

## การสังเคราะห์แฮโลจีนเนตพาราเบนและแฮโลจีนเนตฟีนอกซีเอทานอล

### เป็นสารต้านแบคทีเรียในผลิตภัณฑ์ Cushion

## Synthesis of Halogenated Parabens and Halogenated Phenoxyethanols as Antibacterial Agents in Cushion Products

ลลิตา เชนนิติรัตน์ (Lalisa Dechnitirat)\* ดร. วรินทร์ ชวศิริ (Dr. Warinthorn Chavasiri)\*\*

### บทคัดย่อ

สารกันเสียเป็นสารที่ช่วยในการยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์หลายชนิดรวมถึงอาหารและเครื่องสำอาง Cushion เป็นเครื่องสำอางรูปแบบหนึ่ง เป็นรองพื้นที่อยู่ในรูปแบบคลับ เนื่องจากรูปแบบผลิตภัณฑ์และการใช้งานอาจส่งผลให้เกิดการปนเปื้อนของจุลินทรีย์ได้มาก การใช้สารกันเสียชนิดเดิม อาจก่อให้เกิดการดื้อของเชื้อจุลินทรีย์ต่อสารกันเสียและการเพิ่มปริมาณสารกันเสียที่ใช้ถูกจำกัดตามกฎหมายเนื่องจากอาจก่อให้เกิดปัญหาสุขภาพ สารประกอบแฮโลเจน เป็นสารประกอบที่น่าสนใจ ซึ่งเป็นที่รู้จักว่ามีฤทธิ์ทางชีวภาพที่ดี เช่น ฤทธิ์ต้านการอักเสบและการยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์ เนื่องจากเมทิลพาราเบนและฟีนอกซีเอทานอลเป็นสารกันเสียที่นิยมใช้ในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง จึงศึกษาอนุพันธ์แฮโลเจนของสารประกอบดังกล่าวและคาดว่าจะได้สารยับยั้งแบคทีเรียที่ดีขึ้น โดยภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ เมทิล 3,5-ไดโบรโม-4-ไฮดรอกซีเบนโซเอต และ พารา-โบรโม-2-ฟีนอกซีเอทานอล คือ 28 mmol 30% $H_2O_2$ , 50°C และ 48 mmol 30% $H_2O_2$ , 50°C ตามลำดับ โดยใช้กรดแอสติกเป็นตัวทำละลาย

### ABSTRACT

Preservatives are the substances playing an essential role in microorganism growth inhibition for many types of products including food and cosmetics. Cushion is one of makeup cosmetics that are basically the liquid foundation, but contained in compact form. Due to the packing and application, it might take more chance of microorganism contamination. Using the same preservatives will make the antimicrobial resistance, while using large amount of preservatives is not allowed due to the human risk. Halogenated compounds are one of interested well-known substances possessing high biological activities including anti-inflammatory and antimicrobials. Methyl paraben and 2-phenoxyethanol are popular used in cosmetics products, their halogenated derivatives were investigated to explore for better effective antimicrobial agents. The experiments indicated the condition for methyl 3,5-dibromo-4-hydroxybenzoate synthesis and *p*-bromo-2-phenoxyethanol are 28 mmol 30% $H_2O_2$ , 50°C and 48 mmol 30% $H_2O_2$ , 50°C respectively, using acetic acid as solvent.

**คำสำคัญ:** สารประกอบที่มีแฮโลเจน สารกันเสีย Cushion

**Keywords:** Halogenated Compounds, Preservative, Cushion

\*นิสิต หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาปิโตรเคมีและวิทยาศาสตร์พอลิเมอร์ คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\*ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทนำ

สารประกอบฟีนอลเป็นผลิตภัณฑ์ปิโตรเคมีที่สำคัญ ถูกนำไปใช้งานได้หลากหลาย เช่น เป็นสารตั้งต้นของบิสฟีนอลเอ ฟีนอลิกเรซิน คาโพรแลคตัมและเป็นตัวกลางในการสังเคราะห์สารประกอบอินทรีย์หลายชนิด เช่น ปฏิกริยาไฮดรอกซิเอทิลชันได้ผลิตภัณฑ์เป็นฟีนอกซีเอทานอล (Ziosi *et al.*, 2014) ซึ่งเป็นสารกันเสียที่นิยมใช้อย่างกว้างขวาง ทั้งการใช้เดี่ยวและใช้ร่วมกับสารกันเสียกลุ่มอื่นในผลิตภัณฑ์เครื่องสำอาง เนื่องจากมีความเป็นพิษต่ำ มีความคงตัวที่ดี ไม่เป็นสารระเหยและมีประสิทธิภาพในการยับยั้งจุลินทรีย์ได้ดีและใช้งานได้ปริมาณต่ำ พาราเบนเป็นสารกันเสียอีกประเภทหนึ่งที่นิยมใช้ (Bleżka *et al.*, 2014) เมื่อไม่นานนี้มีผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางรูปแบบใหม่คือ ผลิตภัณฑ์คัชชัน ที่รู้จักกันในนามของรองพื้นบรรจุในตลับ ผลิตภัณฑ์นี้สัมผัสกับอากาศโดยตรงเมื่อใช้งาน เพิ่มโอกาสในการปนเปื้อนจุลินทรีย์ในอากาศ (Naz *et al.*, 2012) ประกอบกับในปัจจุบันมีการสังเคราะห์และคิดค้นสารกันเสียชนิดใหม่เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการยับยั้งจุลินทรีย์ที่ความเข้มข้นต่ำเพื่อลดผลกระทบต่อสุขภาพของผู้บริโภค (Pastor-Nieto *et al.*, 2017) และลดการต่อต้านของจุลินทรีย์ต่อการออกฤทธิ์ของสารกันเสีย มีรายงานว่าสารประกอบที่มีเฮโลเจนหลายชนิดแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ เช่น การต่อต้านการอักเสบ การยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์และมักดีกว่าสารต้นแบบ Do *et al.* (2009) ได้สังเคราะห์อนุพันธ์โครซินซึ่งเป็นสารกลุ่มฟลาโวน มีฤทธิ์ต่อต้านการอักเสบของผิวหนังด้วยปฏิกริยาโบรมิเนชันภายใต้ภาวะไม่รุนแรง พบว่า อนุพันธ์ของโครซินที่สังเคราะห์ได้มีฤทธิ์ต่อต้านการอักเสบของผิวหนังที่ดีกว่าสารประกอบโครซิน

งานวิจัยนี้จึงมุ่งเน้นศึกษาวิธีการและปัจจัยต่างๆ ในการสังเคราะห์สารประกอบเฮโลเจนเตตพาราเบนและเฮโลจินเตตฟีนอกซีเอทานอล ภายใต้ภาวะที่ไม่รุนแรง และศึกษาฤทธิ์ยับยั้งจุลินทรีย์ในเครื่องสำอางกลุ่มผลิตภัณฑ์คัชชันของเฮโลจินเตตพาราเบนและเฮโลจินเตตฟีนอกซีเอทานอลที่สังเคราะห์ได้ เมื่อมีการใช้เดี่ยวและใช้งานร่วมกัน ศึกษาประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อจุลินทรีย์ในผลิตภัณฑ์คัชชัน และความคงตัวของผลิตภัณฑ์เมื่อมีการใช้สารสังเคราะห์เป็นสารกันเสีย โดยคาดว่าจะได้สารยับยั้งแบคทีเรียที่ดีขึ้นและใช้งานได้ปริมาณต่ำ

## วัตถุประสงค์การวิจัย

ศึกษาวิธีการสังเคราะห์เฮโลจินเตตพาราเบนและเฮโลจินเตตฟีนอกซีเอทานอลและพิสูจน์เอกลักษณ์ของสารที่สังเคราะห์ได้

## วิธีการวิจัย

หากภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์โบรมิเนตพาราเบนและโบรมิเนตฟีนอกซีเอทานอล ด้วยปฏิกริยาโบรมิเนชันของเมทิลพาราเบนและฟีนอกซีเอทานอล ตามลำดับ โดยใช้โซเดียมโบรไมด์ เป็นโบรมิเนตเชิงเอเจนต์ และใช้ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์เป็นตัวออกซิไดซ์ ศึกษาอัตราส่วนของสารตั้งต้น โบรมิเนตเชิงเอเจนต์และตัวออกซิไดซ์ ศึกษาชนิดตัวทำละลายและอุณหภูมิที่เหมาะสมในการเกิดปฏิกริยา และวิเคราะห์สารประกอบโบรมิเนตพาราเบนและโบรมิเนตฟีนอกซีเอทานอลด้วย <sup>1</sup>H และ <sup>13</sup>C NMR

## วิธีการคำนวณ

$$\text{Percent yield} = \frac{\text{actual yield}}{\text{Theoretical yield}} \times 100$$

**ผลการวิจัย**

การศึกษาภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ methyl 3,5-dibromo-4-hydroxybenzoate (ภาพที่ 1) และ *p*-bromo-2-phenoxyethanol (ภาพที่ 2) เมื่อใช้อัตราส่วนของสารตั้งต้น โบรมีนทิงเอเจนต์และตัวออกซิไดซ์ ชนิดตัวทำละลาย และอุณหภูมิที่แตกต่างกัน แสดงไว้ในตารางที่ 1 และ 2

