

ปฏิกิริยาคลอรีเนชันของสารอนุพันธ์ 4,6-ไดเมทอกซีอินโดล

Chlorination of 4,6-Dimethoxyindole Derivatives

กนกกรณ์ ศิริทิพย์¹ และทินกร แก้วอินทร์^{2*}

¹คณะศิลปศาสตร์และวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏร้อยเอ็ด อำเภอเสลภูมิ จังหวัดร้อยเอ็ด 45120

²ศูนย์อิเล็กทรอนิกส์สารอินทรีย์และพอลิเมอร์ ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

อำเภอวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี 34190

*Email: tin_krub@yahoo.com

บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาปฏิกิริยาคลอรีเนชันของสารอนุพันธ์ 4,6-ไดเมทอกซีอินโดลด้วย เอ็น-คลอโรซัคซิไมด์ ในตัวทำละลายไดคลอโรมีเทนพบว่า ปฏิกิริยาคลอรีเนชันของสาร 7-ฟอร์มิล-4,6-ไดเมทอกซี-2,3-ไดฟีนิลอินโดลที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C5 ได้สาร 5-คลอโรอินโดลซึ่งเป็นสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ด้วยคลอรีนอะตอมที่ตำแหน่ง C5 ส่วนสาร 4,6-ไดเมทอกซี-2,3-ไดฟีนิลอินโดลที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C5 และ C7 และสาร 3-(4-โบรมอฟีนิล)-7-ฟอร์มิล-4,6-ไดเมทอกซีอินโดลที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2 และ C5 ได้ผลิตภัณฑ์แบบเลือกสรรเป็น 7-คลอโรอินโดลและ 2-คลอโรอินโดลตามลำดับ ในขณะที่สาร 3-(4-โบรมอฟีนิล)-4,6-ไดเมทอกซีอินโดลที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2, C5 และ C7 ได้ผลิตภัณฑ์เป็น 7-คลอโรอินโดลเพียงชนิดเดียว นอกจากนี้การทดลองปฏิกิริยาคลอรีเนชันของสาร 4,6-ไดเมทอกซีอินโดลปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2, C3, C5 และ C7 พบว่าได้ผลิตภัณฑ์แบบเลือกสรร 3-คลอโรอินโดล จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าลำดับการเข้าทำปฏิกิริยาคลอรีเนชันของสารอนุพันธ์ 4,6-ไดเมทอกซีอินโดลด้วยเอ็น-คลอโรซัคซิไมด์ได้แก่ตำแหน่ง C3, C7, C2 และ C5 ตามลำดับ สุดท้ายพบว่าผลของการเกิดปฏิกิริยาแบบเลือกสรรในตำแหน่งต่าง ๆ ของสารผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาคลอรีเนชันมีแนวโน้มที่เหมือนกันกับสารผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาโบรมิเนชัน แต่ในกรณีของปฏิกิริยาคลอรีเนชันจะได้ร้อยละของสารผลิตภัณฑ์มากกว่าของปฏิกิริยาโบรมิเนชัน

คำสำคัญ : ปฏิกิริยาคลอรีเนชัน 4,6-ไดเมทอกซีอินโดล

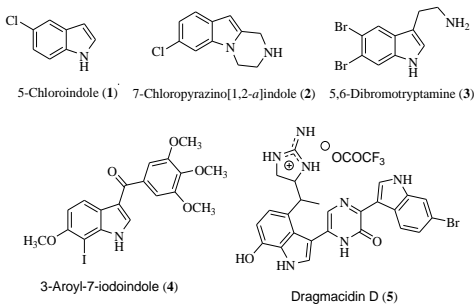
Abstract

This research studied the chlorination of 4,6-dimethoxyindole derivatives with *N*-chlorosuccinimide in dichloromethane. The chlorination of 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole without substituents at C5 gave 5-chloroindole which was substituted with chlorine atom at C5. The chlorination of 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole without substituents at C5 and C7 and 3-(4-bromophenyl)-7-formyl-4,6-dimethoxyindole without substituents at C2 and C5 gave 7-chloro and 2-chloroindoles as selective products respectively. In the case of the chlorination of 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole without substituents at C2, C5 and C7 gave only 7-chloroindole product. Moreover, the chlorination of 4,6-dimethoxyindole without substituents at C2, C3, C5, and C7 gave selective 3-chloroindole product. These results illustrated that the reactivity series of chlorination of 4,6-dimethoxyindole derivatives with *N*-chlorosuccinimide is C3, C7, C2, and C5 respectively. Finally, the results on the regio-selectivities of chlorination products were similar to bromination products but the chemical yield of chlorination products were more than those of bromination products.

Keywords: Chlorination reaction; 4,6-dimethoxyindole

บทนำ

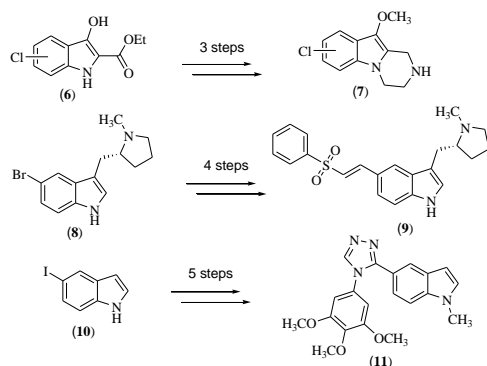
อนุพันธ์อินโดลจัดเป็นสารอะโรมาติกเฮเทอโรไซเคิลที่มีความสำคัญมาช้านาน โดยมีการงานเกี่ยวกับสารอนุพันธ์อินโดลตามแหล่งที่พบหรือประโยชน์ในสารหลากหลายกลุ่มเช่น บางชนิดพบในธรรมชาติ บางชนิดเป็นออร์โมน บางชนิดมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและใช้รักษาโรคในปัจจุบัน บางชนิดนำไปใช้ในอุตสาหกรรมเช่น อุตสาหกรรมสี เป็นต้น [1-4] หนึ่งในกลุ่มสารอนุพันธ์อินโดลที่ได้รับความสนใจอย่างมากคือกลุ่มอินโดลที่มีเฮโลเจนอะตอมอยู่ภายในโมเลกุลหรือเรียกว่าเฮโลอินโดล (haloindole) ทั้งนี้เนื่องจากสารในกลุ่มนี้มักแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพ เช่น สาร 5-chloroindole (1) ใช้ในการตรวจวัดหา 5-HT₃ receptor ของระบบประสาท [5], สาร 7-chloropyrazino[1,2-*a*]indole (2) เป็นตัวรับสัญญาณ 5-hydroxyl tryptamine 2c (5-HT_{2c} receptor agonist) ซึ่งมีผลต่อหลอดเลือดหัวใจ [6], สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติทางทะเล 5,6-dibromotryptamine (3) [7] และสาร 3-aryl-7-iodoindole (4) [8] มีฤทธิ์ในการต้านเซลล์มะเร็ง (anticancer) และสาร dragmacidin D (5) มีผลการต้านโรคพาร์กินสัน (effective against Parkinson's diseases) [9] ดังรูปที่ 1 เป็นต้น



