

บทความวิจัย

ปฏิกิริยาไอโอดิเนชันของสารอนุพันธ์ 4,6-ไดเมทอกซีอินโดล

ภัทริรา สำสาลี¹ กนกกรณ์ ศิริทิพย์² กัมปนาท ฉายจรัส¹ ศิริพร จิ๊งสุทธีวงษ์¹ และทินกร แก้วอินทร์^{1*}¹ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี จังหวัดอุบลราชธานี 34190²ภาควิชาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี คณะศิลปศาสตร์และวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏร้อยเอ็ด จังหวัดร้อยเอ็ด 45120

*Email: tin_krub@yahoo.com

รับบทความ: 27 มีนาคม 2563 บทความแก้ไข: 9 เมษายน 2563 ยอมรับตีพิมพ์: 11 เมษายน 2563

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาปฏิกิริยาไอโอดิเนชันของสารอนุพันธ์ 4,6-ไดเมทอกซีอินโดลด้วย เอ็น-ไอโอดิซซึนาไมด์ในตัวทำละลายไดคลอโรมีเทนที่อุณหภูมิ 0 °C และอุณหภูมิห้อง พบว่าปฏิกิริยาไอโอดิเนชันของสาร 4,6-ไดเมทอกซี-2,3-ไดฟีนิลอินโดลที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C5 และ C7 และสาร 3-(4-โบรมอฟีนิล)-4,6-ไดเมทอกซีอินโดลที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2, C5 และ C7 ได้สารอนุพันธ์ 7-ไอโอดิอินโดลซึ่งเป็นสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ด้วยอะตอมไอโอดีนที่ตำแหน่ง C7 แต่ในกรณี 7-ฟอร์มิล-4,6-ไดเมทอกซี-2,3-ไดฟีนิลอินโดลที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C5 ไม่พบผลิตภัณฑ์ 5-ไอโอดิอินโดล นอกจากนี้ปฏิกิริยาไอโอดิเนชันของสาร 3-(4-โบรมอฟีนิล)-7-ฟอร์มิล-4,6-ไดเมทอกซีอินโดลที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2 และ C5 พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ 2-ไอโอดิอินโดล สุดท้ายเมื่อนำผลจากปฏิกิริยาไอโอดิเนชันไปเปรียบเทียบกับผลของปฏิกิริยาคลอรีเนชันและโบรมิเนชัน พบว่าผลการเกิดปฏิกิริยาแบบเลือกสรรในตำแหน่งต่าง ๆ แนวโน้มที่เหมือนกัน แต่ปฏิกิริยาไอโอดิเนชันได้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์น้อยกว่าร้อยละผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยาคลอรีเนชันและปฏิกิริยาโบรมิเนชัน

คำสำคัญ: ไอโอดิอินโดล สารอนุพันธ์ 4,6-ไดเมทอกซีอินโดล ปฏิกิริยาไอโอดิเนชัน เอ็น-ไอโอดิซซึนาไมด์

อ้างอิงบทความนี้

ภัทริรา สำสาลี กนกกรณ์ ศิริทิพย์ กัมปนาท ฉายจรัส ศิริพร จิ๊งสุทธีวงษ์ และทินกร แก้วอินทร์. (2563). ปฏิกิริยาไอโอดิเนชันของสารอนุพันธ์ 4,6-ไดเมทอกซีอินโดล. วารสารวิทยาศาสตร์และวิทยาศาสตร์ศึกษา, 3(1), 8-18.

Research Article

Iodination of 4,6-dimethoxyindole derivatives

Patthira Sumsalee¹ Kanokkorn Sirithip² Kampanart Chayajarus¹

Siriporn Jungsuttiwong¹ and Tinnagon Keawin^{1*}

¹Department of Chemistry, Faculty of Science, Ubon Ratchathani University, Ubon Ratchathani 34190

²Department of Science and Technology, Faculty of Liberal Arts and Sciences, Roi Et Rajabhat University, Roi Et 45120

*Email: tin_krub@yahoo.com

Received <27 March 2020>; Revised <9 April 2020>; Accepted <11 April 2020>

Abstract

In this research, the iodination of 4,6-dimethoxyindole derivatives with *N*-iodosuccinimide in dichloromethane at 0 °C and room temperature were studies. The iodination of 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole without substituents at C5 and C7 positions and 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole without substituents at C2, C5 and C7 positions gave 7-iodoindole derivatives which are substituted product with iodine atom at C7 position. In the case of iodination of 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole without substituent at C5 was not found the 5-iodoindole product. Moreover, the iodination of 3-(4-bromophenyl)-7-formyl-4,6-dimethoxyindole without substituents at C2 and C5 positions gave the 2-iodoindole product. Finally, the results of selective substitution products of iodination are similar to chlorinations and brominations but the chemical yield of iodination products are less than those of chlorination and bromination products.

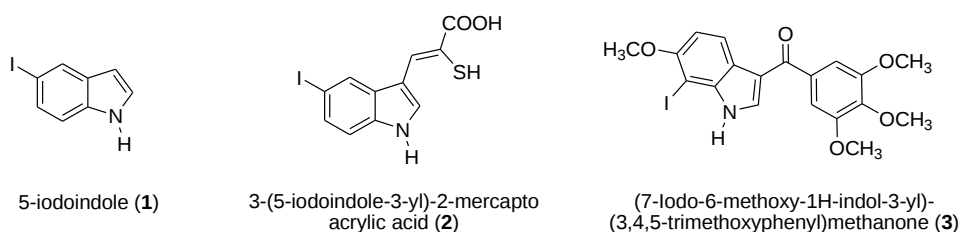
Keywords: Iodoindole, 4,6-Dimethoxyindole derivatives, Iodination, *N*-Iodosuccinimide

Cite this article:

Sumsalee, P., Sirithip, K., Chayajarus, K., Jungsuttiwong, S. and Keawin, T. (2020). Iodination of 4,6-dimethoxyindole derivatives (in Thai). *Journal of Science and Science Education*, 3(1), 8-18.