**ตารางที่ 1** การศึกษาภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ methyl 3,5-dibromo-4-hydroxybenzoate เมื่อใช้อัตราส่วนของสารตั้งต้น โบรมีนทิงเอเจนต์และตัวออกซิไดซ์ ชนิดตัวทำละลาย และอุณหภูมิที่แตกต่างกัน

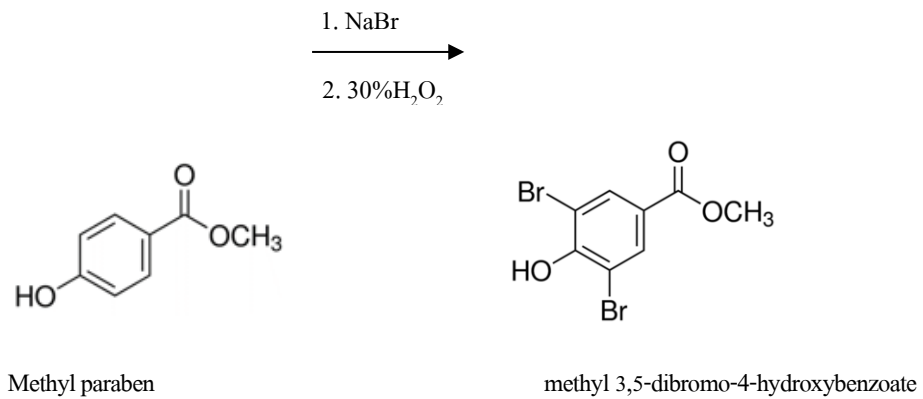
Entry	Solvent	30% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (mmol)	Temperature (°C)	Time (hr)	Isolated yield
1	CH <sub>3</sub> COOH	12	RT	8	72.6
2	CH <sub>3</sub> COOH	20	RT	8	94.2
3	CH <sub>3</sub> COOH	28	RT	8	95.6
4	CH <sub>3</sub> COOH	28	50	1	95.8
5	CH <sub>3</sub> COOH	28	100	1	93.5
6	Acetone	28	RT	8	0
7	DMF	28	RT	8	0
8	EtOAc	28	RT	8	0

\* Methyl paraben (4 mmol), sodium bromide (8 mmol), acetic acid (8 mL)

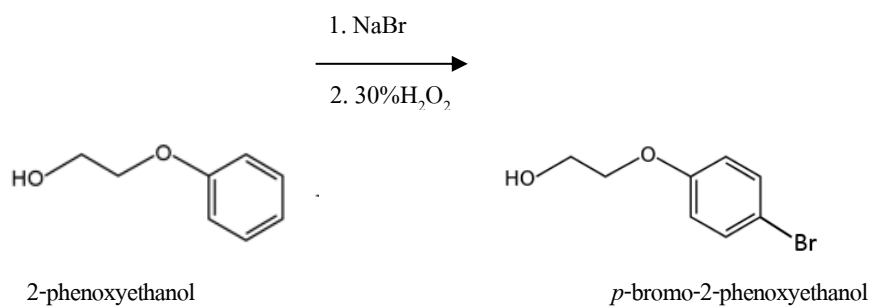
**ตารางที่ 2** การศึกษาภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ *p*-bromo-2-phenoxyethanol เมื่อใช้อัตราส่วนของสารตั้งต้น โบรมีนทิงเอเจนต์และตัวออกซิไดซ์ ชนิดตัวทำละลาย และอุณหภูมิที่แตกต่างกัน

Entry	Solvent	30% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (mmol)	Temperature (°C)	Time (hr)	Isolated yield
1	CH <sub>3</sub> COOH	24	RT	8	69.9
2	CH <sub>3</sub> COOH	36	RT	8	86.7
3	CH <sub>3</sub> COOH	48	RT	8	92.2
4	CH <sub>3</sub> COOH	48	50	4	93.6
5	Acetone	48	RT	8	0
6	DMF	48	RT	8	0
7	EtOAc	48	RT	8	0

\*2-Phenoxyethanol (4 mmol), sodium bromide (12 mmol), acetic acid (8 mL)



ภาพที่ 1 ปฏิกิริยาโบรมิเนชันของเมทิลพาราเบน โดยใช้โซเดียมโบรไมด์ เป็น โบรมิเนตติ้งเอเจนต์ และใช้ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์เป็นตัวออกซิไดซ์ ได้ผลิตภัณฑ์เป็น methyl 3,5-dibromo-4-hydroxybenzoate



