

บทที่ 7 อัลคาลอยด์

	หน้า
วัตถุประสงค์	193
7.1 คุณสมบัติทั่วไป	195
7.2 หลักทั่วไปในการตรวจวิเคราะห์เพื่อหาและแยกอัลคาลอยด์จากพืช	196
7.3 วิธีทั่วไปในการหาสูตรโครงสร้างของอัลคาลอยด์	202
7.4 ปฏิริยาการแตกสลายแบบต่าง ๆ	205
7.4.1 ปฏิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann	206
แบบฝึกหัด	212
7.4.2 ปฏิริยาการแตกสลายแบบ Emde	212
7.4.3 ปฏิริยาการแตกสลายของออกไซด์ของไนโตรเจน	213
7.4.4 ปฏิริยาการแตกสลายแบบ von Braun	214
7.4.5 การใช้ปฏิกิริยาเคมีในการศึกษาสูตรโครงสร้างของอัลคาลอยด์	215
7.5 การจำแนกประเภทและการตั้งชื่ออัลคาลอยด์	218
7.5.1 อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น phenylethylamine	218
7.5.2 อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น piperidines	219
แบบฝึกหัด	222
7.5.3 อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น pyridine like piperidine	222
7.5.4 อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น quinaline	227
7.5.5 อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น isoquinoline	231
แบบฝึกหัด	242
7.5.6 อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น phenanthrene	244
แบบฝึกหัด	245

	หน้า
7.5.7 ข้อความยคที่มีนิวเคลียสเป็น indole	246
แบบฝึกหัด	249
สรุป	250

บทที่ 7 อัลคาลอยด์

วัตถุประสงค์

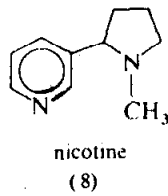
การศึกษาเรื่องอัลคาลอยด์มีวัตถุประสงค์เพื่อให้

1. นักศึกษารู้จักหลักทั่วไปในการตรวจวิเคราะห์เพื่อหาสารประกอบอัลคาลอยด์ในพืช และขั้นตอนในการวิเคราะห์หาสูตรโครงสร้างของอัลคาลอยด์ที่พบในพืชได้
2. นักศึกษาสามารถทำนายผลิตภัณฑ์ได้จากปฏิกิริยาการแตกสลายอัลคาลอยด์และอธิบายเหตุผลของปฏิกิริยานั้น ๆ ได้
3. นักศึกษาสามารถนำปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารประกอบเฮเทอโรไซเคิลชนิดต่าง ๆ ที่เคยศึกษาในบทต้น ๆ มาประยุกต์ใช้ในการสังเคราะห์อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็นสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลชนิดนั้น ๆ ได้

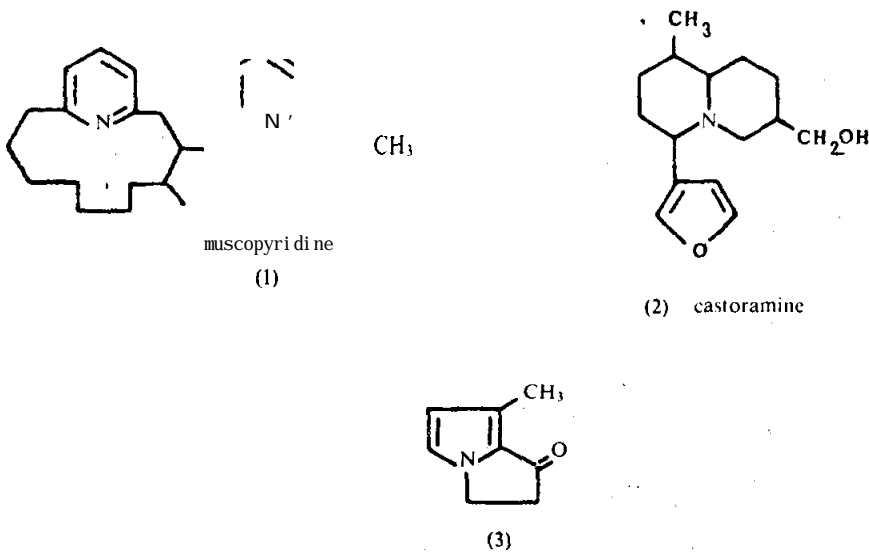
คำว่า “alkaloid” หรือ “alkali-like” หมายถึง สารประกอบอินทรีย์ที่พบในส่วนต่าง ๆ ของสิ่งมีชีวิตทั้งพืชและสัตว์ มีไนโตรเจนที่แสดงคุณสมบัติเป็นเบส มนุษย์รู้จักใช้อัลคาลอยด์ให้เป็นประโยชน์มากกว่าสี่พันปี โดยใช้เป็นยาพิษ ข้าราชการโรค ยาพอก โดยไม่ได้แยกเอาเฉพาะส่วนที่เป็นประโยชน์มาใช้ จนกระทั่งต้นศตวรรษที่ 19 จึงมีการแยกสารออกจากยาเพื่อหาสารเฉพาะตัวที่ให้ผลนั้น ๆ

ในปี 1805 นักวิทยาศาสตร์สามารถแยกอัลคาลอยด์ให้บริสุทธิ์ได้ โดยอัลคาลอยด์ตัวแรกที่แยกออกมาได้คือ มอร์ฟีน ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ที่ได้จากยางและเมล็ดของต้นฝิ่น, *Papaver somniferum*, มอร์ฟีนมีคุณสมบัติในการบรรเทาปวดและทำให้หลับ

ขณะนี้มีการค้นพบและสามารถหาโครงสร้างของอัลคาลอยด์ได้มากมาย มีตั้งแต่โครงสร้างง่าย ๆ เช่น นิโคติน (8) ไปจนถึงอัลคาลอยด์ที่มีโครงสร้างที่สลับซับซ้อนมาก



ส่วนมากมักพบอัลคาลอยด์ในพืชทั้งชั้นสูงและชั้นต่ำ นอกจากนี้ยังพบได้ในสัตว์ แมลง สิ่งมีชีวิตในท้องทะเล จุลินทรีย์ เช่น สามารถแยกอัลคาลอยด์ muscopyridine (1) ได้จากชะมด เชียง, castoramine (2) จาก Canadian beaver และอนุพันธ์ของ pyrrole (3) ซึ่งพบในฮอริโมนเพศของแมลงหลายชนิด



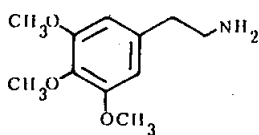
สามารถแยกประเภทของอัลคาลอยด์ตามต้นกำเนิดได้ ดังนี้

1. True Alkaloids

เป็นอัลคาลอยด์พวกที่มีพิษ มีผลทางสรีรวิทยา (physiological activity) ส่วนใหญ่จะมีคุณสมบัติเป็นเบส ประกอบด้วยวงเฮเทอโรที่มีเฮเทอโรอะตอมเป็นไนโตรเจน มีกำเนิดจากกรดอะมิโน มีการกระจายของพิษในพืชจำกัด และมักจะอยู่ในพืชในรูปของเกลือของกรดอินทรีย์

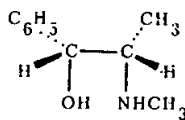
2. Protoalkaloids

ส่วนใหญ่เป็นสารประกอบเอมีนที่มีสูตรโครงสร้างไม่ซับซ้อน และไนโตรเจนของกรดอะมิโนไม่อยู่ในวง เกิดจากขบวนการชีวสังเคราะห์ (biosynthesis) และเป็นเบส เช่น mescaline (4), ephedrine (5)



(4)

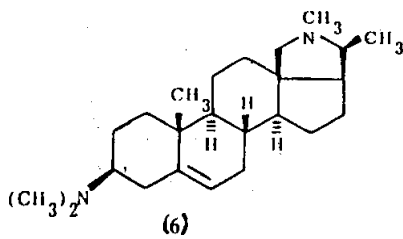
mescaline



(5) ephedrine

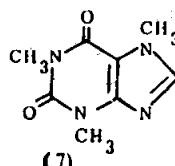
3. Psuedoalkaloids

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



(6)

conessine



(7)

caffeine

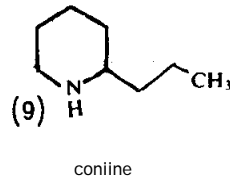
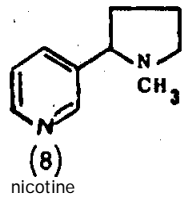
ในบทนี้เราจะศึกษาเฉพาะอัลคาลอยด์ที่ได้จากพืชเท่านั้น ซึ่งอัลคาลอยด์แต่ละชนิดที่พบมักจะอยู่ในพืชที่มีสกุล (genus) หรือวงศ์ (family) ที่ใกล้เคียงกัน

7.1 คุณสมบัติทั่วไป

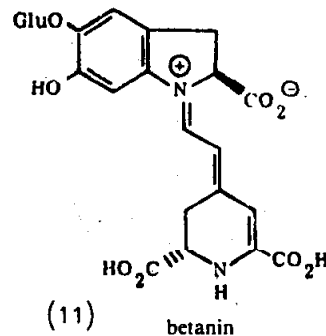
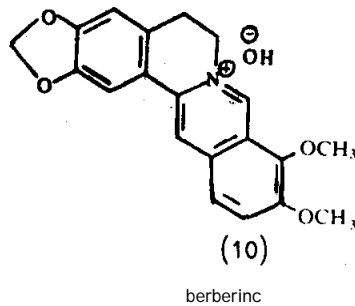
อัลคาลอยด์เป็นสารประกอบไนโตรเจนคดียภูมิ และมักจะมีไนโตรเจน 1 หรือ 2 อะตอมอยู่ในวง ส่วนใหญ่จะมีออกซิเจนเป็นองค์ประกอบด้วย เมื่อทำปฏิกิริยากับสารละลายกรด phos-

photungstic, phosphomolybdic, picric, potassium mercuri-iodide และอื่น ๆ จะให้ตะกอนที่ไม่ละลายในรีเอเจนต์นั้น ซึ่งตะกอนเหล่านี้มักจะมีรูปทรงของผลึกเฉพาะตัว ช่วยในการพิสูจน์เอกลักษณ์ของอัลคาลอยด์ได้

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



โดยทั่วไปแล้วอัลคาลอยด์ที่เป็นเบสอิสระละลายได้เฉพาะในตัวทำละลายอินทรีย์ ส่วนพวก pseudo, protoalkaloid และเกลือของอัลคาลอยด์ละลายน้ำได้ดี



อัลคาลอยด์เกือบทั้งหมดจะมีรสขมและ optically active (laevorotatory)

7.2 หลักทั่วไปในการตรวจวิเคราะห์เพื่อหาและแยกอัลคาลอยด์จากพืช

1. การเก็บตัวอย่างพืช

ในการตรวจวิเคราะห์พืช เราต้องการเนื้อเยื่อของพืชที่สด เพราะไม่ต้องการให้พืชเกิดขบวนการเปลี่ยนแปลงทางเคมี จึงแนะนำให้จุ่มลงในแอลกอฮอล์ที่เดือดทันทีที่เก็บตัวอย่าง แต่ส่วนใหญ่ไม่สะดวกในการทำเช่นนั้น จึงมักทำให้ตัวอย่างพืชแห้ง ก่อนที่จะส่งมายังผู้ทำการวิเคราะห์

การทำตัวอย่างให้แห้ง ต้องควบคุมภาวะของขบวนการเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเคมี คือ ต้องทำให้แห้งเร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ และไม่ใช้ความร้อนสูง ส่วนใหญ่จะทำโดยตากในที่ที่มีแดดบ้างและมีลมโกรกดี การทำตัวอย่างพืชให้แห้งนี้เป็นวิธีที่ดี เพราะสามารถเก็บตัวอย่างได้นาน

แต่มีตัวอย่างพืชบางชนิดที่ไม่สามารถวิเคราะห์ได้เมื่อทำให้แห้ง เช่น น้ำมันหอมระเหย (essential oil) เพราะจะเกิดการเปลี่ยนแปลงทางเคมี หรือปริมาณของน้ำมันหอมระเหยจะเปลี่ยนแปลงไปตามสภาพของตัวอย่าง

สิ่งที่สำคัญที่สุดในการเก็บตัวอย่างพืช คือ ต้องไม่มีสิ่งเจือปนอื่น ๆ ปนอยู่ เช่น หญ้าที่ขึ้นบริเวณใกล้เคียง เชื้อรา แบคทีเรีย หรือส่วนของพืชที่ขึ้นอยู่ใกล้เคียง เช่น เก็บตัวอย่างเห็ดรา (fungi) ที่ขึ้นอยู่บนพืชอื่น ต้องไม่ให้มีส่วนของพืชที่เห็ดรานั้นขึ้นอยู่ติดมาด้วย

2. การตรวจหาอัลคาลอยด์

รีเอเจนต์ส่วนใหญ่ที่ใช้ในการตรวจหาอัลคาลอยด์ในพืชตัวอย่างมักประกอบด้วยโลหะหนักที่มีน้ำหนักอะตอมมาก เช่น ปรอท, บิสมัท, ทังสแตน หรือไอโอดีน ที่เป็นเช่นนี้เพราะอัลคาลอยด์สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะหนักให้ตะกอน รีเอเจนต์ที่นิยมใช้ คือ

Mayer's reagent เป็นรีเอเจนต์ที่นิยมใช้มากที่สุด เป็นสารละลายกรดไนตริกของโปแตสเซียมไอโอไดด์ กับเมอร์คิวริกไอโอไดด์

Bouchardat's reagent; Wagner's reagent เป็นสารละลายน้ำของโปแตสเซียมไอโอไดด์และไอโอดีน เป็นรีเอเจนต์ที่ปฏิบัติกริยาการแทนที่ด้วยแฮโลเจนกับอัลคาลอยด์

Silicotungstic acid reagent เป็นสารประกอบเชิงซ้อนของซิลิคอนไดออกไซด์ และทังสแตนไดรอกไซด์

Dragendoff's reagent เป็นสารละลายน้ำของบิสมัทไนเตรท โปแตสเซียมไอโอไดด์ และกรดไนตริก เป็นสเปรย์รีเอเจนต์ให้จุดสีส้มกับอัลคาลอยด์ แต่สารประกอบที่มีพันธะไม่อิ่มตัว เช่น coumarin และ 2-pyrone ก็ให้จุดสีส้มกับรีเอเจนต์นี้เช่นกัน

นอกจากอัลคาลอยด์แล้ว ยังมีสารประกอบบางพวกที่ให้ตะกอนกับโลหะหนักได้ เช่น โปรตีน, coumarin, 2-pyrone, hydroxyflavone และแทนนิน ซึ่งทำให้การทดสอบผิดพลาด ดังนั้น เมื่อผลการทดสอบเป็นบวกในครั้งแรกแล้ว ต้องทำการทดสอบใหม่ให้แน่ใจอีก โดยการสกัดซ้ำ

สามารถตรวจหาสารประกอบอัลคาลอยด์ได้ง่าย ๆ 2 วิธี คือ

Wall procedure

ประกอบด้วยการสกัดพืชตัวอย่างที่แห้ง 20 กรัมด้วยเอทานอล 80% โดยการรีฟลักซ์ หลังจากทำให้เย็นแล้วกรอง ล้างตัวอย่างพืชที่ค้างอยู่ด้วย 80% เอทานอล รวมสารละลายเข้าด้วยกัน ระเหยตัวทำละลายออกจนหมด ล้างส่วนที่เหลือ (residue) ในน้ำ กรอง แล้วทำให้เป็นกรดด้วย 1% กรดไฮโดรคลอริก ทดสอบว่ามีอัลคาลอยด์ในพืชตัวอย่างนั้นหรือไม่ โดยตกตะกอนใน Mayer's reagent หรือ silicotungstic acid ถ้าพบว่ามีอัลคาลอยด์จริง ต้องทดสอบให้แน่ใจอีกครั้ง โดยทำสารละลายกรดนั้นให้เป็นด่าง สกัดอัลคาลอยด์ออกมาด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ แล้วจึงทำการสกัดใหม่อีกครั้งด้วยสารละลายกรด และถ้าสารละลายกรดนั้นยังคงให้ตะกอนกับบรีเอเจนต์ทั้งสอง ก็แสดงว่าในพืชนั้นมีอัลคาลอยด์อยู่จริง

Kiang - Douglass procedure

เปลี่ยนเกลืออัลคาลอยด์ (ซิเตรท, ทาร์เตรท หรือเลคเตท) ที่อาจมีอยู่ในพืชให้เป็นเบสอิสระ โดยเติมสารละลายแอมโมเนียมไฮดรอกไซด์เจือจางลงในตัวอย่างพืชแห้งที่บดแล้ว สกัดด้วยคลอโรฟอร์ม ระเหยตัวทำละลายออกแล้วทำสารละลายให้เป็นเกลือไฮโดรคลอไรด์ โดยใช้ 2 นอร์มัลกรดไฮโดรคลอริก เพื่อแยกอัลคาลอยด์ออกจากส่วนที่เหลือ กรอง ตรวจหาอัลคาลอยด์โดยใช้ Mayer's, Dragendorff's หรือ Bouchardat's reagent

ข้อเสียของวิธีนี้คือ ไม่สามารถทำสารประกอบเกลือ quaternary ammonium ให้เป็นเบสอิสระได้ด้วยแอมโมเนีย จึงยังคงอยู่ในพืช ทำให้ไม่สามารถตรวจหาได้

3. การสกัดอัลคาลอยด์จากตัวอย่างพืช

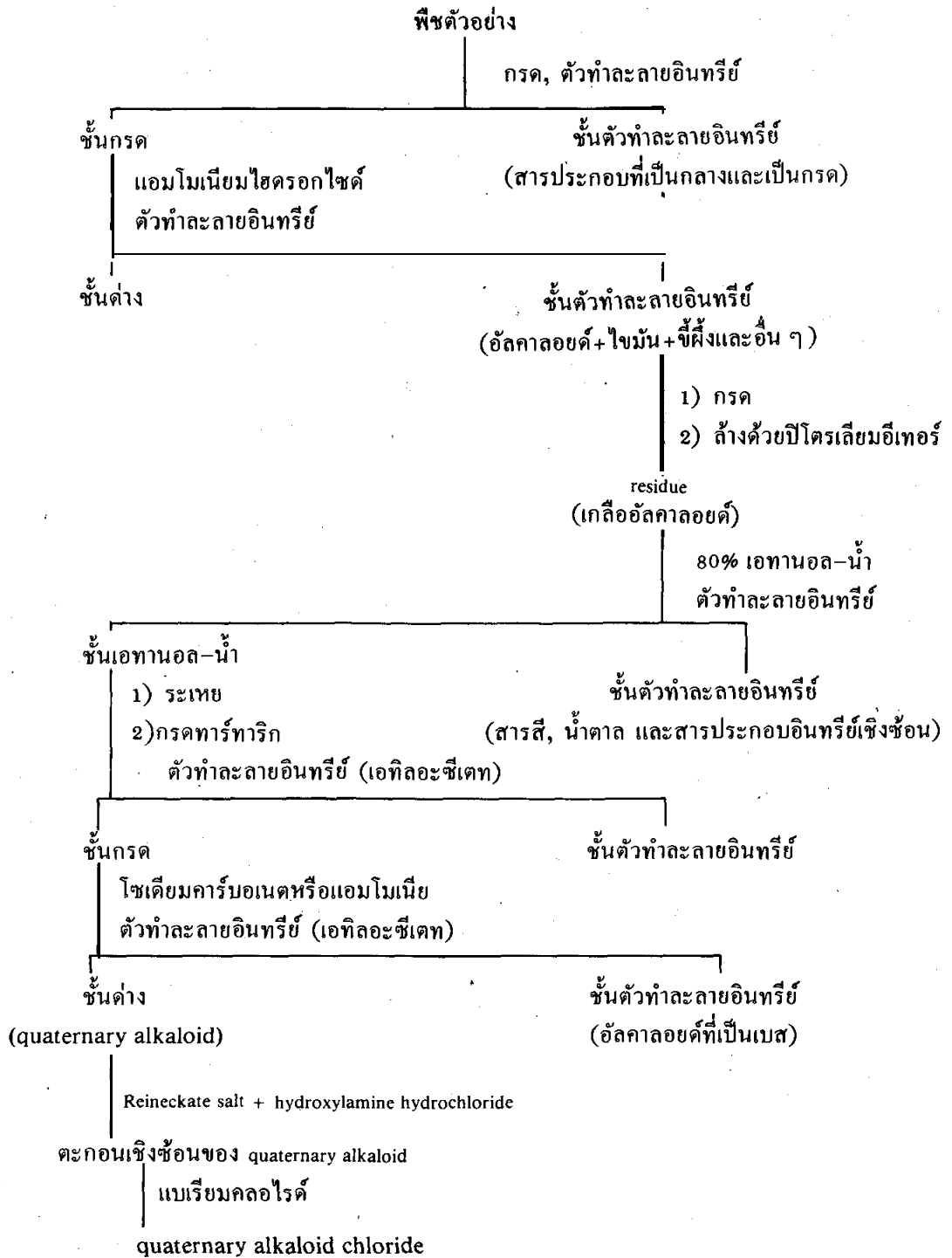
โดยใช้คุณสมบัติที่เป็นเบสของอัลคาลอยด์ในการแยก คือ ทำสารละลายอัลคาลอยด์ให้เป็นเกลือ โดยใช้กรดไฮโดรคลอริก, ซิตรีค หรือทาร์ทริก กำจัดสารประกอบที่เป็นกลางและเป็นกรดที่อยู่ในสารละลาย โดยการสกัดกับตัวทำละลายอินทรีย์ แล้วทำสารละลายในชั้นน้ำให้เป็นด่าง แยกอัลคาลอยด์ออกมา โดยสกัดกับตัวทำละลายที่เหมาะสม แต่เนื่องจากในใบหรือเมล็ดพืชมักจะมีสารประกอบที่ไม่มีขั้ว เช่น ไขมัน และสีพืชเป็นจำนวนมาก ซึ่งจะทำให้เกิดปัญหาในการแยก เพราะจะเกิดการแขวนลอยในสารละลาย จึงต้องกำจัดออกก่อน โดยให้ปิโตรเลียมอีเทอร์ไหลผ่านส่วนของพืชนั้น ถึงแม้ว่าสารประกอบอัลคาลอยด์ส่วนใหญ่ไม่ละลายในปิโตรเลียมอีเทอร์ แต่ก่อนที่จะทำขั้นตอนนี้ ต้องตรวจสอบให้แน่ใจก่อนว่ามีอัลคาลอยด์ในพืชตัวอย่างจริง โดยการตกตะกอนกับบรีเอเจนต์ที่ให้ตะกอนกับอัลคาลอยด์ ถ้าพบว่ามีและบางตัวสามารถละลายในปิโตรเลียมอีเทอร์ได้ จะต้องทำตัวอย่างพืชให้ชื้นด้วยสารละลายกรดในน้ำ

เพื่อเปลี่ยนอัลคาลอยด์ทั้งหมดให้เป็นเกลือที่ไม่ละลายในปิโตรเลียมอีเทอร์ก่อน

หลังจากเอาไขมันออกจากตัวอย่างพืชแล้ว นำมาสกัดด้วยน้ำ/เอทานอลหรือเมทานอล หรือกับสารละลายที่เป็นกรดของแอลกอฮอล์ในน้ำ อัลคาลอยด์ที่อยู่ในพืชส่วนใหญ่จะอยู่ในรูป เกลืออินทรีย์ ซึ่งสามารถละลายได้ใน 95% เอทานอล พวกลินิน, น้ำตาล และสารประกอบ อินทรีย์เชิงซ้อนอื่น ๆ จะถูกกำจัดออกไป แต่เกลือเชิงซ้อนของกรดอินทรีย์และอนินทรีย์บาง ส่วนจะถูกกำจัดออกไปด้วย

