

บทที่ 1

บทนำ



สารประกอบ 2- พัยโรลิโดน (2 - Pyrrolidone) เป็นสารพวก cyclic amide (lactam) ชนิดหนึ่งซึ่งในปัจจุบันได้ถูกนำมาใช้ประโยชน์กันอย่างแพร่หลายทั้งในวงการเภสัชกรรม เภสัชอุตสาหกรรม และในวงการอุตสาหกรรมอื่น ๆ

ประโยชน์ที่ใช้ในทางเภสัชกรรม

นอกจากฤทธิ์ในทางเภสัชวิทยาที่เป็นสารใช้ต้านจุลชีพ เช่น บักเทรี เซอรา และไวรัสแล้ว⁽¹⁾ ยังพบว่า 2 - พัยโรลิโดน และอนุพันธ์บางตัวของมันยังใช้ประโยชน์ในทางเป็นยาไคมาคมาย เช่น

Daniels, W.E. ค้นพบว่า 2 - พัยโรลิโดน สามารถทำปฏิกิริยาได้กับโบรมีน ให้สารประกอบเชิงซ้อนที่คงตัวของ 2 โมเลกุลของพัยโรลิโดน ต่อ 1 โมเลกุลของโบรมีนที่มีลักษณะเป็นของแข็ง และมีความคงตัวสูง นอกจากการใช้เป็นพาหะสำหรับโบรมีน (solid carrier) ทำให้อัตราการระเหยของโบรมีนมีน้อยมากแล้ว ยังใช้ประโยชน์เป็นยาสำหรับฆ่าเชื้อจุลินทรีย์บางชนิดได้อีกด้วย⁽²⁾

Pinelli, P., Jr. ค้นพบว่า 2 - พัยโรลิโดนสามารถใช้นำ้มักอาการชัก (antiepileptic activity) ที่เกิดจากสารเคมีบางชนิด เช่น Strychnine, Pentylenetetrazole (Metrazole) ในกระต่ายได้ผลดี⁽³⁾

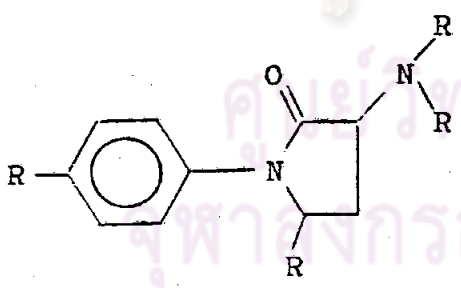
อนุพันธ์บางตัวของ 2 - พัยโรลิโดน ในปัจจุบันได้มีการค้นคว้าวิจัยเพื่อนำมาใช้ประโยชน์ในทางเป็นยามากมาย เช่น De La Mora, M.P., and Tapia, R. พบว่า 5 - ethyl - 5 - phenyl - 2 - pyrrolidinone (EPP) สามารถนำมาใช้นำ้มักอาการชัก เนื่องจากสารเคมีบางชนิด และอาการชักที่เกิดจากกระแสไฟฟ้าได้⁽⁴⁾

นอกจากนี้ยังมีผู้ค้นพบว่าสามารถใช้อนุพันธ์ตัวนี้ (EPP) เป็นยาสงบประสาท (sedatives) โดยมีฤทธิ์คล้ายคลึงกับ Phenobarbitone และ Diphenylhydantoin แต่ฤทธิ์ในการบำบัดอาการชักค่อนข้างอ่อนกว่า และไม่มีฤทธิ์ในทางเป็นยานอนหลับ (hypnotics) (5)

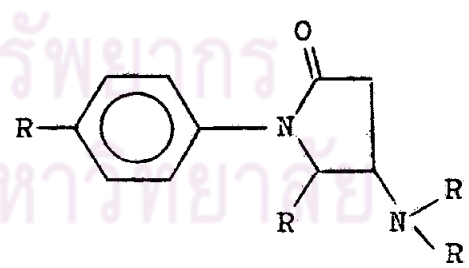
Yamamoto, K.; Hirata, F.; and Oyama, I. พบว่า 5 - methyl-5 - phenyl-2 - pyrrolidinone (MPP) มีฤทธิ์ในทางเป็น antispasmodic drug (6)

Okumura, K., et al. ได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 1 - aryl - 2 - pyrrolidone ขึ้นมามากมาย และพบว่าอนุพันธ์บางตัวเหล่านี้มีคุณสมบัติใช้ในการบำบัดอาการอักเสบได้ (potent antiinflammatory effect) เช่น

