

บทที่ 2



การทดลอง

2.1 การสกัดและการแยกสาร (Extraction and Separation)

การสกัด ใช้รากหนอนตายอย่างแห้งและบดละเอียดหนัก 3 ก.ก. สกัดด้วย Soxhlet ใช้ ethyl alcohol เป็นตัวทำละลายเป็นเวลา 50 ชั่วโมง นำเอาสิ่งที่สกัดได้มารอง แล้วกลั่นเอาตัวทำละลายออกให้เกือบแห้ง ต่อจากนั้นเอาไปกลั่นในเครื่อง rotatory evaporator จนกระทั่งตัวทำละลายออกหมด ได้ semisolid สีน้ำตาลเข้มหนัก 330 กรัม

การแยก นำ semi-solid สีน้ำตาลหนัก 330 กรัมไปละลายในกรดเกลือ 2 % จำนวน 2 ลิตร กวนไปมาให้ทั่ว ตั้งทิ้งค้างคืนไว้ จะมีส่วนที่ไม่ละลายในกรดเกลือ ตกตะกอนแยกเป็นชั้น แยกเอาตะกอนออกมาทำให้แห้งใน desiccator โดยใช้ anhydrous CaCl_2 และมีมูกความชื้นออก ได้สารเป็นของแข็งหนัก 130 กรัม นำสารนี้มา 40 กรัมละลายใน benzene ร้อน 500 มิลลิลิตร แล้วตั้งทิ้งค้างคืนไว้ สารละลายจะแยกออกเป็น 2 ชั้น ชั้นล่างเป็นสารสีน้ำตาลมีลักษณะเป็นน้ำมัน รินเอาสารชั้นบนไปผ่าน column chromatography ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 3 เซนติเมตร ยาว 100 เซนติเมตร ใช้ standard neutral alumina (500 กรัม) เป็น adsorbent แล้ว elute column ด้วย benzene แบ่งรองรับ eluant fraction ละ 1 ลิตร กลั่นได้ benzene ออกให้เหลือประมาณ 40-60 มิลลิลิตร ตั้งทิ้งไว้ให้ตกผลึก กรองเอาผลึกออก รวมสารที่มีผลึกเหมือนกัน ทำให้บริสุทธิ์ด้วยวิธีตกผลึกหลายๆครั้งด้วยตัวทำละลายที่เหมาะสมดังนี้

การทำ Stemonacetal(I) ให้บริสุทธิ์ รวมสารที่ได้จากการ elute column ใน fraction ที่ 6-7 มาตกผลึกด้วย benzene ผสม petroleum ether (โดยใช้อัตราส่วน 3:1) หลายๆ ครั้ง จะได้สารมีจุดหลอมเหลวคงที่มีลักษณะเป็นผลึกรูปเข็มสีเหลืองอ่อน m.p. 203-4° หนัก 0.9 กรัม นำสารมาเล็กน้อยละลายใน ethanol 1 มิลลิลิตร เติมสารละลาย $FeCl_3$ 5% 2 หยดจะเปลี่ยนเป็นสีเขียวเข้ม จาก IR spectrum ของ Stemonacetal(I) แสดง absorption peaks ที่สำคัญคือ 3400 (OH), 1650 (α, β -unsaturated ketone), 1590, 1500, 1440 (C=C of aromatic), 1210 (OH phenolic), 1045, 1030 (=C-O-C), 875, 840, 825, 800, 790, 770 cm^{-1} (unsubstituted phenyl) เมื่อนำไปวิเคราะห์พบว่า มี C = 65.85 % H = 4.74 % O = 29.41 %

การทำ Stemonone (III) ให้บริสุทธิ์ รวมสารที่แยกจากการ elute column ใน fraction ที่ 9-29 ตกผลึกด้วย ethanol หลายๆ ครั้ง จนมีจุดหลอมเหลวคงที่ ได้สารมีลักษณะเป็นผลึกรูปเข็มสีแดง m.p. 229-30° หนัก 0.8 กรัม นำสารมาเล็กน้อยละลายใน ethanol 1 มิลลิลิตร เติมสารละลาย $FeCl_3$ 5% 2 หยดจะเปลี่ยนเป็นสีเขียวเข้ม จาก IR spectrum ของ Stemonone(III) แสดง absorption peaks ที่สำคัญคือ 3340 (OH), 3020 (=CH), 1725 (C=O), 1650, 1590, 1570, 1490 (C=C), 1030, 1020 (=C-O-C), 860, 825, 810, 792, 780, 760 cm^{-1} (substituted phenyl) เมื่อนำไปวิเคราะห์พบว่า มี C=61.18% H=3.95% O=34.87%

การทำ Stemonal(II) ให้บริสุทธิ์ รวมสารที่แยกได้จากการ elute column ใน fraction ที่ 30-34 นำมาตกผลึกหลายๆ ครั้งด้วย ethanol จนมีจุดหลอมเหลวคงที่ ได้สารมีลักษณะเป็นรูปผลึกสีเหลือง เป็นมันวาว m.p. 214-5° หนัก 0.09 กรัม นำสารมาเล็กน้อยละลายใน ethanol 1 มิลลิลิตร เติมสาร

ละลาย FeCl_3 5% 2 หยดจะเปลี่ยนสีเป็นสีเขียวเข้ม IR. spectrum ของ Stemonal (II) แสดง absorption peaks ที่สำคัญคือ ที่ 3400 (OH) 1650, (α, β -unsaturated ketone), 1590, 1500, 1440 (C=C of aromatic), 1210 (OH phenolic), 1045, 1030, (=C-O-C) 875, 840, 800, 790 cm^{-1} (substituted phenyl) จากการวิเคราะห์พบว่า มี C = 60.83 % H = 4.11 % OR= 21.15 %

2.2 การเปลี่ยน Stemonacetal (I) เป็น Stemonal (II)

นำ Stemonacetal (I) 100 มิลลิกรัมเติม ethanol 10 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 100 มิลลิลิตร ช้อนและเขย่าจนสารละลายหมด เติม HCl เข้มข้น 0.5 มิลลิลิตรและน้ำ 5 มิลลิลิตร reflux บน steam bath เป็นเวลา 16 ชั่วโมง ทำให้เย็น เติมน้ำ 10 มิลลิลิตร เก็บไว้ 12 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง จะได้ตะกอนสีเหลืองอ่อน กรองตะกอน ล้างด้วยน้ำเย็นจนหมดความเป็นกรด ทำให้แห้ง นำมาตกผลึกใน ethanol จะได้ผลึกรูปเข็มสีเหลืองอ่อน เป็นมันวาว m.p. 213-4° หนัก 60 มิลลิกรัม เมื่อทำ mixed m.p. กับ Stemonal ที่แยกออกจากธรรมชาติ หลอมเหลวที่ 214-5° ไม่เปลี่ยนแปลง และจาก IR, spectrum แสดง absorption peaks ที่สำคัญคือ 3400 (OH), 1650 (α, β -unsaturated ketone), 1590, 1500, 1440 (C=C of aromatic), 1210 (OH phenolic), 1040, 1030 (=C-O-C), 875, 840, 800, 790 cm^{-1} (substituted phenyl) ซึ่ง identical กับสารที่ได้จากธรรมชาติทุกประการ

2.3 การเปลี่ยน Stemonal (II) เป็น Stemonacetal(I)

ใช้ Stemonal(II) 50 มิลลิกรัม ละลายใน absolute ethanol 25 มิลลิลิตร และ trace of p-toluenesulfonic acid แล้ว reflux บน steam bath 4 ชั่วโมง หลังจากนั้นระเหยเอา alcohol ออก ตกผลึกด้วย ethylacetate ได้สารหนัก 45 มิลลิกรัม m.p. 202° เมื่อทำ mixed m.p. กับ Stemonacetal(I) ที่แยกออกได้จากธรรมชาติหลอมเหลวที่ $202-4^{\circ}$ ไม่เปลี่ยนแปลง IR., NMR. และ mass spectra ของสารที่เตรียมได้นั้นกับ I จากธรรมชาติเหมือนกันทุกประการ m/e 400 และส่วนที่แตกออกได้แก่ OC_2H_5 (45) วิเคราะห์พบ C = 64.08 % H = 4.72% และ OR=30.00 % จากสูตร $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_8$ (C=63.00%, H=5.00%, OR($1 \times \text{OC}_2\text{H}_5 + 3 \times \text{OCH}_3$)=34.00%)

IR. spectrum แสดง 3400 (OH), 1650 (α, β -unsaturated ketone), 1590, 1500, 1440 (C=C), 1045, 1030 (=C-O-C), 875, 840, 800, 790 cm^{-1} (substituted phenyl)

NMR. spectrum ให้ signal ของ CH_3 ที่ 1.2 ppm. เป็น triplet $3 \times \text{CH}_3\text{O}$ ที่ 3.8, 3.85, 3.89 ppm. ซึ่ง superimposed อยู่กับ 2H (quartet) . กับ 1H ที่ 5.73, 2H ที่ 6.30, 1H ที่ 6.56, 1H ที่ 8.40 และ 1H (phenolic) ที่ 12.7 ppm.

