



รายงานการวิจัย

การเพิ่มการละลายของขมิ้นชันโดยการตกผลึกร่วมกับกรดอะมิโน
Improvement of curcumin solubility by cocrystal with amino acids

สายฝน อาชนะชัย คอห์นฮอร์สต์

งานวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากมหาวิทยาลัยราชภัฏนครราชสีมา
ประจำปีงบประมาณ 2561
กันยายน 2562

รายงานการวิจัย

การเพิ่มการละลายของขมิ้นชันโดยการตกผลึกร่วมกับกรดอะมิโน
Improvement of curcumin solubility by cocrystal with amino acids

ดร. สายฝน อาชนะชัย คอห์นฮอร์สต์
หลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต
คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี

งานวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากมหาวิทยาลัยราชภัฏนครราชสีมา

ประจำปีงบประมาณ 2561

ตุลาคม 2562

“ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยราชภัฏนครราชสีมา”

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	ฉ
สารบัญภาพ	ช
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์	2
1.3 ขอบเขตการวิจัย	2
1.4 กรอบแนวคิด	2
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	
2.1 พลิกศาสตร์ของขมิ้นชัน	3
2.2 เคอร์คูมิน	5
2.3 การตกผลึกร่วม	10
2.4 กรดอะมิโน	14
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	
3.1 สังเคราะห์สารประกอบเคอร์คูมินกับกรดอะมิโน	17
3.2 การวิเคราะห์จุดหลอมเหลวของผลึกเดี่ยว	17
3.3 การวิเคราะห์โครงสร้างด้วยเครื่อง ATR Fourier Transform InfraRed Spectrometer	17
3.4 การวิเคราะห์โครงสร้างของผลึกเดี่ยวด้วยเครื่อง Single Crystal X-ray Diffractometer	18
3.5 การวิเคราะห์พื้นระนาบไฮโดรเจนที่พบด้วยโปรแกรม Hirshfeld-Surface analysis	18
บทที่ 4 ผลการดำเนินงาน	
4.1 การวิเคราะห์จุดหลอมเหลว	19
4.2 การวิเคราะห์โครงสร้างด้วย FT-IR	19
4.3 การวิเคราะห์โครงสร้างผลึกเดี่ยว	20
4.4 การวิเคราะห์พื้นระนาบไฮโดรเจนด้วยโปรแกรม Hirshfeld-surface analysis	29

สารบัญ (ต่อ)

บทที่ 5 สรุปและข้อเสนอแนะ	31
บรรณานุกรม	32
ภาคผนวก	38
ประวัตินักวิจัย	46

สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยราชภัฏนครราชสีมา

ชื่อเรื่อง การเพิ่มการละลายของไขมันชั้นโดยการตกผลึกร่วมกับกรดอะมิโน
ผู้วิจัย ดร.สายฝน อาชนะชัย คอห์นฮอร์สต์
หน่วยงาน คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏนครราชสีมา
ปีที่ทำสำเร็จ 2562

บทคัดย่อ

ผลึกเคอร์คูมิน ($C_{21}H_{20}O_6$) ในงานวิจัยนี้ได้จากได้จากการพยายามตกผลึกร่วมกับกรดอะมิโนโดยการผสมตัวทำละลายสองชนิดคือเอทานอลและเมทานอล คัดเลือกผลึกที่เหมาะสมและนำไปศึกษาโครงสร้างโมเลกุลด้วยเทคนิคการฉายแสงผลึกเดี่ยวด้วยเครื่อง Single crystal X-ray diffractometer จากการวิเคราะห์พบว่า เคอร์คูมินในธรรมชาติอยู่ในรูปอินอล การศึกษาแรงยึดเหนี่ยวภายในและภายนอกโมเลกุลของสารเคอร์คูมินพบว่า โมเลกุลของสารเคอร์คูมินมีแรงยึดเหนี่ยวที่เป็นพันธะไฮโดรเจนสองชนิดคือ $O-H\cdots O$ มีความยาวพันธะ 2.467(17)-3.028(2) อังสตรอม และแรงยึดเหนี่ยวแบบอ่อนคือ $C-H\cdots O$ มีความยาวพันธะ 3.550-3.732 อังสตรอม ซึ่งมีรูปแบบการยึดเหนี่ยวของพันธะไฮโดรเจนแบบ $R^2_6(36)$ การวิเคราะห์พันธะไฮโดรเจนที่พบด้วยโปรแกรม Hirshfeld-surface analysis แสดงให้เห็นว่าโมเลกุลของสารเคอร์คูมินคงความเสถียรในโมเลกุลด้วยพันธะไฮโดรเจนแบบอ่อนเป็นจำนวนมาก ข้อมูลผลึกที่ได้มีดังนี้ $C_{21}H_{20}O_6$ ($M = 368.37$ g/mol): monoclinic, space group $P_{2/n}$ (no. 13), $a = 12.6956(3)$ Å, $b = 7.2093(2)$ Å, $c = 19.9362(5)$ Å, $\beta = 95.276(2)^\circ$, $V = 1816.96(8)$ Å³, $Z = 4$.

Title	Improvement of curcumin solubility by cocrystal with amino acid
Researcher	Dr. Saifon Archanachai Kohnhorst
Institute	Faculty of Science and Technology, Nakhon Ratchasima Rajabhat University
Year	2562

Abstract

Curcumin ($C_{21}H_{20}O_6$) crystal was obtained by the attempt to cocrystallization of curcumin with amino acid in the mixed solvent of ethanol and methanol. A suitable crystal was selected to resolved and refined by single crystal X-ray diffraction. The curcumin structure was existed in the enol form. Analyses of the intramolecular and packing of the molecules indicated that the crystal structures are assembled via two intramolecular interactions in the molecule $O-H\cdots O$ distance of 2.467(17)-3.028(2) Å and the weak $C-H\cdots O$ hydrogen bond distance of 3.550-3.732 Å. The hydrogen bond graph set notation was assigned $R^2_6(36)$ pattern. Hirshfeld-surface analysis indicated the curcumin crystal structure was stabilized by the weak hydrogen bonds. Crystal Data for $C_{21}H_{20}O_6$ ($M = 368.37$ g/mol): monoclinic, space group $P_{2/n}$ (no. 13), $a = 12.6956(3)$ Å, $b = 7.2093(2)$ Å, $c = 19.9362(5)$ Å, $\beta = 95.276(2)^\circ$, $V = 1816.96(8)$ Å³, $Z = 4$.

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากมหาวิทยาลัยราชภัฏนครราชสีมา ปีงบประมาณ 2561 ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการและเจ้าหน้าที่สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยราชภัฏนครราชสีมาทุกท่านที่ให้คำแนะนำในการตรวจแก้ไขรายงานการวิจัยฉบับนี้ให้สมบูรณ์และถูกต้องมากยิ่งขึ้นตลอดระยะเวลาในการทำวิจัยนี้

สายฝน อาชนะชัย คอห์นฮอร์สต์

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
2.1 องค์ประกอบที่พบในไขมันชั้น	4
2.2 โคพอร์มเมอร์ที่มีคุณสมบัติเหมาะสมในการนำมาตกผลึกร่วมกับเคอร์คูมิน	13
4.1 รายละเอียดโครงสร้างของผลึกเดี่ยวเคอร์คูมินในการศึกษา	20
4.2 ข้อมูลผลึกเดี่ยวของเคอร์คูมิน	24
4.3 แสดงรายละเอียดพันธะไฮโดรเจน	27

สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยราชภัฏนครราชสีมา

สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
2.1	ไขมันชั้น	3
2.2	โครงสร้างของเคอร์คูมิน (A) β -diketone หรือ keto-enol (B) phenolic (C) alkene linker	5
2.3	โครงสร้างของเคอร์คูมินและอนุพันธ์	6
2.4	เมแทบอลิซึมของไขมัน	7
2.5	ปฏิกิริยาการกำจัดอนุมูลอิสระด้วยเคอร์คูมิน	8
2.6	โครงสร้างของกรดอะมิโน 20 ชนิดที่พบในธรรมชาติ	14
4.1	สเปกโตรแกรมของผลึกเคอร์คูมินจากการวิเคราะห์ด้วย Attenuated total reflection Fourier transform infrared	20
4.2	โครงสร้างผลึกของเคอร์คูมิน	22
4.3	การบิดเบี้ยวของวงฟีนอลในโครงสร้างของเคอร์คูมิน	23
4.4	การเกิดพันธะไฮโดรเจนในวง enol	25
4.5	พันธะไฮโดรเจนแบบ R26(36) ในโครงสร้างของเคอร์คูมิน	28
4.6	การเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลของเคอร์คูมิน	28
4.7	Hirshfeld-surface analysis โครงสร้างผลึกเดี่ยวเคอร์คูมิน	29
4.8	การวิเคราะห์พื้นผิว Hirshfeld ของพันธะไฮโดรเจน	30

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ขมิ้นชัน หรือ ขมิ้น เป็นพืชที่คนไทยใช้เป็นสมุนไพรมาตั้งแต่อดีต โดยส่วนใหญ่ใช้เหง้าของขมิ้นชันมาทำเป็นยาพื้นบ้าน รักษาโรค ทำสีย้อมผ้า และเป็นเครื่องปรุงในอาหาร ปัจจุบันมีการแปรรูปเป็นขมิ้นชันผง และได้มีการนำผงขมิ้นชันมาใช้ประโยชน์ในหลายด้าน เช่น เป็นส่วนผสมในเครื่องสำอางต่าง ๆ อาหาร และผลิตเป็นแคปซูลรักษาโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร เป็นต้น สารสำคัญที่อยู่ในเหง้าของขมิ้นชันที่แสดงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยามีอยู่ 2 ชนิด คือน้ำมันหอมระเหยและสารเคอร์คูมินอยด์ (Curcuminoid) ขมิ้นชันจึงเป็นสมุนไพรที่ให้นักวิจัยทั่วโลกสนใจนำส่วนสกัดขมิ้นชันและสารเคอร์คูมินอยด์มาศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลายเพิ่มขึ้น เช่น ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ฤทธิ์ต้านการอักเสบ ฤทธิ์ต้านจุลินทรีย์ ฤทธิ์ต้านมะเร็ง ฤทธิ์ต้านเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับโรคอัลไซเมอร์ และยังนำไปศึกษาทางด้านการเกษตรอีกด้วย

ปัจจุบันวิวัฒนาการด้านเทคโนโลยีได้พัฒนาขึ้นมาก มีการนำสมุนไพรขมิ้นชันมาประยุกต์ใช้และผลิตออกมาเป็นสินค้าต่าง ๆ ทั้ง ด้านความงาม ยารักษาโรค อาหารเสริม ที่ขายตามท้องตลาดเช่น สบู่ โลชั่น แป้งฝุ่นขมิ้น ครีมบำรุงผิว ครีมหมัก ขมิ้นชันแคปซูลรักษาโรคมะเร็ง ขมิ้นเจลรักษาโรคเรื้อนของสัตว์เลี้ยง ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารผสมขมิ้นชัน และเป็นส่วนผสมในอาหารซึ่งเป็นที่นิยมตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน เช่น แกงเหลือง แกงกะหรี แกงไตปลา และปลาทอดขมิ้น เป็นต้น

นอกจากนี้ยังมีการนำสารเคอร์คูมินอยด์มาเป็นต้นแบบในการพัฒนาโครงสร้างให้ได้สารชนิดต่าง ๆ เพื่อเพิ่มฤทธิ์ทางชีวภาพให้สูงขึ้น ดังนั้นขมิ้นชันจึงเป็นสมุนไพรที่มีประโยชน์มากและเป็นที่ต้องการของหลาย ๆ ประเทศ ประเทศไทยมีการนำเข้าและส่งออกขมิ้นชันแต่ยังไม่มากนัก อาจเนื่องมาจากปัญหาเรื่องของการผลิตและการแปรรูปยังมีน้อย รวมทั้งการเกิดผลข้างเคียงจากการบริโภคและคุณสมบัติทางด้านการละลาย จึงต้องมีการศึกษาและค้นคว้าวิจัยเพื่อพัฒนาให้เป็นพืชสมุนไพรเศรษฐกิจที่สำคัญอีกชนิดหนึ่งได้ และยังมีอาจมีชนิดใหม่ที่ได้จากการพัฒนาสารสำคัญจากขมิ้นชันเพิ่มขึ้นในอนาคต

1.2 วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัยนี้เพื่อสังเคราะห์สัณฐานไขมันชั้นและกรดอะมิโนและศึกษาคุณสมบัติการละลายของผลึกไขมันชั้นและกรดอะมิโนในการเพิ่มคุณสมบัติการละลายของสารเคอร์คูมินอยด์ให้ได้มากขึ้น

1.3 ขอบเขตการวิจัย

การทดลองในระดับห้องปฏิบัติการเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการละลายของสารเคอร์คูมินอยด์ในไขมันชั้นโดยใช้วิธีการบดรวมกับกรดอะมิโนที่จำเป็น ก่อนนำไปทดลองด้วยวิธีการระเหยสารตัวทำละลายที่อุณหภูมิห้อง

1.4 กรอบแนวคิด

เคอร์คูมินอยด์ (curcuminoids) จากไขมันชั้น ซึ่งเป็นสารเคมีประเภทโพลีฟีนอล (polyphenolic phytochemical) ออกฤทธิ์ทางด้านชีวเคมีหลายประการ เช่น มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ ลดการสร้างอนุมูลอิสระของไขมันและลดระดับโคเลสเตอรอลในเลือด ป้องกันโรคสมองเสื่อม ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราที่ทำให้เกิดโรค ประสิทธิภาพของสารเคอร์คูมินอยด์เหล่านี้ลดลงเนื่องจากคุณสมบัติการละลายไม่ดี จึงทำให้ร่างกายไม่สามารถดูดซึมสารเคอร์คูมินอยด์ได้

1.5 ประโยชน์ที่ได้รับจากการวิจัย

1.5.1 เป็นแนวทางในการพัฒนาเครื่องสำอางและอาหารเสริมจากสารสกัดไขมันชั้น

1.5.2 พัฒนาการปรับปรุงคุณสมบัติทางเคมีของสารสกัดไขมันชั้นด้วยวิธีที่ปลอดภัย

1.5.3 ลดต้นทุนการผลิตผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ลดภาวะโลกร้อนเนื่องจากใช้สารเคมีที่เป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อม

1.5.4 เป็นสื่อการเรียนการสอนเรื่องพันธะไฮโดรเจนในระดับมัธยมศึกษาตอนปลายและมหาวิทยาลัย สำหรับครูเคมี

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 พฤกษศาสตร์ของขมิ้นชัน

ขมิ้นชัน หรือขมิ้น มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Curcuma longa* L. อยู่ในวงศ์ (family) Zingiberaceae สกุล (genus) Curuma (ภาพที่ 2.1) มีชื่อพ้องคือ *C. domestica* Valetton และ *Ammonum curcuma* Jacq (Ammon and Wahl, 1991) ชื่อท้องถิ่นในประเทศไทยที่ใช้เรียก เช่น ขมิ้น (ทั่วไป) ขมิ้นแกง ขมิ้นหยอก ขมิ้นหัว (เชียงใหม่) ขมิ้น หมิ้น (ภาคใต้) (เต็ม สมิตินันท์, 2544) เป็นต้น



