


# Estudio del equilibrio ceto-enólico en estructuras de curcuminoides sintéticos mediante RMN y difracción de rayos X

*Study of the Keto-Enolic Equilibrium in Structures of Synthetic Curcuminoids by Means  
of RMN and X Rays Diffraction*

MSc. Eugenio Torres-Rodríguez<sup>1</sup>, Dr.C. Quirino Arias-Cedeño<sup>1</sup>, Dr.C. Manuel Almeida-Saavedra<sup>1</sup>,  
Dr.C. Mirjak Michalik-Michalik<sup>2</sup>, Dr. Christian Vogel-Vogel<sup>2</sup>  
[etorresrodriguez@udg.co.cu](mailto:etorresrodriguez@udg.co.cu) 

<sup>1</sup>Universidad de Granma, Cuba; <sup>2</sup>Universidad de Rostock, Alemania

## ● Resumen

La curcumina es el principal pigmento colorante extraído de la *Curcuma longa* L., nombrado como 1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadien-3,5-diona. La caracterización estructural de los curcuminoides se hace difícil debido a su escasa solubilidad en los disolventes orgánicos comunes y a la complejidad que produce en sus espectros de RMN, la existencia de un equilibrio ceto-enólico. En este trabajo se obtuvieron dos curcuminoides sintéticos mediante reacciones de condensación asistida por microondas; se lograron rendimientos aceptables y un alto grado de pureza. Con el empleo de RMN y difracción de rayos X se demostró que estas estructuras existen en forma enólica.

Palabras clave: curcuminoides, equilibrio ceto-enólico, difracción de rayos X.

## ● Abstract

Curcumin is the main extracted coloring pigment of the *Curcuma longa* L., noted as 1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadien-3,5-diona. The structural characterization of the curcuminoides becomes difficult due its scarce solubility in the common organic solvents and by the complexity that produce in its NMR spectra, the existence of an equilibrium ceto-enólico. In this work two synthetic curcuminoids was obtained by means of condensation reactions attended by microwaves, acceptable yields and a high degree of purity were achieved. With the employment of NMR and X Rays diffraction it was demonstrated that these structures exist in enolic form

Key words: Curcuminoids, keto-enolic equilibrium, X Rays diffraction.

## ● Introducción

La curcumina es el principal pigmento colorante extraído de la *Curcuma longa* L., nombrado como 1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadien-3,5-diona (figura 1). Esta molécula natural ha ganado importancia atendiendo a sus prometedoras propiedades farmacológicas para tratar el cáncer /1/, enfermedad de Alzheimer /2/, VIH /3, 4/, inflamaciones crónicas /2/, estrés oxidativo /5/ y fibrosis quística /6/, sin embargo,

el interés actual por este producto natural ha disminuido debido a la baja biodisponibilidad de la molécula /7, 8/.

Numerosos estudios se han realizado con vistas a obtener análogos sintéticos a la curcumina con algunos cambios estructurales que mejoren su absorción en el organismo, pero la síntesis de estos compuestos constituye un reto, pues no pueden ser obtenidos mediante una condensación aldólica clásica partiendo de dos equivalentes de un aldehído aromático y un

equivalente de la acetilacetona debido a la mayor reactividad del carbono metilénico central de la acetilacetona respecto a los grupos metilos terminales. Por otra parte, la caracterización

estructural de estos productos se hace engorrosa debido su escasa solubilidad en los disolventes orgánicos comunes y a la complejidad de sus espectros de RMN /9/.

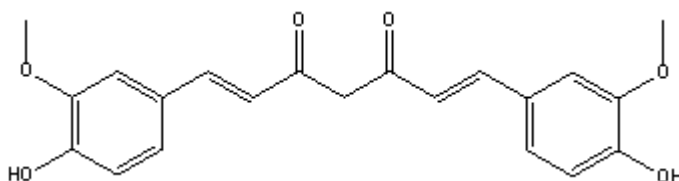
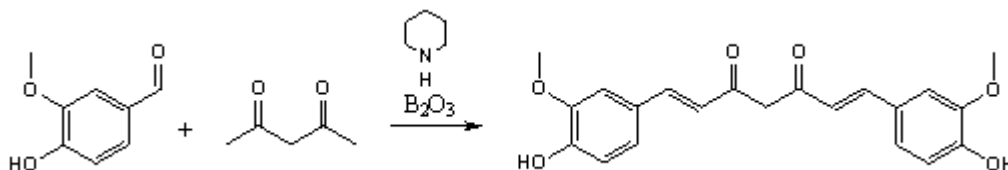


Fig.1 Estructura de la 1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadien-3,5-diona.

