

การสังเคราะห์อนุพันธ์ 3-(ไดเอริลเมธิล)อินโดลแบบขั้นตอนเดียว เพื่อใช้ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส

One-Step Synthesis of 3-(diarylmethyl) indole Derivatives as α -glucosidase Inhibitors

ชญามน จันทนา, วิชระ กังฮวด, ประภาพร บุญเพ็ง, อนันต์ อธิพรชัย และ จเร จรัสจรรยาพงศ์

Chayamon Chantana, Watchara Kunghaud, Prapaporn Boonpeng,

Anan Athipornchai and Jaray Jaratjaroonpong*

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

Department of Chemistry, Faculty of Science, Burapha University

Received : 8 June 2019

Revised : 27 June 2019

Accepted : 28 June 2019

บทคัดย่อ

ในงานวิจัยนี้ได้พัฒนาวิธีการสังเคราะห์ 3-(ไดเอริลเมธิล)อินโดล (4) แบบขั้นตอนเดียวด้วยปฏิกิริยาควบคู่ไปสังเคราะห์ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ ได้แก่ อินโดล แอลดีไฮด์ และอะโรมาติกเอมีนชนิดเทอร์เชียรีภายใต้สภาวะที่มีบิสมีสไตรฟลูออโรโรมีเทนซัลโฟเนตเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา จากการศึกษาพบว่าสภาวะการทดลองที่ใช้บิสมีสไตรฟลูออโรโรมีเทนซัลโฟเนต 10 โมล% เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ภายใต้การรีฟลักซ์ในตัวทำละลายไดคลอโรอีเทนได้สาร 3-(ไดเอริลเมธิล)อินโดล (4) เป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการในร้อยละปานกลางถึงสูง งานวิจัยได้ศึกษาผลของอนุพันธ์เบนซาลดีไฮด์ที่มีหมู่แทนที่บนวงเบนซีนตำแหน่งคาร์บอนที่ 4 ที่ใช้เป็นสารตั้งต้น ผลการศึกษาพบว่าเบนซาลดีไฮด์ที่มีหมู่ดึงอิเล็กตรอน (เช่น คลอรีน โบรมีน และไนโตร) บนวงเบนซีนให้ผลิตภัณฑ์ในร้อยละที่สูงกว่าเบนซาลดีไฮด์ที่มีหมู่ให้อิเล็กตรอน (เช่น เมทอกซีและไฮดรอกซี) นอกจากนี้ได้ศึกษาฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสารสังเคราะห์ที่ได้จากงานวิจัยและพบว่าสาร 4g แสดงฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสในเกณฑ์ดี (% การยับยั้งที่ความเข้มข้น 1 มิลลิโมลาร์ เท่ากับ $65.47 \pm 0.22\%$).

คำสำคัญ : 3-(ไดเอริลเมธิล)อินโดล, บิสมีสไตรฟลูออโรโรมีเทนซัลโฟเนต, ฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส

*Corresponding author. E-mail : jaray@buu.ac.th

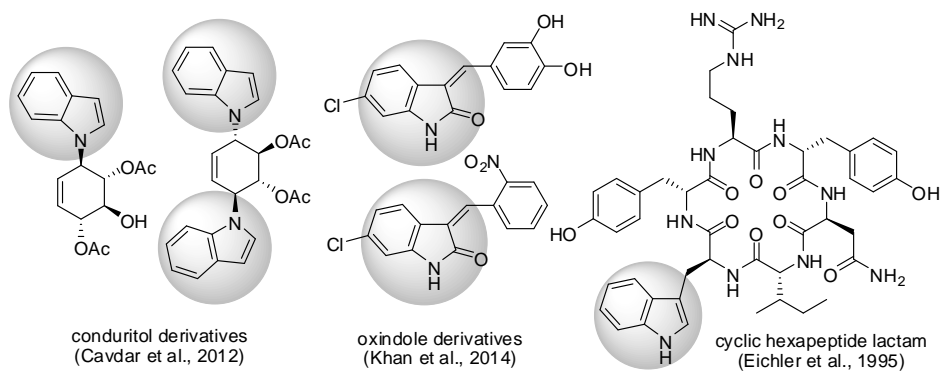
Abstract

In this research, a one-step synthesis of 3-(diarylmethyl)indoles (**4**) via Bi(OTf)₃-catalyzed one-pot three-component coupling reaction of indoles, aldehydes and tertiary aromatic amines was developed. After an extensive study, we found that the reaction employing 10 mol% of Bi(OTf)₃ under refluxing dichloroethane gave the corresponding 3-(diarylmethyl)indoles (**4**) in moderate to high yields. The effect of substituents at C-4 position of benzaldehyde derivatives was also studied. The results showed that benzaldehyde derivatives with electron-withdrawing substituents at C-4 position of benzene ring such as Cl, Br and nitro gave the desired products in higher chemical yields than those of electron-donating substituents such as OMe and OH. Furthermore, the synthesized compounds were also evaluated for their α -glucosidase inhibition and the compound **4g** exhibited promising α -glucosidase inhibitory activity (65.47 \pm 0.22% of inhibition at 1.0 mM).

Keywords : 3-(Diarylmethyl)indoles, Bi(OTf)₃, α -Glucosidase inhibitory activity

บทนำ

โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus หรือ DM หรือ Diabetes) เป็นโรคหนึ่งที่มีผู้ป่วยเป็นจำนวนมากในปัจจุบันและจำนวนผู้ป่วยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ทำให้นักวิทยาศาสตร์มีความพยายามคิดค้นและพัฒนายาใหม่ๆ ที่ใช้ในการรักษาโรคเบาหวาน ยากลุ่มหนึ่งที่สามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวาน ได้แก่ ยาที่ยับยั้งการดูดซึมอาหารคาร์โบไฮเดรตในลำไส้ (α -glucosidase inhibitor) ยากลุ่มนี้เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส (α -glucosidase) ที่ผนังลำไส้ ทำให้การดูดซึมกลูโคสลดลงและช้าลง มีผลในการลดระดับน้ำตาลหลังอาหาร (postprandial glucose) (Sibmooh, 2010) ยากลุ่มนี้ถูกดูดซึมเข้าร่างกายน้อยมากทำให้มีผลข้างเคียงน้อยมาก ยาที่ใช้ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสในปัจจุบัน มีทั้งสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและสารสังเคราะห์ เนื่องจากสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสที่ได้จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจะได้ในปริมาณน้อย ดังนั้นสารสังเคราะห์ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส จึงเป็นทางเลือกที่ช่วยแก้ปัญหาดังกล่าว เนื่องจากสามารถสังเคราะห์ได้ในปริมาณมาก สารสังเคราะห์ที่เคยมีรายงานว่า มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส มีหลายกลุ่ม เมื่อเร็ว ๆ นี้ ได้มีงานวิจัยพบว่าสารประกอบอินโดลเป็นสารกลุ่มหนึ่งที่สามารถยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสได้ดี เช่น อนุพันธ์ของ conduritols (Çavdar *et al.*, 2012) อนุพันธ์ oxindole (Khan *et al.*, 2014) และ อนุพันธ์ cyclic heptapeptide lactam (Eichler *et al.*, 1995) (ภาพที่ 1) อย่างไรก็ตามพบว่าการศึกษาฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสารประกอบอินโดลยังมีอยู่น้อย ในงานวิจัยนี้จึงสนใจสังเคราะห์และทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสาร 3-(ไดเอซิลเมทิล)อินโดลซึ่งอาจนำไปสู่การค้นพบสารกลุ่มใหม่ที่ใช้เป็นยารักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานต่อไปในอนาคตได้



ภาพที่ 1 ตัวอย่างสารประกอบอินโดลที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส

การสังเคราะห์สาร 3-(ไดเอริลเมธิล)อินโดลที่เคยมีรายงานมาก่อนหน้านี้มีหลายวิธี แต่วิธีการสังเคราะห์ส่วนใหญ่ต้องใช้ขั้นตอนการสังเคราะห์หลายขั้นตอน (Kumar *et al.*, 2009) นอกจากนี้บางวิธีต้องใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีราคาแพง บางวิธีต้องใช้สภาวะการทดลองที่รุนแรง เป็นต้น เมื่อเร็ว ๆ นี้ ได้มีรายงานการสังเคราะห์สาร 3-(ไดเอริลเมธิล)อินโดล โดยวิธีการสังเคราะห์แบบขั้นตอนเดียวของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ ได้แก่ อินโดล อะโรมาติกแอลดีไฮด์และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน ภายใต้สภาวะรีฟลักซ์ โดยมี FeCl_3 (Liu *et al.*, 2011) $\text{Fe}(\text{ClO}_4)_3/\text{SiO}_2$ (Najafi & Behbahani, 2017) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Kothandapani, *et al.*, 2015) และคอมเพล็กซ์ของ $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cp})_2\text{ZrCl}/\text{C}_8\text{F}_{17}\text{SO}_3\text{Ag}$ (Zhang *et al.*, 2014) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา อย่างไรก็ตามยังไม่มีรายงานการนำสาร 3-(ไดเอริลเมธิล)อินโดลที่สังเคราะห์ได้ไปศึกษาฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส

ในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา ได้มีรายงานการนำสารบิสมีสไตรฟลูออโรโรมีเทนซัลโฟเนต ($\text{Bi}(\text{OTf})_3$) ไปใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาในเคมีอินทรีย์สังเคราะห์อย่างมากมาย (Ollevier, 2012, 2013; Suzuki & Matano, 2002) เนื่องจากบิสมีสไตรฟลูออโรโรมีเทนซัลโฟเนตสามารถใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีประสิทธิภาพในปฏิกิริยาเคมีอินทรีย์ชนิดต่าง ๆ ทำให้ได้ร้อยละของผลิตภัณฑ์สูง เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม มีเสถียรภาพสูงภายใต้สภาวะที่มีน้ำอยู่ในปฏิกิริยา เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาที่มีขายในราคาไม่แพงมากหรือสามารถเตรียมได้ง่าย เพื่อต่อยอดความสนใจของกลุ่มวิจัยของเราในการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สารอินทรีย์ด้วยวิธีการที่ง่ายและเป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อม และศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของสารอินทรีย์ที่สังเคราะห์ได้เพื่อหาสารที่มีฤทธิ์ทางยากกลุ่มใหม่ ในงานวิจัยนี้จึงสนใจพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สาร 3-(ไดเอริลเมธิล)อินโดล แบบขั้นตอนเดียวของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ ได้แก่ อินโดล แอลดีไฮด์และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน ภายใต้สภาวะการทดลองที่มีบิสมีสไตรฟลูออโรโรมีเทนซัลโฟเนตเป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ดังภาพที่ 2



ภาพที่ 2 การสังเคราะห์สาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดลแบบขั้นตอนเดียวของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ

วิธีดำเนินการวิจัย

ขั้นตอนทั่วไปในการสังเคราะห์สาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดลแบบขั้นตอนเดียวของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ

เติมอนุพันธ์แอลดีไฮด์ (2) ปริมาณ 2 มิลลิโมล อินโดล (1) ปริมาณ 1 มิลลิโมล และ N,N-ไดเอซิลอะนิลีน (3) ปริมาณ 1.5 มิลลิโมล ลงในขวดก้นกลมขนาด 50 มิลลิลิตร เติมตัวทำละลายไดคลอโรอีเทน 2 มิลลิลิตร และเติมบิสเมทิลไตรฟลูออโรมีเทนซัลโฟเนตปริมาณ 10 โมล% นำไปทำปฏิกิริยาภายใต้สภาวะรีฟลักซ์ที่อุณหภูมิ 100 องศาเซลเซียส ภายใต้บรรยากาศแก๊สไนโตรเจน และกวนสารตลอดเวลาด้วยเครื่องกวนสารละลาย ตรวจสอบปฏิกิริยาด้วยเทคนิคทินเลเยอร์โครมาโทกราฟี (Thin layer chromatography หรือ TLC) โดยเปรียบเทียบกับสารตั้งต้น เมื่อปฏิกิริยาลิ้นสุดเติมสารละลายอิมตัวของโซเดียมไบคาร์บอเนต (NaHCO₃) ปริมาณ 10 มิลลิลิตร เพื่อหยุดปฏิกิริยา ทำการสกัดสารอินทรีย์ที่สังเคราะห์ได้ด้วยตัวทำละลายไดคลอโรอีเทน (3×10 มิลลิลิตร) ตามด้วยน้ำกลั่น (10 มิลลิลิตร) และสารละลายอิมตัวของโซเดียมคลอไรด์ (10 มิลลิลิตร) ตามลำดับ นำชั้นตัวทำละลายไดคลอโรอีเทนมาเติมโซเดียมซัลเฟตที่ปราศจากน้ำเพื่อคูดน้ำออกชั้นตัวทำละลายไดคลอโรอีเทน นำชั้นตัวทำละลายไดคลอโรอีเทนไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุนภายใต้สุญญากาศ ได้ crude product

นำ crude product ที่ได้ไปทำให้บริสุทธิ์โดยใช้เทคนิค radial chromatography โดยใช้ตัวทำละลายเฮกเซน (50 มิลลิลิตร) ตามด้วย 5%, 10%, 20%, และ 30% เอธิลอะซิเตตในเฮกเซน ตามลำดับ เพื่อแยกสารผลิตภัณฑ์ที่ได้ให้บริสุทธิ์ นำ fraction ของผลิตภัณฑ์ที่แยกได้ไประเหยตัวทำละลายด้วยเครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุนภายใต้สุญญากาศ จากนั้นทำให้แห้งด้วยเครื่องดูดสุญญากาศ

การสังเคราะห์ 4-((1*H*-indol-3-yl)(phenyl)methyl)-*N,N*-dimethylaniline (4a)

ทำปฏิกิริยาตามขั้นตอนทั่วไป แต่ใช้เบนซาลดีไฮด์ (2a) 0.20 มิลลิลิตร (2.0 มิลลิโมล) อินโดล (1) ปริมาณ 0.1172 กรัม (1 มิลลิโมล) และ N,N-ไดเอซิลอะนิลีน (3) ปริมาณ 0.19 มิลลิลิตร (1.5 มิลลิโมล) เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้ crude product มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีน้ำตาล จากนั้นนำไปแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้ 4-((1*H*-indol-3-yl)(phenyl)methyl)-*N,N*-dimethylaniline (4a) มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วง น้ำหนัก 0.2905 กรัม (89%) มีค่า R_f = 0.39 เมื่อใช้ 20% เอธิลอะซิเตตในเฮกเซน เป็นตัวเคลื่อนที่

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.95 (brs, 1H, NH), 7.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.33-7.24 (m, 5H, 5×CH, ของ aromatic), 7.24-7.15 (m, 2H, 2×CH ของ aromatic), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2×CH ของ aromatic), 7.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 2×CH ของ aromatic), 6.61 (s, 1H, CH ของ aromatic), 5.61 (s, 1H, CH) และ 2.94 (s, 6H, N(CH₃)₂) ppm; ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) : δ = 149.1, 144.7, 136.7, 132.2, 129.5, 128.9, 128.1, 127.1, 125.9, 123.9, 121.9, 120.7, 120.1, 119.3, 112.6, 110.9, 47.8 และ 40.7 ppm

การสังเคราะห์ 4-((4-chlorophenyl)(1H-indol-3-yl)methyl)-N,N-dimethylaniline (4b)

ทำปฏิกิริยาตามขั้นตอนทั่วไป แต่ใช้ 4-คลอโรเบนซาลดีไฮด์ (2b) 0.2811 กรัม (2.0 มิลลิโมล) อินโดล (1) ปริมาณ 0.1172 กรัม (1 มิลลิโมล) และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3) ปริมาณ 0.19 มิลลิลิตร (1.5 มิลลิโมล) เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้ crude product มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองน้ำตาล จากนั้นนำไปแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้ 4-((4-chlorophenyl)(1H-indol-3-yl)methyl)-N,N-dimethylaniline (4b) มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วง น้ำหนัก 0.2778 กรัม (77%) มีค่า $R_f = 0.39$ เมื่อใช้ 20% เอทิลอะซิเตตในเฮกเซน เป็นตัวเคลื่อนที่

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.98$ (brs, 1H, NH), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.27 (t, $J = 5.6$ Hz, 3H, 3×CH ของ aromatic), 7.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, 3×CH ของ aromatic), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2×CH ของ aromatic), 7.03 (t, $J = 4.50$ Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, 2×CH ของ aromatic), 6.59 (s, 1H, CH ของ aromatic), 5.59 (s, 1H, CH) และ 2.96 (s, 6H, $\text{N(CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : $\delta = 149.2, 143.4, 136.8, 131.9, 131.7, 130.3, 129.6, 128.3, 127.0, 124.0, 122.1, 120.2, 120.0, 119.4, 112.8, 111.1, 47.3$ และ 40.8 ppm

การสังเคราะห์ 4-((4-bromophenyl)(1H-indol-3-yl)methyl)-N,N-dimethylaniline (4c)

