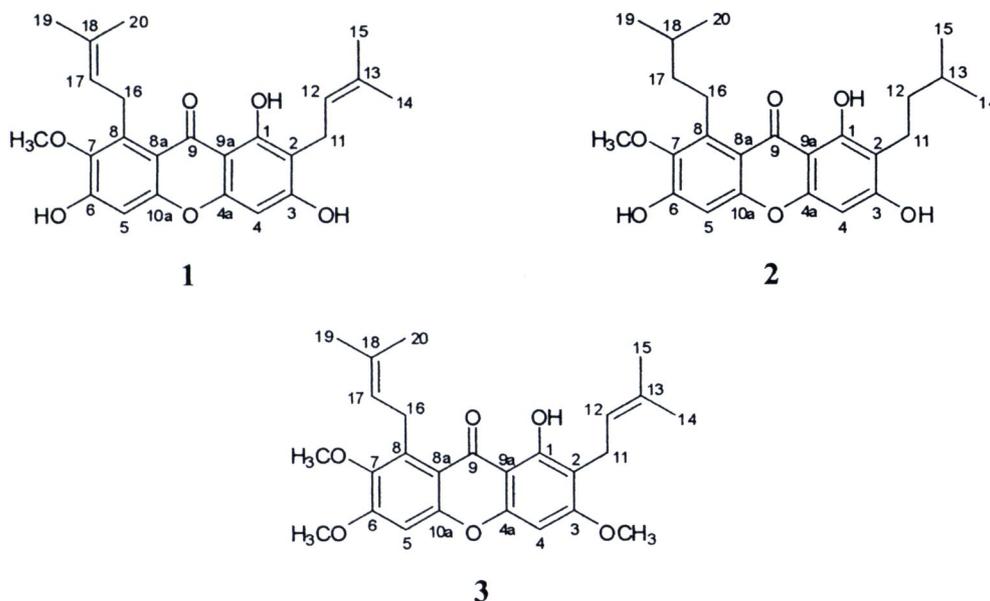


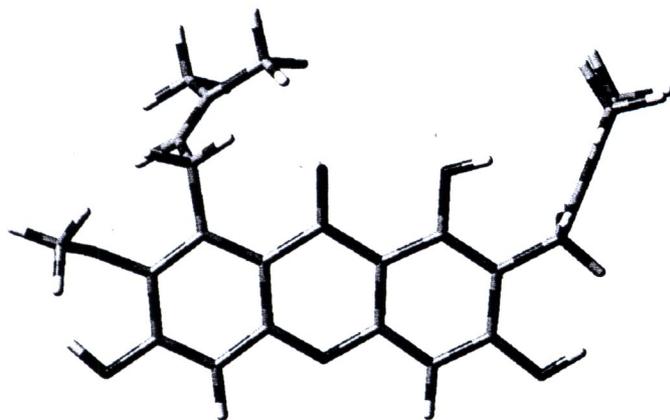
4. ผลของการวิจัยและอภิปรายผล

Results and Discussion

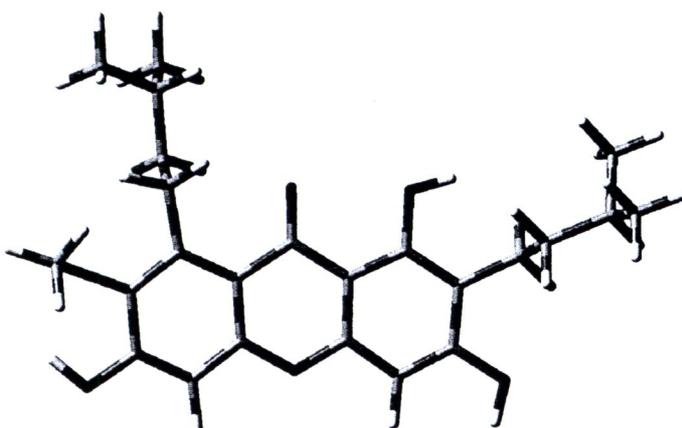
4.1 โครงสร้างของแมงโกสทินและอนุพันธ์และพลังงานความเสถียร



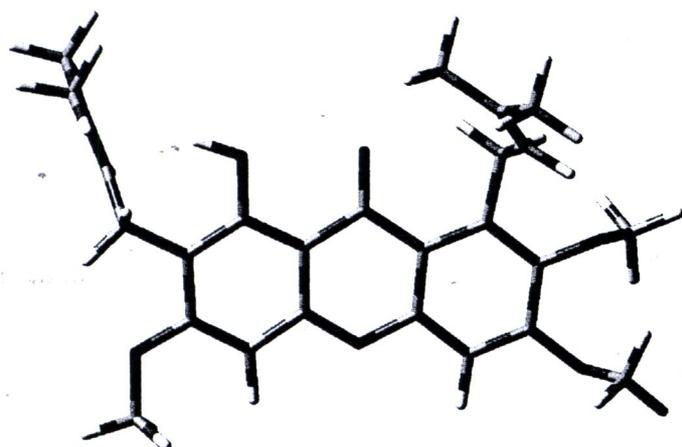
จากการคำนวณหาโครงสร้างที่เหมาะสมของแมงโกสทิน α -mangostin, 1 และอนุพันธ์สองชนิด ได้แก่ tetrahydro- α -mangostin, 2 และ 3,6-dimethoxy- α -mangostin, 3 ซึ่งเตรียมโครงสร้างตั้งต้นจากข้อมูลที่ได้จากเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโคปี (ไม่มีข้อมูลทางโครงสร้างจากเทคนิคเอ็กซ์เรย์สเปกโตรสโคปี) โดยอาศัยวิธีทางทฤษฎีเคมีควอนตัม (DFT) การคำนวณกระทำโดยใช้ Becke's three-parameter exchange functional ร่วมกับ Lee-Yang-Parr correlation functional (B3LYP) โครงสร้างที่เหมาะสมทุกโครงสร้างทำการคำนวณทางโมเลกุลออร์บิทัล (MO) ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ซึ่งการคำนวณเหล่านี้ทำโดยใช้โปรแกรม GAUSSIAN03 พบว่าโครงสร้างที่เหมาะสมของแมงโกสทินและอนุพันธ์ 1, 2 และ 3 และมีพลังงานของแต่ละโครงสร้างเป็นดังแสดงในรูปที่ 4.1 ข้อมูลโครงสร้างบางประการที่เลือกสรรแล้ว ได้แก่ ความยาวพันธะ (bond distance) มุมระหว่างพันธะ (bond angle) และมุมไดฮีดรัล (dihedral angle) ของโครงสร้างที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซของ 1, 2 และ 3 แสดงในตารางที่ 4.1, 4.2 และ 4.3 ตามลำดับ



1 $E = -1550.42896278$ A.U.



2 $E = -1819.57207815$ A.U.



3 $E = -1894.78099140$ A.U.

รูปที่ 4.1 โครงสร้างที่เหมาะสมของแมงโกสทินและอนุพันธ์ 1, 2 และ 3 และพลังงานที่คำนวณได้จากทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d)

ตารางที่ 4.1 ความยาวพันธะ (bond distance) ของโครงสร้างที่ได้จากการคำนวณ โดยใช้ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซของ 1, 2 และ 3

| Bond distance (Å) | 1 | 2 | 3 |
|-------------------|--------|--------|--------|
| C1-C2 | 1.4089 | 1.4040 | 1.4035 |
| C2-C3 | 1.4108 | 1.4067 | 1.4129 |
| C3-C4 | 1.3916 | 1.3909 | 1.3924 |
| C4-C4a | 1.3886 | 1.3923 | 1.3940 |
| C4a-C9a | 1.4060 | 1.4038 | 1.4014 |
| C9a-C1 | 1.4224 | 1.4254 | 1.4281 |
| C9a-C9 | 1.4807 | 1.4810 | 1.4780 |
| C9-C8a | 1.4914 | 1.4889 | 1.4963 |
| C8a-C10a | 1.4097 | 1.4080 | 1.4072 |
| C8a-C8 | 1.4301 | 1.4305 | 1.4275 |
| C10a-C5 | 1.3945 | 1.3941 | 1.3942 |
| C5-C6 | 1.3838 | 1.3842 | 1.3844 |
| C6-C7 | 1.4102 | 1.4112 | 1.4111 |
| C7-C8 | 1.3916 | 1.3924 | 1.3998 |
| C8-C16 | 1.5262 | 1.5159 | 1.5261 |
| C16-C17 | 1.5157 | 1.5445 | 1.5155 |
| C17-C18 | 1.3416 | 1.5406 | 1.3417 |
| C18-C19 | 1.5118 | 1.5365 | 1.5119 |
| C18-C20 | 1.5094 | 1.5362 | 1.5094 |
| C2-C11 | 1.5228 | 1.5154 | 1.5224 |
| C11-C12 | 1.5166 | 1.5451 | 1.5149 |
| C12-C13 | 1.3464 | 1.5410 | 1.3468 |
| C13-C14 | 1.5104 | 1.5362 | 1.5107 |
| C13-C15 | 1.5100 | 1.5368 | 1.5101 |
| C1-O1 | 1.3530 | 1.3550 | 1.3504 |
| C3-O2 | 1.3638 | 1.3664 | 1.3630 |
| C4a-O3 | 1.3620 | 1.3619 | 1.3621 |
| C10a-O3 | 1.3681 | 1.3689 | 1.3693 |
| C9-O4 | 1.2308 | 1.2303 | 1.2293 |
| C6-O5 | 1.3561 | 1.3559 | 1.3730 |
| C7-O6 | 1.3953 | 1.3946 | 1.3832 |

ตารางที่ 4.2 มุมระหว่างพันธะ (bond angle) ของโครงสร้างที่ได้จากการคำนวณ โดยใช้ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซของ 1, 2 และ 3

| Bond angle (°) | 1 | 2 | 3 |
|----------------|----------|----------|----------|
| C1-C2-C3 | 118.0487 | 117.8840 | 118.3648 |
| C2-C3-C4 | 121.4262 | 121.9312 | 121.4329 |
| C3-C4-C4a | 118.7704 | 118.4692 | 118.4218 |
| C4-C4a-C9a | 123.2662 | 123.1047 | 123.4973 |
| C4a-C9a-C1 | 116.2784 | 116.3753 | 116.3104 |
| C4a-C9a-C9 | 120.0952 | 120.0030 | 120.0807 |
| C1-C9a-C9 | 123.5912 | 123.6143 | 123.5680 |
| C9a-C9-C8a | 115.2811 | 115.3371 | 115.2727 |
| C9-C8a-C8 | 123.7952 | 123.0597 | 124.0507 |
| C9-C8a-C10a | 118.4858 | 118.9619 | 118.1313 |
| C8a-C8-C7 | 118.2079 | 118.0117 | 118.9331 |
| C8a-C8-C16 | 124.0392 | 123.5603 | 124.0463 |
| C8a-C10a-C5 | 123.6195 | 123.5107 | 122.9684 |
| C10a-C5-C6 | 118.0731 | 117.9680 | 118.9865 |
| C5-C6-C7 | 119.8876 | 120.0604 | 119.7326 |
| C6-C7-C8 | 122.4888 | 122.3762 | 121.6274 |
| C7-C8-C16 | 117.6180 | 118.4052 | 116.9740 |
| C8-C16-C17 | 110.8399 | 112.1472 | 111.3142 |
| C16-C17-C18 | 128.1666 | 114.0234 | 128.2651 |
| C17-C18-C19 | 125.3260 | 110.1904 | 120.1055 |
| C17-C18-C20 | 120.0926 | 112.8604 | 125.3684 |
| C1-C2-C11 | 119.0511 | 121.8118 | 121.0888 |
| C3-C2-C11 | 122.8096 | 120.2882 | 120.4858 |
| C2-C11-C12 | 113.9627 | 113.4984 | 114.0975 |
| C11-C12-C13 | 128.0517 | 114.8134 | 128.4401 |
| C12-C13-C14 | 120.4322 | 110.3207 | 120.4940 |
| C12-C13-C15 | 125.0630 | 112.5988 | 125.0035 |
| C2-C1-O1 | 119.7987 | 120.2679 | 120.2998 |
| C9a-C1-O1 | 118.0127 | 117.5054 | 117.7250 |
| C2-C3-O2 | 123.1843 | 116.7900 | 115.7710 |
| C4-C3-O2 | 115.3813 | 121.2785 | 122.7915 |

| | | | |
|-------------|----------|----------|----------|
| C9a-C9-O3 | 121.8487 | 122.2285 | 121.9117 |
| C8a-C9-O3 | 122.8597 | 122.4336 | 122.8037 |
| C4-C4a-O4 | 115.0471 | 114.8737 | 114.6386 |
| C9a-C4a-O4 | 121.6745 | 122.0216 | 121.8578 |
| C5-C10a-O4 | 113.6253 | 113.9264 | 113.9943 |
| C8a-C10a-O4 | 122.7538 | 122.5562 | 123.0362 |
| C4a-O4-C10a | 120.9382 | 120.8366 | 120.6777 |
| C5-C6-O5 | 120.5437 | 120.4629 | 118.6907 |
| C7-C6-O5 | 119.5619 | 119.4765 | 121.5453 |
| C6-C7-O6 | 115.1455 | 114.9782 | 118.9866 |
| C8-C7-O6 | 122.2698 | 122.5878 | 119.3503 |

ตารางที่ 4.3 มุมไดฮีดรัล (dihedral angle) ของโครงสร้างที่ได้จากการคำนวณ

โดยใช้ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซของ 1, 2 และ 3

| Dihedral angle (°) | 1 | 2 | 3 |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|
| C1-C2-C3-C4 | 2.0898 | 0.7721 | 0.9574 |
| C2-C3-C4-C4a | -0.2187 | -0.2859 | 0.0233 |
| C3-C4-C4a-C9a | -1.5244 | 0.1452 | -1.1194 |
| C4-C4a-C9a-C1 | 1.2481 | -0.4846 | 1.1336 |
| C4-C4a-C9a-C9 | -176.6694 | 178.5619 | -176.6218 |
| C4a-C9a-C9-C8a | -8.5766 | 5.2375 | -9.6086 |
| C9a-C1-C2-C3 | -2.3660 | -1.1447 | -0.9241 |
| C9a-C1-C2-C11 | 174.2724 | -179.6895 | 176.2578 |
| C9a-C9-C8a-C8 | -173.7890 | 174.5761 | -173.317 |
| C9-C8a-C8-C7 | -175.1192 | -179.5140 | -176.0154 |
| C9-C8a-C10a-C5 | 177.2233 | -178.1103 | 176.9874 |
| C8a-C9-C9a-C1 | 173.6651 | -175.7882 | 172.8063 |
| C8a-C9-C9a-C4a | -8.5766 | 5.2375 | -9.6086 |
| C8a-C10a-C5-C6 | -0.8901 | -1.9925 | -0.2682 |
| C8a-C8-C7-C6 | -3.1168 | -2.6588 | -1.3081 |
| C8a-C8-C16-C17 | 98.5735 | 82.3504 | 100.3865 |
| C8-C8a-C9-C9a | -173.7890 | 174.5761 | -173.3172 |
| C8-C8a-C10a-C5 | -0.0834 | 2.3482 | 0.0574 |

| | | | |
|-----------------|-----------|-----------|-----------|
| C8-C7-C6-C5 | 2.1698 | 3.0762 | 1.1060 |
| C8-C16-C17-C18 | -120.9882 | -174.2578 | -121.0747 |
| C10a-C5-C6-C7 | -0.1140 | -0.7079 | -0.3016 |
| C6-C7-C8-C16 | 172.8336 | 175.6683 | 176.3115 |
| C7-C8-C16-C17 | -77.1194 | -95.8772 | -77.0991 |
| C8-C16-C17-C18 | -120.9882 | -174.2578 | -121.0747 |
| C16-C17-C18-C19 | 1.2470 | 173.7144 | 1.2607 |
| C16-C17-C18-C20 | -177.9267 | -62.2384 | -177.8702 |
| C1-C2-C11-C12 | 62.8041 | 83.6694 | 54.8383 |
| C3-C2-C11-C12 | -120.7261 | -94.8410 | -128.0393 |
| C2-C11-C12-C13 | -135.9449 | 177.8628 | -134.4518 |
| C11-C12-C13-C14 | -179.6547 | -170.8016 | -178.4518 |
| C11-C12-C13-C15 | -0.7614 | 65.2890 | 0.2598 |
| C11-C2-C1-O1 | -3.6527 | 0.0973 | -2.1487 |
| C4a-C9a-C1-O1 | 178.7141 | -178.7938 | 178.3668 |
| C1-C2-C3-O2 | -179.0042 | -179.0191 | -179.7976 |
| C4a-C4-C3-O2 | -179.2053 | 179.4960 | -179.1678 |
| C1-C9a-C9-O3 | -7.4823 | 4.5217 | -8.4118 |
| C4a-C9a-C9-O3 | 170.2760 | -174.4526 | 169.1733 |
| C8-C8a-C9-O3 | 7.3712 | -5.7345 | 7.9129 |
| C10a-C8a-C9-O3 | -169.7580 | 174.7486 | -168.8075 |
| C3-C4-C4a-O4 | 179.7313 | -179.8517 | 179.7776 |
| C1-C9a-C4a-O4 | 179.9114 | 179.5121 | -179.8263 |
| C9-C9a-C4a-O4 | 1.9939 | -1.4414 | 2.4183 |
| C6-C5-C10a-O4 | 179.5398 | 178.9274 | -179.9050 |
| C8-C8a-C10a-O4 | 179.4483 | -178.6494 | 179.6616 |
| C10a-C5-C6-O5 | 178.9296 | 179.1310 | -178.2979 |
| C8-C7-C6-O5 | -176.8831 | -176.7643 | 179.0435 |
| C5-C6-C7-O6 | 178.6809 | -179.6227 | 178.9179 |
| C8a-C8-C7-O6 | -179.3812 | -179.7550 | -179.1122 |
| C16-C8-C7-O6 | -3.4308 | -1.42790 | -1.4927 |

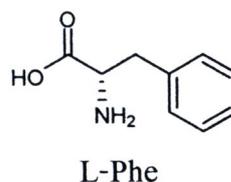
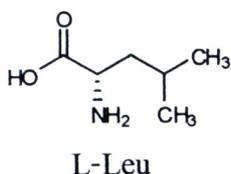
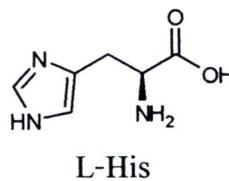
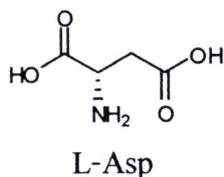
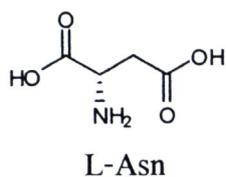


สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ
ห้องสมุดงานวิจัย
วันที่..... 17 พ.ย. 2555

เลขทะเบียน..... 248658

เลขเรียกหนังสือ.....

