, teniendo rangos de pH similares, debido a la simetría de la molécula, por lo cual no es posible diferenciar con exactitud cuál es primer hidrógeno fenólico que se pierde en medio básico.

2.2 Propiedades fotofísicas y fotoquímicas de la curcumina.

La curcumina en sistemas acuosos es prácticamente insoluble a pH de 7.0, mientras que en sistemas con pH básico (8.0-14.0) es más soluble debido a la ionización que se lleva a cabo, como se muestra en la Figura 3. Se ha observado que en disolventes orgánicos como son; metanol, etanol, acetona, acetonitrilo, DMF, DMSO, diclorometano entre otros, es bastante miscible. La curcumina es un sólido de color naranja-amarillo, que en solución presenta fuertes bandas de absorción en UV-Vis en un rango de 408-434 nm.¹ Sin embargo, es importante resaltar que el máximo de absorción de la curcumina varía dependiendo de la polaridad del disolvente; teniendo desplazamientos del máximo de absorción hacia la izquierda con solventes no polares como; hexano, ciclohexano, tolueno y cloroformo, mientras que se observa un desplazamiento del máximo hacia la derecha, conforme se aumenta la polaridad del disolvente y en medios biomiméticos, respecto a su espectro observado en solventes no polares, teniendo

un máximo alrededor de 420 nm en la mayoría de disolventes polares como son; acetona, DMSO, acetonitrilo y acetato de etilo. Cuando el disolvente es polar prótico (capacidad para donar protones) se observa un desplazamiento del máximo de absorción hacia el rojo, alrededor de 430-434 nm, a excepción del metanol, donde se observa un máximo alrededor de los 423-428 nm como se puede observar gráficamente en la Figura 5.¹ Este fenómeno se debe a la interrupción del anillo de 6 miembros que genera la forma enol de la Curcumina en medios polares, como se muestra en la Figura 6.

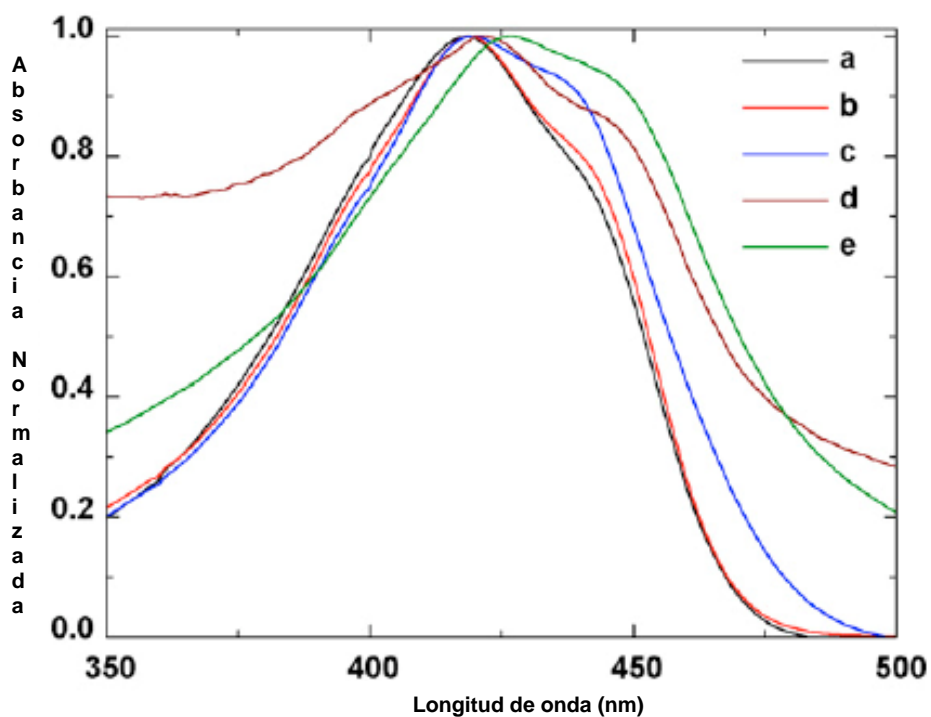


Figura 5. Espectro de absorción normalizado de curcumina en a) Cloroformo, b) acetona, c) metanol, d) liposomas PC, e) HSA (Albúmina Sérica Humana).

Este efecto de desplazamiento de los máximos de absorción en UV-Vis, se explica mediante la interacción de la Curcumina con el medio en el que se encuentra, ya que, en solventes con baja polaridad, la curcumina prefiere la forma β -dicetona, mientras que solventes polares promueven el isómero enol de la curcumina debido a las interacciones que tiene la molécula con el medio. Un claro ejemplo de esto es con disolventes polares próticos como el Metanol, donde la molécula de Curcumina es capaz de interactuar con este disolvente mediante puentes de hidrogeno, lo que promueve el equilibrio ceto-enol, como se observa en la Figura 6.

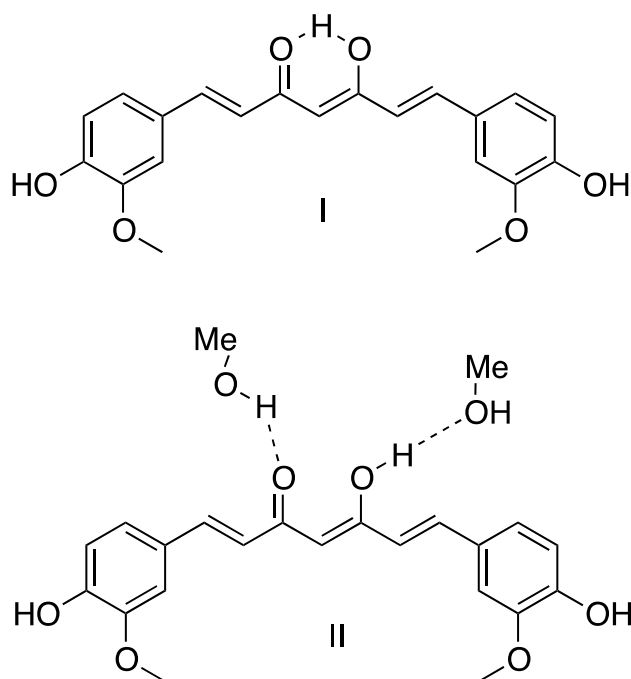


Figura 6. I. Estructura de la Curcumina en medios polares no próticos. II. Interacción de la Curcumina con medios polares próticos (metanol).

En el esquema anterior se observan 2 estados diferentes de la molécula de curcumina al interactuar con disolventes de polaridad distinta. En la estructura I (arriba) se observa a la Curcumina con el equilibrio desplazado a la forma enol, la cual es predominante en medios polares y consiste en la formación de un ciclo de 6 miembros promovido por el enlace puente de hidrogeno intramoleculare con ambos oxígenos del sistema β -dicetona. Mientras que en la estructura II (abajo) se observa como el ciclo de 6 miembros formado por el sistema β -dicetona en medios polares no próticos, se ve desfavorecido debido a la interacción del medio con la molécula, formando así enlaces de puente de hidrogeno intermoleculares que desestabilizan la forma cis-enol de la Curcumina.

Debido a la reorganización de la Curcumina con el medio al formar puentes de hidrogeno intermoleculares, la relajación del estado S_1 se ve afectada, observándose desplazamientos hacia el rojo en los espectros de UV-Vis,¹⁵ debido a la pérdida de energía que tiene la molécula por la interacción con el medio.

Estas fuertes bandas de absorción que se observan en el espectro de UV-Vis son consideradas transiciones electrónicas de $\pi \rightarrow \pi^*$, el cual se genera a partir del sistema aromático y se extiende por toda la molécula debido a la conjugación existente en esta. Al interactuar con la luz, la molécula de Curcumina experimenta una excitación de electrones π del estado fundamental al primer estado excitado, esta perturbación de los electrones π se transfiere a través de toda la molécula debido a su conjugación generando así, una transferencia de carga intramoleculare (TCI)¹⁶.

Diversas investigaciones han sido desarrolladas de las propiedades espectroscópicas de la Curcumina y con ello el estudio de la fluorescencia, esta

última ha llamado la atención debido a sus posibles aplicaciones como un fotosensor sensible a la detección de diversas especies químicas o para realizar microscopia confocal y determinar diversos mecanismos bioquímicos de interés en células. Las propiedades fluorescentes de la Curcumina han sido estudiadas y reportadas en diferentes solventes orgánicos.^{1,15,16} Estos estudios han revelado información acerca del estado excitado que tiene la Curcumina al momento de interactuar con la luz. Sujata M. Khopde et al,¹⁷ realizaron estudios con diversos disolventes para obtener información acerca del estado excitado, observando que los espectros de fluorescencia muestran un gran desplazamiento hacia el rojo conforme se aumenta la polaridad del disolvente. El máximo de fluorescencia cambia de 446 nm en ciclohexano a 549 nm en dimetil sulfóxido (DMSO), por otro lado, se observó que el máximo de fluorescencia en metanol fue en 560 nm, un disolvente polar que es capaz de realizar enlaces por puente de hidrogeno. En la Figura 6 es posible observar los espectros de absorción y fluorescencia que Sujata M. Khopde obtiene experimentalmente en disolventes de diferente naturaleza como son; ciclohexano, benceno, acetonitrilo, metanol y un tensoactivo no ionico (Triton X-100).

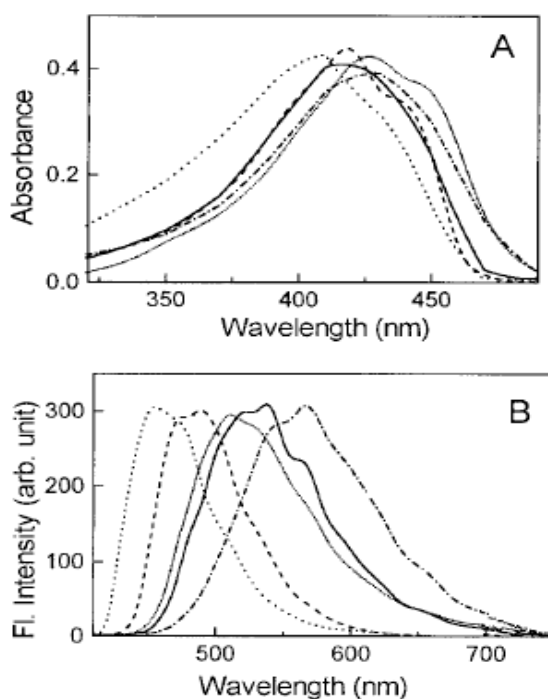


Figura 7. (A) Espectro de absorción del estado excitado (B) espectro de fluorescencia de la curcumina en ciclohexano(.....), benceno (- - - -), acetonitrilo (-), metanol(- · - · - ·) y Triton X-100(- · ·) con longitud de onda de excitación a 355 nm ¹⁷.

Las características observadas en los espectros de absorción y fluorescencia en estado excitado S_1 sugieren que en el estado excitado existe una fuerte transferencia de carga intramolecular (TCI). Los autores ya mencionados^{1,15,17} coinciden en la descripción del estado excitado, la cual consiste en la siguiente

forma; en el estado excitado (S_1) se transfiere una cantidad de carga razonable desde el sustituyente aromático 4-hidroxi-3-metoxifenilo a la región central de la molécula, utilizando la conjugación del resto de la región α - β -insaturada para llegar al centro β -dicetona como se muestra en la Figura 8.

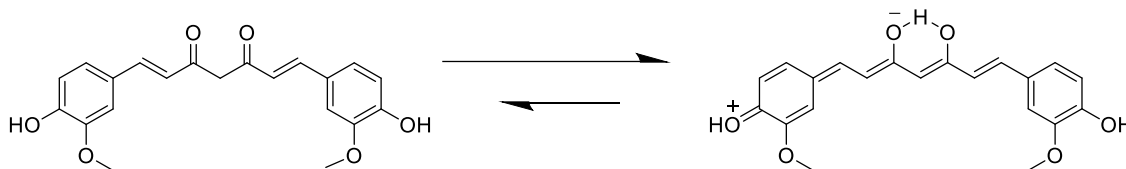


Figura 8. Propuesta del estado excitado (S_1) de la Curcumina.

En el estado excitado (S_1) como se muestra en la Figura 8, la molécula de Curcumina tiene un mayor carácter polar en comparación con la molécula en estado fundamental (S_0), debido a que la densidad de carga se transfiere del sustituyente o-hidroxi al anillo aromático y este por resonancia transfiere la carga a la región de la β -dicetona que se encuentra en el centro de la molécula, generando así un dipolo.

El desplazamiento de Stokes es otro parámetro que varía dependiendo el disolvente con el que se realice la medición y va desde 2000 a 6000 cm^{-1} (30 a 140 nm)¹. Este desplazamiento es la distancia que existe entre los máximos de absorción y emisión de cada espectro, este valor de distancia se genera al súper poner ambos espectros, tanto el de absorbancia en UV-Vis, como el espectro de emisión de fluorescencia¹⁸. Se ha observado que el desplazamiento de Stokes es mucho más marcado cuando se lleva a cabo la medición de la fluorescencia en disolventes polares y con capacidad para donar hidrógenos como son; metanol, DMF y DMSO. En estos disolventes el desplazamiento de Stokes puede variar entre 535-560 nm¹. Este fenómeno se explica mediante los enlaces intermoleculares entre el disolvente utilizado y la molécula de Curcumina, ya que estos enlaces pueden inducir cambios en las conformaciones de la molécula y por lo tanto aumentar las vibraciones fuera del plano. Esta interacción con disolventes donadores de H se lleva a cabo con el grupo carbonilo del sistema β -dicetona, ya que en esa región se genera una densidad de carga negativa cuando se produce la fotoexcitación al estado S_1 e interactúa con mayor libertad. Por su parte, la región del grupo 4-hidroxi genera un dipolo con carga positiva, ya que esta región de la molécula es quien realiza la transferencia de carga (TCI) al resto de la molécula y con ello interactúa con la parte del disolvente que es aceptora de hidrógenos. Este fenómeno se ve muy marcado con alcoholes debido a las interacciones, ya mencionadas, lo que conduce a una ampliación de los espectros, por lo que los cambios espectrales de fluorescencia en la Curcumina, van directamente relacionados con el disolvente utilizado y es altamente influenciado por las transferencias de hidrogenos intramoleculares e intermoleculares.

Sin embargo, es posible observar este fenómeno de transferencia de carga intramolecular (TCI) en disolventes no polares como es el ejemplo del benceno o tolueno. Aunque estos disolventes no son capaces de realizar interacciones por puente de hidrogeno con la molécula de Curcumina, se ha determinado que en tolueno y benceno el máximo de fluorescencia esta alrededor de 460-464 nm¹ a diferencia del ciclohexano, el cual tiene polaridad similar a estos disolventes, pero no muestra espectro de absorción. Este fenómeno se explica mediante las interacciones- π de la Curcumina con el disolvente aromático, ya que estas interacciones del disolvente con los anillos aromáticos de la molécula, le permiten una mayor rotación en el giro de la molécula y con ello se observa el fenómeno de fluorescencia, a comparación del ciclohexano, donde no existen las interacciones π de ningún tipo y por ende la molécula no tiene libertad de giro para emitir la fluorescencia.

Uno de los parámetros más importantes para comparar compuestos fluorescentes es el rendimiento cuántico de fluorescencia (Φ_f). Este valor, es una medida directa de la eficiencia con la que cuenta una molécula para la conversión de fotones absorbidos en fotones emitidos. El producto de Φ_f y el coeficiente de absorción molar en la longitud de onda de excitación ($\epsilon(\lambda_{ex})$) es lo que generalmente se conoce como brillo en moléculas fluorescentes B ($B = (\Phi_f) \times (\epsilon(\lambda_{ex}))$).^{19,20}

El rendimiento cuántico de fluorescencia para la Curcumina varia y depende del disolvente que sea utilice para su determinación. Como ejemplo de esto, K. I. Pryadarsini entre otros autores ya mencionados^{1,15-17} determinaron que el rendimiento cuántico de la Curcumina es insignificamente pequeño en solventes próticos como son los alcoholes, mientras que se obtuvieron valores más altos en solventes polares no próticos como son; acetonitrilo, cloroformo y Diclorometano. Llegando a la conclusión de que el rendimiento cuántico de fluorescencia de la Curcuminas es muy bajo y no supera el valor de 0.2, lo que indica este bajo valor de rendimiento cuántico es que los procesos no radiativos son predominantes a los procesos radiativos en la Curcumina.

2.3 Fototoxicidad de la Curcumina.

La fototoxicidad es una irritación de la piel que ocurre en células vivas, cuando iluminando a una molécula fluorescente causa la muerte selectiva de las células afectadas²¹. Se ha observado que la fototoxicidad de la Curcumina provoca el encogimiento de las células, el sangrado debido al rompimiento de la membrana celular y la apoptosis, lo que indica su potencial como fotosensibilizador y agente quimioterapeutico. Los efectos fototoxicos de la Curcumina se han atribuido tanto al mecanismo independiente como al dependiente de oxígeno. Los fotoproductos de la Curcumina y los radicales libres reactivos del oxígeno, así como oxígeno molecular singulete (¹O₂) y los radicales superóxido (O₂•-), productos durante la

reacción de la Curcumina fotoexcitada con el oxígeno, son responsables de su fototoxicidad^{22,23}. Debido a la gran importancia que el $^1\text{O}_2$ desempeña en la terapia fotodinámica y con el objetivo de desarrollar a la Curcumina como agente fotodinámico, se han desarrollado y publicado muchos estudios sobre la generación y las reacciones del $^1\text{O}_2$ con Curcumina. En la acción fotodinámica, una molécula que es sensibilizadora o un agente fotodinámico que se encuentre en estado de triplete reacciona con el oxígeno molecular para producir $^1\text{O}_2$, mientras que la acción antioxidante demanda una molécula que sea capaz de eliminar al $^1\text{O}_2$. Debido a que la Curcumina ha mostrado actividad antioxidante y antitumoral, se han informado diversos estudios mostrando tanto su capacidad para eliminar $^1\text{O}_2$, así como la generación de $^1\text{O}_2$ a partir de la Curcumina fotoexcitada. Chignell²³ y Gorman²⁴ reportaron la formación de $^1\text{O}_2$ a partir de la reacción de Curcumina excitada triplete con oxígeno en diversos disolventes. Sin embargo, los estudios anteriores sobre el $^1\text{O}_2$ han dejado duda sobre si la Curcumina es un generador o depurador de esta especie. En los últimos años, una nueva hipótesis está ganando importancia, la cual sugiere que la Curcumina exhibe un comportamiento antioxidante y también prooxidante selectivo en células normales y tumorales respectivamente^{25,26}. Si esta hipótesis resulta ser cierta, al combinar los conceptos tradicionales sobre la aplicación de la Cúrcuma como potente agente protector de la piel junto con los estudios actuales sobre el oxígeno singulete, es posible el desarrollo de la Curcumina como un potente agente fotodinámico para la terapia contra el cáncer. Los procesos fotofísicos generales de la Curcumina que se han venido mencionando hasta ahorita, quedan descritos en el diagrama de Jablonski que se muestra en la Figura 9.

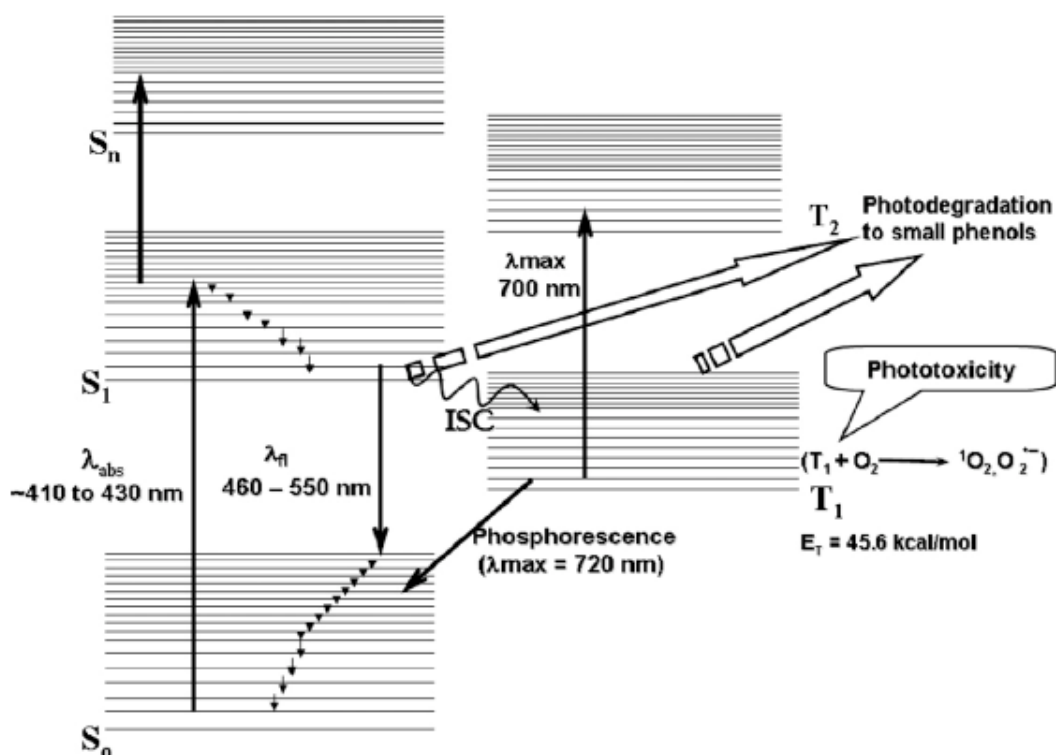


Figura 9. Diagrama de Jablonski de los procesos fotofísicos y fotoquímicos que sufre la Curcumina¹.

2.4 Fotodegradación de la Curcumina.

Se ha reportado que la fotodegradación de la Curcumina en solventes orgánicos que se someten a fotólisis UV genera principalmente 3 productos de degradación, mientras que la exposición a la luz solar produce más productos de degradación. El mecanismo de degradación fotolítica de la Curcumina aún no está claro, sin embargo, la evidencia indica que la presencia o ausencia de grupos fenólicos no desempeña un papel fundamental para la degradación de la misma. Por otro lado, la evidencia experimental sugiere que la degradación se produce principalmente a través de la ruptura del enlace dicetona, formando compuestos fenólicos y derivados de Curcumina más pequeños como se muestra en la Figura 10.

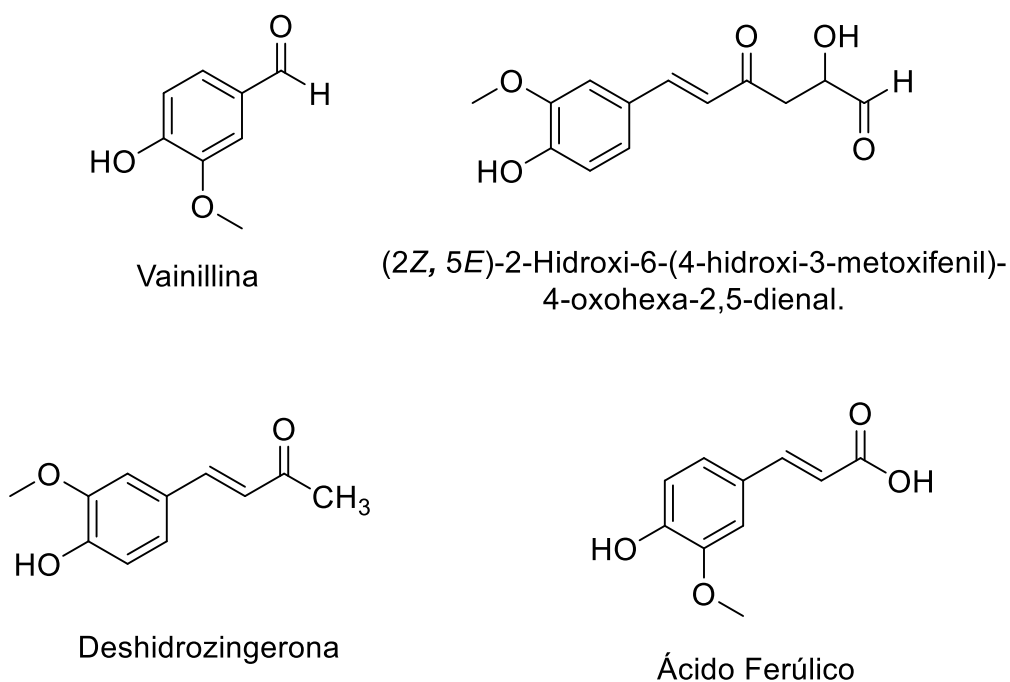


Figura 10. Productos de degradación fenólicos de la Curcumina.

En el esquema anterior se muestran algunos de los productos provenientes de la fotodegradación de la Curcumina. Algunos de los productos fenólicos que se han observado experimentalmente son; la vainillina y el ácido ferúlico, aunque se sabe que no son los únicos productos, ya que existe una polimerización por parte de estos grupos fenólicos más pequeños para formar otros productos de degradación.

2.5 Complejos de Curcumina-boro

La Curcumina y el boro han tenido una larga historia, desde los comienzos en su aplicación para la detección de trazas de boro en agua, suelo y alimentos^{27,28}. Debido a la reacción que entre estos dos se genera, es posible observar la aparición de un compuesto colorido rojo intenso, lo que permite su fácil detección aun con cantidades muy pequeñas de boro. En 1866 Schlumbarger²⁹ nombró al compuesto formado por Curcumina y boro como “Rosocianina” y posteriormente en 1908 Clarke y Jackson lograron aislar por primera vez dos compuestos provenientes de esta reacción; Rosocianina y Rubrocurcumina^{30,31}. La estructura química de la Rosocianina y la Rubrocurcumina fueron determinadas posteriormente por Spicer and Strickland, los cuales encontraron que este compuesto formado entre la reacción del boro y la Curcumina se trataba de un complejo con una relación estequiometrica 1:2 boro-Curcumina, mientras que el complejo denominado Rubrocurcumina tenía una relación estructural 1:1 boro-Curcumina³² ambas estructuras mostradas en la Figura 11.

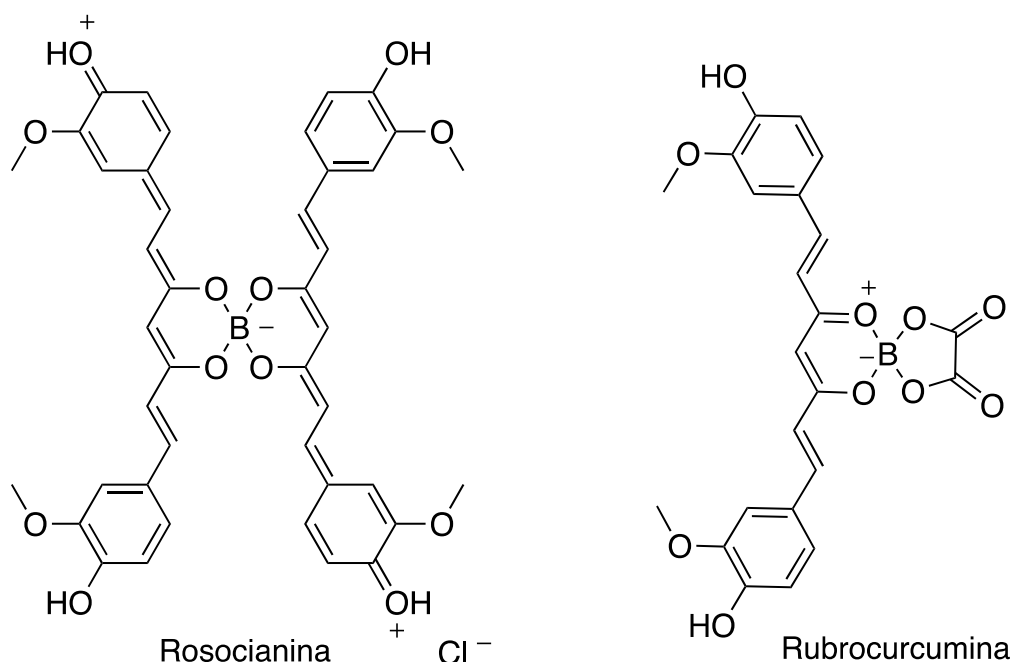


Figura 11. Estructuras químicas de la Rosocianina y Rubrocurcumina.

El cambio de coloración de amarillo de la Curcumina al rojo de la Rosocianina puede atribuirse a la introducción del átomo de boro en el núcleo β -dicetona de la Curcumina, lo que genera una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ del oxígeno al orbital vacío del boro en la molécula de la Rosocianina³³.

El estudio de los complejos de Curcumina-boro no solo se limitó a su aplicación para la detección y cuantificación de trazas de boro, también fue desarrollado en el ámbito de la salud. Un estudio realizado por Zihua Sui et al³⁴ intentó demostrar su potencial aplicación para la inhibición de HIV-1 y HIV-2 utilizando los complejos que se forman entre Curcumina-boro. Sin embargo, el estudio mostró que el complejo tetrahedrico que se formaba no era lo suficientemente

activo a estas proteínas debido a la falta de ortogonalidad de los sitios activos para unirse al sustrato, mostrando así una limitada actividad.

De igual forma, se realizaron intentos por generar sondas con Curcumina específicas para las placas A β -amiloides en la enfermedad de Alzheimer³⁵. En principio, una buena sonda NIR para placas seniles debería tener las siguientes características: 1) Especificidad para placas A β , 2) Lipofilia razonable (log p entre 1 y 3), 3) Peso inferior a 600 dalton, 4) longitud de onda de emisión > 650 nm, 5) unión de alta afinidad, 6) alto rendimiento cuántico, 7) unión de baja afinidad BSA, 8) razonable estabilidad en sangre, 9) Síntesis directa y 10) Al unirse a placas A β , debería cambiar significativamente sus propiedades de fluorescencia (la intensidad de fluorescencia, longitud de onda de emisión y rendimiento cuántico), es decir; que la sonda se enciende al interactuar con su objetivo. Los estudios realizados en este enfoque demostraron que la Curcumina tiene cierta especificidad por las placas amiloideas, con alta afinidad para agregados A β . Sin embargo, la Curcumina no resultó una prueba práctica para imágenes NIR *in vivo* debido a su longitud de onda de emisión corta, acceso limitado a través de la barrera hematoencefálica y metabolismo rápido³³.

Debido a esta problemática observada en la Curcumina al momento de ser utilizada como sonda para la detección de placas A β -amiloides, Ran et al³³ partieron de estas limitaciones y plantearon la hipótesis de que al modificar la estructura de la Curcumina, sería posible cambiar la longitud de onda de emisión al rango NIR y generar así una sonda con cambios significativos en las propiedades de fluorescencia, con lo que surge el diseño de sondas a base de Curcumina y complejos con boro, denominados como CRANAD-1 y CRANAD-2, ambas estructuras se muestran en la Figura 12.

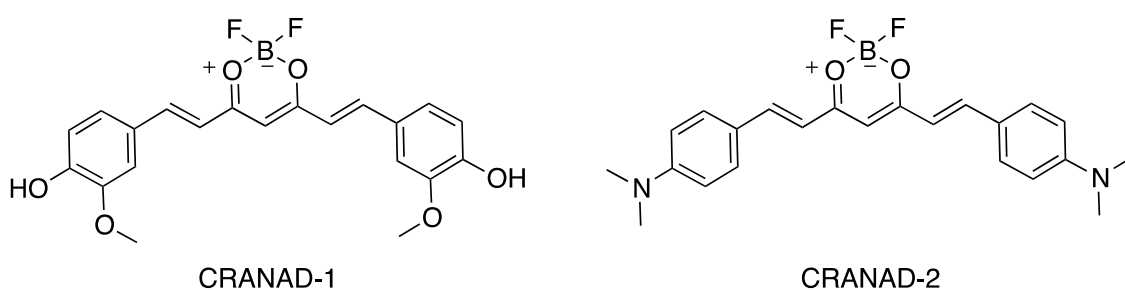


Figura 12. Complejos Curcuminoides CRANAD-1 y CRANAD-2.

El surgimiento de estos compuestos se genera a partir de las limitaciones, ya mencionadas que tiene la Curcumina simple para la detección de placas A β -amiloides, la incorporación de un resto de difluoro-boronato al sistema β -dicetona de la Curcumina genera un desplazamiento del máximo de absorción y emisión hacia el rojo en los espectros de UV-Vis y emisión de fluorescencia, tal como se había observado este fenómeno previamente con los compuestos BODIPY^{36,37}. Por otro lado, la sustitución de los grupos fenólicos por grupos N,N-dimetilo generó un mayor desplazamiento del espectro de emisión en el caso del CRANAD-2 ya que este grupo es bien conocido como el mejor grupo de empuje de densidad electrónica, por esta y otras razones, el estudio de este tipo de compuestos se ha seguido desarrollando^{38,39}.

Se han informado diversas investigaciones sobre las propiedades fotofísicas de la Curcumina para su aplicación en la química médica, sin embargo, la Curcumina exhibe muchas propiedades fotofísicas y fotoquímicas interesantes. Entre ellas destacan las siguientes: Su banda de absorción en UV-vis es de aproximadamente 408-430 nm, mientras que el máximo de emisión de fluorescencia en el espectro se observa entre 460 a 560 nm, dependiendo el disolvente que se utilice para su medición en ambos casos. Por otro lado, el rendimiento cuántico de emisión también varía dependiendo en que disolvente se determine ya que se ha observado que este disminuye al pasar de disolventes de baja polaridad a uno de mayor polaridad¹. Por su parte Anusak Chaicham *et al*⁴⁰ tomaron en cuenta estas propiedades fotoquímicas y fotofísicas y realizaron un estudio comparativo entre el núcleo de Curcumina y el CRANAD-1 así como algunos derivados de Curcumina como posible sensor específico a cianuro en medio acuoso junto a otros iones⁴¹⁻⁴⁴.

La adición del grupo BF₂ en el grupo β-dicetona es capaz de inhibir la tautomerización ceto-enol, lo que genera una mayor rigidez a la molécula y promueve con mayor eficiencia la transferencia de carga intramolecular (ITC), lo que da como resultado una mejora en las propiedades fotofísicas y una mayor estabilidad de la Curcumina. Los complejos de Curcumina-BF₂ consisten en dos metoxifenoles como las regiones donadoras de densidad electrónica, ambos anillos se encuentran a los extremos de la molécula, conjugados mediante una cadena de siete carbonos α,β-insaturada con el enolato de difluoroboro en el centro de la molécula, esta última región funciona como la parte aceptora de electrones, lo que da como resultado un sistema D-π-A-π-D promovido por el BF₂.

2.6 Síntesis de Curcumina-BF₂ y análogos Curcuminoides-BF₂.

Con el surgimiento de estos compuestos y sus posibles aplicaciones en diversas ramas de la química, comenzó la exploración de compuestos análogos a la curcumina, con la finalidad de analizar sus propiedades de fluorescencia realizando modificaciones en la estructura química y con ello el mejorar sus propiedades ópticas para su aplicación en sistemas biológicos. Sin embargo, los métodos sintéticos para llegar a estos compuestos eran limitados en la literatura. La Curcumina y los análogos de Curcumina comenzaron a ser sintetizados mediante el método que desarrolló Pabon⁴⁵, el cual consiste en el uso de la 2,4-pentanodiona en presencia de óxido bórico, borato de tributilo y butilamina como catalizador de la reacción, así como el aldehído correspondiente.

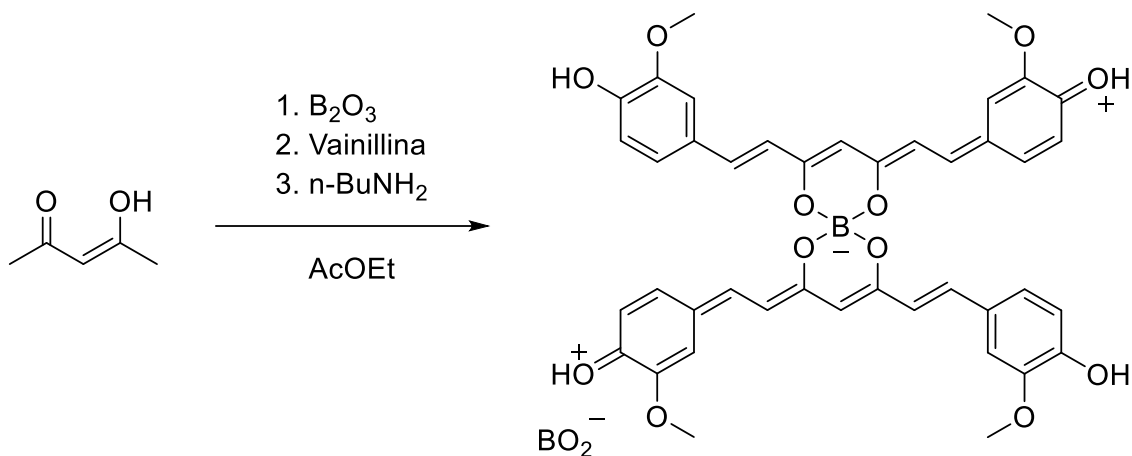


Figura 13. Obtención de Curcumina mediante la Síntesis de Pabon.

En la Figura 13 se muestra el método de síntesis desarrollado por Pabon *et al* para la obtención de Curcumina. Sin embargo, es necesario mencionar que el compuesto obtenido mediante esta síntesis no es el núcleo de Curcumina solo, sino un complejo formado entre dos moléculas de Curcumina coordinadas a un centro de Boro, el cual posee un color rojizo en medio ácido y una tonalidad púrpura intensa en medio alcalino, lo que coincide con la descripción de las propiedades de la Rosocianina hechas por Spicer y Strickland³⁰. Esta molécula sirve como un intermediario en la obtención de Curcumina, debido a que posteriormente se puede descomponer en medio ácido y obtener así el núcleo de Curcumina.

Esta ruta de síntesis fue utilizada por bastante tiempo como método principal para sintetizar Curcumina, sin embargo el mecanismo de reacción no fue muy claro en un principio, pero Valeria A. Stepanova *et al*⁴⁶ realizaron un estudio minucioso para determinar un mecanismo de reacción consistente a las evidencias experimentales, el cual se muestra a continuación en la Figura 14.

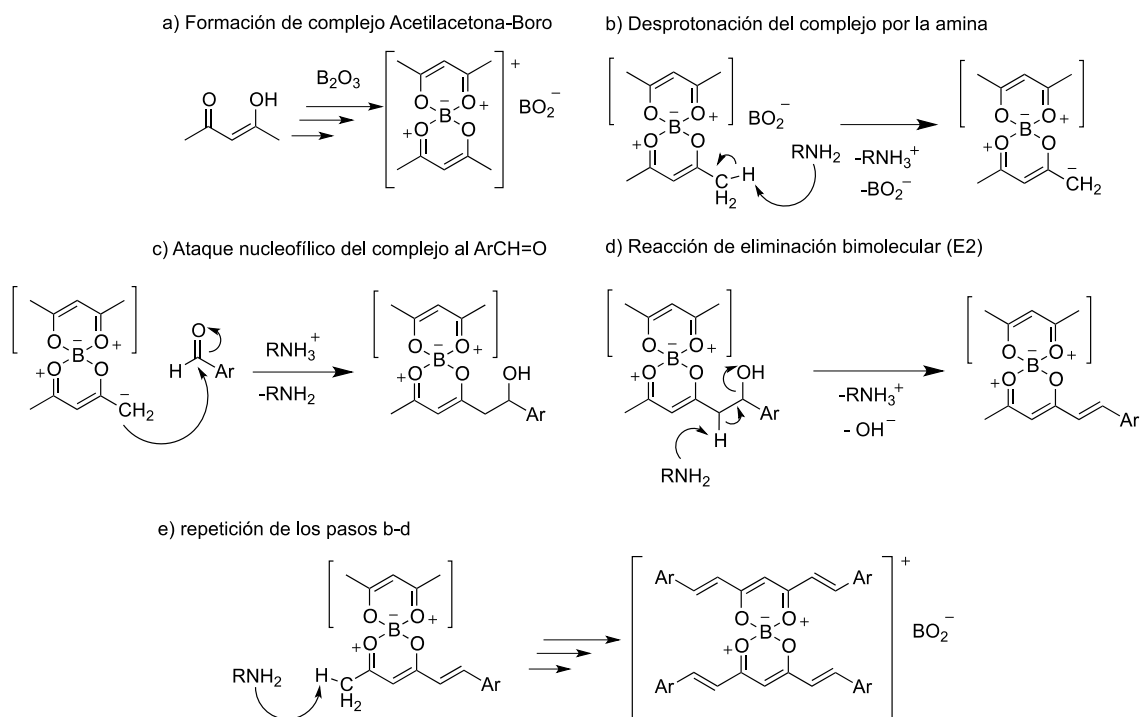


Figura 14. Mecanismo de reacción para la síntesis de Curcumina mediante el método de Pabon.

Como primer paso de la reacción se muestra la formación del complejo entre la acetilacetona y el óxido de boro, con una relación estequiométrica 2:1 (a). La generación de este complejo es un paso muy importante en la reacción debido a que este complejo permite la desactivación del hidrogeno ácido en el centro del núcleo β -dicetona, evitando así una reacción de Knoevenagel. Posteriormente (b) se lleva a cabo la desprotonación del hidrogeno alfa al grupo carbonilo, este intermediario queda estabilizado por resonancia debido al anillo de 6 miembros que se forma con el boro. En el paso c), se lleva a cabo un ataque nucleofílico por parte del carbanion al centro electrofílico del aldehído aromático. Por último (d) se lleva a cabo una reacción de eliminación para generar una insaturación alfa al grupo carbonilo. Finalmente (e), este proceso se repite varias veces hasta llevar a cabo las condensaciones en los 4 sitios activos del complejo acetilacetona-boro y obtener así la "Rosocianina", compuesto colorido que se descompone en medio ácido para dar los núcleos de Curcumina.

Esta vía de síntesis fue utilizada por bastante tiempo, sin embargo, se observó que al variar el aldehído por uno diferente a Vainillina, se obtenían bajos rendimientos, por lo que Rao *et al*⁴⁷ realizaron un esfuerzo por generar un nuevo método de síntesis (Figura 15) que lograra obtener mejores rendimientos al momento de realizar la síntesis. Este nuevo enfoque utiliza al trifluoruro de boro en éter como agente acomplejante así como un agente desecante que promueve con mejor eficiencia la reacción de eliminación bimolecular (E2). Este nuevo método produce el complejo Curcuminoide-BF₂ correspondiente en rendimientos de hasta el 98% en alta pureza y como un sólido insoluble en el medio de reacción⁴⁸.

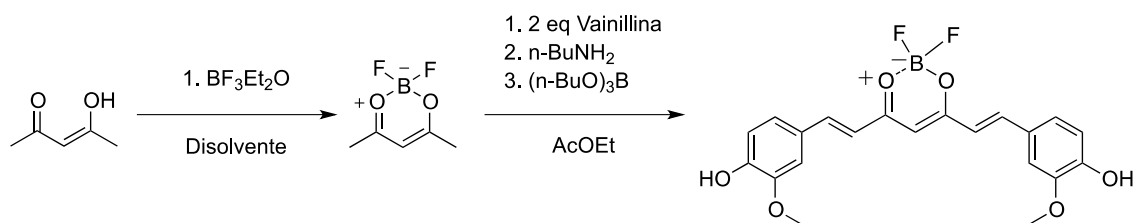


Figura 15. Método de síntesis para obtener complejos Curcuminoides-BF₂.

Este método de síntesis fue modificado por Zhan *et al*⁴⁹ utilizando tolueno como disolvente y llevando a cabo la reacción a 65 °C, sin embargo no existe gran diferencia en los rendimientos al comparar ambas variantes entre sí.

Con el surgimiento de esta novedosa técnica para sintetizar complejos de Curcumina-BF₂, se ha comenzado el desarrollo de diversos trabajos⁵⁰⁻⁵⁶ enfocados en la síntesis de nuevos complejos Curcuminoides-BF₂ con diversos sustituyentes en el anillo aromático, con el fin de analizar el impacto que estos generan en la fluorescencia al variar dichos sustituyentes. Sin embargo, existen limitados reportes acerca del diseño molecular Push-Pull^{57,58} en complejos Curcuminoides-BF₂ con arquitecturas moleculares no simétricas (D- π -A- π -D y D- π -A- π -A), así como el impacto generado al modificar dichas arquitecturas en sus propiedades de absorción-UV y fluorescencia.

3. Objetivos

3.1 General

- Sintetizar una serie de compuestos Curcuminoides-BF₂ y analizar sus propiedades ópticas, así como realizar los ensayos biológicos preliminares.

3.2 Particulares

- Llevar a cabo la síntesis de complejos Curcuminoides-BF₂ con diferentes diseños moleculares D- π -A- π -D, A- π -A- π -A, D- π -A- π -A y D- π -A simétricos y no simétricos, partiendo de un intermediario en común.

- Analizar y caracterizar las moléculas obtenidas mediante técnicas espectroscópicas, como: Espectrometría de masa, IR y resonancia magnética nuclear (¹H, ¹³C, ¹⁹F) mono y bidimensionales.

- Llevar a cabo el análisis de las propiedades ópticas (absorción-UV, Fluorescencia) observadas experimentalmente de los diferentes diseños moleculares sintetizados y compararlos entre sí para determinar el impacto al variar los sustituyentes en los diferentes sistemas.

- Correlacionar las propiedades ópticas de los diferentes diseños moleculares mediante la transferencia de carga Intramolecular con su respectiva estructura química.

- Obtener el perfil de actividad biológica de citotoxicidad contra líneas celulares cancerosas, tales como; glía de sistema nervioso central, próstata, leucemia, colon, mama, pulmón y línea celular de riñón de mono (no cancerosa).

4. Hipótesis

4.1 El introducir anillos aromáticos con sustituyentes donadores (D) o aceptores (A) de densidad electrónica en estructuras Curcuminoides-BF₂, tendrá un impacto directo en la transferencia de carga intramolecular (TCI) hacia el centro BF₂ (A). Esta propiedad será reflejada en los espectros de RMN-¹⁹F como una protección o desprotección de los núcleos de ¹⁹F debido a la capacidad de los sustituyentes para donar o sustraer densidad electrónica en estas moléculas.

4.2 El fenómeno de transferencia de carga Intramolecular (TCI) en estructuras Curcuminoides-BF₂, está relacionado directamente con la naturaleza de los sustituyentes de los anillos aromáticos, por lo que este fenómeno se verá reflejado en las propiedades fotofísicas (absorción y emisión) de estos compuestos.

4.3 La síntesis de complejos derivados de Curcumina-BF₂, conducirá a la obtención de productos con propiedades ópticas de fluorescencia, así como propiedades biológicas que les permitirá ser aprovechados como fluoroforos útiles en diversas aplicaciones.

5. Procedimiento Experimental.

Para la síntesis de todos los compuestos presentados en este trabajo, se utilizó un intermediario en común como punto de partida.

Inicialmente se lleva a cabo la reacción de protección de la acetilacetona para evitar la condensación de Knoevenagel en el carbono central de la molécula. Esta reacción de protección normalmente se llevaba a cabo utilizando trifluoruro de boro en éter, sin embargo, el manipular este reactivo se vuelve un poco difícil debido a la volatilidad del éter, lo que genera un problema al momento de adicionarlo a la mezcla de reacción por la pérdida de las cantidades estequiométricas, por esta y otras razones, nuestro grupo de trabajo propuso en trabajos previos⁵⁴ como alternativa el uso de trifluoruro de boro en THF, tal como se muestra en la Figura 16.

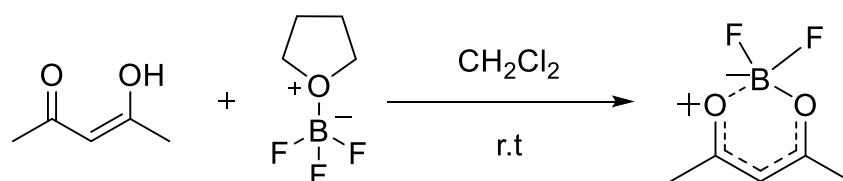


Figura 16. Formación del intermediario de reacción.

La síntesis del intermediario se llevó a cabo midiendo 3 mL de acetil acetona y vertiéndolo en un matraz de 100 mL, posteriormente se le adicionó 15 mL de CH₂Cl₂ como medio de reacción y se colocó en agitación a temperatura ambiente. A esta mezcla de reacción se le agregó 3.3 mL de THF-BF₃ y se dejó en agitación con ayuda de un agitador magnético por 16 hrs. Posteriormente,

pasado este tiempo la mezcla de reacción se tornó de un color marrón oscuro, se procedió a evaporarle el exceso de disolvente con ayuda de vacío y calentamiento de 130 °C aproximadamente hasta observar la aparición de un sólido color marrón.

5.1 Síntesis de Curcuminoides-BF₂ Simétricos.

La formación de Curcuminoides-BF₂ simétricos y no simétricos ha sido reportada previamente mediante reacciones de un solo paso,^{48,49} sin embargo, nuestro grupo de trabajo ha encontrado que el llevar a cabo la síntesis de Curcuminoides-BF₂ mediante el aislamiento del intermediario de reacción y posteriormente usarlo como materia prima adicionando los aldehídos correspondientes, genera mejores rendimientos. La elección de estos aldehídos fue debido a su naturaleza y características para donar densidad electrónica, como son los primeros 4 aldehídos. Como referencia se utilizó al 3-hidroxi-4-metoxi benzaldehído, ya que es el aldehído que forma a la Curcumina-BF₂ y se sabe que el grupo hidroxi es donador fuerte de densidad electrónica. Utilizando este criterio, se seleccionaron aldehídos con diferentes sustituyentes (I-IV) que cumplieran con estas mismas características donadoras. Por su parte, también se seleccionó al benzaldehído (V) como compuesto referencia al no tener sustituyentes que generen una donación de densidad electrónica y poder comparar la influencia de los sustituyentes seleccionado en su comportamiento al medir las propiedades ópticas, así como sus propiedades de citotoxicidad. Finalmente, se seleccionaron 3 aldehídos (VI-VIII) con propiedades electroatrasoras para analizar el impacto de estos sustituyentes en el comportamiento del Curcuminoides-BF₂ formado a partir de estos y compara sus propiedades ópticas y de citotoxicidad.

A continuación, se muestra el esquema de síntesis general para la preparación de Curcuminoides-BF₂ simétricos obtenidos en este trabajo (Figura 17).

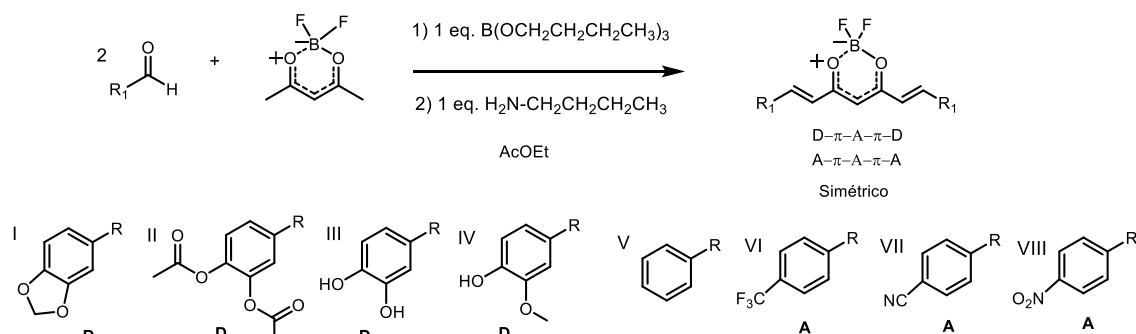


Figura 17. Esquema general de Síntesis para Curcuminoides-BF₂ Simétricos.

En la Figura 17 se muestra el esquema de síntesis general para la obtención de Curcuminoides-BF₂ simétricos, a continuación, se hace la descripción detallada de la metodología de síntesis para el compuesto I como ejemplo representativo para la obtención de estos compuestos.

Mezcla 1. En un matraz Erlenmeyer de 50 mL se adicionó 1.4 g de Piperonaldehído (6.7 mmol), posteriormente se le adicionó 0.9 mL de borato de tributilo (6.0 mmol) y se agitó en 15 mL de AcOEt hasta homogenizar la mezcla.

Mezcla 2. En un matraz bola de 100 mL se adicionó 0.6 g (4.1 mmol) del intermediario y se disolvió en 15 mL de EtOAc. A esta mezcla se le adicionó 0.35 mL de N-butilamina (6.3 mmol). La mezcla 1 se adicionó lentamente en el matraz bola y se dejó toda la noche en agitación y a temperatura ambiente. Finalmente se filtró un precipitado de color rojo y se llevaron a cabo lavados con 50 mL de una mezcla de agua/acetona 90:10 para eliminar impurezas en el sólido obtenido, teniendo un rendimiento del 68.9 % en la obtención del compuesto I. Pese a obtener buenos rendimientos en la síntesis de Curcuminoide-BF₂ simétricos mediante la metodología descrita anteriormente, no todos los compuestos simétricos presentados en este trabajo fueron obtenidos mediante una ruta sintética simple, como es el caso del compuesto III.

Para la síntesis de este compuesto fue necesario agregar pasos extra en su ruta sintética, ya que por el método convencional se obtenía un sólido viscoso de color negro brillante el cual era difícil de manipular. Al tratar de caracterizarlo mediante RMN-¹H simplemente se observaron señales de ruido y no se observaron señales correspondientes de algún compuesto. Una respuesta atribuible a este fenómeno es la presencia de los grupos OH en la molécula del aldehído, ya que estos grupos tienen una funcionalidad ácida en presencia de bases fuertes como es la N-butilamina, lo que propicia su rápida desprotonación y con ello, posibles reacciones colaterales para la formación de hemiacetales entre el mismo aldehído, limitando así la obtención del Curcuminoide-BF₂. Teniendo esto en cuenta, se optó por bloquear provisionalmente las partes fenólicas del aldehído y llevar a cabo la condensación aldólica, obteniéndose así el compuesto II. Este nuevo Curcuminoide-BF₂ (Compuesto II) se utilizó como punto de partida para obtener al compuesto III, tal como se observa en la Figura 18.

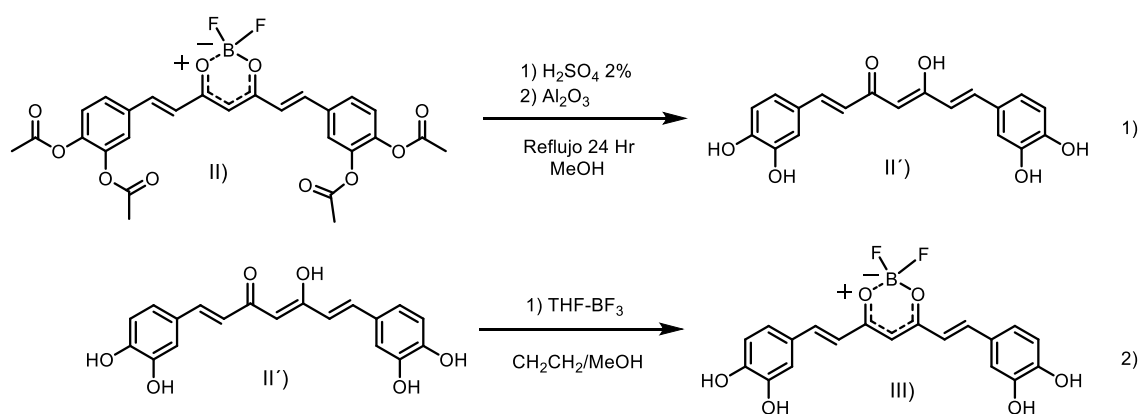


Figura 18. Ruta de síntesis para el compuesto III.

Para la obtención del compuesto III se llevaron a cabo 2 reacciones adicionales; Paso (1) la reacción de desacetilación del compuesto II y Paso (2) la complejación del compuesto II'. Debido a que la desacetilación del compuesto II lleva condiciones similares a la reacción de remoción del grupo BF₂, se optó por hacer una remoción total de los grupos acetilos, así como del grupo BF₂ y obtener el Curcuminoide en su forma libre (Compuesto II'). Posteriormente, al ligante Curcuminoide se le realizó una reacción de complejación con BF₃ en THF y finalmente se obtuvo así el Compuesto III.

5.2 Síntesis de Curcuminoides-BF₂ No simétricos.

La formación de Curcuminoides-BF₂ simétricos mediante la condensación aldólica entre el aldehído correspondiente y el sintón como punto de partida es una metodología con pocos pasos de reacción y que proporciona a los Curcuminoides-BF₂ con rendimientos que van de buenos a excelentes. Debido a esto, se optó por utilizar este método, pero con pequeñas variaciones para obtener así Curcuminoides-BF₂ no simétricos, a continuación, se muestra el esquema de reacción utilizado para la obtención de estos compuestos.

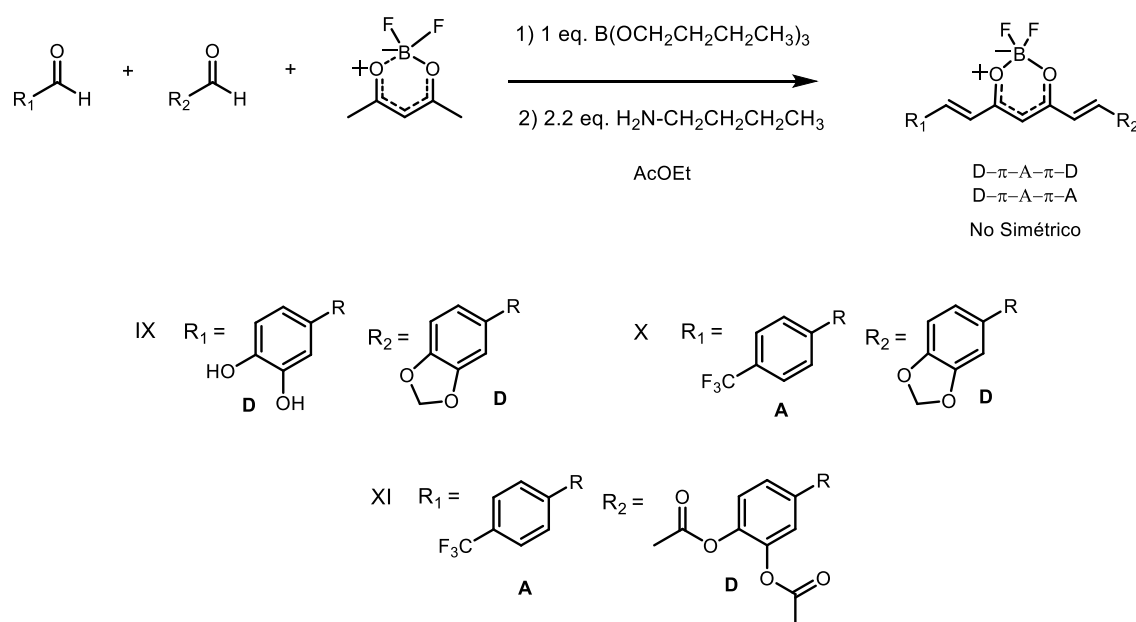


Figura 19. Esquema general de Síntesis para Curcuminoides-BF₂ No simétricos.

En la Figura 19 se muestra el esquema de síntesis general para la obtención de Curcuminoides-BF₂ No simétricos, a continuación, se hace la descripción detallada de la metodología de síntesis para el compuesto IX como ejemplo representativo para la obtención de estos compuestos.

Mezcla 1. En un matraz Erlenmeyer de 50 mL se adicionó 0.7 g de piperonaldehído (4.6 mmol) y 0.65 g de 3,4-dihidroxi-benzaldehído (4.7 mmol), posteriormente se le adicionó 1.3 mL de borato de tributilo (4.8 mmol) y se agitó en 15 mL de AcOEt hasta homogenizar la mezcla.

Mezcla 2. En un matraz bola de 100 mL se adicionó 0.75 g (5.1 mmol) del intermediario y se disolvió en 15 mL de EtOAc. A esta mezcla se le adicionó la mezcla 1 y se dejó agitando a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó 1.0 mL de N-butilamina (10.3 mmol) mediante goteo lento y se dejó por 10 hrs en agitación magnética y a temperatura ambiente.

Finalmente, a la mezcla de reacción se le realizaron 3 lavados con agua acidulada (HCl 10%)/AcOEt. A la mezcla de reacción obtenida de los lavados se le realizó una columna cromatográfica en Silice, con una mezcla de elución Hex/AcOEt/Acetona 1:1:0.1. Las fracciones recolectadas se concentraron en un matraz bola de 250 mL hasta observar un precipitado de color negro.

5.2.1. Síntesis de Hemicurcuminoides-BF₂.

Por último, al intentar obtener a los Curcuminoides-BF₂ simétricos, se observó que en algunos casos aparecía en la mezcla de reacción un intermediario que emitía fluorescencia, sin embargo, al continuar con el avance de reacción, este compuesto disminuía en concentración y se observaba la precipitación del compuesto simétrico. Debido a esto, se optó por intentar aislar este intermediario previo a obtener el compuesto simétrico ya que esto indica que existe una estructura molecular diferente a D- π -A- π -D que emite fluorescencia. Esta fluorescencia emitida es debido a que la adición de un anillo aromático basta para transferir carga al centro de la molécula donde se encuentra el grupo BF₂. A continuación, se muestra el esquema de reacción para la obtención de Hemicurcuminoides-BF₂.

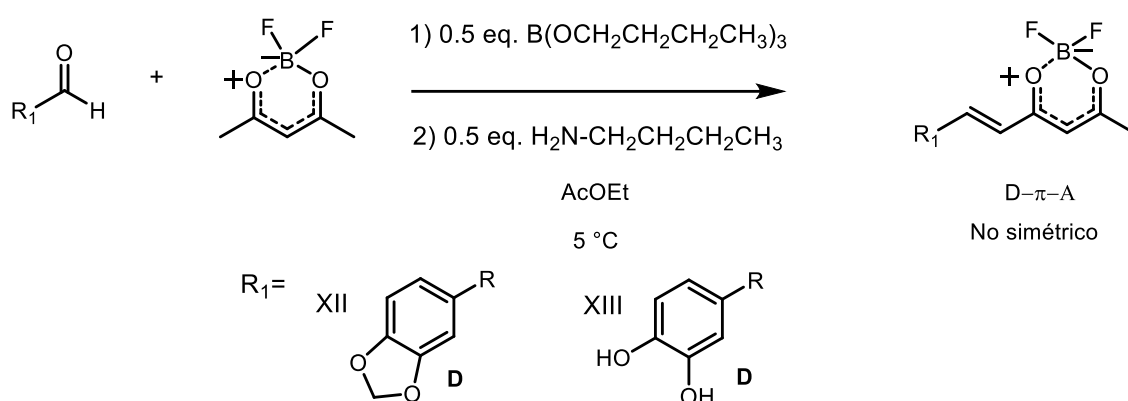


Figura 20. Esquema general de Síntesis para Hemicurcuminoides-BF₂ (No simétricos).

En la Figura 20 se muestra el esquema de síntesis general para la obtención de Hemicurcuminoides-BF₂ (No simétricos), a continuación, se hace la descripción detallada de la metodología de síntesis para el compuesto XII como ejemplo representativo para la obtención de estos compuestos.

Mezcla 1. En un matraz Erlenmeyer de 50 mL se adicionó 1.0 g de piperonaldehído (6.7 mmol), posteriormente se le adicionó 1.8 mL de borato de tributilo (6.6 mmol) y se agitó en 15 mL de AcOEt hasta homogenizar la mezcla.

Mezcla 2. En un matraz bola de 250 mL se adicionó 1.2 g (8.1 mmol) del intermediario y se disolvió en 15 mL de EtOAc. A esta mezcla se le disminuyó la temperatura a 5 °C y posteriormente se adicionó la mezcla 1. Finalmente, se le adicionó 0.5 mL de N-Butilamina (3 mmol) diluida en 50 mL de AcOEt mediante goteo lento, agitación y a temperatura de 5 °C por 12 horas.

Posteriormente a la mezcla de reacción se le realizaron 3 lavados con agua acidulada (HCl 10%)/AcOEt. A la mezcla de reacción obtenida de los lavados se le realizó una columna cromatografica en sílice, con una mezcla de elución Hex/AcOEt 1:1. Las fracciones recolectadas se concentraron en un matraz bola de 250 mL hasta observar un precipitado de color naranja.

5.3 Medición de espectros de Absorción-UV, Fluorescencia y rendimientos cuánticos.

Para llevar a cabo la medición de los espectros de UV-Vis, Fluorescencia y determinar los rendimientos cuánticos, se utilizaron soluciones madre de cada compuesto a una concentración 3×10^{-3} mol/L, para ello se pesó el equivalente a 3×10^{-6} mol de cada compuesto a analizar y se diluyó en 1 mL de acetona. Debido a la baja solubilidad de estos compuestos en disolventes orgánicos, se optó por utilizar acetona ya que todos los compuestos se lograron disolver adecuadamente en este medio, además que la acetona es un medio no tóxico para medios celulares⁶⁴, por lo que pareció el medio más adecuado para llevar a cabo las pruebas fotofísicas ya que en cloroformo o medios menos polares como benceno o ciclohexano, algunos compuestos no eran solubles. Mientras que en medios más polares como DMSO, metanol o etanol llegaban a descomponerse (forma libre del Curcuminoide). Finalmente, se tomó una pequeña alícuota de 3 μ L y se llevó a un volumen final de 3 mL en acetona, obteniendo así, una concentración final de 5×10^{-6} Mol/L aproximadamente de cada compuesto. Estas soluciones fueron colocadas en los equipos para realizar así las mediciones correspondientes.

Como estándar para llevar a cabo la determinación del rendimiento cuántico relativo, se utilizó fluoresceína como estándar primario a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L y como diluyente se utilizó una solución de NaOH al 0.1 Mol/L.

Para la determinación del rendimiento cuántico relativo se utilizó la ecuación siguiente⁶³:

$$\Phi_x = \Phi_{std} \frac{F_x(OD_{std})}{F_{std}(OD_x)}$$

Ecuación 1. Ecuación para determinar el rendimiento cuántico relativo.

Donde:

Φ_{std} = Corresponde al rendimiento cuántico de fluorescencia del estándar utilizado, el cual tiene un valor de 0.9 para la fluoresceína a una cifra decimal.

F_x = Área bajo la curva de la gráfica de fluorescencia de la muestra a determinar.

F_{std} = Área bajo la curva de la gráfica de fluorescencia del estándar utilizado.

OD_x = Es la densidad óptica medida en el máximo de la gráfica de UV-Vis de la muestra.

OD_{std} = Es la densidad óptica medida en el máximo de la gráfica de UV-Vis del estándar.

Para obtener la densidad óptica o también llamado el coeficiente de absorción molar, se hizo uso de la ley de Lambert-Beer;

$$A = \epsilon \ell c$$

Ecuación 2. Ecuación de la ley de Lambert-Beer.

Donde:

A = Absorbancia obtenida del espectro de absorción UV-Vis.

ϵ = Coeficiente de absorción Molar.

ℓ = Longitud de paso óptico (1 cm).

c = Concentración de la solución medida (Mol/L).

6. Resultados.

6.1 Intermediario común.

De este intermediario común (2,2-difluoro-4,6-dimethyl-2H-1,3,2-dioxaboronina) se obtuvieron 4.1982 g lo que equivale a un rendimiento del 97.1 %, con un punto de fusión de 42 °C. Finalmente se mandaron diversas muestras de este producto para su caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear, IR y Espectrometría de Masas como se muestra a continuación.

El espectro de ^1H -RMN coincide con las señales y las integraciones correspondientes para la estructura de la molécula, así como su desplazamiento químico. NMR ^1H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5.97 (s, 1H), 2.30 (s, 6H). Para el espectro de NMR ^{13}C (101 MHz, Cloroformo-*d*) δ 192.56, 102.05, 24.25 ppm.

En el espectro de IR se observan las siguientes bandas a: 1555 ν (C=C), 1435 ν (C=O, C=C), 1152 ν (B-F, B-O) cm^{-1} .

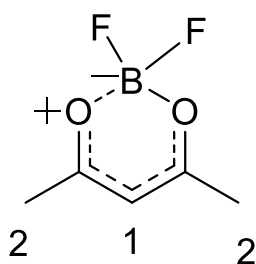


Figura 21. Estructura del Intermediario común.

Por último, se muestra a continuación una tabla con las principales fragmentaciones observadas en el espectro de masas, tomando en cuenta las contribuciones isotópicas del Flúor.

Fragmentos	Relación m/z
	148
	133
	129

	43
---	----

Tabla 1. Principales fragmentaciones del sintón encontradas en el espectro de masas.

6.2 Compuesto I

De este compuesto se obtuvieron 0.9620 g de un sólido color rojo, lo que equivale a un rendimiento del 68.9 %, con un punto de fusión de 298 °C. Finalmente se mandaron diversas muestras de este producto para su caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear, IR y Espectrometría de Masas como se muestra a continuación.

El espectro de RMN-¹H coincide con las señales y las integraciones correspondientes para la estructura de la molécula, así como su desplazamiento químico. NMR-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 6.44 (s, 1H), 6.14 (s, 4H). Para el espectro de NMR-¹³C (101 MHz, DMSO) δ 179.24, 150.98, 148.41, 146.51, 128.81, 127.57, 119.30, 108.93, 107.24, 102.11, 101.86.

En el espectro de Flúor se observa una señal correspondiente a los dos Flúor presentes en la molécula, con un desplazamiento de -119.37 ppm para el núcleo del Compuesto I. Para la determinación de este espectro se utilizó como estándar interno a la Curcumina-BF₂ (-119.65 ppm) para observar la diferencia de desplazamiento entre ambos compuestos. En el espectro de ¹⁹F es posible observar una señal intensa que integra para ambos Flúor que contiene la molécula, esto debido a que no se observa un acoplamiento de ¹⁹F con el ¹¹B debido al alto momento cuadrupolar que tiene este isotopo (¹¹B)⁴⁸. Sin embargo, se observa una pequeña señal a un lado de la señal principal, debido a que existe un ligero acoplamiento entre el ¹⁹F-¹⁰B, este isotopo de boro representa un 18.8% en su abundancia natural⁵⁹, por lo que es posible apreciarlo en todos los espectros de ¹⁹F que se realizaron en este trabajo como una pequeña señal a un lado del espectro de Flúor.

En el espectro de IR se observan las siguientes bandas a 1619 v (C=O), 1598 V (C=C), 1532 v (C=C), 1503 v (C=O, C=C), 1181 v (B-F, B-O) cm⁻¹.

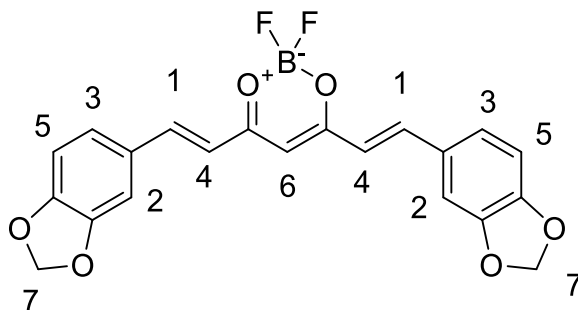


Figura 22. Estructura química del Compuesto I de acuerdo al espectro de RMN-¹H.

A continuación, se muestra una tabla con las principales fragmentaciones observadas en el espectro de masas para el Compuesto I.

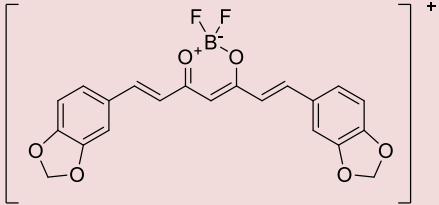
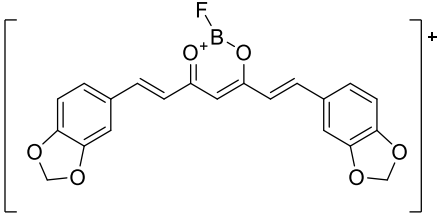
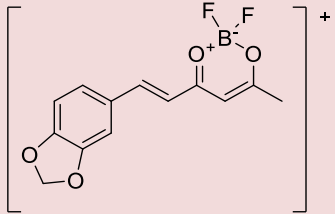
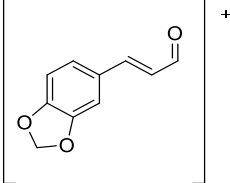
Fragmentos	Relación m/z
	412
	393
	280
	176

Tabla 2. Principales fragmentaciones del compuesto I encontradas en el espectro de masas.

Por último, se llevaron a cabo las mediciones de las principales propiedades ópticas del compuesto I, donde se obtuvieron los siguientes resultados; en el espectro de Absorción-UV del compuesto I se observa un máximo de absorción a 491 nm, que corresponde a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ en la molécula. Por otro lado, se observa el espectro de Fluorescencia con un máximo de emisión de fluorescencia a 591 nm, teniendo un desplazamiento de Stokes de 101 nm entre ambos espectros, así como un rendimiento cuántico de fluorescencia de 0.12 en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

6.3 Compuesto II.

De este nuevo compuesto se obtuvieron 1.6223 g de un sólido color naranja, lo que equivale a un rendimiento del 72.6 %, con un punto de fusión de 252 °C. Finalmente se mandaron diversas muestras de este producto para su caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear, IR y Espectrometría de Masas como se muestra a continuación.

El espectro de ^1H -RMN coincide con las señales y las integraciones correspondientes para la estructura de la molécula, así como su desplazamiento químico. NMR- ^1H (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7.97 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.27 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 2.32 (d, $J = 5.5$ Hz, 12H). Para el espectro de NMR- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 180.36, 168.20, 168.01, 145.85, 145.03, 142.92, 132.87, 128.00, 124.54, 123.69, 121.73, 102.84, 20.90, 20.85.

En el espectro de Flúor se observa una señal correspondiente a los dos Flúor presentes en la molécula, con un desplazamiento químico de -118.80 ppm para el núcleo del Compuesto II.

En el espectro de IR se observan las siguientes bandas características: 1768 v (C=O), 1619 v (C=O), 1537 V (C=C), 1502 v (C=C), 1400 v (C=O, C=C), 1148 v (B-F, B-O) cm⁻¹.

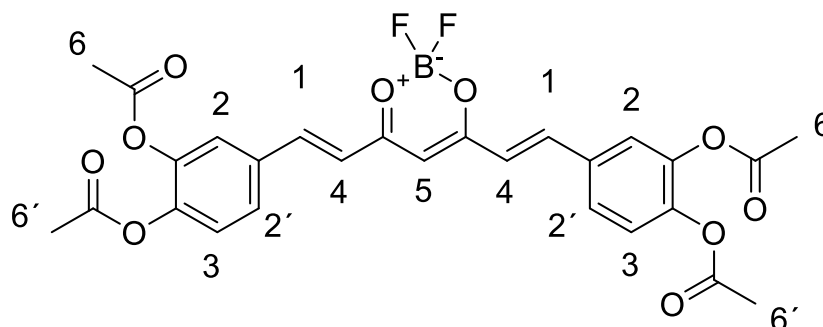


Figura 23. Estructura química del Compuesto II de acuerdo al espectro de RMN-¹H.

A continuación, se muestra una tabla con las principales fragmentaciones observadas en el espectro de masas para el Compuesto II.

Fragmentos	Relación m/z
	537
	333
	291

Tabla 3. Principales fragmentaciones del Compuesto II encontradas en el espectro de Masas

Finalmente, se llevaron a cabo las mediciones de las principales propiedades ópticas del compuesto II. Es posible observar en el espectro de Absorción-UV del compuesto II, dos máximos de absorción a 428 y 450 nm respectivamente, estos dos máximos de absorción se deben a la distribución de carga que tiene la molécula al interactuar con la luz, ya que existen dos configuraciones electrónicas diferentes en el estado excitado, esto debido a los grupos acetilos en cada anillo aromático. De igual forma se observa el espectro de fluorescencia con un máximo de emisión de fluorescencia a 478 y 508 nm, teniendo un

desplazamiento de Stokes de 54 nm promedio para ambos casos de los máximos de absorción y fluorescencia, así como un rendimiento cuántico de fluorescencia de 0.48 en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

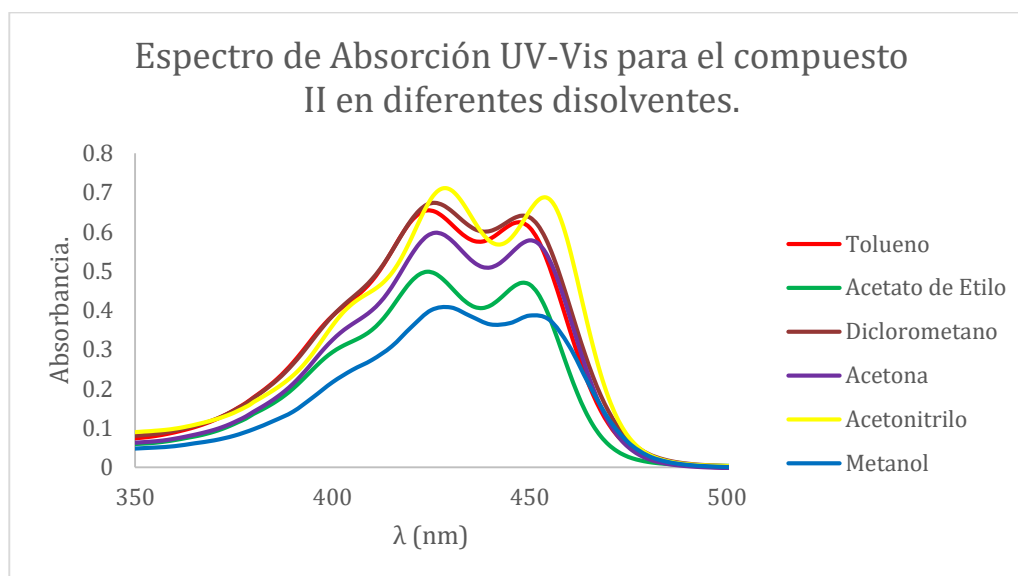


Figura 24. Espectro de absorción UV-Vis del Compuesto II a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L en diferentes disolventes.

En la Figura 24 se muestran los espectros de absorción UV-Vis para el compuesto II en diferentes medios con polaridades diferentes, así como distintas interacciones intermoleculares. Siendo el tolueno el disolvente con menor carácter polar y por otro lado el metanol, disolvente con mayor carácter polar. De este experimento es posible observar un ligero efecto de batocromia por parte del compuesto II conforme se aumenta la polaridad del disolvente, teniendo valores de 423 nm y 447 nm ambos máximos respectivamente para el espectro medido en tolueno. Por su parte, la medición del espectro en acetato de etilo dio como resultado 425 nm y 449 nm para cada máximo observado en el espectro. Así conforme se aumenta la polaridad del disolvente, se observa un ligero corrimiento de los máximos de absorción hacia la derecha de 2 o 3 nm hasta llegar al metanol, con valores de 430 nm y 455 nm para cada máximo de absorción en el espectro. Este fenómeno se puede explicar debido a que la separación de cargas en la molécula se expresa de mejor manera en disolventes polares, por lo que es mucho más fácil para la molécula captar fotones que promuevan la molécula a los estados excitados correspondientes.

Para explicar la interacción del compuesto con la irradiación de luz, se propone las siguientes estructuras como posibles estados excitado para el Compuesto II (Figura 25). En primera instancia tenemos a la molécula en su estado fundamental (S_0), posteriormente al aplicar radiación electromagnética, se observa como la molécula es capaz de llegar a un estado excitado debido a la energía con la que se le irradian los fotones, estos fotones promueven las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ en la molécula, formando la estructura quinoide que se observa en el inciso a) y corresponde a la transición de más baja energía (450 nm). Esta transición se conjuga a través de toda la molécula y genera entonces un primer estado excitado (S_1) acorde a lo observado en el espectro de absorción. Sin embargo, es posible observar un segundo máximo de absorción

aproximadamente a 428 nm, lo que indica que existe un segundo estado excitado de mayor energía con transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, por lo que se propone en el inciso b) de la Figura 25 un estado excitado donde la densidad electrónica se concentre principalmente en el anillo aromático, ya que los grupos acetilos son capaces de entrar en resonancia, evitando así la donación de densidad electrónica por parte de los oxígenos unidos al anillo aromático. Tomando en cuenta la propiedad de resonancia de los grupos acetilo, es que se propone que, en este segundo estado excitado, la molécula concentre mayor densidad electrónica en el anillo aromático, en vez de distribuirlo a lo largo de toda la estructura como en el caso a) tal como se ha observado en estudios previos con moléculas similares.⁴³

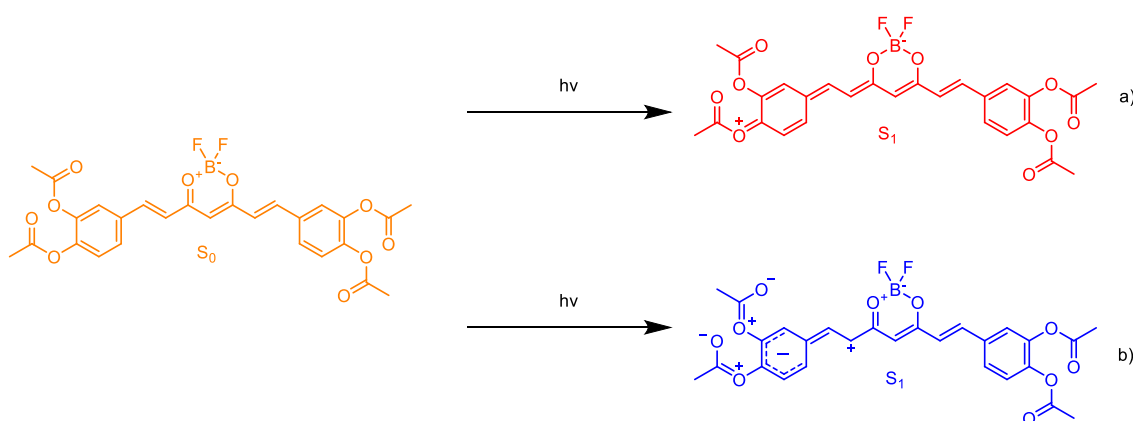


Figura 25. Posibles estados excitados del Compuesto II al interactuar con radiación electromagnética de diferente longitud de onda.

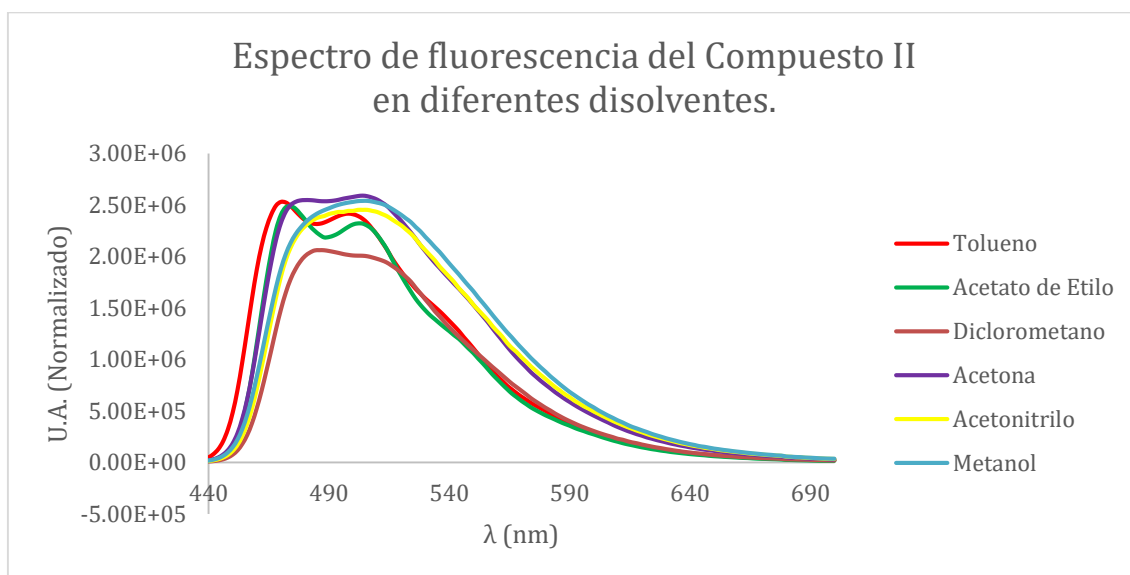


Figura 26. Espectro de fluorescencia del Compuesto II a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L en diferentes disolventes.

En la Figura 26 se observa los espectros de fluorescencia del Compuesto II en solventes con diferente polaridad, siendo tolueno el primer disolvente (Baja polaridad) hasta metanol (alta polaridad y prótico). Se utilizó este compuesto para llevar a cabo la prueba de solvatocromia debido a que esta molécula

presentó una mayor solubilidad en diversos medios con diferentes polaridades en comparación con sus análogos Curcuminoides-BF₂. Es posible observar que el efecto de solvatochromia si está presente en este compuesto. Conforme se aumenta la polaridad del medio, se observa como el máximo de fluorescencia tiene un efecto batocrómico (desplazamiento a longitudes de onda más grandes) sin embargo no es muy marcado este efecto, conforme se aumenta la polaridad del medio, la distinción entre ambos máximos de fluorescencia se hace menos notoria, observándose un ensanchamiento de la señal y convirtiéndose en un solo máximo de fluorescencia al medirlo en metanol. Esto se debe a la interacción que sufre la molécula en medios más polares, debido a la polaridad del disolvente, la molécula tiene una mayor interacción con el medio en el estado excitado, por lo que la pérdida de energía en este estado es mayor debido a estas interacciones no radiativas (puente de hidrogeno), generando que los dos estados con distribución de carga diferente se vea atenuada y colapsando ambos máximos, a diferencia de los medios menos polares donde a pesar del aumento de polaridad del compuesto en el estado excitado, este no pierde tanta energía por la interacción con el disolvente, observándose claramente la diferencia entre ambos estados excitados con transferencias de carga intramoleculares distintas.

6.4 Compuesto II'.

De este compuesto se obtuvieron 0.1951 g de un sólido color marrón, lo que equivale a un rendimiento del 47.5 %, con un punto de fusión de 231 °C. Finalmente se mandaron diversas muestras de este producto para su caracterización mediante resonancia magnética nuclear, IR y espectrometría de masas como se muestra a continuación.

El espectro de RMN-¹H coincide con las señales y las integraciones correspondientes para la estructura de la molécula, así como su desplazamiento químico. NMR-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 16.36 (s, 1H), 9.61 (s, 2H), 9.16 (s, 2H), 7.46 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 15.8 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H). Para el espectro de NMR-¹³C (101 MHz, DMSO) δ 183.11, 148.43, 145.68, 140.74, 126.32, 121.58, 120.66, 115.87, 114.71, 100.94.

En el espectro de IR se observan las siguientes bandas: 3385 v (–OH), 1600v (C=O), 1515 V (C=C), 1485 v (C=C), 1442 v (C=O, C=C).

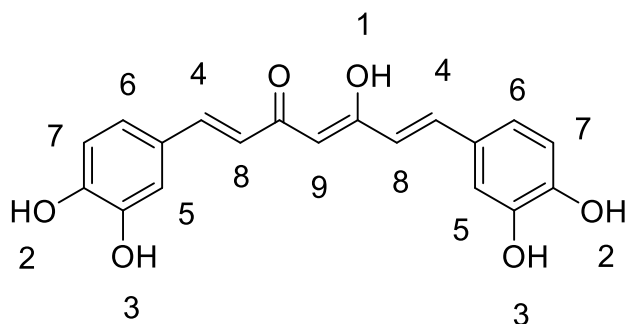


Figura 27. Estructura del compuesto II' de acuerdo al espectro de RMN-¹H.

A continuación, se muestra una tabla con las principales fragmentaciones observadas en el espectro de masas para el Compuesto II'.

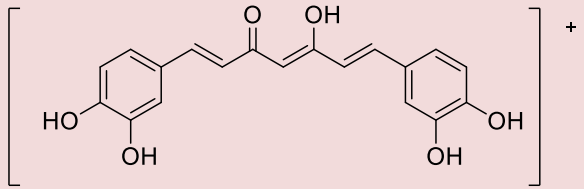
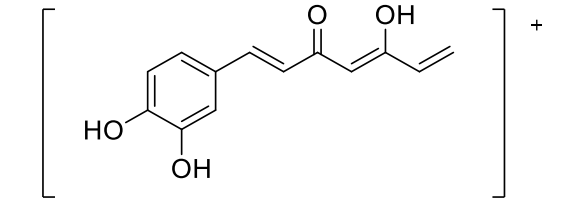
Fragmentos	Relación m/z
	341
	232

Tabla 4. Principales fragmentaciones del Compuesto II' encontradas en el espectro de Masas.

6.5 Compuesto III.

De este compuesto se obtuvieron 0.1653 g de un sólido color morado oscuro, lo que equivale a un rendimiento del 53.4 %, con un punto de fusión de 248 °C. Finalmente se mandaron diversas muestras de este producto para su caracterización mediante resonancia magnética nuclear, IR y espectrometría de masas como se muestra a continuación.

El espectro de RMN-¹H coincide con las señales y las integraciones correspondientes para la estructura de la molécula, así como su desplazamiento químico. NMR-¹H (400 MHz, Acetona-*d*₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 7.25 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 15.5 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H). Para el espectro de NMR-¹³C (101 MHz, Acetona) δ 206.46, 206.26, 206.06, 180.62, 150.50, 147.60, 146.52, 127.89, 124.68, 119.03, 116.68, 116.13, 102.13. En el espectro de Flúor se observa una señal correspondiente a los dos Flúor presentes en la molécula, con un desplazamiento de -119.38 ppm para el núcleo de ¹⁹F del Compuesto III. En el espectro de IR se observan las siguientes bandas: 3481 v (-OH), 1593 v (C=O), 1530 v (C=C), 1485 v (C=C), 1445 v (C=O, C=C), 1110 v (B-F, B-O) cm⁻¹.

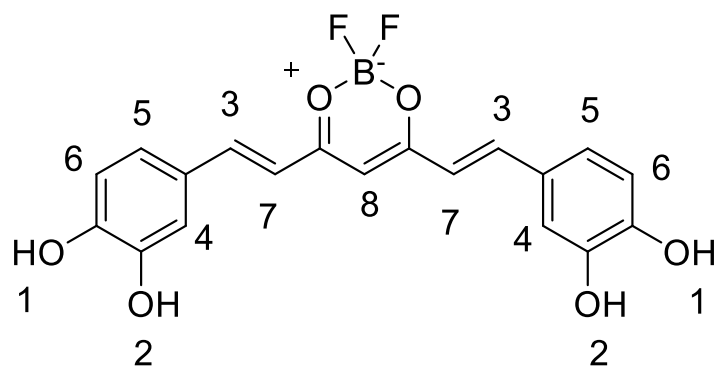


Figura 28. Estructura química del Compuesto III de acuerdo al espectro de RMN-¹H.

A continuación, se muestra una tabla con las principales fragmentaciones observadas en el espectro de masas para el Compuesto III.

Fragmentos	Relación m/z
	388
	308
	166
	154
	136

Tabla 5. Principales fragmentaciones del Compuesto III encontradas en el espectro de Masas.

Finalmente, se llevaron a cabo las mediciones de las principales propiedades ópticas del compuesto III. Es posible observar en el espectro de Absorción-UV del compuesto III con un máximo de absorción a 500 nm, de igual forma se observa el espectro de fluorescencia con un máximo de emisión de fluorescencia a 589 nm, teniendo un desplazamiento de Stokes de 89 nm entre ambos espectros, así como un rendimiento cuántico de fluorescencia de 0.15 en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

6.6 Compuesto IV.

De este compuesto se obtuvieron 0.9237 g de un sólido color rojo, lo que equivale a un rendimiento del 76.2 %, con un punto de fusión de 320 °C. Finalmente se mandaron diversas muestras de este producto para su caracterización mediante resonancia magnética nuclear, IR y espectrometría de masas como se muestra a continuación. El espectro de RMN-¹H coincide con las señales y las integraciones correspondientes para la estructura de la molécula, así como su desplazamiento químico. NMR-¹H (400 MHz, Acetona-*d*₆) δ 8.54 (s, 2H), 7.95 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.36 (ddd, *J* = 8.2, 2.0, 0.6 Hz, 2H), 6.96 – 6.89 (m, 4H), 6.36 (s, 1H), 3.94 (s, 6H). Para el espectro de NMR-¹³C (101 MHz, Acetona-*d*₆) δ 206.32, 180.70 (t, *J* = 1.6 Hz), 149.08, 147.71, 127.73, 125.83, 119.20, 116.65, 112.69, 102.06, 56.46. En el espectro de Flúor se observa una señal correspondiente a los dos Flúor presentes en la molécula, con un desplazamiento de -119.65 ppm para el núcleo de ¹⁹F del Compuesto IV. En el espectro de IR se observan las siguientes bandas: 3481 v (-OH), 1611 v (C=O), 1508 v (C=C), 1433 v (C=C), 1385 v (C=O, C=C), 1146 v (B-F, B-O) cm⁻¹.

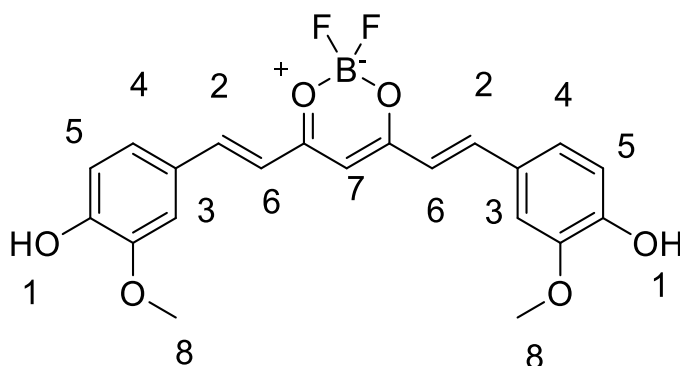


Figura 29. Estructura química del compuesto IV de acuerdo al espectro de RMN-¹H.

A continuación, se muestra una tabla con las principales fragmentaciones observadas en el espectro de masas para el Compuesto IV.

Fragmentos	Relación m/z
	397
	369

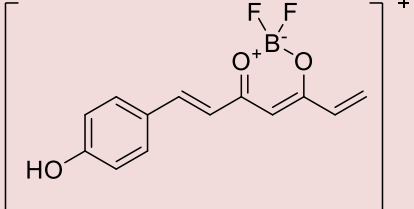
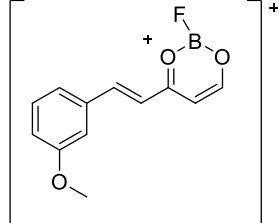
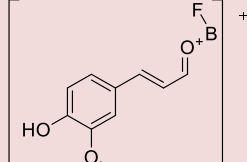
	263
	235
	208

Tabla 6. Principales fragmentaciones del Compuesto IV encontradas en el espectro de Masas.

Finalmente, se llevaron a cabo las mediciones de las principales propiedades ópticas del compuesto IV. Es posible observar en el espectro de absorción-UV del compuesto IV con un máximo de absorción a 501 nm, de igual forma se observa el espectro de fluorescencia en la Figura 45, con un máximo de emisión de fluorescencia a 589 nm, teniendo un desplazamiento de Stokes de 86 nm entre ambos espectros, así como un rendimiento cuántico de fluorescencia de 0.55 en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

6.7 Compuesto V.

De este compuesto se obtuvieron 0.5865 g de un sólido color rojo, lo que equivale a un rendimiento del 68.9 %, con un punto de fusión de 238 °C. Finalmente se mandaron diversas muestras de este producto para su caracterización mediante resonancia magnética nuclear, IR y espectrometría de masas como se muestra a continuación. El espectro de RMN- ^1H coincide con las señales y las integraciones correspondientes para la estructura de la molécula, así como su desplazamiento químico. NMR- ^1H (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8.08 (d, $J = 15.8$ Hz, 2H), 7.90 – 7.81 (m, 4H), 7.55 – 7.51 (m, 6H), 7.16 (d, $J = 15.8$ Hz, 2H), 6.60 (s, 1H). Para el espectro de NMR- ^{13}C (101 MHz, Acetona- d_6) δ 206.27, 132.80, 130.33, 130.21. En el espectro de Flúor se observa una señal correspondiente a los dos Flúor presentes en la molécula, con un desplazamiento de -118.51 ppm para el núcleo de ^{19}F del Compuesto V. En el espectro de IR se observan las siguientes bandas: 1613 v (C=O), 1533 v (C=C), 1453 v (C=C), 1397 v (C=O, C=C), 1156 v (B-F, B-O) cm^{-1} .

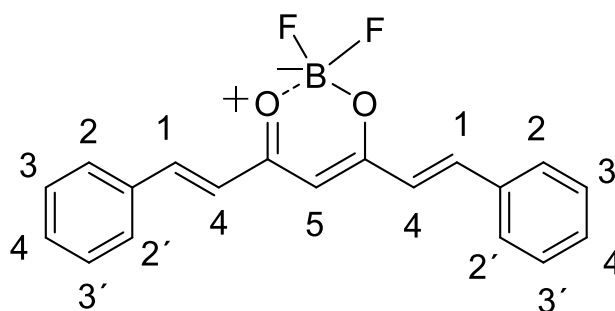


Figura 30. Estructura química del compuesto V de acuerdo al espectro de RMN-¹H.

A continuación, se muestra una tabla con las principales fragmentaciones observadas en el espectro de masas para el Compuesto V.

Fragmentos	Relación m/z
	305

Tabla 7. Principal fragmentación del Compuesto V encontrada en el espectro de Masas.

Finalmente, se llevaron a cabo las mediciones de las principales propiedades ópticas del compuesto V. Es posible observar en el espectro de absorción-UV del compuesto V, a dos máximos de absorción a 422 y 445 nm respectivamente, estos dos máximos de absorción se deben a la distribución de carga que tiene la molécula al interactuar con la luz, ya que tiene dos formas diferentes de distribuir la carga a lo largo de esta misma. Esto debido a los anillos aromáticos sin sustituyentes en cada extremo de la molécula. De igual forma se observa el espectro de fluorescencia, con dos máximos de emisión de fluorescencia a 467 y 493 nm respectivamente y un desplazamiento de Stokes de 45 nm para cada máximo de emisión y fluorescencia, así como un rendimiento cuántico de 0.43 en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

6.8 Compuesto VI.

De este compuesto se obtuvieron 0.3721 g de un sólido color amarillo, lo que equivale a un rendimiento del 40.0 %, con un punto de fusión de 310 °C. Finalmente se mandaron diversas muestras de este producto para su caracterización mediante resonancia magnética nuclear, IR y espectrometría de masas como se muestra a continuación. El espectro de RMN-¹H coincide con las señales y las integraciones correspondientes para la estructura de la molécula, así como su desplazamiento químico. NMR-¹H (300 MHz, Acetona-*d*₆) δ 8.15 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 8.11 – 8.05 (m, 4H), 7.87 – 7.83 (m, 4H), 7.33 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H). Para el espectro de NMR-¹³C (75 MHz, Acetona) δ 182.20, 145.96, 139.09, 133.28, 132.85, 130.82, 127.11, 126.92, 125.10, 123.32, 104.02.

En el espectro de Flúor se observa una señal correspondiente a los dos Flúor presentes en la molécula, con un desplazamiento de -117.94 ppm para el núcleo de Flúor del Compuesto VI. En el espectro de IR (Figura 53) se observan las siguientes bandas: 1621 v (C=O), 1543 V (C=C), 1516 v (C=C), 1406 v (C=O, C=C), 1170 v (B-F, B-O) cm^{-1} .