2.4 การเปลี่ยน Stemonal (II) เป็น Stemonone (III)

นำ Stemonal 50 มิลลิกรัม ละลายใน pure acetone 15 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 100 มิลลิลิตร ค่อยๆเติมสารละลาย chromic acid (2.76 กรัมในกรด H_2SO_4 8N. 10 มิลลิลิตร¹⁷) ลงไปที่ละหยด จนเกิดสีส้มไม่จางหายไป แสดงว่าปฏิกิริยาเกิดขึ้นสมบูรณ์แล้ว ระหว่างเกิดปฏิกิริยาควบคุมอุณหภูมิไม่ให้เกิน

20 แล้วทิ้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 20 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เติมน้ำ 10 มิลลิลิตรแล้ว
สกัดด้วย benzene ล้างสารละลายใน benzene ด้วยสารละลาย NaHCO_3 5%
และน้ำจนเป็นกลาง ถูกน้ำออกด้วย anhydrous Na_2SO_4 แล้วระเหยเอา
benzene ออก จะมีของแข็งสีแสดเกิดขึ้นที่ก้นภาชนะ เมื่อนำไปตกผลึก
จะได้สารมีลักษณะเป็นผลึกรูปเข็มสีแสด m.p. 228-30 °C หนัก 15 มิลลิกรัม
นำสารมาเล็กน้อยละลายใน ethanol 1 มิลลิลิตร เติมสารละลาย FeCl_3 5%
2 หยดจะเปลี่ยนสีสารละลายเป็นสีเขียวแก่ เมื่อนำสารนี้ไปทำ mixed m.p. กับ
สาร III ที่แยกได้จากธรรมชาติที่ 229-30 °C ไม่เปลี่ยนแปลง จากการ
เทียบ IR. spectrum ปรากฏว่าสารที่เตรียมได้กับสารที่แยกได้จากธรรมชาติ
เหมือนกันทุกประการ

2.5 การสังเคราะห์ acetate ของ III

ละลาย Stemonone 30.0 มิลลิกรัม ใน pyridine 1 มิลลิลิตร เติม
acetic anhydride 2 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร แล้ว reflux
4 ชั่วโมง แล้วเทลงน้ำเย็น มีตะกอนสีเหลืองเกิดขึ้น กรองตะกอนล้างด้วยน้ำเย็น
จนหมดกลิ่น pyridine เมื่อทำให้แห้งได้สารหนัก 20 มิลลิกรัม มี m.p. สูงกว่า
260 °C ทาสolvent ต่างๆละลายได้ยากจึงไม่สามารถทำ NMR แต่จาก mass
spectrum แสดงว่าเป็น monoacetate

2.6 สังเคราะห์ p-Benzoquinone¹⁹ (IV)

Hydroquinone 33.0 กรัมละลายใน 60 % acetic acid
150 มิลลิลิตรใน beaker ขนาด 600 มิลลิลิตร ทำให้อุณหภูมิต่ำกว่า 5 °C แล้วค่อยๆ
หยดสารละลายซึ่งเตรียมจาก 42 กรัม chromic anhydride ละลายใน 100
มิลลิลิตรของ 30 % acetic acid ในระหว่างเกิดปฏิกิริยารักษาอุณหภูมิไม่ให้เกิน

10° เมื่อทำปฏิกิริยาลึกลับสุดลง กรองตะกอน p-benzoquinone ล้างด้วยน้ำเย็น
 ทำให้แห้ง ตกผลึกใน petroleum ether ได้ผลึกรูปเข็มสีเหลืองสด m.p.
 114-5° หนัก 20 กรัม (64.8 %)

2.7 การสังเคราะห์ Hydroxyquinol triacetate¹⁴(V)

ค่อยๆเติม p-Benzoquinone 30 กรัมลงในของผสมระหว่าง acetic
 anhydride 120 กรัมกับกรด sulphuric เข้มข้น 8 กรัม กวนตลอดเวลา
 ในขณะที่เกิดปฏิกิริยารักษาอุณหภูมิให้อยู่ระหว่าง 40-50° หลังจากปฏิกิริยาลึกลับสุดลง
 ปล่อยให้เย็นลงถึงอุณหภูมิห้อง เทของผสมลงในน้ำเย็น 500 มิลลิลิตร จะได้ตะกอน
 สีขาวเกิดขึ้น กรองตะกอน ตกผลึกใน ethanol 150 มิลลิลิตร ได้
 hydroxyquinol triacetate มีลักษณะเป็นผลึกรูปเข็มสีขาว m.p. 96-7°
 หนัก 59.5 กรัม (85.0 %)

2.8 การสังเคราะห์ Hydroxyquinol¹³(VI)

ผสม hydroxyquinol triacetate 50 กรัม methanol 200 ml.
 และกรด HCl เข้มข้น 5 ml. ลงในขวดก้นกลมขนาด 500 ml. reflux 3 ชั่วโมง
 แล้วระเหยเอาตัวทำละลายออกโดยวิธีกลั่นลดความดัน เมื่อตัวทำละลายเหลืออยู่น้อย
 มากจะได้สารมีลักษณะเป็นผลึกรูปเข็มสีน้ำเงินเข้มและนำไปตกผลึกใน ether ได้
 hydroxyquinol 21 กรัม (75.5 %) มีจุดหลอมเหลว 138° เมื่อละลายใน
 ethanol เติมสารละลาย FeCl₃ 5% สองสามหยกได้สารละลายสีม่วงแดง

2.9 การสังเคราะห์ 2,4,5-Trihydroxybenzaldehyde (VII)

ผสม trihydroxyquinol 10 กรัม $Zn(CN)_2$ 20 กรัม dry ether 200 มิลลิลิตร ลงในขวดก้นกลมขนาด 500 มิลลิลิตร กวนตลอดเวลาค้วย mechanical stirrer ผ่าน dry HCl เป็นเวลา 4 ชั่วโมง เกิดสารลักษณะ semisolid สีขาวปนน้ำเงิน รินเอาชั้นของ ether ออก ล้างค้วย ether 3 ครั้งๆละ 50 มิลลิลิตร นำ semisolid ทั้งหมดเติมน้ำ 80 มิลลิลิตร ท้มครึ่ง ชั่วโมง ตั้งทิ้งไว้ค้างคืน จะได้สารเป็นผลึกหยาบเพิ่มสีน้ำตาลเข้ม ตกผลึกซักค้วยน้ำ ได้ผลึก 2,4,5-trihydroxybenzaldehyde 10.5 กรัม (85.8 %) m.p. 220° นำสารมาเล็กน้อยละลายใน ethanol เติมสารละลาย $FeCl_3$ 5% 2-3หยด ได้สารละลายสีเขียวเข้ม เมื่อเติมน้ำจะเปลี่ยนเป็นสีน้ำเงิน สารที่สังเคราะห์ได้นี้ มีคุณสมบัติเหมือนกับสารซึ่ง Gatterman, Kubner¹⁰ ได้รายงานไว้ทุกประการ

2.10 การสังเคราะห์ 2,4,5-Trimethoxybenzaldehyde (VIII)

