

การสังเคราะห์สารประกอบโครงสร้าง 2,3'-Biindole และ
Bis(indolyl)-methanes จาก Xanthate

SYNTHESIS OF 2,3' -BIINDOLE AND BIS(INDOLYL)-
METHANES BY XANTHATE



โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต (เคมีอุตสาหกรรม)
ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์
สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานปีการศึกษา 2565 อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

SYNTHESIS OF 2,3'-BIINDOLE AND BIS(INDOLYL)-
METHANES BY XANTHATE



CHAINARONG SINGSOM
WIMONRAT MOOSAKAE

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FUFILLMENT OF
THE REQUIREMENT FOR
THE DEGREE OF BACHELOR OF SCIENCE (INDUSTRIAL CHEMISTRY)
DEPARTMENT OF CHEMISTRY, SCHOOL OF SCIENCE
KING MONGKUT'S INSTITUTE OF TECHNOLOGY LADKRABANG
ACADEMIC YEAR 2022

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

| | |
|--------------------|--|
| หัวข้อโครงการพิเศษ | การสังเคราะห์สารประกอบโครงร่าง 2,3'-Biindole และ Bis(indolyl)-methanes จาก Xanthate |
| ชื่อนักศึกษา | นาย ชัยณรงค์ สิงห์ขอม รหัสนักศึกษา 62050275 นางสาว วิมลรัตน์ หมู่สะแก รหัสนักศึกษา 62050330 |
| ปริญญา | วิทยาศาสตร์บัณฑิต (เคมีอุตสาหกรรม) |
| ภาควิชา | เคมี |
| คณะ | วิทยาศาสตร์ |
| มหาวิทยาลัย | สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง (สจล.) |
| ปีการศึกษา | 2565 |
| อาจารย์ที่ปรึกษา | ดร.จตุพร มีศิลป์ |

บทคัดย่อ

สารประกอบที่มีโครงร่างของ 2,3'-Biindole และ BIMs สามารถพบได้ในสารประกอบที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพหลายชนิด ซึ่งสารประกอบเหล่านี้เป็นที่ต้องการอย่างมากในอุตสาหกรรมด้านเภสัชกรรม ดังนั้นจึงมีการพัฒนาแนวทางการสังเคราะห์สารประกอบเหล่านี้ให้หลากหลายและมีประสิทธิภาพมากที่สุด แต่่วาวิธีการส่วนใหญ่ยังมีการใช้ตัวเร่งที่เป็นโลหะและสถานะที่รุนแรงในการทำปฏิกิริยา ดังนั้นแล้วทางเราจึงทำการศึกษาวิธีการสังเคราะห์แบบใหม่ เพื่อให้ได้สารประกอบที่มีโครงร่างของ 2,3'-Biindole และ BIMs ตามที่ต้องการ โดยจะให้สารตั้งต้นเข้าทำปฏิกิริยากับ Heteroarenes ที่เป็นนิวคลีโอไฟล์ผ่านกระบวนการ Radical addition transfer เพื่อให้ได้รูปแบบโมเลกุลที่ต้องการ หลังจากนั้นเหล่าเรดิคอลจะเข้าทำปฏิกิริยากันภายใต้กระบวนการ Reductive aromatization และเกิดเป็นโครงสร้างของอินโดล ซึ่งกระบวนการเหล่านี้จะทำให้ได้สารประกอบที่มีโครงร่างของ 2,3'-Biindole และ BIMs ในรูปแบบที่ไม่สมมาตร โดยที่วิธีการนี้จะมีจุดเด่นในเรื่องของการเกิดปฏิกิริยาภายใต้สถานะที่ไม่รุนแรงและผลิตภัณฑ์ที่ได้เป็นรูปแบบที่ไม่สมมาตร

คำสำคัญ : 2,3'-Biindole, Bis(indolyl)-methanes, 3-Heteroaryl oxindole, 3-Heteroaryl indole, Xanthate

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

| | |
|----------------------|--|
| Title | SYNTHESIS OF 2,3'-BIINDOLE AND BIS(INDOLYL)-METHANE BY XANTHATE |
| Students | Mr. Chainarong Singsom Student ID 62050275 Miss Wimonrat Moosakae Student ID 62050330 |
| Degree | Bachelor of Science (Industrial Chemistry) |
| Department | Chemistry |
| School | Science |
| University | King Mongkut's Institute of Technology Ladkrabang (KMITL) |
| Academic Year | 2022 |
| Advisor | Dr. Jatuporn Meesin |

Abstract

2,3'-Biindole and BIMs scaffolds are ubiquitous in many biologically active molecules. The development of versatile protocols to access those compounds is a high demand in pharmaceutical industry. Nevertheless, harsh reaction conditions and prefunctionalization of indoles are required to carry out the synthesis. We propose a novel xanthate route to 2,3'-Biindole and BIMs. A new indole equivalent precursor will be synthesized and installed to electron rich heteroarenes as well as unactivated alkenes via radical addition transfer to form the desired molecules. All radical adducts will subsequently undergo reductive aromatization leading to their indole skeletons. A wide variety of 2,3'-Biindole, particularly 2,3'-Biindole, will be synthesized. In addition, unsymmetrical BIMs can be simply accessed. This strategy predominates other typical methods since divergent compounds will be constructed under mild conditions.

Keywords : 2,3'-Biindole, Bis(indolyl)-methanes, 3-Heteroaryl oxindole, 3-Heteroaryl indole, Xanthate

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

กิตติกรรมประกาศ

โครงการพิเศษฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ โดยได้รับความกรุณาจาก ดร.จตุพร มีศิลป์ ที่ให้โอกาสเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาโครงการพิเศษนี้ โดยเป็นผู้ให้ทั้งคำแนะนำ การช่วยเหลือและให้ความรู้ ทักษะต่างๆ ทั้งในการปฏิบัติงานและแก้ไขข้อบกพร่องเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณ ผศ.ดร.ณวสิทธิ์ โชติแสง และ ผศ.ดร.พัชราภรณ์ วีระชวณะศักดิ์ คณะกรรมการโครงการพิเศษที่ให้คำแนะนำ คำปรึกษา ข้อเสนอแนะ ข้อบกพร่อง ตลอดจนการแก้ไขเพิ่มเติม ทำให้โครงการพิเศษฉบับนี้สมบูรณ์มากยิ่งขึ้น

ขอขอบคุณอาจารย์ภาควิชาเคมี เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการเคมี เจ้าหน้าที่ห้องธุรการและพี่ๆ คณะวิทยาศาสตร์ สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบังทุกท่านที่อำนวยความสะดวกและให้ความช่วยเหลือ รวมทั้งให้คำแนะนำในการใช้เครื่องมือต่างๆ

สุดท้ายขอขอบคุณ คุณพ่อ คุณแม่ พี่น้องและเพื่อนๆ ตลอดจนบุคลากรในมหาวิทยาลัย ที่ทำการช่วยเหลือและให้กำลังใจเสมอมา ทั้งนี้ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาและความปรารถนาดีของทุกท่านเป็นอย่างยิ่ง และหากมีข้อผิดพลาดประการใด ต้องขออภัยไว้ ณ ที่นี้ด้วย

ชัยณรงค์

สิงห์ชอม

วิมลรัตน์

หม่อมสะแก

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญ

| | หน้า |
|---|-----------|
| บทคัดย่อภาษาไทย..... | ก |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... | ข |
| กิตติกรรมประกาศ..... | ค |
| สารบัญ..... | ง |
| สารบัญ (ต่อ) | จ |
| สารบัญรูป | ฉ |
| สารบัญรูป (ต่อ)..... | ช |
| สารบัญรูป (ต่อ)..... | ซ |
| คำย่อ/สัญลักษณ์..... | ฎ |
| คำย่อ/สัญลักษณ์ (ต่อ)..... | ฏ |
| บทที่ 1 บทนำ..... | 1 |
| 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญ | 1 |
| 1.2 วัตถุประสงค์ | 3 |
| 1.3 ขอบเขต..... | 3 |
| 1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ..... | 4 |
| บทที่ 2 ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... | 5 |
| 2.1 สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ (Bioactive compound) | 5 |
| 2.2 2,3'-Biindole | 6 |
| 2.3 แชนเทต..... | 7 |
| 2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... | 8 |
| 2.4.1 โมเลกุลที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ (Bioactive molecule)..... | 8 |
| 2.4.2 การสังเคราะห์สารประกอบที่โครงสร้างของ 2,3'-Biindole ผ่านตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นโลหะทรานซิชัน..... | 10 |
| 2.4.3 อินโดโลคาร์บาโซล (Indolocarbazoles)..... | 11 |
| 2.4.4 การสังเคราะห์ไบอินโดล (Biindole) จากการเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชัน | 11 |
| บทที่ 3 วิธีการดำเนินงานวิจัย | 13 |
| 3.1 วัสดุ อุปกรณ์และเครื่องมือ | 13 |
| 3.1.1 สารเคมี..... | 13 |
| 3.1.2 อุปกรณ์และเครื่องมือสำหรับการวิเคราะห์สาร | 14 |
| 3.2 วิธีดำเนินการทดลอง..... | 15 |

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่จัดทำขึ้นเพื่อการเรียนการสอนเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญ (ต่อ)

| | หน้า |
|---|-----------|
| 3.2.1 การสังเคราะห์สารตั้งต้นจากอิซาติน | 15 |
| 3.2.2 การสังเคราะห์สารตั้งต้นจาก 2-Nitrobenzaldehyde | 17 |
| บทที่ 4 ผลการวิจัยและการอภิปรายผล | 19 |
| 4.1 ผลการสังเคราะห์สารตั้งต้นจากอิซาติน | 19 |
| 4.2 ผลการสังเคราะห์สารตั้งต้นจาก 2-Nitrobenzaldehyde | 21 |
| 4.3 ผลการพิสูจน์และวิเคราะห์โครงสร้างของสารตั้งต้นด้วยเทคนิค NMR | 24 |
| 4.4 ผลการสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์จาก 3-(O-ethyl xanthate) oxindole | 27 |
| 4.4.1 การสังเคราะห์สารประกอบ 3-(1-methyl indole) จาก 3-(O-ethyl xanthate) oxindole | 27 |
| 4.4.2 การสังเคราะห์สารประกอบ 3-(5-fluoro -3methyl-1methylsulfonyl indole) oxindole จาก 3-(O-ethyl xanthate) oxindole | 28 |
| 4.5 ผลการสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์จาก α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile | 29 |
| 4.5.1 การสังเคราะห์สารประกอบ α -(O-ethyl S-[N-(4-fluorophenyl)-N-propyl methanesulfonamide] xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile จาก α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile | 29 |
| 4.6 ผลการพิสูจน์และวิเคราะห์โครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค NMR | 31 |
| บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ | 34 |
| 5.1 สรุปผลการวิจัย | 34 |
| 5.2 ข้อเสนอแนะ | 36 |
| 5.3 ข้อเสนอแนะเพื่อการวิจัยต่อไป | 36 |
| เอกสารอ้างอิง | 37 |

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญรูป

| รูปที่ | หน้า |
|--|------|
| 1.1 โครงสร้างทางเคมีของ Indirubin, Isatistin A และ Antitumor | 1 |
| 1.2 โครงสร้างทางเคมีของ BIMs, DIMs, Vibrindole A และ Streptindole..... | 2 |
| 1.3 โครงสร้างทางเคมีของ Trisindoline | 3 |
| 2.1 โครงสร้างทางเคมีของ Polyphenol, Flavonoid, Anthocyanin และ Lutein | 6 |
| 2.2 โครงสร้างทางเคมีของอินโดลและไบอินโดล..... | 6 |
| 2.3 Radical reaction ของแซนเทต..... | 7 |
| 2.4 แผนภาพการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 3,3-diheteroaromatic oxindole | 8 |
| 2.5 โครงสร้างทางเคมีของ 3,3-diphenyloxindole, Clotrimazole และ Troglitazone)..... | 9 |
| 2.6 โครงสร้างทางเคมีของ Arylsulfoanilides, 3-hydroxy-3-phenyloxindole และ Arylsulfoanilide oxindole hybrid..... | 10 |
| 2.7 โครงสร้างทางเคมีของ Tetramer 5,5',5'',5''',6,6',6'',6'''-octaacetoxy-2,4' : 2',3'' : 2'',4'''- tetraindolyl และ 5,5',6,6'-tetrahydroxy-2,4'-biindolyl | 10 |
| 2.8 แผนภาพปฏิกิริยาที่ใช้ในการสังเคราะห์อินโดโลคาร์บาโซล (Indolocarbazoles)..... | 11 |
| 2.9 Oxidative Homocoupling ของอินโดลที่ถูกแทนที่ด้วยหมู่ฟังก์ชันต่างๆ | 11 |
| 2.10 กระบวนการ Acetoxylation โดยตรงของ 2,3'-Biindolyls..... | 12 |
| 2.11 กลไกการเกิดปฏิกิริยา Oxidative Homocoupling และ Acetoxylation โดยตรงของ 2,3'-Biindolyls..... | 12 |
| 3.1 การสังเคราะห์สารประกอบ Diethyl 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl phosphate จาก Isatin | 15 |
| 3.2 การสังเคราะห์สารประกอบ 3-Chlo oxindole จาก Diethyl 2-oxo-2,3-dihydro-1H- indol-3-yl phosphate | 15 |
| 3.3 การสังเคราะห์สารประกอบ 3-(O-ethyl xanthate) oxindole จาก 3-Chlo oxindole | 16 |
| 3.4 การสังเคราะห์สารประกอบ α -Hydroxy-2-nitrobenzeneacetonitrile จาก 2-Nitrobenzaldehyde | 17 |
| 3.5 การสังเคราะห์สารประกอบ α -Chloro-2-nitrobenzeneacetonitrile จาก α -Hydroxy-2-nitrobenzeneacetonitrile | 17 |
| 3.6 การสังเคราะห์สารประกอบ α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile จาก α -Chloro-2-nitrobenzeneacetonitrile | 18 |

สารบัญญรูป (ต่อ)

| รูปที่ | หน้า |
|---|------|
| 4.1 แผ่น TLC ของปฏิกิริยาระหว่างอิซาตินกับไดเอทิลฟอสไฟต์ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน..... | 19 |
| 4.2. แผ่น TLC ของปฏิกิริยาระหว่าง Diethyl 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl phosphate กับกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้นในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน | 20 |
| 4.3 แผ่น TLC ของปฏิกิริยาระหว่าง 3-Chlo oxindole กับโพแทสเซียมเอทิลแซนเทต ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน | 21 |
| 4.4 แผ่น TLC ของปฏิกิริยาระหว่าง 2-Nitrobenzaldehyde กับโพแทสเซียมไซยาไนด์ ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน | 22 |
| 4.5 แผ่น TLC ของปฏิกิริยาระหว่าง α -Hydroxy-2-nitrobenzeneacetonitrile กับ ไทโอนิลคลอไรด์ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน | 22 |
| 4.6 แผ่น TLC ของปฏิกิริยาระหว่าง α -Chloro-2-nitrobenzeneacetonitrile กับโพแทสเซียมเอทิลแซนเทต ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน | 23 |
| 4.7 ^1H NMR ของ 3-(O-ethyl xanthate) oxindole | 24 |
| 4.8 ^{13}C NMR ของ 3-(O-ethyl xanthate) oxindole | 25 |
| 4.9 ^1H NMR ของ α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile | 26 |
| 4.10 การสังเคราะห์สารประกอบ 3-(1-methyl indole) oxindole จาก 3-(O-ethyl xanthate) oxindole..... | 27 |
| 4.11 แผ่น TLC ของปฏิกิริยาระหว่าง 3-(O-ethyl xanthate) oxindole กับ 1-Methyl indole ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน..... | 27 |
| 4.12 การสังเคราะห์สารประกอบ 3-(5-fluoro-1-methylsulfonyl-3-methylindole) oxindole จาก 3-(O-ethyl xanthate) oxindole..... | 28 |
| 4.13 แผ่น TLC ของปฏิกิริยาระหว่าง 3-(O-ethyl xanthate) oxindole กับ 4-fluoro-N-mesyl-N-(prop-2-en-1-yl) aniline..... | 29 |
| 4.14 การสังเคราะห์สารประกอบ α -(O-ethyl S-[N-(4-fluorophenyl)-N-propyl methanesulfonamide] xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile จาก α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile..... | 29 |

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

สารบัญรูป (ต่อ)

| รูปที่ | หน้า |
|--|------|
| 4.15 แผ่น TLC ของปฏิกิริยาระหว่าง α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile กับ 4-fluoro-N-mesyl-N-(prop-2-en-1-yl) aniline ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน..... | 30 |
| 4.16 ^1H NMR ของ 3-(1-methyl indole) oxindole..... | 31 |
| 4.17 ^1H NMR ของ 3-(5-fluoro-3-methyl-1-methylsulfonylindole) oxindole | 32 |
| 4.18 ^1H NMR ของ α -(O-ethyl S-[N-(4-fluorophenyl)-N-propyl methanesulfonamide] xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile | 33 |



