



Curcumin and curcuminoids: chemistry, structural studies and biological properties

Title in Spanish: *Curcumina y curcuminoides: química, estudios estructurales y propiedades biológicas*

J. González-Albadalejo¹, Dionisia Sanz¹, Rosa M. Claramunt^{1*}, José Luis Lavandera², Ibon Alkorta³, José Elguero^{3,4}

¹Departamento de Química Orgánica y Bio-Orgánica, Facultad de Ciencias, UNED, Senda del Rey, 9, E-28040 Madrid.

²Instituto de Medicina Molecular Aplicada (IMMA), Facultad de Medicina, Universidad CEU San Pablo, Campus de Montepíncipe, Boadilla, E-28668 Madrid. ³Instituto de Química Médica, Centro de Química Orgánica Manuel Lora-Tamayo, CSIC, Juan de la Cierva 3, 28006-Madrid. ⁴Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia

ABSTRACT: This review concerns curcumin, a fascinating molecule that has a wide use in medicine for diseases as significant as cancer and Alzheimer. The chemical and physicochemical properties of curcumin and some of its derivatives (curcuminoids and hemicurcuminoids) will be described, in particular curcuminoids bearing a heterocycle. The most relevant biological and pharmacological properties will also be reported. At the end, our contribution to this subject is briefly presented.

RESUMEN: Esta revisión versa sobre la curcumina, una molécula fascinante, cuyas propiedades medicinales cubren campos como cáncer y Alzheimer. Se describen sus propiedades químicas y fisicoquímicas así como las de algunos de sus derivados (los curcuminoides y hemicurcuminoides), en particular aquellos que contienen un heterociclo. Las propiedades biológicas y farmacológicas más relevantes serán también mencionadas. Para concluir, se presenta brevemente nuestra contribución a este campo.

*Corresponding Author: rclaramunt.ccia@uned.es

Received: November 21, 2015 Accepted: December 14, 2015

An Real Acad Farm Vol. 81, N° 4 (2015), pp. 278-310

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

El interés por la curcumina no deja de crecer como lo atestiguan las numerosas revisiones bibliográficas (1-11) [en un número reciente de esta revista hay un artículo sobre ella (12)]. Una búsqueda en Google arroja 1.240.000 resultados (pero muchos son de productos comerciales y de medicina natural) y otra en la base de datos ScienceDirect resulta en 11.750 artículos (para "curcuminoids" aparecen 1.422 citas). Es evidente que la presente revisión sólo puede dar una visión parcial de la curcumina y de sus derivados.

1.1. Taxonomía y origen

La curcumina (**1**) (Figura 1) pertenece a la familia de los curcuminoides, pigmentos polifenólicos presentes en los rizomas o tallos subterráneos de la planta tropical

Cúrcuma (*Curcuma longa* L., Zingiberaceae), conocida también como turmérico o haldi, nativa del sur y sudeste del Asia tropical que pertenece a la familia del jengibre.

La cúrcuma es utilizada en el Sudeste Asiático y en la India desde hace miles de años. Sus múltiples aplicaciones incluyen dar sabor a los alimentos, teñir telas de color amarillo-naranja y como remedio para aliviar diferentes trastornos de la salud. La planta es de tallo largo (cerca de un metro de longitud) y sus flores son de color blanco. El rizoma de la planta, donde se encuentran los pigmentos curcuminoides, tiene unas dimensiones máximas de unos 7 cm de largo por 2,5 cm de ancho. La planta necesita aproximadamente 8-10 meses para madurar.



Figura 1. Curcumina recristalizada en etanol-agua (fotografía UNED).

Ha sido y sigue siendo una parte importante de la cultura en la India y se utiliza incluso como parte de ritos religiosos. La medicina ayurvédica o medicina tradicional hindú utiliza la cúrcuma en las depuraciones, como ayuda digestiva, fiebres, infecciones, disentería, artritis y problemas hepáticos. Los médicos chinos recomiendan la cúrcuma en casos de hemorragia, trastornos hepáticos, problemas menstruales y congestión. Los antiguos griegos también utilizaban la cúrcuma por sus beneficios para la salud. Su composición se indica en Tabla 1.

Tabla 1. Composición de la cúrcuma.

Composición	Porcentaje (%)*
Curcuminoides	2.5
Fibra	3.5
Aceites	4.6
Minerales	3.2
Proteínas	5.8
Grasas	4.7
Agua	12.0
Hidratos de carbono	63.7

*Este porcentaje varía dependiendo de la región de origen.

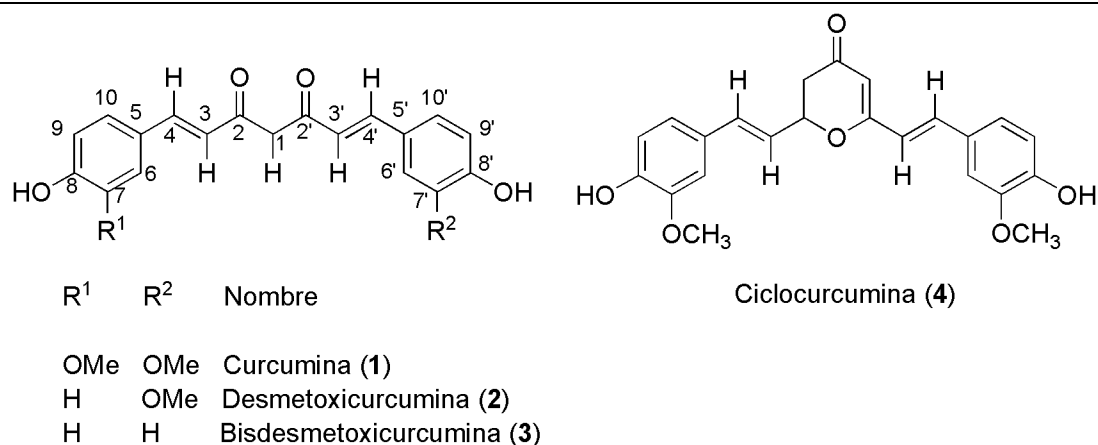
1.2. Objetivos

Esta revisión tiene como objetivo el conocimiento de la estructura y propiedades de una molécula con un gran potencial biomédico, que puede jugar un papel importante en varias enfermedades tales como cáncer, inflamación y Alzheimer, así como de sus derivados naturales o sintéticos.

2. QUIMICA ESTRUCTURAL

2.1. Análisis estructural

La curcumina (**1**, $C_{21}H_{20}O_6$), aislada por primera vez en 1815, es el principal polifenol curcuminoide encontrado en la cúrcuma y el principal responsable de las propiedades medicinales y farmacológicas de la misma. Está presente junto con la desmetoxicurcumina (curcumina II, **2**), la bisdesmetoxicurcumina (curcumina III, **3**) y la más recientemente descubierta ciclocurcumina (curcumina IV, **4**) (Figura 2). Juntas forman el complejo conocido como azafrán indio o amarillo natural 3 y son responsables del color que presenta. También han sido descritos otros productos naturales tales como las terpecurcuminas (curcuminoides conjugados con terpenos) (13). Algunos curcuminoides naturales y sintéticos han sido ensayados como neuroprotectores (14).

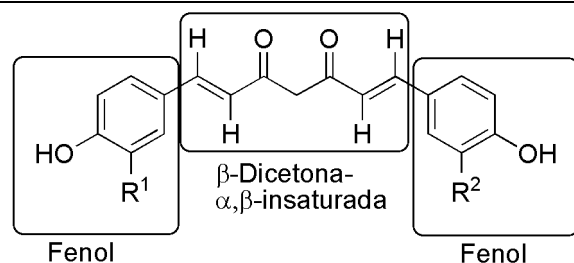
**Figura 2. Componentes de la cúrcuma.**

La curcumina, 1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona (1), al igual que los curcuminoides, presenta un esqueleto hidroxicarbonado dicetónico con varios grupos funcionales, diferentes según el derivado curcuminoides, dotando a la molécula de un comportamiento químico característico, sensible tanto al entorno químico adyacente, como a la propia reactividad de dichos grupos funcionales resultando en las propiedades medicinales y farmacológicas antes indicadas.

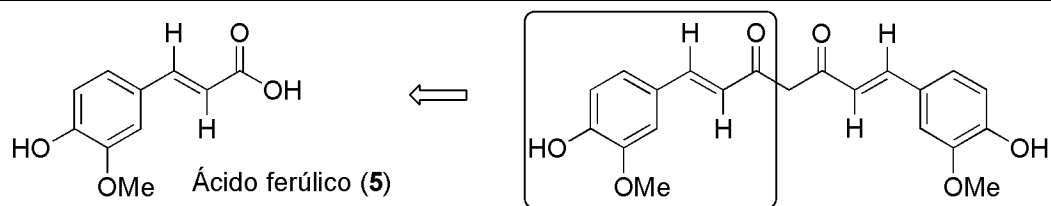
Estructuralmente se clasifica dentro de la familia de los diarilheptanoides, productos naturales cuyas estructuras poseen dos restos arilo, hidroxi u oxo sustituidos unidos entre sí a través de una cadena carbonada de 7 átomos que posee una función 1,3-dicarbonílica y diversas insaturaciones.

Como se puede observar en la Figura 3, el esqueleto hidroxicarbonado dicetónico al que se ha hecho referencia es una estructura simétrica sin centros estereogénicos, cuyo esqueleto está formado por dos anillos fenólicos conectados entre sí por un puente dicetónico α,β -insaturado de 7 carbonos con el grupo hidroxilo en *para*

respecto al puente.

**Figura 3. Estructura de la curcumina.**

En concreto, podemos identificar dos residuos de ácido ferúlico (5) unidos entre sí por un puente metilénico (Figura 4). Por esa razón, ciertos autores usan el nombre diferuloilmetano para la curcumina.

**Figura 4. Relación entre la curcumina y el ácido ferúlico.**

Hay una familia de compuestos relacionados con la curcumina y representados en la Figura 5, que no serán tratados aquí porque no son β -dicetonas (por eso se llaman análogos monocarbonílicos) (15-18).

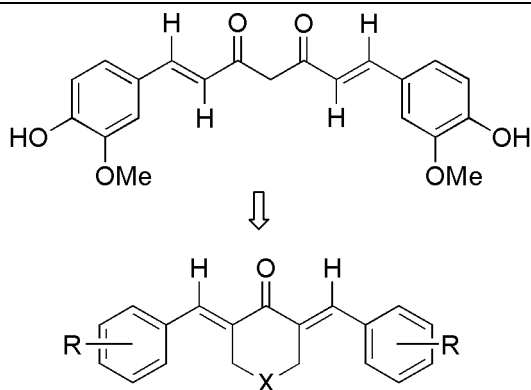


Figura 5. Análogos monocarbonílicos de la curcumina.

La curcumina es una molécula anfipática (molécula con grupos hidrófilos e hidrófobos, lo que la capacita para

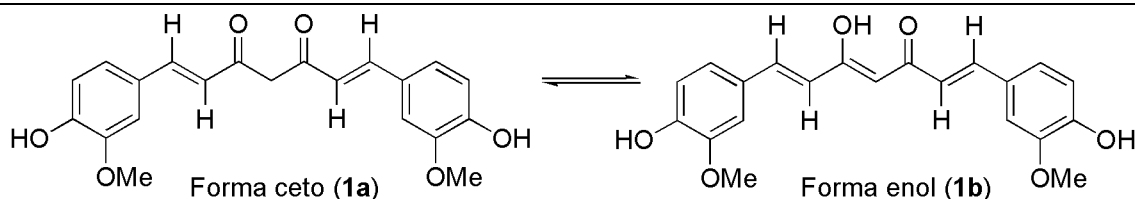


Figura 6. Los dos tautómeros de la curcumina.

En la curcumina, el cetoenol **1b** es el tautómero predominante, tanto en disoluciones acuosas como en disolventes orgánicos, y en especial en disolventes próticos polares (por ejemplo, alcoholes) y en disolventes apróticos polares (por ejemplo, dimetilsulfóxido). En disolventes apolares la forma enol sigue siendo mayoritaria, pero el equilibrio ya no está tan desplazado hacia este tautómero y no existe una forma predominante clara.

En 2014, Antonov, L. *et al.* llevaron a cabo un detallado estudio experimental y teórico del efecto del agua sobre la tautomería ceto-enólica de la curcumina (20). Estos autores concluyen que en una mezcla 90% de agua - 10% de etanol, la forma dicetónica (**1a**) predomina.

En entornos no polares la curcumina existe como un tautómero *cis*-enol de conformación cerrada con un enlace de hidrógeno intramolecular (IMHB, intramolecular hydrogen bond), mientras que en disolventes polares adopta una conformación abierta con un enlace de hidrógeno intermolecular (Figura 7).

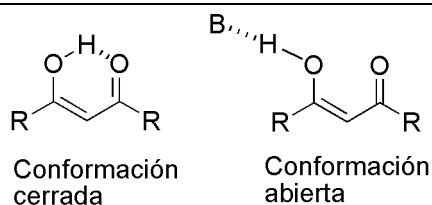


Figura 7. Formas cerrada y abierta del enol; B es un disolvente aceptor de enlaces de hidrógeno.

Veamos a continuación una serie de propiedades de la molécula que hacen que tenga un comportamiento

ser parcialmente soluble en agua y en disolventes orgánicos), mostrando polaridad en la parte central de la molécula (puente dicetónico α,β -insaturado); aunque en la bibliografía suele referirse a ella como lipófila, se ha demostrado que la solubilidad de la curcumina en heptano es más baja que en ácido heptanoico debido a su polaridad.

Otra característica estructural importante es la tautomería ceto-enólica presente en la curcumina y los curcuminoides en general (Figura 6). Hay que notar que hay dos formas enol **1b** idénticas, dependiendo del carbonilo que se enoliza, fenómeno común con la acetilacetona (pentano-2,4-diona) y con el dibenzoilmetano (1,3-difenilpropano-1,3-diona) (19).

característico y unas determinadas interacciones con el entorno.

a) *La estructura dicetónica α,β -insaturada puede comportarse como dadora o aceptora de enlaces de hidrógeno*

Esta propiedad deriva directamente de la última característica estructural señalada anteriormente, es decir, de la conformación abierta o cerrada que adquiere la estructura dependiendo de la polaridad del medio.

En un entorno polar como el medio fisiológico, encontraremos la curcumina en su forma abierta, pudiendo interactuar con moléculas de agua o grupos polares proteicos. En cambio en la forma cerrada el H enólico forma parte de una interacción intramolecular.

b) *Capacidad dadora y aceptora de los grupos OH del anillo fenólico*

A medida que el puente ceto-enol satura su actividad dadora o aceptora de enlaces de hidrógeno, adquieren importancia los grupos OH de los anillos fenólicos.

c) *Capacidad aceptora de los grupos metoxi*

Entra en juego el tercer grupo funcional importante en la molécula, OMe, que en este caso sólo es aceptor de enlaces de hidrógeno.

d) *Alto nivel de coordinación con metales multivalentes y cationes no metálicos*

Esto es debido a la estructura de ceto-enol de la β -dicetona en su forma aniónica (21,22). Algunos autores piensan que la capacidad complejante también se debe, o se acentúa, gracias a la presencia de los oxígenos de los anillos fenólicos. Esta propiedad hace que la curcumina adquiera especial importancia frente a metaloproteínas pudiendo interactuar con el cofactor metálico de la

metaloproteína e inhibir la acción de esta.

Varios trabajos describen complejos de metales con la curcumina o con curcuminoides: Cu(II) (23,24), Zn(II) (25), incluido un marco metalo-orgánico (MOF, metal-organic frameworks) usando Zn(II) (26). Una revisión reciente describe los complejos metálicos de la curcumina y sus aplicaciones en el campo del cáncer debidas a su mejorada estabilidad (27).

e) Alto coeficiente de reparto (log K)

La curcumina es poco soluble en agua, su coeficiente de reparto en octanol/agua es de 3,3 aproximadamente, por lo que a pesar de la polaridad de la parte central de la molécula y los grupos adyacentes, la molécula es más lipófila, aunque como se ha mencionado antes no en su totalidad. Esta propiedad genera comportamientos específicos, así la curcumina puede interactuar con aminoácidos hidrófobos en los centros activos de la

proteína.

Otro comportamiento derivado de esta propiedad es su interacción con membranas lipófilas, en concreto con membranas de origen biológico. Varios estudios establecen que la curcumina se localiza, en membranas biológicas, en centros ricos en hidrocarburos.

Gracias al carácter anfipático, aunque preferentemente lipófilo, la curcumina también puede interactuar con los residuos proteicos transmembranosos polares gracias a la presencia del grupo dicetonico, los hidroxilos fenólicos y el grupo metoxiéter.

f) Rotación alrededor de enlaces C-C

El tautómero enólico de la curcumina posee 5 enlaces C-C libres de giro, mientras que el tautómero diceto posee 6 enlaces que pueden girar libremente (Figura 8, marcados en rojo).

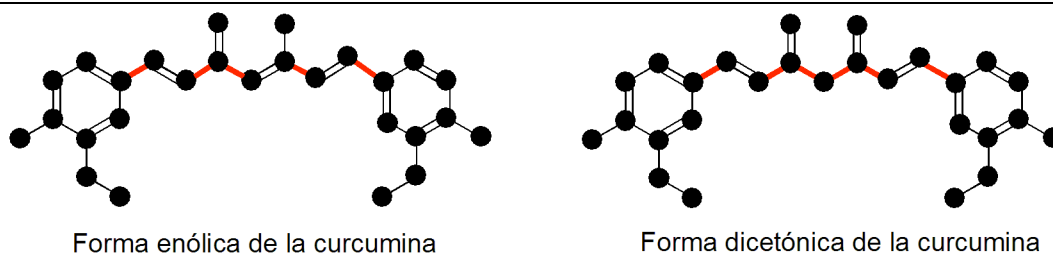


Figura 8. Posibilidades de rotación en la curcumina.

Esta flexibilidad conformacional hace que se pueda unir a una amplia variedad de residuos al poder adaptar la conformación más adecuada para maximizar el número de enlaces de H.

g) Comportamiento como aceptor de Michael

Recordemos que la reacción de Michael, o adición de Michael, consiste en la adición de un carbanión u otro nucleófilo a un compuesto carbonílico α,β -insaturado. En el contexto de esta revisión debemos distinguir dos casos: i) la adición de Michael está relacionada con la bioquímica de la curcumina y el nucleófilo es un tiol [o un derivado de selenio, como la tioredoxina reductasa (28)]; ii) la reacción se usa para modificar la estructura de la curcumina y para ello se usan diferentes nucleófilos.

La reacción de tioles con alquenos deficientes en electrones para formar enlaces C-S es una etapa

determinante en la biosíntesis de muchos compuestos biológicos (29). Ejemplos que implican a la curcumina se encuentran en las siguientes referencias: (30-35).

Síntesis que suponen la formación de enlaces C-C por reacción de Michael de la curcumina han sido descritos en varios artículos, por ejemplo (36,37).

2.2. Estabilidad

Efecto del pH (38). La curcumina es estable a pH ácidos pero inestable a pH básicos y neutros. Variando el pH, la curcumina existe de formas diferentes, que se presentan en la Figura 9. Se atribuye la elevada estabilidad de la curcumina en medio ácido a la estructura de dieno conjugado, que en condiciones neutras o básicas es destruida al ser desprotonado el OH fenólico.