นำ 2,4,5-trihydroxybenzaldehyde 10 กรัมละลายใน acetone 200 มิลลิลิตรในขวดก้นกลมขนาด 500 มิลลิลิตร แล้วเติม anhydrous K_2CO_3 100 กรัมและ methyl iodide 30 กรัม reflux บน steam bath 5 ชั่วโมง กรองเอาชั้น acetone ออก ล้างสารที่ติดอยู่บน K_2CO_3 ค้วย acetone หลายๆครั้ง รวมชั้น acetone ทั้งหมดเข้าค้วยกัน แล้วกลั่นได้ acetone ออก นำ residue มาตกผลึกค้วยน้ำ ได้ 2,4,5-trimethoxybenzaldehyde เป็นผลึกหยาบเพิ่มไม่มีสีหนัก 9 กรัม (70.6 %) เมื่อนำไปหาจุดหลอมเหลวเริ่มเยิ้มที่อุณหภูมิ $93-95^\circ$ และในที่สุดได้จุดหลอมเหลว 114° นำสารมาเล็กน้อยละลายใน ethanol แบ่งออกเป็น 2 ส่วน ส่วนที่หนึ่งเติมสารละลาย $FeCl_3$ 5% สองสามหยด สารละลายไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนที่สองเติมสารละลาย 2,4-dinitrophenylhydrazine reagent สองสามหยด ได้ตะกอนสีแสดแดง กรองตะกอน

ทำให้แห้ง หากจุดหลอมเหลวได้ 234° (d) สารที่สังเคราะห์ขึ้นนี้มีคุณสมบัติตรงกับสารที่ Fabinej, Szeki⁸, Luff, Perkin, Robinson¹⁶ และ Head, Robertson¹² ได้สังเคราะห์ขึ้นทุกประการ

2.10.1 สังเคราะห์ 2,4,5-Trimethoxybenzoic acid¹² (VIIIa)

ละลาย 2,4,5-trimethoxybenzaldehyde 0.5 กรัม ใน acetone 5 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร แล้วค่อยๆ เติมสารละลาย KMnO_4 0.4 กรัมในน้ำ 20 มิลลิลิตร เก็บไว้ 12 ชั่วโมง สกัดด้วย benzene ทดผลึกด้วยตัวทำละลายผสมระหว่าง benzene กับ petroleum ether ได้ผลรูปเข็มไม่มีสีหนัก 0.2 กรัม (40% จุดหลอมเหลว $143-4^{\circ}$ สารนี้มีคุณสมบัติตรงกับสารซึ่ง Head, Robertson¹² สังเคราะห์ขึ้นทุกประการ

2.10.2 สังเคราะห์ Phenylhydrazone ของ 2,4,5-Trimethoxybenzaldehyde (VIIIb)

ละลาย 2,4,5-trimethoxybenzaldehyde 0.3 กรัม ใน ethanol 5 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 25 มิลลิลิตร แล้วเติม phenylhydrazine 0.5 มิลลิลิตร เก็บไว้ค้างคืน ได้ผลึกเป็นแผ่นไม่มีสี กรองผลึกออก แล้วตกผลึกซ้ำด้วย ethanol ผสมน้ำ ได้ผลึกหนัก 0.3 กรัม (69% จุดหลอมเหลว $120-1^{\circ}$ สารนี้มีคุณสมบัติตรงกับสารซึ่ง Luff, Perkin, Robertson¹⁶ ได้สังเคราะห์ขึ้นทุกประการ

2.11 สังเคราะห์ Azlactone of 2,4,5-Trimethoxybenzaldehyde¹⁸ (IX)

ผสม 2,4,5-trimethoxybenzaldehyde 10 กรัม hippuric acid²⁰ 12 กรัม acetic anhydride 35 มิลลิลิตร และ sodium acetate 12 กรัม ลงในขวดก้นกลมขนาด 500 มิลลิลิตร ทำให้อุ่นบน steam bath 1 ชั่วโมง

ปล่อยให้เย็นแล้วเติม ethanol 90 มิลลิลิตรและน้ำ 100 มิลลิลิตร ตั้งทิ้งไว้ 12 ชั่วโมง กรองผลึกและตกผลึกซ้ำด้วย ethanol จะได้ผลึกรูปเข็มสีเหลืองสด 8 กรัม (46%) จุดหลอมเหลว $210-1^{\circ}$ เมื่อทำให้แห้งนำไปวิเคราะห์ได้ $C = 66.85\%$ $H = 4.70\%$ ซึ่งคำนวณจากสูตร $C_{19}H_{17}O_5$ มี $C = 67.25\%$ $H = 5.01\%$

2.12 สังเคราะห์ 2,4,5-Trimethoxyphenylpyruvic acid¹⁸(X)

ใส่ azlactone 7 กรัม (จาก 2.11) ในขวดก้นกลมขนาด 100 มิลลิลิตร เติม 10% NaOH 20 มิลลิลิตร reflux 6 ชั่วโมง แล้วเติมน้ำ 20 มิลลิลิตร ปล่อยให้เย็น ผ่านก๊าซ SO_2 ลงไปในสารละลายจนอิ่มตัว เก็บไว้ 12 ชั่วโมง กรองเอา benzoic acid ออก ล้างด้วยน้ำ 10 มิลลิลิตร รวม filtrate เติม HCl จนมากเกินพอ แล้วต้มบน steam bath 3 ชั่วโมง จะมีผลึกสีเหลืองอ่อน เกิดขึ้น ปล่อยให้เย็น กรองผลึกออก แล้วตกผลึกใน dilute ethanol จะได้ผลึกรูปเข็มสีเหลืองอ่อนหนัก 3 กรัม (58%) จุดหลอมเหลว $200-1^{\circ}$ ทำให้แห้ง นำไปทำจุลวิเคราะห์หาได้ $C = 55.95\%$ $H = 5.20\%$ คำนวณจากสูตร $C_{12}H_{14}O_6$ ได้ $C = 56.69\%$ $H = 5.51\%$

2.13 สังเคราะห์ 2,4,5-Trimethoxyphenylacetonitrile¹⁸(XI)

ผสม 2,4,5-Trimethoxyphenylpyruvic acid 3 กรัม hydroxylamine hydrochloride 2.6 กรัม และ 10% NaOH 35 มิลลิลิตร ลงในขวดก้นกลมขนาด 100 มิลลิลิตร อุณหภูมิประมาณ $50-60^{\circ}$ เป็นเวลา 5 นาที ตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้อง 24 ชั่วโมง เติมกรดเกลือเข้มข้นที่ละลายจนเริ่มมีฤทธิ์เป็นกรด จะได้ oxime สีขาวตกตะกอนออกมา กรองตะกอนล้างด้วยน้ำเย็น แล้วทำให้แห้ง ตกผลึกด้วยน้ำจะได้ผลึกของ oxime ลักษณะเป็นรูปเข็ม ไม่มีสี หนัก 3.0 กรัม (94%) จุดหลอมเหลว $217-8^{\circ}$ ทำให้แห้ง นำไปทำจุลวิเคราะห์ได้ $C = 53.05\%$ $H = 4.85\%$ คำนวณจากสูตร $C_{12}H_{15}O_6N$ $C = 53.53\%$ $H = 5.51\%$

ใส่ oxime หนัก 3 กรัมลงในขวดก้นกลมขนาด 100 มิลลิลิตร เติม

acetic anhydride 8 มิลลิลิตร จะเกิดปฏิกิริยารุนแรงสักครู่ รอจนปฏิกิริยาคลง แล้วเติมน้ำลงไป 60 มิลลิลิตร ตั้งทิ้งไว้ 12 ชั่วโมง จะได้ผลึกสีเหลืองอ่อน กรอง ผลึกแล้วตกผลึกซ้ำด้วย ethanolผสมน้ำ ได้ผลึก nitrile รูปเข็มไม่มีสี หนัก 1.7 กรัม (74.0%) จุดหลอมเหลว 85-6° ทำให้แห้ง นำไปทำจุลวิเคราะห์ได้ C=63.00% H=5.98% คำนวณจากสูตร $C_{11}H_{13}O_3$ ได้ C=63.76% H=6.28%

2.14 สังเคราะห์ 2,4,5-Trimethoxyphenylphloroacetophenone(XII)