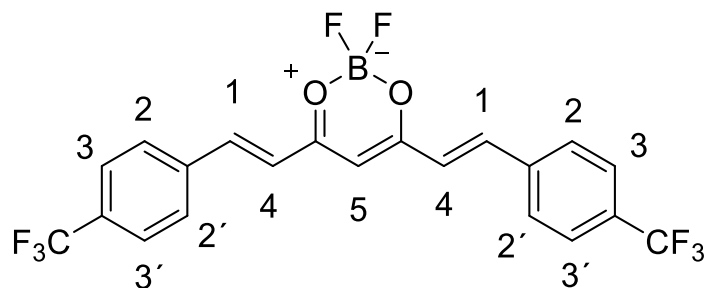


Figura 31. Estructura química del compuesto VI de acuerdo al espectro de RMN- ^1H .

A continuación, se muestra una tabla con las principales fragmentaciones observadas en el espectro de masas para el Compuesto VI.

Fragmentos	Relación m/z
	460
	441
	394
	325
	199

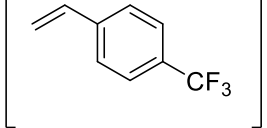
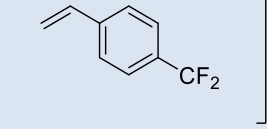
 <chem>CC(=O)C=Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1</chem>	+	171
 <chem>CC(=O)C=Cc1ccc(C(F)F)cc1</chem>	+	151

Tabla 8. Principal fragmentación del Compuesto VI encontrada en el espectro de masas.

Finalmente, se llevaron a cabo las mediciones de las principales propiedades ópticas del compuesto VI. Es posible observar en el espectro de absorción-UV del compuesto VI, dos máximos de absorción a 412 y 436 nm respectivamente, estos dos máximos de absorción se deben a la distribución de carga que tiene la molécula al interactuar con la luz, ya que tiene dos formas diferentes de distribuir la carga a lo largo de la estructura. Esto debido a los grupos CF_3 atractores de densidad electrónica en cada extremo de la molécula. De igual forma se observa el espectro de Fluorescencia con dos máximos de emisión de fluorescencia a 450 y 481 nm respectivamente y un desplazamiento de Stokes de 42 nm para cada máximo de emisión y fluorescencia, así como un rendimiento cuántico de 0.35 en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

6.9 Compuesto VII.

De este compuesto se obtuvieron 0.6799 g de un sólido color amarillo, lo que equivale a un rendimiento del 54.2 %, con un punto de fusión de 353 °C. Finalmente se mandaron diversas muestras de este producto para su caracterización mediante resonancia magnética nuclear, IR y espectrometría de masas como se muestra a continuación. Sin embargo, debido a la baja solubilidad de este producto ($< 1 \text{ mg/mL}$), su caracterización por RMN- ^1H no fue posible, por lo que se mandó solamente a RMN- ^{13}C de sólidos, como se muestra a continuación: NMR- ^{13}C (126 MHz) δ 179.19, 144.16, 137.62, 105.62.

Sin embargo, debido a los limitados experimentos que se pueden realizar en estado sólido, la caracterización por esta técnica no puede ser total, ya que asignar las señales correspondientes a cada Carbono es complicado, por lo que simplemente se asignaron aquellas señales características que están presentes en todos los derivados de Curcumina- BF_2 . Debido a esta misma limitante de solubilidad, no fue posible obtener el espectro de Flúor de este compuesto, ya que no se observan señales características al momento de realizar el experimento. En el espectro de IR se observan las siguientes bandas: 2225 v ($\text{C}\equiv\text{N}$) 1620 v ($\text{C}=\text{O}$), 1539 v ($\text{C}=\text{C}$), 1412 v ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$), 1063 v ($\text{B}-\text{F}$, $\text{B}-\text{O}$) cm^{-1} .

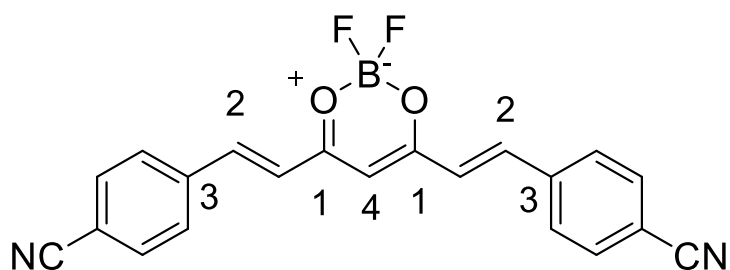


Figura 32. Estructura química del compuesto VII de acuerdo al espectro de RMN-¹³C de sólidos.

A continuación, se muestra una tabla con las principales fragmentaciones observadas en el espectro de masas para el Compuesto VII.

Fragmentos	Relación m/z
	374
	356
	308
	156
	127
	102

Tabla 9. Principal fragmentación del Compuesto VII encontrada en el espectro de masas.

Finalmente, se llevaron a cabo las mediciones de las principales propiedades ópticas del compuesto VII y a continuación se muestran los espectros de absorción-UV y fluorescencia respectivamente.

Es posible observar en el espectro de absorción-UV del compuesto VII, con dos máximos de absorción a 420 y 445 nm respectivamente, estos dos máximos de absorción se deben a la distribución de carga que tiene la molécula al interactuar con la luz, ya que tiene dos formas diferentes de distribuir la carga a lo largo de ella. Esto debido a los grupos CN, los cuales se caracterizan por ser grupos atractores de densidad electrónica y se encuentran en cada extremo de la molécula. De igual forma se observa el espectro de fluorescencia dos máximos de emisión de fluorescencia a 460 y 490 nm respectivamente y un desplazamiento de Stokes de 40 nm para el máximo de mayor energía y 45 nm para el de menor energía, así como un rendimiento cuántico de 0.53 en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

6.10 Compuesto VIII.

De este compuesto se obtuvieron 1.0392 g de un sólido color amarillo, lo que equivale a un rendimiento del 70.0 %, con un punto de fusión de 330 °C. Finalmente se mandaron diversas muestras de este producto para su caracterización mediante resonancia magnética nuclear, IR y espectrometría de masas como se muestra a continuación. Sin embargo, debido a la baja solubilidad de este producto (< 1 mg/mL), su caracterización por RMN- 1 H no fue posible, por lo que se mandó solamente a RMN- 13 C de sólidos, como se muestra a continuación: NMR- 13 C (126 MHz,) δ 183.61, 178.64, 149.12, 139.08, 98.89. Sin embargo, debido a los limitados experimentos que se pueden realizar en estado sólido, la caracterización por esta técnica no puede ser total, ya que asignar las señales correspondientes a cada Carbono es complicado, por lo que simplemente se asignaron aquellas señales características que están presentes en todos los derivados de Curcumina-BF $_2$. Debido a esta misma limitante de solubilidad, no fue posible obtener el espectro de Flúor de este compuesto, ya que no se observan señales características al momento de realizar el experimento. En el espectro de IR se observan las siguientes bandas: 1631 v (C=O), 1547 v (C=C), 1519 v (C=C), 1400 v (C=O, C=C), 1064 v (B-F, B-O) cm $^{-1}$.

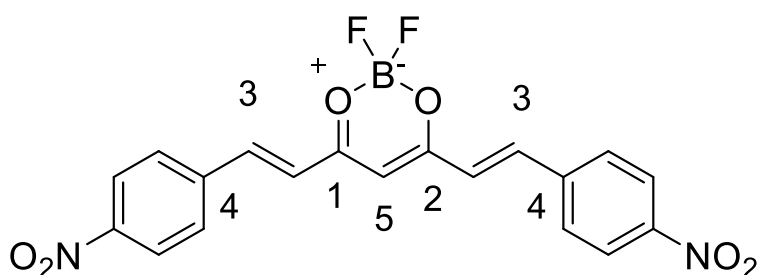


Figura 33. Estructura química del Compuesto VIII de acuerdo al espectro de RMN- 13 C de sólidos.

A continuación, se muestra una tabla con las principales fragmentaciones observadas en el espectro de masas para el Compuesto VIII.

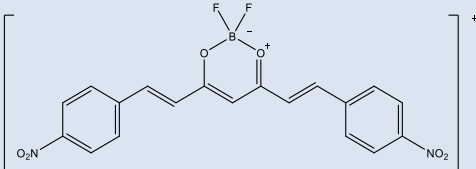
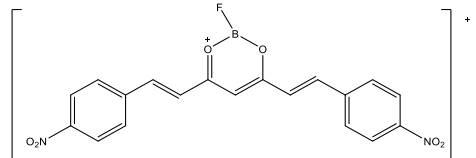
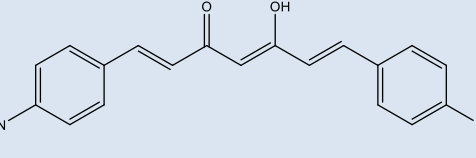
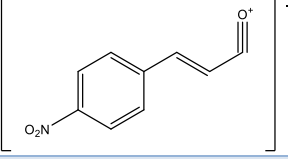
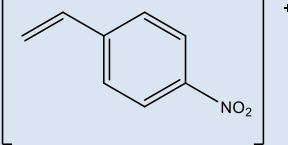
Fragmentos	Relación m/z
	414
	395
	367
	176
	149

Tabla 10. Principal fragmentación del Compuesto VIII encontrada en el espectro de masas.

Finalmente, se llevaron a cabo las mediciones de las principales propiedades ópticas del compuesto VIII. Es posible observar en el espectro de Absorción-UV del compuesto VIII, con dos máximos de absorción a 422 y 448 nm respectivamente, estos dos máximos de absorción se deben a la distribución de carga que tiene la molécula al interactuar con la luz, ya que tiene dos formas diferentes de distribuir la carga a lo largo de ella. Esto debido a los grupos NO₂, los cuales son grupos atradores de densidad electrónica y se encuentran en cada extremo de la molécula. De igual forma se observa el espectro de fluorescencia con dos máximos de emisión de fluorescencia a 462 y 494 nm respectivamente y un desplazamiento de Stokes de 40 nm para el máximo de mayor energía y 48 nm para el de menor energía, así como un rendimiento cuántico de 0.24 en acetona a una concentración de 5x10⁻⁶ Mol/L.

6.11 Compuesto IX.

De este compuesto se obtuvieron 0.0596 g de un sólido color negro, lo que equivale a un rendimiento del 6.2 %, con un punto de fusión de 243 °C. Finalmente se mandaron diversas muestras de este producto para su caracterización mediante resonancia magnética nuclear, IR y espectrometría de masas como se muestra a continuación. El espectro de RMN-¹H coincide con las señales y las integraciones correspondientes para la estructura de la molécula, así como su desplazamiento químico (Figura 34). NMR-¹H (400 MHz, Acetona-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 15.6, 1.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 1.4, 0.9 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 8.1, 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.00 – 6.94 (m, 2H), 6.93 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J

= 15.6 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.13 (s, 2H). Para el espectro de NMR-¹³C (75 MHz, Acetona-d⁶) δ 181.23, 180.30, 152.07, 150.83, 148.16, 146.67, 146.56, 130.06, 128.01, 127.84, 127.79, 124.85, 120.28, 118.91, 116.28, 109.61, 107.80, 107.75, 103.15, 103.11, 102.35. En el espectro de Flúor se observa una señal correspondiente a los dos Flúor presentes en la molécula, con un desplazamiento de -119.23 ppm para el núcleo del Compuesto IX (Figura 35). En el espectro de IR se observan las siguientes bandas: 3390 v (-OH), 1693 v (C=O), 1592 v (C=C), 1536 v (C=C), 1488 v (C=O, C=C), 1151 v (B-F, B-O) cm⁻¹.

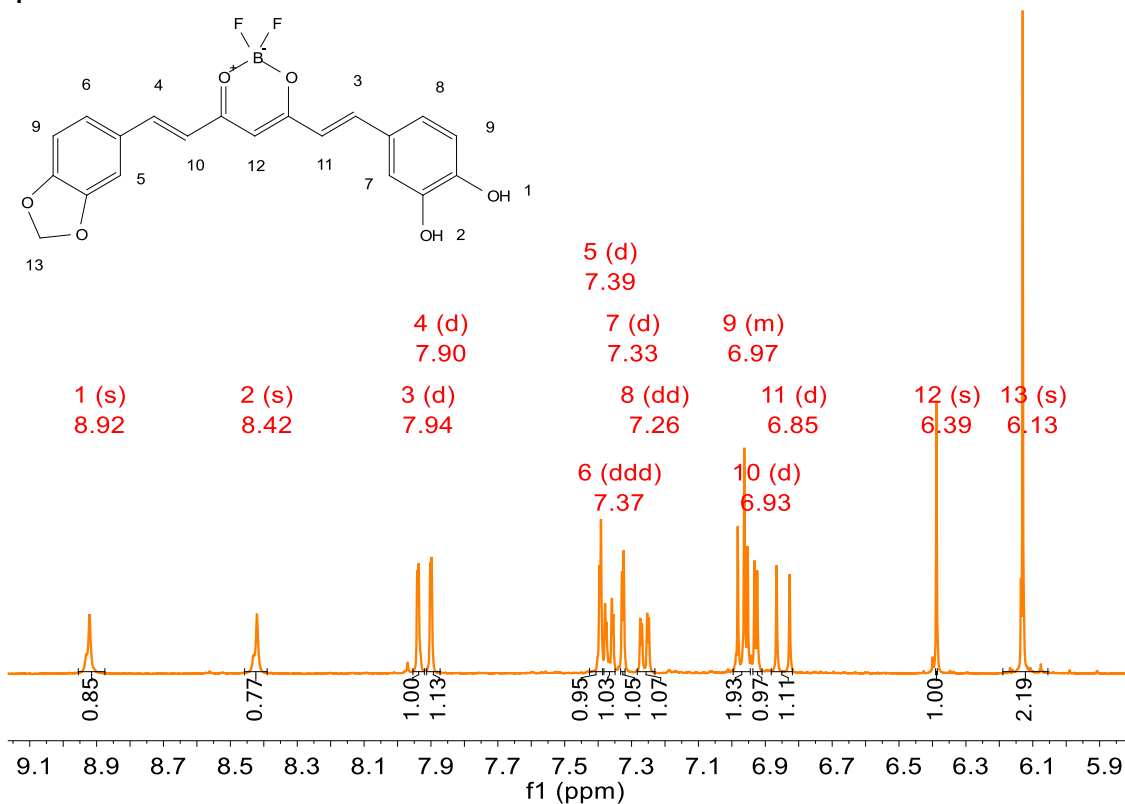


Figura 34. Espectro de RMN-¹H del Compuesto IX.

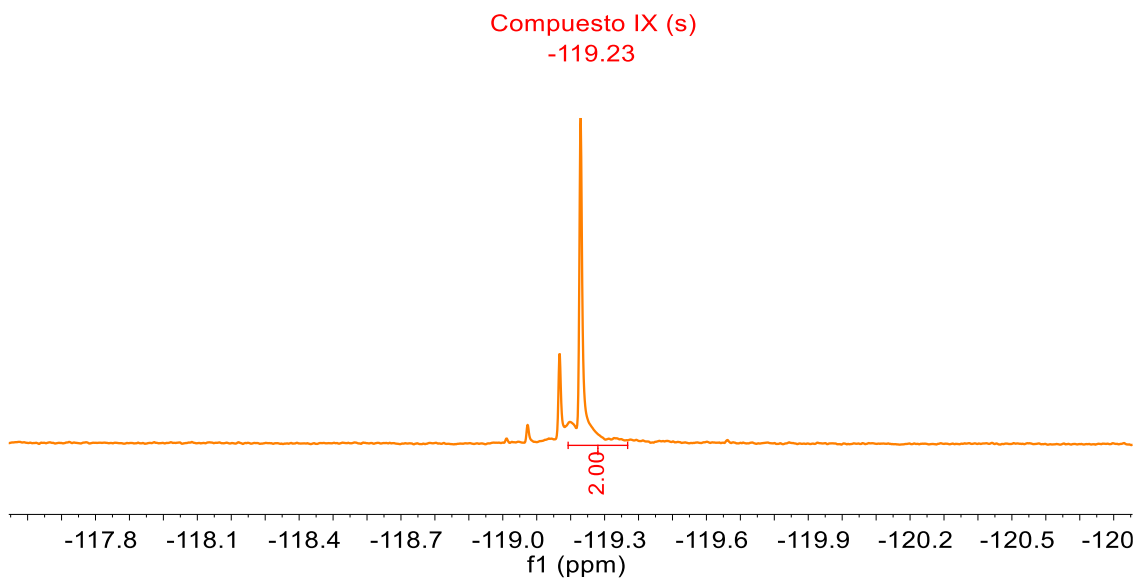


Figura 35. Espectro de RMN-¹⁹F del Compuesto IX.

A continuación, se muestra una tabla con las principales fragmentaciones observadas en el espectro de masas para el Compuesto IX.

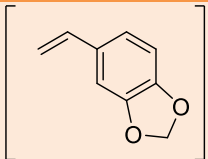
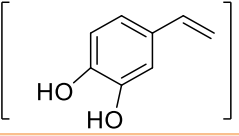
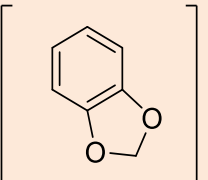
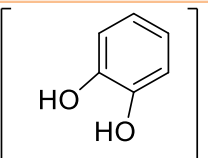
Fragmentos	Relación m/z
	149
	137
	121
	109

Tabla 11. Principal fragmentación del Compuesto IX encontrada en el espectro de Masas.

Finalmente, se llevaron a cabo las mediciones de las principales propiedades ópticas del compuesto IX. Es posible observar en el espectro de Absorción-UV del compuesto IX con un máximo de absorción a 495 nm, de igual forma se observa el espectro de fluorescencia con un máximo de emisión de fluorescencia a 600 nm, teniendo un desplazamiento de Stokes de 105 nm entre ambos espectros, así como un rendimiento cuántico de fluorescencia de 0.68 en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

6.12 Compuesto X.

De este compuesto se obtuvieron 0.0623 g de un sólido color naranja, lo que equivale a un rendimiento del 8.4 %, con un punto de fusión de 354 °C. Finalmente se mandaron diversas muestras de este producto para su caracterización mediante resonancia magnética nuclear, IR y espectrometría de masas como se muestra a continuación. El espectro de RMN- ^1H coincide con las señales y las integraciones correspondientes para la estructura de la molécula, así como su desplazamiento químico (Figura 36). NMR- ^1H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.02 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.1$ Hz, 4H), 7.15 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.07 (s, 2H). Para el espectro de NMR- ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ 181.55, 178.55, 151.95, 149.05, 148.91, 144.45, 137.59, 129.18, 128.69, 127.90, 126.34, 123.31, 118.30, 109.29, 107.12, 102.72, 102.32. En el espectro de Flúor se observa una señal correspondiente a los dos Flúor presentes en la molécula, con un desplazamiento de -118.72 ppm para el núcleo del Compuesto X (Figura 37). En el espectro de IR se observan las siguientes bandas: 1617 ν (C=O), 1597 ν (C=C), 1530 ν (C=C), 1513 ν (C=O, C=C), 1162 ν (B-F, B-O) cm^{-1} .

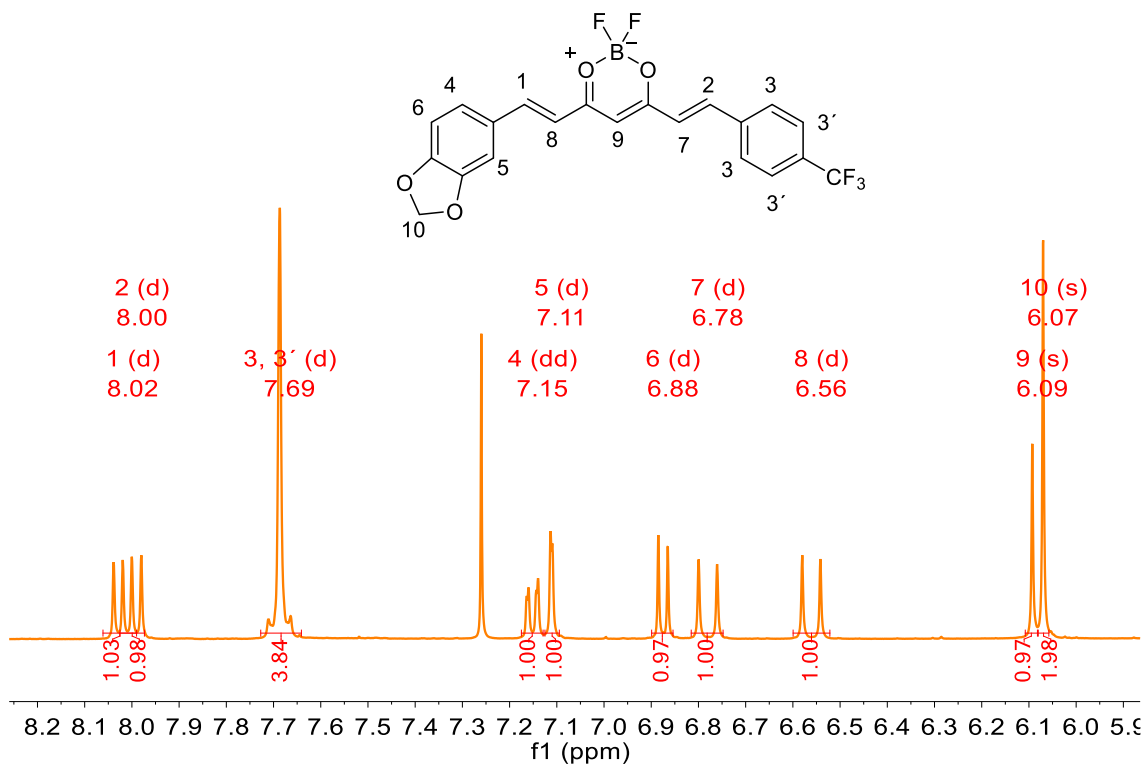


Figura 36. Espectro de RMN-1H del Compuesto X.

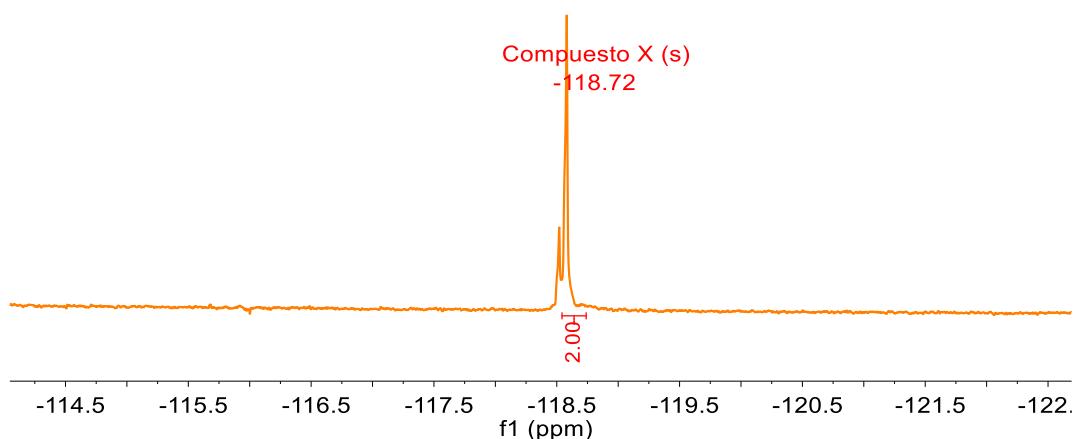


Figura 37. Espectro de RMN-¹⁹F del Compuesto X.

A continuación, se muestra una tabla con las principales fragmentaciones observadas en el espectro de masas para el Compuesto X.

Fragmentos	Relación m/z
------------	--------------

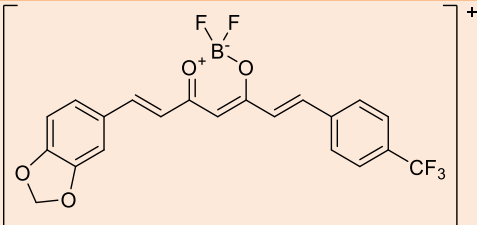
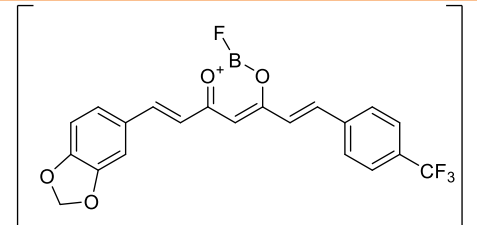
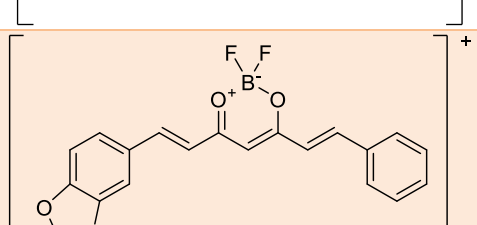
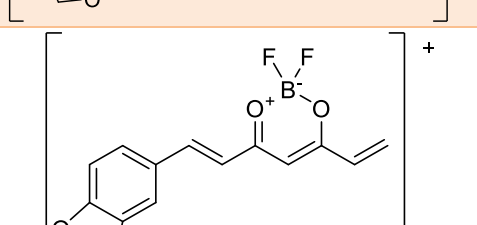
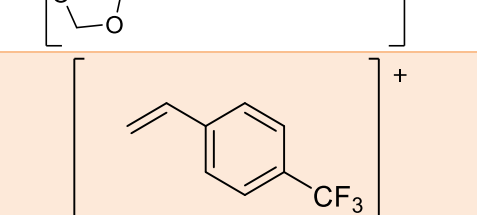
	436
	417
	370
	292
	171

Tabla 12. Principal fragmentación del Compuesto X encontrada en el espectro de masas.

Finalmente, se llevaron a cabo las mediciones de las principales propiedades ópticas del compuesto X. Es posible observar en el espectro de Absorción-UV del compuesto X con un máximo de absorción a 467 nm, de igual forma se observa el espectro de Fluorescencia con un máximo de emisión de fluorescencia a 637 nm, teniendo un desplazamiento de Stokes de 170 nm entre ambos espectros, así como un rendimiento cuántico de fluorescencia de 0.46 en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

6.13 Compuesto XI.

De este compuesto se obtuvieron 0.090 g de un sólido color naranja, lo que equivale a un rendimiento del 13.1 %, con un punto de fusión de 256 °C. Finalmente se mandaron diversas muestras de este producto para su

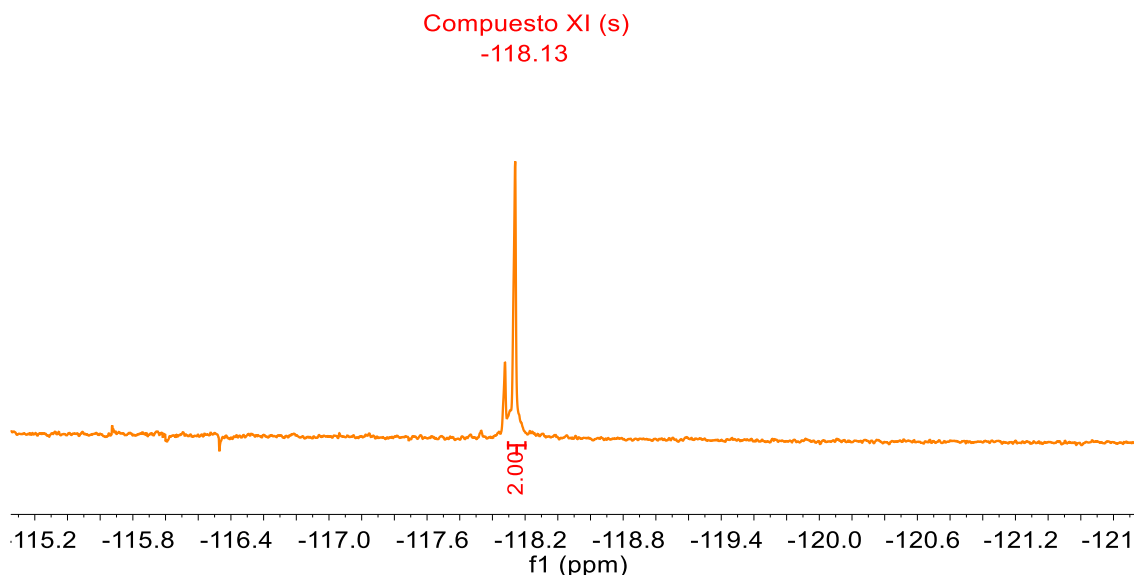


Figura 39. Espectro de RMN-¹⁹F del Compuesto XI.

A continuación, se muestra una tabla con las principales fragmentaciones observadas en el espectro de masas para el Compuesto XI.

Fragmentos	Relación m/z
	508
	489
	466
	424

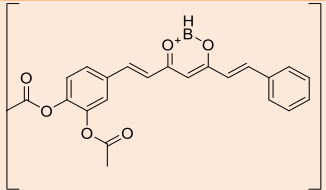
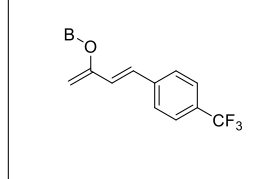
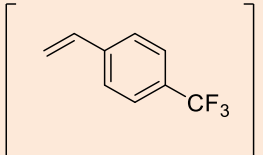
	404
	225
	171

Tabla 13. Principal fragmentación del Compuesto XI encontrada en el espectro de masas.

Finalmente, se llevaron a cabo las mediciones de las principales propiedades ópticas del compuesto XI. Es posible observar en la Figura 77 el espectro de absorción-UV del compuesto XI con dos máximos de absorción a 420 nm y 443 nm respectivamente, de igual forma se observa el espectro de fluorescencia en la Figura 78, con un máximo de emisión de fluorescencia a 580 nm, teniendo un desplazamiento de Stokes de 160 nm y 137 nm respectivamente entre ambos espectros, así como un rendimiento cuántico de fluorescencia de 0.26 en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

6.14 Compuesto XII.

De este compuesto se obtuvieron 0.1126 g de un sólido color naranja, lo que equivale a un rendimiento del 6.0 %, con un punto de fusión de 265 °C. Finalmente se mandaron diversas muestras de este producto para su caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear, IR y Espectrometría de Masas como se muestra a continuación. El espectro de RMN- ^1H coincide con las señales y las integraciones correspondientes para la estructura de la molécula, así como su desplazamiento químico (Figura 40). NMR- ^1H (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8.00 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.7, 0.8$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.13 (s, 2H), 2.35 (s, 3H). Para el espectro de NMR- ^{13}C (75 MHz, Acetona- d_6) δ 192.51, 181.89, 152.37, 148.41, 129.72, 128.17, 128.01, 119.34, 109.63, 107.83, 103.34, 103.18, 103.15, 24.24. En el espectro de Flúor se observa una señal correspondiente a los dos Flúor presentes en la molécula, con un desplazamiento de -117.99 ppm para el núcleo del Compuesto XII. En el espectro de IR se observan las siguientes bandas: 1629 v (C=O), 1549 v (C=C), 1502 v (C=C), 1450 v (C=O, C=C), 1145 v (B-F, B-O) cm^{-1} .

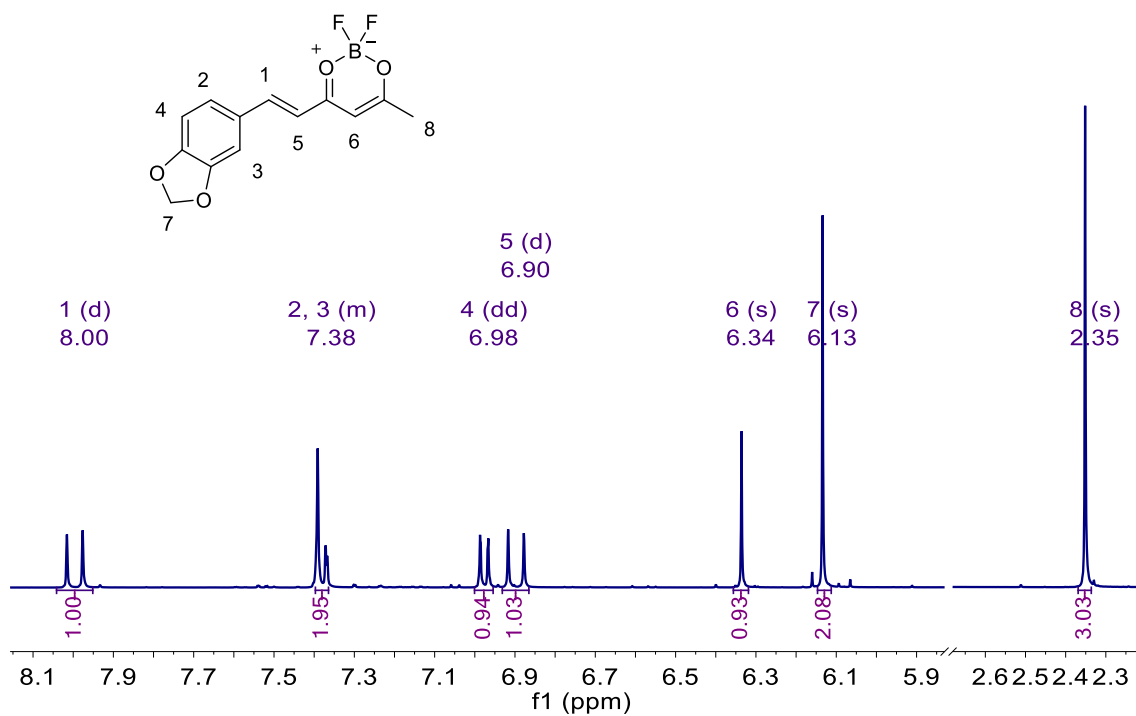


Figura 40. Espectro de RMN-¹H del Compuesto XII.

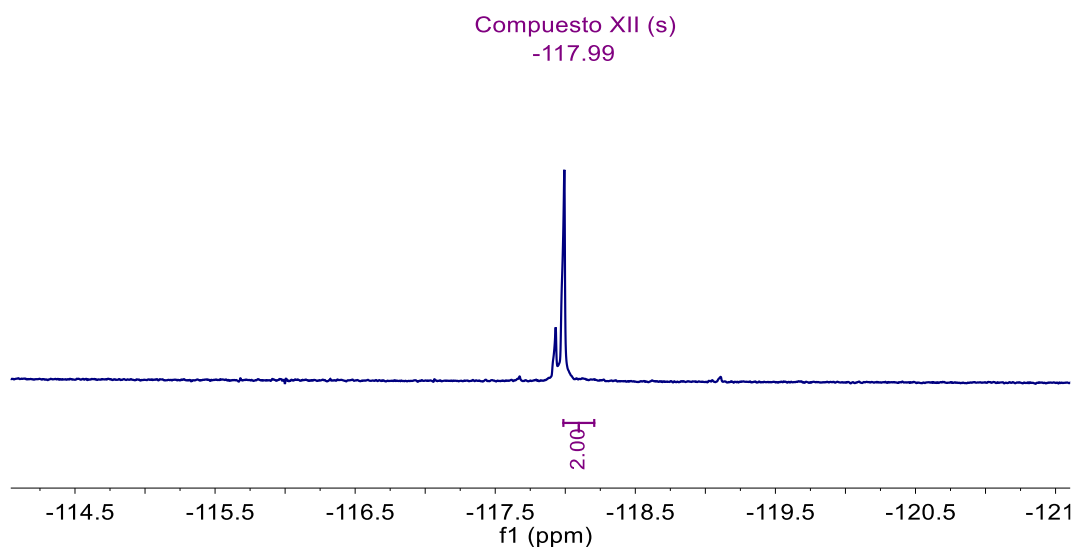


Figura 41. Espectro de RMN-¹⁹F del Compuesto XII.

A continuación, se muestra una tabla con las principales fragmentaciones observadas en el espectro de masas para el Compuesto XII.

Fragmentos	Relación m/z
	280
	237
	179
	175
	149

Tabla 14. Principal fragmentación del Compuesto XII encontrada en el espectro de masas. Finalmente, se llevaron a cabo las mediciones de las principales propiedades ópticas del compuesto XII. Es posible observar en el espectro de absorción-UV del compuesto XII con un máximo de absorción a 415 nm, de igual forma se observa el espectro de Fluorescencia con un máximo de emisión de fluorescencia a 530 nm, teniendo un desplazamiento de Stokes de 115 nm entre ambos espectros, así como un rendimiento cuántico de fluorescencia de 0.71 en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

6.15 Compuesto XIII.

De este compuesto se obtuvieron 0.3290 g de un sólido color naranja, lo que equivale a un rendimiento del 12.0 %, con un punto de fusión de 212 °C. Finalmente se mandaron diversas muestras de este producto para su caracterización mediante resonancia magnética nuclear, IR y espectrometría de masas como se muestra a continuación. El espectro de RMN-¹H coincide con las señales y las integraciones correspondientes para la estructura de la molécula, así como su desplazamiento químico (Figura 42). NMR-¹H (400 MHz, Acetona-d₆) δ 8.96 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 2.33 (s, 3H). Para el espectro de NMR-¹³C (101 MHz, Acetona-d₆) δ 191.53, 182.04, 149.39, 127.51, 124.96, 117.99, 116.64, 116.22, 101.56, 24.12. En el espectro de Flúor se observa una señal correspondiente a los dos Flúor presentes en la molécula, con un desplazamiento de -118.17 ppm para el núcleo del Compuesto XIII (Figura 43). En el espectro de IR se observan las siguientes bandas: 1628 v (C=O), 1548 V (C=C), 1510 v (C=C), 1448 v (C=O, C=C), 1114 v (B-F, B-O) cm⁻¹.

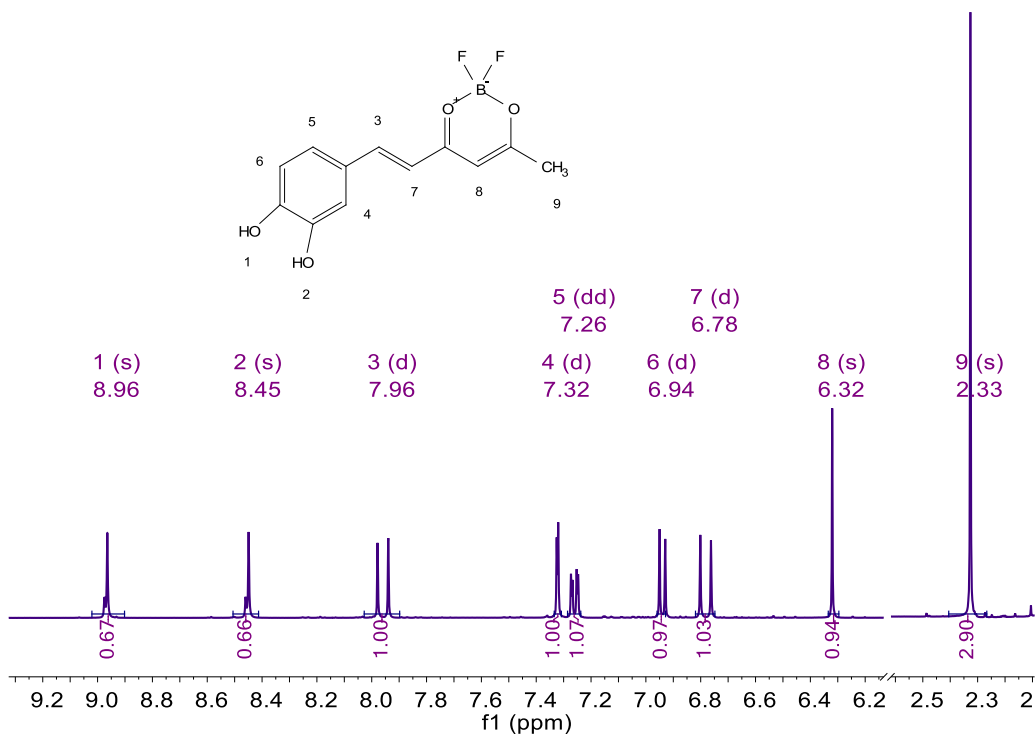


Figura 42. Espectro de RMN-¹H del Compuesto XIII.

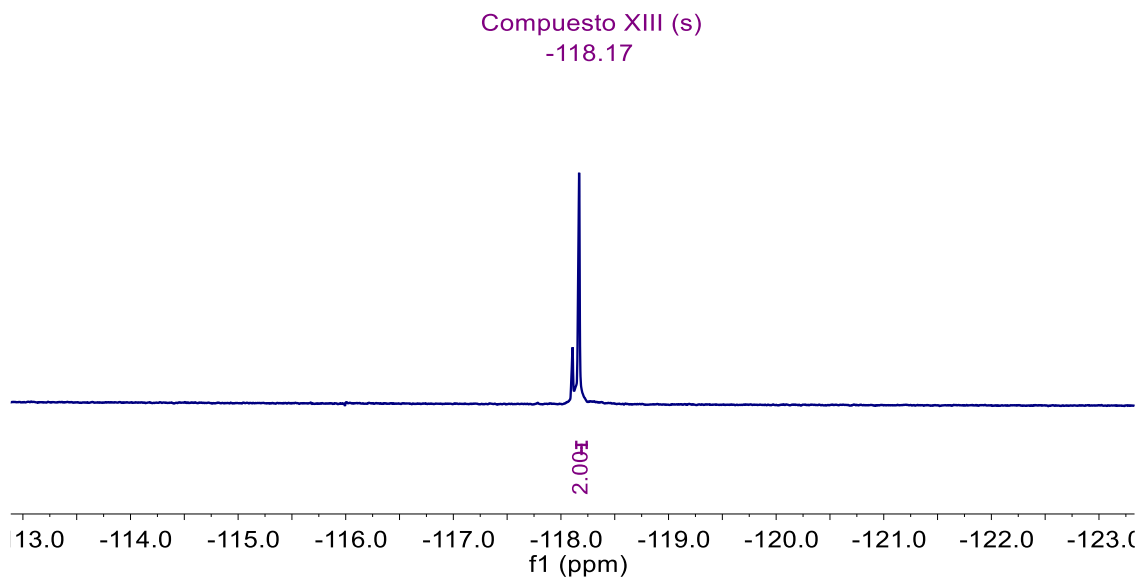


Figura 43. Espectro de RMN-¹⁹F del Compuesto XIII.

A continuación, se muestra una tabla con las principales fragmentaciones observadas en el espectro de masas para el Compuesto XIII.

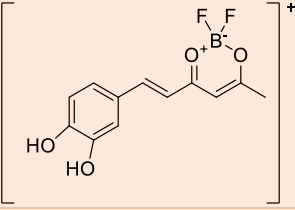
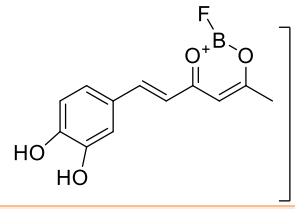
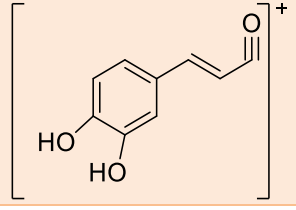
Fragmentos	Relación m/z
	268
	248
	163

Tabla 15. Principal fragmentación del Compuesto XIII encontrada en el espectro de Masas.

Finalmente, se llevaron a cabo las mediciones de las principales propiedades ópticas del compuesto XIII. Es posible observar en el espectro de absorción-UV del compuesto XIII con un máximo de absorción a 418 nm, de igual forma se observa el espectro de Fluorescencia con un máximo de emisión de fluorescencia a 540 nm, teniendo un desplazamiento de Stokes de 121 nm entre ambos espectros, así como un rendimiento cuántico de fluorescencia de 0.80 en acetona con respecto a la Fluoresceína.

6.2 Resultados de la Actividad Citotóxica.

La familia de compuestos obtenidos en este trabajo, se enviaron a diversas líneas celulares de cáncer para observar su potencial citotóxico. Los resultados obtenidos de estas pruebas se muestran en la gráfica de la Figura 44.

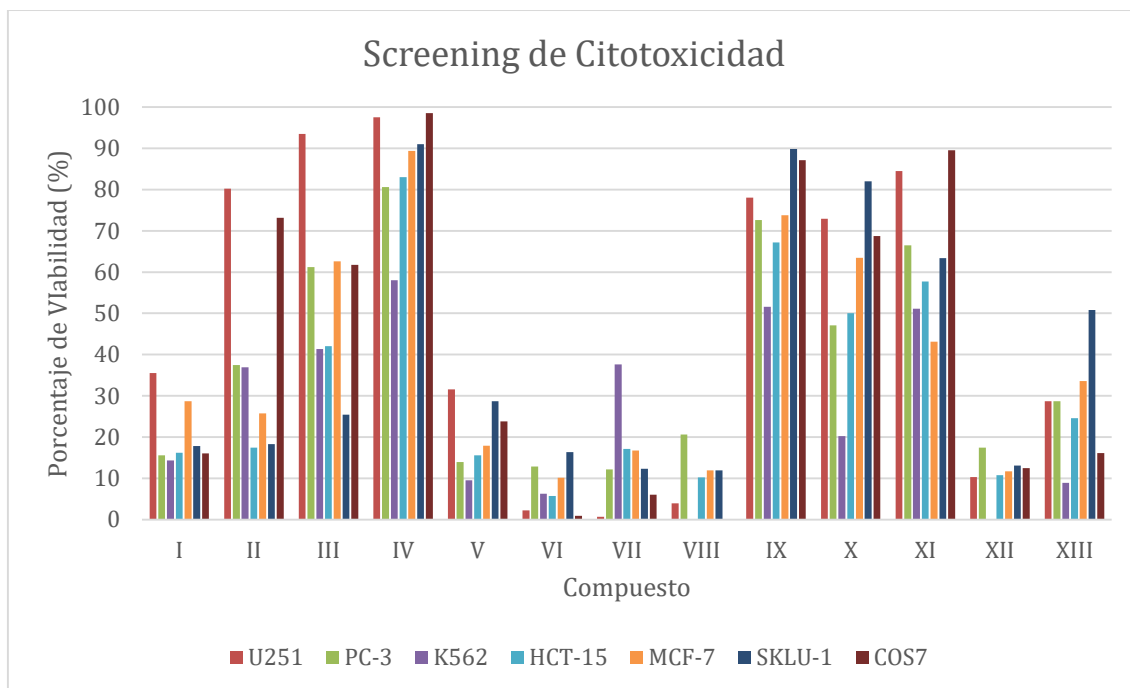


Figura 44. Screening Citotoxico de los Fluoroforos obtenidos.

En la Figura 44 es posible observar una gráfica con los resultados obtenidos en las pruebas citotóxicas. Los ensayos fueron realizados por triplicado y se realizó el tratamiento estadístico apropiado a cada prueba, por lo que estos resultados aquí presentados, ya son tomando en cuenta el error asociado a cada ensayo. Es posible notar gráficamente como los Hemicurcuminoides-BF₂ (D- π -A-D) son los compuestos con una menor actividad citotóxica en comparación con sus análogos Curcuminoides-BF₂. Es importante mencionar que los compuestos no mostraron una especificidad hacia alguna línea de cáncer en particular y más aún, no se observó una disminución en su actividad citotóxica con respecto a la línea de células sanas (COS7), aunque si se observa una disminución en la actividad citotóxica en la mayoría de líneas cancerosas en los compuestos XII y XIII (Hemicurcuminoides-BF₂), así como en los compuestos VI, VII y VIII (A- π -A- π -A).

7.0 Análisis de Resultados.

7.1 Espectroscopia Óptica

A las moléculas obtenidas se le realizaron mediciones de sus espectros de UV-Vis, así como de fluorescencia para investigar sus propiedades como colorantes fluorescentes. Todos los espectros de fluorescencia y UV-Vis se realizaron en acetona debido a la baja solubilidad de estos compuestos en disolventes menos polares como diclorometano o acetato de etilo. A continuación, se muestra una tabla con un resumen de los resultados obtenidos.

Compuesto	λ^{abs}/nm	$\epsilon/M^{-1}cm^{-1}$	λ^{fl}/nm	Desplazamiento de Stokes/ nm	Φ_f^a	$\epsilon \times \Phi_f / M^{-1}cm^{-1}$
I	490	32193	591	101	0.12	3863
II	428, 450	18598	478, 508	54	0.48	8927
III	500	43262	589	89	0.15	6489
IV	501	25682	587	86	0.55	14125
V	422, 445	18397	467, 493	45	0.43	7911
VI	412, 436	13721	450, 481	40	0.35	4802
VII	420, 445	12390	460, 490	45	0.53	6567
VIII	422, 448	23495	462, 494	44	0.44	5639
IX	495	21740	598	103	0.68	14783
X	467	18966	637	170	0.46	8724
XI	420, 443	28550	580	160, 137	0.26	7423
XII	415	23592	530	115	0.71	16750
XIII	418	15625	538	120	0.80	12500

Tabla 16. Resumen de resultados de los compuestos I-XIII. Las propiedades fotofísicas fueron obtenidas a temperatura ambiente en acetona a una concentración de 5×10^{-6} M. ^a El rendimiento cuántico de fluorescencia es obtenido utilizando fluoresceína como estándar. ($\Phi_f = 0.86$ en solución 0.1 M de NaOH).

En la Tabla 16 se presenta un resumen con las propiedades fotofísicas que mostraron los Curcuminoides-BF₂ obtenidos en este trabajo. Estos resultados los podemos racionalizar tomando en cuenta la estructura química que presentan estos compuestos. Por un lado, tenemos la capacidad donadora de densidad electrónica que presentan los compuestos I-IV, ya que el sustituyente en posición para del anillo aromático de estos compuestos son considerados donadores fuertes de densidad electrónica, esta propiedad se ve reflejada en su espectro de absorción, ya que muestran máximos de absorción a longitudes de onda de menor frecuencia (428-501 nm), por lo que tener grupos donadores de densidad electrónica fuertes en la posición para del anillo aromático, promueve que la absorción de energía electromagnética sea de menor frecuencia para acceder al estado excitado. Una vez teniendo en cuenta el estado excitado propiciado por la absorción de luz, en los espectros de fluorescencia se observa como los máximos tienen un desplazamiento hacia regiones de menor energía (derecha) en un rango de 478-591 nm esto debido a la relajación no radiativa que sufre la molécula debido al disolvente, siendo el desplazamiento de Stokes un parámetro útil que nos indica la pérdida de energía por parte del compuesto debido a la interacción que sufre con el disolvente. Este desplazamiento de

Stokes se relaciona directamente con el rendimiento cuántico de estos compuestos, ya que un mayor desplazamiento de Stokes es indicativo de una mayor relajación por parte de la molécula en el disolvente y debido a esta relajación, la eficiencia con la que la molécula es capaz de emitir fotones disminuye. Es posible observar esta tendencia en los compuestos no simétricos (I-VIII), ya que los compuestos I-IV mostraron un mayor desplazamiento de Stokes y con ello, un menor rendimiento cuántico, principalmente los compuestos I y III. Por su parte, los compuestos VI-VIII son Curcuminoides-BF₂ simétricos con propiedades electroattractoras (A- π -A- π -A). Estas moléculas tuvieron sus máximos de absorción en un rango de 412-448 nm, mientras que sus máximos de emisión se encuentran en un rango de 450-494 nm, teniendo un bajo desplazamiento de Stokes para este tipo de moléculas, lo que indica una disminución en la interacción del compuesto y el disolvente, obteniendo mayores rendimientos cuánticos respecto a sus análogos simétricos D- π -A- π -D.

Por su parte, los compuestos no simétricos (IX-XIII), no mostraron la misma tendencia entre los máximos de absorción, fluorescencia y rendimientos cuánticos que se observa en los Curcuminoides-BF₂ simétricos.

Los compuestos IX-XIII mostraron un mayor desplazamiento de Stokes hacia regiones de baja energía en los espectros de fluorescencia, dos casos particulares son los compuestos X y XI, quienes mostraron el mayor desplazamiento de Stokes en toda la serie de moléculas obtenidas, esto se puede explicar por su estructura química no simétrica, ya que, al estar en contacto con el disolvente en el estado excitado, se genera una mayor relajación en comparación con sus análogos simétricos, por lo que se refleja en el espectro de fluorescencia al observar sus máximos de fluorescencia a 635 nm y 580 nm respectivamente.

Por su parte, los Hemicurcuminoides-BF₂ tampoco siguen la tendencia que presentan sus análogos Curcuminoides-BF₂ simétricos, ya que es posible observar como la carencia de un anillo aromático con sustituyente para en el anillo aromático, genera que su máximo de absorción aparezca a longitudes de onda de mayor frecuencia (Izquierda), ya que la capacidad donadora de densidad electrónica se ve disminuida por la falta de un anillo aromático. Sin embargo, esta falta de simetría por parte de estos compuestos, genera una mayor relajación no radiativa por parte de los compuestos XII y XIII, lo que se ve reflejado en sus desplazamientos de Stokes de 115 nm y 120 nm respectivamente y con ello un alto rendimiento cuántico.

A continuación, se muestran las estructuras de todos los Curcuminoides-BF₂ simétricos obtenidos en este trabajo, así como el análisis de resultados de sus espectros de absorción, emisión y espectros de Flúor correspondientes.

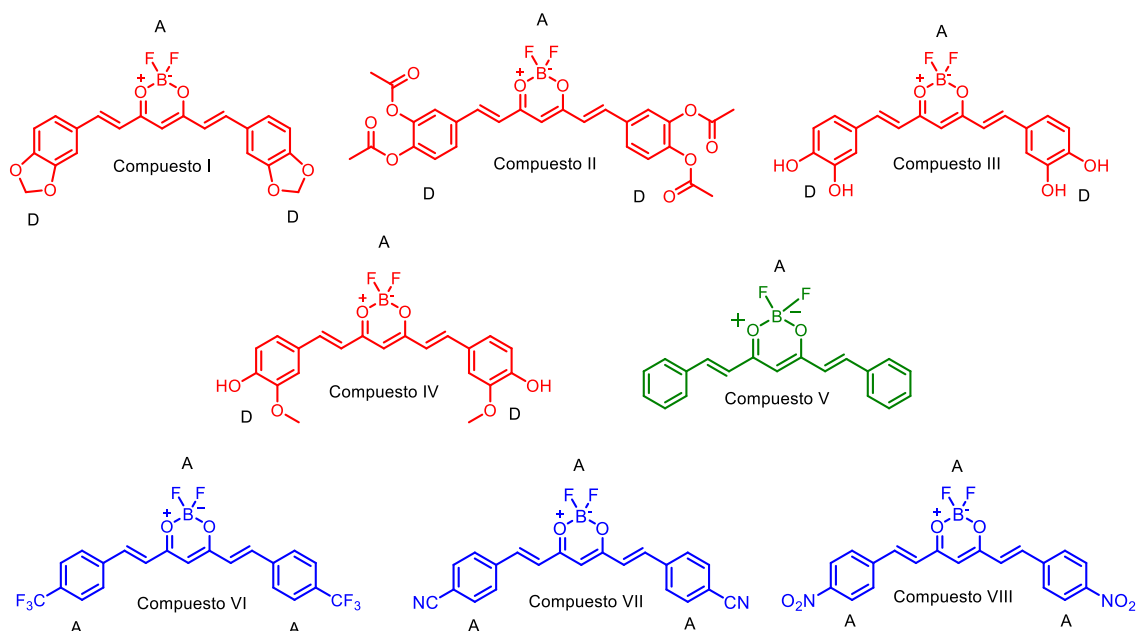


Figura 45. Estructuras químicas de Curcuminoides-BF₂ simétricos (I-VIII).

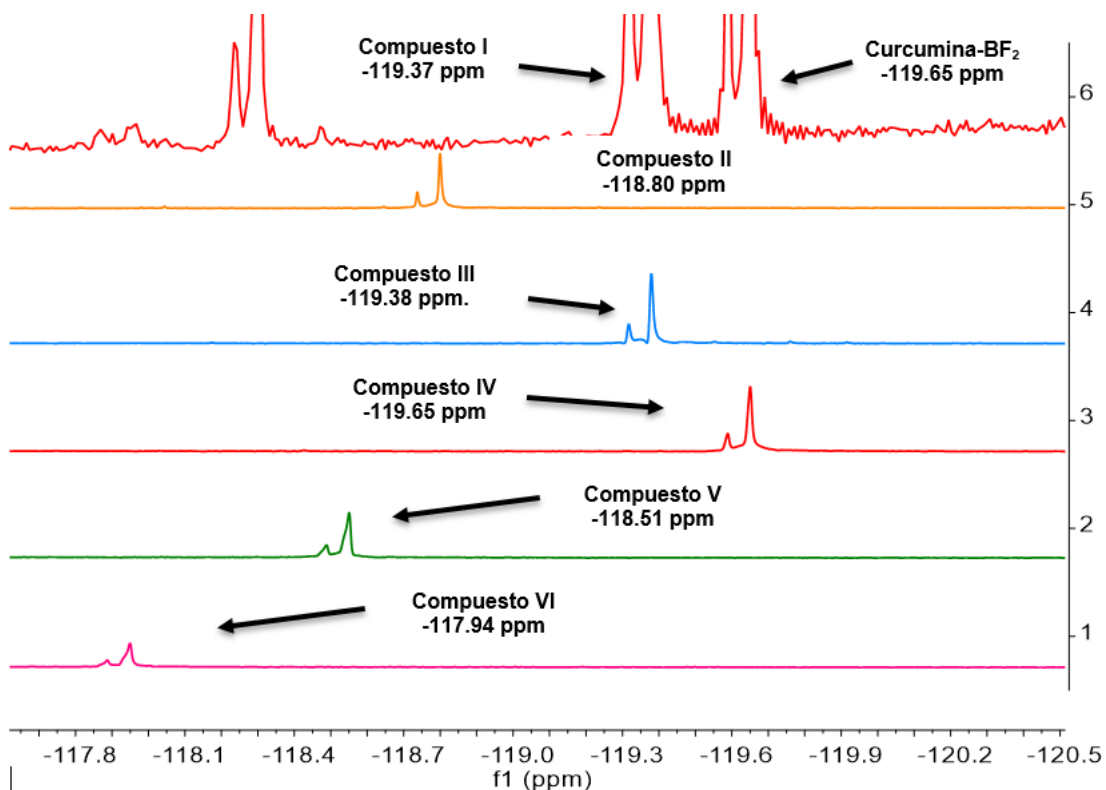


Figura 46. Espectros de RMN-¹⁹F para Curcuminoides-BF₂ simétricos (I-VI).

En la Figura 46 se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{19}F de algunos Curcuminoides- BF_2 simétricos (I-VI). Las señales observadas en la Figura 46 corresponden a la presencia de Flúor en las moléculas, es posible observar una señal intensa que integra para ambos Flúor que contienen las moléculas, esto debido a que el ^{19}F no tiene un acoplamiento con el ^{11}B debido al alto momento cuadrupolar que tiene este isótopo (^{11}B).⁴⁸ Sin embargo, se observa una pequeña señal a un lado de la señal principal, debido a que existe un ligero acoplamiento entre el ^{19}F - ^{10}B , este isótopo de boro representa un 18.8% en su abundancia natural,⁵⁹ por lo que es posible apreciarlo en todos los espectros de ^{19}F que se realizaron en este trabajo como una pequeña señal a un lado de la señal principal de Flúor. Todas estas señales se encuentran con diferentes desplazamientos químicos dentro del espectro, esto debido al fenómeno de protección (derecha) y desprotección (izquierda) de los núcleos de flúor. Este fenómeno de protección y desprotección de los núcleos de Flúor se debe a la densidad electrónica transferida desde los sustituyentes en el anillo aromático al centro de la molécula donde se encuentra el grupo BF_2 o viceversa. La protección de los núcleos de Flúor se genera cuando los grupos donadores de densidad electrónica distribuyen la densidad de carga hacia el núcleo BF_2 , lo que genera una protección de ambos núcleos de flúor debido a la transferencia de carga intramolecular. Por el lado contrario, cuando los sustituyentes en los anillos aromáticos son grupos atractores de densidad electrónica (VI-VIII), se observa el fenómeno de desprotección a los núcleos de flúor, debido a que la densidad electrónica se concentra en los anillos aromáticos, así como en los sustituyentes que contiene la molécula.

Es posible notar como este fenómeno de protección o desprotección del grupo BF_2 en los espectros de flúor, se relaciona directamente con la absorción y emisión de fluorescencia por la transferencia de carga intramolecular (TCI), ya que se observa una tendencia similar en los desplazamientos de los máximos de absorción y fluorescencia con los desplazamientos químicos observados en los espectros de flúor, debido a los sustituyentes terminales en cada molécula.

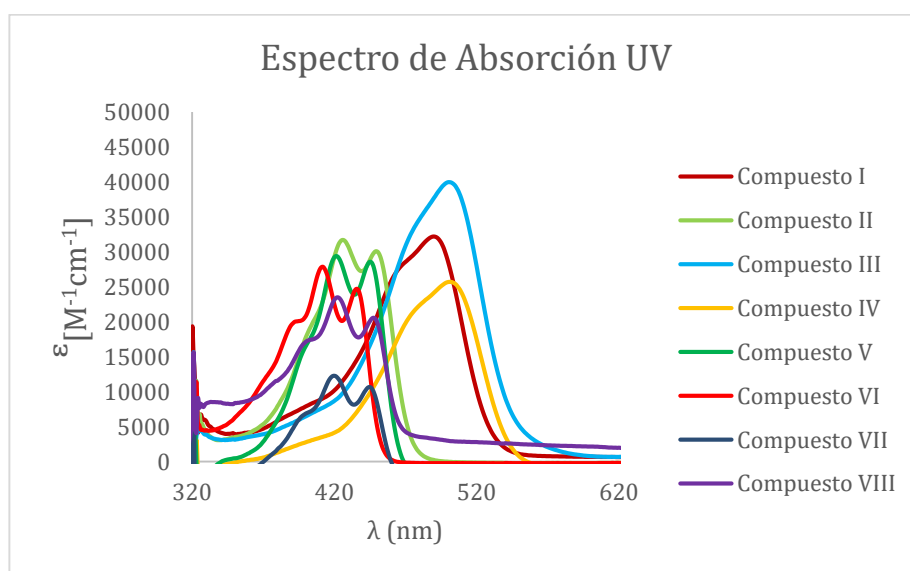


Figura 47. Espectros de absorción UV-Vis para Curcuminoides- BF_2 simétricos (I-VIII) a una concentración de 5×10^{-6} M en cetona.

En la Figura 47 es posible apreciar los espectros de absorción UV-Vis de los Curcuminoides-BF₂ simétricos obtenidos en este trabajo. Tomando como punto de partida al compuesto V debido a que tiene ambos anillos aromáticos a los extremos libre de sustituyentes, es posible observar el efecto que genera introducir sustituyentes con capacidad de donar densidad electrónica en ambos anillos aromáticos, como es el caso de los compuestos I, III y IV.

Estos derivados de Curcumina-BF₂ tienen unidades aromáticas con grupos donantes de densidad electrónica en ambos extremos de la molécula y una unidad aceptora en el centro de la misma, que a su vez se encuentra conjugada por enlaces dobles (D- π -A- π -D). El adicionar sustituyentes donadores de densidad electrónica a los anillos aromáticos, genera un efecto de batocromía al espectro de UV-Vis, así como una mayor absorbancia ya que se observa un desplazamiento de los espectros de UV-Vis hacia zonas de baja energía (derecha) de hasta 50 nm, así como bandas de absorción más intensas en el caso del compuesto III con respecto al compuesto V.

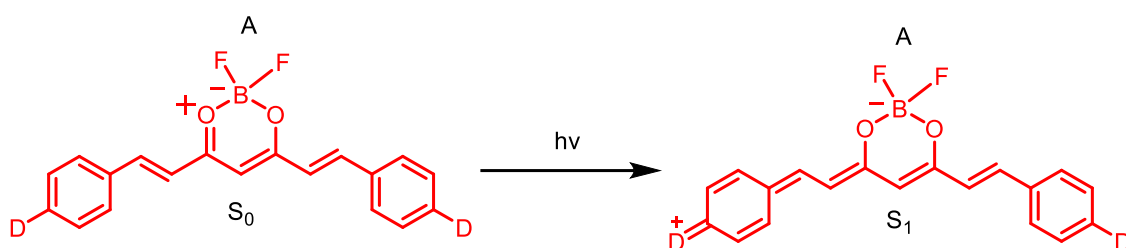


Figura 48. Propuesta de estado excitado para compuestos con unidades donadoras de densidad electrónica.

Este fenómeno de desplazamiento del máximo de absorción hacia zonas de baja energía observado en el espectro de absorción UV-Vis (batocromia) es indicativa de la naturaleza de las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ en las moléculas con sustituyentes donadoras de densidad electrónica en el estado excitado. En la Figura 48 se muestra una propuesta del estado excitado cuando la molécula interactúa con radiación electromagnética con longitud de onda determinada. Al ser una molécula con sustituyentes donadores de densidad electrónica, la parte donadora es capaz de introducir densidad electrónica al anillo aromático mediante transiciones $n \rightarrow \pi^*$, estas transiciones son de menor energía por lo que no es posible observarlas debido a que las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ son las que se observan con mayor intensidad en el espectro. Posteriormente la densidad electrónica es conjugada a través de la molécula con ayuda de los enlaces π que se encuentran en la estructura, formando una especie conjugada desde los extremos hacia el centro de la molécula (A), este fenómeno se conoce como efecto cuadrupolar, donde la molécula es capaz de transferir densidad electrónica de los extremos de la molécula, a una parte aceptora en el centro de la estructura.⁵⁷ Este mismo fenómeno es posible de observar en los espectros de ¹⁹F debido al desplazamiento químico que presentan los picos que corresponden a los núcleos de Flúor, por la carga transferida de los sustituyentes al centro de la molécula.

Por otro lado, este fenómeno de transferencia de carga intramolecular hacia la parte aceptora en la molécula no es la única transición presente en el compuesto II, ya que su espectro de UV-Vis muestra dos máximos de absorción a longitudes de onda de mayor frecuencia. La aparición de dos máximos a longitudes de onda de mayor frecuencia es indicativa de que los grupos acetilos presentes en la

molécula no son capaces de donar densidad electrónica con la misma facilidad que los compuestos I, III y IV hacia la parte aceptora en el centro de la molécula, ya que los grupos acetilo son capaces de entrar en resonancia con el oxígeno, impidiendo así la donación de densidad electrónica hacia la parte aromática y, por ende, impidiendo la conjugación de la molécula a través de los enlaces π hacia la parte aceptora en el centro de la molécula, tal como se muestra en la Figura 25.

De igual manera, esta diferencia en la donación de densidad electrónica propicia que la distribución de carga se concentre principalmente en el anillo aromático en vez de distribuirse hacia la parte aceptora, por lo que es posible observar dos máximos de absorción a diferentes longitudes de onda, ya que cada máximo representa a un estado excitado de diferente energía que involucra diferentes transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$, por ende, una diferente distribución de carga en la molécula.

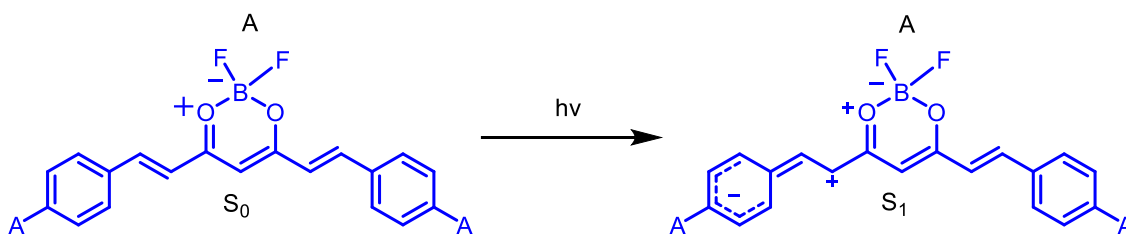


Figura 49. Propuesta de estado excitado para compuestos con unidades aceptoras de densidad electrónica.

Es posible observar este mismo fenómeno de dos máximos para los espectros de los compuestos V-VIII, debido a las diferentes transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, lo que indica una distribución de carga diferente para cada máximo de absorción que pueden presentar estas moléculas al interactuar con la luz. Sin embargo, también es posible notar como los compuestos VI-VIII presentan un efecto hipsocromico poco marcado con respecto al compuesto V, esto debido a que su diseño molecular contiene grupos atradores de densidad electrónica (A- π -A- π -A) en los extremos de la molécula, estos grupos aceptores de densidad electrónica provocan que la densidad de carga se concentre en los anillos aromáticos⁶³ como se propone en la Figura 49. Esta transferencia de carga puede ser introducida al grupo aceptor si tiene orbitales π^* disponibles, provocando así que la transferencia de carga intramolecular no se promueva hacia el centro de la molécula, lo que genera un máximo de absorción a longitudes de onda más corta.⁴³

Estos complejos Curcuminoides-BF₂ simétricos mostraron bandas de absorción en el UV-Vis en un rango de 412-501 nm lo que corresponde a intensas transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ que son deseables para tintes fluorescentes o como fotosensibilizadores. Por otra parte, es posible observar como varía la absorbancia de cada compuesto a pesar de ser medidos a la misma concentración (5×10^{-6} M) y en el mismo disolvente (acetona) al ser expuesto a radiación electromagnética. Los compuestos con propiedades donadoras de densidad electrónica mostraron una mayor tendencia a la absorbancia en comparación a sus análogos con sustituyentes de propiedades atractoras. Esto se puede explicar mediante la estructura de las moléculas, ya que los compuestos con sustituyentes donadores de densidad electrónica son capaces

de absorber más luz a baja longitud de onda debido a la facilidad con la que se promueve al estado excitado, mientras que los complejos Curcuminoides-BF₂ con sustituyentes electroattractores necesitan de irradiación con menor longitud de onda y experimentalmente tienen una menor absorbancia que sus análogos con propiedades donadoras, cabe resaltar que estos compuestos no pertenecen al sistema Push-Pull, debido a que en su estructura química no existe un grupo con capacidad para donar densidad electrónica, al ser todas sus regiones aceptoras, sin embargo, siguen perteneciendo a sistemas Curcuminoides-BF₂ y por ello son de interés para este trabajo .

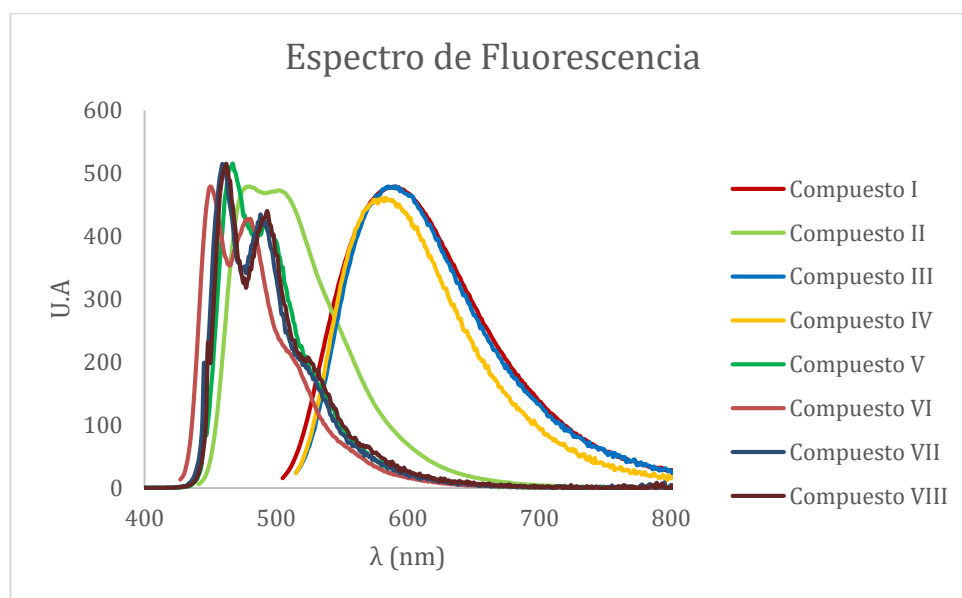


Figura 50. Espectros de Fluorescencia normalizado para Curcuminoides-BF₂ simétricos (I-VIII) a una concentración de 5×10^{-6} M en acetona.

Por otro lado, en la Figura 50 es posible apreciar los espectros de fluorescencia de los Curcuminoides-BF₂ simétricos mencionados previamente. Como se observa en el espectro de fluorescencia, los compuestos muestran cierta tendencia a ser el reflejo de su espectro de absorción, por lo que es posible notar el mismo fenómeno de batocromía para los compuestos I, III y IV cuyas moléculas tienen fuertes grupos donadores de densidad electrónica, lo que genera emisiones de fluorescencia de baja energía. Por su parte, los compuestos que contienen grupos atractores de densidad electrónica en su estructura, generan un efecto hipsocrómico en los espectros de fluorescencia con respecto al compuesto V. Es interesante notar también como el compuesto II comienza a tener cambios significativos en el espectro de fluorescencia con respecto al de absorción, ya que es evidente como ambos máximos en el espectro de fluorescencia comienzan a juntarse en una sola señal más ancha, este fenómeno se explica en la sección del compuesto II al realizar la prueba de solvatocromia.

Por último, se aprecia como el introducir grupos atractores de densidad electrónica a los extremos de la molécula, genera en algunos casos un aumento en el rendimiento cuántico de fluorescencia, así como un bajo desplazamiento de Stokes (compuesto V-VIII), con respecto a los grupos donadores fuertes de densidad electrónica (Compuestos I, III y IV), quienes tienen en algunos casos un bajo rendimiento cuántico, pero un alto desplazamiento de Stokes que van

desde 86 a 101 nm. De estos resultados se puede notar como los rendimientos cuánticos son mayores para los compuestos con diseño molecular A- π -A- π -A (VI-VIII), estos compuestos requieren de una longitud de onda corta para llevar a cabo las transiciones electrónicas necesarias y acceder al estado excitado. El rendimiento cuántico está relacionado con la capacidad de una molécula para captar fotones y posteriormente emitirlos a menor longitud de onda, por lo que es normal esperar que el rendimiento cuántico para los compuestos D- π -A- π -D disminuya debido a la relajación que sufren estas moléculas debido al disolvente y está relacionado con el desplazamiento de Stokes, ya que un mayor desplazamiento de Stokes implica una mayor relajación de la molécula en el estado excitado y por ende, una menor emisión de fotones.

A continuación, se muestran algunas estructuras de los Curcuminoides-BF₂ simétricos y no simétricos obtenidos en este trabajo, así como el análisis de resultados de sus espectros de absorción, emisión y espectros de Fluóro correspondientes.

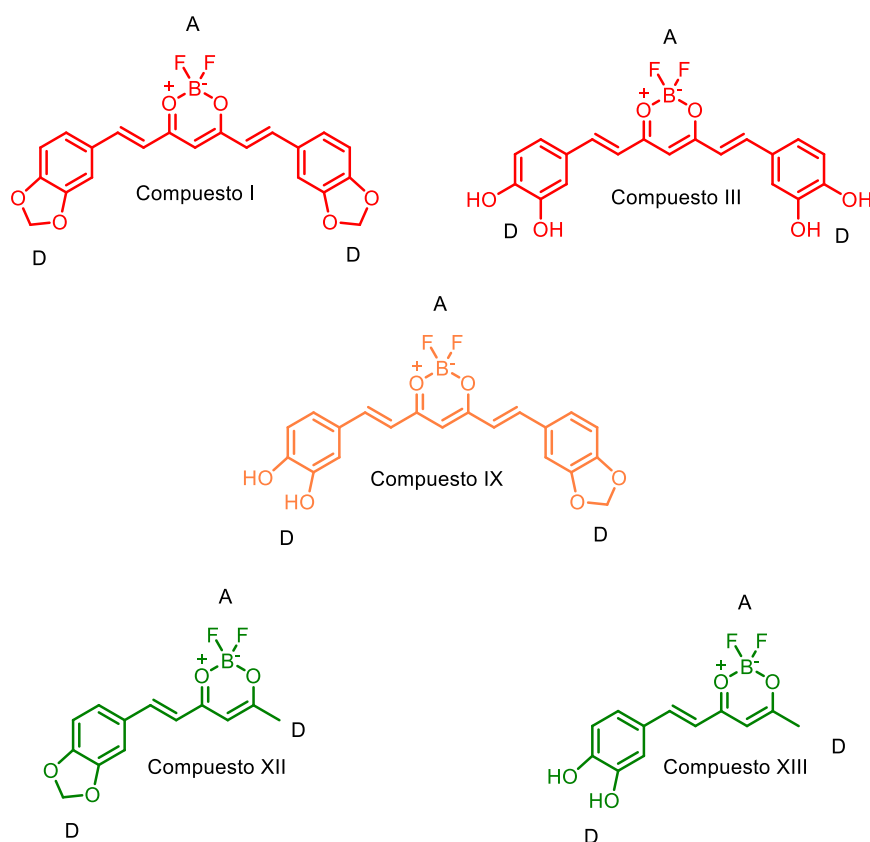


Figura 51. Estructuras químicas para Curcuminoides-BF₂ simétricos y no simétricos (I, III, IX, XII y XIII).

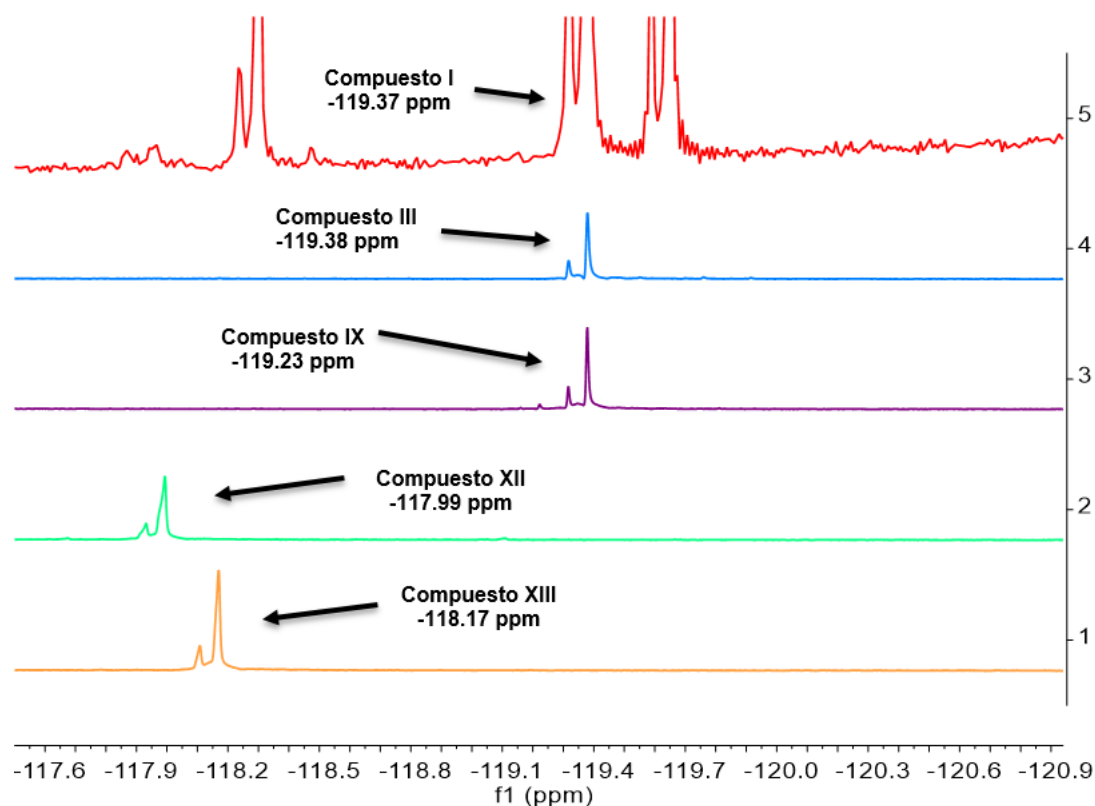


Figura 52. Espectros de RMN- ^{19}F para Curcuminoides- BF_2 simétricos y no simétricos (I, III, IX, XII, XIII).

En la Figura 52 se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{19}F de algunos Curcuminoides- BF_2 simétricos y no simétricos (I, III, IX, XII y XIII). En esta figura es posible observar como los compuestos I, III y IX tienen un desplazamiento químico muy parecido, variando entre 0.01-0.15 ppm y apareciendo en regiones del espectro con alta protección de los núcleos de ^{19}F . Este fenómeno se debe a los grupos terminales que contiene el anillo aromático, siendo estos grupos con capacidad para donar densidad electrónica y con ello, generar el efecto de protección sobre los núcleos BF_2 . Por su parte, las señales de ^{19}F de los compuestos XII y XIII aparecen con desplazamientos más altos, lo que indica una menor protección de los núcleos BF_2 , este fenómeno se explica debido a la falta de un anillo aromático adicional con capacidad de donar densidad electrónica al centro de la molécula, como es el caso de los compuestos I, III y IX. El que la molécula tenga un solo anillo terminal con sustituyentes capaces de donar densidad electrónica, le genera un fenómeno de desprotección al núcleo BF_2 , ya que existe menos densidad electrónica con posibilidad de ser transferida de la parte donadora a la parte aceptora en estos diseños moleculares (Push-Pull), generando una desprotección de estos núcleos en comparación con los sistemas D- π -A- π -D.

Es posible observar como el fenómeno de protección y desprotección de los núcleos de Flúor tiene una repercusión directa en los espectros de absorción y fluorescencia que se muestra en las Figuras 53 y 54.

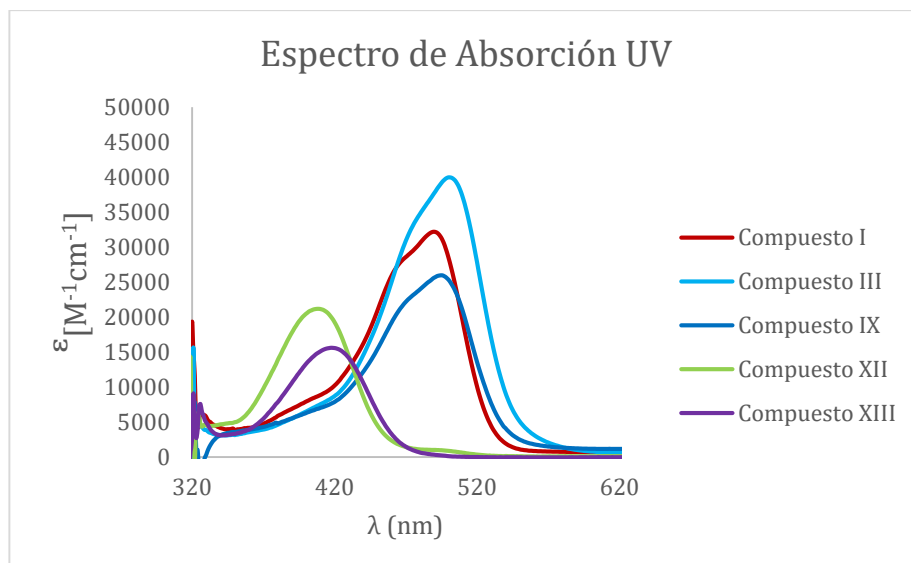


Figura 53. Espectros de absorción UV-Vis para Curcuminoides-BF₂ simétricos y no simétricos (I, III, IX, XII y XIII) a una concentración de 5×10^{-6} M en acetona.

En la Figura 53 se observa la comparación de los espectros de UV-Vis para dos Curcuminoides-BF₂ simétricos (I y III) respecto a su análogo Curcuminoides-BF₂ no simétrico (IX), así como a sus respectivos Hemicurcuminoides-BF₂ (XII y XIII). Es posible observar un efecto hipsocrómico de los compuestos XII y XIII de hasta 80 nm con respecto al compuesto I y III. Los compuestos XII y XIII poseen arquitecturas moleculares del tipo (D- π -A), lo que significa que carecen de una conjugación π , así como de un anillo aromático con capacidad de donar densidad electrónica en un extremo de la molécula. La carencia de este anillo aromático genera que las moléculas requieran de una energía con mayor longitud de onda para poder alcanzar el estado excitado, algo que se observa previamente en los espectros de Flúor y sus desplazamientos químicos. Por otro lado, al comparar a los compuestos I y III con su análogo no simétrico (Compuesto IX), se observa que no existe un efecto batocrómico o hipsocrómico significativo en el espectro de absorción UV-Vis de esta molécula con respecto a sus análogos simétricos.

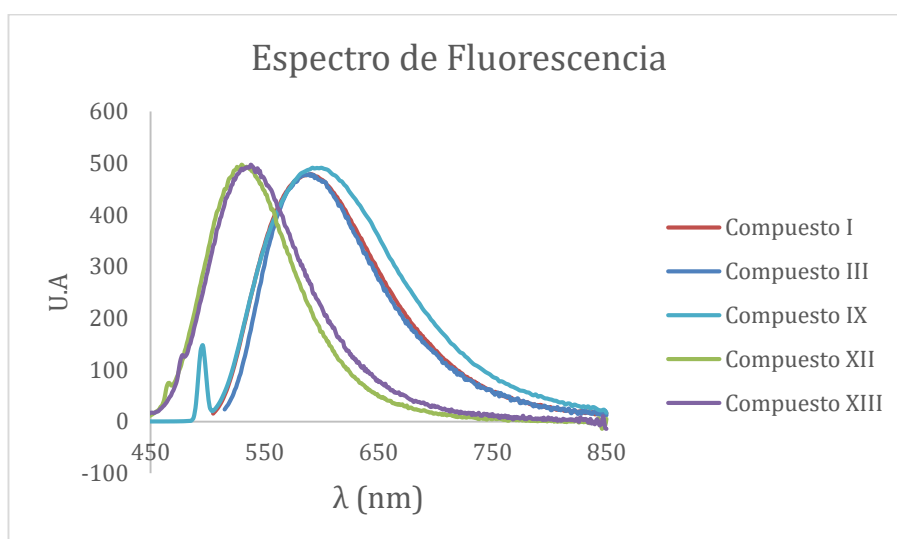


Figura 54. Espectros de emisión de Fluorescencia normalizado para Curcuminoides-BF₂ simétricos y no simétricos (I, III, IX, XII y XIII) a una concentración de 5×10^{-6} M en acetona.

De igual forma se observa en la Figura 54 los espectros de fluorescencia de los compuestos I, III, IX, XII y XIII, es posible notar como se conserva la simetría observada en los espectros de absorción UV-Vis, donde se vuelve a notar el efecto Hipsocrómico de los compuestos XII y XIII con respecto a sus análogos simétricos (Compuestos I y III). En este mismo sentido, es posible observar un mayor desplazamiento de Stokes para los compuesto XII y XIII al comparar sus espectros de absorción UV con respecto a sus espectros de fluorescencia, teniendo valores entre 115 y 120 nm aproximadamente para estos compuestos, mientras que los compuestos I y III presentan desplazamientos de Stokes de 101 nm y 89 nm respectivamente. Por otro lado, es posible notar un aumento en el rendimiento cuántico de fluorescencia de las moléculas XII y XIII de hasta 5 veces con respecto a sus análogos simétricos (I y III), este aumento en el rendimiento cuántico también es observado, aunque en menor proporción en el compuesto IX que es el análogo no simétrico de estos compuestos, por lo que el generar Curcuminoides-BF₂ con propiedades donadoras de densidad electrónica con sustituyentes de diferente naturaleza (No simétricos), potencia el rendimiento cuántico de fluorescencia, aunque no se observa una mejora en el desplazamiento de los máximos hacia longitudes de onda de menor energía. Por otra parte, el llevar a cabo la síntesis de Hemicurcuminodes-BF₂ (XII y XIII) genera un aumento en el rendimiento cuántico de fluorescencia, pero de igual forma, genera un aumento en la frecuencia de la longitud de onda para acceder al estado excitado de estas moléculas.

A continuación, se muestran algunas estructuras de los Curcuminoides-BF₂ simétricos y no simétricos obtenidos en este trabajo, así como el análisis de resultados de sus espectros de absorción, emisión y espectros de Flúor correspondientes.

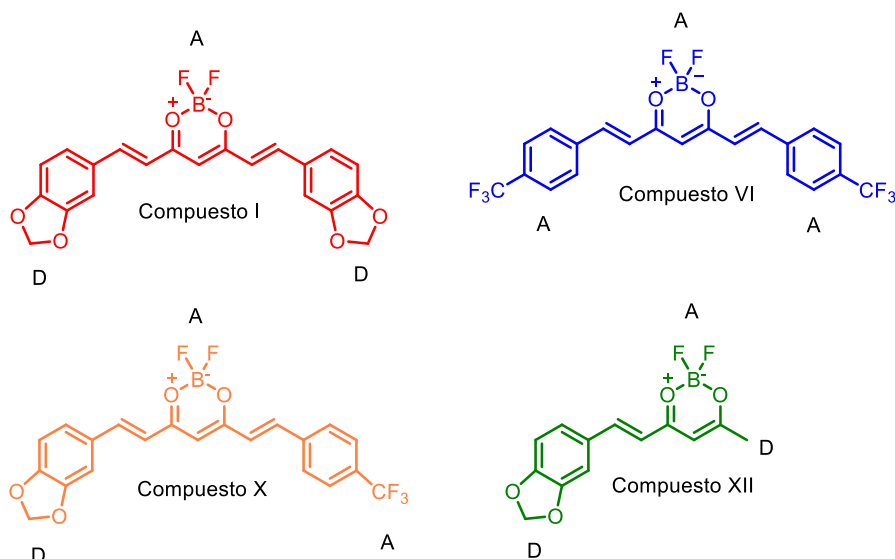


Figura 55. Estructuras químicas para Curcuminoides-BF₂ simétricos y no simétricos (I, VI, X y XII).

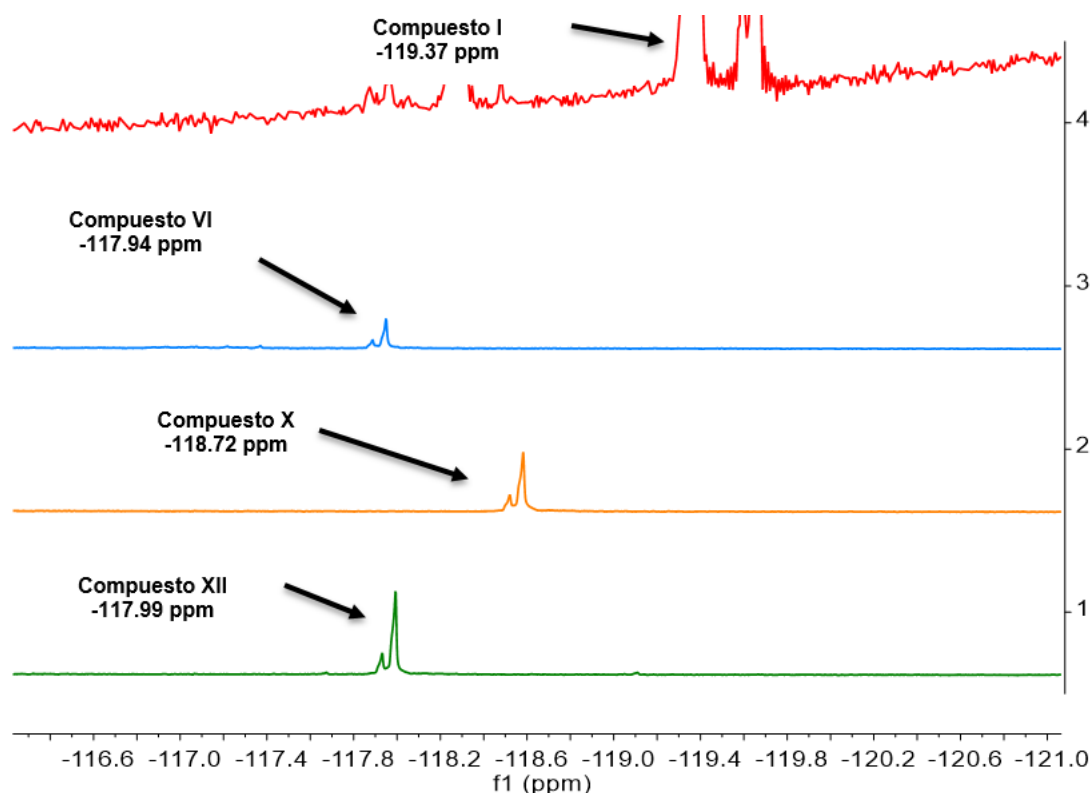


Figura 56. Espectros de RMN- ^{19}F para Curcuminoides- BF_2 simétricos y no simétricos (I, VI, X y XII).

En la Figura 56 se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{19}F de algunos Curcuminoides- BF_2 simétricos (I, VI) y no simétricos (X, XII). Podemos observar como el espectro del compuesto I se encuentra a menor desplazamiento químico (derecha) que todos los compuestos mostrados en el espectro, lo que indica una mayor protección del núcleo BF_2 debido a la transferencia de carga intramolecular por parte de los sustituyentes a los extremos de la molécula. Por otro lado, el compuesto X presenta el mismo fenómeno de protección que el Compuesto I, pero en menor grado. Esto debido a que en su estructura química contiene un anillo aromático con el mismo sustituyente donador de densidad electrónica presente en la molécula del Compuesto I, lo que genera que este sustituyente transfiera densidad electrónica hacia el núcleo BF_2 . Sin embargo, este efecto de protección se observa en menor proporción, ya que en la estructura del compuesto X, también se encuentra una unidad aceptora adicional de densidad electrónica ($\text{D}-\pi-\text{A}-\pi-\text{A}$), lo que genera que la protección del núcleo BF_2 se vea disminuida en comparación del Compuesto I, sin embargo, la transferencia de carga que le genera esta unidad donadora, propicia que aparezca a un menor desplazamiento químico su señal de correspondiente al flúor en comparación al compuesto VI, el cual es un Curcuminoides- BF_2 simétrico con estructura molecular $\text{A}-\pi-\text{A}-\pi-\text{A}$, por lo que su espectro nos muestra una desprotección del grupo BF_2 . Finalmente, es importante notar que esta protección que se le genera al núcleo BF_2 en el Compuesto X, no solo es causada por el efecto donador del sustituyente, ya que al hacer la comparación entre el Compuesto X y el Compuesto XII, es posible observar como este último aparece en una zona de menor protección, debido a la falta de un anillo aromático adicional que le transfiera densidad electrónica al

centro de la molécula, por lo que la unidad aceptora adicional en el Compuesto X, ayuda a generar una mayor protección del núcleo BF₂.

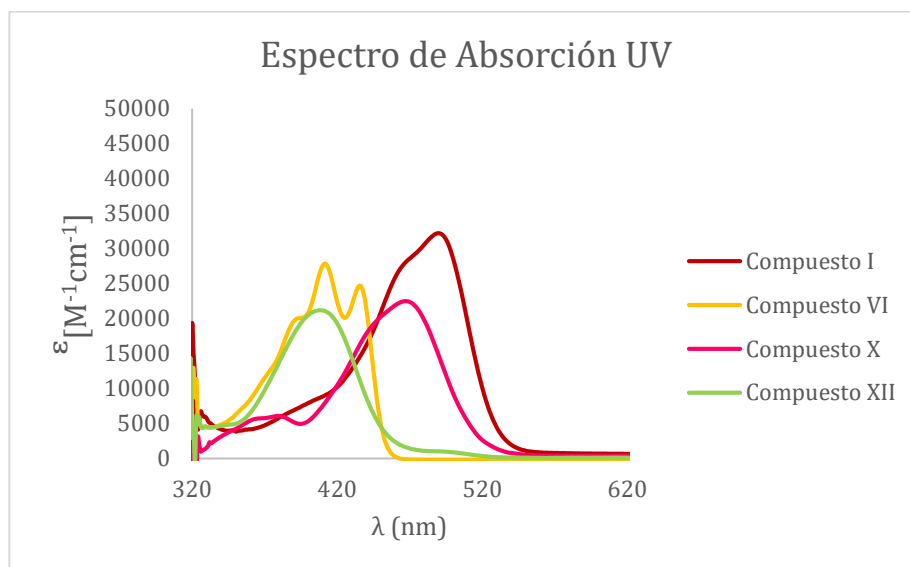


Figura 57. Espectros de absorción UV-Vis para Curcuminoides-BF₂ simétricos y no simétricos (I, VI, X y XII).

En la Figura 57 se observa la comparación de los espectros de UV-Vis para dos Curcuminoides-BF₂ simétricos (I y VI) respecto a su análogo Curcuminoides-BF₂ no simétrico (X), así como a su respectivo Hemicurcuminoides-BF₂ (XII).

Es posible observar como el espectro del compuesto I es quien tiene un máximo de absorción a una mayor longitud de onda (490 nm), también se logra apreciar un ligero hombro que sobresale en el espectro de este compuesto a una mejor longitud de onda, lo cual corresponde a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$, pero dentro del anillo aromático, por lo que la densidad electrónica es capaz de deslocalizarse dentro de los anillos aromático, sin embargo, las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ que se llevan a cabo a lo largo de toda la molécula son más intensas, por lo que esta deslocalización en el anillo se logra apreciar ligeramente. Por otro lado, el compuesto VI (Simétrico) tiene un efecto hipsocrómico con respecto al compuesto I, ya que se observan sus dos máximos a 412 y 436 nm respectivamente, de igual forma el compuesto XII tiene su máximo de absorción a 415 nm, muy cercano al primer máximo del compuesto VI. Finalmente, el compuesto X (No simétrico) tiene un máximo de absorción a 467 nm, lo que implica un efecto de hipsocromía con respecto a su análogo simétrico, el compuesto I. Inversamente, al comparar el espectro del compuesto X con su otro análogo simétrico (Compuesto VI), se observa un efecto de batocromía. Todas estas transiciones electrónicas presentes en el espectro de absorción UV-Vis son de naturaleza $\pi \rightarrow \pi^*$.

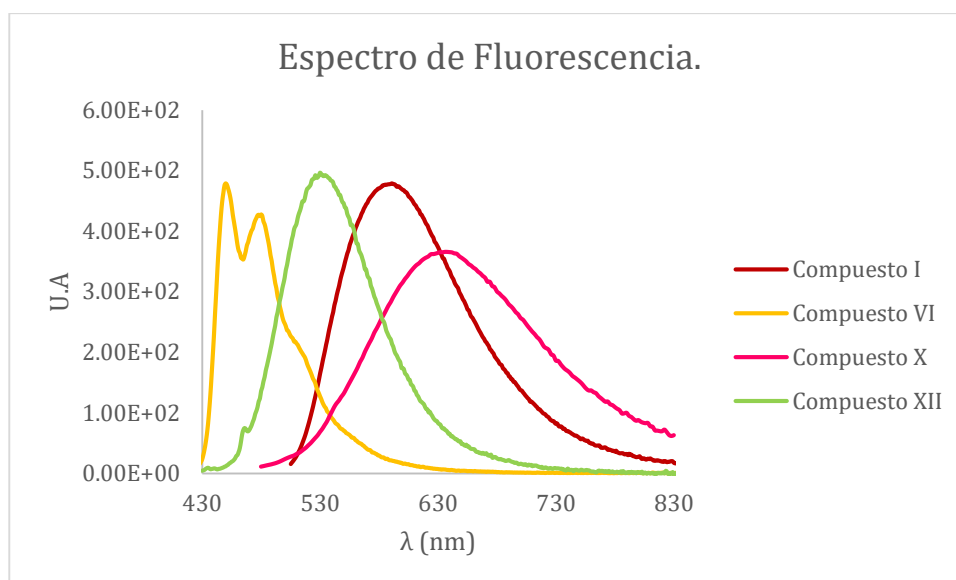


Figura 58. Espectros de emisión de Fluorescencia para Curcuminoides-BF₂ simétricos y no simétricos (I, VI, X y XII).