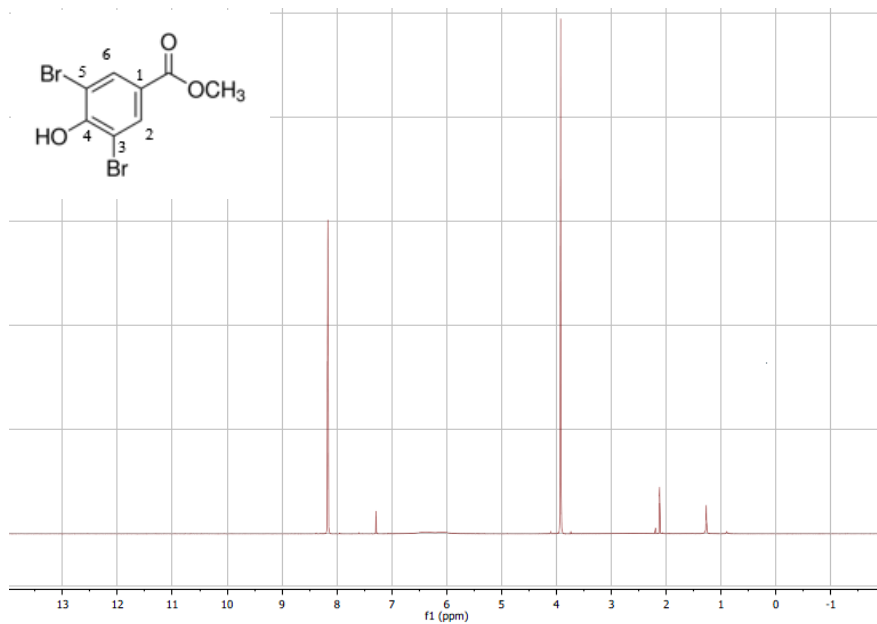
ภาพที่ 2 ปฏิกิริยาโบรมิเนชันของ 2-ฟีนอกซีเอทานอลโดยใช้โซเดียมโบรไมด์ เป็น โบรมิเนตติ้งเอเจนต์ และใช้ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์เป็นตัวออกซิไดซ์ ได้ผลิตภัณฑ์เป็น p-bromophenoxyethanol

ผลการทดลองตารางที่ 1 แสดงให้เห็นถึงภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ methyl 3,5-dibromo-4-hydroxybenzoate พบว่า ตัวทำละลายที่เหมาะสมในการสังเคราะห์และทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ คือ กรดแอซิติค เมื่อใช้ตัวทำละลายชนิดอื่น ได้แก่ แอซีโตน ไดเมทิลฟอร์มาไมด์และเอทิลแอซิทेट พบว่า ปฏิกิริยาไม่เกิดขึ้น เมื่อเพิ่มปริมาณ 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> เป็น 28 mmol ในเวลา 8 ชั่วโมง จะได้ผลผลิตที่แยกได้ (isolated yield) สูงถึง 95.6% เมื่อใช้ 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 12 และ 20 mmol จะได้ผลผลิตที่แยกได้ในปริมาณน้อยกว่า คือ 72.6 และ 94.2% ตามลำดับ เมื่อเพิ่มอุณหภูมิเป็น 50 องศาเซลเซียส จะได้ผลผลิตที่แยกได้ 95.8% ใน 1 ชั่วโมง และเมื่อเพิ่มอุณหภูมิเป็น 100 องศาเซลเซียส จะได้ผลผลิตที่แยกได้น้อยลงเป็น 93.5% ใน 1 ชั่วโมง

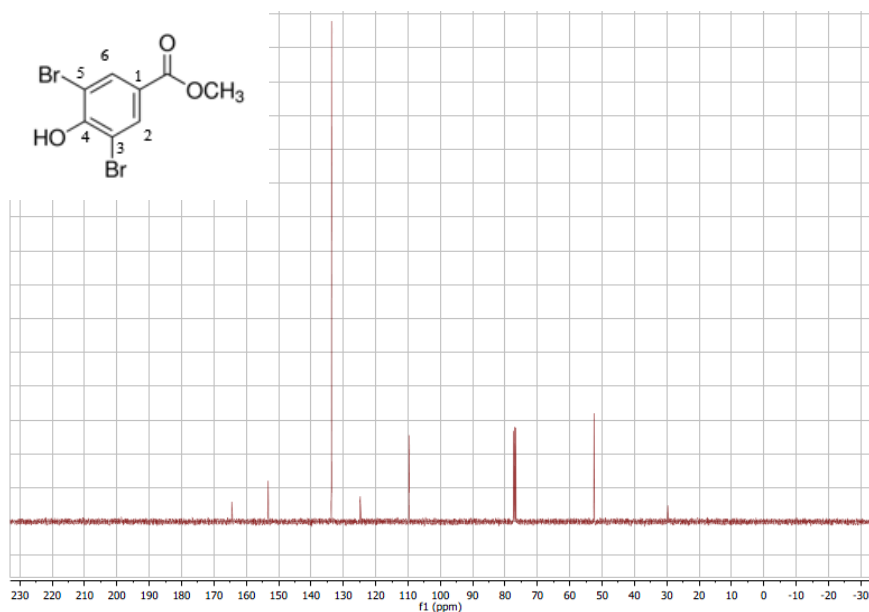
ผลการทดลองในตารางที่ 2 แสดงถึงภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ p-bromo-2-phenoxyethanol ตัวทำละลายที่เหมาะสมคือ กรดแอซิติค ซึ่งผลการทดลองสอดคล้องกับปฏิกิริยาโบรมิเนชันของเมทิลพาราเบน คือ เมื่อใช้ตัวทำละลายชนิดอื่น ได้แก่ แอซีโตน ไดเมทิลฟอร์มาไมด์และเอทิลแอซิทेटพบว่า ปฏิกิริยาไม่เกิดขึ้น เมื่อเพิ่มปริมาณ 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> เป็น 48 mmol ในเวลา 8 ชั่วโมง จะได้ผลผลิตที่แยกได้สูงถึง 92.2% เมื่อใช้ 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 24 และ 36 mmol จะได้