ผสม 2,4,5-trimethoxyphenylacetonitrile 2 กรัม anhydrous $ZnCl_2$ 2 กรัม phloroglucinol 3.5 กรัม dry ether 150 มิลลิลิตรลงในขวดก้นกลม สองคอขนาด 250 มิลลิลิตร ผ่าน dry HCl อย่างช้าๆ จนอิ่มตัว (2 ชั่วโมง) จะมีสารลักษณะคล้ายน้ำมันสีน้ำตาลแยกออกเป็นสองชั้น ปล่อยให้ตั้งไว้สองวัน เพื่อให้ปฏิกิริยาสมบูรณ์ รินเอาชั้น ether ตก ล้างชั้นน้ำมันด้วย ether 3 ครั้งๆ ละ 25 มิลลิลิตร เอาชั้นน้ำมันสีน้ำตาลที่เหลือเติมน้ำ 80 มิลลิลิตร ต้มบน steam bath 3 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นลง จะมีตะกอนสีน้ำตาลเกิดขึ้น กรองตะกอนนำมาตกผลึกใน methanol ผสมน้ำ ได้ผลึกรูปเข็มไม่มีสีหนัก 0.9 กรัม (29%) เมื่อนำไปหาจุดหลอมเหลว เริ่มเย็นที่ 100° และกลับเป็นผลึกอีก จุดหลอมเหลว 209-10° ผลึกที่ได้นี้ละลายดีใน alcohol ether และ acetone ละลายได้น้อยใน chloroform benzene นำสารมาเล็กน้อยละลายใน ether 1 มิลลิลิตร เติมสารละลาย $FeCl_3$ 5% 2 หยด ได้สารละลายสีม่วง เมื่อเติมน้ำจะเปลี่ยนเป็นสีม่วงแดงและจางลง เมื่อนำสารไปทำจุลวิเคราะห์ได้ C = 60.72% H = 5.05 % คำนวณจากสูตร $C_{17}H_{18}O_7$ ได้ C = 61.08 % H = 5.38 %

IR. spectrum แสดง absorption peaks สำคัญคือ 3400 (OH), 1760 (C=O), 1600, 1500, 1450 (C=C of aromatic)

1210 (OH phenolic), 1045, 1020 (=C-O-C), 810, 715 cm^{-1}
(substituted phenyl)

2.15 ปฏิกิริยาของ XII กับ diethyl oxalate (การทดลอง
สังเคราะห์ XIII)

ผสม 2,4,5-trimethoxyphenylphloroacetophenone (XII)
0.2 กรัม diethyl oxalate 0.1 กรัม anhydrous sodium acetate
0.2 กรัม acetic anhydride 5 มิลลิลิตร ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร
reflux ครึ่งชั่วโมง ปล่อยให้เย็น เติม ethanol 5 มิลลิลิตร น้ำ 7 มิลลิลิตร เก็บ
ไว้ที่อุณหภูมิห้อง 12 ชั่วโมง จะมี semi-solid สีเหลืองอ่อนเกิดขึ้น รินเอาตัวทำ
ละลายออก แล้วนำ semi-solid ที่ได้เติม ethanol 5 มิลลิลิตร กรด HCl เข้มข้น
2 หยด reflux บน steam bath 1 ชั่วโมง เติมน้ำได้ตะกอนสีขาว กรอง
ตะกอนตกผลึกใน ethanol ผสมน้ำ ได้ผลึกมีลักษณะเป็นรูปเข็ม จุดหลอมเหลว
197° หนัก 0.15 กรัม นำสารมาเล็กน้อยละลายใน ethanol 1 มิลลิลิตร เติมสาร
ละลาย FeCl_3 5% 2 หยด สารละลายมีสีม่วงเขียวเกิดขึ้น และสารละลายได้ใน
10% NaHCO_3 เมื่ออุ่น พอทำให้สารละลายมีฤทธิ์เป็นกรด จะตกตะกอนกลับคืนมา

นำสารจุดหลอมเหลว 197° (XIII) 0.1 กรัม ละลายใน ether แล้ว
methylation ด้วย diazomethane หลังจากระเหยเอาตัวทำละลายออกหมด
มีของแข็งสีขาวอยู่บนขวด นำมาตกผลึกใน methanol ได้ผลึกรูปเข็มสีเหลืองอ่อน
(XV). จุดหลอมเหลว 170-2° หนัก 0.08 กรัม นำสารมาเล็กน้อยละลายใน
ethanol 1 มิลลิลิตร เติมสารละลาย FeCl_3 5% 2 หยด ได้สารละลายสี
เหลืองอมเขียว นำสารที่ได้ไป run IR. ได้ spectrum ดังที่แสดงไว้

IR. spectrum แสดง absorption peaks สำคัญคือ 3400 (OH), 1750 (C=O) 1620, 1520, 1450 (C=C of aromatic), 1210 (OH phenolic), 1045, 1020 (=C-O-C), 815, 735 cm^{-1} (substituted phenyl)

นำสาร XIII Methylation ด้วย Methyl iodide ใช้ XIII น้ำหนัก 70 มิลลิกรัม ละลายใน dry acetone 30 มิลลิลิตร anhydrous K_2CO_3 10 กรัม methyl iodide 1.5 กรัม ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร reflux บน steam bath 10 ชั่วโมง กรองเอาชั้น acetone ออก ล้างชั้น K_2CO_3 ด้วย acetone หลายๆ ครั้ง รวม acetone ที่กรองออกได้ทั้งหมด ระบายเอา acetone ออก จะมีสารสีขาวติดอยู่ที่ก้นภาชนะ นำไปตกผลึกใน methanol ได้สารมีลักษณะเป็นผลึกรูปเข็มสีขาว จุดหลอมเหลว 171-2° น้ำหนัก 20 มิลลิกรัม นำสารมาเล็กน้อย ละลายใน ethanol 1 มิลลิลิตร เติมสารละลาย FeCl_3 5 % 2 หยด จะเปลี่ยนสีเป็นสีเขียว IR. spectrum เหมือนกับสารที่ได้จากการ methylation ด้วย diazomethane ทุกประการ นำชั้น K_2CO_3 มาเติมน้ำ แล้วทำให้เป็นกรด ด้วย HCl ตั้งทิ้งไว้ค้างคืน จะมีตะกอนสีขาวเกิดขึ้น กรองตะกอนล้างด้วยน้ำจนหมดฤทธิ์กรด นำมาตกผลึกใน methanol ได้ผลึกรูปเข็มสีขาว จุดหลอมเหลว 179-80° น้ำหนัก 15 มิลลิกรัม นำสารมาเล็กน้อย ละลายใน ethanol เติมสารละลาย FeCl_3 5 % 2 หยด สีของสารละลายไม่เปลี่ยนสีแต่อย่างใด และสารนี้ไม่ละลายในสารละลาย 5 % NaOH

006272

นำสาร XIII 50 มิลลิกรัม ละลายใน absolute ethanol 10 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร ผ่าน dry HCl สักครึ่ง reflux บน steam bath 3 ชั่วโมง ระบายเอาตัวทำละลายออกจนเกือบแห้ง ทำให้เย็น แล้วเติมน้ำ 5 มิลลิลิตร มีตะกอนสีเหลืองอ่อนเกิดขึ้น กรองตะกอน แล้วล้างด้วยน้ำเย็นจนหมดฤทธิ์กรด ทำให้แห้ง จุดหลอมเหลว 205-6° กำหนดให้เป็น XIV น้ำหนัก 40 มิลลิกรัม นำสารมาเล็กน้อย ละลายใน ethanol 1 มิลลิลิตร เติมสารละลาย FeCl_3 5 % 2 หยด จะเปลี่ยนสีเป็นสีเขียวเข้ม

นำ XIV 30 มิลลิกรัมละลายใน ether 10 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 100 มิลลิลิตร methylation ด้วย diazomethane เก็บไว้ 12 ชั่วโมง ระเหยได้ ตัวทำละลายออก มีสารตกอยู่ที่ก้นภาชนะ นำสารตั้งกล่าวตกผลึกใน methanol ได้สาร มีลักษณะผลึกเป็นแผ่นสีเหลืองอ่อน จุดหลอมเหลว $160-3^{\circ}$ หนัก 20 มิลลิกรัม นำสาร มาเล็กน้อยละลายใน ethanol 1 มิลลิลิตร เติมสารละลาย $FeCl_3$ 5 % 2 หยด ได้สารละลายสีเขียวอ่อน

2.16 ปฏิกิริยาระหว่าง XII กับ ethyl ethoxyglycolate

ผสม 2,4,5-trimethoxyphenylphloroacetophenone (XII) 0.4 กรัม ethyl ethoxyglycolate 0.2 กรัม anhydrous Na_2CO_3 0.4 กรัม acetic anhydride 5 มิลลิลิตร ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร reflux 30 นาที ปล่อยให้เย็น เติม ethanol 5 มิลลิลิตร น้ำ 7 มิลลิลิตร ทิ้งไว้ค้างคืน ได้ตะกอนสีน้ำตาล กรองตะกอน ทำให้แห้ง จุดหลอมเหลว $184-5^{\circ}$ หนัก 0.3 กรัม กับส่วนที่ละลายอยู่ใน ethanol ผสมน้ำ