Este trabajo se propone caracterizar estructuralmente mediante avanzadas técnicas de análisis, dos curcuminoides cuya síntesis fue asistida por microondas para minimizar los tiempos de reacción y evitar la formación de productos colaterales, garantizando así, altos rendimientos y pureza que permitan la obtención de cristales óptimos para realizar una difracción de rayos X.

### Fundamentación teórica

En 1959 Paban sintetizó el curcumin, una heptadienona natural, mediante una reacción de condensación, calentando a la llama acetil acetona y vainillina durante 30 minutos, alcanzando un 10% de rendimiento. El mismo autor mejoró el rendimiento (25 %) empleando óxido de boro como agente acomplejante y piperidina como catalizador /10/.

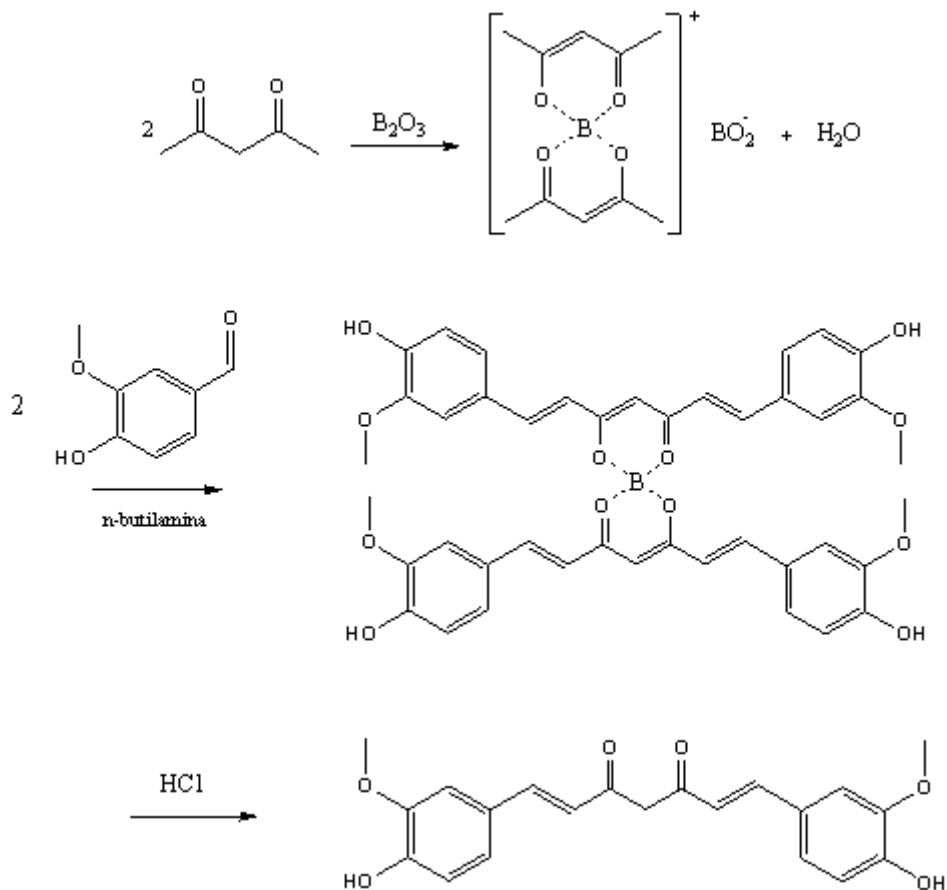


Esquema 1: Síntesis de curcumina.

El incremento del rendimiento mediante el empleo de óxido de boro se explica si se tiene en cuenta que la acetil acetona es una  $\beta$ -dicetona en la que el grupo metileno en el C-4 de la 2,4-pentadienona es más activo que los dos grupos metilos en C-1 y C-5, por lo tanto esta reacción no puede desarrollarse por una condensación aldólica clásica partiendo de la 2,4-pentadienona, para evitar la condensación Knoevenagel en el C-3 es necesario la formación de un complejo

de boro, y así facilitar la reacción en los grupos metilos terminales (esquema 2).

En 2006 CE. Nichols, D. Youssef y col. reportaron la síntesis de análogos al curcumin mezclando la ciclopentadienona, óxido de boro y el aldehído correspondiente, usando morfolina como catalizador sin el empleo de disolventes, el calentamiento se realizó mediante microondas durante solo un minuto, con este procedimiento se lograron rendimientos entre 71-92 % /11/ (figura 2).



