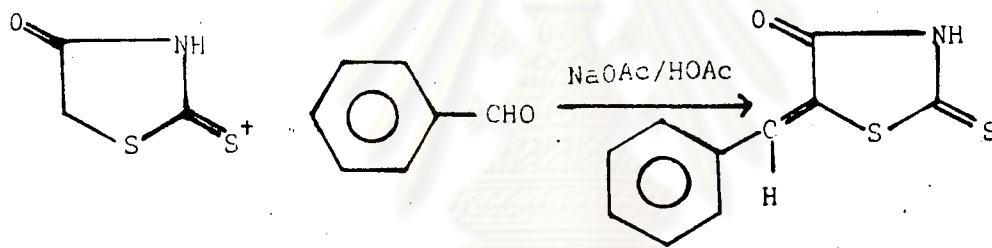


### บทที่ 3

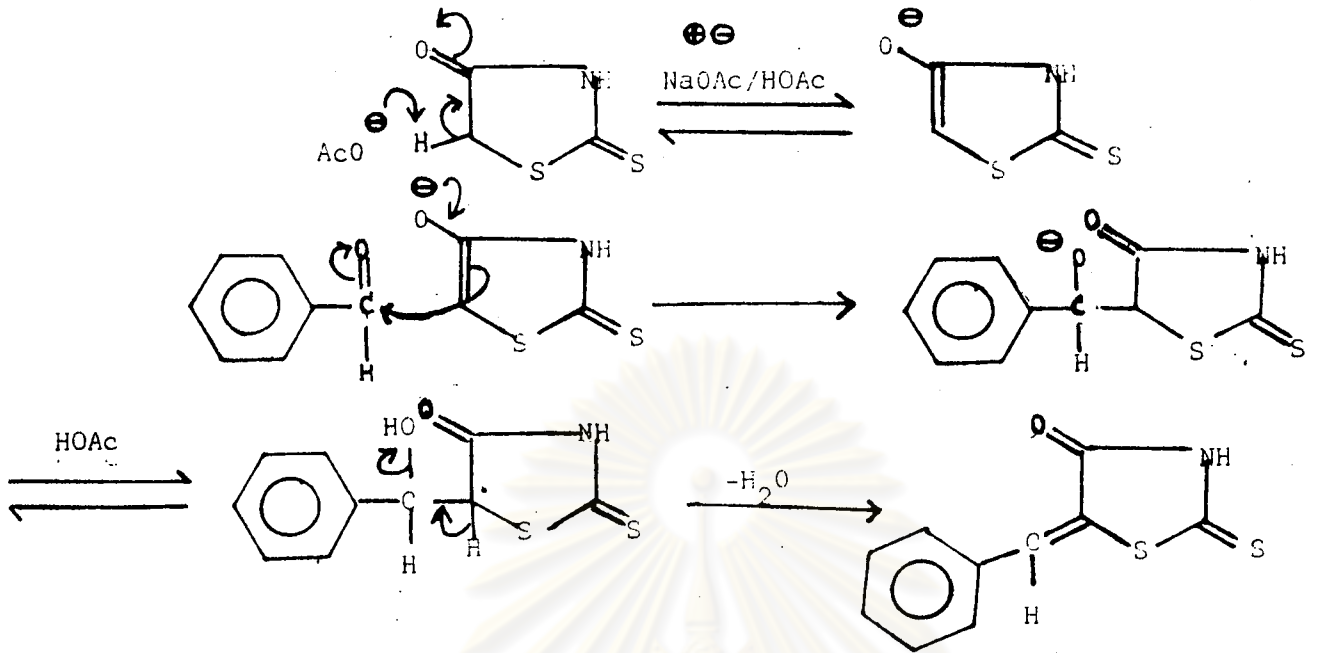
#### บทวิจารณ์

#### 1. ปฏิกิริยาคอนเดนเซชันของสารประกอบโรดาณีนกับสารอนุพันธ์แอลดีไฮด์ (Condensation of rhodanine and aldehyde derivatives)

เมื่อโรดาณีนทำปฏิกิริยากับสารประกอบแอลดีไฮด์ในกรดอะซิติกโดยมีโซเดียมอะซิเตตทำหน้าที่เป็นเบสจะเกิดปฏิกิริยาคอนเดนเซชันได้สารอนุพันธ์ 5-อิลิดเนโรดาณีน (5-ylidenerhodanine) เกิดขึ้นประมาณ 80-90 % ซึ่งเขียนสมการแทนปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นได้ดังนี้



ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นนี้เป็นปฏิกิริยาประเภท เพอร์กิน คอนเดนเซชัน (Perkin condensation)<sup>(110)</sup> ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่ใช้เฉพาะกับสารประกอบเบนซาลดีไฮด์เท่านั้น สารประกอบเบนซาลดีไฮด์จะเข้าทำปฏิกิริยากับสารประกอบแอซิดแอนไฮไดรด์ซึ่งมีหมู่เมทิลที่วงวอวต่อปฏิกิริยาโดยโซเดียมอะซิเตตของกรดอินทรีย์หรือเทอเทียเรอีนทำหน้าที่ตั้งโปรตอนจากหมู่เมทิลที่สังเคราะห์แล้วได้คาร์เบนไอออนที่เข้าทำปฏิกิริยากับหมู่คาร์บอนิลในสารประกอบเบนซาลดีไฮด์และแตกโมเลกุลของน้ำออกไปได้อนุพันธ์ของสารประกอบ 5 - อิลิดนตามต้องการ ปฏิกิริยาเพอร์กิน คอนเดนเซชันเป็นปฏิกิริยาคอนเดนเซชันที่ดัดแปลงมาจากปฏิกิริยาแอลดอล คอนเดนเซชัน (aldol condensation) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างสารประกอบแอลดีไฮด์หรือคีโตนกับอีโนเลต แอนไอออน (enolate anion) มีเบสเป็นตัวคายาลิสต์ การที่ไม่ใช่ปฏิกิริยาแอลดอล คอนเดนเซชันโดยตรงนั้นเนื่องจากปฏิกิริยานี้เป็นปฏิกิริยาอันกสับโดยที่เบสทำหน้าที่เป็นตัวคายาลิสต์จะเข้าทำปฏิกิริยากับผลิตภัณฑ์อิลิดนได้สารตั้งต้นกลับคืนมา<sup>(95)</sup> กลไกของการเกิดปฏิกิริยาเพอร์กินคอนเดนเซชันสามารถเขียนได้ดังต่อไปนี้

