

บทที่ 1

บทนำ



บทนำ

ในงานศึกษาวิจัยเกี่ยวกับการสังเคราะห์สารประกอบเคมีต่าง ๆ เพื่อนำมาใช้ประโยชน์ทางด้านเภสัชวิทยาในเชิงเภสัชเคมีนั้น ผู้ดำเนินงานวิจัยมักจะต้องอาศัยเหตุผลและข้อพิสูจน์จากผลการทดลองของผู้ที่ได้ทำการศึกษาวิจัยมาก่อนเป็นแนวความคิดว่า สารประกอบเคมีที่จะสังเคราะห์ขึ้นมานั้นมีคุณสมบัติในการออกฤทธิ์ทางชีวภาพด้านใดบ้าง เช่นเดียวกับงานวิจัยตามโครงการนี้ได้มุ่งหวังที่จะสังเคราะห์เคมีเพื่อใช้ป้องกันอันตรายที่มีต่อร่างกายอันเนื่องมาจากรังสี ซึ่งอาจแยกการดำเนินงานออกเป็นขั้นตอนได้ดังต่อไปนี้

1. ศึกษาผลงานวิจัยของผู้ที่ได้ทำไปแล้วเกี่ยวกับสารป้องกันอันตรายจากรังสีว่ามีอะไรบ้าง แล้วหาความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างกับการออกฤทธิ์ของสารเหล่านั้น เพื่อจะสรุปให้ได้ว่า สารประกอบเคมีที่มีฤทธิ์ต้านอันตรายจากรังสีได้นั้น ควรจะมีลักษณะของสูตรโครงสร้างเป็นอย่างไร
2. ทำการสังเคราะห์สารที่ คิดว่ามีคุณสมบัติในการต้านอันตรายจากรังสีได้
3. ปรับปรุงวิธีการที่ใช้ในการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ดังกล่าวในข้อ 2 ให้ได้ผลดีที่สุดเท่าที่จะทำได้
4. โดยที่สารต้านรังสีมักจะเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะไอออนได้ ดังนั้นในการวิจัยนี้จึงได้ทดลองใช้สารอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ขึ้นตามข้อ 2 ทำปฏิกิริยากับโลหะไอออนบางชนิดเช่น แมกนีเซียม, เหล็ก, ทองแดง และสังกะสี เพื่อจะดูว่าสารอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้นั้น สามารถเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะไอออนเหล่านี้ได้หรือไม่ อย่างไร
5. พิสูจน์สูตรโครงสร้างของสารประกอบที่สังเคราะห์ได้ทั้งหมด

อย่างไรก็ตามเพื่อให้เข้าใจในงานวิจัยนี้ดียิ่งขึ้น จึงขอกล่าวถึงอันตรายที่เกิดจากรังสีให้
เห็นพอเป็นสังเขปดังต่อไปนี้

ผลของรังสีเอ็กซ์ที่มีต่อร่างกายของคน

นับตั้งแต่คำล่ตราจารย์ วิลเลียม คอนราต เรนต์เจน (Professor Wilhelm Conrad Rontgen) นักฟิสิกส์ชาวเยอรมัน แห่งมหาวิทยาลัยวูร์สเบอร์ก (Wurzburg) ประเทศเยอรมัน ค้นพบรังสีเอ็กซ์(X-ray) เมื่อปี พ.ศ. 2438 เป็นต้นมา ทำให้มนุษย์เราได้ทำการศึกษาค้นคว้า วิจัยเกี่ยวกับประโยชน์และโทษหรืออันตรายของรังสีชนิดนี้มาโดยตลอด รวมทั้งหาวิธีป้องกันอันตราย ที่จะเกิดจากรังสีชนิดนี้ ซึ่งอาจแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือ⁷

1. ผลโดยตรงของรังสีเอ็กซ์(direct action of X-ray)

รังสีเอ็กซ์เมื่อถูกต้องเนื้อเยื่อส่วนต่าง ๆ ของคนจะทำปฏิกิริยาโดยตรงกับอิเล็กตรอน ของอะตอมของธาตุที่ประกอบขึ้นเป็นโมเลกุลของสารประกอบต่าง ๆ ภายในเนื้อเยื่อนั้น ๆ และ อิเล็กตรอนนี้จะดูดซับ(absorbed)พลังงานของรังสีเอ็กซ์เอาไว้ ทำให้ตัวมันเองมีพลังงานสูงชัน¹⁵ ยังผลให้สารประกอบนั้นเกิดการตื่นตัว (excitation) และไม่เสถียร โดยจะสลายตัวออกเป็น โมเลกุลหรืออะตอมย่อย ๆ ที่ว่องไวต่อปฏิกิริยามาก ซึ่งเรียกว่า "แรดดิคอล"(radical) ถ้า พิจารณาจากตารางที่ 1³⁷ จะเห็นว่าพลังงานที่ใช้ในการทำลายพันธะระหว่างอะตอมของธาตุในสาร ประกอบต่าง ๆ ให้สลายตัวออกเป็นโมเลกุลหรืออะตอมย่อย ๆ จะมีค่าน้อยมากเมื่อเทียบกับพลังงาน ของรังสีเอ็กซ์ นั่นคือรังสีเอ็กซ์มีพลังงานมากพอที่จะทำให้สารประกอบต่าง ๆ แตกตัวออกเป็นโมเลกุล หรืออะตอมย่อย ๆ ได้ แต่ทั้งนี้ก็ขึ้นอยู่กับว่าสารประกอบเหล่านั้นจะรับพลังงานจากรังสีเอ็กซ์ได้มาก น้อยเท่าใด หากรับพลังงานมามากพอที่จะทำลายพันธะต่าง ๆ ในโมเลกุลของมันได้ มันก็จะสลายตัว ออก แต่ก็ไม่จำเป็นเสมอไป ในบางครั้งจะพบว่าสารประกอบที่มีโมเลกุลใหญ่และซับซ้อนจะสามารถ กระจายพลังงานที่ได้รับจากรังสีเอ็กซ์ออกไปโดยการเคลื่อนที่หรือโดยการชนกับโมเลกุลอื่น ๆ ที่อยู่ใกล้ เคียง แล้วไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเคมี



ตารางที่ 1

พลังงานที่ใช้ในการทำลายพันธะ (bonding) ชนิดต่าง ๆ

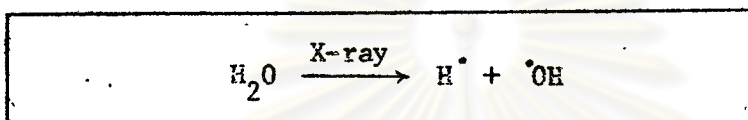
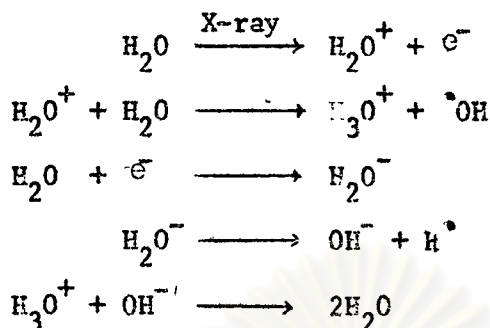
พันธะ	พลังงานที่ใช้ อิเล็กตรอนโวลต์/โมเลกุล	พันธะ	พลังงานที่ใช้ อิเล็กตรอนโวลต์/โมเลกุล
H-H	4.5	HC \equiv CH	10.0
HO-H	5.1	HC : C-H	<5.2
HO-OH	2.2	H ₂ C= CH ₂	6.1
O=O	5.1	H ₂ C : CH-H	4.5-5.3
HS-H	3.9	C ₆ H ₅ -H	4.4
H ₂ N-H	4.4	benzene C \equiv C	8.4
H ₃ C-H	4.4	C ₆ H ₅ CH ₂ -H	3.6
H ₃ C-CH ₃	3.6	CH ₃ -CN	4.5
C ₂ H ₅ -H	4.2	CH ₃ -NH ₂	3.5
n-C ₄ H ₉ -H	4.4	CH ₃ -SH	3.2
t-C ₄ H ₉ -H	3.9	CH ₃ S-H	3.9
OHC-H	3.3	CH ₃ S-SCH ₃	3.2
OHC-OH	3.9	CH ₃ CO ₂ -H	4.9
H ₃ C-OH	3.9	CH ₃ CO-OH	3.9
H ₃ CO-H	4.3	CH ₃ O-OCH ₃	1.6
CH ₃ CO-H	3.7	CH ₃ CO-COCH ₃	2.5
CH ₃ CO-CH ₃	3.1	CH ₃ CO ₂ -OCOCH ₃	1.3