Esquema 2. Formación y ruptura del complejo de boro en la síntesis de curcumina.

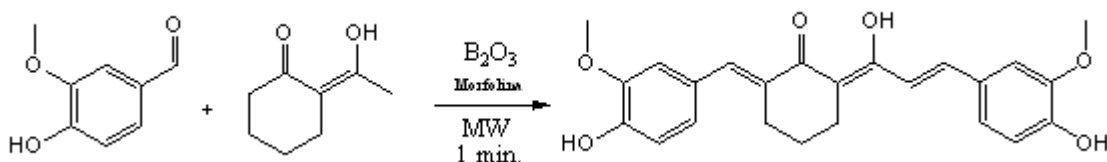


Fig. 2 Síntesis de curcuminoides asistida por microondas.

En el calentamiento dieléctrico mediante microondas, la energía llega al recipiente de reacción de forma remota y directa, la microonda pasa a través de las paredes del reactor y calienta solo los reactivos y el disolvente. Mediante la irradiación con microondas se logra el calentamiento de toda la mezcla de reacción simultáneamente y en cuestión de segundos, contrariamente, cuando se emplean los equipos convencionales de calentamiento, primero se calienta las paredes del recipiente de reacción y al cabo de un tiempo se logra calentar la mezcla de reacción (figura 3).

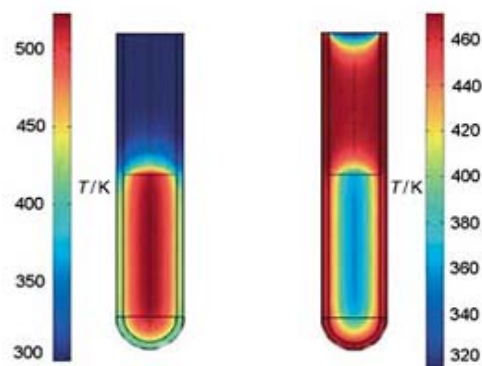


Fig. 3 Comparación entre el calentamiento mediante microonda (izquierda) y el calentamiento convencional (derecha).

La mayoría de las publicaciones ilustran solo la forma diceto de la curcumina /12-17/, y realmente hay tres posibles estructuras: el tautómero diceto y dos tautómeros ceto-enólicos asimétricos /9/ (figura 4).

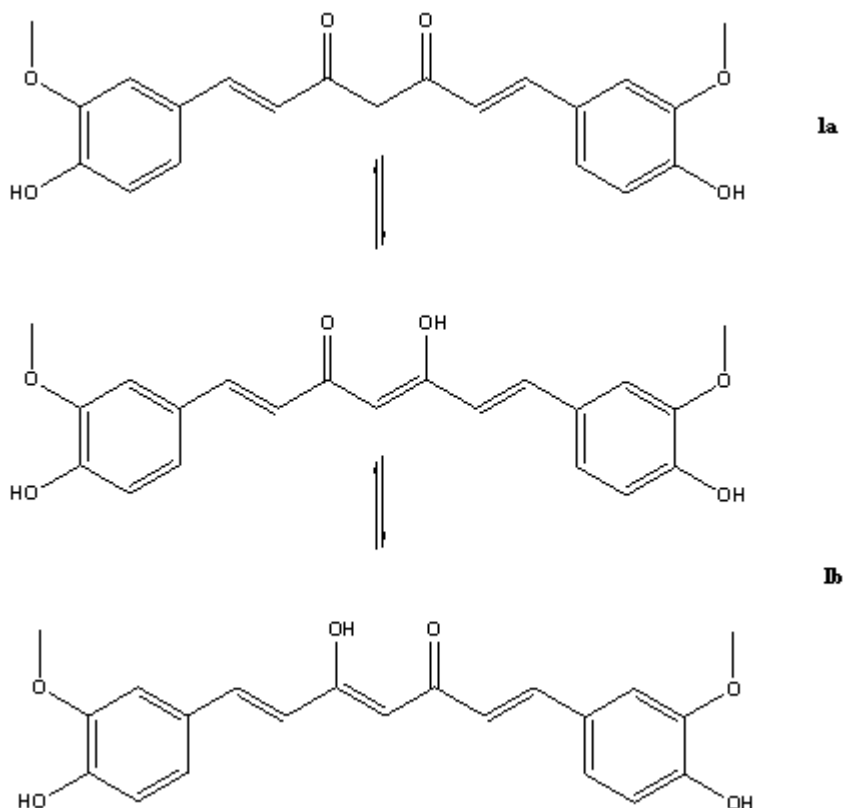


Fig. 4 Equilibrio tautomérico en la curcumina.