4.2 สมบัติการจับของแมงโกสทินและอนุพันธ์กับแอล-แอสพาราจีน แอล-กรดแอสปาร์ติก แอล-ฮิสติดีน แอล-ลิวซีน และแอล-ฟีนิลอะลานีนและค่าทางเทอร์โมไดนามิกส์



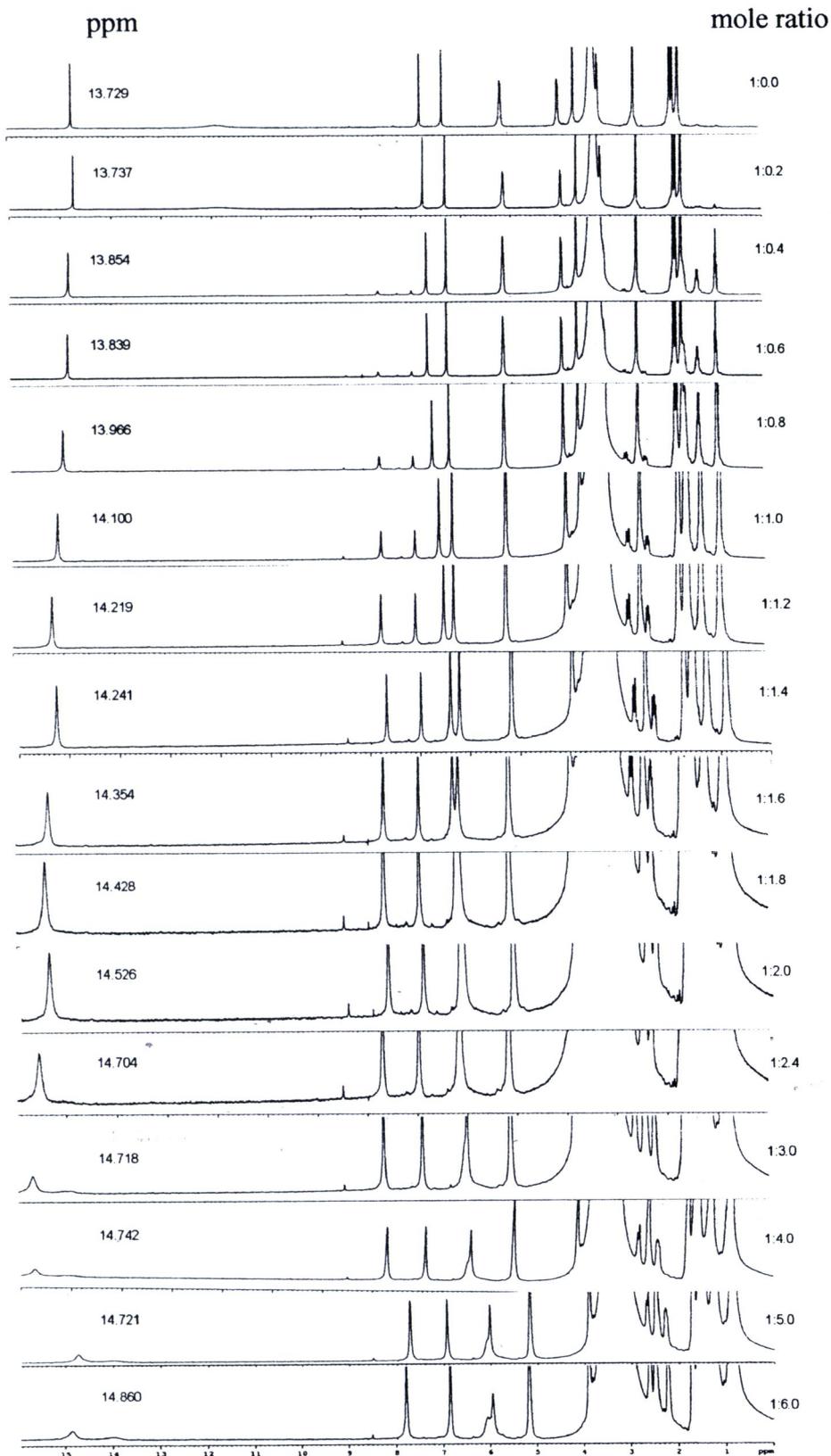
4.2.1 การศึกษาทางเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโกปี

จากการวิเคราะห์สมบัติการจับกับแอล-แอสพาราจีน (L-asparagine, L-Asn) กรด แอล-แอสปาร์ติก (L-aspartic acid, L-Asp) แอล-ฮิสติดีน (L-Histidine, L-His) แอล-ลิวซีน (L-leucine, L-Leu) และแอล-ฟีนิลอะลานีน (L-phenylalanine, L-Phe) ของแมงโกสทินและอนุพันธ์ 1, 2 และ 3 โดยใช้เทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์ไทดเตรชัน (NMR titration) ในตัวทำละลาย dimethylsulfoxide- d_6 (DMSO- d_6) และสังเกตค่า chemical shift ของโปรตอนที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของกรดอะมิโนขณะทำการไทดเตรต และนำผลที่ได้มาหาค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (K) โดยใช้โปรแกรม EQNMR

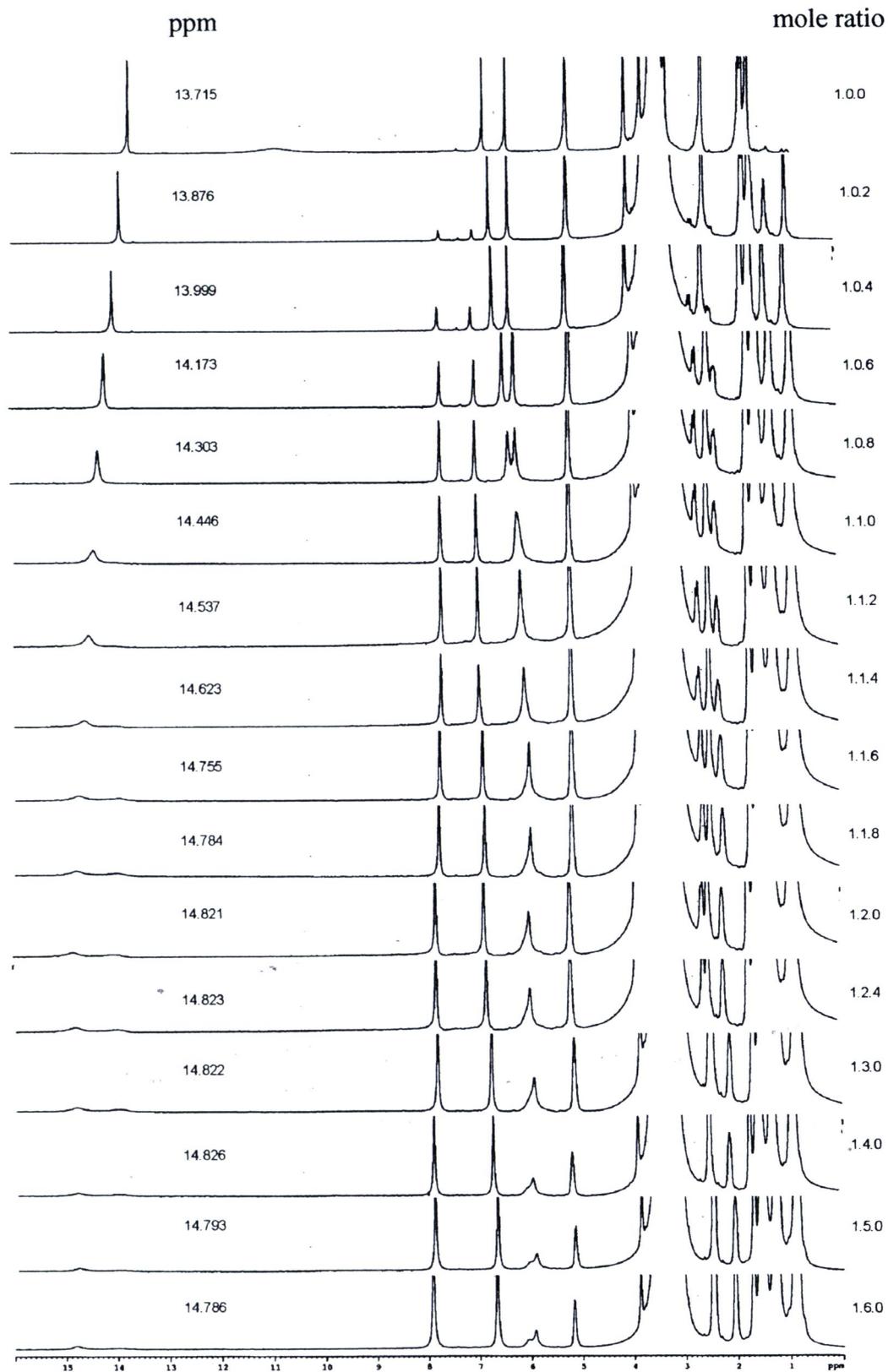
กรดอะมิโนดังกล่าวถูกเตรียมให้อยู่ในรูปเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียม (TBA salt) ซึ่งทำโดยการละลายกรดอะมิโนในสารละลายเตตระบิวทิลแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์ (TBAOH) ในตัวทำละลายเมทานอลในอัตราส่วน 1:1 คนสารละลาย 15 นาที แล้วจึงระเหยตัวทำละลายออก

จากการทำ NMR titration พบว่าโปรตอนที่ตำแหน่งไฮดรอกซีที่ต่ออยู่กับคาร์บอนตำแหน่งที่ 1 (C1) มีการเปลี่ยนแปลงค่า chemical shift (ppm) อย่างชัดเจนและสามารถติดตามได้เป็นส่วนใหญ่ โดย α -mangostin 1 มีการเปลี่ยนแปลงค่า chemical shift (ppm) ในการไทดเตรตกับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียมของ L-Asn, L-Asp, L-His, L-Leu และ L-Phe

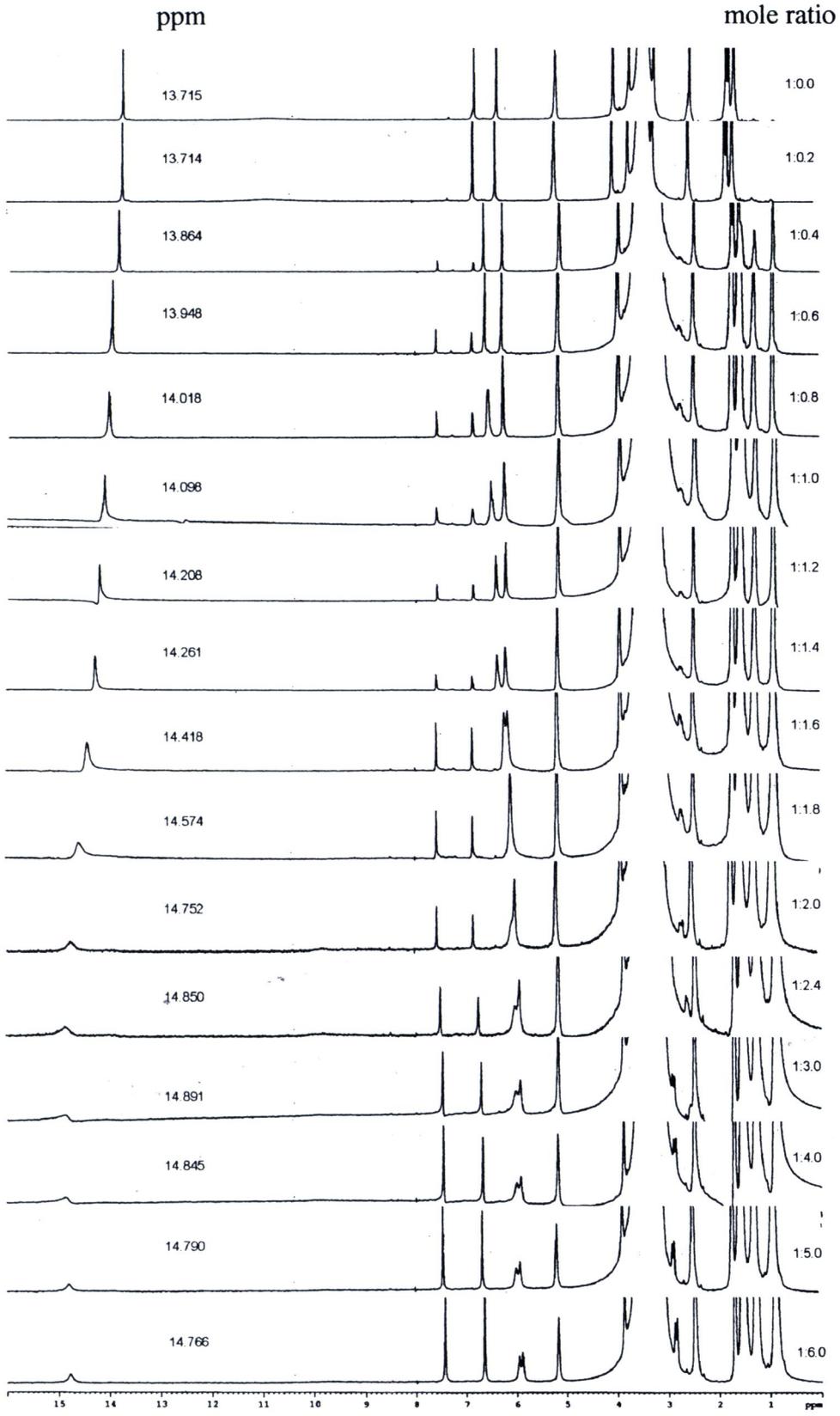
ที่อัตราส่วนโมล (mole ratio) ต่างๆ ใน DMSO- d_6 ดังแสดงในรูปที่ 4.2 รูปที่ 4.3 รูปที่ 4.4 รูปที่ 4.5 และรูปที่ 4.6 ตามลำดับ tetrahydro- α -mangostin, 2 มีการเปลี่ยนแปลงค่า chemical shift (ppm) ที่ตำแหน่งไฮดรอกซีที่ต่ออยู่กับคาร์บอนตำแหน่งที่ในการไต่ตรอกกับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียมของ L-Asn, L-Asp, L-His, L-Leu และ L-Phe ที่อัตราส่วนโมล (mole ratio) ต่างๆ ใน DMSO- d_6 ดังแสดงในรูปที่ 4.7 รูปที่ 4.8 รูปที่ 4.9 รูปที่ 4.10 และรูปที่ 4.11 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามสาร 3,6-dimethoxy- α -mangostin, 3 ไม่สามารถติดตามการเปลี่ยนแปลงค่า chemical shift ของโปรตอนที่ตำแหน่งไฮดรอกซีที่ต่ออยู่กับคาร์บอนตำแหน่งที่ 1 ในการไต่ตรอกกับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียมของ L-Asn, L-Asp, L-His, L-Leu และ L-Phe ที่อัตราส่วนโมล (mole ratio) ต่างๆ ใน DMSO- d_6 ได้ เนื่องจากสเปกตรัมของโปรตอนดังกล่าวหายไปขณะทำการทดลอง ดังแสดงในรูปที่ 4.12 รูปที่ 4.13 รูปที่ 4.14 รูปที่ 4.15 และรูปที่ 4.16 ตามลำดับ



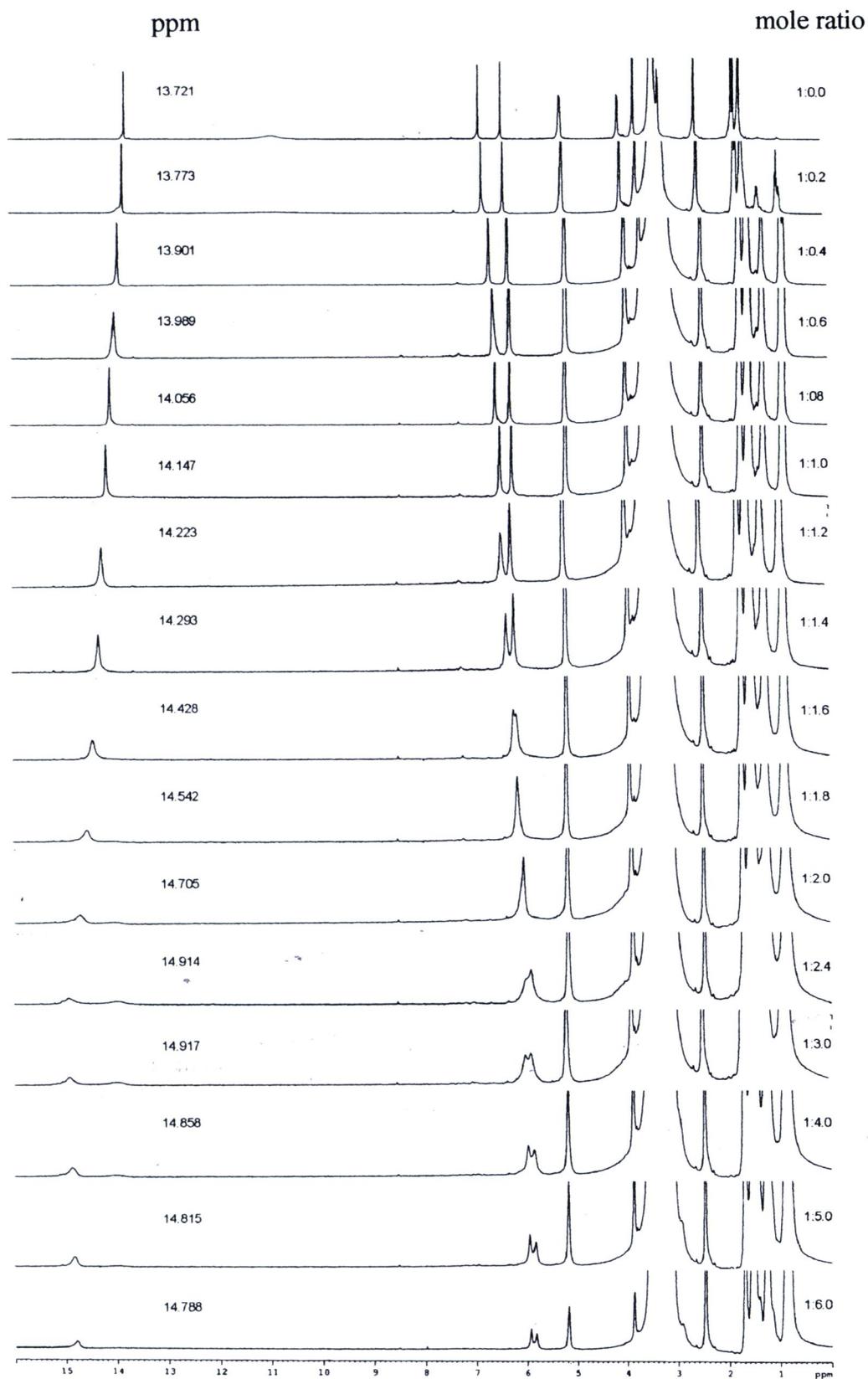
รูปที่ 4.2 ค่า chemical shift (ppm) ในการไตเตรต 1 กับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียมของ L-Asn ที่อัตราส่วน โมล (mole ratio) ตั้งแต่ 1:0 ถึง 1:6.0 ใน DMSO- d_6



