ALKALOIDS

แต่เดิมนั้น Alkaloids หมายถึง สารอินทรีย์ที่ประกอบด้วยไนโตรเจน (Nitrogenous compounds) ซึ่งมีสมบัติเป็นเบส (Alkali – like compounds) สามารถเกิดเป็นเกลือที่ละลายน้ำได้ดี โครงสร้างโมเลกุลมีความสลับซับซ้อน และโดยเฉพาะอย่างยิ่งเป็นกลุ่มสารที่มีผลทางชีวภาพอย่างเด่นชัด หลายชนิดมีประโยชน์ในทางเภสัชกรรม และให้โทษต่อชีวิตมนุษย์และสัตว์ ตัวอย่างเช่น Morphine (ยาเสพติด) Strychnine (ยาพิษร้ายแรง) Quinine (ยารักษาโรคมาเลเรีย) เป็นต้น (รูป 11.1) สารดังกล่าวจัดเป็น Alkaloids กลุ่มแรกที่แยกได้จากธรรมชาติ เมื่อหนึ่งร้อยปีเศษมาแล้ว และนักเคมีที่ได้ใช้เวลาหลายสิบปีกว่าจะทราบสูตรโครงสร้าง

ภายหลังต่อมา จึงได้มีการศึกษาวิจัย Alkaloids อื่น ๆ กันอย่างกว้างขวาง ในสิ่งมีชีวิตเป็นจำนวนมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในพืช นอกเหนือไปจากการค้นพบสารอินทรีย์ไนโตรเจนที่เป็นเบสแล้ว ยังแยกสารอินทรีย์ไนโตรเจนที่มีฤทธิ์เป็นกลางได้อีกด้วย

ปัจจุบันได้มีการค้นพบสารดังกล่าวกว่า 5,000 ชนิด ซึ่งประกอบด้วยโครงสร้างที่แตกต่างกันมากมาย จัดเป็น “ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติกลุ่มใหญ่ที่สุด” และ “มีผลทางสรีระมากที่สุด” ส่วนมากจะมีสมบัติเป็นเบส แต่สารหลายชนิดมีฤทธิ์เป็นกลาง เช่น Colchicine (Colchicum autumnale), Priperine (Piper sp.) ฯลฯ ทั้งสองต่างมีไนโตรเจนที่อยู่ในรูปของ Amides (รูป 11.1)

(-) - Morphine (-) - Strychnine (-) - Quinine

(-) – Colchicine Piperine

รูป 11.1 ตัวอย่าง Alkaloids บางชนิด

ดังนั้น Alkaloids จึงมีความหมายกว้างขึ้นกว่าเดิม กล่าวคือ หมายถึง สารอินทรีย์ไนโตรเจนทั่วไปที่ได้จากพืชและสัตว์ (น้อยมาก) โดยมีไนโตรเจนอย่างน้อยหนึ่งอะตอมเป็นองค์ประกอบที่สำคัญ โดยมากมักจะเกาะเกี่ยวกับคาร์บอนอะตอม เป็น “วงแหวน Hetercycles” หลายชนิด

อนึ่ง มีผลิตภัณฑ์ธรรมชาติไนโตรเจนอยู่หลายประเภทที่ไม่ได้จัดเป็น Alkaloids ส่วนมากจะเป็นสารจำพวก ชีวโมเลกุลที่พบอยู่ทั่วไป ซึ่งมีความจำเป็นต่อการดำรงอยู่ของสิ่งมีชีวิต ได้แก่ Amino acids , Peptides , Proteins , Nucleotides , Vitamins หลายชนิด เช่น Thiamine (หรือ Vitamin B1) , Purines , Pyrimidines , Pyrazines เป็นต้น (รูป 11.2) นอกจากนี้ยังรวมไปถึง Aminosugars และยาปฏิชีวนะที่มีไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบ เช่น Tetracyclines อีกด้วย

Adenosine
(Nucleotide()

Thiamine หรือ Vitamin B_1
(Vitamin)

Adenine
(Purime)

Cytosine
(Pyrimidine)

2,6-Dimethypyrazine
(Pyrazine)

รูป 11.2 ตัวอย่างสารอินทรีย์ไนโตรเจนที่ไม่ได้จัดเป็น Alkaloids

อย่างไรก็ตามอนุพันธ์ไนโตรเจนที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงทางเคมีของชีวโมเลกุลดังกล่าวข้างต้น ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้โครงสร้าง และสมบัติทางชีวเคมีผิดไปจากเดิม ผลิตภัณฑ์ที่ได้จัดเป็น Alkaloids จำพวกหนึ่ง ได้แก่ กลุ่ม Peptide alkaloids ฯลฯ ตัวอย่างเช่น Ergotamine จาก Fungus ชื่อ Clavicep purpurea สารดังกล่าวประกอบด้วยโซ่ Peptide ของ Amino acids หลาย

ชนิด (L-hydroxyphenylalanine , L-Phenylalanine , และ L-Proline) โดยอยู่เป็นส่วนหนึ่งของโมเลกุล (รูป 11.3)

สำหรับ Cholines (รูป 11.3) , Betaines (รูป 11.3) และ Alkylamines ที่มีโครงสร้างโมเลกุลง่าย ๆ แบบโซ่เปิด (เช่น Methyl- , Trimethyl- , และ Propylamines เป็นต้น) ถึงแม้ว่าจะไม่ใช่ “Alkaloids amines” หรือ Protoalkaloids” ซึ่งเป็นต้นกำเนิดของ Alkaloids แท้จำนวนมาก

ในทำนองเดียวกัน กลุ่มสารที่เป็นอนุพันธ์ของ Diamines ที่มีโครงสร้างอย่างง่าย ๆ (Spermidine, Putrecine, Spermine ดูรูป 11.3) ถูกจัดเป็น Alkaloids กลุ่มหนึ่งเช่นกัน โดยมีชื่อรวมเรียกว่า กลุ่ม Spermidines, Putrescines, Spermines ตามลำดับ

$H_2N\text{-}(CH_2)_4\text{-}NH_2$

Putrescine

$H_2N\text{-}(CH_2)_4\text{-}NH\text{-}(CH_2)_3\text{-}NH_2$

Spermidine

$H_2N\text{-}(CH_2)_3\text{-}NH\text{-}(CH\text{-}(CH_2)_4\text{-}NH\text{-}(CH_2)_3\text{-}NH_2$

Ergotamine Spermine

รูป 11.3 โครงสร้าง Ergotamine และ Amines บางชนิด

11.1 แหล่งกำเนิดของ Alakloids

พบอยู่ทั่วไปในพืชใบเลี้ยงคู่กว่า 400 วงศ์ (Families) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง วงศ์

APOCYANCEAE (เช่นพวก Dogbane, Quebracho)

PAPAVERACEAE (เช่น ฝิ่น, Chelidonium)

PAPILIONACEAE (เช่น Lupins)

RANUNCULACEAE (เช่น Aconitum, Delphinium)