En 1999 Jovanovic y col. demostraron que el equilibrio ceto-enólico de la parte correspondiente a una heptadienona en la curcumina, determina sus propiedades fisicoquímicas y antioxidantes y que era probable que la forma dicetónica del curcumin predominara en las condiciones ligeramente ácidas que hay en el interior de muchas células /18/, sin embargo, no hay evidencias que apoyen esta propuesta.

Otras investigaciones sobre la curcumina y curcuminoides concluyeron que al menos en disolventes como  $\text{CDCl}_3$  y  $\text{DMSO}-d_6$ , la curcumina existe predominantemente como 1b /19-23/, por ejemplo, en estudios detallados realizados por Roughley y col. se demostró que el espectro  $\text{RMN}-^1\text{H}$  de la curcumina en  $\text{CDCl}_3$  se corresponde con 1b /19/.

Debido a que el equilibrio ceto-enólico existente en los curcuminoides puede ser un factor crítico en su

selectividad para unirse a proteínas, sería interesante conocer mediante estudios de RMN y difracción de rayos X, si en los curcuminoides sintéticos también se da este fenómeno y cuál es la forma predominante.

### Métodos utilizados y condiciones experimentales

El trabajo experimental se desarrolló en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Centro de Estudio de Química Aplicada de la Universidad de Granma, Cuba y de la Universidad de Rostock, en Alemania, en esta última se realizó también el trabajo de análisis y caracterización estructural.

Los reactivos y disolventes empleados en el trabajo experimental fueron de calidad "puros" o "analíticos" provenientes de las firmas Merck y Sigma-Aldrich. Los disolventes utilizados fueron previamente destilados y absolutizados.

Las reacciones fueron desarrolladas utilizando los métodos modernos de síntesis que emplean radiaciones ultrasónicas y de microondas. Las reacciones bajo la acción de ondas ultrasónicas se desarrollaron en un baño ultrasónico Bandelin electronic RK 52 a frecuencia fija de 35 kHz; mientras que las realizadas bajo la acción de microondas, emplearon un horno microondas CEM, modelo MDS-81D, equipado con control de presión y temperatura.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía de columna, como fase estacionaria se utilizó gel de sílice 60 (Merck). Las temperaturas de fusión se determinaron en microplatinas de calentamiento BHMK 05 tipo Boetius.

Los espectros IR se registraron en espectrofotómetros FTIR Phillips PU-9624 y FTIR Nicolet 205. Los espectros  $^1\text{H}$ -RMN (500, 300, MHz) y  $^{13}\text{C}$ -RMN (75, 62 MHz), fueron obtenidos en equipos AC 250 y ARX 300. AVANCE 500 a 20 °C. Las señales en los espectros  $^{13}\text{C}$  se asignaron con ayuda de experimentos DEPT, COSY y HSQC. Se utilizó como estándar interno TMS. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se registraron en un espectrómetro INTECTRA GmbH, modelo AMD-402/3, mediante las técnicas de ionización por electro spray (ESI).

Los datos cristalográficos se colectaron a 20 °C en un difractor Siemens P4 con radiación monocromática y modo w-scan. Los cristales se obtuvieron por recristalización. Las estructuras fueron resueltas por métodos directos y sus parámetros cristalográficos fueron refinados.

## ● Resultados

### Síntesis de curcuminoides

Los dos compuestos fueron sintetizados mediante el método propuesto por C. E. Nichols en 2006 /11/, por considerarlo más eficiente y reproducible.

En un balón de 100 mL se mezclaron acetil acetona (0,51 mL, 5,0 mmol) y óxido de boro (0,35 g, 5,0 mmol), posteriormente fueron añadidos el aldehído aromático apropiado (10 mmol), ácido acético (0,1 mL) y morfolina (0,1 mL). La mezcla de reacción fue irradiada con microondas 200 °C durante 1 min. Después de enfriar la mezcla durante 15 min se añadió metanol (30 mL). La mezcla fue sometida a radiación ultrasónica hasta la formación de un polvo fino (aproximadamente 20 min.). El producto final fue purificado por cromatografía de columna.