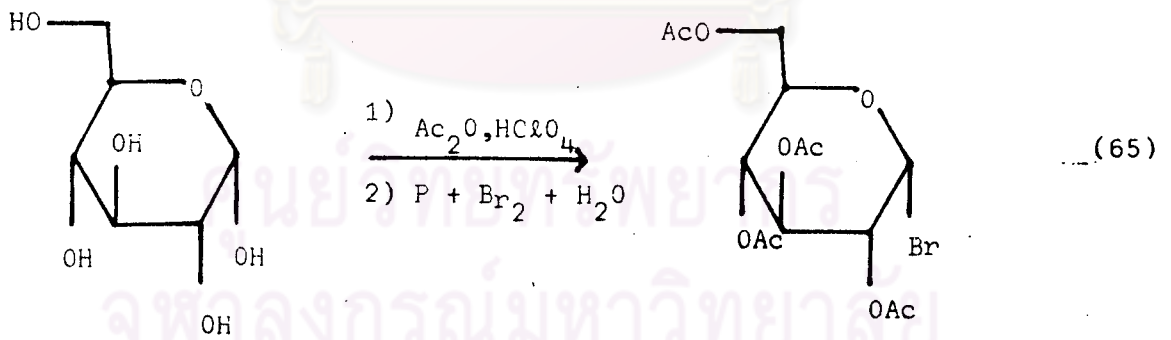


อนึ่งรีเอเจนต์ที่ใช้ในปฏิกิริยาคอนเดนเซชันนั้นอาจอยู่ในสภาพของกรดหรือเบสก็ได้เช่นใช้แอมโมเนียมคลอไรด์ในแอมโมเนียมไอศรอกไซด์<sup>(111)</sup>, กรดกำมะถัน<sup>(112)</sup>, กรดอะซิติก และอะซิติกแอนไฮไดร<sup>(113)</sup>, พิวเพอริน<sup>(114)</sup> และโซเดียมเอททอกไซด์<sup>(115)</sup> ทั้งนี้ต้องพิจารณาถึงความเหมาะสมต่าง ๆ เช่น สารตั้งต้นจะต้องละลายได้ดีและต้องไม่ทำปฏิกิริยากับรีเอเจนต์ แต่จากรายงาน<sup>(116)</sup> และในการทดลองครั้งนี้พบว่ารีเอเจนต์ที่เหมาะสมกับปฏิกิริยา คือ กรดอะซิติกและโซเดียมอะซิเตทที่ปราศจากน้ำเช่นในการเตรียมสารประกอบ 5-เบนซิลิดีนโรดาณีน (5-benzylidenerhodanine) ซึ่งได้ผลผลิตร้อยละ 90 % ของปริมาณที่ควรจะได้ตามทฤษฎี สารประกอบ 5-(พารา-คลอโรเบนซิลิดีน)โรดาณีน, ได้ 82 % เป็นต้น

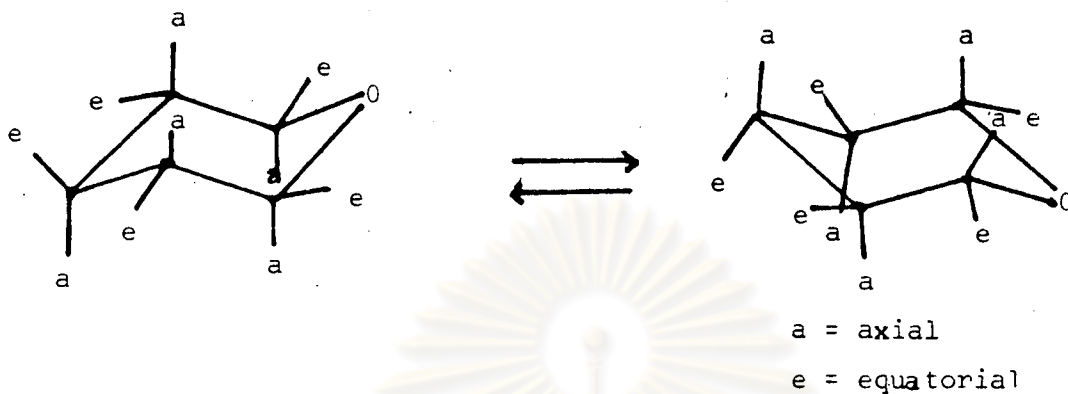
2. การสังเคราะห์สารประกอบ 2,3,4,6-เตตระ-โอ-อะซิetyl-แอลฟา-D-กลูโคไพราโนซิลโบรไมด์ (2,3,4,6-tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranosylbromide)

สารประกอบดังกล่าวสามารถเตรียมได้จากสารประกอบ ดี-กลูโคไพราโนสเพนตาอะซิเตท (D-glucopyranose pentaacetate) และรีเอเจนต์ที่ใช้คือไอศรอกเลนโบรไมด์ในกรดอะซิติก วิธีการที่จะสังเคราะห์ทั้งหมดนี้ได้ศึกษาจากวิธีของเลเมียวซ์(Lemieux's method)<sup>(100)</sup> ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้อะซิetylแอนไฮไดรเป็นสารเติมหมู่อะซิetyl(acetylating agent) มีกรดเปอร์คลอริกเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (catalyst) เตรียมไอศรอกเลนโบรไมด์แบบอินซิทู (in situ) จากปฏิกิริยาของ

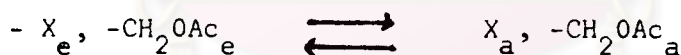
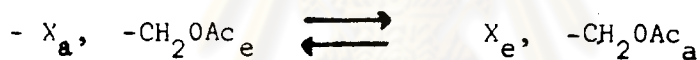
ฟอสฟอรัสแดง (red phosphorus) โบรมีน (bromine) และน้ำ การสังเคราะห์เริ่มจากการเติมสารประกอบดี-กลูโคสลงไปทีละส่วนในอะซิติกแอนไฮไดรต์ที่มีกรดเปอร์คลอริกจำนวนเล็กน้อยละลายอยู่โดยควบคุมปริมาณไม่ให้มากเกินไปจนทำให้อุณหภูมิของสารละลายสูงกว่า 40° เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการคาราเมลไลเซชัน (caramellization) เมื่อการอะเซทิลเลชันเสร็จสิ้นแล้วจึงลดอุณหภูมิของสารละลายจนถึง 0° เติมฟอสฟอรัสแดงลงไปตามด้วยโบรมีน ฟอสฟอรัสแดง เป็นตัวกำเนิด (generate) โบรมีนได้ออนที่ จะเข้าไปทำปฏิกิริยากับโมเลกุลของเตตระอะซิติกกลูโคสโดยเข้าไปแทนที่หมู่อะซิetylตรงคาร์บอนตำแหน่งที่ 1 ปล่อยให้ปฏิกิริยาดำเนินไป 90 นาที จึงเผื่อจางสารละลายด้วยคลอโรฟอร์ม กรองเอาฟอสฟอรัสแดงทิ้งไป แล้วเทลงในน้ำแข็ง แยกเอาชิ้นของคลอโรฟอร์มออกมา ปรับ pH ของสารละลายให้เป็นกลาง โดยเติมสารประกอบโซเดียมไบคาร์บอเนตลงไปจนกระทั่งหมดฟองก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ระเหยเอาคลอโรฟอร์มออกภายใต้สูญญากาศ แล้วนำสารเหนียวๆ ที่ได้มาตกผลึกในสารละลายผสมอีเทอร์-ซีโตเลียมอีเทอร์ในอัตราส่วน 1 : 2 ใช้สารประกอบแคลเซียมคาร์บอเนตในการเพิ่มความอยู่ตัว (stabilization) ของผลิตภัณฑ์แอลฟา-ดี-อะซิโตโบรมोगลูโคส ( $\alpha$ -D-acetobromoglucose) ที่ได้<sup>(117)</sup> ซึ่งมีปริมาณประมาณ 90 % ของปริมาณที่ควรได้ตามทฤษฎี ปฏิกิริยาทั้งหมดสามารถแสดงได้ด้วยสมการต่อไปนี้



สารที่สังเคราะห์ได้ อยู่ใน แอลฟา-ฟอร์ม ( $\alpha$ -form) มากกว่า เบตา-ฟอร์ม ( $\beta$ -form) ซึ่งสามารถอธิบายได้ด้วยคอนฟอร์เมชัน (conformation) ของวงแหวนกลูโคไพราโนสซึ่งอยู่ในฟอร์มที่เรียกว่า แชร์ฟอร์ม (chair-form) ซึ่งมีความเครียดของโมเลกุลน้อยที่สุด และสามารถแสดงได้สมการสมดุลดังนี้



