บทที่ 1

บทนำ

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.1 สาเหตุและที่มา

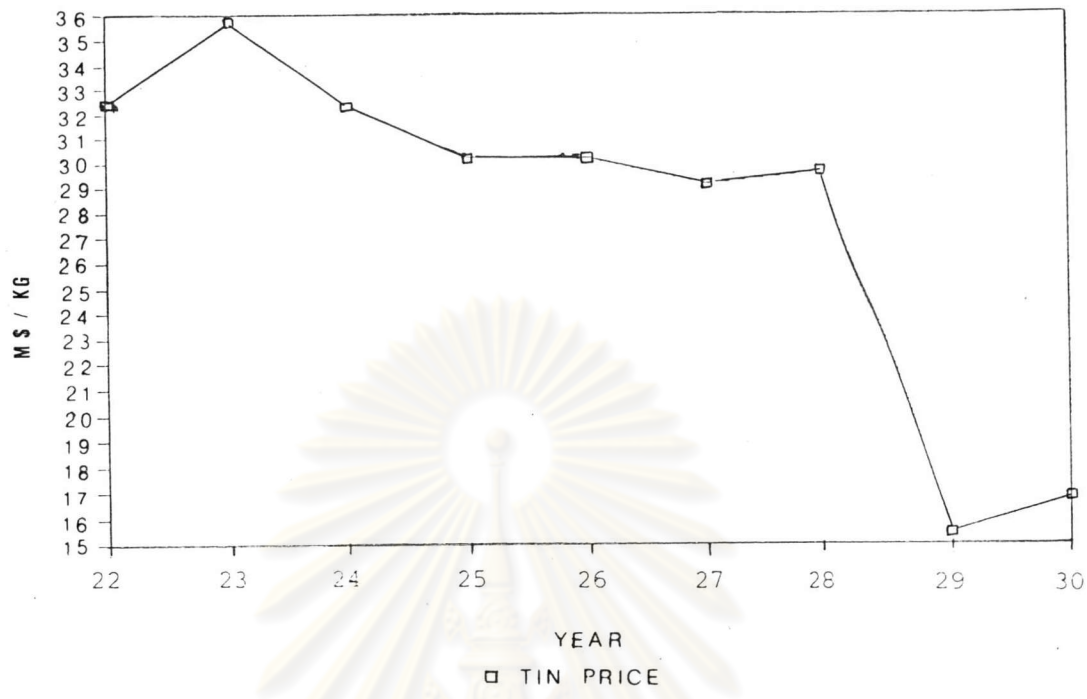
1.1.1 ปัญหาราคาดีบุกตกต่ำ

ดีบุกเป็นหนึ่งในโลหะที่มีค่ามากที่สุดของโลก และเคยเป็นแร่หรือโลหะที่ประเทศไทยส่งเป็นสินค้าออกซึ่งทำรายได้มากเป็นอันดับที่ 2 ของประเทศรองจากข้าว หลังจากเกิดวิกฤตการณ์ขึ้นเมื่อปี พ.ศ. 2528 (1,3) ซึ่งขณะนั้นการผลิตดีบุกล้นตลาด ราคาดีบุกเริ่มตกลง สมาคมดีบุกระหว่างชาติ ซึ่งประเทศไทยเป็นสมาชิกอยู่ได้พยายามซื้อดีบุกมาเข้าสต๊อคไว้ เพื่อรักษาระดับราคาดีบุกให้สูงอย่างเดิม แต่การที่มีดีบุกจำนวนมากเข้ามาในตลาดทำให้สมาคมดีบุกระหว่างชาติไม่มีเงินพอที่จะนำออกมาซื้อดีบุก ราคาดีบุกก็ตกลงอีก และเมื่อสมาคมดีบุกระหว่างชาติหมดเงินที่จะซื้อดีบุก มีหนี้สินมากขึ้น เพราะฉะนั้นเมื่อสมาคมดีบุกไม่สามารถที่จะทำให้ราคาดีบุกฟื้นตัวได้ การค้าขายดีบุกขณะนั้นก็ชะงักงันไป ตลาดการค้าดีบุกของโลกหยุดไปเป็นเวลาหลายเดือนทีเดียว

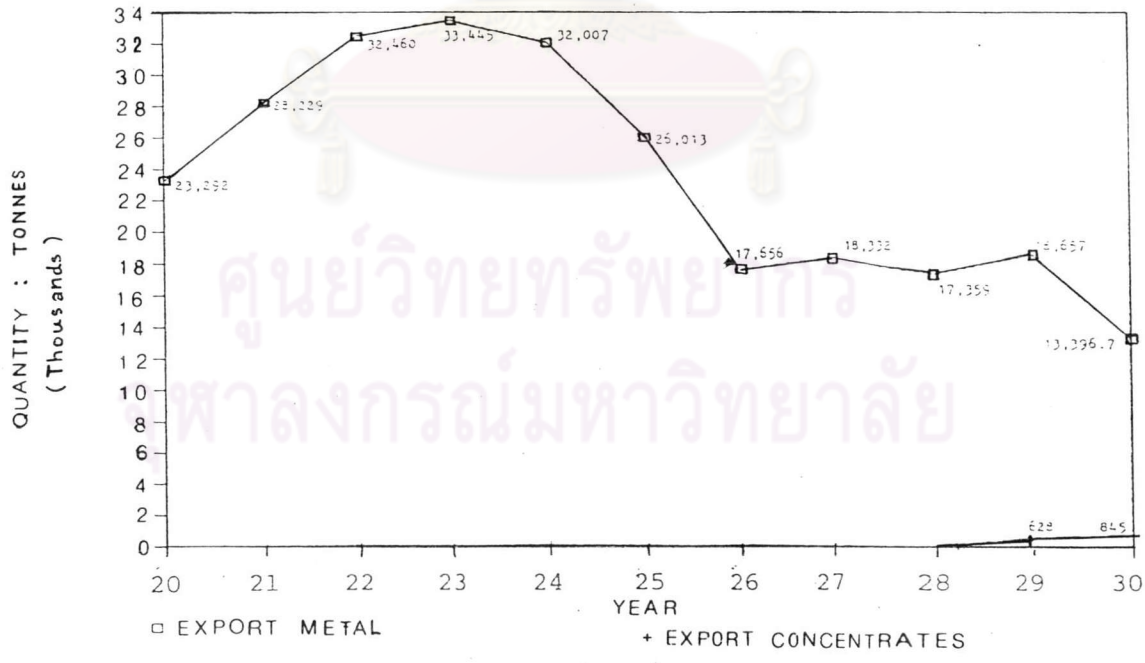
การผลิตดีบุก โดยกลไกการผลิตดีบุกนั้นประเทศผู้ผลิตดีบุกมีอยู่ 2 กลุ่มใหญ่ๆ (1,2) คือ ประเทศที่รวมกันเป็นภาคี หรือสมาชิกผู้ผลิตดีบุกระหว่างประเทศ หรือสมาคมประเทศผู้ผลิตดีบุก (ภาษาอังกฤษเรียกว่า Association of Tin Producing Countries มีชื่อย่อว่า ATPC เริ่มก่อตั้งเมื่อปี พ.ศ. 2526 มีสำนักงานตั้งอยู่ที่กรุงกัวลาลัมเปอร์ ประเทศมาเลเซีย