En la Figura 58 se muestran los espectros de fluorescencia obtenidos experimentalmente de los compuestos I, VI, X y XII, es posible notar como se genera un cambio en la simetría mostrada por el espectro de absorción UV-Vis en la figura 57. Para los compuestos, VI y XII se observa el mismo patrón mostrado en el espectro de UV-Vis, siendo un poco más marcada la distancia de los máximos entre sí, lo que indica un mayor efecto batocrómico (591 nm) con respecto al compuesto VI (450, 478 nm), así como un desplazamiento de Stokes mayor para el compuesto XII (115 nm) que para el compuesto VI (40 nm) con respecto a sus espectros de UV-Vis. Siguiendo la tendencia mostrada por el espectro de Absorción (Figura 57), el compuesto I es quien debería tener un mayor desplazamiento de su máximo de fluorescencia hacia la derecha en la gráfica (591 nm) tomando en cuenta la simetría de acuerdo al principio de Franck-Condon.⁶² Sin embargo, se observa que el compuesto X es quien tiene el mayor efecto batocrómico (637 nm), superando al de su análogo simétrico (compuesto I). Para explicar esta fuera de tendencia mostrada por parte del compuesto X en el espectro de fluorescencia, se propone que la molécula al llegar al estado excitado, genera una nueva configuración electrónica en su estructura debido a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ que se generan a lo largo de la molécula al absorber radiación electromagnética,⁶³ esto provoca un mayor carácter dipolar en la molécula. La consecuencia de obtener este mayor carácter dipolar en el estado excitado debido a las transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$ y a la no simetría de la molécula, es un alto grado de relajación de la molécula al interacción con el disolvente^{40, 43} (acetona). Esta mayor interacción de la molécula con el medio polar en el que se encuentra, provoca que la molécula pierda mayor energía debido a los procesos no radiativos (relajación vibracional y conversión interna) que se llevan a cabo antes de que la molécula emita la energía en forma de luz. Estos procesos no radiativos se ven favorecidos por el disolvente, lo que genera un mayor efecto batocrómico para la molécula en su espectro de fluorescencia, perdiendo así, el mismo patrón observado en el espectro de absorción UV-Vis. Estos resultados experimentales observados en el espectro de fluorescencia para el compuesto X, indican que si existe un impacto considerable en la emisión de fluorescencia de los Curcuminoides-BF₂ no simétricos cuando los

sustituyentes en los anillos aromáticos tienen propiedades donadoras de densidad electrónica por un lado y propiedades atractoras de densidad electrónica en el otro extremo.

Finalmente, al analizar los rendimientos cuánticos de todos los compuestos mostrados en los espectros, es posible observar como el compuesto X, tiene un mayor rendimiento cuántico que sus análogos simétricos (Compuestos I y VI), sin embargo, es superado en rendimiento cuántico por el compuesto XII, mostrando así, que los compuestos no simétricos, tienen un mejor rendimiento cuántico que sus análogos simétricos.

Por último, se muestran algunas estructuras de los Curcuminoides-BF₂ simétricos y no simétricos obtenidos en este trabajo, así como el análisis de resultados de sus espectros de absorción, emisión y espectros de Flúor correspondientes.

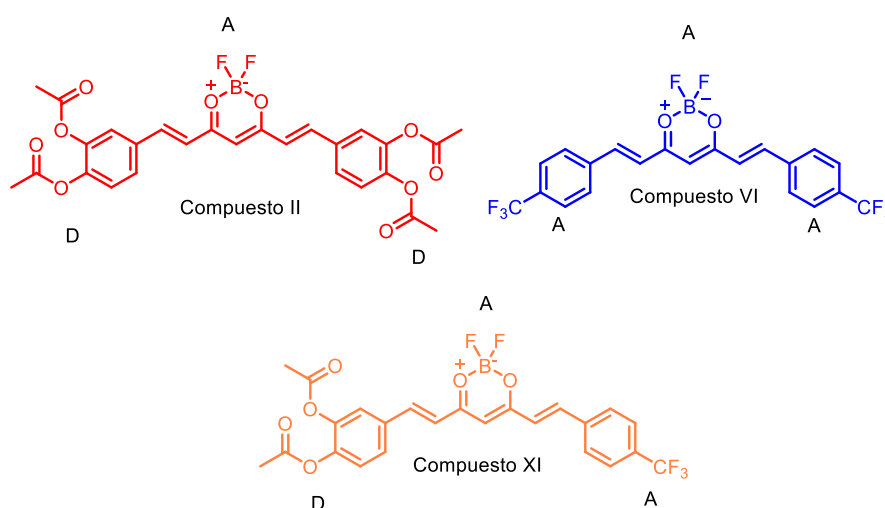


Figura 59. Estructuras químicas para Curcuminoides-BF₂ simétricos y no simétricos (II, VI, XI).

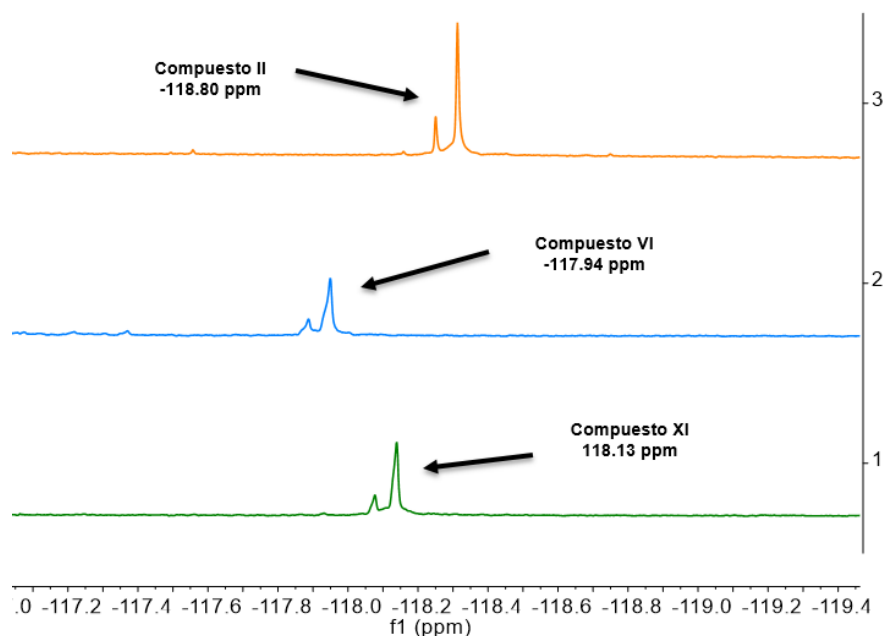


Figura 60. Espectros de RMN-¹⁹F para Curcuminoides-BF₂ simétricos y no simétricos (II, VI, XI).

Finalmente, en la Figura 60 se muestran los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{19}F de algunos Curcuminoides- BF_2 simétricos (II, VI) y no simétrico (XI). Como se ha venido observando en los casos anteriores, el fenómeno de protección y desprotección de los núcleos de Flúor tiene una tendencia similar al espectro de absorción que se muestra en la Figura 98. Esta protección debida a la transferencia de carga intramolecular se ve reflejado en el desplazamiento químico de los espectros de flúor de cada molécula. Podemos observar como el espectro del compuesto II se encuentra a menor desplazamiento químico (derecha) que todos los compuestos mostrados en el espectro. Por otro lado, el compuesto XI es quien le sigue en presentar un menor desplazamiento químico en comparación al compuesto VI, algo muy similar a lo observado en su espectro de absorción UV-Vis.

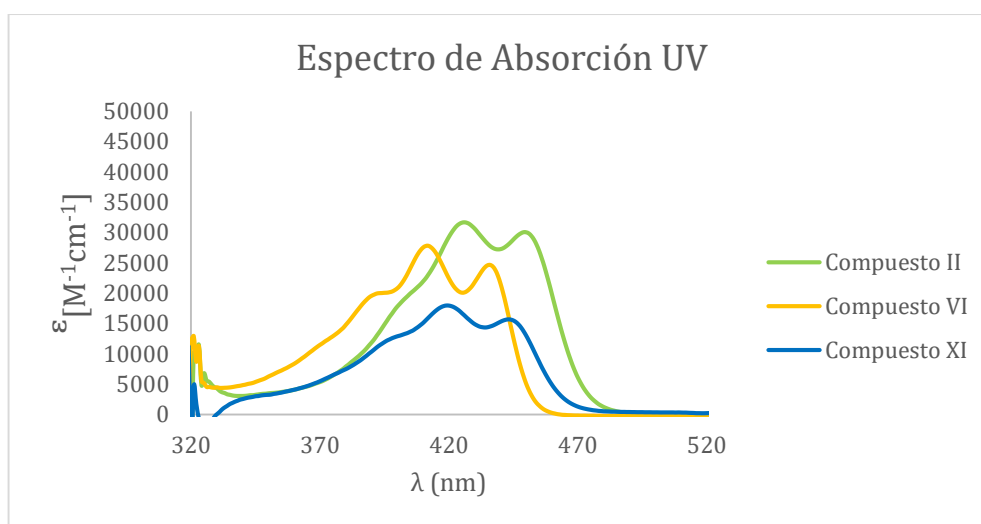


Figura 61. Espectros de absorción UV-Vis para Curcuminoides- BF_2 simétricos y no simétricos (II, VI, XI).

Finalmente, se observa en la Figura 61 el espectro de absorción UV-Vis para los compuesto II, VI y XI. Es posible notar como los máximos de absorción de los 3 compuestos, están muy juntos entre sí, teniendo al compuesto VI con dos máximos de absorción a una longitud de onda de 412 y 436 nm, siendo el compuesto que necesita de una mayor energía para alcanzar su estado excitado, seguido del compuesto XI, el cual tiene sus máximos de absorción a una longitud de onda de 420 y 443 nm respectivamente. Finalmente, tenemos el espectro del compuesto II, el cual muestra sus dos máximos de absorción a una longitud de onda de 426 y 449 nm respectivamente, siendo este último el compuesto con una menor longitud de onda de absorción. Todas estas transiciones electrónicas presentes en el espectro de absorción UV- Vis son de naturaleza $\pi \rightarrow \pi^*$.

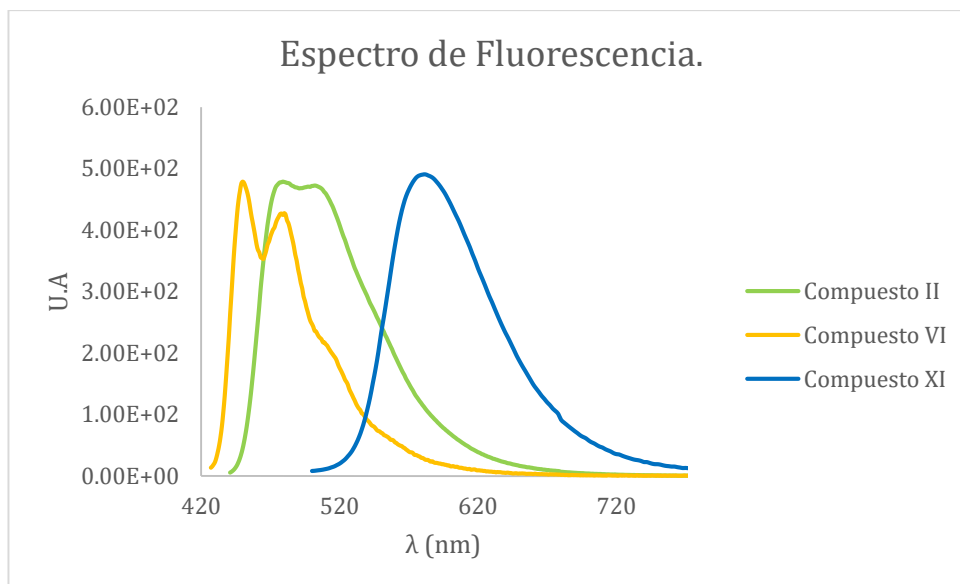


Figura 62. Espectros de emisión de Fluorescencia para Curcuminoides-BF₂ simétricos y no simétricos (II, VI, XI).

Por último, en la Figura 62 se observan los espectros de fluorescencia para los compuestos II, VI y XI respectivamente. Es posible notar como los espectros de los compuestos II y VI conservan las posiciones que se observan en el espectro de absorción UV- Vis, teniendo un mayor desplazamiento hacia zonas de alta energía por parte del compuesto VI (450, 478 nm). Por su parte, el compuesto II tiene su máximo de fluorescencia a 472 y 495 nm, observándose un ligero efecto batocrómico con respecto al espectro del compuesto VI. Sin embargo, para el compuesto XI se observa un cambio en la forma del espectro de fluorescencia, ya que se observa únicamente un máximo de fluorescencia a 580 nm, mientras que en su espectro de absorción UV vis se observan dos máximos de absorción a 420 y 443 nm respectivamente. Este cambio en la forma y el desplazamiento del espectro de fluorescencia a longitudes de onda de menor energía se puede explicar si tomamos en cuenta las transiciones electrónicas que ocurren en el estado excitado de naturaleza $\pi \rightarrow \pi^*$, ya que existen pérdidas de energía no radiativas que relajan el estado excitado antes de emitir el fotón de regreso, esto debido al alto momento dipolar de la molécula al alcanzar el estado excitado y debido a su estructura no simétrica.^{40, 42} Esta relajación que sufre la molécula previa a emitir el fotón, genera que la emisión se lleve a cabo a longitudes de onda de menor energía y por lo tanto, que la pérdida del fotón sea un promedio en energía para las dos configuraciones en los estados excitados de la molécula.

7.2 Actividad Citotóxica.

Actividad Citotóxica. Porcentaje de Inhibición a 10 μ M después de 48 h de incubación.							
Compuesto	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF-7	SKLU-1	COS7
I*	35.5	15.57	14.32	16.17	28.7	17.85	16.04
II	80.22	37.48	36.91	17.46	25.77	18.26	73.13
III	93.51	61.18	41.36	42.06	62.63	25.40	61.74
IV	97.56	80.63	58.02	83.04	89.38	91.02	98.51
V*	31.59	13.94	9.51	15.58	17.94	28.68	23.78
VI*	2.20	12.83	6.3	5.75	10.11	16.38	0.91
VII*	0.68	12.2	37.65	17.16	16.78	12.34	6.06
VIII*	3.91	20.63	NC	10.22	11.93	11.96	NC
IX	78.08	72.60	51.60	67.16	73.77	89.89	87.12
X	72.96	47.09	20.25	50.00	63.44	82.01	68.78
XI	84.47	66.46	51.11	57.74	43.15	63.36	89.56
XII	10.34	17.47	NC	10.79	11.68	13.11	12.44
XIII	28.66	28.69	8.93	24.55	33.58	50.84	16.13

Tabla 17: Screening biológico de Curcuminoides-BF₂. U251= glía de sistema nervioso central, PC-3= próstata, K562= leucemia, HCT-15= colon, MCF-7= mama, SKLU= pulmón. COS-7: línea celular de riñón de mono (no cancerosa): NC: no citotóxica. * baja solubilidad en DMSO.

El compuesto I muestra una baja citotoxicidad con respecto a sus análogos simétricos con diseño molecular D- π -A- π -D (Compuestos I-IV) debido a la baja solubilidad del compuesto.

Por su parte, el compuesto II muestra una cierta selectividad hacia la línea de glía de sistema nervioso central (U251), ya que es la línea con mayor porcentaje de inhibición (80.22%). Sin embargo, también se observa un porcentaje de inhibición considerablemente alto (73.13%) para línea control (COS7).

Al llevar a cabo la comparación entre los compuestos I y III respecto a sus análogos Hemicurcuminoides-BF₂ (XII y XIII), se observa que sus valores en todas las líneas de cáncer tuvieron una drástica disminución, siendo el compuesto XII, quien tuvo los valores más bajos de inhibición para todas las líneas, lo que indicaría que la adición de un anillo aromático con los mismos sustituyentes a la estructura de los Hemicurcuminoides-BF₂, genera un alto impacto en su citotoxicidad, aumentándola a más del doble en casi todas las líneas celulares. Por otro lado, se observa que el compuesto IX mostró valores parecidos en citotoxicidad a su análogo simétrico (compuesto III), teniendo un caso donde su valor de citotoxicidad es más bajo que el compuesto III, como la columna para cáncer de glía para el sistema nervioso (U251), no obstante, el adicionar dos anillos con sustituyentes diferentes en los extremos de la molécula, generó un aumento en los valores de citotoxicidad en casi todas las líneas de cáncer, incluyendo a la línea control (COS7).

Por su parte, el compuesto IV mostro altos valores de inhibición en todas las líneas celulares en que se probó, dando el valor más alto (98.51%) para la línea celular control de riñón de mono (COS7).

Los compuestos V, VI, VII y VIII mostraron los valores más bajos de inhibición para casi todas las células cancerosas que se muestran en la Tabla 16, sin embargo, este bajo valor de inhibición para los compuestos se puede atribuir a

su baja solubilidad en DMSO, por lo que no son muy fiables estos resultados debido a esta razón.

Por otro lado, los compuestos no simétricos obtenidos en este trabajo (Compuesto IX, X y XI) mostraron valores de inhibición relativamente altos en algunos casos y siendo más bajos estos valores en algunas otras líneas que sus análogos simétricos. En el caso del compuesto X, mostró en casi todas las líneas celulares valores de inhibición más bajos que los compuestos IX y XI.

Finalmente, los compuestos XII y XIII mostraron baja citotoxicidad en todas las líneas celulares cancerosas, así como en la línea control COS7, siendo el compuesto XII quien mostro nula actividad citotóxica en la línea K562 y una menor actividad en todas las líneas con respecto al compuesto XIII. De igual forma, se puede observar como existe una disminución drástica en la actividad citotóxica de estos compuestos con respecto a sus análogos simétricos (I y III).

8. Conclusiones.

1. Se logró cumplir con los objetivos planteados al inicio de este trabajo, al obtener y caracterizar una serie de complejos novedosos Curcuminoides-BF₂ con diferentes diseños moleculares D- π -A- π -D, A- π -A- π -A, D- π -A- π -A y D- π -A simétricos y no simétricos propuestos al inicio del trabajo.
2. Por otro lado, la hipótesis de partida fue correcta, ya que se observó una correlación directa entre la estructura química de cada compuesto representado por el fenómeno de protección y desprotección de los núcleos de ¹⁹F debido a la transferencia de carga intramolecular, con las propiedades de absorción UV-Vis y emisión de fluorescencia para cada diseño molecular. Ya que al tener sustituyentes con propiedades donadoras de densidad electrónica en estructuras Curcuminoides-BF₂, se observa una protección de los núcleos de ¹⁹F debido a la densidad electrónica transferida al centro BF₂, este fenómeno se ve reflejado en los máximos de absorción y emisión en los espectros, ya que una mayor protección del centro BF₂ implicó una longitud de onda de menor energía para acceder al estado excitado, así como un mayor desplazamiento de Stokes y un menor rendimiento cuántico de fluorescencia en estos compuestos. Por el lado contrario, una desprotección del núcleo BF₂ implicó una longitud de onda corta para acceder al estado excitado y un menor desplazamiento de Stokes, así como un mayor rendimiento cuántico de fluorescencia.
3. Se observaron diferencias en las propiedades de absorción UV-Vis de cada compuesto, así como en la emisión de fluorescencia y los rendimientos cuánticos para los compuestos simétricos y no simétricos obtenidos en este trabajo. La mayoría de estos compuestos presentaron transiciones electrónicas $\pi \rightarrow \pi^*$ que son deseables para tintes o sondas fluorescentes y fueron observadas estas transiciones en sus espectros de absorción y emisión. Cabe mencionar que estas transiciones electrónicas observadas en los espectros obedecen a orbitales de enlace π y π^* de diferente energía, siendo más notoria esta diferencia de energía en los espectros de absorción de las estructuras con diseño A- π -A- π -A. Sin

embargo, el estudio de estos novedosos complejos Curcuminoides-BF₂ no simétricos se vio limitado en la metodología de síntesis, ya que, hasta este momento no se cuenta en la literatura con una metodología simple y de pocos pasos para obtener selectivamente los compuestos no simétricos.

4. Finalmente, tomando en cuenta las propiedades fotofísicas y citotóxicas observadas en los compuestos obtenidos en este trabajo, es posible afirmar que los Curcuminoides-BF₂ no simétricos (IX, X y XI) son los que mostraron mejores resultados en cuanto a su rendimiento cuántico de fluorescencia, longitud de onda de emisión de fluorescencia, desplazamiento de Stokes y selectividad hacia ciertas líneas celulares cancerosas, como son: U251 y SKLU-1. Por su parte, los Hemicurcuminoides-BF₂ (XII y XIII) mostraron baja citotoxicidad a casi todas las líneas de cáncer, teniendo los valores más bajos de citotoxicidad de toda la serie para la línea celular sana (COS7).

Referencias.

1. Priyadarsini, K. I. Photophysics, photochemistry and photobiology of curcumin: Studies from organic solutions, bio-mimetics and living cells. *J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev.* **10**, 81–95 (2009).
2. Bharat B. Aggarwal, Chitra Sundaram, Nikita Malani, and H. I. *Curcumin: The Indian Solid Gold*.
3. Waranyoupalin, R. Wongnawa S, Wongnawa M. Studies on complex formation between curcumin and Hg(II) ion by spectrophotometric method: A new approach to overcome peak overlap. *Cent. Eur. J. Chem.* **7**, 388–394 (2009).
4. Goel, A., Kunnumakkara, A. B. & Aggarwal, B. B. Curcumin as ‘Curecumin’: From kitchen to clinic. *Biochem. Pharmacol.* **75**, 787–809 (2008).
5. Yallapu, M. M., Jaggi, M. & Chauhan, S. C. Curcumin nanoformulations: A future nanomedicine for cancer. *Drug Discovery Today* **17**, 71–80 (2012).
6. Minassi, A., Sánchez-Duffhues, G., Collado, J. A., Muñoz, E. & Appendino, G. Dissecting the pharmacophore of curcumin. Which structural element is critical for which action? *J. Nat. Prod.* **76**, 1105–1112 (2013).
7. Laali, K. K, Zwarycz A, Bunge S, Borosky G, Nukaya M, Kennedy G. Deuterated Curcuminoids: Synthesis, Structures, Computational/Docking and Comparative Cell Viability Assays against Colorectal Cancer. *ChemMedChem* **14**, 1173–1184 (2019).
8. Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A. & Aggarwal, B. B. Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Mol. Pharm.* **4**, 807–818 (2007).
9. J. Milobedzka, St, v. K. und V. L. J. Milobedzka, St, v. Kostanecki und V. Lampe: Zur Kenntnis des Curcumins. *Pap. Knowl. . Towar. a Media Hist. Doc.* **135**, (1994).
10. Zhang, Y. Tu L, Lu L, Li Y, Song L, Qi Q, Song H, Li Z, Huang W. Screening and

- application of boron difluoride complexes of curcumin as colorimetric and ratiometric fluorescent probes for bisulfite. *Anal. Methods* **12**, 1514–1521 (2020).
11. Kolev, T. M., Velcheva, E. A., Stamboliyska, B. A. & Spiteller, M. DFT and experimental studies of the structure and vibrational spectra of curcumin. *Int. J. Quantum Chem.* **102**, 1069–1079 (2005).
 12. Cornago, P., Claramunt, R. M., Bouissane, L., Alkorta, I. & Elguero, J. A study of the tautomerism of β -dicarbonyl compounds with special emphasis on curcuminoids. *Tetrahedron* **64**, 8089–8094 (2008).
 13. Tang, B., Ma, L., Wang, H. you & Zhang, G. ying. Study on the supramolecular interaction of Curcumin and β -cyclodextrin by spectrophotometry and its analytical application. *Adv. Mater. Res.* **554–556**, 27–30 (2012).
 14. Jovanovic, S. V., Steenken, S., Boone, C. W. & Simic, M. G. H-atom transfer is a preferred antioxidant mechanism of curcumin. *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 9677–9681 (1999).
 15. Adhikary, R., Mukherjee, P., Kee, T. W. & Petrich, J. W. Excited-state intramolecular hydrogen atom transfer and solvation dynamics of the medicinal pigment curcumin. *J. Phys. Chem. B* **113**, 5255–5261 (2009).
 16. Zsila, F., Bikádi, Z. & Simonyi, M. Unique, pH-dependent biphasic band shape of the visible circular dichroism of curcumin-serum albumin complex. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **301**, 776–782 (2003).
 17. Khopde, S. M., Indira Priyadarsini, K., Palit*, D. K. & Mukherjee, T. Effect of Solvent on the Excited-state Photophysical Properties of Curcumin¶. *Photochem. Photobiol.* **72**, 625 (2000).
 18. Resch-Genger, U., Grabolle, M., Cavaliere-Jaricot, S., Nitschke, R. & Nann, T. Quantum dots versus organic dyes as fluorescent labels. *Nat. Methods* **5**, 763–775 (2008).
 19. Würth, C., Grabolle, M., Pauli, J., Spieles, M. & Resch-Genger, U. Relative and absolute determination of fluorescence quantum yields of transparent samples. *Nat. Protoc.* **8**, 1535–1550 (2013).
 20. Resch-Genger, U. Hoffmann K, Nietfeld W, Engel A, Neukammer J, Nitschke R, Ebert B, Macdonal r. How to improve quality assurance in fluorometry: Fluorescence-inherent sources of error and suited fluorescence standards. *J. Fluoresc.* **15**, 337–362 (2005).
 21. Epstein, J. H. Continuing medical education Phototoxicity and photoallergy in man*. *Am. Acad. DerMaTOLOGY* **8**, (1983).
 22. Shen, L., Ji, H. F. & Zhang, H. Y. A TD-DFT study on triplet excited-state properties of curcumin and its implications in elucidating the photosensitizing mechanisms of the pigment. *Chem. Phys. Lett.* **409**, 300–303 (2005).
 23. Chignell, C. F., Bilski, P., Reszka, K. J. & Motten, A. G. Spectral and photochemical properties of Curcumin. **59**, 295–302 (1994).
 24. Gorman, A. A., Hamblett, I., Srinivasan, V. S. & Wood, P. D. Curcumin-Derived Transients: a Pulsed Laser and Pulse Radiolysis Study. *Photochem. Photobiol.* **59**, 389–398 (1994).
 25. Aggarwal, B. B., Kumar, A. & Alok C. Bharti. Anticancer Potential of Curcumin: Preclinical and Clinical Studies. *Anticancer Res.* **398**, 363–398 (2003).
 26. Singh, S. & Aggarwal, B. B. Activation of transcription factor NF- κ B is suppressed by curcumin (diferulolylmethane). *J. Biol. Chem.* **270**, 24995–

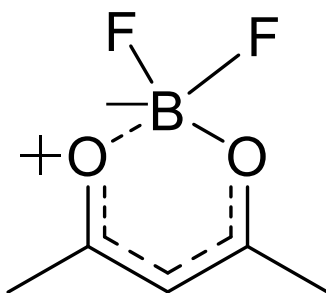
- 25000 (1995).
27. Liu, Y. M. & Lee, K. Modifications of the curcumin method enabling precise and accurate measurement of seawater boron concentration. *Mar. Chem.* **115**, 110–117 (2009).
 28. Sah, R. N. & Brown, P. H. *Boron Determination-A Review of Analytical Methods. MICROCHEMICAL JOURNAL* **56**, (1997).
 29. Wanninger, S., Lorenz, V., Subhan, A. & Edelmann, F. T. Metal complexes of curcumin - synthetic strategies, structures and medicinal applications. *Chem. Soc. Rev.* **44**, 4986–5002 (2015).
 30. Hayes, M. R. & J, M. *The Boron-Curcumin Complex in the Determination of Trace Amounts of Boron**. (1962).
 31. Hardcastle, J. E. *A STUDY OF THE CURCUMIN METHOD FOR BORON DETERMINATION*. (1960).
 32. Spicer, B. G. & Strickland, J. D. *Compounds of Curcumin and Boric Acid. Part I. The Structure of Rosocyanin*.
 33. Ran, C. Xu X, Raymond S, Ferrara B, Neal K, Bacskai B, Medarova Z. Desing, Synthesis, and testing of difluoroboron derivatized curcumins as near infrared probes for in vivo detection of amyloid-B deposits. *Int. J. Obes.* **32**, 15257–15261 (2008).
 34. Sui, Z., Salto, R., Li, J., Craik, C. & Ortiz de Montellano, P. R. Inhibition of the HIV-1 and HIV-2 proteases by curcumin and curcumin boron complexes. *Bioorganic Med. Chem.* **1**, 415–422 (1993).
 35. Garcia-Alloza, M., Borrelli, L. A., Rozkalne, A., Hyman, B. T. & Bacskai, B. J. Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. *J. Neurochem.* **102**, 1095–1104 (2007).
 36. Ulrich, G., Ziessel, R. & Harriman, A. The chemistry of fluorescent bodipy dyes: Versatility unsurpassed. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **47**, 1184–1201 (2008).
 37. Delgado, D. & Abonia, R. Synthetic approaches for BF₂-containing adducts of outstanding biological potential. A review. *Arab. J. Chem.* **15**, 103528 (2022).
 38. Liu, Y. Lee K. An insight into the in vivo imaging potential of curcumin analogues as fluorescence probes. *Asian J. Pharm. Sci.* **16**, 419–431 (2021).
 39. Li, Y. Tuning the stereo-hindrance of a curcumin scaffold for the selective imaging of the soluble forms of amyloid beta species. *Chem. Sci.* **8**, 7710–7717 (2017).
 40. Chaicham, A., Kulchat, S., Tumcharern, G., Tuntulani, T. & Tomapatnanaget, B. Synthesis, photophysical properties, and cyanide detection in aqueous solution of BF₂-curcumin dyes. *Tetrahedron* **66**, 6217–6223 (2010).
 41. Hijji, Y. M. Curcumin a colorimetric and fluorimetric cyanide probe in aqueous system and living cells. *Anal. Methods* **11**, 5169–5176 (2019).
 42. Sherin, D. R., Manojkumar, T. K. & Rajasekharan, K. N. CRANAD-1 as a cyanide sensor in aqueous media: A theoretical study. *RSC Adv.* **6**, 99385–99390 (2016).
 43. Margar, S. N., Rhyman, L., Ramasami, P. & Sekar, N. Fluorescent difluoroboron-curcumin analogs: An investigation of the electronic structures and photophysical properties. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **152**, 241–251 (2016).
 44. Li, Z. Novel difluoroboron complexes of curcumin analogues as “dual-dual”

- sensing materials for volatile acid and amine vapors. *Dye. Pigment.* **179**, 108406 (2020).
45. Pabon, H. J. J. A synthesis of curcumin and related compounds. *Recl. des Trav. Chim. des Pays-Bas* **83**, 379–386 (1964).
 46. Stepanova, V. A. Hybrid Synthetic and Computational Study of an Optimized, Solvent-Free Approach to Curcuminoids. *ACS Omega* **7**, 7257–7277 (2022).
 47. Venkata Rao, E. & Sudheer, P. Revisiting curcumin chemistry part I: A new strategy for the synthesis of curcuminoids. *Indian J. Pharm. Sci.* **73**, 262–270 (2011).
 48. Weiss, H. Reichel J, Görls H, Schneider K, Micheel M, Pröhl M, Gottschaldt M, Dietzek B, Weigand W. Curcuminoid-BF₂ complexes: Synthesis, fluorescence and optimization of BF₂ group cleavage. *Beilstein J. Org. Chem.* **13**, 2264–2272 (2017).
 49. Liu, K., Chen, J., Chojnacki, J. & Zhang, S. BF₃-OEt₂-promoted concise synthesis of difluoroboron-derivatized curcumins from aldehydes and 2,4-pentanedione. *Tetrahedron Lett.* **54**, 2070–2073 (2013).
 50. Park, K. S. A curcumin-based molecular probe for near-infrared fluorescence imaging of tau fibrils in Alzheimer's disease. *Org. Biomol. Chem.* **13**, 11194–11199 (2015).
 51. Bai, G. Yu C, Cheng C, Hao E, Wei Y, Mu X, Jiao L. Syntheses and photophysical properties of BF₂ complexes of curcumin analogues. *Org. Biomol. Chem.* **12**, 1618–1626 (2014).
 52. Kamada, K. Boron Difluoride Curcuminoid Fluorophores with Enhanced Two-Photon Excited Fluorescence Emission and Versatile Living-Cell Imaging Properties. *Chem. - A Eur. J.* **22**, 5219–5232 (2016).
 53. Ferreira, J. R. M. Alves M, Sousa B, Vieira S, Silva A, Guieu S, Cunha A. Nunes da Silva R. Curcumin-based molecular probes for fluorescence imaging of fungi. *Org. Biomol. Chem.* **21**, 1531–1536 (2023).
 54. Obregón-Mendoza, M. A., Meza-Morales, W., Alvarez-Ricardo, Y., Estévez-Carmona, M. M. & Enríquez, R. G. High Yield Synthesis of Curcumin and Symmetric Curcuminoids: A “Click” and “Unclick” Chemistry Approach. *Molecules* **28**, 1–13 (2023).
 55. Obregón-Mendoza, M. A. *et al.* Non-cytotoxic dibenzyl and difluoroborate curcuminoid fluorophores allow visualization of nucleus or cytoplasm in bioimaging. *Molecules* **25**, 1–14 (2020).
 56. Abonia Rodrigo, Laali Kenneth K., Somu Dawn Raja, Bunge Scott D., Wang Esther C. A flexible strategy for modular synthesis of Curcuminoid-BF₂/curcuminoid pairs and their comparative anti-proliferative activity in human cancer cell lines. *ChemMedChem*. 10.1002/cmdc.201900640.
 57. Genin, E. Vincent Hugues, Guillaume Clemont, Cyril Herbivo, M. Cidália R Castro, Alain Comel, M. Manuela M. Raposo. Fluorescence and two-photon absorption of push-pull aryl(bi)thiophenes: Structure-property relationships. *Photochem. Photobiol. Sci.* **11**, 1756–1766 (2012).
 58. Gabriel Canard. Miguel Ponce-Vargas, Denis Jacquemin, Boris le Guennic, Abdellah Felouat, Morgane Rivoal, Elena Zaborova, Anthony D'Aléo. Influence of the electron donor groups on the optical and electrochemical properties of borondifluoride complexes of curcuminoid derivatives; a joint theoretical and experimental study. *RSC Adv.*, 2017, 7, 10132
 59. Abdellah Felouat. Anthony D'Aléo, Frédéric. Synthesis and photophysical

- properties of difluoroboron complexes of Curcuminoid derivatives bearing different terminal aromatic units and meso-aryl ring. *J. Org. Chem.* 2013, 78, 4446-4455.
60. Kita, T.; Imai, S.; Sawada, H.; Kumagai, H.; Seto, H. The biosynthetic pathway of curcuminoid in turmeric (*Curcuma longa*) as revealed by ¹³C-labeled precursors. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2008, 72, 1789–1798
 61. Ramirez-Ahumada, M. del C.; Timmermann, B.N.; Gang, D.R. Biosynthesis of curcuminoids and gingerols in turmeric (*Curcuma longa*) and ginger (*Zingiber officinale*): Identification of curcuminoid synthase and hydroxycinnamoyl-CoA thioesterases. *Phytochemistry*. 2006, 67, 2017–2029.
 62. Coolidge, A. S, James, H. M. and Present, R. D. (1936). "A study of the Franck-Condon Principle". *Journal of Chemical Physics* 4: 193-211
 63. Vincenzo Balzani, Paola Ceroni, Alberto Juris, "Photochemistry and Photophysics", Wiley-VCH, 2012.
 64. Leila Jamalzadeh, Hosein Ghafoori, Reyhaneh Sariri, Hanieh Rabuti, Jila Nasirzade, Hajar Hasani, Mahmoud Reza Aghamaali. "Cytotoxic effects of some common organic solvents on MCF-7, RAW-264.7 and human umbilical vein endothelial cells", *Avicenna J Med Biochem.* 2016 June.

10. Anexos

10.1 Intermediario Común



2,2-difluoro-4,6-dimetil-2H-1,3,2-dioxaboronina.

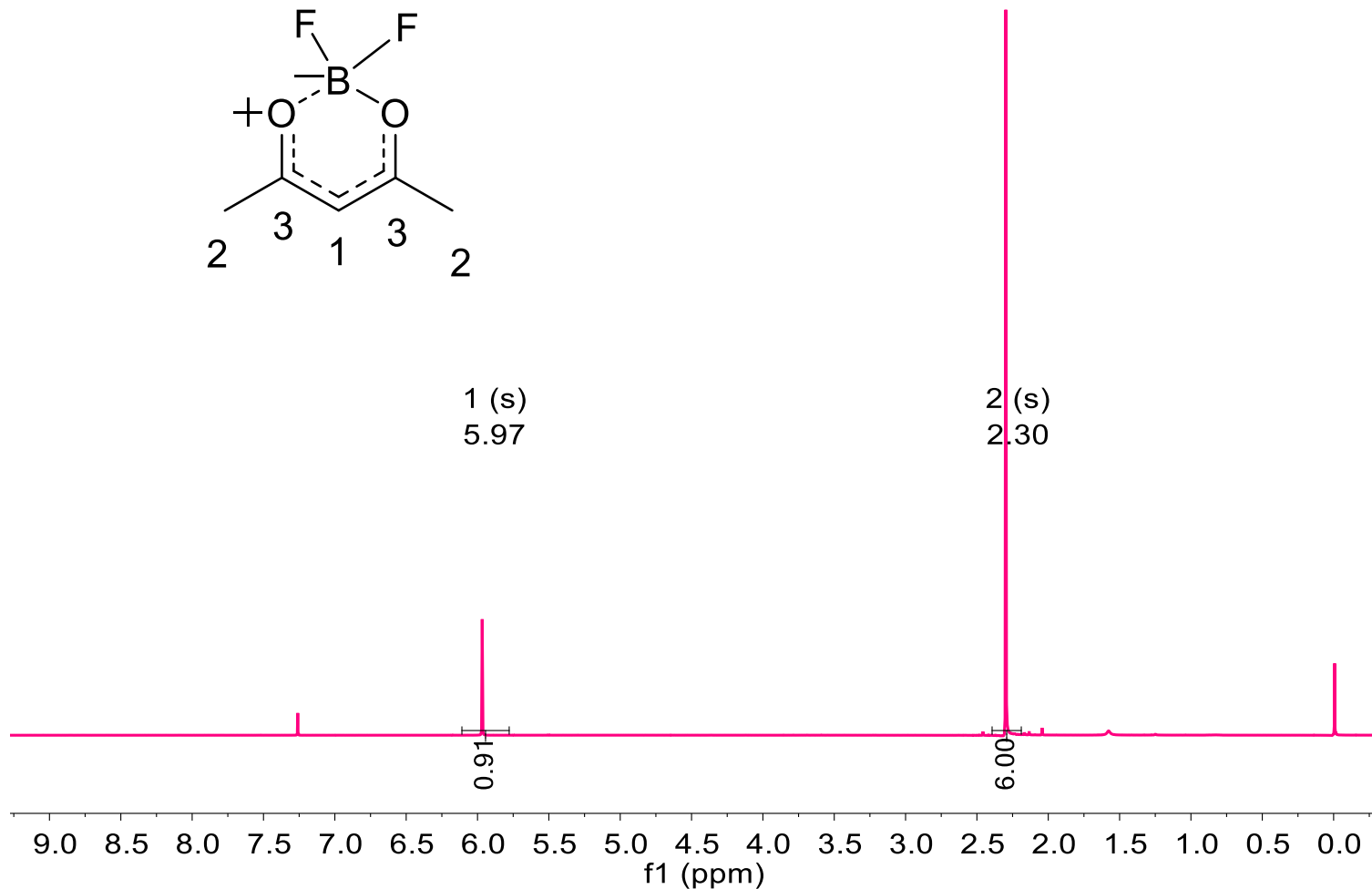
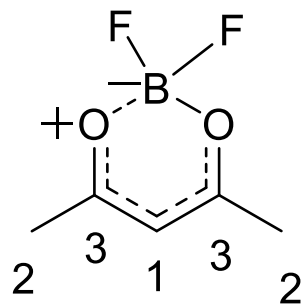


Figura 102. Espectro de RMN-H¹ del intermediario.

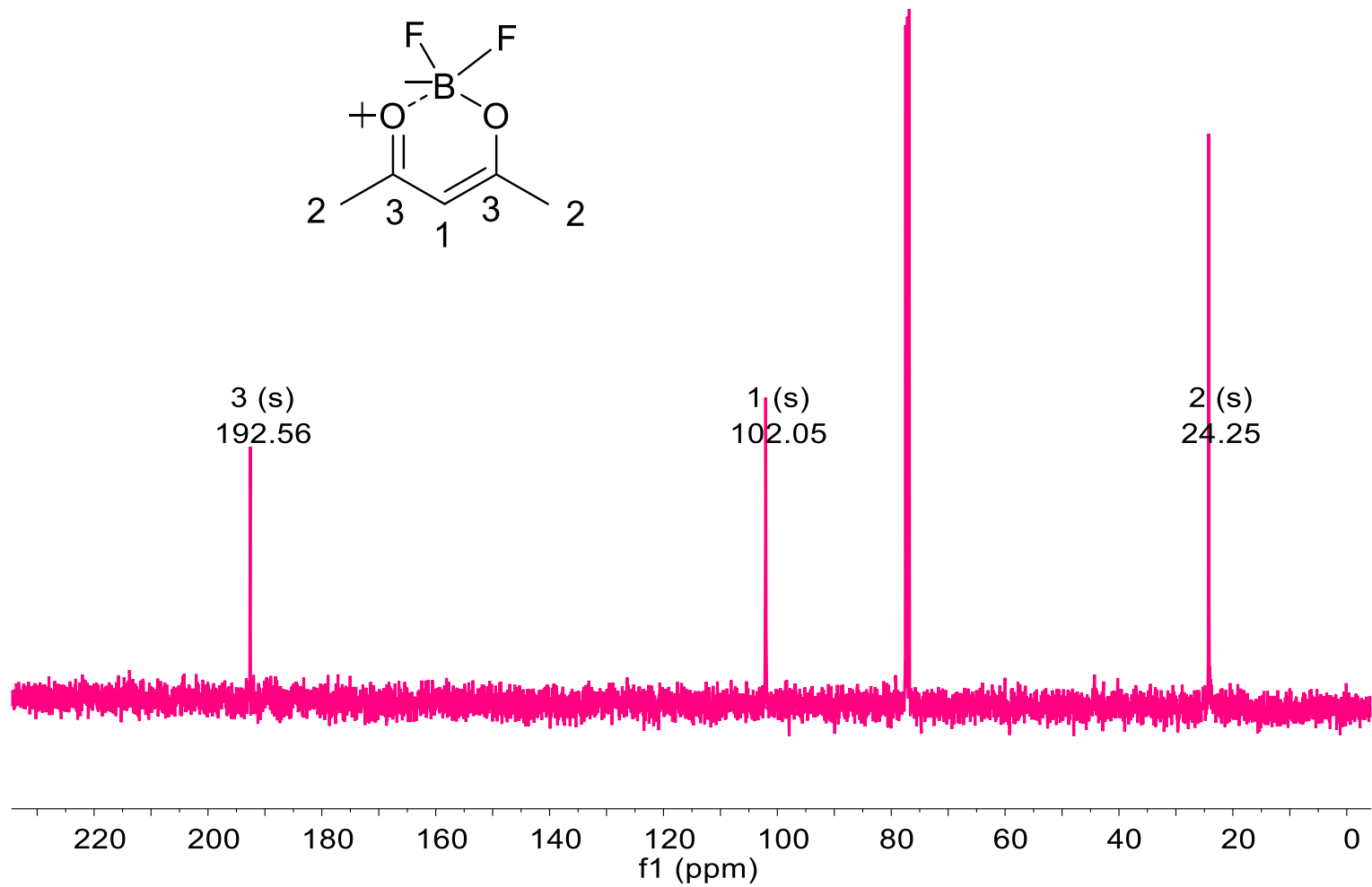
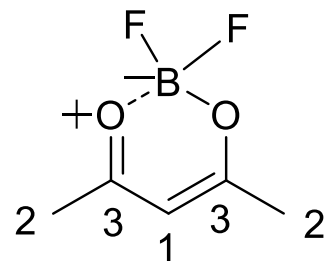


Figura 63. Espectro de RMN-¹³C del intermediario.

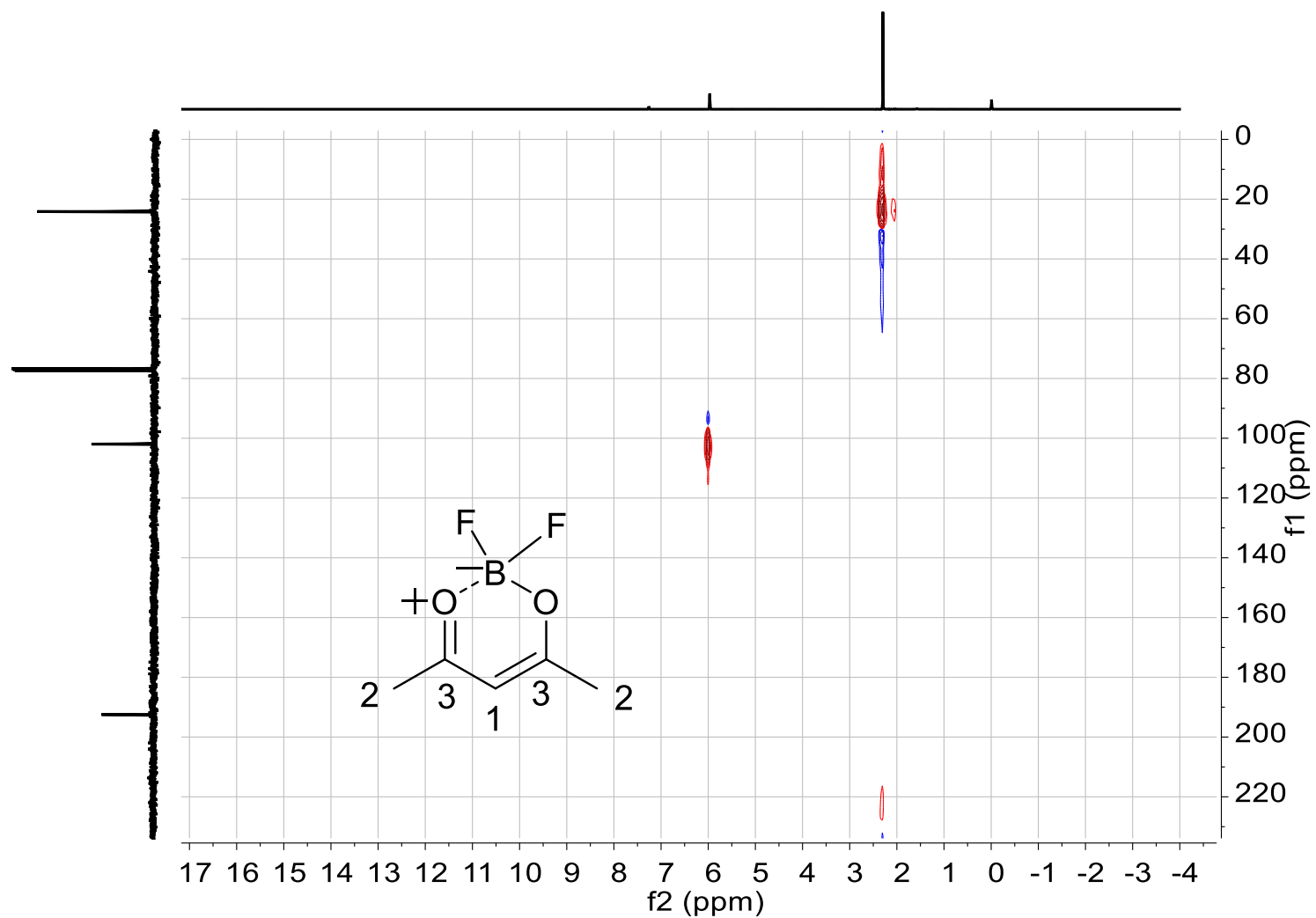


Figura 64. Espectro de RMN-HSQC del Intermediario.

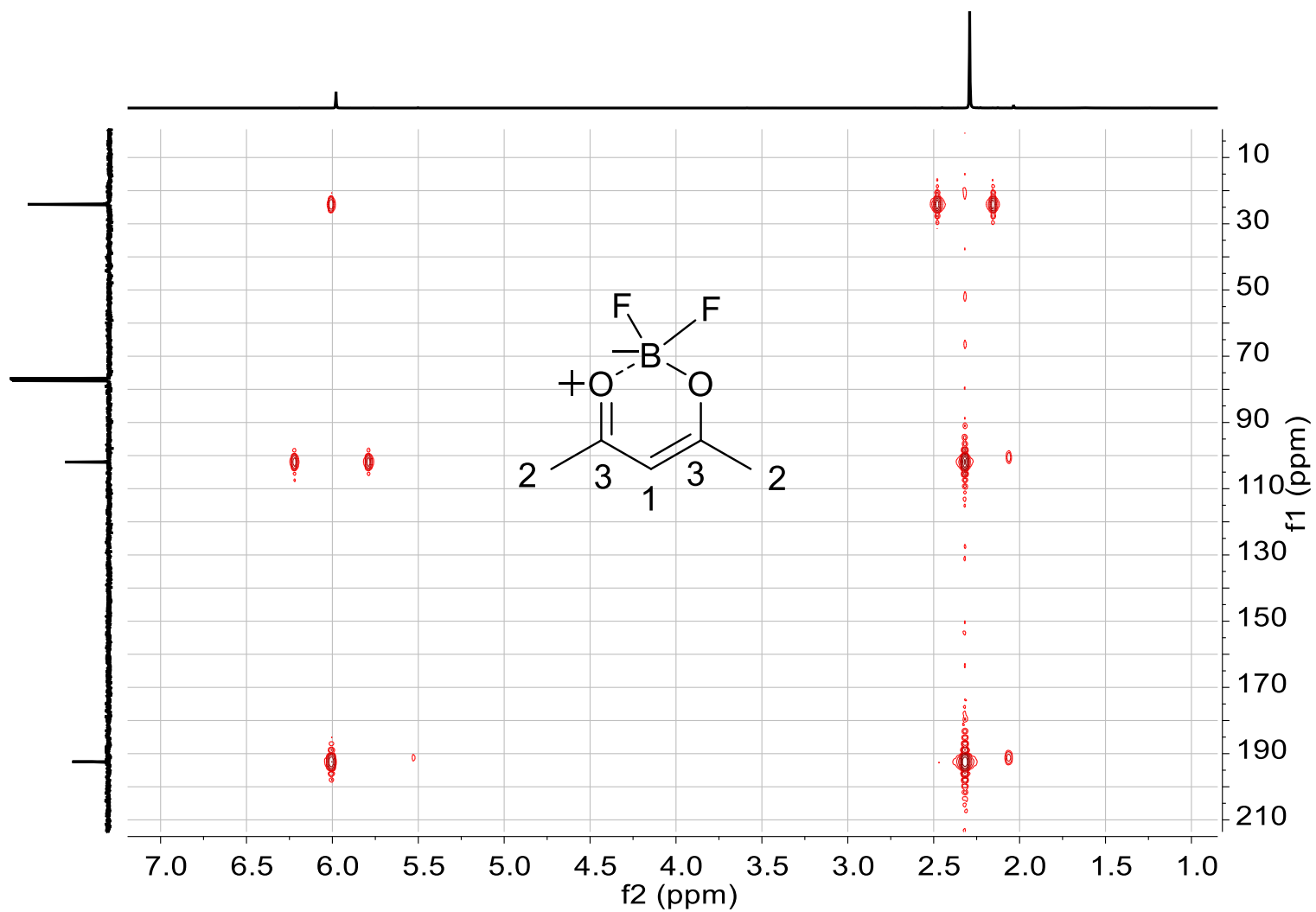


Figura 65. Espectro de RMN-HMBC del intermediario.

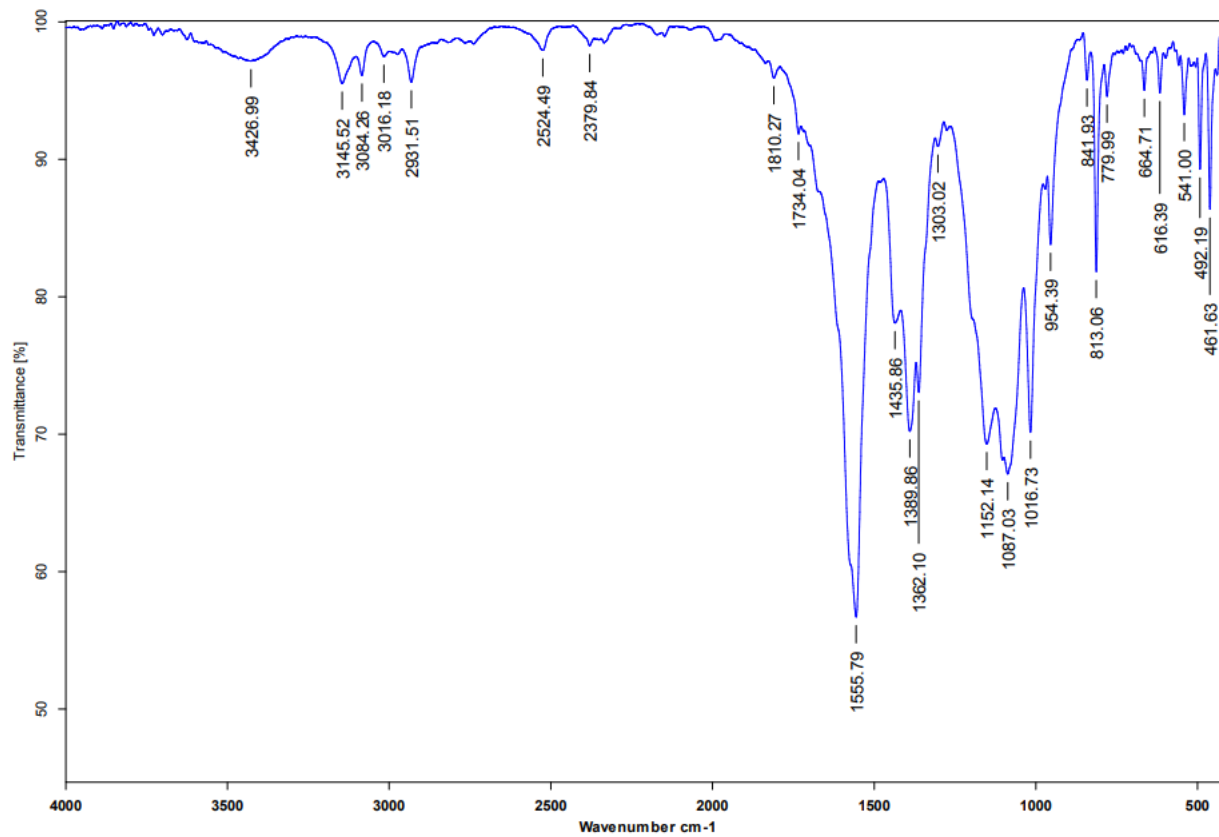


Figura 66. Espectro de IR del Intermediario.

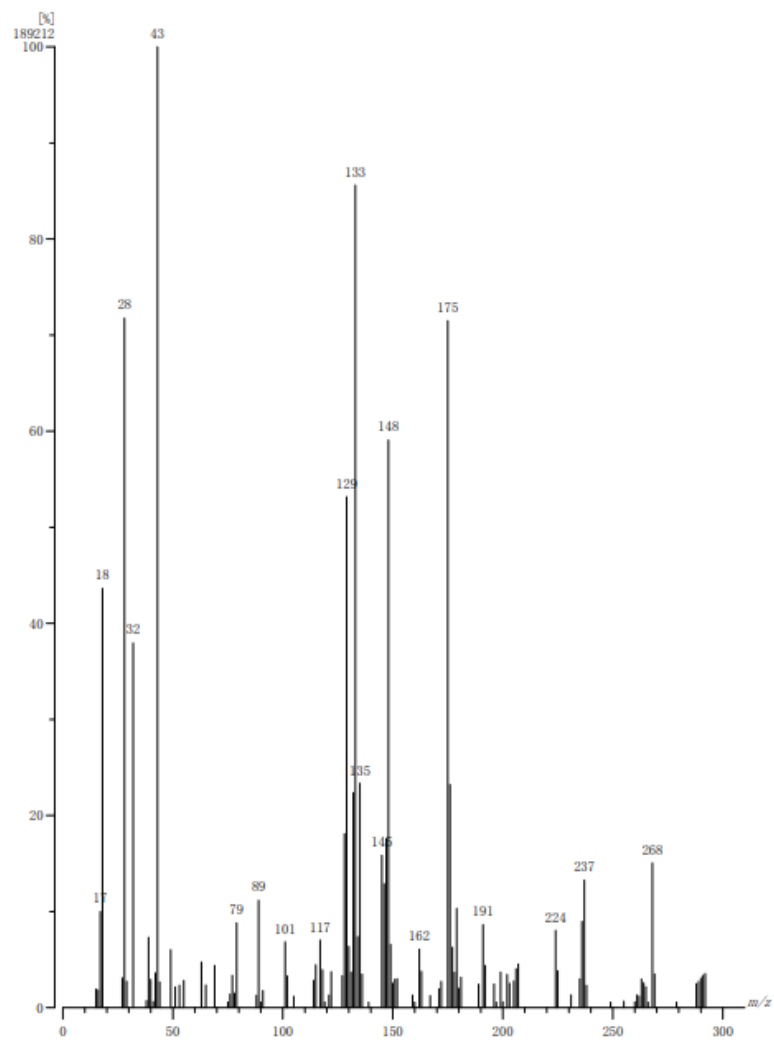
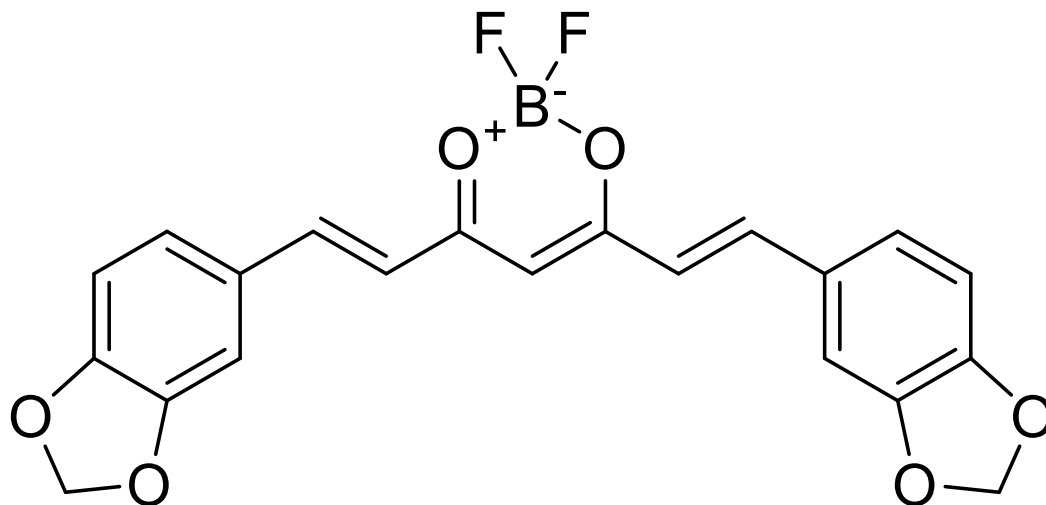


Figura 67. Espectro de Masas del Intermediario.

10.2 Compuesto I.



4,6-bis((E)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)vinil)-2,2-difluoro-2H-1,3,2-dioxaborinina.

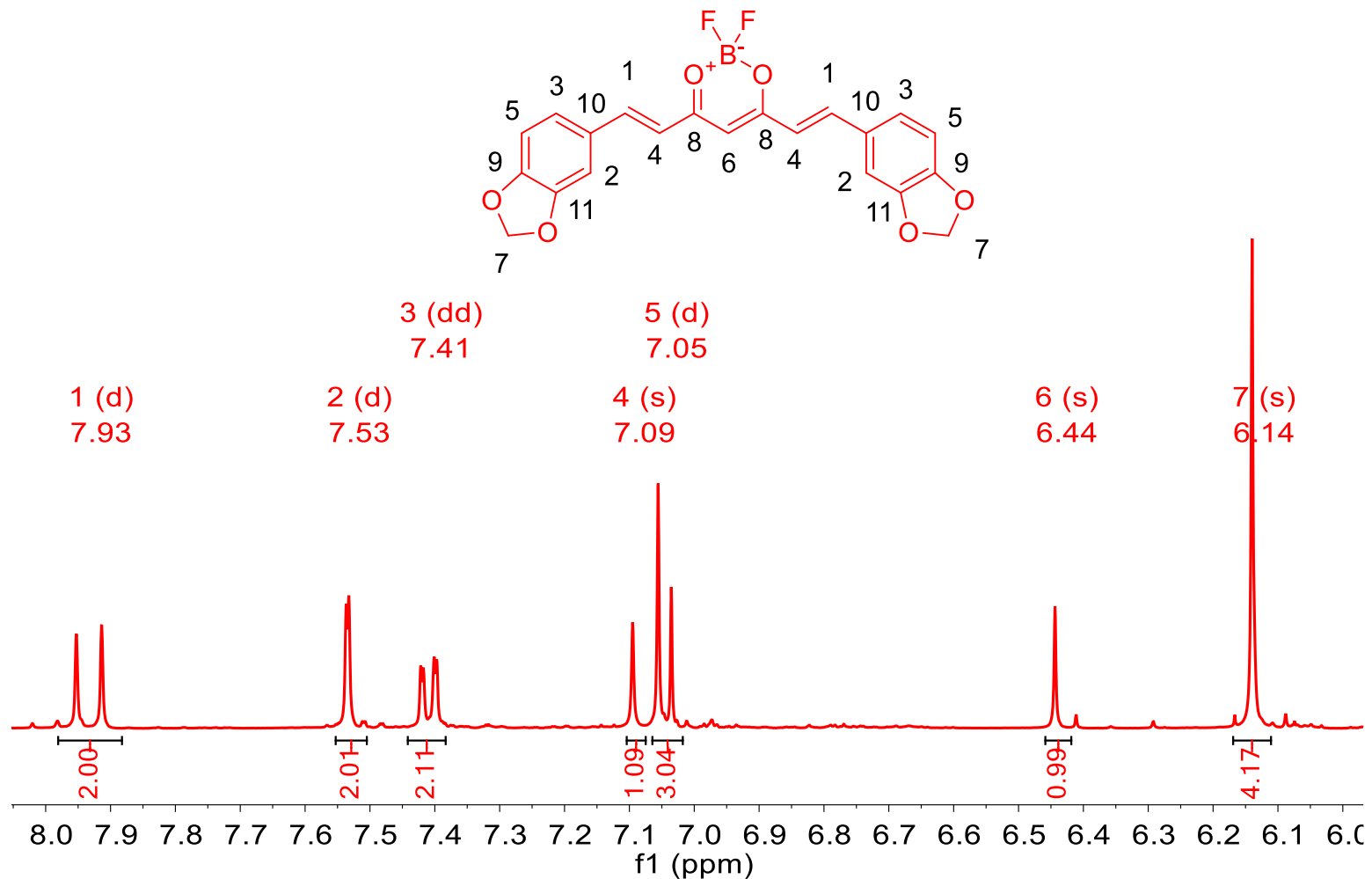


Figura 68. Espectro de RMN-¹H del Compuesto I.

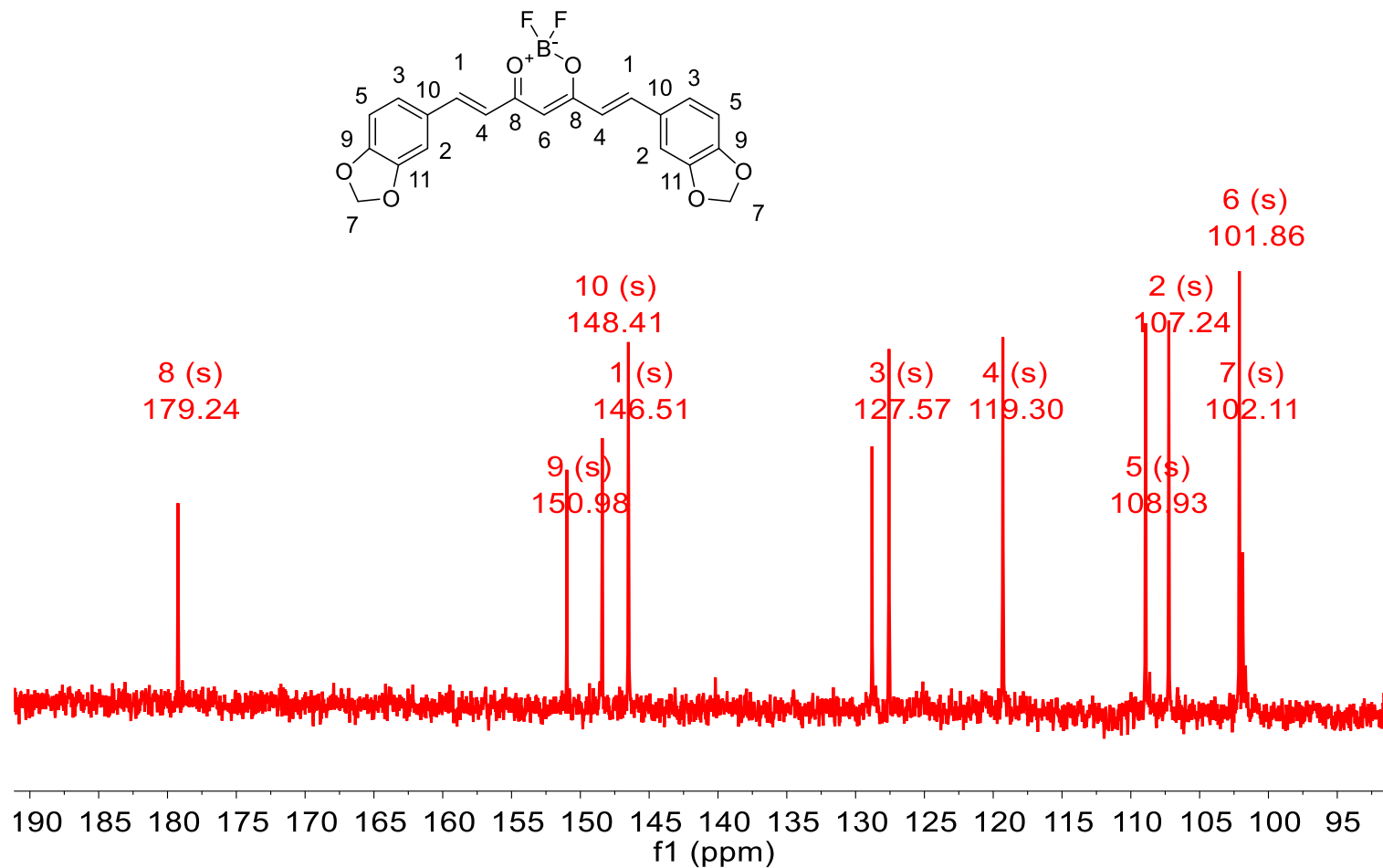


Figura 69. Espectro de RMN-¹³C del Compuesto I.

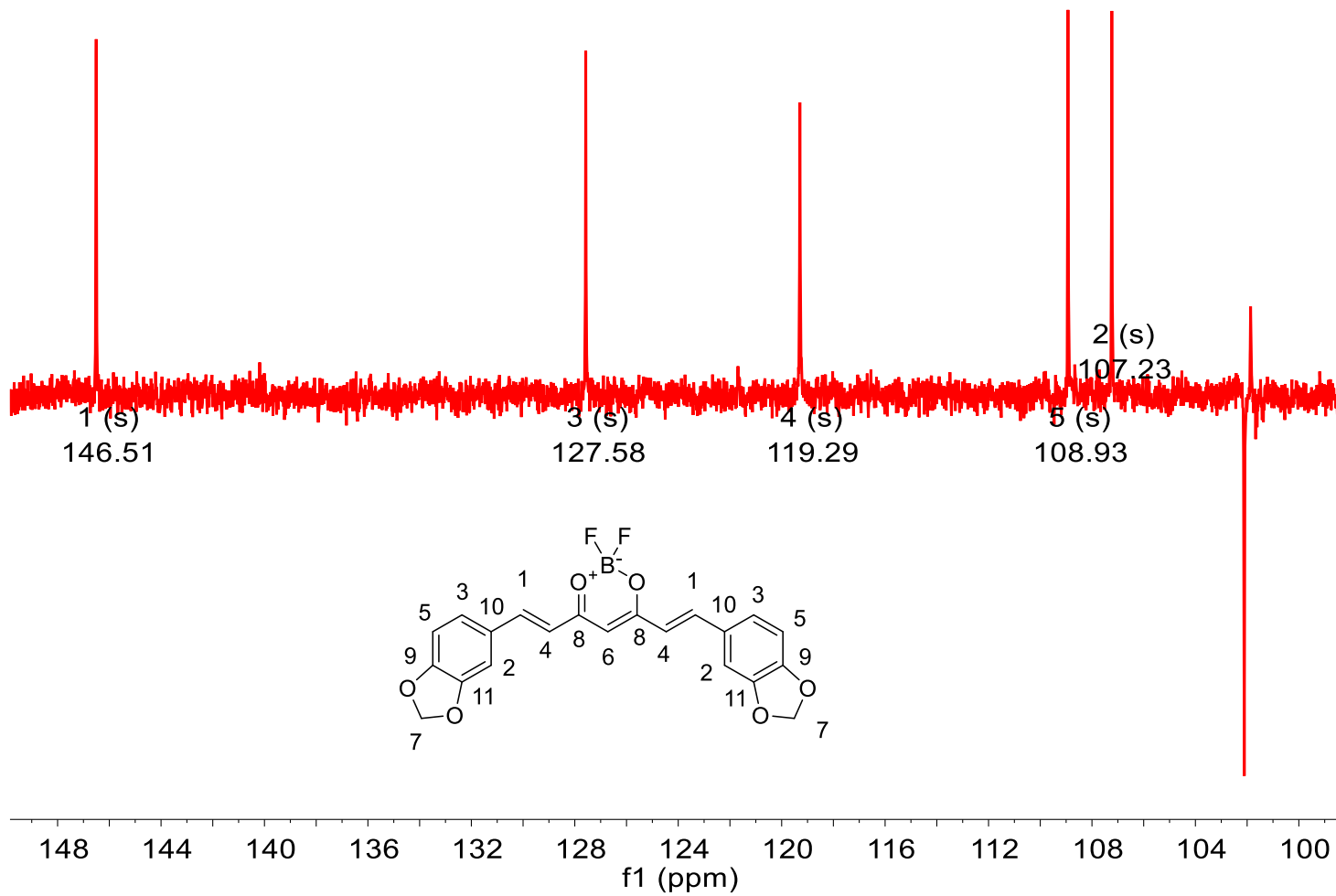


Figura 70. Espectro de RMN-DEPT-135 del Compuesto I.

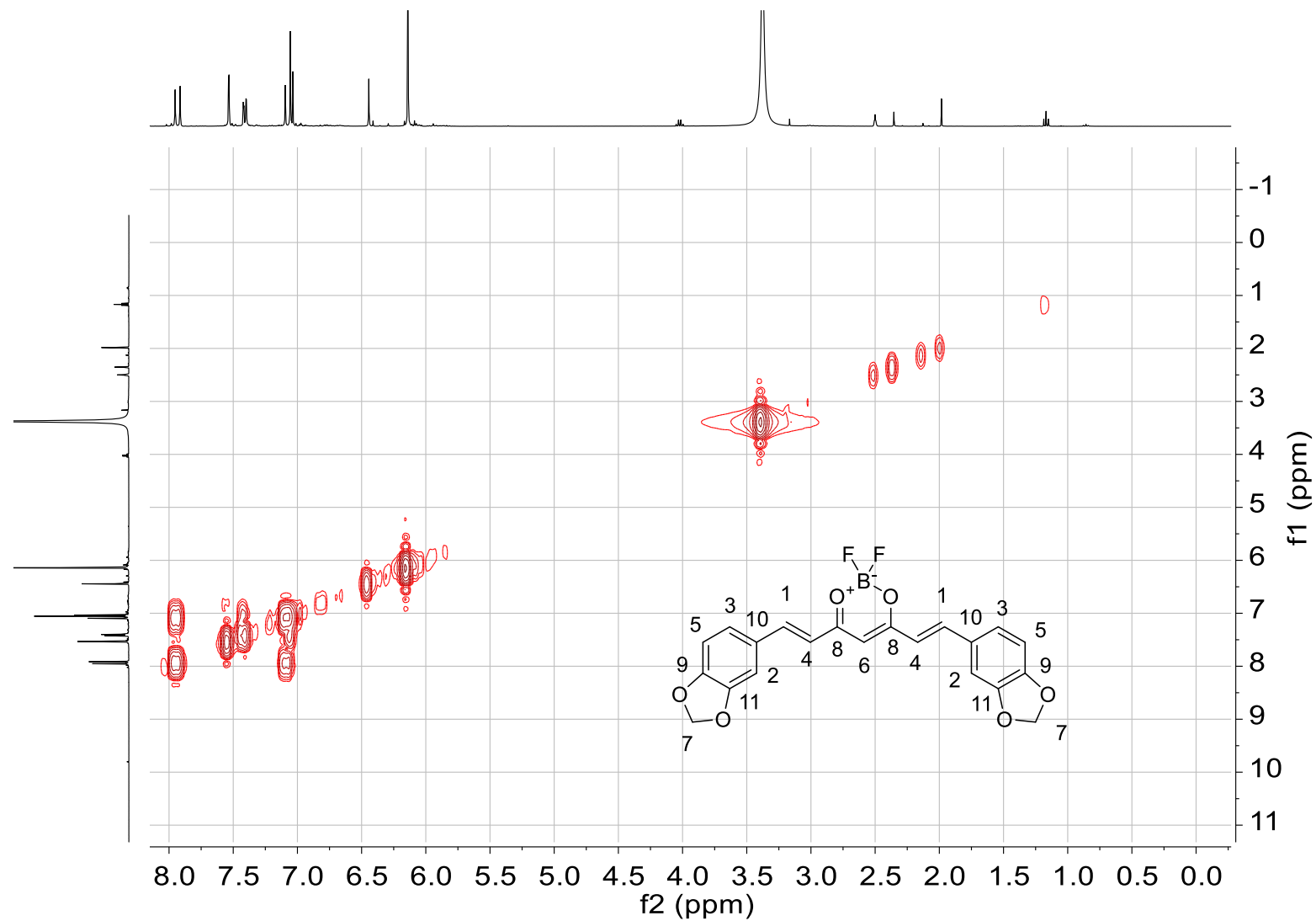


Figura 71. Espectro de RMN-COSY del Compuesto I.

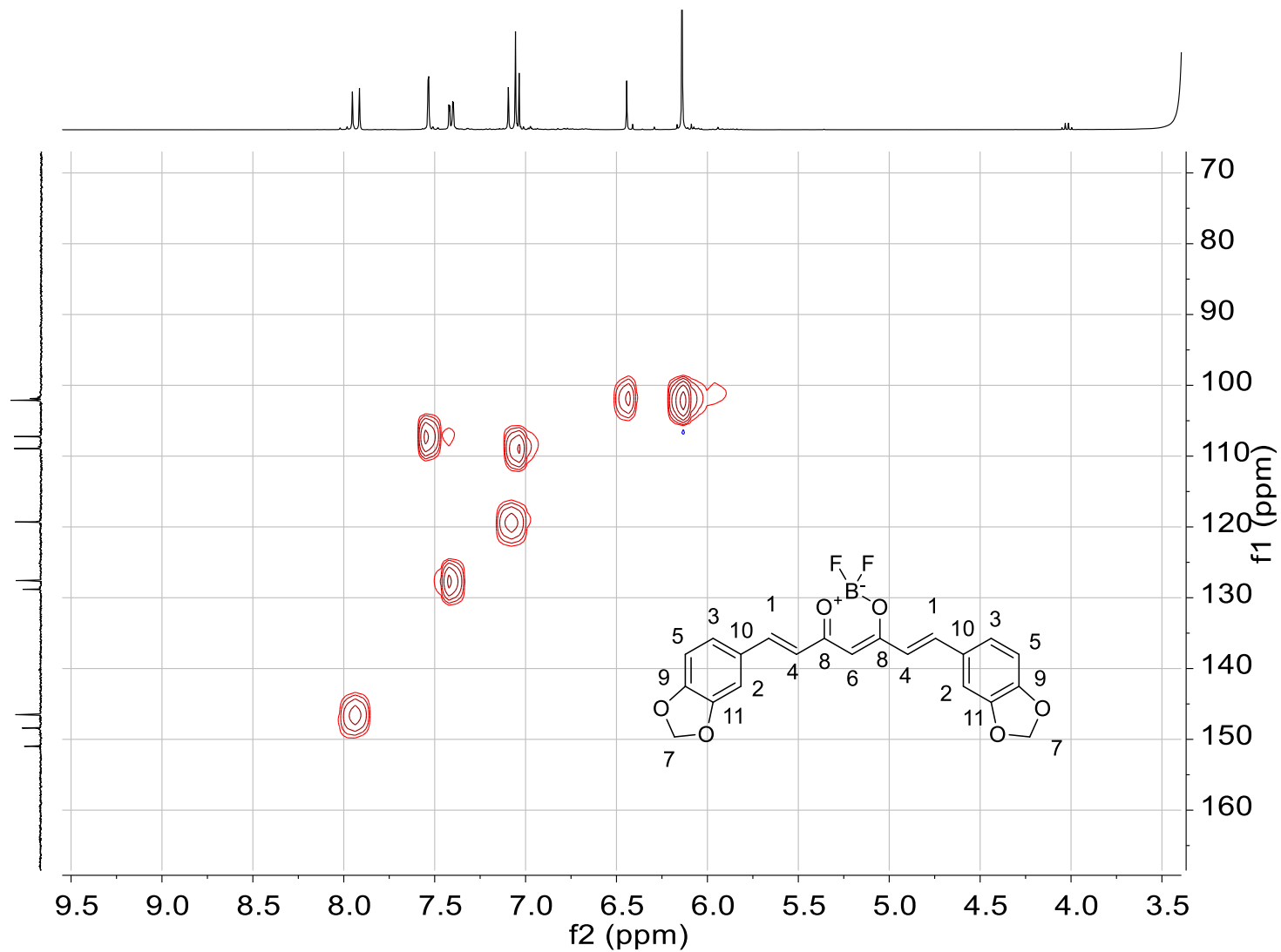


Figura 72. Espectro de RMN-HSQC del Compuesto I.

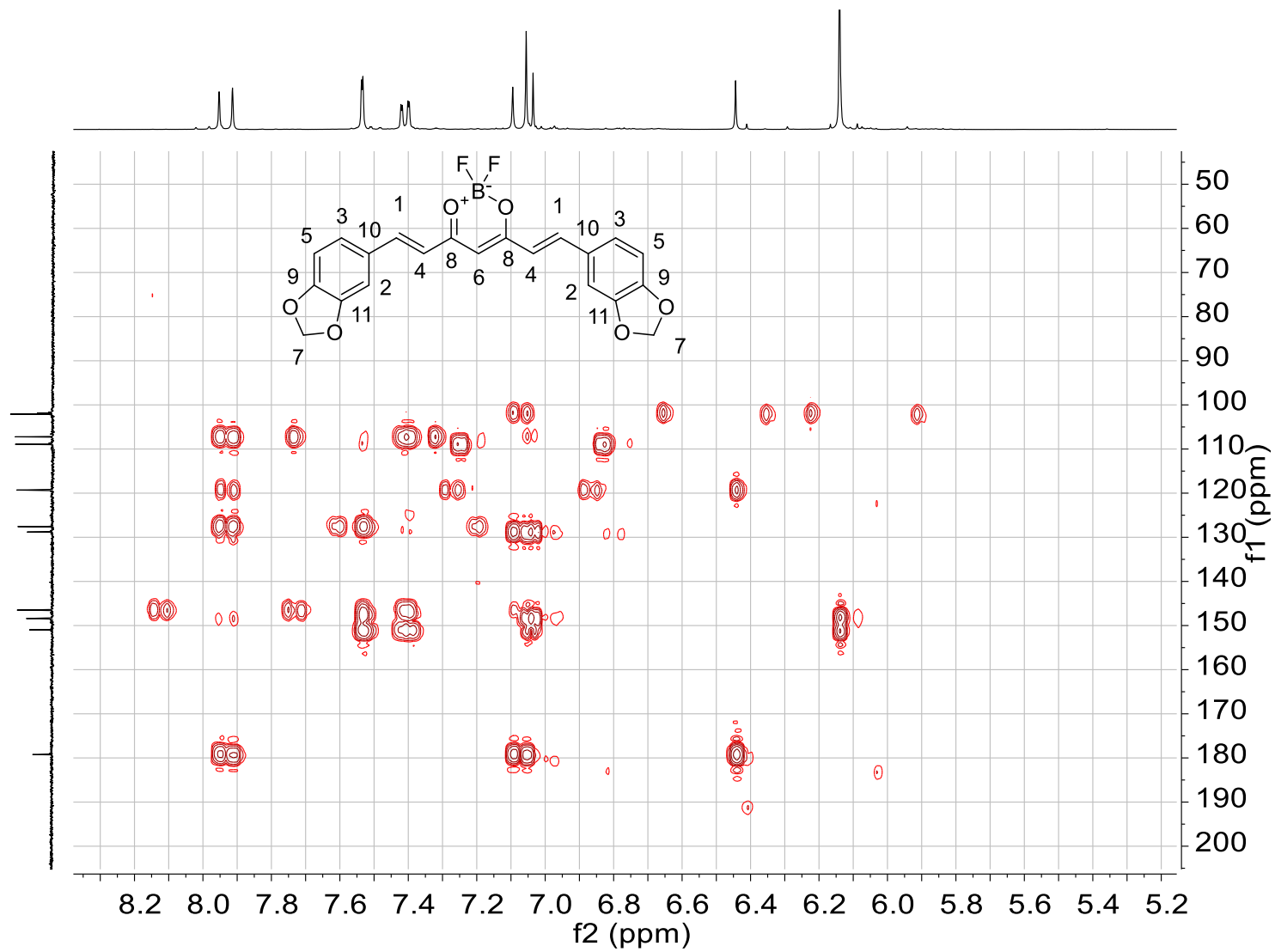


Figura 73. Espectro de RMN-HMBC del Compuesto I.

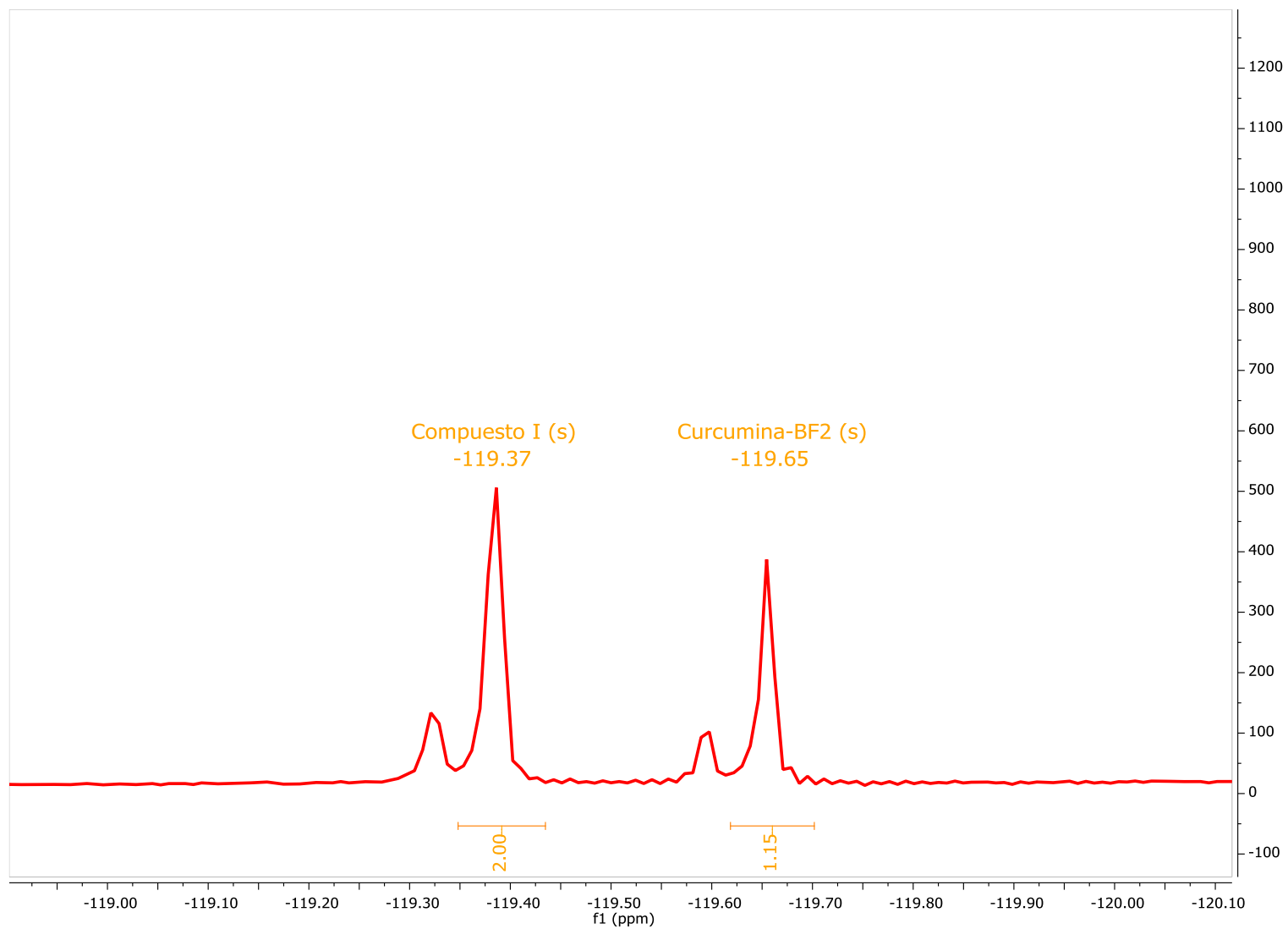


Figura 74. Espectro de RMN- ^{19}F del Compuesto I.

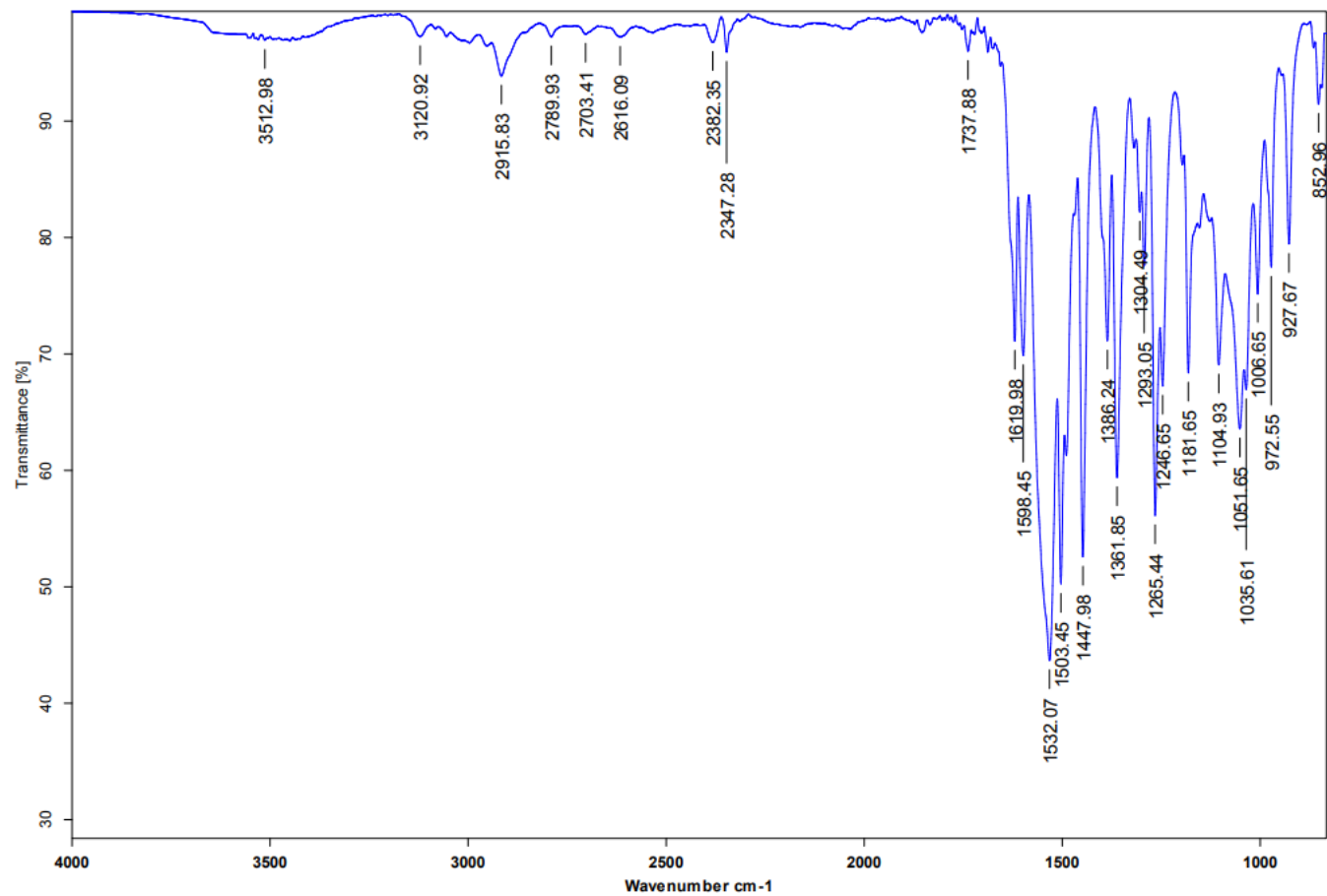


Figura 75. Espectro de IR del Compuesto I.

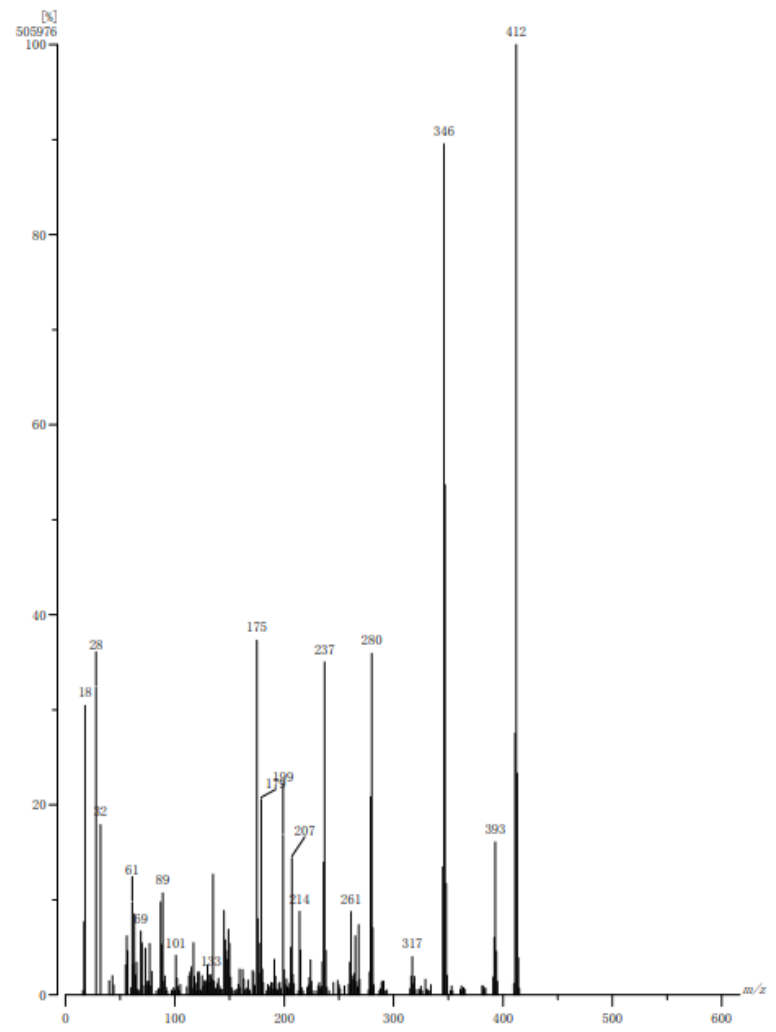


Figura 76. Espectro de Masas del Compuesto I.

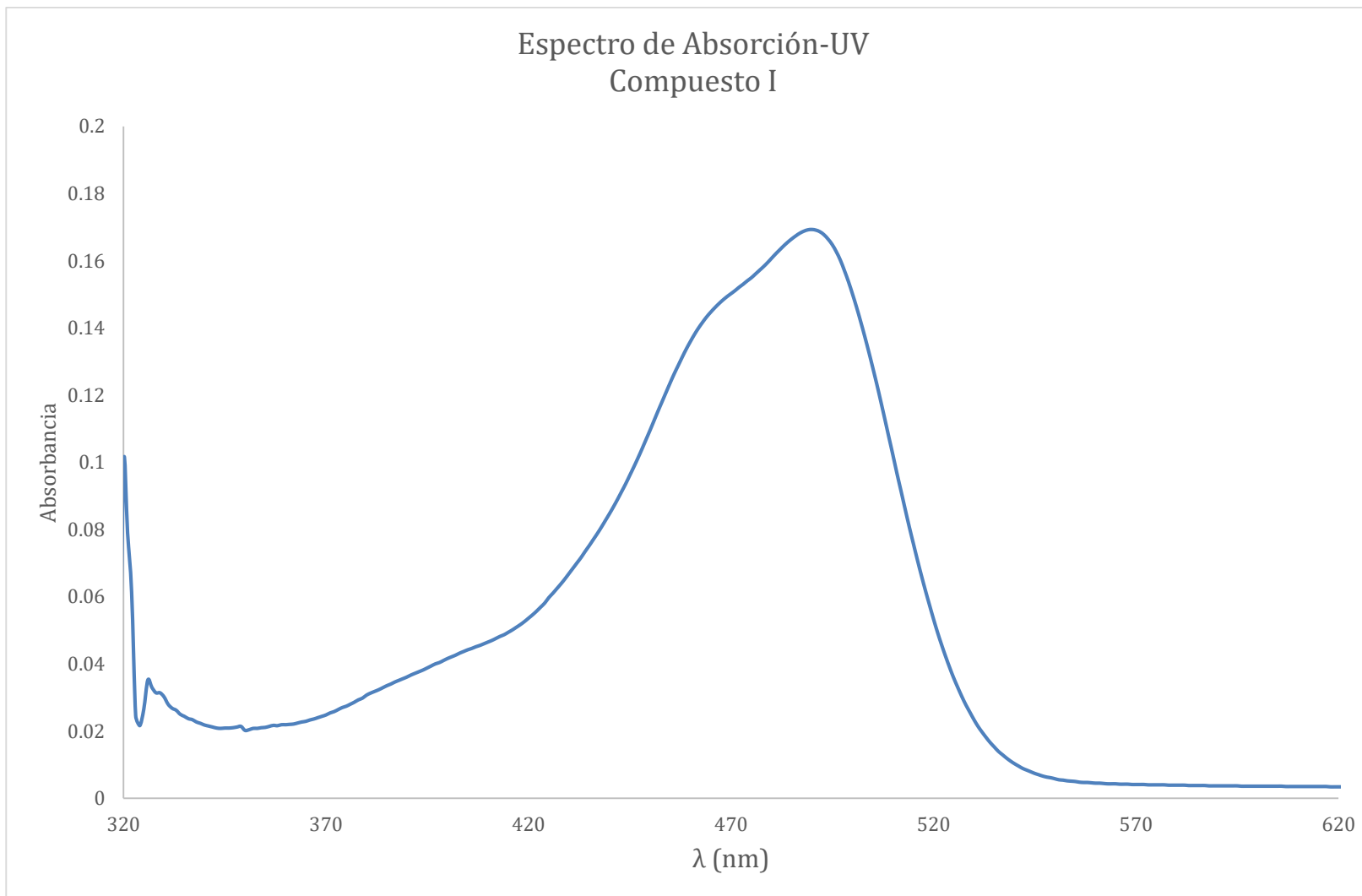


Figura 77. Espectro de absorción-UV del Compuesto I en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

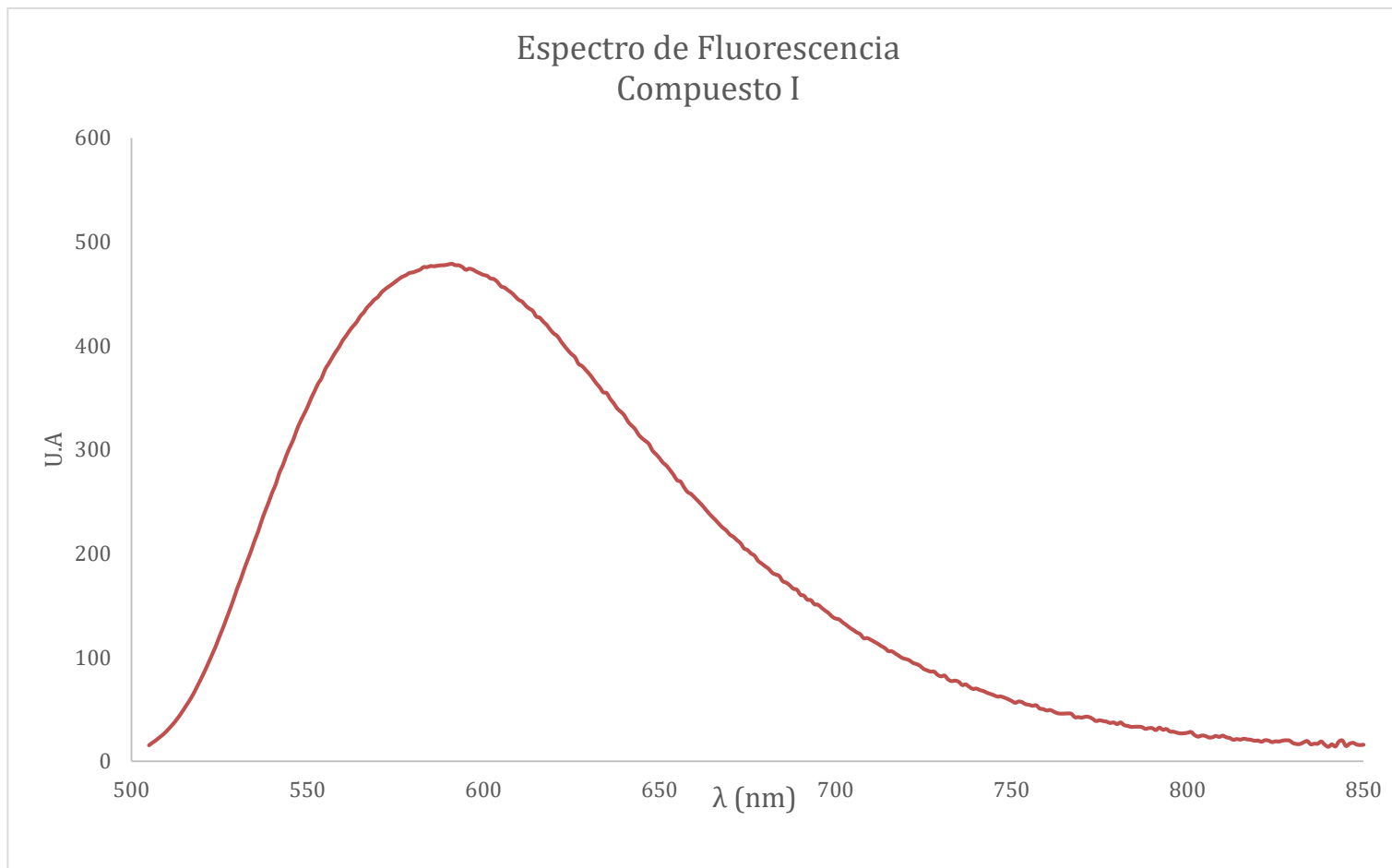
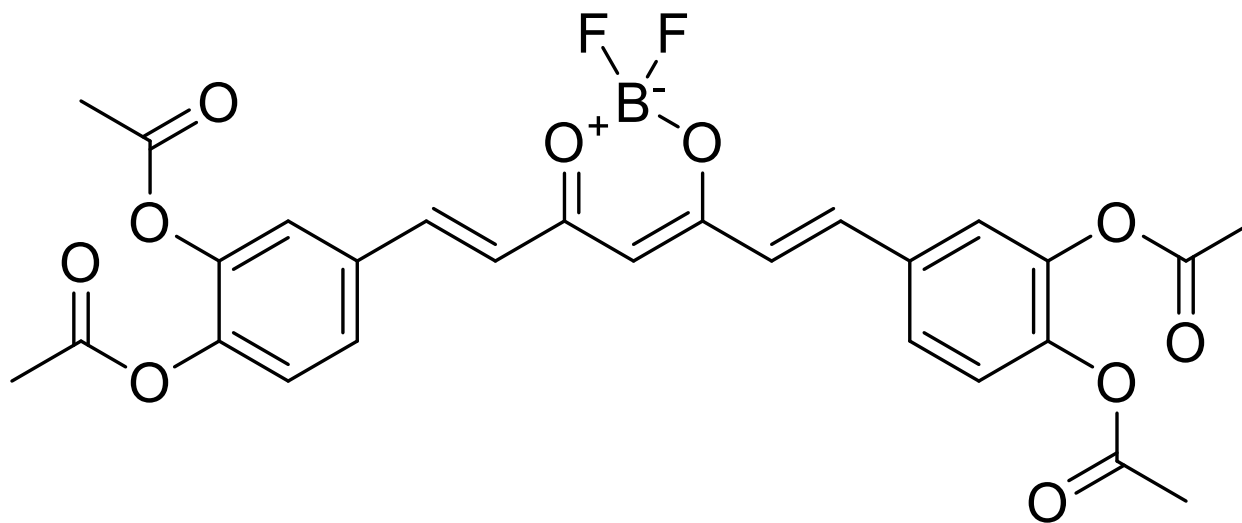


Figura 78. Espectro de fluorescencia del Compuesto I en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

10.3 Compuesto II.



((1E,1'E)-(2,2-difluoro-2H-1,3,2-dioxaborinina-4,6-diil)bis(eteno-2,1-diil))bis(bencil-4,1,2-triil) tetraacetato.