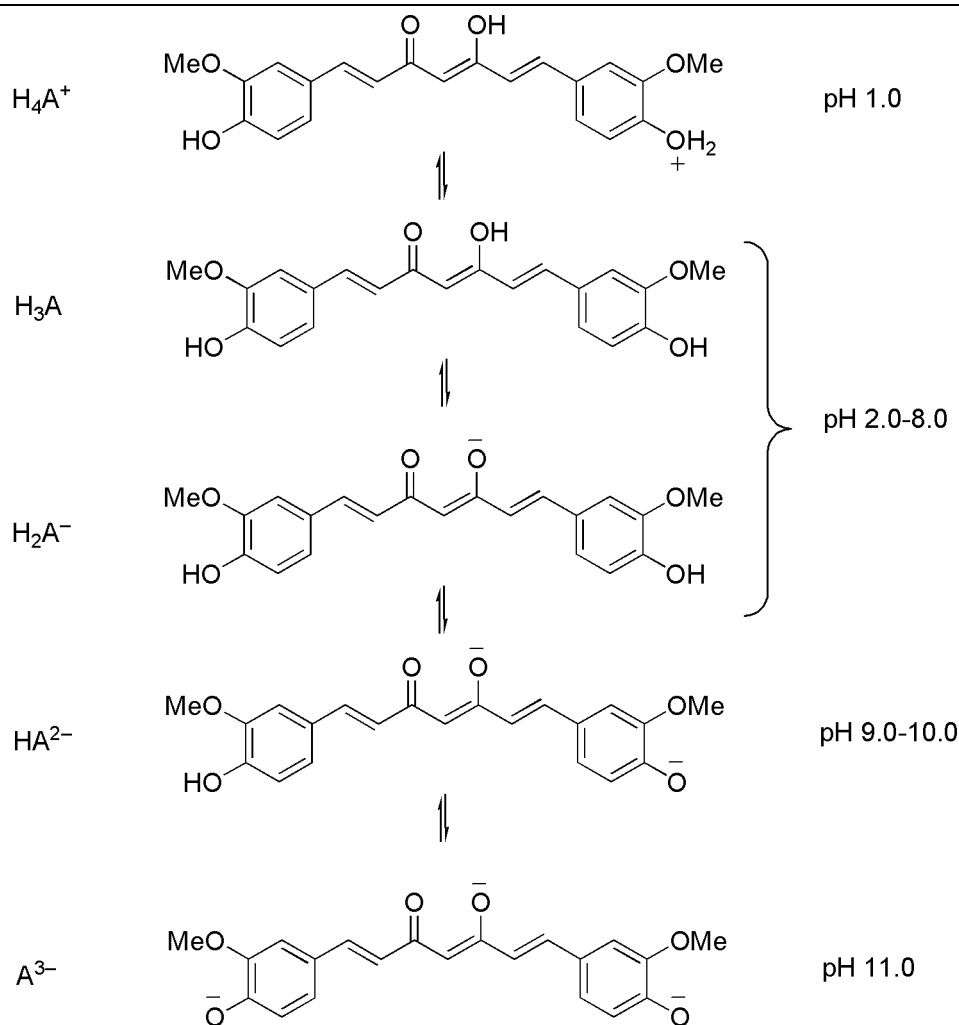


Figura 9. Equilibrios ácido-base de la curcumina.

En lo que concierne al efecto de la temperatura, la curcumina es estable a temperaturas bajas y moderadas (<80-100 °C), pudiendo manejarse sin problema a temperatura ambiente. Descompone a altas temperaturas.

2.3. Degradación

La curcumina es una molécula fotosensible, siendo este el principal método de degradación molecular, además de la degradación química (39). Se ha demostrado que los productos de degradación son bioactivos y contribuyen a los efectos farmacológicos de la curcumina (40).

2.3.1. Degradación química

En la curcumina, la degradación química se produce por oxidación mediante peróxidos, radicales libres, e iones oxígenos (las llamadas especies reactivas del oxígeno, ROS).

También puede degradarse mediante ataques de NO, radicales dinitrógeno, *t*-butilhidroperóxido, etc. Esta degradación química está relacionada con la energía de disociación de los grupos funcionales de la curcumina. Así los OH fenólicos poseen en torno a 80 kcal·mol⁻¹ de

energía de disociación, 90 kcal·mol⁻¹ para el H central y 98 kcal·mol⁻¹ para el H enólico. Estos datos permiten anticipar que los primeros grupos en ser atacados en la degradación química serán los OH fenólicos. Schneider C. *et al.* han discutido la relación entre degradación y metabolismo y sugieren que la polifarmacología de la curcumina puede estar ligada a sus numerosos productos de degradación (41).

2.3.2. Degradación fotoquímica

La curcumina posee grupos cromóforos y es, por lo tanto, fotosensible. La degradación fotoquímica se produce independientemente del entorno químico y tiene lugar incluso en estado sólido. Sin embargo, la composición, la cinética y la abundancia relativa de los productos de degradación difieren dependiendo del estado físico del compuesto y las condiciones de la degradación.

La degradación fotoquímica a través de luz visible ocurre mediante especies reactivas de oxígeno (ROS, reactive oxygen species) producidas por la curcumina a través del estado triplete de esta. Este procedimiento se da a través de la llamada transferencia fotogenerada al

oxígeno molecular y transferencia energética a ROS. Notemos que se han descrito colorantes derivados de curcuminoides, que tienen una excelente fotoestabilidad (42).

Una vez vistos los diferentes mecanismos de degradación, la Figura 10 contiene los productos de la

degradación de la curcumina: el (2*Z*,5*E*)-2-hidroxi-6-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-4-oxohexa-2,5-dienal (6), el feruloilmetano (7), el ácido ferúlico (5) y la vainillina (8) (38, 43,44).

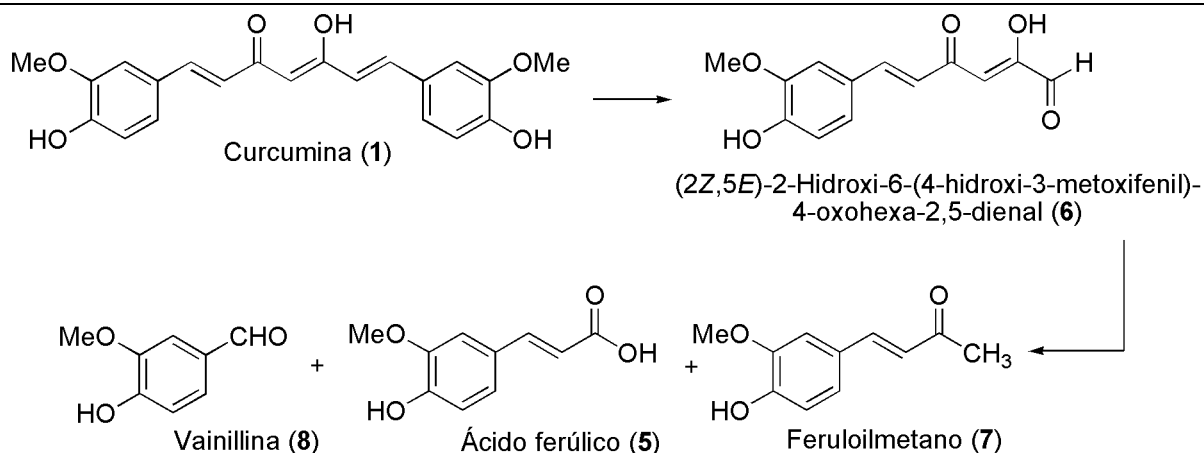


Figura 10. Productos de degradación de la curcumina.

2.4. Estructura cristalina

La curcumina presenta polimorfismo (45): tres formas cristalinas han sido caracterizadas por difracción de rayos X (trimorfismo), con colores que van del rojo oscuro al naranja; este problema y su relación con cristalografía, RMN de estado sólido (técnica CPMAS), cálculos teóricos (HOMO/LUMO) y tautomería han sido magníficamente discutidos por Šket B. *et al.* (46). En la base de datos de Cambridge (47) se encuentran nueve estructuras de la curcumina, todas llamadas BINMEQ (nada, 01, 02, 03, 04, 05, 06, 07 y 08), la más antigua de 1982 (48) y la más

reciente de 2012, BINMEQ08 (49). Un polimorfo pertenece (BINMEQ, el de 1982) al grupo *P2/n* y tiene una molécula independiente en la celdilla unidad ($Z' = 1$) y los dos otros a los grupos *Pca2₁* (BINMEQ06, dos moléculas independientes, $Z' = 2$) y *Pbca* (BINMEQ07, una molécula independiente, $Z' = 1$) (50). La relación entre estabilidad y polimorfismo de la curcumina ha sido discutida (51).

En la figura 11 está representada la estructura de BINMEQ06.

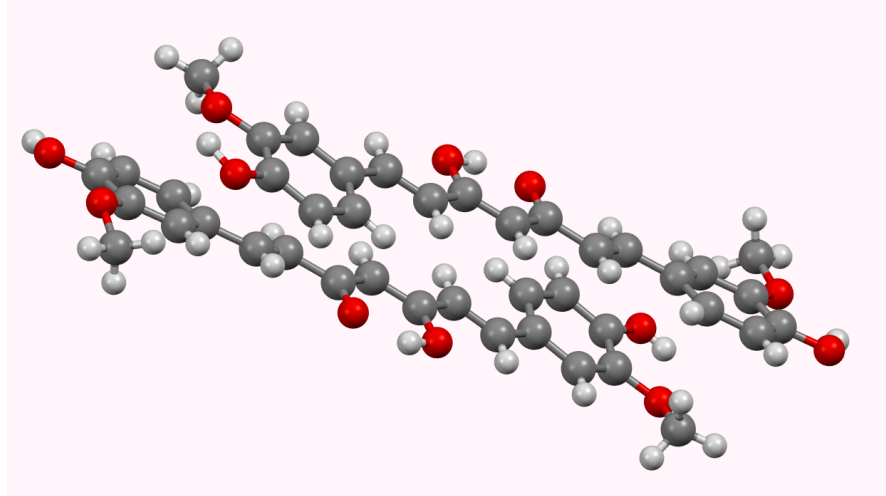


Figura 11. Estructura del polimorfo BINMEQ06 de la curcumina.

En todos los casos, la curcumina cristaliza como el tautómero *cis*-enol (**1b**) pero aparecen diferencias notables en el enlace de hidrógeno intramolecular (IMHB, intramolecular hydrogen bond). En primer lugar la

conformación del anillo de 4-hidroxi-3-metoxifenil cambia, en el polimorfo *P2/n* están en situaciones *sZ/sE* con respecto a los átomos de oxígeno del ceto-enol, mientras que en los polimorfos *Pca2₁* y *Pbca* están del

mismo lado (*sZ/sZ*).

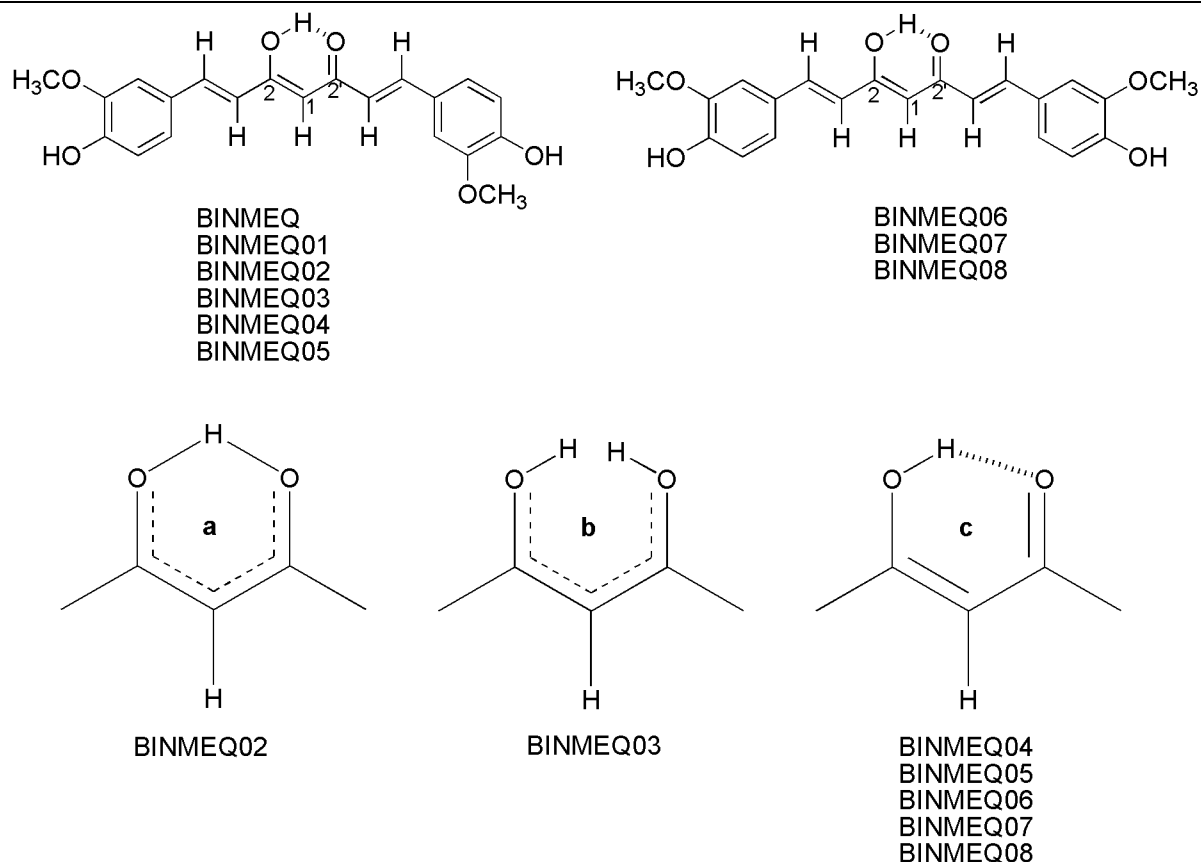


Figura 12. Estructuras cristalográficas de la curcumina.

En lo que se refiere al pseudoanillo central, las tres posibles situaciones se encuentran representadas en la Figura 12. En **a**, la corta distancia O...O lleva al protón a ocupar una posición central; esto es posiblemente un artefacto y la estructura debe ser de tipo **b** o **c**. La estructura **b** corresponde a la presencia de los dos tautómeros de tipo **1b** bien en desorden estático bien en dinámico; finalmente la estructura **c** es la esperada para **1b**.

También se han descrito cocristales de curcumina con resorcinol y con pirogalol; estos cocristales se preparan por

pulverización (molienda o grinding) en un mortero de ágata añadiendo 5 gotas de etanol (liquid assisted grinding) y son mucho más solubles que la propia curcumina en etanol-agua (52). La caracterización del cocrystal curcumina-floroglucinol ha sido particularmente difícil (53).

2.5. Estudio cuántico de los orbitales de la curcumina

Mediante métodos *ab initio* se ha podido establecer la naturaleza anfipática de la molécula, resultando la distribución de cargas en ambos tautómeros (46,54).

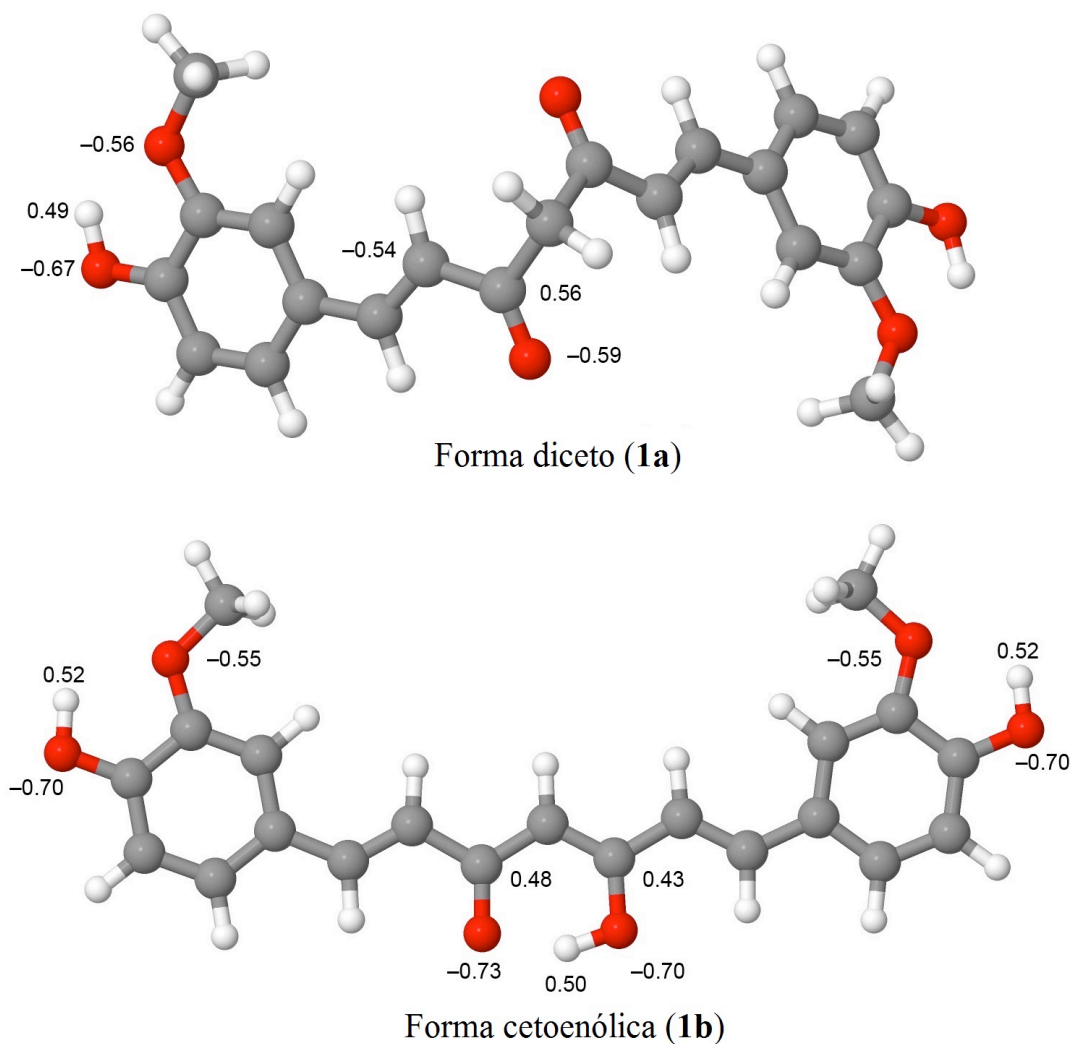


Figura 13. Distribución de cargas en los dos tautómeros de la curcumina (adaptado de las referencias 46,54).

La distribución de cargas representada en la Figura 13 explica tanto su solubilidad como la facilidad para penetrar membranas biológicas lipófilas. Por otro lado, cálculos

mecano-cuánticos permiten entender la reactividad de la curcumina a través de sus orbitales moleculares (Figura 14) (54,55).

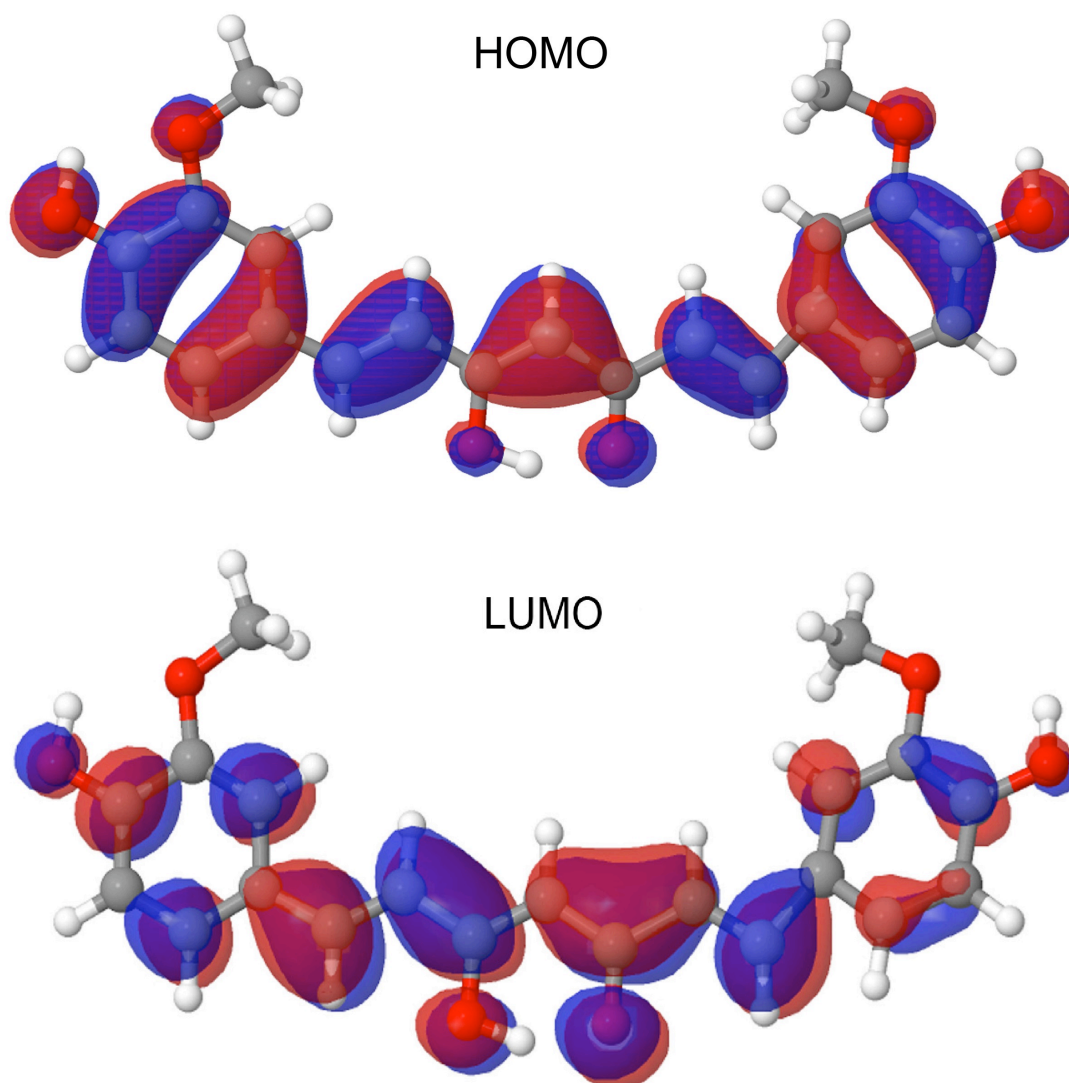


Figura 14. Orbitales moleculares del tautómero 1b de la curcumina (adaptado de las referencias 54,55)

Se puede observar la alta deslocalización de los orbitales HOMO confirmando que los enlaces entre la curcumina y otras moléculas se dan por transferencia electrónica del orbital π HOMO, a la molécula diana seguido de una transferencia de carga de la molécula diana al orbital π^* LUMO. Asimismo la coloración de la curcumina se puede atribuir a transiciones de transferencia de carga $n-\pi^*$. Ambos átomos de oxígeno de los grupos metoxi están ligeramente implicados en el HOMO pero no en el LUMO.