หมายเหตุ : พลังงานของรังสีเอ็กซ์ = 100 อิเล็กตรอนโวลต์

ผลโดยตรงของรังสีเอ็กซ์ นอกจากจะสามารถทำให้สารประกอบต่าง ๆ แตกออกเป็นโมเลกุลย่อย ๆ แล้ว ปรากฏการณ์ที่สำคัญอย่างหนึ่งคือ มันจะไปทำลายพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bond) ที่เกิดขึ้นระหว่างสารประกอบหรือภายในสารประกอบชนิดต่าง ๆ ในร่างกายของคน เช่น ทำลายพันธะไฮโดรเจนที่เกิดขึ้นภายในโมเลกุลหรือระหว่างโมเลกุลของโปรตีน (protein) ซึ่งทำให้โปรตีนเหล่านั้นมีโครงสร้างต่างกันไป ทำหน้าที่ไม่เหมือนกัน ยังผลให้โมเลกุลของโปรตีนเหล่านั้นมีโครงสร้างต่างไปจากเดิม และไม่สามารทำหน้าที่อย่างเดิมได้ ผลที่เกิดขึ้นคือทำให้เอ็นไซม์บางชนิด เช่น คาร์บอกซีเปปติเดส (carboxypeptidase) และ ดี-อะมิโน-เอซิด-อ็อกซิเดส (D-amino-acid-oxidase) หมดสภาพไป¹⁰ หรืออาจจะทำให้ความสามารถในการละลายของโปรตีนลดลง เกิดการตกตะกอน³⁸ เป็นต้น นอกจากนี้รังสีเอ็กซ์ยังทำลายพันธะไฮโดรเจนในโมเลกุลของกรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก (deoxyribonucleic acid หรือ DNA) ซึ่งประกอบด้วยนิวคลีโอไทด์ (nucleotide) สองเส้นสับกันด้วยพันธะไฮโดรเจน มีหน้าที่ควบคุมลักษณะทางกรรมพันธุ์ที่เรียกว่า "สารพันธุกรรม" (genetic material) ของเซลล์ ทำให้โมเลกุลของมันหลุดออกเป็นนิวคลีโอไทด์สองเส้น ไม่สามารถทำหน้าที่ควบคุมลักษณะทางพันธุกรรมของเซลล์ได้อีกต่อไป⁴ ทำให้เซลล์ผิดปกติไปจากเดิม

2. ผลทางอ้อมของรังสีเอ็กซ์ (Indirect action of X-ray)

ผลอันนี้ไม่ได้เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างรังสีเอ็กซ์กับโมเลกุลของสารประกอบอินทรีย์ภายในร่างกายของคนโดยตรง แต่เกิดจากรังสีเอ็กซ์ไปทำให้โมเลกุลของน้ำภายในร่างกายของคนเกิดการสลายตัวออกเป็น ไฮดรอกซีแรดดิคัล (hydroxy radical) และไฮโดรเจนแรดดิคัล (hydrogen radical)⁵⁰ จากตารางที่ 1 จะเห็นว่าพลังงานที่ใช้ในการทำลายพันธะ HO-H ในโมเลกุลของน้ำ = 5.1 อิเล็กตรอนโวลต์ต่อโมเลกุล ดังนั้นเมื่อร่างกายได้รับการฉายรังสีเอ็กซ์ ซึ่งมีพลังงานเท่ากับ 100 อิเล็กตรอนโวลต์ โมเลกุลของน้ำจะรับพลังงานมาแล้วสลายตัวออกเป็นแรดดิคัล 2 ชนิดดังกล่าว ปฏิกิริยานี้เรียกว่า "ปฏิกิริยาแรดดิคัล" (radical reaction) ซึ่งมีกลไกของปฏิกิริยาดังแสดงไว้ในรูปที่ 1²⁶

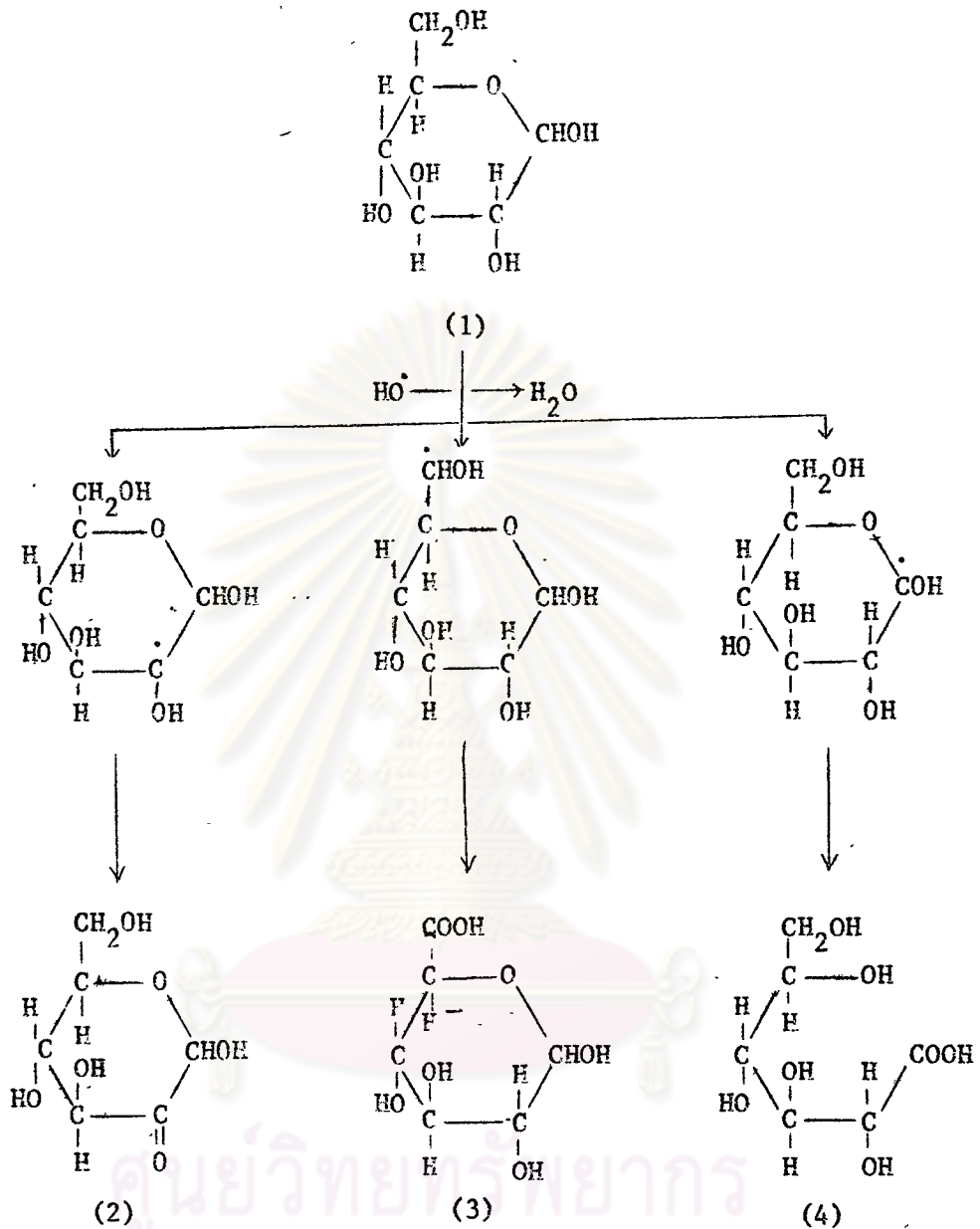


รูปที่ 1 กลไกของปฏิกิริยาแตรดติคอล

ไฮดรเจน แตรดติคอล และ ไฮดรอกซี แตรดติคอล ที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาแตรดติคอลนี้มีความว่องไวในการทำปฏิกิริยาต่อไปกับสารประกอบชนิดต่าง ๆ ภายในเนื้อเยื่อ และก่อให้เกิดอันตรายขึ้นกับร่างกายของคนได้ดังต่อไปนี้

2.1 ทำปฏิกิริยากับน้ำตาล(sugar) และโพลีแซคคาไรด์(polysaccharide)

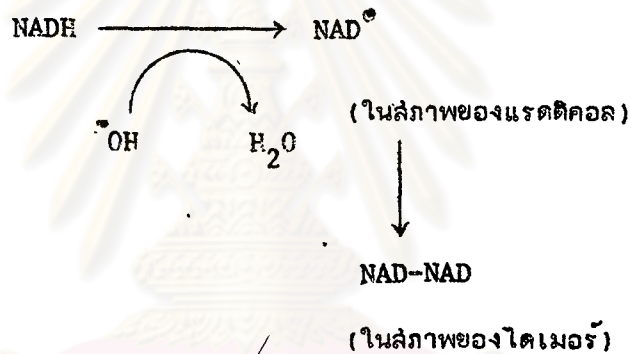
ไฮดรอกซีแตรดติคอลทำปฏิกิริยากับไฮดรเจนออกจากอะตอมของคาร์บอนที่อยู่กับกลุ่มไฮดรอกซีในโมเลกุลของน้ำตาลและโพลีแซคคาไรด์ ทำให้เกิดเป็นแตรดติคอลใหม่ ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยาต่อไปได้เป็นสารประกอบตัวใหม่ หรือแตกออกเป็นโมเลกุลที่เสถียร เช่น ทำปฏิกิริยากับกลูโคส(glucose) (1) เกิดเป็นกลูโคส แตรดติคอล(glucose radical)ที่สามารถจะเกิดปฏิกิริยาต่อไปได้เป็นกลูโคโซน(glucosone) (2) กรดกลูคูโรนิก(glucuronic acid) (3) และกรดกลูโคนิก(gluconic acid) (4) ดังแสดงไว้ในรูปที่ 2³⁵