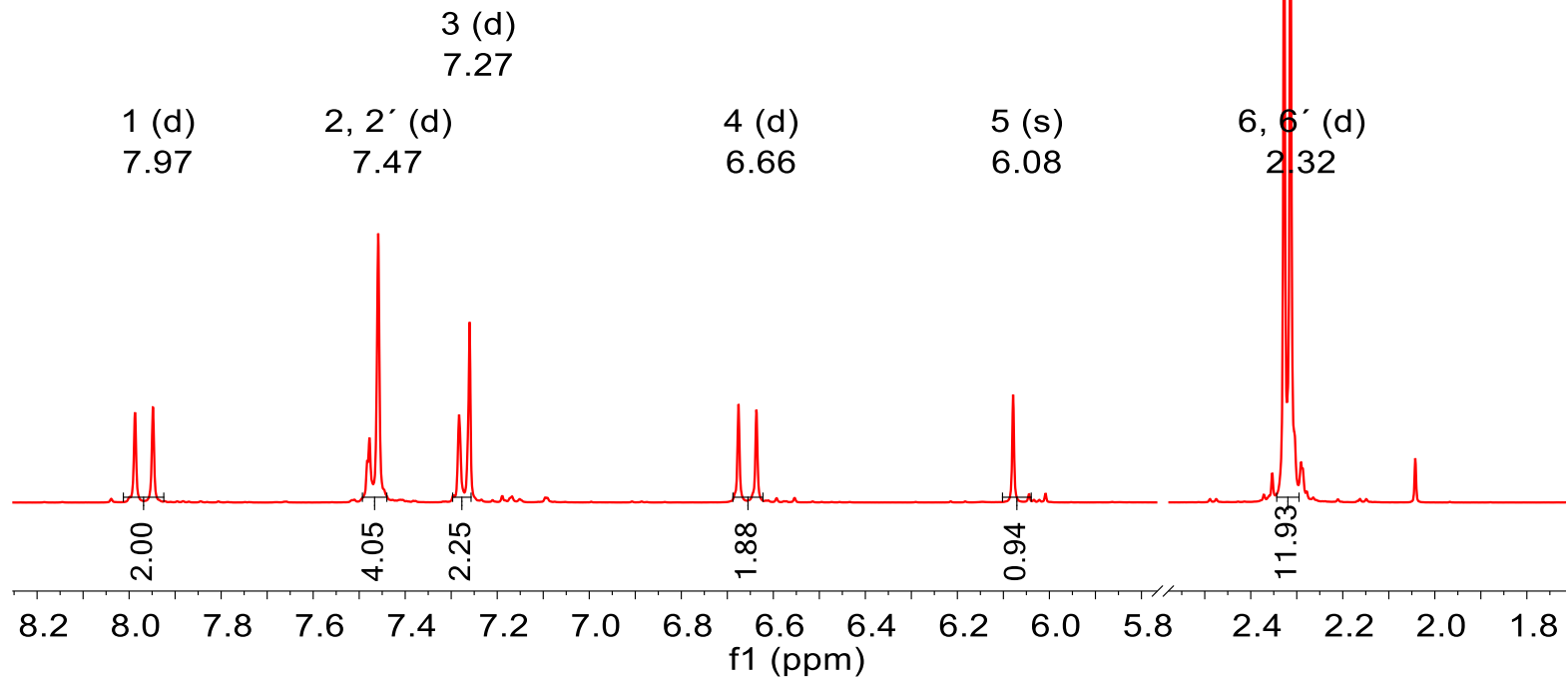
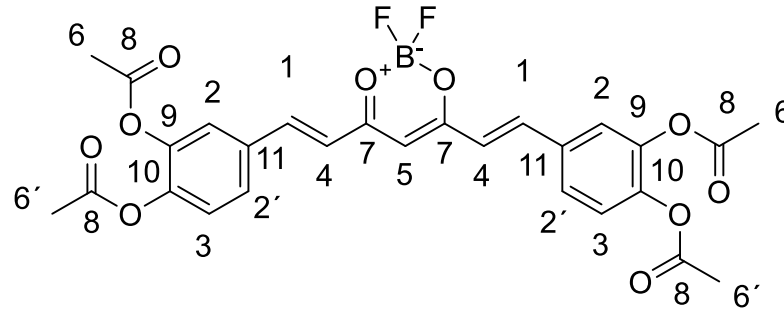
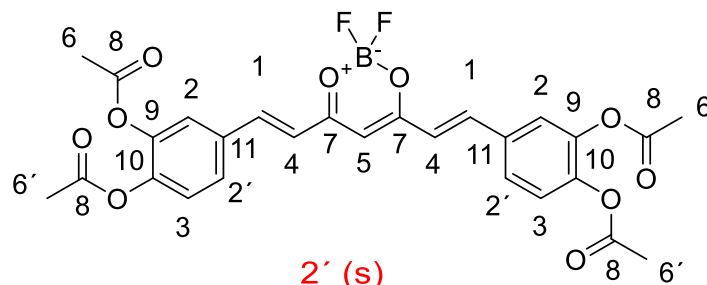


Figura 79. Espectro de RMN-¹H del Compuesto II.



2' (s)
123.69

10 (s) 2 (s)
145.03 128.00

7 (s) 8 (s)
180.36 168.20

1 (s) 11 (s) 4 (s)
145.85 132.87 121.73

5 (s)
102.84

6 (d)
20.87

9 (s) 3 (s)
142.92 124.54

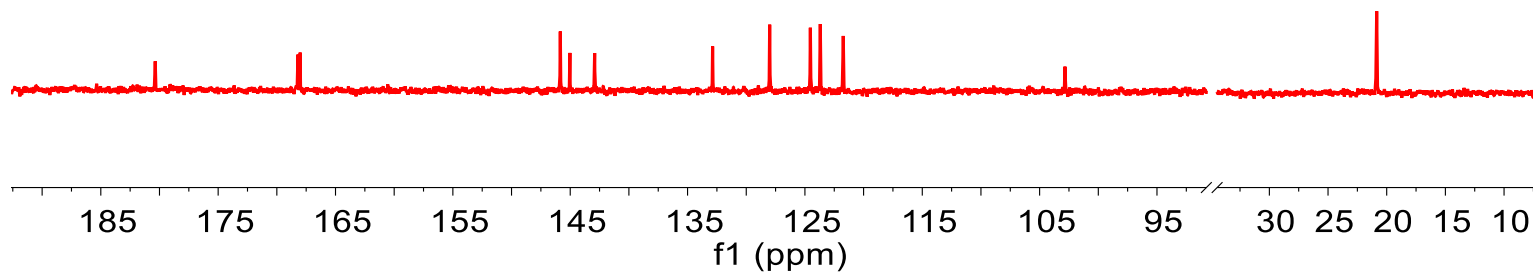


Figura 80. Espectro de RMN-¹³C del Compuesto II.

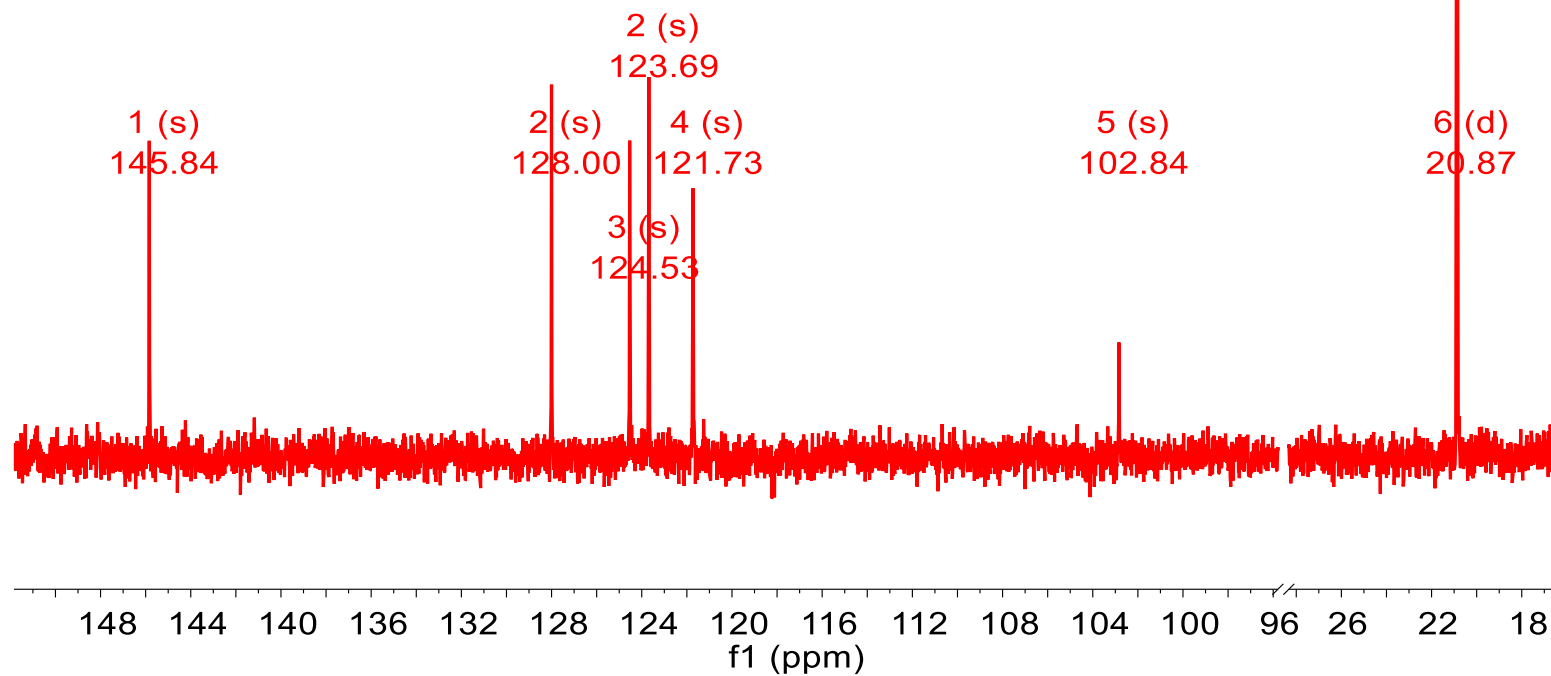
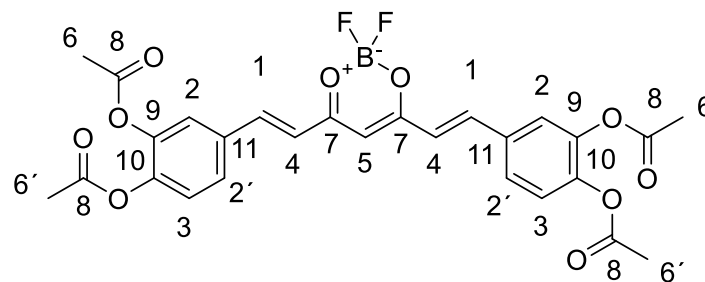


Figura 81. Espectro de RMN-DEPT135 del Compuesto II.

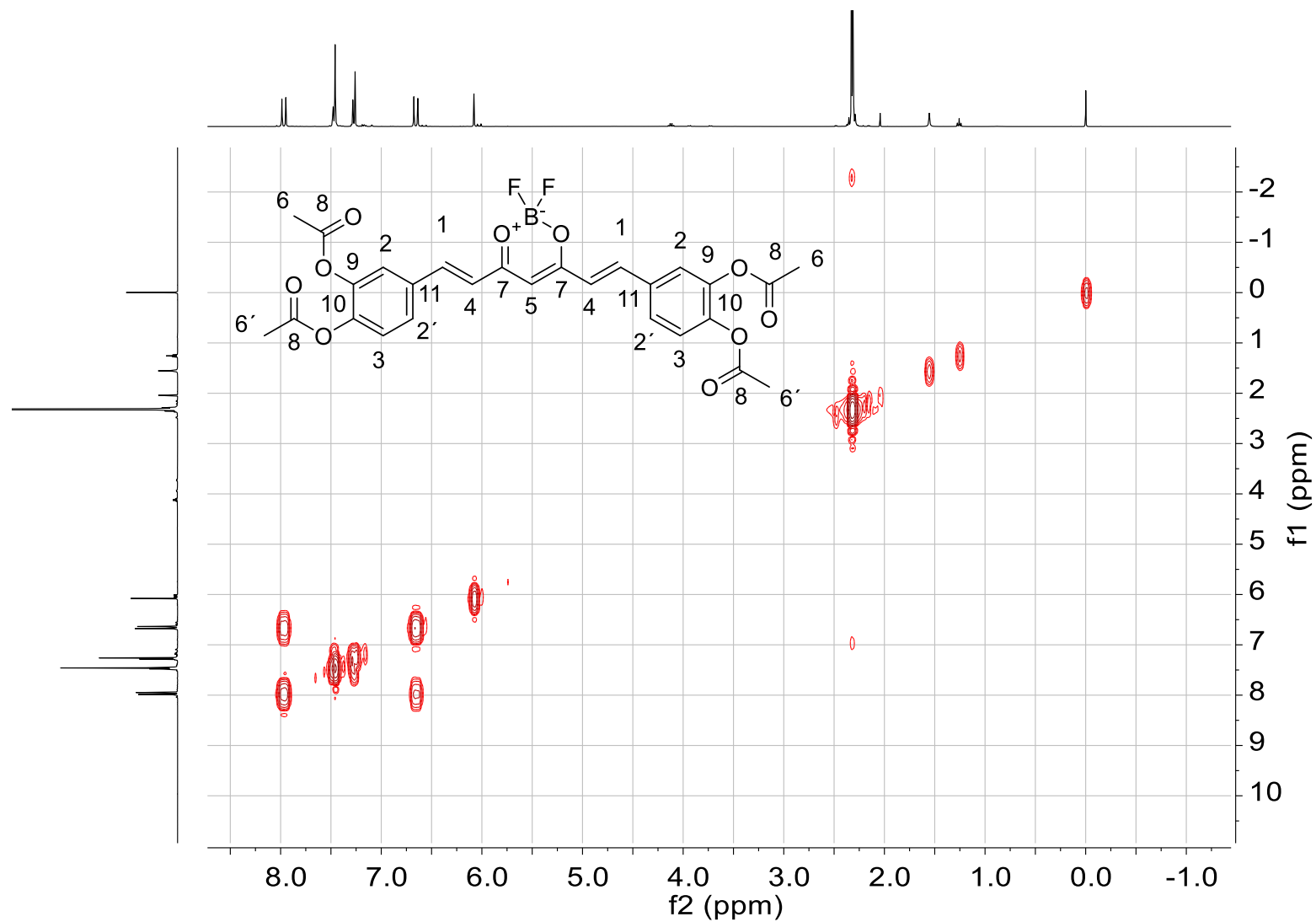


Figura 82. Espectro de RMN-COSY del Compuesto II.

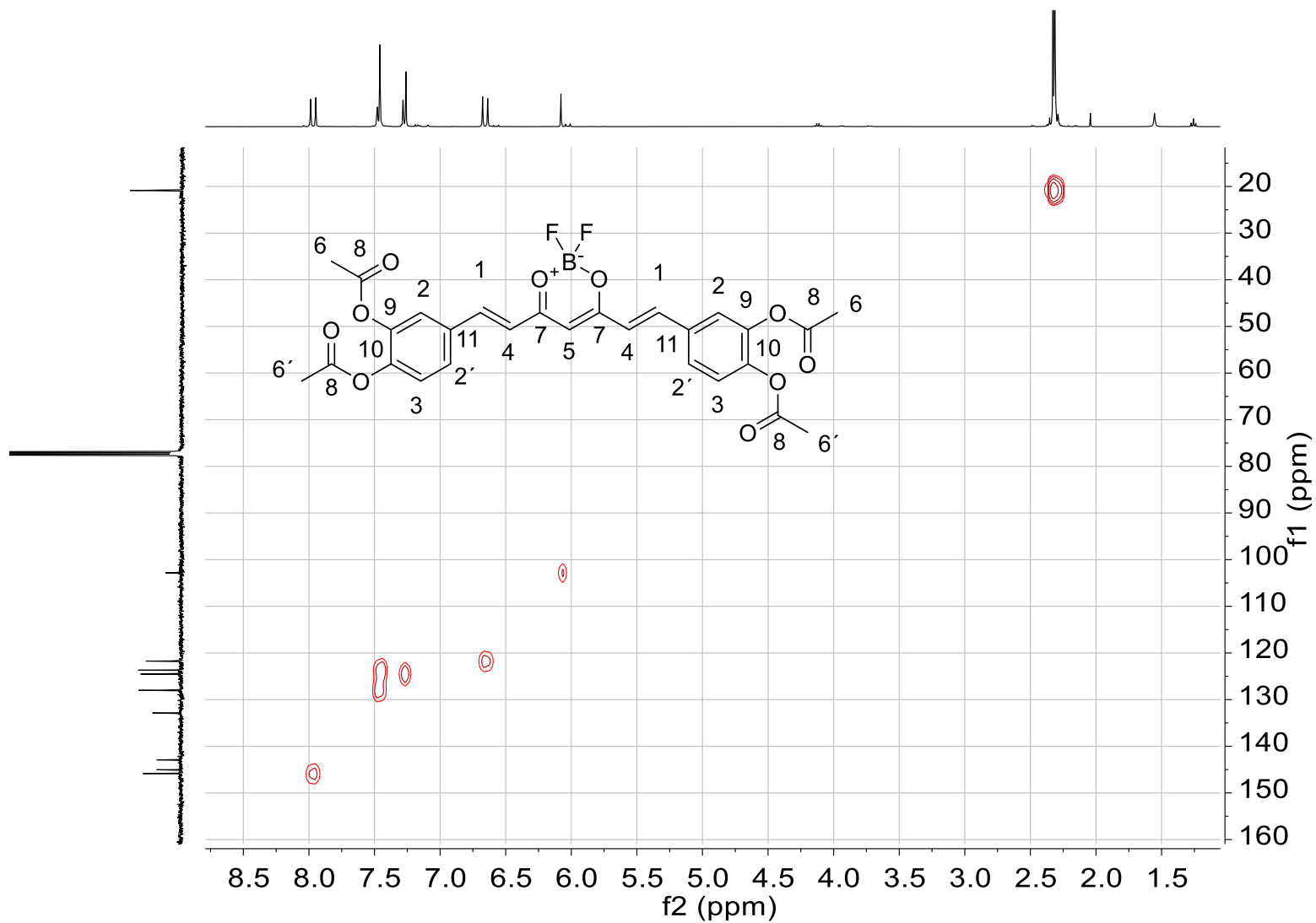


Figura 83. Espectro de RMN-HSQC del Compuesto II.

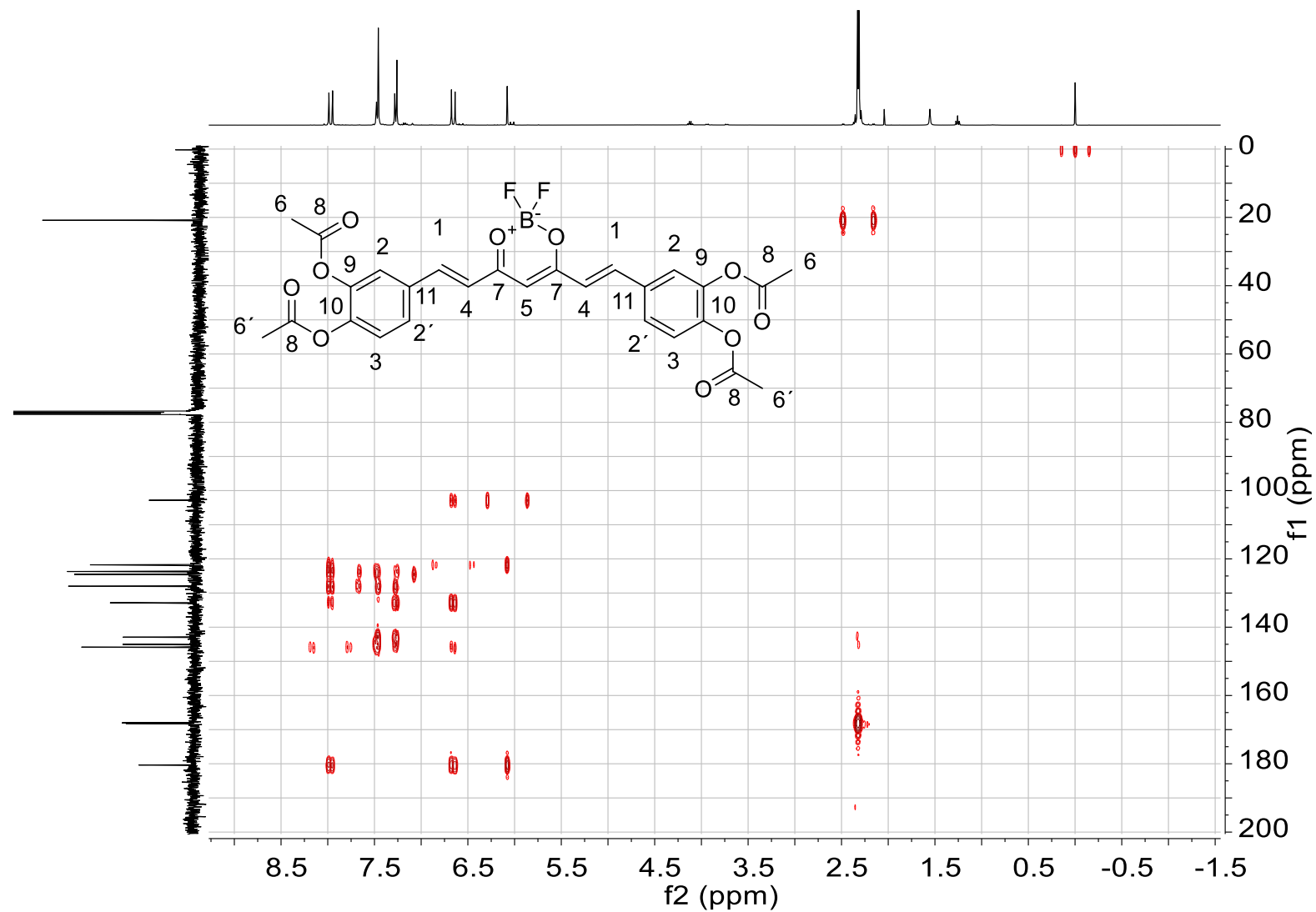


Figura 84. Espectro de RMN-HMBC del Compuesto II.

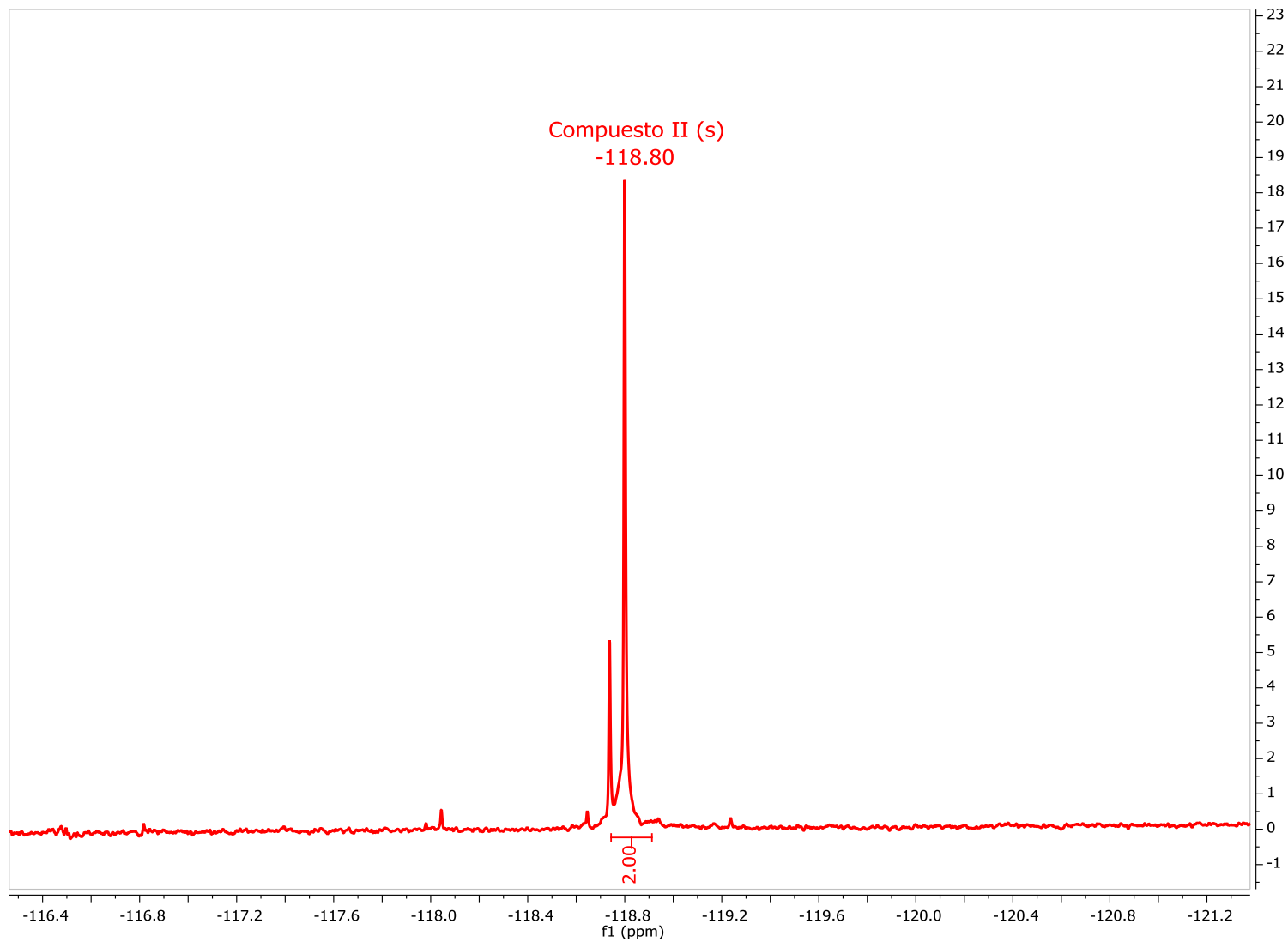


Figura 85. Espectro de RMN- ^{19}F del Compuesto II.

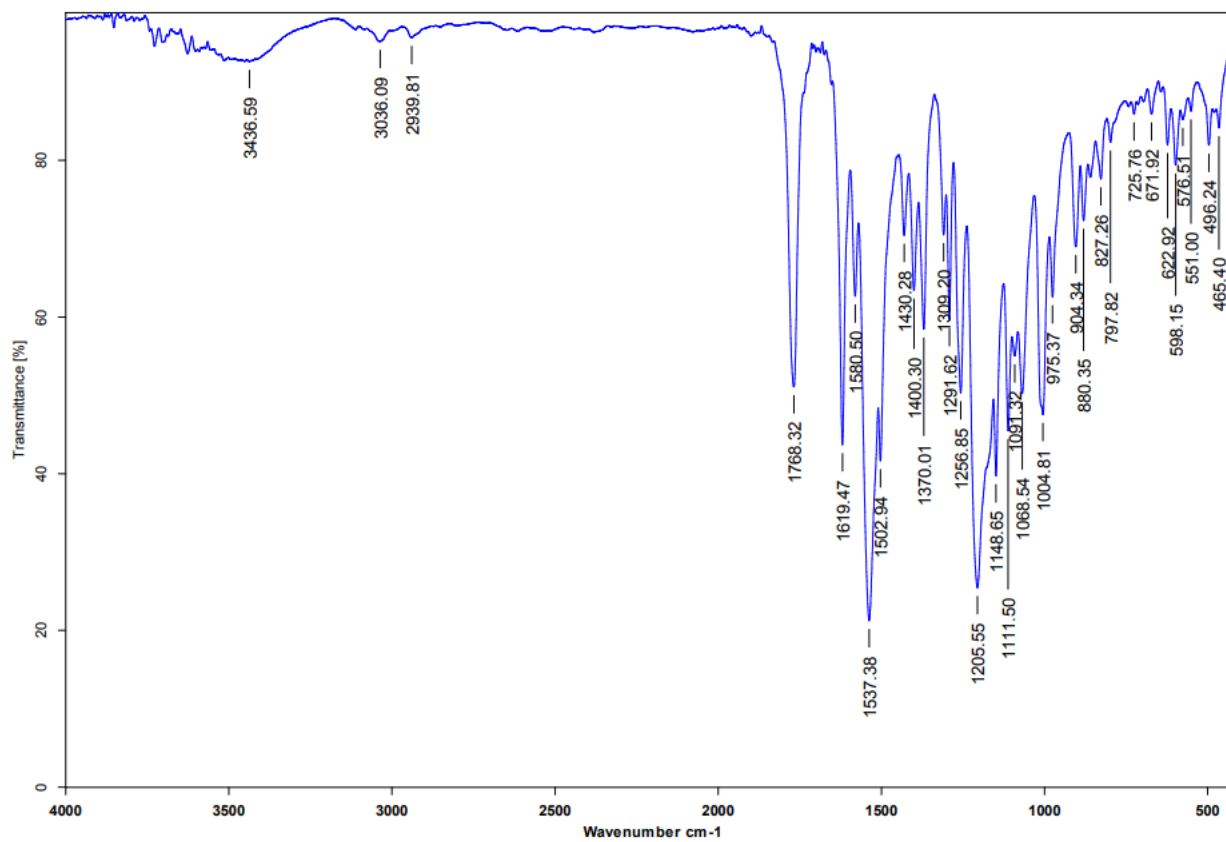


Figura 86. Espectro de IR del Compuesto II.

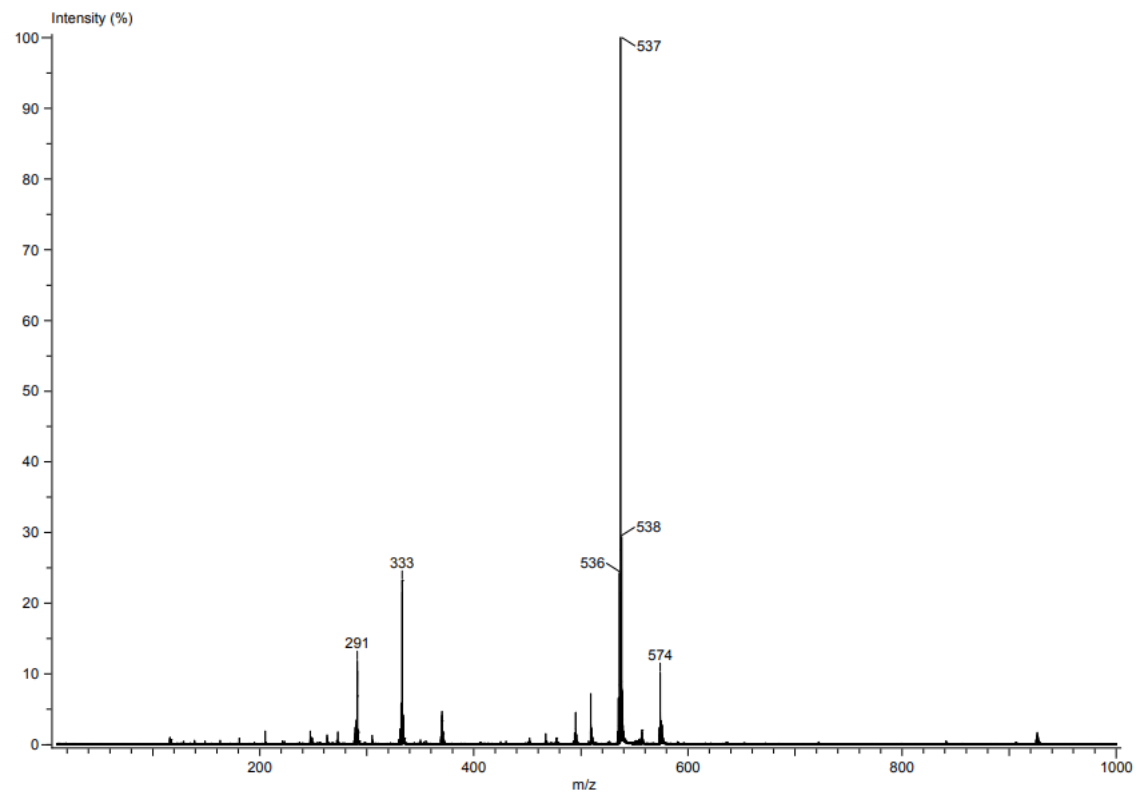


Figura 87. Espectro de Masas del Compuesto II.

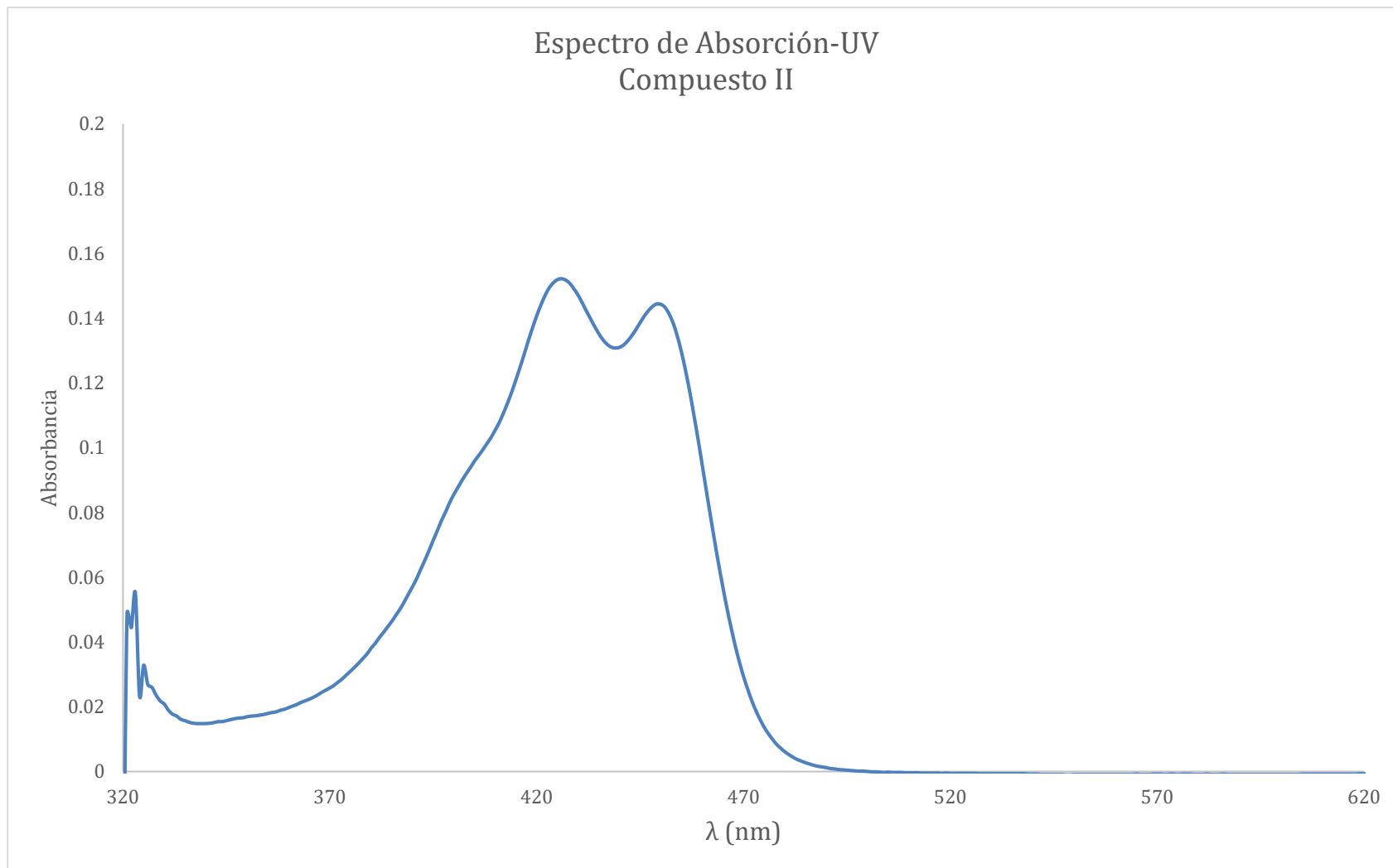


Figura 88. Espectro de absorción-UV del Compuesto II en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

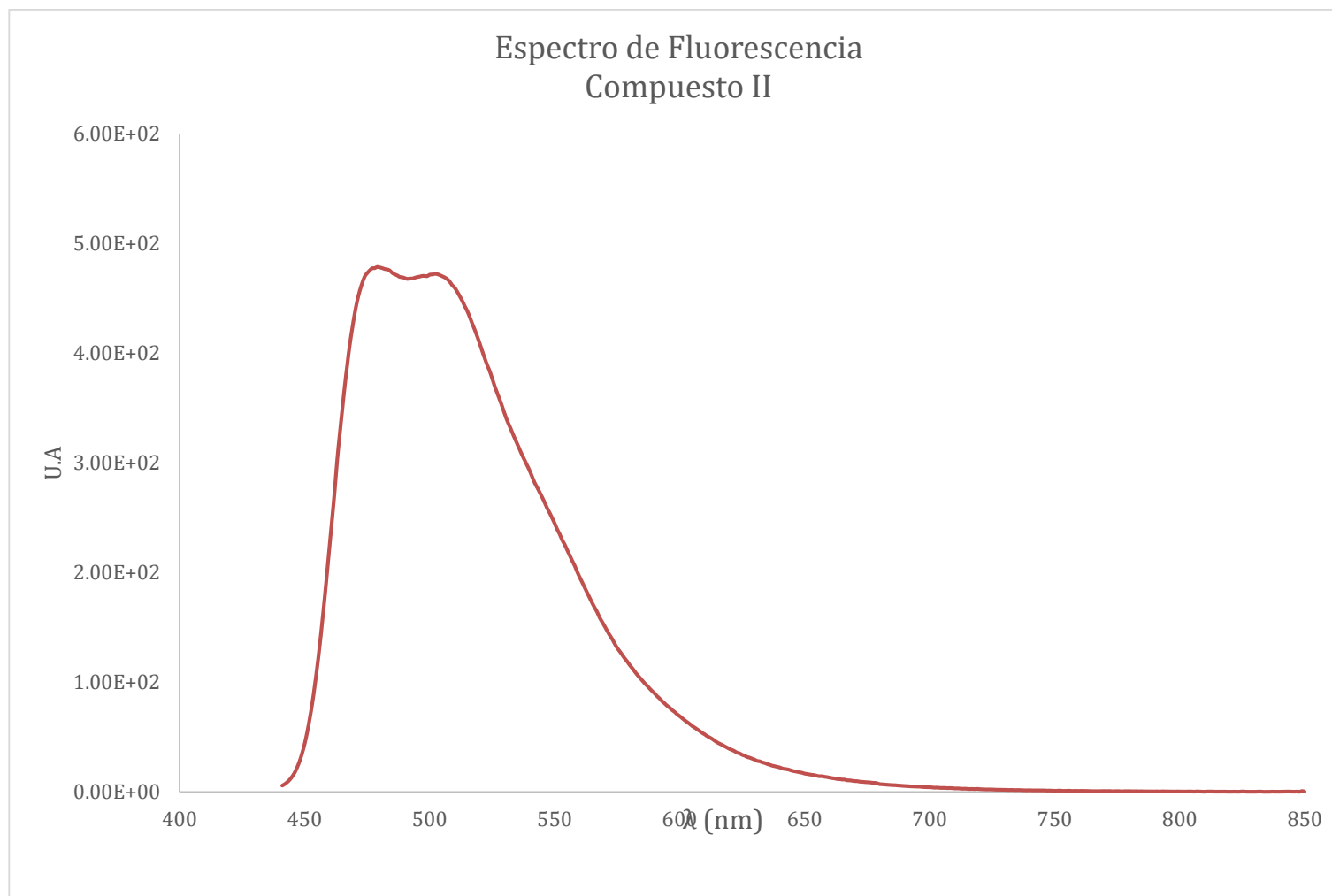
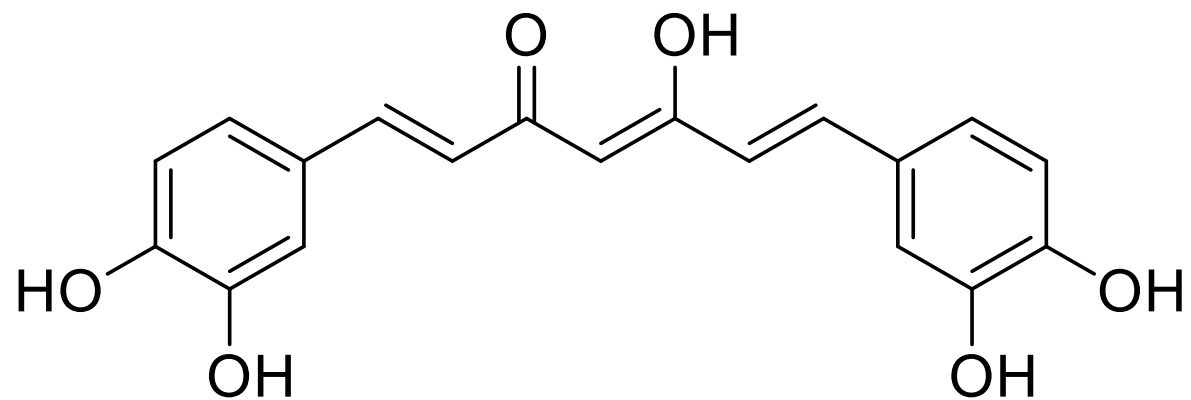


Figura 89. Espectro de fluorescencia del Compuesto II en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

10.4 Compuesto II'.



(1E,4Z,6E)-1,7-bis(3,4-dihidroxfenil)-5-hidroxihepta-1,4,6-trien-3-ona

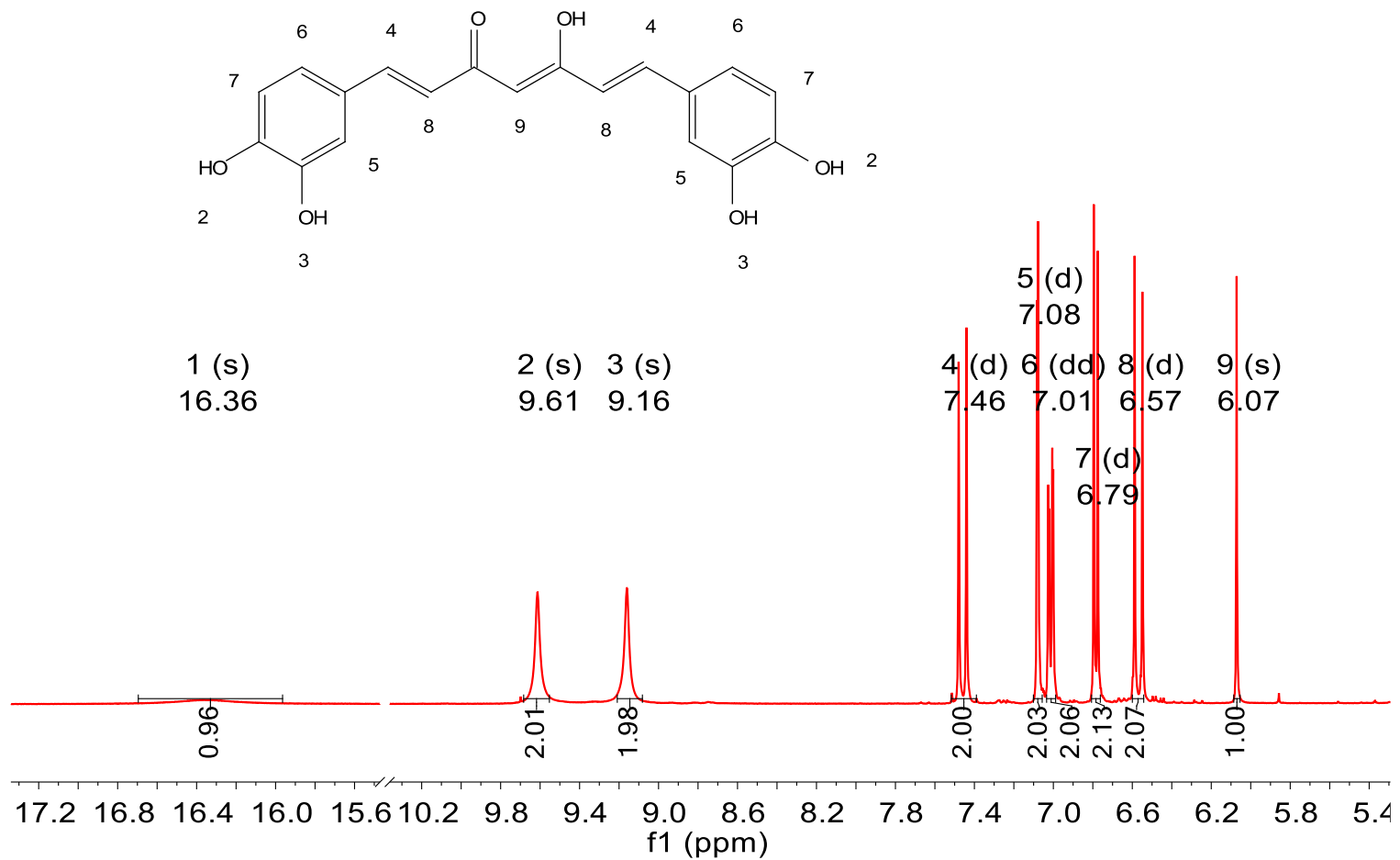


Figura 89. Espectro de RMN-¹H del Compuesto II'.

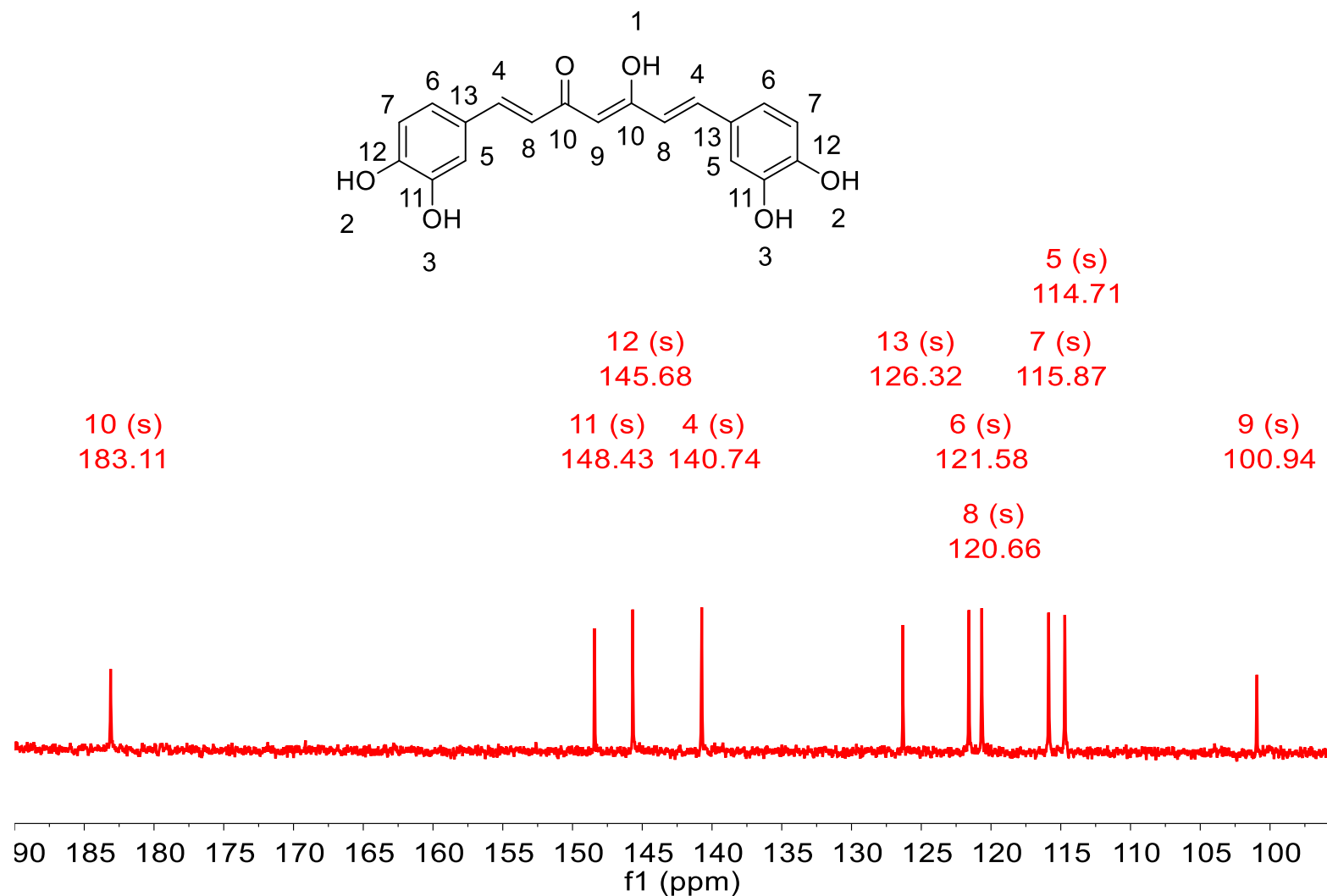


Figura 90. Espectro de RMN-C¹³ del Compuesto II'.

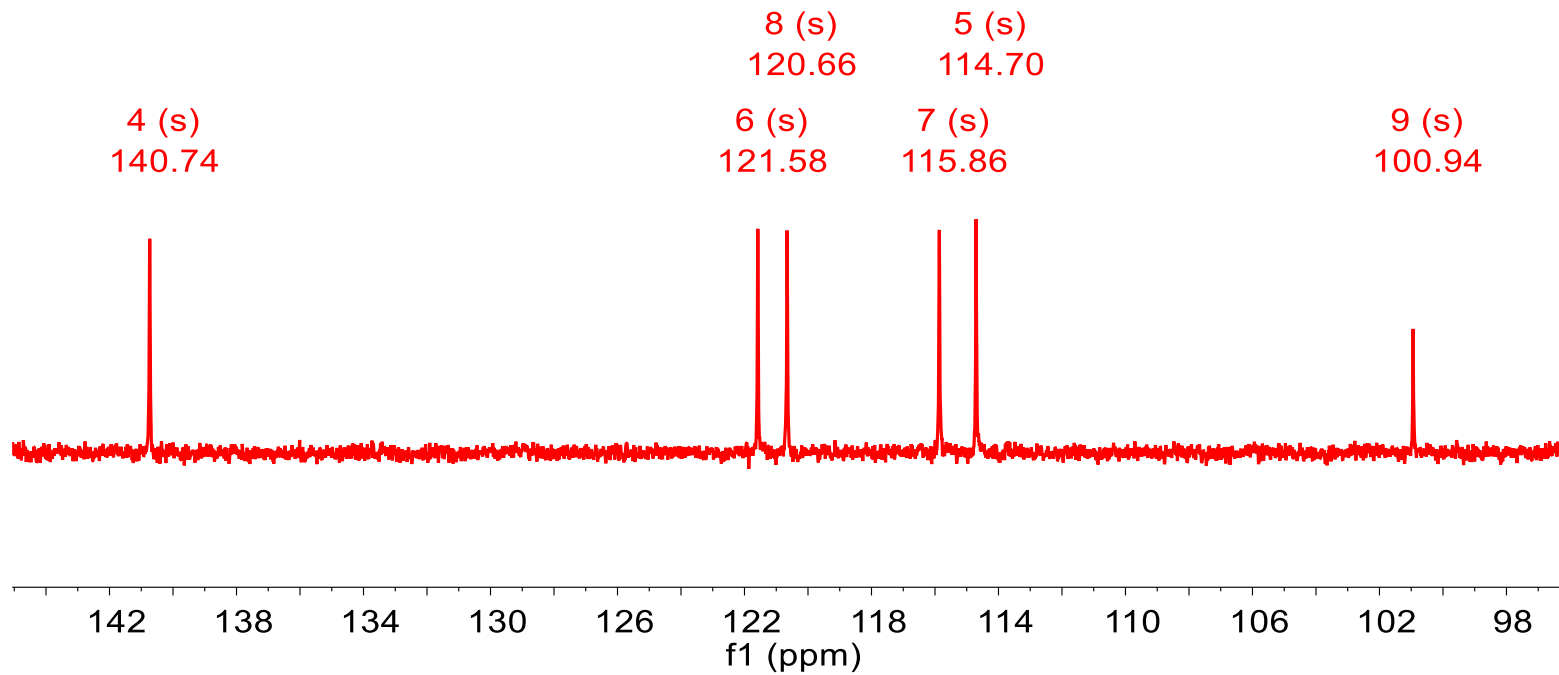
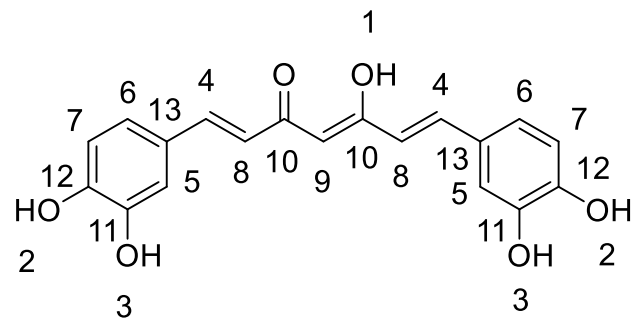


Figura 91. Espectro de RMN-DEPT135 del Compuesto II'.

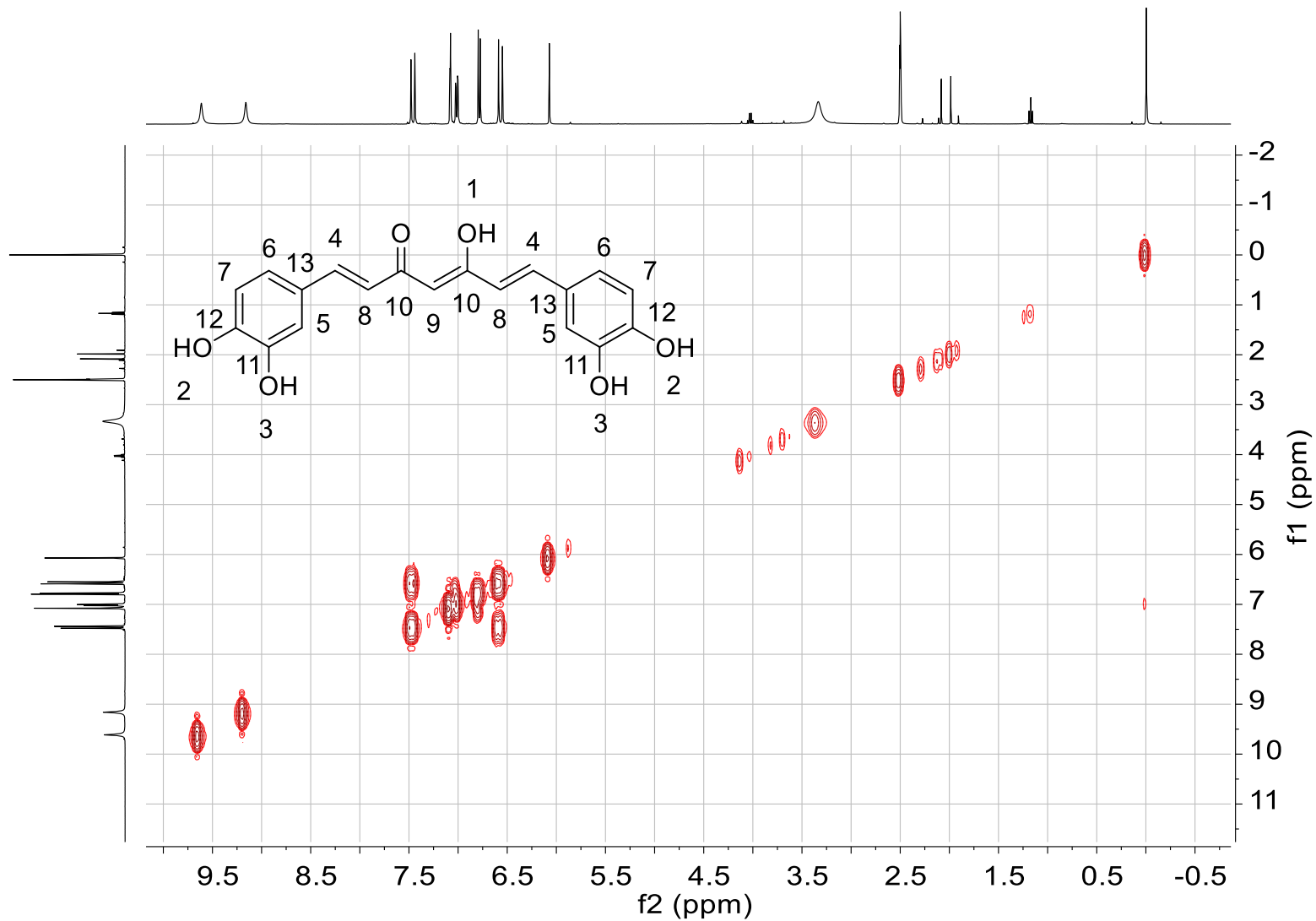


Figura 92. Espectro de RMN-COSY del Compuesto II'.

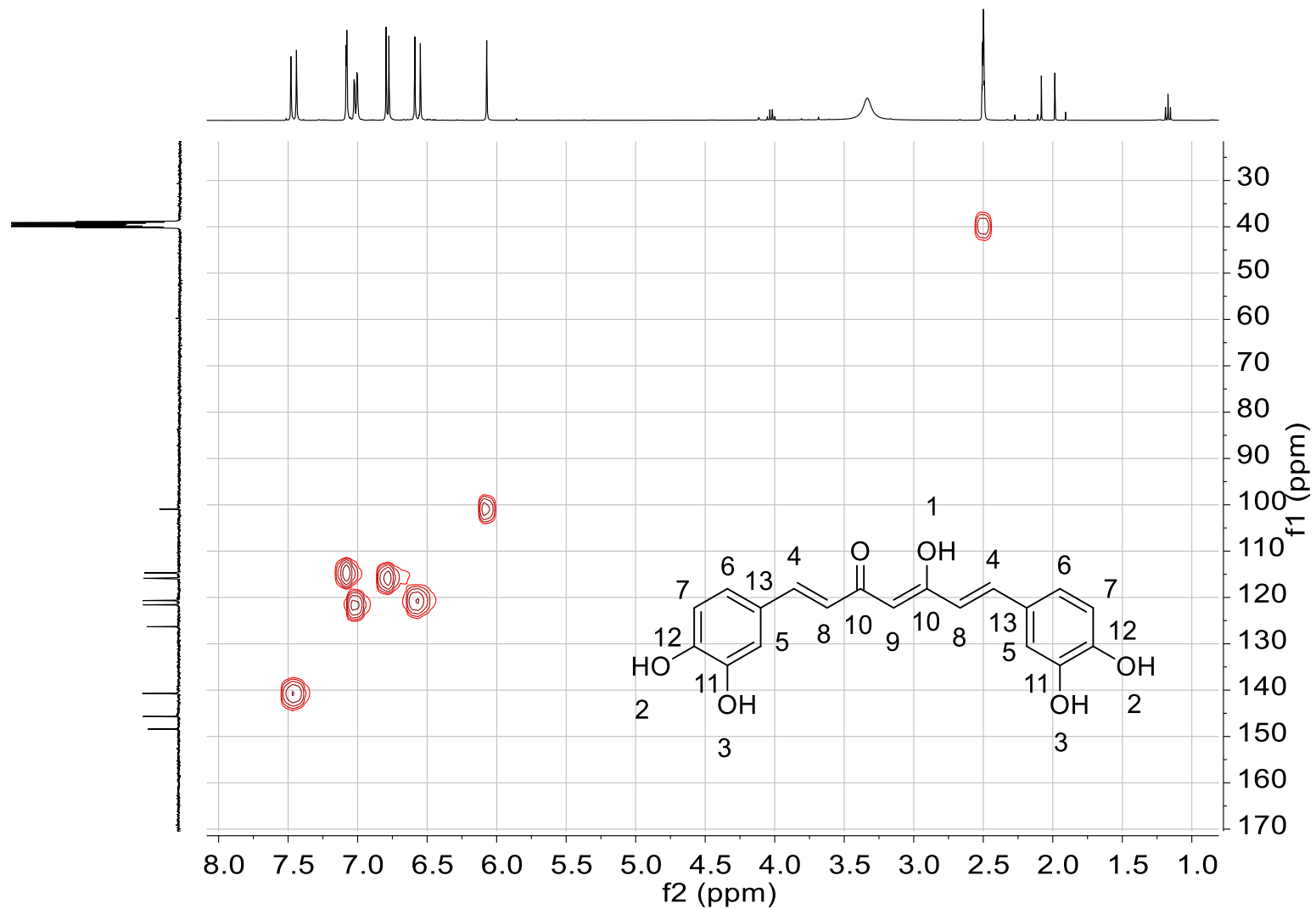


Figura 93. Espectro de RMN-HSQC del Compuesto II'.

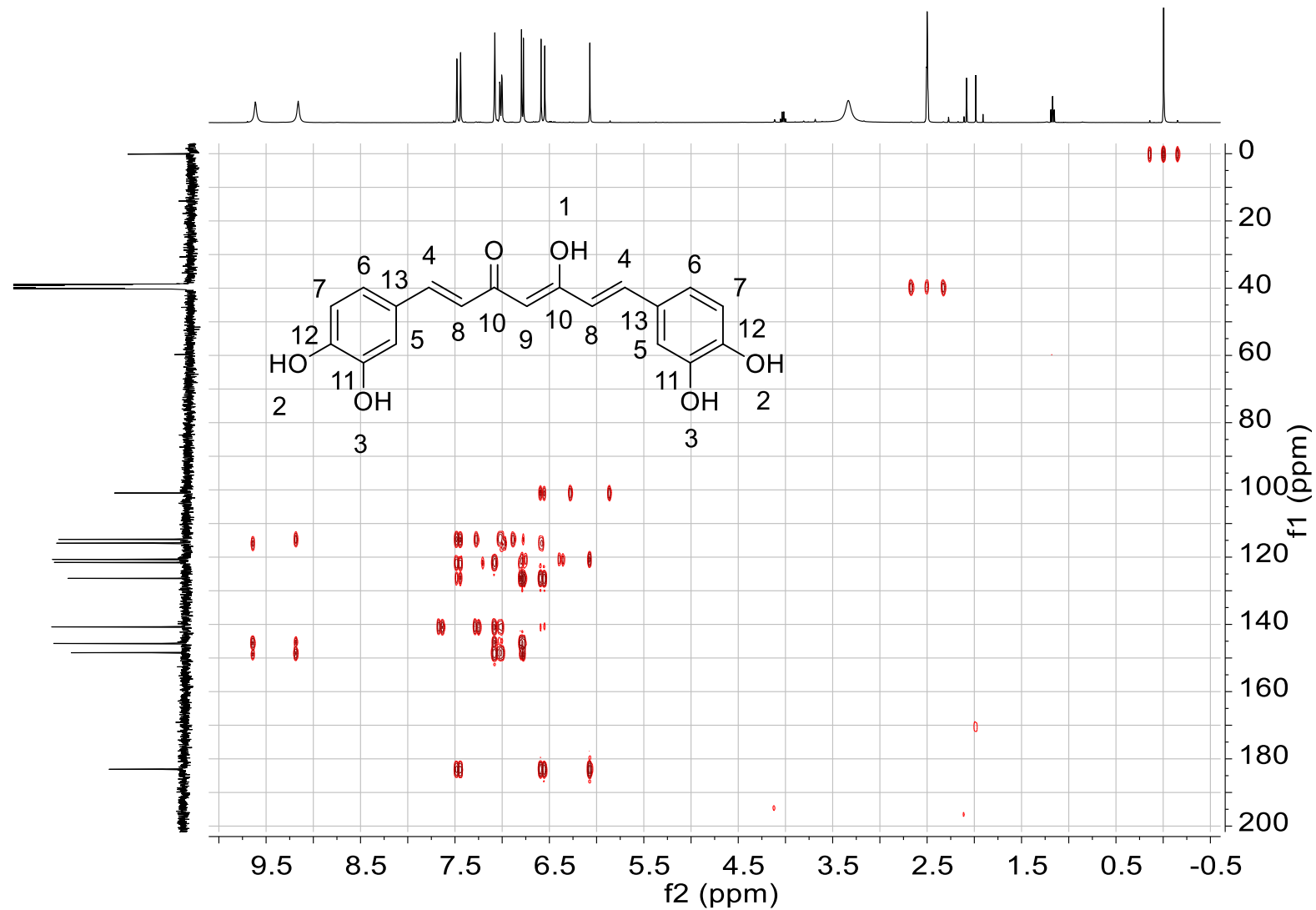


Figura 94. Espectro de RMN-HMBC del Compuesto II'.

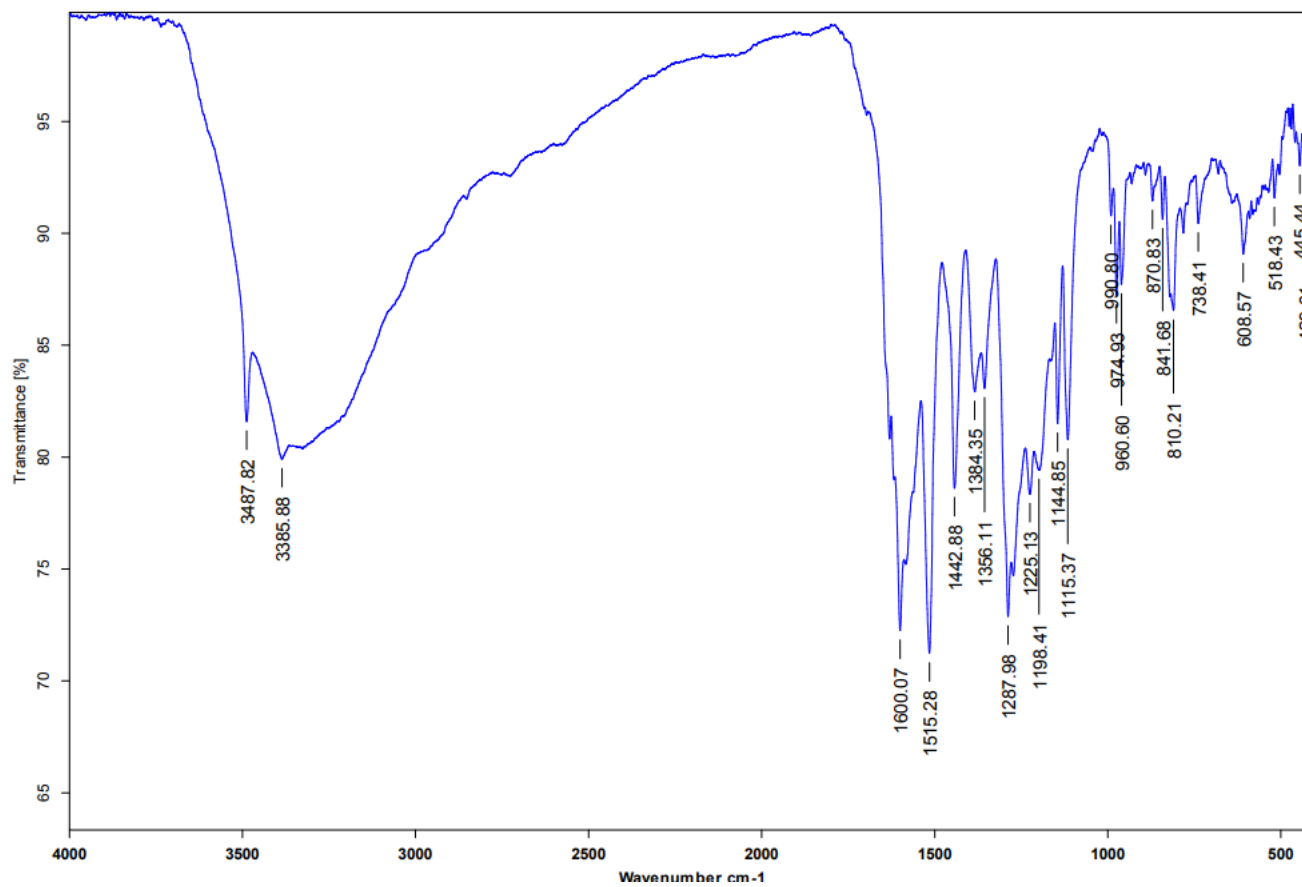


Figura 95. Espectro de IR del Compuesto II'.

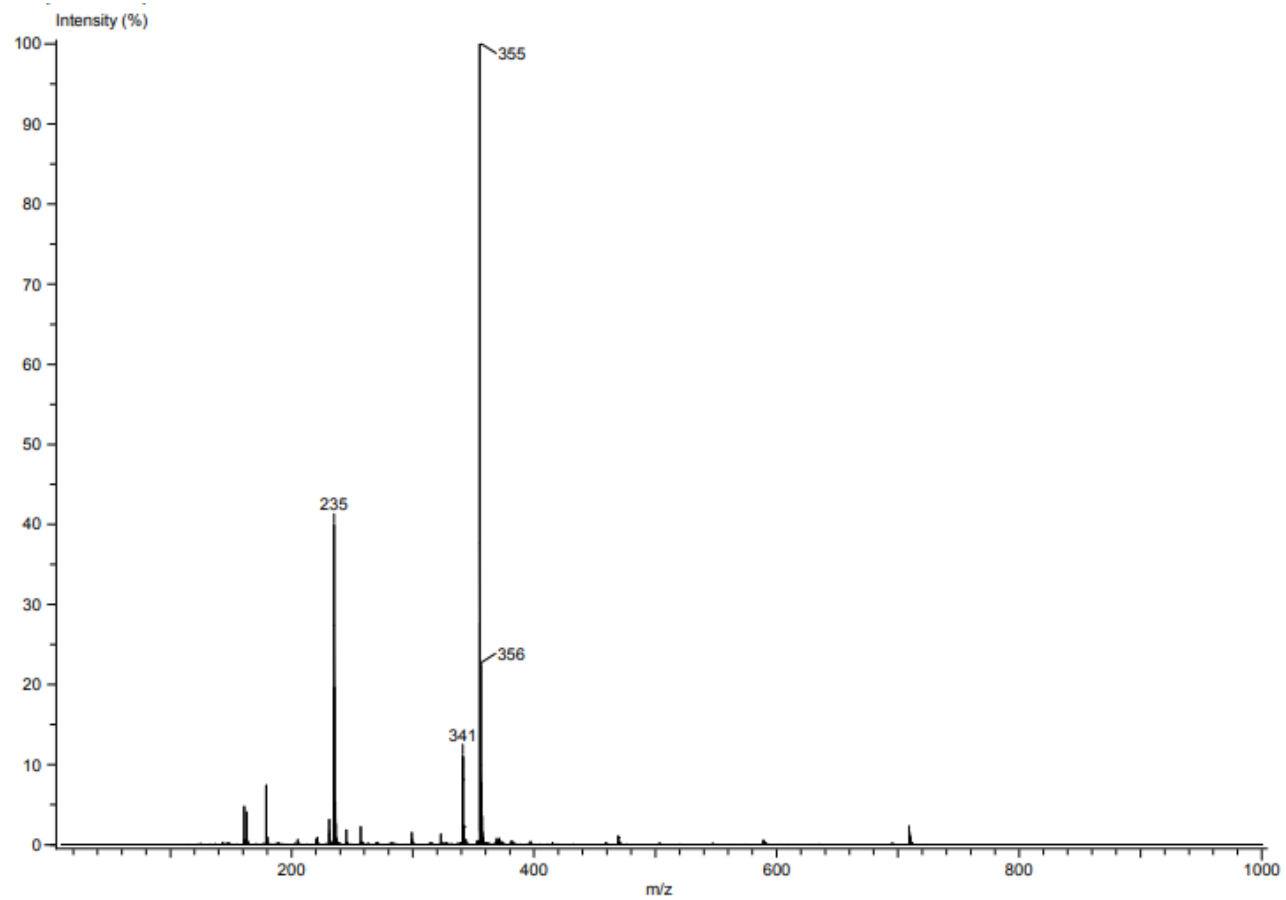
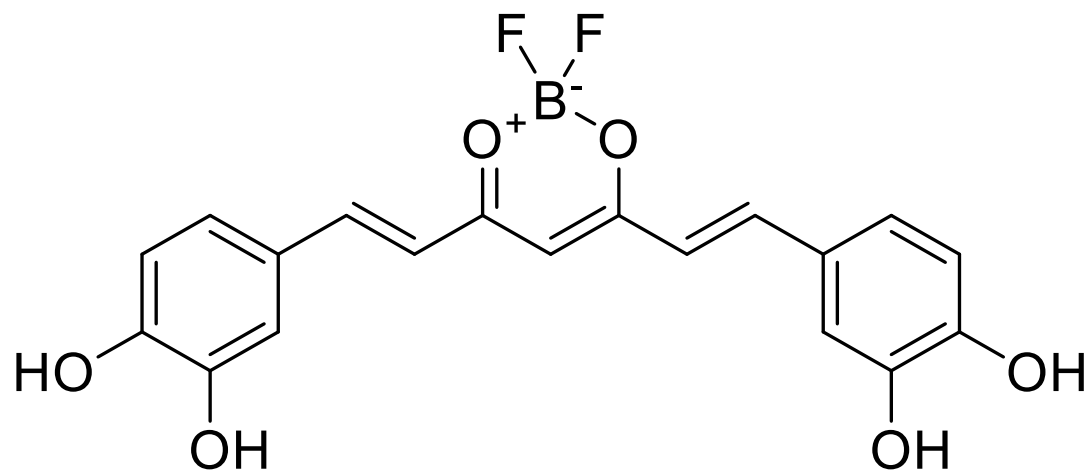


Figura 96. Espectro de Masas del Compuesto II'.

10.5 Compuesto III.



4,4'-((1E,1'E)-(2,2-difluoro-2H-1,3,2-dioxaborinina-4,6-diil)bis(eteno-2,1-diil))bis(bencen-1,2-diol)

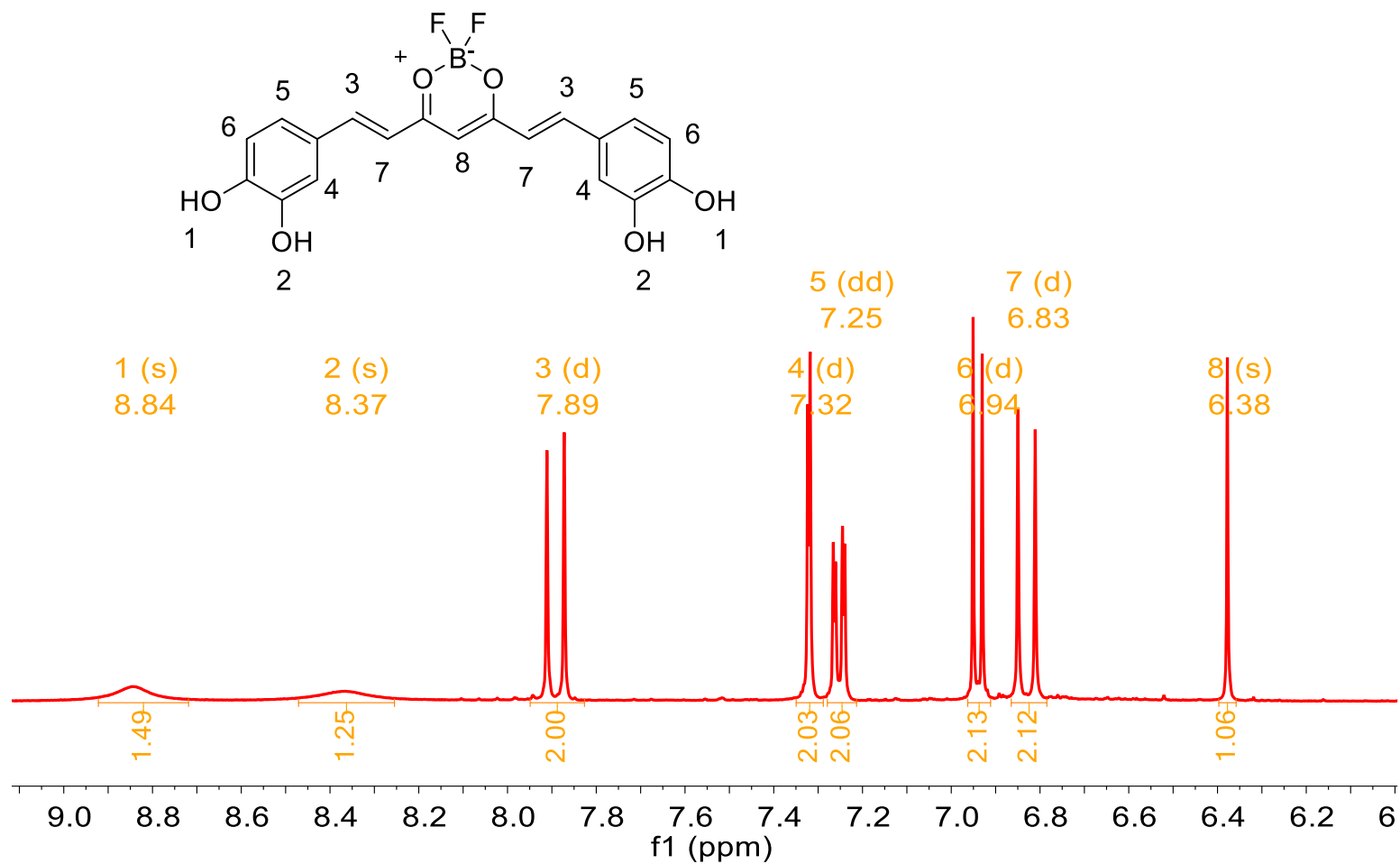


Figura 97. Espectro de RMN-¹H del Compuesto III.

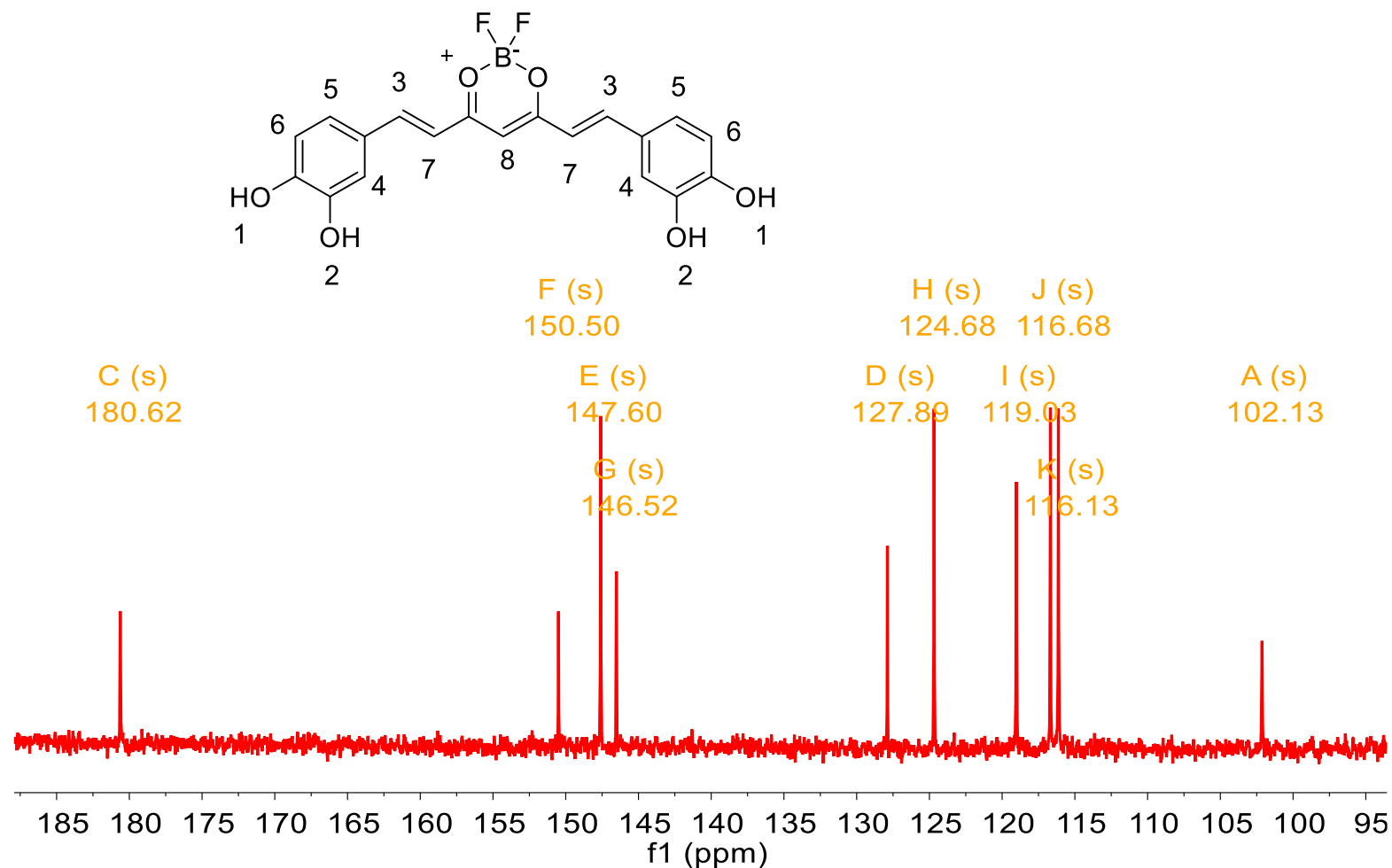


Figura 98. Espectro de RMN-¹³C del Compuesto III.

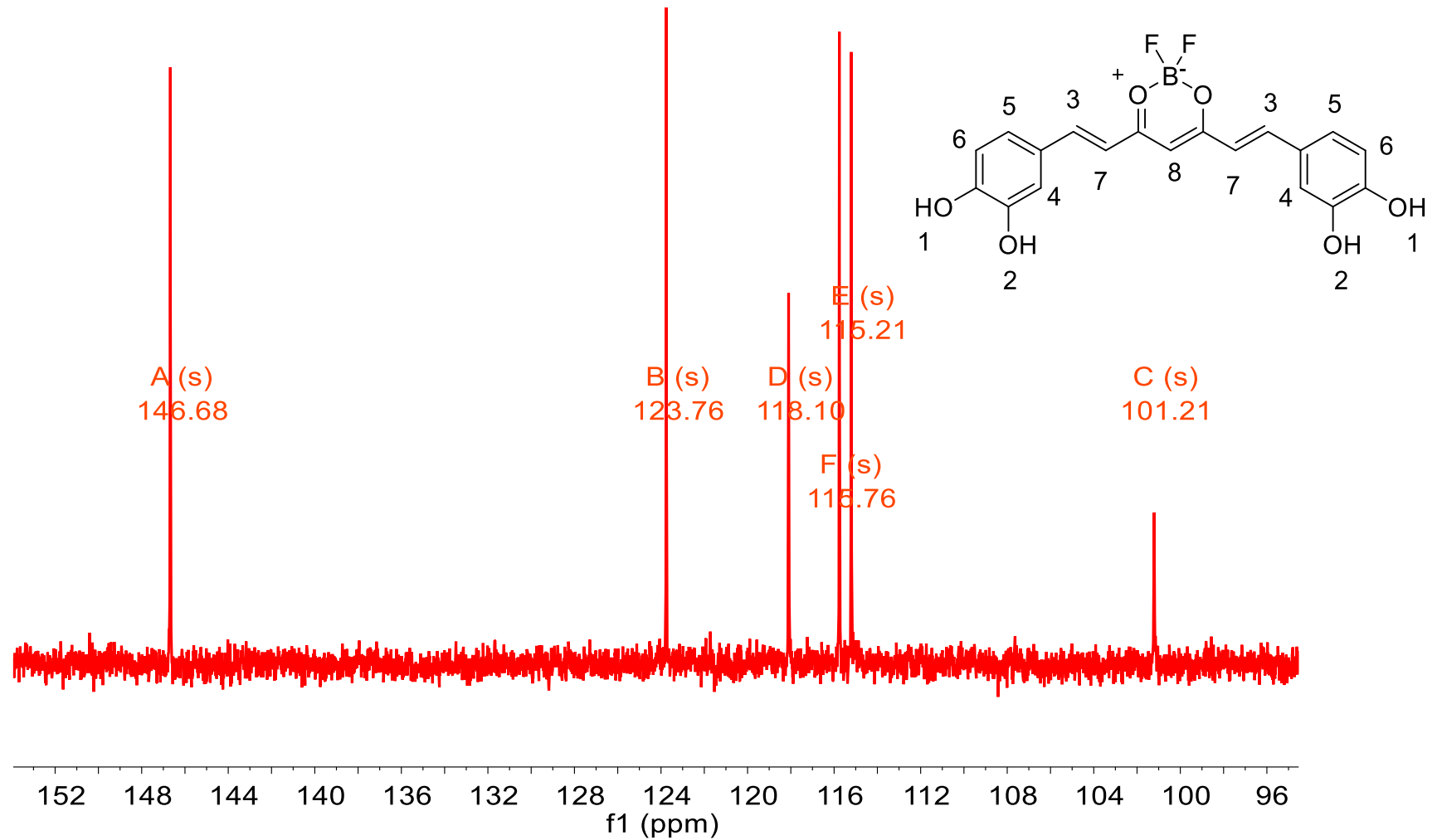


Figura 99. Espectro de RMN-DEPT135 del Compuesto III.

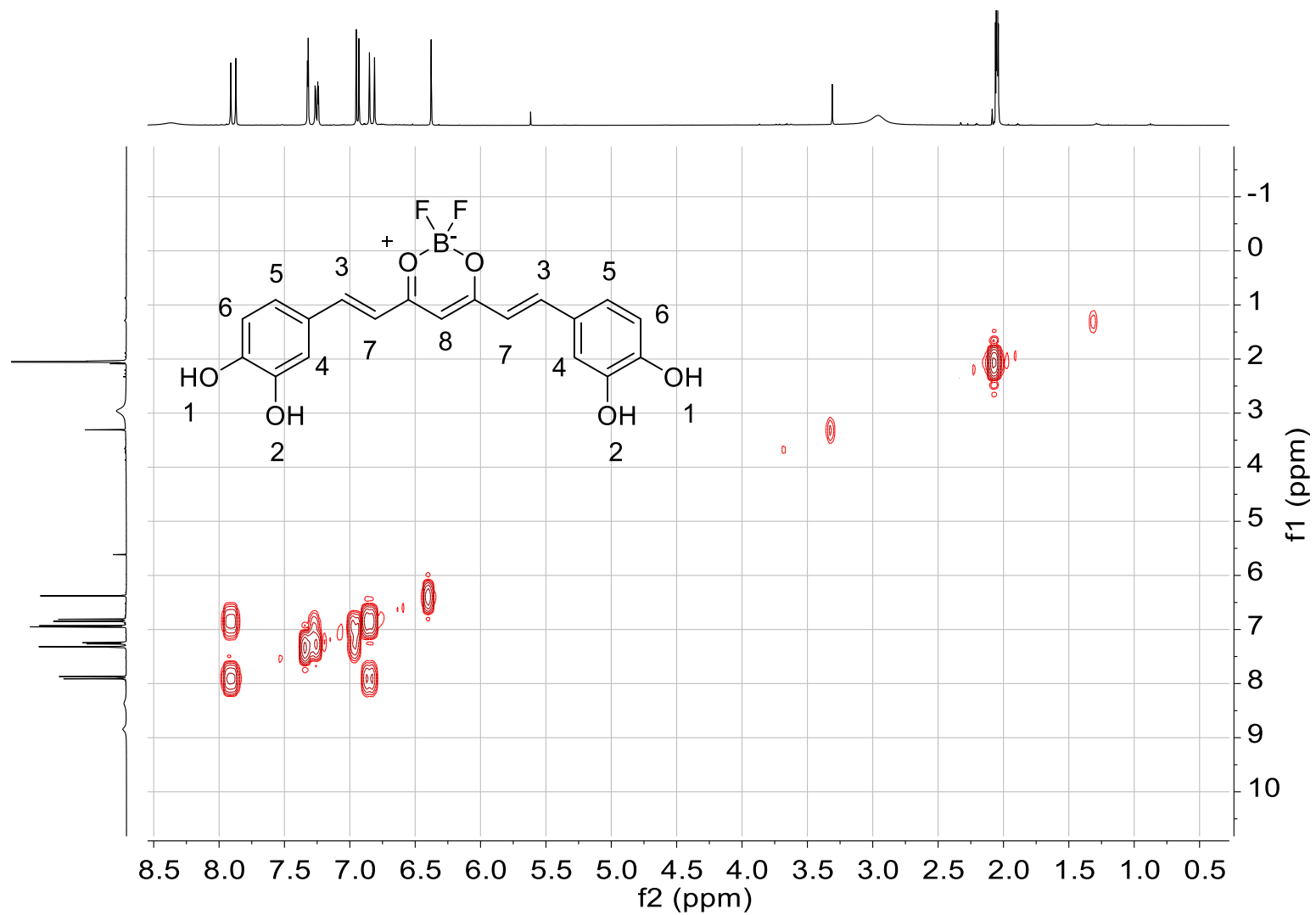


Figura 100. Espectro de RMN-COSY del Compuesto III.

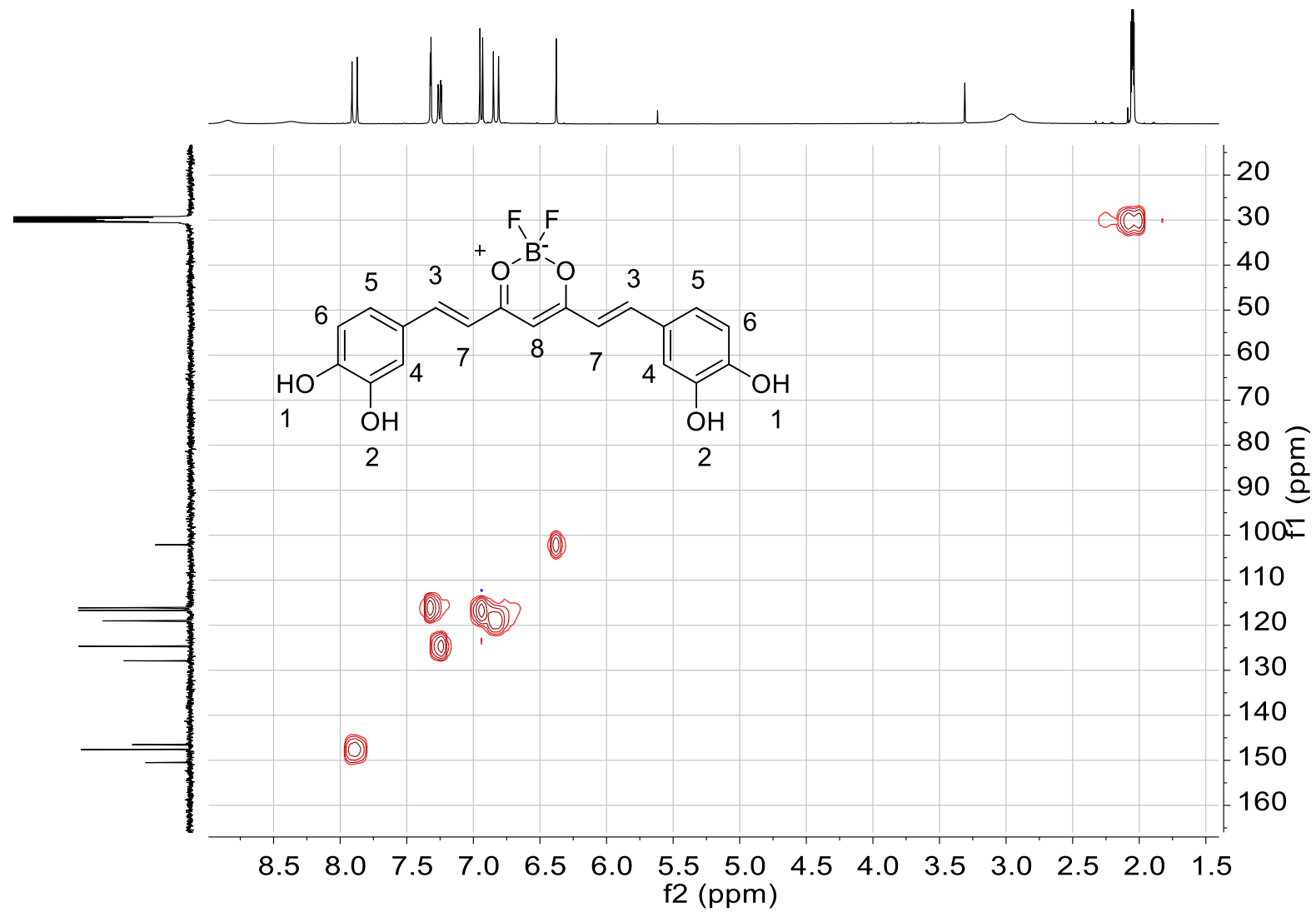


Figura 101. Espectro de RMN-HSQC del Compuesto III.

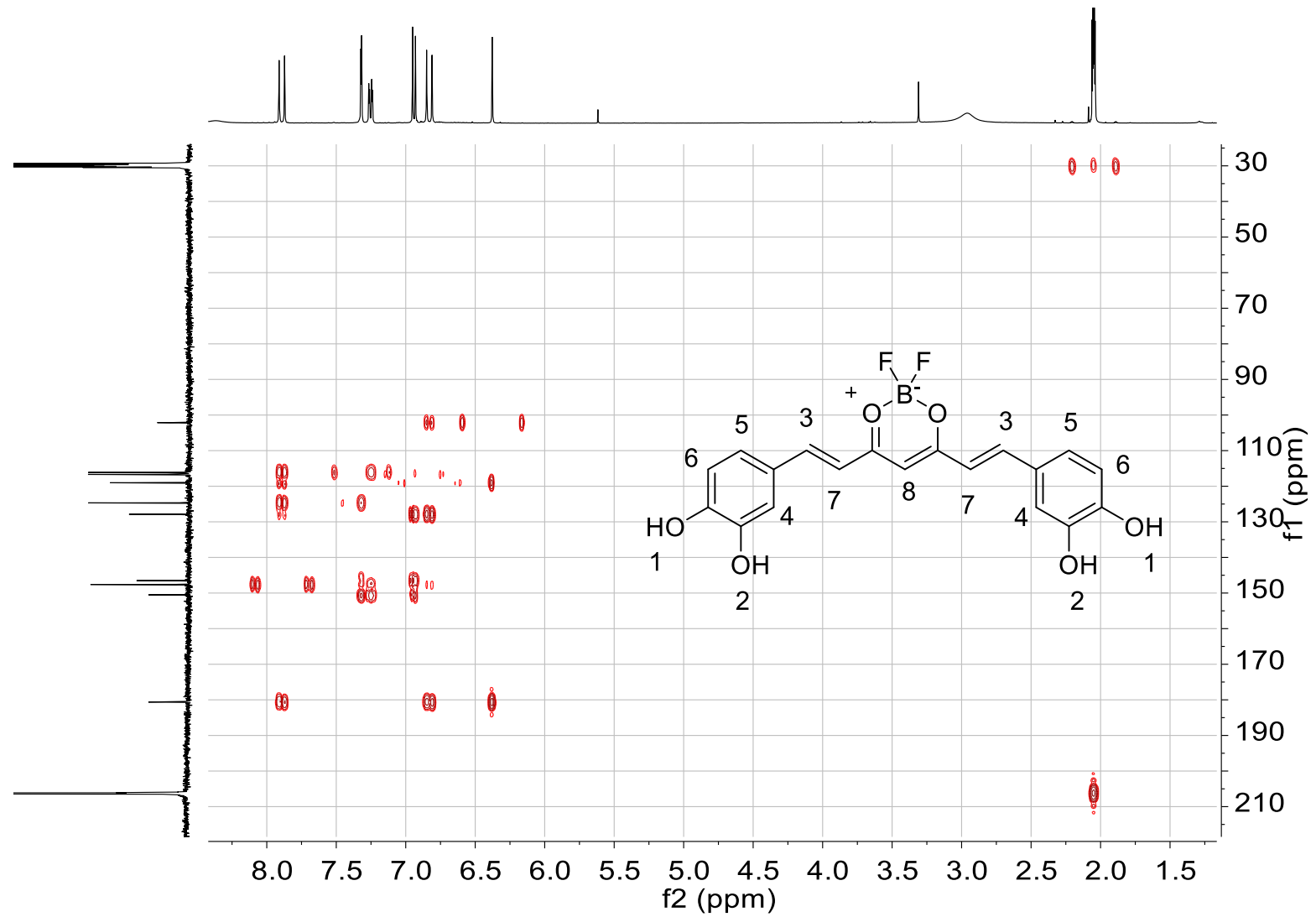


Figura 102. Espectro de RMN-HMBC del Compuesto III.

