

ปฏิกิริยาโบรมิเนชันแบบเลือกสรรของสารอนุพันธ์ 4,6-ไดเมทอกซีอินโดล

Selective Bromination of 4, 6-Dimethoxyindole Derivatives

ทินกร แก้วอินทร์* ปาลิตา คชประดิษฐ์ วณิช พรอมารักษ์ สายันต์ แสงสุวรรณ,
ทวีศักดิ์ สูดยอดสุข และศิริพร จึงสุทริวงษ์
ศูนย์อิเล็กทรอนิกส์สารอินทรีย์และพอลิเมอร์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์
มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี 34190
*Email: tinnagon_ubu@yahoo.com

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสารอนุพันธ์ 4,6-ไดเมทอกซีอินโดลด้วย เอ็น-โบรมอสัคซิไมด์ ในตัวทำละลายไดคลอโรมีเทนที่อุณหภูมิ 0 °C พบว่าปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร 4,6-ไดเมทอกซี-2,3-ไดฟีนิลอินโดลที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C5 และ C7 และสาร 7-ฟอร์มิล-4,6-ไดเมทอกซี-2,3-ไดฟีนิลอินโดลที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C5 ได้ผลิตภัณฑ์เป็น 7-โบรมอินโดล และ 5-โบรมอินโดล ตามลำดับ ส่วนปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร 3-(4-โบรมอฟีนิล)-4,6-ไดเมทอกซีอินโดลที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2, C5 และ C7 ได้ผลิตภัณฑ์เป็น 2,7-ไดโบรมอินโดล ส่วนการทดลองทำปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร 4,6-ไดเมทอกซีอินโดลและ 2-(4-โบรมอฟีนิล)-4,6-ไดเมทอกซีอินโดลที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C3, C5 และ C7 ไม่พบสารผลิตภัณฑ์โบรมอินโดล

คำสำคัญ : ปฏิกิริยาโบรมิเนชัน 4,6-ไดเมทอกซีอินโดล

Abstract

This research studies the bromination of 4,6-dimethoxyindole with *N*-bromosuccinimide in dichloromethane at 0 °C. The bromination of 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole without substituents at C5 and C7 and 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole without substituents at C5 gave 5-bromo and 7-bromoindoles as products respectively. The bromination of 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole without substituents at C2, C5 and C7 gave the desired 2,7-dibromoindole product. Attempts to brominate 4,6-dimethoxyindole and 2-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole without substituents at C3, C5 and C7 were unsuccessful.

Keywords: bromination reaction, 4,6-dimethoxyindole

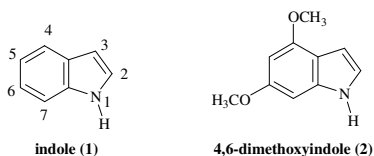
1. บทนำ

อินโดล (indole, 1) เป็นสารอินทรีย์ประเภทเฮเทอโรอะโรมาติกชนิดหนึ่งที่มีความสำคัญมากต่อสิ่งมีชีวิต [1] เช่น กรดอะมิโน tryptophan ซึ่งเป็นหน่วยย่อยพื้นฐานของโปรตีนที่จำเป็นของสิ่งมีชีวิตและสาร auxin เป็นฮอร์โมนที่สำคัญต่อการเจริญเติบโตของพืช เป็นต้น นอกจากนี้สารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพและยาในปัจจุบันบางชนิดยังเป็นสารอนุพันธ์อินโดลด้วย [2] เช่น สาร psilocybin เป็นสารที่พบในเห็ดซึ่งมีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system, CNS), สาร serotonin ซึ่งทำหน้าที่ส่ง

ข้อมูลต่าง ๆ ในสมองทำให้รู้สึกอารมณ์ดี แต่ถ้าขาดจะทำให้คนซึมเศร้า สาร vincristine เป็นยาที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) หรือสาร indomethacin ที่ใช้เป็นยารักษาผู้ป่วยโรคปวดข้อรูมาตอย (rheumatoid arthritis) เป็นต้น จากประโยชน์ที่มากมายของอนุพันธ์อินโดลทำให้นักวิทยาศาสตร์หลายกลุ่มวิจัยได้เสนอแนวทางการสังเคราะห์อินโดล ได้แก่ วิธีของ Fischer [3], วิธีของ Bischler-Möhlau [4], วิธีของ Madelung [5, 6] และวิธีการปิดวงของสาร anilino ketones [7] เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาคูณสมบัติทางเคมีของอินโดล เช่น

ปฏิกิริยารีดักชัน [8, 9], ปฏิกิริยาออกซิเดชัน [10-12] และปฏิกิริยากับอิเล็กโทรไฟล์ [13-15] เป็นต้น

David StC. Black และคณะเป็นกลุ่มวิจัยหนึ่งที่สนใจศึกษาสมบัติทางเคมีของสารอนุพันธ์อินโดล โดยกลุ่มวิจัยนี้ได้ศึกษาความสามารถในการเกิดปฏิกิริยาต่าง ๆ ของสารอนุพันธ์อินโดลที่มีหมู่เมทอกซิล (methoxy group, -OCH₃) ที่อะตอมคาร์บอนตำแหน่งที่ 4 (C4) และตำแหน่งที่ 6 (C6) หรือที่เรียกว่า 4,6-ไดเมทอกซีอินโดล (4,6-dimethoxy indole, 2)



รูปที่ 1 สาร indole (1) และสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxy indole (2)