ปัจจุบันมี 7 ประเทศสมาชิก ได้แก่ ประเทศมาเลเซีย อินโดนีเซีย ไทย ออสเตรเลีย ซาอีร์ และโบลิเวีย) กลุ่มนี้มีการประชุมกันปีละ 3-4 ครั้ง และจัดสรรโควต้าการผลิตให้อยู่ในขอบข่ายที่พอสมควรไม่ให้มีดีบุกล้นตลาดเกินไป กลุ่มนี้จะผลิตดีบุก 2 ใน 3 ของดีบุกทั่วโลก อีกกลุ่มหนึ่งอยู่นอกภาคีสมาชิกได้แก่ บราซิลและจีน เหมืองในบราซิลนั้นแหล่งแร่มีความอุดมสมบูรณ์มาก ในขณะที่จีนค่าแรงถูก งานทั้งหมดเป็นของรัฐ เพราะฉะนั้นต้นทุนของทั้งสองประเทศต่ำกว่าของประเทศในกลุ่มสมาคมประเทศผู้ผลิตดีบุกมาก จึงทำให้ทั้งจีนและบราซิลสามารถที่จะขายในราคาที่ต่ำเช่นนี้ได้ ดังนั้นการระบายดีบุกจากสต๊อคดีบุกของโลกที่ประเทศในกลุ่มสมาคมประเทศผู้ผลิตพยายามจะดึงสต๊อคให้ลดลงโดยเฉลี่ยประมาณ 2,000 เมตริกตันต่อเดือน ซึ่งคาดไว้ว่าจะให้หมดได้ภายในเวลาประมาณ 2 ปีครึ่ง ไม่เป็นผลเนื่องจากว่าไม่สามารถควบคุมการผลิตของกลุ่มประเทศนอกสมาคมได้ นอกจากนี้ การที่ดีบุกมีราคาแพงทำให้ผู้ใช้พยายามนำวัสดุอื่นมาทดแทนดีบุกเช่น ใช้แผ่นเหล็กเคลือบอลูมิเนียม แผ่นเหล็กเคลือบโครเมียม แทนแผ่นเหล็กเคลือบดีบุก และนอกจากนี้ยังมีการใช้พลาสติกเป็นภาชนะเก็บอาหารมากขึ้น ทั้งในยุโรป และอเมริกา ซึ่งวัสดุเหล่านี้จะเป็นคู่แข่งที่สำคัญของทินเพลท ปัญหาเหล่านี้เป็นปัญหาที่สำคัญที่ทำให้ราคาดีบุกลดลง ส่งผลกระทบต่อประเทศผู้ผลิตดีบุกทั้งหลาย รวมทั้งประเทศไทยด้วย

ผลกระทบที่มีต่อการผลิตดีบุกของประเทศไทย (2,3) จะเห็นได้จากการผลิตในปี พ.ศ.2530 ปริมาณการผลิตมีจำนวนทั้งสิ้น 20,485.7 เมตริกตัน มีมูลค่า 2,545.4 ล้านบาท เปรียบเทียบกับปี พ.ศ.2529 ปริมาณการผลิต 23,298 เมตริกตัน มูลค่า 2,825.9 ล้านบาท จะเห็นว่าปริมาณการผลิตลดลง 2,812.3 เมตริกตัน มูลค่าลดลง 280.5 ล้านบาท หรือคิดเป็นร้อยละ 12.07 และ 9.93 ตามลำดับ จากการสำรวจของสภาการเหมืองแร่เมื่อเดือนมีนาคม 2530 จากจำนวนเหมือง 411 เหมือง มีเหมืองปิดเพราะราคาตกต่ำ 76 เหมือง ปิดเพราะสาเหตุอื่น 62 เหมือง และมีเหมืองที่เปิดดำเนินการอยู่ 273 เหมือง เมื่อสิ้นปี พ.ศ.2530 มีเหมืองที่เปิดดำเนินการอยู่ 257 เหมือง สำหรับการส่งออกโลหะดีบุกในปี พ.ศ. 2530 มีจำนวน 13,396.7 เมตริกตัน มูลค่า 2,306.39 ล้านบาท การส่งออกในปี พ.ศ. 2529 มีจำนวน 18,567 เมตริกตัน มูลค่า 3,058.2 ล้านบาท ลดลงคิดเป็นร้อยละ 27.85 และ 24.58 ตามลำดับ ทั้งภาวะการผลิต และการส่งออกดีบุกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2520-2530 ของประเทศไทยแสดงไว้ในรูปของกราฟดังรูปที่ 1.1 และรูปที่ 1.2 ตามลำดับ (2)