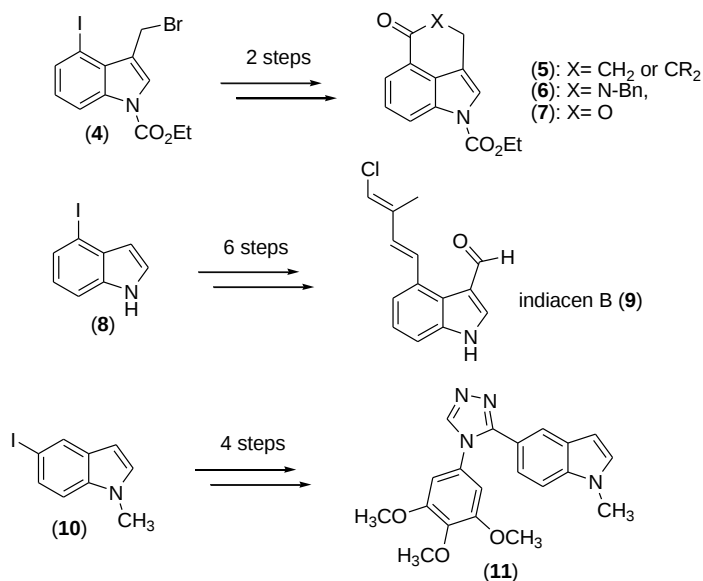
1. บทนำ

อินโดล (indole) และอนุพันธ์จัดเป็นสารอินทรีย์ประเภทอะโรมาติกเฮเทอโรไซคลิกที่มีความสำคัญมากชนิดหนึ่ง อนุพันธ์อินโดลหลายชนิดเป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ บางชนิดเป็นสารที่สิ่งมีชีวิตในธรรมชาติสร้างขึ้นและมีความสำคัญต่อสิ่งมีชีวิต เช่น ฮอร์โมน กรดอะมิโนและสารสื่อประสาท เป็นต้น นอกจากนี้อนุพันธ์อินโดลบางชนิดยังมีฤทธิ์ทางชีวภาพและนำไปใช้เป็นยารักษาโรคต่าง ๆ ด้วย (Hesse, 2002) ในด้านเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ได้มีการมีรายงานแนวทางการสังเคราะห์อินโดลและอนุพันธ์หลากหลายวิธี เช่น วิธีของ Modelung วิธีของ Bischler-Mohrlau วิธีของ Fischer และวิธีการปิดวงของสารกลุ่ม anilino ketone เป็นต้น (Keawin, 2005) และยังได้มีการศึกษาปฏิกิริยาต่างๆ ของอินโดลมากมาย ทั้งปฏิกิริยาออกซิเดชัน-รีดักชัน ปฏิกิริยาการแทนที่บนวงอินโดลด้วยอิเล็กโตรไฟล์ เช่น หมู่อัลคิล หมู่ออร์มิลและหมู่อะซิทิล เป็นต้น (Keawin, 2005) และหนึ่งในปฏิกิริยาที่มีการศึกษากันอย่างกว้างขวางคือปฏิกิริยาแฮโลเจเนชัน (Halogenation) ซึ่งเป็นวิธีการหนึ่งในการสังเคราะห์สารอนุพันธ์อินโดลที่มีหมู่แฮโลเจนอยู่ภายในโมเลกุลโดยเฉพาะอย่างยิ่งสารอนุพันธ์ไอโอดีนอินโดล เนื่องจากสารอนุพันธ์ไอโอดีนอินโดลเหล่านี้บางชนิดมีฤทธิ์ทางชีวภาพ เช่น สาร 5-iodoindole (1) มีฤทธิ์กำจัดไส้เดือนฝอย (nematicidal activity) (Rajasekharan et al., 2020) สาร 3-(5-iodo indole-3-yl)-2-mercapto acrylic acid (2) มีฤทธิ์ยับยั้งขั้นตอนการกระตุ้น Ca^{2+} ของ calpain-1 (inhibition of Ca^{2+} -dependent activation of calpain-1) ซึ่งมีผลในการบำบัดเนื้อเยื่ออักเสบ (Adams et al., 2012) และ สาร (7-iodo-6-methoxy-1H-indol-3-yl)-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone (3) มีฤทธิ์ในการต้านมะเร็ง (anti-cancer) (Wu et al., 2009) ดังแสดงในภาพที่ 1 เป็นต้น



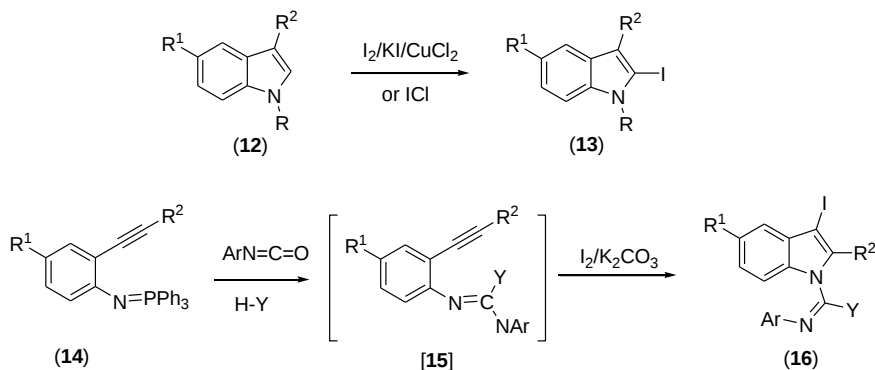
ภาพที่ 1 โครงสร้างของสาร 5-iodoindole, สาร 3-(5-iodoindole-3-yl)-2-mercapto acrylic acid และ (7-iodo-6-methoxy-1H-indol-3-yl)-(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone

สารอนุพันธ์ไอโอดีนอินโดลบางชนิดยังสามารถนำไปใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สารอนุพันธ์อินโดลที่มีความซับซ้อนขึ้น เช่น อนุพันธ์ 4-iodoindole (4) ใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สารกลุ่ม tricyclic ketone, lactone หรือ lactam (5-7) (Tidwell et al., 1994) สาร 4-iodoindole (8) ใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ indiacen B (9) ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของจุลินทรีย์ (antimicrobial) (Marsch et al., 2015) หรือกรณีของสาร 1,2,4-triazole (11) ซึ่งเป็นสารมีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดปฏิกิริยาพอลิเมอร์ไรเซชันของทิวบูลิน (tubulin polymerization inhibitor) ในกระบวนการสร้างเซลล์มะเร็ง โดยสารนี้สังเคราะห์ได้จากสาร 5-iodo-N-methylindole (10) (Zhang et al., 2007) ดังแสดงในภาพที่ 2 เป็นต้น