ความอยู่ตัวของไอโซเมอร์นี้ขึ้นอยู่กับความสัมพันธ์ระหว่างหมู่ที่เกาะอยู่กับคาร์บอนในตำแหน่งที่ 5 กับอะตอมของฮาโลเจนในตำแหน่งที่ 1 ซึ่งควรยึดตัวอยู่ในทิศทางตรงข้ามกันของวงแหวนจึงจะทำให้โมเลกุลอยู่ในสภาวะที่มีความเครียดน้อยที่สุด ซึ่งสามารถแสดงได้ด้วยสมการต่อไปนี้

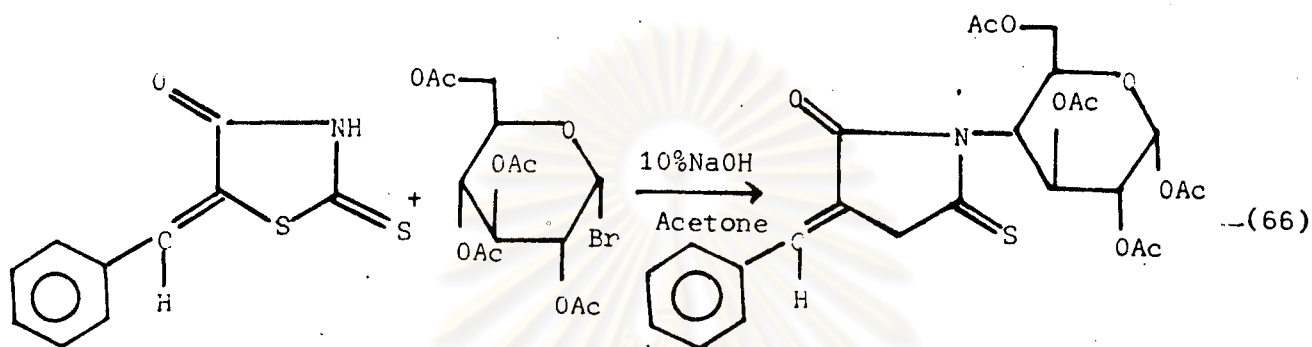


อนึ่ง เมื่อสารประกอบเตตระอะซิโตโบรโมกลูโคสซึ่งอยู่ในแอลฟา-ฟอร์ม อะตอมของฮาโลเจนที่อยู่ในตำแหน่งแอกเซียลจะเกิดปฏิกิริยาต่อกัน (interaction) กับอะตอมของออกซิเจนในวงแหวนได้น้อยที่สุด

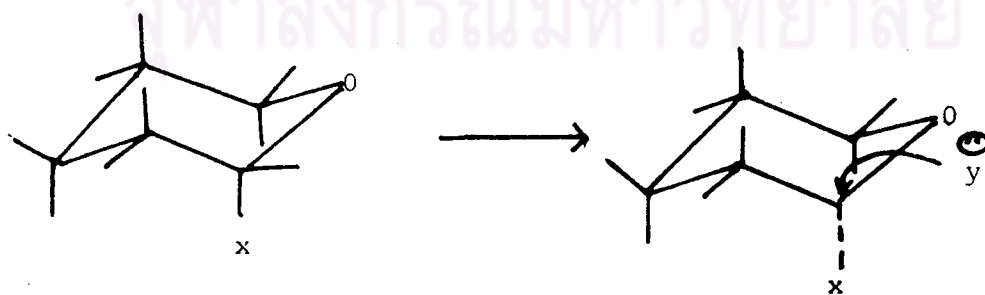
### 3. การสังเคราะห์อนุพันธ์ของสารประกอบเตตระอะซิติก กลูโคไพราโนซิล-5 - เบนซิลิดินโรดาณีน (Synthesis of tetraacetyl glucopyranosyl-5 - benzylidenerhodanine)

เมื่อให้สารประกอบ 5-เบนซิลิดินโรดาณีนทำปฏิกิริยากับสารประกอบ แอลฟา-D-อะซิโตโบรโมกลูโคสในตัวทำละลายอะซิโตนที่อุณหภูมิห้องนานประมาณ 3 วัน โดยใช้โซเดียมไฮดรอกไซด์เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาได้ผลิตภัณฑ์ของสารประกอบ เตตระอะซิติกกลูโคไพราโนซิล-5-เบนซิลิดินโรดาณีน

วิธีนี้เป็นวิธีการสังเคราะห์สารประกอบไกลโคไซด์โดยใช้วิธีของวิลเลียมโอ. ฟอบด์และคิซิป โตววิชัย<sup>(40)</sup> และสามารถเขียนสมการแทนการเกิดของปฏิกิริยาได้ดังนี้

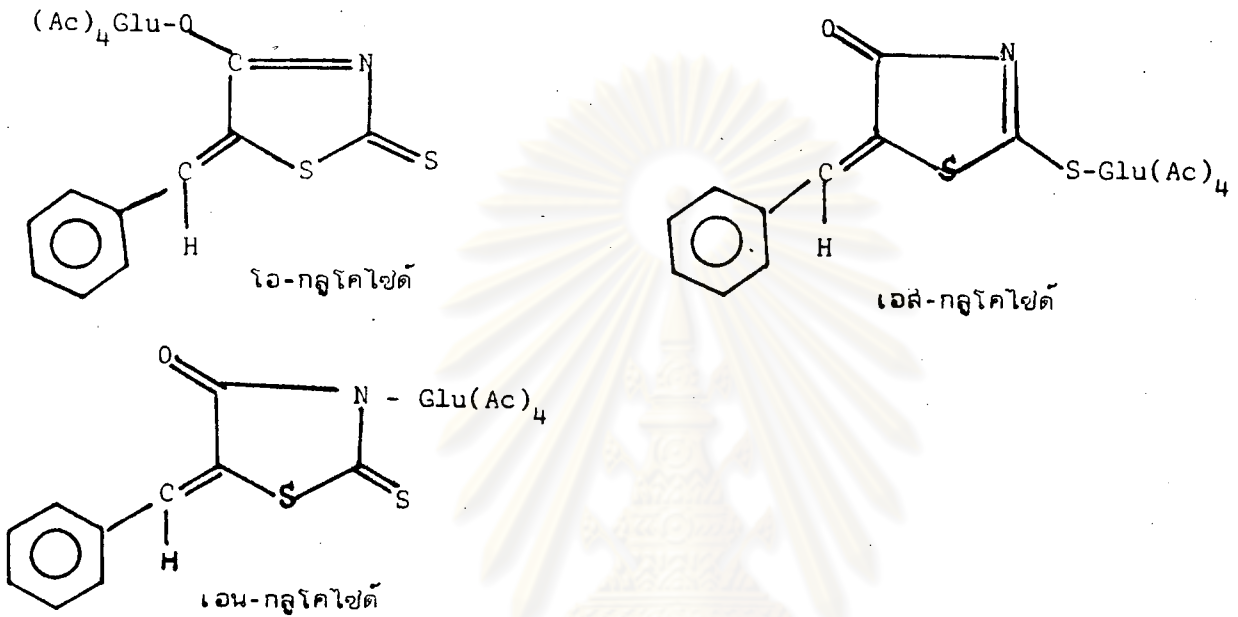


การใช้สารประกอบโบรมโกลโคไซด์เป็นรีเอเจนต์ในปฏิกิริยาแทนที่จะใช้สารประกอบฮาไลด์อื่น ๆ เช่นสารอนุพันธ์คลอโรหรือสารอนุพันธ์ไอโอดิ เนื่องจากสารประกอบตัวนี้วางไว้ในการทำปฏิกิริยากว่าสารอนุพันธ์คลอโรและอยู่ตัวกว่าสารอนุพันธ์ไอโอดิ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยานี้อยู่ในฟอร์มของ เบตา-ไกลโคไซด์ โดยที่สารตั้งต้นเป็นแอลฟา-ไกลโคไซด์ แสดงว่าในการเกิดปฏิกิริยาคาร์แบนไอออนเข้าไปแทนที่อะตอมของฮาโลเจนในด้านตรงข้ามโดยสิ้นเชิงซึ่งทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีคอนฟิกเกอเรชันของอะตอมของคาร์บอนในตำแหน่งที่ 1 เป็นแบบที่เรียกว่า "คอมพลีท อินเวอร์ชันออฟคอนฟิกเกอเรชัน" (complete inversion of configuration) ดังสมการ