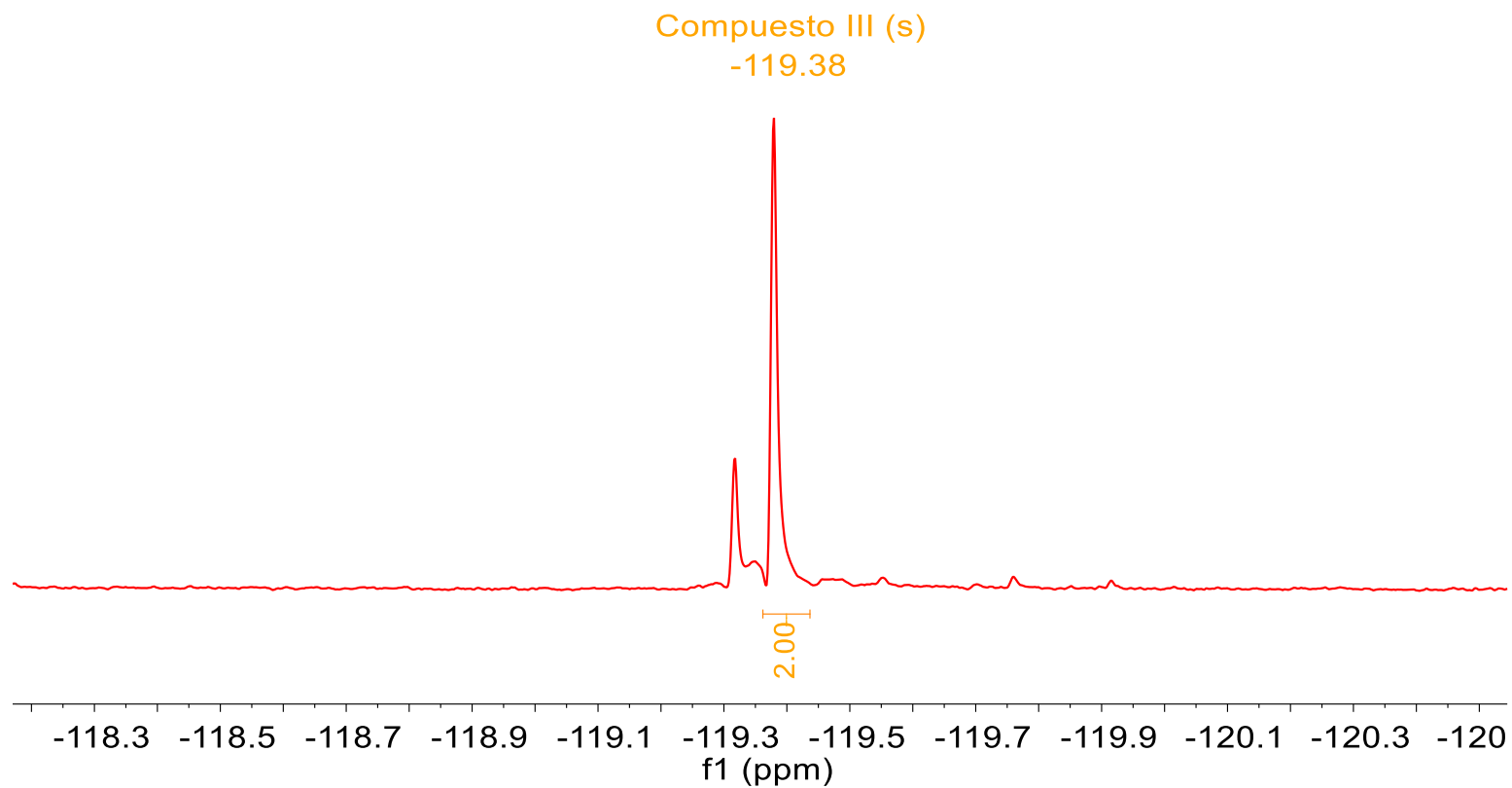


Figura 103. Espectro de RMN- ^{19}F del Compuesto III.

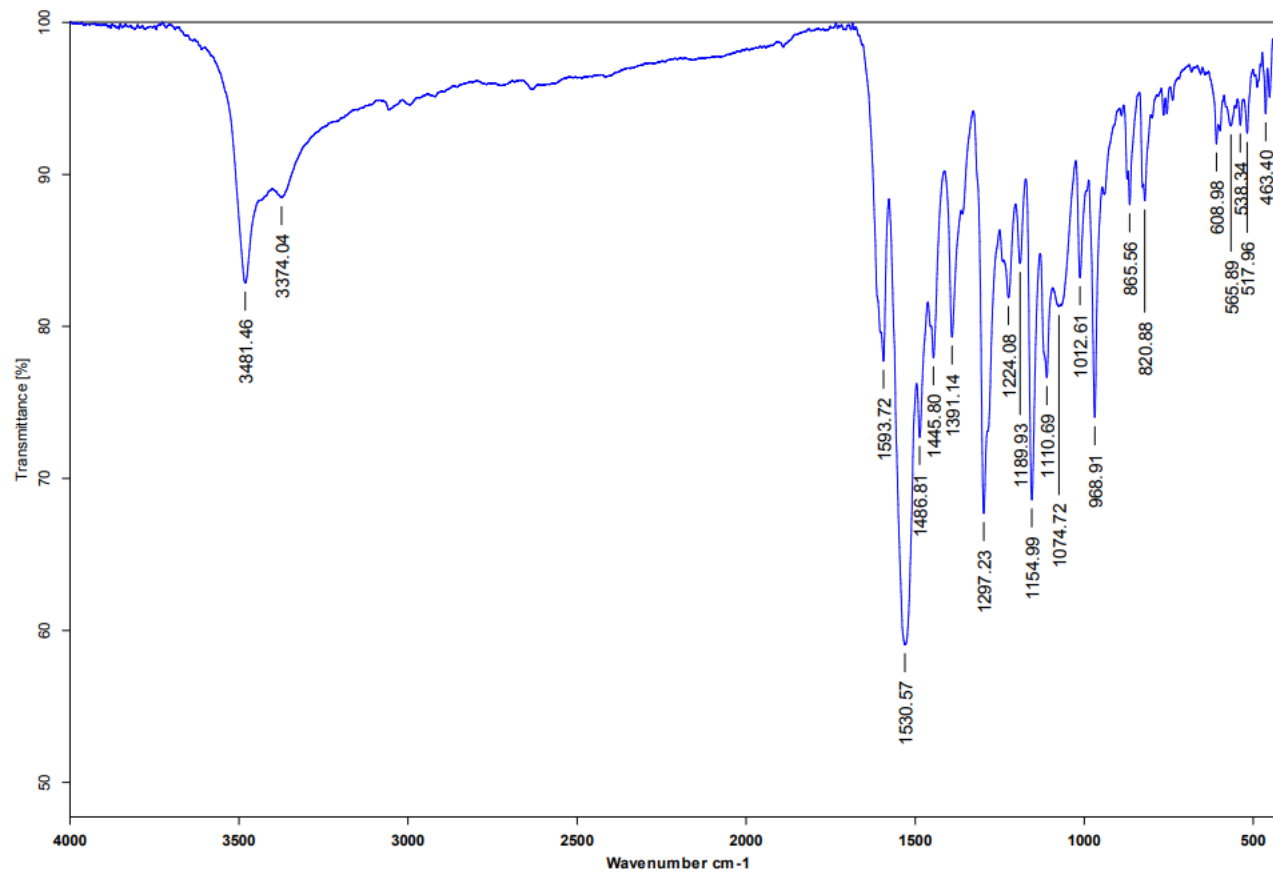


Figura 104. Espectro de IR del Compuesto III.

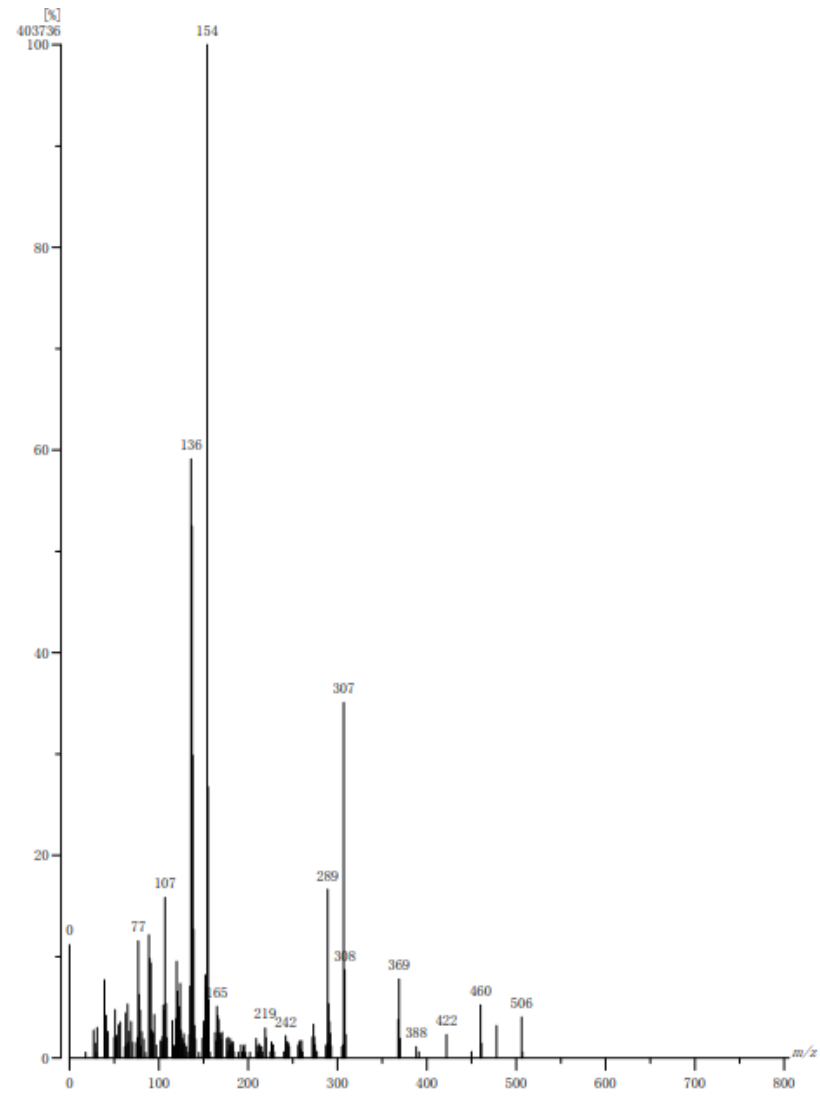


Figura 105. Espectro de Masas del Compuesto III.

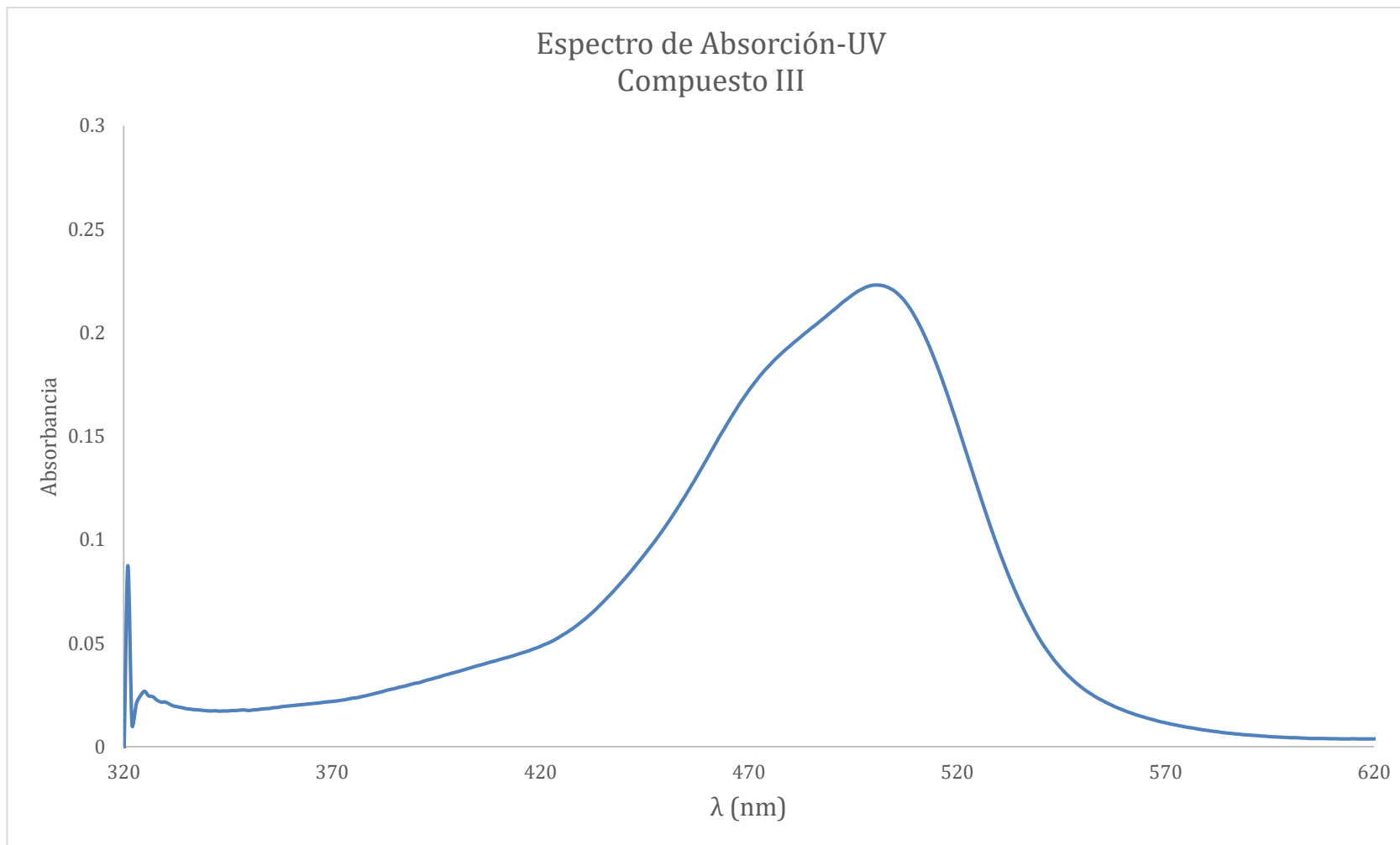


Figura 106. Espectro de absorción-UV del Compuesto III en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

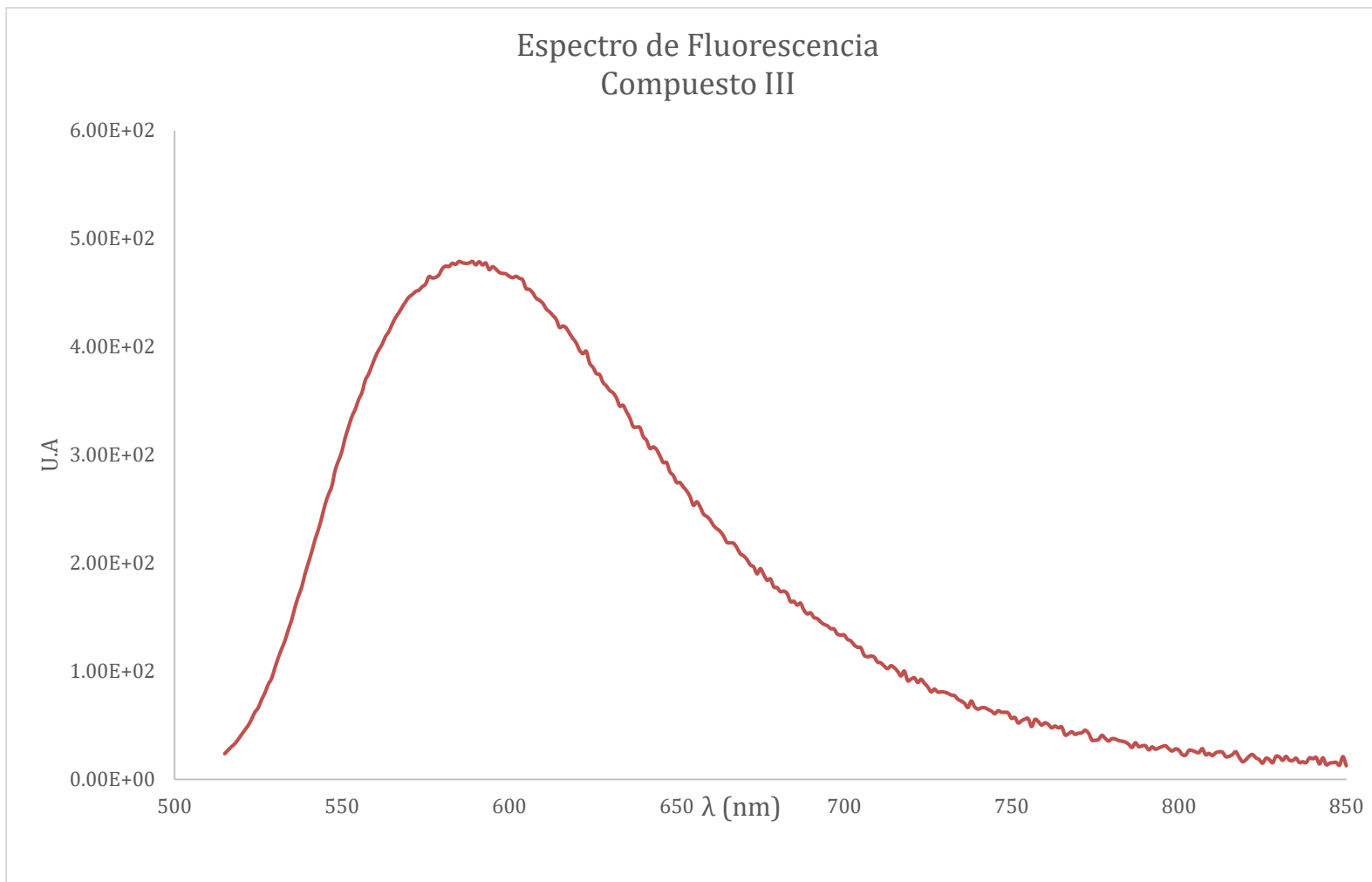
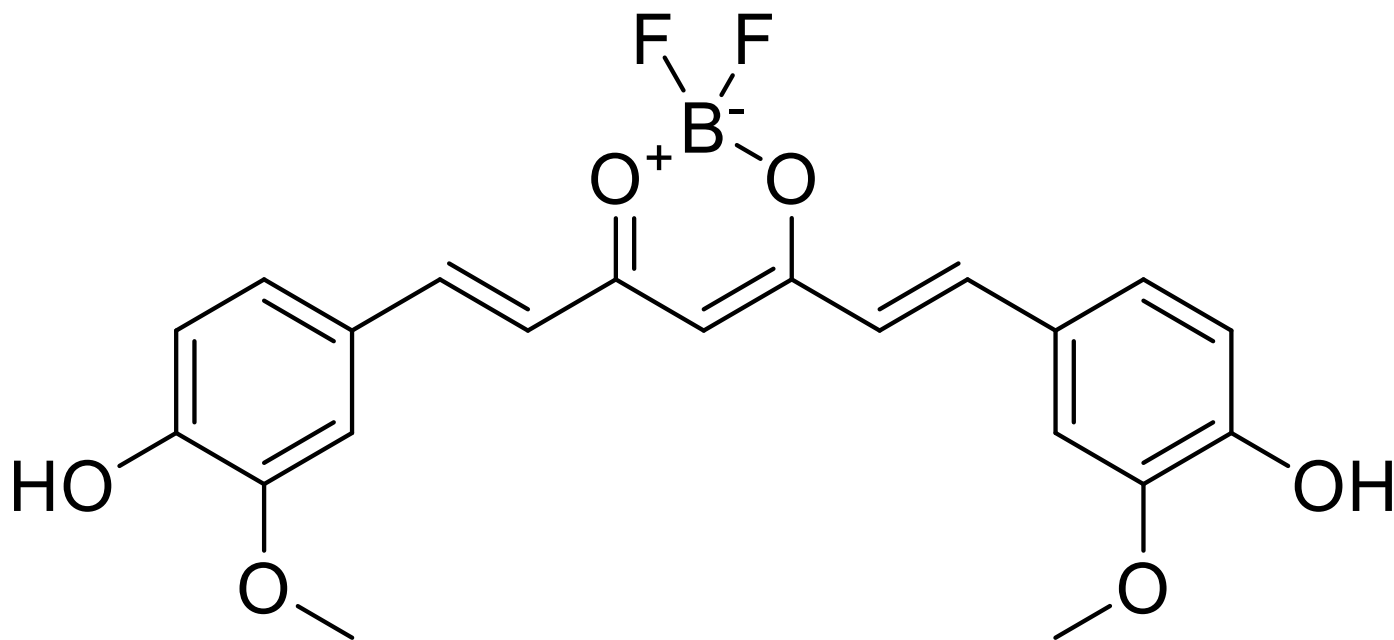


Figura 107. Espectro de Fluorescencia del Compuesto III en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

10.6 Compuesto IV.



4,4'-((1E,1'E)-(2,2-difluoro-2H-1,3,2-dioxaborinane-4,6-diil)bis(eten-2,1-diil))bis(2-metoxifenol).

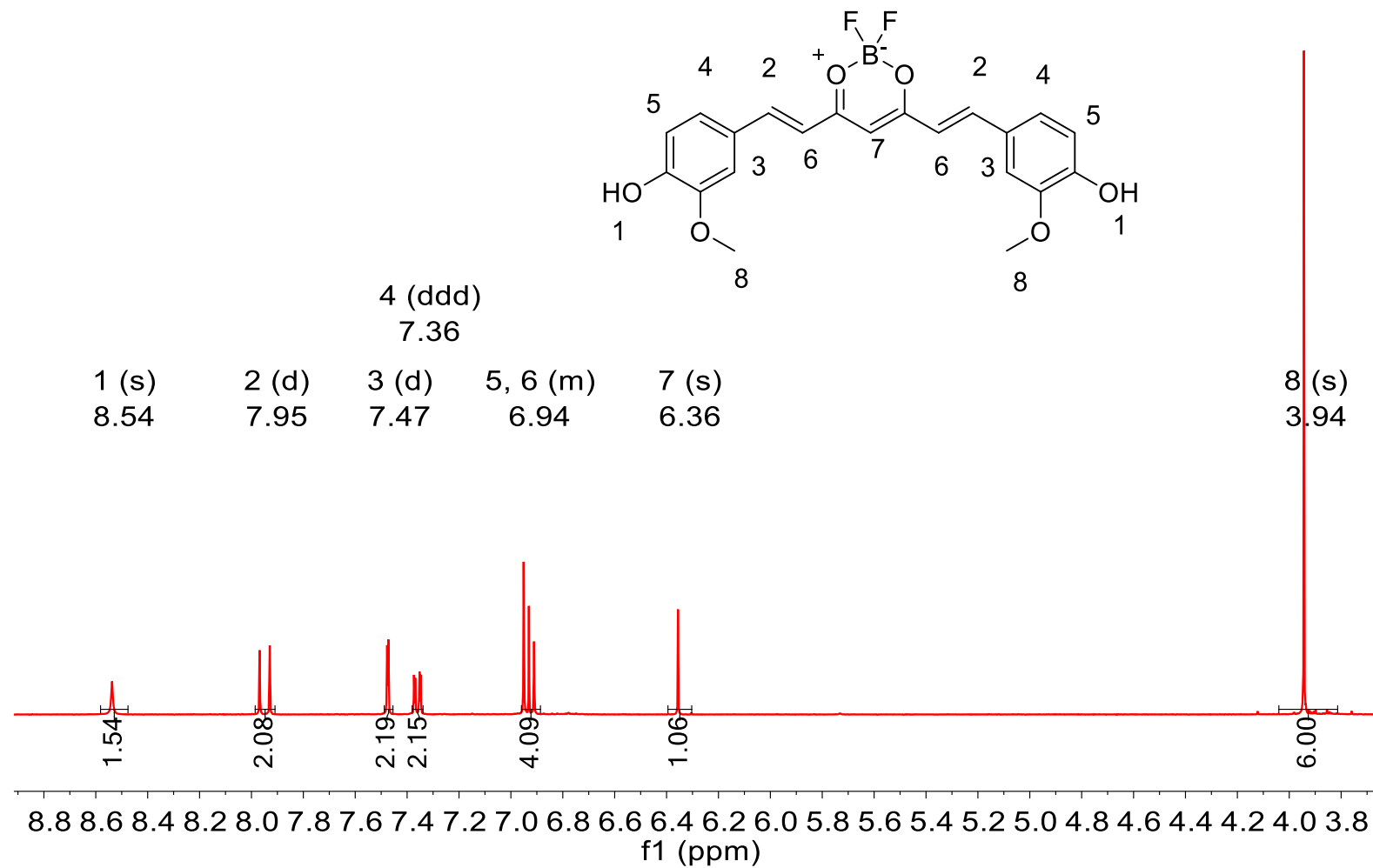


Figura 108. Espectro de RMN-1H del Compuesto IV.

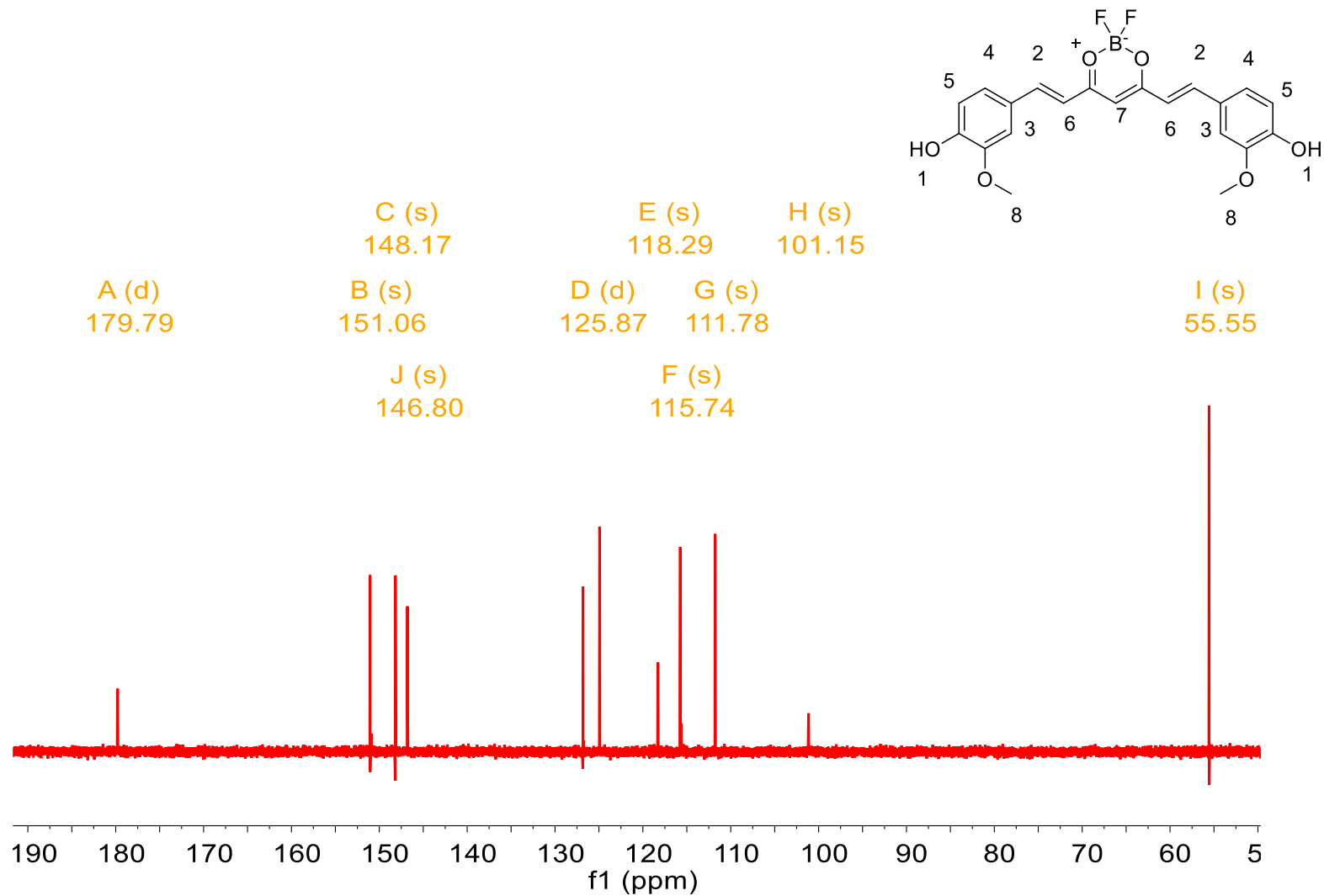


Figura 109. Espectro de RMN-¹³C del Compuesto IV.

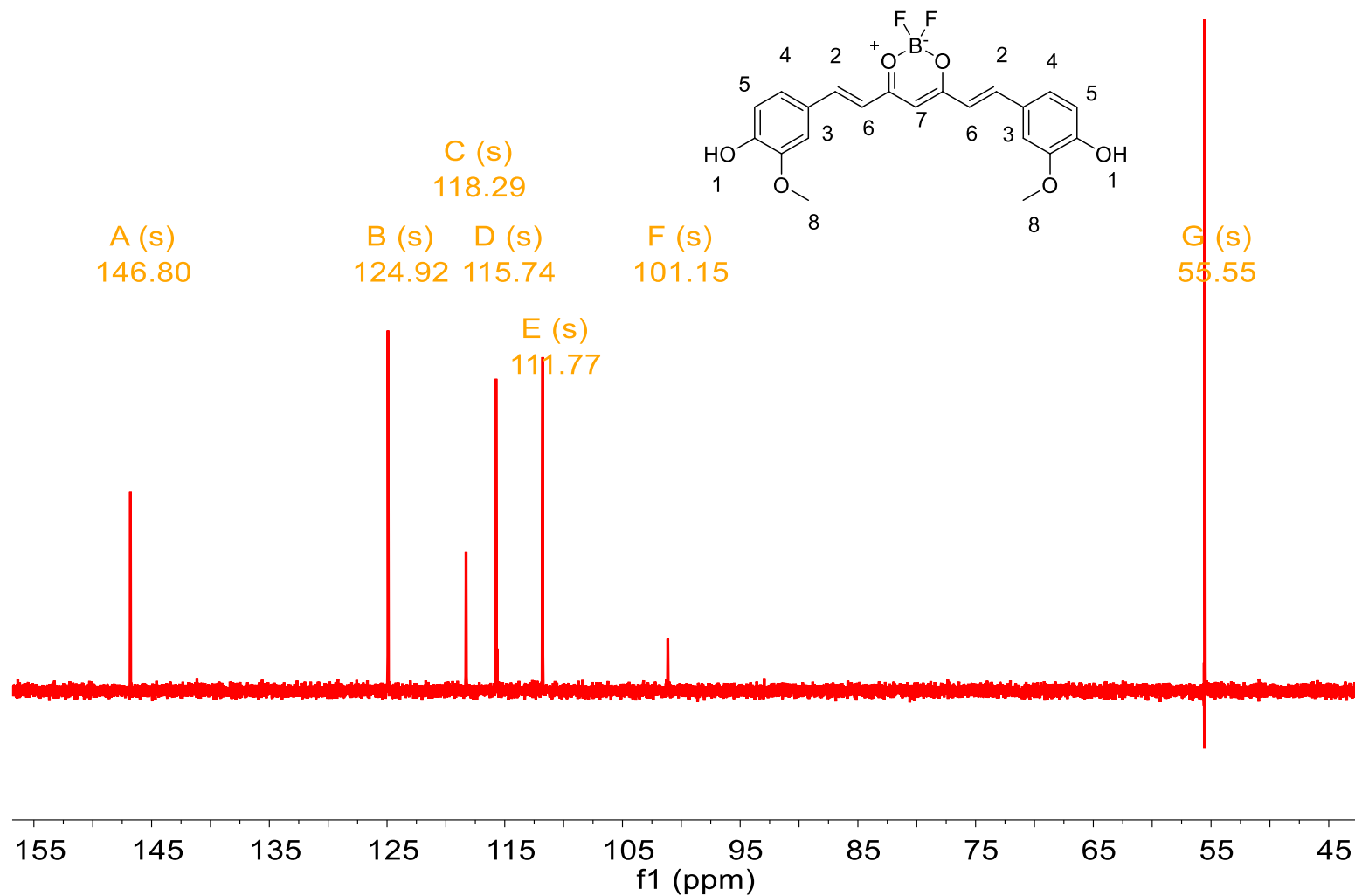


Figura 110 Espectro de RMN-DEPT135 del Compuesto IV.

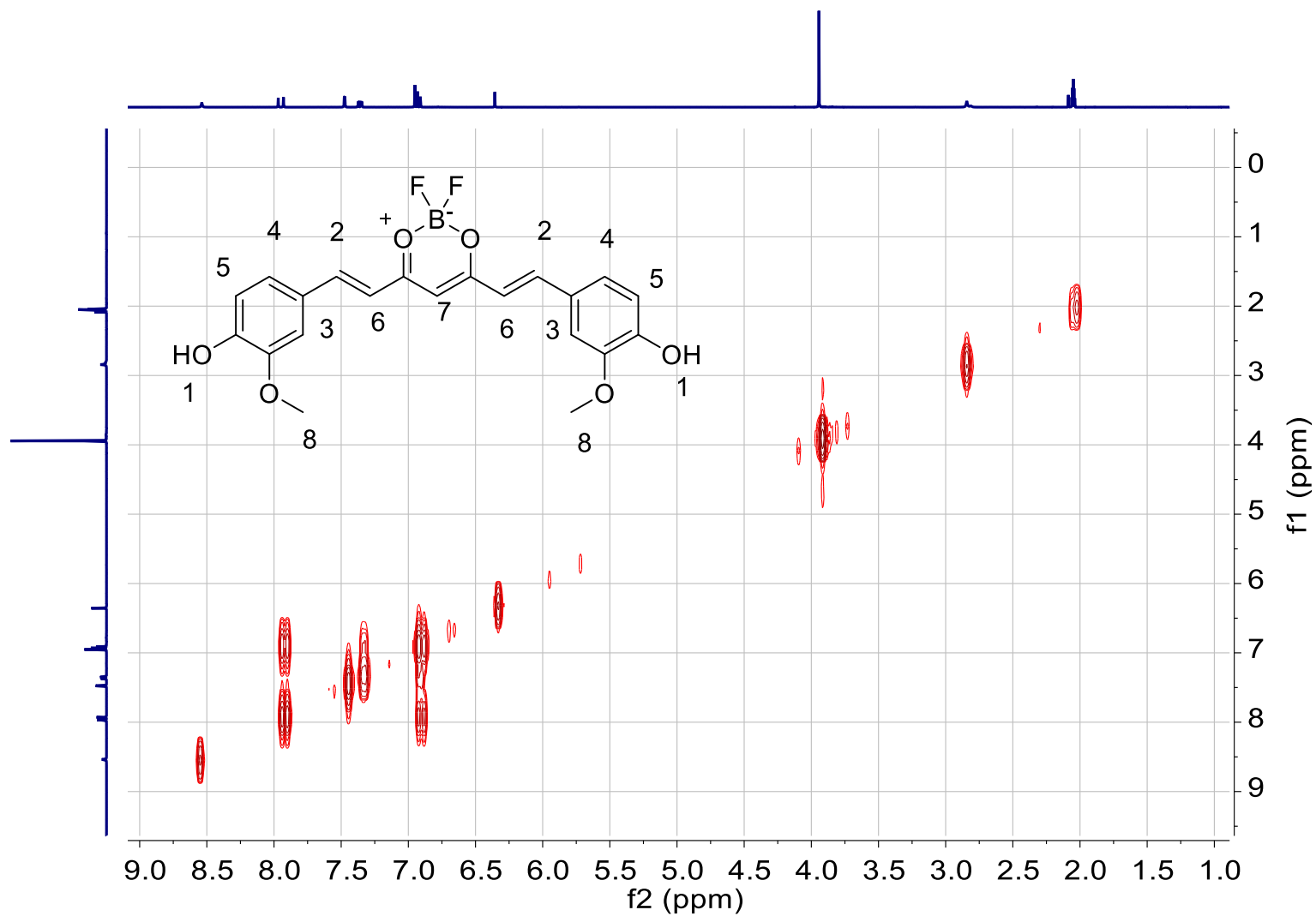


Figura 111. Espectro de RMN-COSY del Compuesto IV.

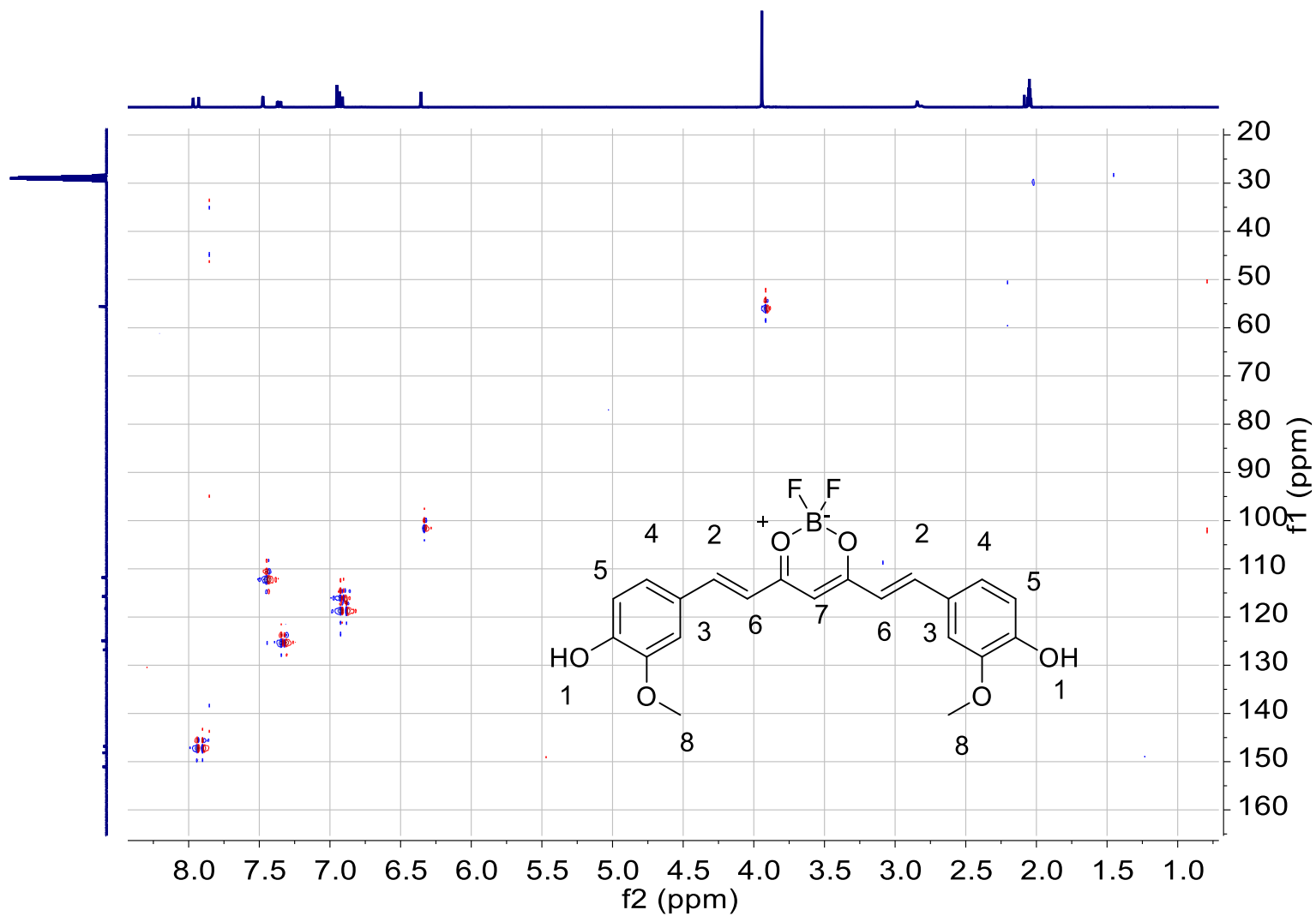


Figura 112. Espectro de RMN-HSQC del Compuesto IV.

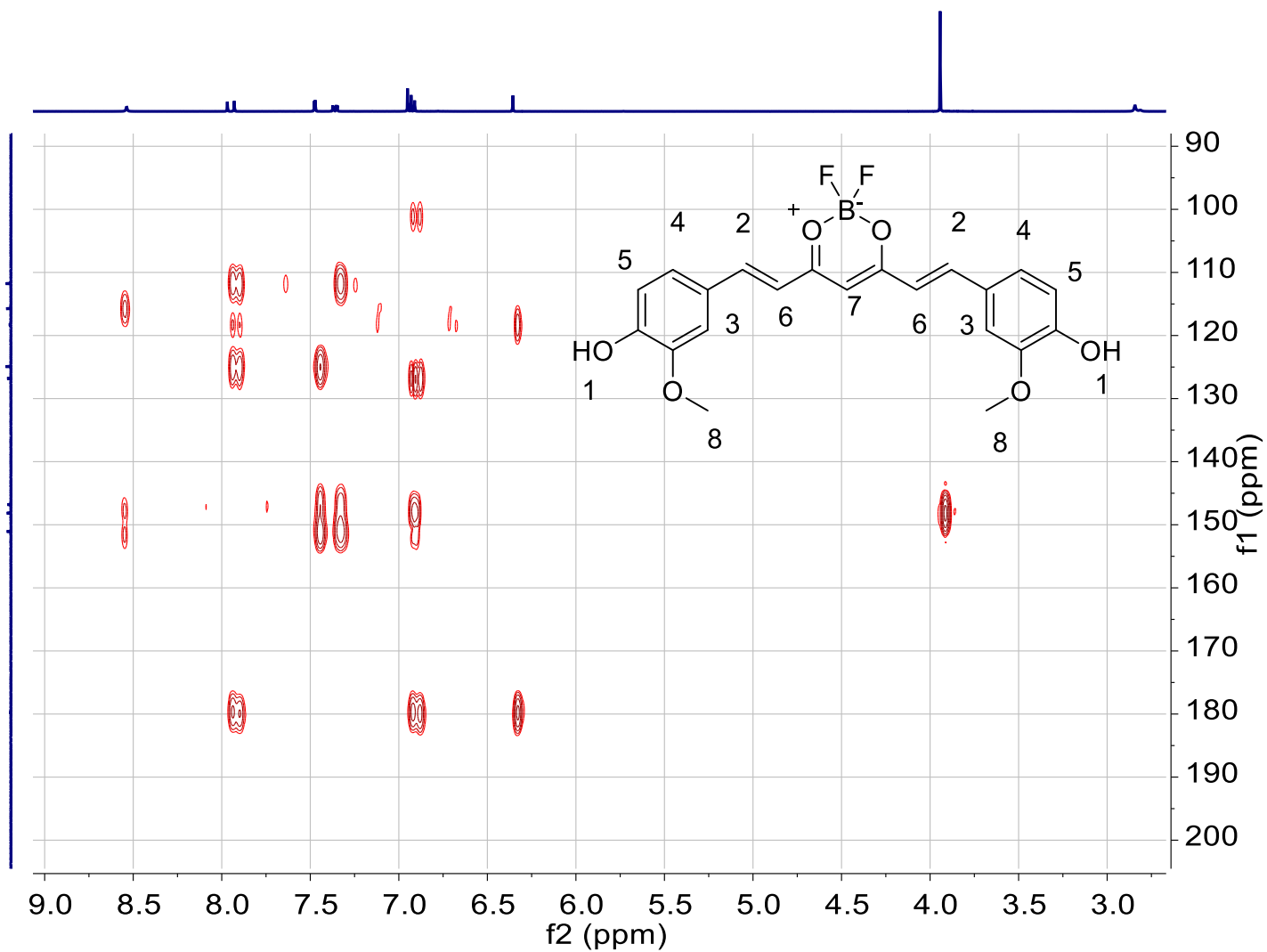


Figura 113. Espectro de RMN-HMBC del Compuesto IV.

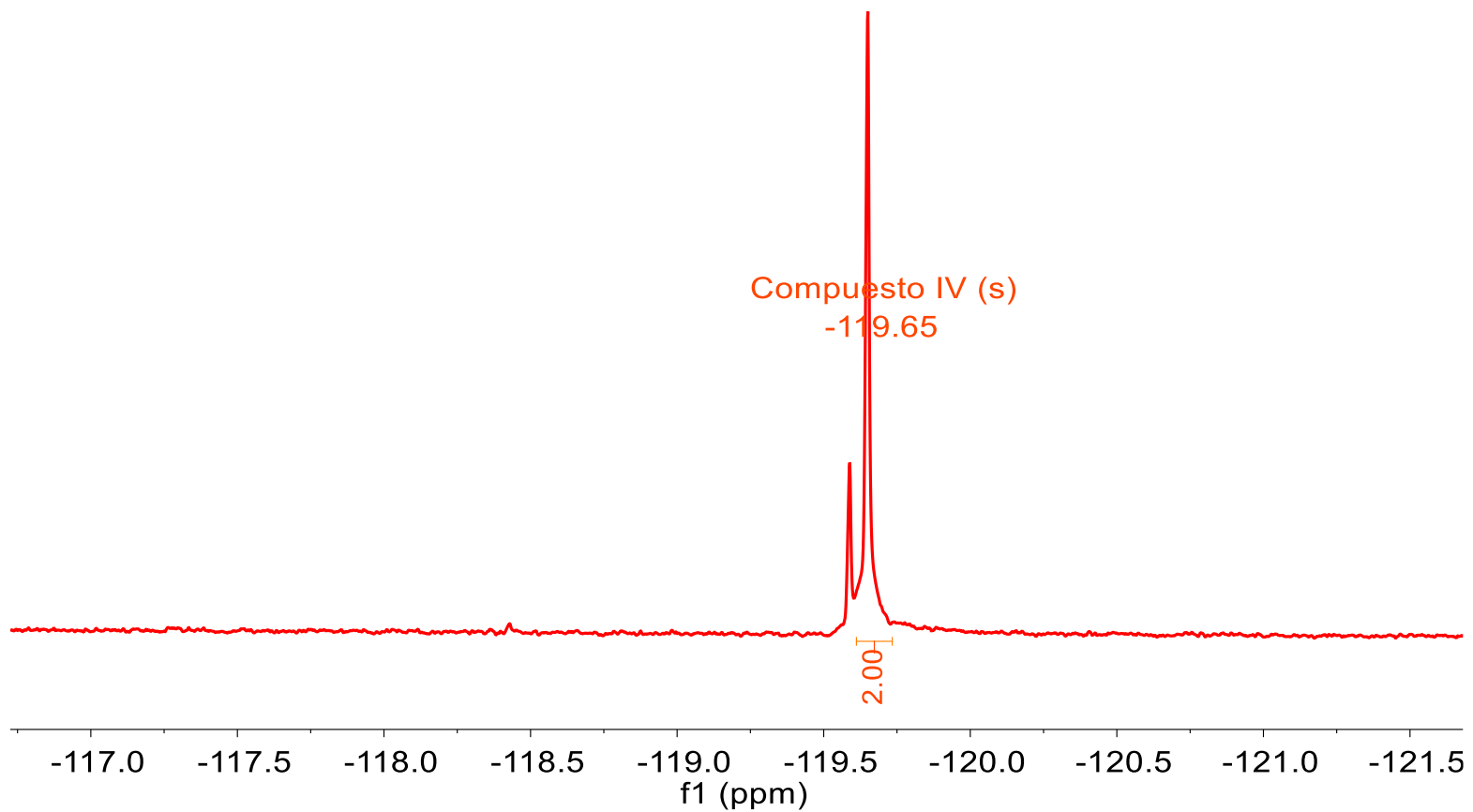


Figura 114. Espectro de RMN- ^{19}F del Compuesto IV.

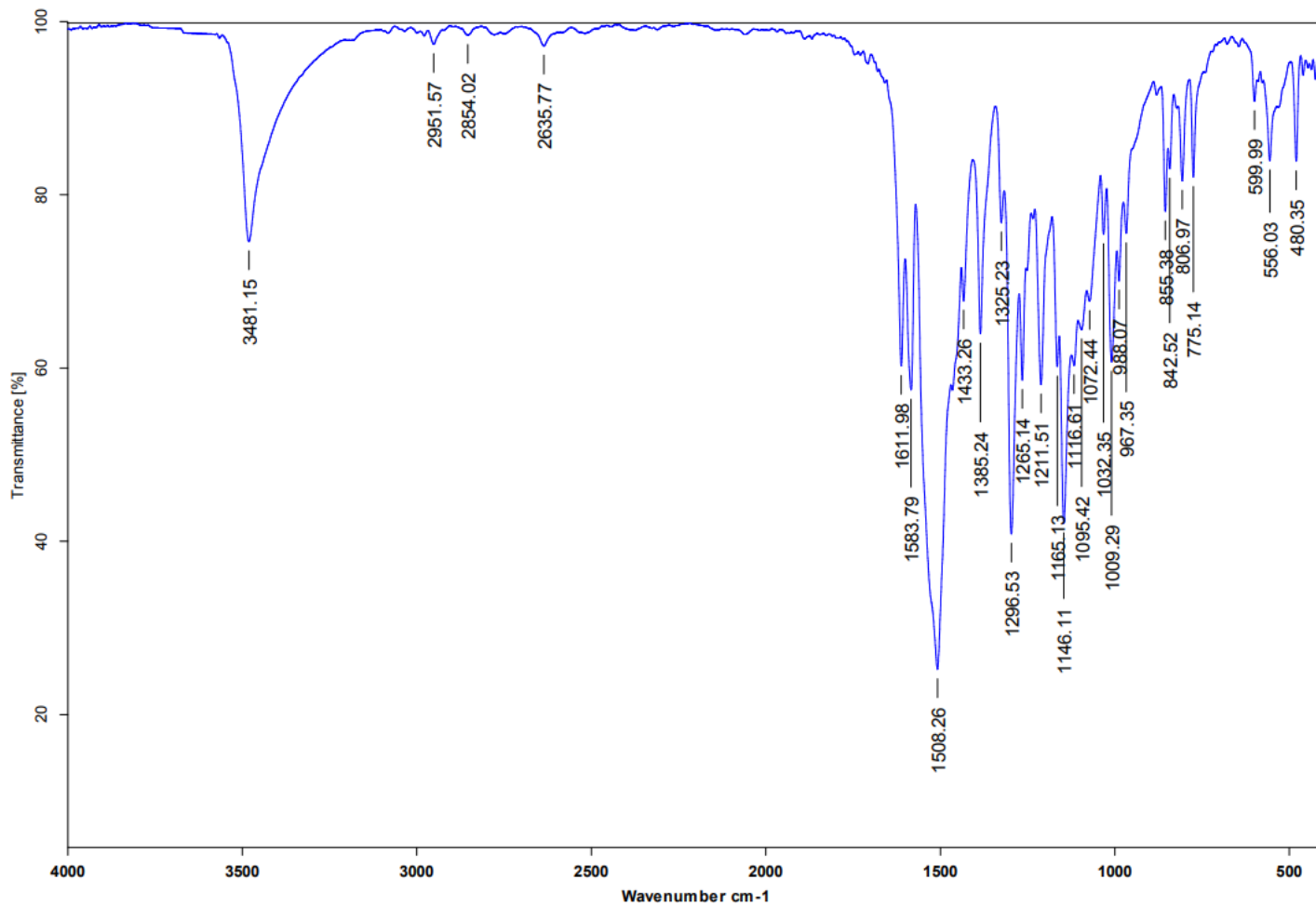


Figura 115. Espectro de IR del Compuesto IV.

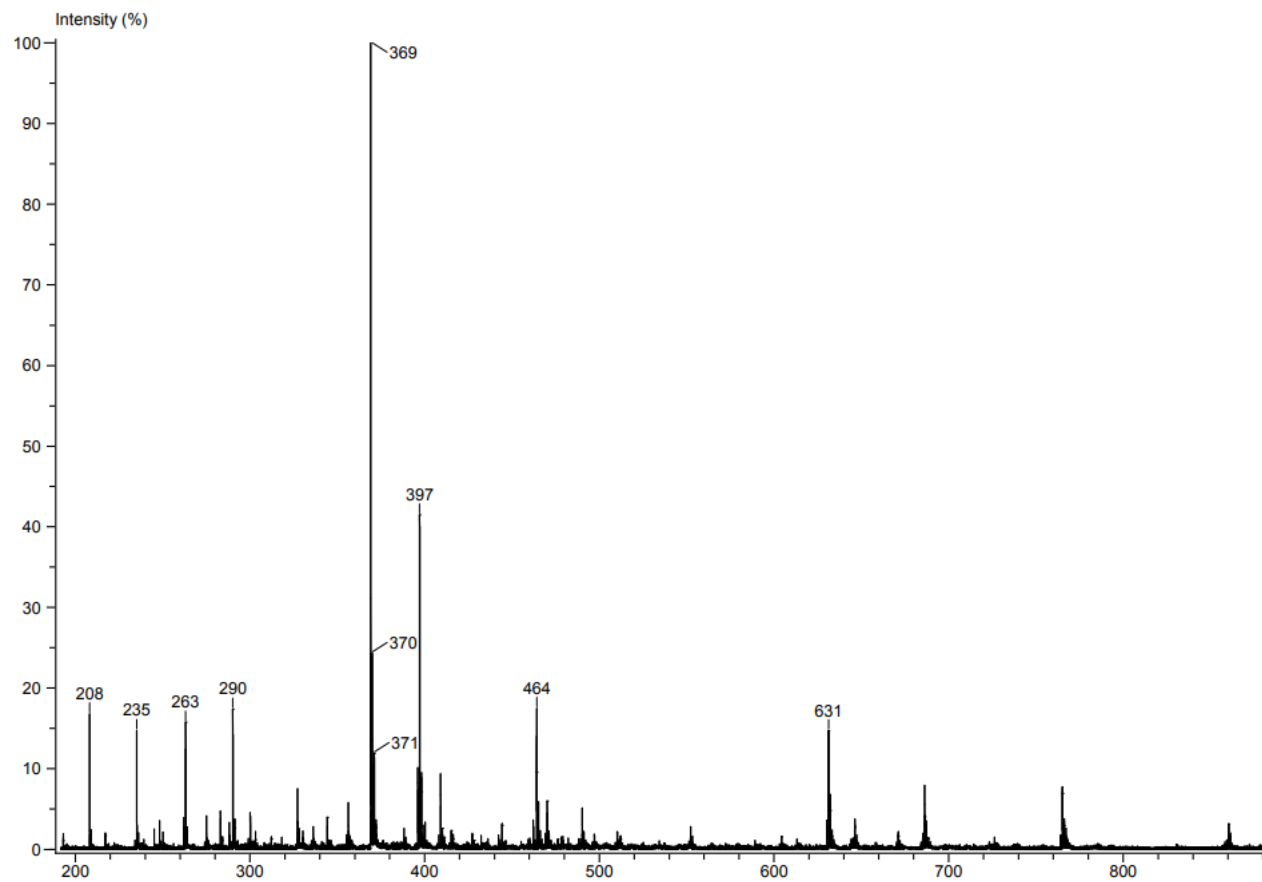


Figura 116. Espectro de Masas del Compuesto IV.

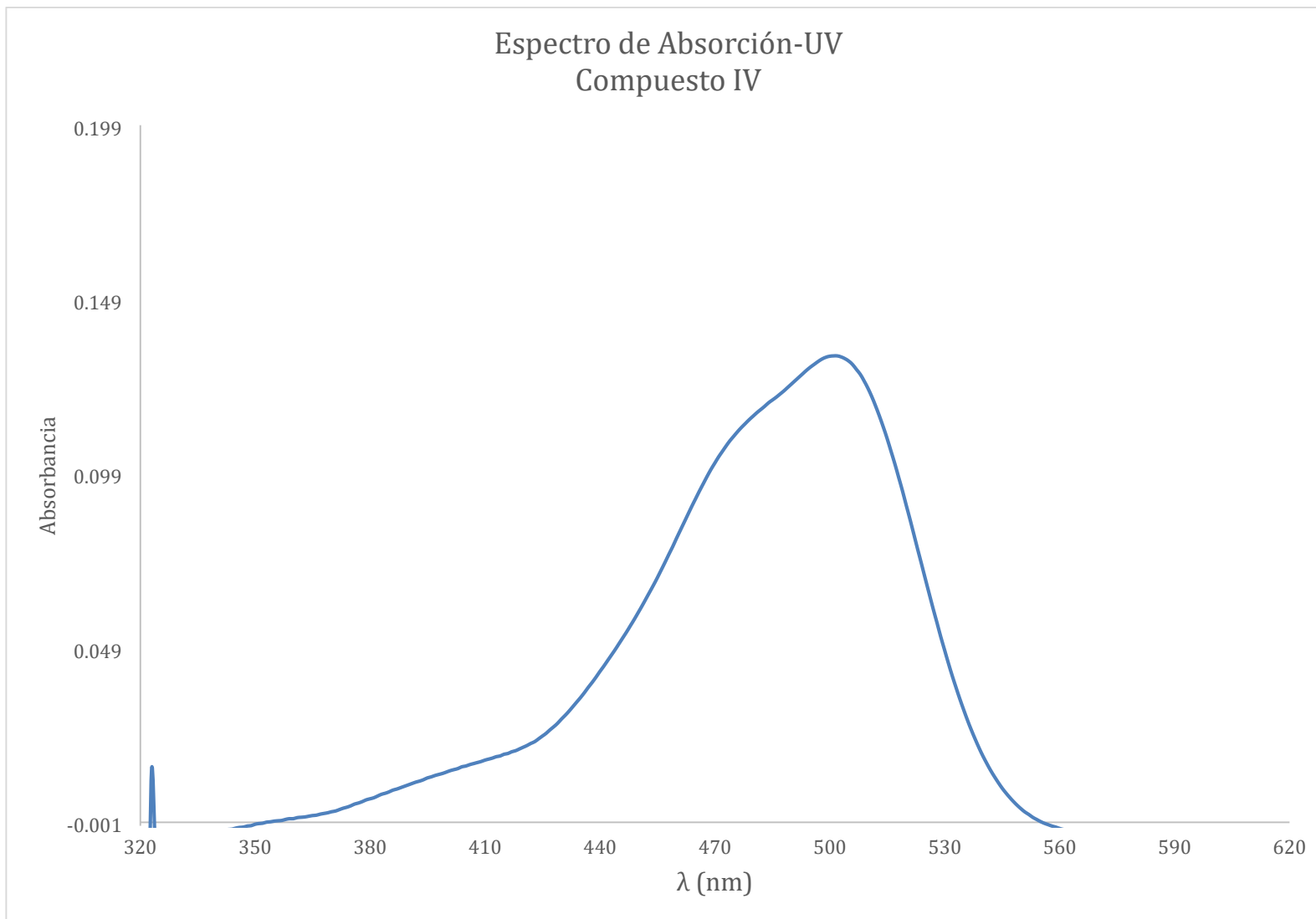


Figura 117. Espectro de absorción-UV del Compuesto IV en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

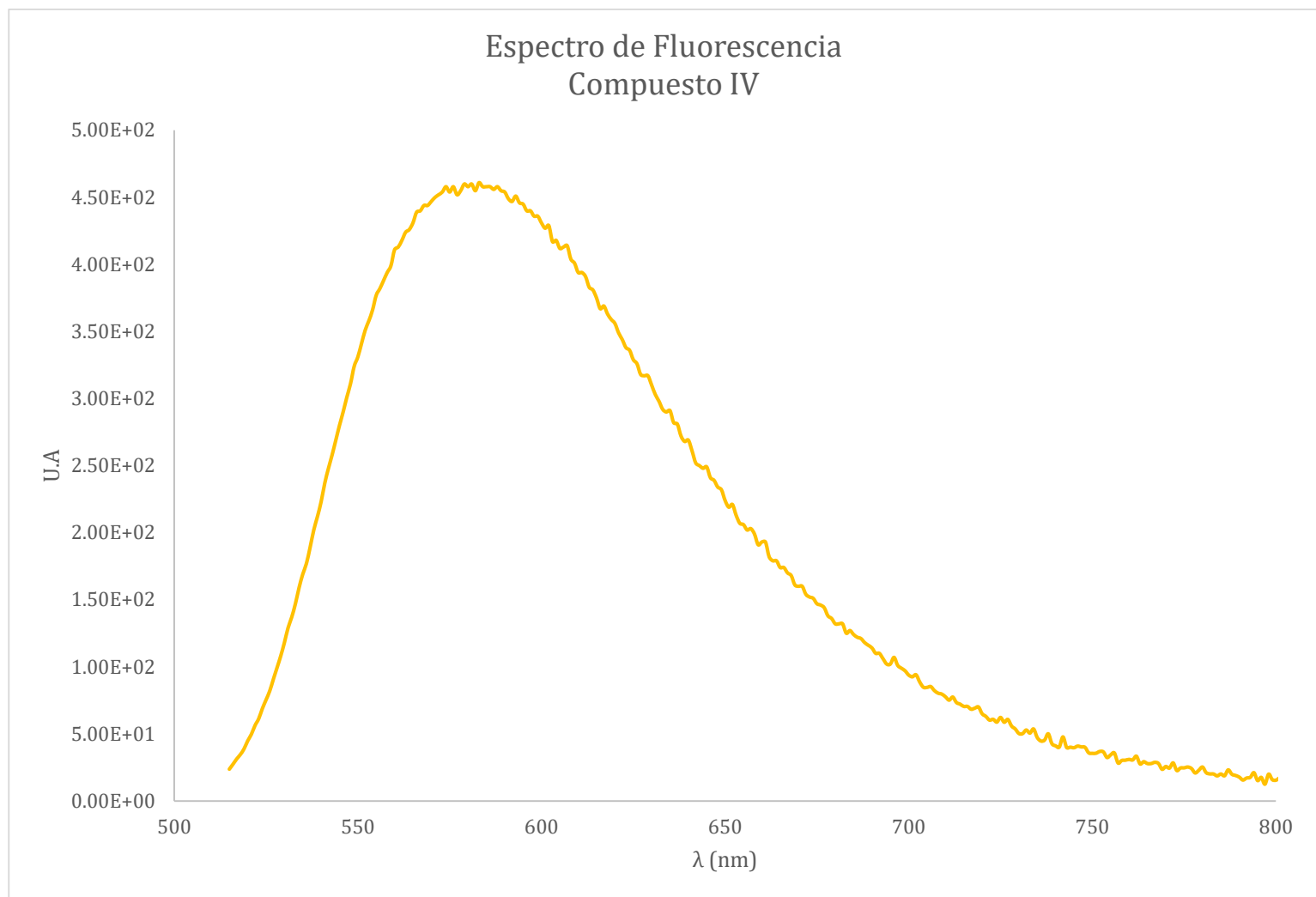
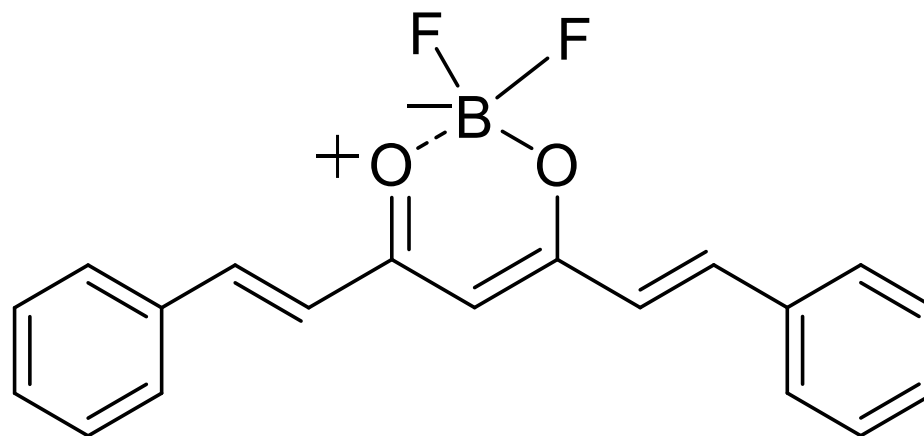


Figura 118. Espectro de fluorescencia del Compuesto IV en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

10.7 Compuesto V.



2,2-difluoro-4,6-di((E)-estiren)-2H-1,3,2-dioxaborinina

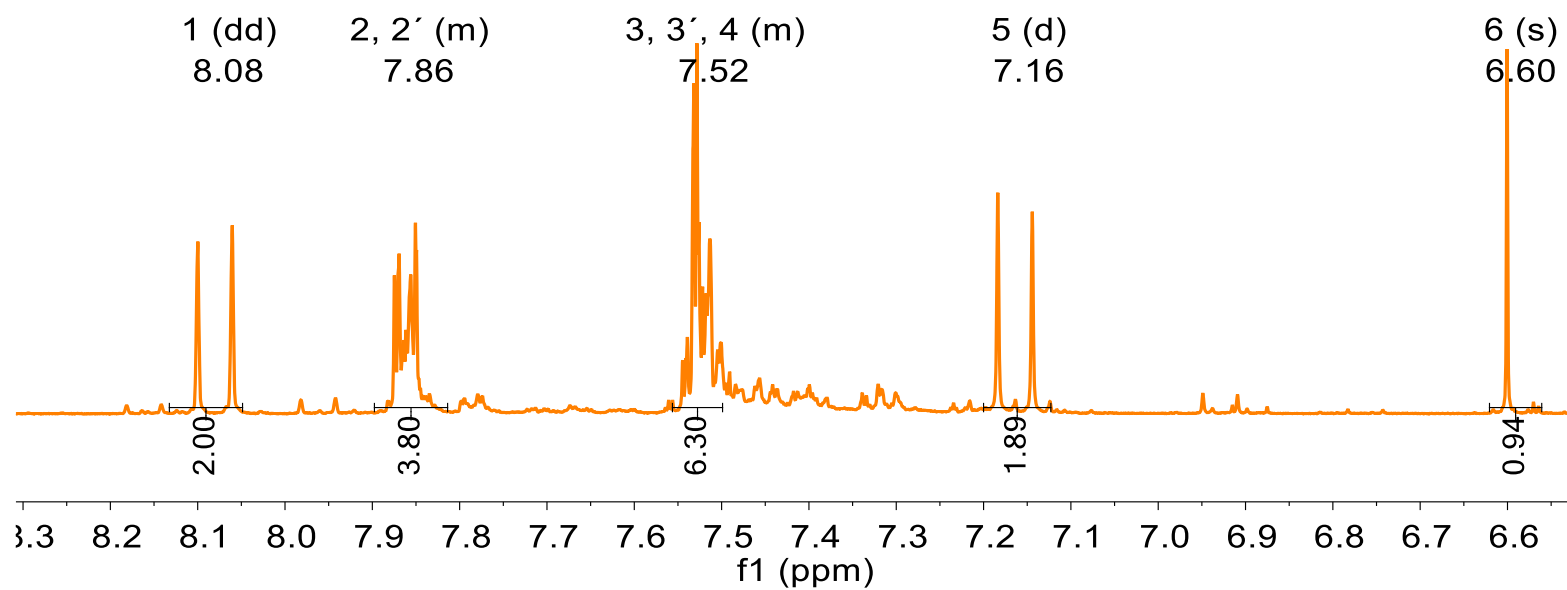
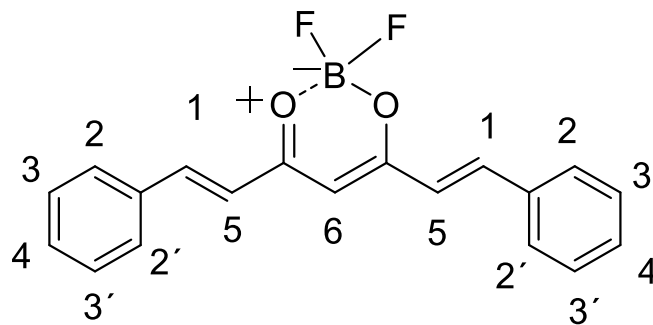


Figura 119. Espectro de RMN-¹H del Compuesto V.

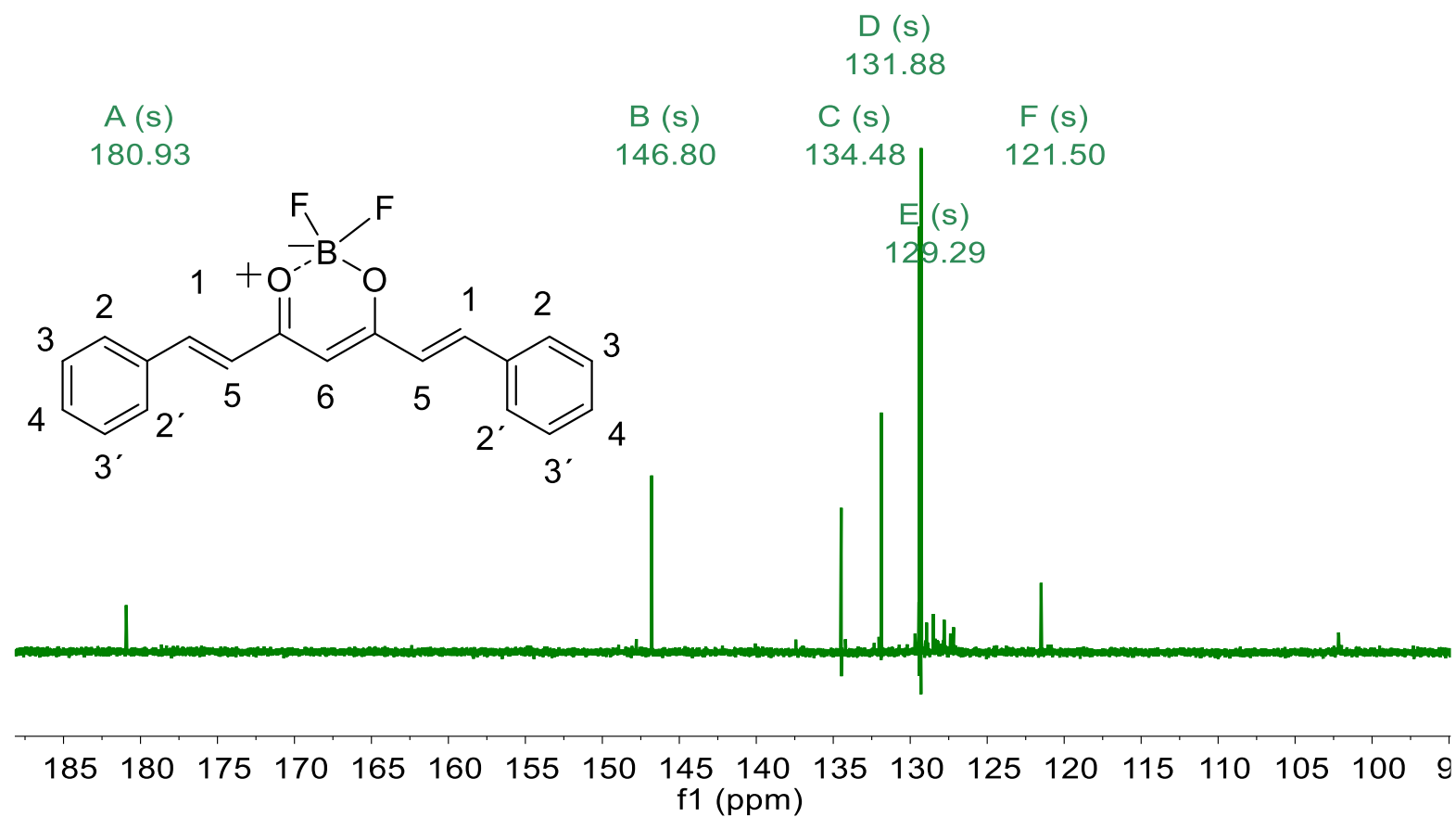


Figura 120. Espectro de RMN-¹³C del Compuesto V.

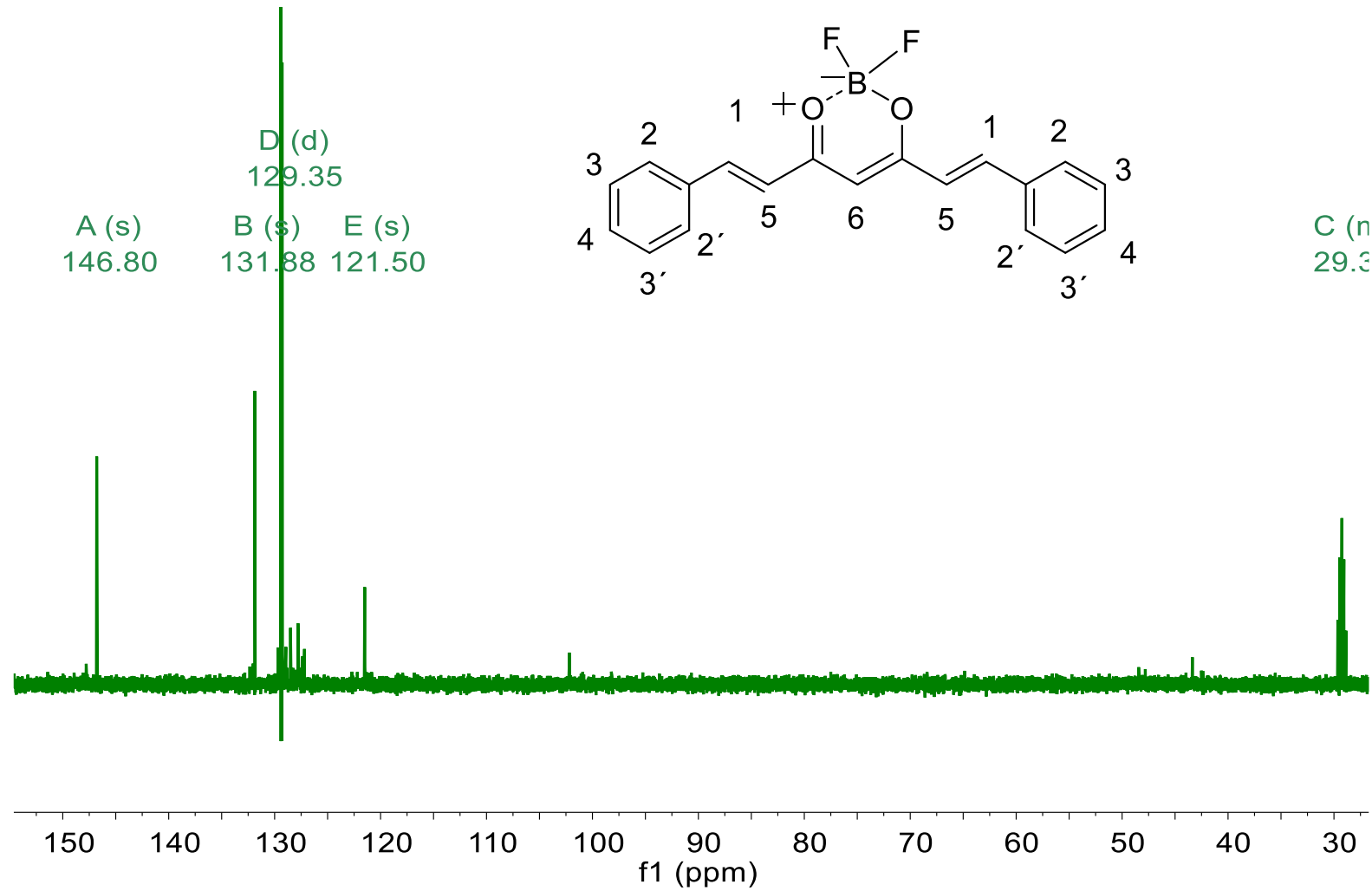


Figura 121. Espectro de RMN-DEPT135 del Compuesto V.

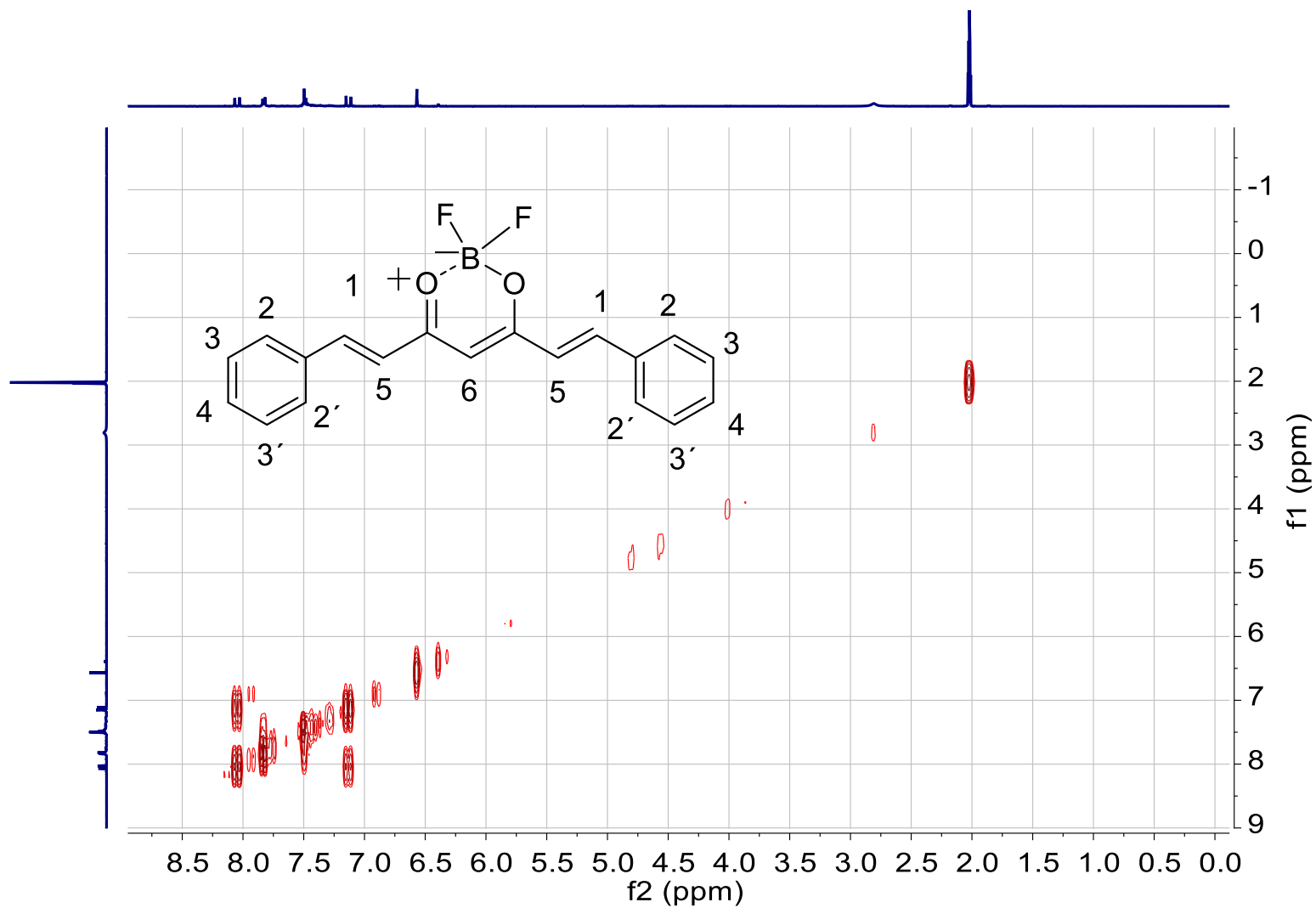


Figura 122. Espectro de RMN-COSY del Compuesto V.

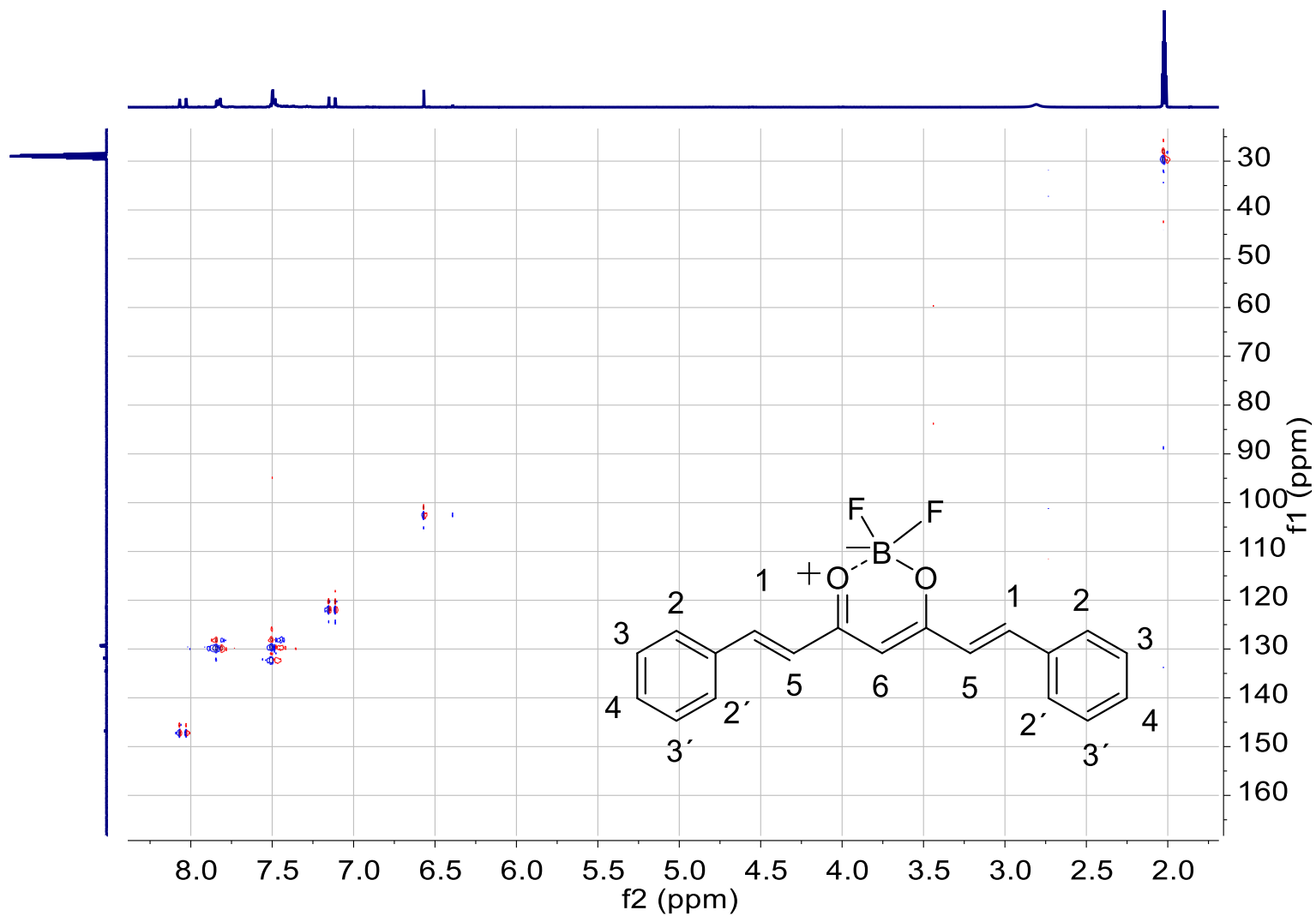


Figura 123. Espectro de RMN-HSQC del Compuesto V.

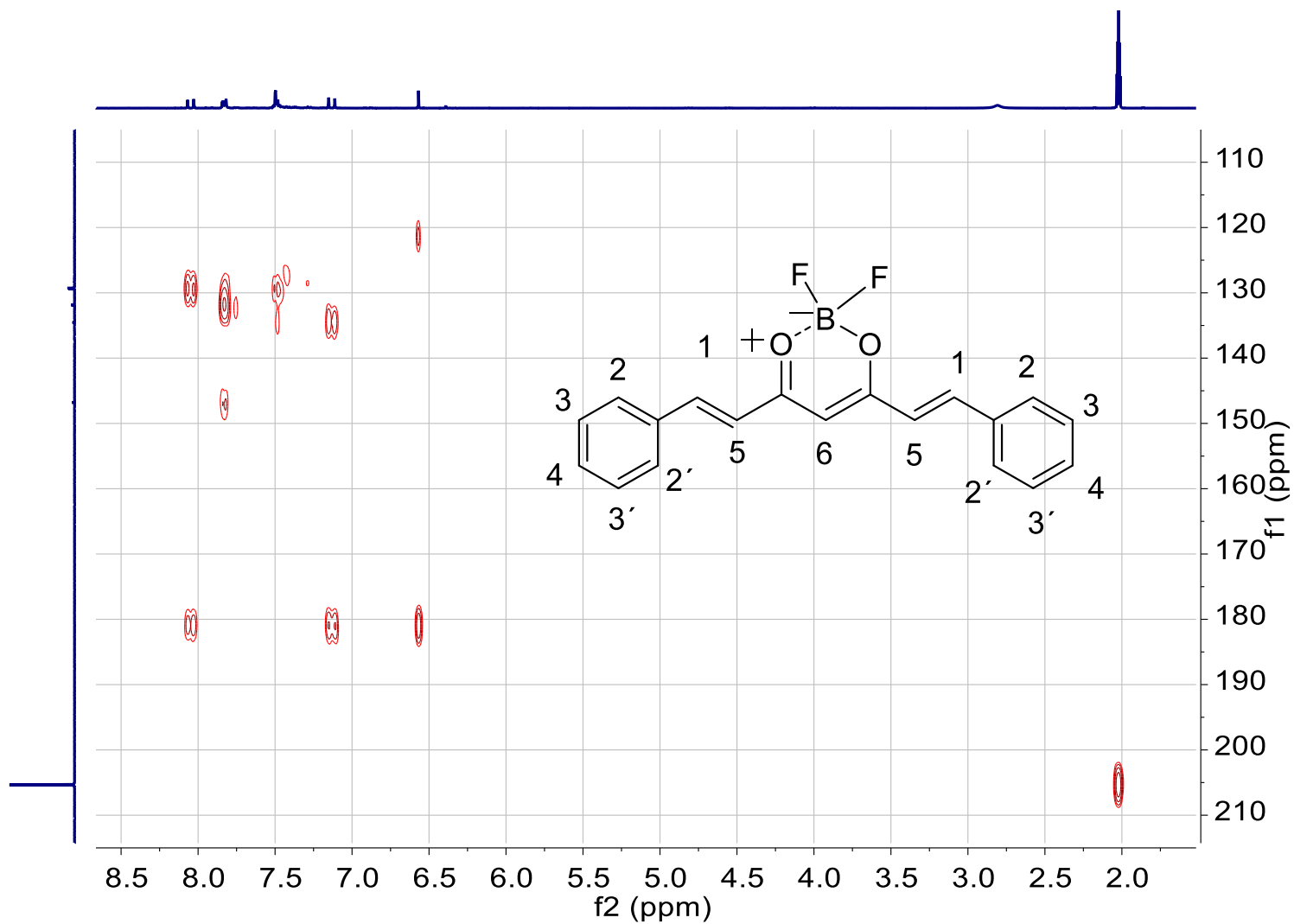


Figura 124. Espectro de RMN-HMBC del Compuesto V.

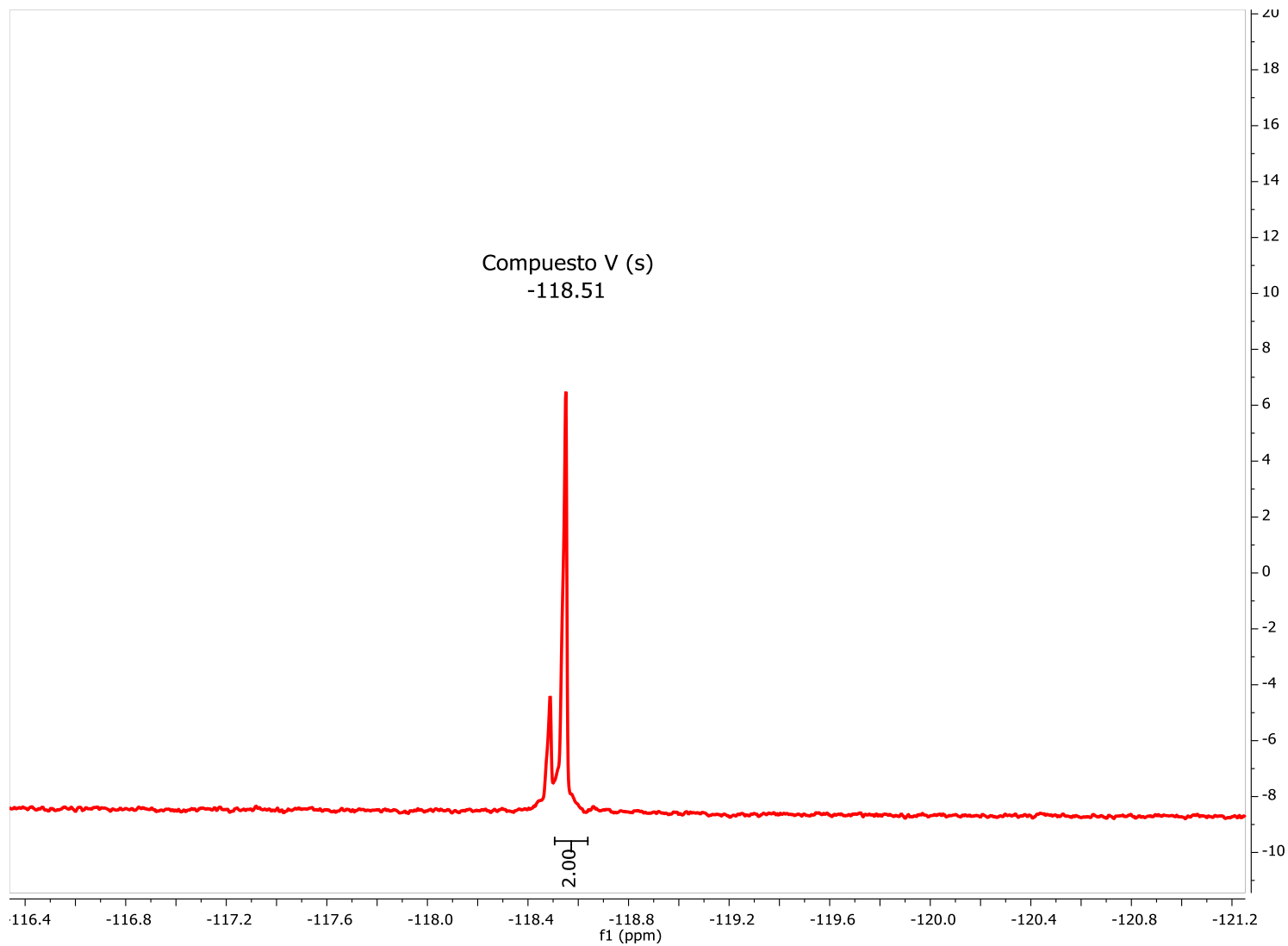


Figura 125. Espectro de RMN- ^{19}F del Compuesto V.

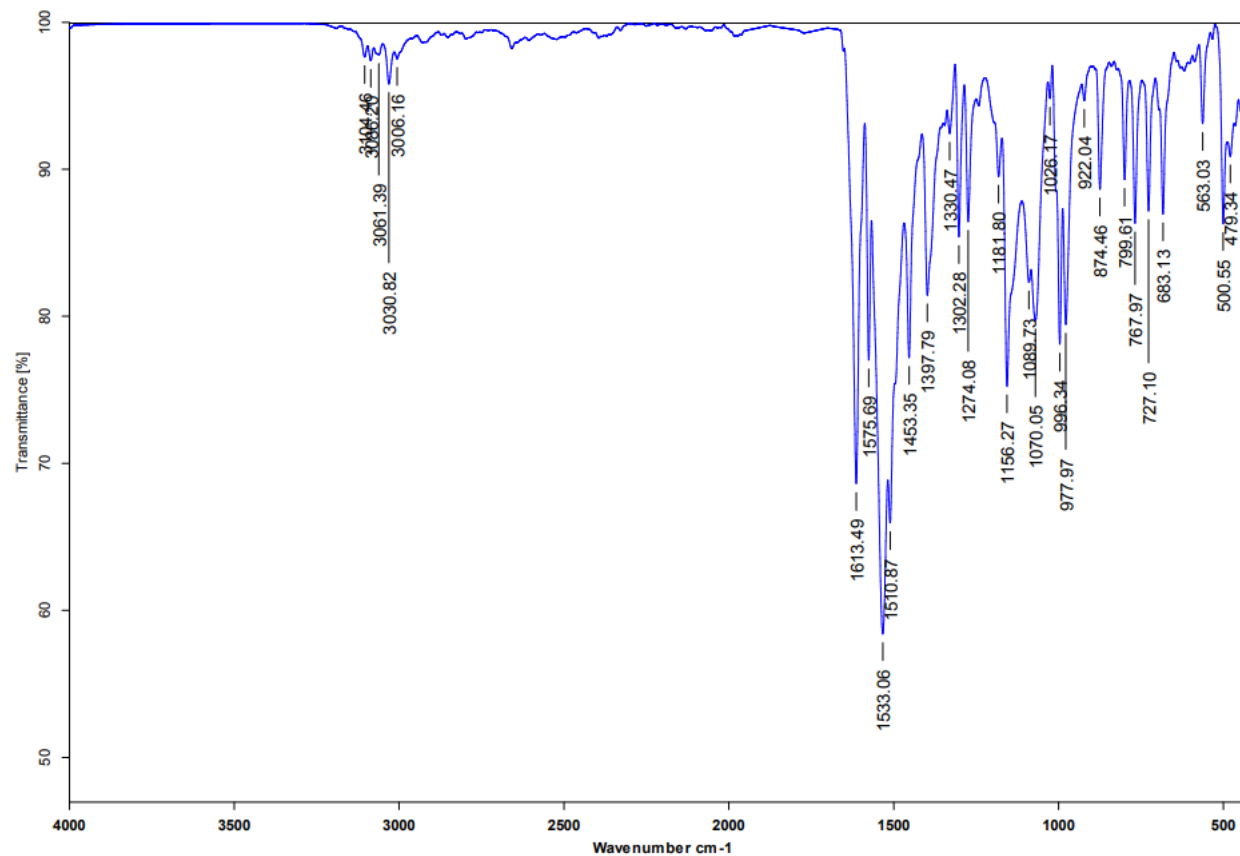


Figura 126. Espectro de IR del Compuesto V.

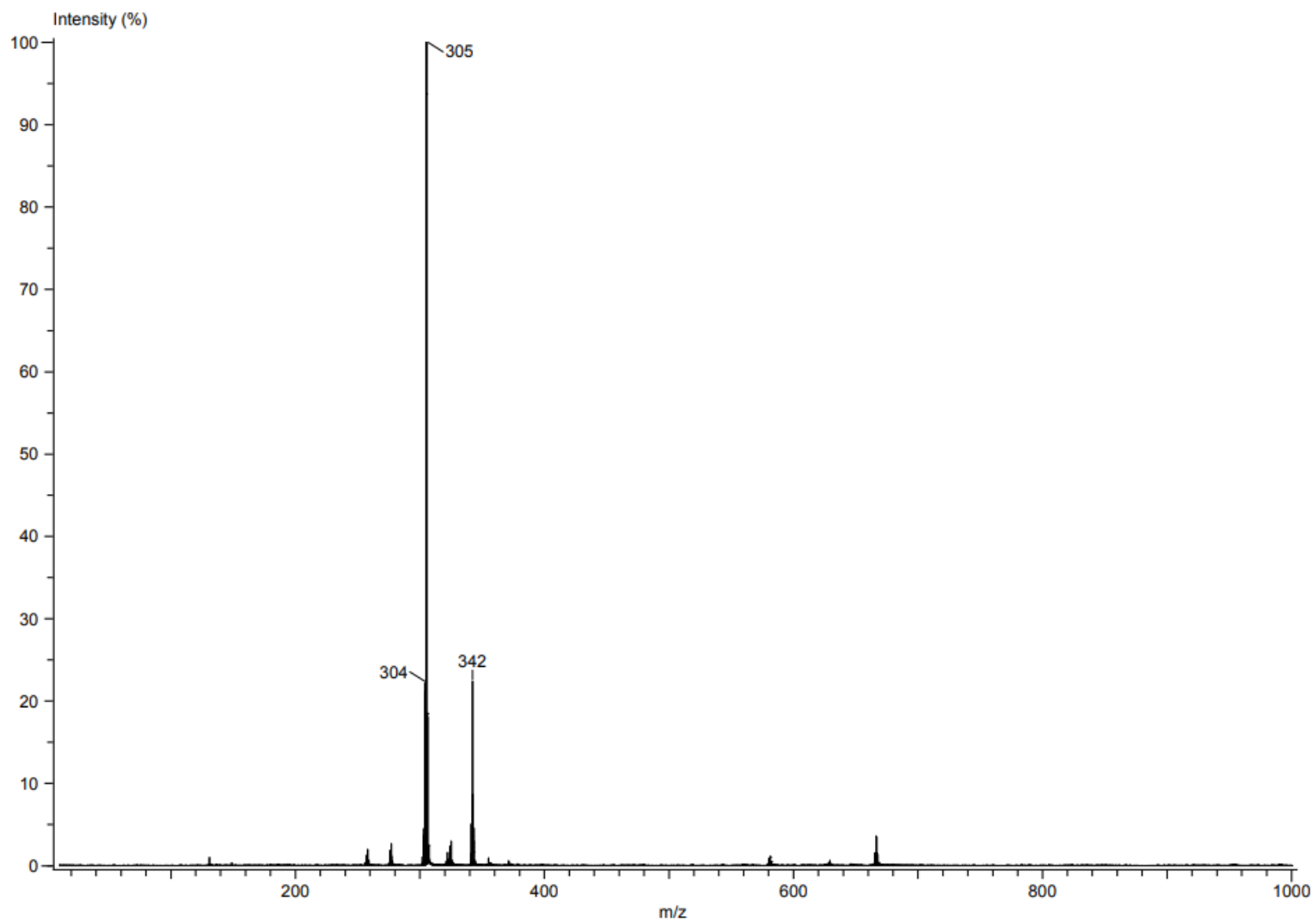


Figura 127. Espectro de Masas del Compuesto V.

