

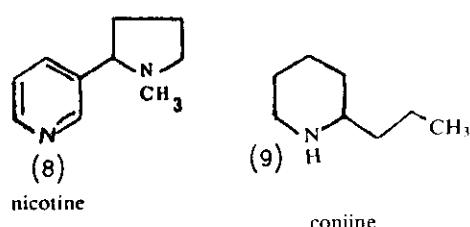
คำว่า “alkaloid” หรือ “alkali-like” หมายถึง สารประกอบอินทรีย์ที่พบในส่วนต่าง ๆ ของสิ่งมีชีวิตทั้งพืชและสัตว์ มีในโครงurenที่แสดงคุณสมบัติเป็นเบส มุขย์รู้จักใช้อัลคาลอยด์ให้เป็นประโยชน์มากกว่าสี่พันปี โดยใช้เป็นยาพิษ ยารักษาโรค ยาพอก โดยไม่ได้แยกเอาเฉพาะส่วนที่เป็นประโยชน์มาใช้ จนกระทั่งต้นศตวรรษที่ 19 จึงมีการแยกสารออกจากยาเพื่อหาสารเฉพาะตัวที่ให้ผลนั้น ๆ

ในปี 1805 นักวิทยาศาสตร์สามารถแยกอัลคาลอยด์ให้บริสุทธิ์ได้ โดยอัลคาลอยด์ตัวแรกที่แยกออกมาก็คือ مورฟีน ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ที่ได้จากยางและเมล็ดของต้นฝิ่น, Papaver somniferum, มอร์ฟีนมีคุณสมบัติในการบรรเทาปวดและทำให้หลับ

ขณะนี้มีการค้นพบและสามารถหารายรังสีของอัลคาลอยด์ได้มาก many มีดังเดตไครงรังสีร่างกาย เช่น กิโอลิน, ไบปูเรน, ไบส์โซร์, ฯ ฯ

photungstic, phosphomolybdic, picric, potassium mercuri – iodide และอื่น ๆ จะให้ตะกอนที่ไม่ละลายในเรอเจนต์นั้น ซึ่งตะกอนเหล่านี้มักจะมีรูปทรงของผลึกเฉพาะตัว ช่วยในการพิสูจน์เอกลักษณ์ของอัลคาลอยด์ได้

อัลคาลอยด์ส่วนใหญ่ที่แยกออกมาก็ได้ มักจะเป็นผลึกที่สามารถหาดูหลอมเหลวหรือช่วงของการสลายตัว (decomposition range) ได้ ไม่ละลายน้ำส่วนน้อยที่เป็นยางเหนียว และบางตัว เช่น nicotine (8) และ coniine (9) เป็นของเหลวที่ละลายน้ำได้ ไม่มีสี ยกเว้นบางตัวที่เป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่มีอะโรเมติกสูงจะมีสี เช่น berberine (10) มีสีเหลือง betanin (11) มีสีแดง



สามารถตรวจหาสารประกอบอัลคาลอยด์ได้ง่าย ๆ 2 วิธี คือ

Wall procedure

ประกอบด้วยการสกัดพืชตัวอย่างที่แห้ง 20 กรัมด้วยเอทานอล 80% โดยการรีฟลักซ์ หลังจากทำให้เย็นแล้วกรอง ล้างตัวอย่างพืชที่ค้างอยู่ด้วย 80% เอทานอล รวมสารละลายเข้าด้วยกัน ระหว่างตัวทำละลายออกน้ำมด ล้างส่วนที่เหลือ (residue) ในน้ำ กรอง แล้วทำให้เป็น

หน้า	193
	195
	196
	202
	205
	205
	212
	212
	213
	214
	215
	216
	218
	219
	222
	222
	227
	231
	242
	244
	245

บทที่ 7 อัลคาโลอิด

วัตถุประสงค์

7.1 ความสมบูรณ์ไว

7.2 หลักทั่วไปในการตรวจสอบทางพอกษาและแยกอัลคาโลอิดจากพอกษา

7.3 วิธีทั่วไปในการหาฤทธิ์ของอัลคาโลอิด

เบื้องต้นของการแยกลักษณะแบบๆ

7.4.1 ปฏิกิริยาการแยกลักษณะแบบ Hofmann

แบบฟิกัด

7.4.2 ปฏิกิริยาการแยกลักษณะแบบ Emde

7.4.3 ปฏิกิริยาการแยกลักษณะของอัลคาโลอิดในไตรเจน

7.4.4 ปฏิกิริยาการแยกลักษณะแบบ von Braun

แบบฟิกัด

7.5 การจำแนกประเภทและการตั้งชื่ออัลคาโลอิด

7.5.1 อัลคาโลอิดที่มีนิวเคลียสเป็น phenylethylamine

แบบฟิกัด

7.5.2 อัลคาโลอิดที่มีนิวเคลียสเป็น pyrrolidine และ piperidine

แบบฟิกัด

7.5.3 อัลคาโลอิดที่มีนิวเคลียสเป็น pyridine และ quinoline

แบบฟิกัด

7.5.4 อัลคาโลอิดที่มีนิวเคลียสเป็น isoquinoline

แบบฟิกัด

7.5.5 อัลคาโลอิดที่มีนิวเคลียสเป็น isoquinoline

แบบฟิกัด

7.5.6 อัลคาโลอิดที่มีนิวเคลียสเป็น phenanthrene

แบบฟิกัด

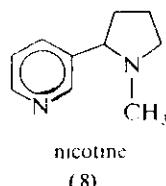
7.5.7 อัลคาโลอิดที่มีโครงสร้างเป็น indole

246

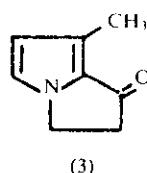
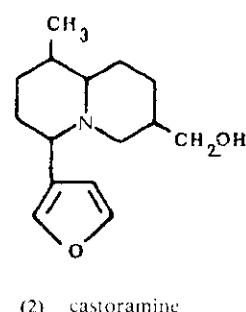
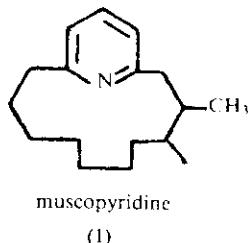
คำว่า “alkaloid” หรือ “alkali-like” หมายถึง สารประกอบอนทรีที่พบในส่วนต่าง ๆ ของสิ่งมีชีวิตทั้งพืชและสัตว์ มีในโครงสร้างที่แสดงคุณสมบัติเป็นเบส มนุษย์รู้จักใช้อัลคาโลอิด ให้เป็นประโยชน์มากกว่าสี่พันปี โดยใช้เป็นยาพิษ ยารักษาโรค ยาพอก โดยไม่ได้แยกอาเจพะ ส่วนที่เป็นประโยชน์มาใช้ จนกระทั่งต้นศตวรรษที่ 19 จึงมีการแยกสารออกจากยาเพื่อหาสาร เนพาะตัวที่ให้ผลนั้น ๆ

ในปี 1805 นักวิทยาศาสตร์สามารถแยกอัลคาโลอิดให้บริสุทธิ์ได้ โดยอัลคาโลอิดตัวแรก ที่แยกออกมายังคือ นอร์ฟิน ซึ่งเป็นอัลคาโลอิดที่ได้จากยางและเมล็ดของต้นฟิ่น, *Papaver somniferum*, นอร์ฟินมีคุณสมบัติในการบรรเทาปวดและทำให้หลับ

ขณะนี้มีการค้นพบและสามารถทำโครงสร้างของอัลคาโลอิดได้มาก-many มีตั้งแต่โครงสร้าง ง่าย ๆ เช่น นิโโคติน (8) ไปจนถึงอัลคาโลอิดที่มีโครงสร้างที่ слับซับซ้อนมาก



ส่วนมากมักพบอัลคาโลอิดในพืชทั้งชั้นสูงและชั้นต่ำ นอกจากนี้ยังพบได้ในสัตว์ แมลง สิ่งมีชีวิตในห้องทะเลข จุลินทรี เช่น สามารถแยกอัลคาโลอิด muscopyridine (1) ได้จากชั้นเดย์, castoramine (2) จาก Canadian beaver และอนุพันธุ์ของ pyrrole (3) ซึ่งพบในชอร์โนน เพศของแมลงหลายชนิด



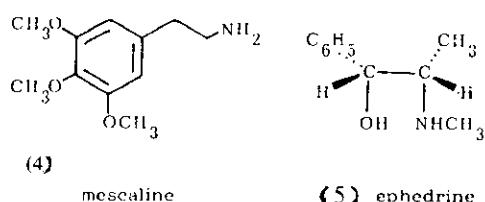
สามารถแยกประเภทของอัลคาโลย์ดตามด้านกำเนิดได้ ดังนี้

1. True Alkaloids

เป็นอัลคาโลย์ดพวกที่มีพิษ มีผลทางสรีรวิทยา (physiological activity) ส่วนใหญ่จะมีคุณสมบัติเป็นเบส ประกอบด้วยวงไฮโดรเจโนโรทีนีเซทีโนโรตองเป็นไนโตรเจน มีกำเนิดจากการดีออกซิเจน หรือการกระจายของพิษในปัจจัยต่างๆ และมักจะอยู่ในพืชในรากในรากและลำต้น

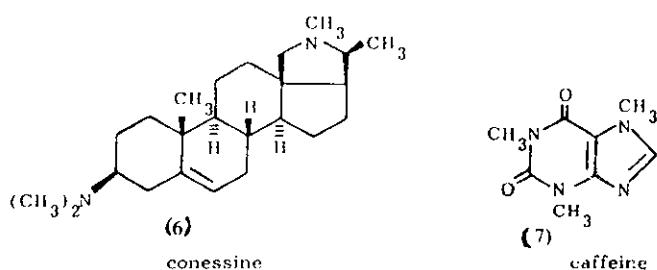
2. Protoalkaloids

ส่วนใหญ่เป็นสารประกอบเอนีนที่มีสูตรโครงสร้างไม่ซับซ้อน และในโตรเจนของกรดอะมิโนไม่ออยู่ในวง เกิดจากขบวนการชีวสังเคราะห์ (biosynthesis) และเป็นเบส เช่น mescaline (4), ephedrine (5)



3. Psuedoalkaloids

เป็นพวกที่ไม่ได้มีกำเนิดมาจากการดีออกซิเจน มีคุณสมบัติเป็นเบส เช่น Conessine (6) และ caffeine (7)



ในบทนี้เรามีเรื่องที่เกี่ยวเนื่องกับอัลคาโลย์ดที่ได้จากพืชเท่านั้น ซึ่งอัลคาโลย์ดแต่ละชนิดที่พบมักจะอยู่ในพืชที่มีสกุล (genus) หรือวงศ์ (family) ที่ใกล้เคียงกัน

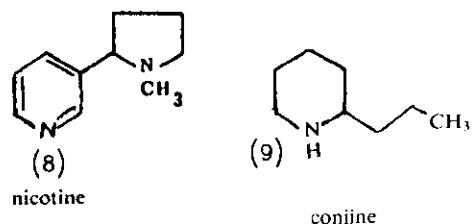
7.1 คุณสมบัติทั่วไป

อัลคาโลย์ดเป็นสารประกอบในโตรเจนติดภูมิ และมักจะมีในโตรเจน 1 หรือ 2 อะตอนอยู่ในวง ส่วนใหญ่จะมีออกซิเจนเป็นองค์ประกอบด้วย เมื่อทำปฏิกิริยากับสารละลายกรด phosphoric acid

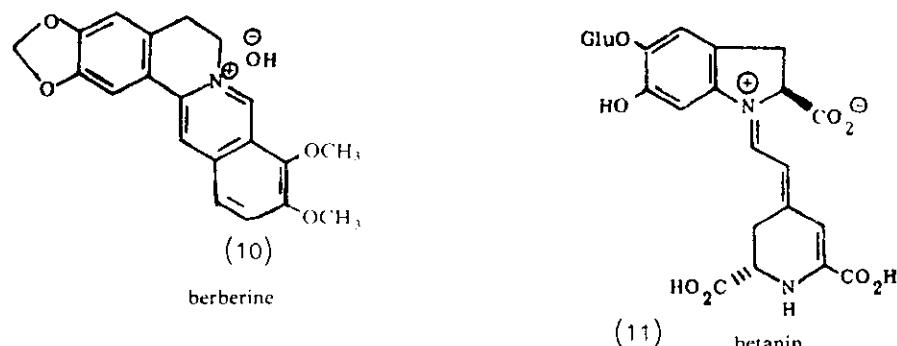
อัลคาโลย์ดเป็นสารประกอบในโตรเจนติดภูมิ และมักจะมีในโตรเจน 1 หรือ 2 อะตอนอยู่ในวง ส่วนใหญ่จะมีออกซิเจนเป็นองค์ประกอบด้วย เมื่อทำปฏิกิริยากับสารละลายกรด phosphoric acid

photungstic, phosphomolybdic, picric, potassium mercuri – iodide และอื่น ๆ จะให้ตะกอนที่ไม่ละลายในเรอเจนต์นั้น ซึ่งตะกอนเหล่านี้มักจะมีรูปทรงของผลึกเฉพาะตัว ช่วยในการพิสูจน์เอกสารกัญณ์ของอัลคาลอยด์ได้

อัลคาลอยด์ส่วนใหญ่ที่แยกออกมายังไง มักจะเป็นผลึกที่สามารถหาขุดหลอมเหลวหรือห่วงของการสลายตัว (decomposition range) ได้ ไม่ละลายน้ำส่วนน้อยที่เป็นยางเหนียว และบางตัว เช่น nicotine (8) และ coniine (9) เป็นของเหลวที่ละลายน้ำได้ ไม่มีสี ยกเว้นบางตัวที่เป็นสารประกอบเชิงช้อนที่มีสี โรเมติกสูญจะมีสี เช่น berberine (10) มีสีเหลือง betanin (11) มีสีแดง



โดยทั่วไปแล้วอัลคาลอยด์ที่เป็นเบสอิสระละลายได้เฉพาะในตัวทำละลายอินทรี ส่วนพวก pseudo, protoalkaloid และเกลือของอัลคาลอยด์ละลายน้ำได้



อัลคาลอยด์เกือบทั้งหมดจะมีรสมและ optically active (laevorotatory)

7.2 หลักทั่วไปในการตรวจวิเคราะห์เพื่อหาและแยกอัลคาloyด์จากพืช

1. การเก็บตัวอย่างพืช

ในการตรวจวิเคราะห์พืช เราต้องการเนื้อเยื่อของพืชที่สด เพราะไม่ต้องการให้พืชเกิดขบวนการเปลี่ยนแปลงทางเคมี จึงแนะนำให้จุ่มลงในแอลกอฮอล์ที่เดือดทันทีที่เก็บตัวอย่าง แต่ส่วนใหญ่ไม่สะดวกในการทำเช่นนั้น จึงมักทำให้ตัวอย่างพืชแห้ง ก่อนที่จะส่งมายังผู้ทำการวิเคราะห์

การทำตัวอย่างให้แห้ง ต้องควบคุมภาวะของบวนการเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเคมี คือ ต้องทำให้แห้งเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ และไม่ใช้ความร้อนสูง ส่วนใหญ่จะทำโดยตากในที่มีแดดบ้างและมีลมโกรกดี การทำตัวอย่างพิชให้แห้งนี้เป็นวิธีที่ดี เพราะสามารถเก็บตัวอย่างได้นาน

แต่มีตัวอย่างพิชนางชนิดที่ไม่สามารถวิเคราะห์ได้เมื่อทำให้แห้ง เช่น น้ำมันหอมระเหย (essential oil) เพราะจะเกิดการเปลี่ยนแปลงทางเคมี หรือปริมาณของน้ำมันหอมระเหยจะเปลี่ยนแปลงไปตามสภาพของตัวอย่าง

สิ่งที่สำคัญที่สุดในการเก็บตัวอย่างพิช คือ ต้องไม่มีสิ่งเจือปนอื่น ๆ ปนอยู่ เช่น หญ้าที่ขึ้นบริเวณใกล้เคียง เชื้อรา แบคทีเรีย หรือส่วนของพิชที่ขึ้นอยู่ใกล้เคียง เช่น เก็บตัวอย่างเห็ดรา (fungi) ที่ขึ้นอยู่บนพืชอื่น ต้องไม่ให้มีส่วนของพิชที่เห็ดราแน่นขึ้นอยู่ดินมาด้วย

2. การตรวจหาอัลคาโลยด์

รีอเจนต์ส่วนใหญ่ที่ใช้ในการตรวจหาอัลคาโลยดในพิชตัวอย่างมักประกอบด้วยโลหะหนักที่มีน้ำหนักอะตอมมาก เช่น ปรอท, บิสมัท, ทังสเตน หรือไอโอดีน ที่เป็นเช่นนี้ เพราะอัลคาโลยด์สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะหนักให้ตกกอง รีอเจนต์ที่นิยมใช้ คือ

Mayer's reagent เป็นรีอเจนต์ที่นิยมใช้มากที่สุด เป็นสารละลายน้ำของโป๊ಡาเซ-เชี่ยมไอโอดีด กับเมอร์คิวริกไอโอดีด

Bouchardat's reagent; Wagner's reagent เป็นสารละลายน้ำของโป๊ಡาเซ-เชี่ยม-ไอโอดีดและไอโอดีน เป็นรีอเจนต์ที่ให้ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยแอลูมิเนียมกับอัลคาโลยด์

Silicotungstic acid reagent เป็นสารประกอบเชิงซ้อนของซิลิคอนไดออกไซด์ และทังสเตนไตรออกไซด์

Dragendorff's reagent เป็นสารละลายน้ำของบิสมัทในเครท โป๊ଡาเซ-เชี่ยม-ไอโอดีด และกรดในตริก เป็นสเปรย์รีอเจนต์ให้จุดสีส้มกับอัลคาโลยด์ แต่สารประกอบที่มีพันธะไม่อ่อนตัว เช่น coumarin และ 2-pyrone กลับไม่จุดสีส้มกับรีอเจนต์นี้ เช่นกัน

นอกจากอัลคาโลยด์แล้ว ยังมีสารประกอบบางพวกที่ให้ตกกองกับโลหะหนักได้ เช่น โปรตีน, coumarin, 2-pyrone, hydroxyflavone และแทนนิน ซึ่งทำให้การทดสอบพิศพลดลัดดังนั้น เมื่อผลการทดสอบเป็นบวกในครั้งแรกแล้ว ต้องทำการทดสอบใหม่ให้แน่ใจอีก โดยการสกัดซ้ำ

สามารถตรวจหาสารประทับตราอุดตีด้วยวิธี Wall procedure

ประทับตราด้วยการสกัดพืชตัวอย่างที่แห้ง 20 กรัมด้วยเอทานอล 80% โดยการรีฟลักซ์ หลังจากทำให้เย็นแล้วกรอง ล้างตัวอย่างพืชที่ถังอยู่ด้วย 80% เอทานอล รวมสารละลายเข้าด้วยกัน ระเหยตัวทำละลายออกจนหมด ล้างส่วนที่เหลือ (residue) ในน้ำ กรอง แล้วทำให้เป็นกรดด้วย 1% กรดไฮโดรคลอริก ทดสอบว่ามีอัลคาโลยดในพืชตัวอย่างนั้นหรือไม่ โดยตกลงกันใน Mayer's reagent หรือ silicotungstic acid ถ้าพบว่ามีอัลคาโลยดจริง ต้องทดสอบให้แน่ใจอีกครั้ง โดยทำการสกัดใหม่อีกครั้งด้วยสารละลายกรด และถ้าสารละลายกรดนั้นชักคงให้ตกลงกันรีเอเจนต์ทั้งสอง ก็แสดงว่าในพืชนั้นมีอัลคาโลยดอยู่จริง

Kiang – Douglass procedure

เปลี่ยนเกลืออัลคาโลยด (ซิเตรท, ทาร์เตท หรือเลคเตท) ที่อาจมีอยู่ในพืชให้เป็นเบส อิสระ โดยเติมสารละลายแอมโมเนียมไนเตรตเจือจางลงในตัวอย่างพืชแห้งที่บดแล้ว สกัดด้วยคลอร์ฟอร์ม ระเหยตัวทำละลายออกแล้วทำการละลายให้เป็นเกลือไฮโดรคลอไรด์ โดยใช้ 2 นอร์มัลกรดไฮโดรคลอริก เพื่อแยกอัลคาโลยดออกจากส่วนที่เหลือ กรอง ตรวจหาอัลคาโลยด โดยใช้ Mayer's, Dragendorff's หรือ Bouchardat's reagent

ข้อเสียของวิธีนี้คือ ไม่สามารถทำการประทับตราโดย quaternary ammonium ให้เป็นเบส อิสระได้ด้วยแอมโมเนียม จึงบังคับอยู่ในพืช ทำให้ไม่สามารถตรวจหาได้

3. การสกัดอัลคาโลยดจากตัวอย่างพืช

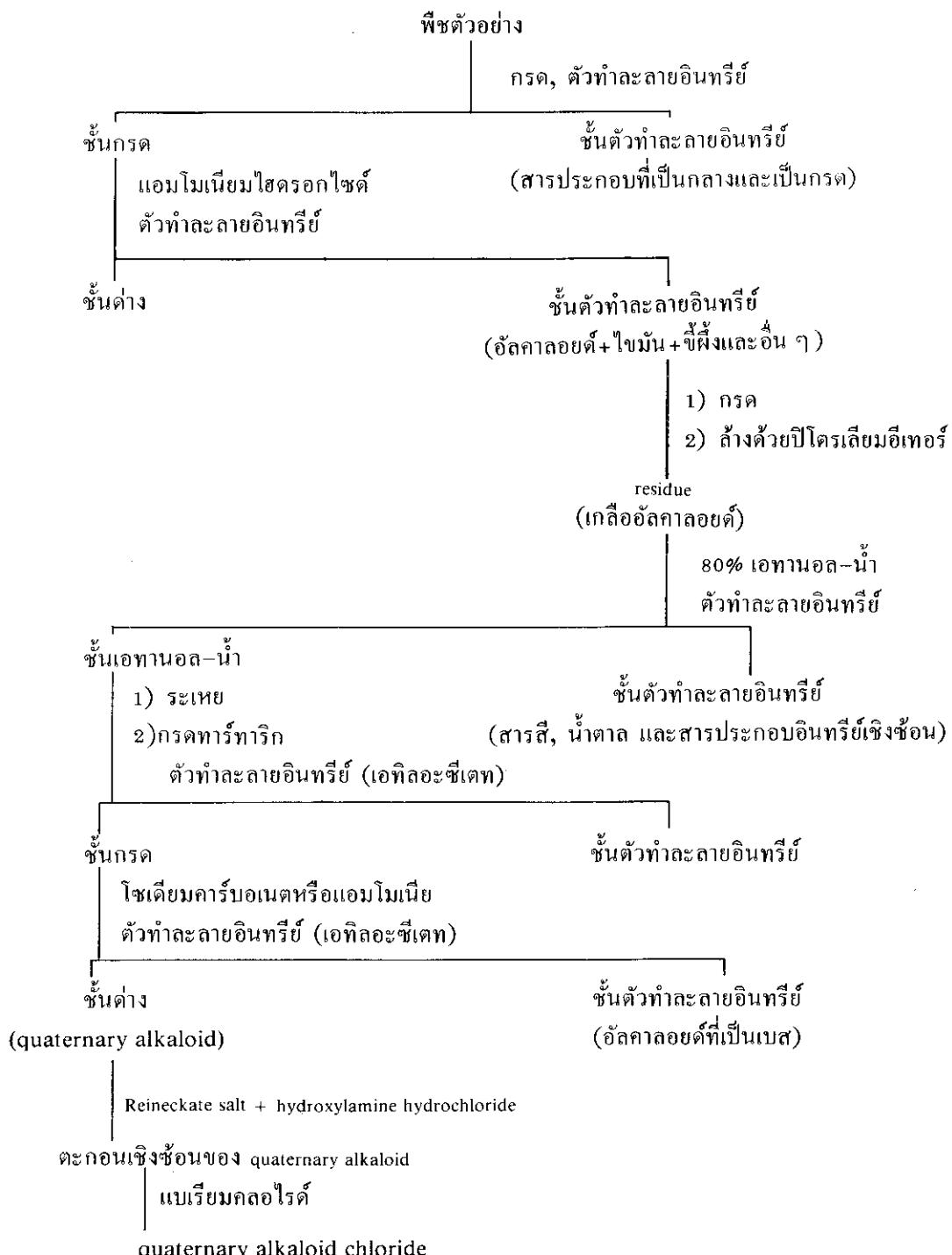
โดยใช้คุณสมบัติที่เป็นเบสของอัลคาโลยดในการแยก คือ ทำการละลายอัลคาโลยดให้เป็นเกลือ โดยใช้กรดไฮโดรคลอริก, ซิตริก หรือทาร์เตท กำจัดสารประกอบที่เป็นกลางและเป็นกรดที่อยู่ในสารละลาย โดยการสกัดกับตัวทำละลายอินทรีย์ แล้วทำการละลายในชั้นน้ำให้เป็นด่าง แยกอัลคาโลยดออกมา โดยสกัดกับตัวทำละลายที่เหมาะสม แต่เนื่องจากในใบหรือเมล็ดพืชมักจะมีสารประกอบที่ไม่มีข้าว เช่น ไขมัน และไขป่องเป็นจำนวนมาก ซึ่งจะทำให้เกิดปัญหานในการแยก เพราะจะเกิดการเขวนลดลงในสารละลาย จึงต้องกำจัดออกก่อน โดยให้ปีโตรเลียมอีเทอร์ไนล์ผ่านส่วนของพืชนั้น ถึงแม่ว่าสารประกอบอัลคาโลยดส่วนใหญ่ไม่ละลายในปีโตรเลียมอีเทอร์ แต่ก่อนที่จะทำขั้นตอนนี้ ต้องตรวจสอบให้แน่ใจก่อนว่ามีอัลคาโลยดในพืชตัวอย่างจริง โดยการตกลงกันรีเอเจนต์ที่ให้ตกลงกันกับอัลคาโลยด ถ้าพบว่ามีและบางตัวสามารถละลายในปีโตรเลียมอีเทอร์ได้ จะต้องทำตัวอย่างพืชให้ชั้นด้วยสารละลายกรดในน้ำ