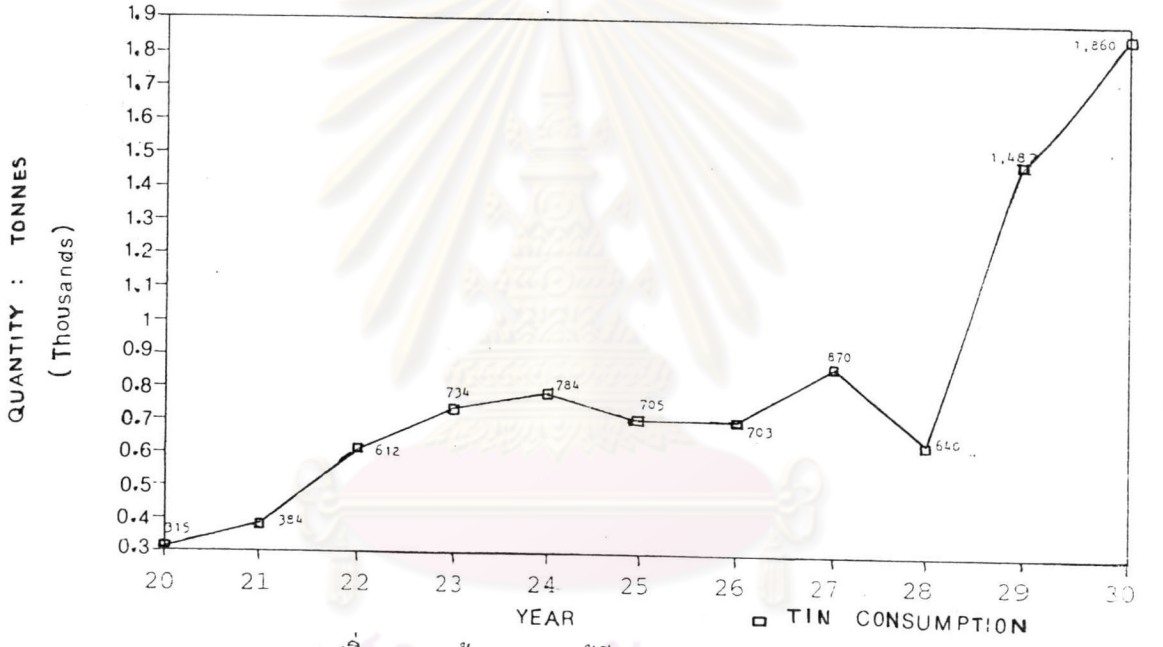
รูปที่ 1.1 ข้อมูลการผลิตดีบุกของประเทศไทย



รูปที่ 1.2 ข้อมูลการส่งออกดีบุกของประเทศไทย

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การใช้ดีบุกภายในประเทศ (2) ในปี พ.ศ.2530 มีจำนวน 1,860 เมตริกตัน มูลค่า 319.5 ล้านบาท เปรียบเทียบกับปี พ.ศ. 2529 ซึ่งปริมาณการใช้ 1,483 เมตริกตัน มูลค่า 232.5 ล้านบาท ปริมาณและมูลค่าเพิ่มขึ้นร้อยละ 25.42 และ 37.42 ตามลำดับ เหตุที่ปริมาณการใช้ดีบุกภายในประเทศเพิ่มขึ้น เนื่องจากการขยายตัวของอุตสาหกรรมการส่งออกอาหารกระป๋องไทย ซึ่งส่งผลให้ความต้องการใช้ดีบุกเพื่อผลิตแผ่นเหล็กวิลาศสูงขึ้น และในขณะนี้ได้มีการศึกษาการนำสารประกอบของดีบุกมาใช้ในอุตสาหกรรมต่าง ๆ ซึ่งจะทำให้ปริมาณการใช้ดีบุกภายในประเทศมีจำนวนสูงขึ้นมาก รูปที่ 1.3 เป็นกราฟแสดงปริมาณการใช้ดีบุกภายในประเทศ (2)



รูปที่ 1.3 ข้อมูลการใช้ดีบุกภายในประเทศของไทย

การใช้ดีบุกทั่วโลก (1,3) มีการใช้เคลือบกระป๋อง หรือที่เรียกว่าทินเพลทใช้ประมาณ 1 ใน 3 ของปริมาณดีบุกที่ใช้ทั่วโลก คือ ราว 54,000 ตัน แต่ปริมาณการใช้ด้านนี้ในอนาคตมีแนวโน้มลดลง ในขณะที่การใช้ดีบุกในลักษณะของเคมีภัณฑ์หรือสารเคมีประมาณ 30,000 ตันต่อปีหรือประมาณ 1 ใน 3 ของที่เหลือ และปริมาณการใช้เป็นสารเคมีในอนาคตมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นดังนั้นในการทำวิจัยในครั้งนี้จะเป็นการสังเคราะห์สารประกอบดีบุกอินทรีย์ ที่คาดว่าจะสามารถนำไปใช้ประโยชน์ที่จะกล่าวต่อไป อันจะเป็นการช่วยให้มีการใช้ดีบุกในรูปสารเคมีอีกทางหนึ่ง ทั้งจะเป็นการกระตุ้นให้มีการวิจัย เพื่อนำดีบุกมาผลิตในรูปสารเคมีที่

สามารถใช้ประโยชน์ได้อันจะเป็นการช่วยเพิ่มมูลค่าของดีบุกด้วย

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.1.2 โรคติดเชื้อทริพพาโนโซมและปัญหาที่เกี่ยวกับการรักษา

โรคติดเชื้อทริพพาโนโซม (trypanosome) เป็น 1 ใน 6 โรคติดเชื้อใหญ่ๆ ที่รายงานโดย Worldwide Health Organization (WHO) (4) เชื้อทริพพาโนโซมเป็นโปรตีส (protist) ในไฟลัมโปรโตซัวที่เป็นปรสิต (parasite) เชื้อในสกุลนี้มีหลายชนิดที่ทำให้เกิดโรคชนิดต่างๆ ทั้งในคนและสัตว์ ดังเช่น (5-10)

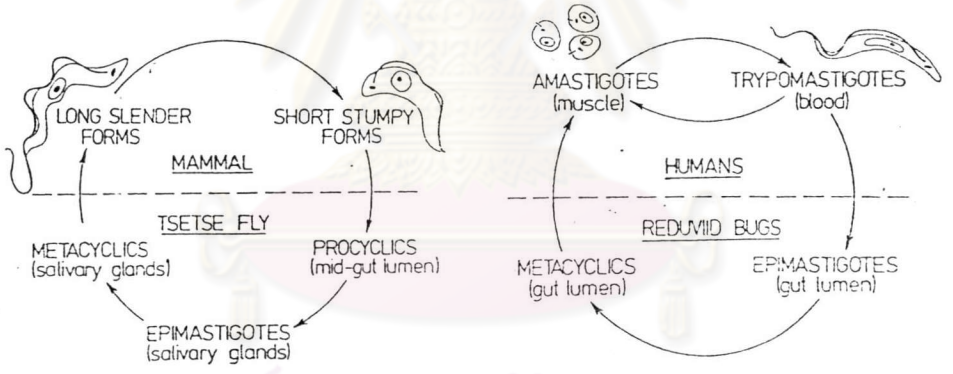
Trypanosoma (brucei) gambiense ทำให้เกิดโรค African sleeping sickness มีแมลง Glossina palpalis, G. techinoides, G. fuscipes เป็นพาหะนำโรค พบในแอฟริกาตะวันตก แอฟริกากลาง แซ ซูดาน ยูกานดา คองโก และ ไนเจอ เชื้อจะมีการพัฒนาในร่างกายอย่างช้าๆตั้งแต่ 2-8 ปี เชื้อเข้าสู่กระแสโลหิต และต่อมน้ำเหลือง ตามด้วยการเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง

Trypanosoma (brucei) rhodesiense ทำให้เกิดโรค African sleeping sickness มีแมลง Glossina morsitans, G. pallidipes และ G. swynnertoni เป็นพาหะนำโรค พบในแอฟริกาตะวันออก และ แอฟริกากลางในประเทศ โรดีเซีย เอธิโอเปีย แซมเบีย ยูกานดา เชื้อเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางอย่างรวดเร็ว ตามด้วยการเข้าสู่กระแสเลือด ถ้าไม่ทำการรักษาพบว่าส่วนใหญ่จะตายภายในหนึ่งปี เชื้อทริพพาโนโซมชนิด T. brucei จากแมลง tsetse fly ในฟอร์ม metacyclic จะเข้าสู่สัตว์ที่ถูกแมลงมีเชื้อเหล่านี้กัด จะพัฒนาไปเป็นฟอร์ม trypomastigote ซึ่งจะเข้าสู่กระแสเลือด แล้วมีการเปลี่ยนรูปร่างจากรูป slender ไปเป็นรูป stump ดังแสดงในวงจรชีวิตรูปที่ 1.4 ก.

Trypanosoma (Schizotrypanum) cruzi ทำให้เกิดโรค South American Trypanosomiasis หรือ Chagas' disease พาหะนำโรคคือ Rhodnius prolixus,

Triatoma infestan, Panstrongylus megistus, P. geniculatus ซึ่งเป็น reduviid bug พบมากในเวเนซูเอล่า บราซิล อาเจนตินา ที่พบปานกลางคือ เปรู โบลิเวีย ปารากวัย และ ชิลี นอกจากนี้พบได้บ้างใน เม็กซิโก ก้วเตมาลา เอลซาวาดอร์ นิคาราก้ว คอสตาริกา ปานามา โคลัมเบีย อีเควดอร์ เมื่อถูกแมลงที่มีเชื้อกัด แมลงจะถ่ายอุจจาระที่มี trypomastigotes ลงบนผิวหนัง มีการเพาะบริเวณแผลที่กัด หรือรอยถลอก แล้วไชทะลุเซลล์กล้ามเนื้อเปลี่ยนเป็น amastigotes ซึ่งจะมีการเพิ่มจำนวนก่อนแล้วเข้าสู่กระแสเลือดเปลี่ยนเป็น trypomastigotes ที่ไม่มีการแบ่งตัว แต่จะเจาะเข้าสู่เซลล์ใหม่รวมทั้งเซลล์กล้ามเนื้อต่าง ๆ ดังแสดงในวงชีวิตรูปที่ 1.4 ข.

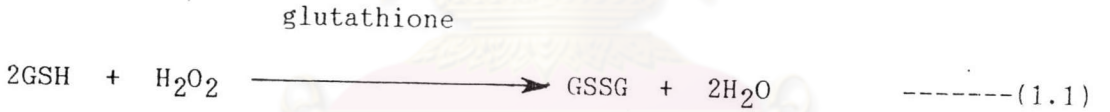
Trypanosoma rangeli ทำให้เกิดโรค Non pathogenic American Trypanosomiasis พาหะนำโรคคือ แมลง Rhodnius prolixus, R. pallescens, R. ecuadorensis, Triatoma dimidata



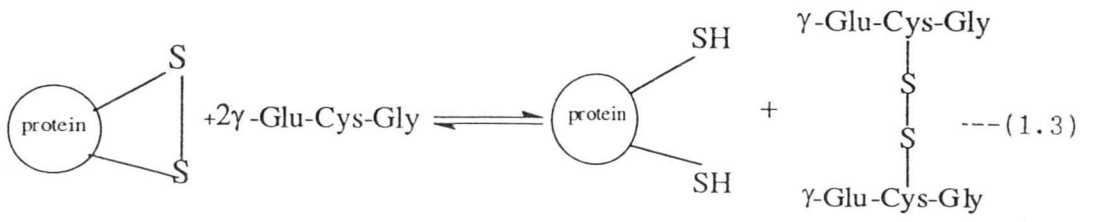
รูปที่ 1.4 แสดงวงชีวิตของเชื้อทริพพาโนโซม ก) T. brucei ข) T.cruzi

การติดต่อของเชื้อโรคสามารถติดต่อจากสัตว์ที่มีเชื้อไปสู่คน จากคนที่มีเชื้อไปสู่สัตว์ หรือจากคนที่มีเชื้อไปสู่คน โดยการดูดเลือดของแมลงที่เป็นพาหะ ดังนั้นการควบคุมโรคเหล่านี้จึงทำได้ยาก ก่อให้เกิดปัญหาทางสังคมและเศรษฐกิจของประเทศที่มีการระบาดของโรคอย่างมาก

จากการพิสูจน์เอกลักษณ์ของโครงสร้างของเชื้อทริพพารินโซม (7-10) พบว่ามีโค-เอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยารีดอกซ์ภายในเซลล์ของเชื้อเพียงตัวเดียว ซึ่งเป็น flavin enzyme ที่มีหมู่ไดซัลไฟด์ (disulfide) คือ ทริพพารินไธโอน (trypanothione) เป็น disulfide N^1,N^8-bis(glutathionyl) spermidine ที่มีวงขนาดใหญ่ มีจำนวนอะตอมในวง 24 อะตอม โครงสร้างและกลไกของปฏิกิริยาของโค-เอ็นไซม์ทริพพารินไธโอนในปรสิตคล้ายกับของโค-เอ็นไซม์ กลูตาไธโอน (glutathione) ในตัวให้อาศัย ซึ่งกลูตาไธโอนมีบทบาทที่สำคัญในฟังก์ชันต่างๆ ของเซลล์ ตัวอย่างเช่น บทบาทในกลไกของปฏิกิริยาที่ป้องกันการเกิดออกซิไดส์ในเซลล์จากสปีชีส์ของออกซิเจนที่ไวต่อปฏิกิริยา เช่น ซูเปอร์ออกไซด์ (superoxide; O^-) ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (hydrogen peroxide; H_2O_2) อนุมูลไฮดรอกซิล (hydroxyl radical; HO·) และไอออนไฮดรอกไซด์ (hydroxide ion) ที่เกิดจากปฏิกิริยาการรีดิวส์ออกซิเจนที่ไม่สมบูรณ์ในเมแทบอลิซึมของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ดังในสมการ (1.1) และ สมการ (1.2) บทบาทในการช่วยให้หมู่ thiol ของ cysteine ในโปรตีน (12)