RUTACEAE (Citrus, Fararra) และ

SOLANACEAE (ยาสูบ, มะเขือเทศ, มันเทศ) เป็นต้น

ถึงแม้ว่าวงศ์แต่ละวงศ์จะประกอบด้วยสกุล (Genus) และชนิด (Species) เป็นจำนวนมาก แต่ Alkaloids ส่วนมากจะได้จากพืชบางสกุลเท่านั้น (ยกเว้นวงศ์ PAPAVERACEAE) ตัวอย่างเช่น วงศ์ RANUNCULACEAE จะพบ Alkaloids ในพืชเฉพาะสกุล Aconitum และ Delphinium ในขณะที่สกุล Anemone, Ranunculus และ Trocleus ปรากฏว่าไม่มี Alkaloids อยู่เลย

โดยทั่วไป alkaloids ที่แยกได้จากพืชสกุลเดียวกัน มักจะมีโครงสร้างโมเลกุลที่คล้ายคลึงกันหรือเหมือนกัน และบางครั้งยังคล้ายคลึงกับสกุลที่ใกล้เคียง ซึ่งอยู่ในวงศ์เดียวกันอีกด้วย เช่น Hyoscyamine เป็น Alkaloids สารหนึ่งที่พบอยู่ทั่วไปในพืชทั้ง 7 สกุลของวงศ์ Solanaceae

11.2 การตั้งชื่อ (NOMENCLATURE)

Alkaloids ยังไม่มีระบบการตั้งชื่อที่แน่นอน เช่นเดียวกับผลิตภัณฑ์ธรรมชาติกลุ่มอื่น (Flavonoids, Terpenoids, Steroids เป็นต้น) ตามปกติมักจะตั้งตามชื่อวิทยาศาสตร์ของพืชที่มี Alkaloids นั้นอยู่ โดยเพิ่มหรือเปลี่ยนแปลงคำลงท้ายของชื่อสกุล (Genus) หรือชนิด (Species) แล้วแต่จะเลือก ตัวอย่างเช่น Alkaloids ที่แยกได้จากสกุล Papaver มีชื่อเรียกรวมกันว่า “Papaverine alkaloids” Cocaine เป็น Alkaloid สารหนึ่งที่มีชื่อเรียกตามชนิด (Species) ของต้น Erythroxylum coca ส่วน Atropine เป็นชื่อที่ตั้งตามสกุล (Genus) ของต้น Atropa belladonna เหล่านี้เป็นต้น นอกจากนี้ยังตั้งตามชื่อนักพฤกษวิทยาที่ค้นพบพืช เช่น Spegazzinine จากต้น Aspidosperma chakensis Spegazzine

อนึ่งคำลงท้าย –ine ยังขยายออกไปเป็น –dine, -anine, -anine, -aline, -unine และอื่น ๆ สุดแล้วแต่ชนิดและต้นกำเนิดของสาร

11.3 การจำแนกประเภทของ Alkaloids

Alkaloids กว่า 5,000 ชนิดจากธรรมชาติ ประกอบด้วยโครงสร้างที่หลากหลายเป็นจำนวนมาก แต่แตกต่างไปจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติกลุ่มอื่น (เช่น Steroids, Triterpenes,

Flavonoids ฯลฯ) ซึ่งมีโครงสร้างพื้นฐานที่จำกัดอยู่เพียงไม่กี่ชนิด ดังนั้นจึงไม่มีวิธีการใด ๆ ที่จะจำแนก Alkaloids โดยไม่เกิดการซ้ำซ้อนหรือขัดแย้งกัน

ในสมัยก่อนมักจะจำแนกตามแหล่งกำเนิด เช่น “Ergot alkaloids” (จาก Fungus ชนิดหนึ่ง) , “Amaryllidaceae alkaloids” (วงศ์) , “Papaver alkaloids” (สกุล) “Cinchona alkaloids” (สกุล) ฯลฯ และยังจำแนกตามลักษณะโครงสร้างโมเลกุลที่พบอยู่เสมอ เช่น “Morphine alkaloids” , “Indole alkaloids” , “Peptide alkaloids” เป็นต้น

แต่การจำแนกด้วยวิธีดังกล่าวเกิดความซ้ำซ้อน ตัวอย่างเช่น Ergot alkaloids อาจเป็นได้ทั้ง Indole alkaloids, และ Peptide alkaloids เนื่องจากประกอบด้วยโครงสร้างส่วนที่เป็น Indole, และ Peptide อยู่ในโมเลกุลเดียวกัน

**

รูป 11.4 ประเภทของ Alkaloids

การจำแนกที่จะกล่าวถึงนี้ ได้อิงหนังสือของ Nakanishi (รูป 11.4) และโดยเฉพาะอย่างยิ่งหนังสือของ Manfred Hesse , และ S.W. Pelletier เป็นต้น เป็นการจำแนกตามชีวสังเคราะห์และลักษณะโครงสร้างซึ่งมีรายละเอียดพอสังเขปดังต่อไปนี้

Alkaloids แบ่งออกตามวิถีชีวสังเคราะห์ได้อย่างกว้าง ๆ ดังสมการที่แสดงอยู่ในรูป 11.4 ได้หลายกลุ่มด้วยกัน Alkaloids แท้เป็นกลุ่มใหญ่และสำคัญที่สุด ถัดมาคือ Isoprenoid amines และรองลงมาได้แก่ Aromatic amines (Polyketide amines, และ Protoalkaloids) ส่วน Modified amino acids พบไม่มากนักในธรรมชาติ ดังนั้นจะไม่นำมากล่าวถึง

<u>หมายเหตุ</u>

Shikimic acids เป็นต้นกำเนิดที่สำคัญของ Amino acids สองชนิด คือ L-Tyrosine และ L-Phenylalanine ดังนั้น Aromatic amines หลายชนิดจึงมีชีวสังเคราะห์ที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับ Shikimic acid

Alkaloids (ยกเว้น Imperfect alkaloids) ที่อยู่ในรูป 11.4 แบ่งออกตามลักษณะโครงสร้างได้หลายประเภท ดังนี้

1) Polyketide amines, และ Protoalkaloids : Aromatic amines
2) Isoprenoid amines :
    a. Diterpene alkaloids
    b. Steroidal alkaloids
3) True alkaloids :
    a. Heterocyclic alkaloids (N เป็นองค์ประกอบในวงแหวน)
    b. Alkaloids ที่มีไนโตรเจนอยู่นอกวงแหวน
    c. Putrescine, Spermidine และ Spermine alkaloids
    d. Peptide alkaloids

True alkaloids เป็นกลุ่มใหญ่ที่สุด

11.3.1 AROMATIC AMINES

เป็น Alkaloids ที่มีโครงสร้างโมเลกุลง่าย ๆ แบ่งออกได้หลายประเภท ดังนี้

11.3.1.1 ISMINE

<u>โครงสร้าง</u>

<u>แหล่งกำเนิด</u> ได้จากพืชในวงศ์ AMARYLLIDACEAE

การสังเคราะห์

11.3.1.2 CAPSAICIN

โครงสร้าง

แหล่งกำเนิด เป็นส่วนประกอบสำคัญที่มีรสเผ็ดของพริก ชนิดต่าง ๆ ซึ่งอยู่ในสกุล Capsicum species