ผลผลิตที่แยกได้ในปริมาณน้อยกว่า คือ 69.9 และ 86.7% ตามลำดับ และเมื่อเพิ่มอุณหภูมิเป็น 50 องศาเซลเซียส จะได้ผลผลิตที่แยกได้ 93.6% ใน 4 ชั่วโมง

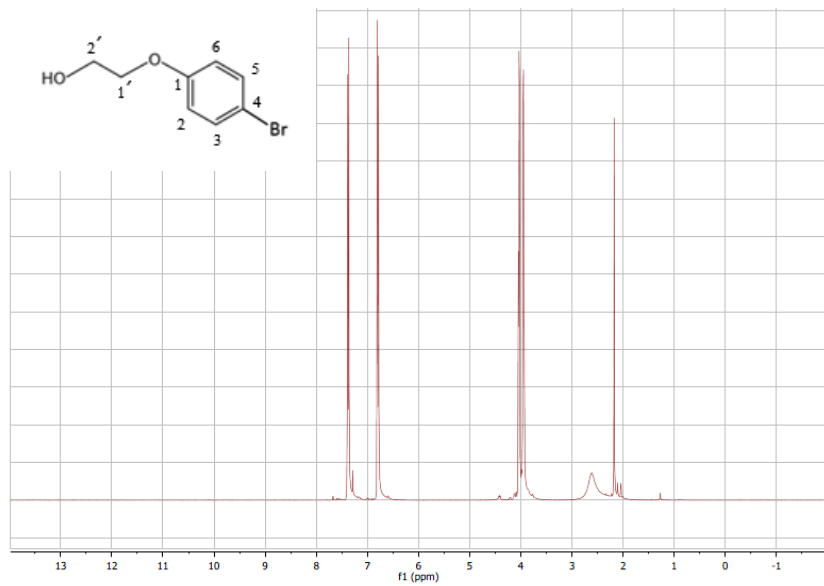
เมื่อวิเคราะห์สารที่สังเคราะห์ได้ทั้งสองสารด้วย  $^1\text{H}$  และ  $^{13}\text{C}$  NMR สเปกตรัม ได้ผลดังแสดงในภาพที่ 3-6 และสเปกตรัมของสารตั้งต้น ดังแสดงในภาพที่ 7-10 การแปลผลสเปกตรัมของ methyl 3,5-dibromo-4-hydroxybenzoate, *p*-bromo-2-phenoxyethanol, methyl paraben และ 2-phenoxyethanol แสดงไว้ในตารางที่ 3-6



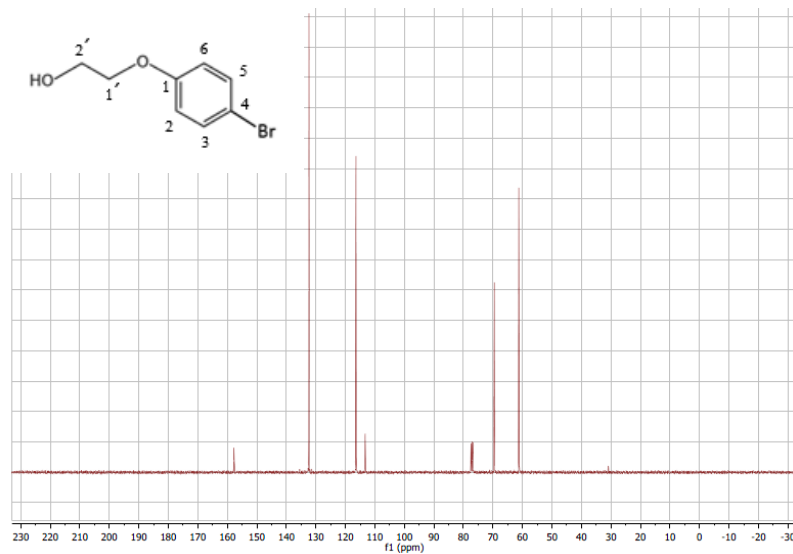
ภาพที่ 3  $^1\text{H}$  NMR สเปกตรัมของ methyl 3,5-dibromo-4-hydroxybenzoate