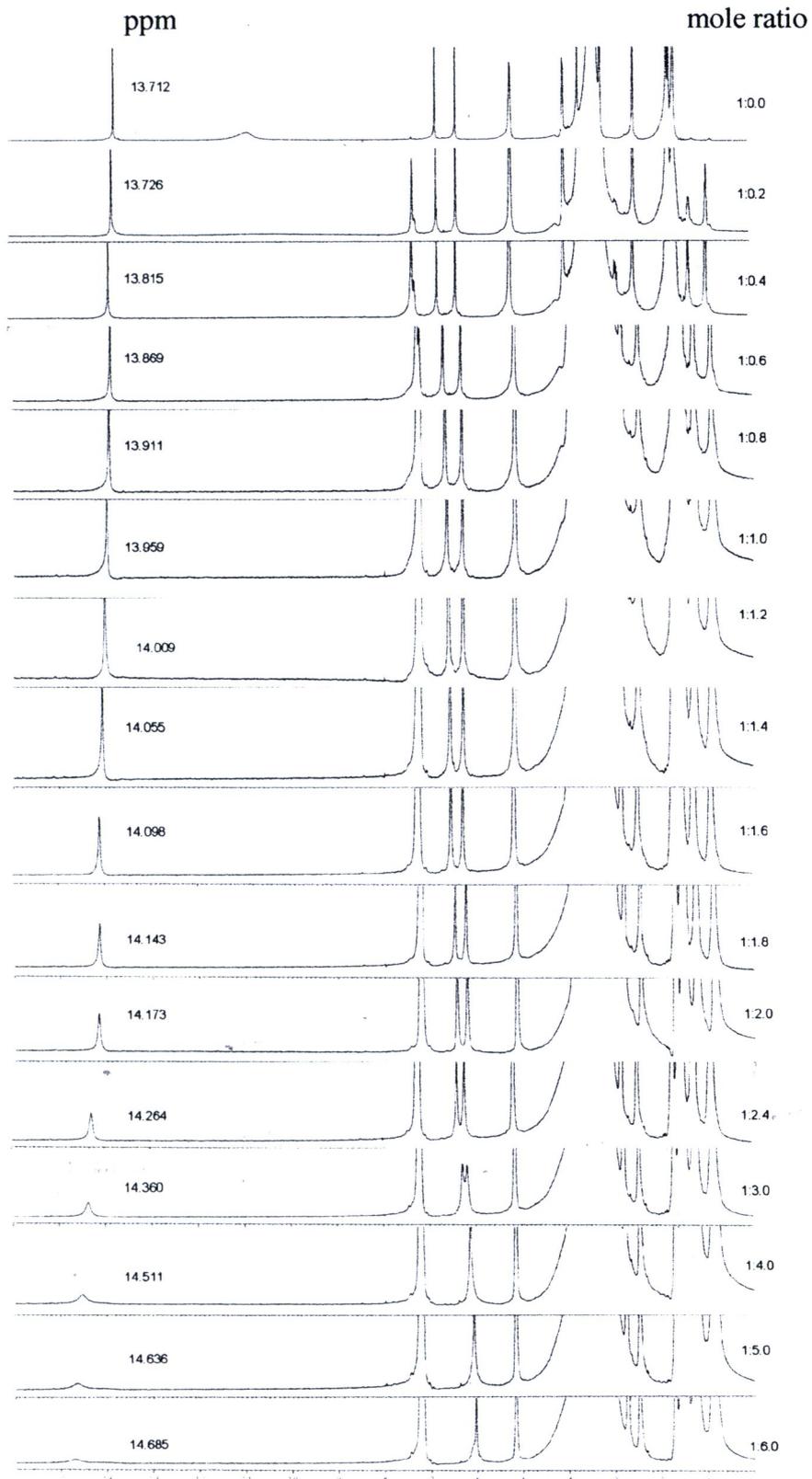
รูปที่ 4.3 ค่า chemical shift (ppm) ในการไตเตรต 1 กับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียม ของ L-Asp ที่อัตราส่วน โมล (mole ratio) ตั้งแต่ 1:0 ถึง 1:6.0 ใน DMSO- d_6



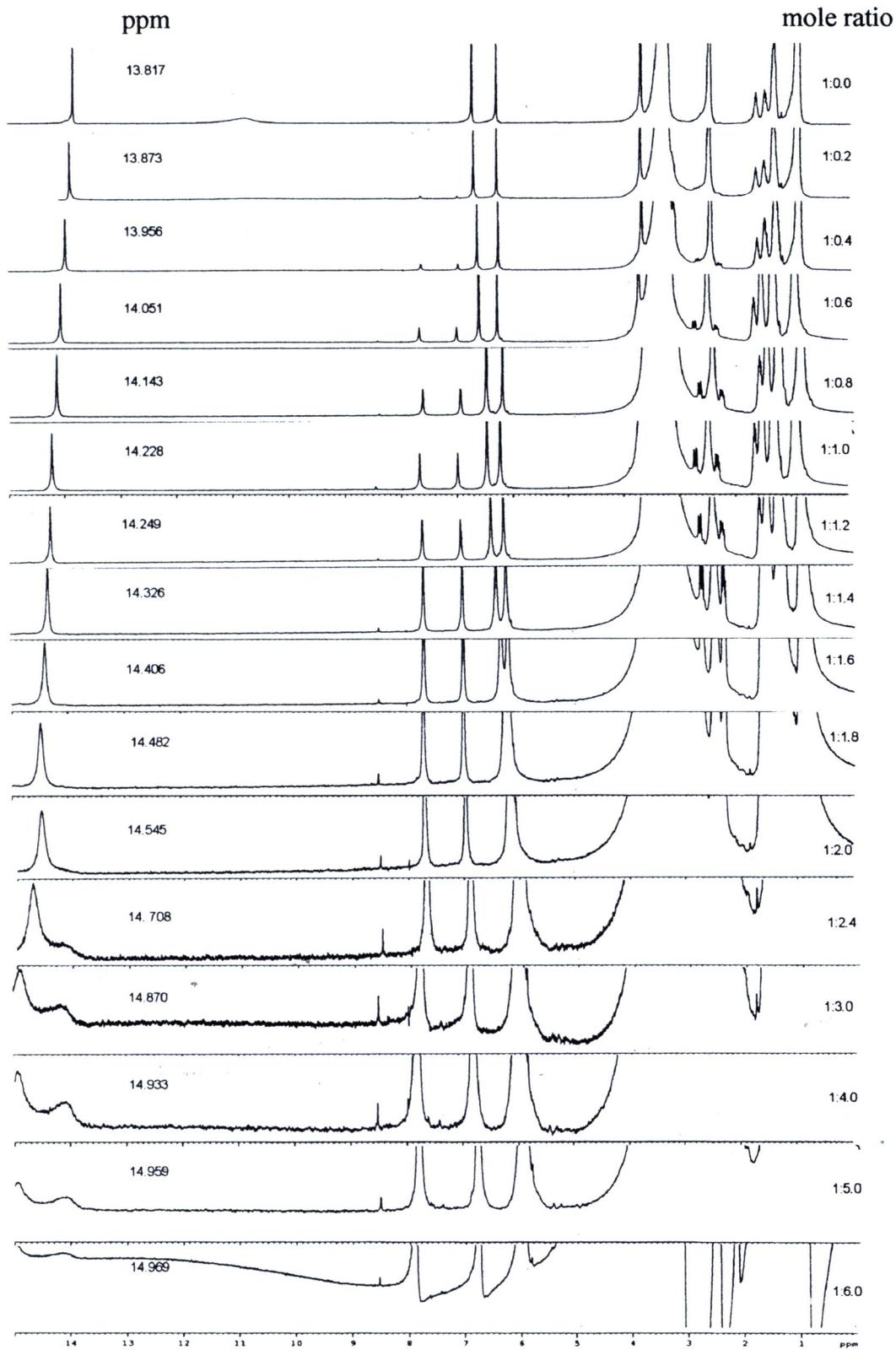
รูปที่ 4.4 ค่า chemical shift (ppm) ในการไทเทรต 1 กับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียม ของ L-His ที่อัตราส่วนโมล (mole ratio) ตั้งแต่ 1:0 ถึง 1:6.0 ใน DMSO-*d*₆



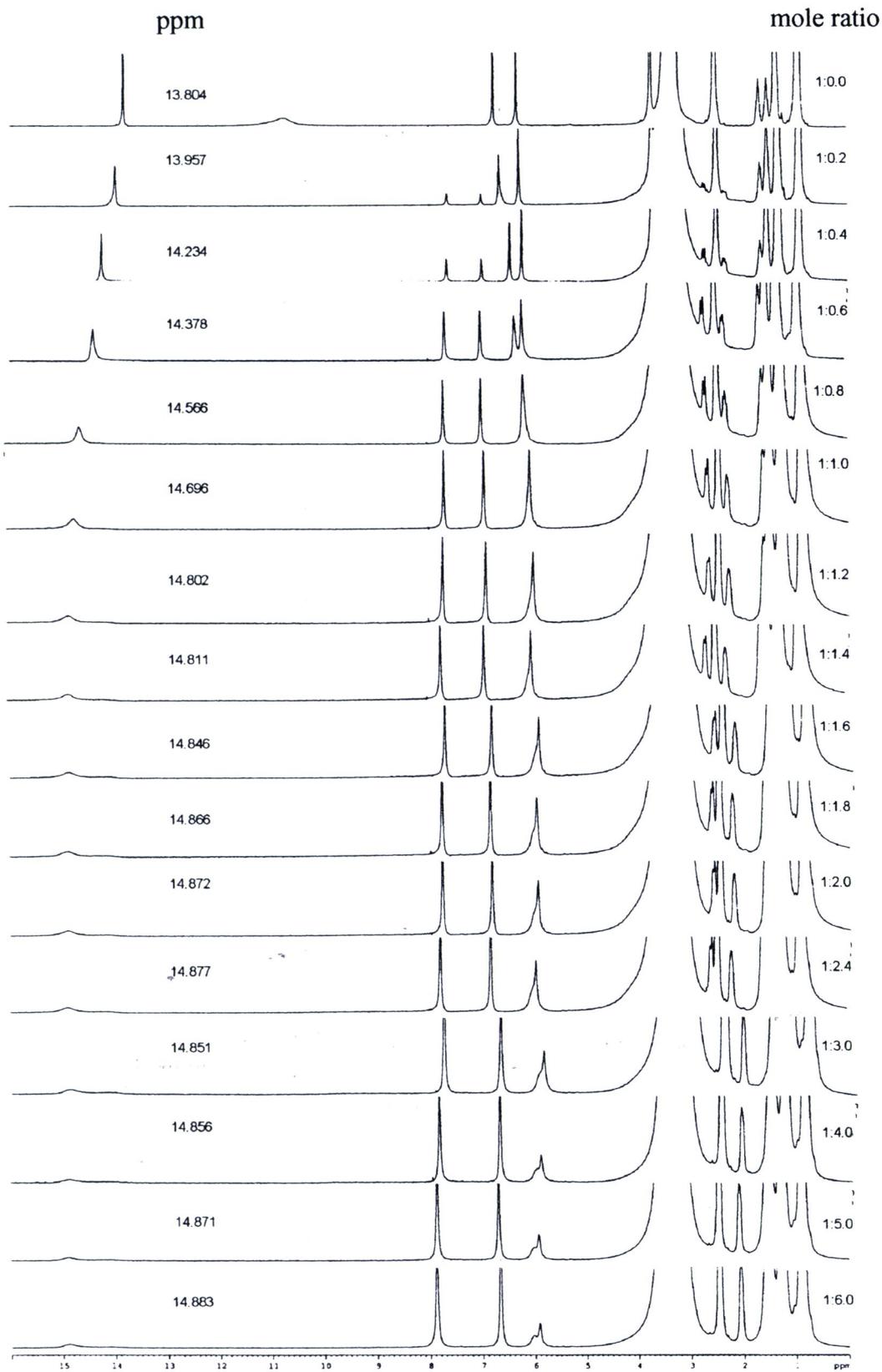
รูปที่ 4.5 ค่า chemical shift (ppm) ในการไตเตรต 1 กับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียม ของ L-Leu ที่อัตราส่วน โมล (mole ratio) ตั้งแต่ 1:0 ถึง 1:6.0 ใน DMSO-*d*₆



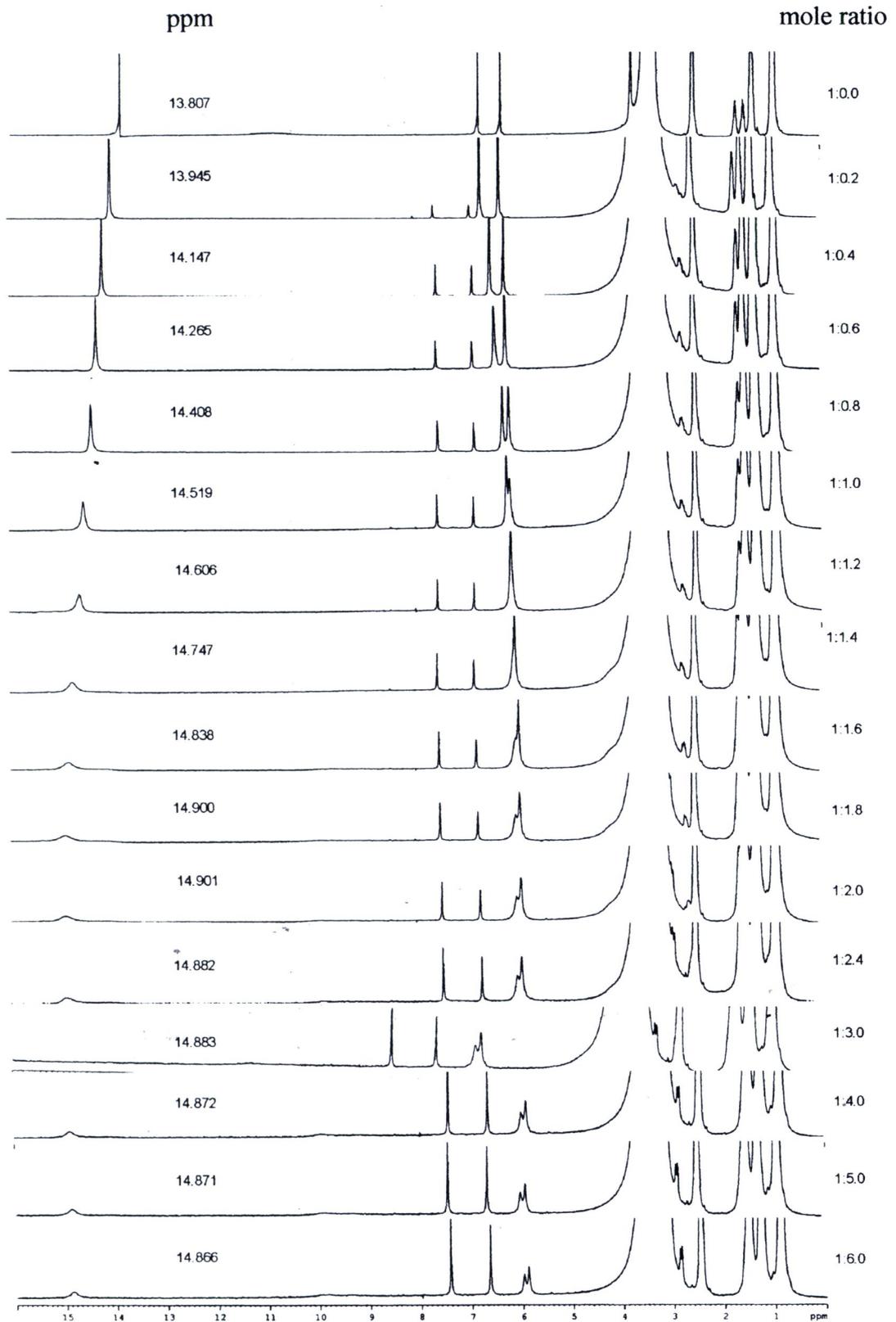
รูปที่ 4.6 ค่า chemical shift (ppm) ในการไตเตรต 1 กับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียม ของ L-Phe ที่อัตราส่วน โมล (mole ratio) ตั้งแต่ 1:0 ถึง 1:6.0 ใน DMSO- d_6