ระเหยแอลกอฮอล์ออกจนได้สารเหนียว ๆ แล้วเติมสารละลายกรดในน้ำกับตัวทำละลาย อินทรีย์ ในขั้นตอนนี้บางที่จะเกิดตะกอนหรือการแขวนลอย ทำสารละลายในชั้นน้ำให้เป็นด่าง ด้วยโซเดียมคาร์บอเนตหรือแอมโมเนีย แล้วสกัดอีกครั้งด้วยตัวทำละลายที่เหมาะสม เช่น ใช้คลอโร-ฟอร์มหรือเอทิลอะซิเตท ทำสารละลายอินทรีย์ที่มีอัลคาลอยด์อยู่ด้วยให้ปราศจากน้ำ โดยใช้ โซเดียมซัลเฟต (แมกนีเซียมซัลเฟตจะรวมตัวกับอัลคาลอยด์พวกที่เป็นเบสแก่ เนื่องจากเป็น สารที่ค่อนข้างเป็นกรด) กรองแล้วระเหยตัวทำละลายออกจะได้ crude alkaloid residue ในชั้นน้ำ ที่เป็นด่างนั้นอาจมี quaternary alkaloid อยู่ ต้องทดสอบโดยใช้รีเอเจนต์ที่ให้ตะกอนกับอัลคาลอยด์ ถ้ามีต้องแยกออกโดยตกตะกอนกับสารละลาย Reineckate salt (สารละลายเอทานอลของ am- monium reineckate $[\text{NH}_4(\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4)]$ และ hydroxylamine hydrochloride) กรองแล้ว เติมแอสซิโตน : น้ำ (1 : 1) ลงไป ตะกอนเชิงซ้อนนั้นจะละลายหลังจากใส่เงินซัลเฟตลงไป (เพื่อทำสารละลายให้บริสุทธิ์ขึ้น) เติมแบเรียมคลอไรด์ 1 equivalent เพื่อเปลี่ยนให้เป็นเกลือ คลอไรด์ของอัลคาลอยด์

แผนภูมิแสดงการแยกอัลคาลอยด์จากพืชตัวอย่าง



อีกวิธีหนึ่งที่ใช้ในการสกัดอัลคาลอยด์คือ เปลี่ยนเกลืออัลคาลอยด์ให้เป็นเบสอิสระโดยใช้แอมโมเนีย แล้วสกัดออกโดยใช้ตัวทำละลายที่เหมาะสม ในกรณีนี้จะได้ทั้งสารประกอบที่เป็นกลางและเป็นกรดอยู่ด้วย ซึ่งจะแยกออกได้โดยการทำสารละลายให้เป็นกรด, ด่าง ตามลำดับ วิธีนี้จะไม่สามารถเอา quaternary alkaloid ที่อาจมีอยู่แยกได้

4. การทำอัลคาลอยด์ที่ได้จากการสกัดให้บริสุทธิ์

ในขั้นนี้จะเป็นการแยกอัลคาลอยด์แต่ละตัวออกจากอัลคาลอยด์ผสม ซึ่งสามารถทำได้หลายวิธี ดังนี้

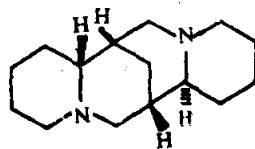
ก. การตกผลึกโดยตรง

ถึงแม้ว่าวิธีนี้จะเป็นวิธีที่ง่ายที่สุด แต่ก็ไม่สามารถที่จะแยกสารออกมาให้บริสุทธิ์ได้ นอกจากในสารผสมนั้นมีอัลคาลอยด์ตัวใดตัวหนึ่งอยู่เป็นจำนวนมาก หรือไม่ละลายในตัวทำละลายที่ใช้ แล้วจึงใช้โครมาโตกราฟีหรือเทคนิคอื่น ๆ

ตัวทำละลายที่นิยมใช้ในการตกผลึกคือ เมทานอล สารละลายเอทานอลในน้ำ, เมทานอล-คลอโรฟอร์ม, เมทานอล-อีเทอร์, เมทานอล-แอสีโตน และ เอทานอล-แอสีโตน

ข. การกลั่นโดยใช้ไอน้ำ

อัลคาลอยด์ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลมาก จะยังคงอยู่ในขวดกลั่น เมื่อทำการกลั่นโดยใช้ไอน้ำ ยกเว้น coniine (9), nicotine (8) และ sparteine (12) ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อย จะออกมากับไอน้ำ



(12) sparteine

ค. การทำโครมาโตกราฟี

เทคนิคที่นิยมใช้คือ thin-layer chromatography (TLC) preparative thin-layer chromatography (PLC) และ gas chromatography (GC) โดยใช้เทคนิคใดเทคนิคหนึ่งหรือหลายเทคนิค ขึ้นกับชนิดและปริมาณของอัลคาลอยด์ในพืชนั้น ๆ

ในกรณีที่มีสารหลายชนิดและปริมาณมาก นิยมใช้ column chromatography เพราะสามารถแยกสารได้เกือบทุกตัว ตั้งแต่สารที่มีขั้วต่ำสุดจนถึงสูงสุด โดยใช้ตัวทำละลายที่มีสภาพขั้วต่าง ๆ กันจากน้อยไปมาก ในการชะสารออกจากคอลัมน์

7.3 วิธีทั่วไปในการหาสูตรโครงสร้างของอัลคาลอยด์

หลังจากทำอัลคาลอยด์ที่แยกได้ให้บริสุทธิ์แล้ว คือนำมาหาสูตรโครงสร้างซึ่งทำได้ทั้งโดยขบวนการทางเคมีและกายภาพ ตามขั้นตอนต่อไปนี้

1. การวิเคราะห์โดยปริมาณ

เพื่อดูว่าอัลคาลอยด์นั้นมีประกอบด้วยธาตุ C, H, N หรือ C, H, N และ O

2. การวิเคราะห์โดยคุณภาพ

เพื่อดูว่ามีธาตุต่าง ๆ ปริมาณเท่าใด เพื่อนำไปวิเคราะห์หาสูตรเอมไพริคัล, น้ำหนักโมเลกุล และสูตรโครงสร้างโมเลกุลได้

สำหรับอัลคาลอยด์ที่ optical active ต้องวัด specific rotation ด้วย

3. หาฟังก์ชันนัลของออกซิเจน

หลังจากพบว่ามียออกซิเจนในโมเลกุลต้องทดสอบว่าออกซิเจนที่มีอยู่นั้นอยู่ในรูปใดบ้าง ดังนี้

ก. หมู่ไฮดรอกซิล $[-OH]$

ถ้าอัลคาลอยด์มีหมู่ไฮดรอกซิลอยู่ จะทำปฏิกิริยากับแอซิดิกแอนไฮไดรด์ แอซิติลคลอไรด์ หรือเบนโซอิลคลอไรด์ ให้เอสเทอร์ หลังจากพบว่ามียหมู่ไฮดรอกซิลแล้ว ต้องหาว่าอยู่ในรูปของแอลกอฮอล์ $[R-OH]$ หรือฟีนอลิก $[Ar-OH]$ โดย

ถ้าเป็น ฟีนอลิก อัลคาลอยด์นั้นจะละลายได้ในสารละลายโซเดียมไฮดรอกไซด์และกลัคตอะโคนิโนในคาร์บอนไดออกไซด์ นอกจากนี้จะให้สีม่วงกับสารละลายเฟอร์ริกคลอไรด์

ถ้าผลการทดสอบเป็นลบ แสดงว่าหมู่ไฮดรอกซิลควรอยู่ในรูป แอลกอฮอล์ ซึ่งจะทดสอบได้โดยการใช้สารคุดน้ำ และจะเกิดปฏิกิริยากับสารออกซิไดซ์ได้

ข. หมู่คาร์บอกซิล $\left[\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-OH \end{array} \right]$

ถ้าอัลคาลอยด์ละลายได้ในสารละลายโซเดียมคาร์บอเนต หรือแอมโมเนีย แสดงว่ามีหมู่คาร์บอกซิลอยู่ด้วย นอกจากนี้ยังสามารถให้เอสเทอร์ได้

ค. หมู่ออกโซ $\left[\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array} \right]$

ถ้ามีหมู่ออกโซอยู่ด้วยอัลคาลอยด์นั้นจะสังเคราะห์สารประกอบ oxime semicarbazone และ phenylhydrazone ได้

ง. ถ้าอัลคาลอยด์นั้นถูกไฮโดรไลซ์ได้ และจากการวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ได้จะบอกได้ว่า

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

จ. หมู่เมทอกซี [$-\text{OMe}$]

การวิเคราะห์หาหมู่เมทอกซีสามารถทำได้โดยใช้วิธี Zeisel โดยให้ความร้อนอัลคาลอยด์กับกรดไฮดริกออกดิกเข้มข้นที่จุดเดือด (126°C) หมู่เมทอกซีจะถูกเปลี่ยนให้เป็นเมทิลไอโอไดด์ ซึ่งจะจับและหาปริมาณได้โดยให้ทำปฏิกิริยากับสารละลายเงินไนเตรทในเอทานอล แล้วชั่งน้ำหนักเงินไอโอไดด์ที่ได้

ฉ. หมู่เมทิลินไดออกซี [$-\text{OCH}_2\text{O}-$]

วิเคราะห์หาหมู่นี้ได้โดยนำอัลคาลอยด์ไปทำปฏิกิริยากับกรดไฮโดรคลอริกหรือซัลฟูริกฟอร์มัลดีไฮด์ที่เกิดขึ้นจะเป็นตัวบอกว่ามีหมู่หรือไม่ และปริมาณของฟอร์มัลดีไฮด์จะบอกว่ามีหมู่กี่หมู่

4. การหาชนิดของไนโตรเจน

ก. จากปฏิกิริยาระหว่างอัลคาลอยด์กับแอสติคแอนไฮไดรด์, เมทิลไอโอไดด์ หรือกรดไนตริก จะบอกชนิดของไนโตรเจนในอัลคาลอยด์ได้ เช่น ผลการทดลองที่ได้จากปฏิกิริยาดังกล่าวเป็นลบทั้งหมด หรืออัลคาลอยด์นั้นทำปฏิกิริยาได้กับ 30% ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์แล้วให้เอมีนออกไซด์ แสดงว่าไนโตรเจนอยู่ในรูปของไนโตรเจนตติยภูมิ

ข. จากการกลั่นอัลคาลอยด์กับสารละลายโปแตสเซียมไฮดรอกไซด์ในน้ำ ทำให้ทราบถึงชนิดและจำนวนของหมู่อัลคิลที่เกาะกับไนโตรเจน คือ ถ้ามีเมทิลเอมีน, ไดเมทิลเอมีน หรือไตรเมทิลเอมีนเกิดขึ้น แสดงว่ามีหมู่เมทิลเกาะกับไนโตรเจน 1, 2 หรือ 3 หมู่ตามลำดับ และถ้ามีแอมโมเนียเกิดขึ้น แสดงว่าไนโตรเจนอยู่ในรูปของหมู่อะมิโน

ค. เมื่อให้ความร้อนอัลคาลอยด์กับกรดไฮดริอิกที่ $150-300^\circ\text{C}$ ภายใต้ความดันหมู่เมทิลที่เกาะกับไนโตรเจนจะหลุดออกมาในรูปของเมทิลไอโอไดด์ วิธีนี้ทำให้บอกได้ว่ามีหมู่เมทิลที่เกาะกับไนโตรเจนหรือไม่ และมีกี่หมู่ (ดูข้อ 3 จ)

ง. อัลคาลอยด์ที่ถูกไฮโดรไลซ์ได้ แสดงว่ามีไนโตรเจนอยู่ในรูปของเอไมด์, lactam หรือ betaine (ดูข้อ 3 ง)

จ. ปฏิกิริยา Hofmann's exhaustive methylation, Emde degradation, von Braun's method เป็นปฏิกิริยาสำคัญในการหาชนิดของไนโตรเจน โดยอาศัยการเปิดวงเฮเทอโร และการขจัดไนโตรเจน ซึ่งจะกล่าวโดยละเอียดในหัวข้อต่อไป

5. การใช้ปฏิกิริยาเคมี

ก. การหาพันธะไมอิมตัวในอัลคาลอยด์ โดยใช้ปฏิกิริยาการเพิ่มเข้าของโบรมีนหรือกรด

แฮโลเจน หรือจากการที่สามารถจะรับหมู่ไฮดรอกซิลเมื่อทำปฏิกิริยากับสารละลายเจือจางของ เปอร์แมงกานेटในด่าง ปฏิกิริยารีดักชันโดยโซเดียมมอลด์กับ, โซเดียมในเอทานอล, ดิบุกใน กรดไฮโดรคลอริก และอื่น ๆ ก็สามารถบอกได้ว่า อัลคาลอยด์นั้นมีพันธะไม่อิ่มตัวหรือไม่

แต่ปฏิกิริยาเหล่านี้อาจทำให้เกิดการสลายตัวหรือเปิดวงได้ ซึ่งจะแก้ไขได้โดยใช้สาร รีดิวส์ที่อ่อนลง เช่น ลิเทียมอะลูมิเนียมไฮไดรด์และโซเดียม บอโรไฮไดรด์ แต่โซเดียมในแอม- โมเนียเหลวจะเกิดการแตกสลายแบบ Emde แทน

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

ตัวอย่าง สารออกซิไดซ์ที่มีความแรงต่าง ๆ กัน

สารออกซิไดซ์อ่อน ๆ (Mild oxidation) เช่น ใช้ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์, โอโซน, ไอโอดีนในเอทานอล, $K_3(Fe(CN)_6)$ ในด่าง

สารออกซิไดซ์ปานกลาง (Medium or moderate oxidation) เช่น โปแตสเซียมเปอร์-แมงกานेटในกรดหรือด่าง, โครมิกออกไซด์ในกรดแอซิดิก

สารออกซิไดซ์ที่รุนแรง (Vigorous oxidation) เช่น โปแตสเซียมไดโครเมตในกรดซัล-ฟูริก, โครมิกออกไซด์ในกรดซัลฟูริก, กรดไนตริกเข้มข้น, แมงกานีสไดออกไซด์ในกรดซัลฟูริก

ค. การหลอมอัลคาลอยด์กับโปแตสเซียมไฮดรอกไซด์ ทำให้เกิดการแตกหัก ขบวนการ นี้จะบอกถึงชนิดของนิวเคลียสของโมเลกุล (ดูข้อ 4. ข)

ง. การกลั่นกับผงสังกะสี มักจะให้ผลิตภัณฑ์เหมือนกับผลที่ได้จากการหลอมกับโปแตสเซียมไฮดรอกไซด์ ยกเว้นเมื่ออัลคาลอยด์นั้นมีออกซิเจนซึ่งจะถูกขจัดออก

จ. *ปฏิกิริยาการแตกสลาย* ซึ่งจะกล่าวในหัวข้อที่ 7.4 ต่อไป

6. ขบวนการทางกายภาพ

มักจะใช้ควบคู่ไปกับขบวนการทางเคมีในการหาโครงสร้างของอัลคาลอยด์ ดังนี้

ก. *อุตสาหกรรมไอโอดอสเปคโตรสโคปี* ใช้ในการแสดงความสัมพันธ์ระหว่างหมู่ฟังก์ชันนัล โดยเฉพาะอย่างยิ่งคอนจูเกชัน เช่น คอนจูเกชันระหว่างคาร์บอน-คาร์บอนพันธะคู่หรือพันธะ สาม 2 หรือ 3 คู่, ระหว่างคาร์บอน-คาร์บอน และคาร์บอน-ออกซิเจนพันธะคู่, ระหว่างพันธะ คู่กับวงอะโรเมติก และระหว่างวงอะโรเมติกด้วยกันเอง นอกจากนี้อาจบอกจำนวนและตำแหน่ง ของหมู่แทนที่ที่เกาะกับคาร์บอนของระบบคอนจูเกตได้อีกด้วย

ข. *อินฟราเรดสเปคโตรสโคปี* บอกว่าอัลคาลอยด์นั้นมีหมู่ฟังก์ชันนัลอะไรหรือไม่มีอะไร

เนื่องจากหมู่ฟังก์ชันนัลหมู่หนึ่ง ๆ นั้นจะให้ absorption band เฉพาะตัว คือ จะดูดกลืนแสงที่ความถี่เฉพาะตัว ถึงแม้จะอยู่ในสารประกอบต่างชนิดกันก็ตาม เช่น

หมู่ —OH ของแอลกอฮอล์ ดูดกลืนอย่างมากที่ $3,200-3,600\text{ cm}^{-1}$

หมู่ —C=O ของคีโตน ดูดกลืนอย่างมากที่ $1,710\text{ cm}^{-1}$

หมู่ —C≡N ของคีโตน ดูดกลืนอย่างมากที่ $2,250\text{ cm}^{-1}$

หมู่ —CH₃ ของคีโตน ดูดกลืนอย่างมากที่ $1,450$ และ $1,375\text{ cm}^{-1}$

ค. นิวเคลียสมกเนติกสเปกโทรสโคปี บอกถึงตำแหน่ง ชนิด และหมู่ที่แวดล้อมโปรตอนที่พิจารณา ดังนี้

1. จำนวนของ signal บอกว่าในโมเลกุลนั้นมีโปรตอนต่างชนิดกันกี่ชนิด
2. ตำแหน่งของ signal บอกถึงชนิดของโปรตอน เช่น อะโรเมติก อะลิเฟติก เป็นโปรตอนชนิดปฐมภูมิ, ทุติยภูมิ, ตติยภูมิ, เบนไซลิก, ไวนิลิก, อะเซทิลิก หรืออยู่ติดกับแฮโลเจนหรือกับอะตอมหรือหมู่อื่น

3. intensity ของ signal บอกถึงจำนวนของโปรตอนแต่ละชนิด

4. splitting ของ signal บอกถึงจำนวนของโปรตอนที่อยู่ติดกับโปรตอนที่พิจารณา

ง. แมสสเปกโทรสโคปี บอกถึงน้ำหนักโมเลกุลที่แน่นอนของอัลคาลอยด์ ซึ่งจะนำไปหาสูตรโมเลกุลได้

จ. คุณสมบัติทางกายภาพอื่น ๆ เช่น จุดเดือด จุดหลอมเหลว การละลาย ค่า specific rotation และอื่น ๆ

7. การสังเคราะห์

หลังจากหาสูตรโครงสร้างของอัลคาลอยด์โดยขบวนการต่าง ๆ ข้างต้นแล้ว การสังเคราะห์ก็มีส่วนช่วยในการพิสูจน์เป็นครั้งสุดท้ายว่า อัลคาลอยด์นั้นมีสูตรโครงสร้างเป็นไปตามที่วิเคราะห์ไว้จริง นอกจากนี้ยังใช้เป็นวิธีในการผลิตอัลคาลอยด์แทนที่จะใช้แยกจากพืชซึ่งบางครั้งจะได้ปริมาณน้อยและยุ่งยาก

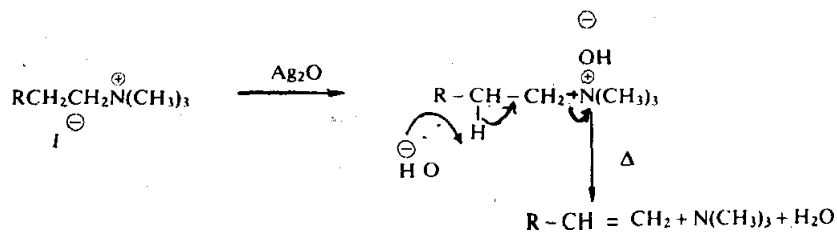
7.4 ปฏิริยาการแตกสลายแบบต่าง ๆ

7.4.1 ปฏิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann

(Hofmann's exhaustive methylation reaction)

เนื่องจากอัลคาลอยด์ส่วนใหญ่มีไนโตรเจนอะตอมอยู่ในวง และถ้าในโมเลกุลนั้นมีไฮโดรเจนอยู่ในตำแหน่งบีตาต่อไนโตรเจน จะสามารถเกิดปฏิริยาการแตกสลายให้โมเลกุลที่มีพันธะคู่ เนื่องจากการขจัดไนโตรเจนออกจากโมเลกุลในรูปของเอมีน ซึ่งปฏิริยาการแตก

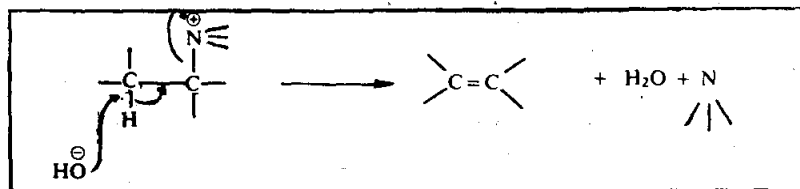
สลายนี้จะเกิดขึ้นเมื่อทำในโตรเจนนั้นให้เป็น quaternary ammonium hydroxide โดยการทำปฏิกิริยาการเพิ่มหมู่เมทิลที่ไนโตรเจนด้วยเมทิลไอโอไดด์ และเปลี่ยนอนุกรมไอโอไดด์ให้เป็นไฮดรอกไซด์ด้วยเงินออกไซด์ หลังจากให้ความร้อนจะเกิดปฏิกิริยาการขจัดน้ำและเอมีน ดังนี้



ถ้าวงเซเทอโรมีพันธะไม่อิ่มตัว (unsaturated bond) ต้องทำปฏิกิริยาการเพิ่มไฮโดรเจนให้วงเซเทอโรก่อน แล้วนำมาทำปฏิกิริยากับเมทิลไอโอไดด์ เงินออกไซด์ที่ขึ้น (สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่างเงินไนเตรทกับโซเดียมไฮดรอกไซด์) ตามลำดับ เพื่อเปลี่ยนจากเกลือไอโอไดด์เป็นไฮดรอกไซด์ ผลผลิตในตอนนี้คือ quaternary methylammonium hydroxide เมื่อให้ความร้อนจะเกิดปฏิกิริยาการขจัดน้ำโดยหมู่ไฮดรอกซิลดึงโปรตอนที่ตำแหน่งเบต้าต่อไนโตรเจน อะตอมที่จะหลุดออกเป็นเอมีน มีการเปิดวงด้านเดียวกับเบต้าไฮโดรเจนให้ไฮโดรคาร์บอนที่ไม่อิ่มตัว ซึ่งมักจะไอโซเมอไรซ์ให้คอนจูเกตไดอินเสมอ

กลไก

เป็นปฏิกิริยาการขจัดแบบ E₂ (E₂ - elimination)

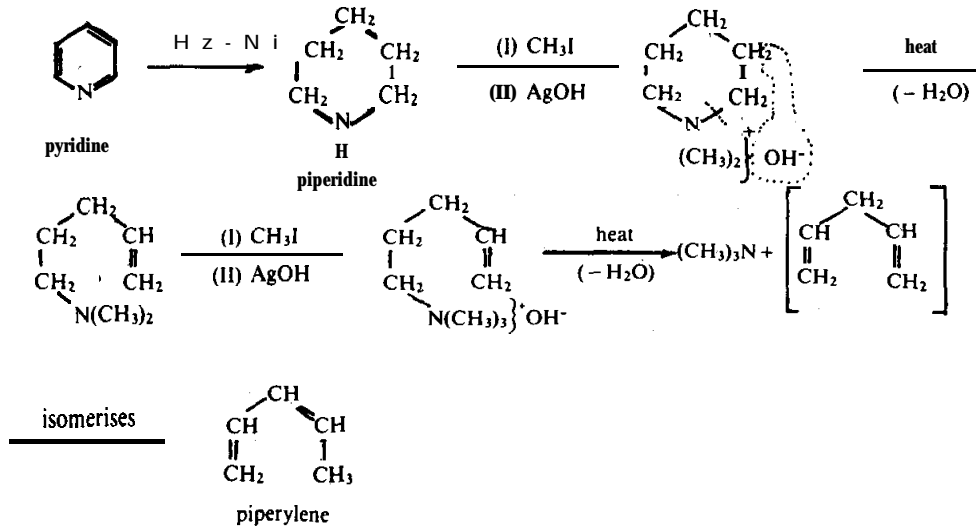


จำนวนครั้งในการทำปฏิกิริยาการแตกสลายด้วย Hofmann แล้วให้เอมีน ทำให้ทราบว่าโครงสร้างของโมเลกุลควรเป็นอย่างไร คือ

เมื่อทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann เพียงครั้งเดียว แล้วมีการขจัดไนโตรเจน แสดงว่าเกลือ quaternary เป็นเกลือเอมีนของโซ่เปิด แต่ถ้าไนโตรเจนอยู่ในรูปวง การทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann ครั้งแรกจะเป็นการเปิดวงให้ olefinic amine เมื่อทำซ้ำอีกครั้งจึงจะมีการขจัดไนโตรเจน และถ้าไนโตรเจนอยู่ตรงจุดเชื่อมต่อระหว่าง 2 วง จะต้องทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann 3 ครั้ง จึงจะให้เอมีน

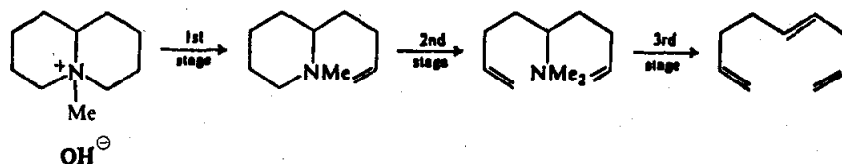
ตัวอย่างที่ 1 ไพริดีน

เนื่องจากไพริดีนเป็นโมเลกุลที่เป็นอะโรเมติก ดังนั้น เมื่อต้องการทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann จนได้เอมีนนั้น ต้องทำปฏิกิริยาการแตกสลาย 2 ครั้ง และจะต้องทำปฏิกิริยาการเพิ่มไฮโดรเจนให้อะโรเมติก จนเป็นสารประกอบอิ่มตัวเสียก่อน ดังนี้

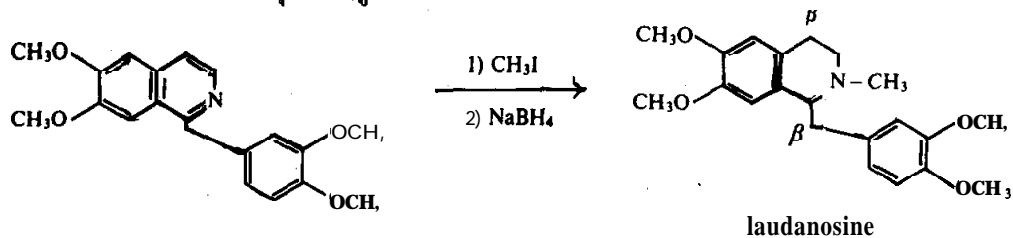


ตัวอย่างที่ 2 เกลือ N-methylquinolizidine

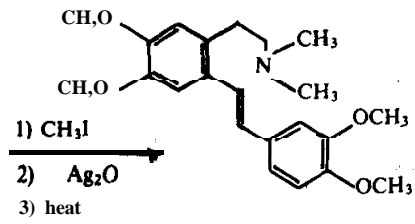
ในโครเจนอยู่ตรงจุดเชื่อมระหว่าง 2 วง ต้องทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann 3 ครั้ง ดังนี้



กรณีที่มีสารประกอบมีบีตา-โปรตอนหลายตำแหน่ง การเกิดปฏิกิริยาขึ้นกับสภาพกรดของบีตา-โปรตอน และเสถียรภาพของผลิตภัณฑ์ที่ได้ โดยบีตา-โปรตอนที่มีสภาพกรดสูงจะเกิดปฏิกิริยาก่อน และผลิตภัณฑ์ที่มีคอนจูเกชันสูงจะเป็นผลิตภัณฑ์หลัก เช่น

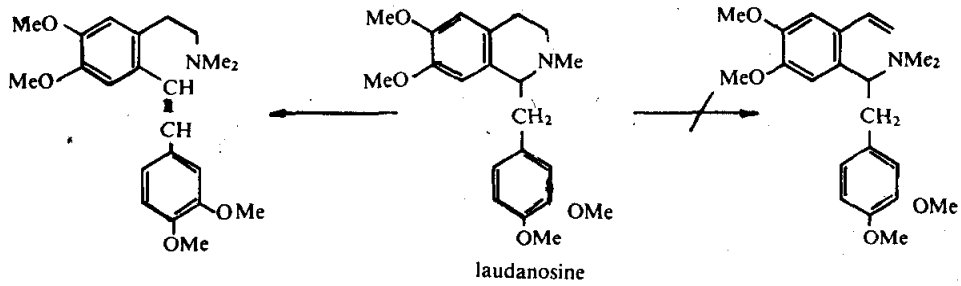


มีบีตา-ไฮโดรเจน 2 ตำแหน่งที่มีสภาพกรดเท่ากัน

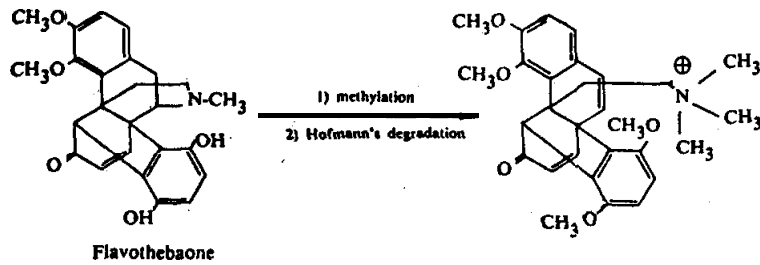
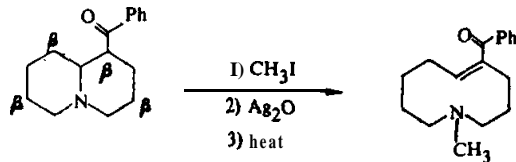
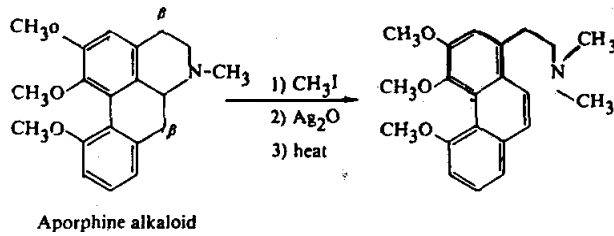


เพราะพันธะคู่ที่เกิดขึ้นมีคอนจูเกชันสูงกว่า

นั่นคือ



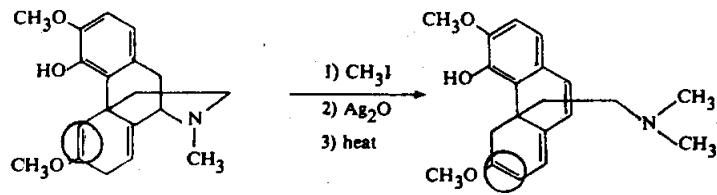
ตัวอย่างอื่น ๆ



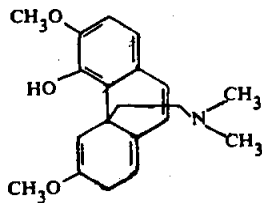
ปฏิกิริยาข้างเคียง

เมื่อทำปฏิกิริยาการแตกสลายโดย Hofmann นั้น ไม่ได้โอลิฟินเป็นผลิตภัณฑ์เดียวเสมอไป มักจะมีปฏิกิริยาอื่นเกิดแข่งขันกันด้วย เช่น

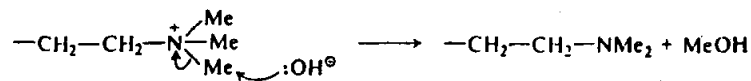
ก. เกิดการไอโซเมอไรซ์ของพันธะคู่ เพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีคอนจูเกชันสูงขึ้น



แทนที่จะได้

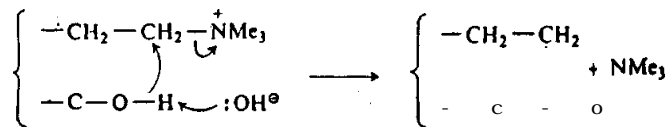


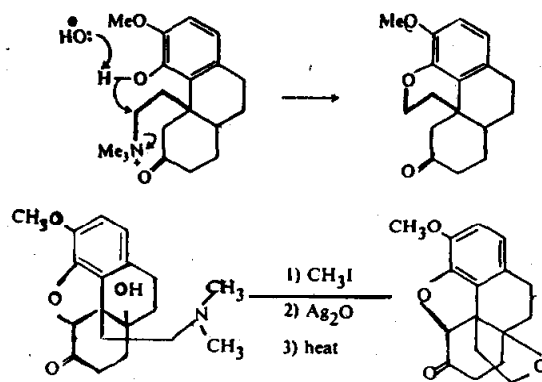
ข. การขจัดโมเลกุลของเมทานอล คือ เกิดปฏิกิริยาผ่านกลไกแบบ S_N2 แทนที่จะเป็น E_2 โดยหมู่ไฮดรอกซิลไปดึงหมู่เมทิลจากเกลือ quaternary ให้เอมีนกับเมทานอล ดังนี้



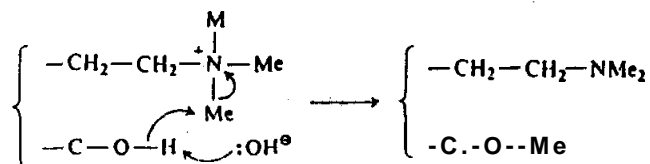
ค. การเกิดอีเทอร์ อัลคาลอยด์ที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่ไฮดรอกซิล และอยู่ใกล้กับพันธะคาร์บอน-ไนโตรเจน เมื่อทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann จะมีปฏิกิริยาที่เกิดเนื่องจากไฮดรอกไซด์ที่เป็นหมู่แทนที่นี้ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์แทน โดยอีเทอร์ที่เกิดขึ้นนั้นอาจเป็นอีเทอร์ที่เป็นวงหรือโซ่เปิดก็ได้ ขึ้นกับโครงสร้างของอัลคาลอยด์ ดังนี้

(1) ให้อีเทอร์ที่เป็นวง เกิดเนื่องจากหมู่ไฮดรอกไซด์ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์เข้าไปสร้างพันธะกับอัลฟา-คาร์บอน และไนโตรเจนถูกขจัดออกในรูปเอมีน ดังนี้

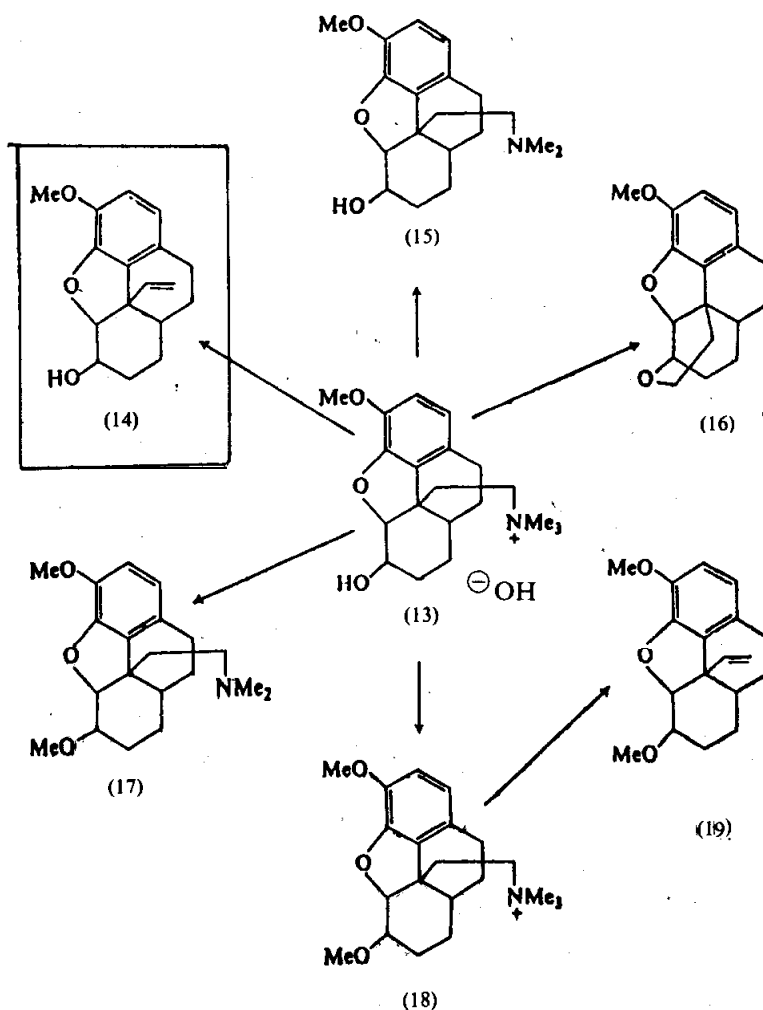




(2) ให้อีเทอร์โซเปิด เกิดเนื่องจากหมู่ไฮดรอกไซด์ไปดึงหมู่เมทิลที่เกาะอยู่กับไนโตรเจนที่มีประจุบวก ให้เมทิลอีเทอร์และเอมีนในโมเลกุลของอัลคาลอยด์ โดยไม่มีการหลุดออกของเอมีนจากโมเลกุล ดังนี้



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



พบว่า ผลิตภัณฑ์ (14) ที่อยู่ในกรอบคือ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann โดยตรง ส่วนผลิตภัณฑ์อื่น ๆ นั้นเกิดดังนี้

เอมีนชนิดตติยภูมิ (15) เกิดเนื่องจากปฏิกิริยาการขจัดเมทานอล

อีเทอร์ที่เป็นวง (16) เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างหมู่ไฮดรอกซิลและอัลฟาคาร์บอน ภายในโมเลกุลเดียวกัน มีการจัดไนโตรเจนในรูปเอมีน

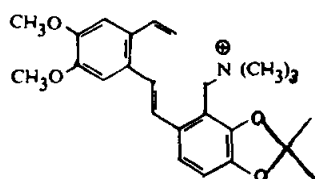
อีเทอร์ไซ้เปิด (17) เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างหมู่ไฮดรอกซิลและหมู่เมทิลของไนโตรเจน ที่มีประจุบวกภายในโมเลกุลเดียวกัน

อีเทอร์โซ่เปิด (18) และเอมีนชนิดตติยภูมิ (15) เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างหมู่ไฮดรอกซิลของโมเลกุลหนึ่งและหมู่เมทิลของไนโตรเจนที่มีประจุบวกของอีกโมเลกุลหนึ่ง

โอลีฟิน (19) เกิดจากปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann ของอีเทอร์โซ่เปิด (18)

แบบฝึกหัด

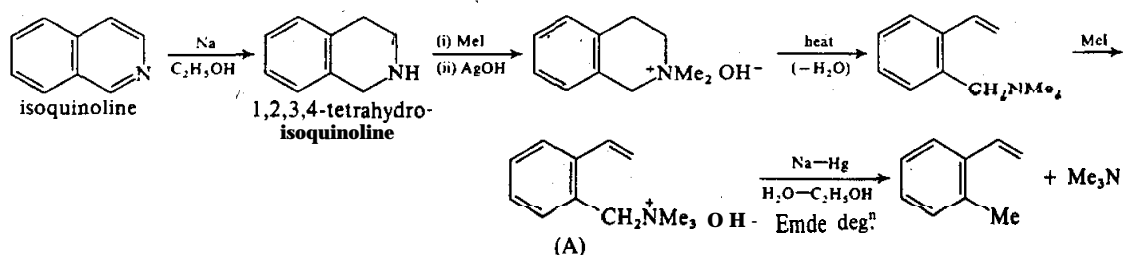
1. จงทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann ของ



7.4.2 ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Emde (Emde degradation)

ใช้สำหรับโมเลกุลที่มีโครงสร้างเป็นวง ไม่มีปีตา-ไฮโดรเจน ซึ่งทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann ไม่ได้ ปฏิกิริยาเกิดขึ้นโดยการรีดิวซ์ quaternary ammonium halide ด้วยโซเดียมอัมัลกัมในเอทานอล-น้ำ ทำปฏิกิริยาการเพิ่มไฮโดรเจนโดยมีตัวเร่งหรือโลหะโซเดียมในแอมโมเนียเหลว มีการขจัดไนโตรเจนในรูปเอมีน ให้ผลิตภัณฑ์เป็นอัลเคน

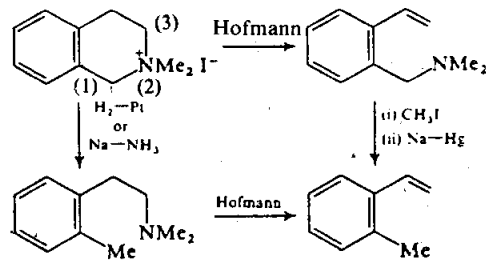
ตัวอย่าง



สมการข้างบนเป็นการแตกสลาย isoquinoline ซึ่งไม่ว่าจะทำปฏิกิริยาแบบใด ต้องทำให้เป็นโมเลกุลอิ่มตัวก่อนโดยการเพิ่มไฮโดรเจน ให้ 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline ซึ่งมีปีตา-ไฮโดรเจน จึงทำการแตกสลายแบบ Hofmann ก่อนได้ ให้อินเตอร์มีเดียต A ที่ไม่มีปีตา-ไฮโดรเจน จึงต้องทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Emde แทน ให้ผลิตภัณฑ์เป็นอัลเคน และมีการขจัดไนโตรเจนในรูปของเอมีน

ในกรณีที่สามารถเกิดปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Emde ได้ทั้ง 2 แห่ง ต้องพิจารณาเสถียรภาพของอินเตอร์มีเดียตที่เกิดขึ้น เช่น tetrahydroisoquinoline เมื่อทำปฏิกิริยาการแตก

สลายแบบ Emde จะเกิดการแตกพันธะได้ 2 แห่งคือ พันธะ 1-2 หรือพันธะ 2-3 แต่คาร์บอนไอออนที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 1 มีเสถียรภาพสูงกว่าที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 3 จึงเกิดปฏิกิริยา ดังนี้

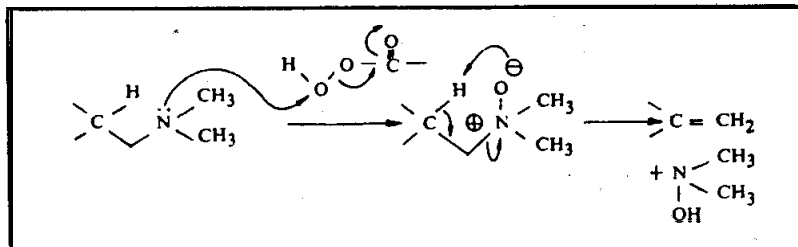


7.4.3 ปฏิกิริยาการแตกสลายของออกไซด์ของไนโตรเจน

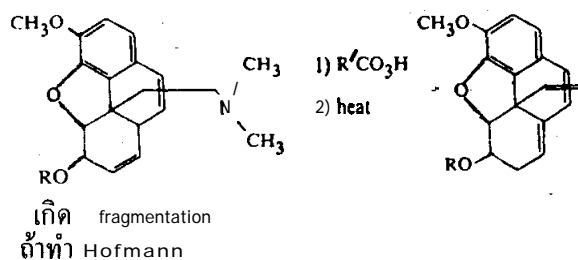
(N-oxide degradation reaction)

เนื่องจากการทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann ต้องใช้เบสที่แรง และใช้ความร้อนสูง ซึ่งจะมีปฏิกิริยาข้างเคียงเกิดขึ้นเสมอ ดังนั้นจึงเปลี่ยนเอมีนให้เป็นออกไซด์ของไนโตรเจน โดยสังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบเฮเทอโรไซเคิลกับเปอร์ออกไซด์หรือเปอร์ออกไซด์

กลไก เกิดผ่านปฏิกิริยาการจذبออกแบบซิส ให้อินเตอร์มีเดียตเป็นสารประกอบที่เป็นวง ดังนั้น ปฏิกิริยานี้จะใช้ได้ผลกับโมเลกุลที่มีไนโตรเจนเป็นโซ่เปิดเท่านั้น ดังนี้



ตัวอย่าง

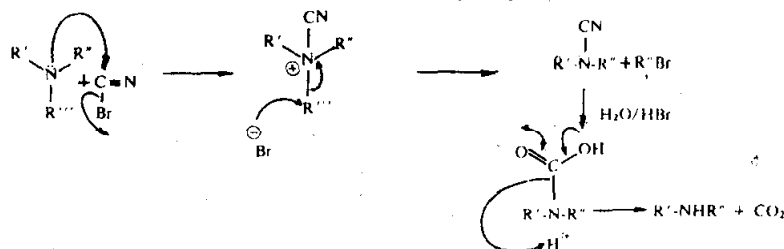


7.4.4 ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ von Braun

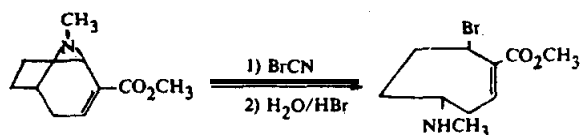
(von Braun degradation reaction)

1. ปฏิกิริยาการแตกสลายของสารประกอบเอมีนไซ้เปิด

เป็นการเปลี่ยนเอมีนชนิดตติยภูมิให้เป็นเอมีนชนิดทุติยภูมิ โดยใช้ cyanogen bromide มี การขจัดอัลคิลโบรไมด์ และหลังจากไฮโดรไลซ์ด้วย 40% กรดไฮโดรโบรมิกจะมีการขจัดคาร์- บอนไดออกไซด์ ให้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็นเอมีนชนิดทุติยภูมิ ดังนี้

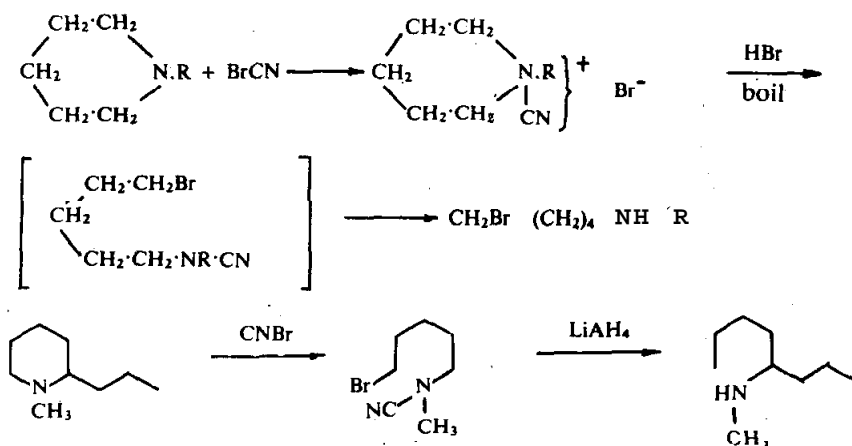


โดยทั่วไปแล้วหมู่อัลคิลที่หลุดออกไปในรูปของอัลคิลโบรไมด์นั้น มักจะเป็นหมู่ที่เล็ก ที่สุดเสมอ แต่ถ้าสารประกอบเอมีนนั้นเป็นเบนซิลหรืออัลลิลเอมีน จะมีการขจัดออกให้เบนซิล หรืออัลลิลโบรไมด์แทน ดังนี้