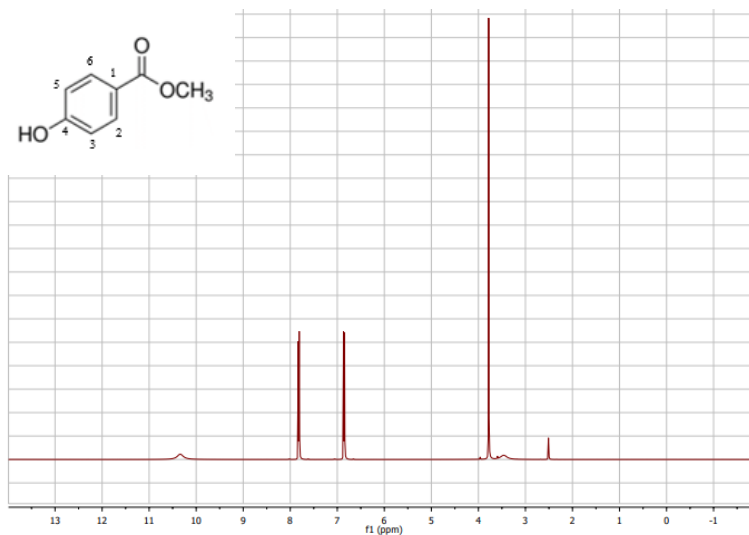
ภาพที่ 4  $^{13}\text{C}$  NMR สเปกตรัมของ methyl 3,5-dibromo-4-hydroxybenzoate



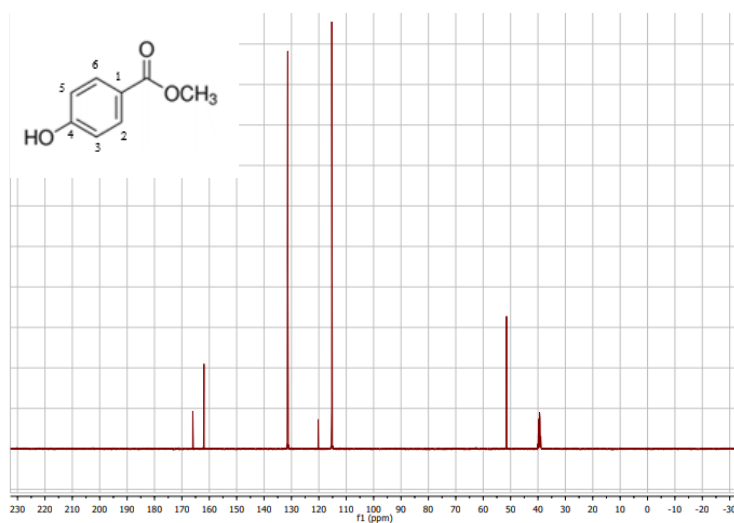
ภาพที่ 5  $^1\text{H}$  NMR สเปกตรัมของ *p*-bromo-2-phenoxyethanol



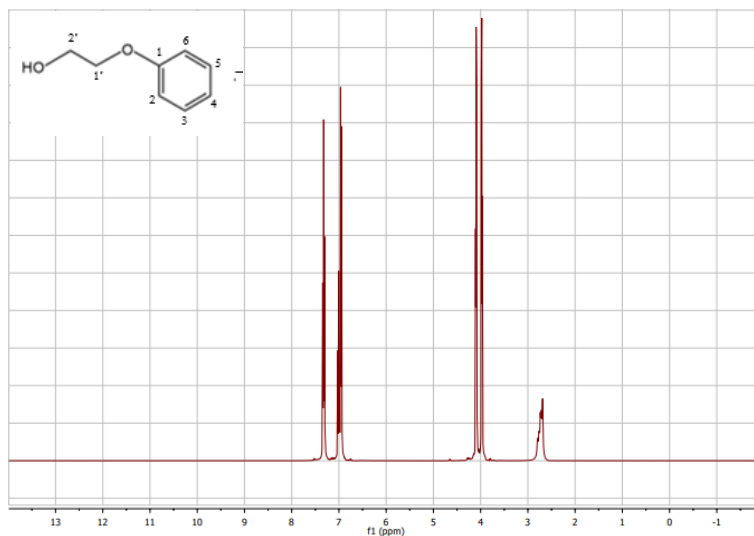
ภาพที่ 6  $^{13}\text{C}$  NMR สเปกตรัมของ *p*-bromo-2-phenoxyethanol