ภาพที่ 2.1 ขมิ้นชัน

ขมิ้นมีลักษณะทางพฤกษศาสตร์ คือ เป็น ไม้ล้มลุก มีเหง้าใต้ดิน เนื้อในสีเหลืองอมส้ม มีกลิ่นหอม ใบออกเป็นรัศมีติดผิวดิน ภาพหอกแกมขอบขนาน ดอกออกเป็นช่อ ทรงกระบอก แทงออกจากเหง้า มีใบประดับภาพหอก สีเขียวอ่อนหรือสีขาว เรียงซ้อนกัน รองรับดอกย่อยแต่ละดอก กลีบเลี้ยงเชื่อมติดกันเป็นภาพท่อ มีขน กลีบดอกสีขาว โคนเชื่อมติดกันเป็นท่อยาวปลายแยกเป็น 3 แฉก เกสรเพศผู้ลักษณะคล้ายกลีบดอก ยอดเกสรเพศเมียภาพปากแตร รังไข่มี 3 ช่อง แต่ละช่องมีไข่อ่อน 2 ใบองค์ประกอบที่สำคัญที่พบในขมิ้นชัน (Ak and Guncin, 2008) แสดงในตาราง 2.1

ตาราง 2.1 องค์ประกอบที่พบในขมิ้นชัน

สารสำคัญ	ปริมาณ (น้ำหนัก)
เคอร์คูมินอยด์	1-6%
น้ำมันหอมระเหย	3-7%
เส้นใย	2-7%
แร่ธาตุ	3-7%
โปรตีน	6-8%
ไขมัน	5-10%
ความชื้น	6-13%
คาร์โบไฮเดรต	60-70%

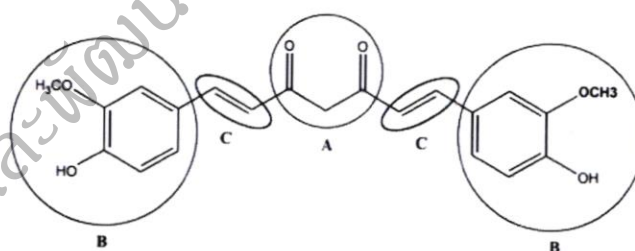
ส่วนที่ใช้เป็นยาและสรรพคุณ ได้แก่ เหง้าใต้ดินบดเป็นผงรักษาแผล แผลงัดต้อย กลากเกลื่อน ป้องกันและรักษาแผลในกระเพาะอาหาร รักษาอาการท้องเสีย ประเทศจีนและอินเดียนำมาใช้กันอย่างแพร่หลายในภาพของน้ำมันและครีม โดยจะนำมาใช้ในการรักษาแผลสด แผลฟกช้ำ แผลงัด ต้อย และการนำขมิ้นมาบดและพอกในการรักษาโรคอีสุกอีใสและฝีดาษ นอกจากนี้ชาวอินเดียยังนำขมิ้นมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง ระบบทางเดินปัสสาวะ โรคตับ และเป็นยาถ่ายพยาธิ (Nelson *et al.*, 2017) จากงานวิจัยที่ผ่านมาเคอร์คูมินเป็นสารสกัดธรรมชาติที่มีฤทธิ์ทางยาในการรักษาและป้องกันโรคหลายชนิด เช่น ด้านการอักเสบ ด้านเอดส์ ด้านเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา มะเร็ง เบาหวาน ลดระดับไขมัน ด้านอนุมูล

อิสระ ป้องกันความจำเสื่อม และอัลไซเมอร์ จากการค้นพบคุณสมบัติทางยาที่กล่าวมาข้างต้น เคอร์คูมิน จึงเป็นสารที่ดึงดูดความสนใจของนักวิจัยเป็นจำนวนมากในเรื่องความปลอดภัย (generally recognized as safe, GRAS) และสามารถนำมาเป็นส่วนผสมอาหารและยาได้สูงถึง 20 มิลลิกรัม เคอร์คูมินจึงถูกนำมาเป็นส่วนผสมในอาหารเสริมซึ่งได้รับการรับรองความปลอดภัยจากองค์การอาหารและยา

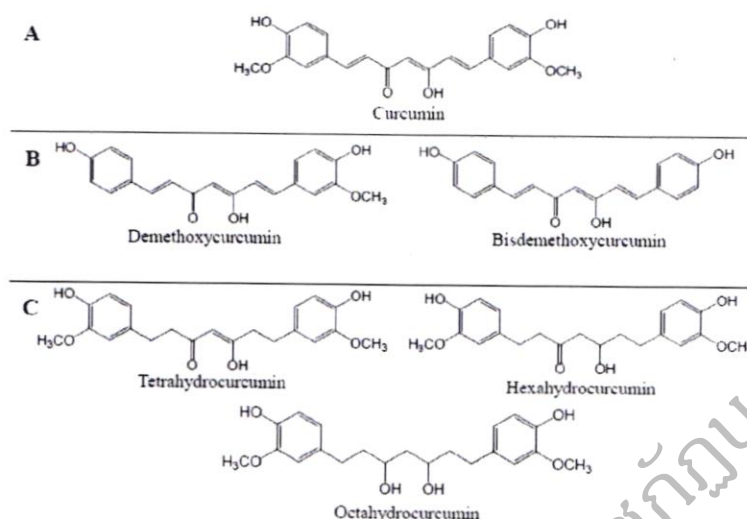
2.2 เคอร์คูมิน (Curcumin)

2.2.1 คุณสมบัติทางเคมี

เคอร์คูมินหรือเคอร์คูมินอยด์ (curcuminoid) มีโครงสร้างประกอบด้วย เบต้า-ไดคีโตน (β -diketone) วง phenolic 2 วง เชื่อมต่อกับ เบต้า-ไดคีโตนด้วยอัลคีน (ภาพที่ 2.2) มีสูตรทางเคมี $C_{21}H_{20}O_6$ และมวลโมเลกุล 368.38 ประกอบไปด้วยอนุพันธ์หลัก 3 อนุพันธ์ ดังนี้ Curcumin (1E,6E)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione, A) พบมากถึงร้อยละ 60-70 demethoxycurcumin พบร้อยละ 20-27 และ bisdemethoxycurcumin (B) พบร้อยละ 10-15 ในขมิ้นผง นอกจากนี้ยังพบอนุพันธ์ชนิดอื่น ๆ เช่น tetrahydrocurcumin, hexahydrocurcumin และ octahydrocurcumin (C) มีโครงสร้างดังแสดงในภาพที่ 2.3



ภาพที่ 2.2 โครงสร้างของเคอร์คูมิน (A) β -diketone หรือ keto-enol (B) phenolic (C) alkene linker

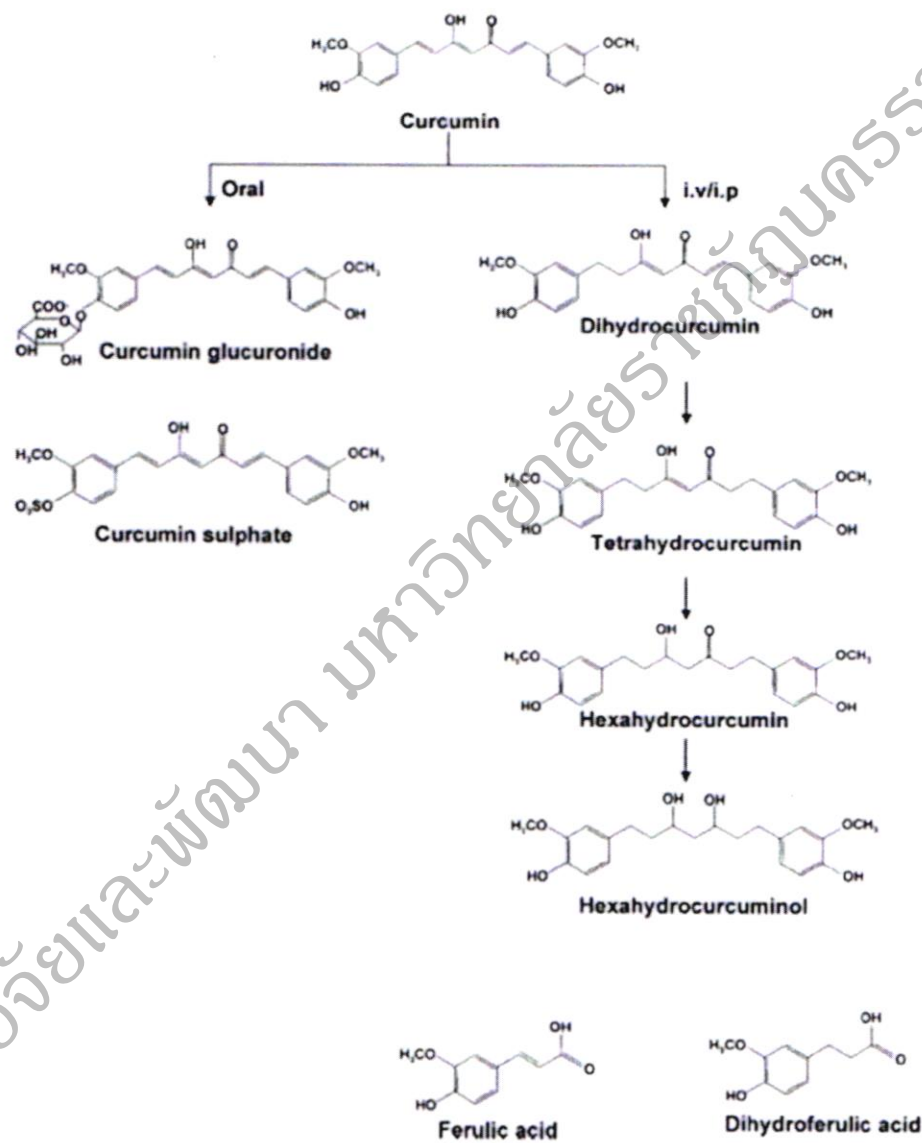


ภาพที่ 2.3 โครงสร้างของเคอร์คูมินและอนุพันธ์

ที่มา : Ravindranath and Chandrasekhara (1980)

การนำขมิ้นมาใช้ประโยชน์ในการเป็นอาหารเสริมและยา ยังมีไม่มากนัก เนื่องจากเคอร์คูมินละลายน้ำได้น้อย (Modasiya and Patel, 2012) มีการดูดซึมที่ไม่ดีจึงถูกกำจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว การศึกษาปัจจุบันจึงนิยมนำขมิ้นไปใช้ในด้านการศึกษาการผลิตครีมบำรุงผิวหรือยาทาผิวหน้ง (Anand และคณะ, 2007) อย่างไรก็ตาม การศึกษาในช่วงสามทศวรรษที่ผ่านมาเกี่ยวกับการดูดซึม การกระจาย การเผาผลาญอาหารและการกำจัดของขมิ้นชัน ก็ยังพบว่ามีปัญหาในเรื่องด้านการดูดซึมและการเผาผลาญอาหารอย่างรวดเร็วเช่นเดิม เนื่องจากเคอร์คูมินไม่ละลายในซีรัม ดังเช่น ในปี 1980 Ravindranath และคณะ ได้ศึกษาโดยให้หนูกินขมิ้น 400 มิลลิกรัม หลังจากได้รับขมิ้นชันตั้งแต่ 15 นาที ถึง 24 ชั่วโมง และทำการวิเคราะห์พบปริมาณ curcumin ในปริมาณที่น้อยกว่า 5 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร หลังจากนั้นในปี 1998 Shoba และคณะ ได้ศึกษาในหนูในลักษณะเดียวกันกับ Ravindranath และคณะ โดยให้หนูกินเคอร์คูมินในปริมาณ 2 กรัม/กิโลกรัม พบว่าซีรัมของหนูมีความเข้มข้นของเคอร์คูมินสูงสุดที่ 1.35 (0.23 ไมโครกรัม/มิลลิลิตรในเวลา 0.83 ชั่วโมง) ขณะที่ในซีรัมของคนได้รับเคอร์คูมินขนาดเดียวกัน แต่ไม่สามารถตรวจพบได้หรือมีปริมาณต่ำมาก (0.005 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรต่อ 1 ชั่วโมง) จากการศึกษา

เหล่านี้แสดงให้เห็นว่าไขมันมีการละลายในซีรัมน้อยจึงไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่เซลล์และถูกกำจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว กระบวนการเมแทบอลิซึมของไขมันชั้นดังแสดงในภาพที่ 2.4

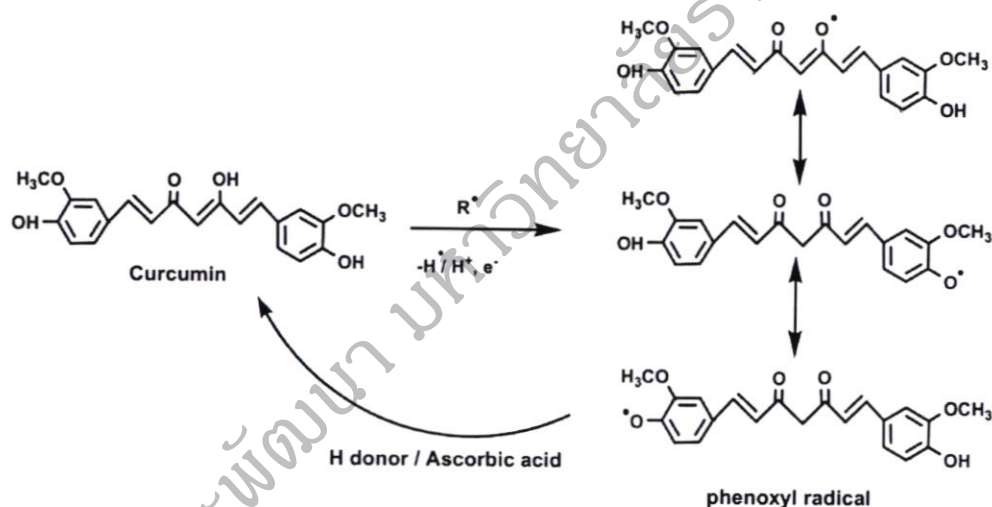


ภาพที่ 2.4 เมแทบอลิซึมของไขมัน

ที่มา : Ravindranath and Chandrasekhara (1980)

2.2.2 ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ

เนื่องจากการหายใจระดับเซลล์จะเกิดการใช้ออกซิเจนในการเจริญเติบโตของเซลล์จะนำไปสู่การปฏิกิริยาต่อเนื่องของออกซิเจน (ROS) หรือเรียกว่า อนุมูลอิสระ การเกิดอนุมูลอิสระภายในเซลล์เกิดได้จากหลากหลายปฏิกิริยา เช่น การสร้างภูมิคุ้มกัน การหายใจ อนุมูลอิสระดังกล่าวประกอบด้วย ซูเปอร์ออกไซด์ ($O_2^{\cdot-}$) ไฮดรอกซิลแรดิคัล ($OH^{\cdot}$) ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (H_2O_2) การเกิดอนุมูลอิสระเหล่านี้ก่อให้เกิดโรคเรื้อรังต่าง ๆ เช่น การอักเสบของผนังเซลล์ การสูญเสียการทำงานของกรดนิวคลีอิก การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแข็งตัว และโรคอื่น ๆ น้อยโรค (Ak and Guncin, 2008; Priyadarsini, 2014; Pulido-Moran และคณะ, 2016) เคอร์คูมินมีปฏิกิริยาการกำจัดอนุมูลอิสระดังแสดงในภาพที่ 2.5



