

บทที่ 1

ความไวต่อปฏิกิริยาทางชีวภาพของสารอินทรีย์ BIOLOGICAL REACTIVITY OF ORGANIC COMPOUNDS

จุดประสงค์ : หลังจากที่ได้ศึกษาบทเรียนนี้แล้ว นักศึกษาควรจะสามารถ

1. บอกชนิดของปฏิกิริยาทางชีวภาพที่เกิดในสารแต่ละประเภทได้
2. จำแนกสารเคมีที่มีผลต่อสิ่งมีชีวิตออกตามสูตรโครงสร้าง และเปรียบเทียบการออกฤทธิ์ทั่วไปของแต่ละประเภท พร้อมทั้งยกตัวอย่างได้
3. เปรียบเทียบปฏิกิริยาทางชีวภาพและปฏิกิริยาปกติของสารแต่ละชนิดได้
4. อธิบายการเกิดปฏิกิริยาทางชีวภาพของยาและสารแปลกปลอม โดยอาศัยกลไกปฏิกิริยาแบบปกติของสารอินทรีย์ได้

บทนำ	
1.1 อัลเคน	4
1.2 อัลคีน	6
1.2.1 ปฏิริยาการเติม	6
1.2.2 ปฏิริยาออกซิเดชัน	6
1.2.3 ปฏิริยารีดักชัน	7
1.3 ไดอินส์ และพอลิอินส์	8
1.4 อัลไคน์	9
1.5 อะโรเมติกไฮโดรคาร์บอน	9
1.6 แอลกอฮอล์	10
1.6.1 ปฏิริยาที่มีการแตกหักพันธะของแอลกอฮอล์ O-H ได้แก่	11
1.6.2 ปฏิริยาที่มีการแตกหักพันธะ C-O ได้แก่	11
1.7 อีเทอร์	13
1.8 สารประเภทฟีนอล	14
1.8.1 ความเป็นกรดของฟีนอล	14
1.8.2 การเกิดอนุมูลอิสระ	14
1.8.3 ปฏิริยาที่ให้สีของสารประเภทฟีนอล	16
1.8.4 ปฏิริยาที่วงอะโรเมติก	16
1.9 อัลคิลแฮไลด์ และเอริลแฮไลด์	18
1.10 แอลดีไฮด์ และคีโตน	19
1.10.1 ปฏิริยาเพิ่มนิวคลีโอไฟล์เข้าที่พันธะคู่ของหมู่คาร์บอนิล	19
1.10.2 ปฏิริยาเพิ่มนิวคลีโอไฟล์ที่มีการขจัดน้ำ	20
1.11 กรดคาร์บอกซิลิก	21
1.12 เอสเทอร์	22
1.13 แอซิดแฮไลด์ และแอซิดแอนไฮไดรต์	23
1.14 อะไมด์	23
1.15 แอซิดไฮดราไซด์ (Acid Hydrazide)	24
1.16 อะมีน และเกลือจตุตถภูมิ (Amines และ Quaternary salts)	24
1.16.1 สมบัติที่แสดงความเป็นเบสของอะมีน และการเกิดเกลือ	25

1.16.2	ปฏิกิริยา N-Alkylation	26
1.16.3	ปฏิกิริยา N-Dealkylation.....	27
1.16.4	ปฏิกิริยา N-Acylation	28
1.16.5	ปฏิกิริยากับสารประกอบคาร์บอนิล	28
1.16.6	ปฏิกิริยาออกซิเดชัน.....	28
1.17	ไทออล และไทโอฟินอล (Thiols และ Thiophenols).....	29
1.17.1	ปฏิกิริยากับเกลือและออกไซด์ของโลหะหนัก.....	29
1.17.2	ปฏิกิริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์.....	29
1.17.3	ปฏิกิริยาการเกิดเอสเทอร์	30
1.17.4	ปฏิกิริยากับแอลดีไฮด์ หรือคีโตน.....	30
	สรุป.....	32
	แบบฝึกหัด	33

การเกิดปฏิกิริยาในเคมีอินทรีย์เกี่ยวข้องกับการแตกหักพันธะ และการสร้างพันธะ การแตกหักพันธะแบ่งเป็น แบบเฮเทอโรลิติก (Heterolytic cleavage) และแบบโฮโมลิติก (Homolytic cleavage) ปฏิกิริยาของอิเล็กโตรไฟล์ และนิวคลีโอไฟล์ จะเกิดผ่านการแตกหักพันธะแบบแรก และปฏิกิริยาของอนุมูลอิสระจะเกิดผ่านการแตกหักแบบหลัง อย่างไรก็ตาม อย่างไรก็ดีไม่ว่าปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจะเกี่ยวข้องกับอินเตอร์มีเดียตชนิดใดก็ตาม ก็อาจจะจำแนกปฏิกิริยาตามบริเวณที่เกิด หรือลักษณะการเกิดปฏิกิริยาในสารตั้งต้นได้เป็น ปฏิกิริยาชนิดเพิ่มเข้า หรือปฏิกิริยาเติม ปฏิกิริยาขจัดออก ปฏิกิริยาแทนที่ ปฏิกิริยาออกซิเดชัน-รีดักชัน และการจัดตัวใหม่ เป็นต้น ปฏิกิริยาเหล่านี้เกิดในสิ่งมีชีวิตเช่นกัน เนื่องจากยาส่วนใหญ่เป็นสารประกอบอินทรีย์ ดังนั้นในบทนี้จึงเป็นการทบทวนความรู้ทางเคมีอินทรีย์พื้นฐาน ซึ่งจะเน้นในเรื่องปฏิกิริยาทางเคมีเป็นสำคัญ โดยแบ่งหัวข้อตามชนิดของสาร หรือหมู่ฟังก์ชัน และเปรียบเทียบปฏิกิริยาที่ควรเกิดขึ้นตามหลักทางเคมี กับปฏิกิริยาทางชีวภาพของสารเหล่านี้ ซึ่งจะทำให้เห็นได้ว่าความรู้ความเข้าใจในคุณสมบัติทางกายภาพ เคมี และกลไกปฏิกิริยาเคมีเป็นอย่างดี จะทำให้เข้าใจบทบาทในแง่ของเคมีของสารเหล่านี้ต่อสิ่งมีชีวิตได้โดยไม่ยาก

1.1 อัลเคน

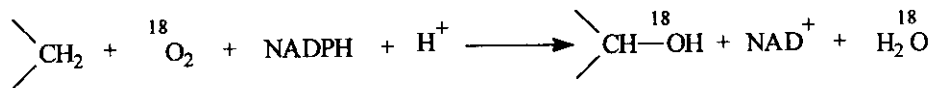
อัลเคนเป็นสารประกอบไฮโดรคาร์บอนชนิดอิ่มตัว อัลเคนที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงจะเกิดปฏิกิริยาได้ยากกว่าพวกโมเลกุลเล็กๆ อัลเคนเป็นสารประกอบชนิดไม่มีขั้ว ไม่รวมตัวกับน้ำ เช่น พาราฟินเหลว และ mineral oil เป็นยารับประทานใช้ช่วยการขับถ่าย จะไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตจะถูกขับถ่ายออกในรูปเดิม พาราฟินชนิดอ่อน หรือ white petrolatum และพาราฟินชนิดแข็งที่ใช้เคลือบผงยาเพื่อยืดระยะเวลาการดูดซึมยา ก็เข้าใจว่าถูกขับออกในรูปเดิมเช่นกัน ในทางตรงข้ามอัลเคนที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำและเป็นของเหลวที่ระเหยได้ หรือเป็นก๊าซ เช่น ไซโคลโพรเพน จะถูกดูดซึมจากปอดอย่างรวดเร็วเข้าสู่กระแสเลือด เนื่องจากสารประเภทนี้จะละลายได้ดีในไขมันจึงพบว่ามีปริมาณสูงในระบบประสาทส่วนกลาง

คุณสมบัติทางเคมีสะท้อนให้เห็นความไม่มีขั้วของพันธะ C-C และ C-H ในอัลเคน ดังนั้นสารประเภทนี้จึงเกิดปฏิกิริยาได้ยาก ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นได้จึงมีเพียงปฏิกิริยาออกซิเดชัน โดยการเผาไหม้ และปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยแฮโลเจน ซึ่งเกิดผ่านอนุมูลอิสระด้วยกันทั้งคู่

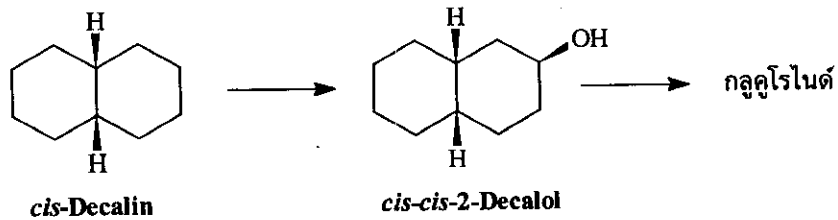
ความไวต่อปฏิกิริยาทางชีวภาพของอัลเคน

ปฏิกิริยาออกซิเดชัน

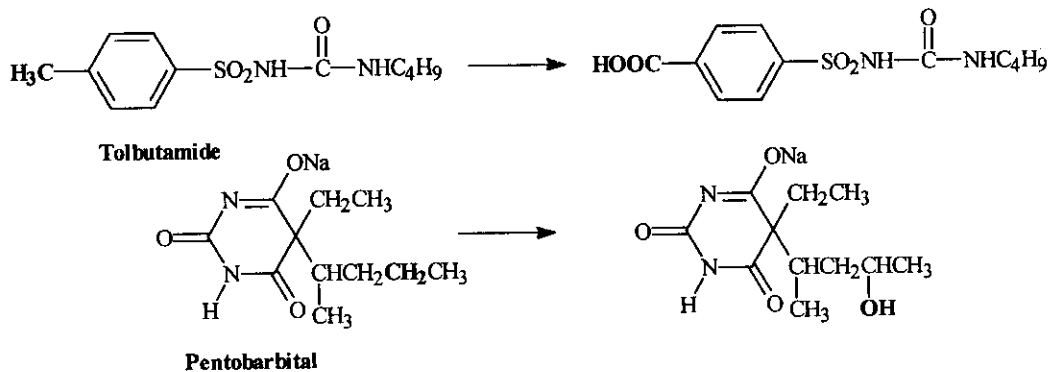
มีข้อมูลที่แสดงว่าไฮโดรคาร์บอนถูกไฮดรอกซิไดส์ได้ที่ตับโดยมีเอนไซม์กลุ่ม mixed function oxidase (Cytochrome P₄₅₀ mono-oxygenase) เป็นตัวเร่ง ในปฏิกิริยาต้องใช้ O₂ เป็นตัวให้อะตอมออกซิเจนในหมู่ OH ของผลิตภัณฑ์ได้



ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นจะมีความเฉพาะเจาะจงทางสเตอริโอเคมีสูง เช่น ปฏิกิริยาออกซิเดชันของ cis-decalin ผลิตภัณฑ์ได้พบในรูปของกลูคูโรไนด์ (glucuronide) ถึงร้อยละ 67 ของปริมาณสารตั้งต้น



ไฮโดรคาร์บอนเรลิติวส์ในยานิตต่างๆ ถูกเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยาออกซิเดชันในลักษณะคล้ายกัน เช่น ยารักษาเบาหวาน tolbutamide และยานอนหลับกลุ่มบาร์บิทูเรท (pentobarbital)



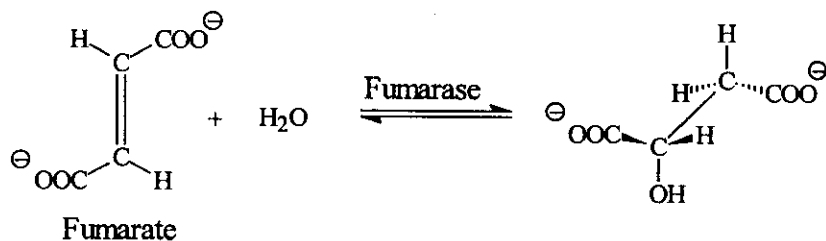
ตัวอย่างอื่นได้แก่ ปฏิกิริยา hydroxylation ของสเตียรอยด์ ในต่อมหมวกไตมีเอนไซม์ steroid hydroxylase หลายชนิด แต่ละชนิดจะออกซิไดส์สเตียรอยด์เฉพาะบริเวณ และสามารถเปลี่ยนโปรเจสเทอโรน (progesterone) เป็น corticosteroids ชนิดต่างๆได้

1.2 อัลคีน

อัลคีนเป็นไฮโดรคาร์บอนชนิดไม่อิ่มตัว มีพันธะคู่เป็นหมู่ฟังก์ชัน ดังนั้นจึงมีความไวต่อการเกิดปฏิกิริยามากกว่าอัลเคน มักเกิดปฏิกิริยาการเติมมากกว่าการแทนที่ ความไวต่อปฏิกิริยาเป็นเพราะความง่ายในการเกิดสภาพซัวของอิเล็กตรอนใน p-ออร์บิทัลของพันธะคู่ ซึ่งจะตอบโต้กับตัวเข้าทำปฏิกิริยาชนิดต่างๆ ได้ทั้งแบบที่เป็นประจุและอนุมูลอิสระ