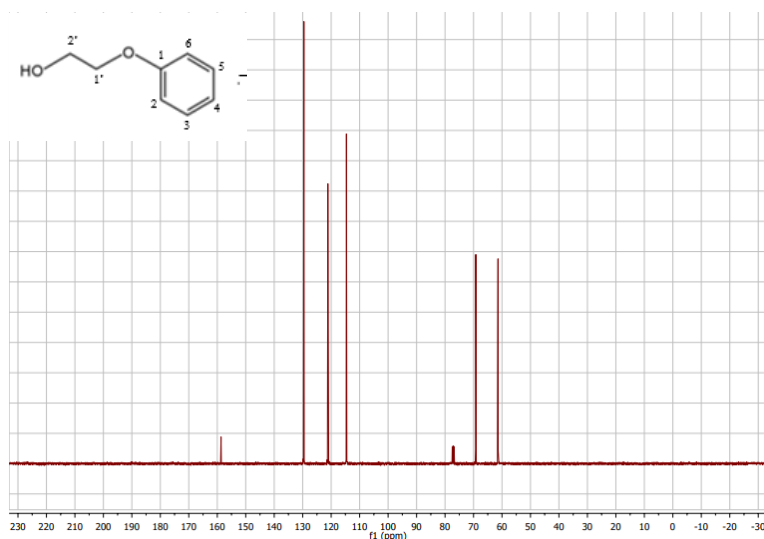
ภาพที่ 7 <sup>1</sup>H NMR สเปกตรัมของ methyl 4-hydroxybenzoate



ภาพที่ 8 <sup>13</sup>C NMR สเปกตรัมของ methyl 4-hydroxybenzoate



ภาพที่ 9  $^1\text{H}$  NMR สเปกตรัมของ 2-phenoxyethanol



ภาพที่ 10  $^{13}\text{C}$  NMR สเปกตรัมของ 2-phenoxyethanol



**ตารางที่ 3** การแปลผลสเปกตรัมของ methyl 3,5-dibromo-4-hydroxybenzoate

Position	$\delta$ (ppm) of methyl 3,5-dibromo-4-hydroxybenzoate	
	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
1	-	124.7
2	8.16 (s, 2H)	133.7
3	-	109.7
4	-	153.2
5	-	109.7
6	8.16 (s, 2H)	133.6
OCH <sub>3</sub>	3.92 (s, 3H)	52.5

**ตารางที่ 4** การแปลผลสเปกตรัมของ *p*-bromo-2-phenoxyethanol

Position	$\delta$ (ppm) of <i>p</i> -bromo-2-phenoxyethanol	
	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
1	-	157.8
2, 6	6.79 (d, $J = 9.20$ Hz, 2H)	116.4
3, 5	7.37 (d, $J = 9.20$ Hz, 2H)	132.3
4	-	113.3
1'	3.95 (t, $J = 4.40$ Hz, 2H)	69.5
2'	4.04 (t, $J = 4.40$ Hz, 2H)	61.2

**ตารางที่ 5** การแปลผลสเปกตรัมของ methyl paraben

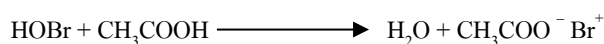
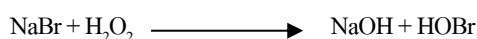
Position	$\delta$ (ppm) of methyl paraben	
	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
1	-	120.3
2	7.82 (d, 2H)	131.4
3	6.86 (d, 2H)	115.3
4	-	161.9
5	6.86 (d, 2H)	115.3
6	7.82 (d, 2H)	131.4
OCH <sub>3</sub>	3.78 (s, 3H)	51.5

**ตารางที่ 6** การแปลผลสเปกตรัมของ 2-phenoxyethanol

Position	$\delta$ (ppm) of 2-phenoxyethanol	
	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
1	-	158.7
2, 6	6.99 (s, 5H)	114.6
3, 5	6.99 (s, 5H)	129.6
4	6.99 (s, 5H)	121.1
1'	4.09 (t, $J = 4.40$ Hz, 2H)	69.2
2'	3.98 (t, $J = 4.40$ Hz, 2H)	61.4

**อภิปรายและสรุปผลการวิจัย**

ปฏิกิริยาโบรมิเนชันของเมทิลพาราเบนและ 2-ฟีนอกซีเอทานอล โดยใช้  $\text{NaBr}/\text{H}_2\text{O}_2$  และใช้กรดแอซิดเป็นตัวทำละลาย แสดงดังภาพที่ 7