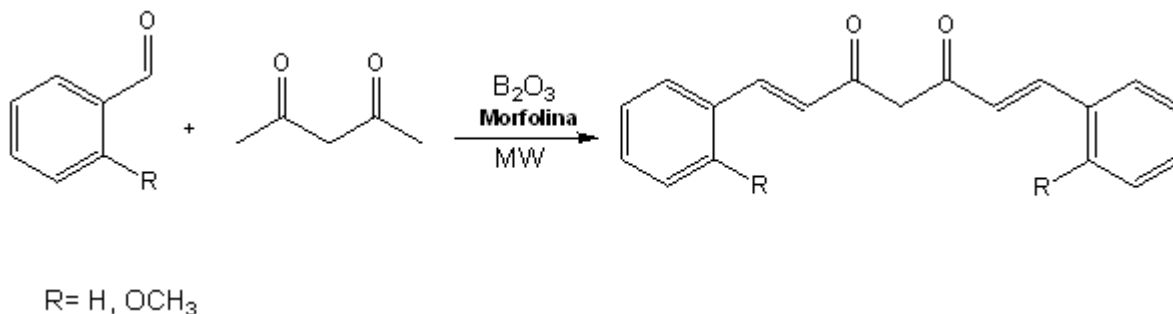


Fig.5 Esquema de obtención de curcuminoides.

### Datos de caracterización estructural

5-hidroxi-1,7-difenilhepta-1,4,6-trien-3-ona (I)

Agujas amarillas (1,04 g; 38 %); Tf: 181 °C (Rf = 0,22 PE - EtOAc 20:1)

IR (KBr): 1 621,4 (CO); 3 053,2(OH)

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  5,78(s, 1H, H-4); 6,56(d, 1H, H-2, H-6,  $^3J_{1,2} = 15,86$  Hz); 7,27-7,52(m, 10H, H-Ph); 7,60(d, 1H, H-1, H-7,  $^3J_{6,7} = 15,86$  Hz), 15,83(s, 1H, OH).

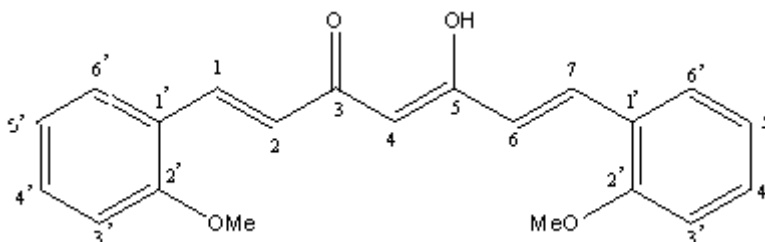
$^{13}\text{C}$ -MNR ( $\text{CDCl}_3$ , 75,46 MHz):  $\delta$  101(C-4); 124,08(C-2, C-6); 128,14(C-4'); 128,94 (C-3', C-

5'); 130,12(C-7); 135,01(C-1'); 140,65(C-1); 183,33(C-3, C-5)

HRMS calculada para  $C_{19}H_{16}O_2$ : 276,12, encontrada: 276,13

Análisis elemental calculado para  $C_{19}H_{16}O_2$  (276,12): C, 82,58; H, 5,84; encontrado: C, 82,57; H, 5,86

5-hidroxi-1,7-bis(2-metoxifenil)hepta-1,4,6-trien-3-ona (II)



Prismas anaranjados (1,74 g, 52 %), Tf: 101-102 °C, Rf= 0,21 (PE-EtOAc 5:1).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$  3,83 (s, 6H,  $CH_3O$  x 2); 5,80 (s, 1H, H-4); 6,65 (d, 2H, H-2, H-6,  $^3J_{1,2}$  16,05 Hz); 6,88 (m, 1H, H-3', H-5'); 7,27 (m, 1H, H-4'); 7,48 (dd, 1H, H-6,  $^3J_{5,6}$  = 1,51 Hz); 7,91 (d, 2H, H-1, H-7,  $^3J_{6,7}$  = 16,05 Hz); 15,94 (s, 1H, OH).

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 75,46 MHz):  $\delta$  55,5 ( $CH_3O$  x 2); 101,51 (C-4); 111,20 (C-5'); 120,75 (C-3'); 124,09 (C-1'); 124,81 (C-2, C-6); 128,62 (C-6'); 131,27 (C-4'); 135,75 (C-1, C-7); 158,40 (C-2'); 183,80 (C-3, C-5).