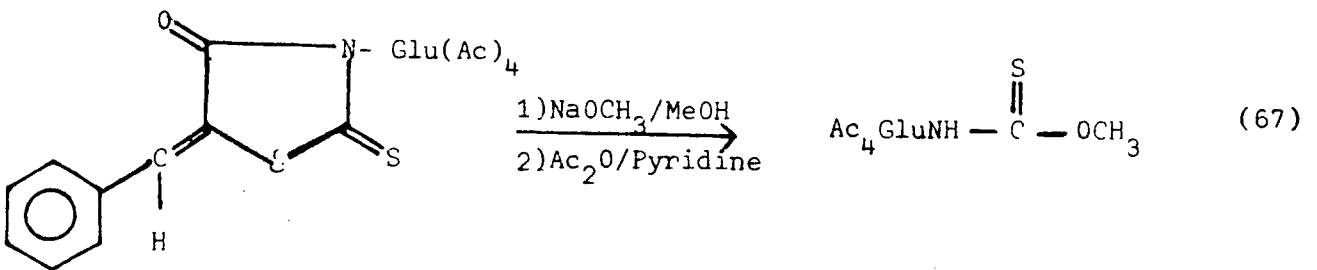


พิจารณาตามลักษณะของปฏิกิริยาโมเลกุลของน้ำตาลอาจต่อบุที่ O, N, หรือ S ก็ได้

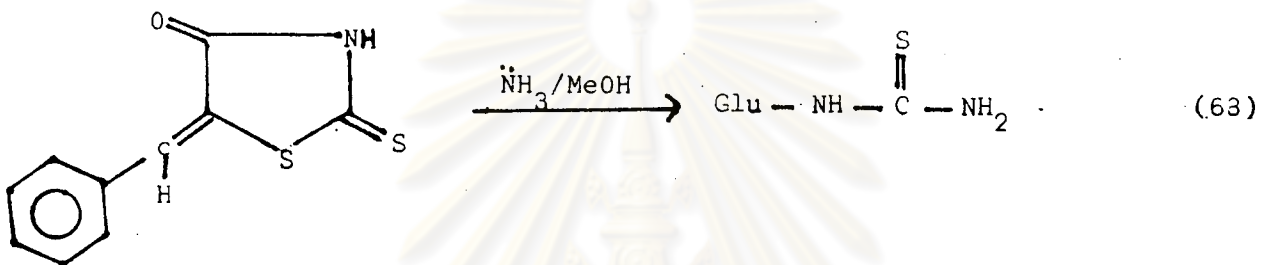
ดังนี้



แต่वलเลียม โอ.พอยด์ และ พชัย โตวรัชญ์<sup>(40)</sup> สามารถพิสูจน์ได้ว่าผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยาเป็น เอน-กลูโคไซด์ โดยนำเอาสารอนุพันธ์เตตระอะซิติล-เบตา-ดี-กลูโคไพราโนซิล-5-เบนซิลดีนโรตามีนมาทำปฏิกิริยากับสารละลายโซเดียมเมททอกไซด์ในเมททานอล และอะเซทิลเลชันอีกครั้ง ได้สารประกอบ เอน-เตตระอะซิติล-ดี-กลูโคไพราโนซิล) เมทิลไรโอคาร์บาเมท ((N - tetraacetyl-D-glucopyranosyl)methylthiocarbamate) ดังสมการ

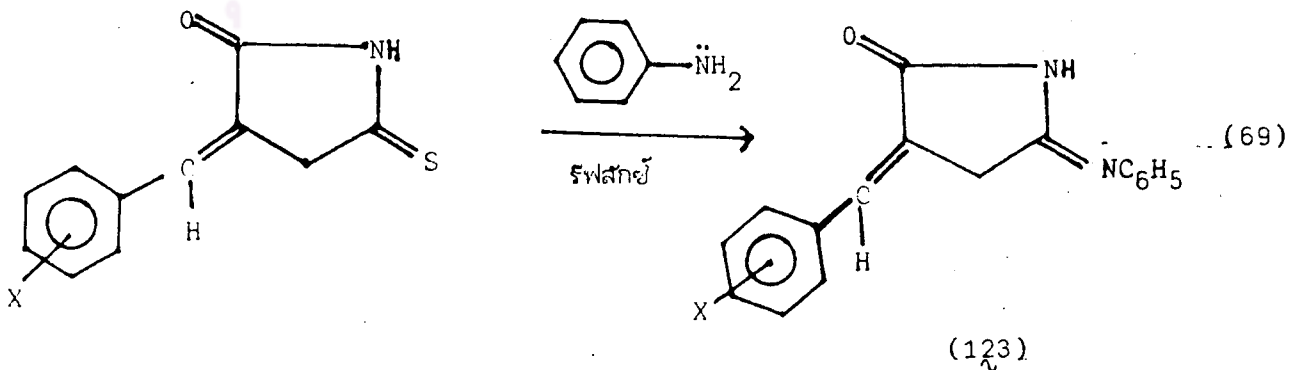


และเมื่อให้ลสารประกอบเตตระอะซิดลกลูโคไพราโนซิล-5-เบนซิลิดินโรดาณิน และลสารประกอบเตตระอะซิดลกลูโคไพราโนซิล-5-(3,4-ไดเมททอกซี) เบนซิลิดินโรดาณินทำปฏิกิริยากับแอมโมเนียในเมททานอลได้ลสารประกอบกลูโคซิลโรโอยูเรีย ซึ่งเป็นลสารประกอบที่ฟิชเชอร์(Fisher) ได้เคยสังเคราะห์มาก่อนโดยวิธีอื่น<sup>(118)</sup> ปฏิกิริยานี้สามารถเขียนแทนได้ด้วยสมการต่อไปนี้