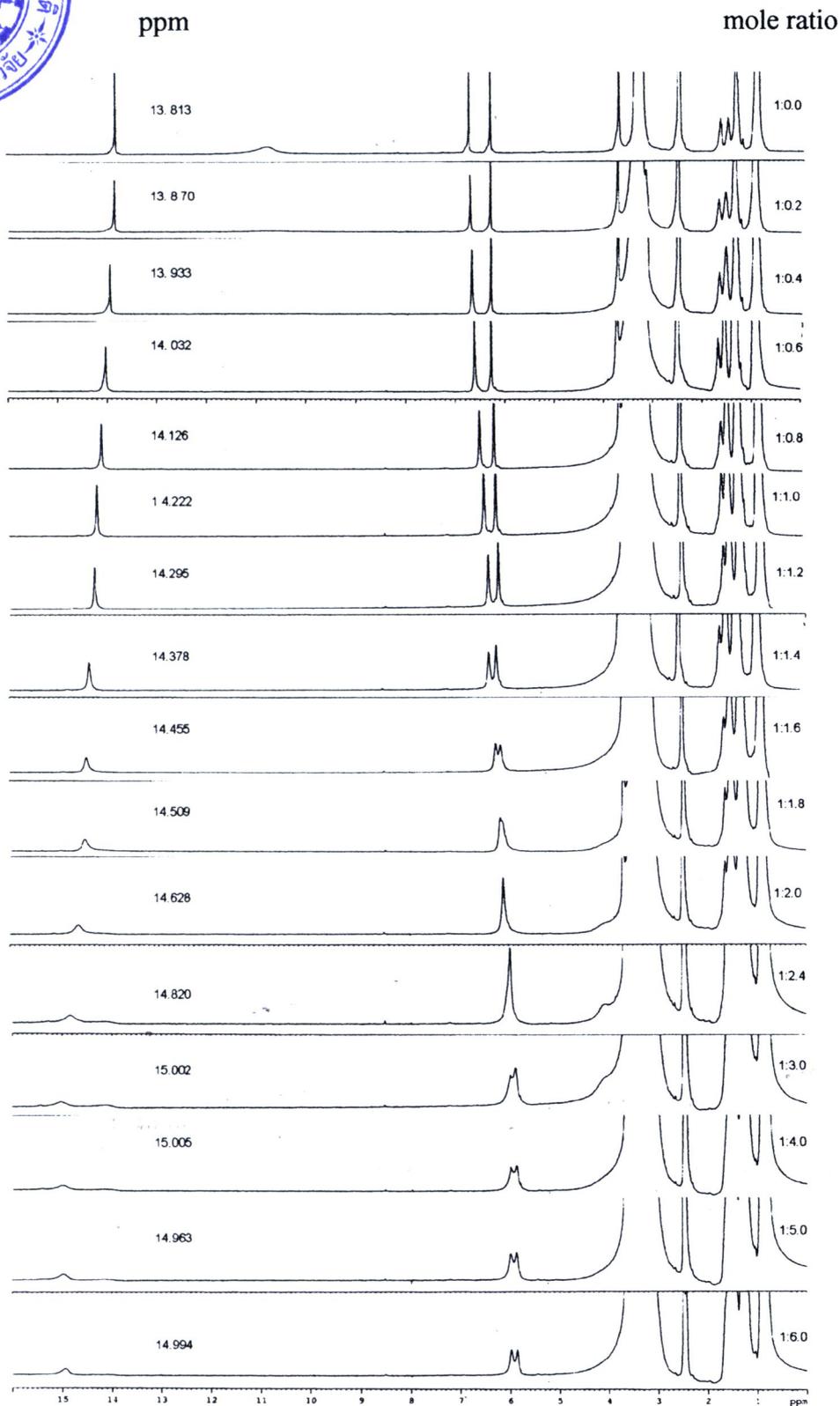
รูปที่ 4.7 ค่า chemical shift (ppm) ในการไตเตรต 2 กับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียม ของ L-Asn ที่อัตราส่วนโมล (mole ratio) ตั้งแต่ 1:0 ถึง 1:6.0 ใน DMSO-d₆



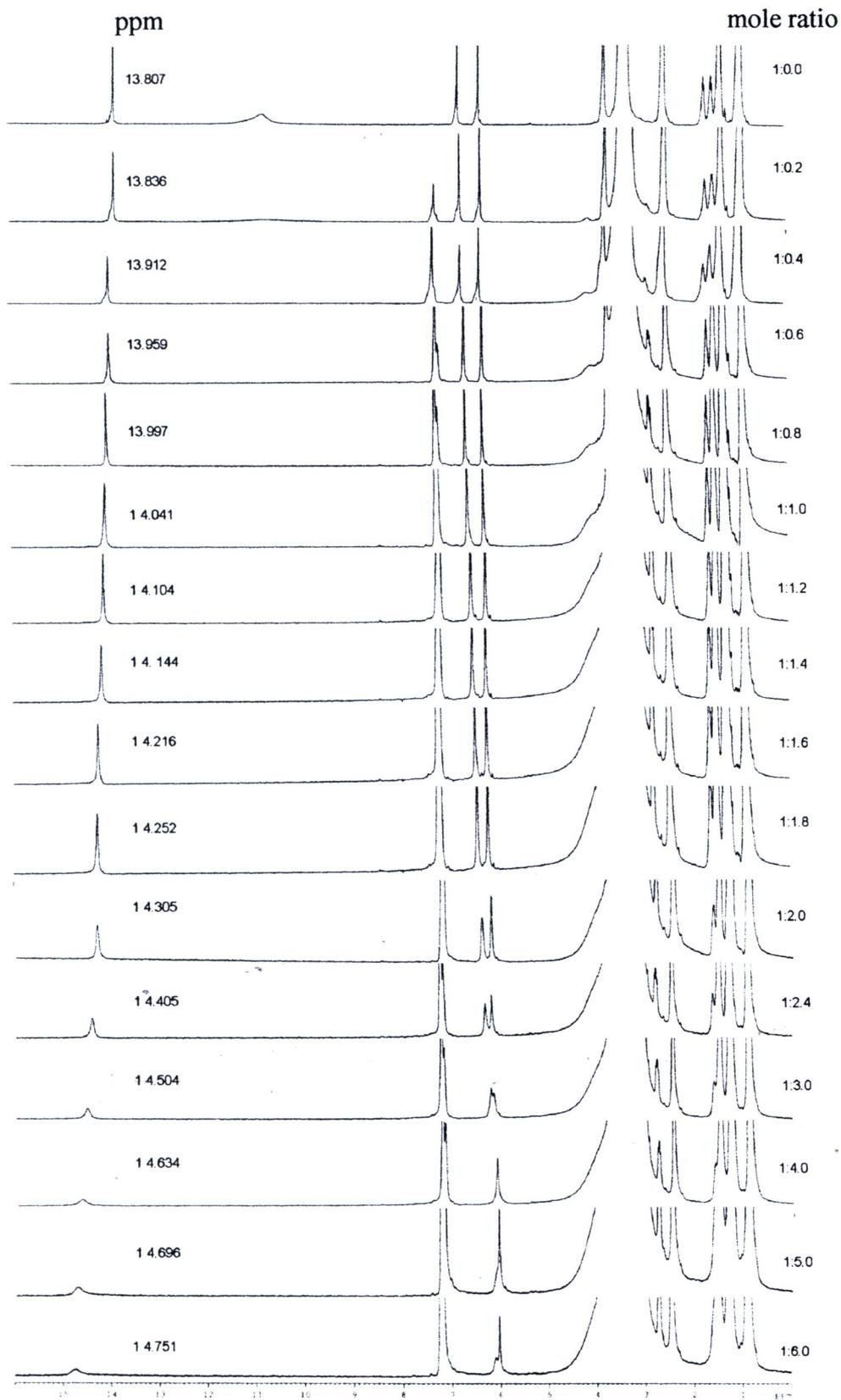
รูปที่ 4.8 ค่า chemical shift (ppm) ในการไตเตรต 2 กับเกลือเตตระบิวทิลแอม โมเนียม ของ L-Asp ที่อัตราส่วน โมล (mole ratio) ตั้งแต่ 1:0 ถึง 1:6.0 ใน DMSO-*d*₆



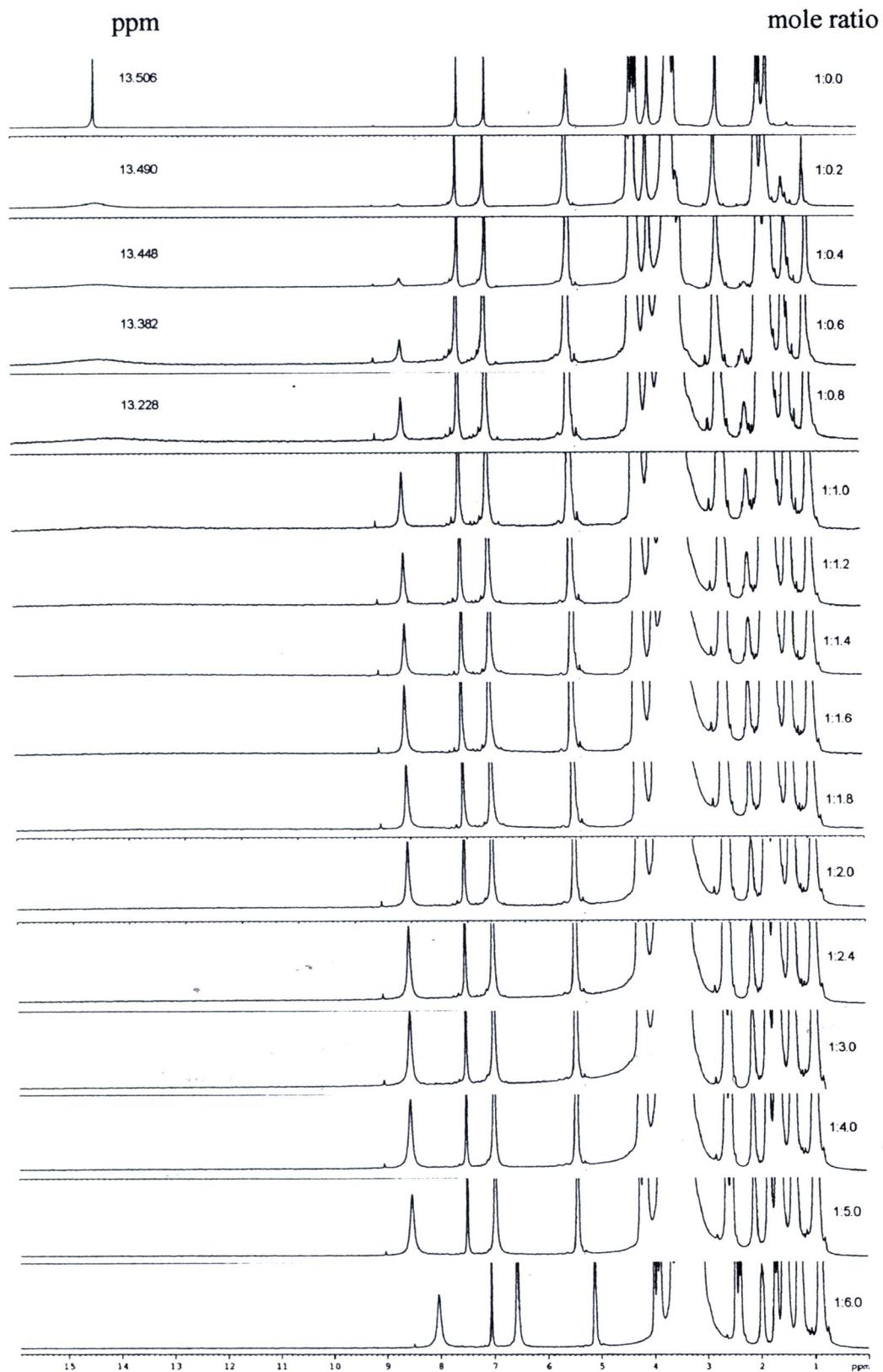
รูปที่ 4.9 ค่า chemical shift (ppm) ในการไตเตรต 2 กับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียมของ L-His ที่อัตราส่วน โมล (mole ratio) ตั้งแต่ 1:0 ถึง 1:6.0 ใน DMSO-*d*₆



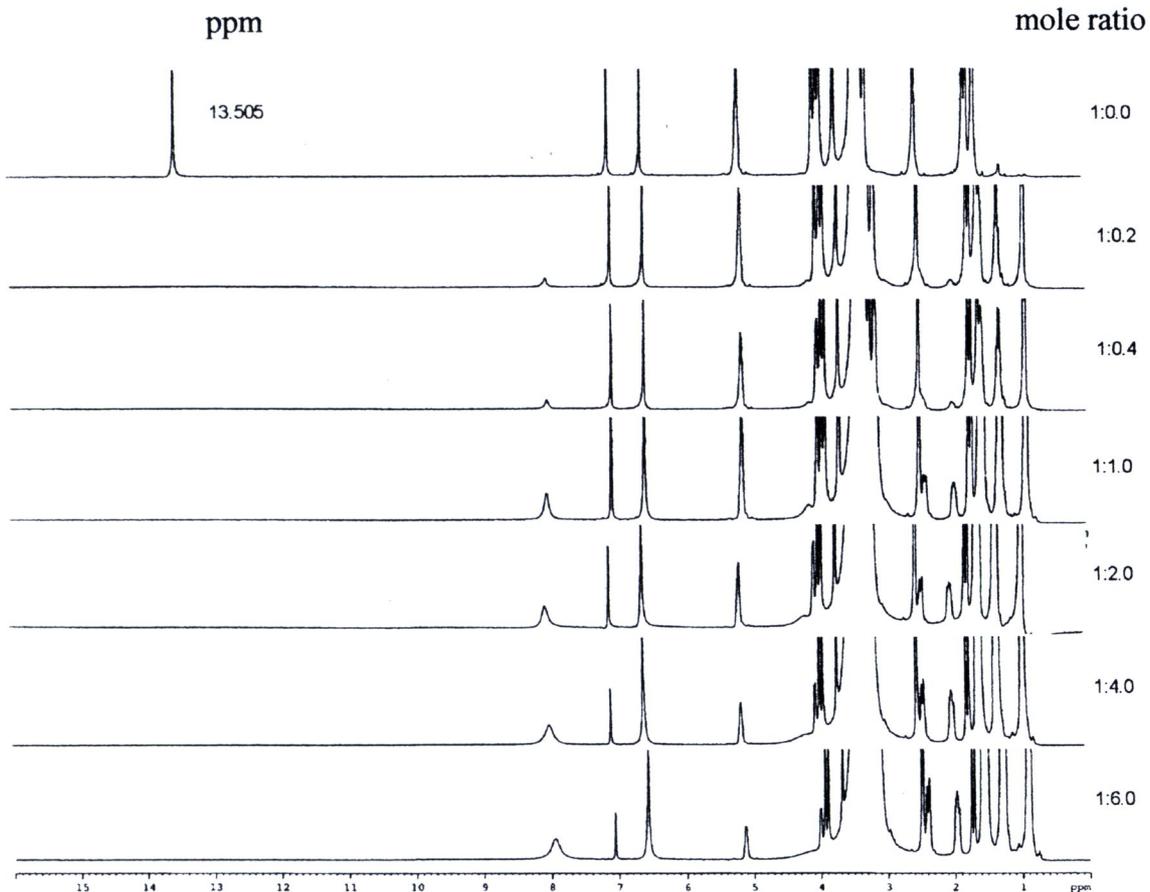
รูปที่ 4.10 ค่า chemical shift (ppm) ในการไตเตรต 2 กับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียม ของ L-Leu ที่อัตราส่วน โมล (mole ratio) ตั้งแต่ 1:0 ถึง 1:6.0 ใน DMSO- d_6



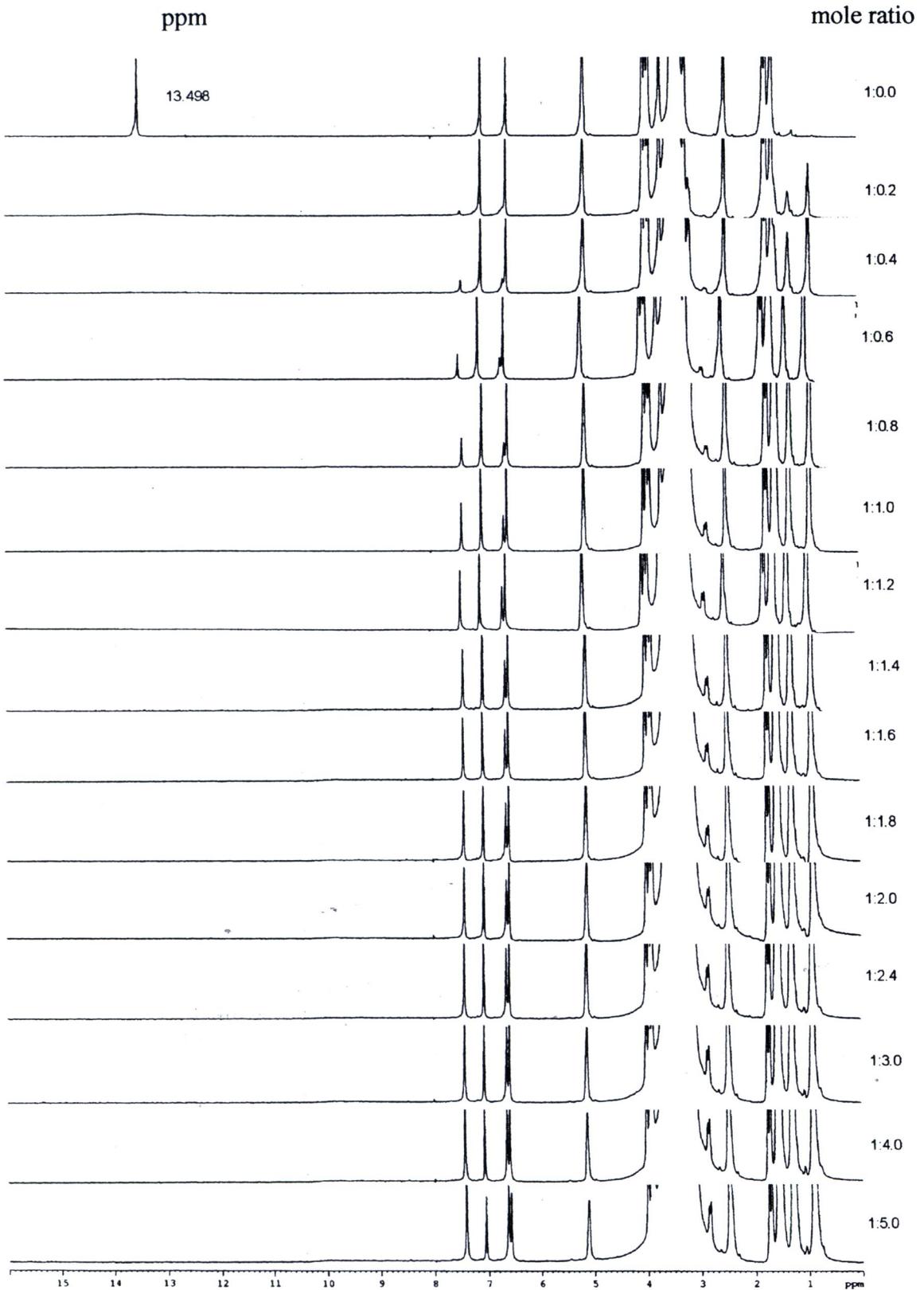
รูปที่ 4.11 ค่า chemical shift (ppm) ในการไตเตรต 2 กับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียม ของ L-Phe ที่อัตราส่วน โมล (mole ratio) ตั้งแต่ 1:0 ถึง 1:6.0 ใน DMSO-*d*₆