$^1H$ -RMN ( $DMSO-d_6$ , 300 MHz): 3,87 (s, 6H,  $OCH_3$  x 2); 6,12 (s, 1H, H-4); 6,93 (d, 2H, H-2, H-6,  $^3J_{1,2}$  16,08 Hz); 6,99-7,12 (m, 2H, H-3', H-5'); 7,41 (t, 1H, H-4'); 7,72 (d, 1H, H-6',  $^3J_{5,6}$  = 6,62 Hz); 7,90 (d, 2H, H-1, H-7); 16,21 (s, 1H, OH).

$^{13}C$ -NMR ( $DMSO-d_6$ , 75,46 MHz): 55,61 ( $CH_3O$  x 2); 101,93 (C-4); 111,75 (C-5'); 120,72 (C-3'); 122,91 (C-1'); 124,29 (C-2, C-6); 128,20 (C-6'); 131,86 (C-4'); 134,83 (C-1, C-7); 157,90 (C-2'); 183,32 (C-3, C-5).

HRMS calculada para  $C_{21}H_{20}O_4$ : 336,14; encontrado: 336,14.

Análisis elemental calculado para  $C_{21}H_{20}O_4$  (336,14): C, 74,98; H, 5,99; encontrado: C, 74,97; H, 6,03.

## ● Discusión de los resultados

La síntesis de dos curcuminoides con el empleo de microondas para el calentamiento de la mezcla de reacción sin necesidad de disolventes, combinada con la posterior digestión en metanol empleando ultrasonido, permitió la ruptura del complejo de boro reportado para esta reacción, y facilitó considerablemente el aislamiento y la purificación de los productos. La alta pureza de los compuestos aislados permitió la obtención de cristales óptimos para los difractogramas de rayos X de ambos compuestos.

### Análisis del compuesto I

En el espectro IR del compuesto (I) aparece una señal en 3 053,2  $cm^{-1}$  correspondiente a un grupo OH, esto solo es posible si se asume que el compuesto existe en forma enólica. En el espectro de RMN- $^1H$  aparece un multiplete entre 7,27-7,52 ppm, correspondiente a los diez protones aromáticos existentes en la molécula, aparecen además dos dupletos, en 7,60 y 6,56 ppm con  $^3J_{1,2} = ^3J_{6,7} = 15,86$  Hz, que fueron asignados a los protones H-1, H-7 y H2, H-6, respectivamente; en 5,78 ppm aparece un singuleto, correspondiente al protón H-4 ( $CH=$ ) de la heptadienona, esta señal indica que al carbono central está unido un solo átomo hidrógeno y no dos como debía ocurrir si en esta posición hubiera un grupo metilénico, es interesante también la aparición de un singuleto en 15,83 ppm, muy desapantallado, correspondiente al protón de un grupo OH, cuya



existencia solo es posible si se considera la forma enólica. En el espectro RMN-<sup>13</sup>C aparecen las señales correspondientes a los 19 átomos de carbono existentes en la estructura, destacándose una señal en 101 ppm correspondiente al C-4 central, la asignación de esta señal fue corroborada mediante un ensayo DEPT, en el que aparece como señal positiva de un grupo CH=, si este fuera un grupo metileno debía aparecer negativa y sobre 1,5 ppm, por otra parte en el ensayo bidimensional HSQC se observa la correlación entre C-4 y un solo protón, H-4.

La masa determinada mediante Espectrometría de Masa de Alta Resolución (276,12), coincide con la masa calculada para dicho compuesto (276,13). El difractograma de rayos X se corresponde con la estructura enólica propuesta, destacándose, la existencia de un puente de hidrógeno entre el protón de grupo OH y el átomo de oxígeno del grupo carbonilo vecino, se observa además una disminución de la distancia de enlace entre los carbonos C-4 y C-5 (1,338 0), lo que confirma la existencia de un doble enlace (figura 6).

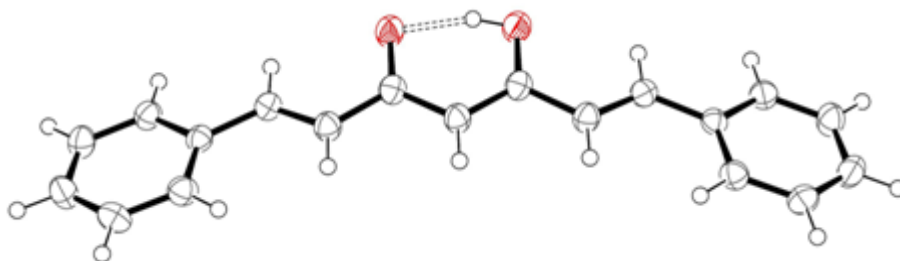


Fig. 6 Difractograma Rayos X del compuesto I.