ภาพที่ 2 การสังเคราะห์สารอนุพันธ์อินโดลที่มีความซับซ้อนจากสารอนุพันธ์ไอโอโดอินโดล

จากงานวิจัยที่ผ่านมาเห็นได้ว่าอนุพันธ์ไอโอโดอินโดลมีความน่าสนใจและมีความสำคัญในเคมีอินทรีย์อย่างมาก จึงมีงานวิจัยมากมายได้ศึกษาและเตรียมไอโอโดอินโดลจากปฏิกิริยาต่าง ๆ ดังเช่นจากปฏิกิริยาไอโอไดเนชันด้วย I₂/KI/CuCl₂ หรือ ICl ในตัวทำละลาย CH₂Cl₂ (Hamri et al., 2012) หรือเตรียมจากปฏิกิริยาการปิดวง Aza-Wittig/iodine (Yibo et al., 2012) ของสาร alkynylphenyl iminophosphorane (14) กับสาร isocyanate และ I₂ ดังแสดงในภาพที่ 3 เป็นต้น



ภาพที่ 3 การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ไอโอโดอินโดลด้วยปฏิกิริยาไอโอไดเนชันของ I₂/KI/CuCl₂ หรือ ICl และปฏิกิริยา Aza-Wittig/iodine

2. วัตถุประสงค์การวิจัย

สารอนุพันธ์ 4,6-ไดเมทอกซีอินโดล (4,6-dimethoxyindole derivatives) เป็นอนุพันธ์อินโดลที่ได้รับความนิยมสูง เนื่องจากเป็นอนุพันธ์อินโดลที่มีอิเล็กตรอนมาก (electron rich) และสามารถทำปฏิกิริยากับสารอิเล็กโตรไฟล์ได้ง่ายและมีตำแหน่งการทำปฏิกิริยาที่แตกต่างจากอินโดลทั่วไป โดยมีรายงานการวิจัยเกี่ยวกับการสังเคราะห์และปฏิกิริยาของอนุพันธ์ชนิดนี้มากมาย เช่น การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 4,6-ไดเมทอกซีอินโดลและการศึกษาปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรไฟล์ (Black et al., 1994) ปฏิกิริยา dimerization (Black, 1993) ปฏิกิริยา formylation (Black et al., 1993) ปฏิกิริยา acylation (Black et al., 2002) ปฏิกิริยา chlorination

(Keawin and Sirithip, 2016) หรือปฏิกิริยา bromination (Keawin et al., 2011) เป็นต้น ในงานวิจัยนี้สนใจที่จะศึกษาปฏิกิริยา iodination ของสารอนุพันธ์อินโดลชนิด 4,6-dimethoxyindole และพิสูจน์เอกลักษณ์ผลิตภัณฑ์ที่ได้ รวมไปถึงศึกษาดำเนินการเข้าทำปฏิกิริยาของสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole ซึ่งการศึกษานี้จะเป็นแนวทางในการสังเคราะห์อนุพันธ์ iodo-4,6-dimethoxyindole ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์ในการสังเคราะห์สารอนุพันธ์อินโดลที่มีความซับซ้อนขึ้นต่อไป

3. วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 การทดลองทั่วไป

การตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาและการตรวจสอบความบริสุทธิ์ของสารสามารถตรวจสอบได้โดยเทคนิค Thin layer chromatography (TLC) โดย TLC ที่ใช้คือ Merck TLC aluminum sheets (silica gel 60 F254) การแยกสารให้บริสุทธิ์อาศัยเทคนิค column chromatography โดยใช้ silica gel 60 (0.063-0.2 mm) เป็น stationary phase และใช้สารละลายที่มีขั้วเหมาะสมตามที่ระบุในแต่ละการทดลองเป็น mobile phase ส่วนการหาจุดหลอมเหลว (uncorrected melting point) วัดด้วยเครื่อง Büchi 530 โดยอาศัยหลอดคะปิลลารี (capillary tube) วัดในหน่วยขององศาเซลเซียส (°C) ส่วน $^1\text{H-NMR}$ และ $^{13}\text{C-NMR}$ spectra วัดด้วยเครื่อง Bruker AVANCE 300 MHz spectrometer และค่า Chemical shift (δ) รายงานในหน่วยของ part per million (ppm) ใช้ CDCl_3 -d เป็นตัวทำละลาย ตัวย่อที่ใช้ในการอธิบาย spectra ประกอบด้วย s (singlet), d (doublet), m (multiplet) และ J (coupling constant) ในหน่วยของ Hertz (Hz)

3.2 วิธีการทำปฏิกิริยาไอโอดีนของสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole

3.2.1 ปฏิกิริยา iodination ของ 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole

(ขั้นตอนทั่วไปในการทำปฏิกิริยาไอโอดีน)