นำตะกอนสีน้ำตาล จุดหลอมเหลว $184-5^{\circ}$ เติม ethanol 5 มิลลิลิตร กรด HCl เข้มข้น 5 หยด ต้มบน steam bath 30 นาที เติมน้ำ 3 มิลลิลิตร เมื่อปล่อยให้เย็นจะได้ตะกอนสีน้ำตาลอ่อน กรองตะกอนทำให้แห้ง จุดหลอมเหลว 185° หนัก 0.2 กรัม นำสารมาเล็กน้อยละลายใน ethanol 1 มิลลิลิตร เติมสารละลาย $FeCl_3$ 5 % 2 หยด ได้สารละลายสีม่วงเขียว แบ่งสารมา 0.1 กรัม ละลายใน ether แล้ว methylation ด้วย diazomethane ระเหยเอาตัวทำละลายออกให้หมด ได้สาร สีขาวติดก้นภาชนะ เมื่อตกผลึกด้วย ethanol ได้ผลึกรูปเข็มสีเหลืองอ่อน จุดหลอมเหลว $145-6^{\circ}$ แต่สารที่ได้มีปริมาณน้อยมาก จึงนำไปวิเคราะห์อย่างอื่นต่อไปไม่ได้

นำส่วนที่ละลายใน ethanol ผสมน้ำ ต้มได้ ethanol บน steam bath ได้ตะกอนออกมาเป็น semi-solid เติม ethanol 3 มิลลิลิตร กรด HCl เข้มข้น

3 หยด ต้มบน steam bath 30 นาที ปล่อยให้เย็น เติมน้ำ 3 มิลลิลิตร ปล่อยให้เย็น
อุณหภูมิห้อง 12 ชั่วโมง จะได้ตะกอนสีน้ำตาลอ่อน จุดหลอมเหลว $234-5^{\circ}$ หนัก
0.05 กรัม แบ่งสารมาเล็กน้อยละลายใน ethanol 1 มิลลิลิตร เติมสารละลาย
 $FeCl_3$ 5 % 2 หยด ได้สารละลายสีเขียวแก่

เมื่อแบ่งสารจุดหลอมเหลว $164-5^{\circ}$ มา 0.1 กรัมละลายใน ethanol 10
มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร เติมกรดเกลือเข้มข้น 0.5 มิลลิลิตร
reflux บน steam bath 1 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็นเติมน้ำ 10 มิลลิลิตร จะได้ตะกอนสี
น้ำตาลอ่อน กรองตะกอน ล้างตะกอนด้วยน้ำเย็นจนเป็นกลาง ปล่อยให้แห้ง จุดหลอมเหลว
 $234-5^{\circ}$ เมื่อนำไปทำ mixed m.p. กับสารที่ได้จากครั้งแรกหลอมเหลวที่ $234-5^{\circ}$ ซึ่ง
ไม่เปลี่ยนแปลง

2.17 ปฏิกิริยาของ XII กับ ethyl diethoxyacetate

ผสม 2,4,5-trimethoxyphenylphloroacetophenone(XII) 0.3 กรัม
ethyl diethoxyacetate 0.15 กรัม anhydrous $NaC_2H_3O_2$ 0.3 กรัม
acetic anhydride 5 มิลลิลิตร reflux บน steam bath 30 นาที ปล่อยให้เย็น
เติม ethanol 3 มิลลิลิตร น้ำ 7 มิลลิลิตร ปล่อยให้เย็น คั้น เกิดตะกอนสีน้ำตาลอ่อน
มีลักษณะเป็น semi-solid นำตะกอนที่ได้เติม ethanol 3 มิลลิลิตร กรด HCl เข้มข้น
3 หยด ต้มบน steam bath 30 นาที ปล่อยให้เย็น เติมน้ำ 2 มิลลิลิตร ได้ตะกอนสี
น้ำตาลอ่อน กรองตะกอน ตกผลึกใน ethanol ผสมน้ำ ได้ผลึกรูปเข็มสีเหลืองอ่อน
จุดหลอมเหลว $175-6^{\circ}$ หนัก 0.2 กรัม

นำสารจุดหลอมเหลว $175-6^{\circ}$ 0.1 กรัม ละลายใน ether 10 มิลลิลิตร ใน
ขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร แล้ว methylation ด้วย diazomethane เมื่อระเหย
เอาตัวทำละลายออกหมดแล้ว เหลือสารสีเหลืองอ่อนติดอยู่บนภาชนะ นำมาตกผลึกใน
methanol ได้ผลึกรูปเข็มสีเหลืองอ่อน จุดหลอมเหลว $158-60^{\circ}$ หนัก 0.05 กรัม

นำสารนี้มาเติม absolute ethanol ผ่าน dry gas HCl reflux 30 นาที เติมน้ำ
ทำให้เย็น ใ้ตะกอนสีเหลืองอ่อน กรองตะกอน ทำให้แห้ง จุดหลอมเหลว 136-8°
สารที่ได้มีปริมาณน้อยมาก จึงนำไปวิเคราะห์ต่อไปไม่ได้

2.18 Methylation Stemonone(III) ในสารละลาย NaOH⁵

(การทดลองสังเคราะห์ IIIa)

ละลาย Stemonone(III) 30 มิลลิกรัมใน methanol 5 มิลลิลิตร NaOH 10%
10 มิลลิลิตร เติม dimethyl sulphate 1 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร
อุ่นให้ร้อนประมาณ 60° เป็นเวลา 30 นาที แล้วเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง 12 ชั่วโมง มี
ตะกอนสีเหลืองเกิดขึ้น ทำให้สารละลายมีฤทธิ์เป็นกรดด้วยกรด HCl กรองตะกอน
ล้างตะกอนด้วยน้ำเย็นจนหมดฤทธิ์กรด ทำให้แห้ง ใ้สารหนัก 20 มิลลิกรัม จุดหลอม
เหลว 208-10° นำสารมาเล็กน้อยละลายใน methanol 1 มิลลิลิตร เติมสารละลาย
FeCl₃ 5 % 2 หยด จะเปลี่ยนสีสารละลายเป็นสีเขียวอ่อน

แบ่งสารที่ได้มา 15 มิลลิกรัม ละลายใน methanol 2 มิลลิลิตร แล้วเติมสาร
ละลาย NaOH 20 % 5 มิลลิลิตร และ dimethyl sulphate 1 มิลลิลิตร ลงในขวด
ก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร reflux บน steam bath 1 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็น
ทำให้เป็นกรดด้วย HCl จะมีตะกอนสีเหลืองอ่อนเกิดขึ้น กรองตะกอน ล้างด้วยน้ำเย็น
จนหมดฤทธิ์กรด เมื่อปล่อยให้แห้งจะเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล ลักษณะเป็นยางเหนียว ทำการ
ทดลองต่อไปไม่ได้

2.19 Hydrolysis of Stemonacetal(I) จากธรรมชาติด้วย

10 % NaOH

ละลาย stemonacetal ที่สกัดได้จากต้นหนอนตายอายุ 100 มิลลิกรัม ethyl alcohol 10 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 100 มิลลิลิตร เขย่าและอุ่นจนสารละลายหมด เติม 10% NaOH 10 มิลลิลิตร นำไป reflux บน steam bath เป็นเวลา 6 ชั่วโมง ปล่อยให้สารละลายเย็นลงถึงอุณหภูมิห้อง ทำให้เป็นกรดด้วยกรดเกลือเข้มข้น 6 Molar แล้วสกัดด้วย ether ครั้งละ 20 มิลลิลิตร 4 ครั้ง นำเอาชั้น ether ไปทำให้แห้งโดยใช้ anhydrous sodium sulphate กรองเอา ethereal solution มาเติมสารละลายอิ่มตัว sodium bicarbonate พร้อมทั้งคนจนกระทั่งไม่มีฟองก๊าซเกิดขึ้นเพื่อแยกเอากรดออกไป แล้วสกัดด้วย ether อีก 3 ครั้งๆ ละ 25 มิลลิลิตร นำชั้น ether ที่สกัดได้ทำให้แห้งด้วย anhydrous sodium sulphate ระเหยเอา ether ออกให้หมด จะได้ของเหลวสีน้ำตาลแดง แบ่งสารมาจำนวนน้อยละลายใน ethanol 5 มิลลิลิตร แล้วแบ่งเป็นสองส่วน ส่วนที่หนึ่งทำปฏิกิริยากับสารละลาย FeCl_3 5% 2 หยด จะได้สารละลายสีม่วงเขียว ส่วนที่สองเติมสารละลาย 2,4-dinitrophenyl hydrazine ได้ตะกอนสีเหลือง สารสีน้ำตาลที่ได้นี้ไม่สามารถจะทำให้บริสุทธิ์ต่อไปได้

2.20 การเตรียม Reagents

2.20.1 สังเคราะห์ Hippuric acid²⁰

ละลาย glycine 5 กรัมด้วย 10 % NaOH 50 มิลลิลิตร ใน conical flask ขนาด 150 มิลลิลิตร ค่อยๆ เติม benzoyl chloride 10.8 กรัม (9.0 มิลลิลิตร) ขณะเติมปิดจุกแล้วเขย่าแรงๆ ด้วย เมื่อเกิดปฏิกิริยาแล้วถ่ายลง beaker ขนาด 300 มิลลิลิตร เติมเกลือคน้ำแข็งลงไป 2-3 กรัม แล้วเติมกรดเกลือเข้มข้นซ้ำๆ

จนมีฤทธิ์เป็นกรด จะมีตะกอนของ hippuric acid และ benzoic acid สีขาว เกิดขึ้นปนกัน กรองตะกอน ล้างด้วยน้ำเย็น ถ่ายตะกอนลงใน beaker ขนาด 200 มิลลิลิตร เติม CCl_4 ลงไป 20 มิลลิลิตร ลุ้นประมาณ 10 นาที ปล่อยให้เย็น กรองแล้วล้างด้วย CCl_4 3-4 มิลลิลิตร นำตะกอน hippuric acid ตกผลึกด้วยน้ำ ได้ผลึกหนัก 9 กรัม (75.0%) จุดหลอมเหลว 187°

2.20.2 สังเคราะห์ Diethyl oxalate²¹

ผสม anhydrous oxalic acid 45 กรัม absolute ethyl alcohol 81 กรัม (102.5 มิลลิลิตร) dry benzene 190 มิลลิลิตร และกรด H_2SO_4 เข้มข้น 30 กรัม (16.5 มิลลิลิตร) ลงในขวดก้นกลมขนาด 500 มิลลิลิตร reflux 24 ชั่วโมง แยกเอาชั้น benzene ออก กลั่นเก็บสารที่กลั่นออกที่อุณหภูมิ $182-3^\circ$ ได้ 57 กรัม (76.0%)

2.20.3 สังเคราะห์ Diethyl tartrate²²

ผสม tartaric acid 150 กรัม absolute ethanol 205 มิลลิลิตร dried benzene 400 มิลลิลิตร และกรด H_2SO_4 เข้มข้น 33 มิลลิลิตร ลงในขวดก้นกลมขนาด 1 ลิตร reflux 6 ชั่วโมง แยกชั้น benzene ออกแล้วล้างชั้น benzene นี้ด้วยสารละลาย NaHCO_3 และน้ำ จนเป็นกลาง กลั่นไล่ตัวทำละลายออก นำชั้นน้ำสกัดด้วย ether แล้วทำให้เป็นกลางทำนองเดียวกัน ในชั้นของ benzene กลั่นไล่ตัวทำละลาย รวมสารที่ได้จากชั้น benzene และจากสกัดด้วย ether กลั่นเก็บที่อุณหภูมิ $280-2^\circ$ ได้ ethyl tartrate 30 กรัม (14.5%)

2.20.4 สังเคราะห์ Ethyglyoxylate¹¹

ผสม diethyltartrate 20 กรัม น้ำ 150 มิลลิลิตร ลงในขวดสามคอ ก้นกลมขนาด 500 มิลลิลิตร ค่อยๆ เติม 50% periodic acid 19 มิลลิลิตร

กวนตลอดเวลาค้วย mechanical stirrer และรักษาอุณหภูมิไม่ให้เกิน 30° เมื่อ
 เติมกรดลงไปหมดแล้ว กวนต่อไปอีก 3 ชั่วโมง ทำให้เป็นกลางค้วย NaOH
 สกัดค้วย ether แล้วล้างค้วยน้ำจนหมดฤทธิ์ข้าง ใช้ anhydrous Na_2SO_4 ดูดน้ำ
 ออกจากชั้น ether กลั่นไล่ตัวทำละลาย แล้วกลั่นต่อไป เก็บสารที่อุณหภูมิ 130°
 ได้สารเป็นของเหลวสีน้ำตาลแดง 1.5 กรัม (6.5%) นำสารที่ได้มา 2 หยด ละลาย
 ใน ethanol 1 มิลลิลิตร เติมสารละลาย 2,4-dinitrophenylhydrazine
 3-4 หยด เก็บไว้ข้างคืน มีผลึกรูปเข็มสีเหลืองเกิดขึ้น จุดหลอมเหลว 103°

2.20.5 สังเคราะห์ Nitrosomethylurea 23

ค่อยๆเติม bromine 88 กรัม (28 มิลลิลิตร) ลงใน acetamide 59 กรัม
 ซึ่งบรรจุอยู่ใน beaker ขนาด 4 ลิตร กวนค้วยแท่งแก้วจน acetamide ละลายหมด
 แล้วจึงเติมสารละลาย NaOH 40 กรัมในน้ำ 160 มิลลิลิตรลงไปอย่างช้าๆ เมื่อเติม
 หมดแล้ว ปล่อยให้ร้อนจนเกิดปฏิกิริยา ปล่อยให้เย็นใน ice bath เป็นเวลา 1-2 ชั่วโมง
 มีผลึกเกิดขึ้น กรองผลึกล้างค้วยน้ำเย็น 4-5 มิลลิลิตร ปล่อยให้แห้ง ผลึกที่ได้คือ
 acetylmethylurea จุดหลอมเหลว $178-80^{\circ}$ หนัก 50 กรัม

ผสม acetylmethylurea 49 กรัมกับกรดเกลือเข้มข้น 50 มิลลิลิตร ลงใน
 beaker ขนาด 300 มิลลิลิตร กวนค้วยแท่งแก้ว ปล่อยให้ร้อนบน steam bath
 จนกระทั่งไม่มีตะกอนละลายอีกต่อไป ปล่อยให้เย็น 3-4 นาที รวมเวลาที่อุ่นบน
 steam bath ทั้งหมด 8-12 นาที ปล่อยให้เย็นเติมน้ำ 50 มิลลิลิตร ทำให้อุณหภูมิ
 ต่ำกว่า 10° ใน ice bath ค่อยๆเติมสารละลาย NaNO_2 อิ่มตัว (38 กรัม NaNO_2 ใน
 น้ำ 55 มิลลิลิตร) ที่เย็นจกลงไปที่ละน้อย จะเกิดผลึกเล็กๆขึ้นทันที เมื่อเติมสาร
 ละลาย NaNO_2 หมด ปล่อยให้เย็นใน ice bath 5-10 นาที กรองผลึกที่เกิดขึ้นค้วย
 น้ำเย็น 8-10 มิลลิลิตร ได้ผลึกหนัก 34 กรัม จุดหลอมเหลว $123-4^{\circ}$

2.20.6 สังเคราะห์ Diazomethane ²⁴

ผสมสารละลาย KOH 50% 12 มิลลิลิตร ether 40 มิลลิลิตร ลงใน conical flask ขนาด 150 มิลลิลิตร ทำให้อุณหภูมิต่ำกว่า 5° แล้วเติม nitrosomethyl urea 4.1 กรัม ปิดจุกเขย่า จะได้สารละลาย diazomethane สีเหลืองเกิดขึ้นในชั้นของ ether นำสารละลายชั้น ether ไปใช้ methylation (diazomethane เป็นอันตรายต่อร่างกายมากต้องทำในตู้ควัน)

2.21 ความพยายามสังเคราะห์ 2,4,5-Trimethoxyphenyl acetonitrile โดยวิธีอื่น

2.21.1 การ Methylation of Hydroxyquinol

ผสม hydroxyquinol (จาก 2.8) 10 กรัม anhydrous potassium carbonate 50 กรัม และ acetone 150 มิลลิลิตร ลงในขวดก้นกลมขนาด 500 มิลลิลิตร คอยๆเติม dimethyl sulphate 31 กรัม (25 มิลลิลิตร) แล้ว reflux บน steam bath เป็นเวลา 6 ชั่วโมง กรองเอาชั้น acetone ออก แล้วล้างส่วนที่เป็นของแข็งด้วย acetone หลายๆครั้ง รวมชั้น acetone เข้าด้วยกัน แล้วกลั่นแยก acetone ออก สารที่เหลือมีลักษณะเป็นน้ำมันสีน้ำตาล นำมากลั่นลดความดัน เก็บสารที่อุณหภูมิ 148-50° ที่ความดัน 20 มิลลิเมตรของปรอท ได้สารเป็นของเหลวสีเหลืองอ่อน มีลักษณะเป็นน้ำมัน จุดเดือด 245-7° หนัก 10.5 กรัม (75%)

2.21.2 การทำ Chloromethylation of Trimethylether of Hydroxyquinol

ผสม Trimethyl ether of hydroxyquinol (จาก 2.8) 5 กรัม formalin 37% 2.4 กรัม กรดเกลือเข้มข้น 20 กรัม ลงในขวดสามคอขนาด 150 มิลลิลิตร กวนตลอดเวลาด้วย mechanical stirrer ผ่านก๊าซ HCl ประมาณ

3 ชั่วโมง จะได้สารเหนียวๆ สีขาวปนน้ำเงินเกิดขึ้น เติงในน้ำเย็น 200 มิลลิลิตร ได้ตะกอนสีขาว กรองตะกอน ล้างด้วยน้ำจนหมดฤทธิ์กรด ทำให้แห้ง ตกผลึกใน ethanoymสมน้ำ ได้ผลึกเป็นแผ่นๆ สีขาว จุดหลอมเหลว 90° หนัก 3 กรัม เมื่อนำมา วิเคราะห์ไม่พบธาตุ Cl และไม่มีคุณสมบัติเหมือนสารที่ต้องการ สารนี้จึงไม่รู้สูตร โครงสร้างที่แน่นอน

2.21.3 การนำ Hydroxyquinol ไปทำปฏิกิริยา Reimer-Tiemann

ผสม hydroxyquinol 10 กรัม น้ำ 10 มิลลิลิตร สารละลาย 25 กรัม NaOH ในน้ำ 25 มิลลิลิตร ลงในขวดก้นกลมขนาด 250 มิลลิลิตร ติด reflux condenser ทำให้อุณหภูมิอยู่ที่ $60-65^{\circ}$ แล้วค่อยๆ เติม chloroform 24 กรัม (16 มิลลิลิตร) ใช้เวลาในการเติม chloroform 5 นาที แล้ว reflux บน steam bath ต่อไปอีก 1 ชั่วโมง แล้วนำมากลั่นด้วยไอน้ำเพื่อไล่ chloroform ที่เหลือจากปฏิกิริยา เมื่อ chloroform ออกหมดแล้ว ปล่อยให้เย็น ทำให้เป็นกรดด้วย H_2SO_4 สกัดด้วย ether ล้างชั้น ether ด้วยน้ำจนหมดฤทธิ์กรด ใช้ anhydrous Na_2SO_4 ถูกน้ำออกจาก ether เมื่อกลั่นแยก ether ออก จะมีของแข็งสีน้ำตาลดำหนัก 8.5 กรัม จุดหลอมเหลวประมาณ 160°

เมื่อนำสารที่ได้ไป methylation โดยใช้ methyl iodide anhydrous K_2CO_3 และ acetone เมื่อปฏิกิริยาเกิดสมบูรณ์ กรองแล้วระเหยเอา acetone ออก ตกผลึกด้วยน้ำ ได้ผลึกรูปเข็มสีขาว จุดหลอมเหลว 114° หนัก 0.2 กรัม ซึ่งแสดงว่า การทำปฏิกิริยา Reimer-Tiemann มี 2,4,5-trihydroxybenzaldehyde เกิดขึ้นประมาณ 1.5% ซึ่งผลที่ได้้น้อยมาก จนไม่สามารถจะนำผลไปสังเคราะห์ สารอื่นต่อไป จึงต้องหาทางเปลี่ยนใช้วิธีอื่น



2.21.4 การสังเคราะห์ Veratrole

ผสม NaOH 42 กรัม น้ำ 400 มิลลิลิตร Catechol 55 กรัม ลงในขวด
สามคอขนาด 1 ลิตรที่ประกอบด้วย mercury sealed mechanical stirrer
และ reflux condenser แล้วทำให้อุณหภูมิอยู่ที่ 10° ใน ice bath ค่อยๆเติม
dimethyl sulphate 126 กรัม (94 มิลลิลิตร) ที่ระเหยประมาณ 2 ชั่วโมง
แล้ว reflux ต่อไปอีก 2 ชั่วโมง ปล่อยให้เย็น สารจะแยกออกเป็นสองชั้น ใช้
separatory funnel แยกเก็บชั้นบนไว้ ล้างด้วยน้ำสองครั้ง แล้วล้างด้วยกรด
เจือจาง ล้างด้วยน้ำอีกจนหมดฤทธิ์กรด นำมากลั่นเก็บสารที่อุณหภูมิคงที่ จุดเดือด 206°
ได้ veratrole หนัก 58 กรัม (53 มิลลิลิตร, 84%)

2.21.5 สังเคราะห์ 4-Nitroveratrole⁶

ค่อยๆเติมสารละลาย nitric acid 20 มิลลิลิตร (D.1.42) ในน้ำ 20
มิลลิลิตร ลงใน veratrole 25 กรัมซึ่งบรรจุอยู่ใน conical flask ขนาด 150
มิลลิลิตร ขณะเติมต้องเขย่าแรงๆและรักษาอุณหภูมิให้สม่ำเสมอที่ประมาณ 40° เมื่อ
ปฏิกิริยาลิ้นสุดลง จะได้ตะกอนสีเหลืองเกิดขึ้น ทำให้เย็น กรองตะกอนล้างด้วยน้ำเย็น
ประมาณ 20 มิลลิลิตร นำตะกอนมาตกผลึกด้วย ethanolผสมน้ำ ได้ผลึกรูปเข็มสี
เหลือง จุดหลอมเหลว 96° หนัก 30 กรัม (90%)

2.21.6 สังเคราะห์ 4-Aminoveratrole⁹

ผสม sodium sulphide 125 กรัม 4-Nitroveratrole 50 กรัม
น้ำ 4-5 มิลลิลิตร ลงในขวดก้นกลมขนาด 500 มิลลิลิตร reflux 6 ชั่วโมง
ทำให้เย็นสกัดด้วย chloroform แล้วสกัด 4-aminoveratrole ออกจากชั้น
chloroform ด้วยกรดเกลือเจือจางอีกครั้งหนึ่ง นำสารละลายที่สกัดได้มาทำให้เป็น
ค่างด้วยสารละลาย 10% NaOH จะมีของแข็งสีขาวปนน้ำตาลตกผลึกเป็นแผ่นๆออกมา
กรองผลึกแล้วตกผลึกซ้ำด้วย petroleum ether ผสม ether ได้ผลึกสีเหลืองอ่อน

จุดหลอมเหลว 85° หนัก 46 กรัม (70%)

2.21.7 สังเคราะห์ 3,4-Dimethoxyphenol¹²

ละลาย 4-aminoveratrole 35 กรัม ในน้ำ 450 มิลลิลิตร แล้วเติมกรด H_2SO_4 เข้มข้น 53 มิลลิลิตร ทำให้อุณหภูมิต่ำกว่า 0° แล้ว diazotize ด้วย 16 % sodium nitrite 100 มิลลิลิตร เมื่อปฏิกิริยาดันสุดลง กรอง นำ filtrate heat บน steam bath 2 ชั่วโมง ทำให้เย็นแล้วเติม $(NH_4)_2SO_4$ จนอิ่มตัว แล้วสกัดด้วย ether 5 ครั้ง กลั่นแยกตัวทำละลายออกจนเกือบหมด แล้วกลั่นลดความดัน เก็บสารที่อุณหภูมิคงที่ สารที่ได้มีลักษณะคล้ายน้ำมันสีเหลืองอ่อน จุดเดือด $168-70^{\circ}$ ที่ความดัน 12 มิลลิเมตรของปรอท หนัก 0.5 กรัม (7%) เมื่อทิ้งทิ้งไว้จะกลายเป็นผลึกรูป rhombic จุดหลอมเหลว 46° ซึ่งวิธีนี้ได้ผลน้อยมาก จึงต้องเปลี่ยนใช้วิธีอื่น เพื่อให้ได้ผลมากกว่านี้

2.22 สารบางอย่างจากต้นกระท้อน

2.22.1 การสกัด (Extraction)

