

การสังเคราะห์เคอร์คิวมินออลิโกเมอร์

นายนันทิวรรณ ลากเจริญวงศา

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาปิโตรเคมีและวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์  
คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2550  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# SYNTHESIS OF CURCUMIN OLIGOMERS

Mr. Nunthiwat Larpcharoenwongsa

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Petrochemistry and Polymer Science  
Faculty of Science  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2007  
Copyright of Chulalongkorn University

500497



นันทิวรรณ ลามเจริญวงศ์: การสังเคราะห์เคอร์คิวมินออลิโกเมอร์.

(SYNTHESIS OF CURCUMIN OLIGOMERS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ.

ดร. ศุภสร วณิชเวชารุ่งเรือง, 66 หน้า.

บิส(4-((1E,6E)-7-(3,4-ไดเมทอกซีฟีนิล)-3,5-ไดออกโซเฮปตะ-1,6-ไดอีนิล)-2-เมทอกซีฟีนิล) ซักซิเนต หรือเคอร์คิวมินออลิโกเมอร์ ถูกสังเคราะห์จาก 1,7-บิส[4-ไฮดรอกซี-3-เมทอกซีฟีนิล]-1,6-เฮปตะไดอีน-3,5-ไดโอน หรือเคอร์คิวมินและกรดซักซินิก ผ่านปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชัน โดยใช้ 1-ไดเมทิลลามิโนไพพิว-3-เอทิลคาร์บอดีอิมไมด์ไฮโดรคลอไรด์ (EDCI) และ 1-ไฮดรอกซีเบนโซไตรเอโซล (HOBt) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา จากนั้นบิส(4-((1E,6E)-7-(3,4-ไดเมทอกซีฟีนิล)-4-เมธิล-3,5-ไดออกโซเฮปตะ-1,6-ไดอีนิล)-2-เมทอกซีฟีนิล) ซักซิเนต หรือ MCO ถูกสังเคราะห์ขึ้นโดยใช้ปฏิกิริยาเมทิลเลชันของเคอร์คิวมินออลิโกเมอร์กับเมทิลไอโอไดด์ MCO ที่สังเคราะห์ได้นั้นมีคุณสมบัติในการดูดกลืนรังสียูวีเอ และมีการละลายที่ดีเยี่ยมในตัวทำละลายอินทรีย์ เช่น ไดเอทิลอีเทอร์ ไดคลอโรมีเทน คลอโรฟอร์ม และอะซีโตน เป็นต้น การทดสอบการซึมผ่านหนังหนูแรกเกิดพันธุ์ *Mus Musculus* Linn ของ MCO แสดงให้เห็นว่า ออลิโกเมอร์ไม่สามารถซึมผ่านหนังหนูแรกเกิดได้

สาขาวิชา ปิโตรเคมีและวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์ ลายมือชื่อนิสิต Nunthiwat

ปีการศึกษา 2550 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก Oporn

# # 5072326923: MAJOR PETROCHEMISTRY AND POLYMER SCIENCE

KEYWORD: CURCUMIN / OLIGOMER / SUNSCREEN

NUNTHIWAT LARPCHAROENWONGSA: SYNTHESIS OF CURCUMIN OLIGOMERS. THESIS PRINCIPAL ADVISOR: ASSOC. PROF. SUPASON WANICHWECHARUNGRUANG, Ph.D., 66 pp.

Bis(4-((1E,6E)-7-(2-methoxyphenyl)-3,5-dioxohepta-1,6-dienyl)-2-methoxyphenyl) succinate (curcumin oligomer) was synthesized from 1,7-bis[4-hydroxy-3-methoxyphenyl]-1,6-heptadiene-3,5-dione (curcumin) and succinic acid through esterification using 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDCI) and 1-hydroxy-benzotriazole (HOBt) as coupling agents. Then, bis(4-((1E,6E)-7-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methyl-3,5-dioxohepta-1,6-dienyl)-2-methoxyphenyl) succinate (**MCO**) was synthesized by nucleophilic substitution reaction from curcumin oligomer and methyl iodide. **MCO** possesses UVA absorption property. **MCO** is soluble in most organic solvent such as diethyl ether, dichloromethane, chloroform and acetone. Ex vivo skin penetration test using baby mouse skin (*Mus Musculus* Linn.) of **MCO** showed that the oligomer could not penetrate through the baby mouse skin.