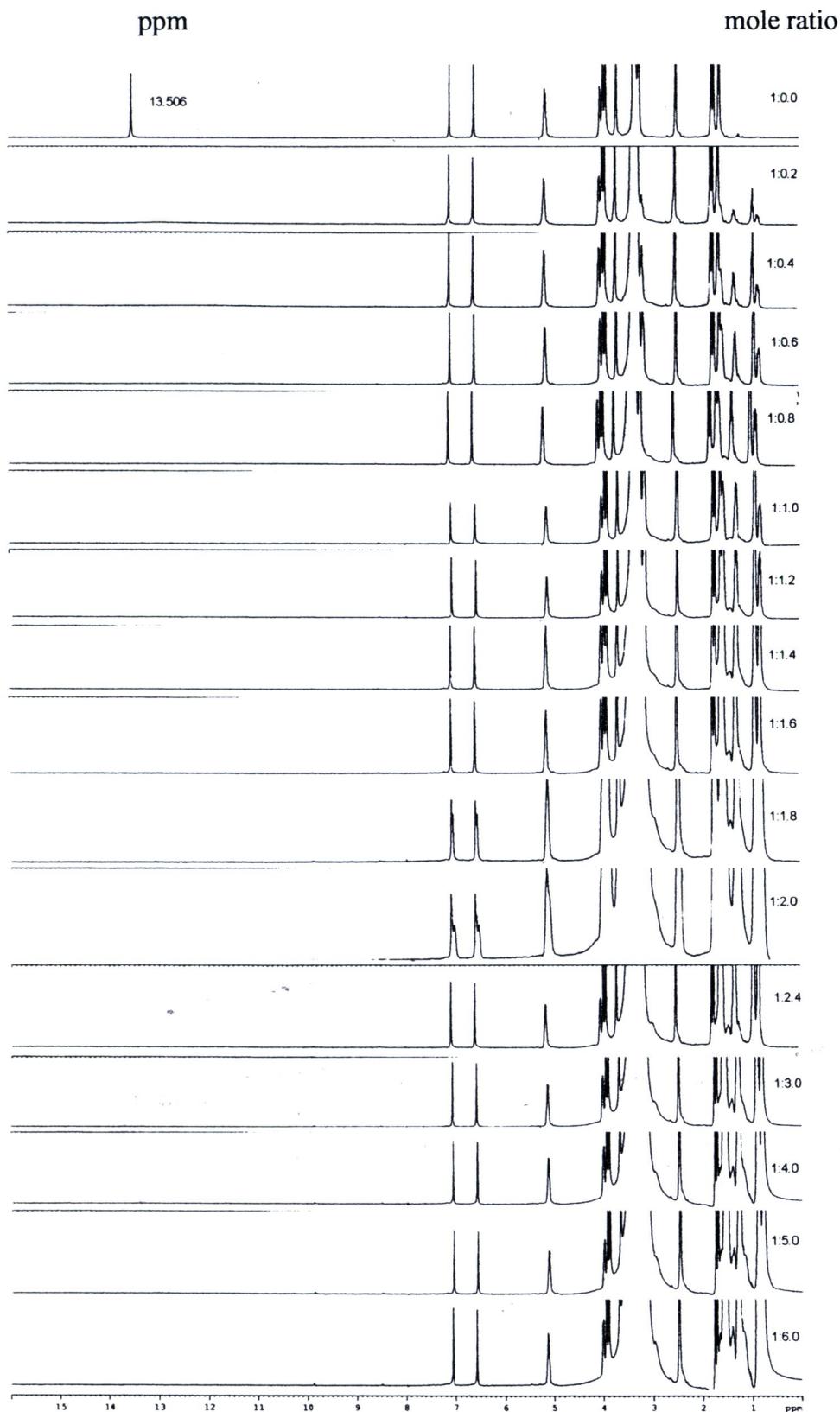
รูปที่ 4.12 ค่า chemical shift (ppm) ในการไตเตรต 3 กับเกลือเตตระบิวทิลแอม โมเนียม ของ L-Asn ที่อัตราส่วนโมล (mole ratio) ตั้งแต่ 1:0 ถึง 1:6.0 ใน DMSO-*d*₆



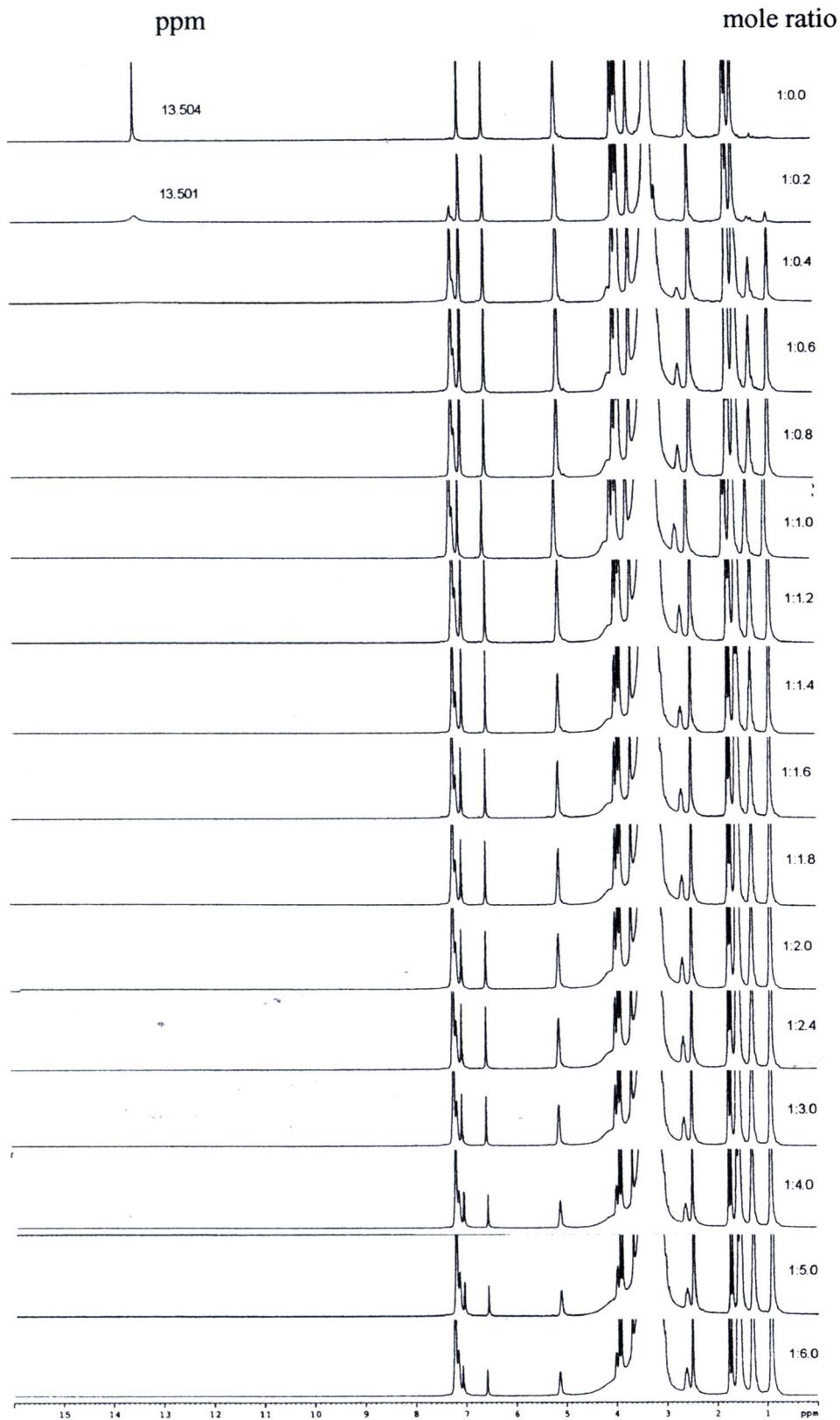
รูปที่ 4.13 ค่า chemical shift (ppm) ในการไตเตรต 3 กับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียม
ของ L-Asp ที่อัตราส่วน โมล (mole ratio) ตั้งแต่ 1:0 ถึง 1:6.0 ใน DMSO-*d*₆



รูปที่ 4.14 ค่า chemical shift (ppm) ในการไตเตรต 3 กับเกลือเตตระบิวทิลแอม โมเนียม ของ L-His ที่อัตราส่วนโมล (mole ratio) ตั้งแต่ 1:0 ถึง 1:5.0 ใน DMSO-*d*₆



รูปที่ 4.15 ค่า chemical shift (ppm) ในการไตเตรต 3 กับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียม
ของ L-Leu ที่อัตราส่วนโมล (mole ratio) ตั้งแต่ 1:0 ถึง 1:6.0 ใน DMSO-*d*₆



รูปที่ 4.16 ค่า chemical shift (ppm) ในการไตเตรต 3 กับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียม
ของ L-Phe ที่อัตราส่วน โมล (mole ratio) ตั้งแต่ 1:0 ถึง 1:6.0 ใน DMSO-*d*₆

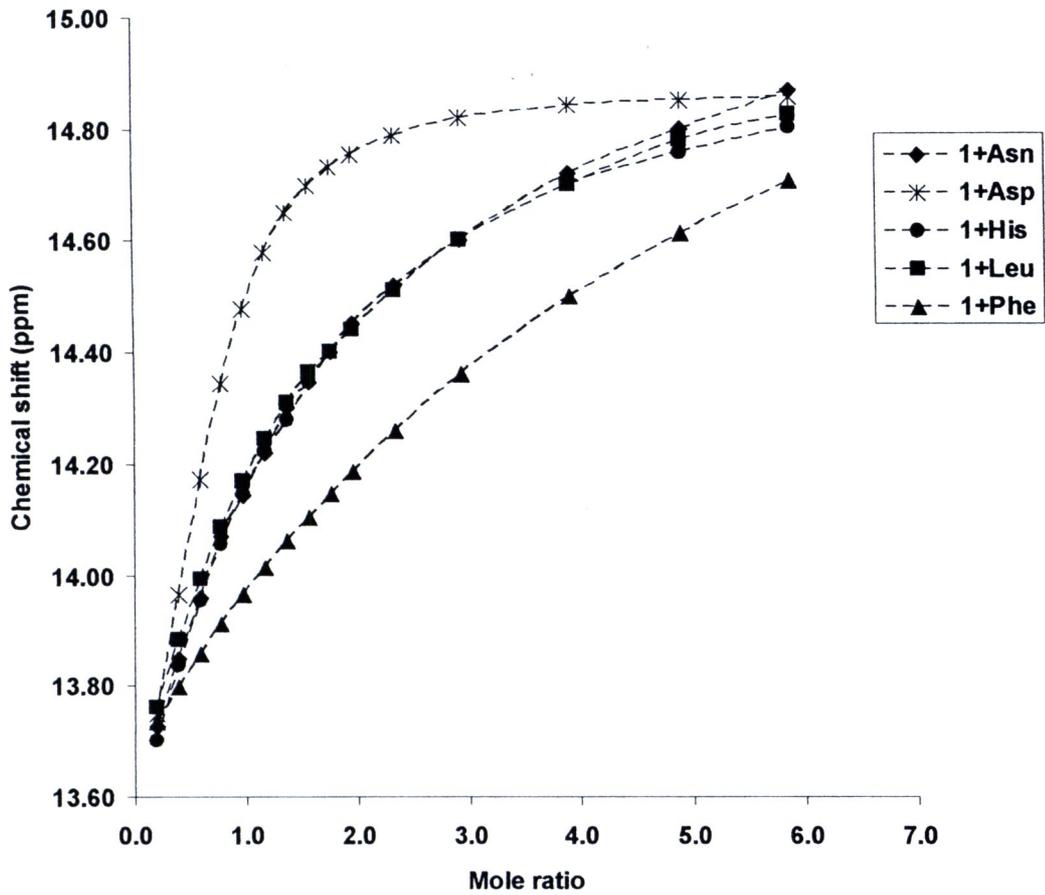
เมื่อนำค่าการเปลี่ยนแปลง chemical shift ของโปรตอนตำแหน่งไฮดรอกซีที่ต่ออยู่กับคาร์บอนตำแหน่งที่ 1 (C1) ที่ได้มาหาค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (K) โดยใช้โปรแกรม EQNMR ได้ค่า K ดังแสดงในตารางที่ 4.4 และได้กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า chemical shift (ppm) ในการไตเตรต 1 กับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียมของ L-Asn, L-Asp, L-His, L-Leu และ L-Phe ที่อัตราส่วนโมล (mole ratio) ต่างๆ ใน DMSO- d_6 ดังแสดงในรูปที่ 4.17 และกราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า chemical shift (ppm) ในการไตเตรต 2 กับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียมของ L-Asn, L-Asp, L-His, L-Leu และ L-Phe ที่อัตราส่วนโมล (mole ratio) ต่างๆ ใน DMSO- d_6 ดังแสดงในรูปที่ 4.18

ตารางที่ 4.4 แสดงค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (K) ของ 1, 2 และ 3 กับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียม (TBA) ของ L-Asn, L-Asp, L-His, L-Leu และ L-Phe ใน DMSO- d_6

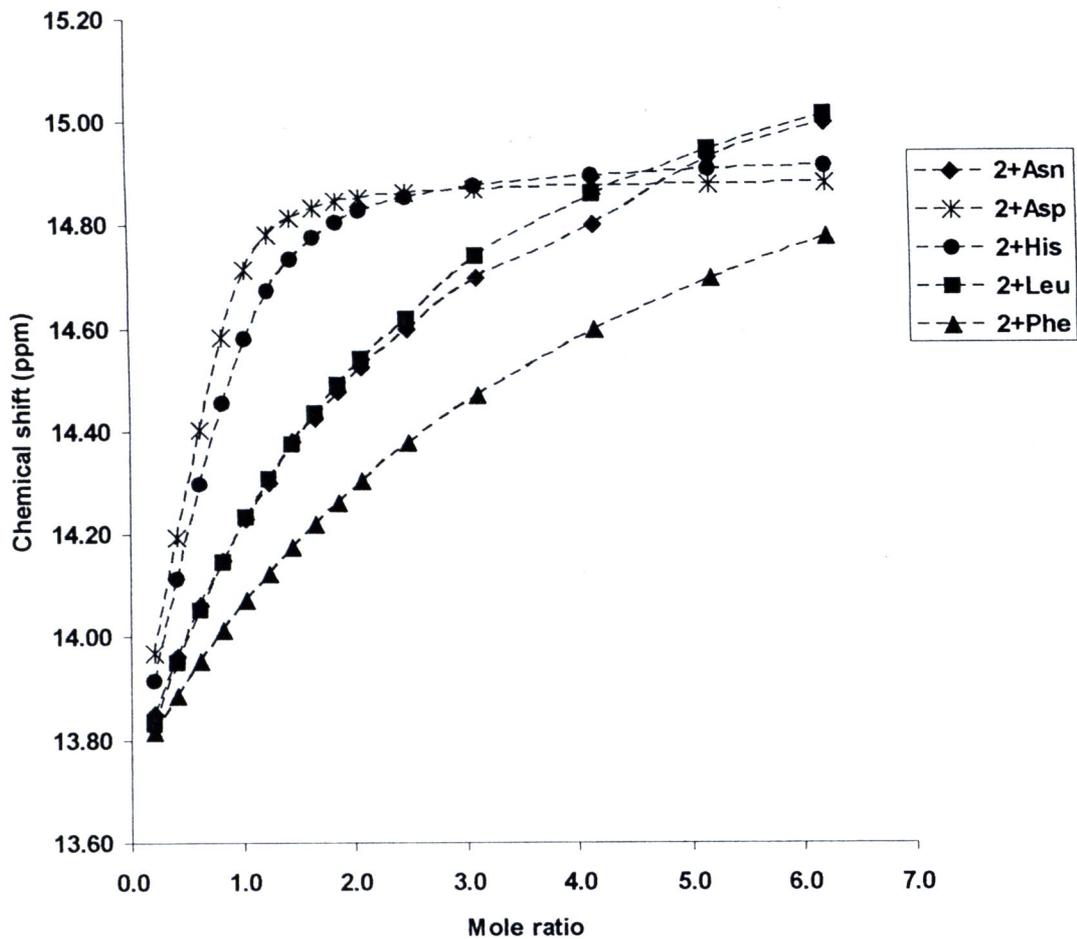
| Compounds | K (M^{-1}) | | | | |
|-----------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | TBA·L-Asn | TBA·L-Asp | TBA·L-His | TBA·L-Leu | TBA·L-Phe |
| 1 | 60±10 | 865±165 | 100±30 | 90±20 | <20 |
| 2 | 45±5 | 3,225±610 | 1,030±210 | 50±10 | <20 |
| 3 | a | a | a | a | a |

^a ไม่สามารถติดตามสเปกตรัมได้

พบว่า α -mangostin, 1 สามารถจับกับ TBA·L-Asp ได้ดีที่สุด และจับกับ TBA·L-His, TBA·L-Leu และ TBA·L-Asn รองลงมาตามลำดับ ด้วยค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (K) ที่ใกล้เคียงกัน ส่วน TBA·L-Phe จับได้น้อยที่สุด สำหรับ tetrahydro- α -mangostin, 2 สามารถจับกับ TBA·L-Asp ได้ดีที่สุดเช่นเดียวกันกับ 1 แต่มีค่ามากกว่าเกือบ 4 เท่า และจับกับ TBA·L-His ได้รองลงมา และจับกับ TBA·L-Asn และ TBA·L-Leu ได้ใกล้เคียงกัน ส่วน TBA·L-Phe จับได้น้อยที่สุดเช่นเดียวกันกับ 1 ซึ่งอาจเป็นผลมาจากโครงสร้างของกรดอะมิโนทั้งสามชนิดที่แตกต่างกัน ทำให้สารประกอบเชิงซ้อนที่เกิดขึ้นมีความเสถียรต่างกันด้วย