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

คำย่อ/สัญลักษณ์

| คำย่อ/สัญลักษณ์ | คำอธิบาย |
|--|--------------------------------------|
| HIV-1 | Human immunodeficiency virus 1 |
| BIMs | Bis(indolyl)-methanes |
| DIMs | 3,3'-Diindolylmethane |
| NMR | Nuclear magnetic resonance |
| I ₂ | Iodine |
| (CH ₃) ₂ CHOH | Isopropanol |
| RT | Room temperature |
| Ca ²⁺ | Calcium ion |
| DLP | Dilauroyl peroxide |
| eIF2 α | Eukaryotic initiation factor 2 alpha |
| Zn ²⁺ | Zinc (II) ion |
| <i>t</i> -BuNC | Tert butyl isocyanide |
| Δ | Heat |
| h ν | Light |
| CO | Carbon monoxide |
| Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O | Copper(II) acetate |
| DMSO | Dimethyl sulfoxide |
| AgOAc | Silver acetate |
| Pd(TFA) ₂ | Palladium(II) trifluoroacetate |
| N ₂ | Nitrogen gas |
| h | hour |
| H | Hydrogen |
| Me | Methyl |
| OMe | Methoxy |
| Br | Bromine |

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนลิขสิทธิ์ไว้เพื่อใช้ในการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้เผยแพร่ไปยังบุคคลอื่นโดยไม่ได้รับอนุญาต

คำย่อ/สัญลักษณ์(ต่อ)

| คำย่อ/สัญลักษณ์ | คำอธิบาย |
|---------------------|--------------------------------------|
| CN | Cyanide |
| Ph | Phenyl |
| Bn | Benzyl |
| O ₂ | Oxygen gas |
| °C | Degree Celsius |
| Pd | Palladium |
| TLC | Thin layer chromatography |
| HCl | Hydrochloric acid |
| H ₂ O | Distilled water |
| Equiv | Equivalent |
| KCN | Potassium cyanide |
| NaHSO ₃ | Sodium Bisulfite |
| SOCl ₂ | Sulfuryl Chloride |
| DMF | Dimethylformamide |
| ¹ H NMR | Proton nuclear magnetic resonance |
| ¹³ C NMR | Carbon-13 nuclear magnetic resonance |
| α | Alpha |

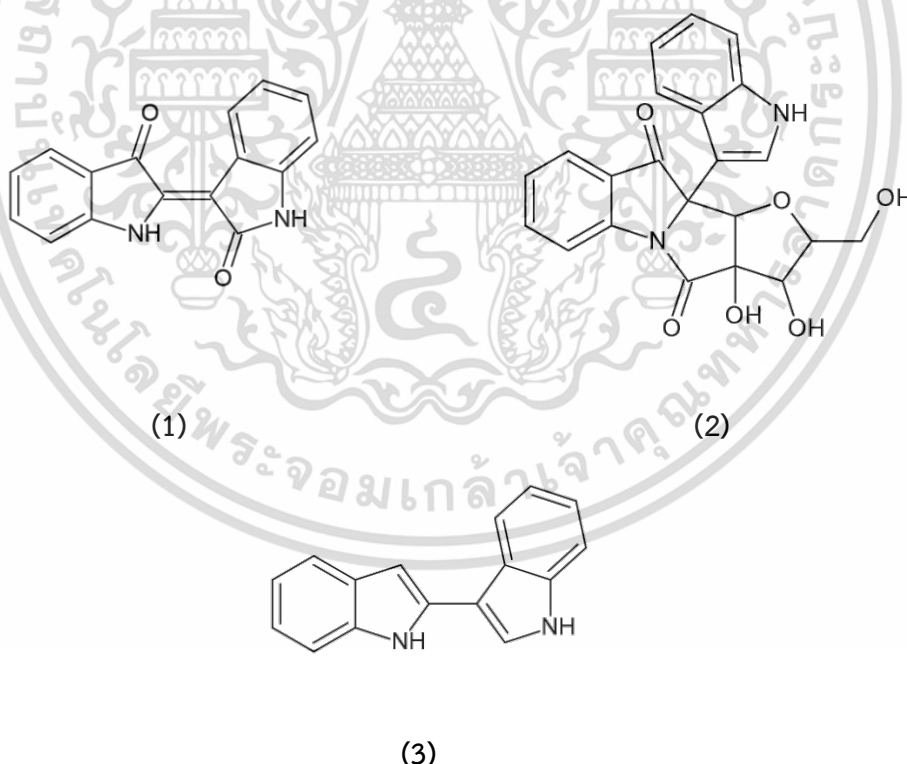
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

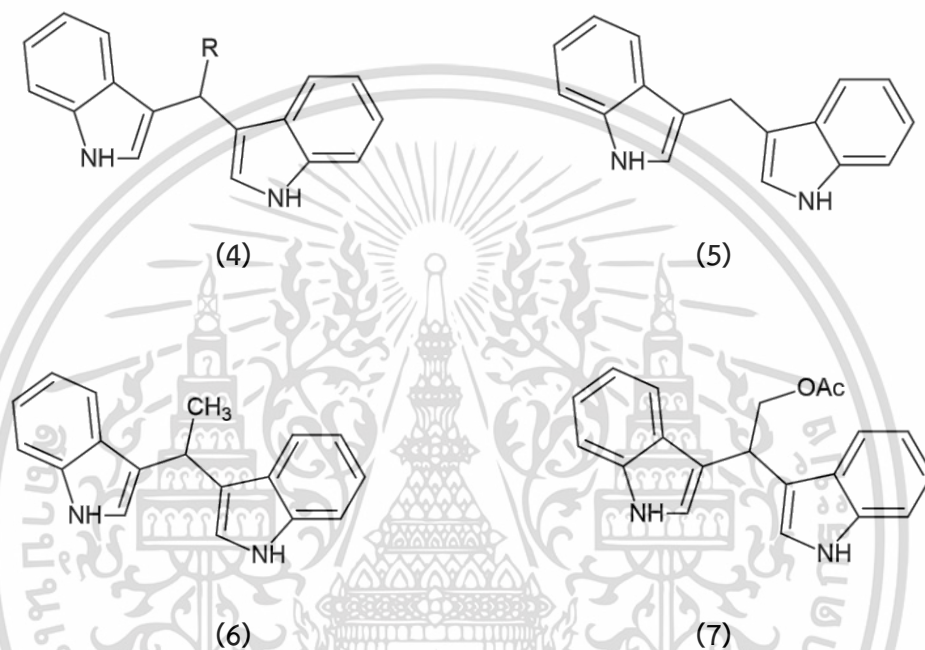
2,3'-Biindole เป็นสารประกอบประเภท Heteroaryl ที่มีอยู่ในสิ่งมีชีวิตตามธรรมชาติและสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจำนวนมาก ตัวอย่างเช่น Indirubin เป็นหนึ่งในสารที่มีโครงสร้างของ 2,3'-Biindole สามารถพบได้ในพืชที่ใช้ผลิตสีครามและพบว่ามีการใช้ Indirubin เป็นหนึ่งในส่วนผสมของยาจีนแผนโบราณที่ใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเรื้อรัง (Chronic myelogenous leukemia) และโรคไขหวัดใหญ่ (Influenza) [1] นอกจากนี้ยังมี Isatistin A ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่มีโครงสร้างของ 2,3'-Biindole โดย Isatistin A นั้นได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามียฤทธิ์ในการต้านเชื้อ HIV-1 ในระดับปานกลาง [2] และอีกหนึ่งตัวอย่างคือ Anti-tumor เป็นสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพในด้านของการยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้องอก [3]



รูปที่ 1.1 โครงสร้างทางเคมีของ Indirubin (1), Isatistin A (2) และ Antitumor (3)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

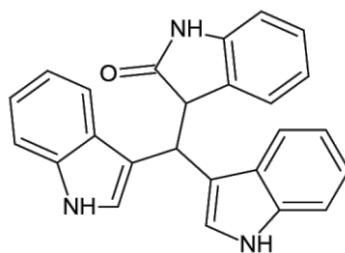
นอกจากโครงสร้างของ 2,3'-Biindole แล้วยังมีโครงสร้างของ BIMs ที่เป็นอีกหนึ่งโครงสร้างของสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่พบได้ในสิ่งมีชีวิตตามธรรมชาติ ตัวอย่างเช่น DIMs ซึ่งเป็นหนึ่งในโมเลกุลที่มีโครงสร้างของ BIMs โดยสารตัวนี้จะมีฤทธิ์ในการต้านการแพร่ขยายของเซลล์มะเร็ง [4] นอกเหนือนี้ยังมีสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพชนิดอื่นที่มีโครงสร้างของ BIMs ที่มีฤทธิ์ในการต้านการแพร่ขยายของเซลล์มะเร็ง เช่น Vibrindole A และ Streptindole [5] เป็นต้น



รูปที่ 1.2 โครงสร้างทางเคมีของ BIMs (4), DIMs (5), Vibrindole A (6) และ Streptindole (7)

นอกเหนือจากนี้ยังมี Trisindoline โดยเป็นอีกหนึ่งสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่มีโครงสร้างของ BIMs ซึ่งสารตัวนี้ได้รับการพิสูจน์แล้วว่า มีฤทธิ์เป็นยาปฏิชีวนะ [6]

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 1.3 โครงสร้างทางเคมีของ Trisindoline

จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่าสารประกอบที่มีโครงสร้างของ 2,3'-Biindole และ BIMs นั้นมีความสำคัญในด้านเภสัชกรรมเป็นอย่างมาก จึงไม่ใช่เรื่องแปลกอะไรที่จะมีงานวิจัยจำนวนมาก เกี่ยวกับการพัฒนาวิธีการสังเคราะห์สารเหล่านี้ [7] แต่ถึงอย่างนั้นวิธีการที่ใช้ก็ยังคงอาศัยตัวเร่งที่เป็นโลหะและสภาวะที่รุนแรงในการทำปฏิกิริยา ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องพัฒนาแนวทางการสังเคราะห์สารประกอบเหล่านี้ให้มีประสิทธิภาพทำได้ง่ายและได้รูปแบบโมเลกุลตามที่ต้องการ เพื่อที่จะเป็นประโยชน์กับอุตสาหกรรมเภสัชกรรมในอนาคต

1.2 วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

- 1) เพื่อศึกษาวิธีการที่ใช้สังเคราะห์สารประกอบที่มีโครงสร้างของ 2,3'-Biindole และ BIMs จาก แชนเทตในสภาวะที่ไม่รุนแรงและไม่ใช้ตัวเร่งที่เป็นโลหะ
- 2) เพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในการสังเคราะห์สารประกอบที่มีโครงสร้างของ 2,3'-Biindole และ BIMs เพื่อนำไปใช้ในการทดสอบการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง

1.3 ขอบเขตของงานวิจัย

- 1) ศึกษาสภาวะที่เหมาะสมในการสังเคราะห์สารประกอบที่มีโครงสร้างของ 2,3'-Biindole และ BIMs โดยการศึกษาผลของปริมาณตัว Oxidative ตัวทำละลายและอุณหภูมิที่ใช้ในการทำปฏิกิริยา
- 2) วิเคราะห์โครงสร้างด้วยเทคนิค NMR
- 3) แยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคต่างๆ เช่น การสกัด โครมาโตกราฟี และการตกผลึก

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

- 1) แนวทางใหม่ในการสังเคราะห์สารประกอบที่มีโครงสร้างของ 2,3'-Biindole และ BIMs เพื่อนำไปใช้ในการทดสอบการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง



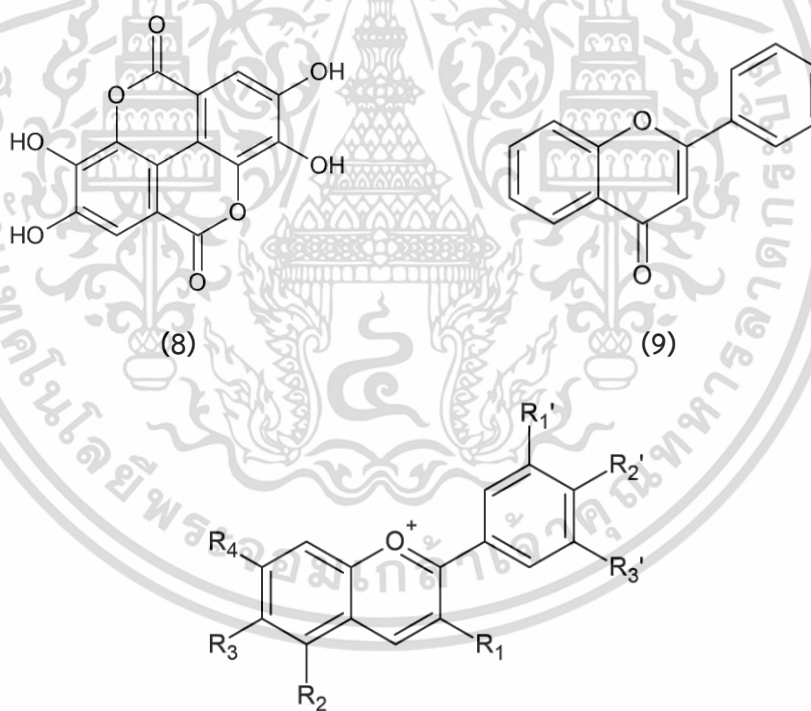
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 2

ทฤษฎีและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

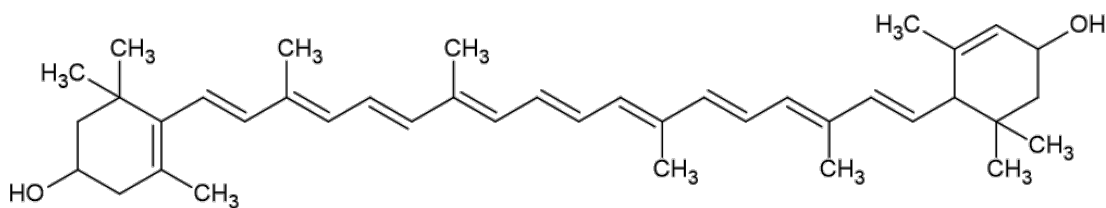
2.1 สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ (Bioactive compound)

สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ (Bioactive compound) คือ โมเลกุลจากสิ่งมีชีวิตตามธรรมชาติที่มีผลต่อสิ่งมีชีวิตทั้งคน สัตว์ และพืช โดยสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพที่ดีต้องเป็นสารที่มีผลจำเพาะเจาะจง โดยการออกฤทธิ์จะให้ผลดีหรือให้ผลเสียขึ้นขึ้นอยู่กับชนิดของสารและปริมาณสารที่ได้รับและสำหรับประโยชน์ของสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพนั้นมีการนำไปใช้งานหลากหลายรูปแบบด้วยกัน อาทิ ด้านอนุมูลอิสระ ด้านการอักเสบ และด้านเซลล์มะเร็ง เป็นต้น ซึ่งสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพนั้นก็ยังมีอยู่หลายประเภท เช่น สารกลุ่มพอลิฟีนอล (Polyphenol) ฟลาโวนอยด์ (Flavonoid) แอนโทไซยานิน (Anthocyanin) และลูทีน (Lutein) เป็นต้น [8]



(10)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



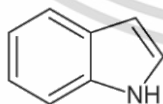
(11)

รูปที่ 2.1 โครงสร้างทางเคมีของ Polyphenol (8), Flavonoid (9), Anthocyanin (10) และ Lutein (11)

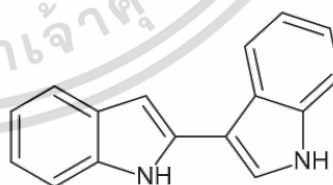
2.2 2,3'-biindole

อินโดล (Indole) เป็นโมเลกุลเฮเทอโรไซคลิกอะโรมาติกที่อุดมด้วยอิเล็กตรอน [9] จึงเหมาะที่จะทำปฏิกิริยากับอิเล็กโตรไฟล์หลายชนิด [10] ในปฏิกิริยาการแทนที่ด้วยอิเล็กโตรฟิลิกมักจะเกิดขึ้นในตำแหน่งที่ 3 กับรีเอเจนต์เกือบทั้งหมดตัวอย่าง เช่น ฮาโลเจน (Halogens) [11] ไนเตรต (Nitrate) [12] ซัลเฟอร์ (Sulfur) [13] ฟรีเดิลคราฟต์เอซิล (Friedel-Crafts acyls) [14] และอัลคิล (Alkyls) [15] เป็นต้น