La poca diferencia energética entre los orbitales HOMO y LUMO y cálculos de ionización, confirman la baja dureza del compuesto (teoría HSAB, Hard and Soft Acids and Bases) (56) y su tendencia a desprotonar fácilmente los OH fenólicos estabilizándose por conjugación. Esta conjugación hace que la molécula se estabilice rápidamente después de unirse a un compuesto o centro activo.

2.6. Propiedades físicas

Para completar esta primera parte de análisis químico-estructural recordaremos de manera sucinta algunas propiedades físicas del compuesto:

- El aspecto físico de la curcumina es el de un polvo amarillo si cristaliza en medio ácido y rojo si lo hace en medio neutro-básico, formado por finas agujas.
- Punto de fusión de 183 °C.
- Picante, olor fresco reminiscencia de dulce de naranja y jengibre.
- Ligeramente acre, sabor amargo.
- Ligeramente fluorescente.
- Densidad: 1.28 g/cm³.
- Número de registro CAS, 458-37-7.

3. ANÁLISIS E IDENTIFICACIÓN

3.1. Métodos de extracción

El aislamiento y purificación de la curcumina es complicado y funciona con bajos rendimientos. Los extractos purificados de las tres especies curcuminoides arrojan un porcentaje de 75-81% de curcumina (**1**), 15-19% de desmetoxicurcumina (**2**) y 2.2-6.6% de bisdesmetoxicurcumina (**3**). A continuación se enumeran algunos métodos de extracción de las tres especies curcuminoides:

- Como se comentó en el apartado anterior, la curcumina es soluble en disolventes orgánicos e insolubles en agua, por lo que obviamente un primer método de extracción se realiza mediante disolventes orgánicos.

Así Janaki N. y Bose J. L. en 1967 (57), extrajeron los rizomas molidos y secos con hexano. Posteriormente, utilizaron benceno separando los curcuminoides de los aceites y grasas presentes en la planta, aunque con un rendimiento muy bajo del 1.1%. Para su purificación se recristalizó en etanol.

Otros métodos de extracción con disolventes orgánicos dan rendimientos entre el 2% y el 5% (hexano-metanol, por ejemplo). En caliente, los rendimientos incrementan moderadamente.

- La extracción con fluidos supercríticos mejora el rendimiento obtenido (58). Así, en el año 2000, Baumann W. *et al.* obtuvieron un 10% (59).

- Mediante la extracción asistida por microondas (MAE), técnica más selectiva y rápida y con posibilidad de realizarla en polvo, irradiando con microondas la muestra entre 2 y 4 min. se obtuvo un rendimiento ligeramente superior a los anteriores (60).

- Por último los menores rendimientos se obtienen mediante la técnica de hidrodestilación.

3.2. Métodos de identificación

La curcumina es una molécula cromófora que absorbe luz a una longitud de onda determinada. Por espectrofotometría UV se localiza un pico de máxima absorción hacia 425 nm (Figura 15). Naturalmente, el espectro depende del pH y del disolvente (61,62).

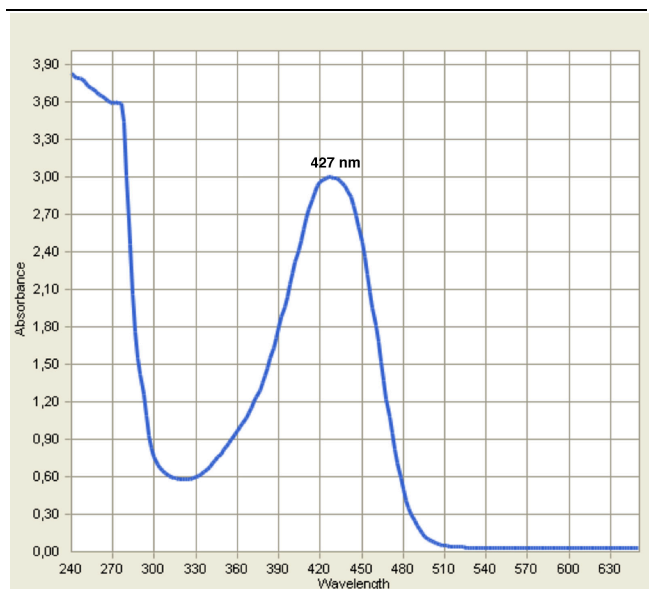
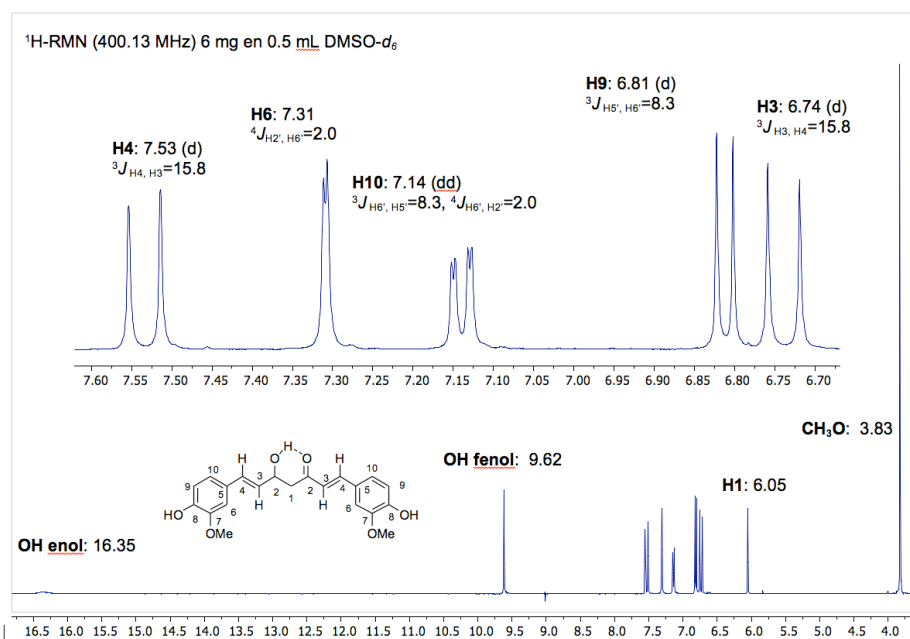


Figura 15. Espectro ultravioleta de la curcumina en etanol 95% determinado con un espectrofotómetro UV-visible Varioskan de Thermo Scientific.

Por otra parte los espectros RMN tanto de ^1H como de ^{13}C (Figura 16) permiten la identificación de la curcumina.



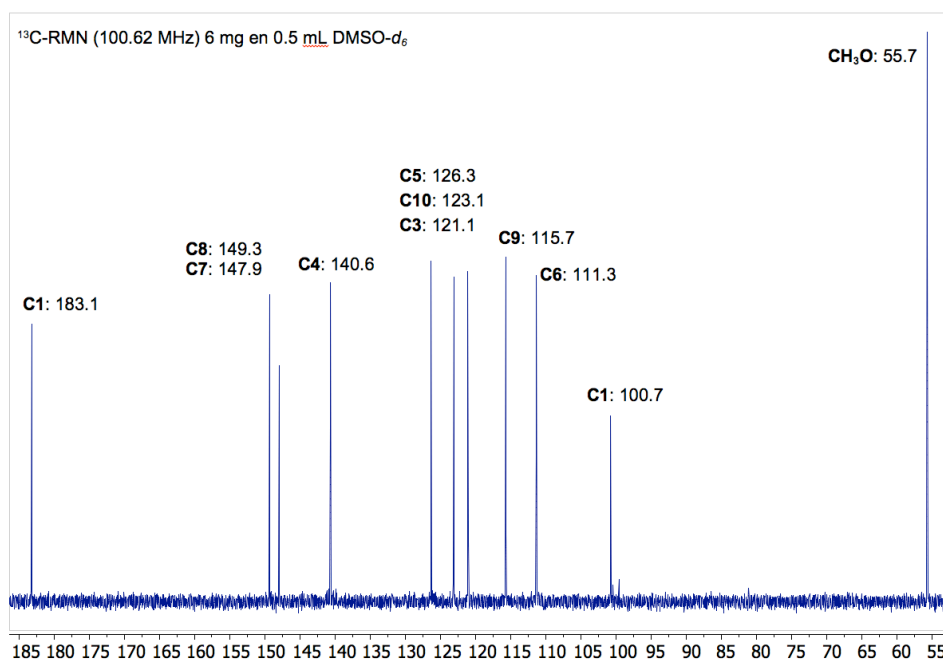


Figura 16. Espectros RMN (^1H y ^{13}C) en $\text{DMSO-}d_6$ del tautómer 1b la curcumina; registrados en un espectrómetro Bruker DRX 400 (9.4 Tesla) a 300 K.

Para el uso de la RMN de estado sólido en la caracterización de los polimorfos de la curcumina (46). Dicha técnica ha sido utilizada para estudiar el efecto de la curcumina sobre la estructura de membrana artificiales (63).

Otro método complementario a la RMN para identificar y determinar la estructura es la espectrometría de masas, que permite conocer los patrones de

fragmentación de la molécula y a partir de estos reconstruirla (Figura 17). Así en el caso de la curcumina, el uso combinado de la cromatografía de gases y de la espectrometría de masas ha permitido la determinación cuantitativa de los ocho componentes del rizoma y de la raíz tuberosa de la *Curcuma longa* (64).

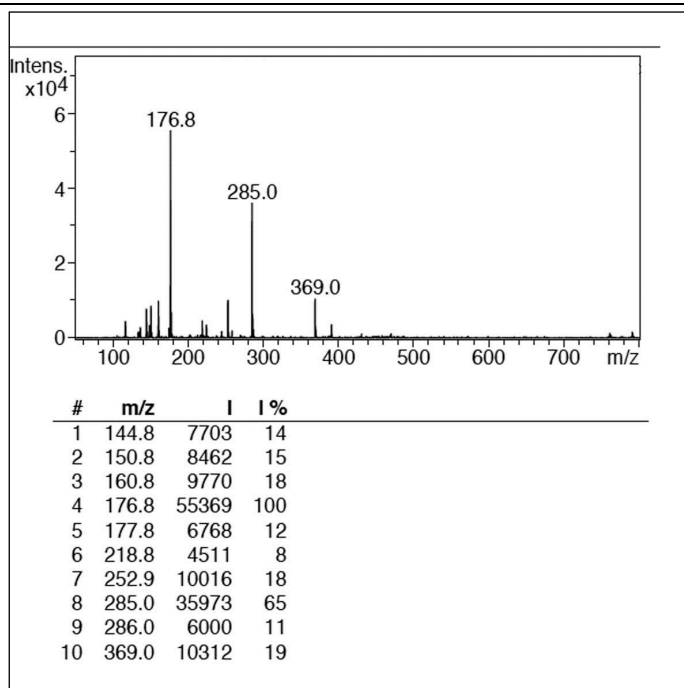


Figura 17. El espectro de masas de la curcumina realizado mediante LC-MS con un equipo de HPLC 1100 de Agilent acoplado a un Espectrómetro de Masas de Trampa de Iones Bruker, modelo Esquire 3000.

La espectroscopía infrarroja (Figura 18) permite la identificación sobre todo de grupos funcionales. Mucho menos potente que la RMN o la espectrometría de masas,

es más una técnica de identificación que de determinación, aunque obviamente complementa a las anteriores.

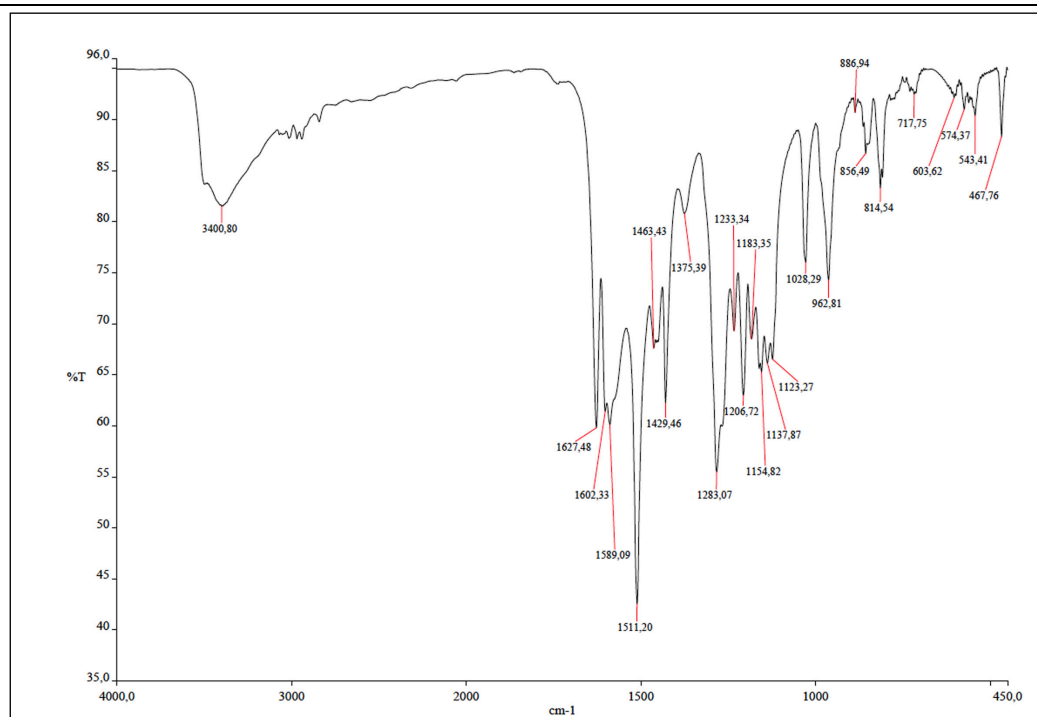


Figura 18. Espectro infrarrojo de la curcumina en pastilla de KBr; registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer FT-IR modelo Spectrum-One.

En el espectro se detecta una banda de tensión O-H enlazado a un aromático a 3.400 cm^{-1} . Asimismo se observa el perfil de la banda intensa de C=O sobre los 1500 cm^{-1} . En la región de la huella dactilar del IR se puede observar el perfil de un grupo aromático trisustituido (2 bandas alrededor de 800 y 850 cm^{-1}). La curcumina y los otros componentes de la cúrcuma han sido separados por HPLC y caracterizados por espectroscopía en el infrarrojo cercano (NIR, near infrared spectroscopy) (65).

La técnica de separación que ofrece resultados más satisfactorios es la cromatografía. Además de separación molecular, puede servir de identificador atendiendo al perfil de velocidades de elución. Esta técnica se puede realizar mediante varios métodos.

En la Figura 19 se representa el perfil cromatográfico obtenido para una disolución $0,5\text{ mg/ml}$ de curcumina en metanol, y donde el pico con un tiempo de retención de 3 minutos pertenece a la curcumina.

3.3. Métodos de separación

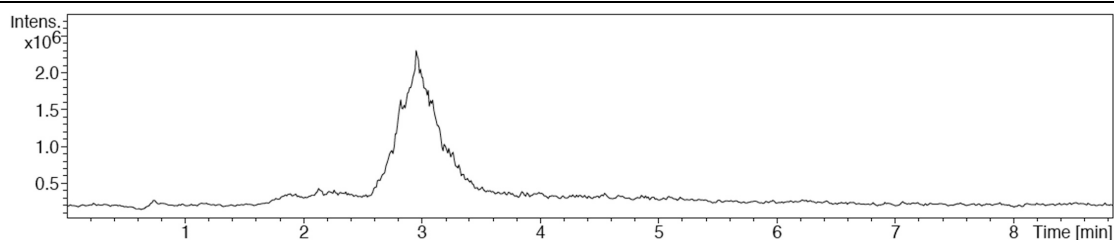


Figura 19. Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) de la curcumina.

La cromatografía en capa fina ha sido utilizada con éxito para separar los componentes 1-3 de la cúrcuma (66). También se ha aplicado la cromatografía de fluidos supercríticos (SCF de supercritical fluid chromatography), método que utiliza fluidos en el punto crítico de presión, capaces de eluir más rápidamente y dar una resolución mayor (67).

4. ACTIVIDAD BIOLÓGICA

La curcumina presenta un importante potencial terapéutico, debido a la diversidad de moléculas diana sobre las que puede actuar, en diferentes patologías (Figura 20).

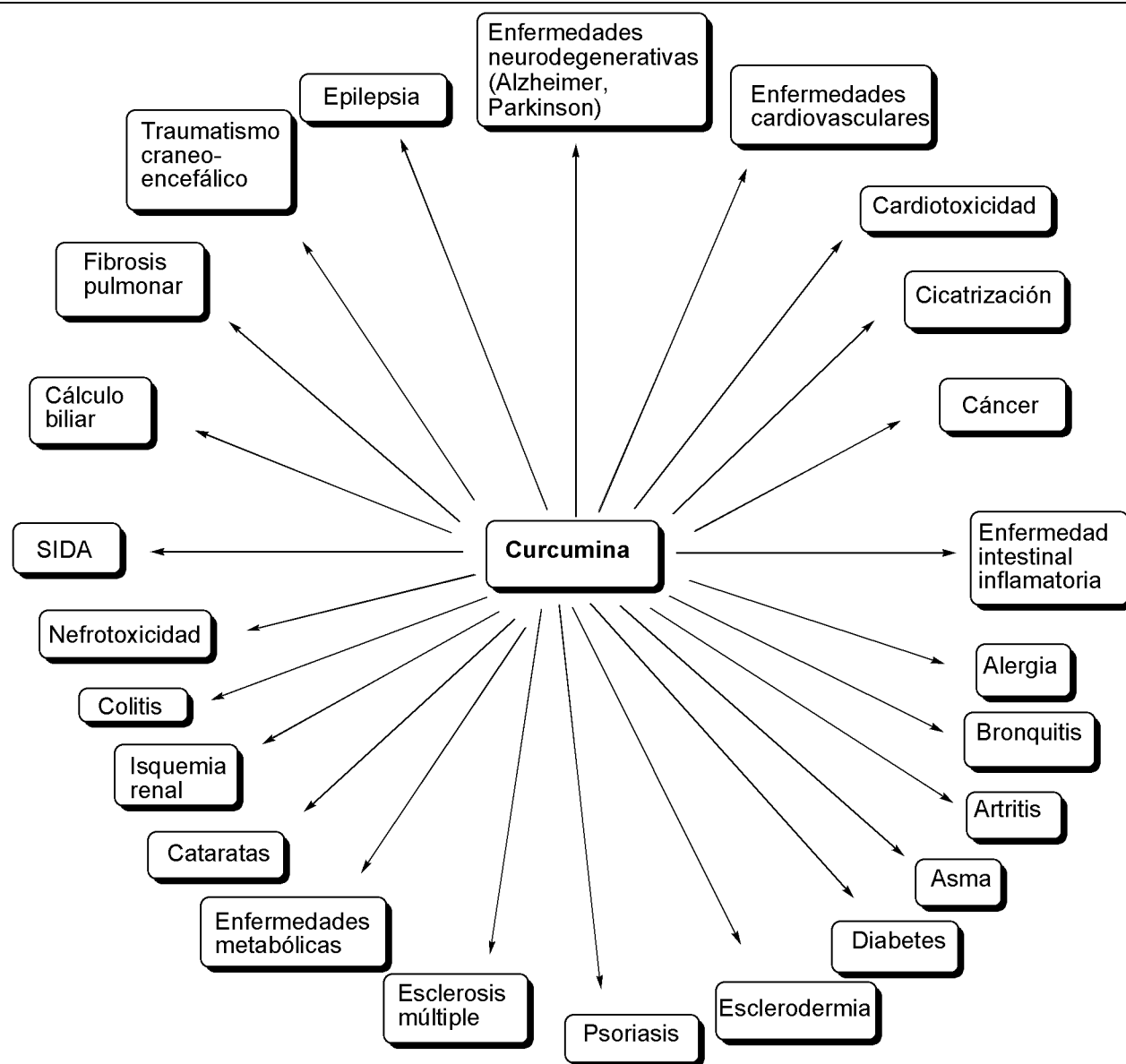


Figura 20. Actividades biológicas de la curcumina.