การสังเคราะห์

11.3.1.3 PEPPER ALKALOIDS

มีหลายชนิดตัวอย่างเช่น Piperine ถ้าพิจารณาเฉพาะวงแหวน Piperidine สารตัวนี้จะจัดอยู่ในกลุ่ม Piperidine alkaloids เช่นกัน

โครงสร้าง

แหล่งกำเนิด เป็น Alkaloids ที่พบอยู่ทั่วไปในพริกไทยชนิดต่าง ๆ ซึ่งอยู่ในสกุล Piper (PIP)

11.3.1.4 EPHEDRA ALKALOIDS

มีหลายชนิด ได้แก่ (-)-Ephedrine เป็นต้น เป็นยาแก้โรคหืด

โครงสร้าง

<u>แหล่งกำเนิด</u> ได้จากพืชในสกุล Ephredra (EPH)

11.3.2 DITERPENE ALKALOIDS

เป็น Alkaloids ที่มีโครงสร้าง Diterpenes เป็นหลัก แยกได้จากพืชหลายสกุลที่อยู่ในวงศ์ RANUNCULACEAE (Aconitum, Delphinium) ; วงศ์ GARRYACEAE (Garrya) ; วงศ์ COMPOSITAE (Inula royleana) ; และวงศ์ ROSACEAE (Spiraea japonica)

Diterpene alkaloids แบ่งออกเป็นสองประเภท คือ C_{20}-alkaloids และ C_{12}-alkaloids ดังตัวอย่างสารต่อไปนี้

	Veatchine (C_{20})	Atisine (C_{20})
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชสกุล Garrya (GAR)	จากพืชสกุล Aconitum (RAN)

	Aconitine (C_{19})	Heteratisine (C_{19})
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชสกุล Aconitum (RAN)	จากพืชสกุล Aconitum (RAN)

11.3.3 STEROIDAL ALKALOIDS

คือ Alkaloids ที่เป็นอนุพันธ์ Amine ของ Steroids โดยไนโตรเจนที่เป็นเบสมักจะอยู่ที่โซ่ข้าง (Side chain) หรือเชื่อมต่อกับวงแหวน พบในพืชและสัตว์ แบ่งออกเป็นสองประเภท ตามลักษณะโครงสร้างพื้นฐานที่เป็น Steroids คือ

ก) ประเภท “Pregnane” และ

ข) ประเภท “20-Piperidyl pregnane” ได้แก่

	Funtumine	Holarrhimine
	(Pregnane)	(Pregnane)
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชสกุล Funtumia (APO)	จากพืชสกุล Holarrhena (APO)

	(-)-Veralkamine	(-)-Solasodine
	(Piperidyl pregnane)	(Piperidyl pregnane)
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชสกุล Veratrum (LIL)	จากพืชสกุล Solanum (SOL)

11.3.4 HETEROCYCLIC ALKALOIDS

เป็นกลุ่มใหญ่ที่สุด แบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยตามลักษณะวงแหวน Heterocycles ได้ดังนี้

1) Pyrrolidine alkaloids
2) Indole alkaloids
3) Piperidine alkaloids
4) Pyridine alkaloids
5) Tropane alkaloids

6) Histamine, Imidazole และ Guanidine alkaloids

7) Isoquinoline alkaloids

8) Quinoline alkaloids

9) Acridine alkaloids

10) Quinazoline alkaloids

11) Izidine alkaloids

แต่ละกลุ่มมีรายละเอียดพอสังเขปดังต่อไปนี้

11.3.4.1 PYRROLIDINE ALKALOIDS

<u>วงแหวนหลัก</u>

<u>ตัวอย่าง Alkaloids</u> :

	(-)-Hygrine	Mesembrenol
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชสกุล Erythroxylum (ERY)	จากพืชสกุล Sceletium (AIZ)

	1-(3-Methoxycinnamoyl)-pyrrolidine จัดอยู่ในกลุ่ม Aromatic amines เช่นกัน	Dendrobine
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชสกุล Piper (PIP)	จากพืชสกุล Dendrobium (ORC)

11.3.4.2 INDOLE ALKALOIDS

<u>วงแหวนหลัก</u>

ตัวอย่าง Alkaloids : ในธรรมชาติมีมากกว่า 1400 ชนิด มีโครงสร้างพื้นฐานที่ประกอบด้วยวงแหวน Indole ที่สำคัญดังนี้

11.3.4.2.1 Indole bases **โครงสร้างง่าย ๆ** :

	Tryptamine	Psilocybin
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	(Biological amine)	จากพืช Psilocybe mexicana

	Apparicine	Vallesamine
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชหลายสกุลของวงศ์ APOCYANACEAE	จากพืชสกุล Vallesia (APO)

11.3.4.2.2 Carbazole alkaloids

วงแหวนหลัก

แบ่งเป็นกลุ่มย่อยได้ดังนี้

ก) Carbazole alkaloids โครงสร้างง่าย ๆ

แหล่งกำเนิด : จากพืชสกุล Glycosmis (RUT) จากพืชสกุล Murraya (Rut)

ข) Aspidospermines และ Alkalooids อื่นที่เกี่ยวข้อง มีกว่า 250 ชนิดจากธรรมชาติ เช่น

	15,16,17,20-Tetrahydrosecodine	(+)-Aspidoalbine
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชสกุล Rhazya (APO)	จากพืชสกุล Aspidosperma (APO)

ค) Alkaloids แบบโครงสร้าง Condylocarpine

	(+) Condylocarpine	(+) - Dichotine
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชสกุล Diplorrhynchus (APO)	จากพืชสกุล Vallesia (APO)

ง) Strychnos alkaloids และสารที่เกี่ยวข้อง

	Akuammicine	Vomicine
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชสกุล Picralima และ Vinca (APO)	จากพืชสกุล Strychnos (STR)

	Strychnone	Tsilanine
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชสกุล Strychnos (STR)	จากพืชสกุล Strychnos (STR)

จ) Uliene Alkaloids คล้ายคลึงกับ Condylocarpine ต่างกันที่โซ่ข้าง Ethylene ซึ่งอยู่คนละตำแหน่ง

Uleine

<u>แหล่งกำเนิด</u> : จากพืชสกุล Aspidosperma (APO)

11.3.4.2.3 β - Carboline alkaloids

วงแหวนหลัก : β - Carboline

แบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยได้ดังนี้

ก) β - **Carboline alkaloids ที่มีโครงสร้างง่าย ๆ** พบอยู่ทั่วไปในธรรมชาติ

	Harman	Brevicoline
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชหลายสกุล :	จากพืชสกุล Carvex (CYP)
	Arariba (RUB)	
	Caligonum (POL)	
	Passiflora (PAS)	
	Elaeagnus (ELA)	

ข) Alkaloids แบบ Canthine

Canthinone

<u>แหล่งกำเนิด</u> : จากพืชสกุล Pentaceras (RUT) และ Xanthoxylum (RUT)

ค) Eburnamine alkaloids

	(-) - Eburnamine	(+) - Vincamine
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชสกุล : Amsonia , Vinca (APO) เป็น	จากพืชสกุล Vinca (APO)

ง) Hetercychimbane เป็นสารที่เกี่ยวข้องทางชีวภาพ

	(-) - Corynantheidine	(+) - Ajmaline
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชสกุล Mitragyna (RUB)	จากพืชสกุล Aspidosperma (APO) Rauvolfia (APO) เป็นต้น