ภาพที่ 2.5 ปฏิกิริยาการกำจัดอนุมูลอิสระด้วยเคอร์คูมิน

ที่มา : Ravindranath and Chandrasekhara (1980)

การศึกษาฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระสามารถศึกษาได้โดยการนำขมิ้นชันที่สกัดได้มาทำปฏิกิริยากับสารอนุมูลอิสระ เช่น 1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl (DPPH $\cdot$) 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid, ABTS) N,N-dimethyl-p-phenylenediamine dihydrochloride (DMPD) และศึกษา

ปริมาณฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระด้วยวิธี ferric thiocyanate ซึ่งเป็นการวัดการเปลี่ยนของ Fe^{3+} ไปเป็น Fe^{2+} จากการศึกษาของ Ak และ Guncin (2008) พบว่า ขมิ้นชันมีความสามารถในการลดอนุมูลอิสระได้ จึงแสดงให้เห็นว่า ขมิ้นชันมีคุณสมบัติที่สามารถนำไปพัฒนาเพื่อใช้เป็นส่วนประกอบในอุตสาหกรรมอาหารเสริมเพื่อใช้ในการป้องกันอาการเสื่อมของเนื้อเยื่อต่าง ๆ และชะลอวัยได้

2.2.5 ฤทธิ์ด้านการอักเสบ

ขมิ้นชันมีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบสูงเนื่องจากเคอร์คูมินมีองค์ประกอบและโมเลกุลที่แตกต่างกันจึงมีบทบาทสำคัญในการต้านการอักเสบเซลล์โดยเฉพาะหลังการผ่าตัด (Jurenka, 2009) เคอร์คูมินสามารถต้านการอักเสบโดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2), lipoxxygenase แต่กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ nitric oxide synthase (iNOS) งานวิจัยจากหลายประเทศพบว่า เคอร์คูมินกดการทำงานของ nuclear factor-kappa B (NF-KB) และกดการแสดงออกของยีน proinflammatory โดยการยับยั้งการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับเอนไซม์ I-kappa B kinase (IKB) การกดการทำงานของ NF-KB จึงส่งผลให้เกิดการกระตุ้นการทำงานของ COX-2 และ iNOS ต่ำลง ดังนั้น เคอร์คูมินจึงสามารถลดการบวม นอกจากนี้ยังมีการวิจัย พบว่าเคอร์คูมินอยด์ สามารถใช้เป็นเคมีป้องกันยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้ในสัตว์ทดลอง

2.2.3 ฤทธิ์ด้านมะเร็ง

การศึกษาฤทธิ์ด้านมะเร็งของขมิ้นชันในมนุษย์ยังเป็นที่น่าสนใจของนักวิจัยทั่วโลก ซึ่งได้มีการทดลองในสัตว์ทดลองพบว่าขมิ้นชันสามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งได้ 3 ระยะดังนี้ ระยะเริ่มต้น (initiation) ระยะลุกลาม (promotion) ระยะสุดท้ายหรือการแพร่กระจาย (progression) (Jurenka, 2009) ซึ่งขมิ้นชันได้กระตุ้นให้เกิดการทรานสคริปชัน (transcription) ของเซลล์จึงเป็นการควบคุมการสะสมสารก่อมะเร็งในระยะที่ 1 และระยะที่ 2 ได้ ส่วนในระยะที่ 2 และระยะที่ 3 เคอร์คูมินสามารถทำให้ขนาดของเซลล์มะเร็งลดลงโดยการยับยั้งการทำงานของ NF-KB and AP-1 และกระตุ้นกระบวนการกำจัดเซลล์ที่ตาย (apoptosis) ให้ทำงานดีขึ้น

2.2.4 ฤทธิ์ด้านจุลินทรีย์และเชื้อรา

การศึกษาฤทธิ์ด้านจุลินทรีย์ได้มีการศึกษามาอย่างต่อเนื่องโดย Singh และคณะ (2010) ได้สังเคราะห์สารต้านเชื้อแบคทีเรียและไวรัสโดยการสังเคราะห์เคอร์คูมินร่วมกับโปรตีน กรดไขมัน และกรดโพลีค ซึ่งพบว่าสารประกอบที่สังเคราะห์ได้มีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบ และไวรัสได้ดี โดยมีค่า minimum inhibitory concentration (MIC) อยู่ที่ 0.09 ถึง 0.67 ในปี 2013 เตตระไฮโดรเคอร์คูมิน (tetrahydrocurcumin, THC) เป็นอนุพันธ์ที่มีความเสถียรมากกว่าเคอร์คูมินแต่คุณสมบัติและประสิทธิภาพใกล้เคียงกับเคอร์คูมิน Manjunath และคณะ ได้นำ THC มาสังเคราะห์ร่วมกับกรดอะมิโน เช่น อะลานีน (alanine) ไอโซลิวซีน (isoleucine) โพรลีน (proline) วาลีน (valine) ฟีนิลอะลานีน (phenylalanine) ไกลซีน (glycine) และ ลิวซีน (leucine) และทดสอบฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย พบว่า สารประกอบเคอร์คูมินกับกรดอะมิโนมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย *Bacillus cereus* *Staphylococcus aureus* *Escherichia coli* และ *Yersinia enterocolitica* มากกว่า THC เพียงอย่างเดียว รวมทั้งยังพบว่าสารประกอบเคอร์คูมินกับวาลีนและลิวซีนมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบได้ดี

2.2 การตกผลึกร่วม (Cocrystallization)

นักวิจัยทั่วโลกได้พยายามศึกษาการแก้ปัญหาการละลายของเคอร์คูมินเพิ่มมากขึ้นโดยการสังเคราะห์เคอร์คูมินให้อยู่ในภาพของสารแขวนลอยนาโน (Carvalho และคณะ, 2015) สารประกอบเชิงซ้อนนาโน (Chen และคณะ, 2016) สารประกอบขม้นและไซโคลเด็คตรินส์ (Mohan และคณะ, 2012) การสังเคราะห์ขม้นขึ้นกับกรดอะมิโน (Manjunath และคณะ, 2013) และการตกผลึกร่วม (Goud และคณะ, 2012)

ผลึกร่วม (Cocrystals) หมายถึง ผลึกที่มีสารตั้งแต่ 2 ชนิดหรือมากกว่าที่ยึดเหนี่ยวกันด้วยพันธะเคมีหลาย ๆ พันธะ เรียกว่า ซุปราโมเลคูลาร์ ซินตอน (supramolecular synthons) ซึ่งสามารถพบได้มากมายในสารที่ออกฤทธิ์ทางยาและสารที่นำมาตกผลึกร่วม (Fukte และคณะ, 2014) การตกผลึกร่วมเป็นการปรับปรุงคุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมีของโมเลกุลที่ออกฤทธิ์ทางยาให้มีความสำคัญเชิงพาณิชย์และเป็นพื้นฐานการพัฒนาอาหารเสริมและยาในภาพแบบที่เป็นของแข็ง (Goud และคณะ, 2012)

การตกผลึกร่วมสามารถทำได้หลายเทคนิคเช่น การบดร่วมกับทำละลาย การบด การตกผลึกในขณะร้อน การตกผลึกโดยการระเหย การตกผลึกโดยการแพร่ด้วยระบบสองตัวทำละลาย

การตกผลึกร่วมจึงเป็นอีกหนึ่งเทคนิคที่ใช้ในการศึกษาการเรียงตัวของสารที่เกิดขึ้นใหม่ในภาพแบบด้านวิศวกรรมของของแข็งเพื่อเข้าใจพฤติกรรมของเฟสสารละลาย และความสามารถในการละลายได้ (Good and Rodriguez-Hornedo, 2010) เพื่อใช้สำหรับการตรวจคัดกรอง การสังเคราะห์ คุณสมบัติ กระบวนการผลิตในอุตสาหกรรมยา อาหารและอาหารเสริม การตกผลึกร่วมมีความสำคัญเป็นอย่างมากในทางเภสัชกรรมโดยเฉพาะการปรับปรุงคุณสมบัติทางเคมีกายภาพและชีวเภสัชกรรมของยาโดยไม่เกิดการเปลี่ยนโครงสร้างทางเคมี สารที่นำมาตกผลึกร่วมหรือโคฟอร์มเมอร์ (coformers) ที่นิยมนำมาตกผลึกเพื่อปรับปรุงคุณสมบัติการละลาย และความคงตัวของสารมากที่สุดมักอยู่ในภาพของ เกลือ กรด หรือ เบส เนื่องจากมีคุณสมบัติในการแตกตัวได้ดี (ionizable functional group)

การปรับปรุงคุณสมบัติทางกายภาพและโครงสร้างเคมีของเคอร์คูมินด้วยวิธีการตกผลึกร่วมเป็นการสังเคราะห์สารที่สามารถลดปริมาณการใช้ตัวทำละลาย และเป็นมิตรกับสิ่งแวดล้อม ซึ่งการสังเคราะห์อาหารเสริมหรือยาโดยการตกผลึกร่วมเป็นการชักนำให้เกิดการสร้างพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond) โดยการนำสารชนิดอื่นที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับเคอร์คูมินได้ เช่น ไฮโดรควิโนน (hydroquinone) และรีซอซินอล (resorcinol) (Sanphui และคณะ, 2011) หรือเกิดการสร้างพันธะโคเวเลนต์ (covalence) ระหว่างโมเลกุลของเคอร์คูมินกับโลหะต่าง ๆ เช่น สังกะสี (zinc, Zn) ทองแดง Copper, Cu) วาเนเดียม (V) (Wanninger และคณะ, 2015) ดังนั้นการเลือกสารที่นำมาตกผลึกร่วมหรือโคฟอร์มเมอร์จึงเป็นหัวใจสำคัญในการตกผลึกร่วมเพื่อปรับปรุงคุณสมบัติทางเคมีของเคอร์คูมิน โดยสารที่นำมาตกผลึกร่วมควรละลายน้ำได้ดีและมีหมู่ฟังก์ชันที่สามารถเกิดพันธะไฮโดรเจนกับเคอร์คูมินได้ดี

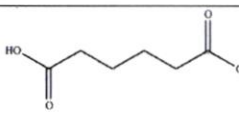
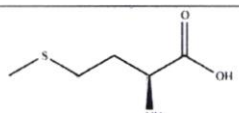
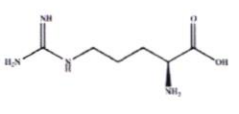
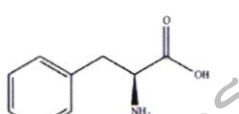
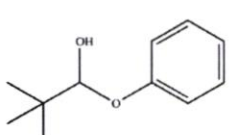
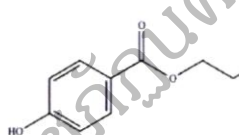
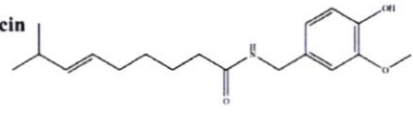
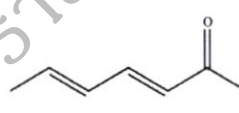
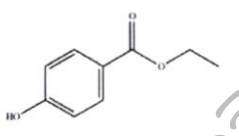
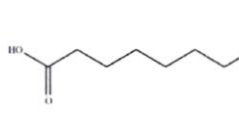
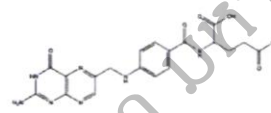
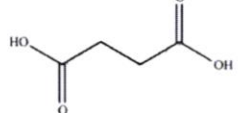
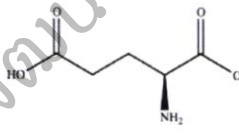
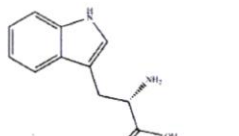
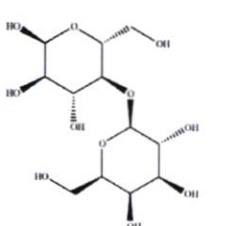
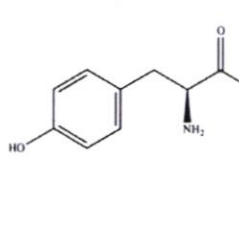
การศึกษาโครงสร้างผลึกของสารเคอร์คูมินเกิดครั้งแรกโดย Tonnesen และคณะ (1982) ซึ่งนำผงเคอร์คูมินมาละลายในเอทานอลและให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 70 องศาเซลเซียสในที่มืด เติมน้ำกลั่นลงไปในส่วนละลายเคอร์คูมินเพียงเล็กน้อย เก็บในตู้เย็นและรอประมาณ 2-3 วัน ผลึกเคอร์คูมินที่ได้ขนาด 0.6x0.4x0.1 มม. ไปเก็บข้อมูลโครงสร้างด้วยเทคนิค X-ray crystallographic จากการศึกษาพบว่า ภาพร่างผลึกจัดอยู่ในกลุ่ม มอนอคลินิก และ space group เป็น P2₁/n มีมุม a = 20.028(3) b = 7.073(1) และมุม c = 12.609(2) องศา หลังจากนั้นได้มีการศึกษาโครงสร้างทางผลึกของเคอร์คูมินจนถึง

ปัจจุบัน (Ishikami และคณะ, 1999; Parimita และคณะ, 2007; Sanphui และคณะ, 2011) ซึ่งลักษณะของผลึกที่ได้มีลักษณะใกล้เคียงกัน

สารที่นำมาใช้ในการตกผลึกร่วมในงานวิจัยที่ผ่านมา เช่น รีซอร์ซินอล (resorcinol) ไพโรแกลลอล (pyrogallol) โฟโรกลูซินอล (phoroglucinol) 4,4'-bipyridine-N,N'-dioxide hydroxyquinone dextrose nicotinamide และ l-lysine ในปี 2011 Sanphui *et al.* ได้สังเคราะห์ผลึกร่วมของเคอร์คูมินกับรีซอร์ซินอล (resorcinol) และไพโรแกลลอล (pyrogallol) ด้วยเทคนิคการบดแบบ liquid-assisted พบว่า ได้ผลึกร่วมของเคอร์คูมินกับรีซอร์ซินอลในอัตราส่วน 1:1 โดยโมลตามลำดับ และเคอร์คูมินมีการละลายได้ดีมากกว่าเคอร์คูมินเพียงอย่างเดียว