จากการศึกษาพบว่า สาร 4,6-dimethoxyindole มีหมู่แทนที่อยู่คาร์บอนตำแหน่งที่ 2 (C2) และ 3 (C3) จะเกิดปฏิกิริยาแทนที่แบบเลือกสรรที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 7 (C7) โดยไม่พบการแทนที่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 5 (C5) เลย เช่น การศึกษาสาร 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole ซึ่งเป็น 4,6-dimethoxyindole ที่มีหมู่ phenyl แทนที่ในตำแหน่ง C2 และ C3 เมื่อนำไปทำปฏิกิริยา electrophilic aromatic substitution, Michael addition และ dimerization reaction [16-18] จะได้ผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากปฏิกิริยาแทนที่ที่ตำแหน่ง C7 เท่านั้น นอกจากนี้ยังพบว่าปฏิกิริยา formylation [19, 20] และ acylation [21, 22] ของสารอนุพันธ์ 3-aryl-4,6-dimethoxyindole ที่มีหมู่ aryl แทนที่ที่ตำแหน่ง C3 จะเกิดสารผลิตภัณฑ์เป็น 7-substituted indole มากกว่า 2-substituted indole

จากการศึกษาวิจัยสมบัติทางเคมีของสาร 4,6-dimethoxyindole ที่ผ่านมายังมิได้มีรายงานการศึกษาปฏิกิริยาโบรมิเนชัน (bromination) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่สำคัญในสังเคราะห์สาร bromo-substituted-4,6-dimethoxy indole โดยสารผลิตภัณฑ์ชนิดนี้สามารถนำไปปรับเปลี่ยนเป็นอนุพันธ์อินโดลที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพชนิดต่าง ๆ ได้ง่าย ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงสนใจศึกษาปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole

2. วัสดุอุปกรณ์และวิธีดำเนินการวิจัย

2.1 การทดลองทั่วไป

¹H-NMR และ ¹³C-NMR spectra วัดด้วยเครื่อง Bruker AVANCE 300 MHz spectrometer และค่า Chemical shift (δ) รายงานในหน่วยของ part per million (ppm) ใช้ CDCl₃-d เป็นตัวทำละลาย ตัวย่อที่ใช้ในการอธิบาย spectra ประกอบด้วย s (singlet), d (doublet), m (multiplet) และ *J* (coupling constant) ในหน่วยของ Hertz (Hz) ในส่วนของ Infrared spectra วัดด้วยเครื่อง Perkin-Elmer FT-IR spectroscopy Spectrum RXI โดยใช้เทคนิคอัดเม็ด KBr ในกรณีนี้ที่สารตัวอย่างเป็นของแข็ง ส่วนค่า absorption maxima รายงานในหน่วยของ wave number (cm⁻¹) ในการตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาและการตรวจสอบความบริสุทธิ์ของสารสามารถตรวจสอบได้โดยเทคนิค Thin layer chromatography (TLC) โดย TLC ที่ใช้คือ Merck TLC aluminum sheets (silica gel 60 F254) ในการแยกสารให้บริสุทธิ์จะอาศัยเทคนิค column chromatography โดยใช้ silica gel 60 (0.063-0.2 mm) เป็น stationary phase และใช้สารละลายที่มีขั้วเหมาะสมตามทีระบุในแต่ละการทดลองเป็น mobile phase ส่วนการหาจุดหลอมเหลว (uncorrected melting point) วัดด้วยเครื่อง Büchi 530 โดยอาศัยหลอดคะปิลลารี (capillary tube) วัดในหน่วยขององศาเซลเซียส (°C)

2.2 วิธีการสังเคราะห์และปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole

2.2.1 การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (4) [7]

ซึ่งสาร 3,5-dimethoxyaniline (3, 4.01 g, 26.18 mmol) และ benzoin (5.56 g, 26.18 mmol) ลงในขวดกันกลมแล้วให้ความร้อนที่ 140 °C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง จะได้ของแข็งสีเหลือง หลังจากทิ้งไว้ให้เย็นเติม glacial acetic acid (20 mL) และ aniline (2.44 g, 26.18 mmol) แล้วให้ความร้อนอีกครั้งที่อุณหภูมิ 140 °C เป็นเวลา 12 ชั่วโมงทิ้งไว้ให้เย็น นำไปกรองและล้างด้วย 60% methanol จะได้ตะกอนสีขาวของ 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (4, 6.64 g, 77%), C₂₂H₁₉NO₂: mp 243-244 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (br s, 1H, NH), 7.41-7.19 (m, 10H, PhH), 6.52 (d, 1H, H7, *J*=1.9 Hz), 6.22 (d, 1H, H5, *J*=1.9 Hz), 3.86 และ 3.68 (2s, 6H, 2 x OCH₃); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 157.7 และ 155.2 (2 x C-OCH₃), 137.4, 135.9, 131.9 และ

131.8 (4 x Cq), 131.4, 128.4, 127.7 และ 127.2 (8 x CH), 126.8 (CH), 125.8 (CH), 115.0 (Cq), 113.0 (Cq), 99.7 (C3), 92.5 (C7), 86.5 (C5), 55.6 และ 55.1 (2 x OCH₃); IR (KBr): V_{\max} 3340, 1604, 1589, 1451, 1196, 1147, 1127, 702 cm⁻¹; EIMS: m/z (relative intensity) 330 ([M+1]⁺, 24), 329 (M⁺, 100), 315 (17), 314 (70), 283 (32), 271 (36), 242 (22)

2.2.2 ปฏิกริยาโบรมิเนชันของ 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole

ซึ่ง 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (4, 105.4 mg, 0.31 mmol) ใส่ในขวดก้นกลมขนาด 100 mL เติมไดคลอโรมีเทน 20 mL เติม *N*-bromosuccinimide (69.8 mg, 0.38 mmol) ทำปฏิกริยาที่อุณหภูมิ 0 °C แล้วคนให้สารละลายเข้ากันเป็นเวลา 10 นาที หลังจากนั้นเติมน้ำ 10 mL และสกัดด้วยไดคลอโรมีเทน 20 mL แยกเก็บชั้นสารประกอบอินทรีย์ แล้วนำชั้นสารประกอบอินทรีย์มาล้างด้วยน้ำ 5 ครั้ง ครั้งละ 30 mL เก็บรวบรวมชั้นสารประกอบอินทรีย์ ล้างด้วยน้ำเกลือ จากนั้นเติม anhydrous Na₂SO₄ แล้วกรองเอาของแข็งออก นำไประเหยตัวทำละลายออกได้ของแข็งสีเหลืองทำการแยกสารให้บริสุทธิ์โดยใช้วิธี preparative thin layer chromatography ซึ่งใช้สารละลายผสมของ ethyl acetate กับ hexane อัตราส่วน 20 : 80 เป็น mobile phase ได้ของแข็งสีขาวของ 7-bromo-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (5, 102.8 mg, 74%), C₂₅H₂₈BrNO₂: m.p. 149-153 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.28 (br s, 1H, NH), 7.40-7.27 (m, 10H, ArH), 6.34 (s, 1H, H5), 3.98 และ 3.72 (2s, 6H, 2 x OCH₃); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 154.4 และ 152.8 (2 x C-OCH₃), 136.2 (Cq), 131.4 (2 x Cq), 128.6 (4 x CH), 128.1 (2 x CH), 127.4 (4 x CH), 126.2 (Cq), 115.8 (Cq), 114.1 (Cq), 90.7 (C5), 84.7 (C7), 57.6 และ 55.7 (2 x OCH₃); IR (KBr): V_{\max} 3373, 3052, 2925, 2835, 1623, 1556, 1508, 1463, 1339, 1258, 1142, 1082, 989, 777, 694 cm⁻¹

2.2.3 การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole [23]

เตรียมสารละลายของ phosphorylchloride (0.37 mL, 4.00 mmol) ใน *N,N*-dimethylformamide (4 mL) แล้วนำไปแช่เย็น จากนั้นเติมสารละลายแช่เย็นของ 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (4, 1.32 g, 4.00 mmol) ใน *N,N*-dimethylformamide (4 mL) แล้วคนให้

สารละลายเข้ากันที่ 0 °C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นเติมสารละลาย 10% sodium hydroxide จนกระทั่งสารละลายมีฤทธิ์เป็นเบส แล้วสกัดด้วยไดคลอโรมีเทน 20 mL แยกเก็บชั้นสารประกอบอินทรีย์ จากนั้นนำชั้นสารประกอบอินทรีย์มาสกัดซ้ำด้วยน้ำ 3 ครั้ง ครั้งละ 30 mL เก็บรวบรวมชั้นสารประกอบอินทรีย์ แล้วล้างด้วยน้ำเกลือ จากนั้นเติม anhydrous Na₂SO₄ แล้วกรองเอาของแข็งออก นำไประเหยตัวทำละลายออกได้ของแข็งสีเหลืองทำการแยกสารให้บริสุทธิ์โดยใช้วิธี column chromatography ซึ่งใช้สารละลายผสมของ dichloromethane กับ hexane อัตราส่วน 50:50 เป็น mobile phase ได้ของแข็งสีเหลืองของ 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (6, 1.24 g, 87%), C₂₃H₁₉NO₃: mp 181-183 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.60 (br s, 1H, NH), 10.41 (s, 1H, CHO), 7.38-7.19 (m, 10H, PhH), 6.15 (s, 1H, H5), 3.99 และ 3.81 (2s, 6H, 2 x OCH₃); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 188.2 (CHO), 162.8 และ 161.4 (2 x C-OCH₃), 136.7, 135.4, 133.2 และ 132.2 (4 x Cq), 131.2, 128.4, 127.8 และ 127.4 (8 x CH), 127.2 (CH), 126.1 (CH), 114.4 (Cq), 112.7 (Cq), 104.2 (Cq), 86.9 (C5), 56.3 และ 55.3 (2 x OCH₃); IR (KBr): V_{\max} 3412, 3302, 1628, 1599, 1251, 1223, 1129, 992, 765, 697 cm⁻¹; EIMS: m/z (relative intensity) 358 ([M+1]⁺, 26), 357 (M⁺, 100), 343 (11), 342 (45), 314 (30), 286 (12), 271 (10), 242 (30)

2.2.4 ปฏิกริยาโบรมิเนชันของ 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole

ซึ่งสาร 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (6, 100.0 mg, 0.27 mmol) ใส่ในขวดก้นกลมขนาด 100 mL เติมไดคลอโรมีเทน 20 mL เติม *N*-bromosuccinimide (57.3 g, 0.32 mmol) ทำปฏิกริยาที่อุณหภูมิ 0 °C แล้วคนให้สารละลายเข้ากันเป็นเวลา 10 นาที หลังจากนั้นเติมน้ำ 10 mL และสกัดด้วยไดคลอโรมีเทน 20 mL แยกเก็บชั้นสารประกอบอินทรีย์ จากนั้นนำชั้นสารประกอบอินทรีย์มาล้างด้วยน้ำ 5 ครั้ง ครั้งละ 30 mL เก็บรวบรวมชั้นสารประกอบอินทรีย์ ล้างด้วยน้ำเกลือ จากนั้นเติม anhydrous Na₂SO₄ แล้วกรองเอาของแข็งออก นำไประเหยตัวทำละลายออกได้ของแข็งสีเหลืองทำการแยกสารให้บริสุทธิ์โดยใช้วิธี preparative thin layer chromatography ซึ่งใช้สารละลายผสมของ ethyl acetate กับ hexane อัตราส่วน 20:80 เป็น mobile phase ได้