	Adifoline	(-) - Picraphylline
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชสกุล Adina (RUB)	จากพืชสกุล Picralima (APO)

จ) Yohimbane alkaloids :

	(+) - Yohimbine	(-) - Reserpine
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชสกุล	จากพืชสกุล
	Alchornea (EUP)	Alstonia (APO)
	Aspidosperma (APO)	Rauvolfia (APO)
	Rauvolfia (APO)	Vinca (APO)
	Corynanthe (RUB)	เป็นต้น
	เป็นต้น	

11.3.4.2.4 γ – Carboline alkaloids

วงแหวนหลัก

γ – Carboline

พบน้อยมากในธรรมชาติ เท่าที่ทราบมีอยู่เพียงสารเดียว คือ Cryptolepine

Cryptolepine

แหล่งกำเนิด : จากพืชสกุล Cryptolepis (PER)

11.3.4.2.5 Iboga alkaloids

ส่วนมากมีโครงสร้างพื้นฐานที่ประกอบด้วยวงแหวน Indole ซึ่งหลอมเข้ากับวงแหวน 7 ด้านได้แก่

	(-) - Ibogamine	(-) - Voacangine
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชสกุล	จากพืชสกุล
	Gabunia (APO)	Gabunia (APO)
	Stemmadenia (APO)	Voacanga (APO)
	เป็นต้น	เป็นต้น

มีหลายชนิดที่ไม่มีวงแหวน 7 ด้าน แต่จัดอยู่ในกลุ่มเดียวกัน เช่น

	Voaluteine	Crassanine
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชสกุล	จากพืชสกุล
	Rejoua (APO)	Tabernaemontana (APO)

11.3.4.2.6 Pyrrolidinoindole alkaloids

วงแหวนหลัก

Pyrrolidinoindole

มีหลายประเภทดังนี้

ก) Alkaloids แบบ Eserine

	(-) – Physostigmine (Eserine)	Geneserine
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชสกุล Dioclea (LEG) และ Physostigma (LEG)	จากพืชสกุล Physostigma (LEG)

ข) Alkaloids แบบ Echitamine – Erinine

	(-) – Echitamine chloride	(-) - Erinine
<u>แหล่งกำเนิด</u> :	จากพืชสกุล Alstonia (APO)	จากพืชสกุล Hunteria (APO)

11.3.4.2.7 **Ergot alkaloids**

เป็น Alkaloids ที่ได้จาก Fungus Ciaviceps purpurea มีโครงสร้าง Lysergic และ/หรือ Isolysergic acid เป็นโครงสร้างพื้นฐาน

Lysergic acid Isolysergic acid

ตัวอย่างผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ ได้แก่

Agroclavine LSD [R = $N(C_2H_5)_2$]

11.3.4.2.8 **Alkaloids แบบ Evodiamine**

Evodiamine

แหล่งกำเนิด จากพืชสกุล Evodia (RUT)

11.3.4.3 PIPERIDINE ALKALOIDS

วงแหวนหลัก

Piperidine ได้แก่

	Piperine	(-) - Coniine
	(จัดอยู่ในกลุ่ม Aromatic amines	จากพืชสกุล Conium (UMB) และ
	เช่นเดียวกับ Alkaloids)	Aethusa (UMB)
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Piper (PIP)	

	Anaferine	α – Skytanthine
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Withania (SOL)	จากพืชสกุล Skytanthus (APO)

11.3.4.4 PYRIDINE ALKALOIDS

วงแหวนหลัก

Pyridine

ได้แก่

	Nicotine	Trigonelline
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Nicotiana (SOL)	จากพืชสกุล Trigonella (LEG)

	Evonine
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Evonymus (CEL)

11.3.4.5 TROPANE ALKALOIDS

วงแหวนหลัก

ระบบโครงสร้าง ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

	Tropinone	Atropine
แหล่งกำเนิด		จากพืชสกุล Atropa belladonna (SOL)

11.3.4.6 HISTAMINE, IMIDAZOLE และ GUANIDINE ALKALOIDS

โครงสร้างหลัก

Guanidine

Histamine Imidazole

ได้แก่

	Glochidine	Alchornine
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Glochidion (EUP)	จากพืชสกุล Alchornea (EUP)

N^1 , N^1-Diisopentenylguanidine

แหล่งกำเนิด จากพืชสกุล Alchornea (EUP)

11.3.4.7 ISOQUINOLINE ALKALOIDS

เป็น Alkaloids ที่สำคัญอีกกลุ่มหนึ่ง ปัจจุบันมีมากกว่า 700 ชนิด รองจาก Indole alkaloids

วงแหวนหลัก

Isoquinoline

แบ่งออกได้หลายกลุ่ม ดังนี้

11.3.4.7.1 Isoquinoline โครงสร้างง่าย ๆ

11.3.4.7.2 Benzylisoquinoline alkaloids

ก) Benzylisoquinoline

	Papaverine	Sendaverine
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Paapaver (PAP)	พืชจากสกุล Corydalis (FUM)

ข) Bisbenzylisoquinolines :

	Dauricine
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Menispermum (MEN)

11.3.4.7.3 Phenyltetrahydroisoquinolines (+) – Crytostylinel

11.3.4.7.4 **Phthalideisoquinolines (-) – Hydrastime**

	(+) – Cryptostyline I	(-) - Hydrastine
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Cryptostylis (ORC)	พืชจากสกุล Hydrastis (HYD)

11.3.4.7.5 **Rhoeadine และ Papaverrubine alkaloids**

	(+) - Rhoeadine	(+) – Papaverrubine A
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Papaver (PAP)	จากพืชสกุล Papaver (PAP)

11.3.4.7.6 **Ipecacuaine alkaloids**

	(-) - Protoemetine	(-) - Emetine
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล	จากพืชสกุล
	Psychotria (RUB)	Alangium (ALA)
	Uragoga (RUB)	Tocoyena (RUB)

11.3.4.7.7 **Alkaloids แบบ Cryptaustoline**

	(-) - Cryptaustoline
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Cryptocarya (LAU)

11.3.4.7.8 **Aporphine และ Homoaporphine alkaloids**

	(+) - Glaucine	Liriodenine
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Corydalis (FUM)	จากพืชสกุล Asimina (ANN)

	(-) - Multifloramine
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Kreysigia (LIL)

11.3.4.7.9 **Proaporphine และ Homoproaporphine alkaloids**

	Proaporphine	Homoproaporphine
	(+) - Pronuciferine	(+) - Bulbocodine
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Papaver (PAP)	จากพืชสกุล Bulbocodium (LIL)

11.3.4.7.10 **Cularine alkaloids**

	(+) - Cularine
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Corydalis (FUM)

11.3.4.7.11 Berberine alkaloids

	(-) - Canadine	(-) - Ophiocarpine
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Corydalis (FUM) Hydrastis (HYD)	จากพืชสกุล Corydalis (FUM)

11.3.4.7.12 Protopine alkaloids

	Protopine	Oxomuramine
แหล่งกำเนิด	มีอยู่ทั่วไปในพืชวงศ์ FUM , HYD NAN , PAP	จากพืชสกุล Papaver (PAP)