2. ปฏิกิริยาการแตกสลายของสารประกอบเอมีนที่เป็นวง

เมื่อเอมีนชนิดตติยภูมิอยู่เป็นวง จะไม่มีการขจัดอัลคิลโบรไมด์เหมือนเอมีนไซ้เปิด แต่ มีการเปิดวงแทน โดยจะเปิดด้านที่มีความกะกะนั้นน้อยที่สุด หลังจากไฮโดรไลซ์ด้วยกรดไฮโดร- โบรมิก จะมีการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ให้เอมีนชนิดทุติยภูมิ ดังนี้



นิยมใช้ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ von Braun กับอัลคาลอยด์ที่ไม่สามารถทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann ได้

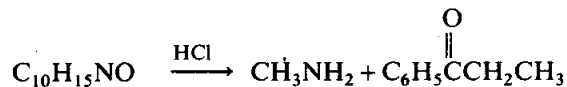
7.4.5 การใช้ปฏิกิริยาเคมีในการศึกษาสูตรโครงสร้างของอัลคาลอยด์

พบว่า ephedrine (20) ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ที่อยู่ในกลุ่มของ phenylethylamine alkaloids มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{10}H_{15}NO$ ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยาออกซิเดชัน ให้ผลิตภัณฑ์เป็นกรดเบนโซอิก แสดงว่า อัลคาลอยด์นี้ต้องประกอบด้วยวงเบนซีนซึ่งมีหมู่แทนที่เพียงตำแหน่งเดียว

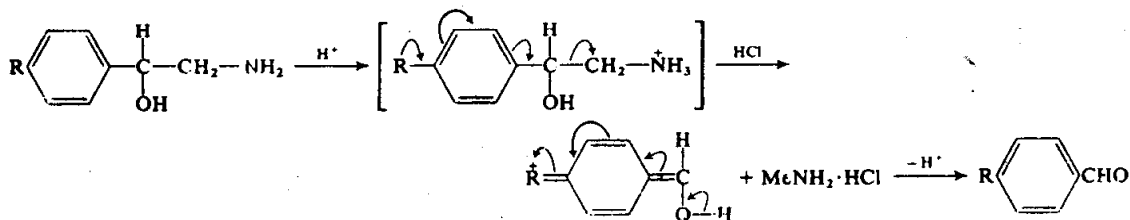
เมื่อนำอัลคาลอยด์นี้มาทำปฏิกิริยากับกรดไนตริก ให้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบไนโตรโซ แสดงว่า อัลคาลอยด์นี้ต้องมีหมู่ฟังก์ชันนัลเป็นเอมีนชนิดทุติยภูมิ

นอกจากนี้ยังสามารถใช้อัลคาลอยด์นี้ในการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ benzoyl ได้ แสดงว่า อัลคาลอยด์นี้ต้องมีหมู่ฟังก์ชันนัลเป็นหมู่ไฮดรอกซิล 1 หมู่

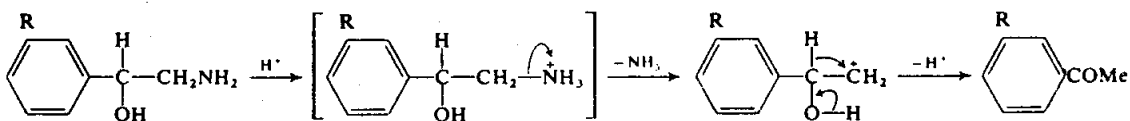
เมื่อให้ความร้อนอัลคาลอยด์กับกรดไฮโดรคลอริก ให้เมทิลเอมีนและโพρφิโอฟีนอน ดังนี้



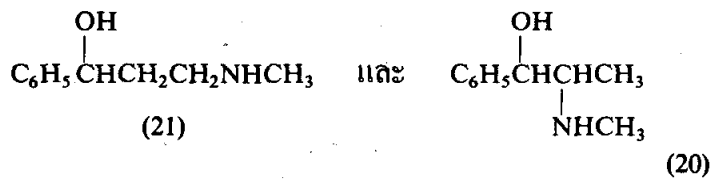
เรียกปฏิกิริยาประเภทนี้ว่า hydramine fission ซึ่งสามารถแสดงกลไกได้ 2 แบบ ขึ้นกับหมู่แทนที่ของวงเบนซีน คือ ถ้าหมู่แทนที่เป็นพวกให้อิเล็กตรอน เช่น $R = OMe, OH$ หรือ Me และอยู่ในตำแหน่งออร์โท และ/หรือพารา จะเกิดผ่านกลไกดังนี้



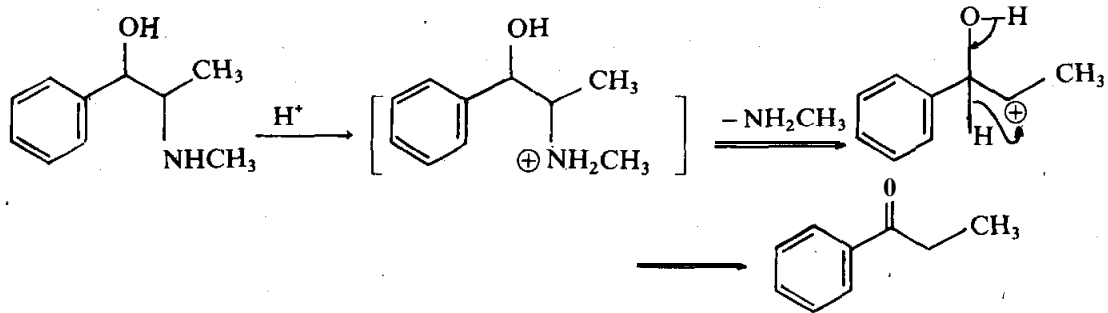
แต่ถ้าหมู่แทนที่นั้นอยู่ในตำแหน่งเมตาหรือวงเบนซีนไม่มีหมู่แทนที่ จะเกิดผ่านกลไกดังนี้



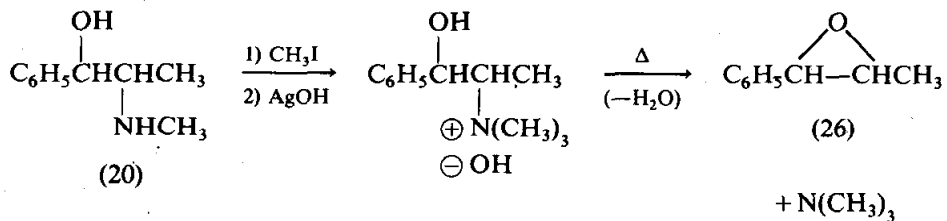
เมื่อพิจารณา ephedrine โดยอาศัยปฏิกิริยาทั้งหมดนี้ ทำให้ทำนายสูตรโครงสร้างของ ephedrine ได้ 2 แบบ คือ



แต่เมื่อพิจารณาโดยอาศัยปฏิกิริยา hydramine fission พบว่าสูตรโครงสร้างแบบที่ทำนายไว้ควรผ่านกลไกแบบที่ 2 ดังนั้น ephedrine จึงควรมีสูตรโครงสร้างเป็นแบบ (20) ดังนี้



นอกจากนี้ยังสามารถยืนยันสูตรโครงสร้างนี้ได้ โดยการนำไปทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann ซึ่งพบว่า เฉพาะอัลคาลอยด์ (20) เท่านั้นที่ให้ผลิตภัณฑ์คล้ายเหมือนกับอัลคาลอยด์ที่พบจากธรรมชาติ ดังนี้



ดังนั้น จึงสรุปได้ว่า ephedrine นั้น ควรมีสูตรโครงสร้างเป็น (20) จริง

7.5 การจำแนกประเภทและการตั้งชื่ออัลคาลอยด์

โดยทั่วไปมักจำแนกประเภทของอัลคาลอยด์ออกเป็นกลุ่มใหญ่ ๆ ตามแหล่งที่พบ เช่น Plant Alkaloids คืออัลคาลอยด์ที่พบจากพืช Terrestrial - Animal - Derived Alkaloids คือ อัลคาลอยด์ที่พบจากสัตว์บก Marine Alkaloids เป็นอัลคาลอยด์ที่พบในทะเล Club Moss Alkaloids อัลคาลอยด์ที่พบในหญ้ามอส Fungi Alkaloids อัลคาลอยด์ที่พบในเห็ดรา หรือ Bacterial Alkaloids อัลคาลอยด์ที่พบจากแบคทีเรีย เป็นต้น

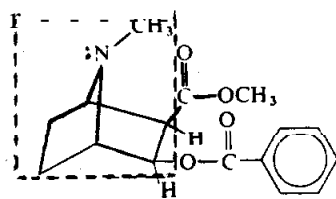
สำหรับอัลคาลอยด์ที่พบจากพืชนั้น ยังสามารถจำแนกเป็นประเภทย่อย ๆ ได้หลายวิธี เช่น จำแนกตามสกุล (genus) ของพืชที่พบอัลคาลอยด์นั้น ๆ เช่น acotinum, cinchona,

ephedra, opium อัลคาลอยด์ หรือจำแนกโดยอาศัยสูตรโครงสร้างหลักที่เหมือนกัน เช่น indole อัลคาลอยด์ก็ประกอบด้วยอัลคาลอยด์ชนิดต่าง ๆ ที่มีนิวเคลียสเป็น indole หรือจำแนกตามโดยใช้ชื่อของพืชที่พบอัลคาลอยด์ เช่น papaverine, hydrastine, berberine นอกจากนี้ยังมีบางส่วนของจำแนกตามผลที่มีต่อมนุษย์ เช่น narcotine เป็นอัลคาลอยด์ที่ทำให้ชาหรือหมดความรู้สึก หรือ emetine เป็นอัลคาลอยด์ที่ทำให้อาเจียน

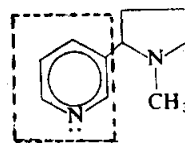
แต่ในที่นี้เราจะศึกษาอัลคาลอยด์ที่จำแนกประเภทตามสูตรโครงสร้างของนิวเคลียสของอัลคาลอยด์ ซึ่งจะศึกษาเฉพาะบางชนิด ดังนี้

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

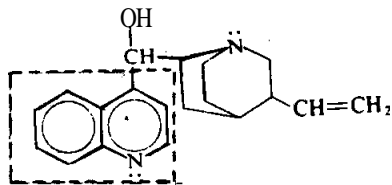
ตัวอย่างอัลคาลอยด์ชนิดต่าง ๆ และการจำแนก



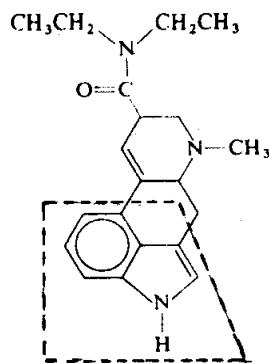
Cocaine
(pyrrolidine alkaloids)



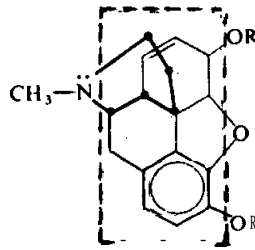
Nicotine
(pyridine and piperidine alkaloids)



Quinine
(quinoline alkaloids)

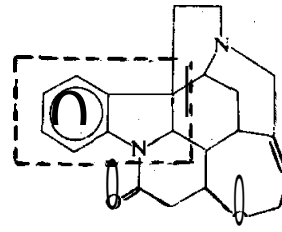


Lysergic acid diethylamide
(LSD)
(indole alkaloids)

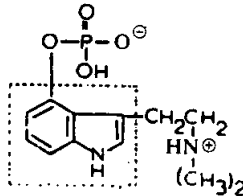


R = H R' = H morphine
 R = H R' = CH₃ codeine
 R = OAc R' = OAc heroin

(phenanthrene alkaloids)

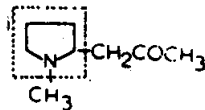


Strychnine
 (indole alkaloids)



Psilocybin

(indole alkaloids)



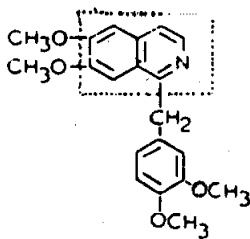
Hygrine

(pyrrolidine alkaloids)



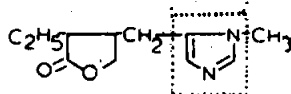
Pseudoephedrine

(pyridine and piperidine alkaloids)



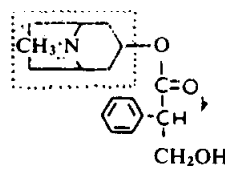
Papaverine

(isoquinoline alkaloids)



Pilocarpine

(imidazole alkaloids)



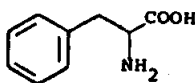
Atropine, Hyoscyamine

(pyrrolidine alkaloids)

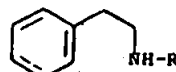
โครงสร้างที่อยู่ในกรอบคือ นิวเคลียสของอัลคาลอยด์

7.5.1 อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น phenylethylamine

อัลคาลอยด์ในกลุ่มนี้ที่มีสูตรโครงสร้างง่ายที่สุด คือ อัลคาลอยด์ที่เป็นเอมีนชนิดปฐมภูมิ (22, 23) และทุติยภูมิ (24) ซึ่งแปรสภาพมาจากกรดอะมิโนชนิดหนึ่ง (25) โดยผ่านขบวนการสังเคราะห์สิ่งมีชีวิตจากสิ่งมีชีวิต



(22)

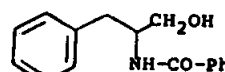


(23)

R = -H

(24)

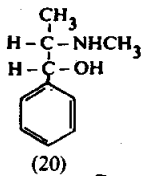
R = -CH₃



(25)

อัลคาลอยด์ประเภทนี้มีผลทำให้ระดับความดันโลหิตสูงขึ้น

D(-) – Ephedrine

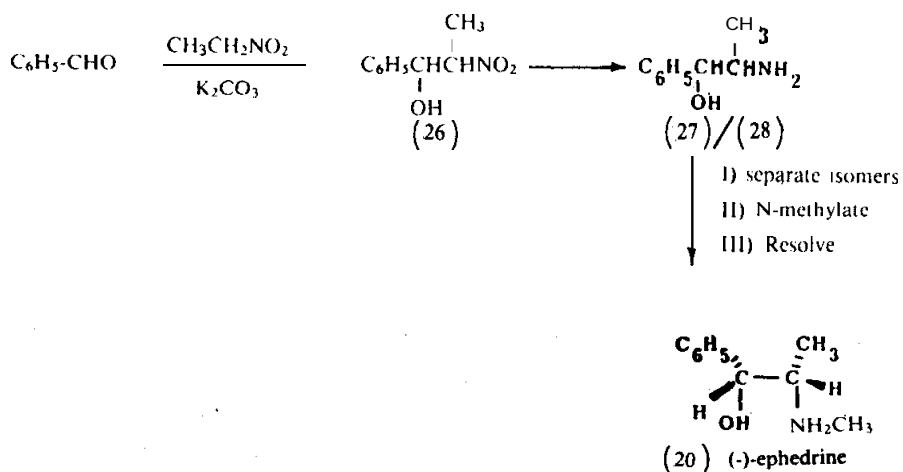


เป็นอัลคาลอยด์ที่พบในพืชสกุล Ephedra โดยนักฟิสิกส์ชาวจีน เมื่อประมาณ 5,000 ปีมาแล้ว และสามารถแยกออกจากพืชได้ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1887 โดยนักวิทยาศาสตร์ชื่อ Nagai

Ephedrine มีผลในการขยายช่องตา และเพิ่มความดันโลหิตในเส้นโลหิตแดง นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติทำให้เยื่อจมูกหดตัว ในทางการแพทย์จึงใช้สารละลาย 0.5–1.0% ephedrine ฟ่นจมูกเพื่อช่วยคลายความกดดันในจมูกและลดการคัดจมูก

โดยทั่วไป ephedrine จะอยู่ในรูปของแข็งที่เป็นผลึกหรือเม็ด มีกลิ่นเฉพาะตัว สลายตัวได้ในแสง เป็นด่างแก่ ละลายได้ดีในแอลกอฮอล์และตัวทำละลายอินทรีย์ ละลายน้ำได้ประมาณ 5%

สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่างเบนซาลดีไฮด์ กับไนโตรอีเทนในภาวะที่เป็นด่างเล็กน้อยด้วยโปแตสเซียมคาร์บอเนต ให้ผลิตภัณฑ์ (26) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ผสมของไดแอสเตอร์ไอโซเมอร์ หลังจากรีดิวส์หมู่ไนโตรให้เป็นอะมิโน จะให้ผลิตภัณฑ์ผสมของ norephedrine (27) และ norpseudoephedrine (28) หลังจากแยกไอโซเมอร์และทำปฏิกิริยามетиเลชันให้ racemic ephedrine ซึ่งสามารถแยกเฉพาะ (-)-ephedrine (20) ออกมาได้ ดังนี้



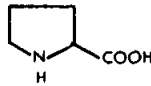
7.5.2 อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น pyrrolidine

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

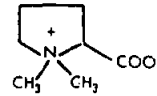
ที่สำคัญของโปรตีน โดยเฉพาะอย่างยิ่งคอลลาเจน และ N-methyl betaine และ proline ที่เรียกกันว่า stachydrine ก็พบในพืชที่มีลักษณะคล้ายถั่วที่ใช้เป็นอาหารสัตว์ (alfalfa)



Pyrrolidine



Proline

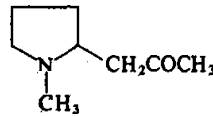


Stachydrine

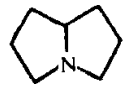
อัลคาลอยด์ในกลุ่มนี้ประกอบด้วยอัลคาลอยด์ชนิดต่าง ๆ ทั้งที่มีนิวเคลียสเป็นอนุพันธ์ของ pyrrolidine เอง เช่น hygrine (29), อนุพันธ์ของ pyrrolizidine เช่น retronecine (30) หรือเป็นอนุพันธ์ของ pyrrolidine ซึ่งอยู่ในรูปของ bicyclic ซึ่งเรียกกันว่า tropane เช่น atropine (31) หรือ cocaine (32)



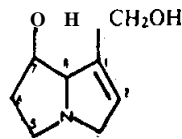
pyrrolidine



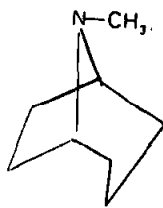
hygrine (29)



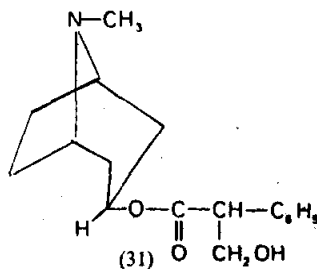
pyrrolizidine



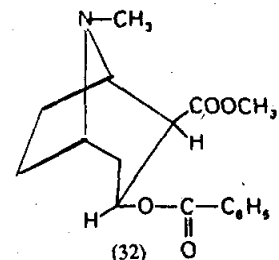
retronecine (30)



tropane



atropine

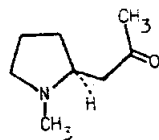


cocaine

1. อัลคาลอยด์ที่มีโครงสร้างเป็น pyrrolidine ที่ไม่ซับซ้อน

(Simple Pyrrolidine Alkaloids)

Hygrine

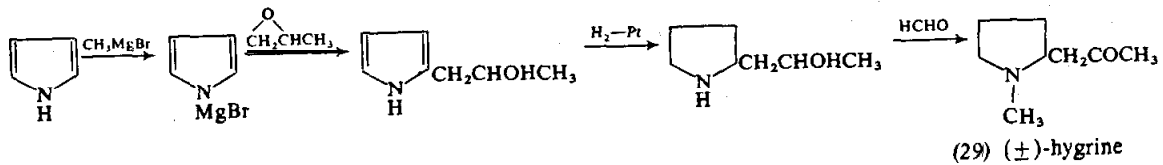


(29)

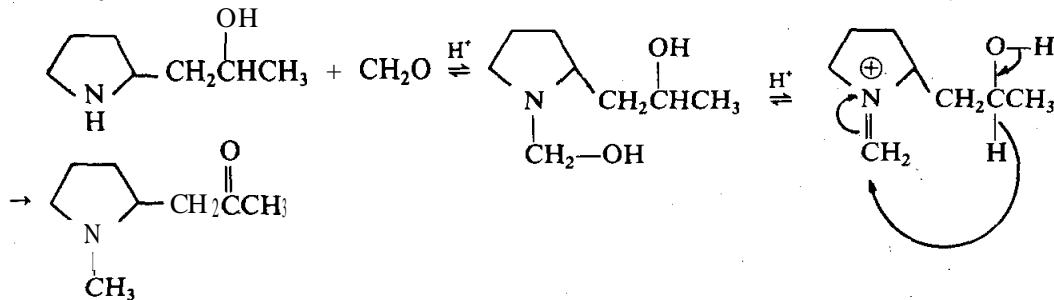
พบในใบของต้น Peruvian coca ซึ่งเป็นแหล่งของ cocaine

เป็นสารประกอบที่ประกอบด้วยหมู่ฟังก์ชันนัลที่เป็นหมู่อิโธ และเอมีนชนิดตติยภูมิ เป็นของเหลวที่ไม่มีสี มีจุดเดือดที่ 193-195°C มีกลิ่นคล้าย piperidine เป็นเบสแก่ และให้ผลึกที่มีจุดหลอมเหลวที่ 150°C เมื่อทำปฏิกิริยากับกรดพิคริก

สามารถสังเคราะห์ได้ โดยอาศัยคุณสมบัติความเป็นกรดของไฮโดรเจนที่ต่อกับไนโตรเจนของ pyrrole ซึ่งถูกดึงโปรตอนไปได้ด้วย Grignard reagent ทำให้เกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ที่ตำแหน่งอัลฟาได้ง่ายขึ้น โดยให้ทำปฏิกิริยากับ methylepoide ให้คาร์บอนที่ประกอบด้วยคาร์บอน 3 อะตอม หลังจากทำปฏิกิริยารีดักชัน และ Eschweiler-Clarke methylation ด้วยฟอร์มัลดีไฮด์ ให้ (±)-hygrine (30) ดังนี้

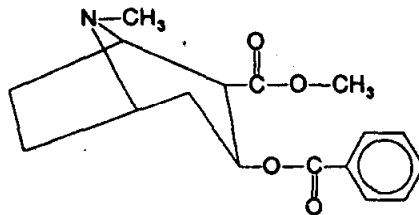


ข้อแนะ ปฏิกิริยา Eschweiler-Clarke methylation เป็นปฏิกิริยาการสังเคราะห์เอมีนชนิดตติยภูมิที่มีหมู่อัลคิลอย่างน้อย 1 หมู่ เป็นหมู่เมทิล และเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันที่หมู่ไฮดรอกซิลให้เป็นหมู่คาร์บอนิล