ทำปฏิกิริยาตามขั้นตอนทั่วไป แต่ใช้ 4-โบรโมเบนซาลดีไฮด์ (2c) 0.3700 กรัม (2.0 มิลลิโมล) อินโดล (1) ปริมาณ 0.1172 กรัม (1 มิลลิโมล) และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3) ปริมาณ 0.19 มิลลิลิตร (1.5 มิลลิโมล) เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้ crude product มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีน้ำตาล จากนั้นนำไปแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้ 4-((4-bromophenyl)(1H-indol-3-yl)methyl)-N,N-dimethylaniline (4c) มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วง น้ำหนัก 0.3080 กรัม (76%) มีค่า $R_f = 0.39$ เมื่อใช้ 20% เอทิลอะซิเตตในเฮกเซน เป็นตัวเคลื่อนที่

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.99$ (brs, 1H, NH), 7.42–7.36 (m, 3H, 3×CH ของ aromatic), 7.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.15–7.09 (m, 4H, 4×CH ของ aromatic), 7.02 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, CH ของ aromatic), 6.59 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, CH ของ aromatic), 5.57 (s, 1H, CH) และ 2.96 (s, 6H, $\text{N(CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : $\delta = 149.3, 143.9, 136.8, 131.8, 131.3, 130.8, 129.6, 127.0, 124.0, 122.2, 120.0, 119.9, 119.5, 112.9, 111.2, 47.4$ และ 40.8 ppm

การสังเคราะห์ 4-((1H-indol-3-yl)(4-nitrophenyl)methyl)-N,N-dimethylaniline (4d)

ทำปฏิกิริยาตามขั้นตอนทั่วไป แต่ใช้ 4-ไนโตรเบนซาลดีไฮด์ (2d) 0.3022 กรัม (2.0 มิลลิโมล) อินโดล (1) ปริมาณ 0.1172 กรัม (1 มิลลิโมล) และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3) ปริมาณ 0.19 มิลลิลิตร (1.5 มิลลิโมล) เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้ crude product มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลืองน้ำตาล จากนั้นนำไปแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้ 4-((1H-indol-3-yl)(4-nitrophenyl)methyl)-N,N-dimethylaniline (4d) มีลักษณะเป็นของแข็งสีเทา น้ำหนัก 0.3082 กรัม (83%) มีค่า $R_f = 0.27$ เมื่อใช้ 20% เอทิลอะซิเตตในเฮกเซน เป็นตัวเคลื่อนที่

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : $\delta = 8.15$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2×CH ของ aromatic), 8.06 (br s, 1H, NH), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, 2×CH ของ aromatic), 7.40 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, 1×CH ของ aromatic), 7.24-7.18 (m, 2H, 2×CH ของ aromatic), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2×CH ของ aromatic), 7.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, 2×CH ของ aromatic), 6.62 (sd, $J = 1.5$ Hz, 1H, CH ของ aromatic), 5.69 (s, 1H, CH) และ 2.95 (s, 6H, $\text{N(CH}_3)_2$)

ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 152.5, 149.4, 146.4, 136.7, 130.2, 129.7, 129.5, 126.7, 124.0, 123.5, 122.4, 119.7, 119.6, 19.2, 1112.6, 111.2, 47.8 และ 40.6 ppm

การสังเคราะห์ 4-((1H-indol-3-yl)(4-methoxyphenyl)methyl)-N,N-dimethylaniline (4e)

ทำปฏิกิริยาตามขั้นตอนทั่วไป แต่ใช้ 4-เมทอกซีเบนซิลไดไฮโดรอินโดล (2e) 0.24 มิลลิกรัม (2.0 มิลลิโมล) อินโดล (1) ปริมาณ 0.1172 กรัม (1 มิลลิโมล) และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3) ปริมาณ 0.19 มิลลิกรัม (1.5 มิลลิโมล) เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้ crude product มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง จากนั้นนำไปแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้ 4-((1H-indol-3-yl)(4-methoxyphenyl)methyl)-N,N-dimethylaniline (4e) มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วงดำ น้ำหนัก 0.2317 กรัม (65%) มีค่า R_f = 0.26 เมื่อใช้ 20% เอทิลอะซิเตตในเฮกเซน เป็นตัวเคลื่อนที่

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.95 (brs, 1H, NH), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH, ของ aromatic), 7.23-7.16 (m, 3H, 3XCH ของ aromatic), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2XCH ของ aromatic), 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2XCH ของ aromatic), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2XCH ของ aromatic), 6.59 (sd, 1H, CH ของ aromatic), 5.58 (s, 1H, CH), 3.81 (s, 3H, OCH_3) และ 2.95 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 157.8, 149.0, 137.0, 136.7, 132.6, 129.8, 129.4, 127.0, 123.9, 121.9, 120.9, 120.1, 119.2, 113.5, 112.6, 111.0, 55.2, 47.0 และ 40.6 ppm

การสังเคราะห์ 4-((4-(dimethylamino)phenyl)(1H-indol-3-yl)methyl)phenol (4f)

ทำปฏิกิริยาตามขั้นตอนทั่วไป แต่ใช้ 4-ไฮดรอกซีเบนซิลไดไฮโดรอินโดล (2f) 0.2442 กรัม (2.0 มิลลิโมล) อินโดล (1) ปริมาณ 0.1172 กรัม (1 มิลลิโมล) และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3) ปริมาณ 0.19 มิลลิกรัม (1.5 มิลลิโมล) เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้ crude product มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง จากนั้นนำไปแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้ 4-((4-(dimethylamino)phenyl)(1H-indol-3-yl)methyl)phenol (4f) มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วง น้ำหนัก 0.1986 กรัม (65%) มีค่า R_f = 0.30 เมื่อใช้ 40% เอทิลอะซิเตตในเฮกเซน เป็นตัวเคลื่อนที่

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.95 (brs, 2H, 2XNH), 7.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2XCH ของ aromatic), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2XCH ของ aromatic), 7.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.73 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2XCH, ของ aromatic), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H, 2XCH, ของ aromatic), 6.56 (s, 1H, CH ของ aromatic), 5.54 (s, 1H, CH) และ 2.93 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 153.8, 149.0, 136.9, 136.7, 132.8, 130.0, 129.8, 127.1, 123.9, 121.9, 120.9, 120.1, 119.2, 115.0, 112.9, 110.9, 47.0 และ 40.9 ppm

การสังเคราะห์ 4-((4-(dimethylamino)phenyl)(1H-indol-3-yl)methyl)-2-methoxyphenol (4g)

ทำปฏิกิริยาตามขั้นตอนทั่วไป แต่ใช้ 4-ไฮดรอกซี-3-เมทอกซีเบนซิลไดไฮโดรอินโดล (2g) 0.2442 กรัม (2.0 มิลลิโมล) อินโดล (1) ปริมาณ 0.1172 กรัม (1 มิลลิโมล) และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3) ปริมาณ 0.19 มิลลิกรัม (1.5 มิลลิโมล) เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้ crude product มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง จากนั้นนำไปแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้ 4-((4-(dimethylamino)phenyl)(1H-indol-3-yl)methyl)-2-methoxyphenol (4g) มีลักษณะเป็นของแข็งสีม่วง น้ำหนัก 0.2086 กรัม (56%) มีค่า R_f = 0.10 เมื่อใช้ 20% เอทิลอะซิเตตในเฮกเซน เป็นตัวเคลื่อนที่

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.98 (br s, 1H, NH), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.28 (t, J = 3.9 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.19-7.12 (m, 3H, 3×CH ของ aromatic), 7.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.82 (t, J = 9.6 Hz, 3H, 3×CH ของ aromatic), 6.70 (t, J = 4.1 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.60 (s, 1H, CH ของ aromatic), 5.53 (d, J = 7.2 Hz, 2H, CH และ OH), 3.78 (d, J = 5.8 Hz, 3H, OCH_3) และ 2.96 (s, 6H, NCCCH_3)₂ ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 149.1, 146.6, 144.1, 137.0, 129.6, 127.4, 123.9, 122.1, 121.9, 121.1, 120.2, 119.4, 114.2, 113.1, 112.2, 111.1, 56.1, 47.8 และ 41.0 ppm

การสังเคราะห์ 4-(1-(1H-indol-3-yl)-2-methylpropyl)-N,N-dimethylaniline (4h)

ทำปฏิกิริยาตามขั้นตอนทั่วไป แต่ใช้ 2-methylpropanol (2h) 0.1442 กรัม (2.0 มิลลิโมล) อินโดล (1) ปริมาณ 0.1172 กรัม (1 มิลลิโมล) และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3) ปริมาณ 0.19 มิลลิลิตร (1.5 มิลลิโมล) เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้ crude product มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง จากนั้นนำไปแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้ 4-(1-(1H-indol-3-yl)-2-methylpropyl)-N,N-dimethylaniline (4h) มีลักษณะเป็นของแข็งสีน้ำตาลแดง น้ำหนัก 0.2193 กรัม (75%) มีค่า R_f = 0.20 เมื่อใช้ 20% เอทิลอะซิเตตในเฮกเซน เป็นตัวเคลื่อนที่