รูปที่ 4.17 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า chemical shift (ppm) ในการไตเตรต 1 กับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียมของ L-Asn, L-Asp, L-His, L-Leu และ L-Phe ที่อัตราส่วนโมล (mole ratio) ตั้งแต่ 1:0 ถึง 1:6.0 ใน DMSO- d_6



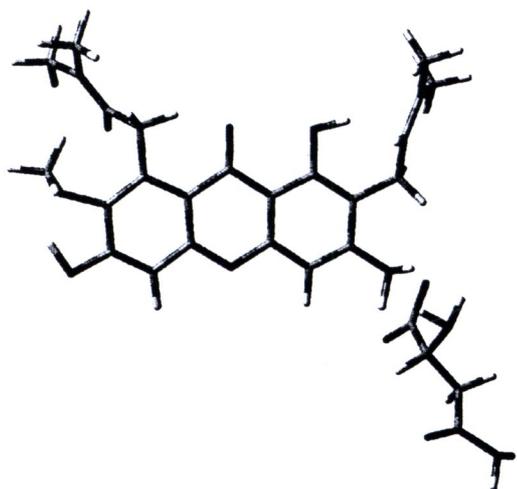
รูปที่ 4.18 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า chemical shift (ppm) ในการไทเทรต 2 กับเกลือเตตระบิวทิลแอมโมเนียมของ L-Asn, L-Asp, L-His, L-Leu และ L-Phe ที่อัตราส่วนโมล (mole ratio) ตั้งแต่ 1:0 ถึง 1:6.0 ใน DMSO- d_6

4.2.2 การศึกษาทางวิธีเคมีคำนวณ

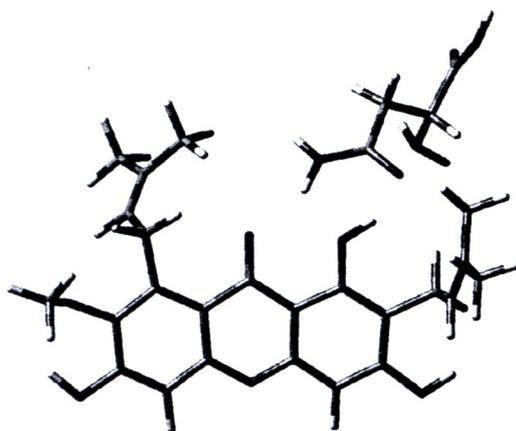
จากการศึกษาสมบัติการจับกับกรดอะมิโนของแมงโกสทินและอนุพันธ์ α -mangostin, 1, tetrahydro- α -mangostin, 2 และ 3,6-dimethoxy- α -mangostin, 3 กับแอล-แอสพาราจีน แอล-กรดแอสปาร์ติก แอล-ฮีสติดีน แอล-ลิวซีน และแอล-ฟีนิลอะลานีน โดยวิเคราะห์โครงสร้างที่เหมาะสมของสารประกอบเชิงซ้อนดังกล่าว โดยการคำนวณจากวิธีทางทฤษฎีเคมีควอนตัมฟังก์ชันนัล (DFT) การคำนวณกระทำโดยใช้ Becke's three-parameter exchange functional ร่วมกับ Lee-Yang-Parr correlation functional (B3LYP) ค่า standard enthalpy change (ΔH_{298}^0) และ standard Gibbs free energy changes (ΔG_{298}^0) ของทุกๆ การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน ได้จากการคำนวณค่า frequency ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) และ zero point vibration energy (ZPVE) correction ค่าคงที่การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (K) ที่ 298.15 K และ 1 ความดันบรรยากาศ

เนื่องจากแมงโกสทินและอนุพันธ์ 1, 2 และ 3 รวมทั้งกรดอะมิโนที่ศึกษามีตำแหน่งที่สามารถเกิดการจับกัน (binding site) ได้มากกว่า 1 ตำแหน่ง ในการศึกษาอนุพันธ์แมงโกสทินจึงพิจารณาการเกิดอันตรกิริยา (interaction) ที่ตำแหน่งหมู่ไฮดรอกซี (-OH) และหมู่เมทอกซี (-OCH₃) ของอนุพันธ์แมงโกสทิน ส่วนในกรดอะมิโนพิจารณาที่ตำแหน่งหมู่คาร์บอกซิลิกและหมู่อะมิโน (-NH₂) จากการคำนวณได้โครงสร้างที่มีความเสถียรมากที่สุด 4 โครงสร้างโดยพิจารณาจากค่าความแตกต่างของพลังงาน (ΔE) โดยโครงสร้างที่เหมาะสมและค่าความแตกต่างของพลังงาน ของสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแมงโกสทินและอนุพันธ์ 1, 2 และ 3 กับ L-Asn, L-Asp, L-His, L-Leu และ L-Phe แสดงในรูปที่ 4.12, 4.13 และ 4.14 ตามลำดับ

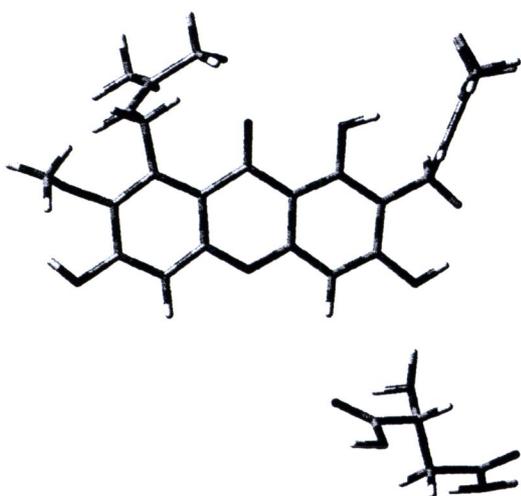




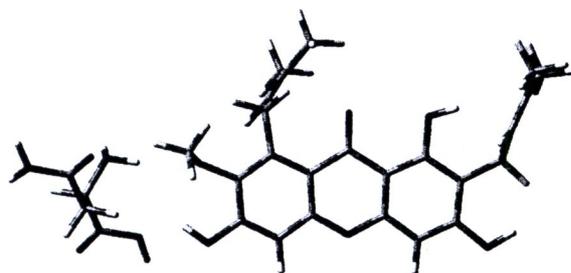
1 + L-Asn (a)



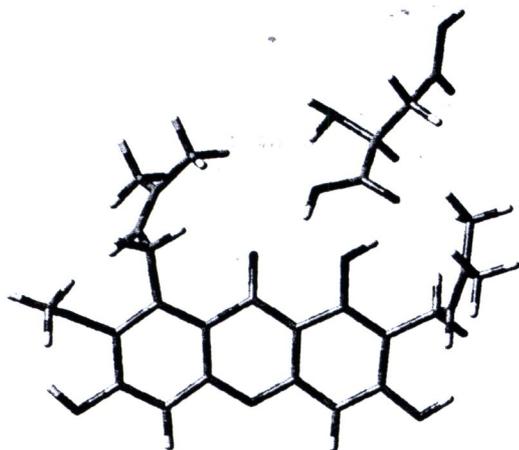
1 + L-Asn (b)



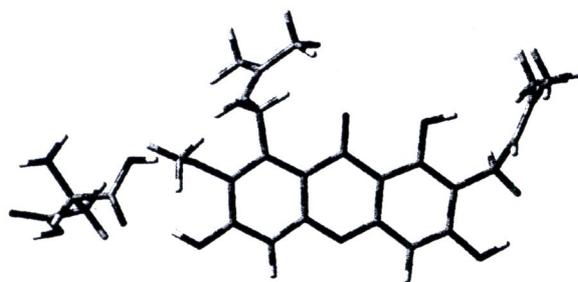
1 + L-Asn (c)



1 + L-Asn (d)

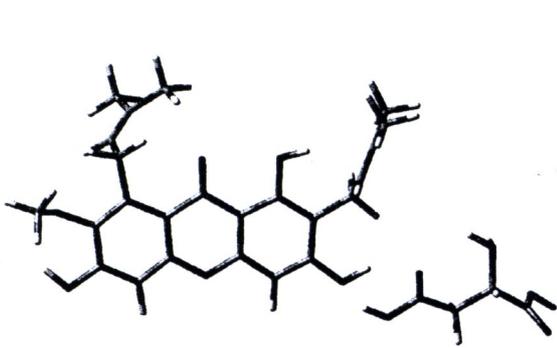


1 + L-Asp (a)

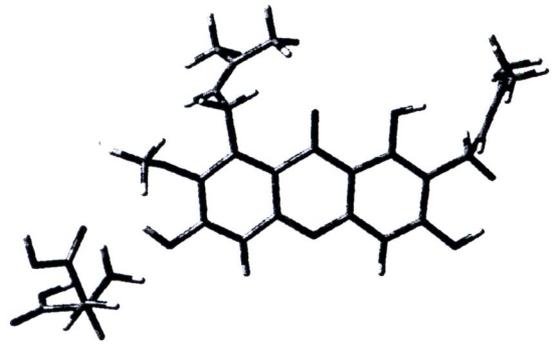


1 + L-Asp (b)

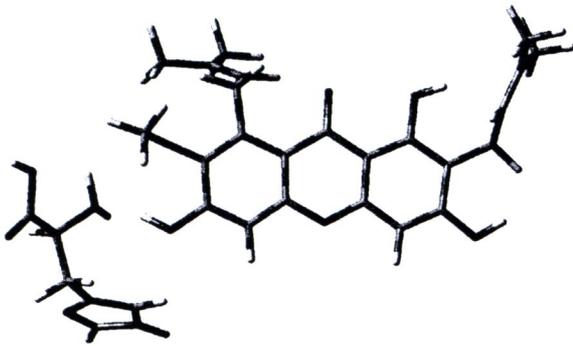
รูปที่ 4.12 โครงสร้างที่เหมาะสม ของ สารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง 1 กับ L-Asn, L-Asp, L-His, L-Leu และ L-Phe



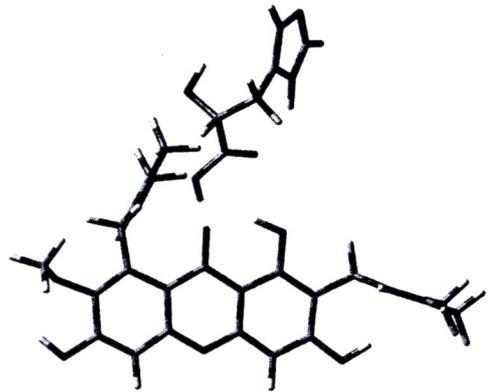
1 + L-Asp (c)



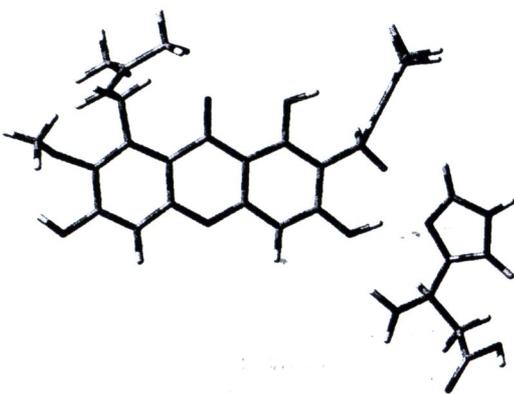
1 + L-Asp (d)



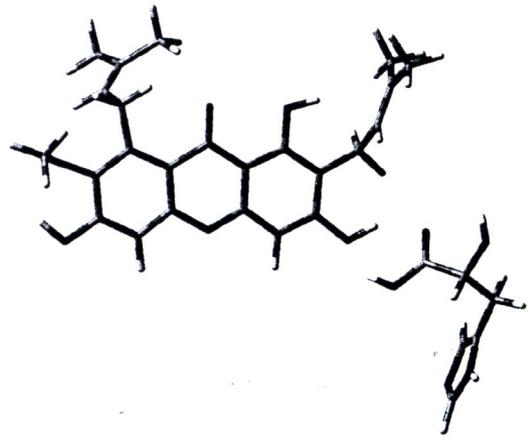
1 + L-His (a)



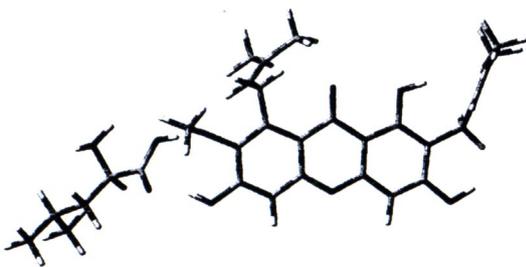
1 + L-His (b)



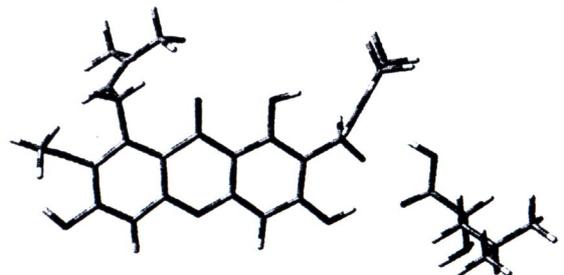
1 + L-His (c)



1 + L-His (d)

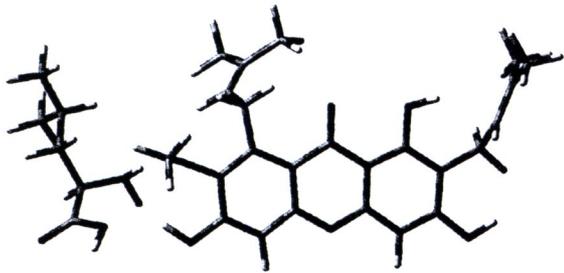


1 + L-Leu (a)

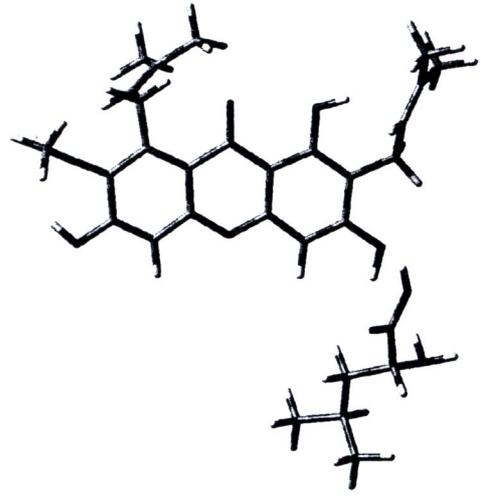


1 + L-Leu (b)

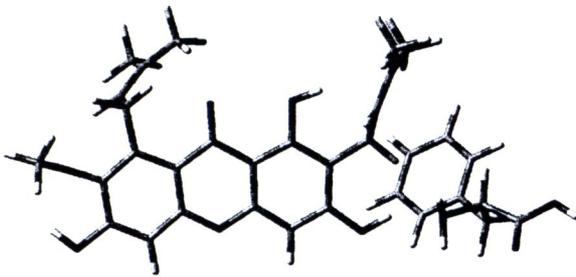
รูปที่ 4.12 (ต่อ)



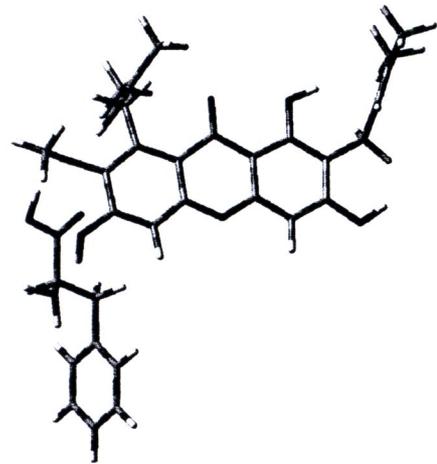
1 + L-Leu (c)



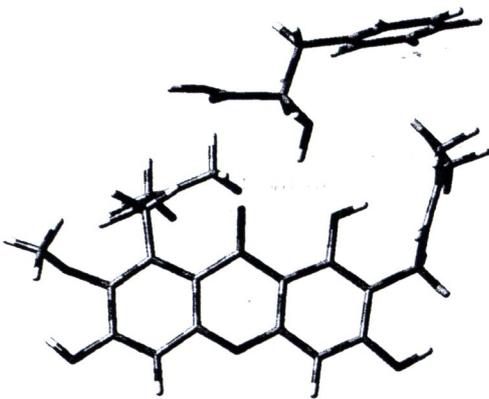
1 + L-Leu (d)



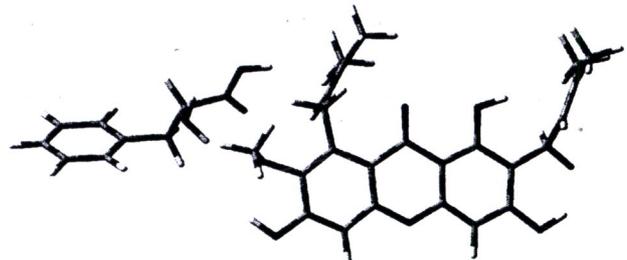
1 + L-Phe (a)



1 + L-Phe (b)