11.3.4.7.13 Benzophenanthridine alkaloids

	Sanguinarine	Oxynitidine
แหล่งกำเนิด	พบอยู่ทั่วไปในพืชวงศ์ FUM , HYD , PAP และ RUT	จากพืชสกุล Xanthoxylum (RUT)

11.3.4.7.14 Spirobenzylisoquinoline alkaloids

	(-) - Fumaricine	(+) - Ochotensine
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Fumaria (FUM)	จากพืชสกุล Corydalis (FUM) และ Dicentra (RUM)

11.3.4.7.15 Pavine และ Isopavine alkaloids

	(-) - Argemonine	(-) - Amurensine
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Argemone (PAP)	จากพืชสกุล Papaver (PAP)

11.3.4.7.16 Morphine alkaloids

	(-) - Morphine	Hasubanonine
แหล่งกำเนิด	จากพืช Papaver somniferum (ฝิ่น)	จากพืช Stephania japonica

11.3.4.7.17 Amaryllidaceous alkaloids

เป็น Alkaloids ที่พบในพืชวงศ์ AMARYLLIDACEAE

11.3.4.7.18 Alkaloids **แบบ** Cherylline

(-) - Cherylline

แหล่งกำเนิด จากพืชสกุล Crinum (AMA)

11.3.4.7.19 Erythrina alkaloids

เป็น Alkaloids ที่อยู่ในสกุล Erythrina (LEG)

11.3.4.8 QUINOLINE ALKALOIDS

มีประมาณ 150 ชนิด ที่ได้จากธรรมชาติ

วงแหวนหลัก

Quinoline

แบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยได้หลายกลุ่มดังนี้

11.3.4.8.1 Quinolone-2 **และ** Quinolone-4 alkaloids

โครงสร้างหลัก

แหล่งกำเนิด จากพืชสกุล Ptelea (RUT) จากพืชสกุล Evodia (RUT)

11.3.4.8.2 Furoquinoline alkaloids

	Dictamnine	Lunacrine
แหล่งกำเนิด	จากพืชในวงศ์ FLI และ RUT	จากพืชสกุล Lunasia (RUT)

11.3.4.8.3 Quinine alkaloids

แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Cinchona (RUB) และ Remijia (RUB)	จากพืชสกุล Cinchona

11.3.4.8.4 Melodinus alkaloids

แหล่งกำเนิด จากพืชสกุล Melodinus (APO)

11.3.4.8.5 Camptotheca alkaloids

แหล่งกำเนิด จากพืชสกุล Camptotheca (NYS) และ Mappia (OLA)

11.3.4.9 ACRIDINE ALKALOIDS

มีอยู่ประมาณ 40 ชนิด ในธรรมชาติ

วงแหวนหลัก

ได้แก่

แหล่งกำเนิด จากพืชสกุล Evodia (RUT) และ Teclea (RUT) จากพืชสกุล Atalantia (RUT)

11.3.4.10 QUINAZOLINE ALKALOIDS

มีประมาณ 40 ชนิด ที่ได้จากพืช

วงแหวนหลัก

ได้แก่

แหล่งกำเนิด จากพืชสกุล Adhatoda (ACA) จากพืชสกุล Dichroa (HDR)

11.3.4.11 IZIDINE ALKALOIDS

ประกอบด้วยวงแหวนหลัก 3 ประเภท คือ

มีรายละเอียดดังนี้

11.3.4.11.1 Pyrrolizidine alkaloids (Senecio alkaloids)

แหล่งกำเนิด จากพืชสกุล Crotalaria (LEG) จากพืชสกุล Crotalaria (LEG)

11.3.4.11.2 Indolizidine alkaloids

แหล่งกำเนิด จาก Fungus จากพืชสกุล Elaeocarpus (ELE)
สกุล Rhizoctonia

11.3.4.11.3 Quinolizidine alkaloids

ก) Lupin alkaloids

แหล่งกำเนิด จากพืชสกุล Anabasis (CHE) จากพืชสกุล Genista (LEG)

ข) Nuphar alkaloids

แหล่งกำเนิด จากพืชสกุล Nuphar (NYM)

ค) Lythraceae alkaloids

แหล่งกำเนิด จากพืชสกุล Decodon (LYT) จากพืชสกุล Lythrum (LYT) และ Heimia (LYT)

ง) Lycopodium alkaloids

แหล่งกำเนิด จากพืชสกุล Lycopodium (LYC)

11.3.5 ALKALOIDS **ที่มีไนโตรเจนอยู่นอกวงแหวน**

แบ่งออกเป็น 4 ประเภท คือ

11.3.5.1 ERYTHROPHLEUM ALKALOIDS

แหล่งกำเนิด จากพืชสกุล Erythrophleum (LEG)

11.3.5.2 PHENYLALKYLAMINES

เป็นกลุ่มเดียวกับ Aromatic amines

11.3.5.3 ALKALOIDS แบบ COLCHICINE

แหล่งกำเนิด จากพืชสกุล Colchicum (LIL)

11.3.6 PUTRESCINE, SPERMIDINE และ SPERMINE ALKALOIDS

โครงสร้างหลัก

$H_2N - (CH_2)_4 - NH_2$ $NH_2 - (CH_2)_4 - NH - (CH_2)_3 - NH_2$

Putrescine Spermidine

$NH_2 - (CH_2)_3 - NH - (CH_2)_4 - NH - (CH_2)_3 - NH_2$

Spermine

ได้แก่

	Paucine	Inandenine – 12 – one
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Pentaclethra (LEG)	จากพืชสกุล Oncinotis (APO)

	Codonocarpine
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Codonocarpus (GYP)

11.3.7 PEPTIDE ALKA LOIDS

ส่วนมากจะอยู่ในวงศ์ RHAMCACEAE ประกอบด้วย Amino acids หลายชนิดที่เชื่อมต่อกันด้วยพันธะแบบ Peptide โดยอยู่เป็นส่วนหนึ่งของโมเลกุล

	Integerrine	Mucronine
แหล่งกำเนิด	จากพืชสกุล Ceanothus (RHA)	จากพืชสกุล Zizyphus (RHA)

11.4 ชีวสังเคราะห์ของ ALKALOIDS

รูป 11.4 เป็นการแบ่ง Alkaloids อย่างกว้าง ๆ ออกเป็นประเภทต่าง ๆ ตามวิถีชีวสังเคราะห์ จะเห็นได้ว่า Pseudoalkaloids ซึ่งประกอบด้วย Isoprenoids และ Polyketide amines เกิดจาก "Mevalonate pathway" และ "Acetate pathway" ตามลำดับ โดยการทำปฏิกิริยาเคมีเพิ่มเติมกับ NH_3 ที่ได้จากการสลายตัว (Catabolism) ของ Amino acids ส่วน Alkaloids กลุ่มอื่น ได้จากการเปลี่ยนแปลงทางเคมีโดยตรง ของสารต้นตอ Amino acids บางชนิด

ในบทนี้จะกล่าวถึงแต่เฉพาะชีวสังเคราะห์ของ "Alkaloids แท้" ซึ่งเป็นกลุ่มใหญ่ที่มีโครงสร้างซับซ้อนมากที่สุด ดังมีรายละเอียดต่อไปนี้