รูปที่ 2 ปฏิกิริยาระหว่างกลูโคส(1)กับไฮดรอกซีแรดดิคอล

2.3 ทำปฏิกิริยากับนิโคตินาไมด์ อะดีนีน ไดนิวคลีโอไทด์ (nicotinamide adenine dinucleotide หรือ NAD หรือ NADH)

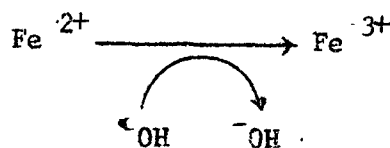
นิโคตินาไมด์ อะดีนีน ไดนิวคลีโอไทด์ เป็นตัวกลางในการขนถ่ายอิเล็กตรอนของ กระบวนการ อ็อกซิเดชัน-รีดักชัน (oxidation-reduction system) ภายในร่างกาย เพื่อให้ได้พลังงานออกมาใช้ในการดำรงชีวิตของคน ไฮดรอกซีแรตติคอลลจะทำปฏิกิริยาดังไฮโดรเจนอะตอม ออกจากโมเลกุลของมัน ทำให้เกิดเป็นแรตติคอลลใหม่ และจะรวมตัวกันเกิดเป็นไดเมอร์ (dimer) ซึ่งไม่สามารถทำหน้าที่ขนถ่ายอิเล็กตรอนได้ ดังแสดงในรูปที่ 4³⁹



รูปที่ 4 ปฏิกิริยาระหว่าง NAD กับไฮดรอกซี แรตติคอลล

2.4 ทำปฏิกิริยากับโลหะไอออนบางชนิด

ไฮดรอกซีแรตติคอลลสามารถจะอ็อกซิไดซ์ (oxidise) โลหะไอออนบางชนิดได้ เช่น อ็อกซิไดซ์เฟอร์รัส ไอออน (ferrous ion หรือ Fe^{2+}) ให้เป็นเฟอริก ไอออน (ferric ion หรือ Fe^{3+})¹⁶ ดังแสดงไว้ในสมการที่ 1

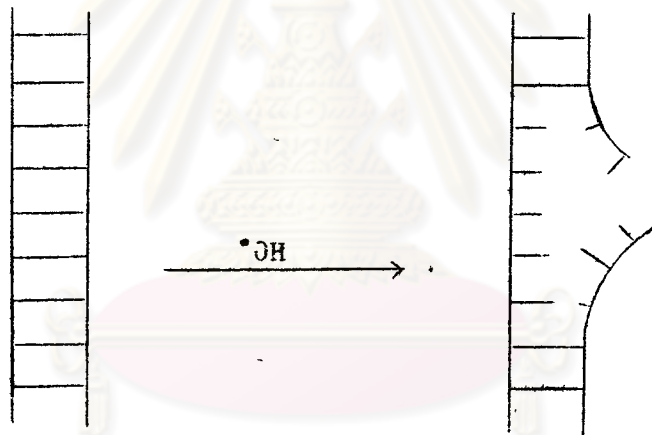


(สมการที่ 1)

ดังนั้นเมื่อปฏิกิริยานี้เกิดขึ้นในร่างกาย หลังจากได้รับการฉายรังสีเอ็กซ์แล้ว ผลที่เกิดขึ้นก็คือ เอ็นไซม์บางชนิดที่ต้องอาศัยเฟอร์รัส อีออนเป็นโคแฟกเตอร์ (cofactor) จะหมดสภาพไป ไม่สามารถทำหน้าที่ตามปกติได้

2.5 ทำปฏิกิริยากับกรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก (DNA)

ไฮดรอกซี แรคดิคอล จะทำปฏิกิริยากับกรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก ซึ่งประกอบด้วย นิวคลีโอไทด์ 2 เส้น พันกันเป็นเกลียว ทำให้นิวคลีโอไทด์ขาดออกจากกัน และไม่สามารถทำหน้าที่เป็นสารพันธุกรรมได้ เซลล์จะผิดปกติไป ดังแสดงให้เป็นอย่างง่าย ๆ ในรูปที่ 5⁸ หรืออาจจะทำให้โมเลกุลของมันแตกออกเป็นโมเลกุลย่อย ๆ ได้^{40,48}



DNA

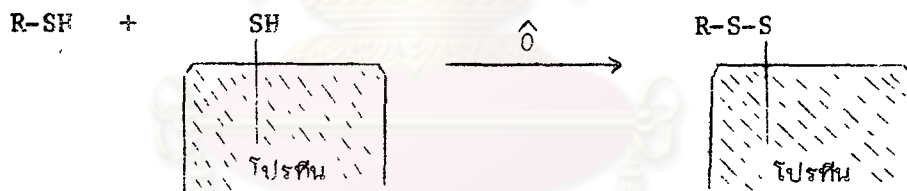
รูปที่ 5 ปฏิกิริยาระหว่างไฮดรอกซีแรคดิคอลกับกรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก (DNA)



การป้องกันอันตรายที่เกิดจากรังสีเอ็กซ์

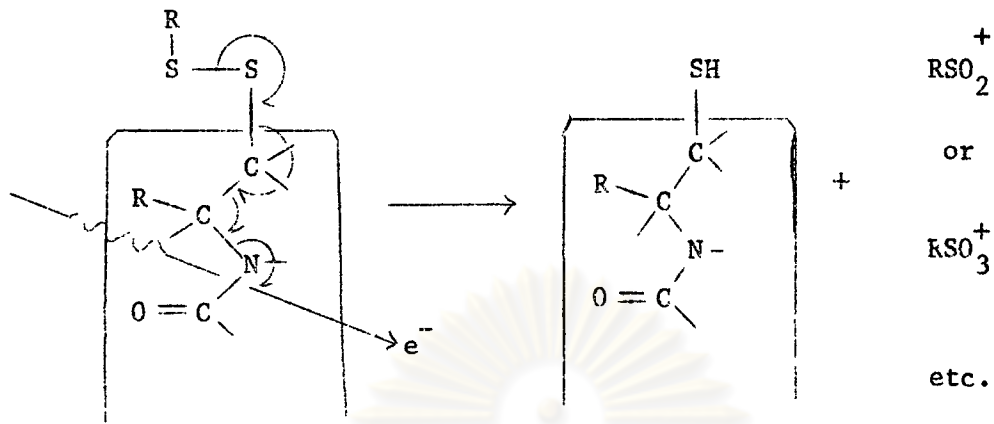
จะเห็นได้ว่าอันตรายที่เกิดขึ้นภายหลังจากร่างกายของคนได้รับการฉายด้วยรังสีเอ็กซ์ จะเป็นผลดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น จากการที่มีแร่ดีบุกเกิดขึ้นภายในส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย ดังนั้นการที่เราจะป้องกันหรือลดอันตรายที่เกิดจากการฉายด้วยรังสีเอ็กซ์ จึงอาจทำได้ดังนี้

1. ป้องกันมิให้รังสีเอ็กซ์ไปทำปฏิกิริยากับสารประกอบภายในเนื้อเยื่อ หรือทำปฏิกิริยากับโมเลกุลของน้ำ ซึ่งจะทำให้มีแร่ดีบุกเกิดขึ้น ในการนี้เราอาจจะทำได้โดยการใช้น้ำเค็มเข้าไปปรับปรุงโครงสร้างของสารประกอบภายในเนื้อเยื่อใหม่ ให้มีความสามารถในการต้านทานต่อปฏิกิริยาจากรังสีเอ็กซ์ เช่นการนำสารเคมีที่มีกลุ่มไธออล (thiol หรือ -SH) ให้ทำปฏิกิริยารวมตัวกับกลุ่มไธออลในโมเลกุลของโปรตีนเพื่อให้เกิดเป็นสารประกอบที่มีกลุ่มไดซัลไฟด์ (disulphide หรือ -S-S-) ¹⁴ ดังแสดงในรูปที่ 6