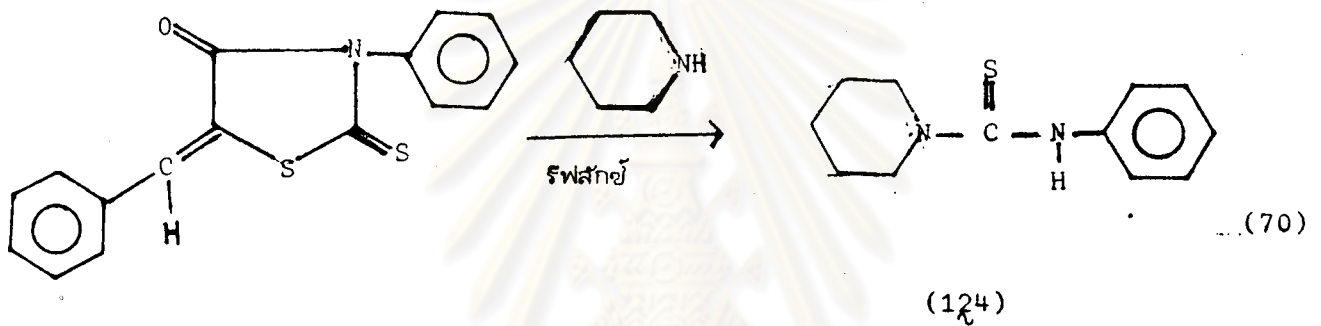
4. ปฏิกิริยาแอมโมโนไลซิสและเอมีโนไลซิสของลสารอนุพันธ์เตตระอะซิดลกลูโคไพราโนซิล-5-เบนซิลิดินโรดาณิน (ammonolysis and aminolysis of tetraacetyl glucopyranosyl-5-benzylidenerhodanine)

เมื่อลสารอนุพันธ์ 5-เบนซิลิดินทำปฏิกิริยากับเบสได้นิลชนิดที่ต่าง ๆ กัน ขึ้นกับหมู่ที่มาเกาะในตำแหน่งต่าง ๆ ของโมเลกุลและสภาวะที่ใช้ ถ้านำมาทำกับเบนซิลิดิน (aniline) แล้วเบสนี้จะเข้าทำปฏิกิริยากับไรโอซิลคาร์บอนในตำแหน่งที่ 2 ของโมเลกุล แล้วขจัดกาซีไฮโดรเจนซัลไฟด์ออกมาโดยที่โครงสร้างของโมเลกุลยังคงตัวอยู่ในที่สุดได้ลสารประกอบ 2-อะนิโล-5-เบนซิลิดินโรดาณิน (2-anilo-5-benzylidene rhodanine)<sup>(123)</sup> ดังสมการที่ (69)

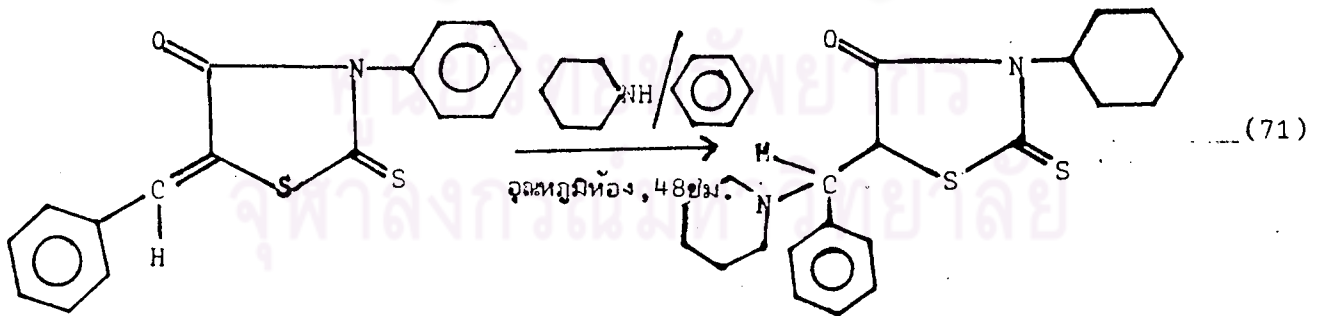




ถ้าให้หมู่ฟีนิลมาแทนที่ในตำแหน่งที่ 3 แล้วสารประกอบ 5-เบนซิลดีนโรตาดีน จะไม่อยู่ตัวโดยจะแตกโครงสร้างโมเลกุลออกเพื่อลดความเครียดของโมเลกุลซึ่งเมื่อมีขนาดที่มากขึ้นแบบรูปสี่เหลี่ยมกับเอมีนชนิดต่าง ๆ ในปริมาณที่มากเกินพอเช่น อะนิลีน<sup>(119)</sup>, เบนซิลามีน และพิเพอริดีน<sup>(120)</sup> ได้ผลิตภัณฑ์ของสารอนุพันธ์โรโอยูเรียสังเคราะห์อย่างสมบูรณ์ที่แสดงการเกิดปฏิกิริยาเมื่อใช้พิเพอริดีนเป็นเบสซึ่งจะได้ผลิตภัณฑ์ของสารประกอบ เอ็น-พิเพอริดีล-เอ็น-ฟีนิลโรโอยูเรีย (N-piperidyl-N'-phenylthiourea)(124) ดังสมการที่ (70)



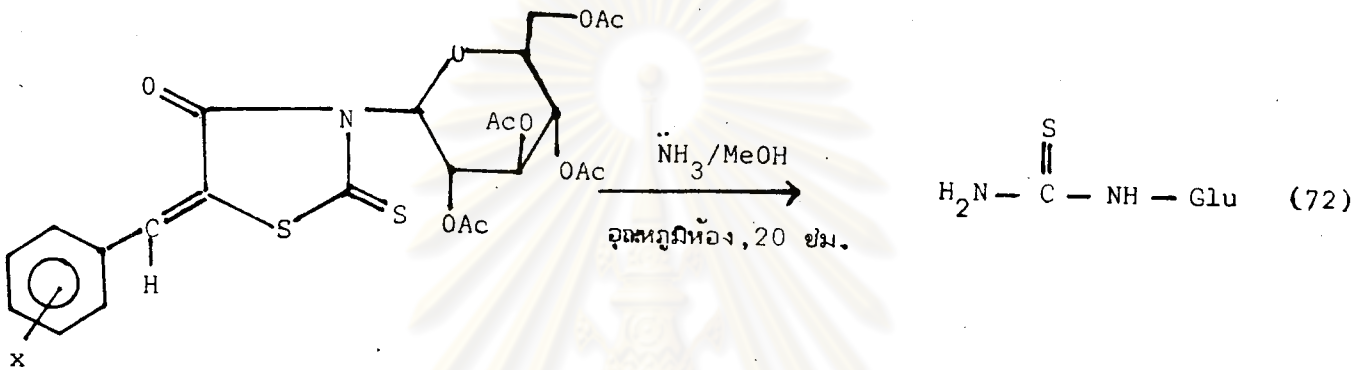
จากการทดลองพบว่าถ้าปล่อยให้ปฏิกิริยาเกิดขึ้นในสารละลายเฉื่อยที่อุณหภูมิห้องจะได้ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจาก 1,4 แอดดิชัน (1,4-addition) หรือ พิเพอริเดียมแอดดักต์ (piperidium adduct) (125) ดังสมการที่ (71)



ในทำนองเดียวกัน ถ้าเปลี่ยนหมู่ฟีนิลในตำแหน่งที่ 3 เป็นหมู่เตตระอะซีทิลกลูโคไพราโนซิล แล้วให้ทำปฏิกิริยากับเอมีนชนิดต่าง ๆ ทั้งอะลิฟาติกและแอโรแมติกเอมีนก็จะทำให้โมเลกุลของสารประกอบนี้แตกออกขณะที่หมู่อะซีทิลถูกตัดอะเซทิลเลทออกมาด้วย และได้ผลิตภัณฑ์ของสารประกอบ