1. อนุพันธ์ของ 3 - disubstituted amino - 1 - aryl - 2 - pyrrolidinone (ก)
2. อนุพันธ์ของ 4 - disubstituted amino - 1 - aryl - 2 - pyrrolidinone (ข)



(ก)



(ข)

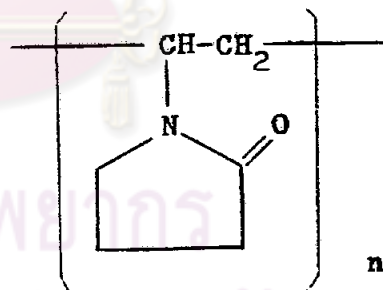
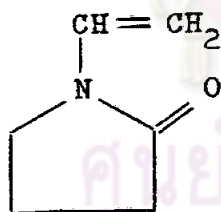
คณะผู้ทดลองได้พยายามศึกษาเปลี่ยนแปลงในส่วนอนุพันธ์ของ R มากมาย เพื่อพยายามเพิ่มความแรงของยา และเพื่อลดอาการพิษ จากการทดลองสรุปได้ว่าอนุพันธ์ที่เป็น 3 - disubstituted amino - 1 - aryl - 2 - pyrrolidinone จะมีความ

แรงของยาที่ต่ำกว่า 4 - disubstituted amino derivatives. (7)

นอกจากในการใช้ 2 - พัยโรลิโคน และอนุพันธ์บางตัวมาใช้ประโยชน์ในทางเป็นยาแล้ว Jiro, H., and Kyoko, D. ได้นำเอา 2 - พัยโรลิโคนไปใช้เป็นตัวยุติการเกิดอนุมูลอิสระ เช่น ใช้เป็น antioxidant ป้องกันการเปลี่ยนแปลงของอนุมูล thiol (-SH) ในโมเลกุลของ Glutathione ที่ใช้ในยาทา หรือในโมเลกุลของ Cysteine ที่จะถูกเปลี่ยนไปเป็นอนุมูล disulfide (-S-S-) (8)

ประโยชน์ที่ใช้ในทางเภสัชอุตสาหกรรม

2 - พัยโรลิโคน และอนุพันธ์ นอกจากจะใช้ประโยชน์ในทางเป็นยาแล้ว ประโยชน์ของ 2 - พัยโรลิโคนอีกประการหนึ่งก็คือ การนำเอาไปใช้เป็นวัตถุดิบสำหรับการผลิตอนุพันธ์ต่าง ๆ อย่างแพร่หลาย สำหรับประโยชน์ในด้านนี้สิ่งที่กำลังน่าสนใจอย่างยิ่งในปัจจุบันก็คือ การนำเอา 2 - พัยโรลิโคนไปเป็นสารตั้งต้นในการผลิตไวนิลพัยโรลิโคน หรือพีวีพี. (1 - vinylpyrrolidone or VP.) ซึ่งจะนำไปใช้ในการผลิตพวไคโนน หรือพีวีพี. (Povidone or PVP. or Polyvinylpyrrolidone) ต่อไป



1 - vinyl - 2 - pyrrolidone

polyvinyl - 2 - pyrrolidone
(PVP or Povidone)

ปัจจุบันการนำเอาพีวีพี.มาใช้ประโยชน์นั้นมีมาก ไม่ว่าในทางเภสัชอุตสาหกรรม และในทางอุตสาหกรรมอื่น ๆ เช่น การนำมาใช้ในการผลิตสารประกอบเชิงซ้อนของพวไคโนน - ไอโอดีน (Povidone - Iodine Complex) ซึ่งถือเป็นอินทรีย์ไอโอดีนที่ได้ถูกนำมาใช้

ประโยชน์อย่างแพร่หลายโดยใช้ เป็นยาฆ่าเชื้อ (antiseptics) ทั้งนี้ด้วยเหตุผลหลายประการ เช่น ในแง่อำนาจในการฆ่าเชื้อ ในแง่ของความคงตัว และในแง่ของอัตราการละลายของไอโอดีนนอกจากจะสูงขึ้นแล้ว อาการพิษ อำนาจที่ก่อให้เกิดอาการระคายเคืองของไอโอดีนยังคงต่ำลงอีกด้วย ทั้งนี้โดยการ เปรียบเทียบกับยาเตรียมของไอโอดีนทั้งหลายที่อยู่ในรูปของอนินทรีย์ไอโอดีน เช่น ฟิงเจอร์ไอโอดีน เป็นต้น (9)

นอกจากนี้ยังพบว่าในอุตสาหกรรมการผลิตยา และเครื่องสำอาง ได้มีการนำเอาพีวีพี.ไปใช้อย่างแพร่หลาย เช่น ใช้เป็นสารปรุงแต่ง (additive) ในยาเม็ด ใช้เป็นตัวช่วยแขวนตะกอน (suspending agent) ในยาน้ำประเภทแขวนตะกอน (suspension) ใช้เป็นเบส (base) ในยาเตรียมประเภทครีมหรือขี้ผึ้ง หรืออาจใช้ในอุตสาหกรรมเครื่องสำอาง เป็นตัวช่วยเพิ่มความข้น (thickening agent) แต่ในการใช้พีวีพี. ร่วมกับตัวยาต่าง ๆ ควรได้มีการศึกษาอย่างละเอียด เนื่องจากพีวีพี.สามารถรวมตัว หรือเกิดปฏิกิริยาเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนได้กับสารต่าง ๆ หลายชนิด และภายหลังจากการรวมตัว หรือเกิดปฏิกิริยาแล้วพบว่าอาจมีผลทำให้คุณสมบัติเดิมบางอย่าง เช่น ทางฟิสิกส์ ทางเคมี คุณสมบัติทางการรักษา และอาการพิษเปลี่ยนแปลงไป เช่น ในยาเม็ดจะเพิ่มอัตราการละลาย (Dissolution rate) และอัตราเร็วในการดูดซึม

(Absorption rate) ของ Reserpine และ Quinazolinone ให้สูงขึ้น (10) (11) หรือในกรณีของการใช้ร่วมกับ Pentobarbital พบว่านอกจากจะมีผลทำให้อาการพิษลดลงแล้วยังมีผลทำให้ประสิทธิภาพในทางการรักษาลดต่ำลงด้วย (12)

คุณประโยชน์ของพีวีพี.อีกประการหนึ่งที่น่าสนใจ คือ การใช้พีวีพี. เป็นตัวทำให้ยาบางอย่างมีความคงตัวที่เพิ่มขึ้น (stabilizer) เช่น การทดลองของ Chas. Pfizer & Co., Inc. พบว่าการทำยาผงสำหรับใช้เป็นยาฉีดของ Procaïn - Penicillin หากใช้พีวีพี. ร่วมด้วย จะทำให้ไวยาเตรียมที่มีคุณสมบัติทางฟิสิกส์ที่ดี และมีความคงตัวที่ดียิ่งขึ้น (13) หรือจากการทดลองของ Freytag, H. ได้ใช้พีวีพี. เป็นตัวช่วยลดอัตราการสลายตัวของไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (H₂O₂) (14)

ประโยชน์ที่ไซ้ในทางอุตสาหกรรมอื่น ๆ

ในทางอุตสาหกรรมด้านอื่นได้มีการนำเอา 2 - พัยโรลิโคนมาใช้อย่างแพร่หลาย เช่นกัน เช่น ไซ้เป็นวัตถุดิบในการผลิตสารต่าง ๆ เช่น polyamide fiber (15) ไซ้เป็นตัวทำละลายสำหรับสารบางอย่าง เช่น เป็นตัวทำละลายสำหรับการทำหมึกพิมพ์ - หมึกเขียน (16) หรือแม้แต่ในทางเกษตรกรรม 2 - พัยโรลิโคนก็ไซ้เป็นยาสำหรับฆ่าพยาธิตัวกลม (Nematodes) ในดินโดยไม่เป็นพิษต่อคน และพืชผักบางชนิด (17) นอกจากนี้ยังไซ้เป็นตัวทำละลายสำหรับยาฆ่าแมลงบางชนิดโลกก็อีกด้วย เช่น ไซ้กับ Rotenone, DDT, และ Chlordan เป็นต้น (18)

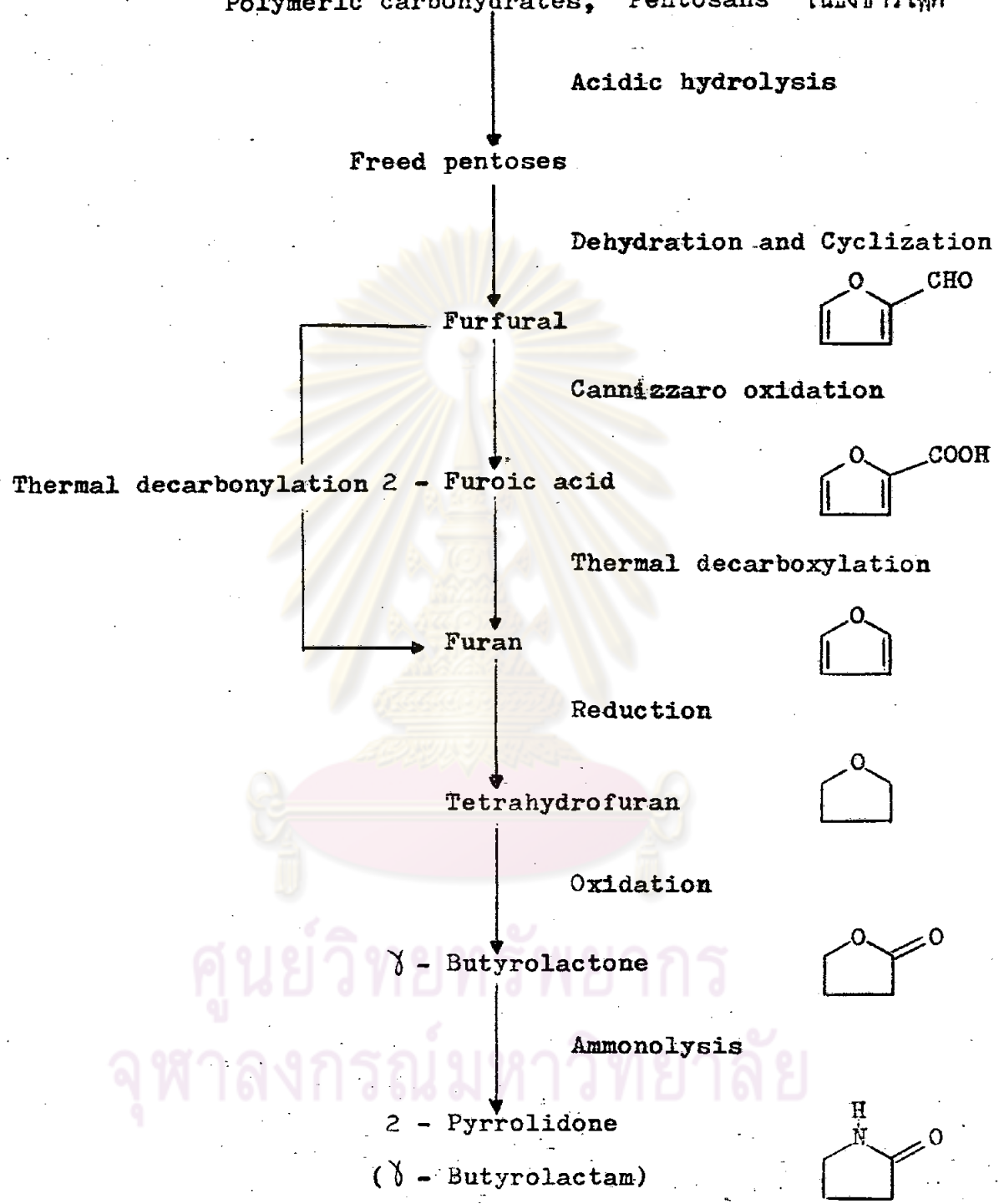
จากคุณประโยชน์ที่ไซ้ให้ เห็นบางส่วนดังกล่าว พอที่จะสรุปได้ว่าได้มีการใช้ 2 - พัยโรลิโคนกันอย่างแพร่หลาย จึงได้มีการพยายามสังเคราะห์ หรือผลิตด้วยกรรมวิธีต่าง ๆ เพื่อให้ได้มาซึ่ง 2 - พัยโรลิโคนที่มีคุณภาพดีในปริมาณที่สูง และค่าใช้จ่ายในการผลิตต่อผลผลิตที่ได้ในราคาถูก ในปัจจุบันในการผลิต 2 - พัยโรลิโคนนั้นวิธีการที่ไซ้กันมากที่สุด คือ อาศัยปฏิกิริยา Ammonolysis or Amination ระหว่างบิวโทโรแลคโตนกับแอมโมเนีย หรือสารประกอบของแอมโมเนีย สำหรับบิวโทโรแลคโตนนั้นในชั้นอุตสาหกรรมจะเตรียมหรือผลิตมาจากวัตถุดิบหลายอย่าง เช่น จาก 2 - butyne - 1, 4 - diol หรือ 1, - 4 - butainediol เป็นต้น (19) ในแนวทางการสังเคราะห์บิวโทโรแลคโตนอีกทางหนึ่งนั้นจะอาศัยปฏิกิริยา oxidation ของเตตระไฮโดรฟูแรน (Tetrahydrofuran or THF) ในวิถีทางเช่นนี้เนื่องจากเตตระไฮโดรฟูแรนเป็นสารประกอบฟูแรน (furan compound) อีกชนิดหนึ่ง จึงน่าจะมีแนวทางการสังเคราะห์ของบิวโทโรแลคโตนที่เป็นไปได้จากสารประกอบพวกฟูแรนตัวใดตัวหนึ่ง ในปัจจุบันได้มีการค้นพบมากมายว่าในวัชพืชเหลือใช้จากการเกษตรกรรม (agricultural waste products) หลาย ๆ อย่าง เช่น ชังข้าวโพด แกลบที่ได้จากข้าวต่าง ๆ และชานอ้อย เป็นต้น จะประกอบด้วย polymeric carbohydrate ที่เรียกว่า pentosans เมื่อนำเอาวัชพืชเหลือใช้เหล่านั้น เช่น ชังข้าวโพดมาทำปฏิกิริยา acid hydrolysis