Debido a que es una molécula altamente pleiotrópica o pluripotente, la curcumina presenta diferente actividad biológica dependiendo del nivel estructural en el que nos centremos. Puede actuar directamente y modular la actividad de moléculas diana, o puede actuar indirectamente para regular determinadas funciones. Se han encontrado más de treinta proteínas diferentes que interactúan directamente con la curcumina, incluyendo ADN polimerasa, quinasa de adhesión focal (FAK), tioredoxina (TRX) reductasa, proteína quinasa (PK) C, lipoxigenasa (LOX), tubulina, el factor nuclear-kappa B (NF- κ B) y la actina (68). También se ha demostrado que la curcumina puede unirse a ciertos iones metálicos divalentes tales como Fe, Cu, Mn y Zn formando complejos con alto potencial farmacológico.

4.1. Mecanismos de acción de la curcumina

En este apartado se estudiarán algunos ejemplos del mecanismo mediante el cual la curcumina actúa sobre determinadas moléculas en diferentes enfermedades.

4.1.1. Comportamiento anticancerígeno.

Las citas bibliográficas sobre las relaciones de la curcumina con el cáncer son muy numerosas, por ello sólo incluimos algunas (69-82). El principal mecanismo de la curcumina sobre las células cancerígenas, es inducir la apoptosis de dichas células.

Una hipótesis aceptada es que la curcumina altera el ciclo celular mediante tres vías (83):

- vías dependientes de ciclina;
- vías independientes del factor de transcripción p53;

- vías dependientes del factor de transcripción p53.

Para comprender el proceso de la apoptosis, primeramente se describirá sucintamente el factor de transcripción p53, en cuyo funcionamiento está implicada la tiorredoxina reductasa, enzima esta última sobre la que actúa la curcumina y sus derivados.

Un factor de transcripción es una proteína que participa en la regulación de la transcripción del ADN, pero que no forma parte de la ARN polimerasa. Los factores de

transcripción pueden actuar reconociendo y uniéndose a secuencias concretas de ADN, uniéndose a otros factores, o uniéndose directamente a la ARN polimerasa. En concreto el p53 regula la apoptosis. Para romper la unión necesita la intervención de la tiorredoxina reductasa (28,84,85). Las tiorredoxinas son proteínas que actúan como antioxidantes, facilitando la reducción de otras proteínas a través de un intercambio tiol-disulfuro en la cisteína. Su estructura está representada en la Figura 21.

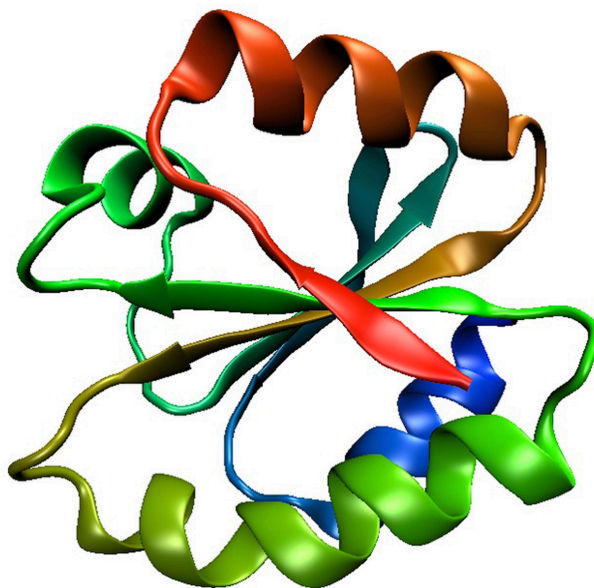


Figura 21. Estructura de la tiorredoxina.

La curcumina, como se describió anteriormente, produce la inhibición irreversible de la enzima debido a la unión covalente de Cys496/Sec497 en el sitio catalíticamente activo de la enzima mediante una adición de Michael (28).

En la Figura 22, se muestran las interacciones hidrofóbicas y enlaces de hidrógeno de la curcumina (nótese que en dicha figura falta un grupo metoxi) con el centro o sitio activo de la tiorredoxina (86).

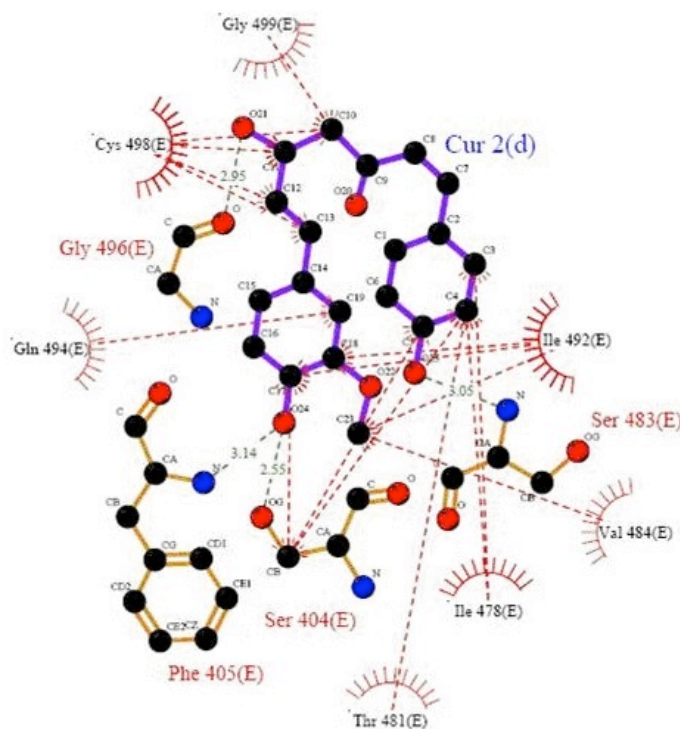


Figura 22. Curcumina en el sitio activo de tiorredoxina.

El poder de inhibición de la curcumina reside en la propia estructura de la molécula. La relación estructura-actividad viene determinada por el hecho de que la curcumina se pliega de tal manera que los grupos funcionales son capaces de interactuar con el centro activo de la tiorredoxina e inhabilitar la enzima.

Como la actividad anticancerosa de la curcumina está limitada por su pobre absorción, se han hecho muchos esfuerzos por mejorarla. Una combinación borneol/curcumina ha sido ensayada con éxito (87).

4.1.2. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

En 2010 Martínez A. editó dos volúmenes sobre la enfermedad de Alzheimer (AD, Alzheimer disease) que son de lectura obligada para todos aquellos interesados en este tema. En el volumen 2 hay dos capítulos que tratan de la curcumina (88), en particular en lo que se refiere al factor nuclear kappa B (NF- κ B).

La enfermedad se caracteriza por lesiones neuropatológicas, que consisten en placas senílicas compuestas por depósitos extracelulares de β -amiloide y por ovillos interneuronales formados por neurofibrillas consistentes en filamentos enrollados de la proteína τ citoesquelética. En este caso la curcumina puede inhibir la formación de la placa de β -amiloide, así al inhibir estas placas proteicas en la sinapsis, los impulsos eléctricos conectan diferentes partes del cerebro, la memoria es preservada y los síntomas de la enfermedad son minimizados o eliminados (89).

Analizando la estructura de la curcumina para

establecer una relación estructura-acción, se puede determinar que esta posee dos características estructurales importantes que se han asociado con muchos inhibidores de pequeñas moléculas de amiloide: i) la presencia de anillos fenólicos capaces de interrumpir el apilamiento proteico y ii) grupos enol capaces de enlace de hidrógeno, interruptores de la hoja β . El grupo fenólico de la curcumina puede interactuar con los residuos aromáticos en fibrillas amiloides interrumpiendo en el péptido apilamientos π - π , mientras que los grupos hidroxilo y unidad de cetona α,β -insaturada pueden actuar como interruptores β -hoja a través de enlaces de hidrógeno competitivo. El componente de cetona α,β -insaturada también es capaz de quelar cobre que está implicado en la formación de ovillos de proteínas τ .

Muchas son las publicaciones que relacionan la curcumina con la enfermedad de Alzheimer, tanto en lo que concierne a las placas amiloides (A β) como a la hiperfosforilación τ (90). Así encontramos ejemplos de curcumina/ β -amiloide (91) [la curcumina es un colorante específico del péptido β -amiloide (92)], mejoras galénicas por formación de nanopartículas con PLGA (93)], híbridos de curcumina y melatonina (94). Curcuminoides que mejoran la inhibición de la auto-agregación *in vitro* del péptido β -amiloide han sido descritos, se trata de potentes neutralizantes (scavengers) de radicales libres (95). Una serie de modificaciones estructurales han llevado a Schubert D. de la curcumina al compuesto J147 (una hidrazona), pasando por un pirazol, capaz de restaurar los deterioros cognitivos en ratones con enfermedad de

Alzheimer (96). Al ser la curcumina un inhibidor de la proteína quinasa II calcio/calmodulina-dependiente (CaMKII) (97) actúa como neuroprotector. Un análogo de la curcumina (**34**, Figura 29) se ha usado para ver las fibrillas por fluorescencia de infrarrojo cercano (98).

4.1.3. Actividad frente al virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

La VIH-1 PR es una proteasa con dos aspárticos en el centro activo capaz de cortar las cadenas peptídicas que se sintetizan al traducir a proteínas el código genético del virus para propagar su ciclo de vida.

La integrasa VIH-1 IN, es una proteína que originalmente se encuentra en el interior del VIH, penetra en la célula, después de la fusión, junto con el resto del material genético del virus, facilitando que, después de la

transcripción inversa, el recién creado ADN viral se integre en el ADN de la célula humana. De este modo, se consigue alterar la programación de la célula para que fabrique VIH.

La curcumina actúa directamente sobre estas dos proteínas uniéndose a ellas, provocando su inhibición. Se ha modelado el acoplamiento (docking) de la curcumina a las proteínas VIH-1 IN y VIH-1 PR (99). En la primera juega un papel importante el ión Mg^{2+} del centro activo. Como se ve hay muchas interacciones de enlaces de hidrógeno en las que participan el hidroxilo, el metoxilo o la estructura cetoenólica y la variada flexibilidad conformacional (Figura 23).

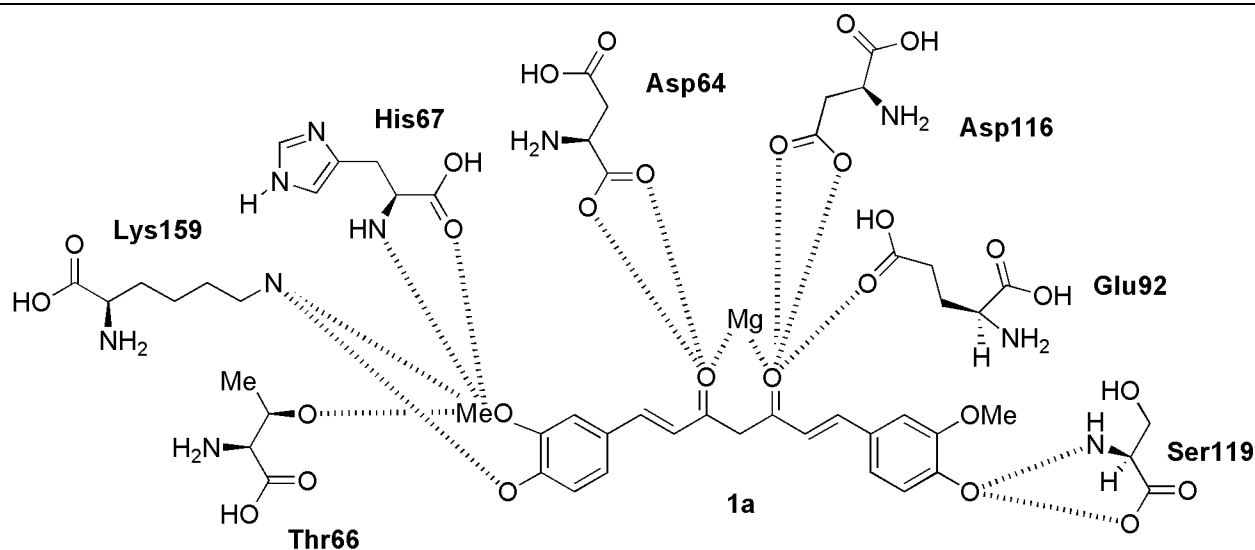


Figura 23. Acoplamiento de la curcumina con la proteína VIH-1 IN.

Pommier Y. *et al.* del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, Bethesda) han descrito como la curcumina inhibe la proteína integrasa (100-102). Se ha propuesto una combinación de curcumina y AZT (zidovudina o azidotimidina) para el tratamiento del SIDA (103).

4.1.4. Actividad de la curcumina como inmunosupresor

El efecto de la curcumina sobre la respuesta inmunológica ha sido estudiado y su relación con sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y quimioprotectoras discutida en detalle (104,105).

4.1.5. Comportamiento antiinflamatorio

La curcumina posee actividad antiinflamatoria mediante la unión directa a moléculas inflamatorias (106). Varias moléculas inflamatorias conocidas son: el factor de necrosis tumoral (TNF- α), la ciclooxigenasas COX-1 y COX-2, la α 1-glicoproteína ácida humana (α 1-GA), y la proteína de diferenciación mielóide 2 (DM-2). Analizaremos solo la unión curcumina-TNF.

El TNF es un elemento esencial del sistema inmune

producido por varios tipos de células, especialmente macrófagos. Posee actividades pro-inflamatorias y puede contribuir a una variedad de enfermedades autoinmunes, incluyendo la psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y diabetes. La curcumina puede interactuar en los sitios de unión al receptor de TNF por acoplamiento molecular (107). Varios residuos, incluyendo Leu89, Asn90, Asp105, Asn106, y Cys129, del TNF se unen a la curcumina. La curcumina muestra una interacción directa con el TNF por interacciones no covalentes, tales como interacciones hidrófobas, interacciones π - π aromáticas en Tyr201, interacciones ión- π en Lys126 y enlaces de H. También puede influir o incluso interrumpir la señal de transducción entre TNF y su receptor por unión directa, y por lo tanto suprimir la inflamación inducida.

4.1.6. Comportamiento antioxidante

La curcumina y sus derivados carbocíclicos (análogos de **4**) son buenos agentes antioxidantes mostrando una

importante actividad frente a los radicales libres (108,109).

Los antioxidantes son sustancias que protegen a las células de los efectos de los radicales libres. Los radicales libres son moléculas producidas por diversas causas, entre las que se encuentran la exposición ambiental al humo del tabaco y la radiación, o bien cuando el cuerpo degrada los alimentos.

El mecanismo de oxidación puede seguir dos rutas (Figura 24). En una de ellas se forma un radical fenoxilo (PR1) en el grupo OH fenólico y en la otra es el grupo CH₂ de la heptanodiendiona quien pierde un H' para generar el correspondiente radical (CR1).

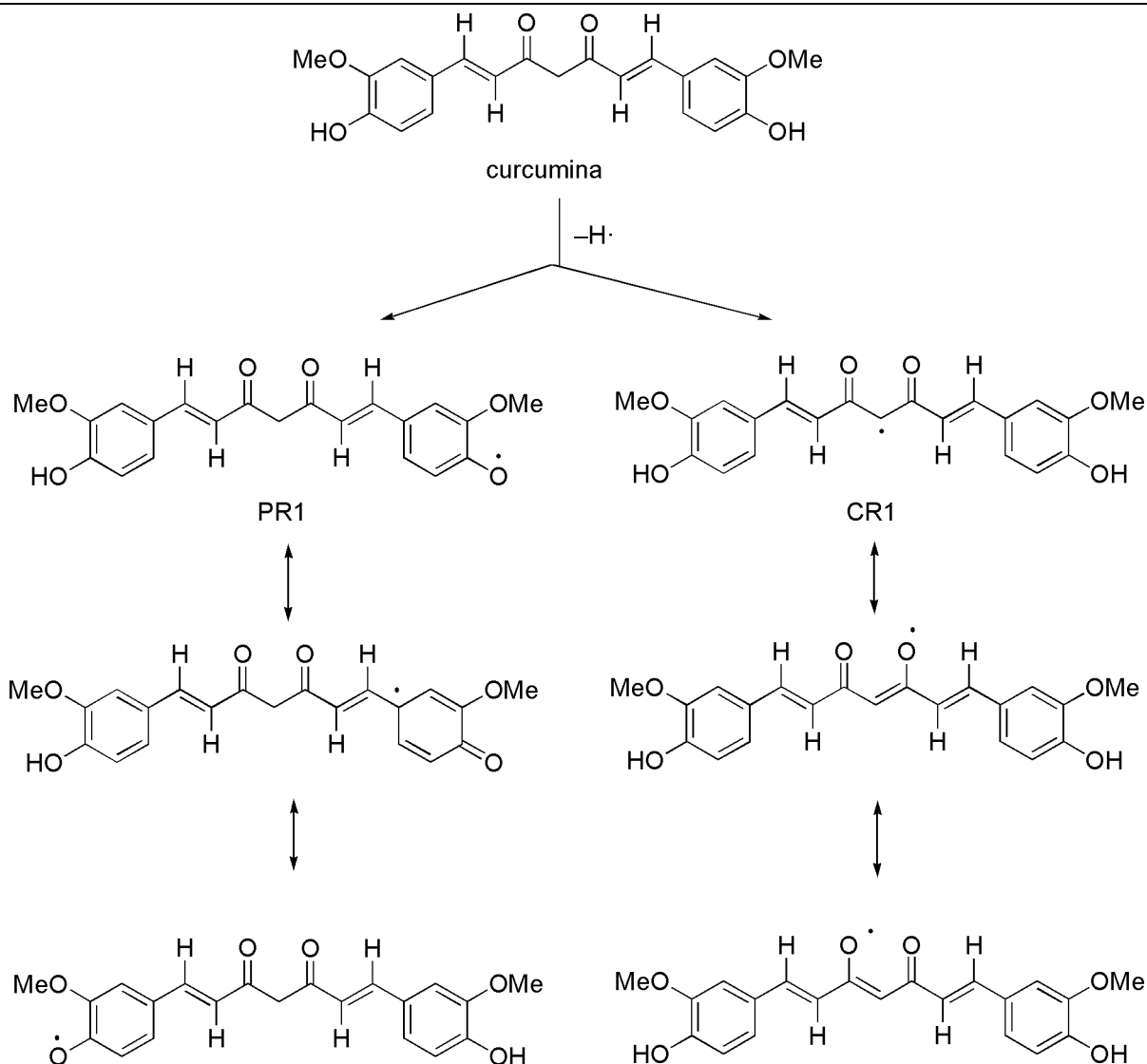
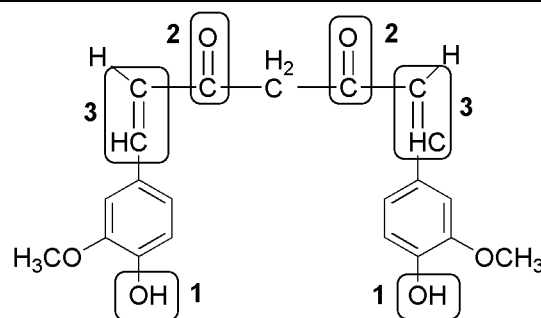


Figura 24. Mecanismos de oxidación de la curcumina.