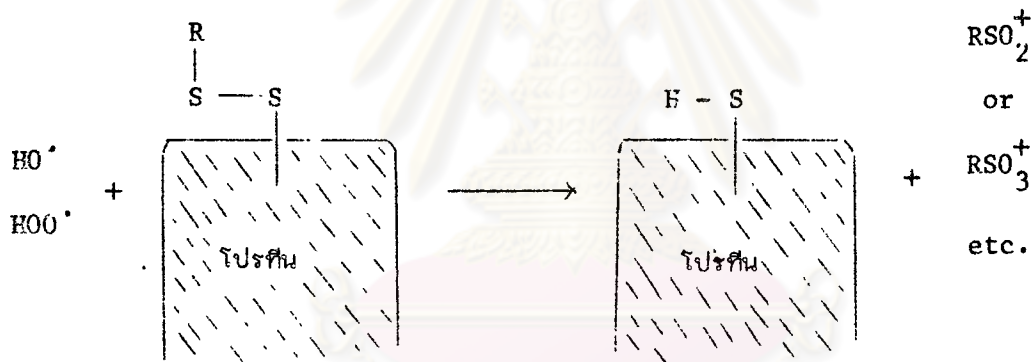


รูปที่ 6 แสดงการเกิดไดซัลไฟด์ภายในโมเลกุลของโปรตีน

สารประกอบไดซัลไฟด์ที่เกิดขึ้นใหม่นี้สามารถป้องกันโมเลกุลของโปรตีนให้พ้นจากอันตรายของรังสีเอ็กซ์ได้ทั้งทางตรงและทางอ้อม ²⁹ กล่าวคือเมื่อรังสีเอ็กซ์กระทบถูกสารพวกไดซัลไฟด์แล้วผลของรังสีนี้จะทำให้โมเลกุลของมันเกิดการตื่นตัว แล้วมีการสลายตัวออกพร้อมกับทำปฏิกิริยาต่อไปและได้โปรตีนกลับคืนมา พร้อมกับสารประกอบชนิดใหม่ของสารพวกไธออล ดังแสดงในรูปที่ 7 หรืออาจทำปฏิกิริยากับไฮดรอกซีแรดดิคัลที่เกิดจากปฏิกิริยาแรดดิคัลแล้วทำให้ได้โปรตีนกลับคืนมา พร้อมกับสารประกอบใหม่ของพวกไธออล ดังแสดงไว้ในรูปที่ 8



รูปที่ 7 การเปลี่ยนแปลงของสารเคมีพวกไดซัลไฟด์เมื่อถูกรังสีเอ็กซ์โดยตรง



รูปที่ 8 การเปลี่ยนแปลงของสารเคมีพวกไดซัลไฟด์เมื่อถูกรังสีเอ็กซ์ทางอ้อม

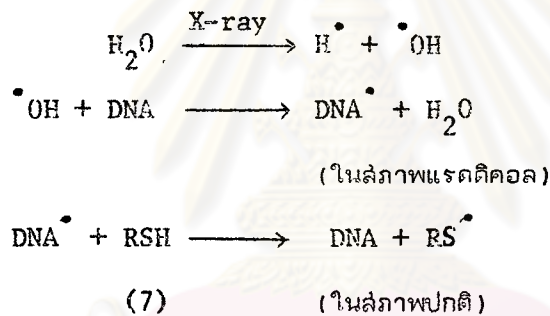
2. ป้องกันโดยใช้สารเคมีเข้าไปทำลายแรดดิคัลที่เกิดจากปฏิกิริยาของรังสีเอ็กซ์ โดยใช้สารที่มีกลุ่มไฮดรอล ซึ่งสามารถทำปฏิกิริยากับแรดดิคัลได้ดีและรวดเร็ว^{41,44} โดยให้สารพวกไฮดรอลเข้าไปทำปฏิกิริยากับแรดดิคัลที่เกิดจากปฏิกิริยาของรังสีเอ็กซ์เกิดเป็นไฮดรอลแรดดิคัล ซึ่งมีความว่องไวต่อปฏิกิริยาน้อยลง ตัวอย่างเช่น

2.1 ทำปฏิกิริยากับไฮดรอกซีแรดดิคอลที่เกิดจากปฏิกิริยาแรดดิคอล ดังได้กล่าวมาแล้วในหน้าที่ 5 (รูปที่ 1) ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นได้แสดงไว้ในสมการที่ 2¹⁷

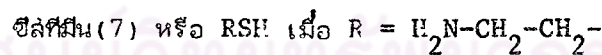


(สมการที่ 2)

2.2 ทำปฏิกิริยากับแรดดิคอลที่เกิดขึ้นภายในร่างกายอันเนื่องมาจากปฏิกิริยาของไฮดรอกซีแรดดิคอลกับสารประกอบภายในร่างกายคือ น้ำตาล โปลีแซคคาไรด์ กรดอะมิโน โปรตีน เป็นต้น ซึ่งจะทำให้ได้สารประกอบในร่างกายเหล่านั้นกลับคืนมาในสภาพปกติ ตัวอย่างเช่น ซีสทีมีน (cysteamine) (7) สามารถป้องกันกรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก (DNA) ให้พ้นจากการถูกทำลายด้วยรังสีดังแสดงในรูปที่ 9²⁸



รูปที่ 9 แสดงกลไกของการป้องกัน DNA ให้พ้นจากการถูกทำลายด้วยรังสี โดยใช้



โรฮิลแรดดิคอลที่เกิดขึ้นจะทำปฏิกิริยารวมตัวกันเองกลายเป็นสารประกอบไดซัลไฟด์ ดังแสดงในสมการที่ 3⁴⁵



(สมการที่ 3)

และสารประกอบไดซัลไฟด์ที่เกิดขึ้นสามารถป้องกันอันตรายที่เกิดจากรังสีเอ็กซ์ได้อีก โดยทำปฏิกิริยากับแรดดิคอลลเกิดเป็นไฮอิลแรดดิคอลล ดังแสดงในสมการที่ 4⁹

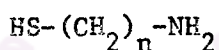


(สมการที่ 4)

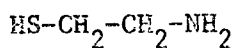
ด้วยเหตุนี้แรดดิคอลลที่เกิดจากปฏิกิริยาของรังสีเอ็กซ์ ก็จะถูกทำลายไปโดยสารพวกไฮอิล ซึ่งจะกลายเป็นสารพวกไดซัลไฟด์ธรรมดา เป็นการป้องกันมิให้รังสีเอ็กซ์ทำอันตรายต่อเนื้อเยื่อได้

ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างของสารต้านรังสีกับการออกฤทธิ์ (Structure Activity Relationships of Antiradiation agents)

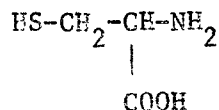
จากการทดลองกับสัตว์จำพวกหนู (mice, rat) ลิง ลู่น้อย ฯลฯ เพื่อพิสูจน์ว่าสารเคมีชนิดใดสามารถป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์ได้ พบว่าสารเคมีที่มีคุณสมบัติในการป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์ได้นอกจากจะมีกลุ่มไฮอิล (thiol) หรือกลุ่มเมอแคปโต (mercapto) แล้วจะต้องมีกลุ่มอะมิโน (amino group) อยู่อีกปลายข้างหนึ่งโดยมีไฮโดรคาร์บอน (hydrocarbon) อยู่ระหว่างกลาง ซึ่งอาจจะเขียนเป็นสูตรทั่วไปได้ดังนี้



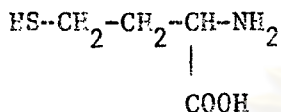
เช่น ซีสทีน หรือ 2-เมอแคปโตเอธิลลามีน (2-mercaptoethylamine) (7)^{31,32,33} ซีสเทอีน (cysteine) (8)^{5,36,46} โฮโมซีสเทอีน (homocysteine) (9)¹ และสารอื่น ๆ ที่สามารถทำปฏิกิริยากันแล้วเกิดเป็นสารประกอบดังกล่าว เช่น ซิสตามีน (cystamine) (10)^{36,1} แต่ก็ไม่จำเป็นเสมอไป ยกตัวอย่างเช่น ซิสทีน (cystine) (11) ไม่มีคุณสมบัติในการป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์ แม้ว่าจะสามารถถูกรีดิวซ์ได้เป็นซีสเทอีน (8) 2 โมเลกุลก็ตาม^{1,33}



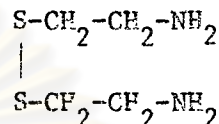
(7)



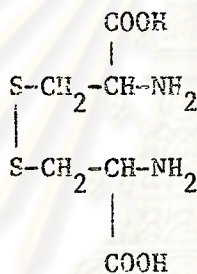
(8)



(9)



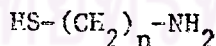
(10)



(11)



ในการศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างกับการออกฤทธิ์หรือของสารเคมีที่มีสูตรทั่วไปเป็น



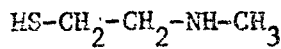
โดยการทดลองเปลี่ยนค่าของ n และการแทนที่ไฮโดรเจนของกลุ่มไฮดรอกซิล (-SH) กลุ่มอะมิโน (-NH₂) ด้วยกลุ่มต่าง ๆ จะได้ผลดังนี้

1. เมื่อ $n=2$ และแทนที่ H ของกลุ่ม -NH₂ ด้วยกลุ่มต่าง ๆ จะได้ผลดังนี้

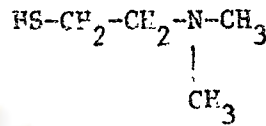
1.1 เมื่อแทนที่ด้วยกลุ่มแอลคิล (alkyl group) เล็ก ๆ

พบว่าเมื่อแทนที่ไฮโดรเจนอะตอมด้วยกลุ่มแอลคิลเล็ก ๆ เช่น เมธิล (methyl) หรือเอธิล (ethyl) ก็ยังสามารถป้องกันอันตรายจากรังสีได้ ตัวอย่างของสารพวกนี้ได้แก่ เอ็น-เมธิล-2-เมอแคปโตเอธิลลามีน (N-methyl-2-mercaptoethylamine) (12)³⁰ เอ็น, เอ็น-โตเมธิล-2-

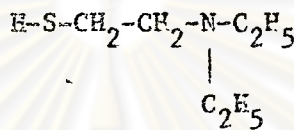
เมอแคปโตเอธิลลามี (N,N-dimethyl-2-mercaptoethylamine) (13)^{30,11} และ เอน,เอน-
 ไตเอธิล-2-เมอแคปโตเอธิลลามี (N,N-diethyl-2-mercaptoethylamine) (14)^{30,11}



(12)



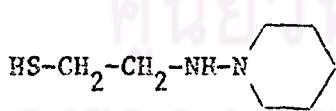
(13)



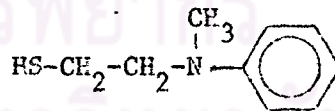
(14)

1.2 เมื่อแทนที่ด้วยกลุ่มที่มีอิเล็กตรอนหนาแน่น

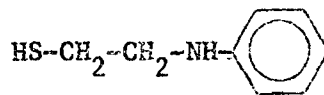
พบว่าเมื่อแทนที่ไฮโดรเจนอะตอมด้วยกลุ่มที่มีอิเล็กตรอนหนาแน่น เช่น เอตตาโร
 อะตอม (hetero atom) หรืออะโรมาติก (aromatic) ล่ารประกอบก็ได้ไม่ผิดสัมปติในการป้องกัน
 ยืนตราจากรังสีเอ็กซ์ได้ ตัวอย่างเช่น เอน-ปีเพอริดีล-2-เมอแคปโตเอธิลลามี (N-piperidyl-
 2-mercaptoethylamine) (15)³⁰ เอน-เมธิลฟีนิล-2-เมอแคปโตเอธิลลามี (N-methylphenyl-
 2-mercaptoethylamine) (16)³⁰ และ เอน-ฟีนิล-2-เมอแคปโตเอธิลลามี (N-phenyl-2-
 mercaptoethylamine) (17)³⁰



(15)



(16)

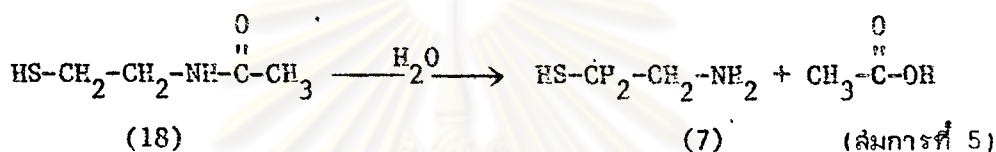


(17)

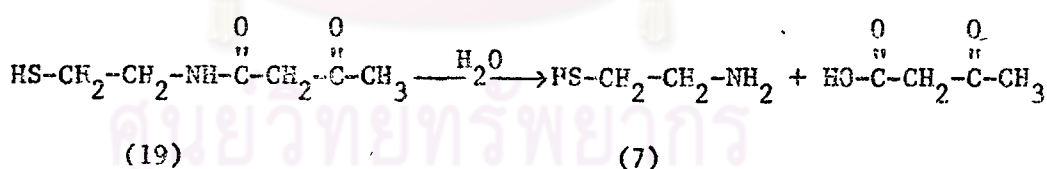
006785

1.3 เมื่อแทนที่ด้วยกลุ่มที่มีความต่างศักย์สูง (high potential group)

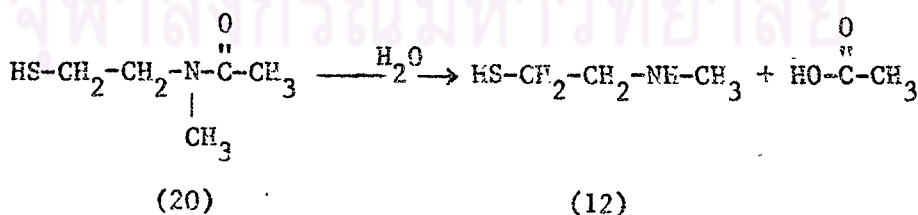
พบว่า เมื่อแทนที่ไฮโดรเจนอะตอมด้วยกลุ่มที่มีความต่างศักย์สูง หรือกลุ่มที่สามารถเกิดปฏิกิริยาต่อไปได้ง่าย แล้วให้กลุ่มอะมิโนกลับคืนมาเหมือนเดิม สารที่ได้ยังสามารถป้องกันอันตรายที่เกิดจากรังสีเอ็กซ์ได้ เช่น เอน-อะซีติล-2-เมอแคปโตเอธิลลามีน (N-acetyl-2-mercaptoethylamine) (18)¹¹ ซึ่งสามารถถูกไฮโดรไลซ์ (hydrolyse) ไปเป็น 2-เมอแคปโตเอธิลลามีน (7) ดังแสดงในสมการที่ 5



แต่ก็ไม่จำเป็นเสมอไป เช่นพบว่า เอน-อะซีโตอะซีติล-2-เมอแคปโตเอธิลลามีน (N-acetoacetyl-2-mercaptoethylamine) (19) และ เอน-อะซีติลเมธิล-2-เมอแคปโตเอธิลลามีน (N-acetylmethyl-2-mercaptoethylamine) (20) ซึ่งสามารถถูกไฮโดรไลซ์ไปเป็นสารป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์ได้แก่ 2-เมอแคปโตเอธิลลามีน (7) และ เอน-เมธิล-2-เมอแคปโตเอธิลลามีน (12) ตามลำดับ ดังแสดงไว้ในสมการที่ 6 และ 7 แต่สารตั้งต้นทั้ง 2 ตัวนี้ต่างก็ไม่มีคุณสมบัติในการป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์³⁰



(สมการที่ 6)

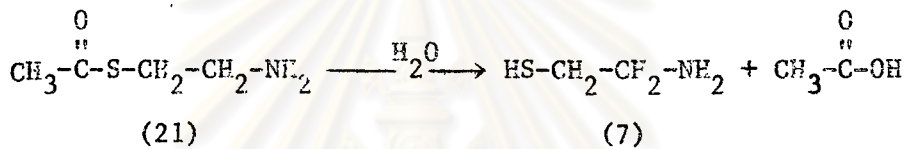


(สมการที่ 7)

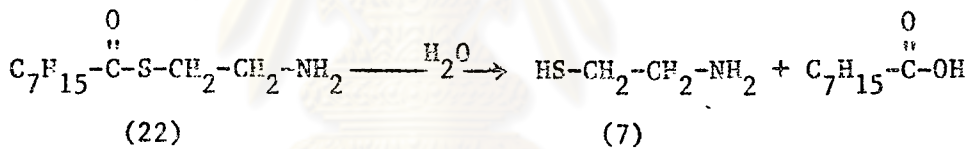
2. เมื่อ $n = 2$ แล้วแทนที่ไฮโดรเจนของหมู่ไฮดรอกซิล (-SH) ด้วยกลุ่มต่าง ๆ จะได้ผล ดังนี้

2.1 เมื่อแทนที่ด้วยกลุ่มที่มีความต่างศักย์สูง

พบว่าเมื่อแทนที่ไฮโดรเจนอะตอมของหมู่ไฮดรอกซิลด้วยกลุ่มที่มีความต่างศักย์สูงแล้ว สารเหล่านี้ยังคงมีคุณสมบัติในการป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์ได้ ตัวอย่างเช่น เอส-อะซีทิล-2-เมอแคปโตเอธิลลามีน (S-acetyl-2-mercaptoethylamine) (21) และ เอส-อ็อกทาโนอิล-2-เมอแคปโตเอธิลลามีน (S-octanoyl-2-mercaptoethylamine) (22) ซึ่งสามารถถูกไฮโดรไลซ์ไปเป็น 2-เมอแคปโตเอธิลลามีน (7) ดังแสดงไว้ในสมการที่ 8 และ 9 ตามลำดับ²²



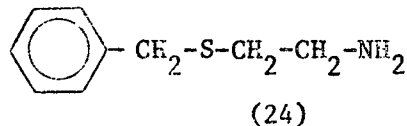
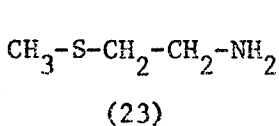
(สมการที่ 8)



(สมการที่ 9)

2.2 เมื่อแทนที่ด้วยกลุ่มแอลคิล

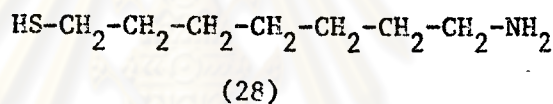
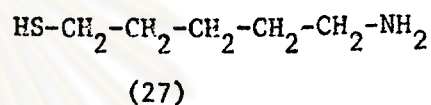
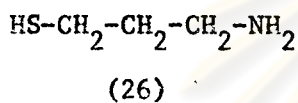
เมื่อแทนที่ไฮโดรเจนอะตอมด้วยกลุ่มแอลคิล พบว่ามันจะสูญเสียคุณสมบัติในการป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์ไป ตัวอย่างของสารพวกนี้ได้แก่ เอส-เมทิล-2-เมอแคปโตเอธิลลามีน (S-methyl-2-mercaptoethylamine) (23)¹ เอส-เบนซิล-2-เมอแคปโตเอธิลลามีน (S-benzyl-2-mercaptoethylamine) (24)³⁰



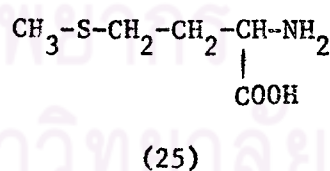
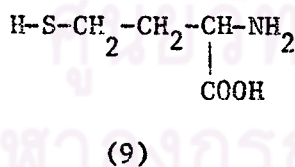


3. เมื่อเปลี่ยนแปลงค่าของ n

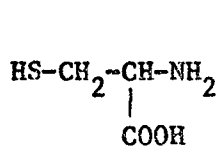
เมื่อเปลี่ยนแปลงค่าของ n หรือจำนวนกลุ่มเมธิลีน (methylene group) โดยไม่มีการแทนที่ไฮโดรเจนของกลุ่มอะมิโน หรือกลุ่มเมอแคปโต พบว่า ถ้า $n=3$ คือ 3-เมอแคปโตโพรพิลลามีน (3-mercaptpropylamine) (26) จะสามารถป้องกันอันตรายจากรังสีได้ แต่ถ้า $n=5$ ได้แก่ 1-อะมิโน-5-เมอแคปโตเพนเทน (1-amino-5-mercaptopentane) (27) หรือ $n=7$ ได้แก่ 1-อะมิโน-7-เมอแคปโตเฮปเทน (1-amino-7-mercaptoheptane) (28) จะไม่มีคุณสมบัติดังกล่าว³⁰



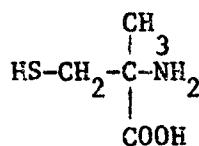
นอกจากนั้นแล้วเรายังพบต่อไปอีกว่า เมื่อเริ่มต้นจากสารที่มีคุณสมบัติป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์แล้วแทนที่ไฮโดรเจนที่ติดกับซัลเฟอร์อะตอมด้วยกลุ่มแอลคิล มันจะไม่สามารถป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์ได้ ตัวอย่างเช่น โธโมซิลลีน (9) มีคุณสมบัติในการป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์¹ แต่เมทไธโอนีน (methionine) (25) ไม่มีคุณสมบัติดังกล่าว⁴⁹



หรือเมื่อเพิ่มกลุ่มแอลคิลลงในกลุ่มเมธิลีนที่อยู่ระหว่างกลุ่มอะมิโนและกลุ่มเมอแคปโตของสารป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์ จะทำให้สารนั้นสูญเสียคุณสมบัติดังกล่าวไปเช่นกัน อาทิเช่น ซิลลีน (8) สามารถป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์ได้^{5,36,46} แต่ 2-เมธิลซีสเทอีน (2-methylcysteine) (29) ไม่มีคุณสมบัติในการป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์แต่อย่างใด³⁰

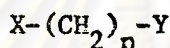


(8)



(29)

ดังนั้นเราอาจจะสรุปได้ว่า สารประกอบที่มีคุณสมบัติป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์ได้ จะต้องมีกลุ่มเมอแคปโตหรือกลุ่มเมอแคปโตที่มีความต่างศักย์สูงอยู่ปลายข้างหนึ่ง และอีกข้างหนึ่งจะต้องมีกลุ่มที่มีลักษณะเป็นด่างหรือกลุ่มที่มีลักษณะเป็นด่างที่มีความต่างศักย์สูง เชื่อมกันด้วยไฮโดรคาร์บอนที่มีจำนวนคาร์บอน 2-3 อะตอม โดยไม่มีกลุ่มอื่นเกาะอยู่ด้วย^{6,42} ซึ่งอาจจะเขียนเป็นสูตรทั่วไปได้ดังนี้

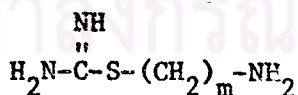


เมื่อ X = กลุ่มเมอแคปโต หรือกลุ่มเมอแคปโตที่มีความต่างศักย์สูง เช่น $\text{S}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{R}$
 $n = 2, 3$

Y = กลุ่มที่มีลักษณะเป็นด่าง เช่น $-\text{NH}_2$, NHR , $-\text{NR}_2$ และ $-\text{NRR}'$ (R, R' คือแอลคิลกลุ่มเล็ก ๆ เช่น $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$) หรือกลุ่มที่มีลักษณะเป็นด่างที่มีความต่างศักย์สูง เช่น $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{R}$

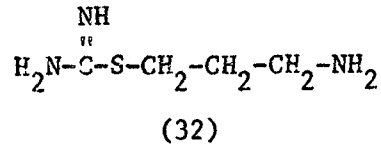
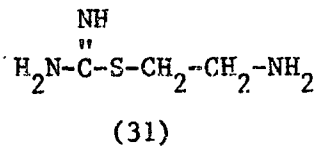
สารอนุพันธ์อะมิโนไอโซไธโอยูเรีย(aminoisothiourea analogue) (30)

มีสารที่สำคัญอีกพวกหนึ่งที่สามารถป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์ได้ คือสารอนุพันธ์อะมิโนไอโซไธโอยูเรีย ซึ่งเขียนเป็นสูตรทั่วไปได้ดังนี้

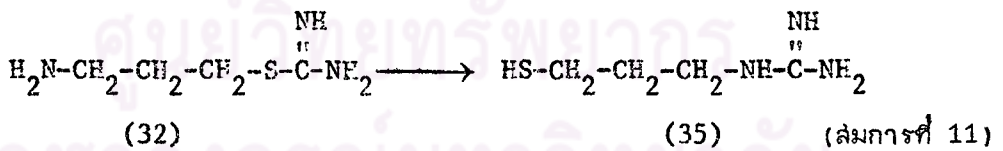
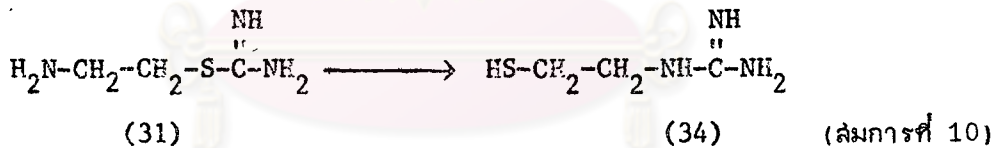
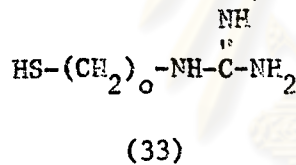


(30)

พบว่าถ้า $m=2$ ได้แก่ เอส-(2-อะมิโนเอธิล)ไอโซไธโอยูเรีย S-(2-aminoethyl)isothiourea (31) และ $m=3$ ได้แก่ เอส-(3-อะมิโนโพรพิล)ไอโซไธโอยูเรีย S-(3-aminopropyl)isothiourea (32) มันจะสามารถป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์ได้ดีมาก¹²

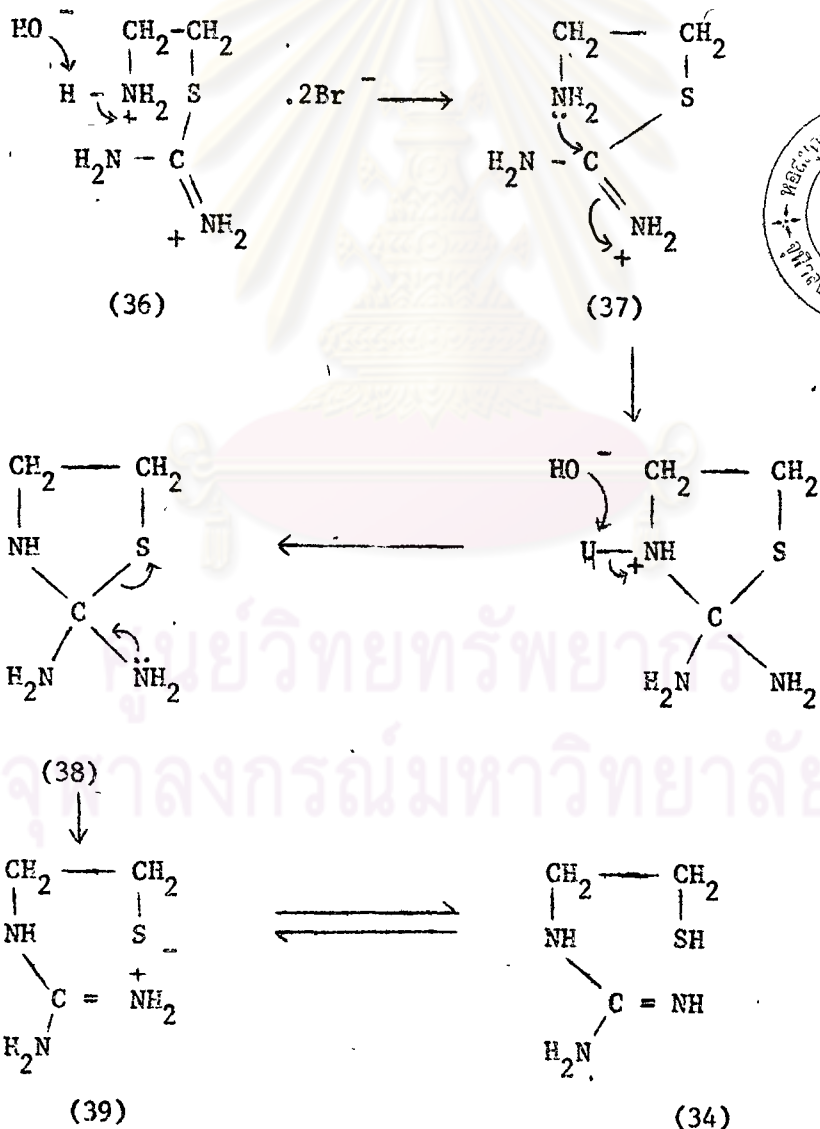


ปรากฏการณ์สำคัญอย่างหนึ่งที่ถูกค้นพบก็คือ สารอนุพันธ์อะมิโนไอโซไธรอยูเรีย (30) นี้ เมื่อถูกฉีดเข้าไปในร่างกายจะเกิดการจัดเรียงอะตอมใหม่ ภายในตัวของมันเอง เกิดเป็นสารอนุพันธ์เมอแคปโตกวานิดีน (mercaptoguanidine analogue) (33) เช่น เอส-(2-อะมิโนเอริล)ไอโซไธรอยูเรีย (31) และ เอส-(3-อะมิโนโพรพิล)ไอโซไธรอยูเรีย (32) เกิดปฏิกิริยาจัดเรียงอะตอมใหม่ได้เป็น 2-เมอแคปโตเอธิลกวานิดีน (2-mercaptoethylguanidine) (34) และ 3-เมอแคปโตโพรพิลกวานิดีน (3-mercaptopropyl guanidine) (35) ดังแสดงในสมการที่ 10 และ 11 ตามลำดับ^{42,13}



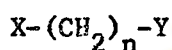
ปฏิกิริยาการจัดเรียงอะตอมใหม่นี้เราเรียกว่า "ปฏิกิริยาอินทรานทรานกวานิดีน" (intratranguanylation reaction)^{12,42} จากการศึกษากลไกของปฏิกิริยาโดยใช้ เอส-(2-อะมิโนเอริล)ไอโซไธรอยูโรเนียม บ्रोไมด์ ไฮโดรโบรไมด์ [S-(2-aminoethyl) isothiuronium bromide hydrobromide] (36)^{13,42,43} เป็นตัวตั้งต้น พบว่า

เมื่อทำให้สารละลายของ เอส-(2-อะมิโนเอธิล)ไอโซไธโรยูโรเนียม โบรไมด์ ไฮโดรโบรไมด์ (36) ที่ละลายอยู่ในน้ำ ให้มีสภาพเป็นกลางหรือเป็นด่างเล็กน้อย ($\text{pH} \approx 7-9$) มันจะถูกเปลี่ยนไปเป็น เอส-(2-อะมิโนเอธิล)ไอโซไธโรยูโรเนียม อีออน S-(2-aminoethyl)isothiouronium ion (37) และเกิดต่อไปเป็นไซคลิกอินเทอร์มีเดียตที่ไม่เสถียร (unstable cyclic intermediate) (38) แล้วสลายตัวเกิดเป็นสารที่เสถียรคือ 2-เมอแคปโตเอธิลเอธิลกวานิดีน สวิทเธเรียน (2-mercaptoethyl guanidine zwitterion) (39) ซึ่งอยู่ในสภาวะสมดุล (equilibrium) กับ 2-เมอแคปโตเอธิลเอธิลกวานิดีน (34) ดังแสดงไว้ในรูปที่ 10



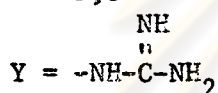
รูปที่ 10 กลไกจากการเรียงอะตอมใหม่ของสาร เอส-(2-อะมิโนเอธิล)ไอโซไธโรยูโรเนียม โบรไมด์ ไฮโดรโบรไมด์ (36) ไปเป็น 2-เมอแคปโตเอธิลเอธิลกวานิดีน (34)

นอกจากนี้ยังค้นพบต่อไปอีกว่า สารอนุพันธ์อะมิโนไอโซไซโรโอยูเรีย(30) ที่ไม่สามารถเกิดปฏิกิริยาอินทรากทราฟานควาฟีลเลชันไปเป็นสารอนุพันธ์ เมอแคปโตควาฟีดิน(33)ได้ จะไม่มีคุณสมบัติในการป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์^{44, 47} เป็นการแสดงให้เห็นว่าสารประกอบที่สามารถป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์ได้คือสารอนุพันธ์เมอแคปโตควาฟีดิน(33) ไม่ใช่สารอนุพันธ์อะมิโนไอโซไซโรโอยูเรีย(30) ซึ่งก็สอดคล้องกับสูตรทั่วไปดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น(หน้า 19) คือ



$$\text{เมื่อ } X = -SH$$

$$N = 2, 3$$

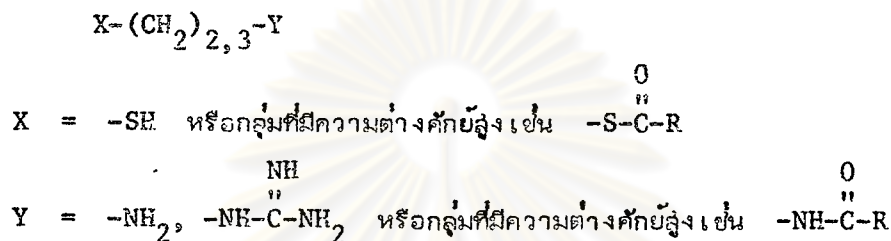


การเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนของสารต้านรังสีกับโลหะไอออนบางชนิด

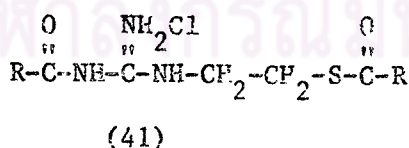
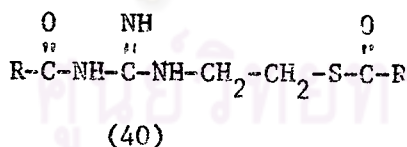
เมื่อดูจากลักษณะของสูตรทั่วไปแล้วจะเห็นว่า X และ Y ต่างก็มีอิเล็กตรอนว่างอยู่ (lone pair of electron) ที่สามารถเกิดพันธะโคออดิเนต (coordinate bond) กับโลหะไอออนได้ ทำให้ตัวมันมีลักษณะเป็นคีเลต (chelate) จากการทดลองเราพบว่า 2-เมอแคปโตเอริธลามีน(7) และ 2-เมอแคปโตเอริธลควาฟีดิน(34) สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (complex) กับโลหะไอออนพวกสังกะสี (Zn^{2+}) ทองแดง (Cu^{2+}) และเหล็ก (Fe^{2+}) ได้ดีมาก¹⁹ จึงเป็นที่เข้าใจได้ว่าลักษณะของสารที่เป็นคีเลตอาจทำให้เกิดความสามารถในการป้องกันอันตรายจากรังสีเอ็กซ์ได้^{2, 25} ถึงแม้เราจะไม่ทราบว่าโลหะไอออนทำให้เกิดอันตรายได้อย่างไร เมื่อได้รับรังสี แต่เป็นที่รู้กันโดยทั่วไปว่า โลหะหนักไอออนมักจะอยู่ในรูปของสารประกอบเชิงซ้อนกับกรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก¹⁸ และเมื่อฉายรังสีเอ็กซ์จะทำให้เซลล์ปล่อยโลหะหนักไอออนออกมาเป็นผลให้โครงสร้างของกรดดีออกซีไรโบนิวคลีอิก และสภาพของ เอ็นไซม์เปลี่ยนแปลงไป³ เพราะฉะนั้นสารที่สามารถเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะไอออนได้ อาจเป็นเหตุผลอันหนึ่งในการช่วยป้องกันมิให้รังสีเอ็กซ์ไปทำปฏิกิริยาโดยตรงกับโลหะไอออนนั้น ๆ หรือช่วยป้องกันมิให้เรดดิคัลที่เกิดจากปฏิกิริยาเรดดิคัล มาทำให้สภาพออกซิเดชัน (oxidation state) ของมันเปลี่ยนแปลงไป