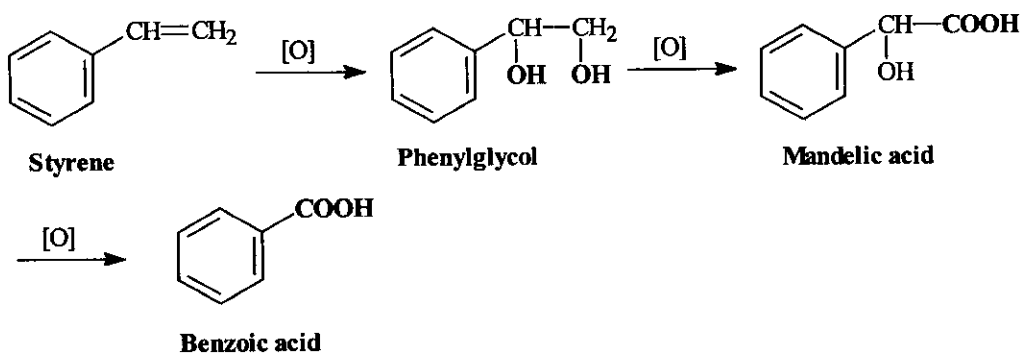
1.2.1 ปฏิกิริยาการเติม

ปฏิกิริยาการเติมที่เกิดกับอัลคีนส่วนใหญ่จะเกิดผ่านคาร์โบแคทไอออน ปฏิกิริยาการเติมเข้าที่พันธะคู่ของอัลคีนชนิดไม่สมมาตรโดยตัวทำปฏิกิริยาชนิดไม่สมมาตร จะให้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นไปตามกฎของ Markovnikov และในทางตรงกันข้ามปฏิกิริยาที่เกิดผ่านอนุมูลอิสระก็จะให้ผลิตภัณฑ์ที่ไม่เป็นไปตามกฎดังกล่าว สำหรับปฏิกิริยาทางชีวภาพนั้นความแน่นอนของผลิตภัณฑ์จะมีเอนไซม์หรือตัวเร่งทางชีวภาพควบคุม เช่น ปฏิกิริยาการเพิ่มน้ำ มีเอนไซม์หลายชนิดที่ช่วยปฏิกิริยาแบบเฉพาะเจาะจง มีส่วนในการเพิ่มน้ำให้แก่พันธะคู่ในสารประกอบ เช่น เอนไซม์ fumarase ซึ่งช่วยเปลี่ยน fumarate ให้เป็น L-malate ดังสมการ

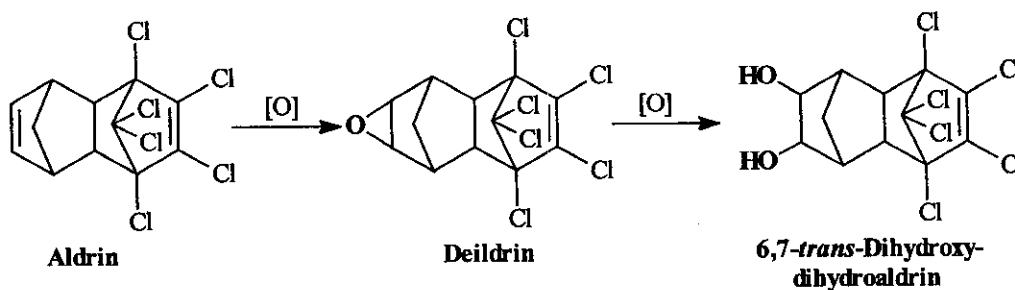


1.2.2 ปฏิกิริยาออกซิเดชัน

ปฏิกิริยาออกซิเดชันทำให้เกิดการแตกหักที่พันธะคู่ อาจให้อีพอกไซด์ (epoxide) ไกลคอล (glycol) สารประกอบคาร์บอนิล หรือกรดคาร์บอกซิลิก ขึ้นกับสภาวะของปฏิกิริยา และชนิดของสารออกซิไดส์ สำหรับปฏิกิริยาออกซิเดชันทางชีวภาพจะเกิดกับอัลคีนได้ เช่น สไตรีน (styrene) ในหนูส่วนใหญ่จะถูกเปลี่ยนสภาพให้กรดเบนโซอิก ผ่าน phenylglycol และกรด mandelic

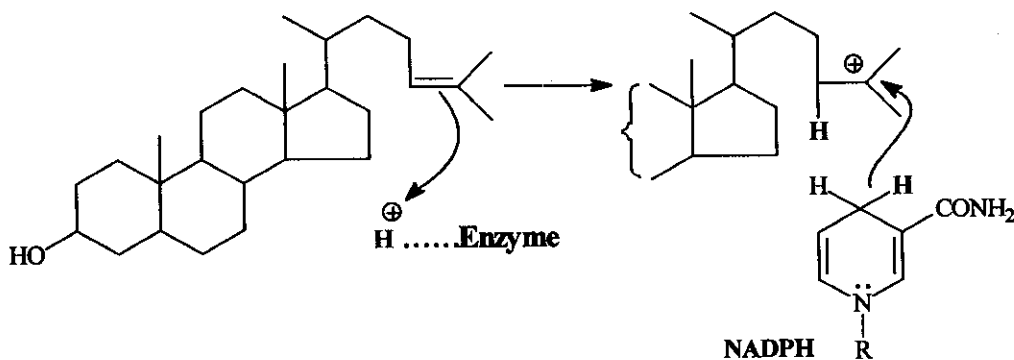


สำหรับสารประกอบไม่อิ่มตัวอื่นๆ เช่น ยาฆ่าแมลงแอลดริน (aldrin) ในแมลงวัน และสัตว์เลื้อยลูกตัวนมถูกเปลี่ยนสภาพเป็นอีพอกไซด์ให้ ดีลดริน (deildrin) และถูกไฮโดรไลส์ต่อให้สารประเภทไกลคอลได้เช่นเดียวกัน ดังสมการ



1.2.3 ปฏิกริยารีดักชัน

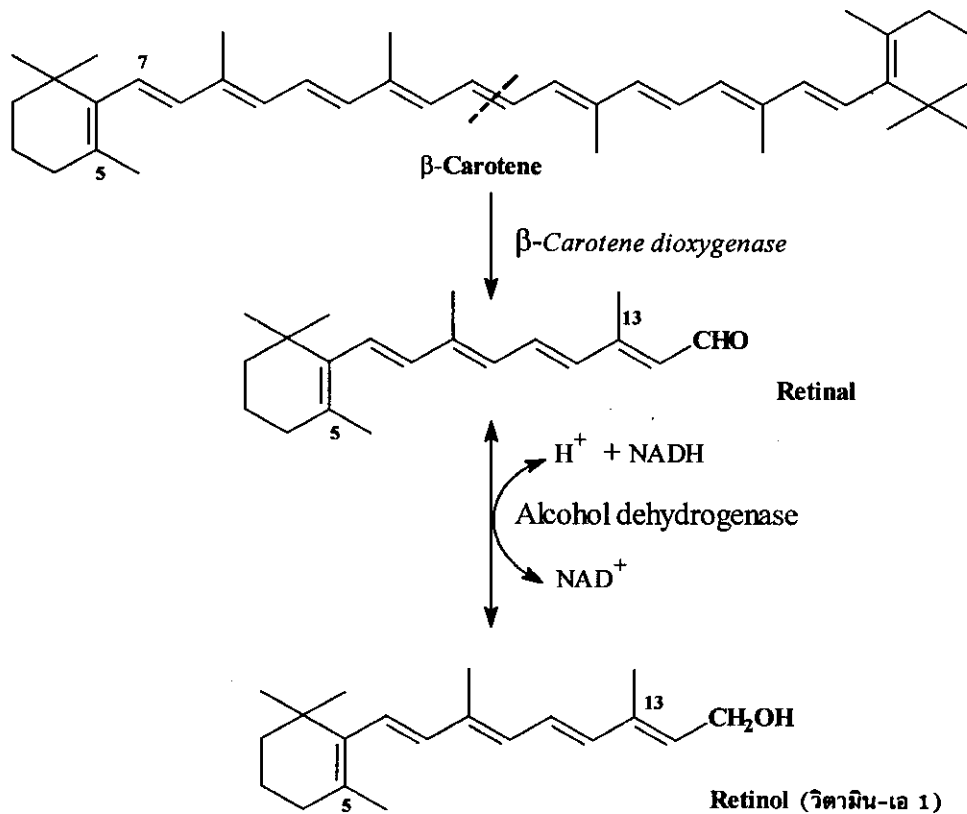
ปฏิกริยาระหว่างอัลคีนกับไฮโดรเจนและตัวเร่งจะให้ไฮโดรคาร์บอนอิ่มตัว แต่ในสัตว์เลื้อยลูกตัวนมจะเกิดโดยเอนไซม์กลุ่ม reductase เช่น ปฏิกริยารีดักชันที่พันธะคู่ของ desmosterol ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของปฏิกริยาชีวสังเคราะห์ของคอเลสเตอรอลนั้น เป็นการเพิ่มเข้าโดยอิเล็กโตรไฟล์ที่เป็นไปตามกฎของ Markovnikov โดยเอนไซม์ที่มีโปรตอนอยู่ด้วย เข้าไปที่พันธะคู่ ให้คาร์โบแคทไอออน และตามด้วยการรับไฮโดรด์แอนไอออน (H^-) ซึ่งมาจาก NADPH ดังสมการ



1.3 ไดอินส์ และพอลิอินส์

สารประกอบไดอินส์ และพอลิอินส์ที่สำคัญหลายชนิด เช่น วิตามิน-เอ (retinol) และวิตามิน-ดี (calciferol) จะไวต่อปฏิกิริยาออกซิเดชัน พอลิเมอไรเซชัน และการจัดตัวใหม่ ที่เกิดผ่านอนุมูลอิสระ ดังนั้นจึงต้องเก็บสารเหล่านี้ไว้ในที่ไม่มีแสง ภายใต้ก๊าซไนโตรเจน เพื่อยับยั้งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว เช่น วิตามิน-ดี เมื่อได้รับแสงอัลตราไวโอเล็ตนานๆ จะเปลี่ยนสภาพไปเป็น suprasterol-II ซึ่งไม่มีผลรักษาโรคกระดูกอ่อน

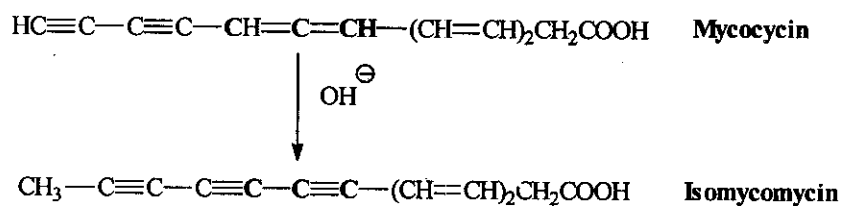
คาโรทีนอยด์ (carotenoid) เป็นกลุ่มสีจากธรรมชาติที่ละลายได้ในไขมัน พบในพืชและสัตว์ บีตา-แคโรทีน (β -carotene) เป็นสารตั้งต้นของการสร้างวิตามิน-เอ โครงสร้างของแคโรทีนส่วนใหญ่ประกอบด้วยคาร์บอน 40 อะตอม ส่วนกลางของโมเลกุลมีคาร์บอน 22 อะตอม มีพันธะคู่อยู่ในระบบคอนจูเกตกันโดยตลอด แต่ละด้านต่อกับโครงสร้างของคาร์บอนที่อาจจะเป็นวง หรือโซ่เปิดที่ไม่อิ่มตัวด้านละ 9 อะตอม เช่น แอลฟา- และ บีตา-แคโรทีน



วิตามิน-เอ 1 พบในธรรมชาติทั้งในรูปแอลกอฮอล์และเอสเทอร์ของแอลกอฮอล์ดังกล่าว ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมการเปลี่ยนสารแคโรทีนให้เป็นวิตามิน-เอ เกิดในลำไส้เล็ก จากนั้นจะผ่านไปตับและถูกเก็บสะสมไว้ วิตามิน-เอ 1 เป็น allylic alcohol จึงถูกออกซิไดส์ได้ง่ายทั้งโดยสารเคมีและเอนไซม์ เช่น MnO_2 และเอนไซม์ dehydrogenase สามารถเปลี่ยนวิตามิน-เอ 1 ให้เป็น retinal ได้

1.4 อัลไคน์

ปฏิกิริยาทั่วไปที่เกิดกับอัลไคน์ ได้แก่ ปฏิกิริยาการเติม ปฏิกิริยาการแทนที่ H ใน terminal alkynes ปฏิกิริยาออกซิเดชัน และรีดักชัน เป็นต้น เมื่อถูกแสงและอากาศสารที่มีพันธะสามในโมเลกุลมักจะไม่เสถียร เช่น polyacetylene ที่พบในธรรมชาติทั่วไปได้จากแบคทีเรีย รา และ พืช เช่น สารปฏิชีวนะ mycomycin ได้จากเชื้อรา เป็นสารที่ไม่เสถียรเปลี่ยนแปลงเมื่อมีต่างอยู่ด้วย ได้ isomycomycin ซึ่งเสถียรกว่า แต่ไม่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพ



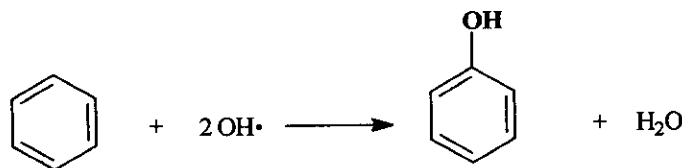
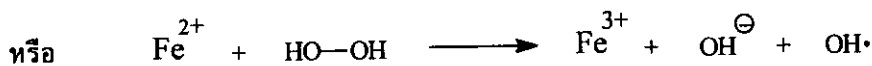
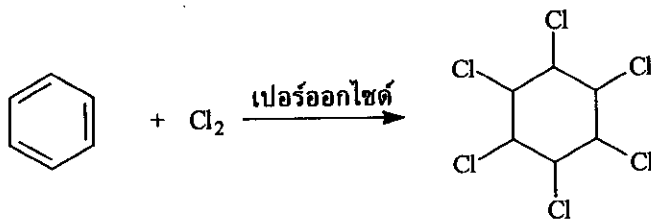
1.5 อะโรเมติกไฮโดรคาร์บอน

อะตอมของคาร์บอนในวงเบนซินใช้ออร์บิทัลผสมแบบ sp^2 ทำให้คาร์บอนทุกอะตอมอยู่ในระนาบเดียวกัน p-ออร์บิทัลของคาร์บอนแต่ละอะตอมซึ่งตั้งฉากกับระนาบจะเหลื่อมซ้อนทางด้านข้างทำให้เกิดพันธะไพ โดยทั่วไปเบนซินแสดงคุณสมบัติของไฮโดรคาร์บอนเบนซินเป็นของเหลว ไวไฟ ไม่มีสี มีกลิ่นเฉพาะตัว และไม่ละลายน้ำ สารชนิดนี้จะมีพิษสูงเมื่อถูกดูดซึมผ่านผิวหนังและทางเดินอาหาร มีข้อมูลที่แสดงว่าเบนซินทำให้เกิด occupational leukemia ในผู้ที่ได้รับเบนซินติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน จึงควรใช้โทลูอีน (toluene) ซึ่งมีพิษน้อยกว่าเป็นตัวทำละลายแทน