2. อัลคาลอยด์ที่เป็นอนุพันธ์ของ tropane

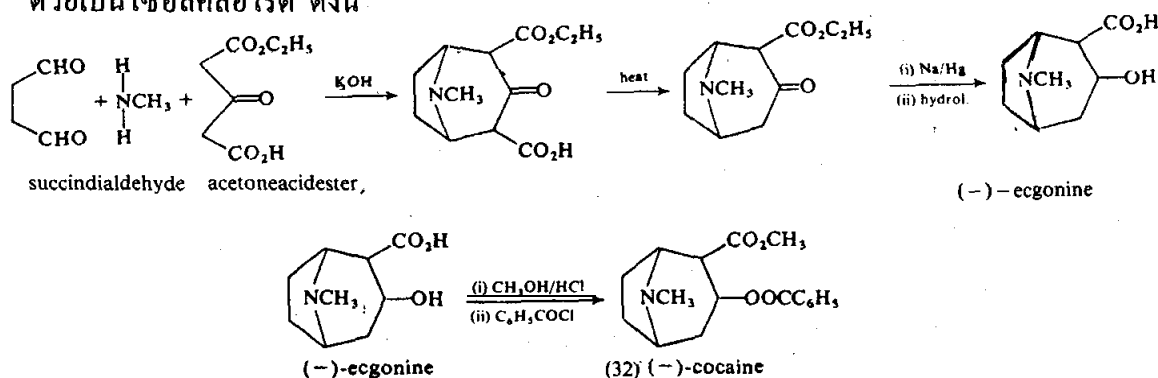
(-)-Cocaine



(32)

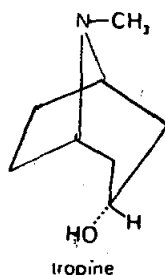
เป็นอัลคาลอยด์ที่พบในใบโคคา มีสูตรทั่วไปเป็น $C_{17}H_{21}NO_4$ เป็นของแข็งที่มีจุดหลอม-
 เหลวที่ 98°C , $[\alpha]_D -16^{\circ}$ ละลายน้ำได้เล็กน้อย ถ้าอยู่ในรูปของเกลือไฮโดรคลอไรด์ละลายน้ำ
 ได้ดี

สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Robinson คือ สังเคราะห์จากปฏิกิริยา
 การรวมตัวกันระหว่าง succindialdehyde, เมทิลเอมีนและ acetoneacidester ในภาวะที่เป็นด่าง
 ด้วยโปแตสเซียมไฮดรอกไซด์ หลังจากขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ของผลิตภัณฑ์ได้ด้วยความร้อน
 และรีดิวส์หมู่คาร์บอนิลให้เป็นไฮดรอกไซด์ด้วยโซเดียม-อัมลิกัม และไฮโดรไลซ์หมู่เอสเทอร์
 ให้เป็นกรดคาร์บอกซิลิกได้ผลิตภัณฑ์ผสมของ (\pm)-ecgonine, (\pm)- μ -ecogine และอื่น ๆ หลังจาก
 แยกเฉพาะ (-)-ecgonine ออกมาได้ ก็นำมาเปลี่ยนให้เป็น (-)-cocaine (32) โดยเปลี่ยนกรด
 คาร์บอกซิลิกให้เป็นเมทิลเอสเทอร์ด้วยเมทานอลในกรด และหมู่ไฮดรอกซิลให้เป็นเบนโซอิล
 ด้วยเป็นโซอิลคลอไรด์ ดังนี้



แบบฝึกหัด

2. จงทำปฏิกิริยาการแตกสลาย tropine โดยใช้ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann จนได้
 ผลิตภัณฑ์สุดท้าย



7.5.3 อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น pyridine และ piperidine

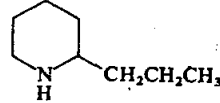
ในบรรดาอัลคาลอยด์ทั้งหลาย อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสที่ประกอบด้วยวงที่มีสมาชิก
 6 อะตอม และมี 1 ไนโตรเจนอะตอมนั้น เช่น pyridine และ piperidine เป็นอัลคาลอยด์ที่พบ

ในพืชหลายชนิด เช่น

1. Hemlock Alkaloid

เป็นอัลคาลอยด์ที่พบจากต้น Conium maculatum ซึ่งเป็นต้นไม้มีพิษชนิดหนึ่ง ใช้เป็นยาถ่ายอย่างแรง ประกอบด้วยอัลคาลอยด์ต่าง ๆ 5 ชนิด แต่ที่พบมากคือ coniine

Coniine

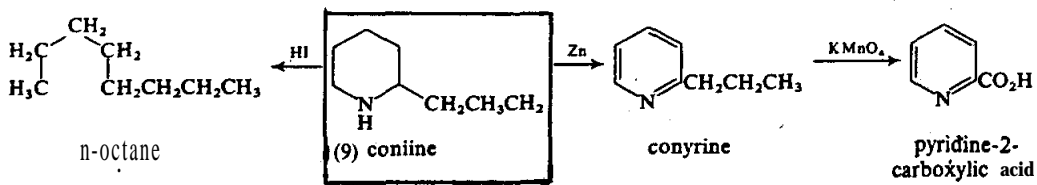


(9)

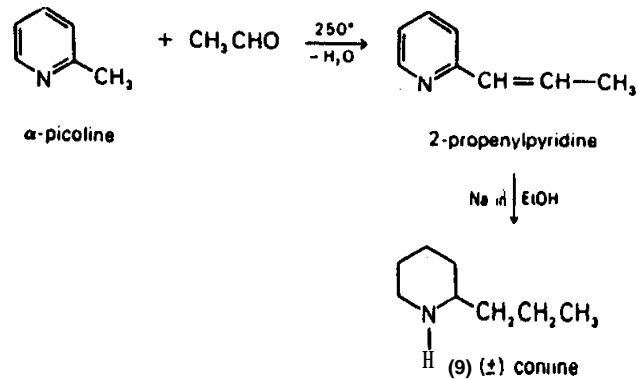
เป็นอัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น piperidine

มีลักษณะเป็นน้ำมันที่มีจุดเดือดที่ 166–167°ซ มีคุณสมบัติเป็นเบส ($pK_a = 11.25$) มีกลิ่นเฉพาะตัวและ optical active ($[\alpha]_D +15.7^\circ$)

มีการวิเคราะห์สูตรโครงสร้างของ coniine โดยนำ coniine ไปกลั่นกับผงสังกะสี ให้ผลิตภัณฑ์เป็น conyrine ($C_8H_{11}N$) หลังจากทำปฏิกิริยาออกซิโดซ์ด้วยเปอร์แมงกาเนต ให้กรด pyridine-2-carboxylic (กรด α -picolinic) แสดงว่า ที่ไพริดีนนิวเคลียสมีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งที่ 2 และหมู่แทนที่นี้ต้องมีคาร์บอน 3 อะตอม โดยคาร์บอน 3 อะตอมหลุดออกจากโมเลกุล หลังจากทำปฏิกิริยาออกซิเดชัน นั่นก็คือ หมู่แทนที่ควรเป็นหมู่ n-propyl หรือ isopropyl แต่น่าจะเป็น n-propyl มากกว่า เพราะเมื่อนำ coniine มาให้ความร้อนกับกรด hydriodic ที่ 300°ซ ภายใต้ความดัน ให้ผลิตภัณฑ์เป็น n-octane ซึ่งถ้าหมู่แทนที่เป็น isopropyl ควรจะให้ผลิตภัณฑ์เป็น iso-octane แทน ดังนี้ จึงสรุปได้ว่า coniine ควรเป็น α -n-propylpiperidine และสามารถแสดงปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นของ coniine ที่กล่าวมาแล้วข้างต้นได้ ดังนี้



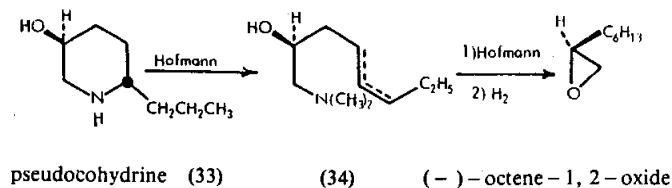
Ladenberg สามารถยืนยันสูตรโครงสร้างของ coniine ได้โดยการสังเคราะห์ coniine จากปฏิกิริยารวมตัวระหว่าง 2-methylpyridine (α -picoline) กับแอซีตัลดีไฮด์ในกรดคลอวอสิคที่ 250°ซ ให้อินเตอร์มีเดียตเป็น 2-propenyl pyridine หลังจากรีดิวซ์ด้วยโซเดียมในเอทานอล ให้ (\pm) coniine



ปฏิกิริยาการแตกสลาย

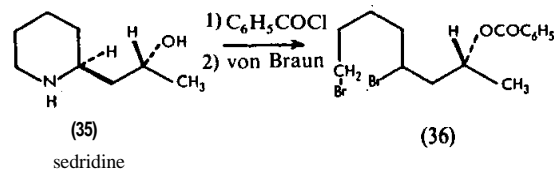
fl. ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann

เมื่อนำ pseudocohydrine (33) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ตัวหนึ่งของ coniine พบในสารพิษ hemlock เช่นกัน มาทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann จะเกิดผ่านอินเตอร์มีเดียต (34) ให้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายเป็น (-)-octene 1, 2 -oxide ซึ่งเกิดเนื่องจากปฏิกิริยาการแทนที่ระหว่างหมู่ไฮดรอกซิลกับไนโตรเจนที่มีประจุบวก ดังนี้



ข. ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ von Braun

เมื่อนำ sedridine (35) ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ที่ประกอบด้วยหมู่อะมิโนชนิดทุติยภูมิและหมู่ไฮดรอกซิลมาทำปฏิกิริยากับเบนโซอิลคลอไรด์ ให้อนุพันธ์ของ O, N-dibenzoate แล้วทำปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ von Braun จะให้ผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบ dibromide (36)

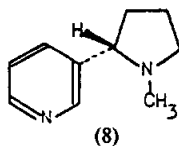


2. Tobaccoalkaloids

เป็นอัลคาลอยด์ที่พบในใบยาสูบ, Nicotina ซึ่งประกอบด้วยอัลคาลอยด์ชนิดต่าง ๆ ประมาณ 12 ชนิด แต่ที่พบมากที่สุดและเป็นที่รู้จักกันมากที่สุดชนิดหนึ่ง คือ nicotine ซึ่งมี

ประมาณ 2-8% ในใบยาสูบที่แห้ง

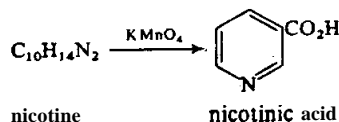
(-) - Nicotine



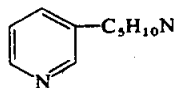
เป็นอัลคาลอยด์ชนิดหนึ่งที่มีนิวเคลียสเป็นไพริดีน มีสูตรทั่วไปเป็น $C_{10}H_{14}N_2$ โดยในโครงสร้างทั้งสองอะตอมเป็นเอมีนชนิดคดียูมิ เป็นของเหลวที่ไม่มีสีและมีพิษ (ถ้าได้รับเข้าสู่ร่างกายในปริมาณสูง) มีจุดเดือดที่ $124-125^{\circ}\text{C}$ ที่ 18 torr ซึ่งจะเปลี่ยนเป็นสีเหลืองอย่างรวดเร็ว มีคุณสมบัติเป็นสารดูดน้ำ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

ใช้สารละลาย 40% นิโคตินซัลเฟตในน้ำเป็นยาฆ่าแมลงได้ซึ่งเป็นยาอันตราย ในคนถ้ารับประทานนิโคตินจำนวนน้อยจะช่วยกระตุ้น ถ้ารับประทานมากขึ้นจะทำให้เกิดการคลื่นเหียน อาเจียน และถ้ารับประทานมากขึ้นอีก (~ 40 mg) จะทำให้ตายได้ พบว่ากรดนิโคตินิกซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการออกซิไดซ์นิโคตินนั้น เป็นวิตามินชนิดหนึ่งที่ละลายน้ำได้ ที่เรียกกันว่า Niacin และต้องระลึกไว้เสมอว่า การรับประทานหรือสูดไอของนิโคตินเข้าไปนั้น ร่างกายไม่สามารถเปลี่ยนให้เป็นกรดนิโคตินิกซึ่งเป็นวิตามินที่ร่างกายต้องการได้ ดังนั้น นักสูบบุหรี่จึงไม่สามารถสังเคราะห์วิตามินจากนิโคตินในบุหรี่ได้

สามารถหาสูตรโครงสร้างได้จากปฏิกิริยาต่อไปนี้ เมื่อออกซิไดซ์ด้วยกรดโครมิกในกรดซัลฟูริกหรือเปอร์แมงกานेटหรือกรดไนตริก ให้กรดนิโคตินิก (pyridine- β -carboxylic acid) หลังจากทำปฏิกิริยาขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ ให้ไพริดีน

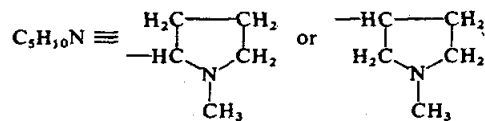


เนื่องจากผลิตภัณฑ์ที่ได้จากการออกซิไดซ์นิโคติน คือ กรดนิโคตินิก แสดงว่า อัลคาลอยด์นี้ต้องประกอบด้วยไพริดีนที่มีหมู่แทนที่เป็น $C_5H_{10}N$ ซึ่งอยู่ที่ตำแหน่งบีตา ดังนี้

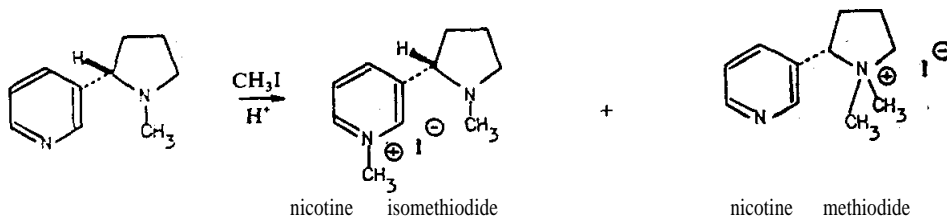


พบว่าเมื่อกลั่น nicotine zindichloride ให้ผลิตภัณฑ์เป็นไพริดีน, pyrrole และเมทิลเอมีน จึงคาดว่า หมู่แทนที่ที่ตำแหน่งบีตาของไพริดีนควรเป็นอนุพันธ์ของ pyrrole นอกจากนี้ยังพบ

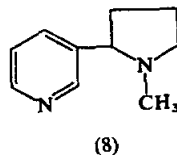
ว่าเมื่อให้ความร้อนนิโคตินกับกรดไฮดรโอติกเข้มข้นที่ 150°C (Herzig-Meyer method : เป็นวิธีวิเคราะห์หมู่เมทิลที่ต่อกับไนโตรเจน โดยหมู่เมทิลนั้นจะถูกเปลี่ยนให้เป็นเมทิลไอโอไดด์ ดังนี้ $R-NHCH_3 + HI \xrightarrow{150^\circ C} R-N_2H + CH_3I$) แล้วมีเมทิลไอโอไดด์เกิดขึ้น แสดงว่าหมู่แทนที่นี้จะต้องมีหมู่เมทิลที่ต่อกับไนโตรเจนโมเลกุล และจากการหาค่า double bond equivalent (D.B.E.) ของ $C_5H_{11}N$ พบว่าได้ $\frac{2(5+1)-(11-1)}{2} = 1$ แสดงว่าหมู่นี้ควรมี 1 พันธะคู่ หรือ 1 วงที่อิมตัว จากข้อมูลในส่วนนี้จึงทำให้คาดว่าอนุพันธ์ของ pyrrole ควรเป็น N-methylpyrrolidine ปัญหาต่อไปก็คือ หมู่แทนที่นี้ควรต่อกับไพริดีนที่ตำแหน่งที่ 2 หรือ 3 ดังนี้



ซึ่งจะหาข้อสรุปได้จากการทำปฏิกิริยาระหว่างนิโคตินกับเมทิลไอโอไดด์ในกรด พบว่าให้ผลิตภัณฑ์เป็น 2 ไอโซเมอร์ของ monomethiodide คือ nicotine isomethiodide และ nicotine methiodide ดังนี้



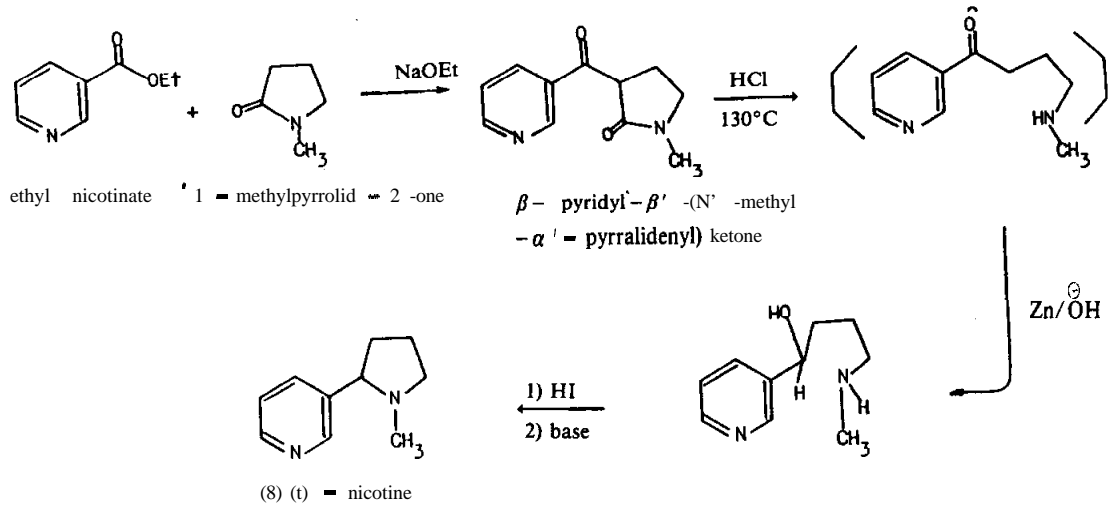
ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า N-methylpyrrolidine ควรต่อกับไพริดีนที่ตำแหน่งที่ 2 และสูตรโครงสร้างของนิโคตินควรเป็น ดังนี้



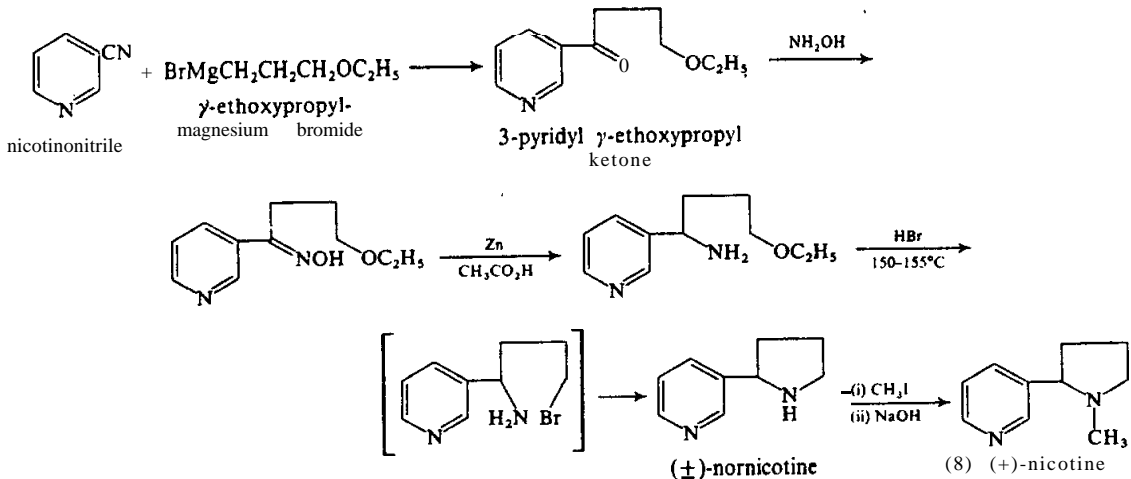
การสังเคราะห์นิโคตินสามารถทำได้หลายวิธี คือ

ก. จากปฏิกิริยาการรวมตัวแบบ Claisen ของ 1-methylpyrrolid-2-one กับ ethyl nicotinate ในโซเดียมเมทอกไซด์ ให้ β -pyridyl- β' -(N'-methyl- α' -pyrrolidenyl) ketone เมื่อทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสในกรดไฮโดรคลอริกที่ 130°C จะมีการแตกวงเอไมด์และเกิดการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ ให้อินเตอร์มีเดียตเป็นอะมิโนคีโตน หลังจากรีดิวซ์หมู่คีโตนให้เป็นแอลกอฮอล์ ด้วยสังกะสีในด่าง แล้วเปลี่ยนหมู่ไฮดรอกซิลให้เป็นไอโอไดด์ โดยใช้ไฮโดรเจนไอโอไดด์และ

ปัดวงโดยใช้เบส ให้ผลผลิตสุดท้ายเป็นเรซิมิกของนิโคติน ดังนี้

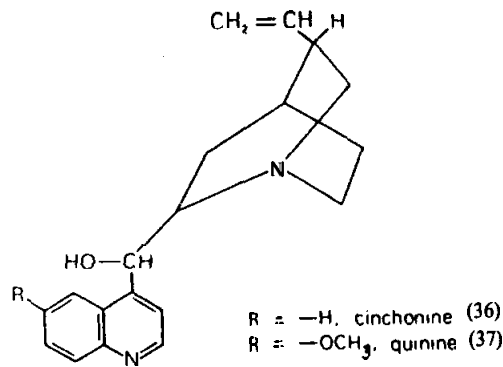


ข. จากปฏิกิริยาการรวมตัวกันระหว่าง nicotinonitrile กับ γ -ethoxy-propyl magnesium bromide ให้ 3-pyridyl- γ -ethoxypropyl ketone หลังจากทำปฏิกิริยากับไฮดรอกซิลเอมีน, รีดิวส์ด้วยสังกะสีในกรดแอซีติกและไฮโดรไลซ์ด้วยไฮโดรเจนโบรไมด์ แล้วจะเกิดการปัดวงให้ (\pm)-nornicotine ซึ่งเปลี่ยนให้เป็นนิโคตินได้ โดยการทำปฏิกิริยาการแทนที่ไฮโดรเจนของไนโตรเจนอิมตัวด้วยหมู่เมทิล ดังนี้

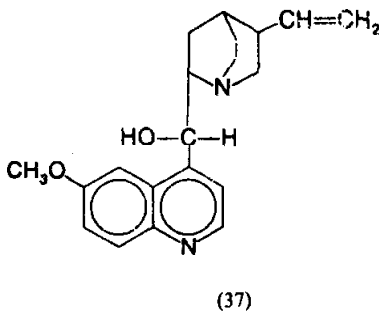


7.5.4 อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น quinoline

ในบรรดาสารประกอบพวกอัลคาลอยด์ทั้งหลาย จะประกอบด้วยอัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น quinoline ประมาณ 40 ชนิด หรือมากกว่า โดยมี cinchonine (36) และ quinine (37) เป็นอัลคาลอยด์ที่สำคัญที่สุด ซึ่งพบได้จากเปลือกของต้น Cinchona



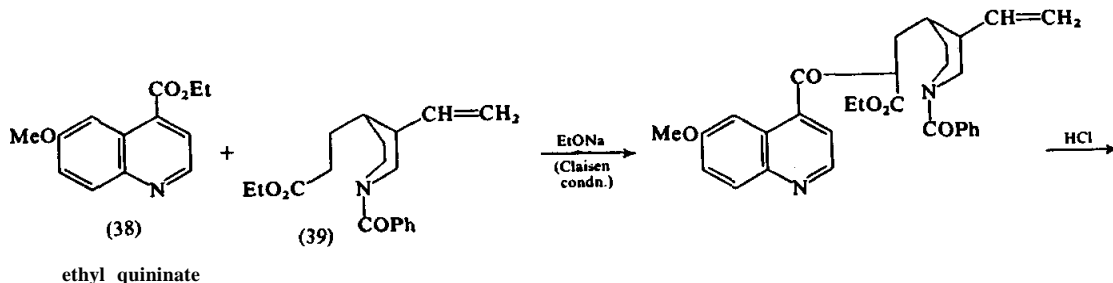
Quinine

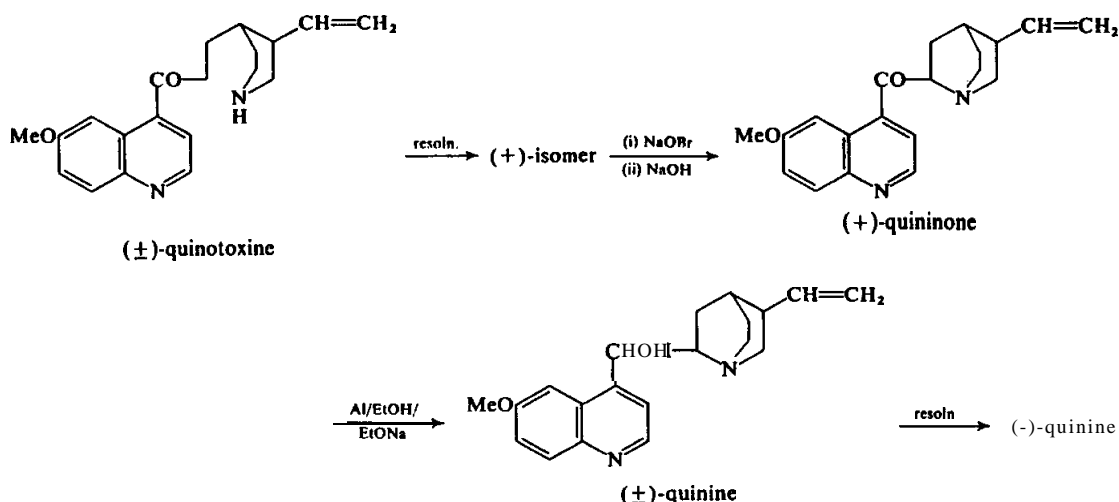


เป็นอัลคาลอยด์ที่ใช้ในการรักษาโรคมมาเลเรียมานานแล้ว และปัจจุบันก็ยังคงใช้อยู่ โดยใช้ในรูปของเกลือซัลเฟตและไดไฮโดรคลอไรด์

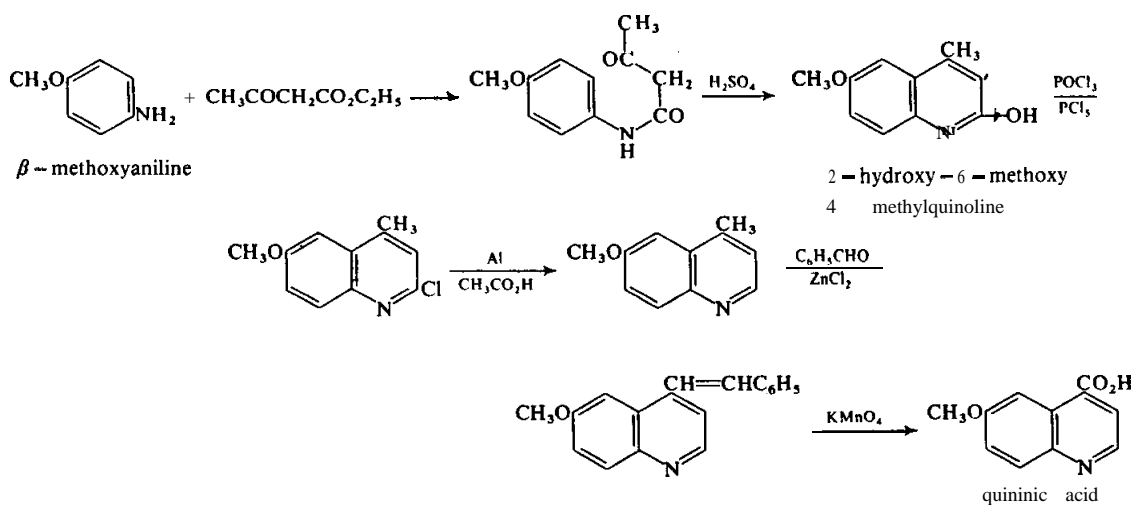
เป็นของแข็งที่มีจุดหลอมเหลวที่ 177°C

สามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาการรวมตัวแบบ Claisen ระหว่างสารประกอบ quinoline ที่มีหมู่แทนที่ที่เหมาะสม (ethyl quininate) (38) กับสารประกอบ piperidine ที่มีหมู่แทนที่ที่เหมาะสม (39) ให้ β -keto-ester หลังจากไฮโดรไลซ์ด้วยกรดและทำการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์แล้วให้ (\pm)-quinotoxine ซึ่งจะแยกเฉพาะ (+)-ไอโซเมอร์มาทำปฏิกิริยาปิดวงให้ (+)-quininone เมื่อทำปฏิกิริยารีดักชันให้ (\pm)-quinine แยกเอาเฉพาะ (-)-quinine มาใช้ ดังนี้



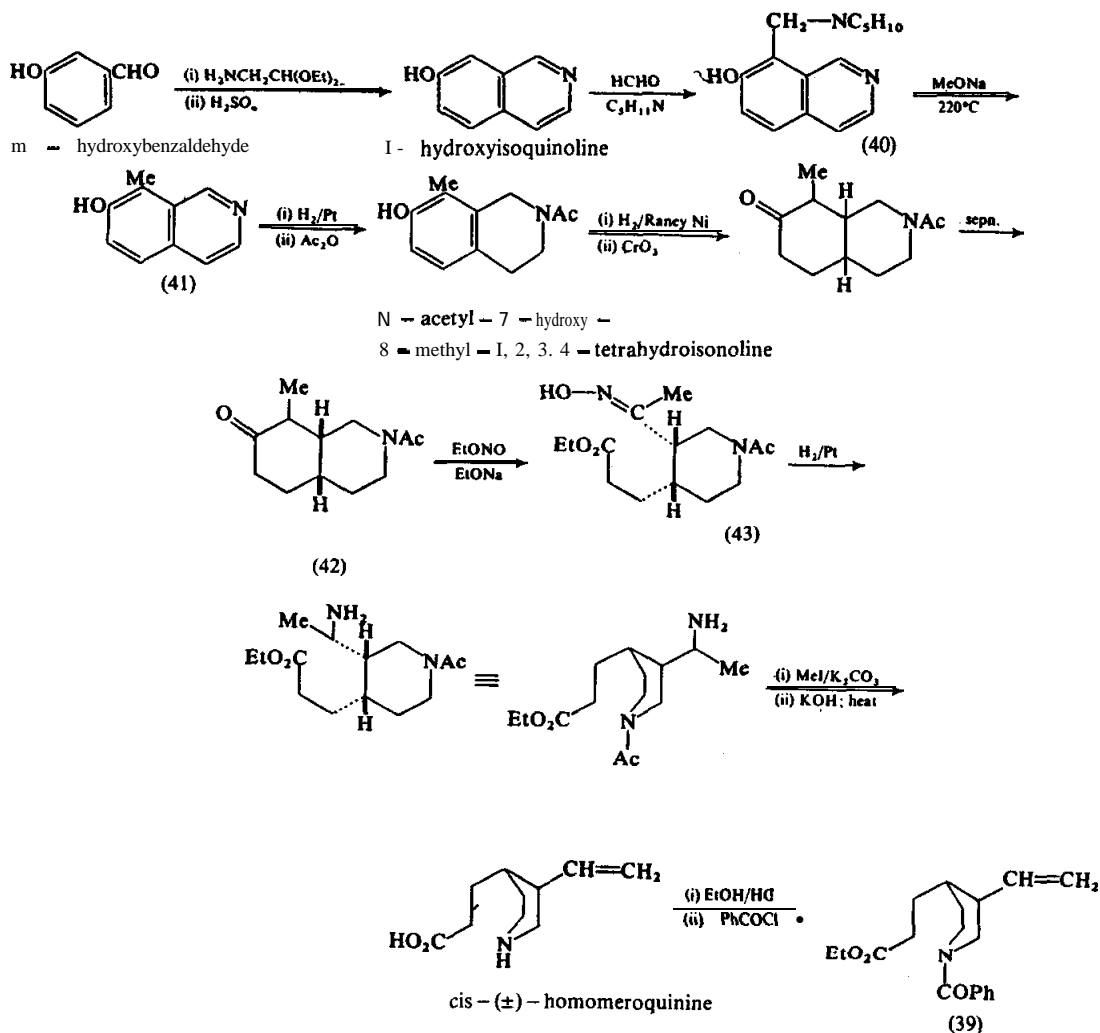


สารตั้งต้น ethyl quininate (38) สามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันกรด quininic ซึ่งสังเคราะห์ได้ ดังนี้



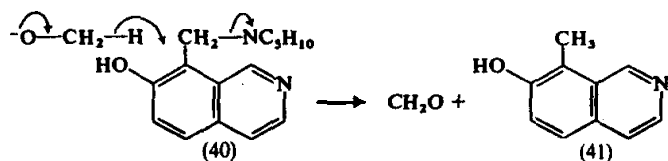
จะเห็นว่าได้ว่า ปฏิกิริยาหลักคือ การสังเคราะห์ 2-hydroxy-6-methoxy-4-methylquinoline จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Combes (ดูข้อ 1 จากหัวข้อที่ 6.1) ระหว่าง β -methoxyaniline กับ β -ketoester แล้วจึงเปลี่ยนให้เป็นกรด quininic พบว่าไม่สามารถทำปฏิกิริยาออกซิเดชัน 6-methoxy-4-methylquinoline ให้เป็นกรด quininic โดยตรงได้ เพราะจะเกิดออกซิเดชันที่วงไฮโมด้วย ให้ pyridine-2,3,4-tricarboxylic acid แทน

ส่วนสารตั้งต้น (39) ก็สามารดสังเคราะห์ได้ ดังนี้

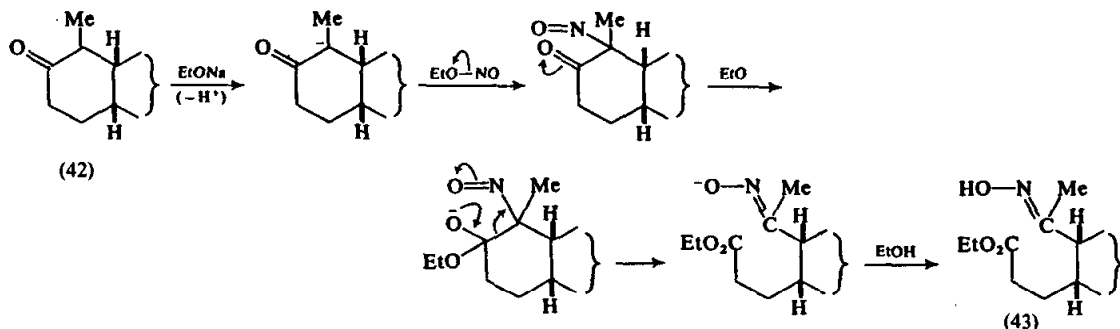


จะเห็นว่าปฏิกิริยาหลักของการสังเคราะห์ (39) คือ การสังเคราะห์ 7-hydroxyisoquinoline จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Pomeranz-Fritsch (คู่มือ 2 จากหัวข้อที่ 6.2) ระหว่าง m -hydroxybenzaldehyde กับ aminoacetal แล้วเปลี่ยนให้เป็น N-acetyl-7-hydroxy-8-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline โดยปฏิกิริยา Mannich, เมทิลเลชัน, รีดักชันโดยมีตัวเร่งและอะเซทิลเลชันตามลำดับ หลังจากนั้นจึงเปลี่ยนให้เป็น cis-(±)-homomeroquinine โดยใช้ปฏิกิริยารีดักชัน, ออกซิเดชัน, ปิดวงด้วยเอทานอลในโซเดียมเอทอกไซด์, รีดักชันอีกครั้ง, เมทิลเลชัน และไฮโดรไลซิสในภาวะที่เป็นต่างตามลำดับ หลังจากทำปฏิกิริยาเอสเทอร์ฟิเคชันและเบนโซอิลเลชัน ให้ (39) ตามต้องการ

ในการเปลี่ยน (40) ให้เป็น (41) นั้น เกิดจากการถ่ายโอนไฮโดรด์จากเมทอกไซด์ ดังนี้



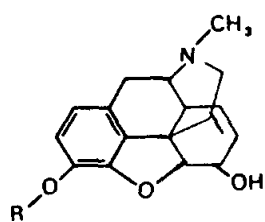
และเปลี่ยน (42) ให้เป็น (43) ได้ดังนี้



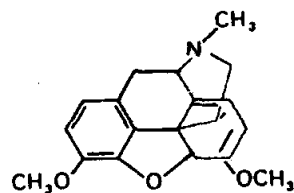
7.5.5 อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น isoquinoline

อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น isoquinoline นั้น ส่วนใหญ่ได้มาจากยางของเมล็ดของ ดอกฝิ่น, *Papaver somniferum* โดยที่เมื่อนำยางที่ได้มาให้แห้ง พบว่า ใน 25% ของยางแห้งนี้ ประกอบด้วยอัลคาลอยด์ต่าง ๆ มากกว่า 20 ชนิด และมีมอร์ฟีนเป็นส่วนประกอบหลัก ดังนี้

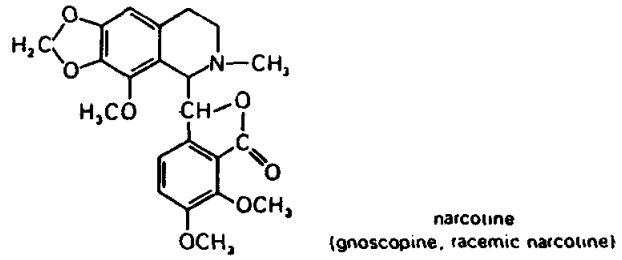
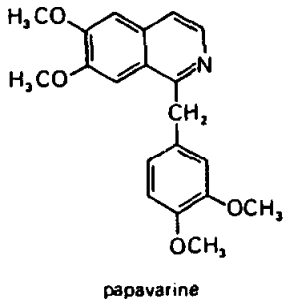
สารประกอบ	%
morphine	10-16
narcotine	4-8
codeine	0.8-2.5
popaverine	0.5-2.5
thebaine	0.5-2.0



R = -H, morphine
R = -CH₃, codeine



thebaine

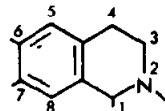


จะเห็นว่าอัลคาลอยด์ที่ได้จากต้นฝิ่นนี้ ประกอบด้วยอัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็นทั้ง isoquinoline และ phenanthrene เรียกอัลคาลอยด์ทั้งหมดนี้ว่า Opium Alkaloid แต่ในหัวข้อนี้ เราจะศึกษาเฉพาะพวกที่มีนิวเคลียสเป็น isoquinoline ก่อน ส่วนพวกที่มีนิวเคลียสเป็น phenanthrene จะศึกษาในหัวข้อต่อไป

ในบรรดาอัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น isoquinoline นั้น ยังแบ่งออกเป็นพวกย่อย ๆ ได้ดังนี้

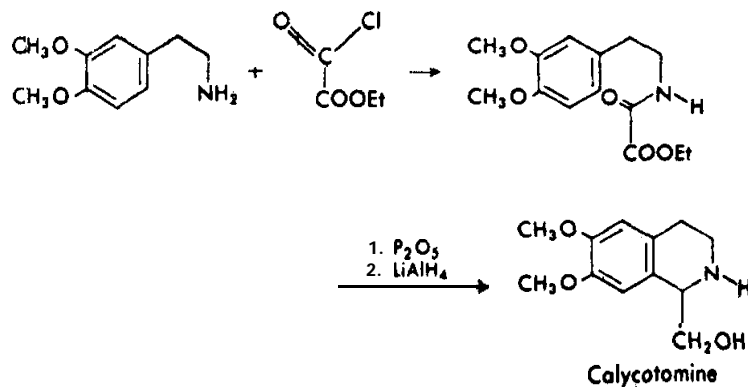
1. Tetrahydroisoquinoline Alkaloids

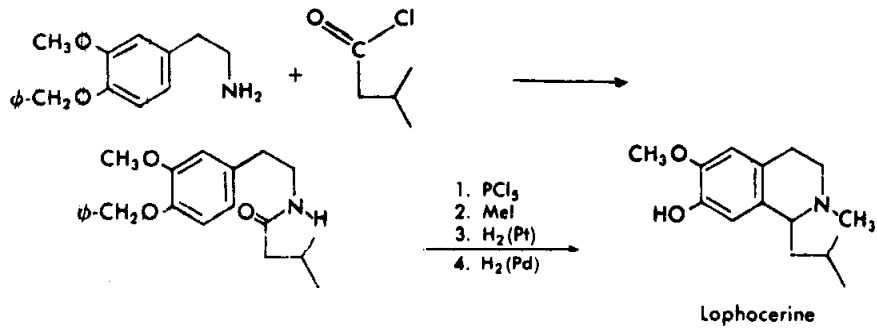
เป็นอัลคาลอยด์ที่มีโครงสร้างเป็น tetrahydroisoquinoline ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 1 อาจมีหมู่แทนที่เป็นหมู่เมทิล, hydroxymethyl หรือ isobutyl ก็ได้



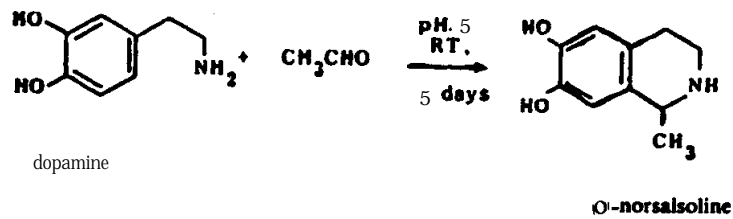
tetrahydroisoquinoline

สามารถสังเคราะห์ได้จากวิธีสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski เช่น การสังเคราะห์ calycotamine และ lophocerine ดังนี้

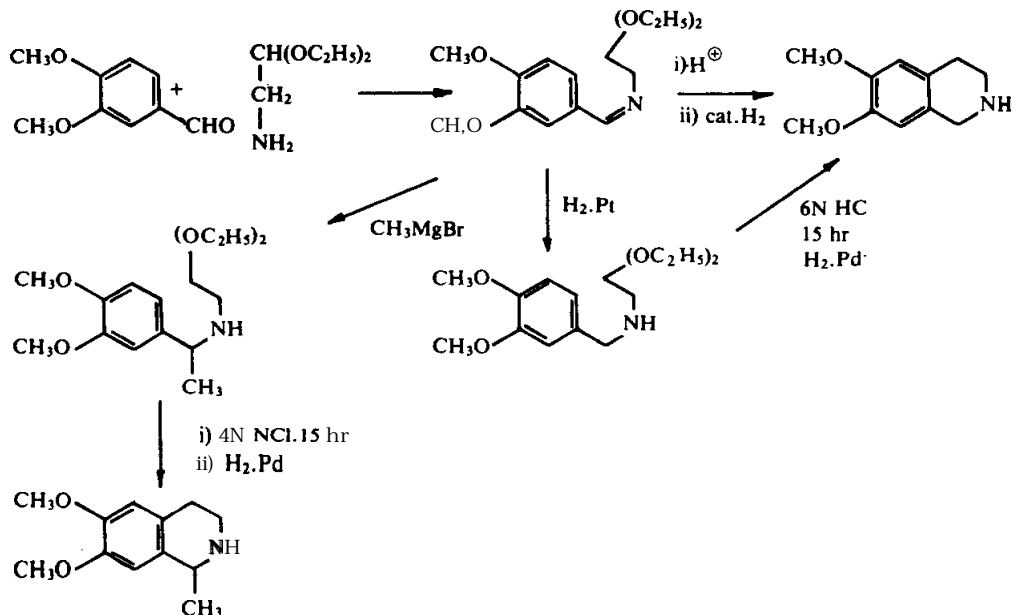




นอกจากนี้ยังสามารถสังเคราะห์ได้จากวิธีอื่น ๆ ได้อีก เช่น การสังเคราะห์แบบ Pictet – Spengler ของอัลคาลอยด์ *o*-norsalsoline จากปฏิกิริยาระหว่าง dopamine กับแอซีตัลดีไฮด์ ในภาวะที่เป็นกรด

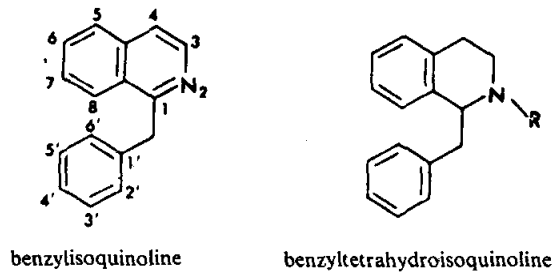


หรือการสังเคราะห์แบบ Pomeranz- Fritsch ระหว่างอะโรมาติกอัลดีไฮด์กับ amino-acetaldehyde diethylacetal ดังนี้

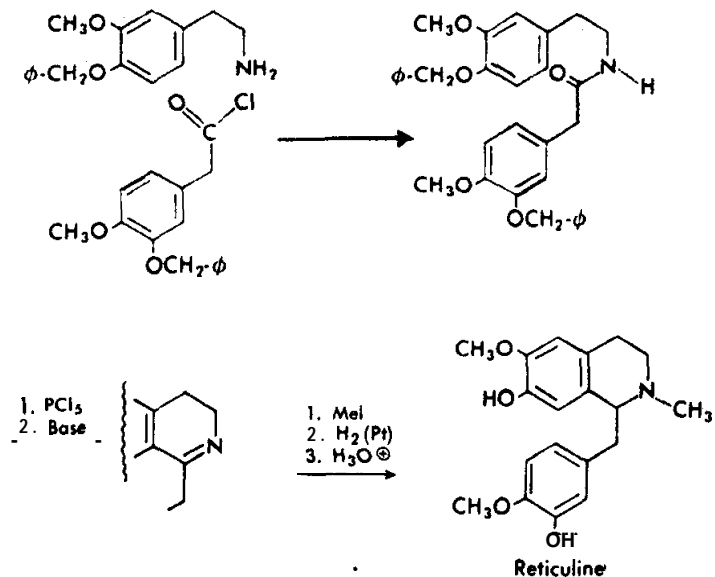


2. Benzyloquinoline Alkaloids

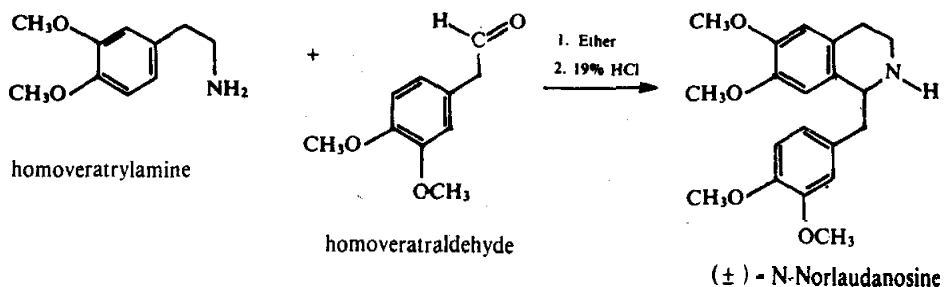
อัลคาลอยด์กลุ่มนี้ประกอบด้วยอัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น benzyloquinoline และ benzyltetrahydroisoquinoline



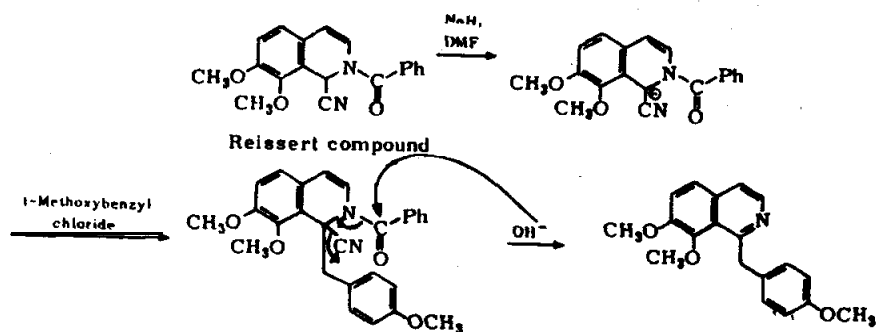
สามารถสังเคราะห์อัลคาลอยด์ประเภทนี้ได้จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler-Napieralski เช่นกัน โดยถ้าต้องการสังเคราะห์อัลคาลอยด์ที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่ไฮดรอกซีที่วงอะโรมาติก (เป็นฟีนอล) เช่น reticuline ต้องป้องกันหมู่ฟีนอลไม่ให้เกิดปฏิกิริยาขณะทำการสังเคราะห์ โดยทำให้อยู่ในรูปของเบนซิลอีเทอร์ก่อน ดังนี้



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

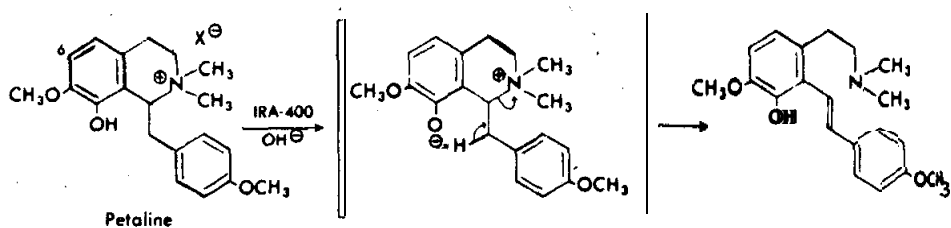


และสามารถสังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาของสารประกอบ Reissert ได้อีกด้วย ดังนี้

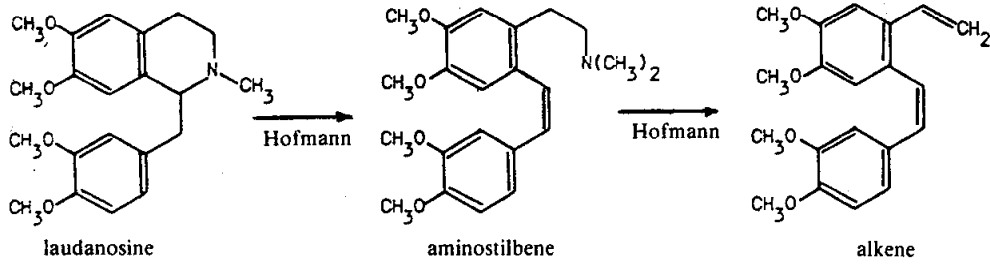


ปฏิกิริยาการแตกสลายที่นิยมใช้ในการวิเคราะห์โครงสร้างของอัลคาลอยด์กลุ่มนี้ คือ ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann เช่น

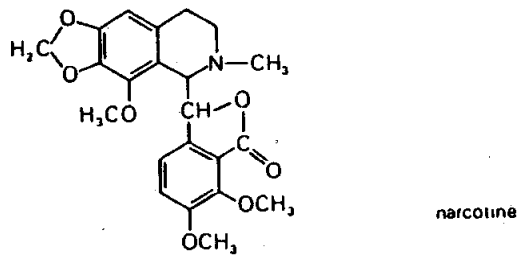
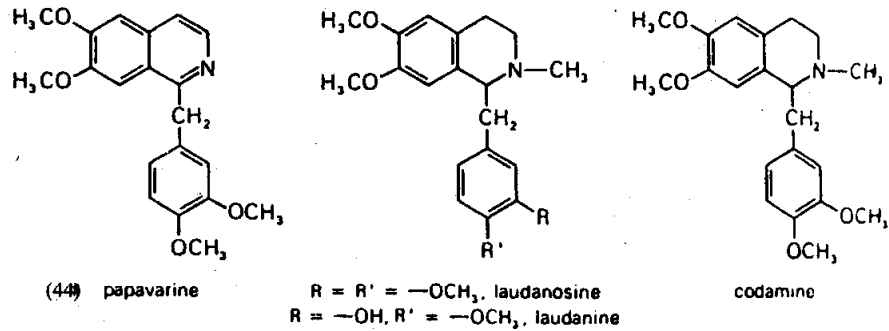
ก. การทำปฏิกิริยาการแตกสลายอัลคาลอยด์ Petaline อัลคาลอยด์ตัวแรกในกลุ่มนี้ที่พบว่าไม่มีออกซิเจนที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 6 นั้นเกิดง่ายมาก เพียงแค่ผ่านสารละลายเกลือคลอไรด์ของ petaline ในเอทานอลลงในคอลัมน์ที่มี Amberlite IRA-400 (OH) เป็นตัวดูดซับดังนี้



ข. การทำปฏิกิริยาการแตกสลายอัลคาลอยด์ laudanosine ซึ่งจะให้ผลิตภัณฑ์เป็น amino-stilbene และอัลคีนตามลำดับ

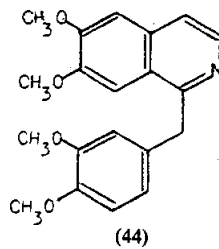


อัลคาลอยด์ที่สำคัญในกลุ่มนี้มีดังนี้



ในทางการแพทย์ใช้ papaverine ในรูปของเกลือไฮโดรคลอไรด์ โดยใช้เป็นยาด้านทานการหดเกร็งของกล้ามเนื้อเรียบ ส่วน narcotine นั้นใช้เป็นส่วนประกอบของยาแก้ไอชนิดน้ำเชื่อมที่ได้ผลดีกว่า codeine และไม่ทำให้เกิดติดยา

Papaverine



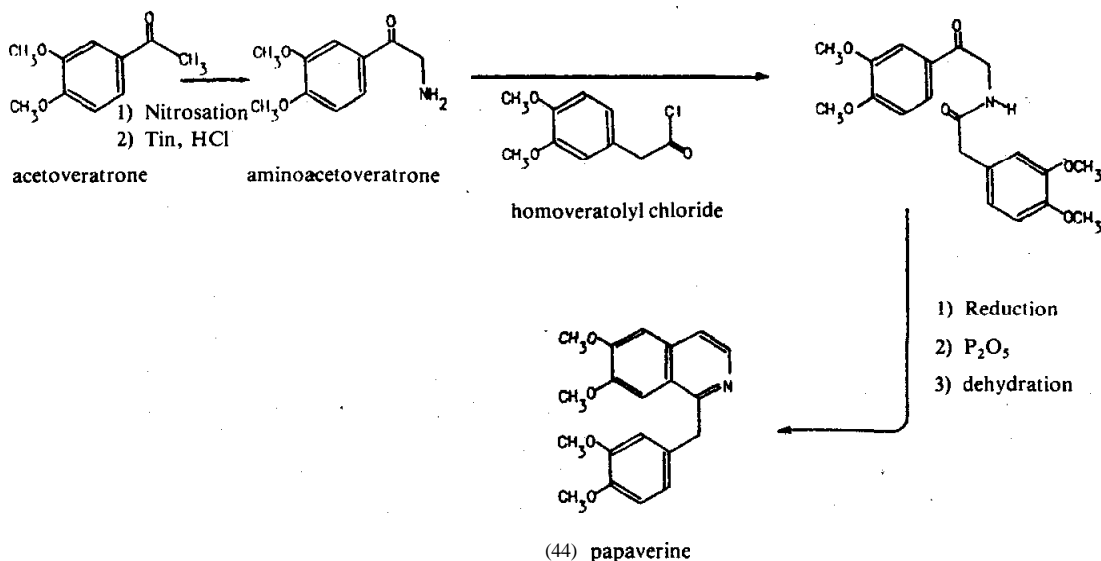
เป็นอัลคาลอยด์ชนิดหนึ่งที่ optically inactive ไม่มีไครัลเซนเตอร์ เป็นของแข็งที่มีจุดหลอมเหลวที่ 147°C

สามารถสังเคราะห์ได้หลายวิธีดังนี้

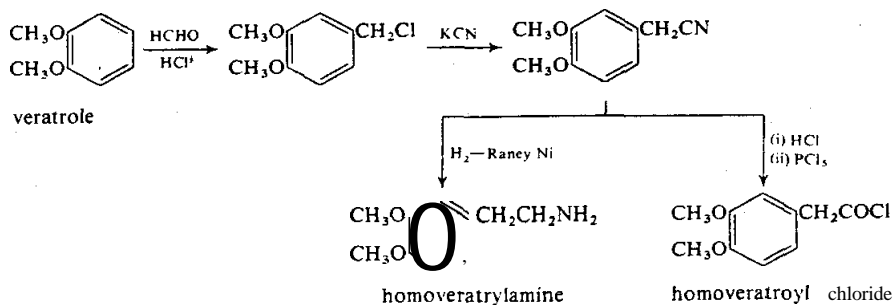
ก. ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski

ครั้งแรกนั้นสังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่าง homoveratryl chloride กับ aminoacetoveratrone ให้ทีโคเอไมด์ หลังจากรีดิวซ์หมู่คีโตให้เป็นเบนไซลิกแอลกอฮอล์ ปิดวงด้วยฟอสฟอรัสเพนท็อกไซด์ และขจัดน้ำให้ papaverine ดังนี้

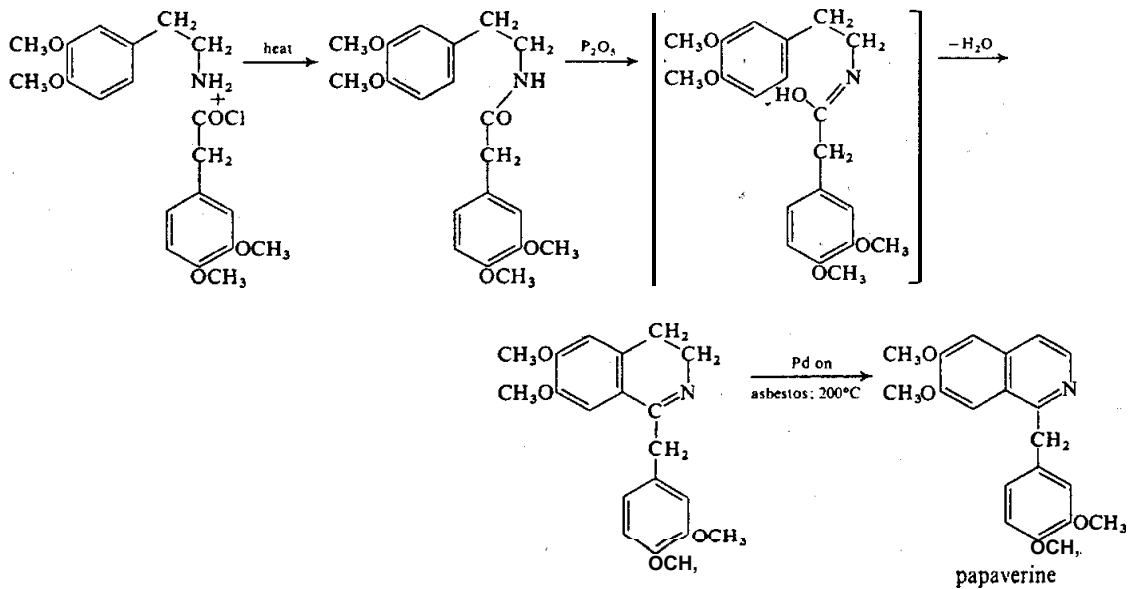
หมายเหตุ สังเคราะห์ aminoacetoveratrone ได้จากปฏิกิริยา nitrosation ของ acetoveratrone (3, 4-dimethoxyacetophenone) แล้วรีดิวซ์ด้วยดีบุกในกรดไฮโดรคลอริก



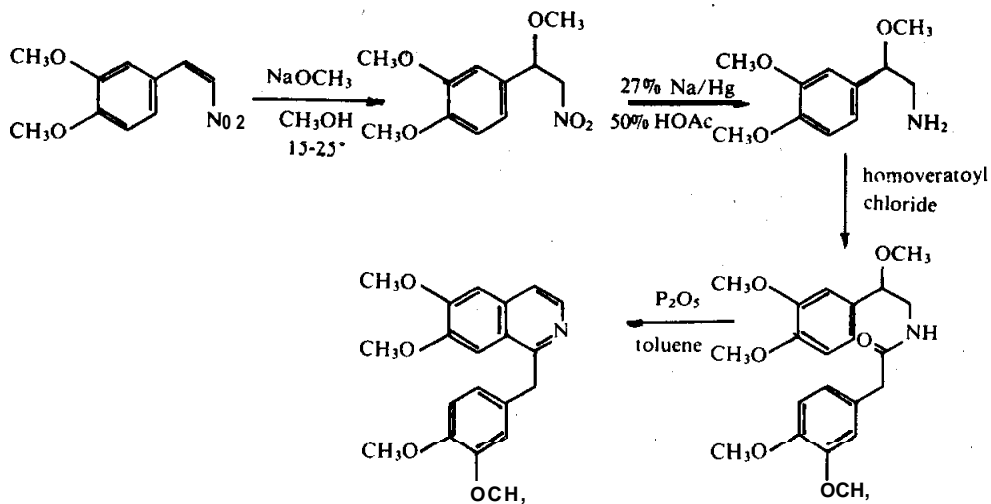
ต่อมาได้มีการปรับปรุงใหม่โดยใช้สารตั้งต้นร่วม คือ veratrole (1, 2-dimethoxybenzene) ในการสังเคราะห์ทั้ง homoveratrylamine และ homoveratryl chloride ก่อน ดังนี้



แล้วจึงนำสารประกอบทั้งสองมาทำปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski และทำปฏิกิริยาการขจัดไฮโดรเจนตามลำดับ ดังนี้

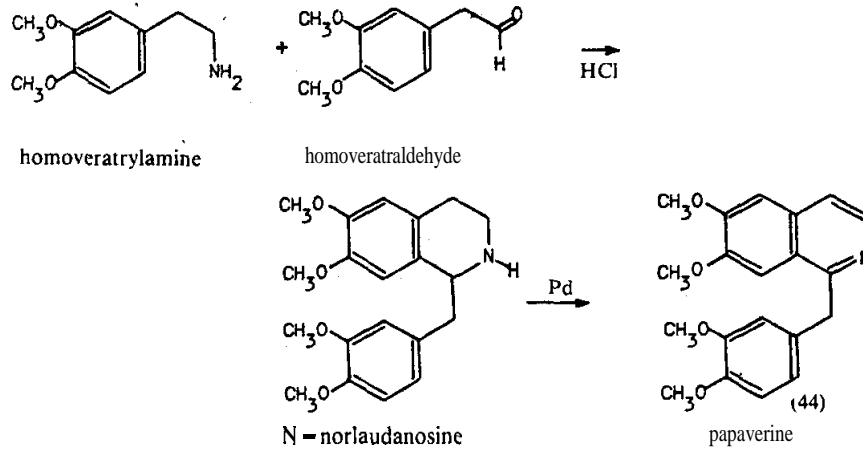


เพื่อหลีกเลี่ยงปฏิกิริยาการขจัดไฮโดรเจน จึงมีการปรับปรุงอีกครั้งโดยใช้ homoveratrylamine ที่มีหมู่อัลคอกซีที่ตำแหน่งเบนไซลิก เพื่อทำการขจัดออกในรูปแอลกอฮอล์ได้ง่าย แทน homoveratrylamine ซึ่งสังเคราะห์ได้จากการเปลี่ยนพันธะคู่ของไนโตรสไตรีน ให้เป็นเมทิลอีเทอร์ด้วยโซเดียมเมทอกไซด์ในเมทานอล แล้วรีดิวส์หมู่นิโตรให้เป็นอะมิโนด้วยโซเดียม-อะมัลกัมใน 50% กรดแอซติก ดังนี้



v. ปฏิกริยาการสังเคราะห์แบบ Pictet – Spengler

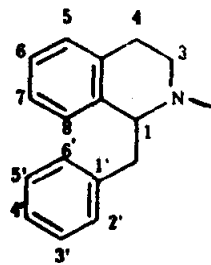
จากปฏิกริยารวมตัวกันระหว่าง homoveratrylamine กับ homoveratraldehyde ในภาวะที่เป็นกรดด้วยกรดไฮโดรคลอริก ให้ N-norlaudanosine หลังจากทำปฏิกริยาขจัดไฮโดรเจนด้วยแพลเลเดียม เมื่อมีตัวเร่งในตัวทำละลายที่มีจุดเดือดสูง ให้ papaverine ดังนี้



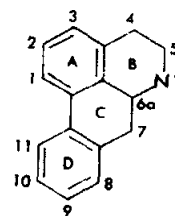
เช่นเดียวกับการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski อาจใช้ homoveratrylamine ที่มีหมู่อัลคอกซีที่ตำแหน่งเบนซิลิก แทน homoveratrylamine เพื่อหลีกเลี่ยงปฏิกริยาการขจัดไฮโดรเจนได้

3. Aporphine Alkaloids

เป็นอัลคาลอยด์ที่เกิดจากการปิดวงที่ตำแหน่ง 8 และ 6' ของ benzyltetrahydroisoquinoline alkaloids



benzyltetrahydroisoquinoline alkaloids



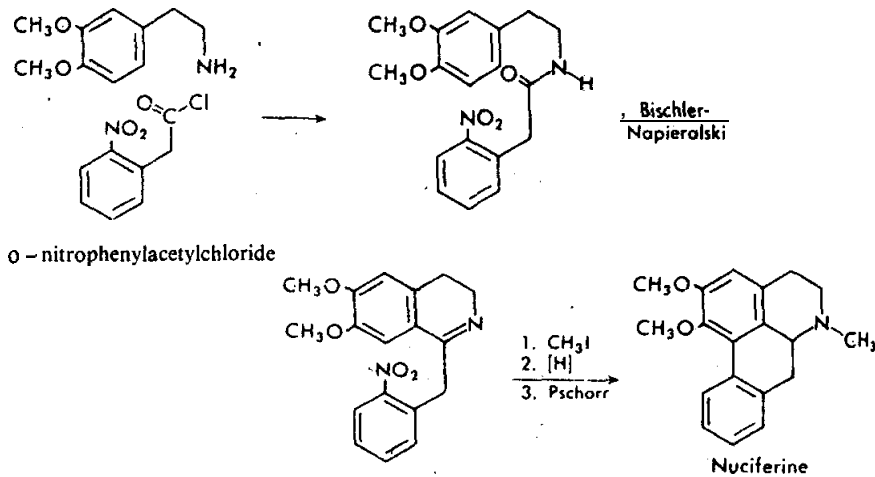
aporphine alkaloids

โดยไนโตรเจนที่ตำแหน่ง 6 ของ aporphine alkaloids อาจเป็นชนิดทุติยภูมิ, ตติยภูมิ หรือจตุภูมิก็ได้ และคาร์บอนตำแหน่ง 1 และ 2 มักมีหมู่แทนที่เสมอ

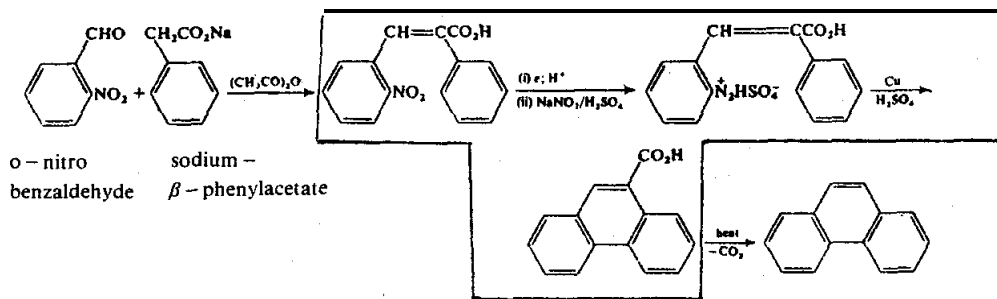
สามารถสังเคราะห์อัลคาลอยด์กลุ่มนี้ได้หลายวิธี ดังนี้

ก. ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski

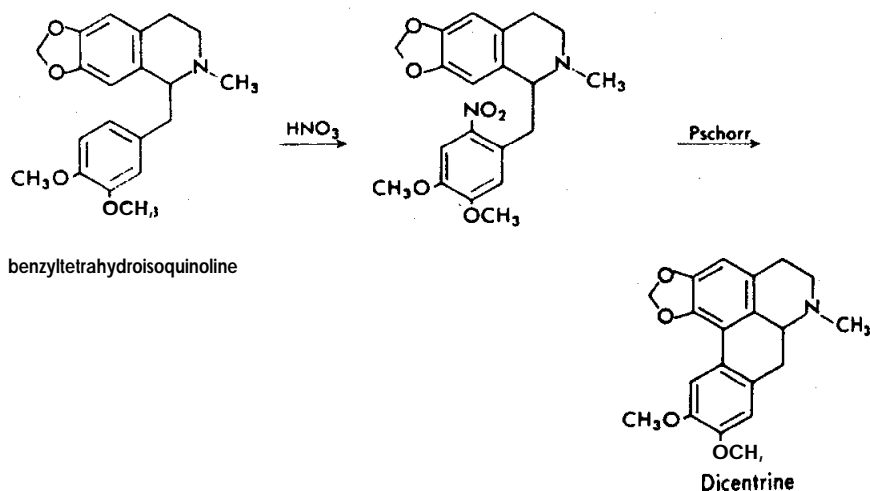
จากปฏิกิริยาการรวมตัวกันระหว่าง o-nitrophenylacetyl chloride กับ phenylethylamine ที่มีหมู่แทนที่ที่เหมาะสม ให้ beznyldihydroisoquinoline หลังจากทำในไตรเจนให้เป็นไนโตรเจนควิเทียมและรีดิวซ์พันธะคู่ แล้วจึงปิดวงที่ตำแหน่ง 8 และ 6' ด้วยปฏิกิริยา Pschorr ดังนี้



ข้อแนะ ปฏิกิริยา Pschorr เป็นปฏิกิริยาการสร้าง phenanthrene นิวเคลียสประกอบด้วยการรีดิวซ์หมู่ไนโตรให้เป็นอะมิโน ไดอะโซไทซให้กลายเป็นเกลือไดอะโซเนียม และปิดวงด้วยผงทองแดงที่อุณหภูมิสูง

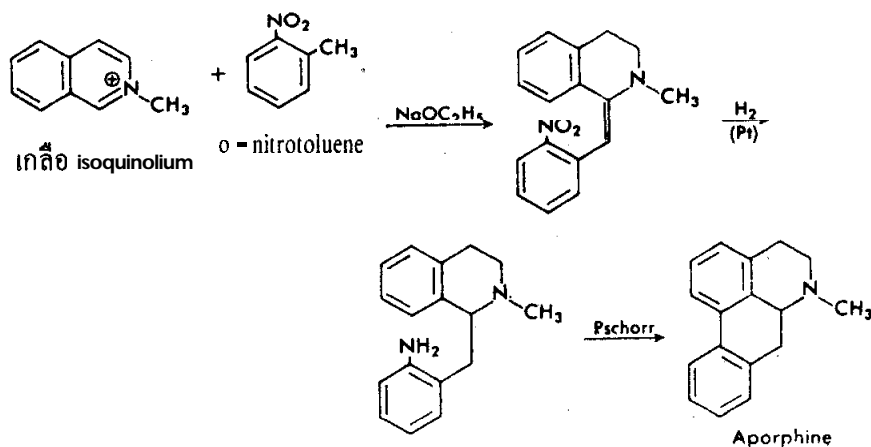


ข. จากปฏิกิริยาในเตรชัน benzyltetrahydroisoquinoline ด้วยกรดไนตริก แล้วจึงปิดวงด้วยปฏิกิริยา Pschorr ดังนี้



ข้อแนะ สำหรับวิธีสังเคราะห์ benzyltetrahydroisoquinoline นั้น ได้กล่าวถึงวิธีสังเคราะห์ไว้บ้างแล้วในข้อ 2 benzylisoquinoline alkaloids จากหัวข้อที่ 7.10

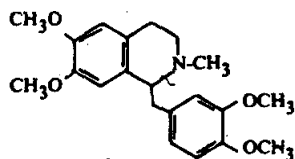
ค. จากปฏิกิริยาการรวมตัวกันระหว่าง *o*-nitrotoluene กับเกลือ isoquinolium ในโซเดียมเอทอกไซด์ หลังจากรีดิวซ์พันธะคู่แล้วจึงปิดวงด้วยปฏิกิริยา Pschorr ดังนี้



ข้อแนะ สำหรับตัวอย่างข้างบนนั้นรีดิวซ์พันธะคู่ด้วยไฮโดรเจนในแพลทินัม จึงทำให้หมู่ไนโตรถูกรีดิวซ์เป็นอะมิโนด้วย ดังนั้นในปฏิกิริยา Pschorr จึงไม่ต้องทำปฏิกิริยารีดิวซ์หมู่ไนโตรอีก

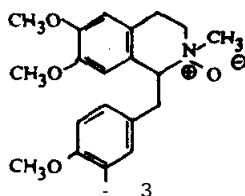
แบบฝึกหัด

3. จงทำปฏิกิริยาการแตกสลาย



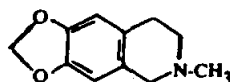
โดยใช้ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann 1 ครั้ง พร้อมให้เหตุผลประกอบ

4. จงทำปฏิกิริยาการแตกสลาย



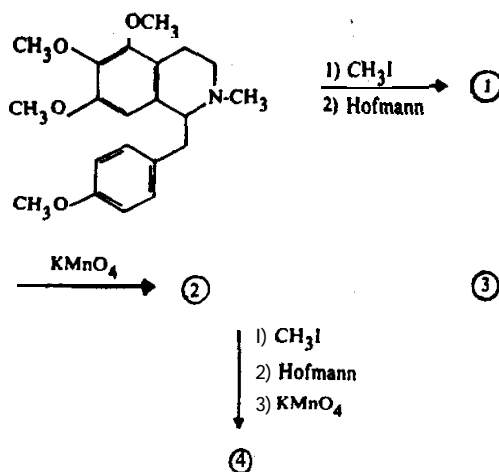
โดยใช้ปฏิกิริยาการแตกสลายของเอมีนออกไซด์จนถึงผลิตภัณฑ์

5. จงทำปฏิกิริยาการแตกสลาย



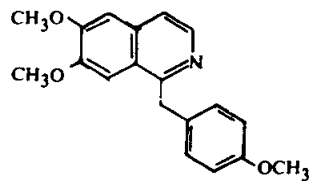
โดยใช้ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ von Braun 1 ครั้ง

6. จงเติมปฏิกิริยาต่อไปนี้ให้สมบูรณ์

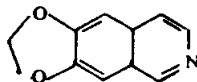


7. จงสังเคราะห์สารประกอบต่อไปนี้ โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Pomeranz – Fritsch

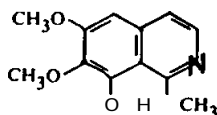
7.1



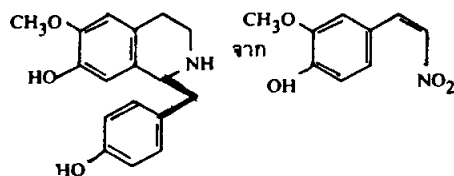
7.2



7.3

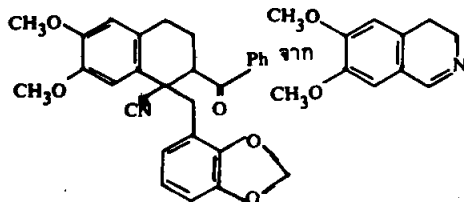


8. จงสังเคราะห์



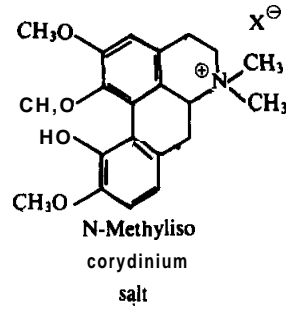
โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Bischler – Napieralski

9. จงสังเคราะห์

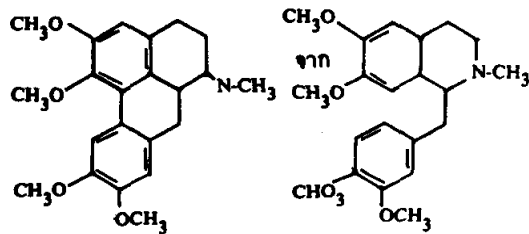


โดยใช้ปฏิกิริยาของสารประกอบ Reissert

10. จงทำปฏิกิริยาการแตกสลายเกลือ N-methylisocorydium โดยใช้ปฏิกิริยาการแตกสลายแบบ Hofmann จนถึงผลิตผลสุดท้าย



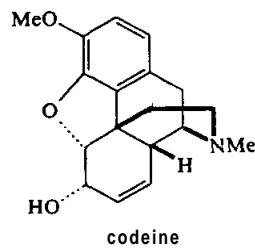
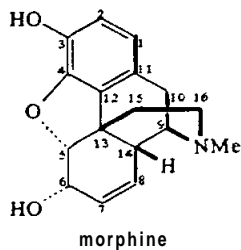
11. จงสังเคราะห์อัลคาลอยด์

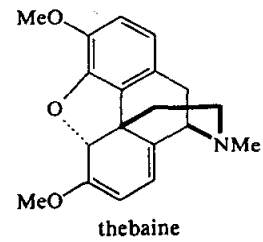
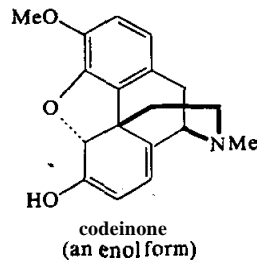
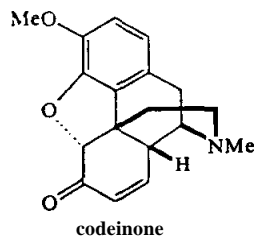


โดยใช้ปฏิกิริยา Pschorr

7.5.6 อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น phenanthrene

เรียกอัลคาลอยด์ในกลุ่มนี้ว่า Morphine Alkaloids ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ที่นับได้ว่าอยู่ในกลุ่มของ isoquinoline alkaloids ด้วย เนื่องจากในธรรมชาติอัลคาลอยด์กลุ่มนี้เกิดจากขบวนการออกซิไดซ์ laudasonine แต่มีคุณสมบัติทางเคมีและผลทางเภสัชวิทยาต่างจาก isoquinoline alkaloids อัลคาลอยด์ที่สำคัญในกลุ่มนี้คือ มอร์ฟีน, codeine และ thebaine





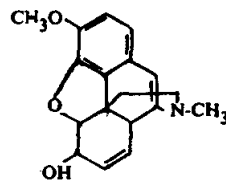
จากสูตรโครงสร้างของอัลคาลอยด์ทั้ง 3 ชนิด จะเห็นว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างใกล้ชิด คือ มอร์ฟีน ($C_{17}H_{19}NO_3$) เป็นสารประกอบพวกริโนล และ codeine ($C_{18}H_{21}NO_3$) นั้นเป็นเมทิลอีเทอร์ของมอร์ฟีนที่ตำแหน่งที่ 3 ส่วน thebaine ($C_{19}H_{21}NO_3$) นั้นเป็นอีโนลเมทิลอีเทอร์ของ codeinone ($C_{18}H_{19}NO_3$) ซึ่งเกิดจากการออกซิโดรีดักชันของ codeine ให้เป็นคีโตนที่มีพันธะไม่อิ่มตัวที่ตำแหน่งอัลฟา, บีตา

ในทางการแพทย์ใช้มอร์ฟีนที่อยู่ในรูปเกลือซัลเฟต เป็นยาบรรเทาอาการเจ็บปวดและทำให้สงบ โดยจะไปกดระบบประสาทบางส่วนทำให้อ่อนหลับ แต่เป็นยาที่เสพติดได้ codeine ซึ่งใช้ในรูปเกลือซัลเฟตเช่นเดียวกันนั้น ก็ให้ผลเช่นเดียวกับมอร์ฟีนแต่มีผลน้อยกว่า สำหรับ thebaine นั้น ใช้ในทางการแพทย์น้อยกว่า 2 ชนิดแรก และทำให้เกิดการหดตัวอย่างแรงของกล้ามเนื้อ (ชักกระตุก) มากกว่าที่จะทำให้หลับ

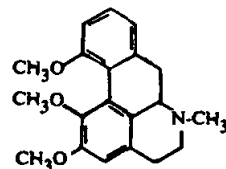
แบบฝึกหัด

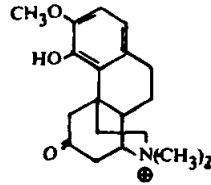
12. จงทำปฏิกิริยาการแตกสลายสารประกอบต่อไปนี้แบบ Hofmann 1 ครั้ง พร้อมให้เหตุผลประกอบ

12.1



12.2



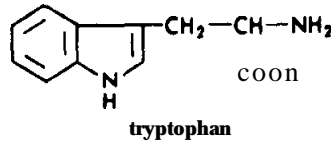


7.5.7 อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น indole

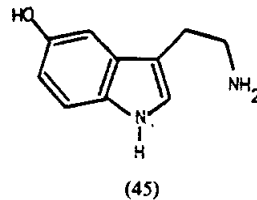
เริ่มมีการศึกษาเกี่ยวกับอัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น indole เมื่อไม่กี่สิบปีที่แล้ว เนื่องจากพบว่ามีอัลคาลอยด์กลุ่มนี้มักจะมีคุณสมบัติเกี่ยวข้องกับอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย มีการแบ่งอัลคาลอยด์กลุ่มนี้เป็นกลุ่มย่อย ๆ ตามชนิดของสูตรโครงสร้าง ในที่นี้จะศึกษาเฉพาะกลุ่มที่มีสูตรโครงสร้างง่าย ๆ 2 กลุ่ม คือ

1. Indolyl Amine Alkaloids

อัลคาลอยด์กลุ่มนี้อนุพัทธ์มาจากกรดอะมิโน, tryptophan

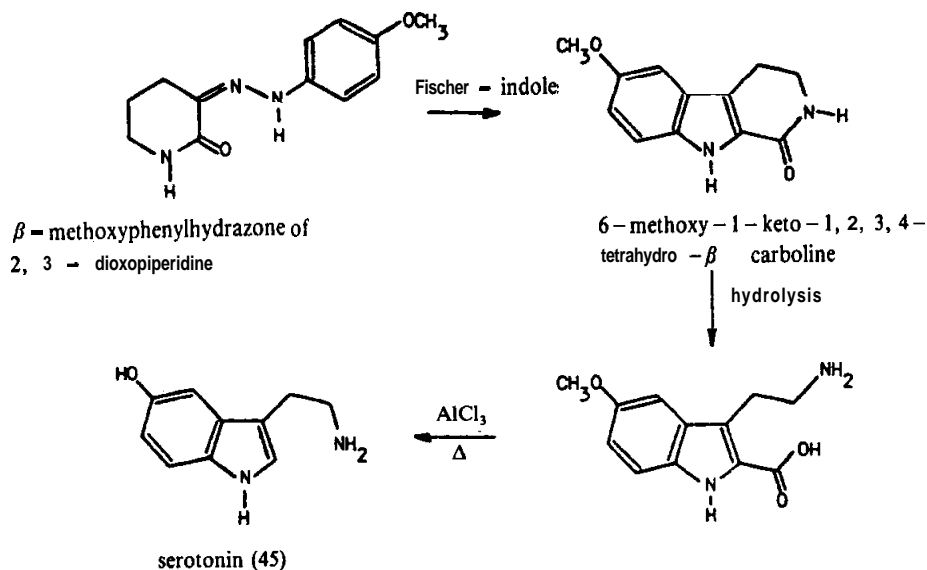


Serotonin (5 - hydroxytryptamine)

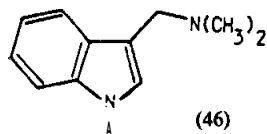


เป็นอัลคาลอยด์ที่พบอยู่ทั่วไปในเนื้อเยื่อของสัตว์ รวมทั้งในอาณาจักรพืช เนื่องจากพบ serotonin ปริมาณมากในเนื้อเยื่อสมอง จึงคาดว่าอัลคาลอยด์ตัวนี้จะมีส่วนสำคัญในการควบคุมการทำงานของเซลล์ประสาท นอกจากนี้ยังพบในลำไส้และเกล็ดเลือดอีกด้วย

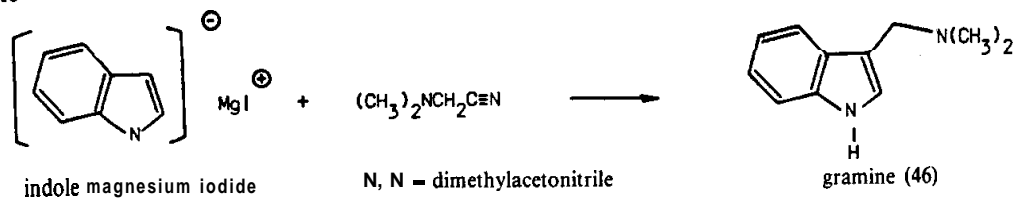
สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง indole magnesium iodide กับ N, N-dimethylaceto-hydrazone ของ 1, 2-dioxopiperidine ให้ 6-methoxy-1-keto-1, 2, 3, 4-tetrahydro-β-carboline ซึ่งจะเกิดการเปิดวงเอไมด์เมื่อทำปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส ให้กรดอะมิโน หลังจากขจัดคาร์บอนไดออกไซด์และหมู่เมทิลโดยใช้อะลูมิเนียมคลอไรด์ ให้ serotonin ดังนี้



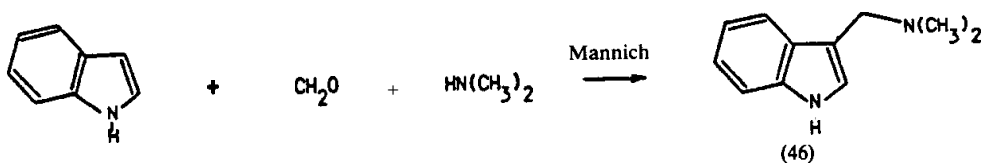
Gramine



พบในข้าวบาร์เลย์ที่กลายพันธุ์ เนื่องจากขาดคลอโรฟิลล์
 สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง indole magnesium iodide กับ N, N-dimethylacetonitrile ดังนี้

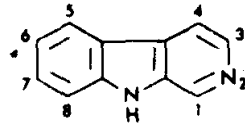


และจากปฏิกิริยา Mannich ระหว่าง indole, ฟอรั่มัลดีไฮด์ และไดเมทิลเอมีน ดังนี้



2. Harman Type Alkaloids

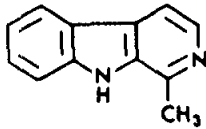
อัลคาลอยด์ในกลุ่มนี้อนุพัทธ์จาก β -carboline โดยเฉพาะอย่างยิ่งจาก 1-methyl- β -



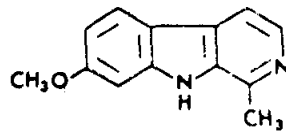
β - carboline

carboline พบอัลคาลอยด์กลุ่มนี้ในพืชหลายวง

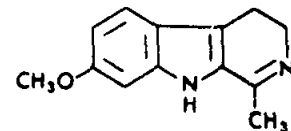
อัลคาลอยด์ที่สำคัญของกลุ่มนี้คือ harman, harmine และ harmaline



harman

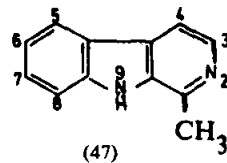


harmine



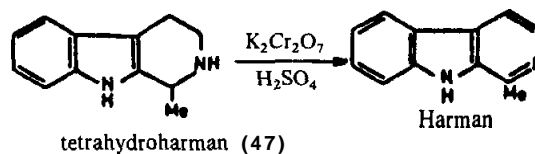
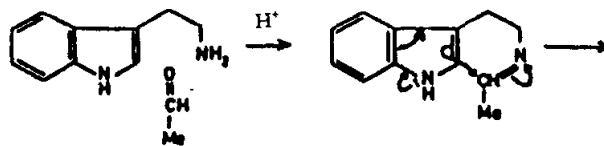
harmaline

Harman (1 - methyl - β - carboline)

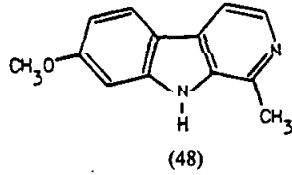


สามารถแยกได้จาก tobacco smoke

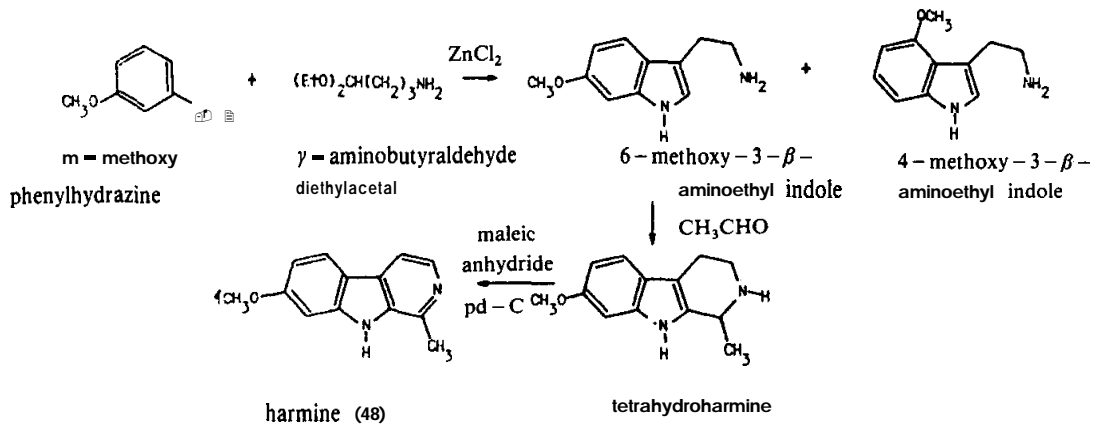
สังเคราะห์จากปฏิกิริยาระหว่าง tryptamine hydrochloride กับแอซีตัลดีไฮด์ในสารละลายเจือจางของน้ำที่ 25°C และ pH 5.2 ให้ tetrahydroharman เป็นอินเทอร์มีเดียตหลังจากนำไปทำปฏิกิริยากับโปแตสเซียมไดโครเมตและกรดซัลฟูริก ให้ harman



Harmine

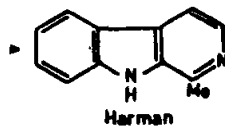


สังเคราะห์ได้จากปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer indole ระหว่าง *m*-methoxyphenylhydrazine และ γ -aminobutyraldehyde diethylacetal ในสังกะสีคลอไรด์ ซึ่งจะได้ผลิตภัณฑ์ผสมของ 4-methoxy และ 6-methoxy-3- β -aminoethyl indole แยกเฉพาะผลิตภัณฑ์ตัวหลังมาเปลี่ยนให้เป็น tetrahydroharmine โดยใช้แอซิดคลอริค หลังจากทำปฏิกิริยาขจัดไฮโดรเจนด้วย maleic anhydride ในแพลเลเดียมและผงถ่าน ให้ harmine



แบบฝึกหัด

13. จงสังเคราะห์ harman โดยใช้ปฏิกิริยาการสังเคราะห์แบบ Fischer-indole



สรุป

1. อัลคาลอยด์เป็นสารประกอบอินทรีย์ที่พบในสิ่งมีชีวิต มีไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบ และมีคุณสมบัติเป็นเบส สามารถตรวจหาอัลคาลอยด์ในพืชอย่างคร่าว ๆ ได้ โดยใช้รีเอเจนต์ที่ให้ตะกอนกับอัลคาลอยด์ และแยกกลุ่มของอัลคาลอยด์ได้โดยการสกัดกับกรด-ด่างและตัวทำละลายอินทรีย์ที่เหมาะสม ซึ่งทำให้บริสุทธิ์ได้โดยการตกผลึกใหม่, กลั่นด้วยไอน้ำโดยเฉพาะอย่างยิ่งการทำโครมาโตกราฟี

2. การหาสูตรโครงสร้างของอัลคาลอยด์ จะทำได้ต่อเมื่อสามารถแยกอัลคาลอยด์ที่บริสุทธิ์ได้แล้ว โดย

ก. การวิเคราะห์โดยปริมาณและคุณภาพ เพื่อดูว่าอัลคาลอยด์นี้มีธาตุอะไรเป็นองค์ประกอบบ้าง ปริมาณเท่าใด ซึ่งจะนำไปหาสูตรโมเลกุลได้

ข. หาฟังก์ชันนัลของออกซิเจน ว่าอยู่ในรูปของไฮดรอกซิล, คาร์บอซิล, ออกโซ, เมทอกซี, เมทิลีนไดออกซี หรือเปล่า

ค. หาชนิดของไนโตรเจน เพื่อดูว่าไนโตรเจนอยู่ในรูปของทุติยภูมิ ตติยภูมิ หรือหมู่อะมิโน และอื่น ๆ หรือไม่อย่างไร

ง. การใช้ปฏิกิริยาเคมีต่าง ๆ เพื่อหาโครงสร้างของอัลคาลอยด์ เช่น ปฏิกิริยาการเพิ่มเข้า, ออกซิเดชัน, การหลอม และอื่น ๆ

จ. การใช้ขบวนการทางกายภาพ (ขบวนการทางสเปกโตรสโคปี) และ

ฉ. 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

ค. อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น pyridine และ piperidine

ง. อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น quinoline

จ. อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น isoquinoline

ฉ. อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น phenanthrene

ช. อัลคาลอยด์ที่มีนิวเคลียสเป็น indole

โดยศึกษาปฏิกิริยาการสังเคราะห์, การแตกสลาย หรือการใช้ปฏิกิริยาเคมีเพื่อวิเคราะห์
สูตรโครงสร้างของอัลคาลอยด์ที่สำคัญ