ในกระบวนการโบรมิเนชันของอินโดลนั้นจะทำให้เกิดผลิตภัณฑ์เป็นสารประกอบประเภทไดเมอร์ (13) รูปที่ 2.2 เป็นผลให้ 3-Haloindoles และ 2-Haloindoles เป็นโครงสร้างที่ไม่เสถียร [16] เนื่องจากเป็นสารประกอบที่มีโครงสร้างแบบไดเมอร์จึงสามารถทำปฏิกิริยากับโลหะทรานซิชันในรูปแบบลิแกนด์เพื่อให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนของโลหะจึงมีประสิทธิภาพสูงเมื่อใช้ในกระบวนการที่มีตัวเร่งปฏิกิริยา [17]



(12)



(13)

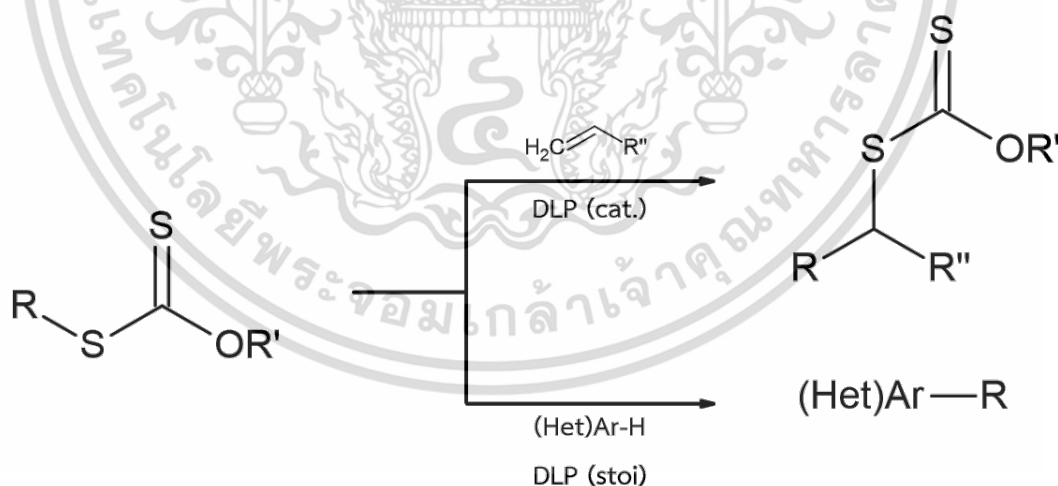
รูปที่ 2.2 โครงสร้างทางเคมีของอินโดล (12) และไบอินโดล (13)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ไบเฮเทอโรไซเคิล เช่น ไบอินโดลแสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ทางชีววิทยาที่หลากหลาย เมื่อเทียบกับเฮเทอโรไซเคิล (Heterocycle) ที่เป็นต้นกำเนิด [18] อนุพันธ์อินโดลชนิดไดเมอร์หรืออนุพันธ์ของอินโดลจาก ปฏิกิริยาการแทนที่นั้นได้รับการพิสูจน์แล้วว่าสามารถต้านการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งต่างๆได้ เช่น เซลล์มะเร็งเต้านม เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ เซลล์มะเร็งตับ และเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก [19] ด้วยเหตุผลนี้สารประกอบเฮเทอโรไซคลิก เช่น อินโดล จึงเป็นโครงสร้างของสารประกอบที่ออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา [20]

2.3 แชนเทต

แชนเทตหรือไดไทโอคาร์บอเนตเป็นสารตั้งต้นที่มีประโยชน์อย่างมากสำหรับกระบวนการของ Radical addition ระหว่างโมเลกุลและภายในโมเลกุลแม้กระทั่งกับอัลคีนที่ไม่ว่องไวต่อปฏิกิริยา และสามารถต่อหมู่ฟังก์ชันต่างๆ เข้าด้วยกันได้ภายใต้สภาวะที่เป็นกลางและไม่รุนแรง ดังนั้นจึงเหมาะสมเป็นอย่างมากในการสังเคราะห์สารอินทรีย์ [21] ตำแหน่งเอสเทอร์ของแชนเทตนั้นมีความสามารถที่เป็นเอกลักษณ์และมีศักยภาพสูงมากในหมู่ของสารประกอบอินทรีย์อื่นๆ เมื่ออยู่ในรูปของ Radical ซึ่งได้รับการกล่าวถึงอย่างกว้างขวางจากสิ่งพิมพ์และบทความมากมาย [22] โดยการถ่ายโอนของ Radical จะเกิดที่ตำแหน่ง C-S ทำให้เกิด Alkyl radical ที่ว่องไวและสามารถเข้าทำปฏิกิริยาได้แม้กระทั่งกับอัลคีนที่ไม่ว่องไวต่อปฏิกิริยา ซึ่งทำให้เกิดเป็น Radical adduct รูปที่ 2.3



รูปที่ 2.3 Radical reaction ของแชนเทต

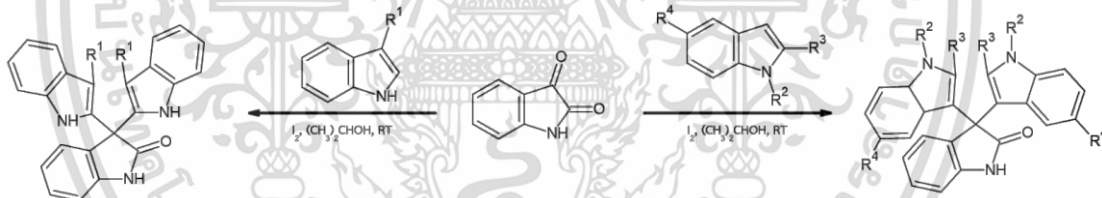
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Radical adduct จะถูกยับยั้งโดยแซนเททภายใต้การมีอยู่ของไดเลาโรอิลเปอร์ออกไซด์ (Dilauroyl peroxide : DLP) ซึ่งในกระบวนการ Radical addition ของแซนเทททำให้สามารถต่ออัลคิลมอยอิตีเข้ากับสารประกอบเฮเทอโรไซคลิกที่มีอิเล็กตรอนมากได้ในกระบวนการ Radical addition ของแซนเททกับเฮเทอโรไซเคิลและอัลคีนโดยใช้จำนวนที่เท่ากันและตามด้วยการทำ Reductive cyclization จะทำให้ได้โมเลกุลอินทรีย์ในรูปแบบต่างๆมากมาย รวมถึง 3-Heteroaryl indoles และอนุพันธ์ของ BIMs

2.4 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.4.1 โมเลกุลที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ (Bioactive molecule)

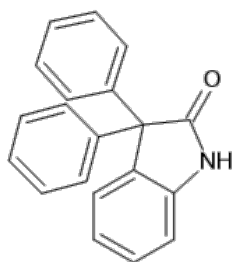
Priyankar Paira และคณะ (2009) [23] ได้ทำการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 3,3-dihetero aromatic oxindole จากการควรววม Indole-2,3-dione กับ Indoles และ Pyrrole ที่ต่างกันด้วยสถานะที่มี I_2 ในไอโซพรพานอลและนำสารประกอบที่สังเคราะห์ได้มาทดสอบประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้ออสุจิภายในหลอดทดลอง ซึ่งพบว่าอนุพันธ์ 3,3-bis (5-methoxy-1H-indol-3-yl) indolin -2-one ให้ผลดีที่สุด



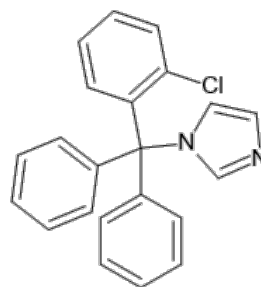
รูปที่ 2.4 แผนภาพการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ 3,3-diheteroaromatic oxindole

Amarnath Natarajan และคณะ (2004) [24] ได้สังเคราะห์สารประกอบชนิดหนึ่งจากอิตาตินและทำการศึกษาเกี่ยวกับการเป็นตัวกลางในการยับยั้งการเติบโตของเซลล์โดยการลดบางส่วนของ Ca^{2+} ที่กักเก็บไว้ภายในเซลล์ที่นำไปสู่การเกิด eIF2 α phosphorylation ซึ่งทำให้พบว่าสารมีการแสดงฤทธิ์ด้านการเพิ่มจำนวนที่จำเพาะต่อกลไกโดยเทียบเคียงได้กับสารยับยั้งการเริ่มต้นกระบวนการแปลรหัสพันธุกรรมที่รู้จัก เช่น Clotrimazole Troglitazone

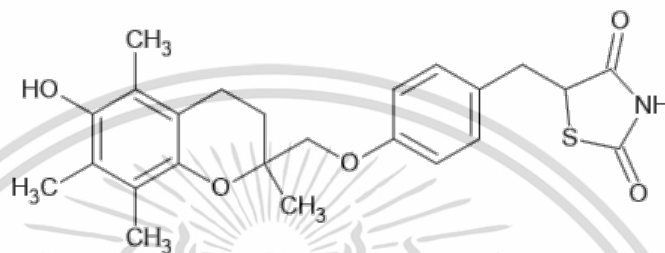
เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้าไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



(14)



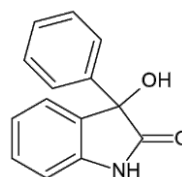
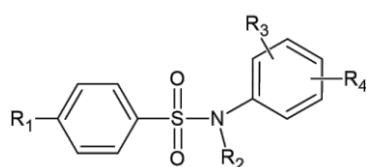
(15)



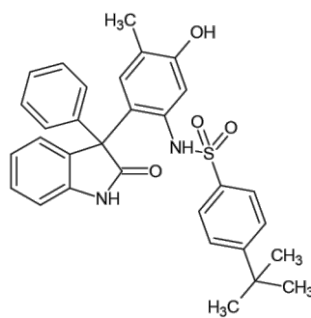
(16)

รูปที่ 2.5 โครงสร้างทางเคมีของ 3,3-diphenyloxindole (14) , Clotrimazole (15) และ Troglitazone (16)

Amarnath Natarajan และคณะ (2004) [25] ได้การศึกษาความสัมพันธ์เชิงโครงสร้างและกระบวนการแทนที่ของ Arylsulfoanilides ให้มีประสิทธิภาพเหมือนยาต้านการเติบโตของเซลล์ (Antiproliferatives) โดยทำให้เกิดกระบวนการแทนที่ของสารประกอบในโครงร่าง 3-Hydroxy-3-phenyloxindole ซึ่งทำให้เกิดเป็นสารประกอบลูกผสม Arylsulfoanilide-oxindole hybrid ที่มีศักยภาพในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งซึ่งในการทดสอบการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์พบว่าสารประกอบจะทำหน้าที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งโดยการลดบางส่วนของ Ca^{2+} ที่อยู่ในเซลล์และกระบวนการ eIF2 α phosphorylation



เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับภา (17) งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่เอ (18) ให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ดัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

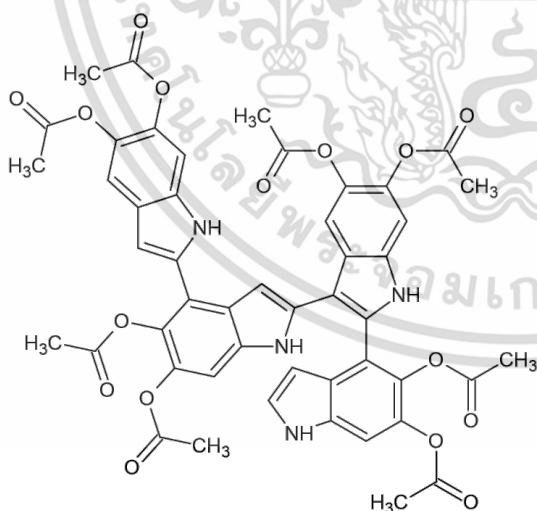


(19)

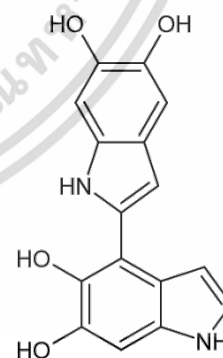
รูปที่ 2.6 โครงสร้างทางเคมีของ Arylsulfoanilides (17) , 3-hydroxy-3-phenyloxindole (18) และ Arylsulfoanilide oxindole hybrid (19)

2.4.2 การสังเคราะห์สารประกอบที่โครงสร้างของ 2,3'-biindole ผ่านตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นโลหะทรานซิชัน

Lucia Panzella และคณะ (2007) [26] ได้สังเคราะห์เตตระเมอร์จากปฏิกิริยาการควบรวม (Coupling reaction) ของ 5,5',6,6'-tetrahydroxy-2,4'-biindolyl ใน Zn^{2+} โดยพบว่าผลิตภัณฑ์ที่สังเคราะห์ได้นั้นมีลักษณะเป็นสารประกอบที่มีโครงสร้างย่อย 2,3'-biindolyl ต่อเข้ากันในตำแหน่งต่างๆ มากมายอย่างคาดไม่ถึง



(20)

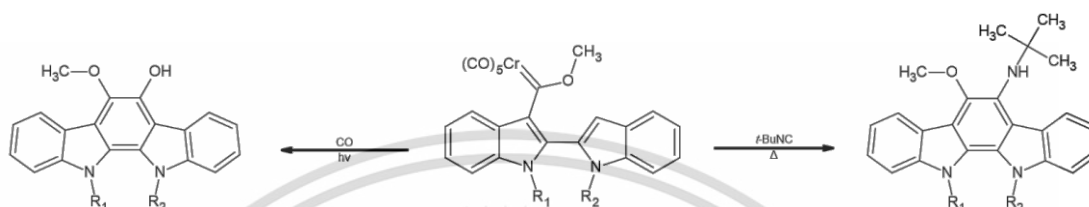


(21)

รูปที่ 2.7 โครงสร้างทางเคมีของ Tetramer 5,5',5'',5''',6,6',6'',6'''-octaacetoxy-2,4' : เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า 2',3' : 2'',4'''-tetraindolyl (20) และ 5,5',6,6'-tetrahydroxy-2,4'-biindolyl (21) ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้คัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

2.4.3 อินโดโลคาร์บาโซล (Indolocarbazoles)

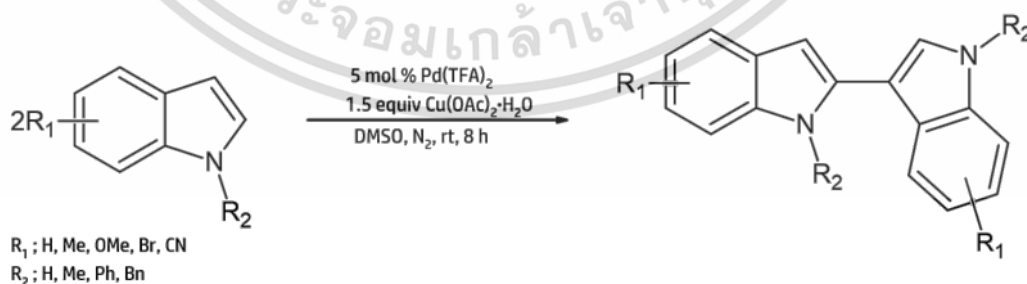
Craig A. Merlic และคณะ (2001) [27] ได้ทำการสังเคราะห์อินโดโลคาร์บาโซล (Indolocarbazoles) ที่มีอยู่ในธรรมชาติและมีฤทธิ์ทางชีวภาพ โดยใช้สารประกอบเชิงซ้อนโครเมียมฟิเชอร์คาร์ไบน์ (Chromium Fischer carbene complexes) เป็นสารตั้งต้นในปฏิกิริยาเบนซันนูลേഷัน (Benzannulation reactions)



รูปที่ 2.8 แผนภาพปฏิกิริยาที่ใช้ในการสังเคราะห์อินโดโลคาร์บาโซล (Indolocarbazoles)

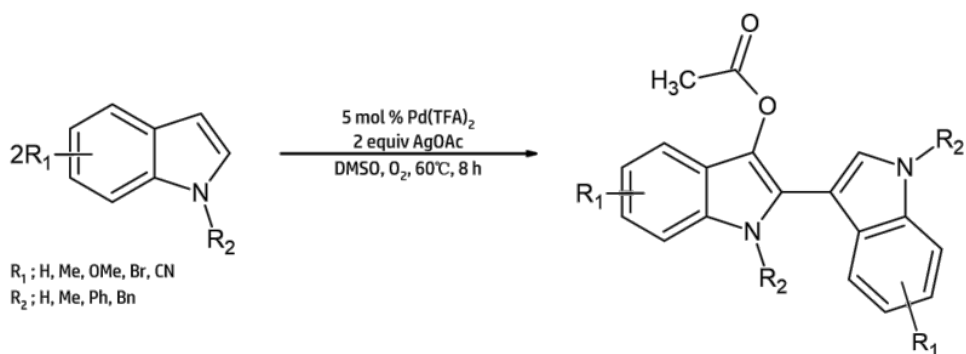
2.4.4 การสังเคราะห์ไบอินโดลจากการเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชัน

Zunjun Liang และคณะ (2010) [28] ได้พัฒนาวิธีการสังเคราะห์สารประกอบที่มีโครงสร้างของไบอินโดลให้มีความ Regioselectivity ที่ดีจากกระบวนการ Oxidative homocoupling ที่ใช้โลหะแพลเลเดียมเป็นตัวเร่งโดยมี $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ เป็นตัวออกซิเดทีฟในสารละลาย DMSO ที่อุณหภูมิห้องให้มีประสิทธิภาพสูงสุดโดยปฏิกิริยาจะเกิดการแทนที่ของโบรมไนด์บนอินโดลและนอกจากนี้ยังมีการสังเคราะห์แบบ One-Pot เพื่อให้เกิด Acetoxyated biindolyls ที่ตำแหน่ง C3 ผ่านตัวเร่งปฏิกิริยาแพลเลเดียมโดยใช้ AgOAc เป็นตัวออกซิเดนต์ภายใต้บรรยากาศออกซิเจน

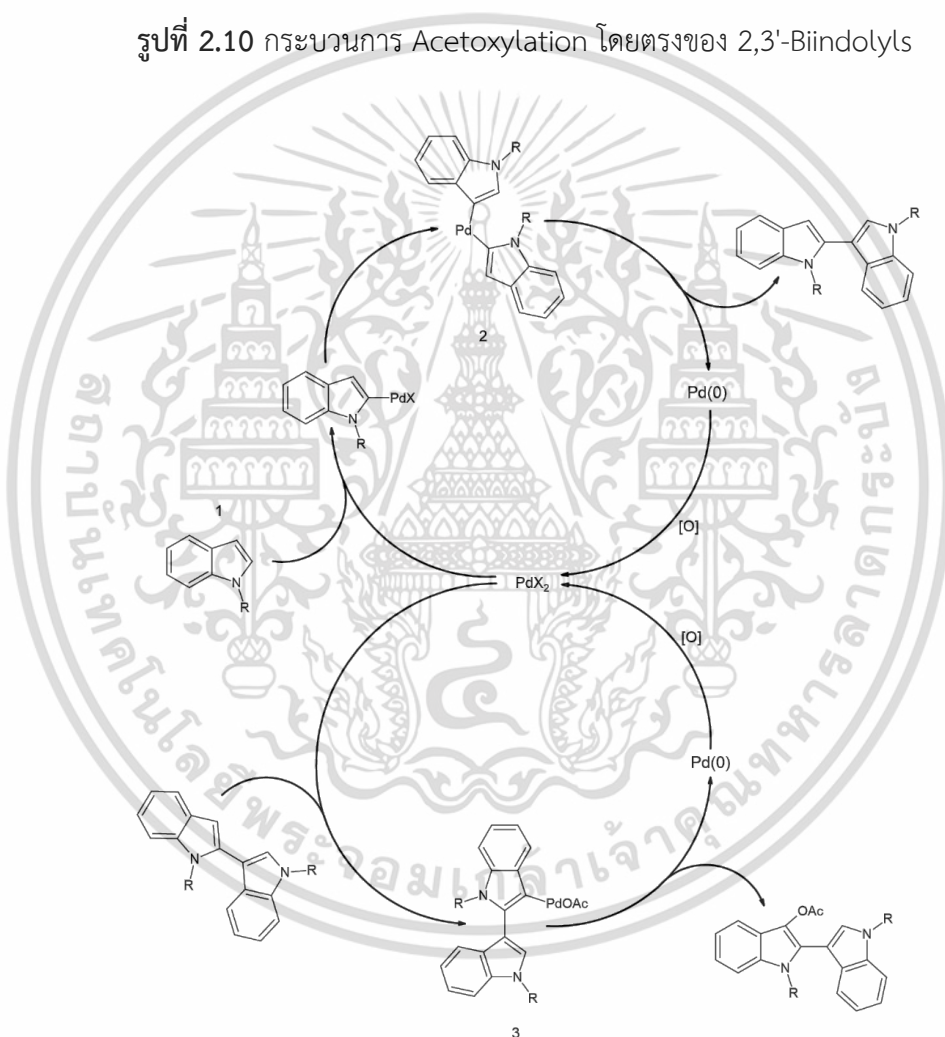


รูปที่ 2.9 Oxidative Homocoupling ของอินโดลที่ถูกแทนที่ด้วยหมู่ฟังก์ชันต่างๆ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



รูปที่ 2.10 กระบวนการ Acetoxylation โดยตรงของ 2,3'-Biindolyls



รูปที่ 2.11 กลไกการเกิดปฏิกิริยา Oxidative Homocoupling และ Acetoxylation โดยตรงของ 2,3'-Biindolyls

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

บทที่ 3

วิธีการดำเนินงานวิจัย

3.1 วัสดุ อุปกรณ์และเครื่องมือ

3.1.1 สารเคมี

| สารเคมี | เกรด | บริษัทที่ผลิต |
|--|-----------|---------------------------|
| 1. อีซาติน (Isatin) | วิเคราะห์ | Chemical Express Co.,Ltd. |
| 2. โพแทสเซียมเอทิลแซนเทต (Potassium ethyl xanthate) | วิเคราะห์ | Chemical Express Co.,Ltd. |
| 3. ไดเอทิลฟอสไฟต์ (Diethyl phosphite) | วิเคราะห์ | Chemical Express Co.,Ltd. |
| 4. โซเดียมคาร์บอเนต (Sodium carbonate) | วิเคราะห์ | Chemical Express Co.,Ltd. |
| 5. กรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น (Hydrochloric acid) | วิเคราะห์ | Chemical Express Co.,Ltd. |
| 6. 2-ไนโตรเบนซาลดีไฮด์ (2-Nitrobenzaldehyde) | วิเคราะห์ | Chemical Express Co.,Ltd. |
| 7. โพแทสเซียมไซยาไนด์ (Potassium cyanide) | วิเคราะห์ | Chemical Express Co.,Ltd. |
| 8. โซเดียมไบซัลไฟต์ (Sodium bisulfite) | วิเคราะห์ | Chemical Express Co.,Ltd. |
| 9. ไทโอนิลคลอไรด์ (Thionyl Chloride) | วิเคราะห์ | Chemical Express Co.,Ltd. |
| 10. อะซิโตไนไตรล์ (Acetonitrile) | วิเคราะห์ | Chemical Express Co.,Ltd. |
| 11. น้ำกลั่น (Distilled water) | วิเคราะห์ | Chemical Express Co.,Ltd. |
| 12. เอทิลอะซิเตต (Ethyl acetate) | วิเคราะห์ | Chemical Express Co.,Ltd. |

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่ 13 ไดเมทิลฟอร์มาไมด์ เพื่อการศึกษา วิเคราะห์ ไม่อนุญาต Chemical Express Co.,Ltd. จำหน่าย
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีก (Dimethylformamide) และต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

| | | |
|---------------------------------------|-----------|---------------------------|
| 14. ไดเอทิลอีเทอร์ (Diethyl ether) | วิเคราะห์ | Chemical Express Co.,Ltd. |
| 15. อะซิโตน (Acetone) | วิเคราะห์ | Chemical Express Co.,Ltd. |

3.1.2 อุปกรณ์และเครื่องมือสำหรับการวิเคราะห์สาร

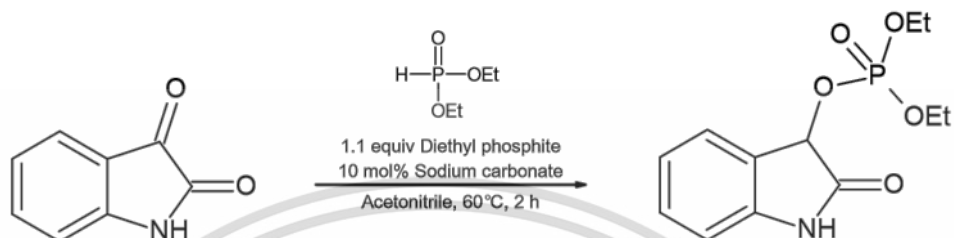
1. ขวดก้นกลม (Round bottom flask)
2. ขวดรูปชมพู่ (Erlenmeyer flask)
3. กระจกตวง (Graduated cylinder)
4. กระจกน้ำกัก (Wash bottle)
5. กรวยแยก (Separatory funnel)
6. กรวยกรอง (Funnel)
7. ขวดแก้วขนาดเล็ก (Vial)
8. คอลัมน์ (Column)
9. ช้อนตักสาร (Spatula)
10. ที่คีบ (Forceps)
11. หลอดหยด (Dropper)
12. หลอดทดลอง (Test tube)
13. แท่งแม่เหล็กกวนสาร (Magnetic bar)
14. ปีกเกอร์ (Beaker)
15. คอนเดนเซอร์พร้อมสายยางน้ำเข้า-ออก (Condenser)
16. แผ่น TLC (Thin layer chromatography)
17. เครื่องมือสำหรับส่องแผ่น TLC โดยใช้รังสีอัลตราไวโอเล็ต (Ultraviolet lamp)
18. พาราฟิล์ม (Parafilm)
19. เครื่องปั่นกวน (Stirrer)
20. เครื่องชั่งแบบดิจิทัล ความละเอียด 4 ตำแหน่ง (Balance)
21. เครื่องกลั่นระเหยสารแบบหมุน (Rotary evaporator)
22. เครื่องนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโกปี (NMR Spectroscopy)

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

3.2 วิธีดำเนินการทดลอง

3.2.1 การสังเคราะห์สารตั้งต้นจากอิซาทิน

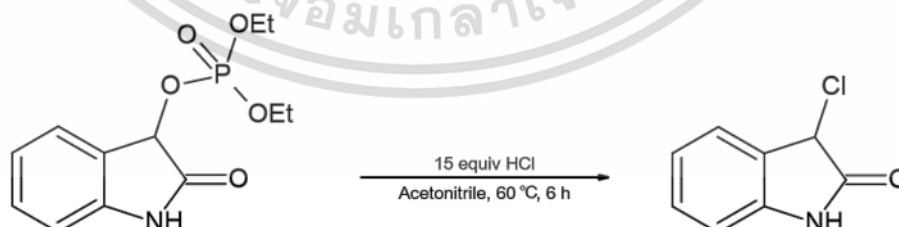
3.2.1.1 การสังเคราะห์สารประกอบ Diethyl 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl phosphate จากอิซาทิน



รูปที่ 3.1 การสังเคราะห์สารประกอบ Diethyl 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl phosphate จากอิซาทิน

การสังเคราะห์ O-diethoxy(oxo) phosphano oxindole สังเคราะห์ได้จากอิซาทินทำปฏิกิริยากับโซเดียมคาร์บอเนตและไดเอทิลฟอสไฟต์ โดยใช้อะซิโตไนไตรล์เป็นตัวทำละลาย ปั่นกวนและให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นระเหยเอาตัวทำละลายออกเพื่อนำไปใช้ทำปฏิกิริยาในขั้นตอนต่อไป ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะมีลักษณะเป็นของเหลวหนืด

3.2.1.2 การสังเคราะห์สารประกอบ 3-Chlo oxindole จาก Diethyl 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl phosphate

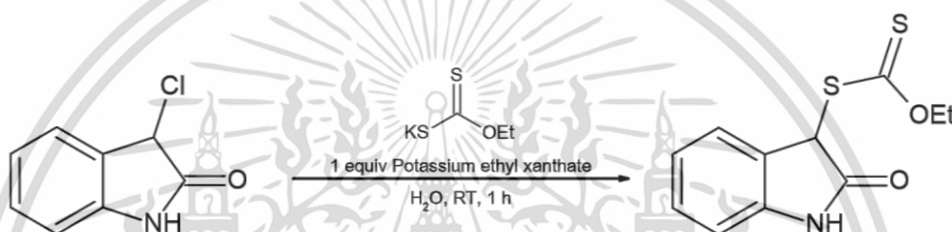


รูปที่ 3.2 การสังเคราะห์สารประกอบ 3-Chlo oxindole จาก Diethyl 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl phosphate

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

การสังเคราะห์ 3-Chlo oxindole สังเคราะห์ได้จาก Diethyl 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl phosphate ทำปฏิกิริยากับกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น โดยมีอะซิโตนไนไตรล์เป็นตัวทำละลาย ปั่นกวนและให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 6 ชั่วโมง จากนั้นเติมแอมโมเนียมคลอไรด์อิ่มตัวเพื่อเป็นการหยุดปฏิกิริยา แล้วสกัดและแยกเอาสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟีเพื่อนำไปใช้ทำปฏิกิริยาในขั้นตอนต่อไป ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะมีลักษณะเป็นของแข็งสีชมพูอ่อน

3.2.1.3 การสังเคราะห์สารประกอบ 3-(O-ethyl xanthate) oxindole จาก 3-Chlo oxindole

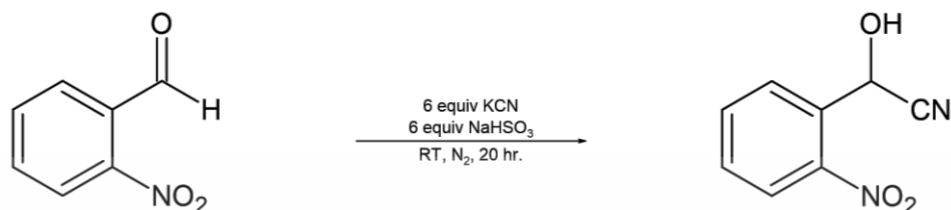


รูปที่ 3.3 การสังเคราะห์สารประกอบ 3-(O-ethyl xanthate) oxindole จาก 3-Chlo oxindole

การสังเคราะห์สารประกอบ 3-(O-ethyl xanthate) oxindole สังเคราะห์ได้จาก 3-Chlo oxindole ทำปฏิกิริยากับโพแทสเซียมเอทิลแซนเทต โดยมีน้ำกลั่นเป็นตัวทำละลาย ปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง และนำไปกรองเอาน้ำกลั่นออกและนำส่วนที่เป็นของแข็งไปตกผลึกเพื่อทำให้ผลิตภัณฑ์ที่ได้มีความบริสุทธิ์ ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะมีลักษณะเป็นผลึกสีขาว

3.2.2 การสังเคราะห์สารตั้งต้นจาก 2-Nitrobenzaldehyde

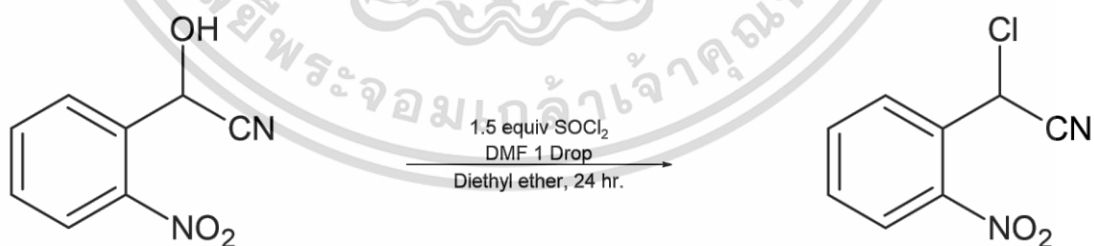
3.2.2.1 การสังเคราะห์สารประกอบ α -Hydroxy-2-nitrobenzeneacetonitrile จาก 2-Nitrobenzaldehyde



รูปที่ 3.4 การสังเคราะห์สารประกอบ α -Hydroxy-2-nitrobenzeneacetonitrile จาก 2-Nitrobenzaldehyde

การสังเคราะห์สารประกอบ α -Hydroxy-2-nitrobenzeneacetonitrile สังเคราะห์ได้จาก 2-Nitrobenzaldehyde ทำปฏิกิริยากับโพแทสเซียมไซยาไนด์และโซเดียมไบซัลไฟต์ โดยมีน้ำกับเอทิลอะซิเตตเป็นตัวทำละลายผสมในอัตราส่วน 1 : 1.2 ปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน จากนั้นเติมโซเดียมไฮดรอกไซด์เพื่อหยุดปฏิกิริยาแล้วสกัดเพื่อนำไปใช้ทำปฏิกิริยาในขั้นตอนต่อไป ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะมีลักษณะเป็นของเหลวหนืด

3.2.2.2 การสังเคราะห์สารประกอบ α -Chloro-2-nitrobenzeneacetonitrile จาก α -Hydroxy-2-nitrobenzeneacetonitrile