ชั่งสารอินโดล 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole, **17** (0.0876 g, 0.27 mmol) ลงในขวดก้นกลมละลายด้วยไดคลอโรมีเทน (DCM) 20 ml นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็งและชั่ง *N*-Iodosuccinimide, NIS (0.0641 g, 0.29 mmol) ลงในบีกเกอร์ละลายด้วยไดคลอโรมีเทน 10 ml นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง แล้วค่อย ๆ เติมนิส ลงไปทำปฏิกิริยาในขวดก้นกลม แล้วตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 10 นาที จากนั้นเติมน้ำ 10 ml สกัดด้วย DCM จำนวน 3 ครั้ง ๆ ละ 10 ml เก็บรวบรวมชั้นสารอินทรีย์มาล้างด้วยน้ำ 5 ครั้ง ๆ ละ 20 ml และล้างด้วยน้ำเกลือ จากนั้นเติม anhydrous Na_2SO_4 แล้วกรองเอาสารละลายนำไประเหยตัวทำละลายออกจะได้ของแข็งสีเหลือง จากนั้นทำการแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วย preparative thin layer chromatography ใช้ตัวทำละลายผสมของ ethyl acetate กับ hexane อัตราส่วน 20 : 80 เป็นตัวชะ ($R_f = 0.57$) ได้ 7-iodo-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (**21**, $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{INO}_2$) เป็นของแข็งสีขาว (0.0195 g, 16%); m.p. 143-145 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.22$ (br s, 1H, NH), 7.22-7.40 (m, 10H, ArH), 6.32 (s, 1H, H5), 3.96 (s, 3H, OCH_3) และ 3.73 (s, 3H, OCH_3) ppm และ $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.7$ และ 155.66 (2xC- OCH_3), 139.0 (Cq), 135.7 (Cq), 132.5 (Cq), 132.4 (Cq), 131.3 (2xCH), 128.5 (2xCH), 128.0 (2xCH และ Cq), 127.4 (2xCH), 127.3 (Cq), 126.1 (2xCH), 116.1 (Cq), 90.2 (C5), 57.6 และ 55.6 (2x OCH_3) ppm และยังพบสาร 7,7'-bis(4,6-dimethoxy-2,3-diphenyl)indole (**22**, $\text{C}_{44}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$) ที่ค่า $R_f = 0.45$ เป็นของแข็งสีขาว (0.0382 g, 43%); m.p. 240-250 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.03$ (br s, 1H, NH), 7.47-7.21 (m, 10H, ArH), 6.51 (s, 1H, H5), 3.85 (s, 3H, OCH_3) และ 3.81 (s, 3H, OCH_3) ppm และ $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.8$ และ 154.1 (2xC- OCH_3), 137.0 (Cq), 136.1 (Cq), 133.0 (Cq), 132.9 (Cq), 131.5 (2xCH), 128.3 (2xCH), 128.0 (2xCH), 127.3 (2xCH), 126.9 (CH), 125.8 (CH), 114.9 (Cq), 113.6 (Cq), 98.7 (C5), 90.7 (C7), 57.7 และ 55.4 (2x OCH_3) ppm

3.2.2 ปฏิกิริยา iodination ของ 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (**18**)

ทำตามขั้นตอนทั่วไปในการทำปฏิกิริยาไอโอดีนชัน โดยใช้สารอินโดล 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole, **18** (0.1033g, 0.28 mmol) ทำปฏิกิริยากับ NIS (0.783 g, 0.34 mmol) ที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 10 นาที ได้ของแข็งสีเหลือง เมื่อทำการแยกสารด้วย preparative thin layer chromatography และนำไปพิสูจน์เอกลักษณ์ด้วยเทคนิค ¹H-NMR ไม่พบผลิตภัณฑ์ไอโอดีนชันและได้สารตั้งต้นอินโดล (**18**) กลับคืนมา 82 % นอกจากนี้ยังได้ทดลองทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 2 ชั่วโมงและที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 10 นาที แต่ก็ไม่พบผลิตภัณฑ์ไอโอดีนชันเช่นกัน

3.2.3 ปฏิกิริยา iodination ของ 3-(4-bromophenyl)-7-formyl-4,6-dimethoxyindole (**19**)

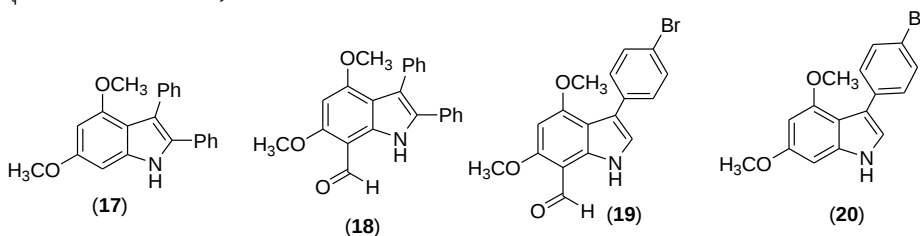
ทำตามขั้นตอนทั่วไปในการทำปฏิกิริยาไอโอดีนชัน โดยใช้สารอินโดล 3-(4-bromophenyl)-7-formyl-4,6-dimethoxyindole, **19** (0.0794 g, 0.22 mmol) ทำปฏิกิริยากับ NIS (0.0738 g, 0.30 mmol) ที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 10 นาที เมื่อทำการแยกสารด้วย preparative thin layer chromatography ใช้สารละลายผสมของ ethyl acetate กับ hexane อัตราส่วน 40 : 60 เป็นตัวชะค่า ($R_f = 0.65$) ได้สาร 2-iodo-7-formyl-3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**23**, C₁₇H₁₃BrINO₃) เป็นของแข็งสีขาว (0.0191 g, 18 %); m.p. 180-182 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.47 (br s, 1H, NH), 10.36 (s, 1H, CHO), 7.52 และ 7.32 (2d, 4H, ArH, $J = 9$ และ 9 Hz), 6.14 (s, 1H, H5), 3.99 (s, 3H, OCH₃) และ 3.83 (s, 3H, OCH₃) ppm และ ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 188.2 (CHO), 162.9 และ 159.6 (2xOCH₃), 139.4 (Cq), 134.0 (Cq), 132.6 (2xCH), 131.0 (Cq), 130.8 (Cq), 130.7 (Cq), 130.5 (2xCH), 120.9 (Cq), 103.9 (C7), 86.9 (C5), 56.4 และ 55.4 (2xOCH₃) ppm และยังพบสารอินโดลตั้งต้น 3-(4-bromophenyl)-7-formyl-4,6-dimethoxyindole, **19** จำนวน 28 % ด้วย

3.2.4 ปฏิกิริยา iodination ของ 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**20**)

ทำตามขั้นตอนทั่วไปในการทำปฏิกิริยาไอโอดีนชัน โดยใช้สารอินโดล 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole **20** (0.0925 g, 0.28 mmol) ทำปฏิกิริยากับ NIS (0.0735 g, 0.30 mmol) ที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 10 นาที เมื่อทำการแยกสารด้วย preparative thin layer chromatography ใช้สารละลายผสมของ ethyl acetate กับ hexane อัตราส่วน 40 : 60 เป็นตัวชะค่า ($R_f = 0.37$) ได้สาร 7-iodo-3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**24**, C₁₆H₁₃BrINO₂) เป็นของแข็งสีเหลือง (0.0261 g, 21 %); m.p. 184-186 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.90 (br s, 1H, NH), 8.40 (d, 1H, H2, $J = 9.0$ Hz), 7.12 (d, 2H, ArH, $J = 9.0$ Hz), 6.76 (d, 2H, ArH), 6.23 (s, 1H, H5), 3.96 (s, 3H, OCH₃) และ 3.71 (s, 3H, OCH₃) ppm และ ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 159.9 และ 154.9 (2xOCH₃), 141.8 (Cq), 140.6 (Cq), 132.5 (Cq), 131.3 (CH), 131.2 (2xCH), 130.7 (C2), 128.1 (2xCH), 126.7 (Cq), 110.0 (Cq), 87.2 (C5), 55.5 (C7), 55.7 และ 55.3 (2xOCH₃) ppm