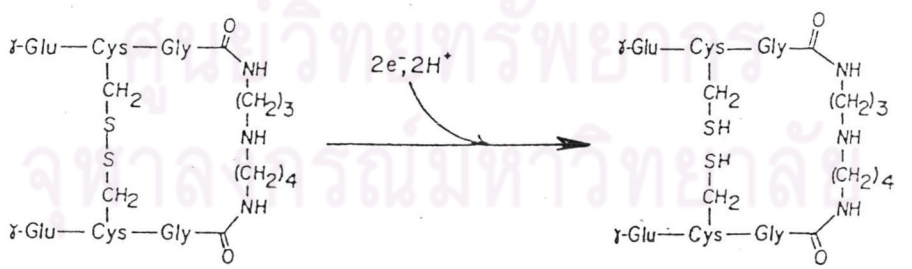
ให้อยู่ในสถานะที่ถูกรีดิวส์ถ้าหมู่ thiol 2 หมู่ ของโปรตีนกลายเป็นรูปที่ถูกออกซิไดซ์ โปรตีนจะถูกรีดิวส์โดยไม่ต้องใช้เอ็นไซม์ด้วยกลูตาไธโอนดังสมการ(1.3) โดยในปฏิกิริยารีดอกซ์ของ



กลูตาไธโอนจะเกิดขึ้นที่หมู่ thiol ที่บริเวณเร่ง และจะจำเพาะเจาะจงกับสารที่มีหมู่ thiol เหมือนกัน เช่นเดียวกัน เอ็นไซม์ทริพพาโนไธโอนในปรสิตมีการยึดเหนี่ยวและการเร่งที่เลือกเฉพาะกับสารที่มีหมู่ไดซัลไฟด์ การที่เอ็นไซม์ glutathione reductase ของตัวให้อาศัยและเอ็นไซม์ trypanothionne reductase ของปรสิต ที่ต่างก็มีการยึดเหนี่ยวกับสารที่เฉพาะ ทำให้เอ็นไซม์ที่ต้านการเกิดออกซิเดชันนี้เป็นเป้าหมายที่จูงใจในการออกแบบสารต้านปรสิตที่เลือกทำปฏิกิริยาเฉพาะกับเอ็นไซม์

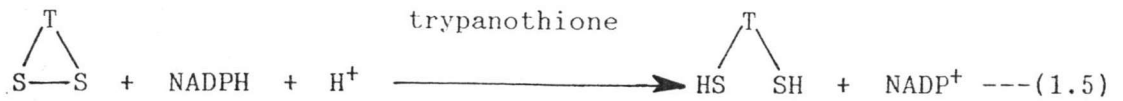
กลูตาไธโอนที่ถูกออกซิไดส์ (oxidized glutathione;GSSH) จากสมการ(1.1) จะถูกรีดิวซ์โดยเอ็นไซม์ glutathione reductase (11) ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่ขึ้นกับ NADPH ดังสมการ (1.4) เช่นเดียวกัน ในการรีดิวซ์ทริพพาโนไธโอนรูปที่ถูกออกซิไดส์ ที่ขึ้นกับ NADPH จะถูกเร่งโดยเอ็นไซม์ trypanothione reductase เกิดทริพพาโนไธโอนรูปที่ถูกรีดิวซ์ (reduced trypanothione) ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยาการแลกเปลี่ยนไดซัลไฟด์โดยไม่ใช้เอ็นไซม์กับไดซัลไฟด์ที่อยู่ภายในเซลล์อย่างรวดเร็ว ดังสมการ (1.5) และ สมการ (1.6) ตามลำดับ

$$GSSG + NADPH + H^+ \rightleftharpoons 2GSH + NADP^+ \qquad \text{---------(1.4)}$$

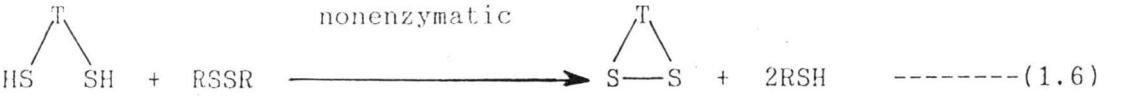


Oxidized Trypanothione,

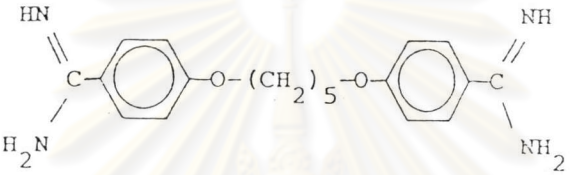
Reduced Trypanothione,



---(1.5)

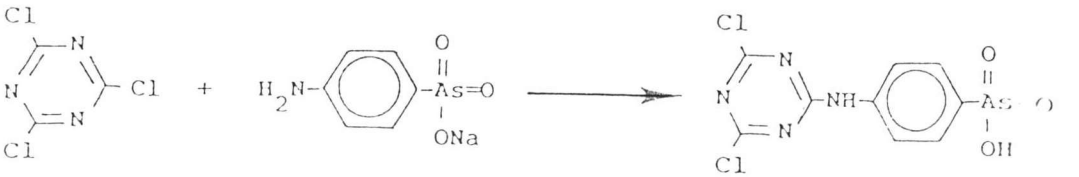


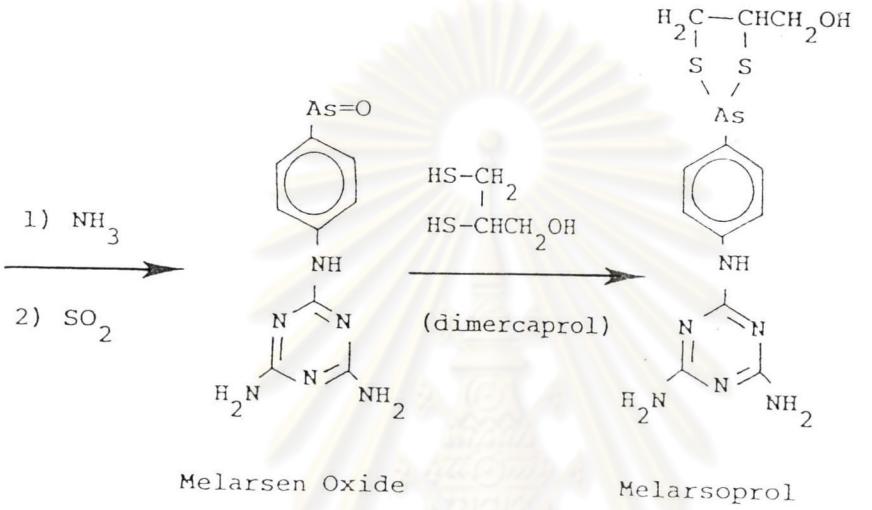
การรักษาโรคติดเชื้อทริพพาโนโซมทำได้ยาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อเชื้อโรคเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง pentamidine (13-15) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของกัวนิดีน (guanidine)



Pentamidine

มีหมู่อะมิดีน (amidine) $HN=C-NH_2$ เป็นยาที่ใช้รักษาโรคในระยะแรกของการติดเชื้อทริพพาโนโซมชนิด T.b. gambiense ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษาในระยะที่ 2 ของการติดเชื้อ ยิ่งกว่านั้น เชื้อปรสิตยังสามารถปรับสภาพตัวเองให้ต้านทานต่อยา pentamidine ได้อีก ด้วย suramine เป็น 3"-urea ของเกลือโซเดียมของ 8-(3-benzamido-4-methyl-benzamido)naphthalene-1,3,5-trisulphonic acid ($C_{51}H_{34}N_6Na_6O_{23}S_6$) มีประสิทธิภาพในการรักษาในระยะแรกของการติดเชื้อจาก T.b. rhodensiense และ T.b. gambiense รักษาเชื้อภายในระบบประสาทส่วนกลาง และบางครั้งทำให้เกิดปัญหาเกี่ยวกับไตสารประกอบ arsenical เช่น melarsoprol (Mel B) และ melarsonyl potassium (Mel W)ใช้รักษาในระยะที่เชื้อเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง แต่ยาเหล่านี้มีพิษเมื่อใช้เป็นระยะเวลานาน ยาใหม่ เช่น eflornithine (DFO) รักษาได้เพียงเชื้อ T.b. gambiense (12-16)

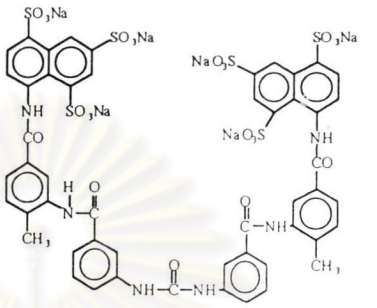
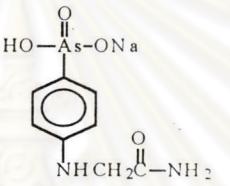
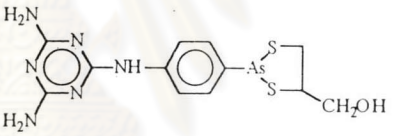
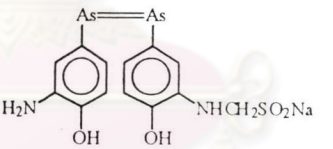
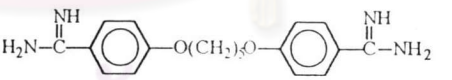
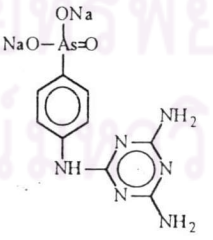
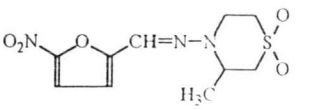
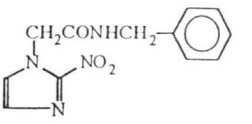