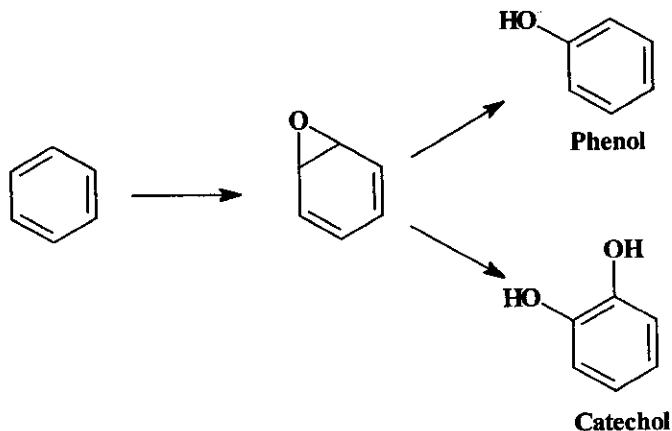
ปฏิกิริยาที่เกิดกับวงเบนซินมีหลายแบบ เช่น

1. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ ได้แก่ ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ไนโตร แอลโลเจน หมู่กรดซัลโฟนิก และปฏิกิริยา Friedel-Crafts เป็นต้น

2. ปฏิกิริยาของอนุมูลอิสระ เช่น ปฏิกิริยากับแฮโลเจนเมื่อมีเปอร์ออกไซด์ หรือ ปฏิกิริยากับ Fenton's reagent ซึ่งประกอบด้วยไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ และ Fe^{2+}



3. ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยหมู่ OH โดยเอนไซม์ ปฏิกิริยานี้ร่างกายใช้ลดพิษของ สารประกอบอะโรมาติก วงเบนซีนจะถูกออกซิไดส์ผ่านอีพอกไซด์ให้ฟีนอล (phenol) หรือ คาทีคอล (catechol)



1.6 แอลกอฮอล์

แอลกอฮอล์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เป็นของเหลวที่ระเหยง่ายและติดไฟได้ เมื่อน้ำหนักและขนาดของโมเลกุลเพิ่มขึ้น ความหนืดจะเพิ่มขึ้นตาม และการละลายน้ำลดลง แอลกอฮอล์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงๆ เช่น cetyl alcohol (C_{16}) และ stearyl alcohol (C_{18}) จะเป็นของแข็งที่มีจุดหลอมเหลวต่ำ

เมทานอล เป็นตัวทำละลายที่มีประโยชน์ แต่มีพิษซึ่งเกิดจากฟอร์มัลดีไฮด์และกรดฟอร์มิก ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงสภาพของเมทานอลโดยปฏิกิริยาออกซิเดชัน

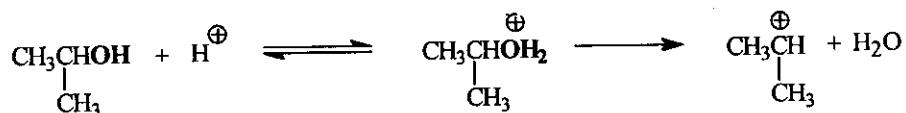
เอทานอล เป็นตัวทำละลายสำคัญ ใช้เป็นตัวทำละลายยาบางชนิดที่ละลายน้ำได้น้อย เช่น sulfathiazole และ phenobarbital สารละลาย 70 % ของเอทานอลในน้ำยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ และลดการเจริญเติบโตของเชื้อราและแบคทีเรียบางชนิดได้ เครื่องสำอางและยาที่เตรียมหลายชนิดใช้เอทานอลเป็นส่วนประกอบ เพราะเป็นตัวทำละลายที่ดี ระเหยได้ง่าย แห้งเร็วเมื่อใช้กับผิวหนัง สำหรับไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ (isopropyl alcohol) มีพิษมากกว่า จึงเป็นส่วนผสมสำหรับใช้ภายนอก เช่น เครื่องสำอาง หรือ ยาทาผิว

1.6.1 ปฏิกิริยาที่มีการแตกหักพันธะของแอลกอฮอล์ O-H ได้แก่

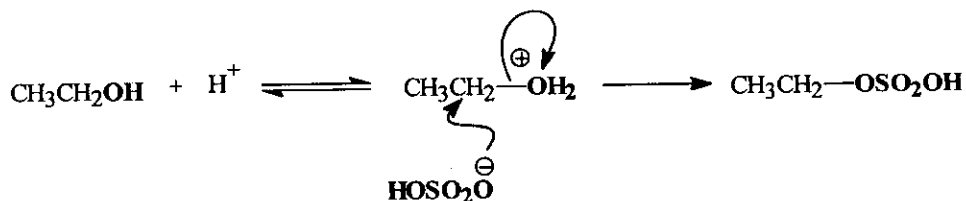
1. ปฏิกิริยาที่แสดงความเป็นกรด เช่น ปฏิกิริยาระหว่าง แอลกอฮอล์กับโลหะแอลคาไล
2. ปฏิกิริยาการเกิดเอสเทอร์ แอลกอฮอล์รวมตัวได้กับกรดอินทรีย์และ กรดอนินทรีย์ เกิดการขจัดน้ำ สารที่ได้ คือ เอสเทอร์

1.6.2 ปฏิกิริยาที่มีการแตกหักพันธะ C-O ได้แก่

1. ปฏิกิริยาที่แสดงความเป็นด่าง แอลกอฮอล์มีหมู่ -OH ซึ่งสามารถรับโปรตอนได้ ดังนั้น จึงมีฤทธิ์เป็นเบสอ่อน ประจุบวกที่ออกซิเจนทำให้มีการดึงอิเล็กตรอนเข้าหาตัวเอง ซึ่งจะช่วยให้การแตกหักพันธะ C-O เกิดได้ง่ายในปฏิกิริยาที่มีการด้อยด้วย

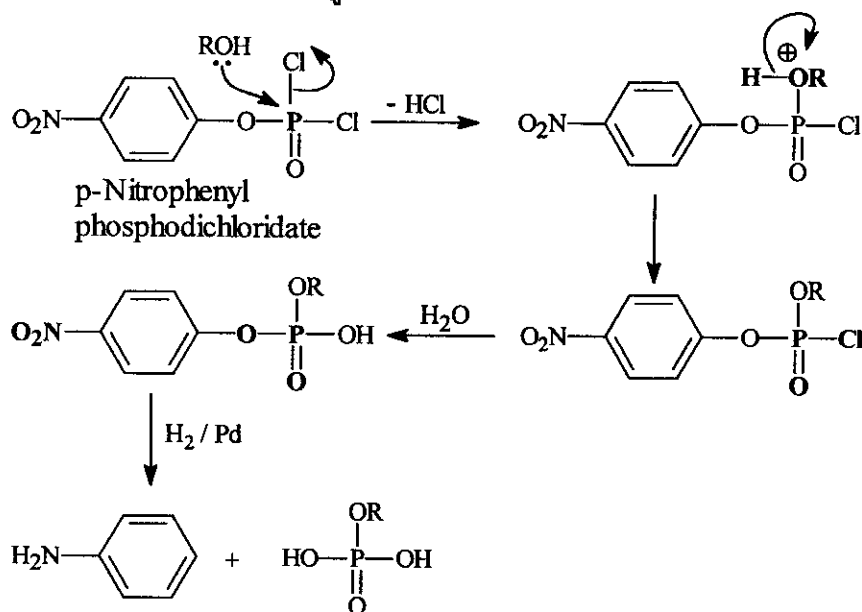


2. ปฏิกิริยาการเกิดซัลเฟตเอสเทอร์ แอลกอฮอล์ทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟูริกเข้มข้น ให้ซัลเฟตเอสเทอร์ กลไกปฏิกิริยาที่ทำให้ C-O แตกหัก ขึ้นกับชนิดของแอลกอฮอล์ ชนิดปฐมภูมิส่วนใหญ่ เป็นแบบ S_N2 แอลกอฮอล์ชนิดทุติยภูมิ และตติยภูมิ มักเป็นแบบ S_N1



Sodium lauryl sulfate เป็นซัลเฟตเอสเทอร์ ซึ่งเป็นดีเทอร์เจนต์ชนิดประจุลบ เป็นเกลือที่เกิดจากกรดแก่และด่างแก่ สารละลายของสารนี้ที่บริสุทธิ์จะเป็นกลาง แต่โดยทั่วไปเป็นด่างเพราะใช้ NaOH มากเกินพอในการเตรียมขั้นสุดท้าย ดีเทอร์เจนต์ชนิดนี้ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียชนิดแกรมบวกบางชนิดได้ แต่ปฏิกริยานี้ถูกยับยั้งได้โดยดีเทอร์เจนต์ชนิดประจุบวก ซัลเฟตเอสเทอร์เกิดในร่างกายด้วย เช่น ปฏิกริยาที่เกิดกับหมู่ -OH ในแอลกอฮอล์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงอย่าง sterol ถูกเปลี่ยนเป็นสเตียรอยด์ซัลเฟตที่ละลายน้ำได้

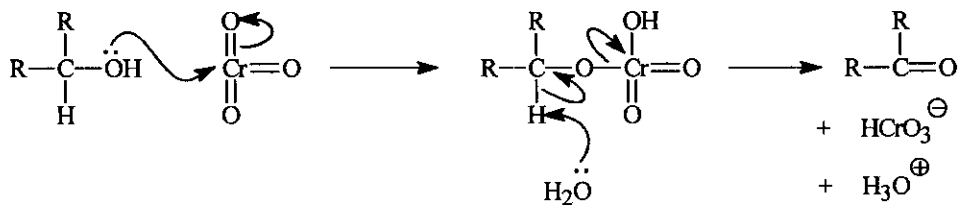
3. ปฏิกริยาการเกิดฟอสเฟตเอสเทอร์ สารประเภท monophosphate ester ที่พบในระบบของสิ่งมีชีวิต ได้จากปฏิกริยาระหว่างน้ำตาลกับ ATP โดยเอนไซม์ที่เหมาะสม ส่วนสารที่เตรียมจากห้องปฏิบัติการจะทำได้โดยอ้อม เช่น ปฏิกริยาที่อาศัย p-nitrophenyl phosphodichloridate เป็นสารที่ให้หมู่ฟอสเฟต



4. ปฏิกริยาขจัดน้ำโดยมีกรดเป็นตัวเร่ง ได้อัลคีนเกิดขึ้น อาจมีการจัดตัวใหม่เกิดขึ้นด้วย ซึ่งขึ้นกับเสถียรภาพของคาร์โบแคทไอออนที่ได้ในตอนแรก

5. ปฏิกริยาออกซิเดชัน 1° และ 2°-แอลกอฮอล์ จะถูกออกซิไดส์อย่างรวดเร็วให้แอลดีไฮด์และคีโตนตามลำดับ โดยจะมาจากการแตกหักพันธะ O-H และ C-H โดยไม่มีการทำลายพันธะ C-C และ C-O เช่น การออกซิไดส์โดยใช้ $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ในกรดซัลฟูริก



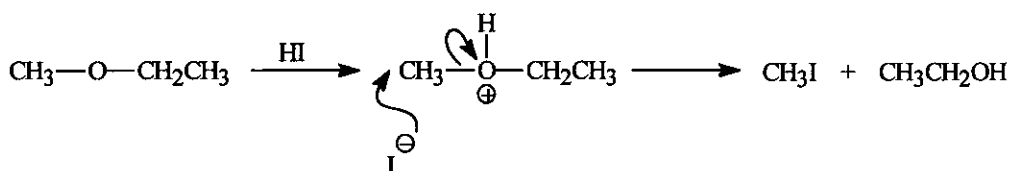


1°-แอลกอฮอล์ ถูกออกซิไดส์อย่างรวดเร็วให้แอลดีไฮด์ โดยมีเอนไซม์ alcohol dehydrogenase เป็นตัวเร่ง ขั้นตอนที่เกิดขึ้นคล้ายปฏิกิริยาโดยสารเคมี คือเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันต่อให้กรดคาร์บอกซิลิกได้ ส่วน 2°-แอลกอฮอล์ ถูกออกซิไดส์ให้คีโตน เช่น ไอโซโพรพิลแอลกอฮอล์ ในคนถูกเปลี่ยนสภาพเร็วมาก จะพบอะซีโตน (acetone) ในลมหายใจ และปัสสาวะภายใน 15 นาที 2°-แอลกอฮอล์ที่ไม่เลกุลใหญ่กว่านี้จะถูกออกซิไดส์ได้ช้ากว่า มักถูกขับออกจากร่างกายในรูปของ O-glucuronide หรือซัลเฟต ส่วน 3°-แอลกอฮอล์ไม่ถูกออกซิไดส์ แต่ถูกเปลี่ยนสภาพเป็นกลูคูโรไซด์ และซัลเฟตเช่นกัน

1.7 อีเทอร์

Dialkyl ether ที่โมเลกุลขนาดเล็ก เป็นของเหลวที่มีจุดเดือดต่ำ ไวไฟ ไม่ละลายน้ำ เป็นตัวทำละลายที่ดีของสารอินทรีย์ ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะรวมตัวได้ดีกับเนื้อเยื่อไขมัน ดังนั้น เอทิลอีเทอร์ (ethyl ether) และไวนิลอีเทอร์ (vinyl ether) จึงเป็นยาสลบเช่นเดียวกับไซโคลโพรเพน และคลอโรฟอร์ม สารประกอบอีเทอร์เป็นเบสอ่อน สามารถรับโปรตอนได้ อีเทอร์จึงละลายได้ในกรดอินทรีย์เข้มข้น ซึ่งอาจเป็นสาเหตุบางอย่างของผลต่อเนื้อเยื่อ เช่น การเสริมฤทธิ์แอลคาลอยด์ curare ที่ยับยั้งการส่งสัญญาณประสาทที่กล้ามเนื้อ