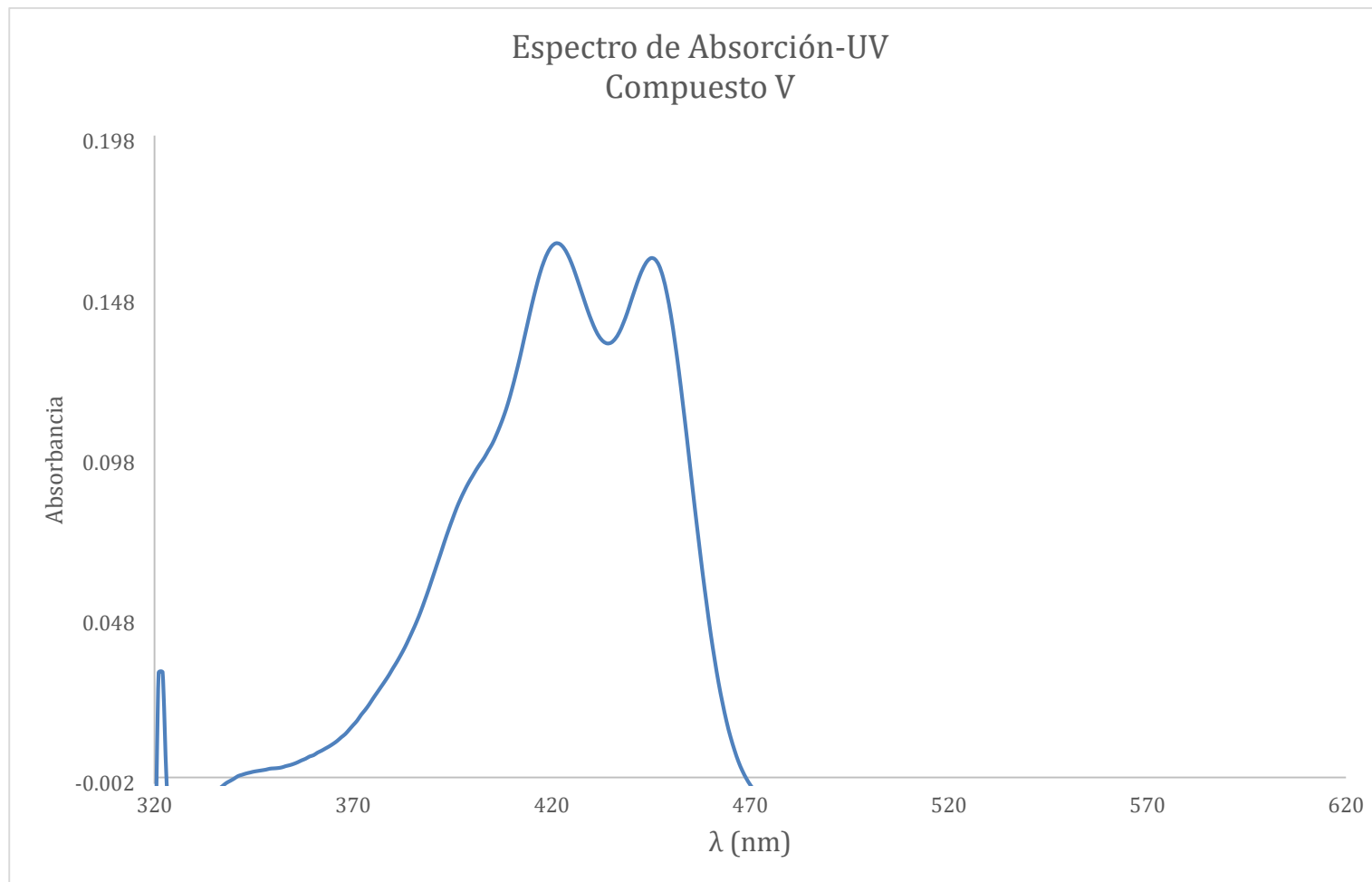


Figura 128. Espectro de absorción-UV del Compuesto V en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

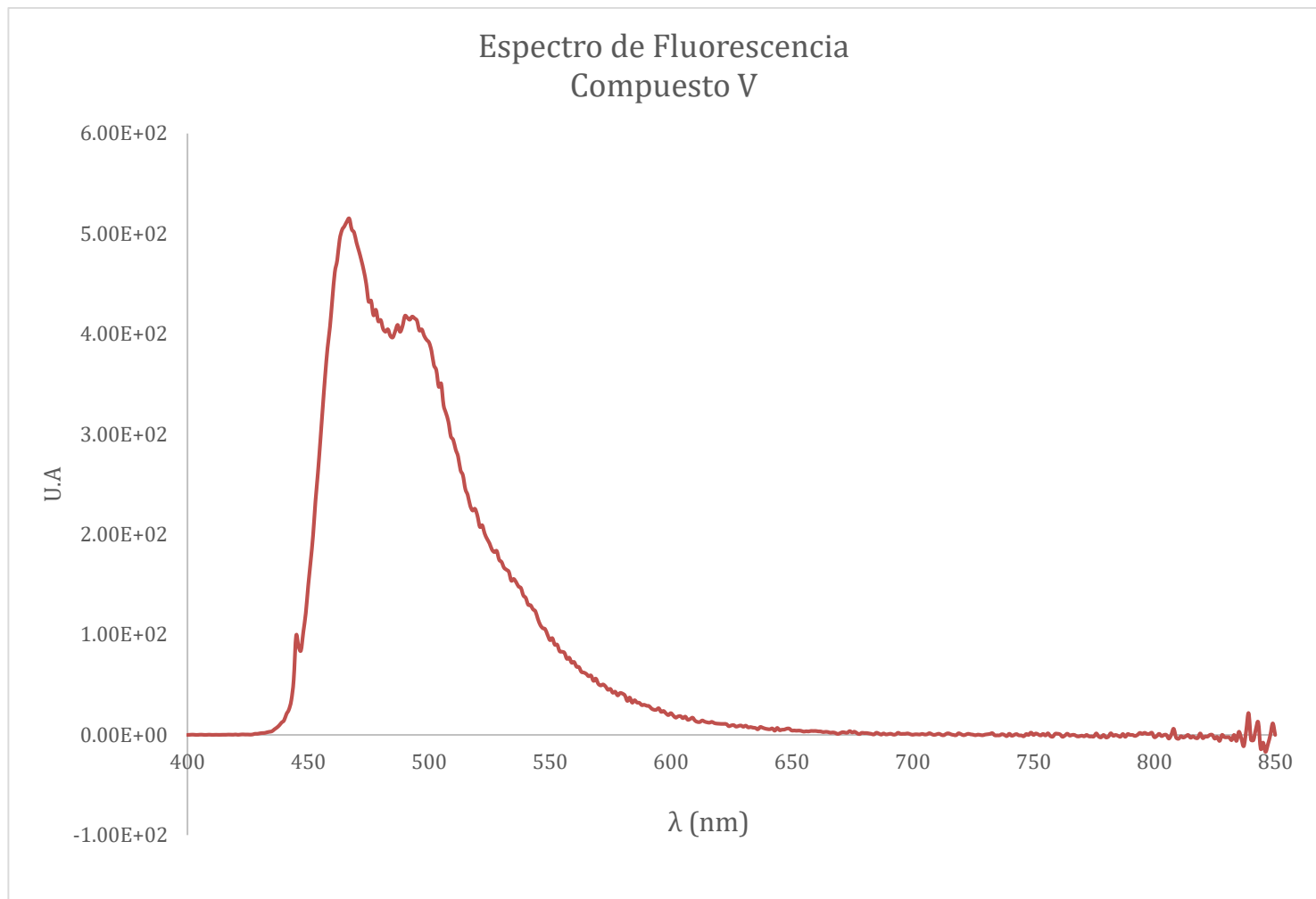
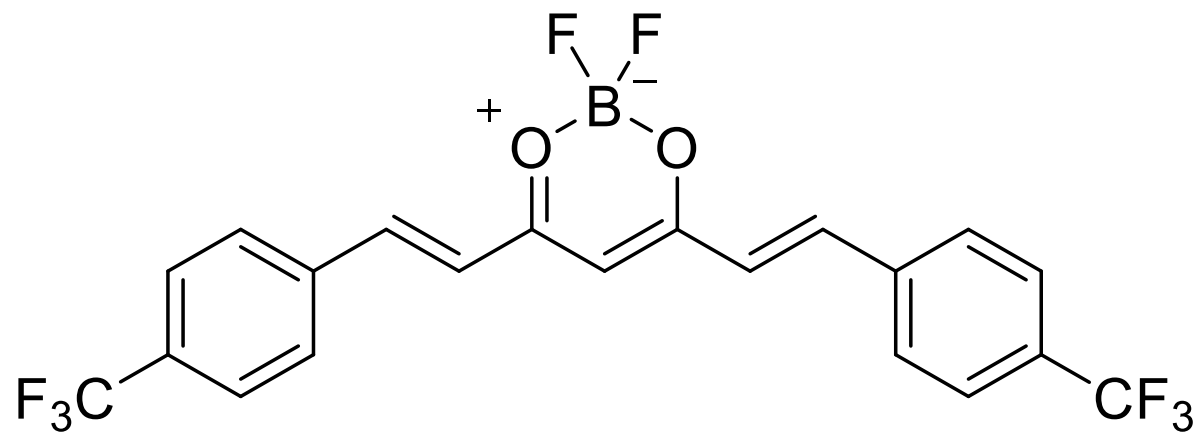


Figura 129. Espectro de fluorescencia del Compuesto V en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

10.8 Compuesto VI.



2,2-difluoro-4,6-bis((E)-4-(trifluorometil)estiren)-2H-1,3,2-dioxaborinina

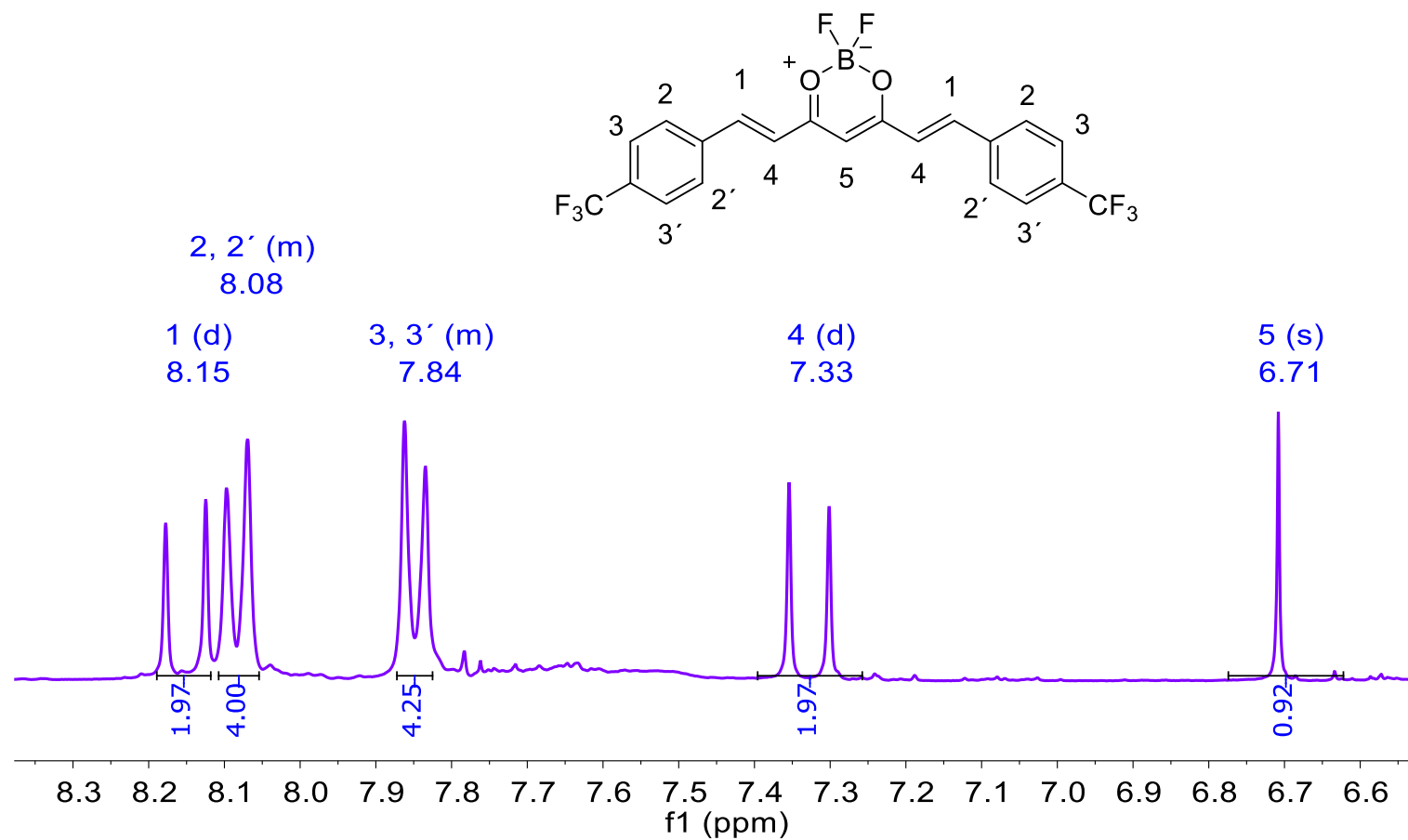


Figura 130. Espectro de RMN- ^1H del Compuesto VI.

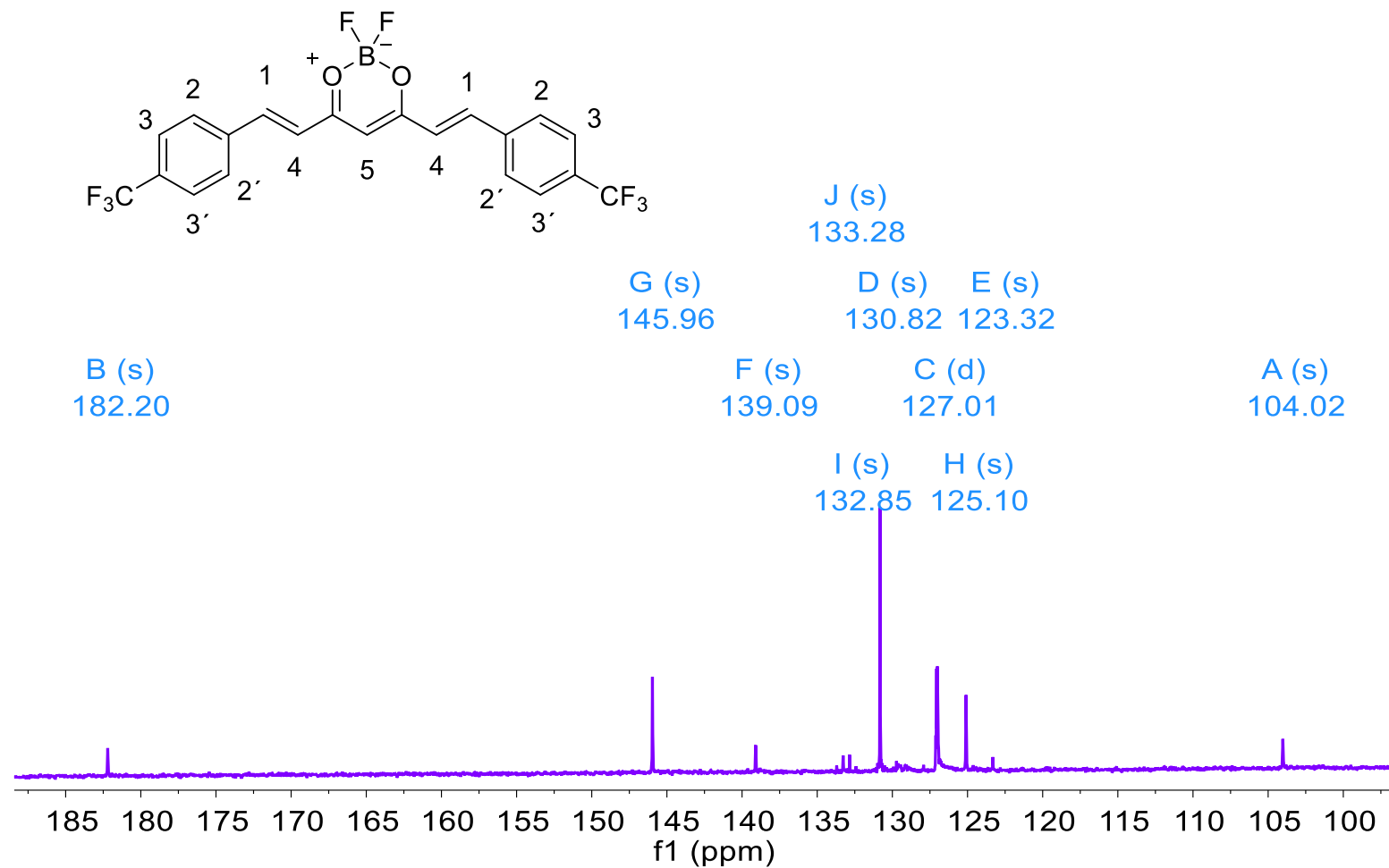


Figura 131. Espectro de RMN-¹³C del Compuesto VI.

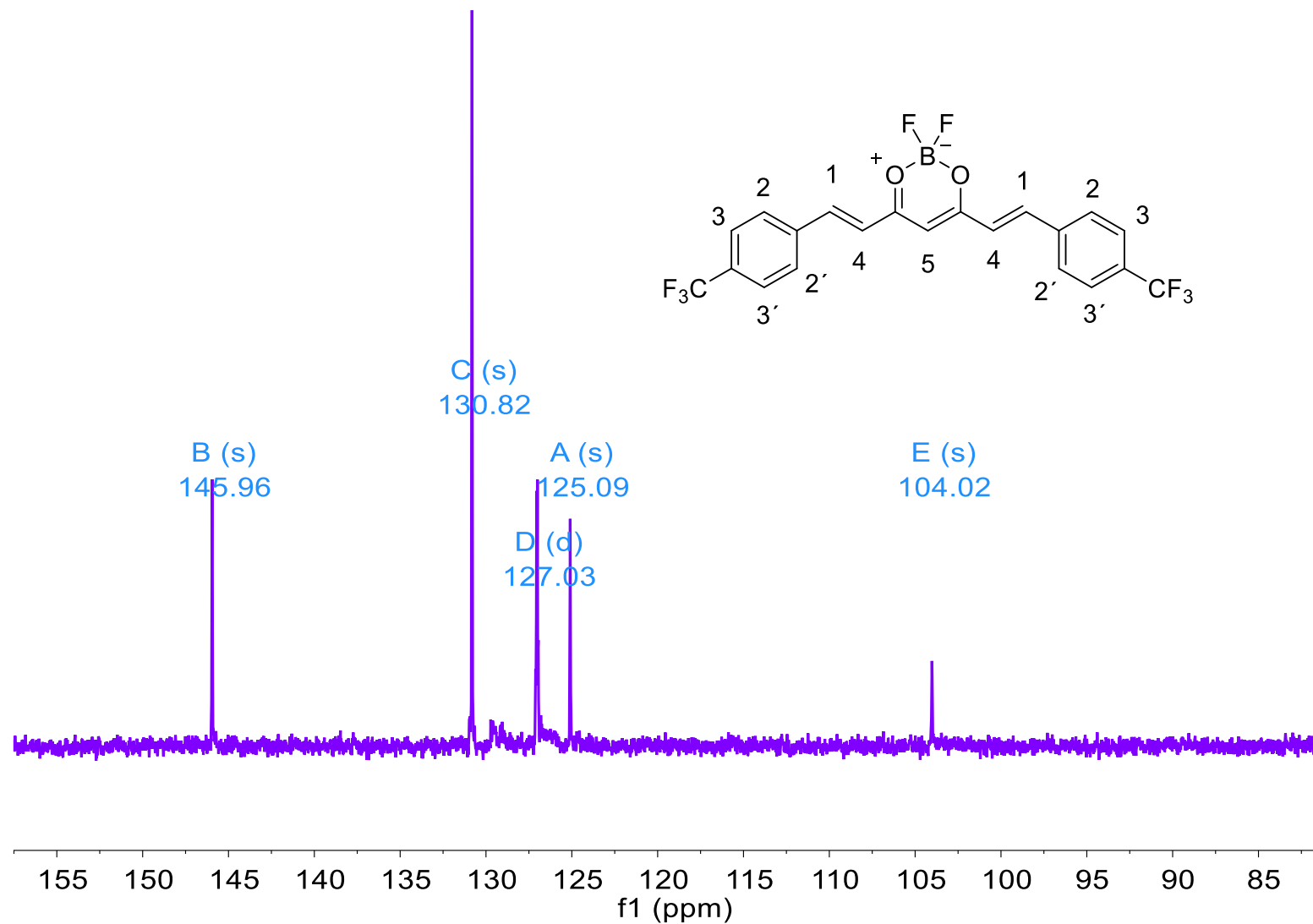


Figura 132. Espectro de RMN-DEPT135 del Compuesto VI.

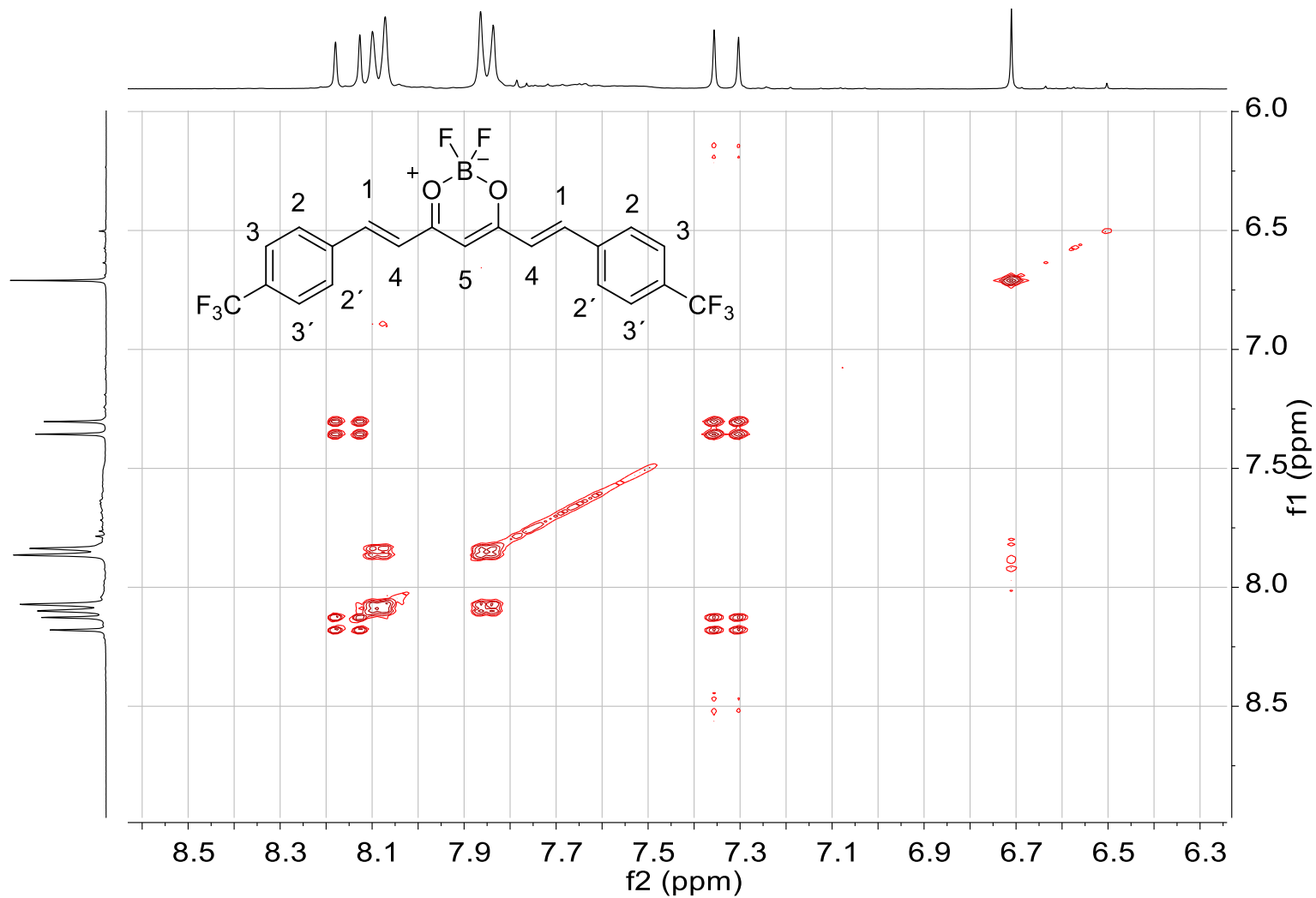


Figura 133. Espectro de RMN-COSY del Compuesto VI.

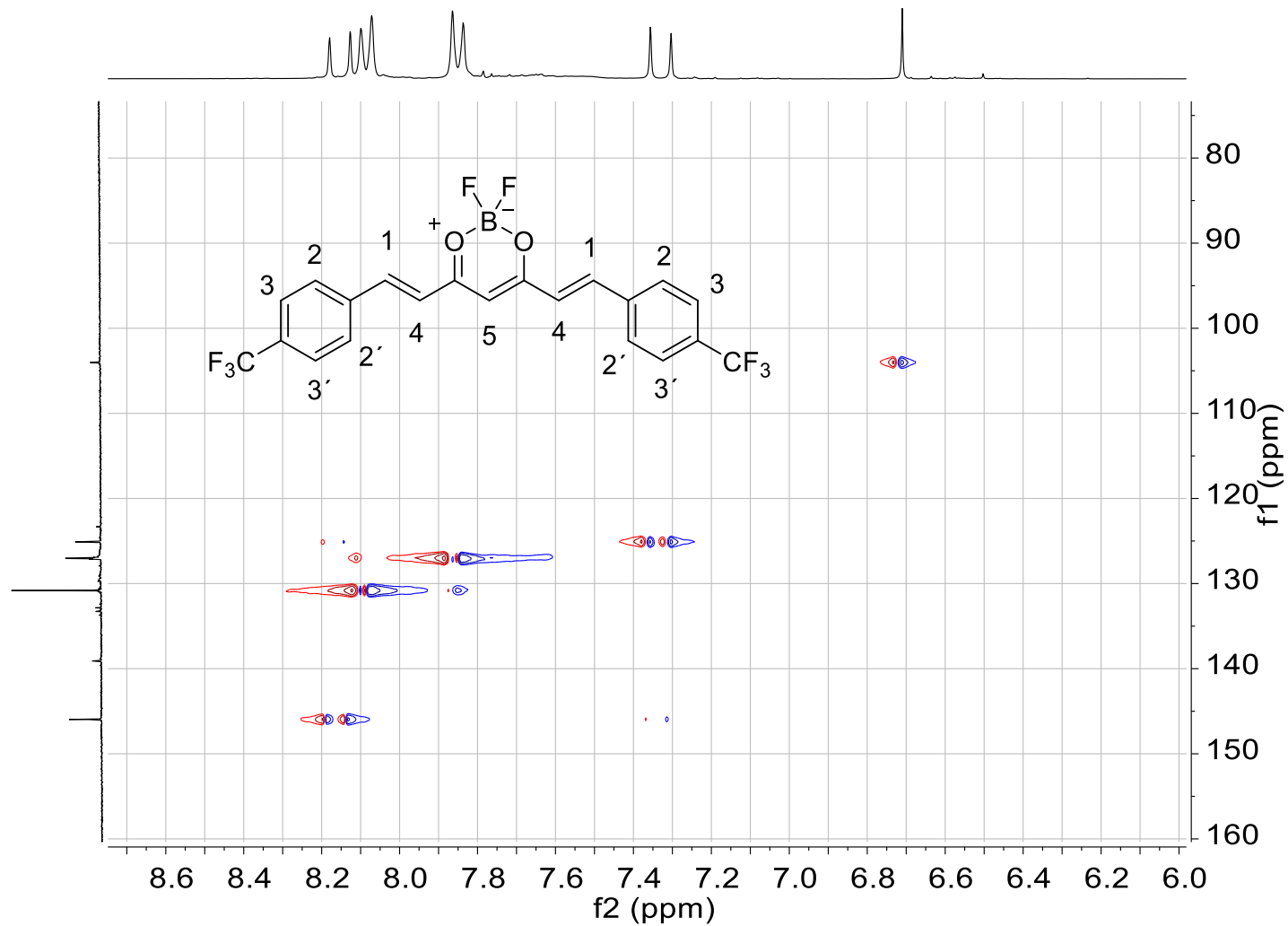


Figura 134. Espectro de RMN-HSQC del Compuesto VI.

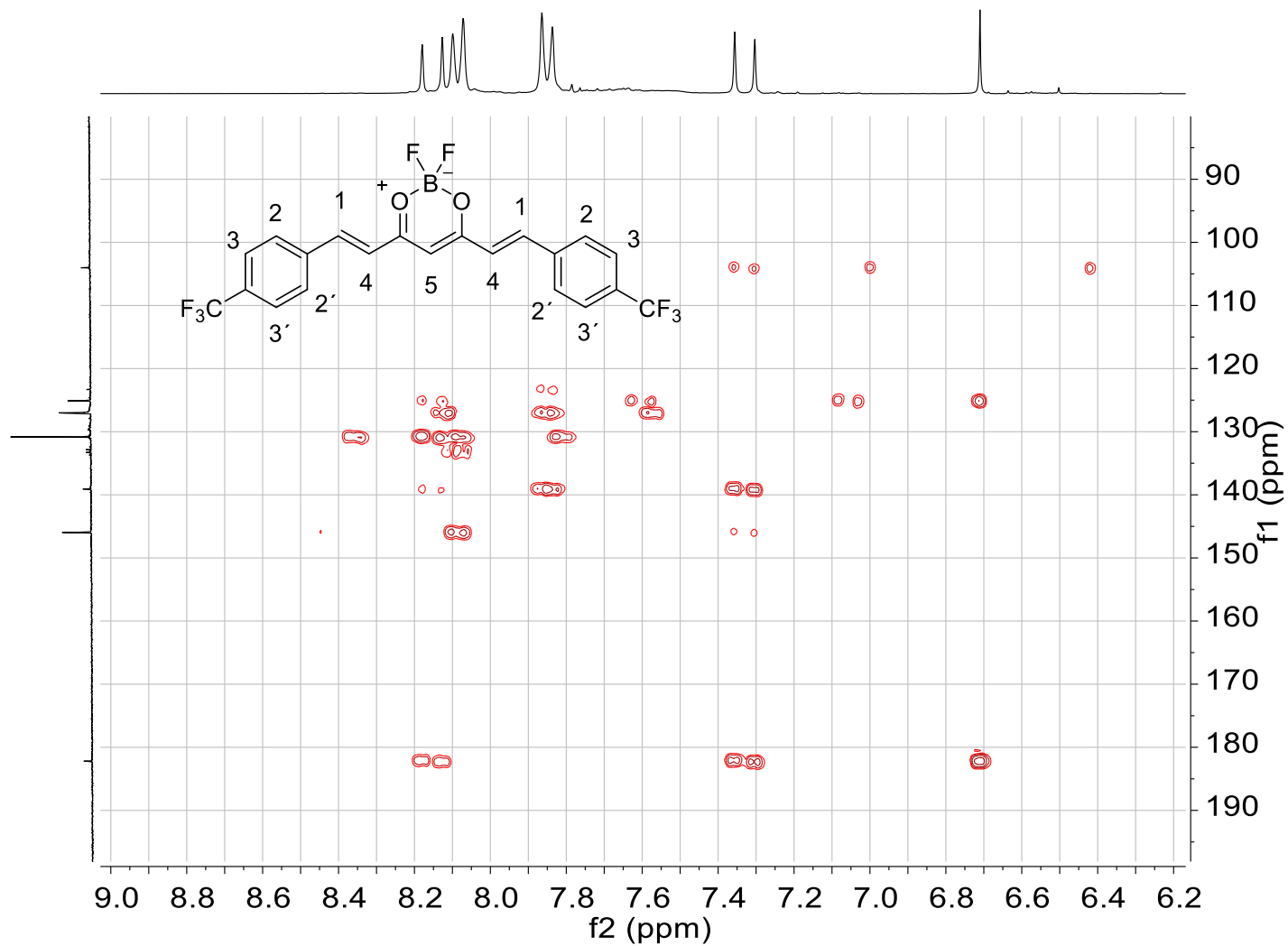


Figura 135. Espectro de RMN-HMBC del Compuesto VI.

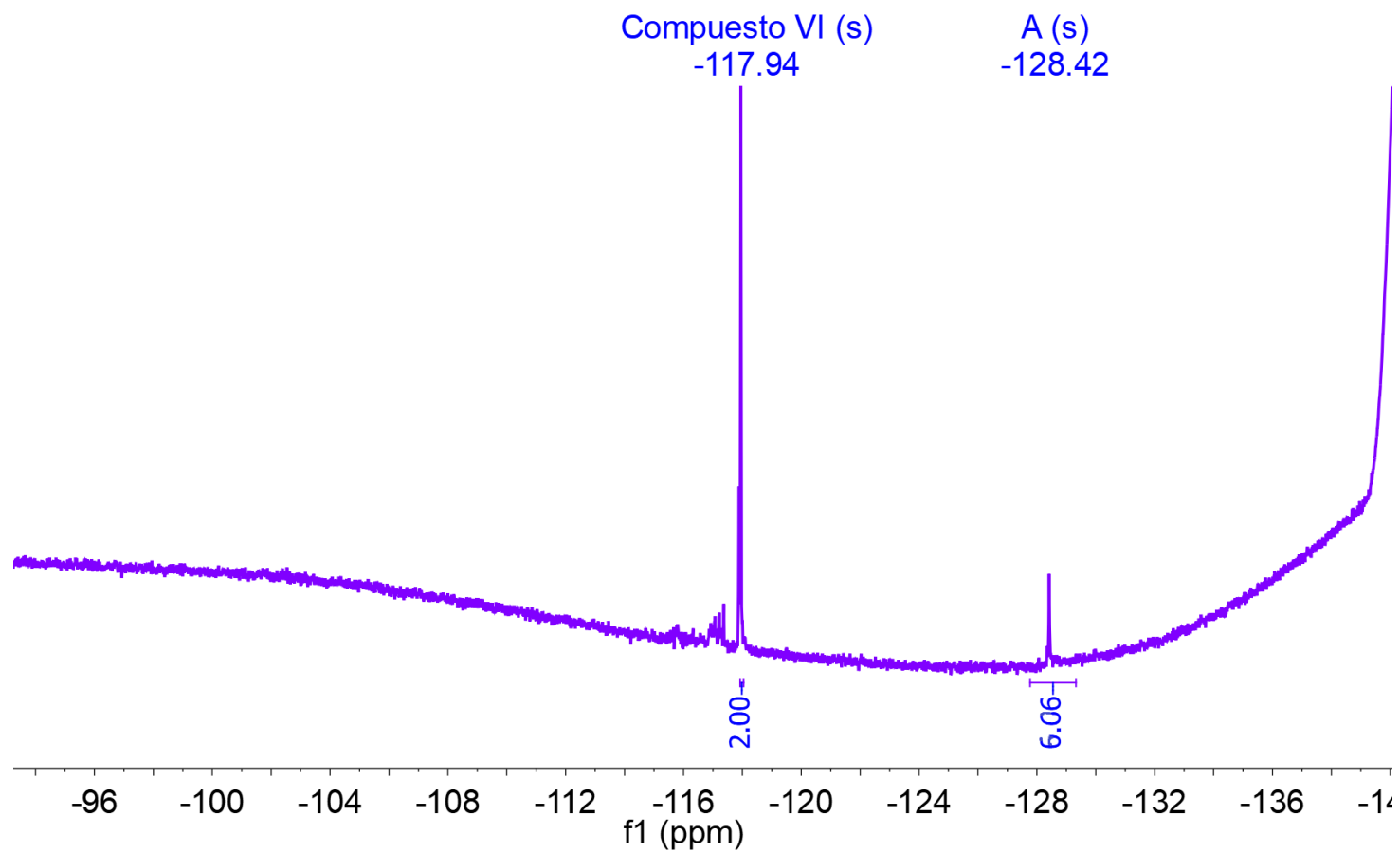


Figura 136. Espectro de RMN- ^{19}F del Compuesto VI.

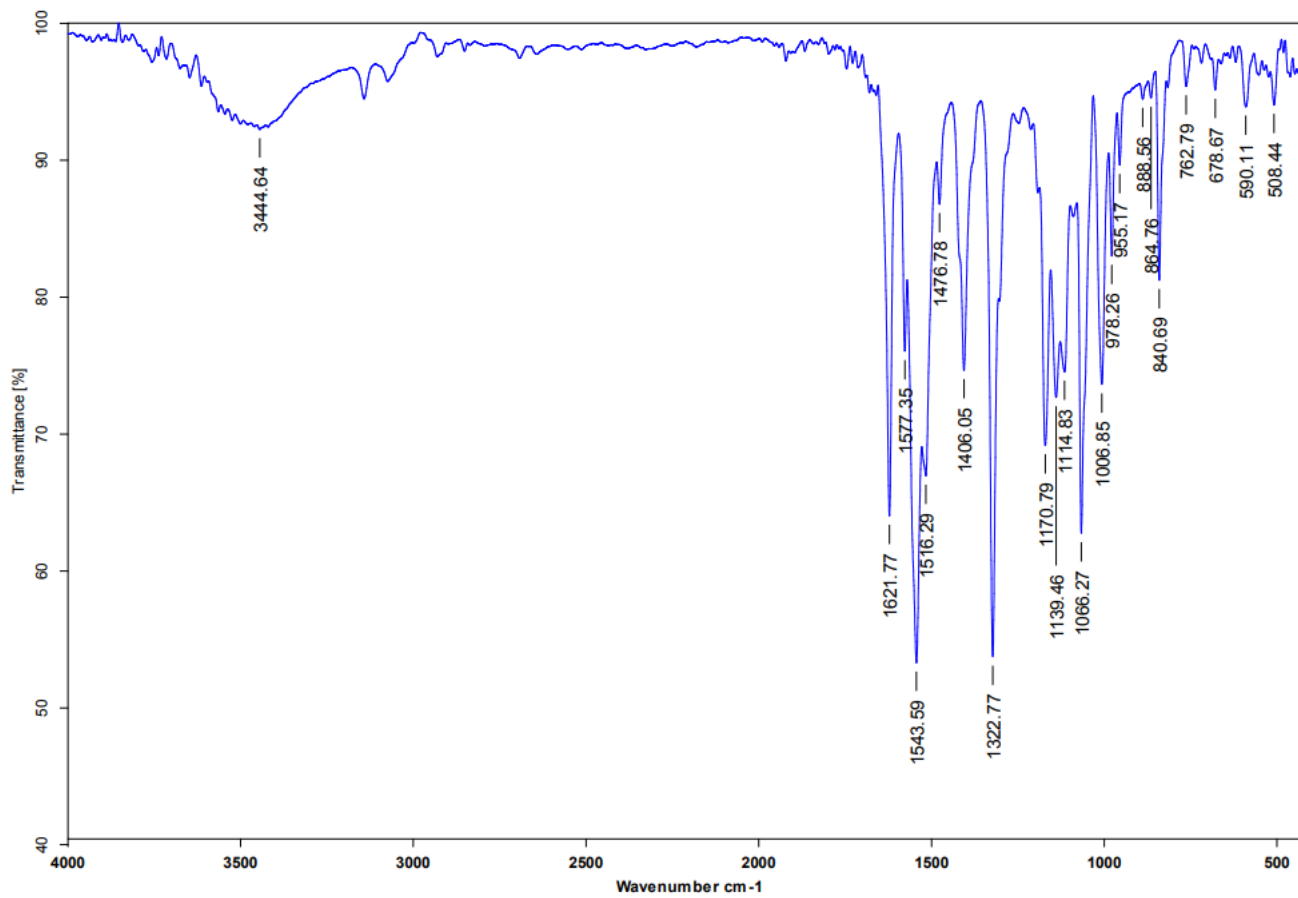


Figura 137. Espectro de IR del Compuesto VI.

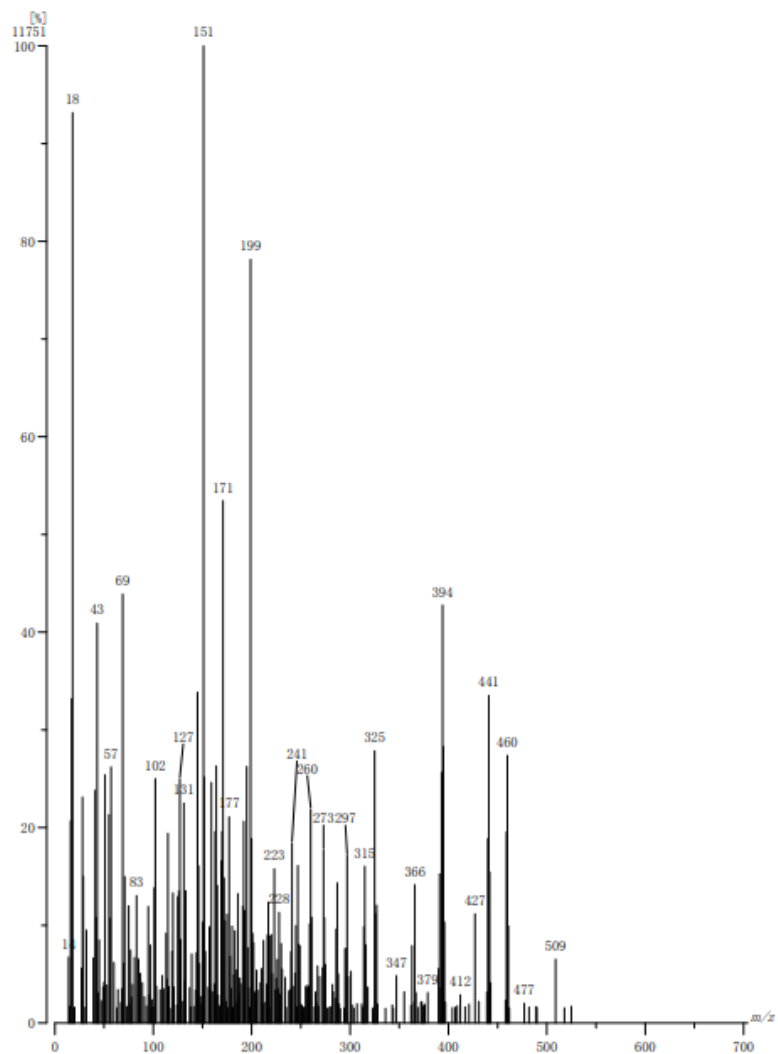


Figura 138. Espectro de Masas del Compuesto VI.

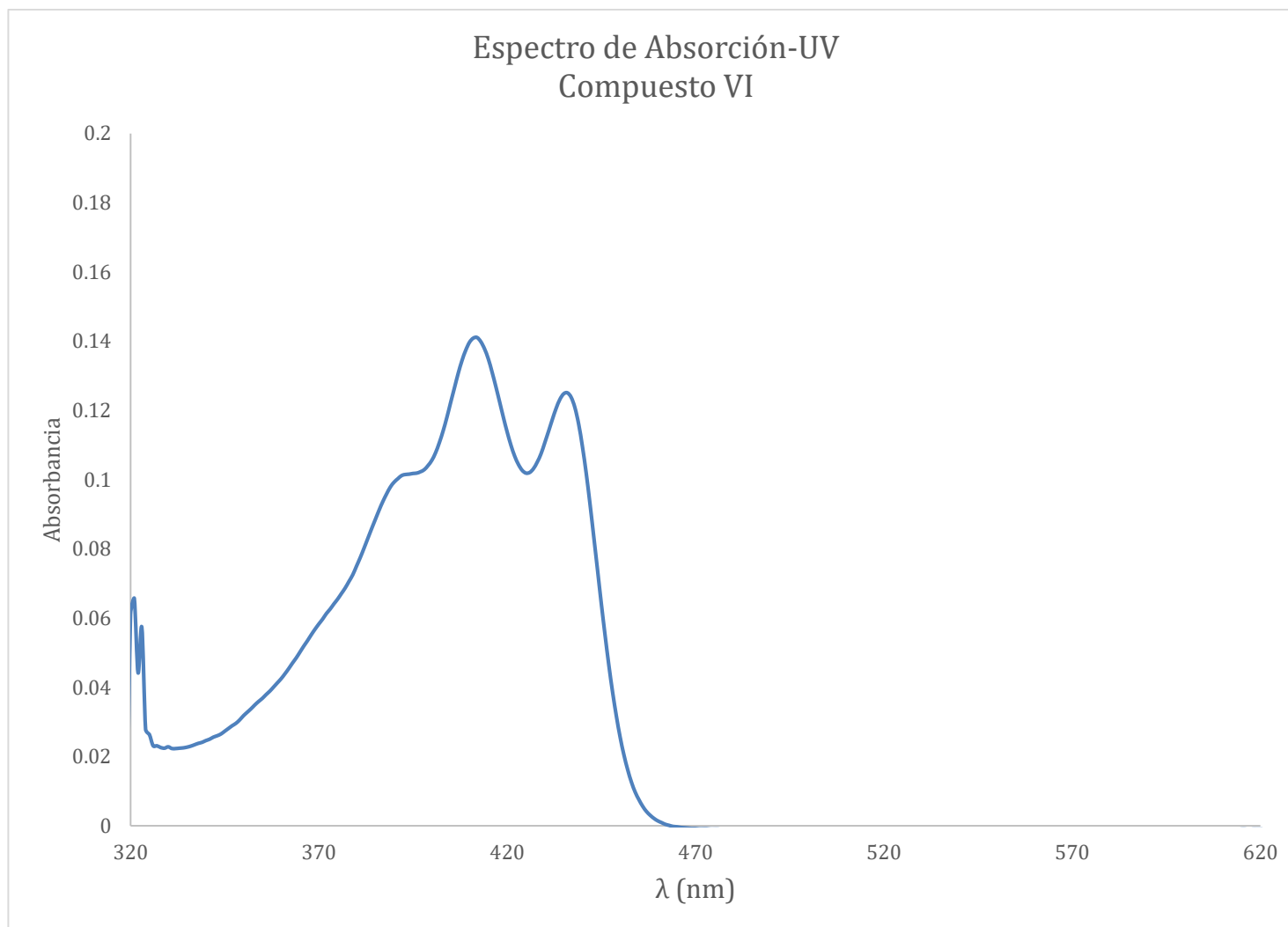


Figura 139. Espectro de absorción-UV del Compuesto VI en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

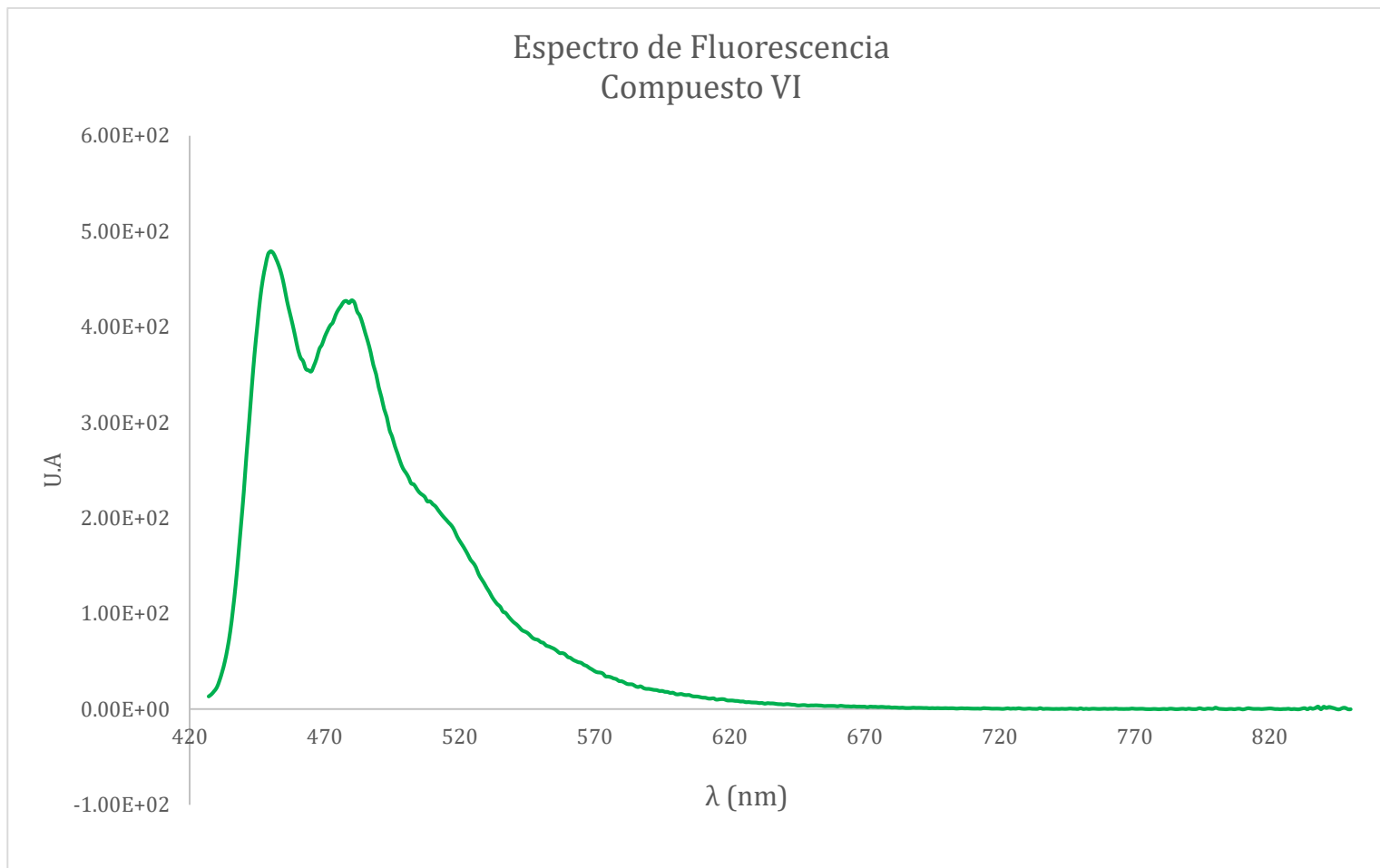
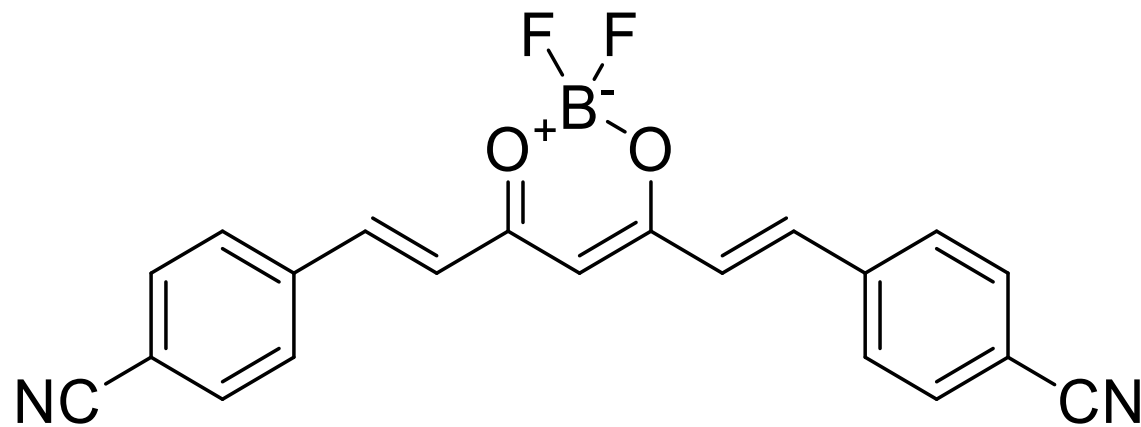


Figura 140. Espectro de fluorescencia del Compuesto VI en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

10.9 Compuesto VII.



4,4'-((1E,1'E)-(2,2-difluoro-2H-1,3,2-dioxaborinina-4,6-diil)bis(eteno-2,1-diil))dibenzonitrilo.

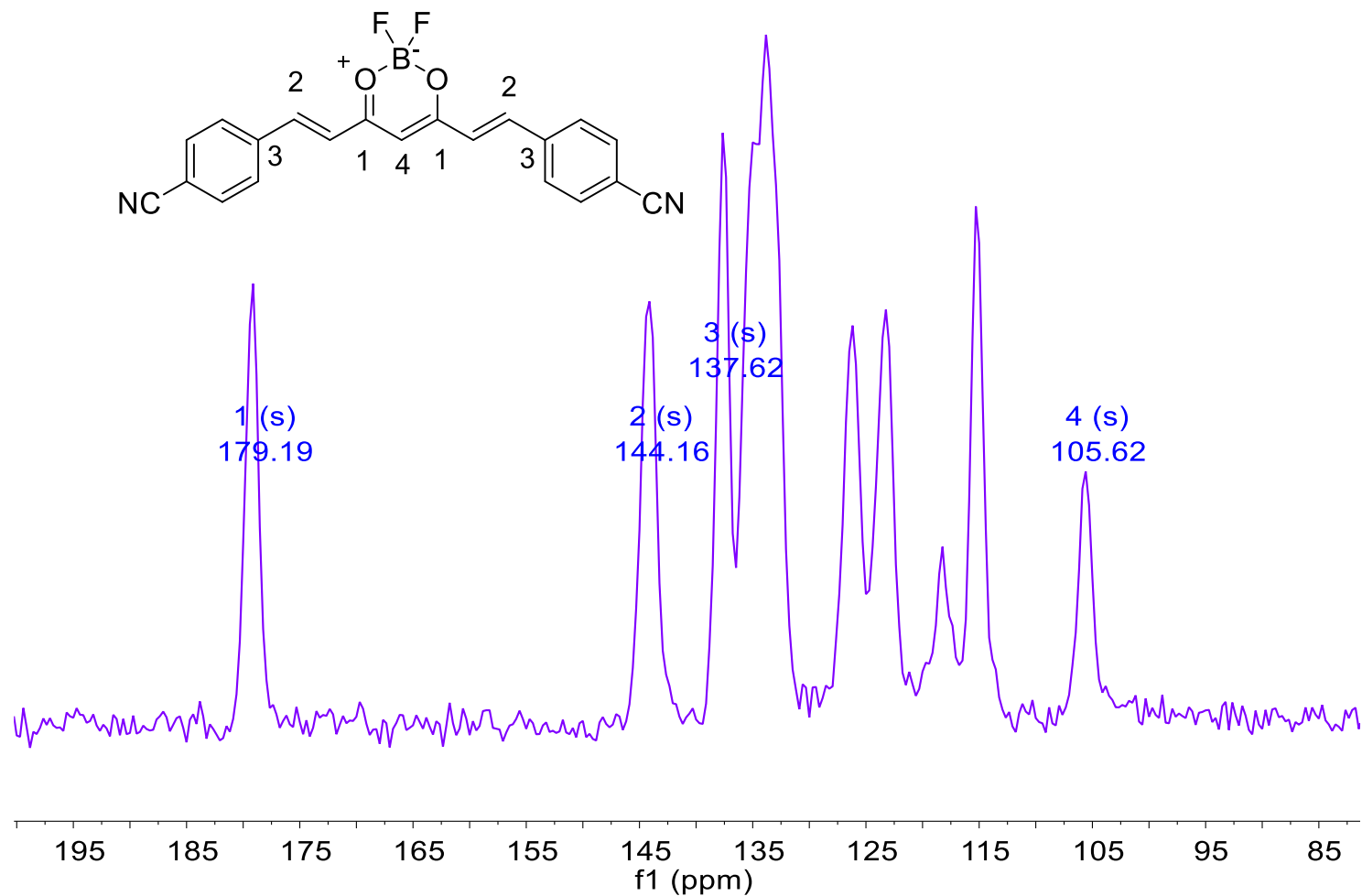


Figura 141. Espectro de RMN-¹³C de sólidos del Compuesto VII.

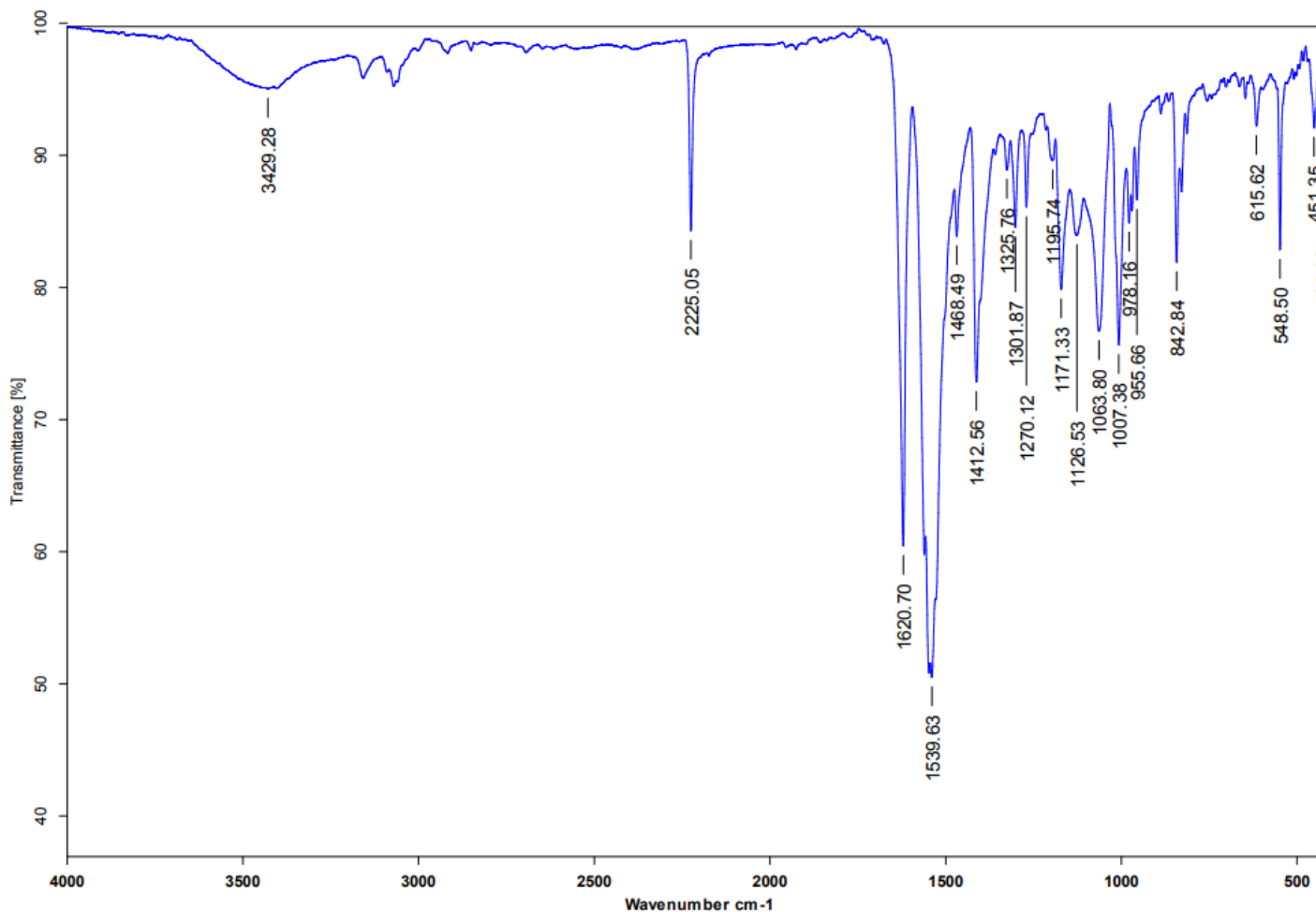


Figura 142. Espectro de IR del Compuesto VII.

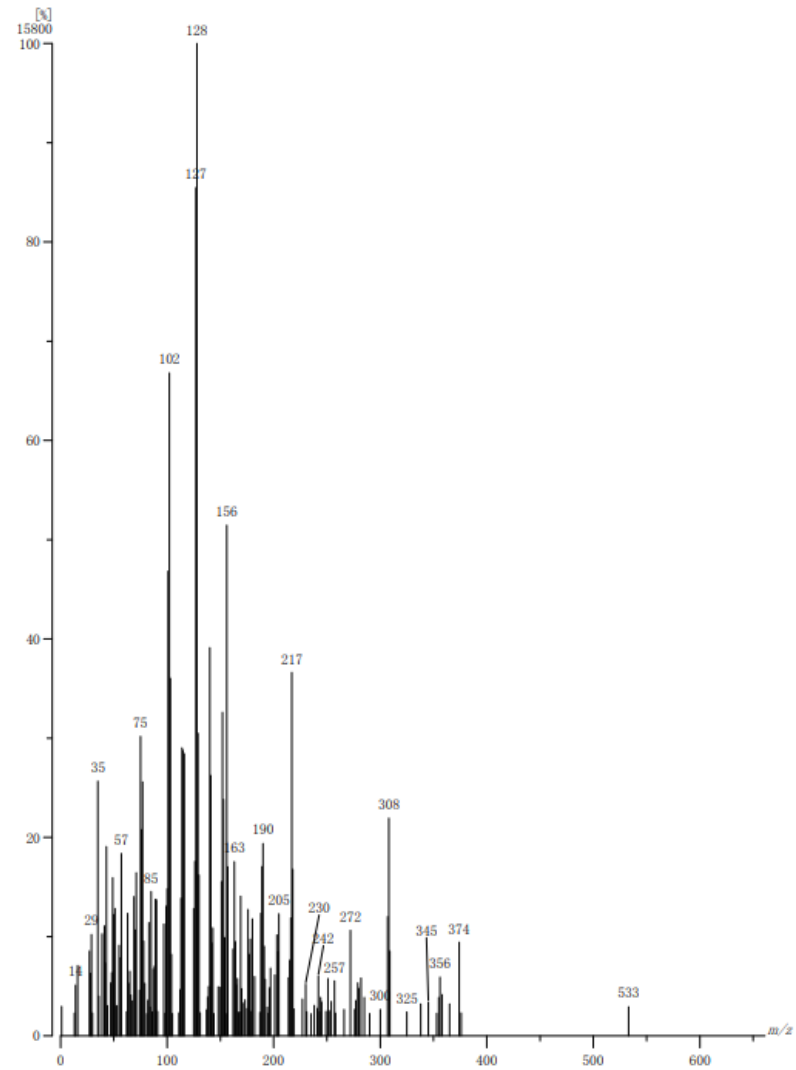


Figura 143. Espectro de Masas del Compuesto VII.

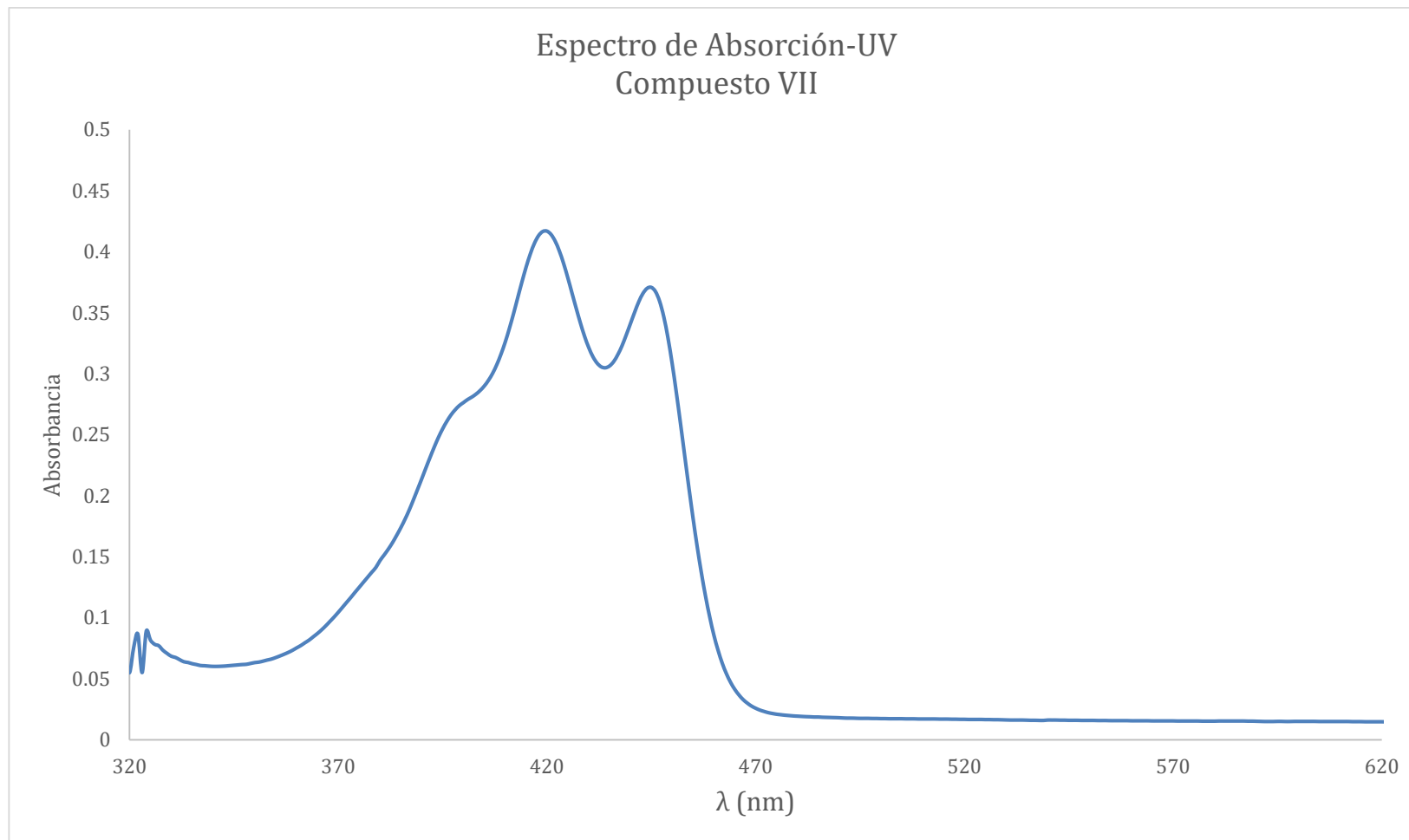


Figura 144. Espectro de absorción-UV del Compuesto VII en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

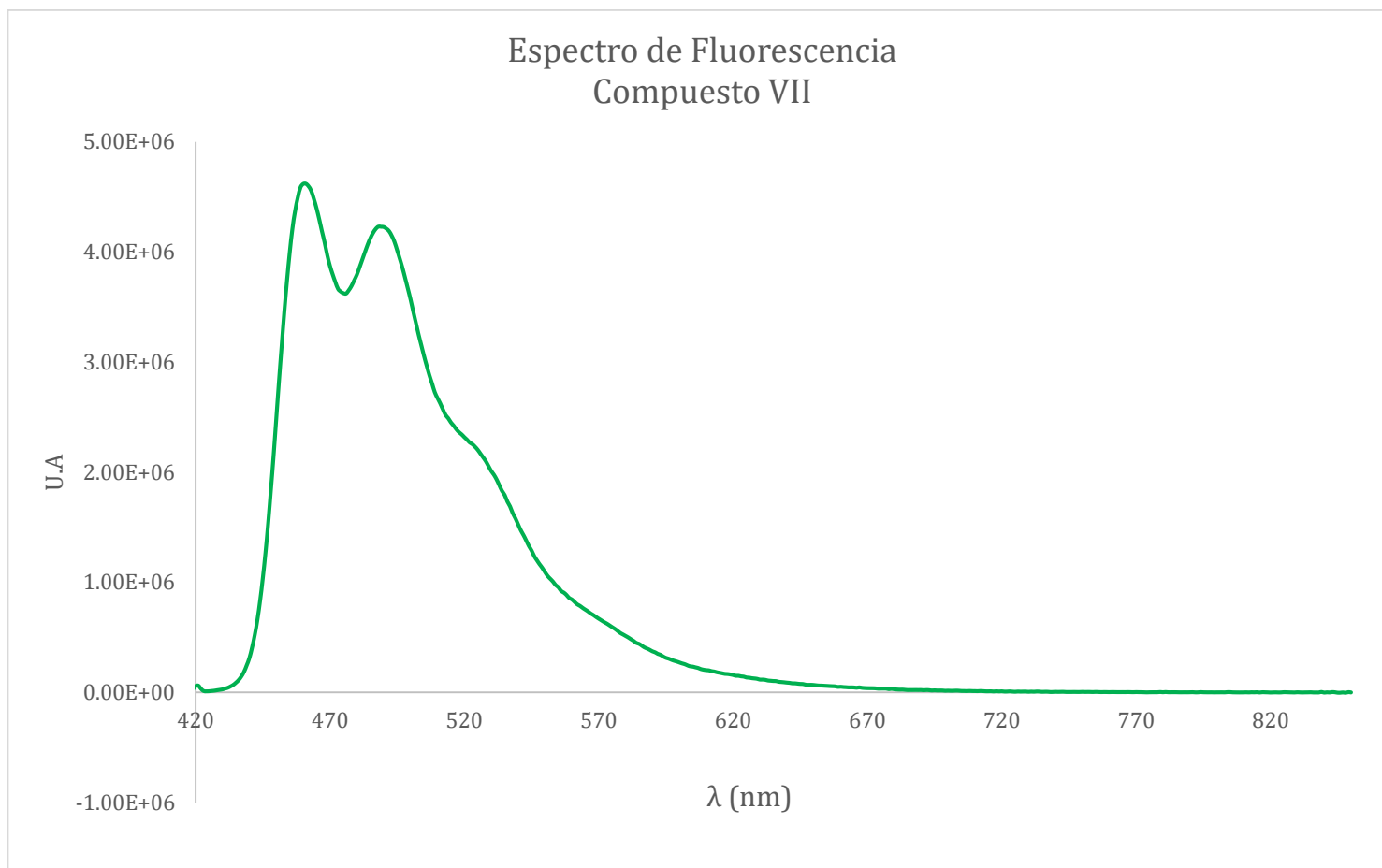
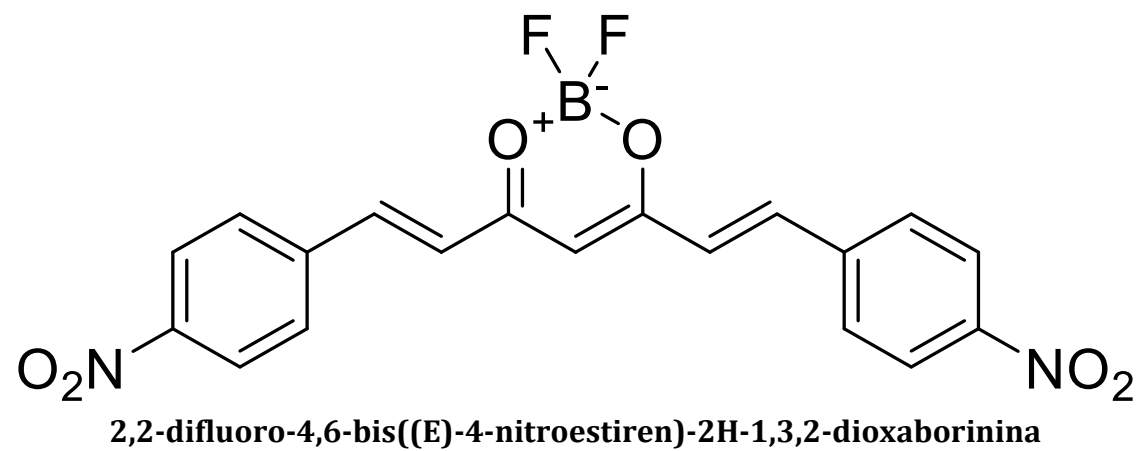


Figura 145. Espectro de fluorescencia del Compuesto VII en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

10.10 Compuesto VIII.



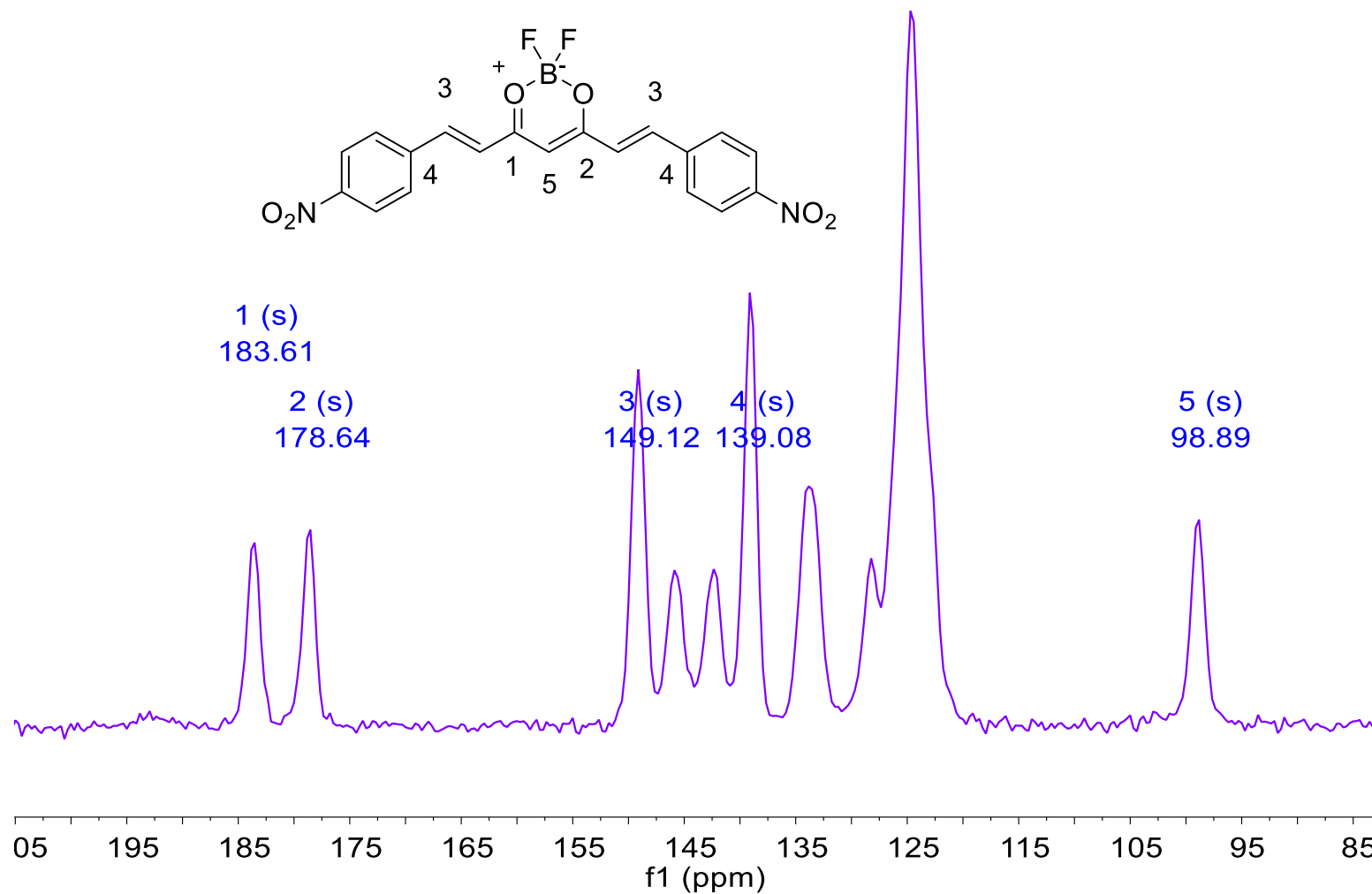


Figura 146. Espectro de RMN-¹³C de sólidos del Compuesto VIII.

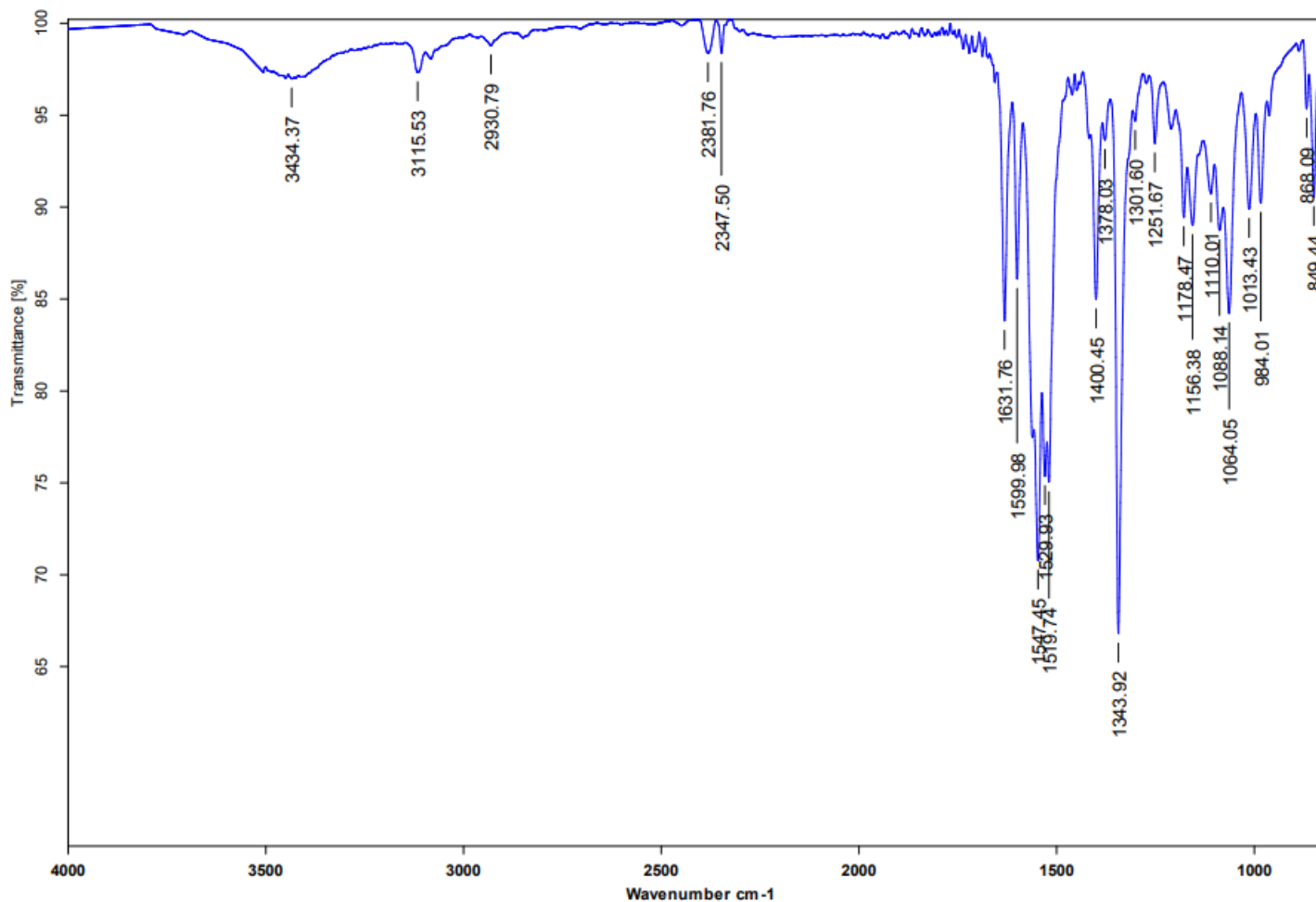


Figura 147. Espectro de IR del Compuesto VIII.

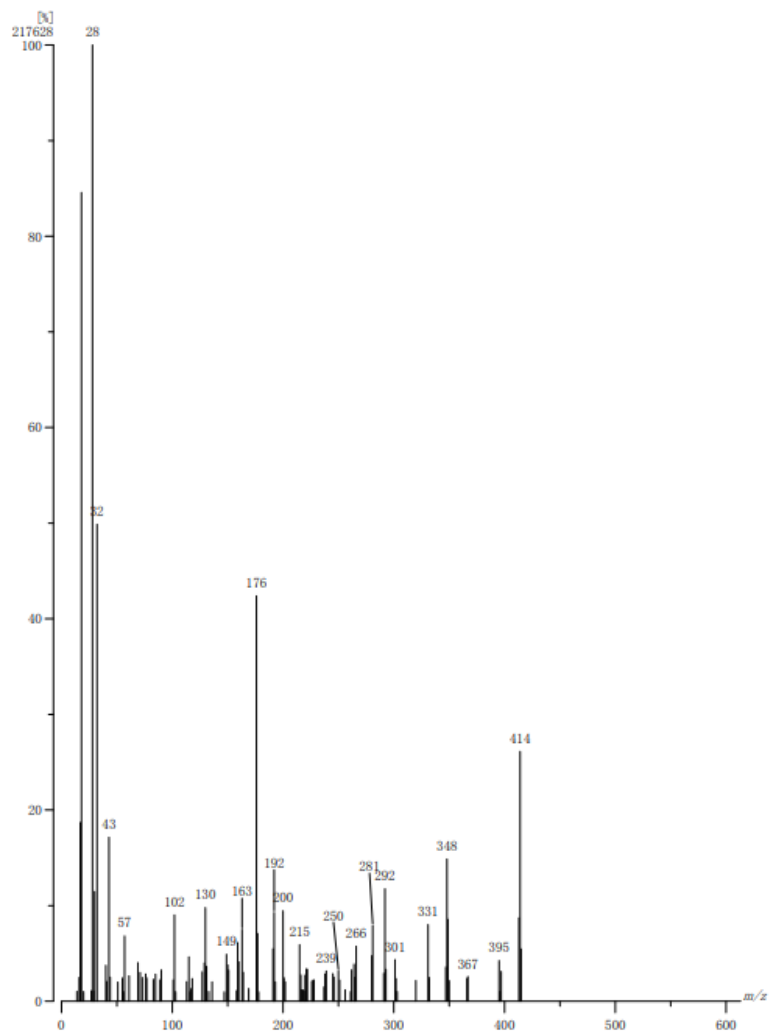


Figura 148. Espectro de Masas del Compuesto VIII.

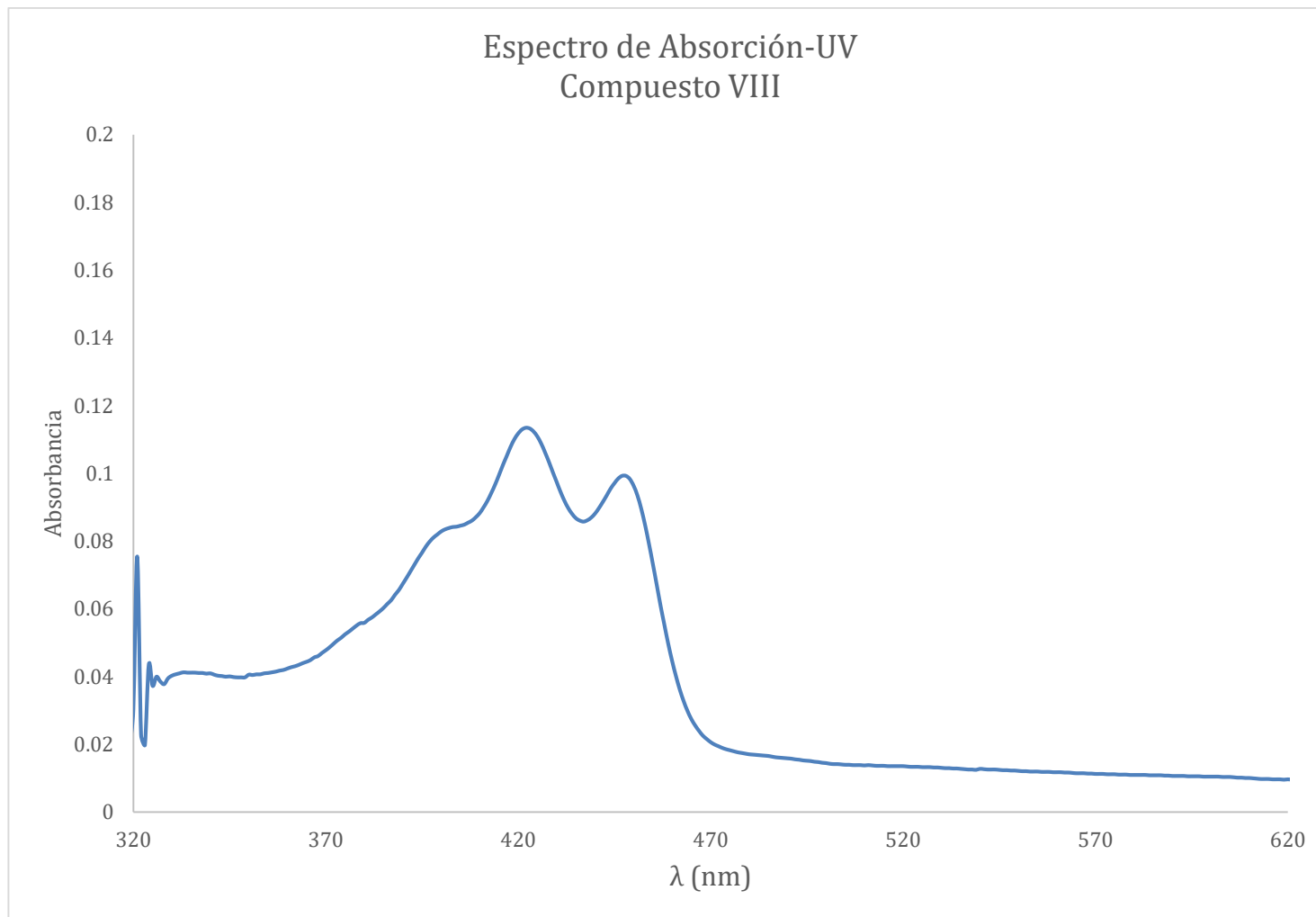


Figura 149. Espectro de Absorción-UV del Compuesto VIII en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

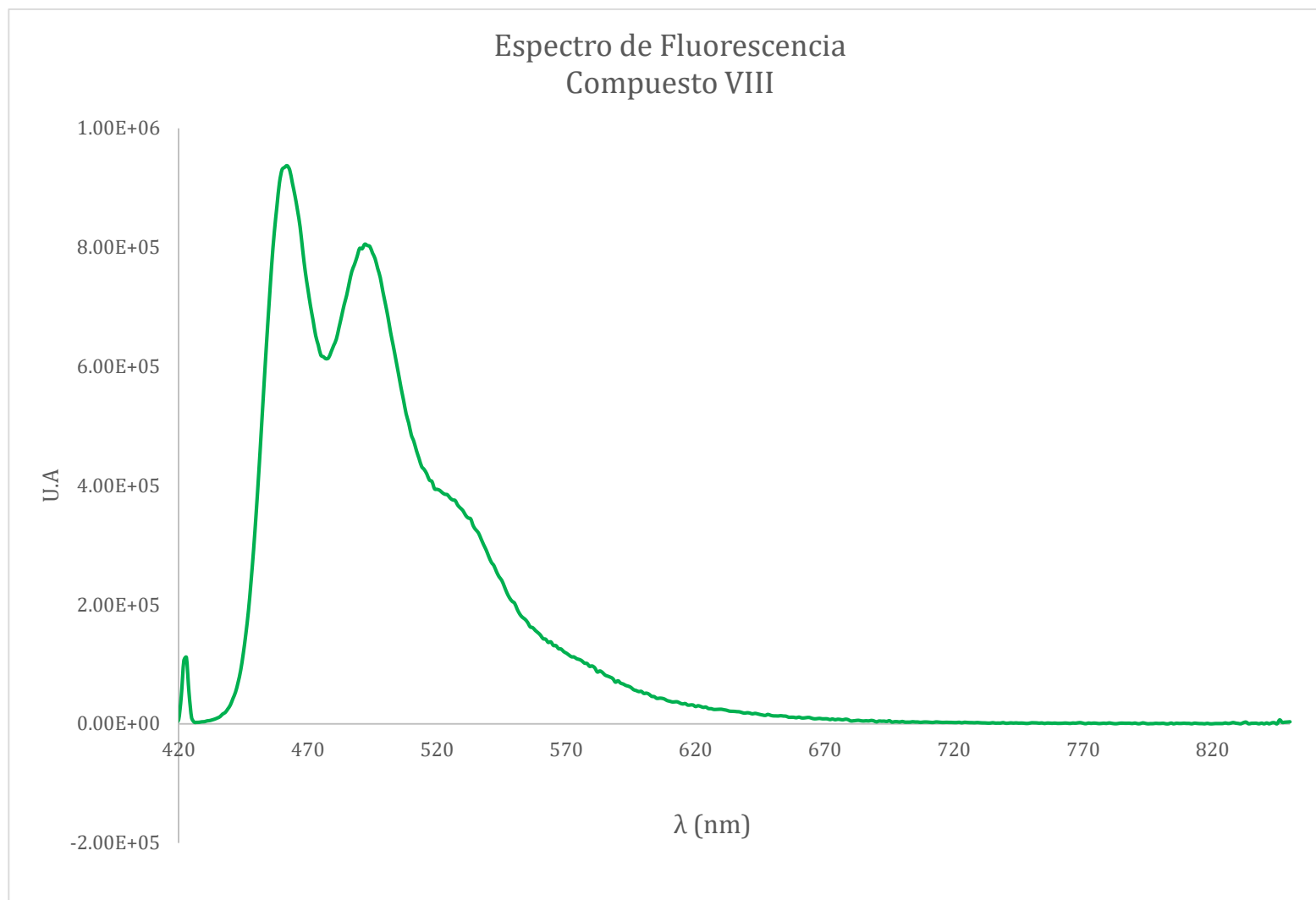
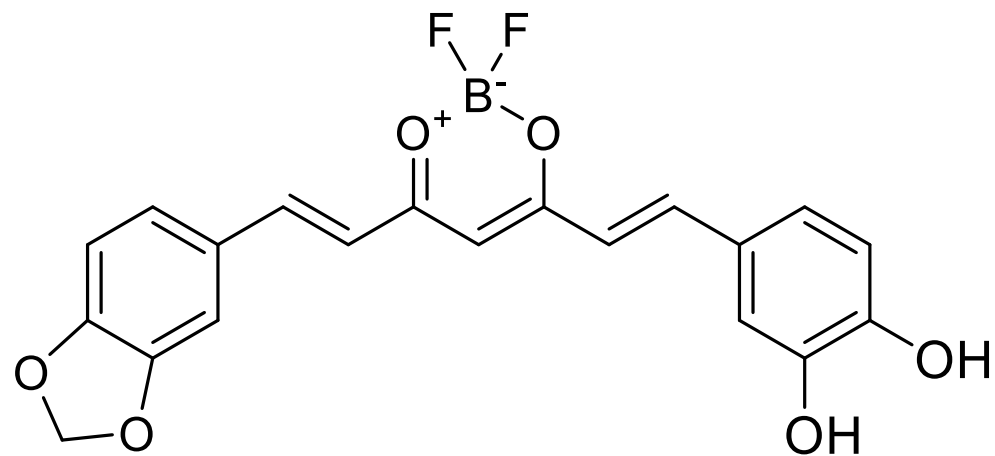


Figura 150. Espectro de Fluorescencia del Compuesto VIII en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

10.11 Compuesto IX.



4-((E)-2-(6-((E)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)vinil)-2,2-difluoro-2H-1,3,2-dioxaboronin-4-yl)vinil)benzen-1,2-diol

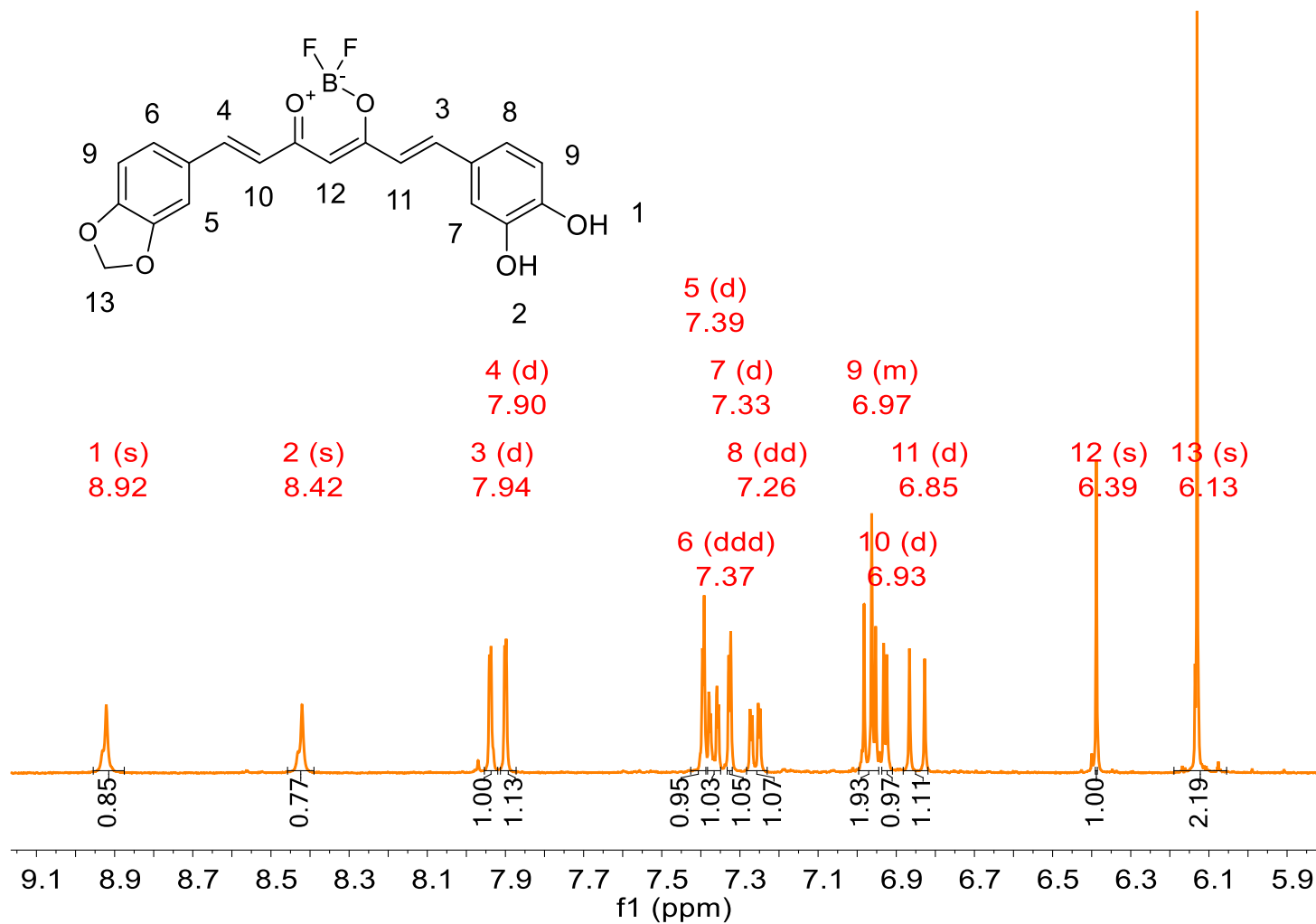


Figura 151. Espectro de RMN-¹H del Compuesto IX.

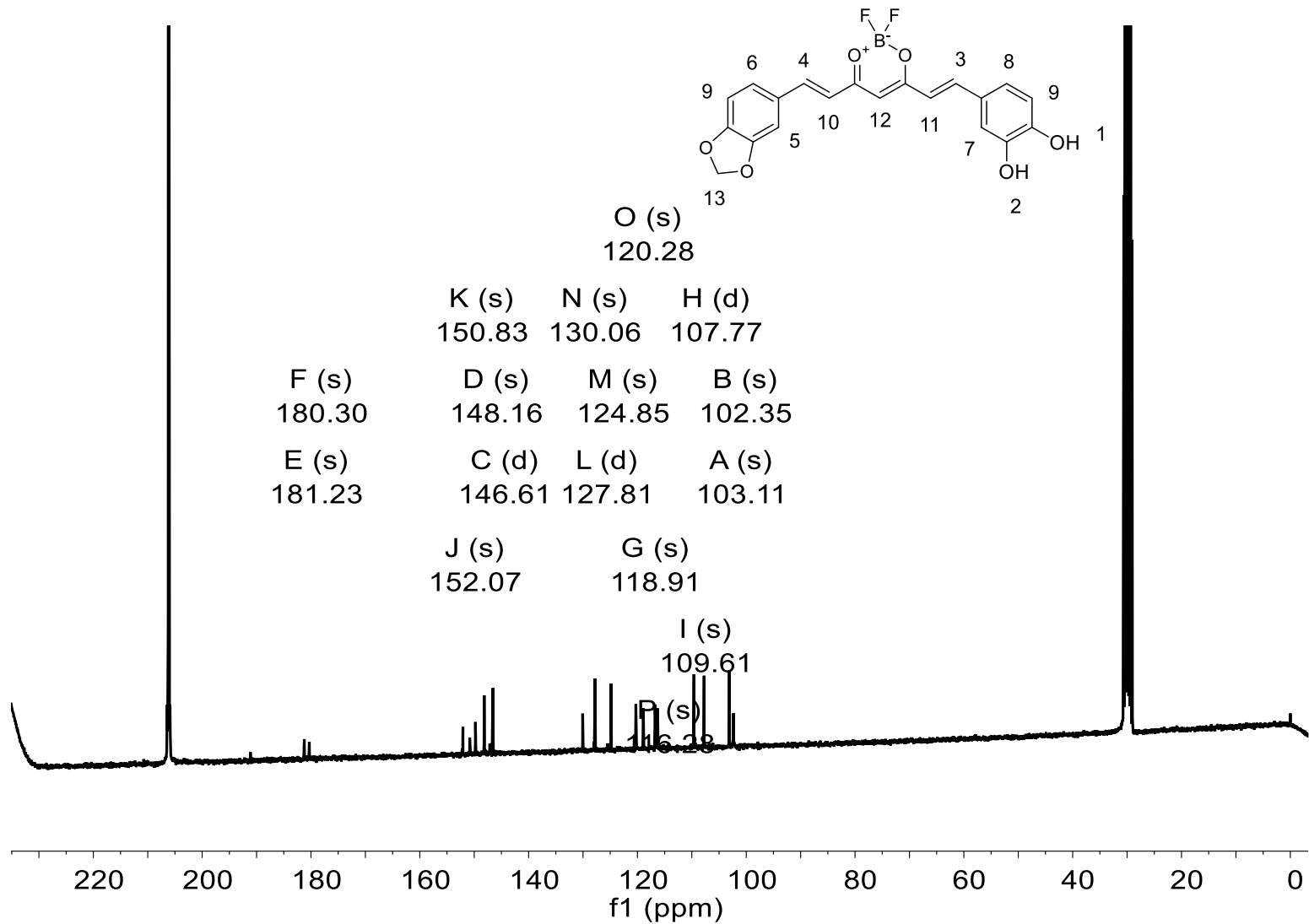


Figura 152. Espectro de RMN-¹³C del Compuesto IX.

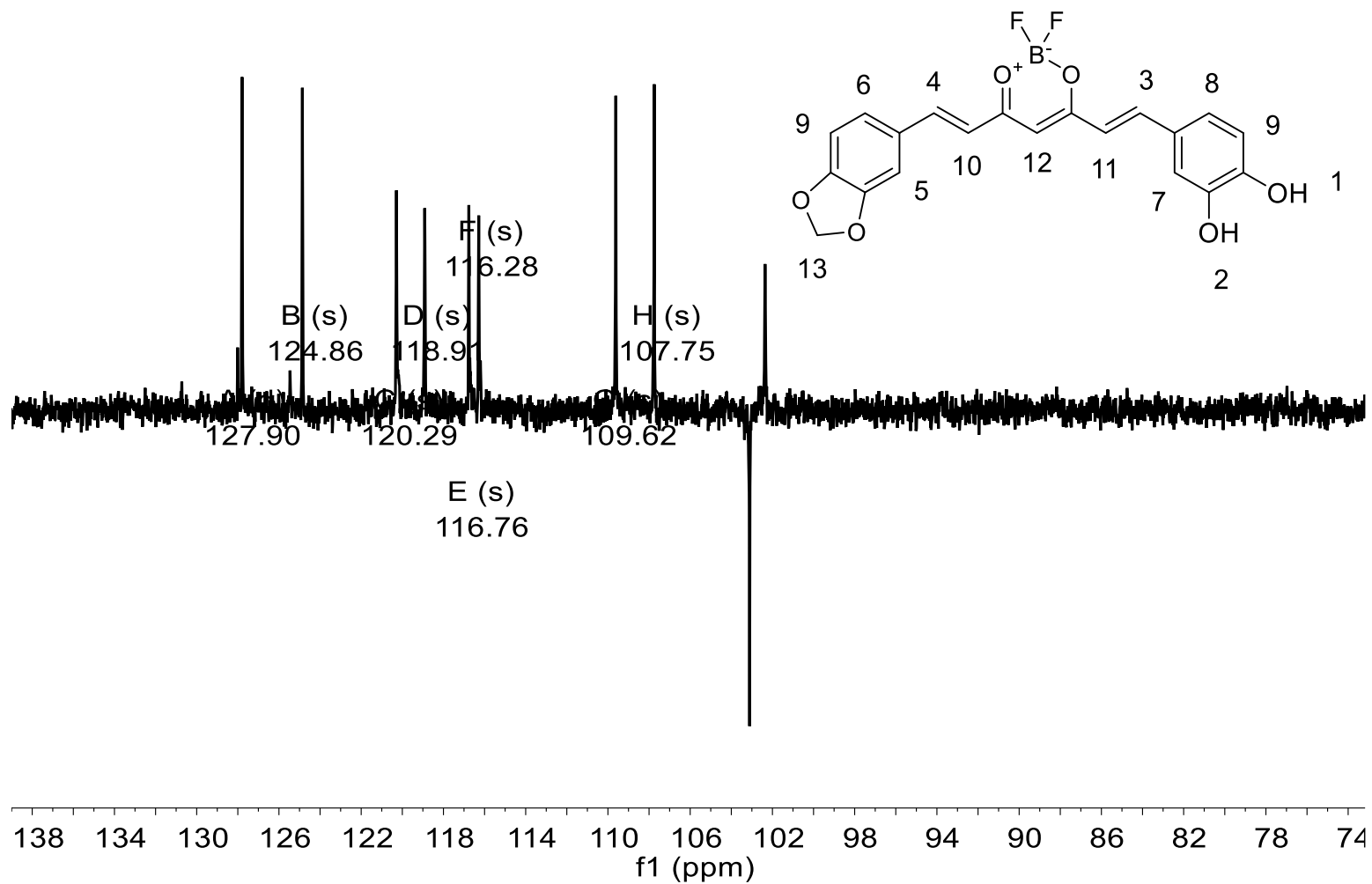


Figura 153. Espectro de RMN-DEPT 135 del Compuesto IX.

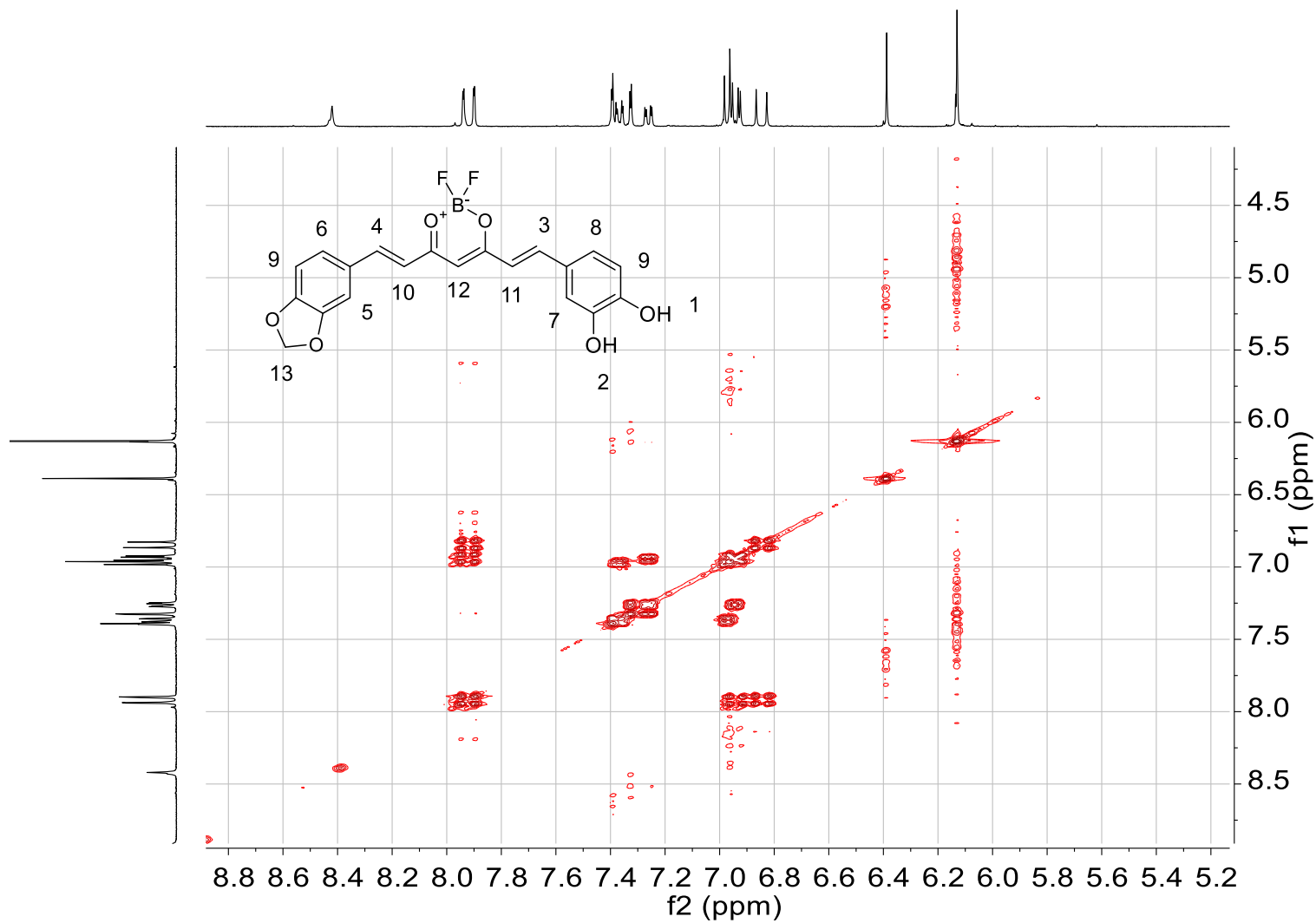


Figura 154. Espectro de RMN-COSY del Compuesto IX.

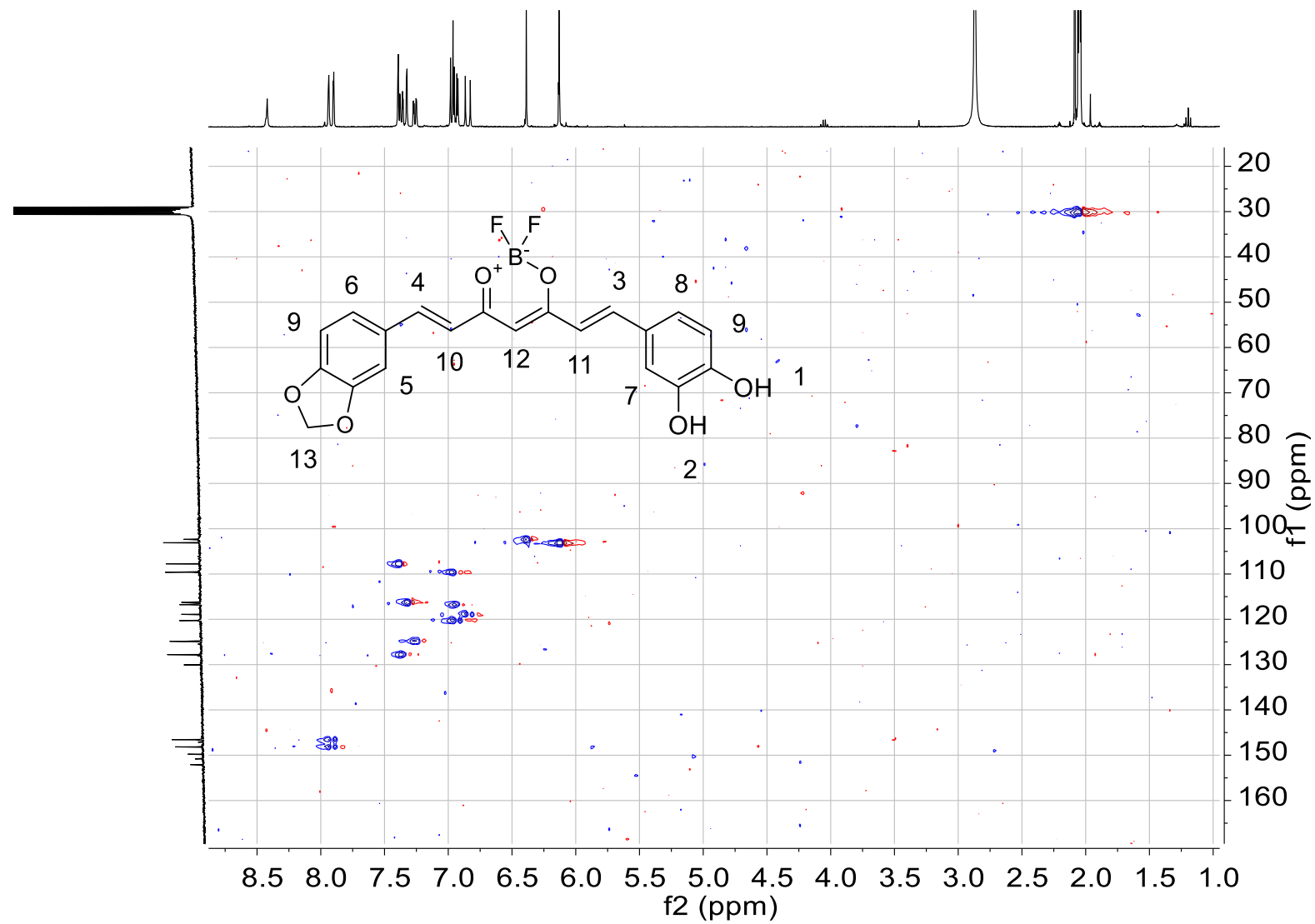


Figura 155. Espectro de RMN-HSQC del Compuesto IX.

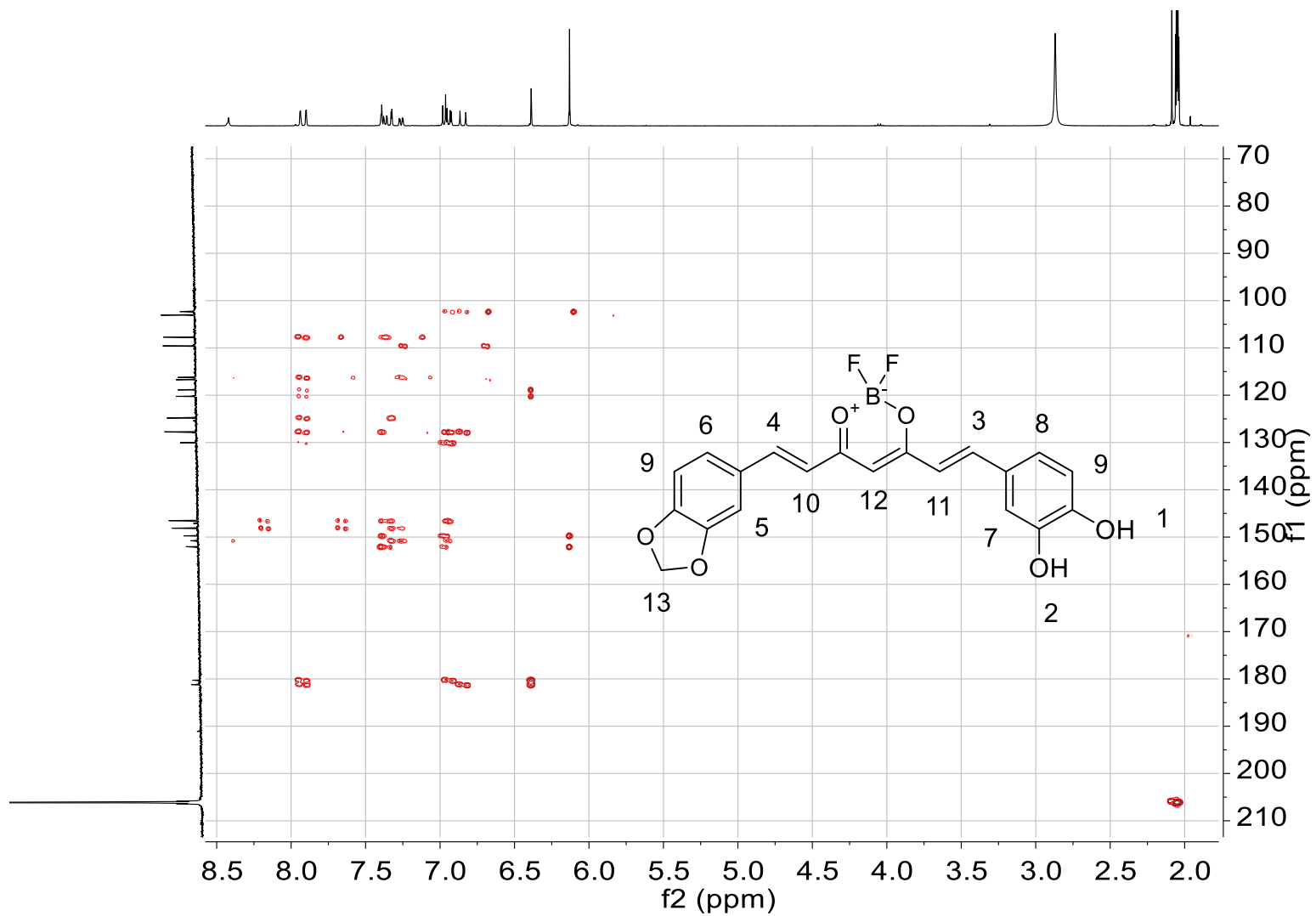


Figura 156. Espectro de RMN-HMBC del Compuesto IX.

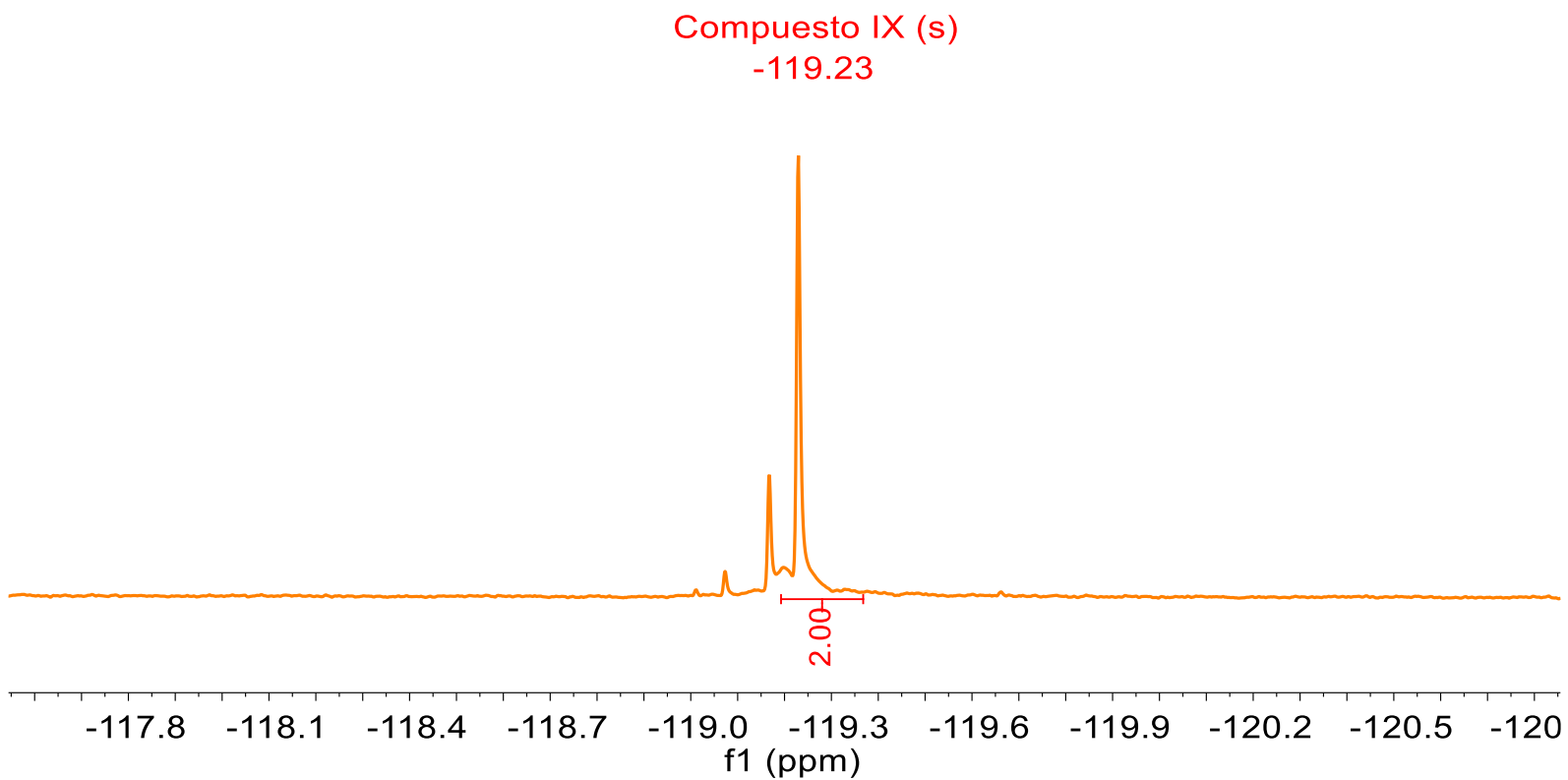


Figura 157. Espectro de RMN- ^{19}F del Compuesto IX.

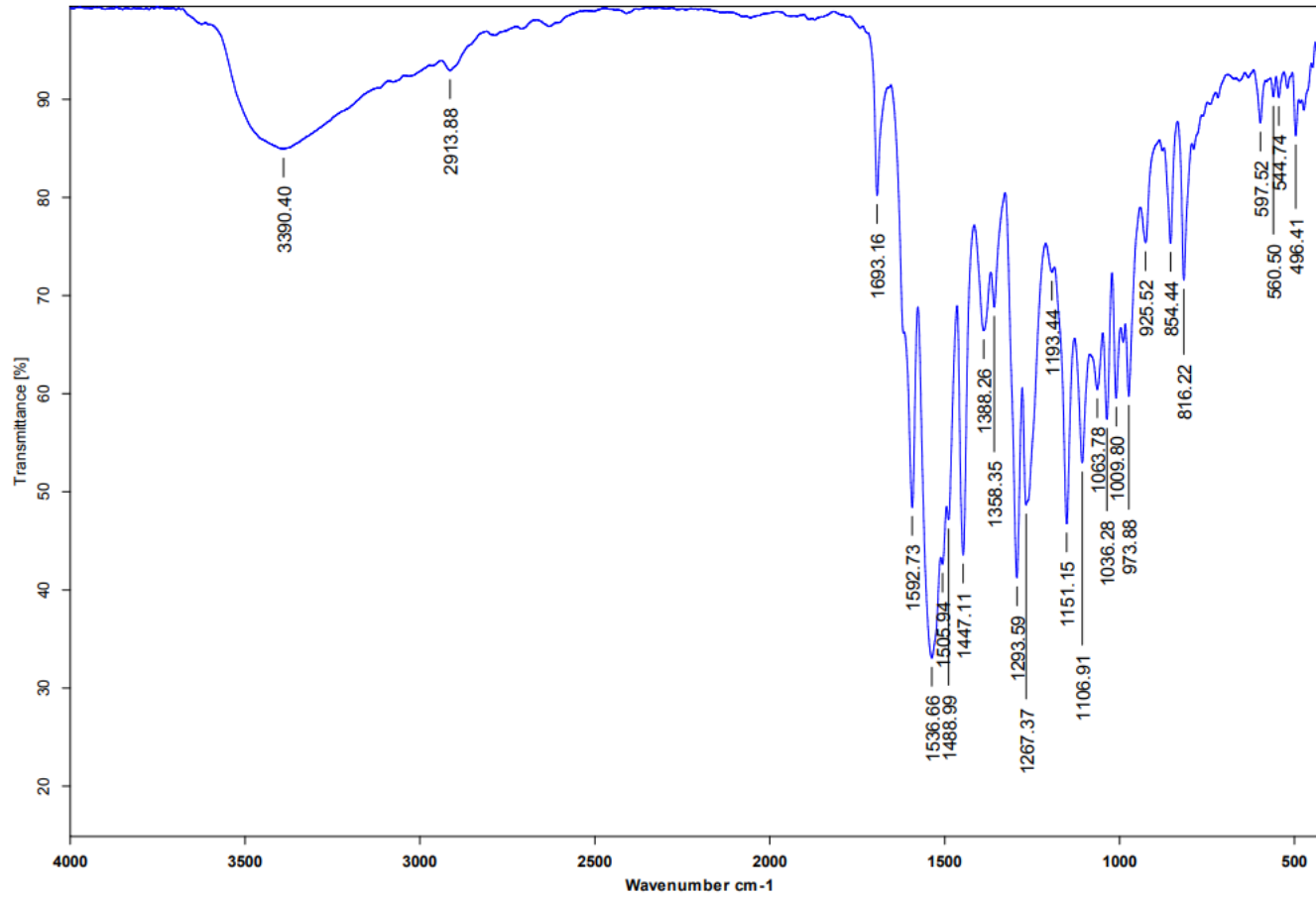


Figura 158. Espectro de IR del Compuesto IX.

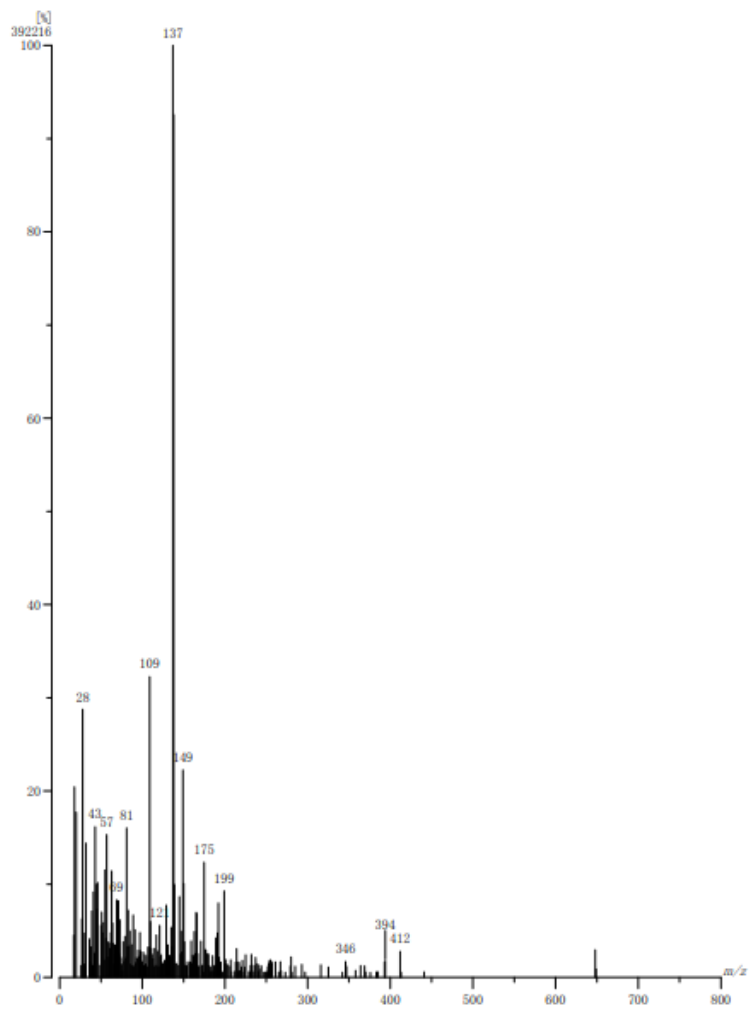


Figura 159. Espectro de Masas del Compuesto IX.

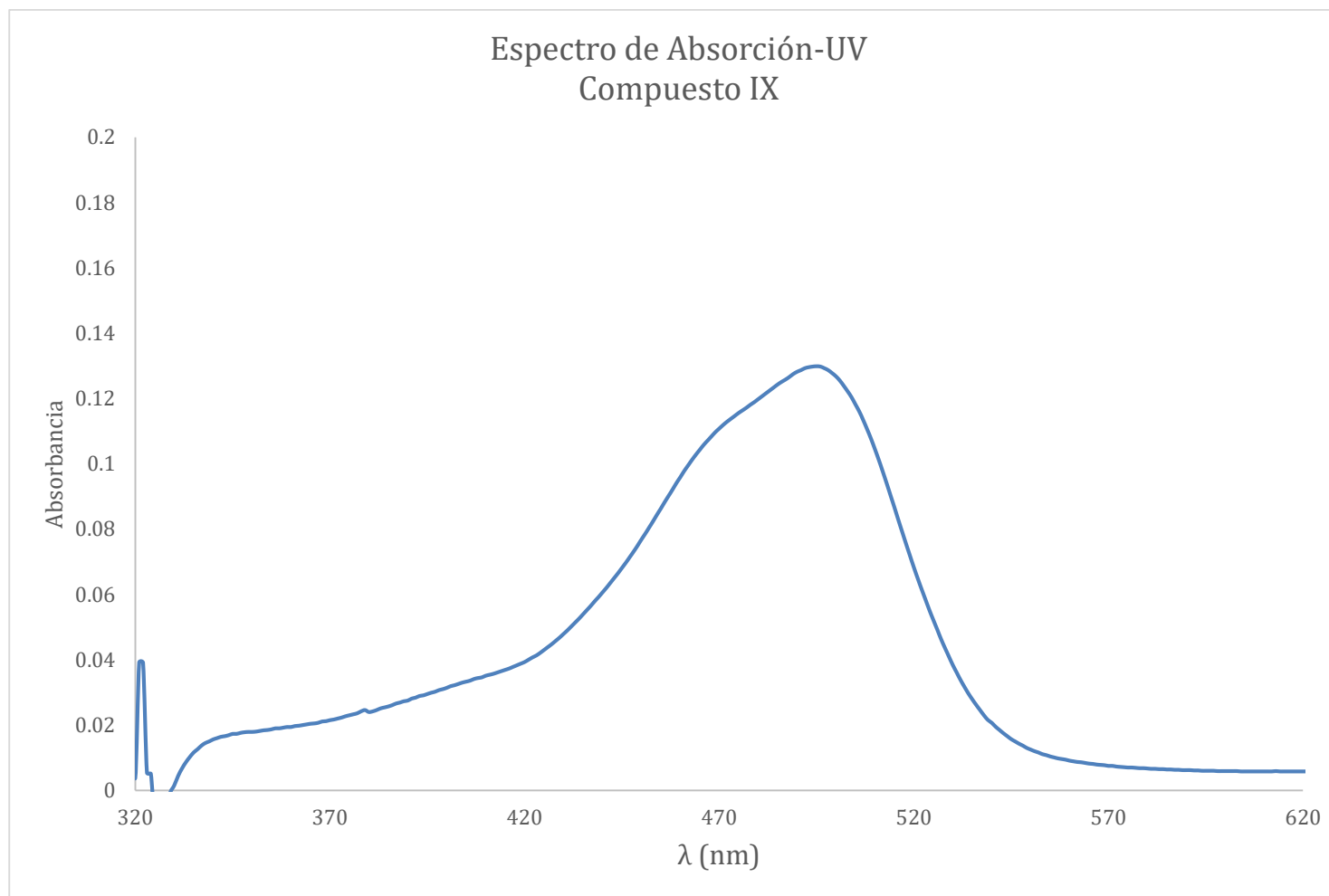


Figura 160. Espectro de absorción-UV del Compuesto IX en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

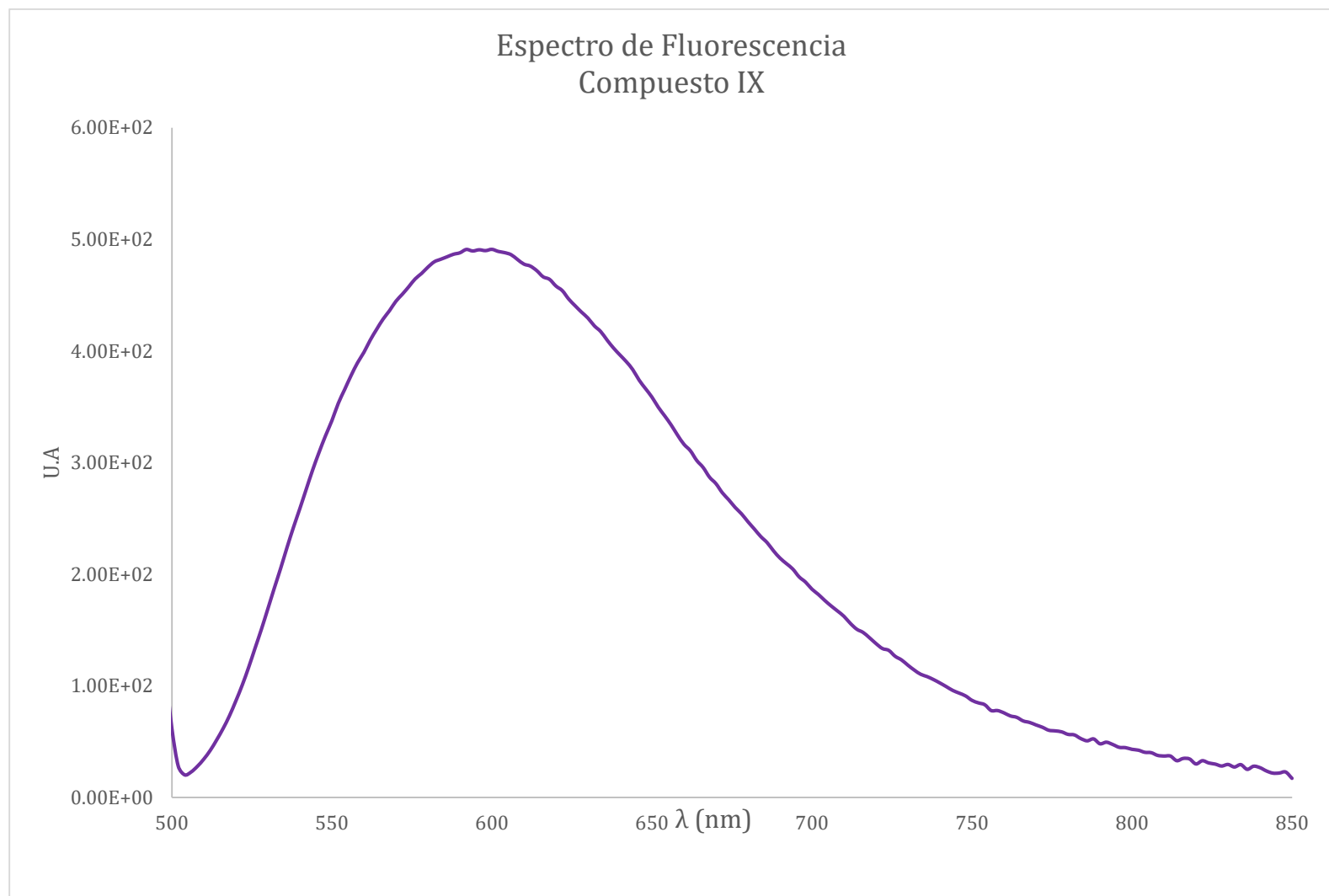
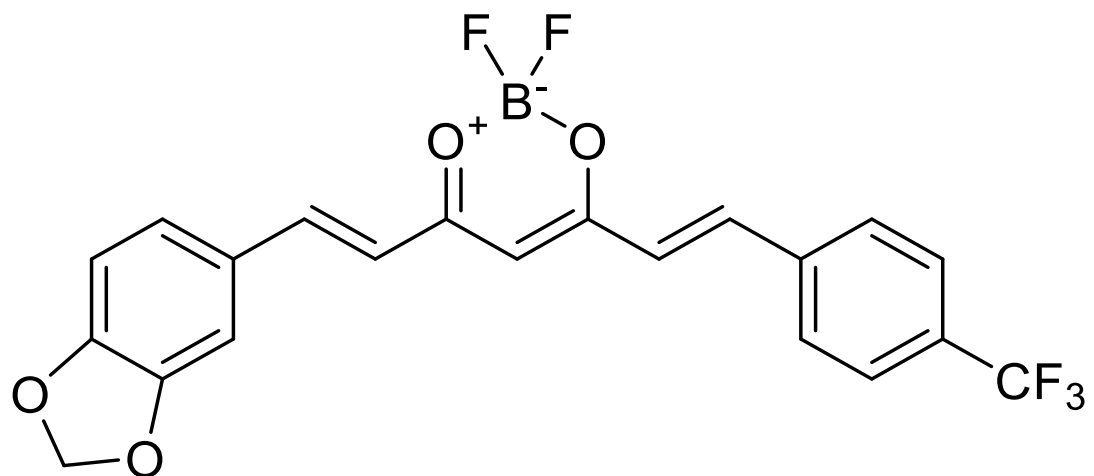


Figura 161. Espectro de fluorescencia del Compuesto IX en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

10.12 Compuesto X.



4-((E)-2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)vinil)-2,2-difluoro-6-((E)-4-(trifluorometil)estiren)-2H-1,3,2-dioxaborinina.

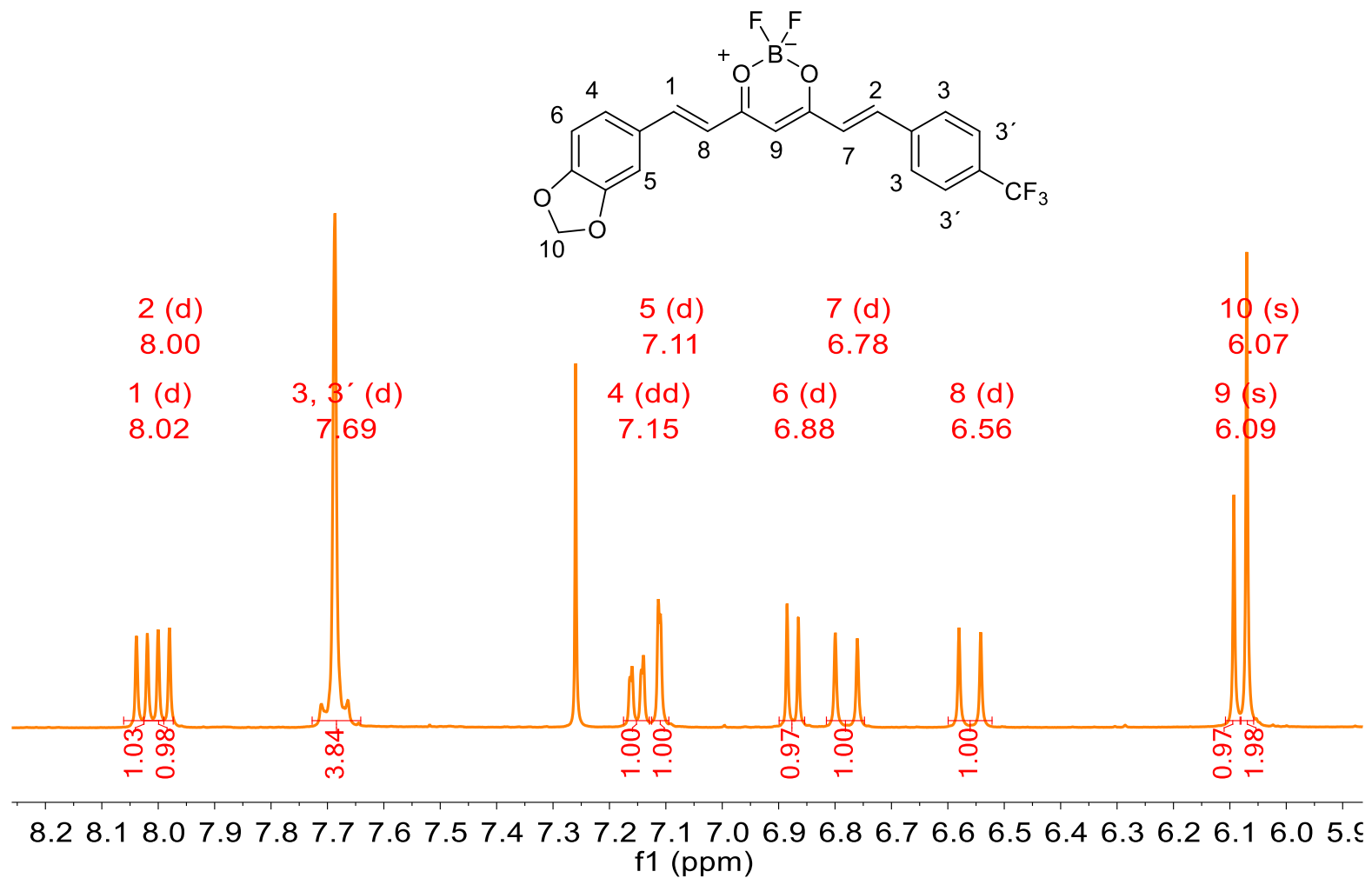


Figura 162. Espectro de RMN-¹H del Compuesto X.

- 181.55
- 178.55

151.95
149.05
148.91
144.45
144.03

- 137.59

129.18
128.69
127.90
126.34
123.31
118.30

109.29
107.12
102.72
102.32

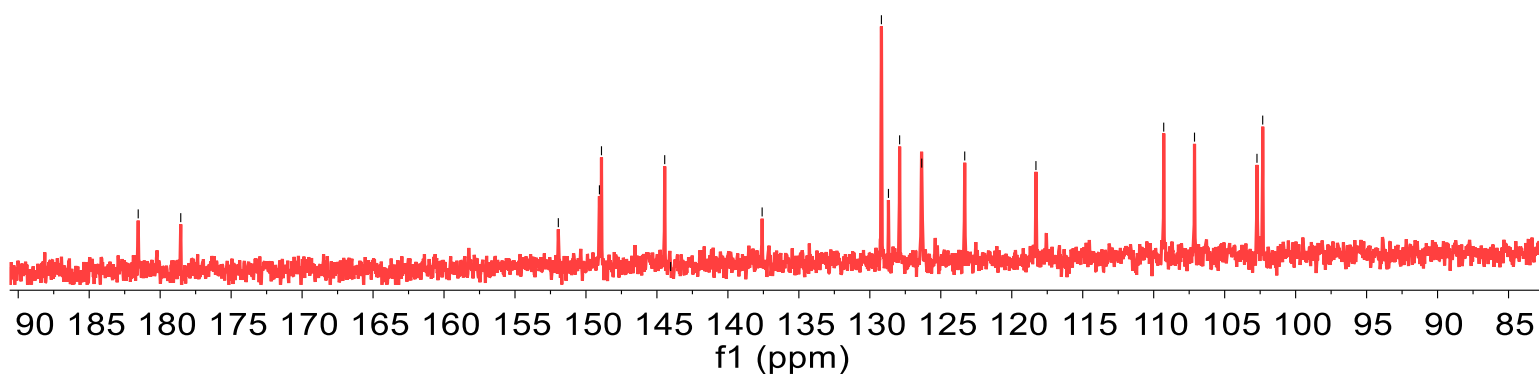
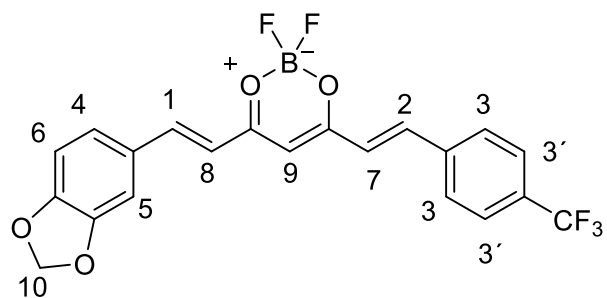


Figura 163. Espectro de RMN-¹³C del Compuesto X.

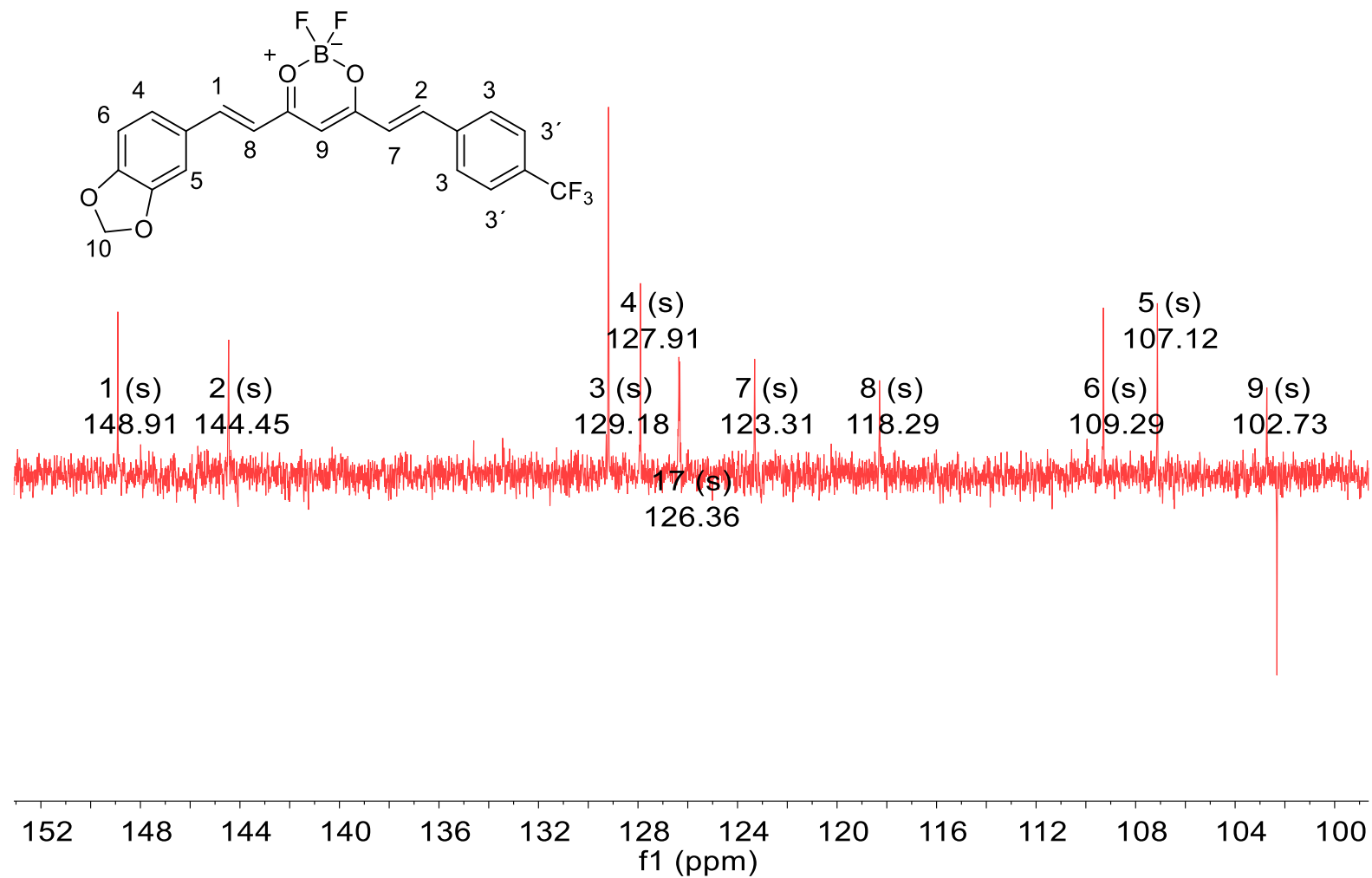


Figura 164. Espectro de RMN-DEPT135 del Compuesto X.

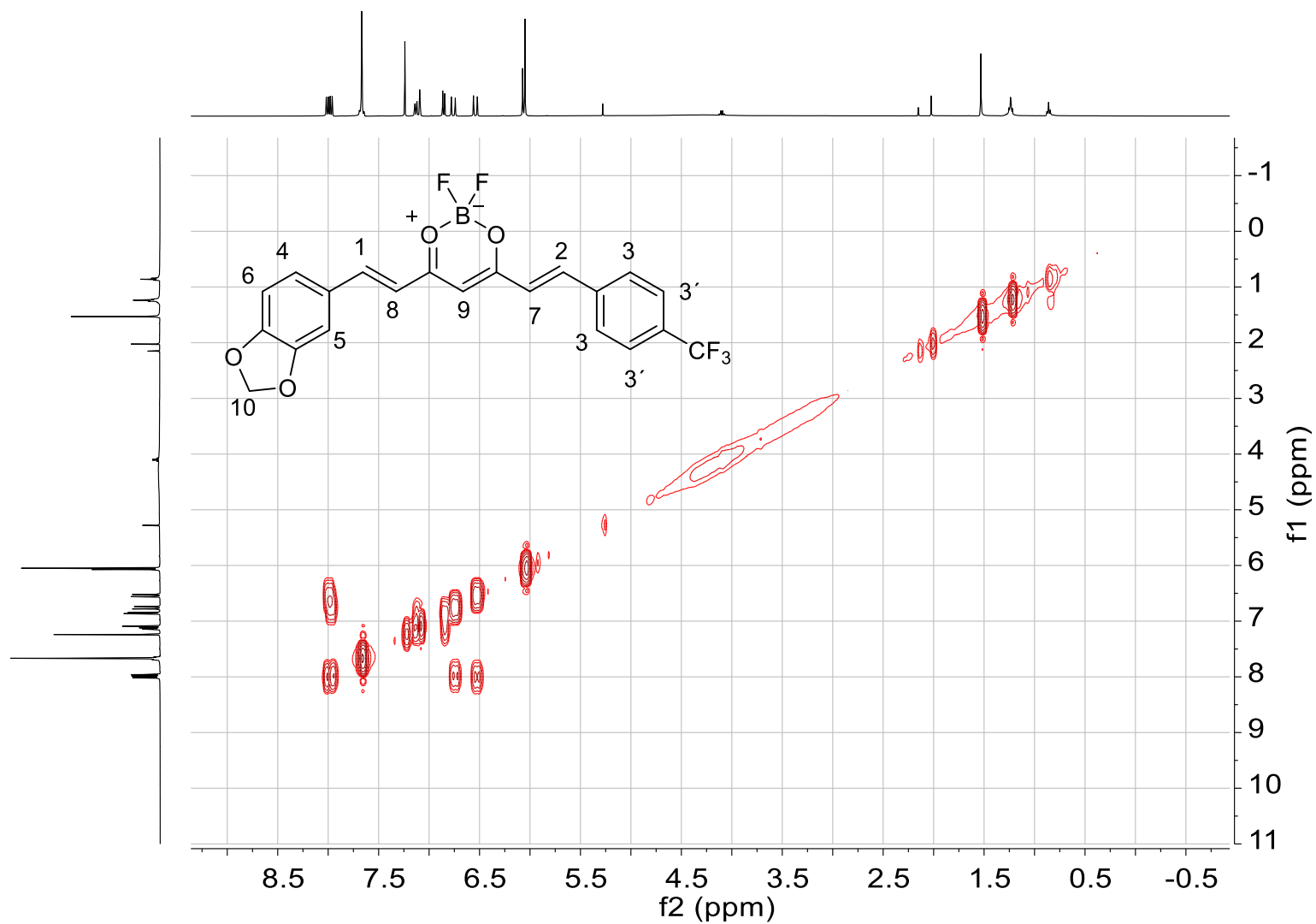


Figura 165. Espectro de RMN-COSY del Compuesto X.

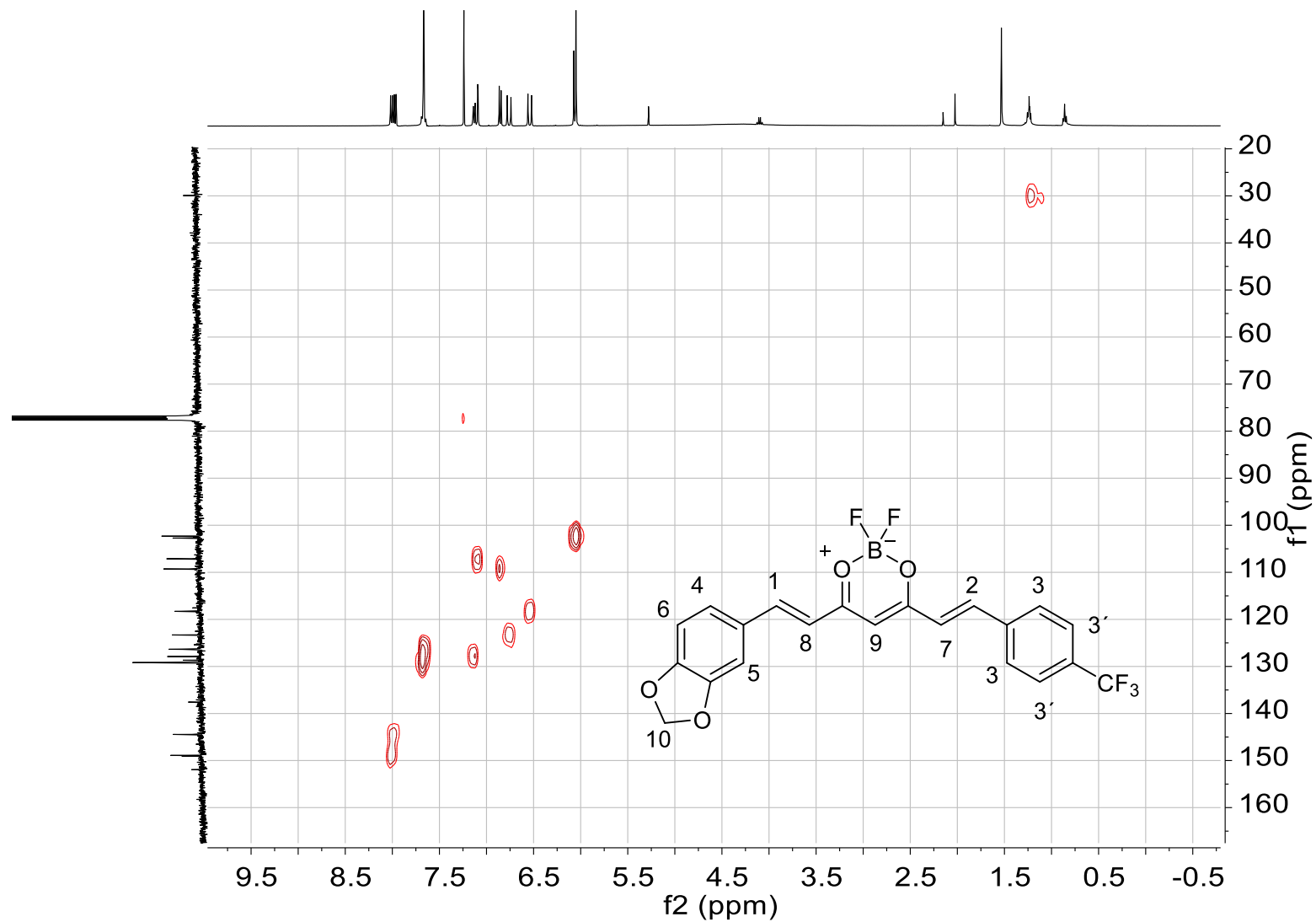


Figura 166. Espectro de RMN-HSQC del Compuesto X.

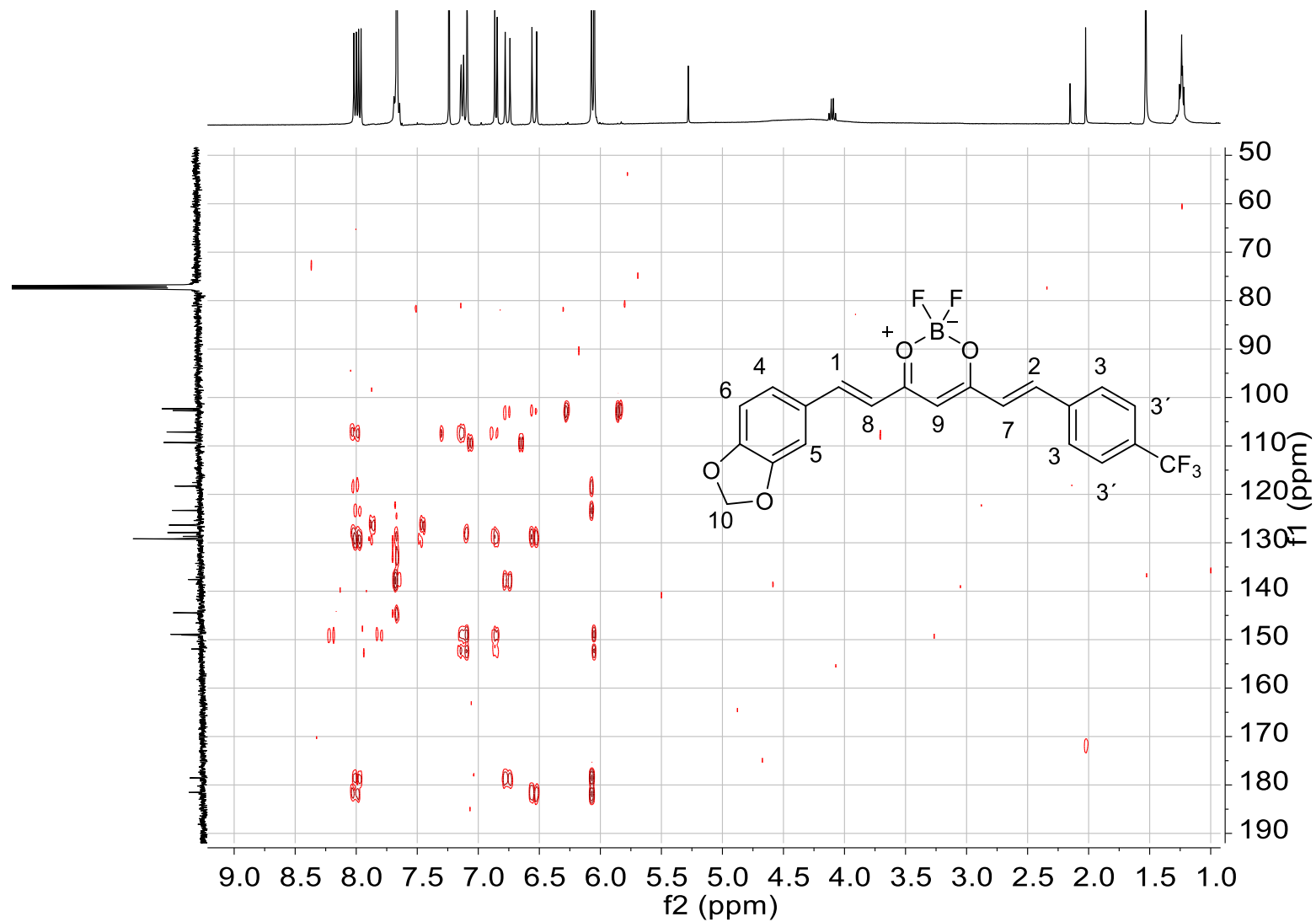


Figura 167. Espectro de RMN-HMBC del Compuesto X.

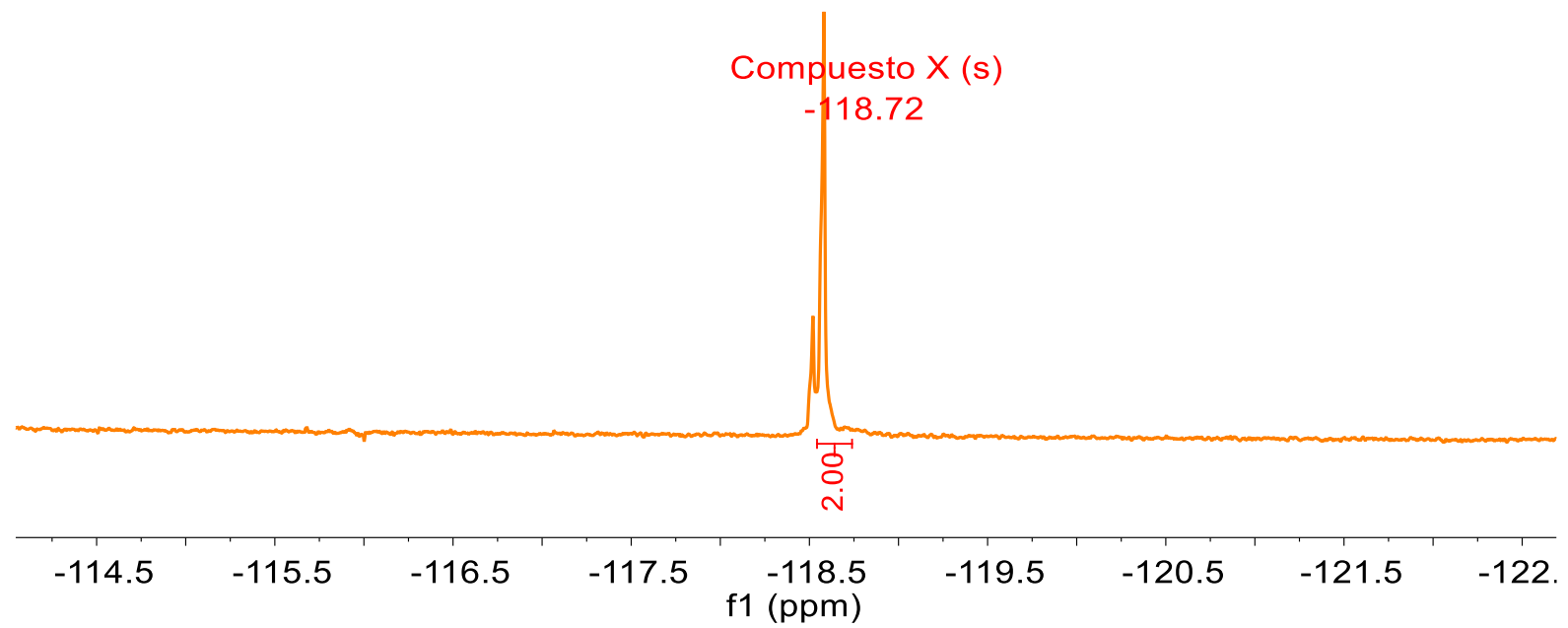


Figura 168. Espectro de RMN- ^{19}F del Compuesto X.

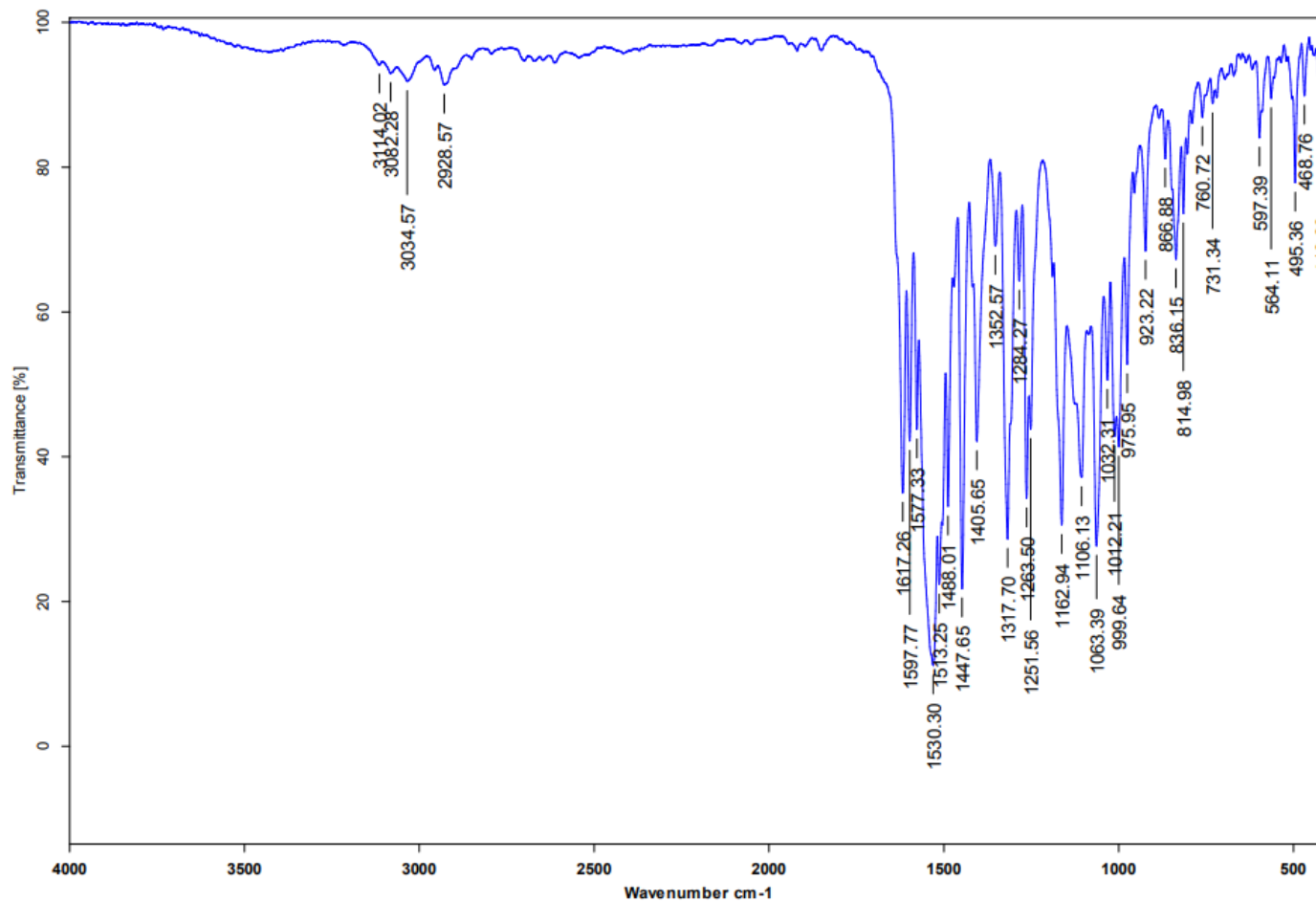


Figura 169. Espectro de IR del Compuesto X.

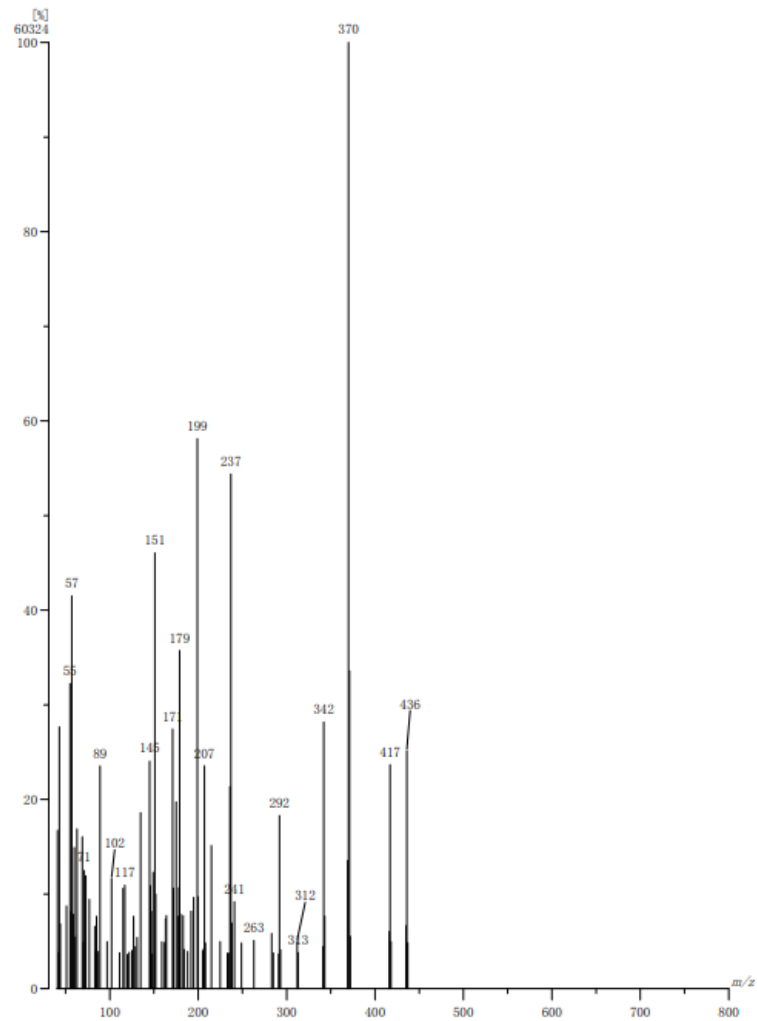


Figura 170. Espectro de Masas del Compuesto X.

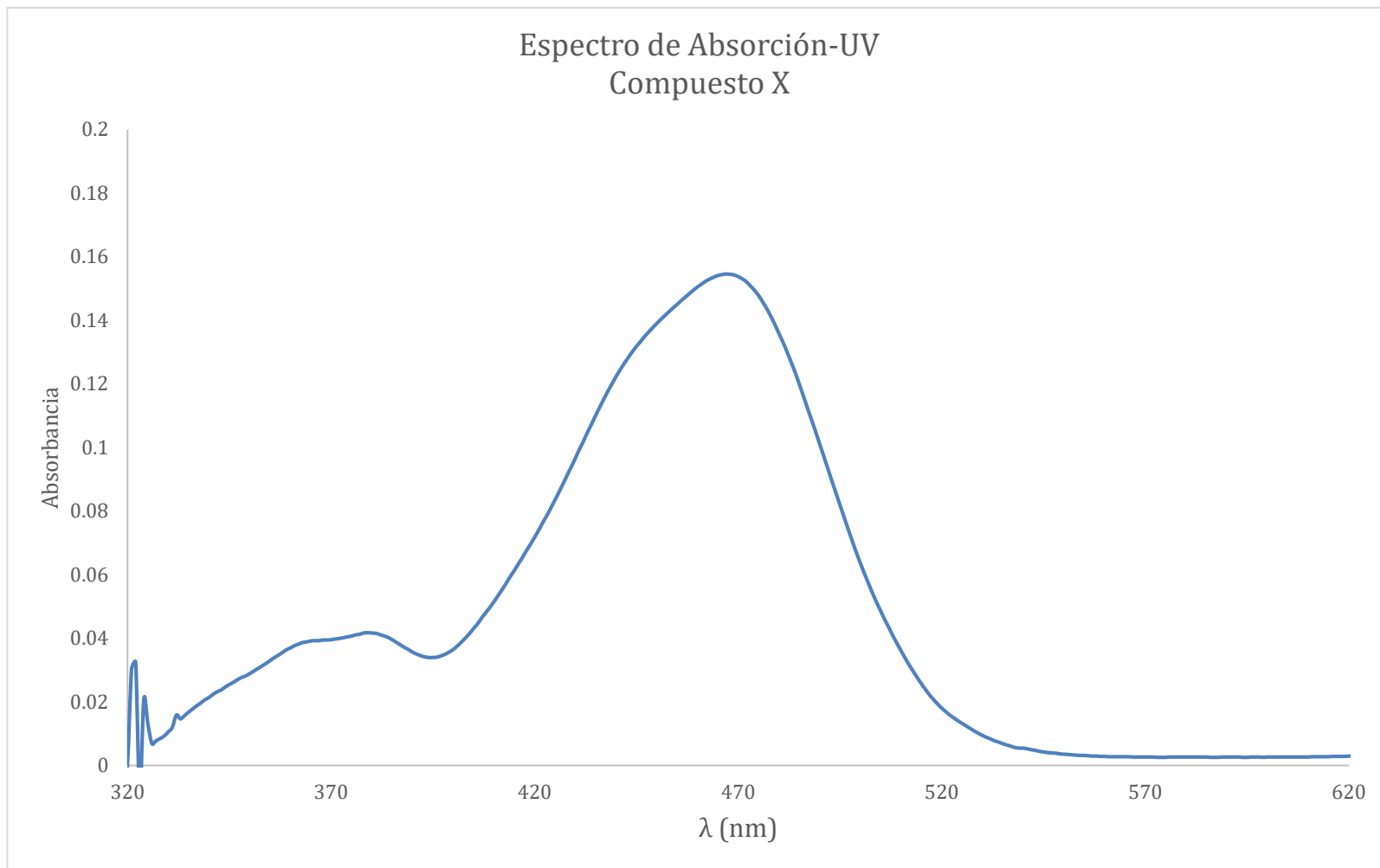


Figura 171. Espectro de Absorción-UV del Compuesto X en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

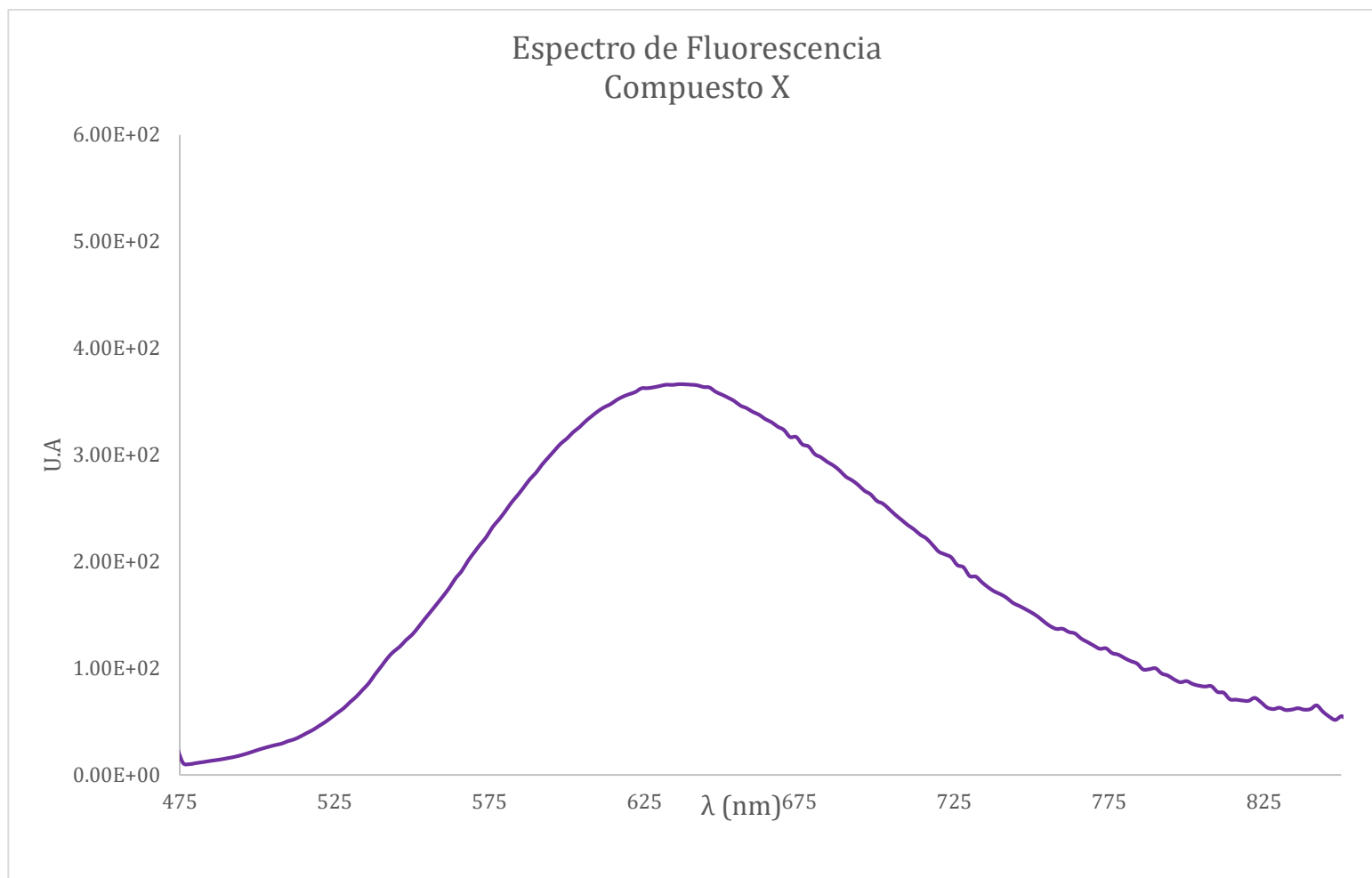
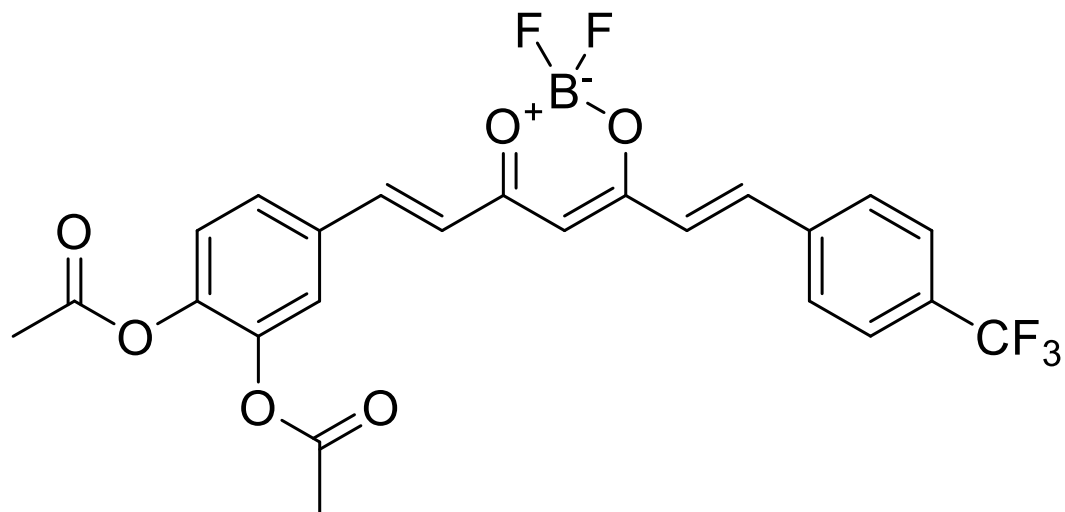


Figura 172. Espectro de fluorescencia del Compuesto X en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

10.13 Compuesto XI.



4-((E)-2-(2,2-difluoro-6-((E)-4-(trifluorometil)estiren)-2H-1,3,2-dioxoboro-4-yl)vinil)-1,2-fenileno diacetato

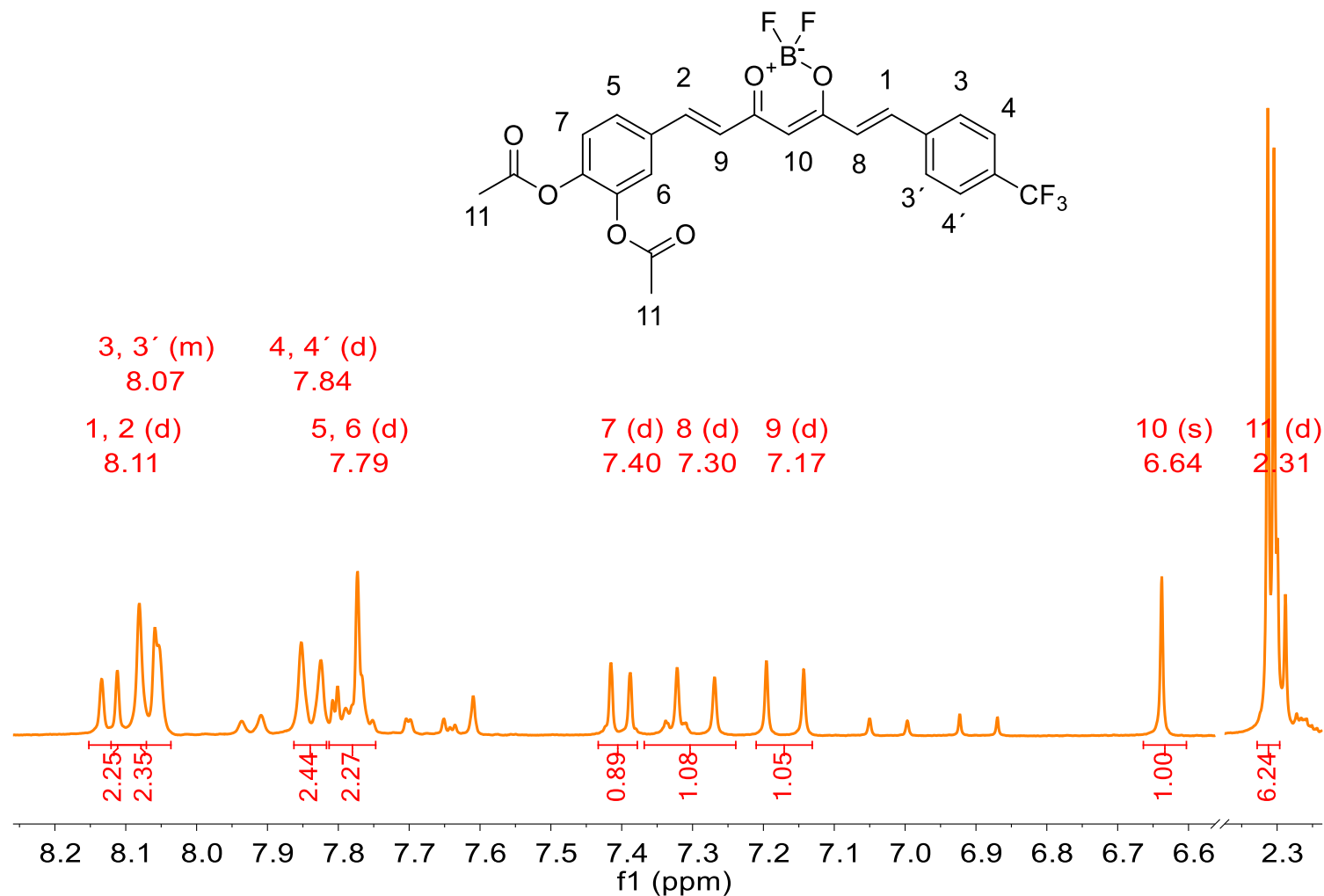
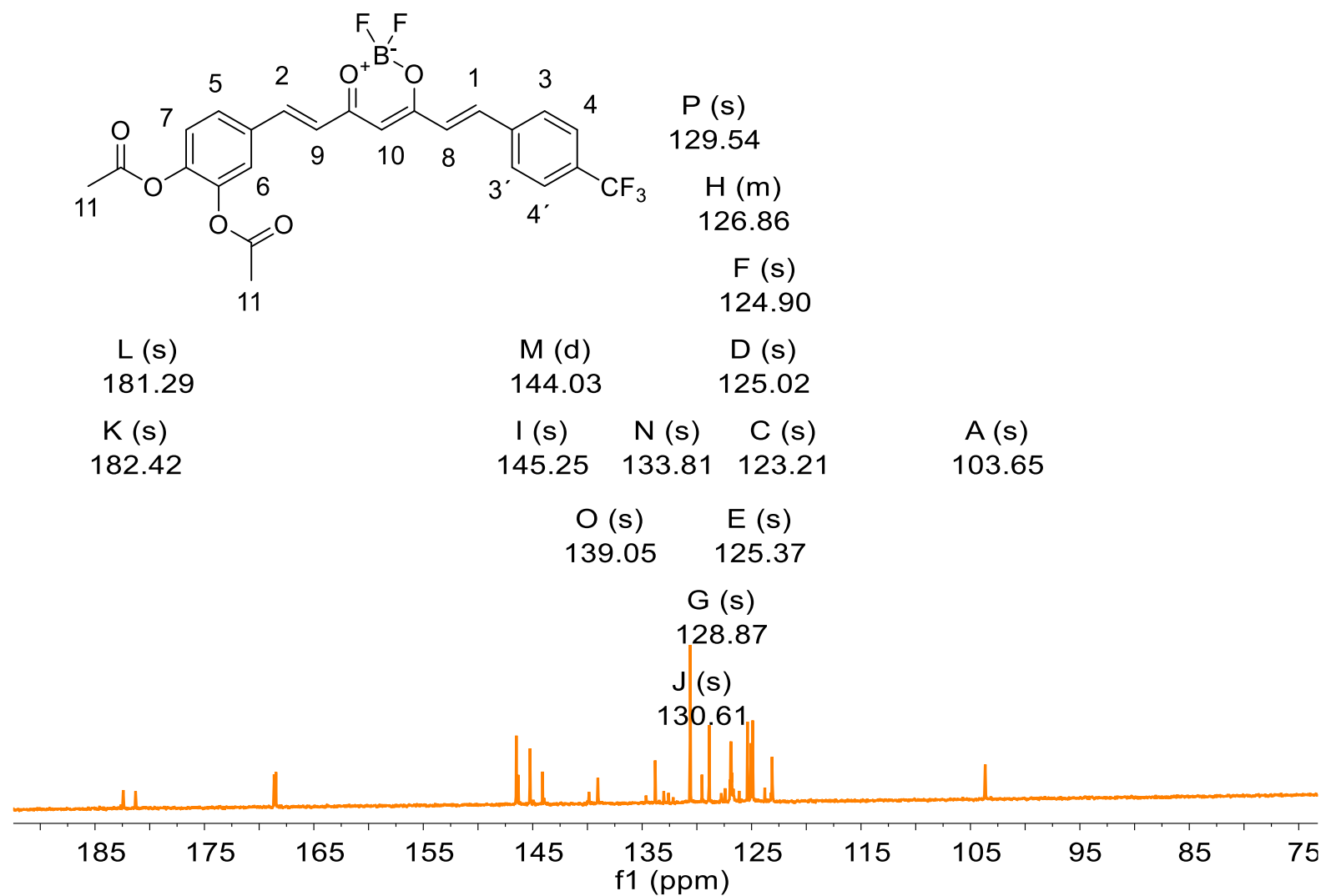


Figura 173. Espectro de RMN-¹H del Compuesto XI.



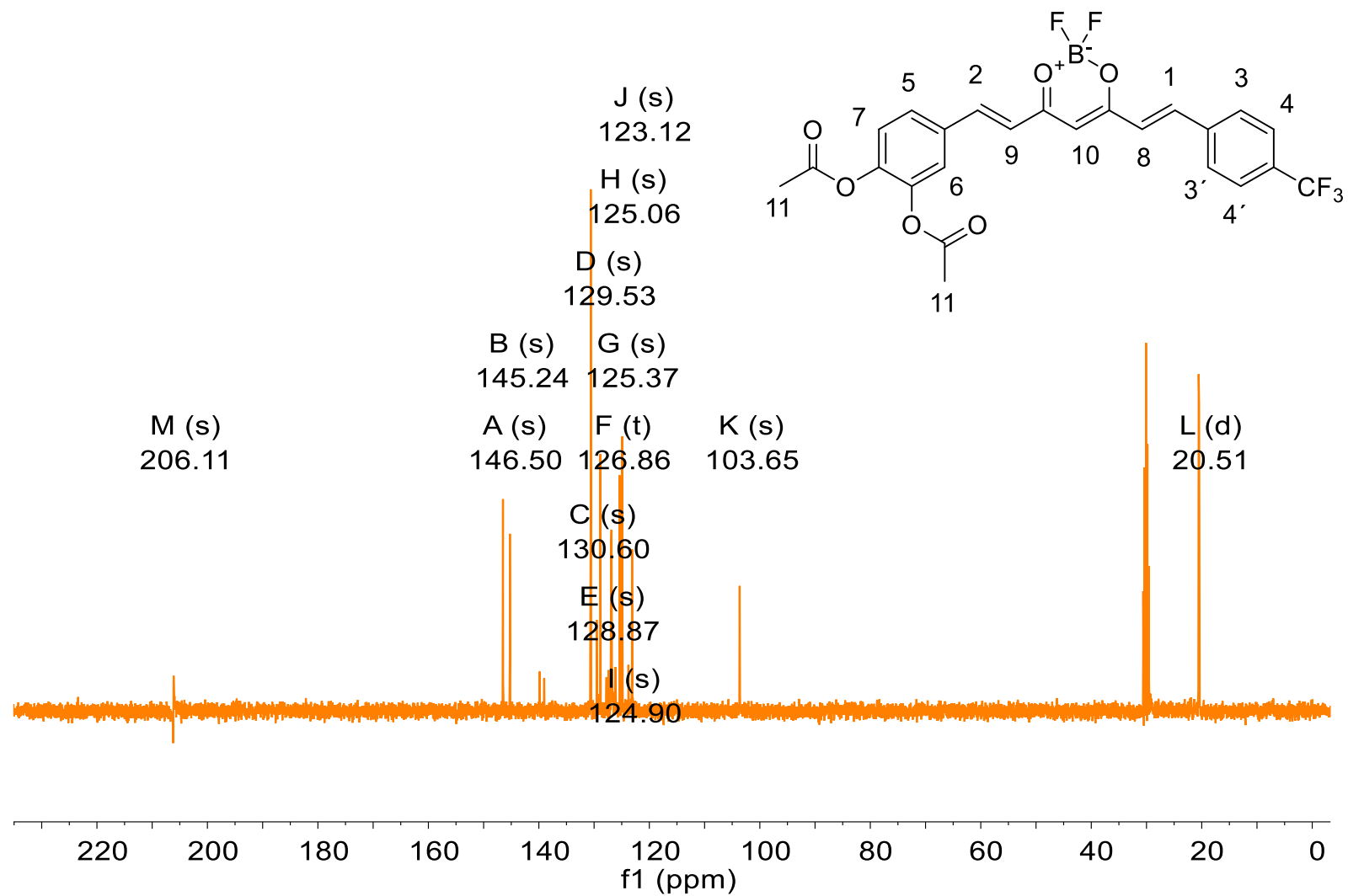


Figura 175. Espectro de RMN-DEPT135 del Compuesto XI.

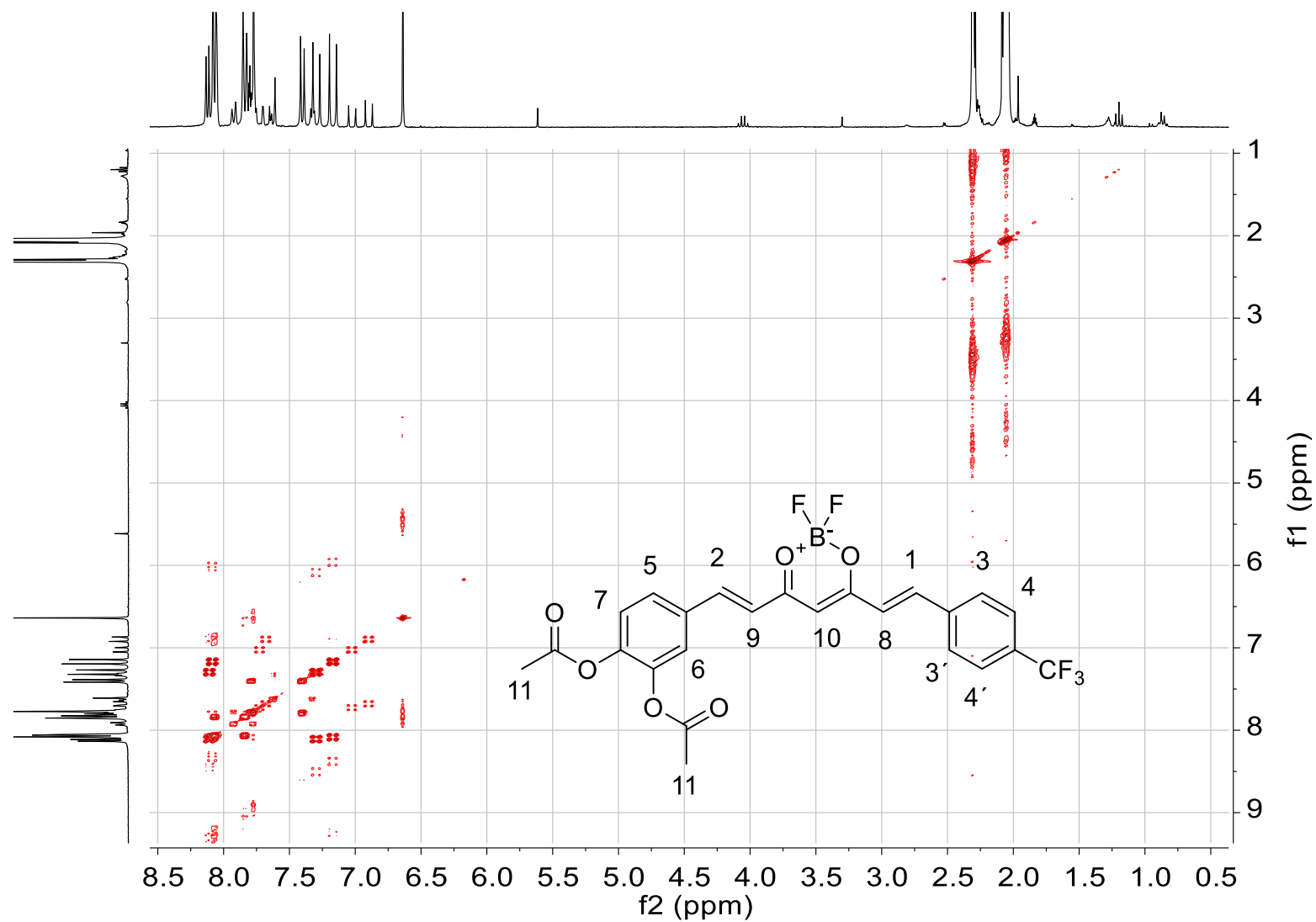


Figura 176. Espectro de RMN-COSY del Compuesto XI.

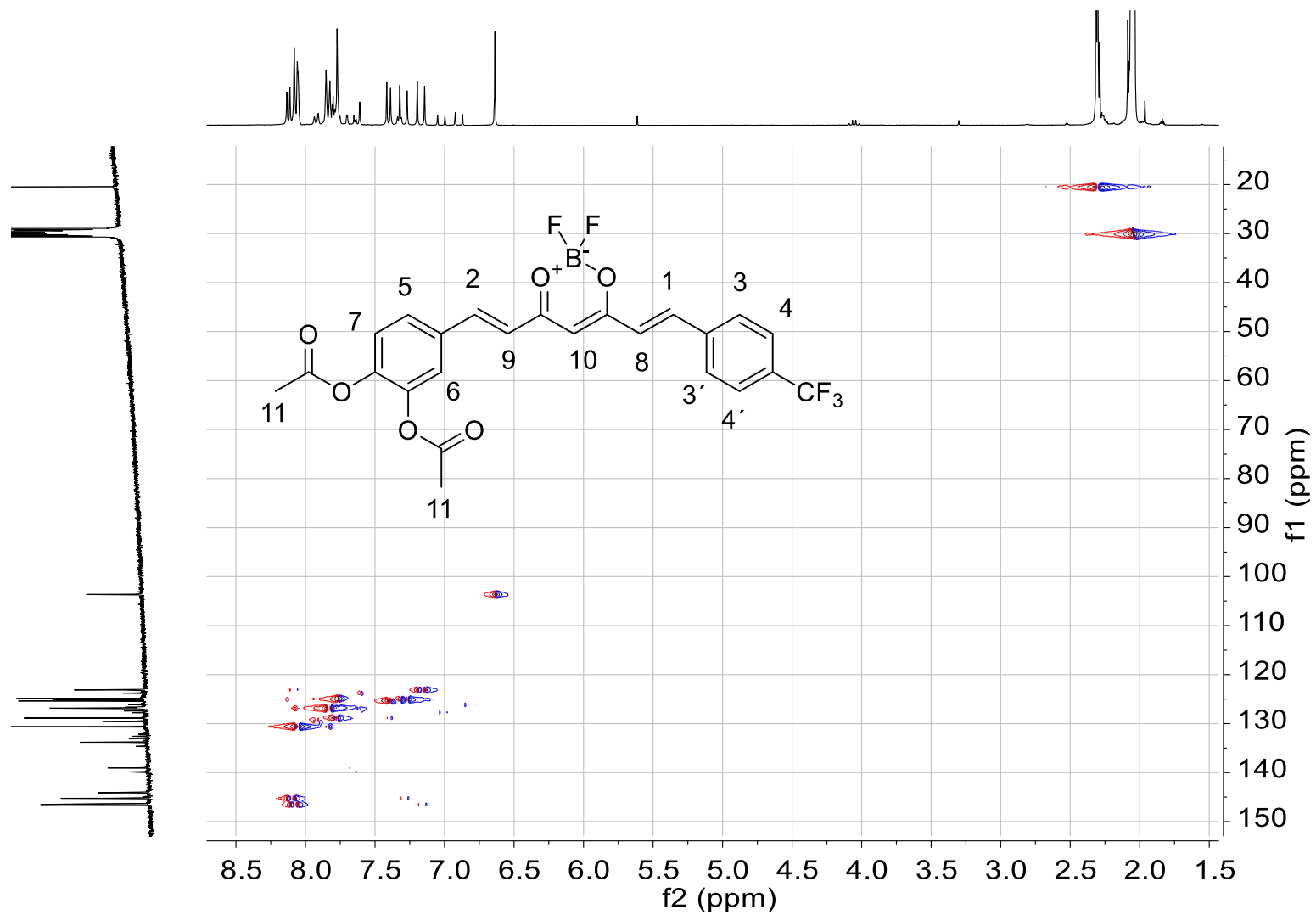


Figura 177. Espectro de RMN-HSQC del Compuesto XI.

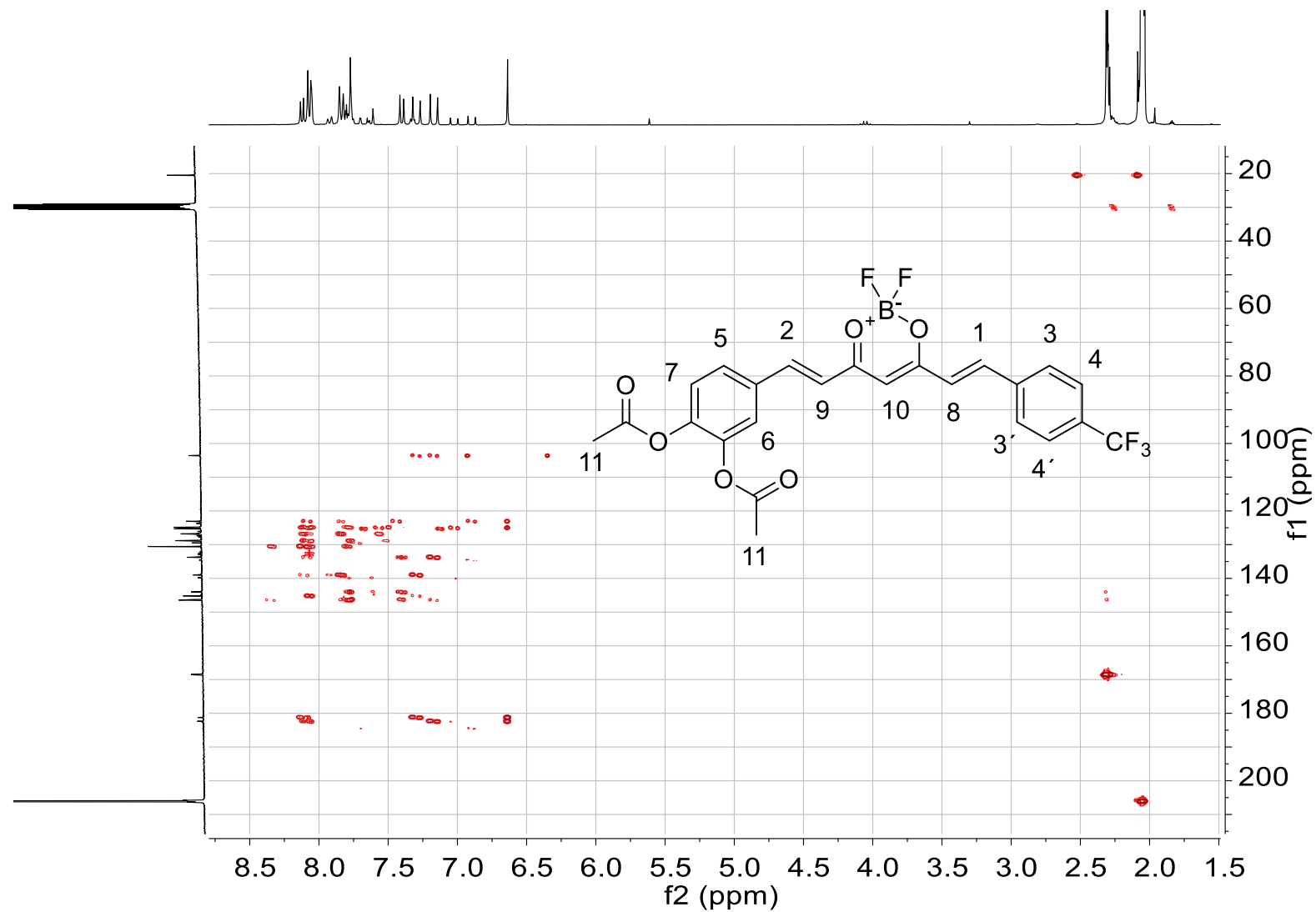


Figura 178. Espectro de RMN-HMBC del Compuesto XI.

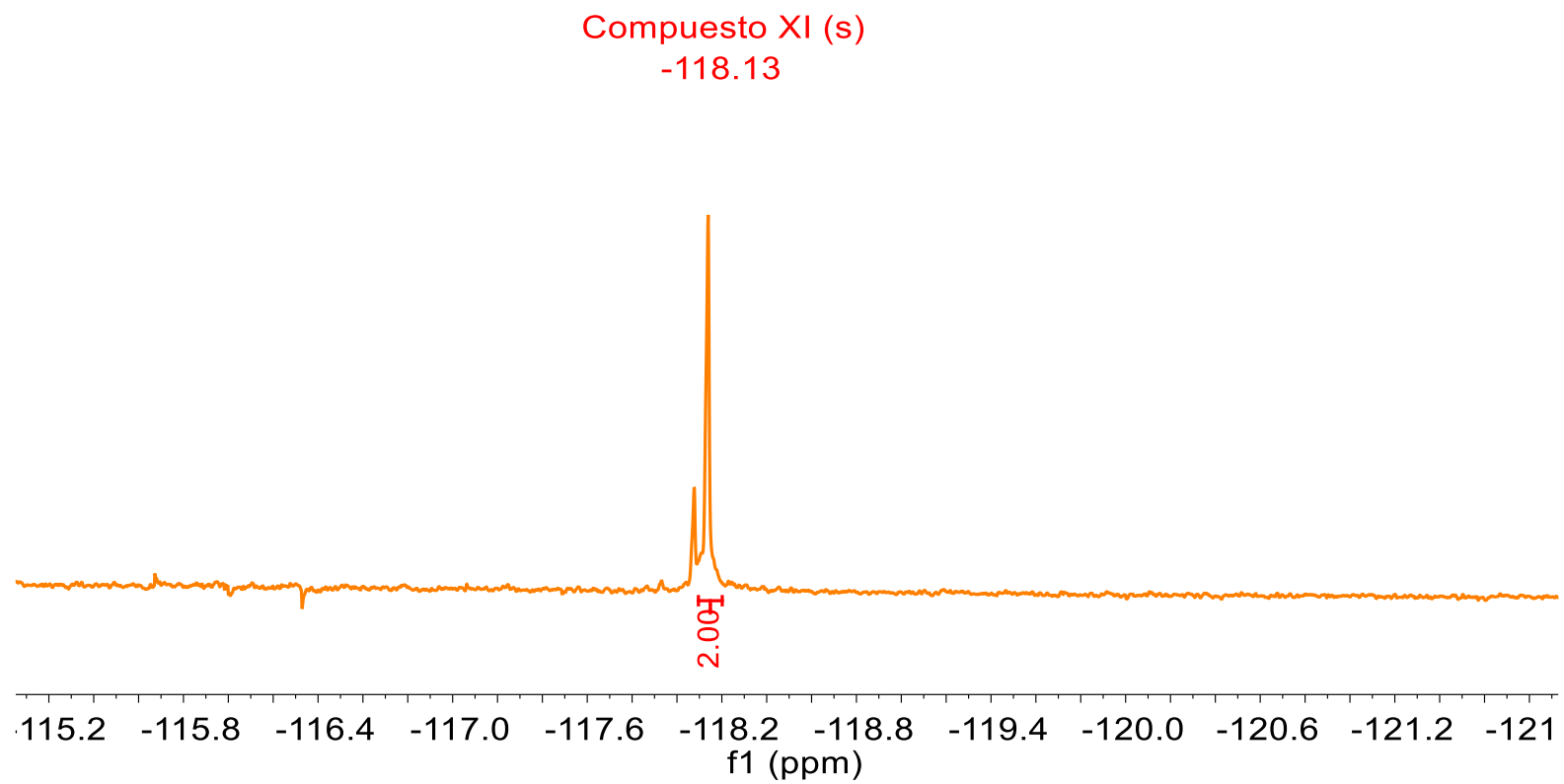


Figura 179. Espectro de RMN-¹⁹F del Compuesto XI.

