รัชดาภรณ์ ปันทะรส : การสังเคราะห์และศึกษาโครงสร้างของระบบแบบจำลองสารสีมาลาเรีย. (SYNTHESIS AND STRUCTURAL STUDIES OF MALARIA PIGMENT MODEL SYSTEMS) อาจารย์ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์ ดร. เค็นเนท เจ. แฮลเลอร์, 159 หน้า.

การวิจัยหาโครงสร้างที่แน่นอนและการศึกษาความสัมพันธ์ทางโครงสร้างและสมบัติของสารสีมาลาเรียยังไม่ปรากฏถึงคำอธิบายที่ชัดเจนมามากกว่าศตวรรษ งานวิจัยนี้รายงานถึงการสังเคราะห์เบตาเฮมาทินเป็นครั้งแรกโดยการทำให้เป็นกรดด้วยกรดแอซีติกเข้มข้น เบตาเฮมาทินซึ่งประกอบด้วยกลุ่มฮีมโพรโทพอร์ไฟรินเก้าเช่นเดียวกับสารสีมาลาเรียซึ่งสารสีนี้ไม่มีความแตกต่างกับเบตาเฮมาทินเมื่อวิเคราะห์ด้วยเทคนิคสเปกโทรสโกปีและเทคนิคการวัดกระเจิงรังสีเอกซ์แบบผลึกผง อย่างไรก็ตาม งานวิจัยนี้ยังไม่สามารถเตรียมผลึกผลิตภัณฑ์ให้มีขนาดที่เหมาะสมสำหรับการหาลักษณะเฉพาะโครงสร้างด้วยรังสีเอกซ์ผลึกเชิงเดี่ยว ดังนั้น เพื่อเป็นการศึกษาโครงสร้างที่ยังไม่ชัดเจนของสารสีมาลาเรีย จึงศึกษาระบบแบบจำลองฮีมชีวอนินทรีย์ 5 ชนิดซึ่งอาศัยพื้นฐานของเตตระฟีนิลพอร์ไฟรินและออกตะเอธิลพอร์ไฟรินสังเคราะห์ ได้แก่ เตตระฟีนิลพอร์ไฟรินเหล็ก(III) คลอไรด์ มิวออกโซเตตระฟีนิลพอร์ไฟรินเหล็ก(III) คลอไรด์ ออกตะเอธิลพอร์ไฟรินเหล็ก(III) คลอไรด์ มิวออกโซออกตะเอธิลพอร์ไฟรินเหล็ก(III) และออกตะเอธิลพอร์ไฟรินเหล็ก(III) พิเกรต จึงถูกสังเคราะห์ขึ้น สารประกอบเชิงซ้อนที่เป็นแบบจำลองมีลักษณะโมเลกุลสารสัมพันธ์ที่เป็นส่วนสำคัญของสารสีมาลาเรีย (และเบตาเฮมาทิน) โดยสารประกอบเชิงซ้อนทั้งหมดมีโคออร์ดิเนตเท่ากับห้า รูปร่างโมเลกุลชนิดพีระมิดฐานสี่เหลี่ยม และเหล็กอยู่ในสภาวะสปินสูงของสารประกอบเชิงซ้อนเหล็ก(III)พอร์ไฟริน จากการเปรียบเทียบรูปแบบการกระตุ้นของแถบรามานของแบบจำลองสารสีมาลาเรีย พบว่า มีเพียงมิวออกโซออกตะเอธิลพอร์ไฟรินเหล็ก(III) เท่านั้นไม่ปรากฏสัญญาณการเพิ่มขึ้นของโหมดสมมาตรทั้งหมด ν_4 เมื่อกระตุ้นด้วยรังสีอินฟราเรดย่านใกล้

เมื่อศึกษาเปรียบเทียบอย่างละเอียดของโครงสร้างผลึกเชิงเดี่ยวของคลอโรมอนอเมอร์ และมิวออกโซไดเมอร์ สามารถระบุได้ว่า ไม่มีความแตกต่างในเชิงโครงสร้างโมเลกุลฮีมจำลองอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตาม พบว่ามิวออกโซออกตะเอธิลพอร์ไฟรินเหล็ก(III) มีอัตรกิริยาที่อ่อนกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับแบบจำลองตัวอื่นๆ ดังนั้น ความเข้มของ ν_4 มีอิทธิพลรุนแรงต่อพันธะไฮโดรเจน C—H···X (เมื่อ X เป็น π และคลอโร) ซึ่งเป็นพันธะทั่วไปในระบบโอลิโกเมอริกที่แสดงหน้าที่สำคัญในอัตรกิริยาการกระตุ้น ที่สามารถเกิดขึ้นในระบบฮีมที่อยู่ด้วยกันเป็นจำนวนมาก ความเข้มของโหมด ν_4 เพิ่มขึ้นเป็นผลจากการคู่ควบของการกระตุ้นในฮีมที่ขยายต่อๆ กันไปผ่านอัตรกิริยาที่แข็งแรงหรืออัตรกิริยาที่อ่อน ทำให้การเพิ่มขึ้นของโหมด ν_4 ที่ย่านใกล้อินฟราเรด

ใช้เป็นตัวบ่งชี้ของอัตรกิริยาซุปราโมเลกุลาร์ของฮีมที่อยู่รวมกัน มากไปกว่านั้นความเข้มสัมพันธ์ของ ν_4 อาจเป็นตัวบ่งชี้ความแข็งแรงของกลุ่มอัตรกิริยาซุปราโมเลกุลาร์ในระบบฮีม ออกตะเอธิลพอร์ไฟรินเหล็ก(III) พิเกรต แสดงแถบสัญญาณเฉพาะเมื่อฮีมถูกแทนที่ที่ตำแหน่งเบตา โดยรูปแบบการเพิ่มขึ้นของสัญญาณรามานคล้ายคลึงกับเบตาเฮมาทินหรือสารสีมาลาเรียเมื่อเปลี่ยนความยาวคลื่นแสงที่กระตุ้น จึงแสดงได้ว่าทั้งออกตะเอธิลพอร์ไฟรินเหล็ก(III) พิเกรต และเบตาเฮมาทินมีโครโมฟอร์ที่เหมือนกันและการจัดเรียงอิเล็กตรอนที่คล้ายคลึงกัน และให้แนวคิดที่ว่าความแข็งแรงของอัตรกิริยาซุปราของสารประกอบทั้งสองนี้คล้ายกัน ผลลัพธ์เหล่านี้เป็นส่วนที่ตรงกันกับเบตาเฮมาทินมีพันธะไฮโดรเจนที่แข็งแรง ซึ่งมีประสิทธิภาพในสนับสนุนการเพิ่มขึ้นของโหมด ν_4 ผ่านกลไกการกระตุ้นคู่ควบซุปราโมเลกุลาร์

นี่เป็นครั้งแรกที่พันธะไฮโดรเจนเป็นสาเหตุโดยนัยของการเพิ่มขึ้นของเรโซแนนซ์รามานผ่านโดยกลไกการกระตุ้นคู่ควบ และอาจเป็นแนวคิดที่สำคัญในการออกแบบและติดตามยาต้านมาลาเรียที่ถูกออกแบบเพื่อไปรบกวนพันธะไฮโดรเจนในขั้นการเกิดเฮโมโซอิน มากไปกว่านั้นการค้นพบความสำคัญของพันธะไฮโดรเจนที่มีบทบาทในการเคลื่อนย้ายอิเล็กตรอนในกลุ่มฮีมซุปราโมเลกุลาร์ จะเป็นหนทางไปข้างหน้าของการพัฒนาของเครื่องมือลวดนาโนฮีมและเครื่องรับรู้การเคลื่อนย้ายโฟตอนในช่วงอินฟราเรดย่านใกล้

สาขาวิชาเคมี ลายมือชื่อนักศึกษา_____

ปีการศึกษา 2551 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา_____

RATCHADAPORN PUNTHAROD : SYNTHESIS AND STRUCTURAL STUDIES OF MALARIA PIGMENT MODEL SYSTEMS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. KENNETH J. HALLER, Ph.D. 159 PP.

MALARIA/IRON(III) PORPHYRIN/RESONANCE RAMAN ENHANCEMENT/ HEME/SUPRAMOLECULAR INTERACTION

After more than a century of research the precise structure and the relationship between the structure and properties of malaria pigment remain somewhat elusive. This work reports the first hydrothermal synthesis of β-hematin, which contains the same protoporphyrin IX heme group and is indistinguishable from malaria pigment by spectroscopic and X-ray powder diffraction techniques, by glacial acetic acid acidification. Unfortunately, the size of the product crystals is not sufficient for single crystal X-ray structural characterization. To circumvent the structural dilemma, the bioinorganic heme model systems, Fe(TPP)Cl, $[Fe(TPP)]_2O$, Fe(OEP)Cl, $[Fe(OEP)]_2O$, and Fe(OEP)picrate, based on synthetic tetraphenyl- (TPP) and octaethyl-porphyrin (OEP) were studied. The model complexes share the key molecular stereochemical features of malaria pigment (and β-hematin): all are five-coordinate, square-pyramidal, high-spin, iron(III) hemes. Excitation profiles for Raman bands of the malaria pigment models were compared. Only $[Fe(OEP)]_2O$ does not show the enhancement of the totally symmetric mode ν_4 at near-IR excitation.

Detailed comparison of the single crystal X-ray structures of the chloro monomers and μ-oxo dimers indicates no significant differences in the molecular geometry of the hemes, but shows that $[Fe(OEP)]_2O$ contains less (weaker) intermolecular interactions in

comparison to the other species. Thus, ν_4 intensity is strongly affected by C–H···X hydrogen bonding interactions (X: π, chloro) which in addition to conventional bonds in an oligomeric system play an integral role in enabling excitonic interactions to occur in aggregated heme systems. The enhancement results from excitonic coupling in the extended heme aggregate through either strong or concerted-weak intermolecular interactions, allowing enhancement of ν_4 at near-IR excitation to be used as an indicator of the supramolecular interactions in heme aggregates. Moreover the relative intensity of ν_4 may be an indicator of the strength of concerted supramolecular interactions in heme systems. Fe(OEP)picrate exhibits the characteristic bands assigned to *beta* substituted hemes, and also a Raman enhancement profile similar to β-hematin or malaria pigment on turning the excitation wavelengths, showing them to have the same chromophore and similar electronic structure, and suggesting that the strength of supramolecular interaction of the compounds are similar. These results are consistent with the strong hydrogen bonds in β-hematin being sufficient to support ν_4 enhancements via the supramolecular excitonic coupling mechanism.

This is the first time that hydrogen bonds have been implicated in causing resonance Raman enhancement via the excitonic coupling mechanism. This may have important implications in the design and monitoring of antimalarial drugs designed to disrupt hydrogen bond interaction in the hemozoin formation step. Moreover the discovery of the importance of hydrogen bonding interactions play in energy transfer in heme supramolecular aggregates may pave the way forward to the development of nano-wire heme based assemblies and other near-IR photon transfer sensors.

School of Chemistry Student's Signature _____

Academic Year 2008 Advisor's Signature _____