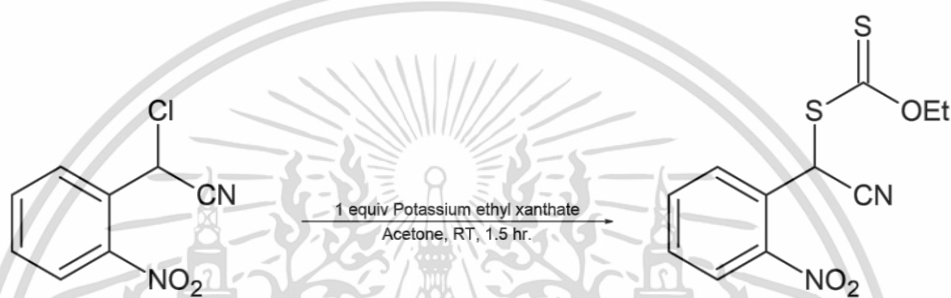


รูปที่ 3.5 การสังเคราะห์สารประกอบ α -Chloro-2-nitrobenzeneacetonitrile จาก α -Hydroxy-2-nitrobenzeneacetonitrile

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

การสังเคราะห์สารประกอบ α -Chloro-2-nitrobenzeneacetonitrile สังเคราะห์ได้จาก α -Hydroxy-2-nitrobenzeneacetonitrile ทำปฏิกิริยากับไทโอนิลคลอไรด์และ DMF จำนวน 1 มวล โดยมีไดเอทิลอีเทอร์เป็นตัวทำละลาย ปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง จากนั้นสกัดและแยกเก็บผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟีเพื่อที่จะนำไปทำปฏิกิริยาต่อไป ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะมีลักษณะเป็นของเหลวหนืดสีเหลือง

3.2.2.3 การสังเคราะห์สารประกอบ α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile จาก α -Chloro-2-nitrobenzeneacetonitrile



รูปที่ 3.6 การสังเคราะห์สารประกอบ α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene Acetonitrile จาก α -Chloro-2-nitrobenzeneacetonitrile

การสังเคราะห์สารประกอบ α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile สังเคราะห์ได้จาก α -Chloro-2-nitrobenzeneacetonitrile ทำปฏิกิริยากับโพแทสเซียมเอทิลแซนเทต โดยมีอะซิโตนเป็นตัวทำละลาย ปั่นกวนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง 30 นาที จากนั้นแยกเก็บผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟีเพื่อที่จะนำไปทำปฏิกิริยาในขั้นตอนต่อไป ผลิตภัณฑ์ที่ได้จะมีลักษณะเป็นของแข็งสีเหลืองอ่อน

บทที่ 4

ผลการวิจัยและการอภิปรายผล

4.1 ผลการสังเคราะห์สารตั้งต้นจากอิซาติน

4.1.1 การสังเคราะห์สารประกอบ Diethyl 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl phosphate จากอิซาติน

Diethyl 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl phosphate เป็นสารประกอบที่ได้จาก Isatin ทำปฏิกิริยากับโซเดียมคาร์บอเนตและไดเอทิลฟอสไฟต์ โดยใช้อะซิโตนไตรลเป็นตัวทำละลายให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 2 ชั่วโมง เมื่อทำการตรวจสอบปฏิกิริยาโดย Thin layer chromatography ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน กำหนดให้จุด S คือสารตั้งต้น จุด R คือรีแอคชัน



รูปที่ 4.1 แผ่น TLC ของปฏิกิริยาระหว่างอิซาตินกับไดเอทิลฟอสไฟต์ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน

จากรูปที่ 4.1 จะเห็นได้ว่าจุด S และ R ปรากฏขึ้นที่ตำแหน่งต่างกัน แสดงให้ว่ามีสารผลิตภัณฑ์เกิดขึ้นและสารตั้งต้นเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์แล้ว

4.1.2 การสังเคราะห์สารประกอบ 3-Chlo oxindole จาก Diethyl 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl phosphate

เมื่อนำ Diethyl 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl phosphate มาทำปฏิกิริยากับกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้น โดยมีอะซิโตนไตรเอสเป็นตัวทำละลาย ให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 60 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 6 ชั่วโมง เมื่อตรวจสอบปฏิกิริยาด้วย Thin layer chromatography ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน



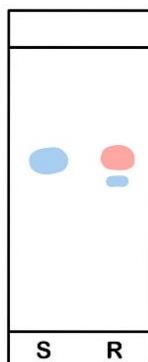
รูปที่ 4.2 แผ่น TLC ของปฏิกิริยาระหว่าง Diethyl 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-3-yl phosphate กับกรดไฮโดรคลอริกเข้มข้นในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน

จากรูปที่ 4.2 จะเห็นได้ว่าจุด S และ R ปรากฏขึ้นที่ตำแหน่งต่างกัน แสดงให้เห็นว่ามีสารผลิตภัณฑ์เกิดขึ้น และสารตั้งต้นเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์แล้ว ปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่ได้คือ 98%

4.1.3 การสังเคราะห์สารประกอบ 3-(O-ethyl xanthate) oxindole จาก 3-Chlo oxindole

เมื่อนำ 3-Chlo oxindole มาทำปฏิกิริยากับโพแทสเซียมแซนเทต โดยมีน้ำกลั่นเป็นตัวทำละลายเป็นเวลา 1 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง เมื่อตรวจสอบปฏิกิริยาด้วย Thin layer chromatography ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



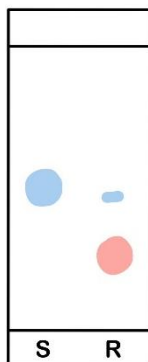
รูปที่ 4.3 แผ่น TLC ของปฏิกิริยาระหว่าง 3-Chlo oxindole กับโพแทสเซียมเอทิลแซนเทต
ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน

จากรูปที่ 4.3 พบว่าสารตั้งต้นนั้นยังเกิดปฏิกิริยาได้ไม่สมบูรณ์ เนื่องจากจุด S และ R มีตำแหน่งที่ขึ้นตรงกันแต่เพื่อป้องกันการเกิดการรวมตัวของสารตั้งต้น (Dimerization) จึงต้องหยุดปฏิกิริยาซึ่งปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่ได้คือ 40%

4.2 ผลการสังเคราะห์สารตั้งต้นจาก 2-Nitrobenzaldehyde

4.2.1 การสังเคราะห์สารประกอบ α -Hydroxy-2-nitrobenzeneacetonitrile จาก 2-Nitrobenzaldehyde

α -Hydroxy-2-nitrobenzeneacetonitrile เป็นสารประกอบที่ได้มาจาก 2-Nitrobenzaldehyde ทำปฏิกิริยากับโพแทสเซียมไซยาไนด์และโซเดียมโบซัลไฟต์ โดยมีสารผสมระหว่างน้ำกับเอทิลอะซิเตตในอัตราส่วน 1 : 1.2 เป็นตัวทำละลายภายใต้บรรยากาศไนโตรเจนที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อทำการตรวจสอบปฏิกิริยาด้วย Thin layer chromatography ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน

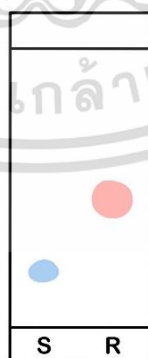


รูปที่ 4.4 แผ่น TLC ของปฏิกิริยาระหว่าง 2-Nitrobenzaldehyde กับโพแทสเซียมไซยาไนด์
ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน

จากรูปที่ 4.4 จะเห็นว่าจุด S และ R ปรากฏที่ตำแหน่งต่างกันซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีสารผลิตภัณฑ์เกิดขึ้น
และสารตั้งต้นเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์แล้ว โดยปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่ได้คือ 78%

4.2.2 การสังเคราะห์สารประกอบ α -Chloro-2-nitrobenzeneacetonitrile จาก α -Hydroxy-2-nitrobenzeneacetonitrile

เมื่อนำ α -Hydroxy-2-nitrobenzeneacetonitrile มาทำปฏิกิริยากับไทโอนิลคลอไรด์ โดยมี
ไดเอทิลอีเทอร์เป็นตัวทำละลายที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อตรวจสอบปฏิกิริยาด้วย Thin
layer chromatography ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน



รูปที่ 4.5 แผ่น TLC ของปฏิกิริยาระหว่าง α -Hydroxy-2-nitrobenzeneacetonitrile กับไทโอนิล

คลอไรด์ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่นิยมนำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

จากรูปที่ 4.5 จะเห็นว่าจุด S และ R ปรากฏที่ตำแหน่งต่างกันซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีสารผลิตภัณฑ์เกิดขึ้น และสารตั้งต้นเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์แล้ว ซึ่งปริมาณของผลิตภัณฑ์ที่ได้คือ 52%

4.2.3 การสังเคราะห์สารประกอบ α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile จาก α -Chloro-2-nitrobenzeneacetonitrile

เมื่อนำ α -Chloro-2-nitrobenzeneacetonitrile มาทำปฏิกิริยากับโพแทสเซียมเอทิลแซนเทต โดยมีอะซิโตนเป็นตัวทำละลายที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 1 ชั่วโมง 30 นาที เมื่อตรวจสอบปฏิกิริยาด้วย Thin layer chromatography ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน



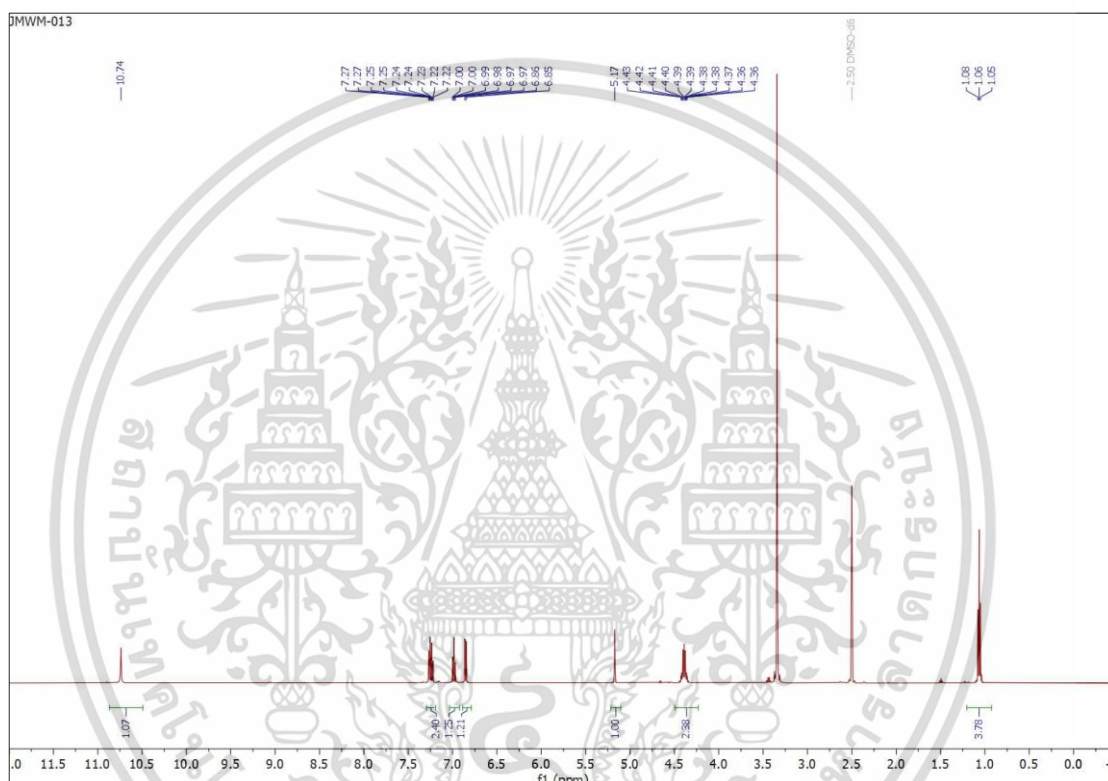
รูปที่ 4.6 แผ่น TLC ของปฏิกิริยาระหว่าง α -Chloro-2-nitrobenzeneacetonitrile กับ โพแทสเซียมเอทิลแซนเทตในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน

จากรูปที่ 4.6 จะเห็นว่าจุด S และ R ปรากฏที่ตำแหน่งต่างกันซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีสารผลิตภัณฑ์เกิดขึ้น และสารตั้งต้นเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์แล้ว ซึ่งปริมาณผลิตภัณฑ์ที่ได้คือ 84%

4.3 ผลการพิสูจน์และวิเคราะห์โครงสร้างของสารตั้งต้นด้วยเทคนิค NMR

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาการสังเคราะห์สารประกอบโครงสร้าง 2,3'-Biindole และ BIMs โดยสารตั้งต้น 3-(O-ethyl xanthate) oxindole และ α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile

4.3.1 3-(O-ethyl xanthate) oxindole ที่ใช้เป็นสารตั้งต้นเมื่อทำการพิสูจน์โครงสร้างด้วยเทคนิค ^1H NMR

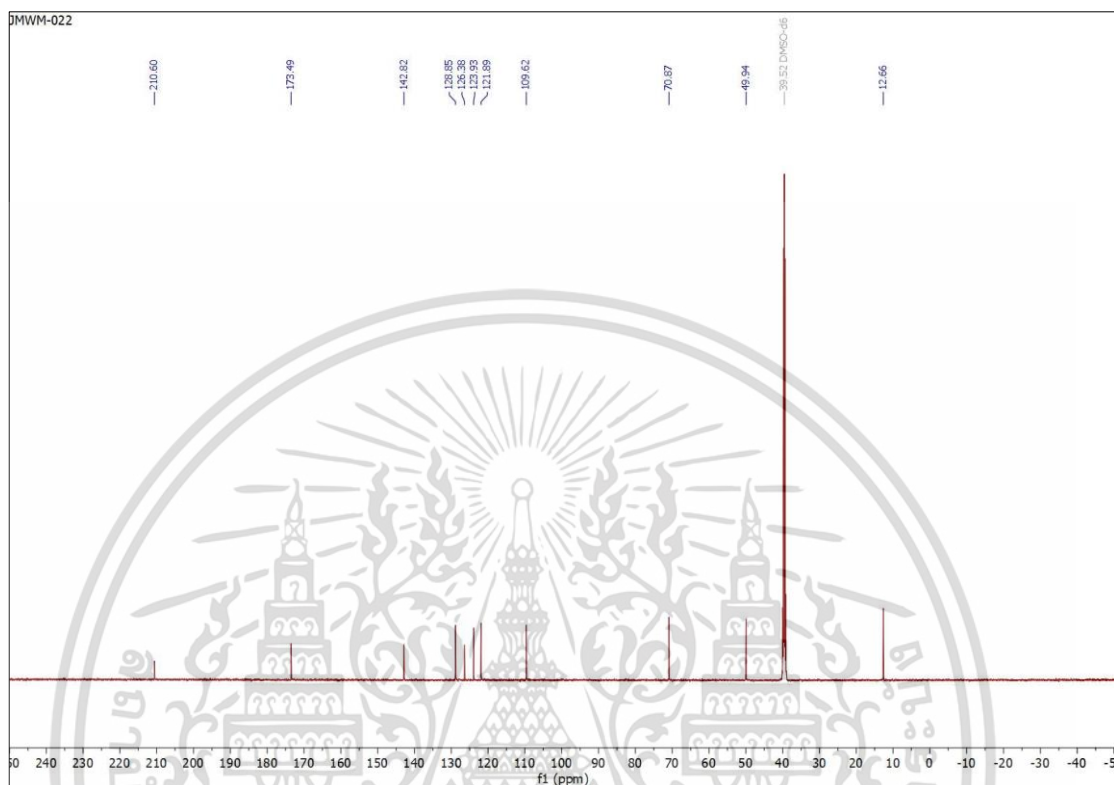


รูปที่ 4.7 ^1H NMR ของ 3-(O-ethyl xanthate) oxindole

จากรูปที่ 4.7 แสดงสเปกตรัม ^1H NMR ของ 3-(O-ethyl xanthate) oxindole (500 MHz, DMSO-D₆) δ 10.74 (s, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 6.99 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.39 (qd, $J = 7.0, 4.6$ Hz, 2H), 1.07 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.3.2 3-(O-ethyl xanthate) oxindole ที่ใช้เป็นสารตั้งต้นเมื่อทำการพิสูจน์โครงสร้างด้วยเทคนิค ^{13}C NMR ได้ผลดังต่อไปนี้

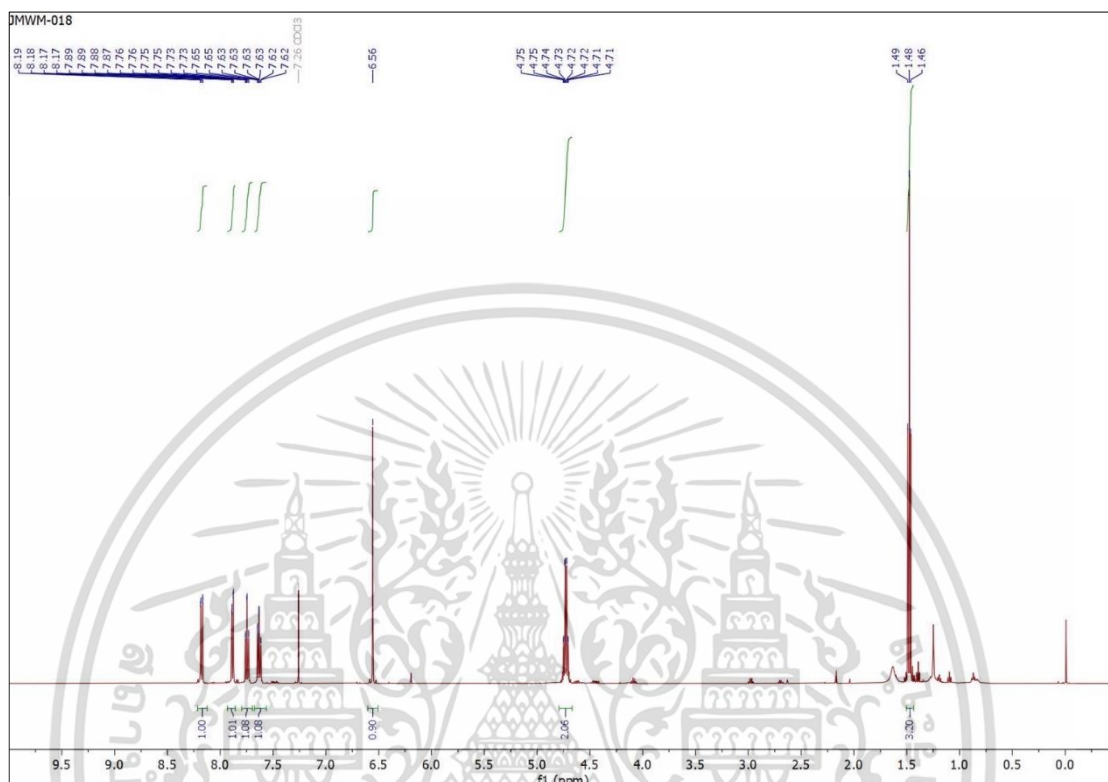


รูปที่ 4.8 ^{13}C NMR ของ 3-(O-ethyl xanthate) oxindole

จากรูปที่ 4.8 แสดงสเปกตรัม ^{13}C NMR ของ 3-(O-ethyl xanthate) oxindole (126 MHz, DMSO-D₆) δ 210.60, 173.49, 142.82, 128.85, 126.38, 123.93, 121.89, 109.62, 70.87, 49.94, 12.66.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.3.3 α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile ที่ใช้เป็นสารตั้งต้นเมื่อทำการพิสูจน์โครงสร้างด้วยเทคนิค ^1H NMR ได้ผลดังต่อไปนี้



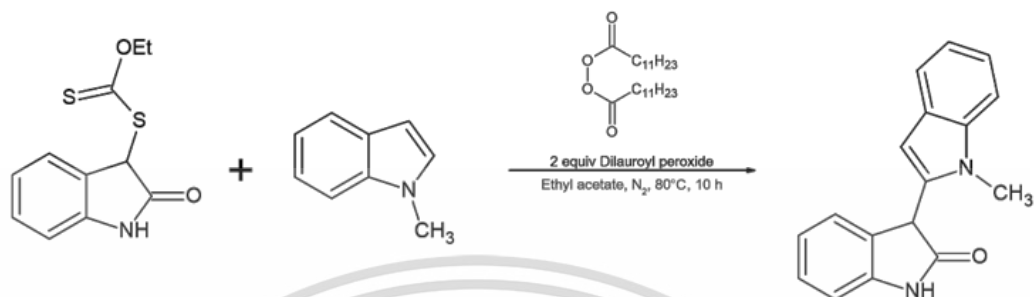
รูปที่ 4.9 ^1H NMR ของ α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile

จากรูปที่ 4.9 แสดงสเปกตรัม ^1H NMR ของ α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile (300 MHz,) δ 8.18 (dd, $J = 5.0, 0.8$ Hz), 7.88 (dd, $J = 4.6, 0.9$ Hz), 7.75 (td, $J = 4.6, 0.9$ Hz), 7.63 (td, $J = 4.8, 0.9$ Hz), 6.56(s), 4.73 (qd, $J = 4.3, 1.3$ Hz), 1.48 (t, $J = 4.3$ Hz).

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.4 ผลการสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์จาก 3-(O-ethyl xanthate) oxindole

4.4.1 การสังเคราะห์สารประกอบ 3-(1-methyl indole) จาก 3-(O-ethyl xanthate) oxindole



รูปที่ 4.10 การสังเคราะห์สารประกอบ 3-(1-methyl indole) oxindole จาก 3-(O-ethyl xanthate) oxindole

เมื่อนำ 3-(O-ethyl xanthate) oxindole มาทำปฏิกิริยากับ 1-Methyl indole โดยมีเอทิลอะซิเตตเป็นตัวทำละลาย และเติม Dilauroyl peroxide 25 mol% : 1 ชั่วโมง ปั่นกวนและให้ความร้อนที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 8-10 ชั่วโมง แล้วตรวจสอบปฏิกิริยาด้วย Thin layer chromatography ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน โดยกำหนดให้จุด S คือ สารตั้งต้น และจุด R คือปฏิกิริยา รูป 4.8 จะเห็นได้ว่าจุด S และจุด R ปรางูที่ตำแหน่งตรงกัน แสดงให้เห็นว่าสารตั้งต้นยังเกิดปฏิกิริยาไม่สมบูรณ์ แต่มีจุดของสารผลิตภัณฑ์เกิดขึ้นแล้ว

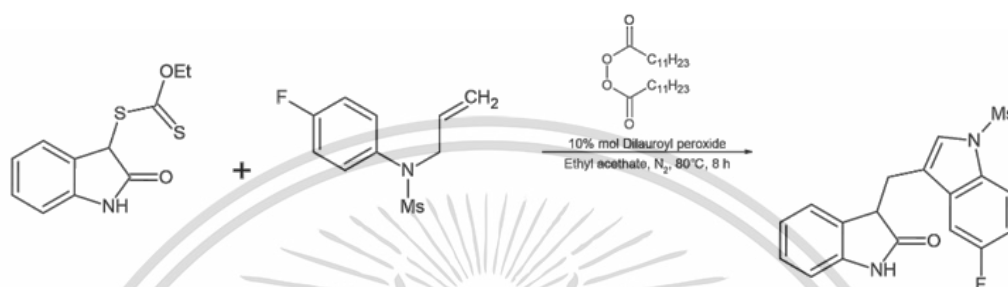


รูปที่ 4.11 แผ่น TLC ของปฏิกิริยาระหว่าง 3-(O-ethyl xanthate) oxindole กับ 1-Methyl indole ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

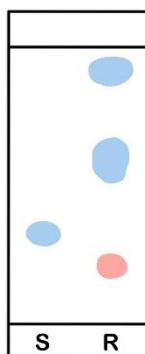
หลังจากนั้นจึงนำไปสกัดและแยกเก็บสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี แล้วนำส่งตรวจด้วยเทคนิค NMR พบว่าไม่ใช่โครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

4.4.2 การสังเคราะห์สารประกอบ 3-(5-fluoro-3-methyl-1-methylsulfonylindole) oxindole จาก 3-(O-ethyl xanthate) oxindole



รูปที่ 4.12 การสังเคราะห์สารประกอบ 3-(5-fluoro-1-methylsulfonyl-3-methylindole) oxindole จาก 3-(O-ethyl xanthate) oxindole

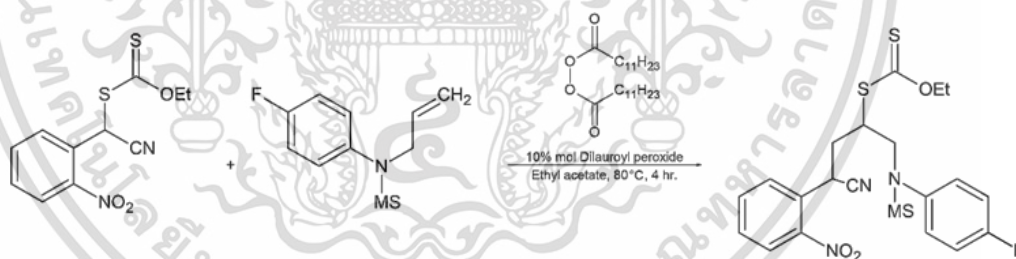
เมื่อนำ 3-(O-ethyl xanthate) oxindole มาทำปฏิกิริยากับ 4-fluoro-N-mesyl-N-(prop-2-en-1-yl) aniline โดยมีเอทิลอะซิเตทเป็นตัวทำละลาย และเติม Dilauroyl peroxide 10 mol% : 1 ชั่วโมง ปั่นกวนและให้ความร้อนที่อุณหภูมิที่ 80 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 8-10 ชั่วโมง แล้วตรวจสอบปฏิกิริยาด้วย Thin layer chromatography ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตท/เฮกเซน โดยกำหนดให้จุด S คือ สารตั้งต้น และจุด R คือปฏิกิริยา รูป 4.13 จะเห็นได้ว่าจุด S และจุด R มีจุดที่ปรากฏตำแหน่งต่างกัน แสดงให้เห็นว่าสารตั้งต้นยังเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์ และมีจุดของสารผลิตภัณฑ์เกิดขึ้นแล้ว หลังจากนั้นจึงนำไปสกัดและแยกเก็บสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี แล้วนำส่งตรวจด้วยเทคนิค NMR พบว่าไม่ใช่โครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ



รูปที่ 4.13 แผ่น TLC ของปฏิกิริยาระหว่าง 3-(O-ethyl xanthate) oxindole กับ 4-fluoro-N-mesyl-N-(prop-2-en-1-yl) aniline ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน

4.5 ผลการสังเคราะห์สารผลิตภัณฑ์จาก α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile

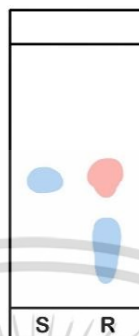
4.5.1 การสังเคราะห์สารประกอบ α -[O-ethyl S-[N-(4-fluorophenyl)-N-propyl methanesulfonamide] xanthate]-2-nitrobenzene acetonitrile จาก α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile



รูปที่ 4.14 การสังเคราะห์สารประกอบ α -[O-ethyl S-[N-(4-fluorophenyl)-N-propyl methanesulfonamide] xanthate]-2-nitrobenzene acetonitrile จาก α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile

เมื่อนำ α -[O-ethyl S-[N-(4-fluorophenyl)-N-propyl methanesulfonamide] xanthate]-2-nitrobenzene acetonitrile มาทำปฏิกิริยากับ 4-fluoro-N-mesyl-N-(prop-2-en-1-yl) aniline โดยมีเอทิลอะซิเตตเป็นตัวทำละลายและเติม Dilauroyl peroxide 10 mol% : 1 ชั่วโมง เอกสารนี้เป็นกวนและให้ความร้อนที่อุณหภูมิที่ 80 องศาเซลเซียสเป็นเวลา 4 ชั่วโมง แล้วตรวจสอบปฏิกิริยาไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้คัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

ด้วย Thin layer chromatography ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน โดยกำหนดให้จุด S คือ สารตั้งต้น และจุด R คือปฏิกิริยา รูป 4.15 จะเห็นได้ว่าจุด S และจุด R มีจุดที่ปรากฏตำแหน่งต่างกัน แสดงให้เห็นว่าสารตั้งต้นยังเกิดปฏิกิริยาสมบูรณ์ และมีจุดของสารผลิตภัณฑ์เกิดขึ้นแล้ว



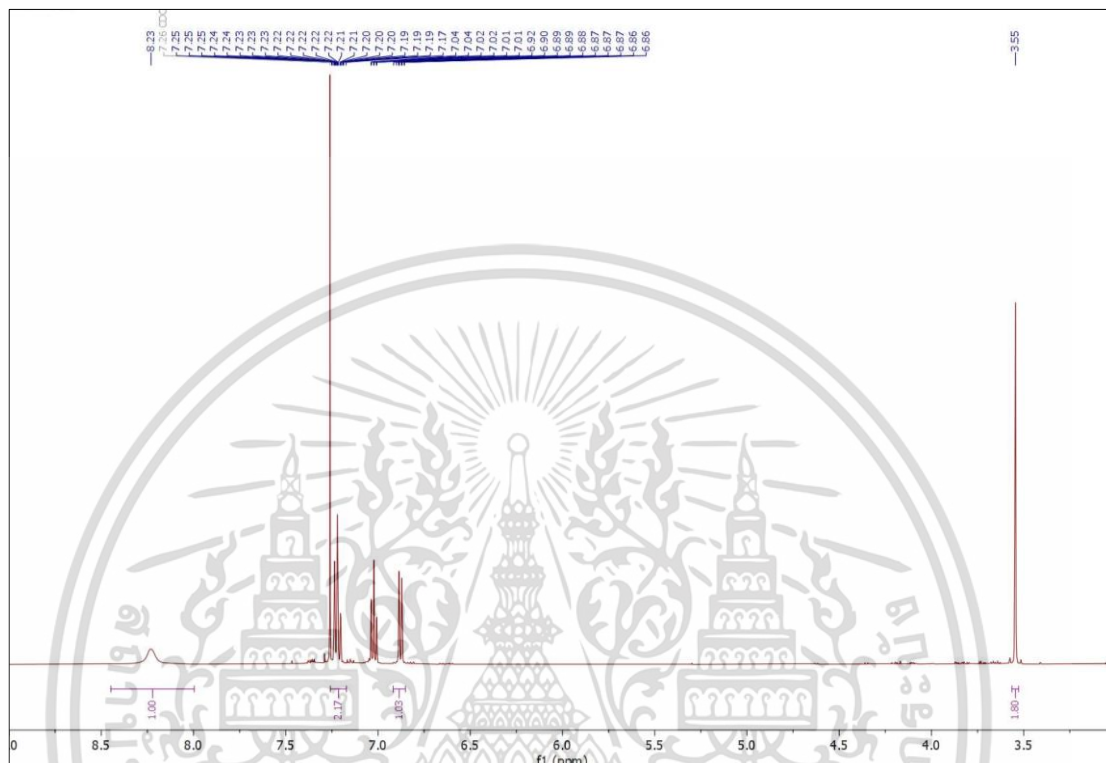
รูปที่ 4.15 แผ่น TLC ของปฏิกิริยาระหว่าง α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile กับ 4-fluoro-N-mesyl-N-(prop-2-en-1-yl) aniline ในสารละลาย 20% เอทิลอะซิเตต/เฮกเซน

หลังจากนั้นจึงนำไปสกัดและแยกเก็บสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิคคอลัมน์โครมาโตกราฟี แล้วนำส่งตรวจด้วยเทคนิค NMR พบว่าไม่ใช่โครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ที่ต้องการ

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.6 ผลการพิสูจน์และวิเคราะห์โครงสร้างของสารผลิตภัณฑ์ด้วยเทคนิค NMR

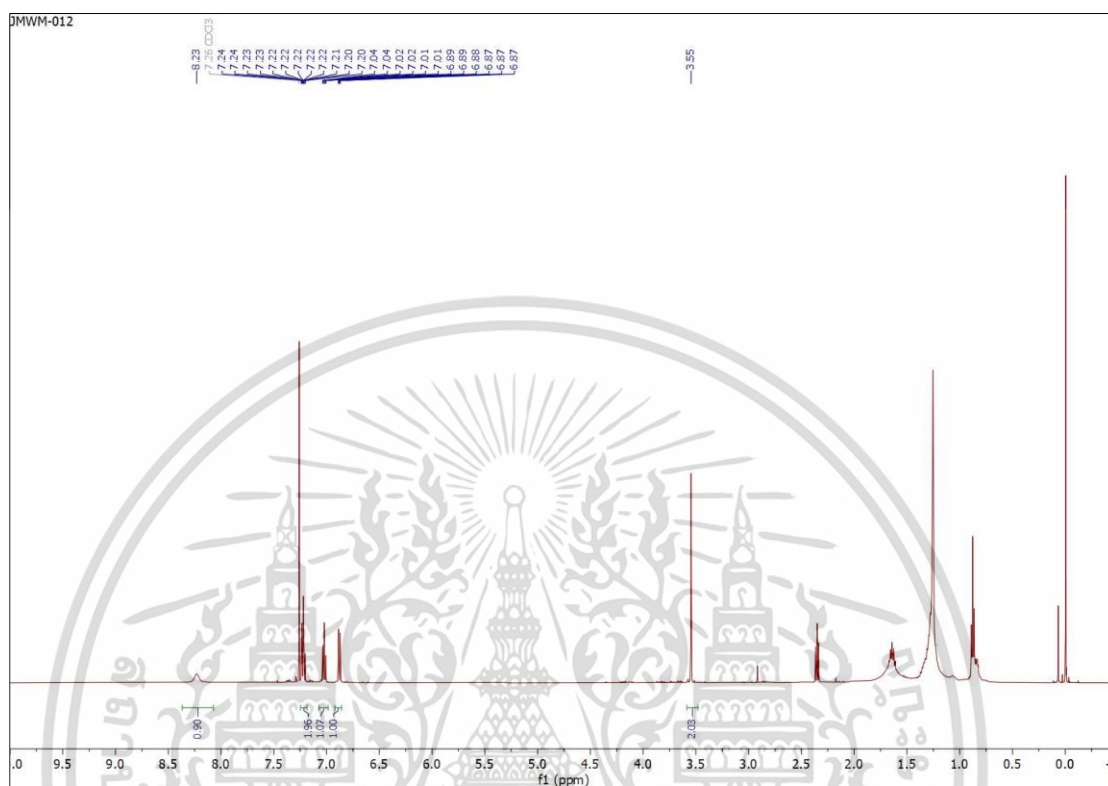
4.6.1 3-(1-methyl indole) oxindole เมื่อทำการพิสูจน์โครงสร้างด้วยเทคนิค ^1H NMR ได้ผลดังต่อไปนี้



รูปที่ 4.16 ^1H NMR ของ 3-(1-methyl indole) oxindole

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.6.2 3-(5-fluoro-3-methyl-1-methylsulfonylindole) oxindole เมื่อทำการพิสูจน์โครงสร้างด้วยเทคนิค ^1H NMR ได้ผลดังต่อไปนี้

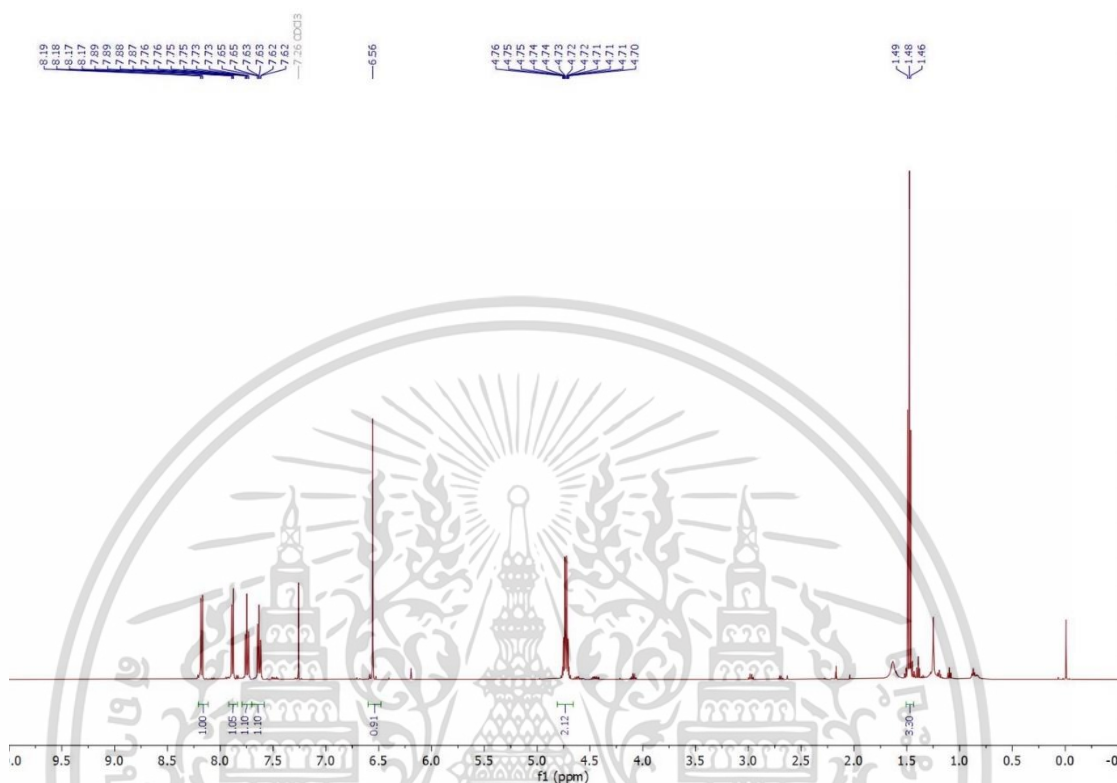


รูปที่ 4.17 ^1H NMR ของ 3-(5-fluoro-3-methyl-1-methylsulfonylindole) oxindole

จากรูปที่ 4.17 แสดงสเปกตรัม ^1H NMR ของ 3-(5-fluoro-3-methyl-1-methylsulfonylindole) oxindole (500 MHz, CHLOROFORM-D) δ 8.23 (s, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 7.02 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.88 (dt, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H).

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

4.6.3 α -{O-ethyl S-[N-(4-fluorophenyl)-N-propyl methanesulfonamide] xanthate}-2-nitrobenzene acetonitrile เมื่อทำการพิสูจน์โครงสร้างด้วยเทคนิค ^1H NMR ได้ผลดังต่อไปนี้



รูปที่ 4.18 ^1H NMR ของ α -{O-ethyl S-[N-(4-fluorophenyl)-N-propyl methanesulfonamide] xanthate}-2-nitrobenzene acetonitrile

จากรูปที่ 4.20 แสดงสเปกตรัม ^1H NMR ของ α -{O-ethyl S-[N-(4-fluorophenyl)-N-propyl methanesulfonamide] xanthate}-2-nitrobenzene acetonitrile (300 MHz,) δ 8.17 (dd, $J = 4.9, 0.8$ Hz), 7.87 (dd, $J = 4.6, 0.9$ Hz), 7.74 (td, $J = 4.6, 0.9$ Hz), 7.67 – 7.53 (m), 6.54 (s), 4.72 (qd, $J = 4.3, 1.2$ Hz), 1.47 (t, $J = 4.2$ Hz).

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

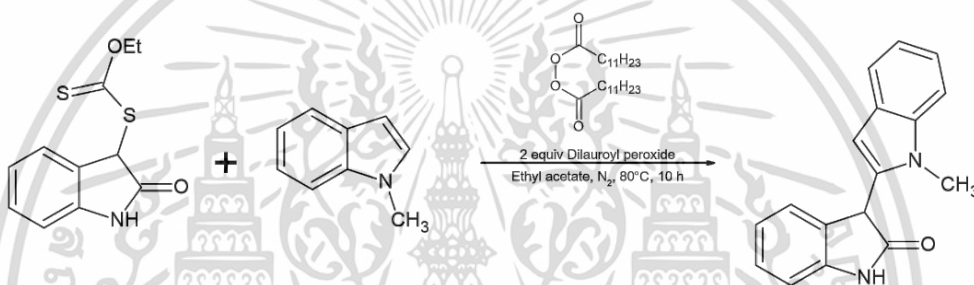
บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการวิจัย

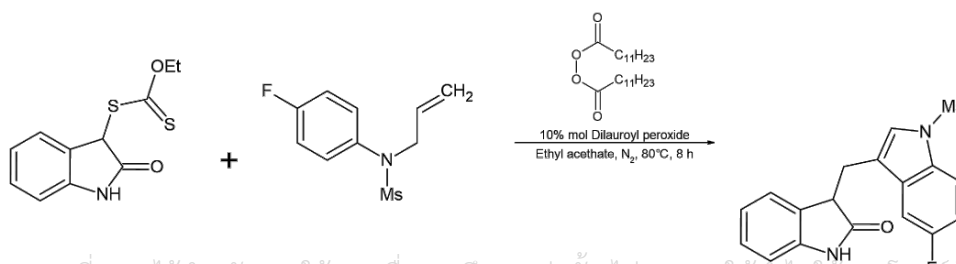
จากการศึกษาครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาวิธีการสังเคราะห์สารประกอบที่มีโครงสร้างของ 2,3'-Biindole และ BIMs จากแซนเทตด้วยสภาวะที่ไม่รุนแรงและไม่ใช้ตัวเร่งปฏิกิริยาที่เป็นโลหะ เพื่อนำไปทดสอบการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ซึ่งผลที่ได้สามารถสรุปได้ดังนี้

จากการทดลองสังเคราะห์สารประกอบ 3-(1-methyl indole) oxindole โดยใช้ตัวเร่งที่เป็น ออกแกนิกภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ซึ่งผลการทดลองที่ได้เป็นดังนี้



เมื่อนำ 3-(O-ethyl xanthate) oxindole (1 equiv) มาทำปฏิกิริยากับ 1-Methyl indole (2 equiv) โดยใช้ DLP (2 equiv) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ใช้เวลา 10 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 80 องศาเซลเซียส ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน โดยการทดลองในครั้งนี่ยังไม่ได้โครงสร้างของสารประกอบตามที่ต้องการ

ในส่วนของการสังเคราะห์สารประกอบ 3-(5-fluoro-3-methyl-1-methylsulfonylindole) oxindole นั้นจะใช้สภาวะเดียวกันกับการสังเคราะห์ 3-(1-methyl indole) oxindole โดยมี 4-fluoro-N-mesyl-N-(prop-2-en-1-yl) aniline (4 equiv) เป็นตัวทำปฏิกิริยา โดยมี DLP (10% mol) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา โดยการทดลองในครั้งนี่ยังไม่ได้โครงสร้างของสารประกอบตามที่ต้องการ

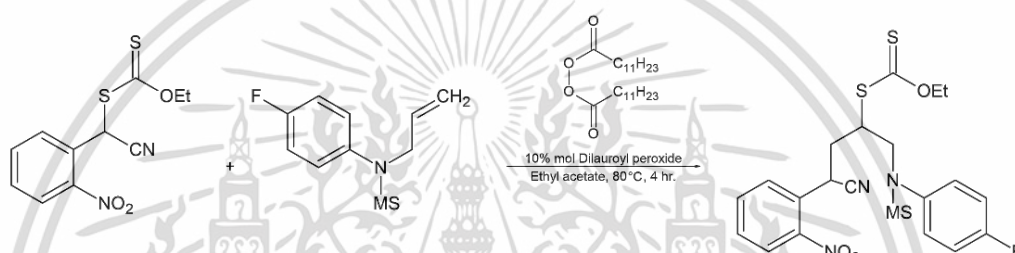


เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

จากการผลการทดลองทั้งสองครั้งพบว่าโครงสร้างผลิตภัณฑ์ที่ได้มานั้น มีลักษณะโครงสร้างที่คล้ายกับ Oxindole โดยสันนิษฐานว่ามีการเกิดกระบวนการกำจัดกำมะถันในระหว่างทำปฏิกิริยาคล้ายกับการกำจัดออกซิเจนของ Barton McCombie deoxygenation

เมื่อการทดลองสังเคราะห์สารประกอบทั้งสองชนิดนั้นไม่พบโครงสร้างของผลิตภัณฑ์ ดังนั้นจึงเปลี่ยนไปใช้สารตั้งต้นชนิดใหม่ และจะใช้แค่ 4-fluoro-N-mesy-N-(prop-2-en-1-yl) aniline เป็นตัวทำปฏิกิริยาโดยผลที่ได้สามารถสรุปได้ดังนี้

จากการทดลองสังเคราะห์สารประกอบ α -(O-ethyl S-[N-(4-fluorophenyl)-N-propyl methanesulfonamide] xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile โดยใช้ตัวเร่งที่เป็น organic ภายใต้บรรยากาศไนโตรเจน ซึ่งผลการทดลองที่ได้เป็นดังนี้



จากการนำ α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile (1 equiv) มาทำปฏิกิริยากับ 4-fluoro-N-mesy-N-(prop-2-en-1-yl) aniline (2 equiv) และมี DLP (10% mol) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา ซึ่งผลลัพธ์ที่ได้ก็ยังไม่พบโครงสร้างของผลิตภัณฑ์

ในการทดลองสังเคราะห์สารประกอบโครงร่าง 2,3'-Biindole และ BIMs จาก Xanthate ทั้งสองวิธีการพบว่ามีความข้อดีข้อเสียที่ต่างกันดังนี้

จากการทดลองที่ใช้ 3-(O-ethyl xanthate) oxindole เป็นสารตั้งต้นจะมีข้อดีในเรื่องของการสามารถเตรียมสารตั้งต้นไว้ได้ในปริมาณมากได้ แต่จะมีข้อเสียในเรื่องของร้อยละผลิตภัณฑ์ที่ได้แค่ 40% และมีขั้นตอนเยอะ ในส่วนของการทดลองที่ใช้ α -(O-ethyl xanthate)-2-nitrobenzene acetonitrile เป็นสารตั้งต้นจะมีข้อดีในเรื่องของปริมาณร้อยละของผลิตภัณฑ์ คือ 84% แต่มีข้อเสียคือไม่สามารถเตรียมในปริมาณที่มากได้ เนื่องจากมีบางขั้นตอนที่ต้องใช้โพแทสเซียมไฮยาไนด์ในปริมาณมากจึงเป็นอันตรายต่อผู้ทำการทดลองและสิ่งแวดล้อมในกรณีที่ต้องเตรียมในปริมาณมาก

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

5.2 ข้อเสนอแนะ

จากผลของการวิจัยสามารถนำไปเป็นข้อเสนอแนะสำหรับการนำผลวิจัยไปใช้ดังต่อไปนี้

1. การออกแบบการทดลองปฏิบัติการทางเคมีอินทรีย์โดยหลักการทางเคมี มีกระบวนการที่ค่อนข้างซับซ้อน และใช้เวลาในการทดลองเพื่อให้ได้วิธีที่ดีที่สุด
2. ในการทดลองควรทำความสะอาดอุปกรณ์และเครื่องมือต่างๆ ก่อนและหลังใช้งานทุกครั้ง เพื่อป้องกันผลการทดลองผิดพลาด จากการปนเปื้อนของสารเคมีชนิดอื่น
3. จากการศึกษาพบว่าทักษะการใช้อุปกรณ์ป้องกันตนเองต่อสารเคมีในการทดลองส่วนใหญ่จะขาดทักษะในการป้องกัน การสวมถุงมือ แว่นตา ดังนั้นจึงเน้นการเสริมทักษะ เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดอันตรายต่อผู้ทดลอง

5.3 ข้อเสนอแนะเพื่อการวิจัยต่อไป

จากการดำเนินการวิจัยและผลการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยขอเสนอแนะสิ่งที่เป็นประโยชน์ในการวิจัยครั้งต่อไปเพื่อให้ได้ข้อมูลหลายๆด้าน มาประกอบการพิจารณาให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดดังต่อไปนี้

1. ศึกษากลไกในการเกิดปฏิกิริยา โดยการออกแบบการทดลองเพื่อพิสูจน์สมมติฐานของกลไกการเกิดปฏิกิริยาที่เป็นไปได้และศึกษาจากการวิจัยที่เกี่ยวข้อง
2. ใช้สภาวะในการสังเคราะห์สารประกอบโครงร่าง 2,3'-Biindole และ BIMs ที่ได้ในการสังเคราะห์สารประกอบประเภท 3-Heteroaryl oxindole 3-Heteroaryl indole และ BIMs ให้มีความหลากหลายยิ่งขึ้น โดยเฉพาะชนิดที่เป็นโครงสร้างแบบไม่สมมาตร เนื่องจากวิธีการส่วนใหญ่ นั้นจะเป็นโครงสร้างแบบสมมาตร

