

บทความทางวิชาการ
Review Article

การสังเคราะห์และปฏิกิริยาเคมีของอินโดล

Synthesis and Chemical Reaction of Indole

ทินกร แก้วอินทร์*

ศูนย์อิเล็กทรอนิกส์สารอินทรีย์และพอลิเมอร์

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190

Tinnagon Keawin*

Center of Organic Electronics and Polymers (COEP)

*Department of Chemistry, Faculty of Science, Ubon Ratchathani University,
Warinchamrap, Ubon Ratchathani, 34190*

Received: 05/06/2011; Accepted: 14/06/2011

บทคัดย่อ

สารอะโรมาติกเฮเทอโรไซเคิลอินโดลและอนุพันธ์เป็นกลุ่มสารอินทรีย์ที่มีความสำคัญมากกลุ่มหนึ่งหลายชนิดพบได้ในธรรมชาติ บางชนิดมีฤทธิ์ทางชีวภาพและบางชนิดใช้เป็นยา บทความวิชาการนี้ได้รวบรวมรายงานการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์และปฏิกิริยาเคมีต่างๆ ที่สำคัญของอินโดลและอนุพันธ์

คำสำคัญ: อินโดล, เคมีสังเคราะห์ของอินโดล, ปฏิกิริยาเคมีของอินโดล

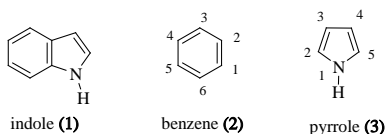
Abstract

Indole and its derivatives are one of the important organic heterocyclic aromatic compounds. They are found in considerable natural compounds. Some of them show biological activities and are used in variety of current medicine. The aim of this review article is present the important syntheses and chemical reactions of indole and its derivatives.

Keywords: Indole, Indole synthesis, Chemical reaction of indole.

1. บทนำ

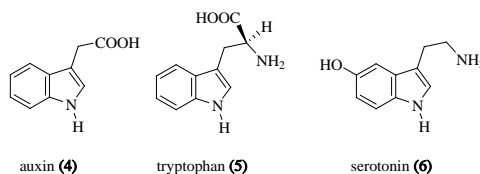
อินโดล (indole, 1) จัดเป็นสารอินทรีย์ประเภทอะโรมาติกเฮเทอโรไซเคิลที่มีความสำคัญมากชนิดหนึ่ง โครงสร้างทางเคมีของอินโดลประกอบด้วยวงแหวน 2 วง (bicyclic structure) ได้แก่ วงเบนซีน (benzene, 2) และวงไพร์โรล (pyrrole, 3) ต่อเชื่อมกัน โดยใช้คาร์บอนตำแหน่งที่ 1 และ 2 ของวงเบนซีนร่วมกันกับคาร์บอนตำแหน่งที่ 2 และ 3 ของวงไพร์โรล ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างของ indole (1), benzene (2) และ pyrrole (3)

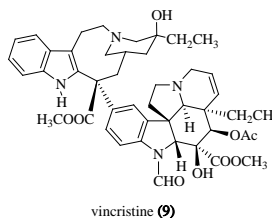
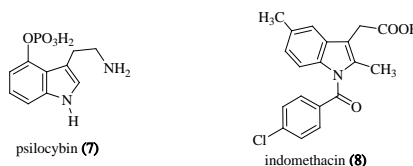
สารอินทรีย์หลายชนิดที่พบในธรรมชาติมีวงอินโดลเป็นส่วนประกอบภายในโมเลกุลเช่น สารฮอร์โมน auxin (4) เป็นฮอร์โมนที่ควบคุมการเจริญเติบโตของพืช กรดอะมิโน tryptophan (5) เป็นองค์ประกอบพื้นฐานของโปรตีนและยังเป็นหนึ่งในกรดอะมิโนที่จำเป็นต่อมนุษย์ด้วย และสารสื่อประสาท serotonin (6) ทำหน้าที่ส่งข้อมูลต่างๆ ในสมองซึ่งมีผลต่อการลดความวิตกกังวลและส่งผลให้รู้สึกอารมณ์ดี ถ้าขาดสารชนิดนี้จะทำให้เกิดโรคซึมเศร้าได้ เป็นต้น [1]

นอกจากนี้อนุพันธ์ของอินโดลบางชนิดยังมีฤทธิ์ทางชีวภาพและเป็นยาที่ใช้กันในปัจจุบันเช่น สาร psilocybin (7) ที่พบในเห็ดมีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system, CNS) ยา indomethacin (8) ที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรค



รูปที่ 2 โครงสร้างของ auxin (4), tryptophan (5) และ serotonin (6)

ปวดข้อรูมาตอย (rheumatoid arthritis) และยา vincristine (9) ที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukemia) เป็นต้น



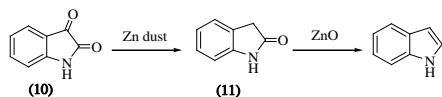
รูปที่ 3 โครงสร้างของ psilocybin (7), indomethacin (8) และ vincristine (9)

นอกจากสารประกอบอินโดลจะเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจแล้ว อนุพันธ์ของอินโดลบางชนิดยังเป็นสารตั้งต้นที่มีความสำคัญในเคมีอินทรีย์สังเคราะห์อีกด้วย ในบทความนี้ได้รวบรวมวิธีการสังเคราะห์และปฏิกิริยาเคมีของอินโดลและอนุพันธ์ที่สำคัญไว้

2. การสังเคราะห์อินโดล

ในการสังเคราะห์อินโดลในระยะเริ่มแรกสามารถทำได้โดยปฏิกิริยารีดักชันของออกซินโดล

(oxindole, **11**) ซึ่งเตรียมจากไอซาติน (isatin, **10**) โดยใช้สังกะสีเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา [2] ดังแสดงในรูปที่ 4