4. ผลการวิจัยและอภิปรายผล

ในขั้นตอนแรกของการศึกษาปฏิกิริยาไอโอดีนชันเริ่มด้วยการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole **17-20** ตามวิธีการของ Black ที่เคยรายงานไว้ก่อนหน้านี้ (Black, 1993 and Keawin, 2005) โดยที่สารอนุพันธ์แต่ละตัวมีจำนวนและ/หรือตำแหน่งของหมู่แทนที่ ที่ C-2, C-3 และ C-7 แตกต่างกัน ซึ่งโครงสร้างของสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole **17-20** ดังแสดงในภาพที่ 4

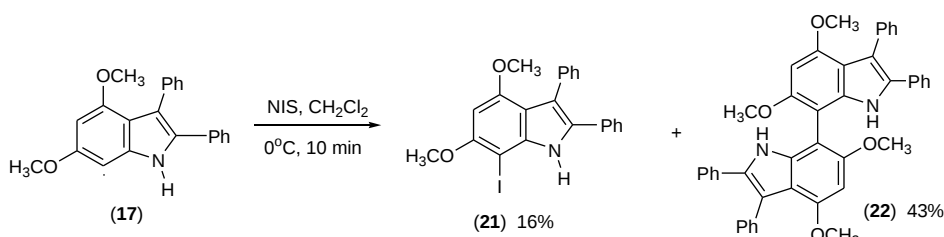


ภาพที่ 4 โครงสร้างของสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole **17-20**

เมื่อสังเคราะห์อนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole **17-20** ได้ตามต้องการแล้ว ได้นำสารเหล่านี้ไปศึกษาปฏิกิริยาไอโอดิเนชันดังนี้

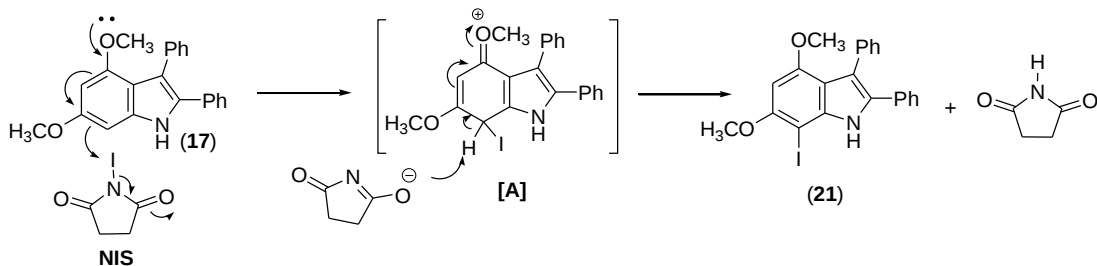
4.1. ปฏิกิริยาไอโอดิเนชันของสาร 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (**17**)

ในการศึกษาปฏิกิริยาไอโอดิเนชันของสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole ขั้นตอนแรกเริ่มจากการศึกษาปฏิกิริยาไอโอดิเนชันของ 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (**17**) ที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่บนวงอินโดลที่ตำแหน่ง C5 และ C7 โดยนำไปทำปฏิกิริยากับ *N*-iodo succinimide (NIS) ที่เป็นสารให้ไอโอดีน ในตัวทำละลายไดคลอโรมีเทน (CH_2Cl_2) ที่อุณหภูมิ 0°C เป็นเวลา 10 นาที พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ 7-ไอโอดิโนลหมายเลข **21** จำนวน 16% และยังได้สารไดเมอร์อินโดล **22** เกิดขึ้นมามีจำนวน 43% ดังแสดงในภาพที่ 5



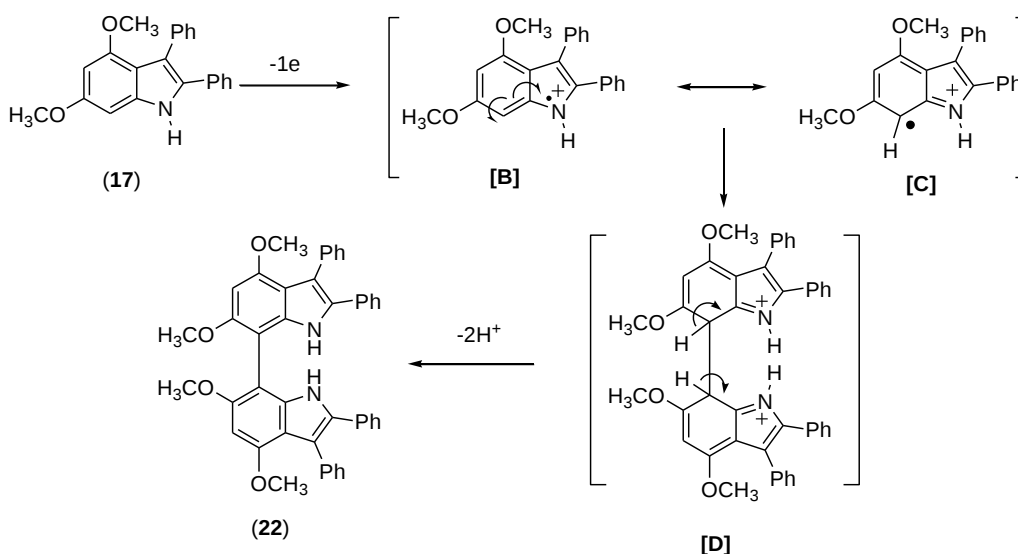
ภาพที่ 5 ปฏิกิริยาไอโอดิเนชันของสาร 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (**17**)

