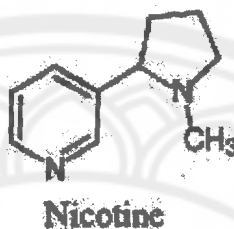


บทที่ 2

ปรีทัศน์วรรณกรรม

1. Nicotine

Nicotine จัดเป็นสารพวกอัลคาลอยด์พบในใบของต้นยาสูบ (tobacco plants) ต้นยาสูบมีหลายสายพันธุ์ ได้แก่ *Nicotiana tabacum*, *Nicotiana rustica* และ *Nicotina persica* ซึ่งแต่ละชนิดจะมีปริมาณ nicotine แตกต่างกันไป ปริมาณ nicotine ที่พบในใบยาสูบจะอยู่ระหว่างร้อยละ 2 – 8



รูปที่ 2-1 แสดงสูตรโครงสร้างของ nicotine

สูตรทางเคมี : $C_{10}H_{14}N_2$

ชื่อทาง IUPAC : 3-(1-Methyl-2-pyrrolidinyl)pyridine

สูตรทางเคมี : $C_{10}H_{14}N_2$

มวลโมเลกุล : 162.26

จุดเดือด : 247 °C

ลักษณะทางกายภาพ : เป็นของเหลวลักษณะคล้ายน้ำมัน ไม่มีสี แต่จะเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลเมื่อนำไปเผาไฟและมีกลิ่นคล้ายกลิ่นยาสูบเมื่อปล่อยให้ระเหยในอากาศ

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์ของ nicotine

nicotine ถูกดูดซึมได้ดีในระบบทางเดินหายใจ เยื่อช่องปาก และระบบทางเดินอาหาร nicotine จะรวมตัวกันเป็นจำนวนมากในกลุ่มเซลล์ของเนื้อสมองส่วนกลางโดยเฉพาะส่วนสีเทาของเนื้อสมอง (Gray matter) ซึ่งมีผลต่อ

- การหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจโดยทำให้ระยะบีบตัวยาวขึ้นและระยะคลายตัวสั้นลง ทำให้เลือดไหลผ่านหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจน้อยลง มีผลทำให้กล้ามเนื้อหัวใจอ่อนตัวและโตขึ้น

- กระตุ้นต่อมหมวกไต (Adrenal gland) ให้หลั่ง Epinephrine มีผลเพิ่มความดันโลหิต และการเต้นของหัวใจในตอนต้นเร็วขึ้น ซึ่งส่งผลทำให้มีออกซิเจนไปหล่อเลี้ยงสมองมากขึ้นชั่วคราว

- เร่งการสร้าง Catecholamines ซึ่งสารนี้ทำให้กล้ามเนื้อทั่วๆไป กระชับตัวส่งผลให้หัวใจสูบฉีดโลหิตแรงขึ้นและหลอดเลือดในกล้ามเนื้อขยายตัว มีผลให้น้ำตาลในเลือดสูงขึ้นเล็กน้อยชั่วคราว และ Catecholamines ยังช่วยเร่งให้มี Corticosteroids หลั่งมากขึ้น มีผลทำให้ความรู้สึกผ่อนคลายอารมณ์เครียดเกิดขึ้น

- กระตุ้นตัวรับยาที่หลอดเลือดแดงหลักที่คอและหัวใจ (Carotid และ Aortic bodies) ทำให้การหายใจยาวและเข้าออกสม่ำเสมอ

- ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงขึ้นที่ผนังชั้นในของหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดเกิดการอักเสบและเพิ่มหินปูนจับที่ผนังของหลอดเลือดมากขึ้นซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้หลอดเลือดหัวใจตีบตัน

- ถ้ามีจำนวน nicotine ในเลือดมากขึ้นจะทำให้อายุของเกล็ดเลือด (platelet) สั้นลงและเพิ่มความแข็งตัวของโลหิตให้เร็วมากขึ้นกว่าธรรมดา โดยเร่งการสร้าง fibrinogen

2. ใบยาสูบ



รูปที่ 2-2 แสดงลักษณะของยาสูบ

ชื่ออื่น ๆ : จะวัว (เขมร - สุรินทร์)

ชื่อสามัญ : Tobacco

ชื่อวิทยาศาสตร์ : *Nicotiana tabacum* Linn.

วงศ์ : SOLANACEAE

ลักษณะทั่วไป :

ต้น : เป็นพรรณไม้ล้มลุก ที่มีอายุอยู่ได้เพียงปีเดียว ไม่แตกกิ่งก้านสาขา ทุกส่วนของลำต้นจะปกคลุมไปด้วยขนที่อ่อนนิ่ม ลำต้นสูงประมาณ 1-1.5 เมตร

ใบ : เป็นไม้ใบเดี่ยว ออกเรียงตรงข้ามเป็นคู่ ๆ ไปตามข้อต้น ลักษณะของใบเป็นรูปไข่กลับ โคนใบจะแคบแทบจะไม่มีก้านใบเลย ใบมีขนาดโตและหนา มีขนอ่อน ๆ ปกคลุมอยู่ด้วยสีเขียว

ดอก : ออกเป็นช่อยาวขึ้นไป ตรงส่วนปลายยอด ซึ่งจะบานตั้งแต่ส่วนล่างไปหาส่วนบนตามลำดับ ดอกมีสีชมพูอ่อน ๆ เกือบขาว หรือสีแดงเรื่อ ๆ ดอกสวยงามน่าดูมาก

ผล : เป็น capsule

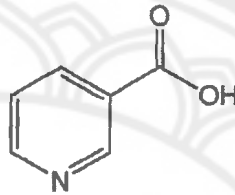
การขยายพันธุ์ : เป็นพรรณไม้กลางแจ้ง ขึ้นได้ดีในดินที่ร่วนซุยต้องการความชื้นปานกลาง ขยายพันธุ์ด้วยเมล็ด ส่วนที่ใช้ : ใบ (อ่อนและแก่)

สรรพคุณ : ใบอ่อน จะใช้ทำซิการ์และใช้มวนบุหรี่ ใบแก่ ทำยาเส้นยาตั้ง ยาฉุน และมวนบุหรี่ ยาตั้งนั้นถ้าเอามาผสมกับน้ำมันก๊าดใส่ผงจะเป็นยาฆ่าเหา ใส่ทิ้งไว้ประมาณครึ่งชั่วโมง ทำติดต่อกัน 2-3 วันๆ ละ 1 ครั้งแต่ระวังอย่าให้เข้าตา นอกจากนี้ยังเป็นยาฆ่าแมลงพวกเพลี้ยได้เป็นอย่างดีด้วย

อื่น ๆ : ในสมัยก่อนใช้ยาสูบเป็นยาทำให้หลับ ระวังประสาท ทำให้อาเจียน และขับเหงื่อ แต่ปัจจุบันได้ค้นพบว่ามีการที่เป็นพิษต่อร่างกาย เกิดการเสพติดทำให้ประสาทส่วนกลาง คือหัวใจทำงานไม่เต็มที่ ทำให้ความจำเสื่อม มือสั่น ความดันโลหิตต่ำ เหงื่อออกมากผิดปกติ หรือสูดควันเข้าไปจะทำให้สีของเม็ดเลือดแดงเปลี่ยนไป 25 % ผู้ที่ติดบุหรี่มักจะมีอาการไอ มีอาการหอบแห้งในลำคอ ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคมะเร็งในปอด หลอดลมอักเสบ "บุหรี่"

ประกอบด้วยน้ำมันดิน (tar) ไบยาสูบหั่น กระดาษสำหรับมวน ซึ่งจะมีก๊ากซอยู่ถึง 12 ชนิดด้วยกัน ชนิดที่ร้ายแรง มีอยู่ 3 ชนิดคือ ไนโตรเจนไดออกไซด์ (NO₂) คาร์บอนมอนนอกไซด์ (CO), ไฮโดรไซอาไนต์ (CN) และ nicotine เป็นสารที่มีอยู่ในไบยาสูบน้ำมันดินที่มีอยู่ในบุหรี่ เมื่อสูบเข้าไปจะไปเกาะที่ผนังปอดและหลอดลม สารเคมีที่พบ : โนโบบีนิลคาร์บอไนต์ nicotine (nicotine) C₁₀H₁₄N₂ อยู่ 0.6-9 % ซึ่งอัลคาลอยด์พวก Pyridine นี้มีลักษณะเป็น oily, volatile liquid ทำให้ไม่มีสีแล้วกลายเป็นสีเหลือง และถ้าถูกอากาศเป็นสีน้ำตาล ถ้าสูดดมเข้าไปจะไปกัดเนื้อเยื่อในจมูก กลิ่นเผ็ดร้อน แต่ก็ยังมีสารที่ทำให้กลิ่นหอมชื่อว่า nicotranin หรือ tobacco camphor สารชนิดนี้จะเกิดก่อกต่อเมื่อนำไบยามาบ่ม

3. Nicotinic acid (Niacin)



รูปที่ 2-3 แสดงสูตรโครงสร้างของ nicotinic acid

ชื่อทาง IUPAC : nicotinic acid

ชื่ออื่นๆ : pyridine-3-carboxylic acid, nicotinic acid, vitamin B₃

สูตรทางเคมี : C₆H₅NO₂

มวลโมเลกุล : 123.11

จุดเดือด : 236.6 °C

Nicotinic acid หรือ vitamin B₃, เป็นสารประกอบอินทรีย์ มีคุณสมบัติละลายในน้ำ ของแข็ง ใส เป็นอนุพันธ์ของ pyridine และมีหมู่คาร์บอกซิลิกเป็นหมู่ฟังก์ชันที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 3 Nicotinic acid เป็น precursor ของ NADH, NAD, NAD⁺, และ NADP, ซึ่งเป็นบทบาทที่จำเป็นในกระบวนการ metabolic ของเซลล์สิ่งมีชีวิต และอีกหลายๆหน้าที่ Nicotinic acid และอนุพันธ์ มีความเกี่ยวข้องกับ detoxification ของ xenochemicals DNA repair, และการสร้าง ของ steroid hormones ในต่อมหมวกไต ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา Nicotinic acid มีฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือด โดยสามารถลด very-low-density lipoprotein (VLDL) ซึ่งเป็น precursor ของ low-density lipoprotein (LDL) นอกจากนี้ ยังมีฤทธิ์เพิ่มระดับ high-density lipoprotein (HDL) ซึ่งเป็นไขมันที่ดี

Nicotinic acid สังเคราะห์มาจากกรดอะมิโนจำเป็น คือ tryptophan ที่ตับ

Biosynthesis: Tryptophan → kynurenine → niacin

ตารางที่ 2-1 แสดงแหล่งที่มี Nicotinic acid

Animal products:	Fruits and vegetables:	Seeds:	Fungi:
<ul style="list-style-type: none"> • liver, heart and kidney • chicken • beef • fish: tuna, salmon • milk • eggs 	<ul style="list-style-type: none"> • leaf vegetables • broccoli • tomatoes • carrots • dates • sweet potatoes • asparagus • avocados 	<ul style="list-style-type: none"> • nuts • whole grain products • legumes • saltbush seeds 	<ul style="list-style-type: none"> • mushrooms • brewer's yeast

4. Green Chemistry

เนื่องจากปัญหาสิ่งแวดล้อมในปัจจุบันนี้ หลายประเทศพยายามแก้ปัญหาสิ่งแวดล้อมของตนเอง ประเทศสหรัฐอเมริกาได้หาทางป้องกันโดยได้ออกพระราชบัญญัติการป้องกันปัญหาสิ่งแวดล้อมในปี 1990 โดยก่อนหน้านี้ได้ออกกฎหมายสิ่งแวดล้อมมากกว่า 100 ฉบับ โดยพระราชบัญญัติฉบับนี้ ได้สนับสนุนให้ภาคอุตสาหกรรมและภาคการศึกษาค้นหาเทคโนโลยีและกระบวนการเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดและการใช้สารอันตรายโดยใช้วิธีการทางเคมี อาทิ ค้นหาสภาวะของปฏิกิริยาใหม่แทนสภาวะเดิม เช่น การใช้น้ำแทนการใช้ตัวทำละลายอินทรีย์, การใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาแทนการใช้สารตามปริมาณสัมพันธ์ (stoichiometric reagent) การออกแบบสารชนิดใหม่ที่มีความเป็นพิษน้อยกว่า แต่มีคุณสมบัติที่ต้องการเหมือนเดิม เช่น ยาฆ่าแมลงที่มีพิษต่ออวัยวะเป้าหมายเท่านั้น ซึ่งสิ่งเหล่านี้เองเป็นจุดกำเนิดของ Green chemistry

Green chemistry คือการใช้หลักการพื้นฐานที่จะลดหรือกำจัด การทำให้เกิดสารอันตราย โดยการออกแบบ การผลิต และการใช้ผลิตภัณฑ์นั้น ๆ

หลักการของ Green chemistry

1. ควรจะป้องกันการเกิดของเสียดีกว่าที่จะทำการบำบัดของเสียนั้นภายหลัง
2. ควรออกแบบขั้นตอนการสังเคราะห์ เพื่อที่จะใช้วัตถุดิบทุกตัวในกระบวนการจนถึงผลิตภัณฑ์ (พิจารณาตาม atom economy)
3. ควรออกแบบขั้นตอนการสังเคราะห์เพื่อที่จะใช้หรือทำให้เกิดสารที่มีพิษน้อย หรือไม่มีพิษต่อสุขภาพของมนุษย์และสิ่งแวดล้อม
4. ควรออกแบบผลิตภัณฑ์เคมีที่มีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ ในขณะที่ลดความเป็นพิษด้วย
5. ไม่ควรใช้สารอื่น เช่น ตัวทำละลาย, ตัวแยก เป็นต้น แต่เมื่อต้องใช้ควรเป็นสารที่ไม่มีอันตราย
6. ควรใช้พลังงานให้น้อยที่สุด โดยคำนึงถึงผลกระทบต่อสิ่งแวดล้อมและเศรษฐกิจ ซึ่งวิธีการสังเคราะห์ควรทำที่อุณหภูมิและความดันปกติ
7. ควรนำวัตถุดิบตั้งต้นกลับมาใช้ใหม่ดีกว่าทิ้งไป โดยพิจารณาถึงวิธีการและค่าใช้จ่าย

8. ควรหลีกเลี่ยงอนุพันธ์ที่ไม่จำเป็น เช่น blocking group, protection, deprotection temporary modification of physical, chemical process
9. ควรใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาเมื่อสามารถเลือกได้ แทนการใช้สารตามปริมาณสัมพันธ์ (stoichiometric reagent)
10. ควรออกแบบการผลิตให้ผลิตภัณฑ์ซึ่งสุดท้ายแล้วไม่คงอยู่ในสิ่งแวดล้อมและสลายตัวเป็นผลิตภัณฑ์ที่ไม่อันตราย
11. ควรพัฒนาวิธีการวิเคราะห์ เพื่อการตรวจสอบและควบคุมระหว่างการผลิตปฏิกิริยาก่อนที่จะเกิดสารอันตราย
12. ควรเลือกสารเคมีและรูปแบบของสารเคมีที่ใช้ในกระบวนการทางเคมี เพื่อลดโอกาสการเกิดอุบัติเหตุ เช่น สารเคมีรั่วไหล, การระเบิดและ การเกิดเพลิงไหม้

5. วิธีสกัด nicotine จากใบยาสูบ

5.1 จากวิธีของนิเวศน์ อุดมรัตน์ (ม.ร.) ใช้วิธีการสกัดด้วยวิธีกลั่นไอน้ำและการสกัดด้วยตัวทำละลายตรง

5.1.1. การสกัดด้วยวิธีกลั่นไอน้ำ

นำใบยาสูบมาอบที่ 60-65 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง บดด้วย mortar ผ่านตะแกรง 35 mesh ซึ่งมา 0.2-0.3 g. นำมากลั่นด้วยเครื่องมือกลั่นด้วยไอน้ำ โดยเติม NaOH เข้มข้น 25% ซึ่งอิมมิดด้วย NaCl 5 cm³ นำไอน้ำที่กลั่นได้ผ่านลงใน กรด HCL เข้มข้น 4 mole/dm³ ปริมาตร 10 cm³ จากนั้นนำมาเจือจางแล้ววิเคราะห์ปริมาณด้วย Spectrophotometry หรือ วิธี Titrate

ได้ผลการวิเคราะห์ ดังนี้

- 0.19-1.55% w/w (วิธีการสกัดด้วยวิธีกลั่นไอน้ำ, วิเคราะห์ด้วย Spectrophotometry)
- 0.27-1.73% w/w (วิธีการสกัดด้วยวิธีกลั่นไอน้ำ, วิเคราะห์ด้วยวิธี Titrate)

5.1.2. การสกัดด้วยตัวทำละลายตรง

นำใบยาสูบมาอบที่ 60-65 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 24 ชั่วโมง บดด้วย mortar ผ่านตะแกรง 35 mesh ซึ่งมา 3.5-4.5 g. ใส่ลงใน separating funnel ขนาด 500 cm³ แล้วเติมเบส 20 cm³ เขย่าเป็นเวลา 20 นาที เติม benzene/chloroform อัตราส่วน 9 : 1 โดยปริมาตร สกัดสามครั้ง ครั้งละ 50 ml จากนั้นนำมาเจือจางแล้ววิเคราะห์ปริมาณด้วย Spectrophotometry หรือ วิธี Titrate

ได้ผลการวิเคราะห์ดังนี้

- 0.68% w/w (วิธีสกัดด้วยตัวทำละลายตรง, วิเคราะห์ด้วย Spectrophotometry)
- 0.6% w/w (วิธีสกัดด้วยตัวทำละลายตรง, วิเคราะห์ด้วยวิธี Titrate)

6. การสังเคราะห์ nicotinic acid จาก nicotine

จากการศึกษาของ James Fleekert และ Richard U. Byernum

นำ nicotine 2.5 g. มาละลายในน้ำ 1700 ml. แล้วนำมาทำปฏิกิริยากับ KmnO_4 19.2 g. ในน้ำ 1700 ml (โดยเติมสารละลาย KmnO_4 ลงในสารละลาย nicotine ช้าๆ เป็นเวลา 30 นาที) โดยใช้อัตราส่วนโดยโมล ของ nicotine ต่อ KmnO_4 เท่ากับ 1 : 8 ให้ความร้อนด้วย stream bath เป็นเวลา 16 ชั่วโมง จากนั้นกรองแยกเอา MnO_2 และเกลือโพแตสเซียม โดยใช้ Dowex 1-X8 (formate) column, $15.2 \text{ cm}^2 \times 110 \text{ cm}$ ได้ผลิตภัณฑ์เป็น potassium nicotinate ได้ %yield = 55