สารประกอบ pentosans ที่มีอยู่จะสลายตัวไอน้ำตาล pentoses ซึ่งในปฏิกิริยาเคมีที่เกิดขึ้นต่อไปจะเกิดการ dehydration และ cyclization ให้เพอร์ฟูราล (Furfural) ออกมาในปริมาณที่ค่อนข้างมาก⁽²⁰⁾ เนื่องจากเพอร์ฟูราลก็เป็นสารประกอบของพวกพิวแรนอีกชนิดหนึ่ง จึงน่าจะนำไปสังเคราะห์เคทระไฮโดรพิวแรนและบิวโทโรแลคโตนได้ โดยผ่านขั้นตอนจากเพอร์ฟูราลที่ได้ไปเป็นกรกฟูโรลิก ไม่เป็นพิวแรนไปเป็นเคทระไฮโดรพิวแรน และไปเป็นบิวโทโรแลคโตนตามลำดับ

นั่นแสดงว่าการสังเคราะห์บิวโทโรแลคโตนก็น่าที่จะเริ่มต้นมาจากซังข้าวโพคก็ได้หรืออีกนัยหนึ่ง การสังเคราะห์ 2 - พัยโรลิโคนก็น่าที่จะเริ่มต้นมาจากการใช้วัสดุเหลือใช้จากการเกษตรกรรมบางชนิด เช่น ซังข้าวโพคได้เช่นกัน โดยผ่านขั้นตอนที่น่าจะเป็นไปได้ดังที่รวบรวมไว้ในแผนภูมิที่ 1 ในปัจจุบันคาดว่ายังไม่มีผู้ใดทำการสังเคราะห์ 2 - พัยโรลิโคนโดยเริ่มต้นจากการใช้ซังข้าวโพคเป็นวัตถุดิบ ดังนั้น การวิจัยการสังเคราะห์ 2 - พัยโรลิโคนจากซังข้าวโพค โดยผ่านขั้นตอนดังในแผนภูมิที่ 1 ดังกล่าว นอกจากเป็นแรงกระตุ้นที่ทำให้เกิดการวิจัยเพื่อหาแนวทางที่เป็นไปได้ของการสังเคราะห์ 2 - พัยโรลิโคนจากซังข้าวโพคแล้ว ยังจะได้รับการประโยชน์ในการศึกษาเพื่อหาวิธีการนำเอาวัสดุเหลือใช้กลับมาใช้ประโยชน์ได้อีกด้วย

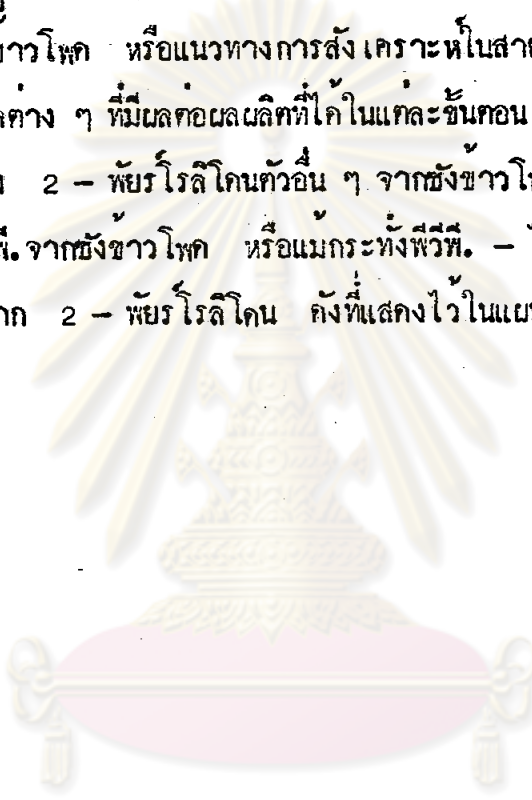
ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Polymeric carbohydrates, "Pentosans" ในหนังสือข้าวโพด



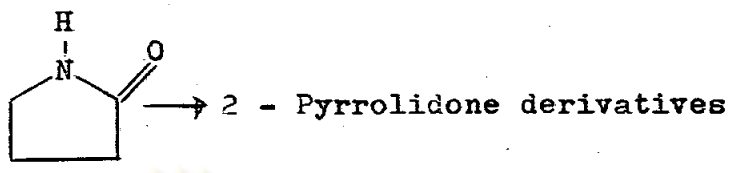
ภาพที่ 1 แผนภูมิแสดงสายการสังเคราะห์ 2 - พัยโรลิโดนที่อาจเป็นไปได้จากหนังสือข้าวโพด

ดังนั้นจะเห็นได้ว่า การวิจัยนี้นอกจากจะได้รับประโยชน์ในการศึกษาถึงสายการ
 สังกะระห์ 2 - พัยโรลิโคนที่อาจเป็นไปได้จากซึ่งชาวโศคแล้ว ยังเป็นการเรียนรู้เพื่อหาแนว
 ทางนำเอาวัสดุเหลือใช้กลับมาใช้ให้เป็นประโยชน์ ซึ่งอาจเป็นการลดค่าใช้จ่ายในการผลิต
 2 - พัยโรลิโคนในชั้นอุตสาหกรรมใดทางหนึ่ง นอกจากนี้การวิจัยครั้งนี้ยังอาจก่อให้เกิดสิ่ง
 กระตุ้นให้เกิดการวิจัยในรูปแบบอื่น ๆ ขึ้นอีก เช่น การวิจัยหาแนวทางลดขั้นตอนการสังเคราะห์
 2 - พัยโรลิโคนจากซึ่งชาวโศค หรือแนวทางการสังเคราะห์ในสายอื่น ๆ ที่เป็นไปได้จากซึ่ง
 ชาวโศค การวิจัยอิทธิพลต่าง ๆ ที่มีผลต่อผลผลิตที่ได้ในแต่ละขั้นตอน หรือแม้แก่การวิจัย
 การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 2 - พัยโรลิโคนตัวอื่น ๆ จากซึ่งชาวโศค หรือจากวัตถุดิบอื่น ๆ
 เช่น การสังเคราะห์พีพี. จากซึ่งชาวโศค หรือแม้กระทั่งพีพี. - ไอโอดีนจากซึ่งชาวโศค
 หรือจากสารอื่น ๆ หรือจาก 2 - พัยโรลิโคน ดังที่แสดงไว้ในแผนภูมิที่ 2 ดังนี้

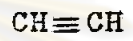


ศูนย์วิจัยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

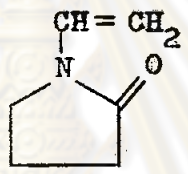
ภาพที่ 2 แผนภูมิแสดงสายการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 2 - พัยรโรลิโดนที่อาจเป็นไปได้



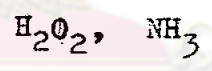
2 - Pyrrolidone



Vinylation



1 - Vinyl - Pyrrolidone



Polymerization

P.V.P.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

P.V.P. - I₂