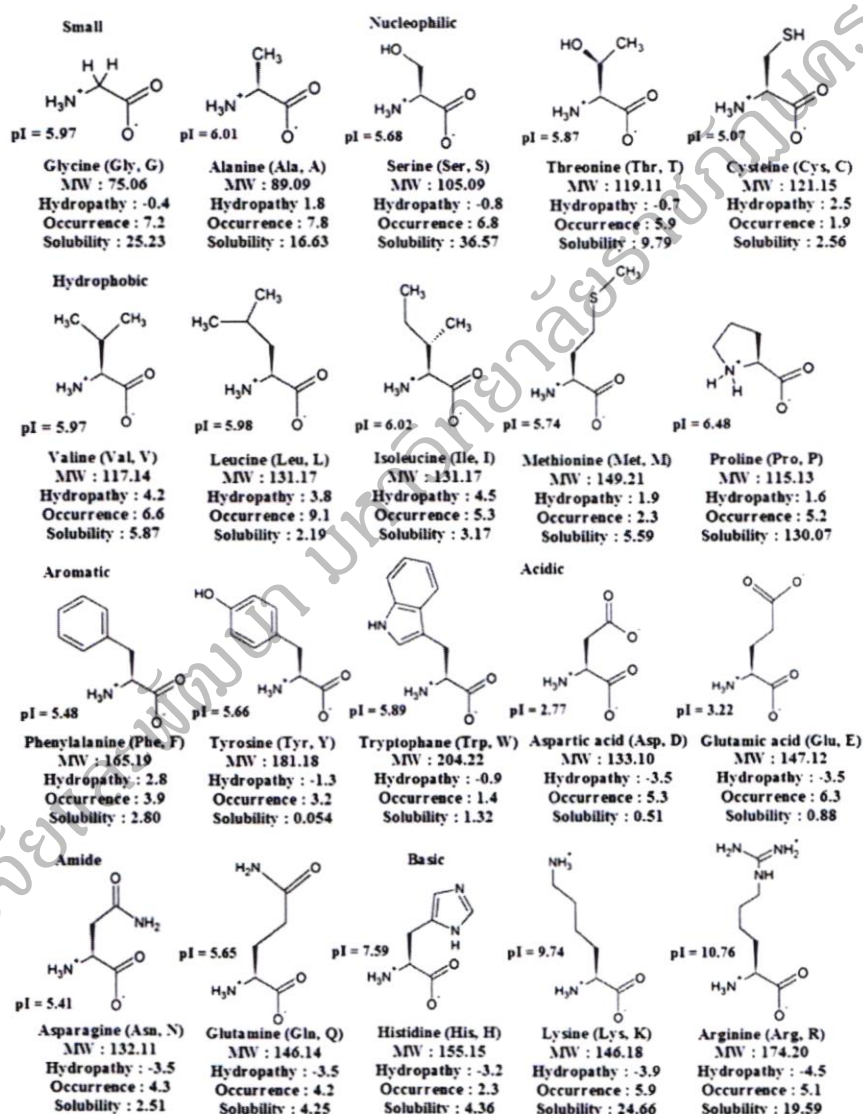
Su และคณะ (2015) สังเคราะห์ผลึกร่วมเคอร์คูมินและ 4,4'-bipyridine-N,N'-dioxide ด้วยเทคนิคการระเหยแบบช้า นำผลึกที่ได้ไปศึกษาโครงสร้างพบการเกิดพันธะไฮโดรเจน $O-H\cdots O$ ภายในโมเลกุล (intramolecular hydrogen bond) ของเคอร์คูมิน จำนวน 2 พันธะ โดยเกิดขึ้นระหว่างอะตอมออกซิเจนของหมู่ไฮดรอกซิล (-OH) ในวงอินอล (enol ring) ความยาวพันธะที่พบมีขนาด 2.518(2) และ 2.6729(19) อังสตรอม นอกจากนี้ยังพบพันธะไฮโดรเจนภายนอกโมเลกุล (intermolecular hydrogen bond) ที่เกิดการเชื่อมต่อระหว่างอะตอมของออกซิเจนหมู่ไฮดรอกซิลของเคอร์คูมินและอะตอมออกซิเจนของ 4,4'-bipyridine-N,N'-dioxide เกิดเป็นพันธะไฮโดรเจนแบบ $O-H\cdots O$ มีความยาวพันธะเป็น 2.614(2) และ 2.653(2) อังสตรอม นอกจากนี้ยังการเกิดแรงยึดเหนี่ยวแบบ $\pi-\pi$ ความยาวเท่ากับ 3.548 อังสตรอม ระหว่างวงเบนซีนของ 4,4'-bipyridine-N,N'-dioxide เกิดการเชื่อมต่อเป็นเส้นตรงยาวโคฟอร์เมอร์ (Skienh และคณะ, 2017) ที่น่าสนใจในการนำมาตกผลึกร่วมเพื่อปรับปรุงคุณสมบัติการละลายและการดูดซึมของเคอร์คูมินให้มีประสิทธิภาพให้ดียิ่งขึ้น (ตาราง 2.2)

ตาราง 2.2 โคฟอร์มเมอร์ที่มีคุณสมบัติเหมาะสมในการนำมาตกผลึกร่วมกับเคอร์คูมิน

Coformer	Structure	Coformer	Structure
Adipic acid		L-methionine	
L-arginine		L-phenylalanine	
t-butylhydroxyanisole		Propylparaben	
Capsaicin		Sorbic acid	
Ethylparaben		Suberic acid	
Folic acid		Succinic acid	
L-glutamic acid		L-tryptophan	
Lactose		L-tyrosine	

2.3 กรดอะมิโน (Amino acid)

กรดอะมิโน (ภาพที่ 2.3) เป็นหน่วยที่เล็กที่สุดของโปรตีนซึ่งเป็นพอลิเมอร์ชีวภาพที่มีความสำคัญในสิ่งมีชีวิต คุณสมบัติที่สำคัญของกรดอะมิโนแบ่งได้ดังนี้ ความเป็นกรด ความมีขั้ว ความสามารถในการละลายน้ำ และการตกผลึก คุณสมบัติทางเคมีเหล่านี้ขึ้นอยู่กับหมู่ฟังก์ชันอะมิโน หมู่คาร์บอกซิลิก หรือทั้งคู



ภาพที่ 2.3 โครงสร้างของกรดอะมิโน 20 ชนิดที่พบในธรรมชาติ

กรดอะมิโนและอนุพันธ์ของกรดอะมิโนพบได้ทั่วไปในผลิตภัณฑ์ยา อาหารเสริม และผลิตภัณฑ์ต่าง ในชีวิตประจำวัน ตัวอย่างที่พบมากที่สุดคือฟีนิลอะลานีน (phenylalanine) และ กรดแอสปาทิก (aspartic) ซึ่งเป็นองค์ประกอบของแอสปาร์แทม

การนำกรดอะมิโน และอนุพันธ์บางอย่าง เช่น leucine, isoleucine, valine, alanine, phenylalanine, methionine norvaline, norleucine หรือกรด 2-aminobutyric มาดกผลึกร่วมกัน และศึกษาการรวมตัวของ chiral เนื่องจากกรดอะมิโนมีคุณสมบัติในการเป็น zwitterion โดยขึ้นอยู่กับ ความเป็นกรด-เบส จึงเป็นที่นิยมในนำมาดกผลึกร่วมเพื่อปรับปรุงคุณสมบัติของยาหรือผลิตภัณฑ์อาหาร เสริมที่ละลายยาก (Tilborg, Norberg and Wouters, 2014)

Bernal (1931) นำไกลซีน (glycine) ซึ่งเป็นกรดอะมิโนชนิดแรกที่ถูกนำมาศึกษาโครงสร้างด้วย เทคนิคดิฟแฟรคชัน Gorbitz (2015) ได้ศึกษาและรวบรวมข้อมูลโครงสร้างผลึกของกรดอะมิโนหลายชนิด จากฐานข้อมูลเพื่อจำแนกโครงสร้างของกรดอะมิโน จากนั้น Boldyreva (2008) นำกรดอะมิโนถูกมา ศึกษาโครงสร้างการเกิดพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond) เพื่อศึกษารูปร่างของแข็งออสัณฐาน โดยการ ตกผลึกและศึกษาคุณสมบัติการเป็นสวิตเตอร์ไอออน (zwitterion) ปัจจุบันกรดอะมิโนถูกนำมาใช้ในการ สังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนที่มีโลหะเป็นส่วนประกอบ และได้มีการนำกรดอะมิโนชนิดต่างมาศึกษา เรื่อยมาจนถึงปัจจุบัน

โพรลีน (Proline) เป็นกรดอะมิโนที่มีความสำคัญในการดกผลึกร่วม โดยเกิดปฏิกิริยาได้ดี เช่น การเกิดยึดเหนี่ยวระหว่าง α -ammonium-carboxylate ในทางตรงกันข้ามโพรลีนเป็นกรดอะมิโนที่มี โครงสร้างที่แข็งแรง ไม่ยืดหยุ่น และละลายน้ำได้ดี แต่โมเลกุลในวงแหวนห้าเหลี่ยมมีคุณสมบัติไม่เหมือน กรดอะมิโน จากคุณสมบัติในข้อนี้โพรลีนจึงมีคุณสมบัติที่ดีในการให้พลังงานแกโคฟอร์เมอร์ที่เกิดขึ้น (Tilborg, Norberg and Wouters, 2014) แอล-โพรลีน (L-Proline) ถูกนำมาใช้ในการดกผลึกร่วมกับ ลิเทียม แคทไอออน เกิดเป็นผลึกร่วมไอออนิก และผลึกร่วมนี้ได้รับการยอมรับปริมาณที่ใช้ในการรักษาโรค อาการทางสมองน้อยกว่าการใช้ลิเทียมเพียงอย่างเดียว (Ong, Kavuru, Nguyen, Cantwell, Wojtas, and Zaworotko, 2011)

ไทโรซีน (Tyrosine) ไทโรซีน เป็นกรดอะมิโนชนิดหนึ่งที่ร่างกายสามารถสังเคราะห์ได้ ร่างกาย สามารถสังเคราะห์ไทโรซีน ได้จาก ฟีนิลอะลานีน ซึ่งฟีนิลอะลานีน เป็นกรดอะมิโนจำเป็น ร่างกายไม่

สามารถสังเคราะห์เองได้ ต้องรับประทานจากอาหารเท่านั้น โดยเอนไซม์ฟีนิลอลานีนไฮดรอกซีเลส (phenylalaninehydroxylase) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเปลี่ยน ฟีนิลอลานีน ให้เป็น ไทโรซีน เนื่องจาก ไทโรซีน เป็นสารตั้งต้นของสารต่าง ๆ ที่กล่าวมาข้างต้น จึงมีการนำ ไทโรซีน มาเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร โดยมีการศึกษาวิจัยพบว่า ช่วยกระตุ้นสมอง ลดความเครียด ลดอาการซึมเศร้า (Deijen และคณะ, 1999)

ฟีนิลอลานีน (Phenylalanine) คือ กรดอะมิโน (amino acid) ชนิดหนึ่ง ซึ่งจัดเป็นกรดอะมิโนจำเป็น เนื่องจากร่างกายไม่สามารถสังเคราะห์เองได้ กรดอะมิโนชนิดนี้จึงต้องได้รับจากอาหาร ฟีนิลอลานีนมีสูตรโครงสร้างทางเคมีคือ $C_6H_5CH_2CH(NH_2)COOH$ เนื่องจากร่างกายสามารถเปลี่ยนฟีนิลอลานีนให้กลายเป็นกรดอะมิโนที่มีชื่อว่าไทโรซีนได้ โดยไทโรซีนเป็นกรดอะมิโนที่มีความสำคัญในการสังเคราะห์ฮอร์โมนหลายชนิด เช่น เอพิเนฟริน (epinephrine), นอร์เอพิเนฟริน (norepinephrine) และ ไทรอยด์ฮอร์โมน (thyroid hormone) และเนื่องจากการที่ฮอร์โมนเอพิเนฟรินเป็นฮอร์โมนที่ส่งผลต่ออารมณ์ ถ้าหากร่างกายขาดฟีนิลอลานีนก็จะทำให้เกิดอาการสับสน หดหู่ ขาดความกระปรี้กระเปร่า มีปัญหาเรื่องความจำ เป็นต้น

ปัจจุบันอุตสาหกรรมยาและอาหารได้ตระหนักถึงความสำคัญในการใช้กรดอะมิโนในการเพิ่มประสิทธิภาพและพัฒนาคุณสมบัติทางเคมีกายภาพ คุณสมบัติทางชีวเภสัชกรรม และเป็นองค์ความรู้พื้นฐานในการพัฒนาใหม่ ๆ เพื่อการบำบัดที่ดียิ่งขึ้น ในการศึกษานี้มีเป้าหมายในการสังเคราะห์สารผลิกร่วมของเคอร์คูมินและกรดอะมิโนเพื่อศึกษาโครงสร้างการเกิดพันธะต่าง ๆ ในโมเลกุล เนื่องจากพันธะคูในเคอร์คูมินมีความยืดหยุ่นสูงจึงทำให้ภาพร่างและคุณสมบัติของโมเลกุลเปลี่ยนแปลงได้ง่ายและนำมาพัฒนาเป็นยาต้านเชื้อแบคทีเรียใหม่ในอนาคต

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

ไขมันผงที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้เป็นไขมันผงที่มีส่วนผสมของอนุพันธ์ไขมันหลายชนิดจากบริษัท Merck (Darmstadt, Germany) สารละลายที่ใช้เป็นในการวิจัยประกอบด้วยเอทานอล (Ethanol, EtOH) เมทานอล (Methanol) และไดเมทิลซัลฟอกไซด์ (dimethylsulfoxide, DMSO) ที่ใช้สำหรับการวิเคราะห์คุณภาพอาหารและยาเท่านั้น

3.1 สังเคราะห์สารประกอบเคอร์คูมินกับกรดอะมิโน

สังเคราะห์สารประกอบไขมันและกรดอะมิโน โพรลีน (proline) ไทโรซีน (tyrosine) และฟีนีลอะลานีน (phenylalanine) ในอัตราส่วน 1:1 โดยโมล ตามลำดับ นำสารตัวอย่างผสมกันและบดด้วยโกร่งเป็นเวลา 30 นาที โดยหยดสารเอทานอลลงไประหว่างบด 3-5 หยด หลังจากนั้นนำสารตัวอย่างที่บดมาละลายด้วยเอทานอลและไดเมทิลซัลฟอกไซด์ในอัตราส่วน 1:1 ปริมาตร 20 มิลลิลิตร และนำไปรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 60 นาที นำสารละลายที่ได้กรองด้วยกระดาษกรองขนาด 0.45 ไมครอน และนำสารละลายที่กรองได้ตกผลึกด้วยวิธีการระเหยตัวทำละลายอย่างช้า (slow vapor diffusion) ที่อุณหภูมิห้อง หลังจากตกผลึกเป็นเวลา 4 สัปดาห์นำผลึกที่ได้มาล้างทำความสะอาดด้วยน้ำกลั่น ผึ่งให้แห้งเพื่อใช้ในการวิเคราะห์ต่อไป

3.2 การวิเคราะห์จุดหลอมเหลวของผลึกเดี่ยว

วัดจุดหลอมเหลวของผลึกไขมันด้วยเครื่องวัดจุดหลอมเหลว KRUSS melting point meter ในการวัดแต่ละตัวอย่างจะทำการวัด 3 ครั้ง

3.3 การวิเคราะห์โครงสร้างด้วยเครื่อง ATR Fourier Transform InfraRed Spectrometer

นำตัวอย่างผลึกที่ได้บดให้ละเอียดด้วยโกร่งบด และนำตัวอย่างบดละเอียดวางบนแท่นตัวอย่างแล้วกดให้แน่นด้วยแท่นกดตัวอย่าง ทำการสแกนด้วยรังสีอินฟราเรดความถี่ $200 - 4000 \text{ cm}^{-1}$

3.4 การวิเคราะห์โครงสร้างของผลึกเดี่ยวด้วยเครื่อง Single Crystal X-ray Diffractometer