เพื่อเปลี่ยนอัลคาโลยด์ทั้งหมดให้เป็นเกลือที่ไม่ละลายในปิโตรเลียมอีเทอร์ก่อน

หลังจากเอาไปมันออกจากตัวอย่างพืชแล้ว นำมาสกัดต่อ กับน้ำ/เอทานอลหรือเมทานอล หรือกับสารละลายที่เป็นกรดของแอลกอฮอล์ในน้ำ อัลคาโลยด์ที่อยู่ในพืชส่วนใหญ่จะอยู่ในรูป เกลืออินทรีย์ ซึ่งสามารถละลายได้ใน 95% เอทานอล พากสารสี, น้ำตาล และสารประกอบอินทรีย์เชิงช้อนอื่น ๆ จะถูกกำจัดออกไป แต่เกลือเชิงช้อนของกรดอินทรีย์และอนินทรีย์บางส่วนจะถูกกำจัดออกไปด้วย

ระหว่างแอลกอฮอล์ออกจนได้สารเหลวๆ แล้วคิมสารละลายกรดในหัวกับตัวทำละลายอินทรีย์ ในขันตอนนี้บางที่จะเกิดตะกอนหรือการแขวนลอย ทำสารละลายในชั้นน้ำให้เป็นด่างด้วยโซเดียมคาร์บอนเนตหรือเอมโนนีย แล้วสกัดอีกด้วยตัวทำละลายที่เหมาะสม เช่น ไฮคลอโรฟอร์มหรือเอทิลอะซิเตท ทำสารละลายอินทรีย์ที่มีอัลคาโลยด์อยู่ด้วยให้ปราศจากน้ำ โดยใช้โซเดียมชัลเฟต (แมกนีเซียมชัลเฟต์จะรวมตัวกับอัลคาโลยด์พากที่เป็นเบนโซก เนื่องจากเป็นสารที่ค่อนข้างเป็นกรด) กรองแล้วระเหยตัวทำละลายออกจะได้ crude alkaloid residue ในชั้นน้ำที่เป็นด่างน้ำอาจมี quaternary alkaloid อยู่ ต้องทดสอบโดยใช้เรอเจนต์ที่ให้ตะกอนกับอัลคาโลยด์ ถ้ามีต้องแยกออกโดยดักตะกอนกับสารละลาย Reineckate salt (สารละลายเอทานอลของ ammonium reineckate $[NH_4(Cr(NH_3)_2(SCN)_4]$) และ hydroxylamine hydrochloride) กรองแล้วเติมแอกซิโตัน : น้ำ (1 : 1) ลงไป ตะกอนเชิงช้อนนี้จะละลายหลังจากใส่เงินชัลเฟตลงไป (เพื่อทำสารละลายให้บริสุทธิ์ขึ้น) เติมแบบเรียบคลอไรด์ 1 equivalent เพื่อเปลี่ยนให้เป็นเกลือคลอไรด์ของอัลคาโลยด์

แผนภูมิแสดงการแยกอัลคาโลยด์จากพืชตัวอย่าง



วิชีวิชีนี่ที่ใช้ในการสกัดอัลคา洛ยด์คือ เปลี่ยนเกลืออัลคาโลยด์ให้เป็นเบสอิสระโดยใช้เอมโมเนีย แล้วสกัดออกโดยใช้ตัวทำละลายที่เหมาะสม ในกรณีนี้จะได้ทั้งสารประกอบที่เป็นกลางและเป็นกรดอยู่ด้วย ซึ่งจะแยกออกได้โดยการทำสารละลายให้เป็นกรด, ด่าง ตามลำดับ วิธีนี้จะไม่สามารถเอา quaternary alkaloid ที่อาจมีอยู่ออกได้

4. การทำอัลคาโลยด์ที่ได้จากการสกัดให้นิรสุทธิ์

ในขั้นนี้จะเป็นการแยกอัลคาโลยด์แต่ละตัวออกจากอัลคาโลยด์ผสม ซึ่งสามารถทำได้หลายวิธี ดังนี้

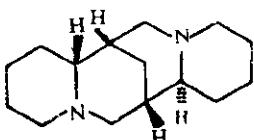
ก. การตกรถึกโดยตรง

ถึงแม้ว่าวิธีนี้จะเป็นวิธีที่ง่ายที่สุด แต่ก็ไม่สามารถที่จะแยกสารออกมานิรสุทธิ์ได้ นอก จากในสารผสมนั้นมีอัลคาโลยด์ตัวใดตัวหนึ่งอยู่เป็นจำนวนมาก หรือไม่ละลายในตัวทำละลาย ที่ใช้ แล้วจึงใช้โกรนาโตกราฟีหรือเทคนิคอื่น ๆ

ตัวทำละลายที่นิยมใช้ในการตกรถึกคือ เมทานอล สารละลายเอทานอลในน้ำ, เมทานอล- คลอโรฟอร์ม, เมทานอล-อีเทอร์, เมทานอล-แอซีโคน และ เอทานอล-แอซีโคน

ข. การกลั่นโดยใช้อ่อนน้ำ

อัลคาโลยด์ซึ่งมีน้ำหนักไม่เด่นมาก จะยังคงอยู่ในขวดกลั่น เมื่อทำการกลั่นโดยใช้อ่อนน้ำ ยกเว้น coniine (9), nicotine (8) และ sparteine (12) ซึ่งเป็นอัลคาโลยด์ที่มีน้ำหนักไม่เด่นน้อย จะออกมานอกไปน้ำ



(12) sparteine

ค. การทำโกรนาโตกราฟี

เทคนิคที่นิยมใช้คือ thin – layer chromatography (TLC) preparative thin – layer chromatography (PLC) และ gas chromatography (GC) โดยใช้เทคนิคใดเทคนิคนั่งหรือหดยหดเทคนิค ขึ้นกับชนิดและปริมาณของอัลคาโลยดในพืชนั้น ๆ

ในกรณีที่มีสารหลายชนิดและปริมาณมาก นิยมใช้ column chromatography เพราะสามารถแยกสารได้เกือบทุกตัว ตั้งแต่สารที่มีขั้วต่ำสุดจนถึงสูงสุด โดยใช้ตัวทำละลายที่มีสภาพขั้วต่าง ๆ กันจากน้อยไปมาก ในการจะสารออกจากคลุมน้ำ

7.3 วิธีทั่วไปในการหาสูตรโครงสร้างของอัลคาโลยด์

หลังจากทำอัลคาโลยด์ที่แยกได้ให้บริสุทธิ์แล้ว ต้องนำมาหาสูตรโครงสร้างซึ่งทำได้ทั้งโดยขบวนการทางเคมีและภาษาภาพ ตามขั้นตอนด่อไปนี้

1. การวิเคราะห์โดยปริมาณ

เพื่อคุ้ว่าอัลคาโลยด์นั้นมีประกอบด้วยธาตุ C, H, N หรือ C, H, N และ O

2. การวิเคราะห์โดยคุณภาพ

เพื่อคุ้ว่ามีธาตุต่าง ๆ ปริมาณเท่าใด เพื่อนำไปวิเคราะห์หาสูตรเอมไพลิกัล น้ำหนักโมเลกุล และสูตรโครงสร้างโมเลกุลได้

สำหรับอัลคาโลยด์ที่ optical active ต้องวัด specific rotation ด้วย

3. หาฟังก์ชันนัลของออกซิเจน

หลังจากพบว่ามีออกซิเจนในโมเลกุลต้องทดสอบว่าออกซิเจนที่มีอยู่นั้นอยู่ในรูปใดบ้าง ดังนี้

ก. หมู่ไฮดรอกซิล [—OH]

ถ้าอัลคาโลยด์มีหมู่ไฮดรอกซิลอยู่ จะทำปฏิกิริยากับแอกซิทิกแอนไฮไดรต์ แอซิทิก酇โอลิโคโร์ด หรือเบนโซอิลิโคโร์ด ให้อีสเทอร์ หลังจากพบว่ามีหมู่ไฮดรอกซิลแล้ว ต้องหาว่าอยู่ในรูปของ แอกโซอิลิก [R—OH] หรือฟีโนอิลิก [Ar—OH] โดย

ถ้าเป็น ฟีโนอิลิก อัลคาโลยด์นั้นจะละลายได้ในสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์และกลั่น ตกรตะกอนใหม่ในการนับน้ำได้ออกไซด์ นอกจานนี้จะให้สีม่วงกับสารละลายเฟอร์ริก酇โอลิโคโร์ด

ถ้าผลการทดสอบเป็นลบ แสดงว่าหมู่ไฮดรอกซิลควรอยู่ในรูป แอกโซอิลิก ซึ่งจะทดสอบได้โดยการใช้สารดูด้น้ำ และจะเกิดปฏิกิริยากับสารออกซิไดซ์ได้

ข. หมู่คาร์บอไฮด์ริก $\left| \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}—\text{OH} \end{array} \right|$

ถ้าอัลคาโลยด์ละลายได้ในสารละลายโซเดียมคาร์บอเนต หรือเอมโมเนีย แสดงว่ามี หมู่คาร์บอซิลลิคด้วย นอกจานนี้ยังสามารถให้อีสเทอร์ได้

ค. หมู่ออกไซด์ $\left| \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}—\text{C} \end{array} \right|$

ถ้ามีหมู่ออกโซอิลิกด้วยอัลคาโลยด์นั้นจะสังเคราะห์สารประกอบ oxime semicarbazone และ phenylhydrazone ได้

ง. ถ้าอัลคาโลยด์นั้นถูกไฮโดรไลซ์ได้ และจากการวิเคราะห์ผลที่ได้จะบอกได้ว่า

อัลคาลอยด์นั้นเป็น เอสเทอร์, เลตโต่น, เอไมด์, lactam หรือ betaine ($\text{Me}_3\overset{\oplus}{\text{N}}\text{CH}_2\text{CO}_2^-$)

ก. หมู่เมทอกซี [—OMe]

การวิเคราะห์ทำหมู่เมทอกซีสามารถทำได้โดยใช้วิธี Zeisel โดยให้ความร้อนอัลคาลอยด์ กับกรดไฮดริกออกซิคเข้มข้นที่จุดเดือด (126°C) หมู่เมทอกซีจะถูกเปลี่ยนให้เป็นเมทิลไอโอดีด ซึ่งจะขันและหาปริมาณได้โดยให้ทำปฏิกิริยากับสารละลายเงินในเตรทในอุตสาหกรรม และชั่งน้ำหนักเงินไอโอดีดที่ได้

ก. หมู่เมทิลén ไอกออกซี [—OCH₂O—]

วิเคราะห์ทำหมุนได้โดยนำอัลคาลอยด์ไปทำปฏิกิริยากับกรดไฮโคลอโริกหรือซัลฟูริก ฟอร์มัลดีไฮด์ที่เกิดขึ้นจะเป็นตัวบอกว่ามีหมุนหรือไม่ และปริมาณของฟอร์มัลดีไฮด์จะบอกว่า มีหมุนกี่หมู่

4. การหาชนิดของไนโตรเจน

ก. จากปฏิกิริยาระหว่างอัลคาลอยด์กับแอลกิลออกไซด์, เมทิลไอโอดีด หรือกรด ในครัตส จะบอกชนิดของไนโตรเจนในอัลคาloyด์ได้ เช่น ผลการทดลองที่ได้จากปฏิกิริยาดังกล่าวเป็นลบทั้งหมด หรืออัลคาลอยด์นั้นทำปฏิกิริยาได้กับ 30% ไฮโตรเจนเปอร์ออกไซด์แล้ว ให้อเมเนียมออกไซด์ แสดงว่าไนโตรเจนอยู่ในรูปของไนโตรเจนติดภูมิ

ก. จากการกลั่นอัลคาลอยด์กับสารละลายโพเปเตสเซี่ยมไฮดรอกไซด์ในน้ำ ทำให้ทราบถึง ชนิดและจำนวนของหมู่อัลกิลที่เกาะกับไนโตรเจน คือ ถ้ามีเมทิโลเมน, ไดเมทิโลเมน หรือ ไตรเมทิโลเมนเกิดขึ้น แสดงว่ามีหมู่เมทิลเกาะกับไนโตรเจน 1, 2 หรือ 3 หมู่ตามลำดับ และ ถ้ามีแอมโมเนียนียเกิดขึ้น แสดงว่าไนโตรเจนอยู่ในรูปของหมู่อะมิโน

ก. เมื่อให้ความร้อนอัลคาลอยด์กับกรดไฮดริออกซิคที่ $150 - 300^\circ\text{C}$ ภายใต้ความดันหมุน เมทิลที่เกาะกับไนโตรเจนจะหลุดออกมารูปของเมทิลไอโอดีด วิธีนี้ทำให้บอกได้ว่ามีหมู่เมทิล ที่เกาะกับไนโตรเจนหรือไม่ และมีกี่หมู่ (คูช้อ 3 ง)

ก. อัลคาลอยด์ที่ถูกไฮโตรไอลซ์ได้ แสดงว่ามีไนโตรเจนอยู่ในรูปของเอไมด์, lactam หรือ betaine (คูช้อ 3 ง)

ก. ปฏิกิริยา Hofmann's exhaustive methylation, Emde degradation, von Braun's method เป็นปฏิกิริยาสำคัญในการหาชนิดของไนโตรเจน โดยอาศัยการเปิดวงแยเทอโร และมีการขัดในไนโตรเจน ซึ่งจะกล่าวโดยละเอียดในหัวข้อต่อไป

5. การใช้ปฏิกิริยาเคนี

ก. การหาพันธะไม่สมดุลในอัลคาลอยด์ โดยใช้ปฏิกิริยาการเพิ่มเข้าของไนโตรมีนหรือกรด

แอโอลเจน หรือจากการที่สามารถจะรับหมู่ไฮดรอกซิลเมื่อทำปฏิกิริยากับสารละลายเจือจางของ เปอร์แมงกานเนตในด่าง ปฏิกิริยารีดักชันโดยใช้เดี่ยมอมลักษณ์, ใช้เดี่ยมในเอทานอล, ดีบุกในกรดไฮโดรคลอริก และอื่น ๆ ก็สามารถอนุมัติได้ว่า อัลคาลอยด์นั้นมีพันธะไม่อิ่มตัวหรือไม่

แต่ปฏิกิริยาเหล่านี้อาจทำให้เกิดการสลายตัวหรือเปิดวงได้ ซึ่งจะแก้ไขได้โดยใช้สารรีดิวส์ที่อ่อนลง เช่น ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์และโซเดียม บอร์ไฮไดรด์ แต่โซเดียมในแอนโนมีนีเยหลวงจะเกิดการแตกสลายแบบ Emde แทน

ข. ปฏิกิริยาออกซิเดชัน เป็นวิธีที่สำคัญในการวิเคราะห์หาโครงสร้างของอัลคาลอยด์ โดยการเปลี่ยน “ความแรง (strength)” ของสารออกซิไดซ์ จะทำให้ได้ผลิตผลแตกต่างของออกไซป์

ตัวอย่าง สารออกซิไดซ์ที่มีความแรงต่าง ๆ กัน

สารออกซิไดซ์อ่อน ๆ (Mild oxidation) เช่น ใช้ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์, โอโซน, ไอโอดีนในเอทานอล, $K_2(Fe(CN)_6$ ในด่าง

สารออกซิไดซ์ปานกลาง (Medium or moderate oxidation) เช่น โป๊ಡສเซียนเปอร์-แมงกานเนตในกรดหรือด่าง, โกรนิกออกไซด์ในกรดເອື້ອີກ

สารออกซิไดซ์ที่รุนแรง (Vigorous oxidation) เช่น ໂປແສເຊີຍໄດ້ໂຄຣເນດໃນກຽດຫັດ-ຟຸງກີ, ໂກຮນິກອອກໄຈດີໃນກຽດຫັດຟຸງກີ, ກຽດໃນຕົກເທິ່ນຫັນ, ແມ່ງການສຳໄດ້ອອກໄຈດີໃນກຽດຫັດຟຸງກີ

ก. การหลอมอัลคาโลยด์กับโป๊ଡສເຊີຍ ไฮดรอกไซด์ ทำให้เกิดการแตกหัก ขบวนการนี้จะบอกรถึงชนิดของนิวเคลียลีสของโมเลกุล (ดูข้อ 4. ข)

4. การกลั่นกับฟลังส์ก๊าซ มักจะให้ผลิตผลเหมือนกับผลิตผลที่ได้จากการหลอมกับโป๊ଡສເຊີຍ ไฮดรอกไซด์ ยกเว้นเมื่ออัลคาโลยด์นั้นมีออกซิเจนซึ่งจะถูกจัดออก

จ. ปฏิกิริยาการแตกสลาย ซึ่งจะกล่าวในหัวข้อที่ 7.4 ต่อไป

6. ขบวนการทำงานภายใน

มักจะใช้ควบคู่ไปกับขบวนการทำงานทางเคมีในการหาโครงสร้างของอัลคาโลยด์ ดังนี้

ก. อุตตรา ໄວໂຄຣສເປັກໂຕຣສໂໂປ່ງ ใช้ในการแสดงความสัมพันธ์ระหว่างหมู่ฟังก์ชันน้ำด้วยเฉพาะอย่างยิ่งคอนจูเกชัน เช่น คอนจูเกชันระหว่างคาร์บอน-คาร์บอนพันธะคู่หรือพันธะสาม 2 หรือ 3 คู่, ระหว่างคาร์บอน-คาร์บอน และคาร์บอน-ออกซิเจนพันธะคู่, ระหว่างพันธะคู่กับวงอะโรເມຕິກ และระหว่างวงอะโรເມຕິກด้วยกันเอง นอกจากนี้อาจบอกร่องรอยและตำแหน่งของหมู่แทนที่ที่เก้าอี้กับการบอนของระบบคอนจูเกตได้อีกด้วย

ข. ອັນຟຣາຣຄສເປັກໂຕຣສໂໂປ່ງ บอกรว่าอัลคาโลยด์นั้นมีหมู่ฟังก์ชันนັລະໄຣหรือໄມ້ນີ້ອະໄ

เนื่องจากหมู่ฟังก์ชันนั้นมีหนึ่ง ๆ นั้นจะให้ absorption band เลยพาตัว คือ จะมีดักลีนแสงที่ความถี่เฉพาะตัว ถึงแม้จะอยู่ในสารประกอบต่างชนิดกันก็ตาม เช่น

หมู่ —OH	ของแอลกอฮอล์	ดักลีนอย่างมากที่ $3,200 - 3,600 \text{ cm}^{-1}$
หมู่ —C=O	ของคิโตน	ดักลีนอย่างมากที่ $1,710 \text{ cm}^{-1}$
หมู่ —C≡N	ของคิโตน	ดักลีนอย่างมากที่ $2,250 \text{ cm}^{-1}$
หมู่ —CH ₃	ของคิโตน	ดักลีนอย่างมากที่ $1,450$ และ $1,375 \text{ cm}^{-1}$

ก. นิวเคลียเมอกเนติกสเปกตรอสโคปี บอกถึงตำแหน่ง ชนิด และหมู่ที่แสดงลักษณะของประตอนที่พิจารณา ดังนี้

- จำนวนของ signal บอกว่าในโมเลกุลนั้นมีประตอนต่างชนิดกันกี่ชนิด
- ตำแหน่งของ signal บอกถึงชนิดของประตอน เช่น อาร์เมติก อาร์บิเฟติก เป็นประตอนชนิดปฐมภูมิ, ทุติยภูมิ, ตติยภูมิ, เบนไไซลิก, ไวนิลิก, อาร์ทีลินิก หรืออยู่ติดกับไฮโลเจนหรือกับอะตอมหรือหมู่อื่น
- intensity ของ signal บอกถึงจำนวนของประตอนแต่ละชนิด
- splitting ของ signal บอกถึงจำนวนของประตอนที่อยู่ติดกับประตอนที่พิจารณา
- แมสสเปกตรอสโคปี บอกถึงน้ำหนักโมเลกุลที่แน่นอนของอัลคาลอยด์ ซึ่งจะนำไปหาสูตรโมเลกุลได้
 - คุณสมบัติทางกายภาพอื่น ๆ เช่น จุดเดือด จุดหลอมเหลว การละลาย ค่า specific rotation และอื่น ๆ

7. การสังเคราะห์

หลังจากหาสูตรโครงสร้างของอัลคาลอยด์โดยกระบวนการต่าง ๆ ข้างต้นแล้ว การสังเคราะห์ก็มีส่วนช่วยในการพิสูจน์เป็นครั้งสุดท้ายว่า อัลคาลอยด์นั้นมีสูตรโครงสร้างเป็นไปตามที่วิเคราะห์ไว้จริง นอกจากนี้ยังใช้เป็นวิธีในการผลิตอัลคาลอยด์แทนที่จะใช้แยกจากพืชซึ่งบางครั้งจะได้ปริมาณน้อยและยุ่งยาก

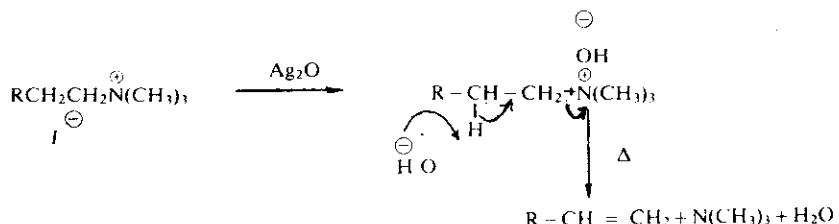
7.4 ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบต่าง ๆ

7.4.1 ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann

(Hofmann's exhaustive methylation reaction)

เนื่องจากอัลคาลอยด์ส่วนใหญ่มีในโครงเรือนอะตอมอยู่ในวง และถ้าในโมเลกุลนั้นมีไฮdroเจนอยู่ในตำแหน่งใด ๆ ก็ต้องในโครงเรน จะสามารถเกิดปฏิกิริยาการแตกสลายให้โมเลกุลที่มีพันธะกู่ เนื่องจากมีการขัดขวางในโครงเรนออกมานาจากโมเลกุลในรูปของเอมีน ซึ่งปฏิกิริยาการแตก

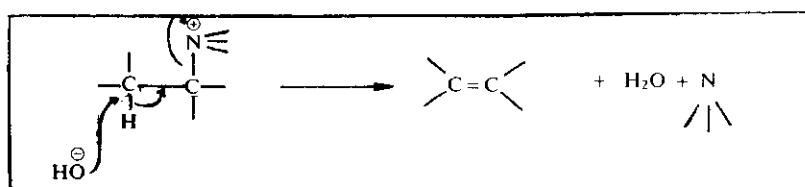
สารบันจี้จะเกิดขึ้นเมื่อทำในไตรเจนน้ำที่เป็น quaternary ammonium hydroxide โดยการทำปฏิกิริยาการเพิ่มหมุ่นทิลที่ในไตรเจนด้วยเมทิลไอโอดีด และเปลี่ยนอนุมูลไอโอดีให้เป็นไครดรอกไซด์ด้วยเงินออกไซด์ หลังจากให้ความร้อนจะเกิดปฏิกิริยาการขัดน้ำและเอมีน ดังนี้