ของแข็งสีเหลืองของ 5-bromo-7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenyl indole (**7**, 28.4 mg, 22%), $C_{26}H_{28}BrNO_3$: m.p. 168-172 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 10.57 (br s, 1H, NH), 10.46 (s, 1H, CHO), 7.44-7.27 (m, 10H, ArH), 4.07 และ 3.26 (2s, 6H, 2 x OCH_3); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 190.0 (CHO), 159.0 และ 158.1 (2 x $C-OCH_3$), 136.1 (Cq), 134.23 (Cq), 131.3 (4 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.2 (4 x CH), 120.5 (Cq), 113.7 (Cq), 111.5 (Cq), 104.3 (Cq), 64.5 และ 61.7 (2 x OCH_3); IR (KBr): V_{max} 3410, 2955, 2925, 2858, 1724, 1649, 1593, 1563, 1459, 1377, 1291, 1227, 1075, 918, 851, 698 cm^{-1} และได้สารตั้งต้น **6** กลับคืนมา (48.5 mg, 49%)

2.2.5 การสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**8**) และ 2-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**9**) [24]

ซึ่ง 3,5-dimethoxyphenylamine (**3**, 1.00 g, 6.54 mmol), 2-bromo-1-*p*-tolylethanone (2.00 g, 6.82 mmol) และ sodium hydrogen carbonate (0.55 g, 6.54 mmol) ลงในขวดก้นกลมขนาด 100 mL จากนั้นเติม 2-propanol 45 mL ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิรีฟลักซ์ (reflux) แล้วคนให้สารละลายเข้ากันเป็นเวลา 16 ชั่วโมง หลังจากนั้นเติมน้ำ 10 mL และสกัดด้วยไดคลอโรมีเทน 20 mL แยกเก็บชั้นสารประกอบอินทรีย์ จากนั้นนำชั้นสารประกอบอินทรีย์มาล้างด้วยน้ำ 3 ครั้ง ครั้งละ 30 mL เก็บรวบรวมชั้นสารประกอบอินทรีย์ แล้วล้างด้วยน้ำเกลือ จากนั้นเติม anhydrous Na_2SO_4 แล้วกรองเอาของแข็งออก นำไประเหยตัวทำละลายออก ได้ของแข็งสีเหลือง ทำการแยกสารให้บริสุทธิ์โดยใช้วิธี column chromatography ซึ่งใช้สารละลายผสมของ ethyl acetate กับ hexane อัตราส่วน 30:70 เป็น mobile phase ได้ของแข็งสีขาวของ 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**8**, 0.63 g, 29%), $C_{17}H_{18}BrNO_2$: m.p. 188-189 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (br s, 1H, NH), 7.47 (s, 4H, ArH), 6.99 (d, 1H, H2, $J=2.6$ Hz), 6.50 (d, 1H, H7, $J=1.5$ Hz), 6.26 (d, 1H, H5, $J=1.5$ Hz), 3.85 และ 3.80 (2s, 6H, 2 x OCH_3); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.7 และ 154.7 (2 x $C-OCH_3$), 138.3 (Cq), 134.9 (Cq), 130.9 และ 130.5 (4 x CH), 120.3 (C2), 119.6, 117.9 และ 110.0 (3 x Cq), 92.3 (C7), 86.8 (C5), 55.6 และ 55.0 (2 x OCH_3); IR (KBr): V_{max} 3343, 3000, 2933, 2836, 1631,

1590, 1541, 1332, 1207, 1049, 930, 833, 788, 516 cm^{-1} ; EIMS: m/z (relative intensity) 334 ($[M+2]^+$, 14), 333 ($[M+1]^+$, 74), 332 (M^+ , 19), 331 ($[M-1]^+$, 74), 318 (16), 316 (16), 238 (23), 237 (100), 194 (19) และได้ของแข็งสีขาวของ 2-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**9**, 0.59 g, 27%), $C_{17}H_{18}BrNO_2$: m.p. 134-135 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.17 (br s, 1H, NH), 7.53-7.42 (m, 4H, ArH), 6.84 (d, 1H, H3, $J=1.9$ Hz), 6.49 (d, 1H, H7, $J=1.5$ Hz), 6.24 (d, 1H, H5, $J=1.5$ Hz), 3.84 และ 3.39 (2s, 6H, 2 x OCH_3); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 158.1 และ 153.7 (2 x $C-OCH_3$), 138.2 (Cq), 133.8 (Cq), 133.8 (2 x CH), 131.4 (Cq), 125.8 (2 x CH), 120.5 (Cq), 114.5 (Cq), 97.8 (C3), 92.1 (C7), 86.7 (C5), 55.6 และ 55.3 (2 x OCH_3); IR (KBr): V_{max} 3343, 3000, 2933, 2835, 1627, 1586, 1541, 1481, 1451, 1280, 1142 1034, 833, 795 cm^{-1} ; EIMS: m/z (relative intensity) 334 ($[M+2]^+$, 20), 333 ($[M+1]^+$, 100), 332 (M^+ , 21), 331 ($[M-1]^+$, 99), 318 (46), 316 (51), 290 (22), 288 (20), 273 (20)

2.2.6 ปฏิกิริยาโบรมิเนชันของ 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole

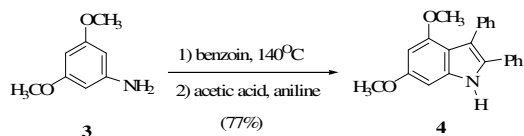
ซึ่ง 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**8**, 100.0 mg, 0.30 mmol) ใส่ในขวดก้นกลมขนาด 100 mL เติมไดคลอโรมีเทน 20 mL เติม *N*-bromosuccinimide (64.1 mg, 0.36 mmol) ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 0 °C แล้วคนให้สารละลายเข้ากันเป็นเวลา 10 นาที หลังจากนั้นเติมน้ำ 10 mL และสกัดด้วยไดคลอโรมีเทน 20 mL แยกเก็บชั้นสารประกอบอินทรีย์ จากนั้นนำชั้นสารประกอบอินทรีย์มาล้างด้วยน้ำ 5 ครั้ง ครั้งละ 30 mL เก็บรวบรวมชั้นสารประกอบอินทรีย์ ล้างด้วยน้ำเกลือ จากนั้นเติม anhydrous Na_2SO_4 แล้วกรองเอาของแข็งออก นำไประเหยตัวทำละลายออกได้ของแข็งสีเหลืองทำการแยกสารให้บริสุทธิ์โดยใช้วิธี preparative thin layer chromatography ซึ่งใช้สารละลายผสมของ ethyl acetate กับ hexane อัตราส่วน 20:80 เป็น mobile phase ได้ของแข็งสีขาวของ 2,7-dibromo-3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**10**, 25.0 mg, 17%), $C_{17}H_{15}Br_3NO_2$: m.p. 162-165 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.28 (br s, 1H, NH), 7.28 (s, 4H, ArH), 6.34 (s, 1H, H5) 3.78 และ 3.76 (2s, 6H, 2 x OCH_3); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 153.1 (2 x $C-OCH_3$), 132.5 (Cq), 132.7 (Cq),

130.4 (2 x CH), 120.9 (Cq), 117.0 (Cq), 112.3 (Cq), 105.7 (Cq), 90.8 (C5), 84.3 (Cq), 57.5 และ 55.5 (2 x OCH₃); IR (KBr): V_{max} 3417, 2963, 2933, 1623, 1560, 1508, 1459, 1328, 1135, 1082, 825, 717, 627 cm⁻¹ และได้สารตั้งต้น **8** กลับคืนมา (21.0 mg, 21%)

3. ผลการวิจัย

3.1 ปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole

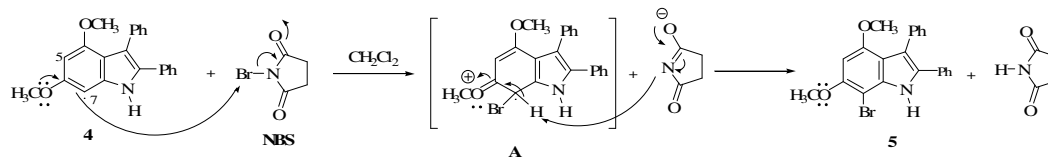
ในการศึกษาปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole ขั้นตอนแรกได้สังเคราะห์สาร 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (**4**) ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2 และ C3 ตามวิธีการสังเคราะห์ของ David StC. Black โดยใช้ปฏิกิริยาการควบแน่น (condensation reaction) ระหว่าง 3,5-dimethoxyaniline (**3**) กับ benzoin ที่อุณหภูมิสูงในสภาวะกรด ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 การสังเคราะห์สาร 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (**4**)

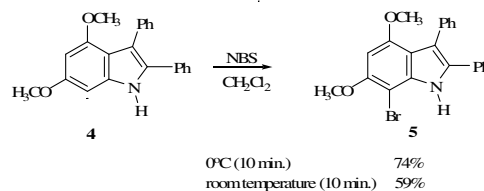
จากการสังเคราะห์พบว่าได้สาร **4** ในปริมาณ 77% และผลการวิเคราะห์โครงสร้างสาร **4** สอดคล้องกับรายงานการวิจัยของ David StC. Black [7] ที่เคยรายงานไว้ก่อนหน้านี้

จากนั้นได้นำสาร **4** ที่สังเคราะห์ได้ไปศึกษาปฏิกิริยาโบรมิเนชันโดยใช้ N-bromosuccinimide (NBS) เป็นสารให้โบรมีน ในตัวทำละลายไดคลอโรมีเทน (CH₂Cl₂) ที่



รูปที่ 4 กลไกการเกิดปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (**4**)

อุณหภูมิ 0 °C และที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 10 นาที ดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 ปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (**4**)

จากการทดลองพบว่า ทั้งที่สภาวะอุณหภูมิ 0 °C และที่อุณหภูมิห้องจะได้สารผลิตภัณฑ์ 7-bromo-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (**5**) เพียงไอโซเมอร์เดียว โดยไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง C5 เลย ทั้งนี้ น่าจะเป็นผลเนื่องมาจากที่ตำแหน่ง C7 มีความเกะกะ (steric effect) จากหมู่เมทอกซิลน้อยกว่าที่ตำแหน่ง C5 นอกจากนี้ยังพบว่าที่สภาวะอุณหภูมิ 0 °C จะได้สาร **5** ในปริมาณที่มากกว่าที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลมาจากสารผลิตภัณฑ์ **5** เกิดการสลายตัวได้ที่อุณหภูมิห้องซึ่งสามารถยืนยันได้ด้วย ¹H-NMR ดังนั้นการศึกษาปฏิกิริยาโบรมิเนชันขั้นตอนต่อไปจึงทำการทดลองที่สภาวะอุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 10 นาที

กลไกการเกิดปฏิกิริยาโบรมิเนชันเชื่อว่าเกิดผ่านกลไกแบบ electrophilic aromatic substitution เริ่มจากนิวคลีโอไฟล์ไดเมทอกซีอินโดลเข้าทำปฏิกิริยากับสารให้โบรมีน N-bromosuccinimide โดยเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ที่ตำแหน่ง C7 ได้สารมัธยันตร์ **A** จากนั้นสารมัธยันตร์ **A** จะเกิดขบวนการขจัดโปรตรอน (H⁺) ทำให้เกิดสารอะโรมาติก (aromatization) ได้สาร **5** ดังรูปที่ 4

3.2 ปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (6)

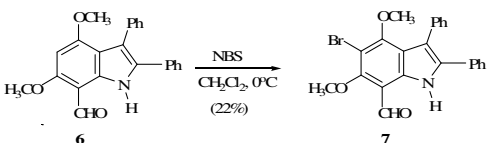
จากปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร **4** ซึ่งเป็นสาร 4,6-dimethoxyindole ที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C5 และ C7 พบว่าเกิดปฏิกิริยาการแทนที่แบบเลือกสรรด้วยโบรมีนอะตอมเฉพาะที่ตำแหน่ง C7 โดยไม่พบการแทนที่ที่ตำแหน่ง C5 เลย จึงทำให้เกิดข้อสงสัยว่าที่ตำแหน่ง C5 จะมีความสามารถในการเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยโบรมีนอะตอมได้หรือไม่ ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาสาร 4,6-dimethoxyindole ที่ปราศจากหมู่แทนที่เฉพาะที่ตำแหน่ง C5 เท่านั้น โดยสังเคราะห์สาร 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (**6**) ผ่านปฏิกิริยา Vilsmeier-Haack ของสาร **4** ด้วย phosphorylchloride (POCl_3) ใน *N,N*-dimethylformamide (DMF) ดังรูปที่ 5.



รูปที่ 5 การสังเคราะห์สาร 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (**6**)

จากการสังเคราะห์พบว่าได้สาร **6** ในปริมาณ 87% และผลการวิเคราะห์โครงสร้างสาร **6** สอดคล้องกับรายงานการวิจัยของ David StC. Black [23] ที่เคยรายงานไว้ก่อนหน้านี้

เมื่อนำสาร **6** ที่สังเคราะห์ได้ไปทำปฏิกิริยากับ *N*-bromosuccinimide ในไดคลอโรมีเทนที่อุณหภูมิ 0°C เป็นเวลา 10 นาที พบว่าได้สาร 5-bromo-7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (**7**) ซึ่งเกิดจากการแทนที่ด้วยโบรมีนอะตอมที่ตำแหน่ง C5 ในปริมาณ 22% และได้สารตั้งต้น **6** กลับคืนมาในปริมาณ 49% ดังรูปที่ 6.



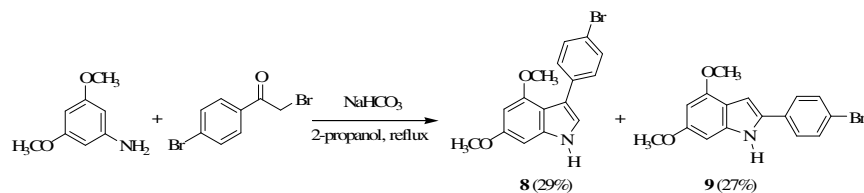
รูปที่ 6 ปฏิกิริยาโบรมิเนชันของ 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenyl indole (**6**)

จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าที่ตำแหน่ง C5 ก็สามารถเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยโบรมีนอะตอมได้เช่นกัน อย่างไรก็ตามพบสารผลิตภัณฑ์ **7** เพียง 22% เท่านั้น ทั้งนี้จะเป็นผลเนื่องมาจากที่ตำแหน่ง C5 มีความเกาะสูงจึงเกิดปฏิกิริยาไดยาก ส่งผลให้ได้สารผลิตภัณฑ์ในปริมาณน้อย ส่วนกลไกการเกิดสาร **7** เชื่อว่าเกิดผ่านกลไกแบบ electrophilic aromatic substitution ในลักษณะเดียวกันกับปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร **4** ดังที่ได้นำเสนอไปแล้ว

จากผลการศึกษาปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร **4** และสาร **7** เป็นเหตุให้เชื่อว่าปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร 4,6-dimethoxyindole สามารถเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ได้ทั้งที่ตำแหน่ง C5 และ C7 แต่ที่ตำแหน่ง C7 จะมีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาโบรมิเนชันสูงกว่าที่ตำแหน่ง C5 ทั้งนี้ น่าจะเป็นผลของความเกาะจากหมู่เมทอกซิล

3.3 ปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (8)

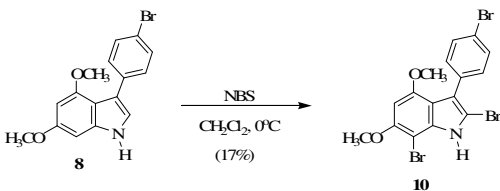
จากการศึกษาค้นคว้าเอกสารอ้างอิงที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาของอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole กับอิเล็กโตรไฟล์ต่าง ๆ เช่นปฏิกิริยา formylation [19] และ acylation [22] พบว่าแนวโน้มของความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่ง C7 สูงกว่าที่ตำแหน่ง C2 และ C5 ตามลำดับ ทั้งนี้ น่าจะเป็นผลเนื่องมาจากคาร์บอนที่ตำแหน่ง C7 ได้รับความอิทธิพลจากหมู่เมทอกซิล ซึ่งเป็นหมู่ให้อิเล็กตรอน ส่งผลให้ตำแหน่ง C7 มีความเป็นนิวคลีโอไฟล์สูงกว่าตำแหน่ง C2 นอกจากนี้ที่ตำแหน่ง C7 และ C2 มีความเกาะน้อยกว่าตำแหน่ง C5 ดังนั้น C7 จึงมีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาสูงกว่า C2 และ C5 ตามลำดับ จากแนวโน้มนี้ ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาแนวโน้มของความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร 4,6-dimethoxyindole โดยได้สังเคราะห์สาร 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**8**) ซึ่งเป็นโมเลกุลที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2, C5 และ C7 ตามวิธีการสังเคราะห์ของ David StC. Black โดยใช้ปฏิกิริยาการปัดวงของสาร anilino ketones ในสภาวะเบสดังรูปที่ 7



รูปที่ 7 การสังเคราะห์ 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**8**) และ 2-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**9**)

จากการสังเคราะห์พบว่าได้สาร 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**8**) และ 2-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**9**) ในปริมาณ 29% และ 27% ตามลำดับและผลการวิเคราะห์โครงสร้างสาร **8** และ **9** ก็สอดคล้องกับรายงานการวิจัยของ David StC. Black [24] ที่เคยรายงานไว้ก่อนหน้านี้

เมื่อนำ **8** ไปทำปฏิกิริยาโบรมิเนชันด้วย *N*-bromo succinimide ในไดคลอโรมีเทนที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 10 นาที ซึ่งได้คาดการณ์ก่อนทำการทดลองไว้ว่าจะได้สารผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยโบรมีนเพียงหนึ่งอะตอม (monosubstitution) และเกิดที่ตำแหน่ง C7 ซึ่งจะได้สาร 7-bromo-3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole ในปริมาณมากกว่าสาร 2-bromo-3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole ซึ่งเกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง C2 และมากกว่าสาร 5-bromo-3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole ซึ่งเกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง C5 ตามลำดับ แต่จากการทดลองจริงพบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ของแซ็งส์ชาวของ 2,7-dibromo-3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**10**) ซึ่งเกิดจากการแทนที่ด้วยโบรมีนอะตอมถึงสองตำแหน่ง (disubstitution) คือที่ตำแหน่ง C2 และ C7 ในปริมาณ 17% และไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ด้วยโบรมีนเพียงหนึ่งอะตอมดังที่ได้คาดการณ์ไว้เลย ดังรูปที่ 8

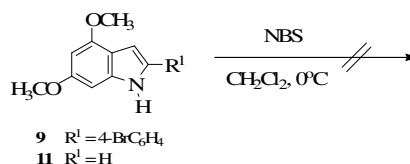


รูปที่ 8 ปฏิกิริยาโบรมิเนชันของ 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**8**)

จากผลของปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร **8** พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ **10** เพียง 17% เท่านั้น ทั้งนี้จะเป็นผล

เนื่องมาจากสารผลิตภัณฑ์ **10** เกิดขึ้นจากการแทนที่ด้วยโบรมีนอะตอมถึงสองครั้ง จึงเกิดสารผลิตภัณฑ์ได้ในปริมาณน้อย อย่างไรก็ตามปฏิกิริยานี้ได้สารตั้งต้น **8** กลับคืนมาในปริมาณ 21% ส่วนกลไกการเกิดสาร **10** เชื่อว่าเกิดผ่านกลไกแบบ electrophilic aromatic substitution ในลักษณะเดียวกันกับปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร **4** ดังที่ได้นำเสนอไปแล้ว

นอกจากนี้ยังได้ศึกษาปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร 4,6-dimethoxyindole ที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C3, C5 และ C7 โดยนำสาร 2-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**9**) และ 4,6-dimethoxyindole (**11**) ที่เคยสังเคราะห์ได้ [2] ไปทำปฏิกิริยาโบรมิเนชันด้วย *N*-bromosuccinimide ในไดคลอโรมีเทน ทั้งที่อุณหภูมิ 0 °C และที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 10 นาที แต่การทดลองไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ด้วยโบรมีนอะตอมและไม่พบสารตั้งต้นเหลืออยู่เลย



รูปที่ 9 ปฏิกิริยาโบรมิเนชันของ 2-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**9**) และ 4,6-dimethoxyindole (**11**)

4. สรุปผลการทดลอง

งานวิจัยนี้ได้สังเคราะห์สารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole ที่ปราศจากหมู่แทนที่ในตำแหน่ง C2, C3, C5 และ C7 เพื่อใช้ในการศึกษาปฏิกิริยาโบรมิเนชันด้วย *N*-bromo succinimide ในตัวทำละลายไดคลอโรมีเทนที่สภาวะอุณหภูมิ 0 °C จากการศึกษพบว่า ปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole ที่ปราศจากหมู่

แทนที่ในตำแหน่ง C5 และ C7 จะได้สารผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากปฏิกิริยาโบรมีนในแบบเลือกสรรที่ตำแหน่ง C7 เพียงชนิดเดียว ในขณะที่สารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole ที่ปราศจากหมู่แทนที่ในตำแหน่ง C5 เพียงตำแหน่งเดียวสามารถเกิดการแทนที่ด้วยโบรมีนอะตอมได้สารผลิตภัณฑ์ 5-bromoindole ส่วนปฏิกิริยาโบรมีนในของสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole ที่ปราศจากหมู่แทนที่ในตำแหน่ง C2, C5 และ C7 จะได้สารผลิตภัณฑ์ 2,7-dibromoindole ซึ่งเกิดจากการแทนที่ด้วยโบรมีนสองอะตอมแบบเลือกสรรในตำแหน่ง C2 และ C7 นอกจากนี้ยังได้ศึกษาปฏิกิริยาโบรมีนในของอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole ที่ปราศจากหมู่แทนที่ในตำแหน่ง C2, C3 และ C7 แต่ไม่พบผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ด้วยโบรมีนอะตอม

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนจากเงินรายได้มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี (ทุนนักวิจัยหน้าใหม่) และทุนช่วยเหลือการวิจัยด้านวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มูลนิธิโทร เพื่อการส่งเสริมวิทยาศาสตร์ ประเทศไทย

บรรณานุกรม

- [1] Hesse, M. 2002. **Alkaloids Nature's Curse or Blessing? Ochsenfurt-Hohstadt: Wiley-VCH.**
- [2] Keawin, Tinnagon. 2005. **Synthesis of Endoperoxide of Anthracene Derivatives and Their Biological Activities and Chemistry of 4,6-Dimethoxyindole Derivatives Photooxidation and Nitration.** PhD Thesis, Department of Chemistry, Mahidol University.
- [3] Ishii, H. 1981. "Nucleophilic displacement of the methoxy group in abnormal Fischer indolization of 2-methoxyphenylhydrazones". **Accounts of Chemical Research.** 14: 275-283.
- [4] Angerer, E. V., Prekajac, J., Strohmeier, J. 1984. "Phenylindoles. relationship between structure, estrogen receptor affinity, and mammary tumor inhibiting activity in the rat". **Journal of Medicinal Chemistry.** 27, 1439-1447.
- [5] Houlihan, W. J., Parrino, V. A., Uike, Y. 1981. "Lithiation of *N*-(2-alkylphenyl) alkanamides and

related compounds. A modified Madelung indole synthesis". **Journal of Organic Chemistry.** 46, 4511-4515.

- [6] Augustine, R. L., Gustavsen A. J., Wanat S. F., et al. 1973. "Synthesis of α -monosubstituted indoles". **Journal of Organic Chemistry.** 38, 3004-3011.
- [7] Black D. StC., Kumar N., Wong L.C.H. 1986. "Synthesis of 4,6-dimethoxyindoles". **Australian Journal of Chemistry.** 39, 15-20.
- [8] Kumar, Y., Florvall L. 1983. "Convenient synthesis of indolines by reduction of indoles with sodium cyanoborohydride in carboxylic acids". **Synthetic Communications.** 13 (6), 489-493.
- [9] Butula, I., Kuhn, R. 1968. "Catalytic hydrogenation of indole". **Angewandte Chemie International Edition.** 7 (3), 208-209.
- [10] Dolby, L.J., Booth D. 1966. "The periodate oxidation of indoles". **Journal of the American Chemical Society.** 88: 1049-1051.
- [11] Yukimasa, H., Sawai, H., Takizawa, T. 1979. "Oxidative cleavage of indoles using copper-pyridine complex". **Chemical & Pharmaceutical Bulletin** 27 (2), 551-553.
- [12] Hergovich, E.B., Speier G. 1982. "Ring cleavage and ring expansion of indoles by superoxide ion". **Tetrahedron Letters.** 23: 4473-4476.
- [13] Ottoni, O. and et al. 2001. "Acylation of indole under Friedel-Crafts conditions-an improved method to obtain 3-acylindoles regioselectively". **Organic Letters.** 3, 1005-1007.
- [14] Okauchi, T. and et al. 2000. "A general method acylation of indoles at the 3-position with acyl chlorides in the presence of dialkylaluminum chloride". **Organic Letters.** 2, 1485-1487.
- [15] Collot, V. and et al. 1999. "Regiospecific functionalization of indole-2-carboxylates and diastereoselective preparation of the corresponding indulines". **Heterocycles.** 51: 2823-2847.

- [16] Black, D. StC. 1990. "Some natural and unnatural indoles". **Journal and proceeding, Royal Society of New South Wales** 123, 1-13.
- [17] Black, D. StC. 1993. "New dimensions in indole chemistry: from ligand desing to natural product". **Synlett**. 246-252.
- [18] Black, D. StC. and et al. 1994. "Substitution, oxidation and addition reactions at C-7 of activated indoles". **Tetrahedron**. 50, 10497-10508.
- [19] Black, D. StC. and et al. 1993. "Calix[3]indoles, new macrocyclic tris(indolylmethylene) compounds with 2,7-linkages". **Chemical Communication**. 819-821.
- [20] Jones, A.W. and et al. 2004. "The nitration of some 4,6-dimethoxyindoles". **Tetrahedron**. 60, 10779-10786.
- [21] Black, D. StC. and et al. 1996. "Reaction of 4,6-dimethoxy-3-methylindole with aromatic aldehydes: a simple synthesis of calix[3]indoles". **Australian Journal of Chrmistry**. 49, 311-318.
- [22] Black, D. StC., Kumar, N., Mitchell, .PS.R. 2002. "Synthesis of pyrroloquinolines as indole analogues of flavonols". **Journal of Organic Chemistry**. 67: 2464-2473.
- [23] Black, D. StC., Kumar N., Wong L.C.H. 1986. "Synthesis of 2-(7-indolyl)-benzimidazoles via 7-formylindoles". **Synthesis**. 474- 476.
- [24] Black, D. StC. and et al. 1980. "Investigation of the Bischler indole synthesis from 3,5-dimethoxyaniline". **Australian Journal of Chrmistry**. 33, 343-350.