

**SYNTHESIS OF MANGANESE COMPLEXES OF CURCUMIN
DERIVATIVES AS SUPEROXIDE DISMUTASE MIMICS**

ATHITTAYA EUAAREEPICHIT

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
(PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHYTOCHEMISTRY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY**

2005

ISBN 974-04-6205-7

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

การสังเคราะห์สารประกอบเชิงซ้อนของแมงกานีสและอนุพันธ์ของเคอร์คิวมิน เพื่อเลียนแบบเอนไซม์
ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเทส (SYNTHESIS OF MANGANESE COMPLEXES OF CURCUMIN
DERIVATIVES AS SUPEROXIDE DISMUTASE MIMICS)

อาทิทยา เอื้ออารีย์พิชิต 4336455 PYP/M

วท.ม. (เภสัชเคมีและพฤกษเคมี)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : โอภา วัชรคุปต์, Ph.D., ลีณา สุนทรสุข, Ph.D.

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อพัฒนาสารประกอบเชิงซ้อนของแมงกานีสให้มีฤทธิ์
เลียนแบบการทำงานของเอนไซม์ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเทส (เอส โอ ดี) ซึ่งมีความสามารถในการ
จับกับอนุมูลอิสระซูเปอร์ออกไซด์ ($O_2^{\bullet-}$) การใส่แมงกานีสลงในโครงสร้างของลิแกนด์ซึ่งเป็นสาร
อนุพันธ์ของเคอร์คิวมินเพื่อให้ได้สารประกอบเชิงซ้อนที่มีฤทธิ์เลียนแบบการทำงานของเอนไซม์เอส
โอ ดี และทำให้ประสิทธิภาพในลดปริมาณอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้น การสังเคราะห์เริ่มจากการดัดแปลง
หมู่ คีโตน-อีโนลของเคอร์คิวมินให้เป็นวงไพราโซล (pyrazole) การใส่อะตอมไนโตรเจนในรูปร่าง
ไพราโซลเข้าไปในโครงสร้างและการเพิ่มการละลายในไขมัน (lipophilicity) ของโครงสร้างลิแกนด์
ที่พัฒนาขึ้นนำไปสู่การเพิ่มความสามารถในการจับกับอนุมูลอิสระ สารประกอบเชิงซ้อนของแมงกานีส
(Mn-cpx **1-3**) เตรียมได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่างลิแกนด์ใหม่ที่สังเคราะห์ขึ้น (**1-3**) และแมงกานีส
เมื่อนำสารประกอบเชิงซ้อนของแมงกานีสทั้ง 3 สารนี้มาทดสอบฤทธิ์ในการทำงานเลียนแบบเอนไซม์
เอส โอ ดี, ทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งลิปิดเปอร์ออกซิเดชัน และทดสอบฤทธิ์ในการจับกับอนุมูล
ดีฟีฟิเอซ (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical DPPH) ในหลอดทดลอง พบว่า Mn-cpx **1-3** มี
ฤทธิ์เลียนแบบเอนไซม์เอส โอ ดี โดยมีค่า specific activity อยู่ในช่วง 1150-2096 หน่วยต่อมิลลิกรัม
และมีความสามารถในการลดปริมาณ $O_2^{\bullet-}$ ให้ค่า IC_{50} ในช่วง 3.17-5.40 ไมโครโมลาร์ และสำหรับ
ฤทธิ์ในการจับกับอนุมูลดีฟีฟิเอซ Mn-cpx **1-3** มีฤทธิ์ในการจับกับอนุมูลดีฟีฟิเอซ โดยให้ค่า IC_{50}
ในช่วง 20.53-26.14 ไมโครโมลาร์ ส่วนฤทธิ์ในการยับยั้งลิปิดเปอร์ออกซิเดชันนั้น พบว่า ลิแกนด์
และสารประกอบเชิงซ้อนใหม่สามารถยับยั้งการเกิดลิปิดเปอร์ออกซิเดชันได้ โดยให้ค่า IC_{50} ในช่วง
1.08-13.74 ไมโครโมลาร์ และ 0.85-3.82 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ Mn-cpx **2** มีฤทธิ์ดีที่สุดในการ
เลียนแบบเอนไซม์เอส โอ ดี ส่วน Mn-cpx **3** พบว่ามีฤทธิ์ดีที่สุดในการยับยั้งลิปิดเปอร์ออกซิเดชัน
จากผลการศึกษาข้างต้นสามารถสรุปได้ว่าสารประกอบเชิงซ้อนของแมงกานีสทั้งสามนี้มีความสามารถ
ในการจับกับอนุมูลอิสระได้ดีกว่าลิแกนด์ตั้งต้นที่เป็นสารแอนติออกซิแดนซ์และโทรลอกซ์ (trolox)
และชี้ให้เห็นว่าการใส่อะตอมไนโตรเจนในรูปร่างไพราโซลเข้าไปในโครงสร้างของลิแกนด์ที่ตำแหน่งตรง
กลางของเคอร์คิวมิน มีผลทำให้การละลายในไขมันและความสามารถในการจับกับแมงกานีสเพิ่มขึ้น
อันนำไปสู่ประสิทธิภาพที่เพิ่มขึ้นในการจับกับอนุมูลอิสระ