### Análisis del compuesto II

En el espectro RMN-<sup>1</sup>H de compuesto (II) aparece un singuleto en 3,83 ppm, correspondiente a los seis protones de los dos grupos metoxi, los dos dupletos pertenecientes a los protones H-2, H-6 y H-1, H-7 en 6,65 y 7,91 ppm, respectivamente, ambos con <sup>3</sup>J = 16,05 Hz, como aspecto interesante se observa la aparición de un singuleto en 5,80 ppm, característico del protón H-4 y el singuleto en 15,94 ppm, asignada al protón hidroxílico, típico de la forma enólica.

El espectro RMN-<sup>13</sup>C muestra las señales correspondientes a los veintiún átomos de carbono presentes en la molécula, manteniéndose al igual que en el caso anterior una señal en 101,51 ppm, correspondiente al C-4. Con el objetivo de analizar si la polaridad del disolvente influye en el desplazamiento del equilibrio ceto-enólico hacia la forma ceto, se

realizó un RMN del compuesto en DMSO-d<sub>6</sub>, sin embargo, en el RMN-<sup>1</sup>H, aparece nuevamente la señal del H-4 en 6,12 ppm y la del protón hidroxílico en 16,21 ppm, ahora desplazadas a campos más altos por efecto del disolvente, lo cual demuestra que el compuesto mantiene también su forma enólica en este disolvente.

La espectrometría de masas arrojó la coincidencia exacta entre la masa calculada (336,14) para esta estructura y la masa determinada (336,14).

El difractograma de rayos X se corresponde con la estructura enólica propuesta, destacándose, la existencia de un puente de hidrógeno entre el protón de grupo OH y el átomo de oxígeno del grupo carbonilo vecino, se observa además una disminución de la distancia de enlace entre los carbonos C-4 y C-5 (1,382) lo que confirma la existencia de un doble enlace (figura 7).

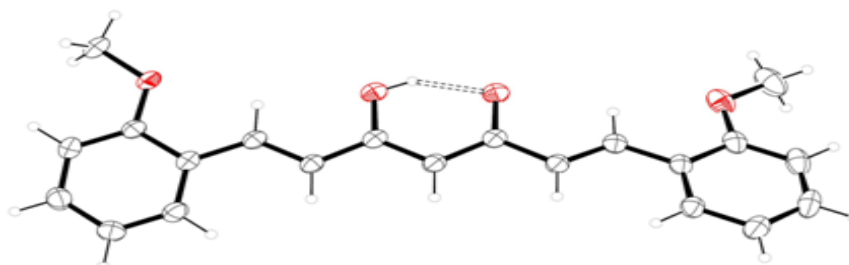


Fig. 7 Difractograma rayos X del compuesto II.

La coincidencia de los datos experimentales obtenidos para ambos compuestos y los reportados en la literatura permiten confirmar que en el equilibrio ceto-enólico típico de los curcuminoides, la forma enólica es la más favorecida.



## Conclusiones

**La espectroscopia de RMN demuestra la existencia de un singuleto en la zona de los 16 ppm, correspondiente al protón de un grupo OH, cuya existencia corrobora el desplazamiento del equilibrio hacia la forma enólica.**

**La difracción de rayos X demuestra la existencia de un puente de hidrógeno entre el protón de grupo OH y el átomo de oxígeno del grupo carbonilo vecino, con lo cual se corrobora la existencia de los compuestos en su forma enólica.**

**El empleo de microondas como fuente de calentamiento permite disminuir considerablemente los tiempos de reacción, evita el uso de disolventes y la formación de productos colaterales, permitiendo obtener curcuminoides con alto grado de pureza.**