การแตกหักด้วยกรดแฮโลเจน เช่น HBr และ HI ทำให้อัลคิลอีเทอร์สลายตัวได้ การแตกหักอีเทอร์เป็นปฏิกิริยาเปลี่ยนสภาพที่เกิดขึ้นในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เป็นการนำหมู่อัลคิลขนาดเล็ก เช่น -CH₃ ออกไป ได้แอลกอฮอล์เป็นผลิตภัณฑ์ สำหรับอีเทอร์ชนิดวงแหวน เช่น tetrahydrofuran และ tetrahydropyran จะแสดงคุณสมบัติเช่นเดียวกับอัลคิลอีเทอร์ทั่วไป แต่ถ้าเป็นอีพอกไซด์จะไวต่อปฏิกิริยา เนื่องจากวงแหวนมีความเครียดเชิงมุม วงอีพอกไซด์พบได้ในเมแทบอลิต์ที่เกิดจากการเปลี่ยนสภาพสารอะโรเมติกไฮโดรคาร์บอน เช่น เบนซีน, naphthalene และ anthracene

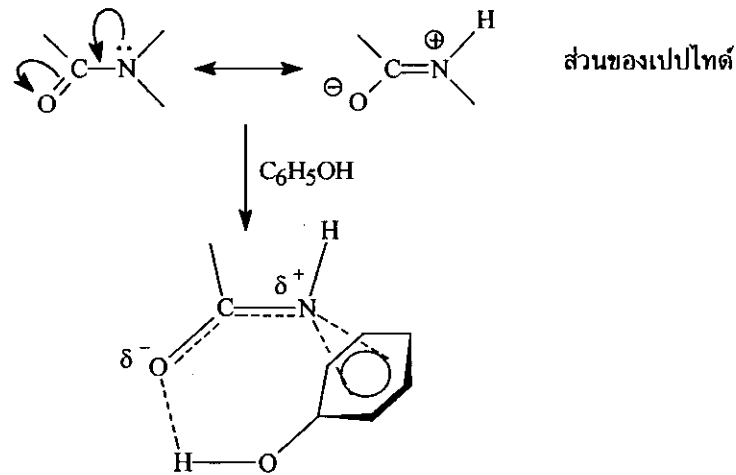


1.8 สารประเภทฟีนอล

สารประเภทฟีนอลละลายน้ำได้น้อย สารฟีนอลเองละลายน้ำได้ 1:20 (ที่ 20°C) เมื่อความเข้มข้นสูงขึ้นฟีนอลและน้ำจะแยกจากกัน liquefied phenol เป็นฟีนอลในน้ำ 80 % โดยน้ำหนัก ใช้เป็นยาฆ่าเชื้อ สารกัมมันต ฟีนอลกัดผิวหนังได้ ที่ความเข้มข้นต่ำๆจะทำลายเยื่อไซโทพลาซึมของแบคทีเรีย ทำให้องค์ประกอบในเซลล์ออกมาข้างนอกได้

1.8.1 ความเป็นกรดของฟีนอล

ฟีนอลเป็นสารประกอบที่มีฤทธิ์เป็นกรดแก่กว่าแอลกอฮอล์ ผลของเรโซแนนซ์จะช่วยให้เพิ่มเสถียรภาพให้ฟีนอกไซด์แอนไอออน (phenoxide ion) ที่เกิดขึ้น เชื่อว่าในปฏิกิริยาระหว่างฟีนอลมีกับเปปไทด์สังเคราะห์ หรือโปรตีนธรรมชาติ เช่น ไนลอน และไหม หรือผนังเซลล์ของแบคทีเรีย เกี่ยวข้องกับความเป็นกรดของฟีนอลในขณะเกิดปฏิกิริยากับพันธะเปปไทด์ ปฏิกิริยาลักษณะนี้อาจมีส่วนในการรวมตัวของเอสโตรเจน (estrogen) กับอัลบูมิน (albumin) และกลอบูลิน (globulin) ที่รวมตัวเฉพาะกับเอสโตรเจนด้วย

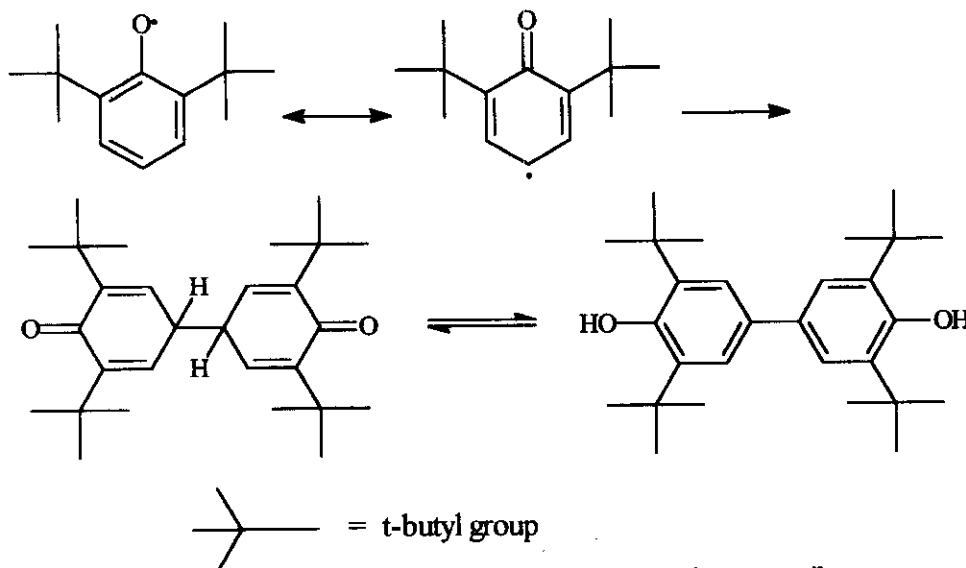


1.8.2 การเกิดอนุมูลอิสระ

พันธะ O-H ของฟีนอลมีการแตกหักแบบโฮโมลิติกให้อนุมูลอิสระได้ อินเตอร์มีเดียตชนิดนี้เกิดได้เร็วถ้ามีตัวออกซิไดส์ เช่น FeCl_3 , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, PbO_2 และ MnO_2 อยู่ด้วย ในสารละลายเป็นกลางหรือเป็นด่าง อนุมูลฟีนอกซีมีเสถียรภาพสูงกว่าอนุมูลอัลคอกซี (RO^\cdot) เนื่องจากผลของเรโซแนนซ์เช่นเดียวกับฟีนอกไซด์ไอออน ทำให้อิเล็กตรอนเดี่ยว

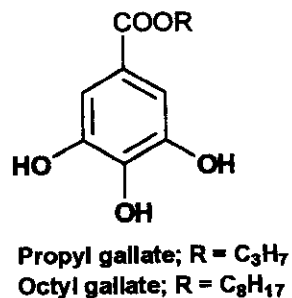
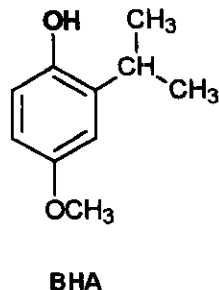
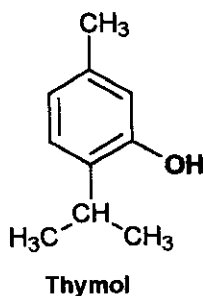
อยู่ที่ตำแหน่งออร์โท (ortho) หรือพารา (para) อนุมูลประเภทนี้จะเกิดปฏิกิริยา coupling ต่อไปได้อีก เช่น อนุมูลอิสระที่เกิดจาก 2,6-di-t-butylphenol

การ coupling แบบ พารา-พารา และออร์โท-ออร์โท เป็นปฏิกิริยาที่เกิดกับสารประกอบ เช่น thymol, propyl gallate และ butylated hydroxyanisole (BHA) ซึ่งใช้เป็นสารกันการออกซิไดส์ (antioxidant)



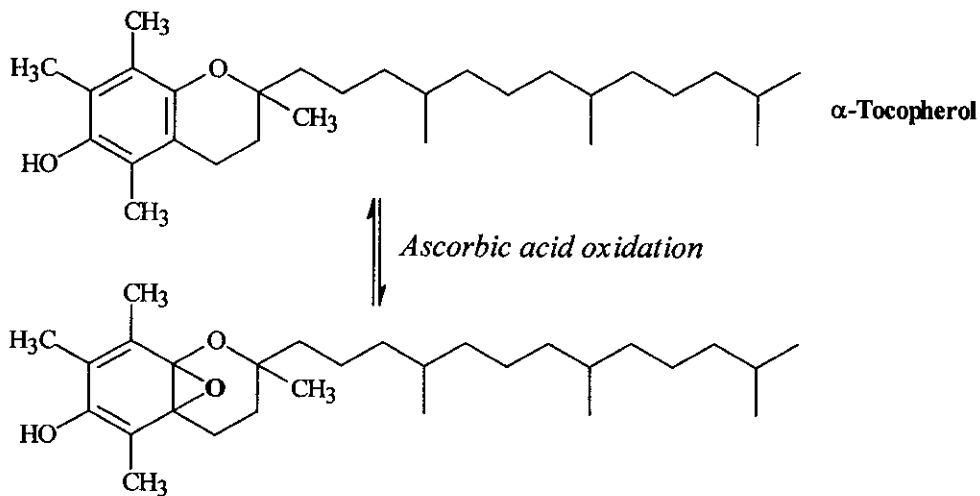
สารที่ใช้ปรุงยาหลายชนิดอาจรวมตัวกับออกซิเจนในอากาศได้ การป้องกันปฏิกิริยาดังกล่าวทำได้โดยใช้สารกันการออกซิไดส์ อย่างไรก็ตามการรวมตัวกับออกซิเจนเป็นปฏิกิริยาลูกโซ่ ถ้าอนุมูลอิสระเกิดขึ้นโดยที่ไม่มีสารกันการออกซิไดส์อยู่ก่อน ปฏิกิริยาจะเกิดต่อเนื่องไปโดยไม่สามารถทำให้ช้าลง หรือยับยั้งโดยใส่สารกันการออกซิไดส์เข้าไปภายหลัง

สารกันการออกซิไดส์จะไวต่อปฏิกิริยาออกซิเดชันที่เกิดผ่านอนุมูลอิสระ ส่วนใหญ่เป็นสารประเภทฟีนอล ซึ่งให้อนุมูลอิสระ และเกิดปฏิกิริยา coupling เพื่อยับยั้งปฏิกิริยาลูกโซ่ ได้แก่ ไทมอล BHA และ โพรพิลแกลเลต สารเหล่านี้ช่วยป้องกันการรวมตัวของยาสลายหรือยาชนิดอื่นกับออกซิเจน ไม่ให้มีสารพิษหรือสารไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น



ไทมอล เป็นองค์ประกอบส่วนใหญ่ของน้ำมันเครื่องเทศบางชนิด เช่น thyme นอกจากเป็นสารกันการออกซิไดส์แล้ว ยังมีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียด้วย สำหรับโพรพิลแกลเลต ใช้เป็นสารกันการออกซิไดส์ในครีมที่ผสมน้ำและผลิตภัณฑ์ที่คล้ายกัน ส่วน BHA มีข้อที่ดีกว่าสารอื่นคือทนความร้อนได้ ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม BHA ถูกเปลี่ยนแปลงโดยปฏิกิริยาคอนจูเกชัน (conjugation reaction)

วิตามิน-อี (tocopherol) พบในน้ำมันพืชหลายชนิด เช่น น้ำมันข้าวโพด น้ำมันถั่วเหลือง และน้ำมันจากเมล็ดฝ้าย สารชนิดนี้มีคุณสมบัติเป็นสารกันการออกซิไดส์เช่นกัน วิตามิน-อี ไวต่อการรวมตัวกับออกซิเจนในอากาศ สารชนิดนี้มีผลต่อการตั้งท้องของหนูตัวเมีย แต่ยังไม่มีความสัมพันธ์ต่อระบบสืบพันธุ์ในคน



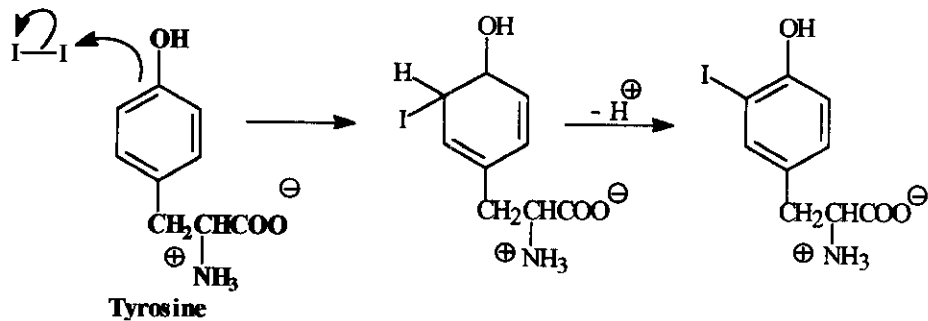
1.8.3 ปฏิกิริยาที่ให้สีของสารประเภทฟีนอล

ฟีนอลให้สีเฉพาะตัวเมื่อทำปฏิกิริยากับ FeCl_3 เชื่อว่าเกิดขึ้นจากอนุมูลอิสระ และการออกซิไดส์ให้สารควิโนน (quinone) ที่มีสี สีที่ได้จะต่างกันไปขึ้นอยู่กับจำนวนและตำแหน่งของหมู่ไฮดรอกซิลที่วงอะโรเมติก

1.8.4 ปฏิกิริยาที่วงอะโรเมติก

หมู่ $-\text{OH}$ และ $-\text{O}^-$ ในฟีนอลและฟีนอกไซด์ไอออน ทำให้ความหนาแน่นของอิเล็กตรอนในวงเบนซีนเพิ่มขึ้น ฟีนอลจึงไวต่อปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ทุกชนิด เช่น การแทนที่ด้วยแฮโลเจน ซึ่ง Br_2 เป็นสารที่ไวต่อปฏิกิริยามากกว่า Cl_2 ปฏิกิริยา

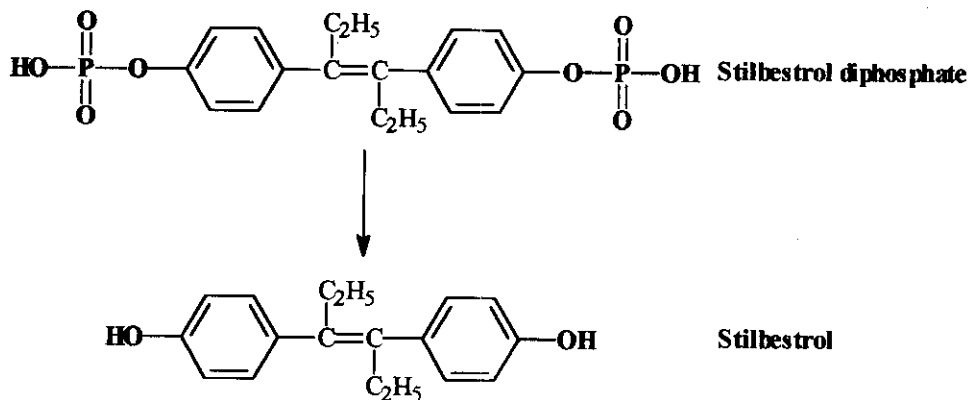
ประเภทนี้ที่เกิดในร่างกาย ได้แก่ การแทนที่ด้วยไอโอดีนในไทโรซีน (tyrosine) และ ไทรอยด์ฮอร์โมน (thyroid hormone) โดยมีเอนไซม์จากต่อมไทรอยด์เป็นตัวเร่ง กลไกปฏิกิริยาคคล้ายกับปฏิกิริยาที่เกิดโดยสารเคมี



สารประกอบอะโรเมติกอีเทอร์ และฟีนอลฟอสเฟต

อะโรเมติกอีเทอร์ (aromatic ether) สารประเภทนี้ได้จากปฏิกิริยาของฟีนอลในต่างกับอัลคิลเฮไลด์ หรืออัลคิลซัลเฟต ฟีนอกไซด์ที่เกิดขึ้นจะเข้าทำปฏิกิริยาแทนที่เฮไลด์หรือซัลเฟต อะโรเมติกอีเทอร์ที่พบในธรรมชาติมักเป็นส่วนประกอบสำคัญของน้ำมันหอมระเหยจากพืชชนิดต่างๆ ใช้เป็นสารปรุงแต่งกลิ่นของอาหารและยา ได้แก่ anethole จาก anise oil และ fennel oil, eugenol จาก clove oil และ vanillin จากวานิลลา สารเหล่านี้จะถูกเปลี่ยนแปลงที่ดับโดยปฏิกิริยา oxidative dealkylation

ฟีนอลฟอสเฟต (phenol phosphate) เอสโตรเจนสังเคราะห์ เช่น diethylstilbestrol (DES) ที่ใช้ในการรักษาต่อมลูกหมาก และมะเร็งที่ต่อมลูกหมาก ใช้ในรูปที่เป็นฟอสเฟตเอสเทอร์ เอนไซม์ alkaline phosphatase ที่ต่อมลูกหมากจะช่วยไฮโดรไลสให้กลายเป็นสารประเภทฟีนอลรูปเดิมที่ความเข้มข้นสูงที่บริเวณออกฤทธิ์



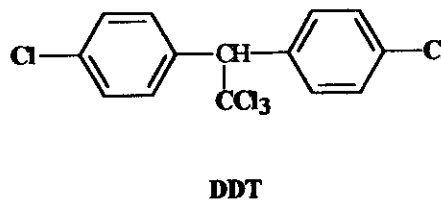
1.9 อัลคิลแฮไลด์ และเอริลแฮไลด์

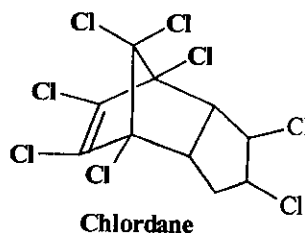
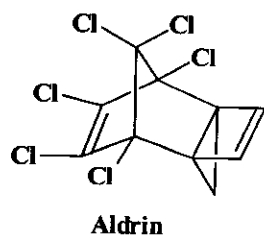
ไฮโดรคาร์บอนที่มีแฮโลเจนเป็นองค์ประกอบไม่ค่อยพบในธรรมชาติ โดยทั่วไปเป็นสารสังเคราะห์ ได้แก่ ยาสูบ ยาฆ่าแมลง และตัวทำลายอินทรีย์ เช่น คลอโรฟอร์ม คาร์บอนเตตระคลอไรด์ และ ไดคลอโรมีเทน อัลคิลแฮไลด์ส่วนใหญ่ระเหยได้ เมื่อน้ำหนักโมเลกุลเพิ่มขึ้นจะกลายเป็นไอยากขึ้นและความหนาแน่นสูงขึ้นด้วย เนื่องจากแฮโลเจนเป็นอะตอมที่มีสภาพไฟฟ้าลบ (electronegativity) สูง อัลคิลแฮไลด์ที่มีโมเลกุลเล็กส่วนใหญ่จึงเป็นโมเลกุลชนิดมีขั้ว และมักจะเป็นตัวทำลายที่ดีสำหรับสารอินทรีย์

ปฏิกิริยาของอัลคิลแฮไลด์ ได้แก่ ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ และปฏิกิริยาการจัด ชนิดแรกใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบต่างๆหลายชนิด ความยากง่ายในการเกิดปฏิกิริยาขึ้นกับความแรงของนิวคลีโอไฟล์และชนิดของแฮโลเจนที่ถูกแทนที่ สารอัลคิลหรือเอริลแฮไลด์ในสิ่งมีชีวิตเป็นสารมีพิษ ปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ที่เกิดขึ้นในร่างกายเป็นการสลายพิษของสารเหล่านี้ โดยมี -SH จากกลูตาไทโอน (glutathione) ทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์

ในปฏิกิริยาเชิงชีวภาพ การแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์อาจเกิดที่วงอะโรเมติกของเอริลแฮไลด์ได้ถ้ามีหมู่อะตอมชนิดดึงอิเล็กตรอนอยู่ด้วย เช่นเดียวกับปฏิกิริยาปกติ เช่น 2,4-dinitrochlorobenzene จะทำปฏิกิริยากับหมู่ -SH จากกลูตาไทโอนได้ ในขณะที่ดีดีทีจะไม่เกิดปฏิกิริยานี้เพราะไม่มีหมู่ดึงอิเล็กตรอนที่แรงอย่างหมู่ไนโตรอยู่ในวงอะโรเมติกด้วย

สำหรับสารที่มีแฮโลเจนอยู่ในตำแหน่งที่ถูกบดบัง เช่น แอลดริน คลอเดน (chlordane) และหมู่ $-CCl_3$ ของดีดีที จะเกิดปฏิกิริยากับหมู่ -SH ของกลูตาไทโอนได้ยาก เนื่องจากส่วนอื่นของโมเลกุลจะขวางการเข้าทำปฏิกิริยาของนิวคลีโอไฟล์ นอกจากนั้นการแทนที่อะตอมของแฮโลเจนที่ตำแหน่งหัวสะพาน (bridgehead) ก็ไม่เกิดเพราะไม่สามารถให้คาร์โบแคทไอออนที่แบนราบได้

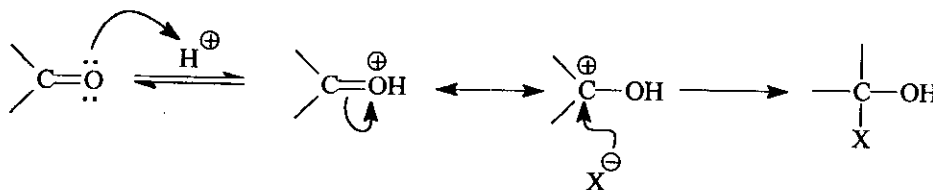




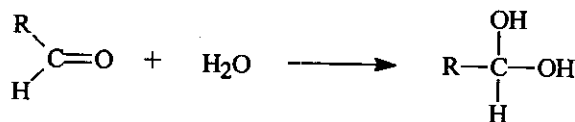
1.10 แอลดีไฮด์ และคีโตน

สารประกอบทั้งสองชนิดมีหมู่คาร์บอนิลเป็นหมู่ฟังก์ชัน อะตอมของออกซิเจนมีสภาพไฟฟ้าลบสูงกว่า พันธะ C=O จึงมีการกระจายอิเล็กตรอนไม่เท่ากัน ทำให้พันธะมีขั้ว นิวคลีโอไฟล์จึงเข้าทำปฏิกิริยาที่คาร์บอน และอิเล็กโตรไฟล์เข้าที่อะตอมของออกซิเจน จะเห็นได้จากการที่โปรตอนเป็นอิเล็กโตรไฟล์เข้าไปที่ออกซิเจนของหมู่คาร์บอนิล ช่วยให้นิวคลีโอไฟล์เข้าทำปฏิกิริยากับอะตอมของคาร์บอนได้เร็วขึ้น

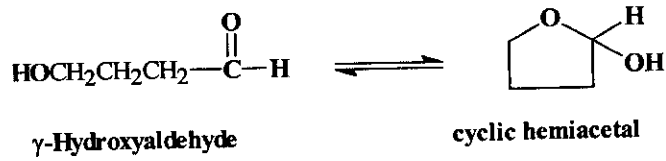
1.10.1 ปฏิกิริยาเพิ่มนิวคลีโอไฟล์เข้าที่พันธะคู่ของหมู่คาร์บอนิล



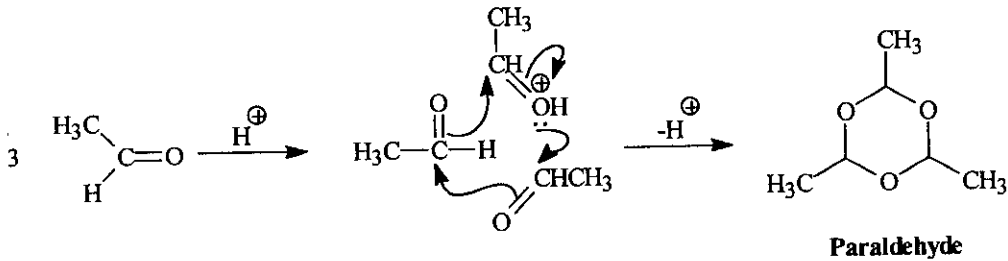
1. ปฏิกิริยาเพิ่มน้ำ แอลดีไฮด์โมเลกุลเล็กๆเกิดปฏิกิริยากับน้ำได้ง่าย ต่างจากคีโตน เช่น สารละลาย 37% ของฟอร์มัลดีไฮด์ในน้ำที่อุณหภูมิห้อง จะอยู่ในรูปที่รวมตัวกับน้ำ และไม่แสดงการดูดกลืนคลื่นแสงช่วงอัลตราไวโอเล็ต ($n \rightarrow \pi^*$) ของหมู่คาร์บอนิล



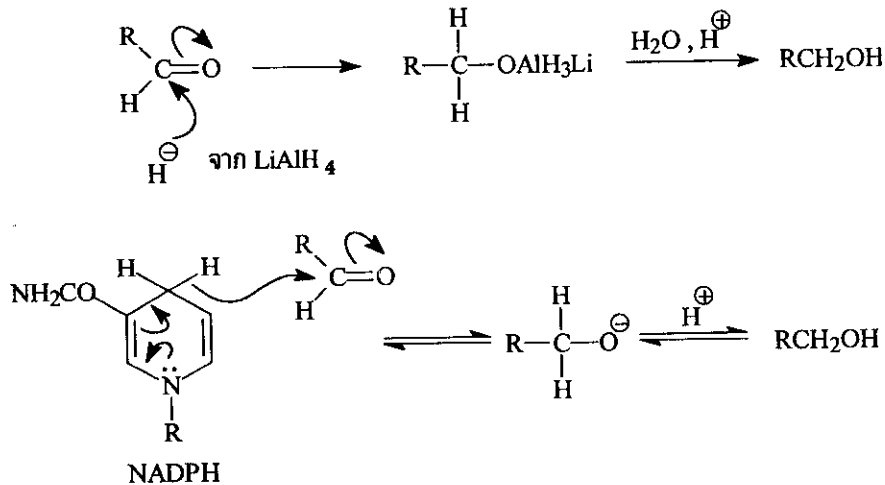
2. การเกิดอะซีทัลและคีทัล (acetal และ ketal formation) แอลดีไฮด์และคีโตน ทำปฏิกิริยากับแอลกอฮอล์ในลักษณะคล้ายปฏิกิริยาข้างต้น ทั้งอะซีทัลและคีทัลเสถียรต่อต่าง แต่ถูกไฮโดรไลส์กลับเป็นสารเดิมได้ในสารละลายกรดเจือจาง สารประเภท γ - และ δ -hydroxy aldehyde/ketone มักจะเกิดปฏิกิริยาให้ cyclic hemiacetal หรือ cyclic hemiketal ที่เสถียรได้ เช่น ในน้ำตาล furanose และ pyranose



3. ปฏิกริยาพอลิเมอไรเซชันของแอลดีไฮด์ อะซีทัลดีไฮด์เกิดปฏิกริยานี้ได้ถ้ามีกรดซัลฟูริกเข้มข้นอยู่ด้วย ให้ paraldehyde ซึ่งเป็นของเหลวระเหยง่าย มีกลิ่นเฉพาะตัว และมีฤทธิ์เป็นยานอนหลับอย่างอ่อน



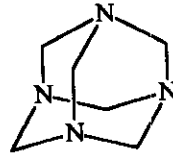
4. ปฏิกริยาเพิ่มเข้าโดยไฮไดรด์ไอออน แอลดีไฮด์และคีโตนถูกรีดิวส์ได้ด้วย LiAlH_4 และ NaBH_4 หรือในปฏิกริยาทางชีวภาพที่มีเอนไซม์เป็นตัวเร่ง และมี NADH หรือ NADPH เป็นปัจจัยร่วม ให้ H^- ได้แอลกอฮอล์เกิดขึ้น