ใช้ต้นกระท้อนที่ตากแห้งและบดละเอียด 1 กิโลกรัม แซ่ด้วย petroleum ether (b.p. 60-80°) 4 ลิตร ที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 7 วัน กรองแล้วกลั่นเอาตัวทำละลายออกจนเกือบแห้ง ถ่ายลง beaker ขนาด 300 มิลลิลิตร ระเหยตัวทำละลายออก โดยตั้งไว้บน steam bath ประมาณ 7 ชั่วโมง ได้ตะกอนสีขาวปนน้ำมันสีเหลืองหนืด 40 กรัม (4% โดยน้ำหนักของต้นกระท้อนที่แห้งบดละเอียด)

2.22.2 การแยก (Separation)

นำตะกอนสีขาวปนน้ำมัน ล้างเอาน้ำมันออกด้วย petroleum ether หลาย ๆ ครั้ง ครั้งละประมาณ 10 มิลลิลิตร กรองแยกตะกอนสีขาวออกจากส่วนที่ละลายใน petroleum ether ได้ตะกอนสีขาวหนัก 12 กรัม (1.2 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของต้นกระท้อนที่แห้งบดละเอียด) ตะกอนสีขาวมีจุดหลอมเหลว 250-260° กำหนดให้เป็นสาร ก. ส่วนน้ำมันให้เป็นสาร ข.

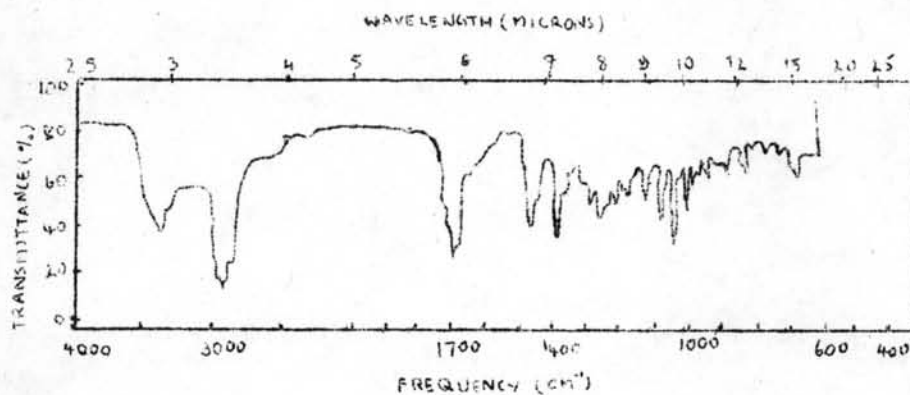
2.22.3 การทำให้บริสุทธิ์ (Purification)

2.22.3.1 การทำสาร ก. ให้บริสุทธิ์ นำตะกอนสีขาวของสาร ก. ตกผลึกด้วย ethanol 8 ครั้ง จนกระทั่งจุดหลอมเหลวคงที่ ผลึกที่ได้มีลักษณะเป็นรูปเข็ม ไม่มีสี ละลายได้ดีใน chloroform ether และ alcohol ละลายได้เล็กน้อยใน petroleum ether และน้ำ ทำให้แห้งในสูญญากาศที่อุณหภูมิ 80° จุดหลอมเหลว 285-7° หนัก 8.5 กรัม (0.85 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของไม้กระท้อนบดละเอียด) นำไปวิเคราะห์ได้ C = 74.53 % H = 10.56 %

2.22.3.2 การทำสาร ข. ให้บริสุทธิ์ นำส่วนน้ำมันที่ละลายใน petroleum ether ไประเหยไล่ตัวทำละลายออกจนเหลือประมาณ 30 มิลลิลิตร นำไปผ่าน column chromatography โดยใช้ standard neutral active alumina (500 กรัม) เป็น adsorbent แล้ว elute column ด้วย petroleum ether แบ่งรองรับ eluent fraction ละ 1 ลิตร แล้วกลั่นเอาตัวทำละลายออก พบว่า น้ำมันออกมาใน fraction แรก ส่วน fraction ต่อไปไม่มีออกมา นำ fraction แรกไปกลั่นไล่ตัวทำละลายออกและกลั่นต่อไปจนอุณหภูมิคงที่ เก็บสารที่อุณหภูมินั้น จุดเดือด 265° มีลักษณะเป็นน้ำมันหนัก 14 กรัม (1.4 เปอร์เซ็นต์โดยน้ำหนักของไม้กระต่อนบดละเอียด)

2.22.4 การวิเคราะห์หาสูตรโครงสร้างของสาร ก.

2.22.4.1 ลักษณะของสาร ก. สาร ก. เป็นผลึกรูปเข็มไม่มีสี จุดหลอมเหลว $285-7^{\circ}$ ละลายได้ในตัวทำละลายอินทรีย์เกือบทุกชนิด แต่ละลายได้มากน้อยต่างกัน เมื่อนำไปตรวจหาธาตุโดยวิธี Lassaigne's test ปรากฏว่าไม่มีธาตุอื่นนอกจาก คาร์บอนและไฮโดรเจน แสดง IR absorption peaks ดัง spectrum ต่อไปนี้



สารนี้ฟอกสี bromine ที่สารละลาย potassium permanganate และละลาย
ได้ใน aqueous ethanolic sodium hydroxide

2.22.4.2 การสังเคราะห์อนุพันธ์ Methylation ของสาร ก. ใช้สาร,
หนัก 0.3 กรัม ละลายใน ether 50 มิลลิลิตร แช่ในน้ำแข็งจนอุณหภูมิของสารละลาย
ether ต่ำกว่า 5° แล้วค่อยๆเติมสารละลาย diazomethane ใน ether
(จาก 2.20.6) ที่อุณหภูมิต่ำกว่า 5° ลงไปจนกระทั่งมีสีเหลืองถาวร ปล่อยให้ค้างคืน
แล้วระเหยเอาตัวทำละลายออก เหลือตะกอนสีขาวที่ติดอยู่ที่ก้นภาชนะ นำตะกอนนั้นไปตก
ผลึกด้วย methanol 3 ครั้ง ได้ผลึกมีลักษณะเป็นผลึกรูปเข็มไม่มีสีหนัก 0.2 กรัม
จุดหลอมเหลว $189-90^{\circ}$ เมื่อนำไปวิเคราะห์พบว่า มี C=78.85% H=10.35%
IR.spectrum แสดง absorption peaks สำคัญคือ 3580 (OH),
1715 (C=O, acetate), 1440 (C=C), 1460 (CH₂), 1380 (-CH₃), 990 (=C-H)

Acetylation ของสาร ก. ใช้สาร ก. หนัก 0.3 กรัม ละลายใน pyridine
10 มิลลิลิตร ในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร เติม acetic anhydride ลงไป
4 มิลลิลิตร reflux บน steambath 12 ชั่วโมง ทำให้เย็นถึงอุณหภูมิห้อง
แล้วเทลงในน้ำแข็งปนน้ำ 50 มิลลิลิตร คนให้ทั่ว จะได้เป็นตะกอนแข็งสีขาว กรอง
ตะกอน ล้างด้วยน้ำเย็นจนหมดกลิ่น pyridine ทำให้แห้ง แล้วนำไปตกผลึกด้วย
methanol 3 ครั้ง ได้สารมีลักษณะเป็นผลึกรูปเข็มสีขาว จุดหลอมเหลว $146-8^{\circ}$
หนัก 0.18 กรัม เมื่อนำไปทำจุลวิเคราะห์พบว่า มี C=76.05% H=10.36%
IR.spectrum แสดง 1725 (C=O, acetate), 1380 (CH₃) ส่วน peak ที่ 3400 cm^{-1}
(OH) จะหายไป

นำ acetate จุดหลอมเหลว 146° หนัก 0.1 กรัม เติมกรดเกลือเจือจาง
10 มิลลิลิตร คนให้ทั่ว แล้วทิ้งทิ้งไว้ 3 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง กรองตะกอนล้างด้วยน้ำ
จนหมดฤทธิ์กรด ทำให้แห้ง นำไปตกผลึกด้วย petroleum ether ได้ผลึกมีลักษณะ
เป็นแผ่นสีขาว จุดหลอมเหลว $221-3^{\circ}$ หนัก 0.05 กรัม ทำให้แห้ง นำไปทำจุล
วิเคราะห์พบว่า มี C=76.54% H=10.00%