สารอนุพันธ์ เอน,เอล-ไดเอซิล-2-เมอแคปโตเอธิลกวานิดีน (N,S-diacyl-2-mercaptoethyl guanidine analogue) (40)

ดังที่กล่าวมาแล้วว่าสารที่จะมีคุณสมบัติต้านอันตรายจากรังสีได้จะต้องมีสูตรโครงสร้างเป็น

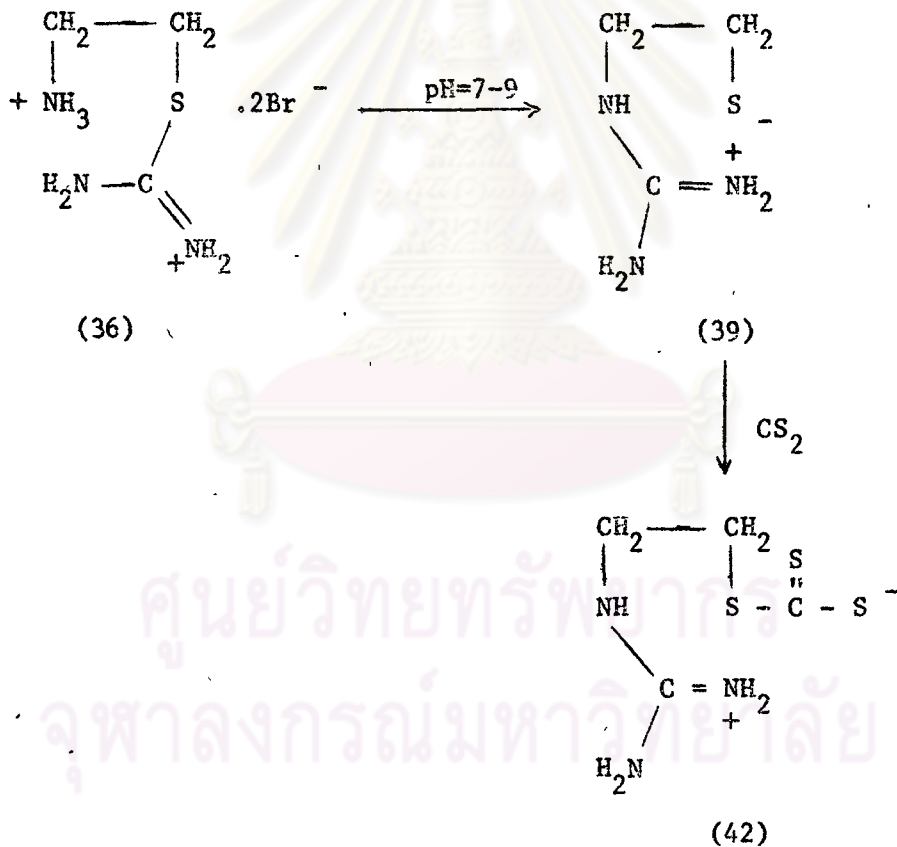


และนอกจากจะมีสูตรโครงสร้างดังกล่าวแล้ว สารเคมีนั้นยังต้องเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะไอออนได้ด้วย เพราะฉะนั้นในการศึกษาวิจัยนี้ จึงได้ทำการสังเคราะห์สารต้านรังสีที่มี X เป็นกลุ่มเมอแคปโตที่มีความต่างศักย์สูง คือ $-S-\overset{O}{\parallel}C-R$ และ Y เป็นกลุ่มกวานิดีนที่มีความต่างศักย์สูงเช่นกัน คือ $-NH-\overset{NH}{\parallel}C-NH-\overset{O}{\parallel}C-R$ ได้แก่สารอนุพันธ์ เอน,เอล-ไดเอซิล-2-เมอแคปโตเอธิลกวานิดีน (40) โดยได้สังเคราะห์ขึ้นในรูปของเกลือไฮโดรคลอไรด์เป็นสารอนุพันธ์ เอน,เอล-ไดเอซิล-2-เมอแคปโตเอธิลกวานิดีน ไฮโดรคลอไรด์ (N,S-diacyl-2-mercaptoethylguanidine hydrochloride) (41)



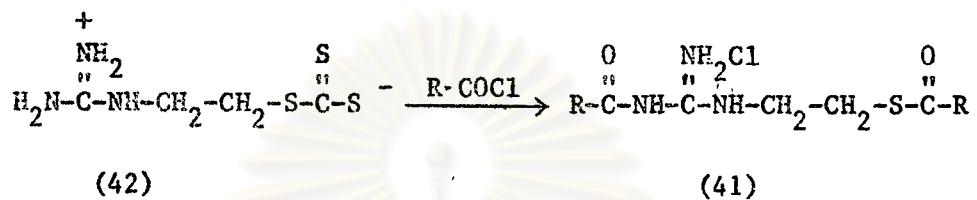
ซึ่งนอกจากมันจะมีลักษณะสอดคล้องกับสูตรทั่วไปของสารต้านรังสีแล้ว การที่มีเอ็นเอตตาโรอะตอมเพิ่มขึ้นยังเป็นการเพิ่มความสามารถในการเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะไอออนด้วย

ขบวนการสังเคราะห์ . เราอาจจะสรุปได้ดังนี้ ดังนี้ เริ่มต้นจาก เอส-(2-อะมิโนเอธิล)ไอโซไธโอยูโรเนียม โบรไมด์ ไอโดรโบรไมด์(36) ทำปฏิกิริยาอินทรากวานิเลชันเป็น 2-เมอแคปโตเอธิลควาดีตีน สวิทเธอเรียน(39) แล้วให้ทำปฏิกิริยารวมตัวกับคาร์บอนไดซัลไฟด์ (carbon disulphide หรือ CS_2) เกิดเป็นตะกอนสีเหลืองของ 2-กวาดีโนเอธิลไตรโซคาร์บอเนต สวิทเธอเรียน(2-guanidinoethyl trithiocarbonate zwitterion)(42) ดังแสดงไว้ในรูปที่ 11^{20,21,23} ซึ่งสามารถพิสูจน์โครงสร้างโดยการวิเคราะห์หาปริมาณธาตุที่เป็นองค์ประกอบและจาก IR, NMR สเปกตรัม.



รูปที่ 11 ปฏิกิริยาการสังเคราะห์ 2-กวาดีโนเอธิลไตรโซคาร์บอเนต สวิทเธอเรียน (42) จาก เอส-(2-อะมิโนเอธิล)ไอโซไธโอยูโรเนียม โบรไมด์ ไอโดรโบรไมด์(36)

จากนั้นนำ 2-กวาติตินเอซิลไตรโรโकार์บอเนต สัทธิเรอเรี่ยน(42)ที่ได้ มาทำปฏิกิริยากับสารอนุพันธ์ เอซิลคลอไรด์(acyl chloride)ชนิดต่าง ๆ ซึ่งจะเกิดปฏิกิริยาสูญเสียคาร์บอนไดออกไซด์ และ ไฮโดรเจน คลอไรด์ ได้สารอนุพันธ์ เอน,เอลส์-โตเอซิล-2- เมอแคปโตเอซิลกวาติติน ไฮโดรคลอไรด์(41) ตามต้องการ ดังแสดงในสมการที่ 12



(สมการที่ 12)

สารอนุพันธ์ เอน,เอลส์-โตเอซิล-2- เมอแคปโตเอซิลกวาติติน ไฮโดรคลอไรด์(41) ที่ได้มีได้ทำการพิสูจน์โครงสร้างของมันโดยใช้ผลการวิเคราะห์หาปริมาณธาตุที่เป็นองค์ประกอบ และ IR, NMR สเปกตรัม จากนั้นนำไปศึกษาว่ามันสามารถเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนกับโลหะ ออออน เช่น ทองแดง (Cu^{2+}) สังกะสี(Zn^{2+}) เหล็ก (Fe^{2+}) และแมกนีเซียม(Mg^{2+}) ได้หรือไม่อย่างไร

จากเหตุผลต่าง ๆ ดังกล่าวมาแล้วข้างต้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งใน ด้านความสัมพันธ์ระหว่าง สูตรโครงสร้างกับการออกฤทธิ์(S.A.R) ทำให้เป็นที่สนใจได้ว่าสารประกอบต่าง ๆ ที่สังเคราะห์ ขึ้นมาได้มีผลศึกษาภาพค่อนข้างสูง ในการเป็นสารต่อต้านอันตรายจากรังสีเอ็กซ์ และจะเป็นประโยชน์ ต่อการศึกษาความรู้เพิ่มขึ้นในด้านนี้อย่างมาก ซึ่งจะต้องทำการศึกษาต่อไปในอนาคต

ศูนย์วิจัยทรัพยากรชีวภาพ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย