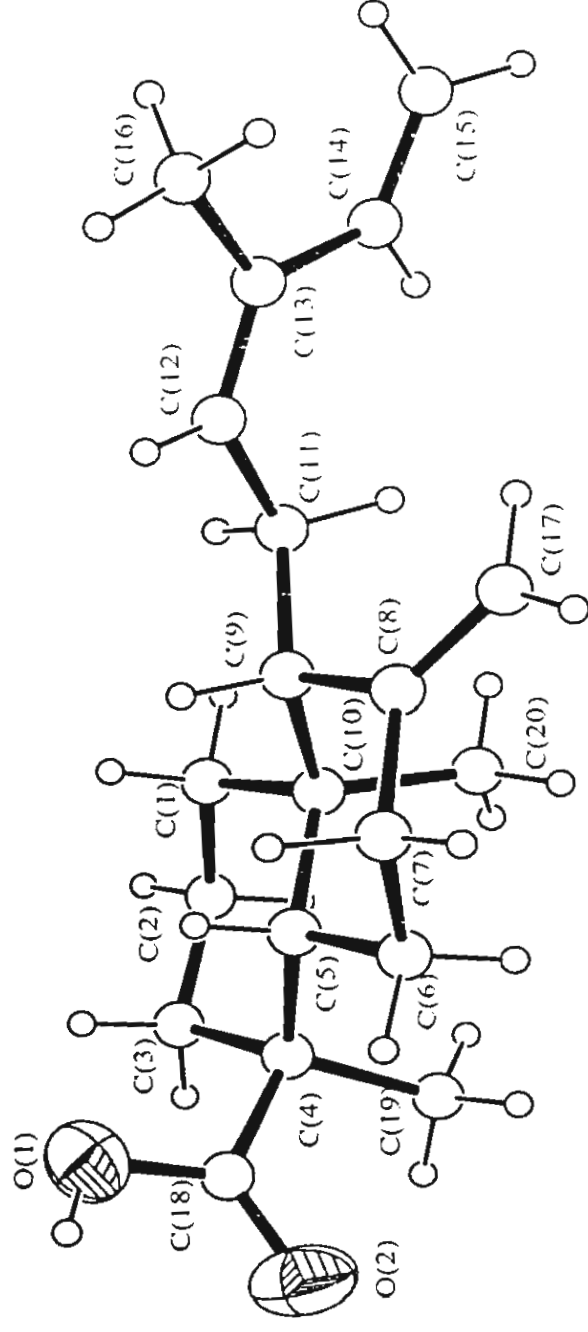
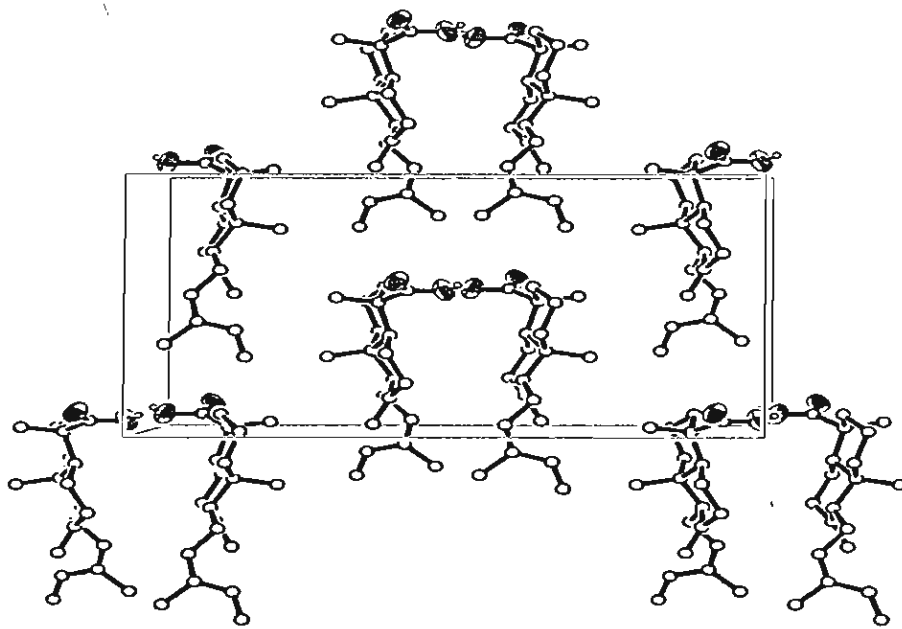
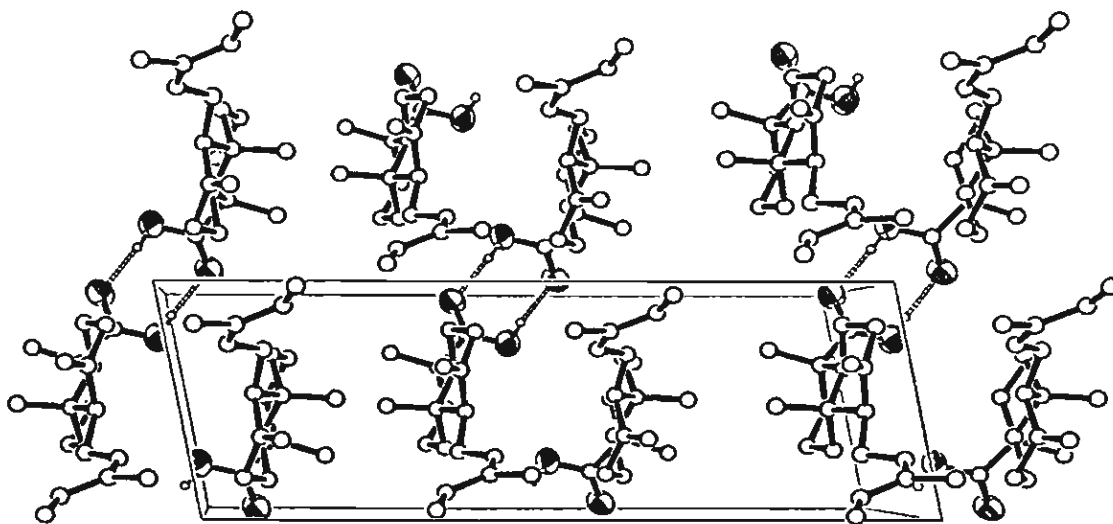




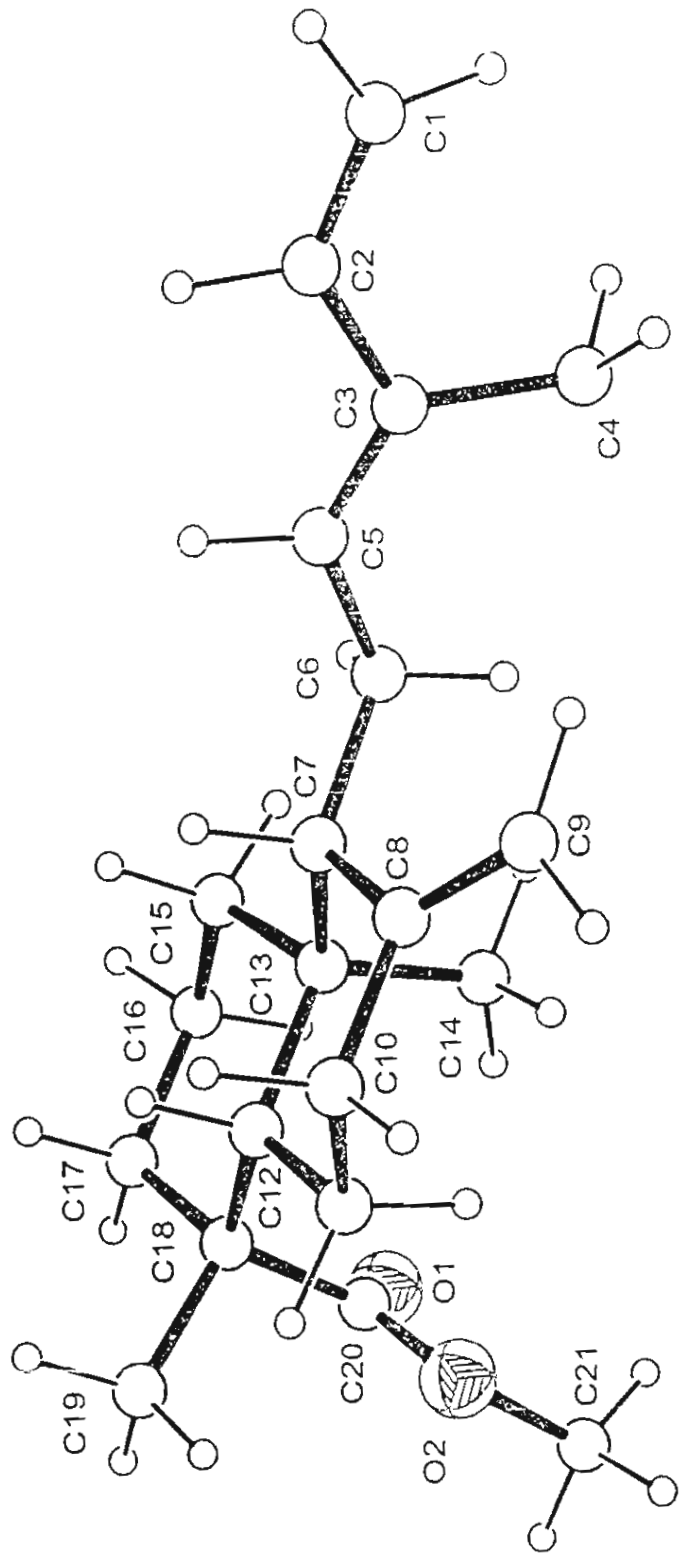
รูปที่ 3 Crystal structure of Labda-12(Z),14,17-triene-18-oic acid(**Labdane2**)



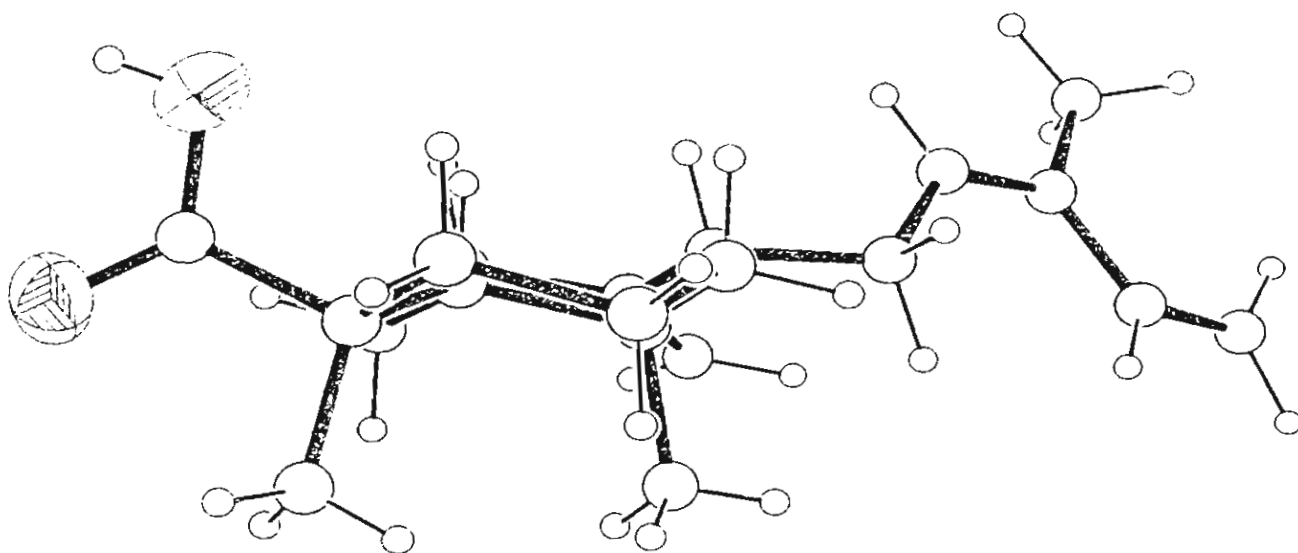
รูปที่ 4 Packing diagram of **Labdane2** views along *c*-axis.



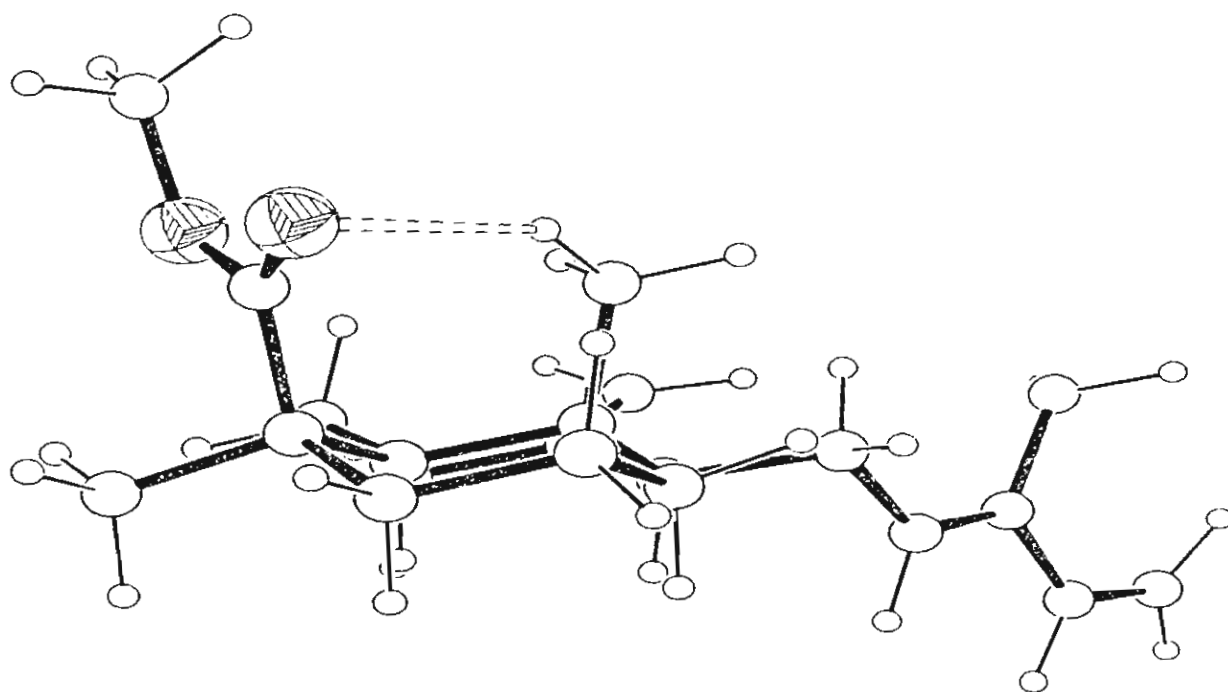
รูปที่ 5 Packing diagram of Labdane2 views along *b*-axis. The hydrogen bonding are indicated by dashed bonds.



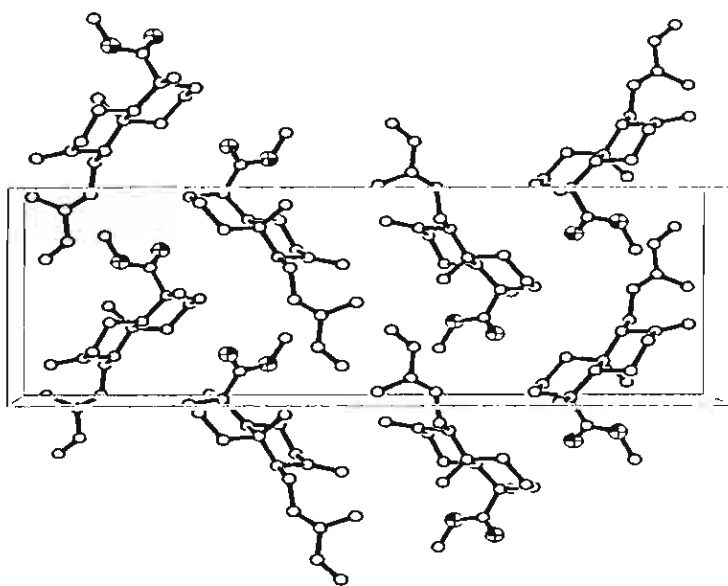
รูปที่ 6 Crystal structure of *trans*-communate.



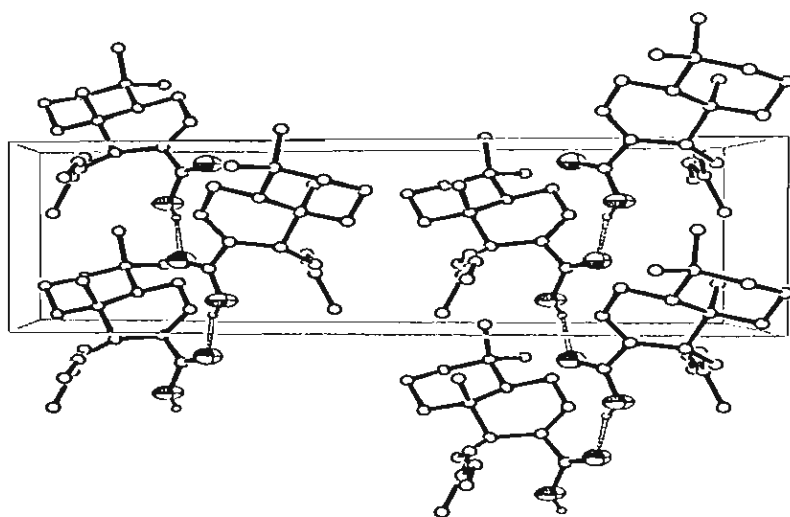
รูปที่ 7 Side-view of Labdane2



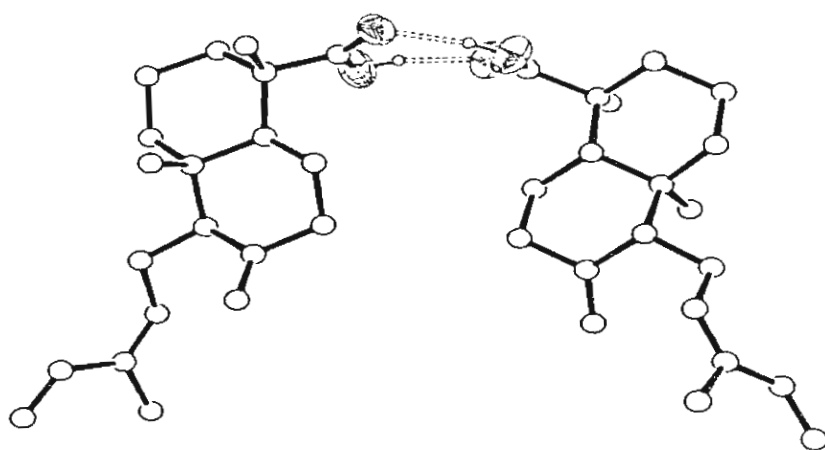
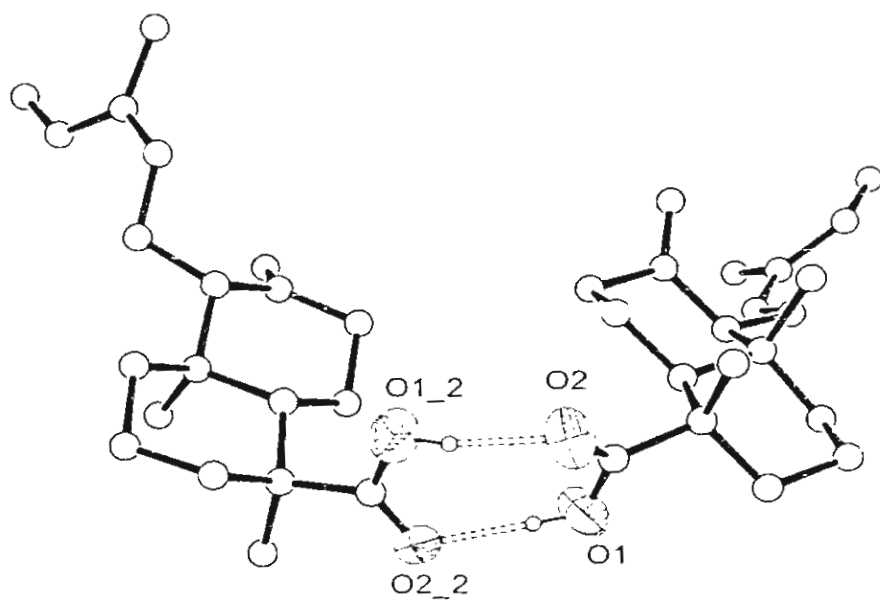
รูปที่ 8 Side-view of trans-communate, intramolecular CH...O bonding is shown by dashed line.



รูปที่ 9 Crystal packing of *trans*-communate views along *a*-axis.



รูปที่ 10 Crystal packing of Labdane1 views along *a*-axis.



รูปที่ 10 The asymmetric intermolecular hydrogen bonding between carboxylic groups in Labdane2.

บทวิจารณ์และความคิดเห็น

ถ้าพิจารณาโครงสร้างโมเลกุลสามมิติของสารประกอบทั้งสอง พบว่ามีโครงสร้างโดยรวมคล้ายกัน [แสดงในรูป 8 และ 9] ซึ่งหมู่ methyl(C20) ใน Labdane2 นั้นเบี่ยงออกจากหมู่ methyl(C19) เพื่อลดความเกะกะ โดยมีมุมระหว่าง C20-C10-C5 = $113.9(2)^{\circ}$ ซึ่งกว้างกว่ามุมที่สัมพันธ์กันใน 4 C14-C13-C15 = $110.4(3)^{\circ}$ ซึ่งผู้วิจัยมีความเห็นว่าหมู่ methyl(C14) ของ 4 นั้นเกิดพันธะไฮโดรเจนแบบอ่อนระหว่าง C14 และ oxygen atom(O1) ของหมู่ carboxylate [C14...O1 3.469Å] ดังนั้นจากการเปรียบเทียบโครงสร้างผลึกของ Labdane2(*cis-ozic acid*) และ 4(*trans-commuante*) ซึ่งมีความแตกต่างของโครงสร้างทางเคมีอย่างเห็นได้ชัด ทั้งในตำแหน่งหมู่ carboxylic หรือตำแหน่งพันธะคู่ C15=C16 แต่พบว่ามีโครงสร้างโมเลกุลสามมิติโดยรวมมีความคล้ายคลึงกัน จากข้อมูลดังกล่าวทำให้สามารถทำนายโครงสร้างโมเลกุลหรือโครงสร้างผลึกของสารประกอบทั้งสี่ตัวดังข้างต้น (1, 2, 3) ได้พร้อมกับสามารถทำนายโครงสร้างของอันตรกิริยาระหว่างโมเลกุลหรือภายในโมเลกุลได้น่าจะคล้ายคลึงกับ *cis-ozic acid* ดังนั้น *cis-ozic acid* จึงน่าจะมีโครงสร้างโดยรวมคล้ายกับกับ *cis-communic acid*

โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารประกอบ *cis-communic acid* นั้นมีฤทธิ์ลดการอักเสบอย่างอ่อน (anti-inflammatory)⁸ ซึ่งการออกฤทธิ์ดังกล่าวอาจเป็นผลเนื่องมาจากหมู่ carboxylic acid ที่ตำแหน่ง C19 สามารถเข้าไปเกิดอันตรกิริยากับ active site ของเอนไซม์ cyclooxygenase¹⁰⁻¹² (COX; UK called name) ในระยะทางที่เหมาะสมและโมเลกุลดังกล่าวมีส่วนที่เป็น hydrophobic part ซึ่งจะสามารถผ่านส่วนที่เป็น hydrophobic part ของเอนไซม์เข้าไปได้ และนอกจากนี้ โมเลกุลของ *cis-communic acid* มีลักษณะเป็นทรงยาวไม่เกะกะต่อการเข้าไปจับกับ active site ดังกล่าว จึงอาจส่งผลทำให้เอนไซม์ดังกล่าวไม่สามารถผลิตสาร prostaglandins (PGs) จากกรด arachidonic acid เป็นสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบได้⁹ ดังนั้นผู้วิจัยจึงเห็นว่า *cis-ozic acid* ซึ่งมีลักษณะโครงสร้างโดยรวมคล้ายคลึงกับ *cis-communic acid* โดยมี หมู่ carboxylic group ที่อยู่ในตำแหน่งปลายของโมเลกุล และมีปลายอีกด้านหนึ่งเป็น hydrophobic part จึงน่า

ที่จะผ่านเข้าไปยัง main channel ของเอนไซม์ COX ได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความคิดเห็นว่า *cis-ozic acid* น่าจะมีแนวโน้มการออกฤทธิ์ลดการอักเสบ จึงควรส่งไปทดสอบการออกฤทธิ์ด้านการอักเสบ

สำหรับสารประกอบ Labdane1 นั้น ตำแหน่งของหมู่ carboxylic ค่อนข้างเหมาะสมและไม่ยืดหยุ่นที่ นอกจากนี้หมู่ carboxylic ยังอยู่ใกล้กับ hydrocarbon chain อาจทำให้หมู่ carboxylic เข้าไปจับกับ active site ของเอนไซม์ COX ค่อนข้างยากจึงคิดว่าไม่เหมาะสมสำหรับนำไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. Inoue M, Hasegawa S and Hirose Y, *Phytochemistry* (1985), **24**, 1602
2. Lin TC, Fang JM, and Cheng YS, Terpenes and lignans from leaves of *Chamaecyparis formosensis*, *Phytochemistry* (1999), **51**, 793-801
3. Ohno N, Gershenzon J, Neuman P and Mabry TJ, Diterpene carboxylic acids and a heliangolide from *Helianthus angustifolius*, *Phytochemistry* (1981), 2393-2396.
4. Bevan C.W., Ekong, D.E. and Okogun SI., *J. Chem. Soc.*, (1961) 1063.
5. Arya VP. Erdtman H and Kubota T. *Tetrahedron* (1961) 255-263.
6. Thomas B.R., *Acta Chem Scand* (1981), **20**, 1974-1981.
7. Lee GH, Lin CL Cheng YS and Peng SM, Structure of methyl *trans*-communate, *Acta Cryst* (1987), **C43**, 1382-1384.
8. Shimizu M, Tsuji M, Shogawa H, Fukumura, Tanaami S, Hauashi T, Arisawa M, Morita N, *Chem Pharm Bull*, (1988), **36**, 3963-3967
9. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Am J Med* (1998), **104**, 2S-8S.
10. Picot D, Loll PJ, Garavito RM. The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature* (1994), **367**: 243-249.
11. Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK et al. Structural basis for selective inhibitor of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* (1996) **384**, 644-648.
12. Lanzo CA, Beechem JM, Talley J, et al, Investigation of the binding of isoform-selective inhibitors to prostaglandin endoperoxide synthases using fluorescence spectroscopy. *Biochemistry* (1998), **37** 217-226.
13. G. M. Sheldrick, SHELXL97, University of Göttingen, Germany, (1997).

Output จากโครงการวิจัยที่ได้รับทุนจาก สกว.

1. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ (ระบุชื่อผู้แต่ง ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร ปี เล่มที่ และหน้า)

ชื่อเรื่อง Crystal structures Labdane Diterpenoids; Labda-17,12(E),14-triene-17-oic acid and Labda-12(Z),14,17-triene-18-oic acid, obtained from *Croton oblongifolius*.

ชื่อผู้แต่ง Sophon Ruengsumran, Nongnuj Jaiboon, Narongsak Chaichit, Damrong Sommit, Chaiyo Chaichantiyuth and Amorn Petsom

วารสาร เตรียมต้นฉบับส่งไปเผยแพร่ที่ Analytical Sciences

2. การนำผลงานวิจัยไปใช้ประโยชน์

1. เชิงวิชาการ

(a) จากงานวิจัยนี้สามารถหาโครงสร้างผลึกจากสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเป็นจำนวนมาก โดยข้อมูลส่วนหนึ่งได้นำมาเป็นตัวอย่างเพื่อใช้เป็นตัวอย่างสำหรับการเรียนการสอนวิชาผลึกวิทยาเชิงปฏิบัติการที่จะเปิดใหม่ในภาคการศึกษาปลายปีการศึกษา 2544 สำหรับนิสิตทุกระดับ ซึ่งได้แก่ปริญญาตรี โท และปริญญาเอก โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้นิสิตภาควิชาเคมีสามารถหาโครงสร้างผลึกของสารประกอบใดๆ ทั้งสารประกอบอินทรีย์ อนินทรีย์ ซึ่งจะช่วยให้เข้าใจถึงคุณสมบัติทางเคมีและกายภาพของสารเหล่านั้น

(b) เกิดเครือข่ายความร่วมมือระหว่างจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยและมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ และเกิดงานวิจัยร่วมระหว่างสาขาเคมีอินทรีย์และเคมีอนินทรีย์

14. C.K. Johnson and M.N. Burnett, ORTEP-3 for Windows, University of Glasgow, UK, (1996).
15. G. M. Sheldrick, SXGRAPH, University of Göttingen, Germany, (1997).
16. A.L.Spek, PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, (2001)
17. Nardelli M. *PARST95* - an update to *PARST*: a system of Fortran routines for calculating molecular structure parameters from the results of crystal structure analyses, *J. Appl. Cryst.* (1995). **28**, 659
18. Farrugia L.J., *J. Appl. Cryst.* (1999), **32**, 837-838.
19. Roengsumran S., Petsom A., Sommit D., Vilaivan T., Labdane diterpenoids from *Croton oblongifolius*. *Phytochemistry*. (1999), **50**, 449-453.
20. Bernardinelli, G. & Flack, H. D. *Acta Cryst.* (1985). **A41**, 500 - 511.

Crystal Structures of Labdane Diterpenoids; Labda-7,12 (*E*),14-triene-17-oic acid and Labda-12(*Z*),14,17-triene-18-oic acid, Obtained From *Croton oblongifolius*.

Sophon Roengsumran^{*a}, Nongnuj Jaiboon, Narongsak Chaichit^b, Damrong Sommit,
Chaiyo Chaichantipyuth^c and Amorn Petsom

^a Department of Chemistry, Faculty of Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

^b Department of Physics, Faculty of Science, Thammasat University at Rangsit, Pathumthani, 12121, Thailand

^c Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, 10330, Thailand

*** corresponding author**

Assoc. Professor Dr. Sophon Roengsumran

Address Department of Chemistry, Faculty of Science,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

E-mail amorn.p@chula.ac.th

Telephone 66-2-2184954

Fax 66-2-2530321

Crystal Structures of Labdane Diterpenoids; Labda-7,12(*E*),14-triene-17-oic acid and Labda-12(*Z*),14,17-triene-18-oic acid, Obtained From *Croton oblongifolius*.

Abstract

Two labdane diterpenoids; labda-7,12(*E*),14-triene-17-oic acid (**1**) and labda-12(*Z*),14,17-triene-18-oic acid (**2**), C₂₀H₃₀O₂, have been isolated from stem barks of *Croton oblongifolius*. Both **1** and **2** crystallized in the monoclinic system, space group *C*2, with cell dimensions of $a = 21.912(1)\text{\AA}$, $b = 7.4002(4)\text{\AA}$, $c = 11.5079(7)\text{\AA}$, $\beta = 101.999(1)^\circ$ and $a = 21.308(2)\text{\AA}$, $b = 11.9067(9)\text{\AA}$, $c = 7.5605(6)\text{\AA}$, $\beta = 100.763(1)^\circ$, respectively. Compound **1** formed an infinite intermolecular hydrogen-bonding polymer [O1...O2(- $x+1/2$, $y+1/2$, $-z+2$) 2.697(2) $\text{\AA}$], whereas compound **2** were linked to form an asymmetric hydrogen bonding dimer [O1...O2(- x , y , $-z$) 2.657(3) $\text{\AA}$].

Key words

Crystal Structure, Labdane Diterpenoid, *Croton oblongifolius*, Hydrogen bonding

Croton Oblongifolius Roxb. is a rich source of diterpenoid compounds with various skeletons. The diversity of this plant enables us to isolate the title compounds **1** and **2** in good yield. There are several closely related compounds of this skeleton which differ only the stereochemistry of structural components, for example communie acid¹, ozic acid² and cis-ozic acid³. Unfortunately, there is no information on crystal structures of these compounds. In the present paper we report the crystal structure of Labda-7,12(*E*),14-triene-17-oic acid (**1**) and labda-12(*Z*),14,17-triene-18-oic acid (**2**)⁴, which are obtained from *Croton Oblongifolius*.

The diffraction data were collected on a Bruker SMART CCD diffractometer. Both structures were solved by direct methods. Refinement were based on full matrix least-squares methods, with anisotropic displacement parameters for all non-H atoms. All hydrogen atoms were found from the difference Fourier maps and were included in the refinement with isotropic displacement parameters. Table 1 shows crystal data and the structure refinement parameters corresponding to the X-ray diffraction analysis for both **1** and **2**. Bond lengths and bond angles for both **1** and **2** were given in table 2 and 3, respectively.

One of the six-member rings of **1** (Fig 1) adopted a chair conformation, and the other ring adopted a distorted half-chair conformation. The carboxylic substituted group (C17) of **1** participated in an intermolecular hydrogen bonding to the adjacent molecule forming the polymeric H-bonded chains along the *b*-axis [O1...O2#1 2.697 (2)Å; H30...O2#1 1.85(4)Å; (#1 = -x+1.2, y+1.2, -z+2)] (Fig 3). The corresponding intermolecular distances are given in Table 4. The hydrogen atom(H13) at C11 involve in intramolecular CH/O interaction with the carboxylic oxygen atom(O1) [C11...O1 2.934(3)Å].

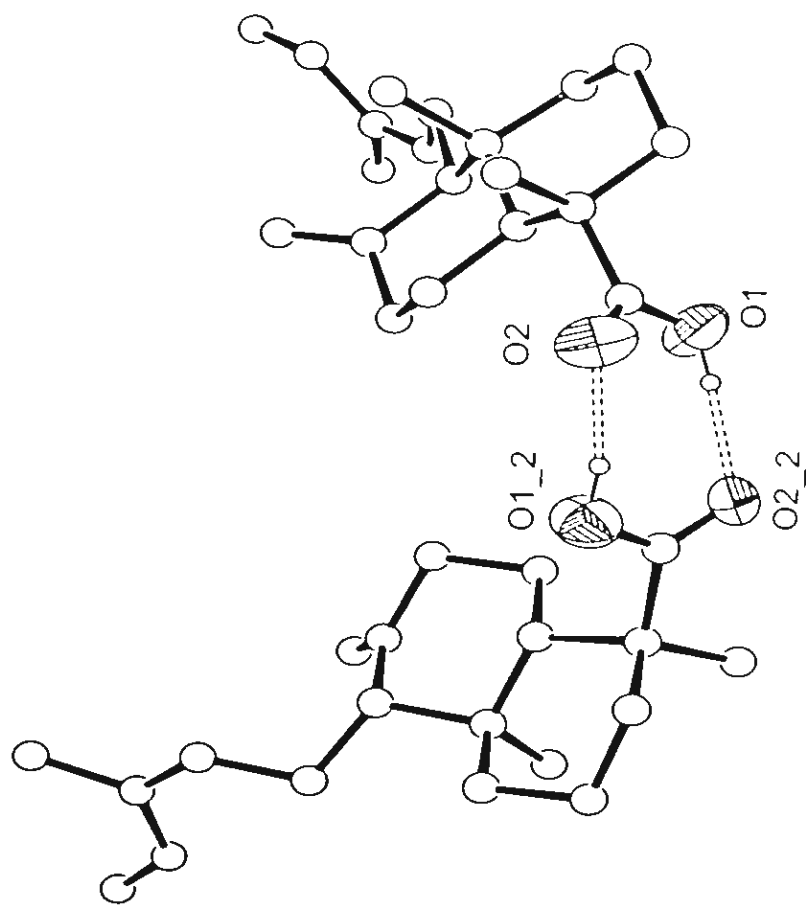


Fig. 5