ตั้งแต่ต้นมาการศึกษาวิจัย Alkaloids แท้ ในทางเคมีที่เกี่ยวกับ "โครงสร้าง" และ "การสังเคราะห์" นอกจากจะเป็นรากฐานที่สำคัญที่ทำให้วิชาอินทรีย์เคมี โดยเฉพาะอย่างยิ่งวิชา "เคมี Heterocycles" มีความเจริญก้าวหน้ามาจนถึงปัจจุบันนี้แล้ว ยังเป็นจุดเริ่มต้นที่นำไปสู่ "การศึกษาวิจัยชีวสังเคราะห์ของ <u>ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทั่วไป</u>" อีกด้วย กล่าวคือ ในต้นศตวรรษที่ 20 ได้มีการวิเคราะห์ Tropinone ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยาการสลายด้วยน้ำของ Alkaloid ชื่อ Atropine (Atropa belladonna) ดังสมการที่แสดงในรูป 11.5

**

รูป 11.5 ผลิตภัณฑ์ที่ได้จากปฏิกิริยาการสลายด้วยน้ำ

แต่เดิม Willstatter ทำการสังเคราะห์สารนี้โดยมีกรรมวิธีถึง 16 ขั้นตอน แต่ R. Robinson (1917) สามารถสังเคราะห์สารดังกล่าวได้ด้วยปฏิกิริยา “Mannich” เพียงขั้นตอนเดียว ดังสมการที่แสดงอยู่ในรูป 11.6

**

รูป 11.6 การสังเคราะห์ Tropinone ของ R.Robinson

โดยท่านตั้งข้อสังเกตว่า ปฏิกิริยานี้น่าจะเกิดขึ้นในพืช และสารแต่ละตัวที่เกี่ยวข้องได้จากการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของสารต้นตอ Ornithine, Glycine, และ Citric acid ตามลำดับ ดังสมการในรูป 11.7

**

รูป 11.7 ชีวสังเคราะห์ที่เป็นไปได้ของ Succinaldehyde, Methylamine
และ Aacetonedicarboxylic acid

จากผลสำเร็จอันนี้ ได้เป็นชนวนให้มีการศึกษาชีวสังเคราะห์ของสารอินทรีย์อื่น ๆ (รวมทั้งสารที่ไม่ใช่ Alkaloids) ตั้งแต่นั้นมา

ต่อมา R. Robinson ยังได้ตั้งสมมติฐาน (โดยอาศัยหลักปฏิกิริยาในวิชาเคมีอินทรีย์) เพื่อทำนาย “การเกิดของ Alkaloids ทั่วไปในสิ่งมีชีวิต” ซึ่งสรุปได้ดังนี้

ก) Alkaloids ที่มีโครงสร้างพื้นฐานต่าง ๆ เกิดจากสารต้นตอ Amino acids และชีวโมเลกุลเล็ก ๆ อื่น ๆ

ข) ปฏิกิริยาเคมีอย่างง่าย ๆ หลายประเภทในสิ่งมีชีวิต ได้แก่ ปฏิกิริยาการควบแน่นแบบ Aldol, ออกซิเดชั่น, การขจัดน้ำ, และการขจัดคาร์บอนไดออกไซด์ออกจากโมเลกุล เป็นต้น สามารถเปลี่ยนสารต้นตอที่มีโครงสร้างง่าย ๆ ให้เป็น Alkaloids ที่มีโครงสร้างสลับซับซ้อน

จากสมมติฐานดังกล่าว และจากลักษณะโครงสร้างของ Alkaloids ที่ทราบในขณะนั้น R. Robinson และนักวิทยาศาสตร์อีกหลายท่านได้เสนอ "ชีวสังเคราะห์ของ Alkaloids ที่ประกอบด้วย โครงสร้างพื้นฐานหลายประเภทด้วยกัน" ซึ่งเป็นความสัมพันธ์ที่อาศัยความคล้ายคลึงในด้านโครงสร้างเป็นเกณฑ์ โดยไม่ได้คำนึงถึงหลักฐานทางชีวเคมี

อย่างไรก็ตาม นับตั้งแต่ปี ค.ศ. 1954 เป็นต้นมา ข้อเสนอส่วนใหญ่ได้รับการพิสูจน์ยืนยันแล้วว่าจากการทดลองด้วยเทคนิคการตามรอยโดยใช้ไอโซโทป (Tracer experiments) พร้อมกับการค้นพบสารมัธยันตร์ที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติม และการค้นพบกลไกที่สำคัญ ๆ ในการเกิด Alkaloids หลายชนิด

**

รูป 11.8 ชีวสังเคราะห์อย่างกว้าง ๆ ของ Alkaloids (1)

**

รูป 11.9 ชีวสังเคราะห์อย่างกว้าง ๆ ของ Alkaloids (2)

รูป 11.8 และ 11.9 คือแผนผังที่แสดงชีวสังเคราะห์อย่างกว้าง ๆ ของ Alkaloids ทั่วไป ซึ่งมีรายละเอียดพอสังเขปดังต่อไปนี้

1) เป็นวิถีชีวสังเคราะห์ที่แสดงเฉพาะ “โครงสร้างพื้นฐาน” (อยู่นอกวงเล็บ) หรือ “กลุ่มสาร” ส่วนในวงเล็บ คือ ชื่อ Alkaloids ที่แยกได้จากธรรมชาติซึ่งประกอบด้วยโครงสร้างพื้นฐานนั้น ๆ

2) Alkaloids หลายชนิด จะมีหมู่ Methyls ที่อยู่ในรูปของ N – methyls และ O – methyls ข้อมูลจากการทดลองโดยวิธีการตามรอย แสดงให้เห็นว่า หมู่ Methyls ดังกล่าวส่วนมากเกิดจากการทำปฏิกิริยากับ S – Adnosylmethionine โดยมีเอนไซม์เป็นตัวเร่ง ตัวอย่าง เช่น Alkaloids : Gramine, Hordenine, Trigonelline, และ Morphne เป็นต้น (รูป 11.10)

**

รูป 11.10 ตัวอย่าง Alkaloids ที่มี N-CH_3 , และ O-CH_3

นอกจากนี้ Glycine, Choline, และ Betaine (รูป 11.3) เป็นสารต้นกำเนิดของหมู่ Methyls ของ Alkaloids บางชนิด ตัวอย่างเช่น Nicotine ประกอบด้วยหมู่ N-methyl ที่ได้จาก Glycine

3) หน่วย “C_3” , และ “C_4” ที่เกี่ยวข้องในชีวสังเคราะห์ของ Alkaloids หลายชนิด ได้จาก Acetone และ Acetoacetic acid ตามลำดับ ซึ่งเป็นสารที่เกิดขึ้นในพืชในปริมาณที่น้อยมาก

อย่างไรก็ตาม สารมัธยันตร์ที่มีโซ่ข้าง เป็น C_2 อาจจะได้จาก “Acetoacetate” (C_4) หรือจาก Acetate (C_2) ที่เชื่อมต่อเนื่องกันสองโมเลกุล (2 x C_2)” โดยสารทั้งสองชนิดจะทำปฏิกิริยาการเติมที่วงแหวน Heterocyles ก่อน แล้วจึงเกิดปฏิกิริยาการสูญเสียคาร์บอนไดออกไซค์ให้หน่วย C_3 ในภายหลัง

4) Ornithine เป็น Amino acid ต้นตอของวงแหวน Pyrrolidine ใน Alkaloids หลายชนิด เช่น Nicotine, Atropine เป็นต้น

5) วงแหวน Piperidine ส่วนมากจะได้จากสารต้นตอ Lysine เช่น Lobeline, N-methylisopelletierine, และ Lupin alkaloids (รูป 11.11)

**

รูป 11.11 ตัวอย่าง Alkaloids ที่มีวงแหวน Pyridine และ Piperidine

วงแหวน Piperidine ใน Alkaloids บางชนิดเกิดจาก Polyketides ที่ประกอบด้วยไนโตรเจน ตัวอย่างเช่น Octanoic acid (4 x C_2) เป็นสารต้นตอของ Coniine และ Alkaloids ที่เกี่ยวข้อง

6) Nicotinic acid และ/หรือ Niicotinamide ได้รับการพิสูจน์แล้วว่า สารต้นตอของ Alkaloids หลายชนิด เช่น Nicotine , และ Ricinine แต่วงแหวน Pyridine ของสารดังกล่าวไม่ได้มาจาก Amino acid : Lysine โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Nicotinic acid เกิดจากชีวสังเคราะห์สองวิถีในสิ่งมีชีวิตที่ต่างกัน ดังแสดงในรูป 11.12

**

รูป 11.12 ชีวสังเคราะห์สองวิถีของ Nicotinic acid

7) Amino acids : L-Tyrosine และ L-Phenylalanine ซึ่งได้จาก Shikimate pathway เป็นสารต้นตอที่สำคัญของ Alkaloids จำนวนมาก ได้แก่ Phenethylamines (Protoalkaloids) ที่มีโครงสร้างง่าย ๆ ตัวอย่างเช่น 3,4,5-Trimethoxyph Athylamine (Mescaline) เกิดจากปฏิกิริยาการขจัดคาร์บอนไดออกไซค์ของ L-Tyrosine ให้ Tyramine ก่อน แล้วจึงเกิดปฏิกิริยา Hydroxylation และ Methylation ตามลำดับ (รูป 11.13)

**

รูป 11.13 ชีวสังเคราะห์ของ Mescaline และ Benzylisoquinolines

อนึ่ง 3,4-..... เมื่อทำปฏิกิริยาการควบแน่นกับ Pyruvic acid ได้ “Isoquinoline alkaloids” กลุ่มหนึ่ง ซึ่งพบว่าจะอยู่รวมกับ Phenethylamines ในธรรมชาติ ส่วน

Isoquinoline alkaloids อื่น ๆ เช่น Benzylisoquinolines อาจได้จาก Dimers ของ Tyrosine ที่มีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้าง (รูป 11.13)

8) Amino acid : Tryptophan เป็นสารต้นตอของ Alkaloids ที่สำคัญยิ่งกลุ่มหนึ่ง คือ "Indole alkaloids" ซึ่งมีโครงสร้างหลากหลาย และซับซ้อนมากที่สุด เช่น Reseerpine เป็นต้น โดยเริ่มแรก Tryptophan จะเกิดปฏิกิริยาการขจัดคาร์บอนไดออกไซค์ ให้ Tryptomine ซึ่งจะควบแน่นกับ "หน่วย C10 terpenoid" ที่มีโครงสร้างเกี่ยวข้องอย่างใกล้ชิดกับ Secologanin ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะเกิดการเปลี่ยนแปลงทางเคมีอื่น ๆ เช่น ปฏิกิริยาการสร้างวงแหวนที่ซับซ้อน, ปฏิกิริยาการเคลื่อนย้าย ทำให้ได้ Indole alkaloids ที่มีโครงสร้างหลากหลายดังกล่าวในที่สุด

9) Quinoline alkaloids ที่สำคัญจำนวนมาก เช่น Quinine มีชีวสังเคราะห์ที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับ Indole alkaloids กล่าวคือ ปฏิกิริยาเคมีที่กล่าวมาแล้วข้างต้น นอกจากจะได้ Indole alkaloids แล้ว ยังได้วงแหวน Quinuclidines และ Quinolines ที่พบเฉพาะใน Cinchona alkaloids (Alkaloids จากพืชในสกุล Cinchona) สำหรับ Quinoline alkaloids อื่น ๆ เกิดจากสารต้นตอ Anthranilic acid

กล่าวโดยสรุป Amino acids บางชนิดเท่านั้นที่เป็นสารต้นตอในชีวสังเคราะห์ของ Alkaloids Amino acids ดังกล่าว ได้แก่ Ornithine, Tyrosine, Phenylalanine, Glutamic acid, Lysine และ Tryptophan

ในหัวข้อต่อไปคือตัวอย่างเพิ่มเติมเกี่ยวกับชีวสังเคราะห์ของ Alkaloids ที่สำคัญบางชนิดหรือบางกลุ่ม ซึ่งได้รับการพิสูจน์ยืนยันแล้วจากการทดลอง หรือมีข้อมูลที่สนับสนุนเพียงพอ

1. EPHEDRA ALKALOIDS

พืชในสกุล Ephedra เป็นแหล่งกำเนิดของ Alkaloids หลายชนิดที่ใช้เป็นยารักษาโรค เช่น (-)-Ephredrine (แก้โรคหืด) สารอินทรีย์กลุ่มนี้จัดอยู่ในกลุ่ม "Aromatic amines" จำพวก B-Phenylethylamines ชีวสังเคราะห์ของสารดังกล่าวโดยเฉพาะอย่างยิ่ง Ephredrine เกิดจากสารต้นตอ Amino acids : L-Phenylalanine หรือ L-Tyrosine ดังนี้

ส่วน Amines บางชนิดที่ได้จากแหล่งกำเนิดอื่น เกิดจาก Decarboxylation ก่อน แล้วจึงเกิดปฏิกิริยา Methylation :

2. NICOTINE และสารที่เกี่ยวข้อง

ถึงแม้จะประกอบด้วยวงแหวนอื่น เช่น วงแหวน Pyrrolidine รวมอยู่เป็นส่วนหนึ่งของโมเลกุล Nicotine และสารที่เกี่ยวข้อง ยังคงจัดอยู่ในกลุ่ม “Pyridine alkaloids” ซึ่งแยกได้จากพืชจำพวกยาสูบที่อยู่ในสกุล Nicotiana ชีวสังเคราะห์เกิดจากสารต้นตอ Amino acid : Ornithine กับ Nicotinic acid โดยผ่านขั้นตอนปฏิกิริยาดังต่อไปนี้

3. MORPHINE ALKALOIDS

คือ Alkaloids ที่อยู่ในกลุ่ม “Isoquinoline alkaloids” มีโครงสร้างโมเลกุลค่อนข้างสลับซับซ้อน ได้แก่ Morphine, Codeine, Thebaine, ฯลฯ โดยทั่วไป สารในกลุ่มนี้แยกได้จากพืชหลายวงศ์ เช่น PAPAVERACEAE, RANUNCULACEAE, BERBERIDACEAE, MENISPERMACEAE, และ MAGNOLIACEAE

ดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้นว่า กลุ่มสารที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกัน แต่ได้จากสิ่งมีชีวิตต่างชนิดกัน อาจเกิดจากวิถีชีวสังเคราะห์ที่แตกต่างกัน ดังนั้น ชีวสังเคราะห์ของสารที่จะกล่าวถึงต่อไปนี้เป็นของ Morphine alkaloids ที่พบในต้น “ฝิ่น” (Papaver somniferum วงศ์ Papaveraceae) ซึ่งได้มีการศึกษาวิจัยกันอย่างกว้างขวาง ทั้งในด้านปฏิกิริยาเคมีทั่วไป, ชีวสังเคราะห์ และฤทธิ์ทางชีวภาพ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสาร Morphine เอง เป็นยาที่ให้คุณและโทษอย่างมหันต์

สารต้นตอที่สำคัญในชีวสังเคราะห์ของ Alkaloids จากต้นฝิ่น คือ Amino acid : L-Tyrosine ซึ่งจะเกิดผ่านขั้นตอนปฏิกิริยาเคมี (รวมทั้ง Methylation, Phenol oxidation) ได้ Alkaloids ชนิดต่าง ๆ ดังนี้

4. COLCHICINE

Colchicine เป็น Alkaloids ที่สำคัญมากจากต้น Colchicum autumnale ซึ่งเป็นสมุนไพรที่ใช้ในการรักษาโรคเก๊า (Gout) มานับพันปี นอกเหนือจากจะมีการศึกษาวิจัยกันอย่างกว้างขวางในด้านโครงสร้างแล้ว นักเคมียังประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์เบ็ดเสร็จสารนี้อีกด้วย (Total synthesis) ชีวสังเคราะห์ของ Colchicine เกิดจากสารต้นตอ Phenylalanine โดยผ่านขั้นตอนดังนี้

5. INDOLE ALKALOIDS บางกลุ่ม

Indole alkaloids เป็นสารอินทรีย์ที่มีผลทางชีวภาพกลุ่มสำคัญมากกลุ่มหนึ่ง ตัวอย่าง เช่น Lysergic acid diethylamide (LSD), Reserpine ฯลฯ กลุ่มสารดังกล่าว เป็นที่สนใจของนักวิทยาศาสตร์หลายสาขาด้วยกัน และได้มีการศึกษาวิจัยกันอย่างกว้างขวาง ทั้งในทางเคมี, ทางเภสัชวิทยา และทางสรีรวิทยา สารที่จัดอยู่ในกลุ่มนี้อาศัย “โครงสร้าง Indole” ซึ่งเป็นโครงสร้างง่าย ๆ เป็นเกณฑ์ ปัจจุบันได้มีการค้นพบอนุพันธ์ Indoles กว่า 1400 ชนิดจากธรรมชาติ โดยเฉพาะจากพืชในวงศ์ APOCYANACEAE ดังนั้น Indoles alkaloids จึงเป็นกลุ่มสารที่มีตั้งแต่ อนุพันธ์ Indoles โครงสร้างง่าย ๆ ซึ่งได้แก่ Tryptamine ไปจนถึงอนุพันธ์ที่สลับซับซ้อน เช่น Strychnine, Monoterpenoid glycosides ของ Indole เป็นต้น

5.1 ชีวสังเคราะห์ Monoterpenoid Indole Alkaloids

Monoterpenoid indole alkaloids (รวมทั้ง Glycosides) เป็น Indoles กลุ่มใหญ่ที่สุด (กว่า 700 สารจากธรรมชาติ) โดยทั่วไปเกิดจากสารต้นตอระหว่าง Tryptamine ที่เป็นส่วน Indole กับสาร C10 หรือ C9 ที่เป็น Monoterpene

แบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยตามลักษณะโครงสร้างที่สำคัญ ได้ 4 กลุ่ม ดังนี้

ประเภทกลุ่ม	สารตัวอย่าง	โครงสร้าง
Corynanthe	Ajmalicine	
Strychnos-Yohimbe	Akuammicine	
Aspidosperma	Vindoline	
Iboga	Catharanthine	

Wenkert (1961) เป็นผู้เสนอการจำแนกด้วยวิธีนี้ โดยการอาศัยลักษณะโครงสร้างของ “Iridoid” (Monoterpene จำพวกหนึ่ง) เป็นเกณฑ์ กล่าวคือ Iridoid ซึ่งเป็นโครงสร้างส่วนหนึ่งของ Alkaloids สามารถแตกตัวได้สี่ลักษณะด้วยกัน ทำให้ได้โครงสร้าง Monoterpenes แบบใหม่ ที่เป็นของ Alkaloids ทั้งสีกลุ่มดังกล่าว ดังจะเห็นได้จากสมการต่อไปนี้

ผลจากการทดลองของนักวิทยาศาสตร์หลายท่าน สรุปได้ว่า Iridoid ที่เป็นสารมัธยันตร์ในการควบแน่นกับ Tryptamine คือ Secologanin และ Loganin ตัวอย่างเช่น ชีวสังเคราะห์ของ Vincoside, Isovincoside และ Cathothecin ดังสมการต่อไปนี้

ก) VINCOSIDE และ ISOVINCOSIDE

ข) CAMPTOTHECIN

ค) ความสัมพันธ์ระหว่าง Monoterpenoid idole alkaloids ชนิดต่างๆ ในทางชีวสังเคราะห์

5.2 ERGOT ALKALOIDS

เป็น Indole alkaloids กลุ่มหนึ่ง ที่ได้จาก Funius ชื่อ Claviceps purpurea มีโครงสร้างโมเลกุลที่แตกต่างไปจาก Monoterpene Indole alkaloids ดังกล่าวมาแล้วข้างต้น สารหลายชนิดของกลุ่มนี้มีประโยชน์ในทางการแพทย์ เช่น Lysergic acid diethylamide (LSD, ยากล่อมประสาท)

Ergot alkaloids สารหนึ่งที่มีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง ในทางชีวสังเคราะห์ คือ Ergotamine ซึ่งเป็น Peptide alkaloid ชนิดหนึ่ง (Alkaloid ที่มี Amino acids เป็นส่วนหนึ่งของโมเลกุล) ชีวสังเคราะห์ประกอบด้วยปฏิกิริยาเคมีหลายขั้นตอนที่ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พอจะสรุปได้อย่างกว้าง ๆ ดังต่อไปนี้

6. QUININE

Quinine เป็นยาที่ใช้รักษาโรคมาเลเรีย ได้จากพืชในสกุล Cinchona หลายชนิด ถึงแม้ว่า Quinine และอนุพันธ์จะจัดอยู่ในกลุ่ม “Quinoline alkaloids” ที่มีโครงสร้างหลักที่แตกต่างไปจาก “Indole alkaloids” แต่ชีวสังเคราะห์มีความเกี่ยวข้องโดยตรงกับ Monoterpenoid indole alkaloid สารหนึ่ง คือ Vincoside ดังสมการต่อไปนี้