ผลึกเดี่ยวของเคอร์มิน, $C_{21}H_{20}O_6$ วิเคราะห์ด้วย SuperNova, HyPix3000 diffractometer นำผลึกตัวอย่างติดบนแท่นตัวอย่างด้วยการสำหรับยึดตัวอย่าง และทำการเก็บข้อมูลตัวอย่างที่อุณหภูมิ 298 เคลวิน (K) และวิเคราะห์โครงสร้างและตำแหน่งของอะตอมตัวอย่างด้วยโปรแกรม Olex2 (Dolomanov et al., 2009) ShelXT (Sheldrick, 2015a) และ ShelXL (Sheldrick, 2015b)

3.5 การวิเคราะห์พันธะไฮโดรเจนที่พบด้วยโปรแกรม Hirshfeld-Surface analysis

การวิเคราะห์ไฮโดรเจนสามารถทำได้โดยการนำข้อมูลโคออร์ดิเนชันที่ได้จากการวิเคราะห์โครงสร้างผลึกเดี่ยวจากโปรแกรม SHELXL มาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Hirshfeld-Surface analysis ซึ่งเมื่อเสร็จสิ้นการวิเคราะห์โปรแกรม Hirshfeld-Surface analysis จะแสดงภาพอะตอมตำแหน่งที่เกิดพันธะไฮโดรเจน โดยอะตอมที่เกิดพันธะไฮโดรเจนจะแสดงด้วยสีแดง ส่วนที่เป็นสีน้ำเงินจะแสดงถึงแรงยึดเหนี่ยวระหว่างอะตอมของคาร์บอนและไฮโดรเจน และสีเทาจะแสดงตำแหน่งที่เกิดแรงยึดเหนี่ยวระหว่างอะตอมของไฮโดรเจนกับไฮโดรเจนตามลำดับ

บทที่ 4

ผลการดำเนินงานและอภิปราย

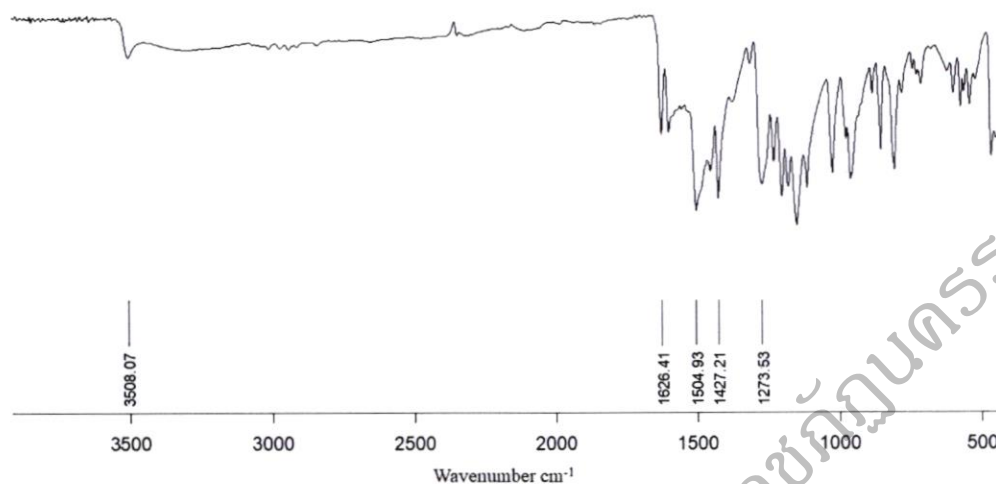
จากการสังเคราะห์และการตกผลึกของสารเคอร์คูมินในเวลา 4 สัปดาห์แล้วนำผลึกที่ได้ไปวิเคราะห์โครงสร้างด้วยเครื่องวัดจุดหลอมเหลว FT-IR และเครื่อง Single Crystal X-ray diffractometer ได้ผลการทดลองดังนี้

4.1 การวิเคราะห์จุดหลอมเหลวของผลึก

จากการวิเคราะห์จุดหลอมของสารเคอร์คูมินบริสุทธิ์และผลึกร่วมของเคอร์คูมินกับกรดอะมิโนทั้ง 3 ชนิด คือ โพรลีน ไทโรซีน และกรดอะมิโน เคอร์คูมินมีค่าจุดหลอมเหลวเท่า 183 องศาเซลเซียส ในขณะที่ผลึกร่วมทั้ง 3 คู่ ได้แก่ เคอร์คูมิน:โพรลีน เคอร์คูมิน:ไทโรซีน และเคอร์คูมิน:ฟีนิลอะลานีน มีจุดหลอมเหลวอยู่ในช่วง 139.0-141.5 179.2-181.0 และ 178.1-179.1 องศาเซลเซียส ตามลำดับ จากการวิเคราะห์พบว่าจุดหลอมเหลวของผลึกร่วมมีค่าต่ำกว่าจุดหลอมเหลวของเคอร์คูมินที่เห็นชัดเจน คือ เคอร์คูมิน:โพรลีน จึงสันนิษฐานได้ว่าอาจจะเกิดเป็นผลึกร่วมและนำผลึกดังกล่าวไปวิเคราะห์เพิ่มเติมด้วยเทคนิค FT-IR และ Single crystal X-ray diffractometer

4.2 การวิเคราะห์โครงสร้างด้วย FT-IR

จากการนำผลึกเคอร์คูมินที่ได้มาบดด้วยโม่และนำไปวิเคราะห์ด้วยเครื่อง FT-IR (ภาพที่ 4.1) พบแถบการสั่นของหมู่ฟังก์ชันที่สำคัญได้แก่ หมู่ O—H stretching ซึ่งแสดงเลขคลื่นการสั่นที่ 3500 cm^{-1} หมู่ C=O หมายถึงเลขคลื่นที่ 1626 cm^{-1} หมู่ C=C ที่ 1504 cm^{-1} หมู่ C—O ที่ 1427 cm^{-1} และหมู่ enol C—O ที่ 1273 cm^{-1} ตามลำดับ จากการวิเคราะห์โครงสร้างของผลึกร่วม เคอร์คูมิน:โพรลีน แสดงให้เห็นว่าผลึกที่ได้จากการสังเคราะห์เป็นผลึกเดี่ยวของสารเคอร์คูมิน เนื่องจากไม่พบแถบการสั่นที่แตกต่างจากแถบการสั่นของสารเคอร์คูมินที่เป็นสารตั้งต้น



ภาพที่ 4.1 สเปกโตรแกรมของผลึกเคอร์คูมินจากการวิเคราะห์ด้วย Attenuated total reflection Fourier transform infrared

4.3 การวิเคราะห์โครงสร้างผลึกเดี่ยว

จากการนำผลึกเดี่ยวที่ได้ไปถ่ายผลึกและเก็บข้อมูลของผลึกด้วยเครื่องฉายผลึกเดี่ยว ข้อมูลของผลึกเดี่ยวที่ได้แสดงในตาราง 4.1

ตาราง 4.1 รายละเอียดโครงสร้างของผลึกเดี่ยวเคอร์คูมินในการศึกษา

Crystal data	
Chemical formula	$C_{21}H_{20}O_6$
M_r	368.37
Crystal system, Space group	Monoclinic, $P2_1/n$
Temperature	298 K
a, b, c (Å)	12.6956(3), 7.2093(2), 19.9362(5)
α, β, γ (°)	90, 95.276(2), 90

ตาราง 4.1 (ต่อ)

Crystal data

$V (\text{\AA}^3)$	1816.96(8)
Z	4
$D_{\text{calcd}}/\text{g cm}^{-3}$	1.347
Radiation type	Mo $K\alpha$
$\mu (\text{mm}^{-1})$	0.099

Crystal collection

Diffractometer	HyPix3000
No. of measured, independent	12874

and

observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections R_{int} 0.0418 $(\sin \theta/\lambda)_{\text{max}} (\text{\AA}^{-1})$

Refinement

 $R[F^2 > 2\sigma(F^2)], wR(F^2), S$ 0.052, 0.1662, 1.067

No. of reflections 3956

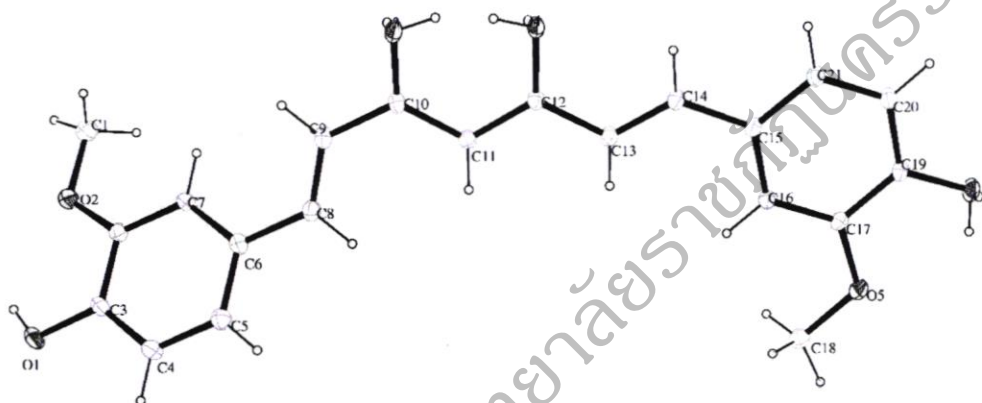
No. of parameters 249

No. of restraints 0

H-atom treatment H atoms treated by a mixture
of independent and constrained
refinement

 $\Delta\rho_{\text{max}}, \Delta\rho_{\text{min}} (\text{e \AA}^{-3})$ 0.26, -0.30

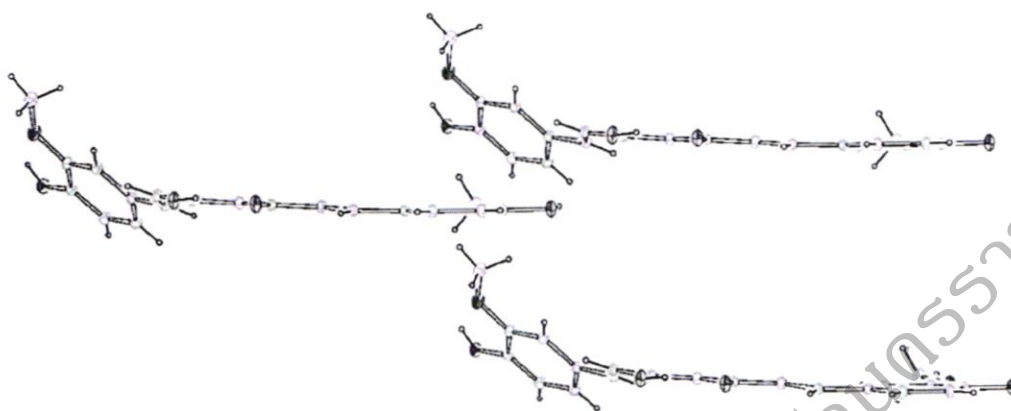
จากการศึกษาและเปรียบเทียบโครงสร้างผลึกใหม่กับผลึกที่เคยมีการศึกษาโดย Tonnesen และคณะ (1982) และ Sanphui และคณะ (2011) พบว่า ผลึกใหม่ที่ได้มีความบริสุทธิ์และคุณภาพของผลึกของผลึกชัดเจนเช่นเดียวกับงานวิจัยอื่นที่ผ่านมา โครงสร้างผลึกของไขมันชั้นแสดงในภาพที่ 4.2 ความยาวพันธะและมุมดังแสดงในภาคผนวก



ภาพที่ 4.2 โครงสร้างผลึกของเคอร์คูมิน

วงฟีนอลในโมเลกุลของเคอร์คูมินเกิดการบิดเบี้ยวโดยการเกิดมุม -152 องศา เกี่ยวกับพันธะ C8—C9 นำไปสู่วงแหวน A ของโมเลกุลที่ขี้อยู่เหนือวงแหวน B ดังแสดงในภาพที่ 4.3

Tonnesen และคณะ ได้ศึกษา ภาพร่างอสัณฐานของผลึกเคอร์คูมินครั้งแรกในปี 1982 และได้มีการเรียกชื่อว่า รูปแบบ I และต่อมาได้มีการศึกษาโครงสร้างของเคอร์คูมินย่อยอื่น ๆ (II และ III) โดย Sanphui และคณะ (2011) โครงสร้างใหม่ที่ได้ในการศึกษานี้มีรายละเอียดดังตาราง 4.2 ภาพร่างผลึกใหม่ในการศึกษานี้ถูกรายงานในกลุ่ม monoclinic, $P2_1/n$ และรายละเอียดโครงสร้างผลึกใกล้เคียงกับแบบฟอร์มกับที่ I ที่ Tonnesen และคณะ (1982) ได้ทำการศึกษาไว้ Ribas และคณะ (2019) ได้ศึกษาคุณสมบัติการละลายของผลึกเคอร์คูมินโดยใช้เทคนิคของไหลยิ่งยวดและพบว่าผลึกเคอร์คูมินสามารถละลายได้ดีกว่าในตัวทำละลายที่เป็นน้ำ



ภาพที่ 4.3 การบิดเบี้ยวของวงฟีนอลในโครงสร้างของเคอร์คูมิน

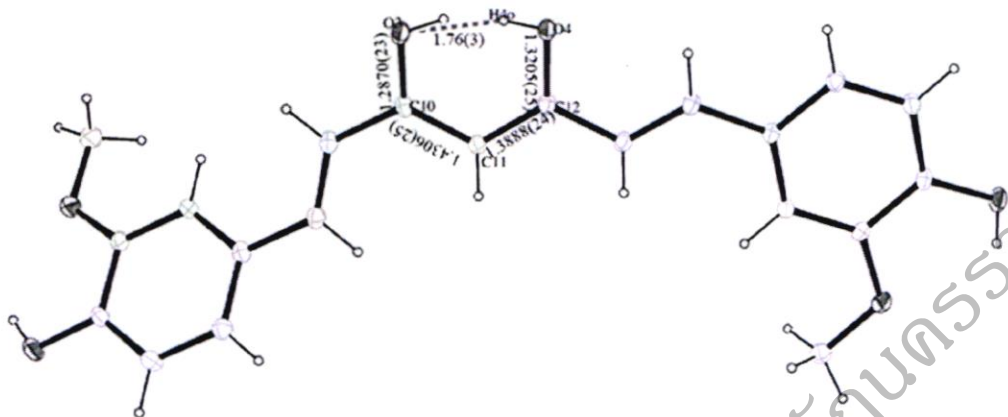
สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยราชภัฏนครราชสีมา

ตาราง 4.2 ข้อมูลผลึกเดี่ยวของเคอร์คูมิน

Crystal data	I	II	III	IV (การศึกษานี้)
Space group	<i>P2/n</i>	<i>Pca2₁</i>	<i>Pbca</i>	<i>P2/n</i>
Temperature (K)	100	100	100	298
<i>a</i> , (Å)	12.5676(11)	35.417(3)	12.536(3)	12.6956(3)
<i>c</i>	7.0425(6)	7.7792(7)	7.9916(17)	7.2093(2)
<i>b</i>	19.9582(18)	12.6482(11)	34.462(7)	19.9362(5)
α , (°)	90	90	90	90
β	94.987(1)	90	90	95.276(2)
γ	90	90	90	90
<i>V</i> (Å ³)	1759.8(3)	3484.7(5)	3452.3(13)	1816.96(8)
<i>D</i> _{calcd} /g cm ⁻³	1.390	1.404	1.417	1.347
<i>Z</i> / <i>Z'</i>	4/1	8/2	8/1	4/1
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0435	0.0513	0.0893	0.0512
<i>wR</i> ₂ (all)	0.1163	0.1218	0.1681	0.1575
Goodness-of-fit	1.054	1.083	0.930	1.087

(S)

การจำแนกอะตอมในวง enol-ring แสดงไว้ในภาพที่ 4.4 ซึ่งตำแหน่ง H-atom ที่แสดงบนอะตอม O3 และ O4 นั้นไม่เหมือนกัน โดย occ[H3O] = 0.508(31) และ occ[H4O] มีค่าเท่ากับ 1.000 - occ[H3O] ขนาดของอะตอมได้ลดระดับความน่าจะเป็นเท่ากับ 50% อะตอมไฮโดรเจนที่ถูกดึงออกมาเป็นทรงกลมขนาดเล็กเพื่อความชัดเจนในการมองเห็นภาพร่างอะตอม



ภาพที่ 4.4 การเกิดพันธะไฮโดรเจนในวง enol

มีการศึกษาและอธิบายเกี่ยวกับธรรมชาติของอะตอมไฮโดรเจน (H) อย่างมากมาย เช่น การศึกษาเชิงทฤษฎีสถานะของแข็งของ NMR ควอนตัมทางเคมี ของตำแหน่งไฮโดรเจนที่สามารถแก้ไขได้ รวมถึงเกี่ยวกับการแจกแจงความน่าจะเป็นของตำแหน่งโปรตอนของอะตอม H ของเคอร์คิวมิน (Kong และคณะ 2014) Kong และคณะ (2014) ได้ประเมินพลังงานของทั้งสามสถานะที่เกี่ยวข้องกับโปรตอน (ในที่นี้คือ H3O ในโมเดล H, H3O4 ในโมเดล C, และ H4O ในโมเดล H) ซึ่งมีพลังงานเท่ากับ 0, 5.3, และ 4.7 กิโลจูลต่อโมล ตามลำดับ Parimita และคณะ (2007) ได้รายงานจากการวิเคราะห์โครงสร้างเรโซแนนซ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพันธะไฮโดรเจน ในรายงานได้ระบุว่าอะตอม enol H ในโครงสร้างผลึกอยู่ในตำแหน่งสมมาตรจึงทำให้อัตราการเข้าบรรจุในตำแหน่งเต็ม อย่างไรก็ตามจากเอกสารสนับสนุนแสดงให้เห็นว่าปัจจัยที่ทำให้อะตอมไอโซโทปที่ได้นั้นสูงเกือบสองเท่าคือ $U = 0.126 \text{ \AA}^2$ เช่นเดียวกับตำแหน่ง-H ที่รู้จักกันดี สำหรับโมเดล C ในรายงานปัจจุบันนี้มีผลลัพธ์ที่คล้ายกันไม่แตกต่างจากการศึกษาของ Parimita และคณะ (2007) การคำนวณแผนที่ความแตกต่างของความหนาแน่นของอิเล็กตรอนก่อนที่จะรวมโปรตอนนี้แสดงให้เห็นถึงการขยายตัวของความหนาแน่นของอิเล็กตรอนของโปรตอนในบริเวณ enolizable ที่ขยายระหว่างอะตอมสอง O ที่มีความหนาแน่นของอิเล็กตรอนน้อยใกล้กับ O3 ภาพแบบความแตกต่างของความหนาแน่นอิเล็กตรอนที่คล้ายกันถูกพบในการศึกษาการเลี้ยวเบนของรังสี

เอกซ์ที่อุณหภูมิห้องของโครงสร้าง tetrahydodocurcumin ที่เกี่ยวข้องกันอย่างใกล้ชิด โดย Girija, Begum, Syed, & Thiruvengatam (2004) ซึ่งประสบความสำเร็จในการจำลองแบบอะตอมได้เป็นอย่างดี นอกจากนี้ยังมีการสำรวจภาพแบบการจำลองโมเดลหลายแบบสำหรับตำแหน่ง enol ที่ไม่เป็นระเบียบ พบว่าสถิติความผิดปกติ (หนึ่งส่วนสองอะตอมของ H) ที่มีระยะห่าง O - H ที่เป็นระเบียบคล้ายกับ Girija และคณะ (2004) และพารามิเตอร์การกระจาย isotropic atomic displacement เดียวกัน ผลลัพธ์ที่สมเหตุสมผลกับ $U[H3O] = U[H4O] = 0.068 \text{ \AA}^2$ ด้วย

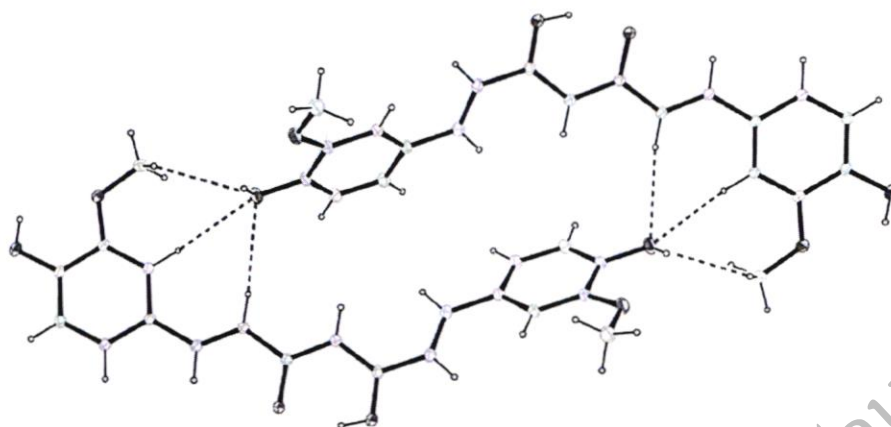
การผ่อนคลายระยะห่างของ O - H ใน วง enol ยังทำให้เกิดการแบ่งระยะของอะตอม นำมาซึ่งการแบ่ง isotropic U ลงต่ำถึง $0.057 \text{ \AA}^2$, ซึ่งเป็นระยะที่ทราบกันดีของตำแหน่งของ H อะตอม ในการลบข้อจำกัดของค่า U ที่เท่ากันสำหรับ H อะตอมทั้งสองตำแหน่งในวง enol ทำให้ H อะตอมที่อยู่ใกล้กับ O3 มีขนาดเล็กลง แสดงให้เห็นว่ามีจำนวนอิเล็กตรอนหนาแน่นมาก และอะตอมที่อยู่ O4 มีขนาดใหญ่ขึ้น ซึ่งเป็นลักษณะของความหนาแน่นของอิเล็กตรอนเบาบาง แบบจำลองสุดท้ายจะจำกัดระยะทางของ O3 - H3O และ O4-H4O ให้ใกล้เคียงกันและมีการปรับค่า U ทั่วไปและปรับปัจจัยความหนาแน่นอิเล็กตรอนสำหรับ H3O และ H4O มีผลทำให้ความหนาแน่นของอิเล็กตรอนของ H3O สูงขึ้นเล็กน้อย โมเดลสุดท้ายนี้มีผลการรายงานอย่างใกล้ชิดกับโมเดลของ Girija และคณะ (2004) ซึ่งไม่เกิดการ disordered และค่าพลังงานและการกระจายความน่าจะเป็นของโปรตอนที่ยาวนานโดย Kong และคณะ (2014)

พันธะไฮโดรเจนในโครงสร้างผลึกเดี่ยวเคอร์คูมินดังแสดงในตาราง 4.3 พันธะไฮโดรเจนที่พบได้แก่ O1-H1...O2 เป็นพันธะไฮโดรเจนแบบแข็งแรง มีความยาวพันธะระหว่าง electron donor และ electron acceptor อยู่ในช่วง $2.467(17) - 3.043(2)$ อังสตรอม ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของการพันธะไฮโดรเจนที่เกิดขึ้นภายในโมเลกุล

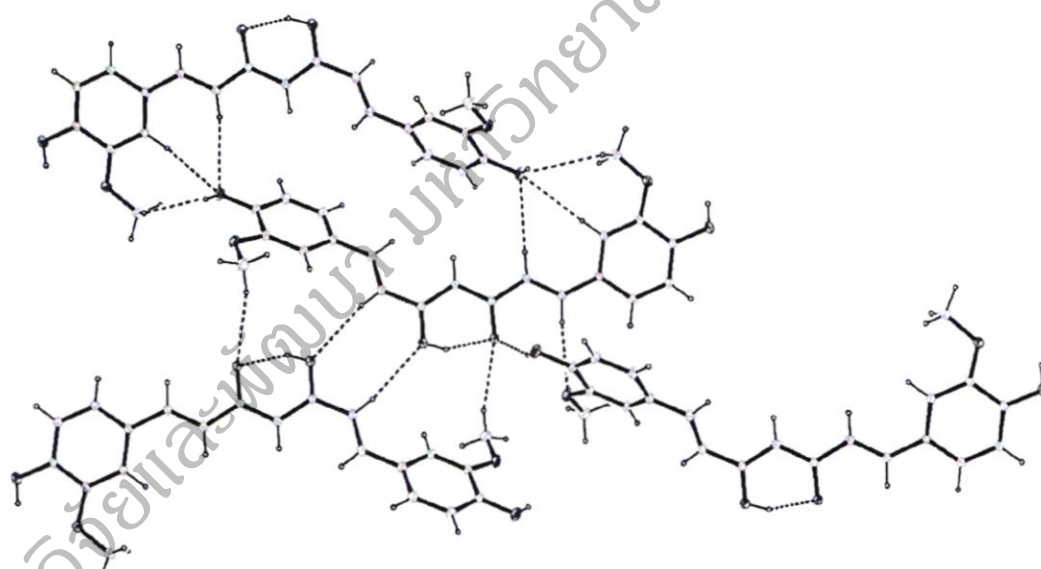
ตาราง 4.3 แสดงรายละเอียดพันธะไฮโดรเจน ($^{\circ}$, $^{\circ}$)

$D-H \cdots A$	$D-H$	$H \cdots A$	$D \cdots A$	$D-H \cdots A$
$O1-H1 \cdots O2$	0.820	2.250	2.685(2)	113.3
$O3-H3 \cdots O4$	0.820	1.730	2.467(17)	148.6
$O6-H6 \cdots O5$	0.820	2.223	3.043(2)	114.4
$O1-H1 \cdots O4$	0.820	2.100	2.842(2)	150.7 $[x-1/2, -y+1/2, z+1/2]$
$O6-H6 \cdots O3$	0.820	2.600	3.028(2)	113.7 $[x+1, y, z]$

พันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลแบบอ่อนที่พบ คือ $C-H \cdots O$ พบมากในการยึดเหนี่ยวระหว่างโมเลกุลของเคอร์คูมินกับโมเลกุลข้างเคียง ดังภาพที่ 4.5 พันธะไฮโดรเจนที่เกิดขึ้นมีลักษณะเป็น Bifurcated ซ้ำต่อกันกับอะตอมของ O ในวงฟีนอลด้วยความยาวพันธะ 3.562-3.732 อังสตรอม พันธะไฮโดรเจนที่เกิดขึ้นระหว่างโมเลกุลของเคอร์คูมิน คือ พันธะไฮโดรเจนชนิด $C-H \cdots O$ ซึ่งเป็นพันธะไฮโดรเจนที่มีความแข็งแรงไม่สูงมาก และได้มีการรายงานไว้ก่อนโดย Sanphui และคณะ (2011) อย่างไรก็ตาม ได้มีการอ่านชื่อสัญกรณ์ชุดกราฟนี้ว่า $R^2_6(36)$ (Bernstein, Davis, Shimon, and Chang, 1995; Etter and MacDonald และ Bernstein, 1990) ดังภาพที่ 4.6 การเกิดพันธะไฮโดรเจนที่หลากหลายอาจเป็นปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อความสำคัญต่อการละลายและการดูดซึมของเคอร์คูมิน (Girija, Begum, Syed และ Thiruvankatan, 2004)



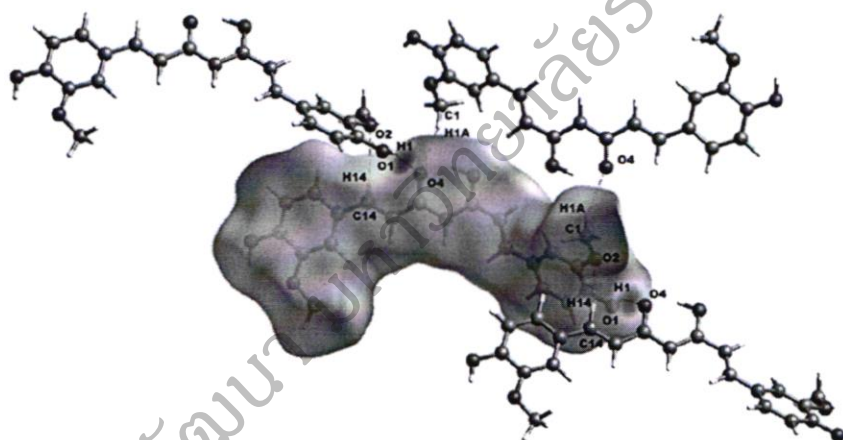
ภาพที่ 4.5 พันธะไฮโดรเจนแบบ $R^2_6(36)$ ในโครงสร้างของเคอร์คูมิน



ภาพที่ 4.6 การเกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างโมเลกุลของเคอร์คูมิน

4.4 การวิเคราะห์พันธะไฮโดรเจนด้วยโปรแกรม Hirshfeld-surface analysis

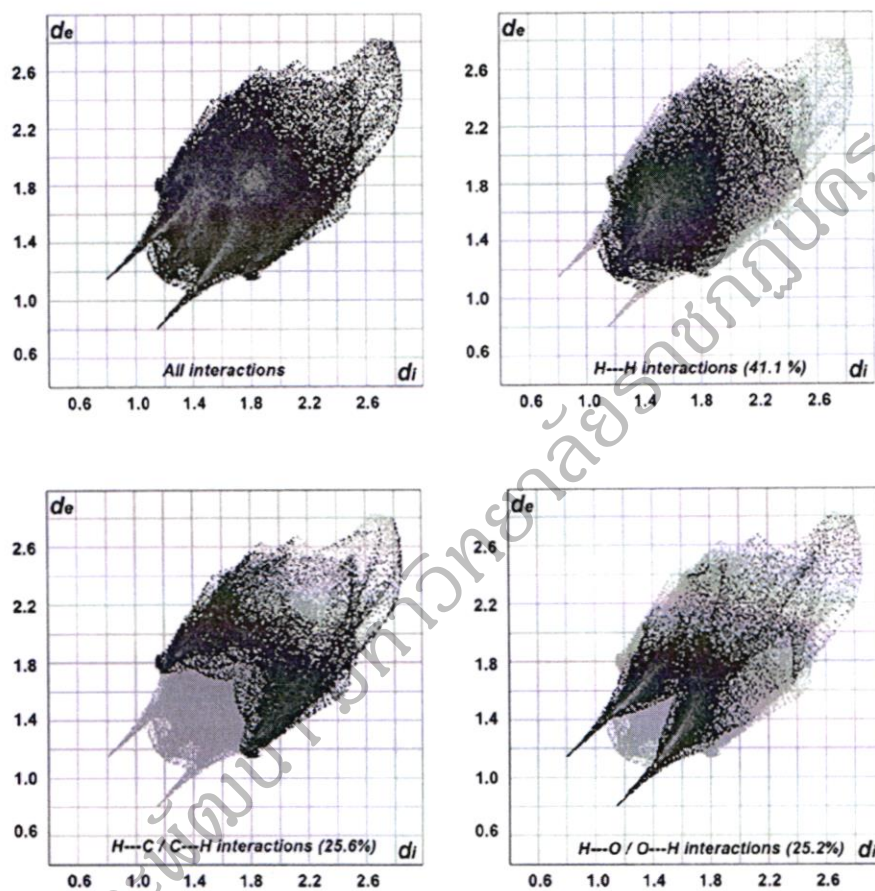
ในรายงานได้มีการศึกษาปฏิสัมพันธ์ระหว่างโมเลกุลของสารประกอบซึ่งจะถูกวัดปริมาณโดยใช้การวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Hirshfeld-surface analysis เป็นเครื่องมือที่มีประโยชน์ในการวิเคราะห์การมีปฏิสัมพันธ์ระหว่างโมเลกุลในโครงสร้างผลึก (Spackman และ Mckinnon, 2002; Spackman และ Jayatilaka, 2009). จากภาพที่ 4.7 แสดงอะตอมที่เกิดพันธะไฮโดรเจนในโมเลกุล จุดสีแดงบนพื้นผิวจะบ่งชี้การเกิดพันธะไฮโดรเจนที่เชื่อมต่อกันระหว่างโมเลกุลที่เกี่ยวข้องในพันธะไฮโดรเจนซึ่งมีการเชื่อมต่อดังนี้ O1—H1...O4 C1—H1a...O4 และ C14—H14...O2 ตามลำดับ



ภาพที่ 4.7 Hirshfeld-surface analysis โครงสร้างผลึกเคอร์คูมิน

ภาพที่ 4.8 แสดงการเกิดแรงยึดเหนี่ยวระหว่าง H...H C—H และ H...O พบร้อยละ 41.1, 25.6 และ 25.2 ตามลำดับ ในการศึกษาจะเห็นว่าปฏิสัมพันธ์ในการบรรจุโมเลกุลของเคอร์คูมินเป็นระยะทางสัมผัสที่นานขึ้นซึ่งสอดคล้องกับ Desiraju (2005) ที่อธิบายการเกิดพันธะไฮโดรเจนของวงเบนซีนจะไม่เกิดการสร้างพันธะไฮโดรเจนชนิด C—H...O (Sarma และ Desiraju, 1987) นอกจากนี้ผลึกของเคอร์คูมินจะ

มีแรงยึดเหนี่ยวอย่างอื่นเกิดขึ้นในโครงสร้าง และทำหน้าที่ยึดเหนี่ยวเกิดเป็นเครือข่ายและก่อให้เกิดความเสถียรในโมเลกุลของเคอร์คูมิน เช่น แรงยึดเหนี่ยว $H\cdots H$



ภาพที่ 4.8 การวิเคราะห์พื้นผิว Hirshfeld ของพันธะไฮโดรเจน a) แรงยึดเหนี่ยวทุกชนิด b) แรงยึดเหนี่ยว $H\cdots H$ c) แรงยึดเหนี่ยว $H\cdots C$ d) แรงยึดเหนี่ยว $H\cdots O$

บทที่ 5

สรุปและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุป

จากการวิจัยการตกผลึกร่วมของสารเคอร์คูมินร่วมกับกรดอะมิโนในครั้งนี้ พบว่า ผลึกที่ได้ไม่เกิดผลึกร่วมกับกรดอะมิโนชนิดใด ๆ ผลึกที่เป็นเพียงผลึกเดี่ยวของสารเคอร์คูมินชนิดเดียว จากการนำผลึกเดี่ยวที่ได้ไปวิเคราะห์โครงสร้างด้วยเครื่องถ่ายภาพผลึกเดี่ยวในครั้งนี้แสดงให้เห็นถึงพันธะที่เกิดขึ้นภายในโมเลกุลของเคอร์คูมิน ซึ่งอาจจะเป็นปัจจัยที่ก่อให้เกิดปัญหาสำคัญของสารสกัดจากขมิ้นชันในการนำมาใช้เป็นสารออกฤทธิ์ทางสมุนไพร หรืออาหารที่มีประโยชน์ คือ ความสามารถในการละลายและการดูดซึมต่อการศึกษานี้เป็นการให้ข้อมูลของโครงสร้างขมิ้นชันในการเกิดพันธะทางเคมี โดยเฉพาะ พันธะไฮโดรเจน ซึ่งเป็นพันธะที่พบมากในสารอินทรีย์และสารชีวโมเลกุล พันธะไฮโดรเจนที่พบมากในโครงสร้างผลึกเดี่ยวเคอร์คูมิน ได้แก่ $O-H \cdots O$ $C-H \cdots O$ และ $\pi-\pi$ interaction ตามลำดับ $O-H \cdots O$ เป็นพันธะไฮโดรเจนที่เกิดขึ้นทั้งภายในโมเลกุลของสารเคอร์คูมิน ส่วน $C-H \cdots O$ เป็นพันธะไฮโดรเจนที่เกิดขึ้นภายนอกโมเลกุลทำหน้าที่เชื่อมโยงระหว่างโมเลกุลของเคอร์คูมินเข้าด้วยกัน นอกจากนี้ยังพบแรงยึดเหนี่ยวแบบ $\pi-\pi$ ที่เกิดจากวงเบนซีนของสารสกัดเคอร์คูมินมาซ้อนทับกัน หรือเหลื่อมกันเป็นจำนวนมากอีกด้วย จากการศึกษาครั้งนี้สามารถนำข้อมูลที่ได้ไปใช้ในการปรับปรุงหรือเปลี่ยนโครงสร้างของเคอร์คูมินในรูปแบบของแข็งที่ละลายน้ำได้มากขึ้น หรือทำให้เกิดการละลายน้ำได้เร็วขึ้นเพื่อนำไปใช้สำหรับการพัฒนา ยารักษาโรค อาหารเสริม และเครื่องดื่มในอนาคต

5.2 ข้อเสนอแนะ

5.2.1 ควรปรับวิธีการทดลองหรือเปลี่ยนวิธีการสังเคราะห์เพื่อหาสภาวะที่เหมาะสมปฏิกิริยาการสังเคราะห์ผลึกร่วม

5.2.2 เปลี่ยนชนิดของสารที่เข้าทำปฏิกิริยาโดยเลือกสารที่ค่าอิเล็กโตรเนกาวิตีที่สูงขึ้น หรือสารที่มีความสามารถในการให้อิเล็กตรอนสูง

5.2.3 ควรเพิ่มการทดสอบการละลายเพื่อยืนยันประสิทธิภาพการสังเคราะห์ผลึกร่วม

5.2.4 ความเพิ่มการวิเคราะห์เชิงความร้อนเช่น DSC TGA เพื่อวิเคราะห์หมู่ฟังก์ชันที่มีโครงสร้างใกล้เคียงกัน

สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยราชภัฏนครราชสีมา

บรรณานุกรม

- เต็ม สมิตินันท์. (2544). ชื่อพรรณไม้แห่งประเทศไทย (ฉบับแก้ไขเพิ่มเติม พ.ศ. 2544). กรุงเทพฯ: ส่วนพฤกษศาสตร์ป่าไม้ สำนักวิชาการป่าไม้ กรมป่าไม้.
- Ammon H.P.T and Wahl M.A. (1991). Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Medica*, 57, 1-7.
- Ak, T. and Gulcin, G. (2008). Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chemico-Biological Interactions*, 174, 27-37.
- Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4, 807-818.
- Arrieta, A. F., Haglund, K. A., & Mostad, A. (2000). Conjugation and hydrogen bonding in a curcumin analogue. *Acta Crystallography Section C*, 56(Pt 12), e594-e595. DOI: 10.1107/S0108270100015729
- Bernal J. D. (1931). The crystal structure of the natural amino acids and related compounds. *Zeitschrift für Kristallographie, Kristallgeometrie, Kristallphysik, Kristallchemie*, 78, 363-369.
- Bernstein, J., Davis, B. E., Shimon, L., & Chang, N.-L. (1995). Patterns in hydrogen bonding: Functionality and graph set analysis. *Angewandte Chemie International Edition England*, 34(15).
- Boldyreva, E. (2008). CRYSTALLINE AMINO ACIDS: A link between chemistry, materials science and biology. *Models, Mysteries and Magic of Molecules*, 167-192.
- Chavda, H. V., Patel, C. N., & Anand, I. S. (2010). Biopharmaceutics Classification System. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 1(1), 62-69.

- Chen, S., Zhang, N., Tang C. (2016). Influence of nanocomplexation with curcumin on emulsifying properties and emulsion oxidative stability of soy protein isolate at pH 3.0 and 7.0. *Food Hydrocolloids*, 61, 102–112.
- Carvalho, D.M., Takeuchi, K.P., Geraldine, R.M., Moura, C.J., and Torres, M.C.L. (2015). Production, solubility and antioxidant activity of curcumin nanosuspension. *Food Science and Technology*, 35(1): 115–119.
- Deijen, J.B., EWientjes, C.J. E., Vullings, H.F.M., Cloin P.A., Langefeld, J.J. (1999). Tyrosine improves cognitive performance and reduces blood pressure in cadets after one week of a combat training course. *Brain Research Bulletin*, 48(2), 203-209.
- Desiraju, G. R. (2005). C–H...O and other weak hydrogen bonds. From crystal engineering to virtual screening. *Chemistry Communication*, 2005 Jun 28(24), 2995-3001.
- Desiraju, G. R. (2018). Crystal engineer, crystals and crystallography. *IUCrJ*, 5(Pt 6): 660-660.
- Dolomanov, O. V., Bourhis, L. J., Gildea, R. J, Howard, J. A. K., & Puschmann, H. (2009). OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *Journal of Applied Crystallography*, 42(2), 339-341.
- Etter, M., MacDonald, J. C., & Bernstein, J. (1990). Graph-set analysis of hydrogen-bond patterns in organic crystals. *Acta Crystallography section B*, 46(Pt 2), 256-262.
- Farrugia, L. J. (2012). WinGX and ORTEP for Windows: an update. *Journal of Applied Crystallography*, 45(4), 849-854.
- Fukte, S. R., Wagh, M. p. and Rawat, S. (2014). Coformer selection: An important tool in cocrystal formation. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*. 6(7), 9-14.

- Girija, C. R., Begum, N. S., Syed, A. A. & Thiruvengatam, V. (2004). Hydrogen-bonding and C—H $\cdots$ π interactions in 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)heptane-3,5-dione (tetrahydrocurcumin). *Acta Crystallographica Section C*, 60(Pt 8), o611-o613.
- Good, D.J. and Rodriguez-Hornedo, N. (2010). Cocrystal Eutectic Constants and Prediction of Solubility Behavior. *Crystal Growth and Design*, 10, 1028–1032.
- Görlitz, C. H. (2015). Crystal structures of amino acids: from bond lengths in glycine to metal complexes and high-pressure polymorphs. *Crystallography Reviews*. 160-212.
- Goud, N. R., Suresh, K., Sanphui, P. and Nangia, A. (2012). Fast dissolving eutectic compositions of curcumin. *International Journal of Pharmaceutics*, 439, 63–72.
- Hubschle, C. B., Sheldrick, G. M., & Dittrich, B. (2011). ShetXle: a Qt graphical user interface for SHELXL. *Journal of Applied Crystallography*, 44, 1281-1284. DOI: 10.1107/S0021889811043202
- Hutchins, K. M. (2018). Functional materials based on molecules with hydrogen-bonding ability: applications to drug co-crystals and polymer complexes. *Royal Society Open Science*, 5, 180564.
- Ishigami, Y., Goto, M., Masuda, T., Takizawa, Y. and Suzuki, S. (1999). The crystal structure and the fluorescent properties of curcumin. *Journal of the Japan Society of Colour Material*, 72, 71-77.
- Jurenka, J.S. (2009). Anti-inflammatory Properties of Curcumin, a Major Constituent of *Curcuma longa*: A Review of Preclinical and Clinical Research. *Alternative Medicine Review*, 14, 141–153.
- Jeffrey, G. A., and Saenger, W. (1991). Hydrogen Bonding in Biological Structures. New York, USA: Springer.

- Kong, X., Brinkmann, A., Tersikh, V., Wasylshen, R. E., Bernard, G. M., Duan, Z., . . . Wu, G. (2014). Proton probability distribution in the O⁺...H⁺...O low-barrier hydrogen bond: A combined solid-state NMR and quantum chemical computational study of dibenzoylmethane and curcumin. *Journal of Physical Chemistry B*, 120(45), 11692–11704.
- Manjunath, J.R., Bettadaiah, B.K., Negi, P.S. and Srinivas, P. (2013). Synthesis of amino acid conjugates of tetrahydrocurcumin and evaluation of their antibacterial and anti-mutagenic properties. *Food Chemistry*, 139, 332–338.
- Matlinska, M. A., Wasylshen, R. E., Bernard, G. M., Tersikh, V. V., Brinkmann, A., & Michaelis, V. K. (2018). Capturing elusive polymorphs of curcumin: A structural characterization and computational study. *Crystal Growth and Design*, 18(9), 5556–5563. DOI: 10.1021/acs.cgd.8b00859
- Modasiya, M. K., & Patel, V. M. (2012). Studies on solubility of curcumin. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences*, 3(3), 1490–1497.
- Mohan, P. R. K., Sreelakshmi, G., Muraleedharan, C. V., and Joseph, R. (2012). Water soluble complexes of curcumin with cyclodextrins: Characterization by FT-Raman spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy*, 62, 77–84.
- Mostad, A. (1994). Structure studies of curcuminoids. VIII. Crystal and molecular structure of 4-benzyl-1,7-diphenyl-1,6-heptadiene-3,5-dione. *Acta Chemica Scandinavica*, 48, 144–148.
- Nangia, A. K., & Desiraju, G. R. (2018). Crystal Engineering. An Outlook for the Future. *Angewandte Chemie International Edition*, 58(13), 4100–4107. DOI: 10.1002/anie.201811313

- Nelson, K. M., Dahlin, J. L., Bisson, J., Graham, J., Pauli, G. F. and Walters, M. A. (2017). The essential medicinal chemistry of curcumin. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60, 1620-1637.
- Ong, T. T., Kavuru, P., Nguyen, T., Cantwell, R., Wojtas, Y. and Zaworotko, M. J. (2011). 2:1 Cocrystals of homochiral and achiral amino acid zwitterions with Li⁺ salts: waterstable zeolitic and diamondoid metal organic materials. *The Journal of American Society*, 133, 9224–9227.
- Parimita, S. P., Ramshankar, Y.V., Suresh, S. and Guru Row, T. N. (2007). Redetermination of curcumin: (1E, 4Z, 6E)-5-hydroxy-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)hepta-1,4-trien-3-one). *Acta crystallographica*. E63, o860-o862.
- Priyadarsini, K. I. (2014). The chemistry of curcumin: From extraction to therapeutic agent. *Molecules*, 19, 20091-20112.
- Pulido-Moran, M., Moreno-Fernandez, J., Ramirez-Tortosa, C., and Ramirez-Tortosa, M. (2016). Curcumin and Health. *Molecules*, 21, 264-283.
- Ribas, M. M., Sakata, G. S. B., Santos, A. E., Magro, C. D., Aguiar, G.-P S., Lanza, M., & Oliveira, J. V. (2019). Curcumin cocrystals using supercritical fluid technology. *The Journal of supercritical fluids*, 152, 104564.
- Ravindranath, V. and Chandrasekhara, N. (1980). Absorption and tissue distribution of curcumin in rats. *Toxicology*, 16 (3), 259–265.
- Sanphui, P., Goud, N. R., Khandavilli, R. U. B., Bhanoth, S., & Nangia, A. (2011). New polymorphs of curcumin. *Chemistry Communication*, 47, 5013-5015.
- Sanphui, P., Goud, N. R., Khandavilli, R. U. B., & Nangia, A. (2011). Fast Dissolving Curcumin Cocrystals. *Crystal Growth and Design*, 11(9), 4135-4145.
- Sathisaran, I., & Dalvi, S. V. (2017). Crystal engineering of curcumin with salicylic acid and hydroxyquinol as coformers. *Crystal Growth and Design*, 17(7), 3974-3988.

- Sarma, J. A. R. P., & Desiraju, G. R. (1987). C—H...O interactions and the adoption of 4 Å short-axis crystal structures by oxygenated aromatic compounds. *Journal of Chemical Society Perkin Transaction II*, 1195-1202.
- Sheldrick, G. M. (2015a). SHELXT—Integrated space-group and crystal structure determination. *Acta Crystallographica Section A*, 71, 3-8.
- Sheldrick, G. M. (2015b). Crystal structure refinement with SHELXL. *Acta Crystallographica Section C*, 71, 3-8.
- Singh, R. K., Rai, D., Yadav, D., Bhargava, A., Balzarini, J., Clercq, E. De. (2010). Synthesis, antibacterial and antiviral properties of curcumin bioconjugates bearing dipeptide, fatty acids and folic acid. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 1078–1086.
- Skieneh, J. M., Sathisaran, I., Dalvi, S. V., & Rohani, S. (2017). Co-amorphous form of curcumin-folic acid dehydrate with increased dissolution rate. *Crystal Growth and Design*, 17, 6273-6280.
- Spackman, M. A., & Jayatilaka, D. (2009). Hirshfeld surface analysis. *Crystal Engineering Communication*, 11, 19-32.
- Su, H., He, H., Tian, Y., Zhao, N., Sun, F., Zhang, X., Jiang, Q. and Zhu, G. (2015). Syntheses and characterizations of two curcumin-based cocrystals. *Inorganic Chemistry Communications*, 55, 92-95.
- Tilborg, A., Norberg, B., and Wouters, J. (2014). Pharmaceutical salts and cocrystals involving amino acids: A brief structural overview of the state-of-art. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 74, 411–426.
- Tonnesen, H. H., Karlsen, J. and Mostad, A. (1982). Structural studies of curcuminoids. I. The crystal structure of curcumin. *Acta Chemica Scandinavica B*. 36, 475-479.

Wanninger, S., Lorenz, V., Suphan, A. and Edelman, F. T. (2015). Metal complexes of curcumin-synthetic strategies, structures and medicinal applications. *Chemical Society review*, 44, 4986-5002.

สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยราชภัฏนครราชสีมา

ภาคผนวก

Supporting information

Table 1 Crystal data and polymorphs.

Crystal data	I	II	III	IV
Space group	<i>P2</i> /n	<i>Pca</i> 2 ₁	<i>Pbca</i>	<i>P2</i> /n
Temperature (K)	100	100	100	298
<i>a</i> , (Å)	12.5676(11)	35.417(3)	12.536(3)	12.6956(3)
<i>c</i>	7.0425(6)	7.7792(7)	7.9916(17)	7.2093(2)
<i>b</i>	19.9582(18)	12.6482(11)	34.462(7)	19.9362(5)
α , (°)	90	90	90	90
β	94.987(1)	90	90	95.276(2)
γ	90	90	90	90
<i>V</i> (Å ³)	1759.8(3)	3484.7(5)	3452.3(13)	1816.96(8)
<i>D</i> _{calcd} /g cm ⁻³	1.390	1.404	1.417	1.347
<i>Z</i> / <i>Z'</i>	4/1	8/2	8/1	4/1
<i>R</i> ₁ [<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)]	0.0435	0.0513	0.0893	0.052
<i>wR</i> ₂ (all)	0.1163	0.1218	0.1681	0.1662
Goodness-of-fit (<i>S</i>)	1.054	1.083	0.930	1.067

Table 2 Crystal data and structure refinement for curcumin

Identification code	curcumin
Empirical formula	$C_{21}H_{20}O_6$
Formula weight	368.37
Temperature/K	298
Crystal system	monoclinic
Space group	P2/n
$a/\text{\AA}$	12.6956(3)
$b/\text{\AA}$	7.2093(2)
$c/\text{\AA}$	19.9362(5)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	95.276(2)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/ $\text{\AA}^3$	1816.96(8)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g cm}^{-3}$	1.347
μ/mm^{-1}	0.099
$F(000)$	776.0
Crystal size/ mm^3	$0.3 \times 0.2 \times 0.18$
Radiation	MoK α ($\lambda = 0.71073$)
2θ range for data collection/ $^\circ$	3.656 to 55.034
Index ranges	$-16 \leq h \leq 16, -9 \leq k \leq 9, -24 \leq l \leq 25$
Reflections collected	25648
Independent reflections	3956 [$R_{\text{int}} = 0.0418, R_{\text{sigma}} = 0.0298$]
Data/restraints/parameters	3956/0/249
Goodness-of-fit on F^2	1.067
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0523, wR_2 = 0.1515$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0731, wR_2 = 0.1662$
Largest diff. peak/hole / $e \text{\AA}^{-3}$	0.26/-0.30

Table 3 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for curcumin. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
O1	-1063.7(13)	6671(2)	8613.4(7)	68.0(4)
O2	-1176.6(13)	3931(2)	7697.8(7)	72.2(5)
O3	1315.5(10)	6145(2)	4678.6(7)	66.5(5)
O4	2990.7(10)	6501(2)	4155.1(6)	60.4(4)
O5	8758.3(10)	8796(2)	5234.8(7)	63.3(4)
C1	-1186(2)	2375(4)	7267.8(13)	77.7(7)
C2	-527.3(15)	5375(3)	7584.8(9)	50.9(5)
C3	-466.2(16)	6740(3)	8080.7(9)	52.4(5)
C4	238.8(17)	8179(3)	8040.1(10)	60.3(6)
C5	860.1(18)	8286(3)	7508.9(11)	60.7(5)
C6	781.8(15)	6983(3)	6999.3(10)	51.9(5)
C7	79.0(15)	5512(3)	7043.8(9)	51.5(5)
C8	1417.9(16)	7152(3)	6423.1(10)	55.3(5)
C9	1165.6(15)	6442(3)	5820.9(10)	52.9(5)
C10	1807.6(15)	6537(3)	5252.8(10)	47.3(4)
C11	2891.5(14)	6968(3)	5306.4(9)	46.5(4)
C12	3459.7(14)	6931(3)	4743.3(9)	45.5(4)
C13	4588.1(14)	7335(3)	4789.6(9)	48.1(5)
C14	5129.3(14)	7377(3)	4246.9(10)	47.3(4)
C15	6261.0(13)	7677(2)	4214.0(9)	43.1(4)
C16	6949.2(13)	8110(3)	4780.2(9)	45.8(4)
C17	8013.4(14)	8358(3)	4723.4(10)	46.1(4)
C18	8442.1(17)	8782(4)	5899.1(10)	67.3(6)
C19	8411.5(14)	8159(3)	4095.0(10)	47.6(5)
C20	7741.7(15)	7736(3)	3535.9(10)	52.0(5)
C21	6678.3(14)	7510(3)	3595.6(10)	50.1(5)

Table 4 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for curcumin. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O1	74.4(10)	79.0(11)	54.4(9)	-8.5(8)	26.9(8)	-1.0(8)
O2	73.0(10)	89.0(12)	57.4(9)	-13.0(8)	21.3(7)	-20.8(8)
O3	40.1(7)	108.5(13)	51.4(8)	3.9(8)	7.1(6)	-11.1(8)
O4	39.9(7)	100.0(12)	41.8(7)	0.3(7)	5.6(6)	-6.1(7)
O5	41.3(7)	90.1(11)	57.7(8)	-3.2(8)	0.6(6)	-11.9(7)
O6	34.8(7)	93.1(11)	69.7(9)	3.9(9)	10.2(7)	-5.4(7)
C1	79.1(16)	80.5(17)	74.5(16)	-9.2(13)	12.1(13)	-19.5(13)
C2	47.8(10)	60.6(12)	45.0(10)	0.6(9)	7.4(8)	-4.4(9)
C3	54.7(11)	62.0(12)	41.6(10)	-1.3(9)	10.7(9)	7.0(9)
C4	70.1(14)	59.9(13)	52.1(12)	-7.8(10)	12.3(10)	2.4(10)
C5	62.4(13)	60.0(13)	60.7(13)	-1.8(10)	10.7(10)	-3.7(10)
C6	50.7(11)	55.0(12)	50.9(11)	4.7(9)	9.8(9)	4.4(9)
C7	53.2(11)	59.3(12)	43.0(10)	-5.7(9)	9.4(8)	-0.8(9)
C8	51.0(11)	54.9(12)	61.3(12)	3.3(10)	12.7(9)	-4.2(9)
C9	44.1(10)	58.2(12)	57.8(12)	7.9(10)	12.1(9)	-0.5(8)
C10	45.7(10)	50.1(10)	47.5(10)	8.1(9)	11.6(8)	3.3(8)
C11	42.8(10)	54.1(11)	42.6(10)	1.4(8)	4.3(8)	-0.5(8)
C12	39.9(9)	51.4(10)	45.4(10)	7.8(8)	4.4(8)	0.7(8)
C13	37.2(9)	59.7(12)	47.0(10)	4.6(9)	1.8(8)	-3.1(8)
C14	38.6(9)	53.3(11)	49.6(10)	8.3(9)	2.1(8)	-2.4(8)
C15	36.3(9)	45.4(10)	47.7(10)	8.3(8)	3.7(8)	-1.0(7)
C16	38.5(9)	52.3(11)	47.2(10)	4.2(8)	7.3(8)	-0.9(8)
C17	36.1(9)	48.2(10)	53.3(11)	2.3(9)	0.0(8)	-2.1(7)
C18	56.1(12)	89.5(17)	55.0(12)	-5.2(12)	-2.6(10)	-9.5(11)
C19	34.3(9)	52.4(11)	57.0(11)	9.3(9)	9.2(8)	0.0(7)
C20	44.6(10)	64.8(12)	47.6(11)	8.2(9)	10.6(8)	-0.2(9)
C21	41.4(10)	61.3(12)	47.1(10)	7.0(9)	1.6(8)	-1.7(8)

Table 5 Bond Lengths for curcumin.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
O4	C12	1.303(2)	C17	C19	1.401(3)
O5	C17	1.362(2)	C10	C11	1.405(3)
O5	C18	1.419(2)	C10	C9	1.457(3)
O6	C19	1.368(2)	C19	C20	1.373(3)
O3	C10	1.284(2)	C14	C13	1.334(3)
O1	C3	1.362(2)	C21	C20	1.376(3)
O2	C2	1.359(2)	C7	C6	1.394(3)
O2	C1	1.411(3)	C7	C2	1.385(2)
C15	C16	1.398(2)	C6	C8	1.469(3)
C15	C14	1.460(2)	C6	C5	1.381(3)
C15	C21	1.391(3)	C2	C3	1.392(3)
C12	C11	1.389(2)	C3	C4	1.377(3)
C12	C13	1.456(2)	C9	C8	1.317(3)
C17	C16	1.378(2)	C4	C5	1.379(3)

สถาบันวิจัยและพัฒนา มหาวิทยาลัยราชภัฏนครราชสีมา

Table 6 Bond Angles for curcumin.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C17	O5	C18	117.41(15)	C12	C11	C10	120.79(17)
C2	O2	C1	118.64(17)	C14	C13	C12	122.01(17)
C16	C15	C14	122.78(16)	C20	C21	C15	121.53(18)
C21	C15	C16	118.32(15)	C2	C7	C6	120.60(18)
C21	C15	C14	118.90(16)	C19	C20	C21	119.71(17)
O4	C12	C11	120.23(16)	C7	C6	C8	120.96(18)
O4	C12	C13	118.04(16)	C5	C6	C7	118.29(18)
C11	C12	C13	121.72(17)	C5	C6	C8	120.75(19)
O5	C17	C16	125.95(17)	O2	C2	C7	124.95(18)
O5	C17	C19	114.22(15)	O2	C2	C3	114.76(17)
C16	C17	C19	119.83(17)	C7	C2	C3	120.24(18)
C17	C16	C15	120.50(17)	O1	C3	C2	121.95(19)
O3	C10	C11	120.61(17)	O1	C3	C4	119.02(18)
O3	C10	C9	114.93(16)	C4	C3	C2	119.00(18)
C11	C10	C9	124.43(18)	C8	C9	C10	125.71(19)
O6	C19	C17	121.13(17)	C9	C8	C6	125.12(19)
O6	C19	C20	118.76(17)	C3	C4	C5	120.52(19)
C20	C19	C17	120.10(16)	C4	C5	C6	121.3(2)
C13	C14	C15	128.45(18)				

Table 7 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA} \times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for curcumin.

Atom	x	y	z	U(eq)
H6	9789	8510	4398	98
H3	1743	6038	4397	100
H1	-1354	5657	8622	102
H16	6687	8233	5198	55
H14	4734	7192	3836	57
H11	3233	7281	5724	56
H13	4942	7570	5210	58
H21	6228	7238	3214	60
H7	17	4615	6707	62
H20	8005	7604	3119	62
H9	521	5826	5752	63
H8	2048	7813	6489	66
H4	297	9086	8373	72
H5	1341	9255	7494	73
H18A	7900	9695	5936	101
H18B	9039	9065	6213	101
H18C	8173	7578	5997	101
H1A	-1560	2678	6841	117
H1B	-1532	1359	7468	117
H1C	-472	2031	7202	117

checkCIF/PLATON report

Structure factors have been supplied for datablock(s) sk03bs291018

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found.

[CIF dictionary](#)

[Interpreting this report](#)

Datablock: sk03bs291018

Bond precision: C-C = 0.0028 Å Wavelength=0.71073

Cell: a=12.6956(3) b=7.2093(2) c=19.9362(5)
 alpha=90 beta=95.276(2) gamma=90

Temperature: 298 K

	Calculated	Reported
Volume	1816.96(8)	1816.96(8)
Space group	P 2/n	P 1 2/n 1
Hall group	-P 2yac	-P 2yac
Moiety formula	C21 H20 O6	C21 H20 O6
Sum formula	C21 H20 O6	C21 H20 O6
Mr	368.37	368.37
Dx, g cm ⁻³	1.347	1.347
Z	4	4
Mu (mm ⁻¹)	0.099	0.099
F000	776.0	776.0
F000'	776.45	
h, k, lmax	16, 9, 25	16, 9, 25
Nref	4181	3956
Tmin, Tmax	0.977, 0.982	0.484, 1.000
Tmin'	0.971	

Correction method= # Reported T Limits: Tmin=0.484 Tmax=1.000
 AbsCorr = MULTI-SCAN

Data completeness= 0.946 Theta(max)= 27.517

R(reflections)= 0.0523(2815) wR2(reflections)= 0.1662(3956)

S = 1.067 Npar= 249

The following ALERTS were generated. Each ALERT has the format
 test-name_ALERT_alert-type_alert-level.
 Click on the hyperlinks for more details of the test.