Field of study Petrochemistry and Polymer Science Student's signature: Nunthiwat

Academic year 2007 Principal advisor's signature: Supason Wanichwecharungruang

## ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to take this opportunity to express my heartfelt gratefulness and appreciation to my research advisor Associate Professor Supason Wanichwe charungruang, Ph.D. for her assistance, valuable suggestions and encouragement though out the course of the research. Special thanks are also extended to Associate Professor Supawan Tantayanon, Ph.D., Associate Professor Wimonrat Trakarnpruk, Ph.D., Associate Professor Nuanphun Chantarasiri, Ph.D. and Thitinun Monhaphol, Ph.D. for attending as chairman and members of my thesis committee, respectively. Their comment and suggestion has been of valuable help to the thesis.

Gratefully thanks are extended to Thailand Research Fund, Graduate School of Chulalongkorn University and Chulalongkorn University Ratchadathisak Somphot for their financial supports of this research.

Moreover, special thanks go to the member of my research group for their discussion and support.

Finally, I would like to dedicate this research to my parent and family members with all my love. Thanks for their encouragement and understanding throughout the entire study. Without them, I would never have been able to achieve this goal.

## CONTENTS

	<b>Page</b>
Abstract in Thai.....	iv
Abstract in English.....	v
Acknowledgement .....	vi
Contents.....	vii
List of Tables .....	x
List of Figures.....	xi
List of Schemes.....	xii
List of Abbreviations.....	xiii
CHAPTER I INTRODUCTION.....	1
1.1. UV radiation.....	1
1.2. Sunscreen.....	3
1.2.1 Physical blockers.....	3
1.2.2 Chemical absorbers.....	3
1.3 Mechanism of sunscreen action.....	5
1.4 Factors affecting the UV absorbance of sunscreens .....	5
1.4.1 Effect of pH.....	5
1.4.2 Effect of solvent.....	6
1.4.3 Effect on the extinction coefficient.....	6
1.5 Curcumin.....	7
1.6 Literature reviews.....	8
1.6.1 Curcumin.....	8
1.6.2 Biological activities of curcumin.....	9
1.6.3 Sunscreen.....	11
1.6.4 Catalyst for esterification.....	12
1.7 Research goal.....	15

	<b>Page</b>
CHAPTER II EXPERIMENTAL .....	16
2.1 Instruments and equipments.....	16
2.2 Chemicals.....	17
2.3 Synthesis of 1,7-bis-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methyl-1,6-hepta diene-3,5-dione (trimethylcurcumin, <b>TMC</b> ).....	18
2.4 Synthesis of bis(4-((1E,6E)-7-(2-methoxyphenyl)-3,5-dioxohepta -1,6-dienyl)-2-methoxyphenyl) succinate (curcumin oligomer).....	19
2.5 Synthesis of bis(4-((1E,6E)-7-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methyl- 3,5-dioxohepta-1,6-dienyl)-2-methoxyphenyl) succinate ( <b>MCO</b> ). .....	20
2.6 Purification curcumin oligomers by dialysis method .....	21
2.7 General procedure for molar absorptivity measurements .....	21
2.8 Franz cell absorption test.....	22
2.9 General procedure for photostability test.....	23
CHAPTER III RESULTS AND DISCUSSION .....	24
3.1 Synthesis of 1,7-bis-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methyl-1,6- heptadiene-3,5-dione (trimethylcurcumin, <b>TMC</b> ).....	25
3.2 Synthesis of bis(4-((1E,6E)-7-(2-methoxyphenyl)-3,5-dioxohep ta-1,6-dienyl)-2methoxyphenyl) succinate (curcumin oligomer)... ..	29
3.3 Synthesis of bis(4-((1E,6E)-7-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-methyl- 3,5-dioxohepta-1,6-dienyl)-2-methoxyphenyl) succinate ( <b>MCO</b> ). .....	34
3.4 Franz cell absorption test .....	38
3.5 Photostability test.....	40
CHAPTER IV CONCLUSIONS .....	41



	<b>Page</b>
REFERENCES.....	42
APPENDICES.....	48
Appendix A.....	49
Appendix B.....	51
VITA.....	66

**LIST OF TABLES**

<b>Tables</b>	<b>Page</b>
3.1 Percent yield of dimethylcurcumin, trimethylcurcumin and tetramethyl curcumin.....	26
3.2 The proposed structure of curcumin oligomer by ESI-MS .....	33
3.3 Solubility of curcumin, curcumin oligomer and <b>MCO</b> .....	36
3.4 Percentage of penetration of <b>EHMC</b> , <b>TMC</b> , curcumin oligomer, <b>MCO</b> and curcumin .....	39