รูปที่ 1 อนุพันธ์ของเฮโลอินโดลที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ

นอกจากนี้สารในกลุ่มเฮโลอินโดลยังนิยมใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สารที่มีโครงสร้างซับซ้อน

และมีฤทธิ์ทางชีวภาพเช่น อนุพันธ์ chloroindole (6) เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สาร chloro-10-methoxy-pyrazino[1,2-*a*]indole (7) ซึ่งเป็นสารมีฤทธิ์คล้ายสารหมายเลข 2 [6], สารอนุพันธ์ 5-bromoindole (8) ใช้ในการสังเคราะห์สาร eletriptanhydrobromide (9) ซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษาอาการปวดศีรษะไมเกรน (anti-migraine drug) [10] หรือสาร 5-iodoindole (10) ใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สาร 1,2,4-triazole (11) ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งโปรตีนทิวบูลิน (tubulin inhibitor) [11] ดังรูปที่ 2 เป็นต้น



รูปที่ 2 การสังเคราะห์สารที่มีโครงสร้างซับซ้อนจากสารตั้งต้นเฮโลอินโดล

จากประโยชน์ของอนุพันธ์เฮโลอินโดลที่กล่าวมา จึงมีนักวิจัยสนใจศึกษาและสังเคราะห์เฮโลอินโดลเช่น การศึกษาปฏิกิริยาลอริเนชันของอนุพันธ์อินโดลด้วย CuCl₂ [12] หรือด้วย ethyl *N,N*-dichlorocarbamate (EDC) [13], การศึกษาปฏิกิริยาโบรมิเนชันของอนุพันธ์อินโดลด้วย Br₂ ในสภาวะกรดอะซิติกหรือด้วย *N*-bromosuccinimide (NBS) [14] และการศึกษาปฏิกิริยาไอโอดิเนชันของอนุพันธ์อินโดลด้วยสาร iodinemonochloride (ICI) [15] เป็นต้น ในงานวิจัยนี้สนใจศึกษาปฏิกิริยาเฮโลจิเนชันของอนุพันธ์อินโดลโดยศึกษาปฏิกิริยาลอริเนชันของสารอนุพันธ์

4,6-ไดเมทอกซีอินโดล (4,6-dimethoxyindole) ซึ่งเป็นกลุ่มสารอินโดลที่มีประโยชน์อย่างมากชนิดหนึ่ง [16-18] โดยนำสารอนุพันธ์ 4,6-ไดเมทอกซีอินโดลที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งหลากหลายไปทำปฏิกิริยาคลอริเนชันด้วย *N*-chlorosuccinimide (NCS) เพื่อศึกษาความสามารถในการเข้าทำปฏิกิริยาที่คาร์บอนที่ตำแหน่งต่าง ๆ นอกจากนี้ยังได้นำไปเปรียบเทียบกับปฏิกิริยาโบรมิเนชันซึ่งได้รายงานไปก่อนหน้านี้ [19] โดยปฏิกิริยาที่ศึกษาเหล่านี้เป็นการเตรียมสารเฮโลอินโดลซึ่งเป็นสารอิเล็กโตรไฟล์ที่น่าสนใจชนิดหนึ่ง และผู้วิจัยคาดหวังว่างานวิจัยนี้จะนำไปใช้ประโยชน์ในการสังเคราะห์สารอนุพันธ์อินโดลที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพหรือที่มีโครงสร้างซับซ้อนต่อไป

วัสดุอุปกรณ์และวิธีดำเนินการวิจัย

1. การทดลองทั่วไป

การตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาและการตรวจสอบความบริสุทธิ์ของสารสามารถตรวจสอบได้โดยเทคนิค thin layer chromatography (TLC) โดย TLC ที่ใช้คือ Merck TLC aluminum sheets (silica gel 60 F254) การแยกสารให้บริสุทธิ์จะอาศัยเทคนิค 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 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 ตัวอย่างที่ใช้ในการอธิบาย spectra ประกอบด้วย s (singlet), br s (broad singlet), d (doublet), m (multiplet) และ *J* (coupling constant) ในหน่วยของ Hertz (Hz) ส่วนของ Infrared spectra วัดด้วยเครื่อง Perkin-Elmer FT-IR spectroscopy Spectrum RXI โดยใช้เทคนิคอัดเม็ด KBr และการหาค่าน้ำหนักโมเลกุลความละเอียดสูง (High Resolution Mass Spectrometer, HRMS) วัด

ด้วยเครื่อง Autoflex II MALDI-TOF/TOF mass spectrometer

2. วิธีการทำปฏิกิริยาเฮโลจิเนชันของสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole

2.1. ปฏิกิริยาคลอริเนชันของ 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (12)

ชั่งสาร 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenyl indole (12, 0.1033 g, 0.29 mmol) ลงในขวดก้นกลมละลายด้วยไดคลอโรมีเทน (CH₂Cl₂) 20 ml นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็งและชั่ง *N*-chlorosuccinimide (NCS; 0.0648 g, 0.49 mmol) ลงในบีกเกอร์ ละลายด้วยไดคลอโรมีเทน 10 ml นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็งแล้วค่อย ๆ เติมนCS ลงไปทำปฏิกิริยาในขวดก้นกลม แล้วตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 2 ชั่วโมงและทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้องต่ออีก 2 ชั่วโมง จากนั้นเติมน้ำ 10 ml สกัดด้วยไดคลอโรมีเทน 3 ครั้ง ๆ ละ 10 ml เก็บรวบรวมชั้นสารอินทรีย์มาล้างด้วยน้ำ 3 ครั้ง ๆ ละ 20 ml และล้างด้วยน้ำเกลือจากนั้นเติม anhydrous Na₂SO₄ แล้วกรองเอาสารละลายนำไปประเหตตัวทำละลายออกจะได้ของแข็งสีเขียว ทำการแยกสารให้บริสุทธิ์โดยใช้ column chromatography ใช้สารละลายผสมของ ethyl acetate กับ hexane ในอัตราส่วน 20 : 80 เป็นตัวชะค่า R_f = 0.39 ได้สารผลิตภัณฑ์ 5-chloro-7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (17) มีลักษณะเป็นของแข็งสีเขียว (0.0351 g, 31%) C₂₃H₁₈ClNO₃; m.p. 171-175 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.55 (br s, 1H, NH), 10.46 (s, 1H, CHO), 7.42-7.26 (m, 10H, ArH), 4.08 (s, 3H, OCH₃) และ 3.32 (s, 3H, OCH₃) ppm.; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 189.9 (CHO), 157.9 (C-OCH₃), 157.1 (C-OCH₃), 136.1 (Cq), 134.5 (Cq), 134.3 (Cq), 131.5 (Cq), 131.2 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 128.08 (CH), 127.9 (2 x CH), 126.9 (CH), 120.1 (Cq), 114.0 (Cq), 113.8 (Cq), 111.2 (Cq), 64.2 (OCH₃) และ 61.7 (OCH₃) ppm.; IR (KBr): ν_{max} 3351, 1648, 1446, 1227, 1090, 918 cm⁻¹; HRMS

(MALDI-TOF): 391.1284 ($C_{23}H_{18}ClNO_3$ requires 391.0975)

2.2. ปฏิกริยาคลอริเนชันของ 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (13)

ซังสาร 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (13, 0.1085 g, 0.33 mmol) ลงในขวดกันกลม ละลายด้วยไดคลอโรมีเทน 20 ml นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็ง และซัง NCS (0.0484 g, 0.36 mmol) ลงในบีกเกอร์ ละลายด้วยไดคลอโรมีเทน 10 ml แช่ในอ่างน้ำแข็ง แล้วค่อย ๆ เติมน้ำลงไปทำปฏิกิริยาในขวดกันกลม แล้วตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ $0^\circ C$ เป็นเวลา 1.5 ชั่วโมง จากนั้นเติมน้ำ 10 ml นำไปสกัดด้วยไดคลอโรมีเทน 3 ครั้ง ๆ ละ 10 ml เก็บรวบรวมชั้นสารอินทรีย์มาล้างด้วยน้ำ 3 ครั้ง ๆ ละ 20 ml และล้างด้วยน้ำเกลือจากนั้นเติม anhydrous Na_2SO_4 แล้วกรองเอาสารละลายและนำไประเหยตัวทำละลายออกได้สารละลายสีเขียวย ทำการแยกสารให้บริสุทธิ์โดยใช้ flash column chromatography ใช้สารละลายผสมของ ethyl acetate กับ hexane ในอัตราส่วน 20 : 80 เป็นตัวชะค่า $R_f = 0.68$ ได้สารผลิตภัณฑ์ 7-chloro-4,6-dimethoxy-2,3-diphenyl indole (19) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว (0.0947 g, 79%) $C_{22}H_{18}ClNO_2$; m.p. $170-174^\circ C$; ^1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8.30$ (br s, 1H, NH), 7.37-7.28 (m, 10H, ArH), 6.34 (s, 1H, H5), 3.98 (s, 3H, OCH_3) และ 3.71 (s, 3H, OCH_3) ppm.; $^{13}C-NMR$ (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 153.6$ ($\underline{C}-OCH_3$), 151.7 ($\underline{C}-OCH_3$), 135.3 (Cq), 134.9 (Cq), 133.1 (Cq), 132.4 (Cq), 131.4 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 128.0 (2 x CH), 127.4 (3 x CH), 126.2 (CH), 115 (Cq), 114.1 (Cq), 96.6 (Cq), 90.9 (C5), 57.6 (OCH_3) และ 55.7 (OCH_3) ppm.; IR (KBr): V_{max} 3434, 1625, 1220, 778, 695 cm^{-1} ; HRMS (MALDI-TOF): 363.1054 ($C_{22}H_{18}ClNO_2$ requires 363.1026)

2.3. ปฏิกริยาคลอริเนชันของ 3-(4-bromo phenyl)-7-formyl-4,6-dimethoxyindole (14)

ซังสาร 3-(4-bromophenyl)-7-formyl-4,6-dimethoxyindole (14, 0.1142 g, 0.32 mmol) ลงในขวดกันกลม ละลายด้วยไดคลอโรมีเทน 20 ml นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็งและซังสาร NCS (0.0734 g, 0.55 mmol) ลงในบีกเกอร์ จากนั้นนำไปละลายด้วยไดคลอโรมีเทน 10 ml แช่ในอ่างน้ำแข็งแล้วค่อย ๆ เติมน้ำลงไปทำปฏิกิริยาในขวดกันกลม แล้วตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ $0^\circ C$ เป็นเวลา 5 ชั่วโมง หลังจากนั้นเติมน้ำ 10 ml สกัดด้วยไดคลอโรมีเทน 3 ครั้ง ๆ ละ 10 ml เก็บรวบรวมชั้นสารอินทรีย์มาล้างด้วยน้ำ 3 ครั้ง ๆ ละ 20 ml และล้างด้วยน้ำเกลือ จากนั้นเติม anhydrous Na_2SO_4 แล้วกรองเอาสารละลายและนำไประเหยตัวทำละลายออก จะได้ของแข็งสีขาวปนน้ำตาล ทำการแยกสารให้บริสุทธิ์โดยใช้ column chromatography ใช้สารละลายผสมของ dichloromethane กับ hexane ในอัตราส่วน 60 : 40 เป็นตัวชะค่า $R_f = 0.26$ ได้สารผลิตภัณฑ์ 3-(4-bromophenyl)-2-chloro-7-formyl-4,6-dimethoxyindole (21) ที่มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (0.0831 g, 66%) $C_{17}H_{13}BrClNO_3$; m.p. มากกว่า $230^\circ C$; ^1H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 10.49$ (br s, 1H, NH), 10.35 (s, 1H, CHO), 7.52 (d, 2H, ArH, $J = 8.2$ Hz), 7.37 (d, 2H, ArH, $J = 8.2$ Hz), 6.17 (s, 1H, H5), 3.99 (s, 3H, OCH_3) และ 3.85 (s, 3H, OCH_3) ppm.; $^{13}C-NMR$ (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 188.3$ (CHO), 162.7 ($\underline{C}-OCH_3$), 160.3 ($\underline{C}-OCH_3$), 135.1 (Cq), 132.4 (2 x CH), 131.9 (Cq), 130.6 (2 x CH), 120.8 (Cq), 119.1 (Cq), 112.5 (Cq), 110.5 (Cq), 103.9 (Cq), 87.3 (C5), 56.3 (OCH_3) และ 55.4 (OCH_3) ppm.; IR (KBr): V_{max} 3248, 1634, 1460, 1217, 741 cm^{-1} ; HRMS (MALDI-TOF): 393.0129 ($C_{17}H_{13}ClNO_3$ requires 392.9767)

2.4. ปฏิกริยาโบรมิเนชันของ 3-(4-bromo phenyl)-7-formyl-4,6-dimethoxyindole (14)