Por estudios teóricos de la teoría del funcional de la densidad (DFT), se calcularon las energías de disociación del OH fenólico y el grupo CH₂ metilénico y se determinó que el OH fenólico poseía una energía de disociación menor que la disociación del enlace CH del CH₂ central de la curcumina **1a**, lo que sugiere que el OH fenólico es el grupo de mayor vulnerabilidad para los radicales libres en

la curcumina.

Como conclusión a este apartado podemos esquematizar la acción de la curcumina mediante la disección de la estructura por grupos de actividad (Figura 25).



1. Grupos hidróxilo: actividad antioxidante.
2. Grupos cetónicos: actividad antiinflamatoria, anticancerígena.
3. Dobles enlaces C-C: actividad antiinflamatoria, anticancerígena.

Figura 25. Propiedades de los diferentes fragmentos.

La capacidad antioxidante de la curcumina se debe a que la forma dicetónica **1a** es un potente dador de H⁺ (110). El mecanismo de la transferencia intramolecular en el enol **1b** ha sido estudiado teóricamente por métodos *ab initio* y CIS, tanto para el estado fundamental como para el estado excitado (111). Experimentalmente, el carácter antioxidante ha sido ensayado de diferentes maneras, determinando la estructura de sus productos de oxidación (vainillina, ácido ferúlico, dímero) (112), usando los ensayos TRAP (radical trapping antioxidant parameter) y FRAP (ferric ion reducing antioxidant power, o también, ferric reducing ability of plasma) (113), y en relación con su propiedad como neutralizante de radicales libres (114).

La actividad antioxidante disminuye desde la curcumina (**1**) a desmetoxicurcumina (**2**) y a bisdesmetoxicurcumina (**3**) (115). Dos mecanismos, no contradictorios, han sido propuestos para el carácter antiinflamatorio de la curcumina: activación del receptor PPAR- γ (receptor activado por el proliferador de peroxisomas) (116) y unión selectiva al receptor cannabinoide CB1 (antagonista/agonista-inverso) (117). La curcumina es útil frente al estrés oxidativo y es neuroprotector de la nefrotoxicidad inducida por cisplatino (118).

4.1.7. Relación con el óxido nítrico y las sintasas del óxido nítrico (NOS)

Se pueden resumir los trabajos que relacionan la curcumina con la sintasa del óxido nítrico (NOS) en dos grandes grupos: los de la isoforma inducible, iNOS y los

de la isoforma neuronal nNOS. Los primeros están relacionados con cáncer e inflamación (119-124) y los segundos con neuroprotección y déficit de memoria (125,126).

4.1.8. Otras enfermedades: fibrosis cística

Se ha descrito que la curcumina corrige los defectos de la fibrosis cística (FC). Ello se debe a que es un inhibidor no tóxico de la bomba Ca-adenosina trifosfato que puede ser administrada a humanos sin riesgo. Los autores concluyen que la curcumina y sus derivados son candidatos para la búsqueda de pequeñas moléculas útiles para el tratamiento de la FC y otras enfermedades relacionadas con el plegamiento de proteínas (127).

5. SÍNTESIS DE LA CURCUMINA, DERIVADOS Y ANÁLOGOS

5.1. Preparación de la curcumina

La curcumina fue sintetizada por primera vez en el año 1918 por Lampe a partir de cloruro de carbometoxiferuloilo y acetoacetato de etilo en cinco etapas y con bajo rendimiento. El método más ampliamente utilizado es el método de Pabon que consiste en la reacción de la vainillina (**8**) con acetilacetona (**9**) y óxido de boro (**10**), que dio un rendimiento inicial del 10% (128), pero que ha sido mejorado catalizando la reacción por tri-*t*-butilborato (**11**) y 1-butilamina (**12**) (Figura 26).

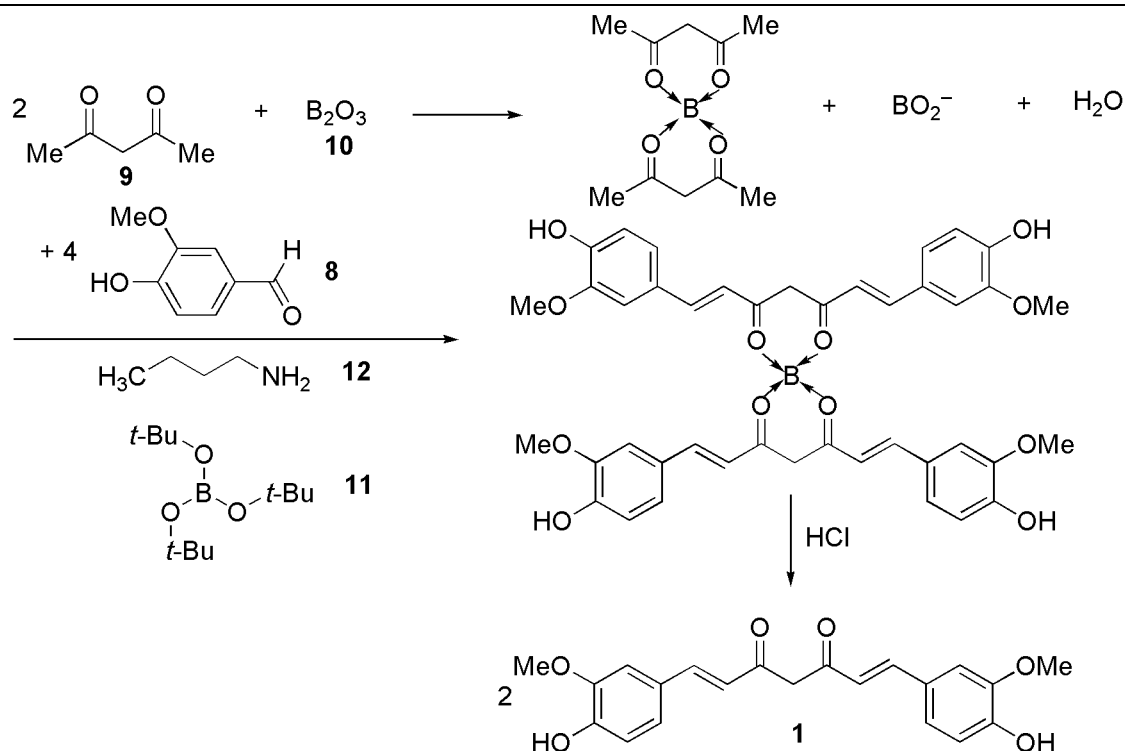


Figura 26. Síntesis de Pabon de la curcumina.

Se trata de una condensación aldólica en la que la acetilacetona actúa como nucleófilo. El boro tiene como objetivo la protección del grupo metileno central de la acetilacetona, realizando una condensación aldólica mixta, que tiene lugar en los metilenos terminales.

5.2. Derivados de la curcumina

Los derivados de la curcumina son los compuestos que mantienen el puente dicetónico α,β -insaturado de 7 carbonos con anillos bencénicos sustituidos, enlazados a ambos lados de este puente. Son sintetizados partiendo de la curcumina, y un ejemplo típico lo constituye la halogenación (cloración, bromación) regioselectiva de la curcumina en el carbono situado entre el carbonilo y el

enol (posición 1) mediante *N*-halosuccinimidas (46).

Los grupos fenólicos pueden ser acilados, alquilados, glicosilados y aminoacilados. Los grupos hidroxilo deben ser preparados por desmetilación del grupo metoxi; para la modificación del metileno del puente dicetónico se debe usar un grupo arilideno ($\text{Ar}-\text{CH}=\text{}$). Como ejemplo de derivados, la Figura 27 contiene las estructuras **13** y **14** (129). Los derivados bis-glicosilados de la curcumina son excelentes quelantes de Fe(III) (130). También se conocen derivados sililados (trimetil, trietil and tri-*t*-butil silil) en los tres OH de la curcumina, por ejemplo, tris-trimetilsililcurcumina (131).

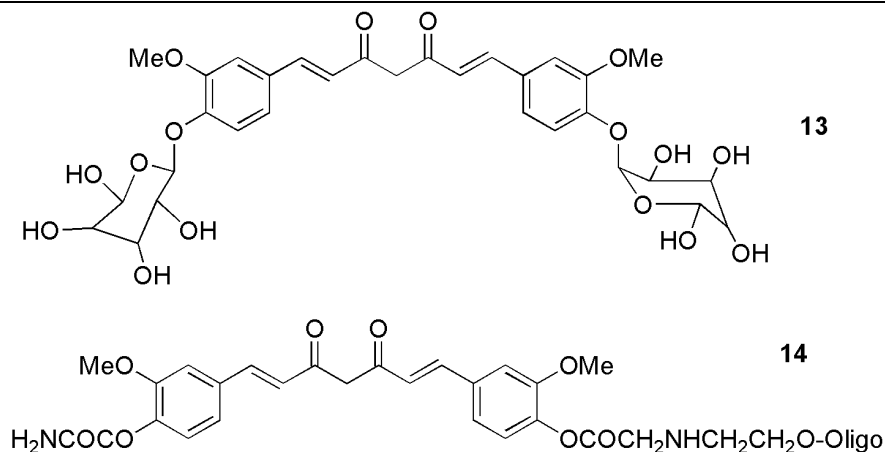


Figura 27. Derivados de la curcumina.

5.3. Análogos de la curcumina

Los análogos de la curcumina son los compuestos que presentan variaciones estructurales respecto a ella y se denominan curcuminoides. También se encuentran en este grupo aquellas estructuras resultantes de la reactividad del grupo dicetónico, por ejemplo como resultado de la

reducción o de su reacción con hidrazina, o los análogos monocarbonílicos representados en la Figura 5.

Los análogos se clasifican en naturales (Figura 28) y sintéticos (Figura 29).

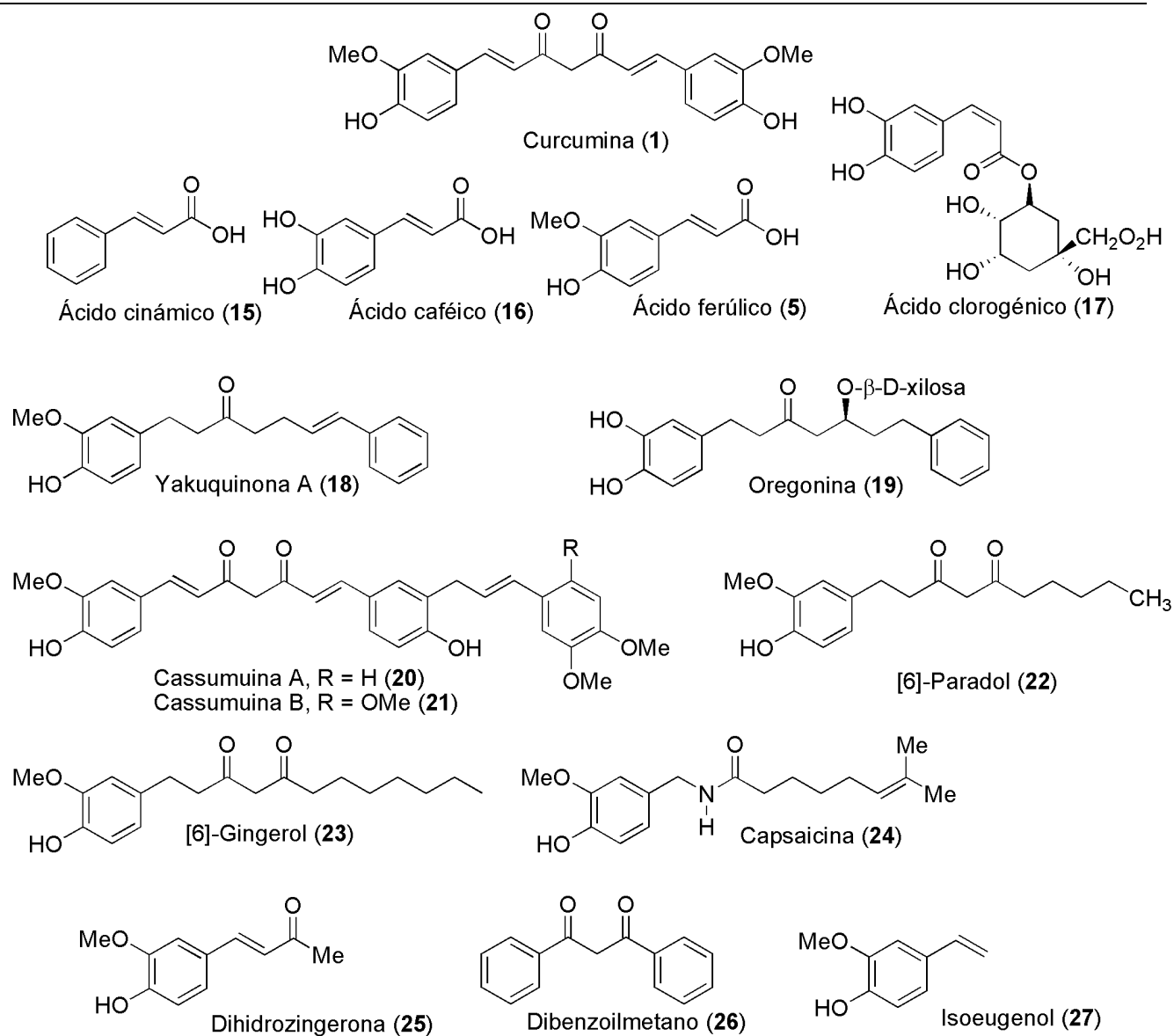


Figura 28. Análogos naturales de la curcumina.

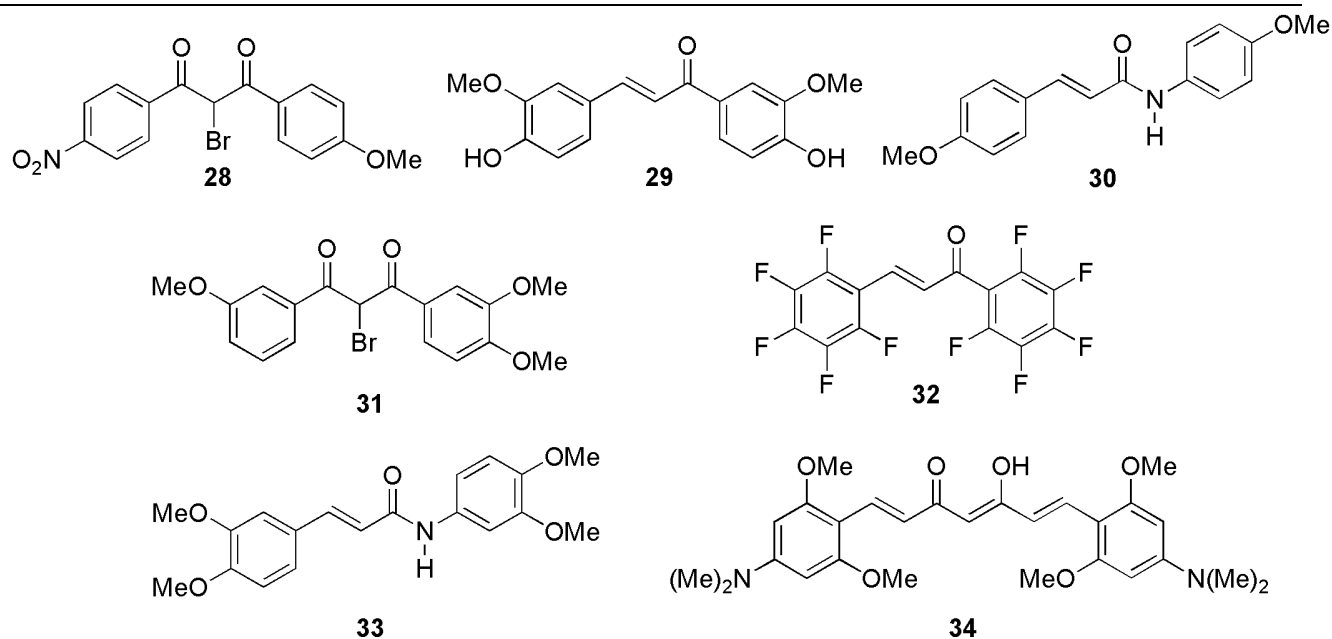


Figura 29. Análogos sintéticos de la curcumina.

En resumen, la molécula de curcumina presenta las siguientes zonas susceptibles de modificación estructural (Figura 30).

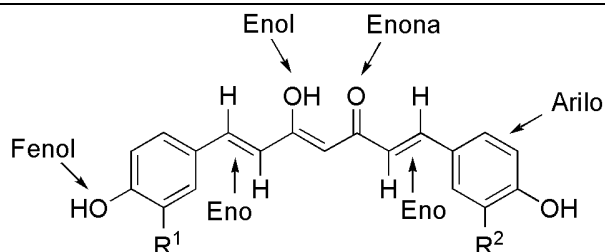


Figura 30. Zonas susceptibles de modificación estructural.

La actividad del análogo o el derivado sintético obtenido puede ser muy diversa, así por ejemplo los

análogos cíclicos suelen tener actividad anticancerígena, los derivados dipiperólicos y dactílicos presentan actividad antibacteriana, los análogos pirazólicos actividad antioxidante, etc.

5.4. Ejemplos de síntesis de derivados y análogos

Una vez introducidos los conceptos de derivados y análogos se exponen algunos ejemplos de síntesis actuales de los mismos.

a) Síntesis de derivados

Se muestra un ejemplo de acoplamiento de una sal de diazonio de anilina para la obtención de la serie de colorantes **35** (Figura 31) (132).

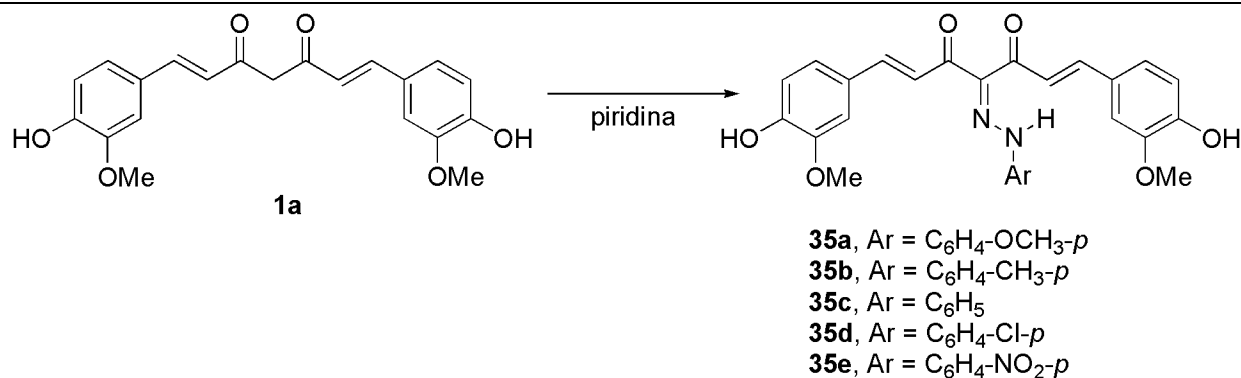


Figura 31. Colorantes derivados de la curcumina.

b) Síntesis de análogos de la curcumina asistido por microondas (MW)

Con este método se intenta diseñar una nueva vía de

síntesis de análogos mediante MW. Esto se debe a que aunque la curcumina es una 1,3-dicetona, su preparación no es fácil debido a que la condensación aldólica con la 2,4-pentanodiona se ve obstaculizada por la alta acidez de

los H del C3, siendo mas ácidos que los de C1 y C5 por lo que debe llevarse a cabo a través del ion dienolato, difícil de obtener. Un ejemplo de esquema de reacción es el

representado en la Figura 32 (133).