จากสารผลิตภัณฑ์ 7-ไอโอดิโนล **21** (ซึ่งสามารถยืนยันได้ด้วย $^1\text{H-NMR}$ และ $^{13}\text{C-NMR}$) เชื่อว่ากลไกการเกิดปฏิกิริยาไอโอดิเนชันเกิดผ่านกลไกแบบ electrophilic aromatic substitution คล้ายกับกรณีปฏิกิริยาโบรมิเนชันที่เคยรายงานก่อนหน้านี้ (Keawin et al., 2011) โดยเริ่มจากนิวคลีโอไฟล์ไดเมทอกซีอินโดลเข้าทำปฏิกิริยากับสารให้ไอโอดีน NIS ซึ่งเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ที่ตำแหน่ง C7 ได้สารมัธยันตร์ [A] จากนั้นสารมัธยันตร์ [A] เกิดขบวนการจัดโปรตรอน (H^+) เพื่อให้เกิดเป็นสารอะโรมาติก (aromatization) ได้สาร **21** ดังแสดงในภาพที่ 6



ภาพที่ 6 กลไกการเกิดปฏิกิริยาไอโอดิเนชันของสาร 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (**17**)

นอกจากผลิตภัณฑ์ไอโอดิโนล **21** แล้วยังพบว่าได้สารไดเมอร์อินโดล **22** ถึง 43% สามารถยืนยันได้ด้วย $^1\text{H-NMR}$ และ $^{13}\text{C-NMR}$ ซึ่งผลสอดคล้องกับรายงานก่อนหน้านี้ (Keawin, 2005) โดยเชื่อว่าเกิดปฏิกิริยาไดเมอร์ไรเซชันผ่านการที่อะตอมไนโตรเจนของอินโดลเกิดการสูญเสียอิเล็กตรอนหนึ่งตัวและเกิดการเคลื่อนย้ายของอิเล็กตรอนเกิดเป็นได้สารมัธยันตร์ [B] และ [C] ตามลำดับ แล้วเกิดการรวมตัวกันของสารมัธยันตร์ [C] สองตัว ได้สารมัธยันตร์ [D] ซึ่งเมื่อเกิดขบวนการจัด H^+ ก็จะทำให้เกิดเป็นสารอะโรมาติกได้สาร **22** ดังแสดงในภาพที่ 7

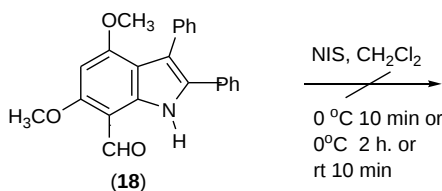


ภาพที่ 7 กลไกการเกิดปฏิกิริยาไดเมอไรเซชันของสาร 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (17)

จากผลการทดลองเห็นว่าตำแหน่ง C7 เกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยไฮโอตินอะตอมได้ แต่ไม่พบในตำแหน่ง C5 รวมไปถึงการเกิดปฏิกิริยาไดเมอไรเซชันด้วย ดังนั้นสามารถสรุปได้ว่าที่ตำแหน่ง C7 มีความสามารถในการเกิดปฏิกิริยาได้ดีกว่าที่ตำแหน่ง C5 ซึ่งสอดคล้องกับปฏิกิริยาคลอรีเนชันและปฏิกิริยาโบมีเนชันแบบเลือกสรรที่เคยรายงานไว้ก่อนหน้านี้ แต่ได้ร้อยละปริมาณของสารผลิตภัณฑ์น้อยกว่าผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยาคลอรีเนชัน (79%) และโบมีเนชัน (74%) (Keawin and Sirithip, 2016 and Keawin et al., 2011) ทั้งนี้อาจเกิดจากขนาดของอะตอมไฮโอตินมีขนาดใหญ่ มีความเกะกะ จึงเกิดปฏิกิริยาได้น้อยกว่าและเกิดสารไดเมอร์อินโดลขึ้นมาแข่งขัน นอกจากนี้เนื่องจากได้ผลิตภัณฑ์ไฮโอโดอินโดลน้อย ผู้วิจัยจึงได้ทดลองเพิ่มเวลาในการทำปฏิกิริยาและได้ทดลองเพิ่มอุณหภูมิของปฏิกิริยา แต่ไม่พบผลิตภัณฑ์ไฮโอโดอินโดล ซึ่งอาจเกิดจากปฏิกิริยาเกิดขึ้นได้ยาก มีปฏิกิริยาต่อเนื่องหรืออาจเกิดสลายตัวไปในสถานะของปฏิกิริยานี้

4.2 ปฏิกิริยาไฮโอดีเนชันของสาร 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (18)

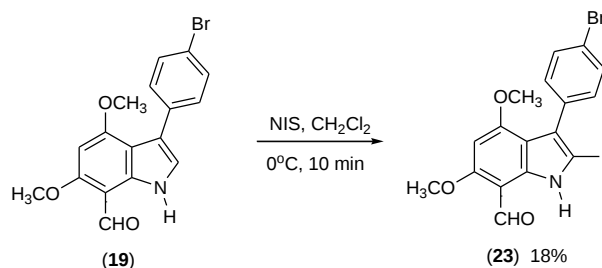
ผู้วิจัยได้ทำการทดลองต่อเนื่องจากการทดลองที่ 4.1 เพื่อพิสูจน์ว่าที่ตำแหน่ง C5 สามารถเกิดปฏิกิริยาไฮโอดีเนชันได้หรือไม่ โดยนำสาร 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (18) ที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่บนวงอินโดลที่ตำแหน่ง C5 เพียงตำแหน่งเดียว ไปทำปฏิกิริยากับ NIS ในตัวทำละลาย CH_2Cl_2 ที่อุณหภูมิ 0°C เป็นเวลา 10 นาที พบว่ามีสารตั้งต้นกลับคืนมาและไม่พบผลิตภัณฑ์ไฮโอโดอินโดล นอกจากนี้ยังได้ทดลองทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 0°C เป็นเวลา 2 ชั่วโมงและที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 10 นาที แต่ก็ไม่พบผลิตภัณฑ์ไฮโอโดอินโดลเช่นกัน ทั้งนี้ผลการทดลองที่ได้แตกต่างจากปฏิกิริยาคลอรีเนชันและปฏิกิริยาโบมีเนชัน (Keawin and Sirithip, 2016 and Keawin et al., 2011) ซึ่งพบการแทนที่ที่ตำแหน่ง C5 ได้ โดยเชื่อว่าอะตอมไฮโอตินมีขนาดใหญ่ จึงมีความเกะกะสูงกว่าอะตอมคลอรีนและโบมีนจึงเกิดปฏิกิริยาได้ยาก ด้วยเหตุนี้จึงไม่พบผลิตภัณฑ์ไฮโอโดอินโดลที่เกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง C5 เลย ดังแสดงในภาพที่ 8



ภาพที่ 8 ปฏิกิริยาไฮโอดีเนชันของสาร 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (18)

4.3 ปฏิกริยาไอโอดีนชันของสาร 3-(4-bromophenyl)-7-formyl-4,6-dimethoxyindole (19)

ในการศึกษาปฏิกริยาไอโอดีนชันลำดับถัดมาได้ทดสอบความสามารถในการเกิดปฏิกริยาไอโอดีนชันที่ตำแหน่ง C2 และ C5 ด้วยการนำสาร 3-(4-bromophenyl)-7-formyl-4,6-dimethoxyindole (19) ที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2 และ C5 ไปทำปฏิกริยากับ NIS ในตัวทำละลาย CH_2Cl_2 ที่อุณหภูมิ 0°C เป็นเวลา 10 นาที พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ 2-ไอโอดีนโดล 23 เพียงชนิดเดียวจำนวน 18% และได้สารอินโดลตั้งต้นกลับคืนมา 28 % ดังแสดงในภาพที่ 9

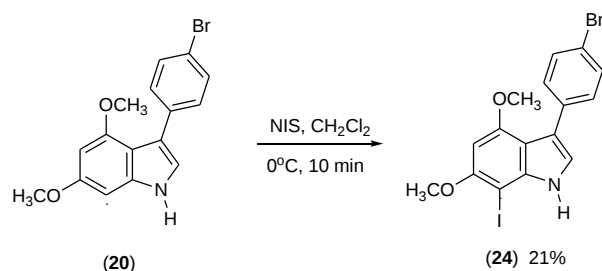


ภาพที่ 9 ปฏิกริยาไอโอดีนชันของสาร 3-(4-bromophenyl)-7-formyl-4,6-dimethoxyindole (19)

จากการทดลองพบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ 23 เพียงไอโซเมอร์เดียว (ซึ่งสามารถยืนยันได้ด้วย $^1\text{H-NMR}$ และ $^{13}\text{C-NMR}$) โดยไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง C5 หรือไดเมอร์เลย ทั้งนี้อาจเป็นผลเนื่องมาจากที่ตำแหน่ง C5 มีความเกะกะจากหมู่เมทอกซิลมากกว่าที่ตำแหน่ง C2 มาก จึงเกิดการแทนที่แบบเลือกสรรเฉพาะที่ตำแหน่ง C2 เท่านั้น ซึ่งสอดคล้องกับปฏิกริยาคอรีนชันและปฏิกริยาโบมีนชันแบบเลือกสรรที่เคยรายงานไว้ก่อนหน้านี้ แต่ปฏิกริยาไอโอดีนชันได้ร้อยละปริมาณของสารผลิตภัณฑ์น้อยกว่าผลิตภัณฑ์ของปฏิกริยาคอรีนชัน (66%) และโบมีนชัน (55%) (Keawin and Sirithip, 2016) ทั้งนี้อาจเกิดจากขนาดของอะตอมไอโอดีนชันกัน ส่วนกลไกการเกิดสาร 23 เชื่อว่าเกิดผ่านกลไกแบบ electrophilic aromatic substitution ในลักษณะเดียวกันกับปฏิกริยาไอโอดีนชันของสาร 21 ดังที่ได้นำเสนอไปแล้ว

4.4 ปฏิกริยาไอโอดีนชันของสาร 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (20)

จากทดลองปฏิกริยาไอโอดีนชันที่ผ่านมาจะเห็นได้ว่าที่ตำแหน่ง C2 และ C7 สามารถปฏิกริยาไอโอดีนชันได้ แต่ที่ตำแหน่ง C5 ไม่พบสารผลิตภัณฑ์ไอโอดีนโดล ในการทดลองนี้ได้เปรียบเทียบความว่องไวปฏิกริยาไอโอดีนชันของ C2 แข่งขันกับ C7 โดยนำสาร 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (20) ซึ่งเป็นโมเลกุลที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2, C5 และ C7 ไปทำปฏิกริยากับ NIS ในตัวทำละลาย CH_2Cl_2 ที่อุณหภูมิ 0°C 10 นาที พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ 7-ไอโอดีนโดล 24 จำนวน 21% เพียงชนิดเดียวและไม่พบสารตั้งต้นด้วย ดังแสดงในภาพที่ 10



ภาพที่ 10 ปฏิกริยาไอโอดีนชันของสาร 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (20)

จากการทดลองพบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ 24 เพียงไอโซเมอร์เดียว (ซึ่งสามารถยืนยันได้ด้วย $^1\text{H-NMR}$ และ $^{13}\text{C-NMR}$) โดยไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง C2 C5 หรือโดเมอร์เลย ซึ่งแสดงให้เห็นว่าที่ตำแหน่ง C7 มีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาไอโอดิเนชันมากกว่าที่ตำแหน่ง C2 และ C5 ซึ่งสอดคล้องกับปฏิกิริยาคลอรีเนชันแบบเลือกสรรที่เคยรายงานไว้ก่อนหน้านี้ (Keawin and Sirithip, 2016) ส่วนกลไกการเกิดสาร 24 เชื่อว่าเกิดผ่านกลไกแบบ electrophilic aromatic substitution ในลักษณะเดียวกันกับปฏิกิริยาไอโอดิเนชันของสาร 21 ดังที่ได้นำเสนอไปแล้ว

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะจากการวิจัย

โครงการวิจัยนี้ได้ศึกษาปฏิกิริยาไอโอดิเนชันของสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2, C3, C5 และ C7 ที่แตกต่างกัน พบว่าปฏิกิริยาไอโอดิเนชันโดยใช้ *N*-iodosuccinimide ใน dichloromethane ที่อุณหภูมิ 0°C ของ 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (17) ซึ่งมีตำแหน่งที่สามารถเกิดปฏิกิริยาไอโอดิเนชันได้ 2 ตำแหน่งคือที่ตำแหน่ง C5 และ C7 จะได้ผลิตภัณฑ์ 7-iodo-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (21) และยังพบสารโดเมอร์อินโดลหมายเลข 22 ด้วย แต่ปฏิกิริยาไอโอดิเนชันของ 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (18) ซึ่งมีตำแหน่งที่สามารถเกิดปฏิกิริยาไอโอดิเนชันได้ 1 ตำแหน่ง คือ ที่ตำแหน่ง C5 ไม่พบผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง C5 เลยและได้สารตั้งต้นกลับคืนมา ส่วนการศึกษาปฏิกิริยาไอโอดิเนชันของ 3-(4-bromophenyl)-7-formyl-4,6-dimethoxyindole (19) ซึ่งมีตำแหน่งที่สามารถเกิดปฏิกิริยาไอโอดิเนชันได้ 2 ตำแหน่ง คือที่ตำแหน่ง C2 และ C5 พบว่าเมื่อทำปฏิกิริยาไอโอดิเนชันจะได้ผลิตภัณฑ์ 3-(4-bromophenyl)-7-formyl-5-iodo-4,6-dimethoxyindole (23) ที่เกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง C2 นอกจากนี้ได้ทำการศึกษาปฏิกิริยาไอโอดิเนชันของ 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (20) ซึ่งเป็นโมเลกุลที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2, C5 และ C7 พบว่าได้สาร 3-(4-bromophenyl)-7-iodo-4,6-dimethoxyindole (24) เพียงชนิดเดียว เมื่อนำผลที่ได้จากปฏิกิริยาไอโอดิเนชันไปเปรียบเทียบกับผลที่ได้จากปฏิกิริยาคลอรีเนชันและโบรมิเนชัน พบว่าเกิดปฏิกิริยาแบบเลือกสรรในตำแหน่งต่าง ๆ มีแนวโน้มที่เหมือนกัน แต่ในกรณีของปฏิกิริยาไอโอดิเนชันได้ร้อยละปริมาณสารผลิตภัณฑ์น้อยกว่าของปฏิกิริยาคลอรีเนชันและโบรมิเนชัน ทั้งนี้ อาจเกิดจากขนาดของอะตอมไอโอดีนมีขนาดใหญ่ จึงมีความเกะกะและเกิดปฏิกิริยาได้น้อยกว่า

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยชิ้นนี้สามารถสำเร็จจุล่งได้ด้วยดี เนื่องมาจากความอนุเคราะห์ของภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี และภาควิชาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี คณะศิลปศาสตร์และวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏร้อยเอ็ด รวมถึงบุคคลที่เกี่ยวข้อง

เอกสารอ้างอิง

- Adams, S.E., Parr, C., Miller D.J., Allemann, R.K. and Hallett, M.B. (2012). Potent inhibition of Ca^{2+} -dependent activation of Calpain-1 by Novel Mercaptoacrylate. **Medicinal Chemistry Communications**, 3, 566-570.
- Black, D.St.C. (1993). New dimensions in indole chemistry: From ligand design to natural product. **Synlett**, 4, 246-252.
- Black, D.St.C., Bowyer, M.C., Kumar, N. and Mitchell, P.S.R. (1993). Calix[3]indoles, new macrocyclic Tris(indolyl)methylene compounds with 2,7-linkages. **Journal of Chemical Society, Chemical Communication**, 10, 819-821.

- Black, D.St.C., Bowyer, M.C., Catalano, M.M., Ivory, A.J., Keller, P.A., Kumar, N. and Nugent, S.J. (1994). Substitution, oxidation and addition reactions at C-7 of activated Indoles. **Tetrahedron**, 50, 10497-10508.
- Black, D.St.C., Kumar, N. and Mitchell, P.S.R. (2002). Synthesis of pyrroloquinolines as indole analogues of flavonols. **Journal of Organic Chemistry**, 67, 2464-2473.
- Hamri, S., Rodriguez, J., Basset, J., Guillaumet, G. and Pujol, M.D. (2012). A convenient iodination of indoles and derivatives. **Tetrahedron**, 68, 6269-6275.
- Hesse, M. (2002). **Alkaloids nature's curse or blessing?**. Zürich: Wiley-VCH.
- Keawin, T. (2005). **Synthesis of endoperoxide of anthracene derivatives and their biological activities and chemistry of 4,6-dimethoxyindole derivatives photooxidation and nitration**. Doctoral Dissertation. Bangkok: Mahidol University.
- Keawin, T., Kotchapradist, P., Promarak, V., Saengsuwan, S., Sudyoadsuk, T. and Jungsuttiwong, S. (2011). Selective bromination of 4,6-dimethoxyindole derivatives. **Journal of Science and Technology, Ubon Ratchathani University**, 13, 24-32.
- Keawin, T. and Sirithip, K. (2016). Chlorination of 4,6-dimethoxyindole derivatives. **Journal of Science and Technology, Ubon Ratchathani University**, 18, 39-49.
- Marsch, N., Jones, P.G. and Lindel, T. (2015). SmI₂-mediated dimerization of indolylbutenones and synthesis of the myxobacterial natural product indiacen B. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, 11, 1700–1706.
- Rajasekharan, S.K., Kim, S., Kim, J.C. and Lee, J. (2020). Nematicidal Activity of 5-iodoindole against root-knot nematodes. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, 163, 76-83.
- Tidwell, J.H., Peat, A.J. and Buchwald, S.L. (1994). Synthesis and reactions of 3-(bromomethyl)-1-carbethoxy-4-iodoindole: The preparation of 3,4-differentially substituted indoles. **Journal of Organic Chemistry**, 59, 7164-7168.
- Wu, Y.S., Coumar, M.S., Chang, J.Y., Sun, H.Y., Kuo, F.M., Kuo, C.C., Chen, Y.J., Chang, C.Y., Hsiao, C.L., Liou, J.P., Chen, C.P., Yao, H.T., Chiang, Y.K., Tan, U.K., Chen, C.T., Chu, C.Y., Wu, S.Y., Yeh, T.K., Lin, C.Y. and Hsieh, H.P. (2009). Synthesis and evaluation of 3-aryloxyindoles as anticancer agents: metabolite approach. **Journal of Medicinal Chemistry**, 52, 4941-4945.
- Zhang, Q., Peng, Y., Wang, X.I., Keenan, S.M., Arora, S. and Welsh, W.J. (2007). Highly potent triazole-based tubulin polymerization inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, 50, 749-754.