ซึ่งสาร 3-(4-bromophenyl)-7-formyl-4,6-dimethoxyindole (**14**, 0.1003 g, 0.28 mmol) ลงในขวดก้นกลม ละลายด้วยไดคลอโรมีเทน 20 ml นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็งและซึ่งสาร *N*-bromosuccinimide (NBS; 0.0595 g, 0.33 mmol) ลงในบีกเกอร์ จากนั้นนำไปละลายด้วยไดคลอโรมีเทน 10 ml แช่ในอ่างน้ำแข็ง แล้วค่อยๆ เติม NBS ลงไปทำปฏิกิริยาในขวดก้นกลม แล้วตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 15 นาที หลังจากนั้นเติมน้ำ 10 ml สกัดด้วยไดคลอโรมีเทน 3 ครั้งๆ ละ 10 ml เก็บรวบรวมชั้นสารอินทรีย์มาล้างด้วยน้ำ 3 ครั้งๆ ละ 20 ml และล้างด้วยน้ำเกลือ จากนั้นเติม anhydrous Na₂SO₄ แล้วกรองเอาสารละลายและนำไประเหยตัวทำละลายออก จะได้ของแข็งสีขาวปนน้ำตาล ทำการแยกสารให้บริสุทธิ์โดยใช้ column chromatography ใช้สารละลายผสมของ dichloro methane กับ hexane ในอัตราส่วน 60 : 40 เป็นตัวชะค่า R_f = 0.23 ได้ 3-(4-bromophenyl)-2-bromo-7-formyl-4,6-dimethoxyindole (**22**) ที่มีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลือง (0.0670 g, 55%) C₁₇H₁₃Br₂NO₃; m.p. มากกว่า 230 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 10.51 (br s, 1H, NH), 10.36 (s, 1H, CHO), 7.52 (d, 2H, ArH, J = 8.4 Hz), 7.35 (d, 2H, ArH, J = 8.4 Hz), 6.16 (s, 1H, H5), 3.99 (s, 3H, OCH₃) และ 3.85 (s, 3H, OCH₃) ppm.; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 188.2 (CHO), 162.8 (C-OCH₃), 160.1 (C-OCH₃), 136.7 (Cq), 132.6 (Cq), 132.5 (2 x CH), 130.5 (2 x CH), 120.8 (Cq), 115.8 (Cq), 110.5 (Cq), 106.0 (Cq), 103.9 (Cq), 87.1 (C5), 56.3 (OCH₃) และ 55.4 (OCH₃) ppm.; IR (KBr): V_{max} 3252, 1638, 1458, 1236, 985, 838 cm⁻¹; HRMS (MALDI-TOF): 436.9498 (C₁₇H₁₃Br₂NO₃ requires 436.9262)

2.5. ปฏิกริยาคลอรีเนชันของ 3-(4-bromo phenyl)-4,6-dimethoxyindole (15)

ซึ่งสาร 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**15**, 0.0974 g, 0.29 mmol) ลงในขวดก้นกลม ละลายด้วยไดคลอโรมีเทน 20 ml นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็งและซึ่ง NCS (0.0535 g, 0.40 mmol) ลงในบีกเกอร์ ละลายด้วยไดคลอโรมีเทน 10 ml นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็งแล้วค่อยๆ เติม NCS ลงไปทำปฏิกิริยาในขวดก้นกลม แล้วตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง หลังจากนั้นเติมน้ำ 10 ml สกัดด้วยไดคลอโรมีเทน 3 ครั้งๆ ละ 10 ml เก็บรวบรวมชั้นสารอินทรีย์มาล้างด้วยน้ำ 3 ครั้งๆ ละ 20 ml และล้างด้วยน้ำเกลือ จากนั้นเติม anhydrous Na₂SO₄ แล้วกรองเอาสารละลายและนำไประเหยตัวทำละลายออก จะได้ของแข็งสีขาวปนน้ำตาล ทำการแยกสารให้บริสุทธิ์โดยใช้ column chromatography ใช้สารละลายผสมของ dichloromethane กับ hexane ในอัตราส่วน 70 : 30 เป็นตัวชะค่า R_f = 0.29 ได้สาร 3-(4-bromophenyl)-7-chloro-4,6-dimethoxyindole (**23**) เป็นของแข็งสีขาว (0.0679 g, 63%) C₁₆H₁₃BrClNO₂; m.p. 146-150 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.34 (br s, 1H, NH), 7.52 (d, 2H, ArH, J = 9.0 Hz), 7.46 (d, 2H, ArH, J = 9.0 Hz), 7.10 (s, 1H, H2), 6.37 (s, 1H, H5), 3.98 (s, 3H, OCH₃) และ 3.84 (s, 3H, OCH₃) ppm.; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 153.2 (C-OCH₃), 151.8 (C-OCH₃), 135.9 (Cq), 134.4 (Cq), 132.4 (Cq), 131.0 (2 x CH), 130.7 (2 x CH), 121.4 (C2), 120.0 (Cq), 118.8 (Cq), 111.3 (Cq), 90.5 (C5), 57.6 (OCH₃) และ 55.5 (OCH₃) ppm.; IR (KBr): V_{max} 3349, 1460, 1628, 1330, 1215, 791 cm⁻¹; HRMS (MALDI-TOF): 365.0099 (C₁₆H₁₃BrClNO₂ requires 364.9818)

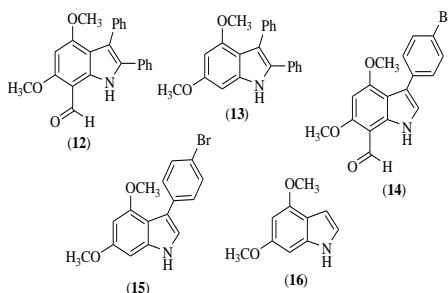
2.6. ปฏิกริยาคลอริเนชันของ 4,6-dimethoxyindole (16)

ซึ่งสาร 4,6-dimethoxyindole (**16**, 0.1089 g, 0.61 mmol) ลงในขวดก้นกลม ละลายด้วยไดคลอโรมีเทน 20 ml นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็งและชั่ง NCS (0.1106 g, 0.83 mmol) ลงในบีกเกอร์ ละลายด้วยไดคลอโรมีเทน 10 ml นำไปแช่ในอ่างน้ำแข็งแล้วค่อย ๆ เติมน้ำ NCS ลงไปทำปฏิกิริยาในขวดก้นกลม แล้วตั้งปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง หลังจากนั้นเติมน้ำ 10 ml สกัดด้วยไดคลอโรมีเทน 3 ครั้ง ๆ ละ 10 ml เก็บรวบรวมชั้นสารอินทรีย์มาล้างด้วยน้ำ 3 ครั้ง ๆ ละ 20 ml และล้างด้วยน้ำเกลือ จากนั้นเติมน้ำ anhydrous Na₂SO₄ แล้วกรองเอาสารละลายและนำไประเหยตัวทำละลายออก ทำการแยกสารให้บริสุทธิ์โดยใช้ column chromatography ใช้สารละลายผสมของ ethyl acetate กับ hexane ในอัตราส่วน 20 : 80 เป็นตัวชะค่า R_f = 0.36 ได้สารผลิตภัณฑ์ 3-chloro-4,6-dimethoxyindole (**26**) มีลักษณะเป็นของแข็งสีน้ำตาล (0.0412 g, 32%) C₁₀H₁₀ClNO₂; m.p. 106-110 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.24 (br s, 1H, NH), 7.08 (d, 1H, ArH, J = 2.4 Hz), 7.02 (s, 1H, H2), 6.60 (d, 1H, ArH, J = 2.4 Hz) และ 3.96 (s, 6H, 2 x OCH₃) ppm.; ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 152.1 (C-OCH₃), 151.6 (C-OCH₃), 134.9 (Cq), 122.6 (Cq), 122.4 (Cq), 114.2 (CH), 100.8 (CH), 90.2 (CH), 57.8 (OCH₃) และ 55.7 (OCH₃) ppm.; IR (KBr): V_{max} 3390, 1709, 1625, 1456, 1333 cm⁻¹; HRMS (MALDI-TOF): 211.1118 (C₁₀H₁₀ClNO₂ requires 211.0400)

ผลการวิจัย

ในขั้นตอนแรกของการศึกษาปฏิกิริยาคลอริเนชันแบบเลือกสรร เริ่มด้วยการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole **12-16** ตามวิธีการของ David StC. Black ที่เคยรายงานไว้ก่อนหน้านี้ [16,19] โดยที่สารอนุพันธ์แต่ละตัวมีจำนวนและ/หรือตำแหน่งของหมู่แทนที่ ที่ C-2, C-3, C-5 และ C-7 แตกต่างกัน

โครงสร้างของสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole 12-16 ดังแสดงในรูปที่ 3

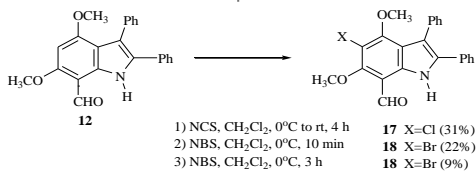


รูปที่ 3 โครงสร้างสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole 12-16

เมื่อสังเคราะห์อนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole **12-16** ได้ตามต้องการแล้ว ได้นำสารเหล่านี้ไปศึกษาปฏิกิริยาคลอริเนชันดังนี้

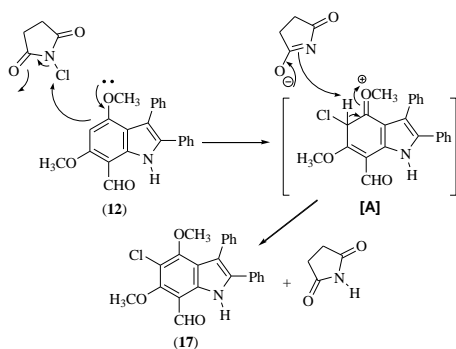
1. ปฏิกริยาคลอริเนชันของสาร 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (12)

ในการศึกษาปฏิกิริยาคลอริเนชันของสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole ขั้นตอนแรกเริ่มจากการศึกษาปฏิกิริยาคลอริเนชันของ 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (**12**) ที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่คาร์บอนอะตอมบนวงอินโดลที่ตำแหน่ง C5 โดยนำไปทำปฏิกิริยากับ *N*-chlorosuccinimide (NCS) ที่เป็นสารให้คลอรีน ในตัวทำละลายไดคลอโรมีเทน (CH₂Cl₂) ที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง เมื่อตรวจสอบปฏิกิริยาพบว่ามีการตั้งต้นเหลืออยู่จำนวนมาก จึงทำปฏิกิริยาต่อที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 2 ชั่วโมง พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์หมายเลข **17** ปริมาณ 31% (ได้สารตั้งต้นกลับคืนมา 26%) ดังปฏิกิริยาที่ 1 ของ รูปที่ 4



รูปที่ 4 ปฏิกิริยาคลอรีนชันและปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (12)

จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าที่ตำแหน่ง C5 เกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยคลอรีนอะตอมได้ โดยเชื่อว่าการเกิดปฏิกิริยาคลอรีนชันเกิดผ่านกลไกแบบ electrophilic aromatic substitution เริ่มจากนิวคลีโอไฟล์ไดเมทอกซีอินโดลเข้าทำปฏิกิริยากับสารให้คลอรีน NCS ซึ่งเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ที่ตำแหน่ง C5 ได้สารมัธยันตร์ [A] จากนั้นสารมัธยันตร์ [A] จะเกิดขบวนการขจัดโปรตอน (H⁺) เพื่อให้เกิดเป็นสารอะโรมาติก (aromatization) ได้สาร 17 ดังรูปที่ 5



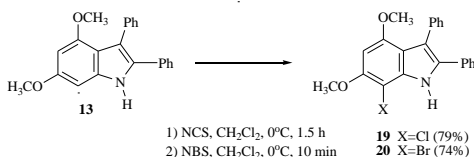
รูปที่ 5 กลไกการเกิดปฏิกิริยาคลอรีนชันของสาร 7-formyl-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole

จากผลการทดลองจะเห็นได้ว่าเกิดสารผลิตภัณฑ์ chloroindole 17 ในปริมาณน้อยเพียง 31% เท่านั้น ทั้งนี้จะเป็นผลเนื่องมาจากที่ตำแหน่ง C5 มีความเกะกะ (steric effect) จากหมู่ methoxy ที่ตำแหน่ง C4 และ C6 สูง จึงเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ได้ยาก ส่งผลให้ได้สารผลิตภัณฑ์ในปริมาณน้อย ซึ่งสอดคล้องกับกรณีปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร 12

(รูปที่ 4 ปฏิกิริยาที่ 2) ที่เคยรายงานก่อนหน้านี้ [19] ซึ่งได้สารผลิตภัณฑ์โบรมิโนล 18 เพียง 22% (ได้สารตั้งต้นกลับคืนมา 49%) อย่างไรก็ตาม เมื่อเพิ่มเวลาการทดลองปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร 12 เป็น 3 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 0 °C (โดยหวังว่าจะได้สารผลิตภัณฑ์ของปฏิกิริยาโบรมิเนชันเพิ่มขึ้น) แต่จากการทดลองพบว่ากลับได้ปริมาณสารผลิตภัณฑ์น้อยลงกว่าเดิม โดยเหลือผลิตภัณฑ์เพียง 9% (ได้สารตั้งต้นกลับคืนมา 20%) ดังปฏิกิริยาที่ 3 ของรูปที่ 4 ทั้งนี้เชื่อว่าเกิดจากที่ตำแหน่ง C5 ได้รับผลเสียดริคจากหมู่ methoxy ทั้ง 2 หมู่ที่ตำแหน่งออร์โธ จึงทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ได้ยากเช่นกันและผลิตภัณฑ์โบรมิโนลที่เกิดขึ้นอาจจะสลายตัวไปบางส่วนภายใต้สภาวะของปฏิกิริยา ดังนั้นเมื่อเพิ่มเวลาของปฏิกิริยามากขึ้น การสลายตัวของผลิตภัณฑ์โบรมิโนลที่สูงตามไปด้วย

2. ปฏิกิริยาคลอรีนชันของ 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (13)

ในการศึกษาปฏิกิริยาคลอรีนชันลำดับถัดมาได้ทดสอบความสามารถในการเกิดปฏิกิริยาคลอรีนชันที่ตำแหน่ง C5 เปรียบเทียบกับ C7 ด้วยการนำสาร 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (13) ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2 และ C3 และปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C5 และ C7 ไปทำปฏิกิริยากับ NCS ในตัวทำละลาย CH₂Cl₂ ที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 1.5 ชั่วโมง พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์หมายเลข 19 จำนวน 79% ดังปฏิกิริยาที่ 1 ของรูปที่ 6



รูปที่ 6 ปฏิกิริยาคลอรีนชันและปฏิกิริยาโบรมิเนชันของ 4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (13)

จากการทดลองพบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ 7-chloro-4,6-dimethoxy-2,3-diphenylindole (19) ซึ่งเป็นสารที่เกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง C7 ด้วย

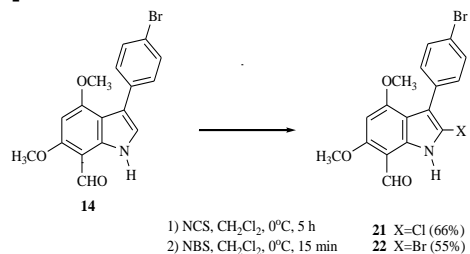
คลอริเนอะตอมหนึ่งอะตอม (monosubstitution) เพียงชนิดเดียว (ซึ่งสามารถยืนยันได้ด้วย $^1\text{H-NMR}$ และ $^{13}\text{C-NMR}$) โดยไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง C5 หรือเข้าแทนที่ทั้งสองตำแหน่งเลย ทั้งนี้จะเป็นผลเนื่องมาจากที่ตำแหน่ง C7 มีความเกะกะจากหมู่เมทอกซิลน้อยกว่าที่ตำแหน่ง C5 มาก จึงเกิดการเลือกสรรเข้าที่เฉพาะ C7 เพียงตำแหน่งเดียวและเมื่อเปรียบเทียบจำนวนเปอร์เซ็นต์การเกิดสารผลิตภัณฑ์และระยะเวลาการทำปฏิกิริยาคลอริเนชันของสาร **13** (ซึ่งใช้เวลา 1.5 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 0°C และได้สารผลิตภัณฑ์ 79%) กับของสาร **12** (ซึ่งใช้เวลา 4 ชั่วโมงและได้สารผลิตภัณฑ์ 31%) ยิ่งทำให้เชื่อว่าความเกะกะที่ตำแหน่ง C7 มีน้อยกว่าที่ตำแหน่ง C5 จึงเกิดปฏิกิริยาคลอริเนชันของสาร **13** ได้ในเวลาสั้นและมีปริมาณผลิตภัณฑ์สูงกว่ากรณีของสาร **12** ด้วย

นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบเปอร์เซ็นต์การเกิดสารผลิตภัณฑ์และการเลือกสรรตำแหน่งเข้าทำปฏิกิริยาคลอริเนชันกับปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร **13** (ตั้งปฏิกิริยาที่ 2 รูปที่ 6) [19] ซึ่งได้สารผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง C7 เพียงตำแหน่งเดียวในปริมาณ 79% และ 74% ตามลำดับ จากผลการทดลองจะเห็นได้ว่าเกิดปฏิกิริยาแบบเลือกสรรในตำแหน่งเหมือนกันและปริมาณที่ใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตามปฏิกิริยาคลอริเนชันใช้เวลาทำปฏิกิริยานานกว่าปฏิกิริยาโบรมิเนชันพอสมควร ส่วนกลไกการเกิดสาร **19** เชื่อว่าเกิดผ่านกลไกแบบ electrophilic aromatic substitution ในลักษณะเดียวกันกับปฏิกิริยาคลอริเนชันของสาร **12** ดังที่ได้นำเสนอไปแล้ว

3. ปฏิกิริยาคลอริเนชันของสาร 3-(4-bromophenyl)-7-formyl-4,6-dimethoxyindole (**14**)

ในการศึกษาปฏิกิริยาคลอริเนชันลำดับถัดมาได้ศึกษาปฏิกิริยาคลอริเนชันของสาร 3-(4-bromophenyl)-7-formyl-4,6-dimethoxyindole (**14**) ที่มีหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C3 และ C7 โดยปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2 และ C5 นำไปทำปฏิกิริยากับ NCS เป็นสารให้คลอริเนชันในตัวทำละลาย CH_2Cl_2 ที่อุณหภูมิ 0°C และที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 5 ชั่วโมง

พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์หมายเลข **21** จำนวน 66% ดังรูปที่ 7



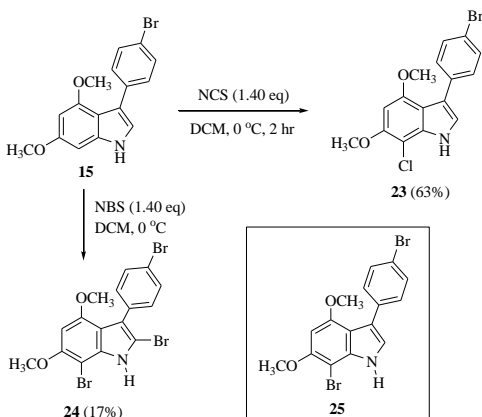
รูปที่ 7 ปฏิกิริยาคลอริเนชันและปฏิกิริยาโบรมิเนชันของ 3-(4-bromophenyl)-7-formyl-4,6-dimethoxyindole (**14**)

จากการทดลองพบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ **21** เพียงไอโซเมอร์เดียว โดยไม่พบสารผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง C5 หรือเข้าแทนที่ทั้งสองตำแหน่งเลย (ซึ่งสามารถยืนยันได้ด้วย $^1\text{H-NMR}$ และ $^{13}\text{C-NMR}$) ทั้งนี้จะเป็นผลเนื่องมาจากที่ตำแหน่ง C5 มีความเกะกะจากหมู่เมทอกซิลมากกว่าที่ตำแหน่ง C2 มาก จึงเกิดการแทนที่แบบเลือกสรรเฉพาะที่ตำแหน่ง C2 เท่านั้น ซึ่งสอดคล้องกับปฏิกิริยาโบรมิเนชันแบบเลือกสรรที่เคยรายงานไว้ก่อนหน้านี้ (ตั้งปฏิกิริยาที่ 2 รูปที่ 7) [19] แต่ปฏิกิริยาคลอริเนชันได้ผลิตภัณฑ์ในปริมาณมากกว่า ส่วนกลไกการเกิดสาร **21** เชื่อว่าเกิดผ่านกลไกแบบ electrophilic aromatic substitution ในลักษณะเดียวกันกับปฏิกิริยาคลอริเนชันของสาร **12** ดังที่ได้นำเสนอไปแล้ว

4. ปฏิกิริยาคลอริเนชันของสาร 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**15**)

จากทดลองปฏิกิริยาคลอริเนชันที่ผ่านมาจะเห็นได้ว่า ที่ตำแหน่ง C2 และที่ตำแหน่ง C7 จะมีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาคลอริเนชันดีกว่า C5 แต่ยังมีได้เปรียบเทียบความว่องไวปฏิกิริยาคลอริเนชันของ C2 แข่งขันกับ C7 ในกรณีนี้ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาปฏิกิริยาคลอริเนชันของ 3-(4-bromophenyl)-4,6-dimethoxyindole (**15**) ซึ่งเป็นโมเลกุลที่ปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2, C5 และ C7 โดยนำสาร **15** ไปทำปฏิกิริยากับ NCS ในตัวทำละลาย CH_2Cl_2 ที่

อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 2 ชั่วโมง พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์หมายเลข **23** จำนวน 63% ดังรูปที่ 8

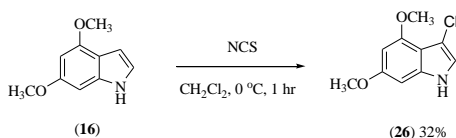


รูปที่ 8 ปฏิกิริยาคลอรีนชันและปฏิกิริยาโบรมิเนชันของ 3-(4-bromo phenyl)-4,6-dimethoxyindole (**15**)

จากผลการทดลองพบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ **23** ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยาการแทนที่ที่ตำแหน่ง C7 ด้วยคลอรีนอะตอมเพียงหนึ่งอะตอมเพียงอย่างเดียว (ซึ่งสามารถยืนยันได้ด้วย ¹H-NMR และ ¹³C-NMR) โดยไม่พบผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการแทนที่ที่ตำแหน่ง C2 และ C5 เลย ซึ่งแสดงให้เห็นว่าที่ตำแหน่ง C7 มีความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาคลอรีนชันมากกว่าที่ตำแหน่ง C2 และ C5 อย่างไรก็ตามนำแปลกใจที่ปฏิกิริยาคลอรีนชันของสาร **15** ให้ผลที่แตกต่างจากปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร **15** ที่เคยรายงานไปก่อนหน้านี้ [19] ซึ่งปฏิกิริยาโบรมิเนชันจะได้สารผลิตภัณฑ์ **24** ที่เกิดจากการแทนที่ด้วยโบรมิเนอะตอมถึงสองตำแหน่ง (disubstitution) คือที่ตำแหน่ง C2 และ C7 ในปริมาณ 17% และไม่พบสารผลิตภัณฑ์ **25** ที่เกิดจากการแทนที่ด้วยโบรมิเนที่ตำแหน่ง C7 เพียงหนึ่งอะตอม เหมือนกรณีปฏิกิริยาคลอรีนชันเลย ส่วนกลไกการเกิดสาร **23** เชื่อว่าเกิดผ่านกลไกแบบ electrophilic aromatic substitution ในลักษณะเดียวกันกับปฏิกิริยาคลอรีนชันของสาร **12** ดังที่ได้นำเสนอไปแล้ว

5. ปฏิกิริยาคลอรีนชันของสาร 4,6-dimethoxy indole (**16**)

จากรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาของอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole กับอิเล็กโตรไฟล์ต่าง ๆ ที่ผ่านมา พบว่าแนวโน้มของความว่องไวในการเกิดปฏิกิริยาที่ตำแหน่ง C3 จะมีความว่องไวสูงกว่าที่ตำแหน่ง C7, C2 และ C5 ตามลำดับ [18] ซึ่งในงานวิจัยนี้สนใจศึกษาความว่องไวในกรณีนี้เช่นกัน จึงได้นำสาร 4,6-dimethoxyindole (**16**) ซึ่งปราศจากหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2, C3, C5 และ C7 ไปศึกษาปฏิกิริยาคลอรีนชัน โดยเริ่มจากนำสาร **16** ไปทำปฏิกิริยากับ NCS ในตัวทำละลาย CH₂Cl₂ ที่อุณหภูมิ 0 °C เป็นเวลา 1 ชั่วโมง พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์หมายเลข **26** จำนวน 32% ดังรูปที่ 9



รูปที่ 9 ปฏิกิริยาคลอรีนชันของสาร 4,6-dimethoxyindole (**16**)

จากผลการทดลองพบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากการแทนที่ด้วยคลอรีนอะตอมแบบเลือกสรรที่ตำแหน่ง C3 เพียงหนึ่งอะตอมและหนึ่งตำแหน่งเท่านั้น โดยไม่พบผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอะตอมคลอรีนนอกจากนี้เลย จากผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าที่ตำแหน่ง C3 จะมีความว่องไวสูงกว่าที่ตำแหน่งอื่น ทั้งนี้เนื่องมาจากที่ C3 มีความเป็นนิวคลีโอไฟล์สูงกว่าตำแหน่งอื่น ๆ จึงเกิดปฏิกิริยาได้ง่ายที่สุด แต่ที่เกิดได้น้อย 32% เนื่องจากเมื่อตำแหน่ง C3 ปราศจากหมู่แทนที่ส่งผลให้สารตั้งต้นสามารถเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ง่าย สารตั้งต้นบางส่วนจึงหายไประหว่างทำปฏิกิริยา นอกจากนี้เมื่อนำผลของปฏิกิริยานี้ไปเปรียบเทียบกับปฏิกิริยาโบรมิเนชันของสาร **16** ที่เคยรายงานก่อนหน้านี้ซึ่งก็ไม่พบสารผลิตภัณฑ์และสารตั้งต้นเหลืออยู่เลย ทั้งนี้ น่าจะเป็นผลเนื่องมาจากพันธะ C-Cl ที่เกิดจากปฏิกิริยา

คลอรีนชั้นของสารผลิตภัณฑ์ 26 มีความเสถียรสูงจึงเกิดการสลายตัวยาก ในขณะที่พันธะ C-Br ที่เกิดจากปฏิกิริยาโบรมิเนชันน่าจะไม่มีเสถียร (อะตอม Br มีขนาดใหญ่กว่าอะตอม Cl ส่งผลให้พันธะแตกได้ง่ายกว่า) เกิดการสลายตัวได้ง่าย จึงไม่พบสารผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาโบรมิเนชันเลย ส่วนกลไกการเกิดสาร 26 เชื่อว่าเกิดผ่านกลไกแบบ electrophilic aromatic substitution ในลักษณะเดียวกันกับปฏิกิริยาคลอรีเนชันของสาร 12 ดังที่ได้นำเสนอไปแล้ว

สรุปผลการทดลอง

งานวิจัยนี้ได้สังเคราะห์และศึกษาปฏิกิริยาคลอรีเนชันของสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole ที่ปราศจากหมู่แทนที่ในตำแหน่ง C2, C3, C5 และ C7 พบว่าการศึกษาปฏิกิริยาคลอรีเนชันด้วย *N*-chlorosuccinimide ในตัวทำละลายไดคลอโรมีเทนของสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxy indole ที่ปราศจากหมู่แทนที่ในตำแหน่ง C5 เพียงตำแหน่งเดียวจะเกิดการแทนที่ด้วยคลอรีนอะตอมได้สารผลิตภัณฑ์ 5-chloroindole แต่ถ้าสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole ที่ปราศจากหมู่แทนที่ในตำแหน่ง C5 และ C7 หรือที่ C2 และ C5 จะได้สารผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากปฏิกิริยาคลอรีเนชันแบบเลือกสรรที่ตำแหน่ง C7 หรือที่ตำแหน่ง C2 เพียงตำแหน่งเดียวตามลำดับ โดยไม่พบสารผลิตภัณฑ์ 5-chloroindole เลย ในขณะที่ปฏิกิริยาคลอรีเนชันของสารอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole ที่ปราศจากหมู่แทนที่ในตำแหน่ง C2, C5 และ C7 จะได้สารผลิตภัณฑ์ 7-chloro indole ซึ่งเกิดจากการแทนที่ด้วยคลอรีนอะตอมแบบเลือกสรรในตำแหน่ง C7 โดยไม่พบสารผลิตภัณฑ์ 2- และ 5-chloroindole นอกจากนี้ยังได้ศึกษาปฏิกิริยาคลอรีเนชันของอนุพันธ์ 4,6-dimethoxyindole ที่ปราศจากหมู่แทนที่ในตำแหน่ง C2, C3, C5 และ C7 พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ 3-chloroindole ที่เกิดจากการแทนที่ด้วยคลอรีนอะตอมแบบเลือกสรรในตำแหน่ง C3 เท่านั้น สุดท้ายในงานวิจัยนี้ยังได้นำผลที่ได้จากปฏิกิริยาคลอรีเนชันไปเปรียบเทียบกับผลของปฏิกิริยาโบรมิเนชัน พบว่าผลการเกิดปฏิกิริยาแบบเลือกสรรในตำแหน่งต่าง ๆ ของอนุพันธ์ 4,6-dimethoxy indole มี

แนวโน้มที่เหมือนกัน แต่ในกรณีของปฏิกิริยาคลอรีเนชันจะได้ปริมาณของสารผลิตภัณฑ์สูงกว่าปฏิกิริยาโบรมิเนชัน

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัยและสำนักงานคณะกรรมการการอุดมศึกษา (รหัสทุน MRG5180038) และสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ (วช) ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2558 และสุดท้ายขอขอบคุณภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี ที่เอื้อเฟื้อสถานที่เครื่องมือและสาธารณูปโภคต่าง ๆ ในการทำวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

- [1] Kaushik, N.K. and et al. 2013. "Biomedical importance of indoles". **Molecules**. 18, 6620-6662.
- [2] Keawin, T. 2011. "Synthesis and chemical reaction of indole". **Science Journal Ubon Ratchathani University**. 1 (special volume), 108-119.
- [3] Hesse, M. 2002. **Alkaloids Nature's Curse or Blessing? Ochsenfurt-Hohstadt: Wiley-VCH**.
- [4] Liu, X. and et al. 2014. "Novel D-D- π -A organic dyes based on triphenylamine and indole-derivatives for high performance dye-sensitized solar cells". **Journal of Power Sources**. 248, 400-406.
- [5] Newman, A.S. and et al. 2013. "5-Chloroindole: a potent allosteric modulator of the 5-HT₃ receptor". **British Journal of Pharmacology**. 169, 1228-1238.
- [6] Bos, M. and et al. 1997. "Synthesis, pharmacology and therapeutic potential of 10-methoxypyrazino [1,2-*a*]indoles, partial agonists at the 5HT_{2C} receptor". **European**

- Journal of Medicinal Chemistry.** 32, 253-261.
- [7] Mollica, A. and et al. 2012. "Synthesis and bioactivity of secondary metabolites from marine sponges containing dibrominated indolic systems". **Molecules.** 17, 6083-6099.
- [8] Wu, Y.S. and et al. 2009. "Synthesis and evaluation of 3-aryloindoles as anticancer agents: metabolite approach". **Journal of Medicinal Chemistry.** 52, 4941-4945.
- [9] Mandal, D. and et al. 2011. "Synthesis of drugmacidin D *via* direct C-H couplings". **Journal of the American Chemical Society.** 133, 19660-19663.
- [10] Madasu, S.B. and et al. 2012. "Synthesis of compounds related to the anti-migraine drug eletriptan hydrobromide". **Beilstein Journal of Organic Chemistry.** 8, 1400-1405.
- [11] Zhang, Q. and et al. 2007. "Highly potent triazole-based tubulin polymerization inhibitors". **Journal of Medicinal Chemistry.** 50, 749-754.
- [12] Balogh-Hergovich, E. and Speier, G. 1986. "The chlorination of indoles by copper(II) chloride". **Journal of the Chemical Society. Perkin Trans 1.** 2305-2308.
- [13] Muchowsk, J.M. 1970. "Chlorination of some indole derivatives with ethyl *N,N*-dichloro carbamate". **Canadian Journal of Chemistry.** 48, 422-428.
- [14] Mitchell, P.S.R. and et al. 2012. "Bromination of 4,6-dimethoxyindoles". **Tetrahedron.** 68, 8163-8171.
- [15] Hamri, S. and et al. 2012. "A convenient iodination of indoles and derivatives". **Tetrahedron.** 68, 6269-6275.
- [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. and et al. 1986. "Synthesis of 4,6-dimethoxyindoles". **Australian Journal of Chemistry.** 39, 15-20.
- [18] Keawin, T. 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.
- [19] Keawin, T. and et al. 2011. "Selective bromination of 4,6-dimethoxyindole derivatives". **Journal of Science & Technology Ubon Ratchathani University.** 13, 24-32.