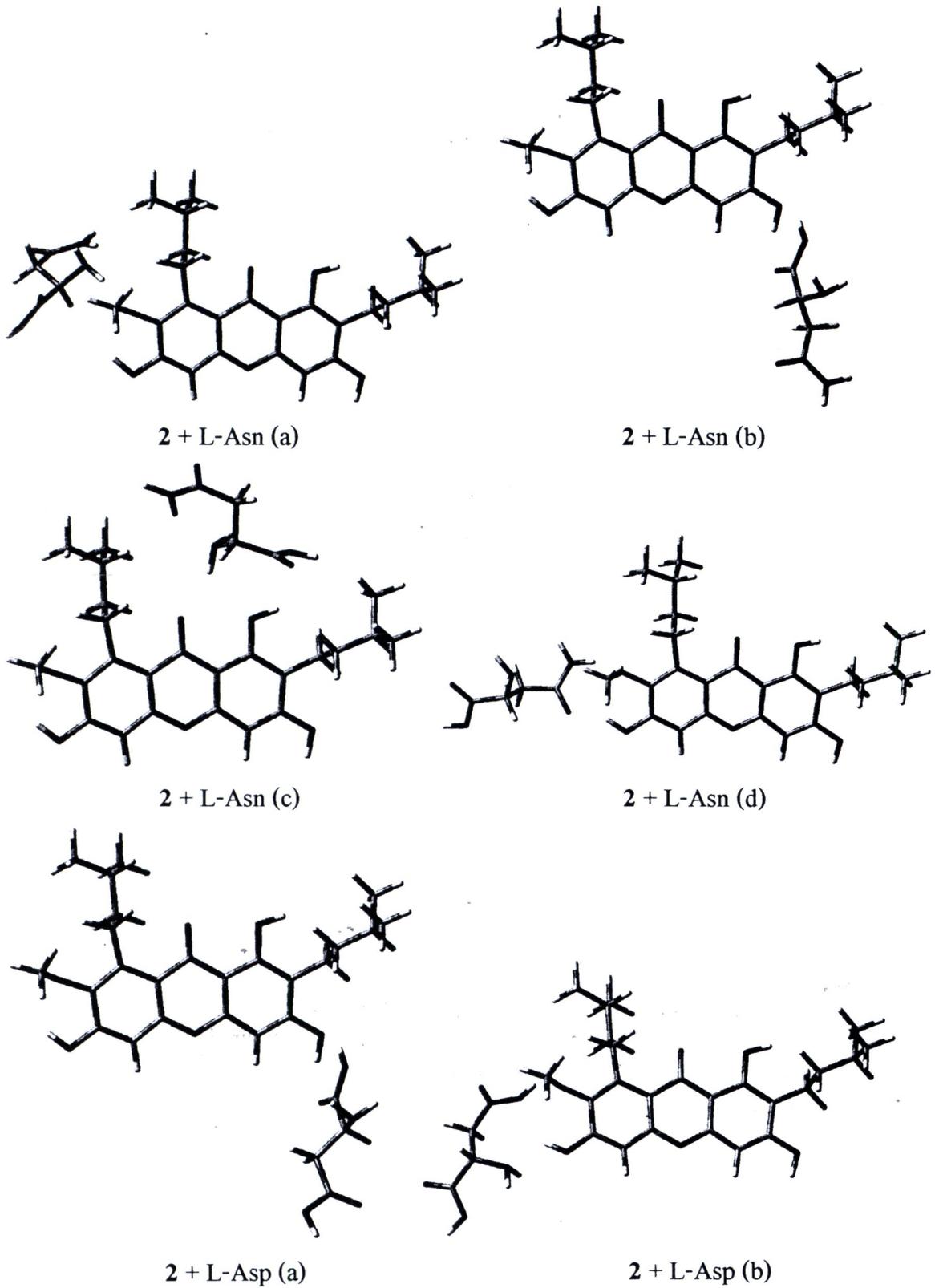


1 + L-Phe (c)

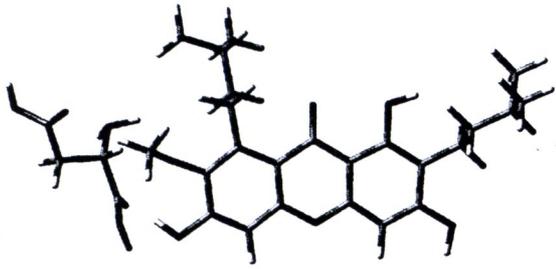


1 + L-Phe (d)

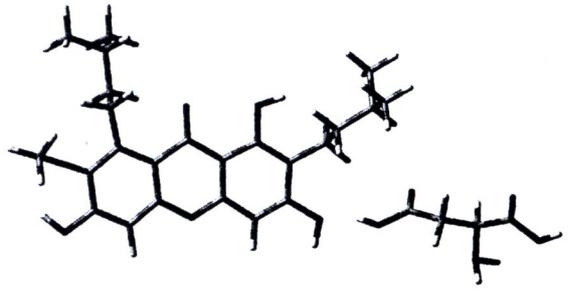
รูปที่ 4.12 (ต่อ)



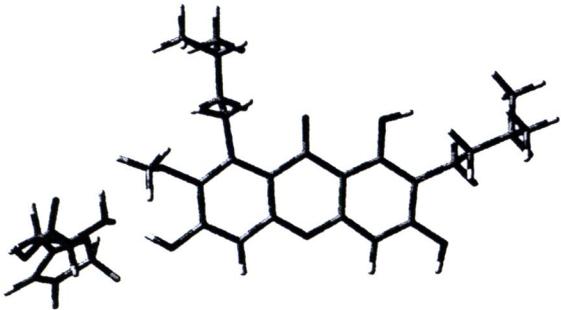
รูปที่ 4.13 โครงสร้างที่เหมาะสมของ สารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง 2 กับ L-Asn, L-Asp, L-His, L-Leu และ L-Phe



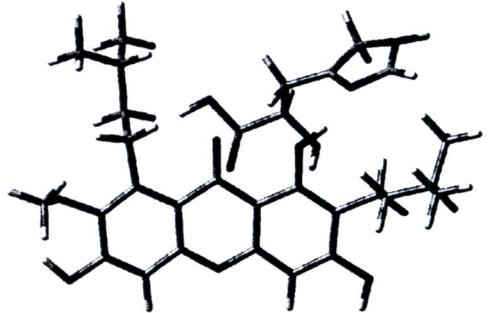
2 + L-Asp (c)



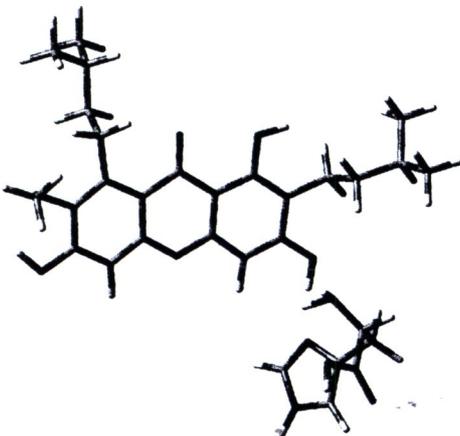
2 + L-Asp (d)



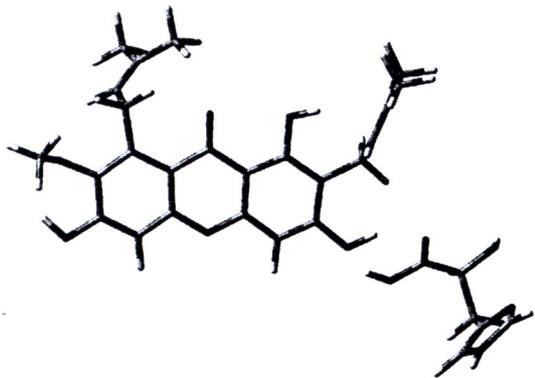
2 + L-His (a)



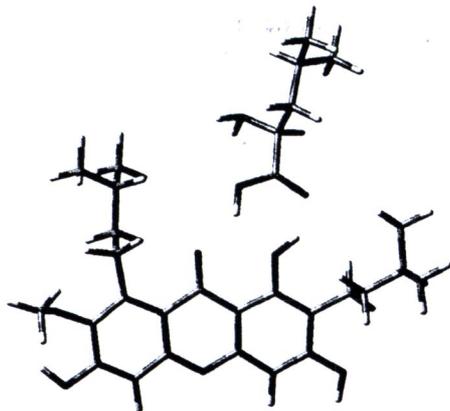
2 + L-His (b)



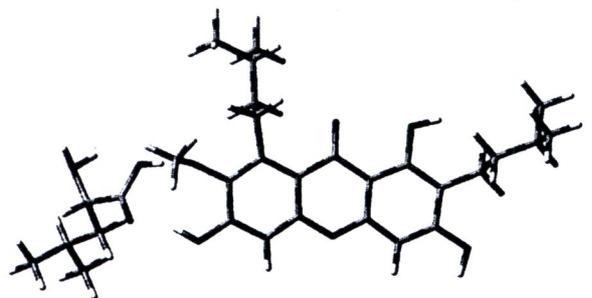
2 + L-His (c)



2 + L-His (d)

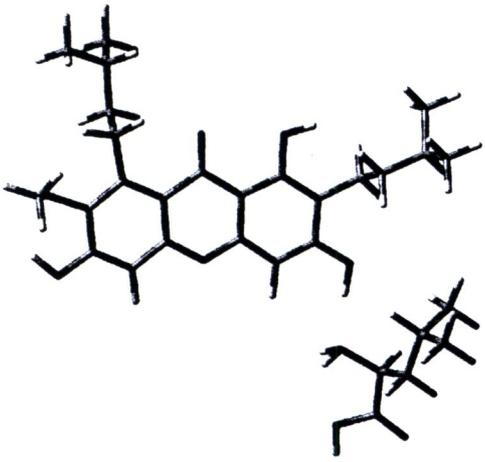


2 + L-Leu (a)

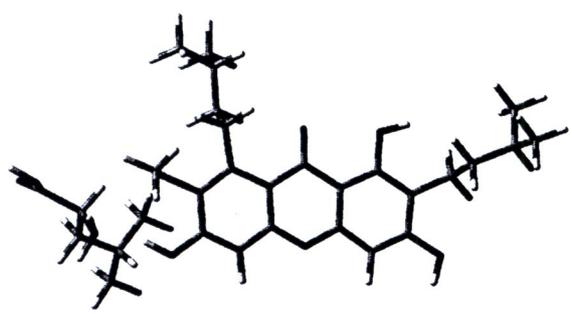


2 + L-Leu (b)

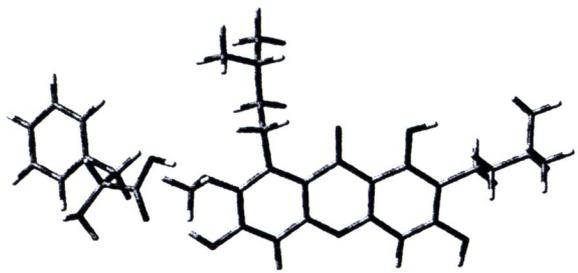
รูปที่ 4.13 (ต่อ)



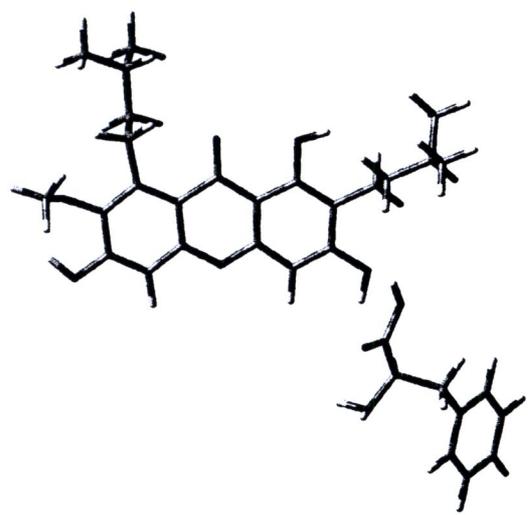
2 + L-Leu (c)



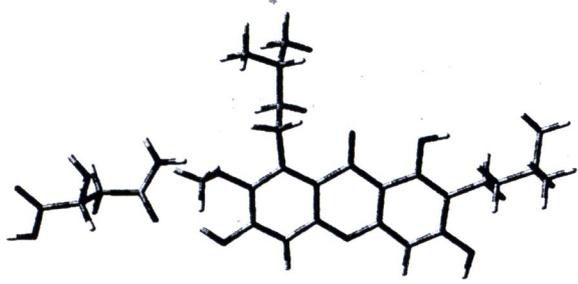
2 + L-Leu (d)



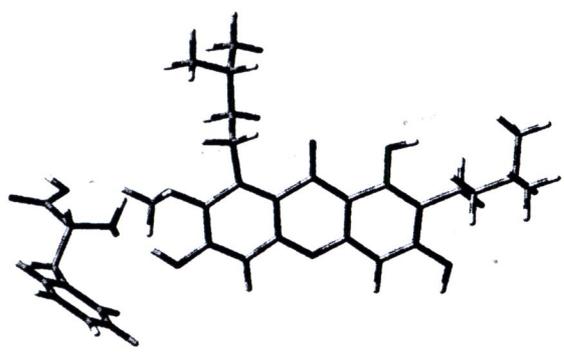
2 + L-Phe (a)



2 + L-Phe (b)

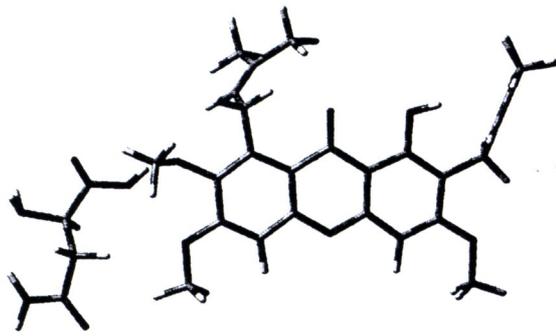


2 + L-Phe (c)

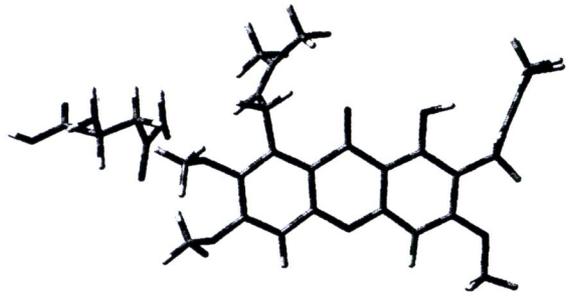


2 + L-Phe (d)

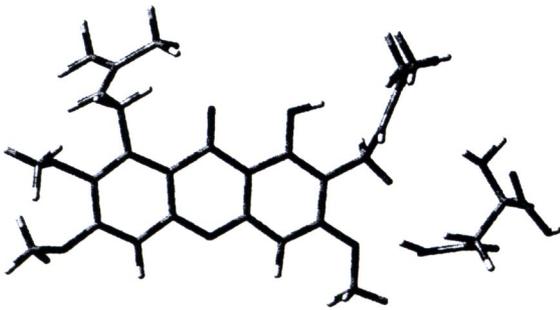
รูปที่ 4.13 (ต่อ)



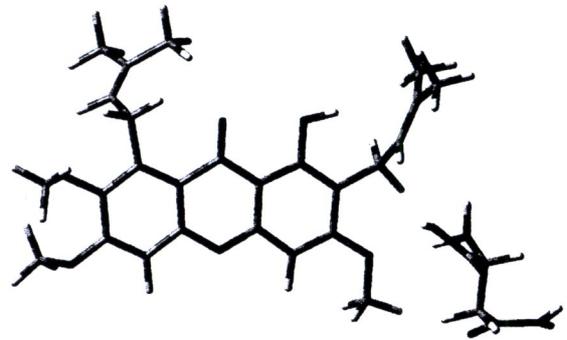
3 + L-Asn (a)



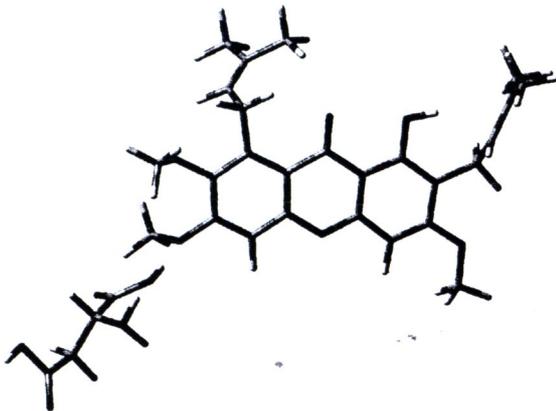
3 + L-Asn (b)



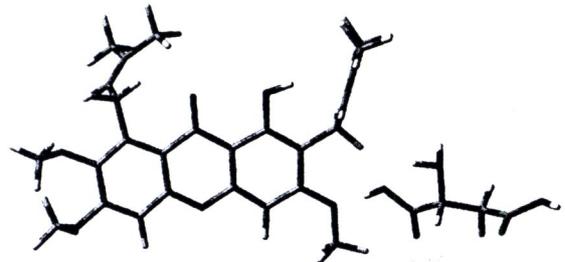
3 + L-Asn (c)



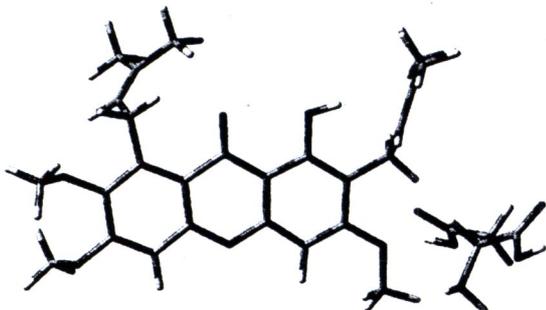
3 + L-Asn (d)



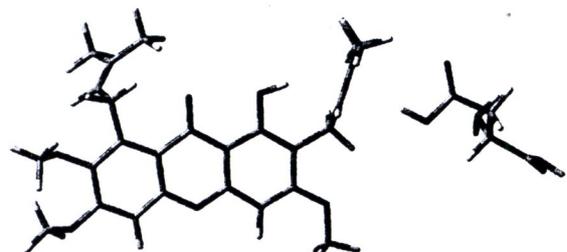
3 + L-Asp (a)



3 + L-Asp (b)

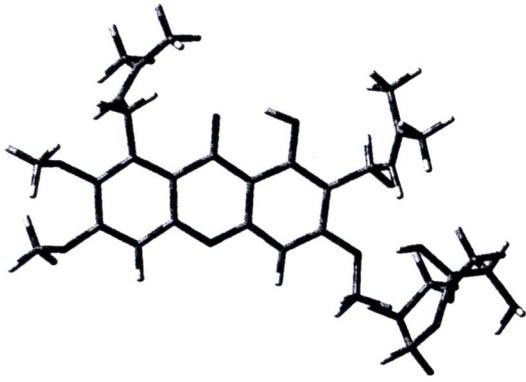


3 + L-Asp (c)

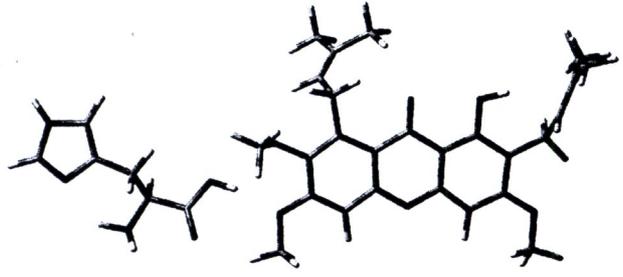


3 + L-Asp (d)