ภาพที่ 7  $\text{NaBr}$  ( $\text{Br}^-$ ) ถูกออกซิไดซ์โดย  $\text{H}_2\text{O}_2$  เป็น  $\text{HOBr}$  ( $\text{Br}^+$ )

ได้ทดลองใช้กรดแอซิดิก แอซีโทน ไดเมทิลฟอร์มาไมด์และเอทิลแอซเตตเป็นตัวทำละลาย พบว่า ปฏิกิริยาโบรมิเนชันเกิดได้ดีที่สุด เมื่อใช้กรดแอซิดิกเป็นตัวทำละลาย เนื่องจากไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ออกซิไดซ์โซเดียมโบรมไนด์ ( $\text{Br}^-$ ) เป็น  $\text{HOBr}$  ( $\text{Br}^+$ ) ในกรดแอซิดิก (Bronsted acid) แต่ไม่สามารถออกซิไดซ์โซเดียมโบรมไนด์ในตัวทำละลายอื่นๆ ได้ (Krishna Mohan *et al.*, 2004) เมื่อทำการเพิ่มอุณหภูมิ (จาก RT เป็น  $50^\circ\text{C}$ ) ส่งผลให้เกิด  $\text{HOBr}$  ( $\text{Br}^+$ ) ได้มากขึ้น จึงมี  $\text{Br}^+$  มากเกินพอ ทำให้เกิดปฏิกิริยาโบรมิเนชันได้เร็วขึ้น (ใช้เวลาในการเกิดผลิตภัณฑ์น้อยลง) และได้ผลิตภัณฑ์ที่แยกได้ในปริมาณมากขึ้น

ข้อดีของปฏิกิริยาโบรมิเนชัน โดยใช้  $\text{NaBr}/\text{H}_2\text{O}_2$  และใช้กรดแอซิดิกเป็นตัวทำละลาย คือ ราคาถูก เกิดผลิตภัณฑ์ปริมาณมาก ไม่เป็นพิษต่อสิ่งแวดล้อม และขั้นตอนในการทำปฏิกิริยาไม่ซับซ้อน

หลังจากได้สารสังเคราะห์ที่ต้องการแล้ว จะศึกษาฤทธิ์การยับยั้งจุลินทรีย์ เช่น *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* เป็นต้น ทดสอบหาค่า MIC (Minimum Inhibitory Concentration) ของสารสังเคราะห์ และพัฒนาสูตรในการทำผลิตภัณฑ์คัชชันเทียบกับผลิตภัณฑ์คัชชันที่ใช้สารต้นแบบเป็นสารกันเสียต่อไป

**กิตติกรรมประกาศ**

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วรินทร์ ชวนศิริ อย่างสูง ที่ให้ความสนับสนุน ให้คำปรึกษาในการทำวิจัยในครั้งนี้ ตลอดจนห้องปฏิบัติการวิจัยเคมีผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### เอกสารอ้างอิง

- Błędzka, D., Gromadzińska, J., Wąsowicz, W. Parabens. From environmental studies to human health. *Environment International* 67 (2014): 27–42.
- Mohan, K.V.V.K., Narender, N., Srinivasu, P., Kulkarni, S. J., and Raghavan, K.V. Novel Bromination Method for Anilines and Anisoles Using  $\text{NH}_4\text{Br}/\text{H}_2\text{O}_2$  in  $\text{CH}_3\text{COOH}$ . *Synthetic Communications* 2004; 34 (12): 2143-52.
- Pastor-Nieto, M.A., Alcántara-Nicolás, F., Melgar-Molero, V., Pérez-Mesonero, R., Vergara-Sánchez, A., Martín-Fuentes, A., González-Muñoz, P., Eusebio-Murillo, E.D. Preservatives in Personal Hygiene and Cosmetic Products, Topical Medications, and Household Cleaners in Spain. *Actas Dermosifiliogr* 2017; 108 (8): 758-70.
- Ziosi, P., Tabanelli, T., Fornasari, G., Cocchi, S., Cavani, F., Righi, P. Carbonates as reactants for the production of fine chemicals: the synthesis of 2-phenoxyethanol. *The Royal Society of Chemistry* 2014; 4: 4386–95.
- Naz, S., Iqtedar, M., ul Ain, Q., Aftab, K. Incidence of Human Skin Pathogens from Cosmetic Tools used in Beauty Saloons from Different Areas of Lahore, Pakistan. *Journal of Scientific Research* 2012; 4 (2): 523-27.
- Do, T.H., Vo, P.N., Tran, T.D. Synthesis and Comparison of Anti-inflammatory Activity of Chrysin Derivatives. Paper presented at the Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-13); 2009 Nov 1-30; Basel, Switzerland.