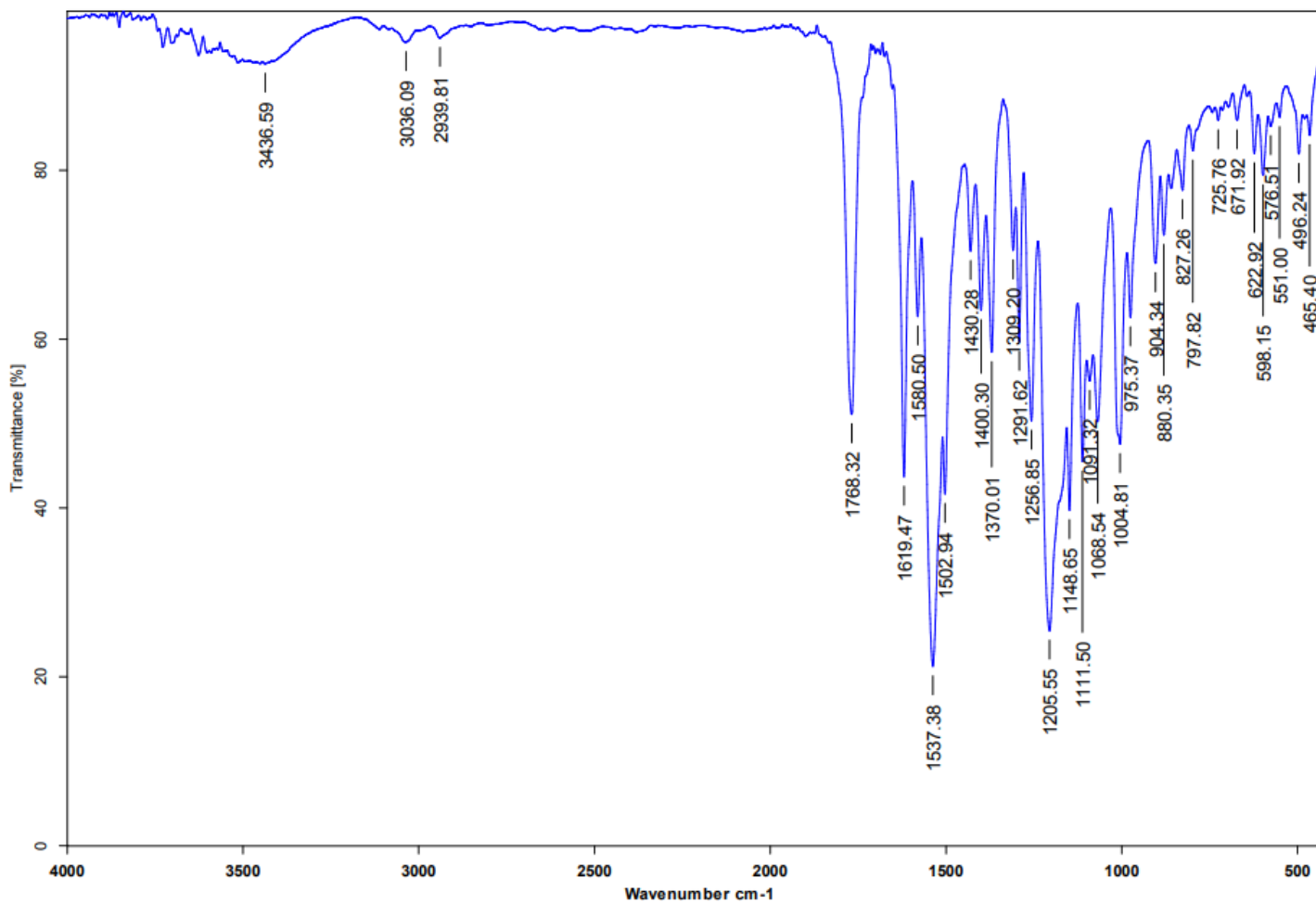


Figura 180. Espectro de IR del Compuesto XI.

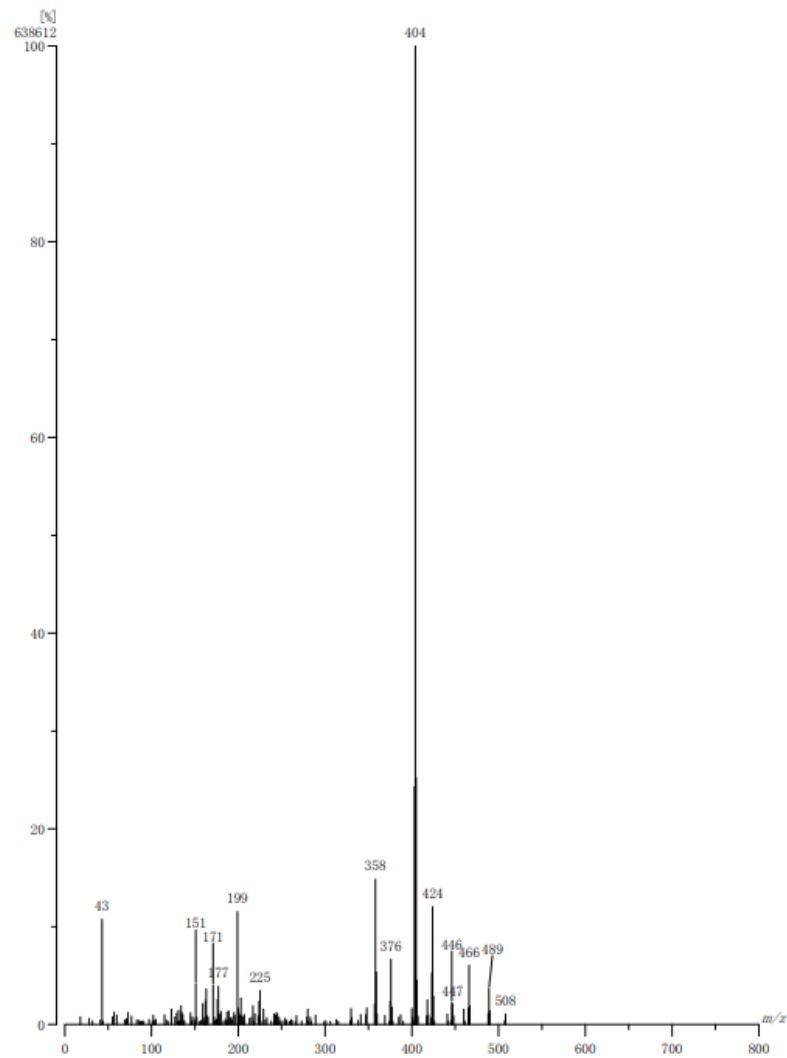


Figura 181. Espectro de Masas del Compuesto XI.

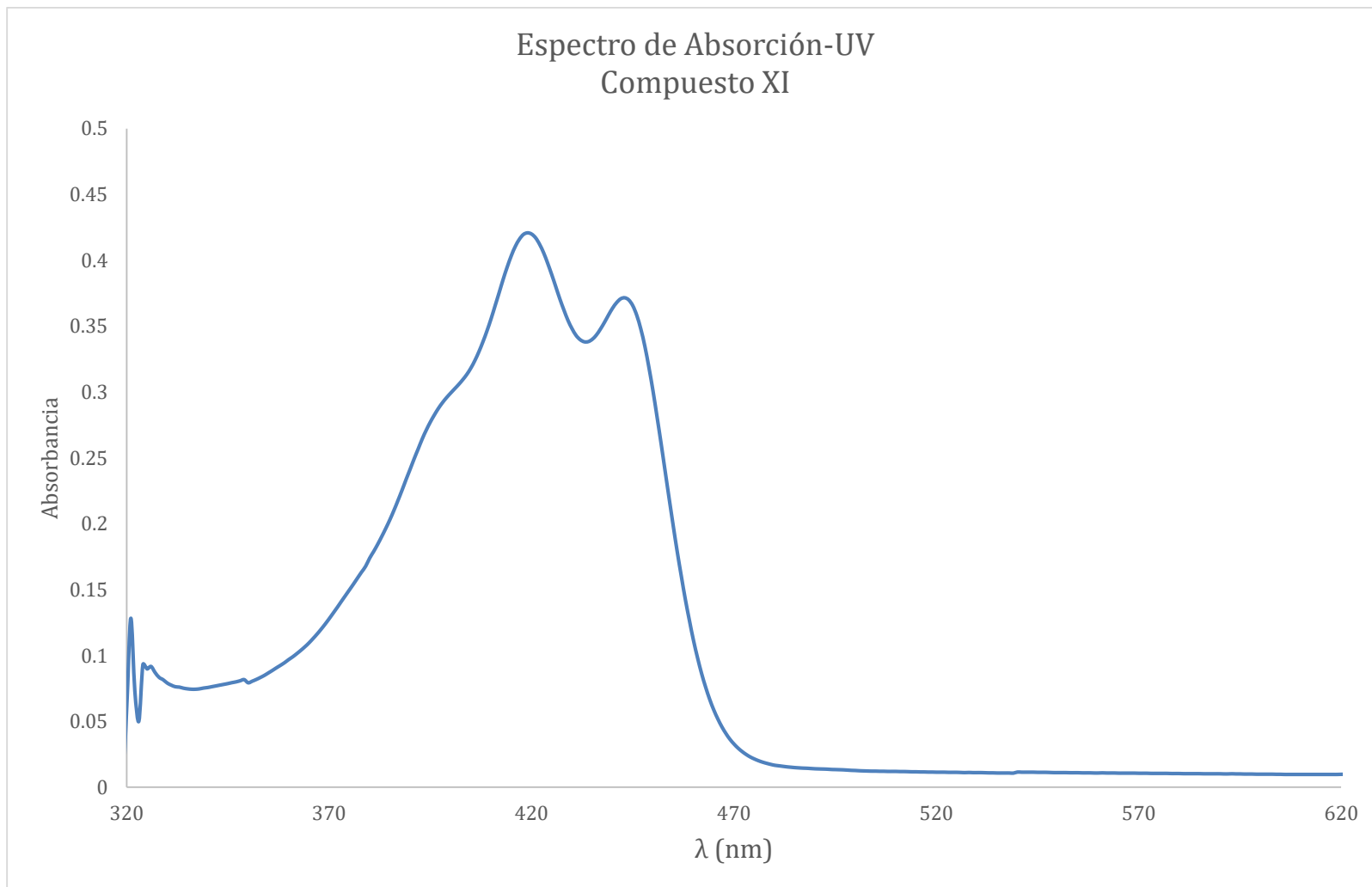


Figura 182. Espectro de absorción-UV del Compuesto XI en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

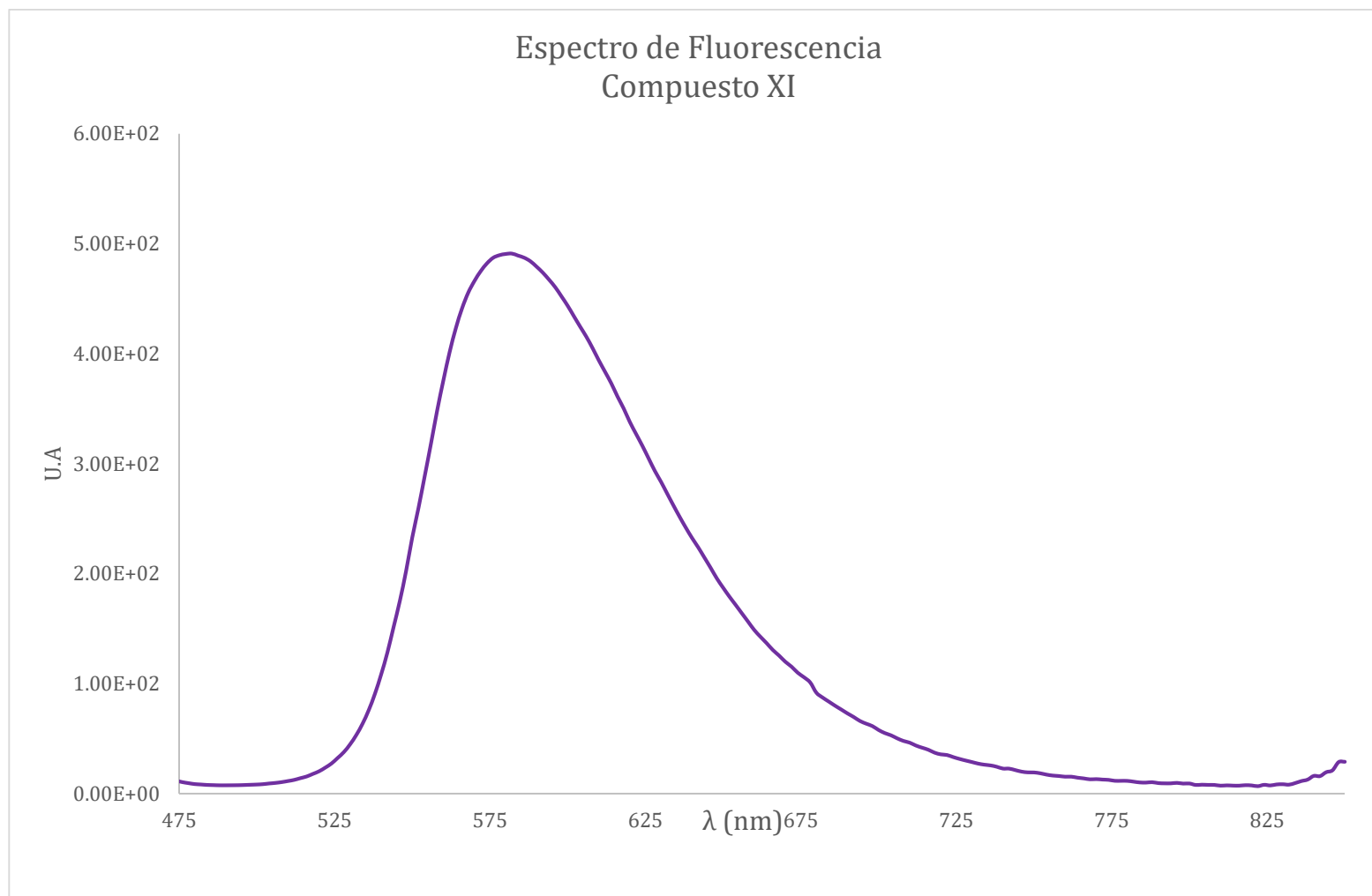
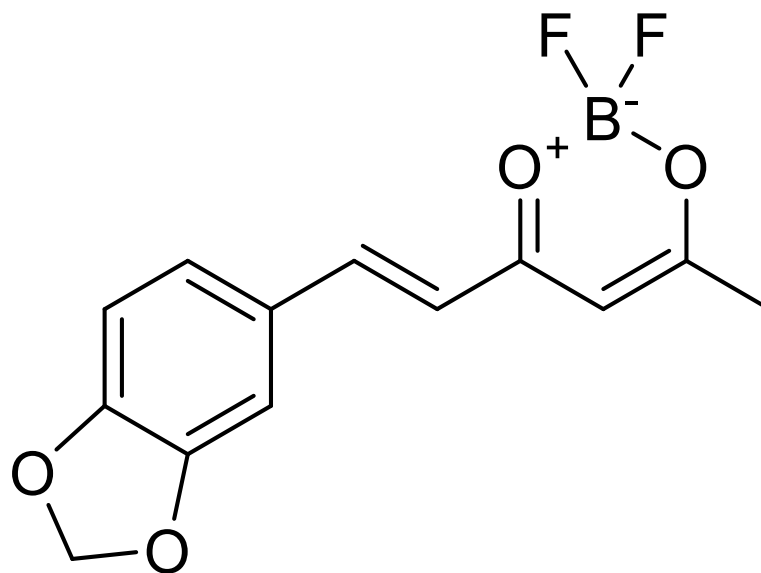


Figura 183. Espectro de fluorescencia del Compuesto XI en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

10.14 Compuesto XII.



(E)-4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)vinil)-2,2-difluoro-6-metil-2H-1,3,2-dioxaborinina.

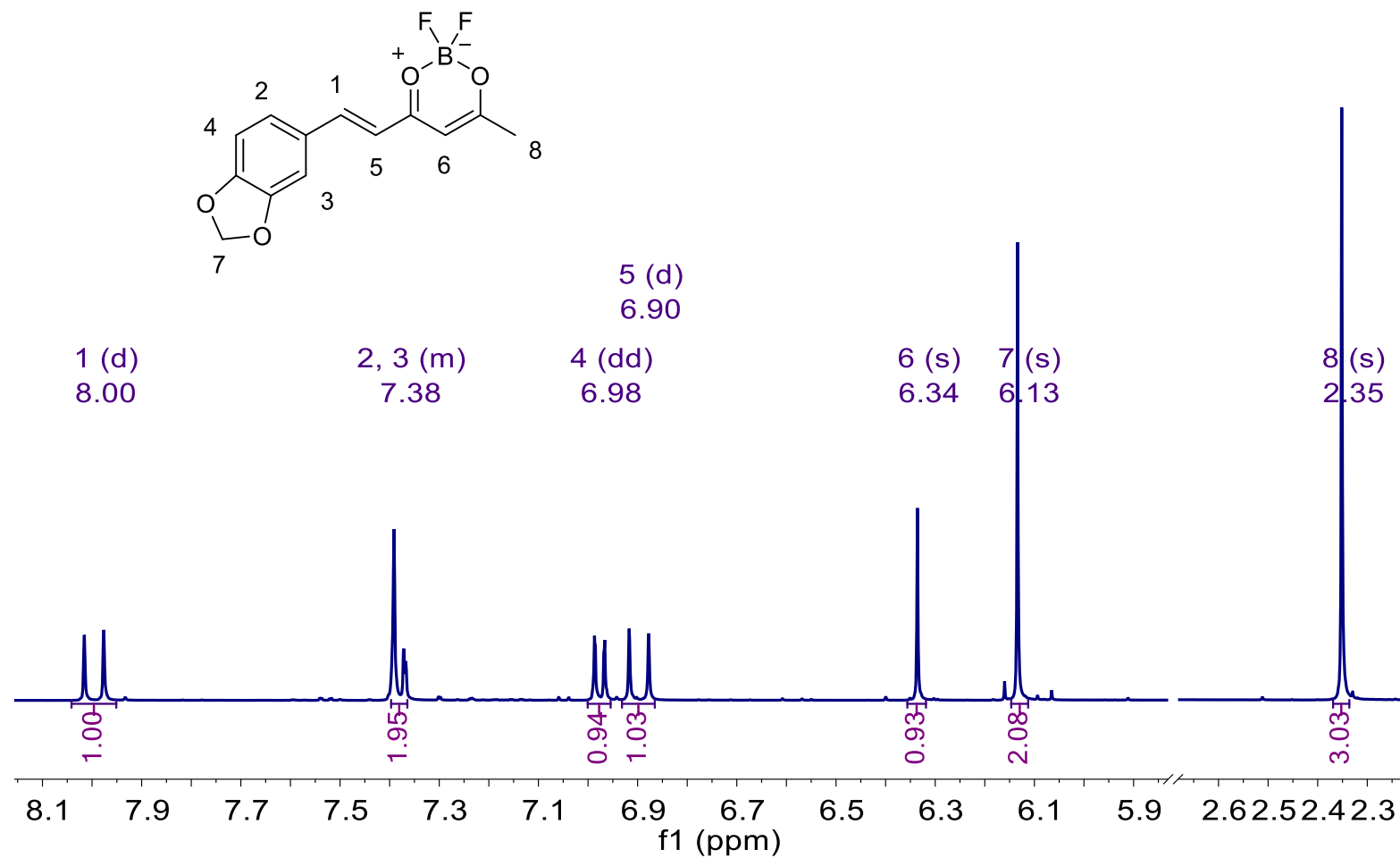


Figura 184. Espectro de RMN-¹H del Compuesto XII.

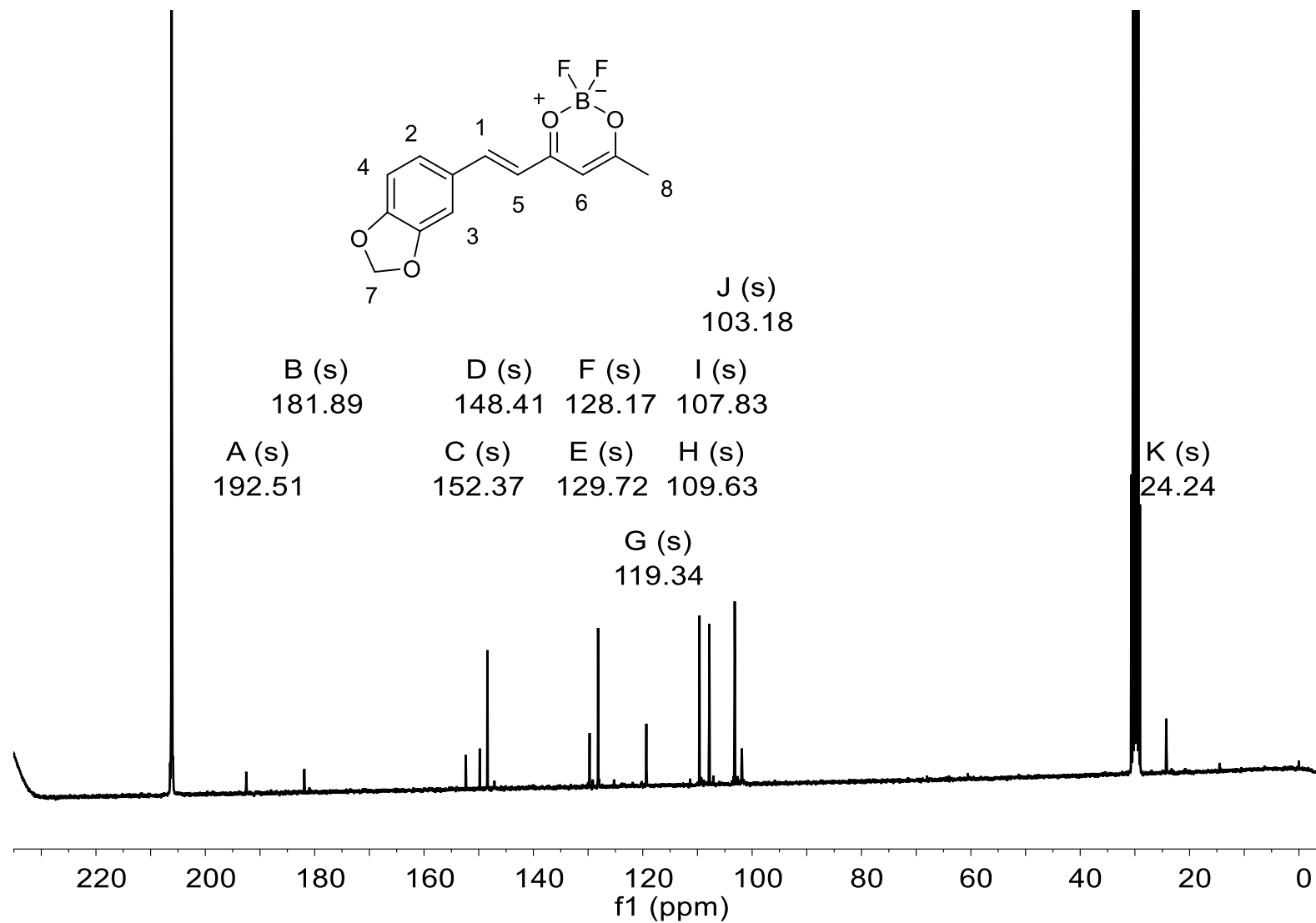


Figura 185. Espectro de RMN-¹³C del Compuesto XII.

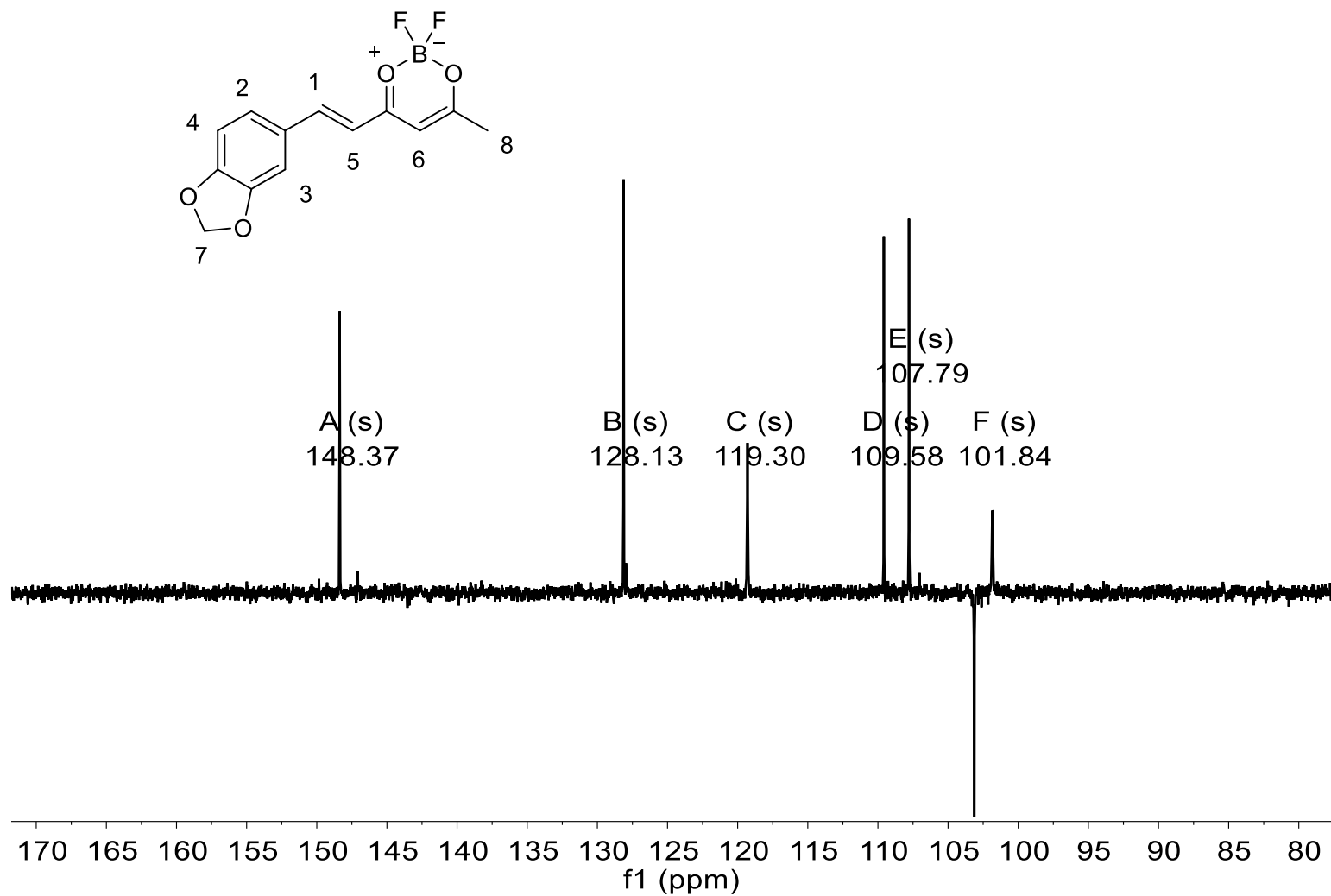


Figura 186. Espectro de RMN-DEPT135 del Compuesto XII.

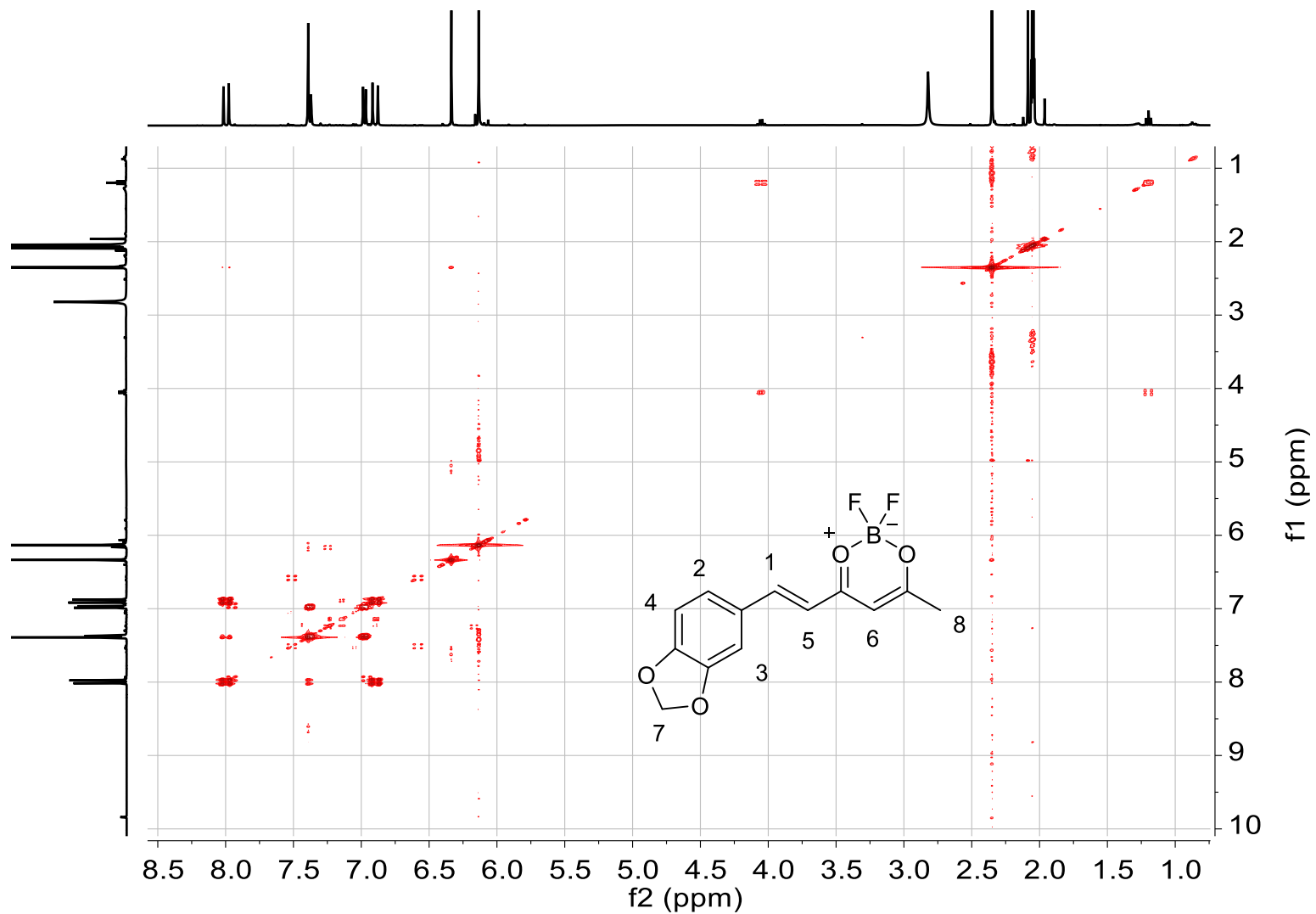


Figura 187. Espectro de RMN-COSY del Compuesto XII.

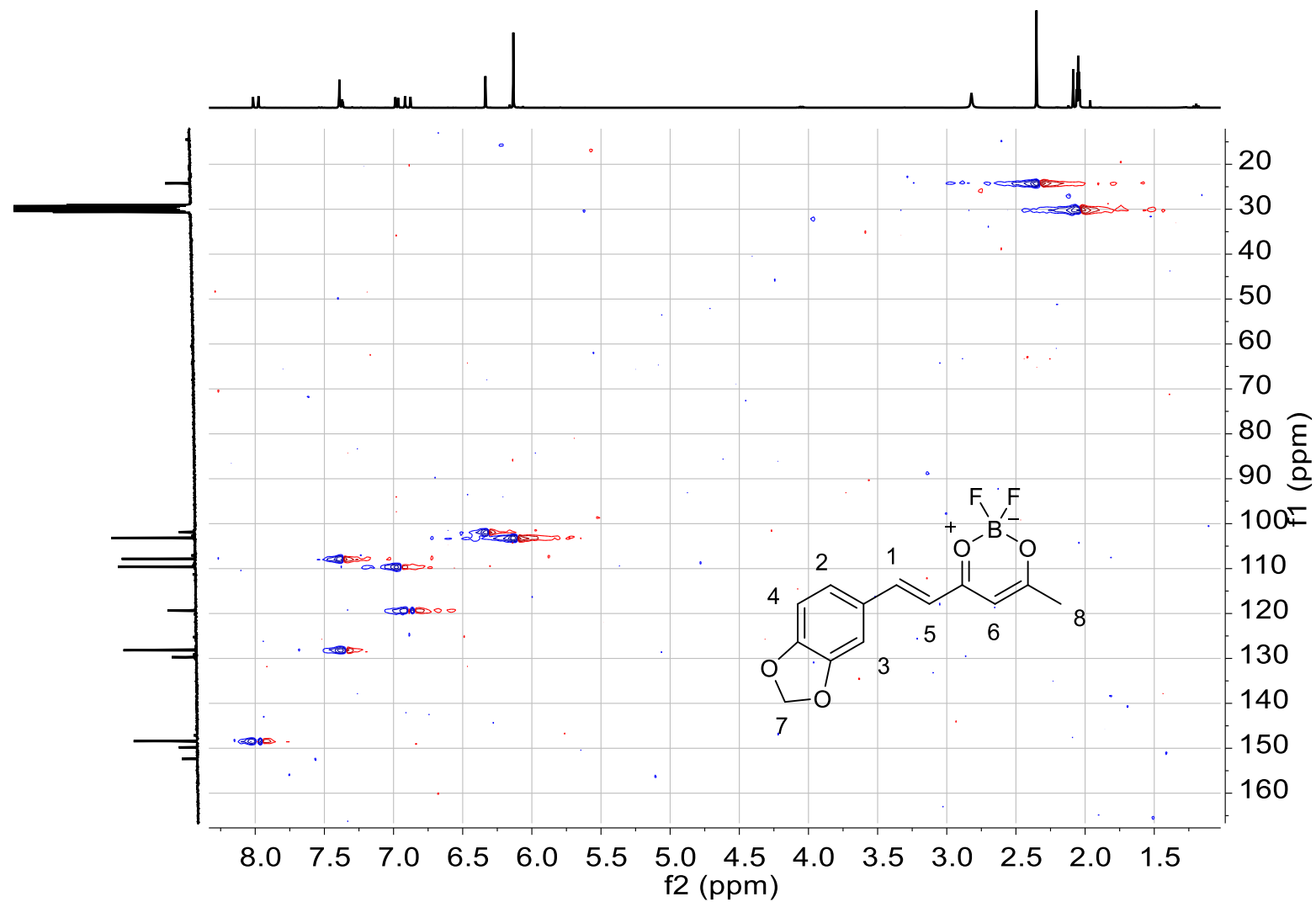


Figura 188. Espectro de RMN-HSQC del Compuesto XII.

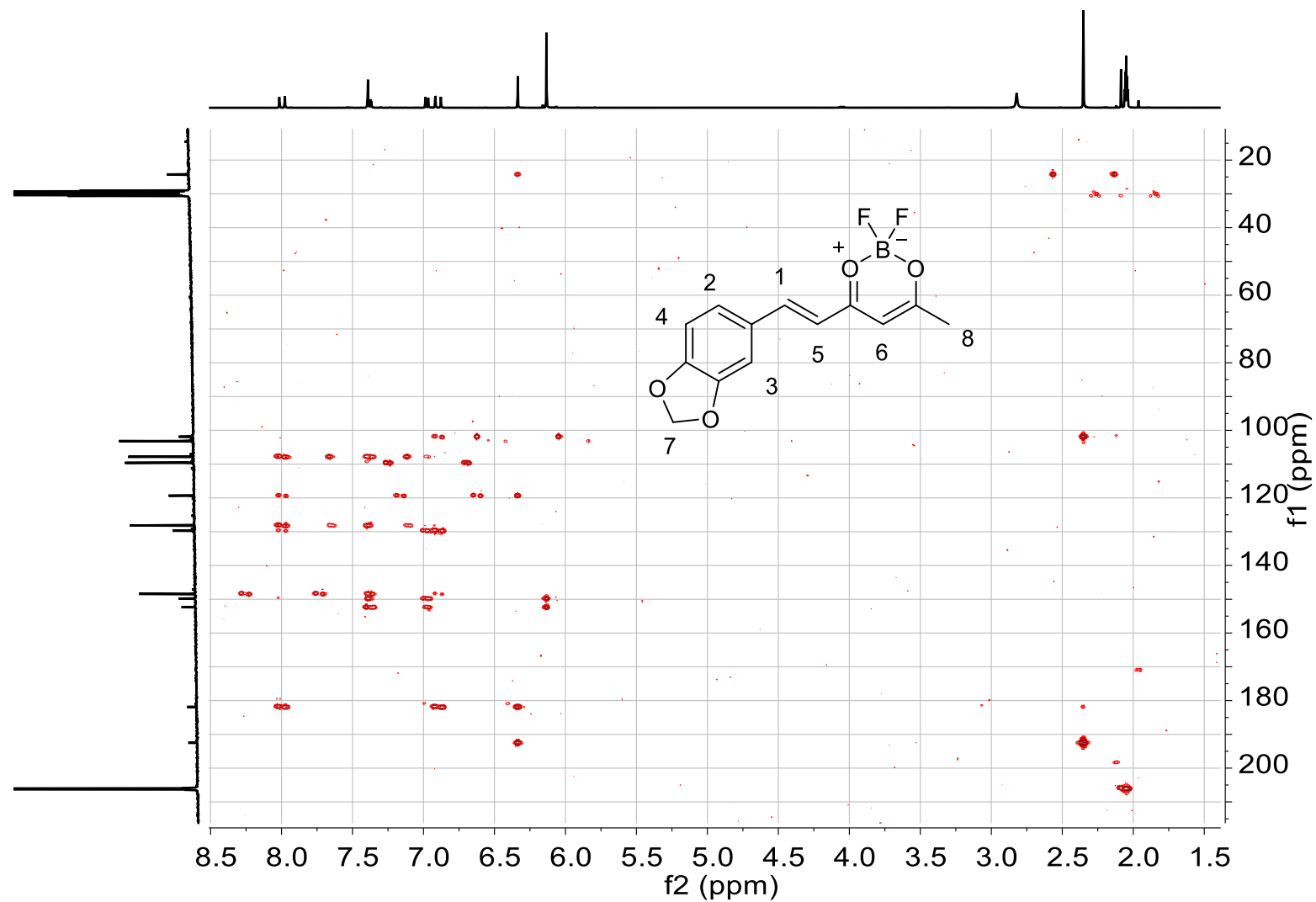


Figura 189. Espectro de RMN-HMBC del Compuesto XII.

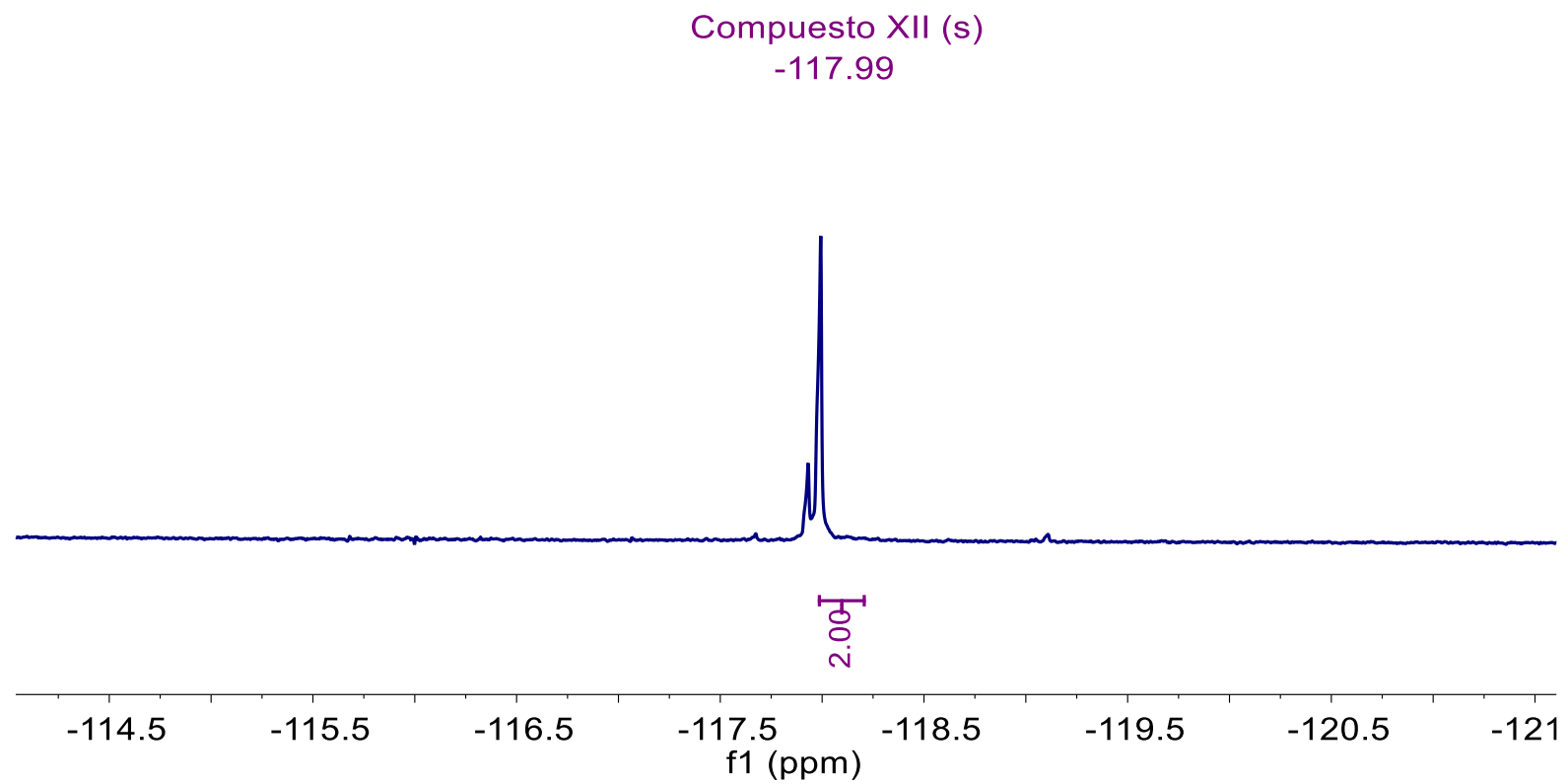


Figura 190. Espectro de RMN-F¹⁹ del Compuesto XII.

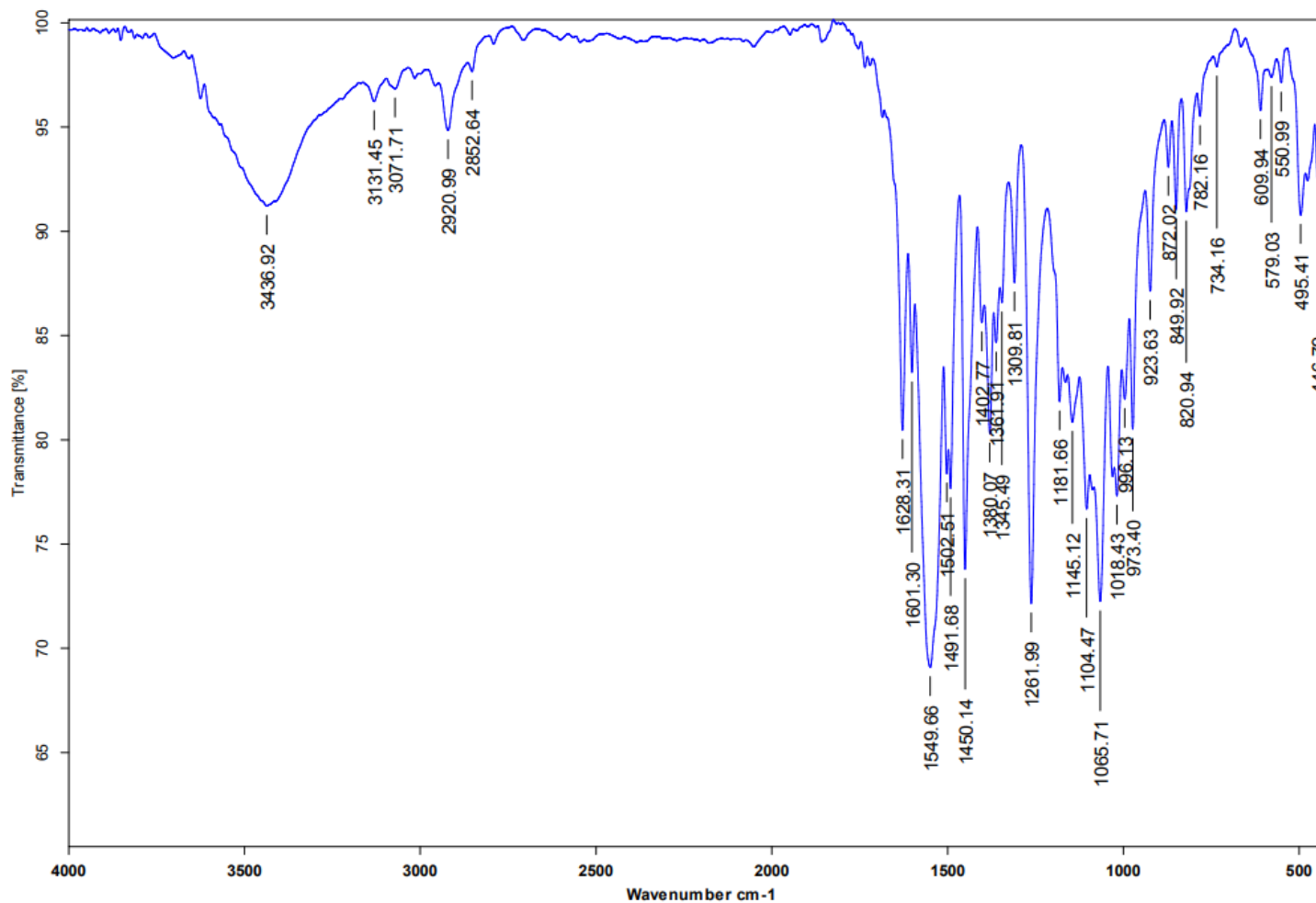


Figura 191. Espectro de IR del Compuesto XII.

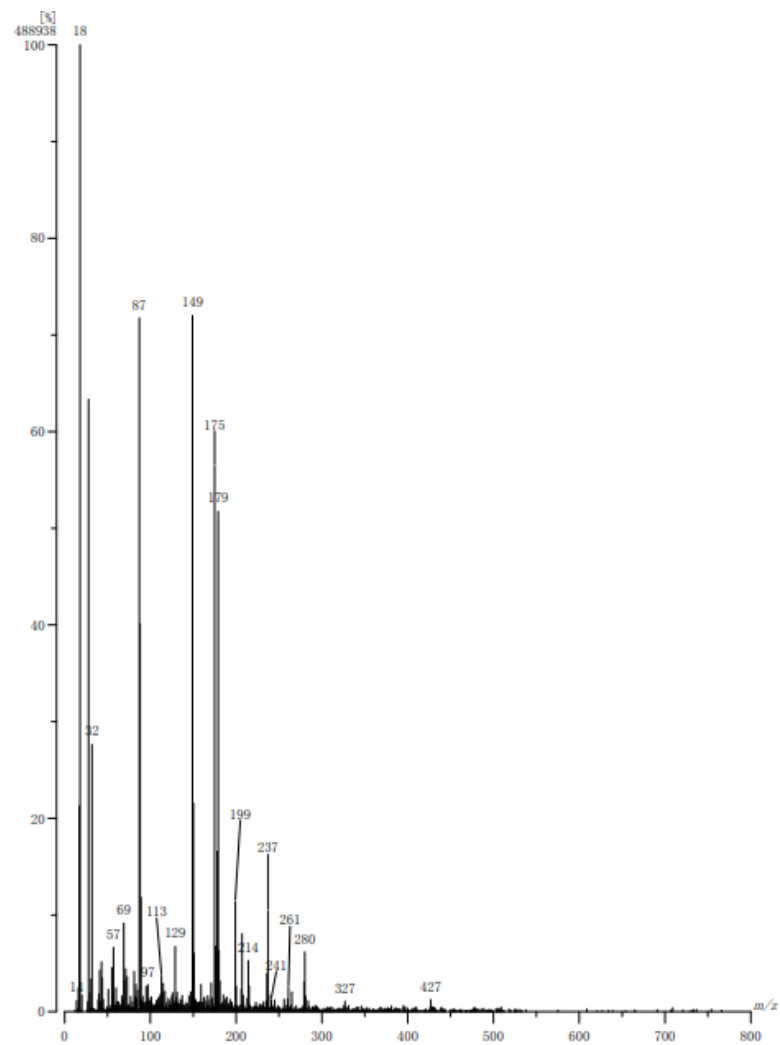


Figura 192. Espectro de Masas del Compuesto XII.

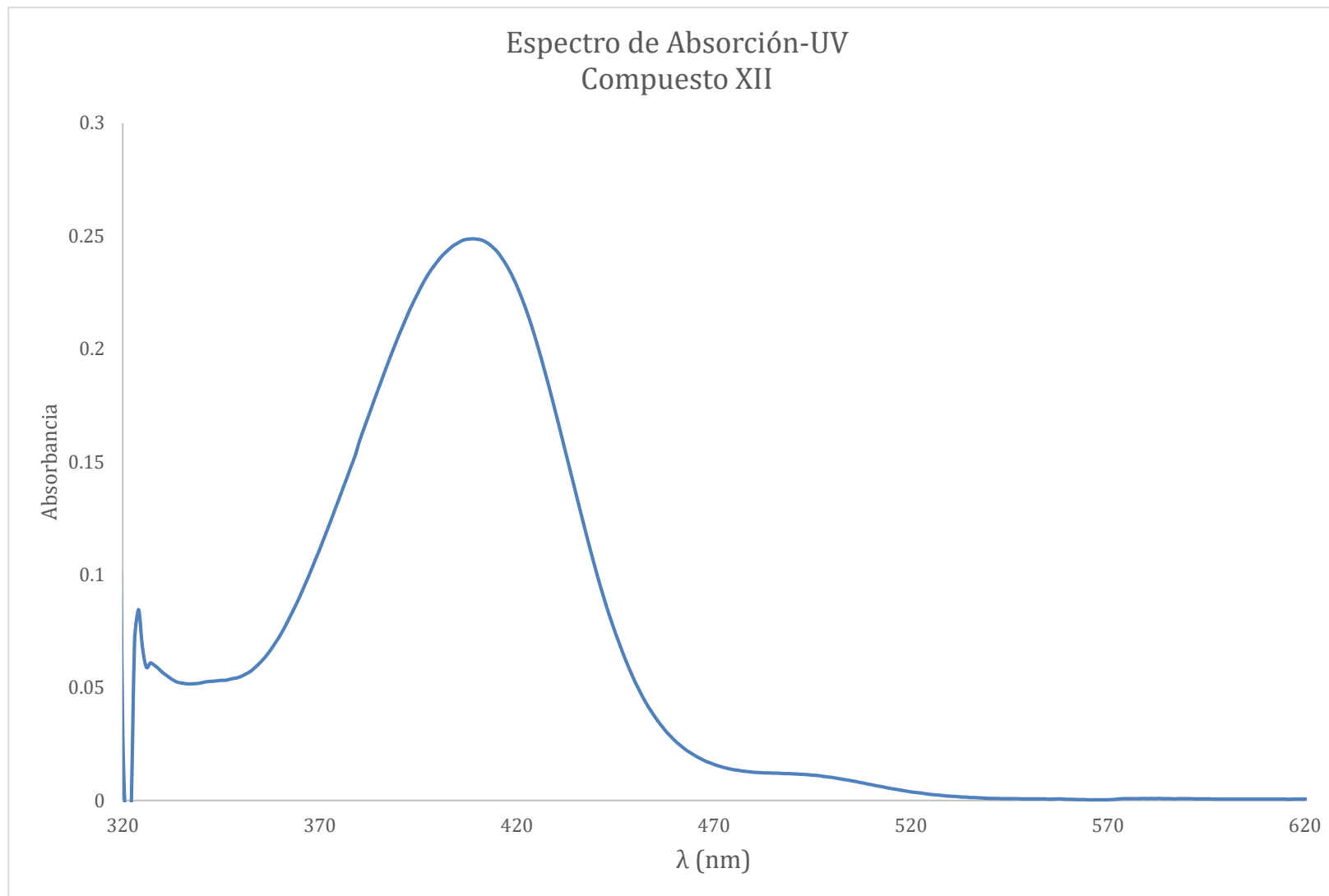


Figura 193. Espectro de absorción-UV del Compuesto XII en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

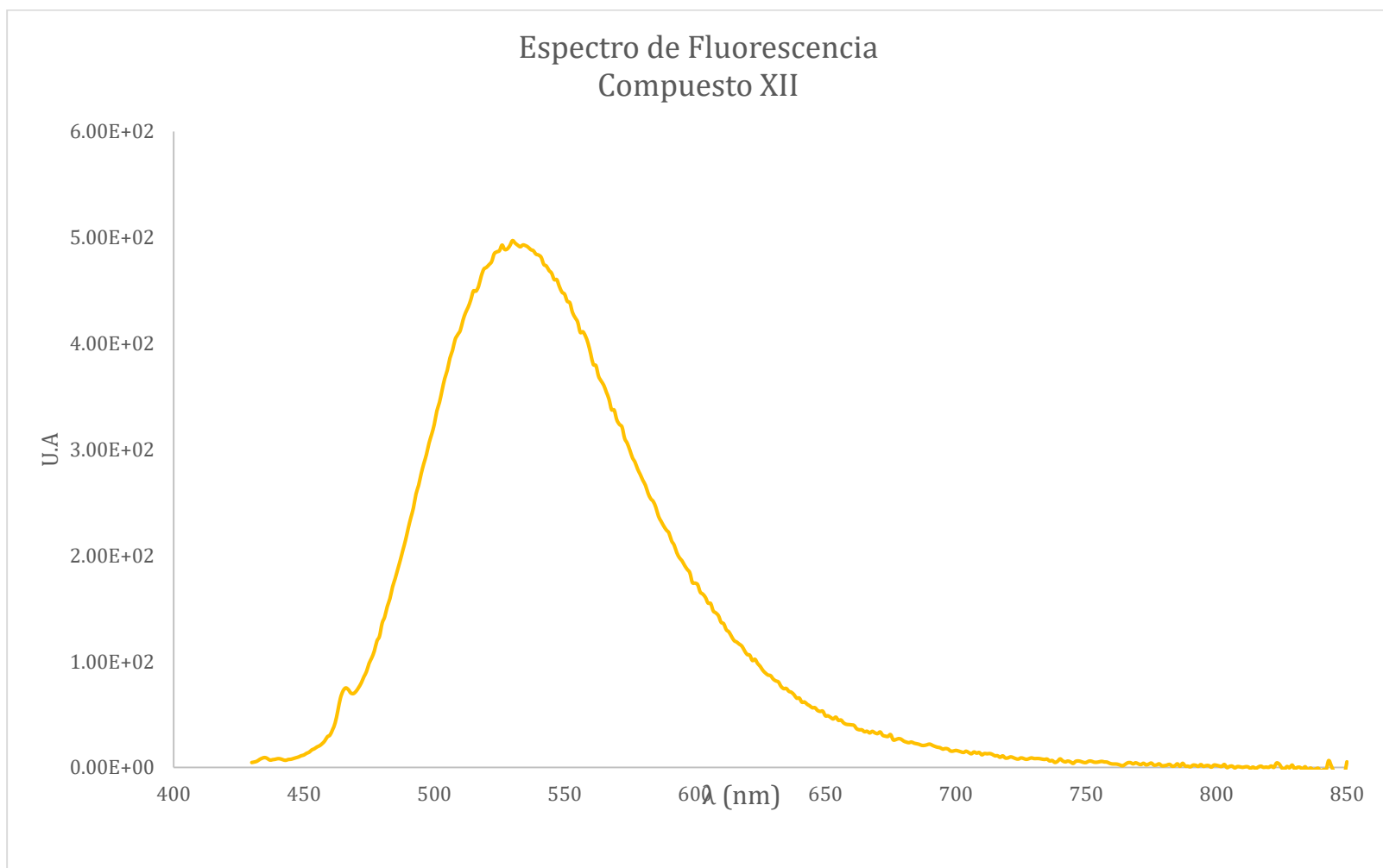
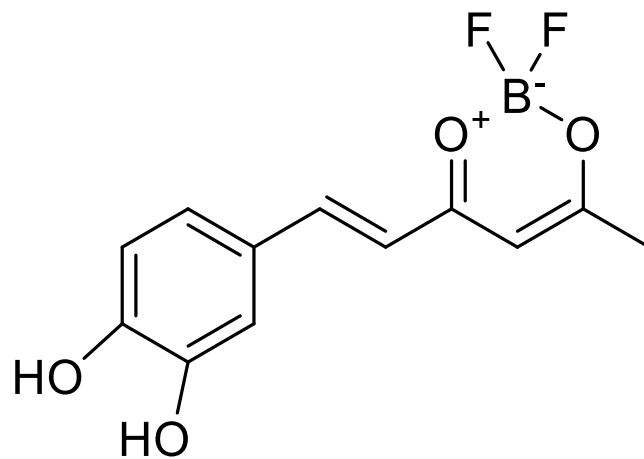


Figura 194. Espectro de fluorescencia del Compuesto XII en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

10.15 Compuesto XIII.



(E)-4-(2-(2,2-difluoro-6-metil-2H-1,3,2-dioxaboronin-4-il)vinil)benzen-1,2-diol.

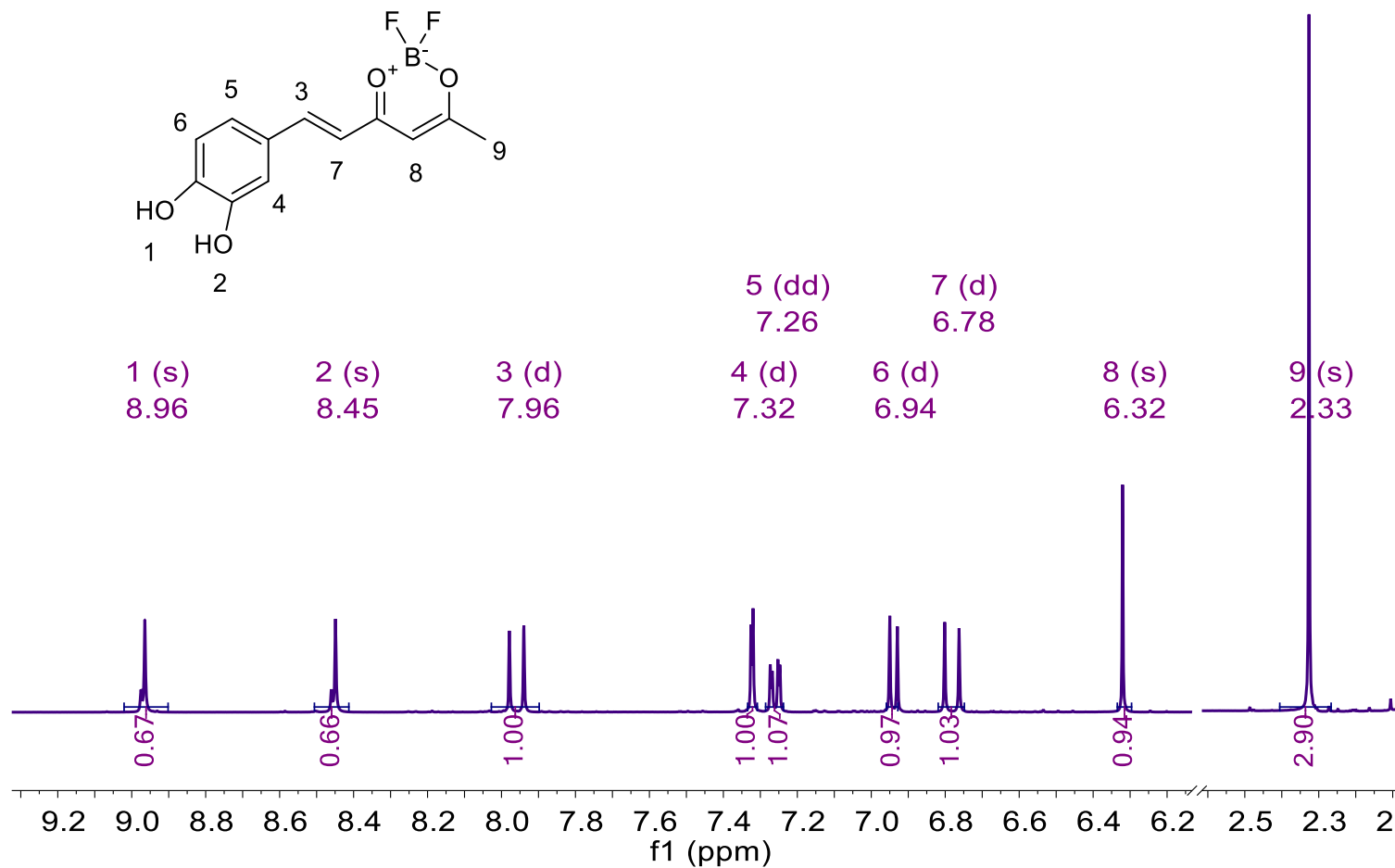


Figura 195. Espectro de RMN-¹H del Compuesto XIII.

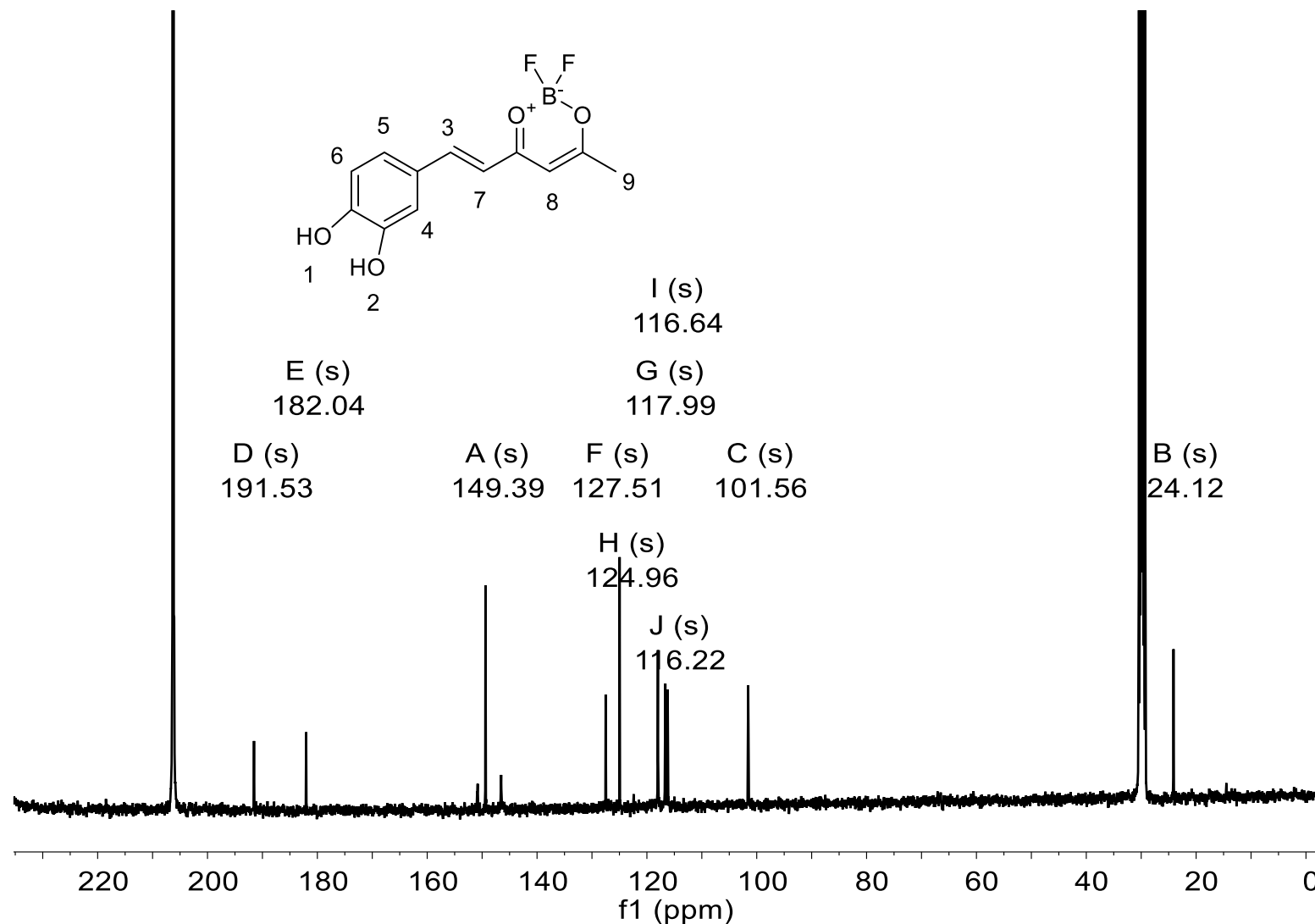


Figura 196. Espectro de RMN-¹³C del Compuesto XIII.

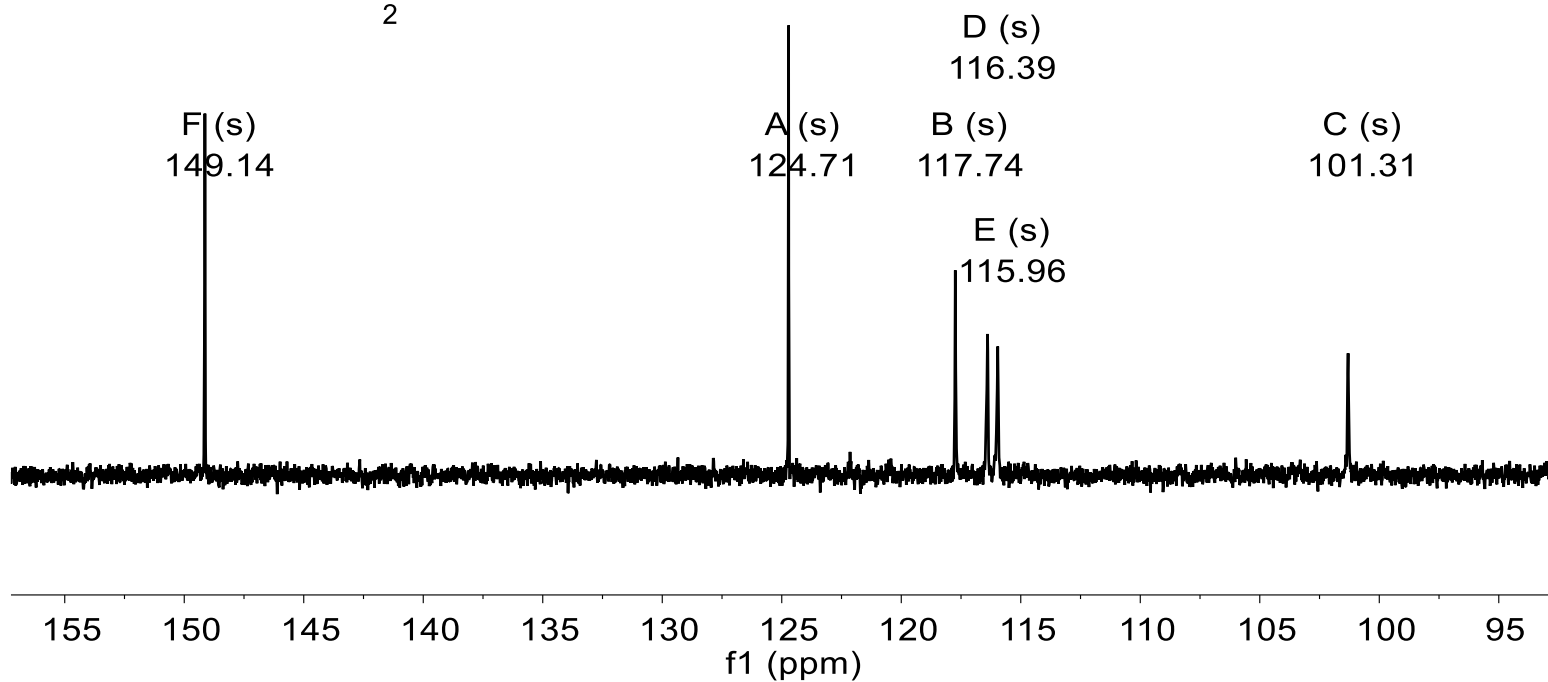
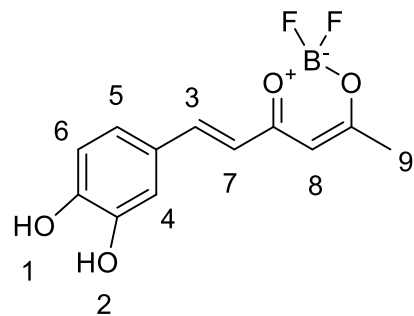


Figura 197. Espectro de RMN-DEPT135 del Compuesto XIII.

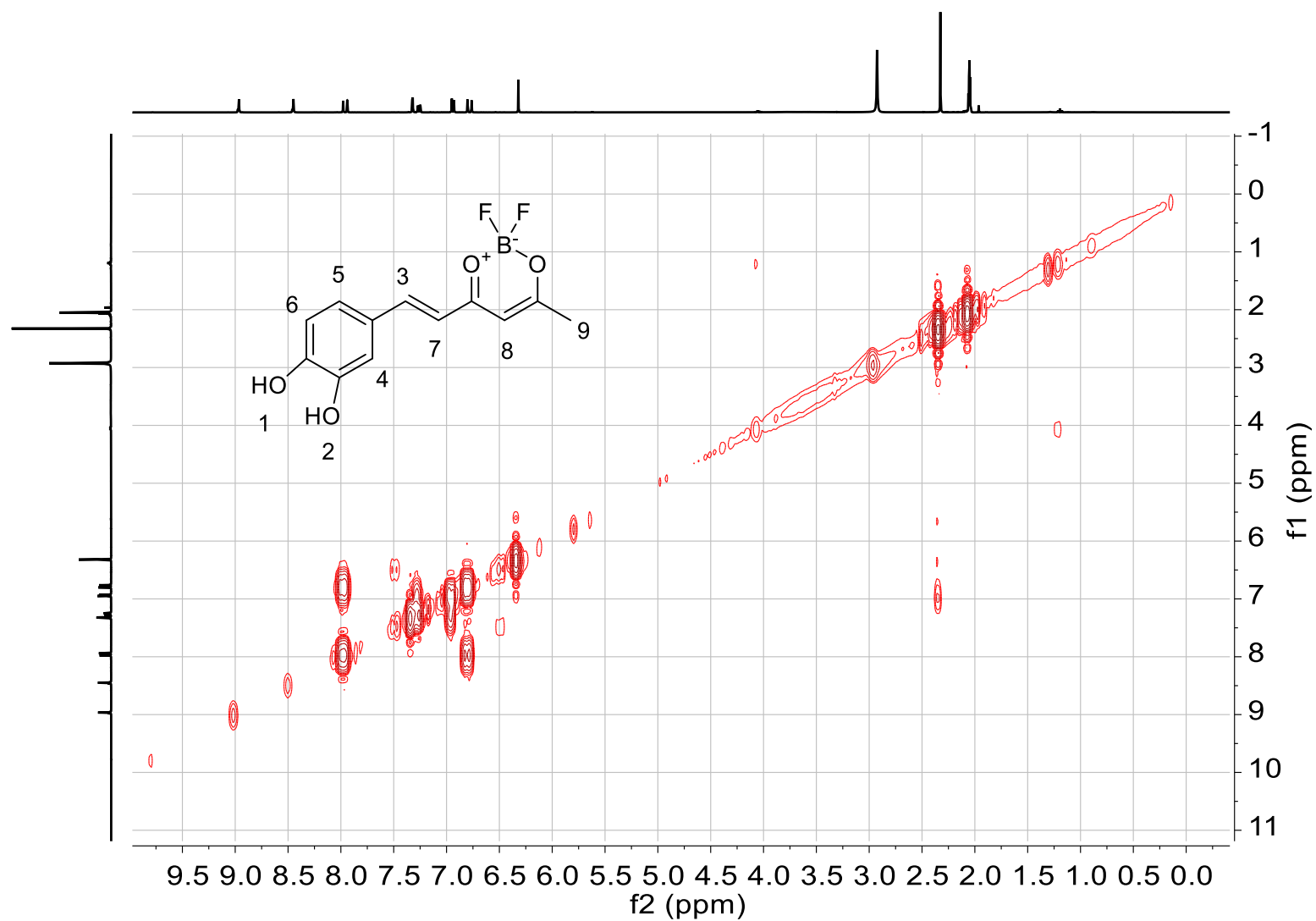


Figura 198. Espectro de RMN-COSY del Compuesto XIII.

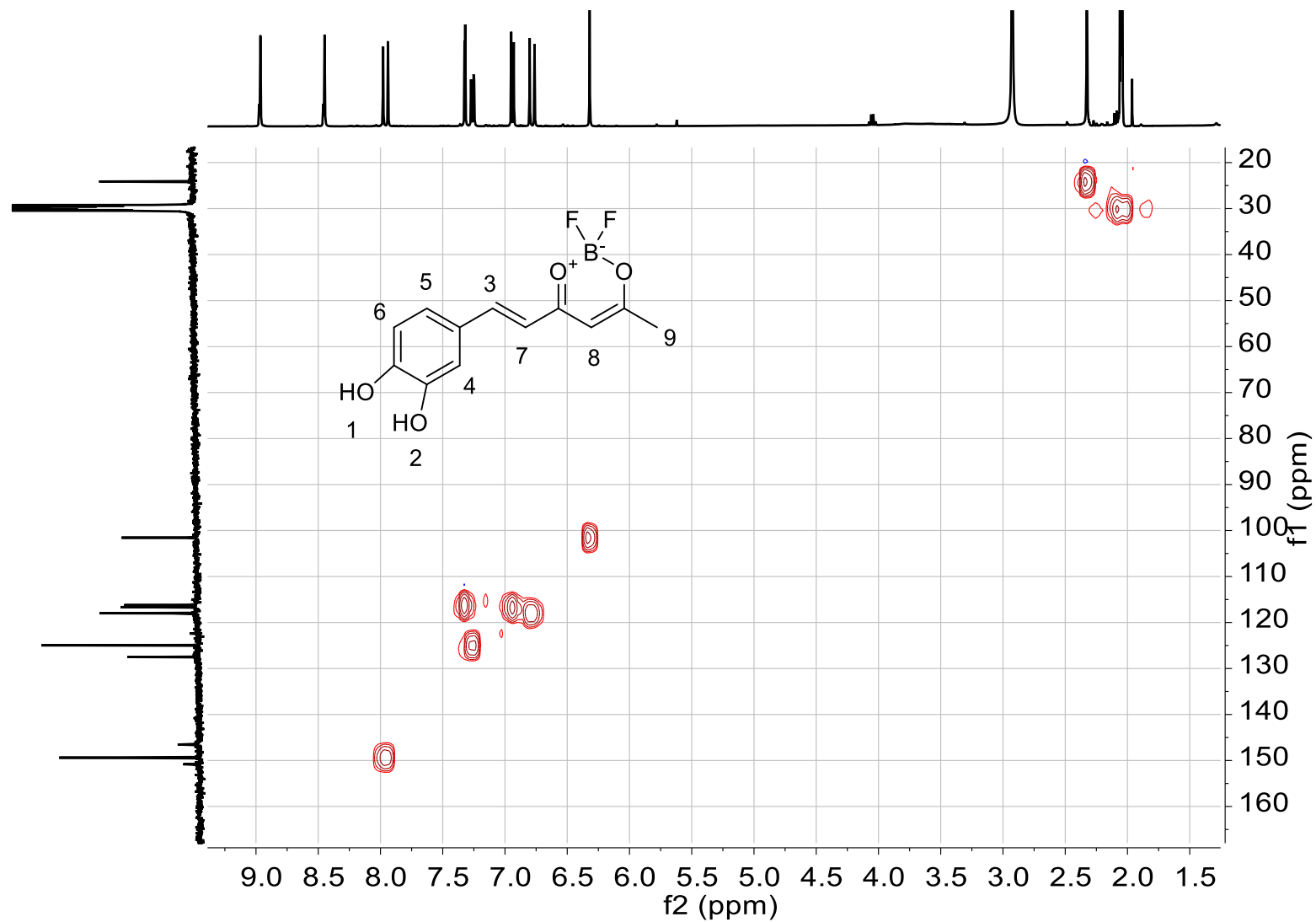


Figura 199. Espectro de RMN-HSQC del Compuesto XIII.

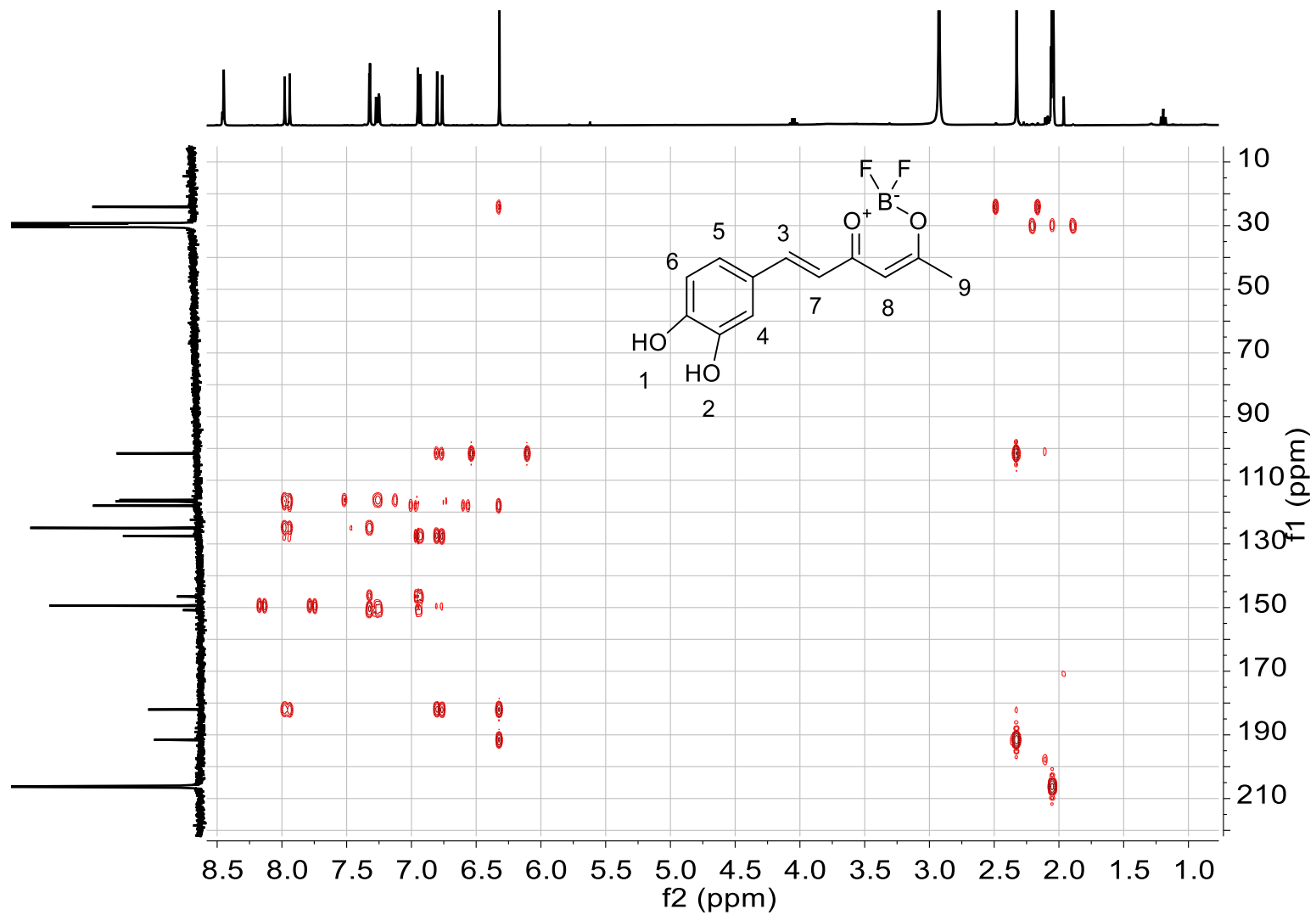


Figura 200. Espectro de RMN-HMBC del Compuesto XIII.

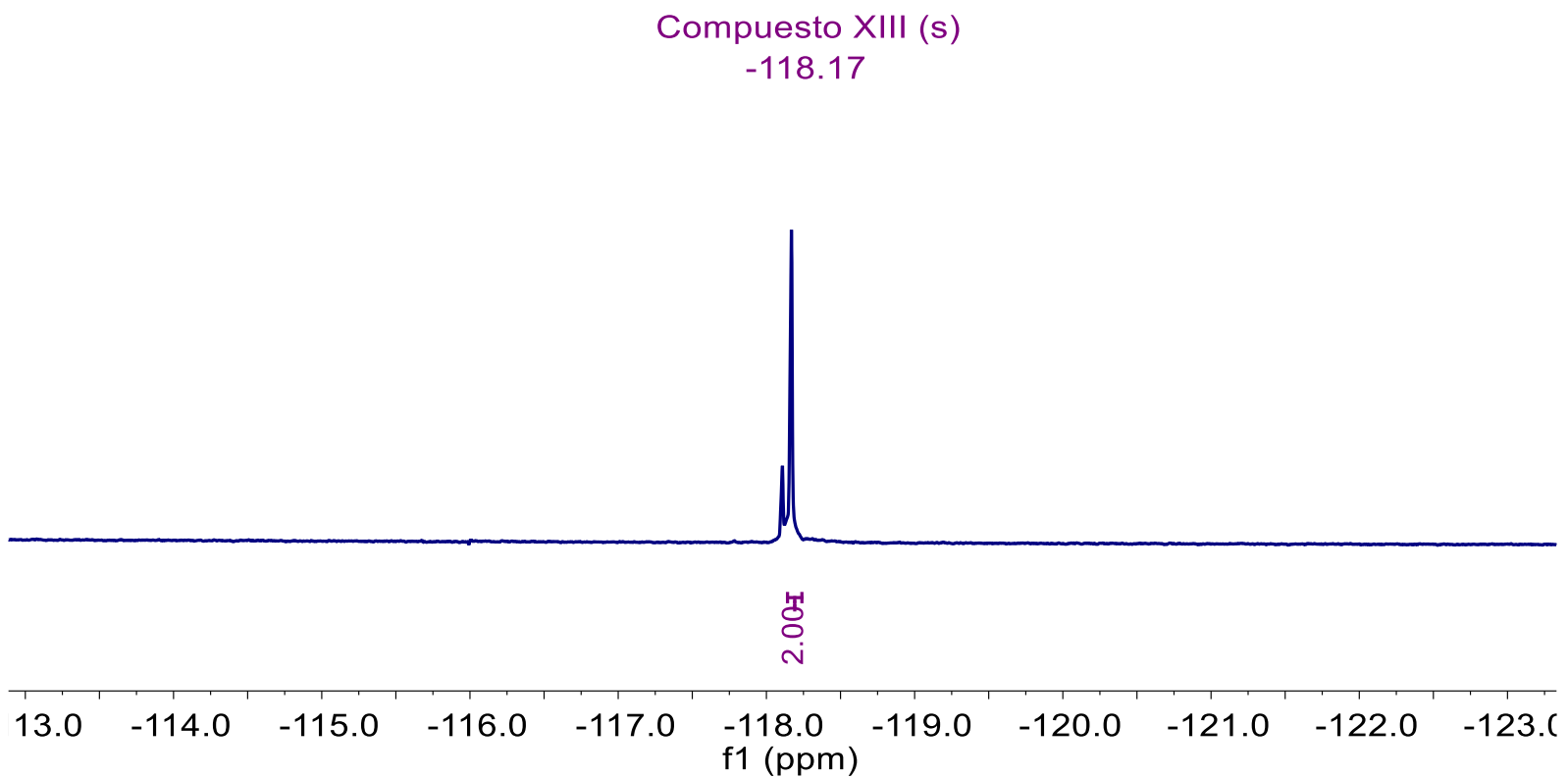


Figura 201. Espectro de RMN-¹⁹F del Compuesto XIII.

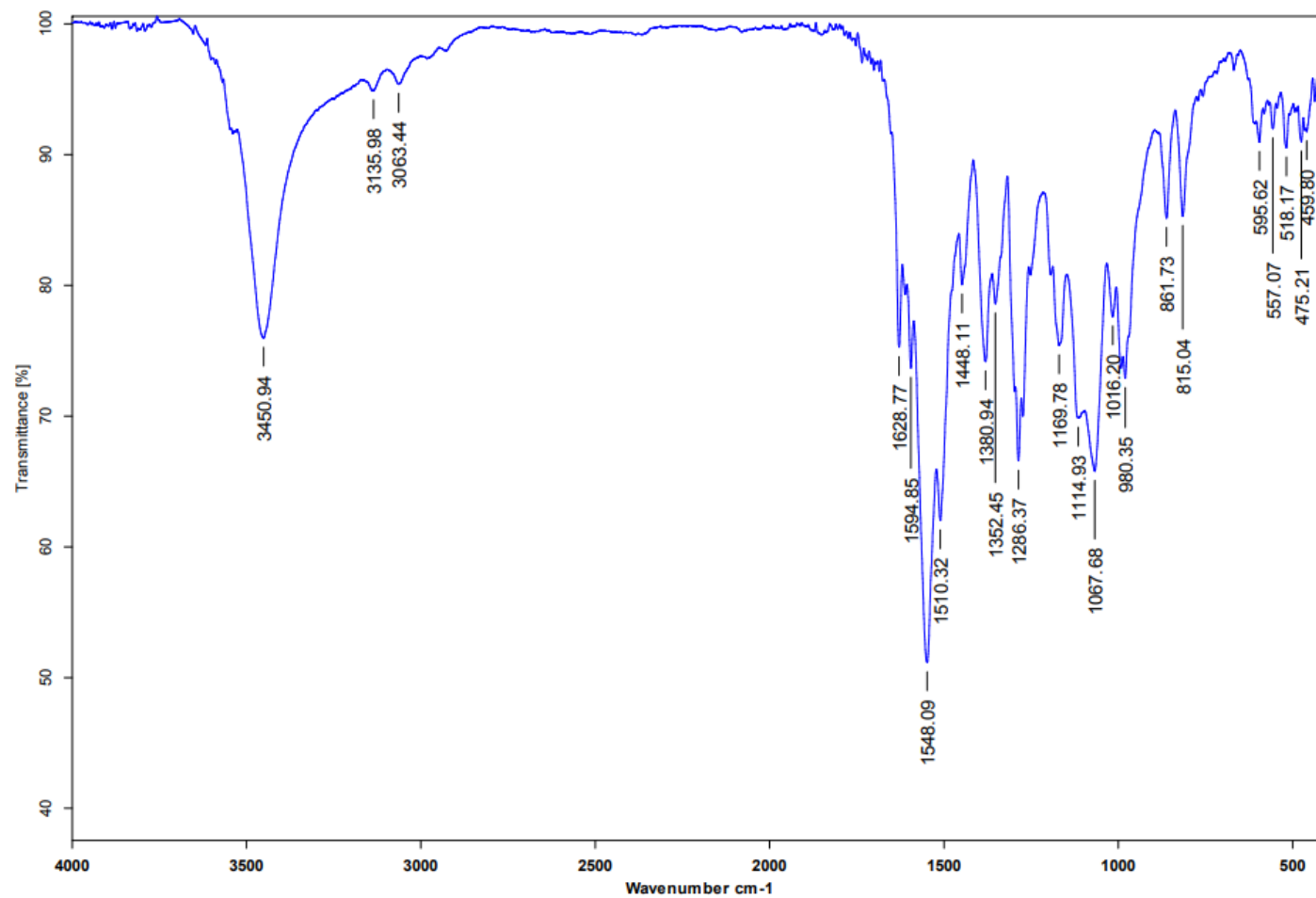


Figura 202. Espectro de IR del Compuesto XIII.

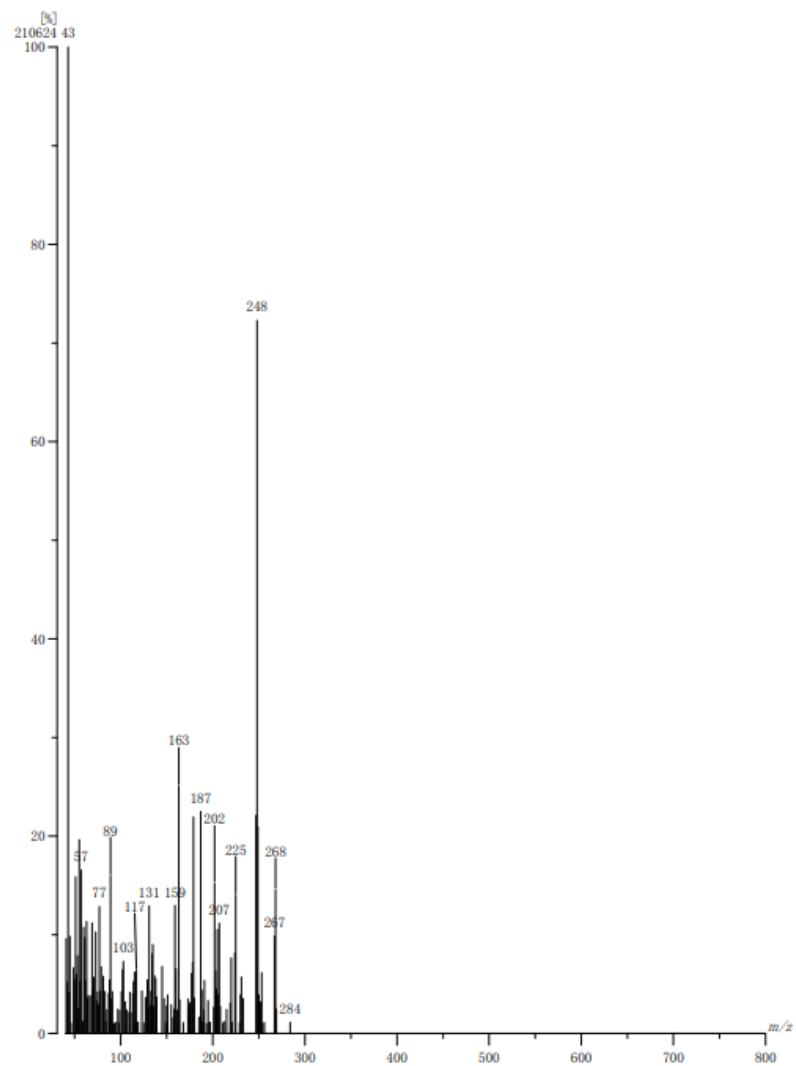


Figura 203. Espectro de IR del Compuesto XIII

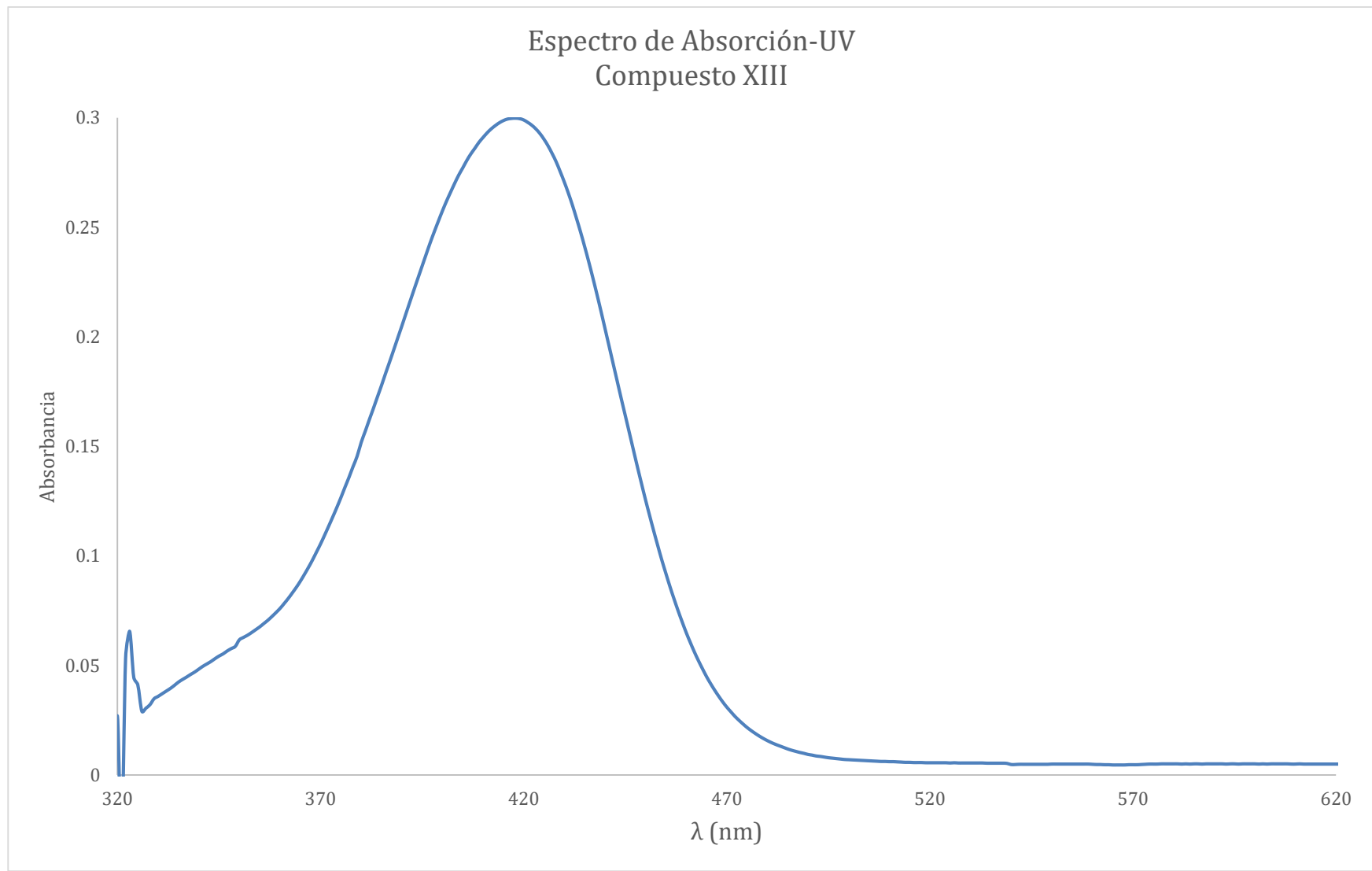


Figura 204. Espectro de Absorción-UV del Compuesto XIII en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.

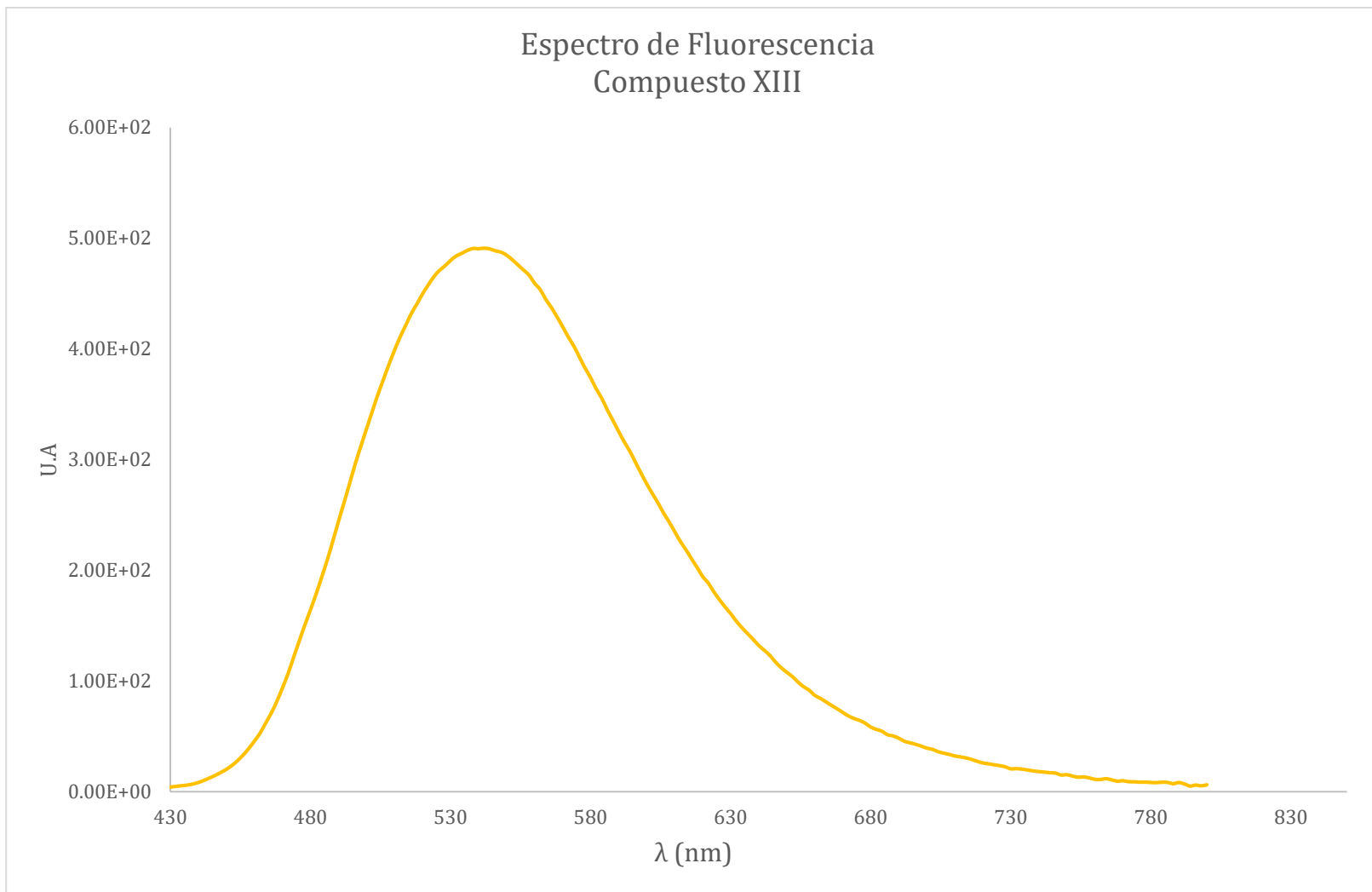


Figura 205. Espectro de fluorescencia del Compuesto XIII en acetona a una concentración de 5×10^{-6} Mol/L.