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.96 (br s, 1H, NH), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.31 (t, J = 9.6 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2×CH ของ aromatic), 7.11–7.12 (m, 2H, 2×CH ของ aromatic), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 2H, 2×CH ของ aromatic), 3.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H, CH), 2.92 (d, J = 12.6 Hz, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.53–2.44 (m, 1H, CH), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3) และ 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H, CH_3) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 148.8, 136.3, 133.8, 129.0, 127.8, 121.7, 120.8, 120.6, 119.7, 119.1, 113.0, 111.1, 50.1, 41.0, 32.9, 24.8 และ 21.9 ppm

การสังเคราะห์ 4-(cyclohexyl(1H-indol-3-yl)methyl)-N,N-dimethylaniline (4i)

ทำปฏิกิริยาตามขั้นตอนทั่วไป แต่ใช้ cyclohexancarbaldehyde (2i) 0.2244 กรัม (2.0 มิลลิโมล) อินโดล (1) ปริมาณ 0.1172 กรัม (1 มิลลิโมล) และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3) ปริมาณ 0.19 มิลลิลิตร (1.5 มิลลิโมล) เป็นสารตั้งต้น พบว่าได้ crude product มีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง จากนั้นนำไปแยกสารผลิตภัณฑ์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิค radial chromatography ได้ 4-(cyclohexyl(1H-indol-3-yl)methyl)-N,N-dimethylaniline (4i) มีลักษณะเป็นของแข็งสีขาว น้ำหนัก 0.2494 กรัม (75%) มีค่า R_f = 0.40 เมื่อใช้ 20% เอทิลอะซิเตตในเฮกเซน เป็นตัวเคลื่อนที่

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.94 (brs, 1H, NH), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2×CH ของ aromatic), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H, CH ของ aromatic), 7.12-7.05 (m, 2H, 2×CH ของ aromatic), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H, 2×CH ของ aromatic), 3.82 (d, J = 9.7 Hz, 1H, CH), 2.91 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.17-2.05 (m, 1H, CH ของ cyclohexane), 1.78-1.62 (m, 4H, 2× CH_2 ของ cyclohexane), 1.35-1.11 (m, 3H, CH_2 , CH ของ cyclohexane) และ 1.08-0.88 (m, 2H, CH_2 ของ cyclohexane) ppm; $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 148.7, 136.2, 133.2, 128.9, 127.7, 121.6, 120.7, 120.2, 119.6, 119.0, 112.7, 110.6, 48.8, 42.6, 40.8, 32.5, 32.1, 26.7, 26.5 และ 26.7 ppm

การทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล

การทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสใช้วิธีการที่ประยุกต์มาจากวิธีของ Matsui และคณะ เริ่มต้นโดยนำสารตัวอย่างละลายในตัวทำละลายเมทานอลที่มีความเข้มข้นต่าง ๆ ความเข้มข้นสุดท้ายของสารตัวอย่างในตัวทำละลายเมทานอล เท่ากับ 1.0 มิลลิโมลาร์

การเตรียมตัวอย่างสำหรับวิเคราะห์ด้วยชุดเครื่องอ่านปฏิกิริยาไมโครเพลต แบบ 96 หลุม ทำได้โดยผสมสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (pH 6.8) ความเข้มข้น 50 มิลลิโมลาร์ ปริมาณ 120 ไมโครลิตร สารตัวอย่างในตัวทำละลายเมทานอล ความเข้มข้นเท่ากับ 1.0 มิลลิโมลาร์ ปริมาณ 20 ไมโครลิตร และ เอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสในสารละลายฟอสเฟตบัฟเฟอร์ (pH 6.8) ความเข้มข้น 10 ยูนิต/มิลลิลิตร ปริมาณ 20 ไมโครลิตร ทำการบ่มที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 10 นาที จากนั้นเติมสาร *p*-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside (pNPG) ความเข้มข้น 2.0 มิลลิโมลาร์ ปริมาณ 20 ไมโครลิตร และบ่มต่อที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 5 นาที หยุดปฏิกิริยาโดยการเติมโซเดียมคาร์บอเนต (Na₂CO₃) ความเข้มข้น 1.0 มิลลิโมลาร์ ปริมาณ 20 ไมโครลิตร จากนั้นวัดค่าการดูดกลืนแสงของสารละลายสีเหลืองของ *p*-nitrophenol (pNP) ที่เกิดขึ้นด้วยเครื่องอ่านปฏิกิริยาไมโครเพลต แบบ 96 หลุม ที่ความยาวคลื่น 404 นาโนเมตร ในแต่ละการทดลองทำ 3 ซ้ำ และใช้ acarbose เป็น positive control เปรอเซ็นการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสคำนวณได้จากสูตร α -glucosidase inhibition (%) = $\frac{[(A-B)-(C-D)]}{(A-B)} \times 100$ โดยที่ A คือ ค่า absorbance ของคอนโทรลกับเอนไซม์ B คือ ค่า absorbance ของคอนโทรลที่ไม่มีเอนไซม์ C คือ ค่า absorbance ของสารตัวอย่างที่นำมาทดสอบกับเอนไซม์ และ D คือ ค่า absorbance ของสารตัวอย่างที่นำมาทดสอบที่ไม่มีเอนไซม์

ผลการวิจัย

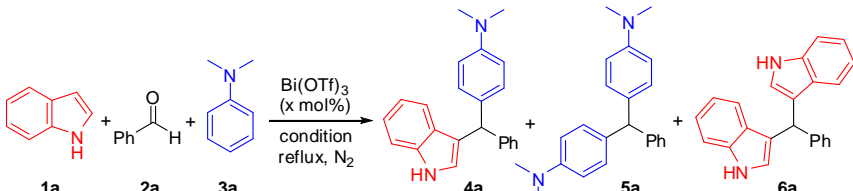
ในงานวิจัยเริ่มต้น ได้ศึกษาหาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล ด้วยปฏิกิริยาแบบขั้นตอนเดียวของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ โดยเลือกใช้อินโดล (1) เบนซาลดีไฮด์ (2a) และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3) เป็นสารตั้งต้นศึกษาผลของตัวเร่งปฏิกิริยา ปริมาณตัวเร่งปฏิกิริยา ตัวทำละลาย อุณหภูมิ เวลา และอัตราส่วนของสารตั้งต้น ได้ผลการทดลองแสดงดังตารางที่ 1 จากผลการศึกษาพบว่า เมื่อใช้อัตราส่วนของสารตั้งต้นอินโดล (1a) : เบนซาลดีไฮด์ (2a) : N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3a) เท่ากับ 1.0 : 1.0 : 1.1 ทำปฏิกิริยาโดยใช้ Bi(OTf)₃ 10 mol% เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลาย dichloroethane ที่อุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าได้ผลิตภัณฑ์ 4a ที่เกิดจากปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ เท่ากับร้อยละ 13 และได้สารประกอบ bisindolymethane 6a ร้อยละ 25 (ตารางที่ 1, ลำดับที่ 1) เมื่อเพิ่มอุณหภูมิของปฏิกิริยาเป็น 60 °C และทำปฏิกิริยาเป็นเวลา 24 ชั่วโมง (ตารางที่ 1, ลำดับที่ 2) พบว่าจะได้ผลิตภัณฑ์ 4a เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 27 อย่างไรก็ตาม พบว่าได้สาร bisindolymethane 6a เพิ่มสูงถึงร้อยละ 52 และได้สาร bis(N,N-dimethylphenyl)methane 5a ในปริมาณน้อย (ร้อยละ 4) เมื่อเพิ่มอุณหภูมิสูงขึ้นเป็น 100 °C และทำปฏิกิริยาเป็นเวลาลดลงเพียง 3 ชั่วโมง พบว่าจะได้ผลิตภัณฑ์ 4a เพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 47 โดยเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียง 6a ลดลง (ร้อยละ 37) และผลิตภัณฑ์ข้างเคียง 5a ในปริมาณน้อย (ร้อยละ 8) (ตารางที่ 1, ลำดับที่ 3) ในลำดับต่อมาจึงศึกษาผลของปริมาณ Bi(OTf)₃ ที่ใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยทำปฏิกิริยาในตัวทำละลายไดคลอโรอีเทนที่อุณหภูมิ 100 °C (ตารางที่ 1, ลำดับที่ 3-6) ผลการศึกษาพบว่า ถ้าเพิ่มปริมาณ Bi(OTf)₃ เป็น 20 mol% จะได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ (4a) ลดลงเพียงร้อยละ 29 และได้ผลิตภัณฑ์ข้างเคียง 6a ในปริมาณสูงขึ้น (ร้อยละ 55) ถ้าลดปริมาณ Bi(OTf)₃ เป็น 5 mol% จะได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ (4a) ลดลง และยังคงได้ผลิตภัณฑ์ 5a และ 6a เป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียง ร้อยละ 11 และร้อยละ 49 ตามลำดับ ในลำดับต่อมาได้ศึกษาอัตราส่วนของสารตั้งต้น โดยเพิ่มปริมาณ

เบนซาลดีไฮด์ และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน ให้มากกว่า อินโดล 1.5 และ 2 เท่า ตามลำดับ พบว่า จะได้ผลิตภัณฑ์ 4a เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 49 และร้อยละ 56 ตามลำดับ และยังพบผลิตภัณฑ์ข้างเคียง 5a และ 6a ในปริมาณน้อย (8% และ 7%) และปานกลาง (36% และ 33%) ตามลำดับ (ตารางที่ 1, ลำดับที่ 7-8) จากนั้นได้ศึกษาผลของตัวทำละลาย โดยเปลี่ยนจากไดคลอโรอีเทนเป็นโทลูอีนและ พารา-ไซลีน ทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิ 110 °C และ 140 °C ตามลำดับ พบว่า ในกรณีตัวทำละลายโทลูอีนได้ผลิตภัณฑ์ 4a ลดลง เมื่อเทียบกับตัวทำละลายไดคลอโรอีเทน ขณะที่ถ้าใช้ พารา-ไซลีน จะได้ผลิตภัณฑ์ 4a ใกล้เคียงกับตัวทำละลาย ไดคลอโรอีเทน (ตารางที่ 1, ลำดับที่ 9-10) ในขั้นตอนต่อมาได้ศึกษาผลของลำดับการเติมสารตั้งต้น ตัวทำละลายและ ตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่า ในกรณีที่เติม เบนซาลดีไฮด์ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน ไดคลอโรอีเทน อินโดล และ Bi(OTf)₃ ตามลำดับ (ตารางที่ 1, ลำดับที่ 11) จะได้ผลิตภัณฑ์ 4a ในปริมาณใกล้เคียงกับกรณีที่เติมเบนซาลดีไฮด์ อินโดล N,N-ไดเมทิลอะนิลีน ไดคลอโรอีเทน และ Bi(OTf)₃ ตามลำดับ (ตาราง 1, ลำดับที่ 8) แต่จะได้ผลิตภัณฑ์ข้างเคียง 5a ซึ่งเกิดจาก N,N-ไดเมทิลอะนิลีน สองโมเลกุลทำปฏิกิริยากับเบนซาลดีไฮด์สูงถึงร้อยละ 50 เมื่อลดปริมาณ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน ที่ใช้เป็นสารตั้งต้น เหลืออัตราส่วน อินโดล (1a) : เบนซาลดีไฮด์ : N,N-ไดเมทิลอะนิลีน เท่ากับ 1.0 : 2.0 : 1.5 (ตารางที่ 1, ลำดับที่ 12) พบว่า จะได้ผลิตภัณฑ์ 4a เพิ่มสูงขึ้นถึง ร้อยละ 69 แต่ยังได้ผลิตภัณฑ์ข้างเคียง 5a ถึงร้อยละ 42 ถ้าเปลี่ยนลำดับการเติมเป็น เติมอินโดล ไดคลอโรอีเทน เบนซาลดีไฮด์ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน และ Bi(OTf)₃ ตามลำดับ พบว่า จะได้ผลิตภัณฑ์ 4a เพียง 15% และได้ผลิตภัณฑ์ 6a สูงถึงร้อยละ 80 (ตารางที่ 1, ลำดับที่ 13) จากนั้น ได้เปลี่ยนลำดับการเติม เป็นเติม Bi(OTf)₃ เบนซาลดีไฮด์ ไดคลอโรอีเทน N,N-ไดเมทิลอะนิลีน และอินโดล ตามลำดับ พบว่า จะได้ผลิตภัณฑ์ 4a ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts สูงถึง 80% และเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียง 6a เพียง 15% (ตารางที่ 1, ลำดับที่ 14) ดังนั้นสภาวะการทดลองใน ลำดับที่ 14 จึงเป็นสภาวะที่เหมาะสมสำหรับการสังเคราะห์ผลิตภัณฑ์ที่เกิดผ่านปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts นอกจากนี้ ยังได้ศึกษาปฏิกิริยาโดยไม่ใส่ตัวเร่งปฏิกิริยา พบว่าจะเกิดผลิตภัณฑ์ 6a เพียงเล็กน้อย

ในขั้นตอนต่อมาได้นำสภาวะการทดลองที่เหมาะสมในตารางที่ 1 ลำดับที่ 14 ไปใช้สังเคราะห์อนุพันธ์ 3-(ไดเอซิลเมทิล)อินโดล (4) ด้วยปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบของ อินโดล N,N-ไดเมทิลอะนิลีน และ แอลดีไฮด์ชนิดต่างๆ พบว่าได้ผลการทดลองดังแสดงในตารางที่ 2 จากผลการทดลองพบว่าในกรณีของแอลดีไฮด์ชนิดอะโรมาติกที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนบนคาร์บอนตำแหน่งที่ 4 ของวงเบนซีน ได้แก่ ไบโรโม (Br), คอลโร (Cl), และ ไนโตร (NO₂) จะได้ผลิตภัณฑ์ 4b-4d ในร้อยละที่สูง (76-83%) และพบผลิตภัณฑ์ข้างเคียงในปริมาณน้อย (ตาราง 2, ลำดับที่ 2-4) ขณะที่ กรณีของแอลดีไฮด์ชนิดอะโรมาติกที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอนบนวงเบนซีน ได้แก่ ไฮดรอกซี (OH) และ เมทอกซี (OMe) จะให้ผลิตภัณฑ์ 4e-4g ในร้อยละปานกลาง แม้ว่าจะใช้เวลาในการทำปฏิกิริยาเพิ่มขึ้นจาก 3 ชั่วโมงเป็น 12 ชั่วโมง (ตารางที่ 4, ลำดับที่ 5-7) นอกจากนี้ในงานวิจัยได้ศึกษาผลของปฏิกิริยาที่ใช้สารตั้งต้นเป็นแอลดีไฮด์ชนิดอะโรมาติก พบว่าภายใต้สภาวะการทดลองที่เหมาะสมของงานวิจัยนี้สามารถใช้ Bi(OTf)₃ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบของ อินโดล N,N-ไดเมทิลอะนิลีน และแอลดีไฮด์ชนิดอะโรมาติก ได้แก่ 2-เมทิลไพโรพานาล (2h) และไซโคลเฮกเซนคาร์บาลดีไฮด์ (2i) ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และได้ผลิตภัณฑ์ 4h และ 4i ในร้อยละที่สูง (ตารางที่ 2, ลำดับที่ 8-9)

เพื่อศึกษาแนวทางการนำสารสังเคราะห์ 3-(ไดเอซิลเมทิล)อินโดลไปใช้ประโยชน์ จึงได้นำสาร 3-(ไดเอซิลเมทิล)อินโดล 4a-i ที่สังเคราะห์ได้ไปทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสซึ่งเกี่ยวข้องกับกลไกหนึ่งในการรักษาโรคเบาหวาน ผลการทดลองแสดงได้ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาจำนวนโมลของสารตั้งต้นต่อการเกิดปฏิกิริยา aza Friedel-Crafts alkylation



ลำดับที่	1a : 2a : 3a (mmol)	Catalyst (mol%)	Solvent	Temp (°C)	Time (h)	Products (%)		
						4a	5a	6a
1 ^a	1.0 : 1.0 : 1.1	Bi(OTf) ₃ (10)	DCE	rt	24	13	-	25
2 ^a	1.0 : 1.0 : 1.1	Bi(OTf) ₃ (10)	DCE	60	24	27	4	52
3 ^a	1.0 : 1.0 : 1.1	Bi(OTf) ₃ (10)	DCE	100	3	47	8	37
4 ^a	1.0 : 1.0 : 1.1	Bi(OTf) ₃ (20)	DCE	100	3	29	14	55
5 ^a	1.0 : 1.0 : 1.1	Bi(OTf) ₃ (5)	DCE	100	10	31	11	49
6 ^a	1.0 : 1.5 : 1.5	Bi(OTf) ₃ (10)	DCE	100	3	49	8	36
7 ^a	1.0 : 2.0 : 2.0	Bi(OTf) ₃ (10)	DCE	100	3	56	7	33
8 ^a	1.0 : 2.0 : 1.5	Bi(OTf) ₃ (10)	DCE	100	3	43	8	41
9 ^a	1.0 : 2.0 : 2.0	Bi(OTf) ₃ (10)	Toluene	110	5	47	11	32
10 ^a	1.0 : 2.0 : 2.0	Bi(OTf) ₃ (10)	p-Xylene	140	5	54	14	39
11 ^b	1.0 : 2.0 : 2.0	Bi(OTf) ₃ (10)	DCE	100	3	57	50	5
12 ^b	1.0 : 2.0 : 1.5	Bi(OTf) ₃ (10)	DCE	100	3	69	42	-
13 ^c	1.0 : 1.2 : 1.2	Bi(OTf) ₃ (10)	DCE	100	5	15	-	80
14 ^d	1.0 : 2.0 : 1.5	Bi(OTf) ₃ (10)	DCE	100	3	80	4	15
15	1.0 : 2.0 : 1.5	-	DCE	100	3	-	-	trace

วิธีการทดลองแบบ A (เติม เบนซาลดีไฮด์ อินโดล N,N-ไดเมทิลอะนิลีน ไดคลอโรอีเทน และ Bi(OTf)₃ ตามลำดับ)

วิธีการทดลองแบบ B (เติม เบนซาลดีไฮด์ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน ไดคลอโรอีเทน อินโดล และ Bi(OTf)₃ ตามลำดับ)


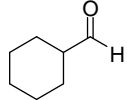
วิธีการทดลองแบบ C (เติม อินโดล ไดคลอโรอีเทน, เบนซาลดีไฮด์ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน และ Bi(OTf)₃ ตามลำดับ)

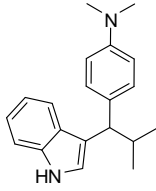
วิธีการทดลองแบบ D (เติม Bi(OTf)₃, เบนซาลดีไฮด์ ไดคลอโรอีเทน N,N-ไดเมทิลอะนิลีน และ อินโดล ตามลำดับ)

ตารางที่ 2 การศึกษาผลของอัลดีไฮด์ชนิดต่างๆ ที่เข้าทำปฏิกิริยา aza Friedel-Crafts alkylation^a

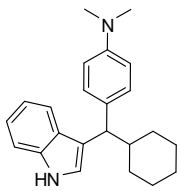
ลำดับที่	แอลดีไฮด์	เวลา (ชั่วโมง)	ผลิตภัณฑ์ 4 (ร้อยละผลิตภัณฑ์)
1		3	
2		3	
3		3	
4		3	
5		3	
6		12	
7		12	

ตารางที่ 2 (ต่อ) การศึกษาผลของอัลดีไฮด์ชนิดต่างๆ ที่เข้าทำปฏิกิริยา aza Friedel-Crafts alkylation^a

ลำดับที่	แอลดีไฮด์	เวลา (ชั่วโมง)	ผลิตภัณฑ์ 4 (ร้อยละผลิตภัณฑ์)
8		2h	3
9		2i	3



4h 75



4i 75

^a อัตราส่วนสารตั้งต้น aldehyde : indole : *N,N*-dimethylaniline เป็น 2.0 : 1.0 : 1.5

ตารางที่ 3 ผลการทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสของสารสังเคราะห์ 3-(ไดเอซิลเมทิล)อินโดล 4a-h

สารตัวอย่าง	% inhibition at 1.0 mM (mean ± SD)	สารตัวอย่าง	% inhibition at 1.0 mM (mean ± SD)
4a	38.83 ± 0.22	4f	62.69 ± 0.32
4b	10.13 ± 0.86	4g	65.47 ± 0.22
4c	25.52 ± 0.49	4h	7.30 ± 0.37
4d	56.23 ± 0.27	4i	ไม่ได้ทดสอบ
4e	9.00 ± 0.40	Acarbose ^a	81.04 ± 0.10

^a positive control

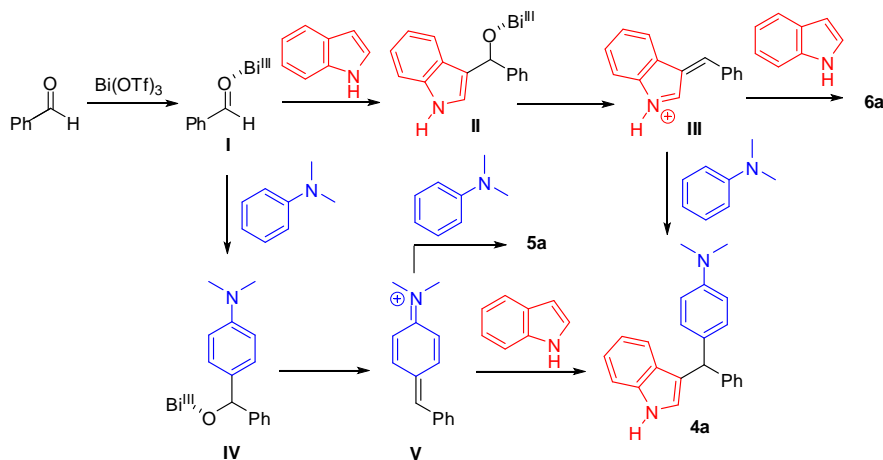
วิจารณ์ผลการวิจัย

จากผลการวิจัยในตารางที่ 1 ซึ่งเป็นการศึกษาหาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์ 3-(ไดเอซิลเมทิล)อินโดล ด้วยปฏิกิริยาแบบขั้นตอนเดียวของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ โดยใช้สารตั้งต้นเป็น อินโดล (1) เบนซาลดีไฮด์ (2a) และ *N,N*-ไดเมทิลอะนิลีน (3) พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อปฏิกิริยา ได้แก่ ตัวเร่งปฏิกิริยา โดยผลการทดลองภายใต้สภาวะการทดลองที่มี $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 10 mol% เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ในตัวทำละลายไดคลอโรอีเทนที่อุณหภูมิ 100 °C เป็นเวลา 3 ชั่วโมง จะได้ 3-(ไดเอซิลเมทิล)อินโดล 4a ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ เท่ากับร้อยละ 80 และได้สาร bis(*N,N*-dimethylphenyl)methane 5a และสาร bisindolymethane 6a เป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียงร้อยละ 4 และ 15 ตามลำดับ ซึ่งสาร 5a เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาระหว่าง *N,N*-ไดเมทิลอะนิลีน (3) สองโมเลกุลทำปฏิกิริยากับ เบนซาลดีไฮด์ (2a) 1 โมเลกุล ขณะที่สาร bisindolymethane 6a เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาระหว่างอินโดล (1) สองโมเลกุลทำปฏิกิริยากับ เบนซาลดีไฮด์ (2a) 1 โมเลกุล (ตาราง 1, ลำดับที่ 14) ขณะที่ถ้าทำปฏิกิริยาโดยไม่มี $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา (ตาราง 1, ลำดับที่ 15) พบว่า จะไม่เกิดผลิตภัณฑ์ 4a ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ โดยจะเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียงได้เป็นสาร 6a ในปริมาณที่น้อยมาก ผลการทดลองดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการใช้ $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาแบบขั้นตอนเดียวของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ นอกจากนี้

ผลการศึกษายังพบว่าปริมาณการใช้ $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ มีผลต่อร้อยละการเกิดผลิตภัณฑ์ **4a** ดังแสดงให้เห็นจากผลการทดลองในตารางที่ 1 ลำดับที่ 3-5 พบว่าภายในสภาวะการทดลองอื่นๆ ที่คล้ายกัน แต่ต่างกันที่ปริมาณ $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ที่ใช้เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยถ้าใช้ $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 10 mol% จะได้สาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล **4a** เป็นผลิตภัณฑ์ในร้อยละสูงสุด (ตารางที่ 1 ลำดับที่ 3) ขณะที่ถ้าเพิ่มปริมาณตัวเร่งเป็น 20 mol% จะได้สาร **4a** ลดลง แต่จะเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียง **6a** เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 1 ลำดับที่ 4) ทั้งนี้เนื่องจากปริมาณตัวเร่งที่เพิ่มขึ้นจะไปเพิ่มความเป็นอิเล็กโทรไฟล์ของเบนซาลดีไฮด์ ทำให้ทำปฏิกิริยากับอินโดลโมเลกุลที่หนึ่งได้ว่องไวขึ้น เกิดเป็นสารมัธยันต์อินโดลิลเมทิลแอลกอฮอล์ ซึ่งสามารถถูกเร่งปฏิกิริยาต่อยด้วย $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ และทำปฏิกิริยาต่อกับอินโดลโมเลกุลที่สอง ได้เป็นผลิตภัณฑ์ **6a** ขณะที่ถ้าลดปริมาณตัวเร่งเป็น 5 mol% พบว่าที่เวลาเท่ากัน คือ 3 ชั่วโมง ปฏิกิริยาจะเกิดได้ไม่ดี เมื่อเพิ่มเวลาเป็น 10 ชั่วโมง พบว่า จะได้ผลิตภัณฑ์หลักเป็น bisindoyl-methane **6a** (ตารางที่ 1 ลำดับที่ 5) ทั้งนี้เนื่องจากตัวเร่งปฏิกิริยาที่น้อยเกินไป อาจจะทำให้เบนซาลดีไฮด์ที่ถูกเร่งด้วยตัวเร่งมีปริมาณน้อย จึงเกิดปฏิกิริยาได้ช้า และเมื่อเกิดเป็นสารมัธยันต์อินโดลิลเมทิลแอลกอฮอล์ ก็จะทำให้เกิดการแทนที่ด้วยอินโดลได้ดีกว่า N,N-ไดเอซิลอะนิลีน เนื่องจากอินโดลมีความเป็นนิวคลีโอไฟล์สูงกว่า ปัจจัยที่สำคัญต่อการเกิดปฏิกิริยาได้แก่ อุณหภูมิ จากผลการศึกษาในตารางที่ 1 ลำดับที่ 1-3 พบว่าเมื่อทำปฏิกิริยาที่อุณหภูมิห้อง จะเกิดปฏิกิริยาช้ามาก โดยเมื่อทำปฏิกิริยาเป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าจะได้ผลิตภัณฑ์ **4a** และ **6a** ในปริมาณน้อย เมื่อเพิ่มอุณหภูมิปฏิกิริยาเป็น 60°C และใช้เวลาในการทำปฏิกิริยา 24 ชั่วโมงเท่ากัน พบว่า จะได้ผลิตภัณฑ์ **4a** และ **6a** ในปริมาณเพิ่มขึ้น และเกิดผลิตภัณฑ์ **5a** ในปริมาณเล็กน้อย เมื่อเพิ่มอุณหภูมิเป็น 100°C พบว่าจะได้ผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ คือ 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล **4a** ในปริมาณที่สูงที่สุด จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า ปฏิกิริยาของสารตั้งต้นของสารสามองค์ประกอบจะต้องใช้พลังงานความร้อนที่ค่อนข้างสูง จึงจะสามารถทำให้ปฏิกิริยาเกิดขึ้นได้ดี นอกจากนี้ ในการทดลองยังได้เพิ่มอุณหภูมิของปฏิกิริยาเป็น 110°C และ 140°C โดยการเปลี่ยนชนิดตัวทำละลายจาก dichloroethane เป็น toluene และ p-xylene ตามลำดับ (ตารางที่ 1 ลำดับที่ 7, 9 และ 10) จะได้ผลิตภัณฑ์ **4a** ในปริมาณที่ใกล้เคียงกัน แสดงให้เห็นว่าอุณหภูมิที่สูงกว่า 100°C ไม่ได้ทำให้ผลิตภัณฑ์เกิดมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ จากผลการทดลองในตารางที่ 1 พบว่า นอกจากสาร **4a** ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่ต้องการแล้ว ปฏิกิริยายังได้สาร **5a** และ **6a** เป็นผลิตภัณฑ์ข้างเคียง ซึ่งเกิดจาก N,N-ไดเอซิลอะนิลีน สองโมเลกุลหรืออินโดลสองโมเลกุลทำปฏิกิริยากับเบนซาลดีไฮด์หนึ่งโมเลกุลตามลำดับ ในงานวิจัยจึงได้ศึกษาผลของอัตราส่วนของ อินโดล (1) เบนซาลดีไฮด์ (2a) และ N,N-ไดเอซิลอะนิลีน (3) และลำดับขั้นในการเติมสารตั้งต้นเพื่อทำปฏิกิริยา ผลการศึกษาพบว่า เมื่อใช้อัตราส่วนของสารตั้งต้นอินโดล (1a) : เบนซาลดีไฮด์ (2a) : N,N-ไดเอซิลอะนิลีน (3a) เท่ากับ 1.0 : 2.0 : 1.5 และลำดับการเติมสารตั้งต้นทำปฏิกิริยา เป็นเติม $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ เบนซาลดีไฮด์ ไดคลอโรอีเทน N,N-ไดเอซิลอะนิลีน และอินโดล ตามลำดับ พบว่า จะได้ผลิตภัณฑ์ **4a** ซึ่งเกิดจากปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts สูงถึง 80% และเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียง **6a** เพียง 15% (ตาราง 1, ลำดับที่ 14) ซึ่งสามารถอธิบายได้โดย อินโดลเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่ว่องไวกว่า N,N-ไดเอซิลอะนิลีน ดังนั้น ถ้าเติมอินโดลในปริมาณน้อยกว่าเบนซาลดีไฮด์และ N,N-ไดเอซิลอะนิลีน จะเป็นการลดหรือชะลอการเติมอินโดลโมเลกุลที่สอง จึงเกิดสาร **6a** ลดลง ขณะที่ขั้นตอนการเติมเนื่องจากอินโดลเป็นนิวคลีโอไฟล์ที่แรงกว่า N,N-ไดเอซิลอะนิลีน ดังนั้น การเติมอินโดลเป็นลำดับสุดท้าย จึงช่วยลดการเกิดผลิตภัณฑ์ข้างเคียง **6a** ให้ลดลง

จากผลการทดลองและรายงานวิจัยก่อนหน้า (Liu *et al.*, 2011; Najafi & Behbahani, 2017; Kothandapani, *et al.*, 2015; และ Zhang *et al.*, 2014) สามารถเสนอกลไกการเกิดปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบของอินโดล N,N-ไดเอซิลอะนิลีนและเบนซาลดีไฮด์ภายใต้สภาวะที่มี $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา แสดงได้ดังภาพที่ 3 โดยเริ่มต้น $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ จะทำหน้าที่เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาแบบกรดลิวอิสที่ออกซิเจนอะตอมของหมู่คาร์บอนิลของ

เบนซาลดีไฮด์ ได้เป็นสาร I จากนั้นสาร I จะทำปฏิกิริยากับอินโดลได้เป็นสาร II ซึ่งสามารถเกิดปฏิกิริยาต่อเป็นสาร III โดยสาร III จัดเป็นสารมัธยันต์ที่ว่องไวต่อปฏิกิริยาเมื่อทำปฏิกิริยากับ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน จะได้ผลิตภัณฑ์ 4a ขณะที่ถ้าสาร III ทำปฏิกิริยากับอินโดลโมเลกุลที่สองจะได้สาร 6a เป็นผลิตภัณฑ์ นอกจากนี้ผลิตภัณฑ์ 4a สามารถเกิดปฏิกิริยาได้อีกทางหนึ่ง โดยสาร I ทำปฏิกิริยากับ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน ได้เป็นสาร IV และ V ตามลำดับ เมื่อสาร V ทำปฏิกิริยากับอินโดลจะได้ผลิตภัณฑ์ 4a แต่ถ้าสาร V ทำปฏิกิริยากับ N,N-dimethylaniline โมเลกุลที่สองจะได้ผลิตภัณฑ์เป็นสาร 5a



ภาพที่ 3 กลไกการเกิดปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบของ indole N,N-dimethylaniline และ benzaldehyde ภายใต้สภาวะที่มี $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

นอกจากการศึกษาหาสภาวะการทดลองที่เหมาะสม ในการสังเคราะห์ 3-(ไดเอทิลเมทิล)อินโดล ด้วยปฏิกิริยาแบบขั้นตอนเดียวของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ โดยใช้สารตั้งต้นเป็น อินโดล (1) เบนซาลดีไฮด์ (2a) และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีน (3) ในงานวิจัยยังได้นำสภาวะการทดลองที่ได้ไปศึกษาขอบเขตและข้อจำกัดในการใช้สารตั้งต้นชนิดต่างๆ ดังผลการทดลองในตารางที่ 2 จากผลการทดลองพบว่า ในกรณีของแอลดีไฮด์ชนิดอะโรมาติกที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนบนคาร์บอนตำแหน่งที่ 4 ของวงเบนซีน ได้แก่ โบโรโม (Br), คลอโร (Cl), และไนโตร (NO_2) จะได้ผลิตภัณฑ์ 4b-4d ในร้อยละที่สูง (76-83%) และพบผลิตภัณฑ์ข้างเคียงในปริมาณน้อย (ตาราง 2, ลำดับที่ 2-4) ขณะที่ กรณีของแอลดีไฮด์ชนิดอะโรมาติกที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่ให้อิเล็กตรอนบนวงเบนซีน ได้แก่ ไฮดรอกซี (OH) และเมทอกซี (OMe) จะให้ผลิตภัณฑ์ 4e-4g ในร้อยละปานกลาง แม้ว่าจะใช้เวลาในการทำปฏิกิริยาเพิ่มขึ้นจาก 3 ชั่วโมงเป็น 12 ชั่วโมง (ตาราง 2, ลำดับที่ 5-7) ทั้งนี้เนื่องจากมาจากแอลดีไฮด์ชนิดอะโรมาติกที่มีหมู่แทนที่เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนบนคาร์บอนตำแหน่งที่ 4 ของวงเบนซีน จะช่วยเพิ่มความเป็นอิเล็กโตรไฟล์ของแอลดีไฮด์ จึงเกิดปฏิกิริยาได้ดี และเมื่อเกิดเป็นสารมัธยันต์ III หรือ V ในภาพที่ 3 หมู่แทนที่เป็นหมู่ดึงอิเล็กตรอนบนคาร์บอนตำแหน่งที่ 4 ของวงเบนซีนของแอลดีไฮด์ ยังทำให้ลดความว่องไวของสารมัธยันต์ III หรือ V ทำให้ทำปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์ชนิดใหม่ได้ดีกว่าทำปฏิกิริยากับนิวคลีโอไฟล์ชนิดเดิม นอกจากนี้ในงานวิจัยได้ศึกษาผลปฏิกิริยาที่ใช้สารตั้งต้นเป็นแอลดีไฮด์ชนิดอะโรมาติกซึ่งแอลดีไฮด์กลุ่มนี้มีแอลฟาโปรตอนทำให้ภายใต้สภาวะกรดหรือเบสสามารถเกิดปฏิกิริยาอัลดอลคอนเดนเซชันภายในโมเลกุลได้ อย่างไรก็ตามจากผลการทดลองพบว่าภายใต้สภาวะการทดลองที่เหมาะสมของ

งานวิจัยนี้สามารถใช้ $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบของ อินโดล N,N-ไดเมทิลอะนิลีน และแอลดีไฮด์ชนิดอะลิฟาติก ได้แก่ 2-เมทิลโพรพานาล (2h) และไซโคลเฮกเซนคาร์บาลดีไฮด์ (2i) ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และได้ผลิตภัณฑ์ 4h และ 4i ในร้อยละที่สูง (ตาราง 2, ลำดับที่ 8-9)

ในขั้นตอนการดำเนินการวิจัยขั้นสุดท้าย ได้นำสารสังเคราะห์ 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดลไปทดสอบฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสซึ่งเกี่ยวข้องกับกลไกหนึ่งในการรักษาโรคเบาหวาน ผลการทดลองแสดงได้ดังตารางที่ 3 จากผลการทดสอบศึกษา พบว่าสารสังเคราะห์ 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล 4a-h มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสทุกสาร โดยมีร้อยละการยับยั้งอยู่ในช่วงต่ำถึงปานกลาง ($7.30\% \pm 0.37$ ถึง $65.47\% \pm 0.22$) โดยสาร 4f และ 4g ซึ่งมีหมู่ฟีนอลอยู่ในโมเลกุล มีร้อยละการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสมากกว่าร้อยละ 60 โดยมีร้อยละการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสเท่ากับ 62.69 ± 0.32 และ 65.47 ± 0.22 ตามลำดับ ถึงแม้ว่าสารสังเคราะห์ 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล 4f และ 4g จะมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสน้อยกว่ายาต้านเบาหวาน Acarbose ซึ่งภายใต้การทดลองในสภาวะเดียวกันสามารถยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสได้ร้อยละ 81.04 ± 0.10 อย่างไรก็ตามในงานวิจัยนี้ได้ค้นพบสารกลุ่ม 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล เป็นสารกลุ่มใหม่ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดส และสาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล มีศักยภาพเป็น lead compound ในการปรับเปลี่ยนโครงสร้างเพื่อให้มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสสูงขึ้นและมีโอกาสพัฒนาเป็นยาต้านเบาหวานชนิดใหม่ในอนาคตได้

สรุปผลการวิจัย

งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จในการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล (4) แบบขั้นตอนเดียวด้วยปฏิกิริยา aza-Friedel-Crafts ของสารตั้งต้นสามองค์ประกอบ ได้แก่ อินโดล แอลดีไฮด์ และ N,N-ไดเมทิลอะนิลีนภายใต้สภาวะที่มีปัสมาสไตรฟลูออโรมีเทนซัลโฟเนต 10 โมล% เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาภายใต้การรีฟลักซ์ในตัวทำละลายไดคลอโรอีเทน ข้อดีของวิธีการนี้คือ เป็นวิธีการสังเคราะห์สาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล (4) ที่ง่าย สังเคราะห์ภายในขั้นตอนเดียว ใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นมิตรต่อสิ่งแวดล้อมและได้ผลิตภัณฑ์ในร้อยละปานกลางถึงสูง ปฏิกิริยาสามารถเกิดได้ดีเมื่อใช้สารตั้งต้นเป็นแอลดีไฮด์ ทั้งชนิดอะโรมาติกและชนิดอะลิฟาติก นอกจากนี้ในงานวิจัยพบว่าสาร 3-(ไดเอซิลเมธิล)อินโดล 4f และ 4g ซึ่งมีหมู่ฟีนอลอยู่ในโมเลกุล มีร้อยละการยับยั้งเอนไซม์แอลฟาไกลูโคซิเดสมากกว่าร้อยละ 60 สารกลุ่มนี้จึงเป็นสารกลุ่มใหม่ที่มีศักยภาพเป็น lead compound ในการพัฒนาเป็นยาต้านเบาหวานชนิดใหม่ในอนาคตได้

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากงบประมาณเงินรายได้ (เงินอุดหนุนจากรัฐบาล) ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2561 มหาวิทยาลัยบูรพา ผ่านสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ เลขที่สัญญา 54/2561 และหน่วยวิจัยสารสังเคราะห์และอนุพันธ์สังเคราะห์จากธรรมชาติเพื่อการค้นหาตัวยา มหาวิทยาลัยบูรพา ขอขอบคุณภาควิชาเคมีและศูนย์ความเป็นเลิศด้านนวัตกรรมทางเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

เอกสารอ้างอิง

- Çavdar, H., Talaz, O., & Ekinçi, D. (2012). Synthesis of novel mono and bis-indole conduritol derivatives and their α/β -glycosidase inhibitory effects. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 7499-7503.
- Eichler, J., Lucka, A.W., Pinilla, C., & Houghten, R.A. (1995). Novel α -glucosidase inhibitors identified using multiple cyclic peptide combinatorial libraries. *Molecular Diversity*, 1, 233-240.
- Liu, J., He, T., & Wang, L. (2011). FeCl₃ as Lewis acid catalyzed one-pot three-component aza-Friedel-Crafts reactions of indoles, aldehydes, and tertiary aromatic amines. *Tetrahedron*, 67, 3420-3426.
- Khan, M., Yousaf, M., & Wadood, A. (2014). Discovery of novel oxindole derivatives as potent α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 22, 3441-3448.
- Kothandapani, J., Ganesan, A., Vairaprakash, P., & Ganesan, S.S. (2015). Copper(II) chloride assisted aryl exchange in arylmethanes: a simple and efficient route to triarylmethane derivatives. *Tetrahedron Letters*, 56, 2238-2242.
- Kumar, A., Sharma, S., & Maurya, R.A. (2009). A novel multi-component reaction of indole, formaldehyde, and tertiary aromatic amines. *Tetrahedron Letters*, 50, 5937-5940.
- Najafi, E & Behbahani, F.K. (2017). Three-component synthesis of 3-(diarylmethyl)indoles using Fe(ClO₄)₃/SiO₂ as catalyst. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 53, 454-458.
- Ollevier, T. (2012). In *Bismuth-mediated organic reaction*; Springer-Verlag: Heidelberg.
- Ollevier T. (2013). New trends in bismuth-catalyzed synthetic transformations, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 11, 2740-2755.
- Sibmooh, N. (2010). *Pharmacology: Principles and Exercises*. (2) Bangkok: Mahdol University. (in Thai)
- Suzuki, H., & Matano, Y. (2002). In *Organobismuth Chemistry*; Elsevier: Amsterdam.
- Zhang, X., Zhang, X., Li, N., Xu, X., Qiu, R., & Yin, S. (2014). Synthesis and structure of an air-stable binuclear complex of bis(ethylcyclopentadienyl)zirconium perfluorooctanesulfonate and its catalytic application in one-pot three-component aza-Friedel-Crafts reactions. *Tetrahedron Letters*, 55, 120-123.