SYNTHESIS OF MANGANESE COMPLEXES OF CURCUMIN DERIVATIVES AS SUPEROXIDE DISMUTASE MIMICS

ATHITTAYA EUAREEPICHIT 4336455 PYPP/M

M.Sc. (PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND PHYTOCHEMISTRY)

THESIS ADVISORS : OPA VAJRAGUPTA, Ph.D., LEENA SUNTORNSUK, Ph.D.

ABSTRACT

The aim of this research is to develop the novel manganese-based complexes to mimic the superoxide dismutase (SOD), the specific antioxidant enzyme, which catalyzes the dismutation of superoxide anion ($O_2^{\bullet -}$) into oxygen and hydrogen peroxide (H_2O_2). Manganese was incorporated into the structures of the ligands which were curcumin based compounds, in order to exert the SOD activity and to potentiate the radical scavenging ability. Three curcumin based ligands were designed by modification at the keto-enol function in curcumin structure by means of cyclization to obtain pyrazole ring. The introduction of nitrogen atoms as the cyclized pyrazole in the structure and the increase in lipophilicity of the modified structures enhanced the radical scavenging ability of the new ligands. The ligands were complexed with manganese to obtain the proposed complexes, Mn-cpx **1-3**. The new manganese complexes were investigated for their radical scavenging properties i.e. the *in vitro* effects on superoxide anion ($O_2^{\bullet -}$) and 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical (DPPH), and the inhibitory action against lipid peroxidation. Mn-cpx **1-3** exhibited potent SOD activity with specific activity of 1150-2096 units/mg, which were able to reduce $O_2^{\bullet -}$ level with IC_{50} of 3.17-5.40 μM . The novel complexes also scavenged DPPH radicals with IC_{50} of 20.53-26.14 μM . The developed curcumin based ligands as well as its manganese complexes inhibited lipid peroxidation with IC_{50} values of 1.08-13.74 μM and 0.85-3.82 μM , respectively. Among the prepared complexes, Mn-cpx **2** is the most potent SOD mimic and Mn-cpx **3** inhibited lipid peroxidation most. All manganese complexes were found to exert greater radical scavenging action than the corresponding ligands, the starting antioxidants and trolox (the reference antioxidant) in all investigated protocols. Hence, the increase of nitrogen atoms in form of pyrazole ring in the central bridge of the curcumin backbone and consequently increase in the lipophilicity and binding capability to the manganese atom are able to improve the radical scavenging activity.

KEY WORDS : MANGANESE COMPLEX / SUPEROXIDE DISMUTASE / SUPEROXIDE ANION / CURCUMIN / LIPID PEROXIDATION / DPPH / NITROBLUE TETRAZOLIUM / THIOBARBITURIC ACID / SOD MIMIC

217 P. ISBN 974-04-6205-7