1.10.2 ปฏิกริยาเพิ่มนิวคลีโอไฟล์ที่มีการจัดน้ำ

ปฏิกริยานี้เป็นปฏิกริยาของแอลดีไฮด์และคีโตนกับแอมโมเนียและสารอนุพันธ์ุแอมโมเนียทำปฏิกริยากับแอลดีไฮด์ได้รวดเร็ว (ยกเว้นฟอร์มัลดีไฮด์) ให้สารประเภท

carbinolamines ซึ่งไม่เสถียร เกิดการขจัดน้ำต่อได้ สำหรับปฏิกิริยาของฟอร์มัลดีไฮด์กับแอมโมเนียจะให้ hexamine สารชนิดนี้จะสลายให้ฟอร์มัลดีไฮด์เมื่อถูกกรด ด้วยเหตุนี้จึงเคยนำสารนี้มาใช้เป็นสารฆ่าเชื้อในทางเดินปัสสาวะ เพราะถูกเปลี่ยนสภาพและถูกขับออกทางปัสสาวะได้อย่างรวดเร็วหลังจากที่รับประทานเข้าไป

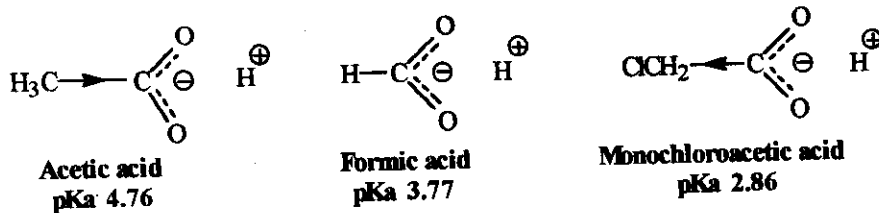


Hexamine

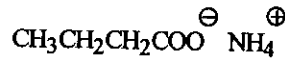
เมื่อแอลดีไฮด์และคีโตนทำปฏิกิริยากับไฮดรอกซิลเอมีน NH_2OH จะให้ออกซิม (oximes) ออกซิมอาจทำหน้าที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ เช่น การออกฤทธิ์ของ pralidoxime iodide ซึ่งเป็นสารแก้ฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ cholinesterase ของยาฆ่าแมลงประเภทสารฟอสฟอรัสอินทรีย์ (หัวข้อ 7.4.2)

1.11 กรดคาร์บอกซิลิก

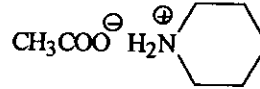
กรดคาร์บอกซิลิกที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำเป็นของเหลวไม่มีสี มีกลิ่นแรง สารกลุ่มนี้มีความเป็นกรดสูงกว่าแอลกอฮอล์และฟีนอล ความแรงของกรดขึ้นกับชนิดของหมู่แทนที่ หมู่อะตอมชนิดดีอิเล็กตรอนจะช่วยให้การแตกตัวและทำให้แอนไอออนเสถียรขึ้น จะเห็นได้จากค่า pK_a ของกรดต่อไปนี้



ปฏิกิริยาระหว่างกรดคาร์บอกซิลิกกับเบสให้เกลือ เช่น เกลือของโลหะแอลคาไลกับกรดคาร์บอกซิลิกโมเลกุลเล็กๆจะละลายน้ำได้ เกลือเหล่านี้เกิดจากกรดอ่อนและเบสแก่ การแตกตัวจึงไม่สมบูรณ์ กรดคาร์บอกซิลิกทำปฏิกิริยากับแอมโมเนียและอะมีนก็ให้เกลือที่ละลายน้ำได้เช่นกัน เช่น ammonium butyrate ซึ่งใช้แทนกลีเซอรีนในผลิตภัณฑ์อาหารและยาบางชนิด เนื่องจากถูกไฮโดรไลสได้ง่าย จึงควรระวังเมื่อใช้ร่วมกับเบสอื่น เช่น $\text{Al}(\text{OH})_3$ และ MgCO_3



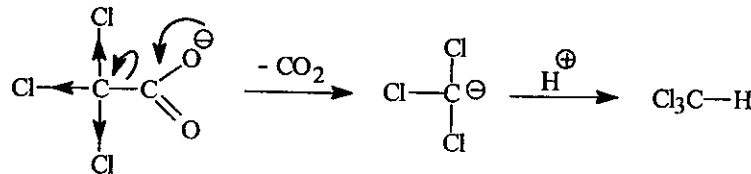
Ammonium butyrate



Piperidine acetate

กรดไฮดรอกซี (Hydroxy acid) เช่น กรดซิตริก และกรดทาร์ทาริก (citric และ tartaric acid) จะช่วยเกลือจากอะมีนละลายได้ดีขึ้น สำหรับกรดคาร์บอกซิลิกที่มีหมู่คาร์บอกซิลมากกว่า 1 หมู่ นั้น นอกจากจะช่วยให้เกลือจากอะมีนละลายน้ำได้ดีแล้ว ยังทำให้สารละลายที่ได้มีฤทธิ์เป็นกรดและมีเสถียรภาพดีด้วย เช่น เกลือ epinephrine acid tartrate

ปฏิกิริยาอื่นๆ ได้แก่ การเข้าทำปฏิกิริยาของนิวคลีโอไฟล์ที่หมู่คาร์บอกซิลให้อนุพันธ์ชนิดต่างๆ ปฏิกิริยารีดักชัน ปฏิกิริยาแทนที่ไฮโดรเจนที่ตำแหน่งแอลฟา และปฏิกิริยาการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ สำหรับปฏิกิริยาหลังนี้เกิดได้โดยใช้ความร้อนหรือเอนไซม์ และเกิดได้เร็วถ้ากรดมีหมู่แทนที่ชนิดตั้งอิเล็กตรอนอยู่ที่คาร์บอนตำแหน่งแอลฟา เช่น กรด cyanacetic และกรด trichloroacetic



Trichloroacetate

1.12 เอสเทอร์

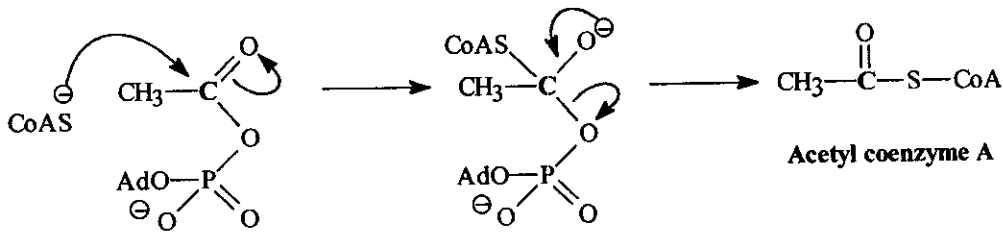
เอสเทอร์ส่วนใหญ่เป็นของเหลวมีลักษณะคล้ายน้ำมัน สถานะเป็นกลาง ไม่ละลายน้ำ ละลายได้ในเอทานอล อีเทอร์ และคลอโรฟอร์ม เอสเทอร์ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำจะระเหยได้ มีกลิ่นคล้ายผลไม้ พวกที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงจะมีรสดีกว่าสารเดิมที่เป็นกรด หรือแอลกอฮอล์ เช่น chloramphenicol palmitate ไม่มีมีรสขม ต่างจากสารปฏิชีวนะเดิมที่ได้จากรา

เอสเทอร์ถูกไฮโดรไลสโดยกรด ด่าง หรือเอนไซม์ esterase รวมทั้ง lipase ซึ่งช่วยเร่งการไฮโดรไลสไขมัน หมู่แทนที่ในเอสเทอร์มีผลต่ออัตราของปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส หมู่อะตอมที่ให้อิเล็กตรอนจะลดสภาพขั้วบวกของคาร์บอนที่หมู่คาร์บอกซิล OH⁻ จึงเข้าทำปฏิกิริยายากขึ้น และอัตราของปฏิกิริยาจะช้าลง ในทางตรงข้ามถ้าเป็นหมู่ตั้งอิเล็กตรอนก็จะเร่งให้ปฏิกิริยาเร็วขึ้น เชื่อว่าปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสที่มีเอนไซม์เป็นตัวเร่งคล้ายปฏิกิริยาที่มีเบสเป็นตัวเร่ง ซึ่งรวมทั้งผลที่เกิดจากหมู่แทนที่ด้วย

1.13 แอซิดแฮไลด์ และแอซิดแอนไฮไดรต์

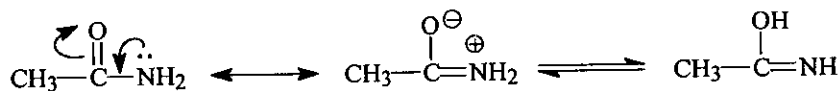
แอซิดคลอไรด์ (Acid chloride) เป็นสารที่ไวต่อปฏิกิริยามาก พวกที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำจะเป็นควันเมื่อถูกความชื้นในอากาศ ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงและอะโรเมติกแอซิดคลอไรด์ จะเกิดปฏิกิริยาอยากกว่า แอซิดคลอไรด์ทำปฏิกิริยากับแอลกอฮอล์หรือฟีนอลให้เอสเทอร์ได้ รวดเร็ว และทำปฏิกิริยากับแอมโมเนียหรืออะมีนให้อะไมด์ได้

แอซิดแอนไฮไดรต์ (Acid anhydride) เป็นของเหลวหรือของแข็งที่เป็นกลาง โดยทั่วไปไม่เป็นเนื้อเดียวกับน้ำ ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ และไวต่อปฏิกิริยากับอะมีน แอลกอฮอล์ และน้ำ ปฏิกิริยาทางชีวภาพที่เกิด ได้แก่ ปฏิกิริยาระหว่างแอนไฮไดรต์ผสม เช่น acetyl adenylate กับโคเอนไซม์-เอ (coenzyme A) อะตอมของคาร์บอนที่หมู่คาร์บอนิลมีความเป็นลบน้อยกว่าและถูกบดบังน้อยกว่าฟอสฟอรัส นิวคลีโอไฟล์จึงเข้าทำปฏิกิริยาที่คาร์บอนได้ ดังสมการ

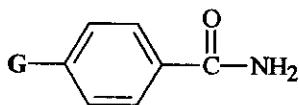


1.14 อะไมด์

อะไมด์ เป็นของแข็งละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ ยกเว้นพวกโมเลกุลเล็กๆที่ละลายน้ำ อะไมด์ที่ไม่มีหมู่แทนที่ที่ไนโตรเจน หรือมี 1 หมู่ เป็นกรดอ่อน และเกิดทอโทเมอร์ได้ ดังนี้



อะไมด์ถูกไฮโดรไลส์ด้วยเอนไซม์ได้เช่นเดียวกับเอสเทอร์ แต่การไฮโดรไลส์โดยเอนไซม์ amidase เกิดช้ากว่า esterase ชนิดของหมู่แทนที่จะมีผลต่อการเกิดปฏิกิริยาเช่นกัน เช่น การไฮโดรไลส์อะโรเมติกเอไมด์ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมในตารางที่ 1.1

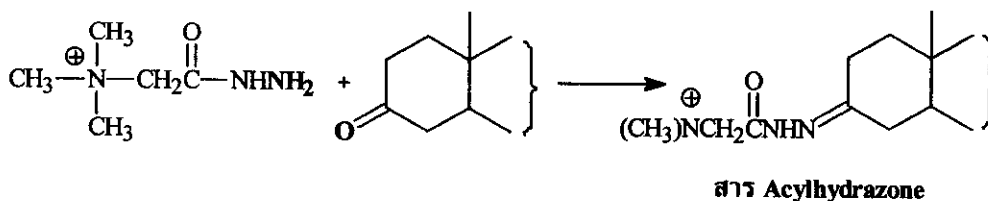
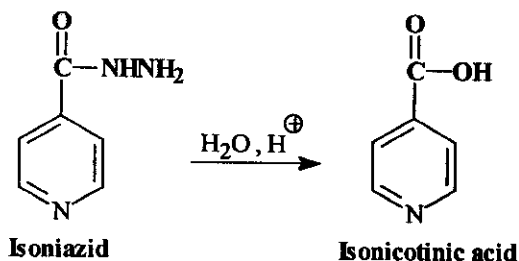


หมู่แทนที่	% ไฮโดรไลซิส
H	100
Cl	95
NH ₂	20
OH	4

ตารางที่ 1.1 ผลของหมู่แทนที่ที่มีต่อปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสของ p-substituted benzamide

1.15 แอซิดไฮดราไซด์ (Acid Hydrazide)

แอซิดไฮดราไซด์ คล้ายอะไมด์แต่ถูกไฮโดรไลส์ด้วยกรดและต่างได้ช้ากว่า ได้กรดคาร์บอกซิลิกและไฮดราซีน (hydrazine) เช่น การเปลี่ยนสภาพของ isoniazid ในสุนัข ปฏิกิริยานี้เกิดในคนน้อยมาก ปฏิกิริยาที่เกิดกับแอซิดไฮดราไซด์ส่วนใหญ่คือ acetylation ที่ N ตอนปลาย นอกจากนี้เกิดปฏิกิริยาเพิ่มนิวคลีโอไฟล์ที่มีการขจัดน้ำได้กับแอลดีไฮด์และคีโตน ได้สาร acylhydrazone ปฏิกิริยานี้นำไปใช้แยกสเต็มยอยด์จำนวนน้อยๆ จากปัสสาวะ

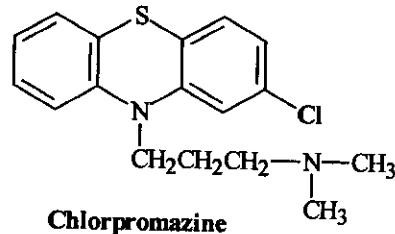


สาร Acylhydrazone

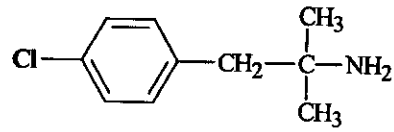
1.16 อะมีน และเกลือจตุตถภูมิ (Amines และ Quaternary salts)

อะมีน เป็นเบส แบ่งเป็น 3 ชนิดตามการแทนที่ที่ N ในแอมโมเนีย อะลิฟาติกอะมีน (aliphatic amines) ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เป็นก๊าซหรือของเหลวที่มีจุดเดือดต่ำ มีกลิ่นฉุน คล้ายคาวปลา โดยทั่วไปไม่ละลายน้ำ การละลายน้ำและกลิ่นจะลดลงเมื่อน้ำหนักโมเลกุลสูง