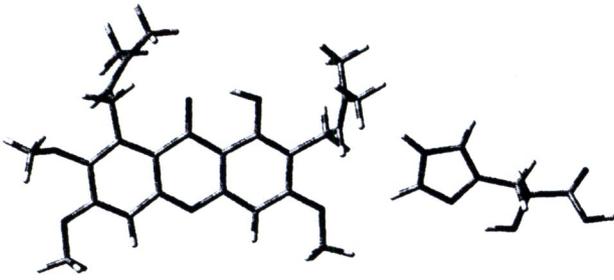
รูปที่ 4.14 โครงสร้างที่เหมาะสม ของ สารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง 3 กับ L-Asn, L-Asp, L-His, L-Leu และ L-Phe



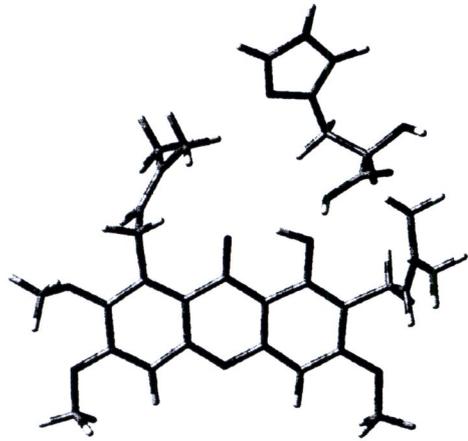
3 + L-His (a)



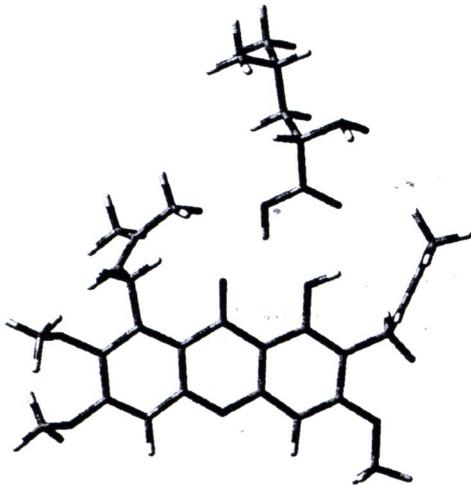
3 + L-His (b)



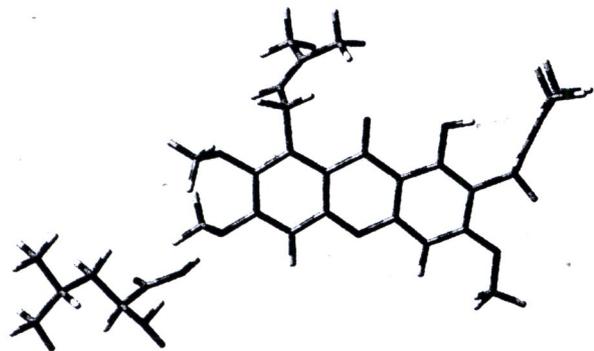
3 + L-His (c)



3 + L-His (d)

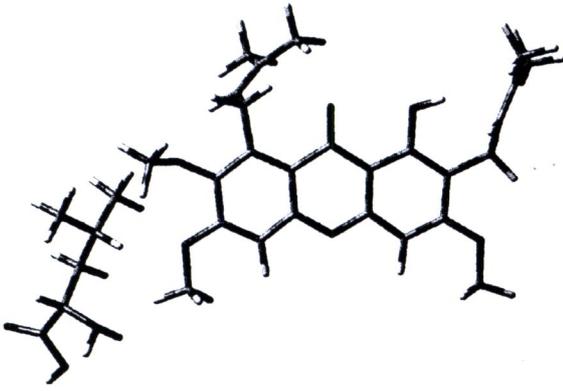


3 + L-Leu (a)

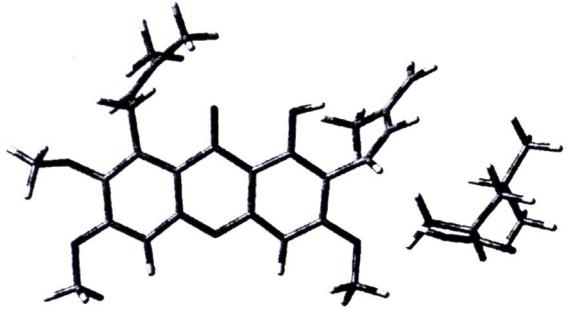


3 + L-Leu (b)

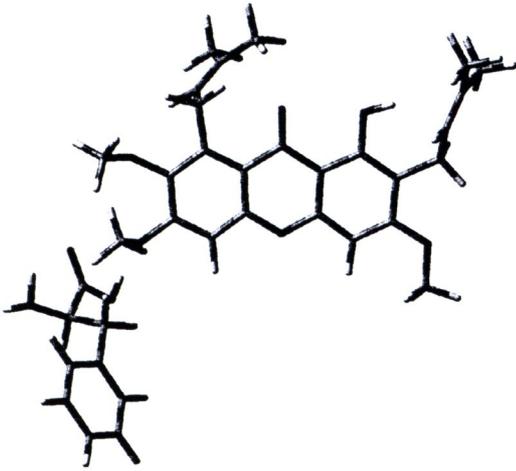
รูปที่ 4.14 (ต่อ)



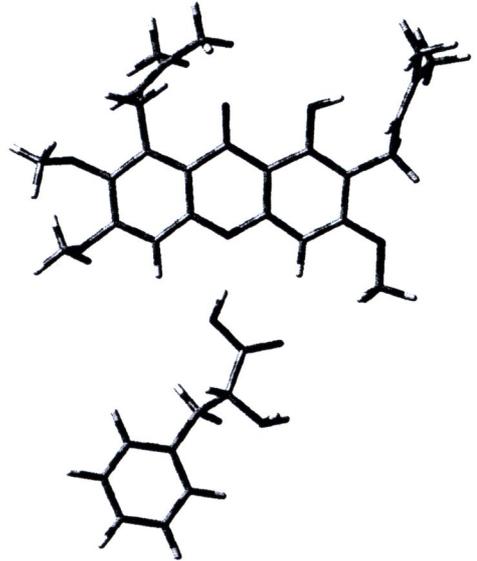
3 + L-Leu (c)



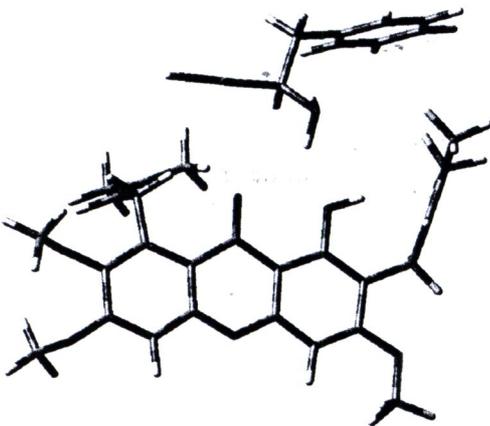
3 + L-Leu (d)



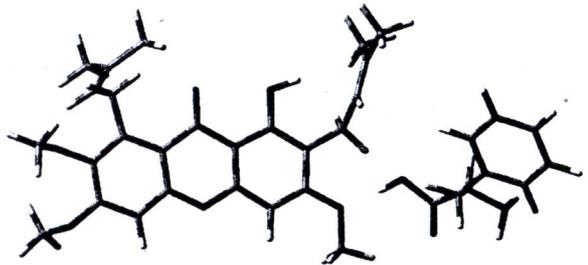
3 + L-Phe (a)



3 + L-Phe (b)



3 + L-Phe (c)



3 + L-Phe (d)

รูปที่ 4.14 (ต่อ)

ค่าความแตกต่างของพลังงาน (ΔE) ค่าทางเทอร์โมไดนามิกส์ (ΔG) และลอการิทึมของค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน ($\log K$) ระหว่างแมงโกสทินและอนุพันธ์ 1, 2 และ 3 กับ L-Asn, L-Asp, L-His, L-Leu และ L-Phe ที่ได้จากการคำนวณค่า frequency (ZPVE correction) ที่ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) ในสถานะก๊าซ แสดงไว้ในตารางที่ 4.5, 4.6 และ 4.7 ตามลำดับ

ตารางที่ 4.5 ค่าความแตกต่างของพลังงาน ค่าทางเทอร์โมไดนามิกส์และลอการิทึมของค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง 1 กับ L-Asn, L-Asp, L-His, L-Leu และ L-Phe ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) และ ZPVE correction ในสถานะก๊าซ

| สาร | กรดอะมิโน | โครงสร้าง | ΔE (kcal/mol) | ΔG (kcal/mol) | log K (M ⁻¹) |
|-----|-----------|---------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 1 | L-Asn | 1 + L-Asn (a) | 52.26 | 63.54 | -22.21 |
| | | 1 + L-Asn (b) | -17.00 | -5.28 | 1.85 |
| | | 1 + L-Asn (c) | -4.90 | 4.83 | -1.69 |
| | | 1 + L-Asn (d) | -3.71 | 7.68 | -2.68 |
| | L-Asp | 1 + L-Asp (a) | -17.10 | -6.29 | 2.20 |
| | | 1 + L-Asp (b) | -14.15 | -3.51 | 1.23 |
| | | 1 + L-Asp (c) | -11.86 | -1.20 | 0.42 |
| | | 1 + L-Asp (d) | -9.13 | 2.94 | -1.03 |
| | L-His | 1 + L-His (a) | -10.09 | 0.70 | -0.25 |
| | | 1 + L-His (b) | -381.24 | -392.81 | -137.30 |
| | | 1 + L-His (c) | 340.12 | 351.69 | -122.93 |
| | | 1 + L-His (d) | 398.63 | 408.78 | -142.88 |
| | L-Leu | 1 + L-Leu (a) | -12.57 | -1.95 | 0.68 |
| | | 1 + L-Leu (b) | -11.53 | -0.73 | 0.26 |
| | | 1 + L-Leu (c) | -6.34 | 3.88 | -1.36 |
| | | 1 + L-Leu (d) | -14.74 | -4.09 | 1.43 |
| | L-Phe | 1 + L-Phe (a) | -9.46 | 1.94 | -0.68 |
| | | 1 + L-Phe (b) | -7.77 | 4.07 | -1.42 |
| | | 1 + L-Phe (c) | -7.56 | 4.16 | -1.46 |
| | | 1 + L-Phe (d) | -4.43 | 6.81 | -2.38 |

ตารางที่ 4.6 ค่าความแตกต่างของพลังงาน ค่าทางเทอร์โมไดนามิกส์และลอการิทึมของ

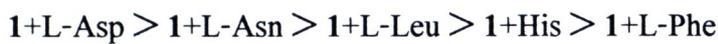
ค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง 2 กับ L-Asn, L-Asp, L-His, L-Leu และ L-Phe ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) และ ZPVE correction ในสถานะก๊าซ

| สาร | กรดอะมิโน | โครงสร้าง | ΔE (kcal/mol) | ΔG (kcal/mol) | log K (M ⁻¹) |
|-----|-----------|---------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 2 | L-Asn | 2 + L-Asn (a) | -8.24 | 2.55 | -0.89 |
| | | 2 + L-Asn (b) | -11.37 | 1.18 | -0.41 |
| | | 2 + L-Asn (c) | -11.37 | 1.18 | -0.41 |
| | | 2 + L-Asn (d) | -13.33 | -1.14 | 0.40 |
| | L-Asp | 2 + L-Asp (a) | -12.17 | -0.38 | 0.13 |
| | | 2 + L-Asp (b) | -11.32 | 0.31 | -0.11 |
| | | 2 + L-Asp (c) | -7.78 | 3.59 | -1.26 |
| | | 2 + L-Asp (d) | -7.01 | 4.51 | -1.58 |
| | L-His | 2 + L-His (a) | -352.88 | -342.01 | 119.55 |
| | | 2 + L-His (b) | -352.20 | -339.20 | 118.56 |
| | | 2 + L-His (c) | -10.84 | 0.51 | -0.18 |
| | | 2 + L-His (d) | 26.08 | 37.34 | -13.05 |
| | L-Leu | 2 + L-Leu (a) | -17.95 | -5.19 | 1.81 |
| | | 2 + L-Leu (b) | -14.18 | -2.03 | 0.71 |
| | | 2 + L-Leu (c) | -11.33 | -0.12 | 0.04 |
| | | 2 + L-Leu (d) | -9.43 | 2.57 | -0.90 |
| | L-Phe | 2 + L-Phe (a) | -13.20 | -1.58 | 0.55 |
| | | 2 + L-Phe (b) | -11.26 | 0.33 | -0.12 |
| | | 2 + L-Phe (c) | -9.34 | 0.94 | -0.33 |
| | | 2 + L-Phe (d) | -7.69 | 3.15 | -1.10 |

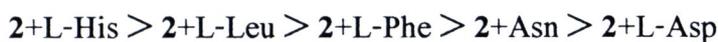
ตารางที่ 4.7 ค่าความแตกต่างของพลังงาน ค่าทางเทอร์โมไดนามิกส์และลอการิทึมของ
ค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่าง 3 กับ L-Asn, L-Asp, L-His,
L-Leu และ L-Phe ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d)
และ ZPVE correction ในสถานะก๊าซ

| สาร | กรดอะมิโน | โครงสร้าง | ΔE (kcal/mol) | ΔG (kcal/mol) | log K (M ⁻¹) |
|-----|-----------|---------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 3 | L-Asn | 3 + L-Asn (a) | -14.85 | -2.65 | 0.92 |
| | | 3 + L-Asn (b) | -5.31 | 4.20 | -1.47 |
| | | 3 + L-Asn (c) | -4.60 | 5.41 | -0.19 |
| | | 3 + L-Asn (d) | -2.65 | 7.91 | -1.84 |
| | L-Asp | 3 + L-Asp (a) | -9.39 | 1.07 | -0.37 |
| | | 3 + L-Asp (b) | -7.97 | 2.17 | -0.76 |
| | | 3 + L-Asp (c) | -6.65 | 3.02 | -1.06 |
| | | 3 + L-Asp (d) | -5.17 | 4.97 | -1.74 |
| | L-His | 3 + L-His (a) | -121.79 | -111.35 | 38.92 |
| | | 3 + L-His (b) | -10.26 | 0.69 | -0.24 |
| | | 3 + L-His (c) | 389.56 | 399.13 | -139.51 |
| | | 3 + L-His (d) | 384.75 | 396.49 | -138.59 |
| | L-Leu | 3 + L-Leu (a) | -17.00 | -5.69 | 1.99 |
| | | 3 + L-Leu (b) | -9.49 | 1.49 | -0.52 |
| | | 3 + L-Leu (c) | -4.76 | 5.14 | -1.80 |
| | | 3 + L-Leu (d) | 126.94 | 138.68 | -48.47 |
| | L-Phe | 3 + L-Phe (a) | -8.42 | 1.58 | -0.55 |
| | | 3 + L-Phe (b) | -7.37 | 3.00 | -1.05 |
| | | 3 + L-Phe (c) | -7.09 | 4.63 | -1.62 |
| | | 3 + L-Phe (d) | -7.01 | 3.38 | -1.18 |

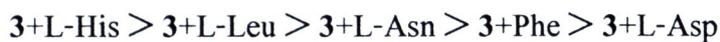
จากตารางข้างต้น เมื่อพิจารณาลอการิทึมของค่าคงที่ของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแมงโกสทินและอนุพันธ์ 1, 2 และ 3 กับ L-Asn, L-Asp, L-His, L-Leu และ L-Phe ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) และ ZPVE correction ในสถานะก๊าซ พบว่าโครงสร้างของสารประกอบเชิงซ้อนเหล่านี้ที่เกิดขึ้นได้ดีที่สุด สำหรับ α -mangostin 1 และกรดอะมิโนแต่ละชนิด คือ 1+L-Asn (b), 1+L-Asp (a), 1+L-His (a), 1+Leu (d) และ 1+L-Phe (a) โดยมีลำดับของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเป็นดังนี้



สำหรับอนุพันธ์ 2 คือ 2+L-Asn (d), 2+L-Asp (a), 2+L-His (a), 2+Leu (a) และ 2+L-Phe (a) โดยมีลำดับของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเป็นดังนี้



สำหรับอนุพันธ์ 3 คือ 3+L-Asn (a), 3+L-Asp (a), 3+L-His (a), 3+Leu (a) และ 3+L-Phe (a) โดยมีลำดับของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเป็นดังนี้



อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาลำดับของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างแมงโกสทินและอนุพันธ์ 1 และ 2 กับ L-Asn, L-Asp, L-His, L-Leu และ L-Phe ที่ได้จากการคำนวณและที่ได้จากเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโคปีนั้นมีลำดับไม่สอดคล้องกันเป็นเพราะในเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโคปีมีข้อจำกัดในการติดตามการเปลี่ยนแปลงค่า chemical shift ของโปรตอนที่ต้องการ จึงต้องติดตามการเปลี่ยนแปลงค่า chemical shift ของโปรตอนตำแหน่งข้างเคียงแทน ซึ่งอาจไม่ตรงกับการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนนั้นๆ และอาจเกิดจากโครงสร้างของกรดอะมิโนที่ใช้ในเทคนิค NMR titration อยู่ในรูปของเกลือ TBA ซึ่งต่างจากเทคนิคการคำนวณที่ใช้โครงสร้างของกรดอะมิโนบริสุทธิ์

เมื่อพิจารณาลำดับของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนระหว่างอนุพันธ์แมงโกสทิน 1, 2 และ 3 กับ L-Asn, L-Asp, L-His, L-Leu และ L-Phe ที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ทฤษฎีระดับ B3LYP/6-31G(d) และ ZPVE correction ในสถานะก๊าซ โดยจำแนกตามชนิดของกรดอะมิโนพบว่า L-Asn มีลำดับของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเป็นดังนี้

$$1+\text{L-Asn} > 3+\text{L-Asn} > 2+\text{L-Asn}$$

L-Asp มีลำดับของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเป็นดังนี้

$$1+\text{L-Asp} > 2+\text{L-Asp} > 3+\text{L-Asp}$$

L-His มีลำดับของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเป็นดังนี้

$$2+\text{L-His} > 3+\text{L-His} > 1+\text{L-His}$$

L-Leu มีลำดับของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเป็นดังนี้

$$3+\text{L-Leu} > 2+\text{L-Leu} > 1+\text{L-Leu}$$

L-Phe มีลำดับของการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนเป็นดังนี้

$$2+\text{L-Phe} > 3+\text{L-Phe} > 1+\text{L-Phe}$$