ถ้าวงแหวนไม่มีพันธะไม่อิ่มตัว (unsaturated bond) ต้องทำปฏิกิริยาการเพิ่มไครดรเจน ให้วงแหวนออกไซด์ แล้วนำมาทำปฏิกิริยากับเมทิลไอโอดีด เงินออกไซด์ที่ชื้น (สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่างเงินในเตรทกับโซเดียมไฮดรอกไซด์) ตามลำดับ เพื่อเปลี่ยนจากเกลือไอโอดีดเป็นไครดรอกไซด์ ผลิตผลในตอนนี้คือ quaternary methylammonium hydroxide เมื่อให้ความร้อนจะเกิดปฏิกิริยาการขัดน้ำโดยหมุ่นไครดรอกซิลติงโปรดตอนที่ดำเนินการนี้ต่อในไตรเจน อะตอนที่จะหลุดออกเป็นเอมีน มีการเปิดวงด้านเดียวกับบีตาไครดรเจนให้ไครดรคาร์บอนที่ไม่อิ่มตัว ซึ่งมักจะไอยโซเมอร์ไซด์ให้ก่อนจะเกิดเอมีน

กลไก

เป็นปฏิกิริยาการขัดออกแบบ E₂ (E₂ – elimination)

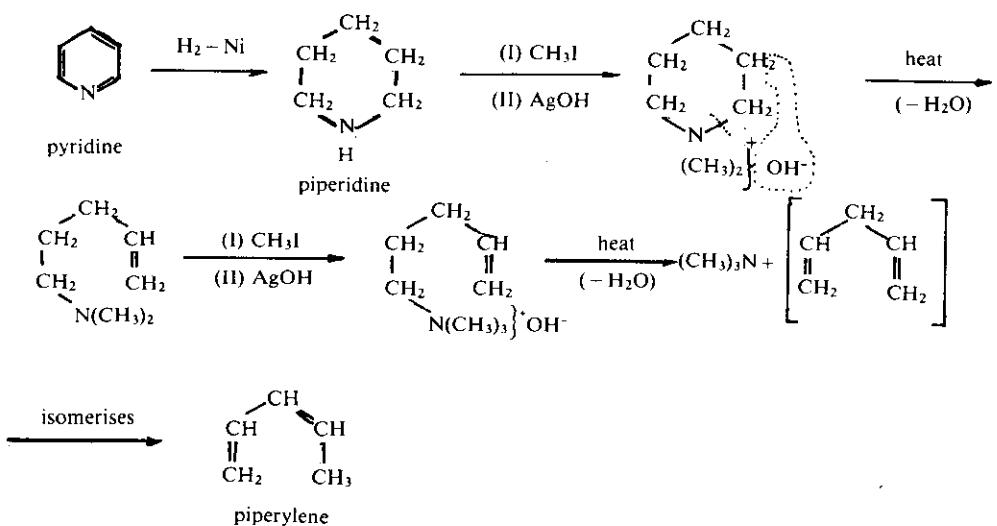


จำนวนครั้งในการทำปฏิกิริยาการแตกสลายด้วย Hofmann แล้วให้เอมีน ทำให้ทราบว่า โครงสร้างของโมเลกุลควรเป็นอย่างไร คือ

เมื่อทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann เพียงครั้งเดียว แล้วมีการขัดในไตรเจน แสดงว่าเกลือ quaternary เป็นเกลือเอมีนของโซ่เปิด แต่ถ้าในไตรเจนอยู่ในรูปวง การทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann ครั้งแรกจะเป็นการเปิดวงให้ olefinic amine เมื่อทำซ้ำอีกครั้งจึงจะมีการขัดในไตรเจน และถ้าในไตรเจนอยู่ตรงจุดเชื่อมต่อระหว่าง 2 วง จะต้องทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann 3 ครั้ง จึงจะให้เอมีน

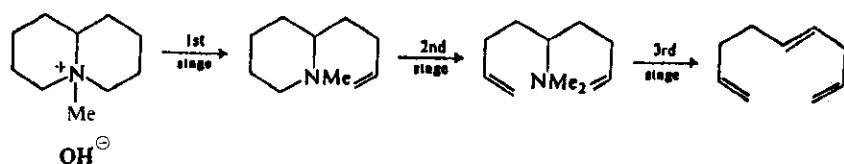
ตัวอย่างที่ 1 ไพริดีน

เนื่องจากไพริดีนเป็นโมเลกุลที่เป็นอะโรเมติก ดังนั้น เมื่อต้องการทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann จึงได้อ่อนน้อมนั่น ต้องทำปฏิกิริยาการแตกสลาย 2 ครั้ง และจะต้องทำปฏิกิริยาเพิ่มไชโตรเจนให้วางอะโรเมติก จนเป็นสารประกอบอิมตัวเสียก่อน ดังนี้

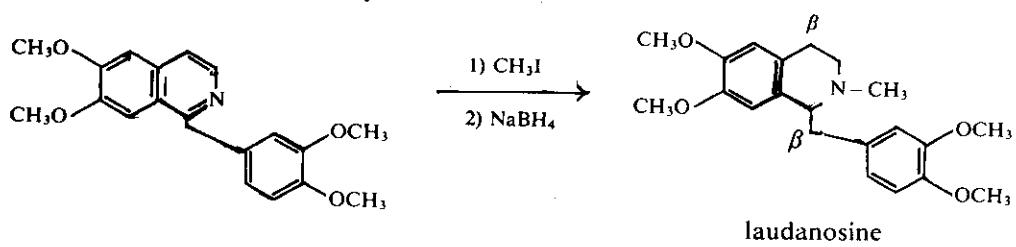


ตัวอย่างที่ 2 เกลือ N-methylquinolizidine

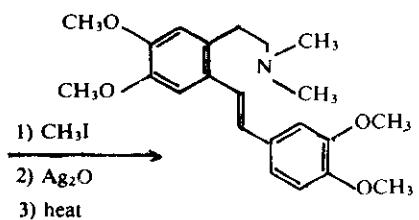
ในไตรเจนอยู่ตระจุดเชื่อมระหว่าง 2 วง ต้องทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann 3 ครั้ง ดังนี้



กรณีที่สารประกอบมีบีตา-โปรตอนหลายตำแหน่ง การเกิดปฏิกิริยาขึ้นกับสภาพกรดของบีตา-โปรตอน และเสถียรภาพของผลิตผลที่ได้ โดยบีตา-โปรตอนที่มีสภาพกรดสูงจะเกิดปฏิกิริยาก่อน และผลิตผลที่มีค่าอนุภาคสูงจะเป็นผลิตผลหลัก เช่น

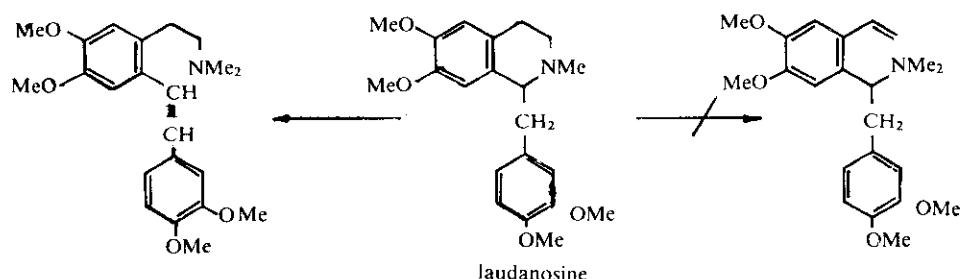


บีตา-ไชโตรเจน 2 ตำแหน่งที่มีสภาพกรดเท่ากัน

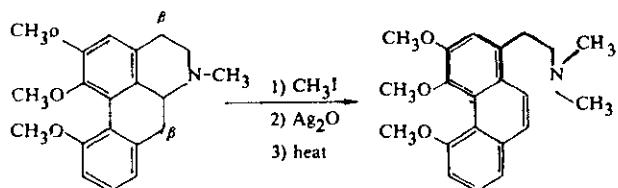


เพาะพันธุ์คุ้งที่เกิดขึ้นมีคอนจุเกชันสูงกว่า

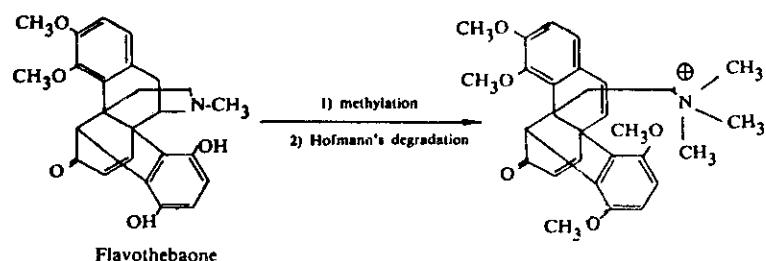
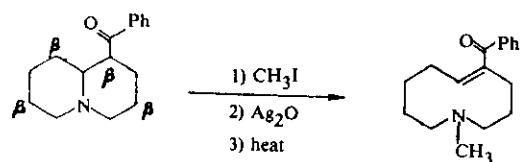
หน้า ๕๐



ตัวอย่างอื่น ๆ



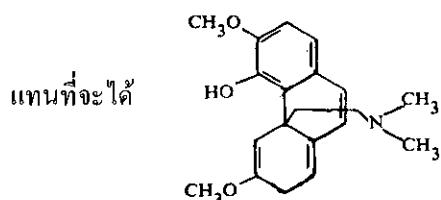
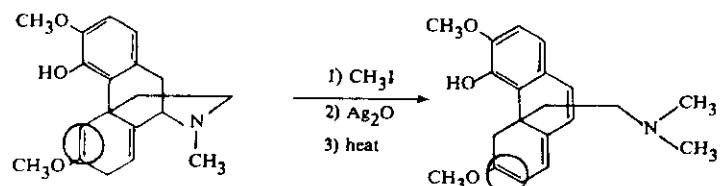
Aporphine alkaloid



ปฏิกิริยาข้างเคียง

เมื่อทำปฏิกิริยาการแตกสลายโดย Hofmann นั้น ไม่ได้อลีฟินเป็นผลิตผลเดียวเสมอไป นักจะมีปฏิกิริยาอื่นเกิดไปพร้อมกันด้วย เช่น

ก. เกิดการไอโซเมอไรซ์ของพันธะคู่ เพื่อให้ได้ผลิตผลที่มีค่อนขุกชันสูงขึ้น

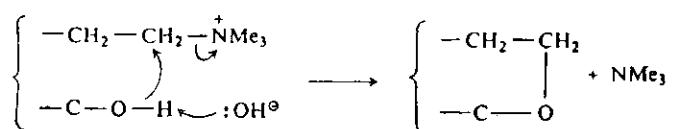


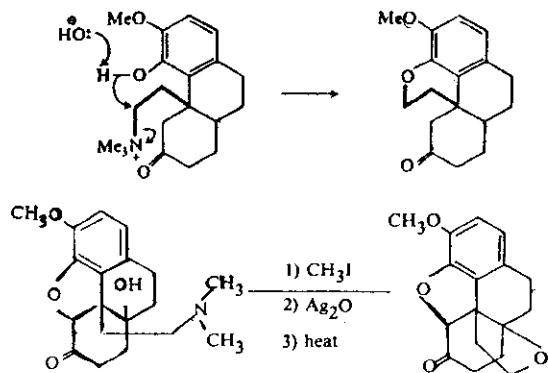
บ. การขัดโมเลกุลของเมทานอล คือ เกิดปฏิกิริยาผ่านกลไกแบบ S_N2 แทนที่จะเป็น E₂ โดยหมู่ไฮดรอกซิลไปดึงหมู่เมทิลจากเกลือ quaternary ให้อเมินกับเมทานอล ดังนี้



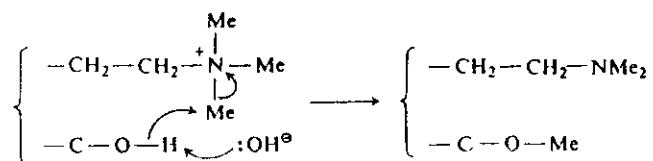
ก. การเกิดอีเทอร์ อัลคา洛ยด์ที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่ไฮดรอกซิล และอยู่ใกล้กับพันธะ carbon–oxygen ในโครงสร้าง เมื่อทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann จะมีปฏิกิริยาที่เกิดเนื่องจากไฮดรอกไซด์ที่เป็นหมู่แทนที่นี้ทำหน้าที่เป็นนิวเคลียติอิเล็กทรอนิกส์ จึงทำให้เกิดอีเทอร์ที่เกิดขึ้นนั้นอาจเป็นอีเทอร์ที่เป็นวงหรือโซ่เปิดก็ได้ ขึ้นกับโครงสร้างของอัลคาโลยด์ ดังนี้

(1) ให้อีเทอร์ที่เป็นวง เกิดเนื่องจากหมู่ไฮดรอกไซด์ทำหน้าที่เป็นนิวเคลียติอิเล็กทรอนิกส์ ไปสร้างพันธะกับอัลฟ่า-คาร์บอน และในโครงสร้างถูกจัดออกในรูปอเมิน ดังนี้

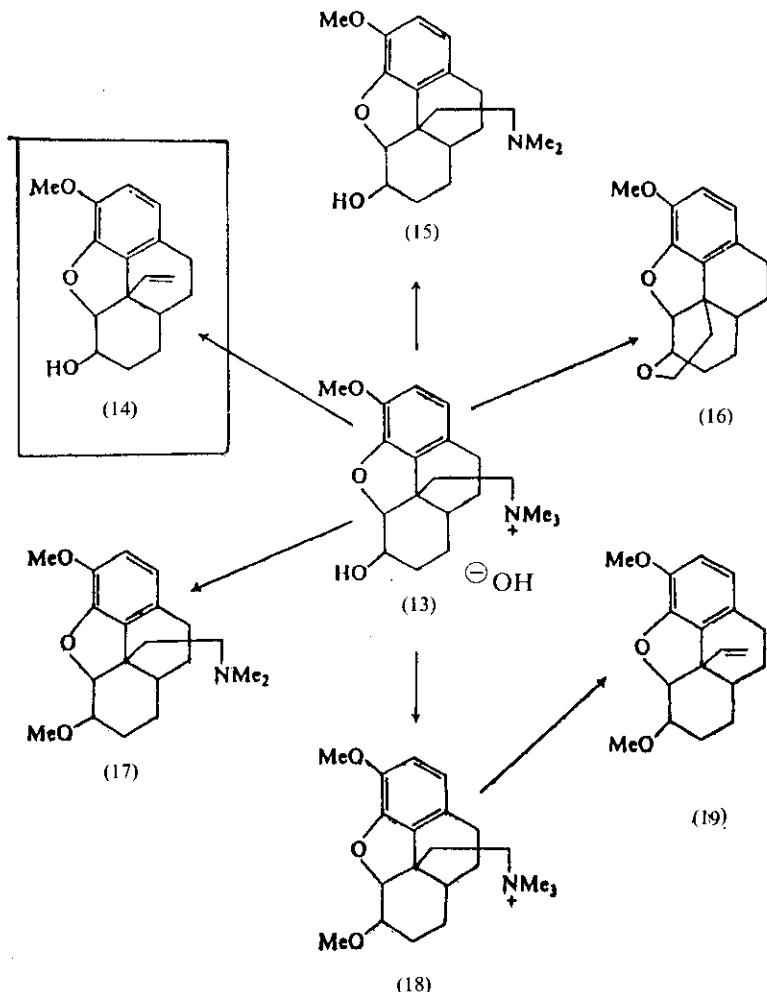




(2) ให้อีเทอร์โซ่เปิด เกิดเนื่องจากหมู่ไฮดรอกไซด์ไปดึงหมู่เมทิลที่เกาะอยู่กับไนโตรเจนที่มีประจุบวก ให้เมทิลอีเทอร์และเอมีนในโมเลกุลของอัลคาลอยด์ โดยไม่มีการหลุดออกของเอมีนจากโมเลกุล ดังนี้



ตัวอย่าง ที่แสดงให้เห็นว่า เมื่อนำอัลคาลอยด์ตัวหนึ่ง ๆ มาทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann จะให้ผลิตผลสมeseno เช่น การทำปฏิกิริยาการแตกสลาย γ -tetrahydrocodeimethine methohydroxide (13)



พบว่า ผลิตผล (14) ที่อยู่ในกรอบคือ ผลิตผลที่ได้จากปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann โดยตรง ส่วนผลิตผลอื่น ๆ นั้นเกิดดังนี้

เอmineชนิดตีนภูมิ (15) เกิดเนื่องจากปฏิกิริยาการขัดเมทานอล

อีเทอร์ที่เป็นวง (16) เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างหมูไอกروกซิลและอัลฟ้าcarbonyl ภายในโมเลกุลเดียวกัน มีการจัดในโครงสร้างในรูปเอmine

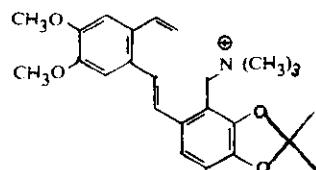
อีเทอร์ที่เป็นด (17) เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างหมูไอกروกซิลและหมูเมทิลของในโครงสร้างที่มีประจุบวกภายในโมเลกุลเดียวกัน

อีเทอร์โซ่เปิด (18) และเอมีนชนิดตี้กูมิ (15) เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างหมู่ไฮดรอกซิลของโมเลกุลหนึ่งและหมู่เมทิลของในโครงสร้างที่มีประจุบวกของอีกโมเลกุลหนึ่ง

โอลีฟิน (19) เกิดจากปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann ของอีเทอร์โซ่เปิด (18)

แบบฝึกหัด

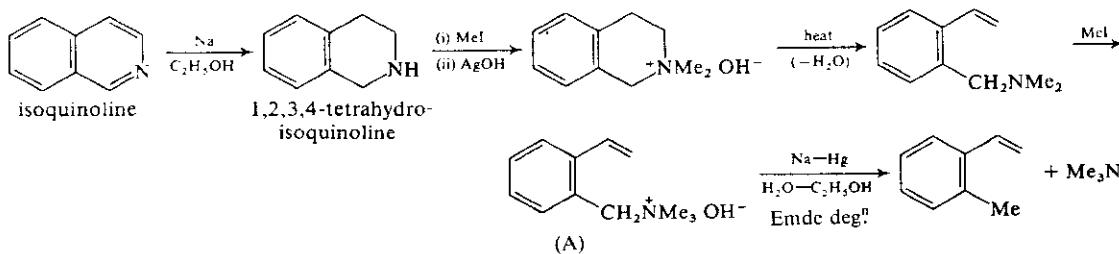
1. การทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann ของ



7.4.2 ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Emde (Emde degradation)

ใช้สำหรับโมเลกุลที่มีโครงสร้างเป็นวง ไม่มีบีตา-ไฮดรอเจน ซึ่งทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann ไม่ได้ ปฏิกิริยาเกิดขึ้นโดยการรีดิวส์ quaternary ammonium halide ด้วยโซเดียม อัมลักกัมในเอทานอล-น้ำ ทำปฏิกิริยาการเพิ่มไฮดรอเจนโดยมีตัวเร่งหรือโลหะโซเดียมในแอมโมเนียเหลว มีการขัดในโครงสร้างในรูปเอนmine ให้ผลิตผลเป็นอัลเคน

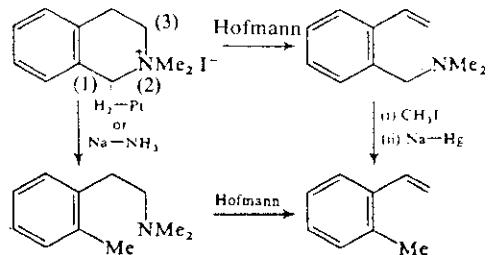
ตัวอย่าง



สมการข้างบนเป็นการแตกสลาย isoquinoline ซึ่งไม่ว่าจะทำปฏิกิริยาแบบใด ต้องทำให้เป็นโมเลกุลอิมตัวก่อนโดยการเพิ่มไฮดรอเจน ให้ 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline ซึ่งมีบีตา-ไฮดรอเจน จึงทำการแตกสลายแบบ Hofmann ก่อนได้ ให้อินเตอร์มิเดียต A ที่ไม่มีบีตา-ไฮดรอเจน จึงต้องทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Emde แทน ให้ผลิตผลเป็นอัลเคน และมีการขัดในโครงสร้างในรูปของเอนmine

ในกรณีที่สามารถเกิดปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Emde ได้ทั้ง 2 แห่ง ต้องพิจารณาเสถียรภาพของอินเตอร์มิเดียตที่เกิดขึ้น เช่น tetrahydroisoquinoline เมื่อทำปฏิกิริยาการแตก

スタイルแบบ Emde จะเกิดการแตกพันธะได้ 2 แห่งคือ พันธะ 1 – 2 หรือพันธะ 2 – 3 แต่ควรเป็น-
ไอออนที่การอนต้านแห่งที่ 1 มีเสถียรภาพสูงกว่าที่การอนต้านแห่งที่ 3 จึงเกิดปฏิกิริยาดังนี้

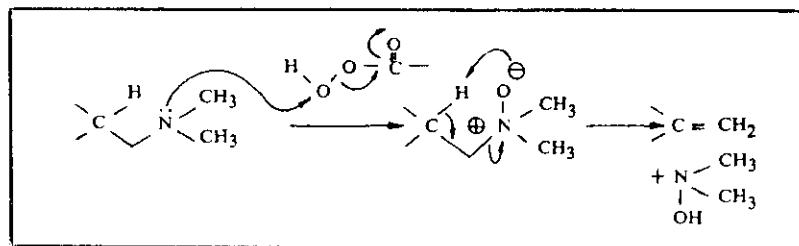


7.4.3 ปฏิกิริยาการแตกスタイルของออกไซด์ของไนโตรเจน

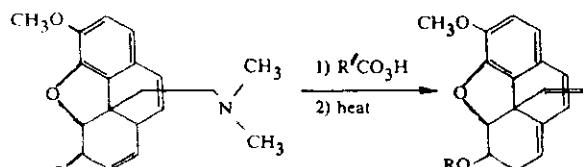
(N – oxide degradation reaction)

เนื่องจากในการทำปฏิกิริยาการแตกスタイルแบบ Hofmann ต้องใช้เบสที่แรง และใช้ความร้อนสูง ซึ่งจะมีปฏิกิริยาข้างเคียงเกิดขึ้นเสมอ ดังนั้นจึงเปลี่ยนเเมื่อเป็นออกไซด์ของไนโตรเจน โดยสังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบไฮเดโรไซเดกับกัมเปอร์แอดซิดหรือเปอร์ออกไซด์

กลไก เกิดผ่านปฏิกิริยาการขัดออกแบบชิส ให้อินเตอร์มิเดียตเป็นสารประกอบที่เป็นวง ดังนั้น ปฏิกิริยานี้จะใช้ได้ผลกับโนเลกุลที่มีในไนโตรเจนเป็นโซ่อิเล็กทรอนิกส์ ดังนี้



ตัวอย่าง



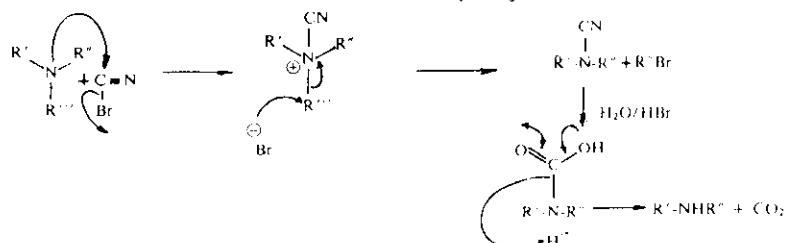
เกิด fragmentation
น้ำทำ Hofmann

7.4.4 ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ von Braun

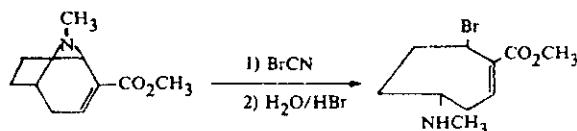
(von Braun degradation reaction)

1. ปฏิกิริยาการแตกสลายของสารประกอบเอมีนโซ่เปิด

เป็นการเปลี่ยนเอมีนชนิดดิบกุมิให้เป็นเอมีนชนิดคุกุมิ โดยใช้ cyanogen bromide มีการขัดอัลกิลไบโรไนด์ และหลังจากไฮโตรไโอลีซ์ด้วย 40% กรดไฮโตรไบโรมิกจะมีการขัดคาร์บอนไดออกไซด์ ให้ผลิตผลสุดท้ายเป็นเอมีนชนิดทุติกุมิ ดังนี้

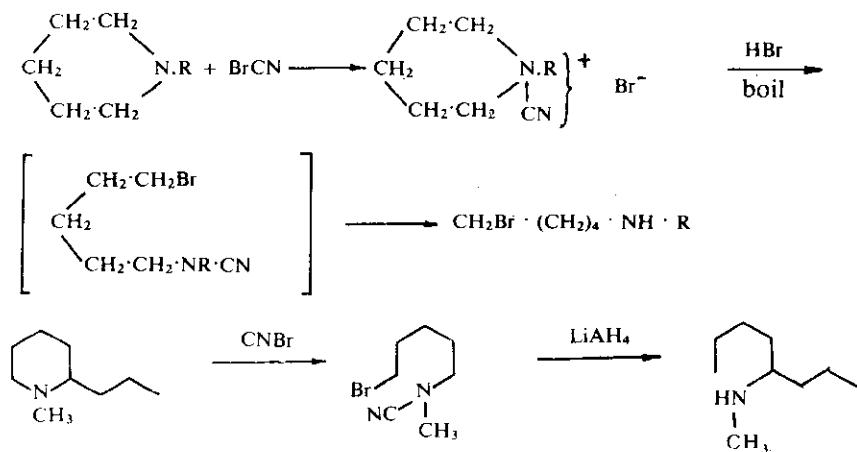


โดยทั่วไปแล้วหมู่อัลกิลที่หลุดออกไประปุ่งของอัลกิลไบโรไนด์นั้น มักจะเป็นหมู่ที่เล็กที่สุดเสมอ แต่ถ้าสารประกอบเอมีนนั้นเป็นเบนซิลหรืออัลกิลเอมีน จะมีการขัดออกไห้เป็นชิลหรืออัลกิลไบโรไนด์แทน ดังนี้



2. ปฏิกิริยาการแตกสลายของสารประกอบเอมีนที่เป็นวง

เมื่อเอมีนชนิดดิบกุมิอยู่เป็นวง จะไม่มีการขัดอัลกิลไบโรไนด์เหมือนเอมีนโซ่เปิด แต่มีการเปิดวงแทน โดยจะเปิดด้านที่มีความเกะกะน้อยที่สุด หลังจากไฮโตรไโอลีซ์ด้วยกรดไฮโตรไบโรมิก จะมีการขัดคาร์บอนไดออกไซด์ให้เอมีนชนิดทุติกุมิ ดังนี้



นิยมใช้ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ von Braun กับอัลคาลอยด์ที่ไม่สามารถทำปฏิกิริยา การแตกสลายแบบ Hofmann ได้

7.4.5 การใช้ปฏิกิริยาเคมีในการศึกษาสูตรโครงสร้างของอัลคาลอยด์

พบว่า ephedrine (20) ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ที่อยู่ในกลุ่มของ phenylethylamine alkaloids มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{10}H_{15}NO$ ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยาออกซิเดชัน ให้ผลิตผลเป็นกรดเบนโซ酇ิก และแสดงว่า อัลคาลอยด์นี้ต้องประกอบด้วยวงบนซึ่งมีหมู่แทนที่เพียงตำแหน่งเดียว

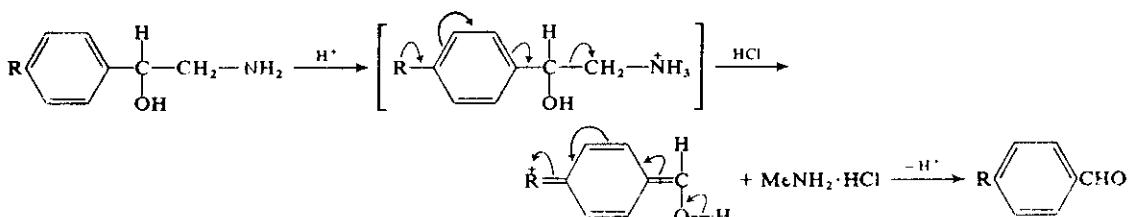
เมื่อนำอัลคาลอยด์นี้มาทำปฏิกิริยากับกรดไฮดร็อกซิล ให้ผลิตผลเป็นสารประกอบในโครงโซ และแสดงว่า อัลคาลอยด์นี้ต้องมีหมู่ฟังก์ชันนั้นเป็นเอ็นไซด์ทุกภูมิ

นอกจากนี้ยังสามารถใช้อัลคาลอยด์นี้ในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ benzoyl ได้ และแสดงว่า อัลคาloyd นี้ต้องมีหมู่ฟังก์ชันนั้นเป็นหมู่ไครอตอซิล 1 หมู่

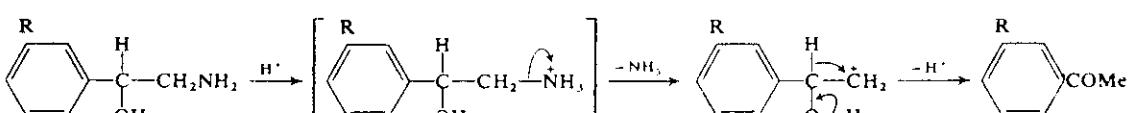
เมื่อให้ความร้อนอัลคาลอยด์กับกรดไฮดร็อกซิล ให้เมทิลเอmine และ benzoyl ได้ ดังนี้



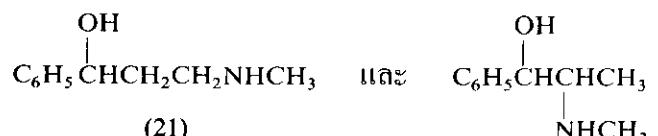
เรียกปฏิกิริยาประเภทนี้ว่า hydramine fission ซึ่งสามารถแสดงกลไกได้ 2 แบบ ขึ้นกับหมู่แทนที่ของวงบนซึ่ง คือ ถ้าหมู่แทนที่เป็นพวากิหรือเด็กตรอน เช่น R = OMe, OH หรือ Me และอยู่ในตำแหน่งออร์โท และ/หรือพารา จะเกิดผ่านกลไกดังนี้



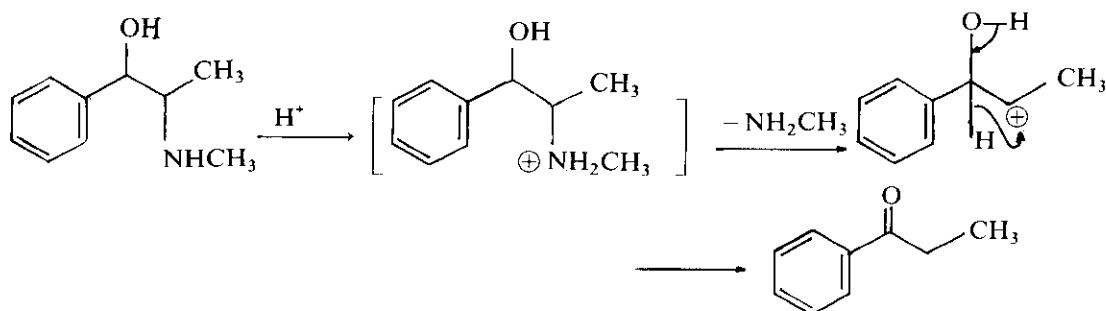
แต่ถ้าหมู่แทนที่นั้นอยู่ในตำแหน่งเมตาหรือวงบนซึ่งไม่มีหมู่แทนที่ จะเกิดผ่านกลไกดังนี้



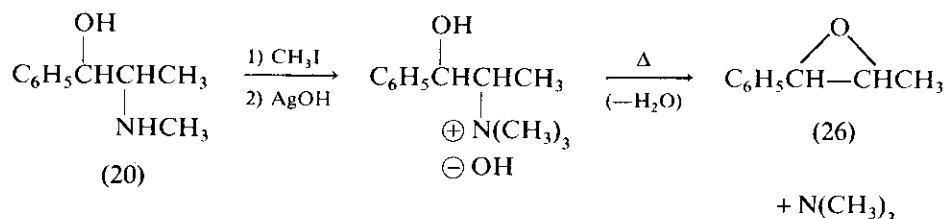
เมื่อพิจารณา ephedrine โดยอาศัยปฏิกิริยาทั้งหมดนี้ ทำให้ท่านายสูตรโครงสร้างของ ephedrine ได้ 2 แบบ คือ



แต่เมื่อพิจารณาโดยอาศัยปฏิกิริยา hydramine fission พบร่วมกับสูตรโครงสร้างแบบที่ทำนายไว้ว่าควรผ่านกลไกแบบที่ 2 ดังนี้ ephedrine จึงควรมีสูตรโครงสร้างเป็นแบบ (20) ดังนี้



นอกจากนี้ยังสามารถยืนยันสูตรโครงสร้างนี้ได้ โดยการนำไปทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann ซึ่งพบว่า เฉพาะอัลคาโลยด์ (20) เท่านั้นที่ให้ผลิตผลสุดท้ายเหมือนกับอัลคาโลยด์ที่พนจากธรรมชาติ ดังนี้



ดังนั้น จึงสรุปได้ว่า ephedrine นั้น การมีสูตรโครงสร้างเป็น (20) จริง

7.5 การจำแนกประเภทและการตั้งชื่ออัลคาโลยด์

โดยทั่วไปมักจำแนกประเภทของอัลคาโลยด์ออกเป็นกลุ่มใหญ่ ๆ ตามแหล่งที่พบ เช่น Plant Alkaloids คืออัลคาโลยด์ที่พบจากพืช Terrestrial – Animal – Derived Alkaloids คือ อัลคาโลยด์ที่พบจากสัตว์บก Marine Alkaloids เป็นอัลคาโลยด์ที่พบในทะเล Club Moss Alkaloids อัลคาโลยด์ที่พบในหญ้ามnos Fungi Alkaloids อัลคาโลยด์ที่พบในเห็ดรา หรือ Bacterial Alkaloids อัลคาโลยด์ที่พบจากแบคทีเรีย เป็นต้น

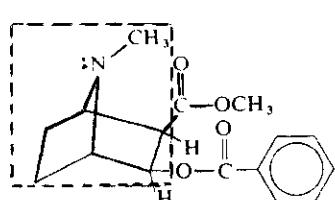
สำหรับอัลคาโลยด์ที่พบจากพืชนั้น ยังสามารถจำแนกเป็นประเภทอีก ๑ ได้หลายวิธี เช่น จำแนกตามสกุล (genus) ของพืชที่พบอัลคาโลยด์นั้น ๆ เช่น acotinum, cinchona,

ephedra, opium อัลคา洛ยด์ หรือจำแนกโดยอาศัยสูตรโครงสร้างหลักที่เหมือนกัน เช่น indole อัลคาโลยด์ที่ประกอบด้วยอัลคาโลยด์ชนิดต่าง ๆ ที่มีนิวเคลียสเป็น indole หรือจำแนกตาม โดยใช้ชื่อของพืชที่พบอัลคาโลยด์ เช่น papaverine, hydrastine, berberine นอกจากนี้ยังมีบางส่วนที่จำแนกตามผลที่มีคุณสมบัติ เช่น narcotine เป็นอัลคาโลยด์ที่ทำให้ชาหรือหมุดความรู้สึก หรือ emetine เป็นอัลคาโลยด์ที่ทำให้อาเจียน

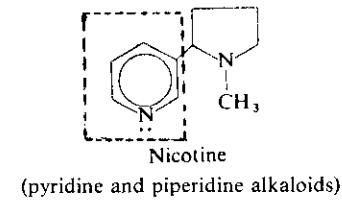
แต่ในที่นี่เราจะศึกษาอัลคาโลยด์ที่จำแนกประเภทตามสูตรโครงสร้างของนิวเคลียสของ อัลคาโลยด์ ซึ่งจะศึกษาเฉพาะบางชนิด ดังนี้

1. Phenylethylamine alkaloids เป็นอัลคาโลยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น phenylethylamine
2. Pyrrolidine alkaloids เป็นอัลคาโลยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น pyrrolidine
3. Pyridine and piperidine alkaloids เป็นอัลคาโลยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น pyridine และ piperidine
4. Quinoline alkaloids เป็นอัลคาโลยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น quinoline
5. Isoquinoline alkaloids เป็นอัลคาโลยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น isoquinoline
6. Phenanthrene alkaloids เป็นอัลคาโลยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น phenanthrene
7. Indole alkaloids เป็นอัลคาโลยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น indole

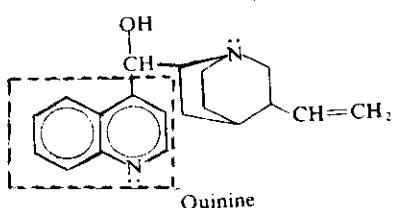
ตัวอย่างอัลคาโลยด์ชนิดต่าง ๆ และการจำแนก



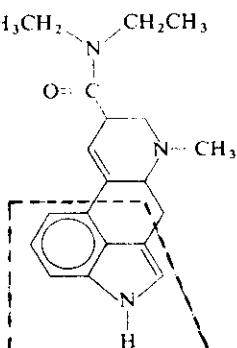
Cocaine
(pyrrolidine alkaloids)



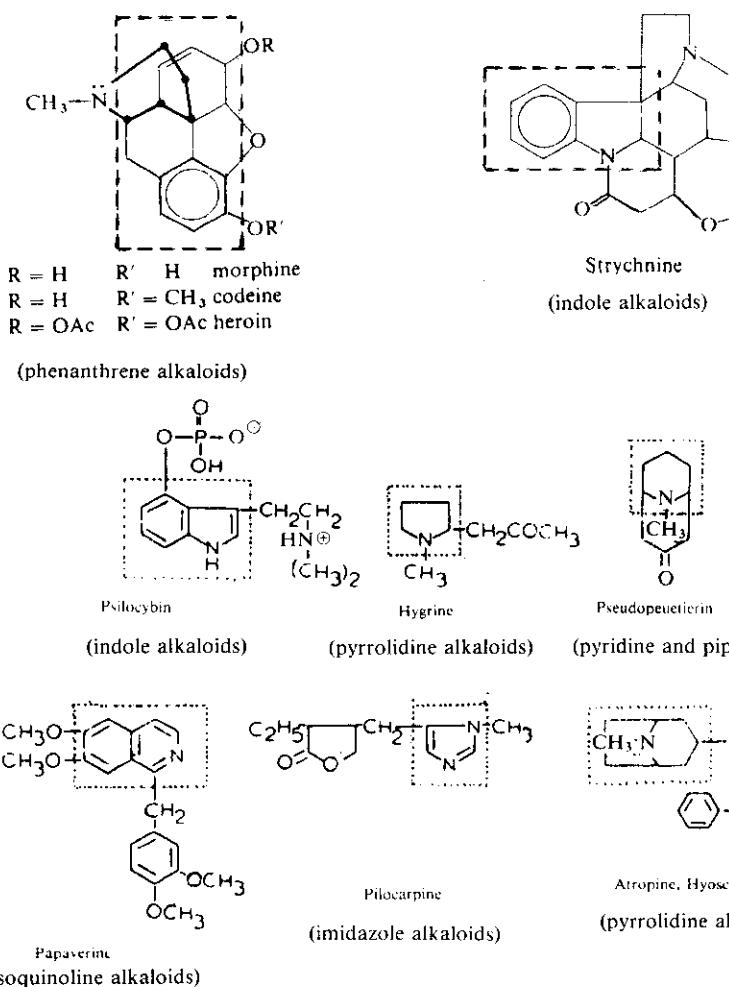
Nicotine
(pyridine and piperidine alkaloids)



Quinine
(quinoline alkaloids)



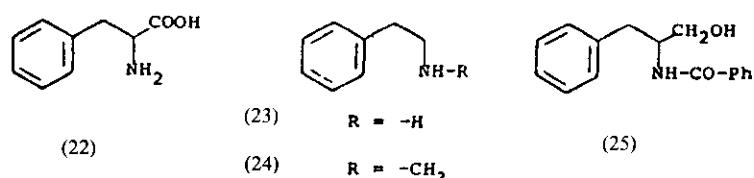
Lysergic acid diethylamide
(LSD)
(indole alkaloids)



โครงสร้างที่อยู่ในกรอบคือ นิวเคลียสของอัลคา洛ยด์

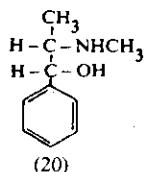
7.5.1 อัลคาโลยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น phenylethylamine

อัลคาโลยด์ในกลุ่มนี้ที่มีสูตรโครงสร้างง่ายที่สุด คือ อัลกาลอร์บ์ที่เป็นเอมีนชนิดปฐมภูมิ (22, 23) และทุติยภูมิ (24) ซึ่งแปรสภาพมาจากกรดอะมิโนชนิดหนึ่ง (25) โดยผ่านกระบวนการสังเคราะห์สิ่งมีชีวิตจากสิ่งมีชีวิต



อัลกาลอร์ด์ประเภทนี้มีผลทำให้ระดับความดันโลหิตสูงขึ้น

D(-) – Ephedrine

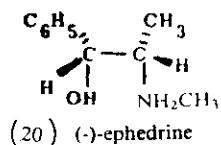
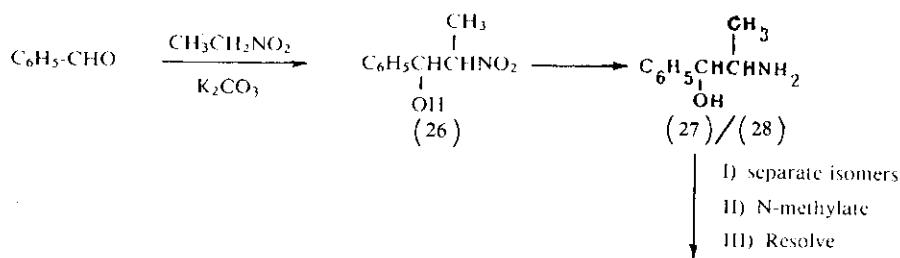


เป็นอัลคา洛ยดที่พบในพืชสกุล *Ephedra* โดยนักฟิสิกส์ชาวจีน เมื่อประมาณ 5,000 ปี มาแล้ว และสามารถแยกออกจากการพืชได้ครั้งแรกในปี ก.ศ. 1887 โดยนักวิทยาศาสตร์ชื่อ Nagai

Ephedrine มีผลในการขยายช่องตาด้า และเพิ่มความตันโลหิตในเส้นโลหิตแดง นอกจากนี้ ยังมีคุณสมบัติทำให้เยื่องมูกหดตัว ในทางการแพทย์จึงใช้สารละลายน 0.5 – 1.0% ephedrine พ่นจมูกเพื่อช่วยคลายความกดดันในจมูกและลดการกัดจมูก

โดยทั่วไป ephedrine จะอยู่ในรูปของเจ็งที่เป็นผลึกหรือเม็ด มีกลิ่นเฉพาะตัว สายตัวได้ในแสง เป็นสีขาวแก่ ละลายได้ดีในแอลกอฮอล์และตัวทำละลายอินทรีย์ ละลายน้ำได้ประมาณ 5%

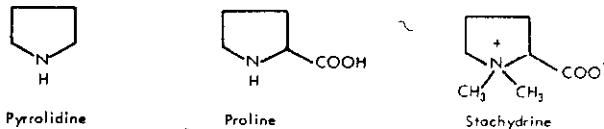
สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่างเบนชาลเดียร์ กับไนโตรอีเทนในภาวะที่เป็นด่างเล็กน้อยด้วยใบเตสเซียมคาร์บอนเนต ให้ผลิตผล (26) ซึ่งเป็นผลิตผลสมของไคแอสเตอริโอไอโซเมอร์ หลังจากรีดิวส์หมูในไนโตรให้เป็นอะมิโน จะให้ผลิตผลสมของ norephedrine (27) และ norpseudoephedrine (28) หลังจากแยกไอโซเมอร์และทำปฏิกิริยาเมทิเลชันให้ recemic ephedrine ซึ่งสามารถแยกเฉพาะ (–)-ephedrine (20) ออกมายได้ ดังนี้



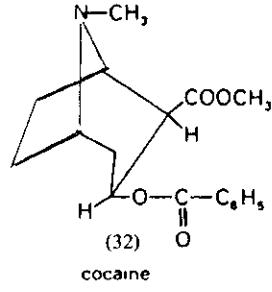
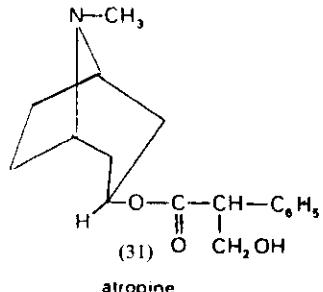
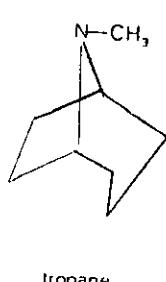
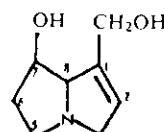
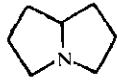
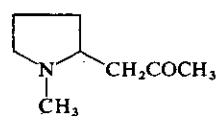
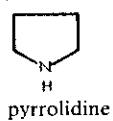
7.5.2 อัลคาโลยดที่มีนิวเคลียสเป็น pyrrolidine

พบ pyrrolidine และอนุพันธ์ชนิด N-methyl ในต้นยาสูน โดยมักเป็นผลิตผลที่ได้จากปฏิกิริยาการแตกสลายของนิโคติน ในธรรมชาติวง pyrrolidine เกิดขึ้นจาก proline หรือกรด glutamic และ ornithine ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ proline นอกจากนี้ proline ยังเป็นส่วนประกอบ

ที่สำคัญของโปรตีน โดยเฉพาะอย่างยิ่งกอลลาเจน และ N-methyl betaine และ proline ที่เรียกว่า stachydrine ก็พบในพืชที่มีถั่วคล้ายถั่วที่ใช้เป็นอาหารสัตว์ (alfalfa)



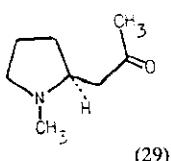
อัลคา洛ยดในกลุ่มนี้ประกอบด้วยอัลคาโลยดชนิดต่าง ๆ ทั้งที่มีนิวเคลียสเป็นอนุพันธ์ของ pyrrolidine เช่น hygrine (29), อนุพันธ์ของ pyrrolizidine เช่น retronecine (30) หรือเป็นอนุพันธ์ของ pyrrolidine ซึ่งอยู่ในรูปของ bicyclic ซึ่งเรียกว่าง tropane เช่น aporpine (31) หรือ cocaine (32)



1. อัลคาโลยดที่มีโครงสร้างเป็น pyrrolidine ที่ไม่ซับซ้อน

(Simple Pyrrolidine Alkaloids)

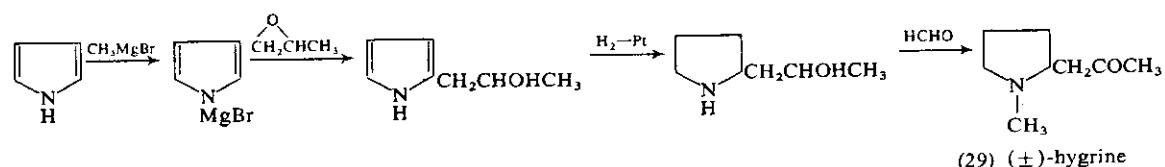
Hygrine



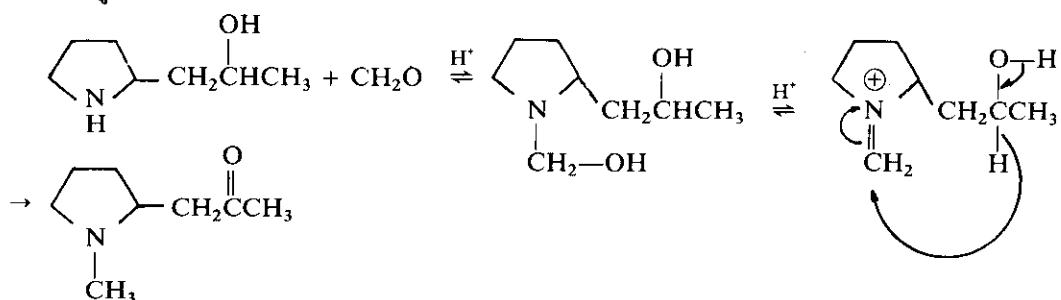
พบในใบของต้น Peruvian coca ซึ่งเป็นแหล่งของ cocaine

เป็นสารประกอบที่ประกอบด้วยหมู่ฟิงก์ชันนัลที่เป็นหมู่คิโต และเอมีนชนิดติดภูมิ เป็นของเหลวที่ไม่มีสี มีจุดเดือดที่ $193 - 195^{\circ}\text{C}$ มีกลิ่นคล้าย piperidine เป็นเบนแซก์ และให้ผลึกที่มีจุดหลอมเหลวที่ 150°C เมื่อทำปฏิกิริยา กับกรดพิクリก

สามารถสังเคราะห์ได้ โดยอาศัยคุณสมบัติความเป็นกรดของไฮโดรเจนที่ต่อ กับในไตรเจน ของ pyrrole ซึ่งถูกดึง proton ไปได้ด้วย Grignard reagent ทำให้เกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วย อิเล็กโตรไฟฟ์ที่ดำเนินการอย่างอัลฟ่าได้ง่ายขึ้น โดยให้ทำปฏิกิริยา กับ methylepoxyde ให้การบินออกที่ ประกอบด้วย carbon 3 อะตอม หลังจากทำปฏิกิริยารีดักชัน และ Eschweiler – Clarke methylation ด้วยฟอร์มัลดีไฮด์ ให้ (\pm) -hygrine (30) ดังนี้

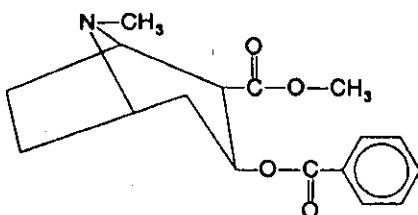


ข้อแนะ ปฏิกิริยา Eschweiler – Clarke methylation เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์เอมีนชนิดติดภูมิที่มีหมู่อัลกิลอย่างน้อย 1 หมู่ เป็นหมู่เมทิล และเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันที่หมู่ไฮดรอฟอกซิล ให้เป็นหมู่คาร์บอนิล



2. อัลคา洛ยด์ที่เป็นอนุพันธ์ของ tropane

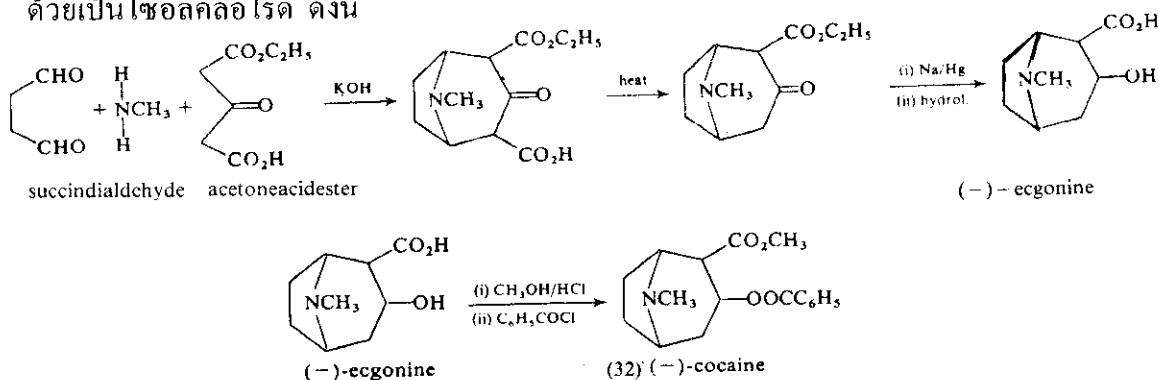
$(-)$ -Cocaine



(32)

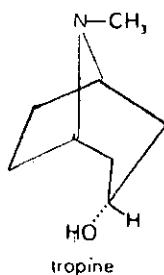
เป็นอัลคาลอยด์ที่พบในใบโกคา มีสูตรทั่วไปเป็น $C_{17}H_{21}NO_4$ เป็นของแข็งที่มีจุดหลอมเหลวที่ 98°C , $[\alpha]_D -16^{\circ}$ ละลายน้ำได้เล็กน้อย ถ้าอยู่ในรูปของเกลือไฮดรอกโซไรต์ละลายน้ำได้ดี

สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Robinson คือ สังเคราะห์จากปฏิกิริยาการรวมตัวกันระหว่าง succindialdehyde, เมทิลเอมีนและ acetoneacidester ในภาวะที่เป็นด่าง ด้วยโป๊เปเตสเซบินไฮดรอกไซด์ หลังจากขั้นตอนได้ออกไฮด์ของผลิตผลที่ได้ด้วยความร้อน และรีดิวส์หมู่การบอนิลให้เป็นไฮดรอกไซด์ด้วยโซเดียม-อมลัคกัม และไฮดรอลิกซ์หมู่เอสเทอร์ ให้เป็นกรดcarบอนชิลิกได้ผลิตผลสมของ (\pm) -ecgonine, (\pm) - ψ -ecogine และอื่น ๆ หลังจากแยกเฉพาะ $(-)$ -ecgonine ออกมานำมาเปลี่ยนให้เป็น $(-)$ -cocaine (32) โดยเปลี่ยนกรดcarบอนชิลิกให้เป็นเมทิลเอสเทอร์ด้วยเมทานอลในการ และหมุนไฮดรอกซิลให้เป็นเบนโซอิล ด้วยเป็นโซอิลคลอไรต์ ดังนี้



แบบฝึกหัด

2. จงทำปฏิกิริยาการแตกสลาย tropine โดยใช้ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann จนได้ผลิตผลสุดท้าย



7.5.3 อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น pyridine และ piperidine

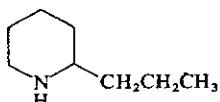
ในบรรดาอัลคาลอยด์ทั้งหลาย อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสที่ประกอบด้วยวงที่มีสมานซิก 6 อะตอม และมี 1 ในโครงเรนอะตอมนั้น เช่น pyridine และ piperidine เป็นอัลคาloyด์ที่พบ

ในพืชหลายชนิด เช่น

1. Hemlock Alkaloid

เป็นอัลคาโลย์ที่พบจากต้น Conium maculatum ซึ่งเป็นต้นไม้มีพิษชนิดหนึ่ง ใช้เป็นยาถ่ายอ่างแรง ประกอบด้วยอัลคาโลย์ต่าง ๆ 5 ชนิด แต่ที่พบมากคือ coniine

Coniine

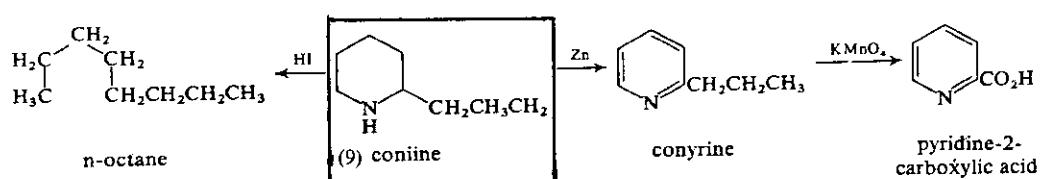


(9)

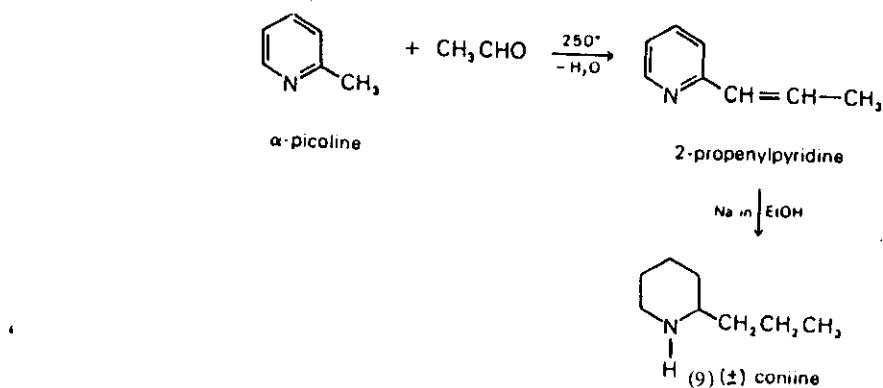
เป็นอัลคาโลย์ที่มีนิวเคลียสเป็น piperidine

มีลักษณะเป็นน้ำมันที่มีจุดเดือดที่ $166 - 167^{\circ}\text{C}$ มีคุณสมบัติเป็นเบส ($\text{pK}_a = 11.25$) มีกลิ่นเฉพาะตัวและ optical active ($[\alpha]_D + 15.7^{\circ}$)

มีการวิเคราะห์สูตรโครงสร้างของ coniine โดยนำ coniine ไปกลั่นกับผงสังกะสี ให้ผลิตผลเป็น conyrine ($C_8H_{11}N$) หลังจากทำปฏิกิริยาการออกซิไดซ์ด้วยເປົ່ວມເງການຕ ให้กรด pyridine-2-carboxylic (กรด α -picolinic) แสดงว่า ที่ไพริดินนิวเคลียสมีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งที่ 2 และหมู่แทนที่นี้ต้องมีคาร์บอน 3 อะตอม โดยคาร์บอน 3 อะตอมหลุดออกจากโนเลกูล หลังจากทำปฏิกิริยาออกซิเดชัน นั่นก็คือ หมู่แทนที่ควรเป็นหมู่ n -propyl หรือ isopropyl แต่น่าจะเป็น n -propyl มากกว่า เพราะเมื่อนำ coniine มาให้ความร้อนกับกรด hydriodic ที่ 300°C กายได้ความดัน ให้ผลิตผลเป็น n -octane ซึ่งถ้าหมู่แทนที่เป็น isopropyl ควรจะให้ผลิตผลเป็น iso-octane แทน ดังนี้ จึงสรุปได้ว่า coniine ควรเป็น $\alpha-n$ -propylpiperidine และสามารถแสดงปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นของ coniine ที่กล่าวมาแล้วข้างต้นได้ ดังนี้



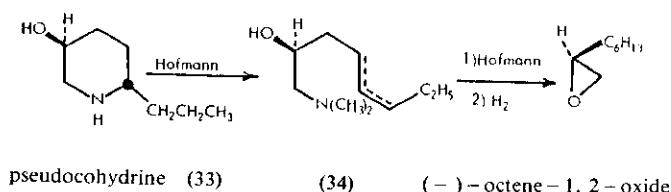
Ladenberg สามารถยืนยันสูตรโครงสร้างของ coniine ได้โดยการสังเคราะห์ coniine จากปฏิกิริยาการรวมตัวระหว่าง 2-methylpyridine (α -picoline) กับแอลเซ็ตัลไซด์ในกรดถาวร ที่ 250°C ให้อินเตอร์มิเดียตเป็น 2-propenyl pyridine หลังจากรีดิฟฟ์ด้วยโซเดียมในเอทานอล ให้ (\pm) coniine



ปฏิกิริยาการแตกสลาย

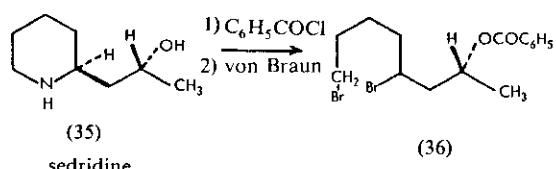
ก. ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann

เมื่อนำ pseudocohydride (33) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ตัวหนึ่งของ coniine พบในสารพิษ hemlock เช่นกัน มาทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann จะเกิดผ่านอินเตอร์มิเดียต (34) ให้ผลิตผลสุดท้ายเป็น (-)-octene 1, 2 - oxide ซึ่งเกิดเนื่องจากปฏิกิริยาการแทนที่ระหว่าง หมู่ไฮดรอกซิลกับไนโตรเจนที่มีประจุบวก ดังนี้



ก. ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ von Braun

เมื่อนำ sedridine (35) ซึ่งเป็นอัลคา洛ยดที่ประกอบด้วยหมู่อะมิโนชนิดทุติยภูมิและหมู่ไฮดรอกซิลมาทำปฏิกิริยา กับ benzoyl chloride และ von Braun ให้อนุพันธ์ของ O, N - dibenzoate แล้วทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ von Braun จะให้ผลิตผลเป็นสารประกอบ dibromide (36)

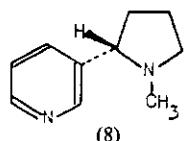


2. Tobacco alkaloids

เป็นอัลคาโลยดที่พบในใบยาสูบ, Nicotina ซึ่งประกอบด้วยอัลคาโลยดชนิดต่าง ๆ ประมาณ 12 ชนิด แต่ที่พบมากที่สุดและเป็นที่รู้จักกันมากที่สุดชนิดหนึ่ง คือ nicotine ซึ่งมี

ประมาณ 2-8% ในใบยาสูบที่เหลือ

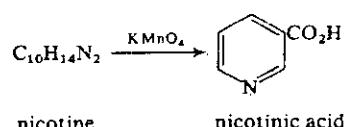
(-)-Nicotine



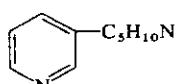
เป็นอัลคาโลย์ชนิดหนึ่งที่มีนิวเคลียสเป็นไพริดิน มีสูตรทั่วไปเป็น $C_{10}H_{14}N_2$ โดยในโครงเจนทั้งสองจะตอมเป็นเอมีนชนิดติดกัน เป็นของเหลวที่ไม่มีสีและมีพิษ (ถ้าได้รับเข้าสู่ร่างกายในปริมาณสูง) มีจุดเดือดที่ $124 - 125^\circ\text{C}$ ที่ 18 torr ซึ่งจะเปลี่ยนเป็นสีเหลืองอย่างรวดเร็ว มีคุณสมบัติเป็นสารตัดน้ำ ในธรรมชาติพบอยู่ในรูปของ ($-$)-nicotine ซึ่งมี $[\alpha]_D^{20} 169.3^\circ$

ใช้สารละลายน้ำ 40% นิโคตินชั้ลเพดในน้ำเป็นยาฆ่าแมลงได้ซึ่งเป็นยาอันตราย ในคนถ้ารับประทานนิโคตินจำนวนเพียงจะช่วยกระตุ้น ถ้ารับประทานมากขึ้นจะทำให้เกิดการคลื่นเหือก อาเจียน และถ้ารับประทานมากขึ้นอีก (~ 40 mg) จะทำให้ตายได้ พนักงานดูแลเด็กที่รับประทานนิโคตินก็ซึ่งเป็นผลิตผลที่ได้จากการออกแบบนิโคตินนั้น เป็นไนตามินชนิดหนึ่งที่คล้ายน้ำได้ ที่เรียกว่า Niacin และต้องระลึกไว้เสมอว่า การรับประทานหรือสูดไอของนิโคตินเข้าไปปั้น ร่างกายไม่สามารถเปลี่ยนให้เป็นกรดนิโคตินก็ซึ่งเป็นไนตามินที่ร่างกายต้องการได้ ดังนั้น นักสูบบุหรี่จึงไม่สามารถสังเคราะห์ไนตามินจากนิโคตินในบุหรี่ได้

สามารถหาสูตรโครงสร้างได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้ เมื่อออกซิไดซ์ด้วยกรดโกรมิกในกรดฟลูอิกหรือเปอร์แมกนั่นตหรือกรดไนตริก ให้กรดnicotinic ($\text{pyridine}-\beta-\text{carboxylic acid}$) หลังจากทำปฏิกิริยาขัดかるบนไนออกไซด์ ให้พรีดีน



เนื่องจากผลิตผลที่ได้จากการออกแบบชิ้นโคติน คือ กรณีโคตินิก แสดงว่า อัลคาโลย์ด นี้ต้องประกอบด้วยไพริดินที่มีหมู่แทนที่เป็น $C_5H_{10}N$ ซึ่งอยู่ที่ตำแหน่งบีตา ดังนี้

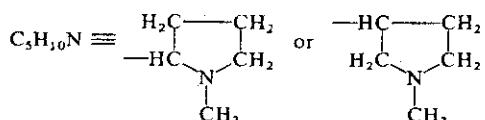


พบว่าเมื่อกลั่น nicotine zindichloride ให้ผลิตผลเป็นไพริดีน, pyrrole และเมทิลเอมีน จึงคาดว่า หมู่แทนที่ที่คำแหงนี้ตาของไพริดีนการเป็นอนพันธุ์ของ pyrrole นอกจากนี้ยังพบ

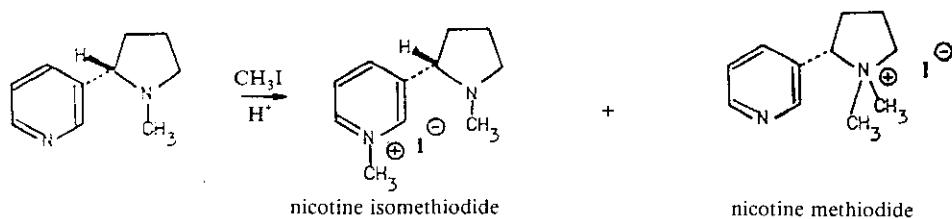
ว่าเมื่อให้ความร้อนนิโคตินกับกรดไฮดริօอดิกเข้มข้นที่ 150°C (Herzig – Meyer method : เป็นวิธีวิเคราะห์หมู่เมทิลที่ต่อ กับ ใน โทรเจน โดยหมู่เมทิลนั้นจะถูกเปลี่ยนให้เป็นเมทิลไอโอดีด ดังนี้

$$\text{R}-\text{NHCH}_3 + \text{HI} \xrightarrow{150^{\circ}\text{C}} \text{R}-\text{N}_2\text{H} + \text{CH}_3\text{I}$$

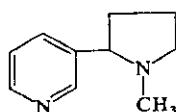
แล้วมีเมทิลไอโอดีดเกิดขึ้น แสดงว่าหมู่แทนที่นี้จะต้องมีหมู่เมทิลที่ต่อ กับ ใน โทรเจน ไม่เลกุล และจากการหาค่า double bond equivalent (D.B.E.) ของ $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}$ พนวจได้ $\frac{2(5+1)-(11-1)}{2} = 1$ แสดงว่าหมู่นี้ควรมี 1 พันธะคู่ หรือ 1 วงที่อิ่มตัวจากข้อมูลในส่วนนี้จึงทำให้คาดว่าอนุพันธ์ของ pyrrole ควรเป็น $\text{N-methylpyrrolidine}$ ปัญหาต่อไปก็คือ หมู่แทนที่นี้ควรต่อ กับ ใน โทรเจนที่คำแห่งงที่ 2 หรือ 3 ดังนี้



ซึ่งจะหาข้อสรุปได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่างนิโคตินกับเมทิลไอโซไคลดีนกรด พนว่าให้ผลิตผลเป็น 2 ไอโซเมอร์ของ monomethiodide คือ nicotine isomethiodide และ nicotine methiodide ดังนี้



ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า N-methylpyrrolidine ควรต่อ กับ ไฟรีดีนที่คำหนึ่งที่ 2 และสูตรโครงสร้างของนิโกรดินควรเป็น ดังนี้

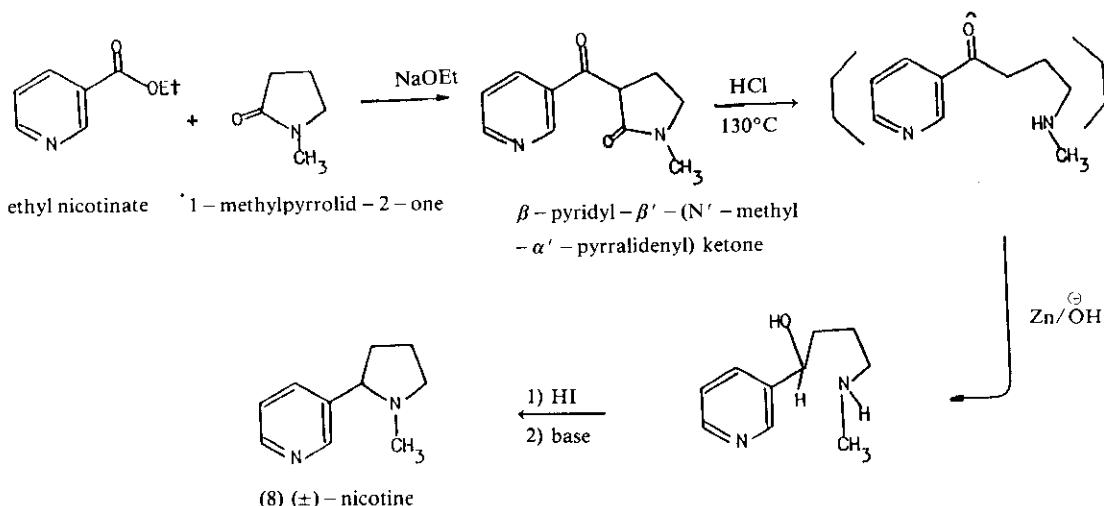


(8)

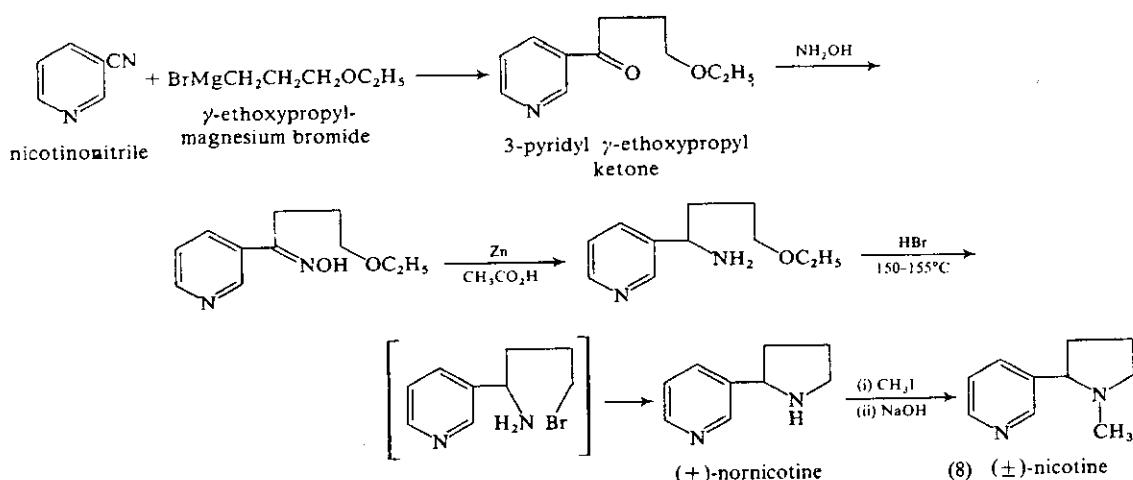
การสังเคราะห์นิโคตินสามารถทำได้หลายวิธี กือ

ก. จากปฏิกิริยาการรวมตัวแบบ Claisen ของ 1-methylpyrrolid-2-one กับ ethyl nicotinate ในโซเดียมเอทอกไซซ์ด ให้ β -pyridyl- β' -(N'-methyl- α' -pyrrolidenyl) ketone เมื่อทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซ์ในกรดไฮド록อลิริกที่ 130°ซ. จะมีการแตกวงแอลไมด์และเกิดการขัด การบอนไดออกไซด์ ให้อินเตอร์มิเดียตเป็นอะมิโนคิโตน หลังจากรีดิวส์หมู่คิโตไดให้เป็นแอลกอฮอล์ ด้วยสังกะสีในด่าง แล้วเปลี่ยนหมาไฟครอกซิลให้เป็นไอโอดีต์ โดยใช้ไฮโดรเจนไอโอดีดและ

ปีควรโดยใช้เบส ให้ผลิตผลสุดท้ายเป็นเรซิมิกของนิโคติน ดังนี้

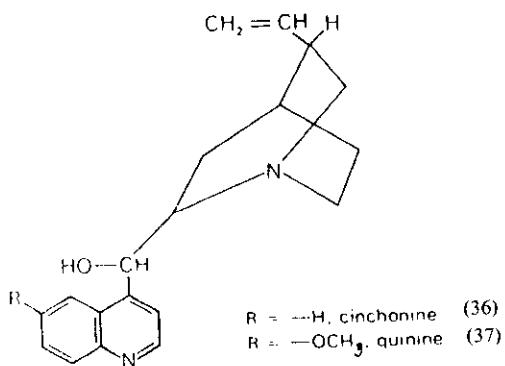


ข. จากปฏิกริยาการรวมตัวกันระหว่าง nicotinonitrile กับ γ -ethoxy-propyl magnesium bromide ให้ 3-pyridyl- γ -ethoxypropyl ketone หลังจากทำปฏิกริยา กับไฮดรอกซิลเอมีน, รีดิวส์ด้วยสังกะสีในกรดแອ๊ติกและไฮโคลีดด้วยไฮโดรเจนไบโรรี่มีน์ แล้วจะเกิดการปีดวงให้ (\pm)-nornicotine ซึ่งเปลี่ยนให้เป็นนิโคตินได้ โดยการทำปฏิกริยาการแทนที่ไฮโดรเจนของไฮโคลีนอินดั้วยหมุนเเพนทิล ดังนี้