## Bibliografía

1. CHATCHAWAN, Changtam, *et al.* "Isoxazole analogs of curcuminoids with highly potent multidrug-resistant antimycobacterial activity". *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2010, vol 45, p. 4446-4457.
2. CHRISTIE, Nichols, *et al.* "Microwave-assisted synthesis of curcumin analogs". *ARKIVOC*. 2006. vol xiii, p. 64-72.
3. DE CLERCQ, E. "Current lead natural products for the chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection". *Med Res Rev*. 2000, vol 20, núm. 2, p. 323-349.
4. EUN, Kyoung, *et al.* "Curcumin and Dehydrozingerone Derivatives: Synthesis, Radiolabeling, and Evaluation for b-Amyloid Plaque Imaging". *Journal of Medicinal Chemistry*. 2006, Vol. 49, núm. 20, p. 6111-6119.
5. HU YH, Huang, *et al.* "Curcumin inhibits proliferation of human lens epithelial cells: a proteomic analysis". *J Zhejiang University Science*. 2012, vol 13, núm. 5, p. 402-407.
6. JULIE, Jurenka. "Anti-inflammatory Properties of Curcumin, a Major Constituent of Curcuma longa: A Review of Preclinical and Clinical Research". *Alternative Medicine Review*. 2009, vol 14, núm. 2, p. 141-153.
7. KOPANI, M., *et al.* Oxidative stress and electron spin resonance. *Clin. Chim. Acta*. 2006, vol 364, núm. 2, p. 61.
8. LIM, G., *et al.* "The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse". *Neurosci*. 2001, vol 21, núm. 4, p. 8370.
9. LIOSA, Josep, *et al.* "Modulo scheduling with reduced register pressure". *IEEE Transactions on computers*. 1998, vol 47, núm. 6, p. 625-638.
10. MATTHES, H. W. D.; LUU, B.; OURISSON G. "Cytotoxic components of Zingiber zerumbet, Curcuma zedoaria and C. domestica". *Phytochemistry*. 1980, vol 19, p. 2643-2650.
11. MAZUMDER, A., *et al.* "Curcumin analogs with altered potencies against HIV-1 integrase as probes for biochemical mechanisms of drug action". *J. Med. Chem*. 1997, vol 40, núm.3, p. 3057.
12. HATCHERA, H.; PLANALPB, R.; CHOB, J., *et al.* "Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials". *Cell Mol Life Sci*. 2012, vol 6, núm. 1, p. 36-45.
13. PABAN, H. J. J. "A synthesis of curcumin and related compounds". *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*. 1964, vol 83, p. 379-386.
9. PAYTON, Florastina, *et al.* "NMR Study of the Solution Structure of Curcumin". *Journal of Natural Products*. 2007, vol 70, núm. 2, p. 143-146.
10. PEDERSEN, U.; RASMUSSEN, P.; LAWESSON, S. O. "Synthesis of Naturally Occurring Curcuminoids and Related Compounds". *Liebigs Ann. Chem*. 1985, vol 8, p. 1557-1569.
11. ROUGHLEY, P. J.; WHITING, D. A. "Experiments in the biosynthesis of curcumin". *J. Chem. Soc. Perkin Trans*. 1973, vol 1, núm. 20, p. 2379-2388.
12. SAID, Bayomi, *et al.* "Synthesis and biological evaluation of new curcumin derivatives as antioxidant and antitumor agents". *Medicinal Chemistry Research*. 2012, vol 19, núm. 7, p. 617-716.
13. SHARMA, R., *et al.* "Curcumin: The story so far". *Eur. J. Cancer*. 2005. vol 41, núm.13, p. 1955.
14. SHAO, Wei-Yan, *et al.* "Facile preparation of new unsymmetrical curcumin derivatives by solid-phase synthesis strategy". *Tetrahedron Letters*. 2006, vol 47, p. 4085 - 4089.
15. SOMEPALLI, Venkateswarlu, *et al.* "Synthesis and biological evaluation of polyhydroxycurcuminoids". *Bioorg. Med. Chem*. 2005, vol 13, p. 6374-6380.
16. TOSHIYA, Masuda, *et al.* "Synthesis of (±)-Cassumunins A and B, New Curcuminoid Antioxidants Having Protective Activity of the Living Cell against Oxidative Damage". *Journal of Natural Products*. 1998, vol. 61, núm. 5, p. 609-613.
17. YOGESH, Panditrao, *et al.* "Curcumin: A wonder anticancer drug". *Int J Pharm Biomed Sci*. 2012, vol 3, núm. 2, p. 60-69.
22. ZANOTTO, Filho, *et al.* "The curry spice curcumin selectively inhibits cancer cells growth *in vitro* and in preclinical model of glioblastoma". *J Nutr Biochem*. 2012, vol 23, núm. 6, p. 591-601.
- ZEITLIN, P. "Can curcumin cure cystic fibrosis?". *New Engl. J. Med*. 2004, vol 351, núm. 4, p. 606.