## LIST OF FIGURES

Figures	Page
1.1 Electromagnetic spectrum.....	1
1.2 Penetrations of UVA and UVB radiations into the skin .....	2
1.3 The sunscreen absorbers used in the sunscreen industry.....	4
1.4 Mechanism of sunscreen action .....	5
1.5 Turmeric or <i>Curcuma longa</i> L. ( <i>Zingiberaceae</i> ).....	7
1.6 Structure of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin.	8
2.1 Franz-type glass diffusion cells.....	22
3.1 The methylation mechanism of curcumin with methyl iodide.....	28
3.2 <sup>1</sup> H-NMR spectrum of trimethylcurcumin.....	26
3.3 IR spectrum of trimethylcurcumin.....	27
3.4 UV spectra of a) 10 ppm curcumin solution in DMSO, b) 10 ppm trimethylcurcumin, <b>TMC</b> solution in DMSO.....	27
3.5 <sup>1</sup> H-NMR spectrum of curcumin oligomer.....	31
3.6 IR spectrum of curcumin oligomer.....	31
3.7 ESI-MS spectrum of curcumin oligomer.....	32
3.8 UV spectra of a) 10 ppm curcumin solution in DMSO, b) 10 ppm curcumin oligomer solution in DMSO.....	33
3.9 <sup>1</sup> H-NMR spectrum of <b>MCO</b> .....	35
3.10 <sup>13</sup> C-NMR spectrum of <b>MCO</b> .....	35
3.11 IR spectrum of <b>MCO</b> comparing with curcumin oligomer.....	36
3.12 UV spectrum of 10 ppm <b>MCO</b> solution in dichloromethane.....	37
3.13 UV spectrum of 10 ppm mixture <b>MCO</b> solution in methanol/0.05 M phosphate buffer (90:10 v/v) pH 4, 6.8 and 12.....	38
3.14 Franz-type glass diffusion cells.....	39
3.15 UV spectra of (a) <b>TMC</b> and (b) mixture <b>MCO</b> in dichloromethane before and after being exposed to various doses of UVA and UVB radiations.....	40

**LIST OF SCHEMES**

<b>Scheme</b>	<b>Page</b>
2.1 Synthesis of trimethylcurcumin (TMC).....	18
2.2 Synthesis of curcumin oligomer.....	19
2.3 Synthesis of MCO.....	20
3.1 The route of synthesis of methyl curcumin oligomer (MCO).....	24
3.2 Synthesis of dimethylcurcumin, trimethylcurcumin and tetramethylcurcumin.....	25
3.3 Synthesis of curcumin oligomer.....	29
3.4 Synthesis of curcumin oligomer by coupling agent method.....	30
3.5 Synthesis of MCO.....	34

## LIST OF ABBREVIATIONS

$\text{CDCl}_3$	deuterated chloroform
$\text{CHCl}_3$	chloroform
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	dichloromethane
MeOH	methanol
MeI	methyl iodide
EtOAc	ethylacetate
Hex	hexane
THF	tetrahydrofuran
DMF	dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
KBr	potassium bromide
NaCl	sodium chloride
$\text{K}_2\text{CO}_3$	potassium carbonate
OMC	octyl methoxy cinnamate
EDCI	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride
HOBt	1-hydroxy-benzotriazole
$^{\circ}\text{C}$	degree celsius
min	minute
h	hour
mW	milliwatt
$\text{cm}^2$	square centimeter
cm	centimeter
$\text{cm}^{-1}$	per centimeter
mg	milligram
g	gram
$\mu\text{L}$	microliter
mL	milliliter
mmol	millimole
$\text{M}^{-1}$	per molar

nm	nanometer
ppm	part per million
m.p.	melting point
Hz	hertz
$J$	coupling constant
$R_f$	retardation factor
A	absorbance
UV	ultraviolet
IR	infrared spectrophotometer
NMR	nuclear magnetic resonance spectroscopy
GPC	gel permeation chromatography
$M_n$	number average molecular weight
$M_w$	weight average molecular weight
$\epsilon$	molar absorptivity
$\lambda$	wavelength
%	percent
$\delta$	chemical shift