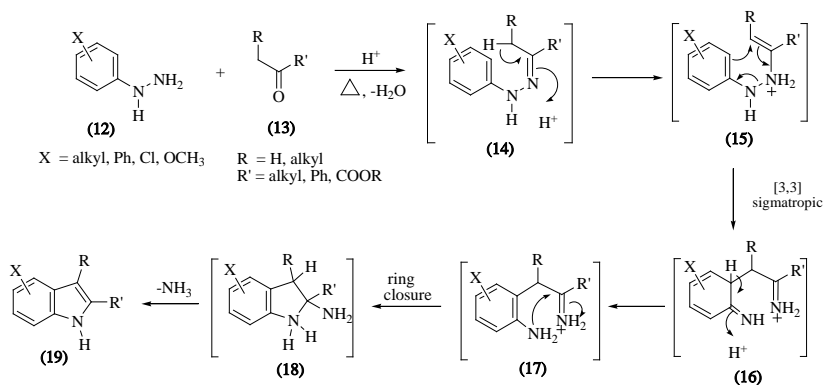
รูปที่ 4 วิธีการสังเคราะห์อินโดลโดยปฏิกิริยารีดักชันของออกซินโดล (**11**)

ในเวลาต่อมา มีนักวิทยาศาสตร์หลายกลุ่มสนใจศึกษาการสังเคราะห์อินโดลด้วยวิธีการต่างๆ ซึ่งในบทความวิชาการนี้ขอเสนอวิธีการสังเคราะห์สารประกอบอินโดลที่สำคัญ 3 วิธี ดังนี้

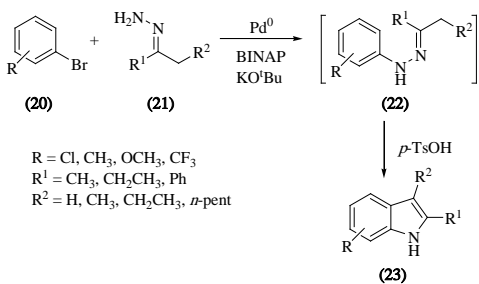
2.1. การสังเคราะห์อินโดลโดยวิธีของ Fischer (Fischer indole synthesis) [3] วิธีการนี้เป็นการสังเคราะห์อินโดลโดยใช้ปฏิกิริยาการควบแน่นของสองโมเลกุล (intermolecular condensation) ระหว่างอนุพันธ์ aryl hydrazones (**12**) กับ aldehyde, ketone หรือ ketonic acid (**13**) โดยมีกรดเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ซึ่งปฏิกิริยาเริ่มจากการควบแน่นของสารตั้งต้นสองชนิดโดยมีการขจัดน้ำ

(dehydration) และเกิดการรับโปรตอน (protonation) ได้สารมัธยันตร์ (intermediate) หมายเลข (**14**) และ (**15**) ตามลำดับ แล้วเกิดการจัดเตรียมใหม่แบบ [3,3]-sigmatropic ตามด้วยการปิดวง (ring closure) ได้สารมัธยันตร์ (**16**) ถึง (**18**) ตามลำดับ ในขั้นสุดท้ายเกิดการขจัดโมเลกุลของแอมโมเนียออกจากสารมัธยันตร์ (**18**) ได้สารผลิตภัณฑ์อินโดล (**19**) ดังแสดงในรูปที่ 5

การสังเคราะห์อินโดลโดยวิธีของ Fischer ยังคงได้รับความนิยมและมีการศึกษาอย่างต่อเนื่อง โดยงานวิจัยในปัจจุบันหลายเรื่องได้นำหลักการของวิธีนี้มาประยุกต์ใช้ในการสังเคราะห์อินโดล เช่น Stephen L. Buchwald [4] ได้ศึกษาปฏิกิริยา palladium-catalyzed cross coupling ระหว่างอนุพันธ์ aryl bromide (**20**) กับอนุพันธ์ hydrazone (**21**) ซึ่งจะได้สารมัธยันตร์ *N*-arylhyazones (**22**) ที่เป็นสารตั้งต้นในการปิดวงตามหลักการของ Fischer ภายใต้อิทธิพลของกรด (*p*-toluenesulfonic acid, *p*-TsOH) ได้สารอนุพันธ์อินโดล (**23**) ดังแสดงในรูปที่ 6

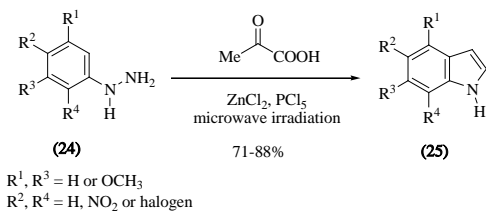


รูปที่ 5 วิธีการสังเคราะห์อินโดลโดยวิธีของ Fischer



รูปที่ 6 การประยุกต์ใช้การสังเคราะห์อินโดลตามวิธีการ Fischer ของ Buchwald

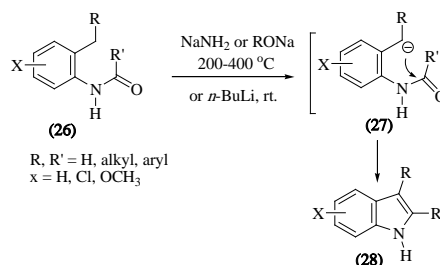
ในปี 2008 George Bratulescu [5] ได้สังเคราะห์อนุพันธ์อินโดล (25) จาก pyruvic acid กับอนุพันธ์ phenylhydrazines (24) แบบ one-pot โดยมี zinc chloride เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาชนิดกรดลิวอิส (Lewis acid catalyst) และ phosphorus pentachloride เป็นสารกำจัดน้ำ (water scavenger) ซึ่งจะได้ indole-2-carboxylic acid แล้วเกิดการกำจัดหมู่คาร์บอกซิล (decarboxylation) ด้วยไมโครเวฟต่อได้สารผลิตภัณฑ์อินโดล (25) ดังแสดงในรูปที่ 7



รูปที่ 7 การประยุกต์ใช้การสังเคราะห์อินโดลตามวิธีการ Fischer ของ Bratulescu

2.2. การสังเคราะห์อินโดลโดยวิธีของ Madelung (Madelung indole synthesis) [6] วิธีการนี้เป็นการสังเคราะห์อินโดลโดยใช้ปฏิกิริยาควนแน่นภายในโมเลกุล (intramolecular conden-

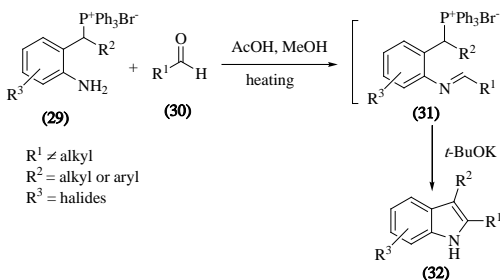
sation) ของ *N*-(2-alkylphenyl) alkanamines (26) ในสภาวะเบสเช่น NaNH₂, RONa หรือ *n*-BuLi ทั้งที่อุณหภูมิห้องและที่อุณหภูมิสูง กลไกการเกิดปฏิกิริยาเชื่อว่าเกิดจากเบสดึงโปรตอนตำแหน่งเบนซิล (benzylic position) ของสาร (26) ได้สารมัธยันตร์คาร์เบนไอออน (27) แล้วเกิดการปิดวงที่หมู่เอไมด์ (amide) และขจัดน้ำได้สารผลิตภัณฑ์อินโดล (28) ดังแสดงในรูปที่ 8



รูปที่ 8 วิธีการสังเคราะห์อินโดลโดยวิธีของ Madelung

ในปี 2009 George Kraus [7] ได้สังเคราะห์สารอนุพันธ์อินโดลด้วยการสร้างพันธะในตำแหน่งเดียวกันกับวิธีการของ Madelung โดยใช้ปฏิกิริยาสองขั้นตอน ในขั้นตอนแรกใช้การรวมตัวกันระหว่าง (2-aminobenzyl)triphenylphosphonium (29) กับสาร aromatic aldehyd (30) ในสภาวะกรด ได้สารมัธยันตร์อิมีน (imine, 31) ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยาต่อด้วย potassium tertiary butoxide (*t*-BuOK) ได้สารผลิตภัณฑ์ 1,2-disubstituted indole (32) ดังแสดงในรูปที่ 9

2.3. การสังเคราะห์อินโดลโดยวิธีของ Bischler-Möhlau (Bischler-Möhlau indole synthesis) [8] วิธีการสุดท้ายที่จะนำเสนอเป็นการสังเคราะห์อินโดลโดยใช้ปฏิกิริยาควนแน่นภายในระหว่าง aryl amines (33) กับสาร α -haloketone



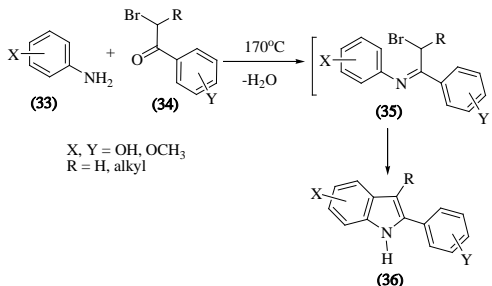
รูปที่ 9 การประยุกต์ใช้การสังเคราะห์อินโดลตามวิธีการ Madelung ของ Kraus

(34) ที่อุณหภูมิสูง เชื่อว่ากลไกเกิดผ่านการจัดน้ำได้สารมัธยันต์อิมมีน (35) ซึ่งสามารถเกิดการปิดวงต่อได้สารผลิตภัณฑ์อินโดล (36) ดังแสดงในรูปที่ 10

ในเวลาต่อมา David Black [9] ได้สังเคราะห์อนุพันธ์ 4,6-ไดเมทอกซีอินโดล (40) โดยใช้หลักการในการสร้างวงที่ใกล้เคียงกับวิธีการของ Bischler-Möhlau แต่เป็นปฏิกิริยาการปิดวงในสภาวะกรด (trifluoroacetic acid, TFA) ของสาร anilino ketones (39) ที่เตรียมได้จากการรวมตัวกันระหว่าง 3,5-dimethoxyaniline (37) กับอนุพันธ์ α -bromoketone (38) ด้วย NaHCO_3 ในเอทานอล (EtOH) ดังแสดงในรูปที่ 11

3. ปฏิกิริยาเคมีของอินโดล

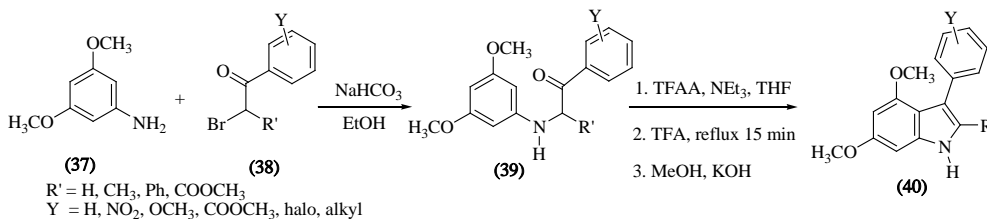
การศึกษาปฏิกิริยาเคมีของอินโดลและอนุพันธ์มีมาต่อเนื่องยาวนานหลายทศวรรษ โดยหลายกลุ่ม



รูปที่ 10 วิธีการสังเคราะห์อินโดลโดยวิธีของ Bischler-Möhlau

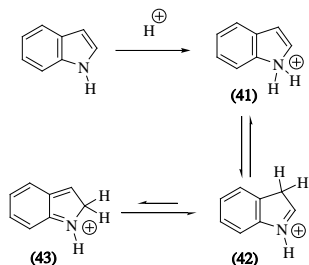
นักวิจัย บทความนี้ได้พยายามรวบรวมและจัดแบ่งประเภทของปฏิกิริยาของอินโดลที่สำคัญ ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็น 5 ประเภทใหญ่ๆ ดังนี้

3.1. ปฏิกิริยากับกรดและเบส (acid-base reaction) [1, 2] เมื่อพิจารณาโครงสร้างของอินโดลในรูปที่ 1 จะเห็นได้ว่าโครงสร้างของอินโดลบางส่วนมีลักษณะคล้ายคลึงกับไพร์โรลซึ่งมีฤทธิ์เป็นเบสอ่อน ด้วยเหตุนี้จึงทำให้อินโดลมีฤทธิ์เป็นเบสอ่อนเช่นกัน ดังนั้นอินโดลจึงสามารถทำปฏิกิริยาได้ดีกับกรดแก่ (strong acid) เช่น เมื่อนำอินโดลไปทำปฏิกิริยากับกรดซัลฟิวริก (sulfuric acid, H_2SO_4) พบว่าได้ 1*H*-indolium cation (41) และ 3*H*-indolium cation (42) ซึ่งเกิดจากการรับโปรตอนที่อะตอมไนโตรเจนตำแหน่งที่ 1 (N1) และที่อะตอมคาร์บอนตำแหน่งที่ 3 (C3) ตามลำดับ โดยแคตไอออนเหล่านี้สามารถเกิดการเปลี่ยนไอโซเมอร์



รูปที่ 11 วิธีการสังเคราะห์อนุพันธ์ 4,6-ไดเมทอกซีอินโดล

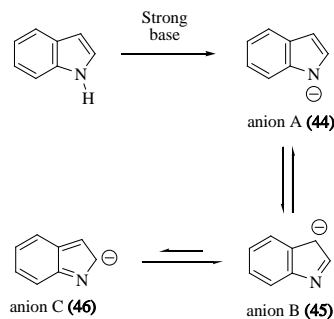
(isomerisation) ไปเป็นแคตไอออน 2*H*-indolium cation (43) แต่เกิดได้ในปริมาณน้อย เนื่องจากโครงสร้างของแคตไอออน (43) ได้สูญเสียความเป็นอะโรมาติก (aromaticity) ในส่วนของวงเบนซีนไป ดังนั้นจึงมีความเสถียรน้อยกว่าแคตไอออน (41) และ (42) ดังแสดงในรูปที่ 12



รูปที่ 12 ปฏิกิริยาของอินโดลกับกรดแก่

นอกจากอินโดลสามารถเกิดปฏิกิริยากับกรดแก่แล้ว ยังพบว่าอินโดลสามารถทำปฏิกิริยากับเบสแก่ได้ดีด้วย ทั้งนี้เนื่องจากอินโดลมีพันธะระหว่างอะตอมไนโตรเจนกับอะตอมไฮโดรเจน (N-H bond) อยู่ภายในโมเลกุลจึงสามารถเกิดการสูญเสียโปรตอน (deprotonation) ได้ ดังนั้นเมื่อนำอินโดลไปทำปฏิกิริยากับเบสแก่เช่น sodium hydride (NaH) หรือ *n*-butyl lithium (*n*-BuLi) อินโดลจะเกิดการสูญเสียโปรตอนให้กับเบสเกิดเป็นแอนไอออน (anion) 3 ชนิดได้แก่ anion A (44), B (45) และ C (46) ดังแสดงในรูปที่ 13

โดยทั่วไปแล้วพบว่าอินโดลมีแนวโน้มเกิดการสูญเสียโปรตอนได้เป็นประจุลบ (negative charge) ที่ตำแหน่งอะตอม N1 และ C3 มากกว่าที่อะตอมคาร์บอนตำแหน่งที่ 2 (C2) ซึ่งอธิบายได้ด้วยโครงสร้างของ anion C ที่สูญเสียความเป็นอะโรมาติกในส่วนของวงเบนซีนไปจึงมีความเสถียรน้อย

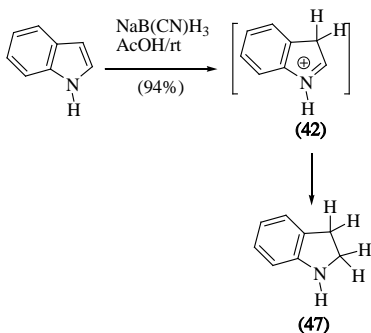


รูปที่ 13 ปฏิกิริยาของอินโดลกับเบสแก่

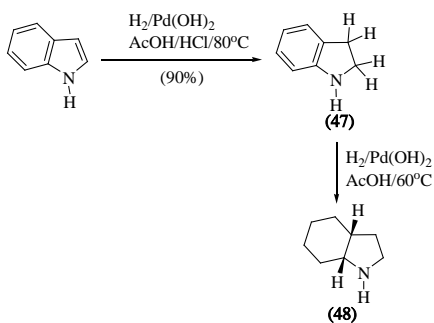
กว่า anion A และ B คล้ายคลึงกับกรณีแคตไอออน (43) เสถียรน้อยกว่าแคตไอออน (41) และ (42) ในสภาวะกรด

3.2. ปฏิกิริยารีดักชัน (reduction) [10] อินโดลจัดเป็นสารที่มีหนาแน่นของอิเล็กตรอนสูง (electron rich) จึงไม่สามารถเกิดปฏิกิริยารีดักชันได้ด้วยตัวรีดิวซ์ที่แรง (strong nucleophile reducing agent) เช่น lithium aluminium hydride (LiAlH₄, LAH) เป็นต้น อย่างไรก็ตามพบว่าอินโดลสามารถเกิดปฏิกิริยารีดักชันในสภาวะกรด (acetic acid, AcOH) ด้วย sodium cyanoborohydride (NaB(CN)H₃) ที่อุณหภูมิห้อง ซึ่งจะได้สารผลิตภัณฑ์ indoline (47) ที่เกิดจากการรีดิวซ์ส่วนของวงไพร์โรลของอินโดลเกิดขึ้น โดยเชื่อว่ากลไกการเกิดปฏิกิริยารีดักชันเกิดผ่านอินโดลรับโปรตอนจากกรดได้สาร 3*H*-indolium cation (42) ก่อน จากนั้นแคตไอออน (42) จึงเกิดปฏิกิริยารีดักชันต่อได้สารผลิตภัณฑ์ (47) ดังแสดงในรูปที่ 14

ปฏิกิริยาไฮโดรจิเนชัน (hydrogenation) [11] โดยใช้แก๊สไฮโดรเจนและมีพาราดีมเป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในสภาวะกรด ก็พบว่าเกิดปฏิกิริยาได้สาร indoline (47) เช่นกันและเมื่อนำ indoline (47) ไป



รูปที่ 14 ปฏิกิริยารีดักชันของอินโดลด้วย $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$

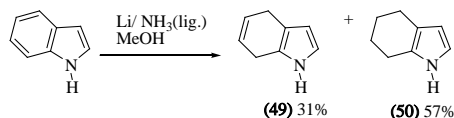


รูปที่ 15 ปฏิกิริยาไฮโดรจิเนชันของอินโดล

ทำการรีดิวซ์ต่อในส่วนของวงเบนซีนก็จะได้สารผลิตภัณฑ์ octahydroindole (48) ดังแสดงในรูปที่ 15

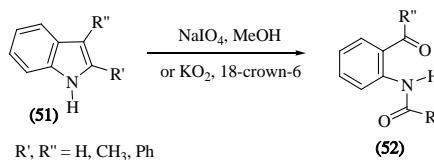
นอกจากนี้อินโดลสามารถเกิดปฏิกิริยารีดักชันได้เมื่อนำไปทำปฏิกิริยากับโลหะลิเทียมในแอมเนียเหลว [12] โดยเกิดผ่านปฏิกิริยา Birch reduction ได้สารผลิตภัณฑ์ 4,7-dihydroindole (49) และ 4,5,6,7-tetrahydroindole (50) ซึ่งสารทั้งสองนี้เกิดจากการรีดิวซ์ในส่วนของวงเบนซีนของสารอินโดล ดังแสดงในรูปที่ 16

3.3. ปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation) [13] อินโดลสามารถเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันได้ โดยเกิดการแตกพันธะคู่ที่ตำแหน่ง C2 และ C3 เช่น เมื่อนำ



รูปที่ 16 ปฏิกิริยารีดักชันของอินโดลด้วย โลหะลิเทียมในแอมเนียเหลว

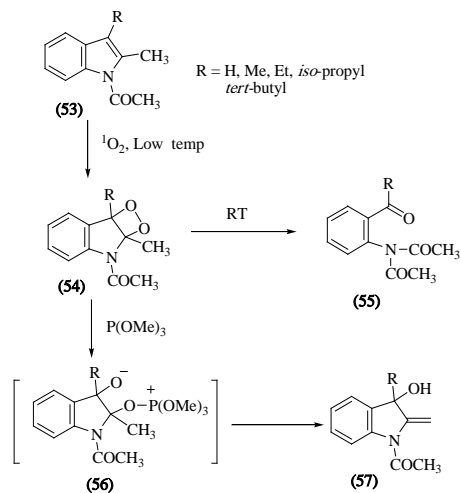
อนุพันธ์อินโดล (52) ไปทำปฏิกิริยากับ NaIO_4 ในเมทานอลหรือ KO_2 ใน 18-crown-6 พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ (53) ดังแสดงในรูปที่ 17



รูปที่ 17 ปฏิกิริยาออกซิเดชันของอินโดลด้วย NaIO_4 หรือ KO_2

นอกจากนี้ยังพบว่าปฏิกิริยาโฟโตออกซิเจเนชัน (photooxygenation) [14] ของอินโดลก็เกิดการแตกพันธะคู่ที่ตำแหน่ง C2 และ C3 ได้เช่นกัน เช่น ปฏิกิริยาของสารอนุพันธ์ *N*-acyl indole (53) กับ singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) ที่อุณหภูมิต่ำ ได้สาร 1,2-dioxetane (54) เมื่อนำสาร (54) มาตั้งทิ้งไว้ที่อุณหภูมิห้องพบว่าเกิดการแตกพันธะคู่ระหว่าง C2 และ C3 ได้สารผลิตภัณฑ์ (55) แต่เมื่อนำสาร (54) ไปทำปฏิกิริยากับ $\text{P}(\text{OMe})_3$ พบว่าได้สาร indoline (57) โดยเกิดผ่านสารมัธยันตร์ (56) ดังแสดงในรูปที่ 18

3.4. ปฏิกิริยากับอิเล็กโทรไฟล์ (reaction with electrophelic reagent) [1] จากการศึกษาสมบัติทางเคมีของอินโดล พบว่าอินโดลมีสมบัติเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่ดี เมื่อนำไปทำปฏิกิริยากับอิเล็กโทรไฟล์จะเกิดการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ได้ง่าย โดยพบว่าจะ



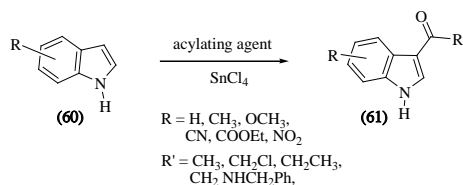
รูปที่ 18 ปฏิกิริยาไฟโตออกซิเจนชั้นของสารอนุพันธ์ *N*-acyl indole

เกิดปฏิกิริยาการแทนที่บนตำแหน่งอะตอมคาร์บอน ได้ดีกว่าตำแหน่งอะตอมไนโตรเจน ทั้งนี้เนื่องจากไนโตรเจนอะตอมมักชอบเกิดเป็นประจุบวก (carry partial positive charge) ภายใต้สภาวะปฏิกิริยากับอิเล็กโทรไฟล์ นอกจากนี้ยังพบว่ามักจะเกิดปฏิกิริยาแทนที่ที่ตำแหน่ง C3 ได้ดีกว่าที่ตำแหน่ง C2 ซึ่งสามารถอธิบายได้ด้วยโครงสร้างเรโซแนนซ์ (resonance structure) โดยอินโดลจะมีแนวโน้มชอบที่จะเกิดโครงสร้างเรโซแนนซ์ (58) มากกว่าโครงสร้างเรโซแนนซ์แบบ (59) เนื่องจากโครงสร้างเรโซแนนซ์แบบ (59) ได้สูญเสียความเป็นอะโรมาติกในส่วนของวงเบนซีนไปจึงมีความเสถียรน้อยกว่าโครงสร้างเรโซแนนซ์ (58) ดังแสดงในรูปที่ 19

ตัวอย่างของปฏิกิริยากับอิเล็กโทรไฟล์ของอินโดลมีหลายปฏิกิริยาเช่น ปฏิกิริยาเอซิลเลชัน (acylation) [15] ของสารอนุพันธ์อินโดล (60) กับ acylating agent โดยมี SnCl_4 เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา



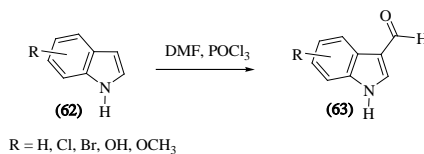
รูปที่ 19 โครงสร้างเรโซแนนซ์ (58) และ (59) ของอินโดล



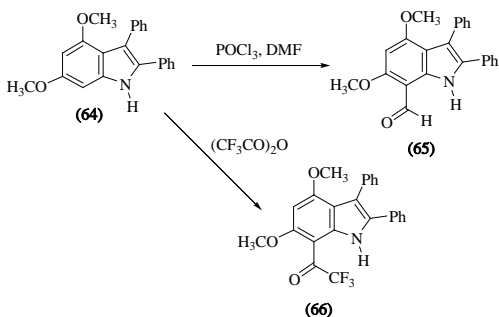
รูปที่ 20 ปฏิกิริยาเอซิลเลชันของสารอนุพันธ์อินโดล

ชนิดกรดลิวอิส พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ (61) ซึ่งเกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง C3 ดังแสดงในรูปที่ 20

ปฏิกิริยา Vilsmeier-Haack [16] เป็นอีกตัวอย่างหนึ่งของปฏิกิริยาระหว่างอินโดลกับอิเล็กโทรไฟล์ เมื่อนำสารอนุพันธ์อินโดล (62) ไปทำปฏิกิริยากับ phosphoryl chloride (POCl_3) ใน dimethylformamide (DMF) พบว่าได้สารอนุพันธ์ 1*H*-indole-3-carbaldehyde (63) ซึ่งเกิดจากการแทนที่ไฮโดรเจนอะตอมที่ตำแหน่ง C3 ด้วยหมู่ฟอร์มิล (formyl, -CHO) ดังแสดงในรูปที่ 21



รูปที่ 21 ปฏิกิริยา Vilsmeier-Haack ของสารอนุพันธ์อินโดล



รูปที่ 22 ปฏิกิริยา Vilsmeier-Haack และเอซิดเลชันของ 4,6-ไดเมทอกซี-2,3-ไดฟีนิลอินโดล

จากตัวอย่างที่ผ่านมามองเห็นว่าปฏิกิริยาระหว่างอินโดลกับอิเล็กโทรไฟล์จะเกิดปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโทรไฟล์ที่ตำแหน่ง C3 นอกจากนี้ยังพบว่าในกรณีที่อินโดลประกอบด้วยหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2 และ C3 เมื่อนำไปทำปฏิกิริยากับอิเล็กโทรไฟล์จะเกิดแทนที่บนวงเบนซีนแทน เช่น 4,6-ไดเมทอกซี-2,3-ไดฟีนิลอินโดล (64) ที่มีหมู่แทนที่ฟีนิล (phenyl group, Ph) ที่ตำแหน่ง C2 และ C3 เมื่อนำไปทำปฏิกิริยา Vilsmeier-Haack หรือเอซิดเลชัน [17] พบว่าได้สารอนุพันธ์ 4,6-ไดเมทอกซีอินโดล (65) และ (66) ซึ่งเกิดจากการแทนที่ที่ตำแหน่ง C7 บนวงเบนซีนดังแสดงในรูปที่ 22

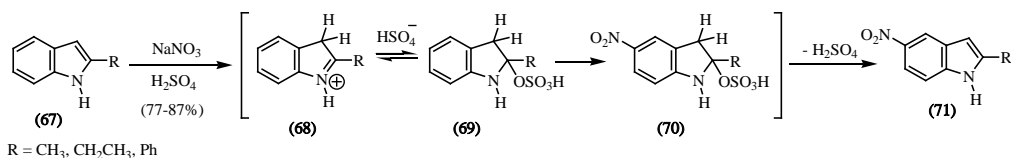
3.5. ปฏิกิริยาไนเตรชัน (nitration reaction)

[18] อินโดลสามารถเกิดปฏิกิริยาไนเตรชันได้ดี เช่น เมื่อนำสาร 2-substituted indole (67) ไปทำปฏิกิริยากับ sodium nitrate (NaNO₃) ในสภาวะ

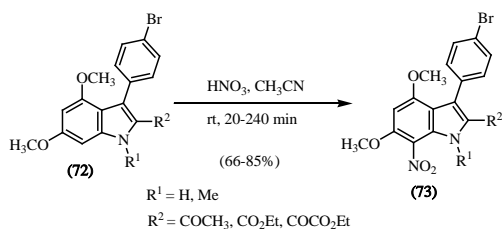
กรด พบว่าได้สารผลิตภัณฑ์ 5-nitro-2-substituted indole (71) จากปฏิกิริยานี้จะเห็นได้ว่าการแทนที่ไฮโดรเจนด้วยกลุ่มไนโตรบนวงเบนซีนที่ตำแหน่ง C5 ซึ่งแตกต่างจากปฏิกิริยากับอิเล็กโทรไฟล์ทั่วไปที่ชอบเกิดการแทนที่ที่ตำแหน่ง C3 ทั้งนี้เชื่อว่าเกิดจากอินโดล (67) รับโปรตอนเกิดเป็น 3H-indolium (68) แล้วจึงทำปฏิกิริยาต่อได้ disulfate adduct (69) หลังจากนั้นเกิดปฏิกิริยา regioselective nitration ที่ตำแหน่ง C5 ได้สารมัธยันตร์ (70) สุดท้ายยเกิดการขจัดกรด H₂SO₄ ได้สารผลิตภัณฑ์ (71) ดังแสดงในรูปที่ 23

ส่วนในกรณีอินโดลที่ประกอบด้วยหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง C2 และ C3 พบว่าสามารถเกิดปฏิกิริยาไนเตรชันบนวงเบนซีนเช่นกัน เมื่อนำอนุพันธ์ 4,6-ไดเมทอกซีอินโดล (72) ไปทำปฏิกิริยากับกรดไนตริก (HNO₃) ใน acetonitrile (CH₃CN) ที่อุณหภูมิห้อง [19] พบว่าเกิดการแทนที่ที่ตำแหน่ง C7 บนวงเบนซีนได้สารอนุพันธ์ 4,6-ไดเมทอกซี-7-ไนโตรอินโดล (73) ดังแสดงในรูปที่ 24

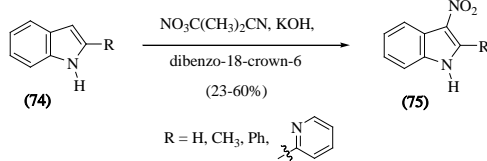
อย่างไรก็ตามพบว่าปฏิกิริยาไนเตรชันของอินโดลสามารถเกิดการแทนที่บนวงไพร์โรลของอินโดลได้เมื่อทำการทดลองภายใต้สภาวะเบส [20] เช่น เมื่อนำอนุพันธ์ 2-substituted indole (74) ไปทำปฏิกิริยากับ 2-cyano-2-propyl nitrate ในสภาวะเบส จะได้สารอนุพันธ์ 3-nitro-2-substituted



รูปที่ 23 ปฏิกิริยาไนเตรชันของ 2-substituted indole ในสภาวะกรด



รูปที่ 24 ปฏิกริยาไนเตรชันของอนุพันธ์ 4,6-ไดเมทอกซีอินโดล



รูปที่ 25. ปฏิกริยาไนเตรชันของ 2-substituted indole ในสภาวะเบส

indole (75) ดังแสดงในรูปที่ 25

4. บทสรุป

อินโดลและอนุพันธ์เป็นสารเฮเทอโรไซเคิลที่มีความสำคัญมากชนิดหนึ่งในเคมีอินทรีย์ การสังเคราะห์อินโดลนั้นมีหลากหลายวิธี ซึ่งในบทความนี้ได้รวบรวมและจัดแบ่งวิธีการสังเคราะห์ออกเป็น 3 วิธี ได้แก่ การสังเคราะห์โดยวิธีของ Fischer การสังเคราะห์โดยวิธีของ Madelung และการสังเคราะห์อินโดลโดยวิธีของ Bischler-Möhlau ซึ่งแต่ละวิธีมีตำแหน่งในการสร้างพันธะเพื่อปิดวงอินโดล สภาวะการทดลอง รวมถึงกลไกในการเกิดปฏิกิริยาที่แตกต่างกัน นอกจากนี้ในบทความนี้ยังรายงานเกี่ยวกับปฏิกิริยาของอินโดลและอนุพันธ์ ได้แก่ ปฏิกิริยากับกรดและเบส ปฏิกิริยารีดักชัน ปฏิกิริยาออกซิเดชัน ปฏิกิริยากับอิเล็กโทรไฟล์และปฏิกิริยาไนเตรชัน ซึ่งสารผลิตภัณฑ์จากปฏิกิริยาเหล่านี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบอินโดลที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพและงานเคมีอินทรีย์สังเคราะห์ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

[1] a) Hesse, M. (2002). *Alkaloids nature's curse or blessing?* Ochsensfurt-Hohestadt, Germany: Wiley-VCH.
 b) Joule, J.A., Mills, K., & Smith, G.F. (1995) *Heterocyclic chemistry* (pp. 301-349). London: Chapman & Hall.
 c) Keawin, T. (2005). *Synthesis of endoperoxide of anthracene derivatives and their biological activities and chemistry of 4,6-dimethoxyindole derivatives photooxidation and nitration*. Ph.D. Thesis, Department of Chemistry, Mahidol University, Thailand.

[2] Eicher, T., & Hauptmann, S. (2003). *The Chemistry of Heterocycles* (second edition, pp. 99-110). Morlenbach, Germany: Wiley-VCH.

[3] a) Ishii, H. (1981). Nucleophilic displacement of the methoxy group in abnormal Fischer indolization of 2-methoxyphenylhydrazones. *Accounts of Chemical Research*, 14, 275-83.
 b) Robinson, B. (1963). The Fischer indole synthesis. *Chemical Reviews*, 63, 373-401.
 c) Robinson, B. (1969). Recent studies on the Fischer indole synthesis. *Chemical Reviews*, 69, 227-50.

- [4] Seble, W.S., Yang, B.H., & Buchwald, S.L. (1998). A palladium-catalyzed strategy for the preparation of indole: A new novel entry into the Fischer indole synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 120, 6621-2.
- [5] Bratulescu, G. (1998). A new and efficient one-pot synthesis of indoles. *Tetrahedron Letters* 49, 984-6.
- [6] a) 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, 4511-5.
b) Augustine, R.L., Gustavsen, A.J., Wanat, S.F., & et al. (1973). Synthesis of α -monosubstituted indoles. *Journal of Organic Chemistry*, 38, 3004-11.
- [7] Kraus, G.A., & Guo, H. (2009). A flexible synthesis of 2,3-disubstituted indoles from aminobenzyl phosphonium salts. A direct synthesis of rutaecarpine. *Journal of Organic Chemistry*, 74, 5337-41.
- [8] Angerer, E.V., Prekajac, J., & Strohmeier, J. (1984). 2-Phenylindoles. relationship between structure, estrogen receptor affinity, and mammary tumor inhibiting activity in the rat. *Journal of Medicinal Chemistry*, 27, 1439-47.
- [9] a) Black, D.S.C., Kumar, N., & Wong, L.C.H. (1986). Synthesis of 4,6-dimethoxyindoles. *Australian Journal of Chemistry*, 39, 15-20.
b) Keawin, T., Kochpradist, P., Promarak, V., & et al. (2011). Selective bromination of 4,6-dimethoxyindole derivatives. *Journal of Science and Technology*, 24-32.
- [10] a) Gribble, G.W., & Hoffman, J.H. (1977). Reaction of sodium borohydride in acidic media; VI. Reduction of indole with cyanoborohydride in acetic acid. *Synthesis*, 859-60.
b) Kumar, Y., & Florvall, L. (1983). Convenient synthesis of indolines by reduction of indoles with sodium cyanoborohydride in carboxylic acids. *Synthetic Communications*, 13(6), 489-93.
- [11] Butula, I., & Kuhn, R. (1968). Catalytic hydrogenation of indole. *Angewandte Chemie International Edition*, 7(3), 208-9.
- [12] Remers, W.A., Gibs, G.J., Pidacks, C., & et al. (1971). The reduction of nitrogen heterocycles by lithium in liquid ammonia. III. indoles and quinolines. *Journal of Organic Chemistry*, 36, 279-84.
- [13] Dolby, L.J., & Booth, D. (1966). The periodate oxidation of indoles. *Journal of the American Chemical Society*, 88, 1049-51.
- [14] a) Zhang, X., & Foote, C. (1993). 1,2-Dioxetane formation in photooxygenation of *N*-acylated indole derivatives. *Journal of Organic Chemistry*, 58, 5524-7.
b) Zhang, X., Foote, C., & Khan, S. (1993). Reactions of *N*-acylated indole with singlet oxygen. *Journal of Organic Chemistry*, 58, 47-51.
- [15] a) Ottoni, O., Neder, A.V.F., Dias, A.K.B., & et al. (2001). Acylation of indole under Friedel-Crafts conditions an improved method to obtain 3-acylindoles regio-selectively. *Organic Letters*, 3, 1005-7.
b) Okauchi, T., Itonaga, M., Minami, T. & 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, 1485-7.
- [16] a) Shabica, A.C., Howe, E.E., Ziegler, J.B., & et al. (1946). Improved syntheses of indole-3-aldehyde. *Journal of the American Chemical Society*, 68, 1156-7.
b) Downie, I.M., Earle, M.J., Heaney, H., & et al. (1993). Vilsmeier formylation and glyoxylation reactions of nucleophilic aromatic compounds using pyrophosphoryl chloride. *Tetrahedron*, 49, 4015-34.
- [17] a) Black, D.S.C. (1990). Some natural and unnatural indoles. *Journal and proceeding, Royal Society of New South Wales*, 123, 1-13.
b) Black, D.S.C., Bowyer, M.C., Catalano, M.M., & et al. (1994). Substitution, oxidation and addition reactions at C-7 of activated indoles. *Tetrahedron*, 50, 10497-508.
- [18] a) Noland, W.E., Rush, K.R., & Smith, L.R. (1966). Nitration of indoles. IV. The nitration of 2-phenylindole. *Journal of Organic Chemistry*, 31, 65-9.
b) Noland, W.E., Smith, L.R., & Johnson, D.C. (1963). Nitration of indole. II. The

- mononitration of methylindoles. *Journal of Organic Chemistry*, 28, 2262-6.
- c) Brown, K., & Katritzky, A.R. (1964). Immonium: a para-directing group with a positive pole adjacent to the ring. *Tetrahedron Letters*, 5, 803-4.
- [19] Keawin, T., Rajviroongit, S., & Black, D.S.C. (2005). Reaction of some 4,6-dimethoxyindole with nitric acid: nitration and oxidative dimerisation. *Tetrahedron*, 61, 853-61.
- [20] a) Berti, G., Settimo, A.D., & Nannipieri, N. (1968). The reactions some indole derivatives with benzoyl nitrate. novel oxidative coupling reactions of 2-methylindoles. *Journal of Chemical Society*, 2145-51.
- b) Gonzalez, A., & Galvez, C. (1983). Phase-transfer catalysed nitration and nitrosation of 2-arylindoles with 2-cyano-2-propyl nitrate. *Synthesis*, 212-4.