ขึ้น อะโรมาติกอะมีนละลายน้ำได้น้อยกว่าและมีจุดเดือดสูงกว่าชนิดอะลิเฟติก การแทนที่ที่วงอะโรมาติกจะมีผลต่อการละลายของอะโรมาติกอะมีน เช่น การแทนที่ด้วยคลอรีนในวงแหวนของเอริลอัลคิลอะมีนในยาบางชนิด จะเพิ่มการละลายในไขมันให้สูงกว่าสารที่ไม่มีคลอรีนแทนที่ เช่น chlorpromazine และ chlorphentermine



Chlorpromazine



Chlorphentermine

1.16.1 สมบัติที่แสดงความเป็นเบสของอะมีน และการเกิดเกลือ



อะตอมของไนโตรเจนในอะมีนมีคู่อิเล็กตรอนซึ่งรับโปรตอน และให้แอมโมเนียมไอออนได้ ความแรงของเบสวัดได้จากค่า K_b จากปฏิกิริยา แต่ค่าที่แสดงความเป็นเบสของสารมักใช้ค่า pK_b ซึ่งเท่ากับ $-\log K_b$ ต่างแก่มีค่า pK_b ต่ำ และต่างอ่อนมีค่า pK_b สูง เพื่อความสะดวกยิ่งขึ้น ค่าที่แสดงความเป็นเบสจะอธิบายได้โดยอาศัยค่า pK_a ของสารคู่กรด (conjugate acid) ของเบสได้

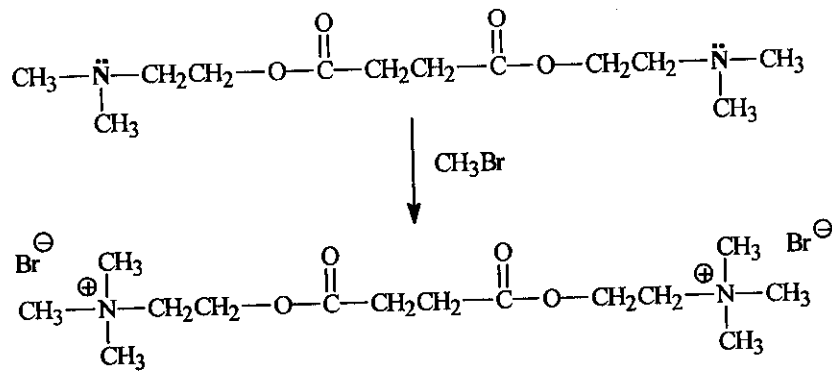
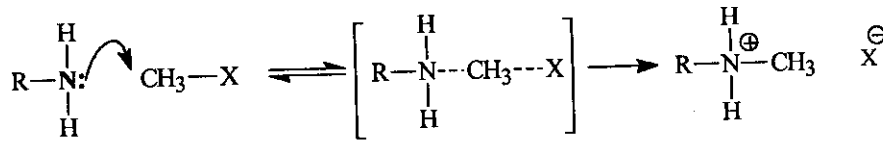
$$pK_a + pK_b = pK_w \quad (pK_w = 14)$$

pK_a และ pK_b คือค่าแตกตัวของกรดและเบสตามลำดับ ดังนั้นเมื่อเบสแก่ (pK_b ต่ำ) จะมีค่า pK_a สูง และในทางตรงข้ามเบสอ่อน (pK_b สูง) จะมีค่า pK_a ต่ำ

ยาหลายชนิดเป็นเบสซึ่งมักอยู่ในรูปเกลือ เช่น เกลือไฮโดรคลอไรด์ ไฮโดรโบรไมด์ และซัลเฟต เกลือเหล่านี้เป็นผลึก ทำให้บริสุทธิ์ได้ง่าย โดยทั่วไปเสถียรต่อปฏิกิริยาออกซิเดชันมากกว่าในรูปเบสอะมีน ที่สำคัญคือตัวยาที่ละลายน้ำทำให้สะดวกในเปลี่ยนรูปแบบการเตรียม หรือถ้าเป็นยาเม็ดหรือแคปซูลก็จะแตกตัวละลายได้เร็ว อย่างไรก็ตามเกลือเหล่านี้บางชนิดละลายน้ำน้อยมาก เช่น ควินินซัลเฟต ละลายน้ำได้ประมาณ 0.1% การละลายเพิ่มขึ้นได้ถ้าเปลี่ยนเป็นเกลือจากกรดอินทรีย์ชนิด dibasic acid หรือกรดอินทรีย์ประเภท di- หรือ tricarboxylic acid

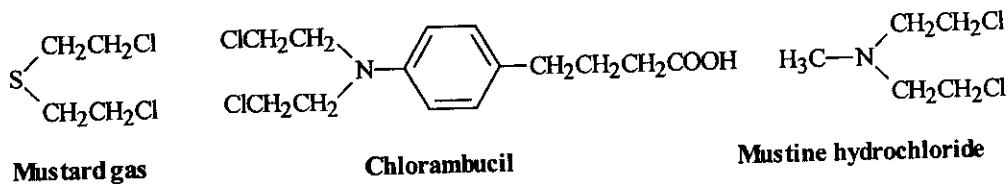
1.16.2 ปฏิกิริยา N-Alkylation

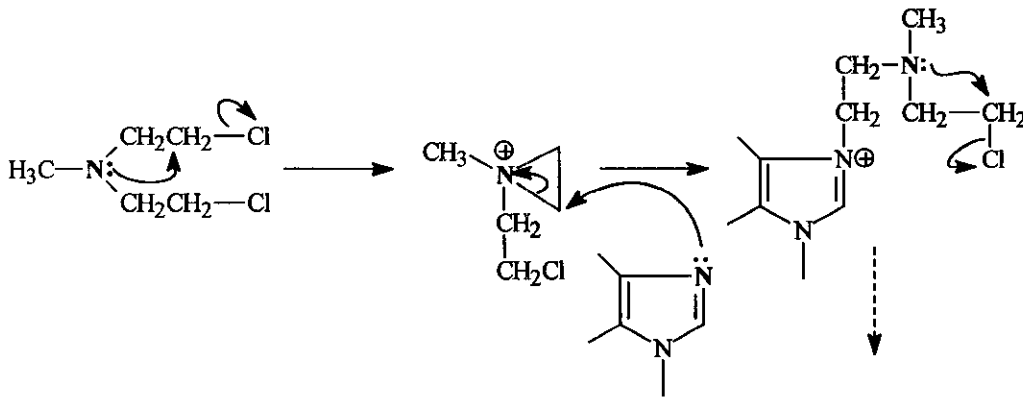
ปฏิกิริยานี้เป็นปฏิกิริยาระหว่างอัลคิลเฮไลด์กับอะมีน เป็นปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ ความไวต่อการเกิดปฏิกิริยาของ 1°-RX เรียงลำดับจาก RI > RBr > RCl สำหรับ 2°- และ 3°-RX เกิดการขจัดมากกว่าการแทนที่ ปฏิกิริยาการแทนที่ใช้เตรียมยาหลายชนิดให้อยู่ในรูปของเกลือแอมโมเนียมเนียมจตุตถภูมิ (quaternary ammonium)



Suxamethonium bromide

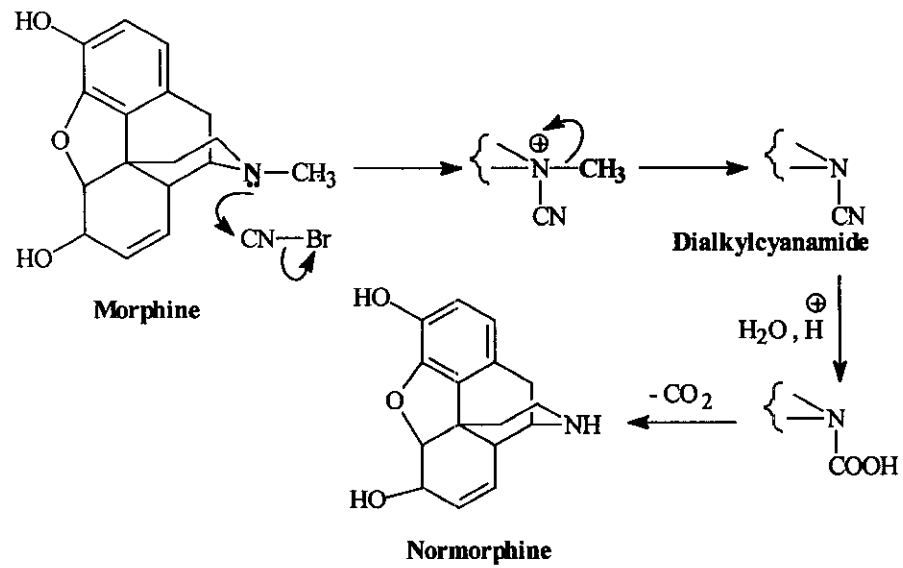
ปฏิกิริยาเชิงชีวภาพลักษณะนี้ได้แก่การออกฤทธิ์ของยากลุ่ม alkylating agents ที่เป็นยาต้านมะเร็ง เช่น พวก nitrogen mustard หรือ bis-β-chloroethylamine ซึ่งคล้ายกับก๊าซมัสตาร์ด การออกฤทธิ์ของสารเหล่านี้อาศัยปฏิกิริยา alkylation แบบ S_N1 ผ่านอินเดอริมีเตียต immonium ion ดังนี้



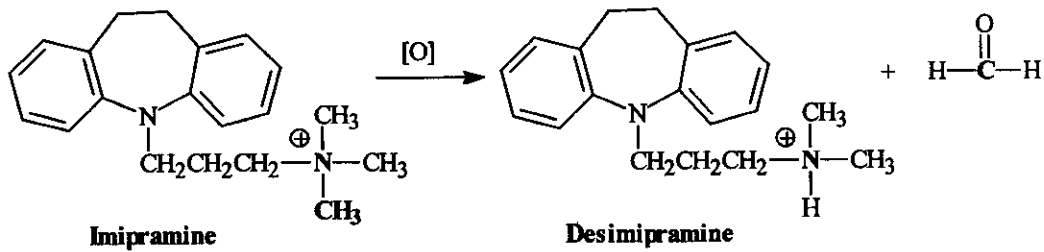


1.16.3 ปฏิกริยา N-Dealkylation

3°-อัลคิลอะมีนอาจเกิดปฏิกริยานี้ได้ เมื่อทำปฏิกริยากับ cyanogen bromide (เตรียมจาก NaCN และน้ำโบรมีน) เช่น การนำหมู่ออกจาก N ในมอร์ฟีน ปฏิกริยาเกิดผ่าน dialkylcyanamide ซึ่งถูกไฮโดรไลสให้อนุพันธ์ของกรดคาร์บามิก (carbamic acid, NH_2COOH) เมื่อคาร์บอนไดออกไซด์ถูกขจัดออกไปจะได้ 2°-อะมีน และจาก 2°-อะมีนที่ได้เมื่อนำไปทำปฏิกริยากับอัลคิลแฮไลด์ชนิดต่างๆ จะได้สารที่มีหมู่อัลคิลที่อะตอมของไนโตรเจนซึ่งมีความหลากหลายมากขึ้น

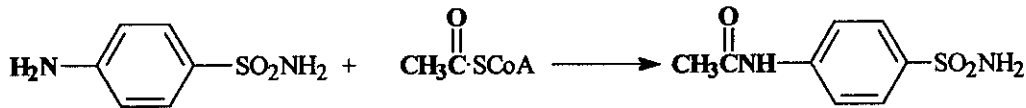


การขจัดหมู่อัลคิลออกจากไนโตรเจน เป็นปฏิกริยาที่ร่างกายใช้เปลี่ยนสภาพอะมีน เรียก ปฏิกริยา oxidative dealkylation หมู่อัลคิลที่ออกไปจะกลายเป็นสารประกอบคาร์บอนิล เช่น



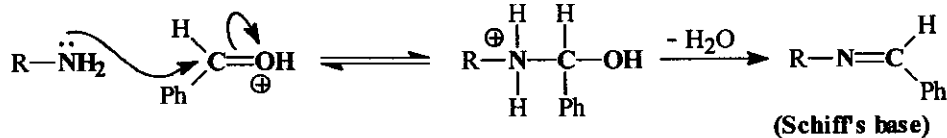
1.16.4 ปฏิกิริยา N-Acylation

เป็นปฏิกิริยาระหว่าง 1°-อะมีน หรือ 2°-อะมีน กับอนุพันธ์ของกรดคาร์บอกซิลิก จะให้อะไมด์ ใช้เปลี่ยน 1°-อะโรมาติกอะมีนในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม หมู่อะซิติล (acetyl) จะมาจาก acetyl CoA โดยมีเอนไซม์เฉพาะปฏิกิริยาเป็นตัวเร่ง



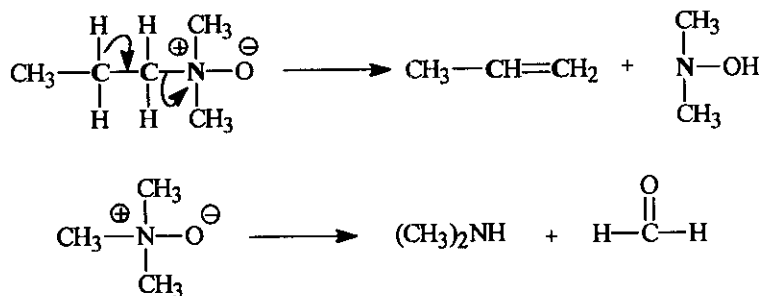
1.16.5 ปฏิกิริยากับสารประกอบคาร์บอนิล

1°-อะมีน ทำปฏิกิริยากับแอลดีไฮด์และคีโตนที่หมู่คาร์บอนิลโดยการเพิ่มเข้าและตามด้วยการจัดน้ำได้สารประเภท Schiff's base ปฏิกิริยาชนิดนี้มีความสำคัญเมื่อมียาที่เป็น 1°-อะมีน อยู่ร่วมกับน้ำตาล dextrose และ levulose น้ำตาลทั้งสองชนิดจะเปลี่ยนเป็นรูปแอลดีไฮด์ขณะที่ได้รับการฆ่าเชื้อ 1°-อะมีน เช่น ยาซัลฟาบางชนิด แอมพิซิลลิน และสารปฏิชีวนะอื่นๆที่มีหมู่อะมิโน จะทำปฏิกิริยากับหมู่แอลดีไฮด์ ทำให้ผลการรักษาเสียไป



1.16.6 ปฏิกิริยาออกซิเดชัน

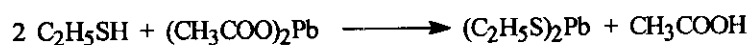
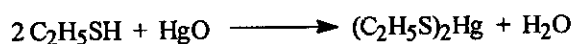
อะมีนถูกออกซิไดส์ในอากาศได้รวดเร็วเมื่อได้รับแสง 3°-อะมีนถูกออกซิไดส์ด้วยไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ให้สารประเภท N-oxides สารเหล่านี้ดูดความชื้นได้ง่าย ไม่เสถียรเมื่อได้รับความร้อนจะสลายให้อัลคีน และอนุพันธ์ของไฮดรอกซิลอะมีน แต่ถ้าไม่สามารถให้อัลคีนได้ จะสลายให้ 2°-อะมีน และแอลดีไฮด์ ปฏิกิริยาเช่นนี้พบในยาที่เป็น 3°-อะมีนด้วย



1.17 ไทออล และไทโอฟินอล (Thiols และ Thiophenols)

สารประกอบทั้งสองประเภทมีหมู่ฟังก์ชันเป็น -SH ไทออลที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ เป็นของเหลวที่มีจุดเดือดต่ำ ยกเว้น CH_3SH ซึ่งเป็นก๊าซ สารพวกนี้ส่วนใหญ่มีกลิ่นฉุน มีความเป็นกรดสูงกว่าแอลกอฮอล์ เนื่องจากอะตอมของ S มีออร์บิทัล-3d ที่ว่าง จึงกระจายอิเล็กตรอนได้ดีกว่า O เช่น ปฏิกริยาระหว่าง เกลือของโลหะหนักที่ละลายน้ำและออกไซด์ของโลหะหนัก ให้สารประกอบเมอร์แคปไทด์ (mercaptides) ที่ไม่ละลายน้ำ

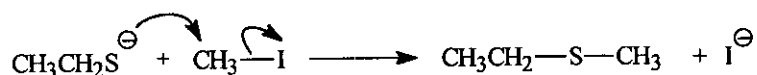
1.17.1 ปฏิกริยากับเกลือและออกไซด์ของโลหะหนัก



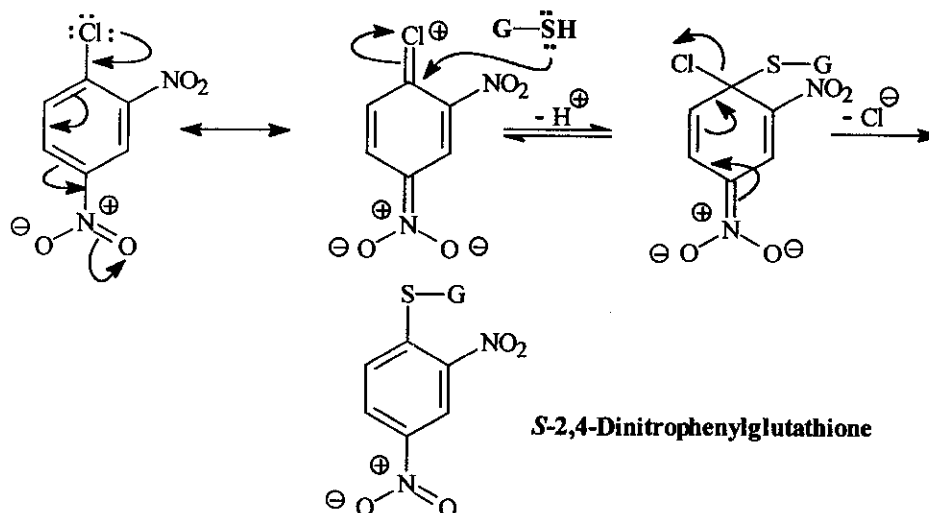
เมอร์แคปไทด์ของโลหะหนักสลายตัวให้ dialkyl sulfides เมื่อได้รับความร้อน ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นในร่างกาย ได้แก่ ปฏิกริยาจับพิษโลหะหนัก (สารตะกั่ว ปรอท สังกะสี แคดเมียม และสารหนู) ในคนและสัตว์ชั้นสูงโดยใช้ dimercaprol ซึ่งมี -SH 2 หมู่ ทำปฏิกริยากับสารพิษเหล่านี้ให้เมอร์แคปไทด์ที่โครงสร้างเป็นวง ซึ่งเสถียร ถูกไฮโดรไลสียากกว่าเมอร์แคปไทด์ธรรมดา และยังละลายน้ำและถูกขับออกจากร่างกายได้ง่าย

1.17.2 ปฏิกริยาแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์

แอนไอออนของไทออลและไทโอฟินอล เป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรงกว่าแอลกอฮอล์หรือสารฟีนอลที่โครงสร้างคล้ายกัน การเข้าแทนที่ที่อะตอมของแฮโลเจนโดยแอนไอออนชนิดนี้ จึงใช้เตรียม thioethers ได้

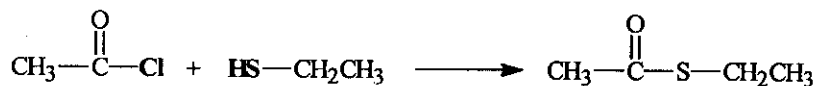


การขจัดพิษสารอินทรีย์ที่มีแฮโลเจนเป็นองค์ประกอบโดยกลูตาไทโอน (GSH: หัวข้อ 3.7.5) เป็นปฏิกิริยาแบบเดียวกัน หมู่ -SH จากกลูตาไทโอนจะเข้าทำปฏิกิริยากับสารที่ถูกเปลี่ยนสภาพ เช่น การเปลี่ยนสภาพ 2,4-dinitrochlorobenzene ผลผลิตที่ได้จากการแทนที่แฮโลเจนจะถูกเปลี่ยนสภาพต่อ ให้สารซึ่งถูกขับออกจากร่างกายได้ทางปัสสาวะ



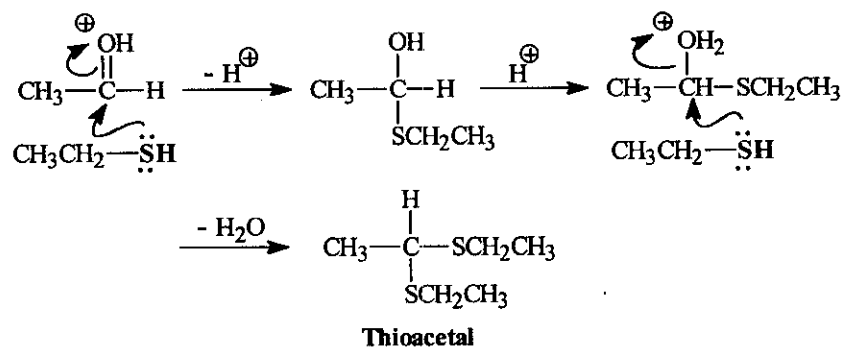
1.17.3 ปฏิกิริยาการเกิดเอสเทอร์

ไทอลทำปฏิกิริยากับกรดคาร์บอกซิลิกให้เอสเทอร์ได้เช่นเดียวกับแอลกอฮอล์ แต่ปฏิกิริยาย้อนกลับได้ ดังนั้นเอสเทอร์ของไทอลจึงถูกไฮโดรไลส์กลับให้สารตั้งต้น วิธีเตรียมที่ดีกว่าคือเตรียมผ่านแอซิดคลอไรด์เช่นเดียวกับเอสเทอร์ของแอลกอฮอล์ สำหรับปฏิกิริยาทางชีวภาพ ได้แก่ ปฏิกิริยา acetylation ของโคเอนไซม์-เอ ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการเมแทบอลิซึมในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม



1.17.4 ปฏิกิริยากับแอลดีไฮด์ หรือคีโตน

ปฏิกิริยานี้ให้ผลผลิตเป็น thioacetals หรือ thioketals คล้าย acetal และ ketal ที่ได้จากแอลกอฮอล์ สารพวกนี้เสถียรเมื่ออยู่ในสภาวะที่เป็นต่าง ถ้าอยู่ในกรดจะถูกไฮโดรไลส์ได้ ดังนั้นสารปฏิชีวนะอย่าง lincomycin ซึ่งมีหมู่ไทโออะซีทาลอยู่ด้วยอาจถูกไฮโดรไลส์ให้สารที่ไม่มีผลในการออกฤทธิ์ได้



สรุป

การเกิดปฏิกิริยาทางเคมีจะต้องมีการสลายพันธะและการสร้างพันธะ การสลายพันธะมี 2 แบบ คือแบบโฮโมลิติกให้อิเล็กตรอนมีเดียตเป็นอนุมูลอิสระ และแบบเฮเทอโรลิติกให้อิเล็กตรอนมีเดียตที่มีประจุ ปฏิกิริยาทางชีวภาพที่เกิดกับยาหรือสารเคมีจะคล้ายกับปฏิกิริยาปกติ โดยทั่วไปปฏิกิริยาทางชีวภาพจัดเป็นปฏิกิริยาชนิดมีตัวเร่ง ซึ่งเป็นสิ่งที่ทำให้อัตราการเกิดปฏิกิริยาเพิ่มขึ้นโดยที่ตัวเร่งอาจไปลดพลังงานกระตุ้นและก่อให้เกิดกลไกปฏิกิริยาใหม่ที่ต้องการพลังงานกระตุ้นต่ำกว่าในปฏิกิริยาที่ไม่มีตัวเร่ง ปฏิกิริยาชนิดมีตัวเร่งที่เกิดในสิ่งมีชีวิตแบ่งได้ตามชนิดของตัวเร่ง ดังนี้

1. ปฏิกิริยาที่มีโปรตอน หรือ OH^- เข้าร่วมในปฏิกิริยา
2. ปฏิกิริยาที่มีไอออนของโลหะทำหน้าที่เป็นตัวเร่งเฉพาะ
3. ปฏิกิริยาที่อาศัยเอนไซม์เป็นตัวเร่ง

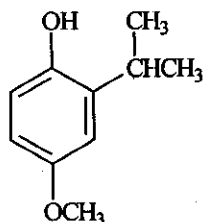
ปฏิกิริยาทั้ง 3 แบบ เป็นปฏิกิริยาเชิงชีวเคมีที่พบได้เป็นประจำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเภทสุดท้าย ซึ่งตัวเร่งมีความเฉพาะเจาะจงต่อการเกิดปฏิกิริยาสูง โดยทั่วไปเอนไซม์เร่งปฏิกิริยาได้ชนิดเดียว เอนไซม์บางชนิดบอกความแตกต่างทางสเตอริโอเคมีของสับสเตรทได้ และเร่งปฏิกิริยาเฉพาะไอโซเมอร์ แต่บางชนิดไม่มีความเฉพาะเจาะจงมาก สามารถทำปฏิกิริยาแบบหนึ่งๆ ได้กับสารหลายชนิดด้วยกัน อย่างไรก็ตามเราสามารถอธิบายกลไกการเกิดปฏิกิริยาทางชีวภาพได้โดยอาศัยวิธีเดียวกันกับปฏิกิริยาปกติ ดังนั้นเพื่อให้มีความเข้าใจปฏิกิริยาทางชีวภาพได้เป็นอย่างดี จึงจำเป็นต้องมีความรู้พื้นฐานทางเคมีด้วย

แบบฝึกหัด

1. ปฏิกริยาทางชีวภาพของอัลเคน ได้แก่ปฏิกริยาชนิดใดบ้าง ให้ยกตัวอย่างประกอบด้วย
2. เปรียบเทียบปฏิกริยาที่เกิดขึ้นทางชีวภาพ และปฏิกริยาทางเคมีอินทรีย์ปกติของสารประกอบต่อไปนี้

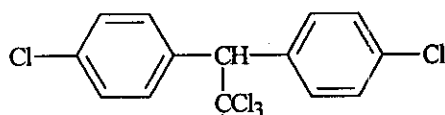
อัลคีน อัลคิลแฮไลด์และเอริลแฮไลด์ อะมีน ไทออล

3. อธิบายการทำงานของสารกันเหิน, BHA โดยแสดงกลไกปฏิกริยาทางเคมีประกอบด้วย

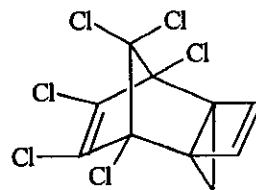


BHA

4. เพราะเหตุใดการเปลี่ยนแปลงสภาพของสารฆ่าแมลง ดีดีที และ แอลดริน จึงไม่ใช่ปฏิกริยาการแทนที่อะตอมแฮโลเจนด้วยนิวคลีโอไฟล์

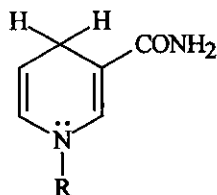


DDT



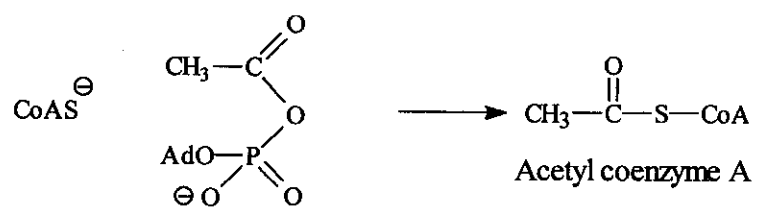
Aldrin

5. จงเขียนกลไกปฏิกริยาต่อไปนี้
5.1. ปฏิกริยารีดักชันของ acetone โดยมี NADPH เป็นตัวให้ไฮโดรด์ไอออน



NADPH

5.2



6. การแทนที่ด้วยนิวคลีโอไฟล์ GSH ที่วงอะโรมาติกใน 2,4-dinitrochlorobenzene