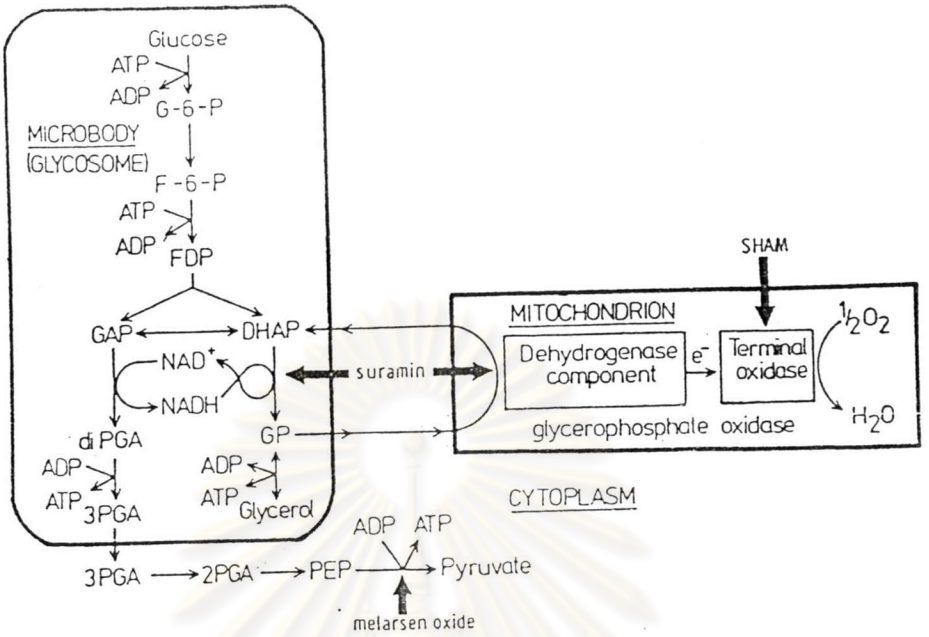
Melarsen Oxide Melarsoprol

เมแทบอลิซึมระหว่างปรสิตและตัวให้อาศัยได้มีการศึกษา (7) พบว่าเชื้อ T. brucei ที่อยู่ในรูป bloodstream ได้รับพลังงานทั้งหมดจากกลูโคส เชื้อเหล่านี้ไม่มีพลังงานสำรอง และไม่สามารถออกซิไดส์กรดไขมันหรือกรด amino ได้ ในกระบวนการสร้างและสลายกลูโคสที่ต้องใช้ออกซิเจนจะให้เฉพาะไพรูเวท โดยที่เชื้อพวกนี้ไม่มีทั้งเอ็นไซม์ใน TAC cycle และเอ็นไซม์ lactate dehydrogenase อัตราเร็วของการหายใจของเชื้อเหล่านี้เป็น 50 เท่าของในเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม และมีการใช้กลูโคสอย่างมากมาย คือเท่ากับน้ำหนักของเชื้อที่แห้งในทุก ๆ ชั่วโมง ภายใต้สภาวะที่ไม่มีออกซิเจน หรือเมื่อเอ็นไซม์ glycerophosphateoxidase ถูกยับยั้งโดย กรด salicylhydroxamic (SHAM) กลูโคสจะถูกเมแทบไลซ์ไปเป็นไพรูเวทและกลีเซอรอล ดังแสดงในรูปที่ 1.5

ตารางที่ 1.1 ยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อทริพพาโนโซม

ชื่อ	สูตรโครงสร้าง
Suramin	
Tryparsamide	
Melarsoprol	
Neoarsphenamine	
Pentamidine	
Malarsen	
Nifurtimox	
Benznidazole	

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

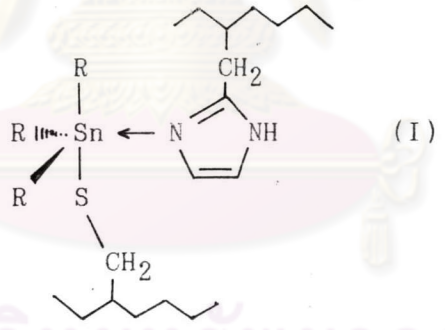


รูปที่ 1.5 แสดง glycolysis pathway ใน long-slender bloodstream ของ T. *brucei* และการยับยั้งโดยยาฆ่าเชื้อทริพพาโนโซมในหลอดทดลอง

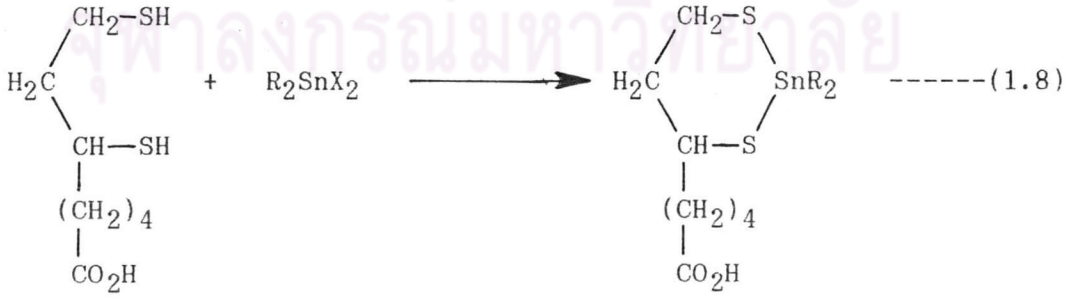
1.1.3 ปัญหาของการนำสารประกอบตีบุกมาทดสอบฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อทริพพาโนโซม

ตีบุกเป็นโลหะที่มีพิษน้อยกว่าสารหนู และความเป็นพิษของสารประกอบตีบุกอินทรีย์ได้มีการศึกษาอย่างมากมาย (17) ได้มีการพัฒนานำไปใช้ประโยชน์ต่าง ๆ (18) เช่น ใช้เป็นยารักษาเนื้อไม้ ยาฆ่าแมลง สารกันเพรียง และใช้ในอุตสาหกรรมยา veterinary medicine และเมื่อเร็ว ๆ นี้ได้มีการพัฒนานำมาใช้ทาง radiopharmacology และ chemotherapy แม้ว่าจะยังไม่มีการนำมาใช้ในขณะนี้ก็ตาม แต่เป็นสิ่งกระตุ้นที่สำคัญที่สุดที่ให้มีการนำมาใช้ในการวิจัยยาใหม่ ๆ

สารประกอบ triorganotin ที่มีพิษมีความสามารถที่จะยับยั้ง mitochondrial oxidative phosphorylation และประสิทธิภาพทางชีวภาพจะเกี่ยวกับความสามารถที่จับกับโปรตีนบางตัว โดยธรรมชาติที่แน่นอนของการจับที่ binding sites บนโปรตีนยังไม่เป็นที่รู้จักกันดีนัก แต่จากการศึกษากับฮีโมโกลบินของแมว (18-21) พบว่าทั้ง cysteine และ histidine ในส่วนของโปรตีนจะเข้าร่วมกับ R_3Sn (I) ผลของสารประกอบ tetraorganotin R_4Sn ปรากฏว่าจะเกิด dealkylationขึ้นในร่างกายสัตว์ทดลองอย่างรวดเร็วเกิดอนุพันธ์ของ R_3SnX สารประกอบ dialkyltin แสดงความเป็นพิษที่แตกต่างจากสารประกอบ R_4Sn และ R_3SnX เลยทีเดียว คือจะเข้ารวมกับโคเอ็นไซม์หรือเอ็นไซม์ที่มีหมู่ dithiol เช่น ถูกรีดิวส์ด้วย lipoic acid (สมการ 1.8) จะยับยั้งการออกซิไดส์ α-ketoacid เป็นต้น จะสร้างพันธะ Sn-S ที่แข็งแรง ดังนั้นแสดงว่าฤทธิ์ทางชีวภาพของสารประกอบ diorganotin เหล่านี้จะเกี่ยวข้องกับการเกิดพันธะ Sn-S ระหว่างสารประกอบ diorganotin กับ เอ็นไซม์ที่มีหมู่ thiol ที่ว่องไวเหล่านี้



(I)



------(1.8)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในการทดสอบยารักษาโรค leishmaniasis เป็นโรคติดเชื้อปรสิตโปรโตซัวชนิดหนึ่งซึ่งแสดงอาการทางผิวหนัง กับสารประกอบดีบุกอินทรีย์ 68 ชนิด พบว่า dioctyltin maleate มีประสิทธิภาพสูงสุดในการทดสอบกับหนูที่ติดเชื้อ Leishmania major (18) เป็นหลักฐานแสดงให้เห็นว่าอนุพันธ์ของสารประกอบดีบุกอินทรีย์สามารถรักษาโรคติดเชื้อ ที่เกี่ยวกับผิวหนังได้ น่าศึกษาต่อไปเพื่อการพัฒนาก่อนนำไปใช้รักษาทางคลินิก การที่สารประกอบ dioctyltin maleate มีฤทธิ์ต่อปรสิตที่ทำให้เกิดโรค leishmaniasis ซึ่งเชื้อทริพพาโนโซมก็เป็นพยาธิโปรโตซัวเช่นเดียวกัน ดังนั้นกลุ่มผู้วิจัยได้ที่ให้ความสนใจศึกษาฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อทริพพาโนโซมของสารประกอบดีบุกอินทรีย์ จากผลการศึกษาฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อทริพพาโนโซม (T. cruzi) *in vitro* ของสารประกอบ diorganotin disulfides พบว่าสารประกอบเหล่านี้สามารถฆ่าเชื้อทริพพาโนโซมได้ แต่เมื่อนำมาทดสอบกับ หนูที่ติดเชื้อ T. cruzi พบว่าไม่มีสารประกอบตัวใดที่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อทริพพาโนโซมได้ ทั้งนี้อาจจะเนื่องมาจากการที่สารประกอบเหล่านี้ไม่สามารถที่จะละลายน้ำได้ หรือไม่สามารถจะถูกดูดซึมเข้าไปสู่กระแสเลือดได้ (22)

จากการวิจัยที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่า สารประกอบดีบุกอินทรีย์น่าจะมีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อทริพพาโนโซมในสัตว์ทดลองได้ถ้าหากมีการเพิ่มความสามารถในการละลายน้ำ และการจับกับโปรตีนได้ดีขึ้น โดยการใส่หมู่ฟังก์ชั่นที่มีคุณสมบัติเหล่านี้เข้าไปยังสารประกอบดีบุกอินทรีย์ก็จะช่วยให้ประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อดีขึ้น หมู่ฟังก์ชั่นเหล่านี้คือหมู่amino ดังเช่นที่พบใน Melarsoprol หรือ Tryparsamide ดังนั้นในการทำวิจัยครั้งนี้จะทำการสังเคราะห์สารประกอบดีบุกอินทรีย์ที่มีอนุพันธ์ของหมู่aminoที่คล้ายคลึงกับ Melarsoprol ซึ่งคาดว่าจะสามารถฆ่าเชื้อทริพพาโนโซมได้ มีพิษน้อยกว่า และยังเป็นสิ่งกระตุ้นให้มีการส่งเสริมการใช้ดีบุกในการวิจัยเพื่อพัฒนายาใหม่ๆ ซึ่งอาจช่วยเพิ่มมูลค่าของโลหะดีบุกให้สูงขึ้นและลดปัญหาราคาดีบุกตกต่ำลงได้บ้าง

1.2 วัตถุประสงค์และขอบเขตของการวิจัย

การทำวิจัยในครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์ของการวิจัยดังนี้คือ

1. เพื่อสังเคราะห์สารประกอบดีบุกอินทรีย์ที่มีหมู่ aminoalkyl ชนิดใหม่

2. เพื่อศึกษาสารประกอบดีบุกอินทรีย์ที่มีหมู่ aminoalkyl ที่อาจมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อทริพพาโนโซม (trypanosomes)

จากสาเหตุและที่มาที่กล่าวมา และวัตถุประสงค์ที่ต้องการในการทำวิจัย สามารถกำหนดขอบเขตของการวิจัย ซึ่งประกอบด้วยขั้นตอนต่าง ๆ ดังนี้

1. เตรียมสารประกอบดีบุกอินทรีย์ไฮไดรด์ Bu_3SnH และ Bu_2SnH_2 โดยใช้ polymethylhydrosiloxane เป็นตัวรีดิวส์ เพื่อใช้เป็นสารตั้งต้นในการทำปฏิกิริยาไฮโดรสแตนเนชัน

2. ทำปฏิกิริยาไฮโดรสแตนเนชันของสารประกอบ CH_2=CHR เมื่อ R = -CN, $-CONH_2$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2\overset{O}{\overset{/\backslash}{CH-CH_2}}$ กับสารประกอบ Bu_3SnH หรือ Bu_2SnH_2

3. ทำการรีดิวส์สารประกอบที่ได้จากข้อ 2 ที่ R เป็น -CN โดยใช้ $LiAlH_4$ จะได้สารประกอบ $Bu_nSn(CH_2CH_2CH_2NH_2)_{4-n}$ เมื่อ n=2 และ n=3

4. นำสารประกอบที่ได้จากข้อ 3 มาทำปฏิกิริยากับ cyanuric chloride

5. ตรวจสอบเอกลักษณ์โดยใช้ IR , NMR , MS และอื่น ๆ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

019573

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

จากขั้นตอนต่าง ๆ ที่ได้ทำในการวิจัยครั้งนี้ ทั้งการค้นคว้า หาข้อมูล การเตรียม การทดลอง การดำเนินการทดลอง และการวิเคราะห์ผลจากข้อมูลต่าง ๆ ที่ได้จากการทดลอง ตลอดจนสารประกอบดีบุกอินทรีย์ที่ได้ คาดว่าจะได้รับประโยชน์ จากการวิจัยทำวิจัยพอสรุปได้ดังนี้ คือ

1. ทำให้ได้ทักษะในการสังเคราะห์สารประกอบดีบุกอินทรีย์ที่มีหมู่ aminoalkyl
2. ทำให้สามารถสังเคราะห์สารประกอบดีบุกอินทรีย์ที่มีหมู่ aminoalkyl
3. ทำให้ได้ข้อมูลใหม่ๆเกี่ยวกับสารประกอบดีบุกอินทรีย์ที่มีหมู่ aminoalkyl ที่อาจมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อทริพพาโนโซมได้
4. กระตุ้นให้ส่งเสริมการใช้ดีบุกในการวิจัยเพื่อพัฒนายาชนิดใหม่ ที่อาจนำไปใช้ประโยชน์ได้ ซึ่งเป็นการเพิ่มมูลค่าของโลหะดีบุกให้สูงขึ้น ช่วยลดปัญหาราคาดีบุกที่ตกต่ำลงได้บ้าง

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย