Republic of Iraq
Ministry of Higher Education and
Scientific Research
University of Mosul
College of Pharmacy

Curcumin Analogues: Synthesis and Biological Activities

A Thesis
Submitted to the Department of Pharmaceutical Chemistry and the Committee of Postgraduate Studies
College of Pharmacy/ University of Mosul
As a Partial Fulfillment of the Requirements for the Doctoral Degree of Philosophy in Pharmacy in Pharmaceutical Chemistry

By

Mahmood Khudhayer Oglah

(*B.SC. Pharmacy 1998*)
(*M.Sc. Pharmacy 2003*)

Supervised by

Assistant Prof. Dr. Yasser Fakri Mustafa

2020 A.D. 1442 A.H.

Abstract

In spite of having more than two centuries of scientific history, curcumin is still attracting the attention of many researchers worldwide. Also, there is an accumulative research data which reported the beneficial effects of curcumin as antibacterial, antiprotozoal, anticancer, antioxidant, antidiabetic, anti-inflammatory and neuroprotective agent. However, the clinical applications of curcumin are restricted by its low bioavailability because of its poor aqueous solubility, low oral absorbability, and fast metabolic rate. Although there are many approaches have been investigated to address these issues, structural modification via ring variation has been considered as a promising program.

Due to its simplicity and versatility, coumarin nucleus has been described as a privileged chemical backbone, which can be used as a scaffold in the development of new active compounds with diverse potential activities.

In this thesis, two series of curcumin analogues were prepared by replacing the guaiacol rings of curcumin with halogenated 4-alkylcoumarin nuclei in an attempt to modify the physicochemical properties of curcumin and to potentiate its antibacterial, antioxidant and cytotoxic effects.

Sixteen curcumin analogues were synthesized in sequential steps initially by converting the 3- or 4-aminophenol to its corresponding halophenols. Then, the resulted halophenols underwent Pechmann condensation reaction with either ethyl acetoacetate or with ethyl propionylacetate to afford halo-4-alkylcoumarins. These coumarins were

formylated by Vilsmeier-Haack reagent to produce formylated halo-4-alkylcoumarins. Target curcumin analogues have been synthesized by an aldol condensation reaction of formylated halo-4-alkylcoumarins and acetyl acetone.

The reaction intermediates were identified by detecting their characteristic physical properties such as the melting point, R_f value and λ_{max} as well as their FTIR spectra. The chemical structures of each of the synthesized analogues was confirmed by analyzing their FTIR, ^{1}H-NMR and ^{13}C-NMR spectra.

Biological activities of the synthesized analogues were evaluated using curcumin as a positive control. These activities included the antioxidant efficacy assessed via DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) and hydroxyl radical scavenging activity tests, preliminary antitumor activity assessed by MTT(3-[4, 5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5diphenyl tetrazolium bromide) test against MCF-7 and HeLa cancer cell lines, and antibacterial activity against *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli,* and *Klebsiella pneumonia* using a disk diffusion technique.

The results of testing the antioxidant activity showed that the SC_{50} values of the synthesized analogues are closely related to the positive control. Concerning the preliminary antitumor activity, the analogues with fluoro-4-alkylcoumarin nucleus show superiority over curcumin and other analogues.

In the testing of antibacterial activity, the synthesized analogues displayed variable activities with a superior effect attributed to chloride-based analogues.

In the course of performing the solubility test, the synthesized analogues displayed an improvement in their aqueous solubility. This improvement may be contributed to the presence of halogens and the inversion of configuration of the double bond at carbon number 6.

It is proposed that the synthesized curcumin analogues with improved aqueous solubility and biological activities may be employed as useful guides to improve the therapeutic applications of curcumin.

جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة الموصل
كلية الصيدلة

مماثلات الكركمين: التصنيع والفعاليات البايولوجية

اطروحة مقدمة الى

فرع الكيمياء الصيدلانية والى لجنة الدراسات العليا في كلية الصيدلة – جامعة الموصل كجزء من متطلبات الحصول على شهادة الدكتوراه في الفلسفة في الصيدلة في الكيمياء الصيدلانية

من قبل

محمود خضير عكلة

(بكالوريوس صيدلة ١٩٩٨)

(ماجستير صيدلة ٢٠٠٣)

باشراف

أ.م.د. ياسر فخري مصطفى

١٤٤٢ هـ ٢٠٢٠ م

الخلاصة

بالرغم من امتلاكه تاريخا علميا على امتداد قرنين من الزمان، لا يزال الكركمين يجذب اهتمام الباحثين من شتى انحاء العالم وهنالك تراكم من المعلومات البحثية التي وثقت التاثير النافع للكركمين كمضاد للبكتريا ،مضاد للأوالي، مضاد للسرطان، مضاد للأكسدة، مضاد للسكري، مضاد للالتهابات وكحافظ للاعصاب.مع كل ذلك، فان استخدامه السريري مقيد بسبب قلة توافره الحيوي والذي يرجع سببه الى فقر ذوبانيته المائية، قلة امتصاصه عند أخذه فمويا وسرعة تأيضه.بالرغم من ان هنالك اساليب متنوعة بحثت لمعالجة مثل هذه المسائل الا ان التعديلات الهيكلية من خلال التغيير الحلقي تعتبر منهاجا واعدا.

ان بساطة وتعدد استخدام نواة الكومارين جعلت منه هيكلا مميزا والذي من الممكن استخدامه كسقالة لتطوير مركبات جديدة نشطة تمتاز بفعاليات متشعبة.

في هذه الأطروحة، تم تحضير سلسلتين من مماثلات الكركمين من خلال ابدال حلقات "كوايكول" في الكركمين بنوى "٤-الكايل كومارين مهلجنة" في محاولة لتعديل الصفات الفيزيوكيميائية للكركمين ولتعزيز تأثيره المضاد للبكتريا ، والمضاد للأكسدة والقاتل للخلايا.

لقد تم تحضير ستة عشر مماثلا للكركمين في خطى متعاقبة ابتداءا من تحويل ثلاثي او رباعي أمينوفينول الى ما يقابله من الهالوفينولات. بعد ذلك، خضعت الهالوفينولات الناتجة لتفاعل بيجمان التكاثفي، اما مع اسيتواسيتات الاثيل او مع بروبيونيل اسيتات الأثيل، لتكوين "هالو٤- الكايل كومارين". بعد ذلك، اضيفت مجموعة فورمايل الى الكومارينات بواسطة كاشف فيلسماير-هاك مكونة "هالو٤- الكايل كومارين المفرملة".

اخيرا، تم تصنيع مماثلات الكركمين المستهدفة بواسطة تفاعل التكاثف الألدولي بين "هالو٤- الكايل كومارين المفرملة" والأسيتيل أسيتون.

ان وسطيات التفاعل جرى تحديدها من خلال كشف صفاتها الفيزيائية المميزة كدرجة الانصهار وعامل الاحتفاظ وأقصى امتصاص للاشعة فوق البنفسجية بالاضافة الى تحليل أطيافها للاشعة تحت الحمراء . ان الشكل الكيميائي لكل مماثل مصنع تم تاكيده من خلال تحليل أطيافها للاشعة تحت الحمراء والرنين النووي المغناطيسي للبروتون والرنين النووي المغناطيسي للكاربون.

ان الفعاليات البايولوجية للمماثلات المصنعة جرى تقييمها باستعمال الكركمين كمحكم ايجابي وهذه الفعاليات البايولوجية تظمنت تقييم فعالية معاكسة الأكسدة كاختبار فعالية كنس جذر (DPPH) وجذرالهايدروكسيل، وفحص الفعالية التمهيدية كمضادات للورم وذلك باستخدام قياس (MTT) على نوعين من الخلايا السرطانية وهما سرطان الثدي (MCF-7) وسرطان عنق الرحم (HeLa) وفحص الفعالية المضادة للبكتريا بتقنية نضح القرص ضد بكتريا النزلة النزفية، الزائفة الزنجارية، الاشريكية القولونية والكليبسيلة الرئوية.

في هذه الدراسة، تبين ان لمماثلات الكركمين فعالية ضد الاكسدة مقاربة جدا لفعالية المحكم اما فيما يتعلق بفحص الفعالية التمهيدية كمضادات للورم فقد اظهرت المماثلات التي تحتوي على نواة "فلورو ٤-الكايل كومارين" فعالية تفوق فعالية الكركمين وباقي المماثلات.

فيما يتعلق بفحص الفعالية المضادة للبكتريا، كانت نتائج فعالية المماثلات المصنعة متغايرة مع سمو تاثير يعزى للماثلات الممتلكة للكلوروكومارين.

في مسار تنفيذ اختبارالذوبانية ،اظهرت المماثلات المصنعة تحسن في ذوبانيتها المائية. وهذا التحسن قد يعزى الى وجود الهالوجينات والى انقلاب تشكيل الاصرة المزدوجة عند ذرة الكاربون السادسة.

انه من الممكن افتراض استخدام هذه المماثلات المحسنة ذوبانيتها المائية وفعالياتها الحيوية كمرشد لتحسين التطبيقات العلاجية للكركمين.