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

เอกสารอ้างอิง

- [1] (a) Xiao Z, Hao Y, Liu B, Qian L. 2002. Indirubin and meisoindigo in the treatment of chronic myelogenous leukemia in China. *Leuk. Lymphoma.* 43; 1763–1768. (b) Maka N. -K, Leunga C. -Y, Wei X. -Y, Shen X. -L, Wonga R. N. -S, Leung K. -N, Fung M. C. 2004. Inhibition of RANTES expression by indirubin in influenza virus-infected human bronchial epithelial cells. *Biochem. Pharmacol.* 67; 167–174.
- [2] Liu J. -F, Jiang Z. -Y, Wang R. -R, Zheng Y. T, Chen J. J, Zhang X. -M, Ma Y. -B. 2007. Isatisine A, a Novel Alkaloid with an Unprecedented Skeleton from Leaves of *Isatis indigotica*. *Org. Lett.* 9; 4127–4129.
- [3] Guo T, Han S, Liu, Y, Zhu, L, Zhao Y. Patent CN 106674077A, 2017.
- [4] (a) Riby J. E, Xue L, Chatterji U, Bjeldanes E. L, Firestone G. L, Bjeldanes L. F. 2006. Activation and Potentiation of Interferon- γ Signaling by 3,3'-Diindolylmethane in MCF-7 Breast Cancer Cells. *Mol. Pharmacol.* 69; 430–439. (b) Xue L, Pestka J. J, Maoxiang L, Firestone G. L, Bjeldanes L. F. 2008. 3,3'-Diindolyl methane Stimulates Murine Immune Function In Vitro and In Vivo. *J. Nutr. Biochem.* 19; 336–344. (c) Safe S, Papineni S, Chintharlapalli S. 2008. Cancer Chemotherapy with Indole-3-carbinol, Bis(3'-indolyl)methane and Synthetic Analogs. *Cancer Lett.* 269; 326–338. (d) Kandala P. K, Wright S. E, Srivastava S. K. 2012. Blocking Epidermal Growth Factor Receptor Activation by 3,3'-SDiindolylmethane Suppresses Ovarian Tumor Growth in Vitro and in Vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 341; 24–32. (e) Singh-Gupta V, Banerjee S, Yunker C. K, Rakowski J. T, Joiner M. C, Kanski A. A, Sarkar F. H, Hillman G. G. 2012. B-DIM Impairs Radiation-Induced Survival Pathways Independently of Androgen Receptor Expression and Augments Radiation Efficacy in Prostate Cancer. *Cancer Lett.* 318; 86–92.
- [5] (a) Ryan K. S, Drennan C. L. 2009. Divergent pathways in the biosynthesis of bisindole natural products. *Chem. Biol.* 16; 351–364. (b) Shiri M, Ali-Zolfaghol M, คำ

เอกสารนี้เป็นเอกสาร bisindole natural products. Chem. Biol. 16; 351–364. (b) Shiri M, Ali-Zolfaghol M, คำ
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

- Kruger H. G, Tanbakouchain Z. 2010. Bis- and Trisindolylmethanes (BIMs and TIMs). Chem. Rev. 110; 2250–2293.
- [6] Kobayashi M, Aoki S, Gato K, Matsunami K, Kurosu M, Kitagawa I. 1994. Marine natural products. XXXIV. Trisindoline, a new antibiotic indole trimer, produced by a bacterium of *Vibrio* sp. separated from the marine sponge *Hyrtios altum*. Chem. Pharm. Bull. 42; 2449–2451.
- [7] (a) Praveena P. J, Parameswaran P. S, Majik M. S. 2015. Bis(indolyl)methane Alkaloids: Isolation, Bioactivity, and Syntheses. Synthesis. 47; 1827–1837. (b) Palmieri A, Petrini M. 2019. Recent Advances in the Synthesis of Unsymmetrical Bisindolylmethane Derivatives. Synthesis. 51; 829–841.
- [8] (a) กสิภูมิ ทวนคง. (ม.ป.ป.). สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากถั่วเหลืองกับคุณสมบัติต่อร่างกาย. สืบค้น 25 กุมภาพันธ์ 2566, จาก <http://www.foodfocus-thailand.com/whats-in/bioactive-compound-from-soy-peptide-a-better-choice-for-your-health> (b) พิมพ์เพ็ญ พรเฉลิมพงศ์, นิธิยา รัตนาปนนท์. (ม.ป.ป.). Bioactive/ออกฤทธิ์ทางชีวภาพ. สืบค้น 25 กุมภาพันธ์ 2566, จาก <https://www.foodnetworksolution.com/wiki/word/2732/bioactive-%E0%B8%AD%E0%B8%AD%E0%B8%81%E0%B8%A4%E0%B8%97%E0%B8%98%E0%B8%B4%E0%B9%8C%E0%B8%97%E0%B8%B2%E0%B8%87%E0%B8%8A%E0%B8%B5%E0%B8%A7%E0%B8%A0%E0%B8%B2%E0%B8%9E> (c) ปราโมทย์ คูวิจิตรจากรุ. (ม.ป.ป.). สารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ. ม.ป.ท.: ม.ป.พ. จาก <http://www.soldryerdede.com/wp-content/uploads/2020/02/Bioactive-compound-19.02.2020.pdf>
- [9] Nakai Y, Goto A, Yamada F, Somei M 2003. Nucleophilic substitution reaction of N-2-(1-hydroxyindol-3-yl)ethylindole-3-acetamide and -1-hydroxyindole-3-acetamide. Heterocycles 60: 1589.
- [10] (a) Sundberg RJ 1996. Indoles. 1st ed. London, UK: Academic Press. (b) Sala GD, Capozzo D, Izzo I, Giordano A, Iommazzo A, Spinella A 2002. Synthesis of antifungal n-isoprenyl-indole alkaloids from the fungus *Aporpium caryae*. Tetrahedron Lett 43: 8839–8841. (c) Zolfigol MA, Khazaei A, Kolvari E, Koukabi N, Soltani H, Behjunia M 2010. H5I06/KI: a new combination reagent for

iodination of aromatic amines, and trimethylsilylation of alcohols and phenols through in situ generation of iodine under mild conditions. *Helv Chim Acta* 93: 587–594. (d) Singh NG, Kathing C, Rani JWS, Nongkhlaw RL 2014. Synthesis of pharmacologically active bis(indolyl) and tris(indolyl) derivatives using chlorotrimethylsilane. *J Chil Chem Soc* 61: 442–446.

- [11] Tang S, Li JH, Xie YX, Wang NX 2007. Halogenation of indoles with copper(II) halides: selective synthesis of 2-halo-, 3-halo-, and 2,3-dibromoindoles. *Synthesis* 10: 1535–1541.
- [12] Gribble G 2003. Novel chemistry of indole in the synthesis of heterocycles. *Pure Appl Chem* 75: 1417–1432.
- [13] Gilow HM, Brown CS, Copeland JN, Kelly KE 1991. Sulfenylation of some pyrroles and indoles. *J Heterocyclic Chem* 28: 1025–1034.
- [14] Ottoni O, Neder AVF, Dias AKB, Cruz RPA, Aquino LB 2001. Acylation of indole under Friedel-Crafts conditions—an improved method to obtain 3-acylindoles regioselectively. *Org Lett* 3: 1005–1007.
- [15] Zhang L, Zhu Y, Yin G, Lu P, Wang Y 2012. 3-Alkenylation or 3-alkylation of indole with propargylic alcohols: construction of 3,4-dihydrocyclopenta[*b*]indole and 1,4-dihydrocyclopenta[*b*] indole in the presence of different catalysts. *J Org Chem* 77: 9510–9520.
- [16] (a) Robertson N, Parsons S, MacLean EJ, Coxall RA, Mount AR 2000. Preparation, X-ray structure and properties of a hexabrominated, symmetric indole trimer and its TCNQ adduct: a new route to functional molecular systems. *J Mater Chem* 10: 2043–2047. (b) Joule JA, Mills K 2010. *Heterocyclic Chemistry*. 5th ed. Oxford, UK: Wiley. (c) Kianmehr E, Ghanbari M, Faghiha N, Rominger F 2012. A palladium-catalyzed one-pot procedure for the regioselective dimerization and cyanation of indoles. *Tetrahedron Lett* 53: 1900–1904.

[17] (a) Omura S, Iwai Y, Hirano A, Nakagawa A, Awaya J, Tsuchiya H, Takahashi Y, Masuma R 1977. A new alkaloid AM-2282 of *Streptomyces* origin. *Taxonomy*, ไม่ว่าจะกรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้คัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

fermentation, isolation and preliminary characterization. *J Antibiot (Tokyo)* 30: 275–282. (b) Black DSC 1993. New dimensions in indole chemistry: from ligand design to natural products. *Synlett* 1993: 246–252. (c) Saundane AR, Vijaykumar K, Vaijinath AV, Walmik P 2013. Synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of some new indole derivatives containing pyridopyrimidine and pyrazolopyridine moieties. *Med Chem Res* 22: 806–817.

[18] Hadden MK, Blagg BSJ 2008. Dimeric approaches to anti-cancer chemotherapeutics. *Anti-Cancer Agent Me* 7: 807–816.

[19] (a) Katdare M, Osborne MP, Telang NT 1998. Inhibition of aberrant proliferation and induction of apoptosis in pre-neoplastic human mammary epithelial cells by natural phytochemicals. *Oncol Rep* 5: 311–315. (b) Chinni SR, Sarkar FH 2002. Experimental therapeutics, preclinical pharmacology akt inactivation is a key event in indole-3- carbinol-induced apoptosis in PC-3 cells. *Clin Cancer Res* 8: 1228–1236. (c) Frydoonfar HR, McGrath DR, Spigelman AD 2002. Inhibition of proliferation of a colon cancer cell line by indole-3-carbinol. *Colorectal Dis* 4: 205–207. (d) Hong C, Firestone GL, Bjeldanes LF 2002. Bcl-2 family-mediated apoptotic effects of 3,3'-diindolylmethane (DIM) in human breast cancer cells. *Biochem Pharmacol* 63: 1085–1097. (e) Howells LM, Gallacher-Horley B, Houghton CE, Manson MM, Hudson EA 2002. Indole-3-carbinol inhibits protein kinase B/Akt and induces apoptosis in the human breast tumor cell line MDA MB468 but not in the nontumorigenic hbl100 line. *Mol Cancer Ther* 1: 1161–1172. (f) Zheng Q, Hirose Y, Yoshimi N, Murakami A, Koshimizu K, Ohigashi H 2002. Further investigation of the modifying effect of various chemopreventive agents on apoptosis and cell proliferation in human colon cancer cells. *J Cancer Res Clin* 128: 539–546. (g) Frydoonfar HR, McGrath DR, Spigelman AD 2003. The effect of indole-3-carbinol and sulforaphane on a prostate cancer cell line. *ANZ J Surg* 73: 154–156. (h) Nachshon-Kedmi M, Yannai S, Haj A, Fares FA 2003. Indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane induce apoptosis in human prostate cancer cells. *Food Chem Toxicol* 41: 745–752. (i) Rahman KM, Aranha O, Sarkar FH 2003. Indole-

3-carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells. *Nutr Cancer* 45: 101–112. (j) Weng JR, Tsai CH, Kulp SK, Chen CS 2008. Down regulation of cMyc and induction of an angiogenesis inhibitor, thrombospondin-1, by 5-FU in human colon cancer KM12C cells. *Cancer Lett* 262: 153–163. (k) Ji YY, Zhu YM, Wang JW 2013. GS-2, a pyrazolo[1,5-a]indole derivative with inhibitory activity of topoisomerases, exerts its potent cytotoxic activity by ROS generation. *Environ Toxicol Phar* 36: 1186–1196. (l) Parvatkar PT, Ajay AK, Bhat MK, Parameswaran PS, Tilve SG 2013. Iodine catalyzed one-pot synthesis of chloro-substituted linear and angular indoloquinolines and in vitro antiproliferative activity study of different indoloquinolines. *Med Chem Res* 22: 88–93. (m) Ali AQ, Teoha SG, Salhin A, Eltayeb NE, Ahamed MBK, Majid AMSA 2014. Synthesis of isatin thiosemicarbazones derivatives: in vitro anti-cancer, DNA binding and cleavage activities. *Spectrochim Acta A* 125: 440–448.

[20] (a) Şahin OY, Okten S, Tekin S, Çakmak O 2012. Determination of anticancer activities of some quinoline derivatives against C6 tumor cells. *J Biotechnol* 161: 24. (b) Ökten S, Çakmak O, Erenler R, Tekin Ş, Yüce Ö 2013. Simple and convenient preparation of novel 6,8-disubstituted quinoline derivatives and their promising anticancer activities. *Turk J Chem* 37: 896–908.

[21] Zard S. Z. 2012. Some intriguing mechanistic aspects of the radical chemistry of xanthates. *J. Phys. Org. Chem.* 25; 953–964.

[22] (a) Zard S. Z. 2012. Some intriguing mechanistic aspects of the radical chemistry of xanthates. *J. Phys. Org. Chem.* 25; 953–964. (b) Zard S. Z. 2019. Radical Alliances: Solutions and Opportunities for Organic Synthesis. *Helv. Chim. Acta.* 102, 1-30. (c) Zard S. Z. 2020. The Xanthate Route to Indolines, Indoles, and their Aza Congeners. *Chem. Eur. J.* 26; 12689–12705.

[23] Paira P, Hazra A, Kumar S, Paira R, Sahu K. B, Naskar S, Saha P, Mondal S, Maity A,

Banerjee S, Mondal N. B. 2009. Efficient Synthesis of 3,3-Diheteroaromatic

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่นิยมนำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้

Oxindole Analogues and Their in Vitro Evaluation for Spermicidal Potential.
Bioorg. Med. Chem. Lett. 19; 4786–4789.

- [24] Natarajan A, Fan Y.-H, Chen H, Guo Y, Iyasere J, Harbinski F, W. J. Christ, Aktas H, Halperin J. A. 2004. 3,3-Diaryl-1,3-dihydroindol-2-ones as Antiproliferatives Mediated by Translation Initiation Inhibition. *J. Med. Chem.* 47; 1882-1885.
- [25] Natarajan A, Guo Y, Harbinski F, Fan Y. -H, Chen H, Luus L, Diercks J, Aktas H, Chorev M, Halperin J. A. 2004. Novel Arylsulfoanilide–Oxindole Hybrid as an Anticancer Agent That Inhibits Translation Initiation. *J. Med. Chem.* 47; 4979-4982.
- [26] Panzella L, Pezzella A, Napolitano A, D'Ischia M. 2007. The First 5,6-Dihydroxyindole Tetramer by Oxidation of 5,5',6,6'-Tetrahydroxy- 2,4'-biindolyl and an Unexpected Issue of Positional Reactivity en Route to Eumelanin-Related Polymers. *Org. Lett.* 9; 1411–1414.
- [27] Merlic C. A, You Y, McInnes D. M, Zechman A. L, Miller M. M, Deng Q. 2001. Benzannulation reactions of Fischer carbene complexes for the synthesis of indolocarbazoles. *Tetrahedron.* 57; 5199–5212.
- [28] Liang Z, Zhao J, Zhang Y. 2010. Palladium-catalyzed regioselective oxidative coupling of indoles and one-pot synthesis of acetoxyated biindolyls. *J. Org. Chem.* 75; 170–177.

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ด้านการค้า
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้



งานทะเบียนคณะวิทยาศาสตร์

สถาบันเทคโนโลยีพระจอมเกล้าเจ้าคุณทหารลาดกระบัง

คำรับรองเล่มโครงการพิเศษ

วันที่ 23 เดือน มิถุนายน พ.ศ.2566

ข้าพเจ้า นาย ชัยณรงค์ สิงห์ขอม รหัสประจำตัว 62050275

นางสาว วิมลรัตน์ หมู่สะแก รหัสประจำตัว 62050330

นักศึกษาหลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชา เคมีอุตสาหกรรม ภาควิชา เคมี ขอรับรองว่าโครงการพิเศษ เรื่อง

ชื่อภาษาไทย การสังเคราะห์สารประกอบโครงร่าง 2,3'-Biindole และ Bis(indolyl)-methanes จาก Xanthate

ชื่อภาษาอังกฤษ SYNTHESIS OF 2,3'-BIINDOLE AND BIS(INDOLYL)-METHANES BY XANTHATE

ปีการศึกษา 2565

เป็นผลงานวิจัยที่มีได้คัดลอกหรือละเมิดลิขสิทธิ์ของผู้อื่นและได้ผ่านการตรวจสอบความซ้ำซ้อนเรียบร้อยแล้ว และได้แนบเอกสารการตรวจสอบการลอกเลียนงานวรรณกรรมที่ตรวจสอบจากเล่มโครงการพิเศษฉบับสมบูรณ์แล้ว

โปรแกรมอักษรวิสุทธิ 1.15 %

ลงชื่อ.....**ชัยณรงค์**.....

ลงชื่อ.....**วิมลรัตน์**.....

(นายชัยณรงค์ สิงห์ขอม)

(นางสาววิมลรัตน์ หมู่สะแก)

นักศึกษา

นักศึกษา

ข้าพเจ้า ดร. จตุพร มีศิลป์ อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการพิเศษ ได้ตรวจสอบโครงการพิเศษของนักศึกษาข้างต้นแล้วขอรับรองว่าเป็นผลงานวิจัยของนักศึกษาจริงและมีเนื้อหาสมบูรณ์ จึงลงชื่อไว้เป็นหลักฐาน

ลงชื่อ.....**จตุพร**.....

เอกสารนี้เป็นเอกสารที่สงวนไว้สำหรับการใช้งานเพื่อการศึกษาเท่านั้น ไม่อนุญาตให้นำไปใช้ประโยชน์ทางการค้า
อาจารย์ที่ปรึกษา
ไม่ว่ากรณีใดๆ ทั้งสิ้น อีกทั้งห้ามมิให้ตัดแปลงเนื้อหาและต้องอ้างอิงถึงเจ้าของเอกสารทุกครั้งที่มีการนำไปใช้