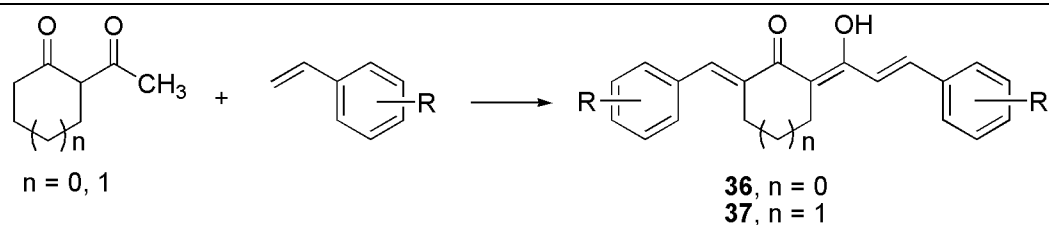


Figura 32. Síntesis de ciclocurcuminas.

c) Ciclodextrinas y curcumina

El objetivo de estas investigaciones está encaminado a mejorar la solubilidad y biodisponibilidad *in vivo* de la curcumina (134). Formalmente una reacción supramolecular (no se forman enlaces covalentes), pertenece al campo de la química anfitrión-huésped (host-guest). Se han propuesto diferentes modelos con distintas

estequiometrías, 2:1 **38** y 2:2 **39** (Figura 33). Un receptor o anfitrión en el que dos unidades de γ -ciclodextrina están unidas covalentemente por puentes -NH(CO)-CH₂-CH₂-(CO)NH- o -NH-CO-NH- permite estudiar el estado excitado de la curcumina contenida en su interior (135).

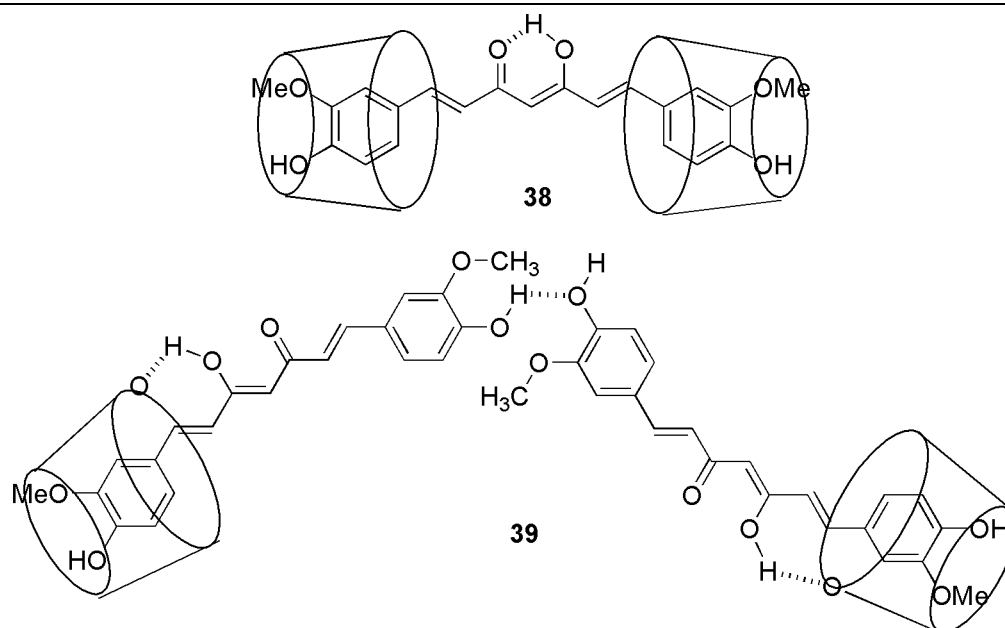


Figura 33. Complejos curcumina/ciclodextrinas.

El *p*-sulfonatocalix[4]arene ha sido utilizado como vector de la curcumina (136); también se han usado nanopartículas (137), con interesantes aplicaciones en Resonancia Magnética de Imagen (MRI).

d) Síntesis de derivados de curcumina con sustituyentes

ferrocenilo

En la Figura 34 hemos representado algunos de estos compuestos (138).

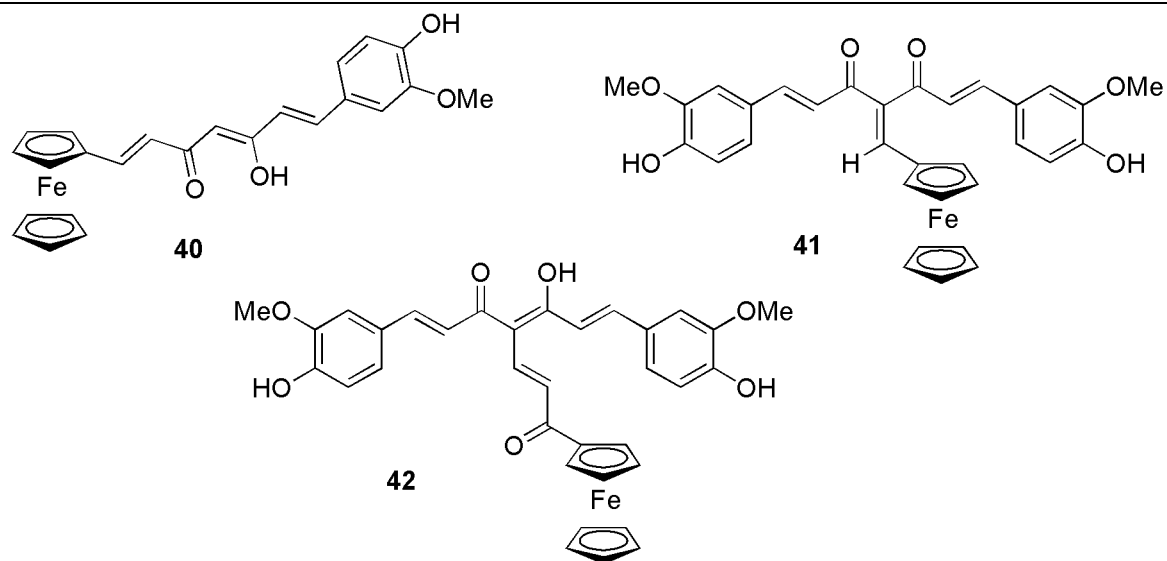


Figura 34. Ferrocenilcurcuminas.

6. SÍNTESIS DE HETEROCICLOS RELACIONADOS CON LA CURCUMINA

6.1. El heterociclo en una posición distal

6.1.1. Síntesis de fotosensibilizadores porfirínicos enlazados a la curcumina

Se trata de una nueva terapia anticancerosa no invasiva, basada en la activación fotosensibilizadora y la administración selectiva a tejidos mediante la formación de especies oxigenadas citotóxicas. Así se han preparado los compuestos **44** (a-d) a partir de **43** (Figura 35) (139).

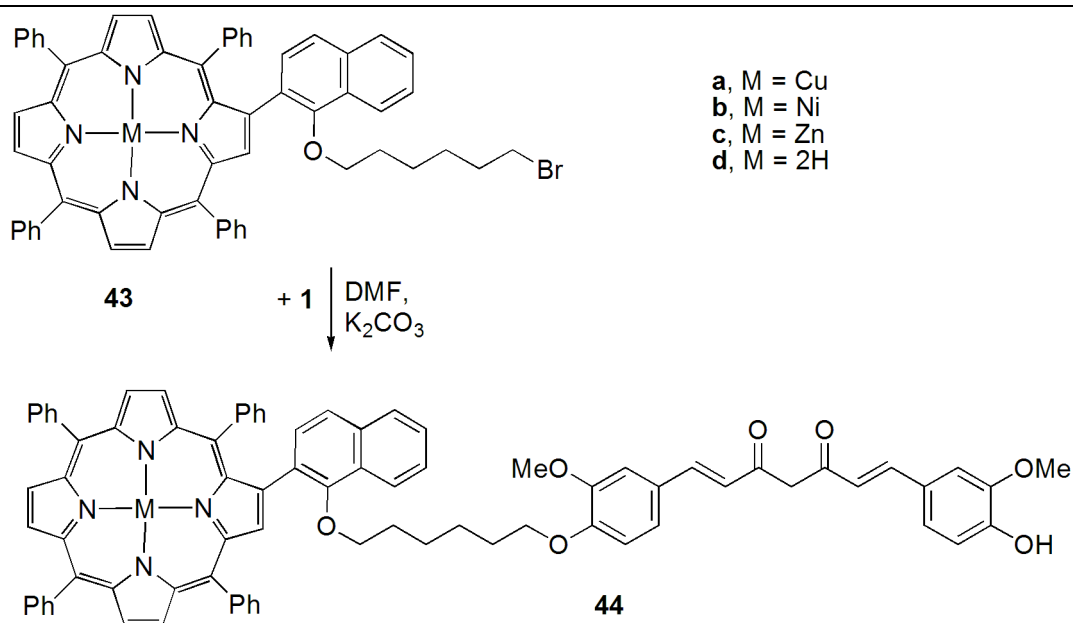


Figura 35. Curcuminoid porfirinas.

6.1.2. Un heterociclo en lugar de un fenilo

Tanto furanos como tiofenos, **45**, han sido estudiados como isómeros del fenilo de la curcumina (Figura 36) (140).

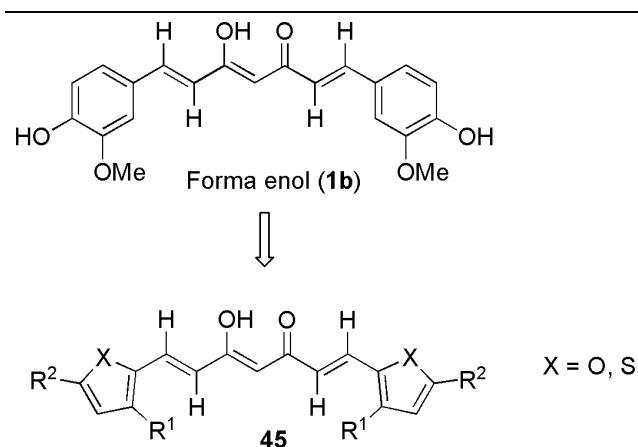


Figura 36. Análogos furánicos y tiofénicos de la curcumina.

6.2. El heterociclo en una posición intermedia

Muy poco frecuente, pues requiere bloquear la reactividad de la β -dicetona, se ha descrito un ejemplo representado en la Figura 37, donde se describe la preparación de los compuestos **46 (a-d)** partiendo de **35e** (132). Hay que señalar que las 2-pirazolinas (4,5-dihidropirazoles) **46d** tienen centros estereogénicos en sus posiciones 5 y por lo tanto **46d** es una mezcla de diastereoisómeros, aunque los autores no lo señalan. Igual ocurre con **46b** y **46c**.

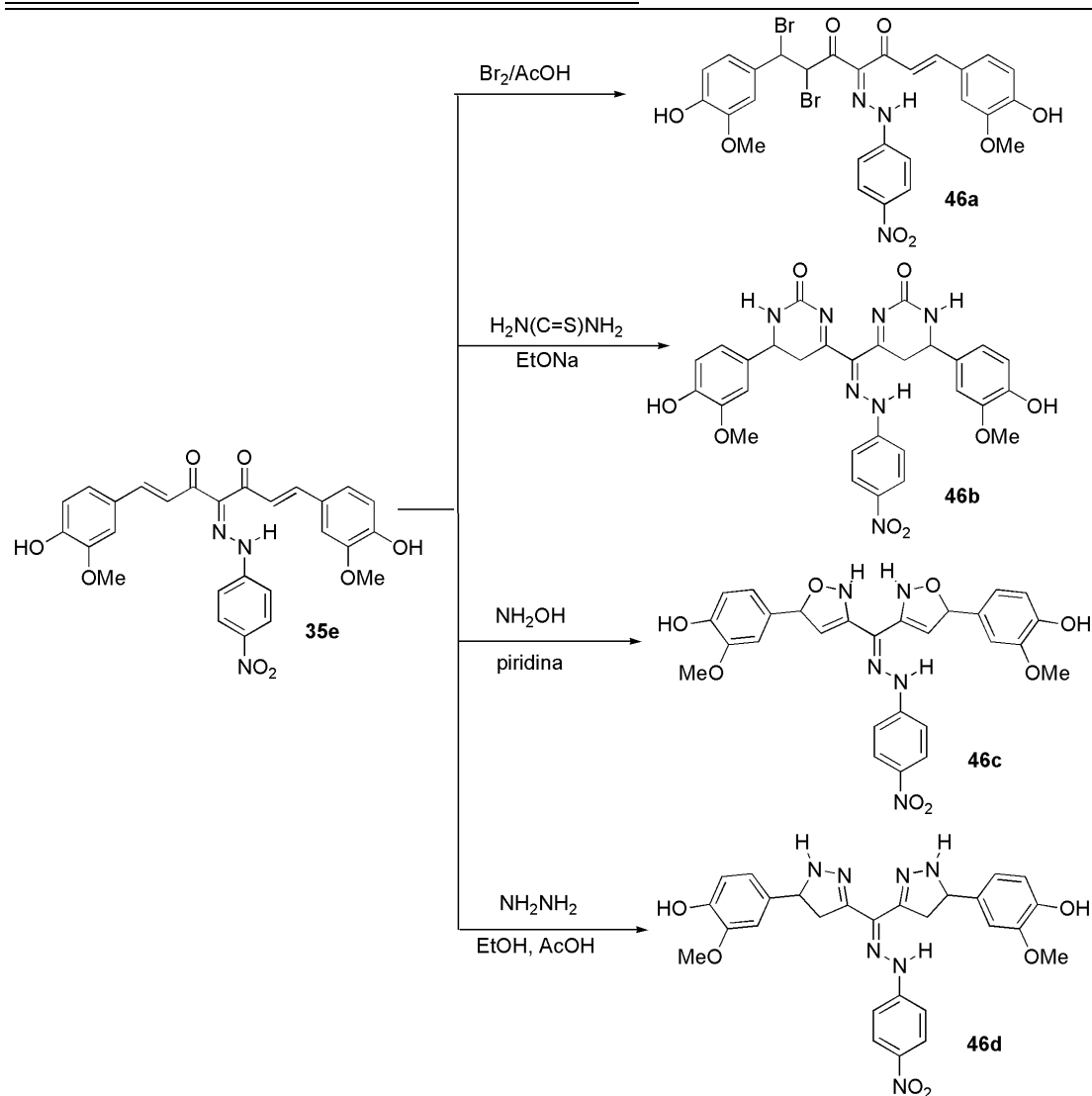


Figura 37. Derivados *p*-nitrofenilhidrazono de la curcumina.

6.3. El heterociclo en una posición central

6.3.1. Anillos de 5 eslabones

Uno de los heterociclos más utilizados es el pirazol,

pero como hemos escrito recientemente una revisión sobre pirazoles curcuminoides (149 derivados, 73 referencias) (141), remitimos al lector allí. Dado que muchos de estos pirazoles fueron preparados por reacción de la curcumina y

otras β -dicetonas curcuminoides con hidrazina, la mayoría de autores también prepararon los correspondientes isoxazoles usando hidroxilamina. En general, los isoxazoles resultaron menos activos que los pirazoles, y dicha línea de investigación está siendo abandonada; aún así, hay una publicación (142), citada en una revisión sobre las potenciales propiedades medicinales de los isoxazoles (143), donde sólo se describe el isoxazol derivado de la curcumina [el correspondiente pirazol es uno de los pirazoles curcuminoides más estudiados (141)]. Ningún isotiazol de tipo curcuminoides ha sido descrito hasta el presente, probablemente porque la

tiohidroxilamina es un reactivo muy inestable.

6.3.2. Anillos de 6 eslabones

Se han descrito tres pirimidinas preparadas a partir de la curcumina usando urea (47), guanidina (48) y tiourea (49) (Figura 38). Dichos compuestos muestran propiedades anticancerosas *in vitro*, el más interesante es 48, muy activo frente a células HT29 (cáncer de colon) (144).

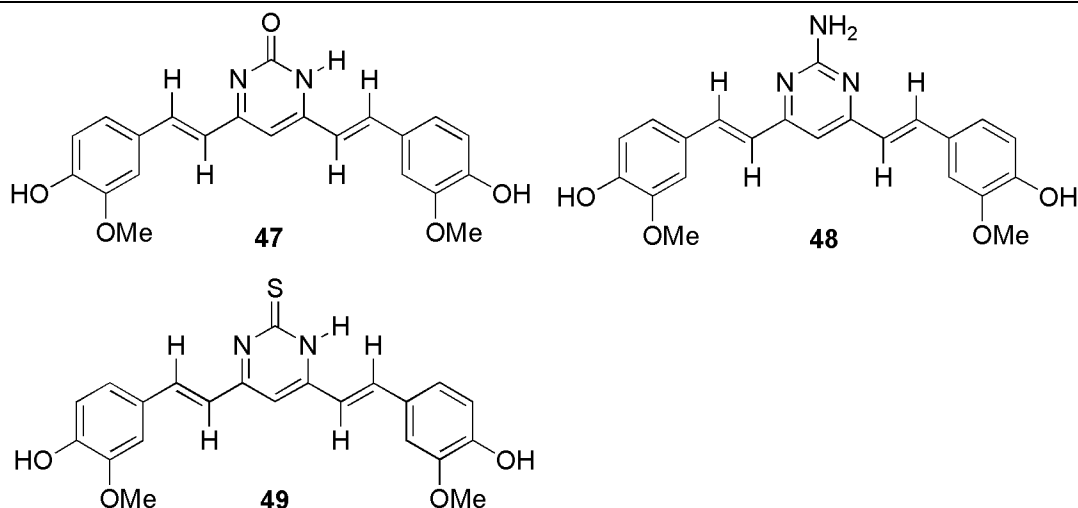


Figura 38. Pirimidinas derivadas de la curcumina.

6.3.3. Anillos de 7 eslabones

Una 3,6-dihidro-2*H*-1,4-diazepina 50 (Figura 39), ha sido preparada por reacción de la curcumina con etilendiamina y ensayada, sin éxito, frente a bacterias Gram-negativas, pero siendo más potente que la ampicilina

frente a *S. aureus* (145). Ninguna benzodiazepina, por ejemplo 51, ha sido descrita; según ciertos autores (146) la reacción de la curcumina con *o*-fenilendiamina conduce al producto abierto de doble condensación 52 (Figura 39).

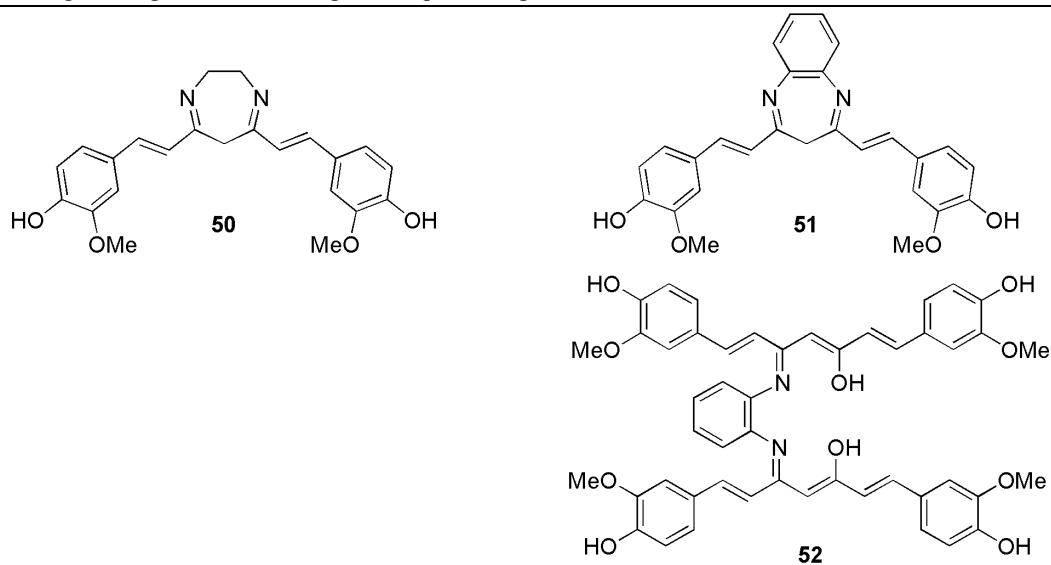


Figura 39. Diazepinas derivadas de la curcumina.

7. NUESTRA CONTRIBUCIÓN

Hemos dedicado tres trabajos a los curcuminoides y hemicurcuminoides (147-149). En el primero se ha llevado a cabo un estudio de la tautomería de compuestos β -dicarbonílicos, en especial de la curcumina (**1a/1b**) y de los hemicurcuminoides (un brazo tipo curcumina -estirilo- y el otro un metilo **53** o un fenilo **54**, Figura 40); para ello se ha usado la RMN de ^{13}C así como cálculos teóricos de desplazamientos químicos [GIAO/B3LYP/6-31G(d,p)] (147). El segundo versa sobre la tautomería de los

hemicurcuminoides **54** en disolución y en estado sólido por RMN, y también por cristalografía de rayos-X (148). Finalmente, en el último se ha extendido la estructura de los hemicurcuminoides a aquellos que tienen un grupo trifluorometilo **55** (y sustituyentes fluor en el anillo aromático) y se han llevado a cabo cálculos teóricos de sistemas periódicos (Quantum ESPRESSO) para interpretar los resultados de estado sólido (149). Nótese que en caso de los hemicurcuminoides hay dos tautómeros ceto-enol **b** y **c**.

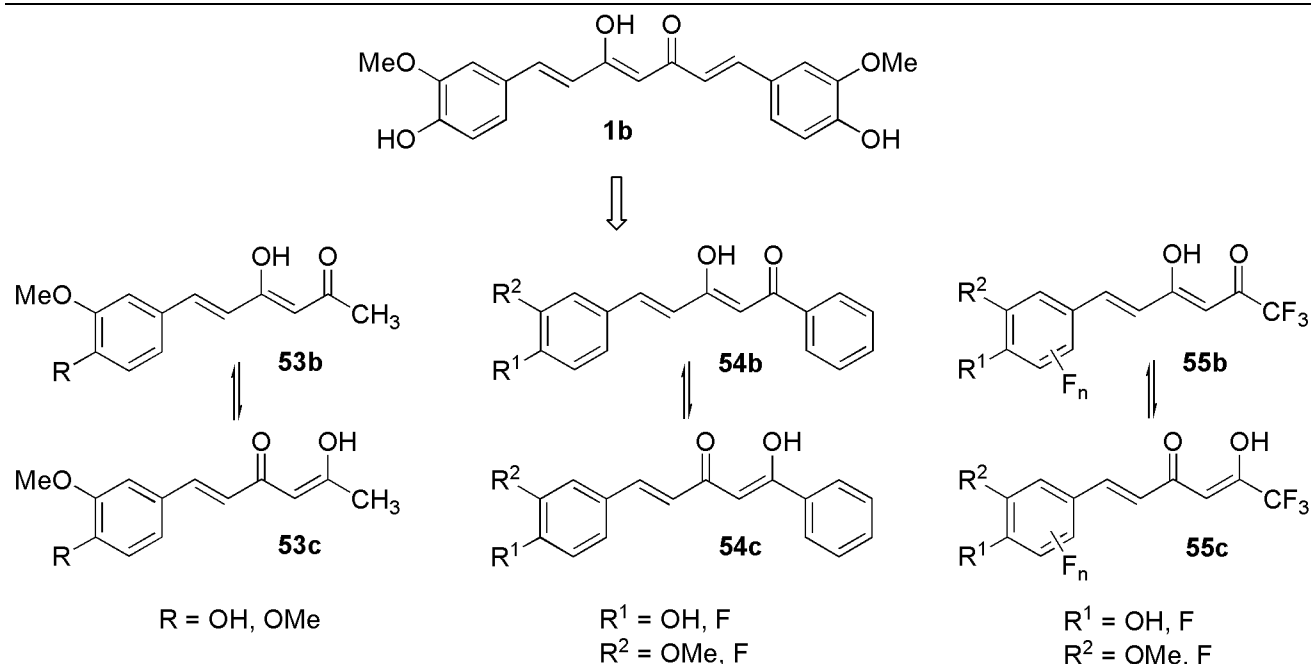


Figura 40. Hemicurcuminoides.

En la actualidad hemos iniciado la determinación del carácter antioxidante de las dicetonas hemicurcuminoides comparativamente con la curcumina, mediante su ensayo por los métodos FRAP, ABTS (ácido 2,2,azinobis(3-etilbenzotiazolín)-6 sulfónico) y DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil), con resultados satisfactorios. Se ha evaluado la citotoxicidad frente a la línea celular neuronal SH-SY5Y de neuroblastoma humano de las que han dado mejores resultados en los ensayos anteriores. Por último, se ha determinado el carácter neuroprotector como antioxidantes frente a dicha línea celular SH-SY5Y de aquellos compuestos que no presentan citotoxicidad (150).

8. AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Ministerio de Economía y Competitividad, proyecto CTQ2014-56833-R titulado "Identificación de nuevos quimiotipos con propiedades antioxidantes: síntesis y aplicaciones en diferentes patologías", por la ayuda económica.

9. REFERENCIAS

1. Aggarwal BB, Kumar A, Aggarwal MS, Shishodia S. Curcumin derived from Turmeric (*Curcuma longa*): a spice for all seasons. In: Bagchi, D, Preuss, HG, Eds. *Phytopharmaceuticals in Cancer Chemoprevention*. New York: CRC Press, 2005; pp. 349-87.
2. Maheshwari RK, Singh, A. K, Gaddipati, J, Srimal, R. C. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci* 2006; 78: 2081-7.
3. Aggarwal BB, Bhatt ID, Ichikawa H, Ahn KS, Sethi G, Sandur KS, Sundaram C, Seeram N, Shishodia S. *Curcumin - Biological and Medicinal Properties*. New York: CRC Press, 2007; 45: 297-369.
4. The molecular targets and therapeutical uses of curcumin in health and disease. Aggarwal, BB, Surj, YJ, Shishodia, S. New York: Springer, 2007.
5. Anand P, Thomas SG, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Sung B, Tharakan ST, Misra K, Priyadarsini IK, Rajasekharan KN, Aggarwal BB. Biological activities of curcumin and its analogues (congeners) made by man and mother nature. *Biochem Pharmacol* 2008; 76: 1590-1611.

6. Itokawa H, Shi Q, Toshiyuki A, Morris-Natschke S. L Lee KH. Recent advances in the investigation of curcuminoids. *Chin Med* 2008; 3, 11: 1-13.
7. Esatbeyoglu T, Huebbe P, Ernst IMA, Chin D, Wagner AE, Rimbach G. Curcumin - From molecule to biological function. *Angew Chem Int*. 2012; 51: 5308-32.
8. Subash C, Sridevi P, Wonil K, Bharat BA. Discovery of curcumin, a component of the golden spice, and its miraculous biological activities. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39: 283-99.
9. Bukhari SNA, Jantan IB, Jasamai M, Ahmad W, Amjad MWB. Synthesis and biological evaluation of curcumin analogues. *J Med Sci* 2013; 13: 501-13.
10. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK, Aggarwal BB. Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. *Biotechnol Adv* 2014; 32: 1053-64.
11. Shanmugam MK, Rane G, Kanchi MM, Arfuso F, Chinnathambi A, Zayed ME, Alharbi SA, Tan BKH, Kumar AP, Sethi G. The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. *Molecules* 2015; 20: 2728-69.
12. Al-Suhaimi EA. Curcumin induces apoptosis of 3T3-L1 adipocytes and affects molecular signals of adiponectin, AMPK and PKA. *An Real Acad Farm* 2104; 80: 720-34.
13. Lin X, Ji S, Qiao X, Hu H, Chen N, Dong Y, Huang Y, Guo D, Tu P, Ye M. Density functional theory calculations in stereochemical determination of terpecurcumins J-W, cytotoxic terpene-conjugated curcuminoids from *Curcuma longa* L. *J Org Chem* 2013; 78: 11835-48.
14. Jirásek P, Amslinger S, Heilmann J. Synthesis of natural and non-natural curcuminoids and their neuroprotective activity against glutamate-induced oxidative stress in HT-22 cells. *J Nat Prod* 2014; 77: 2206-17.
15. Weng Q, Fu L, Chen G, Hui J, Song J, Feng J, Shi D, Cai Y, Ji J, Liang G. Design, synthesis, and anticancer evaluation of long-chain alkoxyated mono-carbonyl analogues of curcumin. *Eur J Med Chem* 2015; 103: 44-55.
16. Poorghorban M, Karoyo AH, Grochulski P, Verrall R. E, Wilson LD, Badea IA. ¹H NMR study of host/guest supramolecular complexes of a curcumin analogue with β -cyclodextrin and a β -cyclodextrin-conjugated gemini surfactant. *Mol Pharm* 2015; 12: 2993-3006.
17. Li Y, Zhang LP, Dai, F, Yan WJ, Wang HB, Tu ZS, Zhou B. Hexamethoxylated monocarbonyl analogues of curcumin cause G2/M cell cycle arrest in NCI-H460 cells via Michael acceptor-dependent redox intervention. *J Agr Food Chem* 2015; 63: 7731-42.
18. Jha A, Duffield KM, Ness MR, Ravoori S, Andrews G, Bhullar KS, Rupasinghe HPV, Balzarini J. Curcumin-inspired cytotoxic 3,5-bis(arylmethylene)-1-(*N*-(*ortho*-substitutedaryl)maleamoyl)-4-piperidones: a novel group of topoisomerase II alpha inhibitors. *Bioorg Med Chem* 2015; 23: 6404-17.
19. Claramunt RM, López C, Lott S, Santa María MD, Alkorta I, Elguero J. Solid-state NMR study of the tautomerism of acetylacetone included in a host matrix. *Helv Chim Acta* 2005; 88: 1931-42.
20. Manolova Y, Deneva V, Antonov L, Drakalska E, Momekova D, Lambov N. The effect of water on the curcumin tautomerism. A quantitative approach. *Spectrochim Acta* 2014; Part A 132: 815-20.
21. González A, Marquet J, Moreno-Mañas M. Metal complexes in organic synthesis. Preparation of α -(1-adamantyl)- β -dicarbonyl compounds and 4-(1-adamantyl)-3,5-disubstituted pyrazoles and isoxazoles. *Tetrahedron* 1986; 42: 4253-7.
22. Moreno-Mañas M, Marquet J, Vallribera A. Transformations of β -dicarbonyl compounds by reactions of their transition metal complexes with carbon and oxygen derivatives. *Tetrahedron* 1996; 52: 3377-401.
23. Sundaryono A, Nourmamode A, Gardrat C, Fritsch A, Castellan A. Synthesis and complexation properties of two new curcuminoid molecules bearing a diphenylmethane linkage. *J Mol Struct* 2003; 649: 177-90.
24. Leung MHM, Pham DT, Lincoln SF, Kee TW. Femtosecond transient absorption spectroscopy of copper(II)-curcumin complexes. *Phys Chem Chem Phys* 2012; 14: 13580-7.
25. Aliaga-Alcalde N, Rodríguez L, Ferbinteanu M, Höfer P, Weyhermüller T. Crystal structure, fluorescence, and nanostructuring studies of the first Zn(II) anthracene-based curcuminoid. *Inorg Chem* 2012; 51: 864-73.
26. Su H, Sun F, Jia J, He H, Wang A, Zhu G. A highly porous medical metal-organic framework constructed from bioactive curcumin. *Chem Commun* 2015; 51: 5774-7.
27. Banerjee S, Chakravarty AR. Metal complexes of curcumin for cellular imaging, targeting, and photoinduced anticancer activity. *Acc Chem Res* 2015; 48: 2075-83.
28. (a) Fang J, Lu J, Holmgren A. Thioredoxin reductase is irreversibly modified by curcumin. *J Biol Chem* 2005; 280: 25284-90. (b) Fang J, Lu J, Holmgren A. Inhibition of thioredoxin and thioredoxin reductase by 4-hydroxy-2-nonenal in vitro and in vivo. *J Am Chem Soc* 2006; 128: 1879-85.
29. Movassagh B, Shaygan P. Michael addition of thiols to α,β -unsaturated carbonyl compounds under solvent-free conditions. *Arkivoc* 2006; 12: 130-7.
30. Youn HS, Saitoh SI, Miyake K, Hwang DH. Inhibition of homodimerization of Toll-like receptor 4 by curcumin. *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 62-9.
31. Marcu MG, Jung YJ, Lee S, Chung EJ, Lee MJ, Trepel J, Neckers L. Curcumin is an inhibitor of p300 histone acetyltransferase. *Med Chem* 2006; 2: 169-74.

32. Gupta SC, Prasad S, Kim JH, Patchva S, Webb LJ, Priyadarsini KI, Aggarwal BB. Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies. *Nat Prod Rep* 2011; 28: 1937-55.
33. Gryniewicz G, Slifirski P. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. *Acta Biochim Pol* 2012; 59: 201-12.
34. Ou JL, Mizushima Y, Wangm SY, Chuang DY, Nadar M, Hsu WL. Structure-activity relationship analysis of curcumin analogues on anti-influenza virus activity. *FEBS J* 2013; 1-12.
35. Priyadarsini KI. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules* 2014; 19: 20091-112.
36. Amolins MW, Peterson LB, Blagg BSJ. Synthesis and evaluation of electron-rich curcumin analogues. *Bioorg Med Chem* 2009; 17: 360-7.
37. Li W, Wu W, Yu F, Huang H, Liang X, Ye J. Catalytic asymmetric Michael addition with curcumin derivative. *Org Biomol Chem* 2011; 9: 2505-11.
38. Wang YJ, Pan MH, Cheng AL, Lin LI, Ho YS, Hsieh CY, Lin JK. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *J Pharm Biomed Anal* 1997; 15: 1867-76.
39. Kumavat SD, Chaudhari YS, Borole P, Mishra P, Shenghani K, Duvvuri P. Degradation studies of curcumin. *Int J Pharm Rev Res* 2013; 3: 50-5.
40. Shen L, Ji HF. The pharmacology of curcumin: is it the degradation products? *Trends Mol Med* 2012; 18: 138-44.
41. Schneider C, Gordon ON, Edwards RL, Luis PB. Degradation of curcumin: from mechanism to biological implications. *J Agric Food Chem* 2015; 63: 7606-14.
42. Bai G, Yu C, Cheng C, Hao E, Wei E, Mu X, Jiao L. Syntheses and photophysical properties of BF₂ complexes of curcumin analogues. *Org Biomol Chem* 2014; 12: 1618-26.
43. Gordon ON, Schneider C. Vanillin and ferulic acid: not the major degradation products of curcumin. *Trends Mol Med* 2012; 18: 361-3.
44. Siddiqui NA. Evaluation of thermo sensitivity of curcumin and quantification of ferulic acid and vanillin as degradation products by a validated HPTLC method. *Pak J Pharm Sci* 2015; 28: 299-305.
45. Mishra MK, Sanphui P, Ramamurty U, Desiraju GR. Solubility-hardness correlation in molecular crystals: Curcumin and sulfathiazole polymorphs. *Cryst Growth Des* 2014; 14: 3054-61.
46. Galer P, Golobič A, Koller J, Košmrlj B, Šket B. Structures in solid state and solution of dimethoxy curcuminoids: regioselective bromination and chlorination. *Chem Cent J* 2013; 7, 107: 1-20.
47. Allen FH. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising. *Acta Crystallogr Sect. B* 2002; 58: 38-388.
48. Tønnesen HH, Karlsen J, Mustard A. Structural studies of curcuminoids. I. Crystal structure of curcumin. *Acta Chem Scand* 1982; B 36: 475-9.
49. Parameswani AR, Devipriya B, Jennifer SJ, Muthiah PT. Low temperature crystal structure of 5-hydroxy-1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-hepta-1,6-dien-3-one. *J Chem Crystallogr* 2012; 42: 227-31.
50. Sanphui P, Goud NR, Khandavilli UBR, Bhanoth S, Nangia A. New polymorphs of curcumin. *Chem Commun* 2011; 47: 5013-5.
51. Thorat AA, Dalvi SV. Solid-state phase transformations and storage stability of curcumin polymorphs. *Cryst Growth Des* 2015; 15: 1757-70.
52. Sanphui P, Goud NR, Khandavilli UBR, Nangia A. Fast dissolving curcumin cocrystals. *Cryst Growth Des* 2011; 11: 4135-45.
53. Chow SF, Shi L, Ng WW, Leung KHY, Nagapudi K, Sun CC, Chow AHL. Kinetic entrapment of a hidden curcumin cocrystal with phloroglucinol. *Cryst Growth Des* 2014; 14: 5079-89.
54. Balasubramanian K. Molecular orbital basis for yellow curry spice curcumin's prevention of Alzheimer's disease. *J Agric Food Chem* 2006; 54: 3512-20.
55. Benassi R, Ferrari E, Lazzari S, Spagnolo F, Saladini M. Theoretical study of curcumin: a comparison of calculated spectroscopic properties with NMR, UV-vis and IR experimental data. *J Mol Struct* 2008; 892: 168-76.
56. (a) Pearson RG. Hard and soft acids and bases, HSAB, Part I. Fundamental principles. *J Chem Educ* 1968; 45: 581-6. (b) Pearson RG. Hard and soft acids and bases, HSAB, Part II. Underlying theories. *J Chem Educ* 1968; 45: 643-8.
57. Janaki N, Bose JL. An improved method for the isolation of curcumin from turmeric (*Curcuma longa* L.). *J Indian Chem Soc* 1967; 44: 985-6.
58. Reverchon E, De Marco I. Supercritical fluid extraction and fractionation of natural matter. *J Supercrit Fluids* 2006; 38: 146-66.
59. Baumann W, Rodrigues SV, Viana LM. Pigments and their solubility in extractability by supercritical CO₂. I. The case of curcumin. *Braz J Chem Eng* 2000; 17: 323-8.
60. Dandekar DV, Gaikar VG. Microwave assisted extraction of curcuminoids from *Curcuma longa*. *Separ Sci Technol* 2002; 37: 2669-90.
61. Zaila F, Bikadi Z, Simonyi M. Circular dichroism spectroscopic studies reveal pH dependent binding of curcumin in the minor groove of natural and synthetic nucleic acids. *Org Biomol Chem* 2004; 2: 2902-10.
62. Patra D, Barakat C. Synchronous fluorescence spectroscopic study of solvatochromic curcumin dye. *Spectrochim Acta Part A* 2011; 79: 1034-41.
63. Barry J, Fritz M, Brender J, Smith P, Lee D, Ramamoorthy A. Determining the effects of lipophilic

- drugs on membrane structure by solid-state NMR spectroscopy - The case of the antioxidant curcumin. *J Am Chem Soc* 2009; 131: 4490-8.
64. Qin NY, Yang FQ, Wang YT, Li SP. Quantitative determination of eight components in rhizome (Jianghuang) and tuberous root (Yujin) of *Curcuma longa* using pressurized liquid extraction and gas chromatography-mass spectrometry. *J Pharmaceut Biomed* 2007; 43: 486-92.
 65. Tanaka K, Kuba Y, Sasaki T, Hiwatashi F, Komatsu K. Quantitation of curcuminoids in curcuma Rhizome by near-infrared spectroscopic analysis. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 8787-92.
 66. Péret-Almeida L, Cherubino APF, Alves RJ, Dufossé L, Glória MBA. Separation and determination of the physicochemical characteristics of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. *Food Res Int* 2005; 38: 1029-44.
 67. Song W, Qiao X, Liang WF, Ji S, Yang L, Wang Y, Xu YW, Yang Y, Guo DA, Ye M. Efficient separation of curcumin, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin from tumeric using supercritical fluid chromatography: From analytical to preparative scale. *J. Sep. Sci.* 38, 3450-3453 (2015).
 68. Dhar G, Chakravarty D, Hazra J, Dhar J, Poddar A, Pal M, Chakrabarti P, Suroliya A, Bhattachayya B. Actin-curcumin interaction: insights into the mechanism of actin polymerization inhibition. *Biochem* 2015; 54: 1132-43.
 69. Sharma RA, Ireson CR, Verschoyle RD, Hill KA, Williams ML, Leuratti C, Manson MM, Marnett LJ, Steward WP, Gescher A. Effects of dietary curcumin on glutathione *S*-transferase and malondialdehyde-DNA adducts in rat liver and colon mucosa: relationship with drug levels. *Clin. Cancer Res* 2001; 7: 1452-8.
 70. Somasundaram S, Edmund NA, Moore DT, Small GW, Shi YY, Orlowski RZ. Dietary curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in models of human breast cancer. *Cancer Res* 2002; 62: 3868-75.
 71. Füllbeck M, Huang X, Dumdey R, Frommel C, Dubiel W, Preissner R. Novel curcumin- and emodin-related compounds identified by *in silico* 2D/3D conformer screening induce apoptosis in tumor cells. *BMC Cancer* 2005; 5, 97: 1-14.
 72. Siwak DR, Shishodia S, Aggarwal BB, Kurzrock R. Curcumin-induced antiproliferative and proapoptotic effects in melanoma cells are associated with suppression of I κ B kinase and nuclear factor κ B activity and are independent of the B-Raf/mitogen-activated/extracellular signal-regulated protein kinase pathway and the Akt pathway. *Cancer* 2005; 104: 879-90.
 73. Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: the story so far. *Eur. J. Cancer* 2005; 41: 1955-68.
 74. Heger M, van Golen RF, Broekgaarden M, Michel MC. The molecular basis for the pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin and its metabolites in relation to cancer. *Pharmacol Rev* 2006; 66: 222-307.
 75. Shishodia S, Chaturvedi M, Aggarwal BB. Role of curcumin in cancer therapy. *Curr Probl Cancer* 2007; 31: 243-305.
 76. Sa G, Das T. Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death. *Cell Division* 2008; 3: 1-14.
 77. Teiten MH, Gaascht F, Eifes S, Dicato M, Diederich M. Chemopreventive potential of curcumin in prostate cancer. *Genes Nutr* 2010; 5: 61-74.
 78. Banerjee S, Prasad P, Hussain A, Khan I, Kondaiah P, Chakravarty AR. Remarkable phototoxicity of curcumin in HeLa cells in visible light and arresting its degradation on oxovanadium (IV) complex formation. *Chem Commun* 2012; 48: 7702-4.
 79. Caldarelli A, Penuchini E, Caprioglio D, Genazzani AA, Minassi A. Synthesis and tubulin-binding properties of non-symmetrical click C5-curcuminoids. *Bioorg Med Chem* 2013; 21: 5510-7.
 80. Liu K, Zhang D, Chojnacki J, Du Y, Fu H, Grant S, Zhang S. Design and biological characterization of hybrid compounds of curcumin and thalidomide for multiple myeloma. *Org Biomol Chem* 2013; 11: 4757-63.
 81. Yang C, Wang Z, Ou C, Chen M, Wang L, Yang Z. A supramolecular hydrogelator of curcumin. *Chem Commun* 2014; 50: 9413-5.
 82. Fiala M. Curcumin and omega-3 fatty acids enhance NK cell-induced apoptosis of pancreatic cancer cells but curcumin inhibits interferon- γ production: benefits of omega-3 with curcumin against cancer. *Molecules* 2015; 20: 3020-6.
 83. Choudhuri T, Pal S, Das T, Sa G. Curcumin selectively induces apoptosis in deregulated cyclin D1-expressed cells at G₂ phase of cell cycle in a p53-dependent manner. *J Biochem Chem* 2005; 280: 20059-68.
 84. Liu Z, Du ZY, Huand ZS, Lee KS, Gu LQ. Inhibition of thioredoxin reductase by curcumin analogs. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008; 72: 2214-8.
 85. Cai W, Zhang B, Duan D, Wu J, Fang J. Curcumin targeting the thioredoxin system elevates oxidative stress in HeLa cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 262: 341-8.
 86. Singh DV, Misra K. Curcuminoids as inhibitors of thioredoxin reductase: a receptor based pharmacophore study with distance mapping of the active site. *Bioinformation* 2009; 24: 187-92.
 87. Chen J, Li L, Su J, Li B, Zhang X, Chen T. Proteomic analysis of G2/M arrest triggered by natural borneol/curcumin in HepG2 cells, the importance of the reactive oxygen species-p53 pathway. *J Agric Food Chem* 2015; 63: 6440-9.
 88. Keslacy S, Vallano ML. Targeting NF- κ B inflammatory and prosurvival signalling in

- Alzheimer's disease. Chapter 21, 129-152. Kennedy, D. O, Wightman, E. L, Okello, E. J. Medicinal plants, phytochemicals and Alzheimer's disease. Chapter 27, 269-290, in *Emerging drugs and targets for Alzheimer's disease; Volume 2: Neuronal plasticity, neuronal protection and other miscellaneous strategies*. Ed. A. Martínez. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2010.
89. Begum AN, Jones MR, Lim GP, Morihara T, Kim P, Heath DD, Rock CL, Pruitt MA, Yang F, Hudspeth B, Hu S, Faull KF, Teter B, Cole GM, Frautschy SA. Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 326: 196-208.
 90. Wolf LK. Turmeric-derived compound curcumin may treat Alzheimer's. *Chem Eng News* 2012; 90: 44-6.
 91. Park SY, Kim HS, Cho EK, Kwon BY, Phark S, Hwang KW, Sul D. Curcumin protected PC12 cells against beta-amyloid-induced toxicity through the inhibition of oxidative damage and tau hyperphosphorylation. *Food Chem Toxicol* 2008; 46: 2881-7.
 92. McCrate OA, Zhou X, Cegelski L. Curcumin as an amyloid-indicator dye in *E. Coli*. *Chem Commun* 2013; 49: 4193-5.
 93. Mathew A, Fukuda T, Nagaoka Y, Hasumura T, Morimoto H, Yoshida Y, Maekawa T, Venugopal K, Kumar DS. Curcumin loaded-PLGA nanoparticles conjugated with Tet-1 Peptide for potential use in Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 2012; 7, e32616: 1-10.
 94. Chojnacki JE, Liu K, Yan X, Toldo S, Selden T, Estrada M, Rodríguez-Franco MI, Halquist MS, Ye D, Zhang S. Discovery of 5-(4-hydroxyphenyl)-3-oxopentanoic acid [2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-amide as a neuroprotectant for Alzheimer's disease by hybridization of curcumin and melatonin. *ACS Chem Neurosci* 2014; 5: 690-9.
 95. Fang L, Gou S, Liu X, Cao F, Cheng L. Design, synthesis and anti-Alzheimer properties of dimethylaminomethyl-substituted curcumin derivatives. *Bioorg Med Chem Lett* 2014; 24: 40-3.
 96. Prior M, Dargusch R, Ehren JL, Chiruta C, Schubert D. The neurotrophic compound J147 reverses cognitive impairment in aged Alzheimer's disease mice. *Alzheimer's Res Ther* 2013; 5: 25, 1-19.
 97. Mayadevi M, Sherin DR, Keerthi VS, Rajasekharan KN, Omkumar RV. Curcumin is an inhibitor of calcium/calmodulin dependent protein kinase II. *Bioorg Med Chem* 2012; 20: 6040-7.
 98. Park K, Seo Y, Kim MK, Kim K, Kim YK, Choo H, Chong Y. A curcumin-based molecular probe for near-infrared fluorescence imaging of tau fibrils in Alzheimer's disease. *Org Biomol Chem* 2015; 13: 11194-9.
 99. Vajragupta O, Boonchoong P, Morris GM, Olson AJ. Active site binding modes of curcumin in HIV-1 protease and integrase. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; 15: 3364-8.
 100. Mazumder A, Raghavan K, Weinstein J, Kohn KW, Pommier Y. Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 integrase by curcumin. *Biochem Pharmacol* 1995; 49: 1165-70.
 101. Mazumder A, Neamati N, Sunder S, Schulz J, Pertz H, Eich E, Pommier Y. Curcumin analogs with altered potencies against HIV-1 integrase as probes for biochemical mechanisms of drug action. *J Med Chem* 1997; 40: 3057-63.
 102. Pommier Y, Johnson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nature Rev* 2005; 4: 236-48.
 103. Cohly HHP, Asad S, Das SK, Angel MF, Rao M. Effect of antioxidant (turmeric, turmerin, curcumin) on human immunodeficiency virus. *Int J Mol Sci* 2003; 4: 22-33.
 104. Gao X, Kuo J, Jiang H, Deeb D, Liu Y, Divine G, Chapman RA, Dulchavsky SA, Gautam SC. Immunomodulatory activity of curcumin: suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production in vitro. *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 51-61.
 105. Kim GY, Kim KH, Lee SH, Yoon MS, Lee HJ, Moon DO, Lee CM, Ahn SC, Park YC, Park YM. Curcumin inhibits immunostimulatory function of dendritic cells: MAPKs and translocation of NF- κ B as potential targets. *J Immunol* 2005; 174: 8116-24.
 106. Jakopin Z. Nucleotide-binding oligomerization domain (NOD) inhibitors: a rational approach toward inhibition of NOD signaling pathway. *J Med Chem* 2014; 57: 6897-918.
 107. Singh S, Aggarwal BB. Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane). *J Biol Chem* 1995; 270: 24995-25000.
 108. Bhullar KS, Jha A, Youssef D, Rupasinghe HPV. Curcumin and its carbocyclic analogs: structure-activity in relation to antioxidant and selected biological properties. *Molecules* 2013; 18: 5389-404.
 109. Slavova-Kazakova AK, Angelova SE, Veprintsev TL, Denev P, Fabbri D, Dettori MA, Kratchanova M, Naumov VV, Trofimov AV, Vasil'ev RF, Delogu G. Antioxidant potential of curcumin-related compounds studied by chemiluminescence kinetics, chain-breaking efficiencies, scavenging activity (ORAC) and DFT calculations. *Beilstein J Org Chem* 2015; 11: 1398-411.
 110. Jovanovic SV, Steenken S, Boone CW, Simic MG. H-Atom transfer is a preferred antioxidant mechanism of curcumin. *J Am Chem Soc* 1999; 121: 9677-81.
 111. Kong L, Priyadarsini KI, Zhang HY. A theoretical investigation on intramolecular hydrogen-atom

- transfer in curcumin. *J Mol Struct Theochem* 2004; 685: 111-6.
112. Masuda T, Hidaka K, Shinohara A, Maekawa T, Takeda Y, Yamaguchi H. Chemical studies on antioxidant mechanism of curcuminoid: analysis of radical reaction products from curcumin. *J Agric Food Chem* 1999; 47: 71-7.
 113. Weber WM, Hunsaker LA, Abcouwer SF, Deck LM, Vander Jagt DL. Antioxidant activities of curcumin and related enones. *Bioorg Med Chem* 2005; 13: 3811-20.
 114. Cao YK, Li HJ, Song ZF, Li Y, Huai QY. Synthesis and biological evaluation of novel curcuminoid derivatives. *Molecules* 2014; 19: 16349-72.
 115. Jayaprakasha GK, Rao LJ, Sakariah KK. Antioxidant activities of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. *Food Chem* 2006; 98: 720-4.
 116. Jacob A, Wu R, Zhou M, Wang P. Mechanism of the anti-inflammatory effect of curcumin: PPAR- γ activation. *PPAR Res* 2007; 89369: 1-5.
 117. Seely KA, Levi MS, Prather PL. The dietary polyphenols *trans*-resveratrol and curcumin selectively bind human CB1 cannabinoid receptors with nanomolar affinities and function as antagonists/inverse agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330: 31-9.
 118. Kuhad A, Pilkhwai S, Sharma S, Tirkey N, Chopra K. Effect of curcumin on inflammation and oxidative stress in cisplatin-induced experimental nephrotoxicity. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 10150-5.
 119. Brouet I, Ohshima H. Curcumin, an anti-tumor promoter and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 206: 533-40.
 120. Chan MMY, Huang HI, Fenton MR, Fong D. *In vivo* inhibition of nitric oxide synthase gene expression by curcumin, a cancer preventive natural product with anti-inflammatory properties. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 1955-62.
 121. Onoda M, Inano H. Effect of curcumin on the production of nitric oxide by cultured rat mammary gland. *Nitric Oxide* 2000; 4: 505-15.
 122. Surh YJ, Chun KS, Cha HH, Han SS, Keum YS, Park KK, Lee SS. Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF- κ B activation. *Mutat Res* 2001; 480-481: 243-68.
 123. Inano H, Onoda M. Role of nitric oxide in radiation-induced initiation of mammary tumorigenesis in rats. *Nitric Oxide* 2003; 8: 144-8.
 124. Chen J, Tang XQ, Zhi JL, Cui Y, Yu HM, Tang EH, Sun SN, Feng JQ, Chen PX. Curcumin protects PC12 cells against 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced apoptosis by bcl-2-mitochondria-ROS-iNOS pathway. *Apoptosis* 2006; 11: 943-53.
 125. Braidy N, Grant R, Adams S, Guillemin GJ. Neuroprotective effects of naturally occurring polyphenols on quinolinic acid-induced excitotoxicity in human neurons. *FEBS J* 2010; 277: 368-82.
 126. Yu SY, Zhang M, Luo J, Zhang L, Li G. Curcumin ameliorates memory deficits via neuronal nitric oxide synthase in aged mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psych* 2013; 45: 47-53.
 127. Egan ME, Pearson M, Weiner SA, Rajendran V, Rubin D, Glöckner-Pagel J, Canny S, Du K, Lukacs GL, Caplan MJ. Curcumin, a major constituent of turmeric, corrects cystic fibrosis defects. *Science* 2004; 304: 600-2.
 128. Pabon HJJ. A synthesis of curcumin and related compounds. *Rec Trav Chim Pays-Bas* 1964; 83: 379-86.
 129. Gadad BSG, Subramanya PK, Pullabhatla S, Shantharam IS, Rao KS. Curcumin-glucoside, a novel synthetic derivative of curcumin, inhibits α -synuclein oligomer formation: relevance to Parkinson's disease. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 76-84.
 130. Arezzini B, Ferrali M, Ferrari E, Grandi R, Monti S, Saladini M. Glycosyl-curcuminoids as potential new chelating agents in iron overload chelation therapy. *Eur J Inorg Chem* 2004; 646-52.
 131. Nabati M, Mahkam M. Synthesis and characterization of novel silyl derivatives of curcumin. *Iran Chem Commun* 2014; 2: 129-36.
 132. Fadda AA, Badria FA, El-Attar KM. Synthesis and evaluation of curcumin analogues as cytotoxic agents. *Med Chem Res* 2010; 19: 413-30.
 133. Nichols CE, Youssef D, Harris RG, Jha A. Microwave-assisted synthesis of curcumin analogs. *Arkivoc* 2006; 13: 64-72.
 134. (a) Tønnesen HH, Måsson M, Loftsson T. Studies of curcumin and curcuminoids. XXVII. Cyclodextrin complexation: solubility, chemical and photochemical stability. *Int J Pharm* 2002; 244: 127-35. (b) Yadav VR, Suresk S, Devi K, Yadav S. Effect of cyclodextrin complexation of curcumin on its solubility and antiangiogenic and antiinflammatory activity in rat colitis model. *AAPS PharmSciTech* 2009; 10: 752-62. (c) Yadav VR, Prasad S, Kannappan R, Ravindran J, Chaturved MM, Vaahtera L, Parkkinen J, Aggarwal BB. cyclodextrin-complexed curcumin exhibits antiinflammatory and antiproliferative activities superior to those of curcumin through higher cellular uptake. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 1021-32. (d) Mohan PRK, Sreelakshmi G, Muraleedharan CV, Joseph R. Water soluble complexes of curcumin with cyclodextrins: Characterization by FT-Raman spectroscopy. *Vib Spectrosc* 2012; 62: 77-84. (e) Rachmawati H, Edityaningrum CA, Mauludin R. Molecular inclusion complex of curcumin- β -cyclodextrin nanoparticle to

- enhance curcumin skin permeability from hydrophilic matrix gel. *AAPS PharmSciTech* 2013; 14: 1303-12.
- (f) Radjaram A, Hafid AF, Setyawan D. Dissolution enhancement of curcumin by hydroxypropyl- β -cyclodextrin complexation. *Int J Pharm Pharm Sci* 2013; 5: 401-5. (g) Mangolim CS, Moriwaki C, Nogueira AC, Sato F, Baesso ML, Neto AM, Matioli G. Curcumin- β -cyclodextrin inclusion complex: stability, solubility, characterisation by FT-IR, FT-Raman, X-ray diffraction and photoacoustic spectroscopy, and food application. *Food Chem* 2014; 153: 361-70. (h) Jantararat C, Sirathanarun P, Ratanapongsai S, Watcharakan P, Sunyapong S, Wadu A. Curcumin-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex preparation methods: effect of common solvent evaporation, freeze drying, and pH shift on solubility and stability of curcumin. *Trop J Pharm Res* 2014; 13: 1215-23. (i) Kongprathet T, Wanichwecharungruang S. Sustaining guest molecules on bio-surfaces by grafting the surfaces with cyclodextrins. *Carbohydrate Pol* 2015; 119: 110-7.
135. Harada T, McTernan HL, Pham DT, Lincoln SF, Kee TW. Femtosecond transient absorption spectroscopy of the medicinal agent curcumin in diamide linked γ -cyclodextrin dimers. *J Phys Chem* 2015; B 119: 2425-33.
136. Mareeswaran PM, Babu E, Sathish V, Kim B, Woo SI, Rajagopal S. *p*-Sulfonatocalix[4]arene as a carrier for curcumin. *New J Chem* 2014; 38: 1336-45.
137. Magro M, Campos R, Baratella D, Lima G, Holà K, Divoky C, Stollberger R, Malina O, Aparicio C, Zoppellaro G, Zboril R, Vianello F. A magnetically drivable nanovehicle for curcumin with antioxidant capacity and MRI relaxation properties. *Chem Eur J* 2014; 20: 11913-20.
138. (a) Arezki A, Brulé E, Jaouen G. Synthesis of the First Ferrocenyl Derivatives of Curcuminoids. *Organometallics* 2009; 39: 1606-9. (b) Li PZ, Liu ZQ. Ferrocenyl-substituted curcumin: can it influence antioxidant ability to protect DNA? *Eur J Med Chem* 2011; 46: 1821-6. (c) Arezki A, Chabot G, Quentin L, Scherman D, Jaouen G, Brulé E. Synthesis and biological evaluation of novel ferrocenyl curcuminoid derivatives. *Med Chem Comm* 2011; 2: 190-5.
139. Huang QM, Wang SW, Li Q, Pan W, Deng PX, Zhou H, Pan ZQ. Synthesis and characterization of curcumin bridged porphyrins as photosensitizers. *Chem J Chin Univ* 2012; 33: 732-7.
140. Khan MA, El-Khatib R, Rainsford KD, Whitehouse MW. Synthesis and antiinflammatory properties of some aromatic and heterocyclic aromatic curcuminoids. *Bioorg Chem* 2012; 40: 30-8.
141. Claramunt RM, Nieto CI, Sanz D, Elguero J. Curcumin derived pyrazoles and related compounds. *Afinidad* 2015; [enviado para su publicación].
142. Poma P, Notarbartolo M, Labbozzetta M, Maurici A, Carina V, Alaimo A, Rizzi M, Simoni D, D'Alessandro N. The antitumor activities of curcumin and of its isoxazole analogue are not affected by multiple gene expression changes in an MDR model of the MCF-7 breast cancer cell line: Analysis of the possible molecular basis. *Int J Mol Med* 2007; 20: 329-35.
143. Kumar KA, Jayarooma P. Isoxazoles: molecules with potential medicinal properties. *Int J Pharm Chem Biol Sci* 2013; 3: 294-304.
144. Ahsan MJ, Khalilullah H, Yasmin S, Jadav SS, Govindasamy J. Synthesis, characterisation, and *in vitro* anticancer activity of curcumin analogues bearing pyrazole/pyrimidine ring targeting EGFR tyrosine kinase. *Bio Med Res Int* 2013; 239354: 1-14.
145. Hamed OA, Mehdawi N, Taha AA, Hamed EM, Al-Nuri MA, Hussein AS. Synthesis and antibacterial activity of novel curcumin derivatives containing heterocyclic moiety. *Iran J Pharm Res* 2013; 12: 47-56.
146. Sundarananthavalli S, Kulandaisamy A, Christopher CC. Synthesis, characterization, analgesic, anti-inflammatory, anti-ulcer, wound healing and antimicrobial effects of curcuminoids. *Int J ChemTech Res* 2011; 3: 2040-6.
147. Cornago P, Claramunt RM, Bouissane L, Alkorta I, Elguero J. A study of the tautomerism of β -dicarbonyl compounds with special emphasis on curcuminoids. *Tetrahedron* 2008; 64: 8089-94.
148. Cornago P, Cabildo P, Sanz D, Claramunt RM, Torralba MC, Torres MR, Elguero J. Structures of hemicurcuminoids in the solid state and in solution. *Eur J Org Chem* 2013; 6043-54.
149. Nieto CI, Cabildo P, Claramunt RM, Cornago P, Sanz D, Torralba MC, Torres MR, Ferraro M, Alkorta I, Elguero J. The structure of β -diketones related to curcumin determined by X-ray crystallography, NMR (solution and solid state) and theoretical calculations. *Struct Chem* 2015; DOI: 10.1007/s11224-015-0704-7.
150. Sánchez Alegre YR. Determinación *in vitro* del carácter antioxidante y neuroprotector de nuevas dicetonas aromáticas antioxidantes en condiciones de estrés oxidativo. Trabajo Fin de Máster. Proyecto de Investigación, Máster en Ciencia y Tecnología Química, UNED, Septiembre 2015.