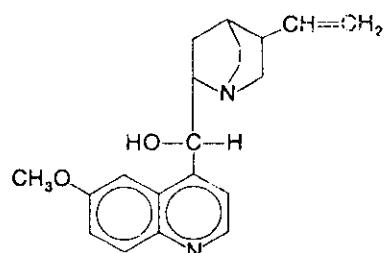


7.5.4 อัลคาโลยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น quinoline

ในบรรดาสารประกอบอัลคาโลยด์ทั้งหลาย จะประกอบด้วยอัลคาโลยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น quinoline ประมาณ 40 ชนิด หรือมากกว่า โดยมี cinchonine (36) และ quinine (37) เป็นอัลคาโลยด์ที่สำคัญที่สุด ซึ่งพบได้จากเปลือกของต้น Cinchona



Quinine

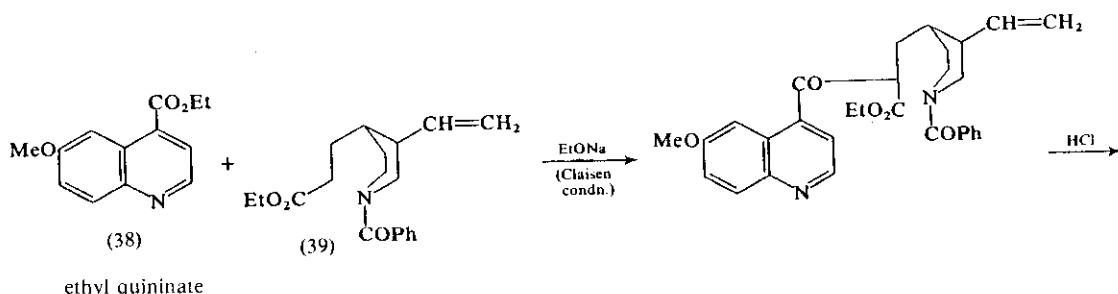


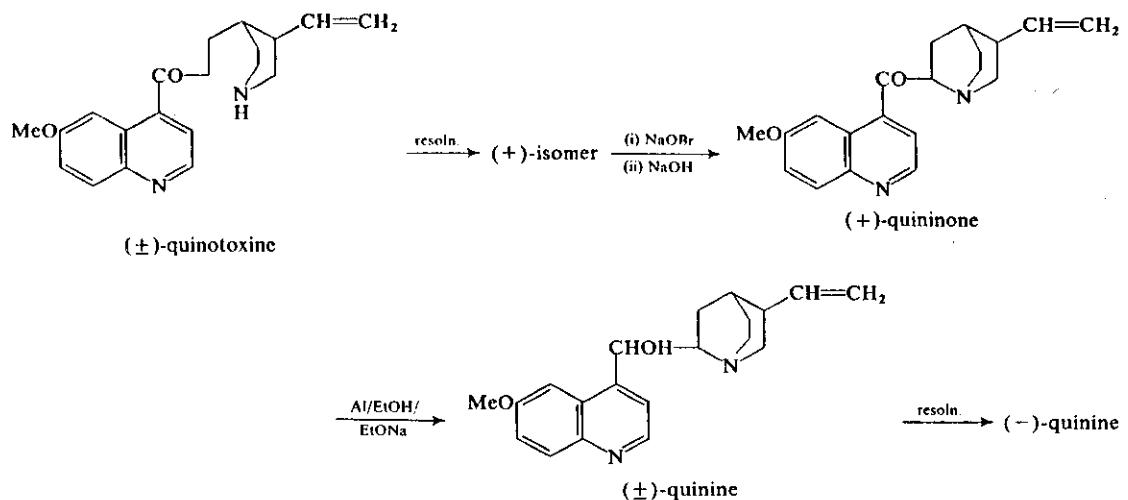
(37)

เป็นอัลคา洛ยดที่ใช้ในการรักษาไข้ลมมาเดเรียนานแล้ว และปัจจุบันก็ยังคงใช้อยู่ โดยใช้ในรูปของเกลือซัลเฟตและไอกไซโตรคลอไรด์

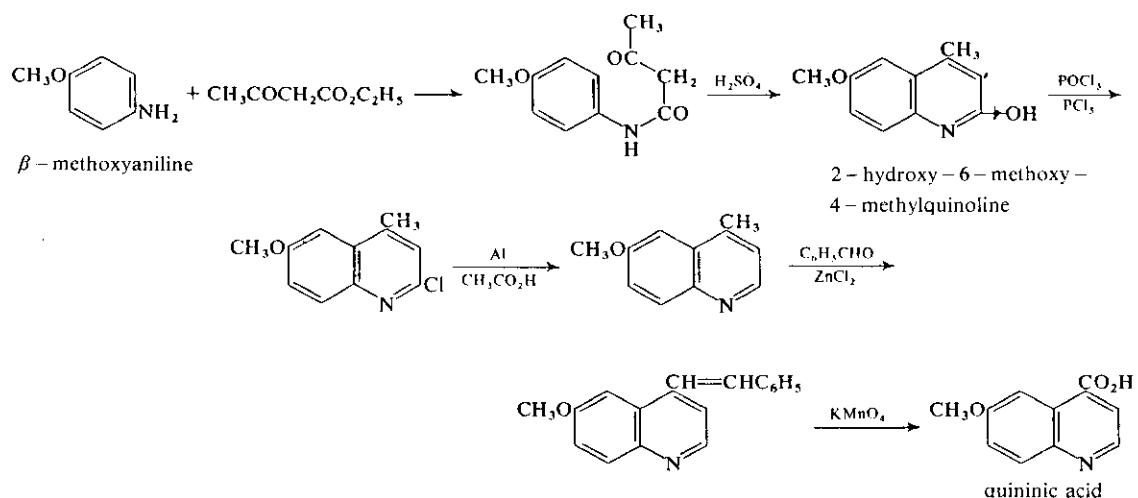
เป็นของแข็งที่มีจุดหลอมเหลวที่ 177°C

สามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาการรวมตัวแบบ Claisen ระหว่างสารประกอบ quinoline ที่มีหมู่แทนที่ที่เหมาะสม (ethyl quinate) (38) กับสารประกอบ piperidine ที่มีหมู่แทนที่ที่เหมาะสม (39). ให้ β -keto-ester หลังจากไฮโดรไลซ์ด้วยกรดและทำการขัดかるบน-ไฮดروไซด์แล้วให้ (\pm) -quinotoxine ซึ่งจะแยกเฉพาะ $(+)$ -ไอโซเมอร์มาทำปฏิกิริยาบีดุงให้ $(+)$ -quinonone เมื่อทำปฏิกิริยาเรดักชันให้ (\pm) -quinine แยกເອາເພາະ $(-)$ -quinine มาใช้ ดังนี้



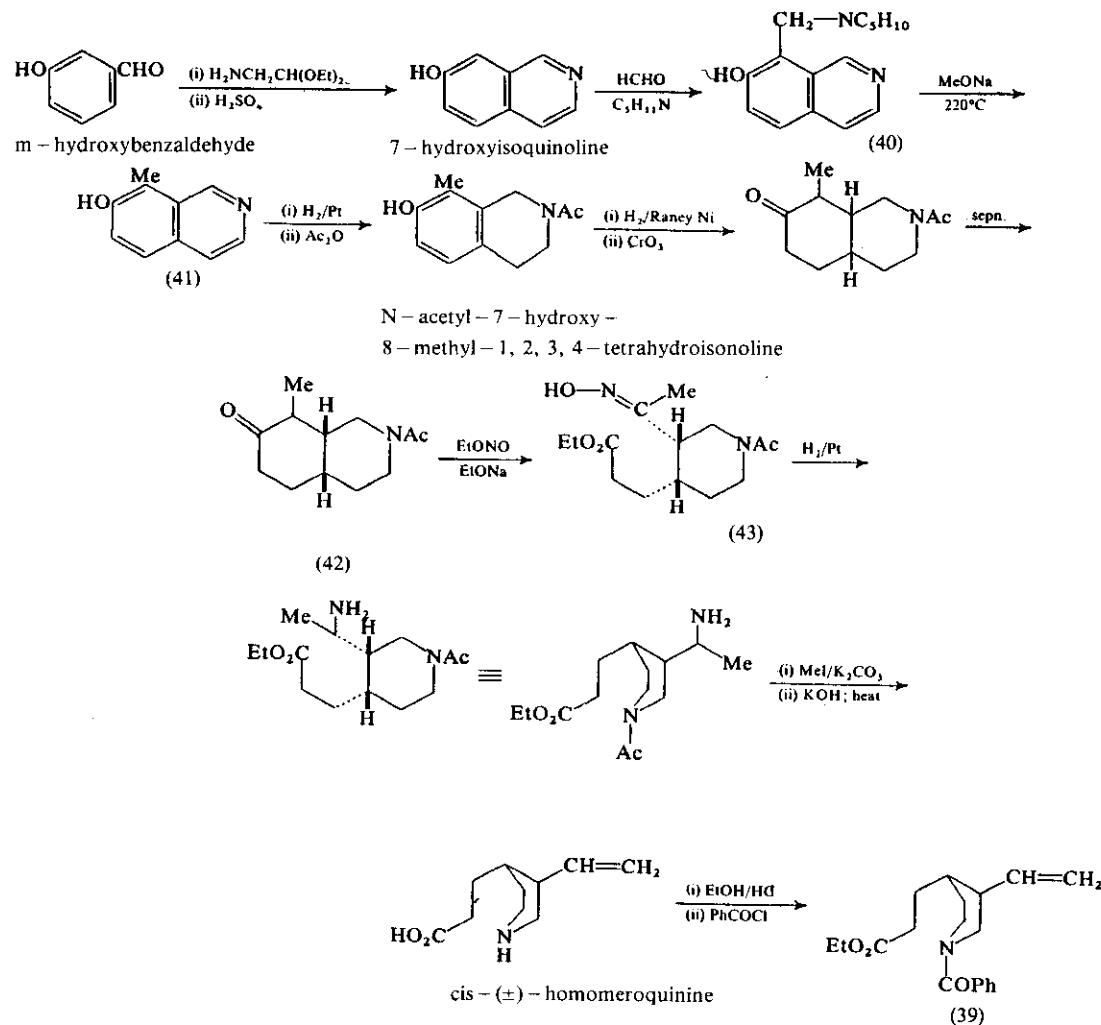


สารตั้งต้น ethyl quinate (38) สามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาเอสเทอร์ิฟิเคชันกรด quinicic ซึ่งสังเคราะห์ได้ดังนี้



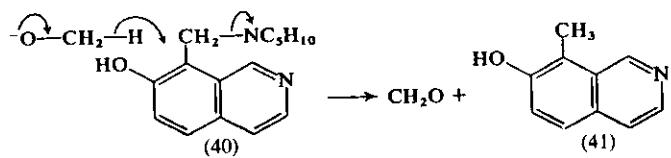
จะเห็นว่าได้ว่า ปฏิกิริยาหลักคือ การสังเคราะห์ 2-hydroxy-6-methoxy-4-methyl-quinoline จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Combes (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 6.1) ระหว่าง β -methoxyaniline กับ β -ketoester และจึงเปลี่ยนให้เป็นกรด quinicic พนิว่าไม่สามารถทำปฏิกิริยา ออกซิเดชัน 6-methoxy-4-methylquinoline ให้เป็นกรด quinicic โดยตรงได้ เพราะจะเกิด ออกซิเดชันที่วงไนโตรโดยด้วย ให้ pyridine-2, 3, 4-tricarboxylic acid แทน

ส่วนสารตั้งต้น (39) ก็สามารถสังเคราะห์ได้ ดังนี้

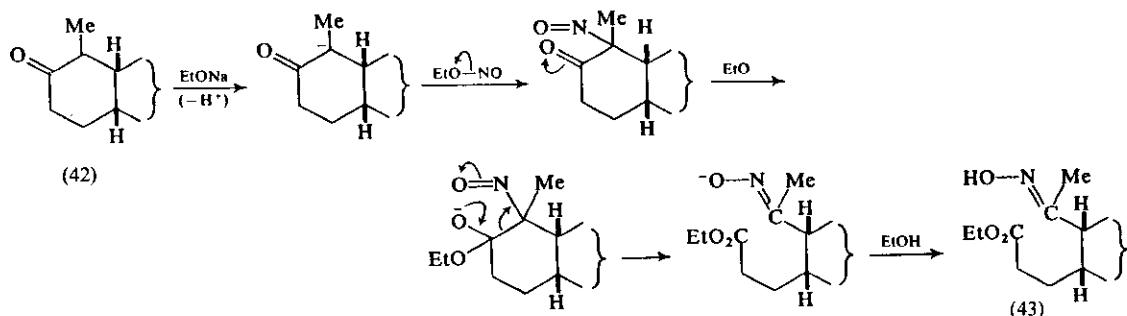


จะเห็นว่าปัจจิตริยาหลักของการสังเคราะห์ (39) คือ การสังเคราะห์ 7 - hydroxyisoquinoline จากปัจจิตริยาการสังเคราะห์แบบ Pomeranz - Fritsch (ดูข้อ 2 จากหัวข้อที่ 6.2) ระหว่าง m - hydroxybenzaldehyde กับ aminoacetal และเปลี่ยนให้เป็น N - acetyl - 7 - hydroxy - 8 - methyl - 1, 2, 3, 4 - tetrahydroisoquinoline โดยปัจจิตริยา Mannich, เมทิเลชัน, รีดกชันโดยมีตัวเร่งและอะเซทิเลชันตามลำดับ หลังจากนั้นจึงเปลี่ยนให้เป็น cis - (\pm) - homomeroquinine โดยใช้ปัจจิตริยา รีดกชัน, ออกซิเดชัน, ปิดวงด้วยเอทานอลในโซเดียมอโซกไซด์, รีดกชันอีกรึ่ง, เมทิเลชัน และไฮโดรไอลซ์ในภาวะที่เป็นด่างตามลำดับ หลังจากทำปัจจิตริยาเอสเทอริฟิเคชันและเบนโซ - อิเลชัน ให้ (39) ตามด้องการ

ในการเปลี่ยน (40) ให้เป็น (41) นั้น เกิดจากการถ่ายโอนไฮไดรค์จากเมทอกไซด์ ดังนี้



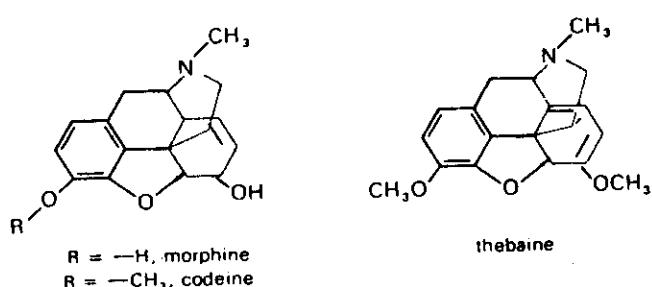
และเปลี่ยน (42) ให้เป็น (43) ได้ดังนี้

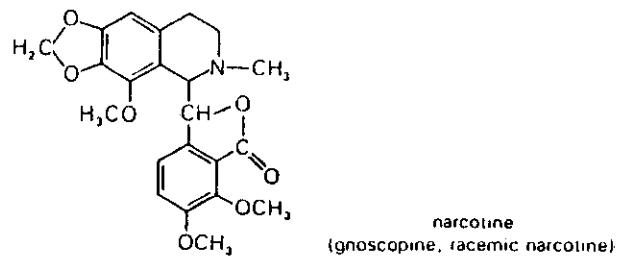
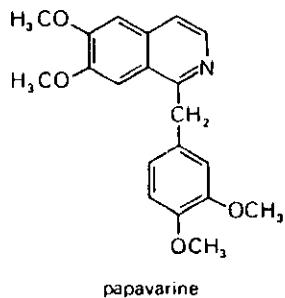


7.5.5 อัลกาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น isoquinoline

อัลคา洛ยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น isoquinoline นั้น ส่วนใหญ่ได้มาจากการของเม็ดของดอกฝิ่น, *Papaver somniferum* โดยที่เมื่อนำยาขึ้นไปให้แก่หนู พบร่วง ใน 25% ของยาขึ้นไปแล้วนี้ประกอบด้วยอัลคาโลยด์ต่าง ๆ มากกว่า 20 ชนิด และมีอร์ฟินเป็นส่วนประกอบหลัก ดังนี้

สารประกอบ	%
morphine	10 – 16
narcotine	4 – 8
codeine	0.8 – 2.5
popaverine	0.5 – 2.5
thebaine	0.5 – 2.0



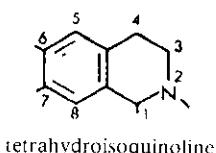


จะเห็นว่าอัลคาโลยดที่ได้จากต้นฝิ่นนี้ ประกอบด้วยอัลคาโลยดที่มีนิวเคลียสเป็นหั้ง isoquinoline และ phenanthrene เรียกอัลคาโลยดทั้งหมดนี้ว่า Opium Alkaloid แต่ในหัวข้อนี้ เราจะศึกษาเฉพาะพวงที่มีนิวเคลียสเป็น isoquinoline ก่อน ส่วนพวงที่มีนิวเคลียสเป็น phenanthrene จะศึกษาในหัวข้อต่อไป

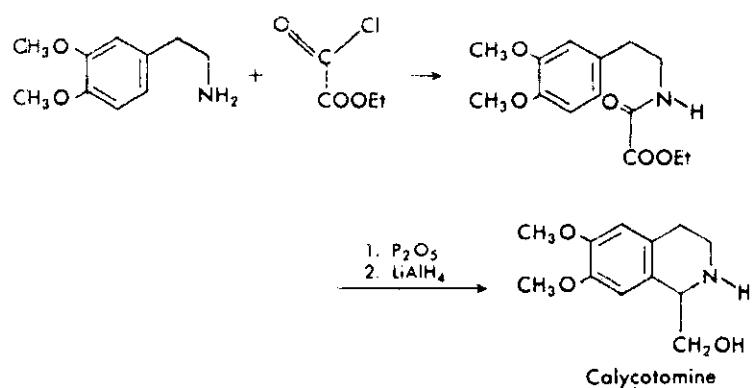
ในบรรดาอัลคาโลยดที่มีนิวเคลียสเป็น isoquinoline นั้น ยังแบ่งออกเป็นพวงย่อย ๆ ได้ดังนี้

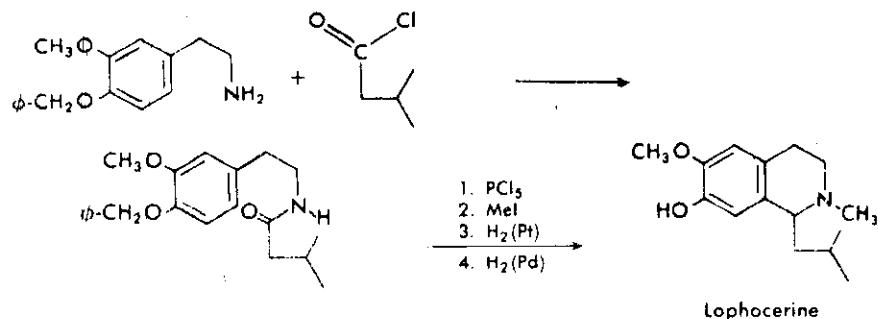
1. Tetrahydroisoquinoline Alkaloids

เป็นอัลคาโลยดที่มีโครงสร้างเป็น tetrahydroisoquinoline ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 1 อาจมีหมู่แทนที่เป็นหมู่เมทธิล, hydroxymethyl หรือ isobutyl ฯลฯ

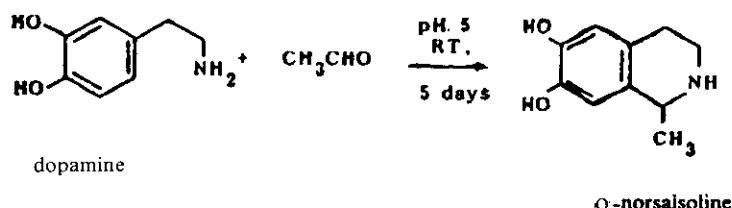


สามารถสังเคราะห์ได้จากวิธีสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski เช่น การสังเคราะห์ calycotamine และ lophocerine ดังนี้

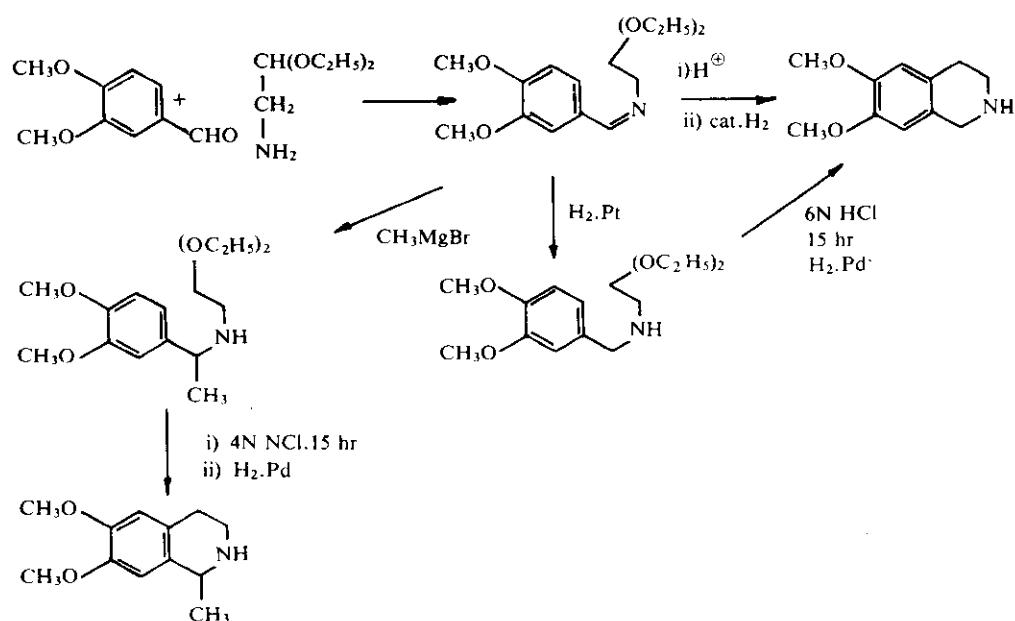




นอกจากรีดยังสามารถสังเคราะห์ได้จากวิธีอื่น ๆ ได้อีก เช่น การสังเคราะห์แบบ Pictet – Spengler ของอัลคาโลยด์ *o* – norsalsoline จากปฏิกิริยาระหว่าง dopamine กับแอลกิลคลีไฮด์ ในภาวะที่เป็นกรด

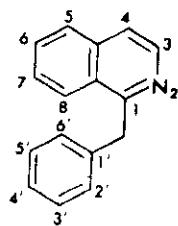


หรือการสังเคราะห์แบบ Pomeranz – Fritsch ระหว่างอะโรเมติกอัลเดียดกับ amino-acetaldehyde diethylacetal ดังนี้

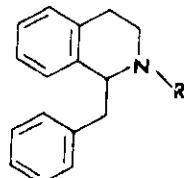


2. Benzylisoquinoline Alkaloids

อัลคาโลย์ดกลุ่มนี้ประกอบด้วยอัลคาโลย์ดที่มีนิวเคลียสเป็น benzylisoquinoline และ benzyltetrahydroisoquinoline

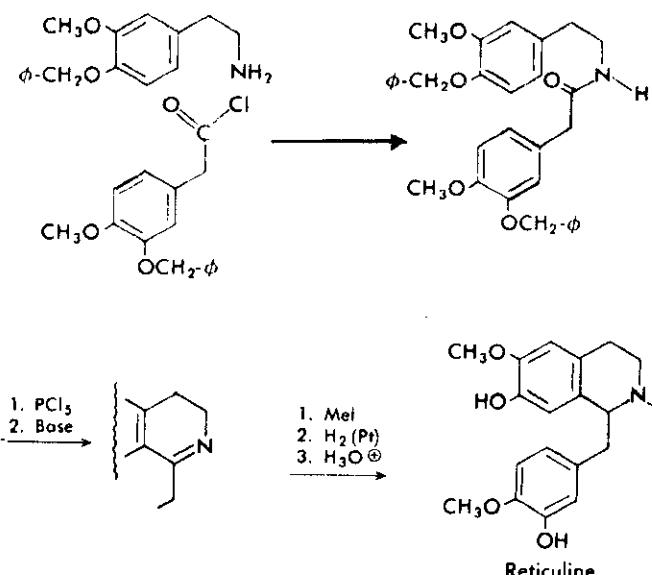


benzylisoquinoline

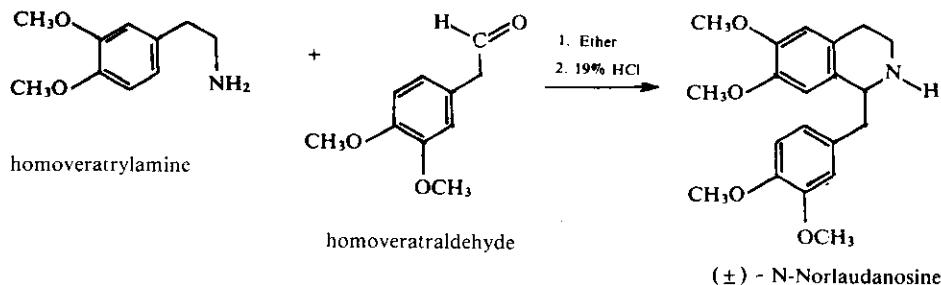


benzyltetrahydroisoquinoline

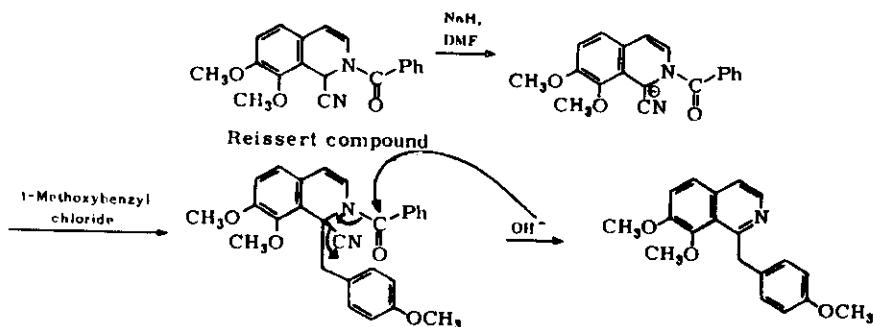
สามารถสังเคราะห์อัลคาโลย์ดประเภทนี้ได้จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski เช่นกัน โดยถ้าต้องการสังเคราะห์อัลคาโลย์ดที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่ไฮดรอกซีที่วงอะโรเมติก (เป็นฟีโนอล) เช่น reticuline ต้องป้องกันหมู่ฟีโนอลไม่ให้เกิดปฏิกิริยาขณะทำการสังเคราะห์ โดยทำให้อยู่ในรูปของเบนซิลเอเทอร์ก่อน ดังนี้



นอกจากนี้ยังสามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Pictet – Spengler เช่น สังเคราะห์ (\pm) – N – norlaudanosine จากปฏิกิริยาการรวมตัวระหว่าง homoveratraldehyde กับ homoveratrylamine ในอีเทอร์ที่อุณหภูมิห้อง แล้วนำอินเตอร์มิเดียต aldimine ที่ได้มาทำปฏิกิริยาการปิดวงด้วยกรดไสโตรคอลอเรติก ดังนี้

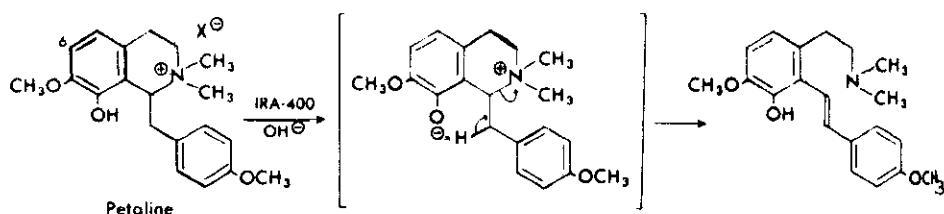


และสามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาของสารประกอบ Reissert ได้ออกด้วย ดังนี้

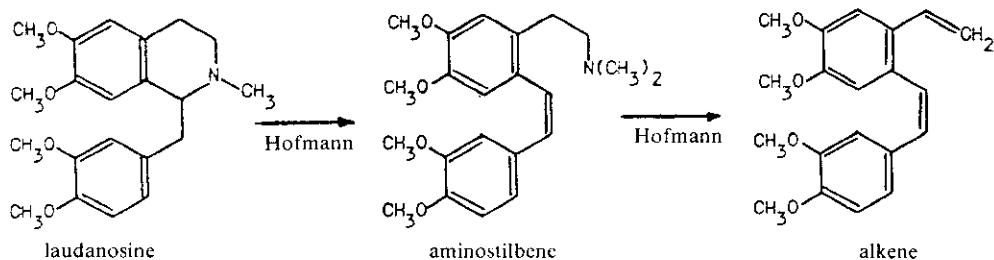


ปฏิกิริยาการแตกสลายที่นิยมใช้ในการวิเคราะห์โครงสร้างของอัลคา洛ยด์กลุ่มนี้ คือ ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann เช่น

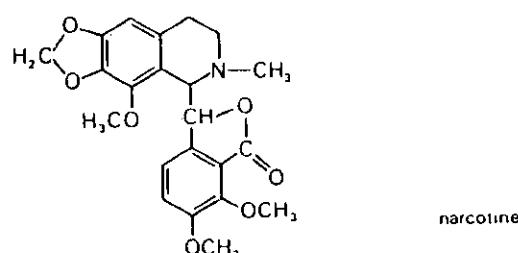
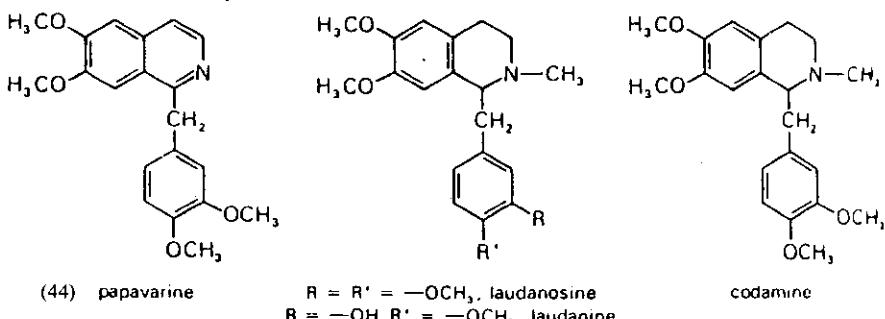
ก. การทำปฏิกิริยาการแตกสลายอัลคาโลยด์ Petaline อัลคาโลยด์ตัวแรกในกลุ่มนี้ที่พบว่าไม่มีออกซิเจนที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 6 นั้นเกิดง่ายมาก เพียงแค่ผ่านสารละลายเกลือคลอไรด์ของ petaline ในเอทานอลลงในคอลัมน์ที่มี Amberlite IRA - 400 (OH) เป็นตัวดูดซับดังนี้



ข. การทำปฏิกิริยาการแตกสลายอัลคาโลยด laudanosine ซึ่งจะให้ผลิตผลเป็น amino-stilbene และอัลกีนตามลำดับ

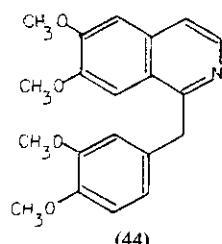


อัลคาโลยดที่สำคัญในกลุ่มนี้มีดังนี้



ในการการแพทย์ใช้ papaverine ในรูปของเกลือไฮโดรคลอไรด์ โดยใช้เป็นยาต้านทานการหดเกร็งของกล้ามเนื้อเรียบ ส่วน narcotine นั้นใช้เป็นส่วนประกอบของยาแก้ไอชนิดน้ำเชื่อมที่ได้ผลดีกว่า codeine และไม่ทำให้ติดยา

Papaverine



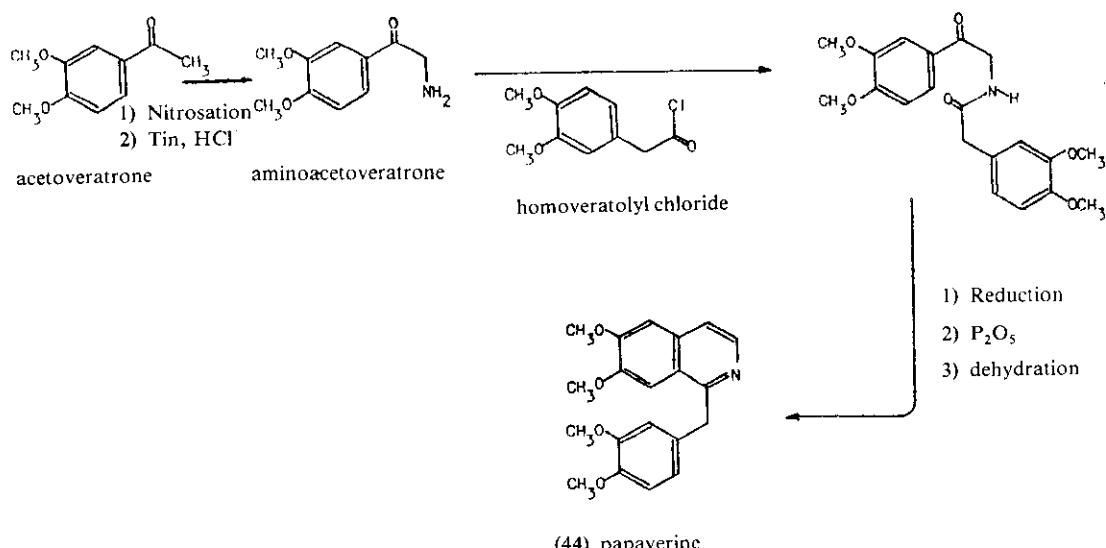
เป็นอัลคา洛ยด์ชนิดหนึ่งที่ optically inactive ไม่มีไครอเลนเดอร์ เป็นของแข็งที่มีจุดหลอมเหลวที่ 147°C

สามารถสังเคราะห์ได้หลายวิธีดังนี้

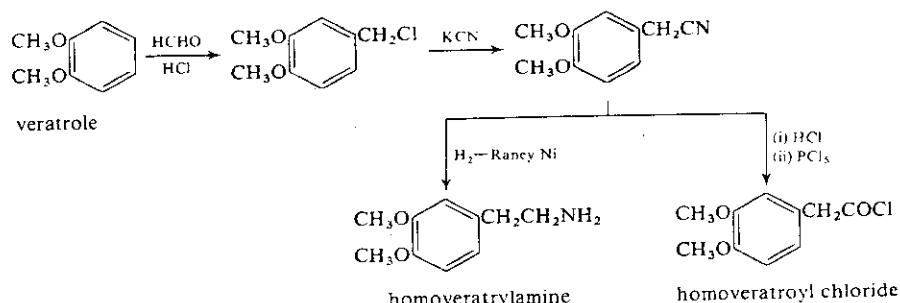
ก. ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski

ครั้งแรกนั้นสังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่าง homoveratryl chloride กับ aminoacetoveratrone ให้คีโตเอไมด์ หลังจากเรติว์ส์หมุนคีโตรให้เป็นbenzoyletikaloeshold ปิดวงด้วยฟอสฟอรัสเพนทอกไซด์ และขั้นนี้ให้ papaverine ดังนี้

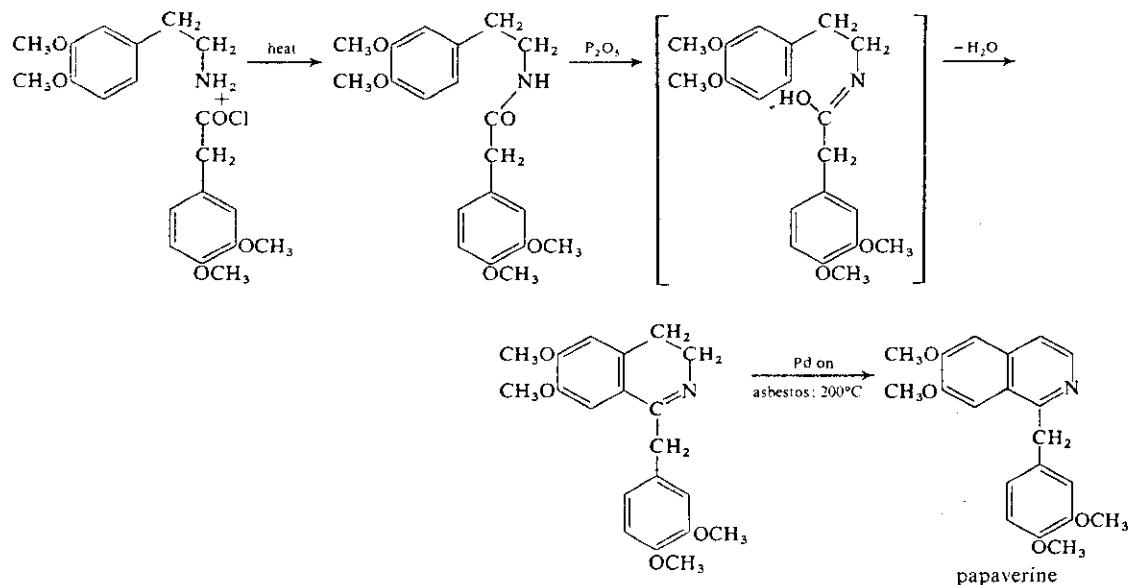
หมายเหตุ สังเคราะห์ aminoacetoveratrone ได้จากปฏิกิริยา nitrosation ของ acetoveratrone ($3, 4 - \text{dimethoxyacetophenone}$) แล้วเรติว์ส์ด้วยดีบุกในกรดไฮโดรคลอริก



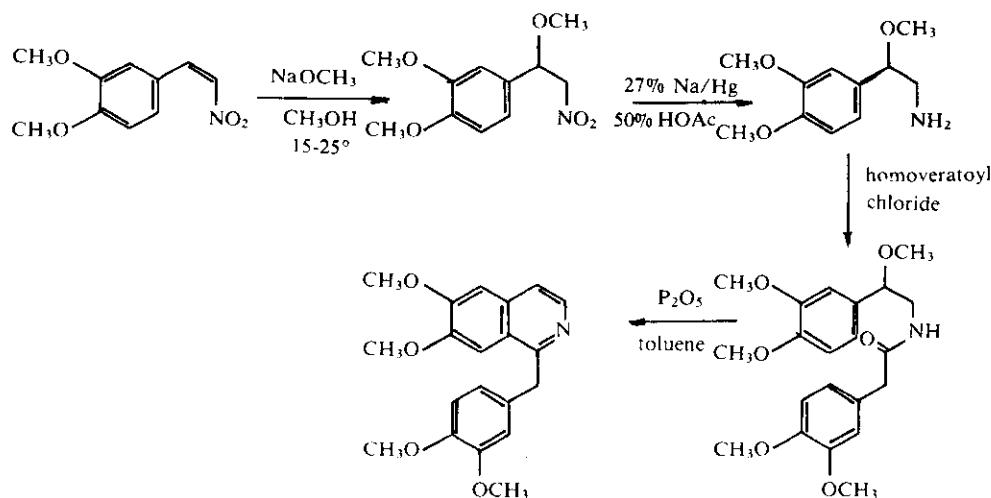
ต่อมานำการปรับปรุงใหม่โดยใช้สารตั้งต้นร่วม คือ veratrole ($1, 2 - \text{dimethoxybenzene}$) ในการสังเคราะห์ homoveratrylamine และ homoveratroyl chloride ก่อน ดังนี้



แล้วจึงนำสารประกอบทั้งสองมาทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski และทำปฏิกิริยาการขัดไชโตรเจนตามลำดับ ดังนี้

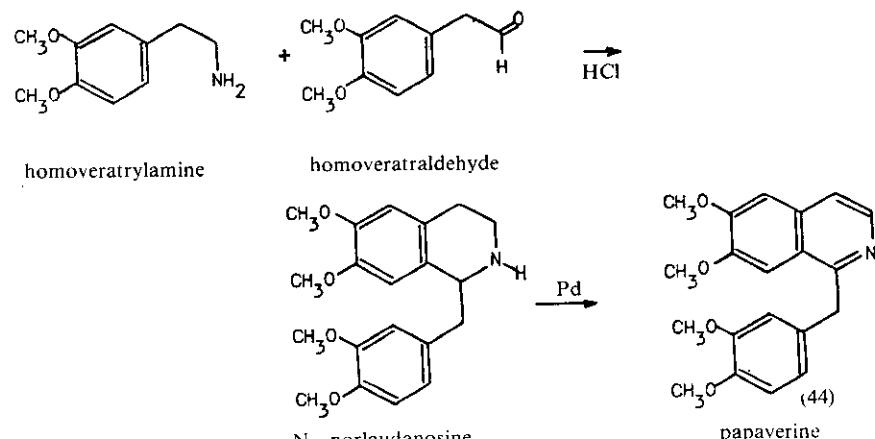


เพื่อหลีกเลี่ยงปฏิกิริยาการขัดไชโตรเจน จึงมีการปรับปรุงอีกรังโดยใช้ homoveratrylamine ที่มีหมู่อัลกอฟิลที่ดำเนหนึ่งเบนไซคลิก เพื่อทำการขัดออกในรูปแอลกอฮอลได้ง่าย แทน homoveratrylamine ซึ่งสังเคราะห์ได้จากการเปลี่ยนพันธุ์ของไนโตรสไตรีน ให้เป็น เมทิลออกไซเดอร์ด้วยโซเดียมทอกไซด์ในเมทานอล แล้วรีดิวส์หมู่ไนโตรให้เป็นอะมิโนด้วยโซเดียม-อมัลกัมใน 50% กรดอะซิติก ดังนี้



7. ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Pictet – Spengler

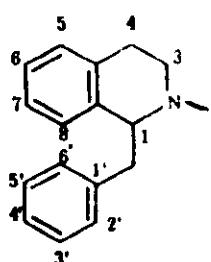
จากปฏิกิริยาการรวมตัวกันระหว่าง homoveratrylamine กับ homoveratraldehyde ในภาวะที่เป็นกรดด้วยกรดไฮโดรคลอริก ให้ N-norlaudanosine หลังจากทำปฏิกิริยาขัดไฮโดรเจนด้วยแพลเดี้ยม เมื่อมีตัวเร่งในตัวทำละลายที่มีจุดเดือดสูง ให้ papaverine ดังนี้



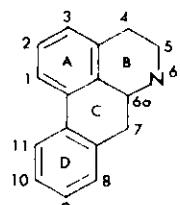
เช่นเดียวกับการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski อาจใช้ homoveratrylamine ที่มีหมู่อัลกออลซีที่ตำแหน่งบนไซลิก แทน homoveratrylamine เพื่อหลีกเลี่ยงปฏิกิริยาการขัดไฮโดรเจนได้

3. Aporphine Alkaloids

เป็นอัลคาโลยดที่เกิดจากการปิดวงที่ตำแหน่ง 8 และ 6' ของ benzyltetrahydroisoquinoline alkaloids



benzyltetrahydroisoquinoline alkaloids



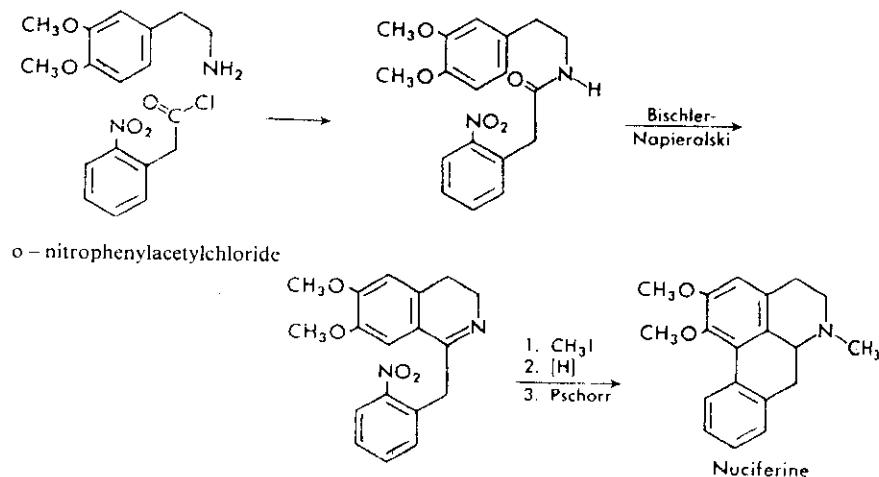
aporphine alkaloids

โดยในโตรเจนที่ตำแหน่ง 6 ของ aporphine alkaloids อาจเป็นชนิดทุติยภูมิ ตติยภูมิ หรือจุภภูมิได้ และการรับอนตำแหน่ง 1 และ 2 มักมีหมู่แทนที่เสมอ

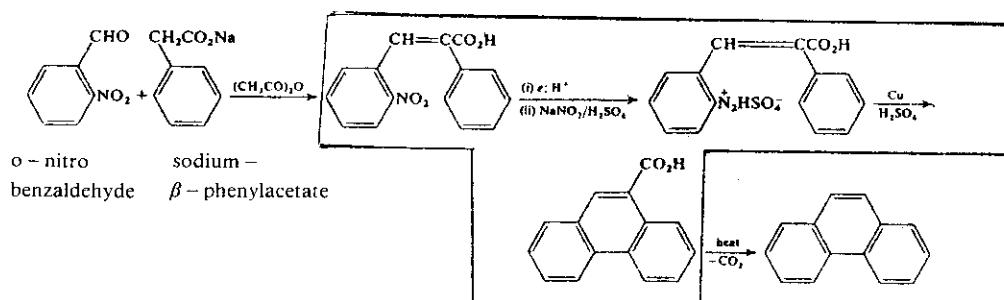
สามารถสังเคราะห์อัลคา洛ยด์กลุ่มนี้ได้หลายวิธี ดังนี้

ก. ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski

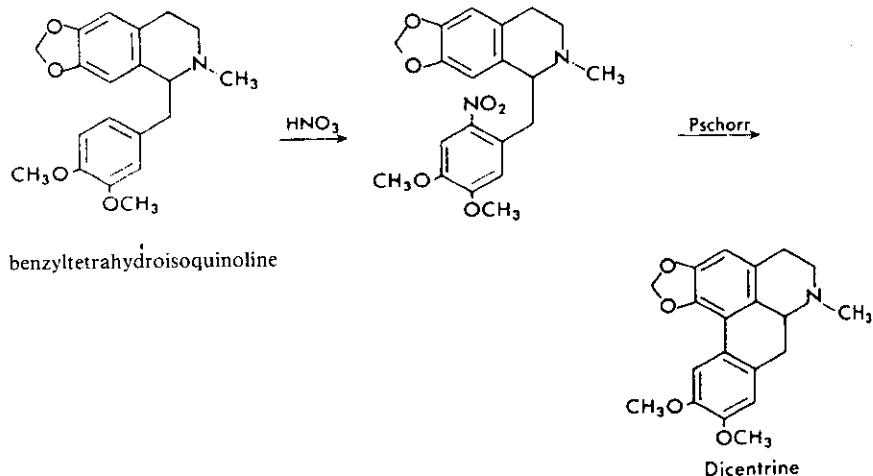
จากปฏิกิริยาการรวมตัวกันระหว่าง o-nitrophenylacetyl chloride กับ phenylethylamine ที่มีหมู่แทนที่ที่เหมาะสม ให้ beznzyldihydroisoquinoline หลังจากทำในโตรเจนให้เป็นไนโตรเจนคติยภูมิและรีดิวส์พันธะคู่ แล้วจึงปิดวงที่ตำแหน่ง 8 และ 6' ด้วยปฏิกิริยา Pschorr ดังนี้



ข้อแนะ ปฏิกิริยา Pschorr เป็นปฏิกิริยาการสร้าง phenanthrene นิวเคลียสประกอบด้วยการรีดิวส์หมู่ในโตรให้เป็นอะมิโน ไดอะโซไฮด์ให้เป็นเกลือ ไดอะโซเนียม และปิดวงด้วยพองทองแดงที่อุณหภูมิสูง

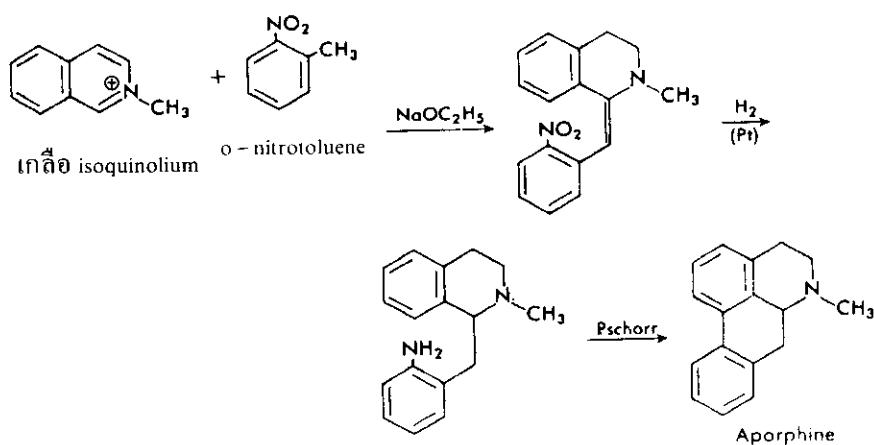


ว. จากปฏิกิริยาไนเตรชัน benzyltetrahydroisoquinoline ด้วยกรดไนต์ริก แล้วจึงปิดวงด้วยปฏิกิริยา Pschorr ดังนี้



ข้อแนะ สำหรับวิธีสังเคราะห์ benzyltetrahydroisoquinoline นั้น ได้กล่าวถึงวิธีสังเคราะห์ไว้บ้างแล้วในข้อ 2 benzylisoquinoline alkaloids จากหัวข้อที่ 7.10

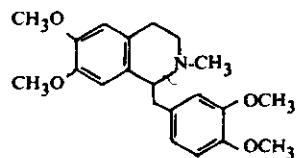
ค. จากปฏิกิริยาการรวมตัวกันระหว่าง o-nitrotoluene กับเกลือ isoquinolium ในไซเดียมเอทอกไซไซด์ หลังจากเรียกวิธีสัพนะคู่แล้วจึงปิดวงด้วยปฏิกิริยา Pschorr ดังนี้



ข้อแนะ สำหรับตัวอย่างข้างบนนี้เรียกวิธีสัพนะคู่ด้วยไฮโดรเจนในแพลทินัม จึงทำให้หมุนในโตรถูกรีดิวส์เป็นอะมิโนด้วย ดังนั้นในปฏิกิริยา Pschorr จึงไม่ต้องทำปฏิกิริยาเรียดิวส์หมุนในโตรอีก

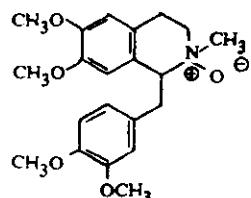
แบบฝึกหัด

3. จงทำปฏิกิริยาการแตกสลาย



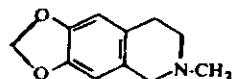
โดยใช้ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann 1 ครั้ง พร้อมให้เหตุผลประกอบ

4. จงทำปฏิกิริยาการแตกสลาย



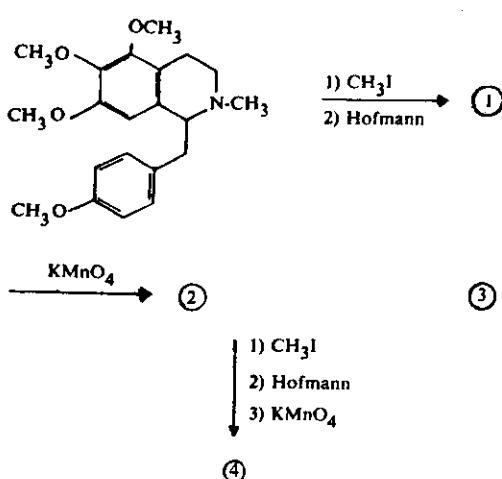
โดยใช้ปฏิกิริยาการแตกสลายของเมื่นออกไซต์จันถึงผลิตผลสุดท้าย

5. จงทำปฏิกิริยาการแตกสลาย



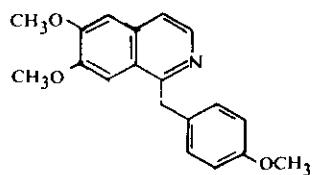
โดยใช้ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ von Braun 1 ครั้ง

6. จงเติมปฏิกิริยาต่อไปนี้ให้สมบูรณ์

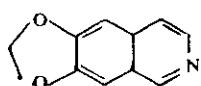


7. จงสังเคราะห์สารประกอบต่อไปนี้ โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Pomeranz – Fritsch

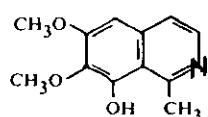
7.1



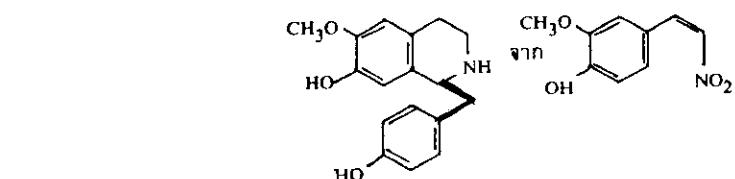
7.2



7.3

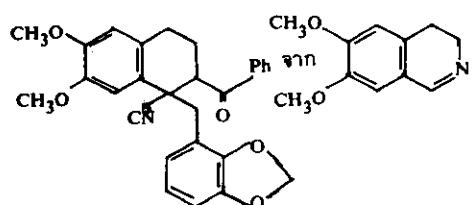


8. จงสังเคราะห์



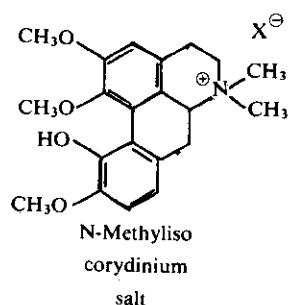
โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski

9. จงสังเคราะห์

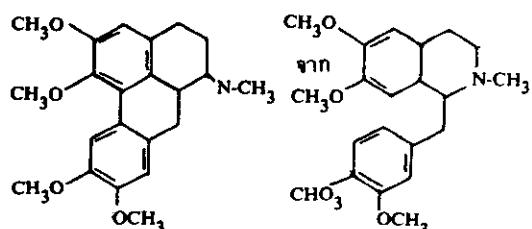


โดยใช้ปฏิกิริยาของสารประกอบ Reissert

10. จงทำปฏิกิริยาการแตกสลายเกลือ N-methylisocorydium โดยใช้ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann จนถึงผลิตผลสุดท้าย



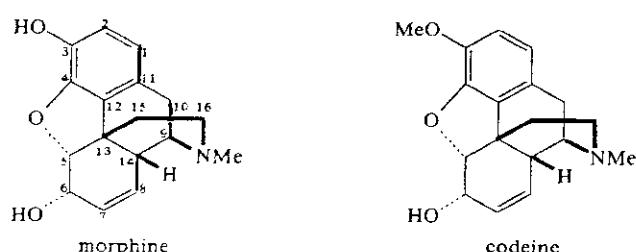
11. จงสังเคราะห์อัลคา洛ยด์

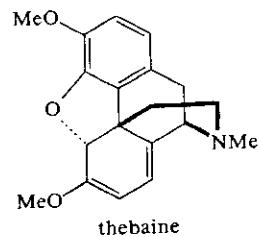
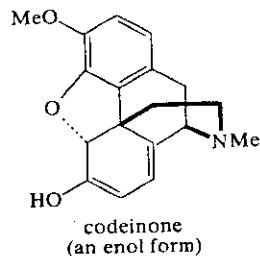
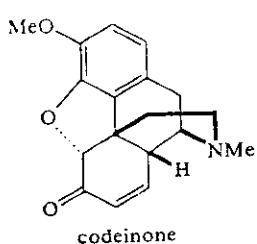


โดยใช้ปฏิกิริยา Pschorr

7.5.6 อัลคาโลยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น phenanthrene

เรียกอัลคาโลยด์ในกลุ่มนี้ว่า Morphine Alkaloids ซึ่งเป็นอัลคาโลยด์ที่นับได้ว่าอยู่ในกลุ่มของ isoquinoline alkaloids ด้วย เนื่องจากในธรรมชาติอัลคาโลยด์กลุ่มนี้เกิดจากกระบวนการออกซิไดซ์ laudasonine แต่มีคุณสมบัติทางเคมีและผลทางเภสัชวิทยาต่างจาก isoquinoline alkaloids อัลคาโลยด์ที่สำคัญในกลุ่มนี้คือ มอร์ฟีน, codeine และ thebaine





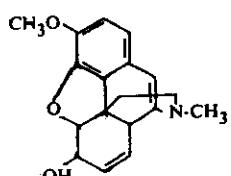
จากสูตรโครงสร้างของอัลคาโลยดทั้ง 3 ชนิด จะเห็นว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างใกล้ชิด คือ มอร์ฟิน ($C_{17}H_{21}NO_3$) เป็นสารประกอบพากฟินออล และ codeine ($C_{18}H_{21}NO_3$) นั้นเป็น เมทิลอีเทอร์ของมอร์ฟินที่ตำแหน่งที่ 3 ส่วน thebaine ($C_{19}H_{21}NO_3$) นั้นเป็นอีนอลเมทิลอีเทอร์ ของ codeinone ($C_{18}H_{19}NO_3$) ซึ่งเกิดจากการออกซิไดซ์แลกออฟชอนดิทูติกูนิของ codeine ให้เป็นคีโตนที่มีพันธะไม้อิมตัวที่ตำแหน่งอัลฟ่า, บีตา

ในการแพทย์ใช้มอร์ฟินที่อยู่ในรูปเกลือซัลเฟต เป็นยาบรรเทาอาการเจ็บปวดและทำให้สงบ โดยจะไปกดระบบประสาทบางส่วนทำให้นอนหลับ แต่เป็นยาที่เสพติดได้ codeine ซึ่งใช้ในรูปเกลือซัลเฟตเช่นเดียวกันนั้น ก็ให้ผลเช่นเดียวกับมอร์ฟินแต่มีผลน้อยกว่า สำหรับ thebaine นั้น ใช้ในการแพทย์น้อยกว่า 2 ชนิดแรก และทำให้เกิดการหลัดตัวอย่างแรงของกล้ามเนื้อ (ชักกระดูก) มากกว่าที่จะทำให้หลับ

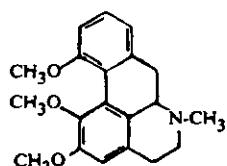
แบบฝึกหัด

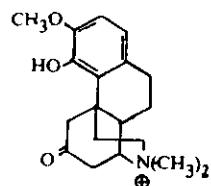
12. จงทำปฏิกริยาการแตกสลายสารประกอบต่อไปนี้แบบ Hofmann 1 ครั้ง พร้อมให้เหตุผลประกอบ

12.1



12.2



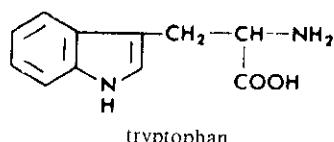


7.5.7 อัลคาโลยดที่มีนิวเคลียสเป็น indole

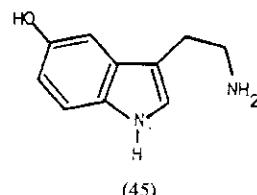
เริ่มนิยามการศึกษาเกี่ยวกับอัลคาโลยดที่มีนิวเคลียสเป็น indole เมื่อไม่กี่ศิบปีที่แล้ว เนื่องจากพบว่าอัลคาโลยดกลุ่มนี้มักจะมีคุณสมบัติเดียวกันของกลุ่มต่าง ๆ ของร่างกาย มีการแบ่งอัลคาโลยดกลุ่มนี้เป็นกลุ่มย่อย ๆ ตามชนิดของสูตรโครงสร้าง ในที่นี้จะศึกษาเฉพาะกลุ่มที่มีสูตรโครงสร้างง่าย ๆ 2 กลุ่ม คือ

1. Indolyl Amine Alkaloids

อัลคาโลยดกลุ่มนี้อนุพัทธ์มาจากการดัดอะมิโน, tryptophan

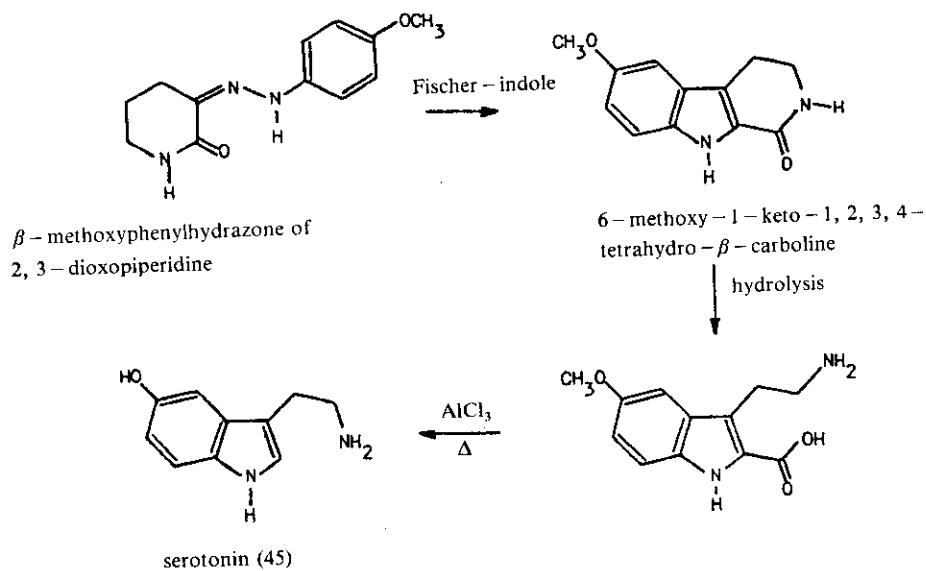


Serotonin (5 – hydroxytryptamine)

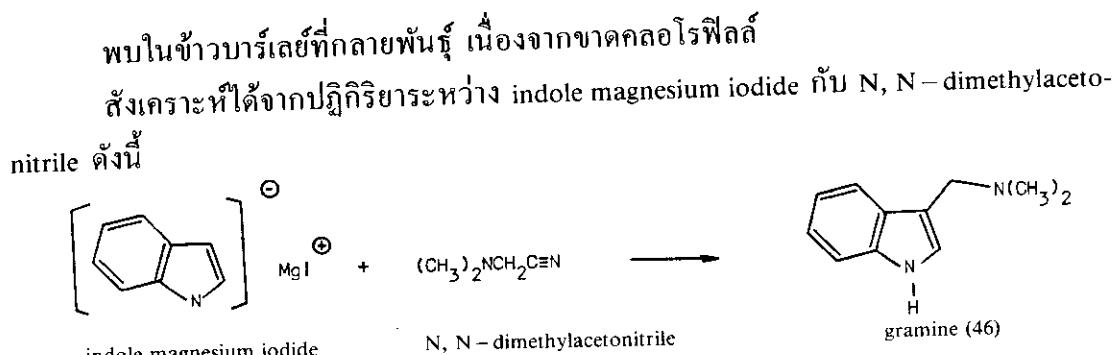
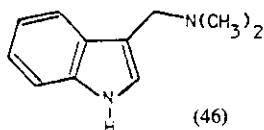


เป็นอัลคาโลยดที่พบอยู่ทั่วไปในเนื้อเยื่ออ่อนของสัตว์ รวมทั้งในอาณานิคมพืช เนื่องจากพบ serotonin ปริมาณมากในเนื้อเยื่อสมอง จึงคาดว่าอัลคาโลยดตัวนี้จะมีส่วนสำคัญในการควบคุมการทำงานของเซลล์ประสาท นอกจากนี้ยังพบในลำไส้และเกล็ดเลือดอีกด้วย

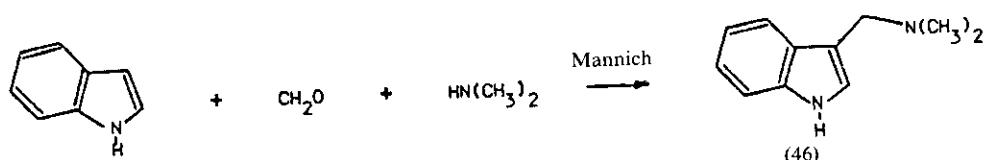
สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง indole magnesium iodide กับ N, N-dimethylacetohydrazone ของ 1, 2-dioxopiperidine ให้ 6-methoxy-1-keto-1, 2, 3, 4-tetrahydro- β -carboline ซึ่งจะเกิดการเปิดวงแอล์ฟอโนดีเมื่อทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส ให้กรดอะมิโน หลังจากขัดการรับอนไดออกไซด์และหนูเมธิลโดยใช้ออกซิมันน์คลอโรต์ ให้ serotonin ดังนี้



Gramine

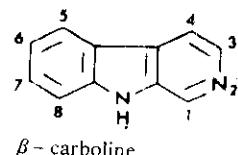


และจากปฏิกิริยา Mannich ระหว่าง indole, ฟอร์มัลดีไฮด์ และไดเมทิลอะมีน ดังนี้



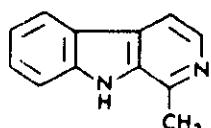
2. Harman Type Alkaloids

อัลคาโลยด์ในกลุ่มนี้มีโครงสร้างจาก β -carboline โดยเฉพาะอย่างยิ่งจาก 1-methyl- β -

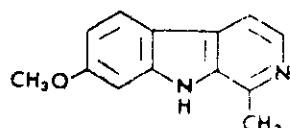


carboline พนอัลคาโลยด์กลุ่มนี้ในพืชหลายวงศ์

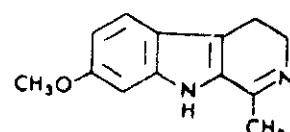
อัลคาโลยด์ที่สำคัญของกลุ่มนี้คือ harman, harmine และ harmaline



harman

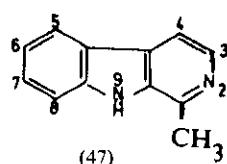


harmine



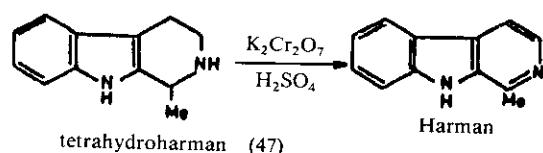
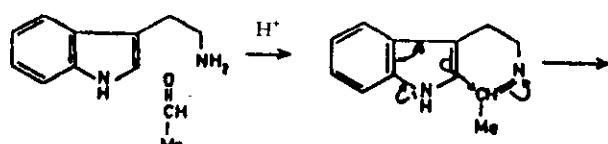
harmaline

Harman (1-methyl- β -carboline)

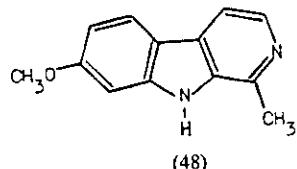


สามารถแยกได้จาก tobacco smoke

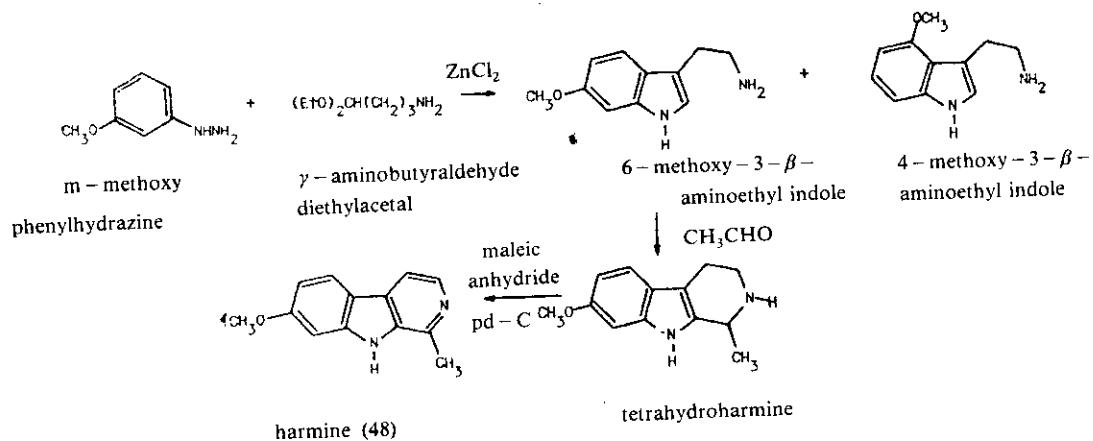
สังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่าง tryptamine hydrochloride กับแอลซีตัลคลีไฮด์ในสารละลาย เจือจางของน้ำที่ 25°C และ pH 5.2 ให้ tetrahydroharman เป็นอินเตอร์มิเดียตหลังจากนำไป ทำปฏิกิริยากับโปแตสเซียมไนโตรเมตและกรดซัลฟูริก ให้ harman



Harmine

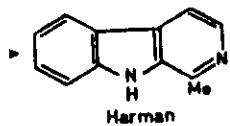


สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer indole ระหว่าง m-methoxyphenylhydrazine และ γ -aminobutyraldehyde diethylacetal ในสังกะสีคลอร์ไรด์ ซึ่งจะได้ผลิตผลผสมของ 4-methoxy และ 6-methoxy-3- β -aminoethyl indole แยกเฉพาะผลิตผลตัวหลังน้ำเปลี่ยนให้เป็น tetrahydroharmine โดยใช้อโซซัลเดไฮด์ หลังจากทำปฏิกิริยาขัดไฮดรเจนด้วย maleic anhydride ในแพลเดเดียมและผงถ่าน ให้ harmine



แบบฝึกหัด

13. จงสังเคราะห์ harman โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer-indole



สรุป

1. อัลคาลอยด์เป็นสารประกอบอินทรีย์ที่พบในสิ่งมีชีวิต มีในโตรเจนเป็นองค์ประกอบ และมีคุณสมบัติเป็นเบส สามารถตรวจหาอัลคาลอยด์ในพืชอย่างคร่าว ๆ ได้ โดยใช้เรอเจนต์ที่ให้ตัวกอนกับอัลคาลอยด์ และแยกกลุ่มของอัลคาloyด์ได้โดยการสกัดกับกรด-ด่างและตัวทำละลายอินทรีย์ที่เหมาะสม ซึ่งทำให้บริสุทธิ์ได้โดยการตกรถึกใหม่, กลั่นด้วยไอน้ำโดยเฉพาะอย่างยิ่งการทำโคมไฟโตกرافี

2. การหาสูตรโครงสร้างของอัลคาลอยด์ จะทำได้ต่อเมื่อสามารถแยกอัลคาลอยด์ที่บริสุทธิ์ได้แล้ว โดย

ก. การวิเคราะห์โดยปริมาณและคุณภาพ เพื่อดูว่าอัลคาลอยด์นี้มีธาตุอะไรเป็นองค์ประกอบบ้าง ปริมาณเท่าใด ซึ่งจะนำไปหาสูตรโน้มเกลุได้

ข. หาฟังก์ชันลักษณะของออกไซเจน ว่าอยู่ในรูปของไฮดรอกซิด, การ์บอชิต, ออกโซ, เมทอกซี, เมทิลีนไดออกซี หรือเปล่า

ก. หาชนิดของไนโตรเจน เพื่อดูว่าไนโตรเจนอยู่ในรูปของทุติยภูมิ ตติยภูมิ หรือหมู่อะมิโน และอื่น ๆ หรือไม่อย่างไร

ก. การใช้ปฏิกิริยาเคนต์ต์ง เพื่อหาโครงสร้างของอัลคาลอยด์ เช่น ปฏิกิริยาการเพิ่มเข้า, ออกซิเดชัน, การหลอม และอื่น ๆ

จ. การใช้ขบวนการทางกายภาพ (ขบวนการทางスペคโตสโคป) และ

ก. ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ เพื่อเป็นข้อสรุปเป็นขั้นตอนสุดท้าย

3. ปฏิกิริยาการแตกสลายต่าง ๆ เช่น ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann, von Braun, N-oxide และ Emde เพื่อหาสูตรโครงสร้างและชนิดของไนโตรเจนของอัลคาลอยด์

4. การจำแนกประเภทของอัลคาลอยด์ ทำได้หลายวิธี ในที่นี้แยกประเภทตามสูตรโครงสร้างของนิวเคลียสของอัลคาลอยด์ ดังนี้

ก. อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น phenylethylamine

ข. อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น pyrrolidine

ก. อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น pyridine และ piperidine

ก. อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น quinoline

ก. อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น isoquinoline

ณ. อัลคาโลยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น phenanthrene

ญ. อัลคาโลยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น indole

โดยศึกษาปฏิกิริยาการสังเคราะห์, การแตกสลาย หรือการใช้ปฏิกิริยาเคมีเพื่อวิเคราะห์
สูตรโครงสร้างของอัลคาโลยด์ที่สำคัญ