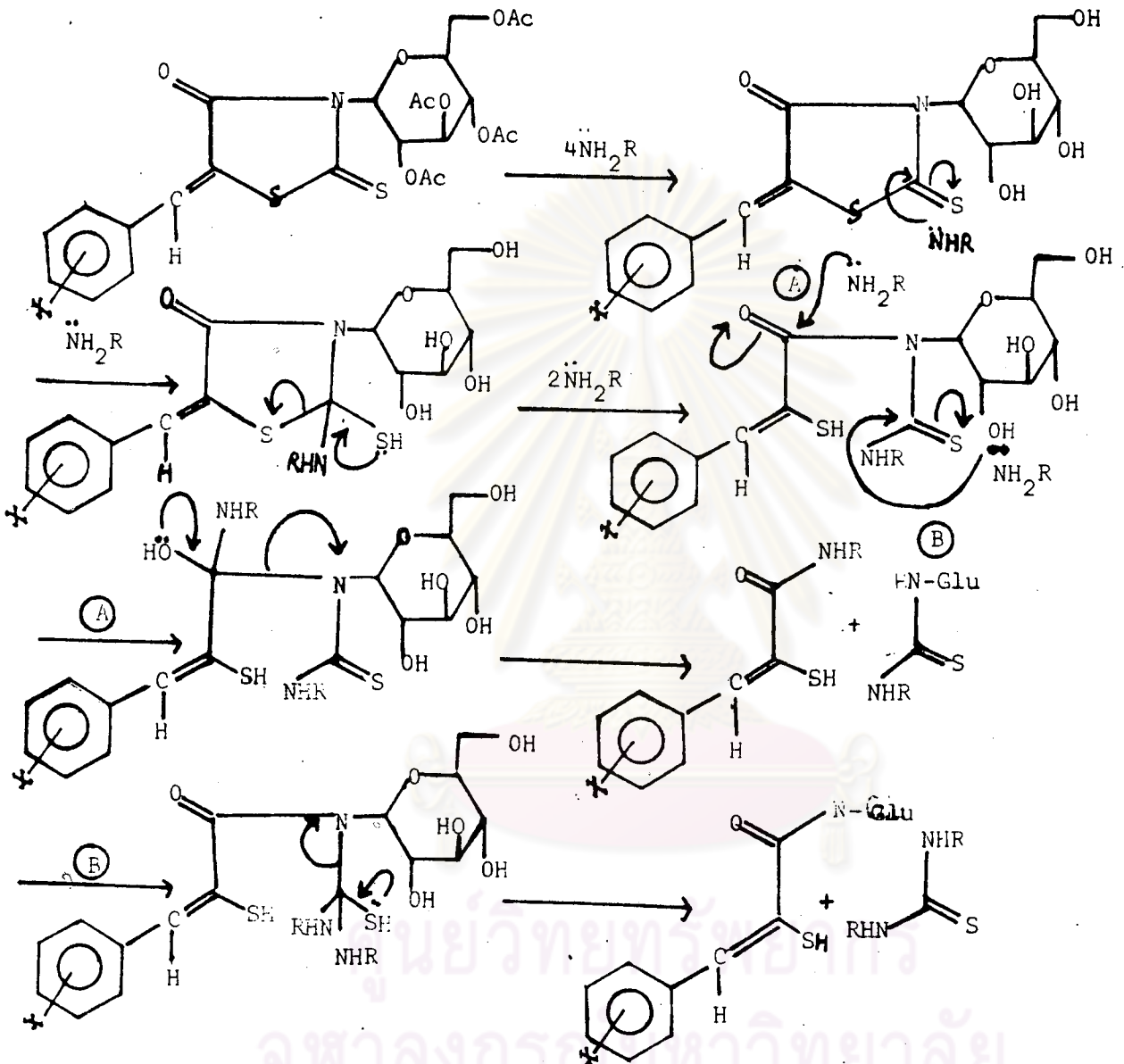
ไกลโคซิลโรโอยูเรีย ปฏิกิริยานี้วลเลียม โอ.พอยด์ และศิษย์ โดววิชัย ได้ทำการแอมโมโนไลซิส สารอนุพันธ์เตตระอะซิติลกลูโคไพราโนซิล-5-เบนซิลดีนโรดาณโดยใช้สารละลายแอมโมเนียที่อิ่มตัว ในเมทานอลที่ 0° คนสารละลายที่อุณหภูมิห้องนาน 20 ชม. จะได้สารประกอบ เอน-กลูโคไพราโนซิลโรโอยูเรียในปริมาณ 70 % ปฏิกิริยาดังกล่าวสามารถแสดงได้ด้วยสมการต่อไปนี้



ในปฏิกิริยานี้ถ้ามีตัวมาแทนที่อะตอมของไฮโดรเจนในหมู่เบนซีนแล้วจะได้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่ต่างกันไปจากรายงานพบว่า (103) การแอมโมโนไลซิสของสารประกอบเตตระอะซิติลกลูโคไพราโนซิล-5-เบนซิลดีนโรดาณจะได้สารประกอบไกลโคซิลโรโอยูเรียในปริมาณ 70 % ของปริมาณที่ควรจะได้ตามทฤษฎี ถ้าเป็นสารประกอบเตตระอะซิติลกลูโคไพราโนซิล-5-(2,4-ไดเมทกอกซีเบนซิลดีนโรดาณ)จะได้ผลิตภัณฑ์ 95 % แต่ในการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้ได้ผลิตภัณฑ์ เอน-กลูโคไพราโนซิลโรโอยูเรียในปริมาณ 60.15% เมื่อทำการแอมโมโนไลซิสสารประกอบเตตระอะซิติลกลูโคไพราโนซิล-5-เบนซิลดีนโรดาณ, 72.5% สำหรับสารประกอบเตตระอะซิติลกลูโคไพราโนซิล-5-(2-คลอโรเบนซิลดีน)โรดาณ, 60 % สำหรับสารประกอบเตตระอะซิติลกลูโคไพราโนซิล-5-(3-ไนโตรเบนซิลดีน)โรดาณ เป็นการแสดงให้เห็นว่าตัวที่มาแทนที่อะตอมของไฮโดรเจนในหมู่เบนซีนมีผลต่อปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่ได้ และการที่ปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์แต่ได้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่ต่างกันไปนั้นเหตุผลที่อาจอธิบายได้มีอยู่ 2 ประการ คือ

- (1) การเกิดปฏิกิริยาต้องผ่านตัวกลาง (intermediate) แต่ไม่ถึงขั้นที่ได้ผลิตภัณฑ์สุดท้ายออกมา และตัวกลางที่เป็นไปได้ในปฏิกิริยานี้คือ แอมโมเนียมแอดดักต์ (ammonium adducts) ซึ่งสามารถเขียนกลไกการเกิดปฏิกิริยาได้ดังนี้

(2) การเกิดปฏิกิริยาข้างเคียง (side reaction) อาจกำหนดกลไกของปฏิกิริยาที่เป็นไปได้ดังนี้



ในขั้นสุดท้ายของปฏิกิริยาโอกาสที่เอมีนจะทำปฏิกิริยากับคาร์บอนที่เชื่อมประจุลบได้ 2 ทาง คือ คาร์บอนิลคาร์บอนกับไรโอนคาร์บอน ถ้าไม่คำนึงถึงความกีดขวาง (steric effect) ของหมู่ที่มาแทนที่อะตอมของไฮโดรเจนในเอมีนแล้วโอกาสที่เอมีนจะเข้าทำปฏิกิริยากับคาร์บอนิลคาร์บอนย่อมต้องมากกว่าไรโอนคาร์บอนเสมอ เพราะคาร์บอนิลคาร์บอนมีความเป็นอิเล็กโตรไฟล์ (electrophile) สูงกว่าไรโอนคาร์บอน และการทำปฏิกิริยาเอมีโนไลซิสสำหรับประกอบเตตระ

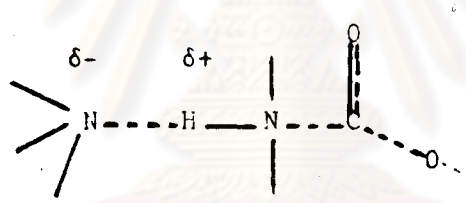
อะซีตลไกลโคไซด์ของ 5 - เบนซิลดีนโรดาณินในครั้งนี้นำมาพบว่าผลิตภัณฑ์อื่นที่ได้นอกจากผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ (major product) ส่วนใหญ่เป็นส่วนประกอบไรโอยูเรีย และผลจากการทำปฏิกิริยาแอมโมโนไลซิสของสารประกอบ เอน - (2,3,4,6 - เตตระ - โอ - อะซีล - กลูโคไพราโนซิล - 5 - เบนซิลดีนโรดาณินด้วยระยะเวลาที่ต่างกันตามตารางที่ 3 จะเห็นว่าในเวลา 1 ชั่วโมงแรกจะได้ผลิตภัณฑ์กลูโคไพราโนซิลไรโอยูเรียน้อยมาก คือ ~ 30 % เมื่อเทียบกับเวลาในการทำปฏิกิริยา 20 ชั่วโมง ซึ่งได้ผลิตภัณฑ์เพิ่มขึ้นเป็น 60.5 % ในขณะที่ตรวจพบว่าสารตั้งต้นไม่เหลืออยู่เลยทั้งสองปฏิกิริยา (ตรวจด้วย TLC) ประกอบกับเหตุผลส่วนสนับสนุนในการทำปฏิกิริยาเอมีโนไลซิสของสารประกอบ 3 - ฟีล - 5 - เบนซิลดีนโรดาณินด้วยพีเพอริดีนในสภาวะที่ต่างกันดังสภาวะที่ (70) และ (71) เป็นการแสดงให้เห็นว่ากลไกของปฏิกิริยาควรจะผ่านตัวกลางแอตตักท์ซึ่งเป็นไปตามสมมุติฐานในข้อ 1

นอกจากนั้นยังพบว่าในปฏิกิริยาเอมีโนไลซิสที่ใช้เบสต่างกันผลิตภัณฑ์ที่ได้ปริมาณต่างกันด้วยนับตั้งแต่ แอมโมเนีย เมทิลลามีน เอทิลลามีน หรือเบนซิลลามีน ซึ่งทำปฏิกิริยากับสารประกอบเตตระอะซีล-5-เบนซิลดีนโรดาณินได้ผลิตภัณฑ์ไกลโคซิลไรโอยูเรียและไรโอยูเรียด้วยปริมาณดังต่อไปนี้

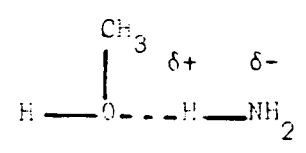
เบสที่ใช้	Pka	% ของสารประกอบไกลโคซิลไรโอยูเรีย	% ของสารประกอบไรโอยูเรีย
แอมโมเนีย	9.27	60.15	30.12
เมทิลลามีน	10.64	55.17	28.7
เอทิลลามีน	10.67	12.5	20.10
เบนซิลลามีน	9.34	47.54	27.15
อีวิลลามีน	12.4	-	30.33

แต่การเกิดปฏิกิริยานั้นความแรงของเบสน่าจะเป็นเพียงผลที่ทำให้ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นช้าหรือเร็วเท่านั้นเพราะไม่ว่าจะเป็นเบสที่มีค่า pka สูงหรือต่ำปฏิกิริยาที่เกิดก็สมบูรณ์ทั้งสิ้น ฉะนั้นปฏิกิริยาของสารที่ได้ไม่ควรต่างกันนอกเสียจากการเกิดปฏิกิริยาข้างเคียงดังกล่าวมาแล้วข้างต้น ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับเบสในการเข้าทำปฏิกิริยา คือ ความแรงของเบส (ค่า pka) และความกีดขวางของหมู่ที่เกาะอยู่กับอะตอมของไนโตรเจน (steric hindrance)<sup>(120)</sup>

เบลท์ และแฮมเมท (Belts and Hammet)<sup>(121)</sup> ได้พิสูจน์ว่าปฏิกิริยาแอมโมโนไลซิสของสารประกอบเอสเตอ์ในเมททานอลเป็นเบสคาตาไลซิส ออเดอร์ที่ 1 (base catalysis, first order) โดยที่อัตราเร็วของปฏิกิริยาขึ้นกับความเข้มข้นของเบส และกลไกของปฏิกิริยาเป็นแบบเจนเนอรัลเบส คาตาไลซิส (general base catalysis) คือโมเลกุลของเบสทำหน้าที่ช่วยเร่งปฏิกิริยา (catalysis) แอกติเวเตด คอมเพลกซ์(activated complex) ดังนี้

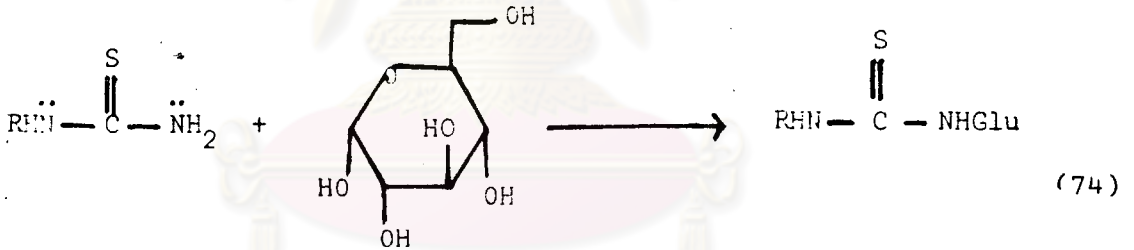


การเลือกตัวทำละลายสำหรับปฏิกิริยาแอมโมโนไลซิสและเอมิโนไลซิส<sup>(122)</sup> พบว่าตัวทำละลายที่เหมาะสมเป็นพวกที่มีหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxylated solvent) ซึ่งช่วยในการส่งถ่าย (transfer) อะตอมของไฮโดรเจนด้วยการเกิดพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bonding) กับโมเลกุลของแอมโมเนียหรือเอมีน พันธะแบบนี้จะเพิ่มประจุลบให้แก่อะตอมของไนโตรเจน และช่วยลดพลังงานในการแยกประจุของพันธะไนโตรเจน-ไฮโดรเจน ช่วยให้เกิดตัวกลางที่ชอบประจุบวกที่ว่องไว (activated nucleophilic intermediate) โดยไม่ต้องผ่านเอไมด์ไอออน (amide ion) และพบว่าเมททานอลเป็นตัวทำละลายที่เหมาะสมในปฏิกิริยาเอมิโนไลซิส



จะเน้นในการทำปฏิกิริยาแอมโมโนไลซิสและเอมิโนไลซิสครั้งนี้จะใช้ตัวทำละลายเมทานอลที่ปราศจากน้ำซึ่งอ้อมตัวด้วยแอมโมเนียหรือเอมีน(ที่ 0°) โดยค่อย ๆ ผ่านสารละลายนี้ลงไปในสารประกอบเตตระ-โอ-อะซีตล-5-ซึบสตีวท์เบนซิลดีนโรตาดีน ในบรรยากาศไนโตรเจนคนสารละลายที่อุณหภูมิห้องจนกว่าปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ (ประมาณ 1 ชม.) ระเหยเอาตัวทำละลายออกที่อุณหภูมิห้องภายใต้สูญญากาศ ผลึกที่ออกของสารอนุพันธ์โรโอยูเรียที่ได้แยกออกมาด้วยวิธีคอสัมน์โครมาโตกราฟี หรือการตกผลึก สารที่ได้มีจุดหลอมเหลวอยู่ในช่วง 100-200° และมีคุณสมบัติในการดูดความชื้นสูง (hygroscopic)

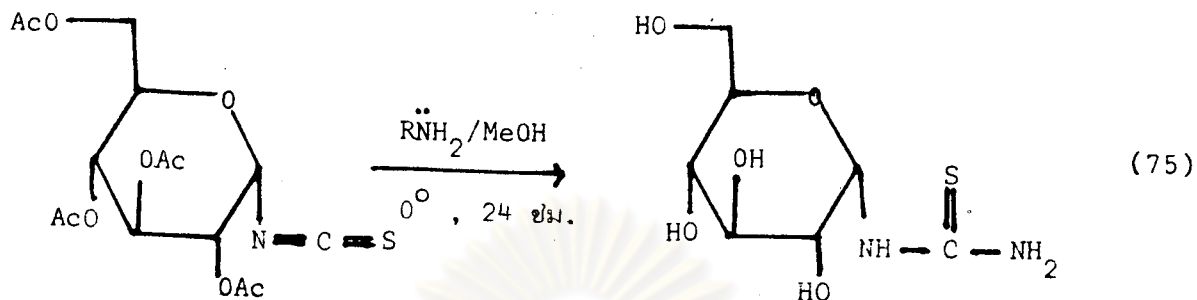
อนึ่งการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ไกลโคซิลโรโอยูเรียโดยใช้เบสพวกอะลิฟาติกนี้ได้มีผู้ทำการสังเคราะห์มาแล้วโดยวิธีอื่น วิธีแรกเป็นวิธีที่ใช้สารประกอบโรโอยูเรียมาทำปฏิกิริยาโดยตรงกับกลูโคส (123) ที่อุณหภูมิ 60° 8 ชม. และกำจัดน้ำออกจากปฏิกิริยาโดยใช้สารดูดน้ำ เช่น กรดซัลฟูริก (sulfuric acid) , กรดฟอสฟอริก (phosphoric acid) และสังกะสีคลอไรด์ (zinc chloride) เป็นต้น จะได้ผลึกที่แท้ที่เป็นของแข็งสีขาวในปริมาณ 80 % ของปริมาณที่ควรได้ตามทฤษฎี ดังสมการที่ (74)



เมื่อ R อาจเป็น H, แอลคิล (alkyl) , แอริล (aryl) , หรือ แอรัลคิล (aralkyl)

X อาจเป็น O, S หรือ NH

อีกวิธีหนึ่ง เป็นวิธีที่เตรียมได้จากปฏิกิริยาระหว่างสารประกอบเตตระ-โอ-อะซีตล-1-โรโอไฮบาโน-3-กลูโคส กับ แอมโมเนียหรือเอมีน(103,124) ในตัวทำละลายเอทานอลที่อุณหภูมิ 0° ได้ผลึกที่แท้ไกลโคซิลโรโอยูเรียในปริมาณโดยเฉลี่ย 80-90 % ของปริมาณที่ควรได้ตามทฤษฎี ปฏิกิริยานี้สามารถแสดงได้ด้วยสมการต่อไปนี้



การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ไกลโคซิลไรโอยูเรียโดย 2 วิธีหลังนี้มีข้อดีกว่าคือได้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณที่สูงกว่า และใช้ต้นทุนที่ต่ำกว่า วิธีการแรกนี้ได้ขึ้นทะเบียนลิขสิทธิ์ในปี 1951 แล้ว อย่างไรก็ตามการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ไกลโคซิลไรโอยูเรียโดยวิธีที่ใช้ในการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้เป็นการค้นหาวีธีใหม่ และเป็นการศึกษาปฏิกิริยาของสารประกอบเอเทโรไซคลิกโรดาณีนอีกขั้นหนึ่ง และถ้าเราสามารถแยกสารประกอบที่ได้จากการแตกโมเลกุลของสารอนุพันธ์โรดาณีนนอกเหนือจากสารประกอบไกลโคซิลไรโอยูเรีย เช่น สารประกอบแอลฟา-เมอร์แคปโตซินนามิลเอไมด์ ( $\alpha$ -mercaptocinnamyl amide) หรือสารประกอบอื่น ๆ เช่นสารประกอบไรโอยูเรียก็จะเป็นประโยชน์มากขึ้นโดยเฉพาะสารประกอบซินนามิล เอไมด์นี้เมื่อเทียบกับกรดแอลฟา-เมอร์แคปโตซินนามิลซึ่งมีคุณสมบัติในการต่อต้านเชื้อไวรัส<sup>(133)</sup> แล้ว สารประกอบตัวนี้ก็ควรจะมีความสำคัญทางชีวภาพที่น่าสนใจเช่นกัน แต่สำหรับผลการทดลองจากการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้พบว่าได้ผลที่ไม่น่าพอใจนัก พบว่าปฏิกิริยาครั้งนี้ให้ผลิตภัณฑ์ข้างเคียงมากมายซึ่งไม่สามารถแยกออกมาได้ (จากการตรวจสอบ TLC) นอกเหนือจากสารประกอบไกลโคซิลไรโอยูเรีย แอลฟา-เมอร์แคปโตซินนามิล เอไมด์ และสารประกอบไรโอยูเรีย จึงทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการได้มีปริมาณต่ำ ซึ่งเมื่อเทียบกับการสังเคราะห์สารประกอบไกลโคซิลไรโอยูเรียในวิธีเดียวกันโดยฟอยด์และผู้ร่วมงาน (Foye, et. al)<sup>(125)</sup> ซึ่งสามารถหาวิธีสกัดเอมีนได้โดยไม่ต้องใช้ความร้อนซึ่งเป็นผลกระทบบต่อสารผลึกที่เกิดจากปฏิกิริยาโดยวิธีไอออนเอกเชนจ์ (ion exchange) ทำให้สารประกอบ แอลฟา-เมอร์แคปโตซินนามิล เอไมด์ ( $\alpha$ -mercaptocinnamyl amide) ถูกสกัดออกไปด้วย แล้วเอาน้ำออกจากสารละลายด้วยสารประกอบไฮเดรตซัลเฟตที่ปราศจากน้ำ (anhydrous sodium sulfate) ได้สารเหนียว (syrup) ซึ่งนำมาตกผลึกในสารละลายผลึกอะซิโตน-เมทานอล (2:1) ได้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณสูงถึง 80 % ซึ่งเปรียบเทียบโดยวิธีคอสมันโครมาโตกราฟีที่ทำอยู่ดี

พบว่าวิธีที่ใช้คือสมมติโครมาโตกราฟีสามารถแยกสารต่าง ๆ ออกมาได้ทุกตัวที่เราต้องการทำให้ทราบถึงผลต่อฤทธิ์ข้างเคียงต่าง ๆ และสามารถนำข้อมูลไปสู่กลไกของปฏิกิริยาที่เป